1.　同種同効品一覧表

同種同効品の一覧を表 1-1（経口剤）及び表 1-2（点滴静注剤）に示すとともに、同種同効品の添付文書を添付した。

同種同効品としては、経口剤として、抗てんかん薬のうち本申請と同様に 4 歳未満の小児部分発作に対する適応を有する製剤であるラミクタール、ガバペン及びトピナ、点滴静注剤として、抗てんかん薬のうち本剤と同様の一時的に経口投与ができない患者における代替療法の適応を有するビムパット及びホストインを取り上げた。

表 1-1　同種同効品一覧表（経口剤）

販売名	イーケプラドライシロップ 50%	ラミクタール錠小児用 2mg／錠小児用 5mg／錠 25mg／錠 100mg	ガバペンシロップ 5%	トピナ細粒 10%
一般名	レベチラセタム	ラモトリギン	ガバペンチン	トピラマート
製造販売元	ユーシービージャパン株式会社	グラクソ・スミスクライン株式会社株式会社	富士製薬工業株式会社	協和キリン株式会社
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	○てんかん患者の下記発作に対する単剤療法 部分発作（二次性全般化発作を含む） 強直間代発作 定型欠神発作 ○他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法 部分発作（二次性全般化発作を含む） 強直間代発作 Lennox-Gastaut 症候群における全般発作 ○双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法
添付文書作成年月	—	2022 年 2 月改訂	2019 年 10 月改訂	2019 年 12 月改訂

表 1-2　同種同効品一覧表（点滴静注剤）

販売名	イーケプラ点滴静注 500mg	ビムパット点滴静注 100mg／点滴静注 200mg	ホストイン静注 750mg
一般名	レベチラセタム	ラコサミド	ホスフェニトインナトリウム
製造販売元	ユーシービージャパン株式会社	ユーシービージャパン株式会社	ノーベルファーマ株式会社
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 ○てんかん重積状態	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	1. てんかん重積状態 2. 脳外科手術又は意識障害（頭部外傷等）時のてんかん発作の発現抑制 3. フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法
添付文書作成年月	—	2021 年 5 月改訂	2021 年 12 月改訂

＊＊2022年2月改訂（第4版）
＊2021年4月改訂（第3版）

日本標準商品分類番号
871139、871179

貯法：室温保存
有効期間：3年

抗てんかん剤
ラモトリギン錠

ラミクタール錠小児用2mg
ラミクタール錠小児用5mg
Lamictal Tablets

抗てんかん剤、双極性障害治療薬
ラモトリギン錠

ラミクタール錠25mg
ラミクタール錠100mg
Lamictal Tablets

規制区分：
劇薬、
処方箋医薬品[注)]
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

	小児用2mg	小児用5mg	25mg	100mg
承認番号	22000AMX02362	22000AMX02363	22000AMX02364	22000AMX02365
販売開始	2008年12月			

1．警告
本剤の投与により中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、薬剤性過敏症症候群等の全身症状を伴う重篤な皮膚障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、以下の事項に注意すること。
1.1 用法及び用量を超えて本剤を投与した場合に皮膚障害の発現率が高いことから、本剤の6.用法及び用量を遵守すること。
1.1.1 投与開始時は定められた用法及び用量を超えないこと。バルプロ酸ナトリウム併用時の投与開始2週間までは隔日投与にすること（成人のみ）。[7.1参照]
1.1.2 維持用量までの漸増時も定められた用法及び用量を超えないこと。また、増量時期を早めないこと。[7.1参照]
1.2 発疹発現時には早期に皮膚科専門医に相談し、適切な処置を行うこと。また、発疹に加え以下に示す症状があらわれた場合には重篤な皮膚障害に至ることがあるので、直ちに本剤の投与を中止すること。[11.1.1、11.1.2参照]
発熱（38℃以上）、眼充血、口唇・口腔粘膜のびらん、咽頭痛、全身倦怠感、リンパ節腫脹　等
1.3 重篤な皮膚障害の発現率は、小児において高いことが示されているので、特に注意すること。[8.1、9.7.1、17.3.3参照]
1.4 患者又は家族に対して、発疹や上記の症状があらわれた場合には直ちに受診するよう指導すること。

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状
3.1 組成

販売名	ラミクタール錠小児用2mg	ラミクタール錠小児用5mg	ラミクタール錠25mg	ラミクタール錠100mg
有効成分	1錠中ラモトリギン2mg	1錠中ラモトリギン5mg	1錠中ラモトリギン25mg	1錠中ラモトリギン100mg
添加剤	沈降炭酸カルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ポビドン、サッカリンナトリウム水和物、香料、ステアリン酸マグネシウム			

3.2 製剤の性状

販売名	ラミクタール錠小児用2mg	ラミクタール錠小児用5mg	ラミクタール錠25mg	ラミクタール錠100mg
剤形・性状	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
識別コード	LTG　2	GS　CL2	GS　CL5	GS　CL7
表（直径 mm）				
裏				
側面（厚さ mm）				
質量（mg）	40	101	63	253

4．効能又は効果
○てんかん患者の下記発作に対する単剤療法
部分発作（二次性全般化発作を含む）
強直間代発作
定型欠神発作
○他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法
部分発作（二次性全般化発作を含む）
強直間代発作
Lennox-Gastaut症候群における全般発作
○双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制

5．効能又は効果に関連する注意
〈定型欠神発作〉
5.1 15歳以上の患者における有効性及び安全性については確立していないため、15歳未満で本剤の治療を開始した患者において、15歳以降も継続して本剤を使用する場合には、患者の状態を十分観察し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
〈双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制〉
5.2 双極性障害の気分エピソードの急性期治療に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

6．用法及び用量
○てんかん患者に用いる場合
成人（ラミクタール錠25mg、ラミクタール錠100mg）
(1) 単剤療法の場合（部分発作（二次性全般化発作を含む）及び強直間代発作に用いる場合）
通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日25mgを1日1回経口投与し、次の2週間は1日50mgを1日1回経口投与し、5週目は1日100mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大100mgずつ漸増する。維持用量は1日100～200mgとし、1日1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大100mgずつ、1日用量は最大400mgまでとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。
(2) バルプロ酸ナトリウムを併用する場合
通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1回25mgを隔日に経口投与し、次の2週間は1日25mgを1日1回経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として25～50mgずつ漸増する。維持用量は1日100～200mgとし、1日2回に分割して経口投与する。
(3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合[注1)]
(3)-i) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2)]を併用する場合
通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日50mgを1日1回経口投与し、次の2週間は1日100mgを1日2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大100mgずつ漸増する。維持用量は1日200～400mgとし、1日2回に分割して経口投与する。
(3)-ii) (3)-i)以外の薬剤[注3)]を併用する場合
単剤療法の場合に従う。

参考：てんかん患者に用いる場合（成人）

本剤と併用する薬剤の種類	併用療法			(1) 単剤療法の場合（部分発作（二次性全般化発作を含む）及び強直間代発作に用いる場合）
	(2) バルプロ酸ナトリウムを併用する場合	(3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合[注1]		
		(3)-i) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2] を併用する場合	(3)-ii) (3)-i) 以外の薬剤[注3] を併用する場合	
1・2週目	25mgを隔日投与	50mg/日（1日1回投与）	25mg/日（1日1回投与）	
3・4週目	25mg/日（1日1回投与）	100mg/日（1日2回に分割して投与）	50mg/日（1日1回投与）	
5週目以降	1～2週間毎に25～50mg/日ずつ漸増する。	1～2週間毎に最大100mg/日ずつ漸増する。	5週目は100mg/日（1日1回又は2回に分割して投与）その後1～2週間毎に最大100mg/日ずつ漸増する。	
維持用量	100～200mg/日（1日2回に分割して投与）	200～400mg/日（1日2回に分割して投与）	100～200mg/日（最大400mg/日）（1日1回又は2回に分割して投与）（増量は1週間以上の間隔をあけて最大100mg/日ずつ）	

本剤は主としてグルクロン酸転移酵素で代謝される。

注1）本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤による併用療法では、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法及び用量に従うこと。

注2）本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤：フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、リファンピシン、ロピナビル・リトナビル配合剤 [7.2、10.2、16.7.1、16.7.2参照]

注3）本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤：アリピプラゾール、オランザピン、ゾニサミド、ガバペンチン、シメチジン、トピラマート、プレガバリン、リチウム、レベチラセタム、ペランパネル、ラコサミド [7.2、16.7.1、16.7.2参照]

小児（ラミクタール錠小児用2mg、ラミクタール錠小児用5mg、ラミクタール錠25mg、ラミクタール錠100mg）

(1) 単剤療法の場合（定型欠神発作に用いる場合）

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.3mg/kgを1日1回又は2回に分割して経口投与し、次の2週間は1日0.6mg/kgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大0.6mg/kgずつ漸増する。維持用量は1日1～10mg/kgとし、1日1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大0.6mg/kgずつ、1日用量は最大200mgまでとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。

(2) バルプロ酸ナトリウムを併用する場合

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.15mg/kgを1日1回経口投与し、次の2週間は1日0.3mg/kgを1日1回経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大0.3mg/kgずつ漸増する。維持用量は、バルプロ酸ナトリウムに加えて本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2] を併用する場合は1日1～5mg/kgとし、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2] を併用していない場合は1日1～3mg/kgとし、1日2回に分割して経口投与する。なお、1日用量は最大200mgまでとする。

(3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合[注1]

(3)-i) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2] を併用する場合

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.6mg/kgを1日2回に分割して経口投与し、次の2週間は1日1.2mg/kgを1日2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大1.2mg/kgずつ漸増する。維持用量は1日5～15mg/kgとし、1日2回に分割して経口投与する。なお、1日用量は最大400mgまでとする。

(3)-ii) (3)-i) 以外の薬剤[注3] を併用する場合

バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。

参考：てんかん患者に用いる場合（小児）

本剤と併用する薬剤の種類	併用療法				(1) 単剤療法の場合（定型欠神発作に用いる場合）
	(2) バルプロ酸ナトリウムを併用する場合		(3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合[注1]		
	本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2] を併用する場合	本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2] を併用しない場合	(3)-i) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2] を併用する場合	(3)-ii) (3)-i) 以外の薬剤[注3] を併用する場合	
1・2週目	0.15mg/kg/日（1日1回投与）	0.15mg/kg/日（1日1回投与）	0.6mg/kg/日（1日2回に分割して投与）	0.15mg/kg/日（1日1回投与）	0.3mg/kg/日（1日1回又は2回に分割して投与）
3・4週目	0.3mg/kg/日（1日1回投与）	0.3mg/kg/日（1日1回投与）	1.2mg/kg/日（1日2回に分割して投与）	0.3mg/kg/日（1日1回投与）	0.6mg/kg/日（1日1回又は2回に分割して投与）
5週目以降	1～2週間毎に最大0.3mg/kg/日ずつ漸増する。	1～2週間毎に最大0.3mg/kg/日ずつ漸増する。	1～2週間毎に最大1.2mg/kg/日ずつ漸増する。	1～2週間毎に最大0.3mg/kg/日ずつ漸増する。	1～2週間毎に最大0.6mg/kg/日ずつ漸増する。
維持用量	1～5mg/kg/日（最大200mg/日）（1日2回に分割して投与）	1～3mg/kg/日（最大200mg/日）（1日2回に分割して投与）	5～15mg/kg/日（最大400mg/日）（1日2回に分割して投与）	1～3mg/kg/日（最大200mg/日）（1日2回に分割して投与）	1～10mg/kg/日（最大200mg/日）（1日1回又は2回に分割して投与）（増量は1週間以上の間隔をあけて最大0.6mg/kg/日ずつ）

本剤は主としてグルクロン酸転移酵素で代謝される。

注1）本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤による併用療法では、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法及び用量に従うこと。

注2）本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤：フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、リファンピシン、ロピナビル・リトナビル配合剤 [7.2、10.2、16.7.1、16.7.2参照]

注3）本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤：アリピプラゾール、オランザピン、ゾニサミド、ガバペンチン、シメチジン、トピラマート、プレガバリン、リチウム、レベチラセタム、ペランパネル、ラコサミド [7.2、16.7.1、16.7.2参照]

○双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いる場合（ラミクタール錠25mg、ラミクタール錠100mg）

(1) 単剤療法の場合

通常、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1日25mgを1日1回経口投与、次の2週間は1日50mgを1日1回又は2回に分割して経口投与し、5週目は1日100mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。6週目以降は維持用量として1日200mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大100mgずつ、1日用量は最大400mgまでとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。

(2) バルプロ酸ナトリウムを併用する場合

通常、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1回25mgを隔日に経口投与、次の2週間は1日25mgを1日1回経口投与し、5週目は1日50mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。6週目以降は維持用量として1日100mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大50mgずつ、1日用量は最大200mgまでとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。

(3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合[注1)]

(3)-i) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2)]を併用する場合

通常、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1日50mgを1日1回経口投与、次の2週間は1日100mgを1日2回に分割して経口投与し、5週目は1日200mgを1日2回に分割して経口投与する。6週目は1日300mgを1日2回に分割して経口投与し、7週目以降は維持用量として1日300～400mgを1日2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大100mgずつ、1日用量は最大400mgまでとし、いずれも1日2回に分割して経口投与する。

(3)-ii) (3)-i) 以外の薬剤[注3)]を併用する場合

単剤療法の場合に従う。

参考：双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いる場合（成人）

	併用療法			(1) 単剤療法の場合
本剤と併用する薬剤の種類	(2) バルプロ酸ナトリウムを併用する場合	(3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合[注1)]		
		(3)-i) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2)]を併用する場合	(3)-ii) (3)-i) 以外の薬剤[注3)]を併用する場合	
1・2週目	25mgを隔日投与	50mg/日（1日1回投与）	25mg/日（1日1回投与）	
3・4週目	25mg/日（1日1回投与）	100mg/日（1日2回に分割して投与）	50mg/日（1日1回又は2回に分割して投与）	
5週目	50mg/日（1日1回又は2回に分割して投与）	200mg/日（1日2回に分割して投与）	100mg/日（1日1回又は2回に分割して投与）	
6週目以降	100mg/日（最大200mg/日）（1日1回又は2回に分割して投与）（増量は1週間以上の間隔をあけて最大50mg/日ずつ）	6週目 300mg/日 7週目以降300～400mg/日（最大400mg/日）（1日2回に分割して投与）（増量は1週間以上の間隔をあけて最大100mg/日ずつ）	200mg/日（最大400mg/日）（1日1回又は2回に分割して投与）（増量は1週間以上の間隔をあけて最大100mg/日ずつ）	

本剤は主としてグルクロン酸転移酵素で代謝される。

注1）本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤による併用療法では、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法及び用量に従うこと。

注2）本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤：フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、リファンピシン、ロピナビル・リトナビル配合剤 [7.2、10.2、16.7.1、16.7.2参照]

注3）本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤：アリピプラゾール、オランザピン、ゾニサミド、ガバペンチン、シメチジン、トピラマート、プレガバリン、リチウム、レベチラセタム、ペランパネル、ラコサミド [7.2、16.7.1、16.7.2参照]

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 発疹等の皮膚障害の発現率は、定められた用法及び用量を超えて投与した場合に高いことが示されているので、併用する薬剤の組み合わせに留意して、6.用法及び用量を遵守すること。なお、体重換算等により調節した用量に一致する錠剤の組み合わせがない場合には、調節した用量に最も近く、かつ超えない用量になるよう錠剤を組み合わせて投与すること。[1.1.1、1.1.2、7.3、8.1、11.1.1、17.3.1、17.3.2参照]

7.2 併用する薬剤については以下のとおり分類されるので留意すること。なお、本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤による併用療法では、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法及び用量に従うこと。[6.、10.2、16.7.1、16.7.2参照]

・本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤
フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、リファンピシン、ロピナビル・リトナビル配合剤

・本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤
アリピプラゾール、オランザピン、ゾニサミド、ガバペンチン、シメチジン、トピラマート、プレガバリン、リチウム、レベチラセタム、ペランパネル、ラコサミド

7.3 本剤による発疹等の皮膚症状のために投与を中止した場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外は再投与しないこと。再投与にあたっては、いかなる理由で投与を中止した患者においても、維持用量より低い用量から漸増すること。なお、投与中止から本剤の消失半減期の5倍の期間（バルプロ酸ナトリウムを併用した時は約350時間、バルプロ酸ナトリウムを併用せず本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用した時は約65時間（いずれも外国人のデータ）、バルプロ酸ナトリウムも本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤も併用しなかった時は約170時間）を経過している場合は、初回用量から6.用法及び用量に従って再開することが推奨される。[7.1、10.2、16.7.1、16.7.2参照]

7.4 本剤投与中に、本剤のグルクロン酸抱合を阻害あるいは誘導する薬剤を投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること。

〈各種てんかんの治療〉

7.5 本剤を定型欠神発作以外の小児てんかん患者に用いる場合には、他の抗てんかん薬と併用して使用すること。定型欠神発作以外の国内臨床試験において、本剤単独投与での使用経験はない。[9.7.3参照]

7.6 小児てんかん患者へ投与する場合に、投与初期（1～2週）に体重換算した1日用量が1～2mgの範囲内であった場合は2mg錠を隔日に1錠服用する。体重換算した1日用量が1mg未満の場合は本剤を服用してはならない。本剤投与中は、体重変化を観察し、必要に応じ適切に用量の変更を行うこと。なお、2～6歳の小児の場合は維持用量の上限付近の用量が必要な場合がある。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤の投与による発疹は斑状・丘疹状にあらわれることが多く、重篤な皮膚障害の発現率は、本剤投与開始から8週間以内に高く、また、バルプロ酸ナトリウムと併用した場合、あるいは小児において高いことが示されているので、本剤の投与にあたっては十分に注意し、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。[1.3、7.1、9.7.1、11.1.1、17.3.1-17.3.3参照]

8.2 双極性障害患者を含め、うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期並びに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。また、新たな自傷、気分変動、アカシジア/精神運動不穏等の情動不安定の発現、もしくはこれらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。[8.3、8.4、9.1.1、15.1.1参照]

8.3 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。[8.2、8.4、9.1.1、15.1.1参照]

8.4 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。[8.2、8.3、9.1.1、15.1.1参照]

8.5 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、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。

〈各種てんかんの治療〉

8.6 てんかん患者では、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、発疹の発現等安全性の観点から直ちに投与を中止しなければならない場合を除き、少なくとも2週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。

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 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者

[8.2-8.4、15.1.1参照]

9.1.2 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者

精神症状を増悪させることがある。

9.1.3 他の抗てんかん薬に対しアレルギー歴又は発疹発現の既往歴がある患者

重篤ではない発疹の発現頻度が約3倍になる。

9.1.4 Brugada症候群の患者

Brugada症候群に特徴的な心電図変化（右脚ブロック及び右側胸部誘導（V1～V3）のcoved型ST上昇）が顕在化したとの報告がある。

＊＊**9.1.5 心不全、基礎心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）、刺激伝導障害のある患者**

刺激伝導障害を起こす又は悪化させる可能性がある。*In vitro* 試験においてヒト心筋型電位依存性Na^+チャネル電流を抑制し、抗不整脈薬クラスIb群に属する薬剤と同様の特性を有することが示された。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎不全患者

腎クリアランスが低下しているために、主代謝物（グルクロン酸抱合体）の血漿中濃度が健康成人よりも高くなることがある。[16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

減量を考慮すること。肝機能障害の程度に応じて本剤のクリアランスが低下し、消失半減期が延長することがある。[16.6.2参照]

9.5 妊婦

＊**9.5.1** 以下の報告を考慮し、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

・海外での複数のプロスペクティブ調査において、妊娠第1三半期に本剤を単独投与された総計2000例以上の妊婦の情報が収集されている。本剤使用による大奇形発現リスクの実質的な増加は認められていないが、いくつかの妊娠調査において孤発性の口蓋口唇裂奇形発現リスクの増加が報告されている。ケースコントロール研究においては、他の奇形と比較して、本剤の使用に伴う口蓋口唇裂の発現リスクが高いとの結果は得られていない。本妊娠調査のデータは、多剤併用療法時の先天異常発現のリスクに対する本剤の影響について評価するのに十分なものではない。

・動物（ラット）において本剤の胎児への移行が認められたとの報告がある。

・動物を用いた生殖発生毒性試験において催奇形性作用は認められなかったが、本剤はジヒドロ葉酸還元酵素に対し弱い阻害作用を有するため、妊娠中に本剤を投与した場合、胎児奇形を誘発する危険性が考えられる。また、ラットでヒト最大用量である400mg/日の0.12倍以上の投与量［体表面積換算（mg/m^2）に基づく］において母動物の一般状態の悪化に関連した胎児体重の低値、着床後胚・胎児死亡率及び死産児数の増加、胎児骨格変異の発現頻度増加、出生児における神経行動学的異常、出生児回収率（哺育中の巣から出生児を離し、5分以内に母動物が巣内に出生児を連れ戻す）の低下又は出生後の生存率低下がみられた。

9.5.2 妊娠により本剤の血中濃度や治療効果に影響がみられる可能性があるため（妊娠中に本剤の血中濃度が低下したという報告がある）、妊婦に対し本剤を投与する場合には、患者の状態等に十分注意すること。

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳を避けさせること。本剤はヒト乳汁中へ移行し、授乳中の乳児における血中濃度は、授乳中の女性の血中濃度の最大約50%に達したとの報告がある[1)]。また、授乳されている新生児、乳児において、無呼吸、傾眠、体重増加不良等を起こすことが報告されている。

9.7 小児等

〈効能共通〉

9.7.1 重篤な皮膚障害の発現率は、小児において高いことが示されている。[1.3、8.1参照]

9.7.2 小児において、発疹の初期徴候は感染と誤診されやすいので、本剤投与開始8週間以内に発疹及び発熱等の症状が発現した場合には特に注意すること。

〈各種てんかんの治療〉

9.7.3 低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児、及び定型欠神発作以外の単剤療法に対する国内臨床試験は実施していない。[7.5参照]

〈双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制〉

9.7.4 小児及び18歳未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に、生理機能が低下している。

10. 相互作用

ラモトリギンは主としてグルクロン酸転移酵素（主にUGT1A4）で代謝される。[16.4参照]

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
バルプロ酸ナトリウム [7.2、7.3、16.7.1、16.7.2参照]	本剤の消失半減期が約2倍延長するとの報告がある。	肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。
本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール プリミドン リファンピシン ロピナビル・リトナビル配合剤 [7.2、7.3、16.7.1、16.7.2参照]	本剤の血中濃度が低下する。	肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。
アタザナビル＋リトナビル [16.7.2参照]	アタザナビル及びリトナビル両剤と本剤を併用した場合に本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。本剤維持用量投与中にアタザナビルとリトナビルを投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること。	肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。
カルバマゼピン [6.参照]	本剤とカルバマゼピンの併用により、めまい、失調、複視、霧視、嘔気等が発現したという報告があり、通常、これらの症状はカルバマゼピンの減量により回復する。	機序不明
リスペリドン [16.7.2参照]	本剤とリスペリドンの併用時には、それぞれの単独投与時に比較して、傾眠の報告が多いとの報告がある。	機序不明

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
経口避妊薬（卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤）[16.7.2参照]	本剤とエチニルエストラジオール・レボノルゲストレル配合剤との併用において、以下の報告がある。 1）本剤の血中濃度が減少したとの報告があるので、本剤維持用量投与中に経口避妊薬を投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること。 2）レボノルゲストレルの血中濃度が減少し、血中卵胞ホルモン（FSH）及び黄体形成ホルモン（LH）が上昇し、エストラジオールが僅かに上昇したとの報告がある。	1）肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。 2）機序不明

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 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）**、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）**（0.5%）**、多形紅斑**（頻度不明）

発熱、眼充血、顔面の腫脹、口唇・口腔粘膜や陰部のびらん、皮膚や粘膜の水疱、紅斑、咽頭痛、そう痒、全身倦怠感等の異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。[1.2、7.1、8.1参照]

11.1.2 薬剤性過敏症症候群（頻度不明）

発疹、発熱等が初期にみられることがあり、更にリンパ節腫脹、顔面浮腫、血液障害（好酸球増多、白血球増加、異型リンパ球の出現）及び臓器障害（肝機能障害等）の種々の全身症状があらわれることがある。薬剤性過敏症症候群の徴候又は症状[2]は遅発性に発現する。薬剤性過敏症症候群の徴候が認められた場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。

また、ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがある。なお、過敏症の初期症状は、発疹を伴わないこともあるので、発疹以外の症状（発熱又はリンパ節腫脹等）の発現にも注意が必要である。[1.2参照]

11.1.3 再生不良性貧血（頻度不明）**、汎血球減少**（頻度不明）**、無顆粒球症**（頻度不明）

11.1.4 血球貪食症候群（頻度不明）

発熱、発疹、神経症状、脾腫、リンパ節腫脹、血球減少、高フェリチン血症、高トリグリセリド血症、肝機能障害、血液凝固障害等の異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.5 肝炎、肝機能障害及び黄疸（0.1%）

11.1.6 無菌性髄膜炎（頻度不明）

項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐又は意識混濁等の症状を伴う無菌性髄膜炎があらわれることがある。本剤の再投与により、さらに重篤な症状を伴う無菌性髄膜炎が投与後すぐに再発したとの報告がある。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
皮膚	発疹		脱毛	
全身症状			発熱、疲労、疼痛	
精神神経系	傾眠（15%）、めまい	頭痛、不眠、不安・焦燥・興奮、てんかん発作回数の増加	易刺激性、運動障害、失調、振戦、幻覚、眼振、攻撃性	平衡障害、チック、錯乱、パーキンソン症状の悪化、錐体外路症状、舞踏病アテトーゼ、悪夢
消化器	胃腸障害（嘔気・嘔吐、下痢等）	食欲不振		
肝臓	肝機能検査値異常			
血液		白血球減少、好中球減少、貧血	血小板減少、リンパ節症	低ガンマグロブリン血症
眼		複視	霧視、結膜炎	
筋骨格系			背部痛、関節痛	
その他				ループス様反応

＊＊13．過量投与

13.1 症状

QRS延長の発現が報告されている。用量上限の10～20倍量により眼振、失調、意識障害、大発作痙攣、昏睡等の症状の発現が報告されている。

14．適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 本剤は少量の水と共にそのまま服用する、あるいは咀嚼又は少なくとも錠剤が浸る程度の少量の水に溶かして服用するよう指導すること。

15．その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。[8.2-8.4、9.1.1参照]

15.1.2 本剤はジヒドロ葉酸還元酵素に対し弱い阻害作用を有するため、長期投与により葉酸代謝を阻害する可能性がある。なお、ヒトにおける長期投与の成績において、投与1年目まではヘモグロビン値、平均赤血球容積、血清中及び赤血球中の葉酸濃度に有意な変化は認められず、また、投与5年目まで赤血球中の葉酸濃度に有意な変化は認められなかった。

16．薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人

健康成人6例にラモトリギン25～200mgを単回経口投与した時、投与後1.7～2.5時間でCmaxに達し、$t_{1/2}$は約31～38時間であった。Cmax及び$AUC_{0-\infty}$は投与量の増加に伴い増大した。また、健康成人6例にラモトリギン50mgを1日2回10日間反復経口投与した時、血漿中ラモトリギン濃度は投与6日目に定常状態に達した。

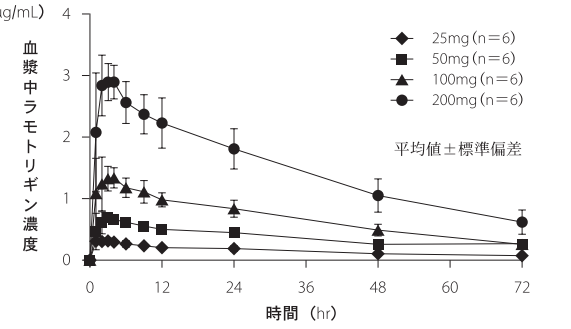


図1 健康成人にラモトリギン25～200mgを単回経口投与した時の血漿中濃度推移

表1　健康成人にラモトリギン25～200mgを単回経口投与した時のラモトリギンの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (μg・hr/mL)	CLt/F (mL/min)	Vd/F (L)
25	6	0.338±0.031	1.7±0.8	37.9±11.1	15.2±4.9	29.77±9.12	91.0±8.1
50	6	0.718±0.049	2.5±1.2	35.0±4.7	33.7±5.9	25.33±4.09	75.2±4.8
100	6	1.488±0.261	2.3±1.4	30.5±3.3	59.9±12.1	28.79±5.65	74.2±9.2
200	6	3.075±0.336	2.5±1.0	32.4±5.5	136.1±33.2	25.64±5.69	69.8±9.3

平均値±標準偏差

＊＊16.1.2 てんかん患者

成人てんかん患者を対象とした国内臨床試験において、本剤200mgを投与した時の血中ラモトリギン濃度は、バルプロ酸ナトリウムを併用し、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用しない場合は9.6μg/mL、バルプロ酸ナトリウムを併用せず、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用した場合は2.2μg/mLであった。

成人又は小児てんかん患者を対象とした国内臨床試験において、既存の抗てんかん薬の投与を受けている患者にラモトリギンを投与した時の定常状態における血中ラモトリギン濃度、並びに成人及び小児てんかん患者を対象とした日韓共同試験において、抗てんかん薬を併用しなかった時の日本人患者での定常状態における血中ラモトリギン濃度を以下に示した。併用抗てんかん薬によりラモトリギンの維持用量は異なるが、同様の血中濃度が示された。また、ラモトリギンの投与前後で併用抗てんかん薬の血中濃度に顕著な差は認められなかった。

表2　成人患者における血中濃度

併用薬剤			ラモトリギン維持用量 (mg/日)	患者数（サンプル数）	血漿中ラモトリギン濃度[注2] (μg/mL)
バルプロ酸ナトリウム	ラモトリギンのグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注1]	ラモトリギンとの薬物相互作用が明らかでない抗てんかん薬			
併用	併用又は非併用	併用又は非併用	100～200	5（10）	3.25 (1.44～9.58)
非併用	併用	併用又は非併用	200～400	60（99）	2.81 (0.32～7.28)[注3]
非併用	非併用	非併用	100～400	25（25）	4.12 (2.0～13.3)

注1）カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、フェニトイン
注2）中央値（最小値～最大値）
注3）検出下限未満であった1サンプルを除く

表3　小児患者における血中濃度

併用薬剤			ラモトリギン維持用量 (mg/kg/日)	患者数（サンプル数）	血漿中ラモトリギン濃度[注2] (μg/mL)
バルプロ酸ナトリウム	ラモトリギンのグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注1]	ラモトリギンとの薬物相互作用が明らかでない抗てんかん薬			
併用	非併用	併用又は非併用	1～3	18（45）	3.85 (1.07～11.38)
	併用		1～5	48（101）	2.32 (0.29～5.91)
非併用	非併用	併用			
	併用	併用又は非併用	5～15	30（54）	3.30 (0.70～9.82)
非併用	非併用	非併用	2～10	12（12）	6.53 (2.70～13.90)

注1）カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、フェニトイン
注2）中央値（最小値～最大値）

グルクロン酸転移酵素を誘導する抗てんかん薬を併用した時のラモトリギンの$t_{1/2}$は約13時間であった（外国人データ）。なお、外国人健康成人にバルプロ酸ナトリウムを併用した時のラモトリギンの$t_{1/2}$は約70時間であった[3)～9)]。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人12例にラモトリギン150mgを空腹時及び食後に単回経口投与した時、食後投与では空腹時に比べ血漿中ラモトリギンのTmaxは遅延したが、AUCに有意な差を認めなかった（外国人データ）。

16.2.2 生物学的利用率

健康成人8例にラモトリギン75mgを単回経口投与した時の生物学的利用率は97.6%であった（外国人データ）。

16.3 分布

*In vitro*でのラモトリギン（1～10μg/mL）のヒト血漿蛋白結合率は53.1～56.2%であった。

16.4 代謝

ラモトリギンは主としてグルクロン酸転移酵素（主にUGT1A4）で代謝される。ヒト肝細胞にアミトリプチリン、クロナゼパム、ハロペリドール、もしくはロラゼパム（臨床血漿中濃度）存在下で^{14}C-ラモトリギンを添加した時、ラモトリギン-N2-グルクロン酸抱合体の生成が17～29%低下した[10),11)]。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人6例に^{14}C-ラモトリギン240mg（15μCi）を単回経口投与した時、投与後168時間までに糞中に約2%、尿中に約94%が排泄された。尿中へは主にラモトリギン-N2-グルクロン酸抱合体（約71%）として排泄され、以下未変化体（10%）、ラモトリギン-N5-グルクロン酸抱合体（5～10%）及びラモトリギン-N2-メチル体（0.14%）の順であった（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害患者12例（クレアチニンクリアランス：平均13mL/min）及び透析患者6例（血清クレアチニン：平均854μmol/L）にラモトリギン100mgを単回経口投与した時、ラモトリギンの$t_{1/2}$は健康成人のそれぞれ約1.6倍及び約2.2倍に遅延し、AUCは腎機能障害患者で約1.8倍に増加した。また血液透析を4時間実施した場合、体内に存在するラモトリギンの約20%が透析により除去された[12)]（外国人データ）。[9.2.1参照]

16.6.2 肝機能障害患者

健康成人12例及び肝硬変患者24例にラモトリギン100mgを単回経口投与した時のラモトリギンの薬物動態パラメータを以下に示した。中等度肝硬変患者においてCmaxの低下がみられたものの、他のパラメータでは健康成人との間に顕著な差はみられなかった。重度肝硬変患者では健康成人と比較してCmax及びTmax以外のパラメータに差がみられ、$AUC_{0-\infty}$及び$t_{1/2}$は腹水なしで約2倍、腹水ありで約4倍増加し、CL/Fは腹水なしで2/3、腹水ありで1/3に減少した[13)]（外国人データ）。[9.3参照]

表4　肝機能障害患者におけるラモトリギンの薬物動態パラメータ

	健康被験者（対照群）（12例）	中等度肝硬変患者（12例）	重度肝硬変患者	
			腹水なし（7例）	腹水あり（5例）
Child-Pugh分類	−	A	B	C
Cmax (μg/mL)	1.61 (1.14-2.53)	1.34 (0.99-1.81)	1.48 (1.22-2.26)	1.65 (1.12-1.84)
Tmax (hr)	1.00 (1.00-8.00)	1.00 (1.00-4.00)	1.00 (1.00-4.00)	2.00 (1.00-9.52)
$t_{1/2}$ (hr)	32.16 (22.27-49.29)	35.99 (30.16-89.08)	59.68 (34.79-145.12)	110.13 (50.11-158.14)
$AUC_{0-\infty}$ (μg・hr/mL)	69.07 (38.77-98.09)	70.60 (47.86-215.75)	110.72 (73.53-225.35)	248.86 (73.72-368.62)
CL/F (mL/min/kg)	0.338 (0.267-0.593)	0.312 (0.165-0.443)	0.237 (0.114-0.356)	0.103 (0.061-0.260)

中央値（範囲）

16.6.3 高齢者

高齢者12例（65歳以上、クレアチニンクリアランス：平均61mL/min）にラモトリギン150mgを単回経口投与した時、ラモトリギンのCmax、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$及びCL/Fの平均値（標準偏差）は各々2.35（0.40）μg/mL、93.8（21.0）μg・hr/mL、31.2（5.4）時間及び0.396（0.063）mL/min/kgであった[14)]。これらは、健康成人男性にラモトリギン150mgを単回経口投与した時のCmax、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$及びCL/Fの平均値（標準偏差）、各々2.45（0.18）μg/mL、117.30（24.61）μg・hr/mL、31.2（6.4）時間、0.313（0.087）mL/min/kgと顕著な差はなかった（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 本剤のグルクロン酸抱合における併用薬剤の影響

[6.、7.2、7.3、10.2参照]

本剤とグルクロン酸抱合が競合する薬剤	本剤のグルクロン酸抱合を誘導（促進）する薬剤	本剤のグルクロン酸抱合に影響を及ぼさない薬剤
バルプロ酸ナトリウム	フェニトイン	アリピプラゾール
	カルバマゼピン	オランザピン
	フェノバルビタール	ゾニサミド
	プリミドン	ガバペンチン
	リファンピシン	シメチジン
	ロピナビル・リトナビル配合剤	トピラマート
	アタザナビル+リトナビル	プレガバリン
	エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル配合剤（経口避妊薬）	リチウム
		レベチラセタム
		ペランパネル
		ラコサミド

16.7.2 他剤との併用試験

(1) バルプロ酸ナトリウム

健康成人男性にバルプロ酸ナトリウム500mg（1日2回）と本剤50mg、100mg及び150mg（1日1回）を反復併用した時のラモトリギンの薬物動態を以下に示した。健康成人に本剤のみを反復経口投与した時の成績と比べ、バルプロ酸ナトリウム併用時のラモトリギンの$t_{1/2}$は2倍以上であり、CLt/Fは1/2以下であった。また、血漿中バルプロ酸濃度に変動はみられたものの一定の傾向はみられず、その有効濃度域を維持していた（外国人データ）。[7.2、7.3、10.2参照]

表5　健康成人にバルプロ酸ナトリウムとラモトリギンを併用した時のラモトリギンの薬物動態パラメータ

本剤投与量	例	Cmax (μg/mL)	Cmin (μg/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUCss (μg・hr/mL)	CLt/F (mL/min/kg)	Vd/F (L/kg)
50mg	18	3.45±0.61	2.53±0.46	1.83±0.98	75.3±14.1	66.7±10.9	0.17±0.03	0.94±0.10
100mg		6.78±1.13	5.02±0.97	1.96±1.00	69.6±14.3	132.5±22.6	0.17±0.04	0.88±0.09
150mg		9.44±1.71	6.48±1.52	2.02±0.96	69.6±14.8	178.2±37.1	0.20±0.05	1.03±0.18

平均値±標準偏差

(2) リファンピシン

健康成人男性にリファンピシン600mg（1日1回）を5日間投与した翌日に本剤25mgを単回経口投与した時のラモトリギンのみかけのクリアランス値及び$t_{1/2}$はそれぞれ5.13L/hr及び14.1時間であった。本剤単独投与（プラセボ5日間投与の翌日に本剤25mgを単回経口投与）した時のみかけのクリアランス値及び$t_{1/2}$はそれぞれ2.6L/hr及び23.8時間であり、リファンピシンの前投与によりラモトリギンのみかけのクリアランス値は有意に増加し、$t_{1/2}$は有意に短縮した[15]（外国人データ）。[6.、7.2、7.3、10.2参照]

(3) ロピナビル・リトナビル配合剤

健康成人を対象とした試験において、本剤とロピナビル・リトナビル配合剤との併用投与により、ラモトリギンの血中濃度が約50%低下した[16]（外国人データ）。[6.、7.2、7.3、10.2参照]

(4) アタザナビル+リトナビル

健康成人男性を対象とした試験において、本剤（100mg）とアタザナビル（300mg）、リトナビル（100mg）の3剤を併用投与した時のラモトリギンのAUC、Cmaxは、本剤（100mg）を単回投与した時と比較してそれぞれ32%、6%低下した[17]（外国人データ）。[10.2参照]

(5) リスペリドン

健康成人を対象とした試験において、本剤（400mg/日）の反復投与はリスペリドン単回投与時（2mg）の薬物動態に臨床的に問題となる影響を与えなかった。リスペリドン2mgとラモトリギンの併用投与後、14例中12例に傾眠がみられた。ラモトリギン単独投与例では傾眠の報告はなく、リスペリドン単独投与では20例中1例に傾眠がみられた（外国人データ）。[10.2参照]

(6) 経口避妊薬（エチニルエストラジオール30μg及びレボノルゲストレル150μg含有）

健康成人女性に本剤300mgと経口避妊薬を併用した時、血漿中ラモトリギンの$AUC_{0\text{-}24}$及びCmaxは本剤の単独投与時のそれぞれ48%及び61%であり、経口避妊薬との併用により血漿中ラモトリギン濃度は明らかに低下した。経口避妊薬休薬期間（7日間）では、本剤の血中濃度が徐々に上昇し、休薬終了時には経口避妊薬服用期間と比較して平均約2倍となった。また、レボノルゲストレルの$AUC_{0\text{-}24}$及びCmaxは経口避妊薬単独投与時のそれぞれ81%及び88%であった。一方、エチニルエストラジオールの$AUC_{0\text{-}24}$は経口避妊薬単独投与時の93%であったが、Cmaxに違いはみられなかった（外国人データ）。[10.2参照]

(7) オランザピン

健康成人男性に本剤200mg（1日1回）とオランザピン15mg（1日1回）を反復投与した時の定常状態（56日目）におけるラモトリギンの$AUC_{0\text{-}24}$及びCmaxはラモトリギン単独投与時のそれぞれ76%及び80%に低下した。またラモトリギン併用投与時のオランザピンの$AUC_{0\text{-}24}$及びCmaxの幾何平均値はオランザピン単独投与時と同程度であった（外国人データ）。[6.、7.2参照]

(8) ゾニサミド

てんかん患者において、本剤（150～500mg/日）とゾニサミド（200～400mg/日）を35日間併用した時、ラモトリギンの薬物動態に影響を与えなかった[18]。[6.、7.2参照]

(9) ガバペンチン

本剤単独及び本剤とガバペンチンの併用投与を受けた34例のてんかん患者におけるレトロスペクティブ分析によれば、ガバペンチンはラモトリギンのみかけのクリアランスに影響を与えなかった[19]（外国人データ）。[6.、7.2参照]

(10) トピラマート

てんかん患者において、本剤とトピラマート（最高：400mg/日）との併用はラモトリギンの定常状態時のAUC、Cmin、Cmaxに影響を与えなかった[20]（外国人データ）。[6.、7.2参照]

(11) レベチラセタム

てんかん患者において、本剤とレベチラセタム（1000～4000mg/日）との併用は、相互の薬物動態に影響を与えなかった[21),22)]（外国人データ）。[6.、7.2参照]

(12) ペランパネル

てんかん患者において、本剤とペランパネル（12mg/日）を併用投与した時のラモトリギンのみかけのクリアランスは、ペランパネル非併用時と比較して9.3%の増加と推定され、顕著な差はみられなかった[23]（外国人データ）。[6.、7.2参照]

(13) ラコサミド

てんかん患者において、本剤とラコサミド（200、400mg/日）との併用は、血漿中ラモトリギン濃度に影響を与えなかった[24]（外国人データ）。[6.、7.2参照]

(14) プレガバリン

本剤（100～600mg/日）を単剤で維持投与しているてんかん患者にプレガバリン200mg（1日3回）を反復経口投与した時、プレガバリンは定常状態における血漿中ラモトリギン濃度（トラフ値）に影響を与えなかった[25]（外国人データ）。[6.、7.2参照]

(15) シメチジン

健康成人男性にシメチジン400mg（1日2回）を5日間投与した翌日に本剤25mgを単回経口投与した時と本剤単独投与（プラセボ5日間投与の翌日に本剤25mgを単回経口投与）した時のラモトリギンの薬物動態パラメータに顕著な差はみられなかった[15]（外国人データ）。[6.、7.2参照]

(16) リチウム

健康成人男性に本剤100mg（1日1回）と無水グルコン酸リチウム2g（1日2回）を6日間反復経口投与した時と無水グルコン酸リチウム単独投与時のリチウムの薬物動態パラメータに顕著な差はみられなかった（外国人データ）。[6.、7.2参照]

(17) アリピプラゾール

本剤100～400mg/日を維持投与している双極性障害患者において、アリピプラゾール10～30mg/日を併用投与した時、ラモトリギンのCmax及びAUCは約10%低下した[26]（外国人データ）。[6.、7.2参照]

16.7.3 *In vitro*試験

ラモトリギンは有機カチオントランスポーター（OCT2）を介した腎尿細管分泌を阻害する可能性が示された。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈各種てんかんの治療〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（成人、単剤療法）

成人における部分発作又は強直間代発作を有する新たに診断されたてんかん患者及び再発したてんかん患者（未治療）65例（日本人39例）を対象に、日本及び韓国において非対照非盲検試験[27]を実施した。維持用量を200mg/日となるよう設定して実施した。発作型別の維持療法期（漸増期終了時から24週間）における発作消失維持率は、下表のとおりであった。

発作型	評価例数	発作消失維持例	発作消失維持率[注] (%) [95%信頼区間]
すべての発作型	65	28	43.1 [30.85,55.96]
部分発作	55	22	40.0 [27.02,54.09]
強直間代発作	10	8	80.0 [44.39,97.48]

注）維持療法期に発作消失が維持された症例数/本剤投与症例数

維持投与期を終了した後の継続投与期（24週間）における発作消失維持率は、下表のとおりであった。なお、継続投与期は日本のみで実施された。

発作型	評価例数	発作消失維持例	発作消失維持率[注] (%) [95%信頼区間]
すべての発作型	19	16	84.2 [60.42,96.62]
部分発作	13	12	92.3 [63.97,99.81]
強直間代発作	6	5	83.3 [35.88,99.58]

注）継続投与期に発作消失が維持された症例数/本剤投与症例数

副作用発現頻度は、31%（20/65例）であった。主な副作用は、発疹15%（10/65例）、頭痛、めまい、及び胃腸障害各3%（2/65例）であった（承認時）。

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（小児、単剤療法）

小児における定型欠神発作を有する新たに診断された4歳から12歳のてんかん患者（未治療）20例（日本人16例）を対象に、日本及び韓国において単剤投与による非対照非盲検試験[28]を実施した。維持用量は発作の状態や安全性を考慮して1.2～10.2mg/kg/日又は400mg/日（いずれか低い用量）[注]の範囲内で増減可能とした。

維持療法期終了時（維持療法期における12週時）においてHV-EEGにより定型欠神発作の消失が確認された被験者数は、治験薬投与症例数20例中7例であり、その割合（95%信頼区間）は、35.0（15.39～59.22）%であった。

維持療法期を終了した後の継続投与期12週時において、HV-EEGにより定型欠神発作の消失が確認された被験者数は、継続投与期に移行した7例中6例であり、その割合（95%信頼区間）は85.7（42.13～99.64）%であった。

副作用発現頻度は、35%（7/20例）であった。その内訳は、発疹25%（5/20例）、肝機能検査値異常及び頭痛各5%（1/20例）であった（承認時）。

注）小児の定型欠神発作に対する承認された本剤の単剤投与の維持用量は1日1～10mg/kg、最大200mgである。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験（小児及び成人、単剤療法）

部分発作又は強直間代発作を有する新たに診断されたてんかん患者及び再発したてんかん患者（未治療）343例（12～72歳）を対象に、カルバマゼピン対照非盲検試験[29]を実施した。本剤の維持用量を100mg/日又は200mg/日と設定した。維持投与期（漸増期終了時から24週間）における発作消失維持率は、下表のとおりであった。

	本剤100mg/日群	本剤200mg/日群	カルバマゼピン群
評価例数	115	111	117
発作消失維持例	59	67	64
発作消失維持率[注] (%) [95%信頼区間]	51.3 [41.81,60.73]	60.4 [50.63,69.52]	54.7 [45.23,63.92]

注）維持投与期に発作消失が維持された症例数/本剤投与症例数

本剤群における副作用発現頻度は、26%（58/226例）であった。

17.1.4 国内第Ⅲ相試験（成人、併用療法）

成人における部分発作及び全般発作に対するAdd-on投与による第Ⅲ相試験（二重盲検比較試験）[30]を実施した。本剤の維持用量はバルプロ酸ナトリウム併用患者には150mg、バルプロ酸ナトリウム非併用患者には300mg、維持用量期間8週間と設定して実施した。有効性解析対象症例における最終全般改善度及び各発作型における最終全般改善度は以下のとおりであった。

投与群	症例数	最終全般改善度						検定 Wilcoxon
		著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	
ラモトリギン群	87	10 (11%)	20 (23%)	16 (18%)	26 (30%)	12 (14%)	3 (3%)	p=0.0119
プラセボ群	89	8 (9%)	13 (15%)	9 (10%)	34 (38%)	23 (26%)	2 (2%)	

発作型	投与群	症例数	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	改善率
部分発作	ラモトリギン群	66	6	17	9	22	10	2	23（35%）
	プラセボ群	66	6	12	7	20	20	1	18（27%）
強直間代発作	ラモトリギン群	7	0	3	2	1	1	0	3（43%）
	プラセボ群	11	1	1	1	7	1	0	2（18%）
Lennox-Gastaut症候群の全般発作	ラモトリギン群	11	1	3	3	2	2	0	4（36%）
	プラセボ群	16	1	0	1	10	4	0	1（6%）

本剤群における副作用発現頻度は、37%（32/87例）であった。主な副作用は、傾眠20%（17/87例）、浮動性めまい13%（11/87例）、頭痛及び複視各5%（4/87例）であった。

17.1.5 国内第Ⅲ相試験（小児、併用療法）

小児における部分発作及び全般発作に対するAdd-on投与による第Ⅲ相試験（単盲検比較試験）[31]を実施した。本剤の維持用量はバルプロ酸ナトリウム併用患者には約1～5mg/kg/日（バルプロ酸ナトリウムを併用し、グルクロン酸抱合を誘導する薬剤を非併用の患者には約1～3mg/kg/日）、バルプロ酸ナトリウム非併用患者には約5～15mg/kg/日、維持用量期間8週間と設定して実施した。有効性解析対象症例における最終全般改善度及び各発作型における最終全般改善度は以下のとおりであった。

投与群	症例数	最終全般改善度						検定 Wilcoxon
		著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	
ラモトリギン群	86	12（14%）	26（30%）	18（21%）	18（21%）	9（10%）	3（3%）	p=0.0009
ゾニサミド群	82	3（4%）	17（21%）	17（21%）	22（27%）	20（24%）	3（4%）	

発作型	投与群	症例数	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	改善率
部分発作	ラモトリギン群	33	5	7	7	9	5	0	12（36%）
	ゾニサミド群	39	3	11	9	8	6	2	14（36%）
強直間代発作	ラモトリギン群	17	3	9	1	2	1	1	12（71%）
	ゾニサミド群	12	0	1	3	4	4	0	1（8%）
Lennox-Gastaut症候群の全般発作	ラモトリギン群	33	3	11	8	6	4	1	14（42%）
	ゾニサミド群	34	0	5	6	11	12	0	5（15%）

本剤群における副作用発現頻度は、43%（37/87例）であった。主な副作用は、傾眠26%（23/87例）、浮動性めまい7%（6/87例）であった。

17.1.6 海外臨床試験（成人、併用療法）

成人における部分発作に対するAdd-on投与による二重盲検クロスオーバー比較試験[32),33)]を実施した。本剤の維持用量を400mg/日（バルプロ酸ナトリウム非併用）、維持用量期間9週間と設定して実施した結果、本剤群における発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった。

本剤投与期における副作用発現頻度は、70%（66/94例）であった。主な副作用は、浮動性めまい30%（28/94例）、失調27%（25/94例）、複視18%（17/94例）であった。

また、本剤の維持用量を300mg/日（バルプロ酸ナトリウム非併用）又は150mg/日（バルプロ酸ナトリウム併用）、維持用量期間12週間と設定して実施した結果、本剤群における発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった。

本剤投与期における副作用発現頻度は、71%（29/41例）であった。主な副作用は、浮動性めまい17%（7/41例）、悪心15%（6/41例）、頭痛及び失調各12%（5/41例）であった。

投与量	症例数	発作頻度減少率中央値[注1)]
400mg	88	25%***
150mg[注2)] 又は300mg	41	26%***

注1）プラセボとの差

注2）バルプロ酸ナトリウム併用の場合

***：p<0.001

17.1.7 海外臨床試験（小児、併用療法）

小児における部分発作に対するAdd-on投与による二重盲検並行群間比較試験[34)]を実施した。本剤の維持用量をバルプロ酸ナトリウム併用患者には約5mg/kg/日（最大250mg/日）、バルプロ酸ナトリウム非併用患者には約15mg/kg/日（最大750mg/日）、維持用量期間12週間と設定して実施した結果、本剤群における発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった。

投与群	症例数	発作頻度減少率中央値
ラモトリギン群	98	36%**
プラセボ群	101	7%

**：p<0.01

本剤群における副作用発現頻度は、65%（64/98例）であった。主な副作用は、傾眠18%（18/98例）、浮動性めまい15%（15/98例）、失調10%（10/98例）であった。

17.1.8 海外臨床試験（小児及び成人、併用療法）

Lennox-Gastaut症候群（3～25歳）における全般発作に対するAdd-on投与による二重盲検並行群間比較試験[35)]を実施した。本剤の維持用量をバルプロ酸ナトリウム併用患者には約5mg/kg/日（最大200mg/日）、バルプロ酸ナトリウム非併用患者には約15mg/kg/日（最大400mg/日）、維持用量期間10週間と設定して実施した結果、本剤群における発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった。

投与群	症例数	発作頻度減少率中央値
ラモトリギン群	78	32%*
プラセボ群	89	9%

*：p<0.05

本剤群における副作用発現頻度は、30%（24/79例）であった。主な副作用は、発疹8%（6/79例）、嘔吐、悪心及び失調各4%（3/79例）であった。

17.1.9 海外臨床試験（小児及び成人、併用療法）

強直間代発作（2～55歳）に対するAdd-on投与による二重盲検並行群間比較試験[36)]を実施した。本剤の維持用量をバルプロ酸ナトリウム併用患者では、2～12歳には約3mg/kg/日（最大200mg/日）、12歳超には200mg/日、バルプロ酸ナトリウム非併用患者では、2～12歳には12mg/kg/日（最大400mg/日）、12歳超には400mg/日、維持用量期間12週間と設定して実施した結果、本剤群における発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった。

投与群	症例数	発作頻度減少率中央値
ラモトリギン群	58	82%**
プラセボ群	59	43%

**：p=0.006

本剤群における副作用発現頻度は、22%（13/58例）であった。主な副作用は、浮動性めまい、傾眠及び悪心各5%（3/58例）であった。

〈双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制〉

17.1.10 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（成人）

双極I型障害を有する患者（215例）を対象に、第1期（8～16週間）として非盲検下で本剤200mgを投与し、第2期（26週間）として、症状が安定した患者を対象にプラセボ対照ランダム化治療中止試験[37)]を実施した。主要評価項目である第2期開始から治験を中止・脱落するまでの期間（Time to withdrawal from study：TWS）は、下図表のとおりであり、イベント発現までの時間は、ラモトリギン群ではプラセボ群と比較して長く、統計学的な有意差が認められた（p=0.010、ログランク検定）。

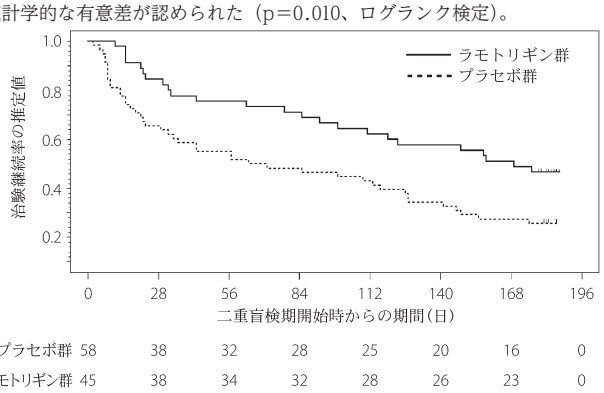


図1 第Ⅱ/Ⅲ相試験におけるTWSのKaplan-Meier曲線

表1 第Ⅱ/Ⅲ相試験におけるTWS

	プラセボ群	ラモトリギン群
評価例数	58例	45例
イベント発現割合	74.1%（43例）	53.3%（24例）
TWS中央値［95%信頼区間］（日）	67.5［32.0,127.0］	169.0［111.0,n/c］
プラセボ群との比較[注)]		p=0.010

n/c：算出不能

注）ログランク検定

副作用発現頻度は、34%（74/215例）であった。主な副作用は、発疹7%（15/215例）、頭痛4.2%（9/215例）、胃腸障害及び傾眠各3.7%（8/215例）であった。

17.1.11 国内長期投与試験（成人）

第Ⅱ/Ⅲ相試験に継続して実施した52週間の非盲検長期投与試験において、併用薬により調節した用法及び用量（50～400mg/日）で本剤を投与した結果は、下表のとおりであった。

評価時期	例数	CGI-S[注1)]		HAM-D17[注2)]		YMRS[注3)]	
		合計点	変化量	合計点	変化量	合計点	変化量
試験開始時	92	2.9±1.1	−	9.7±8.0	−	3.0±5.5	−
6週	84	2.2±0.9	-0.7±1.0	4.3±4.9	-4.7±7.2	2.6±4.4	-0.3±5.9
16週	78	2.1±0.9	-0.7±1.2	5.2±6.0	-3.8±7.5	1.7±3.0	-1.3±6.1
28週	77	2.1±1.0	-0.7±1.2	4.5±5.1	-4.5±7.7	2.0±5.2	-1.1±5.8
40週	70	2.1±1.0	-0.6±1.2	4.7±5.5	-3.9±7.7	1.7±4.0	-1.1±6.7
52週	68	1.8±0.8	-1.0±1.1	3.9±5.3	-4.4±6.9	0.8±1.7	-2.1±6.0
最終評価時[注4)]	92	2.1±1.2	-0.8±1.2	5.5±7.3	-4.3±7.2	1.9±5.6	-1.1±7.1

平均値±標準偏差

注1）対象疾患の重症度

注2）ハミルトンうつ病評価尺度（17項目）

注3）ヤング躁病評価尺度

注4）LOCF（Last Observation Carried Forward）にて欠測値を補完、HAM-D17及びYMRSについては91例

長期投与試験に移行した症例における副作用発現頻度は、21%（19/92例）であった。主な副作用は、胃腸障害5.4%（5/92例）であった（承認時）。

17.3 その他

17.3.1 国内臨床試験における用量の違いによる発疹等の皮膚障害の発現率（バルプロ酸ナトリウム併用患者）

承認用量（初回用量及びその後の漸増用量）より高い用量で投与した国内臨床試験（バルプロ酸ナトリウム併用患者）での発疹等の皮膚障害の発現率は10.4%（18/173例）であったのに対し、バルプロ酸ナトリウム併用患者において承認用量で投与した第Ⅲ相臨床試験では2.9%（3/102例）であった。[7.1、8.1参照]

試験	症例数	発疹等の皮膚障害の発現例数（発現率）
承認用量で投与した第Ⅲ相臨床試験	102	3（2.9%）
承認用量より高い用量で投与した国内臨床試験	173	18（10.4%）

17.3.2 国内臨床試験における皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）の発現率

成人及び小児てんかん患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験において、547例中3例（0.5%）に皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）が認められ、いずれもバルプロ酸ナトリウムを併用し、承認用量（初回用量及びその後の漸増用量）より高い用量を投与した症例であった（成人：335例中1例（0.3%）、小児：212例中2例（0.9%））。[7.1、8.1参照]

17.3.3 海外臨床試験における重篤な皮膚障害の発現率（小児及び成人）

てんかん患者を対象としたAdd-on投与による二重盲検比較試験8試験における重篤な皮膚障害の発現率は以下のとおりであった。[1.3、8.1参照]

試験		重篤な皮膚障害の発現例数（発現率）		
		バルプロ酸ナトリウム併用	バルプロ酸ナトリウム非併用	合計
承認用量[注)]で投与した海外臨床試験[36)]	成人	0/16（0%）	0/30（0%）	0/46（0%）
	小児	0/8（0%）	0/4（0%）	0/12（0%）
承認用量より高い用量で投与した海外臨床試験[32)～35),38)～40)]	成人	0/27（0%）	4/605（0.7%）	4/632（0.6%）
	小児	3/95（3.2%）	2/82（2.4%）	5/177（2.8%）
合計	成人	0/43（0%）	4/635（0.6%）	4/678（0.6%）
	小児	3/103（2.9%）	2/86（2.3%）	5/189（2.6%）

注）国内承認用量（初回用量及びその後の漸増用量）

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

Na^+チャネルを頻度依存的かつ電位依存的に抑制することによって神経膜を安定化させ、グルタミン酸等の興奮性神経伝達物質の遊離を抑制することにより抗痙攣作用を示すと考えられている[41),42)]。

18.2 抗痙攣作用

各種てんかん動物モデルにおいて抗痙攣作用を示すことが報告されている。

18.2.1 マウス及びラットの最大電撃痙攣を抑制する[43)]。

18.2.2 薬物（ペンチレンテトラゾール、4-アミノピリジン及び6,7-dimethoxy-4-ethyl-β-carboline-3-carboxylate（DMCM））によりマウスに誘発される強直性痙攣を抑制する[43)～45)]。

18.2.3 ラット及びイヌの海馬における電気刺激誘発後発射を抑制する[46)]。

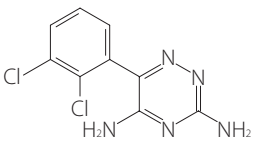
18.2.4 扁桃核及び海馬キンドリングラットにおいて、キンドリング発作を抑制し、後発射持続時間を短縮する[47),48)]。また、扁桃核キンドリングラットにおいてはキンドリングの形成を抑制する[48)]。

18.2.5 各種遺伝的てんかん動物モデル（聴原性発作マウス及びラット、ELマウス、lethargicマウス）のてんかん様発作を抑制する[49)～51)]。

18.2.6 ラットにおける協調性運動障害作用は弱く、治療係数（協調性運動障害を示すED_{50}値/抗痙攣作用のED_{50}値の比）は、フェニトインやジアゼパムよりも高い値を示す[50)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ラモトリギン（Lamotrigine）
化　学　名：3,5-Diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-triazine
分　子　式：$C_9H_7Cl_2N_5$
分　子　量：256.09
化学構造式：



性　　状：白色～微黄白色の粉末である。
分配係数：0.4（pH1.2、1-オクタノール／水系）
　　8.0（pH6.0、1-オクタノール／水系）

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈ラミクタール錠小児用2mg〉
140錠［14錠（PTP）×10］
〈ラミクタール錠小児用5mg〉
140錠［14錠（PTP）×10］
〈ラミクタール錠25mg〉
140錠［14錠（PTP）×10］
〈ラミクタール錠100mg〉
140錠［14錠（PTP）×10］

23. 主要文献

1) Newport DJ, et al.：Pediatrics. 2008；122：e223-231
2) 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
3) Wolf P, et al.：J Epilepsy. 1992；5：73-79
4) Yuen AW, et al.：Br J Clin Pharmacol. 1992；33：511-513
5) Binnie CD, et al.：Epilepsia. 1986；27：248-254
6) Jawad S, et al.：Epilepsy Res. 1987；1：194-201
7) Anderson GD, et al.：Clin Pharmacol Ther. 1996；60：145-156
8) Morris RG, et al.：Br J Clin Pharmacol. 1998；46：547-551
9) Yuen WC, et al.：Br J Clin Pharmacol. 1988；26：242P
10) Magdalou J, et al.：J Pharmacol Exp Ther. 1992；260：1166-1173
11) Green MD, et al.：Drug Metab Dispos. 1995；23：299
12) Fillastre JP, et al.：Drugs Exp Clin Res. 1993；19：25-32
13) Marcellin P, et al.：Br J Clin Pharmacol. 2001；51：410-414
14) Posner J, et al.：J Pharm Med. 1991；1：121-128
15) Ebert U, et al.：Eur J Clin Pharmacol. 2000；56：299-304
16) van der Lee MJ, et al.：Clin Pharmacol Ther. 2006；80：159-168
17) Burger DM, et al.：Clin Pharmacol Ther. 2008；84：698-703
18) Levy RH, et al.：Ther Drug Monit. 2005；27：193-198
19) Weintraub D, et al.：Arch Neurol. 2005；62：1432-1436
20) Doose DR, et al.：Epilepsia. 2003；44：917-922
21) Gidal BE, et al.：Epilepsy Res. 2005；64：1-11
22) Perucca E, et al.：Epilepsy Res. 2003；53：47-56
23) Majid O, et al.：Br J Clin Pharmacol. 2016；82：422-430
24) Halász P, et al.：Epilepsia. 2009；50：443-453
25) Brodie MJ, et al.：Epilepsia. 2005；46：1407-1413
26) Schieber FC, et al.：Hum Psychopharmacol. 2009；24：145-152
27) Yamamoto T, et al.：Epilepsy & Seizure Journal of Japan Epilepsy Society. 2014；7：55-65
28) Yasumoto S, et al.：Brain Dev. 2016；38：407-413
29) Reunanen M, et al.：Epilepsy Res. 1996；23：149-155
30) 村崎光邦ほか：臨床精神薬理. 2008；11：117-134
31) 大田原俊輔ほか：てんかん研究. 2008；25：425-440
32) Messenheimer J, et al.：Epilepsia. 1994；35：113-121
33) Schapel GJ, et al.：J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1993；56：448-453
34) Duchowny M, et al.：Neurology. 1999；53：1724-1731
35) Motte J, et al.：N Engl J Med. 1997；337：1807-1812
36) Biton V, et al.：Neurology. 2005；65：1737-1743
37) 小山司ほか：臨床精神医学. 2011；40：369-383
38) Matsuo F, et al.：Neurology. 1993；43：2284-2291
39) Schachter SC, et al.：J Epilepsy. 1995；8：201-209
40) Sander JW, et al.：Epilepsy Res. 1990；6：221-226
41) Xie X, et al.：Pflügers Arch. 1995；430：437-446
42) Leach MJ, et al.：Epilepsia. 1986；27：490-497
43) Miller AA, et al.：Epilepsia. 1986；27：483-489
44) Cramer CL, et al.：Life Sci. 1994；54：PL271-275
45) Dalby NO, et al.：Epilepsy Res. 1997；28：63-72
46) Wheatley PL, et al.：Epilepsia. 1989；30：34-40
47) Otsuki K, et al.：Epilepsy Res. 1998；31：101-112
48) Stratton SC, et al.：Epilepsy Res. 2003；53：95-106
49) De Sarro G, et al.：Neuropharmacology. 1996；35：153-158
50) Smith SE, et al.：Epilepsy Res. 1993；15：101-111
51) Hosford DA, et al.：Epilepsia. 1997；38：408-414

24. 文献請求先及び問い合わせ先

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂1-8-1
カスタマー・ケア・センター
TEL：0120-561-007（9：00～17：45/土日祝日及び当社休業日を除く）
FAX：0120-561-047（24時間受付）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

グラクソ･スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂１－８－１
http://jp.gsk.com

FujiPharma

＊2019年10月改訂（第2版）
2019年8月改訂

日本標準商品分類番号
871139

貯法：2～8℃保存
有効期間：3年

抗てんかん剤
ガバペンチンシロップ

ガバペン®シロップ5%
GABAPEN® Syrup

処方箋医薬品注)
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22300AMX00608
販売開始	2011年10月

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	ガバペンシロップ5%
有効成分	1mL中 ガバペンチン50mg
添加剤	濃グリセリン、キシリトール、香料

3.2 製剤の性状

剤形	シロップ剤
外観／におい	無色～微黄色澄明の液／芳香を有する
pH	5.8～7.8

4．効能又は効果

他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法

6．用法及び用量

通常、成人及び13歳以上の小児にはガバペンチンとして初日1日量600mg、2日目1日量1200mgをそれぞれ3回に分割経口投与する。3日目以降は、維持量として1日量1200mg～1800mgを3回に分割経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は2400mgまでとする。

通常、3～12歳の幼児及び小児にはガバペンチンとして初日1日量10mg/kg、2日目1日量20mg/kgをそれぞれ3回に分割経口投与する。3日目以降は維持量として、3～4歳の幼児には1日量40mg/kg、5～12歳の幼児及び小児には1日量25～35mg/kgを3回に分割経口投与する。症状により適宜増減するが、1日最高投与量は50mg/kgまでとする。なお、いずれの時期における投与量についても、成人及び13歳以上の小児での投与量を超えないこととする。

7．用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤は他の抗てんかん薬と併用して使用すること。国内臨床試験において、本剤単独投与での使用経験はない。

7.2 投与初期に傾眠、ふらつき等の症状があらわれることがあるので、投与初期においては傾眠、ふらつき等の発現に十分注意しながら用量を調節すること。

7.3 1日3回投与の場合に、各投与間隔は12時間を超えないものとする。

7.4 腎機能障害のある成人患者に対する本剤の投与

腎機能障害のある成人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。なお、ここで示している用法・用量は成人でのシミュレーション結果に基づくものであるので、腎機能低下者を対象とした国内外試験成績も踏まえて、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。[9.2.1、16.6.1参照]

クレアチニンクリアランス（mL/min）		≥60	30～59	15～29	5～14
1日投与量（mg/日）		600～2400	400～1000	200～500	100～200
投与量	初日	1回200mg 1日3回	1回200mg 1日2回	1回200mg 1日1回	1回200mg 1日1回
	維持量	1回400mg 1日3回	1回300mg 1日2回	1回300mg 1日1回	1回300mg 2日1回 （クレアチニンクリアランスが5mL/minに近い患者では、1回200mg 2日に1回を考慮する）a)
		1回600mg 1日3回	1回400mg 1日2回	1回400mg 1日1回	
	最高投与量	1回800mg 1日3回	1回500mg 1日2回	1回500mg 1日1回	1回200mg 1日1回 （クレアチニンクリアランスが5mL/minに近い患者では、1回300mg 2日に1回を考慮する）b)

a：シロップ剤では、1回150mg 1日1回（クレアチニンクリアランスが5mL/minに近い患者では、1回75mg 1日1回を考慮する）の投与も考慮できる。
b：シロップ剤では、クレアチニンクリアランスが5mL/minに近い患者において、1回150mg 1日1回投与も考慮できる。

7.5 血液透析を受けている成人患者に対する本剤の投与

血液透析を受けている成人患者に本剤を投与する際、クレアチニンクリアランスが5mL/min以上の場合には、7.4の表の投与量に加え、血液透析を実施した後に本剤200mgを追加投与する。また、クレアチニンクリアランスが5mL/min未満の場合には、初日に200mgを単回投与したのち、血液透析を実施した後に本剤1回200、300又は400mgを追加投与する（それぞれクレアチニンクリアランス60mL/min以上の患者における1回400、600又は800mg 1日3回投与に相当）。なお、ここで示している用法・用量は、48時間ごとに4時間血液透析した場合の成人でのシミュレーション結果に基づくものであるので、腎機能低下者を対象とした国内外試験成績も踏まえて、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。[9.2.2､16.6.2参照]

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の中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、最低1週間をかけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。

8.2 本剤の投与により体重増加を来すことがあるので、肥満に注意し、肥満の徴候があらわれた場合は、食事療法、運動療法等の適切な処置を行うこと。特に、投与量の増加、あるいは長期投与に伴い体重増加が認められることがあるため､定期的に体重計測を実施すること。

8.3 傾眠、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。

8.4 本剤の投与により、弱視、視覚異常、霧視、複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

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎機能障害患者

［7.4、16.6.1参照］

9.2.2 血液透析患者

［7.5、16.6.2参照］

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。動物実験で、胎児・出生児に骨化遅延（マウス）、尿管拡張・腎盂拡張（ラット）、着床後胚死亡率の増加（ウサギ）が報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト乳汁中へ移行することが認められている[1]。

9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児又は3歳未満の幼児を対象とした有効性及び安全性を指標とした国内臨床試験は実施していない。なお、外国で実施された3～12歳の幼児及び小児患者を対象とした臨床試験では、本剤投与時の感情不安定、敵意、運動過多及び思考障害の発現率がプラセボ群と比較して、有意に高かったと報告されている。

9.7.2 腎機能障害のある小児患者及び透析を受けている小児患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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。高齢者では腎機能が低下していることが多い。［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
制酸剤 （水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム） ［16.7.1参照］	同時に投与することにより、ガバペンチンの最高血漿中濃度（C_{max}）が17%及び血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）が20%低下した[2]。制酸剤服用後少なくとも2時間以降に本剤を服用することが望ましい。	機序不明
オピオイド系鎮痛剤 モルヒネ ［16.7.6参照］	傾眠、鎮静、呼吸抑制等の中枢神経抑制症状に注意すること。 必要に応じて本剤又はオピオイド系鎮痛剤の用量を減量すること。 モルヒネとの併用により、ガバペンチンのC_{max}が24%、AUCが44%それぞれ増加したとの報告がある[3]。	機序不明

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 急性腎障害（頻度不明）

11.1.2 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）

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、さらに肝機能障害等の臓器障害、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、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。

11.1.4 肝炎（頻度不明）、**肝機能障害**（頻度不明）、**黄疸**（頻度不明）

11.1.5 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK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。

11.1.6 アナフィラキシー（頻度不明）

アナフィラキシー（血管性浮腫、呼吸困難等）があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	3%以上	3%未満	頻度不明
精神・神経系	傾眠、浮動性めまい、頭痛	痙攣、てんかん増悪、失調、会話障害、感覚減退、記憶障害、振戦、体位性めまい、易刺激性、錯乱状態、神経過敏、不眠、不安、感情不安定、激越、攻撃性、チック	運動障害、幻覚、ミオクローヌス、意識消失
眼	複視	眼振、眼の異常感、霧視	弱視、視覚異常
皮膚		脱毛、発疹、湿疹、じん麻疹、そう痒	多形紅斑
消化器		悪心、嘔吐、上腹部痛、食欲減退、食欲不振、便秘、消化不良、下痢、流涎過多、食欲亢進	
血液		白血球数減少、白血球数増加、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、好中球数減少、好塩基球数増加、単球数増加、好酸球数増加、血小板数減少	
循環器		高血圧、動悸	
泌尿・生殖器		尿失禁、尿蛋白増加、勃起機能不全	性欲変化、射精障害、無オルガズム症
肝臓		AST増加、ALT増加、Al-P増加、γ-GTP増加	
その他	CK増加、サイロキシン減少、抗核因子陽性	倦怠感、関節痛、胸痛、発熱、無力症、顔面浮腫、回転性めまい、呼吸困難、背部痛、体重増加、鼻炎、耳鳴、異常歩行、LDH増加、尿酸減少、血糖増加、血糖減少、転倒・転落、鼻咽頭炎	血管浮腫、浮腫、膵炎、低ナトリウム血症

13. 過量投与

13.1 症状

外国においてガバペンチンを49gまで経口投与した例が報告されている。過量投与後にみられた主な症状は、浮動性めまい、複視、不明瞭発語、傾眠状態、嗜眠、軽度の下痢である。

13.2 処置

これまでの例では血液透析を実施することなく回復した症例も報告されているが、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。また、重度の腎障害患者に対しても、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

15.1.1 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。

15.1.2 外国において、本剤投与例に原因不明の突然死が報告されている。突然死の頻度は、てんかん患者における推定値の範囲内であった。

15.1.3 臨床試験において、本剤の依存性の可能性は評価されていない。

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、本薬はラット、マウス、サルの水晶体に投与後10～12時間以上にわたって分布したが、投与120時間後に水晶体から消失することがラットで確認され（マウス、サルでは消失時間を検討しなかった）、ラット及びサルの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。眼に関する副作用の発現率はプラセボ群より有意に高く、12週間投与の国内臨床試験のプラセボ群では3.7%に対し、本剤1200mg/日群で

11.6%、1800mg/日群で7.3%、長期投与では5.7%であり、12週間投与の外国臨床試験のプラセボ群では6.2%に対し、本剤600mg/日から1800mg/日投与群で9.5%から29.6%、長期投与では17.3%であった。[8.4参照]

15.2.2 がん原性試験（2年間経口投与）において、ラットの雄のみに2000mg/kg/日（最大臨床用量2400mg/日におけるヒト全身曝露量（AUC）の11倍に相当）で膵臓腺房細胞腫瘍の発生が増加したとの報告がある。雄ラットの膵臓腺房細胞腫瘍は1000mg/kg/日（最大臨床用量2400mg/日におけるヒト全身曝露量の7倍に相当）で発生の増加は認められず、また、雌のラット及び雌雄マウスでは発がん性は認められなかった。

15.2.3 幼若ラットの7週間投与試験において、雄の2000mg/kg/日で前立腺、雌の1000mg/kg/日以上で副腎の発育抑制が認められた。

16. 薬物動態

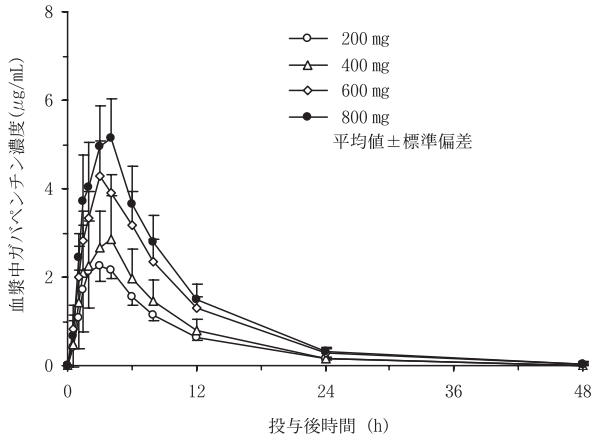
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人に、ガバペンチン200、400、600及び800mg（各投与量6例）を空腹時に単回経口投与した時、投与後約3時間で最高血漿中濃度に達し、消失半減期は6～7時間であった[4]。

投与量 (mg)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg・h/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)
200	2.48（21.4）	22.64（10.3）	3.0（30.0）	6.47（43.0）
400	2.94（30.8）	27.20（27.8）	3.1（35.5）	6.67（27.3）
600	4.31（16.3）	44.12（14.4）	3.0（20.0）	6.13（21.9）
800	5.23（16.6）	52.33（17.5）	3.3（30.3）	6.99（25.8）

各投与量6例、平均値（変動係数%）
C_{max}：最高血漿中濃度
$AUC_{0-\infty}$：血漿中濃度－時間曲線下面積
T_{max}：最高血漿中濃度到達時間
$T_{1/2}$：血漿中濃度半減期



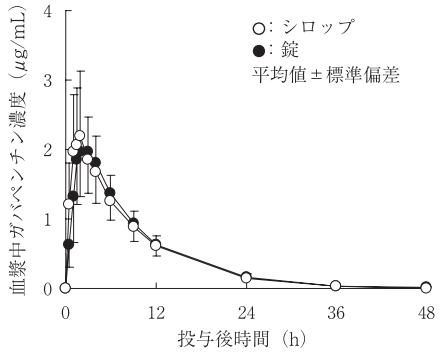
16.1.2 反復投与

健康成人（各投与量6例）にガバペンチンを1回600及び800mg 1日3回6日間反復経口投与した時、投与後2日までに定常状態に達し、最終投与後の消失半減期の平均値（変動係数%）はそれぞれ5.38時間（11.9）及び5.87時間（12.3）であった[5,6]。

16.2 吸収

16.2.1 生物学的同等性

アジア人健康成人26例にガバペンチン200mg（シロップ又は錠）を空腹時単回投与したとき、ガバペンチンの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった。ガバペンシロップ200mgとガバペン錠200mgは生物学的に同等であることが確認された[7]。



剤形	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)
シロップ	2.33（36）	20.9（19）	2.15（57）	6.04（16）
錠	2.13（27）	21.3（16）	2.58（47）	5.98（17）
幾何平均比[a]（90%信頼区間）	1.09（0.98、1.22）	0.98（0.91、1.07）	－	－

平均値（変動係数%）
a：シロップ/錠

16.2.2 食事の影響

アジア人健康成人26例において、絶食時及び食後にガバペンチン200mgをシロップ剤として単回経口投与した時、絶食時及び食後投与後のAUC_{0-48}に差は認められなかった。絶食時と比較してC_{max}及びT_{max}の平均値はそれぞれ16%低下及び1.6時間延長した[7]。

16.3 分布

16.3.1 健康成人12例を対象にガバペンチン150mgを静脈内単回投与した時の分布容積の平均値（変動係数%）は、57.7L（10.9）であり、ほぼ体水分量と一致した[8]。ガバペンチンは血球にも移行し、血漿中濃度に対する全血中濃度の比は、0.83であった[9]（外国人データ）。

16.3.2 てんかん患者において、定常状態の投与前値（トラフ値）ではガバペンチンの脳脊髄液中濃度／血漿中濃度比が約20%であった[10]（外国人データ）。

16.3.3 ガバペンチンの血漿蛋白結合率は、2.0～10.0μg/mLの血漿中濃度範囲において3%未満であった（*in vitro*試験）[11]。

16.4 代謝

16.4.1 ガバペンチンは、ほとんど代謝を受けない[8,9]。ガバペンチンは、薬物代謝酵素を誘導しない[12]。

16.4.2 *In vitro*試験において、ガバペンチン171μg/mL（1mM、3600mg/日投与時の定常状態のC_{max}の約16倍）でCYP2A6にわずかな阻害（14～30%）が認められた。CYP1A2、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4に対する阻害は認められなかった[13]。

16.5 排泄

16.5.1 健康成人12例を対象に、ガバペンチン150mgを静脈内単回投与した時の全身クリアランスの平均値（変動係数%）は、116.2mL/min（9.9）で、糸球体ろ過速度と一致した。この時の未変化体の尿中排泄率はほぼ100%であった[8]（外国人データ）。

16.5.2 健康成人（各投与量6例）にガバペンチンを空腹時に単回経口投与した時の尿中排泄率の平均値（変動係数%）は、投与量200、400、600及び800mgで、それぞれ70.1（11.0）、42.1（30.2）、46.4（14.7）及び41.2%（15.5）であった[4]。

16.5.3 健康成人（各投与量6例）に、ガバペンチンを1回600及び800mg 1日3回反復経口投与したところ、累積尿中排泄率は投与後2日までにほぼ一定となった[5,6]。

16.6 特定の背景を有する患者

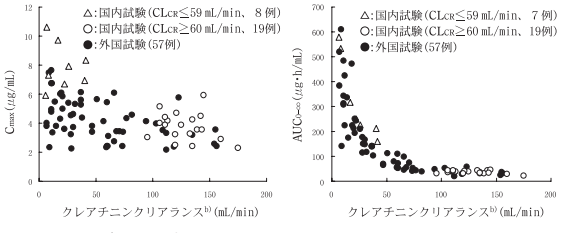
16.6.1 腎機能障害患者（成人）

(1) 腎機能の異なる被験者20例を対象に、ガバペンチン400mgを単回経口投与した時、腎機能の低下に従って消失半減期が延長し$AUC_{0-\infty}$が増加した[14]（外国人データ）。

クレアチニンクリアランス	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg・h/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	CL_r (mL/min)
＞60mL/min（n＝6）	3.17（28.4）	37.8（27.4）	4.5（18.9）	6.5	81.7（32.4）
30－60mL/min（n＝6）	3.52（32.2）	73.5（31.9）	5.1（47.1）	12.8	44.7（19.7）
＜30mL/min（n＝8）	4.93（40.5）	551（103）	7.1（45.6）	52.0	9.0（46.9）

投与量：400mg（単回）、平均値（変動係数%）
CL_r：腎クリアランス

(2) 腎機能の異なる被験者8例（クレアチニンクリアランス：5.50～41.4mL/min）を対象に、ガバペンチン400mgを単回経口投与し、国内健康成人男性被験者（クレアチニンクリアランス≥60mL/min）を対象とした薬物動態試験（19例）及び外国における腎機能の薬物動態に及ぼす影響を検討した試験の結果（クレアチニンクリアランス≥5mL/min、57例）と合わせて評価した。国内試験における腎機能低下者（クレアチニンクリアランス≤59mL/min）のC_{max}は、外国試験と比較して高い傾向を示したが、$AUC_{0-\infty}$は外国試験と類似した。



CL_{CR}：クレアチニンクリアランス

b：クレアチニンクリアランスは、24時間クレアチニンクリアランスを用いた。ただし国内健康成人男性被験者（クレアチニンクリアランス≧60mL/min）を対象とした薬物動態試験のデータに関しては、Cockcroft and Gaultの換算式を用いた。

(3) 腎機能障害のある患者に投与した時の本薬の血漿中濃度シミュレーション結果

被験者838例（うち日本人146例）から構築した母集団薬物動態モデル[15]より算出した腎機能障害患者（CL_{CR}：5～59mL/min）に［7.用法及び用量に関連する注意］に従って投与した時の推定血漿中ガバペンチン濃度推移（腎機能のみを変動要因としたシミュレーション）は、CL_{CR}が5mL/minの被験者ではCL_{CR}60～120mL/minの被験者に投与した時よりも高い傾向が認められたが、それ以外の腎機能障害の患者ではCL_{CR}が60～120mL/minの被験者に投与した時とほぼ一致した。［7.4、9.2.1参照］

16.6.2 血液透析患者（成人）

(1) 無尿症患者11例にガバペンチン400mgを単回経口投与した時、3時間の血液透析により血漿中ガバペンチン濃度は約39%減少した。その時の透析クリアランスは142mL/minであった[16]（外国人データ）。

(2) 週3回の血液透析を受けている日本人てんかん患者1例（CL_{CR}=7.49mL/min）にガバペンチンを1回300mg 1日2回投与したときの血漿中ガバペンチン濃度の実測値は、母集団薬物動態モデルより算出した予測値と比較して高かった[17]。

(3) 血液透析を受けている患者に投与した時の本薬の血漿中濃度シミュレーション結果

被験者838例（うち日本人146例）から構築した母集団薬物動態モデル[15]及び透析クリアランス（142mL/min）より算出した透析患者に［7.用法及び用量に関連する注意］に従って投与した時の推定血漿中ガバペンチン濃度推移（腎機能のみを変動要因としたシミュレーション）は、CL_{CR}が60～120mL/minの被験者に投与した時とほぼ一致した。［7.5、9.2.2、13.2参照］

16.6.3 小児

1ヵ月～12歳の健康な小児に、ガバペンチン約10mg/kgを単回経口投与した時、5歳未満の小児における$AUC_{0-\infty}$は5歳以上と比較して約30%低かった（外国人データ）。

	5歳未満 27例	5歳以上 21例
C_{max}（μg/mL）	3.74（33.5）	4.52（26.5）
$AUC_{0-\infty}$（μg・h/mL）	25.6（40.4）	36.0（26.1）
T_{max}（h）	2.1（40.6）	2.5（36.8）
$T_{1/2}$（h）	4.3（39.2）	4.7（12.9）

平均値（変動係数%）
C_{max}：最高血漿中濃度
$AUC_{0-\infty}$：血漿中濃度－時間曲線下面積
T_{max}：最高血漿中濃度到達時間
$T_{1/2}$：血漿中濃度半減期

16.6.4 高齢者

年齢が20～80歳の健康被験者36例にガバペンチン400mgを単回経口投与した時のクリアランスは、加齢とともに低下した。加齢に伴うクリアランスの低下は腎機能の低下によるものと考えられた[18]（外国人データ）。［9.8参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 制酸剤

健康成人16例を対象に制酸剤（水酸化マグネシウム・水酸化アルミニウムを含有）及びガバペンチン（400mg）を同時に単回経口投与した時、ガバペンチンのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は、ガバペンチン単独投与と比較してそれぞれ17及び20%減少した。ガバペンチンを制酸剤投与前2時間に投与した時のガバペンチンのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は、ガバペンチン単独投与と比較してそれぞれ12及び19%減少した。ガバペンチンを制酸剤投与後2時間に投与した時のガバペンチンのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は、ガバペンチン単独投与と比較してそれぞれ5及び11%減少した[2]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.2 フェニトイン

フェニトイン単剤療法中のてんかん患者8例を対象にガバペンチンを反復経口投与（1回400mg 1日3回投与）した時、ガバペンチンはフェニトインの血漿中濃度（トラフ値）に影響を及ぼさず、またフェニトインもガバペンチンの薬物動態に影響を与えなかった[19]（外国人データ）。

16.7.3 カルバマゼピン

カルバマゼピン単剤療法中のてんかん患者12例を対象にガバペンチンを反復経口投与（1回400mg 1日3回投与）した時、ガバペンチンはカルバマゼピン及びその代謝物（10,11-エポキシド体）の血漿中濃度（トラフ値）に影響を及ぼさず、またカルバマゼピンもガバペンチンの薬物動態に影響を与えなかった[20]（外国人データ）。

16.7.4 バルプロ酸

バルプロ酸単剤療法中のてんかん患者14例を対象にガバペンチンを反復経口投与（1回400mg 1日3回投与）した時、ガバペンチンはバルプロ酸の血清中濃度（トラフ値）に影響を及ぼさず、またバルプロ酸もガバペンチンの薬物動態に影響を与えなかった[21]（外国人データ）。

16.7.5 フェノバルビタール

健康成人14例を対象にフェノバルビタール（90mg/日）及びガバペンチン（1回300mg 1日3回投与）を反復経口投与した時、ガバペンチンはフェノバルビタールの血漿中濃度（トラフ値）に影響を及ぼさず、またフェノバルビタールもガバペンチンの薬物動態に影響を与えなかった[22]（外国人データ）。

16.7.6 モルヒネ

健康成人12例を対象に、モルヒネ（徐放性カプセル60mg単回投与）をガバペンチン投与（600mg単回投与）の2時間前に投与した時、ガバペンチンのC_{max}及びAUCは、ガバペンチン単独投与と比較してそれぞれ24%及び44%増加したとの文献報告がある。モルヒネの薬物動態パラメータは、モルヒネ投与の2時間後にガバペンチンを投与しても影響を受けなかった[3]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.7 プロベネシド

健康成人12例を対象に、プロベネシド（1000mg単回投与）をガバペンチン投与（200mg単回投与）の1時間前に投与した時、ガバペンチンのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は、ガバペンチン単独投与と比較してそれぞれ9.2%及び12.7%増加し、プロベネシドはガバペンチンの薬物動態に影響を与えなかった[23]（外国人データ）。

16.7.8 シメチジン

健康成人12例を対象にシメチジン（1回300mg 1日4回投与）及びガバペンチン（400mg）を同時に単回経口投与した時、ガバペンチンのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は、ガバペンチン単独投与と比較してそれぞれ6%減少及び17%増加したが、この差は臨床上問題となる差ではないと考えられた[24]（外国人データ）。

16.7.9 経口避妊薬（ノルエチステロン及びエチニルエストラジオールの合剤）

健康成人女性13例を対象に経口避妊薬（ノルエチステロン2.5mg及びエチニルエストラジオール50μgの合剤1日1回投与）とガバペンチン（1回400mg 1日3回投与）を同時に経口投与した時、ガバペンチン併用時のノルエチステロンのC_{max}及びAUC_{0-24}は、ガバペンチン非併用時と比較してそれぞれ13%及び3%増加し、ガバペンチンはノルエチステロンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。また、ガバペンチン併用時のエチニルエストラジオールのC_{max}及びAUC_{0-24}は、ガバペンチン非併用時と比較してそれぞれ9%及び6%増加し、ガバペンチンはエチニルエストラジオールの薬物動態に影響を及ぼさなかった[25]（外国人データ）。

16.7.10 ナプロキセン

健康成人18例を対象に、ナプロキセン（250mg）及びガバペンチン（125mg）を同時に単回経口投与した時、ナプロキセンのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$はナプロキセン単独投与と比較してそれぞれ1%増加及び1.9%減少し、ガバペンチンはナプロキセンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

ナプロキセン併用時のガバペンチンのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は、ガバペンチン単独投与と比較してそれぞれ14%及び12%増加し、この差は臨床上問題となる差ではないと考えられた[26]（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験（成人）

既存の抗てんかん薬治療では十分に抑制できない部分発作を有するてんかん患者209例を対象として、二重盲検比較試験を実施した。ガバペンチン1200mg/日、1800mg/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Response Ratio[注1)]の評価において、いずれのガバペンチン群もプラセボ群と比較して統計的に有意な発作頻度の減少が認められた[27]。

主要評価項目Response Ratio[注1)]

	プラセボ群	ガバペンチン群	
		1200mg/日群	1800mg/日群
有効性評価例数	75	80	35
Response Ratioの平均値	－0.037	－0.144	－0.160
95%信頼区間	［－0.086、0.012］	［－0.195、－0.093］	［－0.230、－0.090］
プラセボ群との比較（ANOVA）		p=0.0032	p=0.0049
てんかん発作頻度減少率[a)]	－7.1%	－25.2%	－27.6%

注1）Response Ratioは、本薬の投与前28日あたりの発作頻度を「B」、投与後28日あたりの発作頻度を「T」とし、(T－B)／(T＋B)で算出した。その値は、－1から＋1になり、0は発作頻度に変化がないこと、－1は発作が完全に消失したことを示し、正の値は発作頻度が増加したことを示す。なお、Response Ratio：－0.333は、発作頻度が50%減少したことに相当する。

a：Response Ratioの平均値から算出したてんかん発作頻度減少率（%）
［＝200×Response Ratio／(1－Response Ratio)］

副作用の発現率は、1200mg/日群で64.0%（55/86例）、1800mg/日群で65.9%（27/41例）であった。主な副作用は、傾眠（1200mg/日群:51.2%（44/86例）、1800mg/日群:43.9%（18/41例））、浮動性めまい（1200mg/日群:18.6%（16/86例）、1800mg/日群：19.5%（8/41例））であった。

17.1.2 国内長期投与試験（成人）

既存の抗てんかん薬治療では十分に抑制できない部分発作を有するてんかん患者211例を対象として、長期投与試験（最長200週）を実施した。評価例数は24週で170例、48週で129例、96週で55例であり、96週のガバペンチン投与において、Response Ratioの平均は－0.389～－0.221（Response Ratioから算出したてんかん発作頻度減少率：－56.0～－36.2%）で推移した[28,29]。

副作用の発現率は、55.5%（117/211例）であった。主な副作用は、傾眠21.3%（45/211例）、浮動性めまい12.8%(27/211例)及び頭痛11.4%(24/211例)であった。

17.1.3 国内第Ⅲ相試験（小児）

既存の抗てんかん薬治療では十分に抑制できない部分発作を有する3～15歳の小児てんかん患者89例を対象として、非盲検試験を実施した。ガバペンチンを12週間経口投与した場合、主要評価項目であるResponse Ratioの平均値は主解析対象集団である86例において－0.158（Response Ratioから算出したてんかん発作頻度減少率：－27.3%）であり、発作頻度の減少が示された[30]。

副作用の発現率は、52.8%（47/89例）であった。主な副作用は、傾眠39.3%（35/89例）、食欲亢進3.4%（3/89例）及び痙攣3.4%（3/89例）であった。

17.1.4 国内長期投与試験（小児）

第Ⅲ相試験から移行した小児てんかん患者65例を対象として、長期投与試験(52週)を実施した。長期投与試験に移行後のResponse Ratioの平均値及びResponse Ratioから算出したてんかん発作頻度減少率は下表のように推移した[31]。

	12週（開始時）	20週	28週	36週	48週	64週
評価例数	65	65	60	58	54	47
Response Ratioの平均値	－0.211	－0.263	－0.256	－0.300	－0.280	－0.327
てんかん発作頻度減少率[b)]	－34.8%	－41.7%	－40.8%	－46.1%	－43.7%	－49.3%

b：Response Ratioの平均値から算出

副作用の発現率は、20.0%（13/65例）であった。主な副作用は、傾眠10.8%（7/65例）であった。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

ガバペンチンの抗けいれん作用の作用機序は不明であるが、ガバペンチンはGABA関連受容体を含めて各種受容体及び主要なイオンチャネルとは結合せず、既存のてんかん薬とは異なる機序で抗けいれん作用を発現することが示唆されている。電位依存性カルシウムチャネルの$\alpha_2\delta$サブユニット[32]に結合して前シナプスでカルシウムの流入を抑制し[33]、興奮性神経伝達物質の遊離を抑制すること[33]が寄与しているものと考えられている。また、脳内GABA量を増加させること[34]が認められたが、その寄与は不明である。

18.2 薬理作用

18.2.1 電撃けいれんモデルにおける抗けいれん作用

ガバペンチンは、マウス及びラットにおける最大電撃による強直性伸展けいれんを用量依存的に抑制した。また、ガバペンチンはフェニトイン、カルバマゼピン及びバルプロ酸のマウスにおける最大電撃けいれん抑制作用のED_{50}値を減少させた[35]。

18.2.2 薬物誘発モデルにおける抗けいれん作用

ガバペンチンは、ペンチレンテトラゾール、ビククリン、ピクロトキシン、ストリキニーネ及びチオセミカルバジド誘発強直性伸展けいれんを抑制した。また、ペンチレンテトラゾール誘発間代性けいれんも抑制したが、ビククリン及びピクロトキシン誘発間代性けいれんを抑制しなかった[35]。

18.2.3 キンドリングモデルにおける抗けいれん作用

ガバペンチンは、海馬キンドリングラットにおいて、けいれん発作行動を改善し、後発射持続時間を短縮した[35]。

18.2.4 遺伝動物モデルにおける抗けいれん作用

ガバペンチンは、マウスの聴原発作及びスナネズミの反射性てんかんを抑制した。一方、ラット欠神発作（小発作）及びヒヒ光原性ミオクロニー発作には効果を示さなかった[35]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ガバペンチン（Gabapentin）

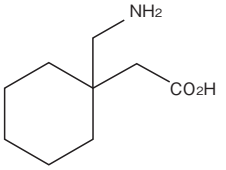
化学名：(1-Aminomethylcyclohexyl) acetic acid

分子式：$C_9H_{17}NO_2$

分子量：171.24

性状：ガバペンチンは白色～微黄白色の結晶性の粉末である。水又はメタノールにやや溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

化学構造式：



分配係数（logP）：－1.18（pH4.0、1-オクタノール／水系溶媒）

22．包装

470mL（ガラス瓶入り）×1本

23．主要文献

1) 社内資料：授乳婦における薬物動態と乳汁移行（承認年月日：2006年7月26日、CTD2.7.6）
2) 社内資料：制酸剤との薬物相互作用（承認年月日：2006年7月26日、CTD2.7.2.2）
3) Eckhardt, K. et al.：Anesth Analg. 2000；91（1）：185-191
4) 社内資料：健康成人における単回投与時の安全性と薬物体内動態（承認年月日：2006年7月26日、CTD2.7.2.2）
5) 社内資料：健康成人における反復投与時の安全性と薬物動態（1800mg/日）（承認年月日：2006年7月26日、CTD2.7.2.2）
6) 社内資料：健康成人における反復投与時の安全性と薬物動態（2400mg/日）（承認年月日：2006年7月26日、CTD2.7.4.2.2）
7) 社内資料:生物学的同等性ならびに食事の影響（シロップ剤）（承認年月日:2011年7月1日、CTD2.7.1.2.1.1）
8) 社内資料：バイオアベイラビリティ（承認年月日：2006年7月26日、CTD2.7.1.2）
9) 社内資料：放射性標識体投与時の薬物動態及び代謝（承認年月日：2006年7月26日、CTD2.7.6）
10) 社内資料：脳脊髄液移行及び薬物動態（承認年月日：2006年7月26日、CTD2.5.3）
11) 社内資料：蛋白結合（承認年月日：2006年7月26日、CTD2.6.4.4）
12) 社内資料：アンチピリンのクリアランスに対する作用（薬物代謝酵素誘導）（承認年月日：2006年7月26日、CTD2.7.6）
13) 社内資料：ヒトcytochrome P450に対する阻害作用（承認年月日：2006年7月26日、CTD2.7.2.2）
14) 社内資料:腎機能障害患者における薬物動態（承認年月日:2006年7月26日、CTD2.7.2.2）
15) 社内資料：健康被験者、腎機能障害及びてんかん患者における母集団薬物動態（承認年月日：2006年7月26日、CTD2.7.2.3）
16) 社内資料：血液透析患者における薬物動態（承認年月日：2006年7月26日、CTD2.7.2.2）
17) 社内資料：腎機能低下患者における薬物動態
18) 社内資料：高齢者における薬物動態（承認年月日：2006年7月26日、CTD2.7.2.2）
19) 社内資料：フェニトインとの薬物相互作用（承認年月日：2006年7月26日、CTD2.7.2.2）
20) 社内資料:カルバマゼピンとの薬物相互作用（承認年月日:2006年7月26日、CTD2.7.2.2）
21) 社内資料：バルプロ酸との薬物相互作用（承認年月日：2006年7月26日、CTD2.7.2.2）
22) 社内資料：フェノバルビタールとの薬物相互作用（承認年月日：2006年7月26日、CTD2.7.2.2）
23) 社内資料：プロベネシドとの薬物相互作用（承認年月日：2006年7月26日、CTD2.7.2.2）
24) 社内資料：シメチジンとの薬物相互作用（承認年月日：2006年7月26日、CTD2.7.2.2）
25) 社内資料：経口避妊薬との薬物相互作用（承認年月日：2006年7月26日、CTD2.7.2.2）
26) 社内資料：ナプロキセンとの薬物相互作用（承認年月日：2006年7月26日、CTD2.7.2.2）
27) 社内資料：成人における二重盲検法による難治てんかん（部分発作）に対する有効性及び安全性（承認年月日：2006年7月26日、CTD2.7.6）
28) 社内資料：成人における長期投与時の有効性及び安全性（第Ⅱ相試験からの移行症例）（承認年月日：2006年7月26日、CTD2.7.6）
29) 社内資料：成人における長期投与時の有効性及び安全性（第Ⅲ相試験からの移行症例）（承認年月日：2006年7月26日、CTD2.7.6）
30) 社内資料：小児における非盲検法による難治てんかん（部分発作）に対する有効性及び安全性（承認年月日：2006年7月26日、CTD2.7.3.2.1）

31）社内資料：小児における長期投与時の有効性及び安全性（承認年月日：2006年7月26日、CTD2.7.3.2.2）
32）Gee，N.S．et al.：J Biol Chem．1996；271（10）：5768-5776
33）Fink，K．et al.：Br J Pharmacol．2000；130（4）：900-906
34）Petroff，O.A.C．et al.：Epilepsia．2000；41（6）：675-680
35）社内資料:非臨床薬理（承認年月日:2006年7月26日、CTD2.6.2.2、2.6.2.5）

24．文献請求先及び問い合わせ先

富士製薬工業株式会社　富山工場　学術情報課
〒939-3515　富山県富山市水橋辻ヶ堂1515番地
（TEL）　076-478-0032
（FAX）　076-478-0336

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

富士製薬工業株式会社
富山県富山市水橋辻ヶ堂1515番地

Ⓡ登録商標

2019年12月改訂(第1版)

貯法：室温保存
有効期間：3年

処方箋医薬品注)

IL

日本標準商品分類番号
871139

抗てんかん剤
トピラマート細粒

トピナ®細粒10%

Topina® Fine Granules

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22600AMX00004
販売開始	2014年5月

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	トピナ細粒10%
有効成分	1g中トピラマート100mg
添加剤	アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー分散液、エチルセルロース水分散液、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、タルク、沈降炭酸カルシウム、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、D-マンニトール

3.2 製剤の性状

販売名	トピナ細粒10%
色　調	白色
剤　形	フィルムコーティング細粒

4. 効能又は効果
他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する抗てんかん薬との併用療法

6. 用法及び用量
成人：通常、成人にはトピラマートとして1回量50mgを1日1回又は1日2回の経口投与で開始する。以後、1週間以上の間隔をあけて漸増し、維持量として1日量200～400mgを2回に分割経口投与する。
なお、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は600mgまでとする。

小児：通常、2歳以上の小児にはトピラマートとして1日量1mg/kgの経口投与で開始し、2週間以上の間隔をあけて1日量2mg/kgに増量する。以後、2週間以上の間隔をあけて1日量として2mg/kg以下ずつ漸増し、維持量として1日量6mg/kgを経口投与する。症状により適宜増減するが、1日最高投与量は9mg/kg又は600mgのいずれか少ない投与量までとする。なお、いずれも1日2回に分割して経口投与すること。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 海外では、成人てんかん患者を対象とした試験において1日量50mgで開始し、1週間ごとに50mgずつ増量するなど、開始用量及び増量幅を低減することで、投与初期の有害事象発現率が低下したとの報告があることから、本剤の投与開始にあたっては、患者の状態に応じて、成人には1日1回50mgから開始すること又は増量幅を1日100mgではなく1日50mgに低減することについても考慮すること。[17.1.6、17.1.7参照]

7.2 本剤は他の抗てんかん薬と併用して使用すること。

7.3 本剤は主として腎臓より排泄されるため、腎機能障害のある患者では、本剤のクリアランスが低下することがあるので、クレアチニンクリアランスが70mL/分未満の場合には、投与量を半量にするなど慎重に投与すること。[9.2.1、16.6.1参照]

8. 重要な基本的注意
8.1 代謝性アシドーシスがあらわれることがあるので、本剤投与中、特に長期投与時には、重炭酸イオン濃度測定等の検査を患者の状態に応じた適切な間隔で実施することが望ましい。[9.1.2、9.7.2、11.1.3参照]

8.2 発汗減少があらわれることがあり、特に夏季に体温が上昇することがあるので、本剤投与中は体温の上昇に留意し、このような場合には高温環境下をできるだけ避けること。なお、あらかじめ水分を補給することにより症状が緩和される可能性がある。[9.7.2、11.1.4参照]

8.3 体重減少を来すことがあるので、本剤投与中、特に長期投与時には、定期的に体重計測を実施するなど患者の状態を慎重に観察すること。

8.4 連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、発作頻度が増加する可能性があるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。[9.1.5、9.8.2参照]

8.5 続発性閉塞隅角緑内障を伴う急性近視があらわれることがあるので、定期的に眼科検査を実施するなど観察を十分に行うこと。[9.1.1、11.1.1参照]

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

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 閉塞隅角緑内障の患者
症状が悪化するおそれがある。[8.5、11.1.1参照]

9.1.2 アシドーシスの素因を有する患者又はアシドーシスを来しやすい治療を受けている患者
高クロール性の代謝性アシドーシスが生じるおそれがある。[8.1、11.1.3参照]

9.1.3 自殺企図の既往及び自殺念慮を有するうつ病の患者
自殺企図や自殺念慮が悪化するおそれがある。[15.1参照]

9.1.4 結石を生じやすい患者
十分水分を摂取するよう指導すること。腎・尿路結石があらわれることがある。[9.7.2、11.1.2参照]

9.1.5 虚弱者
投与を中止する場合には、徐々に減量するなど特に注意すること。[8.4参照]

9.2 腎機能障害患者
9.2.1 本剤のクリアランスが低下することがある。[7.3、16.6.1参照]

9.2.2 血液透析施行中の腎機能障害患者
透析実施日は本剤の補充投与を考慮すること。本剤は血液透析により除去される。[16.6.2参照]

9.3 肝機能障害患者
本剤のクリアランスが低下することがある。[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(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。

®登録商標

妊娠中に本剤を投与された患者が奇形(口唇裂、口蓋裂、男児の尿道下裂)を有する児を出産したとの報告があり、動物実験(ラット、ウサギ)で胎児の欠指、口蓋裂、血管系の異常及び骨格異常等が報告されている。また、ヒトで胎盤を通過することが認められている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトで乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児、2歳未満の幼児を対象とした国内臨床試験は実施していない。

9.7.2 市販後の自発報告において、小児における腎・尿路結石、代謝性アシドーシス、乏汗症(発汗減少)の報告が成人に比べて多い傾向が認められている。[8.1、8.2、9.1.4、11.1.2-11.1.4参照]

9.8 高齢者

9.8.1 本剤は、主として腎臓より排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多い。[16.6.4参照]

9.8.2 投与を中止する場合には、徐々に減量するなど特に注意すること。[8.4参照]

10. 相互作用

本剤の代謝に関与する主なチトクロームP450分子種はCYP3A4である。[16.4参照]

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
肝代謝酵素(CYP3A4)誘導作用を有する薬剤 フェニトイン カルバマゼピン等 [16.7.1、16.7.2参照]	併用中の左記薬剤を減量又は中止する場合には本剤の血中濃度が上昇することがある。	左記薬剤により肝代謝酵素(CYP3A4)が誘導され、併用により本剤の血中濃度は非併用時に比べ低下する。
フェニトイン [16.7.1参照]	左記薬剤の血中濃度が上昇することがある。	本剤が左記薬剤の代謝を阻害することがある。
中枢抑制薬 バルビツール酸誘導体等	相互に作用が増強されることがある。	本剤及び左記薬剤の中枢神経抑制作用による。
炭酸脱水酵素阻害剤 アセタゾラミド等	腎・尿路結石を形成するおそれがある。	本剤は弱い炭酸脱水酵素阻害作用を有する。
リスペリドン [16.7.3参照]	左記薬剤の血中濃度が低下することがある。	左記薬剤のクリアランスが上昇することがある。
メトホルミン [16.7.4参照]	左記薬剤の血中濃度が上昇し、血糖降下作用が増強するおそれがある。	左記薬剤のクリアランスが低下することがある。
ピオグリタゾン [16.7.5参照]	左記薬剤のAUCが低下し、血糖降下作用が減弱するおそれがある。	左記薬剤のクリアランスが上昇することがある。
アミトリプチリン [16.7.6参照]	左記薬剤の血中濃度が上昇することがあるので、必要に応じて用量を調節すること。	機序は不明である。
リチウム [16.7.7参照]	左記薬剤の血中濃度が上昇又は低下することがある。	機序は不明である。
ジゴキシン [16.7.8参照]	ジゴキシンのAUCが低下することがある。	機序は不明である。
ヒドロクロロチアジド [16.7.9参照]	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、必要に応じて本剤の用量を調節すること。	左記薬剤により本剤の腎排泄が低下し、血中濃度が上昇すると考えられる。
経口避妊薬 エチニルエストラジオール等 [16.7.10参照]	左記薬剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。	機序は不明である。
セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。	左記含有食品により誘導された代謝酵素(CYP3A4)が本剤の代謝を促進することがある。

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 続発性閉塞隅角緑内障及びそれに伴う急性近視(頻度不明)

視力の急激な低下、眼痛等の症状があらわれた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。なお、投与1ヵ月以内にあらわれることが多い。[8.5、9.1.1参照]

11.1.2 腎・尿路結石(2.3%)

腎仙痛、腹部痛等の症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[9.1.4、9.7.2参照]

11.1.3 代謝性アシドーシス(1.8%)

過換気、不整脈、昏睡等の症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、疲労、食欲不振等の症状があらわれた場合には必要に応じて重炭酸イオン濃度の測定を行うこと。[8.1、9.1.2、9.7.2参照]

11.1.4 乏汗症及びそれに伴う高熱(0.3%)

発汗減少、体温上昇等の症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[8.2、9.7.2参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	5～10%未満	0.1～5%未満	頻度不明
精神神経系	傾眠(30.3%)、めまい、摂食異常	しびれ感、頭痛、思考力低下	会話障害、不安、易刺激性、抑うつ、歩行異常、不眠、記憶力低下、妄想、幻覚、振戦、味覚異常、動作緩慢、眼振、けいれん・てんかん増悪、筋緊張、自殺企図、気分不良、平衡障害、感覚異常、躁状態、思考異常、協調運動異常、多動、昏迷、認知障害	錯乱、離人症、興奮
消化器			腹痛、悪心、便秘、下痢、嘔吐、腹部不快感、口内炎、胃腸炎、歯肉腫脹	鼓腸放屁、嚥下障害、唾液分泌過多、便失禁
代謝及び栄養	血中重炭酸塩減少、電解質(カリウム、カルシウム、リン、クロール、ナトリウム)異常		トリグリセリド上昇、血中アンモニア値上昇、血中コレステロール増加、総蛋白減少	低血糖
眼			複視、視覚異常、眼痛、視力低下、羞明、眼精疲労、涙液減少	
肝臓	肝機能異常[AST,ALT,γ-GTP,Al-P,LDHの上昇]		ウロビリノーゲン陽性、胆石症	
血液			白血球分画異常、白血球減少、貧血、血小板減少、白血球増加	プロトロンビン量増加、鼻出血
腎臓・泌尿器			尿沈渣陽性、血尿、尿蛋白陽性、頻尿、尿中リン増加、尿失禁	
循環器			胸痛、心電図異常、起立性低血圧、動悸	徐脈、血圧上昇

	10%以上	5～10%未満	0.1～5%未満	頻度不明
呼吸器			呼吸困難、咳嗽、鼻炎	
皮膚		発汗減少	発疹、脱毛、皮膚炎、多汗、多毛	脂漏
感覚器			耳鳴、聴力低下	
筋骨格			筋肉痛、関節痛、四肢重感、筋痙攣	
内分泌			月経異常	乳房痛
その他	体重減少(21.3%)	倦怠感	発熱、CK上昇、脱力､浮腫､口渇､熱感､四肢冷感、体重増加	悪寒、性欲減退、体臭

13. 過量投与

13.1 症状

痙攣、傾眠、精神障害、昏迷、激越、めまい、抑うつ、会話障害、代謝性アシドーシス、協調運動異常、霧視、複視、低血圧、腹痛等があらわれることがある。

13.2 処置

必要に応じて血液透析を行う。なお、*in vitro*では、活性炭が本剤を吸着することが示されている。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く(抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%)、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1,000人あたり1.9人多いと計算された(95%信頼区間：0.6-3.9)。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1,000人あたり2.4人多いと計算されている。[9.1.3参照]

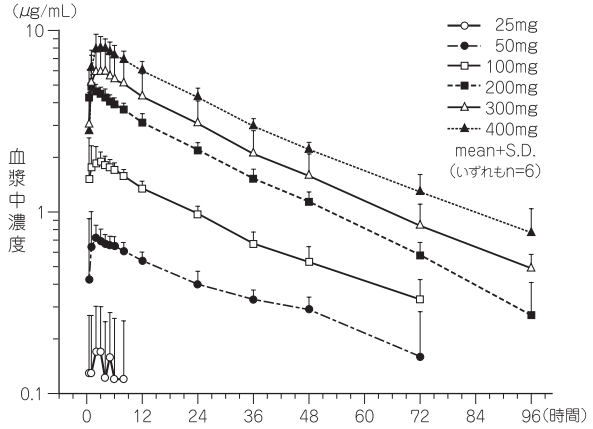
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

(1)成人

健康成人にトピラマート25～400mgを絶食下単回経口投与したとき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。



健康成人に単回投与したときの血漿中濃度推移

健康成人に単回投与したときの薬物動態パラメータ

用量 (mg)	t_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
25	2.4±1.6	0.25±0.03	1.7±2.2 a)	– b)
50	1.4±0.9	0.84±0.25	40.9±7.7	46.7±10.9
100	2.0±1.4	2.12±0.39	76.2±15.1	30.9±6.2
200	0.8±0.3	5.10±0.47	159.1±17.5	25.3±2.2
300	2.3±1.4	6.20±2.04	222.0±65.0	28.9±7.4
400	3.0±1.1	8.27±1.27	315.2±47.0	28.5±4.3

mean±S.D., n=6

a)AUC_{0-t}

b)算出せず

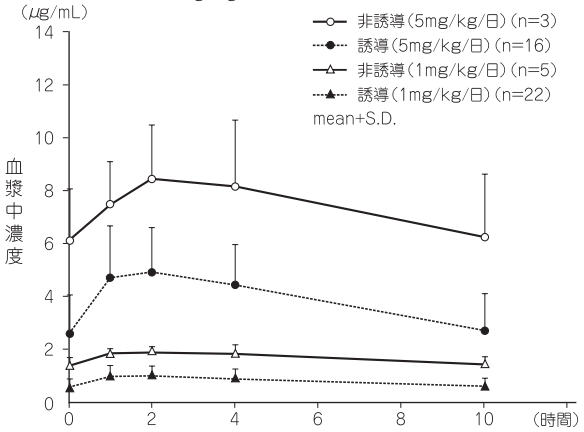
16.1.2 反復投与

(1)成人

健康成人6例にトピラマート1回50mgを1日2回13日間(計25回投与)反復経口投与したときの血漿中濃度は5日目以降ほぼ定常状態に達し、単回投与後の12時間値と最終回投与後の12時間値の比(蓄積率)は5.20であった。

(2)小児

2～15歳の症候性又は潜因性局在関連性てんかん患児に、トピナ細粒を1日2回開始用量1mg/kg/日から1週ごとに2mg/kg/日ずつ、9mg/kg/日まで漸増投与した。1及び5mg/kg/日を投与したとき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。肝代謝酵素誘導作用を有する抗てんかん薬(カルバマゼピン、フェニトイン、プリミドン、フェノバルビタール)と併用(誘導例)した場合に比べ、非併用(非誘導例)では、C_{max}で約1.6 倍、AUC_{0-12}で約2.0倍(いずれも5mg/kg/日投与時)であった[1]。



症候性又は潜因性局在関連性てんかん患児に
反復投与したときの血漿中濃度推移

症候性又は潜因性局在関連性てんかん患児に反復投与したときの薬物動態パラメータ

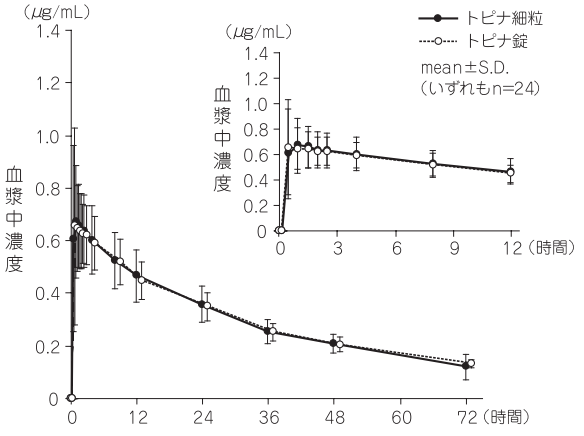
群	用量 (mg/kg/日)	t_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-12} a) (μg・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
誘導 (2～15歳) (n=22)	1	2.0±2.0	1.05±0.38	9.3±4.1	9.8±4.0 b)
誘導 (2～15歳) (n=16)	5	1.8±0.9	5.31±1.69	44.3±18.0	9.1±3.7 c)
非誘導 (12～15歳) (n=5)	1	2.4±1.5	1.95±0.27	19.9±3.3	17.3±4.4 d)
非誘導 (12～15歳) (n=3)	5	2.6±1.1	8.51±2.14	86.6±26.9	23.4 e)

mean±S.D.

a)血漿中濃度の0時間値を12時間値として算出、b)n=13、c)n=10、d)n=2、e)n=1

16.1.3 生物学的同等性

健康成人にトピナ細粒又はトピナ錠(それぞれトピラマートとして50mg)をそれぞれ絶食下にて水とともに単回経口投与した生物学的同等性試験では、C_{max}及びAUC_{0-t}のトピナ錠に対するトピナ細粒の比の90%信頼区間はそれぞれ86.1～103.5%及び96.0～100.9%であり、両製剤の同等性が確認された[2]。



健康成人にトピナ細粒とトピナ錠を
単回投与したときの血漿中濃度推移

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

外国人健康成人にトピラマート100mg錠及びトピラマート100mg水溶液を単回経口投与したとき、トピラマート水溶液との比較から算出したトピラマート100mg錠の相対的バイオアベイラビリティは、約80%であった[3]。

16.2.2 食事の影響

健康成人にトピラマート100mg錠を空腹時及び食後に単回経口投与したとき、t_{max}は空腹時投与で1.5時間、食後投与で3.6時間であり、食後投与のt_{max}は空腹時投与と比べ有意に遅延した。C_{max}、$AUC_{0-\infty}$及び$t_{1/2}$に有意な差は認められなかった[4]。

16.3 分布

16.3.1 体組織への分布

雄性ラットに^{14}C-トピラマート40mg/kgを単回経口投与したとき、大部分の組織では投与後30分に最も高い放射能濃度を示した。投与後30分では胃＞膀胱＞肝臓＞腎臓＞副腎＞血液の順に放射能濃度が高かった[5]。

16.3.2 血液－脳関門通過性

雄性ラットに^{14}C-トピラマート40mg/kgを単回経口投与したとき、投与後4時間までの脳内(大脳・小脳)放射能濃度は、血漿中放射能濃度の0.4～0.5倍であった[5]。

16.3.3 血液－胎盤関門通過性

妊娠ラットに^{14}C-トピラマート40mg/kgを単回経口投与したとき、胎盤及び胎児への放射能の移行が認められ、胎盤及び胎児全身の放射能濃度は、母体血漿中放射能濃度とほぼ同程度であった[5]。

16.3.4 母乳中への移行性

授乳期のラットに^{14}C-トピラマート40mg/kgを単回経口投与したとき、乳汁中放射能濃度は、血漿中放射能濃度の0.07～0.73倍であった[5]。

16.3.5 血漿蛋白結合率

*in vitro*でのヒト血漿蛋白結合率は以下のとおりであった。

添加濃度(μg/mL)	0.5	10	200
血漿蛋白結合率(%)	41	24	15

限外ろ過法による

16.4 代謝

ヒトCYP発現系ミクロソームを用いた試験から、本剤の代謝には、主にCYP3A4が関与し、CYP1A1、CYP2C8、CYP2C9及びCYP2C19も一部関与していると考えられた(*in vitro*)。[10.参照]

16.5 排泄

外国人健康成人に^{14}C-トピラマート100mgを単回経口投与後、10日目までに主に尿中に未変化体として(投与量の約60%)排泄される。血漿中、尿中及び糞中には6種の代謝物(水酸化体、加水分解体及びグルクロン酸抱合体)が認められたが、いずれも投与量の2.5%未満である。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

中等度(クレアチニンクリアランス30～69mL/min/1.73m^2)及び重度(クレアチニンクリアランス＜30mL/min/1.73m^2)の外国人腎機能障害患者にトピラマート100mgを単回経口投与した。トピラマートの見かけの全身クリアランス(CL/F)は、腎機能正常者(クレアチニンクリアランス≧70mL/min/1.73m^2)と比べ、中等度の腎機能障害患者では42%、重度の腎機能障害患者では54%低下した。[7.3、9.2.1参照]

16.6.2 血液透析患者

外国人血液透析患者にトピラマート100mgを単回経口投与後、400mL/minの速度で血液透析を3時間実施したとき、3時間後の血漿中トピラマート濃度は約半分に低下した。トピラマートの透析時間中のCL/Fは約7.2L/h(120mL/min)であり、これは健康成人におけるCL/F1.2～1.8L/h(20～30mL/min)よりも大きく、血液透析によりトピラマートは血漿から急速に除去される。[9.2.2参照]

16.6.3 肝機能障害患者

中等度から重度(Child－Pughスコア5～9)の外国人肝機能障害患者では、外国人健康成人と比較して$AUC_{0-\infty}$は29%増加し、CL/Fは26%低下した。[9.3参照]

16.6.4 高齢者

外国人健康高齢者(65～81歳)にトピラマート100mgを単回経口投与したとき、外国人健康成人に比べC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ23%及び25%増加し、$t_{1/2}$が約13%延長した。[9.8.1参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 フェニトイン

フェニトイン単剤(130～300mgを1日2回若しくは360～480mgを1日1回)で治療を受けている外国人部分てんかん患者12例にトピラマート(100、200、400mgを1日2回)[注)]を反復投与したとき、トピラマートの血漿中濃度はトピラマート単独投与時(400mgを1日2回)[注)]に比べ48%低下した。一方、12例の患者のうち6例で、トピラマートの併用によりフェニトインのAUCが25%程度上昇した。[10.2参照]

16.7.2 カルバマゼピン

カルバマゼピン単剤(300～800mgを1日3回)で治療を受けている外国人部分てんかん患者12例にトピラマート(100、200、400mgを1日2回)[注)]を反復投与したとき、トピラマートの血漿中濃度はトピラマート単独投与時(400mgを1日2回)[注)]に比べ40%低下した。一方、トピラマートはカルバマゼピンの体内動態に影響を及ぼさなかった。[10.2参照]

16.7.3 リスペリドン

外国人健康成人12例にリスペリドン(2mg)を単回投与したとき、リスペリドンのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は、トピラマート(50～100mgを1日2回)の併用により、それぞれ29%及び23%低下した。[10.2参照]

16.7.4 メトホルミン

外国人健康成人25例にメトホルミン(500mgを1日2回)を反復投与したとき、メトホルミンのC_{max}及びAUC_{0-12}は、トピラマート(100mgを1日2回)の併用により、それぞれ18%及び25%増加した。[10.2参照]

16.7.5 ピオグリタゾン

外国人健康成人26例にピオグリタゾン(30mg/日)を反復投与したとき、ピオグリタゾンのAUC_{0-24}は、トピラマート(16～96mgを1日2回)の併用により15%低下した。一方、ピオグリタゾンはトピラマートの体内動態に影響を及ぼさなかった。[10.2参照]

16.7.6 アミトリプチリン

外国人健康成人18例にアミトリプチリン(25mg/日)を反復投与したとき、アミトリプチリンのC_{max}及びAUC_{0-24}は、トピラマート(25～100mgを1日2回)の併用により、それぞれ12%及び13%増加した。[10.2参照]

16.7.7 リチウム

外国人健康成人12例にリチウム(300mgを1日3回)を反復投与したとき、リチウムのAUC_{0-8}は、トピラマート(50～100mgを1日2回)の併用により12%低下した。一方、リチウムで治療を受けている外国人双極性障害患者32例のリチウムのAUC_{0-12}は、低用量のトピラマート(200mg/日)の併用では影響を受けなかったが、高用量のトピラマート(600mg/日)の併用により26%増加した。[10.2参照]

16.7.8 ジゴキシン

外国人健康成人男性12例にジゴキシン(0.6mg)を単回投与したとき、ジゴキシンのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は、トピラマート(100mgを1日2回)の併用により、それぞれ16%及び12%低下した。[10.2参照]

16.7.9 ヒドロクロロチアジド

外国人健康成人24例にヒドロクロロチアジド(25mg/日)を反復投与したとき、ヒドロクロロチアジドの体内動態は、トピラマート(64～96mgを1日2回)の併用により影響を受けなかった。一方、トピラマート(64～96mgを1日2回)を反復投与したとき、トピラマートのC_{max}及びAUC_{0-12}は、ヒドロクロロチアジド(25mg/日)の併用により、それぞれ27%及び29%増加した。[10.2参照]

16.7.10 経口避妊薬

バルプロ酸単剤(375～1250mgを1日2回)で治療を受けている外国人てんかん女性患者12例にノルエチステロン(1mg/日)及びエチニルエストラジオール(0.035mg/日)を反復投与したとき、ノルエチステロンの体内動態は、トピラマート(100、200、400mgを1日2回)[注)]の併用により影響を受けなかったが、エチニルエストラジオールのAUC_{0-24}は、トピラマートの併用により18～30%減少した。[10.2参照]

注)本剤の承認用量は1日600mgまでである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験(成人)

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない部分てんかん患者127例(プラセボ群65例、トピラマート群62例)を対象とした二重盲検比較試験(他の抗てんかん薬との併用療法)において、トピラマート群(400mg/日)はプラセボ群と比較し、発作発現頻度の有意な減少が認められた[6]。

発作発現頻度減少率[a)]	プラセボ群(65例[b)])	トピラマート群(61例[b)])	優越性検定[c)]
中央値 最小値～最大値	13.7% −102.2～82.3%	33.4% −178.3～96.6%	0.006

a)発作発現頻度減少率は、観察期(12週間)と有効性評価期(漸増期3週間＋固定期12週間)の期間中に発現した発作回数をそれぞれ28日あたりの発現頻度に換算して算出した。

b)有効性評価症例

c)Wilcoxonの二標本検定のp値

副作用発現頻度は80.6%(50/62例)であった。主な副作用は、傾眠30.6%(19/62例)、浮動性めまい及び感覚減退 各17.7%(11/62例)、体重減少16.1%(10/62例)、無食欲および大食症候群14.5%(9/62例)、頭痛12.9%(8/62例)、倦怠感及び易刺激性 各11.3%(7/62例)であった。

17.1.2 国内第Ⅱ相試験(成人)

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られないてんかん患者を対象として、非盲検試験3試験(他の抗てんかん薬との併用療法)を実施した。各試験の部分てんかん患者における最終全般改善度の改善割合(「中等度改善」以上)は以下のとおりであった。

試験	用量（mg/日）	投与例数	最終全般改善度 改善割合[c]
前期第Ⅱ相試験	100～400	39	41.2%（14/34例）
前期第Ⅱ相試験その2	200～600	18[a]	50.0%（6/12例）
後期第Ⅱ相試験[7]	100～600	122[b]	41.1%（39/95例）

a）全般てんかん4例含む
b）全般てんかん7例含む
c）部分てんかん患者での有効性評価症例における最終全般改善度が「中等度改善」以上であった症例の割合

各試験の副作用発現頻度は以下のとおりであった。
・前期第Ⅱ相試験の副作用発現頻度は34.2%（13/38例）であった。主な副作用は、傾眠10.5%（4/38例）、倦怠感、体重減少、運動緩慢、感覚減退及び精神的機能障害 各5.3%（2/38例）であった。
・前期第Ⅱ相試験その2の副作用発現頻度は38.9%（7/18例）であった。主な副作用は、体重減少11.1%（2/18例）であった。
・後期第Ⅱ相試験の副作用発現頻度は57.4%（70/122例）であった。主な副作用は、傾眠18.9%（23/122例）、倦怠感及び体重減少 各7.4%（9/122例）、浮動性めまい6.6%（8/122例）及び無食欲および大食症候群5.7%（7/122例）であった。

17.1.3 国内第Ⅱ／Ⅲ相試験における発作型別レスポンダー率（成人）

第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験成績を統合した結果、部分発作を有するてんかん患者210例における発作型別レスポンダー率（発作発現頻度が50%以上減少した症例の割合）は以下のとおりであった。

発作型[a]	レスポンダー率
単純部分発作	33.8%（27/80例）
複雑部分発作	32.0%（58/181例）
二次性全般化強直間代発作	27.8%（10/36例）

a）観察期に発現した発作型（重複あり）

17.1.4 国内第Ⅱ相長期投与試験（成人）

第Ⅱ相試験終了後、継続投与が必要と認められたてんかん患者58例[注]を対象として、長期投与試験（最高用量600mg/日、最長569週）を実施した。評価例数は1年目が51例、2年目が42例、3年目が27例、4年目が24例、5年目が19例であり、5年目の最終全般改善度が「中等度改善」以上であった症例の改善割合は84.2%（16/19例）であった。
副作用発現頻度は72.4%（42/58例）であった。主な副作用は、傾眠17.2%（10/58例）、体重減少13.8%（8/58例）及び浮動性めまい12.1%（7/58例）であった。
注）全般てんかん3例含む

17.1.5 国内第Ⅲ相長期投与試験（成人）

第Ⅲ相試験（延長投与を含む）における本剤の長期投与（最高用量600mg/日、最長233週）の有効性評価症例（124例）では、「投与開始～6ヵ月目」は124例、「6ヵ月目～1年目」は102例、「1年目～2年目」は36例であり、「1年目～2年目」の発作発現頻度減少率の中央値は47.15%であった。
副作用発現頻度は97.6%（122/125例）であった。主な副作用は、体重減少46.4%（58/125例）、傾眠44.8%（56/125例）、浮動性めまい25.6%（32/125例）、感覚減退及び無食欲および大食症候群 各17.6%（22/125例）、頭痛15.2%（19/125例）、倦怠感14.4%（18/125例）、血中重炭酸塩減少12.8%（16/125例）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加12.0%（15/125例）、複視及び腹痛 各11.2%（14/125例）、易刺激性10.4%（13/125例）であった。

17.1.6 海外第Ⅲ相試験（成人）

海外で部分てんかん患者188例を対象として、通常の漸増法（開始用量100mg/日、1週ごとに200、400mg/日と増量）と緩徐な漸増法（開始用量50mg/日、1週ごとに50mg/日ずつ増量）とで目標用量を400mg/日とした二重盲検比較試験（他の抗てんかん薬との併用療法）が実施された。その結果、最終来院時点における発作発現頻度減少率の中央値は、通常の漸増法33.3%（92例）及び緩徐な漸増法42.0%（93例）であった。
副作用発現頻度は通常の漸増法95.7%（89/93例）及び緩徐な漸増法88.4%（84/95例）であった。主な副作用は、通常の漸増法、緩徐な漸増法でそれぞれ、注意集中困難19.4%（18/93例）、13.7%（13/95例）、記憶障害17.2%（16/93例）、5.3%（5/95例）、傾眠16.1%（15/93例）、21.1%（20/95例）、浮動性めまい14.0%（13/93例）、17.9%（17/95例）、頭痛14.0%（13/93例）、9.5%（9/95例）、錯感覚12.9%（12/95例）、7.4%（7/95例）であった。
トピラマートの治療を変更（中止、中断又は減量）した有害事象発現頻度は、通常の漸増法37.6%（35/93例）及び緩徐な漸増法25.3%（24/95例）であり、変更までの投与期間を考慮したとき、緩徐な漸増法で有意に低かった（p=0.048）。[7.1参照]

17.1.7 海外第Ⅲ相試験（成人）

海外で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てんかん患者263例を対象に、緩徐な漸増法（開始用量50mg/日、1週ごとに50mg/日ずつ増量）とより緩徐な漸増法（開始用量25mg/日、1週ごとに25mg/日ずつ増量）とで目標用量を200mg/日としたプラセボ対照二重盲検比較試験（他の抗てんかん薬との併用療法）が実施された。その結果、トピラマート群（168例）の発作発現頻度減少率の中央値はプラセボ群（91例）よりも有意に高く（p<0.001）、緩徐な漸増法（83例）とより緩徐な漸増法（85例）では有意差は認められなかった（p=0.065）。
副作用発現頻度は緩徐な漸増法64.0%（55/86例）、より緩徐な漸増法58.8%（50/85例）であった。主な副作用は、緩徐な漸増法、より緩徐な漸増法でそれぞれ、頭痛11.6%（10/86例）、11.8%（10/85例）、錯感覚10.5%（9/86例）、5.9%（5/85例）、傾眠14.0%（12/86例）、15.3%（13/85例）、無食欲および大食症候群10.5%（9/86例）、8.2%（7/85例）であった。[7.1参照]

17.1.8 国内第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2歳から15歳のてんかん患児59例を対象とした非盲検試験（他の抗てんかん薬との併用療法、トピラマート1～6mg/kg/日）において、有効性評価期間（漸増期間8週間及び用量維持期間8週間）における観察期間からの4週あたりの部分発作発現頻度減少率の中央値[95%信頼区間]は34.0[16.3,50.3]%であり、部分発作発現頻度の減少が認められた[8]。
副作用発現頻度は50.8%（30/59例）であった。主な副作用は、血中重炭酸塩減少20.3%（12/59例）、傾眠15.3%（9/59例）、乏汗症10.2%（6/59例）、食欲減退5.1%（3/59例）、尿中リン増加及び抗痙攣剤濃度増加 各3.4%（2/59例）であった。

17.1.9 国内第Ⅲ相長期投与試験（小児）

第Ⅲ相試験終了後、継続投与が必要と認められたてんかん患児48例を対象として、長期投与試験（最高用量9mg/kg/日又は600mg/日のいずれか低い投与量まで、最長36週）を実施した。各評価期間の部分発作発現頻度減少率の中央値は、12週後で46.2%、24週後で49.5%、36週後で55.6%であった[9]。
副作用発現頻度は64.6%（31/48例）であった。主な副作用は、血中重炭酸塩減少29.2%（14/48例）、傾眠22.9%（11/48例）、乏汗症12.5%（6/48例）、発汗障害8.3%（4/48例）、尿中リン増加及び食欲減退 各4.2%（2/48例）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤により、持続性脱分極パルスによって起こる頻回発火の抑制、L型カルシウム電流の抑制、カイニン酸誘発内向き電流の抑制、$GABA_A$受容体を介したGABAによるクロライドイオン流入の促進及びヒト炭酸脱水酵素（Ⅱ型及びⅣ型）の阻害が認められた。これらの事実から、本剤の抗てんかん作用は電位依存性ナトリウムチャネル抑制作用、電位依存性L型カルシウムチャネル抑制作用、AMPA（α-Amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid）/カイニン酸型グルタミン酸受容体機能抑制作用、GABA存在下における$GABA_A$受容体機能増強作用及び炭酸脱水酵素阻害作用に基づくと推定されている[10-14]。

18.2 薬理作用

18.2.1 最大電撃痙攣を抑制する（ラット、マウス）[15]。
18.2.2 部分てんかんモデルのキンドリング痙攣を抑制する（ラット）[16]。
18.2.3 遺伝性てんかんモデルの強直性痙攣及び欠神様発作（自然発症てんかんラット）、聴原発作（DBA/2マウス）を抑制する[17,18]。
18.2.4 一過性全脳虚血及び出生後低酸素負荷誘発痙攣を抑制する（ラット）[19,20]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

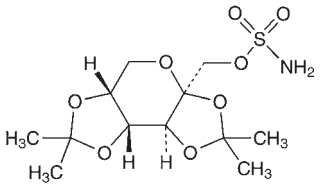
一般名
トピラマート（Topiramate）

化学名
(-)-2,3：4,5-Di-*O*-isopropylidene-β-D-fructopyranose sulfamate

分子式
$C_{12}H_{21}NO_8S$

分子量
339.36

化学構造式



性状
白色の結晶であり、においはなく、味は苦い。

溶解性
メタノール又はエタノール（99.5）に溶けやすく、水に溶けにくい。

分配係数
$logP'_{OCT}=0.59$
（測定法：フラスコシェイキング法、*n*-オクタノール/pH7緩衝溶液）

22．包装

[バラ、乾燥剤入り]100g

23．主要文献

1）大塚頌子ほか：てんかん研究．2014; 32: 13-24
2）社内資料：細粒剤と錠剤の生物学的同等性試験(2014年1月17日承認、CTD2.7.6.2)
3）社内資料：バイオアベイラビリティ(健康成人・外国人)（トピナ錠、2007年7月31日承認、CTD2.5.2.3)
4）社内資料：食事の影響試験(トピナ錠、2007年7月31日承認、CTD2.5.2.4)
5）大岩弘幸ほか：薬理と治療．2008; 36: 493-499
6）松田一己ほか：新薬と臨床．2007; 56: 1385-1403
7）大沼悌一ほか：新薬と臨床．2007; 56: 1659-1681
8）大塚頌子：てんかん研究．2013; 31: 19-29
9）社内資料：部分発作を有する小児てんかん患者の長期投与試験(2014年1月17日承認、CTD2.7.6.7)
10）DeLorenzo RJ, et al.：Epilepsia．2000; 41(Suppl.1): S40-S44
11）Zhang X, et al.：Epilepsia．2000; 41(Suppl.1): S52-S60
12）Gibbs JW 3rd, et al.：Epilepsia．2000; 41(Suppl.1): S10-S16
13）White HS, et al.：Epilepsy Res．1997; 28: 167-179
14）Dodgson SJ, et al.：Epilepsia．2000; 41(Suppl.1): S35-S39
15）Shank RP, et al.：Epilepsia．1994; 35: 450-460
16）Wauquier A, et al.：Epilepsy Res．1996; 24: 73-77
17）Kanda T, et al.：Life Sci．1996; 59: 1607-1616
18）Nakamura J, et al.：Eur J Pharmacol．1994; 254: 83-89
19）Edmonds HL Jr, et al.：Life Sci．1996; 59: PL127-PL131
20）Koh S, et al.：Ann Neurol．2001; 50: 366-372

24．文献請求先及び問い合わせ先

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

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

協和キリン株式会社
東京都千代田区大手町1-9-2

**2021年５月改訂（第５版）
*2020年12月改訂（第４版、効能変更）

貯　　法：室温保存
****有効期間**：36ヵ月

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

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］

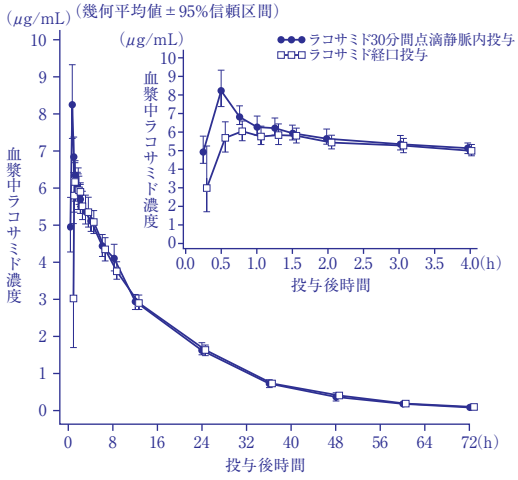
15.2.2 欠神発作モデルであるWAG/Rijラット（3、10及び30mg/kgを腹腔内投与）及びストラスブール遺伝性欠神てんかんラット（15.6及び31.2mg/kgを腹腔内投与）において、欠神発作の増悪が認められた。

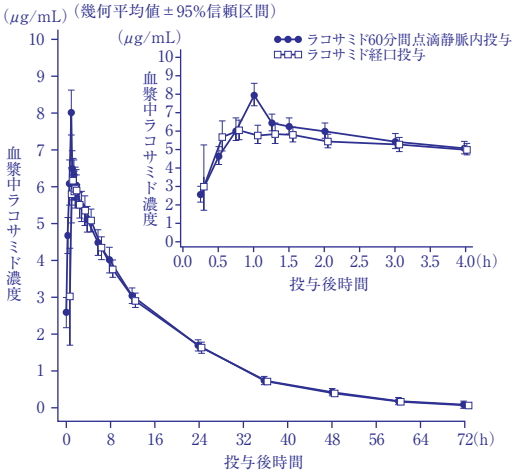
16. 薬物動態

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$AUC_{0\text{-}t}$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
$AUC_{0\text{-}t}$（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	$AUC_{0\text{-}t}$	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	$AUC_{0\text{-}t}$	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$AUC_{0\text{-}t}$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、$AUC_{0\text{-}t}$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$AUC_{0\text{-}t}$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
$AUC_{0\text{-}t}$(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（%）］、$AUC_{0\text{-}t}$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$AUC_{0\text{-}t}$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		
$AUC_{0\text{-}t}$(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		
$AUC_{0\text{-}t}$(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（%）］、$AUC_{0\text{-}t}$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$AUC_{0\text{-}12h}$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$AUC_{0\text{-}12h}$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
$AUC_{0\text{-}12h}$(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$AUC_{0\text{-}12h}$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$AUC_{0\text{-}12h}$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$AUC_{0\text{-}\infty}$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。

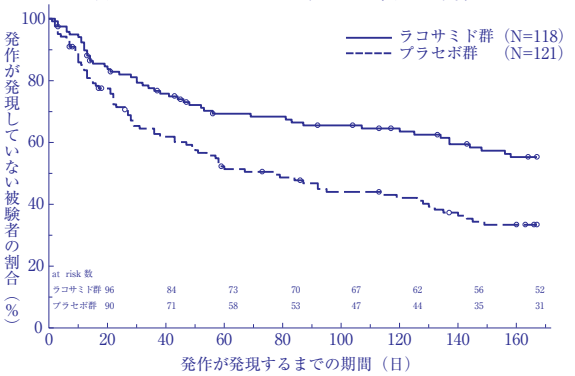
〈強直間代発作〉

＊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、6 Hz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

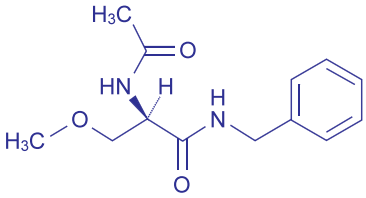
扁桃核電気刺激キンドリングラットにおいて、キンドリング形成を抑制した[26)]。

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

Daiichi-Sankyo

東京都中央区日本橋本町3-5-1

®登録商標

LFL-V4/08

＊＊2021年12月改訂（第８版、販売元削除）
＊2020年12月改訂（第７版）

日本標準商品分類番号
８７１１３２

抗けいれん剤

劇薬
処方箋医薬品注)

ホストイン® 静注750mg

（ホスフェニトインナトリウム注射液）

Fostoin® 750mg for Injection

	承認番号	22300AMX00594000
	薬価収載	2011年11月
	販売開始	2012年１月
＊	再審査結果	2020年９月
	国際誕生	1996年８月

貯　　法: ２～８℃保存
使用期限: 外箱及びバイアルに表示の使用期限内に使用すること

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

１．本剤の成分又はヒダントイン系化合物に対し過敏症の患者
２．洞性徐脈、高度の刺激伝導障害のある患者〔心停止を起こすことがある。〕
＊３．タダラフィル（肺高血圧症を適応とする場合）、リルピビリン、アスナプレビル、ダクラタスビル、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・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、ビクテグラビル・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 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	ホストイン静注750mg
成分・含量	1バイアル10mL中に ホスフェニトインナトリウム750mg （ホスフェニトインナトリウム水和物として982.8mg）
添　加　物	トロメタモール121.1mg 塩酸 適量 注射用水
剤形・色調	無色～微黄色澄明の注射液
pH	8.5～9.1
浸 透 圧 比	約1.9（生理食塩液を1として）

【効能・効果】

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

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

【用法・用量】

通常、成人又は2歳以上の小児には、以下の用法・用量にて投与すること。

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

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

【使用上の注意】

１．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1) 衰弱の著しい患者、高齢者、低血圧又は心疾患のある患者〔心停止、呼吸停止が起こりやすい。〕
(2) 肝障害のある患者〔肝障害の悪化、また、血中非結合型フェニトイン濃度が上昇するおそれがある。〕
(3) 腎障害のある患者、低アルブミン血症の患者〔血中非結合型フェニトイン濃度が上昇するおそれがある。〕
(4) 血液障害のある患者〔血液障害が悪化するおそれがある。〕
(5) 薬物過敏症の患者
(6) 甲状腺機能低下症の患者〔甲状腺機能の異常をきたすおそれがある。〕
(7) 糖尿病の患者〔2型糖尿病の患者で、高血糖を起こしたとの報告がある。〕

2．重要な基本的注意

（1） 投与に際しては、**心電図、血圧、呼吸機能等のバイタルサインのモニタリング**を実施するなど、慎重に患者の状態を観察すること。また、**意識障害、血圧低下、心抑制、呼吸障害**があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。

（2） 連用中における**投与量の急激な減少**ないし**投与の中止**により、**てんかん重積状態**があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。

（3） 連用する場合には、定期的に**肝・腎機能、血液検査**を行うことが望ましい。

（4） 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には**自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないよう**注意すること。

3．相互作用

本剤は、フェニトインのプロドラッグである。フェニトインは、主として薬物代謝酵素CYP2C9[1]及び一部CYP2C19[2]で代謝される。また、CYP3A4、CYP2B6及びP糖蛋白の誘導作用を有する[3]。

＊（1） 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
タダラフィル（肺高血圧症を適応とする場合：アドシルカ） 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） 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。	フェニトインの肝薬物代謝酵素(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。	フェニトインの肝薬物代謝酵素(CYP3A)及びP糖蛋白誘導による。
ビクテグラビルナトリウム・エムトリシタビン・テノホビル　アラフェナミド（ビクタルビ配合錠）	ビクテグラビル及びテノホビル　アラフェナミドの血漿中濃度が低下するため、効果が減弱し、耐性が発現する可能性がある。	
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　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著しく低下する可能性がある。	フェニトインの肝薬物代謝酵素(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漿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）	これらの薬剤の血漿中濃度が低下することがある。	フェニトインのP糖蛋白誘導による。
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。	フェニトインの肝薬物代謝酵素(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
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)フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導によると考えられている。
クロバザム タクロリムス テラプレビル		(1)機序は不明である。 (2)フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
ルフィナミド		(1)、(2)機序は不明である。
カルバマゼピン	(1)フェニトインの血中濃度が上昇することがある（注1）。 (2)フェニトインの血中濃度が低下することがある（注3）。 (3)これらの薬剤の血中濃度が低下することがある（注2）。	(1)カルバマゼピンが肝代謝を抑制する。 (2)カルバマゼピンの肝薬物代謝酵素誘導による。 (3)フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
バルプロ酸		(1)バルプロ酸が肝代謝を抑制する。 (2)バルプロ酸による蛋白結合からの置換により、非結合型フェニトイン濃度が上昇し、肝代謝が促進すると考えられている。 (3)フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
ネルフィナビル		(1)ネルフィナビルが肝代謝を抑制すると考えられている。 (2)機序は不明である。 (3)機序は不明であるが、フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導等が考えられている。
ラモトリギン デフェラシロクス 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）。	フェニトインがこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進する。

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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
主に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 オンダンセトロン キニジン クエチアピン 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)。	フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
パロキセチン フレカイニド メキシレチン		
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		フェニトイン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		フェニトインのP糖蛋白誘導による。
シクロスポリン		フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。また、フェニトインが吸収を阻害する。
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		フェニトインがカスポファンギンの取り込み輸送過程に影響し、カスポファンギンのクリアランス誘導が起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。	フェニトインの肝薬物代謝酵素誘導による。
アルベンダゾール	アルベンダゾールの活性代謝物の血中濃度が低下し、効果が減弱することがある。	機序は不明である。
非脱分極性筋弛緩剤 ベクロニウム等	フェニトインを長期前投与した場合、非脱分極性筋弛緩剤の作用が減弱することがある。	機序は不明である。

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

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

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

４．副作用

国内の患者を対象とした第Ⅲ相試験において安全性を評価した47例中、副作用（臨床検査値異常を含む）発現症例は29例（61.7%）で、主な副作用は、血圧低下8例（17.0%）、眼振4例（8.5%）、ふらつき4例（8.5%）、そう痒症3例（6.4%）、発熱3例（6.4%）、肝機能障害3例（6.4%）、尿蛋白陽性3例（6.4%）であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

1) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）

観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒感、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

2) 過敏症症候群

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

3) SLE様症状

SLE様症状（発熱、紅斑、関節痛、肺炎、白血球減少、血小板減少、抗核抗体陽性等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、単球性白血病、血小板減少、溶血性貧血、赤芽球癆

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

5) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸

劇症肝炎、著しいAST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTPの上昇等を伴う重篤な肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

6) 間質性肺炎

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎（肺臓炎）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

7) 心停止、心室細動、呼吸停止

投与速度や患者の状態により、これらの症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には、投与を中止し、直ちに適切な処置を行うこと。〔「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」の項参照〕

8) 強直発作

観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

9) 悪性リンパ腫、リンパ節腫脹

観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、減量するなど適切な処置を行うこと。

10) 小脳萎縮

長期投与例で、小脳萎縮があらわれることがあり、持続したフェニトインの血中濃度上昇との関連が示唆されているので、小脳症状（眼振、構音障害、運動失調等）に注意し、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

＊11) 横紋筋融解症

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

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、休薬、投与中止等の適切な処置を行うこと。

分類＼頻度	5%以上（注1）	0.1～5%未満（注1）	頻度不明（注2）
過敏症		アレルギー反応	蕁麻疹、中毒性皮疹
感染症			敗血症
血液及びリンパ系		白血球増加症	貧血、白血球減少症
内分泌系			尿崩症
代謝及び栄養		血糖値上昇	低カルシウム血症、アシドーシス
精神神経系	眼振、めまい、ふらつき、傾眠、失調性歩行	頭痛、片頭痛、昏睡、落ち着きのなさ、気分不良、浮遊感、倦怠感、睡眠障害、意識レベル低下、振戦、錯乱状態、失神、協調運動異常、反射亢進、頭蓋内圧上昇、動作緩慢、歩行障害、構語障害、反射減弱、多幸感、感覚鈍麻、神経過敏、うつ病、感情不安定、人格障害、運動過多、ニューロパシー、ミオクローヌス、錯感覚、不安、嗅覚錯誤、錐体外路障害、伸展性足底反応	脳症、せん妄

分類＼頻度	5%以上（注1）	0.1～5%未満（注1）	頻度不明（注2）
眼		複視、弱視	
耳		耳鳴、難聴	聴覚過敏
心及び血管系	血圧低下	心拍数増加、血圧上昇、頻脈、動悸、徐脈、チアノーゼ、不整脈、血管炎	心不全、ショック、心房細動、房室ブロック、播種性血管内凝固、心筋梗塞、血栓症
呼吸器		呼吸数増加、呼吸数減少、過換気、咳嗽、しゃっくり	呼吸不全、無呼吸、肺炎、慢性閉塞性肺疾患
胃腸		悪心、嘔吐、下痢、腹痛、便秘、味覚異常	嚥下障害
肝胆道系	肝機能異常	ALT（GPT）上昇	AST（GOT）上昇、γ-GTP上昇、胆汁うっ滞
皮膚及び皮下組織	そう痒症	水疱、発疹、斑状丘疹状皮疹、皮膚変色、斑状出血、多汗症、口唇炎	紅斑性皮疹、紅斑、血管浮腫
筋骨格系		筋痛、関節痛、背部痛、筋力低下、筋痙攣	CK（CPK）上昇
腎及び尿路	尿蛋白陽性		乏尿、血尿
全身及び投与局所	発熱	疼痛、浮腫、無力症、胸痛、口渇、注射部位腫脹、注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位硬結、注射部位内出血、擦過部位腫脹	多臓器不全、溢血

注１：承認時の国内及び海外の臨床試験成績に基づき記載した。
注２：海外の市販後の自発報告に基づく記載のため、頻度不明とした。

5．高齢者への投与
本剤の初回投与量の減量又は投与速度の減速を考慮し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔高齢者では、心抑制、呼吸抑制が起こりやすいので、投与速度を減速するなど、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照〕

6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与
(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性（母体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。
1)妊娠中にフェニトインを投与された患者の中に、奇形を有する児（口唇裂、口蓋裂、心奇形等）を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。
2)妊娠中のフェニトイン投与により、児に腫瘍（神経芽細胞腫等）がみられたとの報告がある。
3)妊娠中のフェニトイン投与により、新生児に出血傾向があらわれることがある。
4)本薬をラットの交配前から妊娠期間中に投与した場合、胎児の脳及び心血管系等に奇形がみられた。また、周産期の投与では、母動物に分娩の遅延、致死量の低下がみられ、新生児に回避行動の増加傾向がみられた。
5)妊娠期間中にフェニトインを投与されたラットの新生児においては、行動発達の抑制、自発運動の増加あるいは減少、異常回転運動、迷路学習の抑制等の報告がある。
(2) 妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合には、可能な限り単独投与することが望ましい。
1)妊娠中に他の抗てんかん剤（特にプリミドン）と併用してフェニトイン投与された患者群に、奇形を有する児を出産した例がフェニトイン単独投与群と比較して多いとの疫学的調査報告がある。
2)妊娠中のフェニトイン投与により、血中葉酸低下が生じるとの報告がある。
(3) 授乳中の婦人に投与する場合は、授乳を避けさせること。〔ラット及びウサギにおいて、乳汁中へ移行することが報告されている。〕

7．小児等への投与
2歳未満の小児に対する有効性及び安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

8．過量投与
(1) 症状：
本剤を過量投与した症例でそう痒症、眼振、傾眠、運動失調、悪心、嘔吐、耳鳴、嗜眠、頻脈、徐脈、心不全、心停止、低血圧、失神、低カルシウム血症、代謝性アシドーシス、死亡が報告されている。また、フェニトインを過量投与した症例では、上記の事象に加えて、構音障害、眼筋麻痺、振戦、過度の緊張亢進、言語障害、昏睡状態、呼吸障害、血管系の抑制が報告されている。
(2) 処置：
特異的解毒剤は知られていないので、人工呼吸、酸素吸入、昇圧剤の投与など適切な処置を行うこと。また、フェニトインは血漿蛋白と完全には結合していないので、重症の場合は、血液透析又は血漿交換を考慮すること。

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

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

11. その他の注意
(1) フェニトイン製剤では、血清免疫グロブリン（IgA、IgG等）の異常があらわれることがある。
(2) フェニトイン製剤では、経腸栄養剤を投与中の患者で、血中フェニトイン濃度が低下したとの報告がある。
(3) 5日間を超える投与期間においては、安全性及び有効性の体系的な評価は行われていない。
(4) フェニトインと他の抗てんかん薬（フェノバルビタール、カルバマゼピン）との間に交差過敏症（過敏症症候群を含む皮膚過敏症）を起こしたとの報告がある。
(5) 海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1,000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6～3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1,000人あたり2.4人多いと計算されている。

【薬物動態】
1．血中濃度[4)]
健康成人に本剤750mgを25mg/分又は75mg/分の速度で静脈内投与したときの血漿中の未変化体濃度（図1）、総フェニトイン濃度（図2）及び非結合型フェニトイン濃度（図3）の推移（平均±標準偏差）、及びそれぞれの薬物動態パラメータを表1に示す。

図1

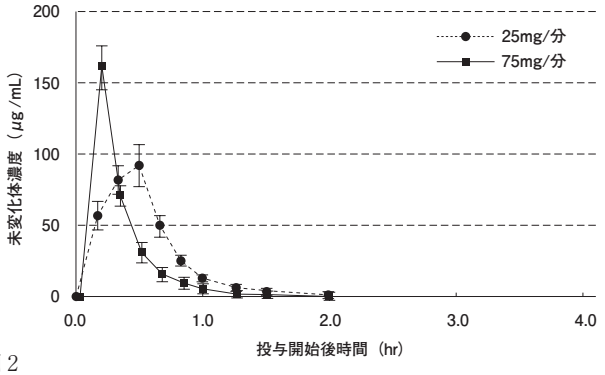


図2

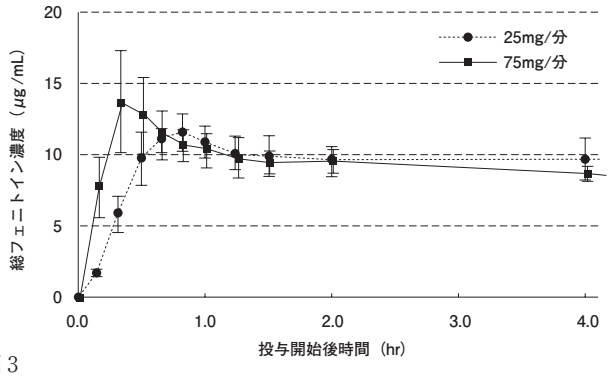


図3

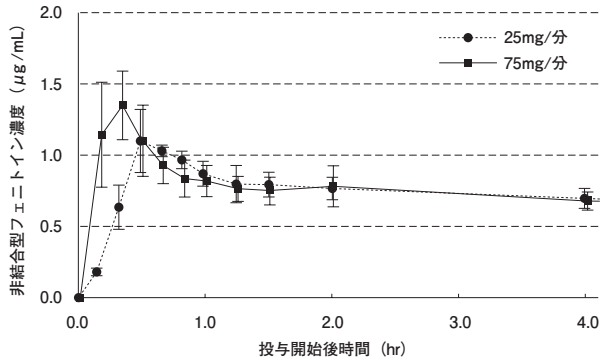


表1　本剤750mgを静脈内投与した時の薬物動態パラメータ

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

（平均±標準偏差）

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

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

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

PHT：フェニトインナトリウム注射液　（平均±標準偏差）

2．血漿蛋白結合率[5)]

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

3．ジアゼパムとの併用（外国人）[6～8)]

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

4．肝機能障害及び腎機能障害患者の薬物動態（外国人）[9)]

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

パラメータ	健康成人	肝硬変	腎不全
C_{max}（μg/mL）	4.20±0.62	4.41±1.33	4.59±1.20[a]
$t_{1/2}$（h）	21.3±4.8	26.5±11.2	17.6±5.0
AUC_t（μg·h/mL）	62.2±9.4	50.4±11.1	59.9±17.4

a：n=3、（平均±標準偏差）

5．代謝酵素

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

6．代謝及び排泄（外国人）[10、11)]

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

【臨床成績】

国内における第Ⅲ相試験（非盲検試験）[5)]

1．てんかん重積状態

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

2．脳外科手術又は意識障害（頭部外傷等）時のてんかん発作の発現抑制

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

【薬効薬理】

ホスフェニトインは、生体内でアルカリホスファターゼにより活性代謝物（フェニトイン）に加水分解されるプロドラッグである。フェニトインはマウス、ラット等の最小電撃けいれん閾値やペンテトラゾールけいれん閾値に対してほとんど作用を及ぼさないが、最大電撃けいれんに対してそのパターンを変える作用があり、最大電撃けいれんの強直相を強く抑制する[12～15)]。また、フェニトインは神経膜を安定化し[16)]、シナプスにおけるpost-tetanic potentiation（PTP）を抑制する[17)]。

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

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

【有効成分に関する理化学的知見】

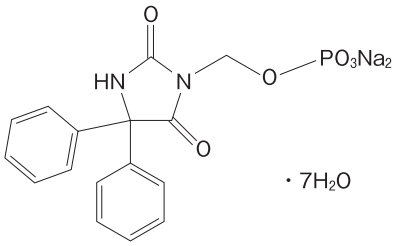
一般名：ホスフェニトインナトリウム水和物
（Fosphenytoin Sodium Hydrate）

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

分子式：$C_{16}H_{13}N_2Na_2O_6P \cdot 7H_2O$

分子量：532.34（無水物として406.24）

構造式：



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

【包装】

ホストイン静注750mg　2バイアル

【主要文献】

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

**【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

ノーベルファーマ株式会社　カスタマーセンター
〒104-0033 東京都中央区新川1-17-24
フリーダイヤル：0120-003-140

製造販売元　ノーベルファーマ株式会社
東京都中央区新川１－１７－２４

FOS2112-8