

貯法：室温保存

有効期間：3年

抗てんかん剤
ラコサミド錠

ラコサミド錠 50mg「サンド」

ラコサミド錠 100mg「サンド」

Lacosamide Tablets 50mg・100mg [SANDOZ]

劇薬、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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 重度の肝機能障害のある患者[9.3.1、16.6.3 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ラコサミド錠 50mg「サンド」	ラコサミド錠 100mg「サンド」
有効成分	1錠中 ラコサミド 50.00mg	1錠中 ラコサミド 100.00mg
添加剤	青色2号アルミニウムレーキ、カルナウバロウ、カルメロース、黒酸化鉄、クロスボドン、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、酸化チタン、三酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール4000、D-マンニトール	黄色三酸化鉄、カルナウバロウ、カルメロース、クロスボドン、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール4000、D-マンニトール

3.2 製剤の性状

販売名		ラコサミド錠 50mg「サンド」	ラコサミド錠 100mg「サンド」
色・剤形		淡赤紫色～淡赤色のフィルムコーティング錠	濃黄色のフィルムコーティング錠
外形	表		
	裏		
	側面		
大きさ	長径	9.8mm	12.4mm
	短径	4.6mm	5.7mm
	厚さ	3.1mm	4.1mm
質量		104mg	208mg

4. 効能又は効果

てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）

6. 用法及び用量

成人：通常、成人にはラコサミドとして1日100mgより投与を開始し、その後1週間以上の間隔をあけて増量し、維持用量を1日200mgとするが、いずれも1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により1日400mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として100mg以下ずつ行うこと。

小児：通常、4歳以上の小児にはラコサミドとして1日2mg/kgより投与を開始し、その後1週間以上の間隔をあけて1日用量として2mg/kgずつ増量し、維持用量を体重30kg未満の小児には1日6mg/kg、体重30kg以上50kg未満の小児には1日4mg/kgとする。いずれも1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により体重30kg未満の小児には1日12mg/kg、体重30kg以上50kg未満の小児には1日8mg/kgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以

上の間隔をあけて1日用量として2mg/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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 クレアチニンクリアランスが30mL/min以下の重度及び末期腎機能障害のある患者には、成人は1日最高用量を300mg、小児は1日最高用量を25%減量とするなど慎重に投与すること。また、血液透析を受けている患者では、1日用量に加えて、血液透析後に最大で1回用量の半量の追加投与を考慮すること。[9.2.1、9.2.2、16.1.2、16.6.1、16.6.2 参照]

7.2 軽度又は中等度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh分類A及びB）には、成人は1日最高用量を300mg、小児は1日最高用量を25%減量とするなど慎重に投与すること。[9.3.2、16.6.3 参照]

7.3 本剤の1日最高用量は体重30kg未満の小児では1日12mg/kg、体重30kg以上50kg未満の小児では1日8mg/kgである。本剤を1日8mg/kgを超えて投与している体重30kg未満の小児が、成長に伴い安定的に体重が30kg以上となった場合には、患者の状態を十分に観察し、効果及び副作用の発現を考慮したうえで、適切な用量を検討すること。なお、急激な減量は避けること。

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1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 浮動性めまい、霧視、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 PR間隔の延長があらわれることがあるので、本剤の投与中は第二度以上の房室ブロック等に関連する症状（頻脈、脈拍数減少、脈拍不整、頭部ふらふら感、失神、動悸、息切れ等）の発現に注意すること。本剤の投与中にそのような症状があらわれた場合には、医師の診察を受けるよう患者及びその家族等に指導すること。心伝導障害や重度の心疾患（心筋梗塞又は心不全等）の既往のある患者、ナトリウムチャネル異常（ブルガダ症候群等）のある患者、PR間隔の延長を起こすおそれのある薬剤を併用している患者等では、本剤投与開始時及び本剤投与中は心電図検査を行うなど、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。[9.1.1、10.2、11.1.1 参照]

8.4 易刺激性、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。[8.5、15.1 参照]

8.5 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。[8.4、15.1 参照]

8.6 複視、霧視等の眼障害が生じる可能性があるので、診察時に、眼障害について問診を行う等注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。[15.2.1 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心伝導障害や重度の心疾患（心筋梗塞又は心不全等）の既往のある患者、ナトリウムチャンネル異常（ブルガダ症候群等）のある患者

本剤のPR間隔延長作用により房室ブロック等が発現するおそれがある。[8.3、10.2、11.1.1 参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度腎機能障害のある患者

[7.1、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患者

[7.1、16.6.2 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

投与しないこと。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[2.2、16.6.3 参照]

9.3.2 軽度又は中等度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh分類A及びB）

[7.2、16.6.3 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。ラットにおいて胎移行性が認められている。

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。

9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児又は4歳未満の幼児に対する臨床試験は実施していない。

9.7.2 小児患者の部分発作に対する単剤療法に関する臨床試験は国内・海外ともに行われていない。

9.8 高齢者

一般に高齢者では生理機能が低下している。[16.6.4 参照]

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
PR間隔の延長を起こすおそれのある薬剤 [8.3、9.1.1、11.1.1 参照]	房室ブロック等が発現するおそれがある。	併用によりPR間隔延長作用が相加的に増強するおそれがある。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 房室ブロック、徐脈、失神（いずれも1%未満）

PR間隔の延長を起こすおそれがある。[8.3、9.1.1、10.2 参照]

11.1.2 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。

11.1.3 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⁾。

11.1.4 無顆粒球症（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	3%以上	1～3%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系	浮動性めまい（17.8%）、頭痛、傾眠	記憶障害、振戦、運動失調	うつ病、幻覚、攻撃性、激越、感覚鈍麻、錯感覚、認知障害、異常行動、錯乱状態、注意力障害、平衡障害、不眠症、眼振、構語障害、嗜眠、協調運動異常、ミオクローヌス性てんかん	精神病的障害、多幸気分
眼		複視、霧視		
血液		白血球数減少		
消化器	悪心、嘔吐	下痢	消化不良、口内乾燥、鼓腸、便秘	
循環器			心房細動	心房粗動
肝臓		肝機能異常		
代謝及び栄養		食欲減退		
皮膚			発疹、蕁麻疹、そう痒症	血管浮腫
免疫系			薬物過敏症	
筋骨格系			筋痙攣	
感覚器		回転性めまい	耳鳴	
その他	疲労	歩行障害、易刺激性	転倒、挫傷、裂傷、鼻咽頭炎、発熱、無力症、酩酊感	咽頭炎

13. 過量投与

13.1 症状

過量投与（最大12000mg）により認められた主な症状は、浮動性めまい、悪心、発作（全般性強直間代発作、てんかん重積状態）、心伝導障害、ショック及び昏睡であった。また、ラコサミド7000mgを一度に服用した例で死亡が報告されている。

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]

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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外で実施された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。[8.4、8.5 参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 非臨床薬物動態試験において、ラコサミドはラットの水晶体に投与後35日目まで分布したが、ラットの26週間及び104週間反復投与毒性試験で眼に異常は認められず、イヌの52週間反復投与毒性試験において水晶体の変化は認められ

なかった。複視、霧視等の眼に関する副作用の発現率はプラセボ群より高く、16 週間投与の日中共同第Ⅲ相試験のプラセボ群では 1.6%に対し、本剤 200mg/日群で 4.9%、400mg/日群で 12.2%、長期投与では 5.5%であり、海外第Ⅲ相試験（併合成績）のプラセボ群では 4.4%に対し、本剤 200mg/日群で 8.9%、400mg/日群で 18.0%、600mg/日群で 30.5%であった。[8.6 参照]

15.2.2 欠神発作モデルである WAG/Rij ラット（3、10 及び 30mg/kg を腹腔内投与）及びストラスプール遺伝性欠神てんかんラット（15.6 及び 31.2mg/kg を腹腔内投与）において、欠神発作の増悪が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 成人

(1) 単回投与

健康成人男性 18 例にラコサミド 100、200、400mg を空腹時に単回経口投与したとき、投与後 0.5～4 時間で C_{max} に達し、 $T_{1/2}$ は約 14 時間であった。AUC 及び C_{max} は投与量に比例して増加した²⁾。

単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量	100mg	200mg	400mg
例数	12	11	12
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	57.0 [20.4]	116.4 [18.2]	219.1 [16.1]
AUC_{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	55.0 [18.7]	112.1 [17.1]	212.5 [15.0]
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	2.96 [15.2]	5.84 [25.0]	11.8 [15.4]
T_{max} (hr)	1.00 (0.50-4.00)	1.00 (0.25-1.50)	1.00 (0.50-4.00)
$T_{1/2}$ (hr)	14.0 [20.2]	14.6 [13.0]	13.7 [15.3]
CL/F (L/hr)	1.75 [20.4]	1.72 [18.2]	1.83 [16.1]
Vd/F (L)	35.5 [13.4]	36.3 [13.0]	36.2 [12.8]

幾何平均値 [CV (%)]、 T_{max} は中央値（範囲）

(2) 反復投与

健康成人男性 5 例にラコサミド 200mg/回を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与したとき、血漿中ラコサミド濃度は投与開始から 3 日後に定常状態に到達した。 AUC_{0-12} の累積係数は 2.4 であった³⁾（外国人データ）。

16.1.2 小児

非盲検 3 試験及び二重盲検 1 試験において 6 ヶ月^{注 1)} から 17 歳までの小児てんかん患者 414 例（日本人 46 例を含む）から得られた血漿中ラコサミド濃度を用いて母集団薬物動態解析を行い、小児におけるラコサミドの薬物動態パラメータを推定した。本解析におけるラコサミドの投与量は 2～12mg/kg/日を 1 日 2 回投与（体重 50kg 以上の小児での最高用量は 600mg/日^{注 2)}）であった。見かけの分布容積（Vd/F）は 0.71L/kg、見かけの全身クリアランス（CL/F）は体重及び年齢に依存し、体重 15kg の 4 歳児で 0.88L/hr（0.058L/hr/kg）、体重 25kg の 8 歳児で 1.18L/hr（0.047L/hr/kg）、体重 40kg の 12 歳児で 1.60L/hr（0.040L/hr/kg）、体重 50kg の 16 歳児で 1.83L/hr（0.037L/hr/kg）と推定された⁴⁾。[7.1 参照]

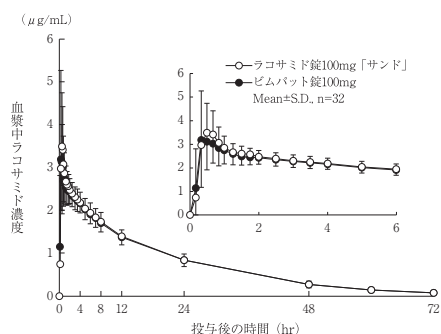
注 1) 本剤は 4 歳以上の小児に対して適用を有している。

注 2) 本剤の承認された 1 日最高用量は、成人及び体重 50kg 以上の小児には 400mg、体重 30kg 以上 50kg 未満の小児には 8mg/kg、体重 30kg 未満の小児には 12mg/kg である。

16.1.3 生物学的同等性試験

〈ラコサミド錠 100mg「サンド」〉

ラコサミド錠 100mg「サンド」とビムバット錠 100mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（ラコサミドとして 100mg）健康成人男性に絶食単回経口投与して血漿中ラコサミド濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、 C_{max} ）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⁵⁾。



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC_{0-72} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
ラコサミド錠 100mg「サンド」	54.1 ± 8.1	4.29 ± 1.11	0.63 ± 0.38	14.18 ± 1.83
ビムバット錠 100mg	53.3 ± 7.9	4.39 ± 1.13	0.59 ± 0.50	14.26 ± 1.65

(Mean ± S.D., n=32)

血漿中濃度並びに 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。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男性 24 例にラコサミド 300mg を空腹時又は食後に単回経口投与したとき、食事はラコサミドの AUC_{0-t} 及び C_{max} に影響を及ぼさなかった⁶⁾（外国人データ）。

16.2.2 バイオアベイラビリティ

健康成人 24 例にラコサミド 200mg を 30 及び 60 分間で単回点滴静脈内投与又は単回経口投与したとき、ラコサミドの AUC_{0-t} 及び C_{max} は同程度であり、ラコサミド錠の絶対バイオアベイラビリティはほぼ 100%であった⁷⁾。

16.3 分布

健康成人 24 例にラコサミド 200mg を 30 分間で単回点滴静脈内投与したとき、分布容積（Vd）は 31.1L であり、ラコサミド 200mg を単回経口投与したとき、見かけの分布容積（Vd/F）は 32.8L であった。

in vitro（ラコサミド 1.5～60 $\mu\text{g/mL}$ ）及び *ex vivo*（ラコサミド 0.7～5.5 $\mu\text{g/mL}$ ）試験の結果、ラコサミドの血漿蛋白結合率は 15%未満であった^{7)、8)}。

16.4 代謝

ラコサミドは腎排泄及び代謝により体内から消失した。

in vitro 試験の結果、薬理学的に不活性な主代謝物である O-脱メチル体生成に主に寄与する CYP 分子種は、CYP3A4、CYP2C9 及び CYP2C19 であった⁹⁾。

16.5 排泄

16.5.1 健康成人男性各 5 例に $[^{14}\text{C}]$ -ラコサミド 100mg（40 μCi ）を単回経口投与及び 1 時間で単回点滴静脈内投与したとき、投与後 168 時間までに、尿中に投与量の 94%及び 97%が排泄され、糞中への排泄は 0.5%未満であった。尿中へはラコサミド（約 30～40%）、O-脱メチル体（約 30%）、極性画分（約 20%）及び他の微量な代謝物（0.5～2%）として排泄された^{9)、10)}（外国人データ）。

16.5.2 健康成人男性にラコサミド 100～400mg を単回経口投与したとき、投与 72 時間後までの尿中排泄率は、ラコサミド 29～33%、O-脱メチル体 10～15%であった。血漿中 O-脱メチル体の AUC_{0-t} は血漿中ラコサミドの約 10%であった²⁾。

16.5.3 健康成人にラコサミド 200mg を 30 分間で単回点滴静脈内投与したとき、全身クリアランス（CL）は 1.78L/hr であり、ラコサミド 200mg を単回経口投与したとき、見かけの全身クリアランス（CL/F）は 1.84L/hr であった⁷⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能の程度の異なる成人被験者にラコサミド 100mg を単回経口投与したとき、 AUC_{0-t} は腎機能正常者（ CL_{CR} ：≥80mL/min）と比較して、軽度低下者（ CL_{CR} ：50～<80mL/min）では 27%、中等度低下者（ CL_{CR} ：30～<50mL/min）で 22%、重度低下者（ CL_{CR} ：<30mL/min）で 59%高く、 C_{max} は軽度から重度の腎機能低下者で 10～14%高かった。軽度から重度の腎機能低下者における O-脱メ

チル体の AUC_{0-t} は腎機能正常者の 1.5～4.6 倍であった¹¹⁾ (外国人データ)。[7.1、9.2.1 参照]

単回投与時の薬物動態パラメータ

腎機能	正常	軽度低下	中等度低下	重度低下
例数	8	8	8	8
CL _{CR} (mL/min)	≥80	50～<80	30～<50	<30
AUC _{0-t} (μg・hr/mL)	47.0 [20.8]	59.6 [17.5]	57.6 [19.0]	74.8 [26.9]
C _{max} (μg/mL)	2.69 [35.0]	2.95 [20.7]	3.06 [10.0]	3.02 [23.3]
T _{max} (hr)	1.0 (0.5-2.0)	0.5 (0.5-1.0)	0.5 (0.5-1.0)	1.0 (0.5-1.5)
T _{1/2} (hr)	13.2 [17.6]	18.2 [18.7]	15.4 [18.9]	18.3 [27.8]
CL/F (L/hr)	2.13 [20.8]	1.68 [17.5]	1.74 [19.0]	1.34 [26.9]
CL _R (L/hr)	0.590 [37.9]	0.354 [51.3]	0.277 ^{a)} [24.4]	0.143 [31.8]

幾何平均値 [CV (%)]、AUC_{0-t} は 0～96 時間値、T_{max} は中央値 (範囲)

CL_R: 腎クリアランス

a) 7 例

16.6.2 血液透析を受けている末期腎機能障害患者

血液透析を受けている末期腎機能障害の成人被験者に、非透析時及び透析開始 2.5 時間前にラコサミド 100mg を単回経口投与したとき、非透析時に比べ 4 時間の透析実施時ではラコサミドの AUC_{0-t} は 46% 減少し、透析による除去効率はラコサミド 57%、O-脱メチル体 53% であり、透析クリアランスはラコサミド 140mL/min (8.40L/hr)、O-脱メチル体 149mL/min (8.94L/hr) であった^{11)、12)} (外国人データ)。[7.1、9.2.2、13.2 参照]

単回投与時の薬物動態パラメータ

血液透析	非透析時	4 時間透析時
例数	8	8
ラコサミド		
AUC _{0-t} (μg・hr/mL)	43.2 [20.2]	23.2 [15.1]
C _{max} (μg/mL)	3.18 [22.4]	2.79 [22.1]
T _{max} (hr)	0.50 (0.5-4.0)	0.75 (0.5-2.0)
T _{1/2} (hr)	19.6 [19.4]	19.2 [26.8]
O-脱メチル体		
AUC _{0-t} (μg・hr/mL)	6.63 [74.3]	3.43 [68.5]
C _{max} (μg/mL)	0.48 [69.5]	0.22 [69.1]

幾何平均値 [CV (%)]、AUC_{0-t} は 0～24 時間値、T_{max} は中央値 (範囲)

16.6.3 肝機能障害患者

肝機能が中等度に低下した成人 (Child-Pugh 分類 B) にラコサミド 100mg/回を 1 日 2 回 5 日間反復経口投与したとき、健康成人に比べてラコサミドの定常状態の AUC₀₋₁₂ 及び C_{max} はそれぞれ 61% 及び 50% 高かった。また、体重で基準化した定常状態の AUC₀₋₁₂ 及び C_{max} はそれぞれ 47% 及び 37% 高かった。重度肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 C) での薬物動態は検討していない¹³⁾ (外国人データ)。[2.2、7.2、9.3.1、9.3.2 参照]

定常状態の薬物動態パラメータ

肝機能	正常	Child-Pugh 分類 B
例数	8	8
AUC ₀₋₁₂ (μg・hr/mL)	53.3 [17.3]	85.9 [21.7]
C _{max} (μg/mL)	5.83 [13.3]	8.75 [18.7]
T _{max} (hr)	1.5 (0.5-2.0)	1.5 (0.5-2.0)
T _{1/2} (hr)	14.8 [19.7]	24.1 [23.5]

幾何平均値 [CV (%)]、T_{max} は中央値 (範囲)

16.6.4 高齢者

65 歳以上の高齢男性 11 例及び高齢女性 12 例にラコサミド 100mg/回を 1 日 2 回 5 日間反復経口投与したとき、45 歳以下の成人男性 12 例と比較して、高齢男性及び女性においてラコサミドの定常状態の AUC₀₋₁₂ はそれぞれ 33% 及び 50% 高く、C_{max} はそれぞれ 29% 及び 53% 高かった。また、体重で基準化した AUC₀₋₁₂ は高齢男性及び女性においてそれぞれ 26% 及び 23% 高かった^{14)、15)} (外国人データ)。[9.8 参照]

16.6.5 CYP2C19 遺伝子多型

日本人及び中国人健康成人男性各 18 例を、CYP2C19 遺伝子型に基づく代謝能分類により、超急速代謝能者 (UM) 1 例、高代謝能者 (EM) 17 例、中間代謝能者 (IM) 10 例、及び低代謝能者 (PM) 8 例に分け、この集団にラコサミド 100～400mg を単回経口投与したとき、ラコサミドの投与量及び体重で基準化した AUC_{0-∞} は、EM に比べて PM で 24%、IM で 10% 高かった²⁾。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 薬物相互作用試験

ラコサミドは、治療血漿中濃度域で CYP1A2、2B6、2C9、2C19 及び 3A4 に対して誘導作用を示さず、CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2D6、2E1、3A4 及び 3A5 に対して阻害作用を示さなかったが、CYP2C19 に対する阻害作用が示唆された。

ラコサミドは、P-糖蛋白質の典型的な基質ではなく、P-糖蛋白質に対して阻害作用を示さなかった¹⁶⁾ (*in vitro*)。

16.7.2 臨床薬物相互作用試験

(1) カルバマゼピン

健康成人男性 19 例に、ラコサミド (200mg/回、1 日 2 回) の定常状態において、強い CYP3A 誘導薬及び中程度の CYP2C9 誘導薬であるカルバマゼピン (200mg/回、1 日 2 回) を併用反復経口投与したとき、カルバマゼピンはラコサミドの定常状態の AUC₀₋₁₂ 及び C_{max} に影響を及ぼさなかった。健康成人男性 18 例に、カルバマゼピン (200mg/回、1 日 2 回) の定常状態において、ラコサミド (200mg/回、1 日 2 回) を併用反復経口投与したとき、ラコサミドはカルバマゼピンの定常状態の AUC₀₋₁₂ 及び C_{max} に影響を及ぼさなかった¹⁷⁾ (外国人データ)。

(2) オメプラゾール

健康成人男性 34 例に、ラコサミド (300mg) の単回経口投与において、弱い CYP2C19 阻害薬であるオメプラゾール (40mg/回、1 日 1 回) を併用反復経口投与したとき、オメプラゾールはラコサミドの AUC_{0-t} 及び C_{max} に影響を及ぼさなかった。CYP2C19 基質であるオメプラゾール (40mg) の単回経口投与において、ラコサミド (300mg/回、1 日 2 回) を併用反復経口投与したとき、ラコサミドはオメプラゾールの AUC_{0-t} 及び C_{max} に影響を及ぼさなかった¹⁸⁾ (外国人データ)。

(3) ミダゾラム

健康成人男性 33 例に、CYP3A 基質であるミダゾラム (7.5mg) の単回経口投与において、ラコサミド (200mg/回、1 日 2 回) を併用反復経口投与したとき、ラコサミドはミダゾラムの C_{max} を 30% 増加させたが AUC_{0-t} に影響を及ぼさなかった¹⁹⁾ (外国人データ)。

(4) ワルファリン

健康成人男性 16 例に、S-ワルファリンが CYP2C9 基質であるワルファリン (25mg) の単回経口投与において、ラコサミド (200mg/回、1 日 2 回) を併用反復経口投与したとき、ラコサミドは S 及び R-ワルファリンの AUC_{0-t} 及び C_{max} に影響を及ぼさず、プロトロンビン時間及びプロトロンビン時間の国際標準比 (INR) の最大値及び AUC₀₋₁₆₈ に影響を及ぼさなかった²⁰⁾ (外国人データ)。

16.7.3 母集団薬物動態解析

日本人及び外国人の成人及び小児のてんかん患者から得られた血漿中ラコサミド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、CYP 誘導作用を有する抗てんかん薬であるカルバマゼピン、フェニトイン又はフェノバルビタールの併用により、ラコサミドの定常状態の AUC は、成人及び小児で、各々 25% 及び 17% 減少した^{4)、21)}。

16.8 その他

〈ラコサミド錠 50mg 「サンド」〉

ラコサミド錠 50mg 「サンド」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 薬生薬審発 0319 第 1 号 別紙 2)」に基づき、ラコサミド錠 100mg 「サンド」を標準製剤とした溶出試験の結果、溶出挙動は同等と判定され、生物学的に同等とみなされた²²⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (単剤療法、成人)

新規に又は最近てんかんと診断された部分発作 (二次性全般化発作を含む) 又は未分類の全般性強直間代発作を有する 16 歳以上の患者を対象として、ラコサミド錠 200～600mg/日^{注 1)} 又はカルバマゼ

ピン徐放錠（CBZ-CR）400～1200mg/日^{注2)}を単剤にて経口投与したとき、主要評価項目であるKaplan-Meier法により推定した最終評価用量における6ヵ月間発作消失率は下表のとおりであり、群間差の95%信頼区間の下限値は予め設定された非劣性限界値（-12%）を上回ったこと、CBZ-CR群の6ヵ月間発作消失率に対する群間差の95%信頼区間の下限値の比（相対差）は、予め設定した非劣性限界値（-20%）を上回ったことから、CBZ-CRに対するラコサミド錠の非劣性が確認された²³⁾。

解析対象集団	投与群	例数	発作が消失した患者数 (割合(％))	発作消失率 (％) [95%信頼 区間] ^{a)}	群間差 (％) [95%信頼 区間] ^{a) b)}	相対差 (％) ^{c)}
FAS ^{d)}	ラコサミド錠群	444 ^{f)}	327 (73.6)	89.8 [86.8, 92.8]	-1.3 [-5.5, 2.8]	-6.0
	CBZ-CR群	442 ^{g)}	308 (69.7)	91.1 [88.2, 94.0]		
PPS ^{e)}	ラコサミド錠群	408	307 (75.2)	91.5 [88.6, 94.3]	-1.3 [-5.3, 2.7]	-5.7
	CBZ-CR群	397	285 (71.8)	92.8 [90.0, 95.5]		

a) Kaplan-Meier法による推定値（過去3ヵ月間の発作回数（2回以下、3回以上）を層としてMantel-Haenszel法により調整）
b) ラコサミド錠群の消失率-CBZ-CR群の消失率
c) 消失率の群間差の95%信頼区間の下限値/CBZ-CR群の消失率×100
d) Full Analysis Set
e) Per Protocol Set
f) 日本人症例7例を含む
g) 日本人症例13例を含む

なお、事後解析結果によるラコサミド錠群で400mg/日超への増量が必要となった患者を効果不十分例として扱った場合のFASにおける発作が消失した患者数（割合（％））は308^{注3)}/444例（69.4%）であり、Kaplan-Meier法により推定した発作消失率[95%信頼区間]は84.1%[80.5, 87.6]であった。
副作用発現頻度は、ラコサミド錠群で37.2%（165/444例）であった。主な副作用は、浮動性めまい7.9%（35/444例）、疲労5.6%（25/444例）、傾眠4.5%（20/444例）であった。
注1）本剤の承認された1日最高用量は400mgである。
注2）カルバマゼピン徐放錠は本邦では承認されていない。
注3）200～400mg/日投与で発作が消失した患者数。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験（単剤療法、成人）

1剤の既存の抗てんかん薬を投与している16歳以上の部分発作を有するてんかん患者を対象として、ラコサミド錠200～600mg/日^{注4)}経口投与による単剤療法へ切り替えたとき、6ヵ月間発作消失患者の割合は46.2%（6/13例）であった²⁴⁾。
副作用発現頻度は、84.2%（16/19例）であった。主な副作用は、浮動性めまい42.1%（8/19例）、傾眠31.6%（6/19例）、回転性めまい、悪心が各10.5%（2/19例）であった。
注4）本剤の承認された1日最高用量は400mgである。

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験（併用療法、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部分発作を有する16歳以上の日本人及び中国人のてんかん患者547例（日本人患者142例を含む）を対象として、ラコサミド錠200、400mg/日又はプラセボを16週間経口投与（既存の抗てんかん薬1～3剤との併用）したとき、主要評価項目である観察期間に対する維持期間の28日あたりの部分発作回数変化量は下表のとおりであり、プラセボ群とラコサミド錠200mg/日及び400mg/日群との間で統計学的に有意な差が認められた。なお、各群における50%レスポンス率（28日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19.7%（36/183例）、ラコサミド錠200mg/日群38.5%（70/182例）及びラコサミド錠400mg/日群49.2%（88/179例）であった²⁵⁾。

	例数 ^{a)}	28日あたりの部分発作回数 の変化量 ^{b)}	p値 ^{c)}	プラセボ群に対する減少率 ^{d)} [95%信頼区間]
プラセボ群	183	-1.22		
200mg/日群	182	-3.33	<0.001	29.4 [18.7, 38.7]
400mg/日群	179	-4.50	<0.001	39.6 [30.5, 47.6]

a) Full Analysis Set
b) 中央値
c) 対数変換した維持期間の28日あたりの部分発作回数を反応変数、投与群及び国を因子、対数変換した観察期間の28日あたりの部分発作回数を共変量とする共分散分析
d) 共分散分析より推定された最小二乗平均値から計算した部分発作回数減少率（％）

副作用発現頻度は、ラコサミド錠群で47.7%（173/363例）であった。主な副作用は、浮動性めまい22.9%（83/363例）、傾眠8.8%（32/363例）、複視4.4%（16/363例）であった。

17.1.4 国際共同長期継続投与試験（成人）

国際共同第Ⅲ相試験（併用療法）を完了した日本及び中国の患者473例（日本人患者123例を含む）を対象として、ラコサミド錠100～400mg/日を1日2回に分けて経口投与したとき（中間報告、最長767日投与）、先行試験の観察期間からの28日あたりの部分発作回数減少率の中央値は55.23%、50%レスポンス率は56.3%（265/471例）であった²⁶⁾。
副作用発現頻度は、ラコサミド錠群で42.9%（203/473例）であった。主な副作用は、浮動性めまい17.8%（84/473例）、傾眠5.7%（27/473例）、頭痛3.8%（18/473例）であった。

17.1.5 海外第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17歳未満の小児てんかん患者343例を対象として、ラコサミド（体重30kg未満の患者は8～12mg/kg/日、体重30～50kg未満の患者は6～8mg/kg/日、体重50kg以上の患者は300～400mg/日）又はプラセボを16週間経口投与（既存の抗てんかん薬1～3剤との併用）したとき、主要評価項目である観察期間に対する維持期間の28日あたりの部分発作回数変化量は下表のとおりであり、プラセボ群とラコサミド群との間で統計学的に有意な差が認められた²⁷⁾。

	例数 ^{a)}	28日あたりの部分発作回数 の変化量 ^{b)}	p値 ^{c)}	プラセボ群に対する減少率 ^{d)} [95%信頼区間]
プラセボ群	170	-1.55		
ラコサミド群	170	-3.05	0.0003	31.72 [16.342, 44.277]

a) Full Analysis Set
プラセボ群の2例は、維持期間の発作回数データに欠測（発作日誌の項目の10%超）があったため、解析に含めなかった
b) 中央値
c) $\ln(X+1)$ （Xは部分発作回数）で対数変換した部分発作回数を用い、投与群、併合した実施医療機関を因子とし、対数変換した観察期間の28日あたりの部分発作回数を共変量とした共分散分析
d) プラセボ群に対する減少率（％）＝ $100 \times \{1 - \exp(\text{最小二乗平均のラコサミド群とプラセボ群の差})\}$

副作用発現頻度は、ラコサミド群で33.9%（58/171例）であった。主な副作用は、傾眠14.0%（24/171例）、浮動性めまい8.8%（15/171例）であった。

17.1.6 国際共同第Ⅱ相長期継続投与試験（小児）

4歳から17歳の直接登録された小児てんかん患者136例（日本人46例、外国人90例）を対象として、ラコサミド12mg/kg/日（体重50kg以上の患者は600mg/日^{注5)}）までを1日2回に分けて経口投与したとき、観察期間からの全治療期間における部分発作回数変化率の中央値は-52.73%（日本人で-27.63%、外国人で-60.56%）であった²⁸⁾。
副作用発現頻度は、56.2%（77/137例）であった。主な副作用は、浮動性めまい20.4%（28/137例）、傾眠19.7%（27/137例）、振戦8.0%（11/137例）であった。
注5）本剤の承認された1日最高用量は、成人及び体重50kg以上の小児には400mg、体重30kg以上50kg未満の小児には8mg/kg、体重30kg未満の小児には12mg/kgである。

17.3 その他

17.3.1 心電図に対する影響

健康成人214例にラコサミド400mg/日、800mg/日^{注6)}又はプラセボを1日2回に分けて6日間反復経口投与、又はモキシフロキサシ

ン 400mg/日を 1 日 1 回 3 日間反復経口投与したとき、ラコサミドは QTc 間隔を延長しなかった。ラコサミド群の PR 間隔の平均変化量は第 6 日目の投与 1 時間後に最大となり、プラセボ群との差は、400mg/日で 7.3ms、800mg/日^{注 6)} で 11.9ms であった²⁹⁾ (外国人データ)。
注 6) 本剤の承認された 1 日最高用量は 400mg である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ラコサミドは電位依存性ナトリウムチャネルの緩徐な不活性化を選択的に促進し、過興奮状態にある神経細胞膜を安定化させることによって抗けいれん作用を示すと考えられている³⁰⁾。

18.2 てんかん発作に対する作用

ラコサミドは聴原性発作マウス、扁桃核キンドリング発作マウス、海馬キンドリング発作ラット、6Hz てんかん発作マウス及び最大電気ショック発作 (マウス、ラット) の部分発作及び全般発作を反映した動物モデルにおいて発作を抑制した³¹⁾。

18.3 抗てんかん原性作用

扁桃核電気刺激キンドリングラットにおいて、キンドリング形成を抑制した³²⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般の名称

ラコサミド (Lacosamide)

化学名

(2*R*)-2-Acetamido-*N*-benzyl-3-methoxypropanamide

分子式

C₁₃H₁₈N₂O₃

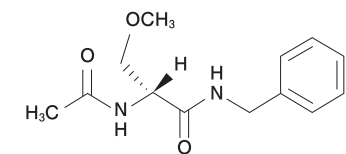
分子量

250.29

性状

白色～淡黄色の粉末である。
メタノールに溶けやすく、エタノール (99.5) にやや溶けやすく、水にやや溶けにくい。

化学構造式



21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈ラコサミド錠 50mg 「サンド」〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]
500 錠 [10 錠 (PTP) × 50]
200 錠 [プラスチック容器、バラ]

〈ラコサミド錠 100mg 「サンド」〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]
500 錠 [10 錠 (PTP) × 50]
200 錠 [プラスチック容器、バラ]

23. 主要文献

- 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
- 岡垣琢也 他：薬理と治療 2015；43：1307-1316
- 外国人健康成人におけるラコサミド反復投与時の薬物動態 (ビムパット錠：2016 年 7 月 4 日承認、申請資料概要 2.7.6.3.3)
- 日本人及び外国人小児患者における母集団薬物動態解析 (ビムパットドライシロップ／錠：2019 年 1 月 8 日承認、申請資料概要 2.7.2.2.2、2.7.2.2.3、2.7.2.3)
- 社内資料：生物学的同等性試験 (ラコサミド錠 100mg「サンド」)
- 外国人健康成人におけるラコサミドの薬物動態に及ぼす食事の影響 (ビムパット錠：2016 年 7 月 4 日承認、申請資料概要 2.7.6.1.1)
- 寺田清人 他：臨床精神薬理 2018；21：1223-1234
- 分布 (ビムパット錠：2016 年 7 月 4 日承認、申請資料概要 2.6.4.4)

- 代謝 (ビムパット錠：2016 年 7 月 4 日承認、申請資料概要 2.7.2.3.3)
- Cawello W, et al.：Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2012；37：241-248
- Cawello W, et al.：Clin Pharmacokinet. 2013；52：897-906
- 腎機能の低下がラコサミド単回経口投与時の薬物動態に及ぼす影響の検討 (ビムパット錠：2016 年 7 月 4 日承認、申請資料概要 2.7.6.4.4)
- 外国人肝機能低下者における薬物動態 (ビムパット錠：2016 年 7 月 4 日承認、申請資料概要 2.7.6.4.5)
- Schaefer C, et al.：Clin Drug Investig. 2015；35：255-265
- 年齢差及び性差がラコサミド単回及び反復経口投与時の薬物動態に及ぼす影響の検討 (ビムパット錠：2016 年 7 月 4 日承認、申請資料概要 2.7.6.4.1)
- 薬物相互作用試験 (ビムパット錠：2016 年 7 月 4 日承認、申請資料概要 2.6.4.5、2.6.4.7)
- Cawello W, et al.：J Clin Pharmacol. 2010；50：459-471
- Cawello W, et al.：Clin Drug Investig. 2014；34：317-325
- ミダゾラムとの薬物相互作用 (ビムパット錠：2016 年 7 月 4 日承認、申請資料概要 2.7.6.5.9)
- Stockis A, et al.：Epilepsia. 2013；54：1161-1166
- ラコサミドに関する母集団薬物動態解析 (ビムパット錠：2016 年 7 月 4 日承認、申請資料概要 2.7.2.2.5.2)
- 社内資料：生物学的同等性試験 (ラコサミド錠 50mg「サンド」)
- 部分発作単剤療法の国際共同実薬対照試験 (ビムパット錠：2017 年 8 月 25 日承認、審査報告書)
- 部分発作併用療法から単剤療法への切り替え試験 (ビムパット錠：2017 年 8 月 25 日承認、審査報告書)
- 日本及び中国における部分発作併用療法のプラセボ対照比較試験 (ビムパット錠：2016 年 7 月 4 日承認、申請資料概要 2.7.6.7.1)
- 日本及び中国における部分発作併用療法の長期継続投与試験 (ビムパット錠：2016 年 7 月 4 日承認、申請資料概要 2.7.6.8.1)
- 小児患者を対象とした部分発作併用療法のプラセボ対照比較試験 (ビムパットドライシロップ／錠：2019 年 1 月 8 日承認、申請資料概要 2.7.3.2、2.7.6.3.1)
- 小児患者を対象とした部分発作併用療法の長期継続投与試験 (ビムパットドライシロップ／錠：2019 年 1 月 8 日承認、申請資料概要 2.7.6.4.1)
- Kropeit D, et al.：Acta Neurol Scand. 2015；132：346-354
- Errington AC, et al.：Mol Pharmacol. 2008；73：157-169
- 効力を裏付ける試験 (ビムパット錠：2016 年 7 月 4 日承認、申請資料概要 2.6.2.2)
- Brandt C, et al.：Epilepsia. 2006；47：1803-1809

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サンド株式会社 カスタマーケアグループ
〒105-6333 東京都港区虎ノ門 1-23-1
TEL 0120-982-001
FAX 03-6257-3633

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

サンド株式会社

東京都港区虎ノ門 1-23-1
URL: <https://www.sandoz.jp/>