

イノベロン<sup>®</sup>錠 100 mg  
イノベロン<sup>®</sup>錠 200 mg

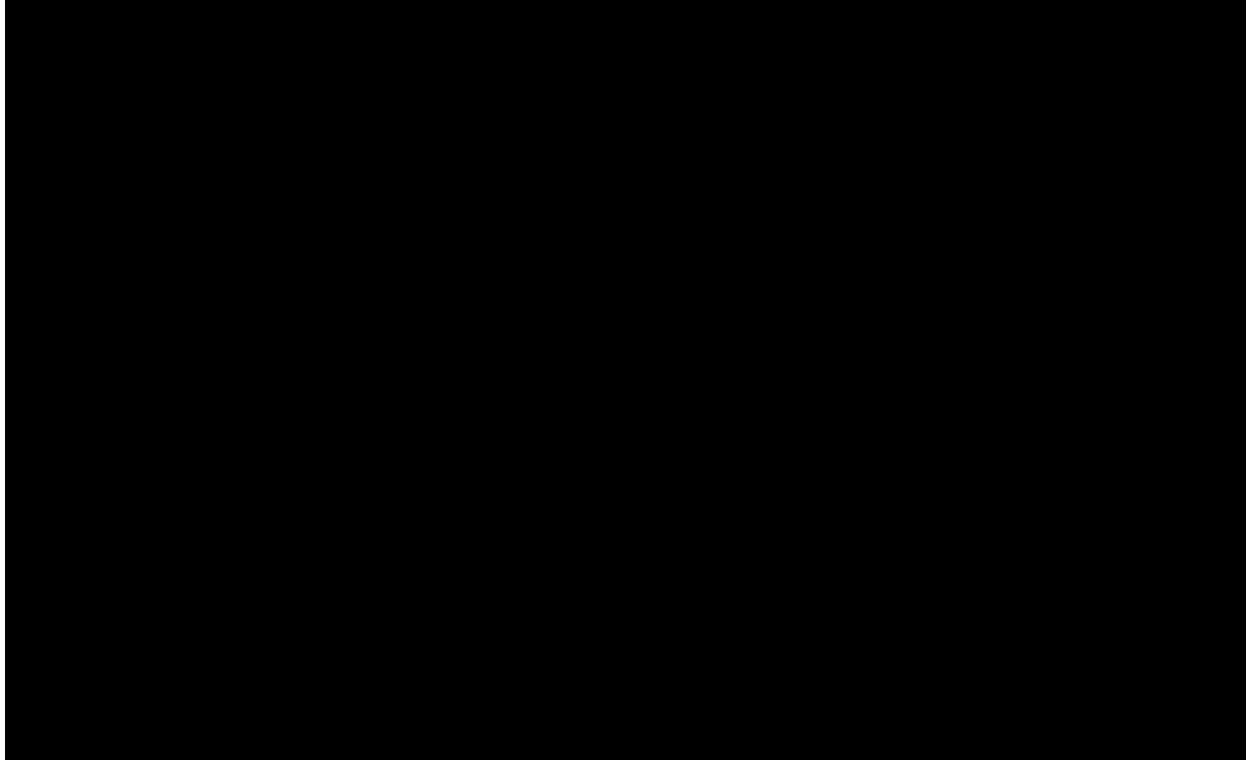
## に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエーザイ株式会社にあります。  
当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

エーザイ株式会社

1.4 特許状況

**1.4 特許状況**



## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

## 1.5.1 起原又は発見の経緯

## 1.5.1.1 はじめに

ルフィナミド（以下、本薬）は、Ciba-Geigy 社（現 Novartis Pharma AG 社）が創出したトリアゾール骨格を有する新規化合物である。本薬の構造式を図 1.5.1-1 に示した。

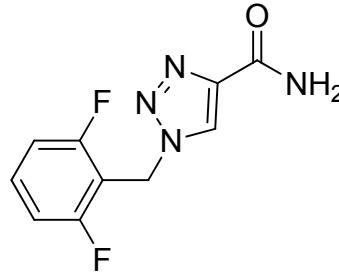


図 1.5.1-1 ルフィナミドの構造式

本薬は、効力を裏付ける非臨床試験の結果、運動系に影響を及ぼさない用量で抗けいれん作用を示すことが明らかとなった。本薬の作用機序は確定していないが、電位依存性ナトリウムチャネルの不活性化状態からの回復を遅延させる作用やナトリウム依存性活動電位の高頻度発火を抑制する作用を有することが示されている。

本薬は Ciba-Geigy 社によって抗てんかん薬として 1995 年から臨床開発が開始され、1996 年に Ciba-Geigy 社と Sandoz 社が合併して Novartis Pharma AG 社となった後も継続して開発が進められた。エーザイ株式会社（以下、エーザイ）は、2004 年に Novartis Pharma AG 社と本薬のライセンス契約を締結し、2005 年に欧州及び米国で本薬の承認申請を行った。その後、欧州では 2007 年 1 月 16 日に、米国では 2008 年 11 月 14 日に「Lennox-Gastaut 症候群（4 歳以上）に伴う発作に対する併用療法」を効能・効果として承認された。本薬は 2013 年 1 月時点で欧州及び米国を含む計 35 カ国で承認され、22 カ国で発売されている（1.6.1 項）。

## 1.5.1.2 Lennox-Gastaut 症候群の現状及び薬物治療

## 1.5.1.2.1 Lennox-Gastaut 症候群とは

Lennox-Gastaut 症候群（LGS）は重篤なてんかん症候群の一つであり、てんかんの診療及び診断の標準的教科書として用いられている「Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence（1985 年初版発行）」<sup>1)</sup>では、典型的な LGS の臨床的特徴として次の 3 点が挙げられている。

- 1) てんかん発作：強直発作、脱力発作、非定型欠神が特徴的に認められる。ただし、強直間代発作、ミオクロニー発作、部分発作などが認められる場合もある。
- 2) 脳波異常：覚醒時における緩徐性棘徐波複合（slow spike and wave complex）の群発、睡眠脳波における約 10 Hz の速波律動や遅多棘波（slow poly-spikes）の群発
- 3) 知的発達の遅れとパーソナリティ障害（精神遅滞）

LGS の発病年齢は通常 1～8 歳の間であり、ピークは 3～5 歳とされている<sup>1)</sup>。このため、2010 年 4 月に発表された国際抗てんかん連盟（ILAE）分類・用語委員会報告<sup>2)</sup>において、LGS は小児期に発症する脳波・臨床症候群と位置づけられている（脳波・臨床症候群とは臨床的特徴、徴候及び症状の複合体であり、これら全体で明確な特徴を持つ識別可能な臨床疾患と定義されている）。

病因に関しては統一した知見は得られていない。頭部外傷や奇形、脳腫瘍、脳炎などによる

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

脳の器質的な障害が病因として挙げられる場合があるが、精神遅滞の進行や年齢依存的な症状変化といった進行性の予後との関連性は明らかになっていない。

LGS に特徴的な強直発作及び脱力発作は、発作の発現直後に突然の意識消失を伴うため、患者は姿勢保持が困難になり、しばしば転倒する。このような予期せぬ転倒は、致命的な外傷又は事故を引き起こす危険性があるため、LGS 患者の日常生活においては、患者の親や学校教師等がつきっきりで患者を介護する必要がある。また、患者は頭部外傷予防のために防護用ヘルメットを装着する場合もある。更に、経過とともに精神遅滞も進行する。小国らは初診から 10 年以上経過した症例のほとんどが中等度以上の精神遅滞（知能指数 55 以下）を合併していたと報告している<sup>3)</sup>。

長期予後は極めて不良であり、Beaumanoir らは完治例が 10%以下であったと報告している<sup>4)</sup>。また、八木は平均 16 年経過観察された平均 28.6 歳の LGS 患者では、抗てんかん薬により発作が抑制されたのは 5%に過ぎなかったと報告している<sup>5)</sup>。LGS の発作自体が直接の死因となることはまれであるが、他の重症のてんかん及びてんかん症候群と同様に、突然死による死亡率が高い<sup>6)</sup>。Blatter-Arifi らは LGS 患者 63 例の長期予後を後方視的に調査した結果、LGS の診断から 13~27 年後までに 11 例（17.5%）が死亡したと報告している<sup>7)</sup>。

また、患者数は極めて少なく、1999 年に岡山県で実施された 13 歳未満の小児てんかん患者の疫学調査では、有病率は 10 万人あたり 3 人と報告されている<sup>8)</sup>。この調査結果をもとに計算すると、国内で 13 歳未満の LGS 患者数は約 390 人と算出される。更に、LGS の有病率が年齢によって変わらないと仮定すると、日本全体の LGS 患者数は約 3600 人と算出される。

## 1.5.1.2.2 Lennox-Gastaut 症候群の薬物治療

LGS に対する治療法としては、薬物治療が主に行われている。非薬物療法（ケトン食療法、迷走神経刺激療法など）もしばしば試みられるが、これらの効果は一時的であり、発作が完全に抑制されることはまれである。また、外科手術（脳梁離断術）については、薬物治療で効果が認められない患者のみに適応とすることが望ましいとされている<sup>9)</sup>。

2004 年に国内で発表された「小児期発症の潜因性あるいは症候性全般てんかんの診断・治療ガイドライン」<sup>10)</sup>では、LGS に対する第一選択薬としてバルプロ酸を使用し、効果不十分な場合にはベンゾジアゼピン系抗てんかん薬（クロバザム、クロナゼパムなど）又はその他の抗てんかん薬を併用又は単剤で投与することが推奨された。また、2010 年 6 月に発表された「新規抗てんかん薬を用いたてんかんの薬物治療ガイドライン」<sup>11)</sup>では、LGS に対する併用療法について以下のように記載されている。

＜新規抗てんかん薬を用いたてんかんの薬物治療ガイドラインから抜粋＞

- 1)ラモトリギン、トピラマート、および Rufinamide は本症候群の諸全般発作型とりわけ失立発作（drop seizure）に併用治療で有効である（推奨度 B）。わが国で小児への適応が認められているのは現状ではラモトリギンのみである。
- 2)クロバザムは本ガイドラインでは新薬に含まれていないが併用治療で有効である（推奨度 C）。

一方で、治療指針は上記のとおり存在するものの、多くの場合 LGS 患者の発作（特に強直発作）は治療抵抗性であり、複数の抗てんかん薬を併用しても発作が完全に抑制されることはまれである。また、国内では LGS の適応を有する薬剤は現時点でラモトリギンの 1 剤のみであり、日本人患者を対象とした無作為比較試験でのエビデンスを有する治療法の選択肢が限定されている点も問題視されている。更に、ほとんどの LGS 患者が小児期に発病することを考慮すると、LGS の治療においては、小児に対しても投与可能であるとともに、長期にわたって安全性が高い薬剤が望まれている。

以上の状況を踏まえ、国内の医療現場では、日本人の LGS 患者において発作抑制効果のエビ

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

デンスがあり、小児に対しても投与可能で、副作用がコントロール可能であり、長期投与時にも忍容性を有する新たな治療薬の登場が強く望まれている。

## 1.5.1.3 本薬の外国での状況

本薬は 2013 年 1 月時点で欧州及び米国を含む計 35 カ国で承認され、22 カ国で発売されている (1.6.1 項)。いずれの国においても、効能・効果は「Lennox-Gastaut 症候群 (4 歳以上) に伴う発作に対する併用療法」であり、その他のてんかん発作に対する治療薬としては承認されていない。本薬の欧州及び米国における用法・用量を表 1.5.1-1 に示した。

表 1.5.1-1 ルフィナミドの欧州及び米国における用法・用量

欧州	<p><u>4 歳以上で体重 30 kg 未満の小児</u></p> <p>・バルプロ酸を併用しない場合：</p> <p>200 mg/日から投与を開始する。臨床反応及び忍容性を確認しながら、2 日ごとに 200 mg ずつ増量し、最大推奨用量として 1000 mg/日まで増量が可能である。これまでに少数の患者で 3600 mg/日までの増量が検討されている。</p> <p>・バルプロ酸を併用する場合：</p> <p>バルプロ酸は本薬のクリアランスを著しく低下させるため、バルプロ酸を併用する体重 30 kg 未満の患者には、最大用量を低く設定することが望ましい。200 mg/日から投与を開始する。臨床反応及び忍容性を確認しながら、2 日以上の間隔をあけて 200 mg/日ずつ増量し、最大推奨用量として 600 mg/日まで増量が可能である。</p> <p><u>成人及び 4 歳以上で体重 30 kg 以上の小児：</u></p> <p>400 mg/日から投与を開始する。臨床反応及び忍容性を確認しながら、2 日ごとに 400 mg ずつ増量する。最大推奨用量は以下に示す。</p> <table border="1" data-bbox="363 1205 1332 1317"> <thead> <tr> <th>体重</th> <th>30.0～50.0 kg</th> <th>50.1～70.0 kg</th> <th>70.1 kg 以上</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>最大推奨用量 (mg/日)</td> <td>1800</td> <td>2400</td> <td>3200</td> </tr> </tbody> </table>	体重	30.0～50.0 kg	50.1～70.0 kg	70.1 kg 以上	最大推奨用量 (mg/日)	1800	2400	3200
	体重	30.0～50.0 kg	50.1～70.0 kg	70.1 kg 以上					
最大推奨用量 (mg/日)	1800	2400	3200						
米国	<p><u>4 歳以上の小児：</u></p> <p>約 10 mg/kg/日の用量を 1 日 2 回に分けて投与を開始する。2 日ごとに約 10 mg/kg/日ずつ漸増し、目標用量として 45 mg/kg/日又は 3200 mg/日のいずれか低い用量まで増量する。目標用量より低用量での本薬の有効性は明らかになっていない。</p> <p><u>成人：</u></p> <p>400～800 mg/日の用量を 1 日 2 回に分けて投与を開始する。2 日ごとに 400～800 mg/日ずつ漸増し、最大 1 日用量として 3200 mg/日まで増量する。3200 mg/日より低用量での本薬の有効性は明らかになっていない。</p>								

## 1.5.2 開発の経緯

本薬は、Ciba-Geigy 社 (現 Novartis Pharma AG 社) が創出したトリアゾール骨格を有する新規化合物である。効力を裏付ける非臨床試験の結果、本薬は運動系に影響を及ぼさない用量で幅広い抗けいれん作用を示し、マウス及びラットの最大電撃 (MES) けいれん試験において、既存の抗てんかん薬に匹敵するけいれん発作抑制作用が認められた (2.4.2.1 項)。また、安全性薬理試験では中枢神経系、心血管系、及び腎機能に対する影響は認められず、毒性試験において

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

も本薬の忍容性は良好であることが確認された (2.4.2.3 項)。これらの非臨床試験成績に基づき、本薬は抗てんかん薬として開発が開始された。

本薬の臨床開発は Ciba-Geigy 社によって 19 年 から臨床第 I 相試験が開始され、1996 年に Ciba-Geigy 社と Sandoz 社が合併して Novartis Pharma AG 社となった後も継続して開発が進められた。本薬の開発の経緯図を図 1.5.2-1 に示した。

19 年 ~19 年 にかけて、Ciba-Geigy 社は外国で成人てんかん患者を対象とした臨床第 II 相試験 (外国 AE/PT2 試験, 外国 AE/PT3 試験, 外国 AE/ET1 試験, 外国 AE/ET1E 試験) を行い、本薬のてんかん患者に対する併用療法としての有効性及び安全性について良好な成績を得た。この結果を受け、19 年 以降、Novartis Pharma AG 社は外国で複数の臨床第 III 相試験を行い、成人及び小児の部分てんかんに対する併用療法、成人の全般てんかんに対する併用療法、成人の部分てんかんに対する単剤療法等について、ほぼ同時期に検討した。

この臨床開発計画のひとつとして、19 年 ~20 年 , てんかんの中でも重篤な症候群の一つとして知られる LGS を対象として、本薬の併用療法としての有効性及び安全性を検討するプラセボ対照二重盲検比較試験 (外国 0022 試験) 及びその継続投与試験 (外国 0022E 試験) が実施された。外国 0022 試験の結果、有効性の主要評価項目として設定した総発作頻度変化率、強直・脱力発作頻度変化率、及び全般臨床症状評価における発作重症度サブスケールの改善度のすべてにおいて、ルフィナミド群で有意な改善が認められた (それぞれ、 $p=0.0015$ ,  $p<0.0001$  及び  $p=0.0041$ , 有意水準は両側 2.5%)。

国内では、日本チバガイギー株式会社 (現ノバルティスファーマ株式会社) によって 19 年 に臨床第 I 相試験 (国内 EPI-001 試験, 国内 EPI-002 試験) が実施された。更に、その後 19 年 ~19 年 にかけて、日本人の成人てんかん患者を対象とした前期第 II 相オープン試験 (国内 EPI-004 試験) 及びその継続投与試験 (国内 EPI-005 試験) が実施され、日本人てんかん患者における本薬の忍容性及び安全性が確認された。

その後、20 年 に Novartis Pharma AG 社での研究開発は戦略的な理由により中止されたが、2004 年 2 月、エーザイ株式会社 (以下、エーザイ) は、Novartis Pharma AG 社と本薬のライセンス契約を締結し、欧州では 2005 年 3 月に、米国では 2005 年 11 月に本薬の承認申請を行った。その後、欧州では 2007 年 1 月に、米国では 2008 年 11 月に「Lennox-Gastaut 症候群 (4 歳以上) に伴う発作に対する併用療法」を効能・効果として承認された。なお、米国では成人の難治性部分発作に対する併用療法についても同時に申請していたが、米国の審査当局は本薬の当該効能に対する有効性及び至適用量範囲が明確でないと判断し、承認には追加データの提出が必要と結論付けた (2012 年 8 月現在、未承認)。

また、本薬は欧州での承認取得を受けて厚生労働省の未承認薬使用問題検討会議の検討対象として採択され、国内開発の必要性について検討が行われた。その結果、2007 年 10 月 29 日の第 14 回会議において、対象疾患の重篤性を踏まえ、国内で早急に治験を開始するとともに、海外データの活用も積極的に検討するべきと結論づけられた。

以上のことから、エーザイは国内の医療現場において本薬の必要性は高いと考え、本薬の LGS を対象とした臨床開発を開始した。

なお、本薬は 2011 年 6 月 10 日に希少疾病用医薬品に指定された [指定番号: (23 薬) 第 247 号]。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

試験名(治験実施計画書番号)			
品質試験	構造決定, 物性並びに規格及び試験方法		
	原薬安定性試験 製剤安定性試験		
薬理試験	効力を裏付ける試験, 副次的薬理試験		
	安全性薬理試験		
非臨床試験	薬物動態(吸収・分布・代謝・排泄)		
	単回投与		
	反復投与		
	生殖毒性及び変異原性		
	がん原性 その他の毒性		
国内	第I相	91076 (EPL-001) 91077 (EPL-002) EPL-006	
	第II相	EPL-004 EPL-005	
	第III相	E2080-J081-304 E2080-J081-305	
		A184 A233 A202 AE/MD2 04 HPH9213 CRUF331 0031 CRUF331 029 E2080-A001-001 33101 01 014 CRUF331 0104 CRUF331 0105 A237 E2080-A001-002 HPH9029 03 33101 01 015 CRUF331 0036 CRUF331 0037 CRUF331 0102 E2080-E044-003	
	外国	第II相	AE/PT1 AE/PT2 AE/PT3 AE/ET1 CRUF331 AE/ET1-E
		第III相	CRUF331 0016 CRUF331 0016E CRUF331 0018 CRUF331 0018E CRUF331 0021 (Adult Stratum) CRUF331 0021E (Adult Stratum) CRUF331 0021 (Pediatric Stratum) CRUF331 0021E (Pediatric Stratum) CRUF331 0022 CRUF331 0022E CRUF331 0027 CRUF331 0027E CRUF331 0038 CRUF331 0038E CRUF331 0039 CRUF331 0039E CRUF331 0101 CRUF331 0201 CRUF331 2301 E2080-A001-301 E2080-A001-302 E2080-G000-303 E2080-E044-401

図 1.5.2-1 開発の経緯図

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

## 1.5.2.1 機構との対面助言及び臨床データパッケージ

国内でLGSを対象とした臨床開発を開始した20██年当時、本薬は既に欧州で承認されており、外国臨床試験において本薬のLGSに対する併用療法としての有効性及び安全性が確認されていた。また、日本チバガイギー株式会社（現ノバルティスファーマ株式会社）によって実施された日本人の健康成人を対象とした臨床薬理試験の結果と外国臨床薬理試験の結果を比較することにより、本薬の薬物動態は日本人と外国人で大きな違いはないと考えられた。

以上より、エーザイは国内及び外国で実施された臨床試験成績を利用して承認申請することが可能と考え、20██年██月██日に臨床データパッケージの妥当性及び国内試験の実施計画の概要について、医薬品医療機器総合機構（以下、機構）との対面助言を行った。その結果、適切に検討されたプロトコルによって、国内でLGS患者を対象とした治験を実施することを前提として、国内及び外国で実施された臨床試験成績を用いた臨床データパッケージを構築することについて合意に至った（1.13.2項）。

また、国内臨床試験の実施計画の詳細については、20██年██月██日に対面助言相談を再度行い、██████████及び██████████等について助言を受けた（1.13.2項）。その結果を踏まえ、エーザイはLGS患者を対象とした臨床第III相プラセボ対照二重盲検比較試験（国内304試験）及び臨床第III相継続投与試験（国内305試験）を実施した。

本承認申請における臨床試験のデータパッケージを表1.5.2-1に示した。本承認申請では、国内臨床試験7試験及び外国臨床試験47試験で臨床データパッケージを構築した。評価資料は、国内臨床薬理試験2試験及び外国臨床薬理試験2試験、並びに本承認申請の対象疾患であるLGSを対象とした国内2試験及び外国2試験の計8試験とし、それ以外の試験を参考資料とした（表1.5.2-1において評価資料は試験名を太字で示した）。

表 1.5.2-1 本承認申請における臨床データパッケージ

	臨床薬理	有効性	安全性
国内臨床試験	<b>単回投与試験</b> <b>(国内 EPI-001 試験)</b> <b>反復投与試験</b> <b>(国内 EPI-002 試験)</b> 中期開発用製剤と国内開発用製剤の 生物学的同等性試験 <b>(国内 EPI-006 試験)</b>	<b>LGS 患者プラセボ対照比較試験</b> <b>(国内 304 試験)</b> <b>LGS 患者継続投与試験</b> <b>(国内 305 試験)</b>	成人てんかん患者オープン試験 <b>(国内 EPI-004 試験)</b> 成人てんかん患者継続投与 オープン試験 <b>(国内 EPI-005 試験)</b>
	<b>反復投与時の最大耐量試験</b> <b>(外国 001 試験)</b> <b>QT/QTc 評価試験</b> <b>(外国 002 試験)</b>	<b>LGS 患者プラセボ対照比較試験</b> <b>(外国 0022 試験)</b> <b>LGS 患者継続投与試験</b> <b>(外国 0022E 試験)</b>	
外国臨床試験	薬物動態試験：11 試験 薬力学試験：1 試験 生物薬剤学試験：7 試験	—	LGS 以外を対象とした試験：24 試験
その他	薬物動態統合解析報告書：3 報	—	統合概括安全性情報 最新の定期的安全性最新報告 (PSUR)

太字は評価資料

(表 2.5.1-5 を再掲)



## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

**1.5.2.2 データの要約****1.5.2.2.1 品質に関する試験**

本薬の構造決定、物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する検討は、Ciba-Geigy 社（現 Novartis Pharma AG 社）によって 19■■ 年から開始された。その後、エーザイは、2004 年 2 月 6 日に Novartis Pharma AG 社と本薬のライセンス契約を締結し、20■■ 年にかけて規格及び試験方法の一部の見直しを進めた。原薬の安定性については、Novartis AG 社において光苛酷試験、また 20■■ 年から 20■■ 年にかけてエーザイにおいて実生産スケール製造品の安定性試験（長期保存試験 60 箇月間及び加速試験 6 箇月間）を実施し、いずれの結果からも安定であることが確認されている。

製剤の開発は、Ciba-Geigy 社（現 Novartis Pharma AG 社）によって開始され、ライセンス契約後、エーザイが継続して開発を進めた。欧州では 2007 年 1 月に、米国では 2008 年 11 月にルフィナミド 100 mg 錠、200 mg 錠及び 400 mg 錠が承認された。申請製剤は、米国市販製剤及び欧州市販製剤と同一製剤であるが、ルフィナミド 100 mg 錠及び 200 mg 錠のみを申請する。申請製剤の規格及び試験方法については、純度試験（類縁物質）、溶出性及び微生物限度を除き、欧州申請規格と同一である。実生産スケールで製造した申請製剤を用いて、長期保存試験及び加速試験をエーザイで実施し、光苛酷試験を Novartis Pharma AG 社で実施した。安定性試験の結果から、本品の室温保存での有効期間を 60 箇月とした。

**1.5.2.2.2 非臨床試験****1.5.2.2.2.1 薬理**

本薬の効力を裏付ける試験及び副次的薬理試験は 19■■ 年 ■ 月から 20■■ 年 ■ 月に実施された。本薬は、電位依存性ナトリウムチャネルの不活性化状態からの回復を遅延させると共に、ナトリウム依存性活動電位の持続性高頻度発火を抑制した。本薬はマウス及びラットで、運動系に影響を及ぼさない用量で MES 抑制作用を示し、本薬の防御指数は他の抗てんかん薬より概ね優れていた。本薬の薬物誘発けいれん発作に対する作用は MES 抑制作用より弱かった。また、本薬はネコでキンドリング形成を抑制し、脳局所電気刺激による後発射やペニシリン脳局所投与による焦点性皮質棘波に対しても抑制がみられた他、慢性てんかんサルにおいてけいれん発作の抑制がみられた。一方、多くの神経伝達物質受容体に対して有意な作用はみられなかった。

本薬の安全性薬理試験は 19■■ 年 ■ 月から 20■■ 年 ■ 月に実施された。本薬の安全性薬理試験において、中枢神経系、心血管系、呼吸系、腎／泌尿器系及び血糖値に対して、臨床で問題となる望ましくない薬理作用は認められなかった。また、本薬と抗てんかん薬との併用による作用の増強あるいは減弱はみられなかった。

**1.5.2.2.2.2 薬物動態**

本薬の薬物動態試験は 19■■ 年 ■ 月から 20■■ 年 ■ 月に実施された。本薬の吸収速度は比較的遅く、吸収の程度は検討した動物種により様々であった。全身暴露量の増加は通常は用量比未満であり有意な性差はなかった。本薬の組織分布については、特定の臓器及び組織に対する特異的又は持続的な分布は認められなかった。本薬は血液と血漿に等しく分配され、血清タンパク結合率は比較的低かった。胚／胎児への移行性は高かったが血漿中放射濃度の減少とともに減衰した。また、乳腺への放射能の分布が認められた。本薬の尿中の主代謝物は、すべての動物種において、カルボキシエステラーゼによる加水分解により生成するカルボン酸誘導体であり、ヒト特異的な代謝経路はないことが明らかになった。本薬はヒトの CYP に対して阻害を示さなかった。本薬はすべての動物種で広範に代謝され、排泄された未変化体の割合はわずかであった。また、いずれの動物種においても <sup>14</sup>C 標識体投与後 7 日以内に投与した放射能の大部分が排泄された。

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

## 1.5.2.2.3 毒性

本薬の毒性試験は19■■年■■月から20■■年■■月に実施された。本薬の反復投与毒性試験において、ラットで中枢神経症状及び肝薬物代謝酵素誘導に伴う肝臓、甲状腺及び下垂体の適応性変化がみられたが、これら一連の変化はいずれも休薬により回復性が認められた。また、イヌにおいて肝臓に種特異的な胆汁分泌亢進に関連する変化が認められたが、この変化も休薬により回復傾向が示唆された。サルでは、サルに特異的な代謝物に由来する結石（胆石）形成に関連する変化が肝胆道系に認められ、休薬による回復傾向が示唆された。遺伝毒性試験では、実施された *in vitro* 試験、*in vivo* 試験いずれも陰性であった。長期がん原性試験では、マウスで骨の良性腫瘍及び肝腫瘍の発生頻度が軽度増加し、ラットで甲状腺腫瘍の発生頻度が増加したが、これらの腫瘍は種特異的でありヒトへの外挿性はないと考えられた。ラット及びウサギを用いた器官形成期投与試験及び胚・胎児毒性試験で、母動物の毒性に起因する発育遅延に関連する変化がみられたが、催奇形性はいずれの動物種でも認められなかった。ラットの出生前及び出生後の発生に関する試験で出生児の生存率の減少がみられたが、これは母動物への影響による二次的変化であると思われた。幼若動物に対する毒性試験において、ラットでは下垂体及び肝臓に、イヌでは肝臓に影響がみられたが、幼若動物における新たな毒性や毒性の増強は認められなかったことから、本薬の幼若動物に対する感受性が成熟動物に比べ高くはなかった。本薬に刺激性や皮膚感作性は認められなかった。サルにおける身体依存性試験及び精神依存性試験で本薬は身体依存性及び精神依存性を示さなかった。本薬の原薬及び製剤中の不純物及び分解物については、いずれも安全性の確認が必要な基準以下あるいは毒性試験において安全性が担保されている。代謝物については、ヒトを含むすべての動物種における尿中の主代謝物であるCGP 47292が、サルあるいはラットにおいても血漿中で確認されていることから、これらの動物種を用いた毒性試験において代謝物を含めて安全性は評価されていると判断された。以上、これまで実施された非臨床毒性試験結果より、ルフィナミドの臨床使用用量において危惧すべき重篤な副作用が発現する可能性は極めて低いと判断した。

## 1.5.2.2.3 重要な臨床試験

## 1.5.2.2.3.1 国内臨床試験

## (1)単回投与試験（国内 EPI-001 試験）

…評価資料 5.3.3.1.1

日本人健康成人男性を対象としてルフィナミドを単回投与したときの安全性及び薬物動態を検討した。登録された被験者12例を2群に振り分け、1群には100 mg及び400 mg、もう1群には200 mg及び800 mgの2用量を絶食下で単回投与した。

その結果、ルフィナミド100～800 mgを単回経口投与した際の安全性に問題はないことが確認された。また、ルフィナミドの薬物動態は、100～800 mgの用量範囲において非線形であることが示され、これは吸収の飽和に起因すると推測された。 $t_{max}$ の中央値は4～8時間で投与量の増加に伴い遅れる傾向が認められた。 $t_{1/2}$ は用量に関係なく9～12時間で一定であった。ルフィナミドの累積尿中排泄率は1%未満であった。

## (2)反復投与試験（国内 EPI-002 試験）

…評価資料 5.3.3.1.2

日本人健康成人男性を対象としてルフィナミドを反復投与したときの安全性及び薬物動態を検討した。各被験者にルフィナミド国内開発用製剤200 mgを食後に単回及び1日2回8日間（最終日は1回）反復投与した。

その結果、安全性に問題はないことが確認された。血漿中濃度については、ルフィナミドを反復投与開始後2日目以降に定常状態に達した。反復最終回投与時の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-48}$ は単回投与時と比較していずれも約1.7倍に上昇したが、 $t_{max}$ の中央値及び $t_{1/2}$ の平均値は変化しなかった。単回投与時の $AUC_{0-inf}$ に対する反復最終回投与時の $AUC_{0-12}$ を用いて算出される累積係数の平均値は0.91であった。単回投与時と反復最終回投与時の薬物動態は類似していた。ルフィナ

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ミドの累積尿中排泄率は約1%であった。

## (3)LGS患者を対象としたプラセボ対照比較試験（国内304試験） ……評価資料 5.3.5.1.1

20██年██月██日の対面助言の結果を踏まえ、LGS患者を対象として、併用療法としてのルフィナミドの有効性及び安全性を検証するためにプラセボを対照とした二重盲検比較試験を実施した。28日あたりの総発作頻度が90回以上のLGS患者（4～30歳）を組み入れ対象とし、ルフィナミドは体重に応じて1000, 1800, 2400, 3200 mg/日を目標維持用量として1日2回投与した。目標維持用量まで増量後に、安全性上の理由により治験責任医師等が減量の必要があると判断した場合は、目標維持用量から1ステップ減量することは可能とした。ただし、当該減量を行った後に元の用量（目標維持用量）に再増量することは禁止した。投与群間で統計学的検定を行う際の有意水準は両側10%と設定した。

その結果、有効性の主要評価項目として設定した強直・脱力発作頻度変化率において、ルフィナミド群ではプラセボ群と比較して有意な改善が認められた（ $p=0.003$ ）。また、副次評価項目として設定した強直・脱力発作頻度50%減少達成率、総発作頻度変化率、全般改善度評価においても、ルフィナミド群で有意な改善が認められた（それぞれ、 $p=0.074$ ,  $p<0.001$  及び  $p=0.007$ ）。更に、外国0022試験データを統合したPK/PD解析により、ルフィナミドの血漿中濃度と強直・脱力発作頻度との間に関連性が示された。

安全性について、有害事象発現率はルフィナミド群93.1%（27/29例）、プラセボ群70.0%（21/30例）であった。ルフィナミド群で発現率の高かった副作用（治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象）は、傾眠（17.2%, 5/29例 [プラセボ群では3.3%, 1/30例]）、食欲減退（17.2%, 5/29例 [プラセボ群では3.3%, 1/30例]）及び嘔吐（13.8%, 4/29例 [プラセボ群では0.0%, 0/30例]）であった。

有害事象の重症度はすべて軽度又は中等度であり、高度の有害事象は認められなかった。

ルフィナミド群の13.8%（4/29例）、プラセボ群の3.3%（1/30例）が有害事象により治験を中止した。2例以上に認められたのは薬疹（各群1例）であった。

臨床検査値に関する有害事象は、ルフィナミド群1/29例（ $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加）、プラセボ群3/30例（血中乳酸脱水素酵素増加、リンパ球減少及び血小板数減少）に発現した。2例以上に認められた臨床検査項目はなかった。バイタルサインに関する有害事象は、ルフィナミド群で1/29例（血圧上昇）、プラセボ群で2/30例（血圧上昇及び血圧低下各1例）にみられた。心電図異常はいずれの評価時期においても認められなかった。

## (4)LGS患者を対象とした継続投与試験（国内305試験） ……評価資料 5.3.5.2.1, 5.3.5.2.3

20██年██月██日の対面助言の結果を踏まえ、LGS患者に対するルフィナミド長期投与時の安全性及び忍容性を非盲検下で検討するために、国内304試験に参加したLGS患者を対象として継続投与試験を実施中である。投与量は原則として国内304試験の用量を維持することとしたが、治験責任医師等が必要と判断した場合は、目標維持用量から1ステップ減量又は当該減量後に目標維持用量まで再増量することは可能とした。

その結果、52週時までの安全性について大きな問題はなく、重篤な有害事象、治験薬投与の中止に至った有害事象、重症度が高度の有害事象については、併用薬、治験薬投与の中止等の処置によりいずれも回復した。また、併用療法としてのルフィナミドの有効性は本試験移行後40週においても保持されることが示唆された。

## 1.5.2.2.3.2 外国臨床試験

## (1)反復投与時の最大耐量試験（外国001試験） ……評価資料 5.3.3.1.9

外国人健康成人を対象としてルフィナミドの最大耐量を決定することを主目的としてプラセボを対照とした用量漸増反復投与試験を実施した。ルフィナミドを1日投与量として800 mg

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

(試験 1~3 日目), 1600 mg (試験 4~6 日目), 2400 mg (試験 7~9 日目), 3200 mg (試験 10~12 日目), 4800 mg (試験 13~15 日目), 7200 mg (試験 16~18 日目) を 1 日 2 回に分けて食後に反復経口投与した。

その結果, ルフィナミドを漸増法により最大 7200 mg/日まで反復経口投与した際の忍容性は良好であった。 $t_{\max}$  の中央値は用量間で類似しており 3~4 時間であった。平均血漿中ルフィナミド濃度,  $C_{ss,\max}$  及び  $AUC_{0-12,ss}$  は用量増加に伴い上昇したが, 投与量に対して比例的には増加せず, 吸収の飽和が認められた。

## (2)QT/QTc 評価試験 (外国 002 試験)

…評価資料 5.3.4.1.2

外国人健康成人を対象として, 心室再分極に対するルフィナミドの影響を検討することを主目的としてプラセボ及び陽性対照 (モキシフロキサシン) を設定した二重盲検比較試験を実施した。1 日投与量として 800 mg (試験 1~3 日目), 1600 mg (試験 4~6 日目), 2400 mg (試験 7~9 日目), 3200 mg (試験 10~12 日目), 4800 mg (試験 13~15 日目), 7200 mg (試験 16~17 日目, 18 日目は朝のみ) を 1 日 2 回に分けて食後に反復経口投与した。ルフィナミド, プラセボ及びモキシフロキサシンの心室再分極への影響は 12 誘導ホルター心電図で中央判読方式で評価した。

その結果, ルフィナミド 2400, 3200, 4800 及び 7200 mg/日投与時に QTc は短縮した。ルフィナミド血漿中濃度の  $t_{\max}$  付近である投与後 4~8 時間の間に QTc 短縮が最大となった。プラセボと比較した QTcF 短縮の最大値は, 2400, 3200, 4800 及び 7200 mg/日投与時でそれぞれ -16.7, -16.1, -20.2, -20.2 ms であった。ルフィナミド投与により心拍数の中等度の増加が認められ, プラセボ投与時と比較して, 7200 mg/日投与後 2~8 時間で平均 4.4~10.4 bpm 増加した。一方, 有害事象発現率はルフィナミド群で 88% (51/58 例), プラセボ群で 83% (49/59 例) であり, ほぼ同程度であった。すべての有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。治験期間中, 死亡又は重篤な有害事象は報告されなかった。バイタルサイン, 身体所見, 心電図及び臨床検査値において臨床的に特に問題となるような所見及び変動は認められなかった。

## (3)LGS 患者を対象としたプラセボ対照比較試験 (外国 0022 試験)

…評価資料 5.3.5.1.2

LGS 患者に対して, 併用療法としてのルフィナミドの有効性及び安全性を検討するためにプラセボを対照とした二重盲検比較試験を実施した。28 日あたりの総発作頻度が 90 回以上の LGS 患者 (4~30 歳) を組み入れ対象とし, ルフィナミドは体重に応じて 1000, 1800, 2400, 3200 mg/日を維持用量として 1 日 2 回投与した。主要評価項目は統計学的検定の多重性を考慮して有意水準は両側 2.5%と設定した。

その結果, 有効性の主要評価項目として設定した総発作頻度変化率, 強直・脱力発作頻度変化率, 及び全般臨床症状評価における発作重症度サブスケールの改善度のすべてにおいて, ルフィナミドで有意な改善が認められた (それぞれ,  $p=0.0015$ ,  $p<0.0001$  及び  $p=0.0041$ )。更に, PK/PD 解析により, 発作頻度の減少及び発作の重症度の改善はルフィナミドの血漿中濃度に関連することが示された。

安全性について, 有害事象発現率はルフィナミド群 81.1% (60/74 例), プラセボ群 81.3% (52/64 例) であった。ルフィナミド群で発現率が高かった副作用は傾眠 (24.3%, 18/74 例 [プラセボ群では 12.5%, 8/64 例]), 食欲減退 (14.9%, 11/74 例 [プラセボ群では 7.8%, 5/64 例]), 嘔吐 (10.8%, 8/74 例 [プラセボ群では 1.6%, 1/64 例]) であった。

重症度が高度の有害事象は, ルフィナミド群で 13.5% (10/74 例), プラセボ群で 9.4% (6/64 例) に認められた。ルフィナミド群で 2 例以上に認められたのは, 傾眠 (4.1%, 3/74 例 [プラセボ群では 0.0%, 0/64 例]) であった。

ルフィナミド群の 8.1% (6/74 例) が有害事象により治験を中止した。プラセボ群では有害事象による中止例はなかった。ルフィナミド群で 2 例以上に認められたのは, 嘔吐 (3/74 例), 傾

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

眠, 発疹 (各 2/74 例) であった。

治験薬投与後の臨床検査値, バイタルサイン及び心電図検査について, 治験薬投与前後の平均値の変化は小さく, ルフィナミド群及びプラセボ群で同様であった。

**(4)LGS 患者を対象とした継続投与試験 (外国 0022E 試験) ……評価資料 5.3.5.2.2**

LGS 患者に対するルフィナミド長期投与時の安全性及び忍容性を非盲検下で検討するために, 外国 0022 試験に参加した LGS 患者を対象として継続投与試験を実施した。投与量は原則として外国 0022 試験の用量を維持することとしたが, 治験担当医師が必要と判断した場合は, 10~45 mg/kg/日の間で適宜増減可能とした。

その結果, 長期投与時の安全性及び忍容性が示された (外国 0022 試験も含めた 1 日平均投与量の中央値は 1800 mg/日, 投与期間の中央値は 432 日)。また, ルフィナミドの有効性は, 長期併用療法の期間を通じて維持されることが示唆された。

**1.5.2.2.4 その他の臨床試験 (参考資料)****1.5.2.2.4.1 国内臨床試験**

成人てんかん患者を対象として, ルフィナミドの安全性及び有効性を検討するために用量漸増オープン試験 (EPI-004 試験) 及びその継続投与試験 (EPI-005 試験) を実施した。ルフィナミドは 800 mg/日を最大維持用量として 1 日 2 回投与した。

その結果, 日本人の成人てんかん患者における本薬の忍容性及び安全性が確認された。国内 EPI-004 試験の有害事象発現率は 52.6% (30/57 例) であった。発現率が高かった副作用 (10.0% 以上) は, 傾眠 (12.3%, 7/57 例) であった。

一方, 有効性に関しては, EPI-004 試験の最終時に 50%以上の発作頻度の減少が認められた被験者は, 部分発作, 全般発作でそれぞれ 12/46 例 (26.1%), 1/6 例 (16.7%) であったことから, より高用量での検討が必要であると考えられた。

**1.5.2.2.4.2 外国臨床試験**

LGS 患者を対象とした臨床試験 (外国 0022 試験及び外国 0022E 試験) の他に, てんかん患者を対象とした臨床試験を合計 23 試験 (継続投与試験を含む), 糖尿病性ニューロパシー患者を対象とした臨床試験を 1 試験 (外国 0201 試験) 実施した。すべてのてんかん患者 (LGS 患者を含む) を対象とした外国試験については, 欧州申請時に集計した統合概括安全性情報 (データカットオフ日: 20██年██月██日) 用データベースに基づき統合解析を行った。

二重盲検比較試験の統合解析の結果, 有害事象発現率はルフィナミド群 78.6% (975/1240 例), プラセボ群 78.3% (497/635 例) であった。ルフィナミド群で発現率が高かった副作用は, 浮動性めまい (13.8%, 171/1240 例), 頭痛 (13.2%, 164/1240 例), 疲労 (11.7%, 145/1240 例), 傾眠 (10.2%, 126/1240 例) であった。

**1.5.3 まとめ**

以上の非臨床試験並びに国内及び外国臨床試験の成績より, 本薬の併用療法は, LGS の中核的な臨床症状である強直発作及び脱力発作に対して有効であることが示された。本薬の使用にあたっては, 傾眠, 食欲減退, 嘔吐, 発疹に関連する事象, てんかん重積状態, QT 間隔短縮との関連が疑われる有害事象等に注意を要するが, 添付文書で十分に注意喚起を行うことでリスクの低減を図ることが可能であり, リスクを上回る臨床的なベネフィットを発揮できると考える。

したがって, 本薬は, 国内での承認申請に必要な試験成績を十分に満たしていると判断し, 本薬の効能・効果及び用法・用量について, 以下のとおり承認申請する。

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

## 効能・効果：

他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない Lennox-Gastaut 症候群における強直発作及び脱力発作に対する抗てんかん薬との併用療法

## 用法・用量：

**4歳以上の小児**

体重 15.0～30.0 kg の場合：通常、ルフィナミドとして、最初の 2 日間は 1 日 200 mg を 1 日 2 回に分けて食後に経口投与し、その後は 2 日ごとに 1 日用量として 200 mg 以下ずつ漸増する。維持用量は 1 日 1000 mg とし、1 日 2 回に分けて食後に経口投与する。なお、症状により、1 日 1000 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 2 日以上の間隔をあけて 1 日用量として 200 mg 以下ずつ行うこと。

体重 30.1 kg 以上の場合：成人の用法・用量に従う。

**成人**

通常、ルフィナミドとして、最初の 2 日間は 1 日 400 mg を 1 日 2 回に分けて食後に経口投与し、その後は 2 日ごとに 1 日用量として 400 mg 以下ずつ漸増する。維持用量は体重 30.1～50.0 kg の患者には 1 日 1800 mg、体重 50.1～70.0 kg の患者には 1 日 2400 mg、体重 70.1 kg 以上の患者には 1 日 3200 mg とし、1 日 2 回に分けて食後に経口投与する。なお、症状により維持用量を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 2 日以上の間隔をあけて 1 日用量として 400 mg 以下ずつ行うこと。

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

**1.5.4 参考文献**

- 1) Beaumanoir A. The Lennox-Gastaut Syndrome. In : Roger J, Dravet B, Bureau M, Dreifuss FE, Wolf P, editors. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 1st ed. London: John Libbey; 1985. 89–99. (5.4.2.5.2 項)
- 2) Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Boas WE, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia* 2010;51:676–685. (5.4.2.5.3 項)
- 3) Oguni H, Hayashi K, Osawa M. Long-term prognosis of Lennox-Gastaut Syndrome. *Epilepsia* 1996;37 Suppl 3:44–7. (5.4.2.5.4 項)
- 4) Beaumanoir A, Dravet C. The Lennox-Gastaut syndrome. In : Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P, editors. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 2nd ed. London: John Libbey; 1992. p.115–32. (5.4.2.5.5 項)
- 5) Yagi K. Evolution of Lennox-Gastaut Syndrome: A Long-Term Longitudinal Study. *Epilepsia* 1996;37 Suppl 3:48–51. (5.4.2.5.6 項)
- 6) Harvey AS, Nolon T, Carlin JB. Community based study of mortality in children with epilepsy. *Epilepsia* 1993;34:597–603. (5.4.2.5.7 項)
- 7) Blatter-Arifi. Long term follow-up with Lennox-Gastaut syndrome. Epileptological aspects, psychomotor development and social adaptation. *Hsweiz Rund sch Med Praxix* 1991;36:909–18. (5.4.2.5.8 項)
- 8) Oka E, Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Murakami N, Kobayashi K, Ogino T. Prevalence of childhood epilepsy and distribution of epileptic syndromes: A population-based survey in Okayama, Japan. *Epilepsia* 2006;47:626-630. (5.4.2.5.10 項)
- 9) Arroyo S, Freeman JM. Epilepsy surgery in children: state of the art. *Adv Pediatr.* 1994;41:53–81. (5.4.2.5.18 項)
- 10) 大塚頌子. 小児期発症の潜因性あるいは症候性全般てんかんの診断・治療ガイドライン: 年齢依存性てんかん性脳症を中心に. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「てんかんの診断・治療ガイドライン作成とその実証的研究」平成 15 年度報告書. 2004;115–24. (5.4.2.5.19 項)
- 11) 藤原建樹. 新規抗てんかん薬を用いたてんかんの薬物治療ガイドライン. てんかん研究. (5.4.2.5.23 項)

## 1.6.1 外国における承認・許可状況

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

## 1.6.1 外国における承認・許可状況

ルフィナミドの外国での承認状況を表 1.6.1-1 に示した。本薬は 2007 年 1 月 16 日に欧州（中央審査方式）にて世界で初めて承認されて以降、2013 年 1 月までに 35 カ国で承認されており、そのうち 22 カ国で販売されている。いずれの国においても、効能・効果は「Lennox-Gastaut 症候群（4 歳以上）に伴う発作に対する併用療法」であり、その他のてんかん発作に対する治療薬としては承認されていない。ルフィナミドの剤形及び含量規格は、フィルムコート錠（100 mg, 200 mg 及び 400 mg 錠）、経口懸濁液（40 mg/mL）がある。

表 1.6.1-1 外国の承認状況（2013 年 1 月時点）

国名	販売名	承認日 (フィルムコート錠)	承認日 (経口懸濁液)
欧州 (30 カ国)	Inovelon	2007 年 1 月 16 日	2011 年 11 月 21 日
米国	Banzel	2008 年 11 月 14 日	2011 年 3 月 3 日
スイス	Inovelon	2009 年 1 月 6 日	2012 年 6 月 13 日
韓国	Inovelon	2009 年 7 月 27 日	—
イスラエル	Inovelon	2011 年 2 月 9 日	—
カナダ	Banzel	2011 年 6 月 22 日	2012 年 6 月 28 日



1.6.2 外国における添付文書

1.6.2 外国における添付文書

欧州の製品情報概要（SmPC：Summary of Product Characteristics）及び米国の添付文書の和訳（概要）を表 1.6.2-1 に示した。また、欧州の製品情報概要、米国の添付文書、及び企業中核データシート（CCDS）を添付した。

表 1.6.2-1 外国における添付文書（概要）

	欧州	米国								
引用添付文書 作成月	2012年11月	2011年3月								
販売名	Inovelon	Banzel								
禁忌	本剤の成分，トリアゾール誘導体及び含有添加物に対し過敏症を有する患者	家族性QT短縮症候群の患者								
剤型・含量	フィルムコート錠：100 mg，200 mg 及び400 mg 経口懸濁液：40 mg/mL	フィルムコート錠：100 mg，200 mg 及び400 mg 経口懸濁液：40 mg/mL								
効能・効果	4歳以上のLennox-Gastaut症候群患者のてんかん発作に対する併用療法	4歳以上の小児及び成人のLennox-Gastaut症候群患者のてんかん発作に対する併用療法								
用法・用量 (フィルムコート錠)	<p>Inovelonの処方は，小児科又はてんかん治療の経験がある神経内科の専門医が行うこと。Inovelonは経口で投与する。朝夕1日2回，水とともに投与する。食事の影響が認められているため，食事とともに服用すること。嚥下困難な患者の場合，粉碎した錠剤をカップ約半分の水で服用させる。</p> <p><u>4歳以上で体重30 kg未満の小児</u></p> <p>・バルプロ酸を併用しない場合： 200 mg/日から投与を開始する。臨床反応及び忍容性を確認しながら，2日ごとに200 mgずつ増量し，最大推奨用量として1000 mg/日まで増量が可能である。これまでに少数の患者で3600 mg/日までの増量が検討されている。</p> <p>・バルプロ酸を併用する場合： バルプロ酸は本薬のクリアランスを著しく低下させるため，バルプロ酸を併用する体重30 kg未満の患者には，最大用量を低く設定することが望ましい。200 mg/日から投与を開始する。臨床反応及び忍容性を確認しながら，2日以上の間隔をあけて200 mg/日ずつ増量し，最大推奨用量として600 mg/日まで増量が可能である。</p> <p><u>成人及び4歳以上で体重30 kg以上の小児</u>： 400 mg/日から投与を開始する。臨床反応及び忍容性を確認しながら，2日ごとに400 mgずつ増量する。最大推奨用量は以下に示す。</p> <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>体重</th> <th>30.0～50.0 kg</th> <th>50.1～70.0 kg</th> <th>70.1 kg以上</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>最大推奨用量 (mg/日)</td> <td>1800</td> <td>2400</td> <td>3200</td> </tr> </tbody> </table>	体重	30.0～50.0 kg	50.1～70.0 kg	70.1 kg以上	最大推奨用量 (mg/日)	1800	2400	3200	<p>Banzelは食事とともに服用すること。錠剤は二分割又は粉碎し，全部服用させる。</p> <p><u>4歳以上の小児</u>： 約10 mg/kg/日の用量を1日2回に分けて投与を開始する。2日ごとに約10 mg/kg/日ずつ漸増し，目標用量として45 mg/kg/日又は3200 mg/日のいずれか低い用量まで増量する。目標用量より低用量での本薬の有効性は明らかになっていない。</p> <p><u>成人</u>： 400～800 mg/日の用量を1日2回に分けて投与を開始する。2日ごとに400～800 mg/日ずつ漸増し，最大1日用量として3200 mg/日まで増量する。3200 mg/日より低用量での本薬の有効性は明らかになっていない。</p>
体重	30.0～50.0 kg	50.1～70.0 kg	70.1 kg以上							
最大推奨用量 (mg/日)	1800	2400	3200							

## 1.6.2 外国における添付文書

<p>警告・使用上の注意</p>	<p><u>てんかん重積状態</u> 臨床試験中に Rufinamide 投与群でてんかん重積状態が認められたが、プラセボ群では認められなかった。上記症例のうち 20%は、Rufinamide の投与を中止した。投与前に見られなかった発作が新たに発現する又はてんかん重積状態の頻度が増加することがあれば、本剤治療によるリスク・ベネフィットについて再度評価を行う。</p> <p><u>Rufinamide の中止</u> Inovelon を含め、抗てんかん薬の投与を中止する場合は、中止に伴い発作が生じる可能性を軽減するために段階的に減量することが望ましい。臨床試験では、2 日ごとに約 25%ずつ減量し投与を中止した。Inovelon の投与によって発作が抑制された後の併用抗てんかん薬の中止に関しては、十分なデータは得られていない。</p> <p><u>中枢神経系反応</u> Rufinamide の投与に関連して、めまい、傾眠、運動失調及び歩行障害が認められており、これらは転倒の頻度を増加させる可能性がある。患者及び介護者は、本剤治療による影響に慣れるまで十分注意すること。</p> <p><u>過敏症反応</u> Rufinamide の投与に関連して、DRESS（好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応）及びステイブンス・ジョンソン症候群を含む重篤な抗てんかん薬の過敏症症候群が認められている。本症候群の自覚症状・他覚所見は多様であったが、患者は概して他臓器系に関連した発熱及び発疹を呈していた。他の所見として、リンパ節症、肝機能検査値の異常及び血尿が認められている。これらの所見及び症状は多様であるため、本書に記載のない所見及び症状が生じる可能性がある。この抗てんかん薬の過敏症症候群は、小児において、Rufinamide の投与を開始した直後に一過性に見られる場合が多い。当該反応が疑われる場合、Rufinamide の投与を中止し代替治療を開始する。Rufinamide の投与中に発疹が認められた全ての患者は、慎重に経過を観察する。</p> <p><u>QT 短縮</u> 綿密な QT 試験において、rufinamide 濃度に比例した QTc 間隔の短縮が認められた。この作用機序及び安全性との関連性は明らかになっていないが、QTc 間隔が大きく短縮するリスクを有する患者（先天性 QT 短縮症候群又はその家族歴を有する患者）に対しては、臨床上の有用性を考慮して処方すること。</p> <p><u>妊娠の可能性のある女性</u> 妊娠の可能性のある患者は、Inovelon の投与</p>	<p><u>自殺企図及び自殺念慮</u> Banzel を含め、抗てんかん薬を服用中の患者に、自殺念慮又は自殺企図のリスクが増大するおそれがある。何らかの適応症の治療として抗てんかん薬を服用中の患者に対し、うつ病の発現若しくは増悪、自殺念慮若しくは自殺企図、又は気分・行動に異常な変化がないか監視すること。</p> <p>11 種類の抗てんかん薬のプラセボ対照臨床試験（単剤療法及び併用療法）に参加した 199 例をプール解析した結果、いずれかの抗てんかん薬群に無作為割付けされた患者は、プラセボ群患者よりも自殺念慮又は自殺企図のリスクが約 2 倍（調整した相対リスクは 1.8, 95% 信頼区間は 1.2~2.7）であった。上記試験の投与期間中央値は 12 週間であり、自殺企図又は自殺念慮の推定発生率は抗てんかん薬投与患者 27,863 例で 0.43%であったのに対し、プラセボ投与患者 16,029 例では 0.24%で、これは実薬投与患者 530 例あたり約 1 例の割合での自殺念慮又は自殺企図が増加したことを示す。自殺は、実薬群で 4 例、プラセボ群で 0 例報告されているが、自殺念慮又は自殺企図の報告数が少ないため自殺に対する薬剤の影響を結論付けるには至らなかった。</p> <p>自殺念慮又は自殺企図のリスク増大は、薬剤投与開始後 1 週間以内に観察され、以後 24 週間以上持続した。解析対象となった臨床試験の期間はそのほとんどが 24 週間以内であったため、24 週を超えた期間で自殺念慮又は自殺企図のリスクは評価できなかった。</p> <p>自殺念慮又は自殺企図のリスクは、解析した薬剤のデータにおいて概ね一貫していた。多様な作用機序や適応範囲を有する抗てんかん薬がリスク増大させるという結果から、このリスクは処方されたすべての抗てんかん薬に当てはまることが示唆された。解析した臨床試験において年齢（5~100 歳）による差はなかった。</p> <p>表 1 に、適応症ごとの自殺企図及び自殺念慮の絶対及び相対リスクを示す。</p>
------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

1.6.2 外国における添付文書

<p>警告・使用上の注意（続き）</p>	<p>中は避妊をさせること。医師は、適切な避妊が行われているかを確認し、個々の患者の臨床状態を見ながら経口避妊薬の種類や用量が適切か判断すること。</p> <p><u>ラクトース</u></p> <p>Inovelon はラクトースを含有するため、遺伝性ガラクトース不耐症、Lapp ラクターゼ欠損症又はグルコース-ガラクトース吸収不良症を有する患者には本剤を投与しないこと。</p> <p><u>自殺念慮</u></p> <p>抗てんかん薬を投与中の患者において、自殺念慮又は自殺行動が報告されている。抗てんかん薬のプラセボ対照無作為化試験のメタ解析では、自殺念慮又は自殺行動のリスクのわずかな増加が認められた。このメカニズムは明らかになっておらず、Inovelon でも同様にリスクが増加する可能性は否定できない。</p>	<p>表 1 自殺企図及び自殺念慮の絶対及び相対リスク</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>適応症</th> <th>イベントが発生したプラセボ投与患者 (1000人あたり)</th> <th>イベントが発生した実薬投与患者 (1000人あたり)</th> <th>相対リスク：実薬/プラセボ</th> <th>リスク差：イベントが発生した患者の差 (1000人あたり)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>てんかん</td> <td>1.0</td> <td>3.4</td> <td>3.5</td> <td>2.4</td> </tr> <tr> <td>精神障害</td> <td>5.7</td> <td>8.5</td> <td>1.5</td> <td>2.9</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>1.0</td> <td>0.8</td> <td>1.9</td> <td>0.9</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>2.4</td> <td>4.3</td> <td>1.8</td> <td>1.9</td> </tr> </tbody> </table> <p>てんかんを対象とする臨床試験では、精神疾患障害又はその他の疾患を対象とする臨床試験に比べて自殺念慮又は自殺企図の相対リスクが高かったが、絶対リスクは同等であった。</p> <p>Banzel 又は他の抗てんかん薬を処方する際には、当該リスクと未治療疾患のリスクのバランスを十分考慮すること。抗てんかん薬を処方したてんかん及びその他の疾患は、それ自体が罹患・死亡のリスクと関連しており、さらに自殺念慮及び自殺企図のリスクを増大させるおそれがある。もし治療中に自殺念慮及び自殺企図が観察された場合、医師は個々の患者で見られる症状の発現が治療中の疾患に関連するものかどうかを考慮する必要がある。</p> <p>患者、その介護者及び家族に対し、抗てんかん薬が自殺念慮及び自殺企図のリスクを増大させるおそれがあることを説明し、うつ症状・徴候の発現又は増悪、気分・行動の異常な変化、自殺念慮、自殺企図若しくは自傷行為の有無について十分に注意するよう指導する。懸念となる行動があれば、担当の医師又は医療従事者に速やかに報告させる。</p> <p><b>中枢神経系反応</b></p> <p>Banzel を服用すると中枢神経系の副作用が生じる場合がある。これらの副作用のうち最も重大なものは以下 2 つに分類される。:</p> <p>1)傾眠又は疲労、及び、2)協調運動異常、浮動性めまい、歩行障害及び運動失調（「有害反応」の項参照）。</p> <p><b>QT 短縮</b></p> <p>QT/QTc 評価試験から、Banzel を投与すると QT 間隔が短縮（1日2回投与、4800 mg/日以上投与で平均 20 msec）することが示された。QT 間隔を検討したプラセボ対照試験において、<math>t_{max}</math>時に 20 msec を上回る QT 短縮</p>	適応症	イベントが発生したプラセボ投与患者 (1000人あたり)	イベントが発生した実薬投与患者 (1000人あたり)	相対リスク：実薬/プラセボ	リスク差：イベントが発生した患者の差 (1000人あたり)	てんかん	1.0	3.4	3.5	2.4	精神障害	5.7	8.5	1.5	2.9	その他	1.0	0.8	1.9	0.9	合計	2.4	4.3	1.8	1.9
適応症	イベントが発生したプラセボ投与患者 (1000人あたり)	イベントが発生した実薬投与患者 (1000人あたり)	相対リスク：実薬/プラセボ	リスク差：イベントが発生した患者の差 (1000人あたり)																							
てんかん	1.0	3.4	3.5	2.4																							
精神障害	5.7	8.5	1.5	2.9																							
その他	1.0	0.8	1.9	0.9																							
合計	2.4	4.3	1.8	1.9																							

## 1.6.2 外国における添付文書

警告・使用上の注意（続き）		<p>を呈した被験者の比率は Banzel 投与群（2400 mg で 46%, 3200 mg で 46%, 4800 mg で 65%）がプラセボ群（5～10%）よりも高かった。</p> <p>QT 試験では、7200 mg/日までの用量では QT 間隔が 300 msec 未満に短縮した事象は認められなかった。さらに、薬剤誘発性の突然死又は心室性不整脈の徴候は認められなかった。</p> <p>Banzel によって誘発される QT 短縮の程度は、既知の臨床リスクを伴うものではない。家族性 QT 短縮症候群では、突然死及び心室性不整脈、特に心室細動のリスクが増大する。本症候群において上記のような事象は、主に補正 QT 間隔が 300 msec を下回った時に発現すると考えられている。非臨床試験のデータからも、QT 短縮は心室細動を伴うことが示されている。</p> <p>家族性 QT 短縮症候群患者には Banzel を投与しないこと（「禁忌」の項参照）。QT 間隔を短縮させる他の薬剤と Banzel 併用する場合には、十分注意すること。</p> <p><b>多臓器過敏症反応</b></p> <p>抗てんかん薬の使用で誘発されるおそれがあり重篤な臨床状態である多臓器過敏症候群が、臨床試験中の Banzel 投与時に認められた。被験者 1 例において、Banzel の投与開始後 29 日目から 30 日目にかけて発疹、じんま疹、顔面浮腫、発熱、好酸球数の増加、昏迷及び重度の肝炎が発現し、投与中止後 11 日に回復した。その他の事象は、発疹が 1 件と 1 件以上の事象として発熱、肝機能検査値の上昇、血尿及びリンパ節症などがあった。これらの事象は 12 歳未満の小児で投与開始後 4 週間以内に認められており、Banzel の投与を中止直後に回復又は改善している。</p> <p>本症候群は他の抗痙攣薬でも報告されており、発熱及び発疹と他臓器への関与が典型的であるが本症候群に限定したものではない。本症候群はその発現型が異なるため、ここに記載していない他臓器症状及び徴候が生ずる可能性がある。当該反応が疑われる場合には、Banzel の投与を中止し、代替となる治療法に変更すること。</p> <p>Banzel 投与中に発疹を発現した全患者は、十分な観察を行うこと。</p> <p><b>抗てんかん薬の投与中止</b></p> <p>他の抗てんかん薬と同様に、発作の急発、発作又はてんかん重積状態を悪化させるリスクを最小限にするため Banzel の投与中止は段階的に行う。直ちに本剤治療の中止することが医学的に必要であると判断した場合は、慎重な医学的観察のもとで他の抗てんかん薬に</p>
---------------	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

1.6.2 外国における添付文書

<p>警告・使用上の注意 (続き)</p>		<p>切り替える。臨床試験中は、Banzel の用量を2日ごとに約25%減量したのち中止した。</p> <p><b>てんかん重積状態</b> てんかん重積状態の標準的な定義がないため、Banzel の投与中の患者においてその発現率を推定することは困難である。Lennox-Gastaut 症候群を検討した比較対照試験では、てんかん重積状態と記述された発作が認められた患者は、Banzel 投与群では 3/74 例 (4.1%) であったのに対し、プラセボ投与群では 0/64 例であった。多様な症状を呈するてんかん患者を対象としたすべての比較対照試験において、てんかん重積状態と記述された発作が認められた患者は、Banzel 投与群で 11/1240 例 (0.9%) であったのに対し、プラセボ投与群では 0/635 例であった。</p> <p><b>臨床検査</b> すべての比較対照試験において、白血球減少症 (白血球数<math>&lt;3 \times 10^9</math> L) の発現率が Banzel 投与群 (43/1171 例, 3.7%) でプラセボ投与群 (7/579 例, 1.2%) より高かった。</p>
<p>相互作用</p>	<p><u>Inovelon に影響を与える可能性のある薬剤</u> <u>他の抗てんかん薬</u> 酵素誘導作用を有する抗てんかん薬と併用した際、ルフィナミド濃度に臨床的に意義のある変化は認められなかった。 Inovelon 服用中にバルプロ酸の治療を開始した患者において、血漿中 Rufinamide 濃度が著明に上昇する可能性がある。この上昇は低体重 (30 kg 未満) の患者において最も顕著であった。したがって、バルプロ酸による治療を開始する体重 30 kg 未満の患者では、Rufinamide の減量を考慮する。 Inovelon 投与中に上記薬剤を追加又は中止あるいは用量を調整する場合は、Inovelon の用量の調整も考慮する。 ラモトリギン、トピラマート及びベンゾジアゼピンの併用時には、血漿中 Rufinamide 濃度に著しい変化は認められなかった。 <u>他の薬剤に対する Inovelon の影響</u> <u>他の抗てんかん薬</u> 母集団薬物動態解析により、Rufinamide と他の抗てんかん薬の薬物動態学的な相互作用を評価した。Rufinamide は、カルバマゼピン、ラモトリギン、フェノバルビタール、トピラマート、フェニトイン又はバルプロ酸の定常状態濃度に臨床的に有意な影響を与えない。 <u>経口避妊薬</u> 800 mg (1日2回) の Rufinamide と経口避妊薬 (エチニルエストラジオール 35µg 及びノルエチンドロン 1 mg) を14日間併用投与した場合、エチニルエストラジオールの平均 AUC<sub>0-24</sub> が 22%減少し、ノルエチンドロンの</p>	<p>In vitro 試験の結果から、Rufinamide の臨床用量で主なチトクローム P450 (CYP) に対してほとんど又は全く阻害せず、CYP 2E1 に対して若干の阻害作用を示す。CYP2E1 の基質となる薬剤 (クロルジキサゾンなど) の血中濃度が Rufinamide の存在下で上昇する可能性が考えられるが、それを立証するための試験は実施していない。 トリアゾラム及び経口避妊薬を用いた in vivo 薬物相互作用試験の結果から、Rufinamide は若干ながら CYP3A4 酵素誘導を示し、CYP3A4 の基質となる薬物の暴露量を低下させる可能性があることが示唆されている (「他の薬剤に対する Banzel の影響」の項参照)。 Rufinamide はカルボキシエステラーゼにより代謝される。カルボキシエステラーゼの活性を誘導する薬剤は、Rufinamide のクリアランスを増大させると思われる。カルバマゼピン及びフェノバルビタールなどの幅広い誘導作用を有する薬剤は、この機序を通じて、Rufinamide の代謝にごく軽微な影響を及ぼす可能性がある。カルボキシエステラーゼ阻害剤は、Rufinamide の代謝を低下させる可能性がある。 <b>抗てんかん薬</b> <b>他の抗てんかん薬に対する Banzel の影響</b> カルバマゼピン、ラモトリギン、フェノバルビタール、フェニトイン、トピラマート及びバルプロ酸の定常状態での平均血漿中濃度を用いた母集団薬物動態解析の結果から、Rufinamide は標準的な平均血漿中濃度</p>

1.6.2 外国における添付文書

<p>相互作用 (続き)</p>	<p>AUC<sub>0-24</sub> が 14%減少した。その他の経口又はインプラント型避妊薬の検討は行っていない。ホルモン系避妊薬を使用している妊娠の可能性のある女性に対しては、安全で有効な避妊法を追加指導する。 チトクローム P450 酵素 (CYP) Rufinamide は加水分解によって代謝され、CYP による代謝は認められていない。加えて、Rufinamide は CYP の活性を阻害しない。したがって、Rufinamide による CYP 阻害によって引き起こされる臨床的に有意な相互作用はないと考えられる。Rufinamide は CYP3A4 を誘導することが示されているため、本酵素により代謝される薬剤の血漿中濃度を低下させる可能性がある。この影響は軽度～中程度である。トリアゾラムのクリアランスで評価した結果、400 mg (1日2回) の Rufinamide を 11 日間投与した後に平均 CYP3A4 活性は 55%上昇した。トリアゾラムの暴露量は 36%低下した。高用量の Rufinamide を投与すると、より顕著な誘導が引き起こされる。Rufinamide は他の酵素により代謝される薬剤や P 糖タンパクなどの輸送タンパクによる薬剤の暴露も低下させると考えられる。 CYP3A4 で代謝される薬剤を服用している患者に対し、Inovelon の投与開始時、投与終了時と投与量を大きく変更した場合には、2 週間の慎重な観察を行うことが推奨される。併用薬剤の用量調整も考慮する。また、ワルファリンやジゴキシンなど治療域が狭い薬剤と Rufinamide を併用する場合、同様の検討をすることが望ましい。 健康被験者における薬物相互作用試験では、CYP1A2 の基質であるオランザピンの薬物動態に対して 400 mg (1日2回) の Rufinamide の影響は認められなかった。 アルコールと Rufinamide の相互作用に関するデータは得られていない。</p>	<p>(C<sub>avss</sub>) において、他の抗てんかん薬の薬物動態にほとんど影響を及ぼさなかった。小児の患者集団で何らかの影響が生じた場合、その影響はさらに顕著であった。 表 6 に、Banzel と他の抗てんかん薬との薬物相互作用を示す。 表 6 Banzel と他の抗てんかん薬との薬物相互作用</p> <table border="1" data-bbox="930 562 1417 1370"> <thead> <tr> <th>併用抗てんかん薬</th> <th>併用抗てんかん薬の濃度に対する Rufinamide の影響<sup>a)</sup></th> <th>Rufinamide 濃度に対する併用抗てんかん薬の影響</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>カルバマゼピン</td> <td>7%～13%<sup>b)</sup>減少</td> <td>19%～26%減少 カルバマゼピンの用量に依存</td> </tr> <tr> <td>ラモトリギン</td> <td>7%～13%<sup>b)</sup>減少</td> <td>影響なし</td> </tr> <tr> <td>フェノバルビタール</td> <td>8%～13%<sup>b)</sup>増加</td> <td>25%～46%<sup>c,d)</sup>減少、フェノバルビタールの用量又は濃度に依存せず</td> </tr> <tr> <td>フェニトイン</td> <td>7%～21%<sup>b)</sup>増</td> <td>25%～46%<sup>c,d)</sup>減少 フェニトインの用量又は濃度に依存せず</td> </tr> <tr> <td>トピラマート</td> <td>影響なし</td> <td>影響なし</td> </tr> <tr> <td>バルプロ酸</td> <td>影響なし</td> <td>16%未満～70%<sup>e)</sup>増加、バルプロ酸の濃度に依存</td> </tr> <tr> <td>プリミドン</td> <td>検討せず</td> <td>25%～46%<sup>c,d)</sup>減少 プリミドンの用量又は濃度に依存せず</td> </tr> <tr> <td>ベンゾジアゼピン系<sup>e)</sup></td> <td>検討せず</td> <td>影響なし</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 予測値は、最高推奨用量投与時の Banzel の濃度に基づいた。 b) 最大変化量は、これらの抗てんかん薬に対する Rufinamide の影響が濃度依存的であるため、小児及び Banzel の血中濃度が有意に高い患者で予測した。 c) 小児では、高用量/高濃度の抗てんかん薬でより顕著な影響が認められた。 d) フェノバルビタール、プリミドン及びフェニトインをまとめて 1 つの共変量 (フェノバルビタール系誘導物質) として扱い、Banzel のクリアランスに対するこれらの薬剤の影響を検討した。 e) ベンゾジアゼピン系化合物のデータをプールし、Banzel のクリアランスに対する「薬剤クラスの影響」を検討した。 フェニトイン：標準的な濃度の Rufinamide</p>	併用抗てんかん薬	併用抗てんかん薬の濃度に対する Rufinamide の影響 <sup>a)</sup>	Rufinamide 濃度に対する併用抗てんかん薬の影響	カルバマゼピン	7%～13% <sup>b)</sup> 減少	19%～26%減少 カルバマゼピンの用量に依存	ラモトリギン	7%～13% <sup>b)</sup> 減少	影響なし	フェノバルビタール	8%～13% <sup>b)</sup> 増加	25%～46% <sup>c,d)</sup> 減少、フェノバルビタールの用量又は濃度に依存せず	フェニトイン	7%～21% <sup>b)</sup> 増	25%～46% <sup>c,d)</sup> 減少 フェニトインの用量又は濃度に依存せず	トピラマート	影響なし	影響なし	バルプロ酸	影響なし	16%未満～70% <sup>e)</sup> 増加、バルプロ酸の濃度に依存	プリミドン	検討せず	25%～46% <sup>c,d)</sup> 減少 プリミドンの用量又は濃度に依存せず	ベンゾジアゼピン系 <sup>e)</sup>	検討せず	影響なし
併用抗てんかん薬	併用抗てんかん薬の濃度に対する Rufinamide の影響 <sup>a)</sup>	Rufinamide 濃度に対する併用抗てんかん薬の影響																											
カルバマゼピン	7%～13% <sup>b)</sup> 減少	19%～26%減少 カルバマゼピンの用量に依存																											
ラモトリギン	7%～13% <sup>b)</sup> 減少	影響なし																											
フェノバルビタール	8%～13% <sup>b)</sup> 増加	25%～46% <sup>c,d)</sup> 減少、フェノバルビタールの用量又は濃度に依存せず																											
フェニトイン	7%～21% <sup>b)</sup> 増	25%～46% <sup>c,d)</sup> 減少 フェニトインの用量又は濃度に依存せず																											
トピラマート	影響なし	影響なし																											
バルプロ酸	影響なし	16%未満～70% <sup>e)</sup> 増加、バルプロ酸の濃度に依存																											
プリミドン	検討せず	25%～46% <sup>c,d)</sup> 減少 プリミドンの用量又は濃度に依存せず																											
ベンゾジアゼピン系 <sup>e)</sup>	検討せず	影響なし																											

1.6.2 外国における添付文書

<p>相互作用 (続き)</p>		<p>(<math>C_{avss}</math> 15 <math>\mu\text{g/mL}</math>) でのフェニトインのクリアランス低下は、フェニトインの血漿中濃度を7~21%増大させると予測される。フェニトインは非線形の薬物動態を示すため(高用量ではクリアランスが飽和)、暴露量はモデル予測値を上回る可能性がある。</p> <p><b>Banzel</b> に対する他の抗てんかん薬の影響 カルバマゼピン、フェニトイン、プリミドン及びフェノバルビタールなどの強力な CYP 誘導剤は、<b>Banzel</b> のクリアランスを増加させると思われる(表 6 参照)。<b>Banzel</b> のクリアランスはその大部分が CYP 非依存経路を介しており、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール及びプリミドンの血中濃度の低下が CYP 誘導に起因するとは考えにくい。この相互作用を説明するその他の要因は不明であるが、小児の患者集団においてよりその作用は顕著であった。</p> <p>バルプロ酸：母集団薬物動態解析の結果から、<b>Rufinamide</b> のクリアランスはバルプロ酸によって低下した。小児にバルプロ酸を投与すると、<b>Rufinamide</b> の濃度が 70%まで上昇する可能性がある。バルプロ酸の処方前に <b>Banzel</b> で安定していた患者にバルプロ酸を投与する場合は、低用量から開始したのち臨床有効用量まで漸増すること。同様に、既にバルプロ酸を服用中の患者に <b>Banzel</b> を投与する場合は、10 mg/kg/日(小児)又は 400 mg/日(成人)より低い用量から開始すること。</p> <p><b>他の薬剤に対する Banzel の影響</b> ホルモン系避妊薬：<b>Banzel</b> (800 mg, 1 日 2 回投与を 14 日間)と Ortho-Novum 1/35<sup>®</sup>の併用投与時の平均低下率は、エチニルエストラジオールでは <math>AUC_{0-24}</math> が 22%, <math>C_{max}</math> が 31%, ノルエチンドロンでは <math>AUC_{0-24}</math> が 14%, <math>C_{max}</math> が 18%であった。これらの低下率について臨床的意義は不明である。妊娠の可能性がある女性患者に <b>Banzel</b> とホルモン系避妊薬を併用投与した場合、ホルモン系避妊薬の効果が減弱するおそれがあることを警告すること。<b>Banzel</b> の投与時には、非ホルモン系避妊薬の追加検討が推奨される(「患者に対する情報」の項参照)。</p> <p>トリアゾラム：<b>Banzel</b> (400 mg, 1 日 2 回)を併用及び前投与した場合、CYP3A4 の基質であるトリアゾラムの <math>AUC</math> が 37%, <math>C_{max}</math> が 23%低下した。</p> <p>オランザピン：<b>Banzel</b> (400 mg, 1 日 2 回)を併用及び前投与した場合、CYP1A2 の基質であるオランザピンの <math>AUC</math> 及び <math>C_{max}</math> は変化しなかった。</p>
<p>副作用</p>	<p>臨床開発プログラムでは、1900 名以上の種々のてんかん患者を対象に <b>Rufinamide</b> を</p>	<p>臨床試験の試験条件が大きく異なるため、副作用の発現率は他の薬剤の臨床試験成績と直</p>

1.6.2 外国における添付文書

副作用（続き）	<p>投与した。最も高頻度の副作用は、頭痛、浮動性めまい、疲労感及び傾眠であった。  <b>Lennox-Gastaut</b> 症候群患者においてプラセボ群に対し高頻度で見られた副作用は、傾眠及び嘔吐であった。副作用はいずれも概ね軽度～中等度であった。<b>Lennox-Gastaut</b> 症候群において副作用に起因した中止率は、<b>Inovelon</b> 投与患者では 8.2%、プラセボ投与患者では 0%であった。<b>Inovelon</b> の投与中止に至った主な副作用は発疹と嘔吐であった。  <b>Lennox-Gastaut</b> 症候群の二重盲検比較試験又は <b>Rufinamide</b> 投与患者全体で認められた副作用は、プラセボ群よりも <b>Inovelon</b> 群の方が多かった。下記に <b>MedDRA</b> の基本語を用いて器官別分類（SOC）及び頻度別にまとめた一覧を示す。発現頻度は、高頻度（1/10 例以上）、中頻度（1/100 以上 1/10 未満）、低頻度（1/1000 以上 1/100 未満）と定義する。</p> <table border="1" data-bbox="416 846 895 1928"> <thead> <tr> <th>器官別分類</th> <th>高頻度</th> <th>中頻度</th> <th>低頻度</th> <th>まれ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>感染症及び寄生虫症</td> <td></td> <td>肺炎, インフルエンザ, 鼻咽頭炎, 耳感染, 副鼻腔炎, 鼻炎</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>免疫系障害</td> <td></td> <td></td> <td>過敏症</td> <td></td> </tr> <tr> <td>代謝及び栄養障害</td> <td></td> <td>食欲不振, 摂食障害, 食欲減退</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>精神障害</td> <td></td> <td>不安, 不眠</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>神経系障害</td> <td>傾眠, 頭痛, 浮動性めまい</td> <td>てんかん重積状態, 痙攣, 協調運動異常, 眼振, 精神運動亢進, 振戦</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>眼障害</td> <td></td> <td>複視, 霧視</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>耳及び迷路障害</td> <td></td> <td>回転性めまい</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>呼吸器, 胸部及び縦隔障害</td> <td></td> <td>鼻出血</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>悪心, 嘔吐</td> <td>上腹部痛, 便秘, 消化不良, 下痢</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝胆道系障害</td> <td></td> <td></td> <td>肝酵素上昇</td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚及び皮下組織障</td> <td></td> <td>発疹, ざ瘡,</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	器官別分類	高頻度	中頻度	低頻度	まれ	感染症及び寄生虫症		肺炎, インフルエンザ, 鼻咽頭炎, 耳感染, 副鼻腔炎, 鼻炎			免疫系障害			過敏症		代謝及び栄養障害		食欲不振, 摂食障害, 食欲減退			精神障害		不安, 不眠			神経系障害	傾眠, 頭痛, 浮動性めまい	てんかん重積状態, 痙攣, 協調運動異常, 眼振, 精神運動亢進, 振戦			眼障害		複視, 霧視			耳及び迷路障害		回転性めまい			呼吸器, 胸部及び縦隔障害		鼻出血			胃腸障害	悪心, 嘔吐	上腹部痛, 便秘, 消化不良, 下痢			肝胆道系障害			肝酵素上昇		皮膚及び皮下組織障		発疹, ざ瘡,			<p>接的に比較することはできず、また実際の発現率を反映していない可能性がある。  <b>Lennox-Gastaut</b> 症候群を対象とした臨床試験に加えて、その他のてんかん状態を有する成人及び 4 歳以上の小児患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験を実施した。<b>Lennox-Gastaut</b> 症候群の試験で得られた中枢神経系への有害反応に関するデータ（「警告」の項参照）を最初に示す。これらの患者集団間で副作用において違いが明らかであることから、これらの比較対照試験から得られたすべての安全性に関するデータを示す。これらの副作用のほとんどは軽度～中等度で一過性であった。  4 歳以上の <b>Lennox-Gastaut</b> 症候群患者に併用療法として <b>Banzel</b> を投与した比較対照試験での主な中枢神経系の副作用（「警告」の項参照）：  <b>Banzel</b> 投与患者の 24.3%、プラセボ投与患者の 12.5%で傾眠が報告され <b>Banzel</b> 投与患者の 2.7%、プラセボ投与患者の 0%が試験を中止した。<b>Banzel</b> 投与患者の 9.5%、プラセボ投与患者の 7.8%で疲労の報告があり、<b>Banzel</b> 投与患者の 1.4%、プラセボ投与患者の 0%が試験を中止した。  <b>Banzel</b> 投与患者の 2.7%、プラセボ投与患者の 0%で浮動性めまいが報告されたが、試験中止には至らなかった。  運動失調及び歩行障害は、<b>Banzel</b> 投与患者ではそれぞれ 5.4%及び 1.4%で報告され、プラセボ投与患者からの報告はなかった。平衡感覚異常及び協調運動異常はそれぞれ、<b>Banzel</b> 投与患者の 0%、プラセボ投与患者の 1.6%で報告された。これらの副作用により試験の中止に至った患者はいなかった。  併用療法二重盲検試験で投与されたすべてのてんかん患者から報告されたすべての副作用：併用療法として <b>Banzel</b> の全用量（200~3200 mg/日）を投与した患者において高頻度（10%以上）で認められ、プラセボ投与患者と比べて頻度が高かった副作用は、頭痛、浮動性めまい、傾眠及び悪心であった。小児の目標用量である 45 mg/kg/日を併用療法として投与した場合、<b>Banzel</b> 投与患者において高頻度（5%以上）で認められ、かつプラセボ投与患者よりも発現率が高かった副作用は、傾眠、嘔吐、頭痛、浮動性めまい、悪心及び痙攣であった。  成人に併用療法として 3200 mg/日までの全用量を投与した患者において高頻度（5%以上）で認められ、かつプラセボ投与患者よりも発現率が高かった副作用は、頭痛、浮動性めまい、疲労、悪心、傾眠、複視、鼻咽頭</p>
器官別分類	高頻度	中頻度	低頻度	まれ																																																										
感染症及び寄生虫症		肺炎, インフルエンザ, 鼻咽頭炎, 耳感染, 副鼻腔炎, 鼻炎																																																												
免疫系障害			過敏症																																																											
代謝及び栄養障害		食欲不振, 摂食障害, 食欲減退																																																												
精神障害		不安, 不眠																																																												
神経系障害	傾眠, 頭痛, 浮動性めまい	てんかん重積状態, 痙攣, 協調運動異常, 眼振, 精神運動亢進, 振戦																																																												
眼障害		複視, 霧視																																																												
耳及び迷路障害		回転性めまい																																																												
呼吸器, 胸部及び縦隔障害		鼻出血																																																												
胃腸障害	悪心, 嘔吐	上腹部痛, 便秘, 消化不良, 下痢																																																												
肝胆道系障害			肝酵素上昇																																																											
皮膚及び皮下組織障		発疹, ざ瘡,																																																												



1.6.2 外国における添付文書

副作用（続き）	害					<p>炎，振戦，眼振，霧視及び嘔吐であった。</p> <p>表 2 に，併用療法比較対照試験で <b>Banzel</b> を投与した小児てんかん患者の 3%以上で発現し，かつプラセボ投与患者よりも数値の上で発現率が高かった副作用を示す。</p> <p>推奨用量 45 mg/kg/日として <b>Banzel</b> を投与した小児てんかん患者の 3%以上で発現し，<b>Banzel</b> 投与患者でプラセボ投与患者よりも数値の上で発現率が高かった副作用は，傾眠，嘔吐，頭痛であった。</p> <p>表 2 併用療法比較対照試験で推奨用量 45 mg/kg/日として <b>Banzel</b> を投与した小児てんかん患者の 3%以上で発現し，<b>Banzel</b> 投与患者でプラセボ投与患者よりも数値の上で発現率が高かった副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>基本語</th> <th>Banzel (N=187) %</th> <th>Placebo (N=182) %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>傾眠</td><td>17</td><td>9</td></tr> <tr><td>嘔吐</td><td>17</td><td>7</td></tr> <tr><td>頭痛</td><td>16</td><td>8</td></tr> <tr><td>疲労</td><td>9</td><td>8</td></tr> <tr><td>浮動性めまい</td><td>8</td><td>6</td></tr> <tr><td>悪心</td><td>7</td><td>3</td></tr> <tr><td>インフルエンザ</td><td>5</td><td>4</td></tr> <tr><td>鼻咽頭炎</td><td>5</td><td>3</td></tr> <tr><td>食欲減退</td><td>5</td><td>2</td></tr> <tr><td>発疹</td><td>4</td><td>2</td></tr> <tr><td>運動失調</td><td>4</td><td>1</td></tr> <tr><td>複視</td><td>4</td><td>1</td></tr> <tr><td>気管支炎</td><td>3</td><td>2</td></tr> <tr><td>副鼻腔炎</td><td>3</td><td>2</td></tr> <tr><td>精神運動亢進</td><td>3</td><td>1</td></tr> <tr><td>上腹部痛</td><td>3</td><td>2</td></tr> <tr><td>攻撃性</td><td>3</td><td>2</td></tr> <tr><td>耳感染</td><td>3</td><td>1</td></tr> <tr><td>注意力障害</td><td>3</td><td>1</td></tr> <tr><td>そう痒症</td><td>3</td><td>0</td></tr> </tbody> </table> <p>表 3 には，併用療法比較対照試験で <b>Banzel</b>（最高 3200 mg/日）を投与した成人てんかん患者の 3%以上で発現し，かつプラセボ投与患者よりも数値の上で発現率が高かった副作用を示す。これらの試験では，現行の抗てんかん薬に加えて，<b>Banzel</b> 又はプラセボのいずれかを投与した。</p> <p>最高 3200 mg/日として <b>Banzel</b> を投与した成人てんかん患者の 3%以上で発現し，<b>Banzel</b> 投与患者でプラセボ投与患者よりも数値の上で発現率が高かった副作用は，頭痛，浮動性めまい，疲労であった。</p>	基本語	Banzel (N=187) %	Placebo (N=182) %	傾眠	17	9	嘔吐	17	7	頭痛	16	8	疲労	9	8	浮動性めまい	8	6	悪心	7	3	インフルエンザ	5	4	鼻咽頭炎	5	3	食欲減退	5	2	発疹	4	2	運動失調	4	1	複視	4	1	気管支炎	3	2	副鼻腔炎	3	2	精神運動亢進	3	1	上腹部痛	3	2	攻撃性	3	2	耳感染	3	1	注意力障害	3	1	そう痒症	3	0
	基本語	Banzel (N=187) %	Placebo (N=182) %																																																																		
	傾眠	17	9																																																																		
	嘔吐	17	7																																																																		
	頭痛	16	8																																																																		
疲労	9	8																																																																			
浮動性めまい	8	6																																																																			
悪心	7	3																																																																			
インフルエンザ	5	4																																																																			
鼻咽頭炎	5	3																																																																			
食欲減退	5	2																																																																			
発疹	4	2																																																																			
運動失調	4	1																																																																			
複視	4	1																																																																			
気管支炎	3	2																																																																			
副鼻腔炎	3	2																																																																			
精神運動亢進	3	1																																																																			
上腹部痛	3	2																																																																			
攻撃性	3	2																																																																			
耳感染	3	1																																																																			
注意力障害	3	1																																																																			
そう痒症	3	0																																																																			
筋骨格系及び結合組織障害		背部痛																																																																			
生殖系及び乳房障害		希発月経																																																																			
全身障害及び投与局所様態	疲労	歩行障害																																																																			
臨床検査		体重減少																																																																			
傷害，中毒及び処置合併症		頭部損傷，挫傷																																																																			

1.6.2 外国における添付文書

副作用（続き）		<p>表 3 併用療法比較対照試験で Banzel（最高 3200 mg/日）を投与した成人てんかん患者の 3%以上で発現し、Banzel 投与患者でプラセボ投与患者よりも数値の上で発現率が高かった副作用</p>																																																							
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>基本語</th> <th>Banzel (N=823) %</th> <th>Placebo (N=376) %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>頭痛</td><td>27</td><td>26</td></tr> <tr><td>浮動性めまい</td><td>19</td><td>12</td></tr> <tr><td>疲労</td><td>16</td><td>10</td></tr> <tr><td>悪心</td><td>12</td><td>9</td></tr> <tr><td>傾眠</td><td>11</td><td>9</td></tr> <tr><td>複視</td><td>9</td><td>3</td></tr> <tr><td>振戦</td><td>6</td><td>5</td></tr> <tr><td>眼振</td><td>6</td><td>5</td></tr> <tr><td>霧視</td><td>6</td><td>2</td></tr> <tr><td>嘔吐</td><td>5</td><td>4</td></tr> <tr><td>運動失調</td><td>4</td><td>0</td></tr> <tr><td>上腹部痛</td><td>3</td><td>2</td></tr> <tr><td>不安</td><td>3</td><td>2</td></tr> <tr><td>便秘</td><td>3</td><td>2</td></tr> <tr><td>消化不良</td><td>3</td><td>2</td></tr> <tr><td>背部痛</td><td>3</td><td>1</td></tr> <tr><td>歩行障害</td><td>3</td><td>1</td></tr> <tr><td>回転性めまい</td><td>3</td><td>1</td></tr> </tbody> </table>	基本語	Banzel (N=823) %	Placebo (N=376) %	頭痛	27	26	浮動性めまい	19	12	疲労	16	10	悪心	12	9	傾眠	11	9	複視	9	3	振戦	6	5	眼振	6	5	霧視	6	2	嘔吐	5	4	運動失調	4	0	上腹部痛	3	2	不安	3	2	便秘	3	2	消化不良	3	2	背部痛	3	1	歩行障害	3	1	回転性めまい	3
基本語	Banzel (N=823) %	Placebo (N=376) %																																																							
頭痛	27	26																																																							
浮動性めまい	19	12																																																							
疲労	16	10																																																							
悪心	12	9																																																							
傾眠	11	9																																																							
複視	9	3																																																							
振戦	6	5																																																							
眼振	6	5																																																							
霧視	6	2																																																							
嘔吐	5	4																																																							
運動失調	4	0																																																							
上腹部痛	3	2																																																							
不安	3	2																																																							
便秘	3	2																																																							
消化不良	3	2																																																							
背部痛	3	1																																																							
歩行障害	3	1																																																							
回転性めまい	3	1																																																							
		<p><b>比較対照試験における中止</b> 併用療法比較対照二重盲検試験では、併用療法として Banzel を投与した患者の 9.0%及びプラセボを投与した患者の 4.4%が、副作用により試験を中止した。併用療法としての Banzel の使用中止に至った高頻度の副作用 (&gt;1%)は、成人及び小児で概ね類似していた。 小児患者を対象とした併用療法二重盲検試験では、併用療法として Banzel を投与した患者の 8.0%及びプラセボを投与した患者の 2.2%が、副作用により試験を中止した。併用療法としての Banzel の使用中止に至った高頻度の副作用 (&gt;1%) を表 4 に示す。</p> <p>表 4 併用療法比較対照試験（推奨用量 45 mg/kg/日）の小児てんかん患者において Banzel の使用中止に至った発現率の高かった副作用 (&gt;1%)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>基本語</th> <th>Banzel (N=187) %</th> <th>Placebo (N=182) %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>痙攣</td><td>2</td><td>1</td></tr> <tr><td>発疹</td><td>2</td><td>1</td></tr> <tr><td>疲労</td><td>2</td><td>0</td></tr> <tr><td>嘔吐</td><td>1</td><td>0</td></tr> </tbody> </table> <p>成人を対象とした併用療法二重盲検試験（最</p>	基本語	Banzel (N=187) %	Placebo (N=182) %	痙攣	2	1	発疹	2	1	疲労	2	0	嘔吐	1	0																																								
基本語	Banzel (N=187) %	Placebo (N=182) %																																																							
痙攣	2	1																																																							
発疹	2	1																																																							
疲労	2	0																																																							
嘔吐	1	0																																																							

1.6.2 外国における添付文書

副作用（続き）		<p>高 3200 mg/日) では、併用療法として Banzel を投与した患者の 9.5%及びプラセボを投与した患者の 5.9%が、副作用により試験を中止した。併用療法としての Banzel の使用中に至った高頻度の副作用 (&gt;1%) を表 5 に示す。</p> <p>表 5 併用療法比較対照試験（最高 3200 mg/日）の成人てんかん患者において Banzel の使用中に至った発現率の高かった副作用 (&gt;1%)</p> <table border="1" data-bbox="930 622 1418 846"> <thead> <tr> <th>基本語</th> <th>Banzel (N=823) %</th> <th>Placebo (N=376) %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>浮動性めまい</td> <td>3</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>疲労</td> <td>2</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>2</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>運動失調</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>臨床試験で観察されたその他の有害事象</b>                  てんかんを対象とした全臨床試験（プラセボ比較対照試験及びオープン試験）で、計 1978 例の患者に Banzel を投与した。これらの試験で報告された有害事象は、治験責任医師が各自で選択した用語を用いて記録されたものである。有害事象を発現した患者の割合を明確に推定するために、MedDRA 用語集を用いて標準化されたカテゴリーに分類した。以下の器官別分類には、3 回以上発現しおそらく投与に関連していると考えられた有害事象が含まれている。本リストに含まれない用語は、これまでの表に既に含まれている、一般的な事象のため安全性情報としての価値が低い、投与手順に関連する、及び該当する患者集団において高頻度に報告される事象を指す。医学的重要性に基づき、発現が 3 回未満の事象も一部含まれている。本報告は、オープン一般臨床試験で認められた事象も含まれているため、その因果関係における Banzel の関連性を明確に決定できない。                  報告された有害事象は身体部位ごとに分類され、頻度の高いものから順に示す：高頻度有害事象－発現率が 1/100 以上；低頻度有害事象－発現率が患者の 1/100～1/1000；まれな有害事象－発現率が 1/1000 未満。  <b>血液及びリンパ系：</b>高頻度：貧血。低頻度：リンパ節症，白血球減少症，好中球減少症，鉄欠乏性貧血，血小板減少症。  <b>心血管系：</b>低頻度：右脚ブロック，第 I 度房室ブロック。  <b>代謝及び栄養障害：</b>高頻度：食欲減退，食欲亢進。  <b>泌尿器系：</b>高頻度：頻尿。低頻度：尿失禁，</p>	基本語	Banzel (N=823) %	Placebo (N=376) %	浮動性めまい	3	1	疲労	2	1	頭痛	2	1	悪心	1	0	運動失調	1	0
基本語	Banzel (N=823) %	Placebo (N=376) %																		
浮動性めまい	3	1																		
疲労	2	1																		
頭痛	2	1																		
悪心	1	0																		
運動失調	1	0																		

1.6.2 外国における添付文書

副作用（続き）		排尿困難，血尿，腎結石症，多尿，遺尿，夜間頻尿，失禁。
高齢者への投与	高齢者への Inovelon の使用に関する情報は少ない。高齢者において，Rufinamide の薬物動態における変化は特に認められていないため，65 歳以上の患者に対して用量の調整は必要ない。	Banzel の臨床試験では，65 歳以上の被験者数が十分でないことから，若年被験者と異なる薬剤反応を示すか評価できない。一般に，高齢者に対する用量選択は十分注意すること。肝，腎，心機能の低下，合併症又は併用薬剤の影響を考慮しながら最低用量から投与を開始すること。高齢者における Rufinamide の薬物動態を検討した試験では，血漿中及び尿中 Rufinamide を検討した単回及び反復投与時の薬物動態パラメータにおいて，高齢者と若年被験者の間で顕著な差はなかった（特別な患者集団な集団：高齢者参照）。
腎障害患者への投与	重篤な腎障害患者における試験結果から，用量の調整は必要ない。	腎障害患者（クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満）に対して，Banzel 投与時に特別な用量調整は必要ない。
肝機能障害患者への投与	肝機能障害患者における Inovelon の使用は検討されていない。軽度～中等度の肝機能障害患者における用量漸増は慎重に行うこと。重篤な肝機能障害患者に対する使用は控えること。	肝機能障害患者に対する Banzel の使用は検討されていない。したがって，重度の肝機能障害患者に対する本剤の投与は推奨されない。軽度～中等度の肝機能障害患者に対する投与は慎重に行うこと。
妊婦，産婦，授乳婦等への投与	<p><u>てんかん及び抗てんかん薬に関連する一般的なリスク：</u>                      一般人口に占める奇形率が約 3%であるのに比して，女性てんかん患者の子孫では 2～3 倍高かった。多剤併用療法を受けた場合に奇形率の増加が認められているが，治療又は疾患がどの程度関与しているかは不明である。また，疾患の増悪は母体及び胎児の両者に不利益となるため，有効な抗てんかん治療は中止してはならない。</p> <p><u>Rufinamide に関連したリスク：</u>                      動物試験では，母体毒性のうち胎児毒性以外の催奇性は認められなかった。ヒトに対するリスクは不明である。                      妊娠中の Rufinamide 暴露に関する臨床データは得られていない。                      これらのデータから，妊婦に対する必要性が明確でない投与や避妊をしておらず妊娠の可能性のある患者に対する投与は避けること。                      Inovelon の投与中，妊娠の可能性のある女性患者には避妊させる。医師は，適切な避妊が行われているかを確認し，個々の患者の臨床状態を見ながら経口避妊薬の種類や用量が適切か判断すること。                      Rufinamide 投与中に妊娠を予定している女性患者に対して本剤を使用する場合は，その必要性を慎重に考慮する必要がある。疾患の増悪は母体及び胎児の両者に不利益となるため，有効な抗てんかん治療は中止してはならない。                      Rufinamide の乳汁排泄に関しては不明であ</p>	<p><b>妊娠カテゴリーC</b>                      妊婦に関する適切に管理された試験は実施していない。妊婦には，治療上の有益性が胎児に与える危険性を上回る場合にのみ投与すること。                      臨床関連用量の Rufinamide を妊娠している母動物に経口投与したところ，発生毒性が認められた。器官形成期（着床から硬口蓋閉鎖時期）のラットに 20，100 及び 300 mg/kg/日，同ウサギに用量 30，200 及び 1000 mg/kg/日の Rufinamide を経口投与した結果，高用量投与時の血漿中 AUC は，ヒトの最大推奨用量（MRHD，3200 mg/日）を投与したヒト血漿中 AUC の約 2 倍であった。ラットに母体毒性が認められた用量を投与すると，胎児の体重低下及び骨格異常の発生頻度が増加した。ウサギでは，低用量を除く全用量でのヒトの値の約 0.2 倍であった。                      ラットに 5，30 及び 150 mg/kg/日の用量（血漿中 AUC は，MRHD でのヒトでの値の約 1.5 倍）を経口投与した出生前及び出生後の発達試験（着床から離乳まで投与）では，検討した全用量で，出生児の成長及び生存率に低下が認められた。出生前及び出生後の発達に対する無毒性量は確立されなかった。検討した最低用量における血漿中 AUC は，ヒトの MRHD の 0.1 倍未満であった。</p> <p><b>妊娠登録</b>                      Banzel の子宮内暴露の影響に関する情報を提供するために，Banzel を服用する妊娠中の患者について，医師は北アメリカ抗てんかん薬</p>

1.6.2 外国における添付文書

<p>妊婦，産婦，授乳婦等への投与（続き）</p>	<p>る。母乳を介して乳児に対して有害な影響を与える可能性があるため，Rufinamide を投与中の授乳は避けること。</p>	<p>妊娠登録を行うことが推奨される。患者自身が次のフリーコールに電話することにより登録できる 1-888-233-2334。また，登録に関する情報はウェブサイトからも参照できる。  <a href="http://www.aedpregnancyregistry.org/">http://www.aedpregnancyregistry.org/</a>.  <b>分娩及び出産</b>                  ヒトの分娩及び出産に対する Banzel の影響は不明である。  <b>授乳婦への投与</b>                  Rufinamide はヒト乳汁中に移行すると考えられる。したがって，授乳中の乳児に Banzel による重篤な副作用が生じるおそれがあるため，母乳による授乳を中止又は本剤の投与を中止するかについては母親に対する治療の重要性を考慮した上で決定すること。</p>
<p>過量投与</p>	<p>急性の過量投与の場合，胃内洗浄又は嘔吐により薬物を除去できる可能性がある。Inovelon に特異的な解毒剤はない。血液透析などの補助的な処置を施すこと。7200 mg/日の反復投与において主な自他覚所見は認められていない。</p>	<p>過量投与に対する処置法は絶えず進歩しているため，Certified Poison Control Center に問い合わせて最新の情報を入手して決定することが望ましい。                  臨床試験で 7200 mg/日の Banzel を投与した成人患者 1 例において過量投与が報告された。特に重要な症候・症状は認められず，医学的措置も不要であり，その後も目標用量で試験を継続した。                  過量投与に対する処置法：Banzel に特異的な解毒剤はない。臨床上必要であれば胃洗浄又は催吐により未吸収の薬物の除去を試みる。標準的な注意事項として，気道が確保されているか確認すること。患者のバイタルサイン及び臨床状態の観察など一般的なサポータティブケアを行う。                  血液透析：標準的な血液透析により Rufinamide は一部除去される。これまでに血液透析による過量投与に対する処置経験はないが，患者の臨床状態によっては血液透析を検討すること。</p>

**ANNEX I**  
**SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS**

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Inovelon 100 mg film-coated tablets

## 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 100 mg rufinamide.

Excipient with known effect: each film coated tablet contains 20 mg lactose monohydrate

For the full list of excipients, see section 6.1.

## 3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet.

Pink, 'ovaloid', slightly convex, scored on both sides, embossed 'C261' on one side and blank on the other side.

The tablet can be divided into equal doses.

## 4. CLINICAL PARTICULARS

### 4.1 Therapeutic indications

Inovelon is indicated as adjunctive therapy in the treatment of seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome in patients 4 years of age and older.

### 4.2 Posology and method of administration

Treatment with rufinamide should be initiated by a physician specialised in paediatrics or neurology with experience in the treatment of epilepsy.

Inovelon oral suspension and Inovelon film coated tablets may be interchanged at equal doses. Patients should be monitored during the switch over period.

#### Posology

*Use in children four years of age or older and less than 30 kg*

Patients <30 kg not receiving valproate:

Treatment should be initiated at a daily dose of 200 mg. According to clinical response and tolerability, the dose may be increased by 200 mg/day increments, as frequently as every two days, up to a maximum recommended dose of 1000 mg/day. Doses of up to 3600 mg/day have been studied in a limited number of patients.

Patients <30 kg also receiving valproate:

As valproate significantly decreases clearance of rufinamide, a lower maximum dose of Inovelon is recommended for patients <30 kg being co-administered valproate. Treatment should be initiated at a daily dose of 200 mg. According to clinical response and tolerability, after a minimum of 2 days the dose may be increased by 200 mg/day, to the maximum recommended dose of 600 mg/day.

*Use in adults, adolescents and children four years of age or older of 30 kg or over*

Treatment should be initiated at a daily dose of 400 mg. According to clinical response and tolerability, the dose may be increased by 400 mg/day increments, as frequently as every two days, up to a maximum recommended dose as indicated in the table below.

Weight range	30.0 – 50.0 kg	50.1 – 70.0 kg	≥70.1 kg
Maximum recommended dose	1,800 mg/day	2,400 mg/day	3,200 mg/day

Doses of up to 4,000 mg/day (in the 30-50 kg range) or 4,800 mg/day (in the over 50 kg) have been studied in a limited number of patients.

#### *Discontinuation of treatment*

When rufinamide treatment is to be discontinued, it should be withdrawn gradually. In clinical trials rufinamide discontinuation was achieved by reducing the dose by approximately 25% every two days.

In the case of one or more missed doses, individualised clinical judgement is necessary.

Uncontrolled open-label studies suggest sustained long-term efficacy, although no controlled study has been conducted for longer than three months.

#### *Paediatric population*

The safety and efficacy of rufinamide of children aged 4 years and less have not yet been established. No data are available.

#### *Elderly*

There is limited information on the use of rufinamide in the elderly. Since, the pharmacokinetics of rufinamide are not altered in the elderly (see section 5.2), dosage adjustment is not required in patients over 65 years of age.

#### *Renal impairment*

A study in patients with severe renal impairment indicated that no dose adjustments are required for these patients (see section 5.2).

#### *Hepatic impairment*

Use in patients with hepatic impairment has not been studied. Caution and careful dose titration is recommended when treating patients with mild to moderate hepatic impairment. Use in patients with severe hepatic impairment is not recommended.

#### Method of administration

Rufinamide is for oral use. It should be taken twice daily with water in the morning and in the evening, in two equally divided doses. As a food effect was observed, Inovelon should be administered with food (see section 5.2). If the patient has difficulty with swallowing, tablets can be crushed and administered in half a glass of water.

### **4.3 Contraindications**

Hypersensitivity to the active substance, triazole derivatives or to any of the excipients listed in section 6.1.



#### 4.4 Special warnings and precautions for use

##### Status epilepticus

Status epilepticus cases have been observed during clinical development studies, under rufinamide whereas no such cases have been observed under placebo. These events led to rufinamide discontinuation in 20% of the cases. If patients develop new seizure types and/or experience an increased frequency of status epilepticus that is different from the patient's baseline condition, then the benefit risk ratio of the therapy should be reassessed.

##### Withdrawal of rufinamide

Rufinamide should be withdrawn gradually to reduce the possibility of seizures on withdrawal. In clinical studies discontinuation was achieved by reducing the dose by approximately 25% every two days. There are insufficient data on the withdrawal of concomitant antiepileptic medicinal products once seizure control has been achieved with the addition of rufinamide.

##### Central Nervous System reactions

Rufinamide treatment has been associated with dizziness, somnolence, ataxia and gait disturbances, which could increase the occurrence of accidental falls in this population (see section 4.8). Patients and carers should exercise caution until they are familiar with the potential effects of this medicinal product.

##### Hypersensitivity reactions

Serious antiepileptic medicinal product hypersensitivity syndrome including DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) and Stevens-Johnson syndrome have occurred in association with rufinamide therapy. Signs and symptoms of this disorder were diverse; however, patients typically, although not exclusively, presented with fever and rash associated with other organ system involvement. Other associated manifestations included lymphadenopathy, liver function tests abnormalities, and haematuria. Because the disorder is variable in its expression, other organ system signs and symptoms not noted here may occur. The antiepileptic drug hypersensitivity syndrome occurred in close temporal association to the initiation of rufinamide therapy and in the paediatric population. If this reaction is suspected, rufinamide should be discontinued and alternative treatment started. All patients who develop a rash while taking rufinamide must be closely monitored.

##### QT shortening

In a thorough QT study, rufinamide produced a decrease in QTc interval proportional to concentration. Although the underlying mechanism and safety relevance of this finding is not known, clinicians should use clinical judgment when assessing whether to prescribe rufinamide to patients at risk from further shortening their QTc duration (e.g. Congenital Short QT Syndrome or patients with a family history of such a syndrome).

##### Women of childbearing potential

Women of childbearing potential must use contraceptive measures during treatment with Inovelon. Physicians should try to ensure that appropriate contraception is used, and should use clinical judgement when assessing whether oral contraceptives, or the doses of the oral contraceptive components, are adequate, based on the individual patients clinical situation (see section 4.5).

##### Lactose

Inovelon contains lactose, therefore patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

##### Suicidal ideation

Suicidal ideation and behaviour have been reported in patients treated with antiepileptic agents in several indications. A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials of anti-epileptic medicinal products has also shown a small increased risk of suicidal ideation and behaviour. The mechanism of this risk is not known and the available data do not exclude the possibility of an increased risk for Inovelon.

Therefore patients should be monitored for signs of suicidal ideation and behaviours and appropriate treatment should be considered. Patients (and caregivers of patients) should be advised to seek medical advice should signs of suicidal ideation or behaviour emerge.

#### 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

##### Potential for other medicinal products to affect rufinamide

###### *Other antiepileptic medicinal products*

Rufinamide concentrations are not subject to clinically relevant changes on co-administration with known enzyme inducing antiepileptic medicinal products.

For patients on Inovelon treatment who have administration of valproate initiated, significant increases in rufinamide plasma concentrations may occur. The most pronounced increases were observed in patients of low body weight (<30 kg). Therefore, consideration should be given to a dose reduction of Inovelon in patients <30 kg who are initiated on valproate therapy (see section 4.2).

The addition or withdrawal of these medicinal products or adjusting of the dose of these medicinal products during rufinamide therapy may require an adjustment in dosage of rufinamide.

No significant changes in rufinamide concentration are observed following co-administration with lamotrigine, topiramate or benzodiazepines.

##### Potential for rufinamide to affect other medicinal products

###### *Other antiepileptic medicinal products*

The pharmacokinetic interactions between rufinamide and other antiepileptic medicinal products have been evaluated in patients with epilepsy using population pharmacokinetic modelling. Rufinamide appears not to have clinically relevant effect on carbamazepine, lamotrigine, phenobarbital, topiramate, phenytoin or valproate steady state concentrations.

###### *Oral contraceptives*

Co-administration of rufinamide 800 mg b.i.d. and a combined oral contraceptive (ethinylestradiol 35 µg and norethindrone 1 mg) for 14 days resulted in a mean decrease in the ethinyl estradiol AUC<sub>0-24</sub> of 22% and in norethindrone AUC<sub>0-24</sub> of 14%. Studies with other oral or implant contraceptives have not been conducted. Women of child-bearing potential using hormonal contraceptives are advised to use an additional safe and effective contraceptive method (see sections 4.4 and 4.6).

###### *Cytochrome P450 enzymes*

Rufinamide is metabolised by hydrolysis, and is not metabolised to any notable degree by cytochrome P450 enzymes. Furthermore, rufinamide does not inhibit the activity of cytochrome P450 enzymes (see section 5.2). Thus, clinically significant interactions mediated through inhibition of cytochrome P450 system by rufinamide are unlikely to occur. Rufinamide has been shown to induce the cytochrome P450 enzyme CYP3A4 and may therefore reduce the plasma concentrations of substances which are metabolised by this enzyme. The effect was modest to moderate. The mean CYP3A4 activity, assessed as clearance of triazolam, was increased by 55% after 11 days of treatment with rufinamide 400 mg b.i.d. The exposure of triazolam was reduced by 36%. Higher rufinamide doses may result in a more pronounced induction. It may not be excluded that rufinamide may also decrease the exposure of substances metabolized by other enzymes, or transported by transport proteins such as P-glycoprotein.

It is recommended that patients treated with substances that are metabolised by the CYP3A4 enzyme system are to be carefully monitored for two weeks at the start of, or after the end of treatment with rufinamide, or after any marked change in the dose. A dose adjustment of the concomitantly administered medicinal product may need to be considered. These recommendations should also be

considered when rufinamide is used concomitantly with substances with a narrow therapeutic window such as warfarin and digoxin.

A specific interaction study in healthy subjects revealed no influence of rufinamide at a dose of 400 mg bid on the pharmacokinetics of olanzapine, a CYP1A2 substrate.

No data on the interaction of rufinamide with alcohol are available.

#### **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

##### Pregnancy

*Risk related to epilepsy and antiepileptic medicinal products in general:*

It has been shown that in the offspring of women with epilepsy, the prevalence of malformations is two to three times greater than the rate of approximately 3% in the general population. In the treated population, an increase in malformations has been noted with polytherapy; however, the extent to which the treatment and/or the illness is responsible has not been elucidated.

Moreover, effective antiepileptic therapy must not be interrupted, since the aggravation of the illness is detrimental to both the mother and the foetus.

*Risk related to rufinamide:*

Studies in animals revealed no teratogenic effect but foetotoxicity in presence of maternal toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown.

For rufinamide, no clinical data on exposed pregnancies are available.

Taking these data into consideration, rufinamide should not be used during pregnancy unless clearly necessary and in women of childbearing age not using contraceptive measures.

Women of childbearing potential must use contraceptive measures during treatment with rufinamide. Physicians should try to ensure that appropriate contraception is used, and should use clinical judgement when assessing whether oral contraceptives, or the doses of the oral contraceptive components, are adequate based on the individual patients clinical situation (see section 4.5).

If women treated with rufinamide plan to become pregnant, the indication of this product should be carefully weighed. During pregnancy, an effective antiepileptic rufinamide treatment must not be interrupted, since the aggravation of the illness is detrimental to both the mother and the foetus.

##### Breast-feeding

It is not known if rufinamide is excreted in human breast milk. Due to the potential harmful effects for the breast fed infant, breast-feeding should be avoided during maternal treatment with rufinamide.

##### Fertility

No data are available on the effects on fertility following treatment with rufinamide.

#### **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

Inovelon may cause dizziness, somnolence and blurred vision. Depending on the individual sensitivity, rufinamide may have a minor to major influence on the ability to drive and use machines. Patients must be advised to exercise caution during activities requiring a high degree of alertness, e.g., driving or operating machinery.

#### 4.8 Undesirable effects

##### Summary of the safety profile

The clinical development program has included over 1,900 patients, with different types of epilepsy, exposed to rufinamide. The most commonly reported adverse reactions overall were headache, dizziness, fatigue, and somnolence. The most common adverse reactions observed at a higher incidence than placebo in patients with Lennox-Gastaut syndrome were somnolence and vomiting. Adverse reactions were usually mild to moderate in severity. The discontinuation rate in Lennox-Gastaut syndrome due to adverse reactions was 8.2% for patients receiving rufinamide and 0% for patients receiving placebo. The most common adverse reactions resulting in discontinuation from the rufinamide treatment group were rash and vomiting.

##### Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions reported with an incidence greater than placebo, during the Lennox-Gastaut syndrome double-blind studies or in the overall rufinamide-exposed population, are listed in the table below by MedDRA preferred term, system organ class and by frequency.

Frequencies are defined as: very common ( $\geq 1/10$ ), common ( $\geq 1/100 < 1/10$ ), uncommon ( $\geq 1/1,000 < 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ).

System Organ Class	Very Common	Common	Uncommon	Rare
Infections and infestations		Pneumonia Influenza Nasopharyngitis Ear infection Sinusitis Rhinitis		
Immune system disorders			Hypersensitivity*	
Metabolism and nutrition disorders		Anorexia Eating disorder Decreased appetite		
Psychiatric disorders		Anxiety Insomnia		
Nervous system disorders	Somnolence* Headache Dizziness*	Status epilepticus* Convulsion Coordination Abnormal* Nystagmus Psychomotor hyperactivity Tremor		
Eye Disorders		Diplopia Vision blurred		
Ear and Labyrinth disorders		Vertigo		
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Epistaxis		

System Organ Class	Very Common	Common	Uncommon	Rare
Gastrointestinal disorders	Nausea Vomiting	Abdominal pain upper Constipation Dyspepsia Diarrhoea		
Hepatobiliary disorders			Hepatic enzyme increase	
Skin and subcutaneous tissue disorders		Rash*		
		Acne		
Musculoskeletal and connective tissue and bone disorders		Back pain		
Reproductive system and breast disorders		Oligomenorrhoea		
General disorders and administration site conditions	Fatigue	Gait disturbance*		
Investigations		Weight decrease		
Injury, poisoning and procedural complications		Head injury Contusion		

\*Cross refer to section 4.4.

#### 4.9 Overdose

After an acute overdose, the stomach may be emptied by gastric lavage or by induction of emesis. There is no specific antidote for rufinamide. Treatment should be supportive and may include haemodialysis (see section 5.2).

Multiple dosing of 7,200 mg/day was associated with no major signs or symptoms.

## 5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

### 5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antiepileptics, carboxamide derivatives; ATC code: N03AF03.

#### Mechanism of action

Rufinamide modulates the activity of sodium channels, prolonging their inactive state. Rufinamide is active in a range of animal models of epilepsy.

#### Clinical experience

Inovelon (rufinamide tablets) was administered in a double blind, placebo-controlled study, at doses of up to 45 mg/kg/day for 84 days, to 139 patients with inadequately controlled seizures associated with Lennox-Gastaut Syndrome (including both atypical absence seizures and drop attacks). Male or female patients (between 4 and 30 years of age) were included if they were being treated with 1 to 3 concomitant fixed-dose antiepileptic medicinal products. Each patient had to have at least 90 seizures in the month prior to study entry. A significant improvement was observed for all three primary

variables: the percentage change in total seizure frequency per 28 days during the maintenance phase relative to baseline (-35.8% on Inovelon vs. -1.6% on placebo,  $p=0.0006$ ), the number of tonic-atonic seizures (-42.9% on Inovelon vs. 2.2% on placebo,  $p=0.0002$ ), and the seizure severity rating from the Global Evaluation performed by the parent/guardian at the end of the double-blind phase (much or very much improved in 32.2% on Inovelon vs. 14.5% on the placebo arm,  $p=0.0041$ ).

Population pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling demonstrated that the reduction of total and tonic-atonic seizure frequencies, the improvement of the global evaluation of seizure severity and the increase in probability of reduction of seizure frequency were dependent on rufinamide concentrations.

## 5.2 Pharmacokinetic properties

### Absorption

Maximum plasma levels are reached approximately 6 hours after administration. Peak concentration ( $C_{max}$ ) and plasma AUC of rufinamide increase less than proportionally with doses in both fasted and fed healthy subjects and in patients, probably due to dose-limited absorption behaviour. After single doses food increases the bioavailability (AUC) of rufinamide by approximately 34% and the peak plasma concentration by 56%.

Inovelon oral suspension and Inovelon film coated tablets have been demonstrated to be bioequivalent.

### Distribution

In *in-vitro* studies, only a small fraction of rufinamide (34%) was bound to human serum proteins with albumin accounting for approximately 80% of this binding. This indicates minimal risk of drug-drug interactions by displacement from binding sites during concomitant administration of other substances. Rufinamide was evenly distributed between erythrocytes and plasma.

### Biotransformation

Rufinamide is almost exclusively eliminated by metabolism. The main pathway of metabolism is hydrolysis of the carboxylamide group to the pharmacologically inactive acid derivative CGP 47292. Cytochrome P450-mediated metabolism is very minor. The formation of small amounts of glutathione conjugates cannot be completely excluded.

Rufinamide has demonstrated little or no significant capacity *in-vitro* to act as a competitive or mechanism-based inhibitor of the following human P450 enzymes: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 or CYP4A9/11-2.

### Elimination

The plasma elimination half-life is approximately 6-10 hours in healthy subjects and patients with epilepsy. When given twice daily at 12-hourly intervals, rufinamide accumulates to the extent predicted by its terminal half-life, indicating that the pharmacokinetics of rufinamide are time-independent (i.e. no autoinduction of metabolism).

In a radiotracer study in three healthy volunteers, the parent compound (rufinamide) was the main radioactive component in plasma, representing about 80% of the total radioactivity, and the metabolite CGP 47292 constituting only about 15%. Renal excretion was the predominant route of elimination for active substance related material, accounting for 84.7% of the dose.

### Linearity/non-linearity:

The bioavailability of rufinamide is dependent on dose. As dose increases the bioavailability decreases.

### Pharmacokinetics in special patient groups

*Sex*

Population pharmacokinetic modelling has been used to evaluate the influence of sex on the pharmacokinetics of rufinamide. Such evaluations indicate that sex does not affect the pharmacokinetics of rufinamide to a clinically relevant extent.

#### *Renal impairment*

The pharmacokinetics of a single 400 mg dose of rufinamide were not altered in subjects with chronic and severe renal failure compared to healthy volunteers. However, plasma levels were reduced by approximately 30% when haemodialysis was applied after administration of rufinamide, suggesting that this may be a useful procedure in case of overdose (see sections 4.2 and 4.9).

#### *Hepatic impairment*

No studies have been performed in patients with hepatic impairment and therefore Inovelon should not be administered to patients with severe hepatic impairment(see section 4.2).

#### *Children (2-12 years)*

Children generally have lower clearance of rufinamide than adults, and this difference is related to body size. Studies in new-born infants-or infants and toddlers under 2 years of age have not been conducted.

#### *Elderly*

A pharmacokinetic study in elderly healthy volunteers did not show a significant difference in pharmacokinetic parameters compared with younger adults.

### **5.3 Preclinical safety data**

Conventional safety pharmacology studies revealed no special hazards at clinically relevant doses.

Toxicities observed in dogs at levels similar to human exposure at the maximum recommended dose were liver changes, including bile thrombi, cholestasis and liver enzyme elevations thought to be related to increased bile secretion in this species. No evidence of an associated risk was identified in the rat and monkey repeat dose toxicity studies.

In reproductive and developmental toxicity studies, there were reductions in foetal growth and survival, and some stillbirths secondary to maternal toxicity. However, no effects on morphology and function, including learning or memory, were observed in the offspring. Rufinamide was not teratogenic in mice, rats or rabbits.

Rufinamide was not genotoxic and had no carcinogenic potential. Adverse effects not observed in clinical studies, but seen in animals at exposure levels similar to clinical exposure levels and with possible relevance to human use, was myelofibrosis of the bone marrow in the mouse carcinogenicity study. Benign bone neoplasms (osteomas) and hyperostosis seen in mice were considered a result of the activation of a mouse specific virus by fluoride ions released during the oxidative metabolism of rufinamide.

Regarding the immunotoxic potential, small thymus and thymic involution were observed in dogs in a 13-week study with significant response at the high dose in male. In the 13 week study, female bone marrow and lymphoid changes are reported at the high dose with a weak incidence.-In rats decreased cellularity of the bone marrow and thymic atrophy were observed only in the carcinogenicity study.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

#### Core

Lactose monohydrate  
Cellulose, microcrystalline  
Maize starch  
Croscarmellose sodium  
Hypromellose  
Magnesium stearate  
Sodium laurilsulfate  
Silica colloidal, anhydrous

#### Film coating:

Hypromellose  
Macrogols (8000)  
Titanium dioxide (E171)  
Talc  
Ferric oxide red (E172)

### **6.2 Incompatibilities**

Not applicable

### **6.3 Shelf life**

4 years.

### **6.4 Special precautions for storage**

Do not store above 30°C.

### **6.5 Nature and contents of container**

Aluminium/aluminium blisters, packs of 10, 30, 50, 60 and 100 film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

### **6.6 Special precautions for disposal**

No special requirements.

## **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Eisai Limited, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN, UK

## **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/06/378/001-005

## **9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

Date of first authorisation: 16<sup>th</sup> January 2007

Date of latest renewal: 09<sup>th</sup> January 2012



**10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**  
{MM/YYYY}

Detailed information on this medicinal product is available on the European Medicines Agency website: <http://www.ema.europa.eu/>

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Inovelon 200 mg film-coated tablets

## 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 200 mg rufinamide.

Excipient with known effect: each film coated tablet contains 40 mg lactose monohydrate

For the full list of excipients, see section 6.1.

## 3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet.

Pink, 'ovaloid', slightly convex, scored on both sides, embossed 'C262' on one side and blank on the other side.

The tablet can be divided into equal doses.

## 4. CLINICAL PARTICULARS

### 4.1 Therapeutic indications

Inovelon is indicated as adjunctive therapy in the treatment of seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome in patients 4 years of age and older.

### 4.2 Posology and method of administration

Treatment with rufinamide should be initiated by a physician specialised in paediatrics or neurology with experience in the treatment of epilepsy.

Inovelon oral suspension and Inovelon film coated tablets may be interchanged at equal doses. Patients should be monitored during the switch over period.

#### Posology

*Use in children four years of age or older and less than 30 kg*

Patients <30 kg not receiving valproate:

Treatment should be initiated at a daily dose of 200 mg. According to clinical response and tolerability, the dose may be increased by 200 mg/day increments, as frequently as every two days, up to a maximum recommended dose of 1000 mg/day. Doses of up to 3600 mg/day have been studied in a limited number of patients.

Patients <30 kg also receiving valproate:

As valproate significantly decreases clearance of rufinamide, a lower maximum dose of Inovelon is recommended for patients <30 kg being co-administered valproate. Treatment should be initiated at a daily dose of 200 mg. According to clinical response and tolerability, after a minimum of 2 days the dose may be increased by 200 mg/day, to the maximum recommended dose of 600 mg/day.

*Use in adults, adolescents and children four years of age or older of 30 kg or over*

Treatment should be initiated at a daily dose of 400 mg. According to clinical response and tolerability, the dose may be increased by 400 mg/day increments, as frequently as every two days, up to a maximum recommended dose as indicated in the table below.

Weight range	30.0 – 50.0 kg	50.1 – 70.0 kg	≥70.1 kg
Maximum recommended dose	1,800 mg/day	2,400 mg/day	3,200 mg/day

Doses of up to 4000 mg/day (in the 30-50 kg range) or 4,800 mg/day (in the over 50 kg) have been studied in a limited number of patients.

#### *Discontinuation of rufinamide*

When rufinamide treatment is to be discontinued, it should be withdrawn gradually. In clinical trials rufinamide discontinuation was achieved by reducing the dose by approximately 25% every two days.

In the case of one or more missed doses, individualised clinical judgement is necessary.

Uncontrolled open-label studies suggest sustained long-term efficacy, although no controlled study has been conducted for longer than three months

#### *Paediatric population*

The safety and efficacy of rufinamide of children aged 4 years and less have not yet been established. No data are available.

#### *Elderly*

There is limited information on the use of rufinamide in the elderly. Since, the pharmacokinetics of rufinamide are not altered in the elderly (see section 5.2), dosage adjustment is not required in patients over 65 years of age.

#### *Renal impairment*

A study in patients with severe renal impairment indicated that no dose adjustments are required for these patients (see section 5.2).

#### *Hepatic impairment*

Use in patients with hepatic impairment has not been studied. Caution and careful dose titration is recommended when treating patients with mild to moderate hepatic impairment. Use in patients with severe hepatic impairment is not recommended.

#### Method of administration

Rufinamide is for oral use. It should be taken twice daily with water in the morning and in the evening, in two equally divided doses. As a food effect was observed, Inovelon should be administered with food (see section 5.2). If the patient has difficulty with swallowing, tablets can be crushed and administered in half a glass of water.

### **4.3 Contraindications**

Hypersensitivity to the active substance, triazole derivatives or to any of the excipients listed in section 6.1.

#### 4.4 Special warnings and precautions for use

##### Status epilepticus

Status epilepticus cases have been observed during clinical development studies, under rufinamide whereas no such cases have been observed under placebo. These events led to rufinamide discontinuation in 20 % of the cases. If patients develop new seizure types and/or experience an increased frequency of status epilepticus that is different from the patient's baseline condition, then the benefit risk ratio of the therapy should be reassessed.

##### Withdrawal of rufinamide

Rufinamide should be withdrawn gradually to reduce the possibility of seizures on withdrawal. In clinical studies discontinuation was achieved by reducing the dose by approximately 25% every two days. There are insufficient data on the withdrawal of concomitant antiepileptic medicinal products once seizure control has been achieved with the addition of rufinamide.

##### Central Nervous System reactions

Rufinamide treatment has been associated with dizziness, somnolence, ataxia and gait disturbances, which could increase the occurrence of accidental falls in this population (see section 4.8). Patients and carers should exercise caution until they are familiar with the potential effects of this medicinal product.

##### Hypersensitivity reactions

Serious antiepileptic medicinal product hypersensitivity syndrome including DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) and Stevens-Johnson syndrome have occurred in association with rufinamide therapy. Signs and symptoms of this disorder were diverse; however, patients typically, although not exclusively, presented with fever and rash associated with other organ system involvement. Other associated manifestations included lymphadenopathy, liver function tests abnormalities, and haematuria. Because the disorder is variable in its expression, other organ system signs and symptoms not noted here may occur. The antiepileptic drug hypersensitivity syndrome occurred in close temporal association to the initiation of rufinamide therapy and in the paediatric population. If this reaction is suspected, rufinamide should be discontinued and alternative treatment started. All patients who develop a rash while taking rufinamide must be closely monitored.

QT shorteningIn a thorough QT study, rufinamide produced a decrease in QTc interval proportional to concentration. Although the underlying mechanism and safety relevance of this finding is not known, clinicians should use clinical judgment when assessing whether to prescribe rufinamide to patients at risk from further shortening their QTc duration (e.g. Congenital Short QT Syndrome or patients with a family history of such a syndrome).

##### Women of childbearing potential

Women of childbearing potential must use contraceptive measures during treatment with Inovelon. Physicians should try to ensure that appropriate contraception is used, and should use clinical judgement when assessing whether oral contraceptives, or the doses of the oral contraceptive components, are adequate based on the individual patients clinical situation (see section 4.5).

##### Lactose

Inovelon contains lactose, therefore patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

##### Suicidal ideation

Suicidal ideation and behaviour have been reported in patients treated with antiepileptic agents in several indications. A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials of anti-epileptic medicinal products has also shown a small increased risk of suicidal ideation and behaviour. The mechanism of this risk is not known and the available data do not exclude the possibility of an increased risk for Inovelon.

Therefore patients should be monitored for signs of suicidal ideation and behaviours and appropriate treatment should be considered. Patients (and caregivers of patients) should be advised to seek medical advice should signs of suicidal ideation or behaviour emerge.

#### 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

##### Potential for other medicinal products to affect rufinamide

###### *Other antiepileptic medicinal products*

Rufinamide concentrations are not subject to clinically relevant changes on co-administration with known enzyme inducing antiepileptic medicinal products.

For patients on Inovelon treatment who have administration of valproate initiated, significant increases in rufinamide plasma concentrations may occur. The most pronounced increases were observed in patients of low body weight (<30 kg). Therefore, consideration should be given to a dose reduction of Inovelon in patients <30 kg who are initiated on valproate therapy (see section 4.2).

The addition or withdrawal of these medicinal products or adjusting of the dose of these medicinal products during rufinamide therapy may require an adjustment in dosage of rufinamide.

No significant changes in rufinamide concentration are observed following co-administration with lamotrigine, topiramate or benzodiazepines.

##### Potential for rufinamide to affect other medicinal products

###### *Other antiepileptic medicinal products*

The pharmacokinetic interactions between rufinamide and other antiepileptic medicinal products have been evaluated in patients with epilepsy using population pharmacokinetic modelling. Rufinamide appears not to have clinically relevant effect on carbamazepine, lamotrigine, phenobarbital, topiramate, phenytoin or valproate steady state concentrations.

###### *Oral contraceptives*

Co-administration of rufinamide 800 mg b.i.d. and a combined oral contraceptive (ethinylestradiol 35 µg and norethindrone 1 mg) for 14 days resulted in a mean decrease in the ethinyl estradiol AUC<sub>0-24</sub> of 22% and in norethindrone AUC<sub>0-24</sub> of 14%. Studies with other oral or implant contraceptives have not been conducted. Women of child-bearing potential using hormonal contraceptives are advised to use an additional safe and effective contraceptive method (see sections 4.4 and 4.6).

###### *Cytochrome P450 enzymes*

Rufinamide is metabolised by hydrolysis, and is not metabolised to any notable degree by cytochrome P450 enzymes. Furthermore, rufinamide does not inhibit the activity of cytochrome P450 enzymes (see section 5.2). Thus, clinically significant interactions mediated through inhibition of cytochrome P450 system by rufinamide are unlikely to occur. Rufinamide has been shown to induce the cytochrome P450 enzyme CYP3A4 and may therefore reduce the plasma concentrations of substances which are metabolised by this enzyme. The effect was modest to moderate. The mean CYP3A4 activity, assessed as clearance of triazolam, was increased by 55% after 11 days of treatment with rufinamide 400 mg b.i.d. The exposure of triazolam was reduced by 36%. Higher rufinamide doses may result in a more pronounced induction. It may not be excluded that rufinamide may also decrease the exposure of substances metabolized by other enzymes, or transported by transport proteins such as P-glycoprotein.

It is recommended that patients treated with substances that are metabolised by the CYP3A enzyme system are to be carefully monitored for two weeks at the start of, or after the end of treatment with rufinamide, or after any marked change in the dose. A dose adjustment of the concomitantly administered medicinal product may need to be considered. These recommendations should also be

considered when rufinamide is used concomitantly with substances with a narrow therapeutic window such as warfarin and digoxin.

A specific interaction study in healthy subjects revealed no influence of rufinamide at a dose of 400 mg bid on the pharmacokinetics of olanzapine, a CYP1A2 substrate.

No data on the interaction of rufinamide with alcohol are available.

#### **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

##### Pregnancy

*Risk related to epilepsy and antiepileptic medicinal products in general:*

It has been shown that in the offspring of women with epilepsy, the prevalence of malformations is two to three times greater than the rate of approximately 3% in the general population. In the treated population, an increase in malformations has been noted with polytherapy; however, the extent to which the treatment and/or the illness is responsible has not been elucidated.

Moreover, effective antiepileptic therapy must not be interrupted, since the aggravation of the illness is detrimental to both the mother and the foetus.

*Risk related to rufinamide:*

Studies in animals revealed no teratogenic effect but foetotoxicity in presence of maternal toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown.

For rufinamide, no clinical data on exposed pregnancies are available.

Taking these data into consideration, rufinamide should not be used during pregnancy unless clearly necessary and in women of childbearing age not using contraceptive measures.

Women of childbearing potential must use contraceptive measures during treatment with rufinamide. Physicians should try to ensure that appropriate contraception is used, and should use clinical judgement when assessing whether oral contraceptives, or the doses of the oral contraceptive components, are adequate based on the individual patients clinical situation (see section 4.5).

If women treated with rufinamide plan to become pregnant, the indication of this product should be carefully weighed. During pregnancy, an effective antiepileptic rufinamide treatment must not be interrupted, since the aggravation of the illness is detrimental to both the mother and the foetus.

##### Breast-feeding

It is not known if rufinamide is excreted in human breast milk. Due to the potential harmful effects for the breast fed infant, breast-feeding should be avoided during maternal treatment with rufinamide.

##### Fertility

No data are available on the effects on fertility following treatment with rufinamide.

#### **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

Inovelon may cause dizziness, somnolence and blurred vision. Depending on the individual sensitivity, rufinamide may have a minor to major influence on the ability to drive and use machines. Patients must be advised to exercise caution during activities requiring a high degree of alertness, e.g., driving or operating machinery.

#### 4.8 Undesirable effects

##### Summary of the safety profile

The clinical development program has included over 1,900 patients, with different types of epilepsy, exposed to rufinamide. The most commonly reported adverse reactions overall were headache, dizziness, fatigue, and somnolence. The most common adverse reactions observed at a higher incidence than placebo in patients with Lennox-Gastaut syndrome were somnolence and vomiting. Adverse reactions were usually mild to moderate in severity. The discontinuation rate in Lennox-Gastaut syndrome due to adverse reactions was 8.2% for patients receiving rufinamide and 0% for patients receiving placebo. The most common adverse reactions resulting in discontinuation from the rufinamide treatment group were rash and vomiting.

##### Tabulated list of adverse events

Adverse reactions reported with an incidence greater than placebo, during the Lennox-Gastaut syndrome double-blind studies or in the overall rufinamide-exposed population, are listed in the table below by MedDRA preferred term, system organ class and by frequency.

Frequencies are defined as: very common ( $\geq 1/10$ ), common ( $\geq 1/100 < 1/10$ ), uncommon ( $\geq 1/1,000 < 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ).

<b>System Organ Class</b>	<b>Very Common</b>	<b>Common</b>	<b>Uncommon</b>	<b>Rare</b>
Infections and infestations		Pneumonia Influenza Nasopharyngitis Ear infection Sinusitis Rhinitis		
Immune system disorders			Hypersensitivity*	
Metabolism and nutrition disorders		Anorexia Eating disorder Decreased appetite		
Psychiatric disorders		Anxiety Insomnia		
Nervous system disorders	Somnolence* Headache Dizziness*	Status epilepticus* Convulsion Coordination Abnormal*		
		Nystagmus Psychomotor hyperactivity Tremor		
Eye Disorders		Diplopia Vision blurred		
Ear and Labyrinth disorders		Vertigo		
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Epistaxis		
Gastrointestinal	Nausea	Abdominal pain upper		

System Organ Class	Very Common	Common	Uncommon	Rare
disorders	Vomiting	Constipation Dyspepsia Diarrhoea		
Hepatobiliary disorders			Hepatic enzyme increase	
Skin and subcutaneous tissue disorders		Rash* Acne		
Musculoskeletal and connective tissue and bone disorders		Back pain		
Reproductive system and breast disorders		Oligomenorrhoea		
General disorders and administration site conditions	Fatigue	Gait disturbance*		
Investigations		Weight decrease		
Injury, poisoning and procedural complications		Head injury Contusion		

\*Cross refer to section 4.4.

#### 4.9 Overdose

After an acute overdose, the stomach may be emptied by gastric lavage or by induction of emesis. There is no specific antidote for rufinamide. Treatment should be supportive and may include haemodialysis (see section 5.2).

Multiple dosing of 7,200 mg/day was associated with no major signs or symptoms.

## 5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

### 5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antiepileptics, carboxamide derivatives; ATC code: N03AF03.

#### Mechanism of action

Rufinamide modulates the activity of sodium channels, prolonging their inactive state. Rufinamide is active in a range of animal models of epilepsy.

#### Clinical experience

Inovelon (rufinamide tablets) was administered in a double blind, placebo-controlled study, at doses of up to 45 mg/kg/day for 84 days, to 139 patients with inadequately controlled seizures associated with Lennox-Gastaut Syndrome (including both atypical absence seizures and drop attacks). Male or female patients (between 4 and 30 years of age) were included if they were being treated with 1 to 3 concomitant fixed-dose antiepileptic medicinal products. Each patient had to have at least 90 seizures in the month prior to study entry. A significant improvement was observed for all three primary variables: the percentage change in total seizure frequency per 28 days during the maintenance phase relative to baseline (-35.8% on Inovelon vs. -1.6% on placebo,  $p=0.0006$ ), the number of tonic-atonic



seizures (-42.9% on Inovelon vs. 2.2% on placebo,  $p = 0.0002$ ), and the seizure severity rating from the Global Evaluation performed by the parent/guardian at the end of the double-blind phase (much or very much improved in 32.2% on Inovelon vs. 14.5% on the placebo arm,  $p=0.0041$ ).

Population pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling demonstrated that the reduction of total and tonic-atonic seizure frequencies, the improvement of the global evaluation of seizure severity and the increase in probability of reduction of seizure frequency were dependent on rufinamide concentrations.

## 5.2 Pharmacokinetic properties

### Absorption

Maximum plasma levels are reached approximately 6 hours after administration. Peak concentration ( $C_{max}$ ) and plasma AUC of rufinamide increase less than proportionally with doses in both fasted and fed healthy subjects and in patients, probably due to dose-limited absorption behaviour. After single doses food increases the bioavailability (AUC) of rufinamide by approximately 34% and the peak plasma concentration by 56%.

Inovelon oral suspension and Inovelon film coated tablets have been demonstrated to be bioequivalent.

### Distribution

In *in-vitro* studies, only a small fraction of rufinamide (34%) was bound to human serum proteins with albumin accounting for approximately 80% of this binding. This indicates minimal risk of drug-drug interactions by displacement from binding sites during concomitant administration of other substances. Rufinamide was evenly distributed between erythrocytes and plasma.

### Biotransformation

Rufinamide is almost exclusively eliminated by metabolism. The main pathway of metabolism is hydrolysis of the carboxylamide group to the pharmacologically inactive acid derivative CGP 47292. Cytochrome P450-mediated metabolism is very minor. The formation of small amounts of glutathione conjugates cannot be completely excluded.

Rufinamide has demonstrated little or no significant capacity *in-vitro* to act as a competitive or mechanism-based inhibitor of the following human P450 enzymes: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 or CYP4A9/11-2.

### Elimination

The plasma elimination half-life is approximately 6-10 hours in healthy subjects and patients with epilepsy. When given twice daily at 12-hourly intervals, rufinamide accumulates to the extent predicted by its terminal half-life, indicating that the pharmacokinetics of rufinamide are time-independent (i.e. no autoinduction of metabolism).

In a radiotracer study in three healthy volunteers, the parent compound (rufinamide) was the main radioactive component in plasma, representing about 80% of the total radioactivity, and the metabolite CGP 47292 constituting only about 15%. Renal excretion was the predominant route of elimination for active substance related material, accounting for 84.7% of the dose.

### Linearity/non-linearity:

The bioavailability of rufinamide is dependent on dose. As dose increases the bioavailability decreases.

### Pharmacokinetics in special patient groups

#### *Sex*

Population pharmacokinetic modelling has been used to evaluate the influence of sex on the pharmacokinetics of rufinamide. Such evaluations indicate that sex does not affect the pharmacokinetics of rufinamide to a clinically relevant extent.

#### *Renal impairment*

The pharmacokinetics of a single 400 mg dose of rufinamide were not altered in subjects with chronic and severe renal failure compared to healthy volunteers. However, plasma levels were reduced by approximately 30% when haemodialysis was applied after administration of rufinamide, suggesting that this may be a useful procedure in case of overdose (see sections 4.2 and 4.9).

#### *Hepatic impairment*

No studies have been performed in patients with hepatic impairment and therefore Inovelon should not be administered to patients with severe hepatic impairment (see section 4.2).

#### *Children (2-12 years)*

Children generally have lower clearance of rufinamide than adults, and this difference is related to body size. Studies in new-born infants-or infants and toddlers under 2 years of age have not been conducted.

#### *Elderly*

A pharmacokinetic study in elderly healthy volunteers did not show a significant difference in pharmacokinetic parameters compared with younger adults.

### **5.3 Preclinical safety data**

Conventional safety pharmacology studies revealed no special hazards at clinically relevant doses.

Toxicities observed in dogs at levels similar to human exposure at the maximum recommended dose were liver changes, including bile thrombi, cholestasis and liver enzyme elevations thought to be related to increased bile secretion in this species. No evidence of an associated risk was identified in the rat and monkey repeat dose toxicity studies.

In reproductive and developmental toxicity studies, there were reductions in foetal growth and survival, and some stillbirths secondary to maternal toxicity. However, no effects on morphology and function, including learning or memory, were observed in the offspring. Rufinamide was not teratogenic in mice, rats or rabbits.

Rufinamide was not genotoxic and had no carcinogenic potential. Adverse effects not observed in clinical studies, but seen in animals at exposure levels similar to clinical exposure levels and with possible relevance to human use was myelofibrosis of the bone marrow in the mouse carcinogenicity study. Benign bone neoplasms (osteomas) and hyperostosis seen in mice were considered a result of the activation of a mouse specific virus by fluoride ions released during the oxidative metabolism of rufinamide.

Regarding the immunotoxic potential, small thymus and thymic involution were observed in dogs in a 13-week study with significant response at the high dose in male. In the 13-week study, female bone marrow and lymphoid changes are reported at the high dose with a weak incidence.-In rats decreased cellularity of the bone marrow and thymic atrophy were observed only in the carcinogenicity study.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

Core:

Lactose monohydrate  
Cellulose, microcrystalline  
Maize starch  
Croscarmellose sodium  
Hypromellose  
Magnesium stearate  
Sodium laurilsulfate  
Silica colloidal, anhydrous

Film coating:

Hypromellose  
Macrogols (8000)  
Titanium dioxide (E171)  
Talc  
Ferric oxide red (E172)

### **6.2 Incompatibilities**

Not applicable

### **6.3 Shelf life**

4 years.

### **6.4 Special precautions for storage**

Do not store above 30°C.

### **6.5 Nature and contents of container**

Aluminium/aluminium blisters, packs of 10, 30, 50, 60 and 100 film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

### **6.6 Special precautions for disposal**

No special requirements.

## **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Eisai Limited, , Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN, UK

## **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/06/378/006-010

## **9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

Date of first authorisation: 16<sup>th</sup> January 2007  
Date of latest renewal: 09<sup>th</sup> January 2012

**10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**  
{MM/YYYY}

Detailed information on this medicinal product is available on the European Medicines Agency website: <http://www.ema.europa.eu/>

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Inovelon 400 mg film-coated tablets

## 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 400 mg rufinamide.

Excipient with known effect: each film coated tablet contains 80 mg lactose monohydrate

For the full list of excipients, see section 6.1.

## 3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet.

Pink, 'ovaloid', slightly convex, scored on both sides, embossed 'C263' on one side and blank on the other side.

The tablet can be divided into equal doses.

## 4. CLINICAL PARTICULARS

### 4.1 Therapeutic indications

Inovelon is indicated as adjunctive therapy in the treatment of seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome in patients 4 years of age and older.

### 4.2 Posology and method of administration

Treatment with rufinamide should be initiated by a physician specialised in paediatrics or neurology with experience in the treatment of epilepsy.

Inovelon oral suspension and Inovelon film coated tablets may be interchanged at equal doses. Patients should be monitored during the switch over period.

#### Posology

*Use in children four years of age or older and less than 30 kg*

Patients <30 kg not receiving valproate:

Treatment should be initiated at a daily dose of 200 mg. According to clinical response and tolerability, the dose may be increased by 200 mg/day increments, as frequently as every two days, up to a maximum recommended dose of 1000 mg/day. Doses of up to 3600 mg/day have been studied in a limited number of patients.

Patients <30 kg also receiving valproate medication:

As valproate significantly decreases clearance of rufinamide, a lower maximum dose of Inovelon is recommended for patients <30 kg being co-administered valproate. Treatment should be initiated at a daily dose of 200 mg. According to clinical response and tolerability, after a minimum of 2 days the dose may be increased by 200 mg/day, to the maximum recommended dose of 600 mg/day.

*Use in adults, adolescents and children four years of age or older of 30 kg or over*

Treatment should be initiated at a daily dose of 400 mg. According to clinical response and tolerability, the dose may be increased by 400 mg/day increments, as frequently as every two days, up to a maximum recommended dose as indicated in the table below.

Weight range	30.0 – 50.0 kg	50.1 – 70.0 kg	≥70.1 kg
Maximum recommended dose	1,800 mg/day	2,400 mg/day	3,200 mg/day

Doses of up to 4000 mg/day (in the 30-50 kg range) or 4,800 mg/day (in the over 50 kg) have been studied in a limited number of patients.

#### *Discontinuation of rufinamide*

When rufinamide treatment is to be discontinued, it should be withdrawn gradually. In clinical trials rufinamide discontinuation was achieved by reducing the dose by approximately 25% every two days.

In the case of one or more missed doses, individualised clinical judgement is necessary.

Uncontrolled open-label studies suggest sustained long-term efficacy, although no controlled study has been conducted for longer than three months.

#### *Paediatric population*

The safety and efficacy of rufinamide of children aged 4 years and less have not yet been established. No data are available.

#### *Elderly*

There is limited information on the use of rufinamide in the elderly. Since, the pharmacokinetics of rufinamide are not altered in the elderly (see section 5.2), dosage adjustment is not required in patients over 65 years of age.

#### *Renal impairment*

A study in patients with severe renal impairment indicated that no dose adjustments are required for these patients (see section 5.2).

#### *Hepatic impairment*

Use in patients with hepatic impairment has not been studied. Caution and careful dose titration is recommended when treating patients with mild to moderate hepatic impairment. Use in patients with severe hepatic impairment is not recommended.

#### Method of administration

Rufinamide is for oral use. It should be taken twice daily with water in the morning and in the evening, in two equally divided doses. As a food effect was observed, Inovelon should be administered with food (see section 5.2). If the patient has difficulty with swallowing, tablets can be crushed and administered in half a glass of water.

### **4.3 Contraindications**

Hypersensitivity to the active substance, triazole derivatives or to any of the excipients listed in section 6.1.

### **4.3 Special warnings and precautions for use**

#### Status epilepticus

Status epilepticus cases have been observed during clinical development studies, under rufinamide whereas no such cases have been observed under placebo. These events led to rufinamide

discontinuation in 20 % of the cases. If patients develop new seizure types and/or experience an increased frequency of status epilepticus that is different from the patient's baseline condition, then the benefit risk ratio of the therapy should be reassessed.

#### Withdrawal of rufinamide

Rufinamide should be withdrawn gradually to reduce the possibility of seizures on withdrawal. In clinical studies discontinuation was achieved by reducing the dose by approximately 25% every two days. There are insufficient data on the withdrawal of concomitant antiepileptic medicinal products once seizure control has been achieved with the addition of rufinamide.

#### Central Nervous System reactions

Rufinamide treatment has been associated with dizziness, somnolence, ataxia and gait disturbances, which could increase the occurrence of accidental falls in this population (see section 4.8). Patients and carers should exercise caution until they are familiar with the potential effects of this medicinal product.

#### Hypersensitivity reactions

Serious antiepileptic medicinal product hypersensitivity syndrome including DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) and Stevens-Johnson syndrome have occurred in association with rufinamide therapy. Signs and symptoms of this disorder were diverse; however, patients typically, although not exclusively, presented with fever and rash associated with other organ system involvement. Other associated manifestations included lymphadenopathy, liver function tests abnormalities, and haematuria. Because the disorder is variable in its expression, other organ system signs and symptoms not noted here may occur. The antiepileptic drug hypersensitivity syndrome occurred in close temporal association to the initiation of rufinamide therapy and in the paediatric population. If this reaction is suspected, rufinamide should be discontinued and alternative treatment started. All patients who develop a rash while taking rufinamide must be closely monitored.

#### QT shortening

In a thorough QT study, rufinamide produced a decrease in QTc interval proportional to concentration. Although the underlying mechanism and safety relevance of this finding is not known, clinicians should use clinical judgment when assessing whether to prescribe rufinamide to patients at risk from further shortening their QTc duration (e.g. Congenital Short QT Syndrome or patients with a family history of such a syndrome).

#### Women of childbearing potential

Women of childbearing potential must use contraceptive measures during treatment with Inovelon. Physicians should try to ensure that appropriate contraception is used, and should use clinical judgement when assessing whether oral contraceptives, or the doses of the oral contraceptive components, are adequate based on the individual patients clinical situation (see section 4.5).

#### Lactose

Inovelon contains lactose, therefore patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

#### Suicidal ideation

Suicidal ideation and behaviour have been reported in patients treated with antiepileptic agents in several indications. A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials of anti-epileptic medicinal products has also shown a small increased risk of suicidal ideation and behaviour. The mechanism of this risk is not known and the available data do not exclude the possibility of an increased risk for Inovelon.

Therefore patients should be monitored for signs of suicidal ideation and behaviours and appropriate treatment should be considered. Patients (and caregivers of patients) should be advised to seek medical advice should signs of suicidal ideation or behaviour emerge.

#### 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

##### Potential for other medicinal products to affect rufinamide

###### *Other antiepileptic medicinal products*

Rufinamide concentrations are not subject to clinically relevant changes on co-administration with known enzyme inducing antiepileptic medicinal products.

For patients on Inovelon treatment who have administration of valproate initiated, significant increases in rufinamide plasma concentrations may occur. The most pronounced increases were observed in patients of low body weight (<30 kg). Therefore, consideration should be given to a dose reduction of Inovelon in patients <30 kg who are initiated on valproate therapy (see sections 4.2).

The addition or withdrawal of these medicinal products or adjusting of the dose of these medicinal products during rufinamide therapy may require an adjustment in dosage of rufinamide.

No significant changes in rufinamide concentration are observed following co-administration with lamotrigine, topiramate or benzodiazepines.

##### Potential for rufinamide to affect other medicinal products

###### *Other antiepileptic medicinal products*

The pharmacokinetic interactions between rufinamide and other antiepileptic medicinal products have been evaluated in patients with epilepsy using population pharmacokinetic modelling. Rufinamide appears not to have clinically relevant effect on carbamazepine, lamotrigine, phenobarbital, topiramate, phenytoin or valproate steady state concentrations.

###### *Oral contraceptives*

Co-administration of rufinamide 800 mg b.i.d. and a combined oral contraceptive (ethinylloestradiol 35 µg and norethindrone 1 mg) for 14 days resulted in a mean decrease in the ethinyl estradiol AUC<sub>0-24</sub> of 22% and in norethindrone AUC<sub>0-24</sub> of 14%. Studies with other oral or implant contraceptives have not been conducted. Women of child-bearing potential using hormonal contraceptives are advised to use an additional safe and effective contraceptive method (see section 4.4 and 4.6).

###### *Cytochrome P450 enzymes*

Rufinamide is metabolised by hydrolysis, and is not metabolised to any notable degree by cytochrome P450 enzymes. Furthermore, rufinamide does not inhibit the activity of cytochrome P450 enzymes (see section 5.2). Thus, clinically significant interactions mediated through inhibition of cytochrome P450 system by rufinamide are unlikely to occur. Rufinamide has been shown to induce the cytochrome P450 enzyme CYP3A4 and may therefore reduce the plasma concentrations of substances which are metabolised by this enzyme. The effect was modest to moderate. The mean CYP3A4 activity, assessed as clearance of triazolam, was increased by 55% after 11 days of treatment with rufinamide 400 mg b.i.d. The exposure of triazolam was reduced by 36%. Higher rufinamide doses may result in a more pronounced induction. It may not be excluded that rufinamide may also decrease the exposure of substances metabolized by other enzymes, or transported by transport proteins such as P-glycoprotein.

It is recommended that patients treated with substances that are metabolised by the CYP3A4 enzyme system are to be carefully monitored for two weeks at the start of, or after the end of treatment with rufinamide, or after any marked change in the dose. A dose adjustment of the concomitantly administered medicinal product may need to be considered. These recommendations should also be considered when rufinamide is used concomitantly with substances with a narrow therapeutic window such as warfarin and digoxin.

A specific interaction study in healthy subjects revealed no influence of rufinamide at a dose of 400 mg bid on the pharmacokinetics of olanzapine, a CYP1A2 substrate.



No data on the interaction of rufinamide with alcohol are available.

#### 4.6 Fertility, pregnancy and lactation

##### Pregnancy

###### *Risk related to epilepsy and antiepileptic medicinal products in general:*

It has been shown that in the offspring of women with epilepsy, the prevalence of malformations is two to three times greater than the rate of approximately 3% in the general population. In the treated population, an increase in malformations has been noted with polytherapy; however, the extent to which the treatment and/or the illness is responsible has not been elucidated.

Moreover, effective antiepileptic therapy must not be interrupted, since the aggravation of the illness is detrimental to both the mother and the foetus.

###### *Risk related to rufinamide:*

Studies in animals revealed no teratogenic effect but foetotoxicity in presence of maternal toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown.

For rufinamide, no clinical data on exposed pregnancies are available.

Taking these data into consideration, rufinamide should not be used during pregnancy unless clearly necessary and in women of childbearing age not using contraceptive measures.

Women of childbearing potential must use contraceptive measures during treatment with rufinamide. Physicians should try to ensure that appropriate contraception is used, and should use clinical judgement when assessing whether oral contraceptives, or the doses of the oral contraceptive components, are adequate based on the individual patients clinical situation (see section 4.5).

If women treated with rufinamide plan to become pregnant, the indication of this product should be carefully weighed. During pregnancy, an effective antiepileptic rufinamide treatment must not be interrupted, since the aggravation of the illness is detrimental to both the mother and the foetus.

##### Breast-feeding

It is not known if rufinamide is excreted in human breast milk. Due to the potential harmful effects for the breast fed infant, breast-feeding should be avoided during maternal treatment with rufinamide.

##### Fertility

No data are available on the effects on fertility following treatment with rufinamide.

#### 4.7 Effects on ability to drive and use machines

Inovelon may cause dizziness, somnolence and blurred vision. Depending on the individual sensitivity, rufinamide may have a minor to major influence on the ability to drive and use machines. Patients must be advised to exercise caution during activities requiring a high degree of alertness, e.g., driving or operating machinery.

#### 4.8 Undesirable effects

##### Summary of the safety profile

The clinical development program has included over 1,900 patients, with different types of epilepsy, exposed to rufinamide. The most commonly reported adverse reactions overall were headache,

dizziness, fatigue, and somnolence. The most common adverse reactions observed at a higher incidence than placebo in patients with Lennox-Gastaut syndrome were somnolence and vomiting. Adverse reactions were usually mild to moderate in severity. The discontinuation rate in Lennox-Gastaut syndrome due to adverse reactions was 8.2% for patients receiving rufinamide and 0% for patients receiving placebo. The most common adverse reactions resulting in discontinuation from the rufinamide treatment group were rash and vomiting.

#### Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions reported with an incidence greater than placebo, during the Lennox-Gastaut syndrome double-blind studies or in the overall rufinamide-exposed population, are listed in the table below by MedDRA preferred term, system organ class and by frequency.

Frequencies are defined as: very common ( $\geq 1/10$ ), common ( $\geq 1/100 < 1/10$ ), uncommon ( $\geq 1/1,000 < 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ).

<b>System Organ Class</b>	<b>Very Common</b>	<b>Common</b>	<b>Uncommon</b>	<b>Rare</b>
Infections and infestations		Pneumonia Influenza Nasopharyngitis Ear infection Sinusitis Rhinitis		
Immune system disorders			Hypersensitivity*	
Metabolism and nutrition disorders		Anorexia Eating disorder Decreased appetite		
Psychiatric disorders		Anxiety Insomnia		
Nervous system disorders	Somnolence* Headache Dizziness*	Status epilepticus* Convulsion Coordination Abnormal* Nystagmus Psychomotor hyperactivity Tremor		
Eye Disorders		Diplopia Vision blurred		
Ear and Labyrinth disorders		Vertigo		
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Epistaxis		
Gastrointestinal disorders	Nausea Vomiting	Abdominal pain upper Constipation Dyspepsia Diarrhoea		
Hepatobiliary disorders			Hepatic enzyme increase	

System Organ Class	Very Common	Common	Uncommon	Rare
Skin and subcutaneous tissue disorders		Rash*		
		Acne		
Musculoskeletal and connective tissue and bone disorders		Back pain		
Reproductive system and breast disorders		Oligomenorrhoea		
General disorders and administration site conditions	Fatigue	Gait disturbance*		
Investigations		Weight decrease		
Injury, poisoning and procedural complications		Head injury Contusion		

\*Cross refer to section 4.4.

#### 4.9 Overdose

After an acute overdose, the stomach may be emptied by gastric lavage or by induction of emesis. There is no specific antidote for rufinamide. Treatment should be supportive and may include haemodialysis (see section 5.2).

Multiple dosing of 7,200 mg/day was associated with no major signs or symptoms.

## 5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

### 5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antiepileptics, carboxamide derivatives; ATC code: N03AF03.

#### Mechanism of action

Rufinamide modulates the activity of sodium channels, prolonging their inactive state. Rufinamide is active in a range of animal models of epilepsy.

#### Clinical experience

Inovelon (rufinamide tablets) was administered in a double blind, placebo-controlled study, at doses of up to 45 mg/kg/day for 84 days, to 139 patients with inadequately controlled seizures associated with Lennox-Gastaut Syndrome (including both atypical absence seizures and drop attacks). Male or female patients (between 4 and 30 years of age) were included if they were being treated with 1 to 3 concomitant fixed-dose antiepileptic medicinal products. Each patient had to have at least 90 seizures in the month prior to study entry. A significant improvement was observed for all three primary variables: the percentage change in total seizure frequency per 28 days during the maintenance phase relative to baseline (-35.8% on Inovelon vs. -1.6% on placebo,  $p=0.0006$ ), the number of tonic-atonic seizures (-42.9% on Inovelon vs. 2.2% on placebo,  $p=0.0002$ ), and the seizure severity rating from the Global Evaluation performed by the parent/guardian at the end of the double-blind phase (much or very much improved in 32.2% on Inovelon vs. 14.5% on the placebo arm,  $p=0.0041$ ).

Population pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling demonstrated that the reduction of total and tonic-atonic seizure frequencies, the improvement of the global evaluation of seizure severity and the increase in probability of reduction of seizure frequency were dependent on rufinamide concentrations.

## 5.2 Pharmacokinetic properties

### Absorption

Maximum plasma levels are reached approximately 6 hours after administration. Peak concentration ( $C_{max}$ ) and plasma AUC of rufinamide increase less than proportionally with doses in both fasted and fed healthy subjects and in patients, probably due to dose-limited absorption behaviour. After single doses food increases the bioavailability (AUC) of rufinamide by approximately 34% and the peak plasma concentration by 56%.

Inovelon oral suspension and Inovelon film coated tablets have been demonstrated to be bioequivalent.

### Distribution

In *in-vitro* studies, only a small fraction of rufinamide (34%) was bound to human serum proteins with albumin accounting for approximately 80% of this binding. This indicates minimal risk of drug-drug interactions by displacement from binding sites during concomitant administration of other substances. Rufinamide was evenly distributed between erythrocytes and plasma.

### Biotransformation

Rufinamide is almost exclusively eliminated by metabolism. The main pathway of metabolism is hydrolysis of the carboxylamide group to the pharmacologically inactive acid derivative CGP 47292. Cytochrome P450-mediated metabolism is very minor. The formation of small amounts of glutathione conjugates cannot be completely excluded.

Rufinamide has demonstrated little or no significant capacity *in-vitro* to act as a competitive or mechanism-based inhibitor of the following human P450 enzymes: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 or CYP4A9/11-2.

### Elimination

The plasma elimination half-life is approximately 6-10 hours in healthy subjects and patients with epilepsy. When given twice daily at 12-hourly intervals, rufinamide accumulates to the extent predicted by its terminal half-life, indicating that the pharmacokinetics of rufinamide are time-independent (i.e. no autoinduction of metabolism).

In a radiotracer study in three healthy volunteers, the parent compound (rufinamide) was the main radioactive component in plasma, representing about 80% of the total radioactivity, and the metabolite CGP 47292 constituting only about 15%. Renal excretion was the predominant route of elimination for active substance related material, accounting for 84.7% of the dose.

### Linearity/non-linearity:

The bioavailability of rufinamide is dependent on dose. As dose increases the bioavailability decreases.

### Pharmacokinetics in special patient groups

#### *Sex*

Population pharmacokinetic modelling has been used to evaluate the influence of sex on the pharmacokinetics of rufinamide. Such evaluations indicate that sex does not affect the pharmacokinetics of rufinamide to a clinically relevant extent.

#### *Renal impairment*

The pharmacokinetics of a single 400 mg dose of rufinamide were not altered in subjects with chronic and severe renal failure compared to healthy volunteers. However, plasma levels were reduced by

approximately 30% when haemodialysis was applied after administration of rufinamide, suggesting that this may be a useful procedure in case of overdose (see sections 4.2 and 4.9).

#### *Hepatic impairment*

No studies have been performed in patients with hepatic impairment and therefore Inovelon should not be administered to patients with severe hepatic impairment (see section 4.2).

#### *Children (2-12 years)*

Children generally have lower clearance of rufinamide than adults, and this difference is related to body size. Studies in new-born infants-or infants and toddlers under 2 years of age have not been conducted.

#### *Elderly*

A pharmacokinetic study in elderly healthy volunteers did not show a significant difference in pharmacokinetic parameters compared with younger adults.

### **5.3 Preclinical safety data**

Conventional safety pharmacology studies revealed no special hazards at clinically relevant doses.

Toxicities observed in dogs at levels similar to human exposure at the maximum recommended dose were liver changes, including bile thrombi, cholestasis and liver enzyme elevations thought to be related to increased bile secretion in this species. No evidence of an associated risk was identified in the rat and monkey repeat dose toxicity studies.

In reproductive and developmental toxicity studies, there were reductions in foetal growth and survival, and some stillbirths secondary to maternal toxicity. However, no effects on morphology and function, including learning or memory, were observed in the offspring. Rufinamide was not teratogenic in mice, rats or rabbits.

Rufinamide was not genotoxic and had no carcinogenic potential. Adverse effects not observed in clinical studies, but seen in animals at exposure levels similar to clinical exposure levels and with possible relevance to human use was myelofibrosis of the bone marrow in the mouse carcinogenicity study. Benign bone neoplasms (osteomas) and hyperostosis seen in mice were considered a result of the activation of a mouse specific virus by fluoride ions released during the oxidative metabolism of rufinamide.

Regarding the immunotoxic potential, small thymus and thymic involution were observed in dogs in a 13-week study with significant response at the high dose in male. In the 13-week study, female bone marrow and lymphoid changes are reported at the high dose with a weak incidence.-In rats decreased cellularity of the bone marrow and thymic atrophy were observed only in the carcinogenicity study.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

#### Core

Lactose monohydrate  
Cellulose, microcrystalline  
Maize starch  
Croscarmellose sodium  
Hypromellose  
Magnesium stearate  
Sodium laurilsulfate  
Silica colloidal, anhydrous

Film coating:

Hypromellose

Macrogols (8000)

Titanium dioxide (E171)

Talc

Ferric oxide red (E172)

**6.2 Incompatibilities**

Not applicable

**6.3 Shelf life**

4 years.

**6.4 Special precautions for storage**

Do not store above 30°C.

**6.5 Nature and contents of container**

Aluminium/aluminium blisters, packs of 10, 30, 50, 60, 100 and 200 film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

**6.6 Special precautions for disposal**

No special requirements.

**7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Eisai Limited, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN, UK

**8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/06/378/011-016

**9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

Date of first authorisation: 16<sup>th</sup> January 2007

Date of latest renewal: 09<sup>th</sup> January 2012

**10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

{MM/YYYY}

Detailed information on this medicinal product is available on the European Medicines Agency website: <http://www.ema.europa.eu>

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Inovelon 40 mg/ml oral suspension

## 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each ml of oral suspension contains 40 mg rufinamide.

1 bottle of 460 ml contains 18400 mg rufinamide.

### Excipients with known effect:

Each ml of oral suspension contains 1.2 mg methyl parahydroxybenzoate (E218), 0.3 mg propyl parahydroxybenzoate (E216) and 250 mg sorbitol (E420).

For the full list of excipients, see section 6.1.

## 3. PHARMACEUTICAL FORM

Oral suspension.

White slightly viscous suspension.

## 4. CLINICAL PARTICULARS

### 4.1 Therapeutic indications

Inovelon is indicated as adjunctive therapy in the treatment of seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome in patients 4 years of age and older.

### 4.2 Posology and method of administration

Treatment with rufinamide should be initiated by a physician specialised in paediatrics or neurology with experience in the treatment of epilepsy.

Inovelon oral suspension and Inovelon film coated tablets may be interchanged at equal doses. Patients should be monitored during the switch over period.

#### Posology

*Use in children four years of age or older and less than 30 kg*

Patients <30 kg not receiving valproate:

Treatment should be initiated at a daily dose of 200 mg (5 ml dosing suspension given as two 2.5 ml doses, one in the morning and one in the evening). According to clinical response and tolerability, the dose may be increased by 200 mg/day increments, as frequently as every two days, up to a maximum recommended dose of 1000 mg/day (25 ml/day). Doses of up to 3600 mg/day (90 ml/day) have been studied in a limited number of patients.

Patients <30 kg also receiving valproate:

As valproate significantly decreases clearance of rufinamide, a lower maximum dose of Inovelon is recommended for patients <30 kg being co-administered valproate. Treatment should be initiated at a daily dose of 200 mg. According to clinical response and tolerability, after a minimum of 2 days the dose may be increased by 200 mg/day, to the maximum recommended dose of 600 mg/day (15 ml/day).

*Use in adults, adolescents and children four years of age or older of 30 kg or over*

Treatment should be initiated at a daily dose of 400 mg (10 ml dosing suspension given as two 5 ml doses). According to clinical response and tolerability, the dose may be increased by 400 mg/day increments, as frequently as every two days, up to a maximum recommended dose as indicated in the table below.

Weight range	30.0 – 50.0 kg	50.1 – 70.0 kg	≥70.1 kg
Maximum recommended dose	1,800 mg/day or 45 ml/day	2,400 mg/day or 60 ml/day	3,200 mg/day or 80 ml/day

Doses of up to 4,000 mg/day (100 ml/day) in the 30-50 kg range or 4,800 mg/day (120 ml/day) in the over 50 kg category have been studied in a limited number of patients.

#### *Discontinuation of rufinamide*

When rufinamide treatment is to be discontinued, it should be withdrawn gradually. In clinical trials rufinamide discontinuation was achieved by reducing the dose by approximately 25% every two days.

In the case of one or more missed doses, individualised clinical judgement is necessary.

Uncontrolled open-label studies suggest sustained long-term efficacy, although no controlled study has been conducted for longer than three months.

#### *Paediatric population*

The safety and efficacy of rufinamide of children aged 4 years and less have not yet been established. No data are available.

#### *Elderly*

There is limited information on the use of rufinamide in the elderly. Since the pharmacokinetics of rufinamide are not altered in the elderly (see section 5.2), dosage adjustment is not required in patients over 65 years of age.

#### *Renal impairment*

A study in patients with severe renal impairment indicated that no dose adjustments are required for these patients (see section 5.2).

#### *Hepatic impairment*

Use in patients with hepatic impairment has not been studied. Caution and careful dose titration is recommended when treating patients with mild to moderate hepatic impairment. Use in patients with severe hepatic impairment is not recommended.

#### Method of administration

Rufinamide is for oral use. It should be taken twice daily in the morning and in the evening, in two equally divided doses. As a food effect was observed, it should be administered with food (see section 5.2).

The oral suspension should be shaken vigorously before every administration. Please refer to section 6.6 for further details.

### **4.3 Contraindications**

Hypersensitivity to the active substance, triazole derivatives or to any of the excipients listed in section 6.1.



#### 4.4 Special warnings and precautions for use

##### Status epilepticus

Status epilepticus cases have been observed during clinical development studies, under rufinamide whereas no such cases have been observed under placebo. These events led to rufinamide discontinuation in 20% of the cases. If patients develop new seizure types and/or experience an increased frequency of status epilepticus that is different from the patient's baseline condition, then the benefit-risk ratio of the therapy should be reassessed.

##### Withdrawal of rufinamide

Rufinamide should be withdrawn gradually to reduce the possibility of seizures on withdrawal. In clinical studies discontinuation was achieved by reducing the dose by approximately 25% every two days. There are insufficient data on the withdrawal of concomitant antiepileptic medicinal products once seizure control has been achieved with the addition of rufinamide.

##### Central Nervous System reactions

Rufinamide treatment has been associated with dizziness, somnolence, ataxia and gait disturbances, which could increase the occurrence of accidental falls in this population (see section 4.8). Patients and carers should exercise caution until they are familiar with the potential effects of this medicinal product.

##### Hypersensitivity reactions

Serious antiepileptic medicinal product hypersensitivity syndrome including DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) and Stevens-Johnson syndrome have occurred in association with rufinamide therapy. Signs and symptoms of this disorder were diverse; however, patients typically, although not exclusively, presented with fever and rash associated with other organ system involvement. Other associated manifestations included lymphadenopathy, liver function tests abnormalities, and haematuria. Because the disorder is variable in its expression, other organ system signs and symptoms not noted here may occur. The antiepileptic drug hypersensitivity syndrome occurred in close temporal association to the initiation of rufinamide therapy and in the paediatric population. If this reaction is suspected, rufinamide should be discontinued and alternative treatment started. All patients who develop a rash while taking rufinamide must be closely monitored.

##### QT shortening

In a thorough QT study, rufinamide produced a decrease in QTc interval proportional to concentration. Although the underlying mechanism and safety relevance of this finding is not known, clinicians should use clinical judgment when assessing whether to prescribe rufinamide to patients at risk from further shortening their QTc duration (e.g. Congenital Short QT Syndrome or patients with a family history of such a syndrome).

##### Women of childbearing potential

Women of childbearing potential must use contraceptive measures during treatment with Inovelon. Physicians should try to ensure that appropriate contraception is used, and should use clinical judgement when assessing whether oral contraceptives, or the doses of the oral contraceptive components, are adequate based on the individual patients clinical situation (see section 4.5).

Parahydroxybenzoates, Sorbitol Inovelon oral suspension contains parahydroxybenzoates which may cause allergic reactions (possibly delayed). It also contains sorbitol and, therefore, should not be administered to patients with rare hereditary problems of fructose intolerance.

##### Suicidal ideation

Suicidal ideation and behaviour have been reported in patients treated with antiepileptic agents in several indications. A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials of anti-epileptic medicinal products has also shown a small increased risk of suicidal ideation and behaviour. The mechanism of this risk is not known and the available data do not exclude the possibility of an increased risk for Inovelon.

Therefore patients should be monitored for signs of suicidal ideation and behaviours and appropriate treatment should be considered. Patients (and caregivers of patients) should be advised to seek medical advice should signs of suicidal ideation or behaviour emerge.

#### 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

##### Potential for other medicinal products to affect rufinamide

###### *Other antiepileptic medicinal products*

Rufinamide concentrations are not subject to clinically relevant changes on co-administration with known enzyme inducing antiepileptic medicinal products.

For patients on Inovelon treatment who have administration of valproate initiated, significant increases in rufinamide plasma concentrations may occur. The most pronounced increases were observed in patients of low body weight (<30 kg). Therefore, consideration should be given to a dose reduction of Inovelon in patients <30 kg who are initiated on valproate therapy (see section 4.2).

The addition or withdrawal of these medicinal products or adjusting of the dose of these medicinal products during rufinamide therapy may require an adjustment in dosage of rufinamide.

No significant changes in rufinamide concentration are observed following co-administration with lamotrigine, topiramate or benzodiazepines.

##### Potential for rufinamide to affect other medicinal products

###### *Other antiepileptic medicinal products*

The pharmacokinetic interactions between rufinamide and other antiepileptic medicinal products have been evaluated in patients with epilepsy using population pharmacokinetic modelling. Rufinamide appears not to have a clinically relevant effect on carbamazepine, lamotrigine, phenobarbital, topiramate, phenytoin or valproate steady state concentrations.

###### *Oral contraceptives*

Co-administration of rufinamide 800 mg b.i.d. and a combined oral contraceptive (ethinylestradiol 35 µg and norethindrone 1 mg) for 14 days resulted in a mean decrease in the ethinyl estradiol AUC<sub>0-24</sub> of 22% and in norethindrone AUC<sub>0-24</sub> of 14%. Studies with other oral or implant contraceptives have not been conducted. Women of child-bearing potential using hormonal contraceptives are advised to use an additional safe and effective contraceptive method (see sections 4.4 and 4.6).

###### *Cytochrome P450 enzymes*

Rufinamide is metabolised by hydrolysis, and is not metabolised to any notable degree by cytochrome P450 enzymes. Furthermore, rufinamide does not inhibit the activity of cytochrome P450 enzymes (see section 5.2). Thus, clinically significant interactions mediated through inhibition of cytochrome P450 system by rufinamide are unlikely to occur. Rufinamide has been shown to induce the cytochrome P450 enzyme CYP3A4 and may therefore reduce the plasma concentrations of substances which are metabolised by this enzyme. The effect was modest to moderate. The mean CYP3A4 activity, assessed as clearance of triazolam, was increased by 55% after 11 days of treatment with rufinamide 400 mg b.i.d. The exposure of triazolam was reduced by 36%. Higher rufinamide doses may result in a more pronounced induction. It may not be excluded that rufinamide may also decrease the exposure of substances metabolized by other enzymes, or transported by transport proteins such as P-glycoprotein.

It is recommended that patients treated with substances that are metabolised by the CYP3A4 enzyme system are to be carefully monitored for two weeks at the start of, or after the end of treatment with rufinamide, or after any marked change in the dose. A dose adjustment of the concomitantly administered medicinal product may need to be considered. These recommendations should also be

considered when rufinamide is used concomitantly with substances with a narrow therapeutic window such as warfarin and digoxin.

A specific interaction study in healthy subjects revealed no influence of rufinamide at a dose of 400 mg bid on the pharmacokinetics of olanzapine, a CYP1A2 substrate.

No data on the interaction of rufinamide with alcohol are available.

#### **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

##### Pregnancy

*Risk related to epilepsy and antiepileptic medicinal products in general:*

It has been shown that in the offspring of women with epilepsy, the prevalence of malformations is two to three times greater than the rate of approximately 3% in the general population. In the treated population, an increase in malformations has been noted with polytherapy; however, the extent to which the treatment and/or the illness is responsible has not been elucidated.

Moreover, effective antiepileptic therapy must not be interrupted, since the aggravation of the illness is detrimental to both the mother and the foetus.

*Risk related to rufinamide:*

Studies in animals revealed no teratogenic effect but foetotoxicity in the presence of maternal toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown.

For rufinamide, no clinical data on exposed pregnancies are available.

Taking these data into consideration, rufinamide should not be used during pregnancy unless clearly necessary and in women of childbearing age not using contraceptive measures.

Women of childbearing potential must use contraceptive measures during treatment with rufinamide. Physicians should try to ensure that appropriate contraception is used, and should use clinical judgement when assessing whether oral contraceptives, or the doses of the oral contraceptive components, are adequate based on the individual patients clinical situation (see section 4.5).

If women treated with rufinamide plan to become pregnant, the indication of this product should be carefully weighed. During pregnancy, an effective antiepileptic rufinamide treatment must not be interrupted, since the aggravation of the illness is detrimental to both the mother and the foetus.

##### Breast-feeding

It is not known if rufinamide is excreted in human breast milk. Due to the potential harmful effects for the breast fed infant, breast-feeding should be avoided during maternal treatment with rufinamide.

##### Fertility

No data are available on the effects on fertility following treatment with rufinamide.

#### **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

Inovelon may cause dizziness, somnolence and blurred vision. Depending on the individual sensitivity, rufinamide may have a minor to major influence on the ability to drive or use machines. Patients must be advised to exercise caution during activities requiring a high degree of alertness, e.g., driving or operating machinery.

#### 4.8 Undesirable effects

##### Summary of the safety profile

The clinical development program has included over 1,900 patients, with different types of epilepsy, exposed to rufinamide. The most commonly reported adverse reactions overall were headache, dizziness, fatigue, and somnolence. The most common adverse reactions observed at a higher incidence than placebo in patients with Lennox-Gastaut syndrome were somnolence and vomiting. Adverse reactions were usually mild to moderate in severity. The discontinuation rate in Lennox-Gastaut syndrome due to adverse reactions was 8.2% for patients receiving rufinamide and 0% for patients receiving placebo. The most common adverse reactions resulting in discontinuation from the Rufinamide treatment group were rash and vomiting.

##### Tabulated list of adverse events

Adverse reactions reported with an incidence greater than placebo, during the Lennox-Gastaut syndrome double-blind studies or in the overall rufinamide-exposed population, are listed in the table below by MedDRA preferred term, system organ class and by frequency.

Frequencies are defined as: very common ( $\geq 1/10$ ), common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ).

System Organ Class	Very Common	Common	Uncommon	Rare
Infections and infestations		Pneumonia Influenza Nasopharyngitis Ear infection Sinusitis Rhinitis		
Immune system disorders			Hypersensitivity*	
Metabolism and nutrition disorders		Anorexia Eating disorder Decreased appetite		
Psychiatric disorders		Anxiety Insomnia		
Nervous system disorders	Somnolence* Headache Dizziness*	Status epilepticus* Convulsion Coordination Abnormal* Nystagmus Psychomotor hyperactivity Tremor		
Eye Disorders		Diplopia Vision blurred		
Ear and Labyrinth disorders		Vertigo		
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Epistaxis		
Gastrointestinal	Nausea	Abdominal pain upper		

System Organ Class	Very Common	Common	Uncommon	Rare
disorders	Vomiting	Constipation Dyspepsia Diarrhoea		
Hepatobiliary disorders			Hepatic enzyme increase	
Skin and subcutaneous tissue disorders		Rash*		
		Acne		
Musculoskeletal and connective tissue and bone disorders		Back pain		
Reproductive system and breast disorders		Oligomenorrhoea		
General disorders and administration site conditions	Fatigue	Gait disturbance*		
Investigations		Weight decrease		
Injury, poisoning and procedural complications		Head injury Contusion		

\*Cross reference to section 4.4.

#### 4.9 Overdose

After an acute overdose, the stomach may be emptied by gastric lavage or by induction of emesis. There is no specific antidote for rufinamide. Treatment should be supportive and may include haemodialysis (see section 5.2).

Multiple dosing of 7,200 mg/day was associated with no major signs or symptoms.

## 5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

### 5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antiepileptics, carboxamide derivatives; ATC code: N03AF03.

#### Mechanism of action

Rufinamide modulates the activity of sodium channels, prolonging their inactive state. Rufinamide is active in a range of animal models of epilepsy.

#### Clinical experience

Inovelon (rufinamide tablets) was administered in a double blind, placebo-controlled study, at doses of up to 45 mg/kg/day for 84 days, to 139 patients with inadequately controlled seizures associated with Lennox-Gastaut Syndrome (including both atypical absence seizures and drop attacks). Male or female patients (between 4 and 30 years of age) were included if they were being treated with 1 to 3 concomitant fixed-dose antiepileptic medicinal products. Each patient had to have at least 90 seizures in the month prior to study entry. A significant improvement was observed for all three primary variables: the percentage change in total seizure frequency per 28 days during the maintenance phase relative to baseline (-35.8% on Inovelon vs. -1.6% on placebo,  $p=0.0006$ ), the number of tonic-atonic

seizures (-42.9% on Inovelon vs. 2.2% on placebo,  $p = 0.0002$ ), and the seizure severity rating from the Global Evaluation performed by the parent/guardian at the end of the double-blind phase (much or very much improved in 32.2% on Inovelon vs. 14.5% on the placebo arm,  $p=0.0041$ ).

Population pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling demonstrated that the reduction of total and tonic-atonic seizure frequencies, the improvement of the global evaluation of seizure severity and the increase in probability of reduction of seizure frequency were dependent on rufinamide concentrations.

## 5.2 Pharmacokinetic properties

### Absorption

Maximum plasma levels are reached approximately 6 hours after administration. Peak concentration ( $C_{max}$ ) and plasma AUC of rufinamide increase less than proportionally with doses in both fasted and fed healthy subjects and in patients, probably due to dose-limited absorption behaviour. After single doses, food increases the bioavailability (AUC) of rufinamide by approximately 34% and the peak plasma concentration by 56%.

Inovelon oral suspension and Inovelon film coated tablets have been demonstrated to be bioequivalent.

### Distribution

In *in-vitro* studies, only a small fraction of rufinamide (34%) was bound to human serum proteins with albumin accounting for approximately 80% of this binding. This indicates minimal risk of drug-drug interactions by displacement from binding sites during concomitant administration of other substances. Rufinamide was evenly distributed between erythrocytes and plasma.

### Biotransformation

Rufinamide is almost exclusively eliminated by metabolism. The main pathway of metabolism is hydrolysis of the carboxylamide group to the pharmacologically inactive acid derivative CGP 47292. Cytochrome P450-mediated metabolism is very minor. The formation of small amounts of glutathione conjugates cannot be completely excluded.

Rufinamide has demonstrated little or no significant capacity *in-vitro* to act as a competitive or mechanism-based inhibitor of the following human P450 enzymes: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 or CYP4A9/11-2.

### Elimination

The plasma elimination half-life is approximately 6-10 hours in healthy subjects and patients with epilepsy. When given twice daily at 12-hourly intervals, rufinamide accumulates to the extent predicted by its terminal half-life, indicating that the pharmacokinetics of rufinamide are time-independent (i.e. no autoinduction of metabolism).

In a radiotracer study in three healthy volunteers, the parent compound (rufinamide) was the main radioactive component in plasma, representing about 80% of the total radioactivity, and the metabolite CGP 47292 constituting only about 15%. Renal excretion was the predominant route of elimination for active substance related material, accounting for 84.7% of the dose.

### Linearity/non-linearity:

The bioavailability of rufinamide is dependent on dose. As dose increases, the bioavailability decreases.

### Pharmacokinetics in special patient groups

#### *Sex*

Population pharmacokinetic modelling has been used to evaluate the influence of sex on the pharmacokinetics of rufinamide. Such evaluations indicate that sex does not affect the pharmacokinetics of rufinamide to a clinically relevant extent.

#### *Renal impairment*

The pharmacokinetics of a single 400 mg dose of rufinamide were not altered in subjects with chronic and severe renal failure compared to healthy volunteers. However, plasma levels were reduced by approximately 30% when haemodialysis was applied after administration of rufinamide, suggesting that this may be a useful procedure in case of overdose (see sections 4.2 and 4.9).

#### *Hepatic impairment*

No studies have been performed in patients with hepatic impairment and therefore Inovelon should not be administered to patients with severe hepatic impairment (see section 4.2).

#### *Children (2-12 years)*

Children generally have lower clearance of rufinamide than adults, and this difference is related to body size. Studies in new-born infants-or infants and toddlers under 2 years of age have not been conducted.

#### *Elderly*

A pharmacokinetic study in elderly healthy volunteers did not show a significant difference in pharmacokinetic parameters compared with younger adults.

### **5.3 Preclinical safety data**

Conventional safety pharmacology studies revealed no special hazards at clinically relevant doses.

Toxicities observed in dogs at levels similar to human exposure at the maximum recommended dose were liver changes, including bile thrombi, cholestasis and liver enzyme elevations thought to be related to increased bile secretion in this species. No evidence of an associated risk was identified in the rat and monkey repeat dose toxicity studies.

In reproductive and developmental toxicity studies, there were reductions in foetal growth and survival, and some stillbirths secondary to maternal toxicity. However, no effects on morphology and function, including learning or memory, were observed in the offspring. Rufinamide was not teratogenic in mice, rats or rabbits.

Rufinamide was not genotoxic and had no carcinogenic potential. Adverse effects not observed in clinical studies, but seen in animals at exposure levels similar to clinical exposure levels and with possible relevance to human use, was myelofibrosis of the bone marrow in the mouse carcinogenicity study. Benign bone neoplasms (osteomas) and hyperostosis seen in mice were considered a result of the activation of a mouse specific virus by fluoride ions released during the oxidative metabolism of rufinamide.

Regarding the immunotoxic potential, small thymus and thymic involution were observed in dogs in a 13-week study with significant response at the high dose in male. In the 13-week study, female bone marrow and lymphoid changes are reported at the high dose with a weak incidence. In rats, decreased cellularity of the bone marrow and thymic atrophy were observed only in the carcinogenicity study.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

Microcrystalline cellulose (E460)

Carmellose sodium (E466)

Hydroxyethylcellulose

Citric acid, anhydrous (E330)

Simeticone emulsion, 30% containing benzoic acid, cyclotetrasiloxane, dimethicone, glycol stearate and glyceryl distearate, methylcellulose, PEG-40 stearate (polyethylene glycol stearate), polysorbate 65, silica gel, sorbic acid, sulphuric acid and water.

Poloxamer 188

Methyl parahydroxybenzoate (E218)

Propyl parahydroxybenzoate (E216)

Propylene glycol (E1520).

Potassium sorbate (E202)

Sorbitol (E420), liquid (non-crystallising)

Orange flavour

Water

## 6.2 Incompatibilities

Not applicable.

## 6.3 Shelf life

2 years.

After first opening: 90 days.

## 6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions. For storage conditions after first opening of the medicinal product, see section 6.3.

## 6.5 Nature and contents of container

Oriented-polyethylene terephthalate (o-PET) bottle with a child-resistant polypropylene (PP) closure; each bottle contains 460 ml of suspension in an outer cardboard carton.

Each carton contains one bottle, two identical calibrated oral dosing syringes and a press-in-bottle adapter (PIBA). The oral dosing syringes are graduated in 0.5 ml increments.

## 6.6 Special precautions for disposal and other handling

Preparation: The press-in-bottle adapter (PIBA) which is supplied in the product carton should be inserted firmly into the neck of the bottle before use and remain in place for the duration of the usage of the bottle. The dosing syringe should be inserted into the PIBA and the dose withdrawn from the inverted bottle. The cap should be replaced after each use. The cap fits properly when the PIBA is in place.

No special requirements for disposal.

## 7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Eisai Limited, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN, UK

## 8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/06/378/017



**9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

Date of first authorisation: 16 January 2007

Date of latest renewal: 09 January 2012

**10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

{MM/YYYY}

Detailed information on this medicinal product is available on the European Medicines Agency website: <http://www.ema.europa.eu/>

**ANNEX II**

- A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**

**A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Eisai Manufacturing Limited  
Mosquito Way  
Hatfield  
Hertfordshire  
AL10 9SN  
United Kingdom

**B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

**C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**Pharmacovigilance system

The MAH must ensure that the system of pharmacovigilance presented in Module 1.8.1 of the Marketing Authorisation, is in place and functioning before and whilst the medicinal product is on the market.

Risk Management Plan (RMP)

The MAH shall perform the pharmacovigilance activities detailed in the Pharmacovigilance Plan, as agreed in the RMP presented in Module 1.8.2 of the Marketing Authorisation and any subsequent updates of the RMP agreed by the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).

As per the CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use, the updated RMP should be submitted at the same time as the next Periodic Safety Update Report (PSUR).

In addition, an updated RMP should be submitted:

- When new information is received that may impact on the current Safety Specification, Pharmacovigilance Plan or risk minimisation activities
- Within 60 days of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached
- At the request of the European Medicines Agency

PSUR

The PSUR cycle for the medicinal product should follow the yearly cycle until otherwise agreed by the CHMP.

- **CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Not applicable.

**ANNEX III**  
**LABELLING AND PACKAGE LEAFLET**

## **A. LABELLING**

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING****OUTER CARTON****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Inovelon 100 mg film-coated tablets  
Rufinamide

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

Each tablet contains 100 mg rufinamide

**3. LIST OF EXCIPIENTS**

Contains lactose. See leaflet for further information.

**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

10  
10 film-coated tablets  
30  
30 film-coated tablets  
50  
50 film-coated tablets  
60  
60 film-coated tablets  
100  
100 film-coated tablets

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Read the package leaflet before use.  
Oral use

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the reach and sight of children.

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY****8. EXPIRY DATE**

EXP (MM/YYYY)

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**

Do not store above 30°C

**10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Eisai Ltd., Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN, UK

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/06/378/001-005

**13. BATCH NUMBER**

Lot

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**

Medicinal product subject to medical prescription.

**15. INSTRUCTIONS ON USE**

**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Inovelon 100 mg tablets

**MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS**

**BLISTERS**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Inovelon 100 mg film-coated tablets  
Rufinamide

**2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Eisai Ltd.

**3. EXPIRY DATE**

EXP

**4. BATCH NUMBER**

Lot

**5. OTHER**



**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING****OUTER CARTON****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Inovelon 200 mg film-coated tablets  
Rufinamide

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

Each tablet contains 200 mg rufinamide

**3. LIST OF EXCIPIENTS**

Contains lactose. See leaflet for further information.

**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

10  
10 film-coated tablets  
30  
30 film-coated tablets  
50  
50 film-coated tablets  
60  
60 film-coated tablets  
100  
100 film-coated tablets

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Read the package leaflet before use.  
Oral use

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH CHILDREN**

Oral use.  
Keep out of the reach and sight of children.

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY****8. EXPIRY DATE**

EXP (MM/YYYY)

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**

Do not store above 30°C

**10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Eisai Ltd., Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN, UK

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/06/378/006-010

**13. BATCH NUMBER**

Lot

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**

Medicinal product subject to medical prescription.

**15. INSTRUCTIONS ON USE**

**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Inovelon 200 mg tablets

**MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS**

**BLISTERS**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Inovelon 200 mg film-coated tablets  
Rufinamide

**2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Eisai Ltd.

**3. EXPIRY DATE**

EXP

**4. BATCH NUMBER**

Lot

**5. OTHER**

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING****OUTER CARTON****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Inovelon 400 mg film-coated tablets  
Rufinamide

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

Each tablet contains 400 mg rufinamide

**3. LIST OF EXCIPIENTS**

Contains lactose. See leaflet for further information.

**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

10  
10 film-coated tablets  
30  
30 film-coated tablets  
50  
50 film-coated tablets  
60  
60 film-coated tablets  
100  
100 film-coated tablets  
200  
200 film-coated tablets

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Read the package leaflet before use.  
Oral use.

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the reach and sight of children.

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**

**8. EXPIRY DATE**

EXP (MM/YYYY)

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**

Do not store above 30°C

**10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Eisai Ltd., Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN, UK

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/06/378/011-016

**13. BATCH NUMBER**

Lot

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**

Medicinal product subject to medical prescription.

**15. INSTRUCTIONS ON USE**

**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Inovelon 400 mg tablets

**MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS**

**BLISTERS**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Inovelon 400 mg film-coated tablets  
Rufinamide

**2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Eisai Ltd.

**3. EXPIRY DATE**

EXP:

**4. BATCH NUMBER**

Lot

**5. OTHER**

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING AND THE IMMEDIATE PACKAGING****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Inovelon 40 mg/ml oral suspension  
Rufinamide

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

1 ml of Inovelon oral suspension contains 40 mg rufinamide  
1 bottle contains 18400 mg rufinamide

**3. LIST OF EXCIPIENTS**

Also contains methyl parahydroxybenzoate (E218)  
propyl parahydroxybenzoate (E216)  
sorbitol (E420)

See leaflet for further information.

**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Oral suspension 460 ml.  
Each carton contains 1 bottle, 2 syringes and 1 press-in-bottle adapter (PIBA).

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Read the package leaflet before use.

Shake well before use

Oral use.

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the reach and sight of children.

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**

**8. EXPIRY DATE**

EXP:

After first opening: use within 90 days.

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS****10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE****11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Eisai Ltd, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN, UK

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/06/378/017

**13. BATCH NUMBER**

Lot:

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**

Medicinal product subject to medical prescription.

**15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

Inovelon 40 mg/ml



## **B. PACKAGE LEAFLET**

**Package leaflet: Information for the user**

**Inovelon 100 mg film-coated tablets**  
**Inovelon 200 mg film-coated tablets**  
**Inovelon 400 mg film-coated tablets**  
Rufinamide

**Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.**

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask the doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.  
If you get any side effects, talk to the doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet.

**What is in this leaflet:**

1. What Inovelon is and what it is used for
2. What you need to know before you take Inovelon
3. How to use Inovelon
4. Possible side effects
5. How to store Inovelon
6. Contents of the pack and other information

**1. What Inovelon is and what it is used for**

Inovelon contains a medicine called rufinamide. It belongs to a group of medicines called antiepileptics, which are used to treat epilepsy (a condition where someone has seizures or fits).

Inovelon is used with other medicines to treat seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome in adults, adolescents and children over 4 years of age. Lennox-Gastaut syndrome is the name given to a group of severe epilepsies in which you may experience repeated seizures of various types. Inovelon has been given to you by your doctor to reduce the number of your seizures or fits.

**2. What you need to know before you take Inovelon****Do not take Inovelon:**

- if you are allergic to rufinamide or triazole derivatives or any of the other ingredients of Inovelon (listed in section 6).

**Warnings and precautions**

Please inform the doctor or pharmacist if:

- you have Congenital Short QT Syndrome or a family history of such a syndrome (electrical disturbance of the heart), as taking rufinamide could make it worse.
- you suffer from liver problems. There is limited information on the use of rufinamide in this group, so the dose of your medicine may need to be increased more slowly. If your liver disease is severe the doctor may decide Inovelon is not recommended for you.
- you get a skin rash or fever. These could be signs of an allergic reaction. See the doctor immediately as very occasionally this may become serious.
- you suffer an increase in the number or severity or duration of your seizures, you should contact the doctor immediately.

- you experience difficulty walking, abnormal movement, dizziness or sleepiness inform the doctor.

Please consult the doctor, even if these statements were applicable at any time in the past.

### **Children**

Inovelon should not be given to children younger than 4 years of age since there is not enough information on its use in this age group.

### **Other medicines and Inovelon**

Tell the doctor or pharmacist if you are taking or have recently taken any other medicines, including medicines obtained without a prescription. If you are taking other medicines removed from the body by the CYP3A4 enzyme system you may need to be carefully monitored for two weeks at the start of, or after the end of treatment with rufinamide, or after any marked change in the dose. A change in the dose of the other medicines may be needed as they may become slightly less effective when given with rufinamide.

Tell the doctor if you are taking hormonal/oral contraceptives. Inovelon may make hormonal/oral contraceptives such as the contraceptive pill less effective. Therefore, it is recommended that you use an additional safe and effective contraceptive method when taking Inovelon.

Tell the doctor if you are taking the blooder thinner – warfarin. The doctor may need to adjust the dose.

Tell the doctor if you are taking digoxin (a medicine used to treat heart conditions). The doctor may need to adjust the dose.

If the doctor prescribes or recommends an additional treatment for epilepsy (e.g. valproate) you must tell the doctor you are taking Inovelon as the dose may need adjusting.

### **Inovelon with food and drink**

See section 3 – ‘How to use Inovelon’ for advice on taking Inovelon with food and drink.

### **Pregnancy and breast-feeding**

If you are a woman of childbearing age, you must use contraceptive measures while taking Inovelon.

If you are pregnant, or think you might be pregnant, or are planning to get pregnant, ask the doctor or pharmacist for advice before taking Inovelon. You must only take Inovelon during your pregnancy if the doctor tells you to.

You are advised not to breast-feed while taking Inovelon as it is not known if rufinamide will be present in breast milk.

Ask the doctor or pharmacist for advice before taking any medicine.

### **Driving and using machines**

Inovelon may make you feel dizzy, drowsy and affect your vision, particularly at the beginning of treatment or after a dose increase. If this happens to you do not drive or operate machinery.

### **Inovelon contains lactose**

If you have been told by the doctor that you have an intolerance to some sugars, contact the doctor before taking this medicinal product.

### 3. How to use Inovelon

Always take this medicine exactly as your doctor has told you. Check with the doctor or pharmacist if you are not sure.

#### Children four years of age or older weighing less than 30 kg (not taking valproate)

The recommended starting dose is 200 mg a day taken in two doses. The dose will be adjusted for you by the doctor and may be increased by 200 mg at intervals of two days, to a daily dose of no more than 1000 mg.

#### Children four years of age or older weighing less than 30 kg (taking valproate)

For children less than 30 kg who are taking valproate (a treatment for epilepsy) the maximum recommended daily dose of Inovelon is 600 mg a day.

The recommended starting dose is 200 mg a day taken in two doses. The dose will be adjusted for you by the doctor and may be increased by 200 mg at intervals of two days, to the maximum recommended dose of 600 mg a day.

#### Adults and children weighing 30 kg or over

The usual starting dose is 400 mg a day taken in two doses. The dose will be adjusted for you by the doctor and may be increased by 400 mg at intervals of two days, to a daily dose of no more than 3200 mg, depending upon your weight.

Some patients may respond to lower doses and your doctor may adjust the dose depending on how you respond to the treatment.

If you experience side effects, your doctor may increase the dose more slowly.

Inovelon tablets must be taken twice daily with water, in the morning and in the evening. Inovelon should be taken with food. If you have difficulty swallowing, you can crush the tablet, then mix the powder in about half a glass (100 ml) of water and drink immediately.

#### **If you take more Inovelon than you should**

If you may have taken more Inovelon than you should, tell the doctor or pharmacist immediately, or contact your nearest hospital casualty department, taking the medicine with you.

#### **If you forget to take Inovelon**

If you forget to take a dose, continue taking the medicine as normal. Do not take a double dose to make up for forgotten dose. If you miss taking more than one dose, seek advice from the doctor.

#### **If you stop taking Inovelon**

If the doctor advises stopping treatment, follow their instructions concerning the gradual reduction of Inovelon in order to lower the risk of an increase in seizures.

If you have any further questions on the use of this product, ask the doctor or pharmacist.

### 4. Possible side effects

Like all medicines, Inovelon can cause side effects, although not everybody gets them.

The following side effects can be very serious:

Rash and/or fever. These could be signs of an allergic reaction. If they happen to you tell your doctor or go to a hospital immediately:

Change in the types of seizures you experience / more frequent status epilepticus (seizures which last a long time, repeated seizures). Tell your doctor immediately.

A small number of people being treated with antiepileptics such as Inovelon have had thoughts of harming or killing themselves. If at any time you have these thoughts contact your doctor immediately.

You may experience the following side effects with this medicine. Tell the doctor if you have any of the following:

Very common (more than 1 in 10 patients) side effects of Inovelon are:

Dizziness, headache, nausea, vomiting, sleepiness, fatigue.

Common (more than 1 in a 100 patients) side effects of Inovelon are:

Problems associated with nerves including: difficulty walking, abnormal movement, convulsions/seizures, unusual eye movements, blurred vision, trembling.

Problems associated with the stomach including: stomach pain, constipation, indigestion, loose stools (diarrhoea), loss or change in appetite, weight loss.

Infections: Ear infection, flu, nasal congestion, chest infection.

In addition patients have experienced: anxiety, insomnia, nose bleeds, acne, rash, back pain, infrequent periods, bruising, head injury (as a result of accidental injury during a seizure).

Uncommon (between 1 in a 100 and 1 in a 1000 patients) side effects of Inovelon are:

Allergic reactions and an increase in markers of liver function (hepatic enzyme increase).

If you get any side effects, talk to the doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet.

## **5. How to store Inovelon**

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the blister and carton. The expiry date refers to the last day of that month.

Do not store above 30°C.

Do not use this medicine if you notice that the appearance of the medicine has changed.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help to protect the environment.

## 6. Contents of the pack and further information

### What Inovelon contains

- The active substance is rufinamide.  
Each 100 mg film-coated tablet contains 100 mg of rufinamide.  
Each 200 mg film-coated tablet contains 200 mg of rufinamide.  
Each 400 mg film-coated tablet contains 400 mg of rufinamide.
- The other ingredients are lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, maize starch, croscarmellose sodium, hypromellose, magnesium stearate, sodium laurilsulfate and colloidal anhydrous silica. The film-coating consists hypromellose, macrogols (8000), titanium dioxide (E171), talc and ferric oxide red (E172).

### What Inovelon looks like and contents of the pack

- Inovelon 100 mg tablets are pink, oval, slightly convex film-coated tablets, scored on both sides, embossed 'C261' on one side and blank on the other side.  
They are available as packs of 10, 30, 50, 60 and 100 film-coated tablets.
- Inovelon 200 mg tablets are pink, oval, slightly convex film-coated tablets, scored on both sides, embossed 'C262' on one side and blank on the other side.  
They are available as packs of 10, 30, 50, 60 and 100 film-coated tablets.
- Inovelon 400 mg tablets are pink, oval, slightly convex film-coated tablets, scored on both sides, embossed 'C263' on one side and blank on the other side.

They are available as packs of 10, 30, 50, 60, 100 and 200 film-coated tablets.

### Marketing Authorisation Holder and Manufacturer

Marketing Authorisation Holder:

Eisai Ltd, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN, UK.

Manufacturer:

Eisai Manufacturing Ltd, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN, UK

For any information about this medicinal product, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

#### **België/Belgique/Belgien**

Eisai Europe Ltd.

Tél/Tel: + 32 (0) 2 502 58 04

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Eisai Europe Ltd.

Tél/Tel: + 32 (0) 2 502 58 04

(Belgique/Belgien)

#### **България**

Eisai Ltd.

Tel: + 44 (0)20 8600 1400

(Великобритания (Обединеното кралство))

#### **Magyarország**

Eisai Ltd.

Tel.: + 44 (0)20 8600 1400

Egyesült Királyság (Nagy-Britannia)

**Česká republika**

Eisai GesmbH organizační složka  
Tel: + 420 242 485 839

**Danmark**

Eisai AB  
Tlf: +46 (0)8 501 01 600  
(Sverige)

**Deutschland**

Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 696 65 85-0

**Eesti**

Eisai Ltd.  
Tel: + 44 (0)20 8600 1400  
(Ühendkuningriik)

**Ελλάδα**

Arriani Pharmaceuticals S.A.  
Τηλ: + 30 210 668 3000

**España**

Eisai Farmacéutica, S.A.  
Tel: +(34) 91 455 94 55

**France**

Eisai SAS  
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

**Ireland**

Eisai Ltd.  
Tel: + 44 (0)20 8600 1400  
(United Kingdom)

**Ísland**

Eisai AB  
Sími: + 46 (0)8 501 01 600  
(Svíþjóð)

**Italia**

Eisai S.r.l.  
Tel: + 39 02 5181401

**Κύπρος**

Arriani Pharmaceuticals S.A.  
Τηλ: +30 210 668 3000  
(Ελλάδα)

**Malta**

Associated Drug Company Ltd  
Tel: + 356 (0)2277 8000

**Nederland**

Eisai BV.  
Tel: + 31 (0)900 575 3340

**Norge**

Eisai AB  
Tlf: + 46 (0)8 501 01 600  
(Sverige)

**Österreich**

Eisai GesmbH  
Tel: + 43 (0) 1 535 1980-0

**Polska**

Eisai Ltd.  
Tel.: + 44 (0)20 8600 1400  
(Wielka Brytania)

**Portugal**

Eisai Farmacêutica, Unipessoal Lda  
Tel: + 351 21 487 55 40

**Romania**

Eisai Ltd.  
Tel: + 44 (0)208 600 1400  
(Marea Britanie)

**Slovenija**

Eisai Ltd.  
Tel: + 44 (0)20 8600 1400  
(Velika Britanija)

**Slovenská republika**

Eisai GesmbH organizační složka  
Tel: + 420 242 485 839  
(Česká republika)

**Suomi/Finland**

Eisai AB  
Puh/Tel: + 46 (0)8 501 01 600  
(Ruotsi/Sverige)

**Sverige**

Eisai AB  
Tel: + 46 (0)8 501 01 600

**Latvija**

Eisai Ltd.

Tel: + 44 (0)20 8600 1400

(Liebritānija)

**United Kingdom**

Eisai Ltd.

Tel: + 44 (0)20 8600 1400

**Lietuva**

Eisai Ltd.

Tel: + 44 (0)20 8600 1400

(Jungtinė Karalystė)

**This leaflet was last revised in {MM/YYYY}.**

Detailed information on this product is available on the European Medicines Agency website  
<http://www.ema.europa.eu>



**Package leaflet: Information for the user****Inovelon 40 mg/ml oral suspension**

Rufinamide

**Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.**

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask the doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.

If you get any side effects, talk to the doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet.

**What is in this leaflet:**

1. What Inovelon is and what it is used for
2. What you need to know before you take Inovelon
3. How to use Inovelon
4. Possible side effects
5. How to store Inovelon
6. Contents of the pack and other information

**1. What Inovelon is and what it is used for**

Inovelon contains a medicine called rufinamide. It belongs to a group of medicines called antiepileptics which are used to treat epilepsy (a condition where someone has seizures or fits).

Inovelon is used with other medicines to treat seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome in adults, adolescents and children over 4 years of age. Lennox-Gastaut syndrome is the name given to a group of severe epilepsies in which you may experience repeated seizures of various types.

Inovelon has been given to you by your doctor to reduce the number of your seizures or fits.

**2. What you need to know before you take Inovelon****Do not take Inovelon:**

- you are allergic to rufinamide or triazole derivatives or any of the other ingredients of Inovelon (listed in section 6)

**Warnings and precautions**

Please inform the doctor or pharmacist if:

- you have Congenital Short QT Syndrome or a family history of such a syndrome (electrical disturbance of the heart), as taking rufinamide could make it worse.
- you suffer from liver problems. There is limited information on the use of rufinamide in this group, so the dose of your medicine may need to be increased more slowly. If your liver disease is severe the doctor may decide Inovelon is not recommended for you.

- you get a skin rash or fever. These could be signs of an allergic reaction. See the doctor immediately as very occasionally this may become serious.
- you suffer an increase in the number or severity or duration of your seizures, you should contact the doctor immediately.
- you experience difficulty walking, abnormal movement, dizziness or sleepiness inform the doctor.

Please consult the doctor, even if these statements were applicable at any time in the past.

### **Children**

Inovelon should not be given to children younger than 4 years of age since there is not enough information on its use in this age group.

### **Other medicines and Inovelon**

Tell the doctor or pharmacist if you are taking or have recently taken any other medicines, including medicines obtained without a prescription. If you are taking other medicines removed from the body by the CYP3A4 enzyme system you may need to be carefully monitored for two weeks at the start of, or after the end of treatment with rufinamide, or after any marked change in the dose. A change in the dose of the other medicines may be needed as they may become slightly less effective when given with rufinamide.

Tell the doctor if you are taking hormonal/oral contraceptives. Inovelon may make hormonal/oral contraceptives such as the contraceptive pill less effective. Therefore it is recommended that use an additional safe and effective contraceptive method when taking Inovelon.

Tell the doctor if you are taking the blood thinner – warfarin. The doctor may need to adjust the dose.

Tell the doctor if you are taking digoxin (a medicine used to treat heart conditions). The doctor may need to adjust the dose.

If the doctor prescribes or recommends an additional treatment for epilepsy (e.g. valproate) you must tell the doctor you are taking Inovelon as the dose may need adjusting.

### **Inovelon with food and drink**

See section 3 – ‘How to use Inovelon’ for advice on taking Inovelon with food and drink.

### **Pregnancy and breast-feeding**

If you are a woman of childbearing age, you must use contraceptive measures while taking Inovelon.

If you are pregnant, or think you might be pregnant, or are planning to get pregnant, ask the doctor or pharmacist for advice before taking Inovelon. You must only take Inovelon during your pregnancy if the doctor tells you to.

You are advised not to breast-feed while taking Inovelon as it is not known if rufinamide will be present in breast milk.

Ask the doctor or pharmacist for advice before taking any medicine.

### Driving and using machines

Inovelon may make you feel dizzy, drowsy and affect your vision, particularly at the beginning of treatment or after a dose increase. If this happens to you, do not drive or operate machinery.

**Inovelon contains methyl parahydroxybenzoate (E218) and propyl parahydroxybenzoate (E216)**  
These ingredients may cause allergic reactions (possibly delayed).

### 3. How to use Inovelon

Always take this medicine exactly as your doctor has told you. Check with the doctor or pharmacist if you are not sure.

#### Children four years of age or older weighing less than 30 kg (not taking valproate)

The recommended starting dose is 200 mg a day taken in two doses. This is 5 ml of suspension given as one 2.5 ml dose in the morning and another 2.5 ml dose in the evening.

The dose will be adjusted for you by the doctor and may be increased by 200 mg at intervals of two days, to a daily dose of no more than 1000 mg (25 ml).

#### Children four years of age or older weighing less than 30 kg (taking valproate)

For children less than 30 kg who are taking valproate (a treatment for epilepsy) the maximum recommended daily dose of Inovelon is 600 mg a day.

The recommended starting dose is 200 mg a day taken in two doses. This is 5 ml of suspension given as one 2.5 ml dose in the morning and another 2.5 ml dose in the evening.

The dose will be adjusted for you by the doctor and may be increased by 200 mg at intervals of two days, to the maximum recommended daily dose of 600 mg (15 ml).

#### Adults and children weighing 30 kg or over

The usual starting dose is 400 mg a day taken in two doses. This is 10 ml of suspension taken as one 5 ml dose in the morning and another 5 ml dose in the evening.

The dose will be adjusted for you by the doctor and may be increased by 400 mg at intervals of two days, to a daily dose of no more than 3200 mg, depending upon your weight.

Some patients may respond to lower doses and your doctor may adjust the dose depending on how you respond to the treatment.

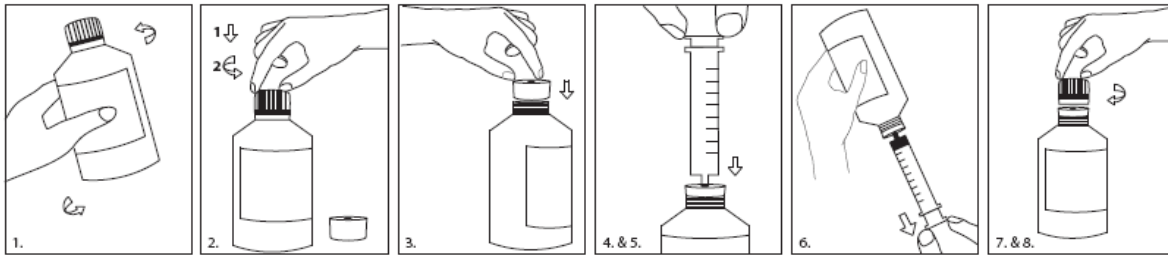
If you experience side effects, your doctor may increase the dose more slowly.

Inovelon must be taken twice every day, once in the morning and once in the evening. It should be taken with food.

#### Method of administration

For dosing please use the syringe and adaptor provided.

Instructions on how to use the syringe and adaptor are provided below:



1. Shake well before use.
2. Push down and turn cap to open bottle
3. Insert adaptor into the neck of the bottle until a tight seal is made
4. Push plunger of syringe completely down
5. Insert the syringe into the opening of the adaptor as far as possible.
6. Turn upside down and withdraw the prescribed amount of Inovelon from the bottle.
7. Turn upright and remove the syringe
8. Leave the adaptor in place and replace cap on bottle. Wash the syringe with clean water and dry thoroughly.

Do not reduce the dose or stop this medicine unless the doctor tells you to.

#### **If you take more Inovelon than you should**

If you may have taken more Inovelon than you should, tell the doctor or pharmacist immediately, or contact your nearest hospital casualty department, taking the medicine with you.

#### **If you forget to take Inovelon**

If you forget to take a dose, continue taking the medicine as normal. Do not take a double dose to make up for forgotten dose. If you miss taking more than one dose, seek advice from the doctor.

#### **If you stop taking Inovelon**

If the doctor advises stopping treatment, follow their instructions concerning the gradual reduction of Inovelon in order to lower the risk of an increase in seizures.

If you have any further questions on the use of this product, ask the doctor or pharmacist.

#### **4. Possible side effects**

Like all medicines, Inovelon can cause side effects, although not everybody gets them.

The following side effects can be very serious:

Rash and/or fever. These could be signs of an allergic reaction. If they happen to you tell your doctor or go to a hospital immediately:

Change in the types of seizures you experience / more frequent status epilepticus (seizures which last a long time, repeated seizures). Tell your doctor immediately.

A small number of people being treated with antiepileptics such as Inovelon have had thoughts of harming or killing themselves. If at any time you have these thoughts contact your doctor immediately.

You may experience the following side effects with this medicine. Tell the doctor if you have any of the following:

Very common (more than 1 in 10 patients) side effects of Inovelon are:

Dizziness, headache, nausea, vomiting, sleepiness, fatigue.

Common (more than 1 in a 100 patients) side effects of Inovelon are:

Problems associated with nerves including: difficulty walking, abnormal movement, convulsions/seizures, unusual eye movements, blurred vision, trembling.

Problems associated with the stomach including: stomach pain, constipation, indigestion, loose stools (diarrhoea), loss or change in appetite, weight loss.

Infections: Ear infection, flu, nasal congestion, chest infection.

In addition, patients have experienced: anxiety, insomnia, nose bleeds, acne, rash, back pain, infrequent periods, bruising, head injury (as a result of accidental injury during a seizure).

Uncommon (between 1 in a 100 and 1 in a 1000 patients) side effects of Inovelon are:

Allergic reactions and an increase in markers of liver function (hepatic enzyme increase).

If you get any side effects, talk to the doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet.

## **5. How to store Inovelon**

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the bottle label and carton. The expiry date refers to the last day of that month.

If you have any suspension left in the bottle more than 90 days after it was first opened, you should not use it.

Do not use the suspension if you notice that the appearance or smell of your medicine has changed. Return the medicine to the pharmacist.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help to protect the environment.

## 6. Contents of the pack and other information

### What Inovelon contains

- The active substance is rufinamide. Each millilitre contains 40 mg of rufinamide. 5 ml contains 200 mg rufinamide.
- The other ingredients are microcrystalline cellulose and carmellose sodium, anhydrous citric acid, simeticone emulsion 30% (containing benzoic acid, cyclotetrasiloxane, dimethicone, glycol stearate and glyceryl distearate, methylcellulose, PEG-40 stearate [polyethylene glycol stearate], polysorbate 65, silica gel, sorbic acid, sulphuric acid and water), poloaxamer 188, hydroxyethylcellulose, methyl parahydroxybenzoate (E218), propyl parahydroxybenzoate (E216), potassium sorbate, propylene glycol (E1520), sorbitol, liquid (non-crystallising), orange flavour and water.

### What Inovelon looks like and contents of the pack

- Inovelon is a white slightly viscous suspension. It comes in a bottle of 460 ml with two identical syringes and a push in bottle adaptor (PIBA). The syringes are graduated in 0.5 ml increments.

### Marketing Authorisation Holder and Manufacturer

Marketing Authorisation Holder:

Eisai Ltd, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, UK.

Manufacturer:

Eisai Manufacturing Ltd, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, UK.

For any information about this medicinal product, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

#### **België/Belgique/Belgien**

Eisai Europe Ltd.

Tél/Tel: + 32 (0) 2 502 58 04

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Eisai Europe Ltd.

Tél/Tel: + 32 (0) 2 502 58 04  
(Belgique/Belgien)

#### **България**

Eisai Ltd.

Tel: + 44 (0)20 8600 1400

(Великобритания (Обединеното кралство))

#### **Magyarország**

Eisai Ltd.

Tel.: + 44 (0)20 8600 1400

Egyesült Királyság (Nagy-Britannia)

#### **Česká republika**

Eisai GesmbH organizační složka

Tel: + 420 242 485 839

#### **Malta**

Associated Drug Company Ltd

Tel: + 356 (0)2277 8000

#### **Danmark**

Eisai AB

Tlf: +46 (0)8 501 01 600

(Sverige)

#### **Nederland**

Eisai BV.

Tel: + 31 (0)900 575 3340

**Deutschland**

Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 696 65 85-0

**Eesti**

Eisai Ltd.  
Tel: + 44 (0)20 8600 1400  
(Ühendkuningriik)

**Ελλάδα**

Arriani Pharmaceuticals S.A.  
Τηλ: + 30 210 668 3000

**España**

Eisai Farmacéutica, S.A.  
Tel: +(34) 91 455 94 55

**France**

Eisai SAS  
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

**Ireland**

Eisai Ltd.  
Tel: + 44 (0)20 8600 1400  
(United Kingdom)

**Ísland**

Eisai AB  
Sími: + 46 (0)8 501 01 600  
(Svíþjóð)

**Italia**

Eisai S.r.l.  
Tel: + 39 02 5181401

**Κύπρος**

Arriani Pharmaceuticals S.A.  
Τηλ: +30 210 668 3000  
(Ελλάδα)

**Latvija**

Eisai Ltd.  
Tel: + 44 (0)20 8600 1400  
(Liebritānija)

**Lietuva**

Eisai Ltd.  
Tel: + 44 (0)20 8600 1400  
(Jungtinė Karalystė)

**Norge**

Eisai AB  
Tlf: + 46 (0)8 501 01 600  
(Sverige)

**Österreich**

Eisai GesmbH  
Tel: + 43 (0) 1 535 1980-0

**Polska**

Eisai Ltd.  
Tel.: + 44 (0)20 8600 1400  
(Wielka Brytania)

**Portugal**

Eisai Farmacêutica, Unipessoal Lda  
Tel: + 351 21 487 55 40

**Romania**

Eisai Ltd.  
Tel: + 44 (0)20 8600 1400  
(Marea Britanie)

**Slovenija**

Eisai Ltd.  
Tel: + 44 (0)20 8600 1400  
(Velika Britanija)

**Slovenská republika**

Eisai GesmbH organizační složka  
Tel: + 420 242 485 839  
(Česká republika)

**Suomi/Finland**

Eisai AB  
Puh/Tel: + 46 (0)8 501 01 600  
(Ruotsi/Sverige)

**Sverige**

Eisai AB  
Tel: + 46 (0)8 501 01 600

**United Kingdom**

Eisai Ltd.  
Tel: + 44 (0)20 8600 1400

**This leaflet was last approved in {MM/YYYY}.**

Detailed information on this product is available on the European Medicines Agency website  
<http://www.ema.europa.eu>



**HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION**

These highlights do not include all the information needed to use BANZEL® safely and effectively. See full prescribing information for BANZEL®.

BANZEL® (rufinamide) Tablet, Film Coated for Oral Use  
BANZEL® (rufinamide) Oral Suspension  
Initial U.S. Approval: 2008

**INDICATIONS AND USAGE**

BANZEL (rufinamide) is an anti-epileptic drug indicated for:

- Adjunctive treatment of seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (LGS) in children 4 years and older and adults. (1)

**DOSE AND ADMINISTRATION**

BANZEL should be given with food. Tablets can be administered whole, as half tablets, or crushed. (2)  
The prescribed amount of the oral suspension should be measured using the provided adapter and dosing syringe (2).

- **Children four years and older with LGS:** Treatment should be initiated at a daily dose of approximately 10 mg/kg/day administered in two equally divided doses. The dose should be increased by approximately 10 mg/kg increments every other day to a target dose of 45 mg/kg/day or 3200 mg/day, whichever is less, administered in two equally divided doses. (2.1)
- **Adults with LGS:** Treatment should be initiated at a daily dose of 400-800 mg/day administered in two equally divided doses. The dose should be increased by 400-800 mg every other day until a maximum dose of 3200 mg/day, administered in two equally divided doses is reached. (2.1)
- See Full Prescribing Information for dosing in patients with renal impairment, (2.2), hemodialysis (2.3), hepatic impairment, (2.4), and for those patients on valproate. (2.5)

**DOSE FORMS AND STRENGTHS**

- 200 mg (pink), 400 mg (pink), film-coated tablets with a score on both sides. (3)
- 40 mg/mL oral suspension. (3)

**CONTRAINDICATIONS**

- BANZEL is contraindicated in patients with Familial Short QT syndrome. (4)

**WARNINGS AND PRECAUTIONS**

- Suicidal behavior and ideation. (5.1)
- Patients should be advised that BANZEL can cause Central Nervous System Reactions (5.2)

**BANZEL® (rufinamide)**

- Caution should be used when administering BANZEL with other drugs that shorten the QT interval. (5.3)
- Multi-organ Hypersensitivity Reactions have occurred in association with BANZEL. If this reaction is suspected, BANZEL should be discontinued and alternative treatment started. (5.4)
- Withdrawal of AEDs. BANZEL should be withdrawn gradually to minimize the risk of precipitating seizures, seizure exacerbation, or status epilepticus. (5.5)
- Status Epilepticus (5.6)

**ADVERSE REACTIONS**

- In all patients with epilepsy treated with BANZEL in double-blind, adjunctive therapy studies, the most commonly observed adverse reactions (≥ 10% and greater than placebo) were headache, dizziness, fatigue, somnolence, and nausea (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Eisai, Inc. at 1-888-274-2378 or [www.banzel.com](http://www.banzel.com) or FDA at 1-800-FDA-1088 or [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

**DRUG INTERACTIONS**

See Full Prescribing Information for effects of BANZEL on other AEDs (7.1), effects of other AEDs on BANZEL (7.2), and effects of BANZEL on other medication (7.3)

- Based on a population pharmacokinetic analysis, rufinamide clearance was decreased by valproate. In children, valproate administration may lead to elevated levels of rufinamide by up to 70%. Patients on valproate should begin at a BANZEL dose lower than 10 mg/kg/day (children) or 400 mg/day (adults). (7.2)
- Other AEDs can influence rufinamide concentrations. This effect is more pronounced in children than adults (7.1)
- Concurrent use of BANZEL with hormonal contraceptives may render this method of contraception less effective. Additional non-hormonal forms of contraception are recommended when using BANZEL. (7.3)

**USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

- **Pregnancy:** Based on animal data, may cause fetal harm. To enroll in the North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry call 1-888-233-2334, toll free (8.1).
- **Renal impairment:** Renally impaired patients (creatinine clearance less than 30 mL/min) do not require any specific dosage change. (2.2) Adjusting the BANZEL dose for the loss of drug upon dialysis should be considered. (8.6)
- **Hepatic impairment:** Use in patients with severe hepatic impairment is not recommended. Caution should be exercised in treating patients with mild to moderate hepatic impairment. (8.7)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and MEDICATION GUIDE

Revised: March 2011

**FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS\*****1 INDICATIONS AND USAGE****2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**

- 2.1 Patients with Lennox-Gastaut Syndrome
- 2.2 Patients with Renal Impairment
- 2.3 Patients Undergoing Hemodialysis
- 2.4 Patients with Hepatic Disease
- 2.5 Patients on Antiepileptic Drugs (AEDs)

**3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS****4 CONTRAINDICATIONS****5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**

- 5.1 Suicidal Behavior and Ideation
- 5.2 Central Nervous System Reactions
- 5.3 QT Shortening
- 5.4 Multi-organ Hypersensitivity Reactions
- 5.5 Withdrawal of AEDs
- 5.6 Status Epilepticus

**6 ADVERSE REACTIONS**

- 6.1 Controlled Trials

**7 DRUG INTERACTIONS**

- 7.1 Effects of BANZEL on other AEDs
- 7.2 Effects of other AEDs on BANZEL
- 7.3 Effects of BANZEL on other Medications

**8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Labor and Delivery
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment
- 8.7 Hepatic Impairment

**9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE****10 OVERDOSAGE****11 DESCRIPTION****12 CLINICAL PHARMACOLOGY**

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.3 Pharmacokinetics

**13 NONCLINICAL TOXICOLOGY**

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

**14 CLINICAL STUDIES****16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING****17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**

- 17.1 Suicidal Thinking and Behavior
- 17.2 Medication Guide
- 17.3 BANZEL Oral Suspension Instructions for Use

\*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

**FULL PRESCRIBING INFORMATION****1 INDICATIONS AND USAGE**

BANZEL (rufinamide) is indicated for adjunctive treatment of seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome in children 4 years and older and adults.

**2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**

BANZEL should be given with food. Tablets can be administered whole, as half tablets or crushed, for dosing flexibility.

BANZEL Oral Suspension should be shaken well before every administration. The provided adapter and calibrated oral dosing syringe should be used to administer the oral suspension. The adapter which is supplied in the product carton should be inserted firmly into the neck of the bottle before use and remain in place for the duration of the usage of the bottle. The dosing syringe should be inserted into the adapter and the dose withdrawn from the inverted bottle. The cap should be replaced after each use. The cap fits properly when the adapter is in place. See *BANZEL Oral Suspension Dosing Instructions* (17.3) for complete instructions on how to properly dose and administer the BANZEL Oral Suspension.

**2.1 Patient with Lennox-Gastaut Syndrome**

Children 4 years and older with Lennox-Gastaut syndrome: Treatment should be initiated at a daily dose of approximately 10 mg/kg/day administered in two equally divided doses. The dose should be increased by approximately 10 mg/kg increments every other day to a target dose of 45 mg/kg/day or 3200 mg/day, whichever is less, administered in two equally divided doses. It is not known whether doses lower than the target doses are effective.

Adults with Lennox-Gastaut syndrome: Treatment should be initiated at a daily dose of 400-800 mg/day administered in two equally divided doses. The dose should be increased by 400-800 mg every other day until a maximum daily dose of 3200 mg/day, administered in two equally divided doses is reached. It is not known whether doses lower than 3200 mg are effective.

**2.2 Patients with Renal Impairment**

Renally impaired patients (creatinine clearance less than 30 mL/min) do not require any special dosage change when taking BANZEL [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

**2.3 Patients Undergoing Hemodialysis**

Hemodialysis may reduce exposure to a limited (about 30%) extent. Accordingly, adjusting the BANZEL dose during the dialysis process should be considered [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

**2.4 Patients with Hepatic Disease**

Use of BANZEL in patients with hepatic impairment has not been studied. Therefore, use in patients with severe hepatic impairment is not recommended. Caution should be exercised in treating patients with mild to moderate hepatic impairment [see *Use in Specific Populations* (8.7)].

**2.5 Patients on Antiepileptic Drugs (AEDs)**

Patients on valproate should begin at a BANZEL dose lower than 10 mg/kg/day (children) or 400 mg/day (adults). For effects of other AEDs on BANZEL see *Drug Interactions* (7.2).

**3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**

Film coated Tablets: 200 mg (pink) and 400 mg (pink). Tablets are scored on both sides.  
Oral Suspension: 40mg/mL.

**4 CONTRAINDICATIONS**

BANZEL is contraindicated in patients with Familial Short QT syndrome [see *Warnings and Precautions, QT Shortening* (5.3)].

**5 WARNINGS AND PRECAUTIONS****5.1 Suicidal Behavior and Ideation**

Antiepileptic drugs (AEDs), including Banzel, increase the risk of suicidal thoughts or behavior in patients taking these drugs for any indication. Patients treated with any AED for any indication should be monitored for the emergence or worsening of depression, suicidal thoughts or behavior, and/or any unusual changes in mood or behavior.

Pooled analyses of 199 placebo-controlled clinical trials (mono- and adjunctive therapy) of 11 different AEDs showed that patients randomized to one of the AEDs had approximately twice the risk (adjusted Relative Risk 1.8, 95% CI:1.2, 2.7) of suicidal thinking or behavior compared to patients randomized to placebo. In these trials, which had a median treatment duration of 12 weeks, the estimated incidence rate of suicidal behavior or ideation among 27,863 AED-treated patients was 0.43%, compared to 0.24% among 16,029 placebo-treated patients, representing an increase of approximately one case of suicidal thinking or behavior for every 530 patients treated. There were four suicides in drug-treated patients in the trials and none in placebo-treated patients, but the number is too small to allow any conclusion about drug effect on suicide.

The increased risk of suicidal thoughts or behavior with AEDs was observed as early as one week after starting drug treatment with AEDs and persisted for the duration of treatment assessed. Because most trials included in the analysis did not extend beyond 24 weeks, the risk of suicidal thoughts or behavior beyond 24 weeks could not be assessed.

**BANZEL® (rufinamide)**

The risk of suicidal thoughts or behavior was generally consistent among drugs in the data analyzed. The finding of increased risk with AEDs of varying mechanisms of action and across a range of indications suggests that the risk applies to all AEDs used for any indication. The risk did not vary substantially by age (5-100 years) in the clinical trials analyzed. Table 1 shows absolute and relative risk by indication for all evaluated AEDs.

**Table 1: Absolute and Relative Risk of Suicidal Behavior and Ideation**

Indication	Placebo Patients with Events Per 1000 Patients	Drug Patients with Events Per 1000 Patients	Relative Risk: Incidence of Events in Drug Patients/Incidence in Placebo Patients	Risk Difference: Additional Drug Patients with Events Per 1000 Patients
Epilepsy	1.0	3.4	3.5	2.4
Psychiatric	5.7	8.5	1.5	2.9
Other	1.0	1.8	1.9	0.9
Total	2.4	4.3	1.8	1.9

The relative risk for suicidal thoughts or behavior was higher in clinical trials for epilepsy than in clinical trials for psychiatric or other conditions, but the absolute risk differences were similar for the epilepsy and psychiatric indications.

Anyone considering prescribing Banzel or any other AED must balance the risk of suicidal thoughts or behavior with the risk of untreated illness. Epilepsy and many other illnesses for which AEDs are prescribed are themselves associated with morbidity and mortality and an increased risk of suicidal thoughts and behavior. Should suicidal thoughts and behavior emerge during treatment, the prescriber needs to consider whether the emergence of these symptoms in any given patient may be related to the illness being treated.

Patients, their caregivers, and families should be informed that AEDs increase the risk of suicidal thoughts and behavior and should be advised of the need to be alert for the emergence or worsening of the signs and symptoms of depression, any unusual changes in mood or behavior, or the emergence of suicidal thoughts, behavior, or thoughts about self-harm. Behaviors of concern should be reported immediately to healthcare providers.

**5.2 Central Nervous System Reactions**

Use of BANZEL has been associated with central nervous system-related adverse reactions. The most significant of these can be classified into two general categories:

1) somnolence or fatigue, and 2) coordination abnormalities, dizziness, gait disturbances, and ataxia [see *Adverse Reactions* (6.1)].

**5.3 QT Shortening**

Formal cardiac ECG studies demonstrated shortening of the QT interval (mean = 20 msec, for doses  $\geq$  2400 mg twice daily) with BANZEL treatment. In a placebo-controlled study of the QT interval, a higher percentage of BANZEL-treated subjects (46% at 2400 mg, 46% at 3200 mg, and 65% at 4800 mg) had a QT shortening of greater than 20 msec at T<sub>max</sub>, compared to placebo (5–10%).

Reductions of the QT interval below 300 msec were not observed in the formal QT studies with doses up to 7200 mg/day. Moreover, there was no signal for drug-induced sudden death or ventricular arrhythmias.

The degree of QT shortening induced by BANZEL is without any known clinical risk. Familial Short QT syndrome is associated with an increased risk of sudden death and ventricular arrhythmias, particularly ventricular fibrillation. Such events in this syndrome are believed to occur primarily when the corrected QT interval falls below 300 msec. Non-clinical data also indicate that QT shortening is associated with ventricular fibrillation.

Patients with Familial Short QT syndrome should not be treated with BANZEL. Caution should be used when administering BANZEL with other drugs that shorten the QT interval [see *Contraindications* (4)].

**5.4 Multi-organ Hypersensitivity Reactions**

Multi-organ hypersensitivity syndrome, a serious condition sometimes induced by antiepileptic drugs, has occurred in association with BANZEL therapy in clinical trials. One patient experienced rash, urticaria, facial edema, fever, elevated eosinophils, stuporous state, and severe hepatitis, beginning on day 29 of BANZEL therapy and extending over a course of 30 days of continued BANZEL therapy with resolution 11 days after discontinuation. Additional possible cases presented with rash and one or more of the following: fever, elevated liver function studies, hematuria, and lymphadenopathy. These cases occurred in children less than 12 years of age, within four weeks of treatment initiation, and were noted to resolve and/or improve upon BANZEL discontinuation. This syndrome has been reported with other anticonvulsants and typically, although not exclusively, presents with fever and rash associated with other organ system involvement. Because this disorder is variable in its expression, other organ system signs and symptoms not noted here may occur. If this reaction is suspected, BANZEL should be discontinued and alternative treatment started.

All patients who develop a rash while taking BANZEL must be closely supervised.

**5.5 Withdrawal of AEDs**

As with all antiepileptic drugs, BANZEL should be withdrawn gradually to minimize the risk of precipitating seizures, seizure exacerbation, or status epilepticus. If abrupt discontinuation of the drug is medically necessary, the transition to another AED should be made under close medical supervision. In clinical trials, BANZEL discontinuation was achieved by reducing the dose by approximately 25% every two days.

**5.6 Status Epilepticus**

Estimates of the incidence of treatment emergent status epilepticus among patients treated with BANZEL are difficult because standard definitions were not employed. In a controlled Lennox-Gastaut syndrome trial, 3 of 74 (4.1%) BANZEL-treated patients had episodes that could be described as status epilepticus in the BANZEL-treated patients compared with none of the 64 patients in the placebo-treated patients. In all controlled trials that included patients with different epilepsies, 11 of 1240 (0.9%) BANZEL-treated patients had episodes that could be described as status epilepticus compared with none of 635 patients in the placebo-treated patients.

**5.7 Laboratory Tests**

Leucopenia (white cell count  $<$  3X10<sup>9</sup> L) was more commonly observed in BANZEL-treated patients (43 of 1171, 3.7%) than placebo-treated patients (7 of 579, 1.2%) in all controlled trials.

**6 ADVERSE REACTIONS****6.1 Controlled Trials**

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Placebo-controlled double-blind studies were performed in adults and in pediatric patients, down to age of 4, in other forms of epilepsy, in addition to the trial in Lennox-Gastaut syndrome. Data on CNS Reactions [see *Warnings and Precautions* (5.2)] from the Lennox-Gastaut study are presented first. Because there is no reason to suspect that adverse reactions would substantially differ between these patient populations, safety data from all of these controlled studies are then presented. Most of these adverse reactions were mild to moderate and transient in nature.

*Common central nervous system reactions in the controlled trial of patients 4 years or older with Lennox-Gastaut syndrome treated with BANZEL as adjunctive therapy* [see *Warnings and Precautions* (5.2)]

Somnolence was reported in 24.3% of BANZEL-treated patients compared to 12.5% of placebo patients and led to study discontinuation in 2.7% of treated patients compared to 0% of placebo patients. Fatigue was reported in 9.5% of BANZEL-treated patients compared to 7.8% of placebo patients. It led to study discontinuation in 1.4% of treated patients and 0% of placebo patients.

**BANZEL® (rufinamide)**

Dizziness was reported in 2.7% of BANZEL-treated patients compared to 0% of placebo patients, and did not lead to study discontinuation.

Ataxia and gait disturbance were reported in 5.4% and 1.4% of BANZEL-treated patients, respectively, and in no placebo patients. Balance disorder and abnormal coordination were each reported in 0% of BANZEL-treated patients and 1.6% of placebo patients. None of these reactions led to study discontinuation.

*All Adverse Reactions for All Treated Patients with Epilepsy, Double-blind Adjunctive Therapy Studies:* The most commonly observed ( $\geq$ 10%) adverse reactions in BANZEL-treated patients, when used as adjunctive therapy at all doses studied (200 to 3200 mg/day) with a higher frequency than in placebo were: headache, dizziness, fatigue, somnolence, and nausea.

Table 2 lists treatment-emergent adverse reactions that occurred in at least 3% of pediatric patients with epilepsy treated with BANZEL in controlled adjunctive studies and were numerically more common in patients treated with BANZEL than placebo.

At the target dose of 45 mg/kg/day for adjunctive therapy in children, the most commonly observed ( $\geq$ 3%) adverse reactions with an incidence greater than in placebo, for BANZEL were somnolence, vomiting and headache.

**Table 2: Incidence (%) of Treatment-Emergent Adverse Reactions in all Pediatric Double-Blind Adjunctive Trials by Preferred Term at the Recommended Dose of 45 mg/kg/day (Adverse Reactions Occurred in at least 3% of BANZEL-treated patients and occurred more frequently than in Placebo Patients)**

Preferred Term	BANZEL (N=187) %	Placebo (N=182) %
Somnolence	17	9
Vomiting	17	7
Headache	16	8
Fatigue	9	8
Dizziness	8	6
Nausea	7	3
Influenza	5	4
Nasopharyngitis	5	3
Decreased Appetite	5	2
Rash	4	2
Ataxia	4	1
Diplopia	4	1
Bronchitis	3	2
Sinusitis	3	2
Psychomotor Hyperactivity	3	1
Abdominal Pain Upper	3	2
Aggression	3	2
Ear Infection	3	1
Disturbance in Attention	3	1
Pruritis	3	0

Table 3 lists treatment-emergent adverse reactions that occurred in at least 3% of adult patients with epilepsy treated with BANZEL (up to 3200mg/day) in adjunctive controlled studies and were numerically more common in patients treated with BANZEL than placebo. In these studies, either BANZEL or placebo was added to current AED therapy.

At all doses studied of up to 3200 mg/day given as adjunctive therapy in adults, the most commonly observed ( $\geq$ 3%) adverse reactions, and with the greatest increase in incidence compared to placebo, for BANZEL were dizziness, fatigue, nausea, diplopia, vision blurred, and ataxia.

**Table 3: Incidence (%) of Treatment-Emergent Adverse Reactions in all Adult Double-Blind Adjunctive Trials (up to 3200mg/day) by Preferred Term (Adverse Reactions occurred in at least 3% of BANZEL-treated patients and occurred more frequently than in Placebo Patients)**

Preferred Term	BANZEL (N=823) %	Placebo (N=376) %
Headache	27	26
Dizziness	19	12
Fatigue	16	10
Nausea	12	9
Somnolence	11	9
Diplopia	9	3
Tremor	6	5
Nystagmus	6	5
Vision Blurred	6	2
Vomiting	5	4
Ataxia	4	0
Abdominal Pain Upper	3	2
Anxiety	3	2
Constipation	3	2
Dyspepsia	3	2
Back Pain	3	1
Gait Disturbance	3	1
Vertigo	3	1

**Discontinuation in Controlled Clinical Studies**

In controlled double-blind adjunctive clinical studies, 9.0% of patients receiving BANZEL as adjunctive therapy and 4.4% receiving placebo discontinued as a result of an adverse reaction. The adverse reactions most commonly leading to discontinuation of BANZEL (>1%) used as adjunctive therapy were generally similar in adults and children.

In pediatric double-blind adjunctive clinical studies, 8.0% of patients receiving BANZEL as adjunctive therapy and 2.2% receiving placebo discontinued as a result of an adverse reaction. The adverse reactions most commonly leading to discontinuation of BANZEL (>1%) used as adjunctive therapy are presented in Table 4.

**Table 4: Adverse Reactions Most Commonly Leading to Discontinuation in Double-Blind Adjunctive Trials (At The Recommended Dose of 45mg/kg/day) in Pediatric Patients**

Preferred Term	BANZEL (N=187) %	Placebo (N=182) %
Convulsion	2	1
Rash	2	1
Fatigue	2	0
Vomiting	1	0

**BANZEL® (rufinamide)**

In adult double-blind adjunctive clinical studies (up to 3200 mg/day), 9.5% of patients receiving BANZEL as adjunctive therapy and 5.9% receiving placebo discontinued as a result of an adverse reaction. The adverse reactions most commonly leading to discontinuation of BANZEL (>1%) used as adjunctive therapy are presented in Table 5.

**Table 5: Adverse Reactions Most Commonly Leading to Discontinuation in Double-Blind Adjunctive Trials (up to 3200 mg/day) in Adult Patients**

Preferred Term	BANZEL (N=823) %	Placebo (N=376) %
Dizziness	3	1
Fatigue	2	1
Headache	2	1
Nausea	1	0
Ataxia	1	0

**Other Adverse Events Observed During Clinical Trials:**

BANZEL has been administered to 1978 individuals during all epilepsy clinical trials (placebo-controlled and open-label). Adverse events occurring during these studies were recorded by the investigators using terminology of their own choosing. To provide a meaningful estimate of the proportion of patients having adverse events, these events were grouped into standardized categories using the MedDRA dictionary. Adverse events occurring at least three times and considered possibly related to treatment are included in the System Organ Class listings below. Terms not included in the listings are those already included in the tables above, those too general to be informative, those related to procedures and terms describing events common in the population. Some events occurring fewer than 3 times are also included based on their medical significance. Because the reports include events observed in open-label, uncontrolled observations, the role of BANZEL in their causation cannot be reliably determined.

Events are classified by body system and listed in order of decreasing frequency as follows: *frequent adverse events*- those occurring in at least 1/100 patients; *infrequent adverse events*- those occurring in 1/100 to 1/1000 patients; *rare*- those occurring in fewer than 1/1000 patients.

**Blood and Lymphatic System Disorders:** *Frequent:* anemia. *Infrequent:* lymphadenopathy, leukopenia, neutropenia, iron deficiency anemia, thrombocytopenia.

**Cardiac Disorders:** *Infrequent:* bundle branch block right, atrioventricular block first degree.

**Metabolic and Nutritional Disorders:** *Frequent:* decreased appetite, increased appetite.

**Renal and Urinary Disorders:** *Frequent:* pollakiuria. *Infrequent:* urinary incontinence, dysuria, hematuria, nephrolithiasis, polyuria, enuresis, nocturia, incontinence.

**7 DRUG INTERACTIONS**

Based on *in vitro* studies, rufinamide shows little or no inhibition of most cytochrome P450 enzymes at clinically relevant concentrations, with weak inhibition of CYP 2E1. Drugs that are substrates of CYP 2E1 (e.g. chlorzoxazone) may have increased plasma levels in the presence of rufinamide, but this has not been studied.

Based on *in vivo* drug interaction studies with triazolam and oral contraceptives, rufinamide is a weak inducer of the CYP 3A4 enzyme and can decrease exposure of drugs that are substrates of CYP 3A4 [see *Drug Interactions* (7.3)].

Rufinamide is metabolized by carboxylesterases. Drugs that may induce the activity of carboxylesterases may increase the clearance of rufinamide. Broad-spectrum inducers such as carbamazepine and phenobarbital may have minor effects on rufinamide metabolism via this mechanism. Drugs that are inhibitors of carboxylesterases may decrease metabolism of rufinamide.

**7.1 Effects of BANZEL on Other AEDs**

Population pharmacokinetic analysis of average concentration at steady state of carbamazepine, lamotrigine, phenobarbital, phenytoin, topiramate, and valproate showed that typical rufinamide  $C_{max}$  levels had little effect on the pharmacokinetics of other AEDs. Any effects, when they occur, have been more marked in the pediatric population.

Table 6 summarizes the drug-drug interactions of BANZEL with other AEDs.

**Table 6: Summary of drug-drug interactions of BANZEL with other antiepileptic drugs**

AED Co-administered	Influence of Rufinamide on AED concentration <sup>a)</sup>	Influence of AED on Rufinamide concentration
Carbamazepine	Decrease by 7 to 13% <sup>b)</sup>	Decrease by 19 to 26% Dependent on dose of carbamazepine
Lamotrigine	Decrease by 7 to 13% <sup>b)</sup>	No Effect
Phenobarbital	Increase by 8 to 13% <sup>b)</sup>	Decrease by 25 to 46% <sup>c), d)</sup> Independent of dose or concentration of phenobarbital
Phenytoin	Increase by 7 to 21% <sup>b)</sup>	Decrease by 25 to 46% <sup>c), d)</sup> Independent of dose or concentration of phenytoin
Topiramate	No Effect	No Effect
Valproate	No Effect	Increase by <16 to 70% <sup>c)</sup> Dependent on concentration of valproate
Primidone	Not Investigated	Decrease by 25 to 46% <sup>c), d)</sup> Independent of dose or concentration of primidone
Benzodiazepines <sup>e)</sup>	Not Investigated	No Effect

a) Predictions are based on BANZEL concentrations at the maximum recommended dose of BANZEL.

b) Maximum changes predicted to be in children and in patients who achieve significantly higher levels of BANZEL, as the effect of rufinamide on these AEDs is concentration-dependent.

c) Larger effects in children at high doses/concentrations of AEDs.

d) Phenobarbital, primidone and phenytoin were treated as a single covariate (phenobarbital-type inducers) to examine the effect of these agents on BANZEL clearance.

e) All compounds of the benzodiazepine class were pooled to examine for 'class effect' on BANZEL clearance.

Phenytoin: The decrease in clearance of phenytoin estimated at typical levels of rufinamide ( $C_{max}$  15 µg/mL) is predicted to increase plasma levels of phenytoin by 7 to 21%. As phenytoin is known to have non-linear pharmacokinetics (clearance becomes saturated at higher doses), it is possible that exposure will be greater than the model prediction.

**7.2 Effects of Other AEDs on BANZEL**

Potent cytochrome P450 enzyme inducers, such as carbamazepine, phenytoin, primidone, and phenobarbital appear to increase the clearance of BANZEL (see Table 6). Given that the majority of clearance of BANZEL is via a non-CYP-dependent route, the observed decreases in blood levels seen with carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, and primidone are unlikely to be entirely attributable to induction of a P450 enzyme. Other factors explaining this interaction are not understood. Any effects, where they occurred were likely to be more marked in the pediatric population.

Valproate: Based on a population pharmacokinetic analysis, rufinamide clearance was decreased by valproate. In children, valproate administration may lead to elevated levels of rufinamide by up to 70%. Patients stabilized on BANZEL before being prescribed valproate should begin valproate therapy at a low dose, and titrate to a clinically effective dose. Similarly, patients on valproate should begin at a BANZEL dose lower than 10 mg/kg/day (children) or 400 mg/day (adults) [see *Dosage and Administration* (2.5)].

**BANZEL® (rufinamide)****7.3 Effects of BANZEL on other Medications**

**Hormonal contraceptives:** Co-administration of BANZEL (800 mg BID for 14 days) and Ortho-Novum 1/35<sup>®</sup> resulted in a mean decrease in the ethinyl estradiol  $AUC_{0-24}$  of 22% and  $C_{max}$  by 31% and norethindrone  $AUC_{0-24}$  by 14% and  $C_{max}$  by 18%, respectively. The clinical significance of this decrease is unknown. Female patients of childbearing age should be warned that the concurrent use of BANZEL with hormonal contraceptives may render this method of contraception less effective. Additional non-hormonal forms of contraception are recommended when using BANZEL [see *Information for Patients* (17)].

**Triazolam:** Co-administration and pre-treatment with BANZEL (400 mg bid) resulted in a 37% decrease in AUC and a 23% decrease in  $C_{max}$  of triazolam, a CYP 3A4 substrate.

**Olanzapine:** Co-administration and pre-treatment with BANZEL (400mg bid) resulted in no change in AUC and  $C_{max}$  of olanzapine, a CYP 1A2 substrate.

**8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS****8.1 PREGNANCY****Pregnancy Category C**

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. BANZEL should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. Rufinamide produced developmental toxicity when administered orally to pregnant animals at clinically relevant doses.

Rufinamide was administered orally to rats at doses of 20, 100, and 300 mg/kg/day and to rabbits at doses of 30, 200, and 1000 mg/kg/day during the period of organogenesis (implantation to closure of the hard palate); the high doses are associated with plasma AUCs =2 times the human plasma AUC at the maximum recommended human dose (MRHD, 3200 mg/day). Decreased fetal weights and increased incidences of fetal skeletal abnormalities were observed in rats at doses associated with maternal toxicity. In rabbits, embryo-fetal death, decreased fetal body weights, and increased incidences of fetal visceral and skeletal abnormalities occurred at all but the low dose. The highest dose tested in rabbits was associated with abortion. The no-effect doses for adverse effects on rat and rabbit embryo-fetal development (20 and 30 mg/kg/day, respectively) were associated with plasma AUCs = 0.2 times that in humans at the MRHD.

In a rat pre- and post-natal development study (dosing from implantation through weaning) conducted at oral doses of 5, 30, and 150 mg/kg/day (associated with plasma AUCs up to ~1.5 times that in humans at the MRHD), decreased offspring growth and survival were observed at all doses tested. A no-effect dose for adverse effects on pre- and post-natal development was not established. The lowest dose tested was associated with plasma AUC < 0.1 times that in humans at the MRHD.

**Pregnancy Registry**

To provide information regarding the effects of in utero exposure to Banzel physicians are advised to recommend that pregnant patients taking BANZEL enroll in the North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. This can be done by calling the toll free number 1-888-233-2334, and must be done by patients themselves. Information on the registry can also be found at the website <http://www.aedpregnancyregistry.org>.

**8.2 Labor and Delivery**

The effect of BANZEL on labor and delivery in humans is not known.

**8.3 Nursing Mothers**

Rufinamide is likely to be excreted in human milk. Because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from BANZEL, a decision should be made whether to discontinue nursing or discontinue the drug taking into account the importance of the drug to the mother.

**8.4 Pediatric Use**

The safety and effectiveness in patients with Lennox-Gastaut syndrome have not been established in children less than 4 years. The pharmacokinetics of rufinamide in the pediatric population (age 4-17 years) is similar to that in the adults [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

**8.5 Geriatric Use**

Clinical studies of BANZEL did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, usually starting at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy.

Pharmacokinetics of rufinamide in the elderly is similar to that in the young subjects [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

**8.6 Renal Impairment:** Rufinamide pharmacokinetics in patients with severe renal impairment (creatinine clearance <30 mL/min) was similar to that of healthy subjects. Dose adjustment in patients undergoing dialysis should be considered [see *Dosage and Administration* (2.3) and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

**8.7 Hepatic Impairment:** There have been no specific studies investigating the effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of rufinamide. Therefore, use in patients with severe hepatic impairment is not recommended. Caution should be exercised in treating patients with mild to moderate hepatic impairment [see *Dosage and Administration* (2.4)].

**9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE**

The abuse and dependence potential of BANZEL has not been evaluated in human studies.

**10 OVERDOSAGE**

Because strategies for the management of overdose are continually evolving, it is advisable to contact a Certified Poison Control Center to determine the latest recommendations for the management of an overdose of any drug.

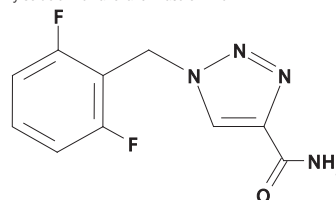
One overdose of 7200 mg/day BANZEL was reported in an adult during the clinical trials. The overdose was associated with no major signs or symptoms, no medical intervention was required, and the patient continued in the study at the target dose.

**Treatment or Management of Overdose:** There is no specific antidote for overdose with BANZEL. If clinically indicated, elimination of unabsorbed drug should be attempted by induction of emesis or gastric lavage. Usual precautions should be observed to maintain the airway. General supportive care of the patient is indicated including monitoring of vital signs and observation of the clinical status of the patient.

**Hemodialysis:** Standard hemodialysis procedures may result in limited clearance of rufinamide. Although there is no experience to date in treating overdose with hemodialysis, the procedure may be considered when indicated by the patient's clinical state.

**11 DESCRIPTION**

BANZEL (rufinamide) is a triazole derivative structurally unrelated to currently marketed antiepileptic drugs (AEDs). Rufinamide has the chemical name 1-[(2,6-difluorophenyl)methyl]-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide. It has an empirical formula of  $C_{14}H_8F_2N_3O$  and a molecular weight of 238.2. The drug substance is a white, crystalline, odorless and slightly bitter tasting neutral powder. Rufinamide is practically insoluble in water, slightly soluble in tetrahydrofuran and in methanol, and very slightly soluble in ethanol and in acetonitrile.



**BANZEL® (rufinamide)**

BANZEL is available for oral administration in film-coated tablets, scored on both sides, containing 200 and 400 mg of rufinamide. Inactive ingredients are colloidal silicon dioxide, corn starch crosscarmellose sodium, hypromellose, lactose monohydrate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, and sodium lauryl sulphate. The film coating contains hypromellose, iron oxide red, polyethylene glycol, talc, and titanium dioxide.

BANZEL is also available for oral administration as a liquid containing rufinamide at a concentration of 40 mg/mL. Inactive ingredients include microcrystalline cellulose and carboxymethylcellulose sodium, hydroxyethylcellulose, anhydrous citric acid, simethicone emulsion 30%, poloxamer 188, methylparaben, propylparaben, propylene glycol, potassium sorbate, noncrystallizing sorbitol solution 70%, and an orange flavor.

**12 CLINICAL PHARMACOLOGY****12.1 Mechanism of Action**

The precise mechanism(s) by which rufinamide exerts its antiepileptic effect is unknown.

The results of *in vitro* studies suggest that the principal mechanism of action of rufinamide is modulation of the activity of sodium channels and, in particular, prolongation of the inactive state of the channel. Rufinamide ( $\geq 1 \mu\text{M}$ ) significantly slowed sodium channel recovery from inactivation after a prolonged prepulse in cultured cortical neurons, and limited sustained repetitive firing of sodium-dependent action potentials ( $\text{EC}_{50}$  of 3.8  $\mu\text{M}$ ).

**12.3 Pharmacokinetics****Overview**

BANZEL is well absorbed after oral administration. However, the rate of absorption is relatively slow and the extent of absorption is decreased as dose is increased. The pharmacokinetics does not change with multiple dosing. Most elimination of rufinamide is via metabolism, with the primary metabolite resulting from enzymatic hydrolysis of the carboxamide moiety to form the carboxylic acid. This metabolic route is not cytochrome P450 dependent. There are no known active metabolites. Plasma half-life of rufinamide is approximately 6-10 hours.

**Absorption and Distribution**

Following oral administration of BANZEL, peak plasma concentrations occur between 4 and 6 hours ( $T_{\text{max}}$ ) both under fed and fasted conditions. BANZEL tablets display decreasing bioavailability with increasing dose after single and multiple dose administration. Based on urinary excretion, the extent of absorption was at least 85% following oral administration of a single dose of 600 mg rufinamide under fed conditions.

Multiple dose pharmacokinetics can be predicted from single dose data for both rufinamide and its metabolite. Given the dosing frequency of every 12 hours and the half-life of 6 to 10 hours, the observed steady-state peak concentration of about two to three times the peak concentration after a single dose is expected.

Food increased the extent of absorption of rufinamide in healthy volunteers by 34% and increased peak exposure by 56% after a single dose of 400 mg, although the  $T_{\text{max}}$  was not elevated. Clinical trials were performed under fed conditions and dosing is recommended with food [see *Dosage and Administration (2)*].

Only a small fraction of rufinamide (34%) is bound to human serum proteins, predominantly to albumin (27%), giving little risk of displacement drug-drug interactions. Rufinamide was evenly distributed between erythrocytes and plasma. The apparent volume of distribution is dependent upon dose and varies with body surface area. The apparent volume of distribution was about 50 L at 3200 mg/day.

**Metabolism**

Rufinamide is extensively metabolized but has no active metabolites. Following a radiolabeled dose of rufinamide, less than 2% of the dose was recovered unchanged in urine. The primary biotransformation pathway is carboxylesterase(s) mediated hydrolysis of the carboxamide group to the acid derivative CGP 47292. A few minor additional metabolites were detected in urine, which appeared to be acyl-glucuronides of CGP 47292. There is no involvement of oxidizing cytochrome P450 enzymes or glutathione in the biotransformation process.

Rufinamide is a weak inhibitor of CYP 2E1. It did not show significant inhibition of other CYP enzymes. Rufinamide is a weak inducer of CYP 3A4 enzymes.

Rufinamide did not show any significant inhibition of P-glycoprotein in an *in-vitro* study.

**Elimination/Excretion**

Renal excretion is the predominant route of elimination for drug related material, accounting for 85% of the dose based on a radiolabeled study. Of the metabolites identified in urine, at least 66% of the rufinamide dose was excreted as the acid metabolite CGP 47292, with 2% of the dose excreted as rufinamide.

The plasma elimination half-life is approximately 6-10 hours in healthy subjects and patients with epilepsy.

**Special Populations**

Gender: Population pharmacokinetic analyses of females show a 6-14% lower apparent clearance of rufinamide compared to males. This effect is not clinically important.

Race: In a population pharmacokinetic analysis of clinical studies, no difference in clearance or volume of distribution of rufinamide was observed between the black and Caucasian subjects, after controlling for body size. Information on other races could not be obtained because of smaller numbers of these subjects.

Pediatrics: Based on a population analysis in 117 children (age 4-11 years) and 99 adolescents (age 12-17 years), the pharmacokinetics of rufinamide in these patients is similar to the pharmacokinetics in adults.

Elderly: The results of a study evaluating single-dose (400 mg) and multiple dose (800 mg/day for 6 days) pharmacokinetics of rufinamide in 8 healthy elderly subjects (65-80 years old) and 7 younger healthy subjects (18-45 years old) found no significant age-related differences in the pharmacokinetics of rufinamide.

Renal Impairment: Rufinamide pharmacokinetics in 9 patients with severe renal impairment (creatinine clearance <30 mL/min) was similar to that of healthy subjects. Patients undergoing dialysis 3 hours post rufinamide dosing showed a reduction in AUC and  $\text{C}_{\text{max}}$  by 29% and 16% respectively. Adjusting rufinamide dose for the loss of drug upon dialysis should be considered.

Hepatic Impairment: There have been no specific studies investigating the effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of rufinamide. Therefore, use in patients with severe hepatic impairment is not recommended. Caution should be exercised in treating patients with mild to moderate hepatic impairment.

**13 NONCLINICAL TOXICOLOGY****13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility**

**Carcinogenesis:** Rufinamide was given in the diet to mice at 40, 120, and 400 mg/kg/day and to rats at 20, 60, and 200 mg/kg/day for two years. The doses in mice were associated with plasma AUCs 0.1 to 1 times the human plasma AUC at the maximum recommended human dose (MRHD, 3200 mg/day). Increased incidences of tumors (benign bone tumors (osteomas) and/or hepatocellular adenomas and carcinomas) were observed in mice at all doses. Increased incidences of thyroid follicular adenomas were observed in rats at all but the low dose; the low dose is <0.1 times the MRHD on a  $\text{mg}/\text{m}^2$  basis.

**Mutagenesis:** Rufinamide was not mutagenic in the *in vitro* bacterial reverse mutation (Ames) assay or the *in vitro* mammalian cell point mutation assay. Rufinamide was not clastogenic in the *in vitro* mammalian cell chromosomal aberration assay or the *in vivo* rat bone marrow micronucleus assay.

**Impairment of Fertility:** Oral administration of rufinamide (doses of 20, 60, 200, and 600 mg/kg/day) to male and female rats prior to mating and throughout mating, and continuing in females up to day 6 of gestation resulted in impairment of fertility (decreased conception rates and mating and fertility indices; decreased numbers of corpora lutea, implantations, and live embryos; increased preimplantation loss; decreased sperm count and motility) at all doses tested. Therefore, a no-effect dose was not established. The lowest dose tested was associated with a plasma AUC = 0.2 times the human plasma AUC at the MRHD.

**14 CLINICAL STUDIES**

The effectiveness of BANZEL as adjunctive treatment for the seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (LGS) was established in a single multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized, parallel-group study (n=138).

**BANZEL® (rufinamide)**

Male and female patients (between 4 and 30 years of age) were included if they had a diagnosis of inadequately controlled seizures associated with LGS (including both atypical absence seizures and drop attacks) and were being treated with 1 to 3 concomitant stable dose AEDs. Each patient must have had at least 90 seizures in the month prior to study entry. After completing a 4 week Baseline Phase on stable therapy, patients were randomized to have BANZEL or placebo added to their ongoing therapy during the 12 week Double-blind Phase. The Double-blind Phase consisted of 2 periods: the Titration Period (1 to 2 weeks) and the Maintenance Period (10 weeks). During the Titration Period, the dose was increased to a target dosage of approximately 45 mg/kg/day (3200 mg in adults of  $\geq 70\text{kg}$ ), given on a b.i.d. schedule. Dosage reductions were permitted during titration if problems in tolerability were encountered. Final doses at titration were to remain stable during the maintenance period. Target dosage was achieved in 89% of the BANZEL-treated patients. The majority of these patients reached the target dose within 7 days, with the remaining patients achieving the target dose within 14 days.

The primary efficacy variables were:

- The percent change in total seizure frequency per 28 days;
- The percent change in tonic-atonic (drop attacks) seizure frequency per 28 days;
- Seizure severity from the Parent/Guardian Global Evaluation of the patient's condition. This was a 7-point assessment performed at the end of the Double-blind Phase. A score of +3 indicated that the patient's seizure severity was very much improved, a score of 0 that the seizure severity was unchanged, and a score of -3 that the seizure severity was very much worse.

The results of the three primary endpoints are shown in Table 7 below.

**Table 7: Lennox-Gastaut Syndrome Trial Seizure Frequency Primary Efficacy Variable Results**

Variable	Placebo	Rufinamide
Median percent change in total seizure frequency per 28 days	-11.7	-32.7 (p=0.0015)
Median percent change in tonic-atonic seizure frequency per 28 days	1.4	-42.5 (p<0.0001)
Improvement in Seizure Severity Rating from Global Evaluation	30.6	53.4 (p=0.0041)

**16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**

BANZEL 200 mg tablets (containing 200 mg rufinamide) are pink in color, film-coated, oblong-shape tablets, with a score on both sides, imprinted with "E 262" on one side. They are available in bottles of 30 (NDC 62856-582-30).

BANZEL 400 mg tablets (containing 400 mg rufinamide) are pink in color, film-coated, oblong-shape tablets, with a score on both sides, imprinted with "E 263" on one side. They are available in bottles of 120 (NDC 62856-583-52).

BANZEL Oral Suspension is an orange flavored liquid supplied in a polyethylene terephthalate (PET) bottle with child-resistant closure. The oral suspension is packaged with a dispenser set which contains a calibrated oral dosing syringe and an adapter. Store the oral suspension in an upright position. Use within 90 days of first opening the bottle, then discard any remainder. The oral suspension is available in bottles of 460 mL (NDC 62856-584-46).

Store the tablets at 25°C (77°F); excursions permitted to 15°- 30°C (59°F - 86°F). Protect from moisture. Replace cap securely after opening.

Store the oral suspension at 25°C (77°F); excursions permitted to 15°- 30°C (59°F - 86°F). Replace cap securely after opening. The cap fits properly in place when the adapter is in place.

**17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**

Patients should be informed of the availability of a Medication guide and they should be instructed to read the Medication Guide prior to taking BANZEL.

Patients should be instructed to take BANZEL only as prescribed.

**17.1 Suicidal Thinking and Behavior** - Patients, their caregivers, and families should be informed that antiepileptic drugs increase the risk of suicidal thoughts and behavior and should be advised of the need to be alert for the emergence or worsening of the signs and symptoms of depression, any unusual changes in mood or behavior, or the emergence of suicidal thoughts, behavior, or thoughts about self-harm. Behaviors of concern should be reported immediately to healthcare providers.

As with all centrally acting medications, alcohol in combination with BANZEL may cause additive central nervous system effects.

Patients should be advised to notify their physician if they experience a rash associated with fever.

BANZEL should be taken with food.

Patients should be advised about the potential for somnolence or dizziness and advised not to drive or operate machinery until they have gained sufficient experience on BANZEL to gauge whether it adversely affects their mental and/or motor performance.

Female patients of childbearing age should be warned that the concurrent use of BANZEL with hormonal contraceptives may render this method of contraception less effective [see *Drug Interactions (7.3)*]. Additional non-hormonal forms of contraception are recommended when using BANZEL.

Patients should be advised to notify their physician if they become pregnant or intend to become pregnant during therapy. They should also be encouraged to enroll in the North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry if they become pregnant. To enroll, patients can call the toll free number 1-888-233-2334 [see *Use in Specific Populations (8.1)*].

Patients should be advised to notify their physician if they are breast-feeding or intend to breast-feed.

Patients who are prescribed the oral suspension should be advised to shake the bottle vigorously before every administration and to use the adaptor and oral dosing syringe.

When applicable patients should be advised that Banzel oral suspension does not contain lactose or gluten and is dye-free. The oral suspension does contain carbohydrates.

**BANZEL®** (rufinamide)**17.2 Medication Guide****BANZEL (ban-'zel)****[rufinamide]****Tablets and Oral Suspension**

Read this Medication Guide before you start taking BANZEL and each time you get a refill. There may be new information. This information does not take the place of talking to your healthcare provider about your medical condition or treatment.

**What is the most important information I should know about BANZEL?**

**Do not stop taking BANZEL without first talking to your healthcare provider. Stopping BANZEL suddenly can cause serious problems.**

**BANZEL can cause serious side effects, including:**

1. **Like other antiepileptic drugs, BANZEL may cause suicidal thoughts or actions in a very small number of people, about 1 in 500.**

**Call a healthcare provider right away if you have any of these symptoms, especially if they are new, worse, or worry you:**

- thoughts about suicide or dying
- attempt to commit suicide
- new or worse depression
- new or worse anxiety
- feeling agitated or restless
- panic attacks
- trouble sleeping (insomnia)
- new or worse irritability
- acting aggressive, being angry, or violent
- acting on dangerous impulses
- an extreme increase in activity and talking (mania)
- other unusual changes in behavior or mood
- Suicidal thoughts or actions can be caused by things other than medicines. If you have suicidal thoughts or actions, your healthcare provider may check for other causes.

**How can I watch for early symptoms of suicidal thoughts and actions?**

- Pay attention to any changes, especially sudden changes, in mood, behaviors, thoughts, or feelings.
- Keep all follow-up visits with your healthcare provider as scheduled.

Call your healthcare provider between visits as needed, especially if you are worried about symptoms.

**Do not stop BANZEL without first talking to a healthcare provider.**

- Stopping BANZEL suddenly can cause serious problems. Stopping a seizure medicine suddenly in a patient who has epilepsy can cause seizures that will not stop (status epilepticus).

2. BANZEL may cause you to feel sleepy, tired, weak, dizzy or have problems with coordination and walking.

**What is BANZEL?**

BANZEL is a prescription medicine used with other medicines to treat seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (LGS) in adults and children 4 years of age and older.

It is not known if BANZEL is safe and effective in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome in children under 4 years of age.

**Who should not take BANZEL?**

Do not take BANZEL if you have a genetic condition called familial short QT syndrome, a problem that affects the electrical system of the heart.

**What should I tell my healthcare provider before taking BANZEL?**

**Before you take BANZEL, tell your healthcare provider if you:**

- have heart problems
- have liver problems
- have any other medical problems
- have or have had suicidal thoughts or actions, depression or mood problems
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if BANZEL can harm your unborn baby. Tell your healthcare provider right away if you become pregnant while taking BANZEL. You and your healthcare provider will decide if you should take BANZEL while you are pregnant.
- BANZEL may make certain types of birth control less effective. Talk to your healthcare provider about the best birth control methods for you while you take BANZEL.
  - If you become pregnant while taking BANZEL, talk to your healthcare provider about registering with the North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. You can enroll in this registry by calling 1-888-233-2334. The purpose of this registry is to collect information about the safety of antiepileptic medicines during pregnancy.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. BANZEL may pass into your breast milk. You and your healthcare provider should decide if you will take BANZEL or breastfeed. You should not do both.

**Tell your healthcare provider about all the medicines you take**, including prescription and non-prescription medicines, vitamins, and herbal supplements.

Taking BANZEL with certain other medicines can cause side effects or affect how well they work. Do not start or stop other medicines without talking to your healthcare provider.

Know the medicines you take. Keep a list of them and show it to your healthcare provider and pharmacist each time you get a new medicine.

**How should I take BANZEL?**

- Take BANZEL exactly as your healthcare provider tells you. Your healthcare provider will tell you how much BANZEL to take.
- Your healthcare provider may change your dose. Do not change your dose of BANZEL without talking to your healthcare provider.
- Take BANZEL with food.
- BANZEL tablets can be swallowed whole, cut in half or crushed.

**BANZEL®** (rufinamide)

- If you take BANZEL Oral Suspension instead of BANZEL tablets, shake the bottle well before you take each dose. Measure your dose of BANZEL Oral Suspension using the bottle adapter and dosing syringes provided. See the complete **Instructions for Use** below for information on how to use the dosing syringes and measure your dose of BANZEL Oral Suspension
- If you take too much BANZEL, call your local Poison Control Center or get emergency medical help right away.

**What should I avoid while taking BANZEL?**

- Do not drink alcohol or take other medicines that make you sleepy or dizzy while taking BANZEL until you talk to your healthcare provider. BANZEL taken with alcohol or medicines that cause sleepiness or dizziness may make your sleepiness or dizziness worse.
- Do not drive, operate heavy machinery, or do other dangerous activities until you know how BANZEL affects you. BANZEL can slow your thinking and motor skills.

**What are the possible side effects of BANZEL?**

**See "What is the most important information I should know about BANZEL?"**

**BANZEL may cause serious side effects including:**

- BANZEL can also cause allergic reactions or serious problems which may affect organs and other parts of your body like the liver or blood cells. You may or may not have a rash with these types of reactions.

**Call your healthcare provider right away if you have any of the following. Symptoms may include:**

- swelling of your face, eyes, lips, or tongue
- trouble swallowing or breathing
- a skin rash
- hives
- fever, swollen glands, or sore throat that do not go away or come and go
- swollen glands
- yellowing of your skin or eyes
- dark urine
- unusual bruising or bleeding
- severe fatigue or weakness
- severe muscle pain

- Your seizures happen more often or become worse

Call your healthcare provider right away if you have any of the symptoms listed above.

**The most common side effects of BANZEL include:**

- headache
- dizziness
- tiredness
- sleepiness
- nausea
- vomiting

Tell your healthcare provider about any side effect that bothers you or that does not go away. These are not all of the possible side effects of BANZEL. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

**How should I store BANZEL?**

- Store BANZEL tablets and oral suspension at 59°F to 86°F (15°C to 30°C)

**Tablets**

- Keep BANZEL tablets in a dry place.

**Oral Suspension**

- Replace the cap securely after opening.
- Keep BANZEL Oral Suspension in an upright position.
- Use BANZEL Oral Suspension within 90 days of first opening the bottle.

**Keep BANZEL and all medicines out of the reach of children.****General Information about the safe and effective use of BANZEL**

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use BANZEL for a condition for which it was not prescribed. Do not give BANZEL to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them.

This Medication Guide summarizes the most important information about BANZEL. If you would like more information, talk with your doctor. You can ask your pharmacist or doctor for information about BANZEL that is written for health professionals.

For more information, go to [www.banzel.com](http://www.banzel.com) or call 1-888-274-2378.

**What are the ingredients in BANZEL?****Tablets**

Active ingredient: rufinamide

Inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, corn starch crosscarmellose sodium, hypromellose, lactose monohydrate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, and sodium lauryl sulphate, iron oxide red, polyethylene glycol, talc, and titanium dioxide.

**Oral Suspension**

Active ingredient: rufinamide

Inactive ingredients: microcrystalline cellulose and carboxymethylcellulose sodium, hydroxyethylcellulose, anhydrous citric acid, simethicone emulsion 30%, poloxamer 188, methylparaben, propylparaben, propylene glycol, potassium sorbate, noncrystallizing sorbitol solution 70%, orange flavor.

The oral suspension does not contain lactose or gluten and is dye-free. The oral suspension does contain carbohydrates



Manufactured by Eisai Co., Ltd.  
Marketed by Eisai Inc., Woodcliff Lake, NJ 07677

Revised March 2011

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

© 2011 Eisai Inc. Printed in U.S.A.

BAN479

BANZEL® (rufinamide)

17.3 BANZEL Oral Suspension Instructions for Use

Instructions for Use

BANZEL (ban-'zel)

[rufinamide]

Oral Suspension

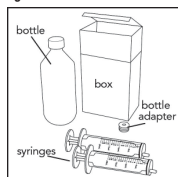
Read the Instructions for Use before using BANZEL Oral Suspension and each time you get a refill. There may be new information. This leaflet does not take the place of talking with the doctor about your medical condition or treatment.

Prepare the BANZEL Oral Suspension dose

You will need the following supplies: See Figure A

- BANZEL Oral Suspension bottle
- Bottle adapter
- Dosing syringe (2 dosing syringes are included in the BANZEL Oral Suspension box)

Figure A



Your total daily dose of BANZEL Oral Suspension is \_\_\_\_\_ mL.

Take BANZEL in 2 equally divided doses:

Morning dose = \_\_\_\_\_ mL Evening dose = \_\_\_\_\_ mL

Note: The doctor may change your dose, especially when you are first starting BANZEL Oral Suspension.

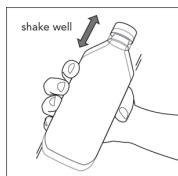
If your morning and evening doses are more than 20 mL each, measure each dose using either:

- 2 syringes, or
- 1 syringe, taking two steps to draw up the medicine in that same syringe

Step 1. Remove the BANZEL Oral Suspension bottle, bottle adapter, and 2 syringes from the box. See Figure A

Step 2. Shake the bottle well before each use. See Figure B

Figure B



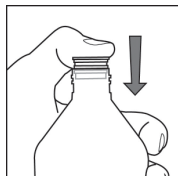
Step 3. Uncap the bottle and insert the bottle adapter into the bottle. See Figure C.

Figure C



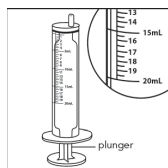
Once the bottle adapter is installed, it cannot be removed. See Figure D

Figure D



Step 4. Check the morning or evening dose in milliliters (mL) as prescribed by your doctor. Locate this number on the syringe. See Figure E

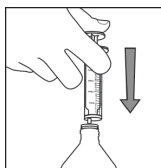
Figure E



Step 5. Insert the syringe into the upright bottle and push the plunger all the way down. See Figure F

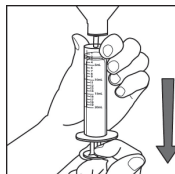
BANZEL® (rufinamide)

Figure F



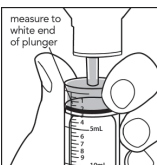
Step 6. With the syringe in place, turn the bottle upside down. Pull the plunger to the number of mL needed (the amount of liquid medicine in Step 4). See Figure G.

Figure G



Measure the mLs of medicine from the white layer at the end of the plunger, not the black layer. See Figure H

Figure H



Step 7. If the dose is more than 20 mL, you can either use:

- 2 syringes, or
- 1 syringe, taking two steps to draw up the medicine in that same syringe

For example:

If your dose is 30 mL, draw up 20 mL in the first syringe and the remaining 10 mL in the second syringe.

or

If your dose is 30 mL, draw up 20 mL in the single syringe and squirt the medicine into your mouth, then draw up the remaining 10 mL in that same syringe.

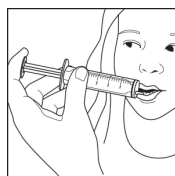
Repeat Steps 4 through 6 when drawing up the remaining dose of medicine, if your dose is more than 20 mL.

Step 8. Remove the syringe from the bottle adapter.

Step 9. Slowly squirt BANZEL directly into the corner of your mouth. If you need 2 syringes for your dose, slowly squirt the medicine from the first syringe into your mouth, then slowly squirt the medicine from the second syringe into your mouth.

See Figure I

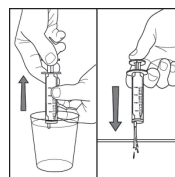
Figure I



Step 10. Rinse the syringe (or syringes) with tap water after each use. See Figure J

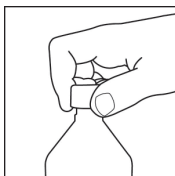
- Fill a cup with water
- Pull back on the plunger and draw the water from the cup into the syringe
- Push on the plunger to release the water into the sink

Figure J



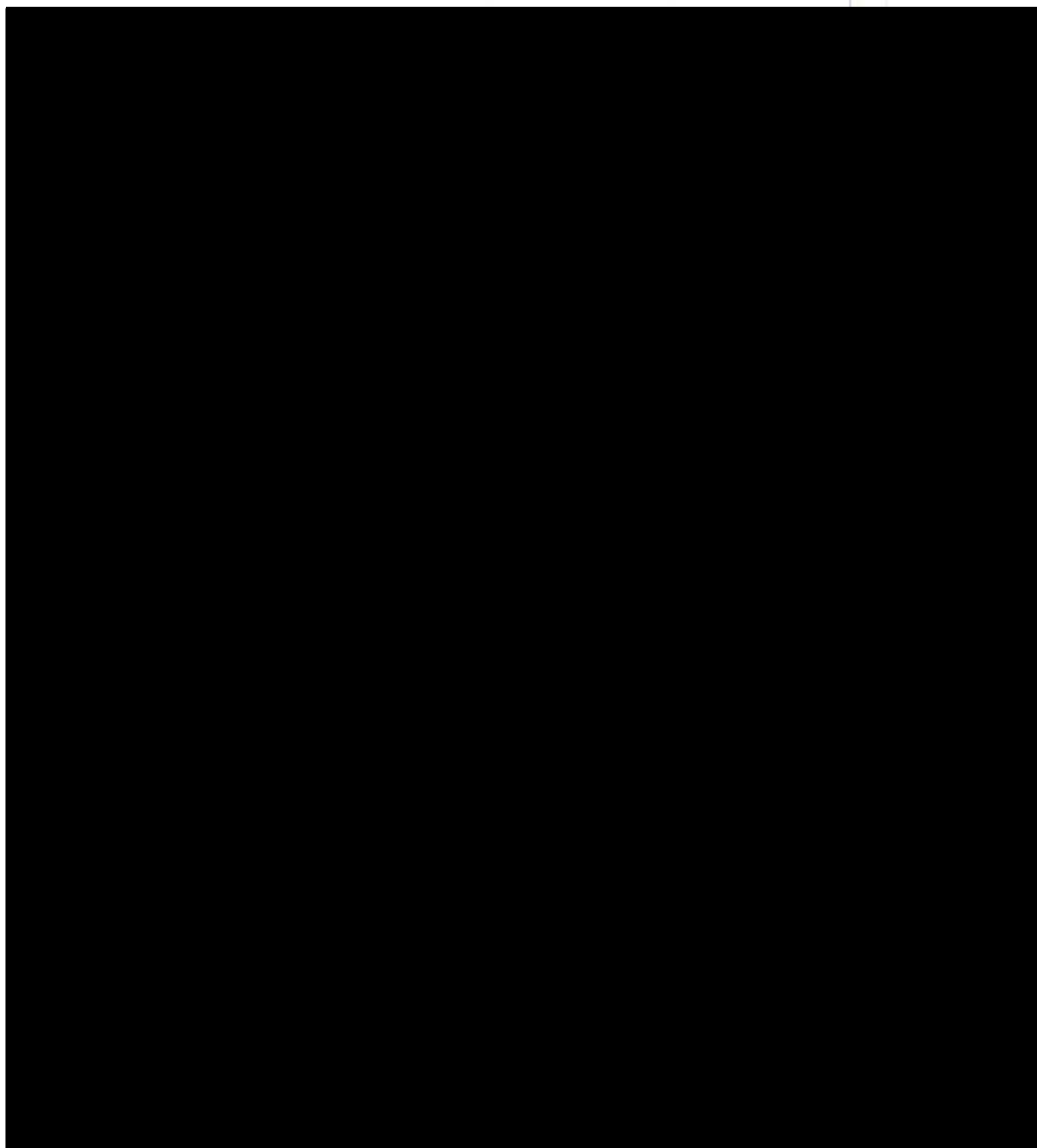
Step 11. Cap the bottle tightly. The cap will fit over the bottle adapter. Store the bottle upright at 59°F to 86°F (15°C to 30°C). See Figure K

Figure K



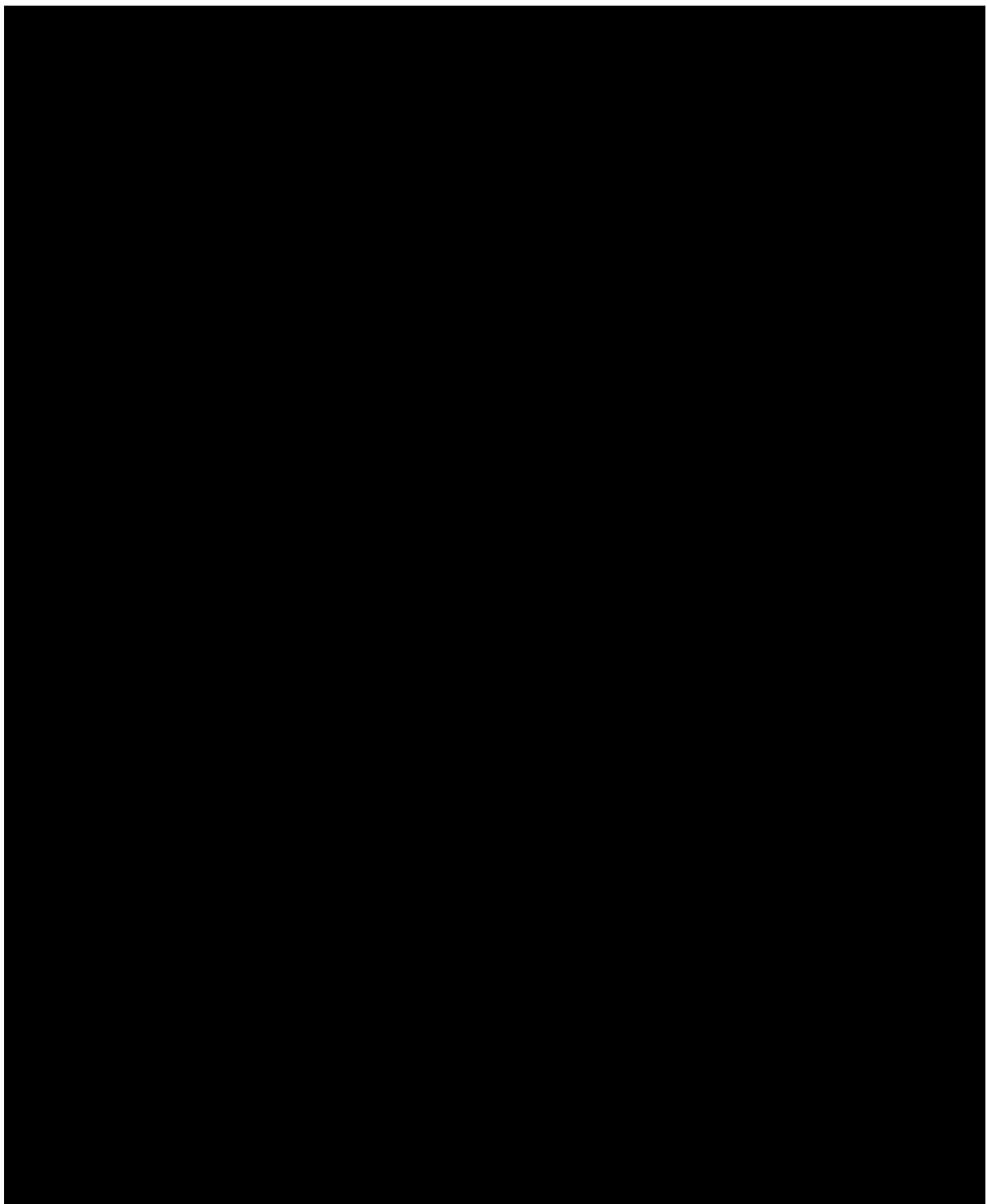


**Rufinamide**  
**Company Core Data Sheet (CCDS)**





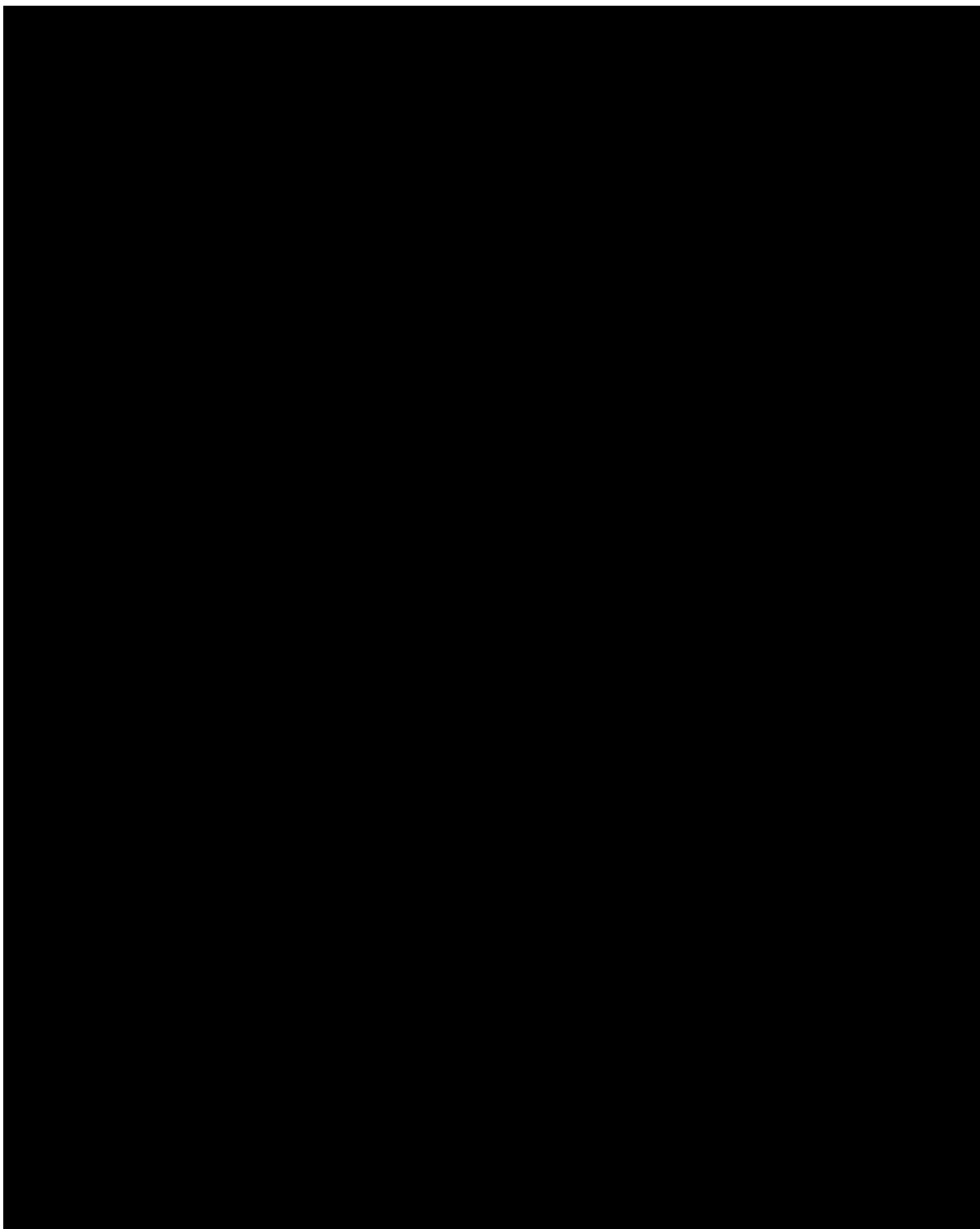
**Rufinamide**  
**Company Core Data Sheet (CCDS)**





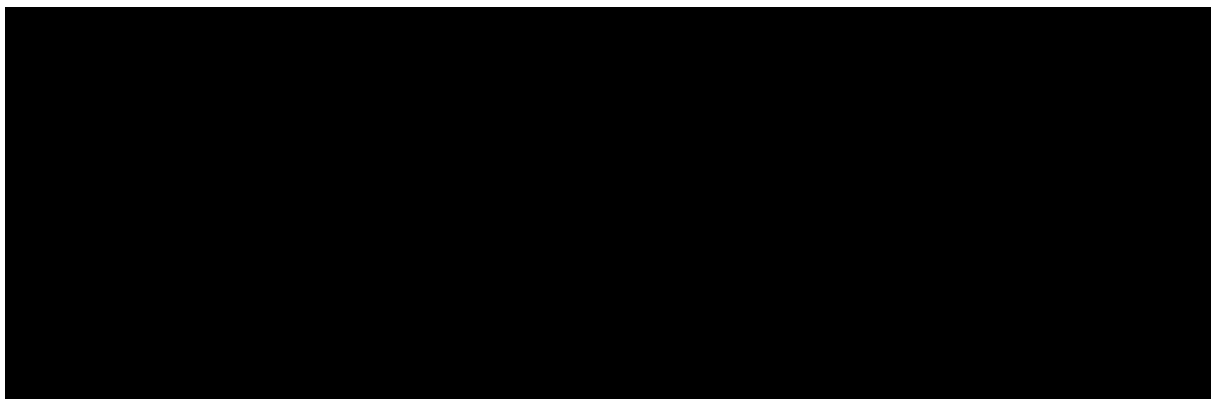


**Rufinamide**  
**Company Core Data Sheet (CCDS)**



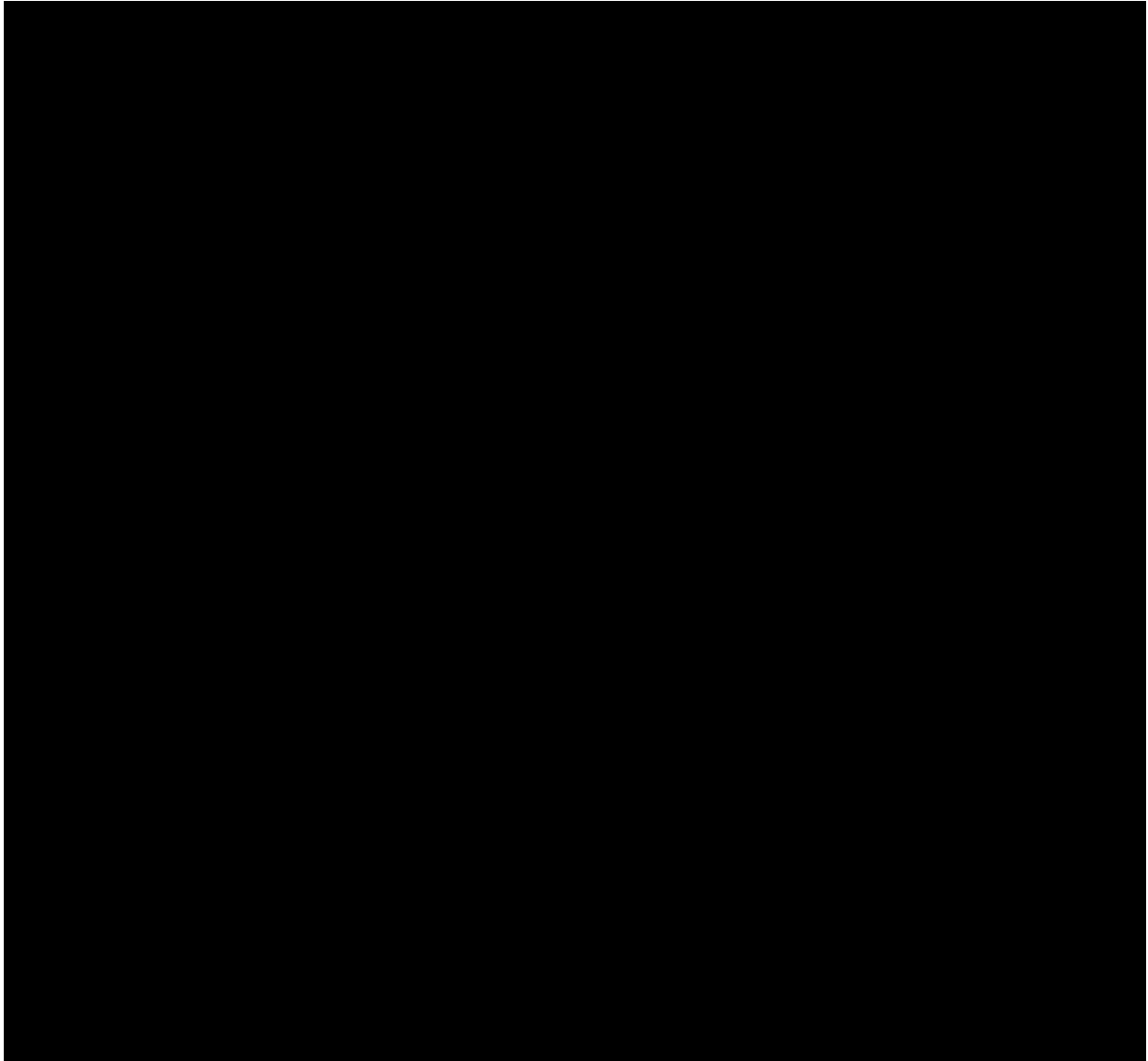


**Rufinamide**  
**Company Core Data Sheet (CCDS)**



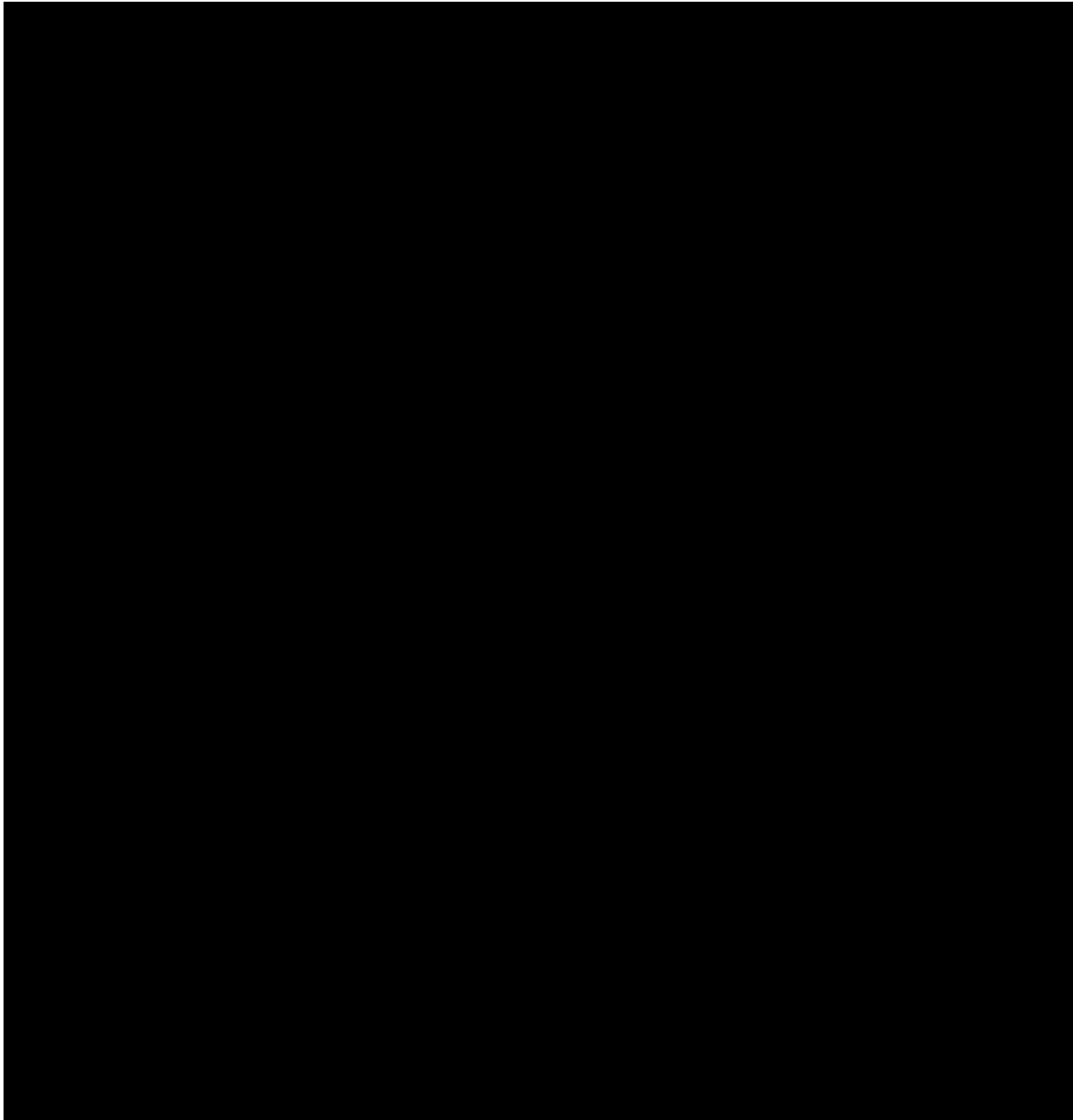


**Rufinamide**  
**Company Core Data Sheet (CCDS)**



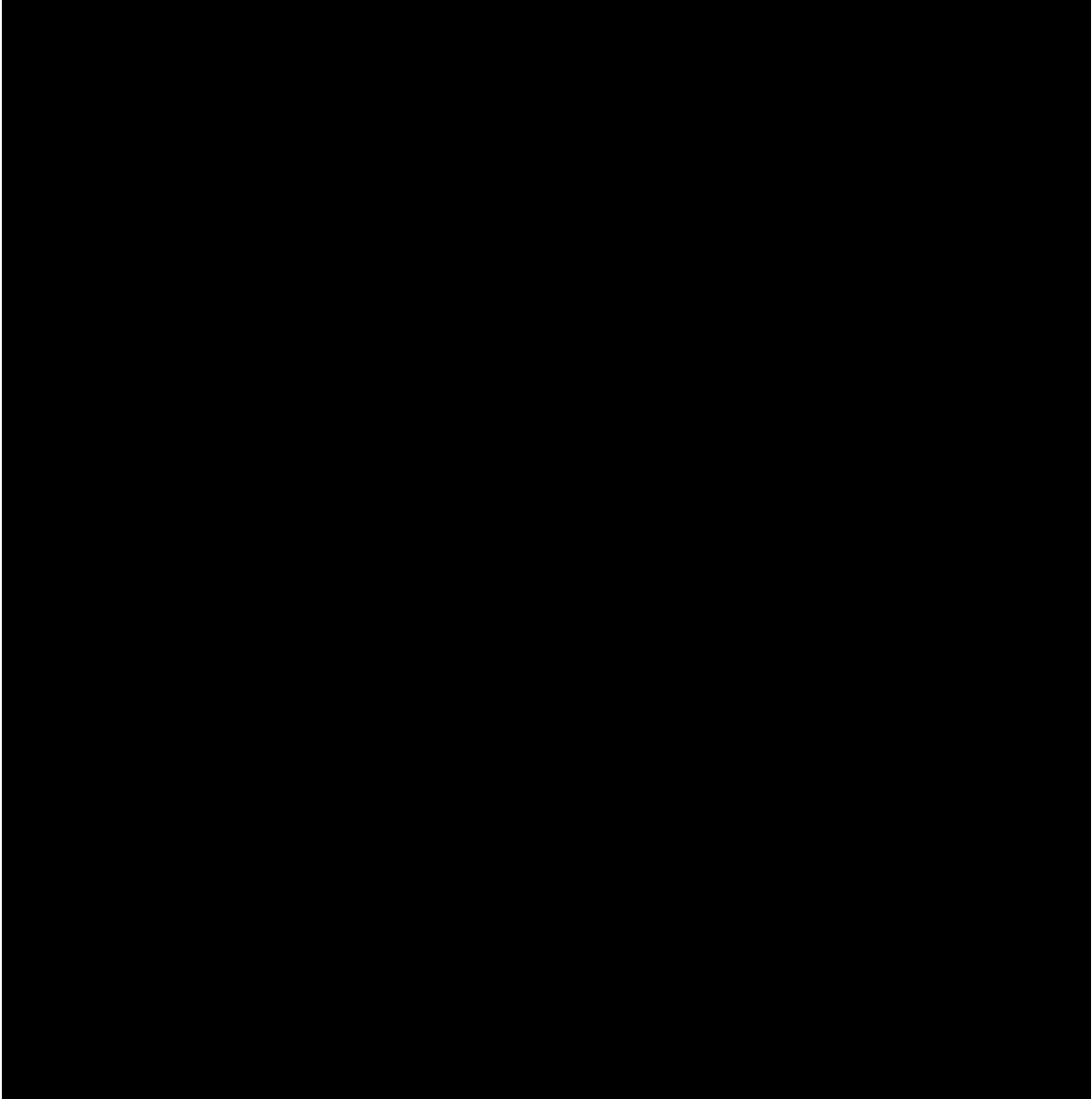


**Rufinamide**  
**Company Core Data Sheet (CCDS)**



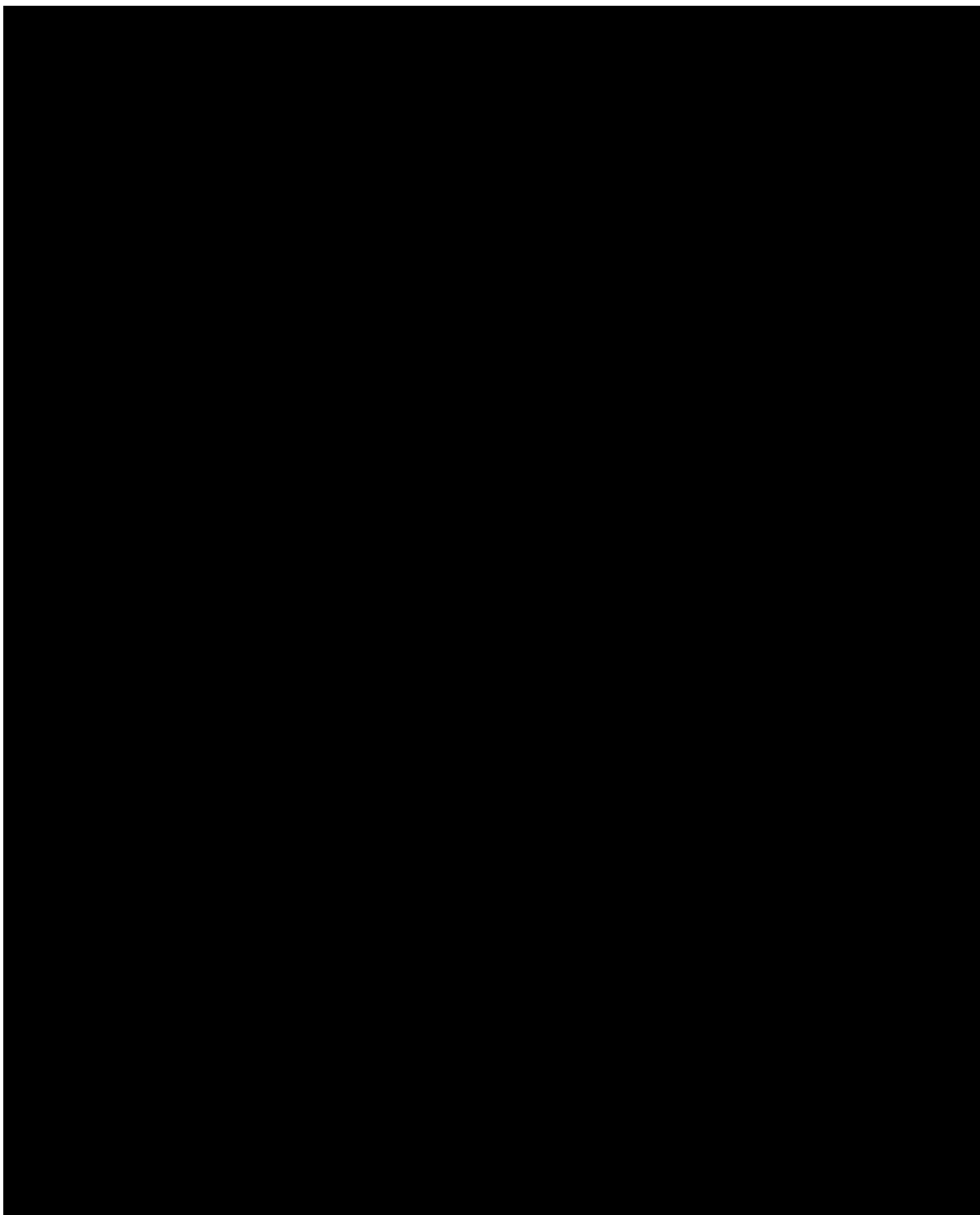


**Rufinamide**  
**Company Core Data Sheet (CCDS)**



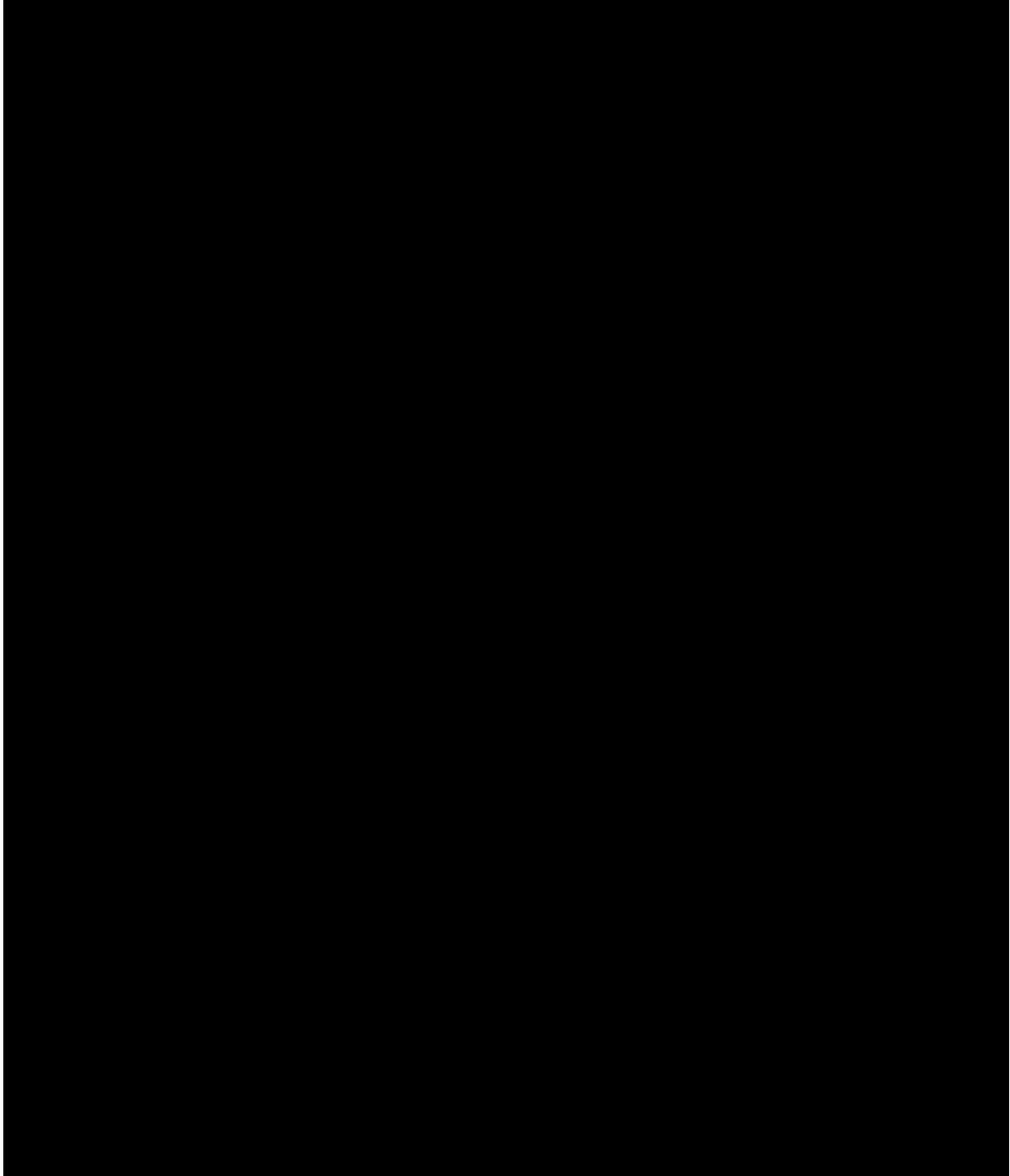


**Rufinamide**  
**Company Core Data Sheet (CCDS)**



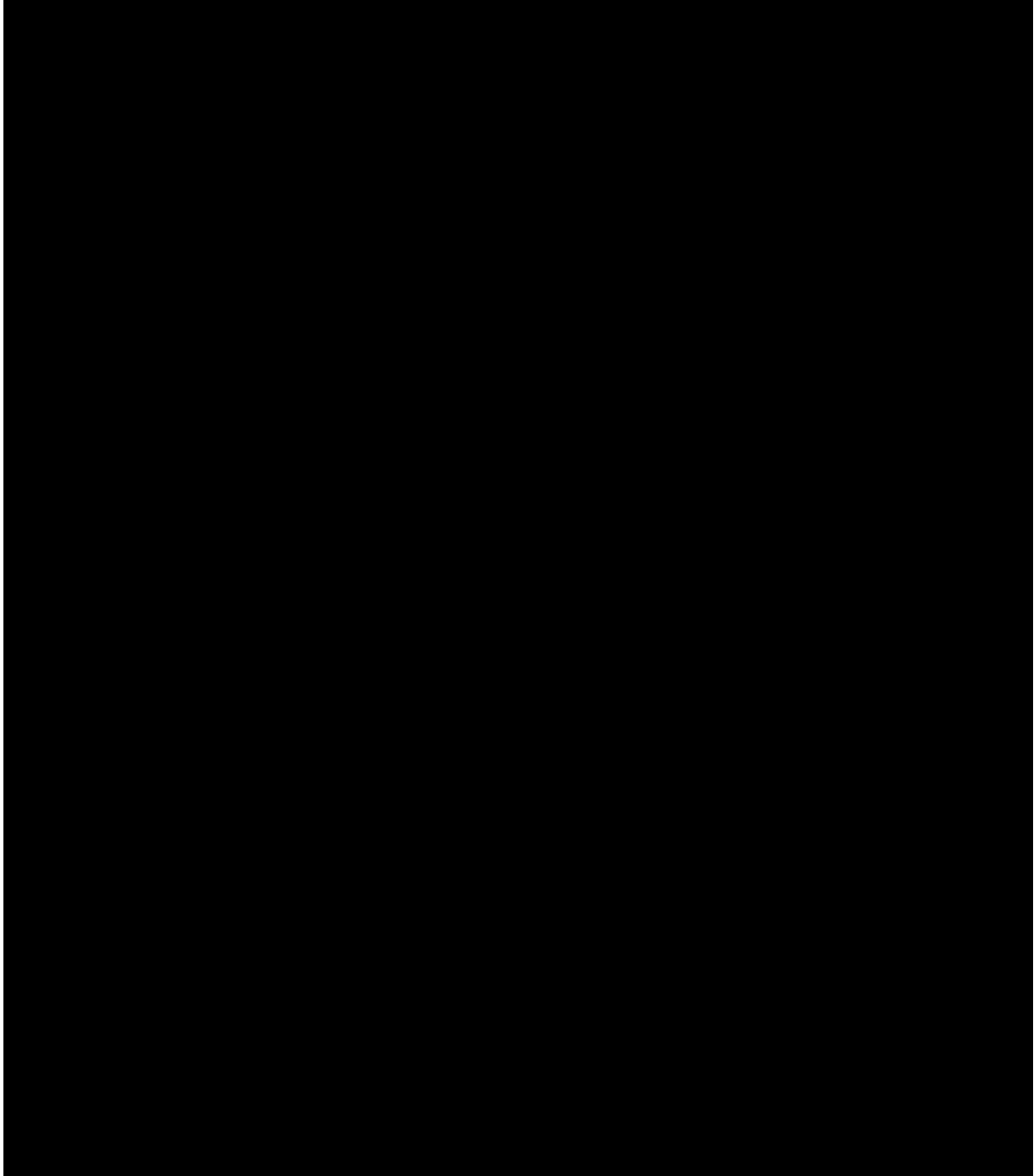


**Rufinamide**  
**Company Core Data Sheet (CCDS)**





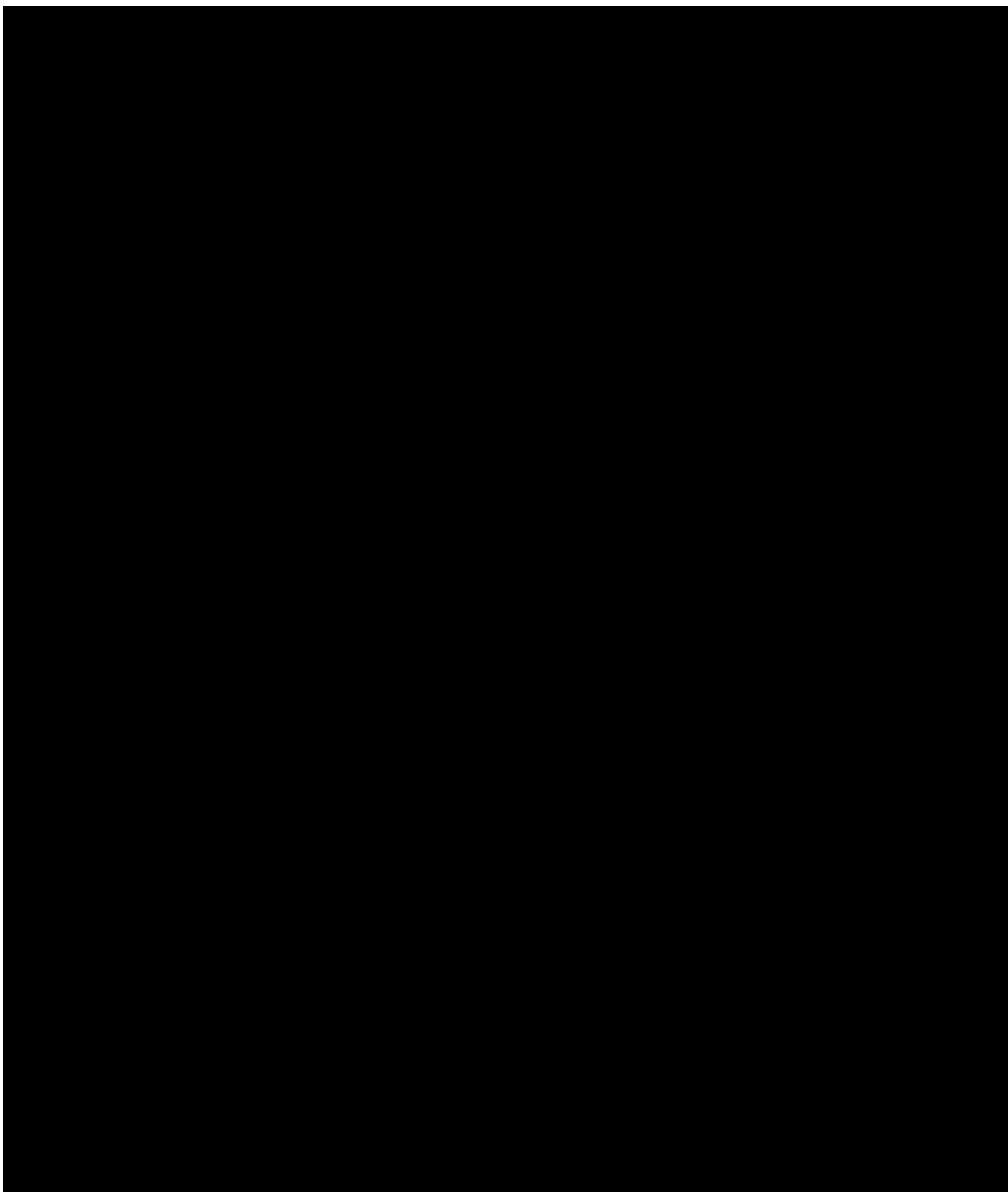
**Rufinamide**  
**Company Core Data Sheet (CCDS)**





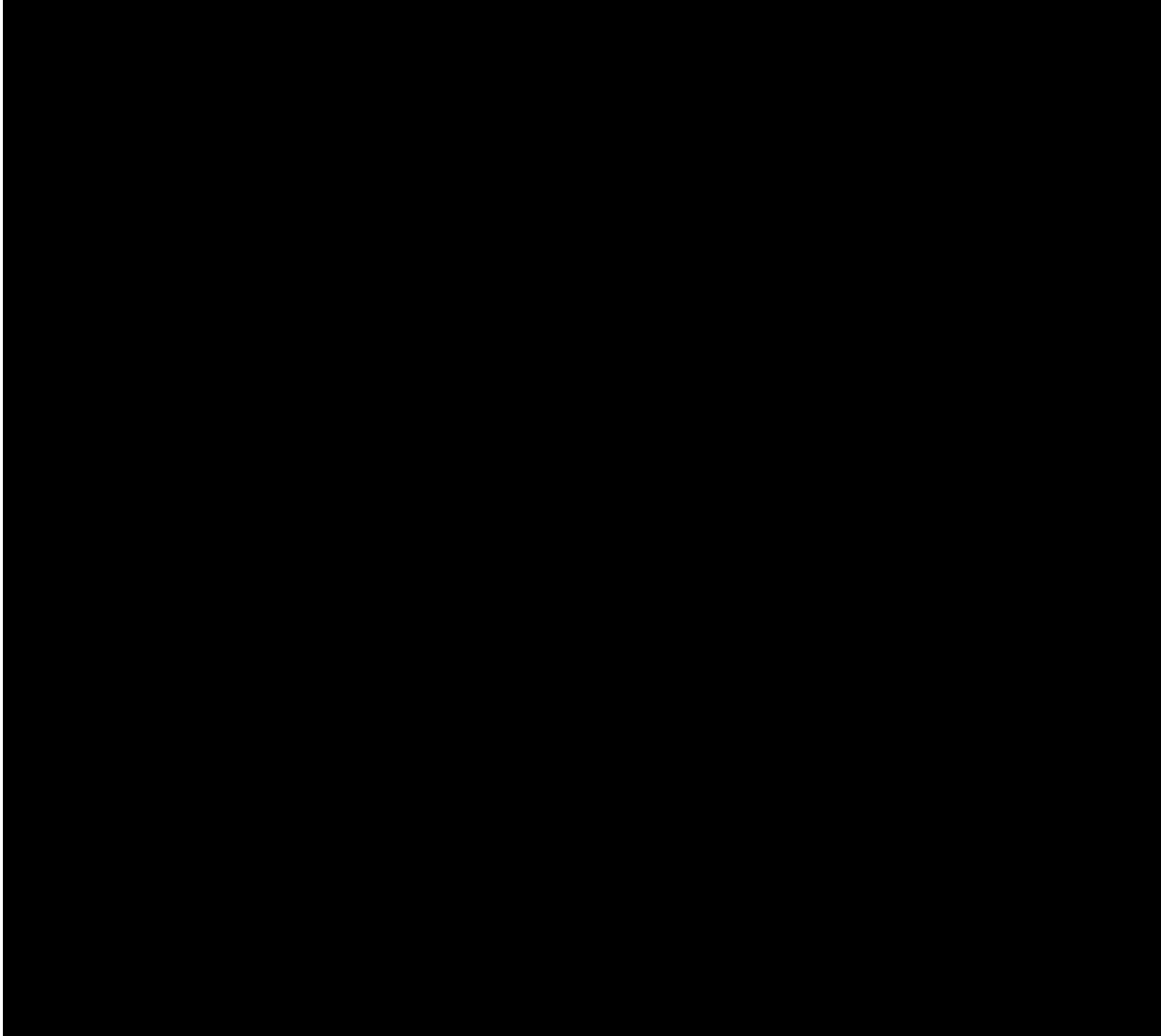


**Rufinamide**  
**Company Core Data Sheet (CCDS)**



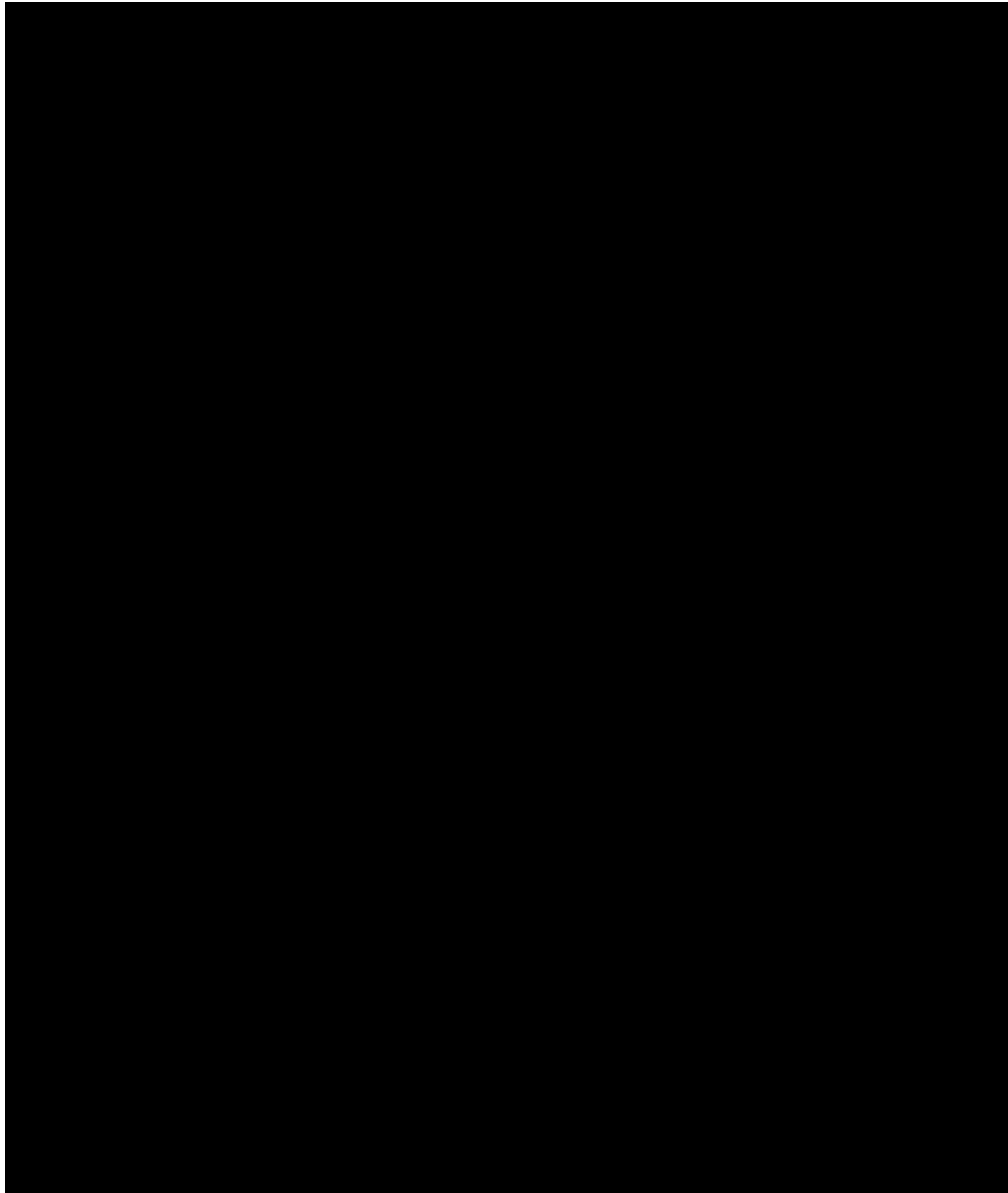


**Rufinamide**  
**Company Core Data Sheet (CCDS)**



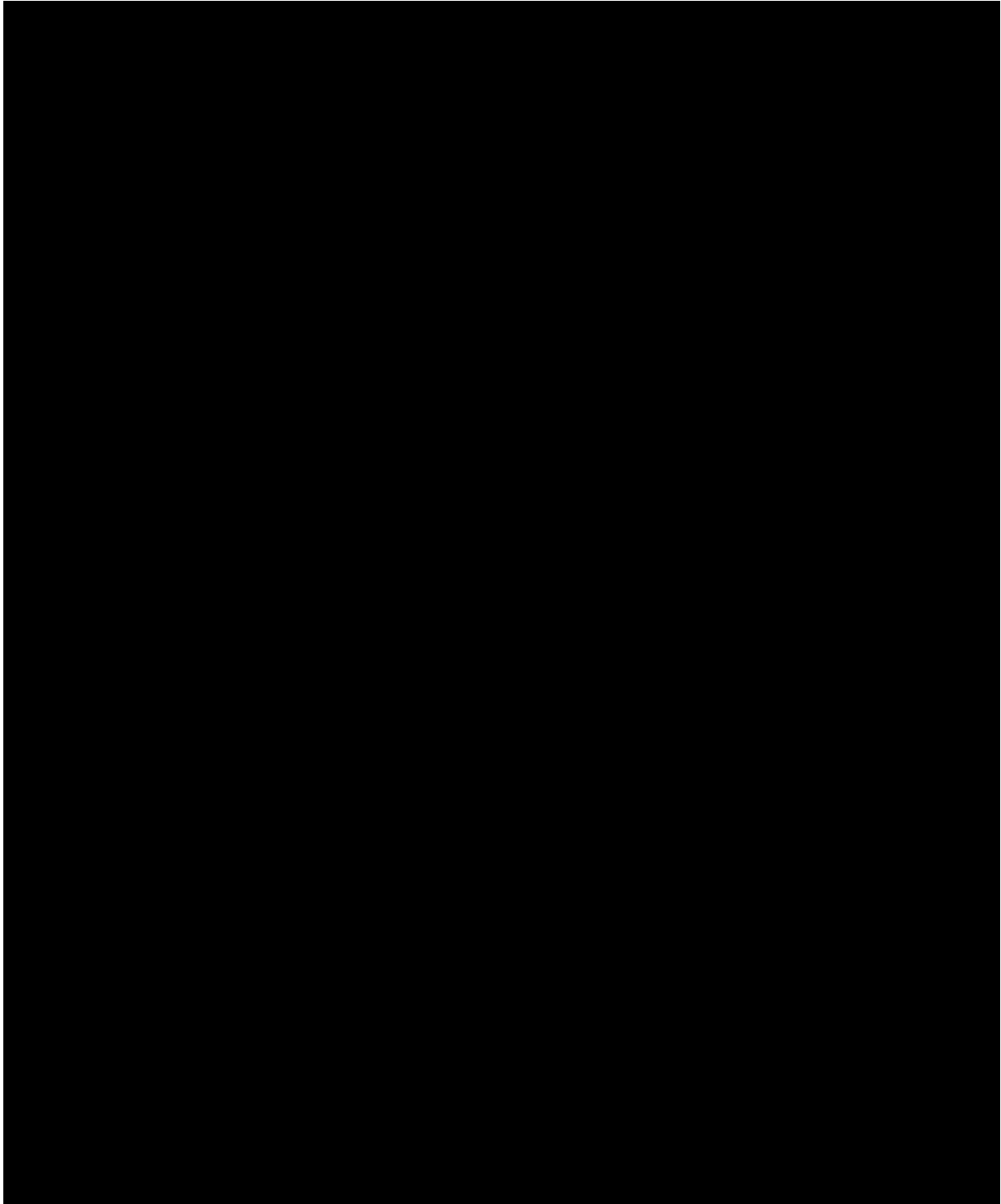


**Rufinamide**  
**Company Core Data Sheet (CCDS)**



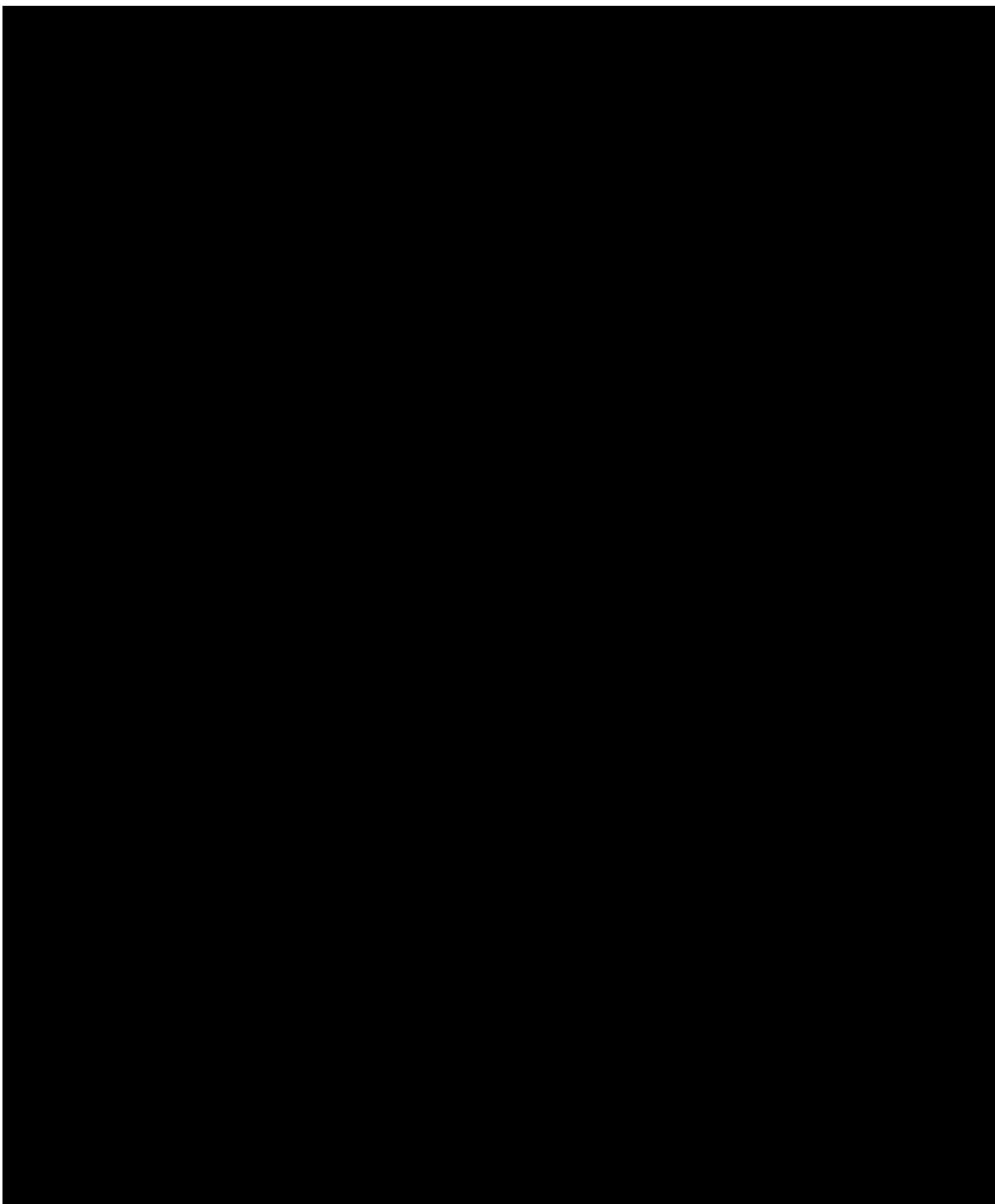


**Rufinamide**  
**Company Core Data Sheet (CCDS)**



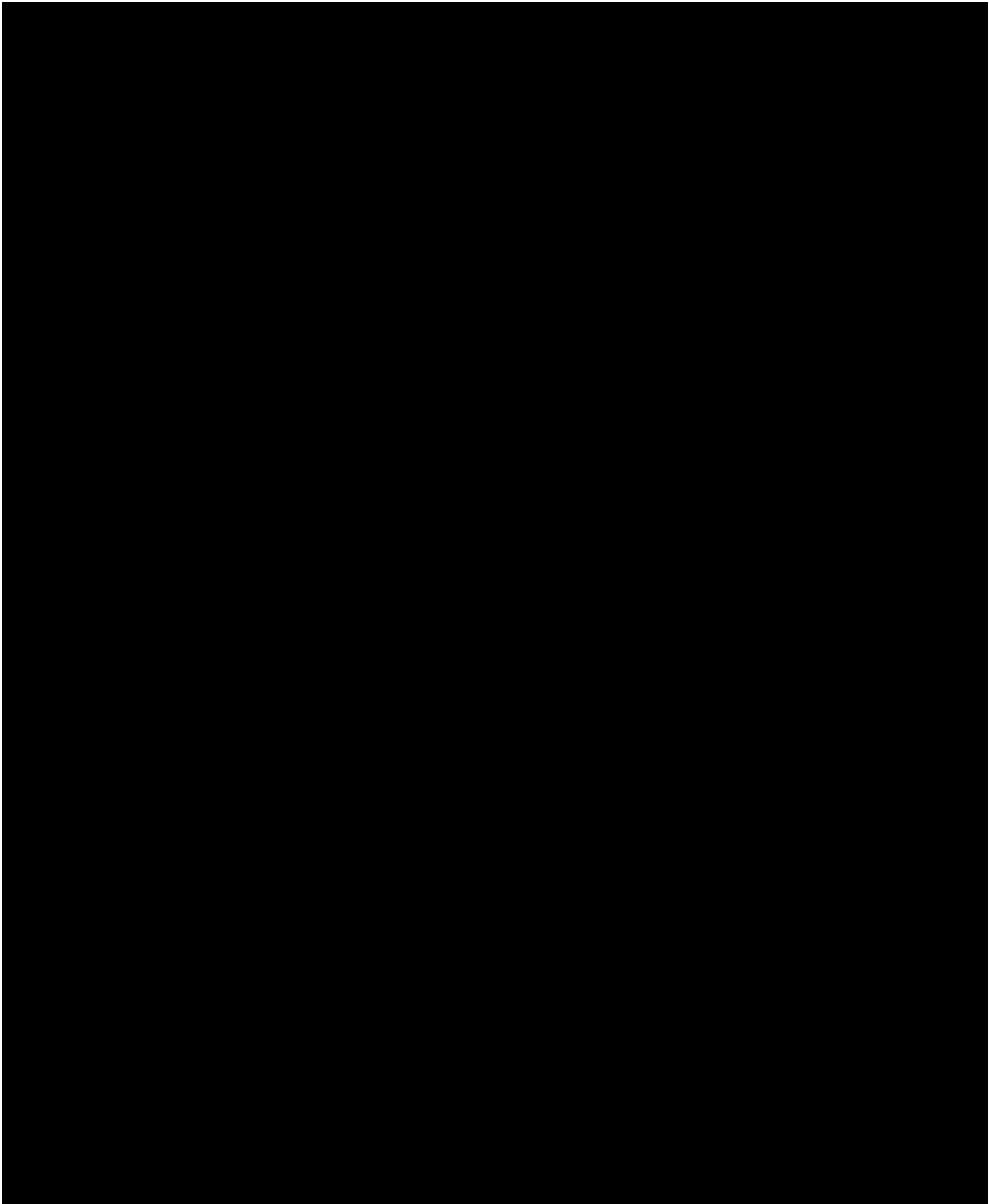


**Rufinamide**  
**Company Core Data Sheet (CCDS)**



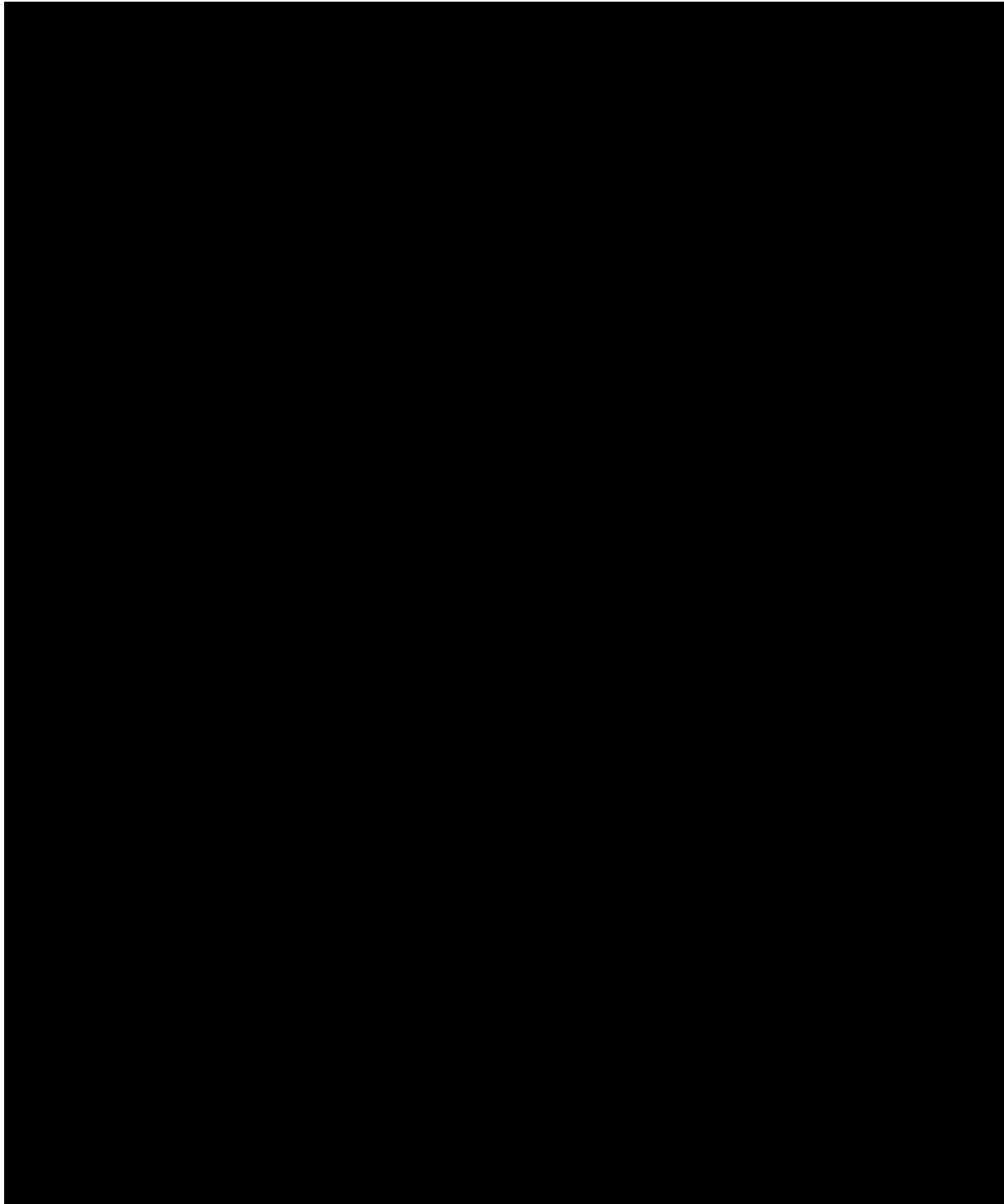


**Rufinamide**  
**Company Core Data Sheet (CCDS)**



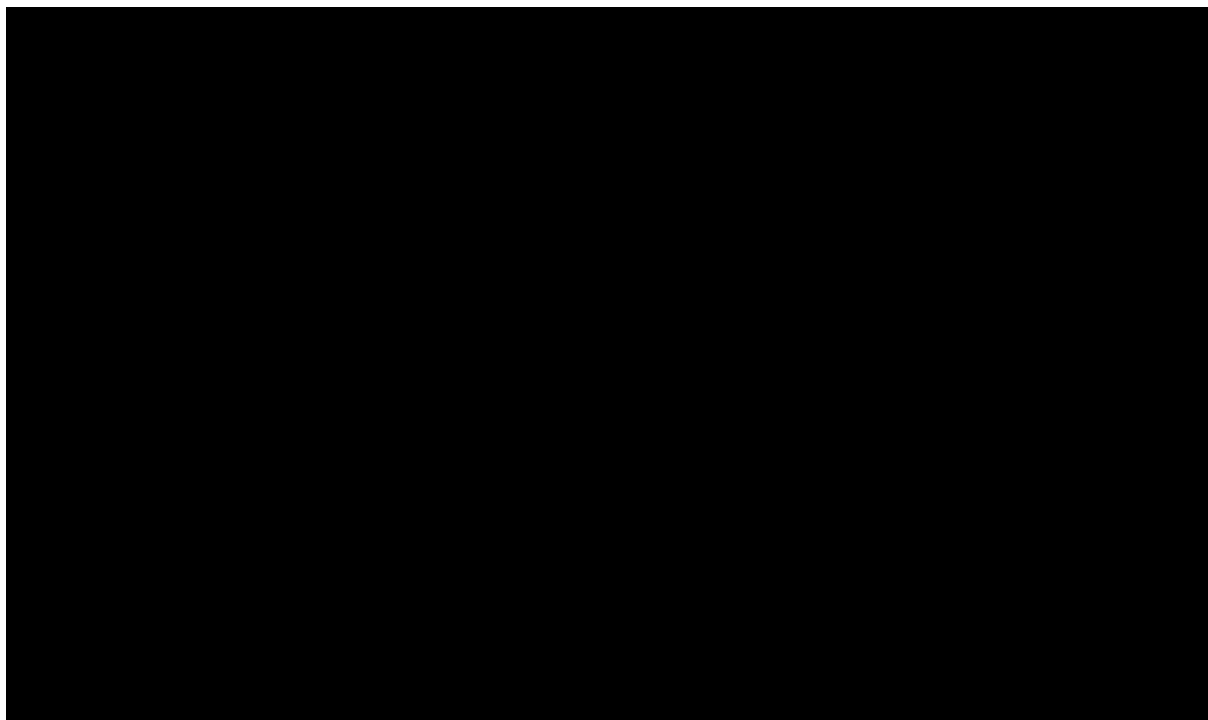


**Rufinamide**  
**Company Core Data Sheet (CCDS)**





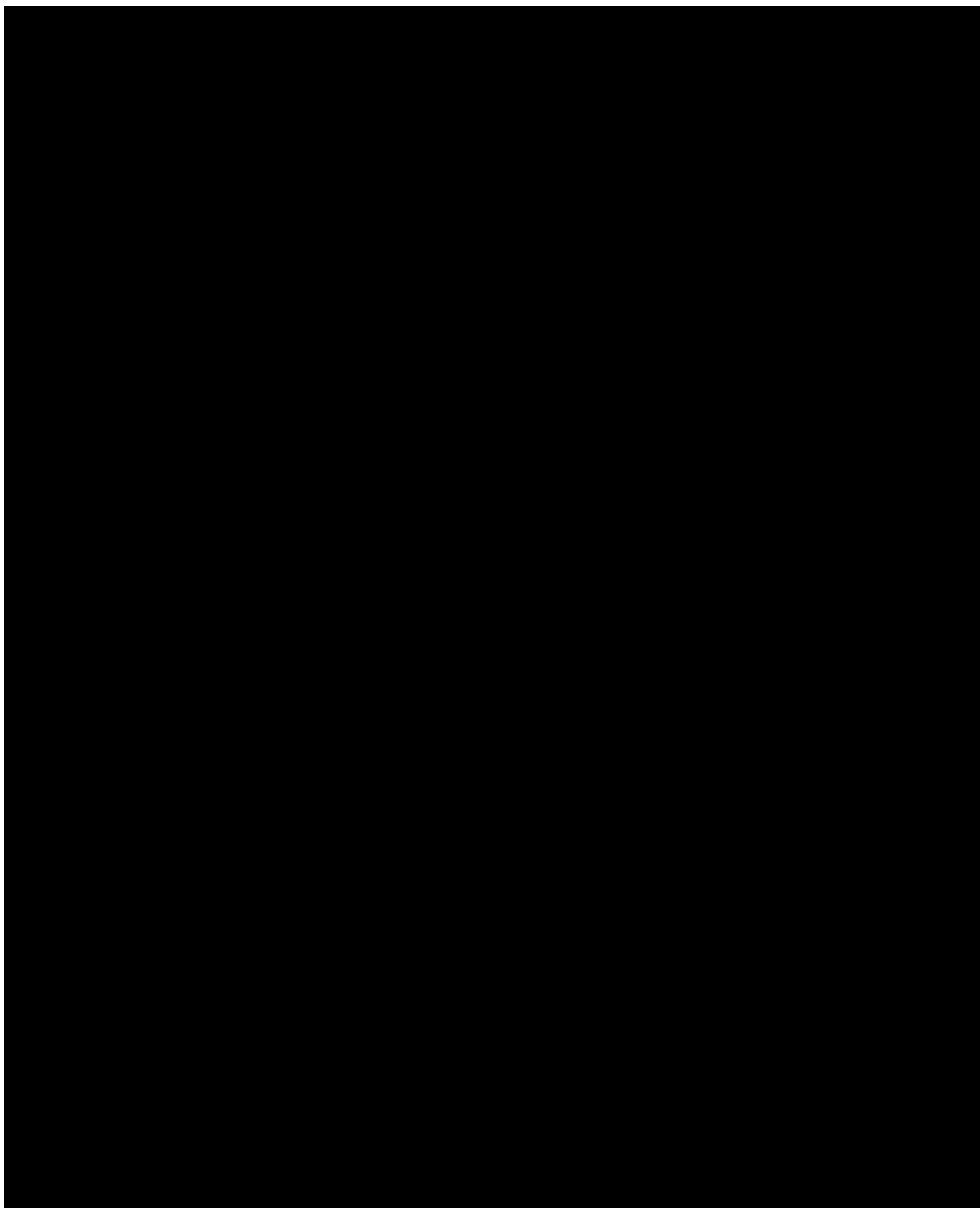
**Rufinamide**  
**Company Core Data Sheet (CCDS)**





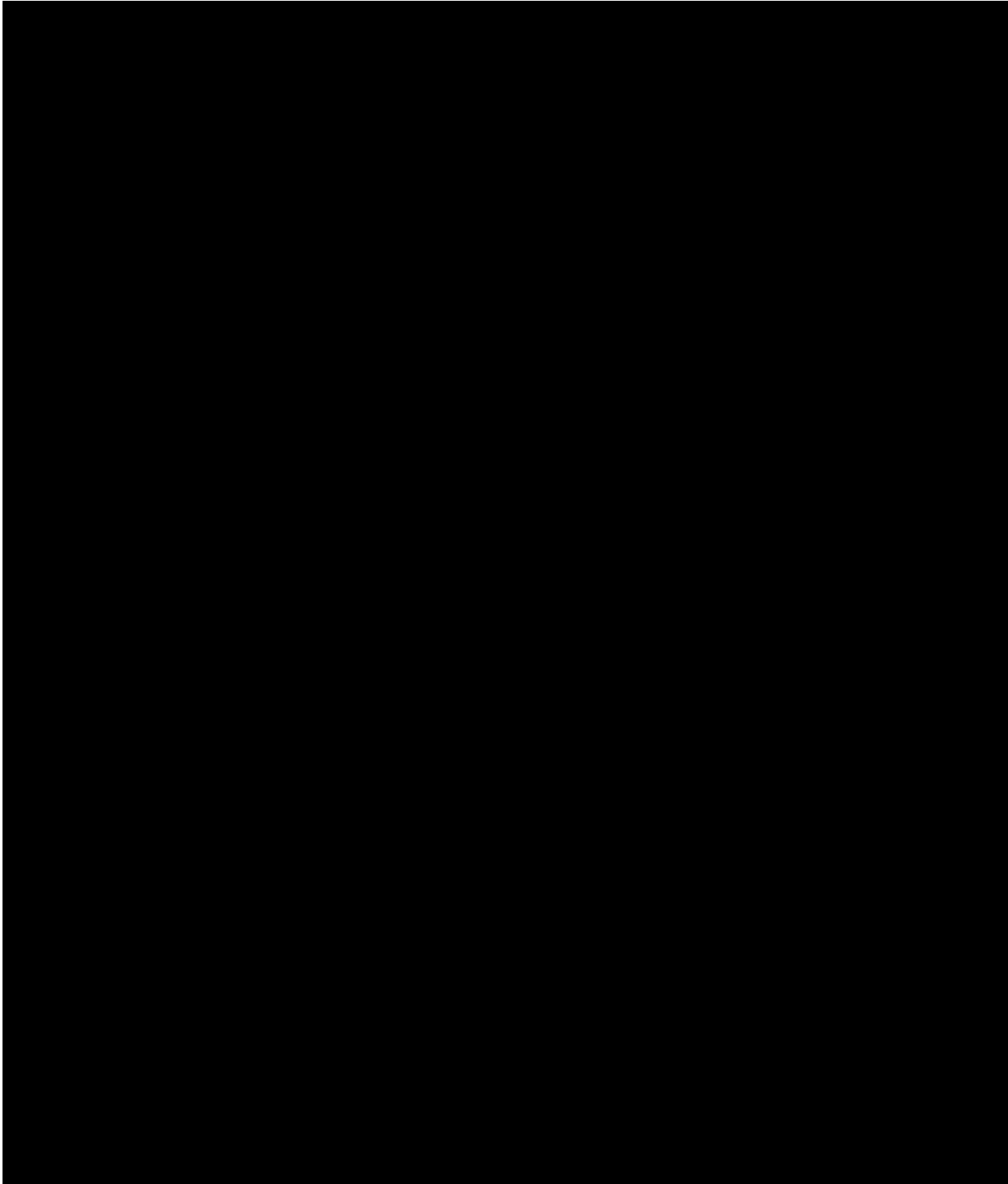


**Rufinamide**  
**Company Core Data Sheet (CCDS)**



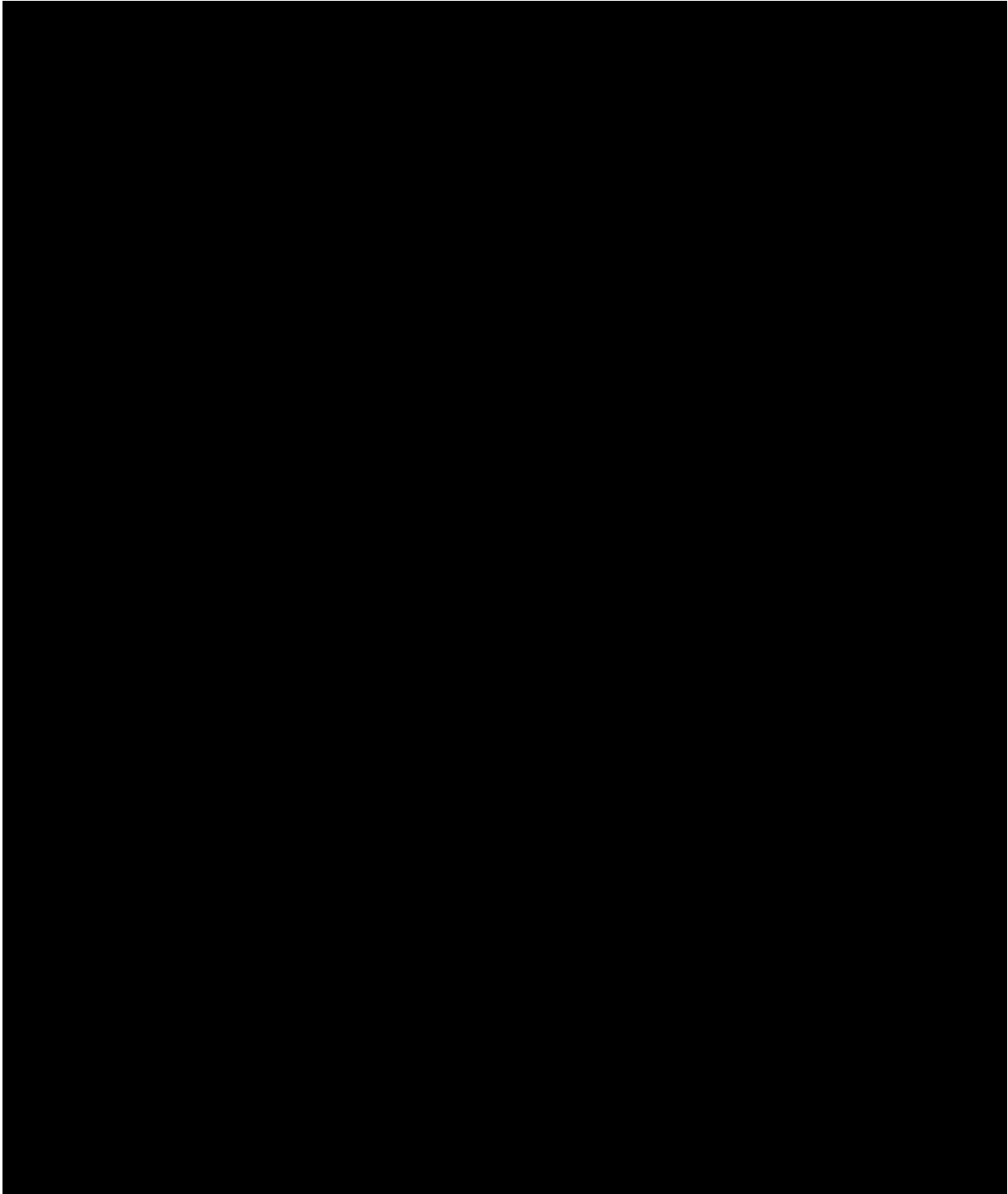


**Rufinamide**  
**Company Core Data Sheet (CCDS)**



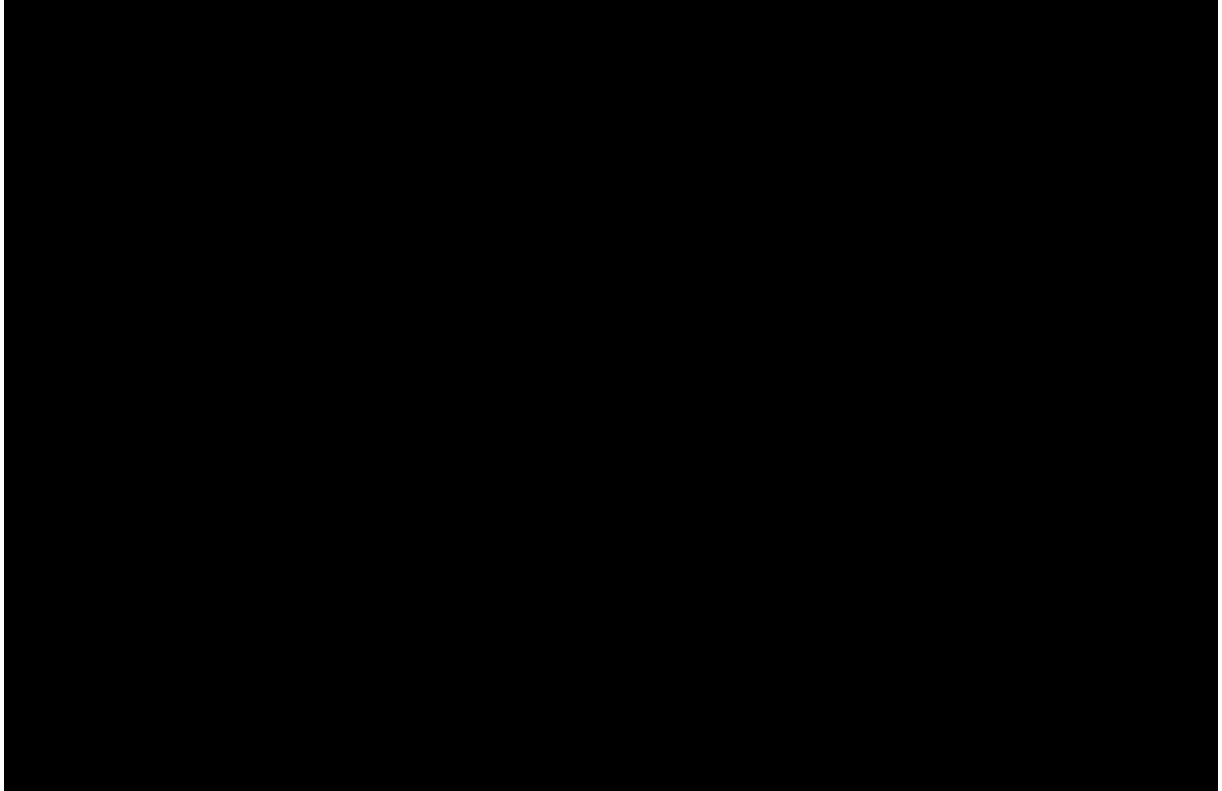


**Rufinamide**  
**Company Core Data Sheet (CCDS)**



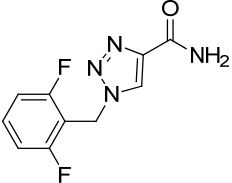
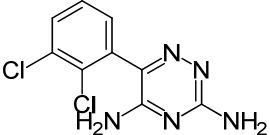


**Rufinamide**  
**Company Core Data Sheet (CCDS)**



1.7 同種同効品一覧表

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ルフィナミド	ラモトリギン
販売名	イノベロン錠 100 mg, イノベロン錠 200 mg	ラミクタール錠小児用 2 mg, ラミクタール錠小児用 5 mg, ラミクタール錠 25 mg, ラミクタール錠 100 mg
会社名	エーザイ株式会社	グラクソ・スミスクライン株式会社
販売開始年月	-	2008年12月
再評価年月	-	-
規制区分	-	劇薬, 処方せん医薬品 (注意-医師等の処方せんにより使用すること)
化学構造式		
剤形・含量	錠 100 mg, 錠 200 mg	錠小児用 2 mg, 錠小児用 5 mg, 錠 25 mg, 錠 100 mg
添付文書の作成年月	(今回申請)	2011年7月作成 (第5版)
効能・効果	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない Lennox-Gastaut 症候群における強直発作及び脱力発作に対する抗てんかん薬との併用療法	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下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法 部分発作 (二次性全般化発作を含む) 強直間代発作 Lennox-Gastaut 症候群における全般発作 双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制
効能・効果に関連する使用上の注意	(記載なし)	双極性障害の気分エピソードの急性期治療に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ルフィナミド	ラモトリギン
用法・用量	<p><b>4歳以上の小児</b>                      体重 15.0～30.0 kg の場合：通常，ルフィナミドとして，最初の 2 日間は 1 日 200 mg を 1 日 2 回に分けて食後に経口投与し，その後は 2 日ごとに 1 日用量として 200 mg 以下ずつ漸増する。維持用量は 1 日 1000 mg とし，1 日 2 回に分けて食後に経口投与する。なお，症状により，1 日 1000 mg を超えない範囲で適宜増減するが，増量は 2 日以上の間隔をあけて 1 日用量として 200 mg 以下ずつ行うこと。                      体重 30.1 kg 以上の場合：成人の用法・用量に従う。</p> <p><b>成人</b>                      通常，ルフィナミドとして，最初の 2 日間は 1 日 400 mg を 1 日 2 回に分けて食後に経口投与し，その後は 2 日ごとに 1 日用量として 400 mg 以下ずつ漸増する。維持用量は体重 30.1～50.0 kg の患者には 1 日 1800 mg，体重 50.1～70.0 kg の患者には 1 日 2400 mg，体重 70.1 kg 以上の患者には 1 日 3200 mg とし，1 日 2 回に分けて食後に経口投与する。なお，症状により維持用量を超えない範囲で適宜増減するが，増量は 2 日以上の間隔をあけて 1 日用量として 400 mg 以下ずつ行うこと。</p>	<p>&lt;双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に関する用法・用量は割愛する&gt;  <b>てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法に用いる場合：</b>  <b>成人（ラミクタール錠 25mg，ラミクタール錠 100mg）：</b>                      ・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：                      通常，ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 回 25 mg を隔日に経口投与し，次の 2 週間は 1 日 25 mg を 1 回経口投与する。その後は，1～2 週間毎に 25～50 mg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 100～200 mg とし，2 回に分割して経口投与する。                      ・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合：                      (1) <b>本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤<sup>註1)</sup>を併用する場合：</b>                      通常，ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 50 mg を 1 回経口投与し，次の 2 週間は 1 日 100 mg を 2 回に分割して経口投与する。その後は，1～2 週間毎に最大 100 mg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 200～400 mg とし，2 回に分割して経口投与する。                      (2) <b>(1) 以外の抗てんかん薬<sup>註2)</sup>を併用する場合：</b>                      バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。</p>

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ルフィナミド	ラモトリギン				
用法・用量		<参考：てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法に用いる場合（成人）>				
			バルプロ酸ナトリウムを併用する場合	バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合 (1)本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 <sup>注1)</sup> を併用する場合	(2)(1)以外の抗てんかん薬 <sup>注2)</sup> を併用する場合	
		1・2週目	12.5 mg/日 (25 mgを隔日投与)	50 mg/日 (1日1回投与)	バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。	
		3・4週目	25 mg/日 (1日1回投与)	100 mg/日 (1日2回に分割して投与)		
		5週目以降	1～2週間毎に20～50 mgずつ漸増する。	1～2週間毎に最大100 mgずつ漸増する。		
		維持用量	100～200 mg/日 (1日2回に分割して投与)	200～400 mg/日 (1日2回に分割して投与)		

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ルフィナミド	ラモトリギン
用法・用量		<p>小児（ラミクタール錠小児用 2 mg, ラミクタール錠小児用 5 mg, ラミクタール錠 25mg, ラミクタール錠 100mg）：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：                     <p>通常，ラモトリギンとして最初の2週間は1日 0.15 mg/kg を1回経口投与し，次の2週間は1日 0.3 mg/kg を1回経口投与する。その後は，1～2週間毎に最大 0.3 mg/kg ずつ漸増する。維持用量は，バルプロ酸ナトリウムに加えて本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤<sup>註1)</sup>を併用する場合は1日 1～5 mg/kg とし，本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤<sup>註1)</sup>を併用していない場合は1日 1～3 mg/kg とし，2回に分割して経口投与する。なお，1日用量は最大 200 mg までとする。</p> </li> <li>・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合：                     <p>(1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤<sup>註1)</sup>を併用する場合：                             <p>通常，ラモトリギンとして最初の2週間は1日 0.6 mg/kg を2回に分割して経口投与し，次の2週間は1日 1.2 mg/kg を2回に分割して経口投与する。その後は，1～2週間毎に最大 1.2 mg/kg ずつ漸増する。維持用量は1日 5～15 mg/kg とし，2回に分割して経口投与する。なお，1日用量は最大 400 mg までとする</p> </p></li> <li>(2) (1) 以外の抗てんかん薬<sup>註2)</sup>を併用する場合：                             <p>バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。</p> </li> </ul>



1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ルフィナミド	ラモトリギン				
用法・用量		<p>&lt;参考：てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法に用いる場合（小児）&gt;</p>				
			バルプロ酸ナトリウムを併用する場合	バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合		
			本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 <sup>注1)</sup> を併用する場合	本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 <sup>注1)</sup> を併用しない場合	(1)本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 <sup>注1)</sup> を併用する場合	(2)(1)以外の抗てんかん薬 <sup>注2)</sup> を併用する場合
		1・2週目	0.15 mg/kg/日 (1日1回投与)		0.6 mg/kg/日 (1日2回に分割して投与)	バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。
		3・4週目	0.3 mg/kg/日 (1日1回投与)		1.2 mg/kg/日 (1日2回に分割して投与)	
		5週目以降	1～2週間毎に最大 0.3 mg/kg ずつ漸増する。		1～2週間毎に最大 1.2 mg/kg ずつ漸増する。	
		維持用量	1～5 mg/kg/日（最大 200 mg）（1日2回に分割して投与）	1～3 mg/kg/日（最大 200 mg）（1日2回に分割して投与）	5～15 mg/kg/日（最大 400 mg）（1日2回に分割して投与）	

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ルフィナミド	ラモトリギン
用法・用量		<p>注 1) フェニトイン, カルバマゼピン, フェノバルビタール, プリミドン, その他本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 (「相互作用」の項参照)</p> <p>注 2) ゴニサミド, ガバペンチン, トピラマート, その他本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない又は影響が明らかでない薬剤 (「薬物動態」の項参照)</p>
用法・用量に関連する使用上の注意	<p>(1)本剤は他の抗てんかん薬と併用して使用すること。〔国内臨床試験において、本剤単独投与での使用経験はない。〕</p> <p>(2)バルプロ酸ナトリウムとの併用により本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤の投与の際には、慎重に症状を観察しながら増量すること。体重 30.0 kg 未満の患者では体重 30.0 kg 以上の患者よりも大きな影響が認められているため特に注意すること。〔「相互作用」及び「薬物動態」の項参照〕</p>	<p>(1)本剤をてんかん患者に用いる場合には、他の抗てんかん薬と併用して使用すること。〔国内臨床試験において、本剤単独投与での使用経験はない。〕</p> <p>(2)発疹等の皮膚障害の発現率は、定められた用法・用量を超えて投与した場合に高いことが示されているので、併用する薬剤の組み合わせに留意して、「用法・用量」を遵守すること。なお、体重換算等により調節した用量に一致する錠剤の組み合わせがない場合には、調節した用量に最も近く、かつ超えない用量になるよう錠剤を組み合わせ投与すること (「警告」、「重要な基本的注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照)。</p> <p>(3)本剤による発疹等の皮膚症状のために投与を中止した場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外は再投与しないこと。<b>再投与</b>にあたっては、いかなる理由で投与を中止した患者においても、維持用量より低い用量から漸増すること ((2) 参照)。なお、投与中止から本剤の消失半減期の 5 倍の期間 (バルプロ酸ナトリウムを併用した時は約 350 時間, バルプロ酸ナトリウムを併用せず本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用した時は約 65 時間 (いずれも外国人のデータ), バルプロ酸ナトリウムも本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤も併用しなかった時は約 170 時間) を経過している場合は、初回用量から「用法・用量」に従って再開することが推奨される (「相互作用」及び「薬物動態」の項参照)。</p>

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ルフィナミド	ラモトリギン
用法・用量に関連する使用上の注意		<p>(4)小児てんかん患者へ投与する場合に、投与初期（1～2週）に体重換算した1日用量が1～2 mg の範囲内であった場合は2 mg 錠を隔日に1錠服用する。体重換算した1日用量が1 mg 未満の場合は本剤を服用してはならない。本剤投与中は、体重変化を観察し、必要に応じ適切に用量の変更を行うこと。なお、2～6歳の小児の場合は維持用量の上限付近の用量が必要な場合がある。</p> <p>(5)本剤投与中に、本剤のグルクロン酸抱合を阻害あるいは誘導する薬剤を投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること。</p> <p>(6)経口避妊薬等の本剤のグルクロン酸抱合に影響を与える薬剤を併用する際には、本剤の用量調節を考慮すること（「相互作用」及び「薬物動態」の項参照）。</p> <p>(7)肝機能障害患者では、肝機能障害の程度に応じて、本剤のクリアランスが低下するため、本剤の投与にあたっては減量を考慮すること（「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）。</p>
警告	(記載なし)	<p>本剤の投与により皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）及び中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては十分に注意すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）。</p>
禁忌	本剤の成分又はトリアゾール誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
原則禁忌	(記載なし)	(記載なし)

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ルフィナミド	ラモトリギン
使用上の注意	<p><b>1.慎重投与</b>（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1)他の抗てんかん薬に対シアレルギー歴又は発疹発現の既往歴がある患者〔本剤の投与による過敏症症候群が報告されている。「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>(2)肝機能障害のある患者〔本剤は肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇するおそれがある。「重要な基本的注意」の項参照〕</p> <p>(3)先天性 QT 短縮症候群の患者〔QT 間隔が過度に短縮するおそれがある。「重要な基本的注意」, [「薬物動態」の項参照〕</p>	<p><b>1.慎重投与</b>（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1)自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者, 自殺念慮のある患者〔自殺念慮, 自殺企図があらわれることがある。〕</p> <p>(2)脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者〔精神症状を増悪させることがある。〕</p> <p>(3)肝機能障害のある患者〔本剤のクリアランスが低下し, 消失半減期が延長することがある。〕（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）</p> <p>(4)腎不全患者〔腎クリアランスが低下しているために, 主代謝物（グルクロン酸抱合体）の血漿中濃度が健康成人よりも高くなることがある。〕（「薬物動態」の項参照）</p> <p>(5)他の抗てんかん薬に対シアレルギー歴又は発疹発現の既往歴がある患者〔重篤ではない発疹の発現頻度が約3倍になる。〕</p>

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ルフィナミド	ラモトリギン
<p>使用上の注意</p>	<p><b>2.重要な基本的注意</b></p> <p>(1)本剤の投与によりてんかん重積状態があらわれることがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、てんかん重積状態が生じた場合には適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に新たな発作型の出現又はてんかん重積状態の頻度の増加が認められた場合には、本剤投与継続の必要性を慎重に判断すること。</p> <p>(2)本剤の投与により発疹があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては十分に注意し、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。特に小児において、発疹の初期徴候は感染と誤診されやすいので、発疹及び発熱等の症状が認められた場合には注意すること。</p> <p>(3)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、本剤の投与を中止する場合には、発疹の発現等安全性の観点から直ちに投与を中止しなければならない場合を除き、少なくとも2日ごとに徐々に減量し、1週間以上かけて中止すること。</p> <p>(4)重度の肝機能障害患者に対する安全性は検討されていないため、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、患者の状態を慎重に観察しながら投与することとし、必要に応じて投与量を調節するなど適切な処置を行うこと。</p>	<p><b>2.重要な基本的注意</b></p> <p>(1)本剤の投与による発疹は斑状丘疹性にあらわれることが多く、重篤な皮膚障害の発現率は、本剤投与開始から8週間以内に高く、また、バルプロ酸ナトリウムと併用した場合、あるいは小児において高いことが示されているので、本剤の投与にあたっては十分に注意し、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（「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）。</p> <p>(2)小児において、発疹の初期徴候は感染と誤診されやすいので、本剤投与開始8週間以内に発疹及び発熱等の症状が発現した場合には特に注意すること。</p> <p>(3)双極性障害患者を含め、うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期並びに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。また、新たな自傷、気分変動、アカシジア／精神運動不穏等の情動不安定の発現、もしくはこれらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(4)自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。</p>

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ルフィナミド	ラモトリギン
使用上の注意	<p>(5)本剤投与により QT 間隔が過度に短縮するおそれがあるため、先天性 QT 短縮症候群の患者に対しては、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とし、本剤投与前及び投与中は定期的に心電図検査を実施するなど、患者の状態を慎重に観察すること。 〔「薬物動態」の項参照〕</p> <p>(6)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、危険を伴う操作に従事させないように注意すること。</p>	<p>(5)家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等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。</p> <p>(6)てんかん患者では、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、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、発疹の発現等安全性の観点から直ちに投与を中止しなければならない場合を除き、少なくとも 2 週間以上かけて徐々に減量する等慎重に行うこと。</p> <p>(7)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。</p>

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ルフィナミド			ラモトリギン		
使用上の注意	<b>3.相互作用</b> 本剤は主にカルボキシエステラーゼで代謝される。〔「薬物動態」の項参照〕 <b>併用注意</b> （併用に注意すること）			<b>3.相互作用</b> ラモトリギンは主としてグルクロン酸転移酵素（主にUGT1A4）で代謝される。 <b>併用注意</b> （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	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	バルプロ酸ナトリウム	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、必要に応じて本剤の用量を調節すること。	相手薬剤により代謝酵素であるカルボキシエステラーゼが阻害され、本剤のクリアランスが低下する。	バルプロ酸ナトリウム	本剤の消失半減期が約2倍延長するとの報告がある（「用法・用量」及び「薬物動態」の項参照）。	肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。
	フェノバルビタール, プリミドン, カルバマゼピン	本剤の血中濃度が低下する可能性がある。	機序は不明である。	本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール プリミドン リファンピシン ロピナビル・リトナビル合剤	本剤の血中濃度が低下する（「用法・用量」及び「薬物動態」の項参照）。	肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ルフィナミド			ラモトリギン		
使用上の注意	CYP3A4（又はCYP3A）で代謝される薬剤（クロバザム、カルバマゼピン、エトスクシミド、トピラマー、トピラマー、ゾニサミド、トリアゾラム等）	相手薬剤の代謝を促進し、作用を減弱させるおそれがある。	本剤の CYP3A4 に対する誘導作用によると考えられる。	アタザナビル／リトナビル	アタザナビル及びリトナビル両剤と本剤を併用した場合に本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。 本剤維持用量投与中にアタザナビルとリトナビルを投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）。	肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。
	経口避妊薬（エチニルエストラジオール・ノルエチステロン）	相手薬剤の代謝を促進し、作用を減弱させるおそれがある。	機序は不明である。	カルバマゼピン	本剤とカルバマゼピンの併用により、めまい、失調、複視、霧視、嘔気等が発現したという報告があり、通常、これらの症状はカルバマゼピンの減量により回復する。	機序不明
				リスペリドン	本剤とリスペリドンの併用時には、それぞれの単独投与時に比較して、傾眠の報告が多いとの報告がある（「薬物動態」の項参照）。	機序不明



1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ルフィナミド	ラモトリギン	
使用上の注意		<p>経口避妊薬（卵胞ホルモン・黄体ホルモン合剤）</p>	<p>本剤とエチニルエストラジオール・レボノルゲストレル製剤との併用において、以下の報告がある。</p> <p>1) 本剤の血中濃度が減少したとの報告があるので、本剤維持用量投与中に経口避妊薬を投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）。</p> <p>2) レボノルゲストレルの血中濃度が減少し、血中卵胞ホルモン（FSH）及び黄体形成ホルモン（LH）が上昇し、エストラジオールが僅かに上昇したとの報告がある（「薬物動態」の項参照）。</p> <p>なお、他の経口避妊薬及び高用量のエストロゲンとの併用は検討されていないが、同様の影響が考えられる。</p> <p>1) 肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。</p> <p>2) 機序不明</p>

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ルフィナミド	ラモトリギン
使用上の注意	<p><b>4.副作用</b> 承認時までに国内第 III 相及び長期投与試験でルフィナミドを投与された 58 例のうち、41 例 (70.7%) に副作用が認められた。主な副作用は、傾眠 (20.7%)、食欲減退 (17.2%)、嘔吐 (12.1%)、便秘 (10.3%) であった。</p> <p><b>(1)重大な副作用<sup>※</sup></b> <b>1)過敏症症候群</b> (頻度不明) 初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害、血液障害等の全身症状を伴う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。 注)外国臨床試験及び外国の市販後でのみ報告された副作用は頻度不明とした。</p>	<p><b>4.副作用</b> <b>てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法に用いた場合：</b> 成人：承認時までの成人を対象とした短期試験において、本剤が投与された総症例 335 例中、185 例 (55.2%) に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、傾眠 62 例 (18.5%)、めまい 51 例 (15.2%)、肝機能障害 26 例 (7.8%)、発疹 21 例 (6.3%)、複視 18 例 (5.4%) 等であった。 また、短期試験から長期試験に移行した症例 149 例中、65 例 (43.6%) に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、肝機能障害 19 例 (12.8%)、めまい 12 例 (8.1%)、傾眠 11 例 (7.4%) 等であった (承認時)。 小児：承認時までの小児を対象とした短期試験において、本剤が投与された総症例 212 例中、107 例 (50.5%) に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、傾眠 47 例 (22.2%)、肝機能障害 21 例 (9.9%)、めまい 12 例 (5.7%)、発疹 11 例 (5.2%) 等であった。また、短期試験から長期試験に移行した症例 92 例中 36 例 (39.1%) に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、肝機能障害 14 例 (15.2%)、傾眠 5 例 (5.4%) 等であった (承認時)。 &lt;双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いた場合は割愛する&gt;</p> <p><b>(1)重大な副作用</b> <b>1) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (0.4%) 及び中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群) (頻度不明<sup>※</sup>)</b> があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、眼充血、顔面の腫脹、口唇・口腔粘膜や陰部のびらん、皮膚や粘膜の水疱、紅斑、咽頭痛、そう痒、全身倦怠感等の異常が認められ</p>

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ルフィナミド	ラモトリギン
使用上の注意		<p>た場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと（「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「臨床成績」の項参照）。</p> <p>2) <b>過敏症症候群</b>（発疹，発熱，リンパ節症，顔面浮腫，血液障害及び肝障害等の種々の全身症状を伴う）（頻度不明<sup>注1)</sup>）があらわれることがあるので，過敏症症候群の徴候又は症状が発現し，本剤との関連性が否定されない限りは，本剤の投与を中止し，適切な処置を行うこと。なお，過敏症の初期症状は，発疹を伴わないこともあるので，発疹以外の症状（発熱又はリンパ節症等）の発現にも注意が必要である。</p> <p>3) <b>再生不良性貧血</b>（頻度不明<sup>注1)</sup>），<b>汎血球減少</b>（頻度不明<sup>注1)</sup>），<b>無顆粒球症</b>（頻度不明<sup>注1)</sup>）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。</p> <p>4) <b>肝炎，肝機能障害及び黄疸</b>（0.1%）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。</p> <p>5) <b>無菌性髄膜炎</b>（項部硬直，発熱，頭痛，悪心・嘔吐又は意識混濁等の症状を伴う）（頻度不明<sup>注1)</sup>）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。本剤の再投与により，さらに重篤な症状を伴う無菌性髄膜炎が投与後すぐに再発したとの報告がある。</p>

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ルフィナミド					ラモトリギン				
使用上の注意	<b>(2)その他の副作用<sup>注1)</sup></b> 次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。					<b>(2)その他の副作用</b> 以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。				
		10%以上	3～10%未 満	3%未満	頻度不明 <sup>注2)</sup>		5%以上	1～5%未 満	1%未満	頻度不明 <sup>注3)</sup>
	過 敏 症 <sup>注3)</sup>		発疹			皮膚	発疹			
	消 化 器	食 欲 減 退 , 嘔 吐 , 便秘	悪心			全 身 症状			発 熱 , 疲 労 , 疼 痛	
	精 神 神 經 系	傾眠	浮動性めまい, てんかん重積状態, 激越, 頭痛	精神運動亢進, 運動失調, 痙攣	攻 撃 性, 嗜 眠	精 神 神 經 系	傾 眠 , めまい	頭 痛 , 不 安・焦燥・ 興 奮 , 不 眠 , てんか ん発作回数 の増加	易 刺 激 性 , 運 動 障 害 , 失 調 , 振 戦 , 幻 覚 , 眼 振 , 攻 撃性	平 衡 障 害 , チ ッ ク , 錯 乱 , パーキ ンソン症状 の悪化, 錐 体 外 路 症 状 , 舞 踏 病 アテトーゼ
	そ の 他		体重減少		疲 労 , 複 視 , 霧 視	消 化 器	胃 腸 障 害 ( 嘔 気 ・ 嘔 吐 , 下 痢等)	食 欲 不 振		
	注 1)国内臨床試験における副作用発現頻度に基づいて、発現率を記載した。					肝 臓	肝 機 能 検 査 値 異 常			
	注 2)外国臨床試験でのみ報告された副作用は頻度不明とした。					血 液		白 血 球 減 少 , 好 中 球 減 少 , 貧 血	血 小 板 減 少	リンパ節症
	注 3)このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。									

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ルフイナミド	ラモトリギン			
使用上の注意	<p><b>5.高齢者への投与</b>                      一般に高齢者では生理機能が低下しているのので、注意して投与すること。なお、外国での試験では、高齢者と非高齢者との間で、薬物動態に明らかな差は認められていない。〔「薬物動態」の項参照〕</p> <p><b>6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b>                      (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のみ投与すること。〔動物実験で、妊娠ラットに投与したとき、非妊娠ラットと比較して、母動物の摂餌量減少の増強及び体重増加抑制の増強が報告されている。また、妊娠ラットに 150 mg/kg を経口投与したとき、母動物毒性に起因する出生後初期の出生児死亡率の増加及び出生児の生後体重の増加抑制が報告されている。〕                      (2)授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔ラット及びウサギに <sup>14</sup>C-ルフイナミドを経口投与したとき、乳汁中へ移行することが報告されている。〕</p>	眼		複視	霧視, 結膜炎
		筋骨格系			背部痛, 関節痛
		その他			ループス様反応
		注) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。			
		<p><b>5.高齢者への投与</b>                      高齢者では、一般に生理機能が低下しているのので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p> <p><b>6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b>                      (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、以下の報告を考慮し、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のみ投与すること。                      1) 海外での複数のプロスペクティブ調査において、妊娠第1 三半期に本剤を単独投与された総計 2000 例以上の妊婦の情報が収集されている。本剤使用による大奇形発現リスクの実質的な増加は認められていないが、いくつかの妊娠調査において孤発性の口蓋口唇裂奇形発現リスクの増加が報告されている。ケースコントロール研究においては、他の奇形と比較して、本剤の使用に伴う口蓋口唇裂の発現リスクが高いとの結果は得られていない。本妊娠調査のデータは、多剤併用療法時の先天異常発現のリスクに対する本剤の影響について評価するのに十分なものではない。</p>			

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ルフィナミド	ラモトリギン
<p>使用上の注意</p>	<p><b>7.小児等への投与</b>                      低出生体重児，新生児，乳児，4歳未満又は体重15kg未満の幼児に対する安全性は確立していない。〔国内臨床試験において使用経験はない。〕</p>	<p>2) 動物を用いた生殖発生毒性試験において催奇形性作用は認められなかったが，本剤はジヒドロ葉酸還元酵素に対し弱い阻害作用を有するため，妊娠中に本剤を投与した場合，胎児奇形を誘発する危険性が考えられる。また，ラットで高用量投与による母動物の一般状態の悪化に関連した胎児体重の低値，着床後胚・胎児死亡率及び死産児数の増加，出生児回収率（哺育中の巣から出生児を離し，5分以内に母動物が巣内に出生児を連れ戻す）の低下並びに出生後の生存率低下がみられた。</p> <p>3) 動物（ラット）において本剤の胎児への移行が認められたとの報告がある。</p> <p>（2）妊娠により本剤の血中濃度や治療効果に影響がみられる可能性があるため（妊娠中に本剤の血中濃度が低下したという報告がある），妊婦に対し本剤を投与する場合には，患者の状態等に十分注意すること。</p> <p>（3）授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。                      [本剤はヒト乳汁中へ移行し，授乳中の乳児における血中濃度は，授乳中の婦人の血中濃度の最大約50%に達したとの報告がある<sup>り</sup>。]</p> <p><b>7.小児等への投与</b>                      てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法について，低出生体重児，新生児，乳児又は2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（国内臨床試験において使用経験はない）。双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制について，小児及び18歳未満の患者に対する有効性及び安全性は確立していない（使用経験がない）。</p>

1.7 同種同効品一覧表

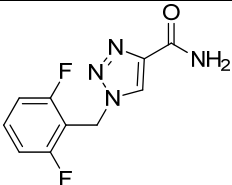
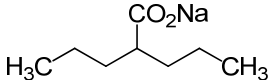
一般的名称	ルフィナミド	ラモトリギン
使用上の注意	<p><b>8.過量投与</b> 本剤の過量投与に対する解毒剤は知られていない。過量投与が行われた場合には、観察を十分に行い、必要に応じて催吐・胃洗浄等を行うこと。また、本剤は血液透析により一部除去可能であり、発現している症状の程度に応じて血液透析の実施を考慮すること。</p> <p><b>9.適用上の注意</b> <b>薬剤交付時</b>：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。(PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)</p>	<p><b>8.過量投与</b> <b>徴候, 症状</b>：過量投与（用量上限の 10～20 倍量）により眼振, 失調, 意識障害, 昏睡等の症状の発現が報告されている。 <b>処置</b>：必要に応じて患者を入院させ、輸液等の支持療法を行うこと。また、必要に応じ、胃洗浄を行うこと。</p> <p><b>9.適用上の注意</b> (1) <b>薬剤交付時</b>：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に刺入し、更には穿孔をお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。] (2) <b>服用時</b>：本剤は少量の水と共にそのまま服用する、あるいは咀嚼または少なくとも錠剤が浸る程度の少量の水に溶かして服用するよう指導すること。</p>

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ルフィナミド	ラモトリギン
使用上の注意	<p><b>10.その他の注意</b>                      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 のプラセボ対照比較試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現リスクが、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。</p>	<p><b>10.その他の注意</b>                      (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。                      (2) 本剤はジヒドロ葉酸還元酵素に対し弱い阻害作用を有するため、長期投与により葉酸代謝を阻害する可能性がある。なお、ヒトにおける長期投与の成績において、投与 1 年目まではヘモグロビン値、平均赤血球容積、血清中及び赤血球中の葉酸濃度に有意な変化は認められず、また、投与 5 年目まで赤血球中の葉酸濃度に有意な変化は認められなかった。</p>



1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ルフィナミド	バルプロ酸ナトリウム
販売名	イノベロン錠 100 mg, イノベロン錠 200 mg	デパケン錠 100 mg, デパケン錠 200 mg
会社名	エーザイ株式会社	協和発酵キリン株式会社
発売開始年月	-	デパケン錠 100 : 1981 年 9 月 デパケン錠 200 : 1975 年 3 月
再評価年月	-	1989 年 12 月
規制区分	-	処方せん医薬品* *注意-医師等の処方せんにより使用すること
化学構造式		
剤形・含量	錠 100 mg, 錠 200 mg	錠 100 mg, 錠 200 mg
添付文書の作成年月	(今回申請)	2012 年 12 月改訂 (第 19 版)
効能・効果	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない Lennox-Gastaut 症候群における強直発作及び脱力発作に対する抗てんかん薬との併用療法	1. 各種てんかん (小発作・焦点発作・精神運動発作ならびに混合発作) およびてんかんに伴う性格行動障害 (不機嫌・易怒性等) の治療 2. 躁病および躁うつ病の躁状態の治療 3. 片頭痛発作の発症抑制
効能・効果に関連する使用上の注意	(記載なし)	<b>【片頭痛発作の発症抑制】</b> 本剤は、片頭痛発作の急性期治療のみでは日常生活に支障をきたしている患者にのみ投与すること。

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ルフィナミド	バルプロ酸ナトリウム
用法・用量	<p><b>4歳以上の小児</b>                      体重 15.0～30.0 kg の場合：通常，ルフィナミドとして，最初の2日間は1日 200 mg を1日2回に分けて食後に経口投与し，その後は2日ごとに1日用量として 200 mg 以下ずつ漸増する。維持用量は1日 1000 mg とし，1日2回に分けて食後に経口投与する。なお，症状により，1日 1000 mg を超えない範囲で適宜増減するが，増量は2日以上の間隔をあけて1日用量として 200 mg 以下ずつ行うこと。                      体重 30.1 kg 以上の場合：成人の用法・用量に従う。</p> <p><b>成人</b>                      通常，ルフィナミドとして，最初の2日間は1日 400 mg を1日2回に分けて食後に経口投与し，その後は2日ごとに1日用量として 400 mg 以下ずつ漸増する。維持用量は体重 30.1～50.0 kg の患者には1日 1800 mg，体重 50.1～70.0 kg の患者には1日 2400 mg，体重 70.1 kg 以上の患者には1日 3200 mg とし，1日2回に分けて食後に経口投与する。なお，症状により維持用量を超えない範囲で適宜増減するが，増量は2日以上の間隔をあけて1日用量として 400 mg 以下ずつ行うこと。</p>	<p>1. 各種てんかん（小発作・焦点発作・精神運動発作ならびに混合発作）およびてんかんに伴う性格行動障害（不機嫌・易怒性等）の治療                      2. 躁病および躁うつ病の躁状態の治療                      通常1日量バルプロ酸ナトリウムとして 400～1,200 mg を1日2～3回に分けて経口投与する。                      ただし，年齢・症状に応じ適宜増減する。</p> <p>3. 片頭痛発作の発症抑制                      通常1日量バルプロ酸ナトリウムとして 400～800 mg を1日2～3回に分けて経口投与する。                      なお，年齢・症状に応じ適宜増減するが，1日量として 1,000 mg を超えないこと。</p>
用法・用量に関連する使用上の注意	<p>(1)本剤は他の抗てんかん薬と併用して使用すること。〔国内臨床試験において，本剤単独投与での使用経験はない。〕                      (2)バルプロ酸ナトリウムとの併用により本剤の血中濃度が上昇することがあるので，本剤の投与の際には，慎重に症状を観察しながら増量すること。体重 30.0 kg 未満の患者では体重 30.0 kg 以上の患者よりも大きな影響が認められているため特に注意すること。〔「相互作用」及び「薬物動態」の項参照〕</p>	<p>(記載なし)</p>
警告	<p>(記載なし)</p>	<p>(記載なし)</p>

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ルフィナミド	バルプロ酸ナトリウム
禁忌	本剤の成分又はトリアゾール誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者	1) 重篤な肝障害のある患者 [肝障害が強くあらわれ致死的になるおそれがある。] 2) 本剤投与中はカルバペネム系抗生物質 (パニペネム・ベタミプロン, メロペネム水和物, イミペネム水和物・シラスタチンナトリウム, ビアペネム, ドリペネム水和物, テビペネム ピボキシル) を併用しないこと。 [「相互作用」の項参照] 3) 尿素サイクル異常症の患者 [重篤な高アンモニア血症があらわれることがある。]
原則禁忌	(記載なし)	妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照]

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ルフィナミド	バルプロ酸ナトリウム
使用上の注意	<p><b>1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</b>                      (1)他の抗てんかん薬に対しアレルギー歴又は発疹発現の既往歴がある患者〔本剤の投与による過敏症症候群が報告されている。「重大な副作用」の項参照〕                      (2)肝機能障害のある患者〔本剤は肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇するおそれがある。「重要な基本的注意」の項参照〕                      (3)先天性 QT 短縮症候群の患者〔QT 間隔が過度に短縮するおそれがある。「重要な基本的注意」, 「薬物動態」の項参照〕</p> <p><b>2.重要な基本的注意</b>                      (1)本剤の投与によりてんかん重積状態があらわれることがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、てんかん重積状態が生じた場合には適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に新たな発作型の出現又はてんかん重積状態の頻度の増加が認められた場合には、本剤投与継続の必要性を慎重に判断すること。                      (2)本剤の投与により発疹があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては十分に注意し、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。特に小児において、発疹の初期徴候は感染と誤診されやすいので、発疹及び発熱等の症状が認められた場合には注意すること。</p>	<p><b>1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</b>                      1) 肝機能障害又はその既往歴のある患者〔肝機能障害が強くあらわれるおそれがある。〕                      2) 薬物過敏症の既往歴のある患者                      3) 自殺企図の既往及び自殺念慮のある躁病及び躁うつ病の躁状態の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕                      4) 以下のような尿素サイクル異常症が疑われる患者〔重篤な高アンモニア血症があらわれるおそれがある。〕                      (1) 原因不明の脳症若しくは原因不明の昏睡の既往のある患者                      (2) 尿素サイクル異常症又は原因不明の乳児死亡の家族歴のある患者</p> <p><b>2.重要な基本的注意</b>                      1) 本剤で催奇形性が認められているため、妊娠する可能性のある婦人に使用する場合には、本剤による催奇形性について十分に説明し、本剤の使用が適切であるか慎重に判断すること。（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）                      2) てんかん患者においては、連用中における<b>投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態</b>があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。                      3) 片頭痛患者においては、本剤は発現した頭痛発作を緩解する薬剤ではないので、本剤投与中に頭痛発作が発現した場合には必要に応じて頭痛発作治療薬を頓用させること。投与前にこのことを患者に十分に説明しておくこと。</p>

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ルフィナミド	バルプロ酸ナトリウム
<p>使用上の注意</p>	<p>(3)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、本剤の投与を中止する場合には、発疹の発現等安全性の観点から直ちに投与を中止しなければならない場合を除き、少なくとも2日ごとに徐々に減量し、1週間以上かけて中止すること。</p> <p>(4)重度の肝機能障害患者に対する安全性は検討されていないため、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、患者の状態を慎重に観察しながら投与することとし、必要に応じて投与量を調節するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(5)本剤投与によりQT間隔が過度に短縮するおそれがあるため、先天性QT短縮症候群の患者に対しては、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とし、本剤投与前及び投与中は定期的に心電図検査を実施するなど、患者の状態を慎重に観察すること。〔「薬物動態」の項参照〕</p> <p>(6)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、危険を伴う操作に従事させないよう注意すること。</p>	<p>4)片頭痛患者においては、本剤投与中は症状の経過を十分に観察し、頭痛発作発現の消失・軽減により患者の日常生活への支障がなくなったら一旦本剤の投与を中止し、投与継続の必要性について検討すること。なお、症状の改善が認められない場合には、漫然と投与を継続しないこと。</p> <p>5) <b>重篤な肝障害</b> (投与初期6ヵ月以内に多い。) があらわれることがあるので、投与初期6ヵ月間は定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。その後も連用中は<b>定期的に肝機能検査</b>を行うことが望ましい。</p> <p>また、肝障害とともに<b>急激な意識障害</b>があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 連用中は定期的に腎機能検査、血液検査を行うことが望ましい。</p> <p>7) <b>尿素サイクル異常症が疑われる患者</b>においては、本剤投与前に<b>アミノ酸分析等の検査</b>を考慮すること。なお、このような患者では本剤投与中は、アンモニア値の変動に注意し、十分な観察を行うこと。</p> <p>8) 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。</p>

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ルフィナミド	バルプロ酸ナトリウム			
使用上の注意	<p><b>3.相互作用</b></p>	<p><b>3.相互作用</b></p>			
	<p>本剤は主にカルボキシエステラーゼで代謝される。[「薬物動態」の項参照]</p>	<p><b>1)併用禁忌 (併用しないこと)</b></p>			
	<p><b>併用注意 (併用に注意すること)</b></p>	<p><b>薬剤名等</b></p>	<p><b>臨床症状・措置方法</b></p>	<p><b>機序・危険因子</b></p>	
	<p>薬剤名等</p>	<p>臨床症状・措置方法</p>	<p>機序・危険因子</p>	<p>カルバペネム系抗生物質 パニペネム・ベタミプロン (カルベニン) メロペネム水和物 (メロペン) イミペネム水和物・シラスタチンナトリウム (チエナム) ビアペネム (オメガシン) ドリペネム水和物(フィニバックス) テビペネム ピボキシル(オラペネム)</p> <p>てんかんの発作が再発することがある。</p> <p>バルプロ酸の血中濃度が低下する。</p>	
	<p>バルプロ酸ナトリウム</p>	<p>本剤の血中濃度が上昇することがあるので、必要に応じて本剤の用量を調節すること。</p>	<p>相手薬剤により代謝酵素であるカルボキシエステラーゼが阻害され、本剤のクリアランスが低下する。</p>		
<p>フェノバルビタール, プリミドン, カルバマゼピン</p>	<p>本剤の血中濃度が低下する可能性がある。</p>	<p>機序は不明である。</p>			
<p>フェニトイン</p>	<p>本剤の血中濃度が低下する可能性がある。また、相手薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。</p>	<p>機序は不明である。</p>			

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ルフィナミド			バルプロ酸ナトリウム		
使用上の注意	CYP3A4（又はCYP3A）で代謝される薬剤（クロバザム、カルバマゼピン、エトスクシミド、トピラマー、トピラマー、ゾニサミド、トリアゾラム等）	相手薬剤の代謝を促進し、作用を減弱させるおそれがある。	本剤の CYP3A4 に対する誘導作用によると考えられる。	<b>2)併用注意（併用に注意すること）</b>		
	経口避妊薬（エチニルエストラジオール・ノルエチステロン）	相手薬剤の代謝を促進し、作用を減弱させるおそれがある。	機序は不明である。	薬剤名等 バルビツール酸剤 フェノバルビタール等	臨床症状・措置方法 バルプロ酸の作用が減弱、バルビツール酸剤の作用が増強することがある。	機序・危険因子 バルプロ酸の血中濃度が低下する。また、バルビツール酸剤の血中濃度を上昇させる。
				フェニトイン カルバマゼピン	バルプロ酸の作用が減弱、左記薬剤の作用が増強又は、減弱することがある。	バルプロ酸の血中濃度が低下する。また、左記薬剤の血中濃度を上昇又は、低下させる。
				エトスクシミド アミトリプチリン ノルトリプチリン	左記薬剤の作用が増強することがある。	左記薬剤の血中濃度を上昇させる。
				クロバザム	バルプロ酸の作用が増強されることがある。	機序は不明であるが、バルプロ酸の血中濃度が上昇する。
				ラモトリギン	左記薬剤の消失半減期が約 2 倍延長するとの報告がある。	肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ルフィナミド	バルプロ酸ナトリウム		
使用上の注意		サリチル酸系薬剤 アスピリン等	バルプロ酸の作用が増強されることがある。	遊離型バルプロ酸濃度が上昇する。また、バルプロ酸の代謝が阻害される。
		ベンゾジアゼピン系薬剤 ジアゼパム等 ワルファリンカリウム	左記薬剤の作用が増強することがある。	遊離型の左記薬剤の血中濃度を上昇させる。
		エリスロマイシン シメチジン	バルプロ酸の作用が増強されることがある。	左記薬剤が肝チトクロームP-450による薬物代謝を抑制し、バルプロ酸の血中濃度が上昇する。
		クロナゼパム	アブサンス重積（欠神発作重積）があらわれたとの報告がある。	機序は不明である。



1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ルフィナミド	バルプロ酸ナトリウム
使用上の注意	<p><b>4.副作用</b> 承認時までに国内第 III 相及び長期投与試験でルフィナミドを投与された 58 例のうち、41 例 (70.7%) に副作用が認められた。主な副作用は、傾眠 (20.7%)、食欲減退 (17.2%)、嘔吐 (12.1%)、便秘 (10.3%) であった。</p> <p><b>(1)重大な副作用<sup>※</sup></b> <b>1)過敏症症候群</b> (頻度不明) 初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害、血液障害等の全身症状を伴う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。 注)外国臨床試験及び外国の市販後でのみ報告された副作用は頻度不明とした。</p>	<p><b>4.副作用</b> <b>○各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害</b> 錠 (200mg)、シロップによる承認時及び 1977 年 12 月までの副作用頻度調査において、10,563 例中、副作用の発現例は 1,529 例 (発現率 14.5%) で、2,141 件であった。主な副作用は傾眠 582 件 (5.5%)、失調・ふらつき 383 件 (3.6%)、嘔気・悪心・嘔吐 274 件 (2.6%)、食欲不振 182 件 (1.7%)、胃腸障害 157 件 (1.5%)、全身倦怠感 73 件 (0.7%) 等であった。</p> <p><b>○躁病および躁うつ病の躁状態、片頭痛発作の発症抑制</b> 本剤の躁病および躁うつ病の躁状態、片頭痛発作の発症抑制に対する使用においては、厚生省「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて (研第 4 号・医薬審第 104 号)」通知に該当する医療用医薬品として承認されたため、副作用発現頻度が明確となる国内での調査を実施していない。</p> <p><b>1) 重大な副作用</b> <b>(1)劇症肝炎等の重篤な肝障害</b>、黄疸、脂肪肝等を起こすことがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。 <b>(2)高アンモニア血症を伴う意識障害</b>があらわれることがあるので、定期的にアンモニア値を測定するなど観察を十分に行い、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。 <b>(3)溶血性貧血、赤芽球癆、汎血球減少、重篤な血小板減少、顆粒球減少</b>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。</p>

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ルフィナミド	バルプロ酸ナトリウム
使用上の注意		<p>(4)急性膵炎があらわれることがあるので、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。</p> <p>(5)間質性腎炎、ファンコニー症候群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。</p> <p>(6)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）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。</p> <p>(7)過敏症症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等の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、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。</p> <p>(8)脳の萎縮、認知症様症状（健忘、見当識障害、言語障害、寡動、知能低下、感情鈍麻等）、パーキンソン様症状（静止時振戦、硬直、姿勢・歩行異常等）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。なお、これらの症状が発現した例では中止により、ほとんどが1～2ヵ月で回復している。</p> <p>(9)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の上昇等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>

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ルフィナミド					バルプロ酸ナトリウム						
使用上の注意	<p><b>(2)その他の副作用<sup>注1)</sup></b>                      次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p>					<p><b>(10)抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)</b> があらわれることがあるので、観察を十分に行い、低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム量の増加、高張尿等があらわれた場合には水分摂取の制限等の適切な処置を行うこと。</p> <p><b>2) その他の副作用</b>                      下記のような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減量・休薬等の適切な処置を行うこと。</p>						
			10%以上	3～10%未満	3%未満	頻度不明 <sup>注2)</sup>			5%以上	0.1～5%以上	0.1%未満	頻度不明 <sup>注2)</sup>
	過敏症 <sup>注3)</sup>			発疹			血液			白血球減少	貧血，好酸球増多，血小板凝集能低下，低フィブリノーゲン血症	
	消化器	食欲減退，嘔吐，便秘	悪心				精神神経系	傾眠	失調，頭痛，不眠，不穩，視覚異常	感覚変化	振戦，めまい，抑うつ	
	精神神経系	傾眠	浮動性めまい，てんかん重積状態，激越，頭痛	精神運動亢進，運動失調，痙攣	攻撃性，嗜眠		消化器		悪心・嘔吐，食欲不振，胃部不快感，便秘	口内炎，下痢	食欲亢進，腹痛	
	その他			体重減少		疲労，複視，霧視						
注 1)国内臨床試験における副作用発現頻度に基づいて、発現率を記載した。					注 2)外国臨床試験でのみ報告された副作用は頻度不明とした。							
注 3)このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。												

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ルフィナミド	バルプロ酸ナトリウム				
使用上の注意	<p><b>5.高齢者への投与</b>                      一般に高齢者では生理機能が低下しているので、注意して投与すること。なお、外国での試験では、高齢者と非高齢者との間で、薬物動態に明らかな差は認められていない。〔「薬物動態」の項参照〕</p>	肝臓				AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, AI-P 上昇
		皮膚			脱毛	
		過敏症		発疹		
		その他		倦怠感, 夜尿・頻尿, 鼻血	口渇, 浮腫, 月経異常 (月経不順, 無月経), 発熱	血尿, 高アンモニア血症, 歯肉肥厚, 体重増加, 尿失禁, 多嚢胞性卵巣, カルニチン減少
		注)「抑うつ」については国外報告, それ以外は国内自発報告に基づく。				
<p><b>5.高齢者への投与</b>                      1) 本剤は、血漿アルブミンとの結合性が強いが、高齢者では血漿アルブミンが減少していることが多いため、遊離の薬物の血中濃度が高くなるおそれがあるので、用量に留意して慎重に投与すること。                      2) てんかん患者においては、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれやすいので慎重に投与すること。                      3) 片頭痛発作の発症抑制に対する、高齢者における安全性及び有効性については、現在までの国内外の臨床試験で明確なエビデンスが得られていない。</p>						

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ルフィナミド	バルプロ酸ナトリウム
<p>使用上の注意</p>	<p><b>6.妊婦，産婦，授乳婦等への投与</b>                      (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のみ投与すること。〔動物実験で，妊娠ラットに投与したとき，非妊娠ラットと比較して，母動物の摂餌量減少の増強及び体重増加抑制の増強が報告されている。また，妊娠ラットに 150 mg/kg を経口投与したとき，母動物毒性に起因する出生後初期の出生児死亡率の増加及び出生児の生後体重の増加抑制が報告されている。〕                      (2)授乳中の婦人には投与することを避け，やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔ラット及びウサギに <sup>14</sup>C-ルフィナミドを経口投与したとき，乳汁中へ移行することが報告されている。〕</p>	<p><b>6.妊婦，産婦，授乳婦等への投与</b>                      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のみ投与すること。〔二分脊椎児を出産した母親の中に，本剤の成分を妊娠初期に投与された例が対照群より多いとの疫学的調査報告があり，また，本剤の成分を投与された母親に，心室中隔欠損等の心奇形や多指症，口蓋裂，尿道下裂等の外表奇形，その他の奇形を有する児を出産したとの報告がある。また，特有の顔貌（前頭部突出，両眼離開，鼻根偏平，浅く長い人中溝，薄い口唇等）を有する児を出産したとする報告がみられる。〕                      2) 妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合には，可能な限り単剤投与することが望ましい。〔他の抗てんかん剤（特にカルバマゼピン）と併用して投与された患者の中に，奇形を有する児を出産した例が本剤単剤投与群と比較して多いとの疫学的調査報告がある。〕                      3) 妊娠中の投与により，新生児に呼吸障害，肝障害，低フィブリノーゲン血症等があらわれることがある。                      4) 妊娠中の投与により，新生児に低血糖，退薬症候（神経過敏，過緊張，痙攣，嘔吐）があらわれるとの報告がある。                      5) 動物実験（マウス）で，本剤が葉酸代謝を阻害し，新生児の先天性奇形に関与する可能性があるとの報告がある。                      6) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中へ移行することがある。〕</p>

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ルフィナミド	バルプロ酸ナトリウム
使用上の注意	<p><b>7.小児等への投与</b> 低出生体重児，新生児，乳児，4歳未満又は体重15kg未満の幼児に対する安全性は確立していない。〔国内臨床試験において使用経験はない。〕</p> <p><b>8.過量投与</b> 本剤の過量投与に対する解毒剤は知られていない。過量投与が行われた場合には，観察を十分に行い，必要に応じて催吐・胃洗浄等を行うこと。また，本剤は血液透析により一部除去可能であり，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。</p> <p><b>9.適用上の注意</b> <b>薬剤交付時：</b>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。）</p>	<p><b>7.小児等への投与</b> 1) 低出生体重児，新生児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。 2) 片頭痛発作の発症抑制に対する，小児における安全性及び有効性については，現在までの国内外の臨床試験で明確なエビデンスが得られていない。</p> <p><b>8.過量投与</b> 症状：誤飲や自殺企図による過量服用により意識障害（傾眠，昏睡），痙攣，呼吸抑制，高アンモニア血症，脳水腫を起こした例が報告されている。外国では死亡例が報告されている。 処置：意識の低下，嚥下反応の消失がなければ早期に胃洗浄を行う。下剤，活性炭投与を行い，尿排泄を促進し，一般的な支持・対症療法を行う。また必要に応じて直接血液灌流，血液透析を行う。ナロキソンの投与が有効であったとする報告がある。</p> <p><b>9.適用上の注意</b> <b>薬剤交付時</b> 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，更には穿孔をお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。〕</p>

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ルフィナミド	バルプロ酸ナトリウム
使用上の注意	<p><b>10.その他の注意</b>                      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 のプラセボ対照比較試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現リスクが、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。</p>	<p><b>10.その他の注意</b>                      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。</p>



日本標準商品分類番号
------------

抗てんかん剤  
**イノベロン®錠 100mg**  
**イノベロン®錠 200mg**      Inovelon® (案)  
 ルフィナミド製剤)  
 【貯 法】 室温保存  
 【使用期限】 外箱に表示の使用期限内に使用すること。

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2007年1月

**【禁 忌】(次の患者には投与しないこと)**  
 本剤の成分又はトリアゾール誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

**【組成・性状】**

**1. 組成**

錠100mg：本剤は、1錠中にルフィナミド100mgを含有する淡赤色の割線入りフィルムコーティング錠である。  
 添加物としてクロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、タルク、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ヒプロメロース、マクロゴール6000、ラウリル硫酸ナトリウムを含有する。  
 錠200mg：本剤は、1錠中にルフィナミド200mgを含有する淡赤色の割線入りフィルムコーティング錠である。  
 添加物としてクロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、タルク、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ヒプロメロース、マクロゴール6000、ラウリル硫酸ナトリウムを含有する。

**2. 製剤の性状**

販売名	剤形 識別コード	外 形			性状
		表	裏	側面	
イノベロン 錠 100mg	フィルム コーティ ング錠				楕円形 淡赤色 割線入り
	E261	長径(mm) 10.2	短径(mm) 5.4	質量(mg) 187 厚さ(mm) 4.0	
イノベロン 錠 200mg	フィルム コーティ ング錠				楕円形 淡赤色 割線入り
	E262	長径(mm) 15.2	短径(mm) 6.2	質量(mg) 374 厚さ(mm) 4.5	

**【効能・効果】**

他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない  
 Lennox-Gastaut 症候群における強直発作及び脱力発作に対する抗てんかん薬との併用療法

**【用法・用量】**

**4歳以上の小児**

体重15.0~30.0kgの場合：通常、ルフィナミドとして、最初の2日間は1日200mgを1日2回に分けて食後に経口投与し、その後は2日ごとに1日用量として200mg以下ずつ漸増する。維持用量は1日1000mgとし、1日2回に分けて食後に経口投与する。なお、症状により、1日1000mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は2日以上の間隔をあけて1日用量として200mg以下ずつ行うこと。  
 体重30.1kg以上の場合：成人の用法・用量に従う。

**成人**

通常、ルフィナミドとして、最初の2日間は1日400mgを1日2回に分けて食後に経口投与し、その後は2日ごとに1日用量として400mg以下ずつ漸増する。維持用量は体重30.1~50.0kgの患者には1日1800mg、体重50.1~70.0kgの患者に

は1日2400mg、体重70.1kg以上の患者には1日3200mgとし、1日2回に分けて食後に経口投与する。なお、症状により維持用量を超えない範囲で適宜増減するが、増量は2日以上の間隔をあけて1日用量として400mg以下ずつ行うこと。

**<参考>**

体重	4歳以上の小児	4歳以上の小児及び成人		
	15.0~ 30.0kg	30.1~ 50.0kg	50.1~ 70.0kg	70.1kg 以上
1・2 日目	200mg/日	400mg/日		
3日目 以降	2日間毎に 200mg以下ずつ 漸増する。	2日間毎に 400mg以下ずつ 漸増する。		
維持 用量	1000 mg/日	1800 mg/日	2400 mg/日	3200 mg/日

**<用法・用量に関連する使用上の注意>**

- 本剤は他の抗てんかん薬と併用して使用すること。  
 [国内臨床試験において、本剤単独投与での使用経験はない。]
- バルプロ酸ナトリウムとの併用により本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤の投与の際には、慎重に症状を観察しながら増量すること。体重30.0kg未満の患者では体重30.0kg以上の患者よりも大きな影響が認められているため特に注意すること。[「相互作用」及び「薬物動態」の項参照]

**【使用上の注意】**

**1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)**

- 他の抗てんかん薬に対しアレルギー歴又は発疹発現の既往歴がある患者〔本剤の投与による過敏症症候群が報告されている。「重大な副作用」の項参照〕
- 肝機能障害のある患者〔本剤は肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇するおそれがある。「重要な基本的注意」の項参照〕
- 先天性QT短縮症候群の患者〔QT間隔が過度に短縮するおそれがある。「重要な基本的注意」、「薬物動態」の項参照〕

**2. 重要な基本的注意**

- 本剤の投与によりてんかん重積状態があらわれることがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、てんかん重積状態が生じた場合には適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に新たな発作型の出現又はてんかん重積状態の頻度の増加が認められた場合には、本剤投与継続の必要性を慎重に判断すること。
- 本剤の投与により発疹があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては十分に注意し、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。特に小児において、発疹の初期徴候は感染と誤診されやすいので、発疹及び発熱等の症状が



認められた場合には注意すること。

- (3) 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、本剤の投与を中止する場合には、発疹の発現等安全性の観点から直ちに投与を中止しなければならない場合を除き、少なくとも2日ごとに徐々に減量し、1週間以上かけて中止すること。
- (4) 重度の肝機能障害患者に対する安全性は検討されていないため、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、患者の状態を慎重に観察しながら投与することとし、必要に応じて投与量を調節するなど適切な処置を行うこと。
- (5) 本剤投与によりQT間隔が過度に短縮するおそれがあるため、先天性QT短縮症候群の患者に対しては、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とし、本剤投与前及び投与中は定期的に心電図検査を実施するなど、患者の状態を慎重に観察すること。〔「薬物動態」の項参照〕
- (6) 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、危険を伴う操作に従事させないように注意すること。

**3. 相互作用**

本剤は主にカルボキシエステラーゼで代謝される。〔「薬物動態」の項参照〕

**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
バルプロ酸ナトリウム	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、必要に応じて本剤の用量を調節すること。	相手薬剤により代謝酵素であるカルボキシエステラーゼが阻害され、本剤のクリアランスが低下する。
フェノバルビタール、プリミドン、カルバマゼピン	本剤の血中濃度が低下する可能性がある。	機序は不明である。
フェニトイン	本剤の血中濃度が低下する可能性がある。また、相手薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	機序は不明である。
CYP3A4（又はCYP3A）で代謝される薬剤（クロバザム、カルバマゼピン、エトスクシミド、トピラマート、ゾニサミド、トリアゾラム等）	相手薬剤の代謝を促進し、作用を減弱させるおそれがある。	本剤のCYP3A4に対する誘導作用によると考えられる。
経口避妊薬（エチニルエストラジオール・ノルエチステロン）	相手薬剤の代謝を促進し、作用を減弱させるおそれがある。	機序は不明である。

**4. 副作用**

承認時までに国内第Ⅲ相及び長期投与試験でルフィナミドを投与された58例のうち、41例（70.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、傾眠（20.7%）、食欲減退（17.2%）、嘔吐（12.1%）、便秘（10.3%）であった。

**(1) 重大な副作用<sup>※</sup>**

- 1) 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、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害、血液障害等の全身症状を伴う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。

〔注〕外国臨床試験及び外国の市販後でのみ報告された副作用は頻度不明とした。

**(2) その他の副作用<sup>※1</sup>**

次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	10%以上	3～10%未満	3%未満	頻度不明 <sup>注2)</sup>
過敏症 <sup>注3)</sup>		発疹		
消化器	食欲減退、嘔吐、便秘	悪心		
精神神経系	傾眠	浮動性めまい、てんかん重積状態、激越、頭痛	精神運動亢進、運動失調、痙攣	攻撃性、嗜眠
その他		体重減少		疲労、複視、霧視

注1) 国内臨床試験における副作用発現頻度に基づいて、発現率を記載した。

注2) 外国臨床試験でのみ報告された副作用は頻度不明とした。

注3) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

**5. 高齢者への投与**

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、注意して投与すること。なお、外国での試験では、高齢者と非高齢者との間で、薬物動態に明らかな差は認められていない。〔「薬物動態」の項参照〕

**6. 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のみ投与すること。〔動物実験で、妊娠ラットに投与したとき、非妊娠ラットと比較して、母動物の摂餌量減少の増強及び体重増加抑制の増強が報告されている。また、妊娠ラットに150mg/kgを経口投与したとき、母動物毒性に起因する出生後初期の出生児死亡率の増加及び出生児の生後体重の増加抑制が報告されている。〕
- (2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔ラット及びウサギに<sup>14</sup>C-ルフィナミドを経口投与したとき、乳汁中へ移行することが報告されている。〕

**7. 小児等への投与**

低出生体重児、新生児、乳児、4歳未満又は体重15kg未満の幼児に対する安全性は確立していない。〔国内臨床試験において使用経験はない。〕

**8. 過量投与**

本剤の過量投与に対する解毒剤は知られていない。過量投与が行われた場合には、観察を十分に行い、必要に応じて催吐・胃洗浄等を行うこと。また、本剤は血液透析により一部除去可能であり、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。

**9. 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。）

**10. その他の注意**

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のプラセボ対照比較試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現リスクが、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。

**【薬物動態】**

**1. 血中濃度**

**(1) 反復投与 (外国人データ)**

健康成人を対象にルフィナミドを1日2回に分けて、800mg/日<sup>注)</sup>から食後に経口投与を開始し、3日ごとに増量した場合の800、1600、2400及び3200mg/日<sup>注)</sup>における定常状態の平均血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである(被験者の体重の平均値±標準偏差は72.1±10.8kg)。(1)

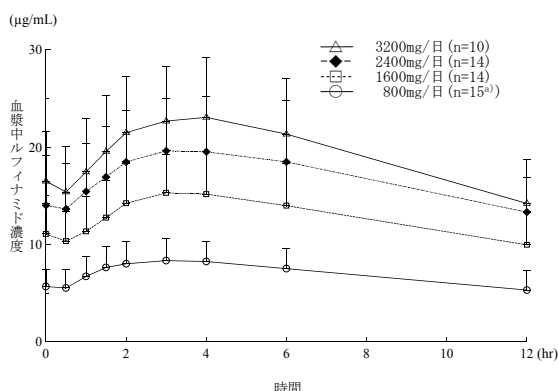


図 健康成人での反復投与時の定常状態の血漿中濃度推移 (Mean±SD)

表 反復投与時の薬物動態パラメータ

1日投与量 (mg/日)	n	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> <sup>b)</sup> (h)	AUC <sub>0-12</sub> (µg·h/mL)
800	14 <sup>a)</sup>	8.93 ± 1.89	3.00 (2.00, 6.04)	84.90 ± 22.80
1600	14	15.58 ± 4.32	3.00 (3.00, 6.00)	153.00 ± 46.20
2400	14	20.41 ± 5.75	3.50 (1.99, 6.01)	201.00 ± 65.70
3200	10	23.18 ± 6.06	4.00 (2.00, 4.07)	229.00 ± 57.10

(Mean±SD)

a) 800mg/日のみ投与した1例は、血漿中濃度推移図の平均値の算出に含めたが、薬物動態パラメータの平均値の算出からは除いた。

b) 中央値 (最小値、最大値)

**(2) 食事の影響 (外国人データ)**

健康成人に400mgを絶食下及び食後に単回経口投与<sup>注)</sup>したとき、食後投与では絶食下と比べ血漿中ルフィナミドのC<sub>max</sub>及びAUCはそれぞれ56%及び34%上昇したが、t<sub>max</sub>及びt<sub>1/2</sub>は一定であった。(2)

**2. 血清蛋白結合率**

34% (in vitro、濃度0.62~4.83µmol/L)

(3)

**3. 代謝**

ルフィナミドのヒト代謝に関与する主な酵素はカルボキシエステラーゼである。なお、主代謝物は薬理的に不活性である。ヒトではチトクロームP450による酸化的代謝又はグルタチオン抱合は認められなかった。(4)(5)

**4. 排泄 (外国人データ)**

健康成人男性に<sup>14</sup>C-ルフィナミド600mgを食後に単回経口投与<sup>注)</sup>したとき、投与後48時間までに投与量の

66%が主代謝物として、2%が未変化体として尿中より回収された。投与後168時間までに投与量の85%の放射能が尿中から、14%が糞中から回収された。(5)

**5. 高齢者 (外国人データ)**

健康高齢者(66~77歳)及び健康成人を対象としてルフィナミドの単回経口投与時(400mg)<sup>注)</sup>と反復経口投与時(800mg/日)<sup>注)</sup>の薬物動態を検討した結果、ルフィナミドのC<sub>max</sub>及びAUCに年齢に関連する有意な差は認められなかった。(6)

**6. 腎機能障害患者 (外国人データ)**

腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス30mL/分未満)にルフィナミド400mgを食後に単回経口投与<sup>注)</sup>した時の薬物動態は健康成人の薬物動態と類似していた。ルフィナミド400mgの食後単回経口投与<sup>注)</sup>3時間後に透析を受けた腎機能障害患者のC<sub>max</sub>及びAUCはそれぞれ16%及び29%低下した。(7)

**7. 薬物相互作用**

**(1) 臨床試験 (外国人データ)**

**1) 抗てんかん薬**

**他の抗てんかん薬に対するルフィナミドの影響**

母集団薬物動態解析の結果より、ルフィナミド併用によるカルバマゼピン、ラモトリギン、フェノバルビタール及びフェニトインの血漿中濃度の変動は21%以内であった。また、フェニトインの血漿中濃度を7~21%上昇させると予測されたが、フェニトインは非線形性の薬物動態を示すため、フェニトインの血漿中濃度はモデル予測値を上回る可能性がある。なお、トピラマート及びバルプロ酸への影響は認められなかった。(8)

**ルフィナミドに対する他の抗てんかん薬の影響**

母集団薬物動態解析の結果より、カルバマゼピン、フェニトイン、プリミドン及びフェノバルビタールは、ルフィナミドの血漿中濃度を低下させることが示された。一方、バルプロ酸は、ルフィナミドの血漿中濃度を上昇させ、特に30kg未満の患者において、85%まで上昇させる可能性がある。なお、ラモトリギン、トピラマート及びベンゾジアゼピン系の薬剤の影響は認められなかった。(9)

表 併用抗てんかん薬の相互作用の一覧<sup>a)</sup>

併用抗てんかん薬	ルフィナミドの血漿中濃度に対する併用抗てんかん薬の影響
カルバマゼピン	22~30%減少 <sup>b)</sup> (カルバマゼピンの用量に依存)
フェノバルビタール フェニトイン プリミドン	26~50%減少 <sup>b)</sup>
バルプロ酸	14~85%増加 <sup>b)</sup> (バルプロ酸の血漿中濃度に依存)

a) 母集団薬物動態モデルからの予測値

b) 影響の程度は各併用抗てんかん薬の影響に加え、体表面積及び性別に依存する(体表面積の減少及び男性より女性において影響度合いは大きくなる)。

**2) トリアゾラム**

健康成人21例にルフィナミド800mg/日<sup>注)</sup>を1日2回に分けて11日間食後に反復経口投与し、最終投与時にトリアゾラム0.25mgを食後併用投与したとき、単独投与時と比較してトリアゾラムのC<sub>max</sub>及びAUCはそれぞれ24%及び36%低下した。(10)

**3) オランザピン**

健康成人男性19例にルフィナミド800mg/日<sup>注)</sup>を1日2回に分けて11日間食後に反復経口投与し、最終投与時にオランザピン5mgを食後に併用投与したとき、単独投与時と比較してオランザピンのC<sub>max</sub>及びAUCに影響は認められなかった。(10)

**4) 経口避妊薬 (エチニルエストラジオール35µg及びノ**

ルエチステロン 1mg 合剤)

健康成人女性 24 例に経口避妊薬(1 日 1 回) 及びルフィナミド 1600mg/日<sup>注)</sup>を 1 日 2 回に分けて 14 日間食後に反復経口投与したとき、ルフィナミド併用時のエチニルエストラジオールの C<sub>max</sub> 及び AUC は、ルフィナミド非併用時と比較してそれぞれ 31%及び 22%低下した。一方、ルエチステロンの C<sub>max</sub> 及び AUC は、それぞれ 18%及び 14%低下した。(10)

## (2) In vitro 試験

ルフィナミドのカルボキシエステラーゼによる代謝はバルプロ酸により阻害される可能性が示された。(11)

## 8. QT 間隔に対する影響 (外国人データ)

健康成人 117 例にルフィナミド 2400、3200、4800 及び 7200mg/日又はプラセボを 1 日 2 回に分けて食後に 3 日ずつ漸増反復経口投与<sup>注)</sup>し、さらにプラセボ群では 1 日間の休薬後にモキシフロキサシン 400mg を食後に単回投与した時の QTcF 間隔を測定した。QTcF 間隔は 2400~7200mg/日投与で、プラセボと比較し最大 16.1~20.2msec 短縮した。(12)

表 時間を一致させた QTcF 間隔のベースラインからの変化のルフィナミドとプラセボとの差の最大値

薬剤	投与後時間 (h)	プラセボとの差の最大値 [90%信頼区間] (msec)
ルフィナミド 2400mg/日	4	-16.7 [-20.3, -13.1]
ルフィナミド 3200mg/日	8	-16.1 [-19.5, -12.7]
ルフィナミド 4800mg/日	4	-20.2 [-24.2, -16.2]
ルフィナミド 7200mg/日	4	-20.2 [-24.3, -16.1]
モキシフロキサシン 400mg/日	3	18.7 [14.9, 22.5]

注) 国内での承認用法・用量と異なる。「用法・用量」の項参照)

## 【臨床成績】

### (1) 第Ⅲ相試験 (二重盲検比較試験)

体重 15.0kg 以上で 4~30 歳の Lennox-Gastaut 症候群患者 59 例を対象に本剤又はプラセボを 12 週間食後に経口投与する二重盲検比較試験(他の抗てんかん薬との併用療法)を実施した。維持用量は 15.0~30.0kg の患者には 1 日 1000mg、30.1~50.0kg の患者には 1 日 1800mg、50.1~70.0kg の患者には 1 日 2400mg、70.1kg 以上の患者には 1 日 3200mg と設定した。その結果、本剤群では強直・脱力発作頻度がプラセボ群と比較して有意に減少した。(13)

強直・脱力発作頻度変化率 <sup>a)</sup>	ルフィナミド群 (28 例 <sup>b)</sup> )	プラセボ群 (30 例)
中央値	-24.20%	-3.25%
最小値、最大値	-93.5%、27.2%	-81.6%、151.9%
群間差 <sup>c)</sup> [90%信頼区間]	-26.65% [-40.30%、-11.80%]	
優越性検定 <sup>d)</sup>	0.003	

a) 発作頻度変化率は、観察期 (4 週間) と有効性評価期 (漸増期 2 週間及び用量維持期 10 週間) の期間中に発現した発作回数を、それぞれ 28 日あたりの発作頻度に換算して算出した。

b) 対象疾患の診断が妥当でないと判断された 1 例を除外した。

c) Hodges-Lehmann 推定値

d) Wilcoxon 順位和検定の p 値、有意水準は両側 10%

### (2) 長期投与試験

第Ⅲ相試験を完了した 54 例を対象として、長期投与試験 (最長約 16.3 ヶ月) を実施した。その結果、各評価時期において強直・脱力発作頻度の減少が継続して認められ、投与 40 週後の強直・脱力発作頻度変化率 (中央値) は -47.60%であった。また、副作用発現率は 68.5%であった (37/54 例)。(14)

強直・脱力発作頻度変化率 <sup>a)</sup>	12 週	24 週	32 週	40 週
例数	46	43	42	41
中央値	-39.30%	-40.60%	-46.80%	-47.60%
最小値	-100.0%	-100.0%	-100.0%	-100.0%
最大値	125.2%	85.7%	75.0%	833.2%

a) 発作頻度変化率は、第Ⅲ相試験の観察期 (4 週間) の発作回数をベースラインとし、各評価時期の来院翌日から 7 日間に発現した発作回数を、それぞれ 28 日あたりの発作頻度に換算して算出した。

## 【薬効薬理】

### 1. 抗痙攣作用

#### (1) 電撃痙攣モデル

マウス及びラットの最大電撃痙攣を抑制した。その抑制作用は強く、ED<sub>50</sub> 値は以下(2)モデルよりも低い値を示した。(15)

#### (2) 薬物誘発痙攣モデル

マウスにおけるペンチレンテトラゾール誘発痙攣を抑制したが、ラットでは抑制しなかった。マウスにおけるピクロトキシン誘発痙攣、ストリキニーネ誘発痙攣を高用量で部分的に抑制した。(16)

#### (3) キンドリングモデル

ネコにおける痙攣発現を抑制した。(17)

### 2. 作用機序

ルフィナミドの作用機序は確定していないが、*in vitro* 試験結果から、電位依存性ナトリウムチャネルの関与が示唆されている。ルフィナミドはラット大脳皮質神経細胞の電位依存性ナトリウムチャネルの不活性化状態からの回復を遅延させた。また、マウスの脊髄神経細胞におけるナトリウム依存性活動電位の持続性高頻度発火を抑制した。(18)

## 【有効成分に関する理化学的知見】

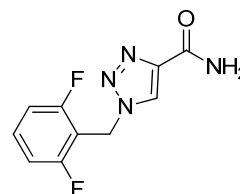
一般名：ルフィナミド (Rufinamide)

化学名：1-(2,6-Difluorobenzyl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxamide

分子式：C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O

分子量：238.19

構造式：



物理化学的性状：ルフィナミドは白色の結晶性の粉末である。本品はメタノール及びテトラヒドロフランに溶けにくく、エタノール及びアセトニトリルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点：約 238°C (分解)

分配係数：log P=0.65 (1-オクタノール/水)

## 【包装】

イノベロン錠 100mg ……………100錠 (PTP10T×10)  
 イノベロン錠 200mg ……………100錠 (PTP10T×10)

## 【主要文献】

## 文献請求番号

- ①社内資料：外国人健康成人を対象とした臨床第Ⅰ  
相反復投与試験（外国試験） (IN0-0001)
- ②社内資料：外国人健康成人を対象とした食事の  
影響検討試験（外国試験） (IN0-0002)
- ③社内資料：ルフィナミドの *in vitro* ヒト血清蛋  
白結合率 (IN0-0003)
- ④社内資料：ルフィナミドの *in vitro* 代謝 (IN0-0004)
- ⑤社内資料：外国人健康成人を対象とした <sup>14</sup>C-ルフ  
ィナミド単回投与時の薬物動態試験  
（外国試験） (IN0-0005)
- ⑥社内資料：外国人健康高齢者を対象とした臨床  
第Ⅰ相単回及び反復投与時の薬物動態  
試験（外国試験） (IN0-0006)
- ⑦社内資料：腎機能障害患者を対象とした薬物動  
態試験（外国試験） (IN0-0007)
- ⑧社内資料：併用抗てんかん薬の母集団薬物動態  
解析 (IN0-0008)
- ⑨社内資料：ルフィナミドの母集団薬物動態解析 (IN0-0009)
- ⑩Perucca, E. et al. :Epilepsia,  
49(7) 1123 (2008) (IN0-0010)
- ⑪Williams, E. T. et al. :Drug Metab. Lett.,  
5 280 (2011) (IN0-0011)
- ⑫社内資料：外国人健康成人における QT/QTc 評価  
試験（外国試験） (IN0-0012)
- ⑬社内資料：Lennox-Gastaut 症候群患者を対象と  
した臨床第Ⅲ相二重盲検比較試験（国  
内試験） (IN0-0013)
- ⑭社内資料：Lennox-Gastaut 症候群患者を対象と  
した臨床第Ⅲ相継続長期投与試験（国  
内試験） (IN0-0014)
- ⑮社内資料：最大電撃痙攣に対する作用（ラット、  
マウス） (IN0-0015)
- ⑯社内資料：薬物誘発痙攣に対する作用（マウス） (IN0-0016)
- ⑰社内資料：キンドリングに対する作用（ネコ） (IN0-0017)
- ⑱社内資料：イオンチャネルに対する作用 (IN0-0018)

## 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

エーザイ株式会社 お客様ホットライン  
フリーダイヤル 0120-419-497

## 1.8.2 効能・効果, 用法・用量及びその設定根拠

## 1.8.2 効能・効果, 用法・用量及びその設定根拠

## 1.8.2.1 効能・効果及びその設定根拠

## 【効能・効果】

他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない Lennox-Gastaut 症候群における強直発作及び脱力発作に対する抗てんかん薬との併用療法

## 【効能・効果の設定根拠】

Lennox-Gastaut 症候群 (LGS) は重篤なてんかん症候群の一つであり, てんかんの診療及び診断の標準的教科書として用いられている「Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence (1985 年初版発行)」では, 典型的な LGS の臨床的特徴として次の 3 点が挙げられている。

- 1) てんかん発作: 強直発作, 脱力発作, 非定型欠神が特徴的に認められる。ただし, 強直間代発作, ミオクロニー発作, 部分発作などが認められる場合もある。
- 2) 脳波異常: 覚醒時における緩徐性棘徐波複合 (slow spike and wave complex) の群発, 睡眠脳波における約 10 Hz の速波律動や遅多棘波 (slow poly-spikes) の群発
- 3) 知的発達の遅れとパーソナリティ障害 (精神遅滞)

臨床試験では, 外国において, 4~30 歳の LGS 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験 (外国 0022 試験) が実施され, LGS 患者に対する併用療法としての有効性及び安全性が検討された。その結果, 有効性の主要評価項目として設定した総発作頻度変化率, 強直・脱力発作頻度変化率 (強直・脱力発作頻度は, 強直発作回数及び脱力発作回数を合計して 28 日間あたりの発作頻度に変換した値), 全般臨床症状評価における発作重症度サブスケールのすべてにおいて, ルフィナミドで有意な改善が認められた (それぞれ,  $p=0.0015$ ,  $p<0.0001$  及び  $p=0.0041$ )。欧米諸国では, 本薬は本試験成績に基づき「Lennox-Gastaut 症候群 (4 歳以上) に伴う発作に対する併用療法」を効能・効果として承認され, すでに広く使用されている。

国内では, 4~30 歳の LGS 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験 (国内 304 試験) において, 本薬の日本人 LGS 患者に対する併用療法としての有効性及び安全性を検討した。主要評価項目は, 強直・脱力発作頻度変化率 (強直発作回数及び脱力発作回数を合計して 28 日間あたりの発作頻度に変換した値) とした。強直発作は LGS において最も高頻度に認められる発作であるとともに, 患者の QOL を著しく低下させる意識消失や転倒の原因となることから治療意義が大きい発作である。また, 脱力発作は臨床症状のみでは患者及びその家族にとって短い強直発作と区別することが容易ではない場合があるため合計して評価した。投与群間で統計学的検定を行う際の有意水準は, 機構との対面助言の結果を踏まえ両側 10%と設定した。その結果, 強直・脱力発作頻度変化率において, ルフィナミド群で有意な改善が認められた ( $p=0.003$ )。また, 副次評価項目として設定した強直・脱力発作頻度 50%減少達成例, 総発作頻度変化率, 全般改善度評価においても, ルフィナミド群で有意な改善が認められた (それぞれ,  $p=0.074$ ,  $p<0.001$  及び  $p=0.007$ )。

安全性については, 国内 304 試験及び国内 305 試験のルフィナミド投与例の統合解析の結果, 主な副作用は傾眠 (20.7% [12/58 例]), 食欲減退 (15.5% [9/58 例]), 嘔吐 (10.3% [6/58 例]) であった。これらの副作用の重症度はいずれも軽度又は中等度であり投与中止により回復した。長期投与時の安全性及び忍容性は良好であり, 長期投与時に新たな事象の発現が増加する傾向は認められなかった。また, 年齢や併用抗てんかん薬と有害事象発現率との間に明確な傾向は認められなかった。

これらの結果より, 本薬の併用療法は, LGS の中核的な臨床症状であり QOL 低下の原因となっている強直発作及び脱力発作に対して有効であり, 適正に使用することによりリスクを上回

## 1.8.2 効能・効果, 用法・用量及びその設定根拠

る臨床的なベネフィットを発揮できると考えられた。

以上の臨床試験成績に加え, 既存の抗てんかん薬の効能・効果を参考として, 本薬の効能・効果を前記のとおり設定した。

なお, 国内で4歳未満のLGS患者に対する本薬の投与経験はないことから, 原則として4歳未満の患者に本剤を投与することは推奨できないと考えるが, 4歳未満のLGS患者において他の抗てんかん薬による治療では発作が抑制されない場合, 併用療法として本薬投与のニーズは存在すると考えられることから, 効能・効果において投与対象年齢の下限は設定しないことにした。

## 1.8.2 効能・効果, 用法・用量及びその設定根拠

## 1.8.2.2 用法・用量及びその設定根拠

## 【用法・用量】

## 4歳以上の小児

体重 15.0～30.0 kg の場合：通常，ルフィナミドとして，最初の 2 日間は 1 日 200 mg を 1 日 2 回に分けて食後に経口投与し，その後は 2 日ごとに 1 日用量として 200 mg 以下ずつ漸増する。維持用量は 1 日 1000 mg とし，1 日 2 回に分けて食後に経口投与する。なお，症状により，1 日 1000 mg を超えない範囲で適宜増減するが，増量は 2 日以上の間隔をあけて 1 日用量として 200 mg 以下ずつ行うこと。

体重 30.1 kg 以上の場合：成人の用法・用量に従う。

## 成人

通常，ルフィナミドとして，最初の 2 日間は 1 日 400 mg を 1 日 2 回に分けて食後に経口投与し，その後は 2 日ごとに 1 日用量として 400 mg 以下ずつ漸増する。維持用量は体重 30.1～50.0 kg の患者には 1 日 1800 mg，体重 50.1～70.0 kg の患者には 1 日 2400 mg，体重 70.1 kg 以上の患者には 1 日 3200 mg とし，1 日 2 回に分けて食後に経口投与する。なお，症状により維持用量を超えない範囲で適宜増減するが，増量は 2 日以上の間隔をあけて 1 日用量として 400 mg 以下ずつ行うこと。

## 【用法・用量の設定根拠】

## (1)投与方法

本薬の消失半減期が 8～12 時間であるため，1 日 2 回投与に設定した。また，外国健康成人に 600 mg を単回経口投与したとき，食事によって経口バイオアベイラビリティ (AUC) が 34～40%増加することが確認されたため，本薬は食後に投与することにした。

## (2)投与量の漸増間隔

本薬を 1 日 2 回反復投与した場合に血漿中ルフィナミド濃度は 2～3 日で定常状態に達するため，本薬は 2 日ごとに増量することにした。

## (3)開始用量，増量方法，維持用量

日本人の LGS 患者に対する本薬の有効性及び安全性を検討した国内 304 試験の開始用量，増量方法，目標維持用量は，外国 0022 試験の投与方法を参考に，体重区分別に表 1.8.2-1 のとおり規定した。

## 1.8.2 効能・効果, 用法・用量及びその設定根拠

表 1.8.2-1 体重区分別の開始用量及び増量方法 (国内 304 試験)

体重		15.0 kg～ 30.0 kg	30.1 kg～ 50.0 kg	50.1 kg～	
				～70.0 kg	70.1 kg～
1 日 投 与 量	ステップ 1 (1～2 日目)	200 mg/日	400 mg/日	600 mg/日	
	ステップ 2 (3～4 日目)	400 mg/日	800 mg/日	1200 mg/日	
	ステップ 3 (5～6 日目)	800 mg/日	1200 mg/日	1800 mg/日	
	ステップ 4 (7 日目～)	1000 mg/日 (目標維持用量)	1800 mg/日 (目標維持用量)	2400 mg/日 (目標維持用量)	2400 mg/日
	ステップ 5 (9 日目～)	-	-	-	3200 mg/日 (目標維持用量)

国内 304 試験の結果に加え, 企業中核データシート (CCDS) を参考にして, 開始用量, 増量方法, 維持用量を以下のとおり設定した。

開始用量 : 成人では, 用法・用量が煩雑になることを避けるために, 国内 304 試験の開始用量を参考にして, 体重によらず 400 mg/日を開始用量に設定した。50.1 kg 以上の成人では, 国内 304 試験での投与方法に比べて低い用量で開始することになるが, 安全性の観点からはより望ましい設定である。一方, 4 歳以上の小児 (15.0～30.0 kg の場合) では, 国内 304 試験の開始用量に準じて 200 mg/日を開始用量に設定した。

増量方法 : 用法・用量が煩雑になることを避けるために, 国内 304 試験の増量方法を基に, CCDS を参考にして, 成人では 2 日ごとに一律 400 mg/日以下ずつ, 4 歳以上の小児 (15.0～30.0 kg の場合) では 2 日ごとに一律 200 mg/日以下ずつ増量することにした。いずれの体重の患者でも, 国内 304 試験での増量方法に比べて緩やかな用量増加であるが, 安全性の観点からはより望ましい設定である。また, 本薬は消失半減期が 8～12 時間と短く, 本設定でも投与開始から約 2 週間で維持用量に到達可能であることから, 患者のベネフィットが大きく損なわれることはないと考えられる。

維持用量 : 国内 304 試験で有効性及び安全性が確認された目標維持用量に準じて設定した。

## (4)投与量の適宜増減

抗てんかん薬による薬物治療では, 発作抑制効果と副作用のバランスが重要である。このため, 抗てんかん薬の投与量は, 有効性が認められる用量範囲内で個々の患者に適した用量に調節可能とすることが望ましい。特に, LGS においては患者の大半が小児であるため, 長期投与時には成長に伴う体重の変化も考慮して投与量を検討する必要性が生じる。

国内 304 試験では, 規定された目標維持用量より低用量であっても, 患者によっては有効な用量の可能性があることが示唆された (2.5.4.8 項参照)。この結果を踏まえ, 投与量は維持用量を超えない範囲で症状及び体重の変化によって適宜増減することにした。また, 適正使用を徹底するため, 減量後に再増量する場合の投与方法は具体的に明記することにした。



## 1.8.2 効能・効果, 用法・用量及びその設定根拠

## 1.8.2.3 用法・用量に関連する使用上の注意及びその設定根拠

## 【用法・用量に関連する使用上の注意】

(1)本剤は他の抗てんかん薬と併用して使用すること。〔国内臨床試験において、本剤単独投与での使用経験はない。〕

## 【用法・用量に関連する使用上の注意及びその設定根拠】

本薬では、国内臨床試験において単独投与での使用経験はないことから設定した。

## 【用法・用量に関連する使用上の注意】

(2)バルプロ酸ナトリウムとの併用により本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤の投与の際には、慎重に症状を観察しながら増量すること。体重 30.0 kg 未満の患者では体重 30.0 kg 以上の患者よりも大きな影響が認められているため特に注意すること。〔「相互作用」及び「薬物動態」の項参照〕

## 【用法・用量に関連する使用上の注意及びその設定根拠】

本薬では、外国人のてんかん患者のデータを用いた母集団薬物動態解析により、バルプロ酸はルフィナミドのクリアランスを 12～46%低下させ、ルフィナミドの血漿中濃度を 14～85%増加させることが示された (2.5.3.2.4.2 項参照)。このため、バルプロ酸ナトリウムを併用する患者では、慎重に症状を観察しながら増量することにし、特に大きな影響が認められた体重 30.0 kg 未満の患者に対しては強調して注意喚起することにした。

なお、バルプロ酸ナトリウムを併用する小児では用量調節が必要となる可能性があることを十分注意喚起する必要があるものの、以下の理由により本薬の血漿中濃度に関連する副作用は適切にコントロールすることが可能である。

- ・ 本薬は漸増法により増量するため段階的な安全性確認が可能である。
- ・ 本薬は消失半減期が 8～12 時間と短いため、有害事象が発現した場合、投与中止により速やかな排出が可能である。
- ・ 本薬の国内及び外国臨床試験で報告された主な有害事象及び副作用はコントロール可能であり、低年齢の患者に特徴的な安全性リスクは認められていない。

欧州及び米国ではバルプロ酸併用例について一部用量を低く設定しているが、上記のとおり、本薬の血漿中濃度に関連する副作用は適切にコントロールすることが可能であることを考慮し、添付文書の用法・用量はバルプロ酸の併用有無で区別せず、前述の注意喚起に留めることが適切であると判断した。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

**1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠**

使用上の注意案及びその設定根拠を記載した。なお、設定にあたっては、本薬の臨床試験及び非臨床試験成績に基づき、本薬の企業中核データシート（CCDS）及び外国における添付文書並びに類薬の使用上の注意を参考として、「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（薬発第 606 号，平成 9 年 4 月 25 日）、「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（薬安第 59 号，平成 9 年 4 月 25 日）及び「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（薬発第 607 号，平成 9 年 4 月 25 日）に準拠して設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
<b>【禁忌】（次の患者には投与しないこと）</b>	
本剤の成分又はトリアゾール誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者	本剤の成分又はトリアゾール誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者では本剤の投与によってアナフィラキシー様症状があらわれる可能性があるため本項を設定した。
<b>【使用上の注意】</b>	
<b>1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</b>	
<p>(1)他の抗てんかん薬に対しアレルギー歴又は発疹発現の既往歴がある患者〔本剤の投与による過敏症症候群が報告されている。「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>(2)肝機能障害のある患者〔本剤は肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇するおそれがある。「重要な基本的注意」の項参照〕</p> <p>(3)先天性 QT 短縮症候群の患者〔QT 間隔が過度に短縮するおそれがある。「重要な基本的注意」，「薬物動態」の項参照〕</p>	<p>(1)本剤は投与後に重篤な皮膚障害である過敏症症候群があらわれる可能性がある。このため、他の抗てんかん薬に対しアレルギー又は発疹の既往歴がある患者に対しては慎重に投与することとした。</p> <p>(2)肝機能障害が本剤の体内動態に及ぼす影響を検討した臨床試験は実施していない。しかし、一般に肝機能障害患者では代謝機能が低下しており、本剤のクリアランスが低下するおそれがあることから設定した。</p> <p>(3)本剤は外国人健康成人を対象とした QT/QTc 評価試験において、2400～7200 mg/日を投与した際に本薬の投与に関連した QT 短縮作用が認められた。このため、QT 短縮に伴う薬剤誘発性の突然死又は心室性細動のリスクが高い先天性 QT 短縮症候群の患者に対しては慎重に投与することとした。なお、国内及び外国の臨床試験において心血管系に対する臨床的に問題となる変化及びその徴候は認められなかった。</p>
<b>2.重要な基本的注意</b>	
(1)本剤の投与によりてんかん重積状態があらわれることがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、てんかん重積状態が生じた場合には適	(1)本剤は救急処置が必要な副作用として、てんかん重積状態があらわれるおそれがあることから、注意喚起のため

## 1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

<p>切な処置を行うこと。また、本剤投与後に新たな発作型の出現又はてんかん重積状態の頻度の増加が認められた場合には、本剤投与継続の必要性を慎重に判断すること。</p> <p>(2)本剤の投与により発疹があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては十分に注意し、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。特に小児において、発疹の初期徴候は感染と誤診されやすいので、発疹及び発熱等の症状が認められた場合には注意すること。</p> <p>(3)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、本剤の投与を中止する場合には、発疹の発現等安全性の観点から直ちに投与を中止しなければならない場合を除き、少なくとも2日ごとに徐々に減量し、1週間以上かけて中止すること。</p> <p>(4)重度の肝機能障害患者に対する安全性は検討されていないため、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、患者の状態を慎重に観察しながら投与することとし、必要に応じて投与量を調節するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(5)本剤投与によりQT間隔が過度に短縮するおそれがあるため、先天性QT短縮症候群の患者に対しては、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とし、本剤投与前及び投与中は定期的に心電図検査を実施するなど、患者の状態を慎重に観察すること。〔「薬物動態」の項参照〕</p> <p>(6)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、危険を伴う操作に従事させないように注意すること。</p>	<p>に本項を設定した。</p> <p>(2)発疹及び発熱等の症状は重篤な皮膚障害である過敏症症候群に進展する可能性がある。これらの事象が認められた場合には、本剤との関連性が否定されない限りは、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うことが望ましいことから、注意喚起のために本項を設定した。</p> <p>(3)本薬では減量方法の違いについて比較検討したデータはないが、一般的に、抗てんかん薬の急激な減量や投与中止により、てんかん発作が増悪又はてんかん重積状態が生じる可能性があることが知られていることから、注意喚起のために本項を設定した。</p> <p>(4)重度の肝機能障害を合併する患者に対する本薬投与のリスクは明らかではないことから、注意喚起のために本項を設定した。</p> <p>(5)先天性QT短縮症候群の患者に対する本薬投与のリスクは明らかではないことから、注意喚起のために本項を設定した。</p> <p>(6)本剤は傾眠等の中枢神経系の副作用が高頻度であらわれるおそれがあることから、注意喚起のために本項を設定した。</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

3.相互作用		
<p>本剤は主にカルボキシエステラーゼで代謝される。                      [「薬物動態」の項参照]。  <b>併用注意（併用に注意すること）</b></p>		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルプロ酸ナトリウム	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、必要に応じて本剤の用量を調節すること。	相手薬剤により代謝酵素であるカルボキシエステラーゼが阻害され、本剤のクリアランスが低下する。
フェノバルビタール、プリミドン、カルバマゼピン	本剤の血中濃度が低下する可能性がある。	機序は不明である。
フェニトイン	本剤の血中濃度が低下する可能性がある。また、相手薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。	機序は不明である。
CYP3A4（又はCYP3A）で代謝される薬剤（クロバザム、カルバマゼピン、エトスクシמיד、トピラマート、ゾニサミド、トリアゾラム等）	相手薬剤の代謝を促進し、作用を減弱させるおそれがある。	本剤のCYP3A4に対する誘導作用によると考えられる。
経口避妊薬（エチニルエストラジオール・ノルエチステロン）	相手薬剤の代謝を促進し、作用を減弱させるおそれがある。	機序は不明である。

<バルプロ酸ナトリウム>  
 てんかん患者を対象とした臨床試験の母集団薬物動態解析の結果、小児において、バルプロ酸ナトリウムとの併用により、本剤の血漿中濃度が最大 85%上昇する可能性があることが示された。このため、本剤とバルプロ酸ナトリウムを併用する場合には注意を要する。  
 <フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドン、カルバマゼピン>  
 てんかん患者を対象とした臨床試験の母集団薬物動態解析の結果、これら薬剤との併用により、本剤の血漿中濃度が低下する可能性があることが示された。また、フェニトインは、本剤との併用により血漿中濃度が増加する可能性があることが示された。このため、本剤とこれら薬剤を併用する場合には注意を要する。  
 <CYP3A4（又はCYP3A）で代謝される薬剤>  
 健康成人を対象とした臨床薬理試験の結果、本剤との併用により、トリアゾラムの C<sub>max</sub> 及び AUC はそれぞれ 24%及び 36%低下した。以上より、本剤との併用により、トリアゾラム等の CYP3A4（又はCYP3A）で代謝される薬剤の血漿中濃度が低下する可能性があり、本剤とCYP3A4（又はCYP3A）で代謝される薬剤を併用する場合には注意を要する。  
 <経口避妊薬>  
 健康成人女性を対象とした臨床薬理試験の結果、本剤と卵胞ホルモン・黄体ホルモン合剤（エチニルエストラジオール 35µg 及びノルエチステロン 1mg 合剤）の併用により、エチニルエストラジオールの C<sub>max</sub> 及び AUC は、ルフィナミド非併用時に比較しそれぞれ 31%及び 22%低下した。一方、ノルエチステロンの C<sub>max</sub> 及び AUC は、それぞれ 18%及び 14%低下した。以上より、本剤との併用により、本剤と卵胞ホルモン・黄体ホルモン合剤等の経口避妊薬の血漿中濃度が低下する可能性があり、本剤と経口避妊

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

	薬を併用する場合には注意を要する。																									
<p><b>4.副作用</b></p>																										
<p>承認時まで国内第 III 相及び長期投与試験でルフィナミドを投与された 58 例のうち、41 例（70.7%）に副作用が認められた。主な副作用は、傾眠（20.7%）、食欲減退（17.2%）、嘔吐（12.1%）、便秘（10.3%）であった。</p>	<p>Lennox-Gastaut 症候群を対象とした国内の臨床試験における副作用報告の概要を示した。</p>																									
<p><b>(1)重大な副作用<sup>注1)</sup></b></p>	<p>1)国内臨床試験では報告されていないが、本剤の CCDS を参考に設定した。</p>																									
<p><b>1)過敏症症候群</b>（頻度不明） 初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害、血液障害等の全身症状を伴う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。 注)外国臨床試験及び外国の市販後でのみ報告された副作用は頻度不明とした。</p>	<p>(2)Lennox-Gastaut 症候群を対象とした国内臨床試験成績（国内 304 試験及び国内 305 試験におけるルフィナミド投与例の併合集計）に基づき設定した。</p>																									
<p><b>(2)その他の副作用<sup>注1)</sup></b></p>																										
<p>次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p>																										
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>3~10%未満</th> <th>3%未満</th> <th>頻度不明<sup>注2)</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症<sup>注3)</sup></td> <td></td> <td>発疹</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>食欲減退, 嘔吐, 便秘</td> <td>悪心</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>傾眠</td> <td>浮動性めまい, てんかん重積状態, 激越, 頭痛</td> <td>精神運動亢進, 運動失調, 痙攣</td> <td>攻撃性, 嗜眠</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>体重減少</td> <td></td> <td>疲労, 複視, 霧視</td> </tr> </tbody> </table>		10%以上	3~10%未満	3%未満	頻度不明 <sup>注2)</sup>	過敏症 <sup>注3)</sup>		発疹			消化器	食欲減退, 嘔吐, 便秘	悪心			精神神経系	傾眠	浮動性めまい, てんかん重積状態, 激越, 頭痛	精神運動亢進, 運動失調, 痙攣	攻撃性, 嗜眠	その他		体重減少		疲労, 複視, 霧視	
	10%以上	3~10%未満	3%未満	頻度不明 <sup>注2)</sup>																						
過敏症 <sup>注3)</sup>		発疹																								
消化器	食欲減退, 嘔吐, 便秘	悪心																								
精神神経系	傾眠	浮動性めまい, てんかん重積状態, 激越, 頭痛	精神運動亢進, 運動失調, 痙攣	攻撃性, 嗜眠																						
その他		体重減少		疲労, 複視, 霧視																						
<p>注 1)国内臨床試験における副作用発現頻度に基づいて、発現率を記載した。 注 2)外国臨床試験でのみ報告された副作用は頻度不明とした。 注 3)このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。</p>																										

## 1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

<p><b>5.高齢者への投与</b></p> <p>一般に高齢者では生理機能が低下しているため、注意して投与すること。なお、外国での試験では、高齢者と非高齢者との間で、薬物動態に明らかな差は認められていない。〔「薬物動態」の項参照〕</p>	<p>外国 0031 試験では、外国人健康高齢者 8 例、健康成人 7 例を対象とし単回投与及び反復投与時の薬物動態を検討した。その結果、高齢者と非高齢者の薬物動態に明らかな差は認められなかった。しかし、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、注意を要することから本項を設定した。</p>
<p><b>6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b></p> <p>(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のみ投与すること。〔動物実験で、妊娠ラットに投与したとき、非妊娠ラットと比較して、母動物の摂餌量減少の増強及び体重増加抑制の増強が報告されている。また、妊娠ラットに 150 mg/kg を経口投与したとき、母動物毒性に起因する出生後初期の出生児死亡率の増加及び出生児の生後体重の増加抑制が報告されている。〕</p> <p>(2)授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔ラット及びウサギに <sup>14</sup>C-ルフィナミドを経口投与したとき、乳汁中へ移行することが報告されている。〕</p>	<p>(1)国内及び外国臨床試験で妊婦、産婦への投与に関する安全性は確立されていない。一方、動物実験（ラット経口 150 mg/kg）で出生時死亡率の増加及び生後体重の増加抑制が報告されている。このため、本薬の使用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限ることとした。</p> <p>(2)動物（ラット及びウサギ）において本剤の乳汁への移行が認められたとの報告があるため、授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させることとした。</p>
<p><b>7.小児等への投与</b></p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、4歳未満又は体重15 kg 未満の幼児に対する安全性は確立していない。〔国内臨床試験において使用経験はない。〕</p>	<p>国内臨床試験で低出生体重児、新生児、乳児、4 歳未満又は体重 15 kg 未満の幼児に対する安全性が確立されていないことから設定した。</p>
<p><b>8.過量投与</b></p> <p>本剤の過量投与に対する解毒剤は知られていない。過量投与が行われた場合には、観察を十分に行い、必要に応じて催吐・胃洗浄等を行うこと。また、本剤は血液透析により一部除去可能であり、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。</p>	<p>本剤の CCDS を参考に設定した。</p>
<p><b>9. 適用上の注意</b></p> <p>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。）</p>	<p>日薬連発第 240 号「PTP の誤飲対策について」（平成 8 年 3 月 27 日付）に基づいて設定した。</p>

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

10. その他の注意	
<p>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 のプラセボ対照比較試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現リスクが、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。</p>	<p>本剤の服用と自殺関連行為の関係性は明らかになっていない。しかし、米国食品医薬品局（FDA）による統合解析の結果、抗てんかん薬の服用により自殺関連行為のリスクが増大する可能性が示唆されていることから、注意喚起のために本項を設定した。</p>

## 1.9 一般的名称に係る文書

**1.9 一般的名称に係る文書****1.9.1 一般的名称に係る文書**

2011年 7月 29日に医薬品一般的名称届出書（登録番号 ██████████）を提出し、2011年7月29日付薬食審査発 0729 第3号にて、以下のとおり通知された。

一般的名称 (JAN)

英名 : Rufinamide

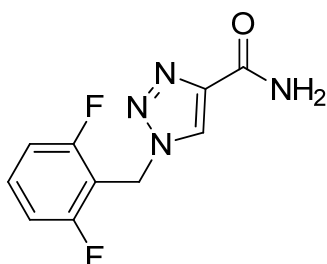
和名 : ルフィナミド

化学名

英名 : 1-(2,6-Difluorobenzyl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxamide

和名 : 1-(2,6-ジフルオロベンジル)-1*H*-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド

構造式

**1.9.2 WHO drug information**

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN) List 36, Page 158 (WHO Drug Information, Vol. 10, No.3, 1996)に、以下のとおり収載された。

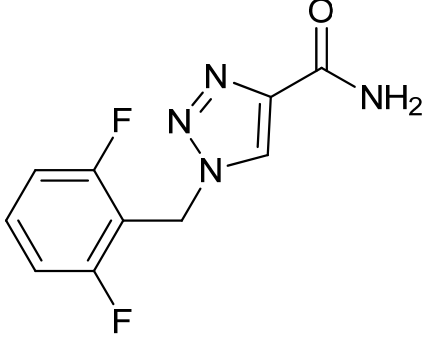
一般的名称 (INN) : Rufinamide

化学名 : 1-(2,6-Difluorobenzyl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxamide



1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	1-(2,6-ジフルオロベンジル)-1 <i>H</i> -1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド (別名ルフィナミド) 及びその製剤																											
構造式																												
効能・効果	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない Lennox-Gastaut 症候群における強直発作及び脱力発作に対する抗てんかん薬との併用療法																											
用法・用量	<p>4歳以上の小児                      体重 15.0～30.0 kg の場合：通常、ルフィナミドとして、最初の 2 日間は 1 日 200 mg を 1 日 2 回に分けて食後に経口投与し、その後は 2 日ごとに 1 日用量として 200 mg 以下ずつ漸増する。維持用量は 1 日 1000 mg とし、1 日 2 回に分けて食後に経口投与する。なお、症状により、1 日 1000 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 2 日以上の間隔をあけて 1 日用量として 200 mg 以下ずつ行うこと。</p> <p>体重 30.1 kg 以上の場合：成人の用法・用量に従う。</p> <p>成人                      通常、ルフィナミドとして、最初の 2 日間は 1 日 400 mg を 1 日 2 回に分けて食後に経口投与し、その後は 2 日ごとに 1 日用量として 400 mg 以下ずつ漸増する。維持用量は体重 30.1～50.0 kg の患者には 1 日 1800 mg、体重 50.1～70.0 kg の患者には 1 日 2400 mg、体重 70.1 kg 以上の患者には 1 日 3200 mg とし、1 日 2 回に分けて食後に経口投与する。なお、症状により維持用量を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 2 日以上の間隔をあけて 1 日用量として 400 mg 以下ずつ行うこと。</p>																											
劇薬等の指定																												
市販名及び有効成分・分量	原体：ルフィナミド 製剤：イノベロン錠 100 mg (1 錠中にルフィナミドを 100 mg 含有) イノベロン錠 200 mg (1 錠中にルフィナミドを 200 mg 含有)																											
毒性	<p>急性</p> <table border="1" data-bbox="448 1615 1386 1805"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与経路</th> <th>概略の致死量 (mg/kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マウス</td> <td>経口</td> <td>&gt;5000</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ラット</td> <td>経口</td> <td>5000</td> </tr> <tr> <td>腹腔内</td> <td>1000</td> </tr> <tr> <td>イヌ</td> <td>経口</td> <td>&gt;2000</td> </tr> </tbody> </table> <p>亜急性及び慢性 (投与経路：経口)</p> <table border="1" data-bbox="448 1872 1386 1942"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間</th> <th>投与量 (mg/kg/日)</th> <th>無毒性量 (mg/kg/日)</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>				動物種	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)	マウス	経口	>5000	ラット	経口	5000	腹腔内	1000	イヌ	経口	>2000	動物種	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見					
動物種	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)																										
マウス	経口	>5000																										
ラット	経口	5000																										
	腹腔内	1000																										
イヌ	経口	>2000																										
動物種	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見																								

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

	マウス	13 週間	60, 200, 600	60	肝重量増加, 小葉中心性肝細胞肥大, 肝細胞単細胞壊死, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) / アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) / アルカリホスファターゼ (ALP) の増加															
	ラット	13 週間	60, 200, 600	60	筋緊張低下, 活動性低下, 一過性の痙攣, 肝重量増加, 小葉中心性肝細胞肥大, 下垂体前葉甲状腺刺激ホルモン (TSH) 分泌細胞空胞化及び肥大															
		52 週間	20, 60, 200	20	肝重量増加, 小葉中心性肝細胞肥大, 甲状腺ホルモン (T4) 及び TSH の増加, 甲状腺濾胞細胞肥大, 下垂体前葉細胞空胞化															
	イヌ	13 週間	1, 5, 200	1	肝臓毛細胆管内の胆汁栓形成, 色素沈着, 血管周囲細胞浸潤, ALT, ALP の増加															
		52 週間	20, 60, 200	<20	肝臓毛細胆管内の胆汁栓形成, 色素沈着, 血管周囲細胞浸潤, ALP の増加															
	カニクイザル	13 週間	35, 100, 300	35	胆嚢内に結石形成及び粘膜固有層の炎症, 肝重量増加															
		52 週間	20, 60, 200	60	胆嚢内に結石形成, 肝重量増加, AST/ALT/ALP の増加															
	副作用	<p>承認時まで国内第 III 相及び長期投与試験でルフィナミドを投与された 58 例のうち, 41 例 (70.7%) に副作用が認められた。主な副作用は, 傾眠 (20.7%), 食欲減退 (17.2%), 嘔吐 (12.1%), 便秘 (10.3%) であった。</p> <p>(1) 重大な副作用<sup>注)</sup></p> <p>1) 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, さらにリンパ節腫脹, 肝機能障害, 血液障害等の全身症状を伴う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。</p> <p>注) 外国臨床試験及び外国の市販後でのみ報告された副作用は頻度不明とした。</p> <p>(2) その他の副作用<sup>注1)</sup></p> <p>次のような副作用が認められた場合には, 症状に応じて適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="448 1780 1390 1926"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>3~10%未満</th> <th>3%未満</th> <th>頻度不明<sup>注2)</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症<sup>注3)</sup></td> <td></td> <td>発疹</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>食欲減退, 嘔吐, 便秘</td> <td>悪心</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>						10%以上	3~10%未満	3%未満	頻度不明 <sup>注2)</sup>	過敏症 <sup>注3)</sup>		発疹			消化器	食欲減退, 嘔吐, 便秘	悪心	
	10%以上	3~10%未満	3%未満	頻度不明 <sup>注2)</sup>																
過敏症 <sup>注3)</sup>		発疹																		
消化器	食欲減退, 嘔吐, 便秘	悪心																		

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

	精神神経系	傾眠	浮動性めまい, てんかん重積状態, 激越, 頭痛	精神運動亢進, 運動失調, 痙攣	攻撃性, 嗜眠
	その他		体重減少		疲労, 複視, 霧視
<p>注 1)国内臨床試験における副作用発現頻度に基づいて, 発現率を記載した。</p> <p>注 2)外国臨床試験でのみ報告された副作用は頻度不明とした。</p> <p>注 3)このような症状があらわれた場合には, 投与を中止すること。</p>					
会社	エーザイ株式会社				

## 第3部 品質に関する文書

番号	添付資料 番号	タイトル 報告書名(資料名)と同一とする。	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
1	3.2.S.1.1	Nomenclature 名称	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社	国内	通知	評価資料
2	3.2.S.1.2	Structure 構造	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社	国内	通知	評価資料
3	3.2.S.1.3	General Properties 一般特性	エーザイ株式会社	-20		外国	社内報	評価資料
4	3.2.S.2.1	Manufacturer(s) 製造業者	エーザイ株式会社	—		外国	社内報	評価資料
5	3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls 製造方法及びプロセス・コントロール	エーザイ株式会社	—		外国	社内報	評価資料
6	3.2.S.2.3	Control of Materials 原材料の管理	エーザイ株式会社	—		外国	社内報	評価資料
7	3.2.S.2.4	Controls of Critical Steps and Intermediates 重要工程及び重要中間体の管理	エーザイ株式会社	—		外国	社内報	評価資料
8	3.2.S.2.5	Process Validation and /or Evaluation プロセス・バリデーション/プロセス評価	エーザイ株式会社	—		外国	社内報	評価資料
9	3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development 製造工程の開発の経緯	エーザイ株式会社	—		外国	社内報	評価資料
10	3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and Other Characteristics 構造その他の特性の解明	エーザイ株式会社	-20		外国	社内報	評価資料
11	3.2.S.3.2	Impurities 不純物	エーザイ株式会社	—		外国	社内報	評価資料

番号	添付資料 番号	タイトル 報告書名(資料名)と同一とする。	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
12	3.2.S.4.1	Specification 規格及び試験方法	エーザイ株式会社	—	████████	外国	社内報	評価資料
13	3.2.S.4.2	Analytical Procedures 試験方法(分析方法)	エーザイ株式会社	—	████████	外国	社内報	評価資料
14	3.2.S.4.2.1	Appearance 性状	エーザイ株式会社	—	████████	外国	社内報	評価資料
15	3.2.S.4.2.2	████████ ████████	エーザイ株式会社	—	████████	外国	社内報	評価資料
16	3.2.S.4.2.3	Crystal Modification by X-ray Powder Diffraction 結晶多形, 粉末X線回折測定法	エーザイ株式会社	—	████████	外国	社内報	評価資料
17	3.2.S.4.2.4	Identification by IR 確認試験, IR法	エーザイ株式会社	—	████████	外国	社内報	評価資料
18	3.2.S.4.2.5	Identification by HPLC 確認試験, HPLC法	エーザイ株式会社	—	████████	外国	社内報	評価資料
19	3.2.S.4.2.6	Appearance in Solution 溶状	エーザイ株式会社	—	████████	外国	社内報	評価資料
20	3.2.S.4.2.7	Residue on Ignition 強熱残分	エーザイ株式会社	—	████████	外国	社内報	評価資料
21	3.2.S.4.2.8	Heavy Metals 重金属	エーザイ株式会社	—	████████	外国	社内報	評価資料
22	3.2.S.4.2.9	Residual Solvent 残留溶媒	エーザイ株式会社	—	████████	外国	社内報	評価資料
23	3.2.S.4.2.10	Assay and Related Substances by HPLC 定量及び類縁物質, HPLC法	エーザイ株式会社	—	████████	外国	社内報	評価資料

番号	添付資料 番号	タイトル 報告書名(資料名)と同一とする。	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
24	3.2.S.4.2.11	██████████ ██████████	エーザイ株式会社	—	██████████	外国	社内報	評価資料
25	3.2.S.4.2.12	Particle Shape 粒子の形状	エーザイ株式会社	—	██████████	外国	社内報	評価資料
26	3.2.S.4.2.13	(削除)						
27	3.2.S.4.2.14	(削除)						
28	3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures 試験方法(分析方法)のバリデーション	エーザイ株式会社	—	██████████	外国	社内報	評価資料
29	3.2.S.4.3.1	Crystal Modification by X-ray Powder Diffraction 結晶多形, 粉末X線回折測定法	エーザイ株式会社	—	██████████	外国	社内報	評価資料
30	3.2.S.4.3.2	Identification by IR 確認試験, IR法	エーザイ株式会社	—	██████████	外国	社内報	評価資料
31	3.2.S.4.3.3	Assay and Identification by HPLC 定量及び確認試験, HPLC法	エーザイ株式会社	—	██████████	外国	社内報	評価資料
32	3.2.S.4.3.4	Appearance in Solution 溶状	エーザイ株式会社	—	██████████	外国	社内報	評価資料
33	3.2.S.4.3.5	Residual Solvent 残留溶媒	エーザイ株式会社	—	██████████	外国	社内報	評価資料
34	3.2.S.4.3.6	(削除)						
35	3.2.S.4.3.7	Related Substances by HPLC 類縁物質, HPLC法	エーザイ株式会社	—	██████████	外国	社内報	評価資料

番号	添付資料 番号	タイトル 報告書名(資料名)と同一とする。	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
36	3.2.S.4.3.8	[Redacted]	エーザイ株式会社	20[Redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
37	3.2.S.4.3.9	Heavy Metals 重金属	エーザイ株式会社	—	[Redacted]	外国	社内報	評価資料
38	3.2.S.4.4	Batch Analyses ロット分析	エーザイ株式会社	19[Redacted]	[Redacted] / [Redacted]	外国	社内報	評価資料
39	3.2.S.4.5	Justification of Specification 規格及び試験方法の妥当性	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社/ [Redacted] / [Redacted]	国内/ 外国	社内報	評価資料
40	3.2.S.5	Reference Standards or Materials 標準品又は標準物質	エーザイ株式会社	19[Redacted]	[Redacted]	外国	社内報	評価資料
41	3.2.S.6	Container Closure System 容器及び施栓系	エーザイ株式会社	—	[Redacted]	外国	社内報	評価資料
42	3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions 安定性のまとめ及び結論	エーザイ株式会社	20[Redacted]-20[Redacted] ([Redacted] 20[Redacted] (報告書作成年月) [Redacted])	[Redacted] / [Redacted]	外国	社内報	評価資料
43	3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment 承認後の安定性試験計画の作成及び実施	エーザイ株式会社	—	[Redacted]	外国	社内報	評価資料
44	3.2.S.7.3	Stability Data 安定性データ	エーザイ株式会社	20[Redacted]-20[Redacted] ([Redacted] 20[Redacted] (報告書作成年月) [Redacted])	[Redacted] / [Redacted]	外国	社内報	評価資料

番号	添付資料 番号	タイトル 報告書名(資料名)と同一とする。	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
45	3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product 製剤及び処方	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社 ██████	国内/ 外国	社内報	評価資料
46	3.2.P.2.1	Components of the Drug Product 製剤成分	エーザイ株式会社	—	██████	外国	社内報	評価資料
47	3.2.P.2.2	Drug Product 製剤	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社 ██████	国内/ 外国	社内報	評価資料
48	3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development 製造工程の開発の経緯	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社 ██████	国内/ 外国	社内報	評価資料
49	3.2.P.2.4	Container Closure System 容器及び施栓系	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
50	3.2.P.2.5	Microbiological Attributes 微生物学的観点からみた特徴	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
51	3.2.P.2.6	Compatibility 溶解液や使用時の容器/用具との適合性	エーザイ株式会社	—	—	—	—	評価資料
52	3.2.P.3.1	Manufacturer(s) 製造者	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
53	3.2.P.3.2	Batch Formula 製造処方	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
54	3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls 製造工程及びプロセス・コントロール	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
55	3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates 重要工程及び重要中間体の管理	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
56	3.2.P.3.5	Process Validation and /or Evaluation プロセス・バリデーション/プロセス評価	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料



番号	添付資料 番号	タイトル 報告書名(資料名)と同一とする。	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
57	3.2.P.4.1	Specifications – Excipients 規格及び試験方法 - 添加剤	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
58	3.2.P.4.2	Analytical Procedures – Excipients 試験方法(分析方法) - 添加剤	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
59	3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures – Excipients 試験方法(分析方法)のバリデーション - 添加剤	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
60	3.2.P.4.4	Justification of Specifications – Excipients 規格及び試験方法の妥当性 - 添加剤	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
61	3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin ヒト又は動物起源の添加剤	エーザイ株式会社	—	—	—	—	評価資料
62	3.2.P.4.6	Novel Excipients 新規添加剤	エーザイ株式会社	—	—	—	—	評価資料
63	3.2.P.5.1	Specification(s) 規格及び試験方法	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
64	3.2.P.5.2	Analytical Procedures 試験方法(分析方法)	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社 [REDACTED]	国内/ 外国	社内報	評価資料
65	3.2.P.5.2.1	Appearance 性状	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社 [REDACTED]	国内/ 外国	社内報	評価資料
66	3.2.P.5.2.2	Identification by TLC 確認試験, TLC法	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社 [REDACTED]	国内/ 外国	社内報	評価資料
67	3.2.P.5.2.3	Identification by HPLC 確認試験, HPLC法	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社 [REDACTED]	国内/ 外国	社内報	評価資料
68	3.2.P.5.2.4	Dissolution 溶出試験	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社 [REDACTED]	国内/ 外国	社内報	評価資料

番号	添付資料 番号	タイトル 報告書名(資料名)と同一とする。	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
69	3.2.P.5.2.5	Assay and Related Substances by HPLC 定量及び類縁物質	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社 [REDACTED]	国内/ 外国	社内報	評価資料
70	3.2.P.5.2.6	Uniformity of Dosage Units by HPLC 含量均一性試験	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社 [REDACTED]	国内/ 外国	社内報	評価資料
71	3.2.P.5.2.7	Microbial Limits 微生物限度	エーザイ株式会社	20[REDACTED]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
72	3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures 試験方法(分析方法)のバリデーション	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社 [REDACTED]	国内/ 外国	社内報	評価資料
73	3.2.P.5.3.1	Identification by TLC 確認試験, TLC法	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社 [REDACTED]	国内/ 外国	社内報	評価資料
74	3.2.P.5.3.2	Identification, Assay and Uniformity of Dosage Units by HPLC 確認試験, 定量法及び含量均一性試験, HPLC法	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社 [REDACTED]	国内/ 外国	社内報	評価資料
75	3.2.P.5.3.3	Dissolution 溶出試験	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社 [REDACTED]	国内/ 外国	社内報	評価資料
76	3.2.P.5.3.4	Related Sunstances by HPLC 類縁物質	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社 [REDACTED]	国内/ 外国	社内報	評価資料
77	3.2.P.5.3.5	Microbial Limits 微生物限度	エーザイ株式会社	20[REDACTED]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
78	3.2.P.5.4	Batch Analyses ロット分析	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社 [REDACTED]	国内/ 外国	社内報	評価資料
79	3.2.P.5.5	Characterization of Impurities 不純物の特性	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社 [REDACTED]	国内/ 外国	社内報	評価資料
80	3.2.P.5.6	Justification of Specifications 規格及び試験方法の妥当性	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社 [REDACTED]	国内/ 外国	社内報	評価資料

番号	添付資料 番号	タイトル 報告書名(資料名)と同一とする。	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
81	3.2.P.6	Reference Standards or Materials 標準品又は標準物質	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社 [REDACTED]	国内/ 外国	社内報	評価資料
82	3.2.P.7	Container Closure System 容器及び施栓系	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
83	3.2.P.7.1	Description of Container Closure Systems 容器及び施栓系の仕様	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
84	3.2.P.7.2	Blister Pack Specifications PTP包装の規格	エーザイ株式会社	—	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
85	3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusions 安定性のまとめ及び結論	エーザイ株式会社	20[REDACTED]-20[REDACTED] (エーザイ株式会社) 20[REDACTED] (報告書作成年月) ([REDACTED])	エーザイ株式会社 [REDACTED]	国内/ 外国	社内報	評価資料
86	3.2.P.8.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment 承認後の安定性試験計画の作成及び実施	エーザイ株式会社	—	—	—	—	評価資料
87	3.2.P.8.3	Stability Data 安定性データ	エーザイ株式会社	20[REDACTED]-20[REDACTED] (エーザイ株式会社) 20[REDACTED] (報告書作成年月) (Novartis)	エーザイ株式会社 [REDACTED]	国内/ 外国	社内報	評価資料
88	3.2.P.8.3.1	Data for Blisters (Eisai) 安定性データ - PTP包装 (Eisai)	エーザイ株式会社	20[REDACTED]-20[REDACTED] (エーザイ株式会社)	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
89	3.2.P.8.3.2	Stability Report by [REDACTED] 安定性レポート ([REDACTED])	エーザイ株式会社	20[REDACTED] (報告書作成年月) ([REDACTED])	[REDACTED]	外国	社内報	評価資料

## 第4部 非臨床試験報告書

## 4.2.1 薬理試験

番号	添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
1	4.2.1.1.1	Rufinamide (CGP 33101): Specific interaction with inactivated sodium channels in cultured cortical neurons from immature rats.	██████████	20██ (報告書作成年月)	██████████ (スイス)	外国	社内報	評価資料
2	4.2.1.1.2	Rufinamide (CGP 33101) limits high frequency action potential firing in cultured mouse spinal cord neurons.	██████████	20██ (報告書作成年月)	██████████ (米国)	外国	社内報	参考資料
3	4.2.1.1.3	Rufinamide (CGP 33101): effects in the maximal electroshock test, rotarod test and test de la traction in mice.	██████████	19██ (報告書作成年月)	██████████ (スイス)	外国	社内報	評価資料
4	4.2.1.1.4	Rufinamide (CGP 33101): time course of anti-convulsant effect and protective index in mice (electroshock test, rotarod test, test de la traction).	██████████	19██ (報告書作成年月)	██████████ (スイス)	外国	社内報	評価資料
5	4.2.1.1.5	Rufinamide (CGP 33101): 5-day tolerance study (maximal electroshock test, mouse).	██████████	19██ (報告書作成年月)	██████████ (スイス)	外国	社内報	評価資料
6	4.2.1.1.6	The early evaluation of anticonvulsant drugs.	██████████	19██-19██	██████████ (米国)	外国	社内報	評価資料
7	4.2.1.1.7	Rufinamide (CGP 33101): Anti-convulsant effects in rodent screening tests.	██████████	20██ (報告書作成年月)	██████████ (スイス)	外国	社内報	評価資料

番号	添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
8	4.2.1.1.8	Anticonvulsant effects of CGP 33101.	■■■■■	19■■■ (報告書作成年月)	■■■■■ (スイス)	外国	社内報	評価資料
9	4.2.1.1.9	Anticonvulsant effects of known (CGP47291, CGP47292) and putative (CGP47293, CGP47294) metabolites of the antiepileptic CGP33101.	■■■■■	19■■■ (報告書作成年月)	■■■■■ (スイス)	外国	社内報	評価資料
10	4.2.1.1.10	Plasma concentrations of CGP 33101 and anticonvulsant activity in rats following single oral doses of 6 and 30 mg/kg of CGP 33101.	■■■■■	19■■■ (報告書作成年月)	■■■■■ (フランス)	外国	社内報	評価資料
11	4.2.1.1.11	Effects of CGP 33101 on kindling and kindled cats in comparison with sodium valproate and carbamazepine.	■■■■■	19■■■ (報告書作成年月)	■■■■■ (日本)	国内	社内報	参考資料
12	4.2.1.1.12	Effect of CGP 33101 on the hippocampal, cortical and thalamic afterdischarges in cats.	■■■■■	19■■■ (報告書作成年月)	■■■■■ (日本)	国内	社内報	参考資料
13	4.2.1.1.13	Effects of CGP 33101 on hippocampal and cortical afterdischarges induced by electrical stimulation and on penicillin-induced cortical spikes in cats.	■■■■■	19■■■ (報告書作成年月)	■■■■■ (日本)	国内	社内報	参考資料
14	4.2.1.1.14	Effect on spontaneous focal and generalised seizures in chronically epileptic monkeys with cortical alumina foci.	■■■■■	19■■■ (報告書作成年月)	■■■■■ (インド)	外国	社内報	評価資料
15	4.2.1.2.1	Receptor interactions of CGP 33101.	■■■■■	19■■■ (報告書作成年月)	■■■■■ (スイス)	外国	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
16	4.2.1.2.2	Interactions of CGP 33101 (antiepileptic) with neurotransmitter receptors in vitro.	■■■■■■■■■■	19■■■ (報告書作成年月)	■■■■■■■■■■ (スイス)	外国	社内報	評価資料
17	4.2.1.2.3	Effects of rufinamide on human recombinant metabotropic glutamate receptor subtypes mGluR1, mGluR2, mGluR4, and mGluR5.	■■■■■■■■■■	20■■■ (報告書作成年月)	■■■■■■■■■■ (スイス)	外国	社内報	評価資料
18	4.2.1.2.4	Effect of CGP 33101 (rufinamide) on learning performance in mice.	■■■■■■■■■■	19■■■-20■■■	■■■■■■■■■■ (スイス)	外国	社内報	評価資料
19	4.2.1.2.5	A comparison of the actions of rufinamide and the anti-convulsants gabapentin, lamotrigine and carbamazepine in models of neuropathic and inflammatory hyperalgesia.	■■■■■■■■■■	20■■■ (報告書作成年月)	■■■■■■■■■■ (英国)	外国	社内報	評価資料
20	4.2.1.3.1	Rufinamide: Effect on hERG tail current recorded from stably transfected HEK293 Cells.	■■■■■■■■■■	20■■■-20■■■	エーザイ株式会社 (日本)	国内	社内報	参考資料
21	4.2.1.3.2	E2080: Effect on HERG Tail Current Recorded from Stably Transfected HEK293 Cells.	■■■■■■■■■■	20■■■-20■■■	■■■■■■■■■■ (スコットランド)	外国	社内報	評価資料
22	4.2.1.3.3	Rufinamide: CNS evaluation in the mouse.	■■■■■■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■■■■■■ (スイス)	外国	社内報	評価資料
23	4.2.1.3.4	Effect of CGP 33101 (antiepileptic) on blood glucose concentration in rats.	■■■■■■■■■■	19■■■ (報告書作成年月)	■■■■■■■■■■ (スイス)	外国	社内報	参考資料
24	4.2.1.3.5	Evaluation of the cardiovascular, respiratory and renal effects of rufinamide.	■■■■■■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■■■■■■ (スイス)	外国	社内報	評価資料
25	4.2.1.3.6	Assessment of the acute behavioral effects in the cynomolgus monkey (oral administration).	■■■■■■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■■■■■■ (英国)	外国	社内報	評価資料

番号	添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
26	4.2.1.4.1	Rufinamide (CGP 33101) administered alone or in combination with anti-epileptic drugs: anti-convulsant activity in the maximal electroshock test in mice.	■■■■■	19■■■ (報告書作成年月)	■■■■■ (スイス)	外国	社内報	参考資料

## 4.2.2 薬物動態試験

番号	添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
1	4.2.2.1.1	Automated analysis of a novel anti-epileptic compound, CGP 33101, and its metabolite, CGP 47292, in body fluids by high-performance liquid chromatography and liquid-solid extraction.	M.C. Rouan, C. Souppart, L. Alif, D. Moes, J.B. Lecaillon, J. Godbillon	1995. 1 (草稿受領年月)	C.R.B. Laboratories Ciba-Geigy (フランス)	外国	J. Chromatogr. B 1995;667:307 -13	参考資料
2	4.2.2.1.2	CGP33101: Synthesis of carbon-14 labelled compound. Laboratory Notebook Z-826.2.	■■■■■	19■■■ (報告書作成年月)	■■■■■ (スイス)	外国	社内報	参考資料
3	4.2.2.2.1	Concentrations of CGP 33101 in plasma and urine of rats after single oral administration of 30 mg/kg.	■■■■■	19■■■ (報告書作成年月)	■■■■■ (スイス) ■■■■■ (フランス)	外国	社内報	評価資料
4	4.2.2.2.2	Plasma and urine concentrations of CGP 33101 and its main metabolite, CGP 47292, in pregnant rats, following peroral administration of <sup>14</sup> C-labeled CGP 33101.	■■■■■	19■■■ (報告書作成年月)	■■■■■ (スイス) ■■■■■ (フランス)	外国	社内報	評価資料
5	4.2.2.2.3	Pharmacokinetics of rufinamide in guinea pigs after single peroral administration of RUF331.	■■■■■	20■■■-20■■■	■■■■■ (フランス)	外国	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
6	4.2.2.2.4	Plasma kinetics of CGP 33101 in dogs following the administration of a single intravenous (5 mg/kg) and oral (5, 60 and 600 mg/kg) dose of <sup>14</sup> C-labeled CGP 33101.	[REDACTED]	19[REDACTED] (報告書作成年月)	[REDACTED] (スイス) [REDACTED] (フランス)	外国	社内報	評価資料
7	4.2.2.2.5	Biliary function and disposition of rufinamide (RUF331) in a bile duct-cannulated dog during a three-month treatment with 600 mg/kg daily.	[REDACTED]	19[REDACTED]-19[REDACTED]	[REDACTED] (スイス)	外国	社内報	評価資料
8	4.2.2.2.6	Concentrations of CGP 33101 and its metabolite, CGP 47292, in plasma of one male and one female cynomolgus monkeys after single oral administration of 300 mg/kg body weight of CGP 33101.	[REDACTED]	19[REDACTED]-19[REDACTED]	[REDACTED] (英国) [REDACTED] (フランス)	外国	社内報	参考資料
9	4.2.2.2.7	Absorption, pharmacokinetic, and excretion of <sup>14</sup> C-labelled CGP 33101 (rufinamide) in the cynomolgus monkey.	[REDACTED]	19[REDACTED]-19[REDACTED]	[REDACTED] (英国)	外国	社内報	評価資料
10	4.2.2.2.8	Plasma and urine concentrations of CGP 33101 in baboons following the administration of a single intravenous (3 mg/kg) and oral (5 mg/kg and 275 mg/kg) dose of <sup>14</sup> C-labeled CGP 33101.	[REDACTED]	19[REDACTED] (報告書作成年月)	[REDACTED] (スイス) [REDACTED] (フランス)	外国	社内報	参考資料
11	4.2.2.2.9	Absorption and disposition studies in baboons.	[REDACTED]	19[REDACTED]-19[REDACTED]	[REDACTED] (スイス)	外国	社内報	参考資料
12	4.2.2.3.1	Absorption and distribution studies in male mice after administration of [ <sup>14</sup> C] CGP 33101.	[REDACTED]	19[REDACTED]-19[REDACTED]	[REDACTED] (スイス)	外国	社内報	評価資料
13	4.2.2.3.2	Absorption and disposition studies in rats and dogs.	[REDACTED]	19[REDACTED]-19[REDACTED]	[REDACTED] (スイス)	外国	社内報	参考資料



番号	添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
14	4.2.2.3.3	Investigation of the passage of radioactive substance(s) across the placenta in pregnant rats treated perorally with <sup>14</sup> C-labelled CGP 33101.	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (スイス)	外国	社内報	評価資料
15	4.2.2.3.4	Disposition in the dam and transfer of radioactive substance(s) to the embryo-foetal compartment of rabbits after peroral administration of <sup>14</sup> C-labelled CGP 33101.	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (スイス) ■■■■■ (フランス)	外国	社内報	評価資料
16	4.2.2.4.1	Biotransformation of [ <sup>14</sup> C] CGP 33101 in the male mouse.	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (スイス)	外国	社内報	評価資料
17	4.2.2.4.2	Effects on biochemical liver parameters as well as on plasma thyroid hormones following oral administration (gavage) to male mice.	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (スイス)	外国	社内報	評価資料
18	4.2.2.4.3	Metabolic stability of various antiepileptic agents during incubation with rat hepatocytes.	■■■■■	19■■■ (報告書作成年月)	■■■■■ (スイス)	外国	社内報	参考資料
19	4.2.2.4.4	Biotransformation of [ <sup>14</sup> C] CGP 33101 in the bile duct-cannulated male rat.	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (スイス)	外国	社内報	評価資料
20	4.2.2.4.5	Exploratory 1-month oral toxicity study in rats - hepatic microsomal enzyme analysis.	■■■■■	19■■■ (報告書作成年月)	■■■■■ (米国)	外国	社内報	評価資料
21	4.2.2.4.6	Effect of CGP 33101 on liver enzymes in male rats after repeated peroral administration.	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (スイス)	外国	社内報	評価資料



番号	添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
----	------------	------	----	--------	--------	-----	-----	---------------

4.2.3 毒性試験

1	4.2.3.1.1	Acute oral toxicity in the mouse.	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (スイス)	外国	社内報	評価資料
2	4.2.3.1.2	Acute oral toxicity in the rat.	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (スイス)	外国	社内報	評価資料
3	4.2.3.1.3	Acute intraperitoneal toxicity in the rat.	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (スイス)	外国	社内報	評価資料
4	4.2.3.1.4	Acute exploratory oral toxicity study in beagle dogs.	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (スイス)	外国	社内報	評価資料
5	4.2.3.2.1	3-month range finding toxicity study in mice (administration in food).	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (スイス)	外国	社内報	評価資料
6	4.2.3.2.2	Plasma concentrations of CGP 33101 at the end of 3-month range finding toxicity study in mice.	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (フランス)	外国	社内報	評価資料
7	4.2.3.2.3	13-week feeding study in mice.	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (米国)	外国	社内報	評価資料
8	4.2.3.2.4	CGP 33101: Analysis of plasma samples from a toxicology 13-week feeding study in mice (MIN■■■4183).	■■■■■	19■■■ (報告書作成年月)	■■■■■ (米国)	外国	社内報	参考資料

番号	添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
9	4.2.3.2.5	10-day oral rangefinding study in rats.	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (スイス)	外国	社内報	参考資料
10	4.2.3.2.6	28-days palatability study in rats.	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (スイス) ■■■■■ (フランス)	外国	社内報	評価資料
11	4.2.3.2.7	Plasma concentrations of CGP 33101 at the end of a 28-day palatability study in rats.	■■■■■	19■■■ (報告書作成年月)	■■■■■ (スイス)	外国	社内報	参考資料
12	4.2.3.2.8	Exploratory 1 month oral toxicity study in rats.	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (英国)	外国	社内報	評価資料
13	4.2.3.2.9	Exploratory 1-month oral toxicity study in rats.	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (スイス)	外国	社内報	評価資料
14	4.2.3.2.10	3-month oral toxicity study in rats.	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (スイス)	外国	社内報	評価資料
15	4.2.3.2.11	CGP 33101: Pilot 13-week feeding study in rats (MIN■■■4109).	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (米国)	外国	社内報	参考資料
16	4.2.3.2.12	CGP 33101: Analysis of plasma samples from rats in a toxicology pilot 13-week feeding study (MIN■■■4109).	■■■■■	19■■■ (報告書作成年月)	■■■■■ (米国)	外国	社内報	参考資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
17	4.2.3.2.13	E2080: A 13-Week oral gavage dose range toxicity study in the albino rat.	██████████	20██-20██	██████████ (カナダ)	外国	社内報	評価資料
18	4.2.3.2.14	26/52-week oral toxicity study (admixture with the diet) in the rat.	██████████	19██-19██	██████████ (フランス)	外国	社内報	評価資料
19	4.2.3.2.15	Peer review of a 52 week study in CD rats.	██████████	19██ (報告書作成年月)	██████████ (英国)	外国	社内報	参考資料
20	4.2.3.2.16	Plasma concentrations of CGP 33101 during a 26/52 week oral toxicity study in rats with admixture of the drug to the diet for intended daily doses of 20 and 200 mg/kg.	██████████	19██-19██	██████████ (フランス)	外国	社内報	評価資料
21	4.2.3.2.17	10 day oral dose range finding study in beagle dogs including pathology report (appendix).	██████████	19██ (報告書作成年月)	██████████ (スイス)	外国	社内報	参考資料
22	4.2.3.2.18	Plasma concentrations of CGP 33101 in dogs and rabbits during a treatment with a daily oral dose of 600 mg/kg to dogs and 200 or 600 mg/kg to rabbits for 10 days.	██████████	19██ (報告書作成年月)	██████████ (スイス)	外国	社内報	参考資料
23	4.2.3.2.19	3 month oral (capsule) toxicity study in dogs.	██████████	19██-19██	██████████ (英国)	外国	社内報	評価資料
24	4.2.3.2.20	Plasma concentrations of CGP 33101 in dogs at the end of a 3 month oral toxicity study with repeated administration of 60, 200 or 600 mg/kg of CGP 33101 once daily.	██████████	19██ (報告書作成年月)	██████████ (フランス)	外国	社内報	参考資料

番号	添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
25	4.2.3.2.21	3 month oral (capsule) toxicity study in dogs.	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (英国)	外国	社内報	評価資料
26	4.2.3.2.22	CGP 33101: 13-week oral (capsule) toxicity study in mature dogs (MIN■■■1002).	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (米国)	外国	社内報	評価資料
27	4.2.3.2.23	CGP 33101 Plasma concentrations in mature dogs after repeated administration of 1, 5, and 200 mg CGP 33101 per kg of body weight during a 13-week oral (capsule) toxicity study.	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (フランス)	外国	社内報	評価資料
28	4.2.3.2.24	Supplementary oral toxicity study in beagle dogs (19 weeks).	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (スイス)	外国	社内報	評価資料
29	4.2.3.2.25	Plasma concentrations of CGP 33101 in 6 dogs during a 4.5-month oral toxicity study with repeated administration of 600 mg/kg of CGP 33101 once daily.	■■■■■	19■■■ (報告書作成年月)	■■■■■ (スイス)	外国	社内報	参考資料
30	4.2.3.2.26	CGP 33101 26/52-week oral toxicity study in beagle dogs followed by a 4-week recovery period.	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (フランス)	外国	社内報	評価資料
31	4.2.3.2.27	Plasma concentrations of CGP 33101 in dogs after single and repeated oral administrations of 20 or 200 mg CGP 33101 per kg body weight once daily for 12 months.	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (フランス)	外国	社内報	評価資料
32	4.2.3.2.28	1 month oral Range Finding Study in baboons.	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (英国)	外国	社内報	評価資料

番号	添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
33	4.2.3.2.29	Plasma concentrations of CGP 33101 in two male and two female baboons at the end of a 1 month oral toxicity study with repeated administration of 30 or 300 mg/kg of CGP 33101 once daily.	■■■■■	19■■■ (報告書作成年月)	■■■■■ (フランス)	外国	社内報	参考資料
34	4.2.3.2.30	13-week oral toxicity study in monkeys (MIN ■■■4143).	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (米国)	外国	社内報	評価資料
35	4.2.3.2.31	CGP 33101: Analysis of plasma samples from a toxicology 13-week oral toxicity study in monkeys (MIN ■■■4143).	■■■■■	19■■■ (報告書作成年月)	■■■■■ (米国)	外国	社内報	参考資料
36	4.2.3.2.32	6/12 month oral toxicity study in cynomolgus monkeys.	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (英国)	外国	社内報	評価資料
37	4.2.3.2.33	CGP 33101 Plasma concentrations in cynomolgus monkeys after repeated administration of 20, 60 and 200 mg/kg body weight of CGP 33101 during a 6/12-month oral toxicity study.	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (フランス)	外国	社内報	評価資料
38	4.2.3.3.1.1	Bacterial mutagenicity test on CGP 33101.	■■■■■	19■■■ (報告書作成年月)	■■■■■ (ドイツ)	外国	社内報	参考資料
39	4.2.3.3.1.2	Salmonella and Escherichia/liver microsome test.	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (スイス)	外国	社内報	評価資料
40	4.2.3.3.1.3	Point mutation test with Chinese hamster cells V79 (OECD conform).	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (スイス)	外国	社内報	参考資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
41	4.2.3.3.1.4	Chromosome studies on Chinese hamster ovary cell line CCL 61 in vitro.	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (スイス)	外国	社内報	評価資料
42	4.2.3.3.2.1	Nucleus anomaly test in somatic interphase nuclei of Chinese hamster.	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (スイス)	外国	社内報	参考資料
43	4.2.3.3.2.2	Sister chromatid exchange studies on somatic cells of Chinese hamster.	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (スイス)	外国	社内報	評価資料
44	4.2.3.3.2.3	Micronucleus Test, Rat (OECD conform).	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (スイス)	外国	社内報	評価資料
45	4.2.3.3.2.4	E2080: Rat Micronucleus Test.	■■■■■	20■■■-20■■■	■■■■■ (カナダ)	外国	社内報	評価資料
46	4.2.3.4.1.1	CGP 33101: 104-week oral carcinogenicity study in mice (MIN■■■4019).	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (米国)	外国	社内報	評価資料
47	4.2.3.4.1.2	CGP 33101 plasma concentrations in mice after repeated administration of 40, 120 and 400 mg of CGP 33101 per kg of body weight during a 104-week oral carcinogenicity study.	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (フランス)	外国	社内報	評価資料
48	4.2.3.4.1.3	CGP 33101: 104-week oral carcinogenicity study in rats (MIN■■■4163).	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (米国)	外国	社内報	評価資料



番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
49	4.2.3.4.1.4	CGP 33101 plasma concentrations in rats after repeated administration of 20, 60 and 200 mg/kg body weight of CGP 33101 during a 104-week oral carcinogenicity study.	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (フランス)	外国	社内報	評価資料
50	4.2.3.5.1.1	CGP 33101: A fertility and reproductive toxicity (segment I) study in rats (MIN ■■■1018).	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (米国)	外国	社内報	評価資料
51	4.2.3.5.1.2	E2080: An oral gavage fertility and early embryonic development study in the rat.	■■■■■	20■■■-20■■■	■■■■■ (カナダ)	外国	社内報	評価資料
52	4.2.3.5.2.1	Preliminary oral (gavage) embryotoxicity study in the mouse.	■■■■■	19■■■ (報告書作成年月)	■■■■■ (ドイツ)	外国	社内報	参考資料
53	4.2.3.5.2.2	Preliminary toxicity study with CGP 33101 in pregnant rats (preliminary to developmental toxicity (teratogenicity study)).	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (スイス)	外国	社内報	参考資料
54	4.2.3.5.2.3	Developmental toxicity (teratogenicity) study with CGP 33101 in rats.	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (スイス)	外国	社内報	評価資料
55	4.2.3.5.2.4	10-day oral range finding study in female rabbits including pathology report (appendix).	■■■■■	19■■■ (報告書作成年月)	■■■■■ (スイス)	外国	社内報	参考資料
56	4.2.3.5.2.5	Preliminary toxicity study with CGP 33101 in pregnant rabbits (preliminary to developmental toxicity (teratogenicity) study).	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (スイス)	外国	社内報	参考資料

番号	添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
57	4.2.3.5.2.6	Developmental toxicity (teratogenicity) study with CGP 33101 in rabbits.	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (スイス)	外国	社内報	評価資料
58	4.2.3.5.2.7	E2080: An oral embryo-fetal development study in the rabbit.	■■■■■	20■■■-20■■■	■■■■■ (カナダ)	外国	社内報	評価資料
59	4.2.3.5.3.1	CGP 33101: A perinatal and postnatal reproductive (segment III) study in mice (MIN■■■4024).	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (米国)	外国	社内報	評価資料
60	4.2.3.5.3.2	CGP 33101: A perinatal and postnatal reproductive (segment III) study in rats (MIN■■■1229).	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (米国)	外国	社内報	評価資料
61	4.2.3.5.3.3	CGP 33101: A modified perinatal and postnatal reproductive (segment III) study in rats (MIN■■■4097).	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (米国)	外国	社内報	評価資料
62	4.2.3.5.3.4	CGP 33101のラットを用いた経口投与による周産期および授乳期投与 (SegmentIII) 試験・帝王切開により摘出した胎児を別の母親に哺育させた試験 (乳母哺育試験).	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (日本)	国内	社内報	参考資料
63	4.2.3.5.3.5	An oral pre- and postnatal development study in rats.	■■■■■	19■■■-20■■■	■■■■■ (米国)	外国	社内報	評価資料
64	4.2.3.5.4.1	An oral (gavage) dose range-finding toxicity study of RUF331 in neonatal and juvenile albino rats.	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (カナダ)	外国	社内報	参考資料

番号	添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
65	4.2.3.5.4.2	A 10-week oral (gavage) toxicity study of RUF331 in neonatal albino rats.	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (カナダ)	外国	社内報	評価資料
66	4.2.3.5.4.3	A 10-week oral (gavage) toxicity study of RUF331 in neonatal albino rats. Toxicokinetic report: determination and toxicokinetics of RUF331 in rat plasma.	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (米国)	外国	社内報	評価資料
67	4.2.3.5.4.4	CGP 33101: Pilot 2-week oral (capsule) toxicity study in young dogs (MIN■■■1045).	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (フランス)	外国	社内報	参考資料
68	4.2.3.5.4.5	CGP 31101 Plasma concentrations in young dogs after repeated administration of 6, 200 and 600 mg/kg body weight of CGP 33101 during a pilot 2-week oral (capsule) toxicity study.	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (フランス)	外国	社内報	評価資料
69	4.2.3.5.4.6	CGP 33101: 13-week oral (capsule) toxicity study in young dogs (MIN■■■1058).	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (米国)	外国	社内報	評価資料
70	4.2.3.5.4.7	CGP 33101 plasma concentrations in young dogs after repeated administration of 1, 5 and 200 mg CGP 33101 per kg of body weight during a 13-week oral (capsule) toxicity study.	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (フランス)	外国	社内報	評価資料
71	4.2.3.5.4.8	E2080: An oral dose range-finding toxicity study in Juvenile Dogs.	■■■■■	20■■■-20■■■	■■■■■ (カナダ)	外国	社内報	参考資料
72	4.2.3.5.4.9	E2080: A 14-week oral gavage toxicity study in the juvenile beagle dog followed by a 4-week recovery period.	■■■■■	20■■■-20■■■	■■■■■ (カナダ)	外国	社内報	評価資料

番号	添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
73	4.2.3.6.1	Primary skin irritation/corrosion study with rufinamide in the rabbit (4-hour semi-occlusive application).	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (オランダ)	外国	社内報	評価資料
74	4.2.3.7.1.1	Assessment of contact hypersensitivity to rufinamide in the albino guinea-pig (Maximization-Test).	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (オランダ)	外国	社内報	評価資料
75	4.2.3.7.4.1	Assessment of the physical dependence liability of orally administered CGP 33101 in cynomolgus monkeys (diazepam standard).	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (英国)	外国	社内報	評価資料
76	4.2.3.7.4.2	Assessment of the psychological dependence in the monkey (intragastric route).	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (英国)	外国	社内報	評価資料
77	4.2.3.7.7.1	Activated sludge respiration inhibition test with rufinamide.	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (オランダ)	外国	社内報	評価資料
78	4.2.3.7.7.2	Determination of 'ready' biodegradability: carbon dioxide (CO <sub>2</sub> ) evolution test (modified Sturm test) with rufinamide.	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (オランダ)	外国	社内報	評価資料
79	4.2.3.7.7.3	Fresh water algal growth inhibition test with rufinamide.	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (オランダ)	外国	社内報	評価資料
80	4.2.3.7.7.4	Acute toxicity study on daphnia magna with rufinamide.	■■■■■	19■■■-19■■■	■■■■■ (オランダ)	外国	社内報	評価資料

## 4.3 参考文献

番号	添付資料 番号	タイトル
1	4.3.2.4.1	Hayes W, editor. Principles and methods of toxicology, 4th Edition. Philadelphia: Taylor & Francis; 2001. p.987.
2	4.3.2.4.2	Hoger H, Gialamas J, Jelinek F. Multiple osteomas in mice. Vet Pathol 1994; 31: 429-34.
3	4.3.2.4.3	Luz A, Murray AB, Schmidt J. Osteoma, spontaneous and virus-induced, mouse. In: Jones TC, Mohr U, Hunt RD, editors. Cardiovascular and musculoskeletal system. New York: Springer-Verlag; 1991. p.182-90.
4	4.3.2.4.6	Ballantyne B, Marrs T, Turner P. General & applied toxicology Volume 1. New York: Stockton Press; 1993. p.649.
5	4.3.2.4.7	Maurer JK, Cheng MC, Boysen BG, Squire RA, Strandberg JD, Weisbrode SE et al. Confounded carcinogenicity study of sodium fluoride in CD-1 Mice. Regulatory Toxicol Pharmacol.1993; 18: 154-68.
6	4.3.2.4.8	Klaassen CD, editor. Casarett & Doull's toxicology, 6th edition. New York: McGraw Hill; 2001. p.196.
7	4.3.2.4.9	Lai Y. Identification of interspecies difference in hepatobiliary transporters to improve extrapolation of human biliary secretion. Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2009;5(10):1175-1187.
8	4.3.2.4.10	Greaves P. Chapter 9: Liver and Pancreas. In: Histopathology of preclinical toxicity studies, fourth edition: Interpretation and relevance in drug safety evaluation, Elsevier B.V. Amsterdam. 2011. p. 482.
9	4.3.2.6.1	Beaumanoir A, Blume W. The Lennox-Gastaut Syndrome. In : Roger J, Dravet B, Bureau M, Dreifuss FE, Wolf P, editors. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 4th ed. London: John Libbey; 2005. p.125-48.
10	4.3.2.6.2	藤原建樹. 新規抗てんかん薬を用いたてんかんの薬物治療ガイドライン. てんかん研究. 2010;28;48-65.
11	4.3.2.6.3	Darland GK, Hajdu R, Kropp H, Kahan FM, Walker RW and Vandenheuvel WJA. Oxidative and defluorinative metabolism of fludalanine, 2- <sup>2</sup> H-3-fluoro-D-alanine. Drug Metab Dispos 1986;14(6): 668-73.
12	4.3.2.6.4	Popp JA, Cattley RC. Hepatobiliary System. In: Haschek WM, Rousseaux CG, Editors. Handbook of Toxicologic Pathology. New York: Academic Press; 1991. p.279-315.

番号	添付資料 番号	タイトル
13	4.3.2.6.5	Ballatori N, Truong AT. Glutathione as a primary osmotic driving force in hepatic bile formation. Am J Physiol. 1992;263(5 Pt 1):G617-24.
14	4.3.2.6.6	Johnson DR, Habeebu SSM, Klaassen CD. Increase in bile flow and biliary excretion of glutathione-derived sulfhydryls in rats by drug-metabolizing enzyme inducers is mediated by multidrug resistance protein 2. Toxcol Sci. 2002;66:16-26.
15	4.3.2.6.7	Barnhart JL, Combes B. Biliary excretion of dye in dogs infused BSP or its glutathione conjugate. Am J Physiol. 1976;56:399-407.
16	4.3.2.6.8	Jüngst D, Niemeyer A, Müller I, Zündt B, Meyer G., Wilhelmi M. et al. Mucin and phospholipids determine viscosity of gallbladder bile in patients with gallstones. World J Gastroentero. 2001;7(2):203-207.

## 第5部 臨床試験報告書

## 5.3.1 生物薬剤学試験報告書

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
1	5.3.1.1.1	Influence of food intake on the kinetics of a single 600 mg dose. (外国HPH9029試験)	Ciba-Geigy Limited	19██-19██	1施設 (スイス)	外国	社内報	参考資料
2	5.3.1.1.2	Intra- and inter- subject variabilities in bioavailability of CGP 33101 after 400-mg single oral doses of suspension and 200-mg tablets. (外国03試験)	Ciba-Geigy Corporation, Eisai Limited	19██-19██	1施設 (米国)	外国	社内報	参考資料
3	5.3.1.1.3	A randomized, open-label, three-way crossover trial to compare the relative bioavailability of rufinamide oral suspension and rufinamide tablets in healthy subjects. (外国0102試験)	Novartis Pharmaceutical Corporation	19██-19██	1施設 (米国)	外国	社内報	参考資料
4	5.3.1.1.4	A randomized, open-label, 4-period crossover trial to compare the bioavailability of single 400 mg doses of rufinamide (E2080) administered as the marketed tablet with 3 suspension formulations manufactured using different homogeneity speeds (外国003試験)	Eisai Limited	20██-20██	1施設 (英国)	外国	社内報	参考資料
5	5.3.1.2.1	CGP 33101生物学的同等性試験 (国内EPI-006試験)	ノバルティスファーマ株式会社	19██-19██	1施設 (日本)	国内	社内報	参考資料
6	5.3.1.2.2	Bioequivalence of two 200 mg tablets of rufinamide after single administration of a 600 mg dose to healthy male volunteers. (外国015試験)	Laboratoires Ciba-Geigy	19██-19██	1施設 (英国)	外国	社内報	参考資料
7	5.3.1.2.3	A randomized, open-label, three-way crossover trial to evaluate the definitive bioequivalence of 400-mg rufinamide tablets manufactured by ██████████ with ████████ and ████████, in healthy fed subjects after a single oral dose of 400 mg of rufinamide. (外国0036試験)	Novartis Pharmaceutical Corporation	19██-19██	1施設 (米国)	外国	社内報	参考資料
8	5.3.1.2.4	A randomized, open-label, three-way crossover trial to compare the bioavailability of single 400 mg doses of rufinamide administered as the Final Market Image (FMI) and as the Clinical Service Formulation (CSF) in healthy subjects. (外国0037試験)	Novartis Pharmaceutical Corporation	19██-19██	1施設 (米国)	外国	社内報	参考資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
9	5.3.1.2.5	Rufinamide錠外国開発用製剤200 mg錠と申請製剤200 mg錠の溶出挙動の比較	エーザイ株式会社	20██年█月 (報告書作成年月)	███	国内	社内報	評価資料
10	5.3.1.2.6	Rufinamide錠100 mg, 200 mg, および400 mgの溶出プロファイルの比較	エーザイ株式会社	20██年█月 (報告書作成年月)	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
11	5.3.1.2.7	Rufinamide錠の含量が異なる製剤の生物学的同等性試験(Rufinamide錠100 mg錠と200 mg錠の溶出挙動の比較)	エーザイ株式会社	20██年█月 (報告書作成年月)	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
12	5.3.1.2.8	生物学的同等性試験の試験条件におけるE2080錠の溶出挙動の確認	エーザイ株式会社	20██-20██	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
13	5.3.1.2.9	E2080錠のフィルム層が溶出性に与える影響の検討—アセトアミノフェンをモデル薬物として—	エーザイ株式会社	20██-20██	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
14	5.3.1.2.10	E2080錠100 mg 1錠及び200 mg 1錠の溶出挙動の比較(生物学的同等性試験)	エーザイ株式会社	20██	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
15	5.3.1.4.1	Plasma concentrations of CGP 47292, a metabolite of CGP 33101, in two patients following a single 800 mg oral dose of CGP 33101 or repeated b.i.d. application of weekly rising doses (400, 800, 1200, 1600 mg/day). Description of the analytical procedure.	███	19██ (報告書作成年月)	███ (フランス)	外国	社内報	参考資料
16	5.3.1.4.2	96-well disk plate solid phase extraction and parallel column chromatography coupled with UV detection for the quantitative determination of RUF331 in plasma in presence of concomitant anti-epileptic drugs. Method description and validation.	███	19██ (報告書作成年月)	███ (フランス)	外国	社内報	参考資料
17	5.3.1.4.3	Determination of CGP 33101 in human plasma and urine by high performance liquid chromatography.	███	19██ (報告書作成年月)	███ (フランス)	外国	社内報	参考資料
18	5.3.1.4.4	Automated method for the determination of CGP 33101 in human plasma by high-performance liquid chromatography using either the Zymark BenchMate Workstation or the ASPEC system.	███	19██ (報告書作成年月)	███ (フランス)	外国	社内報	参考資料



番号	添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
19	5.3.1.4.5	Cross-comparison of CGP 33101 concentration values measured in spiked plasma samples with methods used at CIBA-GEIGY, Ardsley, USA and at C.R.B., Rueil-Malmaison, France.	██████████	19██████ (報告書作成年月)	██████████ (フランス)	外国	社内報	参考資料
20	5.3.1.4.6	Quantitative determination of CGP 33101 in small plasma aliquots by high-performance liquid chromatography and UV detection.	██████████	19██████ (報告書作成年月)	██████████ (フランス)	外国	社内報	参考資料
21	5.3.1.4.7	A quantitative analytical method for the determination of CGP 33101 in human plasma using high performance liquid chromatography.	██████████	19██████ (報告書作成年月)	██████████ (米国)	外国	社内報	参考資料
22	5.3.1.4.8	An automated analytical method for the determination of CGP 33101 in human plasma using high performance liquid chromatography.	██████████	19██████ (報告書作成年月)	██████████ (米国)	外国	社内報	参考資料
23	5.3.1.4.9	Amendment No.1 to DMPK(US)R00-1862. Quantitative determination of RUF331 in human plasma by LC/MS. Method description and validation.	██████████	20██████ (報告書作成年月)	██████████ (米国)	外国	社内報	参考資料
24	5.3.1.4.10	Validation study report for method AM-034-R0: Determination of rufinamide in human plasma by LC/MS/MS.	██████	20██████ (報告書作成年月)	██████████ (米国)	外国	社内報	参考資料
25	5.3.1.4.11	Partial validation report addendum No. 1 for method AM-034-R1: Determination of rufinamide in human plasma by LC/MS/MS.	██████████	20██████ (報告書作成年月)	██████████ (米国)	外国	社内報	評価資料
26	5.3.1.4.12	Automated determination of CGP 33101 and its main metabolite, CGP 47292, and detection of CGP 47291 in human urine by high-performance liquid chromatography.	██████████	19██████ (報告書作成年月)	██████████ (フランス)	外国	社内報	参考資料
27	5.3.1.4.13	Stability of CGP 33101 and its main metabolite, CGP 47292, in biological fluids and in solution.	██████████	19██████ (報告書作成年月)	██████████ (フランス)	外国	社内報	参考資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
28	5.3.1.4.14	Report for stability evaluation of rufinamide in human whole blood (K2EDTA) for method AM-034-R0.	██████████	20███ (報告書作成年月)	██████████ (米国)	外国	社内報	評価資料
29	5.3.1.4.15	Validation Report Addendum No.4 for Method AM-034-R0: Extended long-term sample storage stability study of rufinamide in human plasma at -20°C by LC/MS/MS.	██████████	20███ (報告書作成年月)	██████████ (米国)	外国	社内報	参考資料
30	5.3.1.4.16	Validation Report Addendum No.3 for Method AM-034-R0: Additional Long-term sample storage stability study for rufinamide in human plasma at -70°C by LC/MS/MS.	██████████	20███ (報告書作成年月)	██████████ (米国)	外国	社内報	参考資料
31	5.3.1.4.17	Validation report addendum No. 2 for Method AM-034-R0: Stock solution stability at 4°C and QC sample long-term storage stability study of rufinamide in human plasma at -70°C by LC/MS/MS.	██████████	20███ (報告書作成年月)	██████████ (米国)	外国	社内報	参考資料
32	5.3.1.4.18	Automated analysis of a novel anti-epileptic compound, CGP 33101, and its metabolite, CGP 47 292, in body fluids by high-performance liquid chromatography and liquid-solid extraction.	M.C. Rouan, C. Souppart, L. Alif, D. Moes, J.B. Lecaillon, J. Godbillon	19███ (受理年月)	Ciba-Geigy Ltd. (スイス) C.R.B. Laboratories Ciba-Geigy (フランス)	外国	J. Chromatog raphy B 1995;667:3 07-13	参考資料

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
1	5.3.2.1.1	In-vitro binding of CGP 33101 to human serum proteins, human erythrocytes and serum proteins from rat, dog, baboon and marmoset.	██████████	19███ (報告書作成年月)	██████████ (フランス)	外国	社内報	参考資料
2	5.3.2.2.1	Hydrolysis of the ester by-product 類縁物質2* in liver and plasma of rat and man in vitro.	██████████	19███ (報告書作成年月)	██████████ (スイス)	外国	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
3	5.3.2.2.2	E2080: Identification of responsible enzyme for rufinamide hydrolysis in human liver microsomes.	██████████	20██-20██	エーザイ株式会社 (日本)	国内	社内報	評価資料
4	5.3.2.2.3	E2080: Induction potency of E2080 for cytochrome P450, UDP-glucuronosyl transferase and carboxylesterase in human hepatocytes.	██████████	20██-20██	エーザイ株式会社 (日本)	国内	社内報	評価資料
5	5.3.2.2.4	Evaluation of CGP 33101 as an inhibitor of human P450 enzymes.	██████████	19██ (報告書作成年月)	██████████ (米国)	外国	社内報	評価資料
6	5.3.2.2.5	E2080: Inhibition potency of E2080 against carboxylesterase using human liver microsomes.	██████████	20██-20██	エーザイ株式会社 (日本)	国内	社内報	評価資料
7	5.3.2.2.6	E2080: Investigation of rufinamide hydrolysis and the impact of valproate on hydrolysis.	██████████	20██-20██	Eisai Inc. (米国)	外国	社内報	評価資料
8	5.3.2.3.1	Mechanistic transport studies across Caco-2 cell monolayers.	██████████	19██ (報告書作成年月)	██████████ (スイス)	外国	社内報	評価資料
9	5.3.2.3.2	Stability studies across Caco-2 cell monolayers.	██████████	19██ (報告書作成年月)	██████████ (スイス)	外国	社内報	評価資料
10	5.3.2.3.3	E2080: Transcellular study of E2080 using MDR1 expressing cells.	██████████	20██-20██	██████████ (日本)	国内	社内報	評価資料

### 5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
1	5.3.3.1.1	健常人におけるCGP 33101単回投与時の安全性および薬物動態の検討 (国内EPI-001試験)	日本チバガイギー株式会社	19██-19██	1施設 (日本)	国内	社内報	評価資料

番号	添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
2	5.3.3.1.2	健康人におけるCGP 33101連続投与時の安全性および薬物動態の検討 (国内EPI-002試験)	日本チバガイギー株式会社	19■■■■-19■■■■	1施設 (日本)	国内	社内報	評価資料
3	5.3.3.1.3	Acute study on tolerability and kinetics of CGP 33 101 in healthy volunteers (外国A184試験)	Ciba-Geigy GmbH	19■■■■-19■■■■	1施設 (ドイツ)	外国	社内報	参考資料
4	5.3.3.1.4	Single rising dose study (600 mg-2100 mg) on tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of CGP 33 101 in healthy volunteers (外国A233試験)	Ciba-Geigy GmbH	19■■■■-19■■■■	1施設 (ドイツ)	外国	社内報	参考資料
5	5.3.3.1.5	Dose-proportionality of CGP 33101 after administration of single 200, 400, 800, and 1200 mg oral doses to healthy subjects (外国04試験)	Ciba-Geigy Corporation	19■■■■-19■■■■	1施設 (米国)	外国	社内報	参考資料
6	5.3.3.1.6	Pharmacokinetics, disposition and biotransformation of rufinamide(CGP 33101) in healthy male volunteers after a single oral dose of 600 mg 14C-radiolabelled preparation administered with food. (外国HPH9213試験)	Ciba-Geigy, Limited.	19■■■■-19■■■■	1施設 (スイス)	外国	社内報	参考資料
7	5.3.3.1.7	Multiple dose study on tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of CGP 33 101 in healthy volunteers (100 – 400 mg) (外国A202試験)	Ciba-Geigy GmbH	19■■■■-19■■■■	1施設 (ドイツ)	外国	社内報	参考資料
8	5.3.3.1.8	Double-blind, Crossover, Placebo-controlled, Weekly Rising Dose, Multiple Application Study on Tolerability and Pharmacokinetics in Healthy Volunteers (外国AE/MD2試験)	Ciba-Geigy	19■■■■-19■■■■	1施設 (英国)	外国	社内報	参考資料
9	5.3.3.1.9	A Double-Blind, Placebo-Controlled, Ascending Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Rufinamide in Healthy Subjects (外国001試験)	Eisai Medical Research Inc.	20■■■■-20■■■■	1施設 (米国)	外国	社内報	評価資料
10	5.3.3.3.1	A pharmacokinetic evaluation of rufinamide in an elderly subject population. (外国0031試験)	Novartis Pharmaceutical Corporation	19■■■■-19■■■■	1施設 (米国)	外国	社内報	参考資料

番号	添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
11	5.3.3.3.2	An open-label, parallel-group study to evaluate the pharmacokinetics of rufinamide in subjects with chronic renal failure in comparison with healthy controls. (外国029試験)	Novartis Pharmaceutical Corporation	19■■■■-19■■■■	3施設 (米国)	外国	社内報	参考資料
12	5.3.3.4.1	Single-center, open-label, pharmacokinetic trial investigating the interaction between rufinamide and an oral contraceptive [Ortho-Novum 1/35] in healthy female volunteers. (外国014試験)	Novartis	19■■■■-19■■■■	1施設 (米国)	外国	社内報	参考資料
13	5.3.3.4.2	An open-label, three-period trial to determine the interaction effects of rufinamide on the pharmacokinetic profile of triazolam, a cytochrome 3A4 substrate. (外国0104試験)	Novartis Pharmaceutical Corporation, Eisai Limited	19■■■■-19■■■■	1施設 (米国)	外国	社内報	参考資料
14	5.3.3.4.3	An open-label, three period trial to determine the interaction effect of rufinamide on the pharmacokinetic profile of olanzapine, a cytochrome 1A2 substrate (外国0105試験)	Novartis Pharmaceutical Corporation	19■■■■-19■■■■	1施設 (米国)	外国	社内報	参考資料
15	5.3.3.5.1	Population Pharmacokinetic and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analyses of Rufinamide in Subjects with Lennox-Gastaut Syndrome (E2080-J081-304, CRUF331 0022)	エーザイ株式会社	20■■■■ (報告書作成年月)	-	国内	社内報	評価資料
16	5.3.3.5.2	Pooled population PK and PKPD analyses of rufinamide studies in patients with epilepsy: CRUF331 0016, -0018, -0021, -0022, -0027, AE/ET1, and AE/PT2 (EMFFR2004/014/01)	EMF Consulting, Eisai Ltd.	20■■■■ (報告書作成年月)	-	外国	社内報	参考資料
17	5.3.3.5.3	Pooled population PK and PKPD analyses of rufinamide studies in patients with epilepsy: CRUF331 0016, -0018, -0021, -0022, -0027, AE/ET1, and AE/PT2: Drug-drug interaction population pharmacokinetic analyses (EMFFR2004/019/00)	EMF Consulting, Eisai Ltd.	20■■■■ (報告書作成年月)	-	外国	社内報	参考資料

## 5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書

番号	添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
1	5.3.4.1.1	Influence of CGP 33 101 on event-related brain potentials in healthy volunteers (外国A237試験)	Ciba-Geigy GmbH	19■■■■-19■■■■	1施設 (ドイツ)	外国	社内報	参考資料
2	5.3.4.1.2	A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Active Comparator-Controlled, Parallel-Design Trial of the Electrocardiographic Effects of Rufinamide In Healthy Subjects: A Definitive QTc Study (外国002試験)	Eisai Medical Research, Inc.	20■■■■-20■■■■	3施設 (米国)	外国	社内報	評価資料

## 5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

番号	添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
1	5.3.5.1.1	E2080 のレノックス・ガストー症候群患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験 (国内304試験)	エーザイ株式会社	20■■■■-20■■■■	22施設 (日本)	国内	社内報	評価資料
2	5.3.5.1.2	Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Trial Comparing the Safety and Efficacy of Rufinamide As Adjunctive Therapy Relative to Placebo in Patients With Inadequately Controlled Lennox-Gastaut Syndrome (外国0022試験)	Eisai Medical Research, Inc	19■■■■-20■■■■	43施設 (米国, 欧州等)	外国	社内報	評価資料
3	5.3.5.2.1	E2080 のレノックス・ガストー症候群患者を対象とした継続長期投与試験 (国内305試験)	エーザイ株式会社	20■■■■-実施中	22施設 (日本)	国内	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4	5.3.5.2.3	E2080 のレノックス・ガストー症候群患者を対象とした継続長期投与試験 (国内305試験, 52週集計)	エーザイ株式会社	20███-実施中	22施設 (日本)	国内	社内報	評価資料
5	5.3.5.2.2	Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Trial Comparing the Safety and Efficacy of Rufinamide As Adjunctive Therapy Relative to Placebo in Patients With Inadequately Controlled Lennox-Gastaut Syndrome – Open Label Extension Phase (外国0022E試験)	Eisai Medical Research, Inc	19███-20███	43施設 (米国, 欧州等)	外国	社内報	評価資料
6	5.3.5.3.1	Integrated Summary of Safety(統合概括安全性情報)	Eisai Medical Research, Inc	20███ (報告書作成年月)	—	外国	社内報	参考資料
7	5.3.5.3.2	安全性に関する統合解析	エーザイ株式会社	20███ (報告書作成年月)	—	国内	社内報	参考資料
8	5.3.5.4.1	CGP 33101 成人 前期第II相臨床試験 (国内EPI-004試験)	ノバルティスファーマ株式会社	19███-19███	19施設 (日本)	国内	社内報	参考資料
9	5.3.5.4.2	CGP 33101 成人 前期第II相臨床試験における有用例に対する継続投与試験 (国内EPI-005試験)	ノバルティスファーマ株式会社	19███-20███	7施設 (日本)	国内	社内報	参考資料
10	5.3.5.4.3	Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-control, 5-arm Parallel Trial in In- or Outpatients with partial Seizures on up to Three Concomitant Antiepileptic Drugs to Investigate Efficacy and Tolerability (Dosages 200/400/800/1600 mg/d) (外国AE/ET1試験)	Novartis Pharma AG	19███-10███	66施設 (欧州等)	外国	社内報	参考資料
11	5.3.5.4.4	Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebocontrolled, 5-arm Parallel Trial in In- or Outpatients with Partial Seizures on up to Three Concomitant Antiepileptic Drugs to Investigate Efficacy and Tolerability (Dosages 200/400/600/1600 mg/day) (Open-label Extension Phase) (外国AE/ET1E試験)	Eisai Medical Research, Inc	19███-20███	61施設 (欧州等)	外国	社内報	参考資料

番号	添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
12	5.3.5.4.5	Add-on, Single-dose, Placebo-controlled Tolerability Trial of CGP-33101 in Epileptic Male Adults. (外国AE/PT1試験)	Ciba-Geigy Corporation	19■■■-19■■■	1施設 (米国)	外国	社内報	参考資料
13	5.3.5.4.6	Multicentre, Double-blind, Randomised, 2-armed Parallel Weekly Rising Dose Trial in Patients with Epilepsy on up to 2 Concomitant Antiepileptic Drugs (AEDs) to Investigate Pharmacokinetics and Tolerability in Single (Open Design) and Multiple Dose (Double-blind; 400/800/1200/1600 mg/d) (外国AE/PT2試験)	Novartis Pharma AG	19■■■-19■■■	9施設 (欧州)	外国	社内報	参考資料
14	5.3.5.4.7	Four-week Ascending Double-blind Multidose Add-on Pharmacokinetic and Tolerability Trial in Male Epileptic Adults. (外国AE/PT3試験)	Ciba-Geigy Corporation	19■■■-19■■■	2施設 (米国)	外国	社内報	参考資料
15	5.3.5.4.8	Safety and efficacy of high- versus low-dose rufinamide monotherapy in patients with inadequately-controlled partial seizures (外国0016試験)	Eisai Medical Research, Inc	19■■■-20■■■	18施設 (米国等)	外国	社内報	参考資料
16	5.3.5.4.9	Safety and Efficacy of High Versus Low Dose Rufinamide Monotherapy in Patients with Inadequately Controlled Partial Seizures (Open-Label Extension Phase). (外国0016E試験)	Eisai Medical Research, Inc	19■■■-20■■■	14施設 (米国等)	外国	社内報	参考資料
17	5.3.5.4.10	Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Trial Comparing the Safety and Efficacy of Rufinamide As Adjunctive Therapy Relative to Placebo in Patients With Inadequately Controlled Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures. (外国0018試験)	Eisai Medical Research, Inc	19■■■-20■■■	49施設 (米国等)	外国	社内報	参考資料
18	5.3.5.4.11	A multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized, parallel-group trial of rufinamide as adjunctive therapy in patients with inadequately controlled primary generalized tonic-clonic seizures (open-label extension phase). (外国0018E試験)	Eisai Medical Research, Inc	19■■■-20■■■	39施設 (米国等)	外国	社内報	参考資料



番号	添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
19	5.3.5.4.12	A multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized, stratified, parallel-group trial of rufinamide as adjunctive therapy in children and adults with inadequately controlled partial seizures (外国0021A試験)	Novartis Pharmaceuticals	19■■■■-19■■■■	48施設 (米国等)	外国	社内報	参考資料
20	5.3.5.4.13	A Multicenter, Double-blind, Placebo-controlled, Randomized, Stratified, Parallel-group Trial of Rufinamide as Adjunctive Therapy in Children and Adults with Inadequately Controlled Partial Seizures (Open-label Extension Phase). (This report presents data from the adult stratum only.) (外国0021AE試験)	Eisai Medical Research, Inc	19■■■■-20■■■■	45施設 (米国等)	外国	社内報	参考資料
21	5.3.5.4.14	Multicenter, Double-blind, Placebo-controlled, Randomized, Stratified, Parallel-group Trial of Rufinamide as Adjunctive Therapy in Children and Adults With Inadequately Controlled Partial Seizures. (This report presents data from the pediatric stratum only.) (外国0021P試験)	Eisai Medical Research, Inc	19■■■■-20■■■■	67施設 (米国等)	外国	社内報	参考資料
22	5.3.5.4.15	A Multicenter, Double-blind, Placebo-controlled, Randomized, Stratified, Parallel-group Trial of Rufinamide as Adjunctive Therapy in Children and Adults With Inadequately Controlled Partial Seizures (Open-Label Extension Phase). (This report presents data from the pediatric stratum only.) (外国0021PE試験)	Eisai Medical Research, Inc	19■■■■-20■■■■	53施設 (米国等)	外国	社内報	参考資料
23	5.3.5.4.16	An open label, multi-center, add-on safety and tolerability study of weekly ascending doses of CGP 33101 in pediatric patients with inadequately-controlled seizures (外国0027試験)	Eisai Medical Research, Inc	19■■■■-19■■■■	2施設 (米国)	外国	社内報	参考資料
24	5.3.5.4.17	An Open-label, Multi-center, Add-on Safety and Tolerability Study of Weekly Ascending Doses of CGP 33101 in Pediatric Patients With Inadequately-Controlled Seizures (外国0027E試験)	Eisai Medical Research, Inc	19■■■■-20■■■■	2施設 (米国)	外国	社内報	参考資料

番号	添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
25	5.3.5.4.18	Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-control, Parallel-group, Monotherapy Study of Rufinamide in Inpatients with Refractory Partial Seizures Who Have Completed an Evaluation for Epilepsy Surgery (外国0038試験)	Eisai Medical Research, Inc	19■■■-20■■■	20施設 (米国)	外国	社内報	参考資料
26	5.3.5.4.19	Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-control, Parallel-group, Monotherapy Study of Rufinamide in Inpatients with Refractory Partial Seizures Who Have Completed an Evaluation for Epilepsy Surgery (Open-label Extension Phase) (外国0038E試験)	Eisai Medical Research, Inc	19■■■-20■■■	18施設 (米国)	外国	社内報	参考資料
27	5.3.5.4.20	Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-control, Parallel Group, Monotherapy Study of Rufinamide in Patients with Recent-onset Partial Seizures (外国0039試験)	Eisai Medical Research, Inc	19■■■-20■■■	10施設 (米国, メキシコ, スウェーデン)	外国	社内報	参考資料
28	5.3.5.4.21	Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-control, Parallel Group, Monotherapy Study of Rufinamide in Patients with Recent-onset Partial Seizures (Open-label Extension Phase) (外国0039E試験)	Eisai Medical Research, Inc	19■■■-20■■■	7施設 (米国)	外国	社内報	参考資料
29	5.3.5.4.22	Multicenter, Open-label Study of Rufinamide as Monotherapy or Adjunctive Therapy in Patients with Epileptic Seizures (外国0101試験)	Eisai Medical Research, Inc	19■■■-20■■■	28施設 (米国, 英国, オランダ, ドイツ, スイス)	外国	社内報	参考資料
30	5.3.5.4.23	A Double-Blind, Placebo-controlled, Parallel-Group Study of Rufinamide Given as Adjunctive Therapy in Patients with Refractory Partial Seizures (外国301試験)	Eisai Inc.	20■■■-20■■■	75施設 (米国, カナダ)	外国	社内報	参考資料
31	5.3.5.4.24	An Open-Label Extension Study of Rufinamide Given as Adjunctive Therapy in Patients with Refractory Partial Seizures (外国302試験)	Eisai Inc.	20■■■-20■■■	63施設 (米国, カナダ)	外国	社内報	参考資料
32	5.3.5.4.25	Limited Rufinamide Access Protocol for Patients Currently Participating in Rufinamide Epilepsy Studies (外国2301試験)	Eisai Medical Research, Inc	20■■■-20■■■	—	外国	社内報	参考資料
33	5.3.5.4.26	Multicenter, double-blind, randomized, placebo-control, parallel-group study to evaluate the safety and efficacy of rufinamide in treating pain in patients with diabetic neuropathy (外国0201試験)	Novartis	19■■■-20■■■	10施設 (米国)	外国	社内報	参考資料

## 5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

番号	添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
1	5.3.6.1	Periodic Safety Update Report(定期的安全性最新報告)	Eisai Inc.	20██ (報告書作成年月)	—	外国	社内報	参考資料

## 5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

番号	添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
1	5.3.7.1	症例一覧表(国内EPI-006試験)	ノバルティス ファーマ株式会社	19██-19██	1施設 (日本)	国内	社内報	参考資料
2	5.3.7.2	症例一覧表(国内EPI-001試験)	日本チバガイギー 株式会社	19██-19██	1施設 (日本)	国内	社内報	評価資料
3	5.3.7.3	症例一覧表(国内EPI-002試験)	日本チバガイギー 株式会社	19██-19██	1施設 (日本)	国内	社内報	評価資料
4	5.3.7.4	症例一覧表(外国001試験)	Eisai Medical Research Inc.	20██-20██	1施設 (米国)	外国	社内報	評価資料
5	5.3.7.5	症例一覧表(国内304試験)	エーザイ株式会社	20██-20██	22施設 (日本)	国内	社内報	評価資料
6	5.3.7.6	症例一覧表(外国0022試験)	Eisai Medical Research, Inc	19██-20██	43施設 (米国, 欧州等)	外国	社内報	評価資料
7	5.3.7.7	症例一覧表(国内305試験)	エーザイ株式会社	20██-実施中	22施設 (日本)	国内	社内報	評価資料
8	5.3.7.35	症例一覧表(国内305試験, 52週集計)	エーザイ株式会社	20██-実施中	22施設 (日本)	国内	社内報	評価資料
9	5.3.7.8	症例一覧表(外国0022E試験)	Eisai Medical Research, Inc	19██-20██	43施設 (米国, 欧州等)	外国	社内報	評価資料
10	5.3.7.9	有害事象一覧表(国内EPI-006試験)	ノバルティス ファーマ株式会社	19██-19██	1施設 (日本)	国内	社内報	参考資料

番号	添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
11	5.3.7.10	有害事象一覧表 (国内EPI-001試験)	日本チバガイギー 株式会社	19■■■■-19■■■■	1施設 (日本)	国内	社内報	評価資料
12	5.3.7.11	有害事象一覧表 (国内EPI-002試験)	日本チバガイギー 株式会社	19■■■■-19■■■■	1施設 (日本)	国内	社内報	評価資料
13	5.3.7.12	有害事象一覧表 (外国001試験)	Eisai Medical Research Inc.	20■■■■-20■■■■	1施設 (米国)	外国	社内報	評価資料
14	5.3.7.13	有害事象一覧表 (国内304試験)	エーザイ株式会社	20■■■■-20■■■■	22施設 (日本)	国内	社内報	評価資料
15	5.3.7.14	有害事象一覧表 (外国0022試験)	Eisai Medical Research, Inc	19■■■■-20■■■■	43施設 (米国, 欧州等)	外国	社内報	評価資料
16	5.3.7.15	有害事象一覧表 (国内305試験)	エーザイ株式会社	20■■■■-実施中	22施設 (日本)	国内	社内報	評価資料
17	5.3.7.36	有害事象一覧表 (国内305試験, 52週集計)	エーザイ株式会社	20■■■■-実施中	22施設 (日本)	国内	社内報	評価資料
18	5.3.7.16	有害事象一覧表 (外国0022E試験)	Eisai Medical Research, Inc	19■■■■-20■■■■	43施設 (米国, 欧州等)	外国	社内報	評価資料
19	5.3.7.17	重篤な有害事象一覧表 (国内304試験)	エーザイ株式会社	20■■■■-20■■■■	22施設 (日本)	国内	社内報	評価資料
20	5.3.7.18	重篤な有害事象一覧表 (外国0022試験)	Eisai Medical Research, Inc	19■■■■-20■■■■	43施設 (米国, 欧州等)	外国	社内報	評価資料
21	5.3.7.19	重篤な有害事象一覧表 (国内305試験)	エーザイ株式会社	20■■■■-実施中	22施設 (日本)	国内	社内報	評価資料
22	5.3.7.37	重篤な有害事象一覧表 (国内305試験, 52週集計)	エーザイ株式会社	20■■■■-実施中	22施設 (日本)	国内	社内報	評価資料
23	5.3.7.20	重篤な有害事象一覧表 (外国0022E試験)	Eisai Medical Research, Inc	19■■■■-20■■■■	43施設 (米国, 欧州等)	外国	社内報	評価資料
24	5.3.7.21	被験者ごとの個々の臨床検査値の一覧表 (国内EPI-006試験)	ノバルティス ファーマ株式会社	19■■■■-19■■■■	1施設 (日本)	国内	社内報	参考資料
25	5.3.7.22	被験者ごとの個々の臨床検査値の一覧表 (国内EPI-001試験)	日本チバガイギー 株式会社	19■■■■-19■■■■	1施設 (日本)	国内	社内報	評価資料
26	5.3.7.23	被験者ごとの個々の臨床検査値の一覧表 (国内EPI-002試験)	日本チバガイギー 株式会社	19■■■■-19■■■■	1施設 (日本)	国内	社内報	評価資料

番号	添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
27	5.3.7.24	被験者ごとの個々の臨床検査値の一覧表(外国001試験)	Eisai Medical Research Inc.	20███-20███	1施設 (米国)	外国	社内報	評価資料
28	5.3.7.25	被験者ごとの個々の臨床検査値の一覧表(国内304試験)	エーザイ株式会社	20███-20███	22施設 (日本)	国内	社内報	評価資料
29	5.3.7.26	被験者ごとの個々の臨床検査値の一覧表(外国0022試験)	Eisai Medical Research, Inc	19███-20███	43施設 (米国, 欧州等)	外国	社内報	評価資料
30	5.3.7.27	被験者ごとの個々の臨床検査値の一覧表(国内305試験)	エーザイ株式会社	20███-実施中	22施設 (日本)	国内	社内報	評価資料
31	5.3.7.38	被験者ごとの個々の臨床検査値の一覧表(国内305試験, 52週集計)	エーザイ株式会社	20███-実施中	22施設 (日本)	国内	社内報	評価資料
32	5.3.7.28	被験者ごとの個々の臨床検査値の一覧表(外国0022E試験)	Eisai Medical Research, Inc	19███-20███	43施設 (米国, 欧州等)	外国	社内報	評価資料
33	5.3.7.29	臨床検査値推移図(国内EPI-006試験)	ノバルティス ファーマ株式会社	19███-19███	1施設 (日本)	国内	社内報	参考資料
34	5.3.7.30	臨床検査値散布図(国内304試験)	エーザイ株式会社	20███-20███	22施設 (日本)	国内	社内報	評価資料
35	5.3.7.31	臨床検査値散布図(国内305試験)	エーザイ株式会社	20███-実施中	22施設 (日本)	国内	社内報	評価資料
36	5.3.7.39	臨床検査値散布図(国内305試験, 52週集計)	エーザイ株式会社	20███-実施中	22施設 (日本)	国内	社内報	評価資料
37	5.3.7.32	症例一覧表(外国002試験)	Eisai Medical Research, Inc.	20███-20███	3施設 (米国)	外国	社内報	評価資料
38	5.3.7.33	有害事象一覧表(外国002試験)	Eisai Medical Research, Inc.	20███-20███	3施設 (米国)	外国	社内報	評価資料
39	5.3.7.34	被験者ごとの個々の臨床検査値の一覧表(外国002試験)	Eisai Medical Research, Inc.	20███-20███	3施設 (米国)	外国	社内報	評価資料

## 5.4 参考文献

番号	添付資料 番号	タイトル
1	5.4.2.5.1	Rogawski MA, Löscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs. <i>Nat Rev Neurosci.</i> 2004;5(7):553-64.
2	5.4.2.5.2	Beaumanoir A. The Lennox-Gastaut Syndrome. In : Roger J, Dravet B, Bureau M, Dreifuss FE, Wolf P, editors. <i>Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence.</i> 1st ed. London: John Libbey; 1985. 89-99.
3	5.4.2.5.3	Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Boas WE, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. <i>Epilepsia</i> 2010;51:676-85.
4	5.4.2.5.4	Oguni H, Hayashi K, Osawa M. Long-term prognosis of Lennox-Gastaut Syndrome. <i>Epilepsia</i> 1996;37 Suppl 3:44-7.
5	5.4.2.5.5	Beaumanoir A, Dravet C. The Lennox-Gastaut syndrome. In : Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P, editors. <i>Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence.</i> 2nd ed. London: John Libbey; 1992. p.115-32.
6	5.4.2.5.6	Yagi K. Evolution of Lennox-Gastaut Syndrome: A Long-Term Longitudinal Study. <i>Epilepsia</i> 1996;37 Suppl 3:48-51.
7	5.4.2.5.7	Harvey AS, Nolon T, Carlin JB. Community based study of mortality in children with epilepsy. <i>Epilepsia</i> 1993;34:597-603.
8	5.4.2.5.8	Blatter-Arifi. Long term follow-up with Lennox-Gastaut syndrome. <i>Epileptological aspects, psychomotor development and social adaptation.</i> <i>Hsweiz Rund sch Med Praxix</i> 1991;36:909-18.
9	5.4.2.5.9	飯沼一字. 小児慢性特定疾患に新たに指定されたレノックス症候群および乳児重症ミオクロニーてんかんの地域分布と発症年齢. 平成20年度厚生労働科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)分担研究報告書. 2009:169-172.
10	5.4.2.5.10	Oka E, Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Murakami N, Kobayashi K, Ogino T. Prevalence of childhood epilepsy and distribution of epileptic syndromes: A population-based survey in Okayama, Japan. <i>Epilepsia</i> 2006;47:626-630.
11	5.4.2.5.11	Cowan LD, Bodensteiner JB, Leviton A, Doherty L. Prevalence of the Epilepsies in Children and Adolescents. <i>Epilepsia</i> 1989;30(1):94-106.
12	5.4.2.5.12	Sidenvall R, Forsgren L, Heijbel J. Prevalence and characteristics of epilepsy in children in northern Sweden. <i>Seizure</i> 1996;5(2):139-46.
13	5.4.2.5.13	Trevathan E, Murphy CC, Yeargin-Allsopp M. Prevalence and descriptive epidemiology of Lennox-Gastaut syndrome among Atlanta children. <i>Epilepsia</i> 1997;38(12):1283-8.
14	5.4.2.5.14	Eriksson KJ, Koivikko MJ. Prevalence, classification, and severity of epilepsy and epileptic syndromes in children. <i>Epilepsia</i> 1997;38(12):1275-82.

番号	添付資料 番号	タイトル
15	5.4.2.5.15	Olafsson E, Hauser WA. Prevalence of epilepsy in rural Iceland: a population-based study. <i>Epilepsia</i> 1999;40(11):1529-34.
16	5.4.2.5.16	Waalder PE, Blom BH, Skeidsvoll H, Mykletun A. Prevalence, classification, and severity of epilepsy in children in western Norway. <i>Epilepsia</i> 2000;41(7):802-10.
17	5.4.2.5.17	Beilmann A, Napa A, Soot A, Talvik I, Talvik T. Prevalence of childhood epilepsy in Estonia. <i>Epilepsia</i> 1999;40(7):1011-9.
18	5.4.2.5.18	Arroyo S, Freeman JM. Epilepsy surgery in children: state of the art. <i>Adv Pediatr.</i> 1994;41:53-81.
19	5.4.2.5.19	大塚頌子. 小児期発症の潜因性あるいは症候性全般てんかんの診断・治療ガイドライン: 年齢依存性てんかん性脳症を中心に. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「てんかんの診断・治療ガイドライン作成とその実証的研究」平成15年度報告書. 2004;115-24.
20	5.4.2.5.20	小国弘量, 平野嘉子, 加藤郁子. 小児てんかんの治療—Expert Consensus研究結果の日米欧比較—. 脳と発達. 2010;42:262-6.
21	5.4.2.5.21	Wheless JW, Clarke DF, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: expert opinion, 2005. <i>J Child Neurol</i> 2005;20 Suppl 1:S1-56.
22	5.4.2.5.22	Whelss JW, Dave FC, Alexis A, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. <i>Epileptic Disord</i> 2007;9:353-412.
23	5.4.2.5.23	藤原建樹. 新規抗てんかん薬を用いたてんかんの薬物治療ガイドライン. てんかん研究. 2010;28:48-65.
24	5.4.2.5.24	Arroyo S, de la Morena A. Life-threatening adverse events of antiepileptic drugs. <i>Epilepsy Res.</i> 2001;47:155-74.
25	5.4.2.5.25	Matsuo F. Lamotrigine. <i>Epilepsia</i> 1999;40 Suppl 5:S30-6.
26	5.4.2.5.26	Valentin J. Reducing QT liability and proarrhythmic risk in drug discovery and development. <i>Br J Pharmacol.</i> 2010;159:58-69.
27	5.4.2.5.27	熊谷雄治, 杉山篤 監修. 薬物性QT延長症候群 基礎, ガイドライン, 臨床, 測定・評価, 事例. 東京:情報機構;2010.
28	5.4.2.5.28	Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders. EMA CPMP/EWP/566/98 Rev.2/Corr, 2010.
29	5.4.2.5.29	Guidelines for the clinical evaluation of antiepileptic drugs (Adults and children). HHS(FDA) 81-3110, 1981.

番号	添付資料 番号	タイトル
30	5.4.2.5.30	Roujeau JC. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. Toxicology 2005;15:123-9.
31	5.4.2.5.31	Glauser T, Kluger G, Sachdeo R, Krauss G, Perdomo C, Arroyo S. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. Neurology 2008;70:1950-8.
32	5.4.2.5.32	The Felbamate Study Group in Lennox-Gastaut Syndrome. Efficacy of felbamate in childhood epileptic encephalopathy (Lennox-Gastaut syndrome). N.Engl.J.Med. 1993;328:29-33.
33	5.4.2.5.33	Sachdeo RC, Glauser TA, Ritter F, Reife R, Lim P, Pledger G. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. Neurology 1999;52:1882-7.
34	5.4.2.5.34	Motte J, Trevathan E, Arvidsson JF, Barrera MN, Mullens EL, Manasco P. Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. N.Engl.J.Med. 1997;337:1807-12.
35	5.4.2.5.35	Ng YT, Conry JA, Drumond R, Stolle J, Weinberg MA, OV-1012 Study Investigators. Randomized, phase III study results of clobazam in Lennox-Gastaut syndrome. Neurology 2011;77:1473-81.
36	5.4.2.5.36	Ferrie CD, Patel A. Treatment of Lennox-Gastaut Syndrome (LGS). Eur J Paediatr Neurol. 2009;13(6):493-504.



## 提出すべき資料がない項目リスト

### 第3部 品質に関する文書

3.2.A	その他
3.2.R	各極の要求資料
3.3	参考文献