

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「明治」

レベチラセタム錠500mg「明治」

LEVETIRACETAM Tablets「MEIJI」

レベチラセタムドライシロップ

レベチラセタムドライシロップ50%「明治」

LEVETIRACETAM Drysyrup「MEIJI」

剤形	レベチラセタム錠250mg「明治」：錠剤（フィルムコーティング錠） レベチラセタム錠500mg「明治」：錠剤（フィルムコーティング錠） レベチラセタムドライシロップ50%「明治」：シロップ剤（ドライシロップ剤）
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	レベチラセタム錠250mg「明治」：1錠中レベチラセタム250mg レベチラセタム錠500mg「明治」：1錠中レベチラセタム500mg レベチラセタムドライシロップ50%「明治」：1g中レベチラセタム500mg
一般名	和名：レベチラセタム（JAN） 洋名：Levetiracetam（JAN、INN）
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 販売開始年月日：2021年12月10日
製造販売（輸入）提携・ 販売会社	製造販売元： Meiji Seika ファルマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	Meiji Seikaファルマ株式会社 くすり相談室 TEL (0120) 093-396、(03) 3273-3539 FAX (03) 3272-2438 受付時間：9時～17時 （土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/

本 IF は 2024 年 9 月改訂（第 3 版、承認条件の項削除）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―

(2020年4月改訂)

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

たつては、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。

目次

I. 概要に関する項目	1	6. 製剤の各種条件下における安定性.....	6
1. 開発の経緯	1	7. 調製法及び溶解後の安定性.....	8
2. 製品の治療学的特性	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8
3. 製品の製剤学的特性	1	9. 溶出性.....	9
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	1	10. 容器・包装.....	13
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	1	(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.....	13
(1) 承認条件	1	(2) 包装.....	13
(2) 流通・使用上の制限事項.....	1	(3) 予備容量.....	13
6. RMPの概要	1	(4) 容器の材質.....	14
II. 名称に関する項目	2	11. 別途提供される資材類.....	14
1. 販売名	2	12. その他.....	14
(1) 和名	2	V. 治療に関する項目	16
(2) 洋名	2	1. 効能又は効果.....	16
(3) 名称の由来	2	2. 効能又は効果に関連する注意.....	16
2. 一般名	2	3. 用法及び用量.....	16
(1) 和名（命名法）	2	(1) 用法及び用量の解説.....	16
(2) 洋名（命名法）	2	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠.....	16
(3) ステム（stem）	2	4. 用法及び用量に関連する注意.....	16
3. 構造式又は示性式	2	5. 臨床成績.....	17
4. 分子式及び分子量	2	(1) 臨床データパッケージ.....	17
5. 化学名（命名法）又は本質.....	2	(2) 臨床薬理試験.....	17
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	2	(3) 用量反応探索試験.....	17
III. 有効成分に関する項目	3	(4) 検証的試験.....	17
1. 物理化学的性質	3	(5) 患者・病態別試験.....	21
(1) 外観・性状	3	(6) 治療的使用.....	21
(2) 溶解性	3	(7) その他.....	21
(3) 吸湿性	3	VI. 薬効薬理に関する項目	22
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点.....	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....	22
(5) 酸塩基解離定数	3	2. 薬理作用.....	22
(6) 分配係数	3	(1) 作用部位・作用機序.....	22
(7) その他の主な示性値	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績.....	22
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	3	(3) 作用発現時間・持続時間.....	22
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	3	VII. 薬物動態に関する項目	23
IV. 製剤に関する項目	4	1. 血中濃度の推移.....	23
1. 剤形	4	(1) 治療上有効な血中濃度.....	23
(1) 剤形の区別	4	(2) 臨床試験で確認された血中濃度.....	23
(2) 製剤の外観及び性状	4	(3) 中毒域.....	26
(3) 識別コード	4	(4) 食事・併用薬の影響.....	26
(4) 製剤の物性	4	2. 薬物速度論的パラメータ.....	27
(5) その他	4	(1) 解析方法.....	27
2. 製剤の組成	5	(2) 吸収速度定数.....	27
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添 加剤	5	(3) 消失速度定数.....	27
(2) 電解質等の濃度	5	(4) クリアランス.....	27
(3) 熱量	5	(5) 分布容積.....	27
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	5	(6) その他.....	27
4. 力価	5	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	27
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	5	(1) 解析方法.....	27
		(2) パラメータ変動要因.....	27

4. 吸収	28	2. 毒性試験	36
5. 分布	28	(1) 単回投与毒性試験	36
(1) 血液-脳関門通過性	28	(2) 反復投与毒性試験	36
(2) 血液-胎盤関門通過性	28	(3) 遺伝毒性試験	36
(3) 乳汁への移行性	28	(4) がん原性試験	36
(4) 髄液への移行性	28	(5) 生殖発生毒性試験	36
(5) その他の組織への移行性	28	(6) 局所刺激性試験	36
(6) 血漿蛋白結合率	28	(7) その他の特殊毒性	36
6. 代謝	28	X. 管理的事項に関する項目	37
(1) 代謝部位及び代謝経路	28	1. 規制区分	37
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分 子種、寄与率	28	2. 有効期間	37
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	28	3. 包装状態での貯法	37
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存 在比率	29	4. 取扱い上の注意	37
7. 排泄	29	5. 患者向け資材	37
8. トランスポーターに関する情報	29	6. 同一成分・同効薬	37
9. 透析等による除去率	29	7. 国際誕生年月日	37
10. 特定の背景を有する患者	29	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	37
11. その他	30	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	37
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	31	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容	37
1. 警告内容とその理由	31	11. 再審査期間	38
2. 禁忌内容とその理由	31	12. 投薬期間制限に関する情報	38
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	31	13. 各種コード	38
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	31	14. 保険給付上の注意	38
5. 重要な基本的注意とその理由	31	XI. 文献	39
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	31	1. 引用文献	39
(1) 合併症・既往歴等のある患者	31	2. その他の参考文献	40
(2) 腎機能障害患者	31	XII. 参考資料	41
(3) 肝機能障害患者	31	1. 主な外国での発売状況	41
(4) 生殖能を有する者	32	2. 海外における臨床支援情報	41
(5) 妊婦	32	XIII. 備考	44
(6) 授乳婦	32	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	44
(7) 小児等	32	(1) 粉碎	44
(8) 高齢者	32	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ の通過性	45
7. 相互作用	32	2. その他の関連資料	47
(1) 併用禁忌とその理由	32		
(2) 併用注意とその理由	32		
8. 副作用	32		
(1) 重大な副作用と初期症状	33		
(2) その他の副作用	33		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	34		
10. 過量投与	34		
11. 適用上の注意	34		
12. その他の注意	35		
(1) 臨床使用に基づく情報	35		
(2) 非臨床試験に基づく情報	35		
IX. 非臨床試験に関する項目	36		
1. 薬理試験	36		
(1) 薬効薬理試験	36		
(2) 安全性薬理試験	36		
(3) その他の薬理試験	36		

略語表

略語	略語内容
ALP	アルカリホスファターゼ
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
CK	クレアチニンキナーゼ
C _{max}	最高血漿中濃度
CL	全身クリアランス
CL _{CR}	クレアチニンクリアランス
CYP	チロクロム P450
GABA	γ-アミノ酪酸
RMP	医薬品リスク管理計画
T _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高血漿中濃度到達時間
V _d /F	見かけの分布容積

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

レベチラセタムはピロリジン誘導体(α -エチル-2-オキソ-1-ピロリジンアセタミドの*S*-鏡像異性体)の抗てんかん剤である¹⁾。

レベチラセタム錠 250mg・錠 500mg、ドライシロップ 50%「明治」は、後発医薬品として Meiji Seika ファルマ株式会社、日新製薬株式会社の 2 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、2021 年 8 月に承認を取得、同年 12 月に発売に至った。

2. 製品の治療学的特性

(1) 下記の適応症を有する。(「V. 1. 効能又は効果」の項参照)

○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) 副作用

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、悪性症候群があらわれることがある。(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

(1) 錠剤とドライシロップの 2 剤形がある。(「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照)

(2) 錠剤は 250mg 錠、500mg 錠の 2 規格があり、500mg 錠は片面割線錠である。(「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照)

(3) ドライシロップ 50% は水で速やかに分散する顆粒である。(「IV. 12. その他」の項参照)

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料、 最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	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

(2024年9月現在)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

2021 年 8 月の承認時に「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。」との承認条件が付された (添付文書 (第 1 版))。その後、先発医薬品の再審査結果を踏まえ、承認条件解除を願い出た結果、2024 年 8 月に本剤の承認条件の解除が認められた (電子添文 (第 3 版、承認条件の項削除))。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

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 「明治」
レベチラセタム錠 500mg 「明治」
レベチラセタムドライシロップ 50% 「明治」

(2) 洋名

LEVETIRACETAM Tablets 「MEIJI」
LEVETIRACETAM Drysyrup 「MEIJI」

(3) 名称の由来

一般名+剤形+規格（含量）+「明治」

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

レベチラセタム（JAN）

(2) 洋名（命名法）

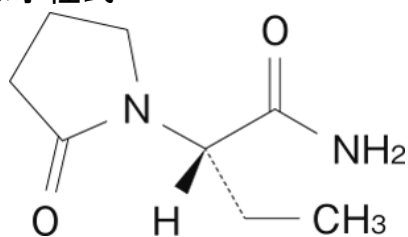
Levetiracetam（JAN）（INN）

(3) ステム（stem）

-racetam : amide type nootrope agents, piracetam derivatives²⁾

3. 構造式又は示性式

化学構造式：



4. 分子式及び分子量

分子式：C₈H₁₄N₂O₂

分子量：170.21

5. 化学名（命名法）又は本質

化学名：(2*S*)-2-(2-oxopyrrolidine-1-yl)butyramide(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

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、アセトニトリルにやや溶けやすく、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、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

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 「明治」：錠剤（フィルムコーティング錠）

レベチラセタム錠 500mg 「明治」：錠剤（フィルムコーティング錠）

レベチラセタムドライシロップ 50% 「明治」：シロップ剤（ドライシロップ剤）

(2) 製剤の外観及び性状

レベチラセタム錠 250mg 「明治」・錠 500mg 「明治」：

販売名	剤形	色	外形		
			表	裏	側面
レベチラセタム錠 250mg 「明治」	楕円形のフィルムコーティング錠	青色			
			直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
			長径：12.9 短径：6.1	4.7	277
レベチラセタム錠 500mg 「明治」	楕円形の割線入りフィルムコーティング錠	黄色			
			直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
			長径：16.5 短径：7.8	5.8	554

レベチラセタムドライシロップ 50% 「明治」：

販売名	剤形	色
レベチラセタムドライシロップ 50% 「明治」	粉末又は粒	白色～微黄白色

用時溶解するとき、わずかに白濁した液である。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

溶出性：「IV. 9. 溶出性」の項参照

(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

販売名	有効成分(1錠中または1g中)	添加剤
レベチラセタム錠 250mg 「明治」	レベチラセタム 250mg	ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、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、タルク、マクロゴール 4000、青色 2 号アルミニウムレーキ、カルナウバロウ
レベチラセタム錠 500mg 「明治」	レベチラセタム 500mg	ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、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、タルク、マクロゴール 4000、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ
レベチラセタムドライシ ロップ 50% 「明治」	レベチラセタム 500mg	粉末還元麦芽糖水アメ、軽質無水ケイ酸、ポビドン、スクラロース 香料

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(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

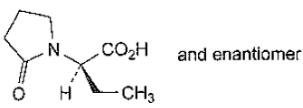
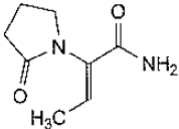
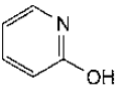
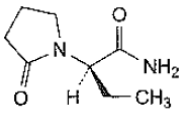
4. 力価

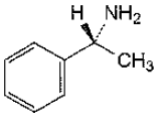
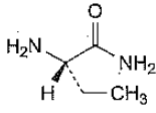
該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

欧州薬局方（EP）及び米国薬局方（USP）ではそれぞれ下記の類縁物質が知られている。

EP 類縁物質³⁾：

名称	構造式	化学名
EP 類縁物質 A		(2 <i>R</i>)-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)butanoic acid
EP 類縁物質 B		(2 <i>Z</i>)-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)but-2-enamide
EP 類縁物質 C		pyridin-2-ol
EP 類縁物質 D		(2 <i>R</i>)-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)butanamide (<i>R</i>)-etiracetam

名称	構造式	化学名
EP 類縁物質 E		(1 <i>R</i>)-1-phenylethan-1-amine
EP 類縁物質 G		(2 <i>S</i>)-2-aminobutanamide

USP 類縁物質⁴⁾ :

名称	化学名
Pyridin-2-ol	Pyridin-2-ol
Levetiracetam acid	(<i>S</i>)-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)butanoic acid
Levetiracetam Related compound A	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(1-Amino-1-oxobutan-2-yl)-4-chlorobutanamide

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 「明治」^{5~7)} :

① 加速試験⁵⁾

保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
40°C、75%RH	PTP/アルミピロー/紙箱	6ヵ月	性状は試験開始時から終了時まで青色のフィルムコート錠であった。その他の項目は規格内。硬度の低下はみとめられなかった。
	ポリエチレン製容器 (乾燥剤入) /紙箱		

試験項目：性状※、確認試験、純度試験（類縁物質・光学異性体）、製剤均一性、溶出性、定量法、硬度（参考値）

※：承認上の性状は、青色の楕円形のフィルムコーティング錠である。

② 苛酷試験^{6, 7)}

保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
60°C、湿度なりゆき	褐色ガラス瓶/密栓	3ヵ月	性状は試験開始時から終了時まで青色のフィルムコート錠であった。その他の項目は判定基準の範囲内。硬度の低下はみとめられなかった。
40°C、湿度なりゆき			
30°C、75%RH	褐色ガラス瓶/開栓	6ヵ月	
1000lux (D65ランプ) 温度、湿度なりゆき	シャーレ/開放	120万lux・hr (約50日)	
30°C、75%RH	PTP包装	6ヵ月	
	バラ包装/ポリエチレン容器 (乾燥剤入り) 500錠		
1000lux (D65ランプ) 温度、湿度なりゆき	PTP包装	120万lux・hr (約50日)	
	PTP/アルミピロー		
	バラ包装/ポリエチレン容器 (乾燥剤入り) 300錠		

試験項目：性状※、純度試験（類縁物質）、溶出性、定量法、硬度（参考値）

※：承認上の性状は、青色の楕円形のフィルムコーティング錠である。

包装製品を用いた加速試験（40°C、75%RH、6ヵ月）の結果、レベチラセタム錠 250mg 「明治」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。

レベチラセタム錠 500mg 「明治」：

①加速試験⁸⁾

保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
40℃、75%RH	PTP/アルミピロー/紙箱	6ヵ月	性状は試験開始時から終了時まで黄色のフィルムコート錠であった。その他の項目は規格内。硬度の低下はみとめられなかった。
	ポリエチレン製容器（乾燥剤入り）/紙箱		

試験項目：性状*、確認試験、純度試験（類縁物質・光学異性体）、製剤均一性、溶出性、定量法、硬度（参考値）

※：承認上の性状は、黄色の楕円形の割線入りのフィルムコーティング錠である。

②苛酷試験^{9、10)}

保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
60℃、湿度なりゆき	褐色ガラス瓶/密栓	3ヵ月	性状は試験開始時から終了時まで黄色のフィルムコート錠であった。その他の項目は判定基準の範囲内。硬度の低下はみとめられなかった。
40℃、湿度なりゆき			
30℃、75%RH	褐色ガラス瓶/開栓	6ヵ月	
1000lux (D65ランプ) 温度、湿度なりゆき	シャーレ/開放	120万lux・hr (約50日)	
30℃、75%RH	PTP包装	6ヵ月	
	バラ包装/ポリエチレン容器（乾燥剤入り）500錠		
1000lux (D65ランプ) 温度、湿度なりゆき	PTP包装	120万lux・hr (約50日)	
	PTP/アルミピロー		
	バラ包装/ポリエチレン容器（乾燥剤入り）300錠		

試験項目：性状*、純度試験（類縁物質）、溶出性、定量法、硬度（参考値）

※：承認上の性状は、黄色の楕円形の割線入りのフィルムコーティング錠である。

③分割後の安定性試験¹¹⁾

保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
60℃、湿度なりゆき	褐色ガラス瓶/密栓	3ヵ月	判定基準の範囲内
30℃、75%RH	褐色ガラス瓶/開栓	3ヵ月	
1000lux (D65ランプ) 温度、湿度なりゆき	シャーレ/開放	60万lux・hr (約25日)	

試験項目：純度試験（類縁物質）、溶出性、定量法

包装製品を用いた加速試験（40℃、75%RH、6ヵ月）の結果、レベチラセタム錠 500mg 「明治」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。

レベチラセタムドライシロップ 50% 「明治」:

① 加速試験¹²⁾

保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
40℃、75%RH	ポリエチレン製容器 (乾燥剤入) / 紙箱	6ヵ月	規格内

試験項目: 性状、確認試験、純度試験 (類縁物質、光学異性体)、微生物限度、pH、定量法

② 苛酷試験^{13~14)}

保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
60℃、湿度なりゆき	褐色ガラス瓶/密栓	3ヵ月	判定基準の範囲内
40℃、湿度なりゆき			
30℃、75%RH	褐色ガラス瓶/開栓	6ヵ月	
1000lux (D65ランプ) 温度、湿度なりゆき	シャーレ/開放	120万lux・hr (約50日)	
30℃、75%RH	バラ包装/ ポリエチレン容器 (乾燥剤入り) 100g	6ヵ月	
1000lux (D65ランプ) 温度、湿度なりゆき		120万lux・hr (約50日)	

試験項目: 性状、純度試験 (類縁物質)、pH、定量法

包装製品を用いた加速試験 (40℃、75%RH、6ヵ月) の結果、レベチラセタムドライシロップ 50% 「明治」 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。

7. 調製法及び溶解後の安定性

レベチラセタムドライシロップ 50% 「明治」:

本剤 0.5g を水 50mL に溶解した後の安定性試験結果は以下のとおりであった¹⁵⁾。

溶解後の安定性

保存条件	試験項目	時間 (時間後)			
		0	1	4	24
温度、湿度 なりゆき*1 室内散光下*2	定量法: 含量 (%) (残存率 (%) *3)	99.30 (100.0)	99.38 (100.1)	99.30 (100.0)	99.30 (100.0)
	外観	わずかに 白濁した液	変化なし	変化なし	変化なし

*1: 19.0~22.0℃、27.0~30.0%R.H. *2: 298~306lux

*3: レベチラセタムの残存率 (%)

=n時間後のレベチラセタムの含量 (%) / 開始時のレベチラセタムの含量 (%) × 100

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

<溶出挙動における同等性>

レベチラセタム錠 250mg 「明治」¹⁶⁾ :

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(令和2年3月19日付薬生薬審発0319第1号一部改正・別紙1)及び「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」(令和2年3月19日付薬生薬審発0319第1号一部改正・別紙2)

試験条件及び方法

試験製剤：レベチラセタム錠 250mg 「明治」

標準製剤：レベチラセタム錠 500mg 「明治」

試験方法：日本薬局方 溶出試験法 (パドル法)

試験液量：900mL

温度：37±0.5℃

試験液：①pH1.2 (日局溶出試験第1液)

②pH4.0 (薄めた McIlvaine の緩衝液)

③pH6.8 (日局溶出試験第2液)

④水

回転数^{*1}：毎分 50 回転

試験回数：12 ベッセル

^{*1}：全ての試験液において、パドル法 毎分 50 回転で 30 分以内に標準製剤及び試験製剤ともに平均溶出率が 85%を越えているものであった為、パドル法 毎分 100 回転の試験は省略することとした。

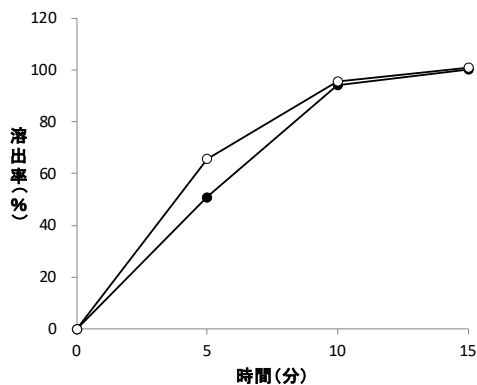
判定基準

試験法/ 回転数	試験液	判定基準	
		(1) 平均溶出率	(2) 個々の溶出率
パドル法/ 毎分 50 回転	① pH1.2	標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。	標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、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い。
	② pH4.0		
	③ pH6.8		
	④ 水		

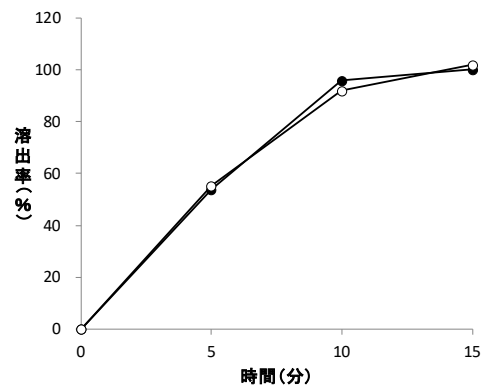
試験結果

「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」に基づき 4 種の試験条件で両製剤の溶出挙動の同等性を判定した結果、試験製剤と標準製剤の溶出挙動は、すべての試験条件で判定基準に適合し、溶出挙動が等しく、生物学的に同等であると判断された。

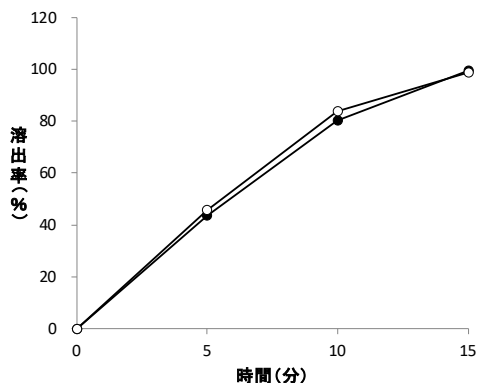
試験液①pH1.2、毎分 50 回転



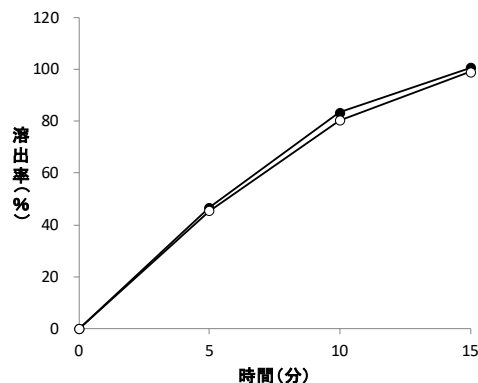
試験液②pH4.0、毎分 50 回転



試験液③pH6.8、毎分 50 回転



試験液④水、毎分 50 回転



● : 試験製剤 (レベチラセタム錠 250mg「明治」)
○ : 標準製剤 (レベチラセタム錠 500mg「明治」)

n=12

図 レベチラセタム錠 250mg「明治」の溶出挙動における同等性
(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

表 レベチラセタム錠 250mg「明治」の溶出挙動における同等性
(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件		判定時点	平均溶出率(%)		判定
試験法/回転数	試験液		試験製剤 (レベチラセタム錠 250mg「明治」)	標準製剤 (レベチラセタム錠 500mg「明治」)	
パドル法/ 毎分 50 回転	① pH1.2	15 分	100.3	101.0	適合
	② pH4.0	15 分	100.1	101.8	適合
	③ pH6.8	15 分	99.5	98.9	適合
	④ 水	15 分	100.7	99.1	適合

(n=12)

(試験製剤の個々の溶出率)

試験条件			レベチラセタム錠 250mg「明治」		判定
試験法/回転数	試験液	判定時点	個々の溶出率(%)	平均溶出率(%)±S.D.	
パドル法/ 毎分 50 回転	① pH1.2	15 分	100.6、101.5、101.4、100.4、100.6、100.9、 99.7、100.3、99.7、100.2、99.1、99.2	100.3±0.773	適合
	② pH4.0	15 分	100.4、99.5、99.8、99.8、99.7、99.1、100.3、 100.7、100.4、101.3、100.2、100.4	100.1±0.588	適合
	③ pH6.8	15 分	98.2、99.6、101.1、96.9、102.7、100.9、 98.6、99.5、99.0、99.3、98.8、98.9	99.5±1.512	適合
	④ 水	15 分	99.6、100.3、99.6、100.0、100.3、98.8、 101.5、102.2、101.7、102.9、100.4、100.8	100.7±1.193	適合

(n=12)

<溶出挙動における類似性>

レベチラセタム錠 500mg「明治」¹⁷⁾ :

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(令和 2 年 3 月 19 日付薬生薬審発 0319 第 1 号 一部改正・別紙 1)

試験条件及び方法

試験方法 : 日本薬局方 溶出試験法 (パドル法)

試験液量 : 900mL

温度 : 37±0.5℃

試験液 : ①pH1.2 (日局溶出試験第 1 液)

②pH4.0 (薄めた McIlvaine の緩衝液)

③pH6.8（日局溶出試験第2液）

④水

回転数^{※1}：毎分 50 回転

試験回数：12 ベッセル

※1：全ての試験液において、パドル法毎分 50 回転で 30 分以内に標準製剤及び試験製剤ともに平均溶出率が 85%を越えているものであった為、パドル法毎分 100 回転の試験は省略することとした。

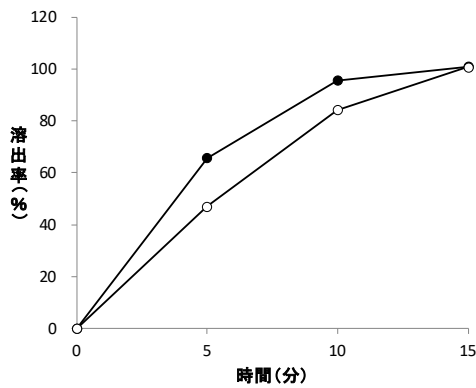
判定基準

試験法/ 回転数	試験液	判定基準
パドル法/ 毎分50回転	① pH1.2	標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の 均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
	② pH4.0	
	③ pH6.8	
	④ 水	

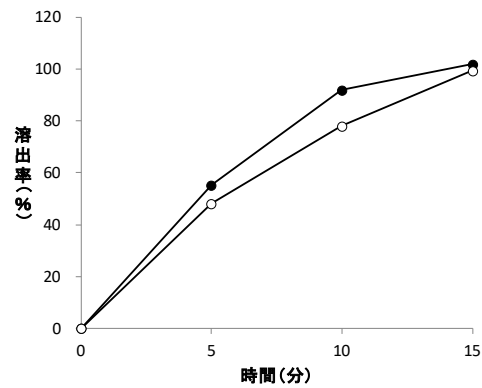
試験結果

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき 4 種の試験条件で両製剤の溶出挙動の類似性を判定した結果、試験製剤と標準製剤の溶出挙動は、すべての試験条件で判定基準に適合し、溶出挙動が類似していると判断された。

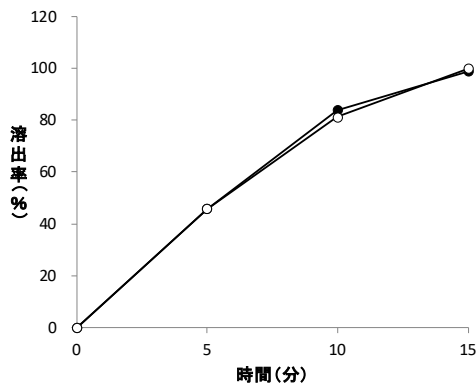
試験液①pH1.2、毎分 50 回転



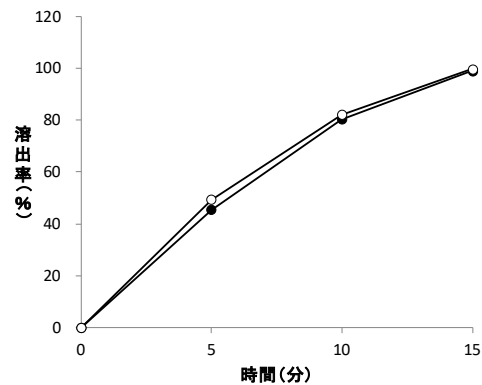
試験液②pH4.0、毎分 50 回転



試験液③pH6.8、毎分 50 回転



試験液④水、毎分 50 回転



●：試験製剤（レベチラセタム錠 500mg 「明治」）
○：標準製剤（イーケプラ錠 500mg）

n=12

図 レベチラセタム錠 500mg 「明治」の溶出挙動における類似性（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

表 レベチラセタム錠 500mg「明治」の溶出挙動における類似性
(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件		判定時点	平均溶出率(%)		判定
試験法/回転数	試験液		試験製剤 (レベチラセタム錠 500mg「明治」)	標準製剤 (イーケプラ錠 500mg)	
パドル法/ 毎分 50 回転	① pH1.2	15 分	101.0	100.8	適合
	② pH4.0	15 分	101.8	99.3	適合
	③ pH6.8	15 分	98.9	99.9	適合
	④ 水	15 分	99.1	99.8	適合

(n=12)

レベチラセタムドライシロップ 50%「明治」¹⁸⁾ :

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(令和 2 年 3 月 19 日付薬生薬審発 0319 第 1 号一部改正・別紙 1)

試験条件及び方法

試験方法：日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 (パドル法)

試験液量：900mL

温度：37±0.5℃

試験液：①pH1.2 (日局溶出試験第 1 液)

②pH4.0 (薄めた McIlvaine の緩衝液)

③pH6.8 (日局溶出試験第 2 液)

④水

回転数^{*1}：毎分 50 回転

試験回数：12 ベッセル

^{*1}：全ての試験液において、パドル法 毎分 50 回転で 30 分以内に標準製剤及び試験製剤ともに平均溶出率が 85%を越えているものであった為、パドル法 毎分 100 回転の試験は省略することとした。

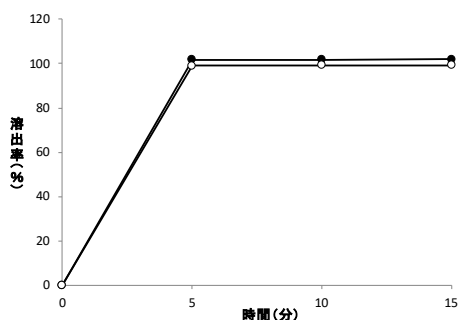
判定基準

試験法/ 回転数	試験液	判定基準
パドル法/ 毎分50回転	① pH1.2	標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の 平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
	② pH4.0	
	③ pH6.8	
	④ 水	

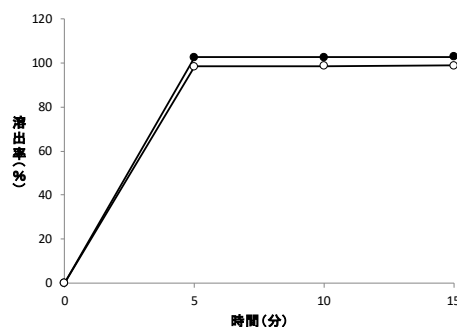
試験結果

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき 4 種の試験条件で両製剤の溶出挙動の類似性を判定した結果、試験製剤と標準製剤の溶出挙動は、すべての試験条件で判定基準に適合し、溶出挙動が類似していると判断された。

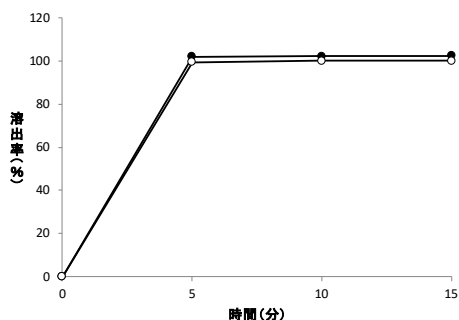
試験液①pH1.2、毎分 50 回転



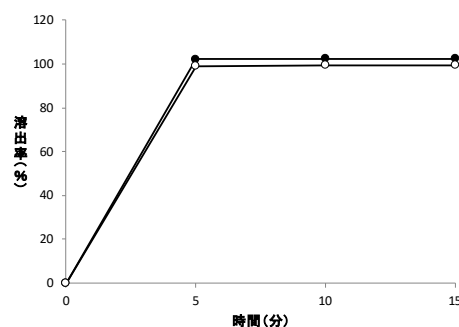
試験液②pH4.0、毎分 50 回転



試験液③pH6.8、毎分50回転



試験液④水、毎分50回転



● : 試験剤 (レベチラセタムドライシロップ50%「明治」)
○ : 標準剤 (イーケブラドライシロップ50%)

n=12

図 レベチラセタムドライシロップ50%「明治」の溶出挙動における類似性
(試験剤及び標準剤の平均溶出率の比較)

表 レベチラセタムドライシロップ50%「明治」の溶出挙動における類似性
(試験剤及び標準剤の平均溶出率の比較)

試験条件		判定時点	平均溶出率(%)		判定
試験法/回転数	試験液		試験剤 (レベチラセタムドライシロップ50%「明治」)	標準剤 (イーケブラドライシロップ50%)	
パドル法/ 毎分50回転	① pH1.2	15分	102.0	99.2	適合
	② pH4.0	15分	102.8	98.9	適合
	③ pH6.8	15分	102.4	100.0	適合
	④ 水	15分	102.4	99.4	適合

(n=12)

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「明治」〉
 - PTP包装 100錠 (10錠×10)
 - バラ包装 (ボトル入、乾燥剤入) 300錠
- 〈レベチラセタム錠 500mg「明治」〉
 - PTP包装 100錠 (10錠×10)
 - バラ包装 (ボトル入、乾燥剤入) 500錠
- 〈レベチラセタムドライシロップ 10%「明治」〉
 - ボトル (乾燥剤入) 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 「明治」・錠 500mg 「明治」:

PTP 包装	バラ包装<乾燥剤入>
PTPシート: ポリ塩化ビニル、アルミニウム ピロー: ポリエチレン、アルミニウム バンド: ポリプロピレン 箱: 紙	ボトル: ポリエチレン キャップ: ポリプロピレン パッキン: ポリエチレン 詰め物: ポリエチレン ラベル: ポリプロピレン 箱: 紙

レベチラセタムドライシロップ 50% 「明治」:

ボトル<乾燥剤入>
ボトル: ポリエチレン キャップ: ポリプロピレン パッキン: ポリエチレン ラベル: ポリプロピレン 箱: 紙

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

レベチラセタムドライシロップ 50% 「明治」の分散性¹⁵⁾

本剤 1g に対する水 5mL 及び 50mL の分散時間、1 時間後の分散状態及び各段階における分散状態（外観）は以下の通りであった。





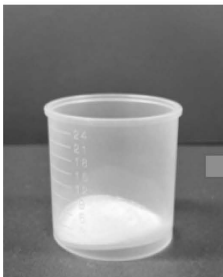
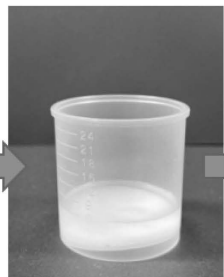
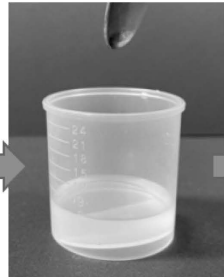
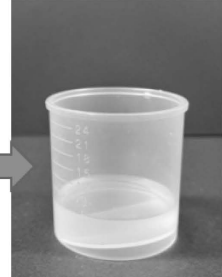
<レベチラセタムドライシロップ 50% 「明治」分散時間、1 時間後の分散状態>

試験項目 溶解方法 (本剤 1g あたり)	評価結果	
	分散時間	1 時間後の分散状態
水道水 50mL	10 秒* ¹	分散した時点から変化なく、沈殿は認められない
水道水 5mL	20 秒* ²	分散した時点から変化なく、沈殿は認められない

*1: 本剤約 1g を 100mL ビーカーに投入し、水道水 50mL を投入し、水道水投入後、スパーテルで攪拌しながら、粗大な粒子が細かく分散するまでの時間を測定した。

*2: 本剤約 1g を 25mL カップに投入し、水道水 5mL を投入し、水道水投入後、スパーテルで攪拌しながら、粗大な粒子が細かく分散するまでの時間を測定した。

<レベチラセタムドライシロップ 50%「明治」分散の様子>

	顆粒投入後	水投入後	攪拌後	1 時間後
水道水 50mL				
水道水 5mL				

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. 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「明治」:

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。

レベチラセタムドライシロップ 50%「明治」:

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

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法・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

該当しない

(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

〈てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）〉

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¹⁹⁾。

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。

＜電子添文 17.1.1 より転記＞

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²⁰⁾。

	例数 ^{a)}	週あたりの部分発作回数 ^{b)}			プラセボ群に対する減少率 ^{c) d)} [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]

a) 観察期間及び評価期間の両データが揃っている症例数

b) 中央値

c) 対数化調整済平均値に基づく減少率

d) 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。

<電子添文 17.1.2 より転記>

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²⁰⁾。

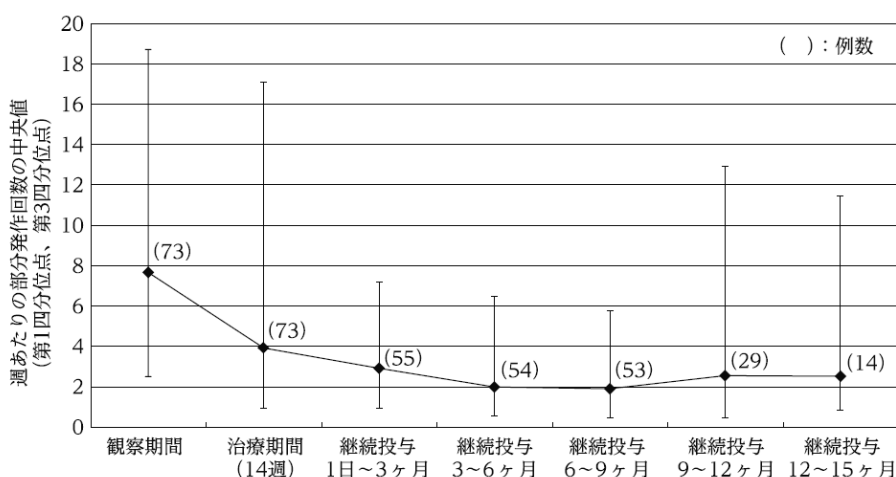
増量期間及び評価期間の副作用発現頻度は、500mg/日投与群60.6% (43/71例)、1000mg/日投与群61.4% (43/70例)、2000mg/日投与群58.6% (41/70例)、3000mg/日投与群64.3% (45/70例)であった。主な副作用は500mg/日投与群で、鼻咽頭炎14.1% (10/71例)、下痢9.9% (7/71例)、浮動性めまい7.0% (5/71例)、傾眠7.0% (5/71例)、1000mg/日投与群で、鼻咽頭炎18.6% (13/70例)、傾眠10.0% (7/70例)、2000mg/日投与群で、傾眠17.1% (12/70例)、鼻咽頭炎15.7%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

<電子添文 17.1.3 より転記>

④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²¹⁾。



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。
 <電子添文 17.1.5 より転記>

〈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〉

①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)²²⁾。

	例数 ^{a)}	週あたりの強直間代発作回数 ^{b)}			プラセボ群との差 ^{c)} [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)

a) Full Analysis Set

b) 中央値

c) 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。

<電子添文 17.1.6 より転記>

②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²²⁾。

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。

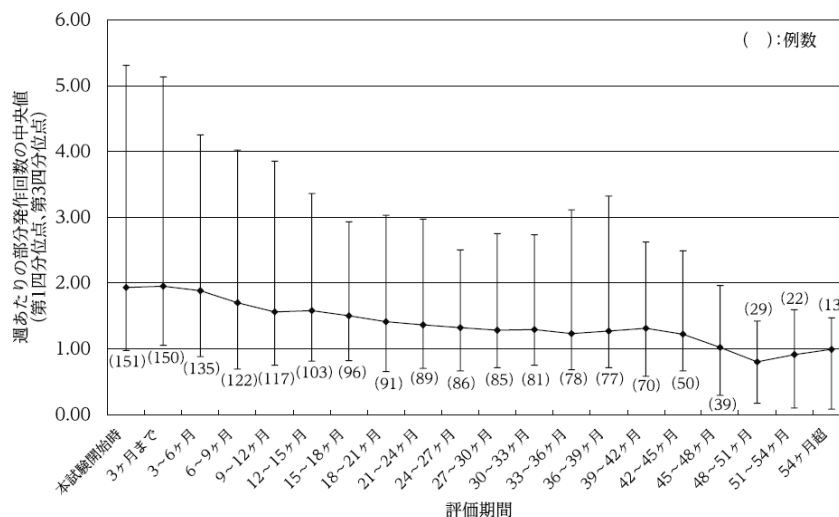
<電子添文 17.1.7 より転記>

2) 安全性試験

〈てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）〉

①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^{23, 24)}。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 カ月で 1 例、36～48 カ月で 47 例、48 カ月以降で 28 例）。



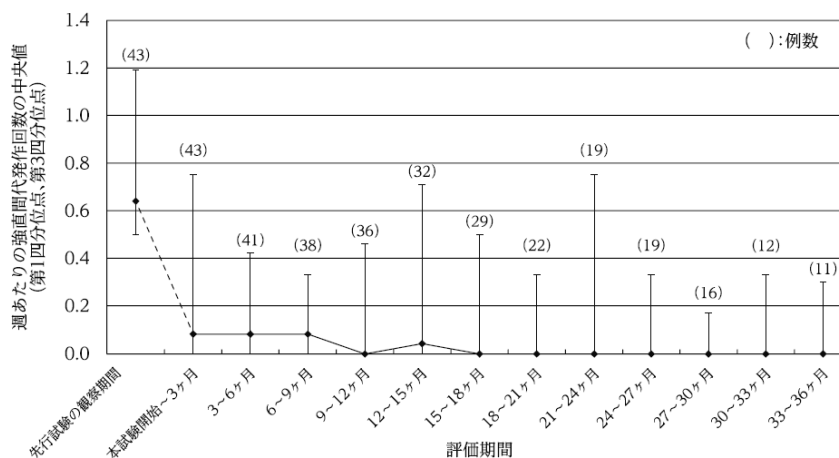
副作用発現頻度は 92.1% (139/151 例) であった。主な副作用は鼻咽頭炎 55.6% (84/151 例)、頭痛 24.5% (37/151 例)、傾眠 22.5% (34/151 例) であった。

〈電子添文 17.1.4 より転記〉

〈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〉

①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^{22, 25)}。



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。

<電子添文 17.1.8 より転記>

(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²⁶⁾

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、トピラマート及びピラモトリギン 等

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・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²⁷⁾、神経終末のシナプス小胞たん白質 2A (SV2A) との結合^{27, 28)}、N 型 Ca²⁺チャネル阻害²⁹⁾、細胞内 Ca²⁺の遊離抑制³⁰⁾、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³¹⁾、神経細胞間の過剰な同期化の抑制³²⁾ 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³³⁾。

<電子添文 18.1 より転記>

(2) 薬効を裏付ける試験成績

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³⁴⁾ が、角膜電気刺激キンドリングマウス³⁴⁾、ペンチレンテトラゾールキンドリングマウス³⁴⁾、ピロカルピン又はカイニン酸を投与のラット³⁴⁾、ストラスブル遺伝性欠神てんかんラット (GAERS)³⁵⁾、聴原性発作マウス³⁶⁾ 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。

<電子添文 18.2 より転記>

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³⁷⁾。

<電子添文 18.3 より転記>

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³⁸⁾、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³⁴⁾。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³⁹⁾。

<電子添文 18.4 より転記>

(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

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)}、5000mg^{注)} (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²⁰⁾。

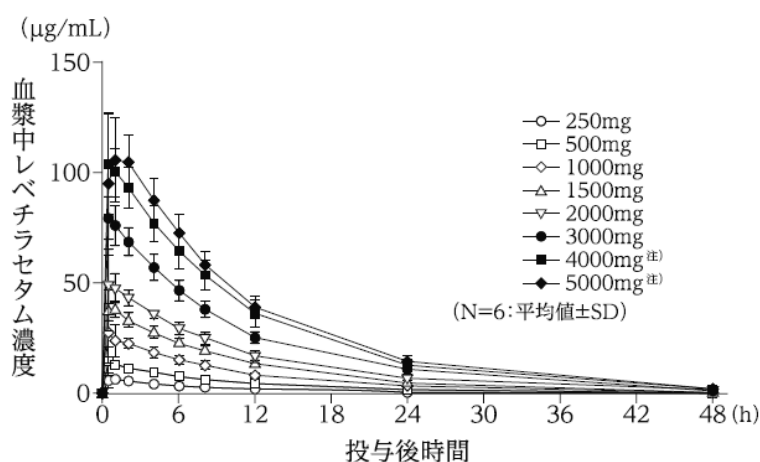


表 1 単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-48h} (µg·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)}	114.1±11.0	0.9±0.6	1248.2±152.4	8.6±1.0
5000 ^{注)}	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) 国内で承認された本剤の 1 日最高投与量は 3000mg である。

<電子添文 16.1.1 より転記>

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²⁰⁾。

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
Cmax (μg/mL)	24.1±3.0	36.3±5.7	33.3±3.6	52.0±4.6
tmax (h)	2.2±1.2	2.8±1.0	2.2±0.8	2.5±1.0
AUC _{0-12h} (μg・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

<電子添文 16.1.1 より転記>

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 Cmax 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⁴⁰⁾。

表 2 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 ^{a)} (90%信頼区間)
Cmax (μg/mL)	97.0 [27.6]	58.9 [37.0]	1.64 (1.47-1.83)
AUC _{0-t} (μg・h/mL)	472.3 [15.4]	487.4 [15.9]	0.97 (0.95-0.99)
tmax (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 (%)]、tmax は中央値 (最小値-最大値)

a) 点滴静脈内投与/経口投与

<電子添文 16.1.1 より転記>

2) 生物学的同等性試験

レベチラセタム錠 250mg 「明治」:

レベチラセタム錠 250mg 「明治」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」(令和 2 年 3 月 19 日付、薬生薬審発 0319 第 1 号)に基づき、レベチラセタム錠 500mg 「明治」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた¹⁶⁾。(「IV.9 溶出性」の項参照)

レベチラセタム錠 500mg 「明治」:

レベチラセタム錠 500mg 「明治」とイーケブラ錠 500mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠 (レベチラセタムとして 500mg) 健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中 (S) -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) ~ 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⁴¹⁾。

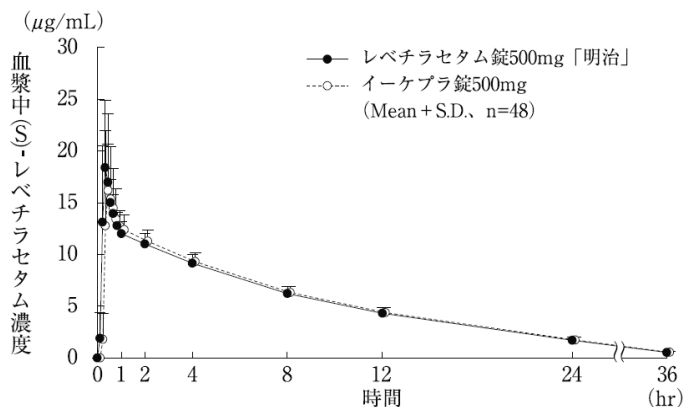


図 1 500mg 錠投与時の血漿中 (S) -レベチラセタム濃度推移

表 3 500mg 錠投与時の薬物動態パラメータ

	被験者数	判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUCt ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
レベチラセタム錠 500mg 「明治」	48	145.8±15.11	20.89±4.25	0.64±0.54	7.88±0.55
イーケプラ錠 500mg	48	147.2±14.85	19.86±5.00	0.67±0.36	7.91±0.56

Mean±S. D.

血漿中濃度並びに AUC、Cmax 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。

レベチラセタムドライシロップ 50% :

レベチラセタムドライシロップ 50% 「明治」とイーケプラドライシロップ 50% を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1g (レベチラセタムとして 500mg) 健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中 (S) -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) ~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⁴²⁾。

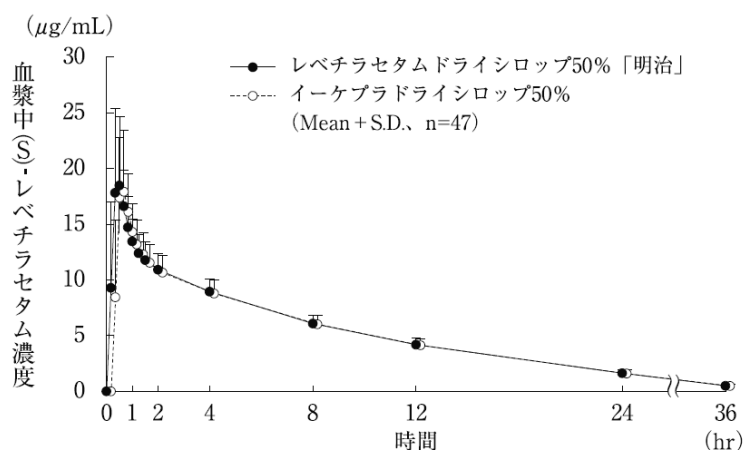


図 2 50%ドライシロップ投与時の血漿中 (S) -レベチラセタム濃度推移

表 4 50%ドライシロップ投与時の薬物動態パラメータ

	被験者数	判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUCt ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
レベチラセタムドライ シロップ 50% 「明治」	47	144.1±19.64	21.35±5.19	0.46±0.21	7.78±0.66
イーケプラドライシロ ップ 50%	47	141.4±19.92	20.71±4.56	0.49±0.23	7.77±0.70

Mean±S. D.

血漿中濃度並びに AUC、Cmax 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。

3) 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²¹⁾ (外国人データ)。

投与量 (mg/kg)	Cmax (μ g/mL)	tmax (h)	AUC _{0-24h} (μ g \cdot h/mL)	t _{1/2} (h)
20	25.8 \pm 8.6	2.0 (1.0-4.0)	226 \pm 64	6.0 \pm 1.1

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

<電子添文 16.1.2 より転記>

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

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 tmax が約 1.3 時間延長し、Cmax は 30% 低下したが、AUC は同等であった²⁰⁾。

<電子添文 16.2.1 より転記>

2) 併用薬の影響

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二次性全般化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^{20, 43)} (外国人データ)。

<電子添文 16.7.1 より転記>

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⁴⁴⁾ (外国人データ)。

<電子添文 16.7.2 より転記>

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^{20, 45)} (外国人データ)。

<電子添文 16.7.3 より転記>

④ジゴキシン

健康成人 11 例を対象に、ジゴキシン（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⁴⁶⁾ (外国人データ)。

<電子添文 16.7.4 より転記>

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⁴⁷⁾ (外国人データ)。

<電子添文 16.7.5 より転記>

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 ucbl L057 の腎クリアランスを 61%低下させた²⁰⁾（外国人データ）。

<電子添文 16. 7. 6 より転記>

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^{41、42)}

$k_{el}: 0.08837 \pm 0.00627 \text{ (hr}^{-1}\text{)}$ (Mean \pm SD) (錠 500mg、健康成人男子単回経口投与 (n=48))

$0.08979 \pm 0.00774 \text{ (hr}^{-1}\text{)}$ (Mean \pm SD) (ドライシロップ 50%、健康成人男子単回経口投与 (n=47))

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

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、0.64L/kg と推定され、体内総水分量に近い値となった⁴⁸⁾。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、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²⁰⁾。

<電子添文 16. 3 より転記>

(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

1) 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⁴⁹⁾。

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⁵⁰⁾。

<電子添文 16. 1. 3 より転記>

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

以下の報告がある⁵¹⁾。

<参考> (ラット)

レベチラセタム (20、40、80mg/kg) をラットに腹腔内投与後の血液と脳脊髄液 (CSF) 中のレベチラセタム濃度は、直線的かつ用量依存的に上昇した。

腹腔内投与後、レベチラセタムは血清および CSF 中に速やかに現れ、血液脳関門を通過することが示唆された。

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照

(3) 乳汁への移行性

ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。(「VIII. 6. (6) 授乳婦」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

(6) 血漿蛋白結合率

in vitro 及び *ex vivo* 試験⁵²⁾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⁴⁹⁾。

<電子添文 16.3 より転記>

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

「VII. 6. (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率」の項参照

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

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、本代謝物に薬理的活性はない^{49, 53)}。

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⁵⁴⁾。

<電子添文 16.4 より転記>

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

以下の報告がある⁵²⁾。

肝初回通過効果を受けないことが示唆されている。

(健康成人男性 非喫煙者 4例 ¹⁴C-レベチラセタム 500mg 単回経口投与 (外国人データ))

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

「VII. 6. (2)代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率」の項参照

7. 排泄

健康成人 (各投与量 6 例) にレベチラセタム 250~5000mg^{注)} を空腹時に単回経口投与したとき²⁰⁾、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^{20, 52)}、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管再吸収が、ucb L057 には糸球体ろ過と能動的尿管分泌が関与している⁴⁹⁾。

注) 国内で承認された本剤の 1 日最高投与量は 3000mg である。

<電子添文 16.5 より転記>

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

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。「VIII. 10. 過量投与」の項参照

10. 特定の背景を有する患者

(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}: ≥80mL/min/1.73m²) と比較して、軽度低下者 (CL_{CR}: 50~<80mL/min/1.73m²) では 40%、中等度低下者 (CL_{CR}: 30~<50mL/min/1.73m²) で 52%、重度低下者 (CL_{CR}: <30mL/min/1.73m²) 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⁵⁵⁾。[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} (mL/min/1.73m ²)	≥80	50-<80	30-<50	<30
投与量	500mg	500mg	250mg	250mg
レベチラセタム				
C _{max} (μg/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 (0.5-2.0)	0.5 (0.5-1.0)	0.5 (0.5-1.0)
AUC _{0-t} (μg·h/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 (mL/min/1.73m ²)	51.5 [7.8]	30.9 [14.6]	24.6 [15.0]	20.3 [20.9]
CL _R (mL/min/1.73m ²)	31.6 [28.5] ^{a)}	15.3 [22.3]	9.7 [23.4]	6.0 [53.6]
ucb L057				
C _{max} (μg/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} (μg·h/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 a) N=4

<電子添文 16.6.1 より転記>

(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⁵⁵⁾。[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
Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	18.7 [8.1]	8.84 [7.0]
tmax (h)	0.7 (0.43-0.98)	44.0 (44.0-44.0)
t _{1/2} (h)	34.7 (29.2-38.6)	—
AUC _{0-44h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	462 [10.5]	230 [7.8]
CL/F ($\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$)	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 (%)]

tmax、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)

<電子添文 16.6.2 より転記>

(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^{20, 56)} (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} ($\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) ^{a)}	93.1±13.8	120.8±11.9	99.6±13.2	63.5±13.5
レベチラセタム				
Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	23.1±1.2	23.6±4.9	24.7±3.3	24.1±3.8
tmax (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 ($\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$)	63.4±9.7	62.5±8.7	55.4±10.5	29.2±13.5

平均値±SD

a) レベチラセタム投与後の値

<電子添文 16.6.3 より転記>

(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、クレアチンクリアランスが 30~71mL/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^{20, 57)} (外国人データ)。[9.8、16.6.1 参照]

<電子添文 16.6.4 より転記>

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

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

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

設定されていない

(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。

(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¹⁾。</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				
種類\頻度	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	
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

13. 過量投与

13.1 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。

13.2 処置

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]

11. 適用上の注意

レベチラセタム錠 250mg・錠 500mg 「明治」:

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。

レベチラセタムドライシロップ 50% 「明治」:

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」の項参照

(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

「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照

(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

製 剤：レベチラセタム錠 250mg 「明治」 処方箋医薬品^{注)}
レベチラセタム錠 500mg 「明治」 処方箋医薬品^{注)}
レベチラセタムドライシロップ 50% 「明治」 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

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

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：有り

- ・レベチラセタムドライシロップ 50% 「明治」 を服用される患者さんにご家族の方へ
 - ・レベチラセタム錠・ドライシロップ 「明治」 を服用される患者さんにご家族の方へ
- 「XIII. 2. その他の関連資材」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：イーケプラ錠 250mg・錠 500mg、ドライシロップ 50%、点滴静注 500mg

同 効 薬：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、トピラマート及びラモトリギン 等¹⁹⁾

7. 国際誕生年月日

該当資料なし

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

販売名	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 「明治」	2021年8月16日	30300AMX00384000	2021年12月10日	2021年12月10日
レベチラセタム錠 500mg 「明治」		30300AMX00385000		
レベチラセタムドライ シロップ 50% 「明治」		30300AMX00386000		

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、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	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 (9桁) 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 「明治」	1139010F1130	1139010F1130	128811701	622881101
レベチラセタム錠 500mg 「明治」	1139010F2136	1139010F2136	128812401	622881201
レベチラセタムドライシ ロップ 50% 「明治」	1139010R1110	1139010R1110	128813101	622881301

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。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) グッドマン・ギルマン薬理書<上> 第12版 廣川書店：2013
- 2) The use of stems in the selection of International Nonproprietary Names(INN) for pharmaceutical substances 2018 (Stem Book 2018) (World Health Organization)
- 3) 欧州薬局方：European Pharmacopoeia 10.0 VolumeIII
- 4) 米国薬局方：U.S. Pharmacopoeia National Formulary 2019: UPS42-NF37
- 5) レベチラセタム錠 250mg「明治」の安定性に関する資料（加速試験）【D002852】
- 6) レベチラセタム錠 250mg「明治」の安定性に関する資料（無包装における各種保存条件）【D002881】
- 7) レベチラセタム錠 250mg「明治」の安定性に関する資料（PTP 包装及びバラ包装における各種保存条件）【D002882】
- 8) レベチラセタム錠 500mg「明治」の安定性に関する資料（加速試験）【D002853】
- 9) レベチラセタム錠 500mg「明治」の安定性に関する資料（無包装における各種保存条件）【D002883】
- 10) レベチラセタム錠 500mg「明治」の安定性に関する資料（PTP 包装及びバラ包装における各種保存条件）【D002884】
- 11) レベチラセタム錠 500mg「明治」の安定性に関する資料（分割後における各種保存条件）【D002892】
- 12) レベチラセタムドライシロップ 50%「明治」の安定性に関する資料（加速試験）【D002845】
- 13) レベチラセタムドライシロップ 50%「明治」の安定性に関する資料（無包装における各種保存条件）【D002890】
- 14) レベチラセタムドライシロップ 50%「明治」の安定性に関する資料（バラ包装における各種保存条件）【D002889】
- 15) レベチラセタムドライシロップ 50%「明治」の分散性および溶解後の安定性に関する資料【D002869】
- 16) レベチラセタム錠 250mg「明治」の溶出試験（生物学的同等性）に関する資料【D002850】
- 17) レベチラセタム錠 500mg「明治」の溶出試験（生物学的同等性）に関する資料【D002851】
- 18) レベチラセタムドライシロップ 50%「明治」の溶出試験（生物学的同等性）に関する資料【D002844】
- 19) 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
- 20) イーケプラ錠：2010年7月23日承認、CTD2.7.6
- 21) イーケプラ錠、ドライシロップ：2013年5月31日承認、CTD2.7.6
- 22) 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、CTD2.7.6
- 23) 八木和一 他：てんかん研究 2012；29：441-454
- 24) イーケプラ錠：2010年7月23日承認、審査報告書
- 25) 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
- 26) 薬剤分類情報閲覧システム<<https://shinryohoshu.mhlw.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/>> (2024/8/20 アクセス)
- 27) Noyer M, et al. : Eur J Pharmacol. 1995 ; 286 : 137-146 (PMID:8605950)
- 28) Lynch B A, et al. : Proc Nat Acad Sci U.S.A. 2004 ; 101 : 9861-9866 (PMID:15210974)
- 29) Lukyanetz E A, et al. : Epilepsia. 2002 ; 43 : 9-18 (PMID:11879381)
- 30) Pisani A, et al. : Epilepsia. 2004 ; 45 : 719-728 (PMID:15230693)
- 31) Rigo J M, et al. : Br J Pharmacol. 2002 ; 136 : 659-672 (PMID:12086975)
- 32) Margineanu D G, et al. : Pharmacol Res. 2000 ; 42 : 281-285 (PMID : 10987984)
- 33) Kaminski R M, et al. : Neuropharmacology. 2008 ; 54 : 715-720 (PMID:18207204)
- 34) Klitgaard H, et al. : Eur J Pharmacol. 1998 ; 353 : 191-206 (PMID:9726649)
- 35) Gower A J, et al. : Epilepsy Res. 1995 ; 22 : 207-213 (PMID:8991787)
- 36) Gower A J, et al. : Eur J Pharmacol. 1992 ; 222 : 193-203 (PMID:1451732)
- 37) Löscher W, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1998 ; 284 : 474-479 (PMID:9454787)
- 38) Lamberty Y, et al. : Epilepsy Behav. 2000 ; 1 : 333-342 (PMID:12609164)
- 39) Hanon E, et al. : Seizure. 2001 ; 10 : 287-293 (PMID:11466025)
- 40) イーケプラ点滴静注：2014年7月4日承認、CTD2.7.6

- 41) レベチラセタム錠 500mg「明治」の生物学的同等性試験に関する資料【D002849】
- 42) レベチラセタムドライシロップ 50%「明治」の生物学的同等性試験に関する資料【D002843】
- 43) Browne T R, et al. : J Clin Pharmacol. 2000 ; 40 : 590-595 (PMID:10868309)
- 44) Coupez R, et al. : Epilepsia. 2003 ; 44 : 171-178 (PMID:12558570)
- 45) Ragueneau-Majlessi I, et al. : Epilepsia. 2002 ; 43 : 697-702 (PMID:12102671)
- 46) Levy R H, et al. : Epilepsy Res. 2001 ; 46 : 93-99 (PMID:11463510)
- 47) Ragueneau-Majlessi I, et al. : Epilepsy Res. 2001 ; 47 : 55-63 (PMID:11673021)
- 48) イーケプラ錠、ドライシロップ : 2013 年 5 月 31 日承認、CTD2.7.2
- 49) イーケプラ錠 : 2010 年 7 月 23 日承認、CTD2.7.2
- 50) Toublanc N, et al. : Drug Metab Pharmacokinet. 2014 ; 29 : 61-68 (PMID:23877106)
- 51) Doheny, HC. et al. : Epilepsy Res. 1999 ; 34 (2-3) : 161-168 (PMID:10210031)
- 52) Strolin Benedetti M, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2003 ; 59 : 621-630 (PMID:14530892)
- 53) イーケプラ錠 : 2010 年 7 月 23 日承認、CTD2.4.3
- 54) イーケプラ錠 : 2010 年 7 月 23 日承認、CTD2.6.4
- 55) Yamamoto J, et al. : Clin Drug Investig. 2014 ; 34 : 819-828 (PMID:25312351)
- 56) Brockmöller J, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2005 ; 77 : 529-541 (PMID:15961984)
- 57) イーケプラ錠 : 2010 年 7 月 23 日承認、CTD2.5.3
- 58) 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

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外での発売状況は以下のとおりである（2024年8月時点）

国名	販売名
米国	KEPPRA 他

注) 上記品目については、ライセンス関係のない企業が販売している。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦における海外情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦における「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書、オーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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トリメスタ一期間に多く、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。

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。

出典	記載内容
米国添付文書 (2024年3月)	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Pregnancy Exposure Registry</u></p> <p>There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to antiepileptic drugs (AEDs), including KEPPRA, during pregnancy. Encourage women who are taking KEPPRA during pregnancy to enroll in the North American Antiepileptic Drug (NAAED) pregnancy registry by calling 1-888-233-2334 or visiting http://www.aedpregnancyregistry.org/.</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Prolonged experience with KEPPRA in pregnant women has not identified a drug-associated risk of major birth defects or miscarriage, based on published literature, which includes data from pregnancy registries and reflects experience over two decades. In animal studies, levetiracetam produced developmental toxicity (increased embryofetal and offspring mortality, increased incidences of fetal structural abnormalities, decreased embryofetal and offspring growth, neurobehavioral alterations in offspring) at doses similar to human therapeutic doses.</p> <p>In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown.</p> <p><u>Clinical Considerations</u></p> <p>Levetiracetam blood levels may decrease during pregnancy.</p>

	<p>Physiological changes during pregnancy may affect levetiracetam concentration. Decrease in levetiracetam plasma concentrations has been observed during pregnancy. This decrease is more pronounced during the third trimester. Dose adjustments may be necessary to maintain clinical response.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Human Data</i></p> <p>While available studies cannot definitively establish the absence of risk, data from the published literature and pregnancy registries have not established an association with levetiracetam use during pregnancy and major birth defects or miscarriage.</p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>When levetiracetam (0, 400, 1200, or 3600 mg/kg/day) was administered orally to pregnant rats during the period of organogenesis, reduced fetal weights and increased incidence of fetal skeletal variations were observed at the highest dose tested. There was no evidence of maternal toxicity. The no-effect dose for adverse effects on embryofetal developmental in rats (1200 mg/kg/day) is approximately 4 times the maximum recommended human dose (MRHD) of 3000 mg on a body surface area (mg/m²) basis.</p> <p>Oral administration of levetiracetam (0, 200, 600, or 1800 mg/kg/day) to pregnant rabbits during the period of organogenesis resulted in increased embryofetal mortality and incidence of fetal skeletal variations at the mid and high dose and decreased fetal weights and increased incidence of fetal malformations at the high dose, which was associated with maternal toxicity. The no-effect dose for adverse effects on embryofetal development in rabbits (200 mg/kg/day) is approximately equivalent to the MRHD on a mg/m² basis.</p> <p>Oral administration of levetiracetam (0, 70, 350, or 1800 mg/kg/day) to female rats throughout pregnancy and lactation led to an increased incidence of fetal skeletal variations, reduced fetal body weight, and decreased growth in offspring at the mid and high doses and increased pup mortality and neurobehavioral alterations in offspring at the highest dose tested. There was no evidence of maternal toxicity. The no-effect dose for adverse effects on pre- and postnatal development in rats (70 mg/kg/day) is less than the MRHD on a mg/m² basis.</p> <p>Oral administration of levetiracetam to rats during the latter part of gestation and throughout lactation produced no adverse developmental or maternal effects at doses of up to 1800 mg/kg/day (6 times the MRHD on a mg/m² basis).</p> <p>8.2 Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Levetiracetam is excreted in human milk. There are no data on the effects of KEPPRA on the breastfed infant, or the effects on milk production.</p> <p>The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for KEPPRA and any potential adverse effects on the breastfed infant from KEPPRA or from the underlying maternal condition.</p>
--	---

オーストラリアの分類	分類
(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B3

<https://www.tga.gov.au/products/medicines/find-information-about-medicine/prescribing-medicines-pregnancy-database>
(2024/8/20 アクセス)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類 (The Australian categories for prescribing medicines in pregnancy)

B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2) 小児等への投与に関する情報

本邦における「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書とは異なる。

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。

出典	記載内容
米国添付文書 (2024年3月)	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.4 Pediatric Use</p> <p>The safety and effectiveness of KEPPRA for the treatment of partial-onset seizures in patients 1 month to 16 years of age have been established. The dosing recommendation in these pediatric patients varies according to age group and is weight-based.</p> <p>The safety and effectiveness of KEPPRA as adjunctive therapy for the treatment of myoclonic seizures in adolescents 12 years of age and older with juvenile myoclonic epilepsy have been established.</p> <p>The safety and effectiveness of KEPPRA as adjunctive therapy for the treatment of primary generalized tonic-clonic seizures in pediatric patients 6 years of age and older with idiopathic generalized epilepsy have been established.</p> <p>Safety and effectiveness for the treatment of partial-onset seizures in pediatric patients below the age of 1 month; adjunctive therapy for the treatment of myoclonic seizures in pediatric patients below the age of 12 years; and adjunctive therapy for the treatment of primary generalized tonic-clonic seizures in pediatric patients below the age of 6 years have not been established.</p> <p>A 3-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study was performed to assess the neurocognitive and behavioral effects of KEPPRA as adjunctive therapy in 98 (KEPPRA N=64, placebo N=34) pediatric patients, ages 4 to 16 years old, with partial seizures that were inadequately controlled. The target dose was 60 mg/kg/day. Neurocognitive effects were measured by the Leiter-R Attention and Memory (AM) Battery, which measures various aspects of a child's memory and attention. Although no substantive differences were observed between the placebo and drug treated groups in the median change from baseline in this battery, the study was not adequate to assess formal statistical non-inferiority of the drug and placebo. The Achenbach Child Behavior Checklist (CBCL/6-18), a standardized validated tool used to assess a child's competencies and behavioral/emotional problems, was also assessed in this study. An analysis of the CBCL/6-18 indicated on average a worsening in KEPPRA-treated patients in aggressive behavior, one of the eight syndrome scores.</p> <p><u>Juvenile Animal Toxicity Data</u></p> <p>Studies of levetiracetam in juvenile rats (dosed on postnatal days 4 through 52) and dogs (dosed from postnatal weeks 3 through 7) at doses of up to 1800 mg/kg/day (approximately 7 and 24 times, respectively, the maximum recommended pediatric dose of 60 mg/kg/day on a mg/m² basis) did not demonstrate adverse effects on postnatal development.</p>

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) 粉碎

レベチラセタム錠 250mg・錠 500mg 「明治」：

レベチラセタム錠 250mg・錠 500mg 「明治」の粉碎後の安定性は、以下のとおりであった。

レベチラセタム錠 250mg 「明治」の粉碎後の安定性

保存条件		保存形態	項目	時間		
				開始時	0.5 ヶ月	1 ヶ月
通常環境	温度湿度なりゆき 室内散乱光	シャーレ (開放) *	外観	青色のフィルムが混在する 白色の粉末	同左	同左
			純度試験 類縁物質	開始時から増加はみられなかった		
			乾燥減量 (%)	0.6	0.7	0.9
			含量 (%)	99.93	99.98	99.85
湿度苛酷	30℃ 75%R.H.	シャーレ (開放) * (苛酷試験 機内保存)	外観	青色のフィルムが混在する 白色の粉末	同左	同左
			純度試験 類縁物質	開始時から増加はみられなかった		
			乾燥減量 (%)	0.6	1.1	1.2
			含量 (%)	99.93	99.56	99.02

* 検体を、直接、PS 製シャーレ (φ90mm) に約 20g (厚み約 0.5cm) 入れ、シャーレ上部をサランラップで軽く覆ったもの。

保存条件		保存形態	項目	時間		
				開始時	30 万 lux・hr (13 日後)	60 万 lux・hr (25 日後)
光苛酷	約 1000lux (D65 ランプ)、 温度湿度なりゆき	シャーレ (開放) *	外観	青色のフィルムが混在する 白色の粉末	同左	同左
			純度試験 類縁物質	開始時から増加はみられなかった		
			乾燥減量 (%)	0.6	0.8	0.7
			含量 (%)	99.93	99.93	99.99

* 検体を、直接、PS 製シャーレ (φ90mm) に約 20g (厚み約 0.5cm) 入れ、シャーレ上部をサランラップで軽く覆ったもの。

レベチラセタム錠 500mg 「明治」の粉碎後の安定性

保存条件		保存形態	項目	時間		
				開始時	0.5 ヶ月	1 ヶ月
通常環境	温度湿度なりゆき 室内散乱光	シャーレ (開放) *	外観	黄色のフィルムが混在する 白色の粉末	同左	同左
			純度試験 類縁物質	開始時から増加はみられなかった		
			乾燥減量 (%)	0.6	0.8	0.7
			含量 (%)	99.73	99.76	99.59
湿度苛酷	30℃ 75%R. H.	シャーレ (開放) * (苛酷試験 機内保存)	外観	黄色のフィルムが混在する 白色の粉末	同左	同左
			純度試験 類縁物質	開始時から増加はみられなかった		
			乾燥減量 (%)	0.6	1.1	1.2
			含量 (%)	99.73	99.34	98.98

* 検体を、直接、PS 製シャーレ (φ90mm) に約 20g (厚み約 0.5cm) 入れ、シャーレ上部をサランラップで軽く覆ったもの。

保存条件		保存形態	項目	時間		
				開始時	30 万 lux・hr (13 日後)	60 万 lux・hr (25 日後)
光苛酷	約 1000lux (D65 ランプ) 温度湿度なりゆき	シャーレ (開放) *	外観	黄色のフィルムが混在する 白色の粉末	同左	同左
			純度試験 類縁物質	開始時から増加はみられなかった		
			乾燥減量 (%)	0.6	0.8	0.7
			含量 (%)	99.73	99.91	99.72

* 検体を、直接、PS 製シャーレ (φ90mm) に約 20g (厚み約 0.5cm) 入れ、シャーレ上部をサランラップで軽く覆ったもの。

レベチラセタムドライシロップ 50% 「明治」:

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

レベチラセタム錠 250mg・錠 500mg 「明治」:

1) 崩壊性及び懸濁液の経管投与チューブの通過性

「内服薬経管投与ハンドブック (第4版); 株式会社じほう」を参考に、簡易懸濁法 (崩壊懸濁試験、通過性試験) を実施した。

【試験方法】

・崩壊懸濁試験

ディスペンサー内に錠剤を 1 個入れ、55℃のお湯 20mL を吸い取り、5 分間自然放置した。5 分後に、崩壊・懸濁の状況を観察した。5 分後に崩壊しない場合、さらに 5 分間自然放置後、ディスペンサーを 180 度 15 往復横転した。10 分間自然放置しても崩壊・懸濁しない場合、コーティングに亀裂を入れてから (シートの上から錠剤を乳棒で数回叩いて行う)、注入器内に入れて同様に操作を行った。

・通過性試験

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液をディスペンサーでサイズ 8Fr. 長さ 120cm チューブの注入端より約 2~3mL/秒の速度で注入し、通過性を観察した。

【試験結果】

レベチラセタム錠 250mg 「明治」

試験	チューブの種類	結果
崩壊懸濁試験		10分間自然放置したところ崩壊しなかった。 錠剤のコーティングに亀裂を入れてから、5分間自然放置したところ崩壊・懸濁した。
通過性試験	サイズ8Fr. 長さ120cmチューブ	通過した。適量の水でチューブ内を洗浄したとき、残留物は認められなかった。

レベチラセタム錠 500mg 「明治」

試験	チューブの種類	結果
崩壊懸濁試験		10分間自然放置したところ崩壊しなかった。 錠剤のコーティングに亀裂を入れてから、5分間自然放置したところ崩壊・懸濁した。
通過性試験	サイズ8Fr. 長さ120cmチューブ	通過した。適量の水でチューブ内を洗浄したとき、残留物は認められなかった。

2) 懸濁後の安定性

【試験方法】

コーティングに亀裂を入れた錠剤 1 個を 55℃のお湯 20mL を加え、10 分間自然放置後、振り混ぜて得られた懸濁液について、溶液中における本製剤の安定性（含量）を検証した。また、対照として、同様の操作を常温の精製水を用いて実施した。

【試験結果】

レベチラセタム錠250mg 「明治」		レベチラセタム錠500mg 「明治」	
55℃のお湯	常温の精製水	55℃のお湯	常温の精製水
97.03%	97.57%	99.22%	99.49%

レベチラセタムドライシロップ 50% 「明治」:

「IV. 7. 調整法及び溶解後の安定性」、「IV. 12. その他」の項参照

2. その他の関連資料

患者向け資料：服薬指導箋

- レベチラセタムドライシロップ 50%「明治」を服用される患者さんとご家族の方へ

meiji

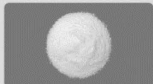
レベチラセタムドライシロップ50%「明治」
を服用される患者さんとご家族の方へ

お薬の飲み方

1回分のお薬をコップなどに入れ、適量の水を加えてよく混ぜてから服用してください。

注意


服用直前に混ぜてください。
つくり置きはせず、服用ごとに1回分をつくるようにしてください。



レベチラセタム
ドライシロップ50%「明治」

お薬の保管

- お薬が固まる事があるので、光や湿気を避けて保管してください。
- 子どもの手の届かない場所で保管してください。



わからないことがある場合は、
医師または薬剤師にご相談ください。

Meiji Seika ファルマ株式会社

LV000301©
(A)
作成: 2021.11

- レベチラセタム錠・ドライシロップ「明治」を服用される患者さんとご家族の方へ
(表面) (裏面)

詳細にアイデアを
meiji

抗てんかん薬
レベチラセタム錠・ドライシロップ「明治」
を服用される患者さんとご家族の方へ

レベチラセタム錠・ドライシロップ「明治」は、抗てんかん薬と呼ばれるお薬です。脳内の神経の過剰な興奮をしずめて、てんかん発作を抑えます。このお薬は、指示どおりに服用し続けることが重要です。体調が良くなったなどと自己判断により、服用を中止したり、量を加減しないようにしてください。

お薬を服用する前に確認いただきたいこと

次のような方はこのお薬を服用することはできませんので、必ず担当の医師または薬剤師にお伝えください。

- 以前にレベチラセタム錠に含まれる成分やピロリドン誘導体(ピラセタム(ミオカーム内服液33.3%))を服用して過敏な反応を経験したことがある方

次のような方は服用する前に必ず担当の医師または薬剤師に伝えてください。

- 以前にお薬を服用してかゆみや発疹などのアレルギー症状を経験したことがある方
- 腎臓に障害のある方
- 肝臓に重い障害のある方
- 妊婦または授乳中の方
- 他にお薬などを使っている方(一般用医薬品や健康食品を含めて)

お薬の服用中に気をつけていただくこと

- てんかん発作が悪化したり、てんかん重症状態[※]があらわれたりすることがあるので、自分の判断で服用する量を減らしたり、服用するのをやめたりしないでください。服用を中止する場合には、医師の指導の下で少なくとも2週間以上かけて徐々に減量します。
- てんかん重症状態[※]：てんかん発作をくりかえし、なかなか回復しない状態

※▶ 薬物もご相談ください。

Meiji Seika ファルマ株式会社

LV000802©
(A)
作成: 2021.11

お薬の服用中に気をつけていただくこと(裏面から続く)

- 眠気、注意力・集中力・反射運動能力などの低下がおこることがあるので、自動車の運転などの危険を伴う機械の操作は行わないでください。
- ちょっとした刺激で気持ちや体の調子が崩れる、意識が乱れる、考えがまとまらない、いらいらする、あせる、興奮しやすい、攻撃的になるなどの精神症状があらわれ、死にたいという気持ちになる可能性がありますので、患者さん、ご家族などの方はご注意ください。十分に理解できるまで医師から説明を受けてください。

患者さんへ

- 攻撃的になる、死にたいという気持ちになるなどの精神症状があらわれた場合、医師に相談してください。もし、気分に変化があったと感じた場合には、ご家族などの方にも伝えるようにしてください。

ご家族などの方へ

- 患者さんの状態の変化について観察して、変化が見られた場合には医師に連絡してください。
- 妊婦または妊婦している可能性がある方は医師に相談してください。
- 授乳中の方は授乳を避けてください。
- 他の医師を受診する場合や、薬局などで他のお薬を購入する場合は、必ずこのお薬を服用していることを医師または薬剤師に伝えてください。

くすりのしおり、患者向医薬品ガイド、医療専門家向けの「添付文書情報」が
医薬品医療機器総合機構のホームページに掲載されています。

Meiji Seika ファルマ株式会社

LV000802©
(A)
作成: 2021.11

MEMO

製造販売元

Meiji Seika ファルマ株式会社

東京都中央区京橋 2 - 4 - 16

IFLV022605