※※2011年12月改訂(第7版、使用上の注意の改訂)
※2009年 7月改訂
■貯　　法■:室温保存
■使用期限■:製造後4年(外箱及びバイアルに表示の使用期限内に使用すること)

日本標準商品分類番号	872134

承認番号	21800AMX10558000
薬価収載	2006年12月
販売開始	2006年12月
再評価結果	1982年 1月

炭酸脱水酵素抑制剤
●処方せん医薬品注)

ダイアモックス®注射用500mg

DIAMOX®

(アセタゾラミドナトリウム注射剤)

注)注意－医師等の処方せん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)**次の患者には投与しないこと**

1)本剤の成分又はスルホンアミド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者

2)肝硬変等の進行した肝疾患又は高度の肝機能障害のある患者[血中アンモニア濃度を上昇させ、肝性昏睡を誘発するおそれがある。]

3)無尿、急性腎不全の患者[本剤の排泄遅延により副作用が強くあらわれるおそれがある。]

4)高クロール血症性アシドーシス、体液中のナトリウム・カリウムが明らかに減少している患者、副腎機能不全・アジソン病の患者[電解質異常が増悪されるおそれがある。]

(2)**次の患者には長期投与しないこと**

慢性閉塞隅角緑内障の患者[緑内障の悪化が不顕性化されるおそれがある。]

■組成・性状■

1.組成

ダイアモックス注射用500mgは、1バイアル中に下記の成分・分量を含有する製剤である。

アセタゾラミドナトリウム……550mg
(アセタゾラミド　500mg)

添加物として、水酸化Na及び塩酸を適量含有する。

2.製剤の性状

ダイアモックス注射用500mgは、白色の結晶性の粉末又は塊で、用時溶解して用いる注射用製剤である。本剤を、注射用水に100mg/mLで溶解した時のpHは9.0～10.0、浸透圧比は約3(生理食塩液に対する比)である。

■効能・効果■

緑内障、てんかん(他の抗てんかん薬で効果不十分な場合に付加)、肺気腫における呼吸性アシドーシスの改善、メニエル病及びメニエル症候群

■用法・用量■

●緑内障
アセタゾラミドとして、通常成人1日250mg～1gを分割して静脈内又は筋肉内注射する。

●てんかん(他の抗てんかん薬で効果不十分な場合に付加)
アセタゾラミドとして、通常成人1日250～750mgを分割して静脈内又は筋肉内注射する。

●肺気腫における呼吸性アシドーシスの改善
アセタゾラミドとして、通常成人1日1回250～500mgを静脈内又は筋肉内注射する。

●メニエル病及びメニエル症候群
アセタゾラミドとして、通常成人1日1回250～750mgを静脈内又は筋肉内注射する。

なお、いずれの場合も、年齢、症状により適宜増減する。

■注射液の調製法■

本剤は注射用水、生理食塩液、又は5%ブドウ糖液で完全に溶解してから使用する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

経口投与が困難な場合や緊急の場合、また、経口投与で効果が不十分と考えられる場合にのみ行うこと。

なお、経口投与が可能で効果が十分と判断された場合には速やかに経口投与に切り替えること。

■使用上の注意■

1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1)重篤な冠硬化症又は脳動脈硬化症の患者[急激な利尿があらわれた場合、急速な血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症を誘発するおそれがある。]

(2)重篤な腎障害のある患者[本剤の排泄遅延により副作用が強くあらわれるおそれがある。]

(3)肝疾患・肝機能障害のある患者[血中アンモニア濃度を上昇させ、肝性昏睡を誘発するおそれがある。]

(4)糖尿病又は耐糖能異常のある患者[血糖値の異常変動が報告されている。]

(5)レスピレータ等を必要とする重篤な高炭酸ガス血症の患者[アシドーシスを進行させることがある。]

(6)ジギタリス剤、糖質副腎皮質ホルモン剤又はACTHを投与中の患者[「相互作用」の項参照]

(7)減塩療法時の患者[低ナトリウム血症を起こすおそれがある。]

(8)高齢者[「高齢者への投与」の項参照]

(9)乳児[「小児等への投与」の項参照]

2.重要な基本的注意

※※(1)連用する場合、**電解質異常**があらわれることがあるので**定期的に検査**を行うこと。

(2)降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、**高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させる**こと。

3.相互作用

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
降圧剤	降圧剤の作用を増強するおそれがある。	機序は明らかではないが、降圧剤の作用を増強するといわれている。
ジギタリス製剤 ジゴキシン ジギトキシン	これらの心臓への作用を増強するおそれがあるので、併用する場合は血中カリウム値をモニターし、カリウム補給を考慮すること。	本剤による血清カリウムの低下により、ジギタリスの作用が増強すると考えられる。
カルバマゼピン	カルバマゼピンの中毒症状が発現することがあるので、併用する場合にはカルバマゼピンの中毒症状の発現に注意し、その血清中濃度を測定して、その減量を考慮すること。	機序は明らかではないが、併用によりカルバマゼピンの血清中濃度が上昇するとの報告がある。
糖質副腎皮質ホルモン剤 ACTH	過剰のカリウム放出を起こすおそれがある。	両剤ともにカリウム排泄を促進するので、併用によってカリウム排泄が増大すると考えられる。
塩化アンモニウム	本剤の効果が阻害される。	機序は不明である。
ビタミンCの大量投与	腎・尿路結石が起こりやすい。	大量のビタミンC服用後は、その代謝物である蓚酸の尿中排泄が増加し、カルシウム析出を助長して腎・尿路結石が発生しやすくなると考えられる。
フェノバルビタール フェニトイン等	クル病、骨軟化症があらわれたとの報告がある。このような症状があらわれた場合には減量あるいは投与を中止すること。	明らかではないが、本剤による代謝性アシドーシスのため、カルシウムやリン酸塩の排泄が促進され、抗てんかん剤による骨代謝障害が増悪すると考えられる。
アスピリンの大量投与	本剤の副作用が増強されるとの報告がある。異常が認められた場合には減量あるいは投与を中止すること。	血漿蛋白における競合結合や腎排泄の競合により、本剤の排泄遅延が起こることが考えられる。

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)**代謝性アシドーシス、電解質異常：**代謝性アシドーシス、低カリウム血症、低ナトリウム血症等の電解質異常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するなど適切な処置を行うこと。

※※2)**ショック、アナフィラキシー様症状：**ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗、血圧低下、呼吸困難、蕁麻疹等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3)**再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少性紫斑病：**再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症(前駆症状として発熱、咽頭痛、インフルエンザ様症状等があらわれる場合がある)の重篤な血液障害、また、骨髄機能低下、白血球減少、血小板減少、血小板減少性紫斑病等があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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)**皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)：**皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell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、紅斑、瘙痒感、眼充血、口内炎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。

5)**急性腎不全、腎・尿路結石：**急性腎不全、腎・尿路結石があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血尿、結晶尿、乏尿等があらわれた場合には、投与を中止すること[1,2]。

6)**精神錯乱、痙攣：**精神錯乱、痙攣等の中枢神経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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

7)**肝機能障害、黄疸：**AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P等の上昇を伴う肝機能障害や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。

(2)**その他の副作用**

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

※※

	頻度不明
代謝異常[注1)]	高尿酸血症、血糖値上昇、血糖値低下
皮膚	光線過敏症
過敏症[注2)]	発熱、発疹
消化器	食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、腹痛、便秘、味覚異常
精神神経系	知覚異常(しびれ等)、麻痺、めまい、頭痛、興奮、いらいら感、うつ状態、傾眠、見当識障害、振戦
感覚器	一過性近視、聴覚障害
腎・尿路系	多尿、尿糖
その他	倦怠感、潮紅

注1)観察を十分に行い、減量又は休薬等適切な処置を行うこと。
注2)投与を中止すること。

5.高齢者への投与

次の点に注意し、低用量から投与を開始するとともに、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

(1)高齢者では、急激な利尿があらわれた場合、急速な血漿量減少、血液濃縮を来し、血栓塞栓症等を誘発するおそれがある。

(2)腎機能の低下した高齢者において、代謝性アシドーシスにより、低ナトリウム血症、低カリウム血症があらわれることがある。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊娠初期又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないことが望ましい。[妊娠マウスの器官形成期に皮下投与した実験で、死亡胎児の増加及び骨形成不全等が認められている。]

(2)授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[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)小児等に対する安全性は確立されていない。

(2)小児に長期投与した場合、成長遅延が報告されている。[慢性的な代謝性アシドーシスによると考えられている。]

8.過量投与

(1)**徴候、症状：**電解質異常(特に低カリウム血症)、アシドーシス及び中枢神経系障害を起こす可能性がある。

(2)**処置：**本剤の特異的解毒薬は不明である。過量投与が生じた場合は、電解質(特にカリウム)及び血液pHのモニターを行い、必要により電解質の補充、炭酸水素ナトリウムを投与すること。本剤は腎排泄性でありかつ血液透析により除去されることより、特に腎障害者において過量投与により状態が悪化した場合は血液透析の適応も考慮すること。

9.適用上の注意

(1)**投与経路：**投与経路は静脈内注射を原則とし、他剤との混注は避けること。

(2)**筋肉内注射時：**筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。

また、筋肉内注射により、注射部位に疼痛があらわれることがある。

1)筋肉内投与はやむを得ない場合にのみ、必要最小限に行うこと。

なお、特に同一部位への反復注射は行わないこと。

また、新生児、低出生体重児、乳児、小児には特に注意すること。

2)神経走行部位を避けるよう注意すること。

3)注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。

(3)**静脈内注射時：**静脈内注射により、血管痛があらわれることがあるので、注射はできるだけゆっくり行うこと。

10.その他の注意

※※(1)適応外であるが、脳梗塞、モヤモヤ病等の患者に脳循環予備能の検査目的で本剤を静脈内投与した際に、脳梗塞等の症状の増悪あるいは再発、急性心不全が認められたとの報告がある。

(2)夜間の休息が特に必要な患者には、夜間の排尿を避けるため、午前中に投与することが望ましい。

※(3)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■

小児水頭症患者２名にアセタゾラミドをそれぞれ14mg/kg、18mg/kg、静脈内投与したとき、血中濃度は、それぞれ70μg/mL、80μg/mL以上に達し、その半減期は90～100分である(米国)[3]。

■薬　効　薬　理■

炭酸脱水酵素は腎上皮、赤血球、脳、毛様体上皮等に存在し、生体内で、炭酸ガスと水から炭酸を生成する可逆反応($CO_2+H_2O \rightleftarrows H_2CO_3$)にあずかる酵素である。

アセタゾラミドはこの酵素を特異的に抑制し、以下の作用を発揮する。

1.眼圧低下[4]

アセタゾラミドは毛様体上皮中に存在する炭酸脱水酵素の作用を抑制することによって房水の産生を減じ、眼圧を低下させるといわれている。

2.てんかん発作の抑制[5]

アセタゾラミドは中枢神経組織内に存在する炭酸脱水酵素を抑制し、脳のCO_2濃度を局所的に増大させることにより、脳の異常な興奮を抑制して、精神神経系の諸症状を緩解すると考えられている。

3.呼吸性アシドーシスの改善[6]

アセタゾラミドは炭酸脱水酵素抑制作用により肺胞中のHCO_3^-の尿中排泄を増加させるとともに、他方代謝性アシドーシスを起こし、H^+を増加させる。増加したH^+により呼吸中枢が刺激され、換気量が増大し、併せて低酸素・炭酸ガス換気応答が改善される。この換気量の増大により血中O_2が増加し、CO_2は減少し、呼吸性アシドーシスが改善する。

4.メニエル症候群の改善[7]

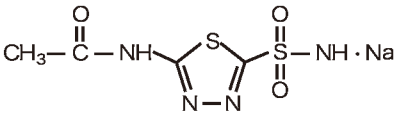
メニエル症候群に対するアセタゾラミドの効果は内耳の局所的リンパ分泌抑制作用、利尿による内耳水腫の除去、中枢神経系に対する抑制作用等によるといわれている。

■有効成分に関する理化学的知見■

一般名：Acetazolamide Sodium
アセタゾラミドナトリウム

化学名：*N*-(5-Sulfamoyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-acetamide monosodium salt

構造式：



分子式：$C_4H_5N_4NaO_3S_2$

分子量：244.23

性　状：アセタゾラミドナトリウムは白色の結晶性の粉末又は塊である。

■包　　装■

ダイアモックス注射用500mg：1バイアル、10バイアル

■主　要　文　献■

1)佐藤保生　他：小児科診療　42(5)：625, 1979
2)Higenbottam　T,　et al：Postgr　Med　J　54(628)：127, 1978
3)Maren TH, et al：Bull Johns Hopkins Hosp 106：1, 1960
4)三根　亨　他：臨床眼科　20(2)：241, 1966
5)小林提樹　他：小児科診療　20(9)：790, 1957
6)笹本　浩　他：日本内科学会雑誌　48(2)：288, 1959
7)切替一郎　他：治療　43(3)：521, 1961

■文 献 請 求 先■

株式会社三和化学研究所　コンタクトセンター
〒461-8631　名古屋市東区東外堀町35番地
TEL 0120-19-8130　FAX(052)950-1305

製造販売元
株式会社三和化学研究所
SKK 名古屋市東区東外堀町35番地 〒461-8631

＊＊2019年4月改訂(第16版)
＊2015年10月改訂
貯法：室温保存
使用期限：外箱等に記載
注意：「取扱い上の注意」の項参照

日本標準商品分類番号
871132

承認番号	21500AMZ00091
薬価収載	2003年7月
販売開始	1981年9月

抗けいれん剤

劇薬
処方箋医薬品注)

アレビアチン®注250mg

＜フェニトインナトリウム注射液＞

ALEVIATIN®

® 登録商標

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)、アスナプレビル、ダクラタスビル、バニプレビル、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・コビシスタット、リルピビリン、リルピビリン・テノホビル　ジソプロキシル・エムトリシタビン、リルピビリン・テノホビル　アラフェナミド・エムトリシタビン、エルビテグラビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル　アラフェナミド、エルビテグラビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル　ジソプロキシル、ソホスブビル・ベルパタスビル、ソホスブビル、レジパスビル・ソホスブビル、ドルテグラビル・リルピビリンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

■組成・性状

販売名	アレビアチン注250mg
成分・含量	1アンプル5mL中フェニトインをフェニトインナトリウムとして250mg
添加物	1アンプル5mL中水酸化ナトリウム36.5mg、プロピレングリコール2mL、エタノール0.525mL、pH調節剤適量
剤形	アンプル注射剤 アンプル内容物は無色澄明の液
pH	約12
浸透圧比	約29(生理食塩液に対する比)

■効能・効果

1. てんかん様けいれん発作が長時間引き続いて起こる場合(てんかん発作重積症)
2. 経口投与が不可能でかつけいれん発作の出現が濃厚に疑われる場合(特に意識障害、術中、術後)
3. 急速にてんかん様けいれん発作の抑制が必要な場合

■用法・用量

本剤の有効投与量は、発作の程度、患者の耐薬性などにより異なるが、通常成人には、本剤2.5～5mL(フェニトインナトリウムとして125～250mg)を1分間1mLを越えない速度で徐々に静脈内注射する。
以上の用量で発作が抑制できない時には、30分後さらに2～3mL(フェニトインナトリウムとして100～150mg)を追加投与するか、他の対策を考慮する。
小児には成人量を基準として、体重により決定する。
本剤の投与により、けいれんが消失し、意識が回復すれば経口投与に切り換える。

【用法・用量に関連する使用上の注意】
(1)**眼振、構音障害、運動失調、眼筋麻痺**等があらわれた場合は**過量**になっているので、投与を直ちに中止すること。また、**意識障害、血圧降下、呼吸障害**があらわれた場合には、直ちに人工呼吸、酸素吸入、昇圧剤の投与など適切な処置を行うこと。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。
(2)急速に静注した場合、心停止、一過性の血圧降下、呼吸抑制等の循環・呼吸障害を起こすことがあるので、1分間1mLを超えない速度で徐々に注射すること。また、衰弱の著しい患者、高齢者、心疾患のある患者ではこれらの副作用が発現しやすいので、注射速度をさらに遅くするなど注意すること。

■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、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、血中濃度上昇のおそれがある。〕
(3)血液障害のある患者〔血液障害が悪化するおそれがある。〕
(4)薬物過敏症の患者
(5)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。〕
(6)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〕

(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 アスナプレビル スンベプラ ダクラタスビル ダクルインザ バニプレビル バニヘップ 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・アスナプレビル・ベクラブビル ジメンシー配合錠 ダルナビル・コビシスタット プ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・エムトリシタビン 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・エムトリシタビン オデフシィ配合錠	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・エムトリシタビン・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・エムトリシタビン・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。	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ことがある。	
***	ソホスブビル ソバルディ レジパスビル・ソホスブビル 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 ボリコナゾール 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)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。

	薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	ネルフィナビル	(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)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)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。
	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。

	薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	フルオロウラシル系薬剤 　テガフール製剤 　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	フェニトインの血中濃度が上昇することがある(注1)。	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。
	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。

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
** 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 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)。	本剤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		
** CYP3A及びP糖蛋白の基質となる薬剤 アピキサバン ミラベグロン レンバチニブ等		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 グレカプレビル・ピブレンタスビル 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。

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン	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。
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	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、瘙痒感、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

2)過敏症症候群

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

注射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」、「慎重投与」、「用法・用量に関連する使用上の注意」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。

**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障害の発症に注意すること。

**12)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。

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

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
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、舞踏病アテトーゼ、アステリキシス(asterixis)等〕、ニューロパシー、注意力・集中力・反射運動能力等の低下、倦怠感、けいれん・てんかん増悪
歯肉増殖(注4)	歯肉増殖
骨・歯(注5)	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	口渇、血管痛、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：連用により、歯肉増殖があらわれることがある。
注5：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

患者の状態を観察しながら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、心停止、呼吸停止が起こりやすい。「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(母体のてんかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る)が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中に本剤を投与された患者の中に、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、葉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

(1)**投与経路**　本剤は静脈内注射にのみ使用すること。

1)強アルカリ性で組織障害を起こすおそれがあるので、皮下、筋肉内又は血管周辺には注射しないこと。

2)動脈内に注射した場合には、末梢の壊死を起こすおそれがあるので、動脈内には絶対に注射しないこと。

(2)**投与時**

1)静脈内注射に際しては、薬液が血管外に漏れると疼痛、発赤、腫脹等の炎症、壊死を起こすことがあるので、慎重に投与すること。

2)静脈内注射時に、血管外漏出が明らかではない場合においても、投与部位に皮膚の変色、疼痛、浮腫が起こり、次第に遠位部に広がり、さらに壊死に至ることもあるので、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)静脈内注射により血管痛を起こすことがあるので、注射部位、注射方法等について十分注意すること。

(3)**アンプルカット時**　アンプルカット時には異物の混入を避けるため、エタノール綿等で清拭することが望ましい。

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、250mgまたは125mg 1回静脈内投与)

Cmax	$t_{1/2}\beta$(h)
データなし	約10

2. 血漿蛋白結合率[2]

約90%(in vitro、ヒト血漿、約20μg/mL、限外ろ過法)

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[1]

排泄経路：主として尿中

排泄率：尿中排泄率は、総HPPHとして24時間以内に54.0～58.0%、最終的に82.4～93.0%、フェニトインとして0.4～0.7%であった。(健康成人、250mg 1回静脈内投与)

5. 代謝酵素[5]

チトクロームP-450分子種：主としてCYP2C9及び一部CYP2C19

***6. 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[6]。

■薬効薬理

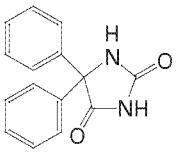
フェニトインナトリウムはマウス、ラット等の最小電撃けいれん閾値やペンテトラゾールけいれん閾値に対してほとんど作用を及ぼさないが、最大電撃けいれんに対してそのパターンを変える作用があり、最大電撃けいれんの強直相を強く抑制する[7-10]。

また、本剤は神経膜を安定化し[11]、シナプスにおけるpost-tetanic potentiation(PTP)を抑制する[12]。

これらのことから、本剤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を阻止することによるものと考えられている[10,13]。

フェニトインナトリウムをマウスに静注すると、最大電撃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、以後徐々に減少する[14]。

■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℃(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。

■取扱い上の注意

本剤は強アルカリ性であるので、他剤とは配合できない。また、pHが低下するとフェニトインの結晶を析出する。

■包装

アレビアチン注250mg：10アンプル

■主要文献

1)Suzuki, T., et al.：Chem. Pharm. Bull., 18：405, 1970

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)Bajpai, M., et al.：Drug Metab. Dispos., 24：1401, 1996

6)Faucette, S. R., et al.：Drug Metab. Dispos., 32：348, 2004

7)Swinyard, E. A.：J. Am. Pharm. Assoc. Sci., 38：201, 1949

8)Swinyard, E. A., et al.：J. Pharmacol. Exp. Ther., 106：319, 1952

9)Goodman, L. S., et al.：J. Pharmacol. Exp. Ther., 108：168, 1953

10)Rall, T. W. & Schleifer, L. S.：GOODMAN and GILMAN's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed., Pergamon Press, p.436, 1990

11)Korey, S. R.：Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 76：297, 1951

12)Esplin, D. W.：J. Pharmacol. Exp. Ther., 120：301, 1957

13)Toman, J. E. P.：Neurology, 1：444, 1951

14)Ensor, C. R., et al.：Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 100：133, 1959

■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18版)
※2017年３月改訂

鎮静・抗けいれん剤

日本標準商品分類番号
871125、871134

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

貯法
室温保存

使用期限
包装に表示の使用期限内に使用すること。

フェノバール®注射液100mg

PHENOBAL® INJECTION

承認番号	21800AMX10059
薬価収載	2006年６月
販売開始	1948年７月
再評価結果	1975年６月

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

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. ボリコナゾール、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、バニプレビル、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・コビシスタット、リルピビリン、リルピビリン・テノホビル ジソプロキシル・エムトリシタビン、リルピビリン・テノホビル アラフェナミド・エムトリシタビン、エルビテグラビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミド、エルビテグラビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシル、ソホスブビル・ベルパタスビル、ドルテグラビル・リルピビリンを投与中の患者[「相互作用」の項参照]

【組　成　・　性　状】

1. 組　成

１アンプル(１mL)中日本薬局方フェノバルビタール100mgを含有
添加物としてクロロブタノール５mg、グリセリンジエチルエーテル450mgを含有

2. 製剤の性状

無色澄明の液体である。
pH：7.5～9.4

【効　能　又　は　効　果】

不安緊張状態の鎮静(緊急に必要な場合)
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回50～200mgを１日１～２回、皮下又は筋肉内注射する。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)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)**有機溶媒を用いた製剤である。注射局所に壊死を起こすことがあるので、内服不可能な患者の場合、又は緊急に必要とする場合以外は使用しない。**
(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)**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ボリコナゾール(ブイフェンド) **タダラフィル**(肺高血圧症を適応とする場合：アドシルカ) **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) **バニプレビル**(バニヘップ) **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・アスナプレビル・ベクラブビル**(ジメンシー配合錠) ※※**ダルナビル・コビシスタット**(プ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おそれがある。	本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A)誘導作用による。
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・エムトリシタビン**(コムプレラ配合錠)	リルピビ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。	

®登録商標

※※	**リルピビリン・テノホビル アラフェナミド・エムトリシタビン**（オデフシィ配合錠）	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。
※※	**エルビテグラビル・コビシスタット・エムトリシタビン・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おそれがある。	
※※	**エルビテグラビル・コビシスタット・エムトリシタビン・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。

（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
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[注]。	（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 **スチリペントール**	（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[注]。	（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[注]。	（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し、作用が減弱することがあるので、用量に注意すること[注]。	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[注]。	本剤がこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進する。
	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及びP糖蛋白誘導による。
※※	**ソホスブビル** **レジパスビル・ソホスブビル**		本剤のP糖蛋白誘導による。
※※	**グレカプレビル・ピブレンタスビル**		
※※	**テノホビル アラフェナミド**		
	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細管障害、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。

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、瘙痒感、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

2)**過敏症症候群**(頻度不明)：初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害等の臓器障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

※3)**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)**局所壊死**(頻度不明)：注射局所の組織に壊死を起こすことがある。

5)**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。

6)**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。

7)**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	血清葉酸値の低下、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、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40～45μg/mL以上で眠気、眼振、運動失調が起こり、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。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

(1)**投与経路**：静脈内注射はできない。

(2)**筋肉内注射時**：筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に配慮すること。

1)神経走行部位を避けるよう注意して注射すること。

2)繰り返し注射する場合には、同一注射部位を避けること。なお、乳児、幼児、小児には連用しないことが望ましい。

3)注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流を見た場合は、直ちに針を抜き部位を変えて注射すること。

(3)**投与速度**：呼吸抑制、血圧降下があらわれることがあるので、注射方法については十分注意し、注射速度はできるだけ遅くすること。

(4)**他剤との配合**：本剤は、水によって主薬を析出するので、静脈内注射及び他の注射剤との混合はしないこと。

(5)**投与時**：本剤の投与により、注射局所の腫脹、硬結を起こすことがある。

(6)**アンプルカット時**：本品はワンポイントアンプルであるが、アンプルの首部をエタノール綿等で清拭してから、カットすることが望ましい。

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。

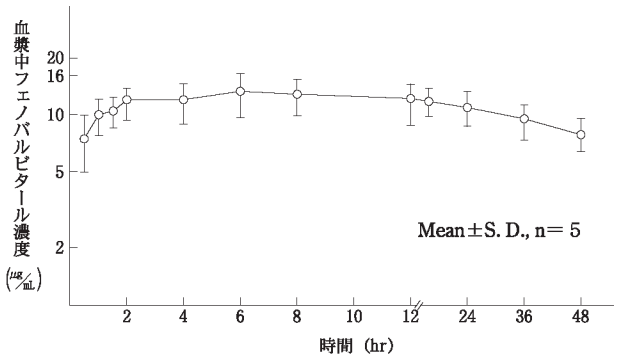
(4)海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約２倍高く(抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%)、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された(95%信頼区間：0.6-3.9)。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。

【薬　物　動　態】

1．血中濃度[1)]

フェノバール注射液100mgをフェノバルビタールとして平均10.2mg/kg乳幼児５名(５ヵ月～１歳６ヵ月)に筋注して得られた血中濃度推移は図のとおりである。

投与30分後には血中濃度の上昇傾向がみられ、投与後４～６時間でpeak levelに達した。投与12時間後まではほぼpeak levelに近い値を維持し、以後指数関数的に緩徐に低下した。



2．有効血中濃度[2)]

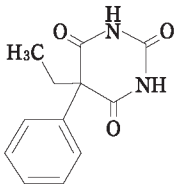
有効血中フェノバルビタール濃度は10～25μg/mL(抗けいれん作用として)とされている。

【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(1*H*, 3*H*, 5*H*)-trione
分子式：$C_{12}H_{12}N_2O_3$
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℃

【　包　　装　】

フェノバール注射液100mg(１mL)　　10アンプル

【主要文献】

1)三浦寿男ほか：小児科臨床 1979;32(4):671-681
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】

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

※※2018年９月改訂（____部、第７版）
※2017年10月改訂（-----部、第６版）

抗てんかん剤

日本標準商品分類番号
871139

処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

イーケプラ®点滴静注500mg

レベチラセタム注射液

E Keppra® for I.V. infusion 500mg

承認番号	22600AMX00747000
薬価収載	2015年11月
販売開始	2015年12月
効能追加	2016年２月
国際誕生	1999年11月

貯　　法：室温保存
使用期限：包装に表示

〔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	イーケプラ点滴静注500mg
成分・分量注)	1バイアル(5mL)中レベチラセタム500mg
添加物	酢酸ナトリウム水和物、氷酢酸、塩化ナトリウム、注射用水
性状	無色澄明な注射液
pH	5.0～6.0
浸透圧比	約3（生理食塩液に対する比）

注）本剤の実際の充てん量は表示量より多く、表示量を吸引するに足る量である。

〔効能・効果〕
一時的に経口投与ができない患者における、下記の治療に対するレベチラセタム経口製剤の代替療法
○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〕
レベチラセタムの経口投与から本剤に切り替える場合：
通常、レベチラセタム経口投与と同じ1日用量及び投与回数にて、1回量を15分かけて点滴静脈内投与する。

レベチラセタムの経口投与に先立ち本剤を投与する場合：
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、1回量を15分かけて点滴静脈内投与する。
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、1回量を15分かけて点滴静脈内投与する。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。

いずれの場合においても、症状により適宜増減できるが、1日最高投与量及び増量方法は以下のとおりとすること。
成人：成人では1日最高投与量は3000mgを超えないこととし、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。
小児：4歳以上の小児では1日最高投与量は60mg/kgを超えないこととし、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。ただし、体重50kg以上の小児では、成人と同じ投与量を用いること。

《用法・用量に関連する使用上の注意》
1. 本剤は、希釈してから投与すること（「適用上の注意」の項参照）。
2. 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。］
3. 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

4. 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。
5. 点滴静脈内投与から経口投与に切り替える際の経口投与の用法・用量は、点滴静脈内投与と同じ1日用量及び投与回数とすること。
6. 経口投与が可能になった場合は速やかにレベチラセタム経口製剤に切り替えること。［国内外の臨床試験において、5日間以上の点滴静脈内投与の使用経験はない。］

※※〔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) 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、レベチラセタムの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

＜注射剤における試験成績＞

[部分発作に対する併用療法]

成人：既存の抗てんかん薬とレベチラセタム錠を併用中の部分発作を有する成人（16歳以上）てんかん患者16例を対象として、レベチラセタムの投与経路を経口投与から15分間点滴静脈内投与（4日間）に切り替えたとき、3例（18.8%）に副作用が認められた。その内訳は、注射部位炎症、注射部位疼痛、注射部位腫脹が各1例（6.3%）であった。

＜経口剤における試験成績＞

[部分発作に対する単剤療法]

成人：承認申請時までの国内第Ⅲ相試験（長期投与を含む）における安全性解析対象例71例のうち、39例（54.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、傾眠（32.4%）であった。また、臨床検査値異常（副作用）は、ALT増加（1.4%）、γ-GTP増加（1.4%）、好中球数減少（1.4%）、尿中ケトン体陽性（1.4%）であった。

[部分発作に対する併用療法]

成人：承認申請時までの国内プラセボ対照比較試験及びそれに続く長期継続投与試験における安全性解析対象例543例のうち、490例（90.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、鼻咽頭炎（53.0%）、傾眠（35.5%）、頭痛（19.9%）、浮動性めまい（17.5%）、下痢（13.8%）、便秘（10.9%）等であった。また、主な臨床検査値異常（副作用）は、γ-GTP増加（6.8%）、体重減少（5.7%）、好中球数減少（5.5%）であった。

小児：承認申請時までの国内第Ⅲ相試験（長期投与を含む）における安全性解析対象例73例のうち、43例（58.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、傾眠（42.5%）であった。また、臨床検査値異常（副作用）は、好中球数減少（1.4%）、白血球数増加（1.4%）であった。

[強直間代発作に対する併用療法]

成人：承認申請時までに日本及び中国で実施したプラセボ対照比較試験及びそれに続く国内長期継続投与試験における安全性解析対象例218例（日本人39例を含む）のうち、46例（21.1%）に副作用が認められた。主な副作用は、傾眠（4.6%）、上気道感染（1.8%）等であった。また、主な臨床検査値異常（副作用）は、尿中蛋白陽性（4.1%）、血小板数減少（2.3%）、好中球数減少（1.8%）であった。

小児：承認申請時までの国内第Ⅲ相試験及びそれに続く長期継続投与試験における安全性解析対象例13例のうち、6例（46.2%）に副作用が認められ、主な副作用は傾眠（23.1%）であった。また、臨床検査値異常（副作用）は心電図QT延長（15.4%）であった。

(1) 重大な副作用

1) **中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）**（頻度不明*）
観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) **薬剤性過敏症症候群**[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、舞踏アテトーゼ運動、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	

種類/頻度	3%以上	1～3%未満	1%未満	頻度不明*
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、注射部位炎症[注)]、注射部位疼痛[注)]、注射部位腫脹[注)]	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。

注）国内臨床試験（経口剤から注射剤への切り替え試験）で認められた副作用

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、4歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（国内では、4歳未満での使用経験がなく、4～16歳未満での使用経験は経口剤に限られる）。

(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

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

(1) 本剤は点滴静脈内投与のみとすること。

(2) 調製方法

1) 本剤の1回投与量（500～1500mg）を100mLの生理食塩液、乳酸リンゲル液又は5%ブドウ糖注射液で希釈すること。小児では、成人での希釈濃度を目安に希釈液量の減量を考慮すること。

2) 希釈後は、速やかに使用すること。

3) 希釈後、変色又は溶液中に異物を認める場合は使用しないこと。

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) 単回投与及び反復投与[2)]

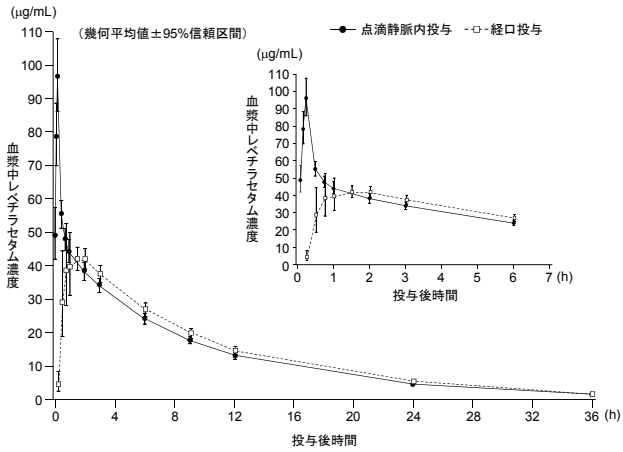
健康成人にレベチラセタム1500mgを15分間にて単回点滴静脈内投与及び1日2回4.5日間反復点滴静脈内投与したとき、レベチラセタムの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

薬物動態 パラメータ	単回投与 (N=16)	反復投与 (N=16)
C_{max} (μg/mL)	108.7 [17.5]	109.0 [17.3]
t_{max} (h)	0.25(0.25-0.25)	0.25(0.25-0.25)
AUC_{0-12h} (μg·h/mL)	−	390.8 [10.0]
$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	437.3 [11.7]	−
$t_{1/2}$ (h)	7.21 [11.9]	−
CL (L/h) a)	3.43 [11.7]	3.84 [10.0]

幾何平均値 [CV(%)]、t_{max}では中央値（最小値-最大値）
a）反復投与ではCL_{ss}
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
CL：全身クリアランス

2）点滴静脈内投与と経口投与の比較[3)]

健康成人にレベチラセタム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。



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}では中央値（最小値-最大値）
a）点滴静脈内投与/経口投与

(2) 小児

1）外国人小児てんかん患者[4)]

外国人小児てんかん患者（計49例：生後1ヵ月～4歳未満17例、4～16 歳未満 32 例）から収集した血漿中レベチラセタム濃度データを用いて、レベチラセタム 15分間点滴静脈内投与後の薬物動態を検討した。本剤投与時の血漿中レベチラセタム濃度は、レベチラセタム経口投与時と同程度であった。また、本剤の母集団薬物動態解析の結果、全身クリアランスに対して体重及び腎機能成熟度、分布容積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。

2）母集団薬物動態解析（経口剤における試験成績）[5)]

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. 分布[2,6)]

健康成人にレベチラセタム1500mgを単回点滴静脈内投与したときの分布容積の平均値は35.8L（0.54L/kg）であり[2)]、体内総水分量に近い値であった。*in vitro*及び*ex vivo*試験[6)]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。

3. 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。

4. 排泄[2,6,7)]

健康成人にレベチラセタム1500mgを単回点滴静脈内投与したときの全身クリアランスの平均値は0.87mL/min/kgであった[2)]。
健康成人（各投与量6例）にレベチラセタム250～5000mg[注)]を空腹時に単回経口投与したとき[7)]、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^{14}C-レベチラセタム500mgを単回経口投与したとき[6)]、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。

5. 腎機能障害患者（経口剤における試験成績）[8)]

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/1.73m^2）と比較して、軽度低下者（CL_{CR}：50～<80mL/min/1.73m^2）では40%、中等度低下者（CL_{CR}：30～<50mL/min/1.73m^2）で52%、重度低下者（CL_{CR}：<30mL/min/1.73m^2）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

6. 血液透析を受けている末期腎機能障害患者（経口剤における試験成績）[8)]

血液透析を受けている末期腎機能障害の成人被験者にレベチラセタム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_{0-44h} (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）

7. 肝機能障害患者（経口剤における試験成績、外国人データ）[9]

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

8. 高齢者（経口剤における試験成績、外国人データ）[10]

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。

9. 薬物相互作用

(1) フェニトイン(経口剤における試験成績、外国人データ)[11]

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(経口剤における試験成績、外国人データ)[12]

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）(経口剤における試験成績、外国人データ)[13]

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) ジゴキシン(経口剤における試験成績、外国人データ)[14]

健康成人11例を対象に、ジゴキシン（1回0.25mgを1日1回）及びレベチラセタム1回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ンの薬物動態パラメータに影響を及ぼさなかった。ジゴキシンもレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(5) ワルファリン(経口剤における試験成績、外国人データ)[15]

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(経口剤における試験成績、外国人データ)[16]

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。

〔臨床成績〕

1. 経口剤から注射剤への切り替え試験

(1) 部分発作に対する併用療法[17]

部分発作を有する16歳以上のてんかん患者16例を対象に、レベチラセタム1000～3000mg/日を経口投与から15分間点滴静脈内投与（4日間、1日2回）に切り替えたとき、経口投与時及び点滴静脈内投与時における1日あたりの部分発作回数の中央値（第1四分位点-第3四分位点）は、0.59（0.04-1.12）回及び0.38（0.00-1.00）回であった。

2. 経口剤における臨床試験成績

(1) 部分発作に対する単剤療法（成人）[18]

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

(2) 部分発作に対する併用療法

1) 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。

i) 試験1[19]

レベチラセタム1000mg/日、3000mg/日及びプラセボを12週間経口投与（既存の抗てんかん薬との併用）した場合、主要評価項目である週あたりの部分発作回数減少率は下表のとおりであり、プラセボ群とレベチラセタム群（1000及び3000mg/日）並びにレベチラセタム1000mg/日群の間で統計学的な有意差が認められた（それぞれp<0.001並びにp=0.006、投与群を因子、観察期間における対数変換した週あたりの部分発作回数を共変量とする共分散分析）。なお、各群における50%レスポンダーレート（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) d) [95%信頼区間] (p値)	
		観察期間	評価期間	減少率 (%)		
プラセボ群	65	2.73	2.67	6.11		
1000mg/日群	64	3.58	2.25	19.61	20.9 [10.2, 30.4] (p<0.001)	18.8 [6.0, 29.9] (p=0.006)
3000mg/日群	63	3.44	2.08	27.72		23.0 [10.7, 33.6]

a) 観察期間及び評価期間の両データが揃っている症例数

b) 中央値

c) 対数化調整済平均値に基づく減少率

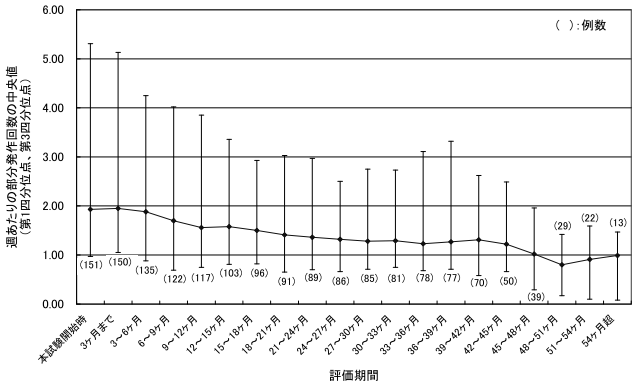
d) 投与群を因子、観察期間における対数変換した週あたりの部分発作回数を共変量とする共分散分析

ii) 試験2 [20]

レベチラセタム500mg/日、1000mg/日、2000mg/日、3000mg/日及びプラセボを12週間経口投与（既存の抗てんかん薬との併用）した場合、評価期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率（中央値）は、それぞれ12.92%、18.00%、11.11%、31.67%及び12.50%であり、主要評価項目であるレベチラセタム1000mg/日群、3000mg/日群及びプラセボ群の3群間での評価期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率に、統計学的な有意差は認められなかった（p=0.067、Kruskal-Wallis検定）。なお、各群における50%レスポンダーレートは、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） [21]

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

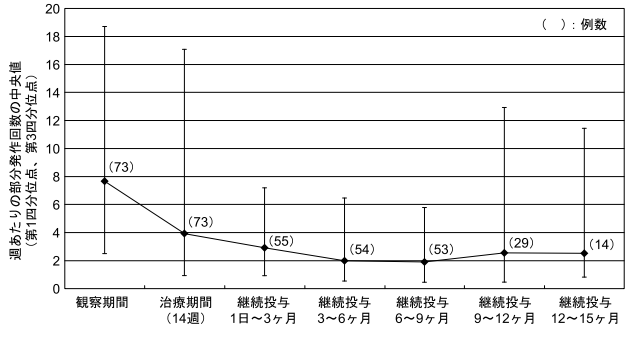


(注) 本試験に参加した被験者のうち、76例がその後計画された継続試験に移行し本試験を終了した（33～36ヶ月で1例、36～48ヶ月で47例、48ヶ月以降で28例）。

3) 小児国内第Ⅲ相試験（非盲検試験） [22]

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

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



(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） [23]

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

	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] (p<0.0001)
レベチラセタム群	117	0.89	0.16	76.98	

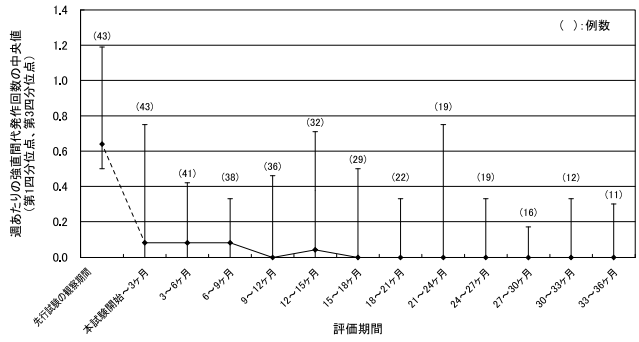
a) Full Analysis Set
b) 中央値
c) 投与群及び国を因子、観察期間における週あたりの強直間代発作回数を共変量とする共分散分析

2) 小児国内第Ⅲ相試験（非盲検試験） [24]

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

3) 長期継続投与試験（成人及び小児） [25]

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）ではレベチラセタム1000～3000mg/日、小児ではレベチラセタム20～60mg/kg/日（体重50kg以上は1000～3000mg/日）を経口投与したとき、強直間代発作回数は以下のとおりであった。



〔薬効薬理〕

1. てんかん発作に対する作用 [26-28]

古典的スクリーニングモデルである最大電撃けいれんモデル及び最大ペンチレンテトラゾール誘発けいれんモデルなどでは、けいれん抑制作用を示さなかった[26]が、角膜電気刺激キンドリングマウス[26]、ペンチレンテトラゾールキンドリングマウス[26]、ピロカルピン又はカイニン酸を投与のラット[26]、ストラスブール遺伝性欠神てんかんラット（GAERS）[27]、聴原性発作マウス[28]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 [29]

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 [26,30,31]

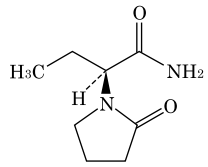
ラットのMorris水迷路試験において認知機能に影響を及ぼさず[30]、ローターロッド試験では運動機能に影響を及ぼさなかった[26]。また、中大脳動脈結紮ラットにおいて神経細胞保護作用を示した[31]。

4. 作用機序 [32-38]

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[32]、神経終末のシナプス小胞たん白質2A（SV2A）との結合[32,33]、N型Ca^{2+}チャネル阻害[34]、細胞内Ca^{2+}の遊離抑制[35]、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[36]、神経細胞間の過剰な同期化の抑制[37]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[38]。

〔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：$C_8H_{14}N_2O_2$
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）

〔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〕

イーケプラ点滴静注500mg：6バイアル

〔主要文献及び文献請求先〕

主要文献

1) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル　薬剤性過敏症症候群
2) 社内資料：日本人健康成人におけるレベチラセタム注射剤の単回及び反復投与時の薬物動態
3) 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
4) 社内資料：外国人小児てんかん患者におけるレベチラセタムの母集団薬物動態解析
5) Toublanc,N.,et al.：*Drug Metab.Pharmacokinet.* **29**,61(2014)
6) Strolin Benedetti,M.,et al.：*Eur.J.Clin.Pharmacol.* **59**,621(2003)
7) 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
8) 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
9) Brockmöller,J.,et al.：*Clin.Pharmacol.Ther.* **77**,529(2005)
10) 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
11) Browne,T.R.,et al.：*J.Clin.Pharmacol.* **40**,590(2000)
12) Coupez,R.,et al.：*Epilepsia* **44**,171(2003)
13) Ragueneau-Majlessi,I.,et al.：*Epilepsia* **43**,697(2002)
14) Levy,R.H.,et al.：*Epilepsy Res.* **46**,93(2001)
15) Ragueneau-Majlessi,I.,et al.：*Epilepsy Res.* **47**,55(2001)
16) 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
17) 井上有史 他：臨床精神薬理 **17**,413(2014)
18) 社内資料：日本における部分発作単剤療法の第Ⅲ相試験
19) 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）
20) 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）
21) 八木和一 他：てんかん研究 **29**,441(2012)
22) 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
23) 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
24) 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
25) 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
26) Klitgaard,H.,et al.：*Eur.J.Pharmacol.* **353**,191(1998)
27) Gower,A.J.,et al.：*Epilepsy Res.* **22**,207(1995)
28) Gower,A.J.,et al.：*Eur.J.Pharmacol.* **222**,193(1992)
29) Löscher,W.,et al.：*J.Pharmacol.Exp.Ther.* **284**,474(1998)
30) Lamberty,Y.,et al.：*Epilepsy Behav.* **1**,333(2000)
31) Hanon,E.,et al.：*Seizure* **10**,287(2001)
32) Noyer,M.,et al.：*Eur.J.Pharmacol.* **286**,137(1995)
33) Lynch,B.A.,et al.：*Proc.Nat.Acad.Sci.U.S.A.* **101**,9861(2004)
34) Lukyanetz,E.A.,et al.：*Epilepsia* **43**,9(2002)
35) Pisani,A.,et al.：*Epilepsia* **45**,719(2004)
36) Rigo,J.M.,et al.：*Br.J.Pharmacol.* **136**,659(2002)
37) Margineanu,D.G.,et al.：*Pharmacol.Res.* **42**,281(2000)
38) 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

1. 添付文書（案）

1.1 添付文書（案）

本承認申請に伴う「ビムパット錠 50mg、同錠 100mg」「ビムパットドライシロップ 10%」「ビムパット点滴静注 100mg、同点滴静注 200mg」の添付文書案（現版からの変更箇所への下線部付きを含む）を次頁より示した。

最新の添付文書を参照すること

＊202X 年 XX 月改訂（第 X 版、効能変更）
2020 年 1 月改訂（第 1 版）

日本標準商品分類番号
871139

	錠 50mg	錠 100mg
承認番号	22800AMX00432	22800AMX00433
販売開始	2016 年 8 月	2016 年 8 月

貯　　法：室温保存
有効期間：36 ヵ月

抗てんかん剤
劇薬、処方箋医薬品注）
ラコサミド錠

ビムパット®錠50mg
ビムパット®錠100mg

VIMPAT® TABLETS

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 重度の肝機能障害のある患者［9.3.1、16.6.3 参照］

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	ビムパット錠 50mg	ビムパット錠 100mg
成分・分量（1 錠中）	ラコサミド 50mg	ラコサミド 100mg
添加剤	結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース･軽質無水ケイ酸、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール 4000、タルク、青色 2 号アルミニウムレーキ、三二酸化鉄、黒酸化鉄	結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース･軽質無水ケイ酸、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール 4000、タルク、黄色三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	ビムパット錠 50mg			ビムパット錠 100mg		
色／剤形	ピンク色／フィルムコート錠			濃黄色／フィルムコート錠		
外形	表	裏	側面	表	裏	側面
						
長径、短径	約 10.4mm、約 4.9mm			約 13.1mm、約 6.1mm		
厚さ	約 3.2mm			約 4.1mm		
重量	約 125mg			約 250mg		
識別コード	表	裏		表	裏	
	SP	50		SP	100	

＊4. 効能又は効果
〇てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）
〇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

6. 用法及び用量
成人：通常、成人にはラコサミドとして 1 日 100mg より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて増量し、維持用量を 1 日 200mg とするが、いずれも 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により 1 日 400mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 100mg 以下ずつ行うこと。
小児：通常、4 歳以上の小児にはラコサミドとして 1 日 2mg/kg より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 2mg/kg ずつ増量し、維持用量を体重 30kg 未満の小児には 1 日 6mg/kg、体重 30kg 以上 50kg 未満の小児には 1 日 4mg/kg とする。いずれも 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により体重 30kg 未満の小児には 1 日 12mg/kg、体重 30kg 以上 50kg 未満の小児には 1 日 8mg/kg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 2mg/kg 以下ずつ行うこと。ただし、体重 50kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

7. 用法及び用量に関連する注意
〈効能共通〉
7.1 クレアチニンクリアランスが 30mL/min 以下の重度及び末期腎機能障害のある患者には、成人は 1 日最高用量を 300mg、小児は 1 日最高用量を 25%減量とするなど慎重に投与すること。また、血液透析を受けている患者では、1 日用量に加えて、血液透析後に最大で 1 回用量の半量の追加投与を考慮すること。［9.2.1、9.2.2、16.1.2、16.6.1、16.6.2 参照］
7.2 軽度又は中等度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh 分類 A 及び B）には、成人は 1 日最高用量を 300mg、小児は 1 日最高用量を 25%減量とするなど慎重に投与すること。［9.3.2、16.6.3 参照］
7.3 本剤の 1 日最高用量は体重 30kg 未満の小児では 1 日 12mg/kg、体重 30kg 以上 50kg 未満の小児では 1 日 8mg/kg である。本剤を 1 日 8mg/kg を超えて投与している体重 30kg 未満の小児が、成長に伴い安定的に体重が 30kg 以上となった場合には、患者の状態を十分に観察し、効果及び副作用の発現を考慮したうえで、適切な用量を検討すること。なお、急激な減量は避けること。
＜強直間代発作＞
＊7.4 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。］

8. 重要な基本的注意
8.1 連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、少なくとも 1 週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。
8.2 浮動性めまい、霧視、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
8.3 PR 間隔の延長があらわれることがあるので、本剤の投与中は第二度以上の房室ブロック等に関連する症状（頻脈、脈拍数減少、脈拍不整、頭部ふらふら感、失神、動悸、息切れ等）

の発現に注意すること。本剤の投与中にそのような症状があらわれた場合には、医師の診察を受けるよう患者及びその家族等に指導すること。心伝導障害や重度の心疾患（心筋梗塞又は心不全等）の既往のある患者、ナトリウムチャネル異常（ブルガダ症候群等）のある患者、PR 間隔の延長を起こすおそれのある薬剤を併用している患者等では、本剤投与開始時及び本剤投与中は心電図検査を行うなど、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。[9.1.1、10.2、11.1.1 参照]

8.4 易刺激性、興奮、攻撃性等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることもあるので、本剤投与中は患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。[8.5、15.1 参照]

8.5 患者及びその家族等に攻撃性、自殺企図等の精神症状発現の可能性について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。[8.4、15.1 参照]

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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

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

9.2 腎機能障害患者 ＊

9.2.1 重度腎機能障害のある患者

[7.1、16.6.1 参照]

9.2.2 血液透析を受けている末期腎機能障害患者

[7.1、16.6.2 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

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

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

[7.2、16.6.3 参照]

9.5 妊婦 ＊

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

ラットにおいて胎児移行性が認められている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。 ＊

9.7 小児等

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

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

9.8 高齢者

一般に高齢者では生理機能が低下している。[16.6.4 参照]

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 房室ブロック、徐脈、失神（いずれも 1%未満）

PR 間隔の延長を起こすおそれがある。[8.3、9.1.1、10.2 参照]

11.1.2 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（いずれも頻度不明）

発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.3 薬剤性過敏症症候群（頻度不明）

初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。なお、ヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること[1)]。

11.1.4 無顆粒球症（頻度不明）

11.2 その他の副作用

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

13. 過量投与

13.1 症状

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

13.2 処置

本剤は血液透析により除去可能であり、発現している症状の程度に応じて血液透析の実施を考慮すること。[16.6.2 参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が

食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした 199 のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約 2 倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 1.9 人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。[8.4、8.5 参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 非臨床薬物動態試験において、ラコサミドはラットの水晶体に投与後 35 日目まで分布したが、ラットの 26 週間及び 104 週間反復投与毒性試験で眼に異常は認められず、イヌの 52 週間反復投与毒性試験において水晶体の変化は認められなかった。複視、霧視等の眼に関する副作用の発現率はプラセボ群より高く、16 週間投与の日中共同第Ⅲ相試験のプラセボ群では 1.6%に対し、本剤 200mg/日群で 4.9%、400mg/日群で 12.2%、長期投与では 5.5%であり、海外第Ⅲ相試験（併合成績）のプラセボ群では 4.4%に対し、本剤 200mg/日群で 8.9%、400mg/日群で 18.0%、600mg/日群で 30.5%であった。[8.6 参照]

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

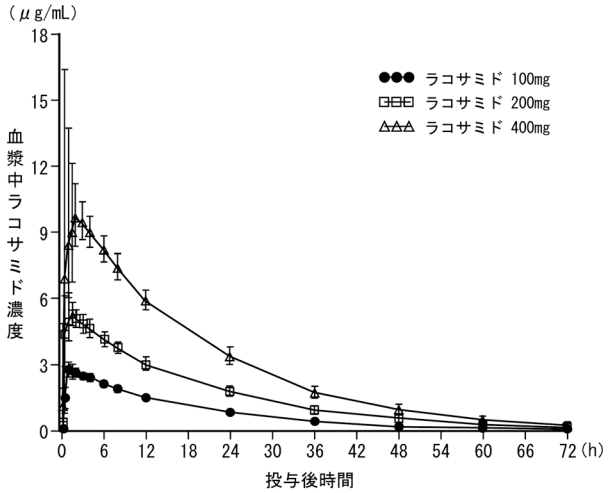
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 成人

(1) 単回投与

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



単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量	100mg	200mg	400mg
例数	12	11	12
$AUC_{0-\infty}$（μg・h/mL）	57.0［20.4］	116.4［18.2］	219.1［16.1］
AUC_{0-t}（μg・h/mL）	55.0［18.7］	112.1［17.1］	212.5［15.0］
C_{max}（μg/mL）	2.96［15.2］	5.84［25.0］	11.8［15.4］
t_{max}（h）	1.00 (0.50-4.00)	1.00 (0.25-1.50)	1.00 (0.50-4.00)

単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量	100mg	200mg	400mg
$t_{1/2}$（h）	14.0［20.2］	14.6［13.0］	13.7［15.3］
CL/F（L/h）	1.75［20.4］	1.72［18.2］	1.83［16.1］
Vd/F（L）	35.5［13.4］	36.3［13.0］	36.2［12.8］

幾何平均値［CV（%）］、t_{max} は中央値（範囲）

(2) 反復投与

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

16.1.2 小児

非盲検 3 試験及び二重盲検 1 試験において 6 ヵ月[注1)]から 17 歳までの小児てんかん患者 414 例（日本人 46 例を含む）から得られた血漿中ラコサミド濃度を用いて母集団薬物動態解析を行い、小児におけるラコサミドの薬物動態パラメータを推定した。本解析におけるラコサミドの投与量は 2～18mg/kg/日を 1 日 2 回投与（体重 50kg 以上の小児での最高用量は 600mg/日[注2)]）であった。見かけの分布容積（Vd/F）は 0.71L/kg、見かけの全身クリアランス（CL/F）は体重及び年齢に依存し、体重 15kg の 4 歳児で 0.88L/h（0.058L/h/kg）、体重 25kg の 8 歳児で 1.18L/h（0.047L/h/kg）、体重 40kg の 12 歳児で 1.60L/h（0.040L/h/kg）、体重 50kg の 16 歳児で 1.83L/h（0.037L/h/kg）と推定された[4]。[7.1 参照]

注1）本剤は4歳以上の小児に対して適用を有している。
注2）本剤の承認された1日最高用量は、成人及び体重50kg以上の小児には400mg、体重30kg以上50kg未満の小児には8mg/kg、体重30kg未満の小児には12mg/kgである。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男性 24 例にラコサミド 300mg を空腹時又は食後に単回経口投与したとき、食事はラコサミドの AUC_{0-t} 及び C_{max} に影響を及ぼさなかった[5]（外国人データ）。

16.2.2 バイオアベイラビリティ

健康成人 24 例にラコサミド 200mg を 30 及び 60 分間で単回点滴静脈内投与又は単回経口投与したとき、ラコサミドの AUC_{0-t} 及び C_{max} は同程度であり、ラコサミド錠の絶対バイオアベイラビリティはほぼ 100%であった[6]。

16.3 分布

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

in vitro（ラコサミド 1.5～60μg/mL）及び *ex vivo*（ラコサミド 0.7～5.5μg/mL）試験の結果、ラコサミドの血漿蛋白結合率は 15%未満であった[6]。

16.4 代謝

ラコサミドは腎排泄及び代謝により体内から消失した。*in vitro* 試験の結果、薬理学的に不活性な主代謝物である O-脱メチル体生成に主に寄与する CYP 分子種は、CYP3A4、CYP2C9 及び CYP2C19 であった。

16.5 排泄

16.5.1 健康成人男性各 5 例に[^{14}C]-ラコサミド 100mg（40μCi）を単回経口投与及び 1 時間で単回点滴静脈内投与したとき、投与後 168 時間までに、尿中に投与量の 94%及び 97%が排泄され、糞中への排泄は 0.5%未満であった。尿中へはラコサミド（約 30～40%）、O-脱メチル体（約 30%）、極性画分（約 20%）及び他の微量な代謝物（0.5～2%）として排泄された[7]（外国人データ）。

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

16.5.3 健康成人にラコサミド 200mg を 30 分間で単回点滴

静脈内投与したとき、全身クリアランス（CL）は1.78L/hであり、ラコサミド200mgを単回経口投与したとき、見かけの全身クリアランス（CL/F）は1.84L/hであった[6]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能の程度の異なる成人被験者にラコサミド100mgを単回経口投与したとき、AUC_{0-t}は腎機能正常者（CL_{CR}：≥80mL/min）と比較して、軽度低下者（CL_{CR}：50～<80mL/min）では27%、中等度低下者（CL_{CR}：30～<50mL/min）で22%、重度低下者（CL_{CR}：<30mL/min）で59%高く、C_{max}は軽度から重度の腎機能低下者で10～14%高かった。軽度から重度の腎機能低下者における0-脱メチル体のAUC_{0-t}は腎機能正常者の1.5～4.6倍であった[8]（外国人データ）。[7.1、9.2.1参照]

単回投与時の薬物動態パラメータ

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

幾何平均値［CV（%）］、AUC_{0-t}は0～96時間値、t_{max}は中央値（範囲）
CL_R：腎クリアランス
a）7例

16.6.2 血液透析を受けている末期腎機能障害患者

血液透析を受けている末期腎機能障害の成人被験者に、非透析時及び透析開始2.5時間前にラコサミド100mgを単回経口投与したとき、非透析時に比べ4時間の透析実施時ではラコサミドのAUC_{0-t}は46%減少し、透析による除去効率はラコサミド57%、0-脱メチル体53%であり、透析クリアランスはラコサミド140mL/min（8.40L/h）、0-脱メチル体149mL/min（8.94L/h）であった[8]（外国人データ）。[7.1、9.2.2、13.2参照]

単回投与時の薬物動態パラメータ

血液透析	非透析時	4時間透析時
例数	8	8
ラコサミド		
AUC_{0-t}（μg・h/mL）	43.2［20.2］	23.2［15.1］
C_{max}（μg/mL）	3.18［22.4］	2.79［22.1］
t_{max}（h）	0.50（0.5-4.0）	0.75（0.5-2.0）
$t_{1/2}$（h）	19.5［19.4］	19.2［26.8］
0-脱メチル体		
AUC_{0-t}（μg・h/mL）	6.63［74.3］	3.43［68.5］
C_{max}（μg/mL）	0.48［69.5］	0.22［69.1］

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

16.6.3 肝機能障害患者

肝機能が中等度に低下した成人（Child-Pugh分類B）にラコサミド100mg/回を1日2回5日間反復経口投与したとき、健康成人に比べてラコサミドの定常状態のAUC_{0-12h}及びC_{max}はそれぞれ61%及び50%高かった。また、体重で基準化した定常状態のAUC_{0-12h}及びC_{max}はそれぞれ47%及び37%高かった。重度肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）での薬物動態は検討していない[9]（外国人データ）。[2.2、7.2、9.3.1、9.3.2参照]

定常状態の薬物動態パラメータ

肝機能	正常	Child-Pugh分類B
例数	8	8
AUC_{0-12h}（μg・h/mL）	53.3［17.3］	85.9［21.7］
C_{max}（μg/mL）	5.83［13.3］	8.75［18.7］
t_{max}（h）	1.5（0.5-2.0）	1.5（0.5-2.0）
$t_{1/2}$（h）	14.8［19.7］	24.1［23.5］

幾何平均値［CV（%）］、t_{max}は中央値（範囲）

16.6.4 高齢者

65歳以上の高齢男性11例及び高齢女性12例にラコサミド100mg/回を1日2回5日間反復経口投与したとき、45歳以下の成人男性12例と比較して、高齢男性及び女性においてラコサミドの定常状態のAUC_{0-12h}はそれぞれ33%及び50%高く、C_{max}はそれぞれ29%及び53%高かった。また、体重で基準化したAUC_{0-12h}は高齢男性及び女性においてそれぞれ26%及び23%高かった[10]（外国人データ）。[9.8参照]

16.6.5 CYP2C19遺伝子多型

日本人及び中国人健康成人男性各18例を、CYP2C19遺伝子型に基づく代謝能分類により、急速代謝能者（UM：CYP2C19*1/*17）1例、高代謝能者（EM：CYP2C19*1/*1）17例、中間代謝能者（IM：CYP2C19*1/*2、CYP2C19*1/*3）10例、及び低代謝能者（PM：CYP2C19*2/*2、CYP2C19*2/*3）8例に分け、この集団にラコサミド100～400mgを単回経口投与したとき、ラコサミドの投与量及び体重で基準化した$AUC_{0-\infty}$は、EMに比べてPMで24%、IMで10%高かった[2]。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 薬物相互作用試験

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

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

16.7.2 臨床薬物相互作用試験

(1) カルバマゼピン

健康成人男性19例に、ラコサミド（200mg/回、1日2回）の定常状態において、強いCYP3A誘導薬及び中程度のCYP2C9誘導薬であるカルバマゼピン（200mg/回、1日2回）を併用反復経口投与したとき、カルバマゼピンはラコサミドの定常状態のAUC_{0-12h}及びC_{max}に影響を及ぼさなかった。健康成人男性18例に、カルバマゼピン（200mg/回、1日2回）の定常状態において、ラコサミド（200mg/回、1日2回）を併用反復経口投与したとき、ラコサミドはカルバマゼピンの定常状態のAUC_{0-12h}及びC_{max}に影響を及ぼさなかった[11]（外国人データ）。

(2) オメプラゾール

健康成人男性34例に、ラコサミド（300mg）の単回経口投与において、弱いCYP2C19阻害薬であるオメプラゾール（40mg/回、1日1回）を併用反復経口投与したとき、オメプラゾールはラコサミドのAUC_{0-t}及びC_{max}に影響を及ぼさなかった。CYP2C19基質であるオメプラゾール（40mg）の単回経口投与において、ラコサミド（300mg/回、1日2回）を併用反復経口投与したとき、ラコサミドはオメプラゾールのAUC_{0-t}及びC_{max}に影響を及ぼさなかった[12]（外国人データ）。

(3) ミダゾラム

健康成人男性33例に、CYP3A基質であるミダゾラム（7.5mg）の単回経口投与において、ラコサミド（200mg/回、1日2回）を併用反復経口投与したとき、ラコサミドはミダゾラムのC_{max}を30%増加させたがAUC_{0-t}に影響を及ぼさなかった[13]（外国人データ）。

(4) ワルファリン

健康成人男性16例に、S-ワルファリンがCYP2C9基質で

あるワルファリン（25mg）の単回経口投与において、ラコサミド（200mg/回、1日2回）を併用反復経口投与したとき、ラコサミドはS及びR-ワルファリンのAUC_{0-t}及びC_{max}に影響を及ぼさず、プロトロンビン時間及びプロトロンビン時間の国際標準比（INR）の最大値及びAUC_{0-168h}に影響を及ぼさなかった[14]（外国人データ）。

16.7.3 母集団薬物動態解析

日本人及び外国人の成人及び小児のてんかん患者から得られた血漿中ラコサミド濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を行った。その結果、CYP誘導作用を有する抗てんかん薬であるカルバマゼピン、フェニトイン又はフェノバルビタールの併用により、ラコサミドの定常状態のAUCは、成人及び小児で、各々25%及び17%減少した[4),15)]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈部分発作（二次性全般化発作を含む）〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（単剤療法、成人）

新規に又は最近てんかんと診断された部分発作（二次性全般化発作を含む）又は未分類の全般性強直間代発作を有する16歳以上の患者を対象として、本剤200～600mg/日[注1)]又はカルバマゼピン徐放錠（CBZ-CR）400～1200mg/日[注2)]を単剤にて経口投与したとき、主要評価項目であるKaplan-Meier法により推定した最終評価用量における6ヵ月間発作消失率は下表のとおりであり、群間差の95%信頼区間の下限値は予め設定された非劣性限界値（－12%）を上回ったこと、CBZ-CR群の6ヵ月間発作消失率に対する群間差の95%信頼区間の下限値の比（相対差）は、予め設定した非劣性限界値（－20%）を上回ったことから、CBZ-CRに対する本剤の非劣性が確認された[16)]。

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

a) Kaplan-Meier法による推定値（過去3ヵ月間の発作回数（2回以下、3回以上）を層としてMantel-Haenszel法により調整）
b) 本剤群の消失率－CBZ-CR群の消失率
c) 消失率の群間差の95%信頼区間の下限値 / CBZ-CR群の消失率×100
d) Full Analysis Set
e) Per Protocol Set
f) 日本人症例7例を含む
g) 日本人症例13例を含む
h) 日本人症例6例を含む
i) 日本人症例12例を含む

なお、事後解析結果による本剤群で400mg/日超への増量が必要となった患者を効果不十分例として扱った場合のFASにおける発作が消失した患者数（割合（%））は308[注3)]/444例（69.4%）であり、Kaplan-Meier法により推定した発作消失率［95%信頼区間］は84.1%［80.5, 87.6］であった。副作用発現頻度は、本剤群で37.2%（165/444例）であった。主な副作用は、浮動性めまい7.9%（35/444例）、疲労5.6%（25/444例）、傾眠4.5%（20/444例）であった。

注1）本剤の承認された1日最高用量は400mgである。
注2）カルバマゼピン徐放錠は本邦では承認されていない。
注3）200～400mg/日投与で発作が消失した患者数。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験（単剤療法、成人）

1剤の既存の抗てんかん薬を投与している16歳以上の部分発作を有するてんかん患者を対象として、本剤200～600mg/日[注4)]経口投与による単剤療法へ切り替えたとき、6ヵ月間発作消失患者の割合は46.2%（6/13例）であった。なお、事後解析として400mg/日超への増量が必要となった患者を効果不十分例として扱った場合の、6ヵ月間発作消失患者の割合は30.8%（4/13例）であった[17)]。副作用発現頻度は、84.2%（16/19例）であった。主な副作用は、浮動性めまい42.1%（8/19例）、傾眠31.6%（6/19例）、回転性めまい、悪心が各10.5%（2/19例）であった。

注4）本剤の承認された1日最高用量は400mgである。

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験（併用療法、成人）

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない部分発作を有する16歳以上の日本人及び中国人のてんかん患者547例（日本人患者142例を含む）を対象として、本剤200、400mg/日又はプラセボを16週間経口投与（既存の抗てんかん薬1～3剤との併用）したとき、主要評価項目である観察期間に対する維持期間の28日あたりの部分発作回数変化量は下表のとおりであり、プラセボ群と本剤200mg/日及び400mg/日群との間で統計学的に有意な差が認められた。なお、各群における50%レスポンダーレート（28日あたりの部分発作回数が観察期間と比べて50%以上改善した患者の割合）は、プラセボ群19.7%（36/183例）、本剤200mg/日群38.5%（70/182例）及び本剤400mg/日群49.2%（88/179例）であった[18)]。

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

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

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

17.1.4 国際共同長期継続投与試験（成人）

国際共同第Ⅲ相試験（併用療法）を完了した日本及び中国の患者473例（日本人患者123例を含む）を対象として、本剤100～400mg/日を1日2回に分けて経口投与したとき（中間報告、最長767日投与）、先行試験の観察期間からの28日あたりの部分発作回数減少率の中央値は55.23%、50%レスポンダーレートは56.3%（265/471例）であった[19)]。

副作用発現頻度は、本剤群で42.9%（203/473例）であった。主な副作用は、浮動性めまい17.8%（84/473例）、傾眠5.7%（27/473例）、頭痛3.8%（18/473例）であった。

17.1.5 海外第Ⅲ相試験（小児）

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない部分発作を有する4歳以上17歳未満の小児てんかん患者343例を対象として、本剤（体重30kg未満の患者は8～12mg/kg/日、体重30～50kg未満の患者は6～8mg/kg/日、体重50kg以上の患者は300～400mg/日）又はプラセボを16週間経口投与（既存の抗てんかん薬1～3剤との併用）したとき、主要評価項目である観察期間に対する維持期間の28日あたりの部分発作回数変化量は下表のとおりであり、プラセボ群と本剤群との間で統計学的に有意な差が認められた[20)]。

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

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

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

17.1.6 国際共同第Ⅱ相長期継続投与試験（小児）

4歳から17歳の直接登録された小児てんかん患者136例（日本人46例、外国人90例）を対象として、本剤12mg/kg/日（体重50kg以上の患者は600mg/日[注5)]）までを1日2回に分けて経口投与したとき、観察期間からの全治療期間における部分発作回数変化率の中央値は−52.73%（日本人で−27.63%、外国人で−60.56%）であった[21)]。
副作用発現頻度は、56.2%（77/137例）であった。主な副作用は、浮動性めまい20.4%（28/137例）、傾眠19.7%（27/137例）、振戦8.0%（11/137例）であった。

注5) 本剤の承認された1日最高用量は、成人及び体重50kg以上の小児には400mg、体重30kg以上50kg未満の小児には8mg/kg、体重30kg未満の小児には12mg/kgである。

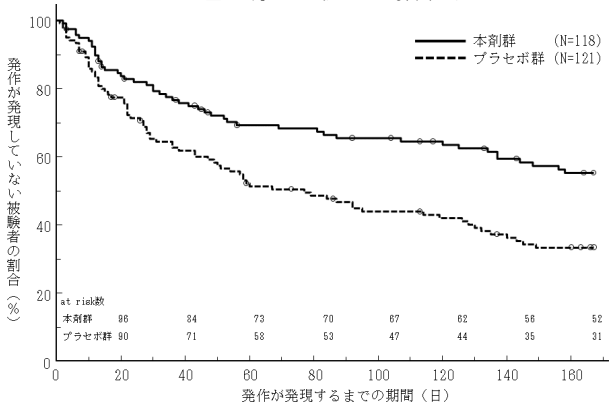
〈強直間代発作〉

＊17.1.7 国際共同第Ⅲ相試験（成人及び小児）

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない強直間代発作を有する4歳以上のてんかん患者242例(日本人患者30例を含む）を対象として、本剤（体重30kg未満の小児患者は8〜12mg/kg/日、体重30〜50kg未満の小児患者は6〜8mg/kg/日、体重50kg以上の小児及び成人患者は300〜400mg/日）又はプラセボを最長で24週間経口投与（既存の抗てんかん薬1〜3剤との併用）したとき、主要評価項目である24週間の治療期間における2回目の強直間代発作が発現するまでの時間は下表及び下図のとおりであり、プラセボと本剤群との間で統計学的に有意な差が認められた[22)]。

投与群	例数 a)	イベント発現までの日数(日) b) [95%信頼区間]	ハザード比 c) [95%信頼区間]	p値 c)
プラセボ群	121	77.0 [49.0, 128.0]	0.540 [0.377, 0.774]	<0.001
本剤群	118	− [144.0, −]		

a) Full Analysis Set
本剤群の1例は125件のイベントが発現した後に無作為化割付けされたため、2例は24週間の治療期間の発作情報が得られなかったため、解析に含めなかった
b) Kaplan-Meier法による24週間の治療期間における2回目の強直間代発作の発現までの時間の推定値（中央値）
「−」：本剤群では24週間の治療期間に2回目の強直間代発作が50%以上の症例に認められなかったため推定不能
c) 観察期間における28日あたりの強直間代発作の回数が2回以下の小児、2回以下の成人、2回超の小児又は成人を層としたCox比例ハザードモデルに基づく。Wald法により算出された



治療期間における2回目の強直間代発作が発現するまでの時間のKaplan-Meier曲線

副作用発現頻度は、本剤群で46.3%（56/121例）であった。主な副作用は、浮動性めまい17.4%（21/121例）、傾眠13.2%（16/121例）、悪心7.4%（9/121例）であった。

＊17.1.8 国際共同長期継続投与試験（成人及び小児）

国際共同第Ⅲ相試験（成人及び小児）を完了した患者及び当該試験での適格性基準のうち強直間代発作回数の基準のみを満たさなかった患者239例（日本人患者37例を含む）を対象として、本剤（体重50kg未満の小児患者は4〜12mg/kg/日、体重50kg以上の小児患者は200〜600mg/日、成人患者は200〜800mg/日[注6)]）を1日2回に分けて経口投与したとき(中間報告、最長1416日投与)、先行試験の観察期間からの治療期間における28日あたりの強直間代発作回数変化率の中央値は-88.52%であった[23)]。
副作用発現頻度は、34.7%（83/239例）であった。主な副作用は、浮動性めまい10.9%（26/239例）、傾眠5.9%（14/239例）、回転性めまい及び悪心3.8%（9/239例）であった。

注6) 本剤の承認された1日最高用量は、成人及び体重50kg以上の小児には400mg、体重30kg以上50kg未満の小児には8mg/kg、体重30kg未満の小児には12mg/kgである。

17.3 その他

17.3.1 心電図に対する影響

健康成人214例にラコサミド400mg/日、800mg/日[注7)]又はプラセボを1日2回に分けて6日間反復経口投与、又はモキシフロキサシン400mg/日を1日1回3日間反復経口投与したとき、ラコサミドはQTc間隔を延長しなかった。ラコサミド群のPR間隔の平均変化量は第6日目の投与1時間後に最大となり、プラセボ群との差は、400mg/日で7.3ms、800mg/日[注7)]で11.9msであった[24)]（外国人データ）。

注7) 本剤の承認された1日最高用量は400mgである。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ラコサミドは電位依存性ナトリウムチャネルの緩徐な不活性化を選択的に促進し、過興奮状態にある神経細胞膜を安定化させることによって抗けいれん作用を示すと考えられている[25)]。

18.2 てんかん発作に対する作用

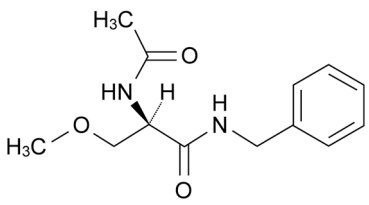
ラコサミドは聴原性発作マウス、扁桃核キンドリング発作マウス、海馬キンドリング発作ラット、6Hzてんかん発作マウス及び最大電気ショック発作（マウス、ラット）の部分発作及び全般発作を反映した動物モデルにおいて発作を抑制した[26), 27)]。

18.3 抗てんかん原性作用

扁桃核電気刺激キンドリングラットにおいて、キンドリング形成を抑制した[28)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ラコサミド（Lacosamide）
化学名：(2*R*)-2-Acetamido-*N*-benzyl-3-methoxypropanamide
構造式：



分子式：$C_{13}H_{18}N_2O_3$
分子量：250.29
融　点：140〜146℃
性　状：白色〜淡黄色の粉末である。ジメチルホルムアミド又はメタノールに溶けやすく、アセトン又は2-プロパノールにやや溶けやすく、水又は酢酸エチルにやや溶けにくく、アセトニトリル、エタノール(99.5)又はトルエンに溶けにくく、ヘプタンにほとんど溶

けない。
分配係数：log P=0.25（1-オクタノール／水系、20℃）

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈ビムパット錠 50mg〉
PTP：100 錠（10 錠×10）、500 錠（10 錠×50）
プラスチックボトル：500 錠

〈ビムパット錠 100mg〉
PTP：100 錠（10 錠×10）、500 錠（10 錠×50）
プラスチックボトル：500 錠

23. 主要文献

1) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群
2) 岡垣琢也 他：薬理と治療 2015;43:1307-1316
3) 社内資料：外国人健康成人におけるラコサミド反復投与時の薬物動態（2016 年 7 月 4 日承認、CTD 2.7.6.3.3）
4) 社内資料：日本人及び外国人小児患者における母集団薬物動態解析（2019 年 1 月 8 日承認、CTD 2.7.2.2.3）
5) 社内資料：外国人健康成人におけるラコサミドの薬物動態に及ぼす食事の影響(2016年7月4日承認、CTD 2.7.6.1.1)
6) 寺田清人 他：臨床精神薬理 2018;21:1223-1234
7) Cawello W, et al.：Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2012;37:241-248
8) Cawello W, et al.：Clin Pharmacokinet. 2013;52:897-906
9) 社内資料：外国人肝機能低下者におけるラコサミドの薬物動態（2016 年 7 月 4 日承認、CTD 2.7.6.4.5）
10) Schaefer C, et al.：Clin Drug Investig. 2015;35:255-265
11) Cawello W, et al.：J Clin Pharmacol. 2010;50:459-471
12) Cawello W, et al.：Clin Drug Investig. 2014;34:317-325
13) 社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用（2016 年 7 月 4 日承認、CTD 2.7.6.5.9）
14) Stockis A, et al.：Epilepsia. 2013;54:1161-1166
15) 社内資料：ラコサミドに関する母集団薬物動態解析（2016 年 7 月 4 日承認、CTD 2.7.2.2.5.2）
16) 社内資料：部分発作単剤療法の国際共同実薬対照試験
17) 社内資料：部分発作併用療法から単剤療法への切り替え試験
18) 社内資料：日本及び中国における部分発作併用療法のプラセボ対照比較試験(2016 年 7 月 4 日承認、CTD 2.7.6.7.1)
19) 社内資料：日本及び中国における部分発作併用療法の長期継続投与試験(2016 年 7 月 4 日承認、CTD 2.7.6.8.1)
20) 社内資料：小児患者を対象とした部分発作併用療法のプラセボ対照比較試験（2019 年 1 月 8 日承認、CTD 2.7.6.3.1）
21) 社内資料：小児患者を対象とした部分発作併用療法の長期継続投与試験(2019 年 1 月 8 日承認、CTD 2.7.6.4.1)
＊ 22) 社内資料：成人及び小児患者を対象とした強直間代発作併用療法の国際共同プラセボ対照試験
＊ 23) 社内資料：成人及び小児患者を対象とした強直間代発作併用療法の長期継続投与試験
24) Kropeit D, et al.：Acta Neurol Scand. 2015;132:346-354
25) Errington AC, et al.：Mol Pharmacol. 2008;73:157-169
26) 社内資料：The early evaluation of anticonvulsant drugs
27) 社内資料：Effects of lacosamide on fully-kindled seizures in the mouse amygdala kindling model
28) Brandt C, et al.：Epilepsia. 2006;47:1803-1809

24. 文献請求先及び問い合わせ先

第一三共株式会社　製品情報センター
〒103-8426　東京都中央区日本橋本町 3-5-1
TEL：0120-189-132

26. 製造販売業者等

26.1 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

26.2 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

最新の添付文書を参照すること

＊ 202X 年 XX 月改訂（第 X 版、効能変更）
2020 年 5 月改訂（第 2 版）

貯　　法：室温保存
有効期間：36 ヵ月

日本標準商品分類番号
871139

承認番号	23100AMX00018
販売開始	2019 年 3 月

抗てんかん剤

劇薬、処方箋医薬品注）

ラコサミドドライシロップ

ビムパット®ドライシロップ10%

VIMPAT® DRY SYRUP 10%

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ビムパットドライシロップ 10%
成分・分量（1g 中）	ラコサミド 100mg
添加剤	D-マンニトール、クロスポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、スクラロース、ラウリル硫酸ナトリウム、香料

3.2 製剤の性状

販売名	ビムパットドライシロップ 10%
性状	白色～微黄白色の顆粒である。

＊ 4. 効能又は効果

〇てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）
〇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

6. 用法及び用量

成人：通常、成人にはラコサミドとして 1 日 100mg（ドライシロップとして 1g）より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて増量し、維持用量を 1 日 200mg（ドライシロップとして 2g）とするが、いずれも 1 日 2 回に分けて用時懸濁して経口投与する。なお、症状により 1 日 400mg（ドライシロップとして 4g）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 100mg（ドライシロップとして 1g）以下ずつ行うこと。

小児：通常、4 歳以上の小児にはラコサミドとして 1 日 2mg/kg（ドライシロップとして 20mg/kg）より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 2mg/kg（ドライシロップとして 20mg/kg）ずつ増量し、維持用量を体重 30kg 未満の小児には 1 日 6mg/kg（ドライシロップとして 60mg/kg）、体重 30kg 以上 50kg 未満の小児には 1 日 4mg/kg（ドライシロップとして 40mg/kg）とする。いずれも 1 日 2 回に分けて用時懸濁して経口投与する。なお、症状により体重 30kg 未満の小児には 1 日 12mg/kg（ドライシロップとして 120mg/kg）、体重 30kg 以上 50kg 未満の小児には 1 日 8mg/kg（ドライシロップとして 80mg/kg）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 2mg/kg（ドライシロップとして 20mg/kg）以下ずつ行うこと。ただし、体重 50kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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

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

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

＜強直間代発作＞

＊ 7.4 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。］

8. 重要な基本的注意

8.1 連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、少なくとも 1 週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。

8.2 浮動性めまい、霧視、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

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

8.4 易刺激性、興奮、攻撃性等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることもあるので、本剤投与中は患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。［8.5、15.1 参照］

8.5 患者及びその家族等に攻撃性、自殺企図等の精神症状発現の可能性について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。［8.4、15.1 参照］

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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

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

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度腎機能障害のある患者 ＊

[7.1、16.6.1参照]

9.2.2 血液透析を受けている末期腎機能障害患者

[7.1、16.6.2参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

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

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

[7.2、16.6.3参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。＊
ラットにおいて胎児移行性が認められている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。＊

9.7 小児等

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

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

9.8 高齢者

一般に高齢者では生理機能が低下している。[16.6.4参照]

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 房室ブロック、徐脈、失神（いずれも1%未満）

PR間隔の延長を起こすおそれがある。[8.3、9.1.1、10.2参照]

11.1.2 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（いずれも頻度不明）

発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.3 薬剤性過敏症症候群（頻度不明）

初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。なお、ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること[1)]。

11.1.4 無顆粒球症（頻度不明）

11.2 その他の副作用

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

13. 過量投与

13.1 症状

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

13.2 処置

本剤は血液透析により除去可能であり、発現している症状の程度に応じて血液透析の実施を考慮すること。[16.6.2参照]

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。[8.4、8.5参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 非臨床薬物動態試験において、ラコサミドはラットの水晶体に投与後35日目まで分布したが、ラットの26週間及び104週間反復投与毒性試験で眼に異常は認められず、イヌの52週間反復投与毒性試験において水晶体の変化は認められなかった。複視、霧視等の眼に関する副作用の発現率はプラセボ群より高く、16週間投与の日中共同第Ⅲ相試験のプラセボ群では1.6%に対し、本剤200mg/日群で4.9%、400mg/日群で12.2%、長期投与では5.5%であり、海外第Ⅲ相試験（併合成績）のプラセボ群

では 4.4%に対し、本剤 200mg/日群で 8.9%、400mg/日群で 18.0%、600mg/日群で 30.5%であった。[8.6 参照]

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

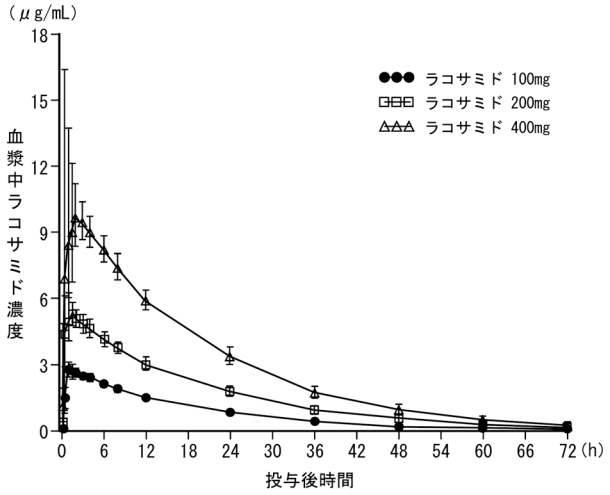
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 成人

(1) 単回投与

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



単回投与時の薬物動態パラメータ

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

幾何平均値［CV (%)］、t_{max} は中央値（範囲）

(2) 反復投与

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

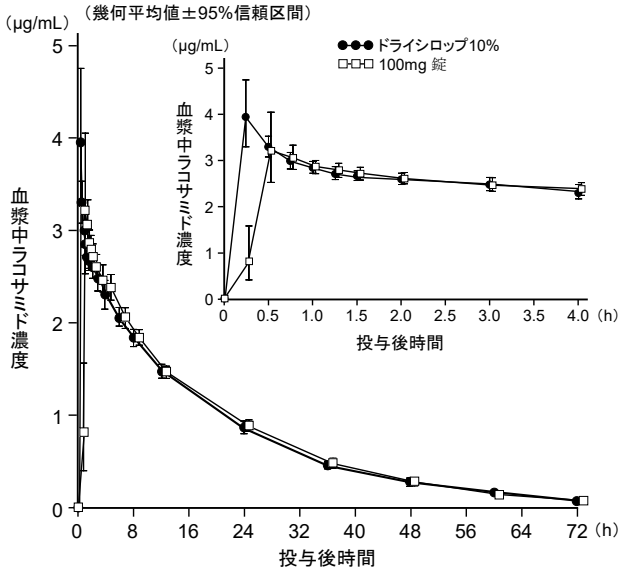
16.1.2 小児

非盲検 3 試験及び二重盲検 1 試験において 6 ヵ月[注1)]から 17 歳までの小児てんかん患者 414 例（日本人 46 例を含む）から得られた血漿中ラコサミド濃度を用いて母集団薬物動態解析を行い、小児におけるラコサミドの薬物動態パラメータを推定した。本解析におけるラコサミドの投与量は 2～18mg/kg/日を 1 日 2 回投与（体重 50kg 以上の小児での最高用量は 600mg/日[注2)]）であった。見かけの分布容積（Vd/F）は 0.71L/kg、見かけの全身クリアランス（CL/F）は体重及び年齢に依存し、体重 15kg の 4 歳児で 0.88L/h（0.058L/h/kg）、体重 25kg の 8 歳児で 1.18L/h（0.047L/h/kg）、体重 40kg の 12 歳児で 1.60L/h（0.040L/h/kg）、体重 50kg の 16 歳児で 1.83L/h（0.037L/h/kg）と推定された[4]。[7.1 参照]

注1）本剤は4歳以上の小児に対して適用を有している。
注2）本剤の承認された1日最高用量は、成人及び体重50kg以上の小児には400mg、体重30kg以上50kg未満の小児には8mg/kg、体重30kg未満の小児には12mg/kgである。

16.1.3 生物学的同等性

健康成人男性 24 例にラコサミド 100mg（ドライシロップ 10%を 1g 又は 100mg 錠を 1 錠）を空腹時単回投与したとき、ラコサミドの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。ドライシロップ 10%と 100mg 錠の生物学的同等性が確認された[5]。



単回投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	ドライシロップ 10% (例数=24)	100mg 錠 (例数=24)	幾何平均の比[a)] (90%信頼区間)
C_{max} (μg/mL)	4.46 [23.5]	4.24 [29.5]	1.05 (0.93 - 1.19)
AUC_{0-t} (μg・h/mL)	56.2 [14.7]	56.0 [15.7]	1.00 (0.99 - 1.02)
t_{max} (h)	0.25 (0.25 - 0.75)	0.50 (0.25 - 3.00)	-

C_{max} 及び AUC_{0-t} は幾何平均値［CV (%)］
t_{max} は中央値（範囲）
a) ドライシロップ/錠

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

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

16.2.2 バイオアベイラビリティ

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

16.3 分布

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

in vitro（ラコサミド 1.5～60μg/mL）及び *ex vivo*（ラコサミド 0.7～5.5μg/mL）試験の結果、ラコサミドの血漿蛋白結合率は 15%未満であった[7]。

16.4 代謝

ラコサミドは腎排泄及び代謝により体内から消失した。

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

16.5 排泄

16.5.1 健康成人男性各 5 例に[^{14}C]-ラコサミド 100mg(40μCi)を単回経口投与及び 1 時間で単回点滴静脈内投与したとき、投与後 168 時間までに、尿中に投与量の 94%及び 97%

が排泄され、糞中への排泄は0.5%未満であった。尿中へはラコサミド（約30～40%）、O-脱メチル体（約30%）、極性画分（約20%）及び他の微量な代謝物（0.5～2%）として排泄された[8]（外国人データ）。

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

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

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能の程度の異なる成人被験者にラコサミド100mgを単回経口投与したとき、AUC_{0-t}は腎機能正常者（CL_{CR}：≥80mL/min）と比較して、軽度低下者（CL_{CR}：50～<80mL/min）では27%、中等度低下者（CL_{CR}：30～<50mL/min）で22%、重度低下者（CL_{CR}：<30mL/min）で59%高く、C_{max}は軽度から重度の腎機能低下者で10～14%高かった。軽度から重度の腎機能低下者におけるO-脱メチル体のAUC_{0-t}は腎機能正常者の1.5～4.6倍であった[9]（外国人データ）。[7.1、9.2.1参照]

単回投与時の薬物動態パラメータ

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

幾何平均値［CV（%）］、AUC_{0-t}は0～96時間値、t_{max}は中央値（範囲）
CL_R：腎クリアランス
a）7例

16.6.2 血液透析を受けている末期腎機能障害患者

血液透析を受けている末期腎機能障害の成人被験者に、非透析時及び透析開始2.5時間前にラコサミド100mgを単回経口投与したとき、非透析時に比べ4時間の透析実施時ではラコサミドのAUC_{0-t}は46%減少し、透析による除去効率はラコサミド57%、O-脱メチル体53%であり、透析クリアランスはラコサミド140mL/min（8.40L/h）、O-脱メチル体149mL/min（8.94L/h）であった[9]（外国人データ）。[7.1、9.2.2、13.2参照]

単回投与時の薬物動態パラメータ

血液透析	非透析時	4時間透析時
例数	8	8
ラコサミド		
AUC_{0-t}（μg・h/mL）	43.2［20.2］	23.2［15.1］
C_{max}（μg/mL）	3.18［22.4］	2.79［22.1］
t_{max}（h）	0.50（0.5-4.0）	0.75（0.5-2.0）
$t_{1/2}$（h）	19.5［19.4］	19.2［26.8］
O-脱メチル体		
AUC_{0-t}（μg・h/mL）	6.63［74.3］	3.43［68.5］
C_{max}（μg/mL）	0.48［69.5］	0.22［69.1］

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

16.6.3 肝機能障害患者

肝機能が中等度に低下した成人（Child-Pugh分類B）にラコサミド100mg/回を1日2回5日間反復経口投与したとき、健康成人に比べてラコサミドの定常状態のAUC_{0-12h}及びC_{max}はそれぞれ61%及び50%高かった。また、体重で基準化した定常状態のAUC_{0-12h}及びC_{max}はそれぞれ47%及び37%高かった。重度肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）での薬物動態は検討していない[10]（外国人データ）。[2.2、7.2、9.3.1、9.3.2参照]

定常状態の薬物動態パラメータ

肝機能	正常	Child-Pugh分類B
例数	8	8
AUC_{0-12h}（μg・h/mL）	53.3［17.3］	85.9［21.7］
C_{max}（μg/mL）	5.83［13.3］	8.75［18.7］
t_{max}（h）	1.5（0.5-2.0）	1.5（0.5-2.0）
$t_{1/2}$（h）	14.8［19.7］	24.1［23.5］

幾何平均値［CV（%）］、t_{max}は中央値（範囲）

16.6.4 高齢者

65歳以上の高齢男性11例及び高齢女性12例にラコサミド100mg/回を1日2回5日間反復経口投与したとき、45歳以下の成人男性12例と比較して、高齢男性及び女性においてラコサミドの定常状態のAUC_{0-12h}はそれぞれ33%及び50%高く、C_{max}はそれぞれ29%及び53%高かった。また、体重で基準化したAUC_{0-12h}は高齢男性及び女性においてそれぞれ26%及び23%高かった[11]（外国人データ）。[9.8参照]

16.6.5 CYP2C19遺伝子多型

日本人及び中国人健康成人男性各18例を、CYP2C19遺伝子型に基づく代謝能分類により、急速代謝能者（UM：CYP2C19*1/*17）1例、高代謝能者（EM：CYP2C19*1/*1）17例、中間代謝能者（IM：CYP2C19*1/*2、CYP2C19*1/*3）10例、及び低代謝能者（PM：CYP2C19*2/*2、CYP2C19*2/*3）8例に分け、この集団にラコサミド100～400mgを単回経口投与したとき、ラコサミドの投与量及び体重で基準化した$AUC_{0-\infty}$は、EMに比べてPMで24%、IMで10%高かった[2]。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 薬物相互作用試験

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

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

16.7.2 臨床薬物相互作用試験

(1) カルバマゼピン

健康成人男性19例に、ラコサミド（200mg/回、1日2回）の定常状態において、強いCYP3A誘導薬及び中程度のCYP2C9誘導薬であるカルバマゼピン（200mg/回、1日2回）を併用反復経口投与したとき、カルバマゼピンはラコサミドの定常状態のAUC_{0-12h}及びC_{max}に影響を及ぼさなかった。健康成人男性18例に、カルバマゼピン（200mg/回、1日2回）の定常状態において、ラコサミド（200mg/回、1日2回）を併用反復経口投与したとき、ラコサミドはカルバマゼピンの定常状態のAUC_{0-12h}及びC_{max}に影響を及ぼさなかった[12]（外国人データ）。

(2) オメプラゾール

健康成人男性34例に、ラコサミド（300mg）の単回経口投与において、弱いCYP2C19阻害薬であるオメプラゾール（40mg/回、1日1回）を併用反復経口投与したとき、オメプラゾールはラコサミドのAUC_{0-t}及びC_{max}に影響を及ぼさなかった。CYP2C19基質であるオメプラゾール（40mg）の単回経口投与において、ラコサミド（300mg/回、1日2回）を併用反復経口投与したとき、ラコサミドはオメプラゾールのAUC_{0-t}及びC_{max}に影響を及ぼさなかった[13]（外国人データ）。

(3) ミダゾラム

健康成人男性 33 例に、CYP3A 基質であるミダゾラム（7.5mg）の単回経口投与において、ラコサミド（200mg/回、1 日 2 回）を併用反復経口投与したとき、ラコサミドはミダゾラムの C_{max} を 30%増加させたが AUC_{0-t} に影響を及ぼさなかった[14]（外国人データ）。

(4) ワルファリン

健康成人男性 16 例に、S-ワルファリンが CYP2C9 基質であるワルファリン（25mg）の単回経口投与において、ラコサミド（200mg/回、1 日 2 回）を併用反復経口投与したとき、ラコサミドは S 及び R-ワルファリンの AUC_{0-t} 及び C_{max} に影響を及ぼさず、プロトロンビン時間及びプロトロンビン時間の国際標準比（INR）の最大値及び AUC_{0-168h} に影響を及ぼさなかった[15]（外国人データ）。

16.7.3 母集団薬物動態解析

日本人及び外国人の成人及び小児のてんかん患者から得られた血漿中ラコサミド濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を行った。その結果、CYP 誘導作用を有する抗てんかん薬であるカルバマゼピン、フェニトイン又はフェノバルビタールの併用により、ラコサミドの定常状態の AUC は、成人及び小児で、各々25%及び 17%減少した[4),16)]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈部分発作（二次性全般化発作を含む）〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（単剤療法、成人）

新規に又は最近てんかんと診断された部分発作（二次性全般化発作を含む）又は未分類の全般性強直間代発作を有する 16 歳以上の患者を対象として、本剤 200～600mg/日[注1)] 又はカルバマゼピン徐放錠（CBZ-CR）400～1200mg/日[注2)] を単剤にて経口投与したとき、主要評価項目である Kaplan-Meier 法により推定した最終評価用量における 6 ヵ月間発作消失率は下表のとおりであり、群間差の 95%信頼区間の下限値は予め設定された非劣性限界値（－12%）を上回ったこと、CBZ-CR 群の 6 ヵ月間発作消失率に対する群間差の 95%信頼区間の下限値の比（相対差）は、予め設定した非劣性限界値（－20%）を上回ったことから、CBZ-CR に対する本剤の非劣性が確認された[17]。

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

a) Kaplan-Meier 法による推定値（過去 3 ヵ月間の発作回数（2 回以下、3 回以上）を層として Mantel-Haenszel 法により調整）
b) 本剤群の消失率－CBZ-CR 群の消失率
c) 消失率の群間差の 95%信頼区間の下限値 / CBZ-CR 群の消失率×100
d) Full Analysis Set
e) Per Protocol Set
f) 日本人症例 7 例を含む
g) 日本人症例 13 例を含む
h) 日本人症例 6 例を含む
i) 日本人症例 12 例を含む

なお、事後解析結果による本剤群で 400mg/日超への増量が必要となった患者を効果不十分例として扱った場合の FAS における発作が消失した患者数（割合（%））は 308[注3)]/444 例（69.4%）であり、Kaplan-Meier 法により推定した発作消失率［95%信頼区間］は 84.1%［80.5, 87.6］であった。

副作用発現頻度は、本剤群で 37.2%（165/444 例）であった。主な副作用は、浮動性めまい 7.9%（35/444 例）、疲労 5.6%（25/444 例）、傾眠 4.5%（20/444 例）であった。

注1）本剤の承認された1日最高用量は400mgである。
注2）カルバマゼピン徐放錠は本邦では承認されていない。
注3）200～400mg/日投与で発作が消失した患者数。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験（単剤療法、成人）

1 剤の既存の抗てんかん薬を投与している 16 歳以上の部分発作を有するてんかん患者を対象として、本剤 200～600mg/日[注4)] 経口投与による単剤療法へ切り替えたとき、6 ヵ月間発作消失患者の割合は 46.2%（6/13 例）であった。なお、事後解析として 400mg/日超への増量が必要となった患者を効果不十分例として扱った場合の、6 ヵ月間発作消失患者の割合は 30.8%（4/13 例）であった[18)]。

副作用発現頻度は、84.2%（16/19 例）であった。主な副作用は，浮動性めまい 42.1%（8/19 例）、傾眠 31.6%（6/19 例）、回転性めまい、悪心が各 10.5%（2/19 例）であった。

注4）本剤の承認された1日最高用量は400mgである。

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験（併用療法、成人）

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない部分発作を有する 16 歳以上の日本人及び中国人のてんかん患者 547 例（日本人患者 142 例を含む）を対象として、本剤 200、400mg/日又はプラセボを 16 週間経口投与（既存の抗てんかん薬 1～3 剤との併用）したとき、主要評価項目である観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数変化量は下表のとおりであり、プラセボ群と本剤 200mg/日及び 400mg/日群との間で統計学的に有意な差が認められた。なお、各群における 50%レスポンダーレート（28 日あたりの部分発作回数が観察期間と比べて 50%以上改善した患者の割合）は、プラセボ群 19.7%（36/183 例）、本剤 200mg/日群 38.5%（70/182 例）及び本剤 400mg/日群 49.2%（88/179 例）であった[19)]。

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

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

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

17.1.4 国際共同長期継続投与試験（成人）

国際共同第Ⅲ相試験（併用療法）を完了した日本及び中国の患者 473 例（日本人患者 123 例を含む）を対象として、本剤 100～400mg/日を 1 日 2 回に分けて経口投与したとき（中間報告、最長 767 日投与）、先行試験の観察期間からの 28 日あたりの部分発作回数減少率の中央値は 55.23%、50%レスポンダーレートは 56.3%（265/471 例）であった[20)]。

副作用発現頻度は、本剤群で 42.9%（203/473 例）であった。主な副作用は、浮動性めまい 17.8%（84/473 例）、傾眠 5.7%（27/473 例）、頭痛 3.8%（18/473 例）であった。

17.1.5 海外第Ⅲ相試験（小児）

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない部分発作を有する 4 歳以上 17 歳未満の小児てんかん患者 343 例を対象として、本剤（体重 30kg 未満の患者は 8～12mg/kg/日、体重 30～50kg 未満の患者は 6～8mg/kg/日、体重 50kg 以上の患者は 300～400mg/日）又はプラセボを 16 週間経口投与（既存の抗てんかん薬 1～3 剤との併用）したとき、主要評価項目である観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数変化量は下表のとおりであり、プラセボ群と本剤群との間で統計学的に有意な差が認められた[21)]。

	例数 a)	28日あたりの部分発作回数の変化量 b)	p値 c)	プラセボ群に対する減少率 d) [95%信頼区間]
プラセボ群	170	−1.55		
本剤群	170	−3.05	0.0003	31.72 [16.342, 44.277]

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

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

17.1.6 国際共同第Ⅱ相長期継続投与試験（小児）

4歳から17歳の直接登録された小児てんかん患者136例（日本人46例、外国人90例）を対象として、本剤12mg/kg/日（体重50kg以上の患者は600mg/日[注5)]）までを1日2回に分けて経口投与したとき、観察期間からの全治療期間における部分発作回数変化率の中央値は−52.73%（日本人で−27.63%、外国人で−60.56%）であった[22)]。
副作用発現頻度は、56.2%（77/137例）であった。主な副作用は、浮動性めまい20.4%（28/137例）、傾眠19.7%（27/137例）、振戦8.0%（11/137例）であった。

注5) 本剤の承認された1日最高用量は、成人及び体重50kg以上の小児には400mg、体重30kg以上50kg未満の小児には8mg/kg、体重30kg未満の小児には12mg/kgである。

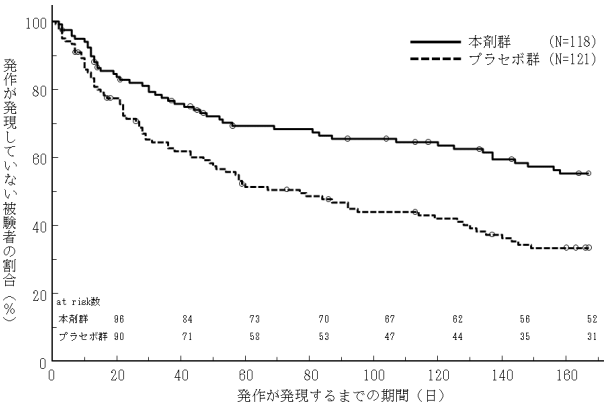
〈強直間代発作〉

*17.1.7 国際共同第Ⅲ相試験（成人及び小児）

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない強直間代発作を有する4歳以上のてんかん患者242例（日本人患者30例を含む）を対象として、本剤（体重30kg未満の小児患者は8〜12mg/kg/日、体重30〜50kg未満の小児患者は6〜8mg/kg/日、体重50kg以上の小児及び成人患者は300〜400mg/日）又はプラセボを最長で24週間経口投与（既存の抗てんかん薬1〜3剤との併用）したとき、主要評価項目である24週間の治療期間における2回目の強直間代発作が発現するまでの時間は下表及び下図のとおりであり、プラセボと本剤群との間で統計学的に有意な差が認められた[23)]。

投与群	例数 a)	イベント発現までの日数（日） b) [95%信頼区間]	ハザード比 c) [95%信頼区間]	p値 c)
プラセボ群	121	77.0 [49.0, 128.0]	0.540 [0.377, 0.774]	<0.001
本剤群	118	− [144.0, −]		

a) Full Analysis Set
本剤群の1例は125件のイベントが発現した後に無作為化割付けされたため、2例は24週間の治療期間の発作情報が得られなかったため、解析に含めなかった
b) Kaplan-Meier法による24週間の治療期間における2回目の強直間代発作の発現までの時間の推定値（中央値）
「−」：本剤群では24週間の治療期間に2回目の強直間代発作が50%以上の症例に認められなかったため推定不能
c) 観察期間における28日あたりの強直間代発作の回数が2回以下の小児、2回以下の成人、2回超の小児又は成人を層としたCox比例ハザードモデルに基づく。Wald法により算出された



治療期間における2回目の強直間代発作が発現するまでの時間のKaplan-Meier曲線

副作用発現頻度は、本剤群で46.3%（56/121例）であった。主な副作用は、浮動性めまい17.4%（21/121例）、傾眠13.2%（16/121例）、悪心7.4%（9/121例）であった。

*17.1.8 国際共同長期継続投与試験（成人及び小児）

国際共同第Ⅲ相試験（成人及び小児）を完了した患者及び当該試験での適格性基準のうち強直間代発作回数の基準のみを満たさなかった患者239例（日本人患者37例を含む）を対象として、本剤（体重50kg未満の小児患者は4〜12mg/kg/日、体重50kg以上の小児患者は200〜600mg/日、成人患者は200〜800mg/日[注6)]）を1日2回に分けて経口投与したとき（中間報告、最長1416日投与）、先行試験の観察期間からの治療期間における28日あたりの強直間代発作回数変化率の中央値は−88.52%であった[24)]。
副作用発現頻度は、34.7%（83/239例）であった。主な副作用は、浮動性めまい10.9%（26/239例）、傾眠5.9%（14/239例）、回転性めまい及び悪心3.8%（9/239例）であった。

注6) 本剤の承認された1日最高用量は、成人及び体重50kg以上の小児には400mg、体重30kg以上50kg未満の小児には8mg/kg、体重30kg未満の小児には12mg/kgである。

17.3 その他

17.3.1 心電図に対する影響

健康成人214例にラコサミド400mg/日、800mg/日[注7)]又はプラセボを1日2回に分けて6日間反復経口投与、又はモキシフロキサシン400mg/日を1日1回3日間反復経口投与したとき、ラコサミドはQTc間隔を延長しなかった。ラコサミド群のPR間隔の平均変化量は第6日目の投与1時間後に最大となり、プラセボ群との差は、400mg/日で7.3ms、800mg/日[注7)]で11.9msであった[25)]（外国人データ）。

注7) 本剤の承認された1日最高用量は400mgである。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ラコサミドは電位依存性ナトリウムチャネルの緩徐な不活性化を選択的に促進し、過興奮状態にある神経細胞膜を安定化させることによって抗けいれん作用を示すと考えられている[26)]。

18.2 てんかん発作に対する作用

ラコサミドは聴原性発作マウス、扁桃核キンドリング発作マウス、海馬キンドリング発作ラット、6Hzてんかん発作マウス及び最大電気ショック発作（マウス、ラット）の部分発作及び全般発作を反映した動物モデルにおいて発作を抑制した[27), 28)]。

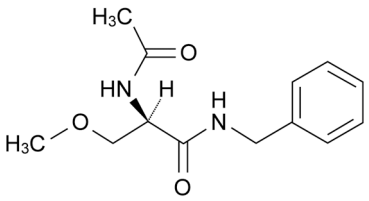
18.3 抗てんかん原性作用

扁桃核電気刺激キンドリングラットにおいて、キンドリング形成を抑制した[29)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ラコサミド（Lacosamide）
化学名：(2*R*)-2-Acetamido-*N*-benzyl-3-methoxypropanamide

構造式：



分子式：$C_{13}H_{18}N_2O_3$
分子量：250.29
融　点：140～146℃
性　状：白色～淡黄色の粉末である。ジメチルホルムアミド又はメタノールに溶けやすく、アセトン又は2-プロパノールにやや溶けやすく、水又は酢酸エチルにやや溶けにくく、アセトニトリル、エタノール(99.5)又はトルエンに溶けにくく、ヘプタンにほとんど溶けない。
分配係数：log P=0.25（1-オクタノール／水系、20℃）

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

［プラスチックボトル］　100g、500g

23. 主要文献

1) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群
2) 岡垣琢也 他：薬理と治療 2015;43:1307-1316
3) 社内資料：外国人健康成人におけるラコサミド反復投与時の薬物動態（2016年7月4日承認、CTD 2.7.6.3.3）
4) 社内資料：日本人及び外国人小児患者における母集団薬物動態解析（2019年1月8日承認、CTD 2.7.2.2.3）
5) 岡垣琢也 他：薬理と治療 2018;46:1331-1338
6) 社内資料：外国人健康成人におけるラコサミドの薬物動態に及ぼす食事の影響(2016年7月4日承認、CTD 2.7.6.1.1)
7) 寺田清人 他：臨床精神薬理 2018;21:1223-1234
8) Cawello W, et al.: Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2012;37:241-248
9) Cawello W, et al.: Clin Pharmacokinet. 2013;52:897-906
10) 社内資料：外国人肝機能低下者におけるラコサミドの薬物動態（2016年7月4日承認、CTD 2.7.6.4.5）
11) Schaefer C, et al.: Clin Drug Investig. 2015;35:255-265
12) Cawello W, et al.: J Clin Pharmacol. 2010;50:459-471
13) Cawello W, et al.: Clin Drug Investig. 2014;34:317-325
14) 社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用（2016年7月4日承認、CTD 2.7.6.5.9）
15) Stockis A, et al.: Epilepsia. 2013;54:1161-1166
16) 社内資料：ラコサミドに関する母集団薬物動態解析（2016年7月4日承認、CTD 2.7.2.2.5.2）
17) 社内資料：部分発作単剤療法の国際共同実薬対照試験
18) 社内資料：部分発作併用療法から単剤療法への切り替え試験
19) 社内資料：日本及び中国における部分発作併用療法のプラセボ対照比較試験（2016年7月4日承認、CTD 2.7.6.7.1）
20) 社内資料：日本及び中国における部分発作併用療法の長期継続投与試験（2016年7月4日承認、CTD 2.7.6.8.1）
21) 社内資料：小児患者を対象とした部分発作併用療法のプラセボ対照比較試験（2019年1月8日承認、CTD 2.7.6.3.1）
22) 社内資料：小児患者を対象とした部分発作併用療法の長期継続投与試験（2019年1月8日承認、CTD 2.7.6.4.1）
＊23) 社内資料：成人及び小児患者を対象とした強直間代発作併用療法の国際共同プラセボ対照試験
＊24) 社内資料：成人及び小児患者を対象とした強直間代発作併用療法の長期継続投与試験
25) Kropeit D, et al.: Acta Neurol Scand. 2015;132:346-354
26) Errington AC, et al.: Mol Pharmacol. 2008;73:157-169
27) 社内資料：The early evaluation of anticonvulsant drugs
28) 社内資料：Effects of lacosamide on fully-kindled seizures in the mouse amygdala kindling model
29) Brandt C, et al.: Epilepsia. 2006;47:1803-1809

24. 文献請求先及び問い合わせ先

第一三共株式会社　製品情報センター
〒103-8426　東京都中央区日本橋本町3-5-1
TEL：0120-189-132

26. 製造販売業者等

26.1 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

26.2 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

最新の添付文書を参照すること

＊202X 年 XX 月改訂（第 X 版、効能変更）
2020 年 6 月改訂（第 3 版）

日本標準商品分類番号
871139

	ビムパット点滴静注 100mg	ビムパット点滴静注 200mg
承認番号	30200AMX00047	23100AMX00019
販売開始	2020 年 6 月	2019年3月

貯　　法：室温保存
有効期間：
ビムパット点滴静注 100mg：24 ヵ月
ビムパット点滴静注 200mg：36 ヵ月

抗てんかん剤
劇薬、処方箋医薬品注）
ラコサミド注射液

ビムパット®点滴静注100mg
ビムパット®点滴静注200mg

VIMPAT® FOR I.V. INFUSION

注）注意-医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 重度の肝機能障害のある患者［9.3.1、16.6.3 参照］

3. 組成・性状
3.1 組成

販　売　名	ビムパット点滴静注 100mg	ビムパット点滴静注 200mg
成分・分量注）	1 バイアル（10mL）中 ラコサミド 100mg	1 バイアル（20mL）中 ラコサミド 200mg
添　加　剤	希塩酸	

注）本剤の実際の充てん量は表示量より多く、表示量を吸引するに足る量である。

3.2 製剤の性状

販　売　名	ビムパット点滴静注 100mg ビムパット点滴静注 200mg
性　　状	無色澄明の液
pH	3.8～5.0
浸 透 圧 比	約 1（生理食塩液に対する比）

＊4. 効能又は効果
一時的に経口投与ができない患者における、下記の治療に対するラコサミド経口製剤の代替療法
〇てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）
〇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

6. 用法及び用量
ラコサミドの経口投与から本剤に切り替える場合：
通常、ラコサミド経口投与と同じ 1 日用量及び投与回数にて、1 回量を 30 分から 60 分かけて点滴静脈内投与する。
ラコサミドの経口投与に先立ち本剤を投与する場合：
成人：通常、成人にはラコサミドとして 1 日 100mg より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて増量し、維持用量を 1 日 200mg とするが、いずれも 1 日 2 回に分け、1 回量を 30 分から 60 分かけて点滴静脈内投与する。
小児：通常、4 歳以上の小児にはラコサミドとして 1 日 2mg/kg より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 2mg/kg ずつ増量し、維持用量を体重 30kg 未満の小児には 1 日 6mg/kg、体重 30kg 以上 50kg 未満の小児には 1 日 4mg/kg とする。いずれも 1 日 2 回に分け、1 回量を 30 分から 60 分かけて点滴静脈内投与する。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。
いずれの場合においても、症状により適宜増減できるが、1 日最高投与量及び増量方法は以下のとおりとすること。
成人：成人では 1 日最高投与量は 400mg を超えないこととし、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 100mg 以下ずつ行う。
小児：4 歳以上の小児のうち体重 30kg 未満の小児では 1 日 12mg/kg、体重 30kg 以上 50kg 未満の小児では 1 日 8mg/kg を超えないこととし、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 2mg/kg 以下ずつ行う。ただし、体重 50kg 以上の小児では、成人と同じ 1 日最高投与量及び増量方法とすること。

7. 用法及び用量に関連する注意
〈効能共通〉
7.1 クレアチニンクリアランスが 30mL/min 以下の重度及び末期腎機能障害のある患者には、成人は 1 日最高用量を 300mg、小児は 1 日最高用量を 25%減量とするなど慎重に投与すること。また、血液透析を受けている患者では、1 日用量に加えて、血液透析後に最大で 1 回用量の半量の追加投与を考慮すること。［9.2.1、9.2.2、16.1.2、16.6.1、16.6.2 参照］
7.2 軽度又は中等度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh 分類 A 及び B）には、成人は 1 日最高用量を 300mg、小児は 1 日最高用量を 25%減量とするなど慎重に投与すること。［9.3.2、16.6.3 参照］
7.3 本剤の 1 日最高用量は体重 30kg 未満の小児では 1 日 12mg/kg、体重 30kg 以上 50kg 未満の小児では 1 日 8mg/kg である。本剤を 1 日 8mg/kg を超えて投与している体重 30kg 未満の小児が、成長に伴い安定的に体重が 30kg 以上となった場合には、患者の状態を十分に観察し、効果及び副作用の発現を考慮したうえで、適切な用量を検討すること。なお、急激な減量は避けること。
7.4 点滴静脈内投与から経口投与に切り替える際の経口投与の用法及び用量は、点滴静脈内投与と同じ 1 日用量及び投与回数とすること。
7.5 経口投与が可能になった場合は速やかにラコサミド経口製剤に切り替えること。［国内外の臨床試験において、5 日間を超えた点滴静脈内投与の使用経験はない。］
＜強直間代発作＞
＊7.6 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。］

8. 重要な基本的注意
8.1 連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、ラコサミドの投与を中止する場合には、少なくとも 1 週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。

8.2 浮動性めまい、霧視、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

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

8.4 易刺激性、興奮、攻撃性等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることもあるので、本剤投与中は患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。[8.5、15.1参照]

8.5 患者及びその家族等に攻撃性、自殺企図等の精神症状発現の可能性について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。[8.4、15.1参照]

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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

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

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度腎機能障害のある患者

[7.1、16.6.1参照]

9.2.2 血液透析を受けている末期腎機能障害患者 ＊

[7.1、16.6.2参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

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

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

[7.2、16.6.3参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 ＊

ラットにおいて胎児移行性が認められている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

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

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

9.8 高齢者

一般に高齢者では生理機能が低下している。[16.6.4参照]

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 房室ブロック、徐脈、失神（いずれも1%未満）

PR間隔の延長を起こすおそれがある。[8.3、9.1.1、10.2参照]

11.1.2 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis:TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（いずれも頻度不明）

発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.3 薬剤性過敏症症候群（頻度不明）

初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。なお、ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること[1)]。

11.1.4 無顆粒球症（頻度不明）

11.2 その他の副作用

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

注）国内臨床試験（経口剤から注射剤への切り替え試験）で認められた副作用

13. 過量投与

13.1 症状

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

告されている。

13.2 処置

本剤は血液透析により除去可能であり、発現している症状の程度に応じて血液透析の実施を考慮すること。[16.6.2 参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は希釈なしで投与できる。希釈する場合は生理食塩液、5%ブドウ糖注射液又は乳酸リンゲル液で希釈すること。希釈後は、速やかに使用すること。

14.1.2 希釈後、変色又は溶液中に異物を認める場合は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

本剤の残液は廃棄すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした 199 のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約 2 倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 1.9 人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000 人あたり 2.4 人多いと計算されている。[8.4、8.5 参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 非臨床薬物動態試験において、ラコサミドはラットの水晶体に投与後 35 日目まで分布したが、ラットの 26 週間及び 104 週間反復投与毒性試験で眼に異常は認められず、イヌの 52 週間反復投与毒性試験において水晶体の変化は認められなかった。複視、霧視等の眼に関する副作用の発現率はプラセボ群より高く、16 週間投与の日中共同第Ⅲ相試験のプラセボ群では 1.6%に対し、ラコサミド 200mg/日群で 4.9%、400mg/日群で 12.2%、長期投与では 5.5%であり、海外第Ⅲ相試験（併合成績）のプラセボ群では4.4%に対し、ラコサミド200mg/日群で8.9%、400mg/日群で 18.0%、600mg/日群で 30.5%であった。[8.6 参照]

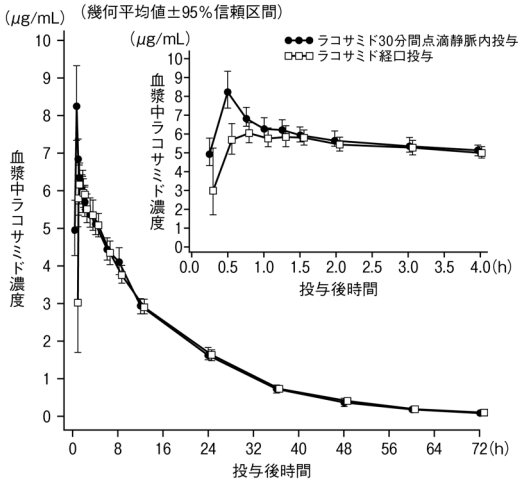
15.2.2 欠神発作モデルである WAG/Rij ラット（3、10 及び 30mg/kg を腹腔内投与）及びストラスブール遺伝性欠神てんかんラット（15.6 及び 31.2mg/kg を腹腔内投与）において、欠神発作の増悪が認められた。

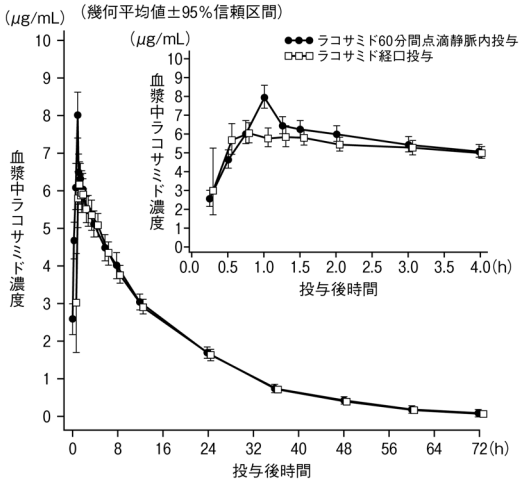
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 成人

日本人健康成人にラコサミド200mg を 30 分間又は 60 分間点滴静脈内投与又は経口投与したとき、ラコサミドの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。経口投与時と比較して、点滴静脈内投与時の AUC_{0-t} 及び C_{max} は同程度であった。なお、ラコサミド錠の絶対バイオアベイラビリティはほぼ100%であった[2)]。





単回投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	30 分間点滴静注	60 分間点滴静注	経口投与
例数	23	24	24
AUC_{0-t} (μg・h/mL)	110 [15.6]	111 [16.2]	106 [15.7]
C_{max} (μg/mL)	8.47 [25.3]	7.99 [16.7]	7.60 [28.6]
t_{max} (h)	0.5167 (0.500-8.00)	1.000 (1.00-1.27)	0.7500 (0.233-2.98)
$t_{1/2}$ (h)	12.1 [16.6]	12.3 [18.4]	12.3 [15.8]

幾何平均値 [CV (%)]、t_{max} は中央値（範囲）

比較	薬物動態パラメータ	幾何平均の比	
		点推定値	90%信頼区間
30 分間点滴静注／経口投与	AUC_{0-t}	1.037	1.010, 1.064
	C_{max}	1.110	1.019, 1.209
60 分間点滴静注／経口投与	AUC_{0-t}	1.043	1.017, 1.070
	C_{max}	1.052	0.967, 1.145

16.1.2 小児

非盲検 3 試験及び二重盲検 1 試験において 6 ヵ月[注1)]から 17 歳までの小児てんかん患者 414 例（日本人 46 例を含む）から得られた血漿中ラコサミド濃度を用いて母集団薬物動態解析を行い、小児におけるラコサミドの薬物動態パラメータを推定した。本解析におけるラコサミドの投与量は 2～18mg/kg/日を 1 日 2 回投与（体重 50kg 以上の小児での最高用量は 600mg/日[注2)]）であった。見かけの分布容積（Vd/F）は 0.71L/kg、見かけの全身クリアランス（CL/F）は体重及び年齢に依存し、体重 15kg の 4 歳児で 0.88L/h（0.058L/h/kg）、体重 25kg の 8 歳児で 1.18L/h（0.047L/h/kg）、体重 40kg の 12 歳児で 1.60L/h（0.040L/h/kg）、体重 50kg の 16 歳児で 1.83L/h（0.037L/h/kg）と推定された[3)]。[7.1 参照]

注1）本剤は4歳以上の小児に対して適用を有している。

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

体重30kg未満の小児には12mg/kgである。

16.3 分布

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

in vitro（ラコサミド1.5～60μg/mL）及び*ex vivo*（ラコサミド0.7～5.5μg/mL）試験の結果、ラコサミドの血漿蛋白結合率は15%未満であった[2)]。

16.4 代謝

ラコサミドは腎排泄及び代謝により体内から消失した。*in vitro*試験の結果、薬理学的に不活性な主代謝物であるO-脱メチル体生成に主に寄与するCYP分子種は、CYP3A4、CYP2C9及びCYP2C19であった。

16.5 排泄

16.5.1 健康成人男性各5例に[^{14}C]-ラコサミド100mg(40μCi)を単回経口投与及び1時間で単回点滴静脈内投与したとき、投与後168時間までに、尿中に投与量の94%及び97%が排泄され、糞中への排泄は0.5%未満であった。尿中へはラコサミド（約30～40%）、O-脱メチル体（約30%）、極性画分（約20%）及び他の微量な代謝物（0.5～2%）として排泄された[4)]（外国人データ）。

16.5.2 健康成人男性にラコサミド100～400mgを単回経口投与したとき、投与72時間後までの尿中排泄率は、ラコサミド29～33%、O-脱メチル体10～15%であった。血漿中O-脱メチル体のAUC_{0-t}は血漿中ラコサミドの約10%であった[5)]。

16.5.3 健康成人にラコサミド200mgを30分間で単回点滴静脈内投与したとき、全身クリアランス（CL）は1.78L/hであり、ラコサミド200mgを単回経口投与したとき、見かけの全身クリアランス(CL/F)は1.84L/hであった[2)]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者（経口剤における試験成績）

腎機能の程度の異なる成人被験者にラコサミド100mgを単回経口投与したとき、AUC_{0-t}は腎機能正常者（CL_{CR}：≥80mL/min）と比較して、軽度低下者(CL_{CR}:50～<80mL/min)では27%、中等度低下者（CL_{CR}：30～<50mL/min）で22%、重度低下者（CL_{CR}：<30mL/min）で59%高く、C_{max}は軽度から重度の腎機能低下者で10～14%高かった。軽度から重度の腎機能低下者におけるO-脱メチル体のAUC_{0-t}は腎機能正常者の1.5～4.6倍であった[6)](外国人データ)。[7.1、9.2.1参照]

単回投与時の薬物動態パラメータ

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

幾何平均値［CV（%）］、AUC_{0-t}は0～96時間値、t_{max}は中央値（範囲）
CL_R：腎クリアランス
a）7例

16.6.2 血液透析を受けている末期腎機能障害患者（経口剤における試験成績）

血液透析を受けている末期腎機能障害の成人被験者に、非透析時及び透析開始2.5時間前にラコサミド100mgを単回経口投与したとき、非透析時に比べ4時間の透析実施時ではラコサミドのAUC_{0-t}は46%減少し、透析による除去効率はラコサミド57%、O-脱メチル体53%であり、透析クリアランスはラコサミド140mL/min(8.40L/h)、O-脱メチル体149mL/min(8.94L/h)であった[6)](外国人データ)。[7.1、9.2.2、13.2参照]

単回投与時の薬物動態パラメータ

血液透析	非透析時	4時間透析時
例数	8	8
ラコサミド		
AUC_{0-t}（μg・h/mL）	43.2［20.2］	23.2［15.1］
C_{max}（μg/mL）	3.18［22.4］	2.79［22.1］
t_{max}（h）	0.50（0.5-4.0）	0.75（0.5-2.0）
$t_{1/2}$（h）	19.5［19.4］	19.2［26.8］
O-脱メチル体		
AUC_{0-t}（μg・h/mL）	6.63［74.3］	3.43［68.5］
C_{max}（μg/mL）	0.48［69.5］	0.22［69.1］

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

16.6.3 肝機能障害患者（経口剤における試験成績）

肝機能が中等度に低下した成人（Child-Pugh分類B）にラコサミド100mg/回を1日2回5日間反復経口投与したとき、健康成人に比べてラコサミドの定常状態のAUC_{0-12h}及びC_{max}はそれぞれ61%及び50%高かった。また、体重で基準化した定常状態のAUC_{0-12h}及びC_{max}はそれぞれ47%及び37%高かった。重度肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）での薬物動態は検討していない[7)]（外国人データ）。[2.2、7.2、9.3.1、9.3.2参照]

定常状態の薬物動態パラメータ

肝機能	正常	Child-Pugh分類B
例数	8	8
AUC_{0-12h}（μg・h/mL）	53.3［17.3］	85.9［21.7］
C_{max}（μg/mL）	5.83［13.3］	8.75［18.7］
t_{max}（h）	1.5（0.5-2.0）	1.5（0.5-2.0）
$t_{1/2}$（h）	14.8［19.7］	24.1［23.5］

幾何平均値［CV（%）］、t_{max}は中央値（範囲）

16.6.4 高齢者（経口剤における試験成績）

65歳以上の高齢男性11例及び高齢女性12例にラコサミド100mg/回を1日2回5日間反復経口投与したとき、45歳以下の成人男性12例と比較して、高齢男性及び女性においてラコサミドの定常状態のAUC_{0-12h}はそれぞれ33%及び50%高く、C_{max}はそれぞれ29%及び53%高かった。また、体重で基準化したAUC_{0-12h}は高齢男性及び女性においてそれぞれ26%及び23%高かった[8)]（外国人データ）。[9.8参照]

16.6.5 CYP2C19遺伝子多型（経口剤における試験成績）

日本人及び中国人健康成人男性各18例を、CYP2C19遺伝子型に基づく代謝能分類により、急速代謝能者（UM：CYP2C19*1/*17）1例、高代謝能者（EM：CYP2C19*1/*1）17例、中間代謝能者（IM：CYP2C19*1/*2、CYP2C19*1/*3）10例、及び低代謝能者（PM：CYP2C19*2/*2、CYP2C19*2/*3）8例に分け、この集団にラコサミド100～400mgを単回経口投与したとき、ラコサミドの投与量及び体重で基準化した$AUC_{0-\infty}$は、EMに比べてPMで24%、IMで10%高かった[5)]。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 薬物相互作用試験

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

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

16.7.2 臨床薬物相互作用試験（経口剤における試験成績）

(1) カルバマゼピン

健康成人男性 19 例に、ラコサミド（200mg/回、1 日 2 回）の定常状態において、強い CYP3A 誘導薬及び中程度の CYP2C9 誘導薬であるカルバマゼピン（200mg/回、1 日 2 回）を併用反復経口投与したとき、カルバマゼピンはラコサミドの定常状態の $AUC_{0\text{-}12h}$ 及び C_{max} に影響を及ぼさなかった。健康成人男性 18 例に、カルバマゼピン（200mg/回、1 日 2 回）の定常状態において、ラコサミド（200mg/回、1 日 2 回）を併用反復経口投与したとき、ラコサミドはカルバマゼピンの定常状態の $AUC_{0\text{-}12h}$ 及び C_{max} に影響を及ぼさなかった[9]（外国人データ）。

(2) オメプラゾール

健康成人男性 34 例に、ラコサミド（300mg）の単回経口投与において、弱い CYP2C19 阻害薬であるオメプラゾール（40mg/回、1 日 1 回）を併用反復経口投与したとき、オメプラゾールはラコサミドの $AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} に影響を及ぼさなかった。CYP2C19 基質であるオメプラゾール（40mg）の単回経口投与において、ラコサミド（300mg/回、1 日 2 回）を併用反復経口投与したとき、ラコサミドはオメプラゾールの $AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} に影響を及ぼさなかった[10]（外国人データ）。

(3) ミダゾラム

健康成人男性 33 例に、CYP3A 基質であるミダゾラム（7.5mg）の単回経口投与において、ラコサミド（200mg/回、1 日 2 回）を併用反復経口投与したとき、ラコサミドはミダゾラムの C_{max} を 30%増加させたが $AUC_{0\text{-}t}$ に影響を及ぼさなかった[11]（外国人データ）。

(4) ワルファリン

健康成人男性 16 例に、S-ワルファリンが CYP2C9 基質であるワルファリン（25mg）の単回経口投与において、ラコサミド（200mg/回、1 日 2 回）を併用反復経口投与したとき、ラコサミドは S 及び R-ワルファリンの $AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} に影響を及ぼさず、プロトロンビン時間及びプロトロンビン時間の国際標準比（INR）の最大値及び $AUC_{0\text{-}168h}$ に影響を及ぼさなかった[12]（外国人データ）。

16.7.3 母集団薬物動態解析（経口剤における試験成績）

日本人及び外国人の成人及び小児のてんかん患者から得られた血漿中ラコサミド濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を行った。その結果、CYP 誘導作用を有する抗てんかん薬であるカルバマゼピン、フェニトイン又はフェノバルビタールの併用により、ラコサミドの定常状態の AUC は、成人及び小児で、各々25%及び 17%減少した[3),13)]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈部分発作（二次性全般化発作を含む）〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験（経口剤から注射剤への切り替え試験、成人）

部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する日本人の成人てんかん患者 9 例を対象として、ラコサミド 200～400mg/日の経口投与の代替療法として 5 日間の点滴静注に切り替えたとき、登録前の 8 週間（先行試験の経口投与時）と比べて、1 日あたりの発作回数の分布と発作型に違いはなかった[2)]。

副作用発現頻度は 22.2%（2/9 例、3 件）で、嘔吐 11.1%（1/9 例）、注射部位紅斑 11.1%（1/9 例）、処置による頭痛 11.1%（1/9 例）であった。

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（単剤療法、成人）

新規に又は最近てんかんと診断された部分発作（二次性全般化発作を含む）又は未分類の全般性強直間代発作を有する 16 歳以上の患者を対象として、ラコサミド 200～600mg/日[注1)] 又はカルバマゼピン徐放錠（CBZ-CR）400～1200mg/日[注2)] を単剤にて経口投与したとき、主要評価項目である Kaplan-Meier 法により推定した最終評価用量における 6 ヵ月間発作消失率は下表のとおりであり、群間差の 95%信頼区間の下限値は予め設定された非劣性限界値（－12%）を上回ったこと、CBZ-CR 群の 6 ヵ月間発作消失率に対する群間差の 95%信頼区間の下限値の比（相対差）は、予め設定した非劣性限界値（－20%）を上回ったことから、CBZ-CR に対するラコサミドの非劣性が確認された[14)]。

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

a）Kaplan-Meier 法による推定値（過去 3 ヵ月間の発作回数（2 回以下、3 回以上）を層として Mantel-Haenszel 法により調整）
b）ラコサミド群の消失率－CBZ-CR 群の消失率
c）消失率の群間差の 95%信頼区間の下限値/CBZ-CR 群の消失率×100
d）Full Analysis Set
e）Per Protocol Set
f）日本人症例 7 例を含む
g）日本人症例 13 例を含む
h）日本人症例 6 例を含む
i）日本人症例 12 例を含む

なお、事後解析結果によるラコサミド群で 400mg/日超への増量が必要となった患者を効果不十分例として扱った場合の FAS における発作が消失した患者数（割合（%））は 308[注3)]/444 例（69.4%）であり、Kaplan-Meier 法により推定した発作消失率［95%信頼区間］は 84.1%［80.5, 87.6］であった。

副作用発現頻度は、ラコサミド群で 37.2%（165/444 例）であった。主な副作用は、浮動性めまい 7.9%（35/444 例）、疲労 5.6%（25/444 例）、傾眠 4.5%（20/444 例）であった。

注1）本剤の承認された1日最高用量は400mgである。
注2）カルバマゼピン徐放錠は本邦では承認されていない。
注3）200～400mg/日投与で発作が消失した患者数。

17.1.3 国内第Ⅲ相試験（単剤療法、成人）

1 剤の既存の抗てんかん薬を投与している 16 歳以上の部分発作を有するてんかん患者を対象として、ラコサミド 200～600mg/日[注4)] 経口投与による単剤療法へ切り替えたとき、6 ヵ月間発作消失患者の割合は 46.2%（6/13 例）であった。なお、事後解析として 400mg/日超への増量が必要となった患者を効果不十分例として扱った場合の、6 ヵ月間発作消失患者の割合は 30.8%（4/13 例）であった[15)]。副作用発現頻度は、84.2%（16/19 例）であった。主な副作用は、浮動性めまい 42.1%（8/19 例）、傾眠 31.6%（6/19 例）、回転性めまい、悪心が各 10.5%（2/19 例）であった。

注4）本剤の承認された1日最高用量は400mgである。

17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験（併用療法、成人）

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない部分発作を有する 16 歳以上の日本人及び中国人のてんかん患者 547 例（日本人患者 142 例を含む）を対象として、ラコサミド 200、400mg/日又はプラセボを 16 週間経口投与（既存の抗てんかん薬 1～3 剤との併用）したとき、主要評価項目である観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数変化量は下表のとおりであり、プラセボ群とラコサミド 200mg/日及び 400mg/日群との間で統計学的に有意な差が認められた。なお、各群における 50%レスポンダーレート（28 日あたりの部分発作回数が観察期間と比べて 50%以上改善した患者の割合）は、プラセボ群 19.7%（36/183 例）、ラコサミド 200mg/日群 38.5%（70/182 例）及びラコサミド 400mg/日群 49.2%（88/179 例）であった[16)]。

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

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

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

17.1.5 国際共同長期継続投与試験（成人）

国際共同第Ⅲ相試験（併用療法）を完了した日本及び中国の患者 473 例（日本人患者 123 例を含む）を対象として、ラコサミド 100～400mg/日を 1 日 2 回に分けて経口投与したとき（中間報告、最長 767 日投与）、先行試験の観察期間からの 28 日あたりの部分発作回数減少率の中央値は 55.23%、50%レスポンダーレートは 56.3%(265/471 例）であった[17]。

副作用発現頻度は、ラコサミド群で 42.9%（203/473 例）であった。主な副作用は、浮動性めまい 17.8%（84/473 例）、傾眠 5.7%（27/473 例）、頭痛 3.8%（18/473 例）であった。

17.1.6 海外第Ⅲ相試験（小児）

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない部分発作を有する 4 歳以上 17 歳未満の小児てんかん患者 343 例を対象として、ラコサミド（体重 30kg 未満の患者は 8～12mg/kg/日、体重 30～50kg 未満の患者は 6～8mg/kg/日、体重 50kg 以上の患者は 300～400mg/日）又はプラセボを 16 週間経口投与（既存の抗てんかん薬 1～3 剤との併用）したとき、主要評価項目である観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数変化量は下表のとおりであり、プラセボ群とラコサミド群との間で統計学的に有意な差が認められた[18]。

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

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

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

17.1.7 国際共同第Ⅱ相長期継続投与試験（小児）

4 歳から 17 歳の直接登録された小児てんかん患者 136 例（日本人 46 例、外国人 90 例）を対象として、ラコサミド 12mg/kg/日（体重 50kg 以上の患者は 600mg/日[注5)]）までを 1 日 2 回に分けて経口投与したとき、観察期間からの全治療期間における部分発作回数変化率の中央値は−52.73%（日本人で−27.63%、外国人で−60.56%）であった[19]。

副作用発現頻度は、56.2%（77/137 例）であった。主な副作用は、浮動性めまい 20.4%（28/137 例）、傾眠 19.7%（27/137 例）、振戦 8.0%（11/137 例）であった。

注5) 本剤の承認された1日最高用量は、成人及び体重50kg以上の小児には400mg、体重30kg以上50kg未満の小児には8mg/kg、体重30kg未満の小児には12mg/kgである。

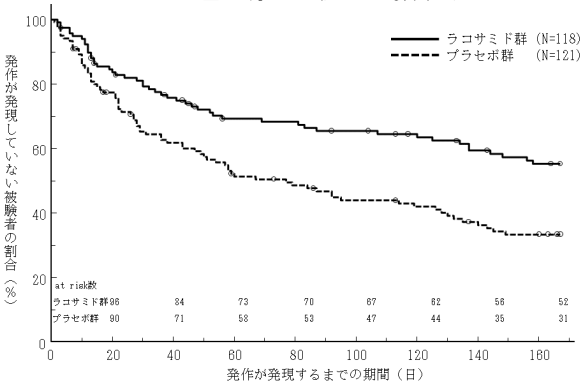
〈強直間代発作〉

＊17.1.8 国際共同第Ⅲ相試験（成人及び小児）

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない強直間代発作を有する 4 歳以上のてんかん患者 242 例（日本人患者 30 例を含む）を対象として、ラコサミド（体重 30kg 未満の小児患者は 8～12mg/kg/日、体重 30～50kg 未満の小児患者は 6～8mg/kg/日、体重 50kg 以上の小児及び成人患者は 300～400mg/日）又はプラセボを最長で 24 週間経口投与（既存の抗てんかん薬 1～3 剤との併用）したとき、主要評価項目である 24 週間の治療期間における 2 回目の強直間代発作が発現するまでの時間は下表及び下図のとおりであり、プラセボとラコサミド群との間で統計学的に有意な差が認められた[20]。

投与群	例数 a)	イベント発現までの日数（日）b)［95%信頼区間］	ハザード比 c)［95%信頼区間］	p 値 c)
プラセボ群	121	77.0［49.0, 128.0］	0.540［0.377, 0.774］	<0.001
ラコサミド群	118	−［144.0, −］		

a) Full Analysis Set
ラコサミド群の 1 例は 125 件のイベントが発現した後に無作為化割付けされたため、2 例は 24 週間の治療期間の発作情報が得られなかったため、解析に含めなかった
b) Kaplan-Meier 法による 24 週間の治療期間における 2 回目の強直間代発作の発現までの時間の推定値（中央値）
「−」：ラコサミド群では 24 週間の治療期間に 2 回目の強直間代発作が 50%以上の症例に認められなかったため推定不能
c) 観察期間における 28 日あたりの強直間代発作の回数が 2 回以下の小児、2 回以下の成人、2 回超の小児又は成人を層とした Cox 比例ハザードモデルに基づく。Wald 法により算出された



治療期間における2回目の強直間代発作が発現するまでの時間のKaplan-Meier 曲線

副作用発現頻度は、ラコサミド群で 46.3%（56/121 例）であった。主な副作用は、浮動性めまい 17.4%（21/121 例）、傾眠 13.2%（16/121 例）、悪心 7.4%（9/121 例）であった。

＊17.1.9 国際共同長期継続投与試験（成人及び小児）

国際共同第Ⅲ相試験（成人及び小児）を完了した患者及び当該試験での適格性基準のうち強直間代発作回数の基準のみを満たさなかった患者 239 例（日本人患者 37 例を含む）を対象として、ラコサミド（体重 50kg 未満の小児患者は 4～12mg/kg/日、体重 50kg 以上の小児患者は 200～600mg/日、成人患者は 200～800mg/日[注6)]）を 1 日 2 回に分けて経口投与したとき（中間報告、最長 1416 日投与）、先行試験の観察期間からの治療期間における 28 日あたりの強直間代発作回数変化率の中央値は-88.52%であった[21]。

副作用発現頻度は、34.7%（83/239 例）であった。主な副作用は、浮動性めまい 10.9%（26/239 例）、傾眠 5.9%（14/239 例）、回転性めまい及び悪心 3.8%（9/239 例）であった。

注6) 本剤の承認された1日最高用量は、成人及び体重50kg以上の

小児には400mg、体重30kg以上50kg未満の小児には8mg/kg、体重30kg未満の小児には12mg/kgである。

17.3 その他

17.3.1 心電図に対する影響（経口剤における試験成績）

健康成人214例にラコサミド400mg/日、800mg/日[注7)]又はプラセボを1日2回に分けて6日間反復経口投与、又はモキシフロキサシン400mg/日を1日1回3日間反復経口投与したとき、ラコサミドはQTc間隔を延長しなかった。ラコサミド群のPR間隔の平均変化量は第6日目の投与1時間後に最大となり、プラセボ群との差は、400mg/日で7.3ms、800mg/日[注7)]で11.9msであった[22)]（外国人データ）。

注7）本剤の承認された1日最高用量は400mgである。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ラコサミドは電位依存性ナトリウムチャネルの緩徐な不活性化を選択的に促進し、過興奮状態にある神経細胞膜を安定化させることによって抗けいれん作用を示すと考えられている[23)]。

18.2 てんかん発作に対する作用

ラコサミドは聴原性発作マウス、扁桃核キンドリング発作マウス、海馬キンドリング発作ラット、6Hzてんかん発作マウス及び最大電気ショック発作（マウス、ラット）の部分発作及び全般発作を反映した動物モデルにおいて発作を抑制した[24),25)]。

18.3 抗てんかん原性作用

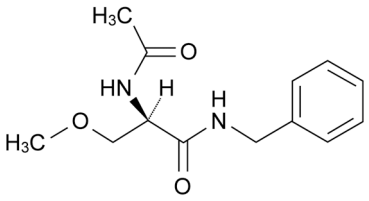
扁桃核電気刺激キンドリングラットにおいて、キンドリング形成を抑制した[26)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ラコサミド（Lacosamide）

化学名：(2*R*)-2-Acetamido-*N*-benzyl-3-methoxypropanamide

構造式：



分子式：$C_{13}H_{18}N_2O_3$

分子量：250.29

融　点：140～146℃

性　状：白色～淡黄色の粉末である。ジメチルホルムアミド又はメタノールに溶けやすく、アセトン又は2-プロパノールにやや溶けやすく、水又は酢酸エチルにやや溶けにくく、アセトニトリル、エタノール(99.5)又はトルエンに溶けにくく、ヘプタンにほとんど溶けない。

分配係数：log P=0.25（1-オクタノール／水系、20℃）

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈ビムパット点滴静注 100mg〉

5バイアル

〈ビムパット点滴静注 200mg〉

5バイアル

23. 主要文献

1) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群
2) 寺田清人 他：臨床精神薬理 2018;21:1223-1234
3) 社内資料：日本人及び外国人小児患者における母集団薬物動態解析（2019年1月8日承認、CTD 2.7.2.2.3）
4) Cawello W, et al.：Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2012;37:241-248.
5) 岡垣琢也 他：薬理と治療 2015;43:1307-1316
6) Cawello W, et al.：Clin Pharmacokinet. 2013;52:897-906
7) 社内資料：外国人肝機能低下者におけるラコサミドの薬物動態（2016年7月4日承認、CTD 2.7.6.4.5）
8) Schaefer C, et al.：Clin Drug Investig. 2015;35:255-265
9) Cawello W, et al.：J Clin Pharmacol. 2010;50:459-471
10) Cawello W, et al.：Clin Drug Investig. 2014;34:317-325
11) 社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用（2016年7月4日承認、CTD 2.7.6.5.9）
12) Stockis A, et al.：Epilepsia. 2013;54:1161-1166
13) 社内資料：ラコサミドに関する母集団薬物動態解析（2016年7月4日承認、CTD 2.7.2.2.5.2）
14) 社内資料：部分発作単剤療法の国際共同実薬対照試験
15) 社内資料：部分発作併用療法から単剤療法への切り替え試験
16) 社内資料：日本及び中国における部分発作併用療法のプラセボ対照比較試験（2016年7月4日承認、CTD 2.7.6.7.1）
17) 社内資料：日本及び中国における部分発作併用療法の長期継続投与試験（2016年7月4日承認、CTD 2.7.6.8.1）
18) 社内資料：小児患者を対象とした部分発作併用療法のプラセボ対照比較試験（2019年1月8日承認、CTD 2.7.6.3.1）
19) 社内資料：小児患者を対象とした部分発作併用療法の長期継続投与試験（2019年1月8日承認、CTD 2.7.6.4.1）
*20) 社内資料：成人及び小児患者を対象とした強直間代発作併用療法の国際共同プラセボ対照試験
*21) 社内資料：成人及び小児患者を対象とした強直間代発作併用療法の長期継続投与試験
22) Kropeit D, et al.：Acta Neurol Scand. 2015;132:346-354
23) Errington AC, et al.：Mol Pharmacol. 2008;73:157-169
24) 社内資料：The early evaluation of anticonvulsant drugs
25) 社内資料：Effects of lacosamide on fully-kindled seizures in the mouse amygdala kindling model
26) Brandt C, et al.：Epilepsia. 2006;47:1803-1809

24. 文献請求先及び問い合わせ先

第一三共株式会社　製品情報センター
〒103-8426　東京都中央区日本橋本町3-5-1
TEL：0120-189-132

26. 製造販売業者等

26.1 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

26.2 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

最新の添付文書を参照すること

＊202X 年 XX 月改訂（第 X 版、効能変更）

2020 年 1 月改訂（第 1 版）

日本標準商品分類番号
871139

	錠 50mg	錠 100mg
承認番号	22800AMX00432	22800AMX00433
販売開始	2016 年 8 月	2016 年 8 月

貯　　法：室温保存
有効期間：36 ヵ月

抗てんかん剤
劇薬、処方箋医薬品注）
ラコサミド錠

ビムパット®錠50mg
ビムパット®錠100mg

VIMPAT® TABLETS

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 重度の肝機能障害のある患者［9.3.1、16.6.3 参照］

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	ビムパット錠 50mg	ビムパット錠 100mg
成分・分量（1 錠中）	ラコサミド 50mg	ラコサミド 100mg
添加剤	結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース･軽質無水ケイ酸、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール 4000、タルク、青色 2 号アルミニウムレーキ、三二酸化鉄、黒酸化鉄	結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース･軽質無水ケイ酸、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール 4000、タルク、黄色三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	ビムパット錠 50mg			ビムパット錠 100mg		
色／剤形	ピンク色／フィルムコート錠			濃黄色／フィルムコート錠		
外形	表	裏	側面	表	裏	側面
						
長径、短径	約 10.4mm、約 4.9mm			約 13.1mm、約 6.1mm		
厚さ	約 3.2mm			約 4.1mm		
重量	約 125mg			約 250mg		
識別コード	表	裏		表	裏	
	SP	50		SP	100	

＊4. 効能又は効果
○てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）
○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

6. 用法及び用量
成人：通常、成人にはラコサミドとして 1 日 100mg より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて増量し、維持用量を 1 日 200mg とするが、いずれも 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により 1 日 400mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 100mg 以下ずつ行うこと。
小児：通常、4 歳以上の小児にはラコサミドとして 1 日 2mg/kg より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 2mg/kg ずつ増量し、維持用量を体重 30kg 未満の小児には 1 日 6mg/kg、体重 30kg 以上 50kg 未満の小児には 1 日 4mg/kg とする。いずれも 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により体重 30kg 未満の小児には 1 日 12mg/kg、体重 30kg 以上 50kg 未満の小児には 1 日 8mg/kg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 2mg/kg 以下ずつ行うこと。ただし、体重 50kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

7. 用法及び用量に関連する注意
〈効能共通〉
7.1 クレアチニンクリアランスが 30mL/min 以下の重度及び末期腎機能障害のある患者には、成人は 1 日最高用量を 300mg、小児は 1 日最高用量を 25%減量とするなど慎重に投与すること。また、血液透析を受けている患者では、1 日用量に加えて、血液透析後に最大で 1 回用量の半量の追加投与を考慮すること。［9.2.1、9.2.2、16.1.2、16.6.1、16.6.2 参照］
7.2 軽度又は中等度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh 分類 A 及び B）には、成人は 1 日最高用量を 300mg、小児は 1 日最高用量を 25%減量とするなど慎重に投与すること。［9.3.2、16.6.3 参照］
7.3 本剤の 1 日最高用量は体重 30kg 未満の小児では 1 日 12mg/kg、体重 30kg 以上 50kg 未満の小児では 1 日 8mg/kg である。本剤を 1 日 8mg/kg を超えて投与している体重 30kg 未満の小児が、成長に伴い安定的に体重が 30kg 以上となった場合には、患者の状態を十分に観察し、効果及び副作用の発現を考慮したうえで、適切な用量を検討すること。なお、急激な減量は避けること。
＜強直間代発作＞
＊7.4 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。］

8. 重要な基本的注意
8.1 連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、少なくとも 1 週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。
8.2 浮動性めまい、霧視、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
8.3 PR 間隔の延長があらわれることがあるので、本剤の投与中は第二度以上の房室ブロック等に関連する症状（頻脈、脈拍数減少、脈拍不整、頭部ふらふら感、失神、動悸、息切れ等）

の発現に注意すること。本剤の投与中にそのような症状があらわれた場合には、医師の診察を受けるよう患者及びその家族等に指導すること。心伝導障害や重度の心疾患（心筋梗塞又は心不全等）の既往のある患者、ナトリウムチャネル異常（ブルガダ症候群等）のある患者、PR 間隔の延長を起こすおそれのある薬剤を併用している患者等では、本剤投与開始時及び本剤投与中は心電図検査を行うなど、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。[9.1.1、10.2、11.1.1 参照]

8.4 易刺激性、興奮、攻撃性等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることもあるので、本剤投与中は患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。[8.5、15.1 参照]

8.5 患者及びその家族等に攻撃性、自殺企図等の精神症状発現の可能性について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。[8.4、15.1 参照]

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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

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

9.2 腎機能障害患者 ＊

9.2.1 重度腎機能障害のある患者

[7.1、16.6.1 参照]

9.2.2 血液透析を受けている末期腎機能障害患者

[7.1、16.6.2 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

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

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

[7.2、16.6.3 参照]

9.5 妊婦 ＊

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

ラットにおいて胎児移行性が認められている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。 ＊

9.7 小児等

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

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

9.8 高齢者

一般に高齢者では生理機能が低下している。[16.6.4 参照]

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 房室ブロック、徐脈、失神（いずれも 1%未満）

PR 間隔の延長を起こすおそれがある。[8.3、9.1.1、10.2 参照]

11.1.2 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（いずれも頻度不明）

発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.3 薬剤性過敏症症候群（頻度不明）

初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。なお、ヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること[1)]。

11.1.4 無顆粒球症（頻度不明）

11.2 その他の副作用

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

13. 過量投与

13.1 症状

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

13.2 処置

本剤は血液透析により除去可能であり、発現している症状の程度に応じて血液透析の実施を考慮すること。[16.6.2 参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が

食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした 199 のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約 2 倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 1.9 人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。[8.4、8.5 参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 非臨床薬物動態試験において、ラコサミドはラットの水晶体に投与後 35 日目まで分布したが、ラットの 26 週間及び 104 週間反復投与毒性試験で眼に異常は認められず、イヌの 52 週間反復投与毒性試験において水晶体の変化は認められなかった。複視、霧視等の眼に関する副作用の発現率はプラセボ群より高く、16 週間投与の日中共同第Ⅲ相試験のプラセボ群では 1.6%に対し、本剤 200mg/日群で 4.9%、400mg/日群で 12.2%、長期投与では 5.5%であり、海外第Ⅲ相試験（併合成績）のプラセボ群では 4.4%に対し、本剤 200mg/日群で 8.9%、400mg/日群で 18.0%、600mg/日群で 30.5%であった。[8.6 参照]

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

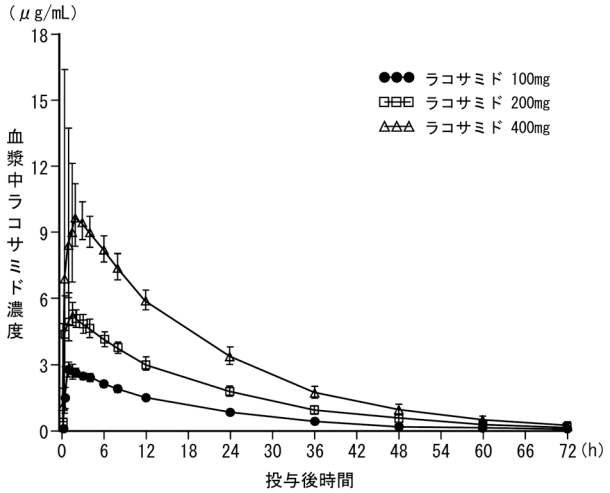
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 成人

(1) 単回投与

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



単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量	100mg	200mg	400mg
例数	12	11	12
$AUC_{0-\infty}$（μg・h/mL）	57.0［20.4］	116.4［18.2］	219.1［16.1］
AUC_{0-t}（μg・h/mL）	55.0［18.7］	112.1［17.1］	212.5［15.0］
C_{max}（μg/mL）	2.96［15.2］	5.84［25.0］	11.8［15.4］
t_{max}（h）	1.00 (0.50-4.00)	1.00 (0.25-1.50)	1.00 (0.50-4.00)

単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量	100mg	200mg	400mg
$t_{1/2}$（h）	14.0［20.2］	14.6［13.0］	13.7［15.3］
CL/F（L/h）	1.75［20.4］	1.72［18.2］	1.83［16.1］
Vd/F（L）	35.5［13.4］	36.3［13.0］	36.2［12.8］

幾何平均値［CV（%）］、t_{max} は中央値（範囲）

(2) 反復投与

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

16.1.2 小児

非盲検 3 試験及び二重盲検 1 試験において 6 ヵ月[注1)]から 17 歳までの小児てんかん患者 414 例（日本人 46 例を含む）から得られた血漿中ラコサミド濃度を用いて母集団薬物動態解析を行い、小児におけるラコサミドの薬物動態パラメータを推定した。本解析におけるラコサミドの投与量は 2～18mg/kg/日を 1 日 2 回投与（体重 50kg 以上の小児での最高用量は 600mg/日[注2)]）であった。見かけの分布容積（Vd/F）は 0.71L/kg、見かけの全身クリアランス（CL/F）は体重及び年齢に依存し、体重 15kg の 4 歳児で 0.88L/h（0.058L/h/kg）、体重 25kg の 8 歳児で 1.18L/h（0.047L/h/kg）、体重 40kg の 12 歳児で 1.60L/h（0.040L/h/kg）、体重 50kg の 16 歳児で 1.83L/h（0.037L/h/kg）と推定された[4]。[7.1 参照]

注1）本剤は4歳以上の小児に対して適用を有している。
注2）本剤の承認された1日最高用量は、成人及び体重50kg以上の小児には400mg、体重30kg以上50kg未満の小児には8mg/kg、体重30kg未満の小児には12mg/kgである。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男性 24 例にラコサミド 300mg を空腹時又は食後に単回経口投与したとき、食事はラコサミドの AUC_{0-t} 及び C_{max} に影響を及ぼさなかった[5]（外国人データ）。

16.2.2 バイオアベイラビリティ

健康成人 24 例にラコサミド 200mg を 30 及び 60 分間で単回点滴静脈内投与又は単回経口投与したとき、ラコサミドの AUC_{0-t} 及び C_{max} は同程度であり、ラコサミド錠の絶対バイオアベイラビリティはほぼ 100%であった[6]。

16.3 分布

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

in vitro（ラコサミド 1.5～60μg/mL）及び *ex vivo*（ラコサミド 0.7～5.5μg/mL）試験の結果、ラコサミドの血漿蛋白結合率は 15%未満であった[6]。

16.4 代謝

ラコサミドは腎排泄及び代謝により体内から消失した。*in vitro* 試験の結果、薬理学的に不活性な主代謝物である O-脱メチル体生成に主に寄与する CYP 分子種は、CYP3A4、CYP2C9 及び CYP2C19 であった。

16.5 排泄

16.5.1 健康成人男性各 5 例に[^{14}C]-ラコサミド 100mg（40μCi）を単回経口投与及び 1 時間で単回点滴静脈内投与したとき、投与後 168 時間までに、尿中に投与量の 94%及び 97%が排泄され、糞中への排泄は 0.5%未満であった。尿中へはラコサミド（約 30～40%）、O-脱メチル体（約 30%）、極性画分（約 20%）及び他の微量な代謝物（0.5～2%）として排泄された[7]（外国人データ）。

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

16.5.3 健康成人にラコサミド 200mg を 30 分間で単回点滴

静脈内投与したとき、全身クリアランス（CL）は1.78L/hであり、ラコサミド200mgを単回経口投与したとき、見かけの全身クリアランス（CL/F）は1.84L/hであった[6]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能の程度の異なる成人被験者にラコサミド100mgを単回経口投与したとき、AUC_{0-t}は腎機能正常者（CL_{CR}：≥80mL/min）と比較して、軽度低下者（CL_{CR}：50～<80mL/min）では27%、中等度低下者（CL_{CR}：30～<50mL/min）で22%、重度低下者（CL_{CR}：<30mL/min）で59%高く、C_{max}は軽度から重度の腎機能低下者で10～14%高かった。軽度から重度の腎機能低下者における0-脱メチル体のAUC_{0-t}は腎機能正常者の1.5～4.6倍であった[8]（外国人データ）。[7.1、9.2.1参照]

単回投与時の薬物動態パラメータ

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

幾何平均値［CV（%）］、AUC_{0-t}は0～96時間値、t_{max}は中央値（範囲）
CL_R：腎クリアランス
a）7例

16.6.2 血液透析を受けている末期腎機能障害患者

血液透析を受けている末期腎機能障害の成人被験者に、非透析時及び透析開始2.5時間前にラコサミド100mgを単回経口投与したとき、非透析時に比べ4時間の透析実施時ではラコサミドのAUC_{0-t}は46%減少し、透析による除去効率はラコサミド57%、0-脱メチル体53%であり、透析クリアランスはラコサミド140mL/min（8.40L/h）、0-脱メチル体149mL/min（8.94L/h）であった[8]（外国人データ）。[7.1、9.2.2、13.2参照]

単回投与時の薬物動態パラメータ

血液透析	非透析時	4時間透析時
例数	8	8
ラコサミド		
AUC_{0-t}（μg・h/mL）	43.2［20.2］	23.2［15.1］
C_{max}（μg/mL）	3.18［22.4］	2.79［22.1］
t_{max}（h）	0.50（0.5-4.0）	0.75（0.5-2.0）
$t_{1/2}$（h）	19.5［19.4］	19.2［26.8］
0-脱メチル体		
AUC_{0-t}（μg・h/mL）	6.63［74.3］	3.43［68.5］
C_{max}（μg/mL）	0.48［69.5］	0.22［69.1］

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

16.6.3 肝機能障害患者

肝機能が中等度に低下した成人（Child-Pugh分類B）にラコサミド100mg/回を1日2回5日間反復経口投与したとき、健康成人に比べてラコサミドの定常状態のAUC_{0-12h}及びC_{max}はそれぞれ61%及び50%高かった。また、体重で基準化した定常状態のAUC_{0-12h}及びC_{max}はそれぞれ47%及び37%高かった。重度肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）での薬物動態は検討していない[9]（外国人データ）。[2.2、7.2、9.3.1、9.3.2参照]

定常状態の薬物動態パラメータ

肝機能	正常	Child-Pugh分類B
例数	8	8
AUC_{0-12h}（μg・h/mL）	53.3［17.3］	85.9［21.7］
C_{max}（μg/mL）	5.83［13.3］	8.75［18.7］
t_{max}（h）	1.5（0.5-2.0）	1.5（0.5-2.0）
$t_{1/2}$（h）	14.8［19.7］	24.1［23.5］

幾何平均値［CV（%）］、t_{max}は中央値（範囲）

16.6.4 高齢者

65歳以上の高齢男性11例及び高齢女性12例にラコサミド100mg/回を1日2回5日間反復経口投与したとき、45歳以下の成人男性12例と比較して、高齢男性及び女性においてラコサミドの定常状態のAUC_{0-12h}はそれぞれ33%及び50%高く、C_{max}はそれぞれ29%及び53%高かった。また、体重で基準化したAUC_{0-12h}は高齢男性及び女性においてそれぞれ26%及び23%高かった[10]（外国人データ）。[9.8参照]

16.6.5 CYP2C19遺伝子多型

日本人及び中国人健康成人男性各18例を、CYP2C19遺伝子型に基づく代謝能分類により、急速代謝能者（UM：CYP2C19*1/*17）1例、高代謝能者（EM：CYP2C19*1/*1）17例、中間代謝能者（IM：CYP2C19*1/*2、CYP2C19*1/*3）10例、及び低代謝能者（PM：CYP2C19*2/*2、CYP2C19*2/*3）8例に分け、この集団にラコサミド100～400mgを単回経口投与したとき、ラコサミドの投与量及び体重で基準化した$AUC_{0-\infty}$は、EMに比べてPMで24%、IMで10%高かった[2]。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 薬物相互作用試験

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

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

16.7.2 臨床薬物相互作用試験

(1) カルバマゼピン

健康成人男性19例に、ラコサミド（200mg/回、1日2回）の定常状態において、強いCYP3A誘導薬及び中程度のCYP2C9誘導薬であるカルバマゼピン（200mg/回、1日2回）を併用反復経口投与したとき、カルバマゼピンはラコサミドの定常状態のAUC_{0-12h}及びC_{max}に影響を及ぼさなかった。健康成人男性18例に、カルバマゼピン（200mg/回、1日2回）の定常状態において、ラコサミド（200mg/回、1日2回）を併用反復経口投与したとき、ラコサミドはカルバマゼピンの定常状態のAUC_{0-12h}及びC_{max}に影響を及ぼさなかった[11]（外国人データ）。

(2) オメプラゾール

健康成人男性34例に、ラコサミド（300mg）の単回経口投与において、弱いCYP2C19阻害薬であるオメプラゾール（40mg/回、1日1回）を併用反復経口投与したとき、オメプラゾールはラコサミドのAUC_{0-t}及びC_{max}に影響を及ぼさなかった。CYP2C19基質であるオメプラゾール（40mg）の単回経口投与において、ラコサミド（300mg/回、1日2回）を併用反復経口投与したとき、ラコサミドはオメプラゾールのAUC_{0-t}及びC_{max}に影響を及ぼさなかった[12]（外国人データ）。

(3) ミダゾラム

健康成人男性33例に、CYP3A基質であるミダゾラム（7.5mg）の単回経口投与において、ラコサミド（200mg/回、1日2回）を併用反復経口投与したとき、ラコサミドはミダゾラムのC_{max}を30%増加させたがAUC_{0-t}に影響を及ぼさなかった[13]（外国人データ）。

(4) ワルファリン

健康成人男性16例に、S-ワルファリンがCYP2C9基質で

あるワルファリン（25mg）の単回経口投与において、ラコサミド（200mg/回、1日2回）を併用反復経口投与したとき、ラコサミドはS及びR-ワルファリンのAUC_{0-t}及びC_{max}に影響を及ぼさず、プロトロンビン時間及びプロトロンビン時間の国際標準比（INR）の最大値及びAUC_{0-168h}に影響を及ぼさなかった[14]（外国人データ）。

16.7.3 母集団薬物動態解析

日本人及び外国人の成人及び小児のてんかん患者から得られた血漿中ラコサミド濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を行った。その結果、CYP誘導作用を有する抗てんかん薬であるカルバマゼピン、フェニトイン又はフェノバルビタールの併用により、ラコサミドの定常状態のAUCは、成人及び小児で、各々25%及び17%減少した[4),15)]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈部分発作（二次性全般化発作を含む）〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（単剤療法、成人）

新規に又は最近てんかんと診断された部分発作（二次性全般化発作を含む）又は未分類の全般性強直間代発作を有する16歳以上の患者を対象として、本剤200～600mg/日[注1)]又はカルバマゼピン徐放錠（CBZ-CR）400～1200mg/日[注2)]を単剤にて経口投与したとき、主要評価項目であるKaplan-Meier法により推定した最終評価用量における6ヵ月間発作消失率は下表のとおりであり、群間差の95%信頼区間の下限値は予め設定された非劣性限界値（－12%）を上回ったこと、CBZ-CR群の6ヵ月間発作消失率に対する群間差の95%信頼区間の下限値の比（相対差）は、予め設定した非劣性限界値（－20%）を上回ったことから、CBZ-CRに対する本剤の非劣性が確認された[16)]。

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

a) Kaplan-Meier法による推定値（過去3ヵ月間の発作回数（2回以下、3回以上）を層としてMantel-Haenszel法により調整）
b) 本剤群の消失率－CBZ-CR群の消失率
c) 消失率の群間差の95%信頼区間の下限値 / CBZ-CR群の消失率×100
d) Full Analysis Set
e) Per Protocol Set
f) 日本人症例7例を含む
g) 日本人症例13例を含む
h) 日本人症例6例を含む
i) 日本人症例12例を含む

なお、事後解析結果による本剤群で400mg/日超への増量が必要となった患者を効果不十分例として扱った場合のFASにおける発作が消失した患者数（割合（%））は308[注3)]/444例（69.4%）であり、Kaplan-Meier法により推定した発作消失率［95%信頼区間］は84.1%［80.5, 87.6］であった。副作用発現頻度は、本剤群で37.2%（165/444例）であった。主な副作用は、浮動性めまい7.9%（35/444例）、疲労5.6%（25/444例）、傾眠4.5%（20/444例）であった。

注1）本剤の承認された1日最高用量は400mgである。
注2）カルバマゼピン徐放錠は本邦では承認されていない。
注3）200～400mg/日投与で発作が消失した患者数。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験（単剤療法、成人）

1剤の既存の抗てんかん薬を投与している16歳以上の部分発作を有するてんかん患者を対象として、本剤200～600mg/日[注4)]経口投与による単剤療法へ切り替えたとき、6ヵ月間発作消失患者の割合は46.2%（6/13例）であった。なお、事後解析として400mg/日超への増量が必要となった患者を効果不十分例として扱った場合の、6ヵ月間発作消失患者の割合は30.8%（4/13例）であった[17)]。副作用発現頻度は、84.2%（16/19例）であった。主な副作用は、浮動性めまい42.1%（8/19例）、傾眠31.6%（6/19例）、回転性めまい、悪心が各10.5%（2/19例）であった。

注4）本剤の承認された1日最高用量は400mgである。

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験（併用療法、成人）

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない部分発作を有する16歳以上の日本人及び中国人のてんかん患者547例（日本人患者142例を含む）を対象として、本剤200、400mg/日又はプラセボを16週間経口投与（既存の抗てんかん薬1～3剤との併用）したとき、主要評価項目である観察期間に対する維持期間の28日あたりの部分発作回数変化量は下表のとおりであり、プラセボ群と本剤200mg/日及び400mg/日群との間で統計学的に有意な差が認められた。なお、各群における50%レスポンダーレート（28日あたりの部分発作回数が観察期間と比べて50%以上改善した患者の割合）は、プラセボ群19.7%（36/183例）、本剤200mg/日群38.5%（70/182例）及び本剤400mg/日群49.2%（88/179例）であった[18)]。

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

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

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

17.1.4 国際共同長期継続投与試験（成人）

国際共同第Ⅲ相試験（併用療法）を完了した日本及び中国の患者473例（日本人患者123例を含む）を対象として、本剤100～400mg/日を1日2回に分けて経口投与したとき（中間報告、最長767日投与）、先行試験の観察期間からの28日あたりの部分発作回数減少率の中央値は55.23%、50%レスポンダーレートは56.3%（265/471例）であった[19)]。

副作用発現頻度は、本剤群で42.9%（203/473例）であった。主な副作用は、浮動性めまい17.8%（84/473例）、傾眠5.7%（27/473例）、頭痛3.8%（18/473例）であった。

17.1.5 海外第Ⅲ相試験（小児）

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない部分発作を有する4歳以上17歳未満の小児てんかん患者343例を対象として、本剤（体重30kg未満の患者は8～12mg/kg/日、体重30～50kg未満の患者は6～8mg/kg/日、体重50kg以上の患者は300～400mg/日）又はプラセボを16週間経口投与（既存の抗てんかん薬1～3剤との併用）したとき、主要評価項目である観察期間に対する維持期間の28日あたりの部分発作回数変化量は下表のとおりであり、プラセボ群と本剤群との間で統計学的に有意な差が認められた[20)]。

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

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

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

17.1.6 国際共同第Ⅱ相長期継続投与試験（小児）

4歳から17歳の直接登録された小児てんかん患者136例（日本人46例、外国人90例）を対象として、本剤12mg/kg/日（体重50kg以上の患者は600mg/日[注5)]）までを1日2回に分けて経口投与したとき、観察期間からの全治療期間における部分発作回数変化率の中央値は−52.73%（日本人で−27.63%、外国人で−60.56%）であった[21]。
副作用発現頻度は、56.2%（77/137例）であった。主な副作用は、浮動性めまい20.4%（28/137例）、傾眠19.7%（27/137例）、振戦8.0%（11/137例）であった。

注5) 本剤の承認された1日最高用量は、成人及び体重50kg以上の小児には400mg、体重30kg以上50kg未満の小児には8mg/kg、体重30kg未満の小児には12mg/kgである。

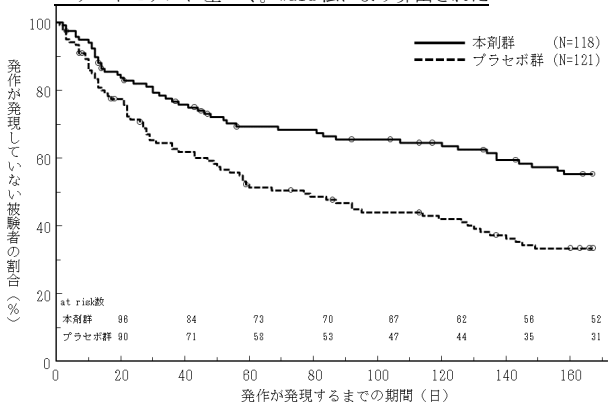
〈強直間代発作〉

＊ 17.1.7 国際共同第Ⅲ相試験（成人及び小児）

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない強直間代発作を有する4歳以上のてんかん患者242例(日本人患者30例を含む）を対象として、本剤（体重30kg未満の小児患者は8〜12mg/kg/日、体重30〜50kg未満の小児患者は6〜8mg/kg/日、体重50kg以上の小児及び成人患者は300〜400mg/日）又はプラセボを最長で24週間経口投与（既存の抗てんかん薬1〜3剤との併用）したとき、主要評価項目である24週間の治療期間における2回目の強直間代発作が発現するまでの時間は下表及び下図のとおりであり、プラセボと本剤群との間で統計学的に有意な差が認められた[22]。

投与群	例数 a)	イベント発現までの日数(日) b) ［95%信頼区間］	ハザード比 c) ［95%信頼区間］	p値 c)
プラセボ群	121	77.0 ［49.0, 128.0］	0.540 ［0.377, 0.774］	<0.001
本剤群	118	− ［144.0, −］		

a) Full Analysis Set
本剤群の1例は125件のイベントが発現した後に無作為化割付けされたため、2例は24週間の治療期間の発作情報が得られなかったため、解析に含めなかった
b) Kaplan-Meier法による24週間の治療期間における2回目の強直間代発作の発現までの時間の推定値（中央値）
「−」：本剤群では24週間の治療期間に2回目の強直間代発作が50%以上の症例に認められなかったため推定不能
c) 観察期間における28日あたりの強直間代発作の回数が2回以下の小児、2回以下の成人、2回超の小児又は成人を層としたCox比例ハザードモデルに基づく。Wald法により算出された



治療期間における2回目の強直間代発作が発現するまでの時間のKaplan-Meier曲線

副作用発現頻度は、本剤群で46.3%（56/121例）であった。主な副作用は、浮動性めまい17.4%（21/121例）、傾眠13.2%（16/121例）、悪心7.4%（9/121例）であった。

＊17.1.8 国際共同長期継続投与試験（成人及び小児）

国際共同第Ⅲ相試験（成人及び小児）を完了した患者及び当該試験での適格性基準のうち強直間代発作回数の基準のみを満たさなかった患者239例（日本人患者37例を含む）を対象として、本剤（体重50kg未満の小児患者は4〜12mg/kg/日、体重50kg以上の小児患者は200〜600mg/日、成人患者は200〜800mg/日[注6)]）を1日2回に分けて経口投与したとき(中間報告、最長1416日投与)、先行試験の観察期間からの治療期間における28日あたりの強直間代発作回数変化率の中央値は-88.52%であった[23]。
副作用発現頻度は、34.7%（83/239例）であった。主な副作用は、浮動性めまい10.9%（26/239例）、傾眠5.9%（14/239例）、回転性めまい及び悪心3.8%（9/239例）であった。

注6) 本剤の承認された1日最高用量は、成人及び体重50kg以上の小児には400mg、体重30kg以上50kg未満の小児には8mg/kg、体重30kg未満の小児には12mg/kgである。

17.3 その他

17.3.1 心電図に対する影響

健康成人214例にラコサミド400mg/日、800mg/日[注7)]又はプラセボを1日2回に分けて6日間反復経口投与、又はモキシフロキサシン400mg/日を1日1回3日間反復経口投与したとき、ラコサミドはQTc間隔を延長しなかった。ラコサミド群のPR間隔の平均変化量は第6日目の投与1時間後に最大となり、プラセボ群との差は、400mg/日で7.3ms、800mg/日[注7)]で11.9msであった[24]（外国人データ）。

注7) 本剤の承認された1日最高用量は400mgである。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ラコサミドは電位依存性ナトリウムチャネルの緩徐な不活性化を選択的に促進し、過興奮状態にある神経細胞膜を安定化させることによって抗けいれん作用を示すと考えられている[25]。

18.2 てんかん発作に対する作用

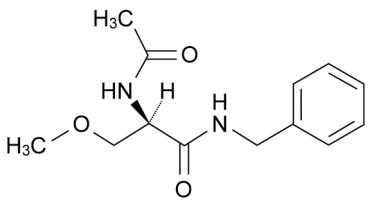
ラコサミドは聴原性発作マウス、扁桃核キンドリング発作マウス、海馬キンドリング発作ラット、6Hzてんかん発作マウス及び最大電気ショック発作（マウス、ラット）の部分発作及び全般発作を反映した動物モデルにおいて発作を抑制した[26),27]。

18.3 抗てんかん原性作用

扁桃核電気刺激キンドリングラットにおいて、キンドリング形成を抑制した[28]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ラコサミド（Lacosamide）
化学名：(2*R*)-2-Acetamido-*N*-benzyl-3-methoxypropanamide
構造式：



分子式：$C_{13}H_{18}N_2O_3$
分子量：250.29
融　点：140〜146℃
性　状：白色〜淡黄色の粉末である。ジメチルホルムアミド又はメタノールに溶けやすく、アセトン又は2-プロパノールにやや溶けやすく、水又は酢酸エチルにやや溶けにくく、アセトニトリル、エタノール(99.5)又はトルエンに溶けにくく、ヘプタンにほとんど溶

けない。
分配係数：log P=0.25（1-オクタノール／水系、20℃）

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈ビムパット錠 50mg〉

PTP：100 錠（10 錠×10）、500 錠（10 錠×50）
プラスチックボトル：500 錠

〈ビムパット錠 100mg〉

PTP：100 錠（10 錠×10）、500 錠（10 錠×50）
プラスチックボトル：500 錠

23. 主要文献

1) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群
2) 岡垣琢也 他：薬理と治療 2015;43:1307-1316
3) 社内資料：外国人健康成人におけるラコサミド反復投与時の薬物動態（2016 年 7 月 4 日承認、CTD 2.7.6.3.3）
4) 社内資料：日本人及び外国人小児患者における母集団薬物動態解析（2019 年 1 月 8 日承認、CTD 2.7.2.2.3）
5) 社内資料：外国人健康成人におけるラコサミドの薬物動態に及ぼす食事の影響(2016年7月4日承認、CTD 2.7.6.1.1)
6) 寺田清人 他：臨床精神薬理 2018;21:1223-1234
7) Cawello W, et al.：Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2012;37:241-248
8) Cawello W, et al.：Clin Pharmacokinet. 2013;52:897-906
9) 社内資料：外国人肝機能低下者におけるラコサミドの薬物動態（2016 年 7 月 4 日承認、CTD 2.7.6.4.5）
10) Schaefer C, et al.：Clin Drug Investig. 2015;35:255-265
11) Cawello W, et al.：J Clin Pharmacol. 2010;50:459-471
12) Cawello W, et al.：Clin Drug Investig. 2014;34:317-325
13) 社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用（2016 年 7 月 4 日承認、CTD 2.7.6.5.9）
14) Stockis A, et al.：Epilepsia. 2013;54:1161-1166
15) 社内資料：ラコサミドに関する母集団薬物動態解析（2016 年 7 月 4 日承認、CTD 2.7.2.2.5.2）
16) 社内資料：部分発作単剤療法の国際共同実薬対照試験
17) 社内資料：部分発作併用療法から単剤療法への切り替え試験
18) 社内資料：日本及び中国における部分発作併用療法のプラセボ対照比較試験(2016 年 7 月 4 日承認、CTD 2.7.6.7.1)
19) 社内資料：日本及び中国における部分発作併用療法の長期継続投与試験(2016 年 7 月 4 日承認、CTD 2.7.6.8.1)
20) 社内資料：小児患者を対象とした部分発作併用療法のプラセボ対照比較試験（2019 年 1 月 8 日承認、CTD 2.7.6.3.1）
21) 社内資料：小児患者を対象とした部分発作併用療法の長期継続投与試験(2019 年 1 月 8 日承認、CTD 2.7.6.4.1)
＊ 22) 社内資料：成人及び小児患者を対象とした強直間代発作併用療法の国際共同プラセボ対照試験
＊ 23) 社内資料：成人及び小児患者を対象とした強直間代発作併用療法の長期継続投与試験
24) Kropeit D, et al.：Acta Neurol Scand. 2015;132:346-354
25) Errington AC, et al.：Mol Pharmacol. 2008;73:157-169
26) 社内資料：The early evaluation of anticonvulsant drugs
27) 社内資料：Effects of lacosamide on fully-kindled seizures in the mouse amygdala kindling model
28) Brandt C, et al.：Epilepsia. 2006;47:1803-1809

24. 文献請求先及び問い合わせ先

第一三共株式会社　製品情報センター
〒103-8426　東京都中央区日本橋本町 3-5-1
TEL：0120-189-132

26. 製造販売業者等

26.1 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

26.2 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

最新の添付文書を参照すること

＊ 202X 年 XX 月改訂（第 X 版、効能変更）
2020 年 5 月改訂（第 2 版）

貯　　法：室温保存
有効期間：36 ヵ月

日本標準商品分類番号
871139

承認番号	23100AMX00018
販売開始	2019 年 3 月

抗てんかん剤
劇薬、処方箋医薬品注）
ラコサミドドライシロップ

ビムパット®ドライシロップ10%

VIMPAT® DRY SYRUP 10%

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ビムパットドライシロップ 10%
成分・分量（1g 中）	ラコサミド 100mg
添加剤	D-マンニトール、クロスポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、スクラロース、ラウリル硫酸ナトリウム、香料

3.2 製剤の性状

販売名	ビムパットドライシロップ 10%
性状	白色～微黄白色の顆粒である。

＊ 4. 効能又は効果

○てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）
○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

6. 用法及び用量

成人：通常、成人にはラコサミドとして 1 日 100mg（ドライシロップとして 1g）より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて増量し、維持用量を 1 日 200mg（ドライシロップとして 2g）とするが、いずれも 1 日 2 回に分けて用時懸濁して経口投与する。なお、症状により 1 日 400mg（ドライシロップとして 4g）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 100mg（ドライシロップとして 1g）以下ずつ行うこと。

小児：通常、4 歳以上の小児にはラコサミドとして 1 日 2mg/kg（ドライシロップとして 20mg/kg）より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 2mg/kg（ドライシロップとして 20mg/kg）ずつ増量し、維持用量を体重 30kg 未満の小児には 1 日 6mg/kg（ドライシロップとして 60mg/kg）、体重 30kg 以上 50kg 未満の小児には 1 日 4mg/kg（ドライシロップとして 40mg/kg）とする。いずれも 1 日 2 回に分けて用時懸濁して経口投与する。なお、症状により体重 30kg 未満の小児には 1 日 12mg/kg（ドライシロップとして 120mg/kg）、体重 30kg 以上 50kg 未満の小児には 1 日 8mg/kg（ドライシロップとして 80mg/kg）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 2mg/kg（ドライシロップとして 20mg/kg）以下ずつ行うこと。ただし、体重 50kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

7. 用法及び用量に関連する注意

<効能共通>

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

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

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

＜強直間代発作＞

＊ 7.4 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。］

8. 重要な基本的注意

8.1 連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、少なくとも 1 週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。

8.2 浮動性めまい、霧視、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

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

8.4 易刺激性、興奮、攻撃性等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることもあるので、本剤投与中は患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。［8.5、15.1 参照］

8.5 患者及びその家族等に攻撃性、自殺企図等の精神症状発現の可能性について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。［8.4、15.1 参照］

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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

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

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度腎機能障害のある患者

[7.1、16.6.1参照]

9.2.2 血液透析を受けている末期腎機能障害患者

[7.1、16.6.2参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

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

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

[7.2、16.6.3参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットにおいて胎児移行性が認められている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等 ＊

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

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

9.8 高齢者

一般に高齢者では生理機能が低下している。[16.6.4参照]

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 房室ブロック、徐脈、失神（いずれも1%未満）

PR間隔の延長を起こすおそれがある。[8.3、9.1.1、10.2参照]

11.1.2 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（いずれも頻度不明）

発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.3 薬剤性過敏症症候群（頻度不明）

初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。なお、ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること[1)]。

11.1.4 無顆粒球症（頻度不明）

11.2 その他の副作用

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

13. 過量投与

13.1 症状

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

13.2 処置

本剤は血液透析により除去可能であり、発現している症状の程度に応じて血液透析の実施を考慮すること。[16.6.2参照]

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。[8.4、8.5参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 非臨床薬物動態試験において、ラコサミドはラットの水晶体に投与後35日目まで分布したが、ラットの26週間及び104週間反復投与毒性試験で眼に異常は認められず、イヌの52週間反復投与毒性試験において水晶体の変化は認められなかった。複視、霧視等の眼に関する副作用の発現率はプラセボ群より高く、16週間投与の日中共同第Ⅲ相試験のプラセボ群では1.6%に対し、本剤200mg/日群で4.9%、400mg/日群で12.2%、長期投与では5.5%であり、海外第Ⅲ相試験（併合成績）のプラセボ群

では 4.4%に対し、本剤 200mg/日群で 8.9%、400mg/日群で 18.0%、600mg/日群で 30.5%であった。[8.6 参照]

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

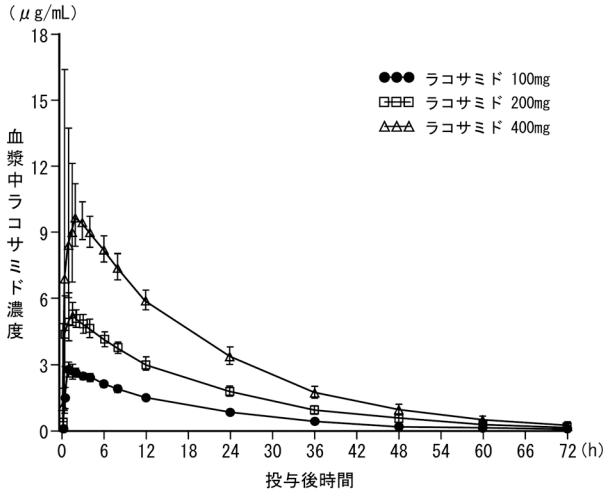
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 成人

(1) 単回投与

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



単回投与時の薬物動態パラメータ

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

幾何平均値［CV (%)］、t_{max} は中央値（範囲）

(2) 反復投与

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

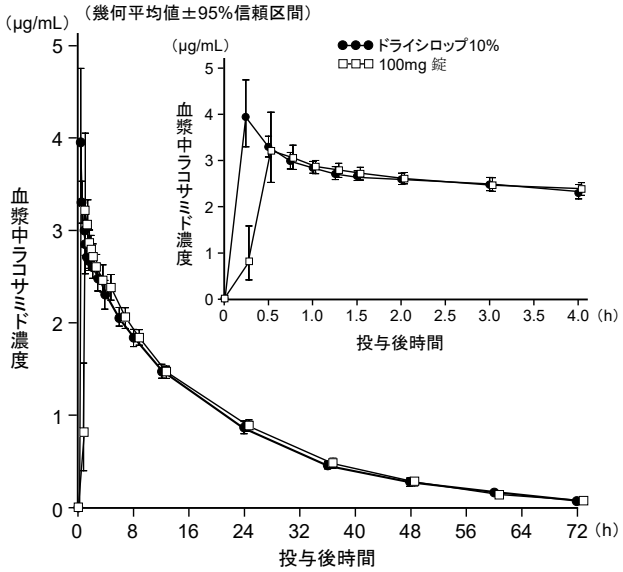
16.1.2 小児

非盲検 3 試験及び二重盲検 1 試験において 6 ヵ月[注1)]から 17 歳までの小児てんかん患者 414 例（日本人 46 例を含む）から得られた血漿中ラコサミド濃度を用いて母集団薬物動態解析を行い、小児におけるラコサミドの薬物動態パラメータを推定した。本解析におけるラコサミドの投与量は 2～18mg/kg/日を 1 日 2 回投与（体重 50kg 以上の小児での最高用量は 600mg/日[注2)]）であった。見かけの分布容積（Vd/F）は 0.71L/kg、見かけの全身クリアランス（CL/F）は体重及び年齢に依存し、体重 15kg の 4 歳児で 0.88L/h（0.058L/h/kg）、体重 25kg の 8 歳児で 1.18L/h（0.047L/h/kg）、体重 40kg の 12 歳児で 1.60L/h（0.040L/h/kg）、体重 50kg の 16 歳児で 1.83L/h（0.037L/h/kg）と推定された[4]。[7.1 参照]

注1）本剤は4歳以上の小児に対して適用を有している。
注2）本剤の承認された1日最高用量は、成人及び体重50kg以上の小児には400mg、体重30kg以上50kg未満の小児には8mg/kg、体重30kg未満の小児には12mg/kgである。

16.1.3 生物学的同等性

健康成人男性 24 例にラコサミド 100mg（ドライシロップ 10%を 1g 又は 100mg 錠を 1 錠）を空腹時単回投与したとき、ラコサミドの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。ドライシロップ 10%と 100mg 錠の生物学的同等性が確認された[5]。



単回投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	ドライシロップ 10% (例数=24)	100mg 錠 (例数=24)	幾何平均の比[a)] (90%信頼区間)
C_{max} (μg/mL)	4.46 [23.5]	4.24 [29.5]	1.05 (0.93 - 1.19)
AUC_{0-t} (μg・h/mL)	56.2 [14.7]	56.0 [15.7]	1.00 (0.99 - 1.02)
t_{max} (h)	0.25 (0.25 - 0.75)	0.50 (0.25 - 3.00)	-

C_{max} 及び AUC_{0-t} は幾何平均値［CV (%)］
t_{max} は中央値（範囲）
a) ドライシロップ/錠

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

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

16.2.2 バイオアベイラビリティ

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

16.3 分布

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

in vitro（ラコサミド 1.5～60μg/mL）及び *ex vivo*（ラコサミド 0.7～5.5μg/mL）試験の結果、ラコサミドの血漿蛋白結合率は 15%未満であった[7]。

16.4 代謝

ラコサミドは腎排泄及び代謝により体内から消失した。

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

16.5 排泄

16.5.1 健康成人男性各 5 例に[^{14}C]-ラコサミド 100mg(40μCi)を単回経口投与及び 1 時間で単回点滴静脈内投与したとき、投与後 168 時間までに、尿中に投与量の 94%及び 97%

が排泄され、糞中への排泄は0.5%未満であった。尿中へはラコサミド（約30～40%）、O-脱メチル体（約30%）、極性画分（約20%）及び他の微量な代謝物（0.5～2%）として排泄された[8]（外国人データ）。

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

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

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能の程度の異なる成人被験者にラコサミド100mgを単回経口投与したとき、AUC_{0-t}は腎機能正常者（CL_{CR}：≥80mL/min）と比較して、軽度低下者（CL_{CR}：50～<80mL/min）では27%、中等度低下者（CL_{CR}：30～<50mL/min）で22%、重度低下者（CL_{CR}：<30mL/min）で59%高く、C_{max}は軽度から重度の腎機能低下者で10～14%高かった。軽度から重度の腎機能低下者におけるO-脱メチル体のAUC_{0-t}は腎機能正常者の1.5～4.6倍であった[9]（外国人データ）。[7.1、9.2.1参照]

単回投与時の薬物動態パラメータ

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

幾何平均値［CV（%）］、AUC_{0-t}は0～96時間値、t_{max}は中央値（範囲）
CL_R：腎クリアランス
a）7例

16.6.2 血液透析を受けている末期腎機能障害患者

血液透析を受けている末期腎機能障害の成人被験者に、非透析時及び透析開始2.5時間前にラコサミド100mgを単回経口投与したとき、非透析時に比べ4時間の透析実施時ではラコサミドのAUC_{0-t}は46%減少し、透析による除去効率はラコサミド57%、O-脱メチル体53%であり、透析クリアランスはラコサミド140mL/min（8.40L/h）、O-脱メチル体149mL/min（8.94L/h）であった[9]（外国人データ）。[7.1、9.2.2、13.2参照]

単回投与時の薬物動態パラメータ

血液透析	非透析時	4時間透析時
例数	8	8
ラコサミド		
AUC_{0-t}（μg・h/mL）	43.2［20.2］	23.2［15.1］
C_{max}（μg/mL）	3.18［22.4］	2.79［22.1］
t_{max}（h）	0.50（0.5-4.0）	0.75（0.5-2.0）
$t_{1/2}$（h）	19.5［19.4］	19.2［26.8］
O-脱メチル体		
AUC_{0-t}（μg・h/mL）	6.63［74.3］	3.43［68.5］
C_{max}（μg/mL）	0.48［69.5］	0.22［69.1］

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

16.6.3 肝機能障害患者

肝機能が中等度に低下した成人（Child-Pugh分類B）にラコサミド100mg/回を1日2回5日間反復経口投与したとき、健康成人に比べてラコサミドの定常状態のAUC_{0-12h}及びC_{max}はそれぞれ61%及び50%高かった。また、体重で基準化した定常状態のAUC_{0-12h}及びC_{max}はそれぞれ47%及び37%高かった。重度肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）での薬物動態は検討していない[10]（外国人データ）。[2.2、7.2、9.3.1、9.3.2参照]

定常状態の薬物動態パラメータ

肝機能	正常	Child-Pugh分類B
例数	8	8
AUC_{0-12h}（μg・h/mL）	53.3［17.3］	85.9［21.7］
C_{max}（μg/mL）	5.83［13.3］	8.75［18.7］
t_{max}（h）	1.5（0.5-2.0）	1.5（0.5-2.0）
$t_{1/2}$（h）	14.8［19.7］	24.1［23.5］

幾何平均値［CV（%）］、t_{max}は中央値（範囲）

16.6.4 高齢者

65歳以上の高齢男性11例及び高齢女性12例にラコサミド100mg/回を1日2回5日間反復経口投与したとき、45歳以下の成人男性12例と比較して、高齢男性及び女性においてラコサミドの定常状態のAUC_{0-12h}はそれぞれ33%及び50%高く、C_{max}はそれぞれ29%及び53%高かった。また、体重で基準化したAUC_{0-12h}は高齢男性及び女性においてそれぞれ26%及び23%高かった[11]（外国人データ）。[9.8参照]

16.6.5 CYP2C19遺伝子多型

日本人及び中国人健康成人男性各18例を、CYP2C19遺伝子型に基づく代謝能分類により、急速代謝能者（UM：CYP2C19*1/*17）1例、高代謝能者（EM：CYP2C19*1/*1）17例、中間代謝能者（IM：CYP2C19*1/*2、CYP2C19*1/*3）10例、及び低代謝能者（PM：CYP2C19*2/*2、CYP2C19*2/*3）8例に分け、この集団にラコサミド100～400mgを単回経口投与したとき、ラコサミドの投与量及び体重で基準化した$AUC_{0-\infty}$は、EMに比べてPMで24%、IMで10%高かった[2]。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 薬物相互作用試験

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

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

16.7.2 臨床薬物相互作用試験

(1) カルバマゼピン

健康成人男性19例に、ラコサミド（200mg/回、1日2回）の定常状態において、強いCYP3A誘導薬及び中程度のCYP2C9誘導薬であるカルバマゼピン（200mg/回、1日2回）を併用反復経口投与したとき、カルバマゼピンはラコサミドの定常状態のAUC_{0-12h}及びC_{max}に影響を及ぼさなかった。健康成人男性18例に、カルバマゼピン（200mg/回、1日2回）の定常状態において、ラコサミド（200mg/回、1日2回）を併用反復経口投与したとき、ラコサミドはカルバマゼピンの定常状態のAUC_{0-12h}及びC_{max}に影響を及ぼさなかった[12]（外国人データ）。

(2) オメプラゾール

健康成人男性34例に、ラコサミド（300mg）の単回経口投与において、弱いCYP2C19阻害薬であるオメプラゾール（40mg/回、1日1回）を併用反復経口投与したとき、オメプラゾールはラコサミドのAUC_{0-t}及びC_{max}に影響を及ぼさなかった。CYP2C19基質であるオメプラゾール（40mg）の単回経口投与において、ラコサミド（300mg/回、1日2回）を併用反復経口投与したとき、ラコサミドはオメプラゾールのAUC_{0-t}及びC_{max}に影響を及ぼさなかった[13]（外国人データ）。

(3) ミダゾラム

健康成人男性 33 例に、CYP3A 基質であるミダゾラム（7.5mg）の単回経口投与において、ラコサミド（200mg/回、1 日 2 回）を併用反復経口投与したとき、ラコサミドはミダゾラムの C_{max} を 30%増加させたが AUC_{0-t} に影響を及ぼさなかった[14]（外国人データ）。

(4) ワルファリン

健康成人男性 16 例に、S-ワルファリンが CYP2C9 基質であるワルファリン（25mg）の単回経口投与において、ラコサミド（200mg/回、1 日 2 回）を併用反復経口投与したとき、ラコサミドは S 及び R-ワルファリンの AUC_{0-t} 及び C_{max} に影響を及ぼさず、プロトロンビン時間及びプロトロンビン時間の国際標準比（INR）の最大値及び AUC_{0-168h} に影響を及ぼさなかった[15]（外国人データ）。

16.7.3 母集団薬物動態解析

日本人及び外国人の成人及び小児のてんかん患者から得られた血漿中ラコサミド濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を行った。その結果、CYP 誘導作用を有する抗てんかん薬であるカルバマゼピン、フェニトイン又はフェノバルビタールの併用により、ラコサミドの定常状態の AUC は、成人及び小児で、各々25%及び 17%減少した[4),16)]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈部分発作（二次性全般化発作を含む）〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（単剤療法、成人）

新規に又は最近てんかんと診断された部分発作（二次性全般化発作を含む）又は未分類の全般性強直間代発作を有する 16 歳以上の患者を対象として、本剤 200～600mg/日[注1)] 又はカルバマゼピン徐放錠（CBZ-CR）400～1200mg/日[注2)] を単剤にて経口投与したとき、主要評価項目である Kaplan-Meier 法により推定した最終評価用量における 6 ヵ月間発作消失率は下表のとおりであり、群間差の 95%信頼区間の下限値は予め設定された非劣性限界値（－12%）を上回ったこと、CBZ-CR 群の 6 ヵ月間発作消失率に対する群間差の 95%信頼区間の下限値の比（相対差）は、予め設定した非劣性限界値（－20%）を上回ったことから、CBZ-CR に対する本剤の非劣性が確認された[17]。

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

a) Kaplan-Meier 法による推定値（過去 3 ヵ月間の発作回数（2 回以下、3 回以上）を層として Mantel-Haenszel 法により調整）
b) 本剤群の消失率－CBZ-CR 群の消失率
c) 消失率の群間差の 95%信頼区間の下限値 / CBZ-CR 群の消失率×100
d) Full Analysis Set
e) Per Protocol Set
f) 日本人症例 7 例を含む
g) 日本人症例 13 例を含む
h) 日本人症例 6 例を含む
i) 日本人症例 12 例を含む

なお、事後解析結果による本剤群で 400mg/日超への増量が必要となった患者を効果不十分例として扱った場合の FAS における発作が消失した患者数（割合（%））は 308[注3)]/444 例（69.4%）であり、Kaplan-Meier 法により推定した発作消失率［95%信頼区間］は 84.1%［80.5, 87.6］であった。

副作用発現頻度は、本剤群で 37.2%（165/444 例）であった。主な副作用は、浮動性めまい 7.9%（35/444 例）、疲労 5.6%（25/444 例）、傾眠 4.5%（20/444 例）であった。

注1）本剤の承認された1日最高用量は400mgである。
注2）カルバマゼピン徐放錠は本邦では承認されていない。
注3）200～400mg/日投与で発作が消失した患者数。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験（単剤療法、成人）

1 剤の既存の抗てんかん薬を投与している 16 歳以上の部分発作を有するてんかん患者を対象として、本剤 200～600mg/日[注4)] 経口投与による単剤療法へ切り替えたとき、6 ヵ月間発作消失患者の割合は 46.2%（6/13 例）であった。なお、事後解析として 400mg/日超への増量が必要となった患者を効果不十分例として扱った場合の、6 ヵ月間発作消失患者の割合は 30.8%（4/13 例）であった[18)]。

副作用発現頻度は、84.2%（16/19 例）であった。主な副作用は，浮動性めまい 42.1%（8/19 例）、傾眠 31.6%（6/19 例）、回転性めまい、悪心が各 10.5%（2/19 例）であった。

注4）本剤の承認された1日最高用量は400mgである。

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験（併用療法、成人）

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない部分発作を有する 16 歳以上の日本人及び中国人のてんかん患者 547 例（日本人患者 142 例を含む）を対象として、本剤 200、400mg/日又はプラセボを 16 週間経口投与（既存の抗てんかん薬 1～3 剤との併用）したとき、主要評価項目である観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数変化量は下表のとおりであり、プラセボ群と本剤 200mg/日及び 400mg/日群との間で統計学的に有意な差が認められた。なお、各群における 50%レスポンダーレート（28 日あたりの部分発作回数が観察期間と比べて 50%以上改善した患者の割合）は、プラセボ群 19.7%（36/183 例）、本剤 200mg/日群 38.5%（70/182 例）及び本剤 400mg/日群 49.2%（88/179 例）であった[19)]。

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

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

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

17.1.4 国際共同長期継続投与試験（成人）

国際共同第Ⅲ相試験（併用療法）を完了した日本及び中国の患者 473 例（日本人患者 123 例を含む）を対象として、本剤 100～400mg/日を 1 日 2 回に分けて経口投与したとき（中間報告、最長 767 日投与）、先行試験の観察期間からの 28 日あたりの部分発作回数減少率の中央値は 55.23%、50%レスポンダーレートは 56.3%（265/471 例）であった[20)]。

副作用発現頻度は、本剤群で 42.9%（203/473 例）であった。主な副作用は、浮動性めまい 17.8%（84/473 例）、傾眠 5.7%（27/473 例）、頭痛 3.8%（18/473 例）であった。

17.1.5 海外第Ⅲ相試験（小児）

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない部分発作を有する 4 歳以上 17 歳未満の小児てんかん患者 343 例を対象として、本剤（体重 30kg 未満の患者は 8～12mg/kg/日、体重 30～50kg 未満の患者は 6～8mg/kg/日、体重 50kg 以上の患者は 300～400mg/日）又はプラセボを 16 週間経口投与（既存の抗てんかん薬 1～3 剤との併用）したとき、主要評価項目である観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数変化量は下表のとおりであり、プラセボ群と本剤群との間で統計学的に有意な差が認められた[21)]。

	例数 a)	28日あたりの部分発作回数の変化量 b)	p値 c)	プラセボ群に対する減少率 d) [95%信頼区間]
プラセボ群	170	−1.55		
本剤群	170	−3.05	0.0003	31.72 [16.342, 44.277]

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

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

17.1.6 国際共同第Ⅱ相長期継続投与試験（小児）

4歳から17歳の直接登録された小児てんかん患者136例（日本人46例、外国人90例）を対象として、本剤12mg/kg/日（体重50kg以上の患者は600mg/日[注5)]）までを1日2回に分けて経口投与したとき、観察期間からの全治療期間における部分発作回数変化率の中央値は−52.73%（日本人で−27.63%、外国人で−60.56%）であった[22)]。
副作用発現頻度は、56.2%（77/137例）であった。主な副作用は、浮動性めまい20.4%（28/137例）、傾眠19.7%（27/137例）、振戦8.0%（11/137例）であった。

注5) 本剤の承認された1日最高用量は、成人及び体重50kg以上の小児には400mg、体重30kg以上50kg未満の小児には8mg/kg、体重30kg未満の小児には12mg/kgである。

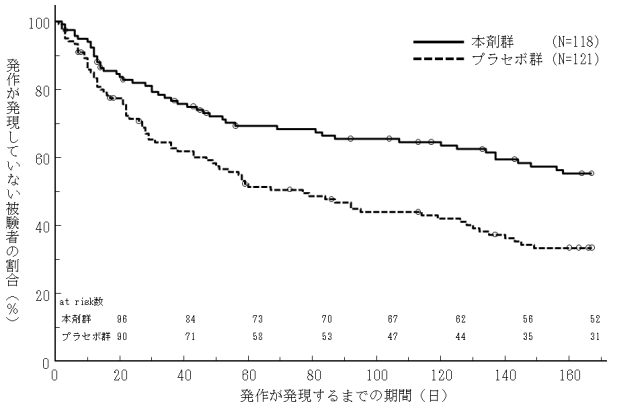
〈強直間代発作〉

＊17.1.7 国際共同第Ⅲ相試験（成人及び小児）

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない強直間代発作を有する4歳以上のてんかん患者242例（日本人患者30例を含む）を対象として、本剤（体重30kg未満の小児患者は8〜12mg/kg/日、体重30〜50kg未満の小児患者は6〜8mg/kg/日、体重50kg以上の小児及び成人患者は300〜400mg/日）又はプラセボを最長で24週間経口投与（既存の抗てんかん薬1〜3剤との併用）したとき、主要評価項目である24週間の治療期間における2回目の強直間代発作が発現するまでの時間は下表及び下図のとおりであり、プラセボと本剤群との間で統計学的に有意な差が認められた[23)]。

投与群	例数 a)	イベント発現までの日数（日） b) [95%信頼区間]	ハザード比 c) [95%信頼区間]	p値 c)
プラセボ群	121	77.0 [49.0, 128.0]	0.540 [0.377, 0.774]	<0.001
本剤群	118	− [144.0, −]		

a) Full Analysis Set
本剤群の1例は125件のイベントが発現した後に無作為化割付けされたため、2例は24週間の治療期間の発作情報が得られなかったため、解析に含めなかった
b) Kaplan-Meier法による24週間の治療期間における2回目の強直間代発作の発現までの時間の推定値（中央値）
「−」：本剤群では24週間の治療期間に2回目の強直間代発作が50%以上の症例に認められなかったため推定不能
c) 観察期間における28日あたりの強直間代発作の回数が2回以下の小児、2回以下の成人、2回超の小児又は成人を層としたCox比例ハザードモデルに基づく。Wald法により算出された



治療期間における2回目の強直間代発作が発現するまでの時間のKaplan-Meier曲線

副作用発現頻度は、本剤群で46.3%（56/121例）であった。主な副作用は、浮動性めまい17.4%（21/121例）、傾眠13.2%（16/121例）、悪心7.4%（9/121例）であった。

＊17.1.8 国際共同長期継続投与試験（成人及び小児）

国際共同第Ⅲ相試験（成人及び小児）を完了した患者及び当該試験での適格性基準のうち強直間代発作回数の基準のみを満たさなかった患者239例（日本人患者37例を含む）を対象として、本剤（体重50kg未満の小児患者は4〜12mg/kg/日、体重50kg以上の小児患者は200〜600mg/日、成人患者は200〜800mg/日[注6)]）を1日2回に分けて経口投与したとき（中間報告、最長1416日投与）、先行試験の観察期間からの治療期間における28日あたりの強直間代発作回数変化率の中央値は−88.52%であった[24)]。
副作用発現頻度は、34.7%（83/239例）であった。主な副作用は、浮動性めまい10.9%（26/239例）、傾眠5.9%（14/239例）、回転性めまい及び悪心3.8%（9/239例）であった。

注6) 本剤の承認された1日最高用量は、成人及び体重50kg以上の小児には400mg、体重30kg以上50kg未満の小児には8mg/kg、体重30kg未満の小児には12mg/kgである。

17.3 その他

17.3.1 心電図に対する影響

健康成人214例にラコサミド400mg/日、800mg/日[注7)]又はプラセボを1日2回に分けて6日間反復経口投与、又はモキシフロキサシン400mg/日を1日1回3日間反復経口投与したとき、ラコサミドはQTc間隔を延長しなかった。ラコサミド群のPR間隔の平均変化量は第6日目の投与1時間後に最大となり、プラセボ群との差は、400mg/日で7.3ms、800mg/日[注7)]で11.9msであった[25)]（外国人データ）。

注7) 本剤の承認された1日最高用量は400mgである。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ラコサミドは電位依存性ナトリウムチャネルの緩徐な不活性化を選択的に促進し、過興奮状態にある神経細胞膜を安定化させることによって抗けいれん作用を示すと考えられている[26)]。

18.2 てんかん発作に対する作用

ラコサミドは聴原性発作マウス、扁桃核キンドリング発作マウス、海馬キンドリング発作ラット、6Hzてんかん発作マウス及び最大電気ショック発作（マウス、ラット）の部分発作及び全般発作を反映した動物モデルにおいて発作を抑制した[27), 28)]。

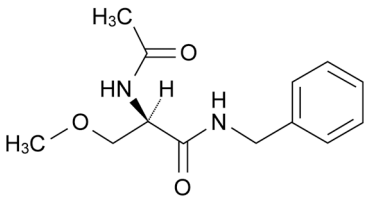
18.3 抗てんかん原性作用

扁桃核電気刺激キンドリングラットにおいて、キンドリング形成を抑制した[29)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ラコサミド（Lacosamide）
化学名：(2*R*)-2-Acetamido-*N*-benzyl-3-methoxypropanamide

構造式：



分子式：$C_{13}H_{18}N_2O_3$
分子量：250.29
融　点：140～146℃
性　状：白色～淡黄色の粉末である。ジメチルホルムアミド又はメタノールに溶けやすく、アセトン又は2-プロパノールにやや溶けやすく、水又は酢酸エチルにやや溶けにくく、アセトニトリル、エタノール(99.5)又はトルエンに溶けにくく、ヘプタンにほとんど溶けない。
分配係数：log P=0.25（1-オクタノール／水系、20℃）

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

［プラスチックボトル］　100g、500g

23. 主要文献

1) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群
2) 岡垣琢也 他：薬理と治療 2015;43:1307-1316
3) 社内資料：外国人健康成人におけるラコサミド反復投与時の薬物動態（2016年7月4日承認、CTD 2.7.6.3.3）
4) 社内資料：日本人及び外国人小児患者における母集団薬物動態解析（2019年1月8日承認、CTD 2.7.2.2.3）
5) 岡垣琢也 他：薬理と治療 2018;46:1331-1338
6) 社内資料：外国人健康成人におけるラコサミドの薬物動態に及ぼす食事の影響(2016年7月4日承認、CTD 2.7.6.1.1)
7) 寺田清人 他：臨床精神薬理 2018;21:1223-1234
8) Cawello W, et al.: Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2012;37:241-248
9) Cawello W, et al.: Clin Pharmacokinet. 2013;52:897-906
10) 社内資料：外国人肝機能低下者におけるラコサミドの薬物動態（2016年7月4日承認、CTD 2.7.6.4.5）
11) Schaefer C, et al.: Clin Drug Investig. 2015;35:255-265
12) Cawello W, et al.: J Clin Pharmacol. 2010;50:459-471
13) Cawello W, et al.: Clin Drug Investig. 2014;34:317-325
14) 社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用（2016年7月4日承認、CTD 2.7.6.5.9）
15) Stockis A, et al.: Epilepsia. 2013;54:1161-1166
16) 社内資料：ラコサミドに関する母集団薬物動態解析（2016年7月4日承認、CTD 2.7.2.2.5.2）
17) 社内資料：部分発作単剤療法の国際共同実薬対照試験
18) 社内資料：部分発作併用療法から単剤療法への切り替え試験
19) 社内資料：日本及び中国における部分発作併用療法のプラセボ対照比較試験（2016年7月4日承認、CTD 2.7.6.7.1）
20) 社内資料：日本及び中国における部分発作併用療法の長期継続投与試験（2016年7月4日承認、CTD 2.7.6.8.1）
21) 社内資料：小児患者を対象とした部分発作併用療法のプラセボ対照比較試験（2019年1月8日承認、CTD 2.7.6.3.1）
22) 社内資料：小児患者を対象とした部分発作併用療法の長期継続投与試験（2019年1月8日承認、CTD 2.7.6.4.1）
＊23) 社内資料：成人及び小児患者を対象とした強直間代発作併用療法の国際共同プラセボ対照試験
＊24) 社内資料：成人及び小児患者を対象とした強直間代発作併用療法の長期継続投与試験
25) Kropeit D, et al.: Acta Neurol Scand. 2015;132:346-354
26) Errington AC, et al.: Mol Pharmacol. 2008;73:157-169
27) 社内資料：The early evaluation of anticonvulsant drugs
28) 社内資料：Effects of lacosamide on fully-kindled seizures in the mouse amygdala kindling model
29) Brandt C, et al.: Epilepsia. 2006;47:1803-1809

24. 文献請求先及び問い合わせ先

第一三共株式会社　製品情報センター
〒103-8426　東京都中央区日本橋本町3-5-1
TEL：0120-189-132

26. 製造販売業者等

26.1 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

26.2 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

最新の添付文書を参照すること

＊202X 年 XX 月改訂（第 X 版、効能変更）
2020 年 6 月改訂（第 3 版）

日本標準商品分類番号
871139

	ビムパット点滴静注 100mg	ビムパット点滴静注 200mg
承認番号	30200AMX00047	23100AMX00019
販売開始	2020 年 6 月	2019年3月

貯　　法：室温保存
有効期間：
ビムパット点滴静注 100mg：24 ヵ月
ビムパット点滴静注 200mg：36 ヵ月

抗てんかん剤
劇薬、処方箋医薬品注）
ラコサミド注射液

ビムパット®点滴静注100mg
ビムパット®点滴静注200mg

VIMPAT® FOR I.V. INFUSION

注）注意-医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 重度の肝機能障害のある患者［9.3.1、16.6.3 参照］

3. 組成・性状
3.1 組成

販　売　名	ビムパット点滴静注 100mg	ビムパット点滴静注 200mg
成分・分量注）	1 バイアル（10mL）中 ラコサミド 100mg	1 バイアル（20mL）中 ラコサミド 200mg
添　加　剤	希塩酸	

注）本剤の実際の充てん量は表示量より多く、表示量を吸引するに足る量である。

3.2 製剤の性状

販　売　名	ビムパット点滴静注 100mg ビムパット点滴静注 200mg
性　　状	無色澄明の液
pH	3.8～5.0
浸 透 圧 比	約 1（生理食塩液に対する比）

＊4. 効能又は効果
一時的に経口投与ができない患者における、下記の治療に対するラコサミド経口製剤の代替療法
○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

6. 用法及び用量
ラコサミドの経口投与から本剤に切り替える場合：
通常、ラコサミド経口投与と同じ 1 日用量及び投与回数にて、1 回量を 30 分から 60 分かけて点滴静脈内投与する。
ラコサミドの経口投与に先立ち本剤を投与する場合：
成人：通常、成人にはラコサミドとして 1 日 100mg より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて増量し、維持用量を 1 日 200mg とするが、いずれも 1 日 2 回に分け、1 回量を 30 分から 60 分かけて点滴静脈内投与する。
小児：通常、4 歳以上の小児にはラコサミドとして 1 日 2mg/kg より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 2mg/kg ずつ増量し、維持用量を体重 30kg 未満の小児には 1 日 6mg/kg、体重 30kg 以上 50kg 未満の小児には 1 日 4mg/kg とする。いずれも 1 日 2 回に分け、1 回量を 30 分から 60 分かけて点滴静脈内投与する。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。
いずれの場合においても、症状により適宜増減できるが、1 日最高投与量及び増量方法は以下のとおりとすること。
成人：成人では 1 日最高投与量は 400mg を超えないこととし、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 100mg 以下ずつ行う。
小児：4 歳以上の小児のうち体重 30kg 未満の小児では 1 日 12mg/kg、体重 30kg 以上 50kg 未満の小児では 1 日 8mg/kg を超えないこととし、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 2mg/kg 以下ずつ行う。ただし、体重 50kg 以上の小児では、成人と同じ 1 日最高投与量及び増量方法とすること。

7. 用法及び用量に関連する注意
〈効能共通〉
7.1 クレアチニンクリアランスが 30mL/min 以下の重度及び末期腎機能障害のある患者には、成人は 1 日最高用量を 300mg、小児は 1 日最高用量を 25%減量とするなど慎重に投与すること。また、血液透析を受けている患者では、1 日用量に加えて、血液透析後に最大で 1 回用量の半量の追加投与を考慮すること。［9.2.1、9.2.2、16.1.2、16.6.1、16.6.2 参照］
7.2 軽度又は中等度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh 分類 A 及び B）には、成人は 1 日最高用量を 300mg、小児は 1 日最高用量を 25%減量とするなど慎重に投与すること。［9.3.2、16.6.3 参照］
7.3 本剤の 1 日最高用量は体重 30kg 未満の小児では 1 日 12mg/kg、体重 30kg 以上 50kg 未満の小児では 1 日 8mg/kg である。本剤を 1 日 8mg/kg を超えて投与している体重 30kg 未満の小児が、成長に伴い安定的に体重が 30kg 以上となった場合には、患者の状態を十分に観察し、効果及び副作用の発現を考慮したうえで、適切な用量を検討すること。なお、急激な減量は避けること。
7.4 点滴静脈内投与から経口投与に切り替える際の経口投与の用法及び用量は、点滴静脈内投与と同じ 1 日用量及び投与回数とすること。
7.5 経口投与が可能になった場合は速やかにラコサミド経口製剤に切り替えること。［国内外の臨床試験において、5 日間を超えた点滴静脈内投与の使用経験はない。］
＜強直間代発作＞
＊7.6 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。］

8. 重要な基本的注意
8.1 連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、ラコサミドの投与を中止する場合には、少なくとも 1 週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。

8.2 浮動性めまい、霧視、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

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

8.4 易刺激性、興奮、攻撃性等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることもあるので、本剤投与中は患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。[8.5、15.1参照]

8.5 患者及びその家族等に攻撃性、自殺企図等の精神症状発現の可能性について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。[8.4、15.1参照]

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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

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

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度腎機能障害のある患者

[7.1、16.6.1参照]

9.2.2 血液透析を受けている末期腎機能障害患者 ＊

[7.1、16.6.2参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

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

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

[7.2、16.6.3参照]

9.5 妊婦 ＊

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 ＊

ラットにおいて胎児移行性が認められている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

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

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

9.8 高齢者

一般に高齢者では生理機能が低下している。[16.6.4参照]

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 房室ブロック、徐脈、失神（いずれも1%未満）

PR間隔の延長を起こすおそれがある。[8.3、9.1.1、10.2参照]

11.1.2 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis:TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（いずれも頻度不明）

発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.3 薬剤性過敏症症候群（頻度不明）

初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。なお、ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること[1)]。

11.1.4 無顆粒球症（頻度不明）

11.2 その他の副作用

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

注）国内臨床試験（経口剤から注射剤への切り替え試験）で認められた副作用

13. 過量投与

13.1 症状

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

告されている。

13.2 処置

本剤は血液透析により除去可能であり、発現している症状の程度に応じて血液透析の実施を考慮すること。[16.6.2 参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は希釈なしで投与できる。希釈する場合は生理食塩液、5%ブドウ糖注射液又は乳酸リンゲル液で希釈すること。希釈後は、速やかに使用すること。

14.1.2 希釈後、変色又は溶液中に異物を認める場合は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

本剤の残液は廃棄すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした 199 のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約 2 倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 1.9 人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000 人あたり 2.4 人多いと計算されている。[8.4、8.5 参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 非臨床薬物動態試験において、ラコサミドはラットの水晶体に投与後 35 日目まで分布したが、ラットの 26 週間及び 104 週間反復投与毒性試験で眼に異常は認められず、イヌの 52 週間反復投与毒性試験において水晶体の変化は認められなかった。複視、霧視等の眼に関する副作用の発現率はプラセボ群より高く、16 週間投与の日中共同第Ⅲ相試験のプラセボ群では 1.6%に対し、ラコサミド 200mg/日群で 4.9%、400mg/日群で 12.2%、長期投与では 5.5%であり、海外第Ⅲ相試験（併合成績）のプラセボ群では4.4%に対し、ラコサミド200mg/日群で8.9%、400mg/日群で 18.0%、600mg/日群で 30.5%であった。[8.6 参照]

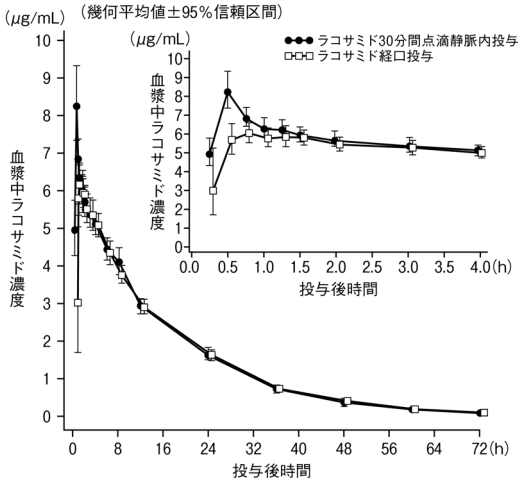
15.2.2 欠神発作モデルである WAG/Rij ラット（3、10 及び 30mg/kg を腹腔内投与）及びストラスブール遺伝性欠神てんかんラット（15.6 及び 31.2mg/kg を腹腔内投与）において、欠神発作の増悪が認められた。

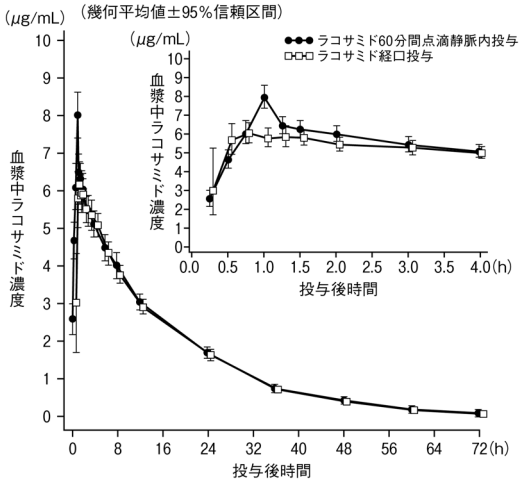
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 成人

日本人健康成人にラコサミド200mg を 30 分間又は 60 分間点滴静脈内投与又は経口投与したとき、ラコサミドの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。経口投与時と比較して、点滴静脈内投与時の AUC_{0-t} 及び C_{max} は同程度であった。なお、ラコサミド錠の絶対バイオアベイラビリティはほぼ100%であった[2)]。





単回投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	30 分間点滴静注	60 分間点滴静注	経口投与
例数	23	24	24
AUC_{0-t} (μg・h/mL)	110 [15.6]	111 [16.2]	106 [15.7]
C_{max} (μg/mL)	8.47 [25.3]	7.99 [16.7]	7.60 [28.6]
t_{max} (h)	0.5167 (0.500-8.00)	1.000 (1.00-1.27)	0.7500 (0.233-2.98)
$t_{1/2}$ (h)	12.1 [16.6]	12.3 [18.4]	12.3 [15.8]

幾何平均値 [CV (%)]、t_{max} は中央値（範囲）

比較	薬物動態パラメータ	幾何平均の比	
		点推定値	90%信頼区間
30 分間点滴静注／経口投与	AUC_{0-t}	1.037	1.010, 1.064
	C_{max}	1.110	1.019, 1.209
60 分間点滴静注／経口投与	AUC_{0-t}	1.043	1.017, 1.070
	C_{max}	1.052	0.967, 1.145

16.1.2 小児

非盲検 3 試験及び二重盲検 1 試験において 6 ヵ月[注1)]から 17 歳までの小児てんかん患者 414 例（日本人 46 例を含む）から得られた血漿中ラコサミド濃度を用いて母集団薬物動態解析を行い、小児におけるラコサミドの薬物動態パラメータを推定した。本解析におけるラコサミドの投与量は 2～18mg/kg/日を 1 日 2 回投与（体重 50kg 以上の小児での最高用量は 600mg/日[注2)]）であった。見かけの分布容積（Vd/F）は 0.71L/kg、見かけの全身クリアランス（CL/F）は体重及び年齢に依存し、体重 15kg の 4 歳児で 0.88L/h（0.058L/h/kg）、体重 25kg の 8 歳児で 1.18L/h（0.047L/h/kg）、体重 40kg の 12 歳児で 1.60L/h（0.040L/h/kg）、体重 50kg の 16 歳児で 1.83L/h（0.037L/h/kg）と推定された[3)]。[7.1 参照]

注1）本剤は4歳以上の小児に対して適用を有している。

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

体重30kg未満の小児には12mg/kgである。

16.3 分布

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

in vitro（ラコサミド1.5～60μg/mL）及び*ex vivo*（ラコサミド0.7～5.5μg/mL）試験の結果、ラコサミドの血漿蛋白結合率は15%未満であった[2)]。

16.4 代謝

ラコサミドは腎排泄及び代謝により体内から消失した。*in vitro*試験の結果、薬理学的に不活性な主代謝物であるO-脱メチル体生成に主に寄与するCYP分子種は、CYP3A4、CYP2C9及びCYP2C19であった。

16.5 排泄

16.5.1 健康成人男性各5例に[^{14}C]-ラコサミド100mg(40μCi)を単回経口投与及び1時間で単回点滴静脈内投与したとき、投与後168時間までに、尿中に投与量の94%及び97%が排泄され、糞中への排泄は0.5%未満であった。尿中へはラコサミド（約30～40%）、O-脱メチル体（約30%）、極性画分（約20%）及び他の微量な代謝物（0.5～2%）として排泄された[4)]（外国人データ）。

16.5.2 健康成人男性にラコサミド100～400mgを単回経口投与したとき、投与72時間後までの尿中排泄率は、ラコサミド29～33%、O-脱メチル体10～15%であった。血漿中O-脱メチル体のAUC_{0-t}は血漿中ラコサミドの約10%であった[5)]。

16.5.3 健康成人にラコサミド200mgを30分間で単回点滴静脈内投与したとき、全身クリアランス（CL）は1.78L/hであり、ラコサミド200mgを単回経口投与したとき、見かけの全身クリアランス(CL/F)は1.84L/hであった[2)]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者（経口剤における試験成績）

腎機能の程度の異なる成人被験者にラコサミド100mgを単回経口投与したとき、AUC_{0-t}は腎機能正常者（CL_{CR}：≥80mL/min）と比較して、軽度低下者(CL_{CR}:50～<80mL/min)では27%、中等度低下者（CL_{CR}：30～<50mL/min）で22%、重度低下者（CL_{CR}：<30mL/min）で59%高く、C_{max}は軽度から重度の腎機能低下者で10～14%高かった。軽度から重度の腎機能低下者におけるO-脱メチル体のAUC_{0-t}は腎機能正常者の1.5～4.6倍であった[6)](外国人データ)。[7.1、9.2.1参照]

単回投与時の薬物動態パラメータ

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

幾何平均値［CV（%）］、AUC_{0-t}は0～96時間値、t_{max}は中央値（範囲）
CL_R：腎クリアランス
a）7例

16.6.2 血液透析を受けている末期腎機能障害患者（経口剤における試験成績）

血液透析を受けている末期腎機能障害の成人被験者に、非透析時及び透析開始2.5時間前にラコサミド100mgを単回経口投与したとき、非透析時に比べ4時間の透析実施時ではラコサミドのAUC_{0-t}は46%減少し、透析による除去効率はラコサミド57%、O-脱メチル体53%であり、透析クリアランスはラコサミド140mL/min(8.40L/h)、O-脱メチル体149mL/min(8.94L/h)であった[6)](外国人データ)。[7.1、9.2.2、13.2参照]

単回投与時の薬物動態パラメータ

血液透析	非透析時	4時間透析時
例数	8	8
ラコサミド		
AUC_{0-t}（μg・h/mL）	43.2［20.2］	23.2［15.1］
C_{max}（μg/mL）	3.18［22.4］	2.79［22.1］
t_{max}（h）	0.50（0.5-4.0）	0.75（0.5-2.0）
$t_{1/2}$（h）	19.5［19.4］	19.2［26.8］
O-脱メチル体		
AUC_{0-t}（μg・h/mL）	6.63［74.3］	3.43［68.5］
C_{max}（μg/mL）	0.48［69.5］	0.22［69.1］

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

16.6.3 肝機能障害患者（経口剤における試験成績）

肝機能が中等度に低下した成人（Child-Pugh分類B）にラコサミド100mg/回を1日2回5日間反復経口投与したとき、健康成人に比べてラコサミドの定常状態のAUC_{0-12h}及びC_{max}はそれぞれ61%及び50%高かった。また、体重で基準化した定常状態のAUC_{0-12h}及びC_{max}はそれぞれ47%及び37%高かった。重度肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）での薬物動態は検討していない[7)]（外国人データ）。[2.2、7.2、9.3.1、9.3.2参照]

定常状態の薬物動態パラメータ

肝機能	正常	Child-Pugh分類B
例数	8	8
AUC_{0-12h}（μg・h/mL）	53.3［17.3］	85.9［21.7］
C_{max}（μg/mL）	5.83［13.3］	8.75［18.7］
t_{max}（h）	1.5（0.5-2.0）	1.5（0.5-2.0）
$t_{1/2}$（h）	14.8［19.7］	24.1［23.5］

幾何平均値［CV（%）］、t_{max}は中央値（範囲）

16.6.4 高齢者（経口剤における試験成績）

65歳以上の高齢男性11例及び高齢女性12例にラコサミド100mg/回を1日2回5日間反復経口投与したとき、45歳以下の成人男性12例と比較して、高齢男性及び女性においてラコサミドの定常状態のAUC_{0-12h}はそれぞれ33%及び50%高く、C_{max}はそれぞれ29%及び53%高かった。また、体重で基準化したAUC_{0-12h}は高齢男性及び女性においてそれぞれ26%及び23%高かった[8)]（外国人データ）。[9.8参照]

16.6.5 CYP2C19遺伝子多型（経口剤における試験成績）

日本人及び中国人健康成人男性各18例を、CYP2C19遺伝子型に基づく代謝能分類により、急速代謝能者（UM：CYP2C19*1/*17）1例、高代謝能者（EM：CYP2C19*1/*1）17例、中間代謝能者（IM：CYP2C19*1/*2、CYP2C19*1/*3）10例、及び低代謝能者（PM：CYP2C19*2/*2、CYP2C19*2/*3）8例に分け、この集団にラコサミド100～400mgを単回経口投与したとき、ラコサミドの投与量及び体重で基準化した$AUC_{0-\infty}$は、EMに比べてPMで24%、IMで10%高かった[5)]。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 薬物相互作用試験

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

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

16.7.2 臨床薬物相互作用試験（経口剤における試験成績）

(1) カルバマゼピン

健康成人男性 19 例に、ラコサミド（200mg/回、1 日 2 回）の定常状態において、強い CYP3A 誘導薬及び中程度の CYP2C9 誘導薬であるカルバマゼピン（200mg/回、1 日 2 回）を併用反復経口投与したとき、カルバマゼピンはラコサミドの定常状態の $AUC_{0\text{-}12h}$ 及び C_{max} に影響を及ぼさなかった。健康成人男性 18 例に、カルバマゼピン（200mg/回、1 日 2 回）の定常状態において、ラコサミド（200mg/回、1 日 2 回）を併用反復経口投与したとき、ラコサミドはカルバマゼピンの定常状態の $AUC_{0\text{-}12h}$ 及び C_{max} に影響を及ぼさなかった[9]（外国人データ）。

(2) オメプラゾール

健康成人男性 34 例に、ラコサミド（300mg）の単回経口投与において、弱い CYP2C19 阻害薬であるオメプラゾール（40mg/回、1 日 1 回）を併用反復経口投与したとき、オメプラゾールはラコサミドの $AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} に影響を及ぼさなかった。CYP2C19 基質であるオメプラゾール（40mg）の単回経口投与において、ラコサミド（300mg/回、1 日 2 回）を併用反復経口投与したとき、ラコサミドはオメプラゾールの $AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} に影響を及ぼさなかった[10]（外国人データ）。

(3) ミダゾラム

健康成人男性 33 例に、CYP3A 基質であるミダゾラム（7.5mg）の単回経口投与において、ラコサミド（200mg/回、1 日 2 回）を併用反復経口投与したとき、ラコサミドはミダゾラムの C_{max} を 30%増加させたが $AUC_{0\text{-}t}$ に影響を及ぼさなかった[11]（外国人データ）。

(4) ワルファリン

健康成人男性 16 例に、S-ワルファリンが CYP2C9 基質であるワルファリン（25mg）の単回経口投与において、ラコサミド（200mg/回、1 日 2 回）を併用反復経口投与したとき、ラコサミドは S 及び R-ワルファリンの $AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} に影響を及ぼさず、プロトロンビン時間及びプロトロンビン時間の国際標準比（INR）の最大値及び $AUC_{0\text{-}168h}$ に影響を及ぼさなかった[12]（外国人データ）。

16.7.3 母集団薬物動態解析（経口剤における試験成績）

日本人及び外国人の成人及び小児のてんかん患者から得られた血漿中ラコサミド濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を行った。その結果、CYP 誘導作用を有する抗てんかん薬であるカルバマゼピン、フェニトイン又はフェノバルビタールの併用により、ラコサミドの定常状態の AUC は、成人及び小児で、各々25%及び 17%減少した[3),13)]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈部分発作（二次性全般化発作を含む）〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験（経口剤から注射剤への切り替え試験、成人）

部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する日本人の成人てんかん患者 9 例を対象として、ラコサミド 200～400mg/日の経口投与の代替療法として 5 日間の点滴静注に切り替えたとき、登録前の 8 週間（先行試験の経口投与時）と比べて、1 日あたりの発作回数の分布と発作型に違いはなかった[2)]。

副作用発現頻度は 22.2%（2/9 例、3 件）で、嘔吐 11.1%（1/9 例）、注射部位紅斑 11.1%（1/9 例）、処置による頭痛 11.1%（1/9 例）であった。

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（単剤療法、成人）

新規に又は最近てんかんと診断された部分発作（二次性全般化発作を含む）又は未分類の全般性強直間代発作を有する 16 歳以上の患者を対象として、ラコサミド 200～600mg/日[注1)] 又はカルバマゼピン徐放錠（CBZ-CR）400～1200mg/日[注2)] を単剤にて経口投与したとき、主要評価項目である Kaplan-Meier 法により推定した最終評価用量における 6 ヵ月間発作消失率は下表のとおりであり、群間差の 95%信頼区間の下限値は予め設定された非劣性限界値（−12%）を上回ったこと、CBZ-CR 群の 6 ヵ月間発作消失率に対する群間差の 95%信頼区間の下限値の比（相対差）は、予め設定した非劣性限界値（−20%）を上回ったことから、CBZ-CR に対するラコサミドの非劣性が確認された[14)]。

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

a) Kaplan-Meier 法による推定値（過去 3 ヵ月間の発作回数（2 回以下、3 回以上）を層として Mantel-Haenszel 法により調整）
b) ラコサミド群の消失率−CBZ-CR 群の消失率
c) 消失率の群間差の 95%信頼区間の下限値/CBZ-CR 群の消失率×100
d) Full Analysis Set
e) Per Protocol Set
f) 日本人症例 7 例を含む
g) 日本人症例 13 例を含む
h) 日本人症例 6 例を含む
i) 日本人症例 12 例を含む

なお、事後解析結果によるラコサミド群で 400mg/日超への増量が必要となった患者を効果不十分例として扱った場合の FAS における発作が消失した患者数（割合（%））は 308[注3)]/444 例（69.4%）であり、Kaplan-Meier 法により推定した発作消失率［95%信頼区間］は 84.1%［80.5, 87.6］であった。

副作用発現頻度は、ラコサミド群で 37.2%（165/444 例）であった。主な副作用は、浮動性めまい 7.9%（35/444 例）、疲労 5.6%（25/444 例）、傾眠 4.5%（20/444 例）であった。

注1）本剤の承認された1日最高用量は400mgである。
注2）カルバマゼピン徐放錠は本邦では承認されていない。
注3）200～400mg/日投与で発作が消失した患者数。

17.1.3 国内第Ⅲ相試験（単剤療法、成人）

1 剤の既存の抗てんかん薬を投与している 16 歳以上の部分発作を有するてんかん患者を対象として、ラコサミド 200～600mg/日[注4)] 経口投与による単剤療法へ切り替えたとき、6 ヵ月間発作消失患者の割合は 46.2%（6/13 例）であった。なお、事後解析として 400mg/日超への増量が必要となった患者を効果不十分例として扱った場合の、6 ヵ月間発作消失患者の割合は 30.8%（4/13 例）であった[15)]。副作用発現頻度は、84.2%（16/19 例）であった。主な副作用は、浮動性めまい 42.1%（8/19 例）、傾眠 31.6%（6/19 例）、回転性めまい、悪心が各 10.5%（2/19 例）であった。

注4）本剤の承認された1日最高用量は400mgである。

17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験（併用療法、成人）

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない部分発作を有する 16 歳以上の日本人及び中国人のてんかん患者 547 例（日本人患者 142 例を含む）を対象として、ラコサミド 200、400mg/日又はプラセボを 16 週間経口投与（既存の抗てんかん薬 1～3 剤との併用）したとき、主要評価項目である観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数変化量は下表のとおりであり、プラセボ群とラコサミド 200mg/日及び 400mg/日群との間で統計学的に有意な差が認められた。なお、各群における 50%レスポンダーレート（28 日あたりの部分発作回数が観察期間と比べて 50%以上改善した患者の割合）は、プラセボ群 19.7%（36/183 例）、ラコサミド 200mg/日群 38.5%（70/182 例）及びラコサミド 400mg/日群 49.2%（88/179 例）であった[16)]。

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

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

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

17.1.5 国際共同長期継続投与試験（成人）

国際共同第Ⅲ相試験（併用療法）を完了した日本及び中国の患者473例（日本人患者123例を含む）を対象として、ラコサミド100～400mg/日を1日2回に分けて経口投与したとき（中間報告、最長767日投与）、先行試験の観察期間からの28日あたりの部分発作回数減少率の中央値は55.23%、50%レスポンダーレートは56.3%(265/471例）であった[17]。

副作用発現頻度は、ラコサミド群で42.9%（203/473例）であった。主な副作用は、浮動性めまい17.8%（84/473例）、傾眠5.7%（27/473例）、頭痛3.8%（18/473例）であった。

17.1.6 海外第Ⅲ相試験（小児）

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない部分発作を有する4歳以上17歳未満の小児てんかん患者343例を対象として、ラコサミド（体重30kg未満の患者は8～12mg/kg/日、体重30～50kg未満の患者は6～8mg/kg/日、体重50kg以上の患者は300～400mg/日）又はプラセボを16週間経口投与（既存の抗てんかん薬1～3剤との併用）したとき、主要評価項目である観察期間に対する維持期間の28日あたりの部分発作回数変化量は下表のとおりであり、プラセボ群とラコサミド群との間で統計学的に有意な差が認められた[18]。

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

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

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

17.1.7 国際共同第Ⅱ相長期継続投与試験（小児）

4歳から17歳の直接登録された小児てんかん患者136例（日本人46例、外国人90例）を対象として、ラコサミド12mg/kg/日（体重50kg以上の患者は600mg/日[注5)]）までを1日2回に分けて経口投与したとき、観察期間からの全治療期間における部分発作回数変化率の中央値は−52.73%（日本人で−27.63%、外国人で−60.56%）であった[19]。

副作用発現頻度は、56.2%（77/137例）であった。主な副作用は、浮動性めまい20.4%（28/137例）、傾眠19.7%（27/137例）、振戦8.0%（11/137例）であった。

注5）本剤の承認された1日最高用量は、成人及び体重50kg以上の小児には400mg、体重30kg以上50kg未満の小児には8mg/kg、体重30kg未満の小児には12mg/kgである。

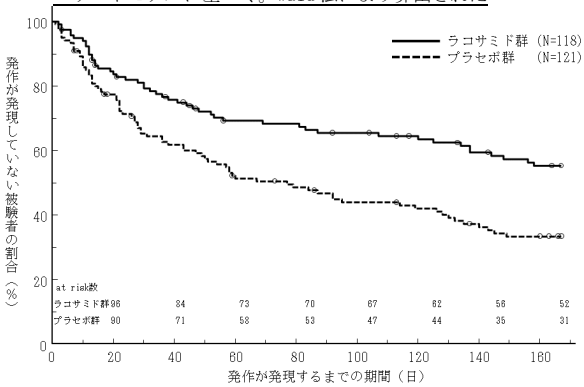
〈強直間代発作〉

＊17.1.8 国際共同第Ⅲ相試験（成人及び小児）

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない強直間代発作を有する4歳以上のてんかん患者242例（日本人患者30例を含む）を対象として、ラコサミド（体重30kg未満の小児患者は8～12mg/kg/日、体重30～50kg未満の小児患者は6～8mg/kg/日、体重50kg以上の小児及び成人患者は300～400mg/日）又はプラセボを最長で24週間経口投与（既存の抗てんかん薬1～3剤との併用）したとき、主要評価項目である24週間の治療期間における2回目の強直間代発作が発現するまでの時間は下表及び下図のとおりであり、プラセボとラコサミド群との間で統計学的に有意な差が認められた[20]。

投与群	例数 a)	イベント発現までの日数（日） b) [95%信頼区間]	ハザード比 c) [95%信頼区間]	p値 c)
プラセボ群	121	77.0 [49.0, 128.0]	0.540 [0.377, 0.774]	<0.001
ラコサミド群	118	− [144.0, −]		

a) Full Analysis Set
ラコサミド群の1例は125件のイベントが発現した後に無作為化割付けされたため、2例は24週間の治療期間の発作情報が得られなかったため、解析に含めなかった
b) Kaplan-Meier法による24週間の治療期間における2回目の強直間代発作の発現までの時間の推定値（中央値）
「−」：ラコサミド群では24週間の治療期間に2回目の強直間代発作が50%以上の症例に認められなかったため推定不能
c) 観察期間における28日あたりの強直間代発作の回数が2回以下の小児、2回以下の成人、2回超の小児又は成人を層としたCox比例ハザードモデルに基づく。Wald法により算出された



治療期間における2回目の強直間代発作が発現するまでの時間のKaplan-Meier曲線

副作用発現頻度は、ラコサミド群で46.3%（56/121例）であった。主な副作用は、浮動性めまい17.4%（21/121例）、傾眠13.2%（16/121例）、悪心7.4%（9/121例）であった。

＊17.1.9 国際共同長期継続投与試験（成人及び小児）

国際共同第Ⅲ相試験（成人及び小児）を完了した患者及び当該試験での適格性基準のうち強直間代発作回数の基準のみを満たさなかった患者239例（日本人患者37例を含む）を対象として、ラコサミド（体重50kg未満の小児患者は4～12mg/kg/日、体重50kg以上の小児患者は200～600mg/日、成人患者は200～800mg/日[注6)]）を1日2回に分けて経口投与したとき（中間報告、最長1416日投与）、先行試験の観察期間からの治療期間における28日あたりの強直間代発作回数変化率の中央値は−88.52%であった[21]。

副作用発現頻度は、34.7%（83/239例）であった。主な副作用は、浮動性めまい10.9%（26/239例）、傾眠5.9%（14/239例）、回転性めまい及び悪心3.8%（9/239例）であった。

注6）本剤の承認された1日最高用量は、成人及び体重50kg以上の

小児には400mg、体重30kg以上50kg未満の小児には8mg/kg、体重30kg未満の小児には12mg/kgである。

17.3 その他

17.3.1 心電図に対する影響（経口剤における試験成績）

健康成人214例にラコサミド400mg/日、800mg/日[注7)]又はプラセボを1日2回に分けて6日間反復経口投与、又はモキシフロキサシン400mg/日を1日1回3日間反復経口投与したとき、ラコサミドはQTc間隔を延長しなかった。ラコサミド群のPR間隔の平均変化量は第6日目の投与1時間後に最大となり、プラセボ群との差は、400mg/日で7.3ms、800mg/日[注7)]で11.9msであった[22)]（外国人データ）。

注7）本剤の承認された1日最高用量は400mgである。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ラコサミドは電位依存性ナトリウムチャネルの緩徐な不活性化を選択的に促進し、過興奮状態にある神経細胞膜を安定化させることによって抗けいれん作用を示すと考えられている[23)]。

18.2 てんかん発作に対する作用

ラコサミドは聴原性発作マウス、扁桃核キンドリング発作マウス、海馬キンドリング発作ラット、6Hzてんかん発作マウス及び最大電気ショック発作（マウス、ラット）の部分発作及び全般発作を反映した動物モデルにおいて発作を抑制した[24),25)]。

18.3 抗てんかん原性作用

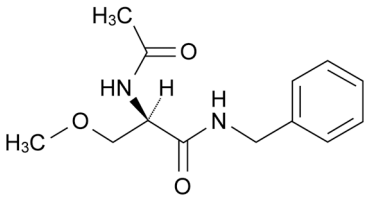
扁桃核電気刺激キンドリングラットにおいて、キンドリング形成を抑制した[26)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ラコサミド（Lacosamide）

化学名：(2*R*)-2-Acetamido-*N*-benzyl-3-methoxypropanamide

構造式：



分子式：$C_{13}H_{18}N_2O_3$

分子量：250.29

融　点：140～146℃

性　状：白色～淡黄色の粉末である。ジメチルホルムアミド又はメタノールに溶けやすく、アセトン又は2-プロパノールにやや溶けやすく、水又は酢酸エチルにやや溶けにくく、アセトニトリル、エタノール(99.5)又はトルエンに溶けにくく、ヘプタンにほとんど溶けない。

分配係数：log P=0.25（1-オクタノール／水系、20℃）

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈ビムパット点滴静注 100mg〉

5バイアル

〈ビムパット点滴静注 200mg〉

5バイアル

23. 主要文献

1) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群
2) 寺田清人 他：臨床精神薬理 2018;21:1223-1234
3) 社内資料：日本人及び外国人小児患者における母集団薬物動態解析（2019年1月8日承認、CTD 2.7.2.2.3）
4) Cawello W, et al.：Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2012;37:241-248.
5) 岡垣琢也 他：薬理と治療 2015;43:1307-1316
6) Cawello W, et al.：Clin Pharmacokinet. 2013;52:897-906
7) 社内資料：外国人肝機能低下者におけるラコサミドの薬物動態（2016年7月4日承認、CTD 2.7.6.4.5）
8) Schaefer C, et al.：Clin Drug Investig. 2015;35:255-265
9) Cawello W, et al.：J Clin Pharmacol. 2010;50:459-471
10) Cawello W, et al.：Clin Drug Investig. 2014;34:317-325
11) 社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用（2016年7月4日承認、CTD 2.7.6.5.9）
12) Stockis A, et al.：Epilepsia. 2013;54:1161-1166
13) 社内資料：ラコサミドに関する母集団薬物動態解析（2016年7月4日承認、CTD 2.7.2.2.5.2）
14) 社内資料：部分発作単剤療法の国際共同実薬対照試験
15) 社内資料：部分発作併用療法から単剤療法への切り替え試験
16) 社内資料：日本及び中国における部分発作併用療法のプラセボ対照比較試験（2016年7月4日承認、CTD 2.7.6.7.1）
17) 社内資料：日本及び中国における部分発作併用療法の長期継続投与試験（2016年7月4日承認、CTD 2.7.6.8.1）
18) 社内資料：小児患者を対象とした部分発作併用療法のプラセボ対照比較試験（2019年1月8日承認、CTD 2.7.6.3.1）
19) 社内資料：小児患者を対象とした部分発作併用療法の長期継続投与試験（2019年1月8日承認、CTD 2.7.6.4.1）
＊20) 社内資料：成人及び小児患者を対象とした強直間代発作併用療法の国際共同プラセボ対照試験
＊21) 社内資料：成人及び小児患者を対象とした強直間代発作併用療法の長期継続投与試験
22) Kropeit D, et al.：Acta Neurol Scand. 2015;132:346-354
23) Errington AC, et al.：Mol Pharmacol. 2008;73:157-169
24) 社内資料：The early evaluation of anticonvulsant drugs
25) 社内資料：Effects of lacosamide on fully-kindled seizures in the mouse amygdala kindling model
26) Brandt C, et al.：Epilepsia. 2006;47:1803-1809

24. 文献請求先及び問い合わせ先

第一三共株式会社　製品情報センター
〒103-8426　東京都中央区日本橋本町3-5-1
TEL：0120-189-132

26. 製造販売業者等

26.1 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

26.2 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

1.2　効能・効果及び用法・用量（案）並びにその設定根拠

1.2.1　効能・効果及び用法・用量（案）

現行の「ビムパット錠 50mg、同錠 100mg（第 1 版：2020 年 1 月改訂）」、「ビムパットドライシロップ 10%（第 1 版：2020 年 1 月改訂）」及び「ビムパット点滴静注 100mg、同点滴静注 200mg（第 1 版：2020 年 1 月改訂）」を基に、本承認申請に伴い新たに追加した箇所に下線を付記した。

【効能・効果】
【ビムパット錠 50mg、同錠 100mg、同ドライシロップ 10%】
〇てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）
〇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
【ビムパット点滴静注 100mg、同 200mg】
一時的に経口投与ができない患者における、下記の治療に対するラコサミド経口製剤の代替療法
〇てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）
〇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】
【ビムパット錠 50mg、同錠 100mg】
成人：通常、成人にはラコサミドとして 1 日 100mg より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて増量し、維持用量を 1 日 200mg とするが、いずれも 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により 1 日 400mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 100mg 以下ずつ行うこと。
小児：通常、4 歳以上の小児にはラコサミドとして 1 日 2mg/kg より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 2mg/kg ずつ増量し、維持用量を体重 30kg 未満の小児には 1 日 6mg/kg、体重 30kg 以上 50kg 未満の小児には 1 日 4mg/kg とする。いずれも 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により体重 30kg 未満の小児には 1 日 12mg/kg、体重 30kg 以上 50kg 未満の小児には 1 日 8mg/kg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 2mg/kg 以下ずつ行うこと。ただし、体重 50kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。
【ビムパットドライシロップ 10%】
成人：通常、成人にはラコサミドとして 1 日 100mg（ドライシロップとして 1g）より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて増量し、維持用量を 1 日 200mg（ドライシロップとして 2g）とするが、いずれも 1 日 2 回に分けて用時懸濁して経口投与する。なお、症状により 1 日 400mg（ドライシロップとして 4g）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 100mg（ドライシロップとして 1g）以下ずつ行うこと。
小児：通常、4 歳以上の小児にはラコサミドとして 1 日 2mg/kg（ドライシロップとして 20mg/kg）より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 2mg/kg（ドライシロップとして 20mg/kg）ずつ増量し、維持用量を体重 30kg 未満の小児には 1 日 6mg/kg（ドライシロップとして 60mg/kg）、体重 30kg 以上 50kg 未満の小児には 1 日 4mg/kg（ドライシロップとして 40mg/kg）とする。いずれも 1 日 2 回に分けて用時懸濁して経口投与する。なお、症状

により体重 30kg 未満の小児には 1 日 12mg/kg（ドライシロップとして 120mg/kg）、体重 30kg 以上 50kg 未満の小児には 1 日 8mg/kg（ドライシロップとして 80mg/kg）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 2mg/kg（ドライシロップとして 20mg/kg）以下ずつ行うこと。ただし、体重 50kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。
【ビムパット点滴静注 100mg、同点滴静注 200mg】
ラコサミドの経口投与から本剤に切り替える場合：
通常、ラコサミド経口投与と同じ 1 日用量及び投与回数にて、1 回量を 30 分から 60 分かけて点滴静脈内投与する。
ラコサミドの経口投与に先立ち本剤を投与する場合：
成人：通常、成人にはラコサミドとして 1 日 100mg より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて増量し、維持用量を 1 日 200mg とするが、いずれも 1 日 2 回に分け、1 回量を 30 分から 60 分かけて点滴静脈内投与する。
小児：通常、4 歳以上の小児にはラコサミドとして 1 日 2mg/kg より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 2mg/kg ずつ増量し、維持用量を体重 30kg 未満の小児には 1 日 6mg/kg、体重 30kg 以上 50kg 未満の小児には 1 日 4mg/kg とする。いずれも 1 日 2 回に分け、1 回量を 30 分から 60 分かけて点滴静脈内投与する。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。
いずれの場合においても、症状により適宜増減できるが、1 日最高投与量及び増量方法は以下のとおりとすること。
成人：成人では 1 日最高投与量は 400mg を超えないこととし、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 100mg 以下ずつ行う。
小児：4 歳以上の小児のうち体重 30kg 未満の小児では 1 日 12mg/kg、体重 30kg 以上 50kg 未満の小児では 1 日 8mg/kg を超えないこととし、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 2mg/kg 以下ずつ行う。ただし、体重 50kg 以上の小児では、成人と同じ 1 日最高投与量及び増量方法とすること。

変更なし

1.2.2　効能・効果及び用法・用量（案）設定根拠

SP0982 試験では、現在 1～3 剤の抗てんかん薬を併用している強直間代発作を有する 4 歳以上のてんかん患者に、併用療法としてラコサミド（LCM）を経口投与した時のプラセボを対照とした有効性が証明された。また、EP0012 試験の中間解析の結果は、強直間代発作を有する 4 歳以上のてんかん患者の併用療法として LCM の長期経口投与を支持するものであった。

SP0982 試験及び EP0012 試験から得られた結果より、強直間代発作を有する 4 歳以上のてんかん患者に対する LCM の併用療法の推奨用量を表 1-1 に示した。

強直間代発作を有する 4 歳以上の日本人のてんかん患者に対する LCM の併用療法の推奨用量は、第 III 相国際共同試験（SP0982 試験及び EP0012 試験）から得られた有効性、安全性及び薬物動態の結果から評価した。

SP0982 試験の低年齢の被験者（4 歳以上 12 歳未満）又は低体重の被験者（30 kg 未満）では有効性及び安全性の結果に問題はなく、EP0012 試験の安全性及び有効性でも、400 mg/日以下を投与された日本人被験者と比較して 400 mg/日超を投与された日本人被験者で問題は認められなかっ

た。EP0012 試験は 400 mg/日超の投与が可能な試験デザインだが、400 mg/日超を投与された日本人被験者は少なかった。よって、強直間代発作を有するてんかん患者では、有効性を長期に維持するために 400 mg/日超の投与は必要ではないと考えられる。EP0012 試験の曝露データからも、最高推奨用量は 400 mg/日が適切であることが支持された。低年齢又は低体重の被験者に関する結果は M 2.7.3.6 項付録 1 に添付した。

表 1-1　強直間代発作を有するてんかん患者に対する LCM の併用療法の推奨用量

	体重 30 kg 未満の小児	体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児	体重 50 kg 以上の小児及び成人
開始用量	2 mg/kg/日	2 mg/kg/日	100 mg/日
増量方法	1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 2 mg/kg 以下ずつ	1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 2 mg/kg 以下ずつ	1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 100 mg 以下ずつ（50 mg を 1 日 2 回）
維持用量	6 mg/kg/日	4 mg/kg/日	200 mg/日
最高推奨用量	12 mg/kg/日	8 mg/kg/日	400 mg/日

LCM=lacosamide

LCM 注射剤を用いた強直間代発作に対する試験は実施していないが、注射剤は経口剤の代替療法であるため経口剤の強直間代発作に係る用法・用量に基づき、注射剤の強直間代発作に対する適応追加も併せて申請する。注射剤はその用法・用量として、既承認の部分発作では経口剤と同じ 1 日用量及び投与回数が設定されている。そのため、強直間代発作に対しても、LCM 注射剤の用法・用量は、経口剤と同一とすることが適切であると考えた。

1.3　使用上の注意（案）及び設定根拠

現行の「ビムパット錠 50mg、同錠 100mg（第 1 版：2020 年 1 月改訂）」、「ビムパットドライシロップ 10%（第 1 版：2020 年 1 月改訂）」及び「ビムパット点滴静注 100mg、同点滴静注 200mg（第 1 版：2020 年 1 月改訂）」を基に、本承認申請の資料の情報を加味して、「使用上の注意（案）」を設定した。

以下に、「使用上の注意（案）」として、現行の添付文書より、追加・変更となる箇所を下線で付記した上で、その設定根拠を記載した。

【ビムパット錠 50mg、同 100mg、同ドライシロップ 10%、同点滴静注 100mg、同 200mg】
2.禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 重度の肝機能障害のある患者［9.3.1、16.6.3 参照］

変更なし

【ビムパット錠 50mg、同錠 100mg、同ドライシロップ 10%】
7.用法及び用量に関連する注意
＜効能共通＞
7.1 クレアチニンクリアランスが 30mL/min 以下の重度及び末期腎機能障害のある患者には、成人は 1 日最高用量を 300mg、小児は 1 日最高用量を 25%減量とするなど慎重に投与すること。また、血液透析を受けている患者では、1 日用量に加えて、血液透析後に最大で 1 回用量の半量の追加投与を考慮すること。［9.2.1、9.2.2、16.1.2、16.6.1、16.6.2 参照］
7.2 軽度又は中等度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh 分類 A 及び B）には、成人は 1 日最高用量を 300mg、小児は 1 日最高用量を 25%減量とするなど慎重に投与すること。［9.3.2、16.6.3 参照］
7.3 本剤の 1 日最高用量は体重 30kg 未満の小児では 1 日 12mg/kg、体重 30kg 以上 50kg 未満の小児では 1 日 8mg/kg である。本剤を 1 日 8mg/kg を超えて投与している体重 30kg 未満の小児が、成長に伴い安定的に体重が 30kg 以上となった場合には、患者の状態を十分に観察し、効果及び副作用の発現を考慮したうえで、適切な用量を検討すること。なお、急激な減量は避けること。
＜強直間代発作＞
7.4 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。］
【ビムパット点滴静注 100mg、同点滴静注 200mg】
7.用法及び用量に関連する注意
＜効能共通＞
7.1 クレアチニンクリアランスが 30mL/min 以下の重度及び末期腎機能障害のある患者には、成人は 1 日最高用量を 300mg、小児は 1 日最高用量を 25%減量とするなど慎重に投与すること。また、血液透析を受けている患者では、1 日用量に加えて、血液透析後に最大で 1 回用量の半量の追加投与を考慮すること。［9.2.1、9.2.2、16.1.2、16.6.1、16.6.2 参照］
7.2 軽度又は中等度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh 分類 A 及び B）には、成人は 1 日最高用量を 300mg、小児は 1 日最高用量を 25%減量とするなど慎重に投与すること。［9.3.2、16.6.3 参照］
7.3 本剤の 1 日最高用量は体重 30kg 未満の小児では 1 日 12mg/kg、体重 30kg 以上 50kg 未満の小児では 1 日 8mg/kg である。本剤を 1 日 8mg/kg を超えて投与している体重 30kg 未満の小児が、成長に伴い安定的に体重が 30kg 以上となった場合には、患者の状態を十分に観察し、効果及び副作用の発現を考慮したうえで、適切な用量を検討すること。なお、急激な減量は避けること。
7.4 点滴静脈内投与から経口投与に切り替える際の経口投与の用法及び用量は、点滴静脈内投与と同じ 1 日用量及び投与回数とすること。
7.5 経口投与が可能になった場合は速やかにラコサミド経口製剤に切り替えること。［国内外の臨床試験において、5 日間を超えた点滴静脈内投与の使用経験はない。］
＜強直間代発作＞
7.6 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。］

［設定根拠］

強直間代発作のてんかん患者を対象とした臨床試験において、本剤は他の抗てんかん薬との併用療法で薬剤の評価を行っており、単独での使用経験はないため設定した。

【ビムパット錠 50mg、同錠 100mg、同ドライシロップ 10%】
8.重要な基本的注意
8.1 連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、少なくとも 1 週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。
8.2 浮動性めまい、霧視、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
8.3 PR 間隔の延長があらわれることがあるので、本剤の投与中は第二度以上の房室ブロック等に関連する症状（頻脈、脈拍数減少、脈拍不整、頭部ふらふら感、失神、動悸、息切れ等）の発現に注意すること。本剤の投与中にそのような症状があらわれた場合には、医師の診察を受けるよう患者及びその家族等に指導すること。心伝導障害や重度の心疾患（心筋梗塞又は心不全等）の既往のある患者、ナトリウムチャネル異常（ブルガダ症候群等）のある患者、PR 間隔の延長を起こすおそれのある薬剤を併用している患者等では、本剤投与開始時及び本剤投与中は心電図検査を行うなど、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。［9.1.1、10.2、11.1.1 参照］
8.4 易刺激性、興奮、攻撃性等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることもあるので、本剤投与中は患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。［8.5、15.1 参照］
8.5 患者及びその家族等に攻撃性、自殺企図等の精神症状発現の可能性について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。［8.4、15.1 参照］
8.6 複視、霧視等の眼障害が生じる可能性があるので、診察時に、眼障害について問診を行う等注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。［15.2.1 参照］
【ビムパット同点滴静注 100mg、同点滴静注 200mg】
8.重要な基本的注意
8.1 連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、ラコサミドの投与を中止する場合には、少なくとも 1 週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。
8.2 浮動性めまい、霧視、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
8.3 PR 間隔の延長があらわれることがあるので、本剤の投与中は第二度以上の房室ブロック等に関連する症状（頻脈、脈拍数減少、脈拍不整、頭部ふらふら感、失神、動悸、息切れ等）の発現に注意すること。本剤の投与中にそのような症状があらわれた場合には、医師の診察を受けるよう患者及びその家族等に指導すること。心伝導障害や重度の心疾患（心筋梗塞又は心不全等）の既往のある患者、ナトリウムチャネル異常（ブルガダ症候群等）のある患者、PR 間隔の延長を起こすおそれのある薬剤を併用している患者等では、本剤投与開始時及び本剤投与中は心電図検査を行うなど、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。［9.1.1、10.2、11.1.1 参照］
8.4 易刺激性、興奮、攻撃性等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることもあるので、本剤投与中は患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。［8.5、15.1 参照］
8.5 患者及びその家族等に攻撃性、自殺企図等の精神症状発現の可能性について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。［8.4、15.1 参照］

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

変更なし

【ビムパット錠 50mg、同錠 100mg、同ドライシロップ 10%、同点滴静注 100mg、同点滴静注 200mg】

9.特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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

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

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度腎機能障害のある患者

［7.1、16.6.1 参照］

9.2.2 血液透析を受けている末期腎機能障害患者

［7.1、16.6.2 参照］

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

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

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

［7.2、16.6.3 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

ラットにおいて胎児移行性が認められている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

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

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

9.8 高齢者

一般に高齢者では生理機能が低下している。［16.6.4 参照］

記載整備

【ビムパット錠 50mg、同錠 100mg、同ドライシロップ 10%、同点滴静注 100mg、同点滴静注 200mg】
10.相互作用
10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

変更なし

【ビムパット錠 50mg、同錠 100mg、同ドライシロップ 10%】

11.副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 房室ブロック、徐脈、失神（いずれも 1%未満）

PR 間隔の延長を起こすおそれがある。［8.3、9.1.1、10.2 参照］

11.1.2 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（いずれも頻度不明）

発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.3 薬剤性過敏症症候群（頻度不明）

初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。なお、ヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること[1)]。

11.1.4 無顆粒球症（頻度不明）

11.2 その他の副作用

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

【ビムパット点滴静注 100mg、同点滴静注 200mg】

11.副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 房室ブロック、徐脈、失神（いずれも 1%未満）

PR 間隔の延長を起こすおそれがある。［8.3、9.1.1、10.2 参照］

11.1.2 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis:TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（いずれも頻度不明）

発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.3 薬剤性過敏症症候群（頻度不明）

初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。なお、ヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること[1)]。

11.1.4 無顆粒球症（頻度不明）

11.2 その他の副作用

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

注）国内臨床試験（経口剤から注射剤への切り替え試験）で認められた副作用

［設定根拠］

SP0982 試験及び EP0012 試験の結果を踏まえてその他の副作用の頻度を修正及び追記した。

【ビムパット錠 50mg、同錠 100mg、同ドライシロップ 10%、同点滴静注 100mg、同点滴静注 200mg】
13.過量投与
13.1 症状
過量投与（最大 12000mg）により認められた主な症状は、浮動性めまい、悪心、発作（全般性強直間代発作、てんかん重積状態）、心伝導障害、ショック及び昏睡であった。また、ラコサミド 7000mg を一度に服用した例で死亡が報告されている。
13.2 処置
本剤は血液透析により除去可能であり、発現している症状の程度に応じて血液透析の実施を考慮すること。［16.6.2 参照］

変更なし

【ビムパット錠 50mg、同錠 100mg】
14.適用上の注意
14.1 薬剤交付時の注意
PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。
【ビムパット点滴静注 100mg、同点滴静注 200mg】
14.適用上の注意
14.1 薬剤調製時の注意
14.1.1 本剤は希釈なしで投与できる。希釈する場合は生理食塩液、5%ブドウ糖注射液又は乳酸リンゲル液で希釈すること。希釈後は、速やかに使用すること。
14.1.2 希釈後、変色又は溶液中に異物を認める場合は使用しないこと。
14.2 薬剤投与時の注意
本剤の残液は廃棄すること。

変更なし

【ビムパット錠 50mg、同錠 100mg、同ドライシロップ 10%】
15.その他の注意
15.1 臨床使用に基づく情報
海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした 199 のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約 2 倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 1.9 人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 2.4 人多いと計算されている。［8.4、8.5 参照］

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 非臨床薬物動態試験において、ラコサミドはラットの水晶体に投与後 35 日目まで分布したが、ラットの 26 週間及び 104 週間反復投与毒性試験で眼に異常は認められず、イヌの 52 週間反復投与毒性試験において水晶体の変化は認められなかった。複視、霧視等の眼に関する副作用の発現率はプラセボ群より高く、16 週間投与の日中共同第Ⅲ相試験のプラセボ群では 1.6%に対し、本剤 200mg/日群で 4.9%、400mg/日群で 12.2%、長期投与では 5.5%であり、海外第Ⅲ相試験（併合成績）のプラセボ群では 4.4%に対し、本剤 200mg/日群で 8.9%、400mg/日群で 18.0%、600mg/日群で 30.5%であった。［8.6 参照］

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

【ビムパット同点滴静注 100mg、同点滴静注 200mg】

15.1 臨床使用に基づく情報

海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした 199 のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約 2 倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 1.9 人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 2.4 人多いと計算されている。［8.4、8.5 参照］

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 非臨床薬物動態試験において、ラコサミドはラットの水晶体に投与後 35 日目まで分布したが、ラットの 26 週間及び 104 週間反復投与毒性試験で眼に異常は認められず、イヌの 52 週間反復投与毒性試験において水晶体の変化は認められなかった。複視、霧視等の眼に関する副作用の発現率はプラセボ群より高く、16 週間投与の日中共同第III相試験のプラセボ群では 1.6%に対し、ラコサミド 200mg/日群で 4.9%、400mg/日群で 12.2%、長期投与では 5.5%であり、海外第III相試験（併合成績）のプラセボ群では 4.4%に対し、ラコサミド 200mg/日群で 8.9%、400mg/日群で 18.0%、600mg/日群で 30.5%であった。［8.6 参照］

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

変更なし

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 一般的名称（JAN）

一般的名称（JAN）は、平成 26 年 10 月 21 日付薬食審査発 1021 第 1 号により通知された。

［JAN］

日本名：ラコサミド

英　名： Lacosamide

［化学名］

日本名：(2*R*)-2-アセトアミド-*N*-ベンジル-3-メトキシプロパンアミド

英　名：(2*R*)-2-Acetamido-*N*-benzyl-3-methoxypropanamide

1.9.2 国際一般名（INN）

国際一般名（INN）は、r-INN List 52 [WHO Drug lnformation, Vol.18, No.3, p.254, 2004] に lacosamide として収載された。

［INN］

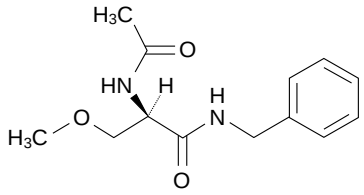
lacosamide

［化学名］

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

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

＜現行＞

化学名・別名	［日本名］(*2R*)-2-アセトアミド-*N*-ベンジル-3-メトキシプロパンアミド ［英　名］(*2R*)-2-Acetamido-*N*-benzyl-3-methoxypropanamide （別名：ラコサミド）及びその製剤
構造式	
効能・効果	【ビムパット®錠 50 mg、同錠 100 mg】【ビムパット®ドライシロップ 10%】 てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む） 【ビムパット®点滴静注 100mg、同 200mg】 一時的に経口投与ができない患者における、下記の治療に対するラコサミド経口製剤の代替療法 てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）
用法・用量	【ビムパット®錠 50 mg、同錠 100 mg】 成人：通常、成人にはラコサミドとして 1 日 100mg より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて増量し、維持用量を 1 日 200mg とするが、いずれも 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により 1 日 400mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 100mg 以下ずつ行うこと。 小児：通常、4 歳以上の小児にはラコサミドとして 1 日 2mg/kg より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 2mg/kg ずつ増量し、維持用量を体重 30kg 未満の小児には 1 日 6mg/kg、体重 30kg 以上 50kg 未満の小児には 1 日 4mg/kg とする。いずれも 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により体重 30kg 未満の小児には 1 日 12mg/kg、体重 30kg 以上 50kg 未満の小児には 1 日 8mg/kg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 2mg/kg 以下ずつ行うこと。ただし、体重 50kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。 【ビムパット®ドライシロップ 10%】 成人：通常、成人にはラコサミドとして 1 日 100mg（ドライシロップとして 1g）より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて増量し、維持用量を 1 日 200mg（ドライシロップとして 2g）とするが、いずれも 1 日 2 回に分けて用時懸濁して経口投与する。なお、症状により 1 日 400mg（ドライシロップとして 4g）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 100mg（ドライシロップとして 1g）以下ずつ行うこと。 小児：通常、4 歳以上の小児にはラコサミドとして 1 日 2mg/kg（ドライシロップとして 20mg/kg）より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 2mg/kg（ドライシロップとして 20mg/kg）ずつ増量し、維持用量を体重 30kg 未満の小児には 1 日 6mg/kg（ドライシロップとして 60mg/kg）、体重 30kg 以上 50kg 未満の小児には 1 日 4mg/kg（ドライシロップとして 40mg/kg）とする。いずれも 1 日 2 回に分けて用時懸濁して経口投与する。なお、症状により体重 30kg 未満の小児には 1 日 12mg/ kg（ドライシロップとして 120mg/kg）、体重 30kg 以上 50kg 未満の小児には 1 日 8mg/kg（ドライシロップとして 80mg/kg）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 2mg/kg（ドライシロップとして 20mg/kg）以下ずつ行うこと。ただし、体重 50kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

<table>
<tr><td></td><td colspan="3">【ビムパット®点滴静注 100mg、同 200mg】
ラコサミドの経口投与から本剤に切り替える場合：
通常、ラコサミド経口投与と同じ 1 日用量及び投与回数にて、1 回量を 30 分から 60 分かけて点滴静脈内投与する。
ラコサミドの経口投与に先立ち本剤を投与する場合：
成人：通常、成人にはラコサミドとして 1 日 100mg より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて増量し、維持用量を 1 日 200mg とするが、いずれも 1 日 2 回に分け、1 回量を 30 分から 60 分かけて点滴静脈内投与する。
小児：通常、4 歳以上の小児にはラコサミドとして 1 日 2mg/kg より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 2mg/kg ずつ増量し、維持用量を体重 30kg 未満の小児には 1 日 6mg/kg、体重 30kg 以上 50kg 未満の小児には 1 日 4mg/kg とする。いずれも 1 日 2 回に分け、1 回量を 30 分から 60 分かけて点滴静脈内投与する。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。
いずれの場合においても、症状により適宜増減できるが、1 日最高投与量及び増量方法は以下のとおりとすること。
成人：成人では 1 日最高投与量は 400mg を超えないこととし、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 100mg 以下ずつ行う。
小児：4 歳以上の小児のうち体重 30kg 未満の小児では 1 日 12mg/kg、体重 30kg 以上 50kg 未満の小児では 1 日 8mg/kgを超えないこととし、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 2 mg/kg 以下ずつ行う。ただし、体重 50kg 以上の小児では、成人と同じ 1 日最高投与量及び増量方法とすること。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td colspan="3">原体及び製剤：劇薬</td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td colspan="3">原体：　ラコサミド
製剤：　ビムパット錠 50 mg（1 錠中　ラコサミド 50 mg 含有）
ビムパット錠 100 mg（1 錠中　ラコサミド 100 mg 含有）
ビムパットドライシロップ 10%（1g 中　ラコサミド 100 mg 含有）
ビムパット点滴静注 100mg（1 バイアル（10mL）中ラコサミド 100mg 含有）
ビムパット点滴静注 200mg（1 バイアル（20mL）中ラコサミド 200mg 含有）</td></tr>
<tr><td rowspan="2">毒性</td><td>急性</td><td colspan="2">成熟動物
LD50 (mg/kg)　経口　静脈内
マウス　383　178
ラット　253　>100
イヌ　>40　>30

幼若動物
LD50 (mg/kg)　経口
ラット　>300
イヌ　>25</td></tr>
<tr><td>亜急性</td><td colspan="2">成熟動物
動物種 / 投与期間 / 投与経路 / 投与量 (mg/kg/日) / 無毒性量 (mg/kg/日) / 主な所見
マウス / 13 週 / 経口 / 0, 30, 60, 120, 180 / 60 / 120 mg/kg/日群で運動失調、運動性低下、無関心、側臥位又は腹臥位、振戦及び立毛</td></tr>
</table>

		ラット　13 週　経口　0, 30, 100, 300　100　300 mg/kg/日群で運動失調、不活発、虚脱、呼吸困難、多呼吸、けいれん（雌）及び体温低下（雌） イヌ　13 週　経口　0, 6, 12, 24　12　24 mg/kg/日群では嘔吐、流涎、嗜眠、無関心、不穏、後弓反張、努力性呼吸、振戦、運動失調又は協調性喪失、後肢脱力、側臥位、休息姿勢の維持、異常発声及びふるえ **幼若動物** 動物種 / 投与期間 / 投与経路 / 投与量(mg/kg/日) / 無毒性量(mg/kg/日) / 主な所見 ラット　6 週　経口　0, 30, 90, 180　90　180 mg/kg/日群で体重減少と発育遅延 イヌ　33 週　経口　0, 3, 10, 25/30/35#, 50/60/70#　10　25/30/35 mg/kg/日群で、25mg/kg/日の投与時に強直性けいれん、嘔吐、側臥位、歯肉蒼白、流涎、失調歩行、振戦、頭部反転動作、脱糞、排尿及び異常発声 #25 mg/kg/日では、毒性が弱くなったことから、投与 2 週以降で 30 mg/kg/日に、更に、投与 60 日以降で 35 mg/kg/日に増量した。また、50 mg/kg/日でも、投与 2 週以降で 60 mg/kg/日に、更に、投与 60 日以降で 70 mg/kg/日に増量した。
	慢性	**成熟動物** 動物種 / 投与期間 / 投与経路 / 投与量(mg/kg/日) / 無毒性量(mg/kg/日) / 主な所見 ラット　26 週　経口　0, 30, 90, 180　90　180 mg/kg/日群で流涎の増加、運動性低下、無関心、腹臥位又は側臥位、被毛の粗剛及び筋緊張亢進 イヌ　52 週　経口　0, 5, 10, 20/25#　10　20/25 mg/kg/日群では、20 mg/kg/日を投与したときに嘔吐、強直間代性けいれん、鎮静、運動失調、腹臥位及び側臥位 #最初の 5 週間は 20 mg/kg/日で投与したが、全身毒性が弱かったため、投与 6 週に 25 mg/kg/日に増量した。
副作用	＜経口剤＞ **［成人単剤療法］** 副作用発現率；181/444＝40.8%　臨床検査値異常発現率；32/444＝7.2% 副作用の種類 / 例数 (%) / 臨床検査値異常の種類 / 例数 (%) 浮動性めまい　37 (8.3%)　γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加　7 (1.6%) 疲労　25 (5.6%)　アラニンアミノトランスフェラーゼ増加　5 (1.1%) 傾眠　22 (5.0%)　アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加　5 (1.1%) 頭痛　18 (4.1%)　血中テストステロン増加　3 (0.7%) 悪心　18 (4.1%) 等　尿中アルブミン／クレアチニン比増加　3 (0.7%) 等 **［成人併用療法］** 副作用発現率；313/527＝59.4%　臨床検査値異常発現率；60/527＝11.4% 副作用の種類 / 例数 (%) / 臨床検査値異常の種類 / 例数 (%) 浮動性めまい　145 (27.5%)　白血球数減少　18 (3.4%) 傾眠　55 (10.4%)　アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加　8 (1.5%)	

	頭痛 31 (5.9%)　γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 8 (1.5%) 嘔吐 31 (5.9%)　血小板数減少 7 (1.3%) 悪心 29 (5.5%) 等　好中球数減少 6 (1.1%) 等 ［小児併用療法］ 副作用発現率；77/137＝56.2%　臨床検査値異常発現率；7/137＝5.1% 副作用の種類　例数 (%)　臨床検査値異常の種類　例数 (%) 浮動性めまい 28 (20.4%)　血中黄体形成ホルモン減少 1 (0.7%) 傾眠 27 (19.7%)　血中ナトリウム増加 1 (0.7%) 震戦 11 (8.0%)　血中テストステロン減少 1 (0.7%) 嘔吐 9 (6.6%)　血中トリグリセリド増加 1 (0.7%) 疲労 9 (6.6%)　血中尿酸増加 1 (0.7%) 悪心 8 (5.8%)　薬物濃度増加 1 (0.7%) 複視 7 (5.1%)　心電図異常 1 (0.7%) 霧視 7 (5.1%) 等　好中球数減少 1 (0.7%) トリヨードチロニン減少 1 (0.7%) 遊離トリヨードチロニン減少 1 (0.7%) 体重減少 1 (0.7%) ＜注射剤＞ ［成人併用療法］ 副作用発現率；2/9＝22.2%　臨床検査値異常発現率；0/9＝0% 副作用の種類　例数 (%)　臨床検査値異常の種類　例数 (%) 嘔吐 1 (11.1%)　該当なし　該当なし 注射部位紅斑 1 (11.1%) 処置による頭痛 1 (11.1%)
会社	ユーシービージャパン株式会社　原体：輸入、製剤：製造販売

＜追加＞

変更箇所に下線を付記

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td></td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>【ビムパット®錠 50 mg、同錠 100 mg】【ビムパット®ドライシロップ 10%】
○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
【ビムパット®点滴静注 100mg、同点滴静注 200mg】
一時的に経口投与ができない患者における、下記の治療に対するラコサミド経口製剤の代替療法
○てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）
○他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td></td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td></td></tr>
<tr><td>毒性</td><td></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>（部分発作）
＜経口剤＞
［成人単剤療法］
副作用発現率；181/444＝40.8%　臨床検査値異常発現率；32/444＝7.2%
副作用の種類　例数 (%)　臨床検査値異常の種類　例数 (%)
浮動性めまい　37 (8.3%)　γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加　7 (1.6%)
疲労　25 (5.6%)　アラニンアミノトランスフェラーゼ増加　5 (1.1%)
傾眠　22 (5.0%)　アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加　5 (1.1%)
頭痛　18 (4.1%)　血中テストステロン増加　3 (0.7%)
悪心　18 (4.1%) 等　尿中アルブミン／クレアチニン比増加　3 (0.7%) 等
［成人併用療法］
副作用発現率；313/527＝59.4%　臨床検査値異常発現率；60/527＝11.4%
副作用の種類　例数 (%)　臨床検査値異常の種類　例数 (%)
浮動性めまい　145 (27.5%)　白血球数減少　18 (3.4%)
傾眠　55 (10.4%)　アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加　8 (1.5%)
頭痛　31 (5.9%)　γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加　8 (1.5%)
嘔吐　31 (5.9%)　血小板数減少　7 (1.3%)
悪心　29 (5.5%) 等　好中球数減少　6 (1.1%) 等
［小児併用療法］
副作用発現率；77/137＝56.2%　臨床検査値異常発現率；7/137＝5.1%
副作用の種類　例数 (%)　臨床検査値異常の種類　例数 (%)</td></tr>
</table>

	浮動性めまい	28 (20.4%)	血中黄体形成ホルモン減少	1 (0.7%)
	傾眠	27 (19.7%)	血中ナトリウム増加	1 (0.7%)
	震戦	11 (8.0%)	血中テストステロン減少	1 (0.7%)
	嘔吐	9 (6.6%)	血中トリグリセリド増加	1 (0.7%)
	疲労	9 (6.6%)	血中尿酸増加	1 (0.7%)
	悪心	8 (5.8%)	薬物濃度増加	1 (0.7%)
	複視	7 (5.1%)	心電図異常	1 (0.7%)
	霧視	7 (5.1%) 等	好中球数減少	1 (0.7%)
			トリヨードチロニン減少	1 (0.7%)
			遊離トリヨードチロニン減少	1 (0.7%)
			体重減少	1 (0.7%)
	＜注射剤＞			
	［成人併用療法］			
	副作用発現率；2/9＝22.2%		臨床検査値異常発現率；0/9＝0%	
	副作用の種類	例数 (%)	臨床検査値異常の種類	例数 (%)
	嘔吐	1 (11.1%)	該当なし	該当なし
	注射部位紅斑	1 (11.1%)		
	処置による頭痛	1 (11.1%)		
	（強直間代発作）			
	＜経口剤＞			
	［成人及び小児併用療法］			
	副作用発現率；127/255＝49.8%		臨床検査値異常発現率；5/255＝2.0%	
	副作用の種類	例数 (%)	臨床検査値異常の種類	例数 (%)
	浮動性めまい	53(20.8%)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2(0.8%)
	傾眠	35(13.7%)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(0.4%)
	悪心	18(7.1%)	血中アルカリホスファターゼ増加	1(0.4%)
	回転性めまい	17(6.7%)	薬物濃度増加	1(0.4%)
	嘔吐	11(4.3%)	トランスアミナーゼ上昇	1(0.4%)
	疲労	10(3.9%)		
	頭痛等	10(3.9%) 等		
会社				

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.5 ポピュレーションPK 試験報告書

CTD No.	試験名 報告書番号	表題・施設・研究者
5.3.3.5.1	CL0447-PartII ［評価資料］	Update of a population PK model for lacosamide using data from SP0982 and exposure-response investigation of seizure data in study participants with primary generalized tonic-clonic seizures (PGTCS) 【社内資料】[20■年■月] 申請電子データセット提出有

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

CTD No.	試験名 報告書番号	表題・施設・研究者
5.3.5.1.1	SP0982 ［評価資料］	A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of lacosamide as adjunctive therapy for uncontrolled primary generalized tonic-clonic seizures in subjects with idiopathic generalized epilepsy 総括報告書［国際共同試験（日本人及び外国人成人・小児患者対象）］ 【社内資料】［2015年4月～2019年6月］ 申請電子データセット提出有

5.3.5.2 非対照試験報告書

CTD No.	試験名 報告書番号	表題・施設・研究者
5.3.5.2.1	EP0012 ［評価資料］	An open-label, multicenter extension study to evaluate the long-term safety and efficacy of Lacosamide as adjunctive therapy for uncontrolled primary generalized tonic-clonic seizures in subjects with idiopathic generalized epilepsy 総括報告書［国際共同試験（日本人及び外国人成人・小児患者対象）］ 【社内資料】第1回中間解析報告書［2015年8月～20■年■月（データカットオフ）］ 申請電子データセット提出有
5.3.5.2.2	SP0961 ［参考資料］	An open-label pilot study to assess the safety of oral lacosamide as adjunctive therapy for uncontrolled primary generalized tonic-clonic seizures in subjects with idiopathic generalized epilepsy 総括報告書［外国試験（外国人成人患者対象）］ 【社内資料】［2010年5月～2011年8月］ 申請電子データセット提出有
5.3.5.2.3	SP0962 ［参考資料］	An open-label extension study to assess the safety and seizure frequency associated with long-term oral lacosamide for uncontrolled primary generalized tonic-clonic seizures in subjects with idiopathic generalized epilepsy 総括報告書［外国試験（外国人成人患者対象）］ 【社内資料】「2010年8月～2012年10月」 申請電子データセット提出有
5.3.5.2.4	EP0012 ［評価資料］	An open-label, multicenter extension study to evaluate the long-term safety and efficacy of Lacosamide as adjunctive therapy for uncontrolled primary generalized tonic-clonic seizures in subjects with idiopathic generalized epilepsy 総括報告書［国際共同試験（日本人及び外国人成人・小児患者対象）］ 【社内資料】第2回中間解析報告書［2015年8月～2019年8月（データカットオフ）］ 申請電子データセット提出有

5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書

CTD No.	試験名 報告書番号	表題・施設・研究者
5.3.5.3.1	---	製造販売承認事項一部変更承認申請資料作成のための再解析(Pool EGTC-1) 【社内資料】申請電子データセット提出有
5.3.5.3.2	---	製造販売承認事項一部変更承認申請資料作成のための再解析(Pool SGTC-1,Pool SGTC-2) 【社内資料】申請電子データセット提出有

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

CTD No.	試験名 報告書番号	表題・施設・研究者
5.3.6.1	---	PSUR #13 01-Sep-2016 - 28-Feb-2017 PSUR #14 01-Mar-2017 - 31-Aug-2017 PSUR #15 01-Sep-2017 - 28-Feb-2018 PSUR #16 01-Sep-2015 - 31-Aug-2018 PSUR #17 01-Sep-2018 - 31-Aug-2019
5.3.6.2	---	All adverse events in Post-marketing experience for Lacosamide 29-Aug-2008 to 28-Feb-2019
5.3.6.3	---	VIMPAT® POSTMARKETING EVALUATION OF LACOSAMIDE USE IN PRIMARY GENERALIZED TONIC-CLONIC SEIZURES IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC GENERALIZED EPILEPSY: CUMULATIVE ANALYSIS FROM 29 AUG 2008 TO 28 FEB 2019

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

CTD No.	表題・施設・研究者
5.3.7.1	症例一覧表:SP0982、EP0012試験 【社内資料】
5.3.7.2	有害事象一覧表:SP0982、EP0012試験 【社内資料】
5.3.7.3	重篤な有害事象一覧表:SP0982、EP0012試験 【社内資料】
5.3.7.4	臨床検査値一覧表:SP0982、EP0012試験 【社内資料】

5.4 参考文献

CTD No.	著者・表題・出典
2.5、2.7で引用した文献および資料	
5.4.1	Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, Berg AT, Buchhalter JR, Ding D, et al. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. Epilepsia. 2011;52(Suppl 7):2-26.
5.4.2	Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. Epilepsia. 1993;34(3):453-68.
5.4.3	Jallon P, Latour P. Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies. Epilepsia. 2005;46(Suppl 9):10-4.
5.4.4	Perucca E. Established antiepileptic drugs. Baillieres Clin Neurol. 1996;5(4):693-722.
5.4.5	Herman ST, Pedley TA. New options for the treatment of epilepsy. JAMA. 1998;280(8):693-4.
5.4.6	Bartolomei F, Roger J, Bureau M, Genton P, Dravet C, Viallat D, et al. Prognostic factors for childhood and juvenile absence epilepsies. Eur Neurol. 1997;37(3):169-75.
5.4.7	Verrotti A, Greco R, Giannuzzi R, Chiarelli F, Latini G. Old and new antiepileptic drugs for the treatment of idiopathic generalized epilepsies. Curr Clin Pharmacol. 2007;2(3):249-59.
5.4.8	Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. Brain Dev. 2000;22(2):75-80.
5.4.9	Lado FA, Laureta EC, Moshé SL. Seizure-induced hippocampal damage in the mature and immature brain. Epileptic Disord. 2002;4(2):83-97.
5.4.10	Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, et al. Combined analysis of risk factors for SUDEP. Epilepsia. 2012;53(6):1150-1159.
5.4.11	Salas-Puig X, Iniesta M, Abraira L, Puig J; QUIN-GTC study group. Accidental injuries in patients with generalized tonic-clonic seizures. A multicenter, observational, cross-sectional study (QUIN-GTC study). Epilepsy Behav. 2019;92:135-139.
5.4.12	Black LC, Schefft BK, Howe SR, Szaflarski JP, Yeh HS, Privitera MD. The effect of seizures on working memory and executive functioning performance. Epilepsy Behav. 2010;17(3):412-419.
5.4.13	Almane D, Jones JE, Jackson DC, Seidenberg M, Hermann BP. The social competence and behavioral problem substrate of new- and recent-onset childhood epilepsy. Epilepsy Behav. 2014;31:91-96.
5.4.14	LaRoche SM. A new look at the second-generation antiepileptic drugs: a decade of experience. Neurologist. 2007;13(3):133-9.
5.4.15	Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-year Longitudinal Cohort Study. JAMA Neurol. 2018;75(3):279-86.
5.4.16	Thomas P, Valton L, Genton P. Absence and myoclonic status epilepticus precipitated by antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsy. Brain. 2006;129(Pt 5):1281-92.
5.4.17	Somerville ER. Some treatments cause seizure aggravation in idiopathic epilepsies (especially absence epilepsy). Epilepsia. 2009;50(Suppl 8):31-6.
5.4.18	Shorvon SD. Drug treatment of epilepsy in the century of the ILAE: the second 50 years, 1959-2009. Epilepsia. 2009;50(Suppl 3):93-130.
5.4.19	社内資料:SP0966試験総括報告書, A multi-center, open-label, exploratory study to investigate the safety and efficacy of lacosamide as adjunctive therapy in subjects ≥1 month to <18 years with epilepsy syndromes associated with generalized seizures

提出すべき資料がない項目リスト

第3部（モジュール3） 品質に関する文書

項目番号	項目
3.2	データ又は報告書
3.3	参考文献

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書

項目番号	項目
4.2	試験報告書
4.3	参考文献

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書

項目番号	項目
5.3.1	生物薬剤学試験報告書
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK 試験報告書
5.3.4	臨床薬力学（PD） 試験報告書
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書