

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

抗てんかん剤

レベチラセタム錠

レベチラセタム錠250mg「サワイ」

レベチラセタム錠500mg「サワイ」

レベチラセタム小型フィルムコーティング錠

レベチラセタム粒状錠250mg「サワイ」

レベチラセタム粒状錠500mg「サワイ」

レベチラセタムドライシロップ

レベチラセタムDS50%「サワイ」

LEVETIRACETAM Tablets, Granular Tablets, DS [SAWAI]

剤形	錠250mg：フィルムコーティング錠 錠500mg：割線入りフィルムコーティング錠 粒状錠250mg/粒状錠500mg：小型フィルムコーティング錠 DS50%：ドライシロップ
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^注 注)注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	錠250mg/錠500mg：1錠中レベチラセタム250mg/500mg含有 粒状錠250mg/粒状錠500mg：1包中レベチラセタム250mg/500mg含有 DS50%：1g中レベチラセタム500mg含有
一般名	和名：レベチラセタム(JAN) 洋名：Levetiracetam(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2021年8月16日 薬価基準収載年月日：2021年12月10日 販売開始年月日：2022年1月18日(錠250mg/錠500mg/DS50%) 2022年2月1日(粒状錠250mg/粒状錠500mg)
製造販売(輸入)・提携・ 販売会社名	製造販売元：沢井製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL：0120-381-999、FAX：06-7708-8966 医療関係者向け総合情報サイト： https://med.sawai.co.jp/

本IFは2024年4月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	46
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	46
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	46
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	46
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	46
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 重要な基本的注意とその理由	46
6. RMPの概要	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	46
II. 名称に関する項目	4	7. 相互作用	47
1. 販売名	4	8. 副作用	47
2. 一般名	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	49
3. 構造式又は示性式	4	10. 過量投与	49
4. 分子式及び分子量	4	11. 適用上の注意	50
5. 化学名(命名法)又は本質	4	12. その他の注意	50
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	IX. 非臨床試験に関する項目	51
III. 有効成分に関する項目	6	1. 薬理試験	51
1. 物理化学的性質	6	2. 毒性試験	51
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	X. 管理的事項に関する項目	52
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	1. 規制区分	52
IV. 製剤に関する項目	7	2. 有効期間	52
1. 剤形	7	3. 包装状態での貯法	52
2. 製剤の組成	8	4. 取扱い上の注意	52
3. 添付溶解液の組成及び容量	9	5. 患者向け資材	52
4. 力価	9	6. 同一成分・同効薬	52
5. 混入する可能性のある夾雑物	9	7. 国際誕生年月日	52
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	52
7. 調製法及び溶解後の安定性	21	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	53
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	22	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	53
9. 溶出性	22	11. 再審査期間	53
10. 容器・包装	26	12. 投薬期間制限に関する情報	53
11. 別途提供される資材類	27	13. 各種コード	53
12. その他	27	14. 保険給付上の注意	54
V. 治療に関する項目	28	XI. 文献	55
1. 効能又は効果	28	1. 引用文献	55
2. 効能又は効果に関連する注意	28	2. その他の参考文献	57
3. 用法及び用量	28	XII. 参考資料	58
4. 用法及び用量に関連する注意	28	1. 主な外国での発売状況	58
5. 臨床成績	29	2. 海外における臨床支援情報	58
VI. 薬効薬理に関する項目	34	XIII. 備考	59
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	34	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ たっての参考情報	59
2. 薬理作用	34	2. その他の関連資料	61
VII. 薬物動態に関する項目	35		
1. 血中濃度の推移	35		
2. 薬物速度論的パラメータ	41		
3. 母集団(ポピュレーション)解析	42		
4. 吸収	42		
5. 分布	42		
6. 代謝	43		
7. 排泄	43		
8. トランスポーターに関する情報	43		
9. 透析等による除去率	44		
10. 特定の背景を有する患者	44		
11. その他	45		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

レベチラセタム錠250mg/錠500mg/粒状錠250mg/粒状錠500mg/DS50%「サワイ」は、レベチラセタムを含有する抗てんかん剤である。

レベチラセタム粒状錠250mg/粒状錠500mg「サワイ」は、高用量投与成分であり、嚥下の際の抵抗感を軽減し服用性を高めるため、及びコンプライアンス向上の面からも臨床的に有用であると考え、小型フィルムコーティング錠である粒状錠として開発した。

本剤は、後発医薬品として下記通知に基づき、製造方法並びに規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、承認を得て上市に至った。

	錠250mg/錠500mg/ DS50%	粒状錠250mg/粒状錠500mg
承認申請に際し準拠した通知名	平成26年11月21日 薬食発1121第2号	
承認	2021年8月	
上市	2022年1月	2022年2月

2. 製品の治療学的特性

1) レベチラセタムは、各種受容体及び主要なイオンチャネルとは結合しないが¹⁾、神経終末のシナプス小胞たん白質2A(SV2A)との結合^{1, 2)}、N型Ca²⁺チャネル阻害³⁾、細胞内Ca²⁺の遊離抑制⁴⁾、GABA及びグリシン作動性電流に対するアロステリック阻害の抑制⁵⁾、神経細胞間の過剰な同期化の抑制⁶⁾などが確認されている。SV2Aに対する結合親和性と各種てんかん動物モデルにおける発作抑制作用との間には相関が認められることから、レベチラセタムとSV2Aの結合が、発作抑制作用に寄与しているものと考えられる。⁷⁾ (VI. -2. 参照)

2) 重大な副作用として、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、薬剤性過敏症症候群、重篤な血液障害、肝不全、肝炎、膵炎、攻撃性、自殺企図、横紋筋融解症、急性腎障害、悪性症候群が報告されている。(VIII. -8. 参照)

3. 製品の製剤学的特性

1) 粒状錠を追加し、内服3剤形のラインアップを用意している。

2) 錠剤に割線を付与している。[錠500mg] (IV. -1. 参照)

3) 錠剤に成分名と含量を両面印字している。[錠250mg/錠500mg] (IV. -1. 参照)

4) てんかん治療薬で初の粒状錠である。[粒状錠250mg/粒状錠500mg]

5) 直径2.1mmの粒状の錠剤である。[粒状錠250mg/粒状錠500mg] (IV. -1. 参照)

6) 苦みと服用性を考慮し、水分で錠剤表面がゲル化するコーティング技術を採用している。

[粒状錠250mg/粒状錠500mg] (IV. -1. 参照)

7) 帯電性の低減を考慮した製剤設計である。[DS50%]⁸⁾

8) オレンジ様芳香のDSで、添加剤由来の甘みを有する。[DS50%] (IV. -1. 参照)

I. 概要に関する項目

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用ガイドライン等	有無
RMP	有：I. -6. 参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2023年11月3日時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

1) 承認条件

<p>21. 承認条件 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p>
--

2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

1. 1. 安全性検討事項	
【重要な特定されたリスク】	
攻撃性	肝不全・肝炎
自殺行動・自殺念慮	膵炎
中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)	横紋筋融解症
薬剤性過敏症症候群	急性腎障害
血液障害 (汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症)	悪性症候群
【重要な潜在的リスク】	
離脱症状・反跳現象	生殖発生毒性
【重要な不足情報】	
該当なし	
1. 2. 有効性に関する検討事項	
該当なし	

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討(及び実行)
追加の医薬品安全性監視活動
該当なし
3. 有効性に関する調査・試験の計画
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
該当なし

(2023年11月3日時点)

I. 概要に関する項目

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ「RMP提出品目一覧」
<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html>
にてご確認ください。

II. 名称に関する項目

II. 名称に関する項目

1. 販売名

1) 和名

レベチラセタム錠250mg「サワイ」
レベチラセタム錠500mg「サワイ」
レベチラセタム粒状錠250mg「サワイ」
レベチラセタム粒状錠500mg「サワイ」
レベチラセタムDS50%「サワイ」

2) 洋名

LEVETIRACETAM Tablets [SAWAI]
LEVETIRACETAM Granular Tablets [SAWAI]
LEVETIRACETAM DS [SAWAI]

3) 名称の由来

通知「平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号」に基づき命名した。

2. 一般名

1) 和名(命名法)

レベチラセタム(JAN)

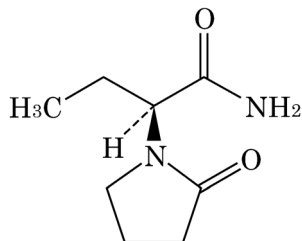
2) 洋名(命名法)

Levetiracetam(JAN、INN)

3) ステム(stem)

-racetam : ピラセタム系脳機能改善薬

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_8H_{14}N_2O_2$

分子量 : 170.21

5. 化学名(命名法)又は本質

(2S)-2-(2-Oxopyrrolidine-1-yl)butyramide (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号
特になし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質
- 1) 外観・性状
白色～淡灰白色の結晶性の粉末である。
- 2) 溶解性
水に極めて溶けやすく、メタノール又はエタノール(99.5)に溶けやすく、アセトニトリル、アセトン又は2-プロパノールにやや溶けやすく、トルエン又はジエチルエーテルに溶けにくく、ヘキサンにほとんど溶けない。
- 3) 吸湿性
水分 0.5%以下(0.5g、電量滴定法)
- 4) 融点(分解点)、沸点、凝固点
該当資料なし
- 5) 酸塩基解離定数
該当資料なし
- 6) 分配係数
該当資料なし
- 7) その他の主な示性値
旋光度 $[\alpha]_D^{25}$: $-76 \sim -82^\circ$ (0.2g、水、10mL、100mm)
2. 有効成分の各種条件下における安定性
該当資料なし
3. 有効成分の確認試験法、定量法
- <確認試験法>
赤外吸収スペクトル測定法
- <定量法>
液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

1) 剤形の区別

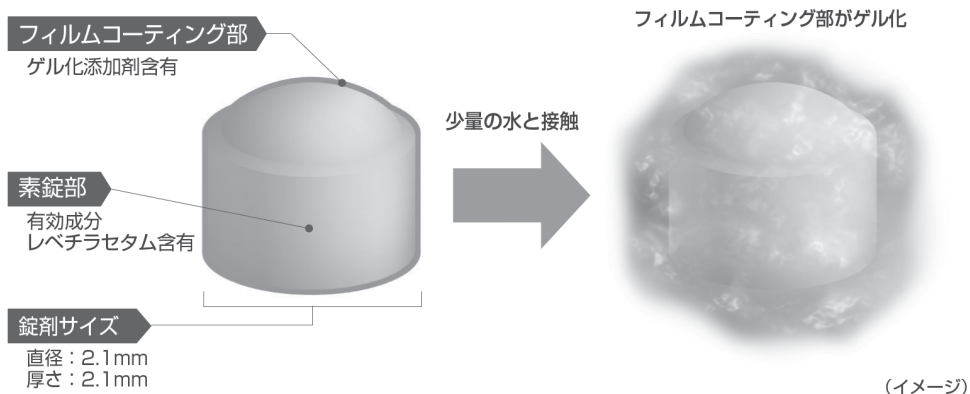
レベチラセタム錠250mg「サワイ」：フィルムコーティング錠

レベチラセタム錠500mg「サワイ」：割線入りフィルムコーティング錠

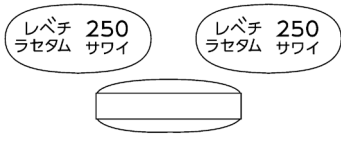
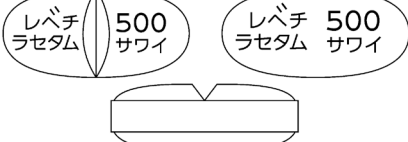
レベチラセタム粒状錠250mg/粒状錠500mg「サワイ」：小型フィルムコーティング錠

レベチラセタムDS50%「サワイ」：ドライシロップ

レベチラセタム粒状錠250mg/粒状錠500mg「サワイ」は患者さんの服薬アドヒアランス向上を目指して開発された粒状錠である。直径2.1mmの複数の小型錠剤とし、フィルムコーティング部は服用時に摂取する水と接触することで錠剤表面に柔らかいゲル層を形成するよう設計し、嚥下時の抵抗感の軽減を目指した。また、フィルムコーティング部は有効成分由来の苦味マスキングにも寄与している。(Ⅷ. -11. 参照)



2) 錠剤の外観及び性状

品名	レベチラセタム錠250mg「サワイ」	レベチラセタム錠500mg「サワイ」
外形		
性状	青色	黄色
直径(mm)	12.8×6.0	16.4×7.7
厚さ(mm)	4.6	5.8
重量(mg)	約277	約554

品名	レベチラセタム粒状錠250mg「サワイ」	レベチラセタム粒状錠500mg「サワイ」
性状	白色～微黄白色	
直径(mm)	2.1	
厚さ(mm)	2.1	

品名	レベチラセタムDS50%「サワイ」
性状	白色～微黄白色の粉末又は粒である。 用時溶解するとき、わずかに白濁した液になる。

オレンジ様の芳香、添加剤由来の甘みを有する。

IV. 製剤に関する項目

3) 識別コード

●レベチラセタム錠250mg「サワイ」

表示部位：錠剤本体(両面)

表示内容：レベチラセタム 250 サワイ

●レベチラセタム錠500mg「サワイ」

表示部位：錠剤本体(両面)

表示内容：レベチラセタム 500 サワイ

●レベチラセタム粒状錠250mg/粒状錠500mg「サワイ」

該当しない

●レベチラセタムDS50%「サワイ」

該当しない

4) 製剤の物性

●レベチラセタム錠250mg/錠500mg「サワイ」

製剤均一性：日局一般試験法 製剤均一性試験法の項により質量偏差試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日局一般試験法 溶出試験法(パドル法)の項により試験を行うとき、規格に適合する。

●レベチラセタム粒状錠250mg/粒状錠500mg「サワイ」

製剤均一性(分包品)：日局一般試験法 製剤均一性試験法の項により質量偏差試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日局一般試験法 溶出試験法(パドル法)の項により試験を行うとき、規格に適合する。

●レベチラセタムDS50%「サワイ」

pH：4.4～6.0(本剤約1gを水150mLに懸濁した液)

5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

品名	レベチラセタム錠250mg「サワイ」	レベチラセタム錠500mg「サワイ」
有効成分	レベチラセタム	
[1錠中]	250mg	500mg
添加剤	カルナウバロウ、クロスカルメロースNa、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、ステアリン酸Mg、タルク、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、マクロゴール4000	
	青色2号アルミニウムレーキ	三酸化鉄

IV. 製剤に関する項目

品名	レベチラセタム粒状錠250mg「サワイ」	レベチラセタム粒状錠500mg「サワイ」
有効成分 [1包中]	レベチラセタム	
	250mg	500mg
添加剤	カルナウバロウ、キサンタンガム、クロスカルメロースNa、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、ステアリン酸Mg、タルク、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー	

品名	レベチラセタムDS50%「サワイ」
有効成分 [1g中]	レベチラセタム 500mg
添加剤	アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、軽質無水ケイ酸、ポビドン、D-マンニトール、香料

2) 電解質等の濃度

該当資料なし

3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

●レベチラセタム錠250mg「サワイ」

1) 加速試験⁹⁾

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を短期間で推定するため、加速試験を実施する。

方法

「安定性試験ガイドラインの改定について」(平成15年6月3日 医薬審発第0603001号)に基づいて、本製剤の[規格及び試験方法]により実施する。

試験条件及び検体

保存条件	40±2℃/75±5%RH	
保存期間	6ヵ月	
試験回数	3回/ロット	
保存形態	PTP包装	PTP(ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔)/ピロー(アルミニウム袋)/紙箱
	バラ包装	バラ(白色ポリエチレン瓶/白色ポリプロピレンキャップ)/紙箱
ロット番号	PTP包装	①732T1S0505、②732T1S0506、③732T1S0507
	バラ包装	④732T1S0505、⑤732T1S0506、⑥732T1S0507

IV. 製剤に関する項目

結果

いずれのロットもすべての試験項目において規格に適合した。

PTP包装		イニシャル			6ヵ月後		
ロット番号		①	②	③	①	②	③
試験項目							
性状		青色のフィルムコーティング錠			青色のフィルムコーティング錠		
確認試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(1)		適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(2)		適合	適合	適合	適合	適合	適合
質量偏差試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合

バラ包装		イニシャル			6ヵ月後		
ロット番号		④	⑤	⑥	④	⑤	⑥
試験項目							
性状		青色のフィルムコーティング錠			青色のフィルムコーティング錠		
確認試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(1)		適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(2)		適合	適合	適合	適合	適合	適合
質量偏差試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合

結論

本製剤は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

2) 無包装下の安定性試験¹⁰⁾

目的

本製剤の無包装状態の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

無包装の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
732T1S0505	温度	40℃、遮光気密容器
	湿度	25℃/75%RH、遮光開放
	室温	25℃/60%RH、遮光開放
	光	①25℃/60%RH、D65ランプ(4000lx)、開放
		②25℃/60%RH、白色蛍光ランプ(4000lx) + 近紫外蛍光ランプ(10W/m ²)、開放
	③25℃/60%RH、白色蛍光ランプ(4000lx)、開放	

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・純度試験(1)(2)・溶出試験	1回
定量試験	3回
硬度*(5錠の平均値)、N=0.102kgf換算	1回

*：本製剤の未設定規格のため参考値(実測単位Nにて評価)
(長径に垂直及び並行に荷重をかけて測定)

結果

試験項目 保存条件・期間	性状	硬度		純度試験		溶出 試験	定量 試験*	
		垂直方向	並行方向	(1)	(2)			
		N(kgf)	N(kgf)					
イニシャル	(a)	171.2(17.5)	173.8(17.7)	適合	適合	適合	100.0	
温度(3ヵ月)	変化なし	変化なし 170.4(17.4)	変化なし 172.4(17.6)	変化なし	変化なし†	変化なし	変化なし 99.6	
湿度(3ヵ月)	変化なし	変化なし 132.4(13.5)	変化なし 139.8(14.3)	変化なし	変化なし†	変化なし	変化なし 99.4	
室温(3ヵ月)	変化なし	変化なし 157.4(16.1)	変化なし 165.4(16.9)	変化なし	変化なし†	変化なし	変化なし 99.3	
試験項目 保存条件・期間	性状	硬度		純度試験		溶出 試験	定量 試験*	
		垂直方向	並行方向	(1)	(2)			
		N(kgf)	N(kgf)					
光	① 120万lx・hr、	—	—	—	変化なし	—	変化なし	変化なし 99.2
	② 200W・hr/m ²	—	—	—	—	変化なし	—	—
	③ 120万lx・hr	変化なし	変化なし 165.6(16.9)	変化なし 167.4(17.1)	—	—	—	—

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)、平均値

(a)：青色のフィルムコーティング錠

—：実施無し

†：保存期間は13週

3) PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験¹⁾

目的

本製剤のPTP包装品(ピロー包装なし)の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

PTP包装品(ピロー包装なし)の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
732T1S0505	室温	25°C/60%RH、遮光開放

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・純度試験(1)(2)・溶出試験	1回
定量試験	3回
硬度*(5錠の平均値)、N=0.102kgf換算	1回

*：本製剤の未設定規格のため参考値(実測単位Nにて評価)
(長径に垂直及び並行に荷重をかけて測定)

IV. 製剤に関する項目

結果

試験項目 保存条件・期間	性状	硬度		純度試験		溶出試験	定量試験*
		垂直方向	並行方向	(1)	(2)		
		N (kgf)	N (kgf)				
イニシャル	(a)	171.2(17.5)	173.8(17.7)	適合	適合	適合	100.0
室温(6ヵ月)	変化なし	変化なし 147.8(15.1)	変化なし 159.6(16.3)	変化なし	変化なし†	変化なし	変化なし 99.6

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)、平均値

(a)：青色のフィルムコーティング錠

†：保存期間は26週

●レベチラセタム錠500mg「サワイ」

1) 加速試験¹²⁾

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を短期間で推定するため、加速試験を実施する。

方法

「安定性試験ガイドラインの改定について」(平成15年6月3日 医薬審発第0603001号)に基づいて、本製剤の[規格及び試験方法]により実施する。

試験条件及び検体

保存条件	40±2℃/75±5%RH	
保存期間	6ヵ月	
試験回数	3回/ロット	
保存形態	PTP包装	PTP(ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔)/ピロー(アルミニウム袋)/紙箱
	バラ包装	バラ(白色ポリエチレン瓶/白色ポリプロピレンキャップ)/紙箱
ロット番号	PTP包装	①732T2S0925、②732T2S0926、③732T2S0927
	バラ包装	④732T2S0925、⑤732T2S0926、⑥732T2S0927

結果

いずれのロットもすべての試験項目において規格に適合した。

試験項目	PTP包装	イニシャル			6ヵ月後		
	ロット番号	①	②	③	①	②	③
性状		黄色の割線入りのフィルムコーティング錠			黄色の割線入りのフィルムコーティング錠		
確認試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(1)		適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(2)		適合	適合	適合	適合	適合	適合
質量偏差試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合

バラ包装		イニシャル			6ヵ月後		
ロット番号		④	⑤	⑥	④	⑤	⑥
試験項目		④	⑤	⑥	④	⑤	⑥
性状		黄色の割線入りのフィルムコーティング錠			黄色の割線入りのフィルムコーティング錠		
確認試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(1)		適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(2)		適合	適合	適合	適合	適合	適合
質量偏差試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合

結論

本製剤は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

2) 無包装下の安定性試験¹³⁾**目的**

本製剤の無包装状態の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

無包装の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
732T2S0925	温度	40℃、遮光気密容器
	湿度	25℃/75%RH、遮光開放
	室温	25℃/60%RH、遮光開放
	光	①25℃/60%RH、D65ランプ(4000lx)、開放
		②25℃/60%RH、白色蛍光ランプ(4000lx) + 近紫外蛍光ランプ(10W/m ²)、開放
③25℃/60%RH、白色蛍光ランプ(4000lx)、開放		

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・純度試験(1)(2)・溶出試験	1回
定量試験	3回
硬度*(5錠の平均値)、N=0.102kgf換算	1回

*: 本製剤の未設定規格のため参考値(実測単位Nにて評価)

(割線が錠剤硬度計の加圧板と垂直方向及び平行方向になるように錠剤を置いて測定)

結果

試験項目	性状	硬度		純度試験		溶出試験	定量試験*
		垂直方向	平行方向	(1)	(2)		
		N(kgf)	N(kgf)				
イニシャル	(a)	265.0(27.0)	254.2(25.9)	適合	適合	適合	100.0
温度(3ヵ月)	変化なし	変化なし 255.8(26.1)	変化なし 248.6(25.4)	変化なし	変化なし [†]	変化なし	変化なし 99.9

IV. 製剤に関する項目

試験項目 保存条件・期間		性状	硬度		純度試験		溶出試験	定量試験*
			垂直方向	平行方向	(1)	(2)		
			N (kgf)	N (kgf)				
湿度	1ヵ月	変化なし	変化あり (規格内) 177.8(18.1)	変化なし 211.0(21.5)	変化なし	変化なし [‡]	変化なし	変化なし 99.5
	3ヵ月	変化なし	変化あり (規格内) 178.6(18.2)	変化なし 221.4(22.6)	変化なし	変化なし [†]	変化なし	変化なし 100.1
室温(3ヵ月)		変化なし	変化なし 236.4(24.1)	変化なし 241.4(24.6)	変化なし	変化なし [†]	変化なし	変化なし 99.9
光	①	-	-	-	変化なし	-	変化なし	変化なし 100.0
	②							
	③	120万lx・hr	変化なし	変化なし 243.0(24.8)	変化なし 241.2(24.6)	-	-	-

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)、平均値

(a)：黄色の割線入りのフィルムコーティング錠

-：実施無し

†：保存期間は13週

‡：保存期間は5週

3) PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験¹⁴⁾

目的

本製剤のPTP包装品(ピロー包装なし)の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

PTP包装品(ピロー包装なし)の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
732T2S0925	室温	25°C/60%RH、遮光開放

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・純度試験(1)(2)・溶出試験	1回
定量試験	3回
硬度*(5錠の平均値)、N=0.102kgf換算	1回

*：本製剤の未設定規格のため参考値(実測単位Nにて評価)

(割線が錠剤硬度計の加圧板と垂直方向及び平行方向になるように錠剤を置いて測定)

結果

試験項目 保存条件・期間		性状	硬度		純度試験		溶出試験	定量試験*
			垂直方向	平行方向	(1)	(2)		
			N (kgf)	N (kgf)				
イニシャル		(a)	265.0(27.0)	254.2(25.9)	適合	適合	適合	100.0
室温(6ヵ月)		変化なし	変化なし 215.2(22.0)	変化なし 225.0(23.0)	変化なし	変化なし [†]	変化なし	変化なし 100.2

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)、平均値

(a)：黄色の割線入りフィルムコーティング錠

†：保存期間は26週

4) 分割後の安定性試験¹⁵⁾

目的

本製剤の分割後の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

割線に沿って二分割*した本製剤を下記条件で保存した後、日局通則、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

*: 分割操作は「お薬チョッキン」を使用

試験検体及び保存条件

保存条件	室温	25°C/60%RH、遮光開放
	光	25°C/60%RH、白色蛍光灯(4000lx) + 近紫外蛍光灯(10W/m ²)、開放
ロット番号	①732T2S0925、②732T2S0926、③732T2S0927	

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状 [†] ・純度試験(1)(2)・質量偏差試験・含量均一性試験 [‡]	1回/ロット
定量試験	3回/ロット

[†]: 分割面は未設定規格のため参考値

[‡]: 未設定規格のため参考値

結果

試験項目	ロット番号	保存条件・期間		
		イニシャル	室温(13週)	光(120万lx・hr、200W・hr/m ²)
性状	①	(a)	変化なし	変化なし
	②	(a)	変化なし	変化なし
	③	(a)	変化なし	変化なし
純度試験	①	適合	変化なし	変化なし
	②	適合	変化なし	変化なし
	③	適合	変化なし	変化なし
定量試験 [*]	①	100.0	変化なし 100.5	変化なし 100.3
	②	100.0	変化なし 100.6	変化なし 100.6
	③	100.0	変化なし 99.9	変化なし 100.1
質量偏差試験	①	適合	—	—
	②	適合	—	—
	③	適合	—	—
含量均一性試験	①	適合	—	—
	②	適合	—	—
	③	適合	—	—

^{*}: イニシャルを100としたときの含有率(%), 平均値

(a): 黄色のフィルムコーティング錠であり、分割面は白色

—: 実施無し

注) 純度試験は(1)(2)の結果をまとめて記載

IV. 製剤に関する項目

●レベチラセタム粒状錠250mg「サワイ」

1) 加速試験¹⁶⁾

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を短期間で推定するため、加速試験を実施する。

方法

「安定性試験ガイドラインの改定について」(平成15年6月3日 医薬審発第0603001号)に基づいて、本製剤の[規格及び試験方法]により実施する。その結果について「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成15年6月3日 医薬審発第0603004号)に従い評価する。

試験条件及び検体

保存条件	40±2℃/75±5%RH
保存期間	6ヵ月
試験回数	3回/ロット
保存形態	分包(アルミニウムフィルム)/紙箱
ロット番号	①732T4S1905、②732T4S1906、③732T4S1907

結果

いずれのロットもすべての試験項目において規格に適合した。

ロット番号 試験項目	イニシャル			6ヵ月後		
	①	②	③	①	②	③
性状	白色の小型フィルムコーティング錠			白色の小型フィルムコーティング錠		
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(1)	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(2)	適合	適合	適合	適合	適合	適合
質量偏差試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合

ロット番号 試験項目	イニシャル			6ヵ月後		
	①	②	③	①	②	③
溶出試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合

2) 長期保存試験¹⁶⁾

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を確認するため、長期保存試験を実施する。

方法

「安定性試験ガイドラインの改定について」(平成15年6月3日 医薬審発第0603001号)に基づいて、本製剤の[規格及び試験方法]により実施する。その結果について「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成15年6月3日 医薬審発第0603004号)に従い評価する。

試験条件及び検体

保存条件	25±2℃/60±5%RH
保存期間	24ヵ月
試験回数	3回/ロット
保存形態	分包(アルミニウムフィルム)/紙箱
ロット番号	①732T4S1905、②732T4S1906、③732T4S1907

結果

いずれのロットもすべての試験項目において規格に適合した。

ロット番号 試験項目	イニシャル			24ヵ月後		
	①	②	③	①	②	③
性状	白色の小型フィルムコーティング錠			白色の小型フィルムコーティング錠		
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(1)	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(2)	適合	適合	適合	適合	適合	適合
質量偏差試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合

結論

1) 加速試験及び2) 長期保存試験(24ヵ月)の結果、本製剤は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

2) 無包装下の安定性試験

レベチラセタム粒状錠250mg「サワイ」は、500mg製剤と同一処方、同一製造方法であり1包中の内容量が異なる製剤(容れ目違い製剤)であるため、レベチラセタム粒状錠250mg「サワイ」の無包装下の安定性試験は、500mg製剤の試験結果を適用する。

●レベチラセタム粒状錠500mg「サワイ」**1) 加速試験¹⁷⁾****目的**

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を短期間で推定するため、加速試験を実施する。

方法

「安定性試験ガイドラインの改定について」(平成15年6月3日 医薬審発第0603001号)に基づいて、本製剤の[規格及び試験方法]により実施する。その結果について「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成15年6月3日 医薬審発第0603004号)に従い評価する。

試験条件及び検体

保存条件	40±2℃/75±5%RH
保存期間	6ヵ月
試験回数	3回/ロット
保存形態	分包(アルミニウムフィルム)/紙箱
ロット番号	①732T5S1905、②732T5S1906、③732T5S1907

結果

いずれのロットもすべての試験項目において規格に適合した。

ロット番号 試験項目	イニシャル			6ヵ月後		
	①	②	③	①	②	③
性状	白色の小型フィルムコーティング錠			白色の小型フィルムコーティング錠		
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(1)	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(2)	適合	適合	適合	適合	適合	適合

IV. 製剤に関する項目

ロット番号 試験項目	イニシャル			6ヵ月後		
	①	②	③	①	②	③
質量偏差試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合

2) 長期保存試験¹⁷⁾

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を確認するため、長期保存試験を実施する。

方法

「安定性試験ガイドラインの改定について」(平成15年6月3日 医薬審発第0603001号)に基づいて、本製剤の[規格及び試験方法]により実施する。その結果について「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成15年6月3日 医薬審発第0603004号)に従い評価する。

試験条件及び検体

保存条件	25±2℃/60±5%RH
保存期間	24ヵ月
試験回数	3回/ロット
保存形態	分包(アルミニウムフィルム)/紙箱
ロット番号	①732T5S1905、②732T5S1906、③732T5S1907

結果

いずれのロットもすべての試験項目において規格に適合した。

ロット番号 試験項目	イニシャル			24ヵ月後		
	①	②	③	①	②	③
性状	白色の小型フィルムコーティング錠			白色の小型フィルムコーティング錠		
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合

ロット番号 試験項目	イニシャル			24ヵ月後		
	①	②	③	①	②	③
純度試験(1)	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(2)	適合	適合	適合	適合	適合	適合
質量偏差試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合

結論

1) 加速試験及び2) 長期保存試験(24ヵ月)の結果、本製剤は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

2) 無包装下の安定性試験¹⁸⁾

目的

本製剤の無包装状態の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

無包装の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
732T5S1906	温度	40℃、遮光気密容器
	湿度	25℃/75%RH、遮光開放
	室温	25℃/60%RH、遮光開放
	光	①25℃/60%RH、D65ランプ(4000lx)、開放 ②25℃/60%RH、白色蛍光ランプ(4000lx) + 近紫外蛍光ランプ(10W/m ²)、開放

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・純度試験(1)・溶出試験	1回
純度試験(2)・定量試験	3回

結果

試験項目 保存条件・期間	性状	純度試験		溶出試験	定量試験*
		(1)	(2)		
イニシャル	(a)	適合	適合	適合	100.0
温度(3ヵ月)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 98.7
湿度(3ヵ月)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 98.7
室温(3ヵ月)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし 100.6
光(120万lx・hr、 200W・hr/m ²)	変化なし	変化なし	変化なし [†]	変化なし [†]	変化なし 100.4

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)、平均値

(a)：白色の小型フィルムコーティング錠

†：純度試験(2)・溶出試験は光条件②で実施

●レベチラセタムDS50%「サワイ」

1) 加速試験¹⁹⁾**目的**

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を短期間で推定するため、加速試験を実施する。

方法

「安定性試験ガイドラインの改定について」(平成15年6月3日 医薬審発第0603001号)に基づいて、本製剤の[規格及び試験方法]により実施する。

試験条件及び検体

保存条件	40±2℃/75±5%RH
保存期間	6ヵ月
試験回数	3回/ロット
保存形態	バラ(白色ポリエチレン瓶/白色ポリプロピレンキャップ/乾燥剤)/紙箱
ロット番号	①732L3S0813、②732L3S0814、③732L3S0815

IV. 製剤に関する項目

結果

いずれのロットもすべての試験項目において規格に適合した。

ロット番号 試験項目	イニシャル			6ヵ月後		
	①	②	③	①	②	③
性状	白色の粉末である。用時溶解するとき、わずかに白濁した液になる。			白色の粉末である。用時溶解するとき、わずかに白濁した液になる。		
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
pH測定	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(1)	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(2)	適合	適合	適合	適合	適合	適合
微生物限度試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合

結論

本製剤は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

2) 無包装下の安定性試験²⁰⁾

目的

本製剤の無包装状態の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

無包装の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
732L3S0815	温度	40℃、遮光気密容器
	湿度	25℃/75%RH、遮光開放
	室温	25℃/60%RH、遮光開放
	光	①25℃/60%RH、D65ランプ(4000lx)、開放
		②25℃/60%RH、白色蛍光ランプ(4000lx) + 近紫外蛍光ランプ(10W/m ²)、開放
③25℃/60%RH、白色蛍光ランプ(4000lx)、開放		

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・pH測定・純度試験(1)(2)	1回
定量試験	3回

結果

試験項目 保存条件・期間	性状	pH測定	純度試験		定量試験*
			(1)	(2)	
イニシャル	(a)	適合	適合	適合	100.0
温度(3ヵ月)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし [†]	変化なし 100.8
湿度(3ヵ月)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし [†]	変化なし 100.3

試験項目 保存条件・期間		性状	pH測定	純度試験		定量試験※	
				(1)	(2)		
室温(3ヵ月)		変化なし	変化なし	変化なし	変化なし†	変化なし 100.5	
光	①	120万lx・hr、 200W・hr/m ²	—	変化なし	変化なし	—	変化なし 100.1
	②		—	—	—	変化なし	—
	③	120万lx・hr	変化なし	—	—	—	—

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)、平均値

(a)：白色の粉末であった。用時溶解するとき、わずかに白濁した液になった。

—：実施無し

†：保存期間は13週

A) 評価分類基準

【性状】

分類	評価基準
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合
変化あり(規格内)	わずかな色調変化(退色等)等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている場合
変化あり(規格外)	形状変化や著しい色調変化を認め、規格を逸脱している場合

【硬度】

分類	評価基準
変化なし	硬度変化が30%未満の場合
変化あり(規格内)	硬度変化が30%以上で、硬度が2.0kgf(19.6N)以上の場合
変化あり(規格外)	硬度変化が30%以上で、硬度が2.0kgf(19.6N)未満の場合

【定量試験】

分類	評価基準
変化なし	含量低下が3%未満の場合
変化あり(規格内)	含量低下が3%以上で、規格値内の場合
変化あり(規格外)	規格値外の場合

【その他の試験項目】

分類	評価基準
変化なし	変化なし、または規格値内で変化する場合
変化あり(規格外)	規格値外の場合

7. 調製法及び溶解後の安定性

●レベチラセタム錠250mg/錠500mg「サワイ」

該当しない

●レベチラセタム粒状錠250mg/粒状錠500mg「サワイ」

該当しない

●レベチラセタムDS50%「サワイ」

懸濁後の安定性試験²¹⁾

目的

本製剤の懸濁後の安定性を確認するため試験を実施する。

IV. 製剤に関する項目

方法

本製剤 1 gに水50mLを加えて調製した懸濁液について、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件*	保存容器
732L3S0814	温度：23.5℃ 湿度：50.3% 照度：1030lx(LEDランプ)	透明のガラス容器

*：測定時点(配合直後、24時間後)に記録

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・定量試験	1回

結果

試験項目 \ 保存期間	配合直後	24時間後
性状	わずかに白濁した液	わずかに白濁した液
定量試験*	100.0	102.6

※：配合直後を100としたときの含有率(%)

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化).....

●レベチラセタムDS50%「サワイ」

XIII. -2. 参照²²⁾

9. 溶出性.....

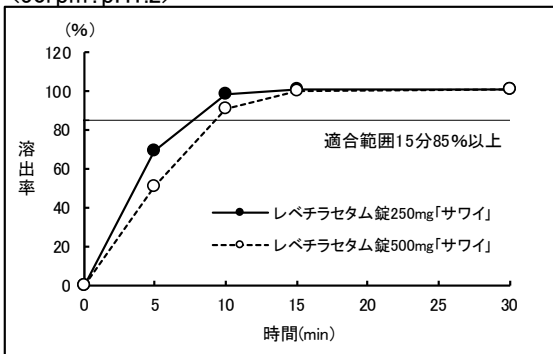
<溶出挙動における同等性及び類似性>

●レベチラセタム錠250mg「サワイ」²³⁾

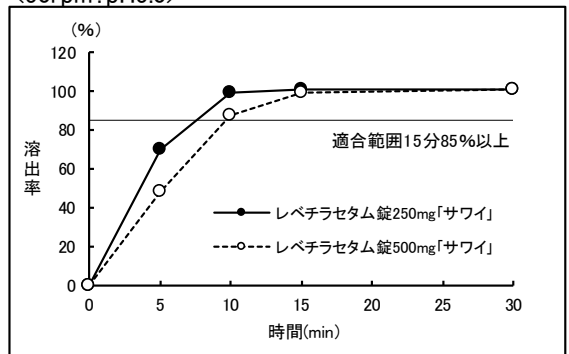
目的	試験製剤と標準製剤の生物学的同等性試験における溶出挙動の同等性の判定及び生物学的同等性の確認を行うため、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号)に準じ、溶出試験を実施する。	
方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法	
条件	回転数・試験液	50rpm：pH1.2、50rpm：pH5.0、50rpm：pH6.8、50rpm：水
	試験液量	900mL
	液温度	37±0.5℃
	試験数	12ベッセル
検体	試験製剤	レベチラセタム錠250mg「サワイ」(ロット番号：732T1S0505)
	標準製剤	レベチラセタム錠500mg「サワイ」(ロット番号：732T2S0925)
結果	<50rpm：pH1.2> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。 最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。 <50rpm：pH5.0> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。 最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。	

結果	<p><50rpm : pH6.8> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。 最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p><50rpm : 水> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。 最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。</p>
結論	<p>以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。 両製剤の溶出挙動は同等であり、処方変更水準はC水準であることから、両製剤は生物学的に同等であるとみなした。</p>

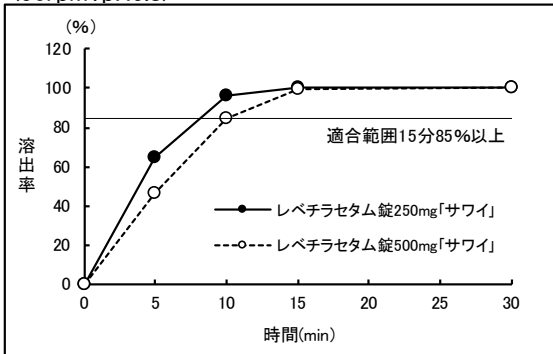
<50rpm : pH1.2>



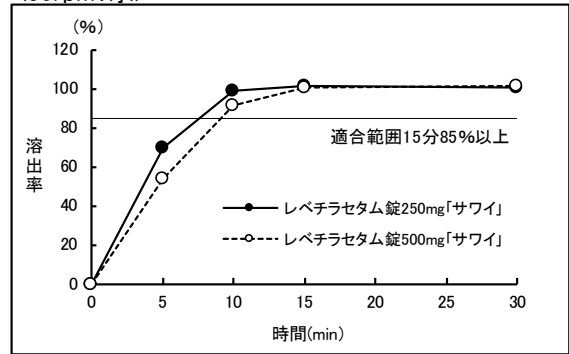
<50rpm : pH5.0>



<50rpm : pH6.8>



<50rpm : 水>



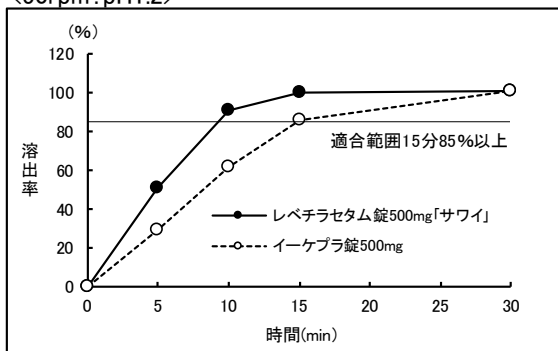
●レベチラセタム錠500mg「サワイ」²⁴⁾

目的	試験製剤と標準製剤の生物学的同等性試験における溶出挙動の類似性の判定を行うため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号)に準じ、溶出試験を実施する。	
方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法	
条件	回転数・試験液	50rpm : pH1.2、50rpm : pH5.0、50rpm : pH6.8、50rpm : 水
	試験液量	900mL
	液温度	37±0.5℃
	試験数	12ベッセル
検体	試験製剤	レベチラセタム錠500mg「サワイ」(ロット番号: 732T2S0925)
	標準製剤	イーケプラ錠500mg(ロット番号: 254309)

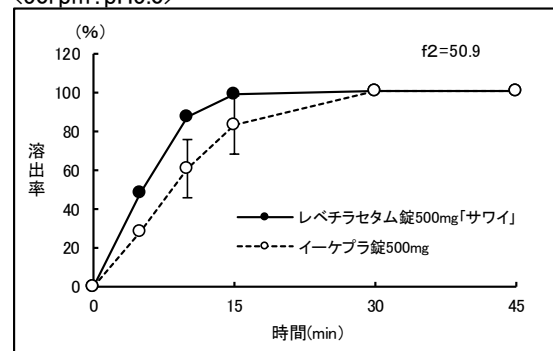
IV. 製剤に関する項目

結果	<p><50rpm : pH1.2> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。</p> <p><50rpm : pH5.0> 標準製剤の平均溶出率が60% (10分) 及び85% (15分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲になかったが、f2関数の値が42以上であった。</p> <p><50rpm : pH6.8> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。</p> <p><50rpm : 水> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。</p>
結論	以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

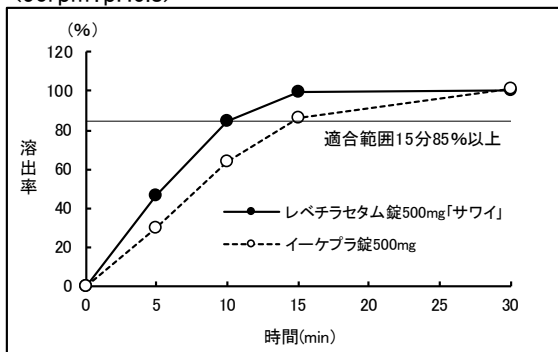
<50rpm : pH1.2>



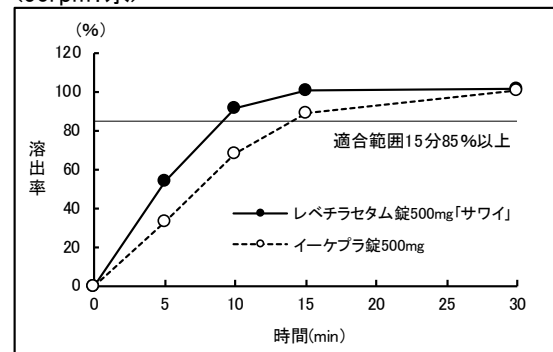
<50rpm : pH5.0>



<50rpm : pH6.8>



<50rpm : 水>



([] : 判定基準の適合範囲)

●レベチラセタム粒状錠250mg「サワイ」

レベチラセタム粒状錠250mg「サワイ」は、レベチラセタム粒状錠500mg「サワイ」と同一処方、同一製造方法であり1包中の内容量が異なる製剤(容れ目違い製剤)である。

標準製剤との生物学的同等性はレベチラセタム粒状錠500mg「サワイ」で確認されていることから、容れ目違い製剤であるレベチラセタム粒状錠250mg「サワイ」と標準製剤についても同等であると判断した。

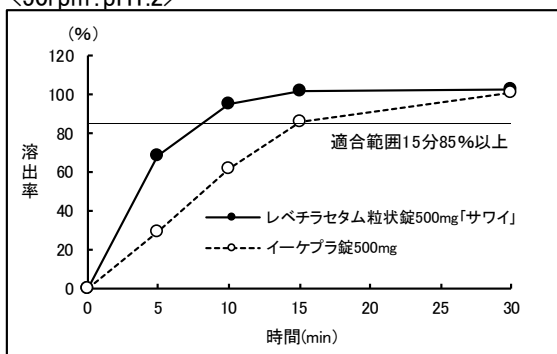
●レベチラセタム粒状錠500mg「サワイ」²⁵⁾

目的	試験製剤と標準製剤の生物学的同等性試験における溶出挙動の類似性の判定を行うため、「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」(平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号)に準じ、溶出試験を実施する。
方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法

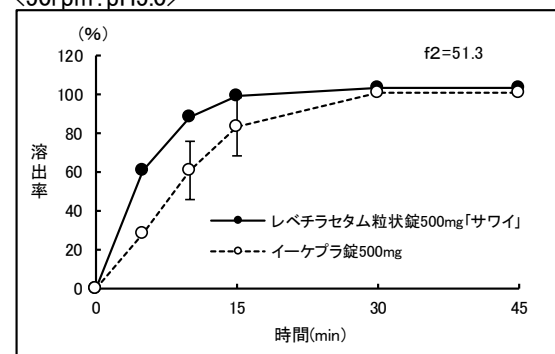
IV. 製剤に関する項目

条件	回転数・試験液	50rpm : pH1.2、50rpm : pH5.0、50rpm : pH6.8、50rpm : 水
	試験液量	900mL
	液温度	37±0.5℃
	試験数	12ベッセル
検体	試験製剤	レベチラセタム粒状錠500mg「サワイ」(ロット番号：732T5S1906)
	標準製剤	イーケブラ錠500mg(ロット番号：254309)
結果	<50rpm : pH1.2>	両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。
	<50rpm : pH5.0>	標準製剤の平均溶出率が60% (10分) 及び85% (15分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲になかったが、f2関数の値が42以上であった。
	<50rpm : pH6.8>	両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。
	<50rpm : 水>	両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。
結論	以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。	

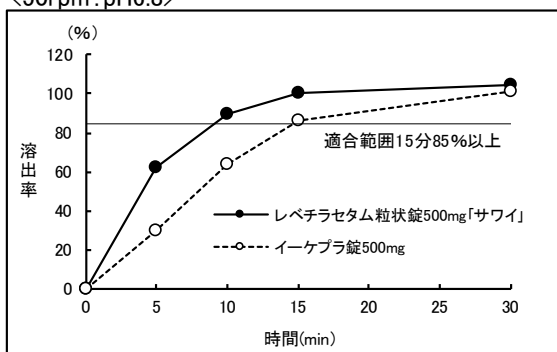
<50rpm : pH1.2>



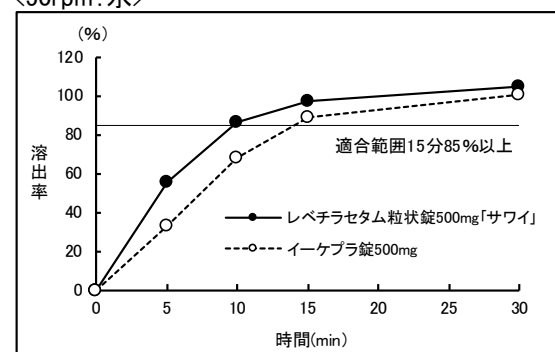
<50rpm : pH5.0>



<50rpm : pH6.8>



<50rpm : 水>



([] : 判定基準の適合範囲)

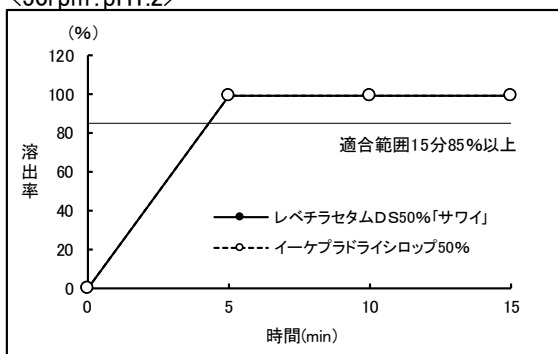
●レベチラセタムDS50%「サワイ」²⁶⁾

目的	試験製剤と標準製剤の生物学的同等性試験における溶出挙動の類似性の判定を行うため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号)に準じ、溶出試験を実施する。
方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法

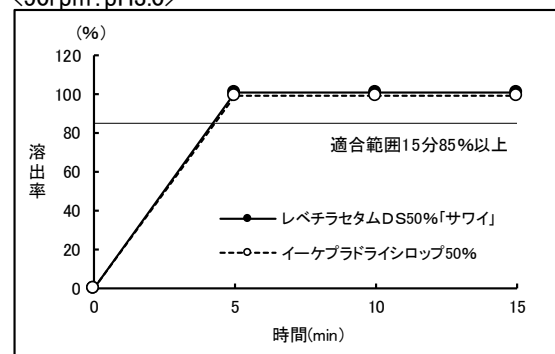
IV. 製剤に関する項目

条件	回転数・試験液	50rpm : pH1.2、50rpm : pH3.0、50rpm : pH6.8、50rpm : 水
	試験液量	900mL
	液温度	37±0.5℃
	試験数	12ベッセル
検体	試験製剤	レベチラセタムDS50%「サワイ」(ロット番号 : 732L3S0815)
	標準製剤	イーケプラドライシロップ50%(ロット番号 : 243030)
結果	<50rpm : pH1.2> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。 <50rpm : pH3.0> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。 <50rpm : pH6.8> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。 <50rpm : 水> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。	
結論	以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。	

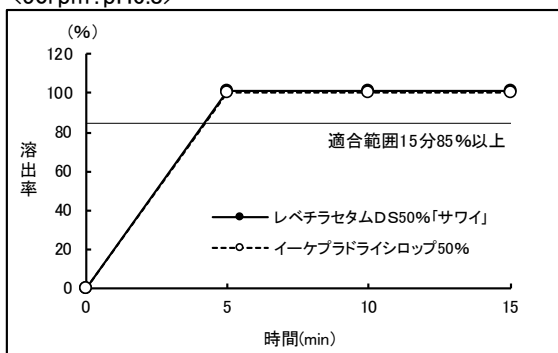
<50rpm : pH1.2>



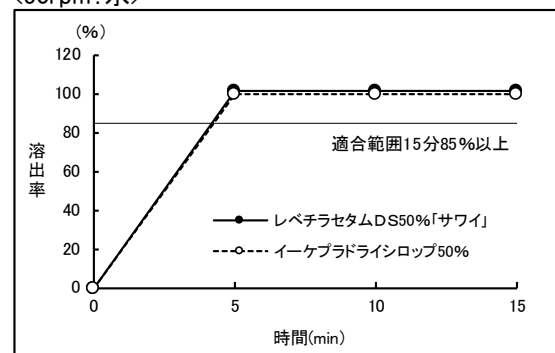
<50rpm : pH3.0>



<50rpm : pH6.8>



<50rpm : 水>



10. 容器・包装

1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

2) 包装

●レベチラセタム錠250mg/錠500mg「サワイ」

22. 包装

<レベチラセタム錠250mg「サワイ」>

PTP : 100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

バラ : 200錠

〈レベチラセタム錠500mg「サワイ」〉
 PTP：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)
 バラ：200錠

●レベチラセタム粒状錠250mg/粒状錠500mg「サワイ」

22. 包装
 〈レベチラセタム粒状錠250mg「サワイ」〉
 分包：60包(10包×6)
 〈レベチラセタム粒状錠500mg「サワイ」〉
 分包：60包(10包×6)

●レベチラセタムDS50%「サワイ」

22. 包装
 バラ[乾燥剤入り]：100g

3) 予備容量

該当しない

4) 容器の材質

●レベチラセタム錠250mg/錠500mg「サワイ」

PTP：[PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔
 [ピロー]アルミニウム袋
 バラ：[本体]ポリエチレン瓶、[キャップ]ポリプロピレン

●レベチラセタム粒状錠250mg/粒状錠500mg「サワイ」

分包：アルミニウムフィルム

●レベチラセタムDS50%「サワイ」

容器：ポリエチレン
 キャップ：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

- てんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)
- 他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

1) 用法及び用量の解説

●レベチラセタム錠250mg/錠500mg/粒状錠250m/粒状錠500mg「サワイ」

6. 用法及び用量

成人：通常、成人にはレベチラセタムとして1日1000mgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により1日3000mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として1000mg以下ずつ行うこと。

小児：通常、4歳以上の小児にはレベチラセタムとして1日20mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により1日60mg/kgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として20mg/kg以下ずつ行うこと。ただし、体重50kg以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

●レベチラセタムDS50%「サワイ」

6. 用法及び用量

成人：通常、成人にはレベチラセタムとして1日1000mg(ドライシロップとして2g)を1日2回に分けて用時溶解して経口投与する。なお、症状により1日3000mg(ドライシロップとして6g)を超えない範囲で適宜増減するが、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として1000mg(ドライシロップとして2g)以下ずつ行うこと。

小児：通常、4歳以上の小児にはレベチラセタムとして1日20mg/kg(ドライシロップとして40mg/kg)を1日2回に分けて用時溶解して経口投与する。なお、症状により1日60mg/kg(ドライシロップとして120mg/kg)を超えない範囲で適宜増減するが、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として20mg/kg(ドライシロップとして40mg/kg)以下ずつ行うこと。ただし、体重50kg以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤を強直間代発作に対して使用する場合には、他の抗てんかん薬と併用すること。強直間代発作に対する本剤単独投与での臨床試験は実施していない。

7.2 腎機能障害を有する成人患者に本剤を投与する場合は、下表に示すクレアチニンクリアランス値を参考として本剤の投与量及び投与間隔を調節すること。また、血液透析を受けている成人患者では、クレアチニンクリアランス値に応じた1日用量に加えて、血液透析を実施した後に本剤の追加投与を行うこと。なお、ここで示している用法及び用量はシミュレーション結果に基づくものであることから、患者ごとに慎重に観察しながら、用法及び用量を調節すること。また、腎機能障害を有する小児患者についても腎機能の程度に応じて、本剤の投与量及び投与間隔を調節するなど慎重に投与すること。[9.2.1、9.2.2、9.8、16.6.1、16.6.2参照]

クレアチニンクリアランス (mL/min)	≥80	≥50-<80	≥30-<50	<30	透析中の腎不全患者	血液透析後の補充用量
1日投与量	1000～3000mg	1000～2000mg	500～1500mg	500～1000mg	500～1000mg	
通常投与量	1回 500mg 1日2回	1回 500mg 1日2回	1回 250mg 1日2回	1回 250mg 1日2回	1回 500mg 1日1回	250mg
最高投与量	1回 1500mg 1日2回	1回 1000mg 1日2回	1回 750mg 1日2回	1回 500mg 1日2回	1回 1000mg 1日1回	500mg

7.3 重度の肝機能障害のある患者では、肝臓でのクレアチン産生が低下しており、クレアチニンクリアランス値からでは腎機能障害の程度を過小評価する可能性があることから、より低用量から開始するとともに、慎重に症状を観察しながら用法及び用量を調節すること。[9.3.1、16.6.3参照]

5. 臨床成績

1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

2) 臨床薬理試験

該当資料なし

3) 用量反応探索試験

該当資料なし

4) 検証的試験

(1) 有効性検証試験

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈てんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験(成人、単剤療法)

最近てんかんと診断された部分発作を有する16歳以上の患者を対象として、レベチラセタム1000～2000mg/日(1000mg/日を投与中に発作がみられた場合は2000mg/日に増量)又は3000mg/日(発作の有無にかかわらず、3000mg/日に強制漸増)を単剤にて経口投与したとき、主要評価項目である1000～2000mg/日群の最終評価用量における6ヵ月間発作消失患者の割合は、73.8%(45/61例)であった。1000～2000mg/日群の最終評価用量での1年間発作消失患者の割合は59.0%(36/61例)であった。また、3000mg/日群における6ヵ月間発作消失患者の割合は22.2%(2/9例)、1年間発作消失患者の割合は11.1%(1/9例)であった²⁷⁾。副作用発現頻度は54.9%(39/71例)であった。主な副作用は傾眠32.4%(23/71例)であった。

V. 治療に関する項目

17.1.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(成人、併用療法)

レベチラセタム1000mg/日、3000mg/日及びプラセボを12週間経口投与(既存の抗てんかん薬との併用)した場合、主要評価項目である週あたりの部分発作回数減少率は下表のとおりであり、プラセボ群とレベチラセタム群(1000及び3000mg/日)並びにレベチラセタム1000mg/日群の間で統計学的な有意差が認められた(それぞれ $p < 0.001$ 並びに $p = 0.006$ 、投与群を因子、観察期間における対数変換した週あたりの部分発作回数を共変量とする共分散分析)。なお、各群における50%レスポンス率(週あたりの部分発作回数が観察期間と比べて50%以上改善した患者の割合)は、プラセボ群13.8%(9/65例)、1000mg/日群31.3%(20/64例)、3000mg/日群28.6%(18/63例)であった²⁸⁾。

	例数 ^{注1)}	週あたりの部分発作回数 ^{注2)}			プラセボ群に対する減少率 ^{注3), 注4)} [95%信頼区間] (p値)	
		観察期間	評価期間	減少率 (%)		
プラセボ群	65	2.73	2.67	6.11		
1000mg/日群	64	3.58	2.25	19.61	20.9 [10.2, 30.4] ($p < 0.001$)	18.8 [6.0, 29.9] ($p = 0.006$)
3000mg/日群	63	3.44	2.08	27.72		23.0 [10.7, 33.6]

注1) 観察期間及び評価期間の両データが揃っている症例数

注2) 中央値

注3) 対数化調整済平均値に基づく減少率

注4) 投与群を因子、観察期間における対数変換した週あたりの部分発作回数を共変量とする共分散分析

増量期間及び評価期間の副作用発現頻度は1000mg/日投与群で56.9%(41/72例)、3000mg/日投与群で54.9%(39/71例)であった。主な副作用は1000mg/日投与群で、傾眠13.9%(10/72例)、鼻咽頭炎8.3%(6/72例)、浮動性めまい8.3%(6/72例)、3000mg/日投与群で傾眠9.9%(7/71例)、鼻咽頭炎8.5%(6/71例)、浮動性めまい5.6%(4/71例)であった。

17.1.3 国内第Ⅲ相試験(成人、併用療法)

レベチラセタム500mg/日、1000mg/日、2000mg/日、3000mg/日及びプラセボを12週間経口投与(既存の抗てんかん薬との併用)した場合、評価期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率(中央値)は、それぞれ12.92%、18.00%、11.11%、31.67%及び12.50%であり、主要評価項目であるレベチラセタム1000mg/日群、3000mg/日群及びプラセボ群の3群間での評価期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率に、統計学的な有意差は認められなかった($p = 0.067$ 、Kruskal-Wallis検定)。なお、各群における50%レスポンス率は、プラセボ群11.6%(8/69例)、500mg/日群19.1%(13/68例)、1000mg/日群17.6%(12/68例)、2000mg/日群16.2%(11/68例)、3000mg/日群33.3%(22/66例)であった²⁹⁾。

増量期間及び評価期間の副作用発現頻度は、500mg/日投与群60.6%(43/71例)、1000mg/日投与群61.4%(43/70例)、2000mg/日投与群58.6%(41/70例)、3000mg/日投与群64.3%(45/70例)であった。主な副作用は500mg/日投与群で、鼻咽頭炎14.1%(10/71例)、下痢9.9%(7/71例)、浮動性めまい7.0%(5/71例)、傾眠7.0%(5/71例)、1000mg/日投与群で、鼻咽頭炎18.6%(13/70例)、傾眠10.0%(7/70例)、2000mg/日投与群で、傾眠17.1%(12/70例)、鼻咽頭炎15.7%(11/70例)、挫傷7.1%(5/70例)、3000mg/日投与群で鼻咽頭炎21.4%(15/70例)、傾眠17.1%(12/70例)、好中球数減少7.1%(5/70例)であった。

17.1.6 国際共同第Ⅲ相試験(成人)

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない強直間代発作を有する16歳以上のてんかん患者251例(日本人43例を含む)を対象として、レベチラセタム1000若しくは3000mg/日(1000mg/日から投与を開始し、投与8週までに発作がみられた場合は2週間隔で1000mg/日ずつ3000mg/日に増量)又はプラセボを28週間経口投与(既存の抗てんかん薬との併用)したとき、主要評価項目である観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率は下表のとおりであり、プラセボ群とレベチラセタム群の間で統計学的な有意差が認められた($p < 0.0001$ 、投与群及び国を因子、観察期間における週あたりの強直間代発作回数を共変量とする共分散分析)³⁰⁾。

	例数 ^{注5)}	週あたりの強直間代発作回数 ^{注6)}			プラセボ群との差 ^{注7)} [95%信頼区間] (p値)
		観察期間	治療期間	減少率(%)	
プラセボ群	109	0.83	0.65	19.64	56.13
レベチラセタム群	117	0.89	0.16	76.98	[44.02, 68.24] ($p < 0.0001$)

注5) Full Analysis Set

注6) 中央値

注7) 投与群及び国を因子、観察期間における週あたりの強直間代発作回数を共変量とする共分散分析

副作用発現頻度は23.8%(30/126例)であった。主な副作用は傾眠2.4%(3/126例)であった。また、主な臨床検査値異常(副作用)は、尿中蛋白陽性7.1%(9/126例)、血小板数減少4.0%(5/126例)、好中球数減少3.2%(4/126例)であった。

17.1.7 国内第Ⅲ相試験(小児)

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない強直間代発作を有する4歳以上16歳未満の小児てんかん患者13例を対象として、レベチラセタム40又は60mg/kg/日(体重50kg以上は2000又は3000mg/日)を24週間経口投与(既存の抗てんかん薬との併用)したとき、主要評価項目である観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値(95%信頼区間)は、56.52%(-15.74%, 98.18%)であった³¹⁾。

副作用発現頻度は38.5%(5/13例)であった。副作用は傾眠23.1%(3/13例)、運動緩慢7.7%(1/13例)、頭痛7.7%(1/13例)、下痢7.7%(1/13例)であった。また、臨床検査値異常(副作用)は、心電図QT延長7.7%(1/13例)であった。

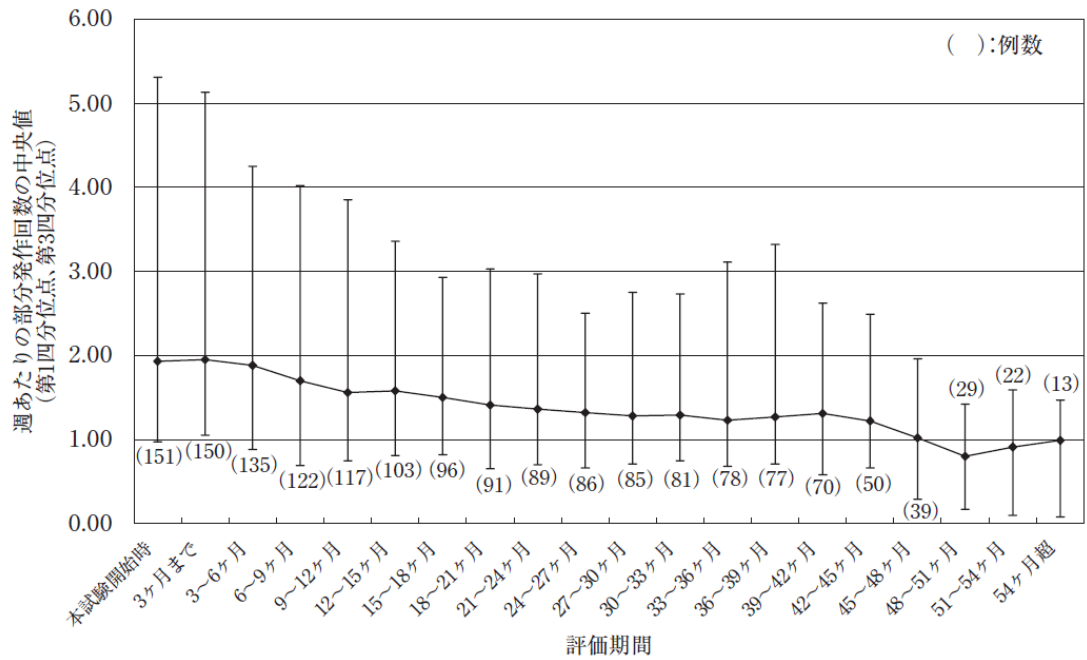
(2) 安全性試験

17.1.4 国内長期継続投与試験

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(成人、併用療法)を完了した患者151例を対象として、レベチラセタム1000~3000mg/日を1日2回に分けて経口投与したときの部分発作回数は以下のとおりであった^{32~34)}。

本試験に参加した被験者のうち、76例がその後計画された継続試験に移行し本試験を終了した(24~36ヵ月で1例、36~48ヵ月で47例、48ヵ月以降で28例)。

V. 治療に関する項目

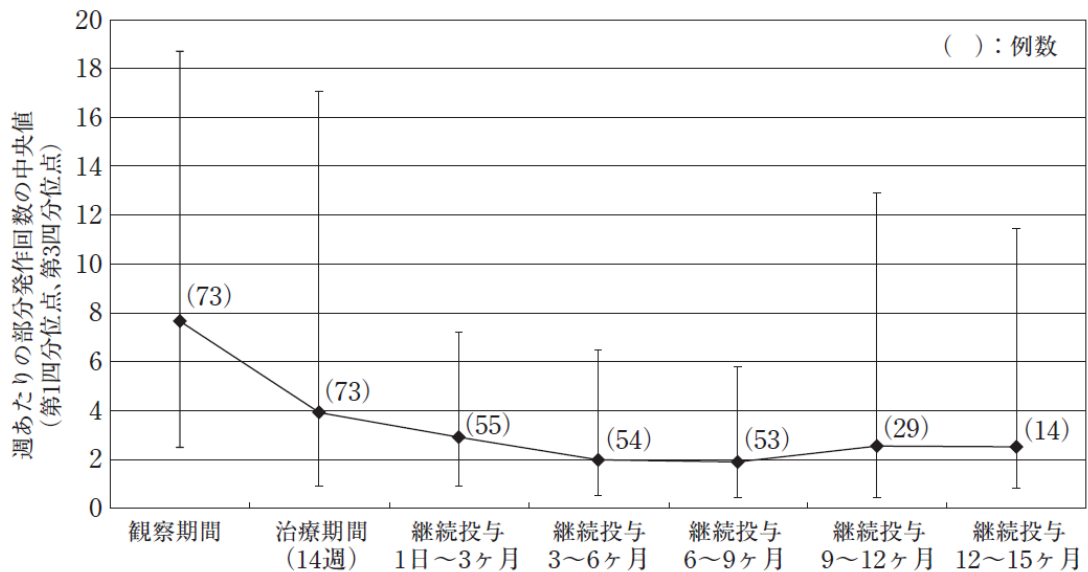


副作用発現頻度は92.1% (139/151例)であった。主な副作用は鼻咽頭炎55.6% (84/151例)、頭痛24.5% (37/151例)、傾眠22.5% (34/151例)であった。

17.1.5 国内第Ⅲ相試験(小児)

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない部分発作を有する4歳以上16歳未満の小児てんかん患者73例を対象として、レベチラセタム40又は60mg/kg/日(体重50kg以上は2000又は3000mg/日)を1日2回に分けて14週間経口投与(既存の抗てんかん薬との併用)したとき、主要評価項目である観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率の中央値(95%信頼区間)は、43.21%(26.19%, 52.14%)であり、発作頻度の減少が認められた。

また、小児てんかん患者55例に14週以降もレベチラセタム20~60mg/kg/日(体重50kg以上は1000~3000mg/日)を1日2回に分けて継続投与したときの部分発作回数は以下のとおりであった³⁵⁾。

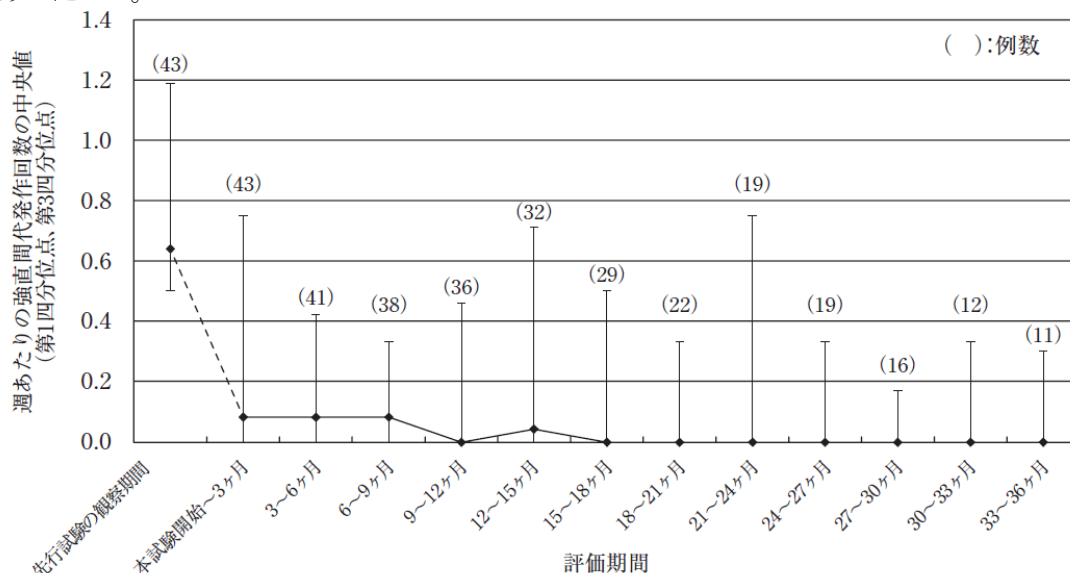


副作用発現頻度は58.9% (43/73例)であった。主な副作用は、傾眠42.5% (31/73例)であった。

〈他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法〉

17.1.8 長期継続投与試験(成人及び小児)

国際共同第Ⅲ相試験若しくは小児国内第Ⅲ相試験を完了、又は国際共同第Ⅲ相試験を効果不十分のため投与20週以降に中止した日本人患者44例を対象として、成人(16歳以上)ではレベチラセタム1000～3000mg/日、小児ではレベチラセタム20～60mg/kg/日(体重50kg以上は1000～3000mg/日)を経口投与したとき、強直間代発作回数は以下のとおりであった^{36, 37)}。



副作用発現頻度は38.6% (17/44例)であった。主な副作用は傾眠11.4% (5/44例)であった。また、臨床検査値異常(副作用)は、心電図QT延長4.5% (2/44例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加2.3% (1/44例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加2.3% (1/44例)、C-反応性蛋白増加2.3% (1/44例)、体重増加2.3% (1/44例)であった。

5) 患者・病態別試験

該当資料なし

6) 治療的使用

(1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

(2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群……………

シナプス小胞たん白質2A (SV2A)との結合によるてんかん発作抑制作用

: レベチラセタム以外の化合物はない³⁸⁾

2. 薬理作用……………

1) 作用部位・作用機序

18.1 作用機序

レベチラセタムは、各種受容体及び主要なイオンチャネルとは結合しないが¹⁾、神経終末のシナプス小胞たん白質2A (SV2A)との結合^{1, 2)}、N型Ca²⁺チャネル阻害³⁾、細胞内Ca²⁺の遊離抑制⁴⁾、GABA及びグリシン作動性電流に対するアロステリック阻害の抑制⁵⁾、神経細胞間の過剰な同期化の抑制⁶⁾などが確認されている。SV2Aに対する結合親和性と各種てんかん動物モデルにおける発作抑制作用との間には相関が認められることから、レベチラセタムとSV2Aの結合が、発作抑制作用に寄与しているものと考えられる⁷⁾。

2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 てんかん発作に対する作用

古典的スクリーニングモデルである最大電撃けいれんモデル及び最大ペンチレンテトラゾール誘発けいれんモデルなどでは、けいれん抑制作用を示さなかった³⁹⁾が、角膜電気刺激キンドリングマウス³⁹⁾、ペンチレンテトラゾールキンドリングマウス³⁹⁾、ピロカルピン又はカイニン酸を投与のラット³⁹⁾、ストラスブール遺伝性欠神てんかんラット (GAERS)⁴⁰⁾、聴原性発作マウス⁴¹⁾などの部分発作、全般発作を反映したてんかん動物モデルにおいて、発作抑制作用を示した。

18.3 抗てんかん原性作用

扁桃核電気刺激キンドリングラットにおいて、キンドリング形成を抑制した⁴²⁾。

18.4 中枢神経に対するその他の作用

ラットのMorris水迷路試験において認知機能に影響を及ぼさず⁴³⁾、ローターロッド試験では運動機能に影響を及ぼさなかった³⁹⁾。また、中大脳動脈結紮ラットにおいて神経細胞保護作用を示した⁴⁴⁾。

3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

2) 臨床試験で確認された血中濃度

16.1 血中濃度

16.1.1 成人

(1) 単回投与

健康成人にレベチラセタム250、500、1000、1500、2000、3000、4000^{注1)}、5000mg^{注1)}(各投与量6例)を空腹時に単回経口投与したとき、すべての投与量でレベチラセタムの血漿中濃度は投与後ほぼ1時間に最高値を示し、消失半減期($t_{1/2}$)は投与量にかかわらず7～9時間であった⁴⁵⁾。

単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (h)	AUC_{0-48h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)
250	6.9±1.3	1.0±0.6	56.7±6.2	6.9±0.9
500	16.4±4.8	1.0±0.6	148.7±18.4	7.9±1.0
1000	29.7±9.3	0.8±0.6	288.9±34.0	7.9±1.0
1500	40.8±7.2	0.8±0.3	458.1±50.9	8.1±0.4
2000	53.3±8.3	0.8±0.6	574.6±71.4	8.0±0.8
3000	82.9±7.4	0.6±0.2	925.2±102.1	7.8±0.8
4000 ^{注1)}	114.1±11.0	0.9±0.6	1248.2±152.4	8.6±1.0
5000 ^{注1)}	115.1±14.3	1.0±0.6	1363.3±151.9	8.1±0.7

各投与量6例、平均値±SD

C_{max} ：最高血中濃度 t_{max} ：最高血中濃度到達時間

AUC ：血中薬物濃度-時間曲線下面積 $t_{1/2}$ ：消失半減期

注1) 国内で承認された本剤の1日最高投与量は3000mgである。

(2) 反復投与

健康成人にレベチラセタムとして1回1000mg又は1500mg(各投与量6例)を1日2回7日間投与したとき、投与1日目(初回投与時)と7日目(最終回投与時)の血漿中濃度は共に投与後約2～3時間に C_{max} を示し、その後約8時間の消失半減期で低下した。また、血漿中濃度は投与3日目には定常状態に達すると推測された⁴⁶⁾。

薬物動態パラメータ	2000mg/日 (N=6)		3000mg/日 (N=6)	
	初回投与時	最終回投与時	初回投与時	最終回投与時
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	24.1±3.0	36.3±5.7	33.3±3.6	52.0±4.6
t_{max} (h)	2.2±1.2	2.8±1.0	2.2±0.8	2.5±1.0
AUC_{0-12h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	191.3±26.7	318.3±63.2	253.7±30.3	445.6±56.9
$t_{1/2}$ (h)	8.0±1.4	8.3±0.9	7.5±0.7	7.7±0.4

平均値±SD

(3) 点滴静脈内投与と経口投与の比較

健康成人25例にレベチラセタム1500mgを15分間点滴静脈内投与又は経口投与したとき、レベチラセタムの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。経口投与時と比較して、点滴静脈内投与時の C_{max} は約1.6倍高く、 AUC 及び $t_{1/2}$ は類似していた。なお、レベチラセタム経口投与時の生物学的利用率は約100%であった⁴⁷⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

単回投与時の薬物動態パラメータ			
薬物動態パラメータ	点滴静脈内投与 (N=25)	経口投与 (N=25)	幾何平均比 ^{注2)} (90%信頼区間)
C_{max} (μ g/mL)	97.0[27.6]	58.9[37.0]	1.64(1.47-1.83)
AUC_{0-t} (μ g \cdot h/mL)	472.3[15.4]	487.4[15.9]	0.97(0.95-0.99)
t_{max} (h)	0.25(0.17-0.27)	0.75(0.50-3.00)	—
$t_{1/2}$ (h)	7.11[11.7]	7.23[12.7]	—

幾何平均値[CV(%)]、 t_{max} は中央値(最小値-最大値)
 注2)点滴静脈内投与/経口投与

16.1.2 小児
 6～12歳の小児てんかん患者にレベチラセタムとして20mg/kgを単回経口投与したとき、レベチラセタムの血漿中濃度は投与後ほぼ2時間に最高値を示し、消失半減期は6時間であった^{48,49)}(外国人データ)。

投与量 (mg/kg)	C_{max} (μ g/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24h} (μ g \cdot h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
20	25.8±8.6	2.0(1.0-4.0)	226±64	6.0±1.1

24例($t_{1/2}$:23例)、平均値±SD、 t_{max} は中央値(最小値-最大値)

16.8 その他
16.8.1 生物学的同等性
 〈イーケプラ錠500mg、イーケプラドライシロップ50%〉
 健康成人26例にレベチラセタム500mg(ドライシロップ50%を1g又は500mg錠を1錠)を空腹時単回投与したとき、レベチラセタムの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。ドライシロップ50%と500mg錠は生物学的に同等であることが確認された⁵⁰⁾。

単回投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	ドライシロップ (N=26)	錠剤 (N=26)	製剤間の比較 幾何平均比 ^{注5)} (90%信頼区間)
C_{max} (μ g/mL)	20.9 [24.5]	19.6 [28.1]	1.0680 (0.9689, 1.1772)
AUC_{0-t} (μ g \cdot h/mL)	149 [15.6]	151 [15.2]	0.9871 (0.9701, 1.0044)
t_{max} (h)	0.500 (0.233-1.50)	0.633 (0.250-2.00)	—

C_{max} 及び AUC_{0-t} は幾何平均値[幾何CV(%)]
 t_{max} は中央値(最小値-最大値)
 注5)ドライシロップ50%/500mg錠

<生物学的同等性試験>

●レベチラセタム錠250mg「サワイ」²³⁾

16.8.2 生物学的同等性試験

〈レベチラセタム錠250mg「サワイ」〉

レベチラセタム錠250mg「サワイ」は溶出挙動に基づき、レベチラセタム錠500mg「サワイ」と生物学的に同等とみなされた。

IV. -9. 参照

●レベチラセタム錠500mg「サワイ」^{51,52)}

目的

レベチラセタム錠500mg「サワイ」について、治療学的同等性を保証するため、健康成人男性を対象とした薬物動態試験により、イーケプラ錠500mgとの生物学的同等性を検証する。

方法

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号 以下、ガイドラインと記載)に準じて、レベチラセタム錠500mg「サワイ」とイーケプラ錠500mgを2剤2期のクロスオーバー試験によりそれぞれ1錠(レベチラセタムとして500mg)健康成人男性に絶食下单回経口投与し、血漿中レベチラセタム濃度を測定する。

採血時点	0、0.17、0.33、0.5、0.75、1、1.25、1.5、2、3、4、5、6、8、12、24、36hr
休薬期間	7日間
測定方法	LC/MS法
試験製剤	レベチラセタム錠500mg「サワイ」(ロット番号:732T2S0925)
標準製剤	イーケプラ錠500mg(ロット番号:254309)

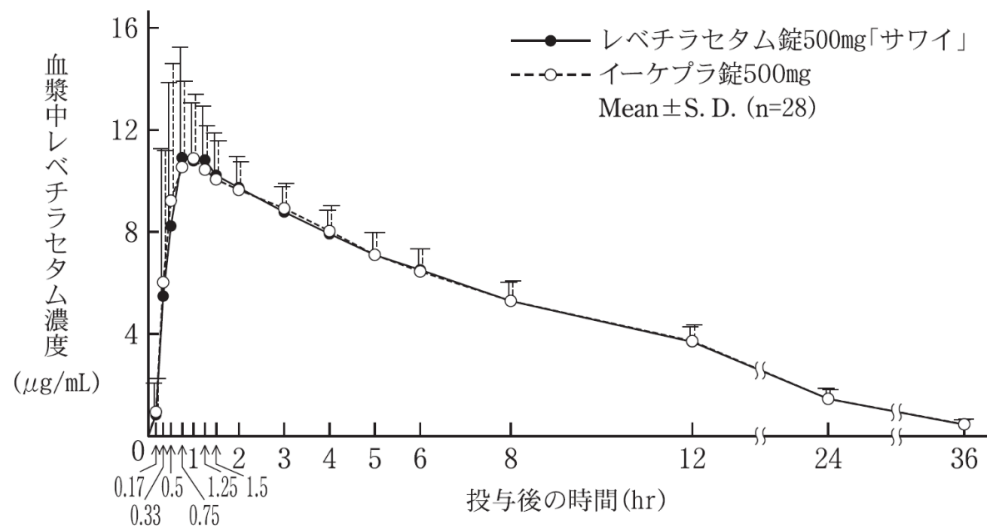
評価

ガイドラインの判定基準に従い、両製剤のAUC_tおよびC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間がそれぞれlog(0.80)~log(1.25)の範囲内にあるとき、両製剤は生物学的に同等であると判定する。

結果

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	C _{max} (μ g/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-36hr} (μ g \cdot hr/mL)
レベチラセタム錠500mg 「サワイ」	13.64 \pm 3.45	1.0 \pm 0.8	7.9 \pm 0.9	121.31 \pm 17.38
イーケプラ錠500mg	13.48 \pm 2.78	1.0 \pm 0.7	8.0 \pm 1.0	121.84 \pm 16.31

(Mean \pm S.D., n=28)

	対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
AUC _{0-36hr}	log(0.99)	log(0.98)~log(1.01)
C _{max}	log(1.00)	log(0.95)~log(1.06)

結論

得られた薬物動態パラメータ(AUC_t、C_{max})の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、いずれもガイドラインの基準であるlog(0.80)~log(1.25)の範囲内であったことから、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

VII. 薬物動態に関する項目

●レベチラセタム粒状錠250mg「サワイ」

レベチラセタム粒状錠250mg「サワイ」は、レベチラセタム粒状錠500mg「サワイ」と同一処方、同一製造方法であり1包中の内容量が異なる製剤(容れ目違い製剤)である。また、用法及び用量も同一である。

標準製剤との生物学的同等性はレベチラセタム粒状錠500mg「サワイ」で確認された。

●レベチラセタム粒状錠500mg「サワイ」^{53, 54)}

目的

レベチラセタム粒状錠500mg「サワイ」について、治療学的同等性を保証するため、健康成人男性を対象とした薬物動態試験により、イーケプラ錠500mgとの生物学的同等性を検証する。

方法

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号 以下、ガイドラインと記載)に準じて、レベチラセタム粒状錠500mg「サワイ」とイーケプラ錠500mgを2剤2期のクロスオーバー試験によりそれぞれ1包又は1錠(レベチラセタムとして500mg)健康成人男性に絶食下单回経口投与し、血漿中レベチラセタム濃度を測定する。

採血時点	0、0.17、0.33、0.5、0.75、1、1.25、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24、36hr
休薬期間	7日間
測定方法	LC/MS法
試験製剤	レベチラセタム粒状錠500mg「サワイ」(ロット番号:732T5S1906)
標準製剤	イーケプラ錠500mg(ロット番号:254309)

評価

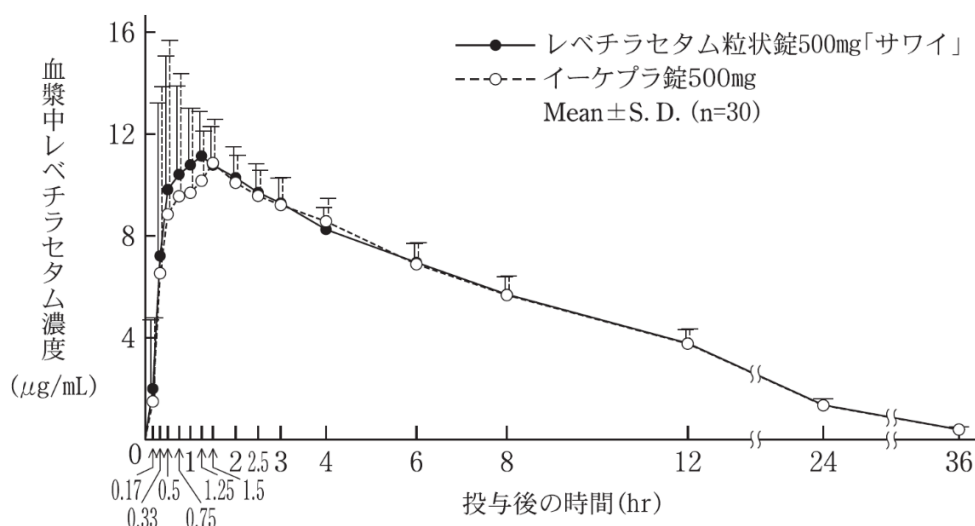
ガイドラインの判定基準に従い、両製剤のAUC_tおよびC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間がそれぞれlog(0.80)~log(1.25)の範囲内にあるとき、両製剤は生物学的に同等であると判定する。

結果

各製剤1包又は1錠投与時の薬物動態パラメータ

	C _{max} (μ g/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-36hr} (μ g·hr/mL)
レベチラセタム粒状錠 500mg「サワイ」	13.76±3.42	1.0±0.5	7.3±0.5	125.03±14.62
イーケプラ錠500mg	14.65±3.94	1.0±0.8	7.3±0.6	123.63±14.97

(Mean±S.D., n=30)



	対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
AUC _{0-36hr}	log(1.01)	log(1.00)～log(1.03)
Cmax	log(0.94)	log(0.88)～log(1.01)

結論

得られた薬物動態パラメータ(AUC_t、Cmax)の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、いずれもガイドラインの基準であるlog(0.80)～log(1.25)の範囲内であったことから、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

●レベチラセタムDS50%「サワイ」^{55, 56)}

目的

レベチラセタムDS50%「サワイ」について、治療学的同等性を保証するため、健康成人男性を対象とした薬物動態試験により、イーケプラドライシロップ50%との生物学的同等性を検証する。

方法

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号 以下、ガイドラインと記載)に準じて、レベチラセタムDS50%「サワイ」とイーケプラドライシロップ50%を2剤2期のクロスオーバー試験によりそれぞれ1g(レベチラセタムとして500mg)健康成人男性に絶食下单回経口投与し、血漿中レベチラセタム濃度を測定する。

採血時点	0、0.17、0.33、0.5、0.75、1、1.25、1.5、2、3、4、6、8、12、24、36hr
休薬期間	7日間
測定方法	LC/MS法
試験製剤	レベチラセタムDS50%「サワイ」(ロット番号:732L3S0815)
標準製剤	イーケプラドライシロップ50%(ロット番号:243030)

評価

ガイドラインの判定基準に従い、両製剤のAUC_tおよびCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間がそれぞれlog(0.80)～log(1.25)の範囲内にあるとき、両製剤は生物学的に同等であると判定する。

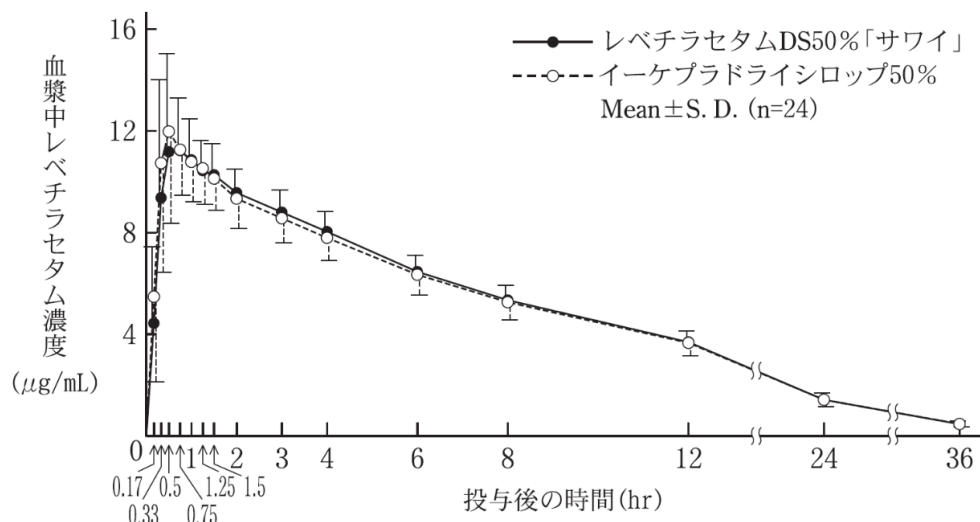
結果

各製剤1g投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (μ g/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-36hr} (μ g·hr/mL)
レベチラセタムDS50% 「サワイ」	12.88±2.27	0.8±0.6	8.0±0.7	123.21±13.03
イーケプラドライシロップ 50%	13.35±2.82	0.6±0.4	8.1±0.7	122.23±15.45

(Mean±S.D., n=24)

VII. 薬物動態に関する項目



	対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
AUC _{0-36hr}	log(1.01)	log(0.99)～log(1.03)
C _{max}	log(0.97)	log(0.91)～log(1.04)

血漿中濃度ならびにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

結論

得られた薬物動態パラメータ (AUC_t、C_{max})の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、いずれもガイドラインの基準であるlog(0.80)～log(1.25)の範囲内であったことから、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

3) 中毒域

該当資料なし

4) 食事・併用薬の影響

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人12例に、レベチラセタム1500mgを空腹時又は食後に単回経口投与したとき、空腹時と比べて、食後投与時ではt_{max}が約1.3時間延長し、C_{max}は30%低下したが、AUCは同等であった⁵⁷⁾。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 フェニトイン

フェニトインの単剤治療で十分にコントロールできない部分発作又は強直間代発作を有する成人てんかん患者6例を対象に、レベチラセタム3000mg/日を併用投与したとき、フェニトインの血清中濃度や薬物動態パラメータに影響を及ぼさなかった。フェニトインもレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった^{58,59)} (外国人データ)。

16.7.2 バルプロ酸ナトリウム

健康成人16例を対象に、バルプロ酸ナトリウムの定常状態下においてレベチラセタムを1500mg単回経口投与したとき、バルプロ酸ナトリウムはレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。レベチラセタムもバルプロ酸ナトリウムの薬物動態に影響を及ぼさなかった⁶⁰⁾ (外国人データ)。

16.7.3 経口避妊薬(エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの合剤)

健康成人女性18例を対象に、経口避妊薬(エチニルエストラジオール0.03mg及びレボノルゲストレル0.15mgの合剤を1日1回)及びレベチラセタムを1回500mg 1日2回21日間反復経口投与したとき、レベチラセタムはエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの薬物動態パラメータに影響を及ぼさなかった。各被験者の血中プロゲステロン及び黄体形成ホルモン濃度は低濃度で推移し、経口避妊薬の薬効に影響を及ぼさなかった。経口避妊薬は、レベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった^{61,62)}(外国人データ)。

16.7.4 ジゴキシシン

健康成人11例を対象に、ジゴキシシン(1回0.25mgを1日1回)及びレベチラセタム1回1000mg 1日2回7日間反復経口投与したとき、レベチラセタムはジゴキシシンの薬物動態パラメータに影響を及ぼさなかった。ジゴキシシンもレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった⁶³⁾(外国人データ)。

16.7.5 ワルファリン

プロトロンビン時間の国際標準比(INR)を目標値の範囲内に維持するよう、ワルファリンの投与を継続的に受けている健康成人26例を対象に、ワルファリン(2.5~7.5mg/日)及びレベチラセタム1回1000mg 1日2回7日間反復経口投与したとき、レベチラセタムはワルファリン濃度に影響を及ぼさず、プロトロンビン時間も影響を受けなかった。ワルファリンもレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった⁶⁴⁾(外国人データ)。

16.7.6 プロベネシド

健康成人23例を対象に、プロベネシド(1回500mgを1日4回)及びレベチラセタム1回1000mg 1日2回4日間反復経口投与したとき、プロベネシドはレベチラセタムの薬物動態には影響を及ぼさなかったが、主代謝物ucb L057の腎クリアランスを61%低下させた⁶⁵⁾(外国人データ)。

2. 薬物速度論的パラメータ**1) 解析方法**

該当資料なし

2) 吸収速度定数

該当資料なし

3) 消失速度定数

- レベチラセタム錠500mg「サワイ」を健康成人男子に1錠(レベチラセタムとして500mg)空腹時単回投与した場合の消失速度定数^{51,52)}

$$0.088 \pm 0.010 \text{hr}^{-1}$$

- レベチラセタム粒状錠500mg「サワイ」を健康成人男子に1包(レベチラセタムとして500mg)空腹時単回投与した場合の消失速度定数^{53,54)}

$$0.095 \pm 0.007 \text{hr}^{-1}$$

- レベチラセタムDS50%「サワイ」を健康成人男子に1g(レベチラセタムとして500mg)空腹時単回投与した場合の消失速度定数^{55,56)}

$$0.087 \pm 0.007 \text{hr}^{-1}$$

4) クリアランス

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

5) 分布容積

Ⅶ. -5. 参照

6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

1) 解析方法

該当資料なし

2) パラメータ変動要因

16.1.3 母集団薬物動態解析

成人：日本人及び外国人の健康成人及びてんかん患者(クレアチニンクリアランス：49.2～256.8mL/min)から得られた血漿中レベチラセタム濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を行った。その結果、見かけの全身クリアランス(CL/F)に対して、体重、性別、CL_{CR}及び併用抗てんかん薬、見かけの分布容積(V/F)に対して体重、併用抗てんかん薬及び被験者の健康状態(健康成人又はてんかん患者)が統計学的に有意な因子として推定された⁶⁶⁾。

小児：小児(4～16歳)及び成人(16～55歳)のてんかん患者から得られた血漿中レベチラセタム濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を行った。その結果、CL/Fに対して体重及び併用抗てんかん薬、V/Fに対して体重が統計学的に有意かつ臨床的に意味のある因子として推定された。小児及び成人てんかん患者の血漿中薬物濃度をシミュレーションした結果、小児てんかん患者に10～30mg/kgを1日2回投与した際の血漿中薬物濃度は、成人てんかん患者に500～1500mg 1日2回投与した際と同様と予測された⁶⁷⁾。

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

16.3 分布

日本人てんかん患者の見かけの分布容積は、母集団薬物動態解析の結果⁶⁷⁾、0.64L/kgと推定され、体内総水分量に近い値となった。外国人健康成人17例を対象にレベチラセタム1500mgを単回静脈内投与したとき⁶⁸⁾、分布容積の平均値は41.1L(0.56L/kg)であり、体内総水分量に近い値であった。

*in vitro*及び*ex vivo*試験の結果、レベチラセタム及び主代謝物であるucb L057の血漿たん白結合率は、10%未満である^{69,70)}。

1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

2) 血液—胎盤関門通過性

Ⅷ. -6. -5). 参照

3) 乳汁への移行性

Ⅷ. -6. -6). 参照

4) 髄液への移行性

該当資料なし

5) その他の組織への移行性

該当資料なし

6) 血漿蛋白結合率

VII. -5. 参照

6. 代謝

1) 代謝部位及び代謝経路

16.4 代謝

レベチラセタムは、肝チトクロームP450系代謝酵素では代謝されない。主要な代謝経路はアセトアミド基の酵素的加水分解であり、これにより生成されるのは主代謝物のucb L057(カルボキシル体)である。なお、本代謝物に薬理学的活性はない⁷¹⁾。

*in vitro*試験において、レベチラセタム及びucb L057はCYP(3A3/4、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1及び1A2)、UDP-グルクロン酸転移酵素(UGT1A1及びUGT1A6)及びエポキシドヒドロラーゼに対して阻害作用を示さなかった。また、バルプロ酸ナトリウムのグルクロン酸抱合にも影響を及ぼさなかった⁷²⁾。

2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

該当資料なし

3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

VII. -6. -1)参照

7. 排泄

16.5 排泄

健康成人(各投与量6例)にレベチラセタム250~500mg^{注3)}を空腹時に単回経口投与したとき⁵¹⁾、投与48時間後までの投与量に対する尿中排泄率の平均値は、未変化体として56.3~65.3%、ucb L057として17.7~21.9%であった。

外国人健康成人男性4例に¹⁴C-レベチラセタム500mgを単回経口投与したとき⁶⁹⁾、投与48時間後までに投与量の92.8%の放射能が尿中から、0.1%が糞中から回収された。投与48時間後までの投与量に対する尿中排泄率は、未変化体として65.9%、ucb L057として23.7%であった。

レベチラセタムの排泄には糸球体ろ過及び尿細管再吸収が、ucb L057には糸球体ろ過と能動的尿細管分泌が関与している⁷³⁾。

注3)国内で承認された本剤の1日最高投与量は3000mgである。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

9. 透析等による除去率

Ⅶ. -10. 参照

10. 特定の背景を有する患者

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能の程度の異なる成人被験者を対象に、レベチラセタムを単回経口投与したとき、見かけの全身クリアランスは腎機能正常者($CL_{CR} : \geq 80\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$)と比較して、軽度低下者($CL_{CR} : 50 \sim < 80\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$)では40%、中等度低下者($CL_{CR} : 30 \sim < 50\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$)で52%、重度低下者($CL_{CR} : < 30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$)で61%低下した。レベチラセタムの腎クリアランスはクレアチニンクリアランスと有意に相関した⁷⁴⁾。[7.2、9.2.1、9.8、16.6.4参照]

薬物動態パラメータ	腎機能の程度			
	正常 (N=6)	軽度 (N=6)	中等度 (N=6)	重度 (N=6)
CL_{CR} ($\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$)	≥ 80	50- < 80	30- < 50	< 30
投与量	500mg	500mg	250mg	250mg
レベチラセタム				
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	21.9[31.2]	15.5[25.3]	10.8[24.3]	9.2[30.4]
t_{max} (h)	0.5(0.5-2.0)	1.0(0.5-2.0)	0.5(0.5-1.0)	0.5(0.5-1.0)
AUC_{0-t} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)	166[16.5]	248[16.9]	169[16.5]	212[19.1]
$t_{1/2}$ (h)	7.6[6.9]	12.6[11.3]	15.5[17.5]	19.7[26.5]
CL/F ($\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$)	51.5[7.8]	30.9[14.6]	24.6[15.0]	20.3[20.9]
CL_R ($\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$)	31.6[28.5]*	15.3[22.3]	9.7[23.4]	6.0[53.6]
ucb L057				
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.36[9.4]	0.75[25.8]	0.57[26.0]	1.06[29.3]
t_{max} (h)	5.0 (2.0-8.0)	8.0 (6.0-12.0)	12.0 (8.0-12.0)	24.0 (12.0-24.0)
AUC_{0-t} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)	5.9[9.7]	22.6[45.9]	18.7[53.4]	57.8[57.3]
$t_{1/2}$ (h)	12.4 (11.3-15.3)	19.0 (17.3-19.9)	20.3 (19.7-23.6)	26.8 (17.2-33.3)

幾何平均値[CV(%)]、 t_{max} 及びucb L057の $t_{1/2}$ は中央値(最小値-最大値)

CL/F：見かけの全身クリアランス CL_R ：腎クリアランス

※N=4

16.6.2 血液透析を受けている末期腎機能障害患者

血液透析を受けている末期腎機能障害の成人被験者にレベチラセタム500mgを透析開始44時間前に単回経口投与したとき、レベチラセタムの非透析時の消失半減期は34.7時間であったが、透析中は2.3時間に短縮した。レベチラセタム及びucb L057の透析による除去効率は高く、81%及び87%であった⁷⁴⁾。[7.2、9.2.2、13.2参照]

薬物動態パラメータ	レベチラセタム	ucb L057
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	18.7[8.1]	8.84[7.0]
t_{max} (h)	0.7(0.4-1.0)	44.0(44.0-44.0)
$t_{1/2}$ (h)	34.7(29.2-38.6)	—
AUC_{0-4h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	462[10.5]	230[7.8]
CL/F ($\text{mL/min}/1.73\text{m}^2$)	10.9(9.4-13.1)	—
ダイアライザーの除去効率(%)	81[7.5]	87[7.2]
血液透析中の消失半減期(h)	2.3(2.1-2.6)	2.1(1.9-2.6)
血液透析クリアランス (mL/min)	115.4[8.1]	122.9[7.1]

N=6、幾何平均値[CV(%)]

t_{max} 、 $t_{1/2}$ 、CL/F、血液透析中の消失半減期は中央値(最小値-最大値)

16.6.3 肝機能障害患者

軽度及び中等度(Child-Pugh分類A及びB)の成人肝機能低下者にレベチラセタムを単回経口投与したとき、レベチラセタムの全身クリアランスに変化はみられなかった。重度(Child-Pugh分類C)の肝機能低下者では、全身クリアランスが健康成人の約50%となった^{75,76)}(外国人データ)。^[7.3、9.3.1参照]

薬物動態パラメータ	健康成人 (N=5)	肝機能低下者		
		Child-Pugh 分類A (N=5)	Child-Pugh 分類B (N=6)	Child-Pugh 分類C (N=5)
CL_{CR} ($\text{mL/min}/1.73\text{m}^2$) ^{注4)}	93.1±13.8	120.8±11.9	99.6±13.2	63.5±13.5
レベチラセタム				
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	23.1±1.2	23.6±4.9	24.7±3.3	24.1±3.8
t_{max} (h)	0.8±0.3	0.6±0.2	0.5±0.0	1.6±1.5
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	234±49	224±25	262±58	595±220
$t_{1/2}$ (h)	7.6±1.0	7.6±0.7	8.7±1.5	18.4±7.2
CL/F ($\text{mL/min}/1.73\text{m}^2$)	63.4±9.7	62.5±8.7	55.4±10.5	29.2±13.5

平均値±SD

注4)レベチラセタム投与後の値

16.6.4 高齢者

高齢者におけるレベチラセタムの薬物動態について、クレアチニンクリアランスが30～71 mL/min の被験者16例(年齢61～88歳)を対象として評価した結果、高齢者では消失半減期が約40%延長し、10～11時間となった⁷⁷⁾(外国人データ)。^[9.8、16.6.1参照]

11. その他.....

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由……………
設定されていない

2. 禁忌内容とその理由……………
2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
本剤の成分又はピロリドン誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………
設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………
設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由……………
8. 重要な基本的注意
8.1 連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、少なくとも2週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。
8.2 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
8.3 易刺激性、錯乱、焦燥、興奮、攻撃性等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることもあるので、本剤投与中は患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。[8.4、11.1.6、15.1.1参照]
8.4 患者及びその家族等に攻撃性、自殺企図等の精神症状発現の可能性について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。[8.3、11.1.6、15.1.1参照]

6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………

1) 合併症・既往歴等のある患者

●レベチラセタムDS50%「サワイ」

9.1.1 フェニルケトン尿症の患者
本剤は1g中30mgのアスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)を含有するため、フェニルケトン尿症の症状を増悪させるおそれがある。

2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者
9.2.1 腎機能障害のある患者
[7.2、16.6.1参照]
9.2.2 血液透析を受けている末期腎機能障害のある患者
[7.2、16.6.2参照]

3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者
9.3.1 重度肝機能障害のある患者(Child-Pugh分類C)
[7.3、16.6.3参照]

4) 生殖能を有する者

設定されていない

5) 妊婦

9.5 妊婦
9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、以下のようなリスクを考慮し治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
・ヒトにおいて、妊娠中にレベチラセタムの血中濃度が低下したとの報告があり、第3トリメスター期間に多く、最大で妊娠前の60%となったとの報告がある。
・ラットにおいて胎児移行性が認められている。
・動物実験において、ラットではヒトへの曝露量と同程度以上の曝露で骨格変異及び軽度の骨格異常の増加、成長遅延、児の死亡率増加が認められ、ウサギでは、ヒトへの曝露量の4～5倍の曝露で胚致死、骨格異常の増加及び奇形の増加が認められている。
9.5.2 本剤を投与した妊婦から出生した児において、新生児薬物離脱症候群があらわれることがある。

6) 授乳婦

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。

7) 小児等

9.7 小児等
低出生体重児又は新生児を対象とした臨床試験は国内・海外ともに実施していない。

8) 高齢者

9.8 高齢者
クレアチニンクリアランス値を参考に投与量、投与間隔を調節するなど慎重に投与すること。高齢者では腎機能が低下していることが多い。[7.2、16.6.1、16.6.4参照]

7. 相互作用.....

1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用.....

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1) 重大な副作用と初期症状

<p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) (いずれも頻度不明) 発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>11.1.2 薬剤性過敏症症候群 (頻度不明) 初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。なお、ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6)等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること⁷⁸⁾。</p> <p>11.1.3 重篤な血液障害 (頻度不明) 汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、血小板減少があらわれることがある。</p> <p>11.1.4 肝不全、肝炎 (いずれも頻度不明) 肝不全、肝炎等の重篤な肝障害があらわれることがある。</p> <p>11.1.5 膵炎 (頻度不明) 激しい腹痛、発熱、嘔気、嘔吐等の症状があらわれたり、膵酵素値の上昇が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>11.1.6 攻撃性、自殺企図 (いずれも1%未満) 易刺激性、錯乱、焦燥、興奮、攻撃性等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることもある。[8.3、8.4、15.1.1参照]</p> <p>11.1.7 横紋筋融解症 (頻度不明) 筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>11.1.8 急性腎障害 (頻度不明)</p> <p>11.1.9 悪性症候群 (頻度不明) 発熱、筋強剛、血清CK上昇、頻脈、血圧の変動、意識障害、発汗過多、白血球の増加等があらわれた場合には投与を中止し、体冷却、水分補給、呼吸管理等の適切な処置を行うこと。また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。</p>
--

2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	3%以上	1～3%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系	浮動性めまい (10.4%)、頭痛 (11.8%)、不眠症、傾眠 (27.9%)	感覚鈍麻、気分変動、振戦、易刺激性、痙攣、抑うつ	激越、健忘、注意力障害、幻覚、運動過多、記憶障害、錯感覚、思考異常、平衡障害、感情不安定、異常行動、協調運動異常、怒り、ジスキネジー、不安、体位性めまい、睡眠障害、緊張性頭痛、精神病性障害、パニック発作、譫妄	錯乱状態、敵意、気分動揺、神経過敏、人格障害、精神運動亢進、舞踏アテトーゼ運動、嗜眠、てんかん増悪、強迫性障害
眼		複視、結膜炎	霧視、眼精疲労、眼そう痒症、麦粒腫	

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

	3%以上	1～3%未満	1%未満	頻度不明
血液	好中球数減少	貧血、血中鉄減少、鉄欠乏性貧血、血小板数減少、白血球数増加、白血球数減少		
循環器			心電図QT延長、高血圧	
消化器	腹痛、便秘、下痢、胃腸炎、悪心、口内炎、嘔吐、齲歯	歯肉炎、痔核、胃不快感、歯痛	消化不良、口唇炎、歯肉腫脹、歯周炎	
肝臓		ALP増加	肝機能異常	
泌尿・生殖器		膀胱炎、尿中ブドウ糖陽性、尿中血陽性、尿中蛋白陽性、月経困難症	頻尿	
呼吸器	鼻咽頭炎(30.2%)、咽喉頭疼痛、上気道の炎症	気管支炎、咳嗽、鼻漏、咽頭炎、インフルエンザ、鼻炎	鼻出血、肺炎	
代謝及び栄養	食欲不振			
皮膚	湿疹	皮膚炎、そう痒症、発疹、ざ瘡	脱毛症、単純ヘルペス、帯状疱疹、白癬感染	多形紅斑、血管性浮腫
筋骨格系	背部痛	肩痛、筋肉痛、筋骨格硬直、関節痛	頸部痛、四肢痛、筋力低下	
感覚器		耳鳴	回転性めまい	
その他	倦怠感、発熱、体重減少	血中トリグリセリド増加、胸痛、体重増加	無力症、疲労、末梢性浮腫、抗痙攣剤濃度増加	事故による外傷(皮膚裂傷等)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響
 設定されていない

10. 過量投与

<p>13. 過量投与</p> <p>13.1 症状</p> <p>外国の市販後報告において、レベチラセタムを一度に15～140g服用した例があり、傾眠、激越、攻撃性、意識レベルの低下、呼吸抑制及び昏睡が報告されている。</p> <p>13.2 処置</p> <p>本剤は血液透析により除去可能であり、発現している症状の程度に応じて血液透析の実施を考慮すること。[16.6.2参照]</p>

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

11. 適用上の注意

●レベチラセタム錠250mg/錠500mg「サワイ」

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

●レベチラセタム粒状錠250mg/粒状錠500mg「サワイ」

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

本剤は主薬の苦みを防ぐため、コーティングを施しているため、嚙まずに服用させること。

●レベチラセタム粒状錠250mg/粒状錠500mg「サワイ」

設定されていない

12. その他の注意

1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く(抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%)、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された(95%信頼区間：0.6-3.9)。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。[8.3、8.4、11.1.6参照]

15.1.2 外国人成人てんかん患者1208例を対象としたプラセボ対照臨床試験の併合解析において、非精神病性行動症状の有害事象(攻撃性、激越、怒り、不安、無力感、離人症、抑うつ、情動不安定、敵意、運動過多、易刺激性、神経過敏、神経症、人格障害)の発現率は本剤群で13.3%、プラセボ群で6.2%であった。同様に、外国人小児てんかん患者(4～16歳)198例を対象としたプラセボ対照臨床試験における当該有害事象の発現率は本剤群で37.6%、プラセボ群で18.6%であった。

また、外国人小児てんかん患者(4～16歳)98例を対象とした認知機能及び行動に対する影響を評価するプラセボ対照臨床試験において、探索的な検討であるが、プラセボ群と比較して攻撃的行動の悪化が示唆された。

2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験
 - 1) 薬効薬理試験
「VI. 薬効薬理に関する項目」参照
 - 2) 安全性薬理試験
該当資料なし
 - 3) その他の薬理試験
該当資料なし

2. 毒性試験
 - 1) 単回投与毒性試験
該当資料なし
 - 2) 反復投与毒性試験
該当資料なし
 - 3) 遺伝毒性試験
該当資料なし
 - 4) がん原性試験
該当資料なし
 - 5) 生殖発生毒性試験
該当資料なし
 - 6) 局所刺激性試験
該当資料なし
 - 7) その他の特殊毒性
該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

	規制区分
製剤	処方箋医薬品 ^{注)}
有効成分	該当しない

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

VIII. -11. 参照

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり、くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材

XIII. -2. 参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分：イーケプラ錠250mg/錠500mg／ドライシロップ50%

同効薬：シナプス小胞たん白質 2A(SV2A) との結合によるてんかん発作抑制作用

レベチラセタム以外の化合物はない³⁸⁾

7. 国際誕生年月日

該当しない

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

●レベチラセタム錠250mg「サワイ」

製品名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
レベチラセタム錠 250mg「サワイ」	2021年8月16日	30300AMX00332000	2021年12月10日	2022年1月18日

●レベチラセタム錠500mg「サワイ」

製品名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
レベチラセタム錠 500mg「サワイ」	2021年8月16日	30300AMX00333000	2021年12月10日	2022年1月18日

●レベチラセタム粒状錠250mg「サワイ」

製品名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
レベチラセタム粒状錠 250mg「サワイ」	2021年8月16日	30300AMX00334000	2021年12月10日	2022年2月1日

●レベチラセタム粒状錠500mg「サワイ」

製品名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
レベチラセタム粒状錠 250mg「サワイ」	2021年8月16日	30300AMX00335000	2021年12月10日	2022年2月1日

●レベチラセタムDS50%「サワイ」

製品名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
レベチラセタムDS 50%「サワイ」	2021年8月16日	30300AMX00341000	2021年12月10日	2022年1月18日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

製品名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT番号	レセプト電算処理 システム用コード
レベチラセタム錠 250mg「サワイ」	1139010F1075	1139010F1075	128817901	622881701
レベチラセタム錠 500mg「サワイ」	1139010F2071	1139010F2071	128818601	622881801
レベチラセタム粒状錠 250mg「サワイ」	1139010F3027	1139010F3027	128820901	622882001
レベチラセタム粒状錠 500mg「サワイ」	1139010F4023	1139010F4023	128821601	622882101
レベチラセタムDS 50%「サワイ」	1139010R1063	1139010R1063	128819301	622881901

X. 管理的事項に関する項目

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I . 文 献

- 1) Noyer, M. et al. : Eur. J. Pharmacol., 1995 ; 286 : 137-146
- 2) Lynch, B. A. et al. : Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 2004 ; 101 : 9861-9866
- 3) Lukyanetz, E. A. et al. : Epilepsia, 2002 ; 43 : 9-18
- 4) Pisani, A. et al. : Epilepsia, 2004 ; 45 : 719-728
- 5) Rigo, J. M. et al. : Br. J. Pharmacol., 2002 ; 136 : 659-672
- 6) Margineanu, D. G. et al. : Pharmacol. Res., 2000 ; 42 : 281-285
- 7) Kaminski, R. M. et al. : Neuropharmacology, 2008 ; 54 : 715-720
- 8) 沢井製薬(株) 社内資料[付着性確認試験] レベチラセタムDS50%「サワイ」
- 9) 沢井製薬(株) 社内資料[加速試験] レベチラセタム錠250mg「サワイ」
- 10) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] レベチラセタム錠250mg「サワイ」
- 11) 沢井製薬(株) 社内資料[PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験] レベチラセタム錠250mg「サワイ」
- 12) 沢井製薬(株) 社内資料[加速試験] レベチラセタム錠500mg「サワイ」
- 13) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] レベチラセタム錠500mg「サワイ」
- 14) 沢井製薬(株) 社内資料[PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験] レベチラセタム錠500mg「サワイ」
- 15) 沢井製薬(株) 社内資料[分割後の安定性試験] レベチラセタム錠500mg「サワイ」
- 16) 沢井製薬(株) 社内資料[安定性試験] レベチラセタム粒状錠250mg「サワイ」
- 17) 沢井製薬(株) 社内資料[安定性試験] レベチラセタム粒状錠500mg「サワイ」
- 18) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] レベチラセタム粒状錠500mg「サワイ」
- 19) 沢井製薬(株) 社内資料[加速試験] レベチラセタムDS50%「サワイ」
- 20) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] レベチラセタムDS50%「サワイ」
- 21) 沢井製薬(株) 社内資料[懸濁後の安定性試験] レベチラセタムDS50%「サワイ」
- 22) 沢井製薬(株) 社内資料[配合変化試験成績] レベチラセタムDS50%「サワイ」
- 23) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] レベチラセタム錠250mg「サワイ」
- 24) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] レベチラセタム錠500mg「サワイ」
- 25) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] レベチラセタム粒状錠500mg「サワイ」
- 26) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] レベチラセタムDS50%「サワイ」
- 27) 日本における部分発作単剤療法の第Ⅲ相試験(イーケプラ錠/ドライシロップ/点滴静注 : 2015年2月20日承認、審査報告書)
- 28) 日本における部分発作併用療法のプラセボ対照比較試験(国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(成人、併用療法))(イーケプラ錠 : 2010年7月23日承認、申請資料概要 2.7.6.7.1)
- 29) 日本における部分発作併用療法のプラセボ対照比較試験(国内第Ⅲ相試験(成人、併用療法))(イーケプラ錠 : 2010年7月23日承認、申請資料概要 2.7.6.7.2)
- 30) 日本及び中国における強直間代発作併用療法のプラセボ対照比較試験(イーケプラ錠/ドライシロップ/点滴静注 : 2016年2月29日承認、申請資料概要 2.7.6.1.1)
- 31) 日本における強直間代発作併用療法の小児第Ⅲ相試験(イーケプラ錠/ドライシロップ/点滴静注 : 2016年2月29日承認、申請資料概要 2.7.6.2.1)
- 32) 八木和一他 : てんかん研究, 2012 ; 29 : 441-454

X I. 文献

- 33) 国内長期継続投与試験①(イーケプラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要 2.7.6.8.1)
- 34) 国内長期継続投与試験②(イーケプラ錠：2010年7月23日承認、審査報告書)
- 35) 日本における部分発作併用療法の小児Ⅲ相試験(イーケプラ錠/ドライシロップ：2013年5月31日承認、申請資料概要 2.7.6.4.2)
- 36) 日本における強直間代発作併用療法の長期継続投与試験①(イーケプラ錠/ドライシロップ/点滴静注：2016年2月29日承認、申請資料概要 2.7.6.2.2)
- 37) 日本における強直間代発作併用療法の長期継続投与試験②(イーケプラ錠/ドライシロップ/点滴静注：2016年2月29日承認、審査報告書)
- 38) 薬剤分類情報閲覧システム<<https://shinryohoshu.mhlw.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/>> (2023/11/3 アクセス)
- 39) Klitgaard, H. et al. : Eur. J. Pharmacol., 1998 ; 353 : 191-206
- 40) Gower, A. J. et al. : Epilepsy Res., 1995 ; 22 : 207-213
- 41) Gower, A. J. et al. : Eur. J. Pharmacol., 1992 ; 222 : 193-203
- 42) Löscher, W. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 1998 ; 284 : 474-479
- 43) Lamberty, Y. et al. : Epilepsy Behav., 2000 ; 1 : 333-342
- 44) Hanon, E. et al. : Seizure, 2001 ; 10 : 287-293
- 45) 日本人健康成人におけるレベチラセタム単回投与時の薬物動態(イーケプラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要 2.7.6.3.1)
- 46) 日本人健康成人におけるレベチラセタム反復投与時の薬物動態(イーケプラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要 2.7.6.3.2)
- 47) 日本人健康成人におけるレベチラセタム錠及び注射剤の単回投与時の比較(イーケプラ点滴静注：2014年7月4日承認、申請資料概要 2.7.6.1.1)
- 48) 外国小児てんかん患者におけるレベチラセタム単回投与時の薬物動態①(イーケプラ錠/ドライシロップ：2013年5月31日承認、申請資料概要 2.7.6.2.1)
- 49) 外国小児てんかん患者におけるレベチラセタム単回投与時の薬物動態②(イーケプラ錠/ドライシロップ：2013年5月31日承認、審査報告書)
- 50) ドライシロップと錠剤の生物学的同等性試験(イーケプラ錠/ドライシロップ：2013年5月31日承認、申請資料概要 2.7.6.1.1)
- 51) 高野和彦他：診療と新薬, 2021 ; 58(9) : 649-655
- 52) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験] レベチラセタム錠500mg「サワイ」
- 53) 竹内譲他：診療と新薬, 2021 ; 58(9) : 656-665
- 54) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験] レベチラセタム粒状錠500mg「サワイ」
- 55) 大國壽他：診療と新薬, 2021 ; 58(9) : 667-674
- 56) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験] レベチラセタムDS50%「サワイ」
- 57) 日本人健康成人におけるレベチラセタムの薬物動態に及ぼす食事の影響(イーケプラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要 2.7.6.1.2)
- 58) Browne, T. R. et al. : J. Clin. Pharmacol., 2000 ; 40 : 590-595
- 59) 薬物相互作用(フェニトイン)(イーケプラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要 2.7.6.5.6)
- 60) Coupey, R. et al. : Epilepsia, 2003 ; 44 : 171-178
- 61) Ragueneau-Majlessi, I. et al. : Epilepsia, 2002 ; 43 : 697-702
- 62) 薬物相互作用(経口避妊薬)(イーケプラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要 2.7.6.5.1)
- 63) Levy, R. H. et al. : Epilepsy Res., 2001 ; 46 : 93-99
- 64) Ragueneau-Majlessi, I. et al. : Epilepsy Res., 2001 ; 47 : 55-63

- 65) レベチラセタム及び代謝物の薬物動態に及ぼすプロベネシドの影響(イーケプラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要 2.7.6.5.4)
- 66) レベチラセタムに関する母集団薬物動態解析-1 (イーケプラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要 2.7.2.2.3)
- 67) Toublanc, N. et al. : Drug Metab. Pharmacokinet., 2014 ; 29 : 61-68
- 68) Ramael, S. et al. : Clin. Ther., 2006 ; 28 : 734-744
- 69) Strolin Benedetti, M. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 2003 ; 59 : 621-630
- 70) 分布(イーケプラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要 2.6.4.1, 2.6.4.4)
- 71) 代謝(代謝経路)(イーケプラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要 2.4.3.3, 2.6.2.2)
- 72) 代謝(薬物動態学的薬物相互作用)(イーケプラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要 2.6.4.7)
- 73) 排泄(イーケプラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要 2.7.2.3.2)
- 74) Yamamoto, J. et al. : Clin. Drug Investig., 2014 ; 34 : 819-828
- 75) Brockmöller, J. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 2005 ; 77 : 529-541
- 76) 肝機能障害患者(イーケプラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要 2.7.6.4.5)
- 77) 高齢者(外国人)におけるレベチラセタム単回及び反復経口投与時の薬物動態(イーケプラ錠：2010年7月23日承認、申請資料概要 2.5.3.4, 2.7.6.4.1)
- 78) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群
- 79) 沢井製薬(株) 社内資料[粉碎後の安定性試験] レベチラセタム錠250mg「サワイ」
- 80) 沢井製薬(株) 社内資料[粉碎後の安定性試験] レベチラセタム錠500mg「サワイ」
- 81) 沢井製薬(株) 社内資料[粉碎後の安定性試験] レベチラセタム粒状錠500mg「サワイ」
- 82) 沢井製薬(株) 社内資料[崩壊・懸濁及びチューブ通過性試験] レベチラセタム錠250mg「サワイ」
- 83) 沢井製薬(株) 社内資料[崩壊・懸濁及びチューブ通過性試験] レベチラセタム錠500mg「サワイ」
- 84) 沢井製薬(株) 社内資料[崩壊・懸濁及びチューブ通過性試験] レベチラセタム粒状錠250mg「サワイ」
- 85) 沢井製薬(株) 社内資料[崩壊・懸濁及びチューブ通過性試験] レベチラセタム粒状錠500mg「サワイ」
- 86) 沢井製薬(株) 社内資料[崩壊・懸濁及びチューブ通過性試験] レベチラセタムDS50%「サワイ」

2. その他の参考文献

(社)日本病院薬剤師会 “錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申),平成11年8月20日” 西岡豊他. 錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報. 改訂6版, 医薬ジャーナル社, 2009, p441-444

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2. 海外における臨床支援情報.....
 該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

1) 粉砕

<粉砕後の安定性試験>

●レベチラセタム錠250mg「サワイ」⁷⁹⁾

目的

本製剤の粉砕後の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

粉砕後の本製剤を下記条件で保存した後、日局通則、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{B)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
	732T1S0505	室温
光		25°C/60%RH、白色蛍光ランプ(4000lx)、開放シャーレ*

*：通気性を確保しポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆う

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・純度試験(1)(2)・定量試験	1回

結果

試験項目	性状	純度試験	定量試験*
保存条件・期間			
イニシャル	(a)	適合	100.0
室温(13週)	変化なし	変化なし	変化なし 99.1
光(総照度60万lx・hr)	変化なし	変化なし	変化なし 99.6

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

(a)：1mm未満の青色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末

注) 純度試験は(1)(2)の結果をまとめて記載

●レベチラセタム錠500mg「サワイ」⁸⁰⁾

目的

本製剤の粉砕後の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

粉砕後の本製剤を下記条件で保存した後、日局通則、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{B)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
732T2S0925	室温	25°C/60%RH、遮光、開放シャーレ*
	光	25°C/60%RH、白色蛍光ランプ(4000lx)、開放シャーレ*

*: 通気性を確保しポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆う

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・純度試験(1)(2)・定量試験	1回

結果

試験項目	性状	純度試験	定量試験 [※]
保存条件・期間			
イニシャル	(a)	適合	100.0
室温(13週)	変化なし	変化なし	変化なし 100.2
光(総照度60万lx・hr)	変化なし	変化なし	変化なし 101.1

※: イニシャルを100としたときの含有率(%)

(a): 1mm未満の黄色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末

注) 純度試験は(1)(2)の結果をまとめて記載

●レベチラセタム粒状錠250mg「サワイ」

レベチラセタム粒状錠250mg「サワイ」は、500mg製剤と同一処方、同一製造方法であり1包中の内容量が異なる製剤(容れ目違い製剤)であるため、レベチラセタム粒状錠250mg「サワイ」の粉砕後の安定性試験は、500mg製剤の試験結果を適用する。

●レベチラセタム粒状錠500mg「サワイ」⁸¹⁾

目的

本製剤の粉砕後の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

粉砕後の本製剤を下記条件で保存した後、日局通則、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{B)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
732T5S1905	室温	25°C/60%RH、遮光、開放シャーレ*
	光	25°C/60%RH、白色蛍光ランプ(4000lx)、開放シャーレ*

*: 通気性を確保しポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆う

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・純度試験(1)(2)	1回
定量試験	3回

結果

試験項目	性状	純度試験	定量試験※
保存条件・期間			
イニシャル	(a)	適合	100.0
室温(13週)	変化なし	変化なし	変化なし 101.6
光(総照度60万lx・hr)	変化なし	変化なし	変化なし 101.2

※：イニシャルを100としたときの含有率(%）、平均値
(a)：1mm未満の白色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末
注) 純度試験は(1)(2)の結果をまとめて記載

VIII. -11. 参照

B) 評価分類基準

【性状】

分類	評価基準
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合
変化あり	形状変化や色調変化が認められる場合

【定量試験】

分類	評価基準
変化なし	含量低下が3%未満の場合
変化あり(規格内)	含量低下が3%以上で、規格値内の場合
変化あり(規格外)	規格値外の場合

【その他の試験項目】

分類	評価基準
変化なし	変化なし、または規格値内で変化する場合
変化あり(規格外)	規格値外の場合

2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

<崩壊・懸濁及びチューブ通過性試験>

●レベチラセタム錠250mg「サワイ」⁸²⁾

目的

本剤の崩壊・懸濁性及び懸濁後のチューブ通過性を評価するため、試験を実施する。

方法

1. 本剤を1錠、シリンジにとり(ピストン部を抜き取り、錠剤を入れてピストン部を戻す)、お湯(約55℃)20mLを吸い取る。
2. 5分間放置後シリンジを15回転倒混和し、崩壊・懸濁状態を確認する。崩壊しない場合、5分毎に同様の操作を繰り返す。(最大20分まで)
3. シリンジ内の液をチューブに注入し、水20mLでフラッシュ後、通過状態を観察する。

使用器具

シリンジ：テルモカテーテルチップシリンジ 20mL

チューブ：ジェイフィード栄養カテーテル[120cm、8Fr.(外径2.7mm)]

ロット番号及び試験回数

ロット番号	732T1S0505
試験回数	1回

結果

崩壊・懸濁状態	5分後	錠剤の形がそのまま残っていた。
	10分後	懸濁液となったが、9mm程度のかげらが残った。
	15分後	懸濁液となった。
チューブ通過性	通過した。	
チューブ通過液のpH	約7.4	

備考

本剤をPTPシートの上から乳棒で15回たたき、粗粉碎したもので同様の試験を実施した。その結果、製剤は10分後に崩壊し、転倒混和により懸濁液となった。シリンジ内の液は8Fr. チューブを通過し、チューブ通過液のpHは約7.6であった。

●レベチラセタム錠500mg「サワイ」⁸³⁾**目的**

本剤の崩壊・懸濁性及び懸濁後のチューブ通過性を評価するため、試験を実施する。

方法

1. 本剤を1錠、シリンジにとり(ピストン部を抜き取り、錠剤を入れてピストン部を戻す)、お湯(約55℃)20mLを吸い取る。
2. 5分間放置後シリンジを15回転倒混和し、崩壊・懸濁状態を確認する。崩壊しない場合、5分毎に同様の操作を繰り返す。(最大20分まで)
3. シリンジ内の液をチューブに注入し、水20mLでフラッシュ後、通過状態を観察する。

使用器具

シリンジ：テルモカテーテルチップシリンジ 20mL

チューブ：ジェイフィード栄養カテーテル[120cm、8Fr. (外径2.7mm)]

ロット番号及び試験回数

ロット番号	732T2S0925
試験回数	1回

結果

崩壊・懸濁状態	5分後	錠剤はほとんど崩壊しなかった。
	10分後	錠剤はほとんど崩壊しなかった。
	15分後	懸濁液となったが、7mm程度のかげらが残った。
	20分後	懸濁液となったが、1mm程度のかげらが残った。
チューブ通過性	通過した。 (錠剤のかげらが残ることがあり、チューブ通過性及びフラッシュに影響を与える可能性がある。)	
チューブ通過液のpH	約7.4	

備考

本剤をPTPシートの上から乳棒で15回たたき、粗粉碎したもので同様の試験を実施した。

その結果、製剤は10分後に崩壊し、転倒混和により懸濁液となった。

シリンジ内の液は8Fr. チューブを通過し、チューブ通過液のpHは約7.6であった。

●レベチラセタム粒状錠250mg「サワイ」⁸⁴⁾

目的

本剤の崩壊・懸濁性及び懸濁後のチューブ通過性を評価するため、試験を実施する。

方法

1. 本剤を1包、シリンジにとり(ピストン部を抜き取り、錠剤を入れてピストン部を戻す)、お湯(約55℃)20mLを吸い取る。
2. 5分間放置後シリンジを15回転倒混和し、崩壊・懸濁状態を確認する。崩壊しない場合、5分毎に同様の操作を繰り返す。(最大20分まで)
3. シリンジ内の液をチューブに注入し、水20mLでフラッシュ後、通過状態を観察する。

使用器具

シリンジ：テルモカテーテルチップシリンジ 20mL

チューブ：ジェイフィード栄養カテーテル[120cm、8 Fr. (外径2.7mm)]

ロット番号及び試験回数

ロット番号	732T4S1905
試験回数	1回

結果

崩壊・懸濁状態	5分後	錠剤は完全には崩壊しなかった。
	10分後	懸濁液となった。
チューブ通過性	通過した。	
チューブ通過液のpH	約6.7	

●レベチラセタム粒状錠500mg「サワイ」⁸⁵⁾

目的

本剤の崩壊・懸濁性及び懸濁後のチューブ通過性を評価するため、試験を実施する。

方法

1. 本剤を1包、シリンジにとり(ピストン部を抜き取り、錠剤を入れてピストン部を戻す)、お湯(約55℃)20mLを吸い取る。
2. 5分間放置後シリンジを15回転倒混和し、崩壊・懸濁状態を確認する。崩壊しない場合、5分毎に同様の操作を繰り返す。(最大20分まで)
3. シリンジ内の液をチューブに注入し、水20mLでフラッシュ後、通過状態を観察する。

使用器具

シリンジ：テルモカテーテルチップシリンジ 20mL

チューブ：ジェイフィード栄養カテーテル[120cm、8 Fr. (外径2.7mm)]

ロット番号及び試験回数

ロット番号	732T5S1905
試験回数	1回

結果

崩壊・懸濁状態	5分後	錠剤は完全には崩壊しなかった。
	10分後	懸濁液となった。
チューブ通過性	通過した。	
チューブ通過液のpH	約7.0	

●レベチラセタムDS50%「サワイ」⁸⁶⁾

目的

本剤の崩壊・懸濁性及び懸濁後のチューブ通過性を評価するため、試験を実施する。

方法

1. 本剤 2 g をビーカーに移した後、お湯(約55°C) 20 mL を注ぎ、分散するように攪拌して懸濁状態を観察する。
2. 懸濁液をシリンジで吸い取った後、チューブに注入し、通過液を別のビーカーに採取する。
3. 同じシリンジに水20 mL を吸い取り、チューブをフラッシュした後、通過状態を観察する。

使用器具

シリンジ：テルモカテーテルチップシリンジ 20 mL

チューブ：ジェイフィード栄養カテーテル[120 cm、8 Fr. (外径2.7 mm)]

ロット番号及び試験回数

ロット番号	732L3S0815
試験回数	1回

結果

懸濁状態	懸濁液となった。
チューブ通過性	通過した。
チューブ通過液のpH	約5.2

2. その他の関連資料

患者向け資料

- ・レベチラセタム「サワイ」を服用される患者さんにご家族の方へ
- ・レベチラセタム粒状錠「サワイ」を服用される患者さんへ
- ・自動車運転等はしないでください・お知らせ指導箋

沢井製薬株式会社「医療関係者向け総合情報サイト」<https://med.sawai.co.jp/> 参照

<配合変化試験成績>

●レベチラセタムDS50%「サワイ」²²⁾

目的

レベチラセタムDS50%「サワイ」(以下、当社製剤)の他剤又は食品・飲料との配合時の経時変化を確認するため、試験を実施する。

方法

当社製剤と他剤又は食品・飲料を配合し、性状(外観、におい、湿潤性、流動性、再分散性)を観察し、pHおよび含量を測定した。

含量は配合直後のレベチラセタム量を100%とし、()に表示量に対する含有率を%で示した。(n=1)

A：当社製剤を配合薬剤(粉末製剤)と混合した。

B：当社製剤を精製水で溶解(懸濁)し、配合薬剤(液体製剤)と混合した。

C：当社製剤を食品・飲料と混合した。

(保存条件) 温度：23.0～25.7℃ 湿度：42.9～52.6%RH

期間：90日間(A)、24時間(B, C)

貯法：シャーレ内保存・散光下(LED) [A, C(食品の場合)]

プラスチック容器・密栓・散光下(LED) [B, C(飲料の場合)]

湿潤性：「あり」、「なし」の2段階で評価した。

流動性：「良好」、「少し悪化」、「悪化」、「固化」の4段階で評価した。

再分散性：試験液を入れたプラスチック容器を5秒間倒立させ、次いで5秒間正立する。

この操作を1回として、懸濁液が均質に分散するまでの回数が9回までは良好、10回以上は不良とした。

※2021年12月作成の配合変化試験成績を掲載した。

レベチラセタムDS50%「サワイ」 配合変化試験成績

【粉末製剤との配合】

分類	配合薬剤			当社製剤配合量	配合方法	試験項目	配合結果				試験実施時期
	品名 (配合前の外観、におい)	成分名	配合量				配合直後	30日後	60日後	90日後	
抗てんかん剤	アレピアチン散10% 外観:白色 におい:なし	フェニトイン	330mg	500mg	A	外観	白色の粉末 凝集なし	白色の粉末 凝集なし	白色の粉末 凝集なし	白色の粉末 凝集なし	2021年 10月
						におい	オレンジ様の におい	オレンジ様の におい	オレンジ様の におい	オレンジ様の におい	
						湿潤性	なし	なし	なし	なし	
						流動性	良好	良好	良好	良好	
	含量(%)										
	エクセグラン散20% 外観:白色 におい:なし	ゾニサミド	170mg	500mg	A	外観	白色の粉末 凝集なし	白色の粉末 凝集なし	白色の粉末 凝集なし	白色の粉末 凝集なし	2021年 10月
						におい	オレンジ様の におい	オレンジ様の におい	オレンジ様の におい	オレンジ様の におい	
						湿潤性	なし	なし	なし	なし	
						流動性	良好	良好	良好	良好	
	含量(%)										
	エピレオプチマル散50% 外観:白色 におい:わずかに特異な におい	エトスクシミド	150mg	500mg	A	外観	白色の粉末 凝集なし	白色の粉末 凝集あり	白色の粉末 凝集あり	白色の粉末 凝集あり	2021年 10月
						におい	オレンジ様の におい	わずかに 特異なにおい	わずかに 特異なにおい	わずかに 特異なにおい	
						湿潤性	なし	なし	なし	なし	
						流動性	良好	良好	良好	良好	
	含量(%)										
	クランボール末 外観:白色 におい:わずかに特異な におい	アセチルフェ ネトライド	100mg	500mg	A	外観	白色の粉末 凝集なし	白色の粉末 凝集なし	白色の粉末 凝集なし	白色の粉末 凝集なし	2021年 10月
						におい	オレンジ様の におい	オレンジ様の におい	オレンジ様の におい	オレンジ様の におい	
						湿潤性	なし	なし	なし	なし	
流動性						良好	良好	良好	良好		
含量(%)											
フェノバル散10% 外観:淡紅色 におい:なし	フェノバルビ タール	40mg	500mg	A	外観	ごく淡い紅色 の粉末 凝集なし	ごく淡い紅色 の粉末 凝集なし	ごく淡い紅色 の粉末 凝集なし	ごく淡い紅色 の粉末 凝集なし	2021年 10月	
					におい	オレンジ様の におい	わずかにオレンジ 様のにおい	わずかにオレンジ 様のにおい	わずかにオレンジ 様のにおい		
					湿潤性	なし	なし	なし	なし		
					流動性	良好	良好	良好	良好		
含量(%)											
マイスタン細粒1% 外観:白色 におい:なし	クロバザム	170mg	500mg	A	外観	白色の粉末 凝集なし	白色の粉末 凝集なし	白色の粉末 凝集なし	白色の粉末 凝集なし	2021年 10月	
					におい	オレンジ様の におい	わずかにオレンジ 様のにおい	オレンジ様の におい	オレンジ様の におい		
					湿潤性	なし	なし	なし	なし		
					流動性	良好	良好	良好	良好		
含量(%)											
抗不安薬	セルシン散1% 外観:白色 におい:なし	ジアゼパム	30mg	500mg	A	外観	白色の粉末 凝集なし	白色の粉末 凝集なし	白色の粉末 凝集なし	白色の粉末 凝集なし	2021年 10月
						におい	オレンジ様の におい	オレンジ様の におい	オレンジ様の におい	オレンジ様の におい	
						湿潤性	なし	なし	なし	なし	
						流動性	良好	良好	良好	良好	
含量(%)											
抗精神病薬	エビリファイ散1% 外観:白色 におい:なし	アリピプラ ゾール	150mg	500mg	A	外観	白色の粉末 凝集なし	白色の粉末 凝集なし	白色の粉末 凝集なし	白色の粉末 凝集なし	2021年 10月
						におい	オレンジ様の におい	オレンジ様の におい	オレンジ様の におい	オレンジ様の におい	
						湿潤性	なし	なし	なし	なし	
						流動性	良好	良好	良好	良好	
	含量(%)										
	ニューレプチル細粒10% 外観:淡黄色 におい:なし	プロペリシア ジン	30mg	500mg	A	外観	淡黄色の細粒剤と 白色の粉末の混 合物 凝集なし	淡黄色の細粒剤と 白色の粉末の混 合物 凝集なし	淡黄色の細粒剤と 白色の粉末の混 合物 凝集なし	淡黄色の細粒剤と 白色の粉末の混 合物 凝集なし	2021年 10月
						におい	オレンジ様の におい	オレンジ様の におい	オレンジ様の におい	オレンジ様の におい	
						湿潤性	なし	なし	なし	なし	
						流動性	良好	良好	良好	良好	
	含量(%)										
	リスパダール細粒1% 外観:白色 におい:なし	リスペリドン	50mg	500mg	A	外観	白色の粉末 凝集なし	白色の粉末 凝集なし	白色の粉末 凝集なし	白色の粉末 凝集なし	2021年 10月
						におい	オレンジ様の におい	オレンジ様の におい	オレンジ様の におい	オレンジ様の におい	
湿潤性						なし	なし	なし	なし		
流動性						良好	良好	良好	良好		
含量(%)											
リスペリドン細粒1%「サワイ」 外観:白色 におい:なし	リスペリドン	50mg	500mg	A	外観	白色の粉末 凝集なし	白色の粉末 凝集なし	白色の粉末 凝集なし	白色の粉末 凝集なし	2021年 10月	
					におい	オレンジ様の におい	オレンジ様の におい	オレンジ様の におい	オレンジ様の におい		
					湿潤性	なし	なし	なし	なし		
					流動性	良好	良好	良好	良好		
含量(%)											

分類	配合薬剤			当社製剤配合量	配合方法	試験項目	配合結果				試験実施時期
	品名 (配合前の外観、におい)	成分名	配合量				配合直後	30日後	60日後	90日後	
抗パーキンソン剤	シンメトレル細粒10% 外観:白色 におい:なし	アマタジン塩酸塩	170mg	500mg	A	外観	白色の粉末凝集なし	白色の粉末凝集なし	白色の粉末凝集あり	白色の粉末凝集あり	2021年10月
						におい	オレンジ様のにおい	オレンジ様のにおい	オレンジ様のにおい	オレンジ様のにおい	
						湿潤性	なし	なし	なし	なし	
						流動性	良好	良好	少し悪化	少し悪化	
含量(%)	100.0(101.8)	99.9	98.1	101.2							
抗パーキンソン剤	ドバストン散98.5% 外観:白色 におい:なし	レボドパ	250mg	500mg	A	外観	白色の粉末凝集なし	白色の粉末凝集なし	白色の粉末凝集なし	白色の粉末凝集なし	2021年10月
						におい	オレンジ様のにおい	オレンジ様のにおい	オレンジ様のにおい	オレンジ様のにおい	
						湿潤性	なし	なし	なし	なし	
						流動性	良好	良好	良好	良好	
含量(%)	100.0(99.6)	104.3	99.5	103.9							
利尿薬	ダイアモックス末 外観:白色 におい:なし	アセタゾラミド	60mg	500mg	A	外観	白色の粉末凝集なし	白色の粉末凝集なし	白色の粉末凝集なし	白色の粉末凝集なし	2021年10月
						におい	オレンジ様のにおい	オレンジ様のにおい	オレンジ様のにおい	オレンジ様のにおい	
						湿潤性	なし	なし	なし	なし	
						流動性	良好	良好	良好	良好	
含量(%)	100.0(99.9)	101.5	98.4	103.2							
健胃消化剤	S・M配合散 外観:灰褐色 におい:特異な芳香	タカチアスターゼ・生薬配合剤	220mg	500mg	A	外観	うすい灰褐色の粉末凝集なし	うすい灰褐色の粉末凝集あり	うすい灰褐色の粉末凝集あり	うすい灰褐色の粉末凝集あり	2021年10月
						におい	特異な芳香	特異な芳香	特異な芳香	特異な芳香	
						湿潤性	なし	なし	なし	なし	
						流動性	良好	少し悪化	少し悪化	少し悪化	
含量(%)	100.0(100.8)	102.2	99.0	102.3							

【液体製剤との配合】

分類	配合薬剤			当社製剤配合量	配合方法	試験項目	配合結果				試験実施時期
	品名 (配合前の外観、におい、pH)	成分名	配合量				配合直後	3時間後	6時間後	24時間後	
抗てんかん剤	ガバペンシロップ5% 外観:無色透明 におい:芳香あり pH:6.56	ガバペンチン	8mL	1000mg/精製水50mL	B	外観	わずかに白濁した液	わずかに白濁した液	わずかに白濁した液	わずかに白濁した液	2021年10月
						におい	オレンジ様のにおい	オレンジ様のにおい	オレンジ様のにおい	オレンジ様のにおい	
						再分散性	良好	良好	良好	良好	
						pH	6.26	6.25	6.23	6.18	
含量(%)	100.0(102.3)	—	—	100.1							
抗てんかん剤	ザロンチンシロップ5% 外観:だいたい赤色透明 におい:芳香 pH:5.97	エトスクシミド	3mL	1000mg/精製水50mL	B	外観	淡い桃色でわずかに濁った液	淡い桃色でわずかに濁った液	淡い桃色でわずかに濁った液	淡い桃色でわずかに濁った液	2021年10月
						におい	オレンジ様のにおい	オレンジ様のにおい	オレンジ様のにおい	オレンジ様のにおい	
						再分散性	良好	良好	良好	良好	
						pH	5.87	5.90	5.88	5.89	
含量(%)	100.0(101.7)	—	—	99.0							
抗てんかん剤	デバケンシロップ5% 外観:赤色透明 におい:なし pH:7.26	バルプロ酸ナトリウム	2.7mL	1000mg/精製水50mL	B	外観	赤色でわずかに白濁した液	赤色でわずかに白濁した液	赤色でわずかに白濁した液	赤色でわずかに白濁した液	2021年10月
						におい	オレンジ様のにおい	オレンジ様のにおい	オレンジ様のにおい	オレンジ様のにおい	
						再分散性	良好	良好	良好	良好	
						pH	6.65	6.61	6.60	6.55	
含量(%)	100.0(102.2)	—	—	99.6							
抗てんかん剤	フェノバルエリキシル0.4% 外観:赤色透明 におい:芳香あり pH:6.30	フェノバルビタール	1.9mL	1000mg/精製水50mL	B	外観	赤色でわずかに白濁した液	赤色でわずかに白濁した液	赤色でわずかに白濁した液	赤色でわずかに白濁した液	2021年10月
						におい	芳香あり	芳香あり	芳香あり	芳香あり	
						再分散性	良好	良好	良好	良好	
						pH	5.68	5.67	5.62	5.72	
含量(%)	100.0(102.1)	—	—	99.7							
抗不安剤	セルシンシロップ0.1% 外観:無色透明 におい:果実様の芳香 pH:5.89	ジアゼパム	0.5mL	1000mg/精製水50mL	B	外観	わずかに白濁した液	わずかに白濁した液	わずかに白濁した液	わずかに白濁した液	2021年10月
						におい	果実様の芳香	果実様の芳香	果実様の芳香	果実様の芳香	
						再分散性	良好	良好	良好	良好	
						pH	5.70	5.69	5.69	5.69	
含量(%)	100.0(101.6)	—	—	100.2							

【食品・飲料との配合】

分類	配合薬剤		当社 製剤 配合量	配合方 法	試験 項目	配合結果				試験 実施 時期
	品名 (配合前の外観、におい、pH)	配合量				配合直後	3時間後	6時間後	24時間後	
食品・飲料	Bigプッチンプリン 外 観:微黄褐色のゲル状 におい:プリンのにおい	10g	500mg	C	外観	微黄褐色のゲル状凝集なし	微黄褐色のゲル状凝集なし	微黄褐色のゲル状凝集なし	微黄褐色のゲル状凝集なし	2021年 10月
					におい	プリンのにおい	プリンのにおい	プリンのにおい	プリンのにおい	
					含量(%)	100.0(97.9)	—	—	104.3	
	明治ブルガリアヨーグルト 外 観:白色のゲル状 におい:ヨーグルトのにおい	10g	500mg	C	外観	白色のゲル状凝集なし	白色のゲル状凝集なし	白色のゲル状凝集なし	白色のゲル状凝集なし	2021年 10月
					におい	ヨーグルトのにおい	ヨーグルトのにおい	ヨーグルトのにおい	ヨーグルトのにおい	
					含量(%)	100.0(97.5)	—	—	101.8	
	明治エッセルスーパーカップ超パニラ 外 観:微黄白色の塊 におい:パニラのにおい	10g	500mg	C	外観	微黄白色の液凝集なし	微黄白色の液凝集なし	微黄白色の液凝集なし	微黄白色の液凝集なし	2021年 10月
					におい	パニラのにおい	パニラのにおい	パニラのにおい	パニラのにおい	
					含量(%)	100.0(98.3)	—	—	102.3	
	MOW(モウ)チョコレートアイス 外 観:茶褐色の塊 におい:チョコレートのにおい	10g	500mg	C	外観	茶褐色の液凝集なし	茶褐色の液凝集なし	茶褐色の液凝集なし	茶褐色の液凝集なし	2021年 10月
					におい	チョコレートのにおい	チョコレートのにおい	チョコレートのにおい	チョコレートのにおい	
					含量(%)	100.0(99.7)	—	—	103.4	
	幼児りんご100%ジュース 外 観:微黄白色の液 におい:りんごのにおい pH: 3.72	10mL	1000mg	C	外観	微黄白色の液凝集なし	微黄白色の液凝集なし	微黄白色の液凝集なし	微黄白色の液凝集なし	2021年 10月
					におい	りんごのにおい	りんごのにおい	りんごのにおい	りんごのにおい	
					再分散性	良好	良好	良好	良好	
					pH	3.85	3.86	3.86	3.84	
	なっちゃんオレンジジュース 外 観:橙色の濁った液 におい:オレンジのにおい pH: 3.63	10mL	1000mg	C	外観	橙色の濁った液凝集なし	橙色の濁った液凝集なし	橙色の濁った液凝集なし	橙色の濁った液凝集なし	2021年 10月
					におい	オレンジのにおい	オレンジのにおい	オレンジのにおい	オレンジのにおい	
再分散性					良好	良好	良好	良好		
pH					3.81	3.79	3.78	3.77		
含量(%)					100.0(96.2)	—	—	102.1		
伊藤園健康ミネラルむぎ茶 外 観:茶色の液 におい:麦茶のにおい pH: 6.74	10mL	1000mg	C	外観	茶色の濁った液凝集なし	茶色の濁った液凝集なし	茶色の濁った液凝集なし	茶色の濁った液凝集なし	2021年 10月	
				におい	麦茶のにおい	麦茶のにおい	麦茶のにおい	麦茶のにおい		
				再分散性	良好	良好	良好	良好		
				pH	6.48	6.52	6.51	6.41		
ポカリスエット 外 観:微白色の液 におい:ポカリスエットのにおい pH:3.62	10mL	1000mg	C	外観	白色の濁った液凝集なし	白色の濁った液凝集なし	白色の濁った液凝集なし	白色の濁った液凝集なし	2021年 10月	
				におい	ポカリスエットのにおい	ポカリスエットのにおい	ポカリスエットのにおい	ポカリスエットのにおい		
				再分散性	良好	良好	良好	良好		
				pH	3.82	3.81	3.82	3.80		
含量(%)	100.0(101.2)	—	—	97.1						

