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

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Germany

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/12/776/008
EU/1/12/776/009
EU/1/12/776/010
EU/1/12/776/021

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Fycompa 8 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

Blister Pack (PVC/Aluminium blister)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Fycompa 8 mg tablets
Perampanel

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Eisai

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

Cartons of 7, 28, 84 and 98 tablets

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Fycompa 10 mg film-coated tablets
Perampanel

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 10 mg perampanel.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose: see leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

7 film-coated tablets
28 film-coated tablets
84 film-coated tablets
98 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

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

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Germany

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/12/776/011
EU/1/12/776/012
EU/1/12/776/013
EU/1/12/776/022

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Fycompa 10 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

Blister Pack (PVC/Aluminium blister)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Fycompa 10 mg tablets
Perampanel

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Eisai

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

Cartons of 7, 28,84 and 98 tablets

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Fycompa 12 mg film-coated tablets
Perampanel

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 12 mg perampanel.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose: see leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

7 film-coated tablets
28 film-coated tablets
84 film-coated tablets
98 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

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

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Germany

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/12/776/014
EU/1/12/776/015
EU/1/12/776/016
EU/1/12/776/023

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Fycompa 12 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

Blister Pack (PVC/Aluminium blister)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Fycompa 12 mg tablets
Perampanel

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Eisai

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING AND THE IMMEDIATE PACKAGING

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Fycompa 0.5 mg/ml oral suspension
perampanel

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each ml contains 0.5 mg perampanel.
1 bottle (340 ml) contains 170 mg perampanel.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains sorbitol (E420), benzoic acid (E210) and sodium benzoate (E211): see leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Oral suspension 340 ml.
1 bottle
2 oral syringes
1 press-in-bottle adapter (PIBA)

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.

Shake for at least 5 seconds before use.

Oral use

Open date:

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

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP
After first opening: use within 90 days.

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

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

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Germany

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/12/776/024

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Fycompa 0.5 mg/ml

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

B. PACKAGE LEAFLET

Package Leaflet: Information for the patient

Fycompa 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg, and 12 mg film-coated tablets
Perampanel

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet:

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

1. What Fycompa is and what it is used for

Fycompa contains a medicine called perampanel. It belongs to a group of medicines called anti epileptics. These medicines are used to treat epilepsy - where someone has repeated fits (seizures). It has been given to you by your doctor to reduce the number of fits that you have.

Fycompa is used in association with other antiepileptic drugs to treat certain forms of epilepsy:
In adults, adolescents (aged 12 years and older), and children (from 4 to 11 years)
- It is used to treat fits that affect one part of your brain (called a “partial seizure”).
- These partial seizures may or may not then be followed by a fit affecting all of your brain (called a “secondary generalisation”).

In adults and adolescents (aged 12 years and older), and children (from 7 to 11 years)
- It is also used to treat certain fits that affect all of your brain from the start (called “generalised seizures”) and cause convulsions or staring spells.

2. What you need to know before you take Fycompa

DO NOT TAKE Fycompa:
- If you have ever developed a severe skin rash or skin peeling, blistering and/or mouth sores after taking perampanel.
- If you are allergic to perampanel or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

Warnings and precautions
Talk to your doctor or pharmacist before taking Fycompa if you have liver problems or moderate or severe kidney problems.
You should not take Fycompa if you have serious liver problems or moderate or serious kidney problems.
Before taking this medicine you should tell your doctor if you have a history of alcoholism or drug dependence.
Cases of increased liver enzymes have been reported in some patients taking Fycompa in combination with other antiepileptic drugs.

- Fycompa may make you feel dizzy or sleepy, particularly at the beginning of treatment.
- Fycompa may make you more likely to fall over, particularly if you are an older person; this might be due to your illness.
- Fycompa may make you aggressive, angry or violent. It may also cause you to have unusual or extreme changes in behaviour or mood, abnormal thinking and/or loss of touch with reality.

If you or your family and/or friends notice any of these reactions, talk to your doctor or pharmacist.

A small number of people being treated with anti-epileptics have had thoughts of harming or killing themselves. If at any time you have these thoughts, contact your doctor straight away.

Serious skin reactions including drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) and Stevens - Johnson Syndrome (SJS) have been reported with the use of perampanel.

- DRESS typically, although not exclusively, appears as flu-like symptoms and a rash with a high body temperature, increased levels of liver enzymes seen in blood tests and an increase in a type of white blood cell (eosinophilia) and enlarged lymph nodes.
- Stevens - Johnson Syndrome (SJS) can appear initially as reddish target- like spots or circular patches often with central blisters on the trunk. Also, ulcers of mouth, throat, nose, genitals and eyes (red and swollen eyes) can occur. These serious skin rashes are often preceded by fever and/or flu-like symptoms. The rashes may progress to widespread peeling of the skin and life-threatening complications or be fatal.

If you experience any of the above after taking Fycompa (or you are not sure) talk to your doctor or pharmacist.

Children

Fycompa is not recommended for children aged under 4. The safety and effectiveness are not yet known in children under 4 years of age for partial seizures and under 7 years of age in generalised seizures.

Other medicines and Fycompa

Tell your doctor or pharmacist if you are taking or have recently taken or might take any other medicines. This includes medicines obtained without a prescription and herbal medicines. Taking Fycompa with certain other medicines may cause side effects or affect how they work. Do not start or stop other medicines without talking to your doctor or pharmacist.

- Other anti-epileptic medicines, such as carbamazepine, oxcarbazepine, and phenytoin that are used to treat fits may affect Fycompa. Tell your doctor if you are taking or have recently taken these medicines as your dose may need to be adjusted.
- Felbamate (a medicine used to treat epilepsy) may also affect Fycompa. Tell your doctor if you are taking or have recently taken this medicine as your dose may need to be adjusted.
- Midazolam (a medicine used to stop prolonged, acute (sudden) convulsive seizures, for sedation and sleep problem) may be affected by Fycompa. Tell your doctor if you are taking midazolam as your dose may need to be adjusted.
- Some other medicines such as rifampicin (a medicine used to treat bacterial infections), hypericum (St. John's Wort) (a medicine used to treat mild anxiety) and ketoconazole (a medicine used to treat fungal infections) may affect Fycompa. Tell your doctor if you are taking or have recently taken these medicines as your dose may need to be adjusted.
- Hormonal contraceptives (including oral contraceptives, implants, injections, and patches)

Tell your doctor if you are taking hormonal contraceptives. Fycompa may make certain hormonal contraceptives such as levonorgestrel less effective. You should use other forms of safe and effective contraception (such as a condom or coil) when taking Fycompa. You should continue doing this for one month after stopping treatment. Discuss with your doctor what may be appropriate contraception for you.

Fycompa with alcohol

Speak to your doctor before drinking alcohol. Be careful about consuming alcohol with epilepsy medicines including Fycompa.

- Drinking alcohol while taking Fycompa can make you less alert and affect your ability to drive or use tools or machines.
- Drinking alcohol while taking Fycompa can also make any feelings of anger, confusion or sadness worse.

Pregnancy and breast-feeding
If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant, or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before taking this medicine. Do not stop treatment without first discussing it with your doctor.
- Fycompa is not recommended in pregnancy.
- You must use a reliable method of contraception to avoid becoming pregnant while you are being treated with Fycompa. You should continue doing this for one month after stopping treatment. Tell your doctor if you are taking hormonal contraceptives. Fycompa may make certain hormonal contraceptives such as levonorgestrel less effective. You should use other forms of safe and effective contraception (such as a condom or coil) when taking Fycompa. You should also do this for one month after stopping treatment. Discuss with your doctor what may be appropriate contraception for you.

It is not known whether the ingredients of Fycompa can pass into breast milk.
The doctor will weigh up the benefit and risks to your baby of taking Fycompa while you are breast-feeding.

Driving and using machines
Do not drive or use machines until you know how Fycompa affects you.
You must talk to your doctor about the effect of your epilepsy on driving and using machines.
- Fycompa may make you feel dizzy or sleepy, particularly at the beginning of treatment. If this happens to you, do not drive or use any tools or machines.
- Drinking alcohol while taking Fycompa may make these effects worse.

Fycompa contains lactose
Fycompa contains lactose (a type of sugar). If you have been told by your doctor that you have an intolerance to some sugars, contact your doctor before taking this medicine.

3. How to take Fycompa

Always take this medicine exactly as your doctor has told you. You should check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

How much to take

Adults, adolescents (aged 12 years and older) in treating partial seizures and generalised seizures:

The usual starting dose is 2 mg once a day before you go to bed.
- Your doctor may increase this in 2 mg steps to a maintenance dose between 4 mg and 12 mg - depending on your response.
- If you have mild or moderate liver problems, your dose should not be more than 8 mg each day and your dose increases should be at least 2 weeks apart.
- Don’t take more Fycompa than your doctor has recommended. It may take a few weeks to find the right dose of Fycompa for you.

The following table summarises the recommended doses in treating partial seizures in children 4 to 11 years of age and generalised seizures in children 7 to 11 years of age. More details are provided below the table.

	Children weighing:		
	More than 30 kg	20 kg to less than 30 kg	Less than 20 kg
Recommended starting dose	2 mg/day	1 mg/day	1 mg/day
Recommended maintenance dose	4 – 8 mg/day	4 – 6 mg/day	2 – 4 mg/day
Recommended maximum dose	12 mg/day	8 mg/day	6 mg/day

Children (from 4 to 11 years of age) weighing 30 kg or more in treating partial seizures:

The usual starting dose is 2 mg once a day before you go to bed.
- Your doctor may increase this in 2 mg steps to a maintenance dose between 4 mg and 8 mg - depending on your response. Depending upon individual clinical response and tolerability, the dose may be increased to a maximum dose of 12 mg/day.
- If you have mild or moderate liver problems, your dose should not be more than 4 mg each day and your dose increases should be at least 2 weeks apart.
- Don't take more Fycompa than your doctor has recommended. It may take a few weeks to find the right dose of Fycompa for you.

Children (from 4 to 11 years of age) weighing 20 kg and less than 30 kg in treating partial seizures:

The usual starting dose is 1 mg once a day before you go to bed.
- Your doctor may increase this in 1 mg steps to a maintenance dose between 4 mg and 6 mg - depending on your response. Depending upon individual clinical response and tolerability, the dose may be increased to a maximum dose of 8 mg/day.
- If you have mild or moderate liver problems, your dose should not be more than 4 mg each day and your dose increases should be at least 2 weeks apart.
- Don't take more Fycompa than your doctor has recommended. It may take a few weeks to find the right dose of Fycompa for you.

Children (from 4 to 11 years of age) weighing less than 20 kg in treating partial seizures:

The usual starting dose is 1 mg once a day before you go to bed.
- Your doctor may increase this in 1 mg steps to a maintenance dose between 2 mg and 4 mg - depending on your response. Depending upon individual clinical response and tolerability, the dose may be increased to a maximum dose of 6 mg/day.
- If you have mild or moderate liver problems, your dose should not be more than 4 mg each day and your dose increases should be at least 2 weeks apart.
- Don't take more Fycompa than your doctor has recommended. It may take a few weeks to find the right dose of Fycompa for you.

Children (from 7 to 11 years of age) weighing 30 kg or more in treating generalised seizures:

The usual starting dose is 2 mg once a day before you go to bed.
- Your doctor may increase this in 2 mg steps to a maintenance dose between 4 mg and 8 mg - depending on your response. Depending upon individual clinical response and tolerability, the dose may be increased to a maximum dose of 12 mg/day.
- If you have mild or moderate liver problems, your dose should not be more than 4 mg each day and your dose increases should be at least 2 weeks apart.
- Don't take more Fycompa than your doctor has recommended. It may take a few weeks to find the right dose of Fycompa for you.

Children (from 7 to 11 years of age) weighing 20 kg and less than 30 kg in treating generalised seizures:

The usual starting dose is 1 mg once a day before you go to bed.
- Your doctor may increase this in 1 mg steps to a maintenance dose between 4 mg and 6 mg - depending on your response. Depending upon individual clinical response and tolerability, the dose may be increased to a maximum dose of 8 mg/day.
- If you have mild or moderate liver problems, your dose should not be more than 4 mg each day and your dose increases should be at least 2 weeks apart.
- Don't take more Fycompa than your doctor has recommended. It may take a few weeks to find the right dose of Fycompa for you.

Children (from 7 to 11 years of age) weighing less than 20 kg in treating generalised seizures:

The usual starting dose is 1 mg once a day before you go to bed.
- Your doctor may increase this in 1 mg steps to a maintenance dose between 2 mg and 4 mg - depending on your response. Depending upon individual clinical response and tolerability, the dose may be increased to a maximum dose of 6 mg/day.
- If you have mild or moderate liver problems, your dose should not be more than 4 mg each day and your dose increases should be at least 2 weeks apart.
- Don't take more Fycompa than your doctor has recommended. It may take a few weeks to find the right dose of Fycompa for you.

How to take
Swallow the tablet whole with a glass of water. You can take Fycompa with or without food. Do not chew, crush or split the tablet. The tablets cannot be split accurately as there is no break line.

If you take more Fycompa than you should
If you have taken more Fycompa than you should contact your doctor straight away. You may experience confusion, agitation, aggressive behaviour and depressed level of consciousness.

If you forget to take Fycompa
- If you forget to take a tablet, wait until your next dose and then carry on as usual.
- Do not take a double dose to make up for a forgotten dose.
- If you have missed less than 7 days of treatment with Fycompa, continue taking your daily tablet as originally instructed by your doctor.
- If you have missed more than 7 days of treatment with Fycompa, talk to your doctor immediately.

If you stop taking Fycompa
Take Fycompa for as long as your doctor recommends. Do not stop unless your doctor advises you to. Your doctor may reduce your dose slowly to avoid your fits (seizures) coming back or getting worse. If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

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

A small number of people being treated with anti-epileptics have had thoughts of harming or killing themselves. If at any time you have these thoughts, contact your doctor straight away.

Very common (may affect more than 1 user in 10) are:
- feeling dizzy
- feeling sleepy (drowsiness or somnolence)

Common (may affect more than 1 user in 100) are:
- increased or decreased appetite, weight gain
- feeling aggressive, angry, irritable, anxious or confused
- difficulty with walking or other balance problems (ataxia, gait disturbance, balance disorder)
- slow speech (dysarthria)
- blurred vision or double vision (diplopia)
- spinning sensation (vertigo)
- feeling sick (nausea)
- back pain
- feeling very tired (fatigue)
- falling down

Uncommon (may affect more than 1 user in 1000) are:
- thoughts about harming yourself or ending your own life (suicidal thoughts), tried to end your own life (attempted suicide)
- hallucinations (seeing, hearing or feeling things that are not there)
- Abnormal thinking and/or loss of touch with reality (psychotic disorder)

Not known (the frequency of this side effect cannot be estimated from the available data) are:
- Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms which is also known as DRESS or drug hypersensitivity syndrome: widespread rash, high body temperature, liver enzyme elevations, blood abnormalities (eosinophilia), enlarged lymph nodes and other body organs involvement.
- Stevens - Johnson syndrome, SJS. This serious skin rash can appear as reddish target-like macules or circular patches often with central blisters on the trunk, skin peeling, ulcers of mouth, throat, nose, genitals and eyes and can be preceded by fever and flu-like symptoms.

Stop using perampanel if you develop these symptoms and contact your doctor or seek medical attention immediately. See also section 2.

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Fycompa

Keep out of the sight and reach of children.

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

This medicinal product does not require any special storage conditions.

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

6. Contents of the pack and other information

What Fycompa contains
The active substance is perampanel. Each film-coated tablet contains 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg, or 12 mg perampanel.

The other ingredients are:
Tablet core (2 mg and 4 mg tablets):
Lactose monohydrate, low-substituted hydroxypropyl cellulose, povidone, magnesium stearate (E470b)

Tablet core (6 mg, 8 mg, 10 mg and 12 mg tablets)
Lactose monohydrate, low-substituted hydroxypropyl cellulose, povidone, microcrystalline cellulose, magnesium stearate (E470b)

Film coating (2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg and 12 mg tablets)
Hypromellose 2910, talc, Macrogol 8000, titanium dioxide (E171), colourants*

*The colourants are:
2 mg tablet: Ferric Oxide, Yellow (E172), Ferric Oxide, Red (E172)
4 mg tablet: Ferric Oxide, Red (E172)
6 mg tablet: Ferric Oxide, Red (E172)
8 mg tablet: Ferric Oxide, Red (E172), Ferric Oxide, Black (E172)
10 mg tablet: Ferric Oxide, Yellow (E172), FD&C Blue #2 Indigo carmine aluminium lake (E132)
12 mg tablet: FD&C Blue #2 Indigo carmine aluminium lake (E132)

What Fycompa looks like and contents of the pack
All strengths of Fycompa are round, biconvex film-coated tablets
2 mg: orange, marked with E275 on one side and 2 on other side
4 mg: red, marked with E277 on one side and 4 on other side
6 mg: pink, marked with E294 on one side and 6 on other side
8 mg: purple, marked with E295 on one side and 8 on other side
10 mg: green, marked with E296 on one side and 10 on other side
12 mg: blue, marked with E297 on one side and 12 on other side

Fycompa is available in packs of:
2 mg tablet – pack of 7, 28 and 98
4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg, 12 mg tablets – packs of 7, 28, 84 and 98

Not all pack sizes may be marketed

Marketing Authorisation Holder

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Germany
e-mail: medinfo_de@eisai.net

Manufacturer
Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Germany

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

België/Belgique/Belgien
Eisai SA/NV
Tél/Tel: +32 (0)800 158 58

България
Eisai GmbH
Тел.: + 49 (0) 69 66 58 50
(Германия)

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

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

Deutschland
Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

Eesti
Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50
(Saksamaa)

Ελλάδα
Arriani Pharmaceutical S.A.
Τηλ: + 30 210 668 3000

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

France
Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska
Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50
(Njemačka)

Ireland
Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50
(Germany)

Lietuva
Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50
(Vokietija)

Luxembourg/Luxemburg
Eisai SA/NV
Tél/Tel: +32 (0)800 158 58
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Ewopharma Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 200 46 50

Malta
Cherubino LTD
Tel: +356 21343270

Nederland
Eisai B.V.
Tel: + 31 (0) 900 575 3340

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

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

Polska
Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50
(Niemcy)

Portugal
Eisai Farmacêtica, Unipessoal Lda
Tel: + 351 214 875 540

România
Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50
(Germania)

Slovenija
Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50
(Nemčija)

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

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

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

Latvija
Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50
(Vācija)

Slovenská republika
Eisai GesmbH organizačni složka
Tel.: + 420 242 485 839
(Česká republika)

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50
(Germany)

This leaflet was last revised in {MM/YYYY}

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

Package leaflet: Information for the user

Fycompa 0.5 mg/ml oral suspension
Perampanel

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet:

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

1. What Fycompa is and what it is used for

Fycompa contains a medicine called perampanel. It belongs to a group of medicines called anti-epileptics. These medicines are used to treat epilepsy - where someone has repeated fits (seizures). It has been given to you by your doctor to reduce the number of fits that you have.

Fycompa is used in association with other antiepileptic drugs to treat certain forms of epilepsy:
In adults, adolescents (aged 12 years and older), and children (from 4 to 11 years)
- It is used to treat fits that affect one part of your brain (called a “partial seizure”).
- These partial seizures may or may not then be followed by a fit affecting all of your brain (called a “secondary generalisation”).

In adults and adolescents (aged 12 years and older), and children (from 7 to 11 years)
- It is also used to treat certain fits that affect all of your brain from the start (called “generalised seizures”) and cause convulsions or staring spells.

2. What you need to know before you take Fycompa

DO NOT TAKE Fycompa:
- If you have ever developed a severe skin rash or skin peeling, blistering and/or mouth sores after taking perampanel.
- If you are allergic to perampanel or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

Warnings and precautions
Talk to your doctor or pharmacist before taking Fycompa if you have liver problems or moderate or severe kidney problems.
You should not take Fycompa if you have serious liver problems or moderate or serious kidney problems.
Before taking this medicine you should tell your doctor if you have a history of alcoholism or drug dependence.
Cases of increased liver enzymes have been reported in some patients taking Fycompa in combination with other antiepileptic drugs.

- Fycompa may make you feel dizzy or sleepy, particularly at the beginning of treatment.
- Fycompa may make you more likely to fall over, particularly if you are an older person; this might be due to your illness.
- Fycompa may make you aggressive, angry or violent. It may also cause you to have unusual or extreme changes in behaviour or mood, abnormal thinking and/or loss of touch with reality.

If you or your family and/or friends notice any of these reactions, talk to your doctor or pharmacist.

A small number of people being treated with anti-epileptics have had thoughts of harming or killing themselves. If at any time you have these thoughts, contact your doctor straight away.

Serious skin reactions including drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) and Stevens - Johnson Syndrome (SJS) have been reported with the use of perampanel.

- DRESS typically, although not exclusively, appears as flu-like symptoms and a rash with a high body temperature, increased levels of liver enzymes seen in blood tests and an increase in a type of white blood cell (eosinophilia) and enlarged lymph nodes.
- Stevens - Johnson Syndrome (SJS) can appear initially as reddish target- like spots or circular patches often with central blisters on the trunk. Also, ulcers of mouth, throat, nose, genitals and eyes (red and swollen eyes) can occur. These serious skin rashes are often preceded by fever and/or flu-like symptoms. The rashes may progress to widespread peeling of the skin and life-threatening complications or be fatal.

If you experience any of the above after taking Fycompa (or you are not sure) talk to your doctor or pharmacist.

Children

Fycompa is not recommended for children aged under 4. The safety and effectiveness are not yet known in children under 4 years of age for partial seizures and under 7 years of age in generalised seizures.

Other medicines and Fycompa

Tell your doctor or pharmacist if you are taking or have recently taken or might take any other medicines. This includes medicines obtained without a prescription and herbal medicines. Taking Fycompa with certain other medicines may cause side effects or affect how they work. Do not start or stop other medicines without talking to your doctor or pharmacist.

- Other anti-epileptic medicines, such as carbamazepine, oxcarbazepine, and phenytoin that are used to treat fits may affect Fycompa. Tell your doctor if you are taking or have recently taken these medicines as your dose may need to be adjusted.
- Felbamate (a medicine used to treat epilepsy) may also affect Fycompa. Tell your doctor if you are taking or have recently taken this medicine as your dose may need to be adjusted.
- Midazolam (a medicine used to stop prolonged, acute (sudden) convulsive seizures, for sedation and sleep problem) may be affected by Fycompa. Tell your doctor if you are taking midazolam as your dose may need to be adjusted.
- Some other medicines such as rifampicin (a medicine used to treat bacterial infections), hypericum (St. John's Wort) (a medicine used to treat mild anxiety) and ketoconazole (a medicine used to treat fungal infections) may affect Fycompa. Tell your doctor if you are taking or have recently taken these medicines as your dose may need to be adjusted.
- Hormonal-contraceptives (including oral contraceptives, implants, injections, and patches)
- Tell your doctor if you are taking hormonal contraceptives. Fycompa may make certain hormonal contraceptives such as levonorgestrel less effective. You should use other forms of safe and effective contraception (such as a condom or coil) when taking Fycompa. You should continue doing this for one month after stopping treatment. Discuss with your doctor what may be appropriate contraception for you.

Fycompa with alcohol
Speak to your doctor before drinking alcohol. Be careful about consuming alcohol with epilepsy medicines including Fycompa.
- Drinking alcohol while taking Fycompa can make you less alert and affect your ability to drive or use tools or machines.
- Drinking alcohol while taking Fycompa can also make any feelings of anger, confusion or sadness worse.

Pregnancy and breast-feeding
If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant, or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before taking this medicine. Do not stop treatment without first discussing it with your doctor.
- Fycompa is not recommended in pregnancy.
- You must use a reliable method of contraception to avoid becoming pregnant while you are being treated with Fycompa. You should continue doing this for one month after stopping treatment. Tell your doctor if you are taking hormonal contraceptives. Fycompa may make certain hormonal contraceptives such as levonorgestrel less effective. You should use other forms of safe and effective contraception (such as a condom or coil) when taking Fycompa. You should also do this for one month after stopping treatment. Discuss with your doctor what may be appropriate contraception for you.

It is not known whether the ingredients of Fycompa can pass into breast milk.
The doctor will weigh up the benefit and risks to your baby of taking Fycompa while you are breast-feeding.

Driving and using machines
Do not drive or use machines until you know how Fycompa affects you.
You must talk to your doctor about the effect of your epilepsy on driving and using machines.
- Fycompa may make you feel dizzy or sleepy, particularly at the beginning of treatment. If this happens to you, do not drive or use any tools or machines.
- Drinking alcohol while taking Fycompa may make these effects worse.

Fycompa contains 175 mg sorbitol (E420) in each mL
Sorbitol is a source of fructose. If your doctor has told you that you (or your child) have an intolerance to some sugars or if you have been diagnosed with hereditary fructose intolerance (HFI), a rare genetic disorder in which a person cannot break down fructose, talk to your doctor before you (or your child) take or receive this medicine.

Taking Fycompa with other anti-epileptic medicine, which contains sorbitol, may affect how much they work. Tell your doctor or pharmacist if you are taking any other anti-epileptic medicine(s) with sorbitol.

Fycompa contains <0.005 mg benzoic acid (E210) and 1.1 mg sodium benzoate (E211) in each mL.
Benzoic acid and sodium benzoate may increase jaundice (yellowing of the skin and eyes) in newborn babies (up to 4 weeks old).

3. How to use Fycompa

Always take this medicine exactly as your doctor has told you. You should check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

How much to take

Adults, adolescents (aged 12 years and older) in treating partial seizures and generalised seizures:

The usual starting dose is 2 mg (4 ml) once a day before you go to bed.
- Your doctor may increase this in 2 mg (4 ml) steps to a maintenance dose between 4 mg (8 ml) and 12 mg (24 ml) depending on your response.
- If you have mild or moderate liver problems, your dose should not be more than 8 mg each day and your dose increases should be at least 2 weeks apart.
- Don't take more Fycompa than your doctor has recommended. It may take a few weeks to find the right dose of Fycompa for you.

The following table summarises the recommended doses in treating partial seizures in children 4 to 11 years of age and generalised seizures in children 7 to 11 years of age. More details are provided below the table.

	Children weighing:		
	More than 30 kg	20 kg to less than 30 kg	Less than 20 kg
Recommended starting dose	2 mg/day (4 ml/day)	1 mg/day (2 ml/day)	1 mg/day (2 ml/day)
Recommended maintenance dose	4 – 8 mg/day (8 – 16 ml/day)	4 – 6 mg/day (8 – 12 ml/day)	2 – 4 mg/day (4 – 8 ml/day)
Recommended maximum dose	12 mg/day (24 ml/day)	8 mg/day (16 ml/day)	6 mg/day (12 ml/day)

Children (from 4 to 11 years of age) weighing 30 kg or more in treating partial seizures:

The usual starting dose is 2 mg (4 ml) once a day before you go to bed.
- Your doctor may increase this in 2 mg (4 ml) steps to a maintenance dose between 4 mg (8 ml) and 8 mg (16 ml) - depending on your response. Depending upon individual clinical response and tolerability, the dose may be increased to a maximum dose of 12 mg/day (24 ml/day).
- If you have mild or moderate liver problems, your dose should not be more than 4 mg (8 ml) each day and your dose increases should be at least 2 weeks apart.
- Don't take more Fycompa than your doctor has recommended. It may take a few weeks to find the right dose of Fycompa for you.

Children (from 4 to 11 years of age) weighing 20 kg and less than 30 kg in treating partial seizures:

The usual starting dose is 1 mg (2 ml) once a day before you go to bed.
- Your doctor may increase this in 1 mg (2 ml) steps to a maintenance dose between 4 mg (8 ml) and 6 mg (12 ml) - depending on your response. Depending upon individual clinical response and tolerability, the dose may be increased to a maximum dose of 8 mg/day (16 ml/day).
- If you have mild or moderate liver problems, your dose should not be more than 4 mg (8 ml) each day and your dose increases should be at least 2 weeks apart.
- Don't take more Fycompa than your doctor has recommended. It may take a few weeks to find the right dose of Fycompa for you.

Children (from 4 to 11 years of age) weighing less than 20 kg in treating partial seizures:

The usual starting dose is 1 mg (2 ml) once a day before you go to bed.
- Your doctor may increase this in 1 mg (2 ml) steps to a maintenance dose between 2 mg (4 ml) and 4 mg (8 ml) - depending on your response. Depending upon individual clinical response and tolerability, the dose may be increased to a maximum dose of 6 mg/day (12 ml/day).
- If you have mild or moderate liver problems, your dose should not be more than 4 mg (8 ml) each day and your dose increases should be at least 2 weeks apart.
- Don't take more Fycompa than your doctor has recommended. It may take a few weeks to find the right dose of Fycompa for you.

Children (from 7 to 11 years of age) weighing 30 kg or more in treating generalised seizures:

The usual starting dose is 2 mg (4 ml) once a day before you go to bed.
- Your doctor may increase this in 2 mg (4 ml) steps to a maintenance dose between 4 mg (8 ml) and 8 mg (16 ml) - depending on your response. Depending upon individual clinical response and tolerability, the dose may be increased to a maximum dose of 12 mg/day (24 ml/day).
- If you have mild or moderate liver problems, your dose should not be more than 4 mg (8 ml) each day and your dose increases should be at least 2 weeks apart.
- Don't take more Fycompa than your doctor has recommended. It may take a few weeks to find the right dose of Fycompa for you.

Children (from 7 to 11 years of age) weighing 20 kg and less than 30 kg in treating generalised seizures:

The usual starting dose is 1 mg (2 ml) once a day before you go to bed.
- Your doctor may increase this in 1 mg (2 ml) steps to a maintenance dose between 4 mg (8 ml) and 6 mg (12 ml) - depending on your response. Depending upon individual clinical response and tolerability, the dose may be increased to a maximum dose of 8 mg/day (16 ml/day).
- If you have mild or moderate liver problems, your dose should not be more than 4 mg (8 ml) each day and your dose increases should be at least 2 weeks apart.
- Don't take more Fycompa than your doctor has recommended. It may take a few weeks to find the right dose of Fycompa for you.

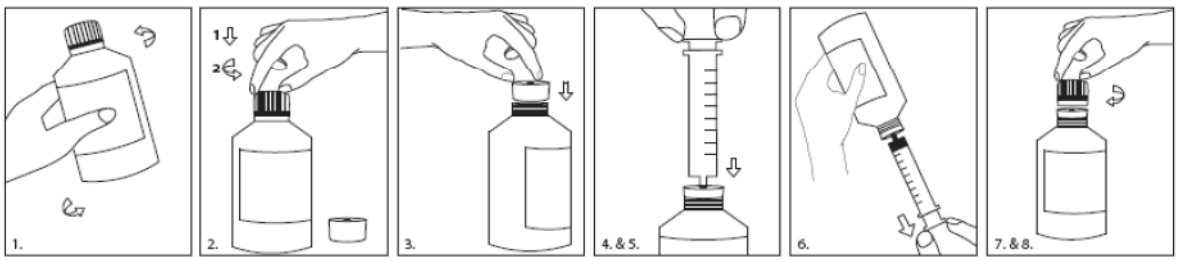
Children (from 7 to 11 years of age) weighing less than 20 kg in treating generalised seizures:

The usual starting dose is 1 mg (2 ml) once a day before you go to bed.
- Your doctor may increase this in 1 mg steps to a maintenance dose between 2 mg (4 ml) and 4 mg (8 ml) - depending on your response. Depending upon individual clinical response and tolerability, the dose may be increased to a maximum dose of 6 mg/day (12 ml/day).
- If you have mild or moderate liver problems, your dose should not be more than 4 mg (8 ml) each day and your dose increases should be at least 2 weeks apart.
- Don't take more Fycompa than your doctor has recommended. It may take a few weeks to find the right dose of Fycompa for you.

How to take
Fycompa is for oral use. You can take Fycompa with or without food and should always take it the same way. For example, if you decide to take Fycompa with food, always take it that way.

For dosing please use the oral syringe and adaptor provided.

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



1. Shake for at least 5 seconds before use.
2. Push down (1) and turn cap (2) to open bottle.
3. Insert adaptor into the neck of the bottle until a tight seal is made.
4. Push plunger of oral syringe completely down.
5. Insert the oral syringe into the opening of the adaptor as far as possible.
6. Turn upside down and withdraw the prescribed amount of Fycompa from the bottle.
7. Turn upright and remove the oral syringe.
8. Leave the adaptor in place and replace cap on bottle.
9. After dose administration, separate barrel and plunger, and fully immerse both components in HOT soapy water.
10. Immerse the barrel and plunger in water to remove any residual detergent, shake off excess water and leave components to air dry. Do not wipe dry the dispensers.
11. Do not clean and reuse the syringe after 40 uses, or if the markings on the syringe wash off.

If you take more Fycompa than you should
If you have taken more Fycompa than you should contact your doctor straight away. You may experience confusion, agitation, aggressive behaviour and depressed level of consciousness.

If you forget to take Fycompa
- If you forget to take Fycompa, wait until your next dose and then carry on as usual.
- Do not take a double dose to make up for a forgotten dose.
- If you have missed less than 7 days of treatment with Fycompa, continue taking your daily dose as originally instructed by your doctor.
- If you have missed more than 7 days of treatment with Fycompa, talk to your doctor immediately.

If you stop taking Fycompa
Take Fycompa for as long as your doctor recommends. Do not stop unless your doctor advises you to. Your doctor may reduce your dose slowly to avoid your fits (seizures) coming back or getting worse.
If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

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

A small number of people being treated with anti-epileptics have had thoughts of harming or killing themselves. If at any time you have these thoughts, contact your doctor straight away.

Very common (may affect more than 1 user in 10) are:
- feeling dizzy
- feeling sleepy (drowsiness or somnolence)

Common (may affect more than 1 user in 100) are:
- increased or decreased appetite, weight gain
- feeling aggressive, angry, irritable, anxious or confused
- difficulty with walking or other balance problems (ataxia, gait disturbance, balance disorder)
- slow speech (dysarthria)
- blurred vision or double vision (diplopia)
- spinning sensation (vertigo)
- feeling sick (nausea)
- back pain
- feeling very tired (fatigue)
- falling down.

Uncommon (may affect more than 1 user in 1000) are:
- thoughts about harming yourself or ending your own life (suicidal thoughts), tried to end your own life (attempted suicide)
- hallucinations (seeing, hearing or feeling things that are not there)
- Abnormal thinking and/or loss of touch with reality (psychotic disorder)

Not known (the frequency of this side effect cannot be estimated from the available data) are:
- Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms which is also known as DRESS or drug hypersensitivity syndrome: widespread rash, high body temperature, liver enzyme elevations, blood abnormalities (eosinophilia), enlarged lymph nodes and other body organs involvement.
- Stevens - Johnson syndrome, SJS. This serious skin rash can appear as reddish target-like macules or circular patches often with central blisters on the trunk, skin peeling, ulcers of mouth, throat, nose, genitals and eyes and can be preceded by fever and flu-like symptoms.

Stop using perampanel if you develop these symptoms and contact your doctor or seek medical attention immediately. See also section 2.

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Fycompa

Keep out of the sight and reach of children.

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

This medicinal product does not require any special storage conditions.

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

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

6. Contents of the pack and other information

What Fycompa contains
- The active substance is perampanel. Each millilitre contains 0.5 mg of perampanel.
- The other ingredients are sorbitol (E420) liquid (crystallising), microcrystalline cellulose (E460), carmellose sodium (E466), poloxamer 188, simethicone emulsion 30% (containing purified water, silicone oil, polysorbate 65, methylcellulose, silica gel, macrogol stearate, sorbic acid, benzoic acid (E210) and sulfuric acid), citric acid, anhydrous (E330), sodium benzoate (E211) and purified water.

What Fycompa looks like and contents of the pack
Fycompa 0.5 mg/ml oral suspension is a white to off-white suspension. It comes in a bottle of 340 ml with 2 graduated oral syringes and an LDPE press-in bottle adapter (PIBA).

Marketing Authorisation Holder

Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Germany
e-mail: medinfo_de@eisai.net

Manufacturer
Eisai GmbH
Edmund-Rumpler-Straße 3
60549 Frankfurt am Main
Germany

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

België/Belgique/Belgien
Eisai SA/NV
Tél/Tel: +32 (0)800 158 58

България
Eisai GmbH
Тел.: + 49 (0) 69 66 58 50
(Германия)

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

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

Deutschland
Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

Eesti
Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50
(Saksamaa)

Ελλάδα
Arriani Pharmaceutical S.A.
Τηλ: + 30 210 668 3000

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

Lietuva
Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50
(Vokietija)

Luxembourg/Luxemburg
Eisai SA/NV
Tél/Tel: +32 (0)800 158 58
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Eisai GmbH
Tel.: + 49 (0) 69 66 58 50
(Németország)

Malta
Cherubino LTD
Tel: +356 21343270

Nederland
Eisai B.V.
Tel: + 31 (0) 900 575 3340

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

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

Polska
Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50
(Niemcy)

France
Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Hrvatska
Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50
(Njemačka)

Ireland
Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50
(Germany)

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

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

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

Latvija
Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50
(Vācija)

Portugal
Eisai Farmacêtica, Unipessoal Lda
Tel: + 351 214 875 540

România
Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50
(Germania)

Slovenija
Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50
(Nemčija)

Slovenská republika
Eisai GesmbH organizačni složka
Tel.: + 420 242 485 839
(Česká republika)

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Eisai GmbH
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50
(Germany)

This leaflet was last revised in {MM/YYYY}

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

ANNEX IV

SCIENTIFIC CONCLUSIONS AND GROUNDS FOR THE VARIATION TO THE TERMS OF THE MARKETING AUTHORISATION(S)

Scientific conclusions

Taking into account the PRAC Assessment Report on the PSUR(s) for perampanel, the scientific conclusions of CHMP are as follows:

In view of the 18 cases of psychotic disorders from clinical trials including 10 cases with positive dechallenge, the literature (2 case reports), spontaneous reports including in 10 cases a close temporal relationship, a positive dechallenge in 6 cases and rechallenge in 1 case, the PRAC considers a causal relationship between perampanel and psychotic disorder is at least a reasonable possibility. The PRAC concluded that the product information of products containing perampanel should be amended accordingly.

The CHMP agrees with the scientific conclusions made by the PRAC.

Grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s)

On the basis of the scientific conclusions for perampanel the CHMP is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing perampanel is unchanged subject to the proposed changes to the product information

The CHMP recommends that the terms of the marketing authorisation(s) should be varied.

Perampanel:
Company Core Data Sheet (CCDS)

September 2019

[redacted]

1.7. 同種同効品一覧表

フィコンパ点滴静注用 2 mg

同種同効品一覧表

販売名	フィコンパ点滴静注用 2 mg	ビムパット点滴静注 100 mg ビムパット点滴静注 200 mg	イーケプラ点滴静注 500 mg
一般名	ペランパネル水和物	ラコサミド	レベチラセタム
会社名	製造販売元 エーザイ株式会社	製造販売元 ユーシービージャパン株式会社 販売元 第一三共株式会社	製造販売元 ユーシービージャパン株式会社
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ペランパネル経口製剤の代替療法 〇てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む） 〇他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法	一時的に経口投与ができない患者における、下記の治療に対するラコサミド経口製剤の代替療法 〇てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む） 〇他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法	〇一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 〇てんかん重積状態
添付文書改訂日	―	2022 年 11 月	2023 年 6 月

09

**2022年11月改訂（第６版）
*2021年５月改訂（第５版）

貯　　法：室温保存
*有効期間：36ヵ月

日本標準商品分類番号
871139

	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。

ヒト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]

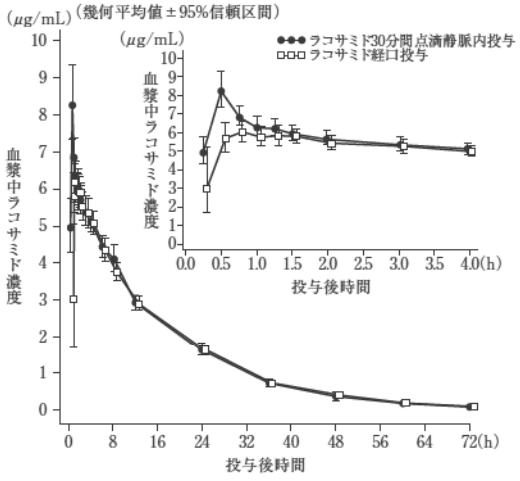
15.2.2 欠神発作モデルであるWAG/Rijラット（3、10及び30mg/kgを腹腔内投与）及びストラスブール遺伝性欠神てんかんラット（15.6及び31.2mg/kgを腹腔内投与）において、欠神発作の増悪が認められた。

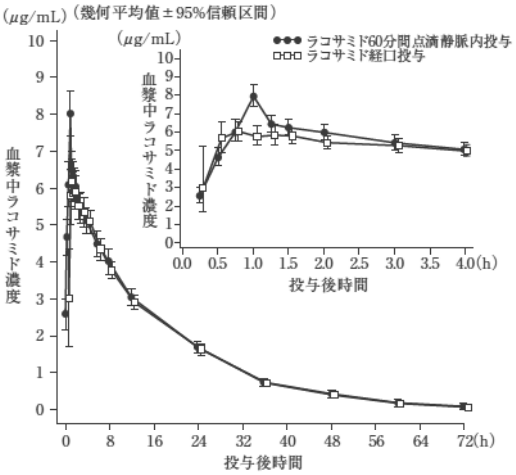
16. 薬物動態

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。

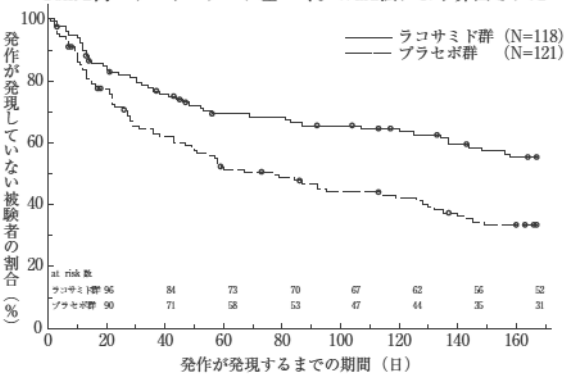
〈強直間代発作〉

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

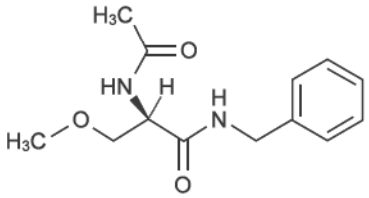
扁桃核電気刺激キンドリングラットにおいて、キンドリング形成を抑制した[26)]。

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（2020年12月25日承認、CTD 2.7.6.1.1）

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（2020年12月25日承認、CTD 2.7.6.2.1）

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-V4/09

**2023年６月改訂(第５版、用法用量変更)
*2022年12月改訂(第４版、効能変更、用法用量変更)

貯法：室温保存
有効期間：30ヵ月

日本標準商品分類番号
871139

承認番号	22600AMX00747000
販売開始	2015年12月

抗てんかん剤

処方箋医薬品注)

レベチラセタム注射液

イーケプラ®点滴静注500mg

E Keppra® 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)
本剤の成分又はピロリドン誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	イーケプラ点滴静注500mg
成分・分量注)	1バイアル(5mL)中レベチラセタム500mg
添加剤	酢酸ナトリウム水和物、氷酢酸、塩化ナトリウム、注射用水

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	イーケプラ点滴静注500mg
性状	無色澄明の液
pH	5.0～6.0
浸透圧比	約3(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**

*5. 効能又は効果に関連する注意

〈てんかん重積状態〉
診療ガイドライン[1)]を参考とし、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。

**6. 用法及び用量

***〈一時的に経口投与ができない患者におけるレベチラセタム経口製剤の代替療法〉**
[部分発作(二次性全般化発作を含む)]
レベチラセタムの経口投与から本剤に切り替える場合：
通常、レベチラセタム経口投与と同じ1日用量及び投与回数にて、1回量を15分かけて点滴静脈内投与する。
レベチラセタムの経口投与に先立ち本剤を投与する場合：
成人：通常、成人にはレベチラセタムとして1日1000mgを1日2回に分け、1回量を15分かけて点滴静脈内投与する。
小児(生後6ヵ月以上)：通常、生後6ヵ月以上の小児にはレベチラセタムとして1日20mg/kgを1日2回に分け、1回量を15分かけて点滴静脈内投与する。ただし、体重50kg以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。
小児(生後1ヵ月以上6ヵ月未満)：通常、生後1ヵ月以上6ヵ月未満の小児にはレベチラセタムとして1日14mg/kgを1日2回に分け、1回量を15分かけて点滴静脈内投与する。
いずれの場合においても、症状により適宜増減できるが、1日最高投与量及び増量方法は以下のとおりとすること。
成人：成人では1日最高投与量は3000mgを超えないこととし、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として1000mg以下ずつ行う。
小児(生後6ヵ月以上)：生後6ヵ月以上の小児では1日最高投与量は60mg/kgを超えないこととし、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として20mg/kg以下ずつ行う。ただし、体重50kg以上の小児では、成人と同じ投与量を用いること。
小児(生後1ヵ月以上6ヵ月未満)：生後1ヵ月以上6ヵ月未満の小児では1日最高投与量は42mg/kgを超えないこととし、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として14mg/kg以下ずつ行う。
[強直間代発作]
レベチラセタムの経口投与から本剤に切り替える場合：
通常、レベチラセタム経口投与と同じ1日用量及び投与回数にて、1回量を15分かけて点滴静脈内投与する。
レベチラセタムの経口投与に先立ち本剤を投与する場合：
成人：通常、成人にはレベチラセタムとして1日1000mgを1日2回に分け、1回量を15分かけて点滴静脈内投与する。
小児(4歳以上)：通常、4歳以上の小児にはレベチラセタムとして1日20mg/kgを1日2回に分け、1回量を15分かけて点滴静脈内投与する。ただし、体重50kg以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。
いずれの場合においても、症状により適宜増減できるが、1日最高投与量及び増量方法は以下のとおりとすること。
成人：成人では1日最高投与量は3000mgを超えないこととし、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として1000mg以下ずつ行う。
小児(4歳以上)：4歳以上の小児では1日最高投与量は60mg/kgを超えないこととし、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として20mg/kg以下ずつ行う。ただし、体重50kg以上の小児では、成人と同じ投与量を用いること。
〈てんかん重積状態〉
通常、成人にはレベチラセタムとして1回1000～3000mgを静脈内投与(投与速度は2～5mg/kg/分で静脈内投与)するが、1日最大投与量は3000mgとする。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉
7.1 本剤は、希釈してから投与すること。[14.1.1 参照]
**7.2 腎機能障害を有す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。また、血液透析を受けている成人患者では、クレアチニンクリアランス値に応じた1日用量に加えて、血液透析を実施した後に本剤の追加投与を行うこと。なお、ここで示している用法及び用量はシミュレーション結果に基づくものであることから、患者ごとに慎重に観察しながら、用法及び用量を調節すること。また、腎機能障害を有する小児患者についても腎機能の程度に応じて、本剤の投与量及び投与間隔を調節するなど慎重に投与すること。[9.2.1、9.2.2、9.8、16.6.1、16.6.2 参照]

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

a)てんかん重積状態を除く

7.3 重度の肝機能障害のある患者では、肝臓でのクレアチン産生が低下しており、クレアチニンクリアランス値からでは腎機能障害の程度を過小評価する可能性があることから、より低用量から開始するとともに、慎重に症状を観察しながら用法及び用量を調節すること。[9.3.1、16.6.3 参照]

〈一時的に経口投与ができない患者におけるレベチラセタム経口製剤の代替療法〉

7.4 本剤を強直間代発作に対して使用する場合には、他の抗てんかん薬と併用すること。強直間代発作に対する本剤単独投与での臨床試験は実施していない。

7.5 点滴静脈内投与から経口投与に切り替える際の経口投与の用法及び用量は、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。

7.6 経口投与が可能になった場合は速やかにレベチラセタム経口製剤に切り替えること。国内外の臨床試験において、5日間以上の点滴静脈内投与は実施していない。

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、レベチラセタムの投与を中止する場合には、少なくとも2週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。

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

8.3 易刺激性、錯乱、焦燥、興奮、攻撃性等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることもあるので、本剤投与中は患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。[8.4、11.1.6、15.1.1 参照]

8.4 患者及びその家族等に攻撃性、自殺企図等の精神症状発現の可能性について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。[8.3、11.1.6、15.1.1 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 腎機能障害のある患者

[7.2、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のある患者

[7.2、16.6.2 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度肝機能障害のある患者(Child-Pugh分類C)

[7.3、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、以下のようなリスクを考慮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。

・ヒトにおいて、妊娠中にレベチラセタムの血中濃度が低下したとの報告があり、第3トリメスター期間に多く、最大で妊娠前の60%となったとの報告がある。
・ラットにおいて胎児移行性が認められている。
・動物実験において、ラットではヒトへの曝露量と同程度以上の曝露で骨格変異及び軽度の骨格異常の増加、成長遅延、児の死亡率増加が認められ、ウサギでは、ヒトへの曝露量の4～5倍の曝露で胚致死、骨格異常の増加及び奇形の増加が認められている。

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報告されている。

**9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、4歳未満の幼児に対する国内臨床試験は実施していない。生後1ヵ月以上16歳未満での国内臨床試験は経口剤に限られる。

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。[7.2、16.6.1、16.6.4 参照]

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)、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。

11.1.2 薬剤性過敏症症候群(頻度不明)

初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。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[2)]。

11.1.3 重篤な血液障害(頻度不明)

汎血球減少、無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、血小板減少があらわれることがある。

11.1.4 肝不全、肝炎(いずれも頻度不明)

肝不全、肝炎等の重篤な肝障害があらわれることがある。

11.1.5 膵炎(頻度不明)

激しい腹痛、発熱、嘔気、嘔吐等の症状があらわれたり、膵酵素値の上昇が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.6 攻撃性、自殺企図(いずれも1%未満)

易刺激性、錯乱、焦燥、興奮、攻撃性等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることもある。[8.3、8.4、15.1.1 参照]

11.1.7 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。

11.1.8 急性腎障害(頻度不明)

11.1.9 悪性症候群(頻度不明)

発熱、筋強剛、血清CK上昇、頻脈、血圧の変動、意識障害、発汗過多、白血球の増加等があらわれた場合には投与を中止し、体冷却、水分補給、呼吸管理等の適切な処置を行うこと。また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。

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(10.4%)、頭痛(11.8%)、不眠症、傾眠(27.9%)	感覚鈍麻、気分変動、振戦、易刺激性、痙攣、抑うつ	激越、健忘、注意力障害、幻覚、運動過多、記憶障害、錯感覚、思考異常、平衡障害、感情不安定、異常行動、協調運動異常、怒り、ジスキネジー、不安、体位性めまい、睡眠障害、緊張性頭痛、精神病性障害、パニック発作、譫妄	錯乱状態、敵意、気分動揺、神経過敏、人格障害、精神運動亢進、舞踏アテトーゼ運動、嗜眠、てんかん増悪、強迫性障害
眼		複視、結膜炎	霧視、眼精疲労、眼そう痒症、麦粒腫	
血液	好中球数減少	貧血、血中鉄減少、鉄欠乏性貧血、血小板数減少、白血球数増加、白血球数減少		
循環器			心電図QT延長、高血圧	
消化器	腹痛、便秘、下痢、胃腸炎、悪心、口内炎、嘔吐、齲歯	歯肉炎、痔核、胃不快感、歯痛	消化不良、口唇炎、歯肉腫脹、歯周炎	
肝臓		ALP増加	肝機能異常	
泌尿・生殖器		膀胱炎、尿中ブドウ糖陽性、尿中血陽性、尿中蛋白陽性、月経困難症	頻尿	
呼吸器	鼻咽頭炎(30.2%)、咽喉頭疼痛、上気道の炎症	気管支炎、咳嗽、鼻漏、咽頭炎、インフルエンザ、鼻炎	鼻出血、肺炎	
代謝及び栄養	食欲不振			
皮膚	湿疹	皮膚炎、そう痒症、発疹、ざ瘡	脱毛症、単純ヘルペス、帯状疱疹、白癬感染	多形紅斑、血管性浮腫
筋骨格系	背部痛	肩痛、筋肉痛、筋骨格硬直、関節痛	頸部痛、四肢痛、筋力低下	
感覚器		耳鳴	回転性めまい	
その他	倦怠感、発熱、体重減少、注射部位炎症、注射部位疼痛、注射部位腫脹	血中トリグリセリド増加、胸痛、体重増加	無力症、疲労、末梢性浮腫、抗痙攣剤濃度増加	事故による外傷(皮膚裂傷等)

13. 過量投与

13.1 症状

外国の市販後報告において、レベチラセタムを一度に15～140g服用した例があり、傾眠、激越、攻撃性、意識レベルの低下、呼吸抑制及び昏睡が報告されている。

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 本剤の1回投与量(500～1500mg)を100mLの生理食塩液、乳酸リンゲル液又は5%ブドウ糖注射液で希釈すること。小児では、成人での希釈濃度を目安に希釈液量の減量を考慮すること。[7.1 参照]

14.1.2 希釈後は、速やかに使用すること。

14.1.3 希釈後、変色又は溶液中に異物を認める場合は使用しないこと。

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。[8.3、8.4、11.1.6 参照]

15.1.2 外国人成人てんかん患者1208例を対象としたプラセボ対照臨床試験の併合解析において、非精神病性行動症状の有害事象(攻撃性、激越、怒り、不安、無力感、離人症、抑うつ、情動不安定、敵意、運動過多、易刺激性、神経過敏、神経症、人格障害)の発現率は本剤群で13.3%、プラセボ群で6.2%であった。同様に、外国人小児てんかん患者(4～16歳)198例を対象としたプラセボ対照臨床試験における当該有害事象の発現率は本剤群で37.6%、プラセボ群で18.6%であった。また、外国人小児てんかん患者(4～16歳)98例を対象とした認知機能及び行動に対する影響を評価するプラセボ対照臨床試験において、探索的な検討であるが、プラセボ群と比較して攻撃的行動の悪化が示唆された。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 成人

(1) 単回投与及び反復投与

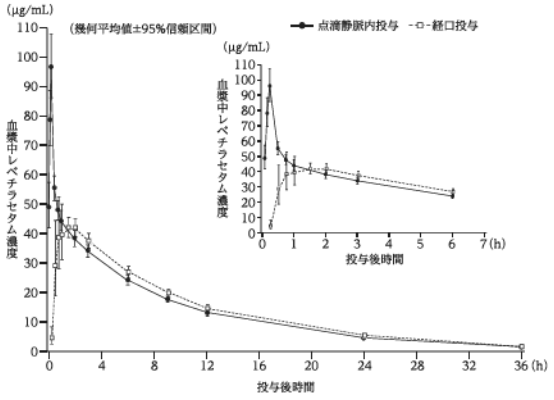
健康成人にレベチラセタム1500mgを15分間にて単回点滴静脈内投与及び1日2回4.5日間反復点滴静脈内投与したとき、レベチラセタムの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[3)]。

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

幾何平均値[CV(%)]、t_{max}は中央値(最小値-最大値)
a)反復投与ではCL_{ss}
C_{max}：最高血中濃度　t_{max}：最高血中濃度到達時間
AUC：血中薬物濃度-時間曲線下面積　$t_{1/2}$：消失半減期
CL：全身クリアランス

(2) 点滴静脈内投与と経口投与の比較

健康成人25例にレベチラセタム1500mgを15分間点滴静脈内投与又は経口投与したとき、レベチラセタムの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。経口投与時と比較して、点滴静脈内投与時のC_{max}は約1.6倍高く、AUC及び$t_{1/2}$は類似していた。なお、レベチラセタム経口投与時の生物学的利用率は約100%であった[4)]。



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

幾何平均値[CV(%)]、t_{max}では中央値(最小値-最大値)
a)点滴静脈内投与/経口投与

16.1.2 小児

** (1) 小児てんかん患者

小児てんかん患者(計49例：生後1ヵ月以上4歳未満17例、4歳以上16歳未満32例)から収集したレベチラセタム点滴静脈内投与時の血漿中レベチラセタム濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を行った結果、全身クリアランスに対して体重及び腎機能成熟度、分布容積に対して体重が統計学的に有意な因子として推定された。また、母集団薬物動態モデルに基づき生後1ヵ月以上4歳未満の小児患者でのレベチラセタム15分間点滴静脈内投与後の薬物動態パラメータを推定した結果は以下のとおりであった[5)](外国人データ)。

薬物動態パラメータ	生後1ヵ月以上6ヵ月未満 (N=6)	生後6ヵ月以上2歳未満 (N=4)	2歳以上4歳未満 (N=7)
C_{max}(μg/mL)	15.4±3.3	20.0±6.7	25.5±5.1
$AUC_{tau,ss}$ (μg・h/mL)	78.8±9.0	77.0±23.6	96.6±17.5

平均値±SD
本剤の1回投与量を生後6ヵ月未満は7mg/kg、生後6ヵ月以上体重50kg未満は10mg/kgとした場合の推定値

** (2) 母集団薬物動態解析(経口剤における試験成績)

小児：小児(4～16歳)及び成人(16～55歳)のてんかん患者から得られた血漿中レベチラセタム濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を行った。その結果、CL/Fに対して体重及び併用抗てんかん薬、V/Fに対して体重が統計学的に有意かつ臨床的に意味のある因子として推定された。小児及び成人てんかん患者の血漿中薬物濃度をシミュレーションした結果、小児てんかん患者に10～30mg/kgを1日2回投与した際の血漿中薬物濃度は、成人てんかん患者に500～1500mg 1日2回投与した際と同様と予測された[6)]。

生後1ヵ月～16歳の外国人てんかん患者から得られた血漿中レベチラセタム濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を行った。その結果、CL/Fに対して体重、併用抗てんかん薬及び年齢に基づく腎機能成熟度、V/Fに対して体重及び年齢が統計学的に有意な因子として推定された。

生後1ヵ月以上18歳未満のてんかん患者から得られた血漿中レベチラセタム濃度データを用いて、母集団薬物動態モデルに基づき生後1ヵ月以上4歳未満及び4歳以上18歳未満の小児てんかん患者の薬物動態パラメータの推定値は以下のとおりであった[7)]。

薬物動態パラメータ	生後1ヵ月以上6ヵ月未満 (N=7)	生後6ヵ月以上4歳未満 (N=31)	4歳以上18歳未満 (N=84)
C_{max}(μg/mL)	16.0 (15.0-17.6)	18.2 (14.7-25.1)	19.3 (15.7-29.2)
$AUC_{tau,ss}$ (μg・h/mL)	101.0 (88.5-123.5)	118.5 (80.0-218.0)	141.5 (108.0-264.0)

中央値(最小値-最大値)
本剤の1回投与量を生後6ヵ月未満は7mg/kg、生後6ヵ月以上体重50kg未満は10mg/kg、体重50kg以上は500mgとした場合の推定値

16.3 分布

健康成人にレベチラセタム1500mgを単回点滴静脈内投与したときの分布容積の平均値は35.8L(0.54L/kg)であり[3)]、体内総水分量に近い値であった。*in vitro*及び*ex vivo*試験[8)]の結果、レベチラセタム及び主代謝物であるucb L057の血漿たん白結合率は、10%未満である。

16.4 代謝

レベチラセタムは、肝チトクロームP450系代謝酵素では代謝されない。主要な代謝経路はアセトアミド基の酵素的加水分解であり、これにより生成されるのは主代謝物のucb L057(カルボキシル体)である。なお、本代謝物に薬理学的活性はない。

*in vitro*試験において、レベチラセタム及びucb L057はCYP(3A3/4、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1及び1A2)、UDP-グルクロン酸転移酵素(UGT1A1及びUGT1A6)及びエポキシドヒドロラーゼに対して阻害作用を示さなかった。また、バルプロ酸ナトリウムのグルクロン酸抱合にも影響を及ぼさなかった。

16.5 排泄

健康成人にレベチラセタム1500mgを単回点滴静脈内投与したときの全身クリアランスの平均値は0.87mL/min/kgであった[3)]。

健康成人(各投与量6例)にレベチラセタム250～5000mg[注)]を空腹時に単回経口投与したとき[9)]、投与48時間後までの投与量に対する尿中排泄率の平均値は、未変化体として56.3～65.3%、ucb L057として17.7～21.9%であった。外国人健康成人男性4例に^{14}C-レベチラセタム500mgを単回経口投与したとき[8)]、投与48時間後までに投与量の92.8%の放射能が尿中から、0.1%が糞中から回収された。投与48時間後までの投与量に対する尿中排泄率は、未変化体として65.9%、ucb L057として23.7%であった。レベチラセタムの排泄には糸球体ろ過及び尿細管再吸収が、ucb L057には糸球体ろ過と能動的尿細管分泌が関与している。

注)国内で承認された本剤の1日最高投与量は3000mgである。

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を対象に、レベチラセタムを単回経口投与したとき、見かけの全身クリアランスは腎機能正常者(CL_{CR}：≥80mL/min/1.73m^2)と比較して、軽度低下者(CL_{CR}：50～<80mL/min/1.73m^2)では40%、中等度低下者(CL_{CR}：30～<50mL/min/1.73m^2)で52%、重度低下者(CL_{CR}：<30mL/min/1.73m^2)で60%低下した。

レベチラセタムとucb L057の腎クリアランスはクレアチニンクリアランスと有意に相関した[10)]。[7.2、9.2.1、9.8、16.6.4 参照]

薬物動態パラメータ	腎機能の程度			
	正常 (N=6)	軽度 (N=6)	中等度 (N=6)	重度 (N=6)
CL_{CR} (mL/min/1.73m²)	≥80	50-<80	30-<50	<30
投与量	500mg	500mg	250mg	250mg
レベチラセタム				
C_{max}(μg/mL)	22.8±6.3	16.0±4.1	11.0±2.2	9.5±3.0
t_{max}(h)	0.5(0.5-2.0)	1.0(0.5-2.0)	0.5(0.5-1.0)	0.5(0.5-1.0)
AUC_{0-t}(μg・h/mL)	167.9±27.9	250.5±41.0	171.2±27.8	215.3±41.0
$t_{1/2}$(h)	7.6±0.5	12.7±1.4	15.7±2.6	20.3±5.5
CL/F (mL/min/1.73m²)	51.7±4.1	31.2±4.8	24.9±3.9	20.6±4.0
CL_R (mL/min/1.73m²)	32.5±8.3	15.7±4.1	10.0±2.4	6.6±2.7
ucb L057				
C_{max}(μg/mL)	0.36±0.03	0.77±0.17	0.58±0.17	1.10±0.36
t_{max}(h)	5.0(2.0-8.0)	8.0(6.0-12.0)	12.0(8.0-12.0)	24.0(12.0-24.0)
AUC_{0-t}(μg・h/mL)	5.9±0.6	24.0±7.6	20.7±10.0	66.5±45.8
$t_{1/2}$(h)	12.4 (11.3-15.3)	19.0 (17.3-19.9)	20.3 (19.7-23.6)	26.8 (17.2-33.3)
CL_R (mL/min/1.73m²)	251.4±35.8	111.8±43.9	88.8±44.1	31.3±11.6

平均値±SD、t_{max}及びucb L057の$t_{1/2}$は中央値(最小値-最大値)
CL/F：見かけの全身クリアランス　CL_R：腎クリアランス

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レベチラセタム500mgを透析開始44時間前に単回経口投与したとき、レベチラセタムの非透析時の消失半減期は34.7時間であったが、透析中は2.3時間に短縮した。レベチラセタム及びucb L057の透析による除去効率は高く、81%及び87%であった[10]。[7.2、9.2.2、13.2 参照]

薬物動態パラメータ	レベチラセタム	ucb L057
C_{max}(μg/mL)	18.7±1.6	8.86±0.63
t_{max}(h)	0.7(0.4-1.0)	44.0(44.0-44.0)
$t_{1/2}$(h)	34.7(29.2-38.6)	−
AUC_{0-44h}(μg・h/mL)	464.6±49.6	231.0±18.0
CL/F(mL/min/1.73m²)	10.9(9.4-13.1)	−
ダイアライザーの除去効率(%)	81.3±5.8	86.9±5.9
血液透析中の消失半減期(h)	2.3(2.1-2.6)	2.1(1.9-2.6)
血液透析クリアランス (mL/min/1.73m²)	115.7±9.3	123.1±8.6

N=6、平均値±SD
t_{max}、$t_{1/2}$、CL/F、血液透析中の消失半減期は中央値(最小値-最大値)

16.6.3 肝機能障害患者(経口剤における試験成績)

軽度及び中等度(Child-Pugh分類A及びB)の成人肝機能低下者にレベチラセタムを単回経口投与したとき、レベチラセタムの全身クリアランスに変化はみられなかった。重度(Child-Pugh分類C)の肝機能低下者では、全身クリアランスが健康成人の約50%となった[11](外国人データ)。[7.3、9.3.1 参照]

薬物動態パラメータ	健康成人 (N=5)	肝機能低下者		
		Child-Pugh分類A (N=5)	Child-Pugh分類B (N=6)	Child-Pugh分類C (N=5)
CL_{CR} (mL/min/1.73m²)a)	93.1±13.8	120.8±11.9	99.6±13.2	63.5±13.5
レベチラセタム				
C_{max}(μg/mL)	23.1±1.2	23.6±4.9	24.7±3.3	24.1±3.8
t_{max}(h)	0.8±0.3	0.6±0.2	0.5±0.0	1.6±1.5
AUC(μg・h/mL)	234±49	224±25	262±58	595±220
$t_{1/2}$(h)	7.6±1.0	7.6±0.7	8.7±1.5	18.4±7.2
CL/F (mL/min/1.73m²)	63.4±9.7	62.5±8.7	55.4±10.5	29.2±13.5

平均値±SD
a)レベチラセタム投与後の値

16.6.4 高齢者(経口剤における試験成績)

高齢者におけるレベチラセタムの薬物動態について、クレアチニンクリアランスが30～71mL/minの被験者16例(年齢61～88歳)を対象として評価した結果、高齢者では消失半減期が約40%延長し、10～11時間となった[12](外国人データ)。[9.8、16.6.1 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 フェニトイン(経口剤における試験成績)

フェニトインの単剤治療で十分にコントロールできない部分発作又は二次性全般化強直間代発作を有する成人てんかん患者6例を対象に、レベチラセタム3000mg/日を併用投与したとき、フェニトインの血清中濃度や薬物動態パラメータに影響を及ぼさなかった。フェニトインもレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった[13](外国人データ)。

16.7.2 バルプロ酸ナトリウム(経口剤における試験成績)

健康成人16例を対象に、バルプロ酸ナトリウムの定常状態下においてレベチラセタムを1500mg単回経口投与したとき、バルプロ酸ナトリウムはレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。レベチラセタムもバルプロ酸ナトリウムの薬物動態に影響を及ぼさなかった[14](外国人データ)。

16.7.3 経口避妊薬(エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの合剤)(経口剤における試験成績)

健康成人女性18例を対象に、経口避妊薬(エチニルエストラジオール0.03mg及びレボノルゲストレル0.15mgの合剤を1日1回)及びレベチラセタムを1回500mg1日2回21日間反復経口投与したとき、レベチラセタムはエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの薬物動態パラメータに影響を及ぼさなかった。各被験者の血中プロゲステロン及び黄体形成ホルモン濃度は低濃度で推移し、経口避妊薬の薬効に影響を及ぼさなかった。経口避妊薬は、レベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった[15](外国人データ)。

16.7.4 ジゴキシン(経口剤における試験成績)

健康成人11例を対象に、ジゴキシン(1回0.25mgを1日1回)及びレベチラセタム1回1000mg1日2回7日間反復経口投与したとき、レベチラセタムはジゴキシンの薬物動態パラメータに影響を及ぼさなかった。ジゴキシンもレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった[16](外国人データ)。

16.7.5 ワルファリン(経口剤における試験成績)

プロトロンビン時間の国際標準比(INR)を目標値の範囲内に維持するよう、ワルファリンの投与を継続的に受けている健康成人26例を対象に、ワルファリン(2.5～7.5mg/日)及びレベチラセタム1回1000mg1日2回7日間反復経口投与したとき、レベチラセタムはワルファリン濃度に影響を及ぼさず、プロトロンビン時間も影響を受けなかった。ワルファリンもレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった[17](外国人データ)。

16.7.6 プロベネシド(経口剤における試験成績)

健康成人23例を対象に、プロベネシド(1回500mgを1日4回)及びレベチラセタム1回1000mg1日2回4日間反復経口投与したとき、プロベネシドはレベチラセタムの薬物動態には影響を及ぼさなかったが、主代謝物ucb L057の腎クリアランスを61%低下させた[18](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

〈てんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験(経口剤から注射剤への切り替え試験)

部分発作を有する16歳以上のてんかん患者16例を対象に、レベチラセタム1000～3000mg/日を経口投与から15分間点滴静脈内投与(4日間、1日2回)に切り替えたとき、経口投与時及び点滴静脈内投与時における1日あたりの部分発作回数の中央値(第1四分位点－第3四分位点)は、0.59(0.04-1.12)回及び0.38(0.00-1.00)回であった[19]。副作用発現頻度は18.8%(3/16例)であった。副作用は、注射部位炎症6.3%(1/16例)、注射部位疼痛6.3%(1/16例)、注射部位腫脹6.3%(1/16例)であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験(成人、単剤療法)

最近てんかんと診断された部分発作を有する16歳以上の患者を対象として、レベチラセタム1000～2000mg/日(1000mg/日を投与中に発作がみられた場合は2000mg/

日に増量)又は3000mg/日(発作の有無にかかわらず、3000mg/日に強制漸増)を単剤にて経口投与したとき、主要評価項目である1000～2000mg/日群の最終評価用量における6ヵ月間発作消失患者の割合は、73.8%(45/61例)であった。1000～2000mg/日群の最終評価用量での1年間発作消失患者の割合は59.0%(36/61例)であった。また、3000mg/日群における6ヵ月間発作消失患者の割合は22.2%(2/9例)、1年間発作消失患者の割合は11.1%(1/9例)であった[20]。

副作用発現頻度は54.9%(39/71例)であった。主な副作用は傾眠32.4%(23/71例)であった。また、臨床検査値異常(副作用)は、ALT増加1.4%(1/71例)、γ-GTP増加1.4%(1/71例)、好中球数減少1.4%(1/71例)、尿中ケトン体陽性1.4%(1/71例)であった。

17.1.3 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(成人、併用療法)

レベチラセタム1000mg/日、3000mg/日及びプラセボを12週間経口投与(既存の抗てんかん薬との併用)した場合、主要評価項目である週あたりの部分発作回数減少率は下表のとおりであり、プラセボ群とレベチラセタム群(1000及び3000mg/日)並びにレベチラセタム1000mg/日群の間で統計学的な有意差が認められた(それぞれp<0.001並びにp=0.006、投与群を因子、観察期間における対数変換した週あたりの部分発作回数を共変量とする共分散分析)。なお、各群における50%レスポンダーレート(週あたりの部分発作回数が観察期間と比べて50%以上改善した患者の割合)は、プラセボ群13.8%(9/65例)、1000mg/日群31.3%(20/64例)、3000mg/日群28.6%(18/63例)であった[21]。

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

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

増量期間及び評価期間の副作用発現頻度は1000mg/日投与群で56.9%(41/72例)、3000mg/日投与群で54.9%(39/71例)であった。主な副作用は1000mg/日投与群で、傾眠13.9%(10/72例)、鼻咽頭炎8.3%(6/72例)、浮動性めまい8.3%(6/72例)、3000mg/日投与群で傾眠9.9%(7/71例)、鼻咽頭炎8.5%(6/71例)、浮動性めまい5.6%(4/71例)であった。

17.1.4 国内第Ⅲ相試験(成人、併用療法)

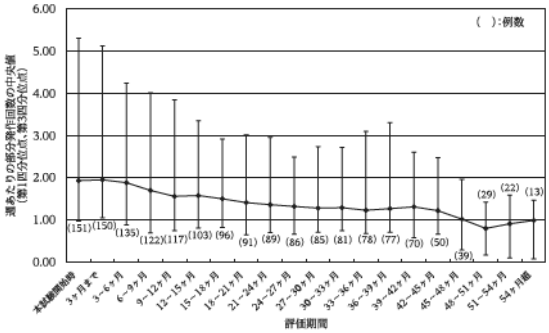
レベチラセタム500mg/日、1000mg/日、2000mg/日、3000mg/日及びプラセボを12週間経口投与(既存の抗てんかん薬との併用)した場合、評価期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率(中央値)は、それぞれ12.92%、18.00%、11.11%、31.67%及び12.50%であり、主要評価項目であるレベチラセタム1000mg/日群、3000mg/日群及びプラセボ群の3群間での評価期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率に、統計学的な有意差は認められなかった(p=0.067、Kruskal-Wallis検定)。なお、各群における50%レスポンダーレートは、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

増量期間及び評価期間の副作用発現頻度は、500mg/日投与群60.6%(43/71例)、1000mg/日投与群61.4%(43/70例)、2000mg/日投与群58.6%(41/70例)、3000mg/日投与群64.3%(45/70例)であった。主な副作用は500mg/日投与群で、鼻咽頭炎14.1%(10/71例)、下痢9.9%(7/71例)、浮動性めまい7.0%(5/71例)、傾眠7.0%(5/71例)、1000mg/日投与群で、鼻咽頭炎18.6%(13/70例)、傾眠10.0%(7/70例)、2000mg/日投与群で、傾眠17.1%(12/70例)、鼻咽頭炎15.7%(11/70例)、挫傷7.1%(5/70例)、3000mg/日投与群で鼻咽頭炎21.4%(15/70例)、傾眠17.1%(12/70例)、好中球数減少7.1%(4/70例)であった。

17.1.5 国内長期継続投与試験

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(成人、併用療法)を完了した患者151例を対象として、レベチラセタム1000～3000mg/日を1日2回に分けて経口投与したときの部分発作回数は以下のとおりであった[23]。

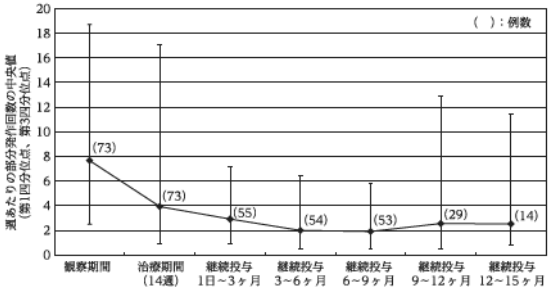
本試験に参加した被験者のうち、76例がその後計画された継続試験に移行し本試験を終了した(33～36ヵ月で1例、36～48ヵ月で47例、48ヵ月以降で28例)。



副作用発現頻度は92.1%(139/151例)であった。主な副作用は鼻咽頭炎55.6%(84/151例)、頭痛24.5%(37/151例)、傾眠22.5%(34/151例)であった。

17.1.6 国内第Ⅲ相試験(小児、4歳以上)

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない部分発作を有する4歳以上16歳未満の小児てんかん患者73例を対象として、レベチラセタム40又は60mg/kg/日(体重50kg以上は2000又は3000mg/日)を1日2回に分けて14週間経口投与(既存の抗てんかん薬との併用)したとき、主要評価項目である観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率の中央値(95%信頼区間)は、43.21%(26.19%, 52.14%)であり、発作頻度の減少が認められた。また、小児てんかん患者55例に14週以降もレベチラセタム20～60mg/kg/日(体重50kg以上は1000～3000mg/日)を1日2回に分けて継続投与したときの部分発作回数は以下のとおりであった[24]。



副作用発現頻度は58.9%(43/73例)であった。主な副作用は、傾眠42.5%(31/73例)であった。また、臨床検査値異常(副作用)は、好中球数減少1.4%(1/73例)、白血球数増加1.4%(1/73例)であった。

** 17.1.7 国内第Ⅲ相試験(小児、生後1ヵ月以上4歳未満)

部分発作を有する生後1ヵ月以上4歳未満の小児てんかん患者38例を対象として、レベチラセタムを生後1ヵ月以上6ヵ月未満の患者には14～42㎎/kg/日、生後6ヵ月以上4歳未満の患者には20～60mg/kg/日を1日2回に分けて経口投与(既存の抗てんかん薬との併用又は単剤)したときの有効性及び安全性を評価した。

併用療法

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小児てんかん患者32例を対象として、レベチラセタムを6週間経口投与(既存の抗てんかん薬と併用)したとき、主要評価項目である週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率の中央値(95%信頼区間)は、24.24%(-25.48%,51.85%)であり、この95%信頼区間の下限値は事前に規定した閾値15%よりも低かった。また、投与6週目における週あたりの部分発作回数の完全消失例の割合(ベースラインから週あたりの部分発作回数が100%減少した被験者の割合)は15.6%(5/32例)であった[25]。

副作用発現頻度は43.8%(14/32例)であり、主な副作用は傾眠21.9%(7/32例)、激越6.3%(2/32例)であった。

単剤療法

最近てんかんと診断された小児てんかん患者6例を対象として、レベチラセタムを6週間単剤にて経口投与したときの部分発作回数のベースラインからの減少率の中央値は、51.10%であった。また、6ヵ月間継続して発作消失となった被験者の割合は33.3%(2/6例)であった[25]。

副作用発現頻度は16.7%(1/6例)であり、副作用は激越、頻尿であった。

**17.1.8 海外第Ⅲ相試験(小児、生後1ヵ月以上4歳未満)

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生後1ヵ月以上4歳未満の小児てんかん患者を対象として、レベチラセタム注)又はプラセボを1日2回に分けて5日間経口投与(既存の抗てんかん薬との併用)したとき、主要評価項目である50%レスポンダーレート(1日平均発作回数が観察期間と比べて50%以上減少した患者の割合)は、レベチラセタム群43.1%(25/58例)、プラセボ群で19.6%(10/51例)であり、レベチラセタム群とプラセボ群との間に統計学的有意差が認められた(p=0.013、Fisherの正確検定)[26]。

副作用発現頻度は、レベチラセタム群で21.7%(13/60例)であった。主な副作用は傾眠8.3%(5/60例)及び易刺激性5.0%(3/60例)であった。

注)本試験において、レベチラセタムは生後1ヵ月以上6ヵ月未満では20mg/kg/日から投与を開始し、投与2日目に40mg/kg/日へ増量した。生後6ヵ月以上4歳未満では25mg/kg/日から投与を開始し、投与2日目に50mg/kg/日へ増量した。当該用法及び用量は、国内で承認された用法及び用量とは異なる。

〈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〉

17.1.9 国際共同第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強直間代発作を有する16歳以上のてんかん患者251例(日本人43例を含む)を対象として、レベチラセタム1000若しくは3000mg/日(1000mg/日から投与を開始し、投与8週までに発作がみられた場合は2週間隔で1000mg/日ずつ3000mg/日に増量)又はプラセボを28週間経口投与(既存の抗てんかん薬との併用)したとき、主要評価項目である観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率は下表のとおりであり、プラセボ群とレベチラセタム群の間で統計学的な有意差が認められた(p<0.0001、投与群及び国を因子、観察期間における週あたりの強直間代発作回数を共変量とする共分散分析)[27]。

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

a)Full Analysis Set

b)中央値

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

副作用発現頻度は23.8%(30/126例)であった。主な副作用は傾眠2.4%(3/126例)であった。また、主な臨床検査値異常(副作用)は、尿中蛋白陽性7.1%(9/126例)、血小板数減少4.0%(5/126例)、好中球数減少3.2%(4/126例)であった。

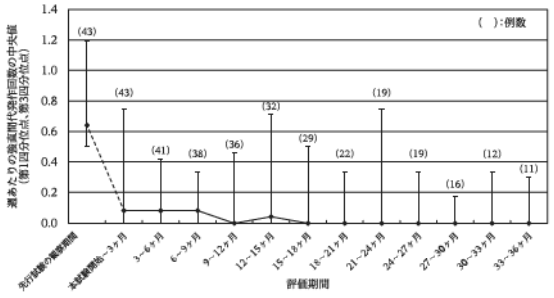
17.1.10 国内第Ⅲ相試験(小児)

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強直間代発作を有する4歳以上16歳未満の小児てんかん患者13例を対象として、レベチラセタム40又は60mg/kg/日(体重50kg以上は2000又は3000mg/日)を24週間経口投与(既存の抗てんかん薬との併用)したとき、主要評価項目である観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値(95%信頼区間)は、56.52%(−15.74%, 98.18%)であった[28]。

副作用発現頻度は38.5%(5/13例)であった。副作用は傾眠23.1%(3/13例)、運動緩慢7.7%(1/13例)、頭痛7.7%(1/13例)、下痢7.7%(1/13例)であった。また、臨床検査値異常(副作用)は、心電図QT延長7.7%(1/13例)であった。

17.1.11 長期継続投与試験(成人及び小児)

国際共同第Ⅲ相試験若しくは小児国内第Ⅲ相試験を完了、又は国際共同第Ⅲ相試験を効果不十分のため投与20週以降に中止した日本人患者44例を対象として、成人(16歳以上)ではレベチラセタム1000～3000mg/日、小児ではレベチラセタム20～60mg/kg/日(体重50kg以上は1000～3000mg/日)を経口投与したとき、強直間代発作回数は以下のとおりであった[29]。



副作用発現頻度は38.6%(17/44例)であった。主な副作用は傾眠11.4%(5/44例)であった。また、臨床検査値異常(副作用)は、心電図QT延長4.5%(2/44例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加2.3%(1/44例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加2.3%(1/44例)、C-反応性蛋白増加2.3%(1/44例)、体重増加2.3%(1/44例)であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

レベチラセタムは、各種受容体及び主要なイオンチャネルとは結合しないが[30]、神経終末のシナプス小胞たん白質2A(SV2A)との結合[30),31]、N型Ca^{2+}チャネル阻害[32]、細胞内Ca^{2+}の遊離抑制[33]、GABA及びグリシン作動性電流に対するアロステリック阻害の抑制[34]、神経細胞間の過剰な同期化の抑制[35]などが確認されている。SV2Aに対する結合親和性と各種てんかん動物モデルにおける発作抑制作用との間には相関が認められることから、レベチラセタムとSV2Aの結合が、発作抑制作用に寄与しているものと考えられる[36]。

18.2 てんかん発作に対する作用

古典的スクリーニングモデルである最大電撃けいれんモデル及び最大ペンチレンテトラゾール誘発けいれんモデルなどでは、けいれん抑制作用を示さなかった[37]が、角膜電気刺激キンドリングマウス[37]、ペンチレンテトラゾールキンドリングマウス[37]、ピロカルピン又はカイニン酸を投与のラット[37]、ストラスブール遺伝性欠神てんかんラット(GAERS)[38]、聴原性発作マウス[39]などの部分発作、全般発作を反映したてんかん動物モデルにおいて、発作抑制作用を示した。

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[40]。

18.4 中枢神経に対するその他の作用

ラットのMorris水迷路試験において認知機能に影響を及ぼさず[41]、ローターロッド試験では運動機能に影響を及ぼさなかった[37]。また、中大脳動脈結紮ラットにおいて神経細胞保護作用を示した[42]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

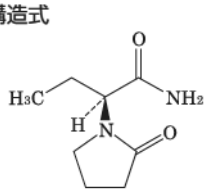
一般名

レベチラセタム[Levetiracetam(JAN)]

化学名

(2*S*)-2-(2-Oxopyrrolidine-1-yl)butyramide

構造式



分子式

$C_8H_{14}N_2O_2$

分子量

170.21

融点
115～119℃
性状
白色～淡灰白色の結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、メタノール及びエタノール(99.5)に溶けやすく、2-プロパノール及びアセトニトリルにやや溶けやすく、トルエン及びジエチルエーテルに溶けにくく、ヘキサンにほとんど溶けない。
分配係数
log P=-0.60(pH7.4、1-オクタノール／リン酸緩衝液)

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
バイアル[5mL×6本]

23. 主要文献

*1) てんかん診療ガイドライン2018 追補版
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) 社内資料：日本人健康成人におけるレベチラセタム注射剤の単回及び反復投与時の薬物動態(2014年7月4日承認、CTD 2.7.6.3.1)
4) 社内資料：日本人健康成人におけるレベチラセタム錠及び注射剤の単回投与時の比較(2014年7月4日承認、CTD 2.7.6.1.1)
5) 社内資料：外国人小児てんかん患者におけるレベチラセタムの母集団薬物動態解析(2014年7月4日承認、CTD 2.7.2.2(6))
6) Toublanc N, et al.:Drug Metab Pharmacokinet. 2014;29:61-68
**7) 社内資料：レベチラセタムに関する母集団薬物動態解析-2
8) Strolin Benedetti M, et al.:Eur J Clin Pharmacol. 2003;59:621-630
9) 社内資料：日本人健康成人におけるレベチラセタム単回投与時の薬物動態(2010年7月23日承認、CTD 2.7.6.3.1)
10) 社内資料：日本人腎機能低下者及び血液透析を受けている末期腎不全患者におけるレベチラセタムの薬物動態
11) Brockmöller J, et al.:Clin Pharmacol Ther. 2005;77:529-541
12) 社内資料：高齢者(外国人)におけるレベチラセタム単回及び反復経口投与時の薬物動態(2010年7月23日承認、CTD 2.7.6.4.1)
13) Browne T R, et al.:J Clin Pharmacol. 2000;40:590-595
14) Coupez R, et al.:Epilepsia. 2003;44:171-178
15) Ragueneau-Majlessi I, et al.:Epilepsia. 2002;43:697-702
16) Levy R H, et al.:Epilepsy Res. 2001;46:93-99
17) Ragueneau-Majlessi I, et al.:Epilepsy Res. 2001;47:55-63
18) 社内資料：レベチラセタム及び代謝物の薬物動態に及ぼすプロベネシドの影響(2010年7月23日承認、CTD 2.7.6.5.4)
19) 井上有史 他：臨床精神薬理 2014；17：413-422
20) 社内資料：日本における部分発作単剤療法の第Ⅲ相試験
21) 社内資料：日本における部分発作併用療法のプラセボ対照比較試験(国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(成人、併用療法))(2010年7月23日承認、CTD 2.7.6.7.1)
22) 社内資料：日本における部分発作併用療法のプラセボ対照比較試験(国内第Ⅲ相試験(成人、併用療法))(2010年7月23日承認、CTD 2.7.6.7.2)
23) 八木和一 他：てんかん研究 2012；29：441-454
24) 社内資料：日本における部分発作併用療法の小児第Ⅲ相試験(2013年5月31日承認、CTD 2.7.6.4.2)
**25) 社内資料：日本における部分発作を有する生後1ヵ月以上4歳未満の小児第Ⅲ相試験
**26) Pina-Garza JE, et al.:Epilepsia. 2009;50:1141-1149
27) 社内資料：日本及び中国における強直間代発作併用療法のプラセボ対照比較試験(2016年2月29日承認、CTD 2.7.6.1.1)
28) 社内資料：日本における強直間代発作併用療法の小児第Ⅲ相試験(2016年2月29日承認、CTD 2.7.6.2.1)
29) 社内資料：日本における強直間代発作併用療法の長期継続投与試験(2016年2月29日承認、CTD 2.7.6.2.2)
30) Noyer M, et al.:Eur J Pharmacol. 1995;286:137-146
31) Lynch B A, et al.:Proc Nat Acad Sci U.S.A. 2004;101:9861-9866
32) Lukyanetz E A, et al.:Epilepsia. 2002;43:9-18
33) Pisani A, et al.:Epilepsia. 2004;45:719-728
34) Rigo J M, et al.:Br J Pharmacol. 2002;136:659-672
35) Margineanu D G, et al.:Pharmacol Res. 2000;42:281-285
36) Kaminski R M, et al.:Neuropharmacology. 2008;54:715-720
37) Klitgaard H, et al.:Eur J Pharmacol. 1998;353:191-206
38) Gower A J, et al.:Epilepsy Res. 1995;22:207-213
39) Gower A J, et al.:Eur J Pharmacol. 1992;222:193-203
40) Löscher W, et al.:J Pharmacol Exp Ther. 1998;284:474-479
41) Lamberty Y, et al.:Epilepsy Behav. 2000;1:333-342
42) Hanon E, et al.:Seizure. 2001;10:287-293

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ユーシービージャパン株式会社
ユーシービーケアーズ　コンタクトセンター
〒160-0023　東京都新宿区西新宿8丁目17番1号
TEL：0120-093-189
受付時間 9：00～17：30(土日・祝日・会社休日を除く)

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

®登録商標

最新の添付文書を参照すること

202X 年 XX 月作成

日本標準商品分類番号
871139

貯　　法：室温保存
有効期間：5 年

習慣性医薬品[注 1)]
処方箋医薬品[注 2)]

抗てんかん剤
ペランパネル水和物製剤

フィコンパ点滴静注用 2 mg （案）

Fycompa for intravenous infusion

承認番号	
販売開始	

注 1）注意－習慣性あり
注 2）注意－医師等の処方箋により使用すること

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、16.6.2 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

本剤は、1 バイアル中に下記の成分を含有する、用時溶解して用いる注射製剤である。

販売名	フィコンパ点滴静注用 2 mg	
有効成分[注)]	ペランパネル水和物 2.16 mg（ペランパネルとして2.08 mg）	
添加剤	スルホブチルエーテル β-シクロデキストリンナトリウム	1000 mg
	リン酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量

注）本品は、バイアルからの採取容量を考慮した、4%の過量充てんを含む。

3.2 製剤の性状

販売名	フィコンパ点滴静注用 2 mg
性状	白色の塊又は粉末の凍結乾燥物
pH	約6.1～7.1（本品 1 バイアルに注射用水6mLを加えて溶かした液）
浸透圧比	約1.1［本品1バイアルに注射用水6 mLを加えて溶かした後、生理食塩液100 mLに希釈した液（0.02 mg/mL）］

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ペランパネル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

ペランパネルの経口投与から本剤に切り替える場合：

〈部分発作（二次性全般化発作を含む）に用いる場合〉
［単剤療法］［併用療法］

通常、成人及び4歳以上の小児にはペランパネル経口投与と同じ1日用量を、1日1回30分以上かけて点滴静脈内投与する。ただし、4歳以上12歳未満の小児への投与時間は90分とする。

〈強直間代発作に用いる場合〉
［併用療法］

通常、成人及び12歳以上の小児にはペランパネル経口投与と同じ1日用量を、1日1回30分以上かけて点滴静脈内投与する。

ペランパネルの経口投与に先立ち本剤を投与する場合：

〈部分発作（二次性全般化発作を含む）に用いる場合〉
［単剤療法］

通常、成人及び4歳以上の小児にはペランパネルとして1日1回2 mgの投与より開始し、その後2週間以上の間隔をあけて2 mgずつ漸増する。維持用量は1日1回4～8 mgとし、30分以上かけて点滴静脈内投与する。ただし、4歳以上12歳未満の小児への投与時間は90分とする。

［併用療法］

通常、成人及び12歳以上の小児にはペランパネルとして1日1回2 mgの投与より開始し、その後1週間以上の間隔をあけて2 mgずつ漸増する。

本剤の代謝を促進する抗てんかん薬を併用しない場合の維持用量は1日1回4～8 mg、併用する場合の維持用量は1日1回8～12 mgとし、30分以上かけて点滴静脈内投与する。

通常、4歳以上12歳未満の小児にはペランパネルとして1日1回2 mgの投与より開始し、その後2週間以上の間隔をあけて2 mgずつ漸増する。

本剤の代謝を促進する抗てんかん薬を併用しない場合の維持用量は1日1回4～8 mg、併用する場合の維持用量は1日1回8～12 mgとし、90分かけて点滴静脈内投与する。

〈強直間代発作に用いる場合〉
［併用療法］

通常、成人及び12歳以上の小児にはペランパネルとして1日1回2 mgの投与より開始し、その後1週間以上の間隔をあけて2 mgずつ漸増する。

本剤の代謝を促進する抗てんかん薬を併用しない場合の維持用量は1日1回8 mg、併用する場合の維持用量は1日1回8～12 mgとし、30分以上かけて点滴静脈内投与する。

ペランパネルの経口投与から本剤に切り替える場合、及びペランパネルの経口投与に先立ち本剤を投与する場合のいずれにおいても、症状により適宜増減できるが、1日最高投与量及び増減方法は以下のとおりとすること。

〈部分発作（二次性全般化発作を含む）に用いる場合〉
［単剤療法］

成人及び4歳以上の小児には、2週間以上の間隔をあけて2 mg以下ずつ適宜増減し、1日最高8 mgまでとする。

［併用療法］

成人及び12歳以上の小児には、1週間以上の間隔をあけて2 mg以下ずつ適宜増減し、1日最高12 mgまでとする。

4歳以上12歳未満の小児には、2週間以上の間隔をあけて2 mg以下ずつ適宜増減し、1日最高12 mgまでとする。

〈強直間代発作に用いる場合〉
［併用療法］

成人及び12歳以上の小児には、1週間以上の間隔をあけて2 mg以下ずつ適宜増減し、1日最高12 mgまでとする。

〈参考：成人及び12歳以上の小児における部分発作（二次性全般化発作を含む）に用いる場合〉

	単剤療法	併用療法	
本剤の代謝を促進する抗てんかん薬[注1)]の併用	－	なし	あり
投与方法	1日1回 30分以上かけて 点滴静脈内投与	1日1回 30分以上かけて 点滴静脈内投与	
開始用量[注2)]	2 mg/日	2 mg/日	
漸増間隔	2週間以上	1週間以上	

漸増用量	2 mg/日	2 mg/日	
維持用量	4～8 mg/日	4～8 mg/日	8～12 mg/日
最高投与量	8 mg/日	12 mg/日	

用量はペランパネルとしての量を示す。

注1) 本剤の代謝を促進する抗てんかん薬：フェニトイン、ホスフェニトイン、カルバマゼピン

注2) ペランパネルの経口投与から本剤に切り替える場合には、ペランパネル経口投与と同じ用量

〈参考：4歳以上12歳未満の小児における部分発作（二次性全般化発作を含む）に用いる場合〉

	単剤療法	併用療法	
本剤の代謝を促進する抗てんかん薬[注1)]の併用	－	なし	あり
投与方法	1日1回 90分かけて 点滴静脈内投与	1日1回 90分かけて 点滴静脈内投与	
開始用量[注2)]	2 mg/日	2 mg/日	
漸増間隔	2週間以上	2週間以上	
漸増用量	2 mg/日	2 mg/日	
維持用量	4～8 mg/日	4～8 mg/日	8～12 mg/日
最高投与量	8 mg/日	12 mg/日	

用量はペランパネルとしての量を示す。

注1) 本剤の代謝を促進する抗てんかん薬：フェニトイン、ホスフェニトイン、カルバマゼピン

注2) ペランパネルの経口投与から本剤に切り替える場合には、ペランパネル経口投与と同じ用量

〈参考：成人及び12歳以上の小児における強直間代発作に用いる場合〉

	併用療法	
本剤の代謝を促進する抗てんかん薬[注1)]の併用	なし	あり
投与方法	1日1回 30分以上かけて 点滴静脈内投与	
開始用量[注2)]	2 mg/日	
漸増間隔	1週間以上	
漸増用量	2 mg/日	
維持用量	8 mg/日	8～12 mg/日
最高投与量	12 mg/日	

用量はペランパネルとしての量を示す。

注1) 本剤の代謝を促進する抗てんかん薬：フェニトイン、ホスフェニトイン、カルバマゼピン

注2) ペランパネルの経口投与から本剤に切り替える場合には、ペランパネル経口投与と同じ用量

7. 用法及び用量に関連する注意

〈全効能共通〉

7.1 本剤の代謝を促進する抗てんかん薬（カルバマゼピン、フェニトイン、ホスフェニトイン）との併用により本剤の血中濃度が低下することがあるので、本剤の投与開始時、投与中又は本剤からペランパネル経口製剤に切り替える時にカルバマゼピン、フェニトイン又はホスフェニトインを投与開始又は投与中止する際には、慎重に症状を観察し、必要に応じて1日最高投与量である12 mgを超えない範囲で適切に用量の変更を行うこと。［8.4、10.2、16.7.1参照］

7.2 軽度及び中等度の肝機能障害のある患者に本剤を投与する場合は、ペランパネルとして1日1回2 mgより開始し、その後2週間以上の間隔をあけて2 mgずつ漸増すること。また、症状により2週間以上の間隔をあけて2 mg以下ずつ適宜増減するが、軽度の肝機能障害のある患者については1日最高8 mg、中等度の肝機能障害のある患者については1日最高4 mgまでとする。［9.3.2、16.6.2参照］

7.3 経口投与が可能になった場合は速やかにペランパネル経口製剤に切り替えること。

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1日用量は、点滴静脈内投与と同じ1日用量とすること。

〈強直間代発作に対する併用療法〉

7.5 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して使用すること。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 易刺激性、攻撃性・敵意、不安、自殺企図等の精神症状があらわれ、自殺に至った例も報告されているので、本剤投与中及び投与終了後一定期間は患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。［8.2、11.1.1、15.1.1参照］

8.2 患者及びその家族等に易刺激性、攻撃性・敵意、不安、幻覚（幻視、幻聴等）、妄想、せん妄、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に指導すること。［8.1、11.1.1、15.1.1参照］

8.3 運動失調（ふらつき）、めまい等が高頻度で認められ、ペランパネル経口製剤から本剤に切り替えたときにめまい等の発現割合の増加が認められていることから、転倒等に注意すること。［17.1.1参照］

8.4 本剤を増量した場合に易刺激性、攻撃性・敵意、不安等の精神症状、運動失調（ふらつき）等が多く認められ、特にペランパネルの代謝を促進する抗てんかん薬（カルバマゼピン、フェニトイン、ホスフェニトイン）を併用しない患者では多く認められるため、患者の状態を慎重に観察すること。［7.1、10.2、16.7.1参照］

8.5 めまい、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操作に従事させないよう注意すること。

8.6 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ことも考慮し、患者の状態を慎重に観察すること。

8.7 添加剤であるスルホブチルエーテルβ-シクロデキストリンナトリウム（SBECD）の血漿中濃度の急激な上昇に伴い、ショック、アナフィラキシーを起こすおそれがあるので、点滴投与時の投与速度に注意すること。［9.7.2参照］

8.8 添加剤であるSBECDの尿細管への影響により腎機能の悪化等を引き起こすおそれがあるので、患者の状態を十分に観察すること。本剤をやむを得ず長期間投与する場合には定期的に腎機能検査を行うこと。［9.2.1、9.7.2参照］

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 腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎障害患者

治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。添加剤であるSBECDの尿細管への影響により腎機能障害が悪化するおそれがある。また、ペランパネルの代謝物の排泄が遅延するおそれがある。重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。［8.8、9.7.2参照］

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

重度の肝機能障害のある患者では投与しないこと。ペランパネルの血中濃度が上昇するおそれがある。［2.2、16.6.2参照］

9.3.2 軽度及び中等度の肝機能障害のある患者

ペランパネル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。［7.2、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。ラットの妊娠及び授乳期間中に投与したとき、一般状態の悪化の認められ

る用量(3 mg/kg/日以上)で分娩及び哺育状態の異常、死亡産児数の増加、出生率及び生存率の減少、10 mg/kg/日で出生児に体重抑制と形態分化の遅延がみられ、妊娠ウサギに投与したとき、体重及び摂餌量の減少が認められる用量(10 mg/kg)で、早産がみられた。

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。授乳ラットに投与したとき、ペランパネル又はその代謝物が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 18歳未満の患者に本剤を投与した臨床試験は実施していない。

9.7.2 低体重の小児に対して本剤を投与する場合は、慎重に投与すること。添加剤であるSBECDにより、腎機能の悪化等を引き起こすおそれがある。[8.7、8.8、9.2.1参照]

9.7.3 経口製剤の臨床試験において、小児における易刺激性、攻撃性・敵意等の精神症状の発現割合が成人に比べて高くなることが示唆されているので、観察を十分に行うこと。

9.8 高齢者

9.8.1 一般に高齢者では生理機能が低下している。[16.6.3参照]

9.8.2 観察を十分に行うなど慎重に投与すること。経口製剤の臨床試験において、高齢者は非高齢者と比較して転倒のリスクが高いという結果が得られている。

10. 相互作用

ペランパネルは主として薬物代謝酵素 CYP3A 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
カルバマゼピン フェニトイン ホスフェニトインナトリウム水和物 [7.1、8.4、16.7.1参照]	ペランパネルの血中濃度が低下するので、必要に応じて本剤の用量を調節すること。	相手薬剤により薬物代謝酵素 CYP3A が誘導され、本剤の代謝が促進される。
CYP3A誘導作用を有する薬剤等 リファンピシン フェノバルビタール 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）含有食品等	ペランパネルの血中濃度が低下する可能性がある。	相手薬剤により薬物代謝酵素 CYP3A が誘導され、本剤の代謝が促進される可能性がある。
CYP3A阻害作用を有する薬剤 イトラコナゾール等 [16.7.2参照]	ペランパネルの血中濃度が上昇する可能性がある。	相手薬剤により薬物代謝酵素 CYP3A が阻害され、本剤のクリアランスが低下する。
経口避妊薬（レボノルゲストレル） [16.7.4参照]	相手薬剤の血中濃度が低下し、効果が減弱する可能性がある。	機序は不明である。
アルコール（飲酒） [16.7.5参照]	精神運動機能の低下が増強することがある。	ペランパネル及びアルコールは中枢神経抑制作用を有するため、相互に作用を増強する可能性がある。

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 攻撃性等の精神症状

易刺激性（6.8%）、攻撃性（3.5%）、不安（1.5%）、怒り（1.1%）、幻覚（幻視、幻聴等）（0.6%）、妄想（0.3%）、せん妄（頻度不明）等の精神症状があらわれることがある。[8.1、8.2 参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症		発疹	瘙痒症	
精神神経系	浮動性めまい（35.4%）、傾眠（19.8%）	頭痛、運動失調、平衡障害、構語障害、痙攣	振戦、気分動揺、感覚鈍麻、嗜眠、過眠症、感情不安定、気分変化、神経過敏、健忘、記憶障害、異常行動、錯乱状態、睡眠障害、錯感覚、自殺企図、注意力障害、精神運動亢進、協調運動異常、てんかん増悪、自殺念慮、多幸気分	
消化器		悪心、嘔吐	腹部不快感、腹痛、下痢、口内炎、便秘、流涎過多	
肝臓			肝機能異常、γ-GTP増加、AST増加、ALT増加	
血液			貧血、低ナトリウム血症、好中球減少症	
眼		複視	眼振、霧視	
筋骨格			筋力低下、筋肉痛	関節痛
その他		疲労、体重増加、回転性めまい、歩行障害、食欲減退、食欲亢進、注射部位疼痛[注]、注射部位発疹[注]、注射部位小水疱[注]	心電図QT延長、異常感、倦怠感、尿中蛋白陽性、体重減少、不規則月経、鼻出血、転倒、酩酊感、挫傷、無力症、発熱、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、尿失禁	上気道感染

注）臨床試験（経口製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 徴候・症状

過量投与後にみられた主な症状は、精神状態変化、激越及び攻撃的行動であった。

13.2 処置

過量投与の際の特異的な薬物療法はない。なお、腎透析によるクリアランスの促進は期待できない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤を注射用水、5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液6mLで溶解し、完全に溶解したことを確認すること。

14.1.2 5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液で希釈して、点滴静脈内投与する（希釈後の点滴静脈内注射溶液濃度0.02～0.12 mg/mL）こと。

14.1.3 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 ポリエチレン製の点滴バッグを使用すること。

14.2.2 ポリプロピレン製の点滴バッグの使用は避けること。不純物があらわれることがある。

14.2.3 ポリ塩化ビニル製の点滴チューブ及び点滴バッグの使用は避けること。ペランパネルと接触した場合、吸着が起こることがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした 199 のプラセボ対照比較試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現リスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約 2 倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 1.9 人多いと計算された（95%信頼区間：0.6－3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 2.4 人多いと計算されている。[8.1、8.2 参照]

15.1.2 薬物の乱用経験のある外国人健康成人にペランパネル8～36 mgを単回経口投与したとき、薬剤嗜好性、薬剤購入希望、多幸気分及び鎮静スコアの評価指標において、プラセボを投与したときと比較して大きな作用が認められた。ペランパネル24～36 mgを投与したときに認められた作用は陽性対照(アルプラゾラム1.5～3 mg、ケタミン100 mg)と同程度であった。

15.2 非臨床使用に基づく情報

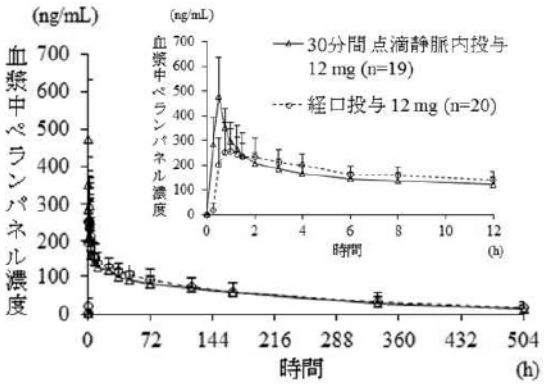
15.2.1 ラットを用いた身体依存性試験において、ペランパネル13.3～43.5 mg/kg(摂餌量から換算)を混餌投与した際に、退薬症候が認められた。また、サルを用いた静脈内自己投与試験において、ペランパネル0.016～0.004 mg/kgを漸減投与した際に、自己投与回数の増加(強化効果)が認められた。

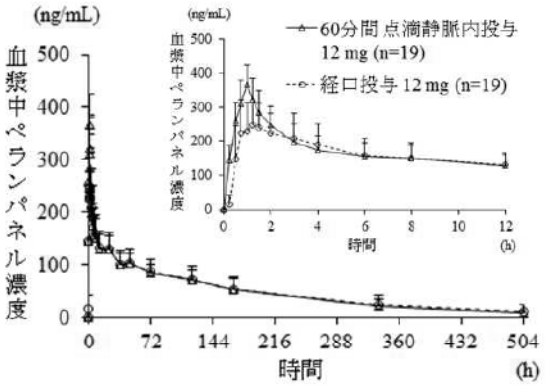
16. 薬物動態

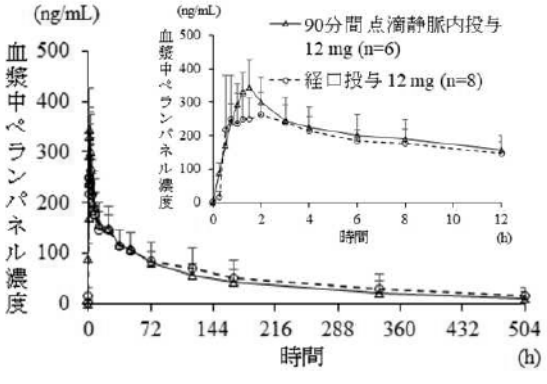
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人を含む健康成人にペランパネル12 mgを30分間又は60分間若しくは90分間点滴静脈内投与又は絶食下経口投与したときの血漿中濃度推移を図に示し、薬物動態パラメータを表に示した。なお、ペランパネルは単回経口投与後速やかかつほぼ完全に吸収され、初回通過効果はほとんど受けない[1)、5)]。







(Mean+S.D.)

図　点滴静脈内投与又は経口投与したときの血漿中濃度推移

表　点滴静脈内投与又は経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与群	投与経路	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[a)] (h)	$AUC_{(0-t)}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
30分間点滴投与群	点滴静脈内投与	19	477 ±158	0.53 0.53、0.75	25100 ±9550	133 ±56.0[b)]
	経口投与	20	296 ±99.9	1.00 0.53、4.00	26600 ±11000	129 ±52.4[b)]
60分間点滴投与群	点滴静脈内投与	19	368 ±57.6	1.03 0.75、1.03	22600 ±7550	116 ±46.6[c)]
	経口投与	19	281 ±70.3	1.25 0.50、3.00	24300 ±9380	124 ±46.3[d)]
90分間点滴投与群	点滴静脈内投与	6	354 ±71.7	1.53 1.25、1.53	22900 ±10000	97.8 ±68.6[e)]
	経口投与	8	330 ±84.7	0.88 0.50、2.02	26000 ±14600	111 ±65.2[f)]

(Mean±S.D.)

a) 上段:中央値、下段:最小値、最大値

b) n=15、c) n=18、d) n=17、e) n=5、f) n=6

比較	薬物動態パラメータ	幾何平均値の比 (%)	
		点推定値	90%信頼区間
30分間点滴静脈内投与/経口投与	C_{max}	161.25	136.54-190.42
	$AUC_{(0-t)}$	91.79	85.80-98.20
60分間点滴静脈内投与/経口投与	C_{max}	135.15	122.82-148.72
	$AUC_{(0-t)}$	102.93	97.33-108.84
90分間点滴静脈内投与/経口投与	C_{max}	106.43	88.12-128.55
	$AUC_{(0-t)}$	101.10	86.10-118.72

16.1.2 経口製剤から注射剤への切り替え試験

12歳以上の部分発作（二次性全般化発作を含む）又は強直間代発作を有する日本人てんかん患者21例を対象に[注1)]、ペランパネル8～12 mg/日を経口投与から30分間の点滴静脈内投与（4日間、1日1回）に切り替えたときのC_{max}を表に示した[16)]。

表　経口投与から点滴静脈内投与へ切り替えたときのC_{max}

投与量 (mg)	例数	C_{max} (ng/mL)				
		経口投与	30分間点滴静脈内投与			
		Day -1	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4
8	11	574±375	609±303	614±315	557±301	554±300
10	5[a)]	528±228	591±172	520±184	547±169	541±209
12	5	678±293	837±282	760±261	815±276	841±312

a) n=4 (Day 2～Day 4)　(Mean±S.D.)

注1) 本剤を投与した被験者の年齢は18～62歳であった。

16.3 分布

16.3.1 日本人を含む健康成人にペランパネル12 mgを30分間で点滴静脈内投与したとき、最終消失相の分布容積の平均値（15名）は95.2 Lであった[1)]。

16.3.2 血漿蛋白結合率（*in vitro*、ヒト血漿、濃度20～2000 ng/mL）は95～96%であった[2)]。

16.3.3 ラットにペランパネル（^{14}C標識体）1 mg/kgを単回経口投与したとき、組織中放射能濃度はほとんどの組織で投与1時間後に最高値を示し、投与1週間後までにほとんどの組織で定量下限未満となったが、大動脈では投与3週間後においても投与6時間後と同程度の放射能が検出された[3)]。

16.4 代謝

ペランパネルの主代謝経路はピリジン環、ベンゼン環、ベンゾニトリル環における酸化反応とそれに続く抱合反応である。酸化反応に関与する主なチトクロームP450分子種はCYP3Aである。ペランパネルは血中で主に未変化体として存在する[4)、5)]。[10.参照]

16.5 排泄

16.5.1 日本人を含む健康成人にペランパネル12 mgを30分間で点滴静脈内投与したとき、全身クリアランスの平均値（15名）は0.605 L/hであった[1)]。

16.5.2 健康成人男性8名（24～49歳）に^{14}C-ペランパネル約4 mgを単回経口投与したとき、投与後768時間までに投与放射能の28%が尿中から、69%が糞中から回収された[5)]（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（経口製剤における試験成績）

プラセボ対照試験でペランパネル 12 mg/日までの用量を投与された日本人を含む患者（部分発作又は強直間代発作）を対象とした母集団薬物動態解析において、ペランパネルのみかけのクリアランスにクレアチニンクリアランス（範囲：38.6～160 mL/min）の有意な影響は認められなかった[6]。

16.6.2 肝機能障害患者（経口製剤における試験成績）

軽度（Child-Pugh A群）及び中等度（Child-Pugh B群）の成人の肝機能障害患者それぞれ6例にペランパネル1 mgを摂食下単回経口投与したとき、それぞれの被験者背景に対応する健康成人と比較して非結合型ペランパネルの $AUC_{(0-inf)}$ はそれぞれ81%及び228%増加、みかけのクリアランスは45%及び70%低下した。$t_{1/2}$ は軽度及び中等度の肝機能障害患者でそれぞれ306時間及び295時間、対照となる健康成人ではそれぞれ125時間及び139時間であり、肝機能障害患者で延長が見られた。重度（Child-Pugh C群）の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない[7]（外国人データ）。[2.2、7.2、9.3.1、9.3.2参照]

表　健康成人及び肝機能障害患者の薬物動態パラメータ

	例数	総ペランパネルの C_{max} (ng/mL)	非結合型ペランパネルの $AUC_{(0-inf)}$ [a] (ng・hr/mL)	非結合型ペランパネルの CL/F[a] (mL/min)	$t_{1/2}$ (hr)
健康成人[b]	6	20.1±5.37	54.4±22.8 49.2	388±249 339	125±56.2
軽度肝機能障害患者	6	15.3±8.64	111±95.8 88.8	220±117 188	306±275
健康成人[c]	6	21.0±5.92	52.8±36.7 42.5	487±338 392	139±145
中等度肝機能障害患者	6	16.3±3.40	141±20.6 139	121±18.0 120	295±116

(Mean±S.D.)

a) 下段は幾何平均値を示す
b) 軽度肝機能障害患者に被験者背景を対応させた健康成人
c) 中等度肝機能障害患者に被験者背景を対応させた健康成人

16.6.3 高齢者（経口製剤における試験成績）

(1)健康高齢者8名（65～76歳）にペランパネル2 mgを絶食下単回経口投与したとき、ペランパネルの C_{max}、$AUC_{(0-inf)}$ 及び $t_{1/2}$ の平均値はそれぞれ73.6 ng/mL、3570 ng・hr/mL及び110時間であった[8]（外国人データ）。[9.8.1参照]

(2)プラセボ対照試験でペランパネル12 mg/日までの用量を投与された日本人を含む12～74歳の患者（部分発作又は強直間代発作）を対象とした母集団薬物動態解析において、ペランパネルのみかけのクリアランスに年齢の有意な影響は認められなかった[6]。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 抗てんかん薬（経口製剤における試験成績）

(1)健康成人14名において、カルバマゼピン300 mgを1日2回反復経口投与時にペランパネル2 mgを単回経口投与したとき、単独投与時と比較してペランパネルの C_{max}、$AUC_{(0-inf)}$ 及び $t_{1/2}$ はそれぞれ26%低下、67%減少及び56%短縮し、みかけのクリアランスは203%増加した[9]（外国人データ）。[7.1、8.4、10.2参照]

(2)母集団薬物動態解析において、ペランパネルの定常状態の血漿中濃度に及ぼす他の抗てんかん薬の影響[6]、及び他の抗てんかん薬の血漿中濃度に及ぼすペランパネルの影響[10]について検討した。

結果は下記のとおりである。

表　抗てんかん薬との相互作用の一覧表 [a]

抗てんかん薬	ペランパネルの血漿中濃度に及ぼす抗てんかん薬の影響	抗てんかん薬の血漿中濃度に及ぼすペランパネルの影響
カルバマゼピン	66%低下	＜10%低下
クロバザム	影響なし	＜10%低下
クロナゼパム	影響なし	影響なし
ラモトリギン	影響なし	＜10%低下
レベチラセタム	影響なし	影響なし
フェノバルビタール	18%低下	影響なし
フェニトイン	49%低下	影響なし
トピラマート	18%低下	影響なし
バルプロ酸	影響なし	＜10%低下
ゾニサミド	影響なし	影響なし

a) 母集団薬物動態モデルからの予測値

16.7.2 ケトコナゾール（経口製剤における試験成績）

健康成人26名において、ケトコナゾール400 mg/日を反復経口投与時にペランパネル1 mgを単回経口投与したとき、単独投与時と比較してペランパネルの $AUC_{(0-inf)}$ は20%増加し、$t_{1/2}$ は15%延長した。C_{max} に影響は認められなかった[11]（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.3 ミダゾラム（経口製剤における試験成績）

健康成人35名において、ペランパネル6 mg/日を反復経口投与時にミダゾラム4 mgを単回経口投与したとき、単独投与時と比較してミダゾラムの C_{max} は15%低下し、$AUC_{(0-inf)}$ は13%減少した[12]（外国人データ）。

16.7.4 経口避妊薬（エチニルエストラジオール30 μg及びレボノルゲストレル150 μg合剤）（経口製剤における試験成績）

健康成人女性28名において、ペランパネル8 mg/日を反復経口投与時に経口避妊薬を単回投与したとき、単独投与時と比較してエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの C_{max} 及び $AUC_{(0-24hr)}$ に影響は認められなかった。ペランパネル12 mg/日を反復経口投与時に経口避妊薬を単回投与したとき、単独投与時と比較してレボノルゲストレルの C_{max} 及び $AUC_{(0-24hr)}$ がそれぞれ43%低下及び41%減少した。エチニルエストラジオールの C_{max} の低下幅は20%未満であり、$AUC_{(0-24hr)}$ は影響を受けなかった。健康成人女性24名において、経口避妊薬を反復投与時にペランパネル6 mgを単回経口投与したとき、単独投与時と比較してペランパネルの C_{max} 及び $AUC_{(0-72hr)}$ に影響は認められなかった[13]（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.5 アルコール（経口製剤における試験成績）

健康成人35名において、ペランパネル4～12 mg/日を単回経口投与時に、アルコールを単回経口投与したとき、アルコール単独投与時と比較して精神運動機能の低下が認められた。健康成人22名において、ペランパネル12 mg/日を反復経口投与時にアルコールを単回経口投与したとき、アルコール単独投与時と比較して精神運動機能は低下し、怒り、混乱及び抑うつは増悪した[14]（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.6 CYPの誘導及び阻害

ヒト肝ミクロソームにおいて、ペランパネルは30 μmol/Lの濃度でCYP2C8及びUGT1A9に弱い阻害活性を示した。ヒト初代培養肝細胞系において、CYP2B6に対してペランパネルは30 μmol/Lの濃度で、CYP3Aに対して3～30 μmol/Lの濃度範囲で弱い誘導能を示した[15]（*in vitro*）。

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）、強直間代発作〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験（経口製剤から注射剤への切り替え試験）

12歳以上の部分発作（二次性全般化発作を含む）又は強直間代発作を有する日本人てんかん患者21例を対象に[注1)]、ペランパネル8～12 mg/日を経口投与から30分間の点滴静脈内投与（4日間、1日1回）に切り替えたとき[注2)]、経口投与時と比べて1日あたりの発作回数に違いはなかった。本剤が投与された安全性解析対象症例21例において、副作用は61.9%（13/21例）に認められた。主な副作用は、浮動性めまいが28.6%（6/21例）、傾眠が14.3%（3/21例）であった[16]。[8.3参照]

注1）本剤を投与した被験者の年齢は18～62歳であった。

注2）本剤の投与速度は3.3 mL/分（ペランパネルとして最大で0.4 mg/分）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ペランパネルは、シナプス後膜に主として存在する AMPA（α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid）型グルタミン酸受容体に選択的な非競合的拮抗剤として抗てんかん作用を発揮すると推定されている[17]。

18.2 抗痙攣作用

18.2.1 マウスにおける音誘発強直性痙攣を抑制した[18]。

18.2.2 マウスにおける最大電撃痙攣を抑制した[19]。

18.2.3 マウスにおけるペンチレンテトラゾール誘発痙攣を抑制した[20]。

18.2.4 ストラスブール遺伝性欠神発作ラット（GAERS）では、痙攣抑制作用を示さなかった[21]。

18.2.5 角膜キンドリングマウスにおいて、キンドリング形成の遅延及び痙攣重症度の軽減が認められた[22]。

18.2.6 扁桃核キンドリングラットにおいて、後発射閾値の上昇、後発射持続時間の短縮及び痙攣重症度の軽減が認められた[23]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一 般 名：ペランパネル水和物（Perampanel Hydrate）

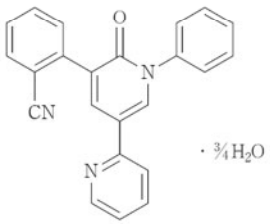
化 学 名：2-(6'-Oxo-1'-phenyl-1',6'-dihydro[2,3'-bipyridin]-5'-yl)benzonitrile 3/4hydrate

分 子 式：$C_{23}H_{15}N_3O \cdot 3/4H_2O$

分 子 量：362.90

性　　状：ペランパネル水和物は白色～黄白色の粉末である。本品は*N*-メチル-2-ピロリドンに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

構 造 式：



融　　点：180℃

分配係数：log P＝2.86（1-オクタノール／水系）

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は光を遮り保存すること。

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

2mg×6 バイアル

23. 主要文献

1) 社内資料：錠剤に対する注射剤のバイオアベイラビリティ試験
（202X年X月XX日承認、CTD 2.7.6.1） FYC－XXXX

2) 社内資料：ペランパネルの*in vitro*ヒト血漿蛋白結合率
（2016年3月28日承認、CTD 2.6.4.4.3） FYC－0006

3) 社内資料：ラットにペランパネルを単回投与したときの組織分布
（2016年3月28日承認、CTD 2.6.4.4.1） FYC－0007

4) 社内資料：ペランパネルの*in vitro*代謝
（2016年3月28日承認、CTD 2.6.4.5.2） FYC－0008

5) 社内資料：マスバランス試験
（2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.40） FYC－0002

6) 社内資料：プラセボ対照試験で日本人を含む部分発作又は強直間代発作を有するてんかん患者を対象とした母集団薬物動態解析
（2016年3月28日承認、CTD 2.7.2.2.2.6.4） FYC－0010

7) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態試験
（2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.15） FYC－0011

8) 社内資料：高齢者における単回投与試験
（2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.14） FYC－0009

9) 社内資料：薬物相互作用試験（カルバマゼピン）
（2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.17） FYC－0012

10) 社内資料：プラセボ対照試験で部分発作を有するてんかん患者を対象とした母集団薬物動態解析
（2016年3月28日承認、CTD 2.7.2.2.2.6.3） FYC－0013

11) 社内資料：薬物相互作用試験（ケトコナゾール）
（2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.16） FYC－0014

12) 社内資料：薬物相互作用試験（ミダゾラム）
（2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.18） FYC－0015

13) 社内資料：薬物相互作用試験（経口避妊薬）
（2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.20） FYC－0016

14) 社内資料：薬物相互作用試験（アルコール）
（2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.26） FYC－0017

15) 社内資料：ペランパネルの*in vitro*相互作用
（2016年3月28日承認、CTD 2.6.4.5.3） FYC－0018

16) 社内資料：てんかん患者を対象とした経口製剤から注射剤への切り替え第Ⅱ相試験
（202X年X月XX日承認、CTD 2.7.6.2） FYC-XXXX

17) 社内資料：AMPA受容体の非競合的拮抗作用
（2016年3月28日承認、CTD 2.6.2.2.1） FYC－0027

18) 社内資料：音誘発痙攣に対する作用
（2016年3月28日承認、CTD 2.6.2.2.4.2） FYC－0021

19) 社内資料：最大電撃痙攣に対する作用
（2016年3月28日承認、CTD 2.6.2.2.4.3） FYC－0022

20) 社内資料：ペンチレンテトラゾール誘発痙攣に対する作用
（2016年3月28日承認、CTD 2.6.2.2.4.4） FYC－0023

21) 社内資料：GAERSにおける作用
（2016年3月28日承認、CTD 2.6.2.2.4.7） FYC－0024

22) 社内資料：角膜キンドリングに対する作用
（2016年3月28日承認、CTD 2.6.2.2.4.5） FYC－0025

23) 社内資料：扁桃核キンドリングに対する作用
（2016年3月28日承認、CTD 2.6.2.2.4.6） FYC－0026

24. 文献請求先及び問い合わせ先

エーザイ株式会社　hhcホットライン

〒112-8088 東京都文京区小石川4-6-10

フリーダイヤル　0120-419-497

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

エーザイ株式会社

東京都文京区小石川4-6-10

1.8.2 効能又は効果，用法及び用量とその設定根拠

今回のペランパネル（以下，本薬）注射剤に係る承認申請は，「経口投与ができない場合の一時的な代替製剤」として，本薬経口剤の効能又は効果と用法及び用量に準じるものである。本承認申請は，日本人及び外国人健康成人を対象とした外国臨床第 1 相試験（E2007-A001-050 試験，以下 050 試験）並びに 12 歳以上のてんかん患者を対象とした国内臨床第 2 相試験（E2007-J081-240 試験，以下 240 試験）より，本薬錠剤及び本薬注射剤間で類似した薬物動態，安全性及び有効性プロファイルが示されたことに基づいている。

よって，効能又は効果と用法及び用量は，代替療法である旨を明記した上で，既承認の「フィコンパ®錠 2 mg，同錠 4 mg，同細粒 1%」の添付文書（2020 年 8 月改訂）に準拠して，本薬注射剤特有の事項を追記することが適切と考え設定した。

1.8.2.1 効能又は効果とその設定根拠

既承認の「フィコンパ®錠 2 mg，同錠 4 mg，同細粒 1%」の添付文書（2020 年 8 月改訂）との相違箇所に下線を付記した。

《フィコンパ®点滴静注用 2 mg》

【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ペランパネル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

【効能又は効果の設定根拠】

今回の本薬注射剤の承認申請は「経口投与ができない場合の一時的な代替製剤」として，本薬経口剤に準じるものであり，効能又は効果の記載は，本薬経口剤と同一とすることが適切と考えた。

1.8.2.2 用法及び用量とその設定根拠

既承認の「フィコンパ®錠 2 mg，同錠 4 mg，同細粒 1%」の添付文書（2020 年 8 月改訂）との相違箇所に下線を付記した。

《フィコンパ®点滴静注用 2 mg》

【用法及び用量】
ペランパネルの経口投与から本剤に切り替える場合：
＜部分発作（二次性全般化発作を含む）に用いる場合＞
［単剤療法］［併用療法］
　通常，成人及び 4 歳以上の小児にはペランパネル経口投与と同じ 1 日用量を，1 日 1 回 30 分以上かけて点滴静脈内投与する。ただし，4 歳以上 12 歳未満の小児への投与時間は 90 分とする。
＜強直間代発作に用いる場合＞

［併用療法］
通常，成人及び12歳以上の小児にはペランパネル経口投与と同じ1日用量を，1日1回30分以上かけて点滴静脈内投与する。
ペランパネルの経口投与に先立ち本剤を投与する場合：
＜部分発作（二次性全般化発作を含む）に用いる場合＞
［単剤療法］
通常，成人及び4歳以上の小児にはペランパネルとして1日1回2 mgの投与より開始し，その後2週間以上の間隔をあけて2 mgずつ漸増する。維持用量は1日1回4～8 mgとし，30分以上かけて点滴静脈内投与する。ただし，4歳以上12歳未満の小児への投与時間は90分とする。
［併用療法］
通常，成人及び12歳以上の小児にはペランパネルとして1日1回2 mgの投与より開始し，その後1週間以上の間隔をあけて2 mgずつ漸増する。
本剤の代謝を促進する抗てんかん薬を併用しない場合の維持用量は1日1回4～8 mg，併用する場合の維持用量は1日1回8～12 mgとし，30分以上かけて点滴静脈内投与する。
通常，4歳以上12歳未満の小児にはペランパネルとして1日1回2 mgの投与より開始し，その後2週間以上の間隔をあけて2 mgずつ漸増する。
本剤の代謝を促進する抗てんかん薬を併用しない場合の維持用量は1日1回4～8 mg，併用する場合の維持用量は1日1回8～12 mgとし，90分かけて点滴静脈内投与する。
＜強直間代発作に用いる場合＞
［併用療法］
通常，成人及び12歳以上の小児にはペランパネルとして1日1回2 mgの投与より開始し，その後1週間以上の間隔をあけて2 mgずつ漸増する。
本剤の代謝を促進する抗てんかん薬を併用しない場合の維持用量は1日1回8 mg，併用する場合の維持用量は1日1回8～12 mgとし，30分以上かけて点滴静脈内投与する。
ペランパネルの経口投与から本剤に切り替える場合、及びペランパネルの経口投与に先立ち本剤を投与する場合のいずれにおいても，症状により適宜増減できるが，1日最高投与量及び増減方法は以下のとおりとすること。
＜部分発作（二次性全般化発作を含む）に用いる場合＞
［単剤療法］
成人及び4歳以上の小児には，2週間以上の間隔をあけて2 mg以下ずつ適宜増減し，1日最高8 mgまでとする。
［併用療法］
成人及び12歳以上の小児には，1週間以上の間隔をあけて2 mg以下ずつ適宜増減し，1日最高12 mgまでとする。
4歳以上12歳未満の小児には，2週間以上の間隔をあけて2 mg以下ずつ適宜増減し，1日最高12 mgまでとする。
＜強直間代発作に用いる場合＞
［併用療法］
成人及び12歳以上の小児には，1週間以上の間隔をあけて2 mg以下ずつ適宜増減し，1日最高12 mgまでとする。

【用法及び用量の設定根拠】

本薬注射剤は本薬経口剤の代替療法であるため，既承認の本薬経口剤の用法及び用量に基づき設定した。また，本申請にあたり4歳以上12歳未満の小児に対して本薬注射剤を投与した臨