



** 2019年6月改訂(第16版)
* 2018年10月改訂
貯法：室温保存
使用期限：外箱等に記載

日本標準商品分類番号
871139

抗てんかん剤

向精神薬
習慣性医薬品^{注1)}
処方箋医薬品^{注2)}

マイスタン[®]錠5mg マイスタン[®]錠10mg マイスタン[®]細粒1%

<クロバザム製剤>

MYSTAN[®]

	錠5mg	錠10mg	細粒1%
承認番号	21200AMZ00165	21200AMZ00166	21500AMZ00044
薬価収載	2000年5月	2000年5月	2003年7月
販売開始	2000年5月	2000年5月	2000年5月
再審査結果	2009年3月		
国際誕生	1970年2月		

注1) 注意－習慣性あり
注2) 注意－医師等の処方箋により使用すること

® 登録商標

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) 急性閉塞隅角緑内障の患者〔眼圧を上昇させるおそれがある。〕
 (3) 重症筋無力症の患者〔重症筋無力症の症状を悪化させるおそれがある。〕

組成・性状

販売名	マイスタン錠5mg			マイスタン錠10mg		
成分・含量	1錠中クロバザム5mg			1錠中クロバザム10mg		
添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、タルク、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、黄色五号			乳糖水和物、トウモロコシデンプン、タルク、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム		
剤形	うすいだい色の割線入り素錠			白色の割線入り素錠		
外形						
大きさ	直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)	直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)
	約6.5	約2.3	約100	約7	約2.5	約120
識別コード	P771			P772		

販売名	マイスタン細粒1%
成分・含量	1g中クロバザム10mg
添加物	乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、プルラン、ステアリン酸カルシウム、タルク
剤形	白色の散剤(細粒)

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の下記発作型における抗てんかん薬との併用

部分発作

単純部分発作、複雑部分発作、二次性全般化強直間代発作

全般発作

強直間代発作、強直発作、非定型欠伸発作、ミオクロニー発作、脱力発作

用法・用量

通常、成人にはクロバザムとして1日10mgの経口投与より開始し、症状に応じて徐々に増量する。維持量は1日10～30mgを1～3回に分割経口投与する。
 なお、症状により適宜増減する(最高1日量は40mgまでとする)。

小児に対しては、通常クロバザムとして1日0.2mg/kgの経口投与より開始し、症状に応じて徐々に増量する。維持量は1日0.2～0.8mg/kgを1～3回に分割経口投与する。
 なお、症状により適宜増減する(最高1日量は1.0mg/kgまでとする)。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

本剤は他の抗てんかん薬と併用して使用すること。〔本剤単独での使用経験が少ない。〕

■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) 心障害のある患者〔心障害が悪化するおそれがある。〕
 (2) 肝障害、腎障害のある患者〔肝障害、腎障害のある患者では一般に排泄が遅延する傾向があるので、薬物の体内蓄積による副作用の発現に注意すること。〔薬物動態〕の項参照〕
 (3) 脳に器質的障害のある患者〔作用が強くなる。〕
 (4) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
 (5) 衰弱患者〔作用が強くなる。〕
 (6) 呼吸機能の低下している患者〔呼吸抑制作用が増強されることがある。〔副作用〕の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 投与初期に眠気、ふらつき等の症状があらわれることがあるので、本剤の投与は少量から開始し、慎重に維持量まで漸増すること。
 (2) 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。
 (3) 本剤の投与により発作が悪化又は誘発されることがあるので、このような場合には、適切な処置を行うこと。
 (4) 長期投与により抗けいれん作用の減弱が認められることがあるので、耐性の発現に十分注意すること。
 (5) 本剤の投与に際しては、併用抗てんかん薬との相互作用に注意すること。〔相互作用〕の項参照〕
 (6) 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。
 (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など危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
 (8) 特に小児や高齢者で、喘鳴、喀痰増加、気道分泌過多、唾液分泌過多、嚥下障害があらわれ、肺炎、気管支炎に至ることがあるので、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、適切な処置を行うこと。

3. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。また、本剤の代謝物N-脱メチルクロバザムは主としてCYP2C19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
中枢抑制薬 フェノチアジン誘導体 バルビツール酸誘導体 モノアミン酸化酵素阻害剤等	相互に作用が増強されることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	本剤及びこれらの薬剤の中枢神経抑制作用による。
アルコール	併用により本剤の血中濃度の上昇がみられ、相互に作用が増強したとの報告がある。	中枢神経抑制作用による。
フェニトイン	本剤の血中未変化体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させることがあるので、眼振等が認められた場合には、フェニトインを減量するなど適切な処置を行うこと。	本剤の血中未変化体濃度の低下は、フェニトインがCYP3A4を誘導することによると考えられる。フェニトイン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 カルバマゼピン	本剤の血中未変化体濃度が低下することがある。また、これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがある。	本剤の血中未変化体濃度の低下は、これらの薬剤がCYP3A4を誘導することによると考えられる。これらの薬剤の血中濃度上昇の機序は不明である。
バルプロ酸	本剤の血中未変化体濃度が低下することがある。また、バルプロ酸の血中濃度を上昇させることがある。	バルプロ酸により、本剤の血漿蛋白結合率が低下することによると考えられる。バルプロ酸の血中濃度上昇の機序は不明である。
スチリペントール	本剤及び活性代謝物の血中濃度が上昇することがある。	スチリペントールがCYP3A4及びCYP2C19を阻害することによると考えられる。
シメチジン	併用により本剤の血中消失半減期が遅延し、AUCが増大することがある。	シメチジンが本剤の肝薬物代謝酵素を阻害することによると考えられる。
CYP3A4を阻害する薬剤 リトナビル等	本剤の血中濃度が上昇することが予測される。	これらの薬剤がCYP3A4による薬物代謝を抑制し、本剤の血中濃度が上昇することが予測される。

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
主にCYP3A4によって代謝される薬剤	主にCYP3A4によって代謝される薬剤及び本剤の血中濃度が上昇することが予測される。	本剤は in vitro試験で主にCYP3A4で代謝され、これらの薬剤との間で互いに代謝を競合的に阻害することが予測される。
CYP2C19を阻害する薬剤 オメプラゾール等	本剤の活性代謝物の血中濃度が上昇することが予測される。	これらの薬剤がCYP2C19による薬物代謝を阻害することによると考えられる。
主にCYP2D6によって代謝される薬剤 デキストロメトर्फアン等	併用によりデキストロメトर्फアンの血中濃度が上昇するとの報告 ¹⁾ がある。	本剤のCYP2D6阻害作用によると考えられる。

4. 副作用

承認時までの臨床試験では350例中、副作用発現例数は171例(48.9%)、のべ287件であった。主な副作用は、眠気135件(38.6%)、ふらつき・めまい38件(10.9%)、唾液増加9件(2.6%)、複視8件(2.3%)、食欲不振7件(2.0%)等であった。(承認時)

市販後の使用成績調査・特別調査では2,060例中、副作用発現例数は378例(18.3%)であった。主な副作用は、眠気・傾眠167件(8.1%)、AST(GOT)・ALT(GPT)・γ-GTP・ALPの上昇等の肝機能検査値異常70件(3.4%)、ふらつき・めまい64件(3.1%)、唾液分泌過多15件(0.7%)等であった。(再審査終了時)

(1)重大な副作用

1)依存性(頻度不明)

連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量及び使用期間に注意し慎重に投与すること。また、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、けいれん発作、せん妄、振戦、不眠、不安、幻覚、妄想等の離脱症状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。

2)呼吸抑制(0.5%未満)

呼吸抑制があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。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。
〔「慎重投与」の項参照〕

3)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、痒痒感、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)その他の副作用

分類	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系	眠気・傾眠	ふらつき・めまい、構音障害、無気力、不機嫌、失調、ぼんやり感、情動不安、焦燥、筋緊張低下、行動異常、多動、精神活動減退、易刺激性、発揚状態、浮遊感、気分高揚、注意力低下、活動低下、不眠、意欲低下、意識障害、振戦、不随意運動	頭重感、酩酊感、想起力低下、軽躁状態、幻覚、不穏、攻撃性	妄想
眼		複視、眼振	眼のかすみ、眼痛	

分類	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
呼吸器 (注1)		喀痰増加、気道分泌過多	喘鳴	
消化器		唾液分泌過多(注1)、 食欲不振、嘔気、 嘔吐、便秘、胃腸 障害	胃部不快感、 下痢、嚔下 障害(注1)、 腹痛	
血液		白血球減少、好酸球 の増加、血小板減少		
肝臓		AST(GOT)・ALT(G PT)・ γ -GTP・ALP の上昇等の肝機能 検査値異常		
腎臓			BUNの上昇、 クレアチニン の上昇	
皮膚		発疹	かゆみ、湿疹	
その他		倦怠感、脱力感、体 重増加、疲労感、尿 失禁、転倒(注2)	胸痛、肩の 重圧感、心 窩部痛、浮 腫、脱毛、 発熱	尿閉、女 性化乳房

注1：「重要な基本的注意」の項参照。

注2：眠気、ふらつき・めまい、失調、意識障害等から転倒することがあるので注意すること。

5. 高齢者への投与

- (1)少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。〔高齢者では、本剤の消失半減期の延長が報告されている。〔薬物動態〕の項参照〕
- (2)高齢者では、喘鳴、喀痰増加、気道分泌過多、唾液分泌過多、嚔下障害があらわれ、肺炎、気管支炎に至ることがあるので、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、適切な処置を行うこと。〔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(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のみ投与すること。

1)妊娠中に他のベンゾジアゼピン系薬剤の投与を受けた患者の中に、奇形を有する児等の障害児を出産した例が対照群と比較して有意に多いとの疫学的調査が報告されている。

2)ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に哺乳困難、嘔吐、活動低下、筋緊張低下、過緊張、嗜眠、傾眠、呼吸抑制・無呼吸、チアノーゼ、易刺激性、神経過敏、振戦、低体温、頻脈等を起こすことが報告されている。なお、これらの症状は、離脱症状あるいは新生児仮死として報告される場合もある。また、ベンゾジアゼピン系薬剤で新生児に黄疸の増強を起こすことが報告されている。

3)分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状があらわれることが、ベンゾジアゼピン系薬剤で報告されている。

- (2)本剤を妊娠動物へ投与した試験において、胎児死亡及び死産が認められている。

* (3)授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中に移行し、新生児に嗜眠、体重減少、肝障害等を起こすことが報告されている。また、他のベンゾジアゼピン系薬剤(ジアゼパム、クロナゼパム)で新生児に無呼吸、嗜眠、体重減少等を起こすことがあり、新生児の黄疸を増強する可能性がある。〕

7. 小児等への投与

- (1)新生児、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)小児等では、喘鳴、喀痰増加、気道分泌過多、唾液分泌過多、嚔

下障害があらわれ、肺炎、気管支炎に至ることがあるので、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、適切な処置を行うこと。〔重要な基本的注意〕の項参照〕

8. 過量投与

(1)症状 嗜眠、錯乱、失調、呼吸抑制、血圧低下、昏睡等があらわれることがある。

処置 呼吸、脈拍、血圧等を監視しながら、胃洗浄、補液投与等の適切な処置を行うこと。強制利尿又は血液透析は無効である。

(2)本剤の過量投与が明白又は疑われた場合の処置としてフルマゼニル(ベンゾジアゼピン受容体拮抗剤)を投与する場合には、使用前にフルマゼニルの使用上の注意(禁忌、慎重投与、相互作用等)を必ず読むこと。

(3)他のベンゾジアゼピン系薬剤(クロナゼパム)を長期間投与されているてんかん患者に、フルマゼニルを投与してけいれん発作を誘発したとの報告がある。

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)本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。

(2)他のベンゾジアゼピン系薬剤(クロナゼパム)で混合発作のある患者に投与すると、強直間代発作の誘発や回数を増加することが、また、レンノックス症候群の患者に投与するとinduced microseizures(睡眠中の多呼吸発作等)を誘発することが報告されているので、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適切な処置を行うこと。

(3)他のベンゾジアゼピン系薬剤(クロナゼパム)で、刺激興奮、錯乱等があらわれることが報告されている。

(4)ラットに本剤を24カ月間投与したがん原性試験において、雄100mg/kg/日投与で甲状腺濾胞細胞腫の発生増加が認められたとの報告がある。

(5)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。

■薬物動態

1. 血漿中濃度²⁾

(健康成人5例、空腹時1回投与)

投与量 (mg)	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	t _{1/2} (h)	
			α	β
5	1.4 ± 0.4	68.1 ± 4.3	1.3 ± 0.6	25.3 ± 5.2
10	1.7 ± 0.6	112.5 ± 2.8	1.1 ± 0.6	30.1 ± 7.9

平均値 ± 標準誤差

2. 血漿蛋白結合率³⁾

89.6～90.6%(in vitro、ヒト血漿、0.05～5 μ g/mL、限外ろ過法)

3. 主な代謝産物及び代謝経路

主な代謝産物^{2,4-6)}：N-脱メチルクロバザム(M-9、活性あり)、4'-水酸化-N-脱メチルクロバザム(M-5)、4'-水酸化クロバザム(M-7)

代謝経路^{2,4,5)}：主として肝臓でN-脱メチル、5-フェニル基の3'、4'位の水酸化、水酸基のメチル化、N位の抱合化等によって代謝される。

4. 代謝酵素

チトクロームP-450分子種

クロバザムの代謝⁷⁾：主としてCYP3A4(脱メチル化反応)

N-脱メチルクロバザムの代謝^{8,9)}：主としてCYP2C19(水酸化反応)

5. 排泄経路及び排泄率

排泄経路²⁻⁴⁾：尿中、糞便中

排泄率²⁾：(健康成人5例、空腹時1回投与後168時間)

投与量 (mg)	尿中排泄率(投与量に対する%)				
	未変化体	M-5	M-7	M-9	合計
5	2.7 ± 0.7	14.3 ± 3.6	6.2 ± 1.6	6.8 ± 1.3	30.0 ± 3.9
10	1.0 ± 0.3	4.8 ± 1.0	9.6 ± 2.8	3.6 ± 0.7	18.9 ± 3.2

平均値 ± 標準誤差

6. 肝機能障害患者における薬物動態¹⁰⁾

(外国人、空腹時20mg 1回投与)

被験者	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	t _{1/2} (h)	Vd/F (L)	CL/F (L/h)
健康成人(6例)	1.6(50)	350(18)	22(26)	81(25)	2.8(14)
肝炎患者(6例)	3.0(63)	239(29)	47(36)	173(51)	3.3(84)
肝硬変患者(9例)	2.5(44)	240(47)	51(39)	178(40)	2.7(40)

平均値(変動係数%)

Vd/F：分布容積、CL/F：クリアランス

7. 高齢者における薬物動態¹¹⁾

(健康成人男子(外国人)、空腹時20mg 1回投与)

被験者	年齢	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	t _{1/2} (h)	Vd/F (L/kg)	CL/F (mL/min/kg)
高齢者 (7例)	63 (60-69)	1.6 (0.5-2.5)	390 (243-710)	48 (29-77)	1.4 (0.9-1.9)	0.4 (0.2-0.6)
非高齢者 (8例)	28 (20-37)	1.6 (0.5-2.5)	408 (337-485)	17 (11-23)	0.9 (0.7-1.1)	0.6 (0.4-0.8)

平均値(範囲)

Vd/F：分布容積、CL/F：クリアランス

■臨床成績

二重盲検比較試験を含む総計325例についての臨床成績は次のとおりである。

また、主として部分てんかんを対象とした二重盲検比較試験¹²⁾及び全般てんかんを対象とした比較試験¹³⁾において本剤の有用性が認められている。

てんかん類型別最終改善率

てんかん類型	改善率	
	成人	小児
部分てんかん 側頭葉てんかん 非側頭葉てんかん	71%(85/119) 65%(31/48)	60%(6/10) 67%(14/21)
全般てんかん レンノックス症候群 その他の症候性全般てんかん	83%(10/12) 70%(21/30)	64%(32/50) 46%(11/24)
分類不能てんかん	—	27%(3/11)

発作型別改善率

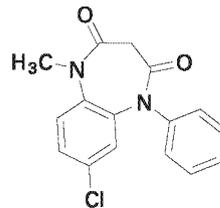
発作型	改善率	
	成人	小児
部分発作 単純部分発作 複雑部分発作 二次性全般化強直間代発作	64%(38/59) 67%(100/150) 79%(15/19)	50%(6/12) 68%(19/28) 71%(5/7)

発作型	改善率	
	成人	小児
全般発作 強直間代発作 強直発作 非定型欠伸発作 ミオクロニー発作 脱力発作	80%(12/15) 60%(18/30) 92%(12/13) 75%(3/4) 60%(3/5)	58%(11/19) 64%(46/72) 55%(6/11) 48%(12/25) 43%(3/7)

■薬効薬理

1. 薬物(ピククリン、ベンチレンテトラゾール、バメグリド、ピクロトキシン、イソニアジド、ニコチン及びストリキニーネ)によりマウスに誘発される強直性けいれんをすべて抑制する⁶⁾。
2. マウスの最大電撃けいれんを抑制し、電撃けいれん閾値を上昇させる⁶⁾。
3. 扁桃核及び海馬キンドリングラットにおいて、発作ステージの低下作用及び後発射持続時間の短縮作用を示す¹⁴⁾。
4. 聴原性発作マウス¹⁵⁾、光原性発作ヒビ¹⁵⁾及び自然発症てんかんラット¹⁶⁾のてんかん様発作(間代性けいれん、強直性けいれん、ミオクローヌス等)を抑制する。
5. マウスにおける協調運動能低下作用は弱く、保護係数(協調運動能低下作用のED₅₀値/抗けいれん作用のED₅₀値の比)は、他のベンゾジアゼピン系抗てんかん薬よりも高い値を示す^{6,17)}。
6. 本剤の作用機序については、ベンゾジアゼピン受容体に選択的に結合し、GABAニューロンの働きを増強すると考えられている^{6,18,19)}。

■有効成分に関する理化学的知見



一般名：クロバザム Clobazam

化学名：7-chloro-1-methyl-5-phenyl-1H-1,5-benzodiazepine-2,4(3H,5H)-dione

分子式：C₁₆H₁₃ClN₂O₂

分子量：300.74

融点：182～185℃

分配係数：30(1-オクタノール/水系溶媒、pH8.0、25 ± 1℃)

性状：白色の結晶性の粉末である。アセトンに溶けやすく、メタノール又はエタノール(95)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

■包装

マイスタン錠5mg：

[PTP]100錠(10錠×10)、1,000錠(10錠×100)

[バラ]500錠

マイスタン錠10mg：

[PTP]100錠(10錠×10)、1,000錠(10錠×100)

[バラ]500錠

マイスタン細粒1%：

[バラ]100g、500g

■主要文献

- 1)Walzer, M., et al. : Pharmacotherapy, 32 : 340, 2012
- 2)大日本住友製薬資料：健康成人における薬物動態の検討
- 3)横山信治, ほか：医薬品研究, 28 : 399, 1997
- 4)西本敬史, ほか：医薬品研究, 28 : 458, 1997
- 5)西本敬史, ほか：医薬品研究, 28 : 421, 1997
- 6)町田幸一, ほか：基礎と臨床, 28 : 2593, 1994
- 7)大日本住友製薬資料：代謝に関与するヒトP-450の分子種の同定
- 8)Giraud, C., et al. : Drug Metab. Dispos., 32 : 1279, 2004
- 9)Kosaki, K., et al. : Brain Dev., 26 : 530, 2004
- 10)Monjanel-Mouterde, S., et al. : Pharmacol. Toxicol., 74 : 345, 1994
- 11)Greenblatt, D. J., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 12 : 631, 1981
- 12)八木和一, ほか：医学のあゆみ, 174 : 229, 1995
- 13)山磨康子, ほか：てんかん研究, 15 : 110, 1997

- 14)町田幸一,ほか:基礎と臨床,28:2613,1994
15)Chapman, A. G., et al.:Epilepsia,19:293,1978
16)笹 征史,ほか:薬理と治療,28:259,2000
17)町田幸一,ほか:基礎と臨床,28:2641,1994
18)大日本住友製薬資料:中枢ベンゾジアゼピン受容体に対する結合親和性
19)大日本住友製薬資料:抗けいれん作用におけるベンゾジアゼピン受容体の
役割

■文献請求先、製品に関するお問い合わせ先

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。

大日本住友製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町2-6-8

くすり情報センター

TEL 0120-034-389

■投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)に基づき、投薬は1回90日分を限度とされています。

製造販売元
大日本住友製薬株式会社
大阪市中央区道修町2-6-8



** 2018年10月改訂(第18版)
* 2018年8月改訂
貯法: 室温保存
使用期限: 外箱等に記載

日本標準商品分類番号
871139

抗てんかん剤

* 日本薬局方 ゾニサミド錠

劇薬
処方箋医薬品^{注)}

エクセグラン[®]錠100mg

エクセグラン[®]散20%

<ゾニサミド散>

EXCEGRAN[®]

	錠100mg	散20%
承認番号	1AM-199	21600AMZ00022
薬師収載	1989年5月	2004年7月
販売開始	1989年6月	1989年6月
再審査結果	1998年3月	

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

® 登録商標

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

組成・性状

販売名	エクセグラン錠100mg	エクセグラン散20%	
成分・含量	1錠中ゾニサミド100mg	1g中ゾニサミド200mg	
添加物	結晶セルロース、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、タルク	乳糖水和物、エチルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール6000、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸	
剤形	白色のフィルムコート錠	白色の散剤	
におい・味	————	においはなく、味は初めないが、後にわずかに苦い。	
外形		————	
大きさ	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
	約8.1	約3.7	約185
識別コード	P132		

効能・効果

部分てんかんおよ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100～200mg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200～400mg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600mgまでとする。

小児に対しては、通常、最初1日2～4mg/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4～8mg/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12mg/kgまでとする。

■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)

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。
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。

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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

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)

(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、痒痒感、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) **急性腎障害**(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**(頻度不明)

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障害の発症に注意すること。

*8) **腎・尿路結石**(頻度不明)

観察を十分に行い、腎痛、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(頻度不明)

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、妄想、錯乱、せん妄等の精神症状(頻度不明)

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。

(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。

分類	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症(注1)	発疹、痒痒感			
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、記憶・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	行動異常
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、顆粒球減少
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、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、 γ -GTP上昇、CK(CPK)上昇、浮腫

注1)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。〕

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%)、抗てんかん薬のサブグループでは、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。

** (4)パーキンソン病患者(承認外効能・効果)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。

■薬物動態

1. 血漿中濃度¹⁾

(健康成人3例、200mg 1回投与)

Tmax(h)	Cmax(μg/mL)	t _{1/2} (h)
5.3±1.3	2.9±0.3	62.9±1.4

平均値±標準誤差

2. 血清蛋白結合率²⁾

48.6%(in vitro、ヒト血清、限外過法)

3. 主な代謝産物及び代謝経路³⁾

ゾニサミドは主として肝臓で代謝され、イソキサゾール環開裂体を生成した後、グルクロン酸抱合等を受ける。

4. 排泄経路及び排泄率

排泄経路：主として尿中

排泄率⁴⁾：投与後2週間における尿中排泄率は、未変化体として28.9～47.8%、主代謝物(イソキサゾール環開裂体のグルクロン酸抱合体)として12.4～18.7%であった。これらは投与量の47.6～60.2%であった。(健康成人、200mg 1回又は2回及び400mg 2回投与)

5. 有効血中濃度⁵⁾

てんかんの重症度や症例によって違いはあるが、一般に20μg/mL前後が目安として示されている。

6. 代謝酵素⁴⁾

チトクロームP-450分子種：主としてCYP3A

7. 腎機能障害患者における薬物動態⁵⁾

(外国人、300mg 1回投与)

クレアチンクリアランス (mL/min)	Tmax (h)	Cmax (μg/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/min)	Ae (%)
>60	3.3	3.64	58	3.42	16.8
20～60	4.3	3.73	58	2.50	11.9
<20	2.9	4.08	63	2.23	13.3

CL：腎クリアランス

Ae：尿中排泄率(投与後8日間までに尿中に排泄されたゾニサミドの用量に対する百分率)

腎クリアランス及び尿中排泄率で正常腎機能患者との間に差が認められた。

■臨床成績

二重盲検比較試験⁶⁾及び比較試験⁷⁾を含む総計965例についての臨床成績は次のとおりである。

対象疾患		改善率
部分てんかん	単独投与例	77%(47/61)
	他剤併用の難治例	39%(239/620)
原発性全般てんかん	単独投与例	73%(8/11)
	他剤併用の難治例	38%(12/32)
続発性全般てんかん	単独投与例	40%(4/10)
	他剤併用の難治例	23%(54/231)

■薬効薬理

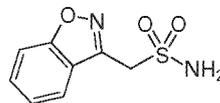
1. 最大電撃けいれん(マウス、ラット、ウサギ、イヌ)及びペンテトラゾール誘発けいれん(マウス)の強直性伸張相をフェニトインやカルバマゼピンと同様に選択的に抑制する^{8,9)}。

2. 電気刺激誘発皮質限局けいれんや抱合エストロゲン皮質適用による棘徐波結合等のけいれん脳波に対して強い抑制作用を示す(ネコ)^{10,11)}。また、タングステン酸ゲル皮質適用(ラット)や皮質凍結(ネコ)による棘波活性及び二次性全般けいれんに対して強い抑制作用を示す¹⁰⁾。

3. 皮質又は海馬の反復電気刺激によるキンドリング形成後のけいれん脳波に対して抑制作用を示す(ラット)¹²⁾。

4. 本剤の作用機序については、まだ完全に解明されていないが、発作活動の伝播過程の遮断、てんかん原性焦点の抑制等が示唆されている^{8,10)}。

* ■有効成分に関する理化学的知見



一般名：ゾニサミド Zonisamide

化学名：1,2-Benzisoxazol-3-ylmethanesulfonamide

分子式：C₈H₈N₂O₃S

分子量：212.23

融点：164～168℃

分配係数：1.04(クロロホルム/水系溶媒、pH7.04、室温)

性状：白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。アセトン又はテトラヒドロフランに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

■包装

エクセグラン錠100mg：〔PTP〕100錠(10錠×10)、1,000錠(10錠×100)
〔バラ〕500錠

エクセグラン散20%：〔バラ〕100g、500g

■主要文献

- 1)Ito, T., et al : Arzneim.-Forsch./Drug Res., 32 : 1581, 1982
- 2)Matsumoto, K., et al : Arzneim.-Forsch./Drug Res., 33 : 961, 1983
- 3)河合逸雄：老化と疾患, 3 : 833, 1990
- 4)Nakasa, H., et al : Mol. Pharmacol., 44 : 216, 1993
- 5)大日本住友製薬資料：腎機能障害患者における薬物動態
- 6)清野昌一, ほか：医学のあゆみ, 144 : 275, 1988
- 7)小国弘量, ほか：小児科臨床, 41 : 439, 1988
- 8)Masuda, Y., et al : Arzneim.-Forsch./Drug Res., 30 : 477, 1980
- 9)Masuda, Y., et al : J.Pharm.Dyn., 3 : 526, 1980
- 10)Ito, T., et al : Arzneim.-Forsch./Drug Res., 30 : 603, 1980
- 11)Ito, T., et al : Epilepsia, 27 : 367, 1986
- 12)Kamei, C., et al : Arch.Int. Pharmacodyn. Ther., 249 : 164, 1981

■文献請求先、製品に関するお問い合わせ先

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。

大日本住友製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町2-6-8

くすり情報センター

TEL 0120-034-389

製造販売元
大日本住友製薬株式会社
大阪市中央区道修町2-6-8

※2018年7月改訂(第23版)
2016年2月改訂

日本標準商品分類番号
871139、871179

向精神作用性抗てんかん剤
躁状態治療剤

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

貯法
遮光、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。

カルバマゼピン錠100mg「フジナガ」
カルバマゼピン錠200mg「フジナガ」
カルバマゼピン細粒50%「フジナガ」

CARBAMAZEPINE TABLETS, FINE GRANULES "FUJINAGA"

カルバマゼピン製剤

	錠100mg	錠200mg	細粒50%
承認番号	22700AMX00174	22700AMX00173	22700AMX00175
薬価収載	2015年6月	2015年6月	2015年6月
販売開始	1998年9月	1978年6月	1978年6月
効能追加	—	1991年11月	1992年2月

【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て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、血液の異常をさらに悪化させるおそれがある。]
3. 第2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、さらに高度の房室ブロックを起こすことがある。]
4. ポリコナゾール、タダラフィル(アドシルカ)、リルピピ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。](「相互作用」の項参照)
5. ボルフィリン症の患者[ボルフィリン合成が増加し、症状が悪化するおそれがある。]

【組成・性状】

1. 組成

1錠又は細粒1g中にそれぞれ次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
カルバマゼピン錠100mg「フジナガ」	日本薬局方カルバマゼピン100mg	結晶セルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム
カルバマゼピン錠200mg「フジナガ」	日本薬局方カルバマゼピン200mg	
カルバマゼピン細粒50%「フジナガ」	日本薬局方カルバマゼピン50mg	トウモロコシデンプン、D-マニトール、ヒプロメロース

2. 製剤の性状

カルバマゼピン錠100mg「フジナガ」：白色の素錠である。
カルバマゼピン錠200mg「フジナガ」：白色の素錠である。
カルバマゼピン細粒50%「フジナガ」：白色の細粒である。

販売名	識別コード	外形等
カルバマゼピン錠100mg「フジナガ」	◇L100	   重さ(mg)・直径(mm)・厚さ(mm) 140 8.0 3.1
カルバマゼピン錠200mg「フジナガ」	◇L200	   重さ(mg)・直径(mm)・厚さ(mm) 280 9.0 4.0

【効能又は効果】

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、てんかんのけいれん発作：強直間代発作(全般けいれん発作、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

【用法及び用量】

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、てんかんのけいれん発作：強直間代発作(全般けいれん発作、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200～400mg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600mg)徐々に増量する。症状により1日1,200mg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日量100～600mg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200～400mg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600mg)徐々に増量する。症状により1日1,200mg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200～400mgからはじめ、通常1日600mgまでを分割経口投与するが、症状により1日800mg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。

【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1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[「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、ミオクローニー発作)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。

(6) 眠気、悪心・嘔吐、眩暈、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
ポリコナゾール (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。	本剤の肝薬物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	発汗、不穏、全身けいれん、異常高熱、昏睡等の症状があらわれるおそれがある。	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。	明確な機序は不明であるが、ナトリウム代謝や神経伝導速度に対する両剤の相加的作用が関連している可能性が考えられている。
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。	機序不明
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。	両剤とも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おそれがある。	
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、眩暈等)があらわれることがある。	本剤の肝薬物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する。

フルボキサミン ペラバミル 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 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	本剤の血中濃度が急速に上昇し、中毒症状(眠気、悪心・嘔吐、眩暈等)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する。
アセタゾラミド		機序不明
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。	本剤の肝薬物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る。また、クエチアピンが本剤の代謝物の代謝を阻害する。
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。	本剤の肝薬物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。また、これらの薬剤が本剤の代謝を阻害する。
クロバザム パロキセチン	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。	本剤の肝薬物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。また、併用によ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。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進される。
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。	両剤とも肝薬物代謝酵素誘導作用を有するため、相互に代謝が促進される。また、代謝競合により、フェニトインの代謝が阻害される。
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。	本剤の肝薬物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。	両剤の肝薬物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。	両剤の肝薬物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 水和物		本剤の肝薬物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、併用による本剤の血中濃度低下の機序は不明である。

<p>抗不安・睡眠導入剤</p> <p>アルプラゾラム ミダゾラム</p> <p>抗てんかん剤</p> <p>ゾニサミド クロナゼパム エトスクシミド トピラマート</p> <p>トラマドール</p> <p>ブプレノルフィン ブチロフェノン系</p> <p>精神神経用剤</p> <p>ハロペリドール等</p> <p>三環系抗うつ剤</p> <p>イミプラミン、 アミトリプチリン、 ノルトリプチリン等</p> <p>トラゾドン ミアンセリン セルトラリン ミルタザピン</p> <p>精神神経用剤</p> <p>オランザピン アリピプラゾール リスペリドン プロナンセリン クロザピン バリペリドン</p> <p>ドネペジル フレカイニド エレトリプタン ジヒドロピリジジン 系カルシウム拮抗剤</p> <p>ニフェジピン、 フェロジピン、 ニルバジピン等</p> <p>オンダンセトロン 副腎皮質ホルモン剤</p> <p>プレドニゾロン、 デキサメタゾン等</p> <p>黄体・卵胞ホルモン剤</p> <p>ソリフェナシン クマリン系抗凝薬</p> <p>ワルファリン</p> <p>免疫抑制剤</p> <p>シクロスポリン タクロリムス エベロリムス</p> <p>抗悪性腫瘍剤</p> <p>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 ラバチニブ 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</p> <p>ドキシサイクリン HIVプロテアーゼ阻害剤</p> <p>サキナビル、 インジナビル、 ネルフィナビル、 ロピナビル等</p> <p>マラビロク デラビルジン エトラピリン ブラジカンテル エブレノン シルデナフィル タダラフィル(シアリス)</p> <p>ジエノゲスト アプレピタント リバーロキサバン シンスバスタチン</p>	<p>これらの薬剤の作用を減弱することがある。</p>	<p>本剤の肝薬物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。</p>
--	-----------------------------	--

<p>ホスアプレピタント メグルミン</p>	<p>これらの薬剤の作用を減弱することがある。</p>	<p>本剤の肝薬物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。</p>
<p>非脱分極性筋弛緩剤</p> <p>バンクロニウム等 ジゴキシン アルペンダゾール</p>		<p>機序不明</p>
<p>ミラベグロン</p>	<p>ミラベグロンの作用を減弱することがある。</p>	<p>本剤の肝薬物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。</p>
<p>シクロホスファミド</p>	<p>シクロホスファミドの作用を増強することがある。</p>	<p>本剤の肝薬物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。</p>
<p>カスポファンギン</p>	<p>カスポファンギンの血中濃度が低下するおそれがある。</p>	<p>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。</p>
<p>アセトアミノフェン</p>	<p>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。</p>	<p>本剤の肝薬物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-ベンゾキノニンイミンへの代謝が促進される。</p>
<p>ラモトリギン</p>	<p>ラモトリギンの血中濃度を低下させることがある。</p>	<p>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。</p>
<p>ダビガトランエ テキシラート</p>	<p>ダビガトランの作用を減弱することがある。</p>	<p>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。</p>
<p>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</p>	<p>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。</p>	<p>セイヨウオトギリソウの肝薬物代謝酵素誘導作用によると考えられている。</p>
<p>グレープフルーツジュース</p>	<p>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。</p>	<p>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阻害するためと考えられている。</p>

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用(頻度不明)

- 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：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)：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、痒痒、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。

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**：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) **過敏症候群**：初期症状として発熱、発疹がみられ、さらにリンパ節腫脹、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**：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)**：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**：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**：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**：蕁麻疹、血管性浮腫、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**：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)**：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、けいれん、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**：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**：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
過敏症^(注1)	猩紅熱様発疹、麻疹様発疹、中毒様発疹、光線過敏症、血管炎、血管浮腫、癢痒症、蕁麻疹、呼吸困難、潮紅
皮膚	色素沈着、瘰癧、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	筋けいれん、筋脱力、関節痛、筋痛
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)	AST(GOT)の上昇、ALT(GPT)の上昇、Al-Pの上昇、γ-GTPの上昇
腎臓	蛋白尿、BUNの上昇、クレアチニンの上昇、乏尿、尿閉、頻尿、血尿
精神神経系	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、倦怠感、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、眠気、眩暈、幻覚(視覚、聴覚)、ふらつき、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、舞蹈病アテトーゼ、麻痺症状、攻撃的行動、激越、意識障害、鎮静、記憶障害
眼^(注2)	複視、霧視、調節障害、眼振、異常眼球運動(眼球回転発作)、水晶体混濁、結膜炎、眼圧上昇
心血管系	血圧低下、血圧上昇、不整脈、刺激伝導障害
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐、便秘、下痢、口渇、腭炎 ^(注1) 、口内炎、舌炎、腹痛、大腸炎
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(T ₄ 値の低下等)、血清尿酸値低下、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	発熱、味覚異常、聴覚異常(耳鳴、聴覚過敏、聴力低下、音程の変化等)、脱毛、浮腫、発汗、コレステロール上昇、CK(CPK)値上昇、トリグリセリド上昇、体液貯留、免疫グロブリン低下(IgA、IgG等)、体重増加、CRP上昇、感冒様症状(鼻咽頭炎、咳嗽等)

注1) 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

減量するなど注意すること[一般に高齢者では生理機能が低下している。](「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。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(けいれん、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。]

7. 過量投与¹⁾

- (1) **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(「重要な基本的注意」の項参照)。中枢神経障害(振戦、興奮、けいれん、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。
- (2) **処置**：特異的な解毒剤は知られていない。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。
 - ・ けいれん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。)

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ピ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250mg/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1000人あたり1.9人多いと計算された(95%信頼区間：0.6-3.9)。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。

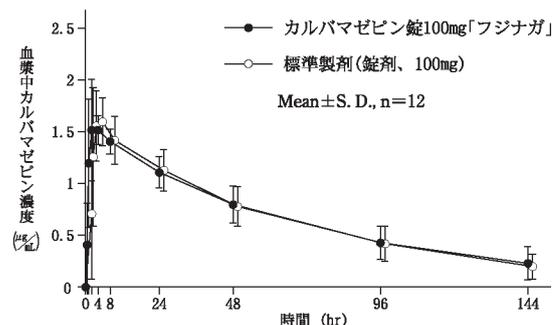
【薬物動態】

1. 生物学的同等性試験²⁾

カルバマゼピン錠100mg「フジナガ」を標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(カルバマゼピンとして100mg)健康成人男子12名に空腹時単回経口投与して血漿中濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータについて統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC _(0-144hr) (hr・μg/mL)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
カルバマゼピン錠100mg「フジナガ」	98.9±21.2	1.72±0.18	2.3±2.0	51.9±17.0
標準製剤(錠剤、100mg)	98.6±23.4	1.68±0.29	2.6±1.3	49.6±13.4

(Mean ± S. D., n = 12)



血漿中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

2. 有効血中濃度³⁾

有効血中カルバマゼピン濃度は4～12μg/mL(てんかんの場合)とされている。

3. 溶出挙動⁴⁾

カルバマゼピン錠100mg「フジナガ」、カルバマゼピン錠200mg「フジナガ」及びカルバマゼピン細粒50%「フジナガ」は、日本薬局方外医薬品規格第3部に定められたカルバマゼピン錠及びカルバマゼピン細粒の溶出規格に適合していることが確認されている。

【薬効薬理】

1. 抗けいれん作用⁵⁾

カルバマゼピンはラットにおける電気ショックけいれんに対しフェノバルビタールとほとんど同等の抑制作用を示し、マウスにおけるストリキニーネけいれんに対しては十分なけいれん抑制作用を示さないが、カルバマゼピン100mg/kg(経口)投与では、フェニトインやメフェネシと比較して明らかにけいれんの発現を遅延させる。

2. 抗興奮作用⁶⁻⁷⁾

カルバマゼピンはマウスを用いた行動薬理学的試験において、闘争行動抑制作用、常同行動抑制作用、麻酔増強作用を示す。

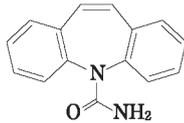
カルバマゼピンはウサギを用いた電気生理学的試験において、嗅球から大脳辺縁系に至る情動経路(嗅球-扁桃核、嗅球-海馬)の誘発電位の抑制を示す。

3. 三叉神経痛に対する作用⁸⁾

カルバマゼピンはネコにおいて、上顎神経の電気刺激に対する三叉神経脊髄路反応の潜伏期間を延長させる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：カルバマゼピン (Carbamazepine)
化学名：5*H*-Dibenzo[*b,f*]azepine-5-carboxamide
分子式：C₁₅H₁₂N₂O
分子量：236.27
構造式：



性状：白色～微黄白色の粉末で、においはなく、味は初めはないが、後にわずかに苦い。
クロロホルムに溶けやすく、エタノール(95)又はアセトンにやや溶けにくく、水又はジエチルエーテルに極めて溶けにくい。

融点：189～193℃

【取扱い上の注意】

安定性試験⁹⁾

カルバマゼピン錠100mg「フジナガ」(PTP)：最終包装製品を用いた長期保存試験(室温、3年間)の結果、規格の範囲内であり、通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

※カルバマゼピン錠100mg「フジナガ」(プラスチック製瓶)：最終包装製品を用いた相対比較試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

カルバマゼピン錠200mg「フジナガ」(PTP)：最終包装製品を用いた長期保存試験(室温、5年間)の結果、規格の範囲内であり、通常の市場流通下において5年間安定であることが確認された。

※カルバマゼピン錠200mg「フジナガ」(プラスチック製瓶)：最終包装製品を用いた相対比較試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、通常の市場流通下において5年間安定であることが推測された。

カルバマゼピン細粒50%「フジナガ」：本剤は処方変更時の相対比較試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、通常の市場流通下において5年間安定であることが推測された。

【包装】

※カルバマゼピン錠100mg「フジナガ」 100錠(PTP) 1,000錠(PTP)
500錠(プラスチック製瓶)
※カルバマゼピン錠200mg「フジナガ」 100錠(PTP) 1,000錠(PTP)
500錠(プラスチック製瓶)
カルバマゼピン細粒50%「フジナガ」100g 500g

【主要文献】

- 1) JPDI 2011 日本薬局方医薬品情報 じほう 2011:472-479
- 2) 藤永製薬社内資料：生物学的同等性に関する資料
- 3) 伊賀立二ほか：薬物投与設計のためのTDMの実際 薬業時報社 1993:126-149
- 4) 藤永製薬社内資料：溶出に関する資料
- 5) Theobald W, et al. : Arzneimittelforschung 1963;13(2):122-125
- 6) 中尾健三ほか：薬理と治療 1988;16(3):1189-1190
- 7) 中尾健三ほか：薬理と治療 1988;16(3):1191-1206
- 8) Fromm GH, et al. : Neurology 1967;17:275-280
- ※9) 藤永製薬社内資料：安定性に関する資料

【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ください。
藤永製薬株式会社 情報管理部
〒100-0005 東京都千代田区丸の内3-3-1 新東京ビル
TEL：03-3212-8890
FAX：03-5218-8520

製造販売元



藤永製薬株式会社
東京都千代田区丸の内3-3-1

販売元



第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1

抗てんかん剤、躁病・躁状態治療剤、片頭痛治療剤

処方箋医薬品*

日本薬局方 バルプロ酸ナトリウム錠

デパケン[®]錠 100mg
デパケン[®]錠 200mg

DEPAKENE[®] Tablets

*注意—医師等の処方箋により使用すること

	100mg錠	200mg錠
承認番号	22400AMX00867	22400AMX00868
薬価収載	2012年12月	2012年12月
販売開始	1981年 9月	1975年 3月
再評価結果	1989年12月	
効能追加	躁病および躁うつ病の躁状態: 2002年 9月 片頭痛発作の発症抑制: 2011年 6月	

※【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

〈効能共通〉

- 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、ピアペネム、ドリベネム水和物、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。]

〈片頭痛発作の発症抑制〉

- 4) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

※【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)】

〈各種てんかんおよびてんかに伴う性格行動障害の治療、躁病および躁うつ病の躁状態の治療〉

妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

【組成・性状】

1. 組成

品名	デパケン錠100mg	デパケン錠200mg
有効成分	1錠中日局バルプロ酸ナトリウム100mg	1錠中日局バルプロ酸ナトリウム200mg
添加物	エチルセルロース、黄色三酸化鉄、日局カルナウバロウ、日局カルメロースカルシウム、グリセリン脂肪酸エステル、日局酸化チタン、日局ステアリン酸マグネシウム、日局ヒドロキシプロピルセルロース、日局ヒプロメロース (置換度タイプ: 2910)、日局D-マンニトール	

2. 製剤の性状

品名	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (g)	表面	側面	色調、剥皮	識別記号
デパケン錠100mg	8.2	4.2	0.19			黄色、フィルムコーティング錠	KH102 (PTPシートに表示)
デパケン錠200mg	9.2	4.9	0.26			黄色、フィルムコーティング錠	KH103 (PTPシートに表示)

【効能・効果、用法・用量】

効能・効果	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) およびてんかに伴う性格行動障害 (不機嫌・易怒性等) の治療	通常1日量バルプロ酸ナトリウムとして400~1,200mg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。
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	通常1日量バルプロ酸ナトリウムとして400~800mg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1,000mgを超えないこと。

〈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。

【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女性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。

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(メロベン) イミペネム水和物・シラスタ チンナトリウム(チエナム) ピアペネム(オメガシン) ドリベネム水和物 (フィニバックス) テビペネム ピボキシル (オラベネム)	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
バルピツール酸剤 フェノバルビタール等	バルプロ酸の作用が減弱、バルピ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、バルピツール酸剤の血中濃度を上昇させる。
フェントイン 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。

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エトスクシמיד アミトリプチリン ノルトリプチリン	左記薬剤の作用が増強することがある。	左記薬剤の血中濃度を上昇させる。
クロバザム	バルプロ酸の作用が増強されることがある。	機序は不明であるが、バルプロ酸の血中濃度が上昇する。
ラモトリギン	左記薬剤の消失半減期が約2倍延長するとの報告がある。	肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。
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 フルフェリンカリウム	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	アプサンス重積(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

○各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害

錠(200mg)、シロップによる承認時及び1977年12月までの副作用頻度調査において、10,563例中、副作用の発現例は1,529例(発現率14.5%)で、2,141件であった。主な副作用は傾眠582件(5.5%)、失調・ふらつき383件(3.6%)、嘔気・悪心・嘔吐274件(2.6%)、食欲不振182件(1.7%)、胃腸障害157件(1.5%)、全身倦怠感73件(0.7%)等であった。

○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、脂肪肝等が起こることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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、赤芽球瘕、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。

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。

	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、高アンモニウム血症、歯肉肥厚、体重増加、尿失禁、多嚢胞性卵巣、カルシウム減少

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。

※6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

〈片頭痛発作の発症抑制〉

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。

〈各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害の治療、躁病および躁うつ病の躁状態の治療〉

- 2) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
- 3) 妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合には、可能な限り単剤投与することが望ましい。[他の抗てんかん剤(特にカルバマゼピン)と併用して投与された患者の中に、奇形を有する児を出産した例が本剤単剤投与群と比較して多いとの疫学的調査報告がある。]

〈効能共通〉

- 4) 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、鼻根扁平、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。
- 5) 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。
- 6) 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。
- 7) 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1,000mg/日(本研究における中央値)未満の場合は[104(99-109)]、1,000mg/日を超える場合は[94(90-99)]であった。¹⁾
- 8) 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)]。²⁾
- 9) 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關与する可能性があるとの報告がある。
- 10) 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、高アンモニウム血症、脳水腫を起こした例が報告されている。外国では死亡例が報告されている。

処置: 意識の低下、嘔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。ナロキシ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

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。

【薬物動態】

バルプロ酸の薬物動態の特徴

○薬物動態パラメータ(参考:海外文献報告値)

生物学的利用率 ³⁾	約100%(剤型の違いによらない)
血漿中蛋白結合率 ³⁾	>90% (およそ100 μ g/mL以上の濃度では結合が飽和する。4)
分布容積 ³⁾	0.1 ~ 0.4L/kg (ほぼ細胞外液に相当)
全身クリアランス* ⁵⁾	6 ~ 8mL/hr/kg (健康成人:16 ~ 60歳) 13 ~ 18mL/hr/kg (小児てんかん患者:3 ~ 16歳、単剤投与時) (高齢者では、全身クリアランスは成人と差はないが、遊離型のクリアランスは低下すると報告がある。6)
尿中排泄率 ⁷⁾	1 ~ 3% (未変化体)

*吸収率を100%と仮定

○全身クリアランスに影響を与える因子

バルプロ酸の全身クリアランスは主に肝固有クリアランスと血漿中非結合率の影響を受ける。5)8) バルプロ酸の主代謝経路に影響を与える可能性のある薬剤を併用する場合は、慎重に投与すること。バルピツール酸製剤、フェニトイン及びカルバマゼピンはバルプロ酸の代謝を誘導すると考えられる9)ので併用には注意が必要である(「相互作用」の項参照)。蛋白結合率が低下した場合、定常状態では総血漿中濃度は低下すると考えられるが、非結合型濃度は低下しないとされている。8)10)

○有効血中濃度: 40 ~ 120 μ g/mL

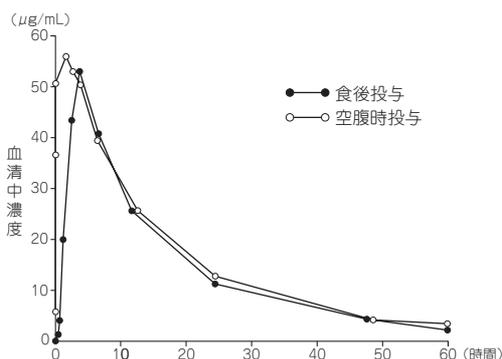
(各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害、躁病および躁うつ病の躁状態に対する有効血中濃度に関しては各種の報告があるが、その下限は50 μ g/mLを示唆する報告もあり、上限は150 μ g/mLとする報告もある。)

躁病および躁うつ病の躁状態に対する本剤の使用に際しては、急性期治療を目的としているため、原則的に血中濃度モニタリングの実施は必須ではないが、本剤の用量増減時に臨床状態の変化があった場合や、予期した治療効果が得られない場合等には、必要に応じ血中濃度のモニタリングを行い、用量調整することが望ましい。

片頭痛発作に対する本剤の使用に際しては、有効血中濃度が明確になっていないため、原則的に血中濃度モニタリングの実施は必須ではないが、本剤の用量増減時に臨床状態の悪化があった場合等には、必要に応じ血中濃度のモニタリングを行い、用量調整することが望ましい。

1. 吸収¹⁾

健康成人8名にデパケン錠(200mg)を1回3錠(600mg)経口投与した場合の血清中バルプロ酸濃度の推移は下図のとおりである。(測定法:ガスクロマトグラフィー)



また、1-コンパートメントモデルを用いて算出した薬物動態パラメータは下表のとおりである。

薬物動態パラメータ

	C _{max} (μ g/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	V _d (L)	AUC _{0-∞} (μ g·hr/mL)	CL (L/hr)
空腹時投与	59.4 ±6.7	0.92 ±0.57	9.54 ±2.07	9.67 ±1.17	964 ±236	0.73*
食後投与	50.6 ±4.2	3.46 ±0.66	7.92 ±1.78	9.09 ±0.42	868 ±195	0.83*

*CLはV_d、K_{el}より算出した。

mean±S.D., n=8

2. 分布

●体組織への分布(参考:ラットでのデータ)¹²⁾

ラットに¹⁴C-バルプロ酸ナトリウム(100mg/kg)経口投与30分後の体組織への分布は胃>小腸>肝臓>大腸>腎臓>肺>脳>心臓>睾丸>骨の順であった。

●通過性・移行性

血液-脳関門通過性 ¹³⁾	脳内濃度: 6.8 ~ 27.9%(対血漿中濃度比)
血液-胎盤関門通過性 ¹⁴⁾	臍帯血中濃度: 1.7倍(対母体血漿中濃度)
母乳中への移行性 ¹⁵⁾	母乳中濃度: 3 ~ 6%(対血中濃度比)
髄液への移行性 ¹⁶⁾	髄液中濃度: 12%(対血清中濃度比)

●蛋白結合率

添加濃度 (μ g/mL)	20	50	100	150	200
結合率(%)	91.39 ±0.72	91.36 ±0.20	88.63 ±0.72	85.52 ±0.74	80.03 ±0.37

平衡透析法(37℃ 3時間)による

mean±S.D.

3. 代謝・排泄¹⁷⁾ 18)

大半は肝臓で代謝される。健康成人6名を対象にデパケン錠を600mg単回投与したところ、尿中への総排泄量は投与後5日以内に投与量の約60% (バルプロ酸当量)であった。尿中へは主に3-keto体として排泄され、以下バルプロ酸のグルクロン酸抱合体、3-OH体、PGA(2-propyl-glutaric acid)、4-OH体、5-OH体、4-keto体、cis-2-en体、trans-2-en体の順であり、未変化体、3-en体、4-en体はほとんど排泄されなかった。なお、2-en体、4-en体はバルプロ酸より弱い薬理活性がある。

【臨床成績】

○各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害¹⁹⁾ 20)

(錠剤、シロップによる)

国内における2種の二重盲検比較試験を含む臨床試験において、効果判定対象例1,301例での臨床成績の概要は次のとおりである。

てんかん型	単独使用例		他剤併用例	
	有効率(有効例/症例数)	有効率(有効例/症例数)	有効率(有効例/症例数)	有効率(有効例/症例数)
全般てんかん	87.7% (128/146)	69.1% (414/599)		
部分てんかん	75.7% (28/ 37)	65.4% (134/205)		
その他*	80.4% (37/ 46)	70.5% (189/268)		

* 混合発作、脳波異常、てんかんに伴う性格・行動障害、自律神経発作等

○躁病および躁うつ病の躁状態²¹⁾ 22)

国内において、本効能に対する臨床成績が明確となる臨床試験は実施していない。

米国での承認取得の際に評価対象となった2種の二重盲検比較試験の成績概要は次のとおりである。

1) 米国で、双極性障害患者179例を対象に、バルプロ酸、リチウム又はプラセボを3週間投与する二重盲検比較試験が実施された。その結果、著明改善(躁病評価尺度で少なくとも50%以上改善した割合)を示した割合は、バルプロ酸群48%、リチウム群49%であり、バルプロ酸群及びリチウム群ともにプラセボ群25%に比べ有意に優れていた。有害事象についてバルプロ酸群で多く発現した事象は、嘔吐及び疼痛のみであった。

2) 米国で、リチウムに反応しないかあるいは忍容性のない36例の双極性障害患者について、プラセボを対照にバルプロ酸の安全性と有効性が二重盲検比較試験により検討された。その結果、主要有効性評価項目である躁病評価尺度総合点中央値の変化の割合はバルプロ酸群で54%、プラセボ群で5%とバルプロ酸群で有意に優れていた。プラセボ群に比べバルプロ酸群で有意に発現頻度の高い有害事象は認めなかった。

注意)バルプロ酸の躁病および躁うつ病の躁状態に対する、3週間以上の長期使用については、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。

【薬効薬理】

1. 薬理作用^{23)~27)}

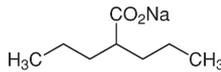
- 1) 最大電撃痙攣(マウス、ラット、ウサギ)、ストリキニーネ痙攣(マウス)、ピクロトキシン痙攣(マウス)、聴原発作(ラット)、無酸素痙攣(マウス)、ペンテトラゾール痙攣(マウス、ウサギ)、ベメグライド痙攣(マウス)を抑制する。
- 2) 全般てんかんモデルの光誘発痙攣(ヒビ)、聴原発作(マウス)を抑制する。
- 3) 部分てんかんモデルのコバルト焦点発作(ネコ)、Kindling痙攣(ネコ)を抑制する。
- 4) 海馬後放電及び扁桃核の発作性放電を抑制する。(ウサギ)
- 5) 中脳網様体刺激による筋肉微細振動の増強効果を鋭敏に抑制する。(ウサギ)
- 6) 躁病の動物モデルと考えられる、デキサンフェタミンとクロロジアゼポキンドとの併用投与により生じる自発運動亢進作用を有意に抑制する。(マウス、ラット)

2. 作用機序^{28)~30)}

本剤の投与により脳内GABA濃度、ドパミン濃度の上昇とともに、セロトニン代謝が促進されることが認められている。これらの事実から、本剤の抗てんかん作用は神経伝達物質の作用を介した脳内の抑制系の賦活作用に基づくと推定されている。抗躁作用および片頭痛発作の発症抑制作用についてもGABA神経伝達促進作用が寄与している可能性が考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：バルプロ酸ナトリウム Sodium Valproate
化学名：Monosodium 2-propylpentanoate
分子式：C₈H₁₅NaO₂ = 166.19
化学構造式：



性状：白色の結晶性の粉末で、特異なおいがあり、味はわずかに苦い。

本品は吸湿性である(極めて吸湿性が強く、空气中で徐々に潮解する)。

溶解性：水に極めて溶けやすく、エタノール(99.5)又は酢酸(100)に溶けやすい。

分配係数：logP_{oct} = 0.26

測定法：フラスコシェイキング法
n-オクタノール/pH7.4緩衝溶液

【取扱い上の注意】

本剤は吸湿性が強いので、服用直前までPTPシートから取り出さないで下さい。また、保存に際してPTPシートを破損しないようご留意下さい(本剤をPTPシートから取り出し一包装調剤することは避けて下さい)。

【包装】

デパケン錠100mg：[PTP]100錠(10錠×10)、1000錠(10錠×100)

デパケン錠200mg：[PTP]100錠(10錠×10)、1000錠(10錠×100)

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉	〈文献請求No.〉
1) Meador K. J., et al.: Lancet Neurol., 12 , 244, (2013)	024-340
2) Christensen J., et al.: JAMA, 309 , 1696, (2013)	023-637
3) Zaccara G., et al.: Clin. Pharmacokinet., 15 , 367, (1988)	015-385
4) Gómez B. M. J., et al.: J. Clin. Pharm. & Ther., 18 , 191, (1993)	015-349
5) Levy R. H., Shen D. D.: Antiepileptic Drugs, 4th ed., 605, (1995)	014-970
6) Perucca E., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 17 , 665, (1984)	005-329
7) Gugler R., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., 12 , 125, (1977)	000-777
8) 緒方宏泰, 増原慶社, 松本宜明: 臨床薬物動態学 —薬物治療の適正化のために—, 125, (2000)	024-234
9) Riva R., et al.: Clin. Pharmacokinet., 31 , 470, (1996)	015-350
10) Scheyer R. D., Mattson R. H.: Antiepileptic Drugs, 4th ed., 621, (1995)	024-236
11) 武田明夫, 他: てんかん研究, 6 , (2), 196, (1988)	009-204
12) 久木野和暁, 他: 久留米医学会雑誌, 34 , (4), 369, (1971)	000-743
13) Vajda F. J. E., et al.: Neurology, 31 , 486, (1981)	000-661
14) Ishizaki T., et al.: Pediatr. Pharmacol., 1 , 291, (1981)	012-092
15) 前田共秀, 他: 九州薬学会会報, 40 , 27, (1986)	008-582
16) 武田明夫, 他: 脳と発達, 8 , (5), 401, (1976)	000-568
17) 龍原 徹, 他: 臨床薬理, 19 , (4), 749, (1988)	009-152

18) Löscher W., et al.: Neuropharmacology, 24 , (5), 427, (1985)	012-093
19) 青木恭規, 他: 脳と神経, 21 , (11), 1297, (1969)	003-404
20) 鈴木昌樹, 他: 医学のあゆみ, 82 , (7), 470, (1972)	000-500
21) Bowden C. L., et al.: JAMA, 271 , 918, (1994)	014-380
22) Pope H. G., et al.: Arch. Gen. Psychiat., 48 , 62, (1991)	014-381
23) 君島健次郎, 他: 米子医学雑誌, 20 , (4), 317, (1969)	000-739
24) 石飛達男, 他: 福岡医学雑誌, 60 , (11), 806, (1969)	000-741
25) 周藤勝一, 他: 応用薬理, 4 , (6), 937, (1970)	000-740
26) 渋谷 健, 他: 東京医科大学雑誌, 30 , (3), 275, (1972)	005-014
27) Cao B.-J., et al.: Eur. J. Pharmacol., 237 , 177, (1993)	014-382
28) Kukino K., et al.: Chem. Pharm. Bull., 25 , (9), 2257, (1977)	000-522
29) Emrich H. M., et al.: Arch. Psychiat. Nervenkr., 229 , 1, (1980)	014-384
30) Cutrer F. M., et al.: Br. J. Pharmacol., 116 , 3199, (1995)	019-643

※※〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

協和キリン株式会社 <すずり相談窓口>

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-9-2

電話 0120-850-150

受付時間 9:00 ~ 17:30 (土・日・祝日及び弊社休日を除く)

※※ 製造販売元

協和キリン株式会社

東京都千代田区大手町1-9-2

IG

※2019年11月改訂(製剤の日本薬局方収載に伴う改訂)(第21版)

※2019年 7月改訂(製造販売元社名変更、他)

IK

貯法: 室温保存

使用期限: 包装に表示の期限内に使用すること

日本標準商品分類番号
871139、871179

抗てんかん剤、躁病・躁状態治療剤、片頭痛治療剤

処方箋医薬品*

日本薬局方 バルプロ酸ナトリウム徐放錠A

デパケン[®]錠 100mg
デパケン[®]錠 200mg

DEPAKENE[®]-R Tablets

*注意—医師等の処方箋により使用すること

	100mg錠	200mg錠
承認番号	22400AMX00869	22400AMX00870
薬価収載	2013年 6月	2013年 6月
販売開始	1991年 1月	1991年 1月
再審査結果	1996年 12月	
効能追加	躁病および躁うつ病の躁状態: 2002年 9月 片頭痛発作の発症抑制: 2011年 6月	

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

〈効能共通〉

- 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・ベタミブロン、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、ピアペネム、ドリベネム水和物、テピペネム 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。〕

〈片頭痛発作の発症抑制〉

- 4) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照〕

【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)】

〈各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害の治療、躁病および躁うつ病の躁状態の治療〉

妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照〕

【組成・性状】

1. 組成

品名	デパケンR錠100mg	デパケンR錠200mg
有効成分	1錠中日局バルプロ酸ナトリウム100mg	1錠中日局バルプロ酸ナトリウム200mg
添加物	日局カルナウバロウ、日局酸化チタン、日局ステアリン酸マグネシウム、日局ゼラチン、日局沈降炭酸カルシウム、日局低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、日局白色セラック、日局白糖、日局ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5)グリコール、日局メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、その他4成分	

2. 製剤の性状

本剤はマトリックスを核とし、その上を徐放性被膜でコーティングすることにより徐放化した製剤である。

品名	直径(mm)	厚さ(mm)	重量(g)	表面	裏面	側面	色調 剤皮	識別記号
デパケンR錠100mg	8.3	5.4	0.26				白色 糖衣錠	KH113 (錠剤本体、PTPシートに表示)
デパケンR錠200mg	10.6	6.6	0.52				白色 糖衣錠	KH114 (錠剤本体、PTPシートに表示)

安定性: 本剤は糖衣錠であり、吸湿による急激な品質劣化の懸念はない。

【効能・効果、用法・用量】

効能・効果	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	通常1日量バルプロ酸ナトリウムとして400~1,200mg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。
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	通常1日量バルプロ酸ナトリウムとして400~800mg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1,000mgを超えないこと。

〈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。

【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女性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。
- 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・ベタミロン (カルベニ) 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) ピアペネム(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 ビボキシル (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מיד アミトリプチリン ノルトリプチリン	左記薬剤の作用が増強することがある。	左記薬剤の血中濃度を上昇させる。
クロバザム	バルプロ酸の作用が増強されることがある。	機序は不明であるが、バルプロ酸の血中濃度が上昇する。
ラモトリギン	左記薬剤の消失半減期が約2倍延長するとの報告がある。	肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。
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 フルフェリンカリウム	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

○各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害

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)

○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) 急性腭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、腭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。

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。

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明※)
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、ALP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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

〈片頭痛発作の発症抑制〉

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。

〈各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害の治療、躁病および躁うつ病の躁状態の治療〉

- 2) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
- 3) 妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合には、可能な限り単剤投与することが望ましい。[他の抗てんかん剤(特にカルバマゼピン)と併用して投与された患者の中に、奇形を有する児を出産した例が本剤単剤投与群と比較して多いとの疫学的調査報告がある。]

〈効能共通〉

- 4) 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、鼻根扁平、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。
- 5) 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。
- 6) 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。
- 7) 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1,000mg/日(本研究における中央値)未満の場合は[104(99-109)]、1,000mg/日を超える場合は[94(90-99)]であった。¹⁾
- 8) 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)]。²⁾
- 9) 動物実験(マウス)で、本剤が薬酸代謝を阻害し、新生児の先天性奇形に關する可能性があるとの報告がある。
- 10) 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。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。ナロキシ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

- 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。

【薬物動態】

バルプロ酸の薬物動態の特徴

○薬物動態パラメータ(参考:海外文献報告値)

生物学的利用率 ³⁾	約100%(剤型の違いによらない)
血漿中蛋白結合率 ³⁾	>90%(およそ100 μ g/mL以上の濃度では結合が飽和する。4)
分布容積 ³⁾	0.1~0.4L/kg(ほぼ細胞外液に相当)
全身クリアランス ⁵⁾	6~8mL/hr/kg(健康成人:16~60歳) 13~18mL/hr/kg(小児てんかん患者:3~16歳、単剤投与時) (高齢者では、全身クリアランスは成人と差はないが、遊離型のクリアランスは低下するとの報告がある。6)
尿中排泄率 ⁷⁾	1~3%(未変化体)

*吸収率を100%と仮定

○全身クリアランスに影響を与える因子

バルプロ酸の全身クリアランスは主に肝固有クリアランスと血漿中非結合率の影響を受ける。5)8)バルプロ酸の主代謝経路に影響を与える可能性のある薬剤を併用する場合は、慎重に投与すること。バルビツール酸製剤、フェニトイン及びカルバマゼピンはバルプロ酸の代謝を誘導すると考えられる9)ので併用には注意が必要である(「相互作用」の項参照)。蛋白結合率が低下した場合、定常状態では総血漿中濃度は低下すると考えられるが、非結合型濃度は低下しないとされている。8)10)

○有効血中濃度:40~120 μ g/mL

各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害、躁病および躁うつ病の躁状態に対する有効血中濃度に関しては各種の報告があるが、その下限は50 μ g/mLを示唆する報告もあり、上限は150 μ g/mLとする報告もある。

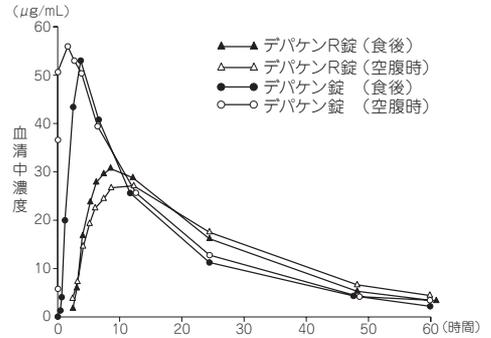
躁病および躁うつ病の躁状態に対する本剤の使用に際しては、急性期治療を目的としているため、原則的に血中濃度モニタリングの実施は必須ではないが、本剤の用量増減時に臨床状態の変化があった場合や、予期した治療効果が得られない場合等には、必要に応じ血中濃度のモニタリングを行い、用量調整することが望ましい。

片頭痛発作に対する本剤の使用に際しては、有効血中濃度が明確になっていないため、原則的に血中濃度モニタリングの実施は必須ではないが、本剤の用量増減時に臨床状態の悪化があった場合等には、必要に応じ血中濃度のモニタリングを行い、用量調整することが望ましい。

1. 吸収

1) 単回投与¹⁾

健康成人8名にデパケンR錠(徐放錠:200mg錠)、及びデパケン錠(普通錠:200mg錠)をそれぞれ1回3錠(600mg)経口投与した場合の血漿中バルプロ酸濃度の推移は下図のとおりである。(測定法:ガスクロマトグラフィー)



普通錠と比較してデパケンR錠では制御された溶出に由来する血中濃度の安定した持続性(服薬後6、12及び24時間のそれぞれの濃度は食後投与群:28.0、28.8、16.3 μ g/mL、空腹時投与群:22.9、27.4、16.8 μ g/mL)が認められ、また、食事の影響を受けずに安定した吸収が得られた。

また、デパケンR錠の1-コンパートメントモデルを用いて算出した薬物動態パラメータは下表のとおりである。

薬物動態パラメータ

	C _{max} (μ g/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	V _d (L)	AUC _{0-∞} (μ g·hr/mL)	CL (L/hr)
空腹時投与	27.9 ±5.3	10.26 ±1.51	12.92 ±3.34	14.00 ±2.03	863 ±271	0.79*
食後投与	31.4 ±5.3	8.95 ±1.08	12.18 ±4.03	12.84 ±1.35	843 ±262	0.83*

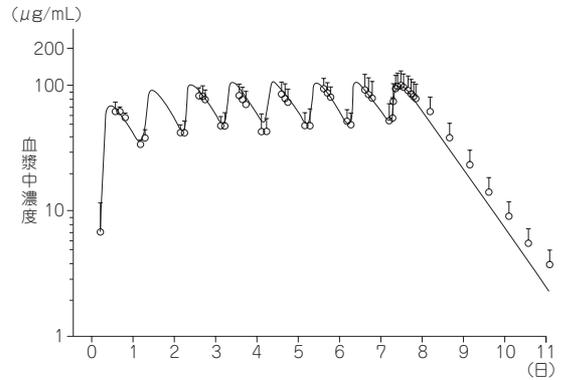
*CLはV_d、K_{el}より算出した。

mean±S.D., n=8

2) 反復投与¹²⁾

健康成人各6名にデパケンR錠1回600mg(3錠)1日2回、15回の反復投与及び1200mg(6錠)1日1回、8回の反復投与を行い、バルプロ酸の血漿中動態を検討した。(測定法:ガスクロマトグラフィー)

その結果、1回600mg1日2回の反復投与では6~7日で血漿中濃度が定常状態に達し、最終回投与後のC_{max}及びC_{min}はそれぞれ103.8±10.9、85.4±7.6 μ g/mLであった。また、1200mg1日1回反復投与後の血漿中濃度の推移は下図のとおりであって7日間で定常状態に達し、最終回投与後のC_{max}及びC_{min}はそれぞれ103.9±25.9、61.8±15.7 μ g/mLであった。



2. 分布

●体組織への分布(参考:ラットでのデータ)¹³⁾

ラットに¹⁴C-バルプロ酸ナトリウム(100mg/kg)経口投与と30分後の体組織への分布は胃>小腸>肝臓>大腸>腎臓>肺>脳>心臓>睾丸>骨の順であった。

●透過性・移行性

血液-脳関門通過性 ¹⁴⁾	脳内濃度:6.8~27.9%(対血漿中濃度比)
血液-胎盤関門通過性 ¹⁵⁾	胎盤血中濃度:1.7倍(対母体血漿中濃度)
母乳中への移行性 ¹⁶⁾	母乳中濃度:3~6%(対血中濃度比)
髄液への移行性 ¹⁷⁾	髄液中濃度:12%(対血清中濃度比)

●蛋白結合率

添加濃度 (μ g/mL)	20	50	100	150	200
結合率(%)	91.39 ±0.72	91.36 ±0.20	88.63 ±0.72	85.52 ±0.74	80.03 ±0.37

平衡透析法(37℃3時間)による

mean±S.D.

3. 代謝・排泄^{18) 19)}

大半は肝臓で代謝される。健康成人6名を対象にデパケンR錠又はデパケン錠を600mg単回投与したところ、尿中への総排泄量は両製剤投与群間で差はなく、投与後5日以内に投与量の約60%(バル

プロ酸当量)であった。尿中へは主に3-keto体として排泄され、以下バルプロ酸のグルクロン酸抱合体、3-OH体、PGA (2-propyl-glutaric acid)、4-OH体、5-OH体、4-keto体、cis-2-en体、trans-2-en体の順であり、未変化体、3-en体、4-en体はほとんど排泄されなかった。なお、2-en体、4-en体はバルプロ酸より弱い薬理活性がある。

【臨床成績】

○各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害

1. 開発治験時の成績

1) 一般臨床試験^{20)~22)}

国内36施設においてデパケン錠(普通錠)1日1~3回の投与によって治療されている症例を対象として、用量を変更することなくデパケンR錠(徐放錠)1日1~2回投与に用法を変更し評価した。全般改善度では著明改善42.5% (171/402)、改善45.0% (181/402)で改善以上は87.6%であった。また、両製剤間の優劣を比較すると同等若しくはデパケンR錠が優る例が多かった。(下表)

	デパケンR錠 が優る	同等である	デパケンR錠 が劣る
臨床発作 に対する効果	14例 (5.0%)	259例 (92.8%)	5例 (1.8%)
性格行動障害 に対する効果	3例 (9.1%)	30例 (90.9%)	0例 (-)
脳波に 対する効果	47例 (17.5%)	206例 (76.6%)	16例 (5.9%)

なお、デパケン錠からデパケンR錠への1日の投与回数の変更は2回→1回が217例で最も多く、次いで3回→2回80例、2回→2回52例、3回→1回44例、その他9例の順であった。

2) クロスオーバー比較試験²³⁾

国内30施設の共同研究においてデパケン錠1日2回投与とデパケンR錠1日1回投与のクロスオーバー法で同等性を評価した結果、全般改善度、有用度とも同等以上と判定されたものが98.9% (94/95)であった。

2. 使用成績調査(参考:新鮮発作型別改善度)

承認後(1990.9.28~1994.9.27)に行われた使用成績調査での症例(総症例数:3,035例)の中で、デパケンR錠使用前に他のバルプロ酸ナトリウム製剤の使用がない新鮮例:1,013例中、1981年のてんかん発作の国際分類にて記載のあった症例について、下記に改善度を示す。

● デパケンR錠の新鮮発作型別改善度

てんかん発作の国際分類 (1981年)		改善度 (改善以上症例/調査症例数(%))
全般発作	欠神発作	119/125 (95.2)
	ミオクロニー発作	20/27 (74.1)
	間代発作	29/36 (80.6)
	強直発作	98/109 (89.9)
	強直間代発作	340/393 (86.5)
部分発作	脱力発作	13/19 (68.4)
	単純部分発作	55/71 (77.5)
	複雑部分発作	142/174 (81.6)
二次性全般化発作	135/181 (74.6)	

○躁病および躁うつ病の躁状態²⁴⁾²⁵⁾

国内において、本効能に対する臨床成績が明確となる臨床試験は実施していない。

米国での承認取得の際に評価対象となった2種の二重盲検比較試験の成績概要は次のとおりである。

- 1) 米国で、双極性障害患者179例を対象に、バルプロ酸、リチウム又はプラセボを3週間投与する二重盲検比較試験が実施された。その結果、著明改善(躁病評価尺度で少なくとも50%以上改善した割合)を示した割合は、バルプロ酸群48%、リチウム群49%であり、バルプロ酸群及びリチウム群ともにプラセボ群25%に比べ有意に優れていた。有害事象についてバルプロ酸群で多く発現した事象は、嘔吐及び疼痛のみであった。
- 2) 米国で、リチウムに反応しないかあるいは忍容性のない36例の双極性障害患者について、プラセボを対照にバルプロ酸の安全性と有効性が二重盲検比較試験により検討された。その結果、主要有効性評価項目である躁病評価尺度総合点中央値の変化の割合はバルプロ酸群で54%、プラセボ群で5%とバルプロ酸群で有意に優れていた。プラセボ群に比べバルプロ酸群で有意に発現頻度の高い有害事象は認めなかった。

注意)バルプロ酸の躁病および躁うつ病の躁状態に対する、3週間以上の長期使用については、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。

【薬効薬理】

1. 薬理作用^{26)~30)}

- 1) 最大電撃痙攣(マウス、ラット、ウサギ)、ストリキニーネ痙攣(マウス)、ピクロトキシン痙攣(マウス)、聴原発作(ラット)、無酸素痙攣(マウス)、ペンテトゾール痙攣(マウス、ウサギ)、ヘメグライド痙攣(マウス)を抑制する。
- 2) 全般てんかんモデルの光誘発痙攣(ヒヒ)、聴原発作(マウス)を抑制する。
- 3) 部分てんかんモデルのコバルト焦点発作(ネコ)、Kindling痙攣(ネコ)を抑制する。
- 4) 海馬後放電及び扁桃核の発作性放電を抑制する。(ウサギ)
- 5) 中脳網様体刺激による筋肉微細振動の増強効果を鋭敏に抑制する。(ウサギ)
- 6) 躁病の動物モデルと考えられる、デキサンフェタミンとクロロジアゼボキンドとの併用投与により生じる自発運動亢進作用を有意に抑制する。(マウス、ラット)

2. 作用機序^{31)~33)}

本剤の投与により脳内GABA濃度、ドパミン濃度の上昇とともに、セロトニン代謝が促進されることが認められている。これらの事実から、本剤の抗てんかん作用は神経伝達物質の作用を介した脳内の抑制系の賦活作用に基づくと推定されている。抗躁作用および片頭痛発作の発症抑制作用についてもGABA神経伝達促進作用が寄与している可能性が考えられている。

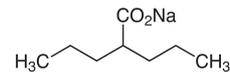
【有効成分に関する理化学的見解】

一般名:バルプロ酸ナトリウム Sodium Valproate

化学名:Monosodium 2-propylpentanoate

分子式:C₈H₁₅NaO₂=166.19

化学構造式:



性状:白色の結晶性の粉末で、特異なにおいがあり、味はわずかに苦い。

本品は吸湿性である(極めて吸湿性が強く、空气中で徐々に潮解する)。

溶解性:水に極めて溶けやすく、エタノール(99.5)又は酢酸(100)に溶けやすい。

分配係数:logP_{oct}=0.26

測定法:フラスコシェイキング法
n-オクタノール/pH7.4緩衝溶液

【包装】

デパケンR錠100mg:[PTP] 100錠(10錠×10)、1000錠(10錠×100)
[バラ] 1000錠

デパケンR錠200mg:[PTP] 100錠(10錠×10)、1000錠(10錠×100)
[バラ] 1000錠

【主要文献及び文献請求先】

(主要文献)	(文献請求No.)
1) Meador K. J., et al.: Lancet Neurol., 12 , 244. (2013)	024-340
2) Christensen J., et al.: JAMA, 309 , 1696. (2013)	023-637
3) Zaccara G., et al.: Clin. Pharmacokinet., 15 , 367. (1988)	015-385
4) Gómez B. M. J., et al.: J. Clin. Pharm. & Ther., 18 , 191. (1993)	015-349
5) Levy R. H., Shen D. D.: Antiepileptic Drugs, 4th ed., 605. (1995)	014-970
6) Perucca E., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 17 , 665. (1984)	005-329
7) Gugler R., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., 12 , 125. (1977)	000-777
8) 緒方宏泰, 増原慶社, 松本宣明: 臨床薬物動態学 - 薬物治療の適正化のために -, 125. (2000)	024-234
9) Riva R., et al.: Clin. Pharmacokinet., 31 , 470. (1996)	015-350
10) Scheyer R. D., Mattson R. H.: Antiepileptic Drugs, 4th ed., 621. (1995)	024-236
11) 武田明夫, 他: てんかん研究, 6 , (2), 196. (1988)	009-204
12) 小林 智, 他: 臨床薬理, 25 , (2), 419. (1994)	012-020
13) 久木野和暁, 他: 久留米医学会雑誌, 34 , (4), 369. (1971)	000-743
14) Vajda F. J. E., et al.: Neurology, 31 , 486. (1981)	000-661
15) Ishizaki T., et al.: Pediatr. Pharmacol., 1 , 291. (1981)	012-092
16) 前田共秀, 他: 九州薬学会会報, 40 , 27. (1986)	008-582
17) 武田明夫, 他: 脳と発達, 8 , (5), 401. (1976)	000-568
18) 龍原 徹, 他: 臨床薬理, 19 , (4), 749. (1988)	009-152
19) Löscher W., et al.: Neuropharmacology, 24 , (5), 427. (1985)	012-093
20) 河合逸雄, 他: 診療と新薬, 25 , (10), 2037. (1988)	009-199
21) 村田忠良, 他: 診療と新薬, 25 , (10), 2073. (1988)	009-179
22) 太田秀臣, 他: 診療と新薬, 25 , (10), 2111. (1988)	009-154
23) 大田原俊輔, 他: 診療と新薬, 25 , (10), 2013. (1988)	009-200
24) Bowden C. L., et al.: JAMA, 271 , 918. (1994)	014-380
25) Pope H. G., et al.: Arch. Gen. Psychiat., 48 , 62. (1991)	014-381
26) 君島健次郎, 他: 米子医学雑誌, 20 , (4), 317. (1969)	000-739

27) 石飛達男, 他: 福岡医学雑誌, 60 , (11), 806, (1969)	000-741
28) 周藤勝一, 他: 応用薬理, 4 , (6), 937, (1970)	000-740
29) 渋谷 健, 他: 東京医科大学雑誌, 30 , (3), 275, (1972)	005-014
30) Cao B-J., et al.: Eur. J. Pharmacol., 237 , 177, (1993)	014-382
31) Kukino K., et al.: Chem. Pharm. Bull., 25 , (9), 2257, (1977)	000-522
32) Emrich H. M., et al.: Arch. Psychiat. Nervenkr., 229 , 1, (1980)	014-384
33) Cutrer F. M., et al.: Br. J. Pharmacol., 116 , 3199, (1995)	019-643

※〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

協和キリン株式会社 <すり相談窓口>
〒100-0004 東京都千代田区大手町1-9-2
電話 0120-850-150
受付時間 9:00~17:30 (土・日・祝日及び弊社休日を除く)

※ 製造販売元

協和キリン株式会社

東京都千代田区大手町1-9-2

IK

抗てんかん剤、躁病・躁状態治療剤、片頭痛治療剤

処方箋医薬品*

日本薬局方 バルプロ酸ナトリウムシロップ

デパケン®シロップ 5%

承認番号	21900AMX01204
薬価収載	2007年12月
販売開始	1975年 3月
再評価結果	1989年12月
効能追加	躁病および躁うつ病の躁状態: 2002年 9月 片頭痛発作の発症抑制: 2011年 6月

DEPAKENE® Syrup 5%

*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)】

〈効能共通〉

- 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、ピアペネム、ドリベネム水和物、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。〕

〈片頭痛発作の発症抑制〉

- 4) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照〕

※【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)】

〈各種てんかんおよびてんかに伴う性格行動障害の治療、躁病および躁うつ病の躁状態の治療〉

妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照〕

【組成・性状】

1. 組成

有効成分	1mL中日局バルプロ酸ナトリウム50mg
添加物	赤色102号、日局パラオキシ安息香酸プロピル、日局パラオキシ安息香酸メチル、日局白糖香料成分として香料、日局プロピレングリコール、日局エタノール、日局グリセリン含有

(本剤1mL中に日局白糖600mgを含有する。)

2. 製剤の性状

外 観	におい	味	規格pH域	識別記号
赤色澄明	パイナップル臭	甘味	7.0~7.8	KH110 (120mLのみラベルに表示)

(用時、水道水、牛乳により混合希釈可)

【効能・効果、用法・用量】

効能・効果	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)およびてんかに伴う性格行動障害(不機嫌・易怒性等)の治療	通常1日量8~24mL(バルプロ酸ナトリウムとして400~1,200mg)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。
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	通常1日量8~16mL(バルプロ酸ナトリウムとして400~800mg)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20mL(バルプロ酸ナトリウムとして1,000mg)を超えないこと。

〈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。

【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女性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に注意すること。

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(メロベン) イミペネム水和物・シラスタ チンナトリウム(チエナム) ピアベネム(オメガシン) ドリベネム水和物 (フィニボックス) テビベネム ピボキシル (オラベネム)	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。

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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

○各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害

錠(200mg)、シロップによる承認時及び1977年12月までの副作用頻度調査において、10,563例中、副作用の発現例は1,529例(発現率14.5%)で、2,141件であった。主な副作用は傾眠582件(5.5%)、失調・ふらつき383件(3.6%)、嘔気・悪心・嘔吐274件(2.6%)、食欲不振182件(1.7%)、胃腸障害157件(1.5%)、全身倦怠感73件(0.7%)等であった。

○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、赤芽球瘻、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。

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。

	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、不穩、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、カルシウム減少

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。

* 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

〈片頭痛発作の発症抑制〉

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。

〈各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害の治療、躁病および躁うつ病の躁状態の治療〉

- 2) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。
- 3) 妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合には、可能な限り単剤投与することが望ましい。[他の抗てんかん剤(特にカルバマゼピン)と併用して投与された患者の中に、奇形を有する児を出産した例が本剤単剤投与群と比較して多いとの疫学的調査報告がある。]

〈効能共通〉

- 4) 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、鼻根扁平、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。
- 5) 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。
- 6) 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。
- 7) 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1,000mg/日(本研究における中央値)未満の場合は[104(99-109)]、1,000mg/日を超える場合は[94(90-99)]であった。¹⁾
- 8) 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)]。²⁾
- 9) 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。
- 10) 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。

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. 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。

【薬物動態】

バルプロ酸の薬物動態の特徴

○薬物動態パラメータ(参考:海外文献報告値)

生物学的利用率 ³⁾	約100% (剤型の違いによらない)
血漿中蛋白結合率 ³⁾	>90% (およそ100 μ g/mL以上の濃度では結合が飽和する。4)
分布容積 ³⁾	0.1~0.4L/kg (ほぼ細胞外液に相当)
全身クリアランス* ⁵⁾	6~8mL/hr/kg (健康成人:16~60歳) 13~18mL/hr/kg (小児てんかん患者:3~16歳、単剤投与時) (高齢者では、全身クリアランスは成人と差はないが、遊離型のクリアランスは低下するとの報告がある。6)
尿中排泄率 ⁷⁾	1~3% (未変化体)

*吸収率を100%と仮定

○全身クリアランスに影響を与える因子

バルプロ酸の全身クリアランスは主に肝固有クリアランスと血漿中非結合率の影響を受ける。5)8)バルプロ酸の主代謝経路に影響を与える可能性のある薬剤を併用する場合は、慎重に投与すること。バルビツール酸製剤、フェニトイン及びカルバマゼピンはバルプロ酸の代謝を誘導すると考えられる9)ので併用には注意が必要である(「相互作用」の項参照)。蛋白結合率が低下した場合、定常状態では総血漿中濃度は低下すると考えられるが、非結合型濃度は低下しないとされている。8)10)

○有効血中濃度:40~120 μ g/mL

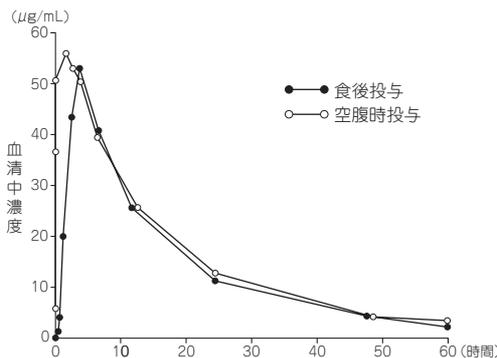
各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害、躁病および躁うつ病の躁状態に対する有効血中濃度に関しては各種の報告があるが、その下限は50 μ g/mLを示唆する報告もあり、上限は150 μ g/mLとする報告もある。

躁病および躁うつ病の躁状態に対する本剤の使用に際しては、急性期治療を目的としているため、原則的に血中濃度モニタリングの実施は必須ではないが、本剤の用量増減時に臨床状態の変化があった場合や、予期した治療効果が得られない場合等には、必要に応じ血中濃度のモニタリングを行い、用量調整することが望ましい。

片頭痛発作に対する本剤の使用に際しては、有効血中濃度が明確になっていないため、原則的に血中濃度モニタリングの実施は必須ではないが、本剤の用量増減時に臨床状態の悪化があった場合等には、必要に応じ血中濃度のモニタリングを行い、用量調整することが望ましい。

1. 吸収¹¹⁾

健康成人8名にデパケン錠(200mg)を1回3錠(600mg)経口投与した場合の血漿中バルプロ酸濃度の推移は下図のとおりである。(測定法:ガスクロマトグラフィー)



また、1-コンパートメントモデルを用いて算出した薬物動態パラメータは下表のとおりである。

薬物動態パラメータ

	C _{max} (μ g/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	Vd (L)	AUC _{0-∞} (μ g·hr/mL)	CL (L/hr)
空腹時投与	59.4 ±6.7	0.92 ±0.57	9.54 ±2.07	9.67 ±1.17	964 ±236	0.73*
食後投与	50.6 ±4.2	3.46 ±0.66	7.92 ±1.78	9.09 ±0.42	868 ±195	0.83*

*CLはVd、Kelより算出した。

mean±S.D., n=8

2. 分布

●体組織への分布(参考:ラットでのデータ)¹²⁾

ラットに¹⁴C-バルプロ酸ナトリウム(100mg/kg)経口投与30分後の体組織への分布は胃>小腸>肝臓>大腸>腎臓>肺>脳>心臓>睾丸>骨の順であった。

●通過性・移行性

血液-脳関門通過性 ¹³⁾	脳内濃度:6.8~27.9%(対血漿中濃度比)
血液-胎盤関門通過性 ¹⁴⁾	臍帯血中濃度:1.7倍(対母体血漿中濃度)
母乳中への移行性 ¹⁵⁾	母乳中濃度:3~6%(対血中濃度比)
髄液への移行性 ¹⁶⁾	髄液中濃度:12%(対血清中濃度比)

●蛋白結合率

添加濃度 (μ g/mL)	20	50	100	150	200
結合率(%)	91.39 ±0.72	91.36 ±0.20	88.63 ±0.72	85.52 ±0.74	80.03 ±0.37

平衡透析法(37℃,3時間)による

mean±S.D.

3. 代謝・排泄¹⁷⁾18)

大半は肝臓で代謝される。健康成人6名を対象にデパケン錠を600mg単回投与したところ、尿中への総排泄量は投与後5日以内に投与量の約60%(バルプロ酸当量)であった。尿中へは主に3-keto体として排泄され、以下バルプロ酸のグルクロン酸抱合体、3-OH体、PGA(2-propyl-glutaric acid)、4-OH体、5-OH体、4-keto体、cis-2-en体、trans-2-en体の順であり、未変化体、3-en体、4-en体はほとんど排泄されなかった。なお、2-en体、4-en体はバルプロ酸より弱い薬理活性がある。

【臨床成績】

○各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害¹⁹⁾20) (錠剤、シロップによる)

国内における2種の二重盲検比較試験を含む臨床試験において、効果判定対象例1,301例での臨床成績の概要は次のとおりである。

てんかん型	単独使用例		他剤併用例	
	有効率(有効例/症例数)	有効率(有効例/症例数)	有効率(有効例/症例数)	有効率(有効例/症例数)
全般てんかん	87.7%(128/146)	69.1%(414/599)		
部分てんかん	75.7%(28/37)	65.4%(134/205)		
その他*	80.4%(37/46)	70.5%(189/268)		

*混合発作、脳波異常、てんかんに伴う性格・行動障害、自律神経発作等

○躁病および躁うつ病の躁状態²¹⁾22)

国内において、本効能に対する臨床成績が明確となる臨床試験は実施していない。

米国での承認取得の際に評価対象となった2種の二重盲検比較試験の成績概要は次のとおりである。

1)米国で、双極性障害患者179例を対象に、バルプロ酸、リチウム又はプラセボを3週間投与する二重盲検比較試験が実施された。その結果、著明改善(躁病評価尺度で少なくとも50%以上改善した割合)を示した割合は、バルプロ酸群48%、リチウム群49%であり、バルプロ酸群及びリチウム群ともにプラセボ群25%に比べ有意に優れていた。有害事象についてバルプロ酸群で多く発現した事象は、嘔吐及び疼痛のみであった。

2)米国で、リチウムに反応しないかあるいは忍容性のない36例の双極性障害患者について、プラセボを対照にバルプロ酸の安全性と有効性が二重盲検比較試験により検討された。その結果、主要有効性評価項目である躁病評価尺度総合点中央値の変化の割合はバルプロ酸群で54%、プラセボ群で5%とバルプロ酸群で有意に優れていた。プラセボ群に比べバルプロ酸群で有意に発現頻度の高い有害事象は認めなかった。

注意)バルプロ酸の躁病および躁うつ病の躁状態に対する、3週間以上の長期使用については、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。

【薬効薬理】

1. 薬理作用²³⁾~27)

- 最大電撃痙攣(マウス、ラット、ウサギ)、ストリキニーネ痙攣(マウス)、ピクロトキシン痙攣(マウス)、聴原発作(ラット)、無酸素痙攣(マウス)、ベンテトラゾール痙攣(マウス、ウサギ)、ベメグライド痙攣(マウス)を抑制する。
- 全般てんかんモデルの光誘発痙攣(ヒヒ)、聴原発作(マウス)を抑制する。
- 部分てんかんモデルのコバルト焦点発作(ネコ)、Kindling痙攣(ネコ)を抑制する。
- 海馬後放電及び扁桃核の発作性放電を抑制する。(ウサギ)
- 中脳網様体刺激による筋肉微細振動の増強効果を鋭敏に抑制する。(ウサギ)
- 躁病の動物モデルと考えられる、デキサンフェタミンとクロロジアセボキッドとの併用投与により生じる自発運動亢進作用を有意に抑制する。(マウス、ラット)

2. 作用機序²⁸⁾～30)

本剤の投与により脳内GABA濃度、ドパミン濃度の上昇とともに、セロトニン代謝が促進されることが認められている。これらの事実から、本剤の抗てんかん作用は神経伝達物質の作用を介した脳内の抑制系の賦活作用に基づくものと推定されている。

抗躁作用および片頭痛発作の発症抑制作用についてもGABA神経伝達促進作用が寄与している可能性が考えられている。

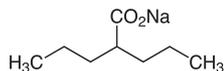
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：バルプロ酸ナトリウム Sodium Valproate

化学名：Monosodium 2-propylpentanoate

分子式：C₈H₁₅NaO₂ = 166.19

化学構造式：



性状：白色の結晶性の粉末で、特異なおいがあり、味はわずかに苦い。

本品は吸湿性である（極めて吸湿性が強く、空气中で徐々に潮解する）。

溶解性：水に極めて溶けやすく、エタノール（99.5）又は酢酸（100）に溶けやすい。

分配係数：logP_{OCT} = 0.26

測定法：フラスコシェイキング法
n-オクタノール/pH7.4緩衝溶液

【包装】

デパケンシロップ5%：120mL、500mL

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉	〈文献請求No.〉
1) Meador K. J., et al.: Lancet Neurol., 12 , 244, (2013)	024-340
2) Christensen J., et al.: JAMA, 309 , 1696, (2013)	023-637
3) Zaccara G., et al.: Clin. Pharmacokinet., 15 , 367, (1988)	015-385
4) Gómez B. M. J., et al.: J. Clin. Pharm. & Ther., 18 , 191, (1993)	015-349
5) Levy R. H., Shen D. D.: Antiepileptic Drugs, 4th ed., 605, (1995)	014-970
6) Perucca E., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 17 , 665, (1984)	005-329
7) Gugler R., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., 12 , 125, (1977)	000-777
8) 緒方宏泰, 増原慶社, 松本宜明: 臨床薬物動態学 -薬物治療の適正化のために-, 125, (2000)	024-234
9) Riva R., et al.: Clin. Pharmacokinet., 31 , 470, (1996)	015-350
10) Scheyer R. D., Mattson R. H.: Antiepileptic Drugs, 4th ed., 621, (1995)	024-236
11) 武田明夫, 他: てんかん研究, 6 , (2), 196, (1988)	009-204
12) 久木野和暁, 他: 久留米医学会雑誌, 34 , (4), 369, (1971)	000-743
13) Vajda F. J. E., et al.: Neurology, 31 , 486, (1981)	000-661
14) Ishizaki T., et al.: Pediatr. Pharmacol., 1 , 291, (1981)	012-092
15) 前田共秀, 他: 九州薬学会会報, 40 , 27, (1986)	008-582
16) 武田明夫, 他: 脳と発達, 8 , (5), 401, (1976)	000-568
17) 龍原 徹, 他: 臨床薬理, 19 , (4), 749, (1988)	009-152
18) Löscher W., et al.: Neuropharmacology, 24 , (5), 427, (1985)	012-093
19) 青木恭規, 他: 脳と神経, 21 , (11), 1297, (1969)	003-404
20) 鈴木昌樹, 他: 医学のあゆみ, 82 , (7), 470, (1972)	000-500
21) Bowden C. L., et al.: JAMA, 271 , 918, (1994)	014-380
22) Pope H. G., et al.: Arch. Gen. Psychiat., 48 , 62, (1991)	014-381
23) 君島健次郎, 他: 米子医学雑誌, 20 , (4), 317, (1969)	000-739
24) 石飛達男, 他: 福岡医学雑誌, 60 , (11), 806, (1969)	000-741
25) 周藤勝一, 他: 応用薬理, 4 , (6), 937, (1970)	000-740
26) 渋谷 健, 他: 東京医科大学雑誌, 30 , (3), 275, (1972)	005-014
27) Cao B-J., et al.: Eur. J. Pharmacol., 237 , 177, (1993)	014-382
28) Kukino K., et al.: Chem. Pharm. Bull., 25 , (9), 2257, (1977)	000-522
29) Emrich H. M., et al.: Arch. Psychiat. Nervenkr., 229 , 1, (1980)	014-384
30) Cutrer F. M., et al.: Br. J. Pharmacol., 116 , 3199, (1995)	019-643

※※〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

協和キリン株式会社 <すり相談窓口>

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-9-2

電話 0120-850-150

受付時間 9:00～17:30 (土・日・祝日及び弊社休日を除く)

※※ 製造販売元

協和キリン株式会社

東京都千代田区大手町1-9-2

IG

089060-6

抗てんかん剤、躁病・躁状態治療剤、片頭痛治療剤

処方箋医薬品*

デパケン®細粒 20%

デパケン®細粒 40%

DEPAKENE® Fine Granules

バルプロ酸ナトリウム細粒

*注意－医師等の処方箋により使用すること

	細粒20%	細粒40%
承認番号	21700AMX00157	21700AMX00158
薬価収載	2006年 6月	2006年 6月
販売開始	1987年10月	1984年 6月
再評価結果	1989年12月	
効能追加	躁病および躁うつ病の躁状態：2002年 9月 片頭痛発作の発症抑制：2011年 6月	

※【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

〈効能共通〉

- 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、ピアペネム、ドリペネム水和物、テピペネム 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。〕

〈片頭痛発作の発症抑制〉

- 4) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

※【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)】

〈各種てんかんおよびてんかに伴う性格行動障害の治療、躁病および躁うつ病の躁状態の治療〉

妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

【組成・性状】

1. 組成

品名	デパケン細粒20%	デパケン細粒40%
有効成分	1g中日局バルプロ酸ナトリウム200mg	1g中日局バルプロ酸ナトリウム400mg
添加物	日局軽質無水ケイ酸、日局バレイショデンブン、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、日局メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	

2. 製剤の性状

品名	外観	味	におい	識別記号
デパケン細粒20%	白色細粒	メントール様の特異な味	無臭	—
デパケン細粒40%	白色細粒	メントール様の特異な味	無臭	KH111 (分包シートに表示)

【効能・効果、用法・用量】

効能・効果	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)およびてんかに伴う性格行動障害(不機嫌・易怒性等)の治療	通常1日量バルプロ酸ナトリウムとして400～1,200mg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。
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	通常1日量バルプロ酸ナトリウムとして400～800mg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1,000mgを超えないこと。

〈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。

【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女性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に注意すること。

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・ベタミブロン (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) ピアペネム(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 ピボキシム (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
バルピツール酸剤 フェノバルビタール等	バルプロ酸の作用が減弱、バルピ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、バルピ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。

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エトスクシמיד アミトリプチリン ノルトリプチリン	左記薬剤の作用が増強することがある。	左記薬剤の血中濃度を上昇させる。
クロバザム	バルプロ酸の作用が増強されることがある。	機序は不明であるが、バルプロ酸の血中濃度が上昇する。
ラモトリギン	左記薬剤の消失半減期が約2倍延長するとの報告がある。	肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。
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 フルフェリンカリウム	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

○各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害

錠(200mg)、シロップによる承認時及び1977年12月までの副作用頻度調査において、10,563例中、副作用の発現例は1,529例(発現率14.5%)で、2,141件であった。主な副作用は傾眠582件(5.5%)、失調・ふらつき383件(3.6%)、嘔気・悪心・嘔吐274件(2.6%)、食欲不振182件(1.7%)、胃腸障害157件(1.5%)、全身倦怠感73件(0.7%)等であった。

○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、脂肪肝等が起こることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。

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。

	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。

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。

※6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

〈片頭痛発作の発症抑制〉

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。

〈各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害の治療、躁病および躁うつ病の躁状態の治療〉

- 2) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
- 3) 妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合には、可能な限り単剤投与することが望ましい。[他の抗てんかん剤(特にカルバマゼピン)と併用して投与された患者の中に、奇形を有する児を出産した例が本剤単剤投与群と比較して多いとの疫学的調査報告がある。]

〈効能共通〉

- 4) 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、鼻根扁平、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。
- 5) 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。
- 6) 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。
- 7) 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1,000mg/日(本研究における中央値)未満の場合は[104(99-109)]、1,000mg/日を超える場合は[94(90-99)]であった。¹⁾
- 8) 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)]。²⁾
- 9) 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關与する可能性があるとの報告がある。
- 10) 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。

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。ナロキシンの投与が有効であったとする報告がある。

9. 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。

【薬物動態】

バルプロ酸の薬物動態の特徴

○薬物動態パラメータ(参考:海外文献報告値)

生物学的利用率 ³⁾	約100%(剤型の違いによらない)
血漿中蛋白結合率 ³⁾	>90%(およそ100µg/mL以上の濃度では結合が飽和する。4)
分布容積 ³⁾	0.1~0.4L/kg(ほぼ細胞外液に相当)
全身クリアランス* ⁵⁾	6~8mL/hr/kg(健康成人:16~60歳) 13~18mL/hr/kg(小児てんかん患者:3~16歳、単剤投与時) (高齢者では、全身クリアランスは成人と差はないが、遊離型のクリアランスは低下するとの報告がある。6)
尿中排泄率 ⁷⁾	1~3%(未変化体)

*吸収率を100%と仮定

○全身クリアランスに影響を与える因子

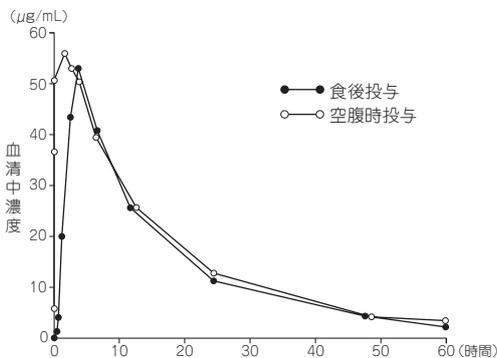
バルプロ酸の全身クリアランスは主に肝固有クリアランスと血漿中非結合率の影響を受ける。5)8) バルプロ酸の主要代謝経路に影響を与える可能性のある薬剤を併用する場合は、慎重に投与すること。バルピツール酸製剤、フェニトイン及びカルバマゼピンはバルプロ酸の代謝を誘導すると考えられる9)ので併用には注意が必要である(「相互作用」の項参照)。蛋白結合率が低下した場合、定常状態では総血漿中濃度は低下すると考えられるが、非結合型濃度は低下しないとされている。8)10)

○有効血中濃度:40~120µg/mL

各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害、躁病および躁うつ病の躁状態に対する有効血中濃度に関しては各種の報告があるが、その下限は50µg/mLを示唆する報告もあり、上限は150µg/mLとする報告もある。
躁病および躁うつ病の躁状態に対する本剤の使用に際しては、急性期治療を目的としているため、原則的に血中濃度モニタリングの実施は必須ではないが、本剤の用量増減時に臨床状態の変化があった場合や、予期した治療効果が得られない場合等には、必要に応じ血中濃度のモニタリングを行い、用量調整することが望ましい。
片頭痛発作に対する本剤の使用に際しては、有効血中濃度が明確になっていないため、原則的に血中濃度モニタリングの実施は必須ではないが、本剤の用量増減時に臨床状態の悪化があった場合等には、必要に応じ血中濃度のモニタリングを行い、用量調整することが望ましい。

1. 吸収¹¹⁾

健康成人8名にデパケン錠(200mg)を1回3錠(600mg)経口投与した場合の血漿中バルプロ酸濃度の推移は下図のとおりである。(測定法:ガスクロマトグラフィー)



また、1-コンパートメントモデルを用いて算出した薬物動態パラメータは下表のとおりである。

薬物動態パラメータ

	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	V _d (L)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	CL (L/hr)
空腹時投与	59.4 ±6.7	0.92 ±0.57	9.54 ±2.07	9.67 ±1.17	964 ±236	0.73*
食後投与	50.6 ±4.2	3.46 ±0.66	7.92 ±1.78	9.09 ±0.42	868 ±195	0.83*

*CLはV_d、K_{el}より算出した。

mean±S.D., n=8

2. 分布

●体組織への分布(参考:ラットでのデータ)¹²⁾

ラットに¹⁴C-バルプロ酸ナトリウム(100mg/kg)経口投与30分後の体組織への分布は胃>小腸>肝臓>大腸>腎臓>肺>脳>心臓>睾丸>骨の順であった。

●通過性・移行性

血液-脳関門通過性 ¹³⁾	脳内濃度:6.8~27.9%(対血漿中濃度比)
血液-胎盤関門通過性 ¹⁴⁾	臍帯血中濃度:1.7倍(対母体血漿中濃度)
母乳中への移行性 ¹⁵⁾	母乳中濃度:3~6%(対血中濃度比)
髄液への移行性 ¹⁶⁾	髄液中濃度:12%(対血清中濃度比)

●蛋白結合率

添加濃度 (µg/mL)	20	50	100	150	200
結合率(%)	91.39 ±0.72	91.36 ±0.20	88.63 ±0.72	85.52 ±0.74	80.03 ±0.37

平衡透析法(37°C 3時間)による

mean±S.D.

3. 代謝・排泄¹⁷⁾¹⁸⁾

大半は肝臓で代謝される。健康成人6名を対象にデパケン錠を600mg単回投与したところ、尿中への総排泄量は投与後5日以内に投与量の約60%(バルプロ酸当量)であった。尿中へは主に3-keto体として排泄され、以下バルプロ酸のグルクロン酸抱合体、3-OH体、PGA(2-propyl-glutaric acid)、4-OH体、5-OH体、4-keto体、cis-2-en体、trans-2-en体の順であり、未変化体、3-en体、4-en体はほとんど排泄されなかった。なお、2-en体、4-en体はバルプロ酸より弱いが薬理活性がある。

【臨床成績】

○各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害¹⁹⁾²⁰⁾

(錠剤、シロップによる)

国内における2種の二重盲検比較試験を含む臨床試験において、効果判定対象例1,301例での臨床成績の概要は次のとおりである。

てんかん型	単独使用例 有効率(有効例/症例数)	他剤併用例 有効率(有効例/症例数)
全般てんかん	87.7%(128/146)	69.1%(414/599)
部分てんかん	75.7%(28/37)	65.4%(134/205)
その他*	80.4%(37/46)	70.5%(189/268)

*混合発作、脳波異常、てんかんに伴う性格・行動障害、自律神経発作等

○躁病および躁うつ病の躁状態²¹⁾²²⁾

国内において、本効能に対する臨床成績が明確となる臨床試験は実施していない。

米国での承認取得の際に評価対象となった2種の二重盲検比較試験の成績概要は次のとおりである。

- 米国で、双極性障害患者179例を対象に、バルプロ酸、リチウム又はプラセボを3週間投与する二重盲検比較試験が実施された。その結果、著明改善(躁病評価尺度で少なくとも50%以上改善した割合)を示した割合は、バルプロ酸群48%、リチウム群49%であり、バルプロ酸群及びリチウム群ともにプラセボ群25%に比べ有意に優れていた。有害事象についてバルプロ酸群で多く発現した事象は、嘔吐及び疼痛のみであった。
- 米国で、リチウムに反応しないかあるいは忍容性のない36例の双極性障害患者について、プラセボを対照にバルプロ酸の安全性と有効性が二重盲検比較試験により検討された。その結果、主要有効性評価項目である躁病評価尺度総合点中央値の変化の割合はバルプロ酸群で54%、プラセボ群で5%とバルプロ酸群で有意に優れていた。プラセボ群に比べバルプロ酸群で有意に発現頻度の高い有害事象は認めなかった。

注意)バルプロ酸の躁病および躁うつ病の躁状態に対する、3週間以上の長期使用については、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。

【薬効薬理】

1. 薬理作用^{23)~27)}

- 最大電撃痙攣(マウス、ラット、ウサギ)、ストリキニーネ痙攣(マウス)、ピクロトキシン痙攣(マウス)、聴原発作(ラット)、無酸素痙攣(マウス)、ペントラゾール痙攣(マウス、ウサギ)、ベメグライド痙攣(マウス)を抑制する。
- 全般てんかんモデルの光誘発痙攣(ヒヒ)、聴原発作(マウス)を抑制する。
- 部分てんかんモデルのコバルト焦点発作(ネコ)、Kindling痙攣(ネコ)を抑制する。
- 海馬後放電及び扁桃核の発作性放電を抑制する。(ウサギ)

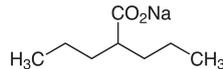
- 5) 中脳網様体刺激による筋肉微細振動の増強効果を鋭敏に抑制する。(ウサギ)
- 6) 躁病の動物モデルと考えられる、デキサンフェタミンとクロロジアゼボキンドとの併用投与により生じる自発運動亢進作用を有意に抑制する。(マウス、ラット)

2. 作用機序^{28)~30)}

本剤の投与により脳内GABA濃度、ドパミン濃度の上昇とともに、セロトニン代謝が促進されることが認められている。これらの事実から、本剤の抗てんかん作用は神経伝達物質の作用を介した脳内の抑制系の賦活作用に基づくものと推定されている。抗躁作用および片頭痛発作の発症抑制作用についてもGABA神経伝達促進作用が寄与している可能性が考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：バルプロ酸ナトリウム Sodium Valproate
 化学名：Monosodium 2-propylpentanoate
 分子式：C₈H₁₅NaO₂ = 166.19
 化学構造式：



性状：白色の結晶性の粉末で、特異なおいがあり、味はわずかに苦い。
 本品は吸湿性である(極めて吸湿性が強く、空气中で徐々に潮解する)。
 溶解性：水に極めて溶けやすく、エタノール(99.5)又は酢酸(100)に溶けやすい。

分配係数：logP_{oct} = 0.26

測定法：フラスコシェイキング法
 n-オクタノール/pH7.4緩衝溶液

【包 装】

デバケン細粒20%:[バラ] 100g、500g
 デバケン細粒40%:[分包] 0.5g×120包、0.5g×1200包、
 1g×120包
 [バラ] 100g、500g

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉	〈文献請求No.〉
1) Meador K. J., et al.: Lancet Neurol., 12 , 244, (2013)	024-340
2) Christensen J., et al.: JAMA, 309 , 1696, (2013)	023-637
3) Zaccara G., et al.: Clin. Pharmacokinet., 15 , 367, (1988)	015-385
4) Gómez B. M. J., et al.: J. Clin. Pharm. & Ther., 18 , 191, (1993)	015-349
5) Levy R. H., Shen D. D.: Antiepileptic Drugs, 4th ed., 605, (1995)	014-970
6) Perucca E., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., 17 , 665, (1984)	005-329
7) Gugler R., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., 12 , 125, (1977)	000-777
8) 緒方宏泰, 増原慶社, 松本宜明: 臨床薬物動態学 -薬物治療の適正化のために-, 125, (2000)	024-234
9) Riva R., et al.: Clin. Pharmacokinet., 31 , 470, (1996)	015-350
10) Scheyer R. D., Mattson R. H.: Antiepileptic Drugs, 4th ed., 621, (1995)	024-236
11) 武田明夫, 他: てんかん研究, 6 , (2), 196, (1988)	009-204
12) 久木野和暁, 他: 久留米医学会雑誌, 34 , (4), 369, (1971)	000-743
13) Vajda F. J. E., et al.: Neurology, 31 , 486, (1981)	000-661
14) Ishizaki T., et al.: Pediatr. Pharmacol., 1 , 291, (1981)	012-092
15) 前田共秀, 他: 九州薬学会会報, 40 , 27, (1986)	008-582
16) 武田明夫, 他: 脳と発達, 8 , (5), 401, (1976)	000-568
17) 龍原 徹, 他: 臨床薬理, 19 , (4), 749, (1988)	009-152
18) Löscher W., et al.: Neuropharmacology, 24 , (5), 427, (1985)	012-093
19) 青木恭規, 他: 脳と神経, 21 , (11), 1297, (1969)	003-404
20) 鈴木昌樹, 他: 医学のあゆみ, 82 , (7), 470, (1972)	000-500
21) Bowden C. L., et al.: JAMA, 271 , 918, (1994)	014-380
22) Pope H. G., et al.: Arch. Gen. Psychiat., 48 , 62, (1991)	014-381
23) 君島健次郎, 他: 米子医学雑誌, 20 , (4), 317, (1969)	000-739
24) 石飛達男, 他: 福岡医学雑誌, 60 , (11), 806, (1969)	000-741
25) 周藤勝一, 他: 応用薬理, 4 , (6), 937, (1970)	000-740
26) 渋谷 健, 他: 東京医科大学雑誌, 30 , (3), 275, (1972)	005-014
27) Cao B.-J., et al.: Eur. J. Pharmacol., 237 , 177, (1993)	014-382
28) Kukino K., et al.: Chem. Pharm. Bull., 25 , (9), 2257, (1977)	000-522
29) Emrich H. M., et al.: Arch. Psychiat. Nervenkr., 229 , 1, (1980)	014-384
30) Cutrer F. M., et al.: Br. J. Pharmacol., 116 , 3199, (1995)	019-643

※※〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

協和キリン株式会社 <すり相談窓口>
 〒100-0004 東京都千代田区大手町1-9-2
 電話 0120-850-150
 受付時間 9:00~17:30(土・日・祝日及び弊社休日を除く)

※※ 製造販売元

協和キリン株式会社

東京都千代田区大手町1-9-2

IG



* * 2014年10月改訂(第6版)
* 2009年7月改訂
貯法：気密容器・室温保存
使用期限：外箱等に記載

日本標準商品分類番号
871131

抗てんかん剤

処方箋医薬品[※]

クランポール[®]末 クランポール錠200mg

<アセチルフェネトライド製剤>

CRAMPOL[®]

	末	錠200mg
承認番号	21400AMZ00176	21900AMX01415
薬価収載	2002年7月	2007年12月
販売開始	1962年10月	1962年11月
再評価結果	1975年6月	

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

® 登録商標

禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分又はフェニル尿素系化合物に対し過敏症の患者

組成・性状

販売名	クランポール末	クランポール錠200mg						
成分・含量	1g中アセチルフェネトライド1g	1錠中アセチルフェネトライド200mg						
添加物	—————	トウモロコシデンプン、ステアリン酸マグネシウム						
剤形	白色の結晶性の粉末	白色の割線入り素錠						
におい・味	わずかに特異なにおいがあり、味はわずかに苦い。	—————						
外形	—————							
大きさ	—————	<table border="1"> <thead> <tr> <th>直径 (mm)</th> <th>厚さ (mm)</th> <th>重さ (g)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>9.5</td> <td>3.8</td> <td>0.30</td> </tr> </tbody> </table>	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (g)	9.5	3.8	0.30
直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (g)						
9.5	3.8	0.30						
識別コード	—————	P205						

効能・効果

てんかんのけいれん発作

強直間代発作(全般けいれん発作、大発作)

焦点発作(ジャクソン型発作を含む)

精神運動発作

自律神経発作

用法・用量

アセチルフェネトライドとして、通常成人1日0.3～0.4g、小児0.1～0.2gを、1日3回毎食後に分割投与より始め、十分な効果が得られるまで1日量0.1gずつ漸増し、有効投与量を決め、これを維持量とする。維持量は通常次のとおりである。

成人 0.6～1.2g

学童 0.4～0.6g

幼児 0.3～0.4g

乳児 0.2g

なお、年齢、症状により適宜増減する。

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)

薬物過敏症の患者

2. 重要な基本的注意

(1) 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。

(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。

3. 相互作用

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
アセタゾラミド	クル病、骨軟化症があらわれやすい。〔副作用〕(2)の項参照〕	本剤によるビタミンDの分解促進、アセタゾラミドによる代謝性アシドーシス、腎尿管障害の影響が考えられている。

4. 副作用

本剤は副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用

再生不良性貧血

再生不良性貧血があらわれることがあるので、このような場合には、減量するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

分類	頻度不明
過敏症(注1)	猩紅熱様・麻疹様・中毒様発疹
血液(注2)	白血球減少
肝臓	黄疸等の肝障害
腎臓	腎障害
精神神経系	眠気、不眠、運動失調、構音障害、注意力・集中力・反射運動能力等の低下、もうろう感、眩暈、神経過敏、焦躁感、不安、頭痛、倦怠感
消化器	食欲不振、悪心
骨・歯(注3)	クル病、骨軟化症、歯牙の形成不全
その他	流涎、熱感

注1：このような場合には、投与を中止すること。

注2：このような場合には、減量するなど適切な処置を行うこと。

注3：連用により、これらの症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常(血清アルカリホスファターゼ値の上昇、血清カルシウム・無機リンの低下等)があらわれた場合には、減量又はビタミンDの投与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。〕

6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

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。〔動物実験(マウス)で催奇形作用(開眼症)が報告されている。〕

*7. その他の注意

海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照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。

■薬効薬理

アセチルフエネトライドは最大電撃けいれん(マウス、ラット)及びペンテトラゾールけいれん(マウス、ラット)に対して強い抑制作用を示す。また、neurotoxicityを考慮に入れた治療係数(NTD/ED₅₀)は同系のフェネトライドやフェナセミドよりも大きい¹⁾。

■有効成分に関する理化学的知見



一般名：アセチルフエネトライド Acetylpheneturide

化学名：N-(2-Phenylbutyryl)-N'-acetylurea

分子式：C₁₅H₁₅N₂O₃

分子量：248.28

融点：98～102℃

性状：白色の結晶性の粉末で、わずかに特異なおいがあり、味はわずかに苦い。メタノール又はアセトンに溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

■包装

クランボール末： [バラ]100g

クランボール錠200mg： [バラ]500錠

■主要文献

1) Nakamura, K., et al. : Arzneimittel.-Forsch. /Drug Res., 18 : 524, 1968

■文献請求先、製品に関するお問い合わせ先

大日本住友製薬株式会社
〒541-0045 大阪市中央区道修町2-6-8

くすり情報センター

TEL 0120-034-389

製造販売元
大日本住友製薬株式会社
大阪市中央区道修町2-6-8



* * 2014年11月改訂(第6版)

* 2009年7月改訂

貯法：室温保存

使用期限：外箱等に記載

抗てんかん剤

処方箋医薬品^(註)

アクセノン[®]末

<エトトイン>

ACCENON[®]

® 登録商標

日本標準商品分類番号
871132

承認番号	21400AMY00093
薬備収載	2002年7月
販売開始	1960年7月
再評価結果	1975年6月

注) 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)

本剤の成分又はヒダントイン系化合物に対し過敏症の患者

組成・性状

販売名	アクセノン末
成分・含量	1g中エトトイン1g
剤形	白色の結晶性の粉末
におい・味	においはなく、味はわずかに苦い。

効能・効果

てんかんのけいれん発作

強直間代発作(全般けいれん発作、大発作)

用法・用量

エトトインとして、通常成人1日1～3gを毎食後及び就寝前の4回に分割経口投与する。

小児には1日0.5～1gを4回に分割経口投与する。

一般に、初回より大量投与することは避け、少量より始め、十分な効果が得られるまで漸増する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

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) 肝障害のある患者〔肝障害の悪化、また、血中濃度上昇のおそれがある。〕
- (2) 血液障害のある患者〔血液障害が悪化するおそれがある。〕
- (3) 薬物過敏症の患者
- (4) 甲状腺機能低下症の患者〔甲状腺機能の異常をきたすおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 混合発作型では、単独投与により小発作の誘発又は増悪を招くことがある。
- (2) 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) 眼振、構音障害、運動失調、眼筋麻痺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。
- (4) 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。
- (5) 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。

3. 相互作用

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
ジスルフィラム イソニアジド パラアミノサ リチル酸	本剤の血中濃度が上昇し、中毒症状(眼振、構音障害、運動失調、眼筋麻痺等)があらわれることがあるので、このような場合には、減量するなど注意すること。〔「重要な基本的注意」(3)の項参照〕	これらの薬剤が本剤の肝代謝を抑制すると考えられている。
クマリン系抗 凝血剤 ワルファリ ン	本剤の血中濃度が上昇し、中毒症状(眼振、構音障害、運動失調、眼筋麻痺等)があらわれることがあるので、このような場合には、減量するなど注意すること。〔「重要な基本的注意」(3)の項参照〕。また、クマリン系抗凝血剤の作用が増強することがあるので、通常より頻回に血液凝固時間の測定を行い、クマリン系抗凝血剤の用量を調整すること。	クマリン系抗凝血剤が本剤の肝代謝を抑制する。本剤による蛋白結合からの置換により、クマリン系抗凝血剤の血中濃度が上昇する。
アセタゾラミ ド	クル病、骨軟化症があらわれやすい。〔「副作用」(2)の項参照〕	本剤によるビタミンD分解促進、アセタゾラミドによる代謝性アシドーシス、腎尿細管障害の影響が考えられている。

4. 副作用

本剤は副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 類薬による重大な副作用〔類似化合物(フェニトイン)〕

*1) 皮膚粘膜炎候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)

観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、痒痒感、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) 過敏症候群

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) SLE様症状

SLE様症状(発熱、紅斑、関節痛、肺炎、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)再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、単球性白血病、血小板減少、溶血性貧血、赤芽球癆
観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- *5)劇症肝炎、肝機能障害、黄疸
劇症肝炎、著しい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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- *6)間質性肺炎
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(肺臓炎)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。
- *7)悪性リンパ腫、リンパ節腫脹
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、減量するなど適切な処置を行うこと。
- *8)小脳萎縮
長期投与例で、小脳萎縮があらわれることがあり、持続した本剤の血中濃度上昇との関連が示唆されているので、小脳症状(眼振、構音障害、運動失調等)に注意し、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、直ちに減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- *9)横紋筋融解症
横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。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。
- *10)急性腎不全、間質性腎炎
急性腎不全、間質性腎炎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

分類	頻度不明
過敏症 (注1)	猩紅熱様・麻疹様・中毒疹様発疹
血液 (注2)	巨赤芽球性貧血、白血球減少
精神神経系	運動失調、注意力・集中力・反射運動能力等の低下、眠気、頭痛、倦怠感、不眠、不安、しびれ感
眼 (注3)	複視、眼振
消化器	食欲不振、悪心・嘔吐
骨・歯 (注4)	クル病、骨軟化症、歯牙の形成不全
その他	発熱、舌のもつれ、甲状腺機能検査値(血清T ₄ 値等)の異常

- 注1：このような場合には、投与を中止すること。
注2：このような場合には、減量するなど適切な処置を行うこと。
注3：これらの症状があらわれることがあるので、定期的に視力検査を行うことが望ましい。
注4：連用により、これらの症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常(血清アルカリホスファターゼ値の上昇、血清カルシウム・無機リンの低下等)があらわれた場合には、減量又はビタミンDの投与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。〔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。〔重要な基本的注意〕(2)の項参照〕

6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

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。〔妊娠中に本剤を単独、又は併用投与された患者の中に、奇形を有する児(口唇裂、口蓋裂等)を出生した例が多いとの疫学的調査報告がある。〕

*7. その他の注意

海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照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。

■薬物動態

1. 血漿中濃度¹⁾

〔健康成人(外国人)、空腹時500mg 1回投与〕

Tmax(h)	Cmax(μ g/mL)	t _{1/2} (h)
1.4	11.7	7.8

2. 血清蛋白結合率²⁾

41.2%〔てんかん患者(外国人)、25mg/kg 1回投与、平衡透析法〕

3. 主な代謝産物及び代謝経路³⁾(参考)

主として肝臓でN-脱エチル化を受け、次いでヒダントイン環が開環してphenylhydantoic acidとなる。(イヌ)

4. 排泄経路及び排泄率

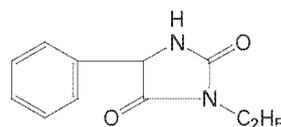
排泄経路：主として尿中

排泄率³⁾(参考)：投与後48時間までに投与量の23.5%が尿中排泄された。(イヌ、2g 1回投与)

■薬効薬理

エトトインは、マウスで電撃けいれん、ペンテトラゾールけいれんに対し抑制作用を示す。その経口有効量は300～400mg/kgで、特に電撃けいれんに対する抑制作用が強い。作用は3～4時間持続する。作用機序は十分解明されていないが、フェニトインに類似した機序によるものと考えられている。

■有効成分に関する理化学的知見



一般名：エトトイン Ethotoin

化学名：3-Ethyl-5-phenylhydantoin

分子式：C₁₁H₁₂N₂O₂

分子量：204.23

融点：90～95℃

性状：白色の結晶性の粉末で、においはなく、味はわずかに苦い。エタノール(95)又はクロロホルムに溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けやすく、水に溶けにくい。

■包装

アクセノン末：〔バラ〕100g

■主要文献

- 1)Meyer, M. C., et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 33 : 329, 1983
- 2)Troupin, A. S., et al. : Ann. Neurol., 6 : 410, 1979
- 3)Dudley, K. H., et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 175 : 27, 1970

■文献請求先、製品に関するお問い合わせ先

大日本住友製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町2-6-8

くすり情報センター
TEL 0120-034-389

製造販売元

大日本住友製薬株式会社
大阪市中央区道修町2-6-8

※※2019年4月改訂(第24版)
※2017年3月改訂

日本標準商品分類番号
871125、871134

貯法
原末：室温保存 散10%：遮光、室温保存 〔取扱い上の注意〕参照 錠30mg：室温保存 エリキシル0.4%：室温保存 〔取扱い上の注意〕参照

	原末	散10%	錠30mg	エリキシル0.4%
承認番号	22100AMX01363	21400AMZ00036	15100AMZ01027	21800AMX10139
薬価収載	2009年9月	2002年10月	1950年10月	2006年6月
販売開始	1944年1月	1961年5月	1948年8月	1956年2月
再評価結果	1997年6月	1997年6月	1997年6月	1997年6月

催眠・鎮静・抗けいれん剤

使用期限
包装に表示の使用期限内に使用すること。

劇薬、向精神薬
習慣性医薬品：注意－習慣性あり
処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

日本薬局方 フェノバルビタール

日本薬局方 フェノバルビタール散10%

フェノバルビタール錠

フェノバルビタール芳香甘味液

フェノバル®原末
フェノバル®散10%
フェノバル®錠30mg
フェノバル®エリキシル0.4%

PHENOBAL® POWDER, TABLETS, ELIXIRS

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

【共通(原末、散、錠、エリキシル)】

1. 本剤の成分又はバルビツール酸系化合物に対して過敏症の患者
2. 急性間欠性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。〕
- ※※ 3. ポリコナゾール、タダラフィル(肺高血圧症を適応とする場合)、アスナプレビル、ダクラタスビル、パニプレビル、マシテンタン、エルバスビル、グラゾプレビル、チカグレロル、アルテメテル・ルメファントリン、ダクラタスビル・アスナプレビル・ベクラブビル、ダルナビル・コピシスタット、リルピピリン、リルピピリン・テノホビル ジソプロキシル・エムトリシタピン、リルピピリン・テノホビル アラフェナミド・エムトリシタピン、エルピテグラビル・コピシスタット・エムトリシタピン・テノホビル アラフェナミド、エルピテグラビル・コピシスタット・エムトリシタピン・テノホビル ジソプロキシル、ソホスプビル・ベルパタスビル、ドルテグラビル・リルピピリンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

【エリキシル】

4. ジスルフィラム、シアナミド、プロカルバジン塩酸塩を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

【組成・性状】

1. 組成

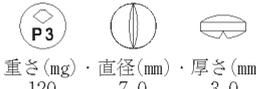
1g、1錠又は1mL中にそれぞれ次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
フェノバル原末	日本薬局方 フェノバルビタール	
フェノバル散10%	日本薬局方 フェノバルビタール 100mg	乳糖水和物、赤色三号アルミニウムレーキ
フェノバル錠30mg	日本薬局方 フェノバルビタール 30mg	乳糖水和物、パレイシヨアンプン、タルク、ステアリン酸マグネシウム
フェノバルエリキシル0.4%	日本薬局方 フェノバルビタール 4mg	エタノール、グリセリン、プロピレングリコール、サッカリンナトリウム水和物、単シロップ、パラオキシ安息香酸エチル、赤色二号、香料、バニリン

2. 製剤の性状

フェノバル原末：白色の結晶又は結晶性の粉末である。
フェノバル散10%：淡紅色の散剤である。

フェノバル錠30mg：白色の素錠である。
フェノバルエリキシル0.4%：赤色澄明のエリキシル剤である。

販売名	識別コード	外形等
フェノバル錠30mg	◇P3	 重さ(mg)・直径(mm)・厚さ(mm) 120 7.0 3.0

【効能又は効果】

不眠症

不安緊張状態の鎮静

てんかんのけいれん発作

強直間代発作(全般けいれん発作、大発作)、
焦点発作(ジャクソン型発作を含む)

自律神経発作、精神運動発作

【用法及び用量】

フェノバルビタールとして、通常成人1日30～200mgを1～4回に分割経口投与する。

不眠症の場合は、フェノバルビタールとして、通常成人1回30～200mgを就寝前に経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

不眠症には、就寝の直前に服用させること。また、服用して就寝した後、睡眠途中において一時的に起床して仕事等をする可能性があるときは服用させないこと。

【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) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- (2) 虚弱者、呼吸機能の低下している患者〔呼吸抑制を起こすことがある。〕
- (3) 頭部外傷後遺症又は進行した動脈硬化症の患者〔本剤の作用が強くあらわれることがある。〕
- (4) 心障害のある患者〔血圧低下や心拍数減少を起こすおそれがある。〕
- (5) 肝障害、腎障害のある患者〔これらの症状の悪化、また血中濃度上昇のおそれがある。〕
- (6) 薬物過敏症の患者
- (7) アルコール中毒のある患者〔中枢抑制作用が増強される。〕
- (8) 薬物依存の傾向又は既往歴のある患者〔精神依存及び身体依存を示すことがある。〕
- (9) 重篤な神経症の患者〔依存を示すおそれがある。〕
- (10) 甲状腺機能低下症の患者〔甲状腺機能の異常をきたすおそれがある。〕

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) 連用により薬物依存を生じることがあるので、てんかんの治療に用いる場合以外は、漫然とした継続投与による長期使用を避けること。本剤の投与を継続する場合には、治療上の必要性を十分に検討すること(「重大な副作用」の項参照)。
- (4) 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. 相互作用

本剤は薬物代謝酵素CYP3A等の誘導作用を有する。

(1) 併用禁忌(併用しないこと)

〔共通(原末、散、錠、エリキシル)〕

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ポリコナゾール (プイフェンド) タダラフィル (肺高血圧症を適応とする場合：アドシルカ) アスナブレビル (スンペブラ) ダクラタスビル (ダクルインザ) パニプレビル (パニヘップ) マシテンタン (オプスミット)	これらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがある。	本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A)誘導作用による。
※※ エルバスビル (エレルサ)		
※※ グラゾプレビル (グラジナ)		
※※ チカグレロロ (プリリント)		
※※ アルテメテル・ルメファントリン (リアメット配合錠)		
※※ ダクラタスビル・アスナブレビル・ベクラブビル (ジメンシー配合錠)		
※※ ダルナビル・コピシスタット (プレジコピックス配合錠)		
※※ リルピピリン (エジェラント)	リルピピリンの代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがある。	
※※ リルピピリン・テノホビル ジソプロキシル・エムトリシタピン (コムブレラ配合錠)		
※※ リルピピリン・テノホビル アラフェナミド・エムトリシタピン (オデフシイ配合錠)	リルピピリン及びテノホビル アラフェナミドの血中濃度が低下するおそれがある。	本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A)誘導作用及びP糖蛋白誘導作用による。

※※ エルピテグラビル・コピシスタット・エムトリシタピン・テノホビル アラフェナミド (ゲンボイヤ配合錠)	エルピテグラビル、コピシスタット及びテノホビル アラフェナミドの血中濃度が低下するおそれがある。	本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A)誘導作用及びP糖蛋白誘導作用による。
※※ エルピテグラビル・コピシスタット・エムトリシタピン・テノホビル ジソプロキシル (スタリビルド配合錠)	エルピテグラビル及びコピシスタットの血中濃度が低下するおそれがある。	
※※ ソホスブビル・ベルパタスビル (エプクルーサ配合錠)	ソホスブビル及びベルパタスビルの血中濃度が低下するおそれがある。	
※※ ドルテグラビル・リルピピリン (ジヤルカ配合錠)	ドルテグラビル及びリルピピリンの血中濃度が低下するおそれがある。	本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A)誘導作用及びUGT1A1誘導作用による。

〔エリキシル〕

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジスルフィラム (ノックピン) シアナミド (シアナマイド) プロカルバジン塩酸塩	これらの薬剤とのアルコール反応(顔面潮紅、血圧低下、悪心、頻脈、めまい、呼吸困難、視力低下等)を起こすおそれがある。	エリキシル剤はエタノールを含有しているため。

(2) 併用注意(併用に注意すること)

〔共通(原末、散、錠、エリキシル)〕

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体、バルビツール酸誘導体、トランキライザー、トピラマート等 抗ヒスタミン剤 ジフェンヒドラミン等 アルコール	相互に作用が増強されることがあるので、減量するなど注意すること。	相加的中枢神経抑制作用による。
MAO阻害剤		機序不明
三環系抗うつ剤 イミプラミン等 四環系抗うつ剤 マプロチリン等	(1) 相互に作用が増強されることがあるので、減量するなど注意すること。 (2) これらの抗うつ剤の血中濃度が低下することがある ^{※)} 。	(1) 相加的中枢神経抑制作用による。 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
メチルフェニデート	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤を減量するなど注意すること。	メチルフェニデートが肝代謝を抑制すると考えられている。
バルプロ酸 スチリベントール	(1) 本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。 (2) これらの薬剤の血中濃度が低下することがある ^{※)} 。	(1) これらの薬剤が肝代謝を抑制する。 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
クロバザム	(1) 本剤の血中濃度が上昇することがある。 (2) クロバザムの血中濃度が低下することがある ^{※)} 。	(1) 機序不明 (2) 本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
イリノテカン	イリノテカンの活性代謝物の血中濃度が低下し、作用が減弱することがあるので、併用を避けることが望ましい。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。

※※	主にCYP3Aの基質となる薬剤 アゼルニジピン イグラチモド イマチニブ インジナビル カルバマゼピン サキナビル シクロスポリン ゾニサミド タクロリムス フェロジピン ベラパミル モンテルカスト 等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン等 卵胞ホルモン剤・ 黄体ホルモン剤 ノルゲストレル・ エチニルエスト ラジオール等 PDE5阻害剤 タダラフィル(勃 起不全、前立腺 肥大症に伴う排 尿障害を適応と する場合：シアリ ス、ザルテア)、 シルデナフィル、 バルデナフィル	これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱することがあるので、用量に注意すること ^{※)} 。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
※※	アミノフィリン水和物 クロラムフェニコール テオフィリン パロキセチン フレカイニド		
※※	ラモトリギン デフェラシロクス カナグリフロジン	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある ^{※)} 。	本剤がこれらの薬剤のグルクロン酸結合を促進する。
※※	ルフィナミド		機序不明
※※	アピキサバン		本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用及びP糖蛋白誘導作用による。
※※	ソホスブビル レゾバスビル・ソ ホスブビル グレカプレビル・ ピブレタスビル テノホビル アラ フェナミド		本剤のP糖蛋白誘導作用による。
※※	ドキシサイクリン	ドキシサイクリンの血中濃度半減期が短縮することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
※※	クマリン系抗凝血 剤 ワルファリン	クマリン系抗凝血剤の作用が減弱することがあるので、通常より頻回に血液凝固時間の測定を行い、クマリン系抗凝血剤の用量を調整すること。	
※※	アルベンダゾール	アルベンダゾールの活性代謝物の血中濃度が低下し、効果が減弱することがある。	機序不明
※※	利尿剤 チアジド系降圧 利尿剤等	起立性低血圧が増強されることがあるので、減量するなど注意すること。	機序は不明であるが、高用量の本剤は血圧を低下させることがある。
※※	アセタゾラミド	クル病、骨軟化症があらわれやすい。	本剤によるビタミンDの不活性化促進、又はアセタゾラミドによる腎尿管障害、代謝性アシドーシス等が考えられている。
※※	アセトアミノフェン	本剤の長期連用者は、アセトアミノフェンの代謝物による肝障害を生じやすくなる。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノニンイミンへの代謝が促進されると考えられている。
※※	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の肝薬物代謝酵素誘導作用によると考えられている。

注) 本剤を減量又は中止する場合には、これらの薬剤の血中濃度の上昇に注意すること。

〔エリキシル〕

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
N-メチルテトラゾールチオメチル基を有するセフェム系抗生物質 セフメノキシム 塩酸塩等 メトロニダゾール	これらの薬剤とのアルコール反応(顔面潮紅、悪心、頻脈、多汗、頭痛等)を起こすおそれがある。	エリキシル剤はエタノールを含有しているため。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(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)、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、痒痒感、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) 依存性(頻度不明): 連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量及び使用期間に注意し慎重に投与すること。また、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、不安、不眠、けいれん、悪心、幻覚、妄想、興奮、錯乱又は抑うつ状態等の離脱症状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。
- 4) 顆粒球減少、血小板減少(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) 肝機能障害(頻度不明): AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 6) 呼吸抑制(頻度不明): 観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	頻度不明
過敏症 ^(注1)	猩紅熱様発疹、麻疹様発疹、中毒疹様発疹
血液 ^(注2)	血小板減少、巨赤芽球性貧血
肝臓 ^(注3)	AST(GOT)・ALT(GPT)・ γ -GTPの上昇等の肝機能障害、黄疸
腎臓 ^(注4)	蛋白尿等の腎障害
精神神経系	眠気、アステリキシス(asterixis)、眩暈、頭痛、せん妄、昏迷、鈍重、構音障害、知覚異常、運動失調、精神機能低下、興奮、多動
消化器	食欲不振
骨・歯	クル病 ^(注5) 、骨軟化症 ^(注5) 、歯牙の形成不全 ^(注5) 、低カルシウム血症
内分泌系	甲状腺機能検査値(血清T ₄ 値等)の異常
その他	血清乳酸値の低下、ヘマトポルフィリン尿 ^(注4) 、発熱

注1) 投与を中止すること。

注2) 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注3) 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。

注4) 連用によりあらわれることがある。

注5) 連用によりあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常(血清アルカリフォスファターゼ値の上昇、血清カルシウム・無機リンの低下等)があらわれた場合には、減量又はビタミンDの投与等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〔高齢者では、呼吸抑制、興奮、抑うつ、錯乱等があらわれやすい。〕(「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(母体ので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〔妊娠中に本剤を単独、又は併用投与された患者の中に、奇形を有する児(口唇裂、口蓋裂、心奇形、大動脈縮窄症等)を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。〕。
- (2) 妊娠中の投与により、新生児に出血傾向、呼吸抑制等を起こすことがある。
- (3) 分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状(多動、振戦、反射亢進、過緊張等)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) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には、授乳を避けさせること〔ヒト母乳中へ移行し、新生児、乳児に傾眠、哺乳量低下を起こすことがある。〕。

7. 過量投与

- (1) **症状**：中枢神経系及び心血管系抑制。血中濃度40~45 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上で眠気、眼振、運動失調が起り、重症の中毒では昏睡状態となる。呼吸は早期より抑制され、脈拍は弱く、皮膚には冷汗があり、体温は下降する。肺の合併症や腎障害の危険性もある。
- (2) **処置**：呼吸管理。消化管に薬物が残留している場合は、胃洗浄、活性炭投与を行う。また、炭酸水素ナトリウム投与による尿アルカリ化、利尿剤投与により薬物の排泄を促進させる。重症の場合は、血液透析や血液灌流を考慮すること。

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。)

9. その他の注意

- (1) ラット及びマウスに長期間大量投与(ラット：25mg/kg、マウス：75mg/kg)したところ、対照群に比較して肝腫瘍の発生が有意に増加したとの報告がある。
- (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) 本剤と他の抗てんかん薬(フェニトイン、カルバマゼピン)との間に交差過敏症(過敏症候群を含む皮膚過敏症)を起こしたとの報告がある。
- (4) 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。

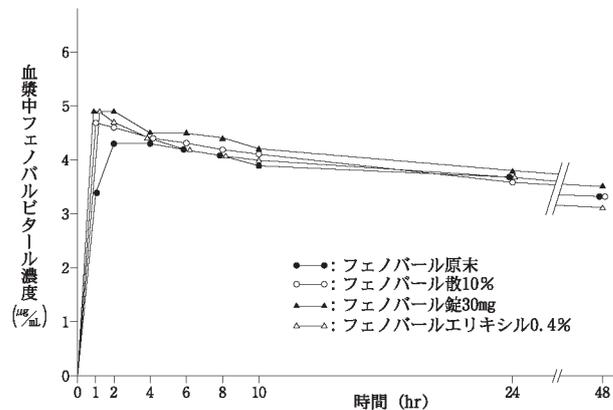
【薬物動態】

1. 血中濃度²⁾

フェノバルビタールとして120mgを健康成人男子5名に空腹時単回経口投与して得られた薬物動態は下記のとおりである。

	AUC _(0-48hr) (hr・ $\mu\text{g}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
原末	175.2±17.6	4.6±0.4	2.4±0.9	131.1±34.0
散10%	177.4±12.7	4.8±0.2	1.2±0.4	105.9±15.4
錠30mg	186.6±20.4	5.0±0.5	1.4±0.5	119.0±18.6
エリキシル0.4%	176.0±17.7	4.9±0.7	1.0±0.0	94.5±17.7

(Mean±S.D., n=5)



2. 有効血中濃度²⁾

有効血中フェノバルビタール濃度は10~25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (抗けいれん作用として)とされている。

【薬効薬理】³⁾

GABA_A受容体のサブユニットに存在するバルビツール酸誘導体結合部位に結合することにより、抑制性伝達物質GABAの受容体親和性を高め、Cl⁻チャネル開口作用を増強して神経機能抑制作用を促進する。

【有効成分に関する理化学的知見】

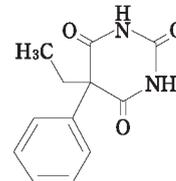
一般名：フェノバルビタール(Phenobarbital)

化学名：5-Ethyl-5-phenylpyrimidine-2,4,6-(1H,3H,5H)-trione

分子式：C₁₂H₁₂N₂O₃

分子量：232.24

構造式：



性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。

N,N-ジメチルホルムアミドに極めて溶けやすく、エタノール(95)又はアセトンに溶けやすく、アセトニトリルにやや

溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

水酸化ナトリウム試液に溶ける。

飽和水溶液のpHは5.0~6.0である。

融点：175~179℃

【取扱い上の注意】

フェノバル散10%：本剤は光によって徐々に退色(主薬の含量に影響はありません)することがあるので、開封後は湿気を避け、遮光して保存すること。

フェノバルエリキシル0.4%：本剤を水で希釈して冷蔵庫等の低温の場所に保存すると、主薬を析出することがあるので、原則として単独・原液投与が望ましい。

【包装】

フェノバル原末	100g	
フェノバル散10%	100g	500g
フェノバル錠30mg	100錠(PTP)	1,000錠(PTP・瓶)
フェノバルエリキシル0.4%	500mL(瓶)	

【主要文献】

- 1) 藤永製薬社内資料：体内動態に関する資料
- 2) 伊賀立二ほか：薬物投与設計のためのTDMの実際 薬業時報社 1993:168-183
- 3) 第十七改正日本薬局方解説書 廣川書店 2016:C4403-4408

【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ください。

藤永製薬株式会社 情報管理部
〒100-0005 東京都千代田区丸の内3-3-1 新東京ビル
TEL：03-3212-8890
FAX：03-5218-8520

本剤は厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)に基づき、1回90日分を限度として投薬する。

製造販売元



藤永製薬株式会社

東京都千代田区丸の内3-3-1

販売元



第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1



日本標準商品分類番号

871132

抗てんかん剤

日本薬局方 フェニトイン錠

アレビアチン[®]錠25mg

アレビアチン[®]錠100mg

ALEVIATIN[®]

処方箋医薬品[※]

	承認番号	薬価収載	販売開始
錠25mg	20800AMZ10089	1996年9月保険適用	1997年1月
錠100mg	21300AMZ00734	2001年9月保険適用	1940年10月
再評価結果		1996年6月	

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

® 登録商標

禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1)本剤の成分又はヒダントイン系化合物に対し過敏症の患者
 (2)タダラフィル(肺高血圧症を適応とする場合)、アスナブレビル、ダクラタスビル、パニブレビル、マシテンタン、エルバスビル、グラゾプレビル、チカグレロル、アルテメテル・ルメファントリン、ダクラタスビル・アスナブレビル・ベクラブビル、ダルナビル・コピシスタット、リルビピリン、リルビピリン・テノホビル ジソプロキシル・エムトリシタピン、リルビピリン・テノホビル アラフェナミド・エムトリシタピン、エルビテグラビル・コピシスタット・エムトリシタピン・テノホビル アラフェナミド、エルビテグラビル・コピシスタット・エムトリシタピン・テノホビル ジソプロキシル、ソホスブビル・バルパタスビル、ソホスブビル、レジバズビル・ソホスブビル、ドルテグラビル・リルビピリンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

幼児 50～200mg
 乳児 20～100mg

【用法・用量に関連する使用上の注意】

眼振、構音障害、運動失調、眼筋麻痺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。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。〔「薬物動態」の項参照〕

■使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)肝障害のある患者〔肝障害の悪化、また、血中濃度上昇のおそれがある。〕
- (2)血液障害のある患者〔血液障害が悪化するおそれがある。〕
- (3)薬物過敏症の患者
- (4)甲状腺機能低下症の患者〔甲状腺機能の異常をきたすおそれがある。〕
- (5)糖尿病の患者〔2型糖尿病の患者で、高血糖を起こしたとの報告がある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1)混合発作型では、単独投与により小発作の誘発又は増悪を招くことがある。
- (2)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)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。
- (4)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。

3. 相互作用

*本剤は、主として薬物代謝酵素CYP2C9及び一部CYP2C19で代謝される。また、CYP3A、CYP2B6及びP糖蛋白の誘導作用を有する。〔「薬物動態」の項参照〕

■組成・性状

販売名	アレビアチン錠25mg	アレビアチン錠100mg
成分・含量	1錠中フェニトイン25mg	1錠中フェニトイン100mg
添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸	トウモロコシデンプン、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、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム
剤形	白色の素錠	白色の割線入り素錠
外形		
大きさ	直径 (mm)	直径 (mm)
	厚さ (mm)	厚さ (mm)
大きさ	重さ (g)	重さ (g)
	6.5	9.0
大きさ	2.9	3.4
	0.10	0.20
識別コード	P171	P172

■効能・効果

てんかんのけいれん発作

強直間代発作(全般けいれん発作、大発作)

焦点発作(ジャクソン型発作を含む)

自律神経発作

精神運動発作

■用法・用量

フェニトインとして、通常成人1日200～300mg、小児には下記用量を毎食後3回に分割経口投与する。

症状、耐薬性に応じて適宜増減する。

学童 100～300mg

(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
** タダラフィル(肺 高血圧症を適応 とする場合) アドシルカ アスナブレビル スンバブラ ダクラタスビル ダクルインザ パニブレビル パニヘップ マシテンタン オプスミット エルバスビル エレルサ グラゾプレビル グラジナ チカグレロル ブリリンタ アルテメテル・ル メファントリン リアメット配 合錠 ダクラタスビ ル・アスナブレ ビル・バクラブ ビル ジメンシー配 合錠 ダルナビル・コ ビシスタット ブレジコビッ クス配合錠	これらの薬剤の代謝 が促進され、血中濃 度が低下することが ある。	本剤の肝薬物代謝酵 素(CYP3A)誘導によ る。
** リルピビリン エジュラント リルピビリン・テ ノホビル ジソ プロキシル・エム トリシタピン コムプレラ配 合錠	リルピビリンの血中 濃度が低下すること がある。	
** リルピビリン・テ ノホビル アラ フェナミド・エム トリシタピン オデフシイ配 合錠	リルピビリン及びテ ノホビル アラフェ ナミドの血中濃度が 低下することがある。	本剤の肝薬物代謝酵 素(CYP3A)及びP糖 蛋白誘導による。
** エルビテグラビ ル・コビシス タット・エムト リシタピン・テ ノホビル アラ フェナミド ゲンボイヤ配 合錠	エルビテグラビル、 コビシスタット及び テノホビル アラ フェナミドの血中濃 度が低下することが ある。	
** エルビテグラビ ル・コビシス タット・エムト リシタピン・テ ノホビル ジソ プロキシル スタリビルド 配合錠	エルビテグラビル及 びコビシスタットの 血中濃度が低下する ことがある。	

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
** ソホスプビル・ ベルパタスビル エブクルーサ 配合錠	ソホスプビル及びベ ルパタスビルの血中 濃度が低下すること がある。	本剤の肝薬物代謝酵 素(CYP3A)及びP糖 蛋白誘導による。
** ソホスプビル ソバルディ レジパスビル・ ソホスプビル ハーボニー配 合錠	これらの薬剤の血中 濃度が低下すること がある。	本剤のP糖蛋白誘導 による。
** ドルテグラビ ル・リルピビリン ジャルカ配合 錠	ドルテグラビル及び リルピビリンの血中 濃度が低下すること がある。	本剤の肝薬物代謝酵 素(CYP3A)誘導作用 及びUGT1A1誘導作 用による。

(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
ゾニサミド トピラマート ポリコナゾール スチリベントー ル	(1)フェニトインの血 中濃度が上昇するこ とがある(注1)。 (2)これらの薬剤の血 中濃度が低下するこ とがある(注2)。	(1)これらの薬剤が肝 代謝を抑制すると考 えられている。 (2)本剤の肝薬物代謝 酵素誘導によると考 えられている。
* クロバザム タクロリムス テラプレビル		(1)機序は不明である。 (2)本剤の肝薬物代謝 酵素誘導による。
ルフィナミド		(1)、(2)機序は不明で ある。
カルバマゼピン	(1)フェニトインの血 中濃度が上昇するこ とがある(注1)。 (2)フェニトインの血 中濃度が低下するこ とがある(注3)。 (3)これらの薬剤の血 中濃度が低下するこ とがある(注2)。	(1)カルバマゼピンが 肝代謝を抑制する。 (2)カルバマゼピンの 肝薬物代謝酵素誘導 による。 (3)本剤の肝薬物代謝 酵素誘導による。
バルプロ酸		(1)バルプロ酸が肝代 謝を抑制する。 (2)バルプロ酸による 蛋白結合からの置換 により、遊離フェニ トイン濃度が上昇し、 肝代謝が促進すると 考えられている。 (3)本剤の肝薬物代謝 酵素誘導による。
ネルフィナビル		(1)ネルフィナビルが 肝代謝を抑制すると 考えられている。 (2)機序は不明である。 (3)機序は不明である が、本剤の肝薬物代 謝酵素誘導等が考え られている。
** ラモトリギン デフェラシロク ス カナグリフロジ ン	これらの薬剤の血中 濃度が低下すること がある(注2)。	本剤がこれらの薬剤 のグルクロン酸抱合 を促進する。

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	(1)フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1)。 (2)クマリン系抗凝血剤の作用が増強することがある。 (3)クマリン系抗凝血剤の作用が減弱することがある。 通常より頻回に血液凝固時間の測定を行い、クマリン系抗凝血剤の用量を調整すること。	(1)クマリン系抗凝血剤が肝代謝を抑制する。 (2)本剤による蛋白結合からの置換により、クマリン系抗凝血剤の血中濃度が上昇する。 (3)本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
** アミオダロン アロプリノール イソニアジド エトスクシミド オメプラゾール クロラムフェニコール ジスルフィラム シメチジン ジルチアゼム スルチアム スルファメトキサゾール・トリメトプリム チクロピジン パラアミノサリチル酸 フルコナゾール フルボキサミン ホスフルコナゾール ミコナゾール メチルフェニデート エソメプラゾール	フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1)。	これらの薬剤又は代謝物が肝代謝を抑制すると考えられている。
フルオロウラシル系薬剤 テガフル製剤 ドキシフルリジン等 三環系抗うつ剤 イミプラミン等 四環系抗うつ剤 マプロチリン等 トラゾドン		機序は不明である。
テオフィリン アミノフィリン	(1)フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3)。 (2)テオフィリンの血中濃度が低下することがある(注2)。	(1)機序は不明である。 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン	フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3)。	リファンピシンの肝薬物代謝酵素誘導による。
** ジアゾキシド シスプラチン ビンカアルカロイド ビンクリスチン等 シプロフロキサシン ビガバトリン		機序は不明である。
イリノテカン	イリノテカンの活性代謝物の血中濃度が低下し、作用が減弱することがあるので、併用を避けることが望ましい。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
** 主にCYP3Aの基質となる薬剤 アゼルニジピン イトラコナゾール イマチニブ インジナビル オンダンセトロン キニジン クエチアピン サキナビル ジソピラミド ニソルジピン ニフェジピン フェロジピン ブラジカンテル ベラパミル等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン等 卵胞ホルモン剤・黄体ホルモン剤 ノルゲステレル・エチニルエストラジオール等 PDE5阻害剤 タダラフィル(勃起不全、前立腺肥大症に伴う排尿障害を適応とする場合:シアリス、ザルティア) シルデナフィル バルデナフィル	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2)。	
パロキセチン フレカイニド メキシレチン		

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
** CYP3A及びP糖蛋白の基質となる薬剤 アピキサパン ミラベグロン レンパチニブ 等	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2)。	本剤の肝薬物代謝酵素及びP糖蛋白誘導による。
** P糖蛋白の基質となる薬剤 グレカブレビル・ピブレントスビル テノホビル アラフェナミド ニンテダニブ 等		本剤のP糖蛋白誘導による。
シクロスポリン		本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。また、本剤が吸収を阻害する。
甲状腺ホルモン剤 レボチロキシン等		機序は不明である。
カスポファンギン		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と考えられている。
ドキシサイクリン	ドキシサイクリンの血中濃度半減期が短縮することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
アルベンダゾール	アルベンダゾールの活性化代謝物の血中濃度が低下し、効果が減弱することがある。	機序は不明である。
非脱分極性筋弛緩剤 バクロニウム等	フェニトインを長期前投与した場合、非脱分極性筋弛緩剤の作用が減弱することがある。	機序は不明である。
血糖降下剤 インスリン 経口血糖降下剤	血糖降下剤の作用が減弱され、高血糖を起こすことがあるので、血糖の上昇に注意すること。	本剤のインスリン分泌抑制作用による。
アセタゾラミド	クル病、骨軟化症があらわれやすい。〔副作用〕の項参照	本剤によるビタミンD不活性化促進、アセタゾラミドによる代謝性アシドーシス、腎尿細管障害の影響が考えられている。

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アセトアミノフェン	本剤の長期連用者は、アセトアミノフェンの代謝物による肝障害を生じやすくなる。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノニンミンへの代謝が促進されると考えられている。
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	フェニトインの代謝が促進され、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の肝薬物代謝酵素誘導によると考えられている。

注1：フェニトインの中毒症状があらわれることがあるので、このような場合には、減量するなど注意すること。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕の項参照

注2：これらの薬剤の作用が減弱することがあるので、用量に注意すること。また、本剤を減量又は中止する場合には、これらの薬剤の血中濃度の上昇に注意すること。

注3：本剤の作用が減弱することがあるので、けいれん等のてんかん発作の発現に注意すること。また、これらの薬剤を減量又は中止する場合には、本剤の血中濃度の上昇に注意すること。

4. 副作用

本剤は副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(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)

観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、痒疹感、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) 過敏症候群

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) SLE様症状

SLE様症状(発熱、紅斑、関節痛、肺炎、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) 再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、単球性白血病、血小板減少、溶血性貧血、赤芽球癆

観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸

劇症肝炎、著しい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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

6) 間質性肺炎

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(肺臓炎)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。

7) 悪性リンパ腫、リンパ節腫脹

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、

減量するなど適切な処置を行うこと。

8)小脳萎縮

長期投与例で、小脳萎縮があらわれることがあり、持続した本剤の血中濃度上昇との関連が示唆されているので、小脳症状(眼振、構音障害、運動失調等)に注意し、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、直ちに減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

**9)横紋筋融解症

横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

**10)急性腎障害、間質性腎炎

急性腎障害、間質性腎炎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)悪性症候群

悪性症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、意識障害、筋強剛、不随意運動、発汗、頻脈等があらわれた場合には、本剤の投与中止、体冷却、水分補給、呼吸管理等の適切な処置を行うこと。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がみられることがある。

(2)その他の副作用

分類	頻度不明
過敏症(注1)	猩紅熱様・麻疹様・中毒疹様発疹
血液(注2)	巨赤芽球形貧血
肝臓(注3)	AST(GOT)・ALT(GPT)・γ-GTPの上昇等の肝機能障害、黄疸
腎臓	蛋白尿等の腎障害
精神神経系	不随意運動〔ジスキネジア、舞蹈病アテトーゼ、アステリキシス(asterixis)等〕、ニューロパシー、眩暈、運動失調、注意力・集中力・反射運動能力等の低下、頭痛、神経過敏、不眠、けいれん・てんかん増悪
眼(注4)	複視、視覚障害、眼振、白内障
消化器	悪心・嘔吐、便秘
歯肉増殖(注5)	歯肉増殖
骨・歯(注6)	クル病、骨軟化症、歯牙の形成不全
内分泌系	甲状腺機能検査値(血清T ₃ 、T ₄ 値等)の異常、高血糖
その他	発熱、多毛、血清葉酸値の低下、CK(CPK)上昇、免疫グロブリン低下(IgA、IgG等)

注1：このような場合には、投与を中止すること。

注2：このような場合には、減量するなど適切な処置を行うこと。

注3：これらの症状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。

注4：これらの症状があらわれることがあるので、定期的に視力検査を行うことが望ましい。

注5：連用により、歯肉増殖があらわれることがある。

注6：連用により、これらの症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常(血清アルカリフォスファターゼ値の上昇、血清カルシウム・無機リンの低下等)があらわれた場合には、減量又はビタミンDの投与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。〔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。〔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(母体でのてんかん発作頻発を防止、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の中に、奇形を有する児(口唇裂、口蓋裂、心奇形等)を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。〕
- (2)妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合には、可能な限り単独投与することが望ましい。〔妊娠中に他の抗てんかん剤(特にプリミドン)と併用して投与された患者群に、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、児に腫瘍(神経芽細胞腫等)がみられたとの報告がある。
- (4)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。
- (5)妊娠中の投与により、薬酸低下が生じるとの報告がある。

7.過量投与

症状 主な初期症状は、眼振、構音障害、運動失調、眼筋麻痺等である。その他の徴候として、振戦、過度の緊張亢進、嗜眠、言語障害、嘔気、嘔吐がみられる。重症の場合は、昏睡状態、血圧低下になり、呼吸障害、血管系の抑制により死亡することがある。

処置 特異的解毒剤は知られていないので、人工呼吸、酸素吸入、昇圧剤の投与など適切な処置を行うこと。また、フェニトインは血漿蛋白と完全には結合していないので、重症の場合は、血液透析を考慮すること。

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)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。
- (2)経腸栄養剤を投与中の患者で、本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。
- (3)本剤と他の抗てんかん薬(フェノバルビタール、カルバマゼピン)との間に交差過敏症(過敏症候群を含む皮膚過敏症)を起こしたとの報告がある。
- (4)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。

■薬物動態

1.血漿中濃度¹⁾

〔健康成人12例、フェニトイン100mg(アレビアチン錠100mg 1錠)1回投与〕

Tmax(h)	Cmax(μg/mL)	t _{1/2} (h)
4.2±0.3	1.87±0.11	13.9±1.7

平均値±標準誤差

2.血漿蛋白結合率²⁾

約90%(in vitro、ヒト血漿、約20μg/mL、限外過法)

3.主な代謝産物及び代謝経路^{3,4)}

主として肝臓でフェニル基の一つが水酸化され、5-(p-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin(HPPH)が生成した後、大部分はグルクロン酸抱合される。

4. 排泄経路及び排泄率⁵⁾

排泄経路：主として尿中

排泄率：投与後6日間における排泄率は、尿中に総HPPHとして96.9～99.0%、フェニトインとして0.4～0.7%、糞中に総HPPHとしてtrace～1.2%、フェニトインとして0.5%であった。〔健康成人、フェニトイン100mg(アレビアチン錠100mg 1錠)1回投与〕

5. 有効血中濃度^{6,7)}

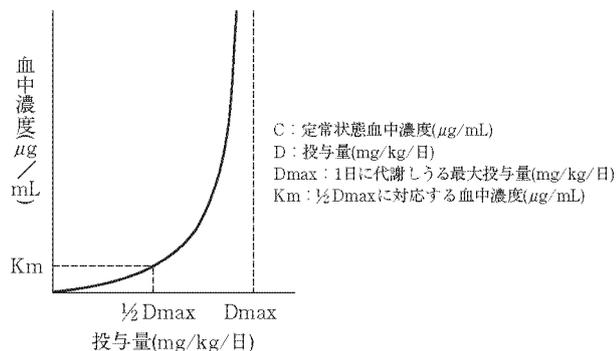
てんかんの重症度や症例によって違いはあるが、一般に成人の強直間代発作に対しては10～20 μ g/mLが目安として示されている。

6. 代謝酵素⁸⁾

チトクロームP-450分子種：主としてCYP2C9及び一部CYP2C19

7. 投与量と血中濃度との関係

定常状態におけるフェニトイン血中濃度と投与量の関係はMichaelis-Menten式 $[C = K_m \cdot D / (D_{max} - D)]$ を用いた曲線(図)で近似され⁹⁾、有効血中濃度付近では、投与量の増減が血中濃度に及ぼす影響は極めて大きい。また、定数 D_{max} 、 K_m の個人差は大きく、さらに成人に比較して年少児ほど D_{max} の値は大きくなる¹⁰⁾。このため、フェニトインの血中濃度測定が、至適投与量の検討ないしは中毒症状発現防止に役立てられている。



*8. その他

フェニトインはCYP3A、CYP2B6及びP糖蛋白の誘導作用を有する¹¹⁾。

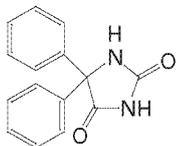
■薬効薬理

フェニトインはマウス、ラット等の最小電撃けいれん閾値やペンテトラゾールけいれん閾値に対してほとんど作用を及ぼさないが、最大電撃けいれんに対してそのパターンを変える作用があり、最大電撃けいれんの強直相を強く抑制する¹²⁻¹⁵⁾。

また、本剤は神経膜を安定化し¹⁶⁾、シナプスにおけるpost-tetanic potentiation(PTP)を抑制する¹⁷⁾。

これらのことから、本剤の抗てんかん作用は、けいれん閾値を上昇させることによってもたらされるのではなく、発作焦点からのてんかん発射のひろがりやを阻止することによるものと考えられている^{15,18)}。

■有効成分に関する理化学的知見



一般名：フェニトイン Phenytoin

化学名：5, 5-Diphenylimidazolidine-2, 4-dione

分子式： $C_{15}H_{12}N_2O_2$

分子量：252.27

融点：約296 $^{\circ}$ C(分解)

性状：白色の結晶性の粉末又は粒で、におい及び味はない。エタノール(95)又はアセトンにやや溶けにくく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。水酸化ナトリウム試液に溶ける。

■包装

アレビアチン錠25mg：〔PTP〕100錠(10錠 \times 10)、1,000錠(10錠 \times 100)
〔バラ〕1,000錠

アレビアチン錠100mg：〔PTP〕100錠(10錠 \times 10)、1,000錠(10錠 \times 100)
〔バラ〕120錠、1,000錠

■主要文献

- 1)大日本住友製薬資料：アレビアチン経口剤の薬物速度論的パラメータ
- 2)Hooper, W. D., et al: Clin. Pharmacol. Ther., 15: 276, 1974
- 3)Butler, T. C.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 119: 1, 1957
- 4)Maynert, E. W.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 130: 275, 1960
- 5)Kohda, Y., et al: J. Pharm. Dyn., 6: 46, 1983
- 6)Kutt, H., et al: JAMA, 203: 969, 1968
- 7)清野昌一：臨床精神医学, 7: 269, 1978
- 8)Bajpai, M., et al: Drug Metab. Dispos., 24: 1401, 1996
- 9)西原カズヨ, ほか：医学のあゆみ, 103: 810, 1977
- 10)西原カズヨ, ほか：医学のあゆみ, 107: 512, 1978
- 11)Faucette, S. R., et al: Drug Metab. Dispos., 32: 348, 2004
- 12)Swinyard, E. A.: J. Am. Pharm. Assoc., 38: 201, 1949
- 13)Swinyard, E. A., et al: J. Pharmacol. Exp. Ther., 106: 319, 1952
- 14)Goodman, L. S., et al: J. Pharmacol. Exp. Ther., 108: 168, 1953
- 15)Rall, T. W. & Schleifer, L. S.: GOODMAN and GILMAN's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed., Pergamon Press, p.436, 1990
- 16)Korey, S. R.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 76: 297, 1951
- 17)Esplin, D. W.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 120: 301, 1957
- 18)Toman, J. E. P.: Neurology, 1: 444, 1951

■文献請求先、製品に関するお問い合わせ先

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。

大日本住友製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町2-6-8

くすり情報センター
TEL 0120-034-389

抗てんかん剤

処方箋医薬品

(注意—医師等の処方箋により使用すること)

貯 法：室温保存

(〔取扱い上の注意〕の項参照)

使用期限：包装に表示

イーケブラ錠 250mg

イーケブラ錠 500mg

レベチラセタム錠

E Kepra® Tablets 250mg・500mg

	イーケブラ錠 250mg	イーケブラ錠 500mg
承認番号	22200AMX00864000	22200AMX00865000
薬価収載	2010年9月	2010年9月
販売開始	2010年9月	2010年9月
効能追加	2016年2月	
国際誕生	1999年11月	

〔禁忌 (次の患者には投与しないこと)〕

本剤の成分又はピロリドン誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

〔組成・性状〕

販売名	イーケブラ錠250mg	イーケブラ錠500mg
成分・分量 (1錠中)	レベチラセタム250mg	レベチラセタム500mg
添加物	クロスカルメロースナトリウム、マクロゴール6000EP、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、青色2号アルミニウムレーキ	クロスカルメロースナトリウム、マクロゴール6000EP、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三二酸化鉄
色/剤形	青色/フィルムコート錠	黄色/フィルムコート錠
外形		
長径、短径	約12.8mm、約6.0mm	約16.4mm、約7.7mm
厚さ	約4.6mm	約5.8mm
重量	約277mg	約554mg
識別コード	ucb 250	ucb 500

〔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)
- 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

〔用法・用量〕

成人：通常、成人にはレベチラセタムとして1日1000mgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により1日3000mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として1000mg以下ずつ行うこと。
 小児：通常、4歳以上の小児にはレベチラセタムとして1日20mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により1日60mg/kgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として20mg/kg以下ずつ行うこと。ただし、体重50kg以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

1. 本剤を強直間代発作に対して使用する場合には、他の抗てんかん薬と併用すること。〔臨床試験において、強直間代発作に対する本剤単独投与での使用経験はない。〕
2. 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)

クレアチニンクリアランス (mL/min)	≥80	≥50<-80	≥30<-50	<30	透析中の腎不全患者	血液透析後の補充用量
1日投与量	1000~3000mg	1000~2000mg	500~1500mg	500~1000mg	500~1000mg	
通常投与量	1回500mg 1日2回	1回500mg 1日2回	1回250mg 1日2回	1回250mg 1日2回	1回500mg 1日1回	250mg
最高投与量	1回1500mg 1日2回	1回1000mg 1日2回	1回750mg 1日2回	1回500mg 1日2回	1回1000mg 1日1回	500mg

3. 重度の肝機能障害のある患者では、肝臓でのクレアチン産生が低下しており、クレアチニンクリアランス値からでは腎機能障害の程度を過小評価する可能性があることから、より低用量から開始するとともに、慎重に症状を観察しながら用法・用量を調節すること。

※※〔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)
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) **薬剤性過敏症候群¹⁾**(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。

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、舞踏アトローゼ運動、パニック発作、嗜眠、譫妄
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。

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15~140g服用した例があり、傾眠、激越、攻撃性、意識レベルの低下、呼吸抑制及び昏睡が報告されている。
- (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

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

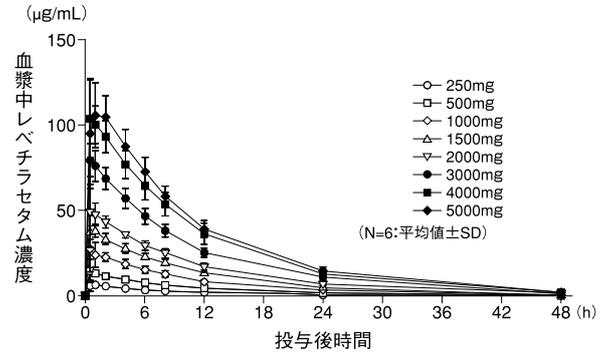
- (1) 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。
- (2) 外国人成人てんかん患者1208例を対象としたプラセボ対照臨床試験の併合解析において、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。

〔薬物動態〕

1. 血中濃度

- (1) 成人
- 1) 単回投与²⁾

健康成人にレベチラセタム 250、500、1000、1500、2000、3000、4000、5000mg（各投与量 6 例）を空腹時に単回経口投与したとき、すべての投与量でレベチラセタムの血漿中濃度は投与後ほぼ 1 時間に最高値を示し、消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は投与量にかかわらず 7~9 時間であった。



単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (h)	AUC_{0-48h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)
250	6.9±1.3	1.0±0.6	56.7±6.2	6.9±0.9
500	16.4±4.8	1.0±0.6	148.7±18.4	7.9±1.0
1000	29.7±9.3	0.8±0.6	288.9±34.0	7.9±1.0
1500	40.8±7.2	0.8±0.3	458.1±50.9	8.1±0.4
2000	53.3±8.3	0.8±0.6	574.6±71.4	8.0±0.8
3000	82.9±7.4	0.6±0.2	925.2±102.1	7.8±0.8
4000	114.1±11.0	0.9±0.6	1248.2±152.4	8.6±1.0
5000	115.1±14.3	1.0±0.6	1363.3±151.9	8.1±0.7

各投与量6例、平均値±SD
 C_{max} ：最高血中濃度 t_{max} ：最高血中濃度到達時間
 AUC ：血中薬物濃度-時間曲線下面積 $t_{1/2}$ ：消失半減期
 (注) 国内で承認された本剤の1日最高投与量は3000mgである。

- 2) 反復投与³⁾

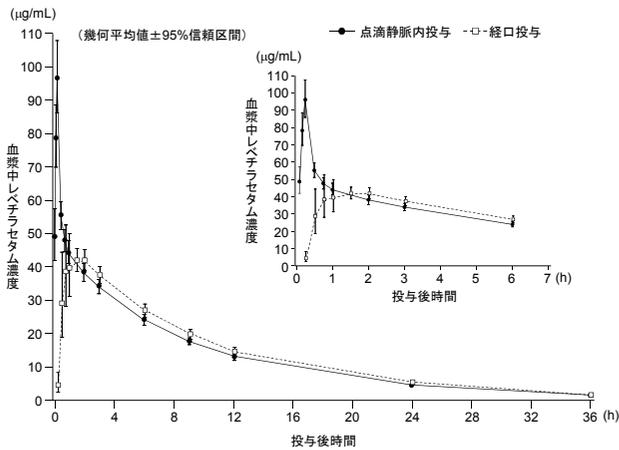
健康成人にレベチラセタムとして1回1000mg又は1500mg（各投与量6例）を1日2回7日間投与したとき、投与1日目(初回投与時)と7日目(最終回投与時)の血漿中濃度は共に投与後約2~3時間に C_{max} を示し、その後約8時間の消失半減期で低下した。また、血漿中濃度は投与3日目には定常状態に達すると推測された。

薬物動態パラメータ	2000 mg/日 (N=6)		3000 mg/日 (N=6)	
	初回投与時	最終回投与時	初回投与時	最終回投与時
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	24.1±3.0	36.3±5.7	33.3±3.6	52.0±4.6
t_{max} (h)	2.2±1.2	2.8±1.0	2.2±0.8	2.5±1.0
AUC_{0-12h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	191.3±26.7	318.3±63.2	253.7±30.3	445.6±56.9
$t_{1/2}$ (h)	8.0±1.4	8.3±0.9	7.5±0.7	7.7±0.4

平均値±SD

- 3) 点滴静脈内投与と経口投与の比較⁴⁾

健康成人25例にレベチラセタム1500mgを15分間点滴静脈内投与又は経口投与したとき、レベチラセタムの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。経口投与時と比較して、点滴静脈内投与時の C_{max} は約1.6倍高く、 AUC 及び $t_{1/2}$ は類似していた。なお、レベチラセタム経口投与時の生物学的利用率は約100%であった。



単回投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	点滴静脈内投与 (N=25)	経口投与 (N=25)	幾何平均比 ^{a)} (90%信頼区間)
C _{max} (µg/mL)	97.0 [27.6]	58.9 [37.0]	1.64 (1.47-1.83)
AUC _{0-t} (µg·h/mL)	472.3 [15.4]	487.4 [15.9]	0.97 (0.95-0.99)
t _{max} (h)	0.25 (0.17-0.27)	0.75 (0.50-3.00)	—
t _{1/2} (h)	7.11 [11.7]	7.23 [12.7]	—

幾何平均値 [CV(%)]、t_{max} は中央値 (最小値-最大値)

a) 点滴静脈内投与/経口投与

(2) 小児

1) 単回投与 (外国人データ)⁵⁾

6~12歳の小児てんかん患者にレベチラセタムとして20mg/kgを単回経口投与したとき、レベチラセタムの血漿中濃度は投与後ほぼ2時間に最高値を示し、消失半減期は6時間であった。

投与量 (mg/kg)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
20	25.8±8.6	2.3±1.2	226±64	6.0±1.1

24例 (t_{1/2}: 23例)、平均値±SD

(3) 母集団薬物動態解析^{6,7)}

成人⁶⁾: 日本人及び外国人の健康成人及びてんかん患者 (クレアチニンクリアランス: 49.2~256.8mL/min) から得られた血漿中レベチラセタム濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を行った。その結果、見かけの全身クリアランス (CL/F) に対して、体重、性別、CL_{CR}及び併用抗てんかん薬、見かけの分布容積 (V/F) に対して体重、併用抗てんかん薬及び被験者の健康状態 (健康成人又はてんかん患者) が統計学的に有意な因子として推定された。

小児⁷⁾: 日本人小児 (4~16歳) 及び成人 (16~55歳) のてんかん患者から得られた血漿中レベチラセタム濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を行った。その結果、CL/Fに対して体重及び併用抗てんかん薬、V/Fに対して体重が統計学的に有意かつ臨床的に意味のある因子として推定された。日本人小児及び成人てんかん患者の血漿中薬物濃度をシミュレーションした結果、日本人小児てんかん患者に10~30mg/kgを1日2回投与した際の血漿中薬物濃度は、日本人成人てんかん患者に500~1500mg 1日2回投与した際と同様と予測された。

2. 食事の影響⁸⁾

健康成人12例に、レベチラセタム1500mgを空腹時または食後に単回経口投与したとき、空腹時と比べて、食後投与時ではt_{max}が約1.3時間延長し、C_{max}は30%低下したが、AUCは同等であった。

3. 分布^{7,9,10)}

日本人てんかん患者の見かけの分布容積は、母集団薬物動態解析の結果⁷⁾、0.64L/kgと推定され、体内総水分量に近い値となった。外国人健康成人17例を対象にレベチラセタム1500mgを単回静脈内投与したとき⁹⁾、分布容積の平均値は41.1L (0.56L/kg) であり、体内総水分量に近い値であった。
*in vitro*及び*ex vivo*試験¹⁰⁾の結果、レベチラセタム及び主代謝物であるucb L057の血漿たん白結合率は、10%未満である。

4. 代謝

レベチラセタムは、肝チトクロームP450系代謝酵素では代謝されない。主要な代謝経路はアセトアミド基の酵素的加水分解であり、これにより生成されるのは主代謝物のucb L057 (カルボキシル体) である。なお、本代謝物に薬理的活性はない。
*in vitro*試験において、レベチラセタム及びucb L057はCYP (3A3/4、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1及び1A2)、UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT1A1及びUGT1A6) 及びエポキシドヒドロラーゼに対して阻害作用を示さなかった。また、バルプロ酸ナトリウムのグルクロン酸抱合にも影響を及ぼさなかった。

5. 排泄^{2,10)}

健康成人 (各投与量6例) にレベチラセタム250~5000mgを空腹時に単回経口投与したとき²⁾、投与48時間後までの投与量に対する尿中排泄率の平均値は、未変化体として56.3~65.3%、ucb L057として17.7~21.9%であった。

健康成人男性 (外国人) 4例に¹⁴C-レベチラセタム500mgを単回経口投与したとき¹⁰⁾、投与48時間後までに投与量の92.8%の放射能が尿中から、0.1%が糞中から回収された。投与48時間後までの投与量に対する尿中排泄率は、未変化体として65.9%、ucb L057として23.7%であった。

レベチラセタムの排泄には糸球体ろ過及び尿細管再吸収が、ucb L057には糸球体ろ過と能動的尿細管分泌が関与している。

(注) 国内で承認された本剤の1日最高投与量は3000mgである。

6. 腎機能障害患者¹¹⁾

腎機能の程度異なる成人被験者を対象に、レベチラセタムを単回経口投与したとき、見かけの全身クリアランスは腎機能正常者 (CL_{CR}: ≥80mL/min/1.73m²) と比較して、軽度低下者 (CL_{CR}: 50~<80mL/min/1.73m²) では40%、中等度低下者 (CL_{CR}: 30~<50mL/min/1.73m²) で52%、重度低下者 (CL_{CR}: <30mL/min/1.73m²) で60%低下した。レベチラセタムとucb L057の腎クリアランスはクレアチニンクリアランスと有意に相関した。

薬物動態パラメータ	腎機能の程度			
	正常 (N=6)	軽度 (N=6)	中等度 (N=6)	重度 (N=6)
CL _{CR} (mL/min/1.73m ²)	≥80	50~<80	30~<50	<30
投与量	500mg	500mg	250mg	250mg
レベチラセタム				
C _{max} (µg/mL)	22.8±6.3	16.0±4.1	11.0±2.2	9.5±3.0
t _{max} (h)	0.5 (0.5-2.0)	1.0 (0.5-2.0)	0.5 (0.5-1.0)	0.5 (0.5-1.0)
AUC _{0-t} (µg·h/mL)	167.9±27.9	250.5±41.0	171.2±27.8	215.3±41.0
t _{1/2} (h)	7.6±0.5	12.7±1.4	15.7±2.6	20.3±5.5
CL/F (mL/min/1.73m ²)	51.7±4.1	31.2±4.8	24.9±3.9	20.6±4.0
CL _R (mL/min/1.73m ²)	32.5±8.3	15.7±4.1	10.0±2.4	6.6±2.7
ucb L057				
C _{max} (µg/mL)	0.36±0.03	0.77±0.17	0.58±0.17	1.10±0.36
t _{max} (h)	5.0 (2.0-8.0)	8.0 (6.0-12.0)	12.0 (8.0-12.0)	24.0 (12.0-24.0)
AUC _{0-t} (µg·h/mL)	5.9±0.6	24.0±7.6	20.7±10.0	66.5±45.8
t _{1/2} (h)	12.4 (11.3-15.3)	19.0 (17.3-19.9)	20.3 (19.7-23.6)	26.8 (17.2-33.3)
CL _R (mL/min/1.73m ²)	251.4±35.8	111.8±43.9	88.8±44.1	31.3±11.6

平均値±SD、t_{max}及びucb L057のt_{1/2}は中央値 (最小値-最大値)

CL/F: 見かけの全身クリアランス CL_R: 腎クリアランス

7. 血液透析を受けている末期腎機能障害患者¹¹⁾

血液透析を受けている末期腎機能障害の成人被験者にレベチラセタム500mgを透析開始44時間前に単回経口投与したとき、レベチラセタムの非透析時の消失半減期は34.7時間であったが、透析中は2.3時間に短縮した。レベチラセタム及びucb L057の透析による除去効率は高く、81%及び87%であった。

薬物動態パラメータ	レベチラセタム	ucb L057
C _{max} (µg/mL)	18.7±1.6	8.86±0.63
t _{max} (h)	0.7 (0.4-1.0)	44.0 (44.0-44.0)
t _{1/2} (h)	34.7 (29.2-38.6)	—
AUC _{0-4h} (µg·h/mL)	464.6±49.6	231.0±18.0
CL/F (mL/min/1.73m ²)	10.9 (9.4-13.1)	—
ダイアライザーの除去効率 (%)	81.3±5.8	86.9±5.9
血液透析中の消失半減期 (h)	2.3 (2.1-2.6)	2.1 (1.9-2.6)
血液透析クリアランス (mL/min/1.73m ²)	115.7±9.3	123.1±8.6

N=6、平均値±SD

t_{max}、t_{1/2}、CL/F、血液透析中の消失半減期は中央値 (最小値-最大値)

8. 肝機能障害患者（外国人データ）¹²⁾

軽度及び中等度（Child-Pugh分類A及びB）の成人肝機能低下者にレベチラセタムを単回経口投与したとき、レベチラセタムの全身クリアランスに変化はみられなかった。重度（Child-Pugh分類C）の肝機能低下者では、全身クリアランスが健康成人の約50%となった。

薬物動態パラメータ	健康成人 (N=5)	肝機能低下者		
		Child-Pugh 分類 A (N=5)	Child-Pugh 分類 B (N=6)	Child-Pugh 分類 C (N=5)
CL _{CR} (mL/min/1.73m ²) ^{a)}	93.1±13.8	120.8±11.9	99.6±13.2	63.5±13.5
レベチラセタム				
C _{max} (μg/mL)	23.1±1.2	23.6±4.9	24.7±3.3	24.1±3.8
t _{max} (h)	0.8±0.3	0.6±0.2	0.5±0.0	1.6±1.5
AUC (μg·h/mL)	234±49	224±25	262±58	595±220
t _{1/2} (h)	7.6±1.0	7.6±0.7	8.7±1.5	18.4±7.2
CL/F (mL/min/1.73m ²)	63.4±9.7	62.5±8.7	55.4±10.5	29.2±13.5

平均値±SD

a) レベチラセタム投与後の値

9. 高齢者（外国人データ）¹³⁾

高齢者におけるレベチラセタムの薬物動態について、クレアチニンクリアランスが30~71mL/minの被験者16例（年齢61~88歳）を対象として評価した結果、高齢者では消失半減期が約40%延長し、10~11時間となった。

10. 薬物相互作用

(1) フェニトイン（外国人データ）¹⁴⁾

フェニトインの単剤治療で十分にコントロールできない部分発作又は二次性全般化強直間代発作を有する成人てんかん患者6例を対象に、レベチラセタム3000mg/日を併用投与したとき、フェニトインの血清中濃度や薬物動態パラメータに影響を及ぼさなかった。フェニトインもレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(2) バルプロ酸ナトリウム（外国人データ）¹⁵⁾

健康成人16例を対象に、バルプロ酸ナトリウムの定常状態下においてレベチラセタムを1500mg単回経口投与したとき、バルプロ酸ナトリウムはレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。レベチラセタムもバルプロ酸ナトリウムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(3) 経口避妊薬（エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの合剤）（外国人データ）¹⁶⁾

健康成人女性18例を対象に、経口避妊薬（エチニルエストラジオール0.03mg及びレボノルゲストレル0.15mgの合剤を1日1回）及びレベチラセタムを1回500mg1日2回21日間反復経口投与したとき、レベチラセタムはエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの薬物動態パラメータに影響を及ぼさなかった。各被験者の血中プロゲステロン及び黄体形成ホルモン濃度は低濃度で推移し、経口避妊薬の薬効に影響を及ぼさなかった。経口避妊薬は、レベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(4) ジゴキシシン（外国人データ）¹⁷⁾

健康成人11例を対象に、ジゴキシシン（1回0.25mgを1日1回）及びレベチラセタム1回1000mg1日2回7日間反復経口投与したとき、レベチラセタムはジゴキシシンの薬物動態パラメータに影響を及ぼさなかった。ジゴキシシンもレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(5) ワルファリン（外国人データ）¹⁸⁾

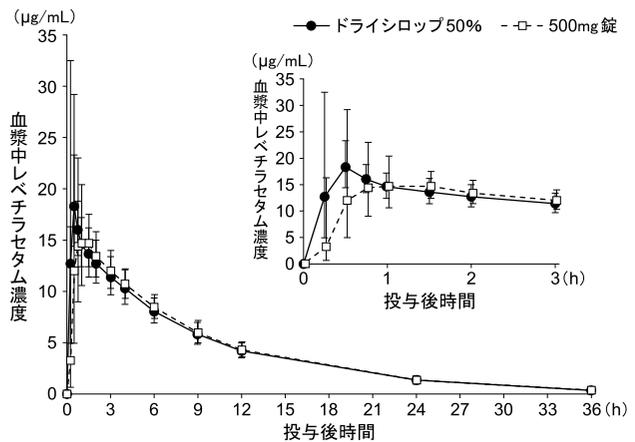
プロトロンビン時間の国際標準比（INR）を目標値の範囲内に維持するよう、ワルファリンの投与を継続的に受けている健康成人26例を対象に、ワルファリン（2.5~7.5mg/日）及びレベチラセタム1回1000mg1日2回7日間反復経口投与したとき、レベチラセタムはワルファリン濃度に影響を及ぼさず、プロトロンビン時間も影響を受けなかった。ワルファリンもレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(6) プロベネシド（外国人データ）¹⁹⁾

健康成人23例を対象に、プロベネシド（1回500mgを1日4回）及びレベチラセタム1回1000mg1日2回4日間反復経口投与したとき、プロベネシドはレベチラセタムの薬物動態には影響を及ぼさなかったが、主代謝物ucb L057の腎クリアランスを61%低下させた。

11. 生物学的同等性²⁰⁾

健康成人26例にレベチラセタム500mg（ドライシロップ50%を1g又は500mg錠を1錠）を空腹時単回投与したとき、レベチラセタム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50%と500mg錠は生物学的に同等であることが確認された。



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 (N=26)	錠剤 (N=26)	製剤間の比較 幾何平均比 ^{a)} (90%信頼区間)
C _{max} (μg/mL)	20.9 [24.5]	19.6 [28.1]	1.0680 (0.9689, 1.1772)
AUC _{0-t} (μg·h/mL)	149 [15.6]	151 [15.2]	0.9871 (0.9701, 1.0044)
t _{max} (h)	0.500 (0.233-1.50)	0.633 (0.250-2.00)	—

C_{max}及びAUC_{0-t}は幾何平均値 [幾何CV (%)]

t_{max}は中央値 (最小値-最大値)

a) ドライシロップ50%/500mg錠

【臨床成績】

1. 部分発作に対する単剤療法（成人）²¹⁾

最近てんかんと診断された部分発作を有する16歳以上の患者を対象として、本剤1000~2000mg/日（1000mg/日を投与中に発作がみられた場合は2000mg/日に増量）又は3000mg/日（発作の有無にかかわらず、3000mg/日に強制増量）を単剤にて経口投与したとき、主要評価項目である1000~2000mg/日群の最終評価用量における6ヵ月間発作消失患者の割合は、73.8%（45/61例）であった。1000~2000mg/日群の最終評価用量での1年間発作消失患者の割合は59.0%（36/61例）であった。また、3000mg/日群における6ヵ月間発作消失患者の割合は22.2%（2/9例）、1年間発作消失患者の割合は11.1%（1/9例）であった。

2. 部分発作に対する併用療法

(1) プラセボ対照試験（成人）

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない部分発作を有する成人てんかん患者を対象として、二重盲検比較試験を実施した。

1) 試験1²²⁾

本剤1000mg/日、3000mg/日及びプラセボを12週間経口投与（既存の抗てんかん薬との併用）した場合、主要評価項目である週あたりの部分発作回数減少率は下表のとおりであり、プラセボ群と本剤群（1000及び3000mg/日）並びに本剤1000mg/日群の間で統計学的な有意差が認められた（それぞれp<0.001並びにp=0.006、投与群を因子、観察期間における対数変換した週あたりの部分発作回数を共変量とする共分散分析）。なお、各群における50%レスポンス率（週あたりの部分発作回数が観察期間と比べて50%以上改善した患者の割合）は、プラセボ群13.8%（9/65例）、1000mg/日群31.3%（20/64例）、3000mg/日群28.6%（18/63例）であった。

	例数 ^{a)}	週あたりの部分発作回数 ^{b)}		減少率 ^{c)}	プラセボ群に対する減少率 ^{d)}	
		観察期間	評価期間		[95%信頼区間]	(p値)
プラセボ群	65	2.73	2.67	6.11		
1000mg/日群	64	3.58	2.25	19.61	20.9 [10.2, 30.4] (p<0.001)	18.8 [6.0, 29.9] (p<0.006)
3000mg/日群	63	3.44	2.08	27.72		23.0 [10.7, 33.6]

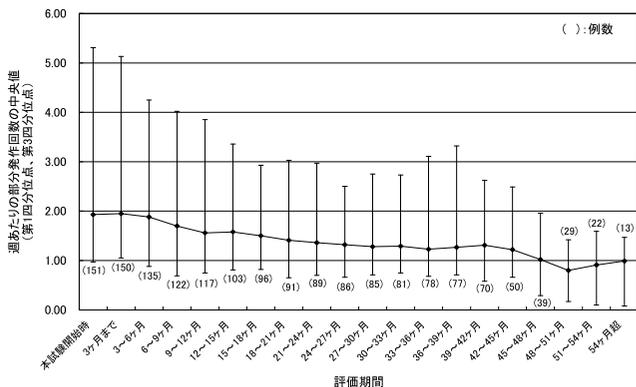
- a) 観察期間及び評価期間の両データが揃っている症例数
b) 中央値
c) 対数化調整済平均値に基づく減少率
d) 投与群を因子、観察期間における対数変換した週あたりの部分発作回数を共変量とする共分散分析

2) 試験2²³⁾

本剤500mg/日、1000mg/日、2000mg/日、3000mg/日及びプラセボを12週間経口投与(既存の抗てんかん薬との併用)した場合、評価期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率(中央値)は、それぞれ12.92%、18.00%、11.11%、31.67%及び12.50%であり、主要評価項目である本剤1000mg/日群、3000mg/日群及びプラセボ群の3群間での評価期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率に、統計学的な有意差は認められなかった(p=0.067、Kruskal-Wallis検定)。なお、各群における50%レスポンスレートを、プラセボ群11.6%(8/69例)、500mg/日群19.1%(13/68例)、1000mg/日群17.6%(12/68例)、2000mg/日群16.2%(11/68例)、3000mg/日群33.3%(22/66例)であった。

(2) 長期継続投与試験(成人)²⁴⁾

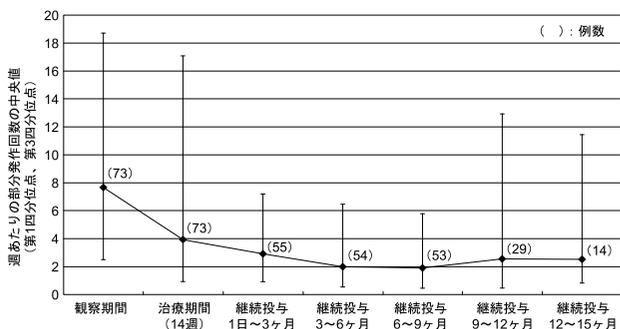
試験1を完了した患者151例を対象として、本剤1000~3000mg/日を1日2回に分けて経口投与したときの部分発作回数は以下のとおりであった。



(注) 本試験に参加した被験者のうち、76例がその後計画された継続試験に移行し本試験を終了した(33~36ヶ月で1例、36~48ヶ月で47例、48ヶ月以降で28例)。

(3) 小児国内第Ⅲ相試験(非盲検試験)²⁵⁾

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない部分発作を有する4歳以上16歳未満の小児てんかん患者73例を対象として、本剤40又は60mg/kg/日(体重50kg以上は2000又は3000mg/日)を1日2回に分けて14週間経口投与(既存の抗てんかん薬との併用)したとき、主要評価項目である観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率の中央値(95%信頼区間)は、43.21%(26.19%、52.14%)であり、発作頻度の減少が認められた。また、小児てんかん患者55例に14週以降も本剤20~60mg/kg/日(体重50kg以上は1000~3000mg/日)を1日2回に分けて継続投与したときの部分発作回数は以下のとおりであった。



3. 強直間代発作に対する併用療法

(1) プラセボ対照国際共同第Ⅲ相試験(成人)²⁶⁾

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない強直間代発作を有する16歳以上のてんかん患者251例(日本人43例を含む)を対象として、本剤1000若しくは3000mg/日(1000mg/日から投与を開始し、投与8週までに発作がみられた場合は2週間隔で1000mg/日ずつ3000mg/日に増量)又はプラセボを28週間経口投与(既存の抗てんかん薬との併用)したとき、主要評価項目である観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率は下表のとおりであり、プラセボ群と本剤群の間で統計学的な有意差が認められた(p<0.0001、投与群及び国を因子、観察期間における週あたりの強直間代発作回数を共変量とする共分散分析)。

	例数 ^{a)}	週あたりの強直間代発作回数 ^{b)}			プラセボ群との差 ^{c)}
		観察期間	治療期間	減少率(%)	
プラセボ群	109	0.83	0.65	19.64	56.13 [44.02, 68.24] (p<0.0001)
本剤群	117	0.89	0.16	76.98	

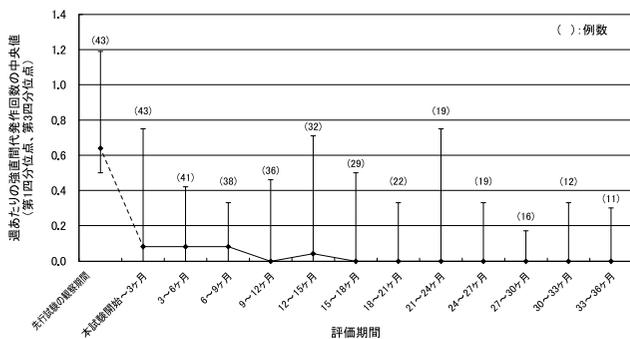
- a) Full Analysis Set
b) 中央値
c) 投与群及び国を因子、観察期間における週あたりの強直間代発作回数を共変量とする共分散分析

(2) 小児国内第Ⅲ相試験(非盲検試験)²⁷⁾

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない強直間代発作を有する4歳以上16歳未満の小児てんかん患者13例を対象として、本剤40又は60mg/kg/日(体重50kg以上は2000又は3000mg/日)を24週間経口投与(既存の抗てんかん薬との併用)したとき、主要評価項目である観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値(95%信頼区間)は、56.52%(−15.74%、98.18%)であった。

(3) 長期継続投与試験(成人及び小児)²⁸⁾

プラセボ対照国際共同第Ⅲ相試験若しくは小児国内第Ⅲ相試験を完了、又はプラセボ対照国際共同第Ⅲ相試験を効果不十分のため投与20週以降に中止した日本人患者44例を対象として、成人(16歳以上)では本剤1000~3000mg/日、小児では本剤20~60mg/kg/日(体重50kg以上は1000~3000mg/日)を経口投与したとき、強直間代発作回数は以下のとおりであった。



〔薬効薬理〕

1. てんかん発作に対する作用²⁹⁻³¹⁾

古典的スクリーニングモデルである最大電撃けいれんモデル及び最大ベンチレンテトラゾール誘発けいれんモデルなどでは、けいれん抑制作用を示さなかった²⁹⁾が、角膜電気刺激キンドリングマウス²⁹⁾、ベンチレンテトラゾールキンドリングマウス²⁹⁾、ピロカルピン又はカイニン酸を投与のラット²⁹⁾、ストラスプール遺伝性欠てんかんラット(GAERS)³⁰⁾、聴原性発作マウス³¹⁾などの部分発作、全般発作を反映したてんかん動物モデルにおいて、発作抑制作用を示した。

2. 抗てんかん原性作用³²⁾

扁桃核電気刺激キンドリングラットにおいて、キンドリング形成を抑制した。

3. 中枢神経に対するその他の作用^{29, 33, 34)}

ラットのMorris水迷路試験において認知機能に影響を及ぼさず³³⁾、ローターロード試験では運動機能に影響を及ぼさなかった²⁹⁾。また、中大脳動脈結紮ラットにおいて神経細胞保護作用を示した³⁴⁾。

4. 作用機序³⁵⁻⁴¹⁾

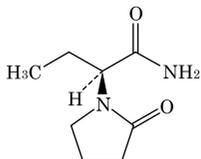
レベチラセタムは、各種受容体及び主要なイオンチャネルとは結合しないが³⁵⁾、神経終末のシナプス小胞たん白質2A (SV2A) との結合^{35, 36)}、N型Ca²⁺チャネル阻害³⁷⁾、細胞内Ca²⁺の遊離抑制³⁸⁾、GABA及びグリシン作動性電流に対するアロステリック阻害の抑制³⁹⁾、神経細胞間の過剰な同期化の抑制⁴⁰⁾などが確認されている。SV2Aに対する結合親和性と各種てんかん動物モデルにおける発作抑制作用との間には相関が認められることから、レベチラセタムとSV2Aの結合が、発作抑制作用に寄与しているものと考えられる⁴¹⁾。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：レベチラセタム [Levetiracetam (JAN)]

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

構造式：



分子式：C₈H₁₄N₂O₂

分子量：170. 21

融点：115～119℃

性状：白色～淡灰白色の結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、メタノール及びエタノール (99.5) に溶けやすく、2-プロパノール及びアセトニトリルにやや溶けやすく、トルエン及びジエチルエーテルに溶けにくく、ヘキサンにほとんど溶けない。

分配係数：log P=-0.60 (pH7. 4、1-オクタノール/リン酸緩衝液)

〔取扱い上の注意〕

本剤は高温高湿を避けて保存すること。

〔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〕

イーケブラ錠250mg：[PTP]100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)
[プラスチックボトル]500錠

イーケブラ錠500mg：[PTP]100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)
[プラスチックボトル]500錠

〔主要文献及び文献請求先〕

主要文献

- 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症候群
- 社内資料：日本人健康成人におけるレベチラセタム単回投与時の薬物動態
- 社内資料：日本人健康成人におけるレベチラセタム反復投与時の薬物動態
- 社内資料：日本人健康成人におけるレベチラセタム錠及び注射剤の単回投与時の比較
- 社内資料：外国小児てんかん患者におけるレベチラセタム単回投与時の薬物動態
- 社内資料：レベチラセタムに関する母集団薬物動態解析-1
- Toublanc, N., et al.: *Drug Metab. Pharmacokinet.* **29**, 61 (2014)
- 社内資料：日本人健康成人におけるレベチラセタムの薬物動態に及ぼす食事の影響
- Ramael, S., et al.: *Clin. Ther.* **28**, 734 (2006)
- Strolin Benedetti, M., et al.: *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **59**, 621 (2003)
- 社内資料：日本人腎機能低下者及び血液透析を受けている末期腎不全患者におけるレベチラセタムの薬物動態
- Brockmüller, J., et al.: *Clin. Pharmacol. Ther.* **77**, 529 (2005)
- 社内資料：高齢者 (外国人) におけるレベチラセタム単回及び反復経口投与時の薬物動態
- Browne, T. R., et al.: *J. Clin. Pharmacol.* **40**, 590 (2000)
- Coupez, R., et al.: *Epilepsia* **44**, 171 (2003)
- Ragueneau-Majlessi, I., et al.: *Epilepsia* **43**, 697 (2002)
- Levy, R. H., et al.: *Epilepsy Res.* **46**, 93 (2001)
- Ragueneau-Majlessi, I., et al.: *Epilepsy Res.* **47**, 55 (2001)
- 社内資料：レベチラセタム及び代謝物の薬物動態に及ぼすプロベネシドの影響
- 社内資料：ドライシロップと錠剤の生物学的同等性試験
- 社内資料：日本における部分発作単剤療法の第Ⅲ相試験
- 社内資料：日本における部分発作併用療法のプラセボ対照比較試験 (試験1)
- 社内資料：日本における部分発作併用療法のプラセボ対照比較試験 (試験2)
- 八木和一 他：てんかん研究 **29**, 441 (2012)

- 社内資料：日本における部分発作併用療法の小児第Ⅲ相試験
- 社内資料：日本及び中国における強直間代発作併用療法のプラセボ対照比較試験
- 社内資料：日本における強直間代発作併用療法の小児第Ⅲ相試験
- 社内資料：日本における強直間代発作併用療法の長期継続投与試験
- Klitgaard, H., et al.: *Eur. J. Pharmacol.* **353**, 191 (1998)
- Gower, A. J., et al.: *Epilepsy Res.* **22**, 207 (1995)
- Gower, A. J., et al.: *Eur. J. Pharmacol.* **222**, 193 (1992)
- Löscher, W., et al.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **284**, 474 (1998)
- Lamberty, Y., et al.: *Epilepsy Behav.* **1**, 333 (2000)
- Hanon, E., et al.: *Seizure* **10**, 287 (2001)
- Noyer, M., et al.: *Eur. J. Pharmacol.* **286**, 137 (1995)
- Lynch, B. A., et al.: *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.* **101**, 9861 (2004)
- Lukyanetz, E. A., et al.: *Epilepsia* **43**, 9 (2002)
- Pisani, A., et al.: *Epilepsia* **45**, 719 (2004)
- Rigo, J. M., et al.: *Br. J. Pharmacol.* **136**, 659 (2002)
- Marginéanu, D. G., et al.: *Pharmacol. Res.* **42**, 281 (2000)
- Kaminski, R. M., et al.: *Neuropharmacology* **54**, 715 (2008)

文献請求先

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ください。

大塚製薬株式会社 医薬情報センター
〒108-8242 東京都港区港南2-16-4
品川グランドセントラルタワー
電話 0120-189-840
FAX 03-6717-1414

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

大塚製薬株式会社
東京都千代田区神田司町2-9

抗てんかん剤

処方箋医薬品

(注意—医師等の処方箋により使用すること)

イーケブラドライシロップ50%

レベチラセタムドライシロップ

EKepra® Dry syrup 50%

貯 法：室温保存

使用期限：包装に表示

承認番号	22500AMX00986000
薬価収載	2013年8月
販売開始	2013年8月
効能追加	2016年2月
国際誕生	1999年11月

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分又はピロリドン誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	イーケブラドライシロップ50%
成分・分量	1g中レベチラセタム500mg
添加物	D-マンニトール、ポビドン、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、軽質無水ケイ酸、香料
性状	白色～微黄白色の粉末又は粒である。用時溶解するとき、わずかに白濁した液になる。

【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）
- 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

【用法・用量】

成人：通常、成人にはレベチラセタムとして1日1000mg（ドライシロップとして2g）を1日2回に分けて用時溶解して経口投与する。なお、症状により1日3000mg（ドライシロップとして6g）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として1000mg（ドライシロップとして2g）以下ずつ行うこと。

小児：通常、4歳以上の小児にはレベチラセタムとして1日20mg/kg（ドライシロップとして40mg/kg）を1日2回に分けて用時溶解して経口投与する。なお、症状により1日60mg/kg（ドライシロップとして120mg/kg）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として20mg/kg（ドライシロップとして40mg/kg）以下ずつ行うこと。ただし、体重50kg以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

《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剤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）

クレアチニンクリアランス (mL/min)	≥80	≥50-<80	≥30-<50	<30	透析中の腎不全患者	血液透析後の補充用量
1日投与量	1000~3000mg	1000~2000mg	500~1500mg	500~1000mg	500~1000mg	/
通常投与量	1回500mg 1日2回	1回500mg 1日2回	1回250mg 1日2回	1回250mg 1日2回	1回500mg 1日1回	250mg
最高投与量	1回1500mg 1日2回	1回1000mg 1日2回	1回750mg 1日2回	1回500mg 1日2回	1回1000mg 1日1回	500mg

3. 重度の肝機能障害のある患者では、肝臓でのクレアチン産生が低下しており、クレアチニンクリアランス値からでは腎機能障害の程度を過小評価する可能性があることから、より低用量から開始するとともに、慎重に症状を観察しながら用法・用量を調節すること。

※※【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）
- (4) フェニルケトン尿症の患者〔本剤は1g中30mg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、鼻咽喉炎（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：承認申請時までには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：承認申請時までには国内第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) **薬剤性過敏症候群¹⁾** (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*)

汎白血球減少、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。

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、精神障害、精神運動亢進、舞踏アトローゼ運動、パニック発作、嗜眠、譫妄
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。

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

- 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 trimester 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。〕
- 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

- 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）。
- 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15~140g服用した例があり、傾眠、激越、攻撃性、意識レベルの低下、呼吸抑制及び昏睡が報告されている。

(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. 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。
- 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。

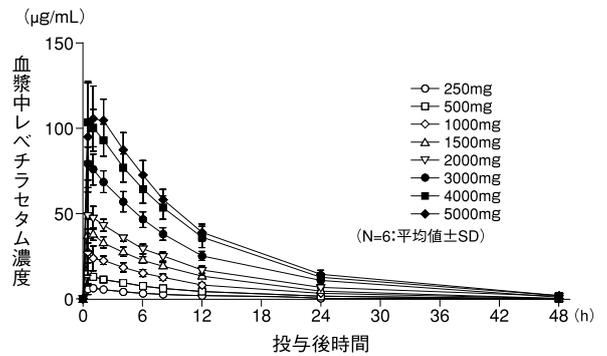
〔薬物動態〕

1. 血中濃度

(1) 成人

1) 単回投与²⁾

健康成人にレベチラセタム 250、500、1000、1500、2000、3000、4000、5000mg（各投与量6例）を空腹時に単回経口投与したとき、すべての投与量でレベチラセタムの血漿中濃度は投与後ほぼ1時間に最高値を示し、消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は投与量にかかわらず7~9時間であった。



単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-48h} (µg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
250	6.9±1.3	1.0±0.6	56.7±6.2	6.9±0.9
500	16.4±4.8	1.0±0.6	148.7±18.4	7.9±1.0
1000	29.7±9.3	0.8±0.6	288.9±34.0	7.9±1.0
1500	40.8±7.2	0.8±0.3	458.1±50.9	8.1±0.4
2000	53.3±8.3	0.8±0.6	574.6±71.4	8.0±0.8
3000	82.9±7.4	0.6±0.2	925.2±102.1	7.8±0.8
4000	114.1±11.0	0.9±0.6	1248.2±152.4	8.6±1.0
5000	115.1±14.3	1.0±0.6	1363.3±151.9	8.1±0.7

各投与量6例、平均値±SD

C_{max} ：最高血中濃度 t_{max} ：最高血中濃度到達時間

AUC ：血中薬物濃度-時間曲線下面積 $t_{1/2}$ ：消失半減期

(注) 国内で承認された本剤の1日最高投与量は3000mgである。

2) 反復投与³⁾

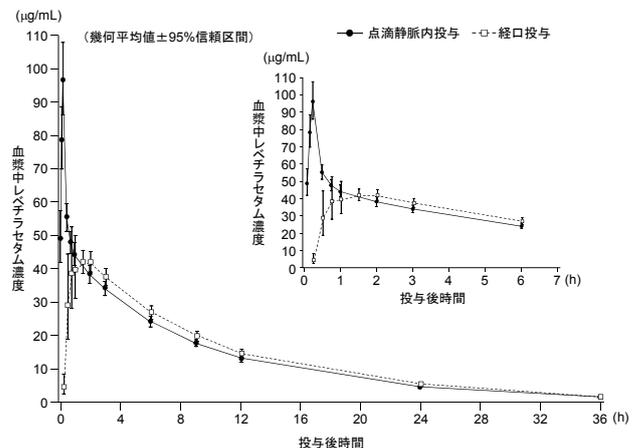
健康成人にレベチラセタムとして1回1000mg又は1500mg（各投与量6例）を1日2回7日間投与したとき、投与1日目（初回投与時）と7日目（最終投与時）の血漿中濃度は共に投与後約2~3時間に C_{max} を示し、その後約8時間の消失半減期で低下した。また、血漿中濃度は投与3日目には定常状態に達すると推測された。

薬物動態パラメータ	2000 mg/日 (N=6)		3000 mg/日 (N=6)	
	初回投与時	最終投与時	初回投与時	最終投与時
C_{max} (µg/mL)	24.1±3.0	36.3±5.7	33.3±3.6	52.0±4.6
t_{max} (h)	2.2±1.2	2.8±1.0	2.2±0.8	2.5±1.0
AUC_{0-12h} (µg·h/mL)	191.3±26.7	318.3±63.2	253.7±30.3	445.6±56.9
$t_{1/2}$ (h)	8.0±1.4	8.3±0.9	7.5±0.7	7.7±0.4

平均値±SD

3) 点滴静脈内投与と経口投与の比較⁴⁾

健康成人25例にレベチラセタム1500mgを15分間点滴静脈内投与又は経口投与したとき、レベチラセタムの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。経口投与時と比較して、点滴静脈内投与時の C_{max} は約1.6倍高く、 AUC 及び $t_{1/2}$ は類似していた。なお、レベチラセタム経口投与時の生物学的利用率は約100%であった。



単回投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	点滴静脈内投与 (N=25)	経口投与 (N=25)	幾何平均比 ^{a)} (90%信頼区間)
C _{max} (μg/mL)	97.0 [27.6]	58.9 [37.0]	1.64 (1.47-1.83)
AUC _{0-t} (μg·h/mL)	472.3 [15.4]	487.4 [15.9]	0.97 (0.95-0.99)
t _{max} (h)	0.25 (0.17-0.27)	0.75 (0.50-3.00)	—
t _{1/2} (h)	7.11 [11.7]	7.23 [12.7]	—

幾何平均値 [CV(%)]、t_{max}は中央値 (最小値-最大値)

a) 点滴静脈内投与/経口投与

(2) 小児

1) 単回投与 (外国人データ)⁵⁾

6~12歳の小児てんかん患者にレベチラセタムとして20mg/kgを単回経口投与したとき、レベチラセタムの血漿中濃度は投与後ほぼ2時間に最高値を示し、消失半減期は6時間であった。

投与量 (mg/kg)	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)
20	25.8±8.6	2.3±1.2	226±64	6.0±1.1

24例 (t_{1/2}:23例)、平均値±SD

(3) 母集団薬物動態解析^{6,7)}

成人⁶⁾:日本人及び外国人の健康成人及びてんかん患者(クレアチニンクリアランス:49.2~256.8mL/min)から得られた血漿中レベチラセタム濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を行った。その結果、見かけの全身クリアランス(CL/F)に対して、体重、性別、CL_{CR}及び併用抗てんかん薬、見かけの分布容積(V/F)に対して体重、併用抗てんかん薬及び被験者の健康状態(健康成人又はてんかん患者)が統計学的に有意な因子として推定された。

小児⁷⁾:日本人小児(4~16歳)及び成人(16~55歳)のてんかん患者から得られた血漿中レベチラセタム濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を行った。その結果、CL/Fに対して体重及び併用抗てんかん薬、V/Fに対して体重が統計学的に有意かつ臨床的に意味のある因子として推定された。日本人小児及び成人てんかん患者の血漿中薬物濃度をシミュレーションした結果、日本人小児てんかん患者に10~30mg/kgを1日2回投与した際の血漿中薬物濃度は、日本人成人てんかん患者に500~1500mg 1日2回投与した際と同様と予測された。

2. 食事の影響⁸⁾

健康成人12例に、レベチラセタム1500mgを空腹時または食後に単回経口投与したとき、空腹時と比べて、食後投与時ではt_{max}が約1.3時間延長し、C_{max}は30%低下したが、AUCは同等であった。

3. 分布^{7,9,10)}

日本人てんかん患者の見かけの分布容積は、母集団薬物動態解析の結果⁷⁾、0.64L/kgと推定され、体内総水分量に近い値となった。

外国人健康成人17例を対象にレベチラセタム1500mgを単回静脈内投与したとき⁹⁾、分布容積の平均値は41.1L(0.56L/kg)であり、体内総水分量に近い値であった。

*in vitro*及び*ex vivo*試験¹⁰⁾の結果、レベチラセタム及び主代謝物であるucb L057の血漿たん白結合率は、10%未満である。

4. 代謝

レベチラセタムは、肝チトクロームP450系代謝酵素では代謝されない。主要な代謝経路はアセトアミド基の酵素的加水分解であり、これにより生成されるのは主代謝物のucb L057(カルボキシル体)である。なお、本代謝物に薬理学的活性はない。*in vitro*試験において、レベチラセタム及びucb L057はCYP(3A3/4、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1及び1A2)、UDP-グルクロン酸転移酵素(UGT1A1及びUGT1A6)及びエポキシドヒドロラーゼに対して阻害作用を示さなかった。また、バルプロ酸ナトリウムのグルクロン酸抱合にも影響を及ぼさなかった。

5. 排泄^{2,10)}

健康成人(各投与量6例)にレベチラセタム250~5000mgを空腹時に単回経口投与したとき²⁾、投与48時間後までの投与量に対する尿中排泄率の平均値は、未変化体として56.3~65.3%、ucb L057として17.7~21.9%であった。

健康成人男性(外国人)4例に¹⁴C-レベチラセタム500mgを単回経口投与したとき¹⁰⁾、投与48時間後までに投与量の92.8%の放射能が尿中から、0.1%が糞中から回収された。投与48時間後までの投与量に対する尿中排泄率は、未変化体として65.9%、ucb L057として23.7%であった。

レベチラセタムの排泄には糸球体ろ過及び尿細管再吸収が、ucb L057には糸球体ろ過と能動的尿細管分泌が関与している。

(注) 国内で承認された本剤の1日最高投与量は3000mgである。

6. 腎機能障害患者¹¹⁾

腎機能の程度の異なる成人被験者を対象に、レベチラセタムを単回経口投与したとき、見かけの全身クリアランスは腎機能正常者(CL_{CR}:≥80mL/min/1.73m²)と比較して、軽度低下者(CL_{CR}:50~80mL/min/1.73m²)では40%、中等度低下者(CL_{CR}:30~50mL/min/1.73m²)で52%、重度低下者(CL_{CR}:<30mL/min/1.73m²)で60%低下した。レベチラセタムとucb L057の腎クリアランスはクレアチニンクリアランスと有意に相関した。

薬物動態パラメータ	腎機能の程度			
	正常 (N=6)	軽度 (N=6)	中等度 (N=6)	重度 (N=6)
CL _{CR} (mL/min/1.73m ²)	≥80	50~80	30~50	<30
投与量	500mg	500mg	250mg	250mg
レベチラセタム				
C _{max} (μg/mL)	22.8±6.3	16.0±4.1	11.0±2.2	9.5±3.0
t _{max} (h)	0.5 (0.5-2.0)	1.0 (0.5-2.0)	0.5 (0.5-1.0)	0.5 (0.5-1.0)
AUC _{0-t} (μg·h/mL)	167.9±27.9	250.5±41.0	171.2±27.8	215.3±41.0
t _{1/2} (h)	7.6±0.5	12.7±1.4	15.7±2.6	20.3±5.5
CL/F (mL/min/1.73m ²)	51.7±4.1	31.2±4.8	24.9±3.9	20.6±4.0
CL _R (mL/min/1.73m ²)	32.5±8.3	15.7±4.1	10.0±2.4	6.6±2.7
ucb L057				
C _{max} (μg/mL)	0.36±0.03	0.77±0.17	0.58±0.17	1.10±0.36
t _{max} (h)	5.0 (2.0-8.0)	8.0 (6.0-12.0)	12.0 (8.0-12.0)	24.0 (12.0-24.0)
AUC _{0-t} (μg·h/mL)	5.9±0.6	24.0±7.6	20.7±10.0	66.5±45.8
t _{1/2} (h)	12.4 (11.3-15.3)	19.0 (17.3-19.9)	20.3 (19.7-23.6)	26.8 (17.2-33.3)
CL _R (mL/min/1.73m ²)	251.4±35.8	111.8±43.9	88.8±44.1	31.3±11.6

平均値±SD、t_{max}及びucb L057のt_{1/2}は中央値(最小値-最大値)

CL/F:見かけの全身クリアランス CL_R:腎クリアランス

7. 血液透析を受けている末期腎機能障害患者¹¹⁾

血液透析を受けている末期腎機能障害の成人被験者にレベチラセタム500mgを透析開始44時間前に単回経口投与したとき、レベチラセタムの非透析時の消失半減期は34.7時間であったが、透析中は2.3時間に短縮した。レベチラセタム及びucb L057の透析による除去効率は高く、81%及び87%であった。

薬物動態パラメータ	レベチラセタム	ucb L057
C _{max} (μg/mL)	18.7±1.6	8.86±0.63
t _{max} (h)	0.7(0.4-1.0)	44.0(44.0-44.0)
t _{1/2} (h)	34.7(29.2-38.6)	—
AUC _{0-4h} (μg·h/mL)	464.6±49.6	231.0±18.0
CL/F (mL/min/1.73m ²)	10.9(9.4-13.1)	—
ダイアライザーの除去効率 (%)	81.3±5.8	86.9±5.9
血液透析中の消失半減期 (h)	2.3(2.1-2.6)	2.1(1.9-2.6)
血液透析クリアランス (mL/min/1.73m ²)	115.7±9.3	123.1±8.6

N=6、平均値±SD

t_{max}、t_{1/2}、CL/F、血液透析中の消失半減期は中央値(最小値-最大値)

8. 肝機能障害患者(外国人データ)¹²⁾

軽度及び中等度(Child-Pugh分類A及びB)の成人肝機能低下者にレベチラセタムを単回経口投与したとき、レベチラセタムの全身クリアランスに変化はみられなかった。重度(Child-Pugh分類C)の肝機能低下者では、全身クリアランスが健康成人の約50%となった。

薬物動態パラメータ	健康成人 (N=5)	肝機能低下者		
		Child-Pugh 分類 A (N=5)	Child-Pugh 分類 B (N=6)	Child-Pugh 分類 C (N=5)
CL _{CR} (mL/min/1.73m ^{2.73}) ^{a)}	93.1±13.8	120.8±11.9	99.6±13.2	63.5±13.5
レベチラセタム				
C _{max} (μg/mL)	23.1±1.2	23.6±4.9	24.7±3.3	24.1±3.8
t _{max} (h)	0.8±0.3	0.6±0.2	0.5±0.0	1.6±1.5
AUC (μg·h/mL)	234±49	224±25	262±58	595±220
t _{1/2} (h)	7.6±1.0	7.6±0.7	8.7±1.5	18.4±7.2
CL/F (mL/min/1.73m ^{2.73})	63.4±9.7	62.5±8.7	55.4±10.5	29.2±13.5

平均値±SD

a) レベチラセタム投与後の値

9. 高齢者 (外国人データ)¹³⁾

高齢者におけるレベチラセタムの薬物動態について、クレアチニンクリアランスが30~71mL/minの被験者16例 (年齢61~88歳) を対象として評価した結果、高齢者では消失半減期が約40%延長し、10~11時間となった。

10. 薬物相互作用

(1) フェニトイン (外国人データ)¹⁴⁾

フェニトインの単剤治療で十分にコントロールできない部分発作又は二次性全般化強直間代発作を有する成人てんかん患者6例を対象に、レベチラセタム3000mg/日を併用投与したとき、フェニトインの血中濃度や薬物動態パラメータに影響を及ぼさなかった。フェニトインもレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(2) バルプロ酸ナトリウム (外国人データ)¹⁵⁾

健康成人16例を対象に、バルプロ酸ナトリウムの定常状態下においてレベチラセタムを1500mg単回経口投与したとき、バルプロ酸ナトリウムはレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。レベチラセタムもバルプロ酸ナトリウムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(3) 経口避妊薬 (エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの合剤) (外国人データ)¹⁶⁾

健康成人女性18例を対象に、経口避妊薬 (エチニルエストラジオール0.03mg及びレボノルゲストレル0.15mgの合剤を1日1回) 及びレベチラセタムを1回500mg1日2回21日間反復経口投与したとき、レベチラセタムはエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの薬物動態パラメータに影響を及ぼさなかった。各被験者の血中プロゲステロン及び黄体形成ホルモン濃度は低濃度で推移し、経口避妊薬の薬効に影響を及ぼさなかった。経口避妊薬は、レベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(4) ジゴキシシン (外国人データ)¹⁷⁾

健康成人11例を対象に、ジゴキシシン (1回0.25mgを1日1回) 及びレベチラセタム1回1000mg1日2回7日間反復経口投与したとき、レベチラセタムはジゴキシシンの薬物動態パラメータに影響を及ぼさなかった。ジゴキシシンもレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(5) ワルファリン (外国人データ)¹⁸⁾

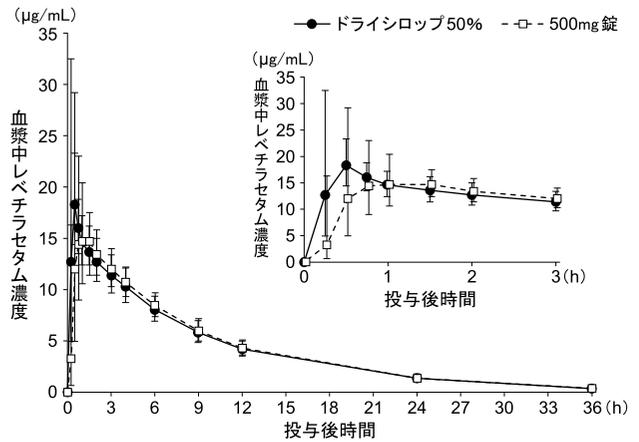
プロトロンビン時間の国際標準比 (INR) を目標値の範囲内に維持するよう、ワルファリンの投与を継続的に受けている健康成人26例を対象に、ワルファリン (2.5~7.5mg/日) 及びレベチラセタム1回1000mg1日2回7日間反復経口投与したとき、レベチラセタムはワルファリン濃度に影響を及ぼさず、プロトロンビン時間も影響を受けなかった。ワルファリンもレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(6) プロベネシド (外国人データ)¹⁹⁾

健康成人23例を対象に、プロベネシド (1回500mgを1日4回) 及びレベチラセタム1回1000mg1日2回4日間反復経口投与したとき、プロベネシドはレベチラセタムの薬物動態には影響を及ぼさなかったが、主代謝物ucb L057の腎クリアランスを61%低下させた。

11. 生物学的同等性²⁰⁾

健康成人26例にレベチラセタム500mg (ドライシロップ50%を1g又は500mg錠を1錠) を空腹時単回投与したとき、レベチラセタム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50%と500mg錠は生物学的に同等であることが確認された。



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 (N=26)	錠剤 (N=26)	製剤間の比較幾何平均比 ^{a)} (90%信頼区間)
C _{max} (μg/mL)	20.9 [24.5]	19.6 [28.1]	1.0680 (0.9689, 1.1772)
AUC _{0-t} (μg·h/mL)	149 [15.6]	151 [15.2]	0.9871 (0.9701, 1.0044)
t _{max} (h)	0.500 (0.233-1.50)	0.633 (0.250-2.00)	—

C_{max} 及び AUC_{0-t} は幾何平均値 [幾何 CV (%)]

t_{max} は中央値 (最小値-最大値)

a) ドライシロップ 50%/500mg 錠

〔臨床成績〕

1. 部分発作に対する単剤療法 (成人)²¹⁾

最近てんかんと診断された部分発作を有する16歳以上の患者を対象として、本剤1000~2000mg/日 (1000mg/日を投与中に発作がみられた場合は2000mg/日に増量) 又は3000mg/日 (発作の有無にかかわらず、3000mg/日に強制増量) を単剤にて経口投与したとき、主要評価項目である1000~2000mg/日群の最終評価用量における6ヵ月間発作消失患者の割合は、73.8% (45/61例) であった。1000~2000mg/日群の最終評価用量での1年間発作消失患者の割合は59.0% (36/61例) であった。また、3000mg/日群における6ヵ月間発作消失患者の割合は22.2% (2/9例)、1年間発作消失患者の割合は11.1% (1/9例) であった。

2. 部分発作に対する併用療法

(1) プラセボ対照試験 (成人)

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない部分発作を有する成人てんかん患者を対象として、二重盲検比較試験を実施した。

1) 試験1²²⁾

本剤1000mg/日、3000mg/日及びプラセボを12週間経口投与 (既存の抗てんかん薬との併用) した場合、主要評価項目である週あたりの部分発作回数減少率は下表のとおりであり、プラセボ群と本剤群 (1000及び3000mg/日) 並びに本剤1000mg/日群の間で統計学的な有意差が認められた (それぞれp<0.001並びにp=0.006、投与群を因子、観察期間における対数変換した週あたりの部分発作回数を共変量とする共分散分析)。なお、各群における50%レスポンス率 (週あたりの部分発作回数が観察期間と比べて50%以上改善した患者の割合) は、プラセボ群13.8% (9/65例)、1000mg/日群31.3% (20/64例)、3000mg/日群28.6% (18/63例) であった。

	例数 ^{a)}	週あたりの部分発作回数 ^{b)}			プラセボ群に対する減少率 ^{c)} [95%信頼区間] (p値)	
		観察期間	評価期間	減少率 (%)		
プラセボ群	65	2.73	2.67	6.11		
1000mg/日群	64	3.58	2.25	19.61	20.9 [10.2, 30.4]	18.8 [6.0, 29.9] (p=0.006)
3000mg/日群	63	3.44	2.08	27.72	(p<0.001)	23.0 [10.7, 33.6]

a) 観察期間及び評価期間の両データが揃っている症例数

b) 中央値

c) 対数化調整済み平均値に基づく減少率

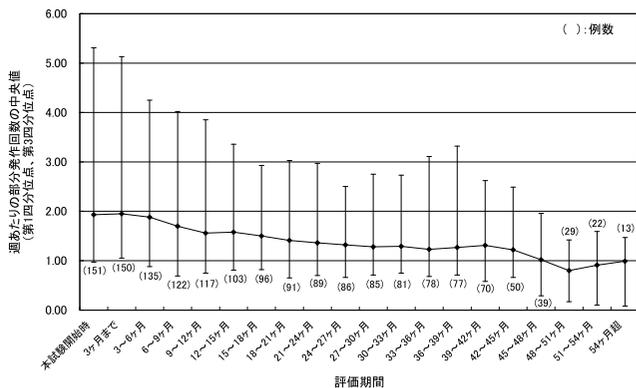
d) 投与群を因子、観察期間における対数変換した週あたりの部分発作回数を共変量とする共分散分析

2) 試験2²³⁾

本剤500mg/日、1000mg/日、2000mg/日、3000mg/日及びプラセボを12週間経口投与（既存の抗てんかん薬との併用）した場合、評価期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率は、それぞれ12.92%、18.00%、11.11%、31.67%及び12.50%であり、主要評価項目である本剤1000mg/日群、3000mg/日群及びプラセボ群の3群間での評価期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率に、統計学的な有意差は認められなかった（ $p=0.067$ 、Kruskal-Wallis検定）。なお、各群における50%レスポンス率は、プラセボ群11.6%（8/69例）、500mg/日群19.1%（13/68例）、1000mg/日群17.6%（12/68例）、2000mg/日群16.2%（11/68例）、3000mg/日群33.3%（22/66例）であった。

(2) 長期継続投与試験（成人）²⁴⁾

試験1を完了した患者151例を対象として、本剤1000～3000mg/日を1日2回に分けて経口投与したときの部分発作回数は以下のとおりであった。

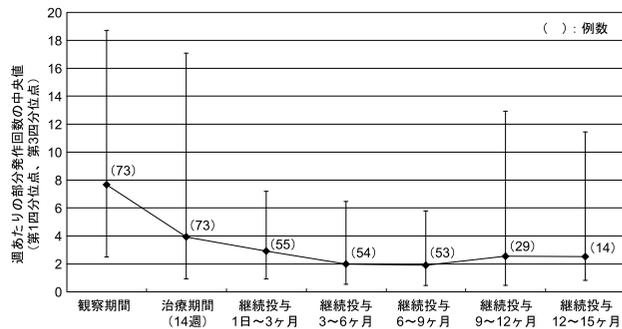


(注) 本試験に参加した被験者のうち、76例がその後計画された継続試験に移行し本試験を終了した（33～36ヶ月で1例、36～48ヶ月で47例、48ヶ月以降で28例）。

(3) 小児国内第Ⅲ相試験（非盲検試験）²⁵⁾

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない部分発作を有する4歳以上16歳未満の小児てんかん患者73例を対象として、本剤40又は60mg/kg/日（体重50kg以上は2000又は3000mg/日）を1日2回に分けて14週間経口投与（既存の抗てんかん薬との併用）したとき、主要評価項目である観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率の中央値（95%信頼区間）は、43.21%（26.19%、52.14%）であり、発作頻度の減少が認められた。

また、小児てんかん患者55例に14週以降も本剤20～60mg/kg/日（体重50kg以上は1000～3000mg/日）を1日2回に分けて継続投与したときの部分発作回数は以下のとおりであった。



3. 強直間代発作に対する併用療法

(1) プラセボ対照国際共同第Ⅲ相試験（成人）²⁶⁾

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない強直間代発作を有する16歳以上のてんかん患者251例（日本人43例を含む）を対象として、本剤1000若しくは3000mg/日（1000mg/日から投与を開始し、投与8週までに発作がみられた場合は2週間隔で1000mg/日ずつ3000mg/日に増量）又はプラセボを28週間経口投与（既存の抗てんかん薬との併用）したとき、主要評価項目である観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率は下表のとおりであり、プラセボ群と本剤群の間で統計学的な有意差が認められた（ $p<0.0001$ 、投与群及び国を因子、観察期間における週あたりの強直間代発作回数を共変量とする共分散分析）。

	例数 ^{a)}	週あたりの強直間代発作回数 ^{b)}			プラセボ群との差 ^{c)} [95%信頼区間] (p値)
		観察期間	治療期間	減少率(%)	
プラセボ群	109	0.83	0.65	19.64	56.13 [44.02, 68.24]
本剤群	117	0.89	0.16	76.98	($p<0.0001$)

a) Full Analysis Set

b) 中央値

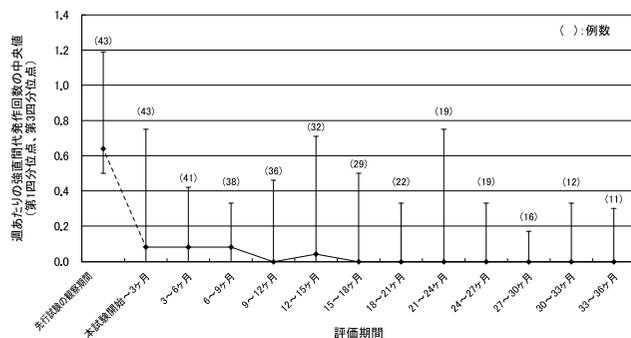
c) 投与群及び国を因子、観察期間における週あたりの強直間代発作回数を共変量とする共分散分析

(2) 小児国内第Ⅲ相試験（非盲検試験）²⁷⁾

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない強直間代発作を有する4歳以上16歳未満の小児てんかん患者13例を対象として、本剤40又は60mg/kg/日（体重50kg以上は2000又は3000mg/日）を24週間経口投与（既存の抗てんかん薬との併用）したとき、主要評価項目である観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値（95%信頼区間）は、56.52%（-15.74%、98.18%）であった。

(3) 長期継続投与試験（成人及び小児）²⁸⁾

プラセボ対照国際共同第Ⅲ相試験若しくは小児国内第Ⅲ相試験を完了、又はプラセボ対照国際共同第Ⅲ相試験を効果不十分のため投与20週以降に中止した日本人患者44例を対象として、成人（16歳以上）では本剤1000～3000mg/日、小児では本剤20～60mg/kg/日（体重50kg以上は1000～3000mg/日）を経口投与したとき、強直間代発作回数は以下のとおりであった。



【薬効薬理】

1. てんかん発作に対する作用²⁹⁻³¹⁾

古典的スクリーニングモデルである最大電撃けいれんモデル及び最大ペンチレントラゾール誘発けいれんモデルなどでは、けいれん抑制作用を示さなかった²⁹⁾が、角膜電気刺激キンドリングマウス²⁹⁾、ペンチレントラゾールキンドリングマウス²⁹⁾、ピロカルピン又はカイニン酸を投与のラット²⁹⁾、ストラスプール遺伝性欠てんかんラット（GAERS）³⁰⁾、聴原性発作マウス³¹⁾などの部分発作、全般発作を反映したてんかん動物モデルにおいて、発作抑制作用を示した。

2. 抗てんかん原性作用³²⁾

扁桃核電気刺激キンドリングラットにおいて、キンドリング形成を抑制した。

3. 中枢神経に対するその他の作用^{29, 33, 34)}

ラットのMorris水迷路試験において認知機能に影響を及ぼさず³³⁾、ローターロード試験では運動機能に影響を及ぼさなかった²⁹⁾。また、中大脳動脈結紮ラットにおいて神経細胞保護作用を示した³⁴⁾。

4. 作用機序³⁵⁻⁴¹⁾

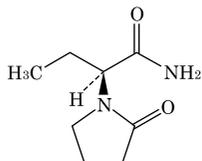
レベチラセタムは、各種受容体及び主要なイオンチャンネルとは結合しないが³⁵⁾、神経終末のシナプス小胞たん白質2A（SV2A）との結合^{35, 36)}、N型Ca²⁺チャンネル阻害³⁷⁾、細胞内Ca²⁺の遊離抑制³⁸⁾、GABA及びグリシン作動性電流に対するアロステリック阻害の抑制³⁹⁾、神経細胞間の過剰な同期化の抑制⁴⁰⁾などが確認されている。SV2Aに対する結合親和性と各種てんかん動物モデルにおける発作抑制作用との間には相関が認められることから、レベチラセタムとSV2Aの結合が、発作抑制作用に寄与しているものと考えられる⁴¹⁾。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：レベチラセタム〔Levetiracetam (JAN)〕

化学名：(2S)-2-(2-Oxopyrrolidine-1-yl)butyramide

構造式：



分子式：C₈H₁₄N₂O₂

分子量：170.21

融点：115～119℃

性状：白色～淡灰白色の結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、メタノール及びエタノール（99.5）に溶けやすく、2-ブロパノール及びアセトニトリルにやや溶けやすく、トルエン及びジエチルエーテルに溶けにくく、ヘキサンにほとんど溶けない。

分配係数：log P=-0.60 (pH7.4、1-オクタノール/リン酸緩衝液)

〔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〕

イーケブラドライシロップ50%：[プラスチックボトル] 100g、500g

〔主要文献及び文献請求先〕

主要文献

- 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群
- 社内資料：日本人健康成人におけるレベチラセタム単回投与時の薬物動態
- 社内資料：日本人健康成人におけるレベチラセタム反復投与時の薬物動態
- 社内資料：日本人健康成人におけるレベチラセタム錠及び注射剤の単回投与時の比較
- 社内資料：外国小児てんかん患者におけるレベチラセタム単回投与時の薬物動態
- 社内資料：レベチラセタムに関する母集団薬物動態解析-1
- Toublanc, N., et al.: *Drug Metab. Pharmacokinet.* **29**, 61 (2014)
- 社内資料：日本人健康成人におけるレベチラセタムの薬物動態に及ぼす食事の影響
- Ramael, S., et al.: *Clin. Ther.* **28**, 734 (2006)
- Strolin Benedetti, M., et al.: *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **59**, 621 (2003)
- 社内資料：日本人腎機能低下者及び血液透析を受けている末期腎不全患者におけるレベチラセタムの薬物動態
- Brockmöller, J., et al.: *Clin. Pharmacol. Ther.* **77**, 529 (2005)
- 社内資料：高齢者（外国人）におけるレベチラセタム単回及び反復経口投与時の薬物動態
- Browne, T. R., et al.: *J. Clin. Pharmacol.* **40**, 590 (2000)
- Coupez, R., et al.: *Epilepsia* **44**, 171 (2003)
- Ragueneau-Majlessi, I., et al.: *Epilepsia* **43**, 697 (2002)
- Levy, R. H., et al.: *Epilepsy Res.* **46**, 93 (2001)
- Ragueneau-Majlessi, I., et al.: *Epilepsy Res.* **47**, 55 (2001)
- 社内資料：レベチラセタム及び代謝物の薬物動態に及ぼすプロベネシドの影響
- 社内資料：ドライシロップと錠剤の生物学的同等性試験
- 社内資料：日本における部分発作単剤療法の第Ⅲ相試験
- 社内資料：日本における部分発作併用療法のプラセボ対照比較試験（試験1）
- 社内資料：日本における部分発作併用療法のプラセボ対照比較試験（試験2）
- 八木和一 他：てんかん研究 **29**, 441 (2012)
- 社内資料：日本における部分発作併用療法の小児第Ⅲ相試験
- 社内資料：日本及び中国における強直間代発作併用療法のプラセボ対照比較試験
- 社内資料：日本における強直間代発作併用療法の小児第Ⅲ相試験
- 社内資料：日本における強直間代発作併用療法の長期継続投与試験
- Klitgaard, H., et al.: *Eur. J. Pharmacol.* **353**, 191 (1998)
- Gower, A. J., et al.: *Epilepsy Res.* **22**, 207 (1995)
- Gower, A. J., et al.: *Eur. J. Pharmacol.* **222**, 193 (1992)
- Löscher, W., et al.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **284**, 474 (1998)
- Lamberty, Y., et al.: *Epilepsy Behav.* **1**, 333 (2000)
- Hanon, E., et al.: *Seizure* **10**, 287 (2001)
- Noyer, M., et al.: *Eur. J. Pharmacol.* **286**, 137 (1995)
- Lynch, B. A., et al.: *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.* **101**, 9861 (2004)
- Lukyanetz, E. A., et al.: *Epilepsia* **43**, 9 (2002)
- Pisani, A., et al.: *Epilepsia* **45**, 719 (2004)
- Rigo, J. M., et al.: *Br. J. Pharmacol.* **136**, 659 (2002)

40) Margineanu, D. G., et al.: *Pharmacol. Res.* **42**, 281 (2000)

41) Kaminski, R. M., et al.: *Neuropharmacology* **54**, 715 (2008)

文献請求先

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ください。

大塚製薬株式会社 医薬情報センター
〒108-8242 東京都港区港南2-16-4
品川グランドセントラルタワー

電話 0120-189-840

FAX 03-6717-1414

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

大塚製薬株式会社
東京都千代田区神田司町2-9

抗けいれん剤

劇薬
処方箋医薬品^注

ホストイン[®] 静注750mg

(ホスフェニトインナトリウム注射液)

Fostoin[®] 750mg for Injection

承認番号	22300AMX00594000
薬価収載	2011年11月
販売開始	2012年1月
国際誕生	1996年8月

貯 法: 2~8℃保存

使用期限: 外箱及びバイアルに表示の使用期限内に使用すること

注) 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. 本剤の成分又はヒダントイン系化合物に対し過敏症の患者
2. 洞性徐脈、高度の刺激伝導障害のある患者〔心停止を起こすことがある。〕
- * 3. タダラフィル (肺高血圧症を適応とする場合)、リルピビリン、アスナプレビル、ダクラタスビル、パニプレビル、マシテンタン、ソホスブビルを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

【組成・性状】

販売名	ホストイン静注750mg
成分・含量	1バイアル10mL中に ホスフェニトインナトリウム750mg (ホスフェニトインナトリウム水和物として982.8mg)
添加物	トロメタモール121.1mg 塩酸 適量 注射用水
剤形・色調	無色～微黄色澄明の注射液
pH	8.5~9.1
浸透圧比	約1.9 (生理食塩水を1として)

【効能・効果】

1. てんかん重積状態
2. 脳外科手術又は意識障害 (頭部外傷等) 時のてんかん発作の発現抑制
3. フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法

《効能・効果に関連する使用上の注意》

フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法に用いる場合には、フェニトインの経口投与により発作がコントロールされているてんかん患者で、一時的にフェニトインの経口投与が不可能となった場合にのみ投与すること。

【用法・用量】

通常、成人又は2歳以上の小児には、以下の用法・用量にて投与すること。

1. てんかん重積状態
初回投与
ホスフェニトインナトリウムとして22.5mg/kgを静脈内投与する。投与速度は3mg/kg/分又は150mg/分のいずれか低い方を超えないこと。
維持投与
ホスフェニトインナトリウムとして5~7.5mg/kg/日を1回又は分割にて静脈内投与する。投与速度は1mg/kg/分又は75mg/分のいずれか低い方を超えないこと。
2. 脳外科手術又は意識障害 (頭部外傷等) 時のてんかん発作の発現抑制
初回投与
ホスフェニトインナトリウムとして15~18mg/kgを静脈内投与する。投与速度は1mg/kg/分又は75mg/分のいずれか低い方を超えないこと。
維持投与
ホスフェニトインナトリウムとして5~7.5mg/kg/日を1回又は分割にて静脈内投与する。投与速度は1mg/kg/分又は75mg/分のいずれか低い方を超えないこと。
3. フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法
ホスフェニトインナトリウムとして経口フェニトインの1日投与量の1.5倍量を、1日1回又は分割にて静脈内投与する。投与速度は1mg/kg/分又は75mg/分のいずれか低い方を超えないこと。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

1. 急速に静脈内投与した場合、心停止、一過性の血圧低下、呼吸抑制等の循環・呼吸障害を起こすことがあるので、用法・用量を遵守すること。また、衰弱の著しい患者、高齢者、心疾患、肝障害又は腎障害のある患者等では、通常の投与速度よりも、より緩徐に投与するなど注意すること。〔「慎重投与」の項参照〕
2. 維持投与は、初回投与から12~24時間あけて行うこと。また、本剤を投与しても発作が止まらない場合、他の抗てんかん薬の投与を考慮し、本剤の追加投与はしないこと。〔血漿蛋白との結合部位においてホスフェニトインとフェニトインの置換が生じることにより、血中非結合型フェニトイン濃度が上昇するおそれがある。〕
3. 初回投与、維持投与前には、可能な限り血中フェニトイン濃度を測定し、過量投与とならないよう注意すること。なお、初回投与時に神経症状等が発現した患者では、血中フェニトイン濃度の測定を行うとともに、維持投与速度の減速を考慮すること。〔「臨床検査結果に及ぼす影響」の項参照〕
4. 経口投与が可能になった場合は速やかに経口フェニトイン製剤に切り替えること。〔国内では、3日間を超えて連用した経験がない。〕
5. 本薬 (ホスフェニトインナトリウムとして) の分子量はフェニトインナトリウムの約1.5倍である。
6. 本剤を希釈する場合には、配合変化に注意すること。〔「適用上の注意」の項参照〕
7. フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法における用法は、フェニトイン経口投与時と同じ用法とすること。

【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) 衰弱の著しい患者、高齢者、低血圧又は心疾患のある患者〔心停止、呼吸停止が起こりやすい。〕
 - (2) 肝障害のある患者〔肝障害の悪化、また、血中非結合型フェニトイン濃度が上昇するおそれがある。〕
 - (3) 腎障害のある患者、低アルブミン血症の患者〔血中非結合型フェニトイン濃度が上昇するおそれがある。〕
 - (4) 血液障害のある患者〔血液障害が悪化するおそれがある。〕
 - (5) 薬物過敏症の患者
 - (6) 甲状腺機能低下症の患者〔甲状腺機能の異常をきたすおそれがある。〕
 - (7) 糖尿病の患者〔2型糖尿病の患者で、高血糖を起こしたとの報告がある。〕
2. 重要な基本的注意
 - (1) 投与に際しては、心電図、血圧、呼吸機能等のバイタルサインのモニタリングを実施するなど、慎重に患者の状態を観察すること。また、意識障害、血圧低下、心抑制、呼吸障害があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。
 - (2) 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) 連用する場合には、定期的に肝・腎機能、血液検査を行うことが望ましい。
 - (4) 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。

3. 相互作用

本剤は、フェニトインのプロドラッグである。フェニトインは、主として薬物代謝酵素CYP2C9¹⁾及び一部CYP2C19²⁾で代謝される。また、CYP3A4、CYP2B6及びP糖蛋白の誘導作用を有する³⁾。

(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
* タダラフィル (肺高血圧症を適応とする場合： アドシルカ) リルピピリン (エジュラント) (コムプレラ配合錠) アスナプレビル (スンベプラ) ダクラタスビル (ダクルインザ) パニプレビル (パニヘップ) マシテンタン (オプスミット)	これらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下することがある。	フェニトインの肝薬物代謝酵素(CYP3A4)誘導による。
* ソホスブビル (ソバルディ) (ハーボニー配合錠)	ソホスブビルの血中濃度が低下することがある。	フェニトインのP糖蛋白誘導による。

(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
ゾニサミド トピラマート ポリコナゾール スチリペントール	(1) フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1)。 (2) これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2)。	(1) これらの薬剤が肝代謝を抑制すると考えられている。 (2) フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導によると考えられている。
* クロバザム タクロリムス テラプレビル		(1) 機序は不明である。 (2) フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
ルフィナミド		(1)、(2) 機序は不明である。
カルバマゼピン	(1) フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1)。 (2) フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3)。 (3) これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2)。	(1) カルバマゼピンが肝代謝を抑制する。 (2) カルバマゼピンの肝薬物代謝酵素誘導による。 (3) フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
バルプロ酸		(1) バルプロ酸が肝代謝を抑制する。 (2) バルプロ酸による蛋白結合からの置換により、非結合型フェニトイン濃度が上昇し、肝代謝が促進すると考えられている。 (3) フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
ネルフィナビル		(1) ネルフィナビルが肝代謝を抑制すると考えられている。 (2) 機序は不明である。 (3) 機序は不明であるが、フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導等が考えられている。
ラモトリギン デフェラシロクス	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2)。	フェニトインがこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	(1) フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1)。 (2) クマリン系抗凝血剤の作用が増強することがある。 (3) クマリン系抗凝血剤の作用が減弱することがある。 通常より頻回に血液凝固時間の測定を行い、クマリン系抗凝血剤の用量を調整すること。	(1) クマリン系抗凝血剤が肝代謝を抑制する。 (2) フェニトインによる蛋白結合からの置換により、クマリン系抗凝血剤の血中濃度が上昇する。 (3) フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
アミオダロン アロプリノール イソニアジド エトスクシミド オメプラゾール クロラムフェニコール ジスルフィラム シメチジン ジルチアゼム スルチアム スルファメトキサゾール・トリメトプリム チクロピジン パラアミノサリチル酸 フルコナゾール フルボキサミン ホスフルコナゾール ミコナゾール メチルフェニデート	フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1)。	これらの薬剤又は代謝物が肝代謝を抑制すると考えられている。
フルオロウラシル系薬剤 テガフル製剤 ドキシフルリジン等 三環系抗うつ剤 イミプラミン等 四環系抗うつ剤 マプロチリン等 トラゾドン		機序は不明である。
テオフィリン アミノフィリン	(1) フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3)。 (2) テオフィリンの血中濃度が低下することがある(注2)。	(1) 機序は不明である。 (2) フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
リファンピシン	フェニトインの血中濃度が低下することがある(注3)。	リファンピシンの肝薬物代謝酵素誘導による。 機序は不明である。
ジアゾキシド シスプラチン ピンカアルカロイド ピンクリスチン等 シプロフロキサシン		
イリノテカン	イリノテカンの活性代謝物の血中濃度が低下し、作用が減弱することがあるので、併用を避けることが望ましい。	フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
主にCYP3A4で代謝される薬剤 アゼルニジピン イトラコナゾール イマチニブ インジナビル オンダンセトロン キニジン クエチアピン サキナビル ジソピラミド ニソルジピン ニフェジピン フェロジピン プラジカンテル ベラパミル等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン等 卵胞ホルモン剤・黄体ホルモン剤 ノルゲストレル ・エチニルエストラジオール等 PDE5阻害剤 タダラフィル (勃起不全、前立腺肥大症に伴う排尿障害を適応とする場合：シアリス、ザルティア) シルденаフィル バルデナフィル	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある(注2)。	フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
パロキセチン フレカイニド メキシレチン		フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。また、フェニトインが吸収を阻害する。
シクロスポリン		機序は不明である。
甲状腺ホルモン剤 レボチロキシン等		フェニトイン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ると考えられている。
カスポファンギン		機序は不明である。
ドキシサイクリン	ドキシサイクリンの血中濃度半減期が短縮することがある。	フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
アルベンダゾール	アルベンダゾールの活性代謝物の血中濃度が低下し、効果が減弱することがある。	機序は不明である。
非脱分極性筋弛緩剤 ベクロニウム等	フェニトインを長期前投与した場合、非脱分極性筋弛緩剤の作用が減弱することがある。	機序は不明である。
血糖降下剤 インスリン 経口血糖降下剤	血糖降下剤の作用が減弱され、高血糖を起すことがあるので、血糖の上昇に注意すること。	フェニトインのインスリン分泌抑制作用による。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アセタゾラミド	クル病、骨軟化症があらわれやすい。	フェニトインによるビタミンD不活性化促進、アセタゾラミドによる代謝性アシドーシス、腎尿細管障害の影響が考えられている。
アセトアミノフェン	フェニトインの長期連用者は、アセトアミノフェンの代謝物による肝障害を生じやすくなる。	フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノインミンへの代謝が促進されると考えられている。
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	フェニトインの代謝が促進され、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の肝薬物代謝酵素誘導によると考えられている。

注1：フェニトインの中毒症状があらわれることがあるので、このような場合には、減量するなど注意すること。

注2：これらの薬剤の作用が減弱することがあるので、用量に注意すること。また、本剤を減量又は中止する場合には、これらの薬剤の血中濃度の上昇に注意すること。

注3：フェニトインの作用が減弱することがあるので、けいれん等のてんかん発作の発現に注意すること。また、これらの薬剤を減量又は中止する場合には、フェニトインの血中濃度の上昇に注意すること。

4. 副作用

国内の患者を対象とした第Ⅲ相試験において安全性を評価した47例中、副作用（臨床検査値異常を含む）発現症例は29例（61.7%）で、主な副作用は、血圧低下8例（17.0%）、眼振4例（8.5%）、ふらつき4例（8.5%）、そう痒症3例（6.4%）、発熱3例（6.4%）、肝機能障害3例（6.4%）、尿蛋白陽性3例（6.4%）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)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)**
観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒感、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**
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) SLE様症状

SLE様症状（発熱、紅斑、関節痛、肺炎、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) 再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、単球性白血病、血小板減少、溶血性貧血、赤芽球癆**
観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸

劇症肝炎、著しい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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

6) 間質性肺炎

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（肺臓炎）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。

7) 心停止、心室細動、呼吸停止

投与速度や患者の状態により、これらの症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には、投与を

中止し、直ちに適切な処置を行うこと。〔「禁忌」、「用法・用量」に関連する使用上の注意、「慎重投与」の項参照〕

8) 強直発作

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。

9) 悪性リンパ腫、リンパ節腫脹

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、減量するなど適切な処置を行うこと。

10) 小脳萎縮

長期投与例で、小脳萎縮があらわれることがあり、持続したフェニトインの血中濃度上昇との関連が示唆されているので、小脳症状（眼振、構音障害、運動失調等）に注意し、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、直ちに減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11) 横紋筋融解症

横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。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。

12) 急性腎不全、間質性腎炎

急性腎不全、間質性腎炎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。

13) 悪性症候群

悪性症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、意識障害、筋強剛、不随意運動、発汗、頻脈等があらわれた場合には、本剤の投与中止、体冷却、水分補給、呼吸管理等の適切な処置を行うこと。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がみられることがある。

(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、休薬、投与中止等の適切な処置を行うこと。

頻度 分類	5%以上 (注1)	0.1~5%未満 (注1)	頻度不明 (注2)
過敏症		アレルギー反応	蕁麻疹、中毒性皮膚疹
感染症			敗血症
血液及びリンパ系		白血球増加症	貧血、白血球減少症
内分泌系			尿崩症
代謝及び栄養		血糖値上昇	低カルシウム血症、アシドーシス
精神神経系	眼振、めまい、ふらつき、傾眠、失調性歩行	頭痛、片頭痛、昏睡、落ち着きのなさ、気分不良、浮遊感、倦怠感、睡眠障害、意識レベル低下、振戦、錯乱状態、失神、協調運動異常、反射亢進、頭蓋内圧上昇、動作緩慢、歩行障害、構語障害、反射減弱、多幸感、感覚鈍麻、神経過敏、うつ病、感情不安定、人格障害、運動過多、ニューロパシー、ミオクローヌス、錯感覚、不安、嗅覚錯誤、錐体外路障害、伸展性足底反応	脳症、せん妄
眼		複視、弱視	
耳		耳鳴、難聴	聴覚過敏
心及び血管系	血圧低下	心拍数増加、血圧上昇、頻脈、動悸、徐脈、チアノーゼ、不整脈、血管炎	心不全、ショック、心房細動、房室ブロック、播種性血管内凝固、心筋梗塞、血栓症
呼吸器		呼吸数増加、呼吸数減少、過換気、咳嗽、しゃっくり	呼吸不全、無呼吸、肺炎、慢性閉塞性肺疾患
胃腸		悪心、嘔吐、下痢、腹痛、便秘、味覚異常	嚥下障害

頻度 分類	5%以上 (注1)	0.1~5%未満 (注1)	頻度不明 (注2)
肝胆道系	肝機能異常	ALT（GPT）上昇	AST（GOT）上昇、 γ -GTP上昇、胆汁うっ滞
皮膚及び皮下組織	そう痒症	水疱、発疹、斑状丘疹状皮膚疹、皮膚変色、斑状出血、多汗症、口唇炎	紅斑性皮膚疹、紅斑、血管浮腫
筋骨格系		筋痛、関節痛、背部痛、筋力低下、筋痙攣	CK（CPK）上昇
腎及び尿路	尿蛋白陽性		乏尿、血尿
全身及び投与局所	発熱	疼痛、浮腫、無力症、胸痛、口渴、注射部位腫脹、注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位硬結、注射部位内出血、擦過部位腫脹	多臓器不全、溢血

注1：承認時の国内及び海外の臨床試験成績に基づき記載した。

注2：海外の市販後の自発報告に基づく記載のため、頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

本剤の初回投与量の減量又は投与速度の減速を考慮し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔高齢者では、心抑制、呼吸抑制が起こりやすいので、投与速度を減速するなど、患者の状態を観察しながら、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」、「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（母体での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。

- 1) 妊娠中にフェニトインを投与された患者の中に、奇形を有する児（口唇裂、口蓋裂、心奇形等）を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。
- 2) 妊娠中のフェニトイン投与により、児に腫瘍（神経芽細胞腫等）がみられたとの報告がある。
- 3) 妊娠中のフェニトイン投与により、新生児に出血傾向があらわれることがある。
- 4) 本薬をラットの交配前から妊娠期間中に投与した場合、胎児の脳及び心血管系等に奇形がみられた。また、周産期の投与では、母動物に分娩の遅延、致死量の低下がみられ、新生児に回避行動の増加傾向がみられた。
- 5) 妊娠期間中にフェニトインを投与されたラットの新生児においては、行動発達抑制、自発運動の増加あるいは減少、異常回転運動、迷路学習の抑制等の報告がある。

(2) 妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合には、可能な限り単独投与することが望ましい。

- 1) 妊娠中に他の抗てんかん剤（特にプリミドン）と併用してフェニトイン投与された患者群に、奇形を有する児を出産した例がフェニトイン単独投与群と比較して多いとの疫学的調査報告がある。
 - 2) 妊娠中のフェニトイン投与により、血中葉酸低下が生じるとの報告がある。
- (3) 授乳中の婦人に投与する場合は、授乳を避けさせること。〔ラット及びウサギにおいて、乳汁中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

2歳未満の小児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

(1) 症状：
本剤を過量投与した症例でそう痒症、眼振、傾眠、運動失調、悪心、嘔吐、耳鳴、嗜眠、頻脈、徐脈、心不全、心停止、低血圧、失神、低カルシウム血症、代謝性アシドーシス、死亡が報告されている。また、フェニトインを過量投与した症例では、上記の事象に加えて、構音障害、眼筋麻痺、振戦、過度の緊張亢進、言語障害、昏睡状態、呼吸障害、血管系の抑制が報告されている。

- (2) 処置：
特異的解毒剤は知られていないので、人工呼吸、酸素吸入、昇圧剤の投与など適切な処置を行うこと。また、フェニトインは血漿蛋白と完全には結合していないので、重症の場合は、血液透析又は血漿交換を考慮すること。

9. 適用上の注意

- (1) 投与経路
本剤は静脈内注射にのみ使用すること。
- (2) 調製方法
 - 1) 本剤は、使用直前に適宜希釈すること。
 - 2) 液に不溶性異物又は微粒子が認められる場合は本剤を使用しないこと。
 - 3) 希釈後の残液は廃棄すること。
- (3) 投与
投与にあたっては、投与速度を適切に調節できる方法で行うこと。
- (4) 配合変化
本剤を生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液に30倍（2.5mg/mL）で希釈したとき、室温で8時間、冷所（5～8℃）で24時間安定であった。また、乳酸リンゲル液、酢酸リンゲル液、重炭酸リンゲル液又は維持液に5倍（15mg/mL）で希釈したとき、室温で24時間安定であった。

10. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤投与後2時間は免疫分析法による血中フェニトイン濃度測定を行わないこと。〔ホスフェニトインとフェニトインの交叉反応性のため、血中フェニトイン濃度を過大評価する可能性がある。〕

11. その他の注意

- (1) フェニトイン製剤では、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。
- (2) フェニトイン製剤では、経腸栄養剤を投与中の患者で、血中フェニトイン濃度が低下したとの報告がある。
- (3) 5日間を超える投与期間においては、安全性及び有効性の体系的な評価は行われていない。
- (4) フェニトインと他の抗てんかん薬（フェノバルビタール、カルバマゼピン）との間に交差過敏症（過敏症候群を含む皮膚過敏症）を起こしたとの報告がある。
- (5) 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。

【薬物動態】

1. 血中濃度⁴⁾

健康成人に本剤750mgを25mg/分又は75mg/分の速度で静脈内投与したときの血漿中の未変化体濃度（図1）、総フェニトイン濃度（図2）及び非結合型フェニトイン濃度（図3）の推移（平均±標準偏差）、及びそれぞれの薬物動態パラメータを表1に示す。

図1

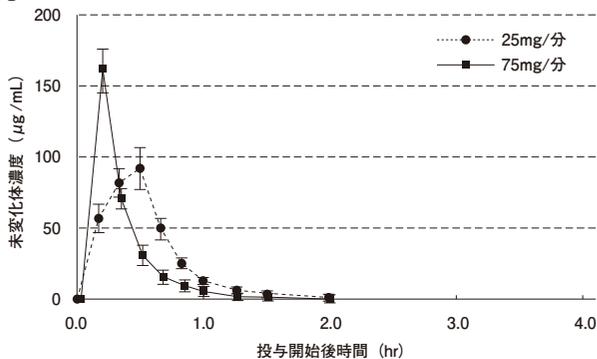


図2

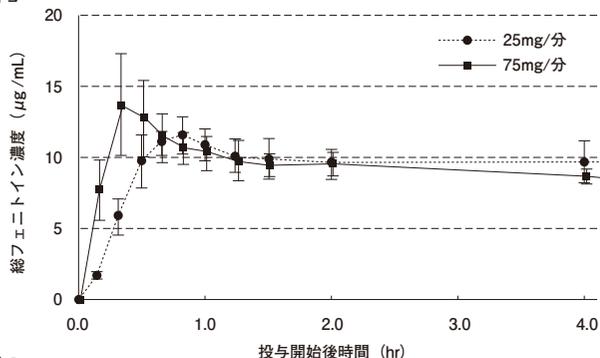


図3

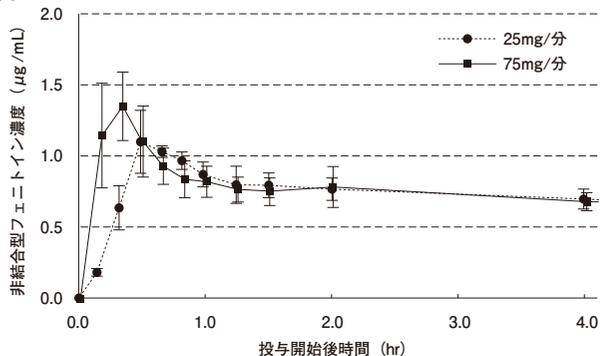


表1 本剤750mgを静脈内投与した時の薬物動態パラメータ

薬物濃度	投与速度	C _{max} (µg/mL)	AUC _t (µg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
未変化体	75mg/分	161 ± 15	50.4 ± 4.9	0.17 ± 0.00	0.30 ± 0.07
	25mg/分	90 ± 15	56.1 ± 6.3	0.53 ± 0.07	0.28 ± 0.04
総フェニトイン	75mg/分	13.7 ± 3.5	283 ± 33	0.33 ± 0.00	16.5 ± 1.8
	25mg/分	11.8 ± 1.2	290 ± 59	0.75 ± 0.09	15.7 ± 3.9
非結合型フェニトイン	75mg/分	1.33 ± 0.24	19.8 ± 1.3	0.30 ± 0.08	16.4 ± 2.2
	25mg/分	1.14 ± 0.16	19.9 ± 3.8	0.53 ± 0.07	17.3 ± 3.5

(平均±標準偏差)

健康成人に本剤375mg（10名、平均体重64.5kg）及びフェニトインナトリウム注射液250mg（10名、平均体重63.9kg）を、それぞれ30分かけて静脈内投与したときの薬物動態パラメータを表2に示す。

表2 本剤375mg及びフェニトインナトリウム注射液250mgを30分間で静脈内投与した時の薬物動態パラメータ

薬物濃度	投与薬剤	C _{max} (µg/mL)	AUC _t (µg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
総フェニトイン	本剤	5.97 ± 0.70	104 ± 27	0.82 ± 0.17	12.6 ± 2.9
	PHT	7.60 ± 1.99	118 ± 32	0.45 ± 0.11	16.0 ± 3.8
非結合型フェニトイン	本剤	0.46 ± 0.08	5.36 ± 1.72	0.77 ± 0.16	15.9 ± 3.8
	PHT	0.55 ± 0.16	6.93 ± 2.45	0.43 ± 0.09	17.7 ± 5.5

PHT：フェニトインナトリウム注射液 (平均±標準偏差)

2. 血漿蛋白結合率⁵⁾

日本人患者における血漿中フェニトインの蛋白結合率は85.7～88.1%であり、年齢により大きな差異は認められなかった。

3. ジアゼパムとの併用（外国人）^{6～8)}

健康成人9名（平均体重77.2kg）を対象に本剤（1,125mg）とジアゼパム（10mg）を静脈内に併用投与した時、血漿中フェニトインのC_{max}及びAUC_tは、ジアゼパム非併用時と比較してそれぞれ7.8%及び1.8%減少した。一方、血漿中ジアゼパムのC_{max}は、本剤非併用時と比較して10%減少し、AUC_tは16%増加した。

4. 肝機能障害及び腎機能障害患者の薬物動態（外国人）⁹⁾

健康成人、肝硬変患者及び腎不全患者各4例に、本剤375mg（投与速度12.5mg/分）を投与したときの血漿中総フェニトインの薬物動態パラメータは次のとおりであった。

パラメータ	健康成人	肝硬変	腎不全
C _{max} (µg/mL)	4.20 ± 0.62	4.41 ± 1.33	4.59 ± 1.20 ^a
t _{1/2} (h)	21.3 ± 4.8	26.5 ± 11.2	17.6 ± 5.0
AUC _t (µg·h/mL)	62.2 ± 9.4	50.4 ± 11.1	59.9 ± 17.4

a：n=3、(平均±標準偏差)

5. 代謝酵素

本剤投与後に、アルカリホスファターゼによりフェニトインの他、ホルムアルデヒド及びリン酸塩が生成し、ホルムアルデヒドはすみやかにギ酸塩に変化する。フェニトインは、主としてCYP2C9により代謝を受け¹⁾、また一部CYP2C19によっても代謝を受ける²⁾。

6. 代謝及び排泄 (外国人)^{10,11)}

本剤投与後、体内でホスフェニトインは2時間以内にフェニトインにほぼ完全に変換され、フェニトインは、肝で主として5-(4'-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin (p-HPPH) 及びそのグルクロン酸抱合体に代謝され、尿中に排泄される。尿中には未変化体のホスフェニトインは検出されず、フェニトインは投与量の2%未満であった。

【臨床成績】

国内における第Ⅲ相試験 (非盲検試験)⁵⁾

1. てんかん重積状態

てんかん重積状態の患者26例を対象に、非盲検下で、本剤18又は22.5mg/kgを3mg/kg/分 (150mg/分を超えない) の速度で静脈内投与 (初回投与) し、必要な場合には1日1~2回、5又は7.5mg/kgを1mg/kg/分の速度で維持投与した。初回投与日における本剤投与前後、初回投与前後2日間での発作消失又は50%以上の発作回数減少を認めた症例の割合は、それぞれ64.0% (16/25例) 及び65.4% (17/26例) であった。

2. 脳外科手術又は意識障害 (頭部外傷等) 時のてんかん発作の発現抑制

脳外科手術又は頭部外傷の患者21例を対象に、非盲検下で、本剤15又は18mg/kgを1mg/kg/分の速度で静脈内投与 (初回投与) し、必要な場合には1日1~2回、5又は7.5mg/kgを1mg/kg/分の速度で維持投与した。初回投与前後7日間において、14/21例においては投与前後ともにてんかん発作は認められず、6/21例ではてんかん発作の消失又は減少が認められた。また、投与前にてんかん発作が認められなかった1例において、本剤投与後にてんかん発作の発現が認められた。

【薬効薬理】

ホスフェニトインは、生体内でアルカリホスファターゼにより活性代謝物 (フェニトイン) に加水分解されるプロドラッグである。フェニトインはマウス、ラット等の最小電撃けいれん閾値やペンテトラゾールけいれん閾値に対してほとんど作用を及ぼさないが、最大電撃けいれんに対してそのパターンを変える作用があり、最大電撃けいれんの強直相を強く抑制する^{12~15)}。

また、フェニトインは神経膜を安定化し¹⁶⁾、シナプスにおけるpost-tetanic potentiation (PTP) を抑制する¹⁷⁾。

これらのことから、フェニトインの抗けいれん作用は、けいれん閾値を上昇させることによってもたらされるのではなく、発作焦点からのてんかん発射のひろがりやを阻止することによるものと考えられている^{15, 18)}。

フェニトインをマウスに静脈内投与すると、最大けいれん抑制作用は約30分後にピークとなり、その値は1.5時間持続し、以降徐々に減少する¹⁹⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

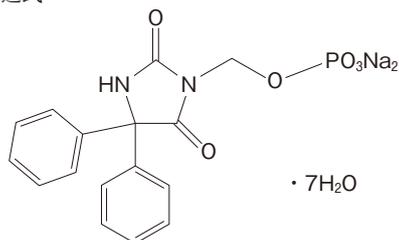
一般名: ホスフェニトインナトリウム水和物
(Fosphenytoin Sodium Hydrate)

化学名: Disodium (2,5-dioxo-4,4-diphenylimidazolidin-1-yl) methyl phosphate heptahydrate

分子式: C₁₆H₁₃N₂Na₂O₆P·7H₂O

分子量: 532.34 (無水物として406.24)

構造式:



性状: ホスフェニトインナトリウム水和物は白色~微黄色の固体である。水に溶けやすく、エタノール (99.5) に極めて溶けにくい。

【包装】

ホストイン静注750mg 2バイアル

【主要文献】

	文献請求番号
1) Veronese ME, et al. Biochem Biophys Res Commun. 1991;175:1112-8	FOS-0001
2) Bajpai M. Drug Metab Dispos. 1996;24:1401-3	FOS-0002
3) Faucette SR, et al. Drug Metab Dispos. 2004;32:348-58	FOS-0003
4) 社内資料: 第 I 相試験 (臨床薬物動態試験)	FOS-0004
5) 社内資料: 第Ⅲ相試験 (安全性、有効性及び薬物動態の検討)	FOS-0005
6) Hussey EK, et al. Pharm Res. 1988;S-214 (PP1463)	FOS-0006
7) Hussey EK, et al. Pharmacotherapy. 1989 ACCP ABSTRACTS:195-6 (151E, 152E)	FOS-0007
8) Hussey EK, et al. Pharm Res. 1990;7:1172-6	FOS-0008
9) Aweeka F, et al. Am Soc Clin Pharm Ther. 1989;152 (PIIK-2)	FOS-0009
10) 社内資料: 漸増投与臨床薬物動態試験 (RR744-00086)	FOS-0010
11) 社内資料: フェニトイン対照臨床薬物動態試験 (RR744-00152)	FOS-0011
12) Swinyard EA. J Am Pharm Assoc. 1949;38:201-4	FOS-0012
13) Swinyard EA, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1952;106:319-30	FOS-0013
14) Goodman LS, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1953;108:168-76	FOS-0014
15) Rall TW & Schleifer LS. GOODMAN & GILMAN's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed. Pergamon Press. 1990:436-62	FOS-0015
16) Korey SR. Proc Soc Exp Biol Med. 1951;76:297-9	FOS-0016
17) Esplin DW. J Pharmacol Exp Ther. 1957;120:301-23	FOS-0017
18) Toman JEP. Neurology. 1951;1:444-60	FOS-0018
19) Ensor CR, et al. Proc Soc Exp Biol Med. 1959;100:133-5	FOS-0019

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

エーザイ株式会社 hhcホットライン
フリーダイヤル 0120-419-497

販売元

エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

** 製造販売元

ノーベルファーマ株式会社
東京都中央区新川1-17-24

E1904-6

CODE DI-T-FOS106