

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2013に準拠して作成

抗てんかん剤

レベチラセタム錠 250mg「フェルゼン」

レベチラセタム錠 500mg「フェルゼン」

LEVETIRACETAM Tablets 250mg/500mg [FELDSENF]

<レベチラセタム錠>

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	レベチラセタム錠 250mg「フェルゼン」 ： 1錠中、レベチラセタムを 250mg 含有 レベチラセタム錠 500mg「フェルゼン」 ： 1錠中、レベチラセタムを 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・ 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 発売年月日：2021年12月15日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：株式会社フェルゼンファーマ
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	株式会社フェルゼンファーマ 安全管理部 TEL：03-6368-5160 FAX：03-3580-1522 医療関係者向けホームページ https://www.feldsenfpharma.co.jp

本IFは2023年7月改訂（第2版）の電子添文の記載に基づき改訂した。最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」（<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する PMDA ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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 ホームページ「医薬品に関する情報」で確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名（命名法）	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
7. CAS 登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	3
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法	3
4. 有効成分の定量法	3
IV. 製剤に関する項目	4
1. 剤形	4
2. 製剤の組成	4
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4
4. 製剤の各種条件下における安定性	5
5. 調製法及び溶解後の安定性	9
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9
7. 溶出性	9
8. 生物学的試験法	10
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	10
10. 製剤中の有効成分の定量法	11
11. 力価	11
12. 混入する可能性のある夾雑物	11
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	11
14. その他	11
V. 治療に関する項目	12
1. 効能又は効果	12

2. 用法及び用量	12
3. 臨床成績	13
VI. 薬効薬理に関する項目	14
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	14
2. 薬理作用	14
VII. 薬物動態に関する項目	15
1. 血中濃度の推移・測定法	15
2. 薬物速度論的パラメータ	16
3. 吸収	16
4. 分布	17
5. 代謝	17
6. 排泄	17
7. トランスポーターに関する情報	17
8. 透析等による除去率	17
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	18
1. 警告内容とその理由	18
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	18
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	18
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	18
5. 慎重投与内容とその理由	18
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	18
7. 相互作用	18
8. 副作用	19
9. 高齢者への投与	21
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	21
11. 小児等への投与	21
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	21
13. 過量投与	21
14. 適用上の注意	22
15. その他の注意	22
16. その他	22
IX. 非臨床試験に関する項目	23
1. 薬理試験	23
2. 毒性試験	23

X. 管理的事項に関する項目	24
1. 規制区分	24
2. 有効期間又は使用期限	24
3. 貯法・保存条件	24
4. 薬剤取扱い上の注意点	24
5. 承認条件等	24
6. 包装	24
7. 容器の材質	24
8. 同一成分・同効薬	25
9. 国際誕生年月日	25
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	25
11. 薬価基準収載年月日	25
12. 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	25
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	25
14. 再審査期間	25
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	25
16. 各種コード	25
17. 保険給付上の注意	25
X I. 文献	26
1. 引用文献	26
2. その他の参考文献	26
X II. 参考資料	27
1. 主な外国での発売状況	27
2. 海外における臨床支援情報	27
X III. 備考	28
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	28
2. その他の関連資料	32

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

レベチラセタム錠 250mg「フェルゼン」およびレベチラセタム錠 500mg「フェルゼン」は、脳内の神経終末のタンパク質に作用するなどして神経の過剰な興奮を抑制する抗てんかん剤である。

レベチラセタム錠 250mg「フェルゼン」およびレベチラセタム錠 500mg「フェルゼン」は、後発医薬品としてダイト株式会社が開発を企画し、「医薬品の承認申請について（平成 26 年 11 月 21 日薬食発 1121 第 2 号）」に基づき規格および試験方法を設定した。その後、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2021 年 8 月に製造販売承認を取得した。

なお、両製品とも、後発医薬品として共和薬品工業株式会社、ダイト株式会社および株式会社フェルゼンファーマの 3 社で共同開発を実施し、共同開発グループとして実施したデータを共有し承認を得た。

2. 製品の治療学的特性

- 1) 本剤は、神経終末のシナプス小胞たん白質 2A (SV2A) との結合、N 型 Ca^{2+} チャネル阻害、細胞内 Ca^{2+} の遊離抑制、GABA およ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などの作用を有する。臨床的には、成人または 4 歳以上の小児のてんかんにおける部分発作（二次性全般化発作を含む）の治療、強直間代発作（他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない場合）に対する抗てんかん薬との併用療法で用いられる。
- 2) 錠剤では両面への印字、また、PTP シートではユニバーサルデザインフォントの採用、大きな規格表示、1 錠ごとの GS1 コードの記載、ピッチ印刷などにより識別性を向上させている。
- 3) 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（頻度不明）。

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 「フェルゼン」

レベチラセタム錠 500mg 「フェルゼン」

(2) 洋名

LEVETIRACETAM Tablets 250mg [FELDSENF]

LEVETIRACETAM Tablets 500mg [FELDSENF]

(3) 名称の由来

有効成分の一般名 + 剤形 + 含量 + 「屋号」として命名した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

レベチラセタム（JAN）

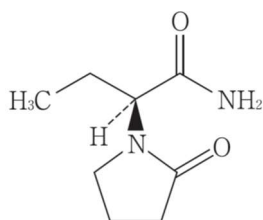
(2) 洋名（命名法）

Levetiracetam（JAN、INN）

(3) ステム

-racetam：アミド型向知性薬、ピラセタム誘導体

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）

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

7. CAS登録番号

102767-28-2

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～淡灰白色の粉末である。

(2) 溶解性

水に極めて溶けやすく、メタノール及びエタノール（99.5）に溶けやすく、アセトニトリル、アセトン及び2-プロパノールにやや溶けやすく、トルエン及び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

該当資料なし

(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

該当資料なし

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

- ・赤外吸収スペクトル
- ・旋光度測定

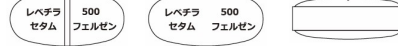
4. 有効成分の定量法

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、外観及び性状

販売名	レベチラセタム錠 250mg 「フェルゼン」	レベチラセタム錠 500mg 「フェルゼン」
性状・剤形	青色・楕円形 フィルムコーティング錠	黄色・割線入り・楕円形 フィルムコーティング錠
外形		
長径、短径	約 12.8mm、約 6.0mm	約 16.4mm、約 7.6mm
厚さ	約 4.7mm	約 6.0mm
質量	約 277mg	約 554mg

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

レベチラセタム錠 250mg 「フェルゼン」： —

レベチラセタム錠 500mg 「フェルゼン」： —

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

レベチラセタム錠 250mg 「フェルゼン」： 1 錠中 レベチラセタムを 250mg 含有

レベチラセタム錠 500mg 「フェルゼン」： 1 錠中 レベチラセタムを 500mg 含有

(2) 添加物

レベチラセタム錠 250mg 「フェルゼン」：クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール 4000、タルク、青色 2 号アルミニウムレーキ

レベチラセタム錠 500mg 「フェルゼン」：クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール 4000、タルク、黄色三二酸化鉄

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験¹⁾

<レベチラセタム錠 250mg 「フェルゼン」>

試験条件：40±2℃、75±5%RH PTP 包装（アルミピロー、紙箱）

試験項目	規格	開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後
性 状	青色の楕円形のフィルムコーティング錠	適 合	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験①	色調及び R _f 値が等しい	適 合	—	—	適 合
確認試験②	試料溶液のレベチラセタムのピーク及び標準溶液のレベチラセタムのピークの保持時間は等しい	適 合	—	—	適 合
純度試験 (類縁物質)	個々の量：0.05%以下	N.D.	0.00	0.00	0.00
	合計の量：0.4%以下	0.00	0.01	0.00	0.00
純度試験 (光学異性体)	0.5%以下	0.00	0.00	0.00	0.00
水 分 (%)	0.1%以下	0.30~0.35	0.31~0.34	0.41~0.48	0.28~0.35
製剤均一性試験*	日局 一般試験法の製剤均一性試験法 2.質量偏差試験を行うとき、適合する（判定値 15.0%を超えない）	0.9~1.8	—	—	1.2~1.8
溶出試験** (%)	15 分間の溶出率は 80%以上	88~101	83~102	88~101	89~101
定量試験 (%)	95.0~105.0%	98.7~99.6	99.0~99.8	98.6~99.4	98.7~99.5

各ロット n=3 * : 各ロット n=10×3 ** : 各ロット n=6×3

<レベチラセタム錠 500mg 「フェルゼン」>

試験条件：40±2℃、75±5%RH

①PTP 包装（アルミピロー、紙箱）

試験項目	規格	開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後
性 状	青色の楕円形のフィルムコーティング錠	適 合	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験①	色調及び R _f 値が等しい	適 合	—	—	適 合
確認試験②	試料溶液のレベチラセタムのピーク及び標準溶液のレベチラセタムのピークの保持時間は等しい	適 合	—	—	適 合
純度試験 (類縁物質)	個々の量：0.05%以下	0.00	N.D.	0.00	0.00
	合計の量：0.4%以下	0.00	0.01	0.00	0.01
純度試験 (光学異性体)	0.5%以下	0.00	0.00	0.00	0.00
水 分 (%)	0.1%以下	0.21~0.24	0.20~0.26	0.23~0.26	0.22~0.26
製剤均一性試験*	日局 一般試験法の製剤均一性試験法 2.質量偏差試験を行うとき、適合する（判定値 15.0%を超えない）	0.8~1.4	—	—	0.8~1.5
溶出試験** (%)	15 分間の溶出率は 80%以上	77~99	78~96	76~94	80~97
定量試験 (%)	95.0~105.0%	98.8~99.3	99.1~99.8	99.0~99.7	99.3~100.0

各ロット n=3 * : 各ロット n=10×3 ** : 各ロット n=6×3

②バラ包装：ポリエチレン製容器包装（ポリプロピレン製キャップ、紙箱）

試験項目	規格	開始時	1ヵ月後	3ヵ月後	6ヵ月後
性状	青色の楕円形のフィルムコーティング錠	適合	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験①	色調及び R _f 値が等しい	適合	—	—	適合
確認試験②	試料溶液のレベチラセタムのピーク及び標準溶液のレベチラセタムのピークの保持時間は等しい	適合	—	—	適合
純度試験 (類縁物質)	個々の量 ≤ 0.05%	0.00	N.D.	0.00	0.00
	合計の量 ≤ 0.4%	0.00	0.00	0.00	0.02
純度試験 (光学異性体)	≤ 0.5%	0.00	0.00	0.00	0.00
水分 (%)	≤ 0.1%	0.21~0.24	0.24~0.26	0.27~0.32	0.30~0.35
製剤均一性試験*	日局 一般試験法の製剤均一性試験法 2.質量偏差試験を行うとき、適合する (判定値 15.0%を超えない)	0.8~1.4	—	—	0.7~1.4
溶出試験** (%)	15 分間の溶出率 ≥ 80%	77~99	80~100	77~99	79~101
定量試験 (%)	95.0~105.0%	98.8~99.3	99.1~99.7	99.2~99.8	99.3~99.7

各ロット n=3 * : 各ロット n=10×3 ** : 各ロット n=6×3

加速試験 (40℃、相対湿度 75%、6ヵ月) の結果、レベチラセタム錠 250mg 「フェルゼン」 およびレベチラセタム錠 500mg 「フェルゼン」 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) 無包装状態での安定性試験²⁾

1) 保存条件

- ①温度 40℃、なりゆき湿度、暗所 (恒温恒湿槽、褐色ガラス瓶・密栓) 3ヵ月
- ②湿度 25℃、75%RH、暗所 (恒温恒湿槽、シャーレ・開放) 3ヵ月
- ③光 2500lx、25℃、45%RH、シャーレ・開放 ~120万 lx・hr

2) 試験項目・規格

- 性状：(250mg) 青色の楕円形のフィルムコーティング錠
(500mg) 黄色の割線入り・楕円形のフィルムコーティング錠
- 純度試験：個々の類縁物質 ≤ 0.05%
類縁物質の総量 ≤ 0.4%
光学異性体 ≤ 0.5%
- 水分：≤ 1.0%
- 溶出性：(250mg) 15分間の溶出率 ≥ 80%以上
(500mg) 15分間の溶出率 ≥ 75%以上
- 定量法：表示量の 95.0~105.0%
- 硬度：(参考試験のため設定せず)

3) 結果

<レベチラセタム錠 250mg 「フェルゼン」>

①温度条件

試験項目		開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状*		適合	適合	適合	適合
純度試験 (%)	類縁物質:個々	0.00	0.00	0.00	0.00
	類縁物質:総量	0.00	0.00	0.00	0.00
	光学異性体	0.00	N.D.	N.D.	N.D.
水分 (%)	n=5	0.14	0.28	0.42	0.31
溶出性 (%)		99~101	101~103	94~102	96~101
※下段: 平均値	n=6	100	102	99	100
定量法 (%)	n=20	99.8	99.2	98.9	99.3
硬度 (N)	n=10	129.9	133.1	133.9	131.7

* : n=5 適合=青色の楕円形のフィルムコーティング錠 N.D : Not Detected

②湿度条件

試験項目		開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状*		適合	適合	適合	適合
純度試験 (%)	類縁物質:個々	0.00	0.00	0.00	0.00
	類縁物質:総量	0.00	0.00	0.00	0.00
	光学異性体	0.00	0.00	N.D.	N.D.
水分 (%)	n=5	0.14	0.70	0.86	0.91
溶出性 (%)		99~101	101~102	100~102	100~101
※下段: 平均値	n=6	100	102	101	101
定量法 (%)	n=20	99.8	100.0	100.1	99.6
硬度 (N)	n=10	129.9	98.7	99.2	97.4

* : n=5 適合=青色の楕円形のフィルムコーティング錠 N.D : Not Detected

③光条件

試験項目		開始時	30 万 lx・hr	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性状*		適合	適合	適合	適合
純度試験 (%)	類縁物質:個々	0.00	0.00	0.00	0.00
	類縁物質:総量	0.00	0.00	0.00	0.00
	光学異性体	0.00	N.D.	N.D.	N.D.
水分 (%)	n=5	0.14	0.50	0.47	0.49
溶出性 (%)		99~101	91~102	98~102	95~100
※下段: 平均値	n=6	100	97	100	98
定量法 (%)	n=20	99.8	100.0	99.3	99.8
硬度 (N)	n=10	129.9	125.1	124.7	127.4

* : n=5 適合=青色の楕円形のフィルムコーティング錠 N.D : Not Detected

<レベチラセタム錠 500mg 「フェルゼン」>

①温度条件

試験項目		開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状*		適合	適合	適合	適合
純度試験 (%)	類縁物質:個々	0.00	0.00	0.01	0.00
	類縁物質:総量	0.00	0.00	0.01	0.00
	光学異性体	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
水分 (%) n=5		0.21	0.23	0.28	0.29
溶出性 (%)		87~99	89~100	88~99	82~97
※下段: 平均値 n=6		95	95	94	91
定量法 (%) n=20		99.6	99.7	99.1	99.2
硬度 (N) n=10		161.0	165.7	165.1	162.4

* : n=5 適合=黄色の割線入り・楕円形のフィルムコーティング錠 N.D : Not Detected

②湿度条件

試験項目		開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状*		適合	適合	適合	適合
純度試験 (%)	類縁物質:個々	0.00	0.00	N.D.	N.D.
	類縁物質:総量	0.00	0.00	N.D.	N.D.
	光学異性体	N.D.	0.00	N.D.	N.D.
水分 (%) n=5		0.21	0.98	0.98	0.91
溶出性 (%)		87~99	98~103	98~101	98~101
※下段: 平均値 n=6		95	101	100	100
定量法 (%) n=20		99.6	100.3	99.3	99.9
硬度 (N) n=10		161.0	116.2	120.2	120.8

* : n=5 適合=黄色の割線入り・楕円形のフィルムコーティング錠 N.D : Not Detected

③光条件

試験項目		開始時	30 万 lx・hr	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性状*		適合	適合	適合	適合
純度試験 (%)	類縁物質:個々	0.00	0.00	0.00	0.00
	類縁物質:総量	0.00	0.00	0.00	0.00
	光学異性体	N.D.	0.00	N.D.	0.00
水分 (%) n=5		0.21	0.46	0.49	0.51
溶出性 (%)		87~99	79~91	82~94	82~94
※下段: 平均値 n=6		95	86	86	88
定量法 (%) n=20		99.6	100.0	99.5	100.0
硬度 (N) n=10		161.0	159.3	159.9	161.3

* : n=5 適合=黄色の割線入り・楕円形のフィルムコーティング錠 N.D : Not Detected

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性

溶出挙動³⁾

<レベチラセタム錠 250mg「フェルゼン」>

「含量が異なる経口固形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）に基づき、レベチラセタム錠 500mg「フェルゼン」を標準品としてレベチラセタム錠 250mg「フェルゼン」の溶出試験を実施した結果、いずれの試験液においても溶出挙動の同等性が示され、両製剤は生物学的に同等とみなされた。

試験条件 試験法：日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法

回転数：50rpm

試験液：1) pH1.2（日本薬局方 溶出試験 第1液）

2) pH5.0（薄めた McIlvaine 緩衝液）

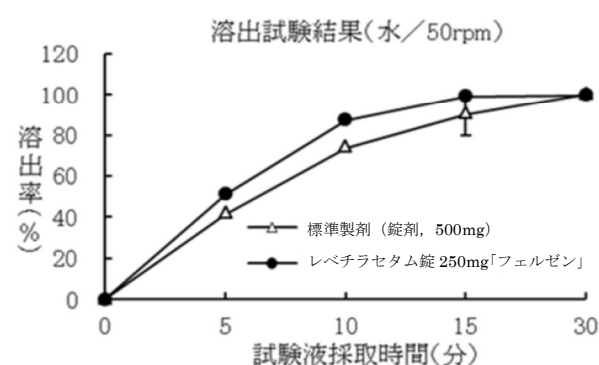
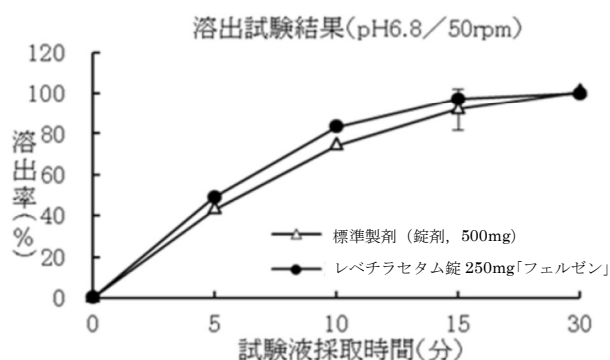
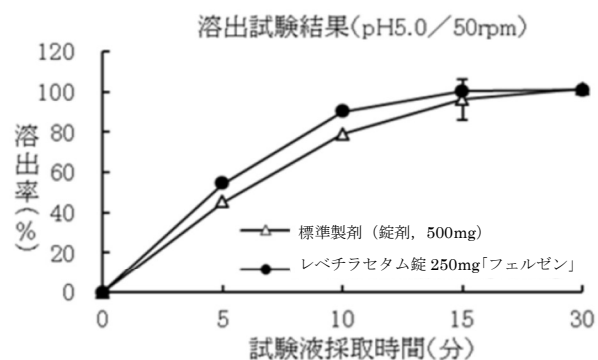
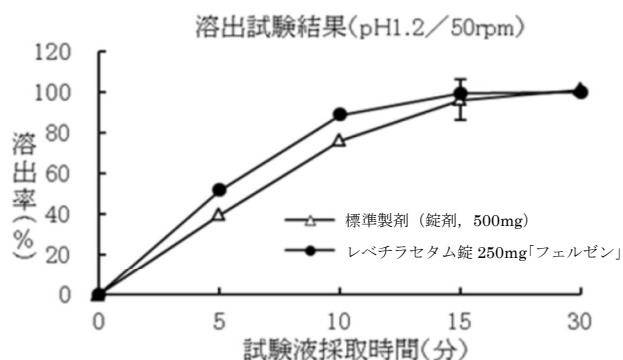
3) pH6.8（日本薬局方 溶出試験 第2液）

4) 水

試験液量：900mL

試験液温：37.0±0.5℃

試験数：12 ベッセル



<レベチラセタム錠 500mg「フェルゼン」>

「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 日一部改正 薬食審査発 0229 第 10 号)に基づき、レベチラセタム錠 500mg「フェルゼン」と標準品(500mg)の溶出試験を実施した結果、レベチラセタム錠 500mg「フェルゼン」はいずれの試験液においても溶出挙動が類似し、溶出挙動の類似性の判定基準に適合した。

試験条件 試験法：日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法

回転数：50rpm

試験液：1) pH1.2 (日本薬局方 溶出試験 第1液)

2) pH5.0 (薄めた McIlvaine 緩衝液)

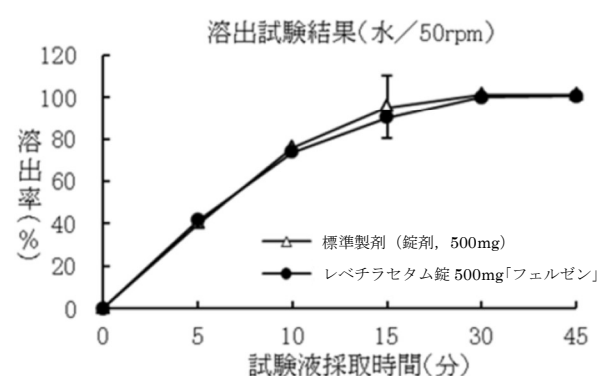
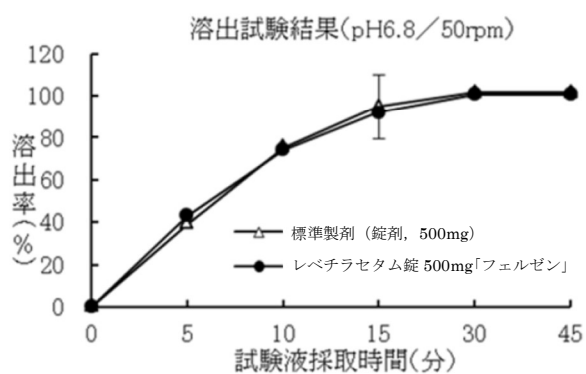
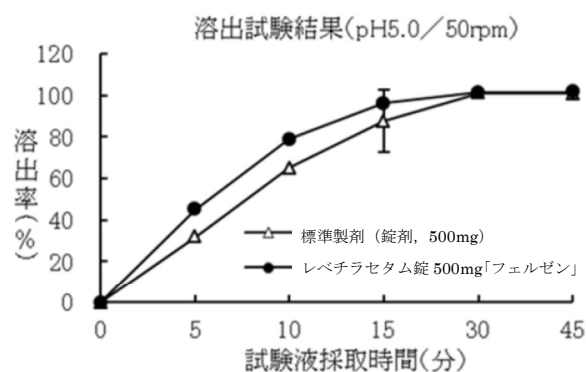
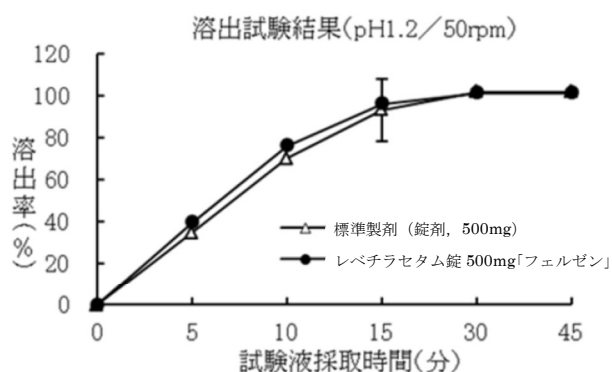
3) pH6.8 (日本薬局方 溶出試験 第2液)

4) 水

試験液量：900mL

試験液温：37.0±0.5℃

試験数：12 ベッセル



8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- ・薄層クロマトグラフィー
- ・液体クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法
液体クロマトグラフィー

11. 力価
該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物
該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報
該当しない

14. 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

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. 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。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

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。

[臨床試験において、強直間代発作に対する本剤単独投与での使用経験はない。]

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・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・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。

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

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・用量を調節すること。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

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

フェニトイン、カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム、クロナゼパム、ゾニサミド、クロバザム、ガバペンチン、トピラマート および ラモトリギン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 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が、角膜電気刺激キンドリングマウス、ペンチレンテトラゾールキンドリングマウス、ピロカルピン又はカイニン酸を投与のラット、ストラスブール遺伝性欠てんかんラット (GAERS)、聴原性発作マウスなどの部分発作、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。

2) 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。

3) 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、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。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。

4) 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⁴⁾、神経終末のシナプス小胞たん白質 2A (SV2A) との結合^{4,5)}、N 型 Ca^{2+} チャネル阻害⁶⁾、細胞内 Ca^{2+} の遊離抑制⁷⁾、GABA およ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⁸⁾、神経細胞間の過剰な同期化の抑制⁹⁾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¹⁰⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間¹¹⁾

レベチラセタム錠 500mg 「フェルゼン」: 0.9 ± 0.4 (hr)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

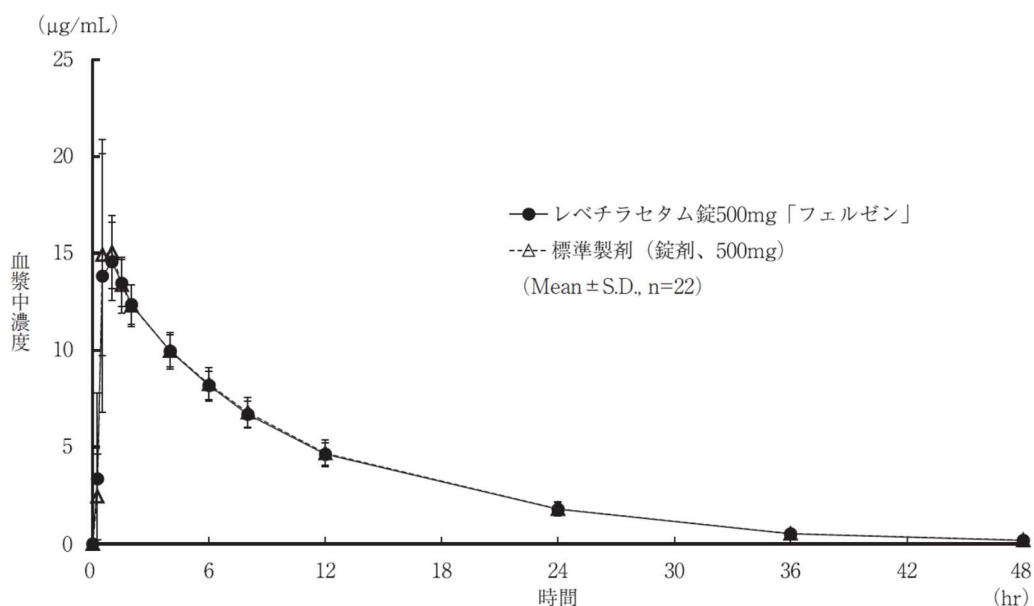
生物学的同等性試験¹¹⁾

1) レベチラセタム錠 250mg 「フェルゼン」

レベチラセタム錠 250mg 「フェルゼン」は「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)に基づき、レベチラセタム錠 500mg 「フェルゼン」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判定され、生物学的に同等とみなされた。

2) レベチラセタム錠 500mg 「フェルゼン」

健康成人男子にレベチラセタム錠 500mg 「フェルゼン」と標準製剤のそれぞれ 1 錠 (レベチラセタム 500mg) を絶食時単回経口投与して血漿中レベチラセタム濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、Cmax) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された(クロスオーバー法)。



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₄₈ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
レベチラセタム錠 500mg 「フェルゼン」	157.48±18.46	17.10±4.83	0.9±0.4	7.5±0.6
標準製剤 (錠剤, 500mg)	159.07±19.38	16.96±3.31	0.8±0.4	7.7±0.7

(Mean±S.D., n=22)

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。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」の「7. 相互作用」の項参照

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

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) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数¹¹⁾

レベチラセタム錠 500mg 「フェルゼン」: 0.0930±0.0078 (/hr)

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(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.安全性(使用上の注意等)に関する項目」の「10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

(3) 乳汁への移行性

「Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目」の「10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

(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

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

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比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料無し

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【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使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 腎機能障害のある患者【「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照】
- (2) 重度肝機能障害のある患者【「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照】
- (3) 高齢者【「高齢者への投与」の項参照】

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (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。
- (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注意すること。
- (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。
- (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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用（以下、全て頻度不明）

- 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）：観察を十分に行い、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。
- 2) 薬剤性過敏症症候群¹²⁾：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ので、観察を十分に行い、このような症状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。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。
- 3) 重篤な血液障害：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し、適切な処置を行うこと。
- 4) 肝不全、肝炎：肝不全、肝炎等の重篤な肝障害があらわれることがあるので、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。
- 5) 膵炎：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、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 攻撃性、自殺企図：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、患者の状態に十分注意し、これらの症状があらわれた場合には、徐々に減量し中止するなど適切な処置を行うこと。
- 7) 横紋筋融解症：横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）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。
- 8) 急性腎障害：急性腎障害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し、適切な処置を行うこと。
- 9) 悪性症候群：悪性症候群があらわれることがあるので、発熱、筋強剛、血清 CK（CPK）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、本剤の投与を中止し、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。

(3) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	頻度不明
精神神経系	浮動性めまい、頭痛、不眠症、傾眠、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、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、パニック発作、嗜眠、譫妄、てんかん増悪、強迫性障害
眼	麦粒腫、複視、結膜炎、霧視、眼精疲労、眼そう痒症
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、歯周炎、胃不快感、歯痛、消化不良、口唇炎、歯肉腫脹
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、咽喉頭疼痛、上気道の炎症、鼻炎、気管支炎、咳嗽、鼻漏、咽頭炎、インフルエンザ、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、四肢痛、筋骨格硬直、関節痛、頸部痛、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)

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【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

重大な副作用（以下、全て頻度不明）

- 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）：観察を十分に行い、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。
- 2) 薬剤性過敏症症候群¹²⁾：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ので、観察を十分に行い、このような症状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。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。

9. 高齢者への投与

高齢者では腎機能が低下していることが多いため、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。[「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」の項参照]

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、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。]
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。]

11. 小児等への投与

低出生体重児又は新生児に対する安全性は確立していない（国内における使用経験がない）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

症状：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。

処置：必要に応じて胃洗浄等を行うこと。また、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。

14. 適用上の注意

薬剤交付時

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報告されている。]

15. その他の注意

- (1) 海外で実施されたレベチラセタム製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。
- (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）の発現率はレベチラセタム製剤群で 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レベチラセタム製剤群で 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。

16. その他

該当しない

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) 副次的薬理試験
該当資料なし
- (3) 安全性薬理試験
該当資料なし
- (4) 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) 生殖発生毒性試験
該当資料なし
- (4) 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

製 剤（レベチラセタム錠 250mg・錠 500mg「フェルゼン」）： 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

有効成分（レベチラセタム）： 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：最終年月を外箱等に記載

（「IV. 製剤に関する項目」の「4. 製剤の各種条件下における安定性」の項 参照）

3. 貯法・保存条件

室温保存（【取扱い上の注意】の項 参照）

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項 参照

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

6. 包装

レベチラセタム錠 250mg「フェルゼン」： 100 錠（PTP）

レベチラセタム錠 500mg「フェルゼン」： 100 錠、500 錠（PTP）

500 錠（バラ）

7. 容器の材質

PTP シート	ポリプロピレン、アルミ箔
ボトル（バラ）	ボトル：ポリエチレン、キャップ：ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分： イーケプラ錠 250mg・500mg（ユーシービージャパン株式会社）

同効薬： ラモトリギン、トピラマート、ガバペンチン、クロバザム、ゾニサミド、クロナゼパム、バルプロ酸ナトリウム、カルバマゼピン及びフェニトイン

9. 国際誕生年月日

1999 年 11 月 30 日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2021 年 8 月 16 日

承認番号：レベチラセタム錠 250mg 「フェルゼン」：30300AMX00426000

レベチラセタム錠 500mg 「フェルゼン」：30300AMX00427000

11. 薬価基準収載年月日

2021 年 12 月 10 日

12. 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

13. 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

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成 18 年厚生労働省告示第 107 号）の一部を改正した平成 20 年厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOT（9 桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	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 「フェルゼン」	128636601	1139010F1121	622863601
レベチラセタム錠 500mg 「フェルゼン」	128637301	1139010F2128	622863701

17. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品に該当する。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 株式会社フェルゼンファーマ社内資料：安定性に関する資料 ―加速試験―
- 2) 株式会社フェルゼンファーマ社内資料：無包装状態での安定性に関する資料
- 3) 株式会社フェルゼンファーマ社内資料：溶出性に関する資料
- 4) Noyer,M.,et al.:Eur.J.Pharmacol. 1995;286:137-146
- 5) Lynch,B.A.,et al.:Proc.Nat.Acad.Sci.U.S.A. 2004;101:9861-9866
- 6) Lukyanetz,E.A.,et al.:Epilepsia 2002;43:9-18
- 7) Pisani,A.,et al.:Epilepsia 2004;45:719-728
- 8) Rigo,J.M.,et al.:Br.J.Pharmacol. 2002;136:659-672
- 9) Margineanu,D.G.,et al.:Pharmacol.Res. 2000;42:281-285
- 10) Kaminski,R.M.,et al.:Neuropharmacology 2008;54:715-720
- 11) 株式会社フェルゼンファーマ社内資料：生物学的同等性試験
- 12) 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」
- 13) 株式会社フェルゼンファーマ社内資料：粉碎後の安定性に関する資料
- 14) 株式会社フェルゼンファーマ社内資料：経管投与に関する資料

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

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。

掲載根拠：「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する Q&A について（その3）」令和元年9月6日付 厚生労働省医薬・生活衛生局 監視指導・麻薬対策課 事務連絡

(1) 粉砕¹³⁾

レベチラセタム錠 250mg 「フェルゼン」 およびレベチラセタム錠 500mg 「フェルゼン」について、粉砕後の各種条件下（温度、湿度、光）における安定性試験を実施した。

1) 試験製剤

レベチラセタム錠 250mg 「フェルゼン」 ロット番号：4101101

レベチラセタム錠 500mg 「フェルゼン」 ロット番号：4201102

2) 保存条件

- 1) 温度 40℃、なりゆき湿度、暗所（恒温恒湿槽、褐色ガラス瓶・密栓） 90 日
- 2) 湿度 25℃、75%RH、暗所（恒温恒湿槽、シャーレ・開放） 90 日
- 3) 光 2500lx、25℃、45%RH、シャーレ・開放 ~120 万 lx・hr

3) 試験項目および規格

性状：(250mg) 青色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末（参考）

(500mg) 黄色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末（参考）

純度試験：個々の類縁物質 ≤0.05% 類縁物質の総量 ≤0.4% 光学異性体 ≤0.5%

水分： ≤1.0%

溶出性：(250mg) 15 分間の溶出率は 80%以上

(500mg) 15 分間の溶出率は 75%以上

定量法：表示量の 95.0~105.0%

4) 結果

■レベチラセタム錠 250mg 「フェルゼン」

【温度条件】

試験項目		開始時	7 日	14 日	30 日	90 日
性 状*		適 合	適 合	適 合	適 合	適 合
純度試験 (%)	類縁物質:個々	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	類縁物質:総量	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	光学異性体	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
水 分 (%)		0.20	0.27	0.27	0.28	0.21
定量法 (%)		99.6	99.7	99.8	99.9	99.6

* : 適合=青色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末 (参考) N.D : Not Detected

【湿度条件】

試験項目		開始時	7 日	14 日	30 日	90 日
性 状*		適 合	適 合	適 合	適 合	適 合
純度試験 (%)	類縁物質:個々	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	類縁物質:総量	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	光学異性体	N.D.	N.D.	0.00	N.D.	N.D.
水 分 (%)		0.20	0.95	0.97	1.03	1.04
定量法 (%)		99.6	98.8	98.9	98.7	98.3

* : 適合=青色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末 (参考) N.D : Not Detected

【光条件】

試験項目		開 始 時	30 万 lx・hr	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性 状*		適 合	適 合	適 合	適 合
純度試験 (%)	類縁物質:個々	0.00	0.00	0.00	0.00
	類縁物質:総量	0.00	0.00	0.00	0.00
	光学異性体	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
水 分 (%)		0.20	0.48	0.47	0.50
定量法 (%)		99.6	99.6	99.0	99.1

* : 適合=青色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末 (参考) N.D : Not Detected

■レベチラセタム錠 500mg 「フェルゼン」

【温度条件】

試験項目		開始時	7 日	14 日	30 日	90 日
性 状*		適 合	適 合	適 合	適 合	適 合
純度試験 (%)	類縁物質:個々	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	類縁物質:総量	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	光学異性体	N.D.	0.00	0.00	0.00	N.D.
水 分 (%)		0.22	0.32	0.34	0.29	0.21
定量法 (%)		99.7	99.6	99.9	99.1	99.4

* : 適合=黄色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末 (参考)

【湿度条件】

1) 試験項目		開始時	7 日	14 日	30 日	90 日
性 状*		適 合	適 合	適 合	適 合	適 合
純度試験 (%)	類縁物質:個々	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	類縁物質:総量	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	光学異性体	N.D.	N.D.	0.00	0.00	0.00
水 分 (%)		0.22	0.94	0.91	1.12	1.05
定量法 (%)		99.7	99.1	98.9	98.9	98.2

* : 適合=黄色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末 (参考)

【光条件】

試験項目		開 始 時	30 万 lx・hr	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性 状*		適 合	適 合	適 合	適 合
純度試験 (%)	類縁物質:個々	0.00	0.00	0.00	0.00
	類縁物質:総量	0.00	0.00	0.00	0.00
	光学異性体	N.D.	0.00	0.00	N.D.
水 分 (%)		0.22	0.51	0.45	0.52
定量法 (%)		99.7	99.7	98.9	99.1

* : 適合=黄色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末 (参考)

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性¹⁴⁾

1) 試験製剤

レベチラセタム錠 250mg 「フェルゼン」 ロット番号 : 4101101

レベチラセタム錠 500mg 「フェルゼン」 ロット番号 : 4201102

2) 崩壊懸濁試験

プランジャーを抜いた注入器のディスペンサー内に本品 1 錠を入れプランジャーを戻し、55℃の温湯 20mL を吸入した後、5 分間自然放置して崩壊・懸濁の状態を観察した。5 分後に崩壊しない場合は、更に 5 分間放置後に 180 度 15 往復横転して攪拌し、崩壊・懸濁の状態を観察した。

3) 通過性試験

崩壊懸濁法で得られた懸濁液を、経管チューブ (8Fr.) の注入端より高さ 30cm から 2~3mL/秒の速度で注入して通過性を観察した。懸濁液を注入した後に 20mL の水を同じ注射器で吸い取り注入してチューブ内を洗うとき、注入器内・チューブ内に残存する医薬品の有無を目視で確認する。8Fr.チューブの通貨が不可の場合、12Fr.のチューブを用いて同様に行う。

4) 判定方法

適 1 : 10 分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.経鼻チューブを通過

適 2 : 錠剤のコーティングに亀裂を入れる、あるいはカプセルを開封すれば、10 分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.経鼻チューブを通過

適 3 : 投与直前にコーティングに亀裂を入れれば使用可能

条 1 : 条件付通過 (経鼻チューブサイズにより通過の状況が異なる)

条 2： 条件付通過（腸溶剤のため経鼻チューブが腸まで挿入されているか、腸痙であれば使用可能）

条 3： 条件付通過

不適： 経管投与に適さない

5) 結果

①崩壊懸濁試験

回数	レベチラセタム錠 250mg 「フェルゼン」	レベチラセタム錠 500mg 「フェルゼン」
1	フィルムコーティングに亀裂を入れて10分以内に崩壊・懸濁	フィルムコーティングに亀裂を入れて10分以内に崩壊・懸濁
2	フィルムコーティングに亀裂を入れて10分以内に崩壊・懸濁	フィルムコーティングに亀裂を入れて10分以内に崩壊・懸濁
3	フィルムコーティングに亀裂を入れて10分以内に崩壊・懸濁	フィルムコーティングに亀裂を入れて10分以内に崩壊・懸濁

※製剤のままでは10分以内に崩壊・懸濁しなかった。

②通過試験

回数	レベチラセタム錠 250mg 「フェルゼン」	レベチラセタム錠 500mg 「フェルゼン」
1	8Fr.経鼻チューブを通過した	8Fr.経鼻チューブを通過した
2	8Fr.経鼻チューブを通過した	8Fr.経鼻チューブを通過した
3	8Fr.経鼻チューブを通過した	8Fr.経鼻チューブを通過した

以上の結果より、レベチラセタム錠 250mg 「フェルゼン」 およびレベチラセタム錠 500mg 「フェルゼン」 は、内服薬 経管投与ハンドブック（第4版）に記載されている判定基準の「適2」であると判定された。

適否判定： 錠剤のコーティングに亀裂を入れれば、10分以内に崩壊・懸濁し、
8Fr. 経鼻チューブを通過

<備考> 懸濁液の安定性

定 量 法		開始時	10 分後	1 時間後	3 時間後
レベチラセタム錠 250mg「フェルゼン」	含 量 (%)	97.7	98.0	98.2	97.9
	残存率 (%)	100.0	100.3	100.5	100.2
レベチラセタム錠 500mg「フェルゼン」	含 量 (%)	97.2	97.3	97.5	97.6
	残存率 (%)	100.0	100.1	100.3	100.4

懸濁液の pH

(回数)	1	2	3	平均
レベチラセタム錠 250mg 「フェルゼン」	7.56	7.44	7.43	7.48
レベチラセタム錠 500mg 「フェルゼン」	7.39	7.36	7.36	7.37

2. その他の関連資料

該当資料なし