ビムパットドライシロップ 10%
ビムパット錠 50mg
ビムパット錠 100mg
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ユーシービージャパン株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ユーシービージャパン株式会社

1. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ラコサミド錠は、成人てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）の併用療法に用いる治療薬として 2016 年 7 月に承認を取得後、2017 年 8 月 25 日に成人てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する単剤療法の効能・効果で承認を取得した。

本承認申請では、錠剤（ビムパット®錠 50 mg、同錠 100 mg）の「てんかん患者の部分発作」における小児への適応拡大と同時に、用量調整が可能で、かつ錠剤を嚥下することが困難な患者への選択枝の 1 つとなり得る製剤として開発したドライシロップ剤（ビムパット®ドライシロップ 10%）の剤型追加を申請する。本申請の概要を表 1-1 に示した。

表 1-1 本申請の概要

項目	内容	
販売名	ビムパット®錠 50 mg、同錠 100 mg、同ドライシロップ 10%	
申請区分	ビムパット®錠 50 mg、同錠 100 mg	医療用医薬品（6）新用量医薬品
	ビムパット®ドライシロップ 10%	医療用医薬品（6）新用量医薬品及び（8）剤形追加に係る医薬品（再審査期間中のもの）
効能・効果	てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）	
用法・用量	【ビムパット®錠 50mg、同錠 100mg】 成人：通常、成人にはラコサミドとして 1 日 100 mg より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて増量し、維持用量を 1 日 200 mg とするが、いずれも 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により 1 日 400 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 100 mg 以下ずつ行うこと。 小児：通常、4 歳以上の小児にはラコサミドとして 1 日 2 mg/kg より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 2 mg/kg ずつ増量し、維持用量を体重 30 kg 未満の小児には 1 日 6 mg/kg、体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児には 1 日 4 mg/kg とする。いずれも 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により体重 30 kg 未満の小児には 1 日 12 mg/kg、体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児には 1 日 8 mg/kg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 2 mg/kg 以下ずつ行うこと。ただし、体重 50 kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。 【ビムパット®ドライシロップ 10%】 成人：通常、成人にはラコサミドとして 1 日 100 mg（ドライシロップとして 1 g）より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて増量し、維持用量を 1 日 200 mg（ドライシロップとして 2 g）とするが、いずれも 1 日 2 回に分けて用時懸濁して経口投与する。なお、症状により 1 日 400 mg（ドライシロップとして 4 g）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 100 mg（ドライシロップとして 1 g）以下ずつ行うこと。 小児：通常、4 歳以上の小児にはラコサミドとして 1 日 2 mg/kg（ドライシロップとして 20 mg/kg）より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 2 mg/kg（ドライシロップとして 20 mg/kg）ずつ増量し、維持用量を体重 30 kg 未満の小児には 1 日 6 mg/kg（ドライシロップとして 60 mg/kg）、体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児には 1 日 4 mg/kg（ドライシロップとして 40 mg/kg）とする。いずれも 1 日 2 回に分けて用時懸濁して経口投与する。なお、症状により体重 30 kg 未満の小児には 1 日 12 mg/kg（ドライシロップとして 120 mg/kg）、体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児には 1 日 8 mg/kg（ドライシロップとして 80 mg/kg）を超えない範囲で適宜増減するが、	

	増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 2 mg/kg（ドライシロップとして 20 mg/kg）以下ずつ行うこと。ただし、体重 50 kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

起原又は発見の経緯及び開発の経緯については、M 2.5.1 項に記載した。図 1-1 にラコサミドの小児（4 歳以上）適応拡大及び剤形追加に関する開発の経緯図を示した。

項　目		
品質に関する試験	製剤（ドライシロップ）	製剤及び製法の検討
		スケールアップ及び実生産の検討
		安定性試験
非臨床試験	毒性試験 幼若動物	反復投与毒性試験
海外臨床試験	生物学的同等性試験	SP657試験（外国人；錠剤vs経口液剤）
		EP0059試験（日本人；錠剤vsドライシロップ剤）
	第I相試験	SP1047試験（米国）
国際共同試験	第II相試験	SP847試験（欧州、北中米）
	第II相試験	SP848試験（日本、欧州、北中米）
	第III相試験	SP0969試験（アジア太平洋地域、欧州、北中米、南米）
	第III相試験	EP0034試験（アジア太平洋地域、欧州、北中米、南米）
欧米における申請・承認時期		欧州連合
		米　国
対面助言		医薬品[redacted]相談（[redacted]）
		医薬品[redacted]相談（[redacted]）

[redacted]

◆―◆：試験期間（図中の数字は試験期間の開始月と終了月を示す）

図 1-1　ラコサミドの小児（4 歳以上）適応拡大及び剤形追加に関する開発の経緯図

1. 外国における使用状況等に関する資料

ラコサミドの外国での承認状況として、欧州連合（EU）及び米国における承認状況の概略を表 1-1 に、承認国一覧を表 1-2 に示した。

また、外国におけるラコサミドの添付文書に関する情報として、EU における製品特性概要（錠剤及び 10 mg/mL シロップの製品特性概要のみを添付）の原文及び和訳（50 mg 錠及び 10 mg/mL シロップのみ）を 1.1 項に、米国における添付文書の原文及び和訳を 1.2 項に、企業中核データシート（CCDS）を 1.3 項に示した。

2017 年 11 月現在、「成人てんかん患者の部分発作に対する併用療法」は世界 70 以上の国で承認されており、「成人てんかん患者の部分発作に対する単剤療法」は米国では 2014 年 8 月に、欧州では 2016 年 12 月に承認され、世界 50 以上の国で承認されている。今回の申請適応である「小児てんかん患者の部分発作に対する併用療法及び単剤療法」は欧州では 2017 年 9 月に、米国では 2017 年 11 月に承認された。

ラコサミドの剤形及び含量規格は、フィルムコート錠（50、100、150 及び 200 mg 錠）、経口液／シロップ（10 mg/mL）、点滴静注液（200 mg/20 mL）があり、承認されている剤形及び含量規格は国又は地域ごとに異なる。

表 1-1 欧州連合（EU）及び米国における承認状況の概略

（2017 年 11 月現在）

地域	販売名	効能･効果	用法・用量	剤形・含量 （初回承認年月）
欧州連合	Vimpat	成人、青年及び小児（4 歳以上）のてんかん患者における部分発作（二次性全般化発作の有無を問わない）の単剤療法及び併用療法	単剤療法 （成人並びに体重 50 kg 以上の青年及び小児） 100 mg/日から投与開始し [a]、1 週間後に初期治療用量の 200 mg/日に増量する。医師の判断に基づき、200 mg/日で開始してもよい。個々の患者の本剤に対する反応と忍容性に基づいて、最大推奨用量 600 mg/日まで増量。 （体重 50 kg 未満の小児及び青年） 2 mg/kg/日から投与開始し、1 週間後に初期治療用量の 4 mg/kg/日に増量する。個々の患者の本剤に対する反応と忍容性に基づいて、維持用量は 1 週間につき 2 mg/kg/日ずつ増量することができる。用量は本剤に対する適切な反応が得られるまで徐々に増量すること。最大推奨用量は体重 40 kg 未満の小児は 12 mg/kg/日まで、体重 40 kg 以上 50 kg 未満の小児は 10 mg/kg/日までとする。 併用療法 （成人並びに体重 50 kg 以上の青年及び小児） 100 mg/日から投与開始し [a]、1 週間後に初期治療用量の 200 mg/日に増量する。個々の患者の本剤に対する反応と忍容性に基づいて、最大推奨用量 400 mg/日まで増量。 （体重 50 kg 未満の小児及び青年） 2 mg/kg/日から投与開始し、1 週間後に初期治療用量の 4 mg/kg/日に増量する。個々の患者の本剤に対する反応と忍容性に基づいて、維持用量は 1 週間につき 2 mg/kg/日ずつ増量することができる。用量は本剤に対する適切な反応が得られるまで徐々に増量すること。最大推奨用量は、体重 20 kg 未満の小児は成人と比較してクリアランスが大きいため 12 mg/kg/日までとする。また、体重 20 kg 以上 30 kg 未満の小児は、10 mg/kg/日まで、体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児は 8 mg/kg/日までとする。	フィルムコート錠 50 mg 錠 100 mg 錠 150 mg 錠 200 mg 錠 （2008 年 8 月） 10 mg/mL シロップ （2008 年 8 月） 点滴静注液 [b] 200 mg / 20 mL （2008 年 8 月）

地域	販売名	効能･効果	用法・用量	剤形・含量 （初回承認年月）
米国	VIMPAT	4 歳以上のてんかん患者における部分発作の単剤療法及び併用療法	<u>単剤療法</u> （成人） 200 mg/日から投与開始し [a]、個々の患者の本剤に対する反応と忍容性に基づいて、推奨維持用量 300～400 mg/日まで増量。 （体重 50 kg 以上の青年及び小児） 100 mg/日から投与開始し、個々の患者の本剤に対する反応と忍容性に基づいて、推奨維持用量 300～400 mg/日まで増量。 （体重 50 kg 未満の小児） 2 mg/kg/日から投与開始し、個々の患者の本剤に対する反応と忍容性に基づいて、推奨維持用量まで増量。推奨維持用量は体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児は 4～8 mg/kg/日、体重 11 kg 以上 30 kg 未満の小児は 6～12 mg/kg/日とする。 <u>併用療法</u> （成人） 100 mg/日から投与開始し [a]、個々の患者の本剤に対する反応と忍容性に基づいて、推奨維持用量 200～400 mg/日まで増量。 （体重 50 kg 以上の青年及び小児） 100 mg/日から投与開始し、個々の患者の本剤に対する反応と忍容性に基づいて、推奨維持用量 200～400 mg/日まで増量。 （体重 50 kg 未満の小児） 2 mg/kg/日から投与開始し、個々の患者の本剤に対する反応と忍容性に基づいて、推奨維持用量まで増量。推奨維持用量は体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児は 4～8 mg/kg/日、体重 11 kg 以上 30 kg 未満の小児は 6～12 mg/kg/日とする。	フィルムコート錠 50 mg 錠 100 mg 錠 150 mg 錠 200 mg 錠 （2008 年 10 月） 10 mg/mL 経口液 （2010 年 4 月） 点滴静注液 [c] 200 mg / 20 mL （2008 年 10 月）

a) 初回負荷用量として 200 mg を 1 回投与し、約 12 時間後から 100 mg 1 日 2 回（200 mg/日）で投与することも可能

b) 点滴静注液は、経口投与が困難な場合に短期的に代替製剤として使用される。投与方法は、「経口投与と同じ用法・用量で 15～60 分間かけて静脈内へ注入すること」とされている。経口投与から静脈内投与、又はその逆への切替えも適切な用量への検討なしに行うことができるが、1 日用量及び投与回数は維持すること

c) 点滴静注液は、経口投与が困難な場合に短期的に代替製剤として成人患者のみに使用される。経口投与と同じ投与方法で静脈内投与する。推奨静注時間は 30～60 分間であるが、15 分の急速投与も可能

表 1-2 承認国一覧

（2017 年 11 月現在）

国又は地域	併用療法		単剤療法 [c]		点滴静注液
	成人	小児	成人	小児	
総承認国数	77	32	53	32	72
アルゼンチン	2009/12	—	2015/11	—	2009/12
オーストラリア	2009/7	—	—	—	2009/7
アゼルバイジャン	2010/8	—	—	—	2010/8
ブラジル	2014/2	—	—	—	2014/2
カナダ	2010/9	—	2017/2	—	2010/9
チリ	2011/9	—	2016/9	—	2011/11
コロンビア	2010/7	—	2015/9	—	2010/7
コスタリカ	2014/1	—	2016/1	—	2015/1
ドミニカ共和国	2013/9	—	—	—	—
エクアドル	2012/9	—	2015/8	—	2011/10
エルサルバドル	2014/10	—	2016/1	—	2014/10
欧州連合 [a]、リヒテンシュタイン、アイスランド、ノルウェー	2008/8	2017/9	2016/12	2017/9	2008/8
ジョージア	2010/12	—	—	—	2010/12
グアテマラ	2014/10	—	2016/9	—	2014/9
湾岸協力理事会 [b]	2014/9	—	—	—	—
ホンジュラス	2016/7	—	—	—	—
香港	2012/3	—	—	—	2012/3
インド	2013/11	—	2013/11	—	2013/11
イスラエル	2013/1	—	2017/7	—	2013/1
ジャマイカ	2015/1	—	—	—	2015/1
日本	2016/7	—	2017/8	—	—
ヨルダン	2014/10	—	—	—	2016/1
カザフスタン	2011/6	—	2013/2	—	2011/6
レバノン	2014/2	—	2017/4	—	2014/9
マカオ	2013/1	—	—	—	—
マレーシア	2012/5	—	2016/5	—	2012/9
メキシコ	2010/9	—	2016/8	—	2011/1
モルドバ共和国	2010/11	—	—	—	2010/11
モロッコ	2014/2	—	—	—	2014/2
ニュージーランド	2009/9	—	—	—	2009/9
パナマ	2014/4	—	2015/11	—	2014/4
フィリピン	2013/10	—	2017/3	—	2017/3
ロシア連邦	2009/11	—	—	—	2009/11
シンガポール	2014/11	—	2015/10	—	2014/11
大韓民国	2010/8	—	—	—	2010/8
スイス	2009/8	—	—	—	2009/8
台湾	2014/3	—	2016/4	—	2014/3
タイ	2013/10	—	2016/8	—	2015/3
トルコ	2012/10	—	2016/8	—	2012/12
ウクライナ	2010/7	—	—	—	2010/7
米国	2008/10	2017/11	2014/8	2017/11	2008/10
ベトナム	2017/6	—	—	—	2017/2

a) 欧州連合に含まれる承認国：アイルランド、イタリア、英国、エストニア、オーストリア、オランダ、キプロス、ギリシャ、クロアチア、スウェーデン、スペイン、スロバキア、スロベニア、チェコ、デンマーク、ドイツ、ハンガリー、フィンランド、フランス、ブルガリア、ベルギー、ポーランド、ポルトガル、マルタ、ラトビア、リトアニア、ルーマニア、ルクセンブルクの計 28 ヵ国

b) アラブ首長国連邦、バーレーン、クウェート、オマーン、カタール、サウジアラビア。点滴静注液はクウェートでは 2014 年 10 月、アラブ首長国連邦では 2015 年 12 月、カタールでは 2016 年 6 月、バーレーンでは 2016 年 11 月、サウジアラビアでは 2017 年 5 月に承認された

c) 併用療法から単剤療法への切替えを含む

1.1 EU における製品特性概要の原文及び和訳

1.1.1 EU における製品特性概要　原文

1.1.1.1 「50 mg 錠」の製品特性概要　原文

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Vimpat 50 mg film-coated tablets
Vimpat 100 mg film-coated tablets
Vimpat 150 mg film-coated tablets
Vimpat 200 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Vimpat 50 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains 50 mg lacosamide.

Vimpat 100 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains 100 mg lacosamide.

Vimpat 150 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains 150 mg lacosamide.

Vimpat 200 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains 200 mg lacosamide.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet

Vimpat 50 mg film-coated tablets
Pinkish, oval film-coated tablets with approximate dimensions of 10.4 mm x 4.9 mm, and debossed with ‘SP’ on one side and ‘50’ on the other side.

Vimpat 100 mg film-coated tablets
Dark yellow, oval film-coated tablets with approximate dimensions of 13.2 mm x 6.1 mm, and debossed with ‘SP’ on one side and ‘100’ on the other side.

Vimpat 150 mg film-coated tablets
Salmon, oval film-coated tablets with approximate dimensions of 15.1 mm x 7.0 mm, and debossed with ‘SP’ on one side and ‘150’ on the other side.

Vimpat 200 mg film-coated tablets
Blue, oval film-coated tablets with approximate dimensions of 16.6 mm x 7.8 mm, and debossed with ‘SP’ on one side and ‘200’ on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Vimpat is indicated as monotherapy and adjunctive therapy in the treatment of partial-onset seizures with or without secondary generalisation in adults, adolescents and children from 4 years of age with epilepsy.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Lacosamide must be taken twice a day (usually once in the morning and once in the evening). Lacosamide may be taken with or without food.
If a dose is missed, the patient should be instructed to take the missed dose immediately, and then to take the next dose of lacosamide at the regularly scheduled time. If the patient notices the missed dose within 6 hours of the next one, he/she should be instructed to wait to take the next dose of lacosamide at the regularly scheduled time. Patients should not take a double dose.

Adolescents and children weighing 50 kg or more, and adults

The following table summarises the recommended posology for adolescents and children weighing 50 kg or more, and for adults. More details are provided in the table below.

	Monotherapy	Adjunctive therapy
Starting dose	100 mg/day or 200 mg/day	100 mg/day
Single loading dose (if applicable)	200 mg	200 mg
Titration (incremental steps)	50 mg twice a day (100 mg/day) at weekly intervals	50 mg twice a day (100 mg/day) at weekly intervals
Maximum recommended dose	up to 600 mg/day	up to 400 mg/day

Monotherapy
The recommended starting dose is 50 mg twice a day which should be increased to an initial therapeutic dose of 100 mg twice a day after one week.
Lacosamide can also be initiated at the dose of 100 mg twice a day based on the physician's assessment of required seizure reduction versus potential side effects.
Depending on response and tolerability, the maintenance dose can be further increased at weekly intervals by 50 mg twice a day (100 mg/day), up to a maximum recommended daily dose of 300 mg twice a day (600 mg/day).
In patients having reached a dose greater than 400 mg/day and who need an additional antiepileptic medicinal product, the posology that is recommended for adjunctive therapy below should be followed.

Adjunctive therapy
The recommended starting dose is 50 mg twice a day which should be increased to an initial therapeutic dose of 100 mg twice a day after one week.
Depending on response and tolerability, the maintenance dose can be further increased at weekly intervals by 50 mg twice a day (100 mg/day), up to a maximum recommended daily dose of 400 mg (200 mg twice a day).

Initiation of lacosamide treatment with a loading dose
Lacosamide treatment may also be initiated with a single loading dose of 200 mg, followed approximately 12 hours later by a 100 mg twice a day (200 mg/day) maintenance dose regimen. Subsequent dose adjustments should be performed according to individual response and tolerability as described above. A loading dose may be initiated in patients in situations when the physician determines that rapid attainment of lacosamide steady state plasma concentration and therapeutic effect is warranted. It should be administered under medical supervision with consideration of the potential for increased incidence of central nervous system adverse reactions (see section 4.8). Administration of a loading dose has not been studied in acute conditions such as status epilepticus.

Discontinuation
In accordance with current clinical practice, if lacosamide has to be discontinued, it is recommended this be done gradually (e.g. taper the daily dose by 200 mg/week).

Special populations

Elderly (over 65 years of age)
No dose reduction is necessary in elderly patients. Age associated decreased renal clearance with an increase in AUC levels should be considered in elderly patients (see following paragraph 'renal impairment' and section 5.2). There is limited clinical data in the elderly patients with epilepsy, particularly at doses greater than 400 mg/day (see sections 4.4, 4.8, and 5.1).

Renal impairment
No dose adjustment is necessary in mildly and moderately renally impaired adult and paediatric patients (CL_{CR} > 30 ml/min). In paediatric patients weighing 50 kg or more and in adult patients with mild or moderate renal impairment a loading dose of 200 mg may be considered, but further dose titration (> 200 mg daily) should be performed with caution. In paediatric patients weighing 50 kg or more and in adult patients with severe renal impairment (CL_{CR} ≤ 30 ml/min) or with end-stage renal disease, a maximum dose of 250 mg/day is recommended and the dose titration should be performed with caution. If a loading dose is indicated, an initial dose of 100 mg followed by a 50 mg twice daily regimen for the first week should be used. In paediatric patients weighing less than 50 kg with severe renal impairment (CL_{CR} ≤ 30 ml/min) and in those with end-stage renal disease, a reduction of 25 % of the maximum dose is recommended. For all patients requiring haemodialysis a supplement of up to 50 % of the divided daily dose directly after the end of haemodialysis is recommended. Treatment of patients with end-stage renal disease should be made with caution as there is little clinical experience and accumulation of a metabolite (with no known pharmacological activity).

Hepatic impairment
A maximum dose of 300 mg/day is recommended for paediatric patients weighing 50 kg or more and for adult patients with mild to moderate hepatic impairment.
The dose titration in these patients should be performed with caution considering co-existing renal impairment. In adolescents and adults weighing 50 kg or more, a loading dose of 200 mg may be considered, but further dose titration (> 200 mg daily) should be performed with caution. Based on data in adults, in paediatric patients weighing less than 50 kg with mild to moderate hepatic impairment, a reduction of 25 % of the maximum dose should be applied. The pharmacokinetics of lacosamide has not been evaluated in severely hepatic impaired patients (see section 5.2). Lacosamide should be administered to adult and paediatric patients with severe hepatic impairment only when the expected therapeutic benefits are anticipated to outweigh the possible risks. The dose may need to be adjusted while carefully observing disease activity and potential side effects in the patient.

Paediatric population

The physician should prescribe the most appropriate formulation and strength according to weight and dose.

Adolescents and children weighing 50 kg or more
Dosage in adolescents and children weighing 50 kg or more is the same as in adults (see above).

Children (from 4 years of age) and adolescents weighing less than 50 kg
The dose is determined based on body weight. It is therefore recommended to initiate treatment with the syrup and switch to tablets, if desired.

Monotherapy
The recommended starting dose is 2 mg/kg/day which should be increased to an initial therapeutic dose of 4 mg/kg/day after one week.
Depending on response and tolerability, the maintenance dose can be further increased by 2 mg/kg/day every week. The dose should be gradually increased until the optimum response is obtained. In

children weighing less than 40 kg, a maximum dose of up to 12 mg/kg/day is recommended. In children weighing from 40 to under 50 kg, a maximum dose of 10 mg/kg/day is recommended.

The following table summarises the recommended posology in monotherapy for children and adolescents weighing less than 50 kg.

Starting dose Single loading dose	2 mg/kg/day Not recommended
Titration (incremental steps)	2 mg/kg/day every week
Maximum recommended dose in patients < 40 kg	up to 12 mg/kg/day
Maximum recommended dose in patients ≥ 40 kg to < 50 kg	up to 10 mg/kg/day

Adjunctive therapy
The recommended starting dose is 2 mg/kg/day which should be increased to an initial therapeutic dose of 4 mg/kg/day after one week.
Depending on response and tolerability, the maintenance dose can be further increased by 2 mg/kg/day every week. The dose should be gradually adjusted until the optimum response is obtained. In children weighing less than 20 kg, due to an increased clearance compared to adults, a maximum dose of up to 12 mg/kg/day is recommended. In children weighing from 20 to under 30 kg, a maximum dose of 10 mg/kg/day is recommended and in children weighing from 30 to under 50 kg, a maximum dose of 8 mg/kg/day is recommended, although in open-label studies (see sections 4.8 and 5.2), a dose up to 12 mg/kg/day has been used by a small number of these children.

The following table summarises the recommended posology in adjunctive therapy for children and adolescents weighing less than 50 kg.

Starting dose Single loading dose	2 mg/kg/day Not recommended
Titration (incremental steps)	2 mg/kg/day every week
Maximum recommended dose in patients < 20 kg	up to 12 mg/kg/day
Maximum recommended dose in patients ≥ 20 kg to < 30 kg	up to 10 mg/kg/day
Maximum recommended dose in patients ≥ 30 kg to < 50 kg	up to 8 mg/kg/day

Loading dose
Administration of a loading dose has not been studied in children. Use of a loading dose is not recommended in adolescents and children weighing less than 50 kg.

Children less than 4 years
The safety and efficacy of lacosamide in children aged below 4 years have not yet been established. No data are available.

Method of administration

Lacosamide film-coated tablets are for oral use. Lacosamide may be taken with or without food.

4.3 Contraindications

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

Known second- or third-degree atrioventricular (AV) block.

4.4 Special warnings and precautions for use

Suicidal ideation and behaviour

Suicidal ideation and behaviour have been reported in patients treated with antiepileptic medicinal products in several indications. A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials of antiepileptic 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 lacosamide.
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 (see section 4.8).

Cardiac rhythm and conduction

Dose-related prolongations in PR interval with lacosamide have been observed in clinical studies. Lacosamide should be used with caution in patients with known conduction problems, severe cardiac disease (e.g. history of myocardial infarction or heart failure), in elderly patients, or when lacosamide is used in combination with products known to be associated with PR prolongation.
In these patients it should be considered to perform an ECG before a lacosamide dose increase above 400 mg/day and after lacosamide is titrated to steady-state.

Second-degree or higher AV block has been reported in post-marketing experience. In the placebo-controlled trials of lacosamide in epilepsy patients, atrial fibrillation or flutter were not reported; however, both have been reported in open-label epilepsy trials and in post-marketing experience (see section 4.8).

Patients should be made aware of the symptoms of second-degree or higher AV block (e.g. slow or irregular pulse, feeling of lightheaded and fainting) and of the symptoms of atrial fibrillation and flutter (e.g. palpitations, rapid or irregular pulse, shortness of breath). Patients should be counselled to seek medical advice should any of these symptoms occur.

Dizziness

Treatment with lacosamide has been associated with dizziness which could increase the occurrence of accidental injury or falls. Therefore, patients should be advised to exercise caution until they are familiar with the potential effects of the medicine (see section 4.8).

Potential for electro-clinical worsening in specific paediatric epilepsy syndromes

The safety and efficacy of lacosamide in paediatric patients with epilepsy syndromes in which focal and generalised seizures may coexist have not been determined.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Lacosamide should be used with caution in patients treated with medicinal products known to be associated with PR prolongation (e.g. carbamazepine, lamotrigine, eslicarbazepine, pregabalin) and in patients treated with class I antiarrhythmics. However, subgroup analysis did not identify an increased magnitude of PR prolongation in patients with concomitant administration of carbamazepine or lamotrigine in clinical trials.

In vitro data

Data generally suggest that lacosamide has a low interaction potential. *In vitro* studies indicate that the enzymes CYP1A2, 2B6, and 2C9 are not induced and that CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, and 2E1 are not inhibited by lacosamide at plasma concentrations observed in clinical trials. An *in vitro* study indicated that lacosamide is not transported by P-glycoprotein in the intestine. *In vitro* data

show that CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4 are capable of catalysing the formation of the O-desmethyl metabolite.

In vivo data

Lacosamide does not inhibit or induce CYP2C19 and 3A4 to a clinically relevant extent. Lacosamide did not affect the AUC of midazolam (metabolised by CYP3A4, lacosamide given 200 mg twice a day), but C_{max} of midazolam was slightly increased (30 %). Lacosamide did not affect the pharmacokinetics of omeprazole (metabolised by CYP2C19 and 3A4, lacosamide given 300 mg twice a day).
The CYP2C19 inhibitor omeprazole (40 mg once daily) did not give rise to a clinically significant change in lacosamide exposure. Thus, moderate inhibitors of CYP2C19 are unlikely to affect systemic lacosamide exposure to a clinically relevant extent.
Caution is recommended in concomitant treatment with strong inhibitors of CYP2C9 (e.g. fluconazole) and CYP3A4 (e.g. itraconazole, ketoconazole, ritonavir, clarithromycin), which may lead to increased systemic exposure of lacosamide. Such interactions have not been established *in vivo,* but are possible based on *in vitro* data.

Strong enzyme inducers such as rifampicin or St John's wort (Hypericum perforatum) may moderately reduce the systemic exposure of lacosamide. Therefore, starting or ending treatment with these enzyme inducers should be done with caution.

Antiepileptic medicinal products

In interaction trials lacosamide did not significantly affect the plasma concentrations of carbamazepine and valproic acid. Lacosamide plasma concentrations were not affected by carbamazepine and by valproic acid. Population pharmacokinetic analyses in different age groups estimated that concomitant treatment with other antiepileptic medicinal products known to be enzyme inducers (carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, in various doses) decreased the overall systemic exposure of lacosamide by 25 %.

Oral contraceptives

In an interaction trial there was no clinically relevant interaction between lacosamide and the oral contraceptives ethinylestradiol and levonorgestrel. Progesterone concentrations were not affected when the medicinal products were co-administered.

Others

Interaction trials showed that lacosamide had no effect on the pharmacokinetics of digoxin. There was no clinically relevant interaction between lacosamide and metformin.
Co-administration of warfarin with lacosamide does not result in a clinically relevant change in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin.
Although no pharmacokinetic data on the interaction of lacosamide with alcohol are available, a pharmacodynamic effect cannot be excluded.
Lacosamide has a low protein binding of less than 15 %. Therefore, clinically relevant interactions with other medicinal products through competition for protein binding sites are considered unlikely.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

Risk related to epilepsy and antiepileptic medicinal products in general
For all antiepileptic medicinal products, it has been shown that in the offspring of women treated 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 lacosamide
There are no adequate data from the use of lacosamide in pregnant women. Studies in animals did not indicate any teratogenic effects in rats or rabbits, but embryotoxicity was observed in rats and rabbits at maternal toxic doses (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown.
Lacosamide should not be used during pregnancy unless clearly necessary (if the benefit to the mother clearly outweighs the potential risk to the foetus). If women decide to become pregnant, the use of this product should be carefully re-evaluated.

Breastfeeding

It is unknown whether lacosamide is excreted in human breast milk. A risk to the newborns/infants cannot be excluded. Animal studies have shown excretion of lacosamide in breast milk. For precautionary measures, breast-feeding should be discontinued during treatment with lacosamide.

Fertility

No adverse reactions on male or female fertility or reproduction were observed in rats at doses producing plasma exposures (AUC) up to approximately 2 times the plasma AUC in humans at the maximum recommended human dose (MRHD).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Lacosamide has minor to moderate influence on the ability to drive and use machines. Lacosamide treatment has been associated with dizziness or blurred vision.
Accordingly, patients should be advised not to drive or to operate other potentially hazardous machinery until they are familiar with the effects of lacosamide on their ability to perform such activities.

4.8 Undesirable effects

Summary of safety profile

Based on the analysis of pooled placebo-controlled clinical trials in adjunctive therapy in 1,308 patients with partial-onset seizures, a total of 61.9 % of patients randomized to lacosamide and 35.2 % of patients randomized to placebo reported at least 1 adverse reaction. The most frequently reported adverse reactions (≥ 10 %) with lacosamide treatment were dizziness, headache, nausea and diplopia. They were usually mild to moderate in intensity. Some were dose-related and could be alleviated by reducing the dose. Incidence and severity of central nervous system (CNS) and gastrointestinal (GI) adverse reactions usually decreased over time.
In all of these controlled studies, the discontinuation rate due to adverse reactions was 12.2 % for patients randomized to lacosamide and 1.6 % for patients randomized to placebo. The most common adverse reaction resulting in discontinuation of lacosamide therapy was dizziness.
Incidence of CNS adverse reactions such as dizziness may be higher after a loading dose.

Based on the analysis of data from a non-inferiority monotherapy clinical trial comparing lacosamide to carbamazepine controlled release (CR), the most frequently reported adverse reactions (≥ 10 %) for lacosamide were headache and dizziness. The discontinuation rate due to adverse reactions was 10.6 % for patients treated with lacosamide and 15.6 % for patients treated with carbamazepine CR.

Tabulated list of adverse reactions

The table below shows the frequencies of adverse reactions which have been reported in clinical trials and post-marketing experience. The frequencies are defined as follows: very common (≥ 1/10),

common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100) and not known (frequency cannot be estimated from available data). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

System organ class	Very common	Common	Uncommon	Not known
Blood and lymphatic disorders				Agranulocytosis(1)
Immune system disorders			Drug hypersensitivity(1)	Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) (1,2)
Psychiatric disorders		Depression Confusional state Insomnia(1)	Aggression Agitation(1) Euphoric mood(1) Psychotic disorder(1) Suicide attempt (1) Suicidal ideation Hallucination (1)	
Nervous system disorders	Dizziness Headache	Balance disorder Coordination abnormal Memory impairment Cognitive disorder Somnolence Tremor Nystagmus Hypoesthesia Dysarthria Disturbance in attention Paraesthesia	Syncope(2)	Convulsion(3)
Eye disorders	Diplopia	Vision blurred		
Ear and labyrinth disorders		Vertigo Tinnitus		
Cardiac disorders			Atrioventricular block(1,2) Bradycardia(1,2) Atrial Fibrillation (1,2) Atrial Flutter (1,2)	
Gastrointestinal disorders	Nausea	Vomiting Constipation Flatulence Dyspepsia Dry mouth Diarrhoea		
Hepatobiliary disorders			Liver function test abnormal(2) Hepatic enzyme increased (> 2x ULN) (1)	
Skin and subcutaneous tissue disorders		Pruritus Rash(1)	Angioedema(1) Urticaria(1)	Stevens-Johnson syndrome(1)

System organ class	Very common	Common	Uncommon	Not known
				Toxic epidermal necrolysis(1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Muscle spasms		
General disorders and administration site conditions		Gait disturbance Asthenia Fatigue Irritability Feeling drunk		
Injury, poisoning and procedural complications		Fall Skin laceration Contusion		

(1) Adverse reactions reported in post marketing experience.
(2) See Description of selected adverse reactions.
(3) Reported in open-label studies.

Description of selected adverse reactions

The use of lacosamide is associated with dose-related increase in the PR interval. Adverse reactions associated with PR interval prolongation (e.g. atrioventricular block, syncope, bradycardia) may occur. In adjunctive clinical trials in epilepsy patients, the incidence rate of reported first-degree AV Block is uncommon, 0.7 %, 0 %, 0.5 % and 0 % for lacosamide 200 mg, 400 mg, 600 mg or placebo, respectively. No second- or higher degree AV Block was seen in these studies. However, cases with second- and third-degree AV Block associated with lacosamide treatment have been reported in post-marketing experience. In the monotherapy clinical trial comparing lacosamide to carbamazepine CR, the extent of increase in PR interval was comparable between lacosamide and carbamazepine.
The incidence rate for syncope reported in pooled adjunctive therapy clinical trials is uncommon and did not differ between lacosamide (n=944) treated epilepsy patients (0.1 %) and placebo (n=364) treated epilepsy patients (0.3 %). In the monotherapy clinical trial comparing lacosamide to carbamazepine CR, syncope was reported in 7/444 (1.6 %) lacosamide patients and in 1/442 (0.2 %) carbamazepine CR patients.
Atrial fibrillation or flutter were not reported in short term clinical trials; however, both have been reported in open-label epilepsy trials and in post-marketing experience.

Laboratory abnormalities
Abnormalities in liver function tests have been observed in controlled trials with lacosamide in adult patients with partial-onset seizures who were taking 1 to 3 concomitant antiepileptic medicinal products. Elevations of ALT to ≥ 3x ULN occurred in 0.7 % (7/935) of Vimpat patients and 0 % (0/356) of placebo patients.

Multiorgan hypersensitivity reactions
Multiorgan hypersensitivity reactions (also known as Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS) have been reported in patients treated with some antiepileptic medicinal products. These reactions are variable in expression, but typically present with fever and rash and can be associated with involvement of different organ systems. If multiorgan hypersensitivity reaction is suspected, lacosamide should be discontinued.

Paediatric population

The safety profile of lacosamide in open-label studies in adjunctive therapy in children from 4 years to less than 16 years was consistent with the safety profile observed in adults. In the paediatric population the most frequently reported adverse reactions were vomiting (17.1 %), dizziness (16.7 %), somnolence (12.1 %), headache (11.7 %) and convulsion (10.1 %). Additional adverse reactions

reported in children were decreased appetite (6.6 %), lethargy (4.3 %) and abnormal behaviour (1.9 %).

Elderly population

In the monotherapy study comparing lacosamide to carbamazepine CR, the types of adverse reactions related to lacosamide in elderly patients (≥ 65 years of age) appear to be similar to that observed in patients less than 65 years of age. However, a higher incidence (≥ 5 % difference) of fall, diarrhoea and tremor has been reported in elderly patients compared to younger adult patients. The most frequent cardiac-related adverse reaction reported in elderly compared to the younger adult population was first-degree AV block. This was reported with lacosamide in 4.8 % (3/62) in elderly patients versus 1.6 % (6/382) in younger adult patients. The discontinuation rate due to adverse events observed with lacosamide was 21.0 % (13/62) in elderly patients versus 9.2 % (35/382) in younger adult patients. These differences between elderly and younger adult patients were similar to those observed in the active comparator group.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Symptoms

Symptoms observed after an accidental or intentional overdose of lacosamide are primarily associated with CNS and gastrointestinal system.

- The types of adverse reactions experienced by patients exposed to doses above 400 mg up to 800 mg were not clinically different from those of patients administered recommended doses of lacosamide.
- Reactions reported after an intake of more than 800 mg are dizziness, nausea, vomiting, seizures (generalised tonic-clonic seizures, status epilepticus). Cardiac conduction disorders, shock and coma have also been observed. Fatalities have been reported in patients following an intake of acute single overdose of several grams of lacosamide.

Management

There is no specific antidote for overdose with lacosamide. Treatment of lacosamide overdose should include general supportive measures and may include haemodialysis if necessary (see section 5.2).

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antiepileptics, other antiepileptics, ATC code: N03AX18

Mechanism of action

The active substance, lacosamide (R-2-acetamido-N-benzyl-3-methoxypropionamide) is a functionalised amino acid.
The precise mechanism by which lacosamide exerts its antiepileptic effect in humans remains to be fully elucidated. *In vitro* electrophysiological studies have shown that lacosamide selectively enhances slow inactivation of voltage-gated sodium channels, resulting in stabilization of hyperexcitable neuronal membranes.

Pharmacodynamic effects

Lacosamide protected against seizures in a broad range of animal models of partial and primary generalised seizures and delayed kindling development.
In non-clinical experiments lacosamide in combination with levetiracetam, carbamazepine, phenytoin, valproate, lamotrigine, topiramate or gabapentin showed synergistic or additive anticonvulsant effects.

Clinical efficacy and safety
Adult population

Monotherapy
Efficacy of lacosamide as monotherapy was established in a double-blind, parallel group, non-inferiority comparison to carbamazepine CR in 886 patients 16 years of age or older with newly or recently diagnosed epilepsy. The patients had to present with unprovoked partial-onset seizures with or without secondary generalisation. The patients were randomized to carbamazepine CR or lacosamide, provided as tablets, in a 1:1 ratio. The dose was based on dose-response and ranged from 400 to 1,200 mg/day for carbamazepine CR and from 200 to 600 mg/day for lacosamide. The duration of the treatment was up to 121 weeks depending on the response.
The estimated 6-month seizure freedom rates were 89.8 % for lacosamide-treated patients and 91.1 % for carbamazepine CR treated patients using the Kaplan-Meier survival analysis method. The adjusted absolute difference between treatments was -1.3 % (95 % CI: -5.5, 2.8). The Kaplan-Meier estimates of 12-month seizure freedom rates were 77.8 % for lacosamide-treated patients and 82.7 % for carbamazepine CR treated patients.
The 6-month seizure freedom rates in elderly patients of 65 and above (62 patients in lacosamide, 57 patients in carbamazepine CR) were similar between both treatment groups. The rates were also similar to those observed in the overall population. In the elderly population, the maintenance lacosamide dose was 200 mg/day in 55 patients (88.7 %), 400 mg/day in 6 patients (9.7 %) and the dose was escalated to over 400 mg/day in 1 patient (1.6 %).

Conversion to monotherapy
The efficacy and safety of lacosamide in conversion to monotherapy has been assessed in a historical-controlled, multicentre, double-blind, randomized trial. In this study, 425 patients aged 16 to 70 years with uncontrolled partial-onset seizures taking stable doses of 1 or 2 marketed antiepileptic medicinal products were randomized to be converted to lacosamide monotherapy (either 400 mg/day or 300 mg/day in a 3:1 ratio). In treated patients who completed titration and started withdrawing antiepileptic medicinal products (284 and 99 respectively), monotherapy was maintained in 71.5 % and 70.7 % of patients respectively for 57-105 days (median 71 days), over the targeted observation period of 70 days.

Adjunctive therapy
The efficacy of lacosamide as adjunctive therapy at recommended doses (200 mg/day, 400 mg/day) was established in 3 multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trials with a 12-week maintenance period. Lacosamide 600 mg/day was also shown to be effective in controlled adjunctive therapy trials, although the efficacy was similar to 400 mg/day and patients were less likely to tolerate this dose because of CNS- and gastrointestinal-related adverse reactions. Thus, the 600 mg/day dose is not recommended. The maximum recommended dose is 400 mg/day. These trials, involving 1,308 patients with a history of an average of 23 years of partial-onset seizures, were designed to evaluate the efficacy and safety of lacosamide when administered concomitantly with 1-3 antiepileptic medicinal products in patients with uncontrolled partial-onset seizures with or without secondary generalisation. Overall the proportion of subjects with a 50 % reduction in seizure frequency was 23 %, 34 %, and 40 % for placebo, lacosamide 200 mg/day and lacosamide 400 mg/day.

The pharmacokinetics and safety of a single loading dose of intravenous lacosamide were determined in a multicenter, open-label study designed to assess the safety and tolerability of rapid initiation of lacosamide using a single intravenous loading dose (including 200 mg) followed by twice daily oral dosing (equivalent to the intravenous dose) as adjunctive therapy in adult subjects 16 to 60 years of

age with partial-onset seizures.

Paediatric population

Partial-onset seizures have a similar clinical expression in children from 4 years of age and in adults. The efficacy of lacosamide in children aged 4 years and older has been extrapolated from data of adolescents and adults with partial-onset seizures, for whom a similar response was expected provided the paediatric dose adaptations are established (see section 4.2) and safety has been demonstrated (see section 4.8).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Lacosamide is rapidly and completely absorbed after oral administration. The oral bioavailability of lacosamide tablets is approximately 100 %. Following oral administration, the plasma concentration of unchanged lacosamide increases rapidly and reaches C_{max} about 0.5 to 4 hours post-dose. Vimpat tablets and oral syrup are bioequivalent. Food does not affect the rate and extent of absorption.

Distribution

The volume of distribution is approximately 0.6 L/kg. Lacosamide is less than 15 % bound to plasma proteins.

Biotransformation

95 % of the dose is excreted in the urine as lacosamide and metabolites. The metabolism of lacosamide has not been completely characterised.
The major compounds excreted in urine are unchanged lacosamide (approximately 40 % of the dose) and its O-desmethyl metabolite less than 30 %.
A polar fraction proposed to be serine derivatives accounted for approximately 20 % in urine, but was detected only in small amounts (0-2 %) in human plasma of some subjects. Small amounts (0.5-2 %) of additional metabolites were found in the urine.
In vitro data show that CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4 are capable of catalysing the formation of the O-desmethyl metabolite but the main contributing isoenzyme has not been confirmed *in vivo*. No clinically relevant difference in lacosamide exposure was observed comparing its pharmacokinetics in extensive metabolisers (EMs, with a functional CYP2C19) and poor metabolisers (PMs, lacking a functional CYP2C19). Furthermore an interaction trial with omeprazole (CYP2C19-inhibitor) demonstrated no clinically relevant changes in lacosamide plasma concentrations indicating that the importance of this pathway is minor. The plasma concentration of O-desmethyl-lacosamide is approximately 15 % of the concentration of lacosamide in plasma. This major metabolite has no known pharmacological activity.

Elimination

Lacosamide is primarily eliminated from the systemic circulation by renal excretion and biotransformation. After oral and intravenous administration of radiolabeled lacosamide, approximately 95 % of radioactivity administered was recovered in the urine and less than 0.5 % in the faeces. The elimination half-life of lacosamide is approximately 13 hours. The pharmacokinetics is dose-proportional and constant over time, with low intra- and inter-subject variability. Following twice daily dosing, steady state plasma concentrations are achieved after a 3 day period. The plasma concentration increases with an accumulation factor of approximately 2.

A single loading dose of 200 mg approximates steady-state concentrations comparable to 100 mg twice daily oral administration.

Pharmacokinetics in special patient groups

Gender
Clinical trials indicate that gender does not have a clinically significant influence on the plasma concentrations of lacosamide.

Renal impairment
The AUC of lacosamide was increased by approximately 30 % in mildly and moderately and 60 % in severely renal impaired patients and patients with end-stage renal disease requiring haemodialysis compared to healthy subjects, whereas C_{max} was unaffected.
Lacosamide is effectively removed from plasma by haemodialysis. Following a 4-hour haemodialysis treatment, AUC of lacosamide is reduced by approximately 50 %. Therefore, dosage supplementation following haemodialysis is recommended (see section 4.2). The exposure of the O-desmethyl metabolite was several-fold increased in patients with moderate and severe renal impairment. In absence of haemodialysis in patients with end-stage renal disease, the levels were increased and continuously rising during the 24-hour sampling. It is unknown whether the increased metabolite exposure in end-stage renal disease subjects could give rise to adverse effects but no pharmacological activity of the metabolite has been identified.

Hepatic impairment
Subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B) showed higher plasma concentrations of lacosamide (approximately 50 % higher AUC_{norm}). The higher exposure was partly due to a reduced renal function in the studied subjects. The decrease in non-renal clearance in the patients of the study was estimated to give a 20 % increase in the AUC of lacosamide. The pharmacokinetics of lacosamide has not been evaluated in severe hepatic impairment (see section 4.2).

Elderly (over 65 years of age)
In a study in elderly men and women including 4 patients > 75 years of age, AUC was about 30 and 50 % increased compared to young men, respectively. This is partly related to lower body weight. The body weight normalized difference is 26 and 23 %, respectively. An increased variability in exposure was also observed. The renal clearance of lacosamide was only slightly reduced in elderly subjects in this study.
A general dose reduction is not considered to be necessary unless indicated due to reduced renal function (see section 4.2).

Paediatric population
The paediatric pharmacokinetic profile of lacosamide was determined in a population pharmacokinetic analysis using sparse plasma concentration data obtained in two open-label studies in 79 children with epilepsy aged 6 months to 17 years. The administered lacosamide doses ranged from 2 to 12 mg/kg/day (irrespective of the weight band of the child) in twice daily intake, with a maximum of 400 mg/day for children weighing 50 kg or more.
The typical plasma clearance was 1.08 L/h, 1.40 L/h and 1.92 L/h for children weighing 20 kg, 30 kg and 50 kg, respectively. In comparison, plasma clearance was estimated at 1.92 L/h in adult patients (70 kg body weight).

5.3 Preclinical safety data

In the toxicity studies, the plasma concentrations of lacosamide obtained were similar or only marginally higher than those observed in patients, which leaves low or non-existing margins to human exposure.
A safety pharmacology study with intravenous administration of lacosamide in anesthetized dogs showed transient increases in PR interval and QRS complex duration and decreases in blood pressure most likely due to a cardiodepressant action. These transient changes started in the same concentration range as after maximum recommended clinical dosing. In anesthetized dogs and Cynomolgus monkeys, at intravenous doses of 15-60 mg/kg, slowing of atrial and ventricular conductivity, atrioventricular block and atrioventricular dissociation were seen.

In the repeated dose toxicity studies, mild reversible liver changes were observed in rats starting at about 3 times the clinical exposure. These changes included an increased organ weight, hypertrophy of hepatocytes, increases in serum concentrations of liver enzymes and increases in total cholesterol and triglycerides. Apart from the hypertrophy of hepatocytes, no other histopathologic changes were observed.
In reproductive and developmental toxicity studies in rodents and rabbits, no teratogenic effects but an increase in numbers of stillborn pups and pup deaths in the peripartum period, and slightly reduced live litter sizes and pup body weights were observed at maternal toxic doses in rats corresponding to systemic exposure levels similar to the expected clinical exposure. Since higher exposure levels could not be tested in animals due to maternal toxicity, data are insufficient to fully characterise the embryofetotoxic and teratogenic potential of lacosamide.
Studies in rats revealed that lacosamide and/or its metabolites readily crossed the placental barrier.
In juvenile rats and dogs, the types of toxicity do not differ qualitatively from those observed in adult animals. In juvenile rats, a reduced body weight was observed at systemic exposure levels similar to the expected clinical exposure. In juvenile dogs, transient and dose-related CNS clinical signs started to be observed at systemic exposure levels below the expected clinical exposure.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core

microcrystalline cellulose
hydroxypropylcellulose
hydroxypropylcellulose (low substituted)
silica, colloidal, anhydrous
crospovidone (polyplasdone XL-10 Pharmaceutical Grade)
magnesium stearate

Tablet coat

Vimpat 50 mg film-coated tablets

polyvinyl alcohol
polyethylene glycol 3350
talc
titanium dioxide (E171)
red iron oxide (E172)
black iron oxide (E172)
indigo carmine aluminium lake (E132)

Vimpat 100 mg film-coated tablets

polyvinyl alcohol
polyethylene glycol 3350
talc
titanium dioxide (E171)
yellow iron oxide (E172)

Vimpat 150 mg film-coated tablets

polyvinyl alcohol
polyethylene glycol 3350
talc
titanium dioxide (E171)

yellow iron oxide (E172), red iron oxide (E172), black iron oxide (E172)

Vimpat 200 mg film-coated tablets

polyvinyl alcohol
polyethylene glycol 3350
talc
titanium dioxide (E171)
indigo carmine aluminium lake (E132)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

5 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Vimpat 50 mg film-coated tablets

Packs of 14, 28, 56 and 168 film-coated tablets in PVC/PVDC blister sealed with an aluminium foil.
Packs of 14 x 1 and 56 x 1 film-coated tablet in PVC/PVDC perforated unit dose blisters sealed with an aluminium foil.

Vimpat 100 mg film-coated tablets

Packs of 14, 28, 56 and 168 film-coated tablets in PVC/PVDC blister sealed with an aluminium foil.
Packs of 14 x 1 and 56 x 1 film-coated tablet in PVC/PVDC perforated unit dose blisters sealed with an aluminium foil.

Vimpat 150 mg film-coated tablets

Packs of 14, 28 and 56 film-coated tablets in PVC/PVDC blister sealed with an aluminium foil.
Multipacks containing 168 (3 packs of 56 tablets) film-coated tablets in PVC/PVDC blister sealed with an aluminium foil.
Packs of 14 x 1 and 56 x 1 film-coated tablet in PVC/PVDC perforated unit dose blisters sealed with an aluminium foil.

Vimpat 200 mg film-coated tablets

Packs of 14, 28 and 56 film-coated tablets in PVC/PVDC blister sealed with an aluminium foil.
Multipacks containing 168 (3 packs of 56 tablets) film-coated tablets in PVC/PVDC blister sealed with an aluminium foil.
Packs of 14 x 1 and 56 x 1 film-coated tablet in PVC/PVDC perforated unit dose blisters sealed with an aluminium foil.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements for disposal.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgium

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/08/470/001
EU/1/08/470/002
EU/1/08/470/003
EU/1/08/470/004
EU/1/08/470/005
EU/1/08/470/006
EU/1/08/470/007
EU/1/08/470/008
EU/1/08/470/009
EU/1/08/470/010
EU/1/08/470/011
EU/1/08/470/012
EU/1/08/470/020
EU/1/08/470/021
EU/1/08/470/022
EU/1/08/470/023
EU/1/08/470/024
EU/1/08/470/025
EU/1/08/470/026
EU/1/08/470/027
EU/1/08/470/028
EU/1/08/470/029
EU/1/08/470/030
EU/1/08/470/031

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 29 August 2008
Date of latest renewal: 31 July 2013

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
http://www.ema.europa.eu/

1.1.1.2 「10 mg/mL シロップ」の製品特性概要　原文

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Vimpat 10 mg/ml syrup

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each ml of syrup contains 10 mg lacosamide.
1 bottle of 200 ml contains 2,000 mg lacosamide.
1 bottle of 465 ml contains 4,650 mg lacosamide.

Excipients with known effect:
Each ml of Vimpat syrup contains 187 mg sorbitol (E420), 2.60 mg sodium methyl parahydroxybenzoate (E219), 0.032 mg aspartame (E951), and 1.42 mg sodium.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Syrup.
A slightly viscous clear, colourless to yellow-brown liquid.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Vimpat is indicated as monotherapy and adjunctive therapy in the treatment of partial-onset seizures with or without secondary generalisation in adults, adolescents and children from 4 years of age with epilepsy.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Lacosamide must be taken twice a day (usually once in the morning and once in the evening).
Lacosamide may be taken with or without food.
If a dose is missed, the patient should be instructed to take the missed dose immediately, and then to take the next dose of lacosamide at the regularly scheduled time. If the patient notices the missed dose within 6 hours of the next one, he/she should be instructed to wait to take the next dose of lacosamide at the regularly scheduled time. Patients should not take a double dose.

Adolescents and children weighing 50 kg or more, and adults

The following table summarises the recommended posology for adolescents and children weighing 50 kg or more, and for adults. More details are provided in the table below.

	Monotherapy	Adjunctive therapy
Starting dose	100 mg/day or 200 mg/day	100 mg/day
Single loading dose (if applicable)	200 mg	200 mg
Titration (incremental steps)	50 mg twice a day (100 mg/day) at weekly intervals	50 mg twice a day (100 mg/day) at weekly intervals
Maximum recommended dose	up to 600 mg/day	up to 400 mg/day

Monotherapy
The recommended starting dose is 50 mg twice a day which should be increased to an initial therapeutic dose of 100 mg twice a day after one week.
Lacosamide can also be initiated at the dose of 100 mg twice a day based on the physician's assessment of required seizure reduction versus potential side effects.
Depending on response and tolerability, the maintenance dose can be further increased at weekly intervals by 50 mg twice a day (100 mg/day), up to a maximum recommended daily dose of 300 mg twice a day (600 mg/day).
In patients having reached a dose greater than 400 mg/day and who need an additional antiepileptic medicinal product, the posology that is recommended for adjunctive therapy below should be followed.

Adjunctive therapy
The recommended starting dose is 50 mg twice a day which should be increased to an initial therapeutic dose of 100 mg twice a day after one week.
Depending on response and tolerability, the maintenance dose can be further increased at weekly intervals by 50 mg twice a day (100 mg/day), up to a maximum recommended daily dose of 400 mg (200 mg twice a day).

Initiation of lacosamide treatment with a loading dose
Lacosamide treatment may also be initiated with a single loading dose of 200 mg, followed approximately 12 hours later by a 100 mg twice a day (200 mg/day) maintenance dose regimen. Subsequent dose adjustments should be performed according to individual response and tolerability as described above. A loading dose may be initiated in patients in situations when the physician determines that rapid attainment of lacosamide steady state plasma concentration and therapeutic effect is warranted. It should be administered under medical supervision with consideration of the potential for increased incidence of central nervous system adverse reactions (see section 4.8). Administration of a loading dose has not been studied in acute conditions such as status epilepticus.

Discontinuation
In accordance with current clinical practice, if lacosamide has to be discontinued, it is recommended this be done gradually (e.g. taper the daily dose by 200 mg/week).

Special populations

Elderly (over 65 years of age)
No dose reduction is necessary in elderly patients. Age associated decreased renal clearance with an increase in AUC levels should be considered in elderly patients (see following paragraph ‘renal impairment’ and section 5.2). There is limited clinical data in the elderly patients with epilepsy, particularly at doses greater than 400 mg/day (see sections 4.4, 4.8, and 5.1).

Renal impairment
No dose adjustment is necessary in mildly and moderately renally impaired adult and paediatric patients (CL_{CR} > 30 ml/min). In paediatric patients weighing 50 kg or more and in adult patients with mild or moderate renal impairment a loading dose of 200 mg may be considered, but further dose titration (> 200 mg daily) should be performed with caution. In paediatric patients weighing 50 kg or more and in adult patients with severe renal impairment ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) or with end-stage renal disease, a maximum dose of 250 mg/day is recommended and the dose titration should be performed with caution. If a loading dose is indicated, an initial dose of 100 mg followed by a 50 mg twice daily regimen for the first week should be used. In paediatric patients weighing less than 50 kg with severe renal impairment ($CL_{CR} \leq 30$ ml/min) and in those with end-stage renal disease, a reduction of 25 % of the maximum dose is recommended. For all patients requiring haemodialysis a supplement of up to 50 % of the divided daily dose directly after the end of haemodialysis is recommended. Treatment of patients with end-stage renal disease should be made with caution as there is little clinical experience and accumulation of a metabolite (with no known pharmacological activity).

Hepatic impairment
A maximum dose of 300 mg/day is recommended for paediatric patients weighing 50 kg or more and for adult patients with mild to moderate hepatic impairment.
The dose titration in these patients should be performed with caution considering co-existing renal impairment. In adolescents and adults weighing 50 kg or more, a loading dose of 200 mg may be considered, but further dose titration (> 200 mg daily) should be performed with caution. Based on data in adults, in paediatric patients weighing less than 50 kg with mild to moderate hepatic impairment a reduction of 25 % of the maximum dose should be applied. The pharmacokinetics of lacosamide has not been evaluated in severely hepatic impaired patients (see section 5.2). Lacosamide should be administered to adult and paediatric patients with severe hepatic impairment only when the expected therapeutic benefits are anticipated to outweigh the possible risks. The dose may need to be adjusted while carefully observing disease activity and potential side effects in the patient.

Paediatric population

The physician should prescribe the most appropriate formulation and strength according to weight and dose.

Adolescents and children weighing 50 kg or more
Dosage in adolescents and children weighing 50 kg or more is the same as in adults (see above).

Children (from 4 years of age) and adolescents weighing less than 50 kg
The dose is determined based on body weight. It is therefore recommended to initiate treatment with the syrup and switch to tablets, if desired. When prescribing the syrup the dose should be expressed in volume (ml) rather than weight (mg).

Monotherapy
The recommended starting dose is 2 mg/kg/day which should be increased to an initial therapeutic dose of 4 mg/kg/day after one week.
Depending on response and tolerability, the maintenance dose can be further increased by 2 mg/kg/day every week. The dose should be gradually increased until the optimum response is obtained. In children weighing less than 40 kg, a maximum dose of up to 12 mg/kg/day is recommended. In children weighing from 40 to under 50 kg, a maximum dose of 10 mg/kg/day is recommended.

The following table summarises the recommended posology in monotherapy for children and adolescents weighing less than 50 kg.

Starting dose	2 mg/kg/day
Single loading dose	Not recommended
Titration (incremental steps)	2 mg/kg/day every week
Maximum recommended dose in patients < 40 kg	up to 12 mg/kg/day
Maximum recommended dose in patients ≥ 40 kg to < 50 kg	up to 10 mg/kg/day

The tables below provide examples of volumes of syrup per intake depending on prescribed dose and body weight. The precise volume of syrup is to be calculated according to the exact body weight of the child.

Monotherapy doses **to be taken twice daily** for children from 4 years of age **weighing less than 40 kg**[(1)]:

Weight	0.1 ml/kg (1 mg/kg) Starting dose	0.2 ml/kg (2 mg/kg)	0.3 ml/kg (3 mg/kg)	0.4 ml/kg (4 mg/kg)	0.5 ml/kg (5 mg/kg)	0.6 ml/kg (6 mg/kg) Maximum recommended dose
10 kg	1 ml (10 mg)	2 ml (20 mg)	3 ml (30 mg)	4 ml (40 mg)	5 ml (50 mg)	6 ml (60 mg)
15 kg	1.5 ml (15 mg)	3 ml (30 mg)	4.5 ml (45 mg)	6 ml (60 mg)	7.5 ml (75 mg)	9 ml (90 mg)
20 kg	2 ml (20 mg)	4 ml (40 mg)	6 ml (60 mg)	8 ml (80 mg)	10 ml (100 mg)	12 ml (120 mg)
25 kg	2.5 ml (25 mg)	5 ml (50 mg)	7.5 ml (75 mg)	10 ml (100 mg)	12.5 ml (125 mg)	15 ml (150 mg)
30 kg	3 ml (30 mg)	6 ml (60 mg)	9 ml (90 mg)	12 ml (120 mg)	15 ml (150 mg)	18 ml (180 mg)
35 kg	3.5 ml (35 mg)	7 ml (70 mg)	10.5 ml (105 mg)	14 ml (140 mg)	17.5 ml (175 mg)	21 ml (210 mg)

(1) children and adolescents less than 50 kg should preferably start the treatment with Vimpat 10 mg/ml syrup.

Monotherapy doses **to be taken twice daily** for children and adolescents from 4 years of age **weighing 40 kg to under 50 kg**[(1) (2)]:

Weight	0.1 ml/kg (1 mg/kg) Starting dose	0.2 ml/kg (2 mg/kg)	0.3 ml/kg (3 mg/kg)	0.4 ml/kg (4 mg/kg)	0.5 ml/kg (5 mg/kg) Maximum recommended dose
40 kg	4 ml (40 mg)	8 ml (80 mg)	12 ml (120 mg)	16 ml (160 mg)	20 ml (200 mg)
45 kg	4.5 ml (45 mg)	9 ml (90 mg)	13.5 ml (135 mg)	18 ml (180 mg)	22.5 ml (225 mg)

(1) children and adolescents less than 50 kg should preferably start the treatment with Vimpat 10 mg/ml syrup

(2) Dosage in adolescents 50 kg or more is the same as in adults.

Adjunctive therapy

The recommended starting dose is 2 mg/kg/day which should be increased to an initial therapeutic dose of 4 mg/kg/day after one week.

Depending on response and tolerability, the maintenance dose can be further increased by 2 mg/kg/day every week. The dose should be gradually adjusted until the optimum response is obtained. In children weighing less than 20 kg, due to an increased clearance compared to adults, a maximum dose of up to 12 mg/kg/day is recommended. In children weighing from 20 to under 30 kg, a maximum dose of 10 mg/kg/day is recommended and in children weighing from 30 to under 50 kg a maximum dose of 8 mg/kg/day is recommended, although in open-label studies (see sections 4.8 and 5.2), a dose up to 12 mg/kg/day has been used by a small number of these children.

The following table summarises the recommended posology in adjunctive therapy for children and adolescents weighing less than 50 kg.

Starting dose Single loading dose	2 mg/kg/day Not recommended
Titration (incremental steps)	2 mg/kg/day every week
Maximum recommended dose in patients to < 20 kg	up to 12 mg/kg/day
Maximum recommended dose in patients ≥ 20 kg to < 30 kg	up to 10 mg/kg/day
Maximum recommended dose in patients ≥ 30 kg to < 50 kg	up to 8 mg/kg/day

The tables below provide examples of volumes of syrup per intake depending on prescribed dose and body weight. The precise volume of syrup is to be calculated according to the exact body weight of the child.

Adjunctive therapy doses **to be taken twice daily** for children from 4 years of age **weighing less than 20 kg**(1):

Weight	0.1 ml/kg (1 mg/kg) Starting dose	0.2 ml/kg (2 mg/kg)	0.3 ml/kg (3 mg/kg)	0.4 ml/kg (4 mg/kg)	0.5 ml/kg (5 mg/kg)	0.6 ml/kg (6 mg/kg) Maximum recommended dose
10 kg	1 ml (10 mg)	2 ml (20 mg)	3 ml (30 mg)	4 ml (40 mg)	5 ml (50 mg)	6 ml (60 mg)
15 kg	1.5 ml (15 mg)	3 ml (30 mg)	4.5 ml (45 mg)	6 ml (60 mg)	7.5 ml (75 mg)	9 ml (90 mg)

(1) children and adolescents less than 50 kg should preferably start the treatment with Vimpat 10 mg/ml syrup

Adjunctive therapy doses **to be taken twice daily** for children and adolescents from 4 years of age **weighing 20 kg to under 30 kg**(1):

Weight	0.1 ml/kg (1 mg/kg) Starting dose	0.2 ml/kg (2 mg/kg)	0.3 ml/kg (3 mg/kg)	0.4 ml/kg (4 mg/kg)	0.5 ml/kg (5 mg/kg) Maximum recommended dose
20 kg	2 ml (20 mg)	4 ml (40 mg)	6 ml (60 mg)	8 ml (80 mg)	10 ml (100 mg)
25 kg	2.5 ml (25 mg)	5 ml (50 mg)	7.5 ml (75 mg)	10 ml (100 mg)	12.5 ml (125 mg)

(1) children and adolescents less than 50 kg should preferably start the treatment with Vimpat 10 mg/ml syrup

Adjunctive therapy doses **to be taken twice daily** for children and adolescents from 4 years of age **weighing 30 kg to under 50 kg**(1):

Weight	0.1 ml/kg (1 mg/kg) Starting dose	0.2 ml/kg (2 mg/kg)	0.3 ml/kg (3 mg/kg)	0.4 ml/kg (4 mg/kg) Maximum recommended dose
30 kg	3 ml (30 mg)	6 ml (60 mg)	9 ml (90 mg)	12 ml (120 mg)
35 kg	3.5 ml (35 mg)	7 ml (70 mg)	10.5 ml (105 mg)	14 ml (140 mg)
40 kg	4 ml (40 mg)	8 ml (80 mg)	12 ml (120 mg)	16 ml (160 mg)
45 kg	4.5 ml (45 mg)	9 ml (90 mg)	13.5 ml (135 mg)	18 ml (180 mg)

(1) children and adolescents less than 50 kg should preferably start the treatment with Vimpat 10 mg/ml syrup

Loading dose
Administration of a loading dose has not been studied in children. Use of a loading dose is not recommended in adolescents and children weighing less than 50 kg.

Children less than 4 years
The safety and efficacy of lacosamide in children aged below 4 years have not yet been established. No data are available.

Method of administration

Lacosamide syrup must be taken orally.

The bottle containing Vimpat syrup should be shaken well before use. Lacosamide may be taken with or without food.
Lacosamide syrup is provided with a measuring cup with graduation marks (for patients weighing 50 kg or more) and with an oral syringe with an adaptor (for patients weighing less than 50 kg).

Measuring cup (*for adolescents and children weighing 50 kg or more, and adults*)
Each graduation mark (5 ml) of the measuring cup corresponds to 50 mg lacosamide.

Dosing oral syringe (10 ml graduated every 0.25 ml) with an adaptor (*for children and adolescents from 4 years of age-weighing less than 50 kg*)
One full oral syringe (10 ml) corresponds to 100 mg of lacosamide. The minimum extractable volume is 1 ml which is 10 mg of lacosamide. As from the 1 ml graduation mark, each graduation corresponds to 0.25 ml which is 2.5 mg of lacosamide.

Instructions for use are provided in the package leaflet.

4.3 Contraindications

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

Known second- or third-degree atrioventricular (AV) block.

4.4 Special warnings and precautions for use

Suicidal ideation and behaviour

Suicidal ideation and behaviour have been reported in patients treated with antiepileptic medicinal products in several indications. A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials of antiepileptic 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 lacosamide.
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 (see section 4.8).

Cardiac rhythm and conduction

Dose-related prolongations in PR interval with lacosamide have been observed in clinical studies. Lacosamide should be used with caution in patients with known conduction problems, severe cardiac disease (e.g. history of myocardial infarction or heart failure), in elderly patients, or when lacosamide is used in combination with products known to be associated with PR prolongation.
In these patients it should be considered to perform an ECG before a lacosamide dose increase above 400 mg/day and after lacosamide is titrated to steady-state.

Second-degree or higher AV block has been reported in post-marketing experience. In the placebo-controlled trials of lacosamide in epilepsy patients, atrial fibrillation or flutter were not reported; however, both have been reported in open-label epilepsy trials and in post-marketing experience (see section 4.8).

Patients should be made aware of the symptoms of second-degree or higher AV block (e.g. slow or irregular pulse, feeling of lightheaded and fainting) and of the symptoms of atrial fibrillation and flutter (e.g. palpitations, rapid or irregular pulse, shortness of breath). Patients should be counselled to seek medical advice should any of these symptoms occur.

Dizziness

Treatment with lacosamide has been associated with dizziness which could increase the occurrence of accidental injury or falls. Therefore, patients should be advised to exercise caution until they are familiar with the potential effects of the medicine (see section 4.8).

Potential for electro-clinical worsening in specific paediatric epilepsy syndromes

The safety and efficacy of lacosamide in paediatric patients with epilepsy syndromes in which focal and generalised seizures may coexist have not been determined.

Excipients

Excipients which may cause intolerance
Vimpat syrup contains sodium methyl parahydroxybenzoate (E219), which may cause allergic reactions (possibly delayed).
Vimpat syrup contains sorbitol (E420). Patients with rare hereditary problems of fructose intolerance should not take this medicine.
Vimpat syrup contains aspartame (E951), a source of phenylalanine, which may be harmful for people with phenylketonuria.

Sodium content
Vimpat syrup contains sodium. To be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Lacosamide should be used with caution in patients treated with medicinal products known to be associated with PR prolongation (e.g. carbamazepine, lamotrigine, eslicarbazepine, pregabalin) and in patients treated with class I antiarrhythmics. However, subgroup analysis did not identify an increased magnitude of PR prolongation in patients with concomitant administration of carbamazepine or lamotrigine in clinical trials.

In vitro data

Data generally suggest that lacosamide has a low interaction potential. *In vitro* studies indicate that the enzymes CYP1A2, 2B6, and 2C9 are not induced and that CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, and 2E1 are not inhibited by lacosamide at plasma concentrations observed in clinical trials. An *in vitro* study indicated that lacosamide is not transported by P-glycoprotein in the intestine. *In vitro* data show that CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4 are capable of catalysing the formation of the O-desmethyl metabolite.

In vivo data

Lacosamide does not inhibit or induce CYP2C19 and 3A4 to a clinically relevant extent. Lacosamide did not affect the AUC of midazolam (metabolised by CYP3A4, lacosamide given 200 mg twice a day) but C_{max} of midazolam was slightly increased (30 %). Lacosamide did not affect the pharmacokinetics of omeprazole (metabolised by CYP2C19 and 3A4, lacosamide given 300 mg twice

a day).
The CYP2C19 inhibitor omeprazole (40 mg once daily) did not give rise to a clinically significant change in lacosamide exposure. Thus, moderate inhibitors of CYP2C19 are unlikely to affect systemic lacosamide exposure to a clinically relevant extent.
Caution is recommended in concomitant treatment with strong inhibitors of CYP2C9 (e.g. fluconazole) and CYP3A4 (e.g. itraconazole, ketoconazole, ritonavir, clarithromycin), which may lead to increased systemic exposure of lacosamide. Such interactions have not been established *in vivo* but are possible based on *in vitro* data.

Strong enzyme inducers such as rifampicin or St. John's wort (Hypericum perforatum) may moderately reduce the systemic exposure of lacosamide. Therefore, starting or ending treatment with these enzyme inducers should be done with caution.

Antiepileptic medicinal products

In interaction trials lacosamide did not significantly affect the plasma concentrations of carbamazepine and valproic acid. Lacosamide plasma concentrations were not affected by carbamazepine and by valproic acid. Population pharmacokinetic analyses in different age groups estimated that concomitant treatment with other antiepileptic medicinal products known to be enzyme inducers (carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, in various doses) decreased the overall systemic exposure of lacosamide by 25 %.

Oral contraceptives

In an interaction trial there was no clinically relevant interaction between lacosamide and the oral contraceptives ethinylestradiol and levonorgestrel. Progesterone concentrations were not affected when the medicinal products were co-administered.

Others

Interaction trials showed that lacosamide had no effect on the pharmacokinetics of digoxin. There was no clinically relevant interaction between lacosamide and metformin.
Co-administration of warfarin with lacosamide does not result in a clinically relevant change in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin.
Although no pharmacokinetic data on the interaction of lacosamide with alcohol are available, a pharmacodynamic effect cannot be excluded.
Lacosamide has a low protein binding of less than 15 %. Therefore, clinically relevant interactions with other medicinal products through competition for protein binding sites are considered unlikely.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

Risk related to epilepsy and antiepileptic medicinal products in general
For all antiepileptic medicinal products, it has been shown that in the offspring of women treated 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 lacosamide
There are no adequate data from the use of lacosamide in pregnant women. Studies in animals did not indicate any teratogenic effects in rats or rabbits, but embryotoxicity was observed in rats and rabbits at maternal toxic doses (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown.
Lacosamide should not be used during pregnancy unless clearly necessary (if the benefit to the mother

clearly outweighs the potential risk to the foetus). If women decide to become pregnant, the use of this product should be carefully re-evaluated.

Breastfeeding

It is unknown whether lacosamide is excreted in human breast milk. A risk to the newborns/infants cannot be excluded. Animal studies have shown excretion of lacosamide in breast milk. For precautionary measures, breast-feeding should be discontinued during treatment with lacosamide.

Fertility

No adverse reactions on male or female fertility or reproduction were observed in rats at doses producing plasma exposures (AUC) up to approximately 2 times the plasma AUC in humans at the maximum recommended human dose (MRHD).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Lacosamide has minor to moderate influence on the ability to drive and use machines. Lacosamide treatment has been associated with dizziness or blurred vision.
Accordingly, patients should be advised not to drive or to operate other potentially hazardous machinery until they are familiar with the effects of lacosamide on their ability to perform such activities.

4.8 Undesirable effects

Summary of safety profile

Based on the analysis of pooled placebo-controlled clinical trials in adjunctive therapy in 1,308 patients with partial-onset seizures, a total of 61.9 % of patients randomized to lacosamide and 35.2 % of patients randomized to placebo reported at least 1 adverse reaction. The most frequently reported adverse reactions (≥ 10 %) with lacosamide treatment were dizziness, headache, nausea and diplopia. They were usually mild to moderate in intensity. Some were dose-related and could be alleviated by reducing the dose. Incidence and severity of central nervous system (CNS) and gastrointestinal (GI) adverse reactions usually decreased over time.
In all of these controlled studies, the discontinuation rate due to adverse reactions was 12.2 % for patients randomized to lacosamide and 1.6 % for patients randomized to placebo. The most common adverse reaction resulting in discontinuation of lacosamide therapy was dizziness.
Incidence of CNS adverse reactions such as dizziness may be higher after a loading dose.

Based on the analysis of data from a non-inferiority monotherapy clinical trial comparing lacosamide to carbamazepine controlled release (CR), the most frequently reported adverse reactions (≥ 10 %) for lacosamide were headache and dizziness. The discontinuation rate due to adverse reactions was 10.6 % for patients treated with lacosamide and 15.6 % for patients treated with carbamazepine CR.

Tabulated list of adverse reactions

The table below shows the frequencies of adverse reactions which have been reported in clinical trials and post-marketing experience. The frequencies are defined as follows: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100) and not known (frequency cannot be estimated from available data). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

System organ class	Very common	Common	Uncommon	Not known
Blood and lymphatic disorders				Agranulocytosis(1)

System organ class	Very common	Common	Uncommon	Not known
Immune system disorders			Drug hypersensitivity(1)	Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) (1,2)
Psychiatric disorders		Depression Confusional state Insomnia(1)	Aggression Agitation(1) Euphoric mood(1) Psychotic disorder(1) Suicide attempt (1) Suicidal ideation Hallucination (1)	
Nervous system disorders	Dizziness Headache	Balance disorder Coordination abnormal Memory impairment Cognitive disorder Somnolence Tremor Nystagmus Hypoesthesia Dysarthria Disturbance in attention Paraesthesia	Syncope(2)	Convulsion(3)
Eye disorders	Diplopia	Vision blurred		
Ear and labyrinth disorders		Vertigo Tinnitus		
Cardiac disorders			Atrioventricular block(1,2) Bradycardia(1,2) Atrial Fibrillation (1,2) Atrial Flutter (1,2)	
Gastrointestinal disorders	Nausea	Vomiting Constipation Flatulence Dyspepsia Dry mouth Diarrhoea		
Hepatobiliary disorders			Liver function test abnormal(2) Hepatic enzyme increased (> 2x ULN) (1)	
Skin and subcutaneous tissue disorders		Pruritus Rash(1)	Angioedema(1) Urticaria(1)	Stevens-Johnson syndrome(1) Toxic epidermal necrolysis(1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Muscle spasms		

System organ class	Very common	Common	Uncommon	Not known
General disorders and administration site conditions		Gait disturbance Asthenia Fatigue Irritability Feeling drunk		
Injury, poisoning and procedural complications		Fall Skin laceration Contusion		

(1) Adverse reactions reported in post marketing experience.
(2) See Description of selected adverse reactions.
(3) Reported in open-label studies.

Description of selected adverse reactions

The use of lacosamide is associated with dose-related increase in the PR interval. Adverse reactions associated with PR interval prolongation (e.g. atrioventricular block, syncope, bradycardia) may occur. In adjunctive clinical trials in epilepsy patients, the incidence rate of reported first-degree AV Block is uncommon, 0.7 %, 0 %, 0.5 % and 0 % for lacosamide 200 mg, 400 mg, 600 mg or placebo, respectively. No second- or higher degree AV Block was seen in these studies. However, cases with second- and third-degree AV Block associated with lacosamide treatment have been reported in post-marketing experience. In the monotherapy clinical trial comparing lacosamide to carbamazepine CR, the extent of increase in PR interval was comparable between lacosamide and carbamazepine.
The incidence rate for syncope reported in pooled adjunctive therapy clinical trials is uncommon and did not differ between lacosamide (n=944) treated epilepsy patients (0.1 %) and placebo (n=364) treated epilepsy patients (0.3 %). In the monotherapy clinical trial comparing lacosamide to carbamazepine CR, syncope was reported in 7/444 (1.6 %) lacosamide patients and in 1/442 (0.2 %) carbamazepine CR patients.
Atrial fibrillation or flutter were not reported in short term clinical trials; however, both have been reported in open-label epilepsy trials and in post-marketing experience.

Laboratory abnormalities
Abnormalities in liver function tests have been observed in controlled trials with lacosamide in adult patients with partial-onset seizures who were taking 1 to 3 concomitant antiepileptic medicinal products. Elevations of ALT to ≥ 3x ULN occurred in 0.7 % (7/935) of Vimpat patients and 0 % (0/356) of placebo patients.

Multiorgan hypersensitivity reactions
Multiorgan hypersensitivity reactions (also known as Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS) have been reported in patients treated with some antiepileptic medicinal products. These reactions are variable in expression but typically present with fever and rash and can be associated with involvement of different organ systems. If multiorgan hypersensitivity reaction is suspected, lacosamide should be discontinued.

Paediatric population

The safety profile of lacosamide in open-label studies in adjunctive therapy in children from 4 years to less than 16 years was consistent with the safety profile observed in adults. In the paediatric population the most frequently reported adverse reactions were vomiting (17.1 %), dizziness (16.7 %), somnolence (12.1 %), headache (11.7 %) and convulsion (10.1 %). Additional adverse reactions reported in children were decreased appetite (6.6 %), lethargy (4.3 %) and abnormal behaviour (1.9 %).

Elderly population

In the monotherapy study comparing lacosamide to carbamazepine CR, the types of adverse reactions related to lacosamide in elderly patients (≥ 65 years of age) appear to be similar to that observed in patients less than 65 years of age. However, a higher incidence (≥ 5 % difference) of fall, diarrhoea and tremor has been reported in elderly patients compared to younger adult patients. The most frequent cardiac-related adverse reaction reported in elderly compared to the younger adult population was first-degree AV block. This was reported with lacosamide in 4.8 % (3/62) in elderly patients versus 1.6 % (6/382) in younger adult patients. The discontinuation rate due to adverse events observed with lacosamide was 21.0 % (13/62) in elderly patients versus 9.2 % (35/382) in younger adult patients. These differences between elderly and younger adult patients were similar to those observed in the active comparator group.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Symptoms

Symptoms observed after an accidental or intentional overdose of lacosamide are primarily associated with CNS and gastrointestinal system.

- The types of adverse reactions experienced by patients exposed to doses above 400 mg up to 800 mg were not clinically different from those of patients administered recommended doses of lacosamide.
- Reactions reported after an intake of more than 800 mg are dizziness, nausea, vomiting, seizures (generalised tonic-clonic seizures, status epilepticus). Cardiac conduction disorders, shock and coma have also been observed. Fatalities have been reported in patients following an intake of acute single overdose of several grams of lacosamide.

Management

There is no specific antidote for overdose with lacosamide. Treatment of lacosamide overdose should include general supportive measures and may include haemodialysis if necessary (see section 5.2).

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antiepileptics, other antiepileptics, ATC code: N03AX18

Mechanism of action

The active substance, lacosamide (R-2-acetamido-N-benzyl-3-methoxypropionamide) is a functionalised amino acid.
The precise mechanism by which lacosamide exerts its antiepileptic effect in humans remains to be fully elucidated. *In vitro* electrophysiological studies have shown that lacosamide selectively enhances slow inactivation of voltage-gated sodium channels, resulting in stabilization of hyperexcitable neuronal membranes.

Pharmacodynamic effects

Lacosamide protected against seizures in a broad range of animal models of partial and primary

generalised seizures and delayed kindling development.
In non-clinical experiments lacosamide in combination with levetiracetam, carbamazepine, phenytoin, valproate, lamotrigine, topiramate or gabapentin showed synergistic or additive anticonvulsant effects.

Clinical efficacy and safety
Adult population

Monotherapy
Efficacy of lacosamide as monotherapy was established in a double-blind, parallel group, non-inferiority comparison to carbamazepine CR in 886 patients 16 years of age or older with newly or recently diagnosed epilepsy. The patients had to present with unprovoked partial-onset seizures with or without secondary generalisation. The patients were randomized to carbamazepine CR or lacosamide, provided as tablets, in a 1:1 ratio. The dose was based on dose-response and ranged from 400 to 1,200 mg/day for carbamazepine CR and from 200 to 600 mg/day for lacosamide. The duration of the treatment was up to 121 weeks depending on the response.
The estimated 6-month seizure freedom rates were 89.8 % for lacosamide-treated patients and 91.1 % for carbamazepine CR treated patients using the Kaplan-Meier survival analysis method. The adjusted absolute difference between treatments was -1.3 % (95 % CI: -5.5, 2.8). The Kaplan-Meier estimates of 12-month seizure freedom rates were 77.8 % for lacosamide-treated patients and 82.7 % for carbamazepine CR treated patients.
The 6-month seizure freedom rates in elderly patients of 65 and above (62 patients in lacosamide, 57 patients in carbamazepine CR) were similar between both treatment groups. The rates were also similar to those observed in the overall population. In the elderly population, the maintenance lacosamide dose was 200 mg/day in 55 patients (88.7 %), 400 mg/day in 6 patients (9.7 %) and the dose was escalated to over 400 mg/day in 1 patient (1.6 %).

Conversion to monotherapy
The efficacy and safety of lacosamide in conversion to monotherapy has been assessed in a historical-controlled, multicentre, double-blind, randomized trial. In this study, 425 patients aged 16 to 70 years with uncontrolled partial-onset seizures taking stable doses of 1 or 2 marketed antiepileptic medicinal products were randomized to be converted to lacosamide monotherapy (either 400 mg/day or 300 mg/day in a 3:1 ratio). In treated patients who completed titration and started withdrawing antiepileptic medicinal products (284 and 99 respectively), monotherapy was maintained in 71.5 % and 70.7 % of patients respectively for 57-105 days (median 71 days), over the targeted observation period of 70 days.

Adjunctive therapy
The efficacy of lacosamide as adjunctive therapy at recommended doses (200 mg/day, 400 mg/day) was established in 3 multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trials with a 12-week maintenance period. Lacosamide 600 mg/day was also shown to be effective in controlled adjunctive therapy trials, although the efficacy was similar to 400 mg/day and patients were less likely to tolerate this dose because of CNS- and gastrointestinal-related adverse reactions. Thus, the 600 mg/day dose is not recommended. The maximum recommended dose is 400 mg/day. These trials, involving 1,308 patients with a history of an average of 23 years of partial-onset seizures, were designed to evaluate the efficacy and safety of lacosamide when administered concomitantly with 1-3 antiepileptic medicinal products in patients with uncontrolled partial-onset seizures with or without secondary generalisation. Overall the proportion of subjects with a 50 % reduction in seizure frequency was 23 %, 34 %, and 40 % for placebo, lacosamide 200 mg/day and lacosamide 400 mg/day.

The pharmacokinetics and safety of a single loading dose of intravenous lacosamide were determined in a multicenter, open-label study designed to assess the safety and tolerability of rapid initiation of lacosamide using a single intravenous loading dose (including 200 mg) followed by twice daily oral dosing (equivalent to the intravenous dose) as adjunctive therapy in adult subjects 16 to 60 years of age with partial-onset seizures.

Paediatric population

Partial-onset seizures have a similar clinical expression in children from 4 years of age and in adults. The efficacy of lacosamide in children aged 4 years and older has been extrapolated from data of adolescents and adults with partial-onset seizures, for whom a similar response was expected provided the paediatric dose adaptations are established (see section 4.2) and safety has been demonstrated (see section 4.8).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Lacosamide is rapidly and completely absorbed after oral administration. The oral bioavailability of lacosamide tablets is approximately 100 %. Following oral administration, the plasma concentration of unchanged lacosamide increases rapidly and reaches C_{max} about 0.5 to 4 hours post-dose. Vimpat tablets and syrup are bioequivalent. Food does not affect the rate and extent of absorption.

Distribution

The volume of distribution is approximately 0.6 L/kg. Lacosamide is less than 15 % bound to plasma proteins.

Biotransformation

95 % of the dose is excreted in the urine as lacosamide and metabolites. The metabolism of lacosamide has not been completely characterised.
The major compounds excreted in urine are unchanged lacosamide (approximately 40 % of the dose) and its O-desmethyl metabolite less than 30 %.
A polar fraction proposed to be serine derivatives accounted for approximately 20 % in urine, but was detected only in small amounts (0-2 %) in human plasma of some subjects. Small amounts (0.5-2 %) of additional metabolites were found in the urine.
In vitro data show that CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4 are capable of catalysing the formation of the O-desmethyl metabolite but the main contributing isoenzyme has not been confirmed *in vivo*. No clinically relevant difference in lacosamide exposure was observed comparing its pharmacokinetics in extensive metabolisers (EMs, with a functional CYP2C19) and poor metabolisers (PMs, lacking a functional CYP2C19). Furthermore an interaction trial with omeprazole (CYP2C19-inhibitor) demonstrated no clinically relevant changes in lacosamide plasma concentrations indicating that the importance of this pathway is minor. The plasma concentration of O-desmethyl-lacosamide is approximately 15 % of the concentration of lacosamide in plasma. This major metabolite has no known pharmacological activity.

Elimination

Lacosamide is primarily eliminated from the systemic circulation by renal excretion and biotransformation. After oral and intravenous administration of radiolabeled lacosamide, approximately 95 % of radioactivity administered was recovered in the urine and less than 0.5 % in the faeces. The elimination half-life of lacosamide is approximately 13 hours. The pharmacokinetics is dose-proportional and constant over time, with low intra- and inter-subject variability. Following twice daily dosing, steady state plasma concentrations are achieved after a 3 day period. The plasma concentration increases with an accumulation factor of approximately 2.

A single loading dose of 200 mg approximates steady-state concentrations comparable to 100 mg twice daily oral administration.

Pharmacokinetics in special patient groups

Gender

Clinical trials indicate that gender does not have a clinically significant influence on the plasma concentrations of lacosamide.

Renal impairment
The AUC of lacosamide was increased by approximately 30 % in mildly and moderately and 60 % in severely renal impaired patients and patients with end-stage renal disease requiring haemodialysis compared to healthy subjects, whereas C_{max} was unaffected.
Lacosamide is effectively removed from plasma by haemodialysis. Following a 4-hour haemodialysis treatment, AUC of lacosamide is reduced by approximately 50 %. Therefore, dosage supplementation following haemodialysis is recommended (see section 4.2). The exposure of the O-desmethyl metabolite was several-fold increased in patients with moderate and severe renal impairment. In absence of haemodialysis in patients with end-stage renal disease, the levels were increased and continuously rising during the 24-hour sampling. It is unknown whether the increased metabolite exposure in end-stage renal disease subjects could give rise to adverse effects but no pharmacological activity of the metabolite has been identified.

Hepatic impairment
Subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B) showed higher plasma concentrations of lacosamide (approximately 50 % higher AUC_{norm}). The higher exposure was partly due to a reduced renal function in the studied subjects. The decrease in non-renal clearance in the patients of the study was estimated to give a 20 % increase in the AUC of lacosamide. The pharmacokinetics of lacosamide has not been evaluated in severe hepatic impairment (see section 4.2).

Elderly (over 65 years of age)
In a study in elderly men and women including 4 patients > 75 years of age, AUC was about 30 and 50 % increased compared to young men, respectively. This is partly related to lower body weight. The body weight normalized difference is 26 and 23 %, respectively. An increased variability in exposure was also observed. The renal clearance of lacosamide was only slightly reduced in elderly subjects in this study.
A general dose reduction is not considered to be necessary unless indicated due to reduced renal function (see section 4.2).

Paediatric population
The paediatric pharmacokinetic profile of lacosamide was determined in a population pharmacokinetic analysis using sparse plasma concentration data obtained in two open-label studies in 79 children with epilepsy aged 6 months to 17 years. The administered lacosamide doses ranged from 2 to 12 mg/kg/day (irrespective of the weight band of the child) in twice daily intake, with a maximum of 400 mg/day for children weighing 50 kg or more.
The typical plasma clearance was 1.08 L/h, 1.40 L/h and 1.92 L/h for children weighing 20 kg, 30 kg and 50 kg, respectively. In comparison, plasma clearance was estimated at 1.92 L/h in adult patients (70 kg body weight).

5.3 Preclinical safety data

In the toxicity studies, the plasma concentrations of lacosamide obtained were similar or only marginally higher than those observed in patients, which leaves low or non-existing margins to human exposure.
A safety pharmacology study with intravenous administration of lacosamide in anesthetized dogs showed transient increases in PR interval and QRS complex duration and decreases in blood pressure most likely due to a cardiodepressant action. These transient changes started in the same concentration range as after maximum recommended clinical dosing. In anesthetized dogs and Cynomolgus monkeys, at intravenous doses of 15-60 mg/kg, slowing of atrial and ventricular conductivity, atrioventricular block and atrioventricular dissociation were seen.
In the repeated dose toxicity studies, mild reversible liver changes were observed in rats starting at about 3 times the clinical exposure. These changes included an increased organ weight, hypertrophy of hepatocytes, increases in serum concentrations of liver enzymes and increases in total cholesterol and

triglycerides. Apart from the hypertrophy of hepatocytes, no other histopathologic changes were observed.
In reproductive and developmental toxicity studies in rodents and rabbits, no teratogenic effects but an increase in numbers of stillborn pups and pup deaths in the peripartum period, and slightly reduced live litter sizes and pup body weights were observed at maternal toxic doses in rats corresponding to systemic exposure levels similar to the expected clinical exposure. Since higher exposure levels could not be tested in animals due to maternal toxicity, data are insufficient to fully characterise the embryofetotoxic and teratogenic potential of lacosamide.
Studies in rats revealed that lacosamide and/or its metabolites readily crossed the placental barrier.
In juvenile rats and dogs, the types of toxicity do not differ qualitatively from those observed in adult animals. In juvenile rats, a reduced body weight was observed at systemic exposure levels similar to the expected clinical exposure. In juvenile dogs, transient and dose-related CNS clinical signs started to be observed at systemic exposure levels below the expected clinical exposure.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Glycerol (E422)
Carmellose sodium
Sorbitol liquid (crystallizing) (E420)
Polyethylene glycol 4000
Sodium chloride
Citric acid, anhydrous
Acesulfame potassium (E950)
Sodium methyl parahydroxybenzoate (E219)
Strawberry flavour (contains propylene glycol, maltol)
Masking flavour (contains propylene glycol, aspartame (E951), acesulfame potassium (E950), maltol, deionised water)
purified water

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years
After first opening: 2 months.

6.4 Special precautions for storage

Do not refrigerate.

6.5 Nature and contents of container

200 ml and 465 ml amber glass bottles with white polypropylene screw cap, a measuring cup and an oral syringe with an adaptor.
Each graduation mark (5 ml) of the 30 ml measuring cup corresponds to 50 mg of lacosamide (for example 2 graduation marks correspond to 100 mg).
One full 10 ml oral syringe corresponds to 100 mg of lacosamide. The minimum extractable volume is 1 ml which is 10 mg of lacosamide. As from the 1 ml graduation mark, each graduation corresponds to 0.25 ml which is 2.5 mg of lacosamide.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements for disposal.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgium

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/08/470/018-019

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 29 August 2008
Date of latest renewal: 31 July 2013

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
http://www.ema.europa.eu/

1.1.2 EU における製品特性概要 和訳

1.1.2.1 「50 mg 錠」の製品特性概要 和訳

1. 医薬品名

Vimpat 50 mg film-coated tablets

2. 定性的及び定量的組成

Vimpat 50 mg フィルムコート錠

フィルムコート錠 1 錠中にラコサミド 50 mg を含有する。

全添加剤の一覧については、第 6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

フィルムコート錠

Vimpat 50 mg フィルムコート錠

ピンク色の楕円形のフィルムコート錠で、寸法は 10.4 mm×4.9 mm、片面に「SP」、もう片面に「50」と刻印されている。

4. 臨床に関する項目

4.1 効能・効果

Vimpat は、成人、青年及び小児（4 歳以上）のてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作の有無を問わない）に対する単剤療法及び併用療法として適応がある。

4.2 用法・用量

用量

ラコサミドは 1 日 2 回（通常は、朝 1 回、夜 1 回）服用しなければならない。

ラコサミドは食事の有無に関わらず服用できる。

服用を忘れた場合には、ただちに飲み忘れた用量を服用し、次のラコサミドは予定通りの時間に服用するように患者に指示すること。もし、患者が次の服用まで 6 時間以内に服用忘れに気づいた場合は、ラコサミドの次の予定服用時間まで待ってから服用するよう患者に指示すること。患者が倍量を服用することが無いようにすること。

体重 50 kg 以上の青年及び小児、並びに成人

下記の表に、体重 50 kg 以上の青年及び小児、並びに成人に対する推奨用法・用量を要約する。詳細は、下記の表に示した。

	単剤療法	併用療法
開始用量	100又は200 mg/日	100 mg/日
単回負荷用量 (該当する場合)	200 mg	200 mg
漸増 (段階的増量)	1週間に50 mg 1日2回 (100 mg/日) ずつ	1週間に50 mg 1日2回 (100 mg/日) ずつ
最大推奨用量	600 mg/日まで	400 mg/日まで

単剤療法

推奨開始用量は 50 mg を 1 日 2 回であり、1 週間後に初期治療用量である 100 mg 1 日 2 回に増量する。

発作減少の必要性と副作用発現の可能性に関する医師評価に基づき、100 mg 1 日 2 回で開始してもよい。

維持用量は、本剤に対する反応及び忍容性に応じて、更に 1 週間に 50 mg 1 日 2 回（100 mg/日）ずつ、最大推奨用量の 300 mg 1 日 2 回（600 mg/日）まで増量することができる。

用量が 400 mg/日を超え、かつ抗てんかん薬の追加投与を必要とする患者に対しては、以下に記載する併用療法での推奨用量に従う。

併用療法

推奨開始用量は 50 mg を 1 日 2 回であり、1 週間後に初期治療用量である 100 mg 1 日 2 回に増量する。

維持用量は、本剤に対する反応及び忍容性に応じて、更に 1 週間に 50 mg 1 日 2 回（100 mg/日）ずつ、最大推奨用量の 200 mg 1 日 2 回（400 mg/日）まで増量することができる。

負荷用量でのラコサミド投与開始

初回負荷用量として 200 mg を 1 回投与し、約 12 時間後から 100 mg 1 日 2 回（200 mg/日）で投与してもよい。その後は、上記に記載したように個々の患者の本剤に対する反応及び忍容性に応じて用量を調節する。血漿中ラコサミド濃度を速やかに定常状態へと到達させ、治療効果を得ることが必要であると医師が判断する場合には、負荷用量で開始してもよい。負荷用量を投与する際は、中枢神経系副作用の発現率が増加する可能性を考慮して、医師の監督下で投与すること（第 4.8 項参照）。てんかん重積状態等の急性期の状態では、負荷用量の投与について検討されていない。

投与中止

現在の医療慣行に従って、ラコサミドの投与を中止する必要がある場合は、徐々に行う（例：1 週間に 200 mg/日ずつ漸減する）ことが推奨される。

特別な集団

高齢者（65 歳超）

高齢者に対する減量は必要ない。高齢者では、年齢に伴う腎クリアランスの低下及び AUC 値の増加を考慮すること（次のパラグラフ「腎機能障害」及び第 5.2 項を参照）。高齢のてんかん患者に対するラコサミド（特に 400 mg/日を超える用量）の臨床データは限られている（第 4.4 項、第 4.8 項及び第 5.1 項を参照）。

腎機能障害

軽度から中等度の腎機能障害を有する成人及び小児患者（CL_{CR} >30 mL/分）に対する用量調節は必要ない。軽度又は中等度の腎機能障害を有する体重 50 kg 以上の小児患者及び成人患者では、負荷用量として 200 mg の 1 回投与を考慮してもよいが、更なる用量の漸増（>200 mg/日への漸増）は慎重に行うこと。重度の腎機能障害（CL_{CR} ≤30 mL/分）又は末期腎疾患を有する体重 50 kg 以上の小児患者及び成人患者では、最大用量を 250 mg/日とすることが推奨され、用量の漸増は慎重に行うこと。負荷用量が適応となる場合は、初回に 100 mg を投与し、その後 1 週間は 50 mg 1 日 2 回の用法・用量を用いること。重度の腎機能障害（CL_{CR} ≤30 mL/分）又は末期腎疾患を有する体重 50 kg 未満の小児患者では、最大用量を 25%減量することが推奨される。血液透析が必要なすべての患者では、血液透析終了直後に 1 回分割用量の最大 50%までを補充投与することが推奨される。末期腎疾患患者に対する投与は、臨床経験がほとんどなく、代謝物（薬理活性は不明）の蓄積が認められるため、慎重に行うこと。

肝機能障害

軽度から中等度の肝機能障害を有する体重 50 kg 以上の小児患者及び成人患者に対する 1 日最大用量は 300 mg とすることが推奨される。これらの患者では、腎機能障害の併存を考慮して、用量の漸増は慎重に行うこと。体重 50 kg 以上の青年及び成人患者では、負荷用量として 200 mg の 1 回投与を考慮してもよいが、更なる用量の漸増（>200 mg/日への漸増）は慎重に行うこと。成人のデータに基づき、軽度から中等度の肝機能障害を有する体重 50 kg 未満の小児患者では、最大用量を 25%減量すること。重度の肝機能障害患者ではラコサミドの薬物動態は検討されていない（第 5.2 項参照）。重度の肝機能障害を有する成人及び小児患者に対して、ラコサミドは、予想される治療の有益性がリスクを上回ると判断された場合のみ使用すること。患者の疾患活動及び副作用を綿密に観察しながら、用量を調整する必要がある。

小児患者

医師は、患者の体重及び用量に応じて、最も適切な剤形及び力価で処方すること。

体重 50 kg 以上の青年及び小児

体重 50 kg 以上の青年及び小児では、成人と同じ用法・用量（上記参照）で使用する。

体重 50 kg 未満の小児（4 歳以上）及び青年

用量は体重に基づいて決定する。必要に応じて内服液より治療を開始し、錠剤に移行することを推奨する。

単剤療法

推奨開始用量は 2 mg/kg/日であり、1 週間後に初期治療用量である 4 mg/kg/日に増量する。

維持用量は、本剤に対する反応及び忍容性に応じて、更に 1 週間に 2 mg/kg/日ずつ増量することができる。本剤に対する最適な反応が得られるまで、徐々に増量する。体重 40 kg 未満の小児では、最大推奨用量は 12 mg/kg/日までとする。体重 40 kg 以上 50 kg 未満の小児では、最大推奨用量は 10 mg/kg/日までとする。

下記の表に、体重 50 kg 未満の小児及び青年に対する単剤療法の推奨用法・用量を要約する。

開始用量	2 mg/kg/日
単回負荷用量	推奨しない
漸増 (段階的増量)	1週間に2 mg/kg/日ずつ
体重40 kg未満の患者の最大推奨用量	12 mg/kg/日まで
体重40 kg以上50 kg未満の患者の最大推奨用量	10 mg/kg/日まで

併用療法

推奨開始用量は 2 mg/kg/日であり、1 週間後に初期治療用量である 4 mg/kg/日に増量する。

維持用量は、本剤に対する反応及び忍容性に応じて、更に 1 週間に 2 mg/kg/日ずつ増量することができる。本剤に対する最適な反応が得られるまで、徐々に増量する。体重 20 kg 未満の小児では、成人と比較してクリアランスが大きいため、最大推奨用量は 12 mg/kg/日までとする。体重 20 kg 以上 30 kg 未満の小児に対する最大推奨用量は 10 mg/kg/日まで、体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児に対する最大推奨用量は 8 mg/kg/日までとするが、非盲検試験（第 4.8 項及び第 5.2 項を参照）では、これらの小児の少数に 12 mg/kg/日までの用量が使用された。

下記の表に、体重 50 kg 未満の小児及び青年に対する併用療法の推奨用法・用量の要約をする。

開始用量	2 mg/kg/日
単回負荷用量	推奨しない
漸増 (段階的増量)	1 週間に 2 mg/kg/日ずつ
体重 20 kg 未満の患者の最大推奨用量	12 mg/kg/日まで
体重 20 kg 以上 30 kg 未満の患者の最大推奨用量	10 mg/kg/日まで
体重 30 kg 以上 50 kg 未満の患者の最大推奨用量	8 mg/kg/日まで

負荷用量

小児では負荷用量の投与について検討されていない。体重 50 kg 未満の青年及び小児では負荷用量の投与は推奨されない。

4 歳未満の小児

4 歳未満の小児に対するラコサミドの安全性及び有効性は未だ確立されていない。利用可能なデータはない。

用法

ラコサミドフィルムコート錠は経口投与用である。ラコサミドは食事の有無に関わらず服用できる。

4.3 禁忌

本剤の有効成分又は第 6.1 項に記載の添加剤のいずれかに対して過敏症のある患者。

第二度又は第三度の房室ブロックが確認されている患者。

4.4 警告及び使用上の注意

自殺念慮及び自殺行為

様々な適応症に対して抗てんかん薬を投与した患者で自殺念慮及び自殺行為が報告されている。また、抗てんかん薬の無作為化プラセボ対照試験のメタアナリシスでも、自殺念慮及び自殺行為リスクの若干の増加が示されている。このリスクの機序は不明であり、利用可能なデータからはラコサミドによるリスク増加の可能性を排除することはできない。したがって、自殺念慮及び自殺行為の徴候が認められないか患者を観察し、適切な治療を考慮すること。患者（及びその介護者）に対して、自殺念慮又は自殺行為の徴候があらわれた場合は医師の診察を受けるよう指導すること（第 4.8 項参照）。

心調律及び心伝導

臨床試験において、ラコサミドによる用量依存的な PR 間隔の延長が認められている。心伝導障害又は重度の心疾患（心筋梗塞又は心不全等）の既往歴が確認されている患者に投与する場合、高齢患者に投与する場合、又は PR 間隔の延長を伴うことが知られている薬剤と併用投与する場合、ラコサミドの投与は慎重に行うこと。

このような患者に対して、ラコサミドを 400 mg/日を超える用量で投与する前及びラコサミドを定常状態まで漸増した後に心電図検査を行うことを考慮すること。

市販後の使用経験で、第二度以上の房室ブロックが報告されている。てんかん患者を対象としたラコサミドのプラセボ対照試験では、心房細動及び心房粗動は報告されなかったが、てんかんに関する非盲検試験及び市販後の経験では、いずれも報告されている（第 4.8 項参照）。

第二度以上の房室ブロックの症状（脈が遅い又は不規則、ふらつき感、失神等）、心房細動及び心房粗動の症状（動悸、脈が速い又は不規則、息切れ等）を患者に認識させること。これらの症状があらわれた場合は、医師の診察を受けるよう患者に指導すること。

浮動性めまい

ラコサミドの投与に伴って浮動性めまいが認められており、事故による外傷や転倒の発生が増加するおそれがある。したがって、患者に対して、本剤により起こりうる影響をよく理解するまで注意するよう指導すること（第 4.8 項参照）。

特定の小児てんかん症候群における脳波・臨床上の悪化の可能性

部分発作と全般発作が併存することがあるてんかん症候群を有する小児患者に対して、ラコサミドの安全性及び有効性は確立されていない。

4.5 薬物相互作用及びその他の相互作用

PR 間隔の延長を伴うことが知られている薬剤（カルバマゼピン、ラモトリギン、エスリカルバゼピン、プレガバリン等）を投与している患者及び I 群抗不整脈薬を投与している患者では、ラコサミドの投与は慎重に行うこと。しかしながら、臨床試験のサブグループ解析では、カルバマゼピン又はラモトリギンを併用した患者で PR 間隔の延長の増大は認められなかった。

In vitro データ

データ全般から、ラコサミドが相互作用を起こす可能性は低いと考えられる。*In vitro* 試験により、ラコサミドは臨床試験で認められた血漿中濃度では、酵素 CYP1A2、2B6 及び 2C9 を誘導せず、CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2D6 及び 2E1 を阻害しないことが示されている。ラコサミドは腸内で P 糖たん白質によって輸送されないことが、*in vitro* 試験で示されている。*In vitro* データにより、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 は代謝物 O-脱メチル体の生成を触媒する能力を有することが示されている。

In vivo データ

ラコサミドは CYP2C19 及び 3A4 を臨床的に意義のあるほどには阻害も誘導もしない。ラコサミド（200 mg 1 日 2 回投与）はミダゾラム（CYP3A4 により代謝される）の AUC に影響を及ぼさなかったが、ミダゾラムの C_{max} は若干増加した（30%）。ラコサミド（300 mg 1 日 2 回投与）はオメプラゾール（CYP2C19 及び 3A4 により代謝される）の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

CYP2C19 阻害薬であるオメプラゾール（40 mg 1 日 1 回）はラコサミドの曝露量に臨床的に問題となる変化を生じなかった。したがって、中程度の CYP2C19 阻害薬がラコサミドの全身曝露量に臨床的に意義のあるほどの影響を及ぼす可能性は低い。

強力な CYP2C9 阻害薬（フルコナゾール等）及び CYP3A4 阻害薬（イトラコナゾール、ケトコナゾール、リトナビル、クラリスロマイシン等）と併用する場合は、ラコサミドの全身曝露量が増加する可能性があるため注意すること。そのような相互作用は *in vivo* では証明されていないが、*in vitro* データからは起こりうるものである。

リファンピシン又はセント・ジョーンズ・ワート（セイヨウオトギリソウ）等の強力な酵素誘導薬は、ラコサミドの全身曝露量を中程度に減少させる可能性がある。したがって、これらの酵素誘導薬の投与を開始又は終了する際は、慎重に行うこと。

抗てんかん薬

相互作用試験において、ラコサミドはカルバマゼピン及びバルプロ酸の血漿中濃度に重大な影響を及ぼさなかった。血漿中ラコサミド濃度はカルバマゼピン及びバルプロ酸の影響を受けなかった。様々な年齢グループの母集団薬物動態解析の結果、酵素誘導薬として知られているその他の抗てんかん薬との併用（様々な用量のカルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール）により、ラコサミドの総全身曝露量が 25%低下すると推定された。

経口避妊薬

相互作用試験において、ラコサミドと経口避妊薬エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルとの間に臨床的に意義のある相互作用は認められなかった。これらの薬剤を併用時に、プロゲステロンの濃度に影響はなかった。

その他

相互作用試験により、ラコサミドはジゴキシンの薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。ラコサミドとメトホルミンとの間に臨床的に意義のある相互作用は認められなかった。

ワルファリンとラコサミドを併用投与しても、ワルファリンの薬物動態及び薬力学に臨床的に意義のある変化は生じない。

ラコサミドとアルコールの相互作用に関する薬物動態学的データはないが、薬力学的作用の可能性を排除することはできない。

ラコサミドのたん白結合率は 15%未満である。したがって、たん白結合部位の競合を介した他の薬剤との臨床的に意義のある相互作用が起こる可能性は低いと考えられる。

4.6 受胎能、妊娠及び授乳

妊娠

てんかん及び抗てんかん薬全般に関連するリスク

すべての抗てんかん薬に関して、抗てんかん薬を投与した女性の子供は、奇形の有病率が一般集団における有病率（約 3%）の 2～3 倍にのぼることが示されている。治療した集団では、多剤併用療法で奇形の増加が認められているが、治療及び／又は疾患がどの程度関与しているかは不明である。

また、疾患の増悪は母体と胎児の双方にとって有害であるため、有効なてんかん治療を中断してはならない。

ラコサミドに関連するリスク

妊婦に対してラコサミドを投与したときの十分なデータは得られていない。動物試験では、ラット及びウサギのいずれにおいても催奇形性は認められなかったが、ラット及びウサギのいずれにおいても母体毒性用量で胚・胎児毒性が認められた（第 5.3 項参照）。ヒトに対するリスクは不明である。

妊娠中は、明らかに必要な場合（母親に対する有益性が胎児に対するリスクを明らかに上回る場合）を除いて、ラコサミドを使用しないこと。女性が妊娠することを決定した場合は、本剤の使用について慎重に再検討すること。

授乳

ラコサミドがヒト乳汁中に移行するかどうかは不明である。新生児／乳児へのリスクを排除することはできない。動物試験ではラコサミドの乳汁中への移行が示されている。念のため、ラコサミド投与中は授乳を中止すべきである。

受胎能

ヒト最大推奨用量（MRHD）投与時のヒト血漿中曝露量（AUC）の最大約 2 倍までの血漿中 AUC が得られる用量で、雌雄ラットの受胎能及び生殖能に対する有害作用は認められなかった。

4.7 自動車の運転及び機械操作に対する影響

ラコサミドは運転及び機械操作能力に対して軽微～中程度の影響を及ぼす。ラコサミドの投与に伴って浮動性めまいや霧視が認められている。

したがって、ラコサミドが運転能力や機械操作能力に及ぼす影響をよく理解するまで、運転やその他の危険を伴う可能性のある機械類の操作をしないよう患者に指導すること。

4.8 副作用

安全性プロファイルの概要

部分発作を有するてんかん患者を対象としたラコサミド併用療法に関するプラセボ対照臨床試験の併合解析（1,308 例）では、ラコサミド群に無作為割付けされた患者の 61.9%、プラセボ群に無作為割付けされた患者の 35.2%に、少なくとも 1 件の副作用が報告された。ラコサミド群に無作為割付けされた患者で最も高頻度（発現率 10%以上）に報告された副作用は浮動性めまい、頭痛、悪心及び複視であった。これらの重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。一部の副作用は用量に依存し、用量を減量することにより軽減することができた。中枢神経系及び胃腸系の副作用の発現率及び重症度は、ほとんどの場合、時間の経過に伴って低下した。

これらの対照試験での副作用による投与中止率は、ラコサミド群に無作為割付けされた患者では 12.2%、プラセボ群に無作為割付けされた患者では 1.6%であった。ラコサミドの投与中止に至った最もよくみられた副作用は浮動性めまいであった。中枢神経系副作用（浮動性めまい等）の発現率は負荷投与後の方が高かった。

カルバマゼピン徐放錠（CR）に対する非劣性を検討した単剤療法試験では、ラコサミドを投与された患者で最も高頻度（発現率 10%以上）に報告された副作用は頭痛及び浮動性めまいであった。副作用による投与中止率は、ラコサミドを投与された患者では 10.6%、カルバマゼピン CR を投与された患者では 15.6%であった。

副作用の一覧

下記の表に、臨床試験及び市販後の使用経験で報告された副作用の発現頻度を示す。発現頻度は以下のように定義する：極めてよくみられる（1/10 以上）、よくみられる（1/100 以上 1/10 未満）、時にみられる（1/1,000 以上 1/100 未満）、不明（入手されているデータから頻度を推定できない）。各頻度別分類内では、重篤度の高い順に副作用を示す。

器官別大分類	極めてよくみられる	よくみられる	時にみられる	不明
血液およびリンパ系障害				無顆粒球症[1]
免疫系障害			薬物過敏症[1]	好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）[1、2]
精神障害		うつ病 錯乱状態 不眠症[1]	攻撃性 激越[1] 多幸気分[1] 精神病性障害[1] 自殺企図[1] 自殺念慮 幻覚[1]	
神経系障害	浮動性めまい 頭痛	平衡障害 協調運動異常 記憶障害 認知障害 傾眠 振戦 眼振 感覚鈍麻 構語障害 注意力障害 錯感覚	失神[2]	痙攣[3]
眼障害	複視	霧視		
耳および迷路障害		回転性めまい 耳鳴		
心臓障害			房室ブロック[1、2] 徐脈[1、2] 心房細動[1、2] 心房粗動[1、2]	
胃腸障害	悪心	嘔吐 便秘 鼓腸 消化不良 口内乾燥 下痢		
肝胆道系障害			肝機能検査異常[2]	
皮膚および皮下組織障害		そう痒症 発疹[1]	血管浮腫[1] 蕁麻疹[1]	スティーブンス・ジョンソン症候群[1] 中毒性表皮壊死融解症[1]
筋骨格系および結合組織障害		筋痙縮		
一般・全身障害および投与部位の状態		歩行障害 無力症 疲労 易刺激性 酩酊感		
傷害、中毒および処置合併症		転倒 皮膚裂傷 挫傷		

[1] 市販後の使用経験で報告された副作用
[2] 「特定の副作用の詳細」を参照
[3] 非盲検試験で報告された副作用

特定の副作用の詳細

ラコサミドの使用により用量依存的なPR間隔の延長との関連が認められる。PR間隔の延長に伴う副作用（房室ブロック、失神、徐脈等）が発現する可能性がある。てんかん患者を対象とした併用療法試験では、第一度房室ブロックの発現率は低く、ラコサミド200 mg群では0.7%、400 mg群では0%、600 mg群では0.5%、プラセボ群では0%であった。これらの試験では第二度以上の房室ブロックは認められなかった。しかしながら、市販後の使用経験で、ラコサミド投与に関連する第二度及び第三度房室ブロックが報告されている。カルバマゼピンCR対照の単剤療法試験では、PR間隔の延長の程度はラコサミド群とカルバマゼピン群で同程度であった。

併用療法試験の併合解析では、失神の発現率は低く、ラコサミドを投与したてんかん患者（n=944）では0.1%、プラセボを投与したてんかん患者（n=364）では0.3%であり、差はなかった。カルバマゼピンCR対照の単剤療法試験では、失神は、ラコサミドを投与した患者444例中7例（1.6%）に、カルバマゼピンCRを投与した患者では442例中1例（0.2%）に報告された。

心房細動又は心房粗動は短期の臨床試験ではいずれも報告されなかったが、てんかんに関する非盲検試験及び市販後の使用経験ではいずれも報告されている。

臨床検査値の異常

1～3剤の抗てんかん薬を併用している成人部分てんかん発作患者を対象としたラコサミドの対照試験で肝機能検査値異常が認められている。ALT上昇（ULNの3倍以上）は、Vimpat群の0.7%（7/935例）及びプラセボ群の0%（0/356例）で認められた。

多臓器過敏症反応

多臓器過敏症反応［好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）としても知られる］が一部の抗てんかん薬を投与した患者で報告されている。これらの反応のあらわれ方は様々であるが、通常は発熱及び発疹を呈し、様々な器官系の障害を伴うことがある。多臓器過敏症反応が疑われる場合は、ラコサミドの投与を中止すること。

小児患者

4～16歳未満の小児患者を対象とした併用療法の非盲検試験におけるラコサミドの安全性プロファイルは、成人患者でみられた安全性プロファイルと同様であった。小児患者で高頻度に報告された副作用は嘔吐（17.1%）、浮動性めまい（16.7%）、傾眠（12.1%）、頭痛（11.7%）及び痙攣（10.1%）であった。その他に、食欲減退（6.6%）、嗜眠（4.3%）及び異常行動（1.9%）が報告された。

高齢患者

カルバマゼピンCR対照の単剤療法試験では、高齢患者（65歳以上）に認められたラコサミド投与に関連する副作用は、65歳未満の成人患者と同様であった。しかしながら、高齢患者に認められた転倒、下痢及び振戦の発現率は、65歳未満の成人患者に比べて5%以上高かった。65歳未満の成人患者に比べて高齢患者で最も高頻度に認められた心臓関連の副作用は第一度房室ブロッ

クであった。本事象の発現率は、ラコサミドを投与された高齢患者で 4.8%（3/62 例）及び 65 歳未満の成人患者で 1.6%（6/382 例）であった。有害事象による投与中止率は、ラコサミドを投与された高齢患者で 21.0%（13/62 例）及び 65 歳未満の成人患者で 9.2%（35/382 例）であった。高齢患者と 65 歳未満の成人患者との間にみられたこれらの差は、カルバマゼピン CR を投与された患者でも同様に認められた。

副作用が疑われる症例の報告

本剤の承認後に副作用が疑われる症例を報告することは重要である。これによって本剤のベネフィット／リスクバランスを継続的にモニタリングすることが可能となる。医療従事者は、付録 V に一覧を示した各国の報告システムを通して、副作用が疑われるすべての症例を報告すること。

4.9 過量投与

症状

ラコサミドを誤ってもしくは意図して過剰投与された被験者に認められた症状は、主に中枢神経系及び胃腸系の症状であった。

- 400 mg 超～800 mg を投与された被験者に認められた副作用は、ラコサミドの推奨用量を投与された被験者と臨床的な違いはなかった。
- 800 mg 超を投与された被験者には、浮動性めまい、悪心、嘔吐、発作（全般性強直間代発作及びてんかん重積状態）が認められた。心伝導障害、ショック及び昏睡も認められた。数グラムのラコサミドの一度の過量服用による死亡例が認められた。

処置

ラコサミドの過量投与に対する特異的な解毒剤はない。ラコサミドの過量投与に対する治療としては、一般的な対症療法を行い、必要に応じて血液透析を行うこと（第 5.2 項参照）。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：抗てんかん薬、その他の抗てんかん薬、ATC コード：N03AX18

作用機序

有効成分のラコサミド（(R)-2-acetamido-N-benzyl-3-methoxypropionamide）は機能性アミノ酸である。

ラコサミドがヒトに対して抗てんかん作用を発揮する正確な機序はまだ完全には解明されていない。*In vitro* 電気生理学的試験において、ラコサミドは電位依存性ナトリウムチャネルの遅い不活性化を選択的に促進することによって、過興奮状態にある神経細胞膜を安定化させることが示されている。

薬力学的作用

ラコサミドは部分発作及び原発性全般発作の様々な動物モデルにおいて発作を防ぎ、キンドリングの形成を遅延させた。

非臨床実験で、ラコサミドはレベチラセタム、カルバマゼピン、フェニトイン、バルプロ酸、ラモトリギン、トピラマート又はガバペンチンとの併用により相乗的又は相加的な抗痙攣作用を示した。

臨床的有効性及び安全性

成人患者

単剤療法

ラコサミドの単剤療法としての有効性は、新たに又は最近てんかんと診断された 16 歳以上の部分発作（二次性全般化発作の有無を問わない）を有するてんかん患者 886 例を対象にした二重盲検並行群間カルバマゼピン CR 対照非劣性試験で検証された。患者は、1：1 の割合でラコサミド又はカルバマゼピン CR に無作為に割り付けられた。用量は、用量反応性に基づき、カルバマゼピン CR の用量は 400～1,200 mg/日、ラコサミドの用量は 200～600 mg/日とした。投与期間は治療に対する反応に依存しており、最大 121 週間とした。

Kaplan-Meier 法で算出した 6 ヵ月間発作消失率は、ラコサミドを投与された患者では 89.8%、カルバマゼピン CR を投与された患者では 91.1%であった。調整された群間差の絶対値は−1.3%（95%信頼区間：−5.5, 2.8）であった。Kaplan-Meier 法で算出した 12 ヵ月間発作消失率は、ラコサミドを投与された患者では 77.8%、カルバマゼピン CR を投与された患者では 82.7%であった。

65 歳以上の高齢患者（ラコサミドを投与された患者で 62 例、カルバマゼピン CR を投与された患者で 57 例）における 6 ヵ月間発作消失率は投与群間で同程度であり、全患者集団とも同程度であった。ラコサミドを投与された高齢患者のうち、55 例（88.7%）は維持用量が 200 mg/日であり、6 例（9.7%）は 400 mg/日、1 例（1.6%）は 400 mg/日超であった。

単剤療法への切替え

単剤療法への切替えにおけるラコサミドの有効性及び安全性は、既存対照多施設共同二重盲検無作為化試験で検証された。本試験には、1～2 剤の市販の抗てんかん薬を一定用量で投与されているにもかかわらず部分発作のコントロールができない 16～70 歳のてんかん患者 425 例が組み入れられた。患者は、3：1 の割合でラコサミド 400 mg/日投与又は 300 mg/日投与のいずれかに無作為に割り付けられ、ラコサミドの単剤療法に切り替えた。漸増期間を完了し、抗てんかん薬の減量中止期間を開始した 400 mg/日投与患者 284 例及び 300 mg/日投与患者 99 例のうち、それぞれ 71.5%及び 70.7%の患者がラコサミド単剤療法を 57～105 日間（中央値 71 日間）維持した。中央値は、目標とする観察期間 70 日を超えた。

併用療法

ラコサミドの推奨用量（200 mg/日、400 mg/日）での併用療法としての有効性は、維持療法期間を 12 週間とした 3 件の多施設共同無作為化プラセボ対照臨床試験で検証された。ラコサミド 600 mg/日も併用療法に関する対照試験で有効であることが示されたが、有効性は 400 mg/日と同程度であり、中枢神経系及び胃腸系の副作用のためこの用量に忍容性を示す患者の割合が少なかった。したがって、600 mg/日は推奨されない。最大推奨用量は 400 mg/日である。部分発作を有するてんかん患者 1,308 例（部分てんかん発作歴：平均 23 年）が参加したこれらの試験は、コントロール不良な部分発作を有するてんかん患者（二次性全般化発作の有無を問わない）を対象として 1～3 剤の抗てんかん薬と併用時のラコサミドの有効性と安全性を評価するために計画された。全体では、発作頻度が 50%以上減少した患者の割合は、プラセボ群 23%、ラコサミド 200 mg/日群 34%、ラコサミド 400 mg/日群 40%であった。

ラコサミドの単回静脈内投与による負荷用量の薬物動態及び安全性は、部分発作を有する成人てんかん患者（16～60 歳）を対象として、併用療法としてラコサミドを急速に投与開始した場合［初回に単回静脈内負荷用量（200 mg を含む）を投与し、その後 1 日 2 回経口投与（静脈内用量と同じ用量）を行う］の安全性及び忍容性を評価するために計画された多施設共同非盲検試験で検討された。

小児患者

4 歳以上の小児における部分発作の臨床発現は、成人と同様である。4 歳以上の小児におけるラコサミドの有効性は、部分発作を有する青年及び成人のデータから外挿された。小児用量の適応が確立され（第 4.2 項参照）、かつ安全性が確認された場合（第 4.8 項参照）、青年及び成人と同様の反応が予想された。

5.2 薬物動態学的特性

吸収

ラコサミドは、経口投与後速やかかつ完全に吸収される。ラコサミド錠の経口バイオアベイラビリティは約 100%である。経口投与後、ラコサミド未変化体の血漿中濃度は速やかに上昇し、投与後約 0.5～4 時間で C_{max} に到達する。Vimpat 錠及び経口シロップは生物学的に同等である。吸収速度及び吸収量は食事の影響を受けない。

分布

分布容積は約 0.6 L/kg である。ラコサミドの血漿たん白結合率は 15%未満である。

生体内変化

投与量の 95%がラコサミド又は代謝物として尿中に排泄される。ラコサミドの代謝については完全には明らかにされていない。

尿中に排泄される主な化合物は、ラコサミド未変化体（投与量の約 40%）と代謝物の O-脱メチル体（30%未満）である。

セリン誘導体であるとされる極性画分は尿中では約 20%を占めたが、一部の被験者の血漿中では少量（0%～2%）検出されたのみであった。少量（0.5%～2%）のその他の代謝物が尿中に認められた。

In vitro データにより、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 は代謝物 O-脱メチル体の生成を触媒する能力を有することが示されているが、*in vivo* では代謝に主に寄与するアイソエンザイムは確認されていない。高代謝能者（EM；CYP2C19 の高い代謝能を有する者）と低代謝能者（PM；CYP2C19 の代謝能が欠損又は低い者）の薬物動態を比較したとき、ラコサミドの曝露量に臨床的に意義のある差は認められなかった。更に、オメプラゾール（CYP2C19 阻害薬）との相互作用試験で、血漿中ラコサミド濃度に臨床的に意義のある変化は認められず、この経路の重要性は小さいことが示された。O-脱メチルラコサミドの血漿中濃度は血漿中ラコサミド濃度の約 15%である。この主要代謝物の薬理活性は不明である。

排泄

ラコサミドは、主として腎排泄及び生体内変化により、全身循環から消失する。放射性同位元素で標識したラコサミドを経口及び静脈内投与後、投与した放射能の約 95%が尿中に回収され、糞中に回収された放射能は 0.5%未満であった。ラコサミドの消失半減期は約 13 時間である。薬物動態は用量比例性を示し、経時的な変化は認められず、被験者内及び被験者間の変動は小さかった。1 日 2 回投与により、血漿中濃度は 3 日後に定常状態に到達する。血漿中濃度は累積係数約 2 で上昇する。

単回負荷用量 200 mg により、100 mg 1 日 2 回経口投与時と比べてほぼ同程度の定常状態濃度となる。

特別な患者集団における薬物動態

性別

臨床試験により、性別はラコサミドの血漿中濃度に臨床的に問題となる影響を及ぼさないことが示されている。

腎機能障害

健康被験者と比較して、軽度及び中等度の腎機能障害患者ではラコサミドの AUC が約 30%増加し、重度腎機能障害患者及び血液透析が必要な末期腎疾患患者では約 60%増加したが、C_{max} には影響は認められなかった。

ラコサミドは血液透析により血漿中から有効に除去される。4 時間の血液透析治療後、ラコサミドの AUC は約 50%減少する。したがって、血液透析後に補充投与が推奨される（第 4.2 項参照）。中等度及び重度の腎機能障害患者では、代謝物 O-脱メチル体の曝露量が数倍に増加した。末期腎疾患患者で血液透析を行わなかった場合、本代謝物の曝露量は増加し、24 時間の採血中継

続的に上昇した。末期腎疾患患者における本代謝物の曝露量の増加が有害作用の発現に至るか否かは不明であるが、本代謝物の薬理活性は確認されていない。

肝機能障害

中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh B）では血漿中ラコサミド濃度の上昇が認められた（AUC_{norm}が約 50%高かった）。検討した患者で曝露量が高かったのは、一つには腎機能の低下によるものであった。検討したこれらの患者では、腎外クリアランスの低下によりラコサミドの AUC が 20%増加したと推定された。重度の肝機能障害患者ではラコサミドの薬物動態は検討されていない（第 4.2 項参照）。

高齢者（65 歳超）

男女の高齢者（75 歳超の患者を 4 例含む）を対象とした試験において、若年男性と比較して男性高齢者では AUC が約 30%、女性高齢者では約 50%増加した。これは一つには低体重に関連している。体重で基準化した AUC の差はそれぞれ 26%及び 23%である。曝露量の変動の増大も認められた。この試験の高齢被験者では、ラコサミドの腎クリアランスは若干低下していたのみであった。

腎機能の低下により適応となる場合を除き、一般的な用量の減量は必要ないと考えられる（第 4.2 項参照）。

小児患者

2 つの非盲検試験の生後 6 ヵ月～17 歳の小児てんかん患者 79 例から得られたスパースな血漿中濃度データを用いた母集団薬物動態解析によって、小児のラコサミドの薬物動態プロファイルを決定した。投与されたラコサミドは 2～12 mg/kg/日（小児の体重区分に関わらず）の 1 日 2 回であり、体重 50 kg 超の小児に対しては最大 400 mg/日であった。

典型的な血漿クリアランスは、体重 20、30 及び 50 kg の小児患者でそれぞれ 1.08、1.40 及び 1.92 L/h であった。それに対して、成人患者（体重 70 kg）の血漿クリアランスは 1.92 L/h と推定された。

5.3 前臨床安全性データ

毒性試験で得られた血漿中ラコサミド濃度は患者で認められたものと同程度であるかごくわずかに高いのみであり、ヒト曝露量のマージンは小さいか又はない。

麻酔したイヌに対してラコサミドを静脈内投与した安全性薬理試験において、恐らく心抑制作用によるものと考えられる一過性の PR 間隔及び QRS 間隔の延長並びに血圧の低下が認められた。これらの一過性の変化は、最大推奨臨床用量を投与後と同じ濃度範囲以上で認められた。麻酔したイヌ及びカニクイザルに対して 15～60 mg/kg を静脈内投与時に、心房及び心室伝導の遅延、房室ブロック及び房室解離が認められた。

反復投与毒性試験では、ラットにおいて、臨床曝露量の約 3 倍以上で軽度の可逆性の肝臓の変化が認められた。これらの変化には、肝臓重量の増加、肝細胞の肥大、血清中肝酵素濃度の増加

並びに総コレステロール及びトリグリセリドの増加が含まれた。肝細胞の肥大の他には、組織病理学的変化は認められなかった。

げっ歯類及びウサギを用いた生殖発生毒性試験では催奇形性は認められなかったが、ラットにおいて、予想される臨床曝露量と同程度の全身曝露量に相当する母体毒性用量で、周産期における死産児数及び出生児死亡数の増加、並びに生存同腹児数及び出生児体重のわずかな低下が認められた。これ以上の曝露レベルについては母体毒性のため動物で検討できなかったことから、ラコサミドの胚・胎児毒性及び催奇形性の特徴を十分に明らかにするにはデータが不十分である。

ラットを用いた試験で、ラコサミド及び／又はその代謝物は胎盤関門を容易に通過することが示されている。

幼若ラット及び幼若イヌにみられた毒性の種類は、成熟動物と質的な違いはなかった。幼若ラットでは、予想される臨床曝露量と同様の全身曝露量で、体重減少が認められた。幼若イヌでは、予想される臨床曝露量よりも低い全身曝露量で、一過性及び用量依存性の中枢神経系の臨床症状が観察され始めた。

6. 製剤に関する項目

6.1 添加剤一覧

錠剤の核部

結晶セルロース

ヒドロキシプロピルセルロース

ヒドロキシプロピルセルロース（低置換度）

コロイド状無水ケイ酸

クロスポビドン（医薬品グレードのポリプラスドン XL-10）

ステアリン酸マグネシウム

錠剤のコーティング部分

Vimpat 50 mg フィルムコート錠

ポリビニルアルコール

ポリエチレングリコール 3350

タルク

二酸化チタン（E171）

三二酸化鉄（E172）

黒酸化鉄（E172）

青色 2 号アルミニウムレーキ（E132）

6.2 配合禁忌

該当せず。

6.3 有効期間

5 年

6.4 貯蔵上の特別な注意

本剤は、特別な貯蔵条件を必要としない。

6.5 容器の性質及び内容

Vimpat 50 mg フィルムコート錠

フィルムコート錠 14 錠、28 錠、56 錠及び 168 錠入りの PVC/PVDC/アルミ箔ブリスター包装。

14 錠及び 56 錠入りの PVC/PVDC/アルミ箔ミシン目ありのユニットドーズブリスター包装。

すべての包装サイズが販売されているとは限らない。

6.6 廃棄上の特別な注意

廃棄に関する特別な要件なし。

7. 医薬品市販承認取得者

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bruxelles

Belgium

8. 医薬品市販承認番号

EU/1/08/470/001

EU/1/08/470/002

EU/1/08/470/003

EU/1/08/470/004

EU/1/08/470/005

EU/1/08/470/006

EU/1/08/470/007

EU/1/08/470/008

EU/1/08/470/009

EU/1/08/470/010

EU/1/08/470/011

EU/1/08/470/012

EU/1/08/470/020

EU/1/08/470/021

EU/1/08/470/022

EU/1/08/470/023

EU/1/08/470/024

EU/1/08/470/025

EU/1/08/470/026

EU/1/08/470/027

EU/1/08/470/028

EU/1/08/470/029

EU/1/08/470/030

EU/1/08/470/031

9. 初回承認日／承認更新日

初回承認日：2008 年 8 月 29 日

最終更新日：2013 年 7 月 31 日

10. 本文改訂日

本医薬品に関する詳細情報は欧州医薬品庁のウェブサイト http://www.ema.europa.eu/で閲覧可能である。

1.1.2.2 「10 mg/mL シロップ」の製品特性概要 和訳

1. 医薬品名

Vimpat 10 mg/mL syrup

2. 定性的及び定量的組成

1 mL あたり、ラコサミド 10 mg を含有する。

200 mL ボトルはラコサミド 2,000 mg を含有する。

465 mL ボトルはラコサミド 4,650 mg を含有する。

添加剤：

1 mL あたり、ソルビトール（E420）187 mg、パラオキシ安息香酸メチルナトリウム（E219）2.60 mg、アスパルテーム（E951）0.032 mg 及びナトリウム 1.42 mg を含有する。

全添加剤の一覧については、第 6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

シロップ剤

わずかに粘性のある、無色～黄褐色澄明の液。

4. 臨床に関する項目

4.1 効能・効果

Vimpat は、成人、青年及び小児（4 歳以上）のてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作の有無を問わない）に対する単剤療法及び併用療法として適応がある。

4.2 用法・用量

用量

ラコサミドは 1 日 2 回（通常は、朝 1 回、夜 1 回）服用しなければならない。

ラコサミドは食事の有無に関わらず服用できる。

服用を忘れた場合には、ただちに飲み忘れた用量を服用し、次のラコサミドは予定通りの時間に服用するように患者に指示すること。もし、患者が次の服用まで 6 時間以内に服用忘れに気づいた場合は、ラコサミドの次の予定服用時間まで待ってから服用するよう患者に指示すること。患者が倍量を服用することが無いようにすること。

体重 50 kg 以上の青年及び小児、並びに成人

下記の表に、体重 50 kg 以上の青年及び小児、並びに成人に対する推奨用法・用量を要約する。詳細は、下記の表に示した。

	単剤療法	併用療法
開始用量	100又は200 mg/日	100 mg/日
単回負荷用量 (該当する場合)	200 mg	200 mg
漸増 (段階的増量)	1週間に50 mg 1日2回 (100 mg/日) ずつ	1週間に50 mg 1日2回 (100 mg/日) ずつ
最大推奨用量	600 mg/日まで	400 mg/日まで

単剤療法

推奨開始用量は 50 mg を 1 日 2 回であり、1 週間後に初期治療用量である 100 mg 1 日 2 回に増量する。

発作減少の必要性と副作用発現の可能性に関する医師評価に基づき、100 mg 1 日 2 回で開始してもよい。

維持用量は、本剤に対する反応及び忍容性に応じて、更に 1 週間に 50 mg 1 日 2 回（100 mg/日）ずつ、最大推奨用量の 300 mg 1 日 2 回（600 mg/日）まで増量することができる。

用量が 400 mg/日を超え、かつ抗てんかん薬の追加投与を必要とする患者に対しては、以下に記載する併用療法での推奨用量に従う。

併用療法

推奨開始用量は 50 mg を 1 日 2 回であり、1 週間後に初期治療用量である 100 mg 1 日 2 回に増量する。

維持用量は、本剤に対する反応及び忍容性に応じて、更に 1 週間に 50 mg 1 日 2 回（100 mg/日）ずつ、最大推奨用量の 200 mg 1 日 2 回（400 mg/日）まで増量することができる。

負荷用量でのラコサミド投与開始

初回負荷用量として 200 mg を 1 回投与し、約 12 時間後から 100 mg 1 日 2 回（200 mg/日）で投与してもよい。その後は、上記に記載したように個々の患者の本剤に対する反応及び忍容性に応じて用量を調節する。血漿中ラコサミド濃度を速やかに定常状態へと到達させ、治療効果を得ることが必要であると医師が判断する場合には、負荷用量で開始してもよい。負荷用量を投与する際は、中枢神経系副作用の発現率が増加する可能性を考慮して、医師の監督下で投与すること（第 4.8 項参照）。てんかん重積状態等の急性期の状態では、負荷用量の投与について検討されていない。

投与中止

現在の医療慣行に従って、ラコサミドの投与を中止する必要がある場合は、徐々に行う（例：1 週間に 200 mg/日ずつ漸減する）ことが推奨される。

特別な集団

高齢者（65 歳超）

高齢者に対する減量は必要ない。高齢者では、年齢に伴う腎クリアランスの低下及び AUC 値の増加を考慮すること（次のパラグラフ「腎機能障害」及び第 5.2 項を参照）。高齢のてんかん患者に対するラコサミド（特に 400 mg/日を超える用量）の臨床データは限られている（第 4.4 項、第 4.8 項及び第 5.1 項を参照）。

腎機能障害

軽度から中等度の腎機能障害を有する成人及び小児患者（CL_{CR} >30 mL/分）に対する用量調節は必要ない。軽度又は中等度の腎機能障害を有する体重 50 kg 以上の小児患者及び成人患者では、負荷用量として 200 mg の 1 回投与を考慮してもよいが、更なる用量の漸増（>200 mg/日への漸増）は慎重に行うこと。重度の腎機能障害（CL_{CR} ≤30 mL/分）又は末期腎疾患を有する体重 50 kg 以上の小児患者及び成人患者では、最大用量を 250 mg/日とすることが推奨され、用量の漸増は慎重に行うこと。負荷用量が適応となる場合は、初回に 100 mg を投与し、その後 1 週間は 50 mg 1 日 2 回の用法・用量を用いること。重度の腎機能障害（CL_{CR} ≤30 mL/分）又は末期腎疾患を有する体重 50 kg 未満の小児患者では、最大用量を 25%減量することが推奨される。血液透析が必要なすべての患者では、血液透析終了直後に 1 回分割用量の最大 50%までを補充投与することが推奨される。末期腎疾患患者に対する投与は、臨床経験がほとんどなく、代謝物（薬理活性は不明）の蓄積が認められるため、慎重に行うこと。

肝機能障害

軽度から中等度の肝機能障害を有する体重 50 kg 以上の小児患者及び成人患者に対する 1 日最大用量は 300 mg とすることが推奨される。これらの患者では、腎機能障害の併存を考慮して、用量の漸増は慎重に行うこと。体重 50 kg 以上の青年及び成人患者では、負荷用量として 200 mg の 1 回投与を考慮してもよいが、更なる用量の漸増（>200 mg/日への漸増）は慎重に行うこと。成人のデータに基づき、軽度から中等度の肝機能障害を有する体重 50 kg 未満の小児患者では、最大用量を 25%減量すること。重度の肝機能障害患者ではラコサミドの薬物動態は検討されていない（第 5.2 項参照）。重度の肝機能障害を有する成人及び小児患者に対して、ラコサミドは、予想される治療の有益性がリスクを上回ると判断された場合のみ使用すること。患者の疾患活動及び副作用を綿密に観察しながら、用量を調整する必要がある。

小児患者

医師は、患者の体重及び用量に応じて、最も適切な剤形及び力価で処方すること。

体重 50 kg 以上の青年及び小児

体重 50 kg 以上の青年及び小児では、成人と同じ用法・用量（上記参照）で使用する。

体重 50 kg 未満の小児（4 歳以上）及び青年

用量は体重に基づいて決定する。必要に応じて内服液より治療を開始し、錠剤に移行することを推奨する。内服液を処方する場合、用量は重量（mg）ではなく容量（mL）で示すこと。

単剤療法

推奨開始用量は 2 mg/kg/日であり、1 週間後に初期治療用量である 4 mg/kg/日に増量する。

維持用量は、本剤に対する反応及び忍容性に応じて、更に 1 週間に 2 mg/kg/日ずつ増量することができる。本剤に対する最適な反応が得られるまで、徐々に増量する。体重 40 kg 未満の小児では、最大推奨用量は 12 mg/kg/日までとする。体重 40 kg 以上 50 kg 未満の小児では、最大推奨用量は 10 mg/kg/日までとする。

下記の表に、体重 50 kg 未満の小児及び青年に対する単剤療法の推奨用法・用量を要約する。

開始用量 単回負荷用量	2 mg/kg/日 推奨しない
漸増 (段階的増量)	1週間に2 mg/kg/日ずつ
体重40 kg未満の患者の最大推奨用量	12 mg/kg/日まで
体重40 kg以上50 kg未満の患者の最大推奨用量	10 mg/kg/日まで

下記の表に、処方用量及び体重に応じた 1 回あたりのシロップの容量の例を示す。シロップの正確な容量は、小児の正確な体重に基づいて計算すること。

体重 40 kg 未満の 4 歳以上の小児に対する単剤療法の用量（**1 日 2 回投与**）[(1)]：

体重	0.1 mL/kg (1 mg/kg) 開始用量	0.2 mL/kg (2 mg/kg)	0.3 mL/kg (3 mg/kg)	0.4 mL/kg (4 mg/kg)	0.5 mL/kg (5 mg/kg)	0.6 mL/kg (6 mg/kg) 最大推奨用量
10 kg	1 mL (10 mg)	2 mL (20 mg)	3 mL (30 mg)	4 mL (40 mg)	5 mL (50 mg)	6 mL (60 mg)
15 kg	1.5 mL (15 mg)	3 mL (30 mg)	4.5 mL (45 mg)	6 mL (60 mg)	7.5 mL (75 mg)	9 mL (90 mg)
20 kg	2 mL (20 mg)	4 mL (40 mg)	6 mL (60 mg)	8 mL (80 mg)	10 mL (100 mg)	12 mL (120 mg)
25 kg	2.5 mL (25 mg)	5 mL (50 mg)	7.5 mL (75 mg)	10 mL (100 mg)	12.5 mL (125 mg)	15 mL (150 mg)
30 kg	3 mL (30 mg)	6 mL (60 mg)	9 mL (90 mg)	12 mL (120 mg)	15 mL (150 mg)	18 mL (180 mg)
35 kg	3.5 mL (35 mg)	7 mL (70 mg)	10.5 mL (105 mg)	14 mL (140 mg)	17.5 mL (175 mg)	21 mL (210 mg)

[(1)] 体重 50 kg 未満の小児及び青年は、Vimpat 10 mg/mL シロップで治療を開始することが望ましい。

体重 40 kg 以上 50 kg 未満の 4 歳以上の小児及び青年に対する単剤療法の用量（**1 日 2 回投与**）[(1)(2)]：

体重	0.1 mL/kg (1 mg/kg) 開始用量	0.2 mL/kg (2 mg/kg)	0.3 mL/kg (3 mg/kg)	0.4 mL/kg (4 mg/kg)	0.5 mL/kg (5 mg/kg) 最大推奨用量
40 kg	4 mL (40 mg)	8 mL (80 mg)	12 mL (120 mg)	16 mL (160 mg)	20 mL (200 mg)
45 kg	4.5 mL (45 mg)	9 mL (90 mg)	13.5 mL (135 mg)	18 mL (180 mg)	22.5 mL (225 mg)

(1) 体重 50 kg 未満の小児及び青年は、Vimpat 10 mg/mL シロップで治療を開始することが望ましい。
(2) 体重 50 kg 以上の青年では、成人と同じ用法・用量で使用する。

併用療法

推奨開始用量は 2 mg/kg/日であり、1 週間後に初期治療用量である 4 mg/kg/日に増量する。

維持用量は、本剤に対する反応及び忍容性に応じて、更に 1 週間に 2 mg/kg/日ずつ増量することができる。本剤に対する最適な反応が得られるまで、徐々に増量する。体重 20 kg 未満の小児では、成人と比較してクリアランスが大きいため、最大推奨用量は 12 mg/kg/日までとする。体重 20 kg 以上 30 kg 未満の小児に対する最大推奨用量は 10 mg/kg/日まで、体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児に対する最大推奨用量は 8 mg/kg/日までとするが、非盲検試験（第 4.8 項及び第 5.2 項を参照）では、これらの小児の少数に 12 mg/kg/日までの用量が使用された。

下記の表に、体重 50 kg 未満の小児及び青年に対する併用療法の推奨用法・用量の要約をする。

開始用量 単回負荷用量	2 mg/kg/日 推奨しない
漸増 (段階的増量)	1 週間に 2 mg/kg/日ずつ
体重 20 kg 未満の患者の最大推奨用量	12 mg/kg/日まで
体重 20 kg 以上 30 kg 未満の患者の最大推奨用量	10 mg/kg/日まで
体重 30 kg 以上 50 kg 未満の患者の最大推奨用量	8 mg/kg/日まで

下記の表に、処方用量及び体重に応じた 1 回あたりのシロップの容量の例を示す。シロップの正確な容量は、小児の正確な体重に基づいて計算すること。

体重 20 kg 未満の 4 歳以上の小児に対する併用療法の用量（**1 日 2 回投与**）[(1)]：

体重	0.1 mL/kg (1 mg/kg) 開始用量	0.2 mL/kg (2 mg/kg)	0.3 mL/kg (3 mg/kg)	0.4 mL/kg (4 mg/kg)	0.5 mL/kg (5 mg/kg)	0.6 mL/kg (6 mg/kg) 最大推奨用量
10 kg	1 mL (10 mg)	2 mL (20 mg)	3 mL (30 mg)	4 mL (40 mg)	5 mL (50 mg)	6 mL (60 mg)
15 kg	1.5 mL (15 mg)	3 mL (30 mg)	4.5 mL (45 mg)	6 mL (60 mg)	7.5 mL (75 mg)	9 mL (90 mg)

(1) 体重 50 kg 未満の小児及び青年は、Vimpat 10 mg/mL シロップで治療を開始することが望ましい。

体重 20 kg 以上 30 kg 未満の 4 歳以上の小児及び青年に対する併用療法の用量（**1 日 2 回投与**）[(1)]：

体重	0.1 mL/kg (1 mg/kg) 開始用量	0.2 mL/kg (2 mg/kg)	0.3 mL/kg (3 mg/kg)	0.4 mL/kg (4 mg/kg)	0.5 mL/kg (5 mg/kg) 最大推奨用量
20 kg	2 mL (20 mg)	4 mL (40 mg)	6 mL (60 mg)	8 mL (80 mg)	10 mL (100 mg)
25 kg	2.5 mL (25 mg)	5 mL (50 mg)	7.5 mL (75 mg)	10 mL (100 mg)	12.5 mL (125 mg)

[(1)] 体重 50 kg 未満の小児及び青年は、Vimpat 10 mg/mL シロップで治療を開始することが望ましい。

体重 30 kg 以上 50 kg 未満の 4 歳以上の小児及び青年に対する併用療法の用量（**1 日 2 回投与**）[(1)]：

体重	0.1 mL/kg (1 mg/kg) 開始用量	0.2 mL/kg (2 mg/kg)	0.3 mL/kg (3 mg/kg)	0.4 mL/kg (4 mg/kg) 最大推奨用量
30 kg	3 mL (30 mg)	6 mL (60 mg)	9 mL (90 mg)	12 mL (120 mg)
35 kg	3.5 mL (35 mg)	7 mL (70 mg)	10.5 mL (105 mg)	14 mL (140 mg)
40 kg	4 mL (40 mg)	8 mL (80 mg)	12 mL (120 mg)	16 mL (160 mg)
45 kg	4.5 mL (45 mg)	9 mL (90 mg)	13.5 mL (135 mg)	18 mL (180 mg)

[(1)] 体重 50 kg 未満の小児及び青年は、Vimpat 10 mg/mL シロップで治療を開始することが望ましい。

負荷用量

小児では負荷用量の投与について検討されていない。体重 50 kg 未満の青年及び小児では負荷用量の投与は推奨されない。

4 歳未満の小児

4 歳未満の小児に対するラコサミドの安全性及び有効性は未だ確立されていない。利用可能なデータはない。

用法

ラコサミドシロップは経口投与用である。

ラコサミドシロップボトルは、使用前に攪拌すること。ラコサミドは食事の有無に関わらず服用できる。

ラコサミドシロップは目盛り付きの計量カップ（体重 50 kg 以上の患者用）及びアダプター付き経口用シリンジ（体重 50 kg 未満の患者用）と共に提供される。

計量カップ（体重 50 kg 以上の青年及び小児、成人用）

計量カップの 1 目盛り（5 mL）はラコサミド 50 mg に相当する。

アダプター付き 10 mL 経口用シリンジ（0.25 mL ごとの目盛り付き）（体重 50 kg 未満の 4 歳以上の小児及び青年用）

経口用シリンジ全量（10 mL）はラコサミド 100 mg に相当する。最小の計量可能量は 1 mL（ラコサミド 10 mg）である。1 mL の目盛りの内側には、0.25 mL（ラコサミド 2.5 mg）に相当する目盛りがある。

使用説明書は添付文書で提供される。

4.3 禁忌

本剤の有効成分又は第 6.1 項に記載の添加剤のいずれかに対して過敏症のある患者。

第二度又は第三度の房室ブロックが確認されている患者。

4.4 警告及び使用上の注意

自殺念慮及び自殺行為

様々な適応症に対して抗てんかん薬を投与した患者で自殺念慮及び自殺行為が報告されている。また、抗てんかん薬の無作為化プラセボ対照試験のメタアナリシスでも、自殺念慮及び自殺行為リスクの若干の増加が示されている。このリスクの機序は不明であり、利用可能なデータからはラコサミドによるリスク増加の可能性を排除することはできない。したがって、自殺念慮及び自殺行為の徴候が認められないか患者を観察し、適切な治療を考慮すること。患者（及びその介護者）に対して、自殺念慮又は自殺行為の徴候があらわれた場合は医師の診察を受けるよう指導すること（第 4.8 項参照）。

心調律及び心伝導

臨床試験において、ラコサミドによる用量依存的な PR 間隔の延長が認められている。心伝導障害又は重度の心疾患（心筋梗塞又は心不全等）の既往歴が確認されている患者に投与する場合、高齢患者に投与する場合、又は PR 間隔の延長を伴うことが知られている薬剤と併用投与する場合、ラコサミドの投与は慎重に行うこと。

このような患者に対して、ラコサミドを 400 mg/日を超える用量で投与する前及びラコサミドを定常状態まで漸増した後に心電図検査を行うことを考慮すること。

市販後の使用経験で、第二度以上の房室ブロックが報告されている。てんかん患者を対象としたラコサミドのプラセボ対照試験では、心房細動及び心房粗動は報告されなかったが、てんかんに関する非盲検試験及び市販後の経験では、いずれも報告されている（第 4.8 項参照）。

第二度以上の房室ブロックの症状（脈が遅い又は不規則、ふらつき感、失神等）、心房細動及び心房粗動の症状（動悸、脈が速い又は不規則、息切れ等）を患者に認識させること。これらの症状があらわれた場合は、医師の診察を受けるよう患者に指導すること。

浮動性めまい

ラコサミドの投与に伴って浮動性めまいが認められており、事故による外傷や転倒の発生が増加するおそれがある。したがって、患者に対して、本剤により起こりうる影響をよく理解するまで注意するよう指導すること（第 4.8 項参照）。

特定の小児てんかん症候群における脳波・臨床上の悪化の可能性

部分発作と全般発作が併存することがあるてんかん症候群を有する小児患者に対して、ラコサミドの安全性及び有効性は確立されていない。

添加剤

過敏症の原因になる可能性のある添加剤

Vimpat シロップには、アレルギー反応（遅延性の場合もある）を引き起こす可能性のあるパラオキシ安息香酸メチルナトリウム（E219）が含まれている。

本剤にはソルビトール（E420）が含まれており、稀な遺伝性の欠陥であるフルクトース不耐症を有する患者は、本剤を服用すべきではない。

本剤にはフェニルアラニンを生ずるアスパルテーム（E951）が含まれており、フェニルケトン尿症を合併する患者には有害な場合がある。

ナトリウム含有量

本剤にはナトリウムが含まれており、ナトリウム制限食中の患者には注意して投与すること。

4.5 薬物相互作用及びその他の相互作用

PR 間隔の延長を伴うことが知られている薬剤（カルバマゼピン、ラモトリギン、エスリカルバゼピン、プレガバリン等）を投与している患者及び I 群抗不整脈薬を投与している患者では、ラコサミドの投与は慎重に行うこと。しかしながら、臨床試験のサブグループ解析では、カルバマゼピン又はラモトリギンを併用した患者で PR 間隔の延長の増大は認められなかった。

In vitro データ

データ全般から、ラコサミドが相互作用を起こす可能性は低いと考えられる。*In vitro* 試験により、ラコサミドは臨床試験で認められた血漿中濃度では、酵素 CYP1A2、2B6 及び 2C9 を誘導せず、CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2D6 及び 2E1 を阻害しないことが示されている。ラコサミドは腸内で P 糖たん白質によって輸送されないことが、*in vitro* 試験で示されている。*In vitro* データにより、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 は代謝物 O-脱メチル体の生成を触媒する能力を有することが示されている。

In vivo データ

ラコサミドは CYP2C19 及び 3A4 を臨床的に意義のあるほどには阻害も誘導もしない。ラコサミド（200 mg 1 日 2 回投与）はミダゾラム（CYP3A4 により代謝される）の AUC に影響を及ぼさなかったが、ミダゾラムの C_{max} は若干増加した（30%）。ラコサミド（300 mg 1 日 2 回投与）はオメプラゾール（CYP2C19 及び 3A4 により代謝される）の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

CYP2C19 阻害薬であるオメプラゾール（40 mg 1 日 1 回）はラコサミドの曝露量に臨床的に問題となる変化を生じなかった。したがって、中程度の CYP2C19 阻害薬がラコサミドの全身曝露量に臨床的に意義のあるほどの影響を及ぼす可能性は低い。

強力な CYP2C9 阻害薬（フルコナゾール等）及び CYP3A4 阻害薬（イトラコナゾール、ケトコナゾール、リトナビル、クラリスロマイシン等）と併用する場合は、ラコサミドの全身曝露量が増加する可能性があるため注意すること。そのような相互作用は *in vivo* では証明されていないが、*in vitro* データからは起こりうるものである。

リファンピシン又はセント・ジョーンズ・ワート（セイヨウオトギリソウ）等の強力な酵素誘導薬は、ラコサミドの全身曝露量を中程度に減少させる可能性がある。したがって、これらの酵素誘導薬の投与を開始又は終了する際は、慎重に行うこと。

抗てんかん薬

相互作用試験において、ラコサミドはカルバマゼピン及びバルプロ酸の血漿中濃度に重大な影響を及ぼさなかった。血漿中ラコサミド濃度はカルバマゼピン及びバルプロ酸の影響を受けなかった。様々な年齢グループの母集団薬物動態解析の結果、酵素誘導薬として知られているその他の抗てんかん薬との併用（様々な用量のカルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール）により、ラコサミドの総全身曝露量が 25%低下すると推定された。

経口避妊薬

相互作用試験において、ラコサミドと経口避妊薬エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルとの間に臨床的に意義のある相互作用は認められなかった。これらの薬剤を併用時に、プロゲステロンの濃度に影響はなかった。

その他

相互作用試験により、ラコサミドはジゴキシンの薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。ラコサミドとメトホルミンとの間に臨床的に意義のある相互作用は認められなかった。

ワルファリンとラコサミドを併用投与しても、ワルファリンの薬物動態及び薬力学に臨床的に意義のある変化は生じない。

ラコサミドとアルコールの相互作用に関する薬物動態学的データはないが、薬力学的作用の可能性を排除することはできない。

ラコサミドのたん白結合率は15%未満である。したがって、たん白結合部位の競合を介した他の薬剤との臨床的に意義のある相互作用が起こる可能性は低いと考えられる。

4.6 受胎能、妊娠及び授乳

妊娠

てんかん及び抗てんかん薬全般に関連するリスク

すべての抗てんかん薬に関して、抗てんかん薬を投与した女性の子供は、奇形の有病率が一般集団における有病率（約3%）の2～3倍にのぼることが示されている。治療した集団では、多剤併用療法で奇形の増加が認められているが、治療及び／又は疾患がどの程度関与しているかは不明である。

また、疾患の増悪は母体と胎児の双方にとって有害であるため、有効なてんかん治療を中断してはならない。

ラコサミドに関連するリスク

妊婦に対してラコサミドを投与したときの十分なデータは得られていない。動物試験では、ラット及びウサギのいずれにおいても催奇形性は認められなかったが、ラット及びウサギのいずれにおいても母体毒性用量で胚・胎児毒性が認められた（第5.3項参照）。ヒトに対するリスクは不明である。

妊娠中は、明らかに必要な場合（母親に対する有益性が胎児に対するリスクを明らかに上回る場合）を除いて、ラコサミドを使用しないこと。女性が妊娠することを決定した場合は、本剤の使用について慎重に再検討すること。

授乳

ラコサミドがヒト乳汁中に移行するかどうかは不明である。新生児／乳児へのリスクを排除することはできない。動物試験ではラコサミドの乳汁中への移行が示されている。念のため、ラコサミド投与中は授乳を中止すべきである。

受胎能

ヒト最大推奨用量（MRHD）投与時のヒト血漿中曝露量（AUC）の最大約2倍までの血漿中AUCが得られる用量で、雌雄ラットの受胎能及び生殖能に対する有害作用は認められなかった。

4.7 自動車の運転及び機械操作に対する影響

ラコサミドは運転及び機械操作能力に対して軽微～中程度の影響を及ぼす。ラコサミドの投与に伴って浮動性めまいや霧視が認められている。

したがって、ラコサミドが運転能力や機械操作能力に及ぼす影響をよく理解するまで、自動車の運転やその他の危険を伴う可能性のある機械類の操作をしないよう患者に指導すること。

4.8 副作用

安全性プロファイルの概要

部分発作を有するてんかん患者を対象としたラコサミド併用療法に関するプラセボ対照臨床試験の併合解析（1,308 例）では、ラコサミド群に無作為割付けされた患者の 61.9%、プラセボ群に無作為割付けされた患者の 35.2%に、少なくとも 1 件の副作用が報告された。ラコサミド群に無作為割付けされた患者で高頻度（発現率 10%以上）に報告された副作用は浮動性めまい、頭痛、悪心及び複視であった。これらの重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。一部の副作用は用量に依存し、用量を減量することにより軽減することができた。中枢神経系及び胃腸系の副作用の発現率及び重症度は、ほとんどの場合、時間の経過に伴って低下した。

これらの対照試験での副作用による投与中止率は、ラコサミド群に無作為割付けされた患者では 12.2%、プラセボ群に無作為割付けされた患者では 1.6%であった。ラコサミドの投与中止に至った最もよくみられた副作用は浮動性めまいであった。中枢神経系副作用（浮動性めまい等）の発現率は負荷投与後の方が高かった。

カルバマゼピン徐放錠（CR）に対する非劣性を検討した単剤療法試験では、ラコサミドを投与された患者で最も高頻度（発現率 10%以上）に報告された副作用は頭痛及び浮動性めまいであった。副作用による投与中止率は、ラコサミドを投与された患者では 10.6%、カルバマゼピン CR を投与された患者では 15.6%であった。

副作用の一覧

下記の表に、臨床試験及び市販後の使用経験で報告された副作用の発現頻度を示す。発現頻度は以下のように定義する：極めてよくみられる（1/10 以上）、よくみられる（1/100 以上 1/10 未満）、時にみられる（1/1,000 以上 1/100 未満）、不明（入手されているデータから頻度を推定できない）。各頻度別分類内では、重篤度の高い順に副作用を示す。

器官別大分類	極めてよくみられる	よくみられる	時にみられる	不明
血液およびリンパ系障害				無顆粒球症[1]
免疫系障害			薬物過敏症[1]	好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）[1、2]
精神障害		うつ病 錯乱状態 不眠症[1]	攻撃性 激越[1] 多幸気分[1] 精神病性障害[1] 自殺企図[1] 自殺念慮 幻覚[1]	
神経系障害	浮動性めまい 頭痛	平衡障害 協調運動異常 記憶障害 認知障害 傾眠 振戦 眼振 感覚鈍麻 構語障害 注意力障害 錯感覚	失神[2]	痙攣[3]
眼障害	複視	霧視		
耳および迷路障害		回転性めまい 耳鳴		
心臓障害			房室ブロック[1、2] 徐脈[1、2] 心房細動[1、2] 心房粗動[1、2]	
胃腸障害	悪心	嘔吐 便秘 鼓腸 消化不良 口内乾燥 下痢		
肝胆道系障害			肝機能検査異常[2]	
皮膚および皮下組織障害		そう痒症 発疹[1]	血管浮腫[1] 蕁麻疹[1]	スティーブンス・ジョンソン症候群[1] 中毒性表皮壊死融解症[1]
筋骨格系および結合組織障害		筋痙縮		
一般・全身障害および投与部位の状態		歩行障害 無力症 疲労 易刺激性 酩酊感		
傷害、中毒および処置合併症		転倒 皮膚裂傷 挫傷		

[1] 市販後の使用経験で報告された副作用
[2] 「特定の副作用の詳細」を参照
[3] 非盲検試験で報告された副作用

特定の副作用の詳細

ラコサミドの使用により用量依存的なPR間隔の延長との関連が認められる。PR間隔の延長に伴う副作用（房室ブロック、失神、徐脈等）が発現する可能性がある。てんかん患者を対象とした併用療法試験では、第一度房室ブロックの発現率は低く、ラコサミド200 mg群では0.7%、400 mg群では0%、600 mg群では0.5%、プラセボ群では0%であった。これらの試験では第二度以上の房室ブロックは認められなかった。しかしながら、市販後の使用経験で、ラコサミド投与に関連する第二度及び第三度房室ブロックが報告されている。カルバマゼピンCR対照の単剤療法試験では、PR間隔の延長の程度はラコサミド群とカルバマゼピン群で同程度であった。

併用療法試験の併合解析では、失神の発現率は低く、ラコサミドを投与したてんかん患者（n=944）では0.1%、プラセボを投与したてんかん患者（n=364）では0.3%であり、差はなかった。カルバマゼピンCR対照の単剤療法試験では、失神は、ラコサミドを投与した患者444例中7例（1.6%）に、カルバマゼピンCRを投与した患者では442例中1例（0.2%）に報告された。

心房細動又は心房粗動は短期の臨床試験ではいずれも報告されなかったが、てんかんに関する非盲検試験及び市販後の使用経験ではいずれも報告されている。

臨床検査値の異常

1～3剤の抗てんかん薬を併用している成人部分てんかん発作患者を対象としたラコサミドの対照試験で肝機能検査値異常が認められている。ALT上昇（ULNの3倍以上）は、Vimpat群の0.7%（7/935例）及びプラセボ群の0%（0/356例）で認められた。

多臓器過敏症反応

多臓器過敏症反応［好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）としても知られる］が一部の抗てんかん薬を投与した患者で報告されている。これらの反応のあらわれ方は様々であるが、通常は発熱及び発疹を呈し、様々な器官系の障害を伴うことがある。多臓器過敏症反応が疑われる場合は、ラコサミドの投与を中止すること。

小児患者

4～16歳未満の小児患者を対象とした併用療法の非盲検試験におけるラコサミドの安全性プロファイルは、成人患者でみられた安全性プロファイルと同様であった。小児患者で高頻度に報告された副作用は嘔吐（17.1%）、浮動性めまい（16.7%）、傾眠（12.1%）、頭痛（11.7%）及び痙攣（10.1%）であった。その他に、食欲減退（6.6%）、嗜眠（4.3%）及び異常行動（1.9%）が報告された。

高齢患者

カルバマゼピンCR対照の単剤療法試験では、高齢患者（65歳以上）に認められたラコサミド投与に関連する副作用は、65歳未満の成人患者と同様であった。しかしながら、高齢患者に認められた転倒、下痢及び振戦の発現率は、65歳未満の成人患者に比べて5%以上高かった。65歳未満の成人患者に比べて高齢患者で最も高頻度に認められた心臓関連の副作用は第一度房室ブロッ

クであった。本事象の発現率は、ラコサミドを投与された高齢患者で 4.8%（3/62 例）及び 65 歳未満の成人患者で 1.6%（6/382 例）であった。有害事象による投与中止率は、ラコサミドを投与された高齢患者で 21.0%（13/62 例）及び 65 歳未満の成人患者で 9.2%（35/382 例）であった。高齢患者と 65 歳未満の成人患者との間にみられたこれらの差は、カルバマゼピン CR を投与された患者でも同様に認められた。

副作用が疑われる症例の報告

本剤の承認後に副作用が疑われる症例を報告することは重要である。これによって本剤のベネフィット／リスクバランスを継続的にモニタリングすることが可能となる。医療従事者は、付録 V に一覧を示した各国の報告システムを通して、副作用が疑われるすべての症例を報告すること。

4.9 過量投与

症状

ラコサミドを誤ってもしくは意図して過剰投与された被験者に認められた症状は、主に中枢神経系及び胃腸系の症状であった。

- 400 mg 超～800 mg を投与された被験者に認められた副作用は、ラコサミドの推奨用量を投与された被験者と臨床的な違いはなかった。
- 800 mg 超を投与された被験者には、浮動性めまい、悪心、嘔吐、発作（全般性強直間代発作及びてんかん重積状態）が認められた。心伝導障害、ショック及び昏睡も認められた。数グラムのラコサミドの一度の過量服用による死亡例が認められた。

処置

ラコサミドの過量投与に対する特異的な解毒剤はない。ラコサミドの過量投与に対する治療としては、一般的な対症療法を行い、必要に応じて血液透析を行うこと（第 5.2 項参照）。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：抗てんかん薬、その他の抗てんかん薬、ATC コード：N03AX18

作用機序

有効成分のラコサミド（(R)-2-acetamido-N-benzyl-3-methoxypropionamide）は機能性アミノ酸である。

ラコサミドがヒトに対して抗てんかん作用を発揮する正確な機序はまだ完全には解明されていない。*In vitro* 電気生理学的試験において、ラコサミドは電位依存性ナトリウムチャネルの遅い不活性化を選択的に促進することによって、過興奮状態にある神経細胞膜を安定化させることが示されている。

薬力学的作用

ラコサミドは部分発作及び原発性全般発作の様々な動物モデルにおいて発作を防ぎ、キンドリングの形成を遅延させた。

非臨床実験で、ラコサミドはレベチラセタム、カルバマゼピン、フェニトイン、バルプロ酸、ラモトリギン、トピラマート又はガバペンチンとの併用により相乗的又は相加的な抗痙攣作用を示した。

臨床的有効性及び安全性

成人患者

単剤療法

ラコサミドの単剤療法としての有効性は、新たに又は最近てんかんと診断された 16 歳以上の部分発作（二次性全般化発作の有無を問わない）を有するてんかん患者 886 例を対象にした二重盲検並行群間カルバマゼピン CR 対照非劣性試験で検証された。患者は、1：1 の割合でラコサミド又はカルバマゼピン CR に無作為に割り付けられた。用量は、用量反応性に基づき、カルバマゼピン CR の用量は 400～1,200 mg/日、ラコサミドの用量は 200～600 mg/日とした。投与期間は治療に対する反応に依存しており、最大 121 週間とした。

Kaplan-Meier 法で算出した 6 ヵ月間発作消失率は、ラコサミドを投与された患者では 89.8%、カルバマゼピン CR を投与された患者では 91.1%であった。調整された群間差の絶対値は−1.3%（95%信頼区間：−5.5, 2.8）であった。Kaplan-Meier 法で算出した 12 ヵ月間発作消失率は、ラコサミドを投与された患者では 77.8%、カルバマゼピン CR を投与された患者では 82.7%であった。

65 歳以上の高齢患者（ラコサミドを投与された患者で 62 例、カルバマゼピン CR を投与された患者で 57 例）における 6 ヵ月間発作消失率は投与群間で同程度であり、全患者集団とも同程度であった。ラコサミドを投与された高齢患者のうち、55 例（88.7%）は維持用量が 200 mg/日であり、6 例（9.7%）は 400 mg/日、1 例（1.6%）は 400 mg/日超であった。

単剤療法への切替え

単剤療法への切替えにおけるラコサミドの有効性及び安全性は、既存対照多施設共同二重盲検無作為化試験で検証された。本試験には、1～2 剤の市販の抗てんかん薬を一定用量で投与されているにもかかわらず部分発作のコントロールができない 16～70 歳のてんかん患者 425 例が組み入れられた。患者は、3：1 の割合でラコサミド 400 mg/日投与又は 300 mg/日投与のいずれかに無作為に割り付けられ、ラコサミドの単剤療法に切り替えた。漸増期間を完了し、抗てんかん薬の減量中止期間を開始した 400 mg/日投与患者 284 例及び 300 mg/日投与患者 99 例のうち、それぞれ 71.5%及び 70.7%の患者がラコサミド単剤療法を 57～105 日間（中央値 71 日間）維持した。中央値は、目標とする観察期間 70 日を超えた。

併用療法

ラコサミドの推奨用量（200 mg/日、400 mg/日）での併用療法としての有効性は、維持療法期間を 12 週間とした 3 件の多施設共同無作為化プラセボ対照臨床試験で検証された。ラコサミド 600 mg/日も併用療法に関する対照試験で有効であることが示されたが、有効性は 400 mg/日と同程度であり、中枢神経系及び胃腸系の副作用のためこの用量に忍容性を示す患者の割合が少なかった。したがって、600 mg/日は推奨されない。最大推奨用量は 400 mg/日である。部分発作を有するてんかん患者 1,308 例（部分てんかん発作歴：平均 23 年）が参加したこれらの試験は、コントロール不良な部分発作を有するてんかん患者（二次性全般化発作の有無を問わない）を対象として 1～3 剤の抗てんかん薬と併用時のラコサミドの有効性と安全性を評価するために計画された。全体では、発作頻度が 50%以上減少した患者の割合は、プラセボ群 23%、ラコサミド 200 mg/日群 34%、ラコサミド 400 mg/日群 40%であった。

ラコサミドの単回静脈内投与による負荷用量の薬物動態及び安全性は、部分発作を有する成人てんかん患者（16～60 歳）を対象として、併用療法としてラコサミドを急速に投与開始した場合［初回に単回静脈内負荷用量（200 mg を含む）を投与し、その後 1 日 2 回経口投与（静脈内用量と同じ用量）を行う］の安全性及び忍容性を評価するために計画された多施設共同非盲検試験で検討された。

小児患者

4 歳以上の小児における部分発作の臨床発現は、成人と同様である。4 歳以上の小児におけるラコサミドの有効性は、部分発作を有する青年及び成人のデータから外挿された。小児用量の適応が確立され（第 4.2 項参照）、かつ安全性が確認された場合（第 4.8 項参照）、青年及び成人と同様の反応が予想された。

5.2 薬物動態学的特性

吸収

ラコサミドは、経口投与後速やかかつ完全に吸収される。ラコサミド錠の経口バイオアベイラビリティは約 100%である。経口投与後、ラコサミド未変化体の血漿中濃度は速やかに上昇し、投与後約 0.5～4 時間で C_{max} に到達する。Vimpat 錠及び経口シロップは生物学的に同等である。吸収速度及び吸収量は食事の影響を受けない。

分布

分布容積は約 0.6 L/kg である。ラコサミドの血漿たん白結合率は 15%未満である。

生体内変化

投与量の 95%がラコサミド又は代謝物として尿中に排泄される。ラコサミドの代謝については完全には明らかにされていない。

尿中に排泄される主な化合物は、ラコサミド未変化体（投与量の約 40%）と代謝物の O-脱メチル体（30%未満）である。

セリン誘導体であるとされる極性画分は尿中では約 20%を占めたが、一部の被験者の血漿中では少量（0%～2%）検出されたのみであった。少量（0.5%～2%）のその他の代謝物が尿中に認められた。

In vitro データにより、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 は代謝物 O-脱メチル体の生成を触媒する能力を有することが示されているが、*in vivo* では代謝に主に寄与するアイソエンザイムは確認されていない。高代謝能者（EM；CYP2C19 の高い代謝能を有する者）と低代謝能者（PM；CYP2C19 の代謝能が欠損又は低い者）の薬物動態を比較したとき、ラコサミドの曝露量に臨床的に意義のある差は認められなかった。更に、オメプラゾール（CYP2C19 阻害薬）との相互作用試験で、血漿中ラコサミド濃度に臨床的に意義のある変化は認められず、この経路の重要性は小さいことが示された。O-脱メチルラコサミドの血漿中濃度は血漿中ラコサミド濃度の約 15%である。この主要代謝物の薬理活性は不明である。

排泄

ラコサミドは、主として腎排泄及び生体内変化により、全身循環から消失する。放射性同位元素で標識したラコサミドを経口及び静脈内投与後、投与した放射能の約 95%が尿中に回収され、糞中に回収された放射能は 0.5%未満であった。ラコサミドの消失半減期は約 13 時間である。薬物動態は用量比例性を示し、経時的な変化は認められず、被験者内及び被験者間の変動は小さかった。1 日 2 回投与により、血漿中濃度は 3 日後に定常状態に到達する。血漿中濃度は累積係数約 2 で上昇する。

単回負荷用量 200 mg により、100 mg 1 日 2 回経口投与時と比べてほぼ同程度の定常状態濃度となる。

特別な患者集団における薬物動態

性別

臨床試験により、性別はラコサミドの血漿中濃度に臨床的に問題となる影響を及ぼさないことが示されている。

腎機能障害

健康被験者と比較して、軽度及び中等度の腎機能障害患者ではラコサミドの AUC が約 30%増加し、重度腎機能障害患者及び血液透析が必要な末期腎疾患患者では約 60%増加したが、C_{max} には影響は認められなかった。

ラコサミドは血液透析により血漿中から有効に除去される。4 時間の血液透析治療後、ラコサミドの AUC は約 50%減少する。したがって、血液透析後に補充投与が推奨される（第 4.2 項参照）。中等度及び重度の腎機能障害患者では、代謝物 O-脱メチル体の曝露量が数倍に増加した。末期腎疾患患者で血液透析を行わなかった場合、本代謝物の曝露量は増加し、24 時間の採血中継

続的に上昇した。末期腎疾患患者における本代謝物の曝露量の増加が有害作用の発現に至るか否かは不明であるが、本代謝物の薬理活性は確認されていない。

肝機能障害

中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh B）では血漿中ラコサミド濃度の上昇が認められた（AUC_{norm}が約 50%高かった）。検討した患者で曝露量が高かったのは、一つには腎機能の低下によるものであった。検討したこれらの患者では、腎外クリアランスの低下によりラコサミドの AUC が 20%増加したと推定された。重度の肝機能障害患者ではラコサミドの薬物動態は検討されていない（第 4.2 項参照）。

高齢者（65 歳超）

男女の高齢者（75 歳超の患者を 4 例含む）を対象とした試験において、若年男性と比較して男性高齢者では AUC が約 30%、女性高齢者では約 50%増加した。これは一つには低体重に関連している。体重で基準化した AUC の差はそれぞれ 26%及び 23%である。曝露量の変動の増大も認められた。この試験の高齢被験者では、ラコサミドの腎クリアランスは若干低下していたのみであった。

腎機能の低下により適応となる場合を除き、一般的な用量の減量は必要ないと考えられる（第 4.2 項参照）。

小児患者

2 つの非盲検試験の生後 6 ヵ月～17 歳の小児てんかん患者 79 例から得られたスパースな血漿中濃度データを用いた母集団薬物動態解析によって、小児のラコサミドの薬物動態プロファイルを決定した。投与されたラコサミドは 2～12 mg/kg/日（小児の体重区分に関わらず）の 1 日 2 回であり、体重 50 kg 超の小児に対しては最大 400 mg/日であった。

典型的な血漿クリアランスは、体重 20、30 及び 50 kg の小児患者でそれぞれ 1.08、1.40 及び 1.92 L/h であった。それに対して、成人患者（体重 70 kg）の血漿クリアランスは 1.92 L/h と推定された。

5.3 前臨床安全性データ

毒性試験で得られた血漿中ラコサミド濃度は患者で認められたものと同程度であるかごくわずかに高いのみであり、ヒト曝露量のマージンは小さいか又はない。

麻酔したイヌに対してラコサミドを静脈内投与した安全性薬理試験において、恐らく心抑制作用によるものと考えられる一過性の PR 間隔及び QRS 間隔の延長並びに血圧の低下が認められた。これらの一過性の変化は、最大推奨臨床用量を投与後と同じ濃度範囲以上で認められた。麻酔したイヌ及びカニクイザルに対して 15～60 mg/kg を静脈内投与時に、心房及び心室伝導の遅延、房室ブロック及び房室解離が認められた。

反復投与毒性試験では、ラットにおいて、臨床曝露量の約 3 倍以上で軽度の可逆性の肝臓の変化が認められた。これらの変化には、肝臓重量の増加、肝細胞の肥大、血清中肝酵素濃度の増加

並びに総コレステロール及びトリグリセリドの増加が含まれた。肝細胞の肥大の他には、組織病理学的変化は認められなかった。

げっ歯類及びウサギを用いた生殖発生毒性試験では催奇形性は認められなかったが、ラットにおいて、予想される臨床曝露量と同程度の全身曝露量に相当する母体毒性用量で、周産期における死産児数及び出生児死亡数の増加、並びに生存同腹児数及び出生児体重のわずかな低下が認められた。これ以上の曝露レベルについては母体毒性のため動物で検討できなかったことから、ラコサミドの胚・胎児毒性及び催奇形性の特徴を十分に明らかにするにはデータが不十分である。

ラットを用いた試験で、ラコサミド及び／又はその代謝物は胎盤関門を容易に通過することが示されている。

幼若ラット及び幼若イヌにみられた毒性の種類は、成熟動物と質的な違いはなかった。幼若ラットでは、予想される臨床曝露量と同様の全身曝露量で、体重減少が認められた。幼若イヌでは、予想される臨床曝露量よりも低い全身曝露量で、一過性及び用量依存性の中枢神経系の臨床症状が観察され始めた。

6. 製剤に関する項目

6.1 添加剤一覧

グリセロール（E422）

カルメロースナトリウム

ソルビトール液（結晶化）（E420）

ポリエチレングリコール 4000

塩化ナトリウム

無水クエン酸

アセスルファムカリウム（E950）

パラオキシ安息香酸メチルナトリウム（E219）

ストロベリーフレーバー（プロピレングリコール、マルトールを含む）

マスキングフレーバー［プロピレングリコール、アスパルテーム（E951）、アセスルファムカリウム（E950）、マルトール、脱イオン水を含む］

精製水

6.2 配合禁忌

該当せず。

6.3 有効期間

3 年

開封後 2 ヵ月

6.4 貯蔵上の特別な注意

冷蔵しないこと。

6.5 容器の性質及び内容

白色のスクリューキャップ（材質：ポリプロピレン）、計量カップ及びアダプター付き経口用シリンジが付属した、200 mL 及び 465 mL 琥珀色ガラスボトル。

30 mL 計量カップの 1 目盛り（5 mL）はラコサミド 50 mg に相当する（例えば、2 目盛りは 100 mg に相当する）。

経口用シリンジ全量（10 mL）はラコサミド 100 mg に相当する。最小の計量可能量は 1 mL（ラコサミド 10 mg）である。1 mL の目盛りの内側には、0.25 mL（ラコサミド 2.5 mg）に相当する目盛りがある。

すべての包装サイズが販売されているとは限らない。

6.6 廃棄上の特別な注意

廃棄に関する特別な要件なし。

7. 医薬品市販承認取得者

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bruxelles

Belgium

8. 医薬品市販承認番号

EU/1/08/470/018-019

9. 初回承認日／承認更新日

初回承認日：2008 年 8 月 29 日

最終更新日：2013 年 7 月 31 日

10. 本文改訂日

本医薬品に関する詳細情報は欧州医薬品庁のウェブサイト http://www.ema.europa.eu/で閲覧可能である。

1.2 米国における添付文書の原文及び和訳

1.2.1 米国における添付文書　原文

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use VIMPAT® safely and effectively. See full prescribing information for VIMPAT.

VIMPAT® (lacosamide) film coated tablet, for oral use, CV
VIMPAT® (lacosamide) injection, for intravenous use, CV
VIMPAT® (lacosamide) oral solution, CV
Initial U.S. Approval: 2008

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Indications and Usage (1)	11/2017
Dosage and Administration (2.1)	11/2017
Warnings and Precautions (5.6)	03/2017

----------INDICATIONS AND USAGE----------
VIMPAT is indicated for the treatment of partial-onset seizures in patients 4 years of age and older.
As the safety of VIMPAT injection has not been established in pediatric patients, VIMPAT injection is indicated for the treatment of partial-onset seizures only in adult patients (17 years of age and older) (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
- *Adults (17 years and older):* Initial dosage for monotherapy is 100 mg twice daily; initial dosage for adjunctive therapy is 50 mg twice daily; maximum recommended dosage for monotherapy and adjunctive therapy is 200 mg twice daily (2.1)
- *Pediatric Patients 4 Years to less than 17 years*: The recommended dosage is based on body weight and is administered orally twice daily (2.1)
- Increase dosage based on clinical response and tolerability, no more frequently than once per week (2.1)
- Injection: for intravenous and adult use only when oral administration is temporarily not feasible; dosing regimen is the same as oral regimen; administer over 15 to 60 minutes; obtaining ECG before initiation is recommended in certain patients (2.6, 5.3)
- Dose adjustment is recommended for severe renal impairment (2.3, 12.3)
- Dose adjustment is recommended for mild or moderate hepatic impairment; use in patients with severe hepatic impairment is not recommended (2.4, 12.3)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
- 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg tablets (3)
- 200 mg/20 mL single-dose vial for intravenous use (3)
- 10 mg/mL oral solution (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------
None (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------
- Monitor patients for suicidal behavior and ideation (5.1)
- VIMPAT may cause dizziness and ataxia (5.2)
- Cardiac Rhythm and Conduction Abnormalities: Obtaining ECG before beginning and after titration to steady-state maintenance is recommended in patients with known cardiac conduction problems, taking drugs known to induce PR interval prolongation, or with severe cardiac disease; closely monitor these patients (5.3)
- VIMPAT may cause syncope (5.4)
- VIMPAT should be gradually withdrawn to minimize the potential of increased seizure frequency (5.5)
- Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)/ Multi-Organ Hypersensitivity: Discontinue if no alternate etiology (5.6)

----------ADVERSE REACTIONS----------
- Adjunctive therapy: Most common adverse reactions in adults (≥10% and greater than placebo) are diplopia, headache, dizziness, nausea (6.1)
- Monotherapy: Most common adverse reactions are similar to those seen in adjunctive therapy studies (6.1)
- Pediatric patients: Adverse reactions are similar to those seen in adult patients (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact UCB, Inc. at 1-844-599-2273 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------
- Pregnancy: Based on animal data, may cause fetal harm (8.1)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide

Revised: 11/2017

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Dosage Information
2.2 Converting From a Single Antiepileptic (AED) to VIMPAT Monotherapy
2.3 Dosage Information for Patients with Renal Impairment
2.4 Dosage Information for Patients with Hepatic Impairment
2.5 Administration Instructions for VIMPAT Tablets and Oral Solution
2.6 Preparation and Administration Information for VIMPAT Injection for Adult Patients
2.7 Discontinuation of VIMPAT
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Suicidal Behavior and Ideation
5.2 Dizziness and Ataxia
5.3 Cardiac Rhythm and Conduction Abnormalities
5.4 Syncope
5.5 Withdrawal of Antiepileptic Drugs (AEDs)
5.6 Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)/Multi-Organ Hypersensitivity
5.7 Risks in Patients with Phenylketonuria
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Postmarketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Strong CYP3A4 or CYP2C9 Inhibitors
7.2 Concomitant Medications that Prolong PR Interval
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
8.7 Hepatic Impairment
9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE
9.1 Controlled Substance
9.2 Abuse
9.3 Dependence
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
11.1 VIMPAT Tablets
11.2 VIMPAT Injection
11.3 VIMPAT Oral Solution
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Monotherapy in Patients with Partial-Onset Seizures
14.2 Adjunctive Therapy in Patients with Partial-Onset Seizures
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
16.1 How Supplied
16.2 Storage and Handling
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

VIMPAT is indicated for the treatment of partial-onset seizures in patients 4 years of age and older.

As the safety of VIMPAT injection in pediatric patients has not been established, VIMPAT injection is indicated for the treatment of partial-onset seizures only in adult patients (17 years of age and older).

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosage Information

Monotherapy and Adjunctive Therapy

The recommended dosage for adults and pediatric patients 4 years to less than 17 years of age is included in Table 1. In pediatric patients 4 years to less than 17 years of age, the recommended dosing regimen is dependent upon body weight and is only recommended to be administered orally. Dosage should be increased based on clinical response and tolerability, no more frequently than once per week. Titration increments should not exceed those shown in Table 1.

Table 1: Recommended Dosage for Adults and Pediatric Patients 4 Years and Older*

Age and Body Weight	Initial Dosage	Titration Regimen	Maintenance Dosage
Adults (17 years and older)	**Monotherapy:** 100 mg twice daily (200 mg per day) **Adjunctive Therapy:** 50 mg twice daily (100 mg per day)	Increase by 50 mg twice daily (100 mg per day) every week	**Monotherapy:** 150 mg to 200 mg twice daily (300 mg to 400 mg per day) **Adjunctive Therapy:** 100 mg to 200 mg twice daily (200 mg to 400 mg per day)
	Alternate Initial Dosage: 200 mg single loading dose, followed 12 hours later by 100 mg twice daily		
Pediatric patients weighing 50 kg or more	50 mg twice daily (100 mg per day)	Increase by 50 mg twice daily (100 mg per day) every week	**Monotherapy:** 150 mg to 200 mg twice daily (300 mg to 400 mg per day) **Adjunctive Therapy:** 100 mg to 200 mg twice daily (200 mg to 400 mg per day)
Pediatric patients weighing 30 kg to less than 50 kg	1 mg/kg twice daily (2 mg/kg/day)	Increase by 1 mg/kg twice daily (2 mg/kg/day) every week	2 mg/kg to 4 mg/kg twice daily (4 mg/kg/day to 8 mg/kg/day)
Pediatric patients weighing 11 kg to less than 30 kg	1 mg/kg twice daily (2 mg/kg/day)	Increase by 1 mg/kg twice daily (2 mg/kg/day) every week	3 mg/kg to 6 mg/kg twice daily (6 mg/kg/day to 12 mg/kg/day)

*when not specified, the dosage is the same for monotherapy and adjunctive therapy

In adjunctive clinical trials in adult patients, a dosage higher than 200 mg twice daily (400 mg per day) was not more effective and was associated with a substantially higher rate of adverse reactions [*see Adverse Reactions (6.1) and Clinical Studies (14.2)*].

VIMPAT Injection Dosage in Adult Patients (17 years and older)

VIMPAT injection may be used for adult patients when oral administration is temporarily not feasible [*see Dosage and Administration (2.6) and Warnings and Precautions (5.3)*]. VIMPAT injection can be administered intravenously to adult patients with the same dosing regimens described for oral dosing, including the loading dose. The use of VIMPAT injection in pediatric patients has not been studied.

The clinical study experience of intravenous VIMPAT is limited to 5 days of consecutive treatment.

Loading Dose in Adult Patients (17 Years and Older)

VIMPAT and VIMPAT injection may be initiated in adult patients with a single loading dose of 200 mg, followed approximately 12 hours later by 100 mg twice daily (200 mg per day). This maintenance dose regimen

should be continued for one week. VIMPAT can then be titrated as recommended in Table 1. The adult loading dose should be administered with medical supervision because of the increased incidence of CNS adverse reactions [*see Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3)*].

The use of a loading dose in pediatric patients has not been studied.

2.2 Converting From a Single Antiepileptic (AED) to VIMPAT Monotherapy

For patients who are already on a single AED and will convert to VIMPAT monotherapy, withdrawal of the concomitant AED should not occur until the therapeutic dosage of VIMPAT is achieved and has been administered for at least 3 days. A gradual withdrawal of the concomitant AED over at least 6 weeks is recommended.

2.3 Dosage Information for Patients with Renal Impairment

For patients with mild to moderate renal impairment, no dosage adjustment is necessary.

For patients with severe renal impairment [creatinine clearance (CL_{CR}) less than 30 mL/min as estimated by the Cockcroft-Gault equation for adults; CL_{CR} less than 30 mL/min/1.73m^2 as estimated by the Schwartz equation for pediatric patients] or end-stage renal disease, a reduction of 25% of the maximum dosage is recommended.

In all patients with renal impairment, the dose titration should be performed with caution.

Hemodialysis

VIMPAT is effectively removed from plasma by hemodialysis. Following a 4-hour hemodialysis treatment, dosage supplementation of up to 50% should be considered.

Concomitant Strong CYP3A4 or CYP2C9 Inhibitors

Dose reduction may be necessary in patients with renal impairment who are taking strong inhibitors of CYP3A4 and CYP2C9 [*see Drug Interactions (7.1), Use in Specific Populations (8.6), Clinical Pharmacology (12.3)*].

2.4 Dosage Information for Patients with Hepatic Impairment

For patients with mild or moderate hepatic impairment, a reduction of 25% of the maximum dosage is recommended. The dose titration should be performed with caution in patients with hepatic impairment. VIMPAT use is not recommended in patients with severe hepatic impairment.

Concomitant Strong CYP3A4 and CYP2C9 Inhibitors

Dose reduction may be necessary in patients with hepatic impairment who are taking strong inhibitors of CYP3A4 and CYP2C9 [*see Drug Interactions (7.1), Use in Specific Populations (8.7), Clinical Pharmacology (12.3)*].

2.5 Administration Instructions for VIMPAT Tablets and Oral Solution

VIMPAT may be taken with or without food.

VIMPAT Oral Solution

A calibrated measuring device is recommended to measure and deliver the prescribed dose accurately. A household teaspoon or tablespoon is not an adequate measuring device.

VIMPAT oral solution may also be administered using a nasogastric tube or gastrostomy tube.

Discard any unused VIMPAT oral solution remaining after 7 weeks of first opening the bottle.

2.6 Preparation and Administration Information for VIMPAT Injection for Adult Patients

Preparation

VIMPAT injection can be administered intravenously without further dilution or may be mixed with diluents listed below. The diluted solution should not be stored for more than 4 hours at room temperature.

Diluents:

Sodium Chloride Injection 0.9% (w/v)
Dextrose Injection 5% (w/v)
Lactated Ringer's Injection

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. Product with particulate matter or discoloration should not be used.

VIMPAT injection is for single-dose only. Any unused portion of VIMPAT injection should be discarded.

Administration

The recommended infusion rate is 30 to 60 minutes; however, infusions as rapid as 15 minutes can be administered if required [*see Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3)*].

Intravenous infusion of VIMPAT may cause bradycardia or AV blocks [*see Warnings and Precautions (5.3)*]. Obtaining an ECG before beginning VIMPAT and after VIMPAT is titrated to steady-state maintenance dose is recommended in patients with known cardiac conduction problems, on concomitant medications that prolong PR interval, or with severe cardiac disease.

Storage and Stability

The diluted solution should not be stored for more than 4 hours at room temperature. Any unused portion of VIMPAT injection should be discarded.

2.7 Discontinuation of VIMPAT

When discontinuing VIMPAT, a gradual withdrawal over at least 1 week is recommended [*see Warnings and Precautions (5.5)*].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

VIMPAT Tablets

- 50 mg: pink, oval, film-coated, debossed with "SP" on one side and "50" on the other
- 100 mg: dark yellow, oval, film-coated, debossed with "SP" on one side and "100" on the other
- 150 mg: salmon, oval, film-coated, debossed with "SP" on one side and "150" on the other
- 200 mg: blue, oval, film-coated , debossed with "SP" on one side and "200" on the other

VIMPAT Injection

- 200 mg/20 mL: clear, colorless sterile solution in single-dose vials

VIMPAT Oral Solution

- 10 mg/mL: clear, colorless to yellow or yellow-brown, strawberry-flavored liquid

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Suicidal Behavior and Ideation

Antiepileptic drugs (AEDs), including VIMPAT, 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 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 of events 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 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.

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 2 shows absolute and relative risk by indication for all evaluated AEDs.

Table 2: Risk by Indication for Antiepileptic Drugs in the Pooled Analysis

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.

Anyone considering prescribing VIMPAT or any other AED must balance this risk with the risk of untreated illness. Epilepsy and many other illnesses for which antiepileptics 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 Dizziness and Ataxia

VIMPAT may cause dizziness and ataxia.
In adult patients with partial-onset seizures taking 1 to 3 concomitant AEDs, dizziness was experienced by 25% of patients randomized to the recommended doses (200 to 400 mg/day) of VIMPAT (compared with 8% of placebo patients) and was the adverse event most frequently leading to discontinuation (3%). Ataxia was experienced by 6% of patients randomized to the recommended doses (200 to 400 mg/day) of VIMPAT (compared to 2% of placebo patients). The onset of dizziness and ataxia was most commonly observed during titration. There was a substantial increase in these adverse events at doses higher than 400 mg/day [*see Adverse Reactions (6.1)*]. Dizziness and ataxia were also observed in pediatric clinical trials.

5.3 Cardiac Rhythm and Conduction Abnormalities

PR interval prolongation

Dose-dependent prolongations in PR interval with VIMPAT have been observed in clinical studies in adult patients and in healthy volunteers [*see Clinical Pharmacology (12.2)*]. In adjunctive clinical trials in adult patients with partial-onset seizures, asymptomatic first-degree atrioventricular (AV) block was observed as an adverse reaction in 0.4% (4/944) of patients randomized to receive VIMPAT and 0% (0/364) of patients randomized to receive placebo. In clinical trials in adult patients with diabetic neuropathy, for which VIMPAT is not indicated, asymptomatic first-degree AV block was observed as an adverse reaction in 0.5% (5/1023) of patients receiving VIMPAT and 0% (0/291) of patients receiving placebo. Second degree and complete AV block have been reported in patients with seizures. When VIMPAT is given with other drugs that prolong the PR interval, further PR prolongation is possible.

VIMPAT should be used with caution in patients with known conduction problems (e.g., marked first-degree AV block, second-degree or higher AV block and sick sinus syndrome without pacemaker), sodium channelopathies (e.g., Brugada Syndrome), on concomitant medications that prolong PR interval, or with severe cardiac disease such as myocardial ischemia or heart failure, or structural heart disease. In such patients, obtaining an ECG before beginning VIMPAT, and after VIMPAT is titrated to steady-state maintenance dose, is recommended. In addition, these patients should be closely monitored if they are administered VIMPAT through the intravenous route. One case of profound bradycardia was observed in a patient during a 15-minute infusion of 150 mg VIMPAT. There were two postmarketing reports of third degree AV block in patients with significant cardiac history and also receiving metoprolol and amlodipine during infusion of VIMPAT injection at doses higher than recommended [*see Adverse Reactions (6.1), Drug Interactions (7.2)*].

Atrial fibrillation and Atrial flutter

In the short-term investigational trials of VIMPAT in adult patients with partial-onset seizures there were no cases of atrial fibrillation or flutter. Both atrial fibrillation and atrial flutter have been reported in open label partial-onset seizure trials and in postmarketing experience. In adult patients with diabetic neuropathy, 0.5% of

patients treated with VIMPAT experienced an adverse reaction of atrial fibrillation or atrial flutter, compared to 0% of placebo-treated patients. VIMPAT administration may predispose to atrial arrhythmias (atrial fibrillation or flutter), especially in patients with diabetic neuropathy and/or cardiovascular disease.

5.4 Syncope

In the short-term controlled trials of VIMPAT in adult patients with partial-onset seizures with no significant system illnesses, there was no increase in syncope compared to placebo. In the short-term controlled trials in adult patients with diabetic neuropathy, for which VIMPAT is not indicated, 1.2% of patients who were treated with VIMPAT reported an adverse reaction of syncope or loss of consciousness, compared with 0% of placebo-treated patients with diabetic neuropathy. Most of the cases of syncope were observed in patients receiving doses above 400 mg/day. The cause of syncope was not determined in most cases. However, several were associated with either changes in orthostatic blood pressure, atrial flutter/fibrillation (and associated tachycardia), or bradycardia. Cases of syncope have also been observed in open-label clinical partial-onset seizure studies in adult and pediatric patients. These cases were associated with a history of risk factors for cardiac disease and the use of drugs that slow AV conduction.

5.5 Withdrawal of Antiepileptic Drugs (AEDs)

As with all AEDs, VIMPAT should be withdrawn gradually (over a minimum of 1 week) to minimize the potential of increased seizure frequency in patients with seizure disorders.

5.6 Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)/Multi-Organ Hypersensitivity

One case of symptomatic hepatitis and nephritis was observed among 4011 adult subjects exposed to VIMPAT during clinical development. The event occurred in a healthy volunteer, 10 days after stopping VIMPAT treatment. The subject was not taking any concomitant medication and potential known viral etiologies for hepatitis were ruled out. The subject fully recovered within a month, without specific treatment. The case is consistent with a delayed multiorgan hypersensitivity reaction. Additional potential cases included 2 with rash and elevated liver enzymes and 1 with myocarditis and hepatitis of uncertain etiology.

Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS), also known as multi-organ hypersensitivity, has been reported with other antiepileptics. Some of these events have been fatal or life-threatening. DRESS typically, although not exclusively, presents with fever, rash, lymphadenopathy and/or facial swelling, in association with other organ system involvement, such as hepatitis, nephritis, hematologic abnormalities, myocarditis, or myositis, sometimes resembling an acute viral infection. Eosinophilia is often present. This disorder is variable in its expression, and other organ systems not noted here may be involved. It is important to note that early manifestations of hypersensitivity (e.g., fever, lymphadenopathy) may be present even though rash is not evident. If such signs or symptoms are present, the patient should be evaluated immediately. VIMPAT should be discontinued if an alternative etiology for the signs or symptoms cannot be established.

5.7 Risks in Patients with Phenylketonuria

Phenylalanine can be harmful in patients with phenylketonuria (PKU). VIMPAT oral solution contains aspartame, a source of phenylalanine. A 200 mg dose of VIMPAT oral solution (equivalent to 20 mL) contains 0.32 mg of phenylalanine. Before prescribing VIMPAT oral solution to a patient with PKU, consider the combined daily amount of phenylalanine from all sources, including VIMPAT oral solution.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are described below and elsewhere in the labeling:

- Suicidal Behavior and Ideation *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Dizziness and Ataxia *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Cardiac Rhythm and Conduction Abnormalities *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Syncope *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)/Multiorgan Hypersensitivity Reactions *[see Warnings and Precautions (5.6)]*

6.1 Clinical Trials Experience

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.

<u>VIMPAT Tablet and Oral Solution</u>

In the premarketing development of adjunctive therapy for partial-onset seizures, 1327 adult patients received VIMPAT tablets in controlled and uncontrolled trials, of whom 1000 were treated for longer than 6 months, and 852 for longer than 12 months. The monotherapy development program included 425 adult patients, 310 of whom were treated for longer than 6 months, and 254 for longer than 12 months.

Monotherapy Historical-Control Trial (Study 1)

In the monotherapy trial, 16% of patients randomized to receive VIMPAT at the recommended doses of 300 and 400 mg/day discontinued from the trial as a result of an adverse reaction. The adverse reaction most commonly (≥1% on VIMPAT) leading to discontinuation was dizziness.

Adverse reactions that occurred in this study were generally similar to those that occurred in adjunctive placebo-controlled studies. One adverse reaction, insomnia, occurred at a rate of ≥2% and was not reported at a similar rate in previous studies. This adverse reaction has also been observed in postmarketing experience [*see Adverse Reactions (6.2)*]. Because this study did not include a placebo control group, causality could not be established.

Dizziness, headache, nausea, somnolence, and fatigue all occurred at lower incidences during the AED Withdrawal Phase and Monotherapy Phase, compared with the Titration Phase [*see Clinical Studies (14.1)*].

Adjunctive Therapy Controlled Trials (Studies 2, 3, and 4)

In adjunctive therapy controlled clinical trials, the rate of discontinuation as a result of an adverse reaction was 8% and 17% in patients randomized to receive VIMPAT at the recommended doses of 200 and 400 mg/day, respectively, 29% at 600 mg/day (1.5 times greater than the maximum recommended dose), and 5% in patients randomized to receive placebo. The adverse reactions most commonly (>1% on VIMPAT and greater than placebo) leading to discontinuation were dizziness, ataxia, vomiting, diplopia, nausea, vertigo, and blurred vision.

Table 3 gives the incidence of adverse reactions that occurred in ≥2% of adult patients with partial-onset seizures in the VIMPAT total group and for which the incidence was greater than placebo.

Table 3: Adverse Reactions Incidence in Adjunctive Therapy Pooled, Placebo-Controlled Trials in Adult Patients with Partial-Onset Seizures (Studies 2, 3, and 4)

Adverse Reaction	Placebo N=364 %	VIMPAT 200 mg/day N=270 %	VIMPAT 400 mg/day N=471 %	VIMPAT 600 mg/day* N=203 %	VIMPAT Total N=944 %
Ear and labyrinth disorder					
Vertigo	1	5	3	4	4
Eye disorders					
Diplopia	2	6	10	16	11
Blurred Vision	3	2	9	16	8
Gastrointestinal disorders					
Nausea	4	7	11	17	11
Vomiting	3	6	9	16	9
Diarrhea	3	3	5	4	4
General disorders and administration site conditions					
Fatigue	6	7	7	15	9
Gait disturbance	<1	<1	2	4	2
Asthenia	1	2	2	4	2
Injury, poisoning and procedural complications					
Contusion	3	3	4	2	3
Skin laceration	2	2	3	3	3
Nervous system disorders					
Dizziness	8	16	30	53	31
Headache	9	11	14	12	13
Ataxia	2	4	7	15	8
Somnolence	5	5	8	8	7
Tremor	4	4	6	12	7
Nystagmus	4	2	5	10	5
Balance disorder	0	1	5	6	4
Memory impairment	2	1	2	6	2
Psychiatric disorders					
Depression	1	2	2	2	2
Skin and subcutaneous disorders					
Pruritus	1	3	2	3	2

*600 mg dose is 1.5 times greater than the maximum recommended dose.

The overall adverse reaction rate was similar in male and female patients. Although there were few non-Caucasian patients, no differences in the incidences of adverse reactions compared to Caucasian patients were observed.

Pediatric Patients (4 to less than 17 Years of Age)
Safety of VIMPAT was evaluated in clinical studies of pediatric patients 4 to less than 17 years of age for the treatment of partial-onset seizures. Across studies in pediatric patients with partial-onset seizures, 328 patients 4 to less than 17 years of age received VIMPAT oral solution or tablet, of whom 148 received VIMPAT for at least 1 year. Adverse reactions reported in clinical studies of pediatric patients 4 to less than 17 years of age were similar to those seen in adult patients.

Laboratory Abnormalities

Abnormalities in liver function tests have occurred in controlled trials with VIMPAT in adult patients with partial-onset seizures who were taking 1 to 3 concomitant anti-epileptic drugs. Elevations of ALT to ≥3× ULN occurred in 0.7% (7/935) of VIMPAT patients and 0% (0/356) of placebo patients. One case of hepatitis with transaminases >20x ULN occurred in one healthy subject 10 days after VIMPAT treatment completion, along with nephritis (proteinuria and urine casts). Serologic studies were negative for viral hepatitis. Transaminases returned to normal within one month without specific treatment. At the time of this event, bilirubin was normal. The hepatitis/nephritis was interpreted as a delayed hypersensitivity reaction to VIMPAT.

Other Adverse Reactions

The following is a list of adverse reactions reported by patients treated with VIMPAT in all clinical trials in adult patients with partial-onset seizures, including controlled trials and long-term open-label extension trials. Adverse reactions addressed in other tables or sections are not listed here.

Blood and lymphatic system disorders: neutropenia, anemia

Cardiac disorders: palpitations

Ear and labyrinth disorders: tinnitus

Gastrointestinal disorders: constipation, dyspepsia, dry mouth, oral hypoaesthesia

General disorders and administration site conditions: irritability, pyrexia, feeling drunk

Injury, poisoning, and procedural complications: fall

Musculoskeletal and connective tissue disorders: muscle spasms

Nervous system disorders: paresthesia, cognitive disorder, hypoaesthesia, dysarthria, disturbance in attention, cerebellar syndrome

Psychiatric disorders: confusional state, mood altered, depressed mood

VIMPAT Injection
Adverse reactions with intravenous administration to adult patients generally were similar to those that occurred with the oral formulation, although intravenous administration was associated with local adverse reactions such as injection site pain or discomfort (2.5%), irritation (1%), and erythema (0.5%). One case of profound bradycardia (26 bpm: BP 100/60 mmHg) occurred in a patient during a 15-minute infusion of 150 mg VIMPAT. This patient was on a beta-blocker. Infusion was discontinued and the patient experienced a rapid recovery.

The safety of a 15-minute loading dose administration of VIMPAT Injection 200 mg to 400 mg followed by oral administration of VIMPAT given twice daily at the same total daily dose as the initial intravenous infusion was assessed in an open-label study in adult patients with partial-onset seizures. Patients had to have been maintained on a stable dose regimen of 1 to 2 marketed antiepileptics for at least 28 days prior to treatment assignment. Treatment groups were as follows:

- Single dose of intravenous VIMPAT Injection 200 mg followed by oral VIMPAT 200 mg/day (100 mg every 12 hours)
- Single dose of intravenous VIMPAT Injection 300 mg followed by oral VIMPAT 300 mg/day (150 mg every 12 hours)
- Single dose of intravenous VIMPAT Injection 400 mg followed by oral VIMPAT 400 mg/day (200 mg every 12 hours).

Table 4 gives the incidence of adverse reactions that occurred in ≥5% of adult patients in any VIMPAT dosing group.

Table 4: Adverse Reactions in a 15-minute Infusion Study in Adult Patients with Partial-Onset Seizures

Adverse Reaction	VIMPAT 200 mg N=25 %	VIMPAT 300 mg N=50 %	VIMPAT 400 mg N=25 %	VIMPAT Total N=100 %
Eye disorders				
Diplopia	4	6	20	9
Blurred Vision	0	4	12	5
Gastrointestinal disorders				
Nausea	0	16	24	14
Dry mouth	0	6	12	6
Vomiting	0	4	12	5
Oral Paresthesia	4	4	8	5
Oral Hypoesthesia	0	6	8	5
Diarrhea	0	8	0	4
General disorders/administration site conditions				
Fatigue	0	18	12	12
Gait disturbance	8	2	0	3
Chest pain	0	0	12	3
Nervous system disorders				
Dizziness	20	46	60	43
Somnolence	0	34	36	26
Headache	8	4	16	8
Paresthesia	8	6	4	6
Tremor	0	6	4	4
Abnormal Coordination	0	6	0	3
Skin & subcutaneous tissue disorders				
Pruritus	0	6	4	4
Hyperhidrosis	0	0	8	2

Adverse reactions that occurred with infusion of VIMPAT 200 mg over 15-minutes followed by VIMPAT 100 mg administered orally twice per day were similar in frequency to those that occurred in 3-month adjunctive therapy controlled trials. Considering the difference in period of observations (1 week vs. 3 months), the incidence of CNS adverse reactions, such as dizziness, somnolence, and paresthesia may be higher with 15-minute administration of VIMPAT Injection than with administration over a 30-to 60-minute period.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of VIMPAT. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Blood and lymphatic system disorders: Agranulocytosis
Psychiatric disorders: Aggression, agitation, hallucination, insomnia, psychotic disorder
Skin and subcutaneous tissue disorders: Angioedema, rash, urticaria, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Strong CYP3A4 or CYP2C9 Inhibitors

Patients with renal or hepatic impairment who are taking strong inhibitors of CYP3A4 and CYP2C9 may have a significant increase in exposure to VIMPAT. Dose reduction may be necessary in these patients.

7.2 Concomitant Medications that Prolong PR Interval

VIMPAT should be used with caution in patients on concomitant medications that prolong PR interval, because of a risk of AV block or bradycardia, e.g., beta-blockers and calcium channel blockers. In such patients, obtaining an ECG before beginning VIMPAT, and after VIMPAT is titrated to steady-state, is recommended. In addition, these patients should be closely monitored if they are administered VIMPAT through the intravenous route [*see Warnings and Precautions (5.3)*].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to antiepileptic drugs (AEDs), such as VIMPAT, during pregnancy. Encourage women who are taking VIMPAT during pregnancy to enroll in the North American Antiepileptic Drug (NAAED) pregnancy registry by calling 1-888-233-2334 or visiting http://www.aedpregnancyregistry.org/.

Risk Summary

There are no adequate data on the developmental risks associated with the use of VIMPAT in pregnant women.

Lacosamide produced developmental toxicity (increased embryofetal and perinatal mortality, growth deficit) in rats following administration during pregnancy. Developmental neurotoxicity was observed in rats following administration during a period of postnatal development corresponding to the third trimester of human pregnancy. These effects were observed at doses associated with clinically relevant plasma exposures *(see Data)*.

In the U.S. general population the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown.

Data

Animal Data

Oral administration of lacosamide to pregnant rats (20, 75, or 200 mg/kg/day) and rabbits (6.25, 12.5, or 25 mg/kg/day) during the period of organogenesis did not produce any effects on the incidences of fetal structural abnormalities. However, the maximum doses evaluated were limited by maternal toxicity in both species and embryofetal death in rats. These doses were associated with maternal plasma lacosamide exposures (AUC) approximately 2 and 1 times (rat and rabbit, respectively) that in humans at the maximum recommended human dose (MRHD) of 400 mg/day.

In two studies in which lacosamide (25, 70, or 200 mg/kg/day and 50, 100, or 200 mg/kg/day) was orally administered to rats throughout pregnancy and lactation, increased perinatal mortality and decreased body weights in the offspring were observed at the highest dose tested. The no-effect dose for pre- and postnatal developmental toxicity in rats (70 mg/kg/day) was associated with a maternal plasma lacosamide AUC similar to that in humans at the MRHD.

Oral administration of lacosamide (30, 90, or 180 mg/kg/day) to rats during the neonatal and juvenile periods of development resulted in decreased brain weights and long-term neurobehavioral changes (altered open field performance, deficits in learning and memory). The early postnatal period in rats is generally thought to correspond to late pregnancy in humans in terms of brain development. The no-effect dose for developmental neurotoxicity in rats was associated with a plasma lacosamide AUC less than that in humans at the MRHD.

In Vitro Data

Lacosamide has been shown *in vitro* to interfere with the activity of collapsin response mediator protein-2 (CRMP-2), a protein involved in neuronal differentiation and control of axonal outgrowth. Potential adverse effects on CNS development related to this activity cannot be ruled out.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of lacosamide in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Studies in lactating rats have shown excretion of lacosamide and/or its metabolites in milk.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for VIMPAT and any potential adverse effects on the breastfed infant from VIMPAT or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of VIMPAT tablets and oral solution have been established in pediatric patients 4 to less than 17 years of age. Use of VIMPAT in this age group is supported by evidence from adequate and well-controlled studies of VIMPAT in adults with partial-onset seizures, pharmacokinetic data from adult and pediatric patients, and safety data in 328 pediatric patients 4 to less than 17 years of age [*see Adverse Reactions (6.1) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

Safety of VIMPAT injection in pediatric patients has not been established.

Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 4 years have not been established.

Animal Data

Lacosamide has been shown *in vitro* to interfere with the activity of collapsin response mediator protein-2 (CRMP-2), a protein involved in neuronal differentiation and control of axonal outgrowth. Potential related adverse effects on CNS development cannot be ruled out. Administration of lacosamide to rats during the neonatal and juvenile periods of postnatal development (approximately equivalent to neonatal through adolescent development in humans) resulted in decreased brain weights and long-term neurobehavioral changes (altered open field performance, deficits in learning and memory). The no-effect dose for developmental neurotoxicity in rats was associated with a plasma lacosamide exposure (AUC) less than that in humans at the maximum recommended human dose of 400 mg/day.

8.5 Geriatric Use

There were insufficient numbers of elderly patients enrolled in partial-onset seizure trials (n=18) to adequately determine whether they respond differently from younger patients.

No VIMPAT dose adjustment based on age is necessary. In elderly patients, dose titration should be performed with caution, usually starting at the lower end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic function, decreased renal function, increased cardiac conduction abnormalities or polypharmacy [*see Dosage and Administration (2.1, 2.3, 2.4), Clinical Pharmacology (12.3)*].

8.6 Renal Impairment

Based on data in adults, no dose adjustment is necessary in adult and pediatric patients with mild to moderate renal impairment (CL_{CR} ≥30 mL/min). In adult and pediatric patients with severe renal impairment (CL_{CR} <30 mL/min) and in those with end-stage renal disease, a reduction of 25% of the maximum dosage is recommended [*see Dosage and Administration (2.3), Clinical Pharmacology (12.3)*].

In all patients with renal impairment, dose titration should be performed with caution.

VIMPAT is effectively removed from plasma by hemodialysis. Dosage supplementation of up to 50% following hemodialysis should be considered.

8.7 Hepatic Impairment

Based on data in adults, for adult and pediatric patients with mild to moderate hepatic impairment, a reduction of 25% of the maximum dosage is recommended. Patients with mild to moderate hepatic impairment should be observed closely during dose titration [*see Dosage and Administration (2.4), Clinical Pharmacology (12.3)*].

The pharmacokinetics of lacosamide has not been evaluated in severe hepatic impairment. VIMPAT use is not recommended in patients with severe hepatic impairment.

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

9.1 Controlled Substance

VIMPAT is a Schedule V controlled substance.

9.2 Abuse

In a human abuse potential study, single doses of 200 mg and 800 mg lacosamide produced euphoria-type subjective responses that differentiated statistically from placebo; at 800 mg, these euphoria-type responses were statistically indistinguishable from those produced by alprazolam, a Schedule IV drug. The duration of the euphoria-type responses following lacosamide was less than that following alprazolam. A high rate of euphoria was also reported as an adverse event in the human abuse potential study following single doses of 800 mg lacosamide (15% [5/34]) compared to placebo (0%) and in two pharmacokinetic studies following single and multiple doses of 300-800 mg lacosamide (ranging from 6% [2/33] to 25% [3/12]) compared to placebo (0%). However, the rate of euphoria reported as an adverse event in the VIMPAT development program at therapeutic doses was less than 1%.

9.3 Dependence

Abrupt termination of lacosamide in clinical trials with diabetic neuropathic pain patients produced no signs or symptoms that are associated with a withdrawal syndrome indicative of physical dependence. However, psychological dependence cannot be excluded due to the ability of lacosamide to produce euphoria-type adverse events in humans.

10 OVERDOSAGE

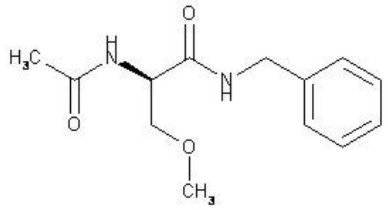
Events reported after an intake of more than 800 mg (twice the maximum recommended daily dosage) of VIMPAT include dizziness, nausea, and seizures (generalized tonic-clonic seizures, status epilepticus). Cardiac conduction disorders, confusion, decreased level of consciousness, cardiogenic shock, and coma have also been observed. Fatalities have occurred following lacosamide overdoses of several grams.

There is no specific antidote for overdose with VIMPAT. Standard decontamination procedures should be followed. General supportive care of the patient is indicated including monitoring of vital signs and observation of the clinical status of patient. A Certified Poison Control Center should be contacted for up to date information on the management of overdose with VIMPAT.

Standard hemodialysis procedures result in significant clearance of VIMPAT (reduction of systemic exposure by 50% in 4 hours). Hemodialysis may be indicated based on the patient's clinical state or in patients with significant renal impairment.

11 DESCRIPTION

The chemical name of lacosamide, the single (R)-enantiomer, is (R)-2-acetamido-N-benzyl-3-methoxypropionamide (IUPAC). Lacosamide is a functionalized amino acid. Its molecular formula is $C_{13}H_{18}N_2O_3$ and its molecular weight is 250.30. The chemical structure is:



Lacosamide is a white to light yellow powder. It is sparingly soluble in water and slightly soluble in acetonitrile and ethanol.

11.1 VIMPAT Tablets

VIMPAT tablets for oral administration contain lacosamide and the following inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, crospovidone, hydroxypropylcellulose, hypromellose, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, polyethylene glycol, polyvinyl alcohol, talc, titanium dioxide, and dye pigments as specified below: VIMPAT tablets are supplied as debossed tablets and contain the following coloring agents:
50 mg tablets: red iron oxide, black iron oxide, FD&C Blue #2/indigo carmine aluminum lake
100 mg tablets: yellow iron oxide
150 mg tablets: yellow iron oxide, red iron oxide, black iron oxide
200 mg tablets: FD&C Blue #2/indigo carmine aluminum lake

11.2 VIMPAT Injection

VIMPAT injection is a clear, colorless, sterile solution containing 10 mg lacosamide per mL for intravenous infusion. One 20-mL vial contains 200 mg of lacosamide drug substance. The inactive ingredients are sodium chloride and water for injection. Hydrochloric acid is used for pH adjustment. VIMPAT injection has a pH of 3.5 to 5.0.

11.3 VIMPAT Oral Solution

VIMPAT oral solution contains 10 mg of lacosamide per mL. The inactive ingredients are purified water, sorbitol solution, glycerin, polyethylene glycol, carboxymethylcellulose sodium, acesulfame potassium, methylparaben, flavoring (including natural and artificial flavors, propylene glycol, aspartame, and maltol), anhydrous citric acid and sodium chloride.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

The precise mechanism by which VIMPAT exerts its antiepileptic effects in humans remains to be fully elucidated. *In vitro* electrophysiological studies have shown that lacosamide selectively enhances slow inactivation of voltage-gated sodium channels, resulting in stabilization of hyperexcitable neuronal membranes and inhibition of repetitive neuronal firing.

12.2 Pharmacodynamics

A pharmacokinetic-pharmacodynamic (efficacy) analysis was performed based on the pooled data from the 3 efficacy trials for partial-onset seizures. Lacosamide exposure is correlated with the reduction in seizure frequency. However, doses above 400 mg/day do not appear to confer additional benefit in group analyses.

Cardiac Electrophysiology

Electrocardiographic effects of VIMPAT were determined in a double-blind, randomized clinical pharmacology trial of 247 healthy subjects. Chronic oral doses of 400 and 800 mg/day were compared with placebo and a positive control (400 mg moxifloxacin). VIMPAT did not prolong QTc interval and did not have a dose-related or clinically important effect on QRS duration. VIMPAT produced a small, dose-related increase in mean PR interval. At steady-state, the time of the maximum observed mean PR interval corresponded with t_{max}. The placebo-subtracted maximum increase in PR interval (at t_{max}) was 7.3 ms for the 400 mg/day group and 11.9 ms for the 800 mg/day group. For patients who participated in the controlled trials, the placebo-subtracted mean maximum increase in PR interval for a 400 mg/day VIMPAT dose was 3.1 ms in patients with partial-onset seizures and 9.4 ms for patients with diabetic neuropathy.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of VIMPAT have been studied in healthy adult subjects (age range 18 to 87), adults with partial-onset seizures, adults with diabetic neuropathy, and subjects with renal and hepatic impairment.

VIMPAT is completely absorbed after oral administration with negligible first-pass effect with a high absolute bioavailability of approximately 100%. The maximum lacosamide plasma concentrations occur approximately 1 to 4 hour post-dose after oral dosing, and elimination half-life is approximately 13 hours. Steady state plasma concentrations are achieved after 3 days of twice daily repeated administration. Pharmacokinetics of VIMPAT are dose proportional (100-800 mg) and time invariant, with low inter- and intra-subject variability. Compared to lacosamide the major metabolite, O-desmethyl metabolite, has a longer T_{max} (0.5 to 12 hours) and elimination half-life (15-23 hours).

Absorption and Bioavailability

VIMPAT is completely absorbed after oral administration. The oral bioavailability of VIMPAT tablets is approximately 100%. Food does not affect the rate and extent of absorption.

After intravenous administration, C_{max} is reached at the end of infusion. The 30- and 60-minute intravenous infusions are bioequivalent to the oral tablet. For the 15-minute intravenous infusion, bioequivalence was met for $AUC_{(0\text{-}tz)}$ but not for C_{max}. The point estimate of C_{max} was 20% higher than C_{max} for oral tablet and the 90% CI for C_{max} exceeded the upper boundary of the bioequivalence range.

In a trial comparing the oral tablet with an oral solution containing 10 mg/mL lacosamide, bioequivalence between both formulations was shown.

A single loading dose of 200 mg approximates steady-state concentrations comparable to the 100 mg twice daily oral administration.

Distribution

The volume of distribution is approximately 0.6 L/kg and thus close to the volume of total body water. VIMPAT is less than 15% bound to plasma proteins.

Metabolism and Elimination

VIMPAT is primarily eliminated from the systemic circulation by renal excretion and biotransformation.

After oral and intravenous administration of 100 mg [14C]-lacosamide approximately 95% of radioactivity administered was recovered in the urine and less than 0.5% in the feces. The major compounds excreted were unchanged lacosamide (approximately 40% of the dose), its O-desmethyl metabolite (approximately 30%), and a structurally unknown polar fraction (~20%). The plasma exposure of the major human metabolite, O-desmethyl-lacosamide, is approximately 10% of that of lacosamide. This metabolite has no known pharmacological activity.

The CYP isoforms mainly responsible for the formation of the major metabolite (O-desmethyl) are CYP3A4, CYP2C9, and CYP2C19. The elimination half-life of the unchanged drug is approximately 13 hours and is not altered by different doses, multiple dosing or intravenous administration.

There is no enantiomeric interconversion of lacosamide.

Specific Populations

Renal Impairment

Lacosamide and its major metabolite are eliminated from the systemic circulation primarily by renal excretion.

The AUC of VIMPAT was increased approximately 25% in mildly (CL_{CR} 50-80 mL/min) and moderately (CL_{CR} 30-50 mL/min) and 60% in severely ($CL_{CR} \leq 30$ mL/min) renally impaired patients compared to subjects with normal renal function ($CL_{CR} > 80$ mL/min), whereas C_{max} was unaffected. VIMPAT is

effectively removed from plasma by hemodialysis. Following a 4-hour hemodialysis treatment, AUC of VIMPAT is reduced by approximately 50% [*see Dosage and Administration (2.3)*].

Hepatic Impairment

Lacosamide undergoes metabolism. Subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B) showed higher plasma concentrations of lacosamide (approximately 50-60% higher AUC compared to healthy subjects). The pharmacokinetics of lacosamide have not been evaluated in severe hepatic impairment [*see Dosage and Administration (2.4)*].

Pediatric Patients (4 to less than 17 Years of Age)

The pediatric pharmacokinetic profile of VIMPAT was determined in a population pharmacokinetic analysis using sparse plasma concentration data obtained in two open-label studies in 79 pediatric patients with partial-onset seizures that included patients 4 years to less than 17 years of age. Both apparent clearance and apparent volume of distribution increase as body weight increases. For patients weighing 11 kg, 28.9 kg (the mean population body weight), and 70 kg, the typical plasma half-life ($t_{1/2}$) is 7.4 hours, 10.6 hours, and 14.8 hours, respectively. Steady state plasma concentrations are achieved after 3 days of twice daily repeated administration.

The pharmacokinetics of VIMPAT in pediatric patients are similar when used as monotherapy or as adjunctive therapy for the treatment of partial-onset seizures.

Geriatric Patients

In the elderly (>65 years), dose and body-weight normalized AUC and C_{max} is about 20% increased compared to young subjects (18-64 years). This may be related to body weight and decreased renal function in elderly subjects.

Gender

VIMPAT clinical trials indicate that gender does not have a clinically relevant influence on the pharmacokinetics of VIMPAT.

Race

There are no clinically relevant differences in the pharmacokinetics of VIMPAT between Asian, Black, and Caucasian subjects.

CYP2C19 Polymorphism

There are no clinically relevant differences in the pharmacokinetics of VIMPAT between CYP2C19 poor metabolizers and extensive metabolizers. Results from a trial in poor metabolizers (PM) (N=4) and extensive metabolizers (EM) (N=8) of cytochrome P450 (CYP) 2C19 showed that lacosamide plasma concentrations were similar in PMs and EMs, but plasma concentrations and the amount excreted into urine of the O-desmethyl metabolite were about 70% reduced in PMs compared to EMs.

Drug Interactions

In Vitro Assessment of Drug Interactions

In vitro metabolism studies indicate that lacosamide does not induce the enzyme activity of drug metabolizing cytochrome P450 isoforms CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 and 3A4. Lacosamide did not inhibit CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4/5 at plasma concentrations observed in clinical studies.

In vitro data suggest that lacosamide has the potential to inhibit CYP2C19 at therapeutic concentrations. However, an *in vivo* study with omeprazole did not show an inhibitory effect on omeprazole pharmacokinetics.

Lacosamide was not a substrate or inhibitor for P-glycoprotein.
Lacosamide is a substrate of CYP3A4, CYP2C9, and CYP2C19. Patients with renal or hepatic impairment who are taking strong inhibitors of CYP3A4 and CYP2C9 may have increased exposure to lacosamide.

Since <15% of lacosamide is bound to plasma proteins, a clinically relevant interaction with other drugs through competition for protein binding sites is unlikely.

In Vivo Assessment of Drug Interactions

- Drug interaction studies with AEDs
    - Effect of VIMPAT on concomitant AEDs

      VIMPAT 400 mg/day had no influence on the pharmacokinetics of 600 mg/day valproic acid and 400 mg/day carbamazepine in healthy subjects.

      The placebo-controlled clinical studies in patients with partial-onset seizures showed that steady-state plasma concentrations of levetiracetam, carbamazepine, carbamazepine epoxide, lamotrigine, topiramate,

oxcarbazepine monohydroxy derivative (MHD), phenytoin, valproic acid, phenobarbital, gabapentin, clonazepam, and zonisamide were not affected by concomitant intake of VIMPAT at any dose.

- Effect of concomitant AEDs on VIMPAT
  Drug-drug interaction studies in healthy subjects showed that 600 mg/day valproic acid had no influence on the pharmacokinetics of 400 mg/day VIMPAT. Likewise, 400 mg/day carbamazepine had no influence on the pharmacokinetics of VIMPAT in a healthy subject study. Population pharmacokinetics results in patients with partial-onset seizures showed small reductions (15% to 20% lower) in lacosamide plasma concentrations when VIMPAT was coadministered with carbamazepine, phenobarbital or phenytoin.

- Drug-drug interaction studies with other drugs
  - Digoxin
    There was no effect of VIMPAT (400 mg/day) on the pharmacokinetics of digoxin (0.5 mg once daily) in a study in healthy subjects.

  - Metformin
    There were no clinically relevant changes in metformin levels following coadministration of VIMPAT (400 mg/day).

    Metformin (500 mg three times a day) had no effect on the pharmacokinetics of VIMPAT (400 mg/day).

  - Omeprazole
    Omeprazole is a CYP2C19 substrate and inhibitor.

    There was no effect of VIMPAT (600 mg/day) on the pharmacokinetics of omeprazole (40 mg single dose) in healthy subjects. The data indicated that lacosamide had little *in vivo* inhibitory or inducing effect on CYP2C19.

    Omeprazole at a dose of 40 mg once daily had no effect on the pharmacokinetics of VIMPAT (300 mg single dose). However, plasma levels of the O-desmethyl metabolite were reduced about 60% in the presence of omeprazole.

  - Midazolam
    Midazolam is a 3A4 substrate.

    There was no effect of VIMPAT (200 mg single dose or repeat doses of 400 mg/day given as 200 mg BID) on the pharmacokinetics of midazolam (single dose, 7.5 mg), indicating no inhibitory or inducing effects on CYP3A4.

  - Oral Contraceptives
    There was no influence of VIMPAT (400 mg/day) on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of an oral contraceptive containing 0.03 mg ethinylestradiol and 0.15 mg levonorgestrel in healthy subjects, except that a 20% increase in ethinylestradiol C_{max} was observed.

  - Warfarin

    Co-administration of VIMPAT (400 mg/day) with warfarin (25 mg single dose) did not result in a clinically relevant change in the pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of warfarin in a study in healthy male subjects.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis
There was no evidence of drug related carcinogenicity in mice or rats. Mice and rats received lacosamide once daily by oral administration for 104 weeks at doses producing plasma exposures (AUC) up to approximately 1 and 3 times, respectively, the plasma AUC in humans at the maximum recommended human dose (MRHD) of 400 mg/day.

Mutagenesis
Lacosamide was negative in an *in vitro* Ames test and an *in vivo* mouse micronucleus assay. Lacosamide induced a positive response in the *in vitro* mouse lymphoma assay.

Fertility
No adverse effects on male or female fertility or reproduction were observed in rats at doses producing plasma exposures (AUC) up to approximately 2 times the plasma AUC in humans at the MRHD.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Monotherapy in Patients with Partial-Onset Seizures

The efficacy of VIMPAT in monotherapy was established in a historical-control, multicenter, randomized trial that included 425 patients, age 16 to 70 years, with partial-onset seizures (Study 1). To be included in Study 1, patients were required to be taking stable doses of 1 or 2 marketed antiepileptic drugs. This treatment continued into the 8 week baseline period. To remain in the study, patients were required to have at least 2 partial-onset seizures per 28 days during the 8 week baseline period. The baseline period was followed by a 3 week titration period, during which VIMPAT was added to the ongoing antiepileptic regimen. This was followed by a 16-week maintenance period (i.e., a 6-week withdrawal period for background antiepileptic drugs, followed by a 10-week monotherapy period). Patients were randomized 3 to 1 to receive VIMPAT 400 mg/day or VIMPAT 300 mg/day. Treatment assignments were blinded. Response to treatment was based upon a comparison of the number of patients who met exit criteria during the maintenance phase, compared to historical controls. The historical control consisted of a pooled analysis of the control groups from 8 studies of similar design, which utilized a sub-therapeutic dose of an antiepileptic drug. Statistical superiority to the historical control was considered to be demonstrated if the upper limit from a 2-sided 95% confidence interval for the percentage of patients meeting exit criteria in patients receiving VIMPAT remained below the lower 95% prediction limit of 65% derived from the historical control data.

The exit criteria were one or more of the following: (1) doubling of average monthly seizure frequency during any 28 consecutive days, (2) doubling of highest consecutive 2-day seizure frequency, (3) occurrence of a single generalized tonic-clonic seizure, (4) clinically significant prolongation or worsening of overall seizure duration, frequency, type or pattern considered by the investigator to require trial discontinuation, (5) status epilepticus or new onset of serial/cluster seizures. The study population profile appeared comparable to that of the historical control population.

For the VIMPAT 400 mg/day group, the estimate of the percentage of patients meeting at least 1 exit criterion was 30% (95% CI: 25%, 36%). The upper limit of the 2-sided 95% CI (36%) was below the threshold of 65% derived from the historical control data, meeting the pre-specified criteria for efficacy. VIMPAT 300 mg/day also met the pre-specified criteria for efficacy.

14.2 Adjunctive Therapy in Patients with Partial-Onset Seizures

The efficacy of VIMPAT as adjunctive therapy in partial-onset seizures was established in three 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trials in adult patients (Study 2, Study 3, and Study 4). Enrolled patients had partial-onset seizures with or without secondary generalization, and were not adequately controlled with 1 to 3 concomitant AEDs. During an 8-week baseline period, patients were required to have an average of ≥4 partial-onset seizures per 28 days with no seizure-free period exceeding 21 days. In these 3 trials, patients had a mean duration of epilepsy of 24 years and a median baseline seizure frequency ranging from 10 to 17 per 28 days. 84% of patients were taking 2 to 3 concomitant AEDs with or without concurrent vagal nerve stimulation.

Study 2 compared doses of VIMPAT 200, 400, and 600 mg/day with placebo. Study 3 compared doses of VIMPAT 400 and 600 mg/day with placebo. Study 4 compared doses of VIMPAT 200 and 400 mg/day with placebo. In all three trials, following an 8-week baseline phase to establish baseline seizure frequency prior to randomization, patients were randomized and titrated to the randomized dose (a 1-step back-titration of VIMPAT 100 mg/day or placebo was allowed in the case of intolerable adverse events at the end of the titration phase). During the titration phase, in all 3 adjunctive therapy trials, treatment was initiated at 100 mg/day (50 mg twice daily), and increased in weekly increments of 100 mg/day to the target dose. The titration phase lasted 6 weeks in Study 2 and Study 3, and 4 weeks in Study 4. In all three trials, the titration phase was followed by a maintenance phase that lasted 12 weeks, during which patients were to remain on a stable dose of VIMPAT.

A reduction in 28 day seizure frequency (baseline to maintenance phase), as compared to the placebo group, was the primary variable in all three adjunctive therapy trials. A statistically significant effect was observed with VIMPAT treatment (Figure 1) at doses of 200 mg/day (Study 4), 400 mg/day (Studies 2, 3, and 4), and 600 mg/day (Studies 2 and 3).

Subset evaluations of VIMPAT demonstrate no important differences in seizure control as a function of gender or race, although data on race was limited (about 10% of patients were non-Caucasian).

Figure 1 – Median Percent Reduction in Seizure Frequency per 28 days from Baseline to the Maintenance Phase by Dose

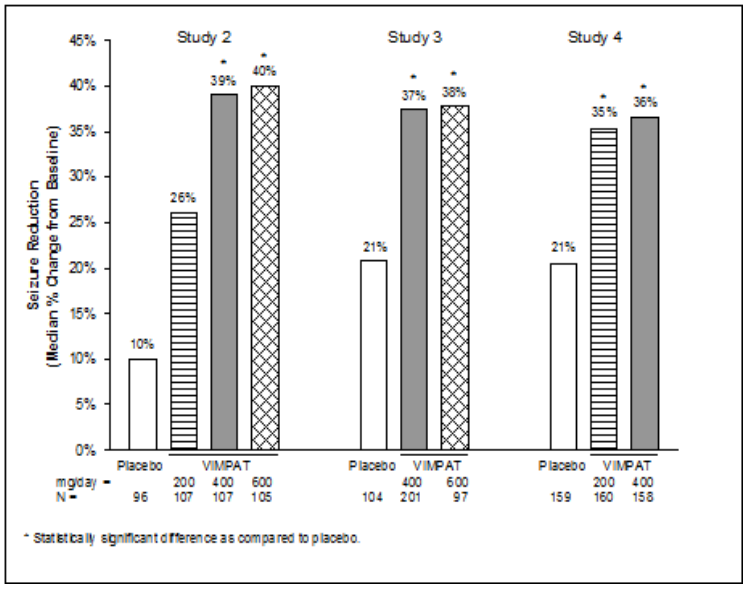
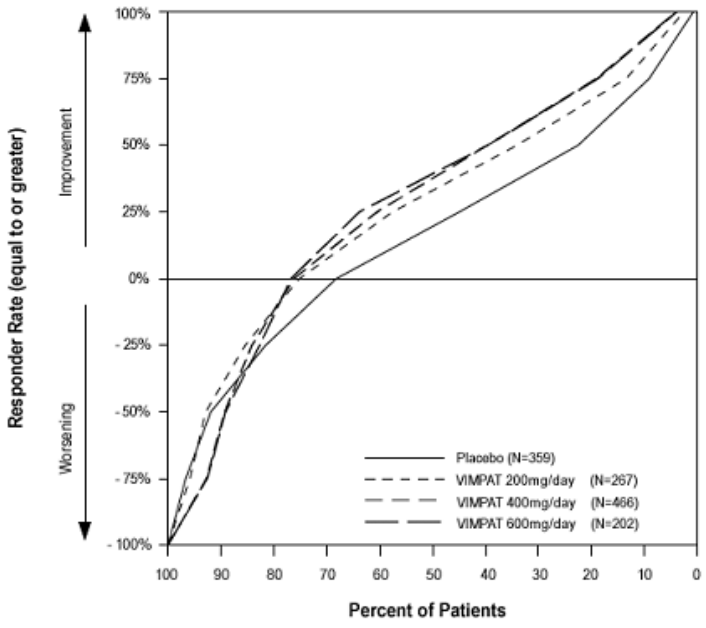


Figure 2 presents the percentage of patients (X-axis) with a percent reduction in partial seizure frequency (responder rate) from baseline to the maintenance phase at least as great as that represented on the Y-axis. A positive value on the Y-axis indicates an improvement from baseline (i.e., a decrease in seizure frequency), while a negative value indicates a worsening from baseline (i.e., an increase in seizure frequency). Thus, in a display of this type, a curve for an effective treatment is shifted to the left of the curve for placebo. The proportion of patients achieving any particular level of reduction in seizure frequency was consistently higher for the VIMPAT groups, compared to the placebo group. For example, 40% of patients randomized to VIMPAT (400 mg/day) experienced a 50% or greater reduction in seizure frequency, compared to 23% of patients randomized to placebo. Patients with an increase in seizure frequency >100% are represented on the Y-axis as equal to or greater than -100%.

Figure 2 – Proportion of Patients by Responder Rate for VIMPAT and Placebo Groups in Studies 2, 3, and 4



16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

VIMPAT (lacosamide) Tablets

- 50 mg are pink, oval, film-coated tablets debossed with "SP" on one side and "50" on the other. They are supplied as follows:

Bottles of 60	NDC 0131-2477-35
Unit Dose Carton of 60 tablets [6 cards, each card contains 10 tablets]	NDC 0131-2477-60

- 100 mg are dark yellow, oval, film-coated tablets debossed with "SP" on one side and "100" on the other. They are supplied as follows:

Bottles of 60	NDC 0131-2478-35
Unit Dose Carton of 60 tablets [6 cards, each card contains 10 tablets]	NDC 0131-2478-60

- 150 mg are salmon, oval, film-coated tablets debossed with "SP" on one side and "150" on the other. They are supplied as follows:

Bottles of 60	NDC 0131-2479-35
Unit Dose Carton of 60 tablets [6 cards, each card contains 10 tablets]	NDC 0131-2479-60

- 200 mg are blue, oval, film-coated tablets debossed with "SP" on one side and "200" on the other. They are supplied as follows:

Bottles of 60	NDC 0131-2480-35
Unit Dose Carton of 60 tablets [6 cards, each card contains 10 tablets]	NDC 0131-2480-60

VIMPAT (lacosamide) Injection

- 200 mg/20 mL is a clear, colorless sterile solution supplied in 20 mL colorless single-dose glass vials.

200 mg/20 mL vial in cartons of 10 vials	NDC 0131-1810-67

VIMPAT (lacosamide) Oral Solution

- 10 mg/mL is a clear, colorless to yellow or yellow-brown, strawberry-flavored liquid. It is supplied in PET bottles as follows:

200 mL bottles	NDC 0131-5410-71
465 mL bottles	NDC 0131-5410-70

16.2 Storage and Handling

Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted between 15°C to 30°C (59°F to 86°F).
[See USP Controlled Room Temperature]

Do not freeze VIMPAT injection or oral solution. Discard any unused VIMPAT oral solution remaining after seven (7) weeks of first opening the bottle.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient or caregiver to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Suicidal Thinking and Behavior

Patients, their caregivers, and families should be counseled that AEDs, including VIMPAT, may increase the risk of suicidal thoughts and behavior and should be advised of the need to be alert for the emergence or worsening of 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 [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

Dizziness and Ataxia

Patients should be counseled that VIMPAT use may cause dizziness, double vision, abnormal coordination and balance, and somnolence. Patients taking VIMPAT should be advised not to drive, operate complex machinery, or engage in other hazardous activities until they have become accustomed to any such effects associated with VIMPAT [*see Warnings and Precautions (5.2)*].

Cardiac Rhythm and Conduction Abnormalities

Patients should be counseled that VIMPAT is associated with electrocardiographic changes that may predispose to irregular beat and syncope, particularly in patients with underlying cardiovascular disease, with heart conduction problems or who are taking other medications that affect the heart. Patients who develop syncope should lay down with raised legs and contact their health care provider [*see Warnings and Precautions (5.3)*].

Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)/Multi-Organ Hypersensitivity

Patients should be aware that VIMPAT may cause serious hypersensitivity reactions affecting multiple organs such as the liver and kidney. VIMPAT should be discontinued if a serious hypersensitivity reaction is suspected. Patients should also be instructed to report promptly to their physicians any symptoms of liver toxicity (e.g., fatigue, jaundice, dark urine) [*see Warnings and Precautions (5.6)*].

Pregnancy Registry

Advise patients to notify their healthcare provider if they become pregnant or intend to become pregnant during VIMPAT therapy. Encourage patients to enroll in the North American Antiepileptic Drug (NAAED) pregnancy registry if they become pregnant. This registry is collecting information about the safety of AEDs during pregnancy [*see Use in Specific Populations (8.1)*].

MEDICATION GUIDE
VIMPAT (VIM-păt)
(lacosamide)
film coated tablet, for oral use, CV
VIMPAT (VIM-păt)
(lacosamide)
injection, for intravenous use, CV
VIMPAT (VIM-păt)
(lacosamide)
oral solution, CV

Read this Medication Guide before you start taking VIMPAT and each time you get a refill. There may be new information. This Medication Guide describes important safety information about VIMPAT. 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 VIMPAT?

Do not stop taking VIMPAT without first talking to your healthcare provider. Stopping VIMPAT suddenly can cause serious problems. Stopping seizure medicine suddenly in a patient who has epilepsy can cause seizures that will not stop (status epilepticus).

VIMPAT can cause serious side effects, including:

1. **Like other antiepileptic drugs, VIMPAT 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

   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.
   - 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.
2. VIMPAT may cause you to feel dizzy, have double vision, feel sleepy, or have problems with coordination and walking. Do not drive, operate heavy machinery, or do other dangerous activities until you know how VIMPAT affects you.
3. VIMPAT may cause you to have an irregular heartbeat or may cause you to faint. Call your healthcare provider if you:
   - have a fast, slow, or pounding heartbeat
   - have shortness of breath
   - feel lightheaded
   - fainted or if you feel like you are going to faint

   If you have fainted or feel like you are going to faint you should lay down with your legs raised.
4. VIMPAT is a federally controlled substance (CV) because it can be abused or lead to drug dependence. Keep your VIMPAT in a safe place, to protect it from theft. Never give your VIMPAT to anyone else, because it may harm them. Selling or giving away this medicine is against the law.

What is VIMPAT?

VIMPAT is a prescription medicine used to treat partial-onset seizures in people 4 years of age and older.
- It is not known if VIMPAT injection is safe for use in children. Children age 4 years and older should only take VIMPAT by mouth. VIMPAT injection is only for use in people 17 years of age and older.
- It is not known if VIMPAT is safe and effective in children under 4 years of age.

What should I tell my healthcare provider before taking VIMPAT?

Before you take VIMPAT, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:
- have or have had depression, mood problems or suicidal thoughts or behavior.
- have heart problems.
- have kidney problems.
- have liver problems.
- have abused prescription medicines, street drugs or alcohol in the past.
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if VIMPAT can harm your unborn baby. Tell your healthcare provider right away if you become pregnant while taking VIMPAT. You and your healthcare provider will decide if you should take VIMPAT while you are pregnant.
  - If you become pregnant while taking VIMPAT, 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 medicine during pregnancy.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if VIMPAT passes into your breast milk or if it can harm your baby. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby if you take VIMPAT.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

Taking VIMPAT with certain other medicines may 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 VIMPAT?
- Take VIMPAT exactly as your healthcare provider tells you.
- Your healthcare provider will tell you how much VIMPAT to take and when to take it.
- Your healthcare provider may change your dose if needed.
- Do not stop VIMPAT without first talking to a healthcare provider. Stopping VIMPAT suddenly in a patient who has epilepsy can cause seizures that will not stop (status epilepticus).
- VIMPAT may be taken with or without food.
- If your healthcare provider has prescribed VIMPAT oral solution, be sure to ask your pharmacist for a medicine dropper or medicine cup to help you measure the correct amount of VIMPAT oral solution. Do not use a household teaspoon. Ask your pharmacist for instructions on how to use the measuring device the right way.

- If you take too much VIMPAT, call your healthcare provider or local Poison Control Center right away.

What should I avoid while taking VIMPAT?
Do not drive, operate heavy machinery, or do other dangerous activities until you know how VIMPAT affects you. VIMPAT may cause you to feel dizzy, have double vision, feel sleepy, or have problems with coordination and walking.

What are the possible side effects of VIMPAT?
- See "**What is the most important information I should know about VIMPAT?**"

VIMPAT may cause other serious side effects including:
- **A serious allergic reaction that may affect your skin or other parts of your body such as your liver or blood cells**. Call your healthcare provider right away if you have:
  - a skin rash, hives
  - fever or swollen glands that do not go away
  - shortness of breath
  - tiredness (fatigue)
  - swelling of the legs
  - yellowing of the skin or whites of the eyes
  - dark urine

The most common side effects of VIMPAT in adults include:
- double vision
- headache
- dizziness
- nausea

Side effects of VIMPAT in children are similar to those seen in adults.
These are not all of the possible side effects of VIMPAT. For more information ask your healthcare provider or pharmacist. Tell your healthcare provider about any side effect that bothers you or that does not go away. Call your healthcare provider for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store VIMPAT?
- Store VIMPAT at room temperature between 68ºF to 77ºF (20ºC to 25ºC).
- Do not freeze VIMPAT injection or oral solution.
- Throw away any unused VIMPAT oral solution 7 weeks after you first open the bottle.

Keep VIMPAT and all medicines out of the reach of children.

General Information about the safe and effective use of VIMPAT.
Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use VIMPAT for a condition for which it was not prescribed. Do not give VIMPAT 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 VIMPAT. If you would like more information, talk with your healthcare provider. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about VIMPAT that is written for health professionals.

What are the ingredients in VIMPAT?
Active ingredient: lacosamide
Tablet inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, crospovidone, hydroxypropylcellulose, hypromellose, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, polyethylene glycol, polyvinyl alcohol, talc, titanium dioxide and additional ingredients listed below:
- **50 mg tablets**: red iron oxide, black iron oxide, FD&C Blue #2/indigo carmine aluminum lake
- **100 mg tablets**: yellow iron oxide
- **150 mg tablets**: yellow iron oxide, red iron oxide, black iron oxide
- **200 mg tablets**: FD&C Blue #2/indigo carmine aluminum lake

Injection inactive ingredients: sodium chloride, water for injection, hydrochloric acid
Oral solution inactive ingredients: purified water, sorbitol solution, glycerin, polyethylene glycol, carboxymethylcellulose sodium, acesulfame potassium, methylparaben, flavoring (including natural and artificial flavors, propylene glycol, aspartame, and maltol), anhydrous citric acid and sodium chloride.

Manufactured for: UCB, Inc. Smyrna, GA 30080
VIMPAT® is a registered trademark under license from Harris FRC Corporation and covered by one or more claims of U.S. Patent 38,551.
For more information, go to www.vimpat.com or call 1-844-599-2273.
This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration Revised: 11/2017

1.2.2 米国における添付文書 和訳

主要な処方情報

以下の重要点には、VIMPAT®を安全かつ有効に使用するために必要なすべての情報は盛り込まれていない。VIMPAT の添付文書（全文）を参照すること。

VIMPAT®（ラコサミド）フィルムコート錠（経口用）、CV
VIMPAT®（ラコサミド）注射剤（点滴静注液）、CV
VIMPAT®（ラコサミド）経口液剤、CV
米国での初回承認日：2008 年

----------最近の主な変更点----------

効能・効果（1）	2017 年 11 月
用法・用量（2.1）	2017 年 11 月
警告及び使用上の注意（5.6）	2017 年 3 月

----------効能・効果----------

- VIMPAT は 4 歳以上の部分てんかん発作患者の治療に適応がある（1）
- 小児患者に対する VIMPAT 注射剤の安全性は確立されていないので、VIMPAT 注射剤は成人（17 歳以上）の部分てんかん発作患者の治療にのみ適応がある（1）

----------用法・用量----------

- *成人（17 歳以上）*：単剤療法の開始用量は 100 mg 1 日 2 回で、併用療法の開始用量は 50 mg 1 日 2 回である。単剤療法及び併用療法の推奨最大用量は 200 mg 1 日 2 回である（2.1）
- *4 歳以上 17 歳未満の小児患者*：推奨用量は体重に基づき、1 日 2 回経口投与する（2.1）
- 臨床効果及び忍容性に基づき、週 1 回を超えない頻度で用量を漸増する（2.1）
- 静脈内注射剤は経口投与が一時的にできない成人患者のみに使用する。投与レジメンは経口剤と同じで、15～60 分かけて投与する。特定の患者では開始前に心電図検査を行うことが推奨される（2.6, 5.3）
- 重度の腎機能障害患者では用量調節が推奨される（2.3, 12.3）
- 肝機能障害：軽度又は中等度の肝機能障害患者では用量調節が推奨される。重度の肝機能障害患者に対する使用は推奨されない（2.4, 12.3）

----------剤形及び含量----------

- 50 mg、100 mg、150 mg、200 mg 錠（3）
- 静注用 200 mg/20 mL 使い捨て用バイアル（3）
- 10 mg/mL 経口液剤（3）

----------禁忌----------

なし（4）

----------警告及び使用上の注意----------

- 自殺行為及び自殺念慮について患者を観察すること（5.1）
- VIMPAT は浮動性めまい及び運動失調を引き起こすことがある（5.2）
- 心調律及び心伝導系の異常：心伝導障害が確認されている患者、PR 間隔の延長を誘発することが知られている薬剤を使用している患者又は重度の心疾患患者では、VIMPAT 開始前と定常状態の維持用量まで漸増後に、心電図検査を行うことを推奨する。これらの患者を綿密に観察する（5.3）
- VIMPAT は失神を引き起こすことがある（5.4）
- VIMPAT を中止する場合は、発作の頻度が増加する可能性を最小限に抑えるために、徐々に中止すること（5.5）
- 好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）/多臓器過敏症反応：他の原因がない場合は投与を中止すること（5.6）

----------副作用----------

- 併用療法：高頻度に認められた副作用（発現率が 10%以上かつプラセボ群よりも高かったもの）は複視、頭痛、浮動性めまい、悪心であった（6.1）
- 単剤療法：高頻度に認められた副作用は併用療法の試験で認められたものと同様であった（6.1）
- 小児患者：副作用は成人患者で認められたものと同様であった（6.1）

副作用が疑われる場合は、UCB, Inc.（1-844-599-2273）又は FDA（1-800-FDA-1088 若しくは www.fda.gov/medwatch）に連絡すること。

----------特別な患者集団への投与----------

妊娠：動物データに基づき、胎児に害を及ぼす恐れがある（8.1）

患者への情報提供及び患者向け医薬品ガイドについては、17 項を参照すること。

改訂：2017 年 11 月

全処方情報：目次*

1 効能・効果
2 用法・用量
2.1 用量情報
2.2 抗てんかん薬（AED）の単剤療法からVIMPAT単剤療法への切替え
2.3 腎機能障害患者
2.4 肝機能障害患者
2.5 VIMPAT錠及び経口液剤の投与上の注意
2.6 成人患者用のVIMPAT注射剤の調製及び投与情報
2.7 VIMPATの中止
3 剤形及び含量
4 禁忌
5 警告及び使用上の注意
5.1 自殺行為及び自殺念慮
5.2 浮動性めまい及び運動失調
5.3 心調律及び心伝導系の異常
5.4 失神
5.5 抗てんかん薬の中止
5.6 好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）/多臓器過敏症反応
5.7 フェニルケトン尿症患者におけるリスク
6 副作用
6.1 臨床試験の成績
6.2 市販後の経験
7 薬物相互作用
7.1 CYP3A4又はCYP2C9の強力な阻害薬
7.2 PR間隔を延長させる薬剤の併用
8 特別な患者集団への投与
8.1 妊娠
8.2 授乳婦
8.4 小児への投与
8.5 高齢者への投与
8.6 腎機能障害患者
8.7 肝機能障害患者
9 薬物乱用及び依存
9.1 規制物質
9.2 乱用
9.3 依存
10 過量投与
11 組成・性状
11.1 VIMPAT錠
11.2 VIMPAT注射剤
11.3 VIMPAT経口液剤
12 臨床薬理
12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態
13 非臨床毒性学
13.1 がん原性、変異原性、生殖毒性
14 臨床試験
14.1 部分てんかん発作患者に対する単剤療法
14.2 部分てんかん発作患者に対する併用療法
16 供給／保管及び取扱い方法
16.1 供給
16.2 保管及び取扱い
17 患者への情報提供

*添付文書（全文）から省略された項目・下位項目は記載されていない。

全処方情報

1 効能・効果

VIMPATは4歳以上の部分てんかん発作患者の治療に適応がある。

小児患者に対するVIMPAT注射剤の安全性は確立されていないので、VIMPAT注射剤は成人（17歳以上）の部分てんかん発作患者の治療にのみ適応がある。

2 用法・用量

2.1 用量情報

<u>単剤療法及び併用療法</u>

表 1 に、成人及び 4 歳以上 17 歳未満の小児患者における推奨用量を示す。4 歳以上 17 歳未満の小児患者に対する推奨投与レジメンは体重によって異なり、経口投与のみが推奨される。臨床効果及び忍容性に基づき、週 1 回を超えない頻度で用量を漸増すること。表 1 に示す漸増量を超えないようにする。

表 1：成人及び 4 歳以上の小児患者における推奨用量*

年齢及び体重	開始用量	漸増レジメン	維持用量
成人（17 歳以上）	**単剤療法：**100 mg 1 日 2 回（1 日 200 mg） **併用療法：**50 mg 1 日 2 回（1 日 100 mg） **代替開始用量：**負荷用量として 200 mg を 1 回投与し、その 12 時間後から 100 mg 1 日 2 回投与する。	1 週間ごとに 50 mg 1 日 2 回ずつ（1 日 100 mg）増量	**単剤療法：**150～200 mg 1 日 2 回（1 日 300～400 mg） **併用療法：**100～200 mg 1 日 2 回（1 日 200～400 mg）
体重 50 kg 以上の小児患者	50 mg 1 日 2 回（1 日 100 mg）	1 週間ごとに 50 mg 1 日 2 回ずつ（1 日 100 mg）増量	**単剤療法：**150～200 mg 1 日 2 回（1 日 300～400 mg） **併用療法：**100～200 mg 1 日 2 回（1 日 200～400 mg）
体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児患者	1 mg/kg 1 日 2 回（1 日 2 mg/kg）	1 週間ごとに 1 mg/kg 1 日 2 回ずつ（2 mg/kg/日）増量	2～4 mg/kg 1 日 2 回（4～8 mg/kg/日）
体重 11 kg 以上 30 kg 未満の小児患者	1 mg/kg 1 日 2 回（1 日 2 mg/kg）	1 週間ごとに 1 mg/kg 1 日 2 回ずつ（2 mg/kg/日）増量	3～6 mg/kg 1 日 2 回（6～12 mg/kg/日）

* 規定がない場合、単剤療法と併用療法の用量は同じである

成人患者を対象とした併用療法試験では、用量を 200 mg 1 日 2 回（1 日 400 mg）より高くしても効果はなく、副作用のかなり高い発現率と関連した［*副作用（6.1）及び臨床試験（14.2）参照*］。

成人患者（17 歳以上）における VIMPAT 注射剤の用量

VIMPAT 注射剤は経口投与が一時的にできない成人患者のみに使用してよい［*用法・用量（2.6）及び警告及び使用上の注意（5.3）参照*］。VIMPAT 注射剤は、負荷用量を含めて経口投与で処方する場合と同じ投与レジメンで成人患者に静脈内投与できる。小児患者での VIMPAT 注射剤の使用に関する試験は実施されていない。

臨床試験における VIMPAT 静脈内投与の経験は 5 日間の連続投与に限られる。

成人患者（17 歳以上）における負荷用量

成人患者では、VIMPAT 及び VIMPAT 注射剤を初回負荷用量として 200 mg を 1 回投与し、約 12 時間後から 100 mg 1 日 2 回（1 日 200 mg）で投与してもよい。この維持投与レジメンを 1 週間継続すること。その後表 1 に推奨されるように VIMPAT を漸増できる。成人に負荷用量を投与する際には、中枢神経系副作用の発現率が増加するため、医師の監督下で行うこと［*副作用（6.1）及び臨床薬理（12.3）参照*］。

小児患者での負荷用量の使用に関する試験は実施されていない。

2.2 抗てんかん薬（AED）の単剤療法から VIMPAT 単剤療法への切替え

既に AED の単剤療法を行っている患者で、VIMPAT の単剤療法に切り替える患者では、VIMPAT が治療用量に達し 3 日間以上継続して投与されるまでは、AED の併用を中止すべきではない。併用 AED を 6 週間以上かけて徐々に中止することを推奨する。

2.3 腎機能障害患者

軽度から中等度の腎機能障害患者では用量調節は必要ない。

重度の腎機能障害患者［成人では Cockcroft-Gault 式による推定クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）<30 mL/分、小児では Schwartz 式による推定 CL_{CR}<30 mL/分/1.73 m^2］及び末期腎疾患患者では、VIMPAT の最大用量を 25%減量することが推奨される。

すべての腎機能障害患者に対して、用量の漸増は慎重に行うこと。

血液透析

VIMPAT は血液透析により効果的に血漿中から除去される。4 時間の血液透析後に、用量の最大 50%までの補充投与を考慮すること。

CYP3A4 又は CYP2C9 の強力な阻害薬との併用

CYP3A4 又は CYP2C9 の強力な阻害薬を使用している腎機能障害患者では、用量の減量が必要な場合がある［*薬物相互作用（7.1）*、*特別な患者集団への投与（8.6）及び臨床薬理（12.3）参照*］。

2.4 肝機能障害患者

軽度又は中等度の肝機能障害患者では、VIMPAT の最大用量を 25%減量することが推奨される。重度の肝機能障害患者に対しては VIMPAT の使用は推奨されない。

CYP3A4 又は CYP2C9 の強力な阻害薬との併用

CYP3A4 又は CYP2C9 の強力な阻害薬を使用している肝機能障害患者では、用量の減量が必要な場合がある［*薬物相互作用（7.1）*、*特別な患者集団への投与（8.7）及び臨床薬理（12.3）参照*］。

2.5 VIMPAT 錠及び経口液剤の投与上の注意

VIMPAT は食事の有無に関わらず服用できる。

VIMPAT 経口液剤

処方された用量を正確に計量して投与するために、目盛りの付いた計量器が推奨される。家庭用のティースプーンやテーブルスプーンは適切な計量器ではない。

また、VIMPAT 経口液剤を経鼻栄養管又は胃瘻管を用いて投与してもよい。

開栓後 7 週間を経過した未使用の VIMPAT 経口液剤の残液は廃棄すること。

2.6 成人患者用の VIMPAT 注射剤の調製及び投与情報

VIMPAT 注射剤はそのまま静脈内投与することができる。また下記の希釈液と混合してもよい。希釈した注射液は室温で 4 時間を超えて保存しないこと。

希釈液：
生理食塩液
5%（w/v）デキストロース注射液
乳酸リンゲル液

注射用医薬品の投与前には、溶液及び容器が検査可能であれば常に粒子状物質及び変色について目視検査すること。粒子状物質や変色が認められる製品は使用しないこと。

VIMPAT 注射剤は単回使用のみである。VIMPAT 注射剤の残液は廃棄すること。

投与

推奨静注時間は 30～60 分であるが、必要であれば 15 分で急速投与できる［*副作用（6.1）及び臨床薬理（12.3）参照*］。

VIMPAT の静脈内投与によって徐脈又は房室ブロックが生じることがある［*警告及び使用上の注意（5.3）参照*］。心伝導障害が確認されている患者、PR 間隔を延長する薬剤を併用している患者又は重度の心疾患患者では、VIMPAT 開始前と VIMPAT を定常状態の維持用量まで漸増後に、心電図検査を行うことを推奨する。

保存及び安定性

希釈した注射液は室温で 4 時間を超えて保存しないこと。VIMPAT 注射剤の残液は廃棄すること。

2.7 VIMPAT の中止

VIMPAT を中止する場合は、1 週間以上かけて徐々に中止することを推奨する［*警告及び使用上の注意（5.5）参照*］。

3 剤形及び含量

VIMPAT 錠

- 50 mg 錠：ピンク色の楕円形フィルムコート錠で、片面に「SP」、もう片面に「50」と刻印されている
- 100 mg 錠：濃黄色の楕円形フィルムコート錠で、片面に「SP」、もう片面に「100」と刻印されている
- 150 mg 錠：サーモンピンク色の楕円形フィルムコート錠で、片面に「SP」、もう片面に「150」と刻印されている
- 200 mg 錠：青色の楕円形フィルムコート錠で、片面に「SP」、もう片面に「200」と刻印されている

VIMPAT 注射剤

- 200 mg/20 mL：使い捨て用バイアル入りの無色澄明の無菌液剤

VIMPAT 経口液剤

- 10 mg/mL：無色～黄色又は黄褐色澄明のストロベリー風味の液体

4 禁忌

なし。

5 警告及び使用上の注意

5.1 自殺行為及び自殺念慮

VIMPAT を含め抗てんかん薬（AED）は、いずれの適応症に対して服用している場合も、患者の自殺念慮又は自殺行為のリスクを増大させる。適応症及び薬剤の種類に関わらず、AED を投与している患者については、うつ病、自殺念慮若しくは自殺行為の発現又は悪化、及び／又は気分若しくは行動の異常な変化が認められないか観察すること。

11 剤の AED に関するプラセボ対照臨床試験（単剤療法及び併用療法）199 試験の併合解析において、いずれかの AED に無作為に割り付けられた患者では、自殺念慮又は自殺行為のリスクがプラセボに割り付けられた患者と比較して約 2 倍高い（調整相対リスク 1.8、95%CI：1.2～2.7）ことが示された。これらの試験（投与期間の中央値 12 週間）における自殺行為又は自殺念慮の推定発現率は、AED 投与患者（27,863 例）では 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%であり、これは、AED を投与した患者 530 例ごとに自殺念慮又は自殺行為が約 1 件増加することに相当する。これらの試験中に自殺は AED 投与患者で 4 件発生し、プラセボ投与患者では発生しなかったが、発生件数が少ないため自殺に対する AED の影響について結論を導くことはできない。

AED による自殺念慮又は自殺行為のリスク増加は、AED 投与開始後 1 週間という早期の段階で認められ、評価した投与期間を通して持続した。解析に含まれた試験の大半が 24 週間以内の試験であったため、24 週間以降の自殺念慮又は自殺行為のリスクについては評価できなかった。

解析データでは、自殺念慮又は自殺行為のリスクは薬剤間で概ね一貫していた。このリスク増加の所見は作用機序の異なる AED で様々な適応症において認められたことから、このリスクはすべての AED のいずれの適応症に対する使用にもあてはまることが示唆される。解析対象となった臨床試験では、年齢（5～100 歳）によってリスクが大きく異なることはなかった。

表 2 に、評価対象となったすべての AED の絶対リスク及び相対リスクを適応症別に示す。

表 2：併合解析における AED の適応症別リスク

適応症	プラセボ投与患者における 1000 例あたりの事象発現例数	AED 投与患者における 1000 例あたりの事象発現例数	相対リスク：AED 投与患者における発現率／プラセボ投与患者における発現率	リスク差：1000 例あたりの事象が発現した AED 投与患者数－プラセボ投与患者数
てんかん	1.0	3.4	3.5	2.4
精神疾患	5.7	8.5	1.5	2.9
その他	1.0	1.8	1.9	0.9
合計	2.4	4.3	1.8	1.9

自殺念慮又は自殺行為の相対リスクは、精神疾患やその他の疾患に関する臨床試験と比較して、てんかんに関する臨床試験において高かったが、絶対リスク差は同様であった。

VIMPAT 又は他の AED の処方を考慮する際は、このリスクと疾患を治療しない場合のリスクとを比較検討しなければならない。てんかん及び AED が処方されるその他多くの疾患は、それ自体が罹患率・死亡率及び自殺念慮や自殺行為のリスク増加との関連が認められる。投与中に自殺念慮や自殺行為が認められた場合、処方者はこれらの症状の発現が治療している疾患によるものかどうかを検討する必要がある。

患者、その介護者及び家族に対して、AED によって自殺念慮及び自殺行為のリスクが増加することを説明し、うつ病の徴候・症状の発現又は悪化、気分又は行動の異常な変化、自殺念慮、自殺行為又は自傷念慮の発現に注意するよう指導すること。懸念される行動が認められた場合は、直ちに担当医師に報告するべきである。

5.2 浮動性めまい及び運動失調

VIMPAT は浮動性めまい及び運動失調を引き起こすことがある。

併用 AED を 1～3 剤服用している成人の部分てんかん発作患者において、浮動性めまいは VIMPAT 推奨用量（200～400 mg/日）に無作為に割り付けられた患者の 25%（プラセボ群は 8%）に発現し、最も高頻度に投与中止に至った有害事象であった（3%）。運動失調は VIMPAT 推奨用量（200～400 mg/日）に無作為に割り付けられた患者の 6%（プラセボ群は 2%）に発現した。浮動性めまい及び運動失調の発現は用量漸増中に最も高頻度に認められた。400 mg/日を超える用量では、これらの有害事象の大幅な増加が認められた［*副作用（6.1）参照*］。また、浮動性めまい及び運動失調は小児を対象とした臨床試験でも認められた。

5.3 心調律及び心伝導系の異常

PR 間隔の延長

成人患者及び健康被験者を対象とした臨床試験で、VIMPAT による用量依存的な PR 間隔の延長が認められている［*臨床薬理（12.2）参照*］。成人の部分てんかん発作患者を対象とした併用療法の臨床試験において、副作用として無症候性第一度房室ブロックが認められた患者の割合は、VIMPAT 投与群に無作為に割り付けられた患者では 0.4%（4/944 例）であったが、プラセボ投与群に無作為に割り付けられた患者では 0%（0/364 例）であった。糖尿病性ニューロパチー（VIMPAT の適応症ではない）の成人患者を対象とした臨床試験において、副作用として無症候性第一度房室ブロックが認められた患者の割合は、VIMPAT 投与群では 0.5%（5/1023 例）であったが、プラセボ投与群では 0%（0/291 例）であった。第二度房室ブロック及び完全房室ブロックが発作を示す患者で報告されている。PR 間隔を延長させる他の薬剤と VIMPAT を併用する場合は、更なる PR 間隔の延長が起こる可能性がある。

心伝導障害が確認されている患者（著明な第一度房室ブロック、第二度以上の房室ブロック及びペースメーカを植え込んでいない洞不全症候群等）、ナトリウムチャネル異常（ブルガダ症候群等）の患者、PR 間隔を延長させる薬剤を併用している患者、心筋虚血や心不全等の重度の心疾患を有する患者又は器質的心疾患を有する患者では、VIMPAT の投与は慎重に行うこと。このような患者では、VIMPAT を開始する前及び VIMPAT を定常状態の維持用量まで漸増後に心電図検査を行うことが推奨される。更に、これらの患者に対して静脈内経路で VIMPAT を投与する場合は、

患者を綿密に観察すること。VIMPAT 150 mg の 15 分間静脈内投与中に、極めて高度の徐脈をきたした症例が 1 例認められた。重大な心臓の病歴があり、メトプロロール及びアムロジピンを併用している患者に対して推奨用量を超える用量で VIMPAT 注射剤を投与中に第三度房室ブロックが発現したとの市販後報告が 2 件ある［*副作用（6.1）及び薬物相互作用（7.2）参照*］。

心房細動及び心房粗動

成人の部分てんかん発作患者を対象とした VIMPAT の短期臨床試験では、心房細動及び心房粗動の症例は認められなかった。てんかんに関する非盲検試験及び市販後の使用経験では、心房細動及び心房粗動のいずれもが報告されている。糖尿病性ニューロパチーの成人患者において、副作用として心房細動又は心房粗動が発現した患者の割合は、VIMPAT を投与した患者では 0.5%であったが、プラセボを投与した患者では 0%であった。VIMPAT の投与は、特に糖尿病性ニューロパチー及び／又は心血管疾患を有する患者では、心房性不整脈（心房細動又は心房粗動）の素因となる可能性がある。

5.4 失神

重大な全身性疾患のない成人の部分てんかん発作患者を対象とした VIMPAT の短期対照試験では、プラセボと比較して失神の増加は認められなかった。糖尿病性ニューロパチー患者を対象とした VIMPAT の短期対照試験では、VIMPAT 投与患者の 1.2%で失神又は意識消失の副作用が報告されたが、プラセボを投与した糖尿病性ニューロパチー（VIMPAT の適応症ではない）の成人患者では 0%であった。失神症例のほとんどが 400 mg/日を超える用量を投与した患者であった。失神の原因はほとんどの症例で特定されなかった。しかしながら、数例は起立性血圧変動、心房粗動／細動（及びこれに伴う頻脈）又は徐脈に伴うものであった。失神の症例は部分てんかん発作の成人及び小児患者を対象とした非盲検臨床試験でも認められている。これらの症例は心疾患危険因子の病歴及び房室伝導を遅延させる薬剤の使用との関連が認められた。

5.5 抗てんかん薬の中止

すべての AED と同様、VIMPAT を中止する際は、発作性疾患を持つ患者における発作の頻度が増加する可能性を最小限に抑えるために、徐々に（1 週間以上かけて）中止すること。

5.6 好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）/多臓器過敏症反応

臨床開発中に VIMPAT に曝露した被験者 4011 例中、症候性の肝炎及び腎炎の症例が 1 例認められた。本事象は健康被験者で VIMPAT 投与中止 10 日後に発現した。本被験者は併用薬を服用しておらず、更に肝炎の原因として知られているウイルスに起因する可能性は排除された。本被験者は特別な治療を行うことなく、1 ヵ月以内に完全に回復した。本症例は遅延型多臓器過敏症反応に一致する。更に可能性のある症例として、発疹及び肝酵素増加の症例が 2 例並びに原因不明の心筋炎及び肝炎の症例が 1 例認められた。

好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）（多臓器過敏症反応としても知られる）は他の AED でも報告されている。これらは死亡又は生命の危機に至るものもある。DRESS は通常は、発熱、発疹、リンパ節症及び／又は顔面腫脹が他の器官系の障害（肝炎、腎炎、血液学的な異常、心筋炎、筋炎）と共に発現し（ただし、必ずというわけではない）、急性ウイルス感染症に似ていることがある。好酸球増加がしばしば認められるが、この障害のあらわれ方は様々であり、ここに

は記載されていない他の器官系の徴候と症状があらわれることもある。発疹が明らかでない場合でも初期の過敏症反応の徴候（例；発熱、リンパ節症）に注意することが重要である。このような徴候又は症状が現れた場合は、患者は速やかに診察を受けること。徴候又は症状の原因が他に明らかにできない場合は、VIMPAT の投与を中止すること。

5.7 フェニルケトン尿症患者のリスク

フェニルアラニンがフェニルケトン尿症（PKU）患者に害を及ぼす場合がある。VIMPAT 経口液剤はフェニルアラニンの源となるアスパルテームを含有する。VIMPAT 経口液剤 200 mg（20 mL に相当）中に 0.32 mg のフェニルアラニンが含まれる。VIMPAT 経口液剤を PKU 患者に処方する前に、VIMPAT 経口液剤を含むフェニルアラニンのあらゆる源からフェニルアラニンの 1 日の総量を検討すること。

6 副作用

以下の重篤な副作用を本添付文書に記載する。

- 自殺行為及び自殺念慮［*警告及び使用上の注意（5.1）参照*］
- 浮動性めまい及び運動失調［*警告及び使用上の注意（5.2）参照*］
- 心調律及び心伝導系の異常［*警告及び使用上の注意（5.3）参照*］
- 失神［*警告及び使用上の注意（5.4）参照*］
- 好酸球増加及び全身症状を伴う薬物反応（DRESS）／多臓器過敏症反応［*警告及び使用上の注意（5.6）参照*］

6.1 臨床試験の成績

臨床試験は多種多様な条件下で実施されているため、ある薬剤の臨床試験において認められた副作用発現頻度は他の薬剤の臨床試験における副作用発現頻度と直接比較することができず、実際に認められる副作用発現頻度を反映しない可能性がある。

VIMPAT 錠／経口液剤

部分てんかん発作に対する併用療法の市販前開発において、対照試験及び非対照試験で 1327 例の成人患者に VIMPAT が投与され、このうち 1000 例に 6 ヵ月以上の投与が行われ、852 例に 12 ヵ月以上の投与が行われた。単剤療法開発プログラムには 425 例の成人患者が含まれ、このうち 310 例に 6 ヵ月以上の投与が行われ、254 例に 12 ヵ月以上の投与が行われた。

単剤療法の既存対照試験（試験 1）

単剤療法試験では、VIMPAT 推奨用量群（300 及び 400 mg/日）に無作為割付けされた患者の 16%が副作用のために試験を中止した。中止に至った最も高頻度の副作用（VIMPAT 群の発現率が 1%以上の副作用）は浮動性めまいであった。

この試験で認められた副作用は、併用療法に関するプラセボ対照試験で認められた本剤による副作用と概ね同様であった。1 つの副作用（不眠症）が 2%以上の頻度で認められ、これまでの試験では同様の頻度では報告されていなかった。この副作用は市販後の使用経験でも認められている［*副作用（6.2）参照*］。本試験ではプラセボ対照群を設けなかったため、因果関係は検証できなかった。

浮動性めまい、頭痛、悪心、傾眠及び疲労が報告された頻度は、いずれも用量漸増期と比較して AED 中止期及び単剤療法期の方が低かった［*臨床試験（14.1）参照*］。

併用療法の対照試験（試験 2、3、4）

併用療法の対照臨床試験における副作用による中止率は、VIMPAT 推奨用量群（200 及び 400 mg/日）に無作為割付けされた患者ではそれぞれ 8%及び 17%、600 mg/日群では 29%（最大推奨用量の 1.5 倍）、プラセボ群では 5%であった。中止に至った高頻度の副作用（VIMPAT 群の発現率が 1%超かつプラセボ群より高い副作用）は浮動性めまい、運動失調、嘔吐、複視、悪心、回転性めまい及び霧視であった。

表 3 に VIMPAT 併合群の成人部分てんかん発作患者の 2%以上に発現し、かつ発現率がプラセボ群よりも高かった副作用の発現率を示す。

表 3：部分発作を有する成人患者に対する併用療法のプラセボ対照試験において発現した副作用発現率（試験 2、3、4）

器官別大分類／基本語	プラセボ N=364 %	VIMPAT 200 mg/日 N=270 %	VIMPAT 400 mg/日 N=471 %	VIMPAT 600 mg/日* N=203 %	VIMPAT 合計 N=944 %
耳および迷路障害					
回転性めまい	1	5	3	4	4
眼障害					
複視	2	6	10	16	11
霧視	3	2	9	16	8
胃腸障害					
悪心	4	7	11	17	11
嘔吐	3	6	9	16	9
下痢	3	3	5	4	4
一般・全身障害および投与部位の状態					
疲労	6	7	7	15	9
歩行障害	<1	<1	2	4	2
無力症	1	2	2	4	2
傷害、中毒および処置合併症					
挫傷	3	3	4	2	3
皮膚裂傷	2	2	3	3	3
神経系障害					
浮動性めまい	8	16	30	53	31
頭痛	9	11	14	12	13
運動失調	2	4	7	15	8
傾眠	5	5	8	8	7
振戦	4	4	6	12	7
眼振	4	2	5	10	5
平衡障害	0	1	5	6	4
記憶障害	2	1	2	6	2
精神障害					
うつ病	1	2	2	2	2
皮膚および皮下組織障害					
そう痒症	1	3	2	3	2

*600 mg は最大推奨用量の 1.5 倍

全体的な副作用の発現率は男性患者と女性患者で同様であった。白人以外の患者はごく少数であったが、白人患者と比較して副作用の発現率に差は認められなかった。

小児患者（4 歳～17 歳未満）

部分てんかん発作の治療のため、4 歳から 17 歳未満の小児患者を対象とした臨床試験において、VIMPAT の安全性が評価されている。部分てんかん発作小児患者を対象とした試験全体で、4 歳から 17 歳未満の患者 328 例に VIMPAT 経口液剤又は VIMPAT 錠を投与、うち 148 例が VIMPAT の投与を 1 年以上受けた。4 歳から 17 歳未満の小児患者を対象とした臨床試験で報告された副作用は、成人患者を対象とした臨床試験で認められたものと同様であった。

臨床検査値の異常

1～3剤のAEDを併用している成人部分てんかん発作患者を対象としたVIMPATの対照試験で、肝機能検査値異常が認められている。ALT上昇［基準値上限（ULN）の3倍以上］は、VIMPAT群の0.7%（7/935例）及びプラセボ群の0%（0/356例）で認められた。健康被験者1例において、VIMPAT投与終了の10日後に、腎炎（たん白尿及び尿円柱）と共にトランスアミナーゼ上昇（ULNの20倍超）を伴う肝炎が認められた。血清学的検査ではウイルス性肝炎は陰性であった。トランスアミナーゼ値は、特別な治療を行うことなく1ヵ月以内に正常となった。本事象発現時のビリルビン値は正常であった。この肝炎／腎炎はVIMPATに対する遅延型過敏症反応と解釈された。

その他の副作用

下記に、部分てんかん発作成人患者を対象としたすべての臨床試験（対照試験及び長期非盲検継続試験を含む）において、VIMPATが投与された患者に報告された副作用の一覧を示す。他の表や他の項に記載した事象はここには記載しない。

血液およびリンパ系障害：好中球減少症、貧血

心臓障害：動悸

耳および迷路障害：耳鳴

胃腸障害：便秘、消化不良、口内乾燥、口の感覚鈍麻

一般・全身障害および投与部位の状態：易刺激性、発熱、酩酊感

傷害、中毒および処置合併症：転倒

筋骨格系および結合組織障害：筋痙縮

神経系障害：錯感覚、認知障害、感覚鈍麻、構語障害、注意力障害、小脳症候群

精神障害：錯乱状態、気分変化、抑うつ気分

<u>VIMPAT注射剤</u>

成人患者へ静脈内投与した時の副作用は、経口剤で認められたものと概ね同様であったが、静脈内投与では注射部位の疼痛又は不快感（2.5%）、刺激感（1%）及び紅斑（0.5%）等の局所の副作用が認められた。VIMPAT 150 mgの15分間静脈内投与中に、極めて高度の徐脈（26拍/分；血圧100/60 mmHg）をきたした症例が1例認められた。この患者はβ遮断薬を服用していた。投与は中止され、患者は速やかに回復した。

初回静脈内投与としてVIMPAT注射剤200～400 mgを15分間負荷投与（その後、同じ総1日用量でVIMPATを1日2回経口投与）した場合の安全性は、部分てんかん発作患者を対象とした非盲検試験で検討した。患者は治療割付けの28日より前から、一定の用量・用法で市販のAED 1～2剤の維持投与を行っていなければならなかった。治療群は以下の通りであった。

- VIMPAT 静脈内注射剤 200 mg を単回投与し、その後 VIMPAT 経口剤 200 mg/日（100 mg 12 時間ごと）を投与
- VIMPAT 静脈内注射剤 300 mg を単回投与し、その後 VIMPAT 経口剤 300 mg/日（150 mg 12 時間ごと）を投与
- VIMPAT 静脈内注射剤 400 mg を単回投与し、その後 VIMPAT 経口剤 400 mg/日（200 mg 12 時間ごと）を投与

表 4 に、いずれかの VIMPAT 投与群で成人患者の 5%以上に発現した副作用の発現率を示す。

表 4：部分発作を有する患者に対する 15 分間静脈内投与試験において副作用の発現率

器官別大分類／ 基本語	VIMPAT 200 mg N=25 %	VIMPAT 300 mg N=50 %	VIMPAT 400 mg N=25 %	VIMPAT 合計 N=100 %
眼障害				
複視	4	6	20	9
霧視	0	4	12	5
胃腸障害				
悪心	0	16	24	14
口内乾燥	0	6	12	6
嘔吐	0	4	12	5
口の錯感覚	4	4	8	5
口の感覚鈍麻	0	6	8	5
下痢	0	8	0	4
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	0	18	12	12
歩行障害	8	2	0	3
胸痛	0	0	12	3
神経系障害				
浮動性めまい	20	46	60	43
傾眠	0	34	36	26
頭痛	8	4	16	8
錯感覚	8	6	4	6
振戦	0	6	4	4
協調運動異常	0	6	0	3
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	0	6	4	4
多汗症	0	0	8	2

VIMPAT 200 mg を 15 分かけて静脈内投与し、その後 VIMPAT 100 mg を 1 日 2 回経口投与したときの副作用の発現頻度は、3 ヵ月間の併用療法対照試験で認められたものと同様であった。観察期間の差（1 週間 vs 3 ヵ月）を考慮すると、中枢神経系副作用（浮動性めまい、傾眠及び錯感覚等）の発現率は、VIMPAT 注射剤の 15 分間投与時の方が 30～60 分間投与時よりも高い可能性がある。

6.2 市販後の経験

VIMPAT の承認後の使用で下記の副作用が特定されている。これらの副作用は規模が不明の集団から自発的に報告されるため、信頼できる発現頻度を推定することや薬剤投与との因果関係を確定することは必ずしも可能ではない。

血液およびリンパ系障害：無顆粒球症

精神障害：攻撃性、激越、幻覚、不眠症、精神病性障害

皮膚および皮下組織障害：血管浮腫、発疹、蕁麻疹、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症

7 薬物相互作用

7.1 CYP3A4 又は CYP2C9 の強力な阻害薬

強力な CYP3A4 阻害薬又は CYP2C9 阻害薬を服用している腎機能又は肝機能障害患者では、VIMPAT の曝露量が大幅に増加する可能性がある。これらの患者では用量の減量が必要な可能性がある。

7.2 PR 間隔を延長させる薬剤の併用

PR 間隔を延長させる薬剤（β 遮断薬及びカルシウムチャネル遮断薬等）を併用している患者では、房室ブロック又は徐脈のリスクがあるため、VIMPAT の投与は慎重に行うこと。このような患者では、VIMPAT を開始する前及び VIMPAT を定常状態まで漸増後に心電図検査を行うことが推奨される。更に、これらの患者に対して静脈内経路で VIMPAT を投与する場合は、患者を綿密に観察すること［*警告及び使用上の注意（5.3）参照*］。

8 特別な患者集団への投与

8.1 妊娠

妊娠中の医薬品使用に関するレジストリ

妊娠中に VIMPAT 等の抗てんかん薬（AED）を使用した女性の妊娠転帰を監視する妊娠中の医薬品使用に関するレジストリがある。妊娠中に VIMPAT を服用している女性に対して、北米抗てんかん薬（NAAED）妊娠登録制度に電話（1-888-233-2334）又はウェブサイト（http://www.aedpregnancyregistry.org/）で登録するよう勧めること。

リスクの概要

妊娠中の女性の VIMPAT の使用に伴う発達上のリスクに関する十分なデータはない。

妊娠中のラットにラコサミドを投与した後、発達毒性（胎児および周産期死亡率の増加、成育不全）が認められた。ヒトの妊娠後期に相当する出生後発達期のラットに投与した後、発達神経毒

性が認められた。これらの毒性は、臨床的に意義のある血漿中曝露量に相当する用量で認められた（「データ」参照）。

米国の一般集団において臨床的に認識された妊娠の重大な出生異常及び流産の推定背景リスクは、それぞれ 2～4%及び 15～20%である。適応患者集団の重大な出生異常及び流産の推定背景リスクは不明である。

データ

動物データ

ラコサミドを器官形成期の妊娠中のラット（投与量 20、75、又は 200 mg/kg/日）及びウサギ（投与量 6.25、12.5、又は 25 mg/kg/日）に経口投与したが、胎児形態異常の発現率に影響は認められなかった。ただし検討した最大用量は、両動物種の母体毒性及びラットの胎児死亡により制限された。これらの用量を投与した時に得られた母動物の血漿中ラコサミド曝露量（AUC）は、ヒトに最大推奨用量 400 mg/日を投与した時の母体の AUC のそれぞれ約 2 倍（ラット）及び 1 倍（ウサギ）に相当した。

妊娠中及び授乳中のラットにラコサミド（25、70、又は 200 mg/kg/日及び 50、100、又は 200 mg/kg/日）を経口投与した 2 試験において、最高用量で周産期死亡率の増加及び子の体重減少が認められた。ラットの出生前及び出生後の発達毒性に対する無作用量（70 mg/kg/日）を投与した時に得られた母動物の血漿中ラコサミド AUC は、ヒトに最大推奨用量を投与した時と同程度であった。

新生児期及び幼若期のラットにラコサミド（30、90、又は 180 mg/kg/日）を経口投与したところ、脳重量の減少及び長期の神経行動変化（オープンフィールド行動の変化、学習・記憶障害）が認められた。ラットの出生後早期は、一般的に脳の発達に関してヒトの妊娠後期に相当すると考えられている。ラットの発達神経毒性に対する無作用量を投与した時に得られた血漿中ラコサミド AUC は、ヒトに最大推奨用量を投与した時の AUC を下回った。

In Vitro データ

ラコサミドは *in vitro* で神経分化及び軸索成長の制御に関わるタンパク質であるコラプシン反応媒介タンパク質-2（CRMP-2）の活性を阻害することが示されている。この活性に関連する CNS 発達に対する副作用の可能性を除外することはできない。

8.2 授乳婦

リスクの概要

ヒトの乳汁中のラコサミドの有無、乳児への影響、乳汁の分泌に対する影響に関するデータはない。授乳中のラットを用いた試験では、乳汁中へのラコサミド及び／又はその代謝物の移行が示されている。

母体に対する VIMPAT の臨床的必要性、VIMPAT 又は母体の基礎症状から生じる乳児への副作用の可能性とともに、授乳による成育上及び健康上のベネフィットも考慮する必要がある。

8.4 小児への投与

4 歳から 17 歳未満に対する VIMPAT 錠及び VIMPAT 経口液剤の安全性及び有効性は確立されている。この年齢に対する VIMPAT の使用は、部分てんかん発作成人患者を対象に十分にコントロールされた VIMPAT の試験、成人患者及び小児患者の薬物動態データ、4 歳から 17 歳未満の小児患者 328 例を対象とした安全性データから得られたエビデンスにより裏付けられている［*副作用（6.1）及び臨床薬理（12.3）参照*］。

小児患者に対する VIMPAT 注射剤の安全性は確立されていない。

小児患者（4 歳未満）に対する安全性及び有効性は確立されていない。

動物データ

In vitro で、ラコサミドは神経細胞の分化及び軸索伸長の制御に関与するたん白質であるコラプシン応答メディエーターたん白質-2（CRMP-2）の活性を阻害することが示されている。これに関連する中枢神経系発達に対する有害作用の可能性は排除できない。出生後発達期（新生児期及び幼若期）のラットにラコサミドを経口投与したところ、脳重量の低下及び長期的な神経行動学的変化（オープンフィールドでの活動性の変化、学習・記憶の低下）が認められた。ラットに発達神経毒性に関する無影響量を投与した時に得られた血漿中ラコサミド曝露量（AUC）は、ヒトに MRHD 400 mg/日を投与した時の約 0.5 倍に相当する。

8.5 高齢者への投与

部分てんかん発作試験に組み入れた高齢患者数（18 例）は十分ではなかったため、若年患者と反応が異なるかどうかを十分に検討することができなかった。

年齢による VIMPAT の用量調節は必要ない。高頻度の肝機能低下、腎機能低下、心臓伝導障害の増加及び多剤併用を考慮し、用量の下限から開始し、高齢患者に対する用量漸増は慎重に行うこと［*用法・用量（2.1、2.3、2.4）及び臨床薬理（12.3）参照*］。

8.6 腎機能障害患者

成人患者のデータに基づき、軽度から中等度の腎機能障害を有する成人患者及び小児患者（CL_{CR} ≥30 mL/分）では用量調整は必要ない。重度の腎機能障害（CL_{CR} <30 mL/分）及び末期腎疾

患の成人患者及び小児患者では、最大用量の25%減量が推奨される［*用法・用量（2.3）及び臨床薬理（12.3）参照*］。すべての腎機能障害患者に対して、用量の漸増は慎重に行うこと。

VIMPATは血液透析により効果的に血漿中から除去される。血液透析後に、用量の最大50%までの補充投与を考慮すること。

8.7 肝機能障害患者

成人患者のデータに基づき、軽度から中等度の肝機能障害の成人患者及び小児患者では、最大用量の25%減量が推奨される。軽度から中等度の肝機能障害患者では、用量漸増中、患者を綿密に観察すること［*用法・用量（2.4）及び臨床薬理（12.3）参照*］。重度の肝機能障害患者におけるラコサミドの薬物動態は検討されていない。重度の肝機能障害患者に対するVIMPATの使用は推奨されない。

9 薬物乱用及び依存

9.4 規制物質

VIMPATはスケジュールVの規制物質である。

9.5 乱用

ヒトにおける乱用の可能性を検討した試験において、ラコサミド200及び800 mgの単回投与後に、プラセボと統計学的に差のある多幸感的な主観的反応が認められた。800 mgでは、このような多幸感的反応はスケジュールIV薬物であるアルプラゾラムによって生じたものと統計学的に区別できなかった。ラコサミド投与による多幸感的反応の持続時間はアルプラゾラム投与によるものよりも短かった。本ヒト乱用可能性検討試験では、ラコサミド800 mg単回投与後に多幸感が有害事象としても高頻度に報告されており［ラコサミド15%（5/34例）、プラセボ0%］、薬物動態試験2試験でもラコサミド300～800 mgの単回及び反復投与後に多幸感が有害事象として高頻度に報告されている［ラコサミド6%（2/33例）～25%（3/12例）、プラセボ0%］。しかしながら、VIMPAT開発プログラムにおいて治療用量で多幸感が有害事象として報告された頻度は1%未満であった。

9.6 依存

糖尿病性神経障害性疼痛患者を対象とした臨床試験において、ラコサミドを突然中止しても、身体的依存を示唆する離脱症候群に伴う徴候や症状は認められなかった。しかしながら、ラコサミドはヒトにおいて多幸感的な有害事象を生じうることから、精神的依存の可能性は否定できない。

10 過量投与

800 mg（最大推奨1日用量の2倍）を超えるVIMPAT服用後に認められた事象は、浮動性めまい、悪心及び発作（全般性強直間代発作及びてんかん重積状態）であった。心伝導障害、錯乱、意

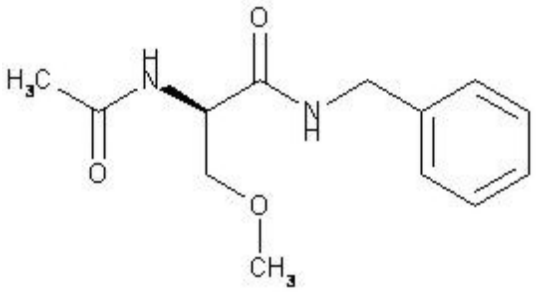
識レベルの低下、心原性ショック及び昏睡も認められた。数グラムのラコサミドの過量投与による死亡例が認められた。

VIMPAT の過量投与に対する特異的な解毒剤はない。標準的な解毒処置を行うこと。バイタルサインの監視及び患者の臨床状態の観察等、一般的対症療法が適応となる。認定中毒管理センター（Certified Poison Control Center）に連絡して、VIMPAT 過量投与の管理に関する最新情報を入手すること。

標準的な血液透析処置で VIMPAT が大幅に除去される（4 時間で全身曝露量が 50%減少する）。血液透析は、患者の臨床状態によっては、又は重大な腎機能障害のある患者では適応となる可能性がある。

11 組成・性状

ラコサミドは、単一の（R）鏡像異性体であり、化学名は(R)-2-acetamido-N-benzyl-3-methoxypropionamide（IUPAC）である。ラコサミドは機能性アミノ酸である。分子式は $C_{13}H_{18}N_2O_3$ であり、分子量は 250.30 である。構造式は下記のとおりである。



ラコサミドは白色～淡黄色の粉末である。水にやや溶けにくく、アセトニトリル及びエタノールに溶けにくい。

11.4 VIMPAT 錠

VIMPAT 錠は以下の添加物を含有する：コロイド状二酸化ケイ素、クロスポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、タルク、二酸化チタン及び下記に示す着色剤：

VIMPAT 錠は刻印がある錠剤として供給され、下記の着色剤を含有する：

50 mg 錠：三二酸化鉄、黒酸化鉄、FD&C 青色 2 号／インジゴカルミンアルミニウムレーキ

100 mg 錠：黄色酸化鉄

150 mg 錠：黄色酸化鉄、三二酸化鉄、黒酸化鉄

200 mg 錠：FD&C 青色 2 号／インジゴカルミンアルミニウムレーキ

11.5 VIMPAT 注射剤

VIMPAT 注射剤は、10 mg/mL のラコサミドを含有する静脈内注射用の無色澄明の無菌液剤である。1 バイアル（20-mL）中に有効成分としてラコサミド 200 mg を含有する。添加物は塩化ナトリ

ウム及び注射用水である。pH 調整剤として希塩酸を使用している。VIMPAT 注射剤の pH は 3.5～5.0 である。

11.6 VIMPAT 経口液剤

VIMPAT 経口液剤は 10 mg/mL のラコサミドを含有する。添加物は精製水、ソルビトール液、グリセリン、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アセスルファムカリウム、メチルパラベン、香味料（天然香味料、人工香味料、プロピレングリコール、アスパルテーム及びマルトール等）、無水クエン酸及び塩化ナトリウムである。

12 臨床薬理

12.4 作用機序

VIMPAT がヒトに対して抗てんかん作用を発揮する正確な機序はまだ完全には解明されていない。*In vitro* 電気生理学的試験において、ラコサミドは電位依存性ナトリウムチャネルの遅い不活性化を選択的に促進することによって、過興奮状態にある神経細胞膜を安定化させ、反復性の神経細胞の発火を抑制することが示されている。

12.5 薬力学

部分てんかん発作の有効性試験 3 試験の併合データを対象として、薬物動態／薬力学的（有効性）解析を実施した。ラコサミド曝露量は発作頻度の減少と相関していた。しかしながら、群解析では、400 mg/日を超える用量により付加的な有益性が得られるとは考えられなかった。

心臓電気生理学

VIMPAT の心電図への影響は、健康被験者 247 例を対象とした二重盲検無作為化臨床薬理試験で検討した。400 及び 800 mg/日の長期経口投与をプラセボ及び陽性対照（モキシフロキサシン 400 mg）と比較した。VIMPAT は QTc 間隔の延長を引き起こさず、QRS 間隔に用量依存的な影響も臨床的に重要な影響も及ぼさなかった。VIMPAT は平均 PR 間隔を用量依存的に若干延長させた。定常状態では、測定された平均 PR 間隔が最大となる時点は t_{max} と一致した。PR 間隔最大延長量（t_{max} 時）のプラセボとの差は、400 mg/日群は 7.3 msec、800 mg/日群は 11.9 msec であった。対照試験に参加した患者では、VIMPAT 400 mg/日投与時の PR 間隔平均最大延長量のプラセボとの差は、部分てんかん発作患者で 3.1 msec、糖尿病性ニューロパチー患者で 9.4 msec であった。

12.6 薬物動態

VIMPAT の薬物動態は、健康成人被験者（18～87 歳）、成人部分てんかん発作患者、成人糖尿病性ニューロパチー患者、腎機能障害患者及び肝機能障害患者において検討した。

VIMPAT は、経口投与後完全に吸収され、初回通過効果をほとんど受けず、絶対バイオアベイラビリティは約 100%と高い。ラコサミドは経口投与後約 1～4 時間で最高血漿中濃度に到達し、消失半減期は約 13 時間である。1 日 2 回の反復投与で、血漿中濃度は 3 日後に定常状態に達する。

VIMPAT の薬物動態は用量比例性を示し（100～800 mg）、経時的変化は認められず、被験者間及び被験者内の変動は小さかった。主要代謝物の O-脱メチル体は、ラコサミドと比較して、t_{max}（0.5～12 時間）及び消失半減期（15～23 時間）が長い。

吸収及びバイオアベイラビリティ

VIMPAT は、経口投与後完全に吸収される。VIMPAT 錠の経口バイオアベイラビリティは約 100%である。吸収速度及び吸収量は食事の影響を受けない。

静脈内投与後は、投与終了時に C_{max} に達する。30～60 分間静脈内投与は経口錠と生物学的に同等である。15 分間静脈内投与は、$AUC_{(0-tz)}$に関しては生物学的同等性の基準を満たしたが、C_{max} に関しては満たさなかった。C_{max} の点推定値は経口錠の C_{max} よりも 20%高く、C_{max} の 90%CI は生物学的同等性の基準範囲の上限を上回った。

経口錠とラコサミド 10 mg/mL を含有する経口液剤を比較した試験において、両製剤の生物学的同等性が示された。

単回負荷用量 200 mg により、100 mg 1 日 2 回経口投与時と比べてほぼ同程度の定常状態濃度となる。

分布

分布容積は約 0.6 L/kg であり、体内総水分量に近い値である。

VIMPAT の血漿たん白結合率は 15%未満である。

代謝及び排泄

VIMPAT は、主として腎排泄及び生体内変化により、全身循環から消失する。

100 mg [14C]-ラコサミドを経口及び静脈内投与後、投与した放射能の約 95%が尿中に回収され、糞中に回収された放射能は 0.5%未満であった。排泄された主な化合物はラコサミド未変化体（投与量の約 40%）、代謝物の O-脱メチル体（約 30%）及び構造不明な極性画分（約 20%）であった。主要ヒト代謝物である O-脱メチル体の血漿中曝露量はラコサミドの血漿中曝露量の約 10%である。この代謝物の薬理活性は不明である。

主要代謝物（O-脱メチル体）の生成に関与する主な CYP 分子種は、CYP3A4、CYP2C9 及び CYP2C19 である。未変化体の消失半減期は約 13 時間であり、異なる用量を投与時も、反復投与時も、静脈内投与時も同じである。

ラコサミドの鏡像異性体間の相互変換は認められない。

特別な患者集団

腎機能障害

ラコサミド及びその主要代謝物は、主として腎排泄により、全身循環から消失する。

VIMPAT の AUC は、腎機能が正常な被験者（CL_{CR} >80 mL/分）と比較して、軽度腎機能障害患者（CL_{CR} 50～80 mL/分）及び中等度腎機能障害患者（CL_{CR} 30～50 mL/分）では約 25%増加し、重度腎機能障害患者（CL_{CR} ≤30 mL/分）では約 60%増加したが、C_{max} には影響は認められなかった。VIMPAT は血液透析により効果的に血漿中から除去される。4 時間の血液透析後、VIMPAT の AUC は約 50%減少する［*用法・用量（2.3）参照*］。

肝機能障害

ラコサミドは代謝を受ける。中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh B）では血漿中ラコサミド濃度の上昇が認められた（健康被験者と比較して AUC が約 50%～60%高い）。重度の肝機能障害患者におけるラコサミドの薬物動態は検討されていない［*用法・用量（2.4）参照*］。

小児患者（4～17 歳未満）

VIMPAT の小児における薬物動態プロファイルは、4～17 歳未満の小児部分てんかん発作患者 79 例による非盲検試験 2 試験で得られた血漿中濃度のスパースデータを用いた母集団薬物動態解析により決定された。体重の増加に伴い、みかけのクリアランス及びみかけの分布容積はいずれも増加した。体重 11 kg、28.9 kg （母集団の平均体重）、及び 70 kg の患者での典型的血漿中半減期（$t_{1/2}$）は、それぞれ 7.4 時間、10.6 時間、及び 14.8 時間だった。1 日 2 回の反復投与により、血漿中濃度は 3 日後に定常状態に達した。

VIMPAT の小児患者における薬物動態は、部分てんかん発作に対する単剤療法又は併用療法において同様であった。

高齢患者

高齢者（65 歳以上）では、若年被験者（18～64 歳）と比較して、用量及び体重で基準化した AUC 及び C_{max} が約 20%高い。これは、高齢被験者の体重及び腎機能低下と関連している可能性がある。

性別

VIMPAT の臨床試験により、性別は VIMPAT の薬物動態に臨床的に意義のある影響を及ぼさないことが示されている。

人種

アジア人、黒人及び白人の被験者間で、VIMPAT の薬物動態に臨床的に意義のある差は認められない。

CYP2C19 多型

CYP2C19 の低代謝能者、高代謝能者の被験者間で、VIMPAT の薬物動態に臨床的に意義のある差は認められない。シトクロム P450（CYP）2C19 の低代謝能者（PM）（4 例）と高代謝能者（EM）（8 例）を対象とした試験の結果により、血漿中ラコサミド濃度は PM と EM で同程度であるが、代謝物 O-脱メチル体の血漿中濃度及び尿中排泄量は EM と比較して PM では約 70%低下することが示されている。

薬物相互作用

薬物相互作用の in vitro 評価

In vitro 代謝試験により、ラコサミドは薬物代謝酵素 CYP 分子種の CYP1A2、2B6、2C9、2C19 及び 3A4 の活性を誘導しないことが示されている。ラコサミドは臨床試験で認められた血漿中濃度では、CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2D6、2E1、3A4/5 を阻害しなかった。

In vitro データより、ラコサミドは治療濃度で CYP2C19 を阻害する可能性があることが示唆される。しかしながら、オメプラゾールとの *in vivo* 試験では、オメプラゾールの薬物動態に対する阻害作用は認められなかった。

ラコサミドは P 糖たん白質の基質でも阻害薬でもなかった。

ラコサミドは CYP3A4、CYP2C9 及び CYP2C19 の基質である。強力な CYP3A4 阻害薬又は CYP2C9 阻害薬を服用している腎機能又は肝機能障害患者ではラコサミドの曝露量が増加する可能性がある。

ラコサミドの血漿中たん白結合率は 15%未満であることから、たん白結合部位の競合による他の薬剤との臨床的に意義のある相互作用が起こる可能性は低いと考えられる。

薬物相互作用の in vivo 評価

- 抗てんかん薬との薬物相互作用試験

○ VIMPAT による併用 AED への影響

健康被験者において、VIMPAT 400 mg/日はバルプロ酸 600 mg/日及びカルバマゼピン 400 mg/日の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

部分てんかん発作患者を対象としたプラセボ対照臨床試験において、VIMPAT 併用は用量に関わらず、レベチラセタム、カルバマゼピン、カルバマゼピンエポキシド、ラモトリギン、トピラマート、オクスカルバゼピンのモノヒドロキシ誘導体（MHD）、フェニトイン、バルプロ酸、フェノバルビタール、ガバペンチン、クロナゼパム及びゾニサミドの定常状態の血漿中濃度に影響を及ぼさなかった。

○ 併用 AED による VIMPAT への影響

健康被験者を対象とした薬物間相互作用試験により、バルプロ酸 600 mg/日は VIMPAT 400 mg/日の薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。同様に、健康被験者の試験において、カルバマゼピン 400 mg/日は VIMPAT の薬物動態に影響を及ぼさなかった。部分てんかん発作患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果より、VIMPAT をカルバマゼピン、フェノバルビタール又はフェニトインと併用時、血漿中ラコサミド濃度の若干の低下（15%～20%低下）が認められた。

- 他の薬剤との薬物間相互作用試験

○ ジゴキシン

健康被験者を対象とした試験において、ジゴキシン（0.5 mg 1 日 1 回）の薬物動態に対する VIMPAT（400 mg/日）の影響は認められなかった。

○ メトホルミン

VIMPAT（400 mg/日）と併用後、メトホルミンの濃度に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

メトホルミン（500 mg 1 日 3 回）は VIMPAT（400 mg/日）の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

○ オメプラゾール

オメプラゾールは CYP2C19 の基質であり阻害薬である。

健康被験者において、オメプラゾール（40 mg 単回投与）の薬物動態に対する VIMPAT（600 mg/日）の影響は認められなかった。本データにより、ラコサミドは *in vivo* では CYP2C19 に対する阻害作用も誘導作用もほとんどないことが示された。

オメプラゾール（40 mg 1 日 1 回）は VIMPAT（300 mg 単回投与）の薬物動態に影響を及ぼさなかった。しかしながら、代謝物 O-脱メチル体の血漿中濃度はオメプラゾールの存在下では約 60%低下した。

○ ミダゾラム

ミダゾラムは CYP3A4 の基質である。

ミダゾラム（7.5 mg 単回投与）の薬物動態に対する VIMPAT［200 mg 単回投与又は 400 mg/日（200 mg 1 日 2 回）反復投与］の影響は認められず、CYP3A4 に対する阻害作用も誘導作用もないことが示された。

○ 経口避妊薬

健康被験者において、VIMPAT（400 mg/日）は、エチニルエストラジオール 0.03 mg 及びレボノルゲストレル 0.15 mg を含有する経口避妊薬の薬力学及び薬物動態に、エチニルエストラジオールの C_{max} が 20%増加したことを除き、影響を及ぼさなかった。

○ ワルファリン

男性健康被験者を対象とした試験において、VIMPAT（400 mg/日）とワルファリン（25 mg 単回投与）を併用投与したとき、ワルファリンの薬物動態及び薬力学的作用に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

13 非臨床毒性学

13.4 がん原性、変異原性、生殖毒性

がん原性

マウス及びラットにおいて、本剤に関連するがん原性を示す所見は認められなかった。マウス及びラットに対して、ラコサミドを、ヒト最大推奨用量（MRHD）400 mg/日を投与時のヒト血漿中曝露量（AUC）のそれぞれ約 1 倍及び 3 倍までの血漿中 AUC が得られる用量で 1 日 1 回 104 週間経口投与した。

変異原性

ラコサミドは、*in vitro* Ames 試験及び *in vivo* マウス小核試験で陰性であった。*In vitro* マウスリンフォーマ試験では、ラコサミドは陽性反応を誘発した。

生殖毒性

MRHD 投与時のヒト血漿中曝露量（AUC）の最大約 2 倍までの血漿中 AUC が得られる用量で、雌雄ラットの受胎能及び生殖能に対する有害作用は認められなかった。

14 臨床試験

14.4 部分てんかん発作患者に対する単剤療法

単剤療法における VIMPAT の有効性は、16～70 歳の部分てんかん発作患者 425 例を組み入れた既存対照多施設共同無作為化試験（試験 1）で検証された。試験 1 に組み入れる条件として、患者は市販の AED 1～2 剤を一定用量で服用している必要があった。この治療を 8 週間のベースライン期間まで継続した。この 8 週間のベースライン期間中に、部分てんかん発作が 28 日間あたり 2 回

以上認められた患者が試験を継続できるものとした。ベースライン期間に続いて 3 週間の用量漸増期間があり、この期間に VIMPAT が継続中の AED 治療に追加された。この後に 16 週間の維持期間（ベースライン時に服用していた AED の減量中止期間 6 週間＋単剤療法期間 10 週間）が続いた。患者は、3：1 の割合で VIMPAT 400 mg/日投与又は VIMPAT 300 mg/日投与のいずれかに無作為に割り付けられた。治療の割付けは盲検化された。治療に対する反応は、維持期間に中止基準を満たした患者数の既存対照との比較に基づいて判定した。既存対照は、治療用量以下の AED 1 剤を用いた、デザインの類似した 8 試験における対照群の併合解析結果とした。VIMPAT 投与群における中止基準を満たした患者の割合の両側 95%信頼区間（CI）の上限が、既存対照データから求めた 95%予測区間の下限（65%）未満にとどまった場合に、既存対照に対する統計学的優越性が証明されたと判定した。

中止基準は以下の一つ以上とした：（1）1 ヵ月間（連続する 28 日間）の平均発作頻度の倍増、（2）連続する 2 日間の最大発作頻度の倍増、（3）単発の全般性強直間代発作の発現、（4）治験責任医師が試験中止を要すると判断する総発作持続時間、頻度、種類又はパターンの臨床的に重大な延長又は悪化、（5）てんかん重積状態又は連続／群発発作の新規発現。本試験対象集団の特性は既存対照集団の特性と同様であると考えられた。

VIMPAT 400 mg/日群では、少なくとも 1 つの中止基準を満たした患者の割合の推定値は 30%（95%CI：25%～36%）であった。両側 95%CI の上限（36%）は既存対照データから求めた閾値（65%）未満であり、事前に規定した有効性の基準を満たした。VIMPAT 300 mg/日もこの事前に規定した有効性の基準を満たした。

14.5 部分てんかん発作患者に対する併用療法

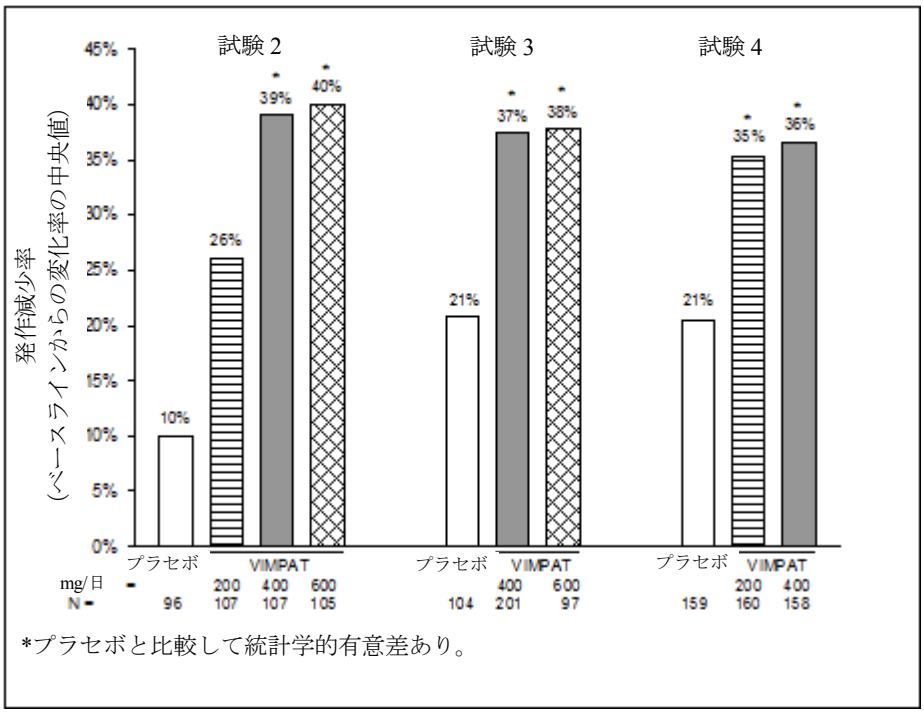
部分発作に対する併用療法としての VIMPAT の有効性は、成人患者を対象とした 12 週間の無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験 3 試験（試験 2、3、4）で検証された。これらの試験に組み入れた患者は、部分てんかん発作患者（二次性全般化発作の有無を問わない）で、1～3 剤の AED で十分にコントロールされていなかった患者であった。8 週間のベースライン期間中に、部分てんかん発作が 28 日間あたり平均 4 回以上発現し、発作のない期間が 21 日間を超えなかった患者を対象とした。これらの 3 試験における患者の平均てんかん罹患期間は 24 年、ベースライン時の発作頻度の中央値は 28 日間あたり 10～17 回であった。84%の患者が 2～3 剤の併用 AED を服用していた（迷走神経刺激の併用の有無は問わない）。

試験 2 では、VIMPAT 200、400 及び 600 mg/日とプラセボを比較した。試験 3 では VIMPAT 400 及び 600 mg/日とプラセボを比較した。試験 4 では、VIMPAT 200 及び 400 mg/日とプラセボを比較した。3 試験とも、無作為割付け前にベースライン時の発作頻度を確認するために設けた 8 週間のベースライン期間後に、被験者を無作為割付けし、割付け用量まで用量を漸増した［漸増期間の終了時に耐えられない有害事象が認められる症例では、1 段階の減量（VIMPAT 100 mg/日又はプラセボ）を認めた］。これらの併用療法試験の各試験とも、漸増期間中に、被験薬の投与を 100 mg/日（50 mg 1 日 2 回）から開始し、目標用量まで毎週 100 mg/日ずつ増量した。漸増期間の期間は試験 2 及び試験 3 では 6 週間、試験 4 では 4 週間とした。3 試験とも、漸増期間後に 12 週間の維持期間を設定し、この期間に固定用量の VIMPAT を投与することとした。

これらの併用療法試験の各試験とも、28 日間あたりの発作頻度の減少量（ベースラインから維持期間まで）のプラセボ群との比較を主要評価項目とした。VIMPAT 200 mg/日群（試験 4）、400 mg/日群（試験 2、3、4）及び 600 mg/日群（試験 2、3）で統計学的有意な差が認められた（図 1）。

VIMPAT の部分集団評価において、発作コントロールに関して性別又は人種による重要な差は認められなかった。ただし、人種に関するデータは限られていた（患者の約 10%が非白色人種であった）。

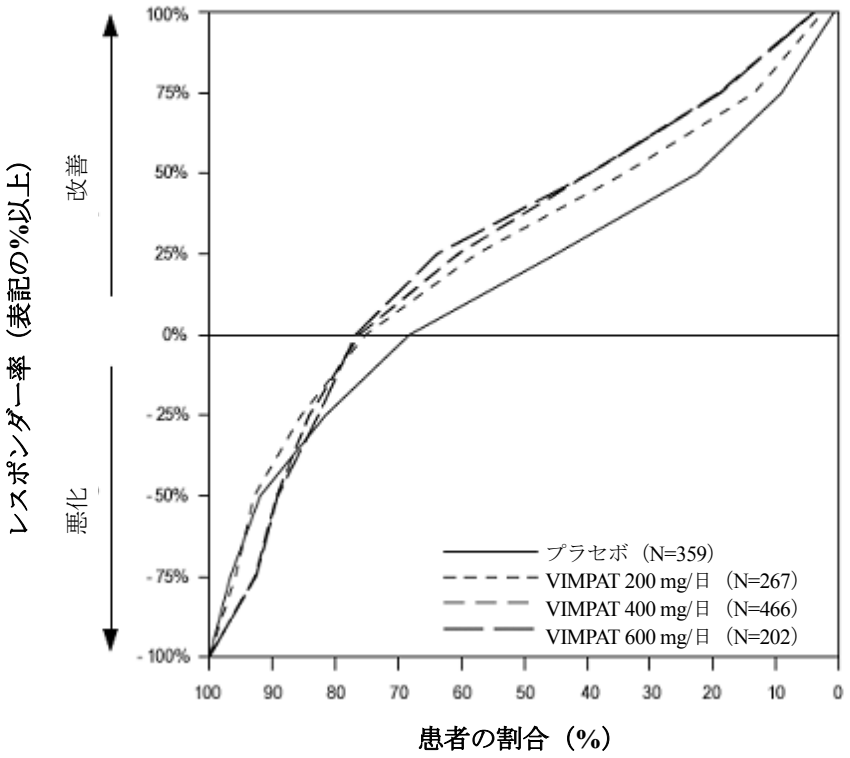
図 1：ベースラインから維持期間までの 28 日間あたりの発作頻度の減少率の中央値（投与量別）



*プラセボと比較して統計学的有意差あり。

図 2 に、ベースラインから維持期間までの部分てんかん発作頻度の減少率が Y 軸に示した減少率以上であった患者（レスポンダー率）の割合（X 軸）を示した。Y 軸の正の値はベースラインからの改善（すなわち発作頻度の減少）を示し、負の値はベースラインからの悪化（すなわち発作頻度の増加）を示す。したがって、このような種類の図では、有効な治療の曲線はプラセボの曲線の左側にくる。どのレベルの発作頻度の減少を達成した患者の割合も、一貫して VIMPAT 群の方がプラセボ群よりも高かった。例えば、発作頻度が 50%以上減少した患者の割合は、VIMPAT（400 mg/日）群では 40%であったが、プラセボ群では 23%であった。発作頻度が 100%を超えて増加した患者は、Y 軸上では−100%以上として示している。

図 2：試験 2、3、4 における VIMPAT 群及びプラセボ群のレスポンダー率別患者の割合



16 供給／保管及び取扱い方法

14.6 供給方法

VIMPAT（ラコサミド）錠

- 50 mg 錠は、ピンク色の楕円形フィルムコート錠で、片面に「SP」、もう片面に「50」と刻印されている。本剤は以下の形態で供給される

60 錠入りボトル NDC 0131-2477-35

60 錠入りユニットドーズカートン［6 カード入り、1 カード 10 錠入り］ NDC 0131-2477-60

- 100 mg 錠は、濃黄色の楕円形フィルムコート錠で、片面に「SP」、もう片面に「100」と刻印されている。本剤は以下の形態で供給される

60 錠入りボトル NDC 0131-2478-35

60 錠入りユニットドーズカートン［6 カード入り、1 カード 10 錠入り］ NDC 0131-2478-60

- 150 mg 錠は、サーモンピンクの楕円形フィルムコート錠で、片面に「SP」、もう片面に「150」と刻印されている。本剤は以下の形態で供給される

60 錠入りボトル NDC 0131-2479-35

60 錠入りユニットドーズカートン［6 カード入り、1 カード 10 錠入り］ NDC 0131-2479-60

- 200 mg 錠は、青色の楕円形フィルムコート錠で、片面に「SP」、もう片面に「200」と刻印されている。本剤は以下の形態で供給される

60 錠入りボトル	NDC 0131-2480-35
60 錠入りユニットドーズカートン［6 カード入り、1 カード 10 錠入り］	NDC 0131-2480-60

VIMPAT（ラコサミド）注射剤

- 200 mg/20 mL の無色澄明の無菌液剤であり、無色の単回投与用ガラス製 20 mL バイアル入りで供給される

200 mg/20 mL バイアル 10 本入りカートン	NDC 0131-1810-67

VIMPAT（ラコサミド）経口液剤

- 10 mg/mL の無色～黄色又は黄褐色澄明のストロベリー風味の液体である。本剤は以下の PET ボトル入りで供給される

200 mL ボトル	NDC 0131-5410-71
465 mL ボトル	NDC 0131-5410-70

14.7 保管及び取り扱い方法

20～25°C（68～77°F）にて保管すること。ただし、15～30°C（59～86°F）の逸脱は許容される［USP Controlled Room Temperature 参照］。

VIMPAT 注射剤及び経口液剤は凍結させないこと。VIMPAT 経口液剤は、開栓後 7 週間を経過した未使用の残液は廃棄すること。

15 患者への情報提供

FDA に承認された患者用添付文書（患者向け医薬品ガイド）を読むよう患者又は介護者に助言すること。

自殺念慮及び自殺行為

患者、その介護者及び家族に対して、VIMPAT を含む AED によって自殺念慮及び自殺行為のリスクが増加する可能性があることを説明し、うつ病の症状の発現又は悪化、気分又は行動の異常な変化、自殺念慮、自殺行為又は自傷念慮の発現に注意するよう指導すること。懸念される行動が認められた場合は、直ちに担当医師に報告するべきである［*警告及び使用上の注意（5.1）参照*］。

浮動性めまい及び運動失調

VIMPATの投与により、浮動性めまい、複視、協調運動及び平衡感覚の異常、傾眠があらわれる可能性があることを患者に説明すること。VIMPATを服用している患者に対して、VIMPAT服用に伴い患者にどのような影響があらわれるのかがわかるまで、運転、複雑な機械の操作やその他の危険を伴う作業等を行わないよう患者に助言すること［*警告及び使用上の注意（5.2）参照*］。

心調律及び心伝導系の異常

VIMPATは、特に心血管系の基礎疾患を有する患者、心伝導障害のある患者、心臓に影響を及ぼす他の薬剤を服用している患者では、不整脈及び失神の素因となる可能性のある心電図変化との関連が認められることを患者に説明すること。失神を起こした患者は脚を高くして横にし、担当医師に連絡をとること［*警告及び使用上の注意（5.3）参照*］。

好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）/多臓器過敏症反応

VIMPATは肝臓や腎臓等複数の臓器に障害を生じる重篤な過敏症反応を引き起こす可能性があることを患者に認識させること。重篤な過敏症反応が疑われる場合は、VIMPATの投与を中止すること。また、肝毒性の症状（疲労、黄疸、暗色尿等）が認められた場合は、直ちに担当の医師に報告するよう患者を指導すること［*警告及び使用上の注意（5.6）参照*］。

妊娠登録制度

VIMPATによる治療中に妊娠した場合や妊娠を計画している場合は、担当医師に報告するよう患者を指導すること。妊娠した場合は北米抗てんかん薬（NAAED）妊娠登録制度に登録するよう患者に推奨すること。この登録制度では、妊娠中のAEDの安全性について情報を収集している［*特別な患者集団への投与（8.1）参照*］。

患者向け医薬品ガイド
VIMPAT（ビムパット）（ラコサミド）経口フィルムコート錠、CV
VIMPAT（ビムパット）（ラコサミド）点滴静注液、CV
VIMPAT（ビムパット）（ラコサミド）経口液剤、CV

VIMPAT を服用し始める前及び処方を受けるたびに、この患者向け医薬品ガイドをお読みください。新しい情報が追加されていることがあります。この患者向け医薬品ガイドには VIMPAT に関する重要な安全性情報が記載されています。この情報は、あなたの医学的な状態や治療について担当医師に相談することに代わるものではありません。

VIMPAT について知っておくべき最も重要な情報は何ですか？

担当医師に無断で VIMPAT の服用を中止してはいけません。突然 VIMPAT の服用を中止すると重大な問題が起こることがあります。てんかんのある患者が突然抗てんかん薬の服用を中止すると、発作が起こって止まらなくなることがあります（てんかん重積状態）。

VIMPAT は以下のような重篤な副作用を起こすことがあります。

1. **他の抗てんかん薬と同様、VIMPAT はごく少数の人々（500 人に 1 人くらい）に自殺したいという考えや自殺行動を引き起こすことがあります。**
   次のような症状がみられる場合は、特に、このような症状が新たにあらわれた場合や悪化した場合、あるいはあなたがこれらの症状について心配な場合は、直ちに担当医師に電話してください。

   - 自殺又は死ぬことについて考える
   - 自殺を試みる
   - うつ状態の出現又は悪化
   - 不安の出現又は悪化
   - 動揺を覚える又は落ち着かない
   - パニック発作
   - 睡眠障害（不眠症）
   - 易刺激性の出現又は悪化
   - 攻撃的行動をしたり、怒ったり、乱暴になったりする
   - 危険な衝動に基づいて行動する
   - 活動や会話が極度に増える（躁病）
   - その他の行動や気分の異常な変化

   自殺願望や自殺行動の徴候を早期に発見するには？
   - 気分、行動、考え、感情の変化、特に急激な変化に注意してください。
   - 決められたスケジュールどおりに担当医師を受診して、経過観察を受けてください。
   - 受診日から受診日までの間は必要に応じて、特に心配な症状がある場合は、担当医師に電話してください。
   - 自殺したいという考えや自殺行動は、薬以外のものが原因で起こることもあります。自殺したいという考えや自殺行動がある場合、担当医師は他に原因がないか検査する場合があります。

2. VIMPAT を服用すると、めまいがしたり、物が二重に見えたり、眠くなったり、協調運動や歩行がうまく行えなくなることがあります。VIMPAT を服用するとあなたにどのような影響があらわれるのかがわかるまで、自動車の運転や、重機械の操作や、その他の危険な作業は行わないでください。

3. VIMPAT を服用すると、鼓動の乱れや、失神が起こることがあります。次のような症状がみられた場合は、担当医師に電話してください。

   - 鼓動が速い又は遅い、動悸がする
   - 息切れする
   - 頭がふらふらする
   - 気絶した、又は気絶しそうになる

   気絶したり、気絶しそうになった場合は、脚の位置を高くして横になってください。

4. VIMPAT は、乱用されたり、薬物依存性を生じる恐れがあるため、連邦政府による規制の対象となっている物質（CV）です。VIMPAT は安全な場所に保管して、盗まれないようにしてください。絶対に VIMPAT を他の人にあげてはいけません。その人に害を及ぼす恐れがありま

す。本剤を売ったり、他の人にあげることは法律に違反します。

VIMPAT とは何ですか？

VIMPAT は、4 歳以上における部分てんかん発作の治療に用いる処方箋薬です。

- VIMPAT 注射液は小児で安全であるかどうかはわかっていません。4 歳以上の小児では、VIMPAT は内服しなければいけません。VIMPAT 注射液は 17 歳以上でのみ使用できます。
- VIMPAT が 4 歳未満の小児に対して安全であり有効であるかどうかはわかっていません。

VIMPAT を服用する前に担当医師に伝えておくべきことは？

以下に該当する場合を含め、すべての医学的状態について VIMPAT を服用する前に担当医師に伝えてください。

- うつ病、気分障害、自殺願望又は自殺行為がある、又は過去にあった
- 心臓に問題がある
- 腎臓に問題がある
- 肝臓に問題がある
- 過去に、処方箋薬、ストリートドラッグ又はアルコールを乱用したことがある
- 妊娠している又は妊娠を計画している。VIMPAT が胎児に有害な影響を及ぼすかどうかはわかっていません。VIMPAT を服用中に妊娠した場合は、直ちに担当医師に伝えてください。担当医師と相談して、妊娠中も VIMPAT を服用すべきかどうかを決めます。
  - VIMPAT を服用中に妊娠した場合は、北米抗てんかん薬妊娠登録制度への登録について担当医師に相談してください。1-888-233-2334 に電話することによりこの登録制度に登録することができます。この登録制度の目的は、妊娠中の抗てんかん薬の安全性についての情報を収集することです。
- 授乳中である又は授乳を計画している。VIMPAT が母乳中に移行するかどうか、母乳を与えた乳児に有害な影響を及ぼすかどうかわかっていません。VIMPAT を服用する場合は、乳児の最善の授乳方法について担当医師に相談してください。

処方薬や市販薬、ビタミン剤、ハーブサプリメント等、**現在服用しているすべての薬について担当医師にお伝えください。**

VIMPAT を他の一部の薬と一緒に服用すると、副作用が生じたり、他の薬の作用に影響を及ぼすことがあります。担当医師に無断で他の薬の服用を開始したり、中止してはいけません。自分が服用している薬を把握しておいてください。それらのリストを作り、新しい薬をもらうときは必ず、担当医師と薬剤師にそのリストをみせてください。

VIMPAT はどのように服用すべきですか？

- 担当医師から指示されたとおりに VIMPAT を服用してください。
- VIMPAT の服用量及び服用時間については、担当医師から指示があります。
- 担当医師は必要に応じてあなたの服用量を変更することがあります。
- 担当医師に無断で VIMPAT の服用を中止してはいけません。てんかんのある患者が突然 VIMPAT の服用を中止すると、発作が起こって止まらなくなることがあります（てんかん重積状態）。
- VIMPAT は食事の有無に関わらず服用できます。
- 担当医師から VIMPAT 経口液剤を処方された場合は、必ず、VIMPAT 経口液剤の量を正確に測るために、薬用スポイトか薬用カップを担当の薬剤師に求めてください。家にあるティースプーンを使用しないでください。計量器具の正しい使い方については担当の薬剤師にお尋ねください。
- VIMPAT を多く服用しすぎてしまった場合は、直ちに、担当医師か地域の中毒管理センターに電話してください。

VIMPAT を服用中に避けるべきことは？

VIMPAT を服用するとあなたにどのような影響があらわれるのかがわかるまで、自動車の運転や、重機械の操作や、その他の危険な作業は行わないでください。VIMPAT を服用すると、めまい

がしたり、物が二重に見えたり、眠くなったり、協調運動や歩行がうまく行えなくなることがあります。

VIMPAT によって、どのような副作用が起こる可能性がありますか？

- 「**VIMPAT について知っておくべき最も重要な情報は何ですか？**」を参照してください。

他にも、VIMPAT によって、次のような重篤な副作用が起こる可能性があります。

- **皮膚や身体の他の部分（肝臓や血液細胞等）に障害を生じる重篤なアレルギー反応があらわれることがあります。**次のような症状がみられた場合は、直ちに担当医師に電話してください。
  - 皮疹、蕁麻疹
  - 発熱又はリンパ節の腫れが長引く
  - 息切れ
  - 疲れ（疲労）
  - 下肢の腫れ
  - 皮膚や白目の部分が黄色っぽい
  - 尿の色が濃い

成人で VIMPAT を使用したとき、最も高頻度に認められる副作用には次のものがあります。:

- 複視
- 頭痛
- 浮動性めまい
- 悪心

小児での VIMPAT の副作用は、成人で見られた副作用と同様です。

ここに挙げた副作用は、VIMPAT によって起こる可能性のある副作用のすべてではありません。更に詳しい情報については、担当医師か薬剤師にお尋ねください。副作用で困っている場合や、副作用がなかなか治らない場合は、担当医師にお伝えください。副作用に関する医学的助言が必要な場合は担当医師に電話してください。FDA（1-800-FDA-1088）に副作用を報告することもできます。

VIMPAT はどのように保管したらよいですか？

- VIMPAT は 68～77ºF（20～25ºC）の室温で保管してください。
- VIMPAT 注射剤及び経口液剤は凍結させないでください。
- 開栓後 7 週間を経過した未使用の VIMPAT 経口液剤はすべて廃棄してください。

VIMPAT を含めすべての薬を、お子さまの手の届かないところに保管してください。

VIMPAT の安全性及び有効性に関する一般的な情報

薬は患者向け医薬品ガイドの冊子に記載されている以外の目的で処方されることがあります。VIMPAT を、処方された目的とは異なる症状のために使用しないでください。他の人には、たとえその人の症状があなたと同じであったとしても VIMPAT をあげないでください。相手の害になるおそれがあります。

この患者向け医薬品ガイドは、VIMPAT に関する最も重要な情報を要約したものです。更に詳しい情報を知りたい場合は、担当医師に相談してください。医療専門家向けに作成された VIMPAT の情報を、薬剤師又は担当医師に頼んで入手することができます。

VIMPAT の成分は何ですか？

有効成分：ラコサミド

錠剤の添加物：コロイド状二酸化ケイ素、クロスポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、タルク、二酸化チタン及び下記に示す追加添加物：

- **50 mg 錠**：三二酸化鉄、黒酸化鉄、FD&C 青色 2 号／インジゴカルミンアルミニウムレーキ
- **100 mg 錠**：黄色酸化鉄
- **150 mg 錠**：黄色酸化鉄、三二酸化鉄、黒酸化鉄
- **200 mg 錠**：FD&C 青色 2 号／インジゴカルミンアルミニウムレーキ

注射剤の添加物：塩化ナトリウム、注射用水及び希塩酸

経口液剤の添加物：精製水、ソルビトール液、グリセリン、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アセスルファムカリウム、メチルパラベン、香味料（天然香味料、人工香味料、プロピレングリコール、アスパルテーム及びマルトール等）、無水クエン酸及び

塩化ナトリウム

製造販売元　UCB, Inc. Smyrna, GA 30080
VIMPAT®は、Harris FRC Corporation からの使用許諾を得ている商標登録であり、米国特許番号 38,551 の 1 つ以上の請求項で保護されています。
更に多くの情報を希望する場合は、www.vimpat.com をご覧いただくか、1-844-599-2273 にお電話ください。

この患者向け医薬品ガイドは米国食品医薬品局の承認を得ています。　2017 年 11 月改訂

1.3 企業中核データシート（CCDS：Company Core Data Sheet）

CCDS Lacosamide c20[redacted]
Approved: [redacted] 20[redacted]

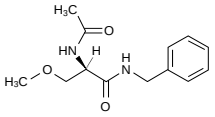
Company Core Data Sheet
Lacosamide

[redacted]

1. 同種同効品一覧表

同種同効品として、ラコサミド（本剤）、レベチラセタム、ラモトリギン、トピラマート、ゾニサミド、バルプロ酸ナトリウム及びカルバマゼピンを表 1-1～表 1-7 に示した。

表 1-1 同種同効品一覧表（ラコサミド）

一般的名称	ラコサミド
販売名	ビムパット錠 50 mg、ビムパット錠 100 mg、ビムパットドライシロップ 10%
会社名	ユーシービージャパン株式会社
承認年月日	錠 50 mg・錠 100 mg：2016 年 7 月 4 日、ドライシロップ 10%：－
再審査年月日	－
規制区分	劇薬、処方箋医薬品
化学名	(2*R*)-2-Acetamido-*N*-benzyl-3-methoxypropanamide
化学構造式	 分子式：$C_{13}H_{18}N_2O_3$、分子量：250.29
剤形・含量	フィルムコート錠（1 錠中 50 mg）、フィルムコート錠（1 錠中 100 mg）、ドライシロップ剤（1g 中 100 mg）
効能・効果	てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）
用法・用量	錠 50 mg・錠 100 mg **成人**：通常、成人にはラコサミドとして 1 日 100 mg より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて増量し、維持用量を 1 日 200 mg とするが、いずれも 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により 1 日 400 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 100 mg 以下ずつ行うこと。 **小児**：通常、4 歳以上の小児にはラコサミドとして 1 日 2 mg/kg より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 2 mg/kg ずつ増量し、維持用量を体重 30 kg 未満の小児には 1 日 6 mg/kg、体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児には 1 日 4 mg/kg とする。いずれも 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により体重 30 kg 未満の小児には 1 日 12 mg/kg、体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児には 1 日 8 mg/kg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 2 mg/kg 以下ずつ行うこと。ただし、体重 50 kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。 ドライシロップ 10% **成人**：通常、成人にはラコサミドとして 1 日 100 mg（ドライシロップとして 1 g）より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて増量し、維持用量を 1 日 200 mg（ドライシロップとして 2 g）とするが、いずれも 1 日 2 回に分けて用時懸濁して経口投与する。なお、症状により 1 日 400 mg（ドライシロップとして 4 g）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 100 mg（ドライシロップとして 1 g）以下ずつ行うこと。 **小児**：通常、4 歳以上の小児にはラコサミドとして 1 日 2 mg/kg（ドライシロップとして 20 mg/kg）より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 2 mg/kg（ドライシロップとして 20 mg/kg）ずつ増量し、維持用量を体重 30 kg 未満の小児には 1 日 6 mg/kg（ドライシロップとして 60 mg/kg）、体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児には 1 日 4 mg/kg（ドライシロップとして 40 mg/kg）とする。いずれも 1 日 2 回に分けて用時懸濁して経口投与する。なお、症状により体重 30 kg 未満の小児には 1 日 12 mg/kg（ドライシロップとして 120 mg/kg）、体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児には 1 日 8 mg/kg（ドライシロップとして 80 mg/kg）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 2 mg/kg（ドライシロップとして 20 mg/kg）以下ずつ行うこと。ただし、体重 50 kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。 **《用法・用量に関連する使用上の注意》** 1. クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 以下の重度及び末期腎機能障害のある患者には、成人は 1 日最高用量を 300 mg、小児は 1 日最高用量を 25%減量とするなど慎重に投与すること。また、血液透析を受けている患者では、1 日用量に加えて、血液透析後に最大で 1 回用量の半量の追加投与を考慮すること。（「慎重投与」、「薬物動態」の項参照） 2. 軽度又は中等度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh 分類 A 及び B）には、成人は 1 日最高用量を 300 mg、小児は 1 日最高用量を 25%減量とするなど慎重に投与すること。（「慎重投与」、「薬物動態」の項参照） 3. 本剤の 1 日最高用量は体重 30 kg 未満の小児では 1 日 12 mg/kg、体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児では 1 日 8 mg/kg である。本剤を 1 日 8 mg/kg を超えて投与している体重 30 kg 未満の小児が、成長に伴い安定的に体重が 30 kg 以上となった場合には、患者の状態を十分に観察し、効果及び副作用の発現を考慮したうえで、適切な用量を検討すること。なお、急激な減量は避けること。
警告	－
禁忌	**（次の患者には投与しないこと）** 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 重度の肝機能障害のある患者［使用経験がなく、ラコサミドの血中濃度が上昇するおそれがある。］

一般的名称	ラコサミド
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）** （1）重度腎機能障害のある患者又は末期腎機能障害のある患者（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照） （2）肝機能障害のある患者（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照） （3）心伝導障害や重度の心疾患（心筋梗塞又は心不全等）の既往のある患者、ナトリウムチャネル異常（ブルガダ症候群等）のある患者、PR 間隔の延長を起こすおそれのある薬剤を併用している患者（本剤の PR 間隔延長作用により房室ブロック等が発現するおそれがある。「重要な基本的注意」の項参照） （4）高齢者（「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照）
	2. 重要な基本的注意 （1）連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、少なくとも 1 週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。 （2）浮動性めまい、霧視、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。 （3）PR 間隔の延長があらわれることがあるので、本剤の投与中は第二度以上の房室ブロック等に関連する症状（頻脈、脈拍数減少、脈拍不整、頭部ふらふら感、失神、動悸、息切れ等）の発現に注意すること。本剤の投与中にそのような症状があらわれた場合には、医師の診察を受けるよう患者及びその家族等に指導すること。心伝導障害や重度の心疾患（心筋梗塞又は心不全等）の既往のある患者、ナトリウムチャネル異常（ブルガダ症候群等）のある患者、PR 間隔の延長を起こすおそれのある薬剤を併用している患者等では、本剤投与開始時及び本剤投与中は心電図検査を行うなど、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。 （4）易刺激性、興奮、攻撃性等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることもあるので、本剤投与中は患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。 （5）患者及びその家族等に攻撃性、自殺企図等の精神症状発現の可能性について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。 （6）複視、霧視等の眼障害が生じる可能性があるので、診察時に、眼障害について問診を行う等注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。（「その他の注意」の項参照） **3. 副作用** **［単剤療法］** **成人**：承認時までの、ラコサミドとして 200 mg/日から 600 mg/日[注 1)]が投与された国際共同第 III 相試験及びそれに続く長期継続投与試験における安全性解析対象例 444 例（日本人症例 7 例含む）のうち、181 例（40.8%）に副作用が認められた。主な副作用は、浮動性めまい（8.3%）、疲労（5.6%）、傾眠（5.0%）、頭痛（4.1%）、悪心（4.1%）等であった。また、主な臨床検査値異常（副作用）は、γ-GTP 増加（1.6%）であった。 注 1）本剤の承認された 1 日最高用量は 400 mg/日である。 **［併用療法］** **成人**：承認時までに日本及び中国で実施したプラセボ対照比較試験及びそれに続く長期継続投与試験における安全性解析対象例 527 例（日本人 139 例を含む）のうち、313 例（59.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、浮動性めまい（27.5%）、傾眠（10.4%）、頭痛（5.9%）嘔吐（5.9%）、悪心（5.5%）等であった。また、主な臨床検査値異常（副作用）は、白血球数減少（3.4%）であった。 **小児**：承認時までの、ラコサミドとして 12 mg/kg/日又は 600 mg/日[注 2)]のいずれか低い用量まで投与された国際共同第 II 相長期継続投与試験に直接登録された患者 137 例（日本人 46 例を含む）のうち、77 例（56.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、浮動性めまい（20.4%）、傾眠（19.7%）、振戦（8.0%）、嘔吐（6.6%）、疲労（6.6%）、悪心（5.8%）、複視（5.1%）、霧視（5.1%）等であった。 注 2）本剤の承認された 1 日最高用量は、成人及び体重 50 kg 以上の小児には 400 mg、体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児には 8 mg/kg、体重 30 kg 未満の小児には 12 mg/kg である。 **（1）重大な副作用** **1）房室ブロック**（1%未満）**、徐脈**（1%未満）**、失神**（1. 1%） 本剤は PR 間隔の延長を起こすおそれがあり、房室ブロック、徐脈、失神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。 **2）中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）**（頻度不明[注 3)]） 観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 **3）薬剤性過敏症症候群**（頻度不明[注 3)]） 初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。 **4）無顆粒球症**（頻度不明[注 3)]） 無顆粒球症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。

一般的名称	ラコサミド

(2) その他の副作用

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

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

注3）外国の臨床試験成績及び市販後の自発報告に基づく記載のため頻度不明とした。

4. 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ので、注意して投与すること。（「慎重投与」、「薬物動態」の項参照）

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。ラットにおいて胎児移行性が認められている。］

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。［動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。］

6. 小児等への投与

(1) 低出生体重児、新生児、乳児又は4歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。［国内における臨床試験において使用経験はない。］

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

7. 過量投与

(1) 症状

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

(2) 処置

胃洗浄等の対症療法を行うこと。また、本剤は血液透析により除去可能であり、発現している症状の程度に応じて血液透析の実施を考慮すること。（「薬物動態」の項参照）

8. 適用上の注意

錠50 mg・錠100 mg

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。］

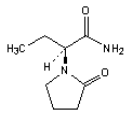
9. その他の注意

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

(2) 非臨床薬物動態試験において、ラコサミドはラットの水晶体に投与後35日目まで分布したが、ラットの26週間及び104週間反復投与毒性試験で眼に異常は認められず、イヌの52週間反復投与毒性試験において水晶体の変化は認められなかった。複視、霧視等の眼に関する副作用の発現率はプラセボ群より高く、16週間投与の日中共同第III相試験のプラセボ群では1.6%に対し、本剤200 mg/日群で4.9%、400 mg/日群で12.2%、長期投与では5.5%であり、海外第III相試験（併合成績）のプラセボ群では4.4%に対し、本剤200 mg/日群で8.9%、400 mg/日群で18.0%、600 mg/日群で30.5%であった。

一般的名称	ラコサミド
	（3）欠神発作モデルである WAG/Rij ラット（3、10 及び 30 mg/kg を腹腔内投与）及びストラスブール遺伝性欠神てんかんラット（15.6 及び 31.2 mg/kg を腹腔内投与）において、欠神発作の増悪が認められた。
添付文書の作成年月	－
備考	－

表 1-2　同種同効品一覧表（レベチラセタム）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>レベチラセタム</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>イーケプラ錠 250 mg、イーケプラ錠 500 mg、イーケプラドライシロップ 50%</td></tr>
<tr><td>会社名</td><td>ユーシービージャパン株式会社</td></tr>
<tr><td>承認年月日</td><td>錠 250 mg・錠 500 mg：2010 年 7 月 23 日、ドライシロップ 50%：2013 年 6 月 28 日</td></tr>
<tr><td>再審査年月日</td><td>－</td></tr>
<tr><td>規制区分</td><td>処方箋医薬品</td></tr>
<tr><td>化学名</td><td>(2S)-2-(2-Oxopyrrolidine-1-yl)butyramide</td></tr>
<tr><td>化学構造式</td><td>
分子式：$C_8H_{14}N_2O_2$、分子量：170.21</td></tr>
<tr><td>剤形・含量</td><td>フィルムコート錠（1 錠中 250 mg）、フィルムコート錠（1 錠中 500 mg）、ドライシロップ剤（1 g 中 500 mg）</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>○てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）
○他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>錠 250 mg・錠 500 mg
成人：通常、成人にはレベチラセタムとして 1 日 1000 mg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により 1 日 3000 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 2 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 1000 mg 以下ずつ行うこと。
小児：通常、4 歳以上の小児にはレベチラセタムとして 1 日 20 mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により 1 日 60 mg/kg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 2 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 20 mg/kg 以下ずつ行うこと。ただし、体重 50 kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。
ドライシロップ 50%
成人：通常、成人にはレベチラセタムとして 1 日 1000 mg（ドライシロップとして 2 g）を 1 日 2 回に分けて用時溶解して経口投与する。なお、症状により 1 日 3000 mg（ドライシロップとして 6 g）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 2 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 1000 mg（ドライシロップとして 2 g）以下ずつ行うこと。
小児：通常、4 歳以上の小児にはレベチラセタムとして 1 日 20 mg/kg（ドライシロップとして 40 mg/kg）を 1 日 2 回に分けて用時溶解して経口投与する。なお、症状により 1 日 60 mg/kg（ドライシロップとして 120 mg/kg）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 2 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 20 mg/kg（ドライシロップとして 40 mg/kg）以下ずつ行うこと。ただし、体重 50 kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

《用法・用量に関連する使用上の注意》
1. 本剤を強直間代発作に対して使用する場合には、他の抗てんかん薬と併用すること。［臨床試験において、強直間代発作に対する本剤単独投与での使用経験はない。］
2. 成人腎機能障害患者に本剤を投与する場合は、下表に示すクレアチニンクリアランス値を参考として本剤の投与量及び投与間隔を調節すること。また、血液透析を受けている成人患者では、クレアチニンクリアランス値に応じた 1 日用量に加えて、血液透析を実施した後に本剤の追加投与を行うこと。なお、ここで示している用法・用量はシミュレーション結果に基づくものであることから、各患者ごとに慎重に観察しながら、用法・用量を調節すること。（「薬物動態」の項参照）
<table>
<tr><td>クレアチニンクリアランス (mL/min)</td><td>≥80</td><td>≥50-<80</td><td>≥30-<50</td><td><30</td><td>透析中の腎不全患者</td><td>血液透析後の補充用量</td></tr>
<tr><td>1 日投与量</td><td>1000～3000 mg</td><td>1000～2000 mg</td><td>500～1500 mg</td><td>500～1000 mg</td><td>500～1000 mg</td><td></td></tr>
<tr><td>通常投与量</td><td>1 回 500 mg
1 日 2 回</td><td>1 回 500 mg
1 日 2 回</td><td>1 回 250 mg
1 日 2 回</td><td>1 回 250 mg
1 日 2 回</td><td>1 回 500 mg
1 日 1 回</td><td>250 mg</td></tr>
<tr><td>最高投与量</td><td>1 回 1500 mg
1 日 2 回</td><td>1 回 1000 mg
1 日 2 回</td><td>1 回 750 mg
1 日 2 回</td><td>1 回 500 mg
1 日 2 回</td><td>1 回 1000 mg
1 日 1 回</td><td>500 mg</td></tr>
</table>
3. 重度の肝機能障害のある患者では、肝臓でのクレアチン産生が低下しており、クレアチニンクリアランス値からでは腎機能障害の程度を過小評価する可能性があることから、より低用量から開始するとともに、慎重に症状を観察しながら用法・用量を調節すること。</td></tr>
<tr><td>警告</td><td>－</td></tr>
<tr><td>禁忌</td><td>（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分又はピロリドン誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者</td></tr>
</table>

一般的名称	レベチラセタム
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）** (1) 腎機能障害のある患者（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照） (2) 重度肝機能障害のある患者（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照） (3) 高齢者（「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照） ドライシロップ 50% (4) フェニルケトン尿症の患者［本剤は 1 g 中 30 mg のアスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）を含有する。］ **2. 重要な基本的注意** (1) 連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、少なくとも 2 週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。 (2) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。 (3) 易刺激性、錯乱、焦燥、興奮、攻撃性等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることもあるので、本剤投与中は患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。 (4) 患者及びその家族等に攻撃性、自殺企図等の精神症状発現の可能性について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。 (5) 小児患者の部分発作に対する単剤療法に関する臨床試験は国内・海外ともに行われていないことから、小児患者の部分発作に対する単剤療法に本剤を使用する場合、特に投与開始時には患者の状態を十分に観察すること。 **3. 副作用** **［部分発作に対する単剤療法］** **成人**：承認申請時までの国内第 III 相試験（長期投与を含む）における安全性解析対象例 71 例のうち、39 例（54.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、傾眠（32.4%）であった。また、臨床検査値異常（副作用）は、ALT 増加（1.4%）、γ-GTP 増加（1.4%）、好中球数減少（1.4%）、尿中ケトン体陽性（1.4%）であった。 **［部分発作に対する併用療法］** **成人**：承認申請時までの国内プラセボ対照比較試験及びそれに続く長期継続投与試験における安全性解析対象例 543 例のうち、490 例（90.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、鼻咽頭炎（53.0%）、傾眠（35.5%）、頭痛（19.9%）、浮動性めまい（17.5%）、下痢（13.8%）、便秘（10.9%）等であった。また、主な臨床検査値異常（副作用）は、γ-GTP 増加（6.8%）、体重減少（5.7%）、好中球数減少（5.5%）であった。 **小児**：承認申請時までの国内第 III 相試験（長期投与を含む）における安全性解析対象例 73 例のうち、43 例（58.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、傾眠（42.5%）であった。また、臨床検査値異常（副作用）は、好中球数減少（1.4%）、白血球数増加（1.4%）であった。 **［強直間代発作に対する併用療法］** **成人**：承認申請時までに日本及び中国で実施したプラセボ対照比較試験及びそれに続く国内長期継続投与試験における安全性解析対象例 218 例（日本人 39 例を含む）のうち、46 例（21.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、傾眠（4.6%）、上気道感染（1.8%）等であった。また、主な臨床検査値異常（副作用）は、尿中蛋白陽性（4.1%）、血小板数減少（2.3%）、好中球数減少（1.8%）であった。 **小児**：承認申請時までの国内第 III 相試験及びそれに続く長期継続投与試験における安全性解析対象例 13 例のうち、6 例（46.2%）に副作用が認められ、主な副作用は傾眠（23.1%）であった。また、臨床検査値異常（副作用）は心電図 QT 延長（15.4%）であった。 **(1) 重大な副作用** **1) 中毒性表皮壊死融解症**（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、**皮膚粘膜眼症候群**（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明*） 観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 **2) 薬剤性過敏症症候群**（頻度不明*） 初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。 **3) 重篤な血液障害**（頻度不明*） 汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 **4) 肝不全、肝炎**（頻度不明*） 肝不全、肝炎等の重篤な肝障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 **5) 膵炎**（頻度不明*） 激しい腹痛、発熱、嘔気、嘔吐等の症状があらわれたり、膵酵素値の上昇が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

一般的名称	レベチラセタム

6）攻撃性、自殺企図（1%未満）
易刺激性、錯乱、焦燥、興奮、攻撃性等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることもあるので、患者の状態に十分注意し、これらの症状があらわれた場合には、徐々に減量し中止するなど適切な処置を行うこと。

7）横紋筋融解症（頻度不明*）
横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8）急性腎障害（頻度不明*）
急性腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9）悪性症候群（頻度不明*）
悪性症候群があらわれることがあるので、発熱、筋強剛、血清 CK（CPK）上昇、頻脈、血圧の変動、意識障害、発汗過多、白血球の増加等があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、体冷却、水分補給、呼吸管理等の適切な処置を行うこと。また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。

*市販後の自発報告及び外国の臨床試験成績に基づく記載のため頻度不明とした。

(2) その他の副作用

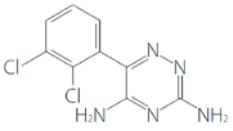
次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

種類/頻度	3%以上	1～3%未満	1%未満	頻度不明*
精神神経系	浮動性めまい、頭痛、不眠症、傾眠、痙攣、抑うつ	不安、体位性めまい、感覚鈍麻、気分変動、睡眠障害、緊張性頭痛、振戦、精神病性障害、易刺激性	激越、健忘、注意力障害、幻覚、運動過多、記憶障害、錯感覚、思考異常、平衡障害、感情不安定、異常行動、協調運動異常、怒り、ジスキネジー	錯乱状態、敵意、気分動揺、神経過敏、人格障害、精神運動亢進、舞踏アテトーゼ運動、パニック発作、嗜眠
眼	複視、結膜炎	眼精疲労、眼そう痒症、麦粒腫	霧視	
血液	白血球数減少、好中球数減少	貧血、血中鉄減少、鉄欠乏性貧血、血小板数減少、白血球数増加		
循環器		高血圧	心電図 QT 延長	
消化器	腹痛、便秘、下痢、胃腸炎、悪心、口内炎、嘔吐、齲歯、歯痛	口唇炎、歯肉腫脹、歯肉炎、痔核、歯周炎、胃不快感	消化不良	
肝臓	肝機能異常	ALP 増加		
泌尿・生殖器	月経困難症	膀胱炎、頻尿、尿中ブドウ糖陽性、尿中血陽性、尿中蛋白陽性		
呼吸器	鼻咽頭炎、咽頭炎、咽喉頭疼痛、上気道の炎症、インフルエンザ、鼻炎	気管支炎、咳嗽、鼻出血、肺炎、鼻漏		
代謝及び栄養	食欲不振			
皮膚	湿疹、発疹、ざ瘡	皮膚炎、単純ヘルペス、帯状疱疹、そう痒症、白癬感染	脱毛症	多形紅斑、血管性浮腫
筋骨格系	関節痛、背部痛	肩痛、筋肉痛、四肢痛、頸部痛、筋骨格硬直		筋力低下
感覚器		耳鳴	回転性めまい	
その他	倦怠感、発熱、体重減少、体重増加	血中トリグリセリド増加、胸痛、末梢性浮腫、抗痙攣剤濃度増加	無力症、疲労	事故による外傷（皮膚裂傷等）

*市販後の自発報告及び外国の臨床試験成績に基づく記載のため頻度不明とした。

一般的名称	レベチラセタム
	4. 高齢者への投与 高齢者では腎機能が低下していることが多いため、クレアチニンクリアランス値を参考に投与量、投与間隔を調節するなど慎重に投与すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照） **5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与** (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、ヒトにおいて、妊娠中にレベチラセタムの血中濃度が低下したとの報告があり、第3トリメスター期間に多く、最大で妊娠前の60%となったとの報告がある。ラットにおいて胎児移行性が認められている。動物実験において、ラットではヒトへの曝露量と同程度以上の曝露で骨格変異及び軽度の骨格異常の増加、成長遅延、児の死亡率増加が認められ、ウサギでは、ヒトへの曝露量の4～5倍の曝露で胚致死、骨格異常の増加及び奇形の増加が認められている。］ (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。［ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。］ **6. 小児等への投与** (1) 低出生体重児、新生児、乳児又は4歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（国内における使用経験がない）。 (2) 小児患者の部分発作に対する単剤療法に関する臨床試験は国内・海外ともに行われていない。 **7. 過量投与** **(1) 症状** 外国の市販後報告において、レベチラセタムを一度に15～140 g服用した例があり、傾眠、激越、攻撃性、意識レベルの低下、呼吸抑制及び昏睡が報告されている。 **(2) 処置** 必要に応じて胃洗浄等を行うこと。また、本剤は血液透析により除去可能であり、発現している症状の程度に応じて血液透析の実施を考慮すること。（「薬物動態」の項参照） **8. 適用上の注意** 錠250 mg・錠500 mg 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。］ **9. その他の注意** (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) 外国人成人てんかん患者1208例を対象としたプラセボ対照臨床試験の併合解析において、非精神病性行動症状の有害事象（攻撃性、激越、怒り、不安、無力感、離人症、抑うつ、情動不安定、敵意、運動過多、易刺激性、神経過敏、神経症、人格障害）の発現率は本剤群で13.3%、プラセボ群で6.2%であった。同様に、外国人小児てんかん患者（4～16歳）198例を対象としたプラセボ対照臨床試験における当該有害事象の発現率は本剤群で37.6%、プラセボ群で18.6%であった。 また、外国人小児てんかん患者（4～16歳）98例を対象とした認知機能及び行動に対する影響を評価するプラセボ対照臨床試験において、探索的な検討であるが、プラセボ群と比較して攻撃的行動の悪化が示唆された。
添付文書の作成年月	錠250 mg・錠500 mg：2017年10月改訂、ドライシロップ50%：2017年10月改訂
備考	－

表 1-3　同種同効品一覧表（ラモトリギン）

一般的名称	ラモトリギン
販売名	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	グラクソ・スミスクライン株式会社
承認年月日	2008 年 10 月 16 日
再審査年月日	－
規制区分	劇薬、処方箋医薬品
化学名	3,5-Diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-triazine
化学構造式	 分子式：$C_9H_7Cl_2N_5$、分子量：256.09
剤形・含量	チュアブル・ディスパーシブル錠（1 錠中 2 mg）、チュアブル・ディスパーシブル錠（1 錠中 5 mg）、 チュアブル・ディスパーシブル錠（1 錠中 25 mg）、チュアブル・ディスパーシブル錠（1 錠中 100 mg）
効能・効果	○てんかん患者の下記発作に対する単剤療法 部分発作（二次性全般化発作を含む） 強直間代発作 定型欠神発作 ○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】** 1. 定型欠神発作に用いる場合： 15 歳以上の患者における有効性及び安全性については確立していないため、15 歳未満で本剤の治療を開始した患者において、15 歳以降も継続して本剤を使用する場合には、患者の状態を十分観察し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 2. 双極性障害に用いる場合： 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。
用法・用量	**○てんかん患者に用いる場合**： **成人（ラミクタール錠 25 mg、ラミクタール錠 100 mg）**： （1）**単剤療法の場合（部分発作（二次性全般化発作を含む）及び強直間代発作に用いる場合）**： 通常、ラモトリギンとして最初の 2 週間は 1 日 25 mg を 1 日 1 回経口投与し、次の 2 週間は 1 日 50 mg を 1 日 1 回経口投与し、5 週目は 1 日 100 mg を 1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。その後は、1～2 週間毎に 1 日量として最大 100 mg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 100～200 mg とし、1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日量として最大 100 mg ずつ、1 日用量は最大 400 mg までとし、いずれも 1 日 1 回又は 2 回に分割して経口投与する。 （2）**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 日 1 回経口投与する。その後は、1～2 週間毎に 1 日量として 25～50 mg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 100～200 mg とし、1 日 2 回に分割して経口投与する。 （3）**バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合**[注 1)]： （3）-i）**本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤**[注 2)]**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 日 50 mg を 1 日 1 回経口投与し、次の 2 週間は 1 日 100 mg を 1 日 2 回に分割して経口投与する。その後は、1～2 週間毎に 1 日量として最大 100 mg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 200～400 mg とし、1 日 2 回に分割して経口投与する。 （3）-ii）**（3）-i）以外の薬剤**[注 3)]**を併用する場合**： 単剤療法の場合に従う。

一般的名称	ラモトリギン

＜参考：てんかん患者に用いる場合（成人）＞

本剤と併用する薬剤の種類	併用療法 (2) バルプロ酸ナトリウムを併用する場合	併用療法 (3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合[注1)] (3)-i) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2)]を併用する場合	併用療法 (3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合[注1)] (3)-ii) (3)-i) 以外の薬剤[注3)]を併用する場合	(1) 単剤療法の場合（部分発作（二次性全般化発作を含む）及び強直間代発作に用いる場合）
1・2週目	25 mgを隔日投与	50 mg/日（1日1回投与）	25 mg/日（1日1回投与）	
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）	50 mg/日（1日1回投与）	
5週目以降	1～2週間毎に25～50 mg/日ずつ漸増する。	1～2週間毎に最大100 mg/日ずつ漸増する。	5週目は100 mg/日（1日1回又は2回に分割して投与）その後1～2週間毎に最大100 mg/日ずつ漸増する。	
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）	100～200 mg/日（最大400 mg/日）（1日1回又は2回に分割して投与）（増量は1週間以上の間隔をあけて最大100 mg/日ずつ）	

本剤は主としてグルクロン酸転移酵素で代謝される。

注1）本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤による併用療法では、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法・用量に従うこと。

注2）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・リトナビル配合剤、アタザナビル／リトナビル、エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル配合剤（経口避妊薬）（「相互作用」及び「薬物動態 8.」の項参照）

注3）本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤：アリピプラゾール、オランザピン、ゾニサミド、ガバペンチン、シメチジン、トピラマート、プレガバリン、リチウム、レベチラセタム、ペランパネル、ラコサミド（「薬物動態 8.」の項参照）

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25 mg、ラミクタール錠100 mg）：

(1) **単剤療法の場合（定型欠神発作に用いる場合）**：
通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.3 mg/kgを1日1回又は2回に分割して経口投与し、次の2週間は1日0.6 mg/kgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大0.6 mg/kgずつ漸増する。維持用量は1日1～10 mg/kgとし、1日1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大0.6 mg/kgずつ、1日用量は最大200 mgまでとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。

(2) **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日0.15 mg/kgを1日1回経口投与し、次の2週間は1日0.3 mg/kgを1日1回経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大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[注2)]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[注2)]を併用していない場合**は1日1～3 mg/kgとし、1日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。

(3) **バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合[注1)]**：

(3)-i) **本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2)]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日0.6 mg/kgを1日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1日2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大1.2 mg/kgずつ漸増する。維持用量は1日5～15 mg/kgとし、1日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。

(3)-ii) **(3)-i) 以外の薬剤[注3)]を併用する場合**：
バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。

一般的名称	ラモトリギン

＜参考：てんかん患者に用いる場合（小児）＞

本剤と併用する薬剤の種類	併用療法				(1) 単剤療法の場合（定型欠神発作に用いる場合）
	(2) バルプロ酸ナトリウムを併用する場合		(3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合[注1]		
	本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2]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[注2]を併用しない場合	(3)-i) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2]を併用する場合	(3)-ii) (3)-i)以外の薬剤[注3]を併用する場合	
1・2週目	0.15 mg/kg/日（1日1回投与）	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）	0.15 mg/kg/日（1日1回投与）	0.3 mg/kg/日（1日1回又は2回に分割して投与）
3・4週目	0.3 mg/kg/日（1日1回投与）	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）	0.3 mg/kg/日（1日1回投与）	0.6 mg/kg/日（1日1回又は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/日ずつ漸増する。	1～2週間毎に最大0.3 mg/kg/日ずつ漸増する。	1～2週間毎に最大1.2 mg/kg/日ずつ漸増する。	1～2週間毎に最大0.3 mg/kg/日ずつ漸増する。	1～2週間毎に最大0.6 mg/kg/日ずつ漸増する。
維持用量	1～5 mg/kg/日（最大200 mg/日）（1日2回に分割して投与）	1～3 mg/kg/日（最大200 mg/日）（1日2回に分割して投与）	5～15 mg/kg/日（最大400 mg/日）（1日2回に分割して投与）	1～3 mg/kg/日（最大200 mg/日）（1日2回に分割して投与）	1～10 mg/kg/日（最大200 mg/日）（1日1回又は2回に分割して投与）（増量は1週間以上の間隔をあけて最大0.6 mg/kg/日ずつ）

本剤は主としてグルクロン酸転移酵素で代謝される。

注1）本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤による併用療法では、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法・用量に従うこと。

注2）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・リトナビル配合剤、アタザナビル／リトナビル、エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル配合剤（経口避妊薬）（「相互作用」及び「薬物動態 8. 」の項参照）

注3）本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤：アリピプラゾール、オランザピン、ゾニサミド、ガバペンチン、シメチジン、トピラマート、プレガバリン、リチウム、レベチラセタム、ペランパネル、ラコサミド（「薬物動態 8. 」の項参照）

○双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いる場合（ラミクタール錠 25 ㎎、ラミクタール錠 100 ㎎）：

(1) **単剤療法の場合**：
通常、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1日25 mgを1日1回経口投与、次の2週間は1日50 mgを1日1回又は2回に分割して経口投与し、5週目は1日100 mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。6週目以降は維持用量として1日200 mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大100 mgずつ、1日用量は最大400 mgまでとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。

(2) **バルプロ酸ナトリウムを併用する場合**：
通常、成人には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、次の2週間は1日25 mgを1日1回経口投与し、5週目は1日50 mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。6週目以降は維持用量として1日100 mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大50 mgずつ、1日用量は最大200 mgまでとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。

(3) **バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合**[注1]：

(3)-i) **本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤**[注2]**を併用する場合**：
通常、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1日50 mgを1日1回経口投与、次の2週間は1日100 mgを1日2回に分割して経口投与し、5週目は1日200 mgを1日2回に分割して経口投与する。6週目は1日300 mgを1日2回に分割して経口投与し、7週目以降は維持用量として1日300～400 mgを1日2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大100 mgずつ、1日用量は最大400 mgまでとし、いずれも1日2回に分割して経口投与する。

(3)-ii) **(3)-i)以外の薬剤**[注3]**を併用する場合**：
単剤療法の場合に従う。

一般的名称	ラモトリギン

＜参考：双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いる場合（成人）＞

本剤と併用する薬剤の種類	併用療法			（1）単剤療法の場合
	（2）バルプロ酸ナトリウムを併用する場合	（3）バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合[注1)]		
		（3）-i）本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2)]を併用する場合	（3）-ii）（3）-i）以外の薬剤[注3)]を併用する場合	
1・2週目	25 mgを隔日投与	50 mg/日 （1日1回投与）	25 mg/日 （1日1回投与）	
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）	50 mg/日 （1日1回又は2回に分割して投与）	
5週目	50 mg/日 （1日1回又は2回に分割して投与）	200 mg/日 （1日2回に分割して投与）	100 mg/日 （1日1回又は2回に分割して投与）	
6週目以降	100 mg/日 （最大200 mg/日） （1日1回又は2回に分割して投与） （増量は1週間以上の間隔をあけて最大50 mg/日ずつ）	6週目 300 mg/日 7週目以降 300～400 mg/日 （最大400 mg/日） （1日2回に分割して投与） （増量は1週間以上の間隔をあけて最大100 mg/日ずつ）	200 mg/日 （最大400 mg/日） （1日1回又は2回に分割して投与） （増量は1週間以上の間隔をあけて最大100 mg/日ずつ）	

本剤は主としてグルクロン酸転移酵素で代謝される。

注1）本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤による併用療法では、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法・用量に従うこと。

注2）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・リトナビル配合剤、アタザナビル／リトナビル、エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル配合剤（経口避妊薬）（「相互作用」及び「薬物動態 8. 」の項参照）

注3）本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤：アリピプラゾール、オランザピン、ゾニサミド、ガバペンチン、シメチジン、トピラマート、プレガバリン、リチウム、レベチラセタム、ペランパネル、ラコサミド「薬物動態 8. 」の項参照）

《用法・用量に関連する使用上の注意》

(1) 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て投与すること（「警告」、「重要な基本的注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）。

(2) 併用する薬剤については以下のとおり分類されるので留意すること。なお、本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤による併用療法では、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法・用量に従うこと（「相互作用」及び「薬物動態」の項参照）。

1) 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・リトナビル配合剤、アタザナビル／リトナビル、エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル配合剤（経口避妊薬）

2) 本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤：アリピプラゾール、オランザピン、ゾニサミド、ガバペンチン、シメチジン、トピラマート、プレガバリン、リチウム、レベチラセタム、ペランパネル、ラコサミド

(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**。再投与にあたっては、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（(1) 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）。

(4) 本剤を定型欠神発作以外の小児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。［定型欠神発作以外の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。］

(5) **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。

(6) 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。

(7) **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）。

(8) **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）。

一般的名称	ラモトリギン
警告	本剤の投与により**中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、薬剤性過敏症症候群等の全身症状を伴う重篤な皮膚障害**があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、以下の事項に注意すること（「用法・用量」、「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）。 1. 用法・用量を超えて本剤を投与した場合に皮膚障害の発現率が高いことから、**本剤の「用法・用量」を遵守**すること。 (1) 投与開始時は定められた用法・用量を超えないこと。バルプロ酸ナトリウム併用時の投与開始2週間までは隔日投与にすること（成人のみ）。 (2) 維持用量までの漸増時も定められた用法・用量を超えないこと。また、増量時期を早めないこと。 2. 発疹発現時には早期に皮膚科専門医に相談し、適切な処置を行うこと。また、発疹に加え以下に示す症状があらわれた場合には重篤な皮膚障害に至ることがあるので、**直ちに本剤の投与を中止**すること。 発熱（38℃以上）、眼充血、口唇・口腔粘膜のびらん、咽頭痛、全身倦怠感、リンパ節腫脹　等 3. 重篤な皮膚障害の発現率は、小児において高いことが示されているので、特に注意すること。 4. 患者又は家族に対して、発疹や上記の症状があらわれた場合には直ちに受診するよう指導すること。
禁忌	（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
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） (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。］ (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。］ (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） (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） (5) 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［重篤ではない発疹の発現頻度が約3倍になる。］ 2. **重要な基本的注意** (1) 本剤の投与による発疹は斑状・丘疹状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）。 (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。 (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。 (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。 (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。 (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など慎重に行うこと。 (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注意すること。

一般的名称	ラモトリギン

3. 相互作用

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。

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。
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・リトナビル配合剤	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。
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。
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
経口避妊薬（卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤）	本剤とエチニルエストラジオール・レボノルゲストレル配合剤との併用において、以下の報告がある。 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）。 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）。 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。	1）肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。 2）機序不明

一般的名称	ラモトリギン

4. 副作用

てんかん患者における単剤療法に用いた場合：

成人：承認時までの成人を対象とした日韓共同試験において、本剤が投与された総症例 65 例中 20 例（30.8%）に副作用が発現した。その主なものは、発疹 10 例（15.4%）、頭痛 2 例（3.1%）、めまい 2 例（3.1%）、胃腸障害 2 例（3.1%）等であった（承認時）。

小児：承認時までの小児を対象とした日韓共同試験において、本剤が投与された総症例 20 例中 7 例（35.0%）に副作用が発現した。その内訳は、発疹 5 例（25.0%）、肝機能検査値異常 1 例（5.0%）、頭痛 1 例（5.0%）であった（承認時）。

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：

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）。

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：

承認時までの成人を対象とした第 II/III 相試験において、本剤が投与された総症例 215 例中 74 例（34.4%）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、発疹 15 例（7.0%）、頭痛 9 例（4.2%）、胃腸障害 8 例（3.7%）、傾眠 8 例（3.7%）等であった。

また、第 II/III 相試験から長期投与試験に移行した症例 92 例中 19 例（20.7%）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、胃腸障害 5 例（5.4%）等であった（承認時）。

(1) 重大な副作用

1) **中毒性表皮壊死融解症**（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明[注)]）**及び皮膚粘膜眼症候群**（Stevens-Johnson **症候群**）（0.5%）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）。

2) **薬剤性過敏症症候群**（頻度不明[注)]）の症状として、発疹、発熱等が初期にみられることがあり、更にリンパ節腫脹、顔面浮腫、血液障害（好酸球増多、白血球増加、異型リンパ球の出現）及び臓器障害（肝機能障害等）の種々の全身症状があらわれることがある。薬剤性過敏症症候群の徴候又は症状は遅発性に発現する。薬剤性過敏症症候群の徴候が認められた場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。また、ヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがある。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（発熱又はリンパ節腫脹等）の発現にも注意が必要である。

3) **再生不良性貧血**（頻度不明[注)]）、**汎血球減少**（頻度不明[注)]）、**無顆粒球症**（頻度不明[注)]）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。

4) **肝炎、肝機能障害及び黄疸**（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。

5) **無菌性髄膜炎**（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[注)]）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。

(2) その他の副作用

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。

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明[注)]
皮膚	発疹		脱毛	
全身症状			発熱、疲労、疼痛	
精神神経系	傾眠、めまい	頭痛、不眠、不安・焦燥・興奮、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、悪夢
消化器	胃腸障害（嘔気・嘔吐、下痢等）	食欲不振		
肝臓	肝機能検査値異常			

一般的名称	ラモトリギン

血液		白血球減少、好中球減少、貧血	血小板減少、リンパ節症	
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。

5. 高齢者への投与

高齢者では、一般に生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(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にのみ投与すること。

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。

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。

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。

(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。

(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。］

7. 小児等への投与

てんかんについて、低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児、及び定型欠神発作以外の単剤療法に対する有効性及び安全性は確立していない。

また、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。）

8. 過量投与

徴候、症状：過量投与（用量上限の10～20倍量）により眼振、失調、意識障害、大発作痙攣、昏睡等の症状の発現が報告されている。

処置：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。

9. 適用上の注意

(1) **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) **服用時**：本剤は少量の水と共にそのまま服用する、あるいは咀嚼又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。

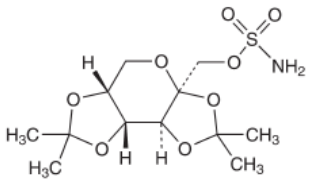
10. その他の注意

(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。

添付文書の作成年月	2017年3月改訂
備考	―

表 1-4　同種同効品一覧表（トピラマート）

一般的名称	トピラマート
販売名	トピナ錠 25 mg、50 mg、100 mg、トピナ細粒 10%
会社名	協和発酵キリン株式会社
承認年月日	トピナ錠 25 mg：2010 年 6 月 9 日、トピナ錠 50 mg,、100 mg：2007 年 7 月 31 日、トピナ細粒 10%：2014 年 1 月 17 日
再審査年月日	－
規制区分	処方箋医薬品
化学名	(－)−2, 3：4, 5−Di−O−isopropylidene−β−D−fructopyranose sulfamate
化学構造式	 分子式：$C_{12}H_{21}NO_8S$、分子量：339.36
剤形・含量	フィルムコーティング錠（1 錠中 25 mg 含有）、フィルムコーティング錠（1 錠中 50 mg 含有）、フィルムコーティング錠（1 錠中 100 mg 含有）、フィルムコーティング細粒（1 g 中 100 mg 含有）
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てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法
用法・用量	トピナ細粒 10% **成人**：通常、成人にはトピラマートとして 1 回量 50 mg を 1 日 1 回又は 1 日 2 回の経口投与で開始する。以後、1 週間以上の間隔をあけて漸増し、維持量として 1 日量 200～400 mg を 2 回に分割経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 600 mg までとする。 **小児**：通常、2 歳以上の小児にはトピラマートとして 1 日量 1 mg/kg の経口投与で開始し、2 週間以上の間隔をあけて 1 日量 2 mg/kg に増量する。以後、2 週間以上の間隔をあけて 1 日量として 2 mg/kg 以下ずつ漸増し、維持量として 1 日量 6 mg/kg を経口投与する。症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 9 mg/kg 又 600 mg のいずれか少ない投与量までとする。なお、いずれも 1 日 2 回に分割して経口投与すること。 トピナ錠 25 mg、50 mg、100 mg **成人**：通常、成人にはトピラマートとして 1 回量 50 mg を 1 日 1 回又は 1 日 2 回の経口投与で開始する。以後、1 週間以上の間隔をあけて漸増し、維持量として 1 日量 200～400 mg を 2 回に分割経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 600 mg までとする。 **小児**：通常、2 歳以上の小児にはトピラマートとして 1 日量 1 mg/kg の経口投与で開始し、2 週間以上の間隔をあけて 1 日量 2 mg/kg に増量する。以後、2 週間以上の間隔をあけて 1 日量として 2 mg/kg 以下ずつ漸増し、維持量として 1 日量 6 mg/kg を経口投与する。症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 9 mg/kg 又は 600 mg のいずれか少ない投与量までとする。なお、いずれも 1 日 2 回に分割して経口投与すること。 **《用法・用量に関連する使用上の注意》** 1. 海外では、成人てんかん患者を対象とした試験において 1 日量 50 mg で開始し、1 週間ごとに 50 mg ずつ増量するなど、開始用量及び増量幅を低減することで、投与初期の有害事象発現率が低下したとの報告があることから、本剤の投与開始にあたっては、患者の状態に応じて、成人には 1 日 1 回 50 mg から開始すること又は増量幅を 1 日 100 mg ではなく 1 日 50 mg に低減することについても考慮すること。［「臨床成績」の項参照］ 2. 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。］ 3. 本剤は主として腎臓より排泄されるため、腎機能障害のある患者では、本剤のクリアランスが低下することがあるので、クレアチニンクリアランスが 70 mL/分未満の場合には、投与量を半量にするなど慎重に投与すること。［「慎重投与」、「薬物動態」の項参照］
警告	－
禁忌	**（次の患者には投与しないこと）** 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
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）** 1）閉塞隅角緑内障の患者［症状が悪化するおそれがある。］ 2）アシドーシスの素因を有する患者又はアシドーシスを来しやすい治療を受けている患者［高クロール性の代謝性アシドーシスが生じるおそれがある。］ 3）腎機能障害、肝機能障害のある患者［本剤のクリアランスが低下することがある。（「薬物動態」の項参照）］ 4）自殺企図の既往及び自殺念慮を有するうつ病の患者［症状が悪化するおそれがある。］ 5）高齢者［「高齢者への投与」の項参照］ 2. **重要な基本的注意** 1）**腎・尿路結石**があらわれることがあるので、結石を生じやすい患者に投与する場合には十分水分を摂取するよう指導すること。［「重大な副作用」の項（2）、「小児等への投与」の項 2）参照］

一般的名称	トピラマート

2）**代謝性アシドーシス**があらわれることがあるので、本剤投与中、特に長期投与時には、重炭酸イオン濃度測定等の検査を患者の状態に応じた適切な間隔で実施することが望ましい。［「重大な副作用」の項（3）、「小児等への投与」の項 2）参照］

3）**発汗減少**があらわれることがあり、特に夏季に体温が上昇することがあるので、本剤投与中は**体温の上昇に留意**し、このような場合には高温環境下をできるだけ避けること。なお、あらかじめ水分を補給することにより症状が緩和される可能性がある。［「重大な副作用」の項（4）、「小児等への投与」の項 2）参照］

4）体重減少を来すことがあるので、本剤投与中、特に長期投与時には、定期的に体重計測を実施するなど患者の状態を慎重に観察し、徴候が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

5）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、発作頻度が増加**する可能性があるので、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。

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機械の操作に従事させないよう注意すること。

7）本剤は**血液透析により除去される**ので、透析実施日は本剤の補充投与を考慮すること。［「薬物動態」の項参照］

8）投与開始に先立ち、主な副作用について患者に説明し、異常が認められた場合には、速やかに主治医に連絡するよう指示すること。

3. 相互作用

本剤の代謝に関与する主なチトクローム P450 分子種は CYP3A4 である。［「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
肝代謝酵素（CYP3A4）誘導作用を有する薬剤 **フェニトイン** **カルバマゼピン等**	併用中の左記薬剤を減量又は中止する場合には本剤の血中濃度が上昇することがある。注)	左記薬剤により肝代謝酵素（CYP3A4）が誘導され、併用により本剤の血中濃度は非併用時に比べ低下する。
フェニトイン	左記薬剤の血中濃度が上昇することがある。注)	本剤が左記薬剤の代謝を阻害することがある。
中枢抑制薬 **バルビツール酸誘導体等**	相互に作用が増強されることがある。	本剤及び左記薬剤の中枢神経抑制作用による。
炭酸脱水酵素阻害剤 **アセタゾラミド等**	腎・尿路結石を形成するおそれがある。	本剤は弱い炭酸脱水酵素阻害作用を有する
リスペリドン	左記薬剤の血中濃度が低下することがある。注)	左記薬剤のクリアランスが上昇することがある。
メトホルミン	左記薬剤の血中濃度が上昇し、血糖降下作用が増強するおそれがある。注)	左記薬剤のクリアランスが低下することがある。
ピオグリタゾン	左記薬剤の AUC が低下し、血糖降下作用が減弱するおそれがある。注)	左記薬剤のクリアランスが上昇することがある。
アミトリプチリン	左記薬剤の血中濃度が上昇することがあるので、必要に応じて用量を調節すること。注)	機序は不明である。
リチウム	左記薬剤の血中濃度が上昇又は低下することがある。注)	機序は不明である。
ジゴキシン	ジゴキシンの AUC が低下することがある。注)	機序は不明である。
ヒドロクロロチアジド	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。注)	左記薬剤により本剤の腎排泄が低下し、血中濃度が上昇すると考えられる。
経口避妊薬 **エチニルエストラジオール等**	左記薬剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。注)	機序は不明である。
セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort，セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。	左記含有食品により誘導された代謝酵素（CYP3A4）が本剤の代謝を促進することがある。

注）薬物動態の項参照。

4. 副作用

〈成人〉

トピナ錠承認時までの国内第Ⅱ/Ⅲ相及び長期投与試験における安全性解析対象例 303 例中、副作用が 228 例（75.2%）に認められた。主な副作用は傾眠 90 例（29.7%）、体重減少 75 例（24.8%）、浮動性めまい 44 例（14.5%）、無食欲及び大食症候群 32 例（10.6%）等であった。また主な臨床検査値異常は γ–GTP 増加 24 例（7.9%）、血中塩化物増加 22 例（7.3%）、血中重炭酸塩減少 19 例（6.3%）、血中リン減少 16 例（5.3%）等であった。［トピナ錠承認時］

一般的名称	トピラマート

〈小児〉
トピナ錠又はトピナ細粒の国内臨床試験における安全性解析対象例 86 例中、副作用が 66 例（76.7%）に認められた。主な副作用は傾眠 28 例（32.6%）、乏汗症 13 例（15.1%）、食欲減退 12 例（14.0%）、発汗障害 11 例（12.8%）、体重減少 8 例（9.3%）等であった。また主な臨床検査値異常は血中重炭酸塩減少 26 例（30.2%）であった。［小児用法追加承認時］

1）重大な副作用

（1）**続発性閉塞隅角緑内障及びそれに伴う急性近視**（頻度不明）
続発性閉塞隅角緑内障を伴う急性近視があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、視力の急激な低下、眼痛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、投与 1 ヵ月以内にあらわれることが多い。

（2）**腎・尿路結石**（2.3%）
腎・尿路結石があらわれることがあるので、観察を十分行い、腎仙痛、腹部痛等の症状があらわれた場合には、中止するなど適切な処置を行うこと。［「重要な基本的注意」の項 1）、「小児等への投与」の項 2）参照］

（3）**代謝性アシドーシス**（1.8%）
高クロール性の代謝性アシドーシスがあらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、過換気、不整脈、昏睡等の症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、疲労、食欲不振等の症状があらわれた場合には必要に応じて重炭酸イオン濃度の測定を行うこと。［「重要な基本的注意」の項 2）、「小児等への投与」の項 2）参照］

（4）**乏汗症及びそれに伴う高熱**（0.3%）
乏汗症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発汗減少、体温上昇等の症状があらわれた場合には、中止するなど適切な処置を行うこと。［「重要な基本的注意」の項 3）、「小児等への投与」の項 2）参照］

2）その他の副作用

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。

	10%以上	5～10%未満	0.1～5%未満	頻度不明[注)]
精神神経系	傾眠、めまい、摂食異常	しびれ感、頭痛、思考力低下	会話障害、不安、易刺激性、抑うつ、歩行異常、不眠、記憶力低下、妄想、幻覚、振戦、味覚異常、動作緩慢、眼振、けいれん・てんかん増悪、筋緊張、自殺企図、気分不良、平衡障害、感覚異常、躁状態、思考異常、協調運動異常、多動、昏迷、認知障害	錯乱、離人症、興奮
消化器			腹痛、悪心、便秘、下痢、嘔吐、腹部不快感、口内炎、胃腸炎、歯肉腫脹	鼓腸放屁、嚥下障害、唾液分泌過多、便失禁
代謝及び栄養	血中重炭酸塩減少、電解質（カリウム、カルシウム、リン、クロール、ナトリウム）異常		トリグリセリド上昇、血中アンモニア値上昇、血中コレステロール増加、総蛋白減少	低血糖
眼			複視、視覚異常、眼痛、視力低下、羞明、眼精疲労、涙液減少	
肝臓	肝機能異常〔AST（GOT），ALT（GPT），γ–GTP，Al–P，LDH の上昇〕		ウロビリノーゲン陽性、胆石症	

一般的名称	トピラマート

血液			白血球分画異常、白血球減少、貧血、血小板減少、白血球増加	プロトロンビン量増加、鼻出血
腎臓・泌尿器			尿沈渣陽性、血尿、尿蛋白陽性、頻尿、尿中リン増加、尿失禁	
循環器			胸痛、心電図異常、起立性低血圧、動悸	徐脈、血圧上昇
呼吸器			呼吸困難、咳嗽、鼻炎	
皮膚		発汗減少	発疹、脱毛、皮膚炎、多汗、多毛	脂漏
感覚器			耳鳴、聴力低下	
筋骨格			筋肉痛、関節痛、四肢重感、筋痙攣	
内分泌			月経異常	乳房痛
その他	体重減少	倦怠感	発熱、CK(CPK)上昇、脱力、浮腫、口渇、熱感、四肢冷感、体重増加	悪寒、性欲減退、体臭

注）承認時までの国内の臨床試験では発現が見られていない。

5. 高齢者への投与

本剤は、主として腎臓より排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いので、慎重に投与すること。なお、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。［「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（母体のてんかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る）が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中に本剤を投与された患者が奇形（口唇裂、口蓋裂、男児の尿道下裂）を有する児を出産したとの報告があり、動物実験（ラット、ウサギ）で胎児の欠指、口蓋裂、血管系の異常及び骨格異常等が報告されている。また、動物実験（ラット）で胎盤を通過することが認められている。］

(参考)

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、ラット 400 mg/kg/日、ウサギ 120 mg/kg/日の経口投与で、外部、内部あるいは骨格異常が認められた。

また、同試験において、ラット 30 mg/kg/日の経口投与で胎児体重減少及び出生児体重増加抑制、ウサギ 120 mg/kg/日の経口投与で胎児死亡率上昇及び内部・骨格異常が認められたことから、各試験の次世代の発生に関する無毒性量は、ラット 2.5 mg/kg/日、ウサギ 35 mg/kg/日であった。

2）授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。［動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。］

(参考)

ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、1 mg/kg/日の経口投与で出生児体重増加抑制が認められたことから、本試験の次世代の発生に関する無毒性量は 0.5 mg/kg/日であった。

7. 小児等への投与

1）低出生体重児、新生児、乳児、2 歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（国内における使用経験がない）。

2）市販後の自発報告において、小児における腎・尿路結石、代謝性アシドーシス、乏汗症（発汗減少）の報告が成人に比べて多い傾向が認められているので、観察を十分に行うこと。［「重要な基本的注意」の項 1）、2）及び 3）、「重大な副作用」の項（2）、（3）及び（4）参照］

8. 過量投与

症状：痙攣、傾眠、精神障害、昏迷、激越、めまい、抑うつ、会話障害、代謝性アシドーシス、協調運動異常、霧視、複視、低血圧、腹痛等があらわれることがある。

処置：過量投与後早期の場合は、催吐、胃洗浄、活性炭投与、十分な水分補給による尿排泄の促進等の一般的な支持･対症療法を行う。また必要に応じて血液透析を行う。なお、*in vitro* では、活性炭が本剤を吸着することが示されている。

9. 適用上の注意

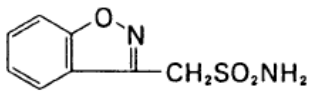
<u>トピナ錠 25 mg、トピナ錠 50 mg、トピナ錠 100 mg</u>

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。］

一般的名称	トピラマート
	10. その他の注意 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。
添付文書の作成年月	トピナ錠25 mg、トピナ錠50 mg、トピナ錠100 mg：2014年9月改訂、トピナ細粒10%：2015年2月改訂
備考	−

表 1-5　同種同効品一覧表（ゾニサミド）

一般的名称	ゾニサミド
販売名	エクセグラン錠 100 mg、エクセグラン散 20%
会社名	大日本住友製薬株式会社
承認年月日	錠 100 mg：1989 年 3 月 31 日、散 20%：2004 年 1 月 19 日 （参考；旧販売名　散：1989 年 3 月 31 日）
再審査年月日	1998 年 3 月 12 日
規制区分	劇薬、処方箋医薬品
化学名	1, 2-Benzisoxazole-3-methanesulfonamide
化学構造式	 分子式：$C_8H_8N_2O_3S$、分子量：212.23
剤形・含量	フィルムコート錠（1 錠中 100 mg）、散剤（1 g 中 200 mg）
効能・効果	部分てんかん及び全般てんかんの下記発作型 部分発作 単純部分発作〔焦点発作（ジャクソン型を含む）、自律神経発作、精神運動発作〕 複雑部分発作〔精神運動発作、焦点発作〕 二次性全般化強直間代けいれん〔強直間代発作（大発作）〕 全般発作 強直間代発作〔強直間代発作（全般けいれん発作、大発作）〕 強直発作〔全般けいれん発作〕 非定型欠神発作〔異型小発作〕 混合発作〔混合発作〕
用法・用量	ゾニサミドとして、通常、成人は最初 1 日 100～200 mg を 1～3 回に分割経口投与する。以後 1～2 週ごとに増量して通常 1 日量 200～400 mg まで漸増し、1～3 回に分割経口投与する。 なお、最高 1 日量は 600 mg までとする。 小児に対しては、通常、最初 1 日 2～4 mg/kg を 1～3 回に分割経口投与する。以後 1～2 週ごとに増量して通常 1 日量 4～8 mg/kg まで漸増し、1～3 回に分割経口投与する。 なお、最高 1 日量は 12 mg/kg までとする。 **《用法・用量に関連する使用上の注意》** ゾニサミドをパーキンソン病（本剤の承認外効能・効果）の治療目的で投与する場合には、パーキンソン病の効能・効果を有する製剤（トレリーフ）を用法・用量どおりに投与すること。
警告	－
禁忌	**（次の患者には投与しないこと）** 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
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）** 重篤な肝機能障害又はその既往歴のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕 2. **重要な基本的注意** (1) 連用中における投与量の**急激な減量**ないし**投与の中止**により、**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、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。 (2) 連用中は定期的に**肝・腎機能、血液検査**を行うことが望ましい。 (3) 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**自動車の運転など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。 (4) 用量調整をより適切に行うためには本剤の**血中濃度測定**を行うことが望ましい。 (5) **発汗減少**があらわれることがあり、特に夏季に体温の上昇することがあるので、**本剤投与中は体温上昇に留意**し、このような場合には高温環境下をできるだけ避け、減量又は中止など適切な処置を行うこと。〔「重大な副作用」、「小児等への投与」の項参照〕 (6) 投与中又は投与中止後に**悪性症候群**があらわれることがあるので注意すること。〔「重大な副作用」の項参照〕 (7) 投与中又は投与中止後に、**自殺企図**があらわれることがあるので、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。〔「その他の注意」の項参照〕 3. **相互作用** 本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP3A 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	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗てんかん剤 フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール バルプロ酸等	併用中の他の抗てんかん剤を減量又は中止する場合には、本剤の血中濃度が上昇することがある。	フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタールでは CYP が誘導され、本剤の血中濃度が低下することが示唆されている。

一般的名称	ゾニサミド

フェニトイン	眼振、構音障害、運動失調等のフェニトインの中毒症状があらわれることがあるので、できるだけ血中濃度を測定し、減量するなど適切な処置を行うこと。	本剤によりフェニトインの代謝が抑制され、血中濃度が上昇することが示唆されている。
三環系抗うつ剤 アミトリプチリン等 四環系抗うつ剤 マプロチリン等	MAO-B 阻害作用を有するセレギリン（パーキンソン病治療薬）において、三環系抗うつ剤との併用により、高血圧、失神、不全収縮、発汗、てんかん、動作・精神障害の変化及び筋強剛といった副作用があらわれ、更に死亡例も報告されている。	相加・相乗作用によると考えられる。

4. 副作用

＜てんかんの場合＞

承認までの臨床試験 1,008 例及び使用成績調査・特別調査 5,368 例の合計 6,376 例中 1,575 例（24.7%）に副作用がみられた。主なものは眠気（11.7%）、食欲不振（4.9%）、γ-GTP・ALP・ALT（GPT）・AST（GOT）の上昇等（2.1%）、無気力・自発性低下（3.8%）、運動失調（3.0%）、悪心・嘔吐（2.7%）、倦怠・脱力感（2.2%）、精神活動緩慢化（2.1%）等であった。（再審査終了時）

＜パーキンソン病（承認外効能・効果、用法・用量）の場合＞

用量追加承認までの臨床試験 842 例中 393 例（46.7%）に臨床検査値異常を含む副作用がみられた。主なものは眠気（8.4%）、食欲不振（6.7%）、ジスキネジア（5.7%）、悪心（4.8%）、幻覚（4.4%）、気力低下（4.2%）等であった。（用量追加承認時）

特定使用成績調査 542 例中 62 例（11.4%）に臨床検査値異常を含む副作用がみられた。主なものはめまい・ふらつき（2.4%）、幻覚（1.7%）、ジスキネジア（1.5%）等であった。（再審査終了時）

(1) 重大な副作用

1) **中毒性表皮壊死融解症**（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）、**皮膚粘膜眼症候群**（Stevens-Johnson 症候群）（0.1%未満）、**紅皮症（剥脱性皮膚炎）**（頻度不明）
観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、瘙痒感、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

2) **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、肝機能障害等の臓器障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

3) **再生不良性貧血、無顆粒球症、赤芽球癆**（頻度不明）、**血小板減少**（0.1%未満）
観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) **急性腎不全**（頻度不明）
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。

5) **間質性肺炎**（頻度不明）
発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎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、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

6) **肝機能障害**（0.1%未満）、**黄疸**（頻度不明）
AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP の上昇等を伴う重篤な肝機能障害、黄疸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。

7) **横紋筋融解症**（0.1%未満[注1)]）
観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

8) **腎・尿路結石**（0.1%未満[注1)]）
観察を十分に行い、腎疝痛、排尿痛、血尿、結晶尿、頻尿、残尿感、乏尿等があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

9) **発汗減少に伴う熱中症**（頻度不明）
発汗減少があらわれ、体温が上昇し、熱中症をきたすことがある。発汗減少、体温上昇、顔面潮紅、意識障害等がみられた場合には、減量又は中止し、体冷却など適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」、「小児等への投与」の項参照〕

10) **悪性症候群**（1%未満[注1)]）
投与中又は投与中止後に悪性症候群があらわれることがある。観察を十分に行い、発熱、意識障害、無動無言、高度の筋硬直、不随意運動、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗、血清 CK（CPK）の上昇等があらわれた場合には、体冷却、水分補給等の全身管理、及び再投与後に漸減するなど適切な処置を行うこと。なお、本症発症時には、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

11) **幻覚**（1%以上[注1)]）、**妄想**（1%未満[注1)]）、**錯乱**（1%未満[注1)]）、**せん妄**（0.1%未満[注1)]）**等の精神症状**
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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注 1）パーキンソン病（承認外効能・効果、用法・用量）に使用した場合の頻度

一般的名称	ゾニサミド

(2) その他の副作用

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

＜てんかんの場合＞

分類	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症[注2)]	発疹、瘙痒感			
皮膚			多形紅斑、脱毛	
精神神経系	眠気、無気力・自発性低下、精神活動緩慢化、易刺激性・焦燥、記銘・判断力低下、頭痛・頭重、運動失調	眩暈、意識障害、睡眠障害、抑うつ・不安・心気、幻覚・妄想状態、幻視・幻聴、精神病様症状、被害念慮、不随意運動・振戦、感覚異常、しびれ感、構音障害、平衡障害	不機嫌、離人症	
眼	複視・視覚異常	眼振	眼痛	
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐	胃痛・腹痛、下痢、流涎、口渇	口内炎、しゃっくり、便秘	
血液		白血球減少、貧血、血小板減少		好酸球増多
腎・泌尿器		排尿障害・失禁	蛋白尿、BUN 上昇、クレアチニン上昇、血尿、結晶尿、頻尿	
その他	体重減少、倦怠・脱力感	発汗減少、発熱、胸部圧迫感、免疫グロブリン低下（IgA、IgG 等）	動悸、喘鳴、乳腺腫脹、抗核抗体の陽性例、血清カルシウム低下、高アンモニア血症	代謝性アシドーシス・尿細管性アシドーシス、味覚異常

注 2）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。

＜パーキンソン病（承認外効能・効果、用法・用量）**の場合＞**

分類	1%以上	1%未満
過敏症[注3)]		発疹、湿疹、瘙痒感
精神神経系	眠気（5%以上）、ジスキネジア[注3)]、気力低下、抑うつ、めまい・ふらつき、睡眠障害、頭痛・頭重、幻視・幻聴	精神活動緩慢化、不安・不穏、無気力・自発性低下、興奮、しびれ感、異常な夢、異常感、感覚異常、行動異常、自殺企図
循環器		血圧低下、動悸、起立性低血圧、血圧上昇、上室性期外収縮、心室性期外収縮
消化器	食欲不振、悪心、口渇、胃不快感、便秘	胸やけ、嘔吐、下痢、腹部不快感、腹部膨満感、胃炎、胃痛、味覚異常、流涎、口内炎、嚥下障害、胃潰瘍
血液		白血球減少、ヘモグロビン減少、赤血球減少、ヘマトクリット減少、貧血、白血球増加、血小板減少、顆粒球減少、好酸球増多
肝臓	AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、LDH 上昇	γ-GTP 上昇、肝機能異常
腎・泌尿器	BUN 上昇	排尿障害、頻尿、クレアチニン上昇、尿失禁、尿中蛋白陽性
その他	体重減少、立ちくらみ、CK（CPK）上昇、浮腫、倦怠感	脱力感、発熱、視覚障害、脱水、呼吸困難、四肢痛、転倒、打撲、骨折、腰痛、汗疹、顔面潮紅、トリグリセリド上昇、血中コレステロール上昇、血中尿酸上昇、血糖上昇、血中カリウム減少、気管支炎、脱毛

注 3）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。

5. 高齢者への投与

少量から投与を開始するなど用量に留意すること。〔高齢者では、生理機能（肝機能、腎機能）が低下していることが多い。〕

なお、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。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

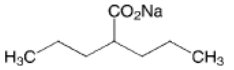
6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

(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にのみ投与すること。〔妊娠中に本剤を投与された患者が奇形（心室中隔欠損、心房中隔欠損等）を有する児を出産したとの報告があり、動物実験（マウス、ラット、イヌ、サル）で流産、催奇形作用（口蓋裂、心室中隔欠損等）が報告されている。また、妊娠中に本剤を投与された患者の児に呼吸障害があらわれたとの報告がある。〕

(2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中への移行が報告されている。〕

一般的名称	ゾニサミド
	7. 小児等への投与 (1) 1歳未満の乳児への投与に対する安全性は確立していない。〔使用経験が少ない。〕 (2) 発汗減少があらわれることがある。〔小児での報告が多い。「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕 **8. 過量投与** **症状** 昏睡状態、ミオクローヌス、眼振等の症状があらわれる。 **処置** 特異的解毒剤は知られていないので、胃洗浄、輸液、酸素吸入など適切な処置を行うこと。 **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** (1) ゾニサミド製剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。 (2) 血清免疫グロブリン（IgA、IgG等）の異常があらわれることがある。 (3) 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1,000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1,000人あたり2.4人多いと計算されている。なお、海外臨床試験における本剤の自殺念慮及び自殺企図の発現率は0.45%であり、プラセボ群では0.23%であった。 **＜パーキンソン病**（承認外効能・効果、用法・用量）**の場合＞** (4) パーキンソン病患者を対象とした国内臨床試験において、ゾニサミド製剤を投与された患者での自殺又は自殺関連行為の発現割合は0.24%（2/842例）であった。
添付文書の作成年月	2015年1月改訂
備考	－

表 1-6　同種同効品一覧表（バルプロ酸ナトリウム）

一般的名称	バルプロ酸ナトリウム
販売名	デパケン錠 100 mg、デパケン錠 200 mg、デパケン R 錠 100 mg、デパケン R 錠 200 mg、デパケン細粒 20%、デパケン細粒 40%、デパケンシロップ 5%
会社名	協和発酵キリン株式会社
承認年月日	錠 100 mg・錠 200 mg：2012 年 8 月 3 日、R 錠 100 mg・R 錠 200 mg：2012 年 8 月 3 日、細粒 20%・細粒 40%：2005 年 11 月 30 日、シロップ 5%：2007 年 8 月 27 日 （参考；旧販売名　錠 100：1981 年 1 月 14 日、錠：1974 年 5 月 24 日、R 錠 100・R 錠 200：1990 年 9 月 28 日、細粒 200：1986 年 4 月 17 日、細粒 400：1984 年 2 月 7 日、シロップ：1974 年 5 月 24 日）
再審査年月日	1996 年 12 月 12 日（R 錠 100 mg・R 錠 200 mg） ［再評価年月日：1989 年 12 月 20 日（錠 100 mg、錠 200 mg、細粒 20%、細粒 40%、シロップ 5%）］
規制区分	処方箋医薬品
化学名	Monosodium 2-propylpentanoate
化学構造式	 分子式：$C_8H_{15}NaO_2$、分子量：166.19
剤形・含量	フィルムコーティング錠（1 錠中 100 mg）、フィルムコーティング錠（1 錠中 200 mg）、糖衣錠（徐放錠）（1 錠中 100 mg）、糖衣錠（徐放錠）（1 錠中 200 mg）、細粒剤（1 g 中 200 mg）、細粒剤（1 g 中 400 mg）、シロップ剤（1 mL 中 50 mg）
効能・効果	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】** **［片頭痛発作の発症抑制］** 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。
用法・用量	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 錠 100 mg・200 mg、細粒 20%・40% 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。 R 錠 100 mg・200 mg 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 1～2 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。 シロップ 5% 通常 1 日量 8～24 mL（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。 3. 片頭痛発作の発症抑制 錠 100 mg・200 mg、細粒 20%・40% 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。 R 錠 100 mg・200 mg 通常 1 日量バルプロ酸ナトリウムとして 400～800 mg を 1 日 1～2 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。 シロップ 5% 通常 1 日量 8～16 mL（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 20 mL（バルプロ酸ナトリウムとして 1,000 mg）を超えないこと。
警告	－
禁忌	**（次の患者には投与しないこと）** 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（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）** 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］

一般的名称	バルプロ酸ナトリウム

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）

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

2. 重要な基本的注意

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**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。
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。
5）**重篤な肝障害**（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。その後も連用中は定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。
また、肝障害とともに**急激な意識障害**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。
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。
7）**尿素サイクル異常症が疑われる患者**においては、本剤投与前に**アミノ酸分析等の検査**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。
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。

R 錠 100 mg・200 mg

9）本剤は製剤学的にバルプロ酸ナトリウムの溶出を制御して徐放化させたものであり、服用後一定時間消化管内に滞留する必要がある。従って**重篤な下痢のある患者では血中濃度が十分に上昇しない可能性がある**ので注意すること。
10）他のバルプロ酸ナトリウム製剤を使用中の患者において使用薬剤を本剤に切り替える場合、血中濃度が変動することがあるので注意すること。

3. 相互作用

1）併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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）	てんかんの発作が再発することがある。	バルプロ酸の血中濃度が低下する。

2）併用注意（併用に注意すること）

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルビツール酸剤 フェノバルビタール等	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。	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。

一般的名称	バルプロ酸ナトリウム

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。
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。

4. 副作用

〇各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害

錠 100 mg・200 mg、細粒 20%・40%、シロップ 5%

錠（200 mg）、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。

R 錠 100 mg・200 mg

承認時及び使用成績調査において、3,919 例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は 254 例（発現率 6.5%）で、341 件であった。

主な副作用は高アンモニア血症 35 件（0.9%）、傾眠・眠気 34 件（0.9%）、悪心・嘔吐 29 件（0.7%）、Al-P 上昇 14 件（0.4%）、白血球減少・好中球減少 17 件（0.4%）、血小板減少 11 件（0.3%）、好酸球増多 11 件（0.3%）、体重増加・肥満 11 件（0.3%）、失調 10 件（0.3%）等であった。（再審査終了時）

〇躁病および躁うつ病の躁状態、片頭痛発作の発症抑制

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。

1）**重大な副作用**

(1) **劇症肝炎等の重篤な肝障害**、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。

(2) **高アンモニア血症を伴う意識障害**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。

(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**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。

(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。

(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。

(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。

(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。

(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。

(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。

(10) **抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）**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。

(11) **間質性肺炎、好酸球性肺炎**があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT 等の検査を実施すること。間質性肺炎、好酸球性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

一般的名称	バルプロ酸ナトリウム

2）その他の副作用

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。

錠 100 mg・200 mg、細粒 20%・40%、シロップ 5%

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明[注)]
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
精神神経系	傾眠	失調、頭痛、不眠、不穏、視覚異常	感覚変化	振戦、めまい、抑うつ
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
肝臓				AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、Al-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。

R 錠 100 mg・200 mg

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明[注)]
血液	貧血、白血球減少、好酸球増多	低フィブリノーゲン血症	血小板凝集能低下
精神神経系	傾眠、失調、めまい、頭痛	不眠、不穏、感覚変化、振戦	視覚異常、抑うつ
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振	胃部不快感、腹痛、下痢、食欲亢進	口内炎、便秘
肝臓	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、Al-P 上昇		
皮膚		脱毛	
過敏症	発疹		
その他	倦怠感、高アンモニア血症、体重増加	血尿、夜尿・頻尿、鼻血、口渇、浮腫	月経異常（月経不順､無月経）、多嚢胞性卵巣、歯肉肥厚、尿失禁、発熱、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。

5. 高齢者への投与

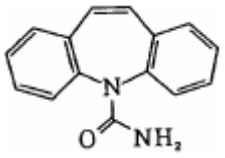
1）本剤は、血漿アルブミンとの結合性が強いが、高齢者では血漿アルブミンが減少していることが多いため、遊離の薬物の血中濃度が高くなるおそれがあるので、用量に留意して慎重に投与すること。

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。

一般的名称	バルプロ酸ナトリウム
	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にのみ投与すること。［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独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）海外で実施された観察研究において、妊娠中に抗てんかん薬を投与されたてんかん患者からの出生児 224 例を対象に 6 歳時の知能指数（IQ）［平均値（95%信頼区間）］を比較した結果、本剤を投与されたてんかん患者からの出生児の IQ［98（95−102）］は、ラモトリギン［108（105−111）］、フェニトイン［109（105−113）］、カルバマゼピン［106（103−109）］を投与されたてんかん患者からの出生児の IQ と比較して低かったとの報告がある。なお、本剤の投与量が 1,000 mg/日（本研究における中央値）未満の場合は［104（99−109）］、1,000 mg/日を超える場合は［94（90−99）］であった。 6）海外で実施された観察研究において、妊娠中に本剤を投与された母親からの出生児 508 例は、本剤を投与されていない母親からの出生児 655,107 例と比較して、自閉症発症リスクが高かったとの報告がある［調整ハザード比：2.9（95%信頼区間：1.7−4.9）］。 7）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。 8）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。］ **7. 小児等への投与** 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。 **8. 過量投与** 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。 R 錠 100 mg・200 mg 徐放性製剤の場合、症状が遅れてあらわれることがある。 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。 **9. 適用上の注意** 錠 100 mg・200 mg **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。］ R 錠 100 mg・200 mg 1）本剤は噛み砕かずに、水とともに服薬させること。 2）本剤の白色の残渣が糞便中に排泄される。 3）**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。］ **10. その他の注意** 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。
添付文書の作成年月	2014 年 11 月改訂
備考	−

表 1-7　同種同効品一覧表（カルバマゼピン）

一般的名称	カルバマゼピン
販売名	テグレトール錠 100 mg、テグレトール錠 200 mg、テグレトール細粒 50%
会社名	サンファーマ株式会社
承認年月日	錠 100 mg・錠 200 mg：1991 年 10 月 23 日、細粒 50%：2003 年 11 月 25 日 （参考；旧販売名　錠：1965 年 3 月 15 日［藤沢薬品工業］・1979 年 6 月 14 日［日本チバガイギー］、 細粒：1967 年 3 月 15 日［藤沢薬品工業］・1978 年 10 月 12 日［日本チバガイギー］）
再審査年月日	－
規制区分	処方箋医薬品
化学名	5*H*-Dibenz[*b*, *f*]azepine-5-carboxamide
化学構造式	 分子式：$C_{15}H_{12}N_2O$、分子量：236.27
剤形・含量	素錠（1 錠中 100 mg）、素錠（1 錠中 200 mg）、細粒（1 g 中 500 mg）
効能・効果	**1. 精神運動発作、てんかん性格及びてんかんに伴う精神障害、てんかんの痙攣発作：強直間代発作（全般痙攣発作、大発作）** **2. 躁病、躁うつ病の躁状態、統合失調症の興奮状態** **3. 三叉神経痛**
用法・用量	**1. 精神運動発作、てんかん性格及びてんかんに伴う精神障害、てんかんの痙攣発作：強直間代発作（全般痙攣発作、大発作）の場合** **カルバマゼピンとして通常、成人には最初 1 日量 200～400 mg を 1～2 回に分割経口投与し、至適効果が得られるまで（通常 1 日 600 mg）徐々に増量する。症状により 1 日 1,200 mg まで増量することができる。小児に対しては、年齢、症状に応じて、通常 1 日 100～600 mg を分割経口投与する。** **2. 躁病、躁うつ病の躁状態、統合失調症の興奮状態の場合** **カルバマゼピンとして通常、成人には最初 1 日量 200～400 mg を 1～2 回に分割経口投与し、至適効果が得られるまで（通常 1 日 600 mg）徐々に増量する。症状により 1 日 1,200 mg まで増量することができる。** **3. 三叉神経痛の場合** **カルバマゼピンとして通常、成人には最初 1 日量 200～400 mg からはじめ、通常 1 日 600 mg までを分割経口投与するが、症状により 1 日 800 mg まで増量することができる。小児に対しては、年齢、症状に応じて適宜減量する。**
警告	－
禁忌	**（次の患者には投与しないこと）** 1. 本剤の成分又は三環系抗うつ剤に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 重篤な血液障害のある患者〔副作用として血液障害が報告されており、血液の異常を更に悪化させるおそれがある。〕 3. 第 II 度以上の房室ブロック、高度の徐脈（50 拍/分未満）のある患者〔刺激伝導を抑制し、更に高度の房室ブロックを起こすことがある。〕 4. ボリコナゾール、タダラフィル（アドシルカ）、リルピビリンを投与中の患者〔これらの薬剤の血中濃度が減少するおそれがある。〕（「3. 相互作用」の項参照） 5. ポルフィリン症の患者〔ポルフィリン合成が増加し、症状が悪化するおそれがある。〕
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）** (1) 心不全、心筋梗塞等の心疾患又は第 I 度の房室ブロックのある患者〔刺激伝導を抑制し心機能を悪化させることがある。〕 (2) 排尿困難又は眼圧亢進等のある患者〔抗コリン作用を有するため症状を悪化させることがある。〕 (3) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照） (4) 肝障害、腎障害のある患者〔このような患者では代謝・排泄機能が低下しているため、血中濃度をモニターするなど慎重に投与すること。〕 (5) 薬物過敏症の患者 (6) 甲状腺機能低下症の患者〔甲状腺ホルモン濃度を低下させるとの報告がある。〕 **2. 重要な基本的注意** (1) 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。 (2) 連用中は定期的に肝・腎機能、血液検査を行うことが望ましい。 (3) 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。 (4) 統合失調症の興奮状態への使用に際しては、抗精神病薬で十分な効果が認められない場合に使用すること。 (5) 抗てんかん剤の投与により発作が悪化又は誘発されることがある。混合発作型あるいは本剤が無効とされている小発作（欠神発作、非定型欠神発作、脱力発作、ミオクロニー発作）の患者に本剤を投与する場合には状態に注意し、発作が悪化あるいは誘発された場合には本剤の投与を徐々に減量し中止すること。

一般的名称	カルバマゼピン

(6) 眠気、悪心・嘔吐、めまい、複視、運動失調等の症状は過量投与の徴候であることが多いので、このような症状があらわれた場合には、至適有効量まで徐々に減量すること。特に投与開始初期にみられることが多いため、低用量より投与を開始することが望ましい。

3. 相互作用

本剤は多くの薬剤との相互作用が報告されているが、可能性のあるすべての組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤と併用したり、本剤又は併用薬を休薬する場合には注意すること。特に本剤の主たる代謝酵素はチトクローム P450 3A4 であり、またチトクローム P450 3A4 をはじめとする代謝酵素を誘導するので、これらの活性に影響を与える又はこれらにより代謝される薬剤と併用する場合には、可能な限り薬物血中濃度の測定や臨床症状の観察を行い、用量に留意して慎重に投与すること。

また、カルバマゼピンの主たる代謝物であるカルバマゼピン-10, 11-エポキシドの代謝に関与する酵素はエポキシド加水分解酵素であり、この酵素を阻害する薬剤と併用する場合には、カルバマゼピン-10, 11-エポキシドの血中濃度が上昇するおそれがあるため、可能な限り臨床症状の観察を行い、用量に留意して慎重に投与すること。

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ボリコナゾール （ブイフェンド） タダラフィル （アドシルカ） リルピビリン （エジュラント）	これらの薬剤の血中濃度が減少し作用が減弱するおそれがある。	本剤の代謝酵素誘導作用によりこれらの薬剤の代謝が促進される。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
MAO 阻害剤	相互に作用が増強されるおそれがある。	三環系抗うつ剤と MAO 阻害剤の相互作用が報告されており、本剤は三環系抗うつ剤と構造が類似しているため同様の症状が起こる可能性がある。
炭酸リチウム	精神神経系症状（錯乱、粗大振戦、失見当識等）があらわれたとの報告がある。	機序は不明である。
メトクロプラミド	神経症状（歩行障害、運動失調、眼振、複視、下肢反射亢進）があらわれたとの報告がある。	機序は不明である。
アルコール	相互に作用が増強されるおそれがある。過度のアルコール摂取は避ける。	共に中枢神経抑制作用を有するため。
中枢神経抑制剤 ハロペリドール チオリダジン	相互に作用が増強されることがある。	
利尿剤（ナトリウム喪失性）	低ナトリウム血症・SIADH があらわれることがある。ナトリウム喪失性以外の利尿剤の使用を考慮する。	共に血清中のナトリウムを低下させることがある。
イソニアジド	イソニアジドの肝毒性を増強することがある。また、本剤の血中濃度が急速に上昇し、中毒症状（眠気、悪心・嘔吐、めまい等）があらわれることがある。	本剤の代謝酵素誘導作用によりイソニアジドの代謝が亢進し、肝毒性を有するイソニアジド代謝物の生成が促進される。また、イソニアジドが本剤の代謝を阻害し、本剤の血中濃度が上昇する。
フルボキサミン ベラパミル ジルチアゼム シメチジン オメプラゾール ダナゾール ビカルタミド キヌプリスチン・ダルホプリスチン マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン クラリスロマイシン等	本剤の血中濃度が急速に上昇し、中毒症状（眠気、悪心・嘔吐、めまい等）があらわれることがある。	これらの薬剤が本剤の代謝を阻害し、本剤の血中濃度が上昇する。

一般的名称	カルバマゼピン		
	リトナビル ダルナビル アゾール系抗真菌剤 ミコナゾール フルコナゾール等 シプロフロキサシン		
	アセタゾラミド		機序は不明である。
	クエチアピン	クエチアピンの血中濃度が低下することがある。また、本剤の代謝物の血中濃度が上昇することがある。	本剤の代謝酵素誘導作用によりクエチアピンの代謝が促進され、血中濃度が低下する。また、クエチアピンが本剤の代謝物の代謝を阻害し、本剤の代謝物の血中濃度が上昇する。
	イトラコナゾール テラプレビル	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある。また、本剤の血中濃度が上昇することがある。	本剤の代謝酵素誘導作用によりこれらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下する。また、これらの薬剤が本剤の代謝を阻害し、本剤の血中濃度が上昇する。
	クロバザム パロキセチン		本剤の代謝酵素誘導作用によりこれらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下する。本剤の血中濃度上昇の機序は不明である。
	フェノバルビタール リファンピシン	本剤の血中濃度が低下することがある。	これらの薬剤の代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進され、本剤の血中濃度が低下する。
	フェニトイン	本剤の血中濃度が低下することがある。また、フェニトインの血中濃度を上昇又は低下させることがある。	両剤とも代謝酵素誘導作用を有するため、相互に代謝が促進され、血中濃度が低下する。また、代謝競合により、フェニトインの代謝が阻害されて、フェニトインの血中濃度が上昇することがある。
	バルプロ酸	バルプロ酸の血中濃度を低下させることがある。また、本剤及び本剤の代謝物の血中濃度が上昇又は本剤の血中濃度が低下することがある。	本剤の代謝酵素誘導作用によりバルプロ酸の代謝が促進される。また、バルプロ酸は本剤の代謝物の代謝を阻害する。バルプロ酸との併用により本剤の血中濃度が上昇又は低下したとの報告があるが、機序は不明である。
	プリミドン	相互に血中濃度が低下することがある。また、本剤の代謝物の血中濃度が上昇することがある。	両剤の代謝酵素誘導作用により相互に代謝が促進されると考えられる。また、プリミドンが本剤の代謝物の代謝を阻害し、本剤の代謝物の血中濃度が上昇する。
	エファビレンツ	相互に血中濃度が低下することがある。	両剤の代謝酵素誘導作用により相互に代謝が促進されると考えられる。
	テオフィリン アミノフィリン		本剤による代謝酵素誘導作用によりテオフィリンの代謝が促進される。また、併用により本剤の血中濃度が減少し、半減期が減少したとの報告がある。
	抗不安・睡眠導入剤 アルプラゾラム ミダゾラム 抗てんかん剤 ゾニサミド クロナゼパム エトスクシミド トピラマート トラマドール ブプレノルフィン ブチロフェノン系 精神神経用剤 ハロペリドール等 三環系抗うつ剤 イミプラミン アミトリプチリン ノルトリプチリン等 トラゾドン ミアンセリン セルトラリン ミルタザピン	これらの薬剤の作用を減弱することがある。	本剤の代謝酵素誘導作用によりこれらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下する。

一般的名称	カルバマゼピン		
	精神神経用剤 　オランザピン 　アリピプラゾール 　リスペリドン 　ブロナンセリン 　クロザピン 　パリペリドン ドネペジル フレカイニド エレトリプタン ジヒドロピリジン系 カルシウム拮抗剤 　ニフェジピン 　フェロジピン 　ニルバジピン等 オンダンセトロン 副腎皮質ホルモン剤 　プレドニゾロン 　デキサメタゾン等 黄体・卵胞ホルモン剤 ソリフェナシン クマリン系抗凝血剤 　ワルファリン 免疫抑制剤 　シクロスポリン 　タクロリムス 　エベロリムス 抗悪性腫瘍剤 　イリノテカン 　イマチニブ 　ゲフィチニブ 　ソラフェニブ 　スニチニブ 　ダサチニブ 　ニロチニブ 　ラパチニブ 　トレミフェン 　タミバロテン 　テムシロリムス 　アキシチニブ ドキシサイクリン HIV プロテアーゼ阻害剤 　サキナビル 　インジナビル 　ネルフィナビル 　ロピナビル等 マラビロク デラビルジン エトラビリン プラジカンテル エプレレノン シルデナフィル タダラフィル（シアリス） ジエノゲスト アプレピタント リバーロキサバン シンバスタチン		
	ホスアプレピタントメグルミン		本剤の代謝酵素誘導作用によりホスアプレピタントメグルミンの活性本体アプレピタントの代謝が促進され、血中濃度が低下する。
	ジゴキシン 非脱分極性筋弛緩剤 　パンクロニウム等 アルベンダゾール		機序は不明である。

一般的名称	カルバマゼピン		
	アセトアミノフェン	アセトアミノフェンの作用を減弱することがある。また、肝障害を生じやすくなるとの報告がある。	本剤の代謝酵素誘導作用により、アセトアミノフェンの代謝が促進され血中濃度が低下する。また、アセトアミノフェンから肝毒性をもつ *N*-アセチル-*p*-ベンゾキノンイミンへの代謝が促進される。
	ラモトリギン	ラモトリギンの血中濃度を低下させることがある。	肝におけるラモトリギンのグルクロン酸抱合が促進される。
	ダビガトランエテキシラート	ダビガトランの作用を減弱することがある。	本剤の P 糖蛋白誘導作用により、ダビガトランの血中濃度が低下することがある。
	セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウにより誘導された代謝酵素が本剤の代謝を促進すると考えられている。
	グレープフルーツジュース	本剤の代謝が抑制され血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤投与時は、グレープフルーツジュースを摂取しないよう注意すること。	グレープフルーツジュースに含まれる成分が本剤の小腸での代謝酵素を抑制し、血中濃度を上昇させるためと考えられている。
	ミラベグロン	ミラベグロンの作用を減弱することがある。	本剤の代謝酵素誘導作用及び P 糖蛋白誘導作用により、ミラベグロンの代謝が促進され、血中濃度が低下する。
	シクロホスファミド	シクロホスファミドの作用を増強することがある。	本剤の代謝酵素誘導作用により、シクロホスファミドの活性代謝物の濃度が上昇する。
	カスポファンギン	カスポファンギンの血中濃度が低下するおそれがある。	本剤がカスポファンギンの取り込み輸送過程に影響し、カスポファンギンのクリアランス誘導が起こる。

4. 副作用

副作用調査例数 1,613 例中 614 例（38.1%）に 1,282 件の副作用が認められ、主な症状としては眠気 223 件（13.8%）、めまい 146 件（9.1%）、ふらつき 137 件（8.5%）、けん怠・易疲労感 56 件（3.5%）、運動失調 56 件（3.5%）、脱力感 50 件（3.1%）、発疹 46 件（2.9%）、頭痛・頭重 43 件（2.7%）、立ちくらみ 40 件（2.5%）、口渇 34 件（2.1%）等がみられている。

（効能追加承認時まで、剤形追加承認時まで及び文献の集計）

また、臨床検査値異常として γ-GTP 上昇 18.1%（53/293）、AST（GOT）上昇 4.5%（15/335）、ALT（GPT）上昇 7.7%（26/336）、ALP 上昇 5.5%（18/325）、白血球減少 3.7%（12/321）等がみられている。

（効能追加承認時までの集計）

一般的名称	カルバマゼピン

(1) **重大な副作用**

1) **再生不良性貧血、汎血球減少、白血球減少、無顆粒球症、貧血、溶血性貧血、赤芽球癆、血小板減少**（頻度不明）：重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施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。

2) **中毒性表皮壊死融解症**（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、**皮膚粘膜眼症候群**（Stevens-Johnson 症候群）、**急性汎発性発疹性膿疱症、紅皮症（剥脱性皮膚炎）**（頻度不明）：重篤な皮膚症状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、多数の小膿疱、紅斑、咽頭痛、そう痒、全身けん怠感等の異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
また、これらの症状のほとんどは本剤の投与開始から 3 ヵ月以内に発症することから、特に投与初期には観察を十分に行うこと。

3) **SLE 様症状**（頻度不明）：SLE 様症状（蝶形紅斑等の皮膚症状、発熱、関節痛、白血球減少、血小板減少、抗核抗体陽性等）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。

4) **過敏症症候群**（頻度不明）：初期症状として発熱、発疹がみられ、更にリンパ節腫脹、関節痛、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現、肝脾腫、肝機能障害等の臓器障害を伴う**遅発性**の重篤な過敏症状があらわれることがある。また、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。なお、**ヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）等のウイルス再活性化**を伴うことが多い。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。

5) **肝機能障害、黄疸**（頻度不明）：**胆汁うっ滞性、肝細胞性、混合型、又は肉芽腫性の肝機能障害、黄疸があらわれ、劇症肝炎等に至ることがある**ので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行うこと。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。

6) **急性腎不全（間質性腎炎等）**（頻度不明）：重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を実施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。

7) **PIE 症候群、間質性肺炎**（頻度不明）：発熱、咳嗽、呼吸困難、喀痰、好酸球増多、肺野の浸潤影を伴う PIE 症候群、間質性肺炎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投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8) **血栓塞栓症**（頻度不明）：肺塞栓症、深部静脈血栓症、血栓性静脈炎等の血栓塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9) **アナフィラキシー**（頻度不明）：蕁麻疹、血管浮腫、循環不全、低血圧、呼吸困難等を伴うアナフィラキシー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投与を中止し、適切な処置を行うこと。

10) **うっ血性心不全、房室ブロック、洞機能不全、徐脈**（頻度不明）：うっ血性心不全、房室ブロック、洞機能不全、徐脈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。

11) **抗利尿ホルモン不適合分泌症候群**（SIADH）（頻度不明）：低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）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投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

12) **無菌性髄膜炎**（頻度不明）：項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐あるいは意識混濁等を伴う無菌性髄膜炎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投与を中止し、適切な処置を行うこと。

13) **悪性症候群**（頻度不明）：本剤の投与により発熱、意識障害、無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等があらわれることがある。このような場合には、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理と共に適切な処置を行うこと。本剤の急な中止により発現することもあるので、本剤の急な投与中止は行わないこと。また、悪性症候群は抗精神病薬との併用時に発現しやすいので特に注意すること。なお、本症発症時には白血球の増加や血清 CK（CPK）の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下をみることがある。

(2) **その他の副作用**

	頻度不明	5%以上	0.1%～5%未満	0.1%未満
過敏症[注1)]	血管炎、血管浮腫、呼吸困難	－	猩紅熱様・麻疹様・中毒疹様発疹、そう痒症	光線過敏症、蕁麻疹、潮紅
皮膚	色素沈着、ざ瘡、丘疹、多形結節性紅斑、紫斑、多毛、苔癬様角化症、 爪の障害（爪甲脱落症、爪の変形、爪の変色等）	－	－	－
筋骨格系	－	－	筋脱力	筋痙攣、関節痛、筋痛

一般的名称	カルバマゼピン

血液[注1)]	ポルフィリン症、巨赤芽球性貧血、白血球増多、好酸球増多症、網状赤血球増加症	－	リンパ節腫脹	－
肝臓[注1)]	－	ALT（GPT）、ALP、γ-GTP の上昇	AST（GOT）上昇	－
腎臓	乏尿、尿閉、血尿	－	蛋白尿、BUN、クレアチニンの上昇	頻尿
精神神経系	幻覚（視覚、聴覚）、せん妄、知覚異常、インポテンス、末梢神経炎、口顔面ジスキネジー、舞踏病アテトーゼ、麻痺症状、攻撃的行動、激越、意識障害、鎮静、記憶障害	ふらつき、眠気、めまい	注意力・集中力・反射運動能力等の低下、立ちくらみ、抑うつ、頭痛・頭重、脱力、けん怠感、興奮、運動失調、不随意運動（振戦、アステリキシス等）、言語障害	錯乱
眼[注2)]	異常眼球運動（眼球回転発作）、水晶体混濁、結膜炎、眼圧上昇	－	複視、霧視	調節障害、眼振
心血管系	不整脈、刺激伝導障害	－	血圧低下	血圧上昇
消化器	膵炎[注1)]、口内炎、舌炎、腹痛、大腸炎	－	食欲不振、悪心・嘔吐、便秘、下痢、口渇	－
内分泌、代謝系	ビタミン D・カルシウム代謝異常（血清カルシウムの低下等）、甲状腺機能検査値の異常（T4 値の低下等）、血清葉酸値低下、女性化乳房、乳汁漏出、プロラクチン上昇、低ナトリウム血症、骨軟化症、骨粗鬆症、高血糖	－	－	－
その他	聴覚異常（耳鳴、聴覚過敏、聴力低下、音程の変化等）、脱毛、コレステロール上昇、トリグリセリド上昇、CK（CPK）上昇、体液貯留、免疫グロブリン低下（IgA、IgG 等）、CRP 上昇	－	発熱、味覚異常、浮腫、発汗、体重増加	感冒様症状（鼻咽頭炎、咳嗽等）

注 1）症状があらわれた場合には、投与を中止すること。
注 2）定期的に視力検査を行うことが望ましい。

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ので減量するなど注意すること。

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にのみ投与すること。やむを得ず本剤を妊娠中に投与する場合には、可能な限り他の抗てんかん剤との併用は避けることが望ましい。〔妊娠中に本剤が投与された患者の中に、奇形（二分脊椎を含む）を有する児や発育障害の児を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。また、本剤の単独投与に比べ、本剤と他の抗てんかん剤（特にバルプロ酸ナトリウム）の併用では口蓋裂、口唇裂、心室中隔欠損等の奇形を有する児の出産例が多いとの疫学的調査報告がある。なお、尿道下裂の報告もある。〕
(2) 分娩前に本剤又は他の抗てんかん剤と併用し連用した場合、出産後新生児に禁断症状（痙攣、呼吸障害、嘔吐、下痢、摂食障害等）があらわれるとの報告がある。
(3) 妊娠中の投与により、新生児に出血傾向があらわれることがある。
(4) 妊娠中の投与により、葉酸低下が生じるとの報告がある。
(5) 授乳中の婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔母乳中へ移行することが報告されている。〕

一般的名称	カルバマゼピン
	7. **過量投与** **徴候、症状**：最初の徴候、症状は、通常服用 1～3 時間後にあらわれる。中枢神経障害（振戦、興奮、痙攣、意識障害、昏睡、脳波変化等）が最も顕著で、心血管系の障害（血圧変化、心電図変化等）は通常は軽度である。また、横紋筋融解症があらわれることがある。 **処置**：特異的な解毒薬は知られていない。通常、次のような処置が行われる。 ○催吐、胃内容物の吸引、胃洗浄、血液透析。必要に応じ活性炭投与。 ○気道確保。必要に応じ気管内挿管、人工呼吸、酸素吸入。 ○低血圧に対しては両下肢挙上及び血漿増量剤投与。必要に応じ昇圧剤を投与。 ○痙攣にはジアゼパムを静注（ただし、ジアゼパムによる呼吸抑制、低血圧、昏睡の悪化に注意）。 適切な処置を行った後、呼吸、心機能、血圧、体温等を引き続き数日間モニターする。 8. **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） 9. **その他の注意** （1）他の抗てんかん剤に投与変更する場合には、増悪を防止するため、通常、ジアゼパム又はバルビツール酸系化合物の併用を行うことが望ましい。 （2）ラットにカルバマゼピンを長期間経口投与した実験（25、75 及び 250 mg/kg、2 年間）で、雌に肝腫瘍の発生が用量依存性をもって有意に認められたとの報告がある。 （3）血清免疫グロブリン（IgA、IgG 等）の異常があらわれることがある。 （4）男性の生殖能力障害と精子形成異常の報告がある。 （5）本剤と他の抗てんかん薬（フェニトイン、フェノバルビタール）との間に交差過敏症（過敏症症候群を含む皮膚過敏症）を起こしたとの報告がある。 （6）日本人を対象としたレトロスペクティブなゲノムワイド関連解析において、本剤による皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症及び過敏症症候群等の重症薬疹発症例のうち、*HLA-A*3101* 保有者は 58%（45/77）であり、重症薬疹を発症しなかった集団の *HLA-A*3101* 保有者は 13%（54/420）であったとの報告がある。なお、*HLA-A*3101* アレルの頻度は日本人では 0.071−0.120 との報告がある。 漢民族（Han-Chinese）を祖先にもつ患者を対象とした研究では、本剤による皮膚粘膜眼症候群及び中毒性表皮壊死融解症発症例のうち、ほぼ全例が *HLA-B*1502* 保有者であったとの報告がある。一方、日本人を対象とした研究において本剤による重症薬疹発症例と *HLA-B*1502* 保有との明らかな関連性は示唆されていない。 なお、*HLA-B*1502* アレルの頻度は漢民族では 0.019−0.124、日本人では 0.001 との報告がある。 （7）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 1,000 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 1,000 人あたり 2.4 人多いと計算されている。
添付文書の作成年月	2016 年 11 月改訂
備考	−

1. 添付文書（案）

1.1 添付文書（案）

本承認申請に伴う「ビムパット錠 50 mg、同錠 100 mg」及び「ビムパットドライシロップ 10%」の添付文書（案）を次頁より示した。

なお、添付文書（案）は、現行の「ビムパット錠 50 mg、同錠 100 mg」の添付文書（第 4 版：2017 年 8 月）を基とし、本承認申請により新たに追加・変更する箇所へは下線を付記した。

貯法	室温保存
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。

最新の添付文書を参照すること

抗てんかん剤

劇薬、処方箋医薬品※

ビムパット®錠50mg
ビムパット®錠100mg

VIMPAT® TABLETS

ラコサミド錠

※注意-医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号
871139

	錠50mg	錠100mg
承認番号	22800AMX00432	22800AMX00433
薬価収載	2016年8月	2016年8月
販売開始	**2016年8月**	**2016年8月**
効能追加	2017年8月	
国際誕生	2008年8月	

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）
1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 重度の肝機能障害のある患者［使用経験がなく、ラコサミドの血中濃度が上昇するおそれがある。］

【組成・性状】

販売名	ビムパット錠50mg			ビムパット錠100mg		
成分・分量（1錠中）	ラコサミド50mg			ラコサミド100mg		
添加物	結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース・軽質無水ケイ酸、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、青色2号アルミニウムレーキ、三二酸化鉄、黒酸化鉄			結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース・軽質無水ケイ酸、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三二酸化鉄		
色／剤形	ピンク色／フィルムコート錠			濃黄色／フィルムコート錠		
外形	表	裏	側面	表	裏	側面
						
長径、短径	約10.4mm、約4.9mm			約13.1mm、約6.1mm		
厚さ	約3.2mm			約4.1mm		
重量	約125mg			約250mg		
識別コード	表	裏		表	裏	
	SP	50		SP	100	

【効能・効果】

てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）

【用法・用量】

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

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

《用法・用量に関連する使用上の注意》
1. クレアチニンクリアランスが30mL/min以下の重度及び末期腎機能障害のある患者には、成人は1日最高用量を300mg、小児は1日最高用量を25%減量とするなど慎重に投与すること。また、血液透析を受けている患者では、1日用量に加えて、血液透析後に最大で1回用量の半量の追加投与を考慮すること。（「慎重投与」、「薬物動態」の項参照）
2. 軽度又は中等度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh分類A及びB）には、成人は1日最高用量を300mg、小児は1日最高用量を25%減量とするなど慎重に投与すること。（「慎重投与」、「薬物動態」の項参照）
3. 本剤の1日最高用量は体重30 kg未満の小児では1日12 mg/kg、体重30 kg以上50 kg未満の小児では1日8 mg/kgである。本剤を1日8 mg/kgを超えて投与している体重30 kg未満の小児が、成長に伴い安定的に体重が30 kg以上となった場合には、患者の状態を十分に観察し、効果及び副作用の発現を考慮したうえで、適切な用量を検討すること。なお、急激な減量は避けること。

【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）
(1) 重度腎機能障害のある患者又は末期腎機能障害のある患者（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）
(2) 肝機能障害のある患者（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）
(3) 心伝導障害や重度の心疾患（心筋梗塞又は心不全等）の既往のある患者、ナトリウムチャネル異常（ブルガダ症候群等）のある患者、PR間隔の延長を起こすおそれのある薬剤を併用している患者（本剤のPR間隔延長作用により房室ブロック等が発現するおそれがある。「重要な基本的注意」の項参照）
(4) 高齢者（「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照）

2. 重要な基本的注意
(1) 連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、少なくとも1週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。
(2) 浮動性めまい、霧視、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
(3) PR間隔の延長があらわれることがあるので、本剤の投与中は第二度以上の房室ブロック等に関連する症状（頻脈、脈拍数減少、脈拍不整、頭部ふらふら感、失神、動悸、息切れ等）の発現に注意すること。本剤の投与中にそのような症状があらわれた場合には、医師の診察を受けるよう患者及びその家族等に指導すること。心伝導障害や重度の心疾患（心筋梗塞又は心不全等）の既往のある患者、ナトリウムチャネル異常（ブルガダ症候群等）のある患者、PR間隔の延長を起こすおそれのある薬剤を併用している患者等では、本剤投与開始時及び本剤投与中は心電図検査を行うなど、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。
(4) 易刺激性、興奮、攻撃性等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることもあるので、本剤投与中は患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。
(5) 患者及びその家族等に攻撃性、自殺企図等の精神症状発現の可能性について十分説明を行い、医師と緊

密に連絡を取り合うよう指導すること。
(6) 複視、霧視等の眼障害が生じる可能性があるので、診察時に、眼障害について問診を行う等注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。（「その他の注意」の項参照）

3. 副作用

［単剤療法］

成人：承認時までの、ラコサミドとして200mg/日から600mg/日[注1)]が投与された国際共同第Ⅲ相試験及びそれに続く長期継続投与試験における安全性解析対象例444例（日本人症例7例含む）のうち、181例（40.8%）に副作用が認められた。主な副作用は、浮動性めまい（8.3%）、疲労（5.6%）、傾眠（5.0%）、頭痛（4.1%）、悪心（4.1%）等であった。また、主な臨床検査値異常（副作用）は、γ-GTP増加（1.6%）であった。

注1）本剤の承認された1日最高用量は400mg/日である。

［併用療法］

成人：承認時までに日本及び中国で実施したプラセボ対照比較試験及びそれに続く長期継続投与試験における安全性解析対象例527例（日本人139例を含む）のうち、313例（59.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、浮動性めまい（27.5%）、傾眠（10.4%）、頭痛（5.9%）、嘔吐（5.9%）、悪心（5.5%）等であった。また、主な臨床検査値異常（副作用）は、白血球数減少（3.4%）であった。

小児：承認時までにラコサミドとして12mg/kg/日又は600mg/日[注2)]のいずれか低い用量まで投与された国際共同第Ⅱ相長期継続投与試験に直接登録された患者における安全性解析対象症例137例（日本人46例を含む）のうち、77例（56.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、浮動性めまい（20.4%）、傾眠（19.7%）、振戦（8.0%）、嘔吐（6.6%）、疲労（6.6%）、悪心（5.8%）、複視（5.1%）、霧視（5.1%）等であった。

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

(1) 重大な副作用

1) **房室ブロック**（1%未満）、**徐脈**（1%未満）、**失神**（1.1%）
本剤はPR間隔の延長を起こすおそれがあり、房室ブロック、徐脈、失神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。

2) **中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis:TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）**（頻度不明[注3)]）
観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) **薬剤性過敏症症候群**[1)]（頻度不明[注3)]）
初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

4) **無顆粒球症**（頻度不明[注3)]）
無顆粒球症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。

(2) その他の副作用

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

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

注3）外国の臨床試験成績及び市販後の自発報告に基づく記載のため頻度不明とした。

4. 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ので、注意して投与すること。（「慎重投与」、「薬物動態」の項参照）

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。ラットにおいて胎児移行性が認められている。］
(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。［動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。］

6. 小児等への投与

(1) 低出生体重児、新生児、乳児又は4歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。［国内における臨床試験において使用経験はない。］
(2) 小児患者の部分発作に対する単剤療法に関する臨床試験は国内・海外ともに行われていない。

7. 過量投与

(1) 症状

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

(2) 処置

胃洗浄等の対症療法を行うこと。また、本剤は血液透析により除去可能であり、発現している症状の程度に応じて血液透析の実施を考慮すること。（「薬物動態」の項参照）

8. 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。］

9. その他の注意

(1) 海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラ

セボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。

(2)非臨床薬物動態試験において、ラコサミドはラットの水晶体に投与後35日目まで分布したが、ラットの26週間及び104週間反復投与毒性試験で眼に異常は認められず、イヌの52週間反復投与毒性試験において水晶体の変化は認められなかった。複視、霧視等の眼に関する副作用の発現率はプラセボ群より高く、16週間投与の日中共同第Ⅲ相試験のプラセボ群では1.6%に対し、本剤200mg/日群で4.9%、400mg/日群で12.2%、長期投与では5.5%であり、海外第Ⅲ相試験（併合成績）のプラセボ群では4.4%に対し、本剤200mg/日群で8.9%、400mg/日群で18.0%、600mg/日群で30.5%であった。

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

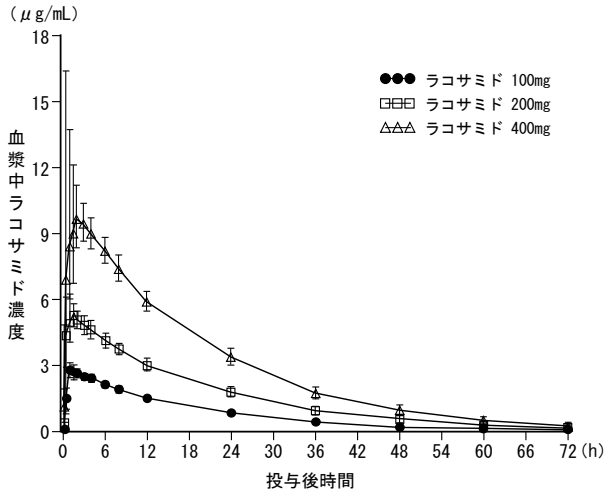
【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 成人

1) 単回投与 [2]

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



単回投与時の薬物動態パラメータ

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

幾何平均値［CV(%)］、t_{max}は中央値（範囲）

2) 反復投与（外国人データ） [3]

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

(2) 小児 [4]

非盲検3試験及び二重盲検1試験において6ヵ月[注2)]から17歳までの小児てんかん患者414例（日本人46例を含む）から得られた血漿中ラコサミド濃度を用いて母集団薬物動態解析を行い、小児におけるラコサミドの薬物動態パラメータを推定したとき、ラコサミドの投与量は2～18mg/kg/日を1日2回投与(体重50kg以上の小児での最高用量は600mg/日[注2)])であった。見かけの分布容積（Vd/F）は0.71L/kg、見かけの全身クリアランス（CL/F）は体重及び年齢に依存し、体重15kgの4歳児で0.88L/h（0.058L/h/kg）、体重25kgの8歳児で1.18L/h（0.047L/h/kg）、体重40kgの12歳児で1.60L/h（0.040L/h/kg）、体重50kgの16歳児で1.83L/h（0.037L/h/kg）と推定された。

注1）本剤は4歳以上の小児に対して適用を有している。
注2）本剤の承認された1日最高用量は、成人及び体重50kg以上の小児には400mg、体重30kg以上50kg未満の小児には8mg/kg、体重30kg未満の小児には12mg/kgである。

2. 食事の影響（外国人データ） [5]

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

3. 吸収 [6]

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

4. 分布 [6]

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

in vitro（ラコサミド1.5～60μg/mL）及び*ex vivo*（ラコサミド0.7～5.5μg/mL）試験の結果、ラコサミドの血漿蛋白結合率は15%未満であった。

5. 代謝・排泄 [2, 6, 7]

ラコサミドは腎排泄及び代謝により体内から消失した。

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

外国人健康成人男性各5例に[^{14}C]-ラコサミド100mg（40μCi）を単回経口投与及び1時間で単回点滴静脈内投与したとき、投与後168時間までに、尿中に投与量の94%及び97%が排泄され、糞中への排泄は0.5%未満であった。尿中へはラコサミド（約30～40%）、O-脱メチル体（約30%）、極性画分（約20%）及び他の微量な代謝物（0.5～2%）として排泄された[7]。

日本人健康成人男性にラコサミド100～400mgを単回経口投与したとき、投与72時間後までの尿中排泄率は、ラコサミド29～33%、O-脱メチル体10～15%であった[2]。

血漿中O-脱メチル体のAUC_{0-t}は血漿中ラコサミドの約10%であった。

日本人健康成人にラコサミド200mgを30分間で単回点滴静脈内投与したとき、全身クリアランス（CL）は1.78L/hであり、ラコサミド200mgを単回経口投与したとき、見かけの全身クリアランス（CL/F）は1.84L/hであった[6]。

6. 腎機能障害患者（外国人データ） [8]

腎機能の程度の異なる成人被験者にラコサミド100mgを単回経口投与したとき、AUC_{0-t}は腎機能正常者（CL_{CR}：≥80mL/min）と比較して、軽度低下者（CL_{CR}：50～<80mL/min）では27%、中等度低下者（CL_{CR}：30～<50mL/min）で22%、重度低下者（CL_{CR}：<30mL/min）で59%高く、C_{max}は軽度から重度の腎機能低下者で10～14%高かった。軽度から重度の腎機能低下者におけるO-脱メチル体のAUC_{0-t}は腎機能正常者の1.5～4.6倍であった。

単回投与時の薬物動態パラメータ

腎機能	正常	軽度低下	中等度低下	重度低下
例数	8	8	8	8
CL_{CR} (mL/min)	≥80	50～<80	30～<50	<30
AUC_{0-t} (μg·h/mL)	47.0 [20.8]	59.6 [17.5]	57.6 [19.0]	74.8 [26.9]
C_{max} (μg/mL)	2.69 [35.0]	2.95 [20.7]	3.06 [10.0]	3.02 [23.3]
t_{max} (h)	1.0	0.5	0.5	1.0

	(0.5 - 2.0)	(0.5 - 1.0)	(0.5 - 1.0)	(0.5 - 1.5)
$t_{1/2}$ (h)	13.2 [17.6]	18.2 [18.7]	15.4 [18.9]	18.3 [27.8]
CL/F (L/h)	2.13 [20.8]	1.68 [17.5]	1.74 [19.0]	1.34 [26.9]
CL_R (L/h)	0.590 [37.9]	0.354 [51.3]	0.277 a) [24.4]	0.143 [31.8]

幾何平均値［CV(%)］、AUC_{0-t}は0～96時間値、t_{max}は中央値（範囲）
CL_R：腎クリアランス
a）7例

7. 血液透析を受けている末期腎機能障害患者（外国人データ）[8)]

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

単回投与時の薬物動態パラメータ

血液透析	非透析時	4時間透析時
例数	8	8
ラコサミド		
AUC_{0-t} (μg·h/mL)	43.2 [20.2]	23.2 [15.1]
C_{max} (μg/mL)	3.18 [22.4]	2.79 [22.1]
t_{max} (h)	0.50 (0.5 - 4.0)	0.75 (0.5 - 2.0)
$t_{1/2}$ (h)	19.5 [19.4]	19.2 [26.8]
O-脱メチル体		
AUC_{0-t} (μg·h/mL)	6.63 [74.3]	3.43 [68.5]
C_{max} (μg/mL)	0.48 [69.5]	0.22 [69.1]

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

8. 肝機能障害患者（外国人データ）[9)]

肝機能が中等度に低下した成人（Child-Pugh分類B）にラコサミド100mg/回を1日2回5日間反復経口投与したとき、健康成人に比べてラコサミドの定常状態のAUC_{0-12h}及びC_{max}はそれぞれ61%及び50%高かった。また、体重で基準化した定常状態のAUC_{0-12h}及びC_{max}はそれぞれ47%及び37%高かった。重度肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）での薬物動態は検討していない。

定常状態の薬物動態パラメータ

肝機能	正常	Child-Pugh分類B
例数	8	8
AUC_{0-12h} (μg·h/mL)	53.3 [17.3]	85.9 [21.7]
C_{max} (μg/mL)	5.83 [13.3]	8.75 [18.7]
t_{max} (h)	1.5 (0.5 - 2.0)	1.5 (0.5 - 2.0)
$t_{1/2}$ (h)	14.8 [19.7]	24.1 [23.5]

幾何平均値［CV(%)］、t_{max}は中央値（範囲）

9. 高齢者（外国人データ）[10)]

65歳以上の高齢男性11例及び高齢女性12例にラコサミド100mg/回を1日2回5日間反復経口投与したとき、45歳以下の成人男性12例と比較して、高齢男性及び女性においてラコサミドの定常状態のAUC_{0-12h}はそれぞれ33%及び50%高く、C_{max}はそれぞれ29%及び53%高かった。また、体重で基準化したAUC_{0-12h}は高齢男性及び女性においてそれぞれ26%及び23%高かった。

10. CYP2C19遺伝子多型 [2)]

日本人及び中国人健康成人男性各18例を、CYP2C19遺伝子型に基づく代謝能分類により、急速代謝能者（UM：CYP2C19*1/*17）1例、高代謝能者（EM：CYP2C19*1/*1）17例、中間代謝能者（IM：CYP2C19*1/*2、CYP2C19*1/*3）10例、及び低代謝能者（PM：CYP2C19*2/*2、CYP2C19*2/*3）8例に分け、この集団にラコサミド100～400mgを単回経口投与したとき、ラコサミドの投与量及び体重で基準化した$AUC_{0-\infty}$は、EMに比べてPMで24%、IMで10%高かった。

11. 薬物相互作用

(1) *in vitro*薬物相互作用試験

ラコサミドは、治療血漿中濃度域でCYP1A2、2B6、2C9、2C19及び3A4に対して誘導作用を示さず、CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2D6、2E1、3A4及び3A5に対して阻害作用を示さなかったが、CYP2C19に対する阻害作用が示唆された。
ラコサミドは、P-糖蛋白質の典型的な基質ではなく、P-糖蛋白質に対して阻害作用を示さなかった。

(2) 臨床薬物相互作用試験

1) カルバマゼピン（外国人データ）[11)]

健康成人男性19例に、ラコサミド（200mg/回、1日2回）の定常状態において、強いCYP3A誘導薬及び中程度のCYP2C9誘導薬であるカルバマゼピン（200mg/回、1日2回）を併用反復経口投与したとき、カルバマゼピンはラコサミドの定常状態のAUC_{0-12h}及びC_{max}に影響を及ぼさなかった。健康成人男性18例に、カルバマゼピン（200mg/回、1日2回）の定常状態において、ラコサミド（200mg/回、1日2回）を併用反復経口投与したとき、ラコサミドはカルバマゼピンの定常状態のAUC_{0-12h}及びC_{max}に影響を及ぼさなかった。

2) オメプラゾール（外国人データ）[12)]

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

3) ミダゾラム（外国人データ）[13)]

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

4) ワルファリン（外国人データ）[14)]

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

(3) 母集団薬物動態解析[4, 15)]

日本人及び外国人の成人及び小児のてんかん患者から得られた血漿中ラコサミド濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を行った。その結果、CYP誘導作用を有する抗てんかん薬であるカルバマゼピン、フェニトイン又はフェノバルビタールの併用により、ラコサミドの定常状態のAUCは、成人及び小児で、各々25%及び17%減少した。

12. 心電図に対する影響（外国人データ）[16)]

健康成人214例にラコサミド400mg/日、800mg/日[注)]又はプラセボを1日2回に分けて6日間反復経口投与、又はモキシフロキサシン400mg/日を1日1回3日間反復経口投与したとき、ラコサミドはQTc間隔を延長しなかった。ラコサミド群のPR間隔の平均変化量は第6日目の投与1時間後に最大となり、プラセボ群との差は、400mg/日で7.3ms、800mg/日[注)]で11.9msであった。

注）承認用法・用量とは異なる。（「用法・用量」の項参照）

【臨床成績】

1. 単剤療法

(1) 国際共同第Ⅲ相試験（成人）[17)]

新規に又は最近てんかんと診断された部分発作（二次性全般化発作を含む）又は未分類の全般性強直間代発作[注1)]を有する16歳以上の患者を対象として、本剤200～600mg/日[注2)]又はカルバマゼピン徐放錠（CBZ-CR）400～1200mg/日[注3)]を単剤にて経口投与したとき、主要評価項目であるKaplan-Meier法により推定した最終評価用量における6ヵ月間発作消失率は下表のとおりであり、群間差の95%信頼区間の下限値は予め設定された非劣性限界値（-12%）を上回ったこと、CBZ-CR群の6ヵ月間発作消失率に対する群間差の95%信頼区間の下限値の比（相対差）は、予め設定した非劣性限界値（-20%）を上回ったことから、CBZ-CRに対する本剤の非劣性が確認された。

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

a) Kaplan-Meier 法による推定値（過去 3 ヵ月間の発作回数（2 回以下、3 回以上）を層として Mantel-Haenszel 法により調整）
b) 本剤群の消失率－CBZ-CR 群の消失率
c) 消失率の群間差の 95%信頼区間の下限値 / CBZ-CR 群の消失率×100
d) Full Analysis Set
e) Per Protocol Set

なお、事後解析結果による本剤群で 400mg/日超への増量が必要となった患者を効果不十分例として扱った場合の FAS における発作が消失した患者数（割合(%)）は 308 注4）/444 例（69.4%）であり、Kaplan-Meier 法により推定した発作消失率[95%信頼区間]は 84.1%[80.5, 87.6]であった。

注 1）特発性全般発作は本剤の効能・効果に含まれていない。
注 2）本剤の承認された 1 日最高用量は 400mg である。
注 3）カルバマゼピン徐放錠は本邦では承認されていない。
注 4）200～400mg/日投与で発作が消失した患者数。

(2) 併用療法から単剤療法への切替えに関する第Ⅲ相試験（成人）[18]

1剤の既存の抗てんかん薬を投与している16歳以上の部分発作を有するてんかん患者を対象として、本剤200～600mg/日注5) 経口投与による単剤療法へ切替えたとき、6ヵ月間発作消失患者の割合は46.2%（6/13例）であった。なお、事後解析として400mg/日超への増量が必要となった患者を効果不十分例として扱った場合の、6ヵ月間発作消失患者の割合は30.8%（4/13例）であった。

注5）本剤の承認された1日最高用量は400mgである。

2. 併用療法

(1) 日中共同第Ⅲ相試験（成人）[19]

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない部分発作を有する16歳以上の日本人及び中国人のてんかん患者547例（日本人患者142例を含む）を対象として、本剤200、400mg/日又はプラセボを16週間経口投与（既存の抗てんかん薬1～3剤との併用）した場合、主要評価項目である観察期間に対する維持期間の28日あたりの部分発作回数変化量は下表のとおりであり、プラセボ群と本剤200mg/日及び400mg/日群との間で統計学的に有意な差が認められた。なお、各群における50%レスポンダーレート（28日あたりの部分発作回数が観察期間と比べて50%以上改善した患者の割合）は、プラセボ群19.7%（36/183例）、本剤200mg/日群38.5%（70/182例）及び本剤400mg/日群49.2%（88/179例）であった。

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

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

(2) 長期継続投与試験（成人）[20]

日中共同第Ⅲ相試験を完了した日本及び中国の患者473例（日本人患者123例を含む）を対象として、本剤100～400mg/日を1日2回に分けて経口投与したとき(中間報告、最長767日投与)、先行試験の観察期間からの28日あたりの部分発作回数減少率の中央値は55.23%、50%レスポンダーレートは56.3%（265/471例）であった。

(3) 国際共同第Ⅲ相試験（小児：外国人データ）[21]

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない部分発作を有する4歳以上17歳未満の小児てんかん患者343例を対象として、本剤（体重30kg未満の患者は8～12mg/kg/日、体重30～50kg未満の患者は6～8mg/kg/日、体重50kg以上の患者は300～400 mg/日）又はプラセボを16週間経口投与（既存の抗てんかん薬1～3剤との併用）した場合、主要評価項目である観察期間に対する維持期間の28日あたりの部分発作回数変化量は下表のとおりであり、プラセボ群と本剤群との間で統計学的に有意な差が認められた。

	例数 a)	28日あたりの部分発作回数の変化量 b)	p値 c)	プラセボ群に対する減少率 d) [95%信頼区間]
プラセボ群	170	−1.55		
本剤群	170	−3.05	0.0003	31.72 [16.342, 44.277]

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

(4) 国際共同第Ⅱ相長期継続投与試験（小児）[22]

4歳から17歳の直接登録された小児てんかん患者136例（日本人46例、外国人90例）を対象として、本剤12mg/kg/日（体重50kg以上の患者は600mg/日注)）までを1日2回に分けて経口投与したとき、観察期間からの全治療期間における部分発作回数変化率の中央値は−52.73%（日本人で−27.63%、外国人で−60.56%）であった。

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

【薬効薬理】

1. てんかん発作に対する作用 [23, 24]

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

2. 抗てんかん原性作用 [25]

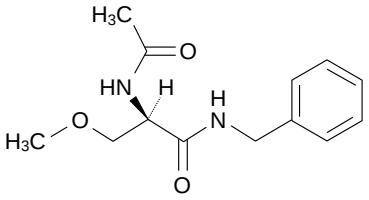
扁桃核電気刺激キンドリングラットにおいて、キンドリング形成を抑制した。

3. 作用機序 [26]

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

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ラコサミド（Lacosamide）
化学名：(2*R*)-2-Acetamido-*N*-benzyl-3-methoxypropanamide
構造式：



分子式：$C_{13}H_{18}N_2O_3$
分子量：250.29
融　点：140～146℃
性　状：白色～淡黄色の粉末である。ジメチルホルムアミド又はメタノールに溶けやすく、アセトン又は2-プロパノールにやや溶けやすく、水又は酢酸エチルにやや溶けにくく、アセトニトリル、エタノール（99.5）又はトルエンに溶けにくく、ヘプタンにほとんど溶けない。
分配係数：log P=0.25（1-オクタノール／水系、20℃）

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包　　装】

ビムパット錠50mg：[PTP]100錠(10錠×10)
　　500錠(10錠×50)
　　[プラスチックボトル]500錠
ビムパット錠100mg：[PTP]100錠(10錠×10)
　　500錠(10錠×50)
　　[プラスチックボトル]500錠

【主要文献】

1) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群
2) 岡垣琢也 他：薬理と治療 **43**, 1307（2015）
3) 社内資料：外国人健康成人におけるラコサミド反復投与時の薬物動態
4) 社内資料：日本人及び外国人小児患者における母集団薬物動態解析
5) 社内資料：外国人健康成人におけるラコサミドの薬物動態に及ぼす食事の影響
6) 寺田清人 他：臨床精神薬理 **21**, 1223(2018)
7) Cawello, W., et al.: *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* **37**, 241（2012）
8) Cawello, W., et al.: *Clin Pharmacokinet.* **52**, 897（2013）
9) 社内資料：外国人肝機能低下者におけるラコサミドの薬物動態
10) Schaefer, C., et al.: *Clin Drug Investig.* **35**, 255（2015）
11) Cawello, W., et al.: *J Clin Pharmacol.* **50**, 459（2010）
12) Cawello, W., et al.: *Clin Drug Investig.* **34**, 317（2014）
13) 社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用
14) Stockis, A., et al.: *Epilepsia.* **54**, 1161（2013）
15) 社内資料：ラコサミドに関する母集団薬物動態解析
16) Kropeit, D., et al.: *Acta Neurol Scand.* **132**, 346（2015）
17) 社内資料：部分発作単剤療法の国際共同実薬対照試験
18) 社内資料：部分発作併用療法から単剤療法への切替え試験
19) 社内資料：日本及び中国における部分発作併用療法のプラセボ対照比較試験
20) 社内資料：日本及び中国における部分発作併用療法の長期継続投与試験
21) 社内資料：小児患者を対象とした部分発作併用療法のプラセボ対照比較試験
22) 社内資料：小児患者を対象とした部分発作併用療法の長期継続投与試験
23) 社内資料：The early evaluation of anticonvulsant drugs
24) 社内資料：Effects of lacosamide on fully-kindled seizures in the mouse amygdala kindling model
25) Brandt, C., et al.: *Epilepsia.* **47**, 1803（2006）
26) Errington, AC., et al.: *Mol. Pharmacol.* **73**, 157（2008）

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

第一三共株式会社　製品情報センター
〒103-8426　東京都中央区日本橋本町3-5-1
TEL：0120-189-132

製造販売元
ユーシービージャパン株式会社
東京都新宿区西新宿8丁目17番1号

販売元
第一三共株式会社
Daiichi-Sankyo
東京都中央区日本橋本町3-5-1

最新の添付文書を参照すること

貯　法	室温保存
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。

日本標準商品分類番号
871139

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2008年8月

抗てんかん剤

劇薬、処方箋医薬品※

ビムパット®ドライシロップ10%

VIMPAT® DRY SYRUP 10%

ラコサミドドライシロップ

※注意−医師等の処方箋により使用すること

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 重度の肝機能障害のある患者［使用経験がなく、ラコサミドの血中濃度が上昇するおそれがある。］

【組成・性状】

販　売　名	ビムパットドライシロップ10%
成分・分量（1g中）	ラコサミド100mg
添　加　物	D-マンニトール、クロスポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、スクラロース、ラウリル硫酸ナトリウム、香料
性　　状	白色～微黄白色の顆粒である。

【効能・効果】

てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）

【用法・用量】

成人：通常、成人にはラコサミドとして1日100mg（ドライシロップとして1g）より投与を開始し、その後1週間以上の間隔をあけて増量し、維持用量を1日200mg（ドライシロップとして2g）とするが、いずれも1日2回に分けて用時懸濁して経口投与する。なお、症状により1日400mg（ドライシロップとして4g）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として100mg（ドライシロップとして1g）以下ずつ行うこと。

小児：通常、4歳以上の小児にはラコサミドとして1日2mg/kg（ドライシロップとして20mg/kg）より投与を開始し、その後1週間以上の間隔をあけて1日用量として2mg/kg（ドライシロップとして20mg/kg）ずつ増量し、維持用量を体重30kg未満の小児には1日6mg/kg（ドライシロップとして60mg/kg）、体重30kg以上50kg未満の小児には1日4mg/kg（ドライシロップとして40mg/kg）とする。いずれも1日2回に分けて用時懸濁して経口投与する。なお、症状により体重30kg未満の小児には1日12mg/kg（ドライシロップとして120mg/kg）、体重30kg以上50kg未満の小児には1日8mg/kg（ドライシロップとして80mg/kg）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として2mg/kg（ドライシロップとして20mg/kg）以下ずつ行うこと。ただし、体重50kg以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

1. クレアチニンクリアランスが30mL/min以下の重度及び末期腎機能障害のある患者には、成人は1日最高用量を300mg、小児は1日最高用量を25%減量とするなど慎重に投与すること。また、血液透析を受けている患者では、1日用量に加えて、血液透析後に最大で1回用量の半量の追加投与を考慮すること。（「慎重投与」、「薬物動態」の項参照）
2. 軽度又は中等度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh分類A及びB）には、成人は1日最高用量を300mg、小児は1日最高用量を25%減量とするなど慎重に投与すること。（「慎重投与」、「薬物動態」の項参照）
3. 本剤の1日最高用量は体重30 kg未満の小児では1日12 mg/kg、体重30 kg以上50 kg未満の小児では1日8 mg/kgである。本剤を1日8 mg/kgを超えて投与している体重30 kg未満の小児が、成長に伴い安定的に体重が30 kg以上となった場合には、患者の状態を十分に観察し、効果及び副作用の発現を考慮したうえで、適切な用量を検討すること。なお、急激な減量は避けること。

【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）

(1) 重度腎機能障害のある患者又は末期腎機能障害のある患者（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）
(2) 肝機能障害のある患者（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）
(3) 心伝導障害や重度の心疾患（心筋梗塞又は心不全等）の既往のある患者、ナトリウムチャネル異常（ブルガダ症候群等）のある患者、PR間隔の延長を起こすおそれのある薬剤を併用している患者（本剤のPR間隔延長作用により房室ブロック等が発現するおそれがある。「重要な基本的注意」の項参照）
(4) 高齢者（「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照）

2. 重要な基本的注意

(1) 連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、少なくとも1週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。
(2) 浮動性めまい、霧視、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
(3) PR間隔の延長があらわれることがあるので、本剤の投与中は第二度以上の房室ブロック等に関連する症状（頻脈、脈拍数減少、脈拍不整、頭部ふらふら感、失神、動悸、息切れ等）の発現に注意すること。本剤の投与中にそのような症状があらわれた場合には、医師の診察を受けるよう患者及びその家族等に指導すること。心伝導障害や重度の心疾患（心筋梗塞又は心不全等）の既往のある患者、ナトリウムチャネル異常（ブルガダ症候群等）のある患者、PR間隔の延長を起こすおそれのある薬剤を併用している患者等では、本剤投与開始時及び本剤投与中は心電図検査を行うなど、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。
(4) 易刺激性、興奮、攻撃性等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることもあるので、本剤投与中は患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。
(5) 患者及びその家族等に攻撃性、自殺企図等の精神症状発現の可能性について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。
(6) 複視、霧視等の眼障害が生じる可能性があるので、診察時に、眼障害について問診を行う等注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。（「その他の注意」の項参照）

3. 副作用

［単剤療法］

成人：承認時までの、ラコサミドとして200mg/日から600mg/日[注1)]が投与された国際共同第Ⅲ相試験及びそれに続く長期継続投与試験における安全性解析対象例444例（日本人症例7例含む）のうち、181例（40.8%）に副作用が認められた。主な副作用は、浮動性めまい（8.3%）、疲労（5.6%）、傾眠（5.0%）、頭痛（4.1%）、悪心（4.1%）等であった。また、主な臨床検査値異常（副作用）は、γ-GTP増加（1.6%）であった。

注1）本剤の承認された1日最高用量は400mg/日である。

［併用療法］
成人：承認時までに日本及び中国で実施したプラセボ対照比較試験及びそれに続く長期継続投与試験における安全性解析対象例527例（日本人139例を含む）のうち、313例（59.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、浮動性めまい（27.5%）、傾眠（10.4%）、頭痛（5.9%）、嘔吐（5.9%）、悪心（5.5%）等であった。また、主な臨床検査値異常（副作用）は、白血球数減少（3.4%）であった。
小児：承認時までにラコサミドとして12mg/kg/日又は600mg/日[注2)]のいずれか低い用量まで投与された国際共同第Ⅱ相長期継続投与試験に直接登録された患者における安全性解析対象症例137例（日本人46例を含む）のうち、77例（56.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、浮動性めまい（20.4%）、傾眠（19.7%）、振戦（8.0%）、嘔吐（6.6%）、疲労（6.6%）、悪心（5.8%）、複視（5.1%）、霧視（5.1%）等であった。

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

(1) 重大な副作用

1) 房室ブロック（1%未満）、**徐脈**（1%未満）、**失神**（1.1%）
本剤はPR間隔の延長を起こすおそれがあり、房室ブロック、徐脈、失神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。

2) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis:TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明[注3)]）
観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) 薬剤性過敏症症候群[1)]（頻度不明[注3)]）
初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

4) 無顆粒球症（頻度不明[注3)]）
無顆粒球症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。

(2) その他の副作用

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

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

注3）外国の臨床試験成績及び市販後の自発報告に基づく記載のため頻度不明とした。

4. 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ので、注意して投与すること。（「慎重投与」、「薬物動態」の項参照）

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。ラットにおいて胎児移行性が認められている。］
(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。［動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。］

6. 小児等への投与

(1) 低出生体重児、新生児、乳児又は4歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。［国内における臨床試験において使用経験はない。］
(2) 小児患者の部分発作に対する単剤療法に関する臨床試験は国内・海外ともに行われていない。

7. 過量投与

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

(2) 処置
胃洗浄等の対症療法を行うこと。また、本剤は血液透析により除去可能であり、発現している症状の程度に応じて血液透析の実施を考慮すること。（「薬物動態」の項参照）

8. その他の注意

(1)海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。
(2)非臨床薬物動態試験において、ラコサミドはラットの水晶体に投与後35日目まで分布したが、ラットの26週間及び104週間反復投与毒性試験で眼に異常は認められず、イヌの52週間反復投与毒性試験において水晶体の変化は認められなかった。複視、霧視等の眼に関する副作用の発現率はプラセボ群より高く、16週間投与の日中共同第Ⅲ相試験のプラセボ群では1.6%に対し、本剤200mg/日群で4.9%、400mg/日群で12.2%、長期投与では5.5%であり、海外第Ⅲ相試験（併合成績）のプラセボ群では4.4%に対し、本剤200mg/日群で8.9%、400mg/日群で18.0%、600mg/日群で30.5%であった。
(3)欠神発作モデルであるWAG/Rijラット（3、10及び30mg/kgを腹腔内投与）及びストラスブール遺伝性欠神てんかんラット（15.6及び31.2mg/kgを腹腔内投与）において、欠神発作の増悪が認められた。

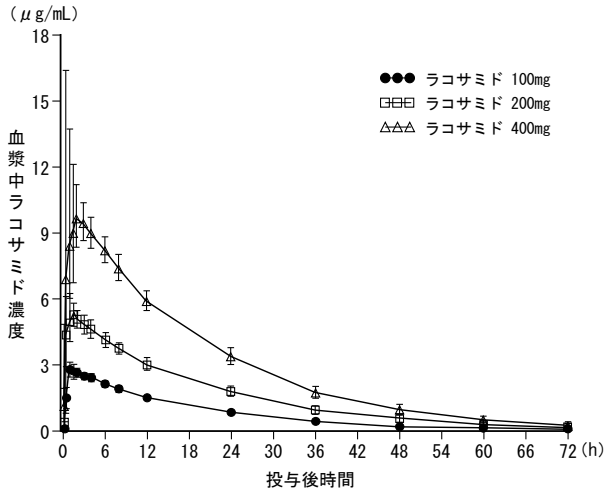
【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 成人

1) 単回投与[2)]
健康成人男性18例にラコサミド100、200、400mgを空腹時に単回経口投与したとき、投与後0.5～4時間でC_{max}に

達し、$t_{1/2}$は約14時間であった。AUC及びC_{max}は投与量に比例して増加した。



単回投与時の薬物動態パラメータ

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

幾何平均値［CV(%)］、t_{max}は中央値（範囲）

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

(2) 小児[4)]
非盲検3試験及び二重盲検1試験において6ヵ月[注1)]から17歳までの小児てんかん患者414例（日本人46例を含む）から得られた血漿中ラコサミド濃度を用いて母集団薬物動態解析を行い、小児におけるラコサミドの薬物動態パラメータを推定したとき、ラコサミドの投与量は2～18mg/kg/日を1日2回投与(体重50kg以上の小児での最高用量は600mg/日[注2)])であった。見かけの分布容積（Vd/F）は0.71L/kg、見かけの全身クリアランス（CL/F）は体重及び年齢に依存し、体重15kgの4歳児で0.88L/h（0.058L/h/kg）、体重25kgの8歳児で1.18L/h（0.047L/h/kg）、体重40kgの12歳児で1.60L/h（0.040L/h/kg）、体重50kgの16歳児で1.83L/h（0.037L/h/kg）と推定された。

注1）本剤は4歳以上の小児に対して適用を有している。
注2）本剤の承認された1日最高用量は、成人及び体重50kg以上の小児には400mg、体重30kg以上50kg未満の小児には8mg/kg、体重30kg未満の小児には12mg/kgである。

2. 食事の影響（外国人データ）[5)]
健康成人男性24例にラコサミド300mgを空腹時又は食後に単回経口投与したとき、食事はラコサミドのAUC_{0-t}及びC_{max}に影響を及ぼさなかった。

3. 吸収[6)]
健康成人24例にラコサミド200mgを30及び60分間で単回点滴静脈内投与又は単回経口投与したとき、ラコサミドのAUC_{0-t}及びC_{max}は同程度であり、ラコサミド錠の絶対バイオアベイラビリティはほぼ100%であった。

4. 分布[6)]
健康成人24例にラコサミド200mgを30分間で単回点滴静脈内投与したとき、分布容積（Vd）は31.1Lであり、ラコサミド200mgを単回経口投与したとき、見かけの分布容積（Vd/F）は32.8Lであった。
in vitro（ラコサミド1.5～60μg/mL）及び*ex vivo*（ラコサミド0.7～5.5μg/mL）試験の結果、ラコサミドの血漿蛋白結合率は15%未満であった。

5. 代謝・排泄[2, 6, 7)]
ラコサミドは腎排泄及び代謝により体内から消失した。
*in vitro*試験の結果、薬理学的に不活性な主代謝物である0-脱メチル体生成に主に寄与するCYP分子種は、CYP3A4、CYP2C9及びCYP2C19であった。
外国人健康成人男性各5例に[^{14}C]-ラコサミド100mg（40μCi）を単回経口投与及び1時間で単回点滴静脈内投与したとき、投与後168時間までに、尿中に投与量の94%及び97%が排泄され、糞中への排泄は0.5%未満であった。尿中へはラコサミド（約30～40%）、0-脱メチル体（約30%）、極性画分（約20%）及び他の微量な代謝物（0.5～2%）として排泄された[7)]。
日本人健康成人男性にラコサミド100～400mgを単回経口投与したとき、投与72時間後までの尿中排泄率は、ラコサミド29～33%、0-脱メチル体10～15%であった[2)]。
血漿中0-脱メチル体のAUC_{0-t}は血漿中ラコサミドの約10%であった。
日本人健康成人にラコサミド200mgを30分間で単回点滴静脈内投与したとき、全身クリアランス（CL）は1.78L/hであり、ラコサミド200mgを単回経口投与したとき、見かけの全身クリアランス（CL/F）は1.84L/hであった[6)]。

6. 腎機能障害患者（外国人データ）[8)]
腎機能の程度の異なる成人被験者にラコサミド100mgを単回経口投与したとき、AUC_{0-t}は腎機能正常者（CL_{CR}：≥80mL/min）と比較して、軽度低下者（CL_{CR}：50～<80mL/min）では27%、中等度低下者（CL_{CR}：30～<50mL/min）で22%、重度低下者（CL_{CR}：<30mL/min）で59%高く、C_{max}は軽度から重度の腎機能低下者で10～14%高かった。軽度から重度の腎機能低下者における0-脱メチル体のAUC_{0-t}は腎機能正常者の1.5～4.6倍であった。

単回投与時の薬物動態パラメータ

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

幾何平均値［CV(%)］、AUC_{0-t}は0～96時間値、t_{max}は中央値（範囲）
CL_R：腎クリアランス
a）7例

7. 血液透析を受けている末期腎機能障害患者（外国人データ）[8)]
血液透析を受けている末期腎機能障害の成人被験者に、非透析時及び透析開始2.5時間前にラコサミド100mgを単回経口投与したとき、非透析時に比べ4時間の透析実施時ではラコサミドのAUC_{0-t}は46%減少し、透析による除去効率はラコサミド57%、0-脱メチル体53%であり、透析クリアランスはラコサミド140mL/min（8.40L/h）、0-脱メチル体149mL/min（8.94L/h）であった。

単回投与時の薬物動態パラメータ

血液透析	非透析時	4時間透析時
例数	8	8
ラコサミド		
AUC_{0-t} (μg·h/mL)	43.2 [20.2]	23.2 [15.1]
C_{max} (μg/mL)	3.18 [22.4]	2.79 [22.1]
t_{max} (h)	0.50 (0.5 - 4.0)	0.75 (0.5 - 2.0)
$t_{1/2}$ (h)	19.5 [19.4]	19.2 [26.8]
O-脱メチル体		
AUC_{0-t} (μg·h/mL)	6.63 [74.3]	3.43 [68.5]
C_{max} (μg/mL)	0.48 [69.5]	0.22 [69.1]

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

8. 肝機能障害患者（外国人データ）[9]

肝機能が中等度に低下した成人（Child-Pugh分類B）にラコサミド100mg/回を1日2回5日間反復経口投与したとき、健康成人に比べてラコサミドの定常状態のAUC_{0-12h}及びC_{max}はそれぞれ61%及び50%高かった。また、体重で基準化した定常状態のAUC_{0-12h}及びC_{max}はそれぞれ47%及び37%高かった。重度肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）での薬物動態は検討していない。

定常状態の薬物動態パラメータ

肝機能	正常	Child-Pugh 分類 B
例数	8	8
AUC_{0-12h} (μg·h/mL)	53.3 [17.3]	85.9 [21.7]
C_{max} (μg/mL)	5.83 [13.3]	8.75 [18.7]
t_{max} (h)	1.5 (0.5 - 2.0)	1.5 (0.5 - 2.0)
$t_{1/2}$ (h)	14.8 [19.7]	24.1 [23.5]

幾何平均値［CV(%)］、t_{max}は中央値（範囲）

9. 高齢者（外国人データ）[10]

65歳以上の高齢男性11例及び高齢女性12例にラコサミド100mg/回を1日2回5日間反復経口投与したとき、45歳以下の成人男性12例と比較して、高齢男性及び女性においてラコサミドの定常状態のAUC_{0-12h}はそれぞれ33%及び50%高く、C_{max}はそれぞれ29%及び53%高かった。また、体重で基準化したAUC_{0-12h}は高齢男性及び女性においてそれぞれ26%及び23%高かった。

10. CYP2C19遺伝子多型 [2]

日本人及び中国人健康成人男性各18例を、CYP2C19遺伝子型に基づく代謝能分類により、急速代謝能者（UM：CYP2C19*1/*17）1例、高代謝能者（EM：CYP2C19*1/*1）17例、中間代謝能者（IM：CYP2C19*1/*2、CYP2C19*1/*3）10例、及び低代謝能者（PM：CYP2C19*2/*2、CYP2C19*2/*3）8例に分け、この集団にラコサミド100～400mgを単回経口投与したとき、ラコサミドの投与量及び体重で基準化した$AUC_{0-\infty}$は、EMに比べてPMで24%、IMで10%高かった。

11. 薬物相互作用

(1) *in vitro*薬物相互作用試験

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

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

(2) 臨床薬物相互作用試験

1) カルバマゼピン（外国人データ）[11]

健康成人男性19例に、ラコサミド（200mg/回、1日2回）の定常状態において、強いCYP3A誘導薬及び中程度のCYP2C9誘導薬であるカルバマゼピン（200mg/回、1日2回）を併用反復経口投与したとき、カルバマゼピンはラコサミドの定常状態のAUC_{0-12h}及びC_{max}に影響を及ぼさなかった。健康成人男性18例に、カルバマゼピン（200mg/回、1日2回）の定常状態において、ラコサミド（200mg/回、1日2回）を併用反復経口投与したとき、ラコサミドはカルバマゼピンの定常状態のAUC_{0-12h}及びC_{max}に影響を及ぼさなかった。

2) オメプラゾール（外国人データ）[12]

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

3) ミダゾラム（外国人データ）[13]

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

4) ワルファリン（外国人データ）[14]

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

(3) 母集団薬物動態解析 [4, 15]

日本人及び外国人の成人及び小児のてんかん患者から得られた血漿中ラコサミド濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を行った。その結果、CYP誘導作用を有する抗てんかん薬であるカルバマゼピン、フェニトイン又はフェノバルビタールの併用により、ラコサミドの定常状態のAUCは、成人及び小児で、各々25%及び17%減少した。

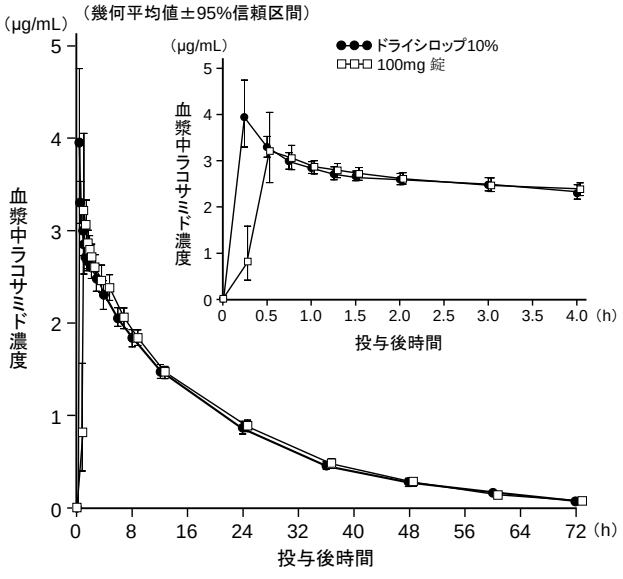
12. 心電図に対する影響（外国人データ）[16]

健康成人214例にラコサミド400mg/日、800mg/日[注)]又はプラセボを1日2回に分けて6日間反復経口投与、又はモキシフロキサシン400mg/日を1日1回3日間反復経口投与したとき、ラコサミドはQTc間隔を延長しなかった。ラコサミド群のPR間隔の平均変化量は第6日目の投与1時間後に最大となり、プラセボ群との差は、400mg/日で7.3ms、800mg/日[注)]で11.9msであった。

注）承認用法・用量とは異なる。（「用法・用量」の項参照）

13. 生物学的同等性 [17]

健康成人男性24例にラコサミド100mg（ドライシロップ10%を1g又は100mg錠を1錠）を空腹時単回投与したとき、ラコサミドの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った。ドライシロップ10%と100mg錠の生物学的同等性が確認された。



単回投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	ドライシロップ10%（例数=24）	100mg錠（例数=24）	幾何平均の比[a)]（90%信頼区間）
C_{max}（μg/mL）	4.46［23.5］	4.24［29.5］	1.05（0.93 - 1.19）
AUC_{0-t}（μg･h/mL）	56.2［14.7］	56.0［15.7］	1.00（0.99 - 1.02）
t_{max}（h）	0.25（0.25 - 0.75）	0.50（0.25 - 3.00）	-

C_{max}及びAUC_{0-t}は幾何平均値［CV（%）］

t_{max}は中央値（範囲）

a）ドライシロップ/錠

【臨床成績】

1. 単剤療法

（1）国際共同第Ⅲ相試験（成人）[18)]

新規に又は最近てんかんと診断された部分発作（二次性全般化発作を含む）又は未分類の全般性強直間代発作[注1)]を有する16歳以上の患者を対象として、本剤200～600mg/日[注2)]又はカルバマゼピン徐放錠（CBZ-CR）400～1200mg/日[注3)]を単剤にて経口投与したとき、主要評価項目であるKaplan-Meier法により推定した最終評価用量における6ヵ月間発作消失率は下表のとおりであり、群間差の95%信頼区間の下限値は予め設定された非劣性限界値（-12%）を上回ったこと、CBZ-CR群の6ヵ月間発作消失率に対する群間差の95%信頼区間の下限値の比（相対差）は、予め設定した非劣性限界値（-20%）を上回ったことから、CBZ-CRに対する本剤の非劣性が確認された。

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

a) Kaplan-Meier 法による推定値（過去 3 ヵ月間の発作回数（2 回以下、3 回以上）を層として Mantel-Haenszel 法により調整）

b) 本剤群の消失率－CBZ-CR 群の消失率

c) 消失率の群間差の 95%信頼区間の下限値 / CBZ-CR 群の消失率×100

d) Full Analysis Set

e) Per Protocol Set

なお、事後解析結果による本剤群で400mg/日超への増量が必要となった患者を効果不十分例として扱った場合のFASにおける発作が消失した患者数（割合(%)）は308[注4)]/444例（69.4%）であり、Kaplan-Meier法により推定した発作消失率[95%信頼区間]は84.1%[80.5, 87.6]であった。

注1）特発性全般発作は本剤の効能・効果に含まれていない。

注2）本剤の承認された1日最高用量は400mgである。

注3）カルバマゼピン徐放錠は本邦では承認されていない。

注4）200～400mg/日投与で発作が消失した患者数。

（2）併用療法から単剤療法への切替えに関する第Ⅲ相試験（成人）[19)]

1剤の既存の抗てんかん薬を投与している16歳以上の部分発作を有するてんかん患者を対象として、本剤200～600mg/日[注5)]経口投与による単剤療法へ切替えたとき、6ヵ月間発作消失患者の割合は46.2%（6/13例）であった。なお、事後解析として400mg/日超への増量が必要となった患者を効果不十分例として扱った場合の、6ヵ月間発作消失患者の割合は30.8%（4/13例）であった。

注5）本剤の承認された1日最高用量は400mgである。

2. 併用療法

（1）日中共同第Ⅲ相試験（成人）[20)]

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない部分発作を有する16歳以上の日本人及び中国人のてんかん患者547例（日本人患者142例を含む）を対象として、本剤200、400mg/日又はプラセボを16週間経口投与（既存の抗てんかん薬1～3剤との併用）した場合、主要評価項目である観察期間に対する維持期間の28日あたりの部分発作回数変化量は下表のとおりであり、プラセボ群と本剤200mg/日及び400mg/日群との間で統計学的に有意な差が認められた。なお、各群における50%レスポンダーレート（28日あたりの部分発作回数が観察期間と比べて50%以上改善した患者の割合）は、プラセボ群19.7%（36/183例）、本剤200mg/日群38.5%（70/182例）及び本剤400mg/日群49.2%（88/179例）であった。

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

a) Full Analysis Set

b) 中央値

c) 対数変換した維持期間の28日あたりの部分発作回数を反応変数、投与群及び国を因子、対数変換した観察期間の28日あたりの部分発作回数を共変量とする共分散分析

d) 共分散分析より推定された最小二乗平均値から計算した部分発作回数減少率（%）

（2）長期継続投与試験（成人）[21)]

日中共同第Ⅲ相試験を完了した日本及び中国の患者473例（日本人患者123例を含む）を対象として、本剤100～400mg/日を1日2回に分けて経口投与したとき（中間報告、最長767日投与）、先行試験の観察期間からの28日あたりの部分発作回数減少率の中央値は55.23%、50%レスポンダーレートは56.3%（265/471例）であった。

（3）国際共同第Ⅲ相試験（小児：外国人データ）[22)]

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない部分発作を有する4歳以上17歳未満の小児てんかん患者343例を対象として、本剤（体重30kg未満の患者は8～12mg/kg/日、体重30～50kg未満の患者は6～8mg/kg/日、体重50kg以上の患者は300～400 mg/日）又はプラセボを16週間経口投与（既存の抗てんかん薬1～3剤との併用）した場合、主要評価項目である観察期間に対する維持期間の28日あたりの部分発作回数変化量は下表のとおりであり、プラセボ群と本剤群との間で統計学的に有意な差が認められた。

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

a) Full Analysis Set
プラセボ群の2例は、維持期間の発作回数データに欠測（発作日誌の項目の10%超）があったため、解析に含めなかった

b) 中央値

c) ln(X+1)（Xは部分発作回数）で対数変換した部分発作回数を用い、投与群、併合した実施医療機関を因子とし、対数変換した観察期間の28日あたりの部分発作回数を共変量とした共分散分析

d) プラセボ群に対する減少率（%）=100 × {1 − exp(最小二乗平均の本剤群とプラセボ群の差)}

（4）国際共同第Ⅱ相長期継続投与試験（小児）[23)]

4歳から17歳の直接登録された小児てんかん患者136例（日本人46例、外国人90例）を対象として、本剤12mg/kg/日（体重50kg以上の患者は600mg/日[注)]）までを1日2回に分けて経口投与したとき、観察期間からの全治療期

間における部分発作回数変化率の中央値は-52.73%（日本人で-27.63%、外国人で-60.56%）であった。

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

【薬効薬理】

1. てんかん発作に対する作用 [24, 25]

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

2. 抗てんかん原性作用 [26]

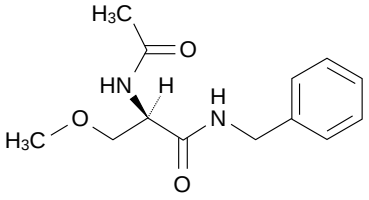
扁桃核電気刺激キンドリングラットにおいて、キンドリング形成を抑制した。

3. 作用機序 [27]

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

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ラコサミド（Lacosamide）
化学名：(2*R*)-2-Acetamido-*N*-benzyl-3-methoxypropanamide
構造式：



分子式：$C_{13}H_{18}N_2O_3$
分子量：250.29
融　点：140～146℃
性　状：白色～淡黄色の粉末である。ジメチルホルムアミド又はメタノールに溶けやすく、アセトン又は2-プロパノールにやや溶けやすく、水又は酢酸エチルにやや溶けにくく、アセトニトリル、エタノール（99.5）又はトルエンに溶けにくく、ヘプタンにほとんど溶けない。
分配係数：log P=0.25（1-オクタノール／水系、20℃）

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包　　装】

ビムパットドライシロップ10%：[プラスチックボトル]100g
500g

【主要文献】

1) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群
2) 岡垣琢也 他：薬理と治療 **43**, 1307 (2015)
3) 社内資料：外国人健康成人におけるラコサミド反復投与時の薬物動態
4) 社内資料：日本人及び外国人小児患者における母集団薬物動態解析
5) 社内資料：外国人健康成人におけるラコサミドの薬物動態に及ぼす食事の影響
6) 寺田清人 他：臨床精神薬理 **21**, 1223(2018)
7) Cawello, W., et al.: *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* **37**, 241 (2012)
8) Cawello, W., et al.: *Clin Pharmacokinet.* **52**, 897 (2013)
9) 社内資料：外国人肝機能低下者におけるラコサミドの薬物動態
10) Schaefer, C., et al.: *Clin Drug Investig.* **35**, 255 (2015)
11) Cawello, W., et al.: *J Clin Pharmacol.* **50**, 459 (2010)
12) Cawello, W., et al.: *Clin Drug Investig.* **34**, 317 (2014)
13) 社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用
14) Stockis, A., et al.: *Epilepsia.* **54**, 1161 (2013)
15) 社内資料：ラコサミドに関する母集団薬物動態解析
16) Kropeit, D., et al.: *Acta Neurol Scand.* **132**, 346 (2015)
17) 岡垣琢也 他：薬理と治療 **46**, 1331 (2018)
18) 社内資料：部分発作単剤療法の国際共同実薬対照試験
19) 社内資料：部分発作併用療法から単剤療法への切替え試験
20) 社内資料：日本及び中国における部分発作併用療法のプラセボ対照比較試験
21) 社内資料：日本及び中国における部分発作併用療法の長期継続投与試験
22) 社内資料：小児患者を対象とした部分発作併用療法のプラセボ対照比較試験
23) 社内資料：小児患者を対象とした部分発作併用療法の長期継続投与試験
24) 社内資料：The early evaluation of anticonvulsant drugs
25) 社内資料：Effects of lacosamide on fully-kindled seizures in the mouse amygdala kindling model
26) Brandt, C., et al.: *Epilepsia.* **47**, 1803 (2006)
27) Errington, AC., et al.: *Mol. Pharmacol.* **73**, 157 (2008)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

第一三共株式会社　製品情報センター
〒103-8426　東京都中央区日本橋本町3-5-1
TEL：0120-189-132

製造販売元
ユーシービージャパン株式会社
東京都新宿区西新宿8丁目17番1号

販売元
第一三共株式会社
Daiichi-Sankyo
東京都中央区日本橋本町3-5-1

1.1.1 効能・効果

1.1.1.1 効能・効果（案）

現行の「ビムパット錠 50 mg、同錠 100 mg」の添付文書（第 4 版：2017 年 8 月）」を基に、本承認申請に伴い新たに追加・変更した箇所に下線を付記した。

【効能・効果】

てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）

変更なし

1.1.2 用法・用量及びその設定根拠

1.1.2.1 用法・用量（案）

【用法・用量】

〔ビムパット錠 50mg、同錠 100mg〕

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

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

〔ビムパットドライシロップ 10%〕

成人：通常、成人にはラコサミドとして 1 日 100mg（ドライシロップとして 1g）より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて増量し、維持用量を 1 日 200mg（ドライシロップとして 2g）とするが、いずれも 1 日 2 回に分けて用時懸濁して経口投与する。なお、症状により 1 日 400mg（ドライシロップとして 4g）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 100mg（ドライシロップとして 1g）以下ずつ行うこと。

小児：通常、4 歳以上の小児にはラコサミドとして 1 日 2mg/kg（ドライシロップとして 20mg/kg）より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 2mg/kg（ドライシロップとして 20mg/kg）ずつ増量し、維持用量を体重 30kg 未満の小児には 1 日 6mg/kg（ドライシロップとして 60mg/kg）、体重 30kg 以上 50kg 未満の小児には 1 日 4mg/kg（ドライシロップとして 40mg/kg）とする。いずれも 1 日 2 回に分けて用時懸濁して経口投与する。なお、症状により体重 30kg 未満の小児には 1 日 12mg/kg（ドライシロップとして 120mg/kg）、体重 30kg 以上 50kg 未満の小児には 1 日 8mg/kg（ドライシロップとして 80mg/kg）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 2mg/kg（ドライシロップとして 20mg/kg）以下ずつ行うこと。ただし、体重 50kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

1. クレアチニンクリアランスが 30mL/min 以下の重度及び末期腎機能障害のある患者には、成人は1日最高用量を 300mg、小児は1日最高用量を 25%減量とするなど慎重に投与すること。また、血液透析を受けている患者では、1日用量に加えて、血液透析後に最大で1回用量の半量の追加投与を考慮すること。（「慎重投与」、「薬物動態」の項参照）
2. 軽度又は中等度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh 分類 A 及び B）には、成人は1日最高用量を 300mg、小児は1日最高用量を 25%減量とするなど慎重に投与すること。（「慎重投与」、「薬物動態」の項参照）
3. 本剤の1日最高用量は体重 30 kg 未満の小児では1日 12 mg/kg、体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児では1日 8 mg/kg である。本剤を1日 8 mg/kg を超えて投与している体重 30 kg 未満の小児が、成長に伴い安定的に体重が 30 kg 以上となった場合には、患者の状態を十分に観察し、効果及び副作用の発現を考慮したうえで、適切な用量を検討すること。なお、急激な減量は避けること。

1.1.2.2 用法・用量（案）の設定根拠

本邦での小児てんかん患者の部分発作に対する併用療法の推奨用量は、国内外の第 I～III 相試験で得られた有効性、安全性、薬物動態及び薬力学データに基づき、米国と同一とした。独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構と略す）の対面助言［区分：医薬品[redacted]相談（オーファン以外）、実施日：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、薬機審長発第[redacted]号］で、併用療法の推奨用量について、日本人成人の有効性データを日本人小児へ外挿することは受け入れ可能であるとされ、この場合には、承認要件として以下の4つの条件を満たすことが必要とされた。

1. [redacted]
2. [redacted]
3. [redacted]
4. [redacted]

1.1.2.2.1 [redacted]（承認要件 1）

成人てんかん患者の部分発作に対する検証的試験である EP0008 試験において、日本人成人におけるラコサミド（LCM）の有効性が検証され、LCM は 2016 年 7 月 4 日に本邦で承認された。

EP0008 試験（日本人データのみ）及び Pool E1［海外 3 試験（SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験）の外国人データの併合］の、観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量の解析結果を表 1-1 に示した。

表 1-1　観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量の統計解析［EP0008 試験（FAS）及び Pool E1］

	LCM 200 mg 群	LCM 400 mg 群
EP0008 試験（日本人成人）	N=47	N=47
p 値 [a)]	0.110	0.013*
PBO 群に対する減少率 (%) [b)]	17.3	29.2
(95%信頼区間)	(−4.5, 34.6)	(7.1, 46.0)
Pool E1 (外国人成人)	N=267	N=466
p 値 [c)]	0.0090	<0.0001
PBO 群に対する減少率 (%) [b)]	13.6	20.8
(95%信頼区間)	(3.6, 22.6)	(12.4, 28.5)

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

*：有意水準 p<0.05

注：Pool E1 の観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量は、各試験の LCM 群に割り付けられた被験者のうち、SP667 試験の LCM 400 mg 群及び SP755 試験の LCM 200 mg 群は増量期間の最初の 2 週間に PBO を投与し、SP667 試験の LCM 200 mg 群は増量期間の最初の 4 週間に PBO を投与しているが、この期間を含めて算出した

a)　対数変換した維持期間の 28 日あたりの部分発作回数について、投与群及び実施国を固定因子とし、対数変換した観察期間の 28 日あたりの平均部分発作回数を共変量とした共分散分析を実施した

b)　PBO 群に対する減少率 (%)=100 × {1 − exp(最小二乗平均の LCM 群と PBO 群の差)}

c)　対数変換した維持期間の 28 日あたりの部分発作回数について、投与群、試験及び併合した治験実施医療機関を固定因子とし、対数変換した観察期間の 28 日あたりの平均部分発作回数を共変量とした共分散分析を実施した

EP0008 試験総括報告書（初回承認申請資料 CTD 5.3.5.1.1）Table 7.3.3.1、ISE（初回承認申請資料 CTD 5.3.5.3.1）Additional Analyses Table 10.1.1

プラセボ（PBO）群に対する LCM 群の 28 日あたりの部分発作回数の減少率は、日本人成人では LCM 200 mg 群で 17.3%及び LCM 400 mg 群で 29.2%、外国人成人では LCM 200 mg 群で 13.6%及び LCM 400 mg 群で 20.8%であり、日本人成人と外国人成人で同程度であった。

1.1.2.2.2 [redacted]（承認要件 2）

成人てんかん患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果、アジア人（日本人、中国人）の LCM の CL/F は、非アジア人（白人、黒人、ヒスパニック系、その他）に比べて 17%低いことが示された。一方、小児てんかん患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果では、人種（アジア人、黒人、白人、その他）及び民族（日本人、日本人以外のアジア人、その他）による LCM の CL/F への影響は認められなかった（M 2.7.2.3.5.1 項）。日本人成人、外国人成人、日本人小児及び外国人小児の [redacted] が確認された。

小児てんかん患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果から、CL/F 及び V/F と体重のアロメトリックな関係をモデルに導入し、最終モデルでは年齢の影響を組み込んだ。シミュレーションの結果から、低体重の小児が高体重の小児と同程度の血漿中 LCM 濃度を得るためには、低体重の小児では高体重の小児よりも体重あたりの LCM 投与量を高くする必要があることが示された。シミュ

レーションの結果から、小児における体重に基づく投与量として、体重 30 kg 未満では 12 mg/kg/日、30～50 kg 未満では 8 mg/kg/日、50 kg 以上では 400 mg/日と設定することにより、小児の定常状態の平均血漿中濃度は、成人に最高推奨用量である LCM 400 mg/日を投与した時の LCM 濃度と近似することが示された（M 2.7.2.3.5.2 項）。

1.1.2.2.3 [redacted]（承認要件 3）

外国人小児てんかん患者を対象とした SP0969 試験の、観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量の解析結果を表 1-2 に示した。

表 1-2　観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量の統計解析［SP0969 試験（FAS）］

	LCM 群 N=170
p 値 a)	0.0003*
PBO 群に対する減少率（%）b) (95%信頼区間) a)	31.72 (16.342, 44.277)

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

*：有意水準 p<0.05

a) ln(X+1)（X は部分発作回数）で対数変換した部分発作回数を用い、投与群及び併合した治験実施医療機関を因子とし、対数変換した観察期間の 28 日あたりの部分発作回数を共変量とした共分散分析を実施した

b) PBO 群に対する減少率（%）=100 × {1 − exp(最小二乗平均の LCM 群と PBO 群の差)}

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 7.1.1

PBO 群に対する LCM 群の 28 日あたりの部分発作回数の減少率は 31.72%であり、PBO に対する LCM の優越性が確認された。

表 1-1 に示したように、外国人成人における、PBO 群に対する LCM 群の 28 日あたりの部分発作回数の減少率は、LCM 200 mg 群で 13.6%及び LCM 400 mg 群で 20.8%であり、外国人小児（31.72%）の方が高かった。しかし、PBO に対する LCM の優越性は、外国人成人及び外国人小児のいずれにも認められた。

1.1.2.2.4 [redacted]（承認要件 4）

SP848 試験の、日本人小児及び全被験者のベースラインに対する全治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率を表 1-3 に示した。

表 1-3　ベースラインに対する全治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率［SP848 試験（FAS）］

	日本人小児 N=46	全被験者 N=136
ベースライン 　部分発作回数	34.65	17.68
全治療期間 　部分発作回数 　ベースラインからの変化率 (%)	22.80 −27.63	10.56 −52.73

中央値

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2. 2）Table 7.1.3、Table 7.2.1

ベースラインに対する全治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率は、日本人小児で−27.63%、全被験者で−52.73%であり、日本人小児の方が変化率は小さかった。M 2.7.3.3 項に示したように、日本人小児では外国人小児に比べて重症度の高いてんかん患者が組み入れられたことから、日本人小児の部分発作回数の変化率は、全被験者に比べて小さかった。

SP0969 試験及び SP848 試験の外国人小児と SP848 試験の日本人小児の有効性の結果を比較するために、同じ期間［SP0969 試験では観察期間に対する 10 週間（70 日間）の維持期間、SP848 試験ではベースラインに対する維持期間の最初の 70 日間］でデータを解析した。これらの期間における 28 日あたりの部分発作回数の変化率を表 1-4 に示した。

表 1-4　観察期間（ベースライン）に対する維持期間（SP0969 試験）及び維持期間の最初の 70 日間（SP848 試験）の 28 日あたりの部分発作回数の変化率の試験間の比較［SP0969 試験（FAS）、SP848 試験（FAS）］

	LCM 投与例	
	日本人小児	外国人小児
SP0969 試験	—	N=170
観察期間		
部分発作回数	—	10.41
維持期間		
部分発作回数	—	6.36
観察期間からの変化量	—	−3.05
観察期間からの変化率 (%)	—	−51.70
SP848 試験	N=46	N=88
ベースライン		
部分発作回数	34.65	11.22
維持期間の最初の 70 日間		
部分発作回数	16.00	2.80
ベースラインからの変化量	−5.40	−5.08
ベースラインからの変化率 (%)	−29.37	−58.99

中央値

LCM：ラコサミド

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 7.1.1、SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2. 2）Table 7.1.1、Table 7.1.3、再解析（5.3.5.4）Table 6.15.1

外国人小児における 28 日あたりの部分発作回数の変化率は、SP0969 試験では−51.70%及び SP848 試験では−58.99%であり、両試験で同程度であった。SP848 試験の日本人小児における 28 日あたりの部分発作回数の変化率は−29.37%であった。

SP0969 試験及び SP848 試験の外国人小児、並びに SP848 試験の日本人小児における抗てんかん薬の薬剤数を表 1-5 に示した。

表 1-5 抗てんかん薬の薬剤数の試験間の比較［SP0969 試験（SS）、SP848 試験（SS）］

		SP0969 試験 外国人小児 N=343	SP848 試験 日本人小児 N=46	SP848 試験 外国人小児 N=91
		例数（%）		
過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数 a)	0 剤	110 (32.1)	0	15 (16.5)
	1～3 剤	173 (50.4)	7 (15.2)	45 (49.5)
	4～6 剤	49 (14.3)	9 (19.6)	19 (20.9)
	7 剤以上	11 (3.2)	30 (65.2)	12 (13.2)
治験薬投与開始時に併用していた抗てんかん薬の薬剤数	1 剤	59 (17.2)	0	23 (25.3)
	2 剤	160 (46.6)	17 (37.0)	49 (53.8)
	3 剤	124 (36.2)	29 (63.0)	19 (20.9)
	4 剤以上	—	0	0

a) 本治験登録時の 29 日以上前に使用及び中止した抗てんかん薬

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 6.1.1、Table 6.1.4、SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2. 2）Table 6.1、Table 6.2

過去に使用した抗てんかん薬及び治験薬投与開始時に併用していた抗てんかん薬の薬剤数は、SP0969 試験及び SP848 試験の外国人小児に比べて、SP848 試験の日本人小児で多かった。表 1-4 に示したように、観察期間（ベースライン）の 28 日あたりの部分発作回数の中央値は、SP0969 試験及び SP848 試験の外国人小児でそれぞれ 10.41 回及び 11.22 回、SP848 試験の日本人小児で 34.65 回であり、日本人小児の方が高かった。これらのベースライン特性の違いから、SP0969 試験の外国人小児と SP848 試験の外国人小児のてんかんの重症度は同程度であったが、SP848 試験の日本人小児のてんかんの重症度は、外国人小児と比べて高いことが示唆された。このことが、観察期間（ベースライン）に対する部分発作回数の変化率が、SP0969 試験及び SP848 試験の外国人小児に比べて、SP848 試験の日本人小児で小さかった理由と考えられた。

試験デザインの相違から SP0969 試験と SP848 試験の直接的な比較は困難であるが、SP848 試験の有効性データは SP0969 試験の有効性データと一致しており、日本人小児における LCM の有効性が確認されたと考えられる。

1.1.2.2.5 日本人小児における LCM の安全性

SP848 試験の日本人小児の安全性データから、新たな安全性シグナルは認められず（M 2.7.4 項）、日本人小児の安全性プロファイルは、日本人成人、外国人成人及び外国人小児の安全性プロファイルと同様であった。

1.1.2.2.6 単剤療法の推奨用量

LCM の小児に対する単剤療法の適応取得に関する申請戦略について、機構と医薬品[redacted]相談（実施日：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を実施した。本相談では、[redacted]、機構より以下の助言を得た。

[redacted]

[redacted]面談後に承認された LCM の成人単剤療法の最高用量は 400 mg/日であり、成人併用療法の最高用量と同じになった。レベチラセタムの小児単剤療法の申請戦略と同様に、LCM の成人併用療法及び単剤療法、並びに小児併用療法の結果から、小児単剤療法の用法・用量を小児併用療法と同じにすることは可能と考えた。

更に、機構と医薬品対面助言［区分：医薬品[redacted]相談（オーファン以外）、実施日：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、薬機審長発第[redacted]号］で、機構より提示された、[redacted]について検討した。

[redacted]

SP848 試験の結果から、LCM 経口製剤の小児併用療法における有効性及び安全性、並びに用法・用量の妥当性が確認された。体重 30 kg 未満の小児患者の最高用量は、小児患者における有効性が担保でき、かつ成人患者に LCM 400 mg/日を投与した時の血漿中 LCM 濃度を超えないように設定された。薬物動態モデリング・シミュレーションの結果から、LCM の併用療法について、推奨用法・用量での成人患者と日本人小児患者の薬物動態及び薬力学が類似していることが示された（M 2.7.2 項）。日本人小児患者の LCM 併用療法の用量は、日本人小児患者の LCM 単剤療法としても適しており、妥当であると考えられた。

1.1.2.2.6.1 文献検索

レベチラセタムの単剤療法の申請時と同様に、小児の LCM 投与に関連する文献を確認するために、PubMed、EMBASE 及び SLIM（UCB の安全性文献情報管理データベース）を用いて文献を検索した。2016 年 11 月 1 日までに報告された文献を対象として、以下の検索条件を用いて、ヒトを対象としたあらゆる試験デザインの英語文献を検索した。

検索条件：(Child* OR Adolescents OR Juvenile OR Youth OR young adults OR infant OR baby) AND (Lacosamide OR VIMPAT OR Erlosamide OR Harkeroside OR SPM 927 OR ADD 234037)

検索条件に該当した文献のうち、対象が成人か小児か判別できない文献、症例数が 10 例未満の症例報告、4 歳未満の小児のみが含まれる文献は除外した。

部分発作を有する小児てんかん患者対象の LCM 単剤療法に関する文献が 6 件該当した（Baumgartner Sigl ら [1)]、Heyman ら [2)]、Kaleyias ら [3)]、McGinnis ら [4)]、Miskin ら [5)]、Yorns ら [6)]）。これらの文献から、LCM の用法・用量に関するある程度の情報は入手できたが、患者の体重及び体重グループ別の投与方法についての情報は得られなかった。

ガイドラインに LCM の小児単剤療法についての記述はなかったが、医学文献（Shih ら [7)]）の報告に、米国の小児てんかん患者における個々の抗てんかん薬の妥当性及び治療方法について、小児科医を含む 42 名の医師によって行われた評価結果が記載されていた。当該文献では、LCM は初期治療としては 5 番目に「適切な医薬品」であり、症候性局在関連性てんかんに対する単剤療法として使用する第 2 選択薬としては 3 番目に「適切な医薬品」と評価されていた。しかし、用量に関する専門家の見解についての記載はなかった。

1.1.2.2.6.2 小児における海外の製造販売後安全性データ

小児において、2008 年 8 月 29 日から 2016 年 8 月 31 日までに海外で製造販売後に自発的に報告された有害事象を表 1-6 に示した。

表 1-6　製造販売後に小児に報告された有害事象

器官別大分類 基本語	経口製剤			
	単剤療法		併用療法	
	非重篤	重篤	非重篤	重篤
	件数			
報告されたすべての有害事象	166	24	148	53
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1
汎血球減少症	0	0	0	1
心臓障害	0	0	0	2
第一度房室ブロック	0	0	0	1
徐脈	0	0	0	1
耳および迷路障害	1	0	3	1
回転性めまい	1	0	3	1
眼障害	1	2	4	2
複視	0	1	2	0
眼出血	0	0	0	1
黄斑症	0	1	0	0
散瞳	0	0	0	1
霧視	1	0	1	0
視力障害	0	0	1	0
胃腸障害	6	4	8	10
下痢	1	0	1	0
嚥下障害	2	0	0	0
鼓腸	1	0	0	0
歯肉出血	0	0	1	1
腸閉塞	0	0	0	1
悪心	0	1	5	3
慢性膵炎	0	1	0	0
流涎過多	1	0	0	1
嘔吐	0	2	1	4
噴出性嘔吐	1	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	90	4	64	7
無力症	0	0	0	2
薬効欠如	0	1	12	2
非承認適応に対する薬効欠如	2	0	1	0
薬物相互作用	2	0	1	2
疲労	2	0	2	0
異常感	1	0	0	0
歩行障害	1	0	0	0

事象名：MedDRA ver. 19.1

注：2008 年 8 月 29 日～2016 年 8 月 31 日の自発報告（介入試験を除く）

LCM に関する製造販売後副作用データ一覧（5.3.6.2）Table 1

表 1-6　製造販売後に小児に報告された有害事象（続き）

器官別大分類 基本語	経口製剤			
	単剤療法		併用療法	
	非重篤	重篤	非重篤	重篤
	件数			
一般・全身障害および投与部位の状態 (続き)				
低体温	0	1	0	1
倦怠感	1	0	0	0
有害事象なし	80	0	47	0
末梢腫脹	0	1	1	0
てんかんにおける原因不明の突然死	0	1	0	0
口渇	1	0	0	0
感染症および寄生虫症	1	1	0	0
ネコ引っかき病	0	1	0	0
感染	1	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	32	0	33	4
偶発的製品曝露	0	0	1	0
食道熱傷	0	0	0	1
薬剤誤投与	1	0	0	0
処方過誤	2	0	1	0
転倒	0	0	1	0
不適切な薬剤投与計画	1	0	0	0
誤った投与量の投与	1	0	0	0
製品の誤った保存	0	0	1	0
誤った投与経路	0	0	1	0
企図的過量投与	0	0	0	1
投薬過誤	1	0	0	0
適応外使用	12	0	17	1
過量投与	2	0	3	0
中毒	1	0	0	0
製品使用の問題	1	0	0	0
各種物質毒性	0	0	0	1
製品使用過程における誤った技法	10	0	8	0
臨床検査	2	1	1	0
脳波異常	0	1	0	0
ビタミンD減少	1	0	0	0
体重増加	1	0	1	0
代謝および栄養障害	1	0	0	1
食欲減退	1	0	0	1

事象名：MedDRA ver. 19.1

注：2008 年 8 月 29 日～2016 年 8 月 31 日の自発報告（介入試験を除く）

LCM に関する製造販売後副作用データ一覧（5.3.6.2）Table 1

表 1-6　製造販売後に小児に報告された有害事象（続き）

器官別大分類 基本語	経口製剤			
	単剤療法		併用療法	
	非重篤	重篤	非重篤	重篤
	件数			
筋骨格系および結合組織障害	1	0	1	0
筋痙縮	0	0	1	0
筋攣縮	1	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む)	0	0	0	1
リンパ腫	0	0	0	1
神経系障害	20	7	22	15
小脳症候群	0	0	1	0
不器用	0	0	1	0
認知障害	0	0	1	0
昏睡	0	0	0	1
複雑部分発作	1	0	0	0
協調運動異常	1	0	0	0
浮動性めまい	4	1	3	0
よだれ	1	0	0	0
構語障害	0	0	1	0
ジスキネジア	0	0	1	0
てんかん	0	1	0	0
全身性強直性間代性発作	1	0	0	0
頭痛	0	1	3	0
過眠症	1	0	0	0
眼振	0	0	1	0
視神経炎	0	1	0	0
部分発作	0	0	1	1
精神運動亢進	2	0	0	0
痙攣発作	6	1	6	11
傾眠	3	1	1	1
てんかん重積状態	0	1	0	1
強直性間代性運動	0	0	1	0
振戦	0	0	1	0
製品の問題	1	1	0	0
製品品質の問題	1	1	0	0

事象名：MedDRA ver. 19.1

注：2008 年 8 月 29 日～2016 年 8 月 31 日の自発報告（介入試験を除く）

LCM に関する製造販売後副作用データ一覧（5.3.6.2）Table 1

表 1-6　製造販売後に小児に報告された有害事象（続き）

器官別大分類 基本語	経口製剤			
	単剤療法		併用療法	
	非重篤	重篤	非重篤	重篤
	件数			
精神障害	7	2	7	1
異常行動	0	0	3	0
感情障害	1	0	0	0
攻撃性	1	0	1	0
激越	1	0	0	0
不安	0	0	1	0
うつ病	1	0	1	0
不相応な情動	0	0	1	0
不眠症	2	0	0	0
易刺激性	1	0	0	0
昏眠	0	1	0	0
自殺企図	0	1	0	1
腎および尿路障害	0	0	0	2
血尿	0	0	0	1
尿閉	0	0	0	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	0	1	1
鼻出血	0	0	1	1
気管支分泌増加	1	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2	2	3	5
脱毛症	0	0	1	0
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	0	1	0	0
多形紅斑	0	0	0	1
紅色症	0	0	0	1
多汗症	0	0	0	2
そう痒症	0	0	1	0
発疹	2	0	1	0
スティーブンス・ジョンソン症候群	0	0	0	1
顔面腫脹	0	1	0	0
血管障害	0	0	1	0
充血	0	0	1	0

事象名：MedDRA ver. 19.1

注：2008 年 8 月 29 日～2016 年 8 月 31 日の自発報告（介入試験を除く）

LCM に関する製造販売後副作用データ一覧（5.3.6.2）Table 1

製造販売後に自発報告された有害事象の件数は、LCM 単剤療法（併用抗てんかん薬の報告がなかった症例）では非重篤が 166 件、重篤が 24 件であり、併用療法では非重篤が 148 件、重篤が 53 件であった。単剤療法と併用療法で有害事象の件数（特に「神経系障害」及び「精神障害」の件数）は同程度であった。重篤な有害事象の件数は、併用療法と比較して単剤療法で少なかった。

母数が明確ではないため、解釈には限界があるが、小児における LCM の単剤療法と併用療法の間に安全性に関する大きな違いはなかった。

1.1.2.2.6.3 まとめ

成人における併用療法及び単剤療法、並びに小児における併用療法では、有効性・安全性及び推奨用量に関して類似性がみられるため、LCM の小児単剤療法の用法・用量を、小児併用療法と同じにすることは可能と考えた。また、製造販売後の安全性データベースでは、小児における LCM の単剤療法と併用療法の間に安全性に関する大きな違いはなかった。

1.1.2.2.7 結論

日本人成人と同じ方法で、用法・用量別に評価した日本人小児の LCM の有効性、安全性（M 2.7.4 項）及び薬物動態（M 2.7.2 項）は、日本人成人、外国人成人及び外国人小児と同様であり、日本人成人の有効性を日本人小児に外挿する申請戦略は可能であると考えた。そのため、1.1.2.1 項で示したように、日本人小児てんかん患者における併用療法及び単剤療法の用法・用量は、日本人成人てんかん患者の曝露量と同じになるように用量を決定した。

1.1.2.3 用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠

今般の小児てんかん患者の部分発作に関する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請に伴い、腎機能障害及び肝機能障害を有する小児患者における用法・用量の調節方法を CCDS に基づき設定した。また、本剤は小児患者の体重区分に基づき異なる最高投与量を設定しているため、8 mg/kg/日を超える用量で投与されていた体重 30 kg 未満の患者が、体重 30 kg 以上に成長した場合の減量に係る注意事項を設定した。

1.1.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 重度の肝機能障害のある患者［使用経験がなく、ラコサミドの血中濃度が上昇するおそれがある。］

変更なし。

1. **慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**

(1) 重度腎機能障害のある患者又は末期腎機能障害のある患者（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）

(2) 肝機能障害のある患者（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）

(3) 心伝導障害や重度の心疾患（心筋梗塞又は心不全等）の既往のある患者、ナトリウムチャネル異常（ブルガダ症候群等）のある患者、PR 間隔の延長を起こすおそれのある薬剤を併用している患者（本剤の PR 間隔延長作用により房室ブロック等が発現するおそれがある。「重要な基本的注意」の項参照）

(4) 高齢者（「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照）

変更なし。

2. **重要な基本的注意**

(1) 連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、少なくとも 1 週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。

(2) 浮動性めまい、霧視、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

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

(4) 易刺激性、興奮、攻撃性等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることもあるので、本剤投与中は患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。

(5) 患者及びその家族等に攻撃性、自殺企図等の精神症状発現の可能性について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。

(6) 複視、霧視等の眼障害が生じる可能性があるので、診察時に、眼障害について問診を行う等注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。（「その他の注意」の項参照）

変更なし。

3. 副作用

［単剤療法］

成人：承認時までの、ラコサミドとして200mg/日から600mg/日[注1)]が投与された国際共同第Ⅲ相試験及びそれに続く長期継続投与試験における安全性解析対象例444例（日本人症例7例含む）のうち、181例（40.8%）に副作用が認められた。主な副作用は、浮動性めまい（8.3%）、疲労（5.6%）、傾眠（5.0%）、頭痛（4.1%）、悪心（4.1%）等であった。また、主な臨床検査値異常（副作用）は、γ-GTP増加（1.6%）であった。

注1）本剤の承認された1日最高用量は400mg/日である。

［併用療法］

成人：承認時までに日本及び中国で実施したプラセボ対照比較試験及びそれに続く長期継続投与試験における安全性解析対象例 527 例（日本人 139 例を含む）のうち、313 例（59.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、浮動性めまい（27.5%）、傾眠（10.4%）、頭痛（5.9%）、嘔吐（5.9%）、悪心（5.5%）等であった。また、主な臨床検査値異常（副作用）は、白血球数減少（3.4%）であった。

小児：承認時までにラコサミドとして 12mg/kg/日又は 600mg/日[注 2)]のいずれか低い用量まで投与された国際共同第Ⅱ相長期継続投与試験に直接登録された患者における安全性解析対象症例 137 例（日本人 46 例を含む）のうち、77 例（56.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、浮動性めまい（20.4%）、傾眠（19.7%）、振戦（8.0%）、嘔吐（6.6%）、疲労（6.6%）、悪心（5.8%）、複視（5.1%）、霧視（5.1%）等であった。

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

(1) **重大な副作用**

1) **房室ブロック**（1%未満）、**徐脈**（1%未満）、**失神**（1.1%）

本剤はPR間隔の延長を起こすおそれがあり、房室ブロック、徐脈、失神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。

2) **中毒性表皮壊死融解症**（Toxic Epidermal Necrolysis:TEN）、**皮膚粘膜眼症候群**（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明[注3)]）

観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) **薬剤性過敏症症候群** [1)]（頻度不明[注3)]）

初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

4) **無顆粒球症**（頻度不明[注3)]）

無顆粒球症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。

(2) **その他の副作用**

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

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

注3)外国の臨床試験成績及び市販後の自発報告に基づく記載のため頻度不明とした。

［設定根拠］

部分発作に対する小児併用療法に関する国際共同第 II 相長期継続投与試験（SP848 試験）で認められた副作用（治験薬との因果関係が否定できない有害事象）の発現状況に基づき、その概要を追加し、また「その他の副作用」で挙げた副作用の発現頻度を記載整備した。

4. 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ので、注意して投与すること。（「慎重投与」、「薬物動態」の項参照）

変更なし。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。ラットにおいて胎児移行性が認められている。］

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。［動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。］

変更なし。

6. 小児等への投与

(1) 低出生体重児、新生児、乳児又は 4 歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。［国内における臨床試験において使用経験はない。］

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

［設定根拠］

今般の小児てんかん患者の部分発作に関する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請に伴い、4 歳未満については、国内における臨床試験において使用経験がないこと、及び小児の単剤療法に関する臨床試験は実施されていないことを踏まえ、記載整備及び（2）を追記した。

7. 過量投与

(1) **症状**

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

(2) **処置**

胃洗浄等の対症療法を行うこと。また、本剤は血液透析により除去可能であり、発現している症状の程度に応じて血液透析の実施を考慮すること。（「薬物動態」の項参照）

変更なし。

8. **適用上の注意**

〔ビムパット錠 50mg、同錠 100mg〕

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。］

「ビムパット錠 50 mg、同錠 100 mg」の添付文書（案）では「変更なし」であるが、本適用上の注意は、PTP 包装の薬剤に対してのものであり、ドライシロップ剤では適用されないことから、「ビムパットドライシロップ 10%」の添付文書（案）では本項目を削除し、以下の項目を繰り上げた。

9. **その他の注意**

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

(2) 非臨床薬物動態試験において、ラコサミドはラットの水晶体に投与後 35 日目まで分布したが、ラットの 26 週間及び 104 週間反復投与毒性試験で眼に異常は認められず、イヌの 52 週間反復投与毒性試験において水晶体の変化は認められなかった。複視、霧視等の眼に関する副作用の発現率はプラセボ群より高く、16 週間投与の日中共同第Ⅲ相試験のプラセボ群では 1.6%に対し、本剤 200mg/日群で 4.9%、400mg/日群で 12.2%、長期投与では 5.5%であり、海外第Ⅲ相試験（併合成績）のプラセボ群では 4.4%に対し、本剤 200mg/日群で 8.9%、400mg/日群で 18.0%、600mg/日群で 30.5%であった。

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

変更なし。

参考文献

1) Baumgartner-Sigl S, Brunner-Krainz M, Koch J, Tscharre A, Haberlandt E. Lacosamide in therapy-resistant focal epilepsy - an effective and safe off-label therapeutic option for children? (conference abstract). 2012.

2) Heyman E, Lahat E, Levin N, Berkovitch M, Gandelman-Marton R. Preliminary efficacy and safety of lacosamide in children with refractory epilepsy. Eur J Paediatr Neurol. 2012;16:15-9.

3) Kaleyias J, Koukouletsos A, Frimas A, Tsekoura E, Anagnostopoulou A, Varvarigou A, et al. Efficacy and safety of lacosamide as adjunctive therapy in a cohort of children with refractory partial-onset epilepsy [abstract]. Epilepsia. 2012;53(Suppl. 5):47.

4) McGinnis E, Kessler SK. Lacosamide use in children with epilepsy: Retention rate and effect of concomitant sodium channel blockers in a large cohort. Epilepsia. 2016;57:1416-25.

5) Miskin C, Khurana DS, Valencia I, Legido A, Hasbani DM, Carvalho KS. Efficacy and Tolerability of Lacosamide in the Treatment of Children With Refractory Generalized Epilepsy. J Child Neurol. 2016;31:925-8.

6) Yorns WR Jr, Khurana DS, Carvalho KS, Hardison HH, Legido A, Valencia I. Efficacy of lacosamide as adjunctive therapy in children with refractory epilepsy. J Child Neurol. 2014;29:23-7.

7) Shih JJ, Whitlock JB, Chimato N, Vargas E, Karceski SC, Frank RD. Epilepsy treatment in adults and adolescents: Expert opinion, 2016. Epilepsy Behav. 2017;69:186-222.

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 一般的名称（JAN）

一般的名称（JAN）は、平成 26 年 10 月 21 日付薬食審査発 1021 第 1 号により通知された。

［JAN］

日本名：ラコサミド

英　名： Lacosamide

［化学名］

日本名：(2*R*)-2-アセトアミド-*N*-ベンジル-3-メトキシプロパンアミド

英　名：(2*R*)-2-Acetamido-*N*-benzyl-3-methoxypropanamide

1.9.2 国際一般名（INN）

国際一般名（INN）は、r-INN List 52 [WHO Drug lnformation, Vol.18, No.3, p.254, 2004] に lacosamide として収載された。

［INN］

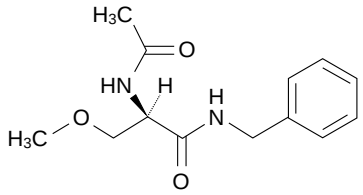
lacosamide

［化学名］

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

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

＜現行＞

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td colspan="2">［日本名］(2R)-2-アセトアミド-N-ベンジル-3-メトキシプロパンアミド
［英　名］(2R)-2-Acetamido-N-benzyl-3-methoxypropanamide
（別名：ラコサミド）及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td colspan="2">てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="2">通常、成人にはラコサミドとして 1 日 100 mg より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて増量し、維持用量を 1 日 200 mg とするが、いずれも 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により 1 日 400 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 100 mg 以下ずつ行うこと。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td colspan="2">原体及び製剤：劇薬</td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td colspan="2">原体：　ラコサミド
製剤：　ビムパット錠 50 mg（1 錠中　ラコサミド 50 mg 含有）
　　ビムパット錠 100 mg（1 錠中　ラコサミド 100 mg 含有）</td></tr>
<tr><td rowspan="2">毒性</td><td>急性</td><td>
成熟動物
LD_{50} (mg/kg)　経口　静脈内
マウス　383　178
ラット　253　>100
イヌ　>40　>30

幼若動物
LD_{50} (mg/kg)　経口
ラット　>300
イヌ　>25
</td></tr>
<tr><td>亜急性</td><td>
成熟動物
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</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>
<tr><td>マウス</td><td>13 週</td><td>経口</td><td>0, 30, 60, 120, 180</td><td>60</td><td>120 mg/kg/日群で運動失調、運動性低下、無関心、側臥位又は腹臥位、振戦及び立毛</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>13 週</td><td>経口</td><td>0, 30, 100, 300</td><td>100</td><td>300 mg/kg/日群で運動失調、不活発、虚脱、呼吸困難、多呼吸、けいれん（雌）及び体温低下（雌）</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>13 週</td><td>経口</td><td>0, 6, 12, 24</td><td>12</td><td>24 mg/kg/日群では嘔吐、流涎、嗜眠、無関心、不穏、後弓反張、努力性呼吸、振戦、運動失調又は協調性喪失、後肢脱力、側臥位、休息姿勢の維持、異常発声及びふるえ</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

幼若動物

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	6 週	経口	0, 30, 90, 180	90	180 mg/kg/日群で体重減少と発育遅延
イヌ	33 週	経口	0, 3, 10, 25/30/35#, 50/60/70#	10	25/30/35 mg/kg/日群で、25mg/kg/日の投与時に強直性けいれん、嘔吐、側臥位、歯肉蒼白、流涎、失調歩行、振戦、頭部反転動作、脱糞、排尿及び異常発声

#25 mg/kg/日では、毒性が弱くなったことから、投与 2 週以降で 30 mg/kg/日に、更に、投与 60 日以降で 35 mg/kg/日に増量した。また、50 mg/kg/日でも、投与 2 週以降で 60 mg/kg/日に、更に、投与 60 日以降で 70 mg/kg/日に増量した。

慢性

成熟動物

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	26 週	経口	0, 30, 90, 180	90	180 mg/kg/日群で流涎の増加、運動性低下、無関心、腹臥位又は側臥位、被毛の粗剛及び筋緊張亢進
イヌ	52 週	経口	0, 5, 10, 20/25#	10	20/25 mg/kg/日群では、20 mg/kg/日を投与したときに嘔吐、強直間代性けいれん、鎮静、運動失調、腹臥位及び側臥位

#最初の 5 週間は 20 mg/kg/日で投与したが、全身毒性が弱かったため、投与 6 週に 25 mg/kg/日に増量した。

副作用

［単剤療法］

副作用発現率；181/444＝40.8%　　臨床検査値異常発現率；32/444＝7.2%

副作用の種類	例数 (%)	臨床検査値異常の種類	例数 (%)
浮動性めまい	37 (8.3%)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (1.6%)
疲労	25 (5.6%)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (1.1%)
傾眠	22 (5.0%)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (1.1%)
頭痛	18 (4.1%)	血中テストステロン増加	3 (0.7%)
悪心	18 (4.1%) 等	尿中アルブミン／クレアチニン比増加	3 (0.7%) 等

［併用療法］

副作用発現率；313/527＝59.4%　　臨床検査値異常発現率；60/527＝11.4%

副作用の種類	例数 (%)	臨床検査値異常の種類	例数 (%)
浮動性めまい	145 (27.5%)	白血球数減少	18 (3.4%)
傾眠	55 (10.4%)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (1.5%)
頭痛	31 (5.9%)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	8 (1.5%)
嘔吐	31 (5.9%)	血小板数減少	7 (1.3%)
悪心	29 (5.5%) 等	好中球数減少	6 (1.1%) 等

会社　ユーシービージャパン株式会社　　原体：輸入、製剤：製造販売

＜追加＞

変更箇所に下線を付記

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	
用法・用量	【ビムパット®錠 50 mg、同錠 100 mg】 成人：通常、成人にはラコサミドとして 1 日 100 mg より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて増量し、維持用量を 1 日 200 mg とするが、いずれも 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により 1 日 400 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 100 mg 以下ずつ行うこと。 小児：通常、4 歳以上の小児にはラコサミドとして 1 日 2 mg/kg より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 2 mg/kg ずつ増量し、維持用量を体重 30 kg 未満の小児には 1 日 6 mg/kg、体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児には 1 日 4 mg/kg とする。いずれも 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により体重 30 kg 未満の小児には 1 日 12 mg/kg、体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児には 1 日 8 mg/kg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 2 mg/kg 以下ずつ行うこと。ただし、体重 50 kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。 【ビムパット®ドライシロップ 10%】 成人：通常、成人にはラコサミドとして 1 日 100 mg（ドライシロップとして 1 g）より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて増量し、維持用量を 1 日 200 mg（ドライシロップとして 2 g）とするが、いずれも 1 日 2 回に分けて用時懸濁して経口投与する。なお、症状により 1 日 400 mg（ドライシロップとして 4 g）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 100 mg（ドライシロップとして 1 g）以下ずつ行うこと。 小児：通常、4 歳以上の小児にはラコサミドとして 1 日 2 mg/kg（ドライシロップとして 20 mg/kg）より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 2 mg/kg（ドライシロップとして 20 mg/kg）ずつ増量し、維持用量を体重 30 kg 未満の小児には 1 日 6 mg/kg（ドライシロップとして 60 mg/kg）、体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児には 1 日 4 mg/kg（ドライシロップとして 40 mg/kg）とする。いずれも 1 日 2 回に分けて用時懸濁して経口投与する。なお、症状により体重 30 kg 未満の小児には 1 日 12 mg/kg（ドライシロップとして 120 mg/kg）、体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児には 1 日 8 mg/kg（ドライシロップとして 80 mg/kg）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 2 mg/kg（ドライシロップとして 20 mg/kg）以下ずつ行うこと。ただし、体重 50 kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：　ラコサミド 製剤：　ビムパット錠 50 mg（1 錠中　ラコサミド 50 mg 含有） ビムパット錠 100 mg（1 錠中　ラコサミド 100 mg 含有） ビムパットドライシロップ 10%（1 g 中　ラコサミド 100 mg 含有）
毒性	

<table>
<tr><td>副作用</td><td>
<u>成人</u>
［単剤療法］
副作用発現率；181/444＝40.8%　臨床検査値異常発現率；32/444＝7.2%
<table>
<tr><td>副作用の種類</td><td>例数 (%)</td><td>臨床検査値異常の種類</td><td>例数 (%)</td></tr>
<tr><td>浮動性めまい</td><td>37 (8.3%)</td><td>γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加</td><td>7 (1.6%)</td></tr>
<tr><td>疲労</td><td>25 (5.6%)</td><td>アラニンアミノトランスフェラーゼ増加</td><td>5 (1.1%)</td></tr>
<tr><td>傾眠</td><td>22 (5.0%)</td><td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加</td><td>5 (1.1%)</td></tr>
<tr><td>頭痛</td><td>18 (4.1%)</td><td>血中テストステロン増加</td><td>3 (0.7%)</td></tr>
<tr><td>悪心</td><td>18 (4.1%) 等</td><td>尿中アルブミン／クレアチニン比増加</td><td>3 (0.7%) 等</td></tr>
</table>
［併用療法］
副作用発現率；313/527＝59.4%　臨床検査値異常発現率；60/527＝11.4%
<table>
<tr><td>副作用の種類</td><td>例数 (%)</td><td>臨床検査値異常の種類</td><td>例数 (%)</td></tr>
<tr><td>浮動性めまい</td><td>145 (27.5%)</td><td>白血球数減少</td><td>18 (3.4%)</td></tr>
<tr><td>傾眠</td><td>55 (10.4%)</td><td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加</td><td>8 (1.5%)</td></tr>
<tr><td>頭痛</td><td>31 (5.9%)</td><td>γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加</td><td>8 (1.5%)</td></tr>
<tr><td>嘔吐</td><td>31 (5.9%)</td><td>血小板数減少</td><td>7 (1.3%)</td></tr>
<tr><td>悪心</td><td>29 (5.5%) 等</td><td>好中球数減少</td><td>6 (1.1%) 等</td></tr>
</table>
<u>小児</u>
<u>［併用療法］</u>
<u>副作用発現率；77/137＝56.2%　臨床検査値異常発現率；7/137＝5.1%</u>
<table>
<tr><td><u>副作用の種類</u></td><td><u>例数 (%)</u></td><td><u>臨床検査値異常の種類</u></td><td><u>例数 (%)</u></td></tr>
<tr><td><u>浮動性めまい</u></td><td><u>28 (20.4%)</u></td><td><u>血中黄体形成ホルモン減少</u></td><td><u>1 (0.7%)</u></td></tr>
<tr><td><u>傾眠</u></td><td><u>27 (19.7%)</u></td><td><u>血中ナトリウム増加</u></td><td><u>1 (0.7%)</u></td></tr>
<tr><td><u>震戦</u></td><td><u>11 (8.0%)</u></td><td><u>血中テストステロン減少</u></td><td><u>1 (0.7%)</u></td></tr>
<tr><td><u>嘔吐</u></td><td><u>9 (6.6%)</u></td><td><u>血中トリグリセリド増加</u></td><td><u>1 (0.7%)</u></td></tr>
<tr><td><u>疲労</u></td><td><u>9 (6.6%)</u></td><td><u>血中尿酸増加</u></td><td><u>1 (0.7%)</u></td></tr>
<tr><td><u>悪心</u></td><td><u>8 (5.8%)</u></td><td><u>薬物濃度増加</u></td><td><u>1 (0.7%)</u></td></tr>
<tr><td><u>複視</u></td><td><u>7 (5.1%)</u></td><td><u>心電図異常</u></td><td><u>1 (0.7%)</u></td></tr>
<tr><td><u>霧視</u></td><td><u>7 (5.1%) 等</u></td><td><u>好中球数減少</u></td><td><u>1 (0.7%)</u></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td><u>トリヨードチロニン減少</u></td><td><u>1 (0.7%)</u></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td><u>遊離トリヨードチロニン減少</u></td><td><u>1 (0.7%)</u></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td><u>体重減少</u></td><td><u>1 (0.7%)</u></td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>会社</td><td></td></tr>
</table>

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3） 品質に関する文書

3.2.S 原薬

CTD No.	報告書番号	表題・施設・研究者
3.2.S.2 MANUFACTURE		
3.2.S.2.1	－	Lacosamide Vimpat® Dry syrup 10% 3.2.S Drug substance 3.2.S.2.1 Manufacturer(s) UCB S.A.【社内資料】［2017年3月］
3.2.S.4 CONTROL OF DRUG SUBSTANCE		
3.2.S.4	－	Lacosamide Vimpat® Dry syrup 10% 3.2.S Drug substance 3.2.S.4.2 Analytical Procedures UCB S.A.【社内資料】［2017年12月］
3.2.S.5 REFERENCE STANDARDS OR MATERIALS		
3.2.S.5	－	Lacosamide Vimpat® Dry syrup 10% 3.2.S Drug substance 3.2.S.5 Reference Standards or Materials UCB S.A.【社内資料】［2017年12月］

3.2.P 製剤

CTD No.	報告書番号	表題・施設・研究者
3.2.P.1 DESCRIPTION AND COMPOSITION OF THE DRUG PRODUCT		
3.2.P.1	―	Lacosamide Vimpat® Dry syrup 10% 3.2.P Drug product 3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product UCB S.A.【社内資料】［2017年12月］
3.2.P.2 PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT		
3.2.P.2	―	Lacosamide Vimpat® Dry syrup 10% 3.2.P Drug product 3.2.P.2 Pharmacetical Development UCB S.A.【社内資料】［2017年12月］
3.2.P.3 MANUFACTURE		
3.2.P.3.1	―	Lacosamide Vimpat® Dry syrup 10% 3.2.P Drug product 3.2.P.3.1 Manufacture(s) UCB S.A.【社内資料】［2017年12月］
3.2.P.3.2	―	Lacosamide Vimpat® Dry syrup 10% 3.2.P Drug product 3.2.P.3.2 Batch Formula UCB S.A.【社内資料】［2017年12月］
3.2.P.3.3	―	Lacosamide Vimpat® Dry syrup 10% 3.2.P Drug product 3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls UCB S.A.【社内資料】［2017年12月］
3.2.P.3.4	―	Lacosamide Vimpat® Dry syrup 10% 3.2.P Drug product 3.2.P.3.4 Controls of Critical Steps and Intermediates UCB S.A.【社内資料】［2017年12月］
3.2.P.3.5	―	Lacosamide Vimpat® Dry syrup 10% 3.2.P Drug product 3.2.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation UCB S.A.【社内資料】［2017年12月］
3.2.P.4 CONTROL OF EXCIPIENT(S)		
3.2.P.4.1	―	Lacosamide Vimpat® Dry syrup 10% 3.2.P Drug product 3.2.P.4.1 Specifications UCB S.A.【社内資料】［2017年12月］
3.2.P.4.5	―	Lacosamide Vimpat® Dry syrup 10% 3.2.P Drug product 3.2.P.4.5 Excipients of Human or Animal Origin UCB S.A.【社内資料】［2017年12月］

3.2.P.5 CONTROL OF DRUG PRODUCT		
3.2.P.5.1	―	Lacosamide Vimpat® Dry syrup 10% 3.2.P Drug product 3.2.P.5.1 Specification(s) UCB S.A.【社内資料】［2017年12月］
3.2.P.5.2	―	Lacosamide Vimpat® Dry syrup 10% 3.2.P Drug product 3.2.P.5.2 Analytical Procedures UCB S.A.【社内資料】［2017年12月］
3.2.P.5.3	―	Lacosamide Vimpat® Dry syrup 10% 3.2.P Drug product 3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures UCB S.A.【社内資料】［2017年12月］
3.2.P.5.4	―	Lacosamide Vimpat® Dry syrup 10% 3.2.P Drug product 3.2.P.5.4 Batch Analyses UCB S.A.【社内資料】［2017年12月］
3.2.P.5.5	―	Lacosamide Vimpat® Dry syrup 10% 3.2.P Drug product 3.2.P.5.5 Characterization of Impurities UCB S.A.【社内資料】［2017年12月］
3.2.P.5.6	―	Lacosamide Vimpat® Dry syrup 10% 3.2.P Drug product 3.2.P.5.6 Justification of Specification(s) UCB S.A.【社内資料】［2017年12月］
3.2.P.6 REFERENCE STANDARDS OR MATERIALS		
3.2.P.6	―	Lacosamide Vimpat® Dry syrup 10% 3.2.P Drug product 3.2.P.6 Reference Standards or Materials UCB S.A.【社内資料】［2017年12月］
3.2.P.7 CONTAINER CLOSURE SYSTEM		
3.2.P.7	―	Lacosamide Vimpat® Dry syrup 10% 3.2.P Drug product 3.2.P.7 Container Closure System UCB S.A.【社内資料】［2017年12月］
3.2.P.8 STABILITY		
3.2.P.8.1	―	Lacosamide Vimpat® Dry syrup 10% 3.2.P Drug product 3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusion UCB S.A.【社内資料】［2017年12月］
3.2.P.8.2	―	Lacosamide Vimpat® Dry syrup 10% 3.2.P Drug product 3.2.P.8.2 Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment UCB S.A.【社内資料】［2017年12月］
3.2.P.8.3	―	Lacosamide Vimpat® Dry syrup 10% 3.2.P Drug product 3.2.P.8.3 Stability Data UCB S.A.【社内資料】［2018年6月：長期安定性試験（18ヵ月）］

1.12 添付資料一覧

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.3.1.2 比較BA 試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書

CTD No.	試験名 報告書番号	表題・施設・研究者
5.3.1.2.1	EP0059 [評価資料]	A Single-Center, Open-Label, Randomized, Single Oral Dose, 2-Way Cross-Over Study To Investigate The Bioequivalence Between Lacosamide Tablet And Dry Syrup In Healthy Male Japanese Subjects 総括報告書[外国試験(日本人健康成人男性対象)] 【社内資料】[2016年10月~2017年3月] 申請電子データセット提出有
5.3.1.2.2	SP657 [参考資料]	Randomized, open, 2-period crossover trial to show bioequivalence following single oral dosing of a tablet and of a liquid of 200mg SPM 927 each in healthy subjects 総括報告書[外国試験(外国人健康成人男性対象)] 【社内資料】[2004年11月~2005年1月] 申請電子データセット提出無
5.3.1.2.3	G16144B [参考資料]	ビムパットドライシロップ10%とビムパット錠100 mgの溶出挙動の類似性の検討 株式会社東レリサーチセンター 名古屋 【社内資料】[20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月]

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

CTD No.	試験名 報告書番号	表題・施設・研究者
5.3.1.4.1	4127140001	Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of Pregabalin (PGB), Gabapentin (GBP), Levetiracetam (LEV), Phenobarbital (PB), Ethosuximide (ESM), Zonisamide (ZNS), Primidone (PRM), Lacosamide (LCM), Felbamate (FMB), Lamotrigine (LTG), 10-Hydroxycarbazepine (MHD), Brivaracetam(BRV), Carbamazepine-Epoxide (CBZ-E), Topiramate (TPM), Phenytoin (PHT), Carbamazepine (CBZ), Tiagabine (TGB), Clonazepam (CZP), Clobazam (CLB), Diazepam (DZP), Rufinamide (RUF), Stiripentol (STR) and Sulthiam (SUL) in Human Plasma Eurofins Central Laboratory 【社内資料】 [[redacted]]

5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

CTD No.	試験名 報告書番号	表題・施設・研究者
5.3.3.2.1	SP1047 [参考資料]	A Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Pharmacokinetics of Commercial Lacosamide Oral Formulation as Therapy in Children (Aged 1 Month to 17 Years) With Epilepsy 総括報告書[外国試験(外国人小児患者対象)] 【社内資料】[20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月] 申請電子データセット提出無

5.3.3.5 ポピュレーションPK 試験報告書

CTD No.	試験名 報告書番号	表題・施設・研究者
5.3.3.5.1	CL0096 [参考資料]	Exploratory pediatric population physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) analyses of lacosamide 【社内資料】[2009年5月] 申請電子データセット提出無
5.3.3.5.2	CL0161 [参考資料]	Model-based exposure-effect population analysis and simulations based on phase-II/III trials of adjunctive lacosamide in partial onset seizures 【社内資料】[2013年4月] 申請電子データセット提出無
5.3.3.5.3	CL0177 [参考資料]	Population Pharmacokinetic Analysis of Lacosamide in Epileptic Pediatric Patients from Studies SP847 and SP1047 【社内資料】[2014年12月] Revised Report using Adult Reference Data from Phase 3 Studies SP754 and SP755 (Modeling Report CL0261) 【社内資料】[2016年12月] 申請電子データセット提出無
5.3.3.5.4	CL0430 [評価資料]	Population Pharmacokinetic Analysis of Lacosamide in Pediatric Patients with Epilepsy from Studies SP847, SP1047, SP848 and SP0969 【社内資料】[2017年9月] 申請電子データセット提出有

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

CTD No.	試験名 報告書番号	表題・施設・研究者
5.3.5.1.1	SP0969 [評価資料]	A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-group Study to Investigate the Efficacy and Safety of Lacosamide as Adjunctive Therapy in Subjects with Epilepsy ≥4 Years to <17 Years of Age with Partial-Onset Seizures 総括報告書[国際共同試験(外国人小児患者対象)] 【社内資料】[2013年8月~2017年1月] 申請電子データセット提出有

5.3.5.2 非対照試験報告書

CTD No.	試験名 報告書番号	表題・施設・研究者
5.3.5.2.1	SP848 [評価資料]	An Open-Label Study to Determine Safety, Tolerability, and Efficacy of Long-Term Oral Lacosamide (LCM) as Adjunctive Therapy in Children with Epilepsy 総括報告書[国際共同試験(日本人及び外国人小児患者対象)] 【社内資料】[20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月(データカットオフ)] 申請電子データセット提出有
5.3.5.2.2	SP848 [評価資料]	An Open-Label Study to Determine Safety, Tolerability, and Efficacy of Long-Term Oral Lacosamide (LCM) as Adjunctive Therapy in Children with Epilepsy 総括報告書[国際共同試験(日本人及び外国人小児患者対象)] 【社内資料】第2回中間報告書[20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月(データカットオフ)] 申請電子データセット提出有
5.3.5.2.3	SP847 [参考資料]	A Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Lacosamide (LCM) Oral Solution (Syrup) as Adjunctive Therapy in Children with Partial-Onset Seizures 総括報告書[国際共同試験(外国人小児患者対象)] 【社内資料】[2009年11月~2014年8月] 申請電子データセット提出無
5.3.5.2.4	EP0034 Narratives [参考資料]	A Multicenter, Open-Label, Long-Term Extension Study to Investigate the Efficacy and Safety of Lacosamide as Adjunctive Therapy in Pediatric Subjects with Epilepsy with Partial-Onset Seizures 総括報告書[国際共同試験(外国人小児患者対象)] 【社内資料】[2014年8月~20[redacted]年[redacted]月(データカットオフ)] 申請電子データセット提出無

5.3.5.4 その他の試験報告書

CTD No.	試験名 報告書番号	表題・施設・研究者
5.3.5.4	---	「小児部分発作」に係る製造販売承認事項一部変更承認申請資料作成のための再解析 【社内資料】

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

CTD No.	試験名 報告書番号	表題・施設・研究者
5.3.6.1	---	PSUR #10 01-Sep-2012 - 31-Aug-2015 PSUR #11 01-Sep-2015 - 29-Feb-2016 PSUR #12 01-Mar-2016 - 31-Aug-2016
5.3.6.2	---	All adverse events in Post-marketing experience for Lacosamide 29-Aug-2008 to 31-Aug-2016

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

CTD No.	表題・施設・研究者
5.3.7.1	症例一覧表:SP0969試験、SP848試験 【社内資料】
5.3.7.2	有害事象一覧表:SP0969試験、SP848試験 【社内資料】
5.3.7.3	重篤な有害事象一覧表:SP0969試験、SP848試験 【社内資料】
5.3.7.4	臨床検査値一覧表:SP0969試験、SP848試験 【社内資料】

5.4 参考文献

CTD No.	著者・表題・出典
1.5、1.8、2.2、2.5、2.7で引用した文献及び資料	
5.4.1	Baumgartner-Sigl S, Brunner-Krainz M, Koch J, Tscharre A, Haberlandt E. Lacosamide in therapy-resistant focal epilepsy - an effective and safe off-label therapeutic option for children? (conference abstract). 2012.
5.4.2	Heyman E, Lahat E, Levin N, Berkovitch M, Gandelman-Marton R. Preliminary efficacy and safety of lacosamide in children with refractory epilepsy. Eur J Paediatr Neurol. 2012;16:15-9.
5.4.3	Kaleyias J, Koukouletsos A, Frimas A, Tsekoura E, Anagnostopoulou A, Varvarigou A, et al. Efficacy and safety of lacosamide as adjunctive therapy in a cohort of children with refractory partial-onset epilepsy [abstract]. Epilepsia. 2012;53(Suppl. 5):47.
5.4.4	McGinnis E, Kessler SK. Lacosamide use in children with epilepsy: Retention rate and effect of concomitant sodium channel blockers in a large cohort. Epilepsia. 2016;57:1416-25.
5.4.5	Miskin C, Khurana DS, Valencia I, Legido A, Hasbani DM, Carvalho KS. Efficacy and Tolerability of Lacosamide in the Treatment of Children With Refractory Generalized Epilepsy. J Child Neurol. 2016;31:925-8.
5.4.6	Yorns WR Jr, Khurana DS, Carvalho KS, Hardison HH, Legido A, Valencia I. Efficacy of lacosamide as adjunctive therapy in children with refractory epilepsy. J Child Neurol. 2014;29:23-7.
5.4.7	Shih JJ, Whitlock JB, Chimato N, Vargas E, Karceski SC, Frank RD. Epilepsy treatment in adults and adolescents: Expert opinion, 2016. Epilepsy Behav. 2017;69:186-222.
5.4.8	Rogawski MA, Tofighy A, White HS, Matagne A, Wolff C. Current understanding of the mechanism of action of the antiepileptic drug lacosamide. Epilepsy Res. 2015;110:189-205.
5.4.9	Niespodziany I, Leclère N, Vandenplas C, Foerch P, Wolff C. Comparative study of lacosamide and classical sodium channel blocking antiepileptic drugs on sodium channel slow inactivation. J Neurosci Res. 2013;91:436-43.
5.4.10	Errington AC, Stöhr T, Heers C, Lees G. The investigational anticonvulsant lacosamide selectively enhances slow inactivation of voltage-gated sodium channels. Mol Pharmacol. 2008;73:157-69.
5.4.11	Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). Epilepsia. 2005;46:470-2.
5.4.12	Noe KH. Seizures: diagnosis and management in the outpatient setting. Semin Neurol. 2011;31:54-64.
5.4.13	Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. Epilepsia. 1993;34:453-68.
5.4.14	Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, Berg AT, Buchhalter JR, Ding D, et al. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. Epilepsia. 2011;52 Suppl 7:2-26.
5.4.15	日本てんかん学会. てんかん白書-てんかん医療・研究のアクションプラン. I てんかんの医療 1 疫学. 2016;17-9.
5.4.16	厚生労働省 大臣官房統計情報部. 平成26年患者調査. II 結果の概要 てんかん. 表63.
5.4.17	Durá-Travé T, Yoldi-Petri ME, Gallinas-Victoriano F. Incidence of epilepsies and epileptic syndromes among children in Navarre, Spain: 2002 through 2005. J Child Neurol. 2008;23:878-82.
5.4.18	Cowan LD. The epidemiology of the epilepsies in children. Ment Retard Dev Disabil Res Rev. 2002;8:171-81.
5.4.19	Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpää M. The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. Eur J Neurol. 2005;12:245-53.
5.4.20	Forsgren L, Bucht G, Eriksson S, Bergmark L. Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: a prospective population-based study. Epilepsia. 1996;37:224-9.
5.4.21	Banerjee PN, Filippi D, Allen Hauser W. The descriptive epidemiology of epilepsy-a review. Epilepsy Res. 2009;85:31-45.
5.4.22	Kotsopoulos IA, van Merode T, Kessels FG, de Krom MC, Knottnerus JA. Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. Epilepsia. 2002;43:1402-9.
5.4.23	Annegers JF, Dubinsky S, Coan SP, Newmark ME, Roht L. The incidence of epilepsy and unprovoked seizures in multiethnic, urban health maintenance organizations. Epilepsia. 1999;40:502-6.
5.4.24	Hesdorffer DC, Tian H, Anand K, Hauser WA, Ludvigsson P, Olafsson E, et al. Socioeconomic status is a risk factor for epilepsy in Icelandic adults but not in children. Epilepsia. 2005;46:1297-303.

5.4.25	Oun A, Haldre S, Mägi M. Incidence of adult epilepsy in Estonia. Acta Neurol Scand. 2003;108:245-51.
5.4.26	Olafsson E, Ludvigsson P, Gudmundsson G, Hesdorffer D, Kjartansson O, Hauser WA. Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: a prospective study. Lancet Neurol. 2005;4:627-34.
5.4.27	Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, O'Dell C, Alemany M, Newstein D, et al. The risk of seizure recurrence after a first unprovoked afebrile seizure in childhood: an extended follow-up. Pediatrics. 1996;98(2 Pt 1):216-25.
5.4.28	Jonsson P, Eeg-Olofsson O. 10-year outcome of childhood epilepsy in well-functioning children and adolescents. Eur J Paediatr Neurol. 2011;15:331-7.
5.4.29	Callenbach PM, Westendorp RG, Geerts AT, Arts WF, Peeters EA, van Donselaar CA, et al. Mortality risk in children with epilepsy: the Dutch study of epilepsy in childhood. Pediatrics. 2001;107:1259-63.
5.4.30	Donner EJ, Smith CR, Snead OC 3rd. Sudden unexplained death in children with epilepsy. Neurology. 2001;57:430-4.
5.4.31	Glauser TA, Ayala R, Elterman RD, Mitchell WG, Van Orman CB, Gauer LJ, et al. Double-blind placebo-controlled trial of adjunctive levetiracetam in pediatric partial seizures. Neurology. 2006;66:1654-60.
5.4.32	Perucca E. Established antiepileptic drugs. Baillieres Clin Neurol. 1996;5:693-722.
5.4.33	Herman ST, Pedley TA. New options for the treatment of epilepsy. JAMA. 1998;280:693-4.
5.4.34	CHMP/EWP/566/98 Rev.2/Corr Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders (EMA) Rev 2, 20 Jan 2010.
5.4.35	Sander JW. New drugs for epilepsy. Curr Opin Neurol. 1998;11:141-8.
5.4.36	Institute of Medicine (US) Committee on the Public Health Dimensions of the Epilepsies. Epilepsy Across the Spectrum: Promoting Health and Understanding. England MJ, Liverman CT, Schultz AM, Strawbridge LM, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2012.
5.4.37	Arya R, Glauser TA. Pharmacotherapy of focal epilepsy in children: a systematic review of approved agents. CNS Drugs. 2013;27:273-86.
5.4.38	Hadjiloizou SM, Bourgeois BF. Antiepileptic drug treatment in children. Expert Rev Neurother. 2007;7:179-93.
5.4.39	Baker GA, Jacoby A, Buck D, Stalgis C, Monnet D. Quality of life of people with epilepsy: a European study. Epilepsia. 1997;38:353-62.
5.4.40	Cockerell OC, Johnson AL, Sander JW, Hart YM, Goodridge DM, Shorvon SD. Mortality from epilepsy: results from a prospective population-based study. Lancet. 1994;344:918-21.
5.4.41	Nilsson L, Tomson T, Farahmand BY, Diwan V, Persson PG. Cause-specific mortality in epilepsy: a cohort study of more than 9,000 patients once hospitalized for epilepsy. Epilepsia. 1997;38:1062-8.
5.4.42	Jones JE, Hermann BP, Barry JJ, Gilliam FG, Kanner AM, Meador KJ. Rates and risk factors for suicide, suicidal ideation, and suicide attempts in chronic epilepsy. Epilepsy Behav. 2003;4 Suppl 3:S31-8.
5.4.43	Ficker DM. Sudden unexplained death and injury in epilepsy. Epilepsia. 2000;41 Suppl 2:S7-12.
5.4.44	Gaitatzis A, Sander JW. The mortality of epilepsy revisited. Epileptic Disord. 2004;6:3-13.
5.4.45	Pellock JM. Defining the problem: psychiatric and behavioral comorbidity in children and adolescents with epilepsy. Epilepsy Behav. 2004;5 Suppl 3:S3-9.
5.4.46	Pellock JM. Understanding co-morbidities affecting children with epilepsy. Neurology. 2004;62(5 Suppl 2):S17-23.
5.4.47	Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. Acta Neurol Scand. 2004;110:207-20.
5.4.48	Lin JJ, Mula M, Hermann BP. Uncovering the neurobehavioural comorbidities of epilepsy over the lifespan. Lancet. 2012;380:1180-92.
5.4.49	Russ SA, Larson K, Halfon N. A national profile of childhood epilepsy and seizure disorder. Pediatrics. 2012;129:256-64.
5.4.50	Rantanen K, Nieminen P, Eriksson K. Neurocognitive functioning of preschool children with uncomplicated epilepsy. J Neuropsychol. 2010;4(Pt 1):71-87.
5.4.51	Fayed N, Davis AM, Streiner DL, Rosenbaum PL, Cunningham CE, Lach LM, et al. Children's perspective of quality of life in epilepsy. Neurology. 2015;84:1830-7.

5.4.52	剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン（薬食審査発0229第10号、平成24年2月29日、別紙4）
5.4.53	European Medicines Agency: Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98), 2001.
5.4.54	Food and Drug Administration: Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products - General Considerations, 2002.
5.4.55	社内資料：SP848試験米国提出用中間報告書, An open-label study to determine safety, tolerability, and efficacy of long-term oral lacosamide as adjunctive therapy in children with epilepsy. 2017年3月
5.4.56	National Health and Nutrition Examination Survey: Technical Documentation for the 1999-2004 Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DXA) Multiple Imputation Data files. February 2008.
5.4.57	Anderson BJ, Holford NH. Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2008;48:303-32.
5.4.58	Rhodin MM, Anderson BJ, Peters AM, Coulthard MG, Wilkins B, Cole M, et al. Human renal function maturation: a quantitative description using weight and postmenstrual age. Pediatr Nephrol. 2009;24:67-76.
5.4.59	Johnson TN, Rostami-Hodjegan A, Tucker GT. Prediction of the clearance of eleven drugs and associated variability in neonates, infants and children. Clin Pharmacokinet. 2006;45:931-56.
5.4.60	Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, Growth Charts.
5.4.61	厚生労働省 健康局健康課栄養指導室. 平成27年国民健康・栄養調査, 表12 身長・体重の平均値及び標準偏差 - 年齢階級、身長・体重別、人数、平均値、標準偏差 - 男性・女性、1歳以上〔体重は妊婦除外〕
5.4.62	Depakote SPC. 13 July 2017.
5.4.63	Cawello W, et al. Tolerability, pharmacokinetics, and bioequivalence of the tablet and syrup formulations of lacosamide in plasma, saliva, and urine: saliva as a surrogate of pharmacokinetics in the central compartment. Epilepsia. 2013;54(1):81-8.
5.4.64	岡垣琢也他：日本人の健康な成人男性を対象としたラコサミドの錠剤とドライシロップ剤との生物学的同等性―非盲検無作為化クロスオーバー比較試験―. 薬理と治療. 2018;46(8):1331-8.

提出すべき資料がない項目リスト

第3部（モジュール3） 品質に関する文書

項目番号	項目
[redacted]	[redacted]

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書

項目番号	項目
4.2.1	薬理試験
4.2.2	薬物動態試験
4.2.3	毒性試験
4.3	参考文献

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書

項目番号	項目
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書
5.3.1.3	in vitro-in vivoの関連を検討した試験報告書
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
5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK 試験報告書
5.3.4	臨床薬力学(PD) 試験報告書
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書