

ブリビアクト錠 25 mg

ブリビアクト錠 50 mg

ブリビアクト静注 25 mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ユーシービージャパン株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ユーシービージャパン株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

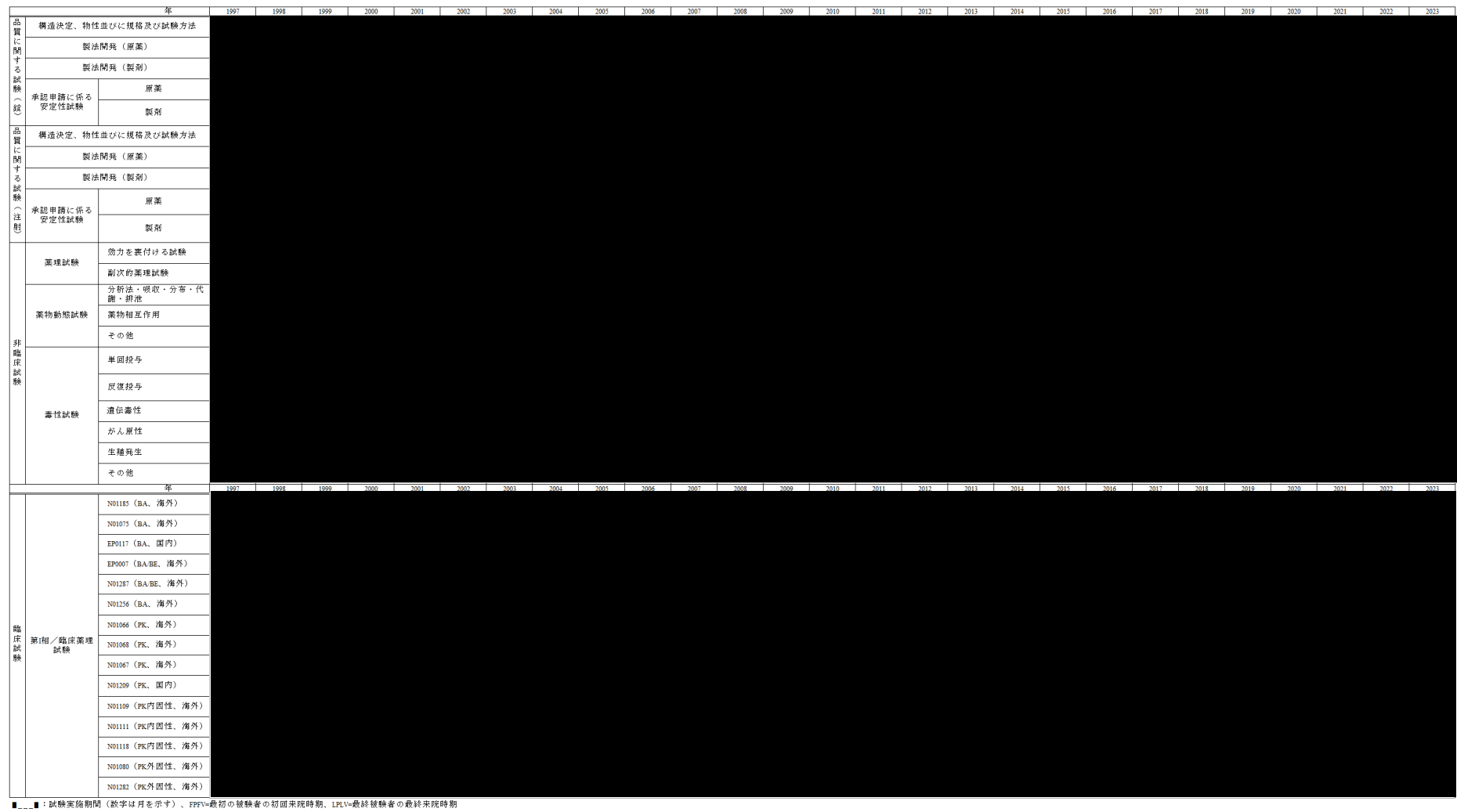
本邦において、ブリーバラセタム（以下、BRV）は海外と同様に、成人てんかん患者における「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法」に対する適応を取得することを目標として、2008年2月より本邦での開発を開始した。今般、第III相臨床試験（EP0083試験）及びその継続投与試験（EP0085試験）においてブリーバラセタムの海外臨床試験との一貫した有効性及び安全性の結果が確認された。また、「一時的に経口投与ができないてんかん患者における部分発作（二次性全般化発作を含む）の治療に対するBRV経口製剤の代替療法」を適応とした静注用製剤も開発し、本適応取得のために計画した臨床試験（EP0117及びEP0118試験）を完了した。さらに「てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する単剤療法」の適応についても、FDAが併用療法から単剤療法への外挿により承認した米国と同様な併用療法のデータを単剤療法に外挿する開発戦略について対面助言（P5171及び後408号）を実施した結果、その外挿戦略が認められたことを踏まえ、錠剤及び静注用製剤について、併用療法に関する承認申請時に単剤療法の適応を併せて「てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）」を効能又は効果とする本製造販売承認申請を行うこととした。

表 1.5-1 今回の医薬品製造販売承認申請の概要

販売名	ブリエピアクト錠 25mg、ブリエピアクト錠 50mg ブリエピアクト静注 25mg
申請区分	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
効能・効果	【ブリエピアクト錠25mg、同錠50mg】 てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む） 【ブリエピアクト静注25mg】 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ブリーバ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）
用法・用量	【ブリエピアクト錠 25mg、同錠 50mg】 通常、成人にはブリーバラセタムとして1日 50mg を1日 2回に分けて経口投与する。なお、症状により1日 200mg を超えない範囲で適宜増減できる。 【ブリエピアクト静注 25mg】 ブリーバラセタムの経口投与から本剤に切り替える場合： 通常、ブリーバ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2分から15分かけて静脈内投与する。 ブリーバラセタムの経口投与に先立ち本剤を投与する場合： 通常、成人にはブリーバラセタムとして1日 50mg を1日 2回に分け、1回量を2分から15分かけて静脈内投与する。 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日最高投与量は200mg とする。

起原又は発見の経緯及び開発の経緯については M2.5 項に、非臨床試験の概括評価については M2.4 項に記載した。開発の経緯図を図 1.5-1 に示す。

図 1.5-1 開発の経緯図



[illegible]

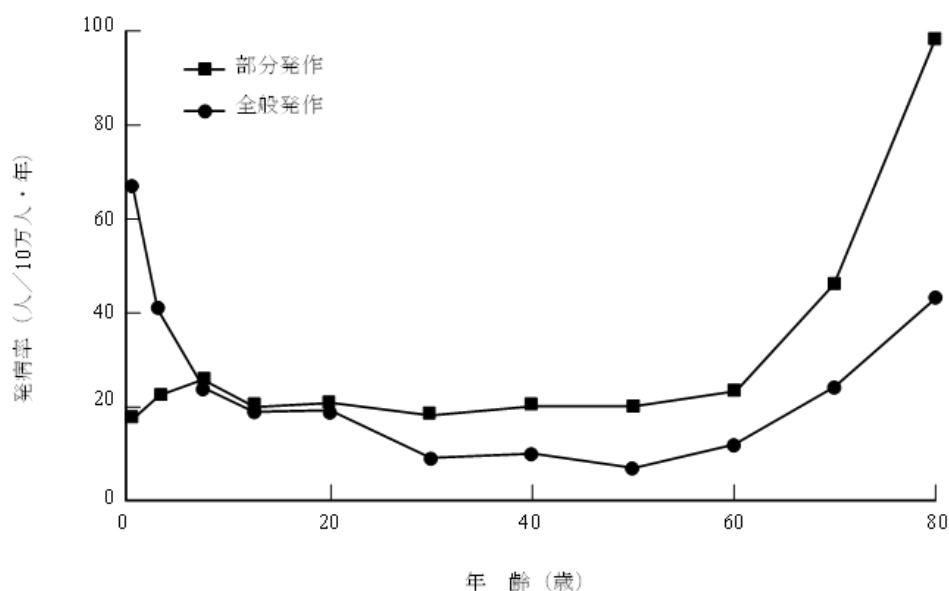
■：試験実施期間（数字は月を示す）、FPFV=最初の被験者の初回来院時期、LPLV=最終被験者の最終来院時期

1.5.1 ブリーバラセタムの小児開発

本邦において小児開発が必要と判断した理由

てんかんの発症年齢は、男女を問わず小児、成人及び高齢者に幅広く分布している。部分発作では、高齢者を除き、乳幼児、小児、成人の発病率は同程度で推移している（[図 1.5-2](#)）。

図 1.5-2 てんかん発病率（1935～1984 年ミネソタ州ロチェスター）



([Hauser et al, 1993](#))

令和 2 年度厚生労働省統計局患者調査（Ministry of Health, Labour, and Welfare Patient Survey, 2020）では、本邦のてんかんの総患者数は 42 万人であり、そのうち 0 歳以上 1 歳未満は約 1 千人、1 歳以上 4 歳以下は約 6 千人、5 歳以上 9 歳以下は約 2 万 1 千人、10 歳以上 14 歳以下は約 2 万 4 千人、15 歳以上 19 歳以下は約 2 万 5 千人、20 歳以上は約 34 万 1 千人と報告されている。

てんかんの診断は、詳細な病歴聴取・身体的診察、脳波検査及び画像検査（MRI/CT）、また必要に応じてビデオ脳波同時記録を行ったうえで確定診断を行う。2017 年の「ILAE てんかん分類：ILAE 分類・用語委員会の公式声明（[Scheffer et al, 2017](#)）」において、てんかんの診断は、「発作型」、「てんかん病型」（焦点てんかん、全般てんかん、全般焦点合併てんかん、病型不明てんかん）、「てんかん症候群」の 3 つのレベルで行うこととなっており、これは成人及び小児で同様である。小児では年齢依存性の様々なてんかん症候群があるが、部分（焦点）てんかんについては、治療に使用される薬剤についても、成人と小児に大きな違いはない。

てんかんは、初期の適切な治療が予後や知的発達に大きく影響すると言われていることから、早期に適切な薬物治療をすること、並びに安全性の高い薬剤を処方することは、患者のその後の人生における日常生活、社会生活を維持するうえで重要であると考えられている（[Berg et al, 2014](#); [Kwan et al, 2001](#)）。しかし、多くの既承認抗てんかん薬が利用できるにもかかわらず、現在利用可能な抗てんかん薬で発作コントロールが不十分な、又は重大な副作用を経験する患者が 30%を超えているという報告もあり（[Beghi et al, 2015](#)）、有効性及び忍容性がより高い抗てんかん薬に対するニーズが依然として存在する（[Sander, 1998](#); [Institute of Medicine, 2012](#)）。

令和2年度厚生労働省統計局患者調査結果によると、本邦における19歳以下のてんかん患者は約7万7千人いると想定され、部分てんかんは約5万4千人（全体の70%）いると考えられる。そのうち既存治療で発作が消失せずに難治に経過している患者は一定数（最大3分の1程度）存在していると想定される。また、てんかんを有する子供の死亡率は一般集団の5倍から10倍も高く、その死亡率を高める要因の1つにてんかんにおける予期せぬ突然死がある（Donner et al, 2017）。これらの理由により、本邦において小児患者に対し新たな治療選択肢としてBRVを提供することは意義のあることであると考えた。

成人と同時に開発できなかった理由

本剤の小児適応については、欧米との国際共同試験により臨床データパッケージを構築することを検討していたが、欧米では成人の有効性を小児に外挿して申請することが可能となったため、欧米では、予定されていた小児を対象とした有効性検証試験を実施せず、小児の薬物動態及び安全性データをもって承認申請を行うこととなった。このため、BRVの欧米での小児開発計画と同様に、4歳以上の小児集団における有効性は成人を対象として実施した日本人を含むアジア人患者を対象とした臨床試験（EP0083試験）の有効性データから外挿する計画について相談すべく、20■年■月■日に対面助言（■）を実施した。対面助言の結果、外挿に基づく4歳以上の小児開発計画について合意が得られたことから、成人の有効性を小児に外挿するための小児てんかん患者の血漿中薬物濃度データ及び小児集団の安全性データを取得するために錠剤及び経口服液剤を用いたEP0156試験を実施中である。なお、錠剤と経口服液剤の生物学的同等性は海外試験（N01296試験）により確認されている。また、錠剤の服用が困難な本邦の患者のニーズを考慮し、主に小児での使用を想定した製剤として錠剤に加え、ドライシロップ剤の開発を行っており、錠剤とドライシロップ剤の生物学的同等性を確認する単回投与試験（EP0110試験）を実施した。これらの試験結果を用いて、成人適応と共に小児適応（4歳以上）を同時に申請することを計画していた。

しかし、EP0110試験では錠剤とドライシロップ剤の生物学的同等性を示すことができず、錠剤のデータをドライシロップ剤にブリッジすることができない状況となった。そのため、EP0110試験の結果の取り扱いを含めた今後の申請計画について相談すべく、20■年■月■日に対面助言（■）を実施した。その結果、体重により投与量を決定する小児集団のための製剤（ドライシロップ剤又は経口服液剤）が利用可能でない状態では小児適応の申請は困難であると考え、今回の初回承認申請は、対面助言での助言を踏まえて成人（製剤：錠剤及び注射剤）のみを対象とし、小児適応（4歳以上）はドライシロップと錠剤の反復投与による生物学的同等性が確認され、小児用製剤が申請可能な状態となってから行うこととした。

本邦における小児開発計画の概要（開発の対象年齢、小児用製剤の開発予定等）

BRVの欧米での4歳以上の小児開発計画と同様に、4歳以上の小児集団における有効性について、成人を対象として実施したEP0083試験の有効性データから外挿を行うために、小児てんかん患者の血漿中薬物濃度データ及び小児集団の安全性データを取得する、錠剤及び経口服液剤を用いたEP0156試験を実施中である。また、ドライシロップ剤と錠剤の反復投与による生物学的同等性試験を実施する予定である。

4歳以上の小児開発に加え、欧米での4歳未満の小児開発計画と同様に成人を対象とした臨床試験（EP0083試験）の有効性データを4歳未満の小児に外挿する開発計画について相談すべく、20■年■月■日に対面助言（■）を実施した。対面助言の結果、外挿に基づく4歳未満の小

児開発計画についても合意が得られたことから、4歳以上の開発と同様に、成人の有効性を4歳未満の小児に外挿するために、小児てんかん患者の血漿中薬物濃度データ及び小児集団の安全性データを取得する、錠剤及び経口液剤を用いた EP0156 試験の治験実施計画書の改訂を計画中である。

本邦における小児開発計画の概要を以下に示す。



参考文献

- Beghi E, Giussani G, Sander JW. The natural history and prognosis of epilepsy. *Epileptic Disord.* 2015;17(3):243-53
- Berg AT, Loddenkemper T, Baca CB. Diagnostic delays in children with early onset epilepsy: Impact, reasons, and opportunities to improve care. *Epilepsia.* 2014;55(1):123-32
- Donner EJ, Camfield P, Brooks L, Buchhalter J, Camfield C, Loddenkemper T, Wirrell E. Understanding Death in Children With Epilepsy. *Pediatric Neurology.* 2017;70:7-15
- Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: Epilepsia. 1993;34(3):453-68
- Institute of Medicine. Epilepsy across the spectrum: promoting health and understanding. 2012
- Kwan P, Brodie MJ. Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. *Lancet.* 2001;357:216-22

Ministry of Health, Labour and Welfare Patient Survey, 2020.

<https://www.e-stat.go.jp/dbview?sid=0004002481> Accessed [6/12/2023]

Sander JW. New drugs for epilepsy. *Current Opinion Neurology*. 1998;11(2):141-8

Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-21

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国での認可・使用状況

ブリーバラセタムの外国における承認状況を表 1.6-1 に示す。

ブリーバラセタム（錠剤）は「成人てんかん患者の部分発作に対する併用療法」を適応として、欧州〔欧州連合（EU）及び欧州経済領域（EEA）〕で 2016 年 1 月、米国で 2016 年 2 月に承認を取得したことを始めとして、現在 51 カ国で承認されている。注射剤に関しては「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ブリーバラセタム経口製剤の代替療法：成人てんかん患者の部分発作に対する併用療法」を適応として、現在 47 カ国で承認されている。なお「成人てんかん患者の部分発作に対する単剤療法」への適応追加については、2017 年 9 月以降に 4 カ国で承認を取得している。

表 1.6-1 外国における承認状況（2023 年 5 月現在）

国又は地域	承認年月 ^{a)}
欧州 ^{b)}	2016 年 1 月（錠剤及び注射剤）
英国	2016 年 1 月（錠剤及び注射剤：欧州連合での初回承認） 2021 年 1 月（錠剤及び注射剤：Brexit に基づく承認）
米国	2016 年 2 月（錠剤及び注射剤） 2017 年 9 月（錠剤及び注射剤：単剤療法）
カナダ	2016 年 3 月（錠剤及び注射剤）
オーストラリア	2016 年 8 月（錠剤及び注射剤）
メキシコ	2016 年 10 月（錠剤及び注射剤） 2022 年 2 月（錠剤：単剤療法） 2022 年 3 月（注射剤：単剤療法）
スイス	2016 年 10 月（錠剤及び注射剤）
トルコ	2016 年 12 月（錠剤） 2017 年 6 月（注射剤）
ロシア	2017 年 1 月（錠剤）
インド	2017 年 9 月（錠剤）
アルゼンチン	2017 年 11 月（錠剤及び注射剤） 2019 年 9 月（錠剤及び注射剤：単剤療法）
アラブ首長国連邦	2017 年 12 月（錠剤） 2018 年 2 月（注射剤）
イスラエル	2018 年 1 月（錠剤及び注射剤）
カタール	2018 年 4 月（注射剤） 2018 年 9 月（錠剤）
香港	2018 年 10 月（錠剤及び注射剤）
大韓民国	2019 年 3 月（錠剤）
レバノン	2019 年 8 月（錠剤）
コロンビア	2019 年 8 月（錠剤） 2020 年 5 月（注射剤）
台湾	2019 年 8 月（錠剤及び注射剤：単剤療法を含む）

国又は地域	承認年月 ^{a)}
ブラジル	2019 年 9 月（錠剤及び注射剤）
サウジアラビア	2019 年 12 月（錠剤及び注射剤）
クウェート	2020 年 1 月（錠剤） 2021 年 12 月（注射剤）

a) 錠剤の含有規格として、10mg、25mg、50mg、75mg 及び 100mg 錠があるが、国ごとに承認取得した規格は異なる。

b) EU 加盟 27 カ国及び EEA 加盟 3 カ国を含む計 30 カ国

1.6.2 主たる使用国での添付文書及び企業中核データシート（CCDS）

米国添付文書及び欧州製品特性概要（Summary of Product Characteristics : SmPC）の原文及び和訳、並びに企業中核データシート（CCDS）原文を添付する。

1.6.2.1 米国添付文書（原文）

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use BRIVIACT® safely and effectively. See full prescribing information for BRIVIACT.

BRIVIACT® (brivaracetam) tablets, for oral use, CV

BRIVIACT® (brivaracetam) oral solution, CV

BRIVIACT® (brivaracetam) injection, for intravenous use, CV

Initial U.S. Approval: 2016

INDICATIONS AND USAGE

BRIVIACT is indicated for the treatment of partial-onset seizures in patients 1 month of age and older. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- **Adults (16 Years and Older):** The recommended starting dosage for monotherapy or adjunctive therapy is 50 mg twice daily (100 mg per day). Based on individual patient tolerability and therapeutic response, the dosage may be adjusted down to 25 mg twice daily (50 mg per day) or up to 100 mg twice daily (200 mg per day). (2.1)
- **Pediatric Patients (1 Month to less than 16 Years):** The recommended dosage is based on body weight and is administered orally twice daily (2.1)
- **Injection:** for intravenous use only when oral administration is temporarily not feasible; dosing is the same as oral regimen. (2.1, 2.3)
- **Hepatic Impairment:** Dose adjustment is recommended for all stages of hepatic impairment. (2.5)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- Tablets: 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, and 100 mg (3)
- Oral solution: 10 mg/mL (3)
- Injection: 50 mg/5 mL single-dose vial (3)

CONTRAINDICATIONS

Hypersensitivity to brivaracetam or any of the inactive ingredients in BRIVIACT. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- **Suicidal Behavior and Ideation:** Monitor patients for suicidal behavior and ideation. (5.1)
- **Neurological Adverse Reactions:** Monitor for somnolence and fatigue, and advise patients not to drive or operate machinery until they have gained sufficient experience on BRIVIACT. (5.2)
- **Psychiatric Adverse Reactions:** Behavioral reactions including psychotic symptoms, irritability, depression, aggressive behavior, and anxiety; monitor patients for symptoms. (5.3)
- **Hypersensitivity: Bronchospasm and Angioedema:** Advise patients to seek immediate medical care. Discontinue and do not restart BRIVIACT if hypersensitivity occurs. (5.4)
- **Withdrawal of Antiepileptic Drugs:** BRIVIACT should be gradually withdrawn. (5.5)

ADVERSE REACTIONS

Adults: Most common adverse reactions (at least 5% for BRIVIACT and at least 2% more frequently than placebo) are somnolence/sedation, dizziness, fatigue, and nausea/vomiting. (6.1)

Pediatric Patients: Most common adverse reactions are similar to those seen in adult patients. (6.1)

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

DRUG INTERACTIONS

- **Rifampin:** Because of decreased concentrations, increasing BRIVIACT dosage in patients on concomitant rifampin is recommended. (2.6, 7.1)
- **Carbamazepine:** Because of increased exposure to carbamazepine metabolite, if tolerability issues arise, consider reducing carbamazepine dosage in patients on concomitant BRIVIACT. (7.2)
- **Phenytoin:** Because phenytoin concentrations can increase, phenytoin levels should be monitored in patients on concomitant BRIVIACT. (7.3)
- **Levetiracetam:** BRIVIACT had no added therapeutic benefit when co-administered with levetiracetam. (7.4)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

Pregnancy: Based on animal data, may cause fetal harm. (8.1)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 5/2023

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

- 1 INDICATIONS AND USAGE**
- 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**
 - 2.1 Dosage Information
 - 2.2 Administration Instructions for BRIVIACT Tablets and BRIVIACT Oral Solution
 - 2.3 Preparation and Administration Instructions for BRIVIACT Injection
 - 2.4 Discontinuation of BRIVIACT
 - 2.5 Patients with Hepatic Impairment
 - 2.6 Co-administration with Rifampin
- 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**
- 4 CONTRAINDICATIONS**
- 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**
 - 5.1 Suicidal Behavior and Ideation
 - 5.2 Neurological Adverse Reactions
 - 5.3 Psychiatric Adverse Reactions
 - 5.4 Hypersensitivity: Bronchospasm and Angioedema
 - 5.5 Withdrawal of Antiepileptic Drugs
- 6 ADVERSE REACTIONS**
 - 6.1 Clinical Trials Experience
- 7 DRUG INTERACTIONS**
 - 7.1 Rifampin
 - 7.2 Carbamazepine
 - 7.3 Phenytoin
 - 7.4 Levetiracetam

- 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**
 - 8.1 Pregnancy
 - 8.2 Lactation
 - 8.4 Pediatric Use
 - 8.5 Geriatric Use
 - 8.6 Renal Impairment
 - 8.7 Hepatic Impairment
- 9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE**
 - 9.1 Controlled Substance
 - 9.2 Abuse
 - 9.3 Dependence
- 10 OVERDOSAGE**
- 11 DESCRIPTION**
- 12 CLINICAL PHARMACOLOGY**
 - 12.1 Mechanism of Action
 - 12.2 Pharmacodynamics
 - 12.3 Pharmacokinetics
- 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY**
 - 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 14 CLINICAL STUDIES**
- 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**
 - 16.1 How Supplied
 - 16.2 Storage and Handling
- 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**

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

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

BRIVIACT is indicated for the treatment of partial-onset seizures in patients 1 month of age and older.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosage Information

Monotherapy or Adjunctive Therapy

The recommended dosage for patients 1 month of age and older is included in Table 1. In pediatric patients weighing less than 50 kg, the recommended dosing regimen is dependent upon body weight. When initiating treatment, gradual dose escalation is not required. Dosage should be adjusted based on clinical response and tolerability.

Table 1: Recommended Dosage for Patients 1 Month of Age and Older

Age and Body Weight	Initial Dosage	Minimum and Maximum Maintenance Dosage
Adults (16 years and older)	50 mg twice daily (100 mg per day)	25 mg to 100 mg twice daily (50 mg to 200 mg per day)
Pediatric patients weighing 50 kg or more	25 mg to 50 mg twice daily (50 mg to 100 mg per day)	25 mg to 100 mg twice daily (50 mg to 200 mg per day)
Pediatric patients weighing 20 kg to less than 50 kg	0.5 mg/kg to 1 mg/kg twice daily (1 mg/kg to 2 mg/kg per day)	0.5 mg/kg to 2 mg/kg twice daily (1 mg/kg to 4 mg/kg per day)
Pediatric patients weighing 11 kg to less than 20 kg	0.5 mg/kg to 1.25 mg/kg twice daily (1 mg/kg to 2.5 mg/kg per day)	0.5 mg/kg to 2.5 mg/kg twice daily (1 mg/kg to 5 mg/kg per day)
Pediatric patients weighing less than 11 kg	0.75 mg/kg to 1.5 mg/kg twice daily (1.5 mg/kg to 3 mg/kg per day)	0.75 mg/kg to 3 mg/kg twice daily (1.5 mg/kg to 6 mg/kg per day)

BRIVIACT Injection Dosage

BRIVIACT injection may be used when oral administration is temporarily not feasible [see *Dosage and Administration (2.3)*]. BRIVIACT injection should be administered intravenously at the same dosage and same frequency as BRIVIACT tablets and oral solution.

The clinical study experience with BRIVIACT injection is up to 4 consecutive days of treatment.

2.2 Administration Instructions for BRIVIACT Tablets and BRIVIACT Oral Solution

BRIVIACT can be initiated with either intravenous or oral administration.

BRIVIACT tablets and oral solution may be taken with or without food.

BRIVIACT Tablets

BRIVIACT tablets should be swallowed whole with liquid. BRIVIACT tablets should not be chewed or crushed.

BRIVIACT Oral Solution

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

When using BRIVIACT oral solution, no dilution is necessary. BRIVIACT oral solution may also be administered using a nasogastric tube or gastrostomy tube.

Discard any unused BRIVIACT oral solution remaining after 5 months of first opening the bottle.

2.3 Preparation and Administration Instructions for BRIVIACT Injection

BRIVIACT injection is for intravenous use only.

Preparation

BRIVIACT injection can be administered intravenously without further dilution or may be mixed with diluents listed below.

Diluents

0.9% Sodium Chloride injection, USP

Lactated Ringer's injection

5% Dextrose injection, USP

Administration

BRIVIACT injection should be administered intravenously over 2 to 15 minutes.

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

Storage and Stability

The diluted solution should not be stored for more than 4 hours at room temperature and may be stored in polyvinyl chloride (PVC) bags. Discard any unused portion of the BRIVIACT injection vial contents.

2.4 Discontinuation of BRIVIACT

Avoid abrupt withdrawal from BRIVIACT in order to minimize the risk of increased seizure frequency and status epilepticus [*see Warnings and Precautions (5.5) and Clinical Studies (14)*].

2.5 Patients with Hepatic Impairment

The recommended dosage for patients with hepatic impairment is included in Table 2 [*see Use in Specific Populations (8.7) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

Table 2: Recommended Dosage for Patients with Hepatic Impairment

Age and Body Weight	Initial Dosage	Maximum Maintenance Dosage
Adults (16 years and older)	25 mg twice daily (50 mg per day)	75 mg twice daily (150 mg per day)
Pediatric patients weighing 50 kg or more		
Pediatric patients weighing 20 kg to less than 50 kg	0.5 mg/kg twice daily (1 mg/kg per day)	1.5 mg/kg twice daily (3 mg/kg per day)
Pediatric patients weighing 11 kg to less than 20 kg	0.5 mg/kg twice daily (1 mg/kg per day)	2 mg/kg twice daily (4 mg/kg per day)
Pediatric patients weighing less than 11 kg	0.75 mg/kg twice daily (1.5 mg/kg per day)	2.25 mg/kg twice daily (4.5 mg/kg per day)

2.6 Co-administration with Rifampin

Increase the BRIVIACT dosage in patients on concomitant rifampin by up to 100% (i.e., double the dosage) [see *Drug Interactions (7.1) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets

- 10 mg: white to off white, round, film-coated, and debossed with "u10" on one side.
- 25 mg: grey, oval, film-coated, and debossed with "u25" on one side.
- 50 mg: yellow, oval, film-coated, and debossed with "u50" on one side.
- 75 mg: purple, oval, film-coated, and debossed with "u75" on one side.
- 100 mg: green-grey, oval, film-coated, and debossed with "u100" on one side.

Oral Solution

- 10 mg/mL: slightly viscous, clear, colorless to yellowish, raspberry-flavored liquid.

Injection

- 50 mg in 5 mL in one single-dose vial. It is a clear, colorless, sterile solution.

4 CONTRAINDICATIONS

Hypersensitivity to brivaracetam or any of the inactive ingredients in BRIVIACT (bronchospasm and angioedema have occurred) [see *Warnings and Precautions (5.4)*].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Suicidal Behavior and Ideation

Antiepileptic drugs (AEDs), including BRIVIACT, increase the risk of suicidal thoughts or behavior in patients taking these drugs for any indication. Patients treated with any AED for any indication should be monitored for the emergence or worsening of depression, suicidal thoughts or behavior, and/or any unusual changes in mood or behavior.

Pooled analyses of 199 placebo-controlled clinical trials (mono- and adjunctive therapy) of 11 different AEDs showed that patients randomized to one of the AEDs had approximately twice the risk (adjusted Relative Risk 1.8, 95% CI:1.2, 2.7) of suicidal thinking or behavior compared to patients randomized to placebo. In these trials, which had a median treatment duration of 12 weeks, the estimated incidence rate of suicidal behavior or ideation among 27,863 AED-treated patients was 0.43%, compared to 0.24% among 16,029 placebo-treated patients, representing an increase of approximately one case of suicidal thinking or behavior for every 530 patients treated. There were four suicides in drug-treated patients in the trials and none in placebo-treated patients, but the number is too small to allow any conclusion about drug effect on suicide.

The increased risk of suicidal thoughts or behavior with AEDs was observed as early as one week after starting drug treatment with AEDs and persisted for the duration of treatment assessed. Because most trials included in the analysis did not extend beyond 24 weeks, the risk of suicidal thoughts or behavior beyond 24 weeks could not be assessed.

The risk of suicidal thoughts or behavior was generally consistent among drugs in the data analyzed. The finding of increased risk with AEDs of varying mechanisms of action and across a range of indications suggests that the risk applies to all AEDs used for any indication. The risk did not vary substantially by age (5-100 years) in the clinical trials analyzed. Table 3 shows absolute and relative risk by indication for all evaluated AEDs.

Table 3: Risk of Suicidal Thoughts or Behaviors by Indication for Antiepileptic Drugs in the Pooled Analysis

Indication	Placebo Patients with Events Per 1000 Patients	Drug Patients with Events Per 1000 Patients	Relative Risk: Incidence of Events in Drug Patients/Incidence in Placebo Patients	Risk Difference: Additional Drug Patients with Events Per 1000 Patients
Epilepsy	1.0	3.4	3.5	2.4
Psychiatric	5.7	8.5	1.5	2.9

Other	1.0	1.8	1.9	0.9
Total	2.4	4.3	1.8	1.9

The relative risk for suicidal thoughts or behavior was higher in clinical trials in patients with epilepsy than in clinical trials in patients with psychiatric or other conditions, but the absolute risk differences were similar for the epilepsy and psychiatric indications.

Anyone considering prescribing BRIVIACT or any other AED must balance the risk of suicidal thoughts or behaviors with the risk of untreated illness. Epilepsy and many other illnesses for which AEDs are prescribed are themselves associated with morbidity and mortality and an increased risk of suicidal thoughts and behavior. Should suicidal thoughts and behavior emerge during treatment, consider whether the emergence of these symptoms in any given patient may be related to the illness being treated.

5.2 Neurological Adverse Reactions

BRIVIACT causes somnolence, fatigue, dizziness, and disturbance in coordination. Patients should be monitored for these signs and symptoms and advised not to drive or operate machinery until they have gained sufficient experience on BRIVIACT to gauge whether it adversely affects their ability to drive or operate machinery.

Somnolence and Fatigue

BRIVIACT causes dose-dependent increases in somnolence and fatigue-related adverse reactions (fatigue, asthenia, malaise, hypersomnia, sedation, and lethargy) [see *Adverse Reactions (6.1)*]. In the Phase 3 controlled adjunctive epilepsy trials, these events were reported in 25% of patients randomized to receive BRIVIACT at least 50 mg/day (20% at 50 mg/day, 26% at 100 mg/day, and 27% at 200 mg/day) compared to 14% of patients who received placebo. The risk is greatest early in treatment but can occur at any time.

Dizziness and Disturbance in Gait and Coordination

BRIVIACT causes adverse reactions related to dizziness and disturbance in gait and coordination (dizziness, vertigo, balance disorder, ataxia, nystagmus, gait disturbance, and abnormal coordination) [see *Adverse Reactions (6.1)*]. In the Phase 3 controlled adjunctive epilepsy trials, these events were reported in 16% of patients randomized to receive BRIVIACT at least 50 mg/day compared to 10% of patients who received placebo. The risk is greatest early in treatment but can occur at any time.

5.3 Psychiatric Adverse Reactions

BRIVIACT causes psychiatric adverse reactions. In the Phase 3 controlled adjunctive epilepsy trials, psychiatric adverse reactions were reported in approximately 13% of patients who received BRIVIACT (at least 50 mg/day) compared to 8% of patients who received placebo. Psychiatric events included both non-psychotic symptoms (irritability, anxiety, nervousness, aggression, belligerence, anger, agitation, restlessness, depression, depressed mood, tearfulness, apathy, altered mood, mood swings, affect lability, psychomotor hyperactivity, abnormal behavior, and adjustment disorder) and psychotic symptoms (psychotic disorder along with hallucination, paranoia, acute psychosis, and psychotic behavior). A total of 1.7% of adult patients treated with BRIVIACT discontinued treatment because of psychiatric reactions compared to 1.3% of patients who received placebo.

Psychiatric adverse reactions were also observed in open-label pediatric trials and were generally similar to those observed in adults [see *Adverse Reactions (6.1)* and *Use in Specific Populations (8.4)*].

5.4 Hypersensitivity: Bronchospasm and Angioedema

BRIVIACT can cause hypersensitivity reactions. Bronchospasm and angioedema have been reported in patients taking BRIVIACT. If a patient develops hypersensitivity reactions after treatment with BRIVIACT, the drug should be discontinued. BRIVIACT is contraindicated in patients with a prior hypersensitivity reaction to brivaracetam or any of the inactive ingredients [see *Contraindications (4)*].

5.5 Withdrawal of Antiepileptic Drugs

As with most antiepileptic drugs, BRIVIACT should generally be withdrawn gradually because of the risk of increased seizure frequency and status epilepticus [see *Dosage and Administration (2.4)* and *Clinical Studies (14)*]. But if withdrawal is needed because of a serious adverse event, rapid discontinuation can be considered.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are described elsewhere in labeling:

- Suicidal Behavior and Ideation [see *Warnings and Precautions* (5.1)]
- Neurological Adverse Reactions [see *Warnings and Precautions* (5.2)]
- Psychiatric Adverse Reactions [see *Warnings and Precautions* (5.3)]
- Hypersensitivity: Bronchospasm and Angioedema [see *Warnings and Precautions* (5.4)]
- Withdrawal of Antiepileptic Drugs [see *Warnings and Precautions* (5.5)]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

In all controlled and uncontrolled trials performed in adult epilepsy patients, BRIVIACT was administered as adjunctive therapy to 2437 patients. Of these patients, 1929 were treated for at least 6 months, 1500 for at least 12 months, 1056 for at least 24 months, and 758 for at least 36 months. A total of 1558 patients (1099 patients treated with BRIVIACT and 459 patients treated with placebo) constituted the safety population in the pooled analysis of Phase 3 placebo-controlled studies in patients with partial-onset seizures (Studies 1, 2, and 3) [see *Clinical Studies* (14)]. The adverse reactions presented in Table 4 are based on this safety population; the median length of treatment in these studies was 12 weeks. Of the patients in those studies, approximately 51% were male, 74% were Caucasian, and the mean age was 38 years.

In the Phase 3 controlled epilepsy studies, adverse events occurred in 68% of patients treated with BRIVIACT and 62% treated with placebo. The most common adverse reactions occurring at a frequency of at least 5% in patients treated with BRIVIACT doses of at least 50 mg/day and greater than placebo were somnolence and sedation (16%), dizziness (12%), fatigue (9%), and nausea and vomiting symptoms (5%).

The discontinuation rates due to adverse events were 5%, 8%, and 7% for patients randomized to receive BRIVIACT at the recommended doses of 50 mg, 100 mg, and 200 mg/day, respectively, compared to 4% in patients randomized to receive placebo.

Table 4 lists adverse reactions for BRIVIACT that occurred at least 2% more frequently for BRIVIACT doses of at least 50 mg/day than placebo.

Table 4: Adverse Reactions in Pooled Placebo-Controlled Adjunctive Therapy Studies in Adult Patients with Partial-Onset Seizures (BRIVIACT 50 mg/day, 100 mg/day, and 200 mg/day)

Adverse Reactions	BRIVIACT (N=803) %	Placebo (N=459) %
Gastrointestinal disorders		
Nausea/vomiting symptoms	5	3
Constipation	2	0
Nervous system disorders		
Somnolence and sedation	16	8
Dizziness	12	7
Fatigue	9	4
Cerebellar coordination and balance disturbances*	3	1
Psychiatric disorders		
Irritability	3	1

* Cerebellar coordination and balance disturbances includes ataxia, balance disorder, coordination abnormal, and nystagmus.

There was no apparent dose-dependent increase in adverse reactions listed in Table 4 with the exception of somnolence and sedation.

Pediatric Patients

Safety of BRIVIACT was evaluated in two open-label, safety and pharmacokinetic trials in pediatric patients 2 months to less than 16 years of age. Across studies of pediatric patients with partial onset seizures, 186 patients received BRIVIACT oral solution or tablet, of whom 123 received BRIVIACT for at least 12 months. Adverse reactions reported in clinical studies of pediatric patients were generally similar to those seen in adult patients. Decreased appetite was also observed in these pediatric trials.

Hematologic Abnormalities

BRIVIACT can cause hematologic abnormalities. In the Phase 3 controlled adjunctive epilepsy studies, a total of 1.8% of BRIVIACT-treated patients and 1.1% of placebo-treated patients had at least one clinically significant decreased white blood cell count ($<3.0 \times 10^9/L$), and 0.3% of BRIVIACT-treated patients and 0% of placebo-treated patients had at least one clinically significant decreased neutrophil count ($<1.0 \times 10^9/L$).

Adverse Reactions with BRIVIACT Injection

Adverse reactions with BRIVIACT injection administered to adults and pediatric patients 2 months to 16 years of age were generally similar to those observed with BRIVIACT tablets. Other adverse events that occurred in at least 3% of adult patients who received BRIVIACT injection included dysgeusia, euphoric mood, feeling drunk, and infusion site pain.

Comparison by Sex

There were no significant differences by sex in the incidence of adverse reactions.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Rifampin

Co-administration with rifampin decreases BRIVIACT plasma concentrations likely because of CYP2C19 induction [*see Clinical Pharmacology (12.3)*]. Prescribers should increase the BRIVIACT dose by up to 100% (i.e., double the dosage) in patients while receiving concomitant treatment with rifampin [*see Dosage and Administration (2.6)*].

7.2 Carbamazepine

Co-administration with carbamazepine may increase exposure to carbamazepine-epoxide, the active metabolite of carbamazepine. Though available data did not reveal any safety concerns, if tolerability issues arise when co-administered, carbamazepine dose reduction should be considered [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

7.3 Phenytoin

Because BRIVIACT can increase plasma concentrations of phenytoin, phenytoin levels should be monitored in patients when concomitant BRIVIACT is added to or discontinued from ongoing phenytoin therapy [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

7.4 Levetiracetam

BRIVIACT provided no added therapeutic benefit to levetiracetam when the two drugs were co-administered [*see Clinical Studies (14)*].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

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

Risk Summary

Available data from the North American Antiepileptic Drug (NAAED) pregnancy registry, a prospective cohort study, case reports, and a case series are insufficient to identify a risk of major birth defects, miscarriage or other maternal or fetal outcomes associated with BRIVIACT use during pregnancy. In animal studies, brivaracetam produced evidence of developmental toxicity (increased embryofetal mortality and decreased fetal body weights in rabbits; decreased growth, delayed sexual maturation, and long-term neurobehavioral changes in rat offspring) at maternal plasma exposures greater than clinical exposures [*see Data*].

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Data

Animal Data

Oral administration of brivaracetam (0, 150, 300, or 600 mg/kg/day) to pregnant rats during the period of organogenesis did not produce any significant maternal or embryofetal toxicity. The highest dose tested was associated with maternal plasma exposures (AUC) approximately 30 times exposures in humans at the maximum recommended dose (MRD) of 200 mg/day.

Oral administration of brivaracetam (0, 30, 60, 120, or 240 mg/kg/day) to pregnant rabbits during the period of organogenesis resulted in embryofetal mortality and decreased fetal body weights at the highest dose tested, which was also maternally toxic. The highest no-effect dose (120 mg/kg/day) was associated with maternal plasma exposures approximately 4 times human exposures at the MRD.

When brivaracetam (0, 150, 300, or 600 mg/kg/day) was orally administered to rats throughout pregnancy and lactation, decreased growth, delayed sexual maturation (female), and long-term neurobehavioral changes were observed in the offspring at the highest dose. The highest no-effect dose (300 mg/kg/day) was associated with maternal plasma exposures approximately 7 times human exposures at the MRD.

Brivaracetam was shown to readily cross the placenta in pregnant rats after a single oral (5 mg/kg) dose of ^{14}C -brivaracetam. From 1 hour post dose, radioactivity levels in fetuses, amniotic fluid, and placenta were similar to those measured in maternal blood.

8.2 Lactation

Risk Summary

Data from published literature indicate that brivaracetam is present in human milk. There is insufficient information on the effects of brivaracetam on the breastfed infant or on milk production.

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

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of BRIVIACT have been established in pediatric patients 1 month to less than 16 years of age. Use of BRIVIACT in these age groups is supported by evidence from adequate and well-controlled studies of BRIVIACT in adults with partial-onset seizures, pharmacokinetic data from adult and pediatric patients, and safety data in pediatric patients 2 months to less than 16 years of age [see *Dosage and Administration* (2.1), *Warnings and Precautions* (5.3), *Adverse Reactions* (6.1), *Clinical Pharmacology* (12.3), and *Clinical Studies* (14)].

Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 1 month have not been established.

Juvenile Animal Toxicity Data

The potential adverse effects of brivaracetam on postnatal growth and development were investigated in juvenile rats and dogs. Oral administration (0, 150, 300, or 600 mg/kg/day) to rats during the neonatal and juvenile periods of development (approximately equivalent to neonatal through adolescent development in humans) resulted in increased mortality, decreased body weight gain, delayed male sexual maturation, and adverse neurobehavioral effects at the highest dose tested and decreased brain size and weight at all doses. Therefore, a no-effect dose was not established; the lowest dose tested in juvenile rats was associated with plasma exposures (AUC) approximately 2 times those in children and adolescents at the recommended maintenance dose. In dogs, oral administration (0, 15, 30, or 100 mg/kg/day) throughout the neonatal and juvenile periods of development induced liver changes similar to those observed in adult animals at the highest dose but produced no adverse effects on growth, bone density or strength, neurological testing, or neuropathology evaluation. The overall no-effect dose (30 mg/kg/day) and the no-effect dose for adverse effects on developmental parameters (100 mg/kg/day) were associated with plasma exposures approximately equal to and 4 times, respectively, those in children and adolescents at the recommended maintenance dose.

8.5 Geriatric Use

There were insufficient numbers of patients 65 years of age and older in the double-blind, placebo-controlled epilepsy trials (n=38) to allow adequate assessment of the effectiveness of BRIVIACT in this population. In general, dose selection for an elderly patient should be judicious, usually starting at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of

decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8.6 Renal Impairment

Dose adjustments are not required for patients with impaired renal function. There are no data in patients with end-stage renal disease undergoing dialysis, and use of BRIVIACT is not recommended in this patient population [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8.7 Hepatic Impairment

Because of increases in BRIVIACT exposure, dosage adjustment is recommended for all stages of hepatic impairment [see *Dosage and Administration* (2.5) and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

9.1 Controlled Substance

BRIVIACT contains brivaracetam and is listed as a Schedule V controlled substance.

9.2 Abuse

In a human abuse potential study, single doses of BRIVIACT at therapeutic and supratherapeutic doses were compared to alprazolam (C-IV) (1.5 mg and 3 mg). BRIVIACT at the recommended single dose (50 mg) caused fewer sedative and euphoric effects than alprazolam; however, BRIVIACT at supratherapeutic single doses (200 mg and 1000 mg) was similar to alprazolam on other measures of abuse.

9.3 Dependence

There was no evidence of physical dependence potential or a withdrawal syndrome with BRIVIACT in a pooled review of placebo-controlled adjunctive therapy studies [see *Warnings and Precautions* (5.5)].

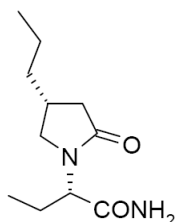
10 OVERDOSAGE

There is limited clinical experience with BRIVIACT overdose in humans. Somnolence and dizziness were reported in a patient taking a single dose of 1400 mg (14 times the highest recommended single dose) of BRIVIACT. The following adverse reactions were reported with BRIVIACT overdose: vertigo, balance disorder, fatigue, nausea, diplopia, anxiety, and bradycardia. In general, the adverse reactions associated with BRIVIACT overdose were consistent with the known adverse reactions.

There is no specific antidote for overdose with BRIVIACT. In the event of overdose, standard medical practice for the management of any overdose should be used. An adequate airway, oxygenation, and ventilation should be ensured; monitoring of cardiac rate and rhythm and vital signs is recommended. A certified poison control center should be contacted for updated information on the management of overdose with BRIVIACT. There are no data on the removal of brivaracetam using hemodialysis, but because less than 10% of brivaracetam is excreted in urine, hemodialysis is not expected to enhance BRIVIACT clearance.

11 DESCRIPTION

The chemical name of BRIVIACT (brivaracetam) is (2S)-2-[(4R)-2-oxo-4-propyltetrahydro-1H-pyrrol-1-yl] butanamide. Its molecular formula is C₁₁H₂₀N₂O₂ and its molecular weight is 212.29. The chemical structure is:



Brivaracetam is a white to off-white crystalline powder. It is very soluble in water, buffer (pH 1.2, 4.5, and 7.4), ethanol, methanol, and glacial acetic acid. It is freely soluble in acetonitrile and acetone and soluble in toluene. It is very slightly soluble in n-hexane.

Tablets

BRIVIACT tablets are for oral administration and contain the following inactive ingredients: croscarmellose sodium, lactose monohydrate, betadex (β -cyclodextrin), anhydrous lactose, magnesium stearate, and film coating agents specified below:

10 mg tablets: polyvinyl alcohol, talc, polyethylene glycol 3350, titanium dioxide

25 mg and 100 mg tablets: polyvinyl alcohol, talc, polyethylene glycol 3350, titanium dioxide, yellow iron oxide, black iron oxide

50 mg tablets: polyvinyl alcohol, talc, polyethylene glycol 3350, titanium dioxide, yellow iron oxide, red iron oxide

75 mg tablets: polyvinyl alcohol, talc, polyethylene glycol 3350, titanium dioxide, yellow iron oxide, red iron oxide, black iron oxide

Oral Solution

BRIVIACT oral solution contains 10 mg of brivaracetam per mL. The inactive ingredients are sodium citrate, anhydrous citric acid, methylparaben, sodium carboxymethylcellulose, sucralose, sorbitol solution, glycerin, raspberry flavor, and purified water.

Injection

BRIVIACT injection is a clear, colorless liquid provided as a sterile, preservative-free solution. BRIVIACT injection contains 10 mg brivaracetam per mL for intravenous administration. One vial contains 50 mg of brivaracetam drug substance. It contains the following inactive ingredients: sodium acetate, trihydrate (1.64 mg/mL), glacial acetic acid (for pH adjustment to 5.5), sodium chloride (9.00 mg/mL), and water for injection.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

The precise mechanism by which BRIVIACT exerts its anticonvulsant activity is not known. Brivaracetam displays a high and selective affinity for synaptic vesicle protein 2A (SV2A) in the brain, which may contribute to the anticonvulsant effect.

12.2 Pharmacodynamics

Interactions with Alcohol

In a pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction study in healthy subjects, co-administration of BRIVIACT (single dose 200 mg [2 times greater than the highest recommended single dose]) and ethanol (continuous intravenous infusion to achieve a blood alcohol concentration of 60 mg/100 mL during 5 hours) increased the effects of alcohol on psychomotor function, attention, and memory. Co-administration of BRIVIACT and ethanol caused a larger decrease from baseline in saccadic peak velocity, smooth pursuit, adaptive tracking performance, and Visual Analog Scale (VAS) alertness, and a larger increase from baseline in body sway and in saccadic reaction time compared with BRIVIACT alone or ethanol alone. The immediate word recall scores were generally lower for BRIVIACT when co-administered with ethanol.

Cardiac Electrophysiology

At a dose 4 times the maximum recommended dose, BRIVIACT did not prolong the QT interval to a clinically relevant extent.

12.3 Pharmacokinetics

BRIVIACT tablets, oral solution, and injection can be used interchangeably. Brivaracetam exhibits linear and time-independent pharmacokinetics at the approved doses.

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

Absorption

Brivaracetam is highly permeable and is rapidly and almost completely absorbed after oral administration. Pharmacokinetics is dose-proportional from 10 to 600 mg (a range that extends beyond the minimum and maximum single-administration dose levels

described in Dosage and Administration [see *Dosage and Administration (2.1)*]. The median T_{max} for tablets taken without food is 1 hour (range 0.25 to 3 hours). Co-administration with a high-fat meal slowed absorption, but the extent of absorption remained unchanged. Specifically, when a 50 mg tablet was administered with a high-fat meal, C_{max} (maximum brivaracetam plasma concentration during a dose interval, an exposure metric) was decreased by 37% and T_{max} was delayed by 3 hours, but AUC (area under the brivaracetam plasma concentration versus time curve, an exposure metric) was essentially unchanged (decreased by 5%).

Distribution

Brivaracetam is weakly bound to plasma proteins ($\leq 20\%$). The volume of distribution is 0.5 L/kg, a value close to that of the total body water. Brivaracetam is rapidly and evenly distributed in most tissues.

Elimination

Metabolism

Brivaracetam is primarily metabolized by hydrolysis of the amide moiety to form the corresponding carboxylic acid metabolite, and secondarily by hydroxylation on the propyl side chain to form the hydroxy metabolite. The hydrolysis reaction is mediated by hepatic and extra-hepatic amidase. The hydroxylation pathway is mediated primarily by CYP2C19. In human subjects possessing genetic variations in CYP2C19, production of the hydroxy metabolite is decreased 2-fold or 10-fold, while the blood level of brivaracetam itself is increased by 22% or 42%, respectively, in individuals with one or both mutated alleles. CYP2C19 poor metabolizers and patients using inhibitors of CYP2C19 may require dose reduction. An additional hydroxy acid metabolite is created by hydrolysis of the amide moiety on the hydroxy metabolite or hydroxylation of the propyl side chain on the carboxylic acid metabolite (mainly by CYP2C9). None of the 3 metabolites are pharmacologically active.

Excretion

Brivaracetam is eliminated primarily by metabolism and by excretion in the urine. More than 95% of the dose, including metabolites, is excreted in the urine within 72 hours after intake. Fecal excretion accounts for less than 1% of the dose. Less than 10% of the dose is excreted unchanged in the urine. Thirty-four percent of the dose is excreted as the carboxylic acid metabolite in urine. The terminal plasma half-life ($t_{1/2}$) is approximately 9 hours.

Specific Populations

Age

Pediatric Patients (2 months to less than 16 years): An open-label, single-arm, multicenter, pharmacokinetic study with a 3-week evaluation period and fixed 3-step up-titration using BRIVIACT oral solution was conducted in 99 pediatric patients 2 months to less than 16 years of age. In those patients, plasma concentrations were shown to be dose-proportional. The pediatric pharmacokinetic profile for BRIVIACT was determined in a population pharmacokinetic analysis using sparse plasma concentration data obtained in three open-label studies in 255 adult and pediatric patients with epilepsy 2 months to 22 years of age that received intravenous, oral solution, or oral tablet formulations.

A weight-based dosing regimen is necessary to achieve brivaracetam exposures in pediatric patients 1 month to less than 16 years of age that are similar to those observed in adults treated at effective doses of BRIVIACT [see *Dosage and Administration (2.2)*]. The estimated plasma clearance was 1.09 L/h, 1.81 L/h, and 3.11 L/h for pediatric patients weighing 11 kg, 20 kg, and 50 kg, respectively. In comparison, plasma clearance was estimated at 3.58 L/h in adult patients (70 kg body weight).

Geriatric Population: In a study in elderly subjects (65 to 79 years old; creatinine clearance 53 to 98 mL/min/1.73 m²) receiving BRIVIACT 200 mg twice daily (2 times the highest recommended dosage), the plasma half-life of brivaracetam was 7.9 hours and 9.3 hours in the 65 to 75 and >75 years groups, respectively. The steady-state plasma clearance of brivaracetam was slightly lower (0.76 mL/min/kg) than in young healthy controls (0.83 mL/min/kg).

Sex

There were no differences observed in the pharmacokinetics of brivaracetam between male and female subjects.

Race/Ethnicity

A population pharmacokinetic analysis comparing Caucasian and non-Caucasian patients showed no significant pharmacokinetic difference.

Renal Impairment

A study in adult subjects with severe renal impairment (creatinine clearance <30 mL/min/1.73m² and not requiring dialysis) revealed that the plasma AUC of brivaracetam was moderately increased (21%) relative to healthy controls, while the AUCs

of the acid, hydroxy, and hydroxyacid metabolites were increased 3-fold, 4-fold, and 21-fold, respectively. The renal clearance of these inactive metabolites was decreased 10-fold. Brivaracetam has not been studied in patients undergoing hemodialysis [see *Use in Specific Populations* (8.6)].

Hepatic Impairment

A pharmacokinetic study in adult subjects with hepatic cirrhosis, Child-Pugh grades A, B, and C, showed 50%, 57%, and 59% increases in brivaracetam exposure, respectively, compared to matched healthy controls. The effect of hepatic impairment on brivaracetam pharmacokinetics in pediatric patients is expected to be comparable to the effect observed in adults [see *Dosage and Administration* (2.5) and *Use in Specific Populations* (8.7)].

Drug Interaction Studies

In Vitro Assessment of Drug Interactions

Drug-Metabolizing Enzyme Inhibition

Brivaracetam did not inhibit CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, or 3A4. Brivaracetam weakly inhibited CYP2C19 and would not be expected to cause significant inhibition of CYP2C19 in humans. Brivaracetam was an inhibitor of epoxide hydrolase, ($IC_{50} = 8.2 \mu M$), suggesting that brivaracetam can inhibit the enzyme *in vivo*.

Drug-Metabolizing Enzyme Induction

Brivaracetam at concentrations up to 10 μM caused little or no change of mRNA expression of CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 3A4, and epoxide hydrolase. It is unlikely that brivaracetam will induce these enzymes *in vivo*.

Transporters

Brivaracetam was not a substrate of P-gp, MRP1, or MRP2. Brivaracetam did not inhibit or weakly inhibit BCRP, BSEP, MATE1, MATE2/K, MRP2, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, or P-gp, suggesting that brivaracetam is unlikely to inhibit these transporters *in vivo*.

In Vivo Assessment of Drug Interactions

Drug Interaction Studies with Antiepileptic Drugs (AEDs)

Potential interactions between BRIVIACT (25 mg twice daily to 100 mg twice daily) and other AEDs were investigated in a pooled analysis of plasma drug concentrations from all Phase 2 and 3 studies and in a population exposure-response analysis of placebo-controlled, Phase 3 studies in adjunctive therapy in the treatment of partial-onset seizures. None of the interactions require changes in the dose of BRIVIACT. Interactions with carbamazepine and phenytoin can be clinically important [see *Drug Interactions* (7.2) and (7.3)]. The interactions are summarized in Table 5.

Table 5: Drug Interactions Between BRIVIACT and Concomitant Antiepileptic Drugs

Concomitant AED	Influence of AED on BRIVIACT	Influence of BRIVIACT on AED
Carbamazepine	26% decrease in plasma concentration	None for carbamazepine Increase of carbamazepine-epoxide metabolite* [see <i>Drug Interactions</i> (7.2)]
Lacosamide	No data	None
Lamotrigine	None	None
Levetiracetam	None	None
Oxcarbazepine	None	None on the active monohydroxy metabolite derivative (MHD)
Phenobarbital	19% decrease in plasma concentration	None
Phenytoin	21% decrease in plasma concentration	Up to 20% increase in plasma concentration [see <i>Drug Interactions</i> (7.3)]**
Pregabalin	No data	None
Topiramate	None	None
Valproic acid	None	None
Zonisamide	No data	None

* Brivaracetam is a reversible inhibitor of epoxide hydrolase resulting in an increased concentration of carbamazepine epoxide, an active metabolite of carbamazepine. The carbamazepine epoxide plasma concentration increased up to 198% at a BRIVIACT dose of 100 mg twice daily.

** At a supratherapeutic dose of 400 mg/day brivaracetam, there was a 20% increase in phenytoin plasma concentration.

Drug Interaction Studies with Other Drugs

Effect of Other Drugs on BRIVIACT

Co-administration with CYP inhibitors or transporter inhibitors is unlikely to significantly affect brivaracetam exposure.

Co-administration with rifampin decreases brivaracetam plasma concentrations by 45%, an effect that is probably the result of CYP2C19 induction [see *Dosage and Administration* (2.6) and *Drug Interactions* (7.1)].

Oral Contraceptives

Co-administration of BRIVIACT 200 mg twice daily (twice the recommended maximum daily dosage) with an oral contraceptive containing ethinylestradiol (0.03 mg) and levonorgestrel (0.15 mg) reduced estrogen and progestin AUCs by 27% and 23%, respectively, without impact on suppression of ovulation. However, co-administration of BRIVIACT 50 mg twice daily with an oral contraceptive containing ethinylestradiol (0.03 mg) and levonorgestrel (0.15 mg) did not significantly influence the pharmacokinetics of either substance. The interaction is not expected to be of clinical significance.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

In a carcinogenicity study in mice, oral administration of brivaracetam (0, 400, 550, or 700 mg/kg/day) for 104 weeks increased the incidence of liver tumors (hepatocellular adenoma and carcinoma) in male mice at the two highest doses tested. At the dose (400 mg/kg) not associated with an increase in liver tumors, plasma exposures (AUC) were approximately equal to those in humans at the maximum recommended dose (MRD) of 200 mg/day. Oral administration (0, 150, 230, 450, or 700 mg/kg/day) to rats for 104 weeks resulted in an increased incidence of thymus tumors (benign thymoma) in female rats at the highest dose tested. At the highest dose not associated with an increase in thymus tumors, plasma exposures were approximately 9 times those in humans at the MRD.

Mutagenesis

Brivaracetam was negative for genotoxicity in *in vitro* (Ames, mouse lymphoma, and CHO chromosomal aberration) and *in vivo* (rat bone marrow micronucleus) assays.

Impairment of Fertility

Oral administration of brivaracetam (0, 100, 200, or 400 mg/kg/day) to male and female rats prior to and throughout mating and early gestation produced no adverse effects on fertility. The highest dose tested was associated with plasma exposures approximately 6 (males) and 13 (females) times those in humans at the MRD.

14 CLINICAL STUDIES

The effectiveness of BRIVIACT in partial-onset seizures with or without secondary generalization was established in 3 fixed-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter studies (Studies 1, 2, and 3), which included 1550 patients. Patients enrolled had partial-onset seizures that were not adequately controlled with 1 to 2 concomitant antiepileptic drugs (AEDs). In each of these studies, 72% to 86% of patients were taking 2 or more concomitant AEDs with or without vagal nerve stimulation. The median baseline seizure frequency across the 3 studies was 9 seizures per 28 days. Patients had a mean duration of epilepsy of approximately 23 years.

All trials had an 8-week baseline period, during which patients were required to have at least 8 partial-onset seizures. The baseline period was followed by a 12-week treatment period. There was no titration period in these studies. Study 1 compared doses of BRIVIACT 50 mg/day and 100 mg/day with placebo. Study 2 compared a dose of BRIVIACT 50 mg/day with placebo. Study 3 compared doses of BRIVIACT 100 mg/day and 200 mg/day with placebo. BRIVIACT was administered in equally divided twice daily doses. Upon termination of BRIVIACT treatment, patients were down-titrated over a 1-, 2-, and 4-week duration for patients receiving 25, 50, and 100 mg twice daily BRIVIACT, respectively.

The primary efficacy outcome in Study 1 and Study 2 was the percent reduction in 7-day partial-onset seizure frequency over placebo, while the primary outcome for Study 3 was the percent reduction in 28-day partial-onset seizure frequency over placebo. The criteria for statistical significance for all 3 studies was $p < 0.05$. Table 6 presents the primary efficacy outcome of the percent change in seizure frequency over placebo, based upon each study's protocol-defined 7- and 28-day seizure frequency efficacy outcome.

Table 6: Percent Reduction in Partial-Onset Seizure Frequency over Placebo (Studies 1, 2, and 3)

	Percent Reduction Over Placebo (%)
STUDY 1^a	
Placebo (n=100)	-----
50 mg/day (n=99)	9.5
100 mg/day (n=100)	17.0
STUDY 2^a	
Placebo (n=96)	-----
50 mg/day (n=101)	16.9*
STUDY 3^b	
Placebo (n=259)	-----
100 mg/day (n=252)	25.2*
200 mg/day (n= 249)	25.7*

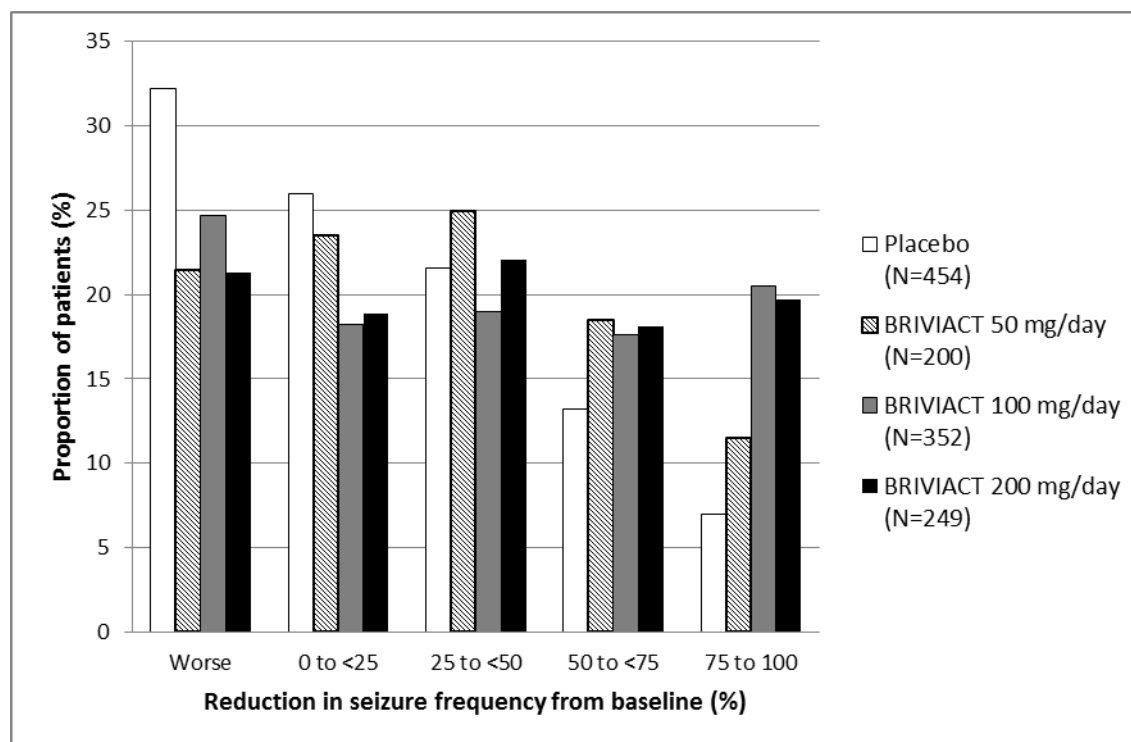
* Statistically significant based on testing procedure with $\alpha = 0.05$

^a Based upon 7-day seizure frequency

^b Based upon 28-day seizure frequency

Figure 1 presents the percentage of patients by category of reduction from baseline in partial-onset seizure frequency per 28 days for all pooled patients in the 3 pivotal studies. Patients in whom the seizure frequency increased are shown at left as “worse.” Patients with an improvement in percent reduction from baseline partial-onset seizure frequency are shown in the 4 right-most categories.

Figure 1: Proportion of Patients by Category of Seizure Response for BRIVIACT and Placebo Across all Three Double-Blind Trials



Treatment with Levetiracetam

In Studies 1 and 2, which evaluated BRIVIACT dosages of 50 mg and 100 mg daily, approximately 20% of the patients were on concomitant levetiracetam. Although the numbers of patients were limited, BRIVIACT provided no added benefit when it was added to levetiracetam.

Although patients on concomitant levetiracetam were excluded from Study 3, which evaluated 100 and 200 mg daily, approximately 54% of patients in this study had prior exposure to levetiracetam.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

BRIVIACT Tablets

- 10 mg are white to off-white, round, film-coated, and debossed with "u10" on one side. They are supplied as follows:
Bottles of 60 tablets NDC 50474-370-66
- 25 mg are grey, oval, film-coated, and debossed with "u25" on one side. They are supplied as follows:
Bottles of 60 tablets NDC 50474-470-66
Unit dose cartons of 100 tablets NDC 50474-470-09
- 50 mg are yellow, oval, film-coated, and debossed with "u50" on one side. They are supplied as follows:
Bottles of 60 tablets NDC 50474-570-66
Unit dose cartons of 100 tablets NDC 50474-570-09
- 75 mg are purple, oval, film-coated, and debossed with "u75" on one side. They are supplied as follows:
Bottles of 60 tablets NDC 50474-670-66
- 100 mg are green-grey, oval, film-coated, and debossed with "u100" on one side. They are supplied as follows:
Bottles of 60 tablets NDC 50474-770-66
Unit dose cartons of 100 tablets NDC 50474-770-09

BRIVIACT Oral Solution

- 10 mg/mL is a slightly viscous, clear, colorless to yellowish, raspberry-flavored liquid. It is supplied in amber glass bottles:

300 mL bottles

NDC 50474-870-15

BRIVIACT Injection

- 50 mg/5 mL is a clear, colorless, sterile solution supplied in colorless single-dose glass vials.
Carton of 10 vials

NDC 50474-970-75

16.2 Storage and Handling

Store at 25°C (77°F); excursions permitted between 15°C to 30°C (59°F to 86°F). See USP Controlled Room Temperature. Do not freeze BRIVIACT injection or oral solution.

Discard any unused BRIVIACT oral solution remaining after 5 months of first opening the bottle.

BRIVIACT injection vials are single-dose only [see *Dosage and Administration* (2.3)].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide). The Medication Guide accompanies the product and can also be accessed on www.briviac.com or by calling 1-844-599-2273.

Suicidal Behavior and Ideation

Counsel patients, their caregivers, and/or families that antiepileptic drugs, including BRIVIACT, may increase the risk of suicidal thoughts and behavior, and advise patients to be alert for the emergence or worsening of symptoms of depression; unusual changes in mood or behavior; or suicidal thoughts, behavior, or thoughts about self-harm. Advise patients, their caregivers, and/or families to report behaviors of concern immediately to a healthcare provider [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

Neurological Adverse Reactions

Counsel patients that BRIVIACT causes somnolence, fatigue, dizziness, and gait disturbance. These adverse reactions, if observed, are more likely to occur early in treatment but can occur at any time. Advise patients not to drive or operate machinery until they have gained sufficient experience on BRIVIACT to gauge whether it adversely affects their ability to drive or operate machinery [see *Warnings and Precautions* (5.2)].

Psychiatric Adverse Reactions

Advise patients that BRIVIACT causes changes in behavior (e.g., aggression, agitation, anger, anxiety, and irritability) and psychotic symptoms. Instruct patients to report these symptoms immediately to their healthcare provider [see *Warnings and Precautions* (5.3)].

Hypersensitivity: Bronchospasm and Angioedema

Advise patients that symptoms of hypersensitivity including bronchospasm and angioedema can occur with BRIVIACT. Instruct them to seek immediate medical care should they experience signs and symptoms of hypersensitivity [see *Warnings and Precautions* (5.4)].

Withdrawal of Antiepileptic Drugs

Advise patients not to discontinue use of BRIVIACT without consulting with their healthcare provider. BRIVIACT should normally be gradually withdrawn to reduce the potential for increased seizure frequency and status epilepticus [see *Warnings and Precautions* (5.5)].

Pregnancy

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

Lactation

Counsel patients that brivaracetam, the active ingredient in BRIVIACT, is present in breast milk. Instruct patients to discuss with their healthcare provider if they are breastfeeding or intend to breastfeed [see *Use in Specific Populations* (8.2)].

Dosing Instructions

Counsel patients that BRIVIACT may be taken with or without food. Instruct patients that BRIVIACT tablets should be swallowed whole with liquid and not chewed or crushed [see *Dosage and Administration* (2.2)].

Advise patients that the dosage of BRIVIACT oral solution should be measured using a calibrated measuring device and not a household teaspoon. Instruct patients to discard any unused BRIVIACT oral solution after 5 months of first opening the bottle [see *Dosage and Administration (2.2)*].

BRIVIACT Tablets, BRIVIACT Oral Solution, and BRIVIACT Injection manufactured for
UCB, Inc.
Smyrna, GA 30080



BRIVIACT® is a registered trademark of the UCB Group of Companies.
©2023, UCB, Inc., Smyrna, GA 30080
All rights reserved.

1.6.2.2 米国添付文書（和訳）

全処方情報の重要事項

これらの重要事項には、BRIVIACT®を安全かつ有効に使用するために必要な情報が全て含まれているわけではない。BRIVIACT の全処方情報を参照のこと。

BRIVIACT®（ブリーバラセタム）経口錠剤 CV
BRIVIACT®（ブリーバラセタム）経口服液剤 CV
BRIVIACT®（ブリーバラセタム）静注用注射剤 CV
初回米国承認：2016 年

-----効能・効果-----

BRIVIACT は生後 1 ヶ月以上の患者の部分発作の治療に適応される。(1)

-----用法・用量-----

- 成人（16 歳以上）：単剤療法又は併用療法の推奨開始用量は 1 日 2 回 50 mg（1 日 100 mg）とする。個々の患者の忍容性及び治療効果に基づき、用量は 1 日 2 回 25 mg（1 日 50 mg）又は 1 日 2 回 100 mg（1 日 200 mg）に調整してもよい。(2.1)
- 小児患者（生後 1 ヶ月～16 歳未満）：推奨用量は体重に基づき 1 日 2 回の経口投与とする。(2.1)
- 経口投与が一時的にできない場合にのみ静注する。経口と同じ用法・用量で投与する。(2.1、2.3)
- 肝機能障害：肝機能障害の全段階で用量調整を推奨する。(2.5)

-----剤形・含量-----

- 錠剤：10、25、50、75 及び 100 mg（3）
- 経口服液剤：10 mg/mL（3）
- 注射剤：50 mg/5 mL 使い切り用バイアル（3）

-----禁 忌-----

ブリーバラセタム又は BRIVIACT 中の何らかの不活性成分に対する過敏症（4）

-----警告及び使用上の注意-----

- 自殺行為及び自殺念慮：自殺行為及び自殺念慮がないか患者をモニタリングする。(5.1)
- 神経学的副作用：傾眠及び疲労についてモニタリングし、BRIVIACT の十分な使用経験が得られるまでは、自動車の運転や機械の操作をしないように、患者に説明する。(5.2)
- 精神医学的副作用：精神病症状、易刺激性、うつ病、攻撃的行動、不安などの行動反応について、患者の症状をモニタリングする。(5.3)
- 過敏症、気管支痙攣及び血管浮腫：直ちに医療を受けるよう患者に説明する。過敏症が生じた場合は、BRIVIACT の使用を中止し、再開しないこと。(5.4)
- 抗てんかん薬の中止：BRIVIACT の使用は段階的に中止すること。(5.5)

-----副作用-----

成人：最もよくみられる副作用（BRIVIACT 群で 5%以上かつプラセボ群より 2%以上多い）は、傾眠／鎮静、浮動性めまい、疲労及び悪心／嘔吐である。(6.1)
小児患者：最もよくみられる副作用は成人患者と同様である。(6.1)

副作用が疑われる場合は、UCB 社（TEL：1-844-599-2273）又は FDA（TEL：1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch）に連絡して報告する。

-----薬物相互作用-----

- リファンピン：リファンピン併用患者では、ブリーバラセタムの濃度が低下するので、BRIVIACT 用量の増量を推奨する。(2.6、7.1)
- カルバマゼピン：BRIVIACT 併用患者では、カルバマゼピン代謝物の曝露量が増加するため、忍容性の問題が生じた場合は、カルバマゼピン用量を減量することを検討する。(7.2)
- フェニトイン：BRIVIACT 併用患者では、フェニトイン濃度が上昇する可能性があるため、フェニトイン濃度をモニタリングする必要がある。(7.3)
- レベチラセタム：レベチラセタムと併用投与しても、BRIVIACT による追加の治療効果をなかった。(7.4)

-----特別な集団への投与-----

妊娠：動物におけるデータに基づき、胎児に有害な可能性がある。(8.1)

患者への説明事項に関する情報については、17 項を参照のこと。

改訂：2023 年 5 月

全処方情報：目次*

1 効能・効果

2 用法・用量

2.1 用量情報

2.2 BRIVIACT 錠及び BRIVIACT 経口液剤の投与方法

2.3 BRIVIACT 注射剤の調製及び管理

2.4 BRIVIACT の中止

2.5 肝機能障害を有する患者

2.6 リファンピンの併用

3 剤形及び含量

4 禁忌

5 警告及び使用上の注意

5.1 自殺行為及び自殺念慮

5.2 神経学的副作用

5.3 精神医学的副作用

5.4 過敏症：気管支痙攣及び血管浮腫

5.5 抗てんかん薬の中止

6 副作用

6.1 臨床試験での使用経験

7 薬物相互作用

7.1 リファンピン

7.2 カルバマゼピン

7.3 フェニトイン

7.4 レベチラセタム

8 特別な集団への投与

8.1 妊娠

8.2 授乳

8.4 小児への投与

8.5 高齢者への投与

8.6 腎機能障害

8.7 肝機能障害

9 薬物乱用及び薬物依存

9.1 規制物質

9.2 乱用性

9.3 依存性

10 過量投与

11 性状

12 臨床薬理

12.1 作用機序

12.2 薬力学

12.3 薬物動態

13 非臨床毒性

13.1 がん原性・遺伝毒性・受胎能への影響

14 臨床試験

16 供給方法 / 貯法及び取り扱い

16.1 供給方法

16.2 貯法

17 患者への説明事項に関する情報

* 全処方情報で省略されているセクション及びサブセクションは記載されていない。

全処方情報

1 効能・効果

BRIVIACT は生後 1 ヶ月以上の患者の部分発作の治療に適応される。

2 用法・用量

2.1 用量情報

単剤療法又は併用療法

表 1 に、生後 1 ヶ月以上の患者への推奨用量を示す。体重が 50 kg 未満の小児患者では、推奨する用法・用量は体重に基づく。治療開始時に、徐々に用量を増量する必要はない。用量は臨床効果及び忍容性に基づき調整すること。

表 1：生後 1 ヶ月以上の患者への推奨用量

年齢及び体重	初回用量	最小及び最大維持用量
成人（16 歳以上）	1 日 2 回 50 mg (1 日 100 mg)	1 日 2 回 25～100 mg (1 日 50～200 mg)
50 kg 以上の小児	1 日 2 回 25～50 mg (1 日 50～100 mg)	1 日 2 回 25～100 mg (1 日 50～200 mg)
20～50 kg 未満の小児	1 日 2 回 0.5～1 mg/kg (1 日 1～2 mg/kg)	1 日 2 回 0.5～2 mg/kg (1 日 1～4 mg/kg)
11～20 kg 未満の小児	1 日 2 回 0.5～1.25 mg/kg (1 日 1～2.5 mg/kg)	1 日 2 回 0.5～2.5 mg/kg (1 日 1～5 mg/kg)
11 kg 未満の小児	1 日 2 回 0.75～1.5 mg/kg (1 日 1.5～3 mg/kg)	1 日 2 回 0.75～3 mg/kg (1 日 1.5～6 mg/kg)

BRIVIACT 注射剤の用量

経口投与が一時的にできない場合は、BRIVIACT 注射剤を使用してもよい〔用法・用量（2.3）参照〕。BRIVIACT 注射剤は、BRIVIACT 錠及び経口服液剤と同じ用量及び同じ回数で静脈内に投与する。

臨床試験での BRIVIACT 注射剤の経験は、最多で 4 日連続投与である。

2.2 BRIVIACT 錠及び BRIVIACT 経口服液剤の投与方法

BRIVIACT は、静脈内又は経口のいずれかで投与を開始できる。

BRIVIACT 錠及び経口服液剤は、食事の有無にかかわらず服用できる。

BRIVIACT 錠

BRIVIACT 錠は液体とともにそのまま飲みこむこと。BRIVIACT 錠を噛んだり砕いたりしてはいけない。

BRIVIACT 経口液剤

処方された用量を正確に服用するため、較正された計量器具の使用を推奨する。家庭用の小さじや大さじは適切な計量器具ではない。

BRIVIACT 経口液剤を使用する場合、希釈の必要はない。BRIVIACT 経口液剤を経鼻胃管又は胃瘻管を用いて投与してもよい。

開封後 5 ヶ月経ってもボトルに残っている BRIVIACT 経口液剤は、未使用でも廃棄すること。

2.3 BRIVIACT 注射剤の調製及び管理

BRIVIACT 注射剤は静脈内投与用のみである。

調製

BRIVIACT 注射剤は、希釈せずに静脈内投与できる。また、以下の希釈液と混合してもよい。

希釈液

0.9%塩化ナトリウム注射液、

乳酸リンゲル注射液（米国薬局方）

5%ブドウ糖注射液（米国薬局方）

管理

BRIVIACT 注射剤は、2～15 分かけて静脈内投与すること。

注射用医薬品は、溶液及び容器が許す限り、投与前に異物及び変色がないか目視で検査すべきである。異物や変色のある製品は使用しない。BRIVIACT 注射剤は使い切りのみである。

保管及び安定性

希釈済み液剤を室温で 4 時間以上放置しないこと。また、ポリ塩化ビニル（PVC）バッグに入れて保管してもよい。バイアル内に残った未使用の BRIVIACT 注射剤は廃棄する。

2.4 BRIVIACT の中止

発作頻度及びてんかん重積状態の増加リスクを最小限に抑えるため、BRIVIACT の使用を突然中止しないこと [警告及び使用上の注意 (5.5) 及び臨床試験 (14) を参照]。

2.5 肝機能障害を有する患者

表 2 に、肝機能障害患者への推奨用量を示す [特別な集団での使用 (8.7) 及び臨床薬理 (12.3) を参照]。

表 2：肝機能障害患者への推奨用量

年齢及び体重	初回用量	最大維持用量
成人（16 歳以上）	1 日 2 回 25 mg (1 日 50 mg)	1 日 2 回 75 mg (1 日 150 mg)
50 kg 以上の小児		
20～50 kg 未満の小児	1 日 2 回 0.5 mg/kg (1 日 1 mg/kg)	1 日 2 回 1.5 mg/kg (1 日 3 mg/kg)
11～20 kg 未満の小児	1 日 2 回 0.5 mg/kg (1 日 1 mg/kg)	1 日 2 回 2 mg/kg (1 日 4 mg/kg)
11 kg 未満の小児	1 日 2 回 0.75 mg/kg (1 日 1.5 mg/kg)	1 日 2 回 2.25 mg/kg (1 日 4.5 mg/kg)

2.6 リファンピンとの併用

リファンピン併用患者では、BRIVIACT の用量を最大 100%（すなわち 2 倍）まで増量する。

3 剤形及び含量

錠剤

- 10 mg：白色～淡灰白色の円形フィルムコート錠で片面に「u10」と刻印されている。
- 25 mg：灰色の楕円形フィルムコート錠で片面に「u25」と刻印されている。
- 50 mg：黄色の楕円形フィルムコート錠で片面に「u50」と刻印されている。
- 75 mg：紫色の楕円形フィルムコート錠で片面に「u75」と刻印されている。
- 100 mg：緑灰色の楕円形フィルムコート錠で片面に「u100」と刻印されている。

経口液剤

- 10 mg/mL：わずかに粘性がある無色澄明～黄色がかったラズベリー風味の液体。

注射剤

- 50 mg/5 mL 使い切り用バイアル無色澄明の無菌溶液。

4 禁忌

ブリーバラセタム又は BRIVIACT 中の何らかの不活性成分に対する過敏症（気管支痙攣及び血管浮腫の既往）〔警告及び使用上の注意（5.4）を参照〕。

5 警告及び使用上の注意

5.1 自殺行為及び自殺念慮

BRIVIACT を含む抗てんかん薬（AED）は、これらの薬剤を服用する患者の自殺念慮や自殺行為のリスクを高める。いずれかの適応症のため AED を投与されている患者では、うつ病の発生又は

悪化、自殺念慮や自殺行為、及び／又は気分や行動の異常な変化についてモニタリングする必要がある。

11 種類の AED に関する 199 件のプラセボ対照臨床試験（単剤療法及び併用療法）の併合解析では、いずれかの AED 群に無作為化された患者は、プラセボ群に無作為化された患者と比較して、自殺念慮や自殺行為のリスクが約 2 倍（調整相対リスク：1.8、95% CI：1.2～2.7）であった。これらの試験（投与期間中央値：12 週間）における自殺行為又は自殺念慮の推定発現率は、AED 群（27,863 例）で 0.43%、プラセボ群（16,029 例）で 0.24%であった。すなわち、AED 投与患者 530 例につき約 1 例の割合で自殺念慮又は自殺行為が増加する。これらの試験では AED 群の 4 例で自殺既遂が認められたが、プラセボ群ではなかった。しかし、件数が極めて少ないので、AED の自殺既遂に与える影響について結論付けることはできない。

AED による自殺念慮又は自殺行為のリスク上昇は、AED 投与開始から 1 週間後という早期から認められ、評価した治療期間中続いた。この解析に含まれるほとんどの臨床試験の試験期間は 24 週以下であるため、24 週以降の自殺念慮又は自殺行為のリスクは評価できなかった。

自殺念慮又は自殺行為のリスクは、データ解析の対象とした薬剤でほぼ一貫して認められた。作用機序及び適応症が異なる様々な AED でリスクが上昇するという所見から、このリスクはあらゆる適応症に投与される全ての AED に当てはまることが示唆される。解析した臨床試験で認められたリスクに、年齢（5～100 歳）による実質的な変化はみられなかった。表 3 に、評価した全ての AED の絶対及び相対リスクを適応症別に示す。

表 3：併合解析における AED による適応症別自殺念慮又は自殺行為リスク

適応症	プラセボ群の発現例数 /1000 患者	AED 群の発現例数 /1000 患者	相対リスク： AED 群の発現率 /プラセボ群の発現率	リスク差： 併用療法群の発現例数 /1000 患者
てんかん	1.0	3.4	3.5	2.4
精神病疾患	5.7	8.5	1.5	2.9
その他	1.0	1.8	1.9	0.9
合計	2.4	4.3	1.8	1.9

てんかん患者を対象とした臨床試験での自殺念慮又は自殺行為の相対リスクは、精神病疾患又はその他の適応症を対象とした臨床試験よりも高くなったが、てんかんと精神病疾患の適応症間の絶対リスク差は同程度であった。

BRIVIACT 又はその他いずれかの AED を処方する場合は、疾患を治療しないことによるリスクと自殺念慮又は自殺行為リスクのバランスを考慮すべきである。AED が処方されるてんかん及びその他多くの疾患は、それ自体が罹患率及び死亡率と関連があり、また自殺念慮又は自殺行為のリスク上昇とも関連している。万が一投与中に自殺念慮や自殺行為が認められた場合には、その投与患者において、これらの症状の発現と投薬対象疾患との関連性の有無について検討する必要がある。

5.2 神経学的副作用

BRIVIACT は、傾眠、疲労、浮動性めまい及び協調運動障害を引き起こす。これらの徴候及び症状について患者をモニタリングすること。また、BRIVIACT が自動車の運転や機械操作に対して悪影

響を及ぼすか否かを判断するための十分な使用経験が得られるまでは、患者に対しそれらの作業に従事しないように説明する。

傾眠及び疲労

BRIVIACT は、用量依存的に傾眠及び疲労関連の副作用（疲労、無力症、倦怠感、過眠症、鎮静及び嗜眠）を引き起こす [副作用 (6.1) を参照]。てんかんの併用療法を対象とした第 III 相プラセボ対照試験では、1 日 50 mg 以上の BRIVIACT 群に無作為化した患者の 25%（1 日 50 mg 群で 20%、100 mg 群で 26%、200 mg 群で 27%）で、これらの事象が報告されたが、プラセボ群では 14%であった。リスクは治療初期が最も大きい、いつでも発生する可能性がある。

浮動性めまい及び歩行・協調運動障害

BRIVIACT は、浮動性めまい及び歩行・協調運動障害（浮動性めまい、回転性めまい、平衡障害、運動失調、眼振、歩行障害及び協調運動異常）を引き起こす [副作用 (6.1) を参照]。てんかんの併用療法を対象とした第 III 相プラセボ対照試験では、1 日 50 mg 以上の BRIVIACT 群に無作為化した患者の 16%で、これらの事象が報告されたが、プラセボ群では 10%であった。リスクは治療初期が最も大きい、いつでも発生する可能性がある。

5.3 精神医学的副作用

BRIVIACT は精神医学的な副作用を引き起こす。てんかんの併用療法を対象とした第 III 相プラセボ対照試験では、BRIVIACT 群（1 日 50 mg 以上）の患者の 13%で精神医学的副作用が報告されたが、プラセボ群では 8%であった。精神医学的事象には、非精神病的症状（易刺激性、不安、神経過敏、攻撃性、好戦的態度、怒り、激越、落ち着きのなさ、うつ病、抑うつ気分、涙ぐむ、無感情、気分変化、気分動揺、感情不安定、精神運動亢進、異常行動及び適応障害）と、精神病的症状（幻覚、妄想症、急性精神病及び精神病的行動を伴う精神病性障害）の両方が含まれた。

BRIVIACT を投与した成人患者の計 1.7%が、精神医学的副作用のため治療を中止したのに対して、プラセボ群で中止したのは 1.3%であった。

精神医学的副作用は小児を対象とした非盲検試験でも認められ、全般的に成人で認められたものと同様であった [副作用 (6.1) 及び特別な集団での使用 (8.4) を参照]。

5.4 過敏症：気管支痙攣及び血管浮腫

BRIVIACT は過敏症反応を引き起こす可能性がある。BRIVIACT 投与患者では、気管支痙攣及び血管浮腫が報告されている。BRIVIACT 投与後に過敏症反応を発症した場合は、本剤を中止すること。ブリーバラセタム又は BRIVIACT 中の何らかの不活性成分に対する過敏症反応の既往歴がある患者では、BRIVIACT は禁忌である [禁忌 (4) を参照]。

5.5 抗てんかん薬の中止

多くの抗てんかん薬と同様に、発作頻度とてんかん重積状態が増加するリスクがあるため、通常 BRIVIACT の使用中止は段階的に行うこと [用法・用量 (2.4) 及び臨床試験 (14) を参照]。ただし、重篤な有害事象のため使用中止が必要な場合は、迅速な中止を検討してよい。

6 副作用

以下の重篤な副作用については、医薬品ガイドのいずれかに記載している。

- ・自殺行為及び自殺念慮 [警告及び使用上の注意 (5.1) を参照]
- ・神経学的副作用 [警告及び使用上の注意 (5.2) を参照]
- ・精神医学的副作用 [警告及び使用上の注意 (5.3) を参照]
- ・過敏症：気管支痙攣及び血管浮腫 [警告及び使用上の注意 (5.4) を参照]
- ・抗てんかん薬の中止 [警告及び使用上の注意 (5.5) を参照]

6.1 臨床試験での使用経験

臨床試験は様々な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で観察された副作用の発現率を別の薬剤の臨床試験の発現率と直接比較することはできない。また、医療現場で認められる発現率が反映されない可能性もある。

BRIVIACT は、成人てんかん患者を対象とした全てのプラセボ対照試験及び非対照試験で、併用療法として患者 2437 例に投与された。これらの患者のうち、1929 例に 6 ヶ月以上、1500 例に 12 ヶ月以上、1056 例に 24 ヶ月以上、そして 758 例には 36 ヶ月以上投与された。部分発作患者を対象とした第 III 相プラセボ対照試験の併合解析では、計 1558 例の患者（BRIVIACT 群 1099 例、プラセボ群 459 例）が安全性解析対象集団に含まれた（試験 1、2、3） [臨床試験 (14) を参照]。表 4 に示す副作用は、この安全性解析対象集団に基づく。これらの試験の投与期間中央値は 12 週間であった。これらの試験の患者の約 51% は男性、74% が白人、平均年齢は 38 歳であった。

てんかんを対象とした第 III 相プラセボ対照試験では、BRIVIACT 群の 68%、プラセボ群の 62% で有害事象が発現した。1 日用量 50 mg 以上の BRIVIACT 群で 5% 以上の頻度で発現した最もよくみられる副作用は傾眠及び鎮静（16%）で、続いて浮動性めまい（12%）、疲労（9%）、そして悪心及び嘔吐（5%）であった。

1 日 50、100 及び 200 mg の推奨用量の BRIVIACT 群に無作為化した患者で、有害事象による中止率はそれぞれ 5、8 及び 7% であったが、プラセボ群に無作為化した患者では 4% であった。

表 4 は、1 日用量 50 mg 以上の BRIVIACT 群で、プラセボ群よりも 2% 以上高い頻度で発現した副作用を示している。

表 4：成人部分発作患者の併用療法プラセボ対照試験の副作用（BRIVIACT 1 日 50、100、200 mg）

副作用	BRIVIACT (803 例) %	プラセボ (459 例) %
胃腸障害		
悪心／嘔吐症状	5	3
便秘	2	0
神経系障害		
傾眠及び鎮静	16	8
浮動性めまい	12	7
疲労	9	4

小脳性協調運動・平衡障害*	3	1
精神障害		
易刺激性	3	1

*小脳性協調運動・平衡障害には、運動失調、平衡障害、協調運動異常及び眼振が含まれる。

表 4 に示す副作用の用量依存的な増加は、傾眠及び鎮静を除き、示されなかった。

小児患者

BRIVIACT の安全性について、生後 2 ヶ月から 16 歳未満の小児患者を対象とした 2 件の非盲検、安全性及び薬物動態試験で評価した。小児部分発作患者を対象とした試験全体で、186 例に BRIVIACT 経口服液剤又は錠剤が投与し、うち 123 例には 12 ヶ月以上投与した。小児患者の臨床試験で報告された副作用は全般的に成人患者でみられたものと同様であった。これらの小児試験では、食欲減退も観察された。

血液学的検査値異常

BRIVIACT は血液学的検査値異常を引き起こすことがある。てんかんを対象とした第 III 相プラセボ対照試験では、BRIVIACT 群の計 1.8%及びプラセボ群の 1.1%で、臨床的に意味のある白血球数減少 ($3.0 \times 10^9/L$ 未満) が 1 件以上生じた。また、BRIVIACT 群の 0.3%及びプラセボ群の 0%で、臨床的に意味のある好中球数減少 ($1.0 \times 10^9/L$ 未満) が 1 件以上認められた。

BRIVIACT 注射剤による副作用

成人及び生後 2 ヶ月から 16 歳未満の小児患者に BRIVIACT 注射剤を投与した際の副作用は、全般的に BRIVIACT 錠で観察されたものと同様であった。BRIVIACT 注射剤を投与した成人患者の 3%以上で発現したその他の有害事象には、味覚異常、多幸気分、酩酊感、注入部位疼痛が含まれた。

性別比較

副作用の発現率に性別による有意差はなかった。

7. 薬物相互作用

7.1 リファンピン

リファンピンとの併用により、BRIVIACT の血漿中濃度は低下する。これは CYP2C19 の誘導のためと考えられる [臨床薬理 (12.3) を参照]。リファンピン併用療法を受けている患者では、処方者は BRIVIACT の用量を最大 100% (すなわち 2 倍) まで増量させる [用法・用量 (2.6) を参照]。

7.2 カルバマゼピン

カルバマゼピンとの併用により、カルバマゼピンの活性代謝物であるカルバマゼピン-エポキシドの曝露量が増加する可能性がある。利用可能なデータでは安全性の懸念は示されていないが、併

用時に忍容性の問題が生じた場合は、カルバマゼピンの用量を減量することを検討する〔臨床薬理 (12.3) を参照〕。

7.3 フェニトイン

BRIVIACT はフェニトインの血漿中濃度を増加させる可能性があるため、継続中のフェニトイン療法に BRIVIACT を追加する場合、又は中断する場合には、患者のフェニトイン濃度をモニタリングする〔臨床薬理 (12.3) を参照〕。

7.4 レベチラセタム

BRIVIACT とレベチラセタムを併用しても、BRIVIACT による追加の治療効果はなかった〔臨床試験 (14) を参照〕。

8 特別な集団への投与

8.1 妊娠

妊娠中の曝露に関する登録窓口

妊娠中に BRIVIACT などの抗てんかん薬 (AED) が投与された女性の妊娠の結果をモニタリングするため、妊娠中の曝露に関する登録窓口がある。妊娠中に BRIVIACT を服用している患者に対しては、フリーダイヤル 1-888-233-2334 に電話連絡するか、<http://www.aedpregnancyregistry.org/> にアクセスして、北米の「North American Antiepileptic Drug (NAAED) pregnancy registry」への登録を勧めることが望ましい。

リスクの要約

北米の登録窓口「North American Antiepileptic Drug (NAAED) pregnancy registry」や、前向きコホート研究、症例報告及び症例シリーズから得られたデータでは、妊娠中の BRIVIACT の使用と関連して、重大な先天異常、流産又はその他の母体や胎児の結果に関するリスクを特定するには不十分である。動物実験では、ブリーバラセタムは、臨床曝露量よりも高い母体血漿中曝露により、発生毒性（ウサギの胚・胎児死亡率の増加と胎児体重の低下、成長の低下、性成熟の遅延、及びラットの仔の長期的神経行動学的変化）が明らかとなっている〔データを参照〕。

当該集団の重大な先天異常及び流産のバックグラウンドリスクは不明である。あらゆる妊娠には先天異常、流産又は他の有害な結果に至るバックグラウンドリスクがある。米国一般集団で、妊娠時に臨床的に認められる重大な先天異常及び流産の推定バックグラウンドリスクは、それぞれ 2～4% 及び 15～20% である。

データ

動物におけるデータ

器官形成中の妊娠ラットにブリーバラセタム（1 日 0、150、300 又は 600 mg/kg）を経口投与しても、重大な母体又は胚・胎児毒性は認められなかった。試験した最高用量で、1 日 200 mg の最大推奨用量 (MRD) によるヒト曝露量の約 30 倍の母体血漿中曝露量 (AUC) と関連した。

器官形成中の妊娠ウサギにブリーバラセタム（1日0、30、60、120又は240 mg/kg）を経口投与すると、胚・胎児死亡率が高くなり、試験した最高用量では胎児体重が低下し、また母体にも毒性が認められた。最高無影響量（1日120 mg/kg）は、MRDによるヒト曝露量の約4倍の母体血漿中曝露量と関連した。

妊娠中及び授乳中ラットにブリーバラセタム（1日0、150、300又は600 mg/kg）を経口投与すると、最高用量を投与した仔において、成長の低下、性成熟の遅れ（雌）、及び長期的な神経行動学的変化が観察された。最高無影響量（1日300 mg/kg）は、MRDによるヒト曝露量の約7倍の母体血漿中曝露量と関連した。

妊娠ラットに¹⁴C-ブリーバラセタムを単回経口投与（5 mg/kg）すると、ブリーバラセタムは胎盤を容易に通過した。投与1時間後の胎児、羊水及び胎盤の放射能レベルは、母体血中の測定値と同程度であった。

8.2 授乳

リスクの要約

公表されている文献データでは、ヒト乳中のブリーバラセタムの存在が示されている。授乳中の乳児や乳産生へのブリーバラセタムの影響に関して、十分な情報はない。

母乳育児の発育上及び健康上の有益性については、母親のBRIVIACTに対する臨床的必要性や、BRIVIACT又は基礎的な母体の状態による乳児への潜在的悪影響とともに検討すべきである。

8.4 小児への投与

BRIVIACTの安全性及び有効性は、生後1ヵ月～16歳未満の小児患者で確立されている。これらの年齢層でのBRIVIACTの使用は、成人部分発作患者を対象としたBRIVIACTの適切かつ十分に管理された試験のエビデンス、成人及び小児患者の薬物動態データ、さらに生後2ヵ月～16歳未満の小児患者における安全性データによって支持されている [用法・用量 (2.1)、警告及び使用上の注意 (5.3)、副作用 (6.1)、臨床薬理 (12.3) 及び臨床試験 (14.1) を参照]。

生後1ヵ月未満の小児患者の安全性及び有効性は確立されていない。

幼若動物での毒性データ

ブリーバラセタムが出生後の成長と発達に及ぼす潜在的悪影響について、幼若ラット及びイヌを対象に検討した。新生児期及び幼若期（ヒトでの新生児から青少年期にほぼ相当）のラットに経口投与（1日0、150、300又は600 mg/kg）すると、死亡率の増加、体重増加の減少、雄の性成熟の遅延、そして試験した最高用量での有害な神経行動学的影響と、全ての用量での脳の大きさ及び体重の減少が示された。したがって無影響量は確立されず、幼若ラットで試験した最低用量は、ヒト推奨維持用量による小児及び若年患者の曝露量の約2倍の血漿中曝露量（AUC）と関連した。イヌでは、新生児期及び発達若年期に経口投与（1日0、15、30又は100 mg/kg）すると、最高用量により成体で観察されたのと同様な肝変化が生じたが、成長、骨密度又は骨強度、神経学的検査や神経病理学的評価に悪影響はみられなかった。全体的な無影響量（1日30 mg/kg）及び発達パラメータへの悪影響に関する無影響量（1日100 mg/kg）は、推奨維持用量による小児及び若年の曝露量のそれぞれほぼ同等及び4倍の血漿中曝露量と関連した。

8.5 高齢者への投与

てんかんを対象とした二重盲検プラセボ対照試験で、65 歳以上の患者集団における BRIVIACT の有効性を適切に評価するには、これらの患者数（38 例）は不十分であった。一般に高齢患者の用量選択では、通常用量範囲の下限から開始し、低い肝、腎又は心機能の頻度が高いことや、付随する疾患又は他の薬物療法を反映させながら、賢明に検討する必要がある [臨床薬理 (12.3) を参照]。

8.6 腎機能障害患者への投与

腎機能障害患者でも、用量の調整は不要である。透析を受けている末期腎臓病患者のデータはなく、この患者集団での BRIVIACT の使用は推奨しない [臨床薬理 (12.3) を参照]。

8.7 肝機能障害患者への投与

BRIVIACT の曝露量が増加するため、全ての段階の肝機能障害で、用量調整を推奨する [用法・用量 (2.5) 及び臨床薬理 (12.3) を参照]。

9 薬物乱用及び薬物依存

9.1 規制物質

BRIVIACT にはブリーバラセタムが含まれ、これは米国ではスケジュール V の規制物質として収載されている。

9.2 乱用性

ヒトでの乱用性試験により、治療用量以上の BRIVIACT の単回投与について、アルプラゾラム（C - IV）（1.5 及び 3 mg）と比較した。推奨用量（50 mg）の BRIVIACT の単回投与では、鎮静作用や陶酔効果がアルプラゾラムよりも低かったが、治療用量を超える用量（200 及び 1000 mg）の単回投与では、他の乱用基準においてアルプラゾラムと同様であった。

9.3 依存性

併用療法のプラセボ対照試験の併合レビューでは、BRIVIACT による身体依存性や離脱症候群は認められなかった [警告及び使用上の注意 (5.5) を参照]。

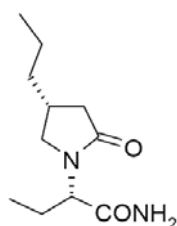
10 過量投与

ヒトにおける BRIVIACT の過量投与の臨床経験は限られている。1400 mg（最大推奨用量の 14 倍）の BRIVIACT が単回投与された患者では、傾眠及び浮動性めまいが報告された。BRIVIACT の過量投与では、副作用として回転性めまい、平衡障害、疲労、悪心、複視、不安及び徐脈が報告されている。一般に、BRIVIACT の過量投与に関連する副作用は、既知の副作用と一致している。

BRIVIACT の過量投与に対する特別な解毒剤はない。過量投与が生じた際には、あらゆる過量投与を管理するための標準医療実践を用いる。適切な気道確保、酸素吸入及び換気を実行し、心拍数、心リズム、バイタルサインのモニタリングを推奨する。BRIVIACT の過量投与の管理に関する最新情報については、認定された毒物管理センター（Poison Control Center）に問い合わせる。血液透析を用いたブリーバラセタムの除去データはないが、尿中に排泄されるブリーバラセタムの量は 10%未満であるため、血液透析による BRIVIACT のクリアランスの促進は期待できない。

11 性状

BRIVIACT（ブリーバラセタム）の化学名は(2S)-2-[(4R)-2-oxo-4-propyltetrahydro-1H-pyrrol-1-yl]butanamide である。分子式は $C_{11}H_{20}N_2O_2$ で、分子量は 212.29 である。化学構造は以下の通りである。



ブリーバラセタムは白色～淡灰白色の結晶性粉末である。水、緩衝液（pH 1.2、4.5 及び 7.4）、エタノール、メタノール及び氷酢酸に極めて溶けやすい。アセトニトリル及びアセトンには溶けやすく、トルエンにはやや溶けやすい。n-ヘキサンには極めて溶けにくい。

錠剤

BRIVIACT 錠は経口投与用で、次の不活性成分が含まれる：クロスカルメロースナトリウム、ラクトース水合物、ベタデックス（β-シクロデキストリン）、無水ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、及び下記に既定するフィルムコーティング剤：

10 mg 錠：ポリビニルアルコール、タルク、ポリエチレングリコール 3350、二酸化チタン

25 mg 錠及び 100 mg 錠：ポリビニルアルコール、タルク、ポリエチレングリコール 3350、二酸化チタン、黄色酸化鉄、黒色酸化鉄

50 mg 錠：ポリビニルアルコール、タルク、ポリエチレングリコール 3350、二酸化チタン、黄色酸化鉄、赤色酸化鉄

75 mg 錠：ポリビニルアルコール、タルク、ポリエチレングリコール 3350、二酸化チタン、黄色酸化鉄、赤色酸化鉄、黒色酸化鉄

経口服液剤

BRIVIACT 経口服液剤には 10 mg/mL のブリーバラセタムが含まれる。次の不活性成分も含まれる：クエン酸ナトリウム、無水クエン酸、メチルパラベン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、スクラロース、ソルビトール溶液、グリセリン、ラズベリー香料、精製水。

注射剤

BRIVIACT 注射剤は無色澄明の液体で、防腐剤不含の滅菌溶液として提供される。BRIVIACT 注射剤には、静脈内投与用の 10 mg/mL のブリーバラセタムが含まれる。バイアル 1 本にブリーバラセ

タム原薬が 50 mg 含まれている。バイアルには次の不活性成分も含まれる：酢酸ナトリウム三水和物（1.64 mg/mL）、氷酢酸（pH を 5.5 に調整するため）、塩化ナトリウム（9.00 mg/mL）及び注射用水。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

BRIVIACT が抗けいれん活性を発揮する正確なメカニズムは不明である。ブリーバラセタムは脳内のシナプス小胞タンパク質 2A（SV2A）に対して高い選択的親和性を示し、これが抗けいれん作用に寄与していると思われる。

12.2 薬力学

アルコールとの相互作用

健康被験者を対象とした薬物動態・薬力学相互作用試験では、BRIVIACT [200 mg（最大推奨単回用量の 2 倍）の単回投与] とエタノール（血中アルコール濃度が 60 mg/100 mL に達するように 5 時間連続静注）を同時投与すると、精神運動機能、注意及び記憶に対するアルコールの影響が増大した。BRIVIACT とエタノールの併用は、BRIVIACT のみ又はエタノールのみの場合と比較して、衝動性眼球運動のピーク速度、滑動性眼球運動、適応トラッキングパフォーマンス、ビジュアルアナログスケール（VAS）の覚醒がベースラインから大きく低下し、さらに体の揺れ及び衝動性眼球反応時間がベースラインから大きく増加した。BRIVIACT とエタノールを併用すると、一般に迅速な単語想起スコアは低くなった。

心臓電気生理学的検査

最大推奨用量の 4 倍の投与量でも、BRIVIACT は臨床的に関連する程度の QT 間隔延長を示さなかった。

12.3 薬物動態

BRIVIACT の錠剤、経口液剤及び注射剤の使用は互換性がある。ブリーバラセタムは、承認用量によって、線形かつ時間非依存的な薬物動態を示す。

ブリーバラセタムの薬物動態は、部分発作治療に単剤療法又は併用療法のいずれを用いても同様である。

吸収

ブリーバラセタムは透過性が高く、経口投与後に急速にほぼ完全吸収される。10～600 mg（用法・用量に記載された最小及び最大単回用量の範囲を超える）では、薬物動態は用量に比例する〔用法・用量（2.1）を参照〕。食事なしの錠剤の T_{max} 中央値は 1 時間（範囲：0.25～3 時間）である。高脂肪食との同時摂取では吸収が遅れるが、吸収の程度は変わらなかった。具体的には、高脂肪食とともに 50 mg 錠を服用した場合、 C_{max} （投与間隔中のブリーバラセタムの最高血漿中濃度で、曝露量の指標となる）は 37%減少し、 T_{max} は 3 時間遅延した。しかし、AUC（ブリーバラセタム血漿中濃度・時間曲線下面積、曝露量の指標となる）は、本質的に変化しなかった（5%減少）。

分布

ブリーバラセタムは血漿タンパク質に弱く結合する（20%以下）。分布容積は 0.5 L/kg で、これは体内総水分量に近い値である。ブリーバラセタムはほとんどの組織に迅速かつ均等に分布する。

除去

代謝

ブリーバラセタムは、主にアミド基の加水分解によって相当するカルボン酸代謝物を形成し、次にプロピル側鎖のヒドロキシル化によって、ヒドロキシ代謝物を形成する。加水分解反応は肝臓内外のアミダーゼによって媒介される。ヒドロキシル化経路は主に CYP2C19 によって媒介される。CYP2C19 に遺伝子変異があり、突然変異アレルを片方又は両方もつヒトでは、ヒドロキシ代謝物の産生がそれぞれ 2 倍又は 10 倍低下し、ブリーバラセタム自体の血中濃度がそれぞれ 22%又は 42%増加する。

CYP2C19 代謝不良者や CYP2C19 阻害剤を使用している患者では、用量の減量が必要な場合がある。追加のヒドロキシ酸代謝物は、ヒドロキシ代謝物上のアミド基の加水分解、又はカルボン酸代謝物上のプロピル側鎖のヒドロキシル化（主に CYP2C9）によって生成する。これら 3 種類の代謝物のいずれにも、薬理学的作用はない。

排泄

ブリーバラセタムは、主に代謝によって除去され、尿中に排泄される。代謝物を含む投与量の 95%以上が摂取後 72 時間以内に尿中に排泄される。糞便中の排泄は投与量の 1%未満である。投与量の 10%未満が未変化体のまま尿中に排泄される。投与量の 34%は、尿中にカルボン酸代謝物として排泄される。血漿中の消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は約 9 時間である。

特別な集団

年齢

小児患者（生後 2 ヶ月～16 歳未満）：生後 2 ヶ月～16 歳未満の小児患者 99 例を対象に、BRIVIACT 経口服液剤を用いて、3 週間の評価期間と 3 段階の固定用量漸増による非盲検、単群、多施設共同、薬物動態試験を実施した。これらの患者では、血漿中濃度は用量に比例することが示された。BRIVIACT の小児薬物動態プロファイルは、生後 2 ヶ月から 22 歳までの成人及び小児てんかん患者 255 例に、静注用注射剤、経口服液剤又は経口錠剤の製剤を投与した 3 件の非盲検試験によるスパースな血漿中濃度データを用いて、母集団薬物動態解析により決定した。

生後 1 ヶ月～16 歳未満の小児患者で、有効用量の BRIVIACT を投与した成人で観察されるのと同程度のブリーバラセタム曝露量を達成するには、体重に基づく用法・用量が必要である [用法・用量 (2.2) 参照]。血漿クリアランスの推定値は、11、20 及び 50 kg の体重の小児患者の場合、それぞれ 1.09、1.81、3.11 L/h であった。対照的に、成人患者（体重 70 kg）の血漿クリアランスは 3.58 L/h と推定された。

高齢者集団：高齢者（65～79 歳、クレアチニンクリアランス：53～98 mL/min/1.73 m²）を対象に、BRIVIACT 200 mg を 1 日 2 回投与（最大推奨用量の 2 倍）した試験では、ブリーバラセタムの血漿中半減期は、65～75 歳の患者群で 7.9 時間、75 歳超の患者群では 9.3 時間であった。ブリーバラセタムの定常状態血漿クリアランスは、若年の健康被験者対照群（0.83 mL/min/kg）よりもわずかに低かった（0.76 mL/min/kg）。

性別

ブリーバラセタムの薬物動態に男女差は認められなかった。

人種／民族

白人患者と非白人患者を比較した母集団薬物動態解析では、薬物動態に有意差は認められなかった。

腎機能障害

重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス：30 mL/min/1.73 m²未満、透析は不要）の成人被験者を対象とした試験では、ブリーバラセタムの血漿 AUC は健康被験者の対照群と比べて中程度に増加（21%）しただけであったが、酸代謝物、ヒドロキシ代謝物及びヒドロキシ酸代謝産物の AUC はそれぞれ 3 倍、4 倍及び 21 倍に増加し、これらの不活性代謝物の腎クリアランスは 1/10 に減少した。ブリーバラセタムは、血液透析を受けている患者での試験はない [特別な集団での使用 (8.6) を参照]。

肝機能障害

チャイルド・ピュー分類のグレード A、B 及び C の肝硬変の成人被験者を対象とした薬物動態試験では、対応させた健康被験者の対照群と比較して、ブリーバラセタム曝露量がそれぞれ 50、57 及び 59%増加した。小児患者でのブリーバラセタムの薬物動態に対する肝機能障害の影響は、成人で観察されるものと同等と予想される [用法・用量 (2.5) 及び特別な集団での使用 (8.7) を参照]。

薬物相互作用試験

薬物相互作用の *in vitro* 評価

薬物-代謝酵素の阻害

ブリーバラセタムは CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2D6 又は 3A4 を阻害しない。ブリーバラセタムは CYP2C19 を弱く阻害するが、ヒトでは CYP2C19 の有意な阻害は予想されない。ブリーバラセタムはエポキシド加水分解酵素 (IC₅₀ = 8.2 µM) の阻害剤で、*in vivo* でこの酵素を阻害することが示唆される。

薬物-代謝酵素の誘導

濃度 10 µM までのブリーバラセタムは、CYP1A2、2B6、2C9、2C19、3A4、及びエポキシド加水分解酵素の mRNA 発現にほとんど又はまったく変化を生じさせなかった。ブリーバラセタムが *in vivo* でこれらの酵素を誘導する可能性は低い。

輸送体

ブリーバラセタムは P-gp、MRP1 又は MRP2 の基質ではない。BCRP、BSEP、MATE1、MATE2/K、MRP2、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3 又は P-gp を阻害又は弱く阻害することもなく、ブリーバラセタムが *in vivo* でこれらの輸送体を阻害する可能性が低いことが示唆される。

薬物相互作用の in vivo 評価抗てんかん薬 (AED) との薬物相互作用試験

BRIVIACT (1 日 2 回 25～100 mg) と他の AED との潜在的相互作用について、全ての第 II 相及び第 III 相試験の血漿中薬物濃度の併合解析、及び部分発作の併用療法を対象とした第 III 相プラセボ対照試験の母集団曝露-反応解析で検討した。いずれの相互作用によっても、BRIVIACT の用量に変更は不要であった。カルバマゼピン及びフェニトインとの相互作用は臨床的に重要な可能性がある [薬物相互作用 (7.2) 及び (7.3) を参照]。表 5 に、これらの相互作用を要約する。

表 5 : BRIVIACT と併用抗てんかん薬との薬物相互作用

併用 AED	AED の BRIVIACT への影響	BRIVIACT の AED への影響
カルバマゼピン	血漿中濃度の 26%低下	カルバマゼピンにはなし カルバマゼピン-エポキシド代謝物*の増加 [薬物相互作用 (7.2) を参照]
ラコサミド	データなし	なし
ラモトリギン	なし	なし
レベチラセタム	なし	なし
オクスカルバゼピン	なし	活性モノヒドロキシ誘導体 (MHD) にはなし
フェノバルビタール	血漿中濃度の 19%低下	なし
フェニトイン	血漿中濃度の 21%低下	血漿中濃度の最高 20%の上昇 [薬物相互作用 (7.3) を参照] **
プレガバリン	データなし	なし
トピラマート	なし	なし
バルプロ酸	なし	なし
ゾニサミド	データなし	なし

* ブリーバラセタムはエポキシド加水分解酵素の可逆的阻害剤で、カルバマゼピンの活性代謝物であるカルバマゼピン-エポキシド濃度を上昇させる。BRIVIACT 100 mg の 1 日 2 回投与で、カルバマゼピン-エポキシドの血漿中濃度が 198%まで上昇した。

**治療用量を超える 1 日 400 mg のブリーバラセタムでは、フェニトインの血漿中濃度が 20%上昇した。

その他の薬物相互作用試験その他の薬剤の BRIVIACT への影響

CYP 阻害剤又は輸送体阻害剤と併用しても、ブリーバラセタムの曝露量に有意な影響を及ぼす可能性は低い。

リファンピンの併用はブリーバラセタムの血漿中濃度を 45%低下させる。これはおそらく CYP2C19 誘導の結果である [用法・用量 (2.6) 及び薬物相互作用 (7.1) を参照]。

経口避妊薬

エチニルエストラジオール (0.03 mg) 及びレボノルゲストレル (0.15 mg) を含む経口避妊薬と、BRIVIACT 200 mg の 1 日 2 回投与 (1 日最大推奨用量の 2 倍) を併用すると、エストロゲン及びプロゲステンの AUC がそれぞれ 27%及び 23%減少したが、排卵抑制に影響はなかった。しかし、エチニルエストラジオール (0.03 mg) 及びレボノルゲストレル (0.15 mg) を含む経口避妊薬と、BRIVIACT 50 mg の 1 日 2 回投与を併用しても、いずれの物質の薬物動態にも有意な影響はなかった。この相互作用は臨床的に重要とは思われない。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性・遺伝毒性・受胎能への影響

がん原性

マウスにおけるがん原性試験で、ブリーバラセタム（1日0、400、550又は700 mg/kg）を104週間経口投与すると、高用量の700及び550 mg/kgで、雄マウスの肝腫瘍（肝細胞腺腫及び肝細胞癌）の発生率が増加した。肝腫瘍の増加とは関連しない用量（400 mg/kg）では、血漿中曝露量（AUC）が、1日200 mgの最大推奨用量（MRD）によるヒト曝露量と同程度となった。104週間のラットへの経口投与（1日0、150、230、450又は700 mg/kg）では、試験した最高用量の雌ラットで胸腺腫瘍（良性胸腺腫）の発生率が増加した。胸腺腫瘍の増加に関連しない高用量では、血漿中曝露量はMRDによるヒト曝露量の約9倍となった。

遺伝毒性

ブリーバラセタムは *in vitro*（Ames 試験、マウスリンパ腫、CHO 染色体異常）及び *in vivo*（ラット骨髄小核試験）での遺伝毒性は陰性であった

受胎能への影響

雌雄ラットの交尾前及び交尾中、さらに妊娠初期にブリーバラセタム（1日0、100、200又は400 mg/kg）を経口投与したが、受胎能に悪影響はなかった。試験した最高用量では、血漿中曝露量がMRDによるヒト曝露量の約6倍（雄）及び約13倍（雌）と関連した。

14 臨床試験

二次性全般化の有無にかかわらず、部分発作に対する BRIVIACT の有効性は、3 固定用量、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験（試験 1、2 及び 3）で確立されている。これらの試験には 1550 例の患者が含まれた。登録した患者は、1 ないし 2 種類の抗てんかん薬（AED）の併用では部分発作を十分にコントロールできない患者である。これらの試験のそれぞれで、患者の 72～86%は、迷走神経刺激療法の有無にかかわらず、2 種類以上の AED を併用していた。3 試験全体のベースラインの発作頻度中央値は、28 日あたり 9 回であった。患者の平均てんかん罹患期間は約 23 年であった。

全ての試験に 8 週間のベースライン期間があり、その間に患者には、少なくとも 8 回部分発作が生じる必要があった。ベースライン期間後に 12 週間の治療期間が続いた。これらの試験に用量調整期間はなかった。試験 1 では、1 日用量 50 及び 100 mg の BRIVIACT をプラセボと比較した。試験 2 では、1 日用量 50 mg の BRIVIACT をプラセボと比較した。試験 3 では、1 日用量 100 及び 200 mg の BRIVIACT をプラセボと比較した。BRIVIACT を 1 日 2 回均等に分割して投与した。BRIVIACT 投与の中止の際には、25、50 及び 100 mg を 1 日 2 回投与した患者では、それぞれ 1、2 及び 4 週間にわたり用量を段階的に減量した。

試験 1 及び試験 2 の主要有効性評価項目は、プラセボと比較した 7 日間の部分発作頻度の減少率（%）であるが、試験 3 の主要評価項目は、プラセボと比較した 28 日間の部分発作頻度の減少率（%）であった。3 試験全てで、統計学的有意性の基準は $p < 0.05$ とした。表 6 では、各試験の試験実施計画書で既定した 7 日間及び 28 日間の発作頻度の有効性評価に基づき、主要有効性評価であるプラセボと比較した発作頻度の変化率（%）を示す。

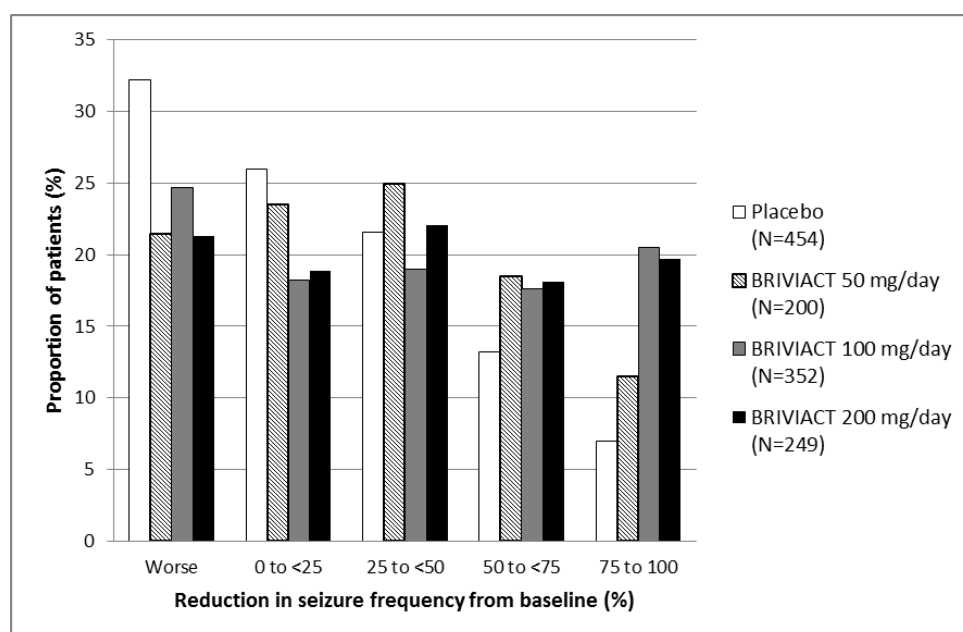
表 6：プラセボと比較した部分発作頻度の減少率（試験 1、2、3）

	プラセボと比較した減少率 (%)
試験 1^a	
プラセボ (100 例)	-----
1 日 50 mg (99 例)	9.5
1 日 100 mg (100 例)	17.0
試験 2^a	
プラセボ (96 例)	-----
1 日 50 mg (101 例)	16.9*
試験 3^b	
プラセボ (259 例)	-----
1 日 100 mg (252 例)	25.2*
1 日 200 mg (249 例)	25.7*

* $\alpha = 0.05$ の検定手法に基づく統計学的有意性^a 7 日間の発作頻度に基づく^b 28 日間の発作頻度に基づく

図 1 は、3 件の重要試験を併合した全ての患者について、28 日間の部分発作頻度のベースラインからの減少に関するカテゴリー別の患者の割合 (%) を示している。発作頻度が増加した患者は、左側に「増悪」として示す。ベースラインの部分発作頻度からの減少率 (%) で改善した患者を、右端の 4 カテゴリー別に示す。

図 1：二重盲検の 3 試験全体における発作への BRIVIACT とプラセボの効果のカテゴリー別患者の割合



レベチラセタムによる治療

1 日用量 50 及び 100 mg の BRIVIACT を評価した試験 1 及び試験 2 では、患者の約 20%がレベチラセタムと併用していた。患者数は限られるが、BRIVIACT をレベチラセタムに追加しても、追加の有益性はなかった。

レベチラセタム併用患者は 1 日用量 100 及び 200 mg を評価した試験 3 からは除外されたが、本試験の患者の約 54%にレベチラセタム治療歴があった。

16 供給方法／貯法及び取り扱い**16.1 供給方法**BRIVIACT 錠

- 10 mg：白色～淡灰白色の円形フィルムコート錠で片面に「u10」と刻印されている。次のように供給される。
60 錠入りボトル NDC 50474-370-66
- 25 mg：灰色の楕円形フィルムコート錠で片面に「u25」と刻印されている。次のように供給される。
60 錠入りボトル NDC 50474-470-66
100 錠入りの単位用量紙箱 NDC 50474-470-09
- 50 mg：黄色の楕円形フィルムコート錠で片面に「u50」と刻印されている。次のように供給される。
60 錠入りボトル NDC 50474-570-66
100 錠入りの単位用量紙箱 NDC 50474-570-09
- 75 mg：紫色の楕円形フィルムコート錠で片面に「u75」と刻印されている。次のように供給される。
60 錠入りボトル NDC 50474-670-66
- 100 mg：緑灰色の楕円形フィルムコート錠で片面に「u100」と刻印されている。次のように供給される。
60 錠入りボトル NDC 50474-770-66
100 錠入りの単位用量紙箱 NDC 50474-770-09

BRIVIACT 経口液剤

- 10 mg/mL はわずかに粘性があり、無色澄明～黄色がかったラズベリー風味の液体。琥珀色のガラス瓶入りで供給される。
300 mL ボトル NDC 50474-870-15

BRIVIACT 注射剤

- 50 mg/5 mL は無色澄明の滅菌溶液で、無色の使い切り用ガラスバイアル入りで供給される。
バイアル 10 本入り紙箱 NDC 50474-970-75

16.2 貯法

25° C (77°F) で保管する。15～30°C (59～86°F) の範囲は可（米国薬局方「Controlled Room Temperature」を参照）。ブリビアクト注射剤又は経口液剤は凍結させないこと。

開封後 5 ヶ月経ってもボトルに残っている BRIVIACT 経口液剤は、未使用でも廃棄すること。

BRIVIACT 注射剤バイアルは使い切りである [用法・用量 (2.3) を参照]。

17 患者への説明事項に関する情報

FDA 承認の患者向け医薬品ガイドを参照のこと。医薬品ガイドは本剤に添付されているが、BRIVIACT のウェブサイト (www.briviact.com) 又は電話 (1-844-599-2273) でも入手できる。

自殺行為及び自殺念慮

患者、介護者、家族には、BRIVIACT を含む抗てんかん薬によって自殺念慮や自殺行為のリスクが高まる可能性について説明し、うつ症状の発現又は悪化、気分又は行動の不自然な変化、自殺念慮、自殺行為又は自傷念慮が発現した場合には、注意が必要であることを説明する。患者、介護者、家族には、懸念される行動は直ちに医療従事者に報告するように説明すること [警告及び使用上の注意 (5.1) を参照]。

神経学的副作用

BRIVIACT は傾眠、疲労、浮動性めまい及び歩行障害を引き起こすことを患者に説明する。これらの副作用が観察された場合、治療初期のことが多いが、いかなる場合にも起こりうる。BRIVIACT が自動車の運転や機械操作に対して悪影響を及ぼすか否かを判断するための十分な使用経験が得られるまでは、患者に対しそれらの作業に従事しないように説明する [警告及び使用上の注意 (5.2) を参照]。

精神医学的副作用

BRIVIACT は行動の変化（攻撃性、激越、怒り、不安及び易刺激性など）及び精神病症状を引き起こすことを患者に説明する。これらの症状は直ちに医療従事者に報告するように患者に説明する [警告及び使用上の注意 (5.3) を参照]。

過敏症：気管支痙攣及び血管浮腫

BRIVIACT によって、気管支痙攣や血管浮腫などの過敏症症状が生じる可能性があることを患者に説明する。過敏症の徴候や症状がみられた場合は、直ちに医療を受けるように指示する [警告及び使用上の注意 (5.4) を参照]。

抗てんかん薬の中止

患者には、医療従事者に相談せずに BRIVIACT の使用を中止しないように説明すること。通常、中止による発作頻度とてんかん重積状態の増加を抑えるため、BRIVIACT の中止は段階的に行う [警告及び使用上の注意 (5.5) を参照]。

妊娠

BRIVIACT 療法中に妊娠した場合又は妊娠する予定がある場合は、主治医に通知するよう患者に説明する。妊娠した場合は、北米の登録窓口「North American Antiepileptic Drug (NAAED) pregnancy

registry」への登録を患者に勧めることが望ましい。この登録試験では、妊娠中の抗てんかん薬の安全性情報を収集している [特別な集団での使用 (8.1) を参照]。

授乳

患者には、BRIVIACT の有効成分であるブリーバラセタムが母乳中に存在することを説明する。母乳育児又は授乳の予定がある場合は、医療従事者に相談するように指示する [特別な集団での使用 (8.2) を参照]。

投与手順

患者には、BRIVIACT は食事の有無にかかわらず服用できることを説明する。BRIVIACT 錠は液体とともにそのまま飲みこむこと。嚙んだり砕いたりしないよう患者に指示する [用法・用量 (2.2) を参照]。

BRIVIACT 経口液剤の計量には、家庭用のティースプーンではなく、校正された計量器具を使用するよう患者に説明する。開封後 5 ヶ月経ってもボトルに残っている BRIVIACT 経口液剤は、未使用でも廃棄するよう患者に説明する [用法・用量 (2.2) を参照]。

BRIVIACT 錠、BRIVIACT 経口液剤、BRIVIACT 注射剤の製造販売元
UCB, Inc.

Smyrna, GA 30080

BRIVIACT® is a registered trademark of the UCB Group of Companies.

©2023, UCB, Inc., Smyrna, GA 30080

All rights reserved.

1.6.2.3 欧州製品特性概要：錠剤及び注射剤（原文）

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Briviact 10 mg film-coated tablets
Briviact 25 mg film-coated tablets
Briviact 50 mg film-coated tablets
Briviact 75 mg film-coated tablets
Briviact 100 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Briviact 10 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains 10 mg brivaracetam.

Briviact 25 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains 25 mg brivaracetam.

Briviact 50 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains 50 mg brivaracetam.

Briviact 75 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains 75 mg brivaracetam.

Briviact 100 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains 100 mg brivaracetam.

Excipient(s) with known effect:

Briviact 10 mg film-coated tablets

Each 10 mg film-coated tablet contains 88 mg lactose.

Briviact 25 mg film-coated tablets

Each 25 mg film-coated tablet contains 94 mg lactose.

Briviact 50 mg film-coated tablets

Each 50 mg film-coated tablet contains 189 mg lactose.

Briviact 75 mg film-coated tablets

Each 75 mg film-coated tablet contains 283 mg lactose.

Briviact 100 mg film-coated tablets

Each 100 mg film-coated tablet contains 377 mg lactose.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet)

Briviact 10 mg film-coated tablets

White to off-white, round film-coated tablets of 6.5 mm in diameter and debossed with 'u10' on one side.

Briviact 25 mg film-coated tablets

Grey, oval film-coated tablets with dimensions of 8.9 mm x 5.0 mm and debossed with 'u25' on one side.

Briviact 50 mg film-coated tablets

Yellow, oval film-coated tablets with dimensions of 11.7 mm x 6.6 mm and debossed with 'u50' on one side.

Briviact 75 mg film-coated tablets

Purple, oval film-coated tablets with dimensions of 13.0 mm x 7.3 mm debossed with 'u75' on one side.

Briviact 100 mg film-coated tablets

Green-grey, oval film-coated tablets with dimensions of 14.5 mm x 8.1 mm and debossed with 'u100' on one side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Briviact is indicated as adjunctive therapy in the treatment of partial onset seizures with or without secondary generalisation in adults, adolescents and children from 2 years of age with epilepsy.

4.2 Posology and method of administration

Posology

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

The recommended posology for adults, adolescents and children from 2 years of age is summarised in the following table. The dose should be administered in two equally divided doses, approximately 12 hours apart.

Recommended starting dose	Recommended maintenance dose	Therapeutic dose range*
Adolescents and children weighing 50 kg or more, and adults		
50 mg/day (or 100 mg/day)**	100 mg/day	50 - 200 mg/day
Adolescents and children weighing from 20 kg to less than 50 kg		
1 mg/kg/day (up to 2 mg/kg/day)**	2 mg/kg/day	1 – 4 mg/kg/day
Children weighing from 10 kg to less than 20 kg		
1 mg/kg/day (up to 2.5 mg/kg/day)**	2.5 mg/kg/day	1 – 5 mg/kg/day

* Based on individual patient response, the dose may be adjusted within this effective dose range.

** Based on physician's assessment of need for seizure control

Adults

The recommended starting dose is either 50 mg/day or 100 mg/day based on physician's assessment of required seizure reduction versus potential side effects. Based on individual patient response and tolerability, the dose may be adjusted in the effective dose range of 50 mg/day to 200 mg/day.

Adolescents and children weighing 50 kg or more

The recommended starting dose is 50 mg/day. Brivaracetam may also be initiated at 100 mg/day based on physician's assessment of need for seizure control. The recommended maintenance dose is 100 mg/day. Based on individual patient response, the dose may be adjusted in the effective dose range of 50 mg/day to 200 mg/day.

Adolescents and children weighing from 20 kg to less than 50 kg

The recommended starting dose is 1 mg/kg/day. Brivaracetam may also be initiated at doses up to 2 mg/kg/day based on physician's assessment of need for seizure control. The recommended maintenance dose is 2 mg/kg/day. Based on individual patient response, the dose may be adjusted in the effective dose range of 1 mg/kg/day to 4 mg/kg/day.

Children weighing from 10 kg to less than 20 kg

The recommended starting dose is 1 mg/kg/day. Brivaracetam may also be initiated at doses up to 2.5 mg/kg/day based on physician's assessment of need for seizure control. The recommended maintenance dose is 2.5 mg/kg/day. Based on individual patient response, the dose may be adjusted in the effective dose range of 1 mg/kg/day to 5 mg/kg/day.

Missed doses

If patients missed one dose or more, it is recommended that they take a single dose as soon as they remember and take the following dose at the usual morning or evening time. This may avoid the brivaracetam plasma concentration falling below the efficacy level and prevent breakthrough seizures from occurring.

Discontinuation

For patients from 16 years of age, if brivaracetam has to be discontinued, it is recommended that the dose is reduced gradually by 50 mg/day on a weekly basis.

For patients below the age of 16 years, if brivaracetam has to be discontinued, it is recommended that the dose is reduced by a maximum of half the dose every week until a dose of 1 mg/kg/day (for patients with a body weight less than 50 kg) or 50 mg/day (for patients with body weight of 50 kg or more) is reached.

After 1 week of treatment at 50 mg/day, a final week of treatment at the dose of 20 mg/day is recommended.

Special populations

Elderly (65 years of age and above)

No dose adjustment is needed in elderly patients (see section 5.2).

The clinical experience in patients ≥ 65 years is limited.

Renal impairment

No dose adjustment is needed in patients with impaired renal function (see section 5.2). Brivaracetam is not recommended in end-stage renal disease patients undergoing dialysis due to lack of data.

Based on data in adults, no dose adjustment is necessary in paediatric patients with impaired renal function. No clinical data are available in paediatric patients with renal impairment.

Hepatic impairment

Exposure to brivaracetam was increased in adult patients with chronic liver disease.

In patients with hepatic impairment, the following adjusted doses, administered in 2 divided doses, approximately 12 hours apart, are recommended for all stages of hepatic impairment (see sections 4.4 and 5.2). No clinical data are available in paediatric patients with hepatic impairment.

Age and body weight	Recommended starting dose	Recommended maximum daily dose
Adolescents and children weighing 50 kg or more, and adults	50 mg/day	150 mg/day
Adolescents and children weighing from 20 kg to less than 50 kg	1 mg/kg/day	3 mg/kg/day
Children weighing from 10 kg to less than 20 kg	1 mg/kg/day	4 mg/kg/day

Paediatric patients less than 2 years of age

The efficacy of brivaracetam in paediatric patients aged less than 2 years has not yet been established. Currently available data are described in section 4.8, 5.1, and 5.2 but no recommendation on a posology can be made.

Method of administration

Brivaracetam film-coated tablets must be taken orally and swallowed in whole with liquid and may be taken with or without food (see section 5.2). Patients not being able to swallow tablets in whole or patients for whom the dose can not be met with the use of whole tablets should use Briviact 10 mg/ml oral solution.

4.3 Contraindications

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

4.4 Special warnings and precautions for use

Suicidal ideation and behaviour

Suicidal ideation and behaviour have been reported in patients treated with anti-epileptic drugs (AEDs), including brivaracetam, in several indications. A meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical studies of AEDs has also shown a small increased risk of suicidal ideation and behaviour. The mechanism of this risk is not known and the available data do not exclude the possibility of an increased risk for brivaracetam.

Patients should be monitored for signs of suicidal ideation and behaviours and appropriate treatment should be considered. Patients (and caregivers of patients) should be advised to seek medical advice should any signs of suicidal ideation or behaviour emerge. See also section 4.8, paediatric data.

Hepatic impairment

There are limited clinical data on the use of brivaracetam in patients with pre-existing hepatic impairment. Dose adjustments are recommended for patients with hepatic impairment (see section 4.2).

Excipients

Lactose intolerance

Brivaracetam film-coated tablets contain lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, total lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

Sodium content

Brivaracetam film-coated tablets contain less than 1 mmol sodium (23mg) per tablet, that is to say essentially 'sodium free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Formal interaction studies have only been performed in adults.

Pharmacodynamic interactions

Concomitant treatment with levetiracetam

In the clinical studies, although the numbers were limited, there was no observed benefit of brivaracetam versus placebo in patients taking levetiracetam concurrently. No additional safety or tolerability concern was observed (see section 5.1).

Interaction with alcohol

In a pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction study between brivaracetam 200 mg single dose and ethanol 0.6 g/L continuous infusion in healthy subjects, there was no pharmacokinetic interaction, but brivaracetam approximately doubled the effect of alcohol on psychomotor function, attention and memory. Intake of brivaracetam with alcohol is not recommended.

Pharmacokinetic interactions

Effects of other medicinal products on the pharmacokinetics of brivaracetam

In vitro data suggest that brivaracetam has a low interaction potential. The main disposition pathway of brivaracetam is by CYP-independent hydrolysis. A second disposition pathway involves hydroxylation mediated by CYP2C19 (see section 5.2).

Brivaracetam plasma concentrations may increase when coadministered with CYP2C19 strong inhibitors (e.g. fluconazole, fluvoxamine), but the risk of a clinically relevant CYP2C19-mediated interaction is considered to be low. Limited clinical data are available implying that coadministration of cannabidiol may increase the plasma exposure of brivaracetam, possibly through CYP2C19 inhibition, but the clinical relevance is uncertain.

Rifampicin

In healthy subjects, coadministration with the strong enzyme inducer rifampicin (600 mg/day for 5 days), decreased brivaracetam area under the plasma concentration curve (AUC) by 45 %. Prescribers should consider adjusting the brivaracetam dose in patients starting or ending treatment with rifampicin.

Strong enzyme inducing AEDs

Brivaracetam plasma concentrations are decreased when coadministered with strong enzyme inducing AEDs (carbamazepine, phenobarbital, phenytoin) but no dose adjustment is required (see table 1).

Other enzyme inducers

Other strong enzyme inducers (such as St John's wort (*Hypericum perforatum*)) may also decrease the systemic exposure of brivaracetam. Therefore, starting or ending treatment with St John's wort should be done with caution.

Effects of brivaracetam on other medicinal products

Brivaracetam given 50 or 150 mg/day did not affect the AUC of midazolam (metabolised by CYP3A4). The risk of clinically relevant CYP3A4 interactions is considered to be low.

In vitro studies have shown that brivaracetam exhibits little or no inhibition of CYP450 isoforms except for CYP2C19. Brivaracetam may increase plasma concentrations of medicinal products metabolised by CYP2C19 (e.g. lansoprazole, omeprazole, diazepam). When tested *in vitro* brivaracetam did not induce CYP1A1/2 but induced CYP3A4 and CYP2B6. No CYP3A4 induction was found *in vivo* (see midazolam above). CYP2B6 induction has not been investigated *in vivo* and brivaracetam may decrease plasma concentrations of medicinal products metabolised by CYP2B6 (e.g. efavirenz). *In vitro* interaction studies to determine the potential inhibitory effects on transporters concluded that there were no clinically relevant effects, except for OAT3. *In vitro*, Brivaracetam inhibits OAT3 with a half maximal inhibitory concentration 42-fold higher than the C_{max} at the highest clinical dose. Brivaracetam 200mg/day may increase plasma concentrations of medicinal products transported by OAT3.

Antiepileptic drugs

Potential interactions between brivaracetam (50 mg/day to 200 mg/day) and other AEDs were investigated in a pooled analysis of plasma drug concentrations from all phase 2-3 studies, in a population pharmacokinetic analysis of placebo-controlled phase 2-3 clinical studies, and in dedicated drug-drug interaction studies (for the following AEDs: carbamazepine, lamotrigine, phenytoin and topiramate). The effect of the interactions on the plasma concentration is summarised in table 1 (increase is indicated as “↑” and decrease as “↓”, area under the plasma concentration versus time curve as “AUC”, maximum observed concentration as C_{max}).

Table 1: Pharmacokinetic interactions between brivaracetam and other AEDs

AED coadministered	Influence of AED on brivaracetam plasma concentration	Influence of brivaracetam on AED plasma concentration
Carbamazepine	AUC 29 % ↓ C_{max} 13 % ↓ No dose adjustment required	Carbamazepine - None Carbamazepine-epoxide ↑ (See below) No dose adjustment required.
Clobazam	No data available	None
Clonazepam	No data available	None
Lacosamide	No data available	None
Lamotrigine	None	None
Levetiracetam	None	None
Oxcarbazepine	None	None (monohydroxy derivative, MHD)
Phenobarbital	AUC 19 % ↓ No dose adjustment required	None
Phenytoin	AUC 21 % ↓ No dose adjustment required	None ^a AUC 20% ↑ ^a C_{max} 20% ↑
Pregabalin	No data available	None
Topiramate	None	None
Valproic acid	None	None
Zonisamide	No data available	None

^a based on a study involving the administration of a supratherapeutic dose of 400 mg/day brivaracetam.

Carbamazepine

Brivaracetam is a moderate reversible inhibitor of epoxide hydrolase resulting in an increased concentration of carbamazepine epoxide, an active metabolite of carbamazepine. In controlled clinical studies, the carbamazepine epoxide plasma concentration increased by a mean of 37 %, 62 % and 98 % with little variability at brivaracetam doses of 50 mg/day, 100 mg/day and 200 mg/day respectively. No safety risks were observed. There was no additive effect of brivaracetam and valproate on the AUC of carbamazepine epoxide.

Oral contraceptives

Co-administration of brivaracetam (100 mg/day) with an oral contraceptive containing ethinylestradiol (0.03 mg) and levonorgestrel (0.15 mg) did not influence the pharmacokinetics of either substance. When brivaracetam was coadministered at a dose of 400 mg/day (twice the recommended maximum daily dose) with an oral contraceptive containing ethinylestradiol (0.03 mg) and levonorgestrel (0.15 mg), a reduction in oestrogen and progestin AUCs of 27 % and 23 %, respectively, was observed without impact on suppression of ovulation. There was generally no change in the concentration-time profiles of the endogenous markers estradiol, progesterone, luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), and sex hormone binding globulin (SHBG).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

Physicians should discuss family planning and contraception with women of childbearing potential taking brivaracetam (see Pregnancy).

If a woman decides to become pregnant, the use of brivaracetam should be carefully re-evaluated.

Pregnancy

Risk related to epilepsy and antiepileptic medicinal products in general

For all anti-epileptic drugs, it has been shown that in the offspring of treated women with epilepsy, the prevalence of malformations is two to three times greater than the rate of approximately 3 % in the general population. In the treated population, an increase in malformations has been noted with polytherapy; however, the extent to which the treatment and/or the underlying condition is responsible has not been elucidated. Discontinuation of anti-epileptic treatments may result in exacerbation of the disease which could be harmful to the mother and the foetus.

Risk related to brivaracetam

There is a limited amount of data from the use of brivaracetam in pregnant women. There is no data on placental transfer in humans, but brivaracetam was shown to readily cross the placenta in rats (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Animal studies did not detect any teratogenic potential of brivaracetam (see section 5.3).

In clinical studies, brivaracetam was used as adjunctive therapy and when it was used with carbamazepine, it induced a dose-related increase in the concentration of the active metabolite, carbamazepine-epoxide (see section 4.5). There is insufficient data to determine the clinical significance of this effect in pregnancy.

As a precautionary measure, brivaracetam should not be used during pregnancy unless clinically necessary i.e. (if the benefit to the mother clearly outweighs the potential risk to the foetus).

Breast-feeding

Brivaracetam is excreted in human breast milk. A decision should be made whether to discontinue breastfeeding or to discontinue brivaracetam, taking into account the benefit of the medicinal product to the mother. In case of co-administration of brivaracetam and carbamazepine, the amount of

carbamazepine-epoxide excreted in breast milk could increase. There is insufficient data to determine the clinical significance.

Fertility

No human data on the effect of brivaracetam on fertility are available. In rats, there was no effect on fertility with brivaracetam (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Brivaracetam has minor or moderate influence on the ability to drive and use machines.

Due to possible differences in individual sensitivity some patients might experience somnolence, dizziness, and other central nervous system (CNS) related symptoms. Patients should be advised not to drive a car or to operate other potentially hazardous machines until they are familiar with the effects of brivaracetam on their ability to perform such activities.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most frequently reported adverse reactions (>10 %) with brivaracetam treatment were: somnolence (14.3 %) and dizziness (11.0 %). They were usually mild to moderate in intensity. Somnolence and fatigue were reported at a higher incidence with increasing dose.

The discontinuation rate due to adverse reactions was 3.5 %, 3.4 % and 4.0 % for patients randomized to brivaracetam at respectively the dose of 50 mg/day, 100 mg/day and 200 mg/day and 1.7 % for patients randomized to placebo. The adverse reactions most frequently resulting in discontinuation of brivaracetam therapy were dizziness (0.8 %) and convulsion (0.8 %).

Tabulated list of adverse reactions

In the table below, adverse reactions, which were identified based on review of the three placebo-controlled, fixed-dose studies safety database in subjects ≥ 16 years of age, are listed by System Organ Class and frequency.

The frequencies are defined as follows: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

System organ class	Frequency	Adverse reactions from clinical studies
Infections and infestations	Common	Influenza
Blood and lymphatic system disorders	Uncommon	Neutropenia
Immune system disorders	Uncommon	Type I hypersensitivity
Metabolism and nutrition disorders	Common	Decreased appetite
Psychiatric disorders	Common	Depression, anxiety, insomnia, irritability
	Uncommon	Suicidal ideation, psychotic disorder, aggression, agitation
Nervous system disorders	Very common	Dizziness, somnolence
	Common	Convulsion, vertigo
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Common	Upper respiratory tract infections, cough
Gastrointestinal disorders	Common	Nausea, vomiting, constipation

System organ class	Frequency	Adverse reactions from clinical studies
General disorders and administration site conditions	Common	Fatigue

Description of selected adverse reactions

Neutropenia has been reported in 0.5 % (6/1099) brivaracetam patients and 0 % (0/459) placebo patients. Four of these subjects had decreased neutrophil counts at baseline, and experienced additional decrease in neutrophil counts after initiation of brivaracetam treatment. None of the 6 cases of neutropenia were severe, required any specific treatment or led to discontinuation of brivaracetam and none had associated infections.

Suicidal ideation has been reported in 0.3 % (3/1099) brivaracetam patients and 0.7 % (3/459) placebo patients. In the short-term clinical studies of brivaracetam in epilepsy patients, there were no cases of completed suicide and suicide attempt, however both have been reported in open-label extension studies (see section 4.4).

Reactions suggestive of immediate (Type I) hypersensitivity have been reported in a small number of brivaracetam patients (9/3022) during clinical development.

Paediatric population

The safety profile of brivaracetam observed in children from 1 month of age was consistent with the safety profile observed in adults. In the open label, uncontrolled, long-term studies suicidal ideation was reported in 4.7 % of paediatric patients assessed from 6 years onwards (more common in adolescents) compared with 2.4 % of adults and behavioural disorders were reported in 24.8 % of paediatric patients compared with 15.1 % of adults. The majority of events were mild or moderate in intensity, were non-serious, and did not lead to discontinuation of study drug. An additional adverse reaction reported in children was psychomotor hyperactivity (4.7 %).

No specific pattern of adverse event (AE) was identified in children from 1 month to < 4 years of age when compared to older paediatric age groups. No significant safety information was identified indicating the increasing incidence of a particular AE in this age group. As data available in children younger than 2 years of age is limited, brivaracetam is not indicated in this age range. Limited clinical data are available in neonates.

Elderly

Of the 130 elderly subjects enrolled in the brivaracetam phase 2/3 development program (44 with epilepsy), 100 were 65-74 years of age and 30 were 75-84 years of age. The safety profile in elderly patients appears to be similar to that observed in younger adult patients.

Reporting of suspected adverse reactions

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

4.9 Overdose

Symptoms

There is limited clinical experience with brivaracetam overdose in humans. Somnolence and dizziness have been reported in a healthy subject taking a single dose of 1,400 mg of brivaracetam.

The following adverse reactions were reported with brivaracetam overdose: nausea, vertigo, balance disorder, anxiety, fatigue, irritability, aggression, insomnia, depression, and suicidal ideation in the post-marketing experience. In general, the adverse reactions associated with brivaracetam overdose were consistent with the known adverse reactions.

Management of overdose

There is no specific antidote for overdose with brivaracetam. Treatment of an overdose should include general supportive measures. Since less than 10 % of brivaracetam is excreted in urine, haemodialysis is not expected to significantly enhance brivaracetam clearance (see section 5.2).

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antiepileptics, other antiepileptics, ATC code: N03AX23

Mechanism of action

Brivaracetam displays a high and selective affinity for synaptic vesicle protein 2A (SV2A), a transmembrane glycoprotein found at presynaptic level in neurons and in endocrine cells. Although the exact role of this protein remains to be elucidated it has been shown to modulate exocytosis of neurotransmitters. Binding to SV2A is believed to be the primary mechanism for brivaracetam anticonvulsant activity.

Clinical efficacy and safety

The efficacy of brivaracetam for the adjunctive therapy of partial onset seizures (POS) was established in 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multi-center clinical studies in subjects 16 years of age and older. The daily dose of brivaracetam ranged from 5 to 200 mg/day across these studies. All studies had an 8-week baseline period followed by a 12-week treatment period with no up-titration. 1,558 patients received study drug of which 1,099 received brivaracetam. Study enrollment criteria required that patients have uncontrolled POS despite treatment with either 1 or 2 concomitant AEDs. Patients were required to have at least 8 POS during the baseline period. The primary endpoints in the phase 3 studies were the percent reduction in POS frequency over placebo and the 50 % responder rate based on 50 % reduction in POS frequency from baseline.

The most commonly taken AEDs at the time of study entry were carbamazepine (40.6 %), lamotrigine (25.2 %), valproate (20.5 %), oxcarbazepine (16.0 %), topiramate (13.5 %), phenytoin (10.2 %) and levetiracetam (9.8 %). The median baseline seizure frequency across the 3 studies was 9 seizures per 28 days. Patients had a mean duration of epilepsy of approximately 23 years.

The efficacy outcomes are summarized in Table 2. Overall, brivaracetam was efficacious for the adjunctive treatment of partial onset seizures in patients 16 years of age and older between 50 mg/day and 200 mg/day.

Table 2: Key Efficacy Outcomes for Partial Onset Seizure Frequency per 28 Days

Study	Placebo	Brivaracetam		
		* Statistically significant (p-value)		
		50 mg/day	100 mg/day	200 mg/day
Study N01253⁽¹⁾				
	n= 96	n= 101		
50 % Responder rate	16.7	32.7* (p=0.008)	~	~
Percent reduction over placebo (%)	NA	22.0* (p=0.004)	~	~
Study N01252⁽¹⁾				
	n = 100	n = 99	n = 100	
50 % Responder rate	20.0	27.3 (p=0.372)	36.0 ⁽²⁾ (p=0.023)	~
Percent reduction over placebo (%)	NA	9.2 (p=0.274)	20.5 ⁽²⁾ (p=0.010)	~
Study N01358				
	n = 259		n = 252	n = 249
50% Responder rate	21.6	~	38.9* (p<0.001)	37.8* (p<0.001)
Percent reduction over placebo (%)	NA	~	22.8* (p<0.001)	23.2* (p<0.001)

n = randomised patients who received at least 1 dose of study medication

~ Dose not studied

* Statistically significant

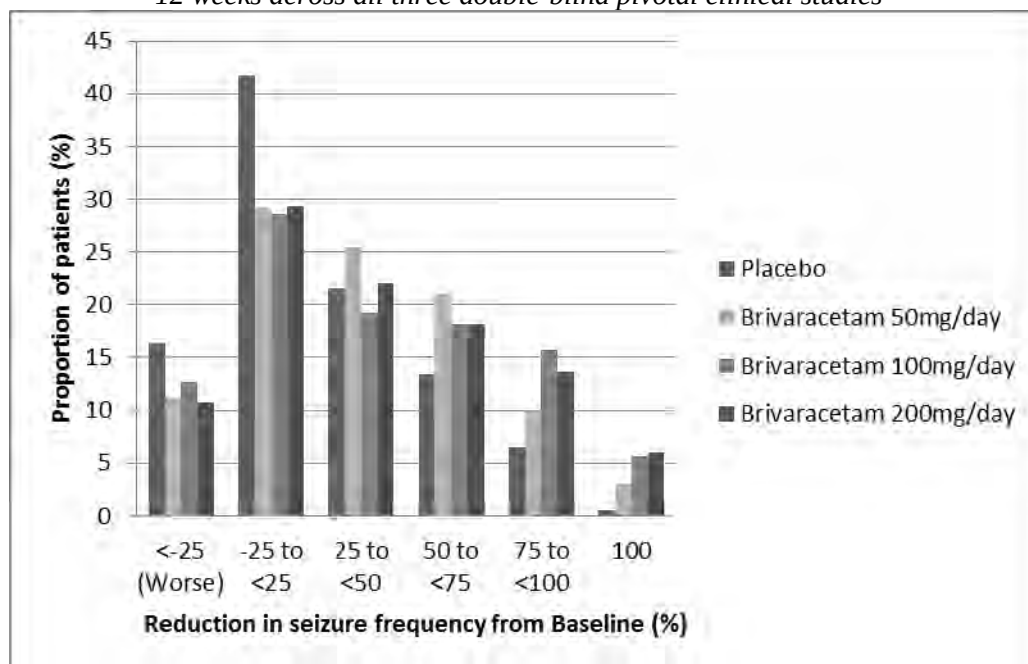
⁽¹⁾ Approximately 20 % of the patients were on concomitant levetiracetam

⁽²⁾ The primary outcome for N01252 did not achieve statistical significance based on the sequential testing procedure. The 100 mg/day dose was nominally significant.

In clinical studies, a reduction in seizure frequency over placebo was higher with the dose of 100 mg/day than with 50 mg/day. Apart from dose-dependent increases in incidences of somnolence and fatigue, brivaracetam 50 mg/day and 100 mg/day had a similar safety profile including CNS-related AEs and with long-term use.

Figure 1 shows the percentage of patients (excluding patients with concomitant levetiracetam) by category of reduction from baseline in POS frequency per 28 days in all 3 studies. Patients with more than a 25 % increase in POS are shown at left as “worse”. Patients with an improvement in percent reduction in baseline POS frequency are shown in the 4 right-most categories. The percentages of patients with at least a 50 % reduction in seizure frequency were 20.3 %, 34.2 %, 39.5 %, and 37.8 % for placebo, 50 mg/day, 100 mg/day, and 200 mg/day, respectively.

Figure 1: Proportion of patients by category of seizure response for brivaracetam and placebo over 12 weeks across all three double-blind pivotal clinical studies



In a pooled analysis of the three pivotal clinical studies, no differences in efficacy (measured as 50 % responder rate) was observed within the dose range of 50 mg/day to 200 mg/day when brivaracetam is combined with inducing or non-inducing AEDs. In clinical studies 2.5 % (4/161), 5.1 % (17/332) and 4.0% (10/249) of the patients on brivaracetam 50 mg/day, 100 mg/day and 200 mg/day respectively became seizure free during the 12-week treatment period compared with 0.5 % (2/418) on placebo.

Improvement in the median percent reduction in seizure frequency per 28 days has been observed in patients with type IC seizure (secondary generalized tonic-clonic seizures) at baseline treated with brivaracetam (66.6 % (n=62), 61.2 % (n=100) and 82.1 % (n=75) of the patients on brivaracetam 50 mg/day, 100 mg/day and 200 mg/day respectively as compared to placebo 33.3 % (n=115)).

The efficacy of brivaracetam in monotherapy has not been established. Brivaracetam is not recommended for use in monotherapy.

Treatment with levetiracetam

In two phase 3 randomised placebo-controlled clinical studies, levetiracetam was administered as concomitant AED in about 20 % of the patients. Although the number of subjects is limited, there was no observed benefit of brivaracetam versus placebo in patients taking levetiracetam concurrently which may reflect competition at the SV2A binding site. No additional safety or tolerability concerns were observed.

In a third study, a pre-specified analysis demonstrated efficacy over placebo for 100 mg/day and 200 mg/day in patients with prior exposure to levetiracetam. The lower efficacy observed in these patients compared to the levetiracetam-naïve patients was likely due to the higher number of prior AEDs used and higher baseline seizure frequency.

Elderly (65 years of age and above)

The three pivotal double-blind placebo-controlled clinical studies included 38 elderly patients aged between 65 and 80 years. Although data are limited, the efficacy was comparable to younger subjects.

Open label extension studies

Across all studies, 81.7 % of the patients who completed randomized studies were enrolled in the long-term open-label extension studies. From entry into the randomized studies, 5.3 % of the subjects

exposed to brivaracetam for 6 months (n=1,500) were seizure free compared to 4.6 % and 3.7 % for subjects exposed for 12 months (n=1,188) and 24 months (n=847), respectively. However, as a high proportion of subjects (26%) discontinued from the open-label studies due to lack of efficacy, a selection bias may have occurred, as the subjects who stayed in the study responded better than those who have terminated prematurely.

In patients who were followed up in the open-label extension studies for up to 8 years, the safety profile was similar to that observed in the short-term, placebo-controlled studies.

Paediatric population

In children aged 2 years and older, partial onset seizures have a similar pathophysiology to those in adolescents and adults. Experience with epilepsy medicines suggests that the results of efficacy studies performed in adults can be extrapolated to children down to the age of 2 years provided the paediatric dose adaptations are established and safety has been demonstrated (see sections 5.2 and 4.8). Doses in patients from 2 years of age were defined by weight-based dose adaptations which have been established to achieve similar plasma concentrations to the ones observed in adults taking efficacious doses (section 5.2).

A long-term, uncontrolled, open-label safety study included children (from 1 month of age to less than 16 years) who continued treatment after completing the PK study (see section 5.2), children who continued treatment after completing the i.v. (intravenous) safety study and children directly enrolled into the safety study. Children who directly enrolled received a brivaracetam starting dose of 1 mg/kg/day and depending on response and tolerability, the dose was increased up to 5 mg/kg/day by doubling the dose at weekly intervals. No child received a dose greater than 200 mg/day. For children weighing 50 kg or greater the brivaracetam starting dose was 50 mg/day and depending on response and tolerability, the dose was increased up to a maximum of 200 mg/day by weekly increments of 50 mg/day.

From the pooled open-label safety and PK studies in adjunctive therapy, 186 children with POS in the age range of 1 month < 16 years of age have received brivaracetam, of whom 149 have been treated for ≥ 3 months, 138 for ≥ 6 months, 123 for ≥ 12 months, 107 for ≥ 24 months, and 90 for ≥ 36 months.

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with brivaracetam in one or more subsets of the paediatric population in epilepsy with partial onset seizures (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Brivaracetam film-coated tablets, oral solution and solution for intravenous injection show the same AUC, while the maximum plasma concentration is slightly higher after intravenous administration. Brivaracetam exhibits linear and time-independent pharmacokinetics with low intra- and inter-subject variability, and features complete absorption, very low protein binding, renal excretion following extensive biotransformation, and pharmacologically inactive metabolites.

Absorption

Brivaracetam is rapidly and completely absorbed after oral administration and the absolute bioavailability is approximately 100 %. The median $t_{\max}$ for tablets taken without food is 1 hour ($t_{\max}$ range is 0.25 to 3 h).

Coadministration with a high-fat meal slowed down the absorption rate (median $t_{\max}$ 3 h) and decreased the maximum plasma concentration (37 % lower) of brivaracetam, while the extent of absorption remained unchanged.

Distribution

Brivaracetam is weakly bound ($\leq 20\%$) to plasma proteins. The volume of distribution is 0.5 L/kg, a value close to that of the total body water.

Due to its lipophilicity (Log P) brivaracetam has high cell membrane permeability.

Biotransformation

Brivaracetam is primarily metabolized by hydrolysis of the amide moiety to form the corresponding carboxylic acid (approximately 60 % the elimination), and secondarily by hydroxylation on the propyl side chain (approximately 30 % the elimination). The hydrolysis of the amide moiety leading to the carboxylic acid metabolite (34 % of the dose in urine) is supported by hepatic and extra-hepatic amidase. *In vitro*, the hydroxylation of brivaracetam is mediated primarily by CYP2C19. Both metabolites, are further metabolised forming a common hydroxylated acid formed predominantly by hydroxylation of the propyl side chain on the carboxylic acid metabolite (mainly by CYP2C9). *In vivo*, in human subjects possessing ineffective mutations of CYP2C19, production of the hydroxy metabolite is decreased 10-fold while brivaracetam itself is increased by 22 % or 42 % in individuals with one or both mutated alleles. The three metabolites are not pharmacologically active.

Elimination

Brivaracetam is eliminated primarily by metabolism and by excretion in the urine. More than 95 % of the dose, including metabolites, is excreted in the urine within 72 hours after intake. Less than 1 % of the dose is excreted in faeces and less than 10 % of brivaracetam is excreted unchanged in urine. The terminal plasma half-life ($t_{1/2}$) is approximately 9 hours. The total plasma clearance in patients was estimated to 3.6 L/h.

Linearity

Pharmacokinetics is dose-proportional from 10 to at least 600 mg.

Interactions with medicinal products

Brivaracetam is cleared by multiple pathways including renal excretion, non-CYP-mediated hydrolysis and CYP-mediated oxidations. *In vitro*, brivaracetam is not a substrate of human P-glycoprotein (P-gp), multidrug resistance proteins (MRP) 1 and 2, and likely not organic anion transporter polypeptide 1B1 (OATP1B1) and OATP1B3.

In vitro assays showed that brivaracetam disposition should not be significantly affected by CYP (eg. CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 and CYP3A4) inhibitors.

In vitro, brivaracetam was not an inhibitor of the CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, or the transporters P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 and OCT1 at clinically relevant concentrations. *In vitro*, brivaracetam did not induce CYP1A2.

Pharmacokinetics in special patient groups

Elderly (65 years of age and above)

In a study in elderly subjects (65 to 79 years old; with creatinine clearance 53 to 98 ml/min/1.73 m²) receiving brivaracetam 400 mg/day in bid administration, the plasma half-life of brivaracetam was 7.9 hours and 9.3 hours in the 65 to 75 and >75 years groups, respectively. The steady-state plasma clearance of brivaracetam was similar (0.76 ml/min/kg) to young healthy male subjects (0.83 ml/min/kg) (see section 4.2).

Renal impairment

A study in subjects with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min/1.73 m² and not requiring dialysis) revealed that the plasma AUC of brivaracetam was moderately increased (+21 %) relative to healthy controls, while the AUC of the acid, hydroxy and hydroxyacid metabolites were increased 3-, 4-, and 21-fold, respectively. The renal clearance of these non active metabolites was decreased 10-fold. The hydroxyacid metabolite did not reveal any safety concerns in non clinical studies. Brivaracetam has not been studied in patients undergoing hemodialysis (see section 4.2).

Hepatic impairment

A pharmacokinetic study in subjects with hepatic cirrhosis (Child-Pugh classes A, B, and C) showed similar increases in exposure to brivaracetam irrespective of disease severity (50 %, 57 % and 59 %), relative to matched healthy controls. (see section 4.2).

Body weight

A 40 % decrease in steady-state plasma concentration has been estimated across a body weight range from 46 kg to 115 kg. However, this is not considered to be a clinically relevant difference.

Gender

There are no clinically relevant differences in the pharmacokinetics of brivaracetam by gender.

Race

The pharmacokinetics of brivaracetam was not significantly affected by race (Caucasian, Asian) in a population pharmacokinetic modeling from epilepsy patients. The number of patients with other ethnic background was limited.

Pharmacokinetic/pharmacodynamics relationship

The EC₅₀ (brivaracetam plasma concentration corresponding to 50 % of the maximum effect) was estimated to be 0.57 mg/L. This plasma concentration is slightly above the median exposure obtained after brivaracetam doses of 50 mg/day. Further seizure frequency reduction is obtained by increasing the dose to 100 mg/day and reaches a plateau at 200 mg/day.

Paediatric population

In a pharmacokinetic study with a 3-week evaluation period and weekly fixed 3-step up-titration using the brivaracetam oral solution, 99 subjects aged 1 month to < 16 years were evaluated. Brivaracetam was administered at weekly increasing doses of approximately 1 mg/kg/day, 2 mg/kg/day, and 4 mg/kg/day. All doses were adjusted by body weight, and did not exceed a maximum of 50 mg/day, 100 mg/day, and 200 mg/day. At the end of the evaluation period, subjects may have been eligible for entry into a long-term follow-up study continuing on their last received dose (see section 4.8). Plasma concentrations were shown to be dose-proportional in all age groups. Population pharmacokinetics modeling was performed based on sparse plasma concentration data collected in the 3-week PK study and the ongoing long-term follow-up study. 232 paediatric patients with epilepsy, aged 2 months to 17 years, were included in the analysis. The analysis indicated that doses of 5.0 (body weights 10-20 kg) and 4.0 mg/kg/day (body weights 20-50 kg) provide the same steady-state average plasma concentration as in adults receiving 200 mg/day. The estimated plasma clearance was 0.96 L/h, 1.61 L/h, 2.18 L/h and 3.19 L/h for children weighing 10 kg, 20 kg, 30 kg and 50 kg, respectively. In comparison, plasma clearance was estimated at 3.58 L/h in adult patients (70 kg body weight). Currently, no clinical data are available in neonates.

5.3 Preclinical safety data

In safety pharmacology studies, the predominant effects were CNS related (mainly transient CNS depression and decreased spontaneous locomotor activity) seen at multiples (greater than 50 fold) of the pharmacologically active dose of brivaracetam, 2 mg/kg. Learning and memory function were not affected.

Findings not observed in clinical studies, but seen in the repeated-dose toxicology dog studies at exposure similar to the clinical plasma AUC, were hepatotoxic effects (mainly porphyria). However, toxicological data accumulated on brivaracetam and on a structurally-related compound indicate that the dog liver changes have developed through mechanisms not relevant for humans. No adverse liver changes were seen in rats and monkeys following chronic administration of brivaracetam at 5- and 42-fold the clinical AUC exposure. In monkeys, CNS signs (prostrate, loss of balance, clumsy movements) occurred at 64 fold the clinical C_{max} , these effects being less apparent over time.

Genotoxicity studies have not detected any mutagenic or clastogenic activity. Carcinogenicity studies did not indicate any oncogenic potential in rats, whereas increased incidences of hepatocellular tumors in male mice are considered to result of a non-genotoxic, mode of action linked to a phenobarbitone-like liver enzyme induction, which is a known rodent specific phenomenon.

Brivaracetam did not affect male or female fertility and has demonstrated no teratogenic potential in either rat or rabbit. Embryotoxicity was observed in rabbits at a maternal toxic dose of brivaracetam with an exposure level 8-fold the clinical AUC exposure at the maximum recommended dose. In rats, brivaracetam was shown to readily cross the placenta and to be excreted in milk of lactating rats with concentrations similar to maternal plasma levels.

Brivaracetam did not show any dependence potential in rats.

Juvenile animals studies

In juvenile rats, brivaracetam exposure levels 6- to 15-fold the clinical AUC exposure at the maximum recommended dose induced developmental adverse effects (i.e. mortality, clinical signs, decreased body weight and lower brain weight). There were no adverse effects on CNS function, neuropathological and brain histopathological examination. In juvenile dogs, the brivaracetam-induced changes at the exposure level 6- fold the clinical AUC were similar to those observed in adult animals. There were no adverse effects in any of the standard developmental or maturation endpoints.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Core

Croscarmellose sodium,
Lactose monohydrate
Betadex
Lactose anhydrous
Magnesium stearate

Coating

Briviact 10 mg film-coated tablets

Poly(vinyl alcohol)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol (3350)
Talc

Briviact 25 mg film-coated tablets

Poly(vinyl alcohol)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol (3350)
Talc
Iron oxide yellow (E172)

Iron oxide black (E172)

Briviact 50 mg film-coated tablets

Poly(vinyl alcohol)

Titanium dioxide (E171)

Macrogol (3350)

Talc

Iron oxide yellow (E172)

Iron oxide red (E172)

Briviact 75 mg film-coated tablets

Poly(vinyl alcohol)

Titanium dioxide (E171)

Macrogol (3350)

Talc

Iron oxide yellow (E172)

Iron oxide red (E172)

Iron oxide black (E172)

Briviact 100 mg film-coated tablets

Poly(vinyl alcohol)

Titanium dioxide (E171)

Macrogol (3350)

Talc

Iron oxide yellow (E172)

Iron oxide black (E172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable

6.3 Shelf life

4 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Briviact 10 mg film-coated tablets

- Packs of 14, 56 film-coated tablets and multipacks containing 168 (3 packs of 56) film-coated tablets in PVC/PCTFE - Aluminium blisters
- Packs of 14 x 1 and 100 x 1 film-coated tablets in PVC/PCTFE - Aluminium blisters

Briviact 25 mg film-coated tablets

- Packs of 14, 56 film-coated tablets and multipacks containing 168 (3 packs of 56) film-coated tablets in PVC/PCTFE - Aluminium blisters
- Packs of 14 x 1 and 100 x 1 film-coated tablets in PVC/PCTFE - Aluminium blisters

Briviact 50 mg film-coated tablets

- Packs of 14, 56 film-coated tablets and multipacks containing 168 (3 packs of 56) film-coated tablets in PVC/PCTFE - Aluminium blisters
- Packs of 14 x 1 and 100 x 1 film-coated tablets in PVC/PCTFE - Aluminium blisters

Briviact 75 mg film-coated tablets

- Packs of 14, 56 film-coated tablets and multipacks containing 168 (3 packs of 56) film-coated tablets in PVC/PCTFE - Aluminium blisters
- Packs of 14 x 1 and 100 x 1 film-coated tablets in PVC/PCTFE - Aluminium blisters

Briviact 100 mg film-coated tablets

- Packs of 14, 56 film-coated tablets and multipacks containing 168 (3 packs of 56) film-coated tablets in PVC/PCTFE - Aluminium blisters
- Packs of 14 x 1 and 100 x 1 film-coated tablets in PVC/PCTFE - Aluminium blisters

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/15/1073/001
EU/1/15/1073/002
EU/1/15/1073/003
EU/1/15/1073/004
EU/1/15/1073/005
EU/1/15/1073/006
EU/1/15/1073/007
EU/1/15/1073/008
EU/1/15/1073/009
EU/1/15/1073/010
EU/1/15/1073/011
EU/1/15/1073/012
EU/1/15/1073/013
EU/1/15/1073/014
EU/1/15/1073/015
EU/1/15/1073/016
EU/1/15/1073/017
EU/1/15/1073/018
EU/1/15/1073/019
EU/1/15/1073/020
EU/1/15/1073/023
EU/1/15/1073/024
EU/1/15/1073/025
EU/1/15/1073/026
EU/1/15/1073/027

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 14 January 2016

Date of latest renewal: 9 October 2020

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Briviact 10 mg/ml solution for injection/infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each ml contains 10mg brivaracetam

Each 5 ml vial contains 50 mg brivaracetam

Excipient(s) with known effect:

Each ml of solution for injection/infusion contains 3.8 mg sodium.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection/infusion (injection/infusion)

Clear, colourless, solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Briviact is indicated as adjunctive therapy in the treatment of partial onset seizures with or without secondary generalisation in adults, adolescents and children from 2 years of age with epilepsy.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Brivaracetam solution for injection/infusion is an alternative route of administration for patients when oral administration is temporarily not feasible. There is no experience with twice daily intravenous administration of brivaracetam for a period longer than 4 days.

The recommended posology for adults, adolescents and children from 2 years of age is summarised in the following table. The dose should be administered in two equally divided doses, approximately 12 hours apart.

Recommended starting dose	Recommended maintenance dose	Therapeutic dose range*
<u>Adolescents and children weighing 50 kg or more, and adults</u>		
50 mg/day (or 100 mg/day)**	100 mg/day	50 - 200 mg/day
<u>Adolescents and children weighing from 20 kg to less than 50 kg</u>		
1 mg/kg/day (up to 2 mg/kg/day)**	2 mg/kg/day	1 – 4 mg/kg/day
<u>Children weighing from 10 kg to less than 20 kg</u>		
1 mg/kg/day (up to 2.5 mg/kg/day)**	2.5 mg/kg/day	1 – 5 mg/kg/day

* Based on individual patient response, the dose may be adjusted between this effective dose range.

** Based on physician's assessment of need for seizure control

Adults

Brivaracetam may be initiated with either intravenous or oral administration. When converting from oral to intravenous administration or *vice versa*, the total daily dose and frequency of administration should be maintained.

The recommended starting dose is either 50 mg/day or 100 mg/day based on physician's assessment of required seizure reduction versus potential side effects. Based on individual patient response and tolerability, the dose may be adjusted in the effective dose range of 50 mg/day to 200 mg/day.

Adolescents and children weighing 50 kg or more

The recommended starting dose is 50 mg/day. Brivaracetam may also be initiated at 100 mg/day based on physician's assessment of need for seizure control. The recommended maintenance dose is 100 mg/day. Based on individual patient response, the dose may be adjusted in the effective dose range of 50 mg/day to 200 mg/day.

Adolescents and children weighing from 20 kg to less than 50 kg

The recommended starting dose is 1 mg/kg/day. Brivaracetam may also be initiated at doses up to 2 mg/kg/day based on physician's assessment of need for seizure control. The recommended maintenance dose is 2 mg/kg/day. Based on individual patient response, the dose may be adjusted in the effective dose range of 1 mg/kg/day to 4 mg/kg/day.

Children weighing from 10 kg to less than 20 kg

The recommended starting dose is 1 mg/kg/day. Brivaracetam may also be initiated at doses up to 2.5 mg/kg/day based on physician's assessment of need for seizure control. The recommended maintenance dose is 2.5 mg/kg/day. Based on individual patient response, the dose may be adjusted in the effective dose range of 1 mg/kg/day to 5 mg/kg/day.

Missed doses

If patients missed one dose or more, it is recommended that they take a single dose as soon as they remember and take the following dose at the usual morning or evening time. This may avoid the brivaracetam plasma concentration falling below the efficacy level and prevent breakthrough seizures from occurring.

Discontinuation

For patients from 16 years of age, if brivaracetam has to be discontinued, it is recommended that the dose is reduced gradually by 50 mg/day on a weekly basis.

For patients below the age of 16 years, if brivaracetam has to be discontinued, it is recommended that the dose is reduced by a maximum of half the dose every week until a dose of 1 mg/kg/day (for patients with a body weight less than 50 kg) or 50 mg/day (for patients with body weight of 50 kg or more) is reached.

After 1 week of treatment at 50 mg/day, a final week of treatment at the dose of 20 mg/day is recommended.

Special populations

Elderly (65 years of age and above)

No dose adjustment is needed in elderly patients (see section 5.2).

The clinical experience in patients ≥ 65 years is limited.

Renal impairment

No dose adjustment is needed in patients with impaired renal function (see section 5.2). Brivaracetam is not recommended in end-stage renal disease patients undergoing dialysis due to lack of data.

Based on data in adults, no dose adjustment is necessary in paediatric patients with impaired renal function. No clinical data are available in paediatric patients with renal impairment.

Hepatic impairment

Exposure to brivaracetam was increased in adult patients with chronic liver disease.

In patients with hepatic impairment, the following adjusted doses, administered in 2 divided doses, approximately 12 hours apart, are recommended for all stages of hepatic impairment (see sections 4.4 and 5.2). No clinical data are available in paediatric patients with hepatic impairment.

Age and body weight	Recommended starting dose	Recommended maximum daily dose
Adolescents and children weighing 50 kg or more, and adults	50 mg/day	150 mg/day
Adolescents and children weighing from 20 kg to less than 50 kg	1 mg/kg/day	3 mg/kg/day
Children weighing from 10 kg to less than 20 kg	1 mg/kg/day	4 mg/kg/day

Paediatric patients less than 2 years of age

The efficacy of brivaracetam in paediatric patients aged less than 2 years has not yet been established. Currently available data are described in section 4.8, 5.1, and 5.2 but no recommendation on a posology can be made.

Method of administration

- Intravenous bolus: brivaracetam may be administered as an intravenous bolus without dilution.
- Intravenous infusion: brivaracetam may be diluted in a compatible diluent and administered as a 15-minute intravenous infusion (see section 6.6). This medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

Brivaracetam bolus injection or intravenous infusion has not been studied in acute conditions; e.g. status epilepticus and is therefore not recommended for such conditions.

4.3 Contraindications

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

4.4 Special warnings and precautions for use

Suicidal ideation and behaviour

Suicidal ideation and behaviour have been reported in patients treated with anti-epileptic drugs (AEDs), including brivaracetam, in several indications. A meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical studies of AEDs has also shown a small increased risk of suicidal ideation and behaviour. The mechanism of this risk is not known and the available data do not exclude the possibility of an increased risk for brivaracetam.

Patients should be monitored for signs of suicidal ideation and behaviours and appropriate treatment should be considered. Patients (and caregivers of patients) should be advised to seek medical advice should any signs of suicidal ideation or behaviour emerge. See also section 4.8, paediatric data.

Hepatic impairment

There are limited clinical data on the use of brivaracetam in patients with pre-existing hepatic impairment. Dose adjustments are recommended for patients with hepatic impairment (see section 4.2).

Excipients

This medicinal product contains 19.1 mg sodium per vial, equivalent to 1 % of the WHO recommended maximum daily intake of 2 g sodium for an adult.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Formal interaction studies have only been performed in adults.

Pharmacodynamic interactions

Concomitant treatment with levetiracetam

In the clinical studies, although the numbers were limited, there was no observed benefit of brivaracetam versus placebo in patients taking levetiracetam concurrently. No additional safety or tolerability concern was observed (see section 5.1).

Interaction with alcohol

In a pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction study between brivaracetam 200 mg single dose and ethanol 0.6 g/L continuous infusion in healthy subjects, there was no pharmacokinetic interaction, but brivaracetam approximately doubled the effect of alcohol on psychomotor function, attention and memory. Intake of brivaracetam with alcohol is not recommended.

Pharmacokinetic interactions

Effects of other medicinal products on the pharmacokinetics of brivaracetam

In vitro data suggest that brivaracetam has a low interaction potential. The main disposition pathway of brivaracetam is by CYP-independent hydrolysis. A second disposition pathway involves hydroxylation mediated by CYP2C19 (see section 5.2).

Brivaracetam plasma concentrations may increase when coadministered with CYP2C19 strong inhibitors (e.g. fluconazole, fluvoxamine), but the risk of a clinically relevant CYP2C19-mediated interaction is considered to be low. Limited clinical data are available implying that coadministration of cannabidiol may increase the plasma exposure of brivaracetam, possibly through CYP2C19 inhibition, but the clinical relevance is uncertain.

Rifampicin

In healthy subjects, coadministration with the strong enzyme inducer rifampicin (600 mg/day for 5 days), decreased brivaracetam area under the plasma concentration curve (AUC) by 45 %. Prescribers should consider adjusting the brivaracetam dose in patients starting or ending treatment with rifampicin.

Strong enzyme inducing AEDs

Brivaracetam plasma concentrations are decreased when coadministered with strong enzyme inducing AEDs (carbamazepine, phenobarbital, phenytoin) but no dose adjustment is required (see table 1).

Other enzyme inducers

Other strong enzyme inducers (such as St John's wort (*Hypericum perforatum*)) may also decrease the systemic exposure of brivaracetam. Therefore, starting or ending treatment with St John's wort should be done with caution.

Effects of brivaracetam on other medicinal products

Brivaracetam given 50 or 150 mg/day did not affect the AUC of midazolam (metabolised by CYP3A4). The risk of clinically relevant CYP3A4 interactions is considered to be low.

In vitro studies have shown that brivaracetam exhibits little or no inhibition of CYP450 isoforms except for CYP2C19. Brivaracetam may increase plasma concentrations of medicinal products metabolised by CYP2C19 (e.g. lansoprazole, omeprazole, diazepam). When tested *in vitro* brivaracetam did not induce CYP1A1/2 but induced CYP3A4 and CYP2B6. No CYP3A4 induction was found *in vivo* (see midazolam above). CYP2B6 induction has not been investigated *in vivo* and brivaracetam may decrease plasma concentrations of medicinal products metabolised by CYP2B6 (e.g. efavirenz). *In vitro*, interaction studies to determine the potential inhibitory effects on transporters concluded that there were no clinically relevant effects, except for OAT3. *In vitro*, brivaracetam

inhibits OAT3 with a half maximal inhibitory concentration 42-fold higher than the C_{max} at the highest clinical dose. Brivaracetam 200mg/day may increase plasma concentrations of medicinal products transported by OAT3.

Antiepileptic drugs

Potential interactions between brivaracetam (50 mg/day to 200 mg/day) and other AEDs were investigated in a pooled analysis of plasma drug concentrations from all phase 2-3 studies in a population pharmacokinetic analysis of placebo-controlled phase 2-3 clinical studies, and in dedicated drug-drug interaction studies (for the following AEDs: carbamazepine, lamotrigine, phenytoin and topiramate). The effect of the interactions on the plasma concentration is summarised in table 1 (increase is indicated as “↑” and decrease as “↓”, area under the plasma concentration versus time curve as “AUC”, maximum observed concentration as C_{max}).

Table 1: Pharmacokinetic interactions between brivaracetam and other AEDs

AED coadministered	Influence of AED on brivaracetam plasma concentration	Influence of brivaracetam on AED plasma concentration
Carbamazepine	AUC 29 % ↓ C_{max} 13 % ↓ No dose adjustment required	Carbamazepine - None Carbamazepine-epoxide ↑ (See below) No dose adjustment required.
Clobazam	No data available	None
Clonazepam	No data available	None
Lacosamide	No data available	None
Lamotrigine	None	None
Levetiracetam	None	None
Oxcarbazepine	None	None (monohydroxy derivative, MHD)
Phenobarbital	AUC 19 % ↓ No dose adjustment required	None
Phenytoin	AUC 21 % ↓ No dose adjustment required	None ^a AUC 20% ↑ ^a C_{max} 20% ↑
Pregabalin	No data available	None
Topiramate	None	None
Valproic acid	None	None
Zonisamide	No data available	None

^a based on a study involving the administration of a supratherapeutic dose of 400 mg/day brivaracetam

Carbamazepine

Brivaracetam is a moderate reversible inhibitor of epoxide hydrolase resulting in an increased concentration of carbamazepine epoxide, an active metabolite of carbamazepine. In controlled clinical studies, the carbamazepine epoxide plasma concentration increased by a mean of 37 %, 62 % and 98 % with little variability at brivaracetam doses of 50 mg/day, 100 mg/day and 200 mg/day respectively. No safety risks were observed. There was no additive effect of brivaracetam and valproate on the AUC of carbamazepine epoxide.

Oral contraceptives

Co-administration of brivaracetam (100 mg/day) with an oral contraceptive containing ethinylestradiol (0.03 mg) and levonorgestrel (0.15 mg) did not influence the pharmacokinetics of either substance. When brivaracetam was coadministered at a dose of 400 mg/day (twice the recommended maximum daily dose) with an oral contraceptive containing ethinylestradiol (0.03 mg) and levonorgestrel (0.15 mg), a reduction in oestrogen and progestin AUCs of 27 % and 23 %, respectively, was observed without impact on suppression of ovulation. There was generally no change in the concentration-time profiles of the endogenous markers estradiol, progesterone, luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), and sex hormone binding globulin (SHBG).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

Physicians should discuss family planning and contraception with women of childbearing potential taking brivaracetam (see Pregnancy).

If a woman decides to become pregnant, the use of brivaracetam should be carefully re-evaluated.

Pregnancy

Risk related to epilepsy and antiepileptic medicinal products in general

For all anti-epileptic drugs, it has been shown that in the offspring of treated women with epilepsy, the prevalence of malformations is two to three times greater than the rate of approximately 3 % in the general population. In the treated population, an increase in malformations has been noted with polytherapy; however, the extent to which the treatment and/or the underlying condition is responsible has not been elucidated. Discontinuation of anti-epileptic treatments may result in exacerbation of the disease which could be harmful to the mother and the foetus.

Risk related to brivaracetam

There is a limited amount of data from the use of brivaracetam in pregnant women. There is no data on placental transfer in humans, but brivaracetam was shown to readily cross the placenta in rats (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Animal studies did not detect any teratogenic potential of brivaracetam (see section 5.3).

In clinical studies, brivaracetam was used as adjunctive therapy and when it was used with carbamazepine, it induced a dose-related increase in the concentration of the active metabolite, carbamazepine-epoxide (see section 4.5). There is insufficient data to determine the clinical significance of this effect in pregnancy.

As a precautionary measure, brivaracetam should not be used during pregnancy unless clinically necessary i.e. (if the benefit to the mother clearly outweighs the potential risk to the foetus).

Breast-feeding

Brivaracetam is excreted in human breast milk. A decision should be made whether to discontinue breastfeeding or to discontinue brivaracetam, taking into account the benefit of the medicinal product to the mother. In case of co-administration of brivaracetam and carbamazepine, the amount of carbamazepine-epoxide excreted in breast milk could increase. There is insufficient data to determine the clinical significance.

Fertility

No human data on the effect of brivaracetam on fertility are available. In rats, there was no effect on fertility with brivaracetam (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Brivaracetam has minor or moderate influence on the ability to drive and use machines.

Due to possible differences in individual sensitivity some patients might experience somnolence, dizziness, and other central nervous system (CNS) related symptoms. Patients should be advised not to drive a car or to operate other potentially hazardous machines until they are familiar with the effects of brivaracetam on their ability to perform such activities.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most frequently reported adverse reactions (>10%) with brivaracetam treatment were: somnolence (14.3 %) and dizziness (11.0 %). They were usually mild to moderate in intensity. Somnolence and fatigue were reported at a higher incidence with increasing dose.

The discontinuation rate due to adverse reactions was 3.5 %, 3.4 % and 4.0 % for patients randomized to brivaracetam at respectively the dose of 50 mg/day, 100 mg/day and 200 mg/day and 1.7 % for patients randomized to placebo. The adverse reactions most frequently resulting in discontinuation of brivaracetam therapy were dizziness (0.8 %) and convulsion (0.8 %).

Tabulated list of adverse reactions

In the table below, adverse reactions, which were identified based on review of the three placebo-controlled, fixed-dose studies safety database in subjects ≥ 16 years of age, are listed by System Organ Class and frequency.

The frequencies are defined as follows: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

System organ class	Frequency	Adverse reactions from clinical studies
Infections and infestations	Common	Influenza
Blood and lymphatic system disorders	Uncommon	Neutropenia
Immune system disorders	Uncommon	Type I hypersensitivity
Metabolism and nutrition disorders	Common	Decreased appetite
Psychiatric disorders	Common	Depression, anxiety, insomnia, irritability
	Uncommon	Suicidal ideation, psychotic disorder, aggression, agitation
Nervous system disorders	Very common	Dizziness, somnolence
	Common	Convulsion, vertigo
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Common	Upper respiratory tract infections, cough
Gastrointestinal disorders	Common	Nausea, vomiting, constipation
General disorders and administration site conditions	Common	Fatigue

Description of selected adverse reactions

Neutropenia has been reported in 0.5 % (6/1,099) brivaracetam patients and 0 % (0/459) placebo patients. Four of these subjects had decreased neutrophil counts at baseline, and experienced additional decrease in neutrophil counts after initiation of brivaracetam treatment. None of the 6 cases of neutropenia were severe, required any specific treatment or led to discontinuation of brivaracetam and none had associated infections.

Suicidal ideation has been reported in 0.3 % (3/1,099) brivaracetam patients and 0.7 % (3/459) placebo patients. In the short-term clinical studies of brivaracetam in epilepsy patients, there were no cases of completed suicide and suicide attempt, however both have been reported in open-label extension studies(see section 4.4).

Reactions suggestive of immediate (Type I) hypersensitivity have been reported in a small number of brivaracetam patients (9/3022) during clinical development.

Adverse reactions with intravenous administration generally appeared to be similar to those observed with oral administration. Intravenous administration was associated with infusion site pain in 2.8 % of the patients.

Paediatric population

The safety profile of brivaracetam observed in children from 1 month of age was consistent with the safety profile observed in adults. In the open label, uncontrolled, long-term studies suicidal ideation was reported in 4.7 % of paediatric patients (assessed from 6 years onwards, more common in adolescents) compared with 2.4 % of adults and behavioural disorders were reported in 24.8 % of paediatric patients compared with 15.1 % of adults. The majority of events were mild or moderate in intensity, were non-serious, and did not lead to discontinuation of study drug. An additional adverse reaction reported in children was psychomotor hyperactivity (4.7 %).

No specific pattern of adverse event (AE) was identified in children from 1st month to < 4th years of age when compared to older paediatric age groups. No significant safety information was identified indicating the increasing incidence of a particular AE in this age group. As data available in children younger than 2 years of age is limited, brivaracetam is not indicated in this age range. Limited clinical data are available in neonates.

Elderly

Of the 130 elderly subjects enrolled in the brivaracetam phase 2/3 development program (44 with epilepsy), 100 were 65-74 years of age and 30 were 75-84 years of age. The safety profile in elderly patients appears to be similar to that observed in younger adult patients.

Reporting of suspected adverse reactions

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

4.9 Overdose

Symptoms

There is limited clinical experience with brivaracetam overdose in humans. Somnolence and dizziness have been reported in a healthy subject taking a single dose of 1,400 mg of brivaracetam.

The following adverse reactions were reported with brivaracetam overdose: nausea, vertigo, balance disorder, anxiety, fatigue, irritability, aggression, insomnia, depression, and suicidal ideation in the post-marketing experience. In general, the adverse reactions associated with brivaracetam overdose were consistent with the known adverse reactions.

Management of overdose

There is no specific antidote for overdose with brivaracetam. Treatment of an overdose should include general supportive measures. Since less than 10 % of brivaracetam is excreted in urine, haemodialysis is not expected to significantly enhance brivaracetam clearance (see section 5.2).

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antiepileptics, other antiepileptics, ATC code: N03AX23

Mechanism of action

Brivaracetam displays a high and selective affinity for synaptic vesicle protein 2A (SV2A), a transmembrane glycoprotein found at presynaptic level in neurons and in endocrine cells. Although the exact role of this protein remains to be elucidated it has been shown to modulate exocytosis of neurotransmitters. Binding to SV2A is believed to be the primary mechanism for brivaracetam anticonvulsant activity.

Clinical efficacy and safety

The efficacy of brivaracetam for the adjunctive therapy of partial onset seizures (POS) was established in 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multi-center clinical studies in subjects 16 years of age and older. The daily dose of brivaracetam ranged from 5 to 200 mg/day across these studies. All studies had an 8-week baseline period followed by a 12-week treatment period with no up-titration. 1,558 patients received study drug of which 1,099 received brivaracetam. Study enrollment criteria required that patients have uncontrolled POS despite treatment with either 1 or 2 concomitant AEDs. Patients were required to have at least 8 POS during the baseline period. The primary endpoints in the phase 3 studies were the percent reduction in POS frequency over placebo and the 50 % responder rate based on 50 % reduction in POS frequency from baseline.

The most commonly taken AEDs at the time of study entry were carbamazepine (40.6 %), lamotrigine (25.2 %), valproate (20.5 %), oxcarbazepine (16.0 %), topiramate (13.5 %), phenytoin (10.2 %) and levetiracetam (9.8 %). The median baseline seizure frequency across the 3 studies was 9 seizures per 28 days. Patients had a mean duration of epilepsy of approximately 23 years.

The efficacy outcomes are summarized in Table 2. Overall, brivaracetam was efficacious for the adjunctive treatment of partial onset seizures in patients 16 years of age and older between 50 mg/day and 200 mg/day.

Table 2: Key Efficacy Outcomes for Partial Onset Seizure Frequency per 28 Days

Study	Placebo	Brivaracetam		
		* Statistically significant (p-value)		
		50 mg/day	100 mg/day	200 mg/day
Study N01253 ⁽¹⁾				
	n= 96	n= 101		
50 % Responder rate	16.7	32.7* (p=0.008)	~	~
Percent reduction over placebo (%)	NA	22.0* (p=0.004)	~	~
Study N01252 ⁽¹⁾				
	n = 100	n = 99	n = 100	
50 % Responder rate	20.0	27.3 (p=0.372)	36.0 ⁽²⁾ (p=0.023)	~
Percent reduction over placebo (%)	NA	9.2 (p=0.274)	20.5 ⁽²⁾ (p=0.010)	~
Study N01358				
	n = 259		n = 252	n = 249
50% Responder rate	21.6	~	38.9* (p<0.001)	37.8* (p<0.001)
Percent reduction over placebo (%)	NA	~	22.8* (p<0.001)	23.2* (p<0.001)

n = randomised patients who received at least 1 dose of study medication

~ Dose not studied

* Statistically significant

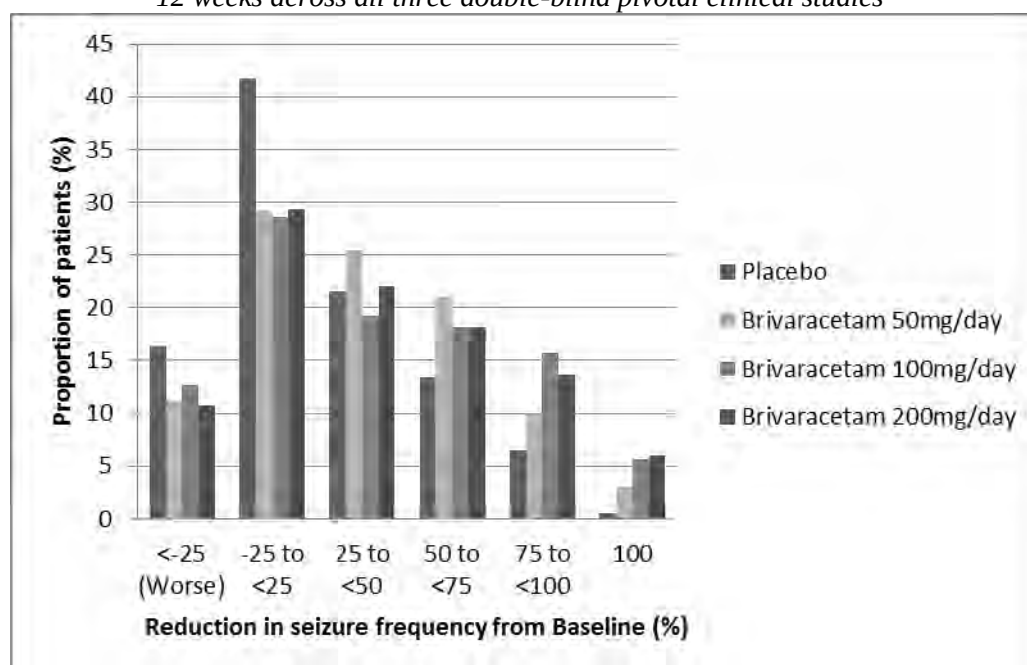
(1) Approximately 20 % of the patients were on concomitant levetiracetam

(2) The primary outcome for N01252 did not achieve statistical significance based on the sequential testing procedure, The 100 mg/day dose was nominally significant.

In clinical studies, a reduction in seizure frequency over placebo was higher with the dose of 100 mg/day than with 50 mg/day. Apart from dose-dependent increases in incidences of somnolence and fatigue, brivaracetam 50 mg/day and 100 mg/day had a similar safety profile including CNS-related AEs and with long-term use.

Figure 1 shows the percentage of patients (excluding patients with concomitant levetiracetam) by category of reduction from baseline in POS frequency per 28 days in all 3 studies. Patients with more than a 25 % increase in POS are shown at left as “worse”. Patients with an improvement in percent reduction in baseline POS frequency are shown in the 4 right-most categories. The percentages of patients with at least a 50 % reduction in seizure frequency were 20.3 %, 34.2 %, 39.5 %, and 37.8 % for placebo, 50 mg/day, 100 mg/day, and 200 mg/day, respectively.

Figure 1: Proportion of patients by category of seizure response for brivaracetam and placebo over 12 weeks across all three double-blind pivotal clinical studies



In a pooled analysis of the three pivotal clinical studies, no differences in efficacy (measured as 50 % responder rate) was observed within the dose range of 50 mg/day to 200 mg/day when brivaracetam is combined with inducing or non-inducing AEDs. In clinical studies 2.5 % (4/161), 5.1 % (17/332) and 4.0% (10/249) of the patients on brivaracetam 50 mg/day, 100 mg/day and 200 mg/day respectively became seizure free during the 12-week treatment period compared with 0.5 % (2/418) on placebo.

Improvement in the median percent reduction in seizure frequency per 28 days has been observed in patients with type IC seizure (secondary generalized tonic-clonic seizures) at baseline treated with brivaracetam (66.6 % (n=62), 61.2 % (n=100) and 82.1 % (n=75) of the patients on brivaracetam 50 mg/day, 100 mg/day and 200 mg/day respectively as compared to placebo 33.3 % (n=115)).

The efficacy of brivaracetam in monotherapy has not been established. Brivaracetam is not recommended for use in monotherapy.

Treatment with levetiracetam

In two phase 3 randomised placebo-controlled clinical studies, levetiracetam was administered as concomitant AED in about 20 % of the patients. Although the number of subjects is limited, there was no observed benefit of brivaracetam versus placebo in patients taking levetiracetam concurrently which may reflect competition at the SV2A binding site. No additional safety or tolerability concerns were observed.

In a third study, a pre-specified analysis demonstrated efficacy over placebo for 100 mg/day and 200 mg/day in patients with prior exposure to levetiracetam. The lower efficacy observed in these patients compared to the levetiracetam-naïve patients was likely due to the higher number of prior AEDs used and higher baseline seizure frequency.

Elderly (65 years of age and above)

The three pivotal double-blind placebo-controlled clinical studies included 38 elderly patients aged between 65 and 80 years. Although data are limited, the efficacy was comparable to younger subjects.

Open label extension studies

Across all studies, 81.7 % of the patients who completed randomized studies were enrolled in the long-term open-label extension studies. From entry into the randomized studies, 5.3 % of the subjects exposed to brivaracetam for 6 months (n=1,500) were seizure free compared to 4.6 % and 3.7 % for subjects exposed for 12 months (n=1,188) and 24 months (n=847), respectively. However, as a high proportion of subjects (26%) discontinued from the open-label studies due to lack of efficacy, a selection bias may have occurred, as the subjects who stayed in the study responded better than those who have terminated prematurely.

In patients who were followed up in the open-label extension studies for up to 8 years, the safety profile was similar to that observed in the short-term, placebo-controlled clinical studies.

Paediatric population

In children aged 2 years and older, partial onset seizures have a similar pathophysiology to those in adolescents and adults. Experience with epilepsy medicines suggests that the results of efficacy studies performed in adults can be extrapolated to children down to the age of 2 years provided the paediatric dose adaptations are established and safety has been demonstrated (see sections 5.2 and 4.8). Doses in patients from 2 years of age were defined by weight-based dose adaptations which have been established to achieve similar plasma concentrations to the ones observed in adults taking efficacious doses (section 5.2).

A long-term, uncontrolled, open-label safety study included children (from 1 month of age to less than 16 years) who continued treatment after completing the PK study (see section 5.2), children who continued treatment after completing the i.v. (intravenous) safety study and children directly enrolled into the safety study. Children who directly enrolled received a brivaracetam starting dose of 1 mg/kg/day and depending on response and tolerability, the dose was increased up to 5 mg/kg/day by doubling the dose at weekly intervals. No child received a dose greater than 200 mg/day. For children weighing 50 kg or greater the brivaracetam starting dose was 50 mg/day and depending on response and tolerability, the dose was increased up to a maximum of 200 mg/day by weekly increments of 50 mg/day.

From the pooled open-label safety and PK studies in adjunctive therapy, 186 children with POS in the age range of 1 month < 16 years of age have received brivaracetam, of whom 149 have been treated for ≥ 3 months, 138 for ≥ 6 months, 123 for ≥ 12 months, 107 for ≥ 24 months, and 90 for ≥ 36 months.

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with brivaracetam in one or more subsets of the paediatric population in epilepsy with partial onset seizures (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Brivaracetam film-coated tablets, oral solution and solution for intravenous injection show the same AUC, while the maximum plasma concentration is slightly higher after intravenous administration. Brivaracetam exhibits linear and time-independent pharmacokinetics with low intra- and inter-subject variability, and features complete absorption, very low protein binding, renal excretion following extensive biotransformation, and pharmacologically inactive metabolites.

Absorption

Brivaracetam is rapidly and completely absorbed after oral administration and the absolute bioavailability is approximately 100 %. The median $t_{\max}$ for tablets taken without food is 1 hour ($t_{\max}$ range is 0.25 to 3 h).

Coadministration with a high-fat meal slowed down the absorption rate (median $t_{\max}$ 3 h) and decreased the maximum plasma concentration (37 % lower) of brivaracetam, while the extent of absorption remained unchanged.

Distribution

Brivaracetam is weakly bound (≤ 20 %) to plasma proteins. The volume of distribution is 0.5 L/kg, a value close to that of the total body water.

Due to its lipophilicity (Log P) brivaracetam has high cell membrane permeability.

Biotransformation

Brivaracetam is primarily metabolized by hydrolysis of the amide moiety to form the corresponding carboxylic acid (approximately 60 % the elimination), and secondarily by hydroxylation on the propyl side chain (approximately 30 % the elimination). The hydrolysis of the amide moiety leading to the carboxylic acid metabolite (34 % of the dose in urine) is supported by hepatic and extra-hepatic amidase. *In vitro*, the hydroxylation of brivaracetam is mediated primarily by CYP2C19. Both metabolites, are further metabolised forming a common hydroxylated acid formed predominantly by hydroxylation of the propyl side chain on the carboxylic acid metabolite (mainly by CYP2C9). *In vivo*, in human subjects possessing ineffective mutations of CYP2C19, production of the hydroxy metabolite is decreased 10-fold while brivaracetam itself is increased by 22 % or 42 % in individuals with one or both mutated alleles. The three metabolites are not pharmacologically active.

Elimination

Brivaracetam is eliminated primarily by metabolism and by excretion in the urine. More than 95 % of the dose, including metabolites, is excreted in the urine within 72 hours after intake. Less than 1 % of the dose is excreted in faeces and less than 10 % of brivaracetam is excreted unchanged in urine. The terminal plasma half-life ($t_{1/2}$) is approximately 9 hours. The total plasma clearance in patients was estimated to 3.6 L/h.

Linearity

Pharmacokinetics is dose-proportional from 10 to at least 600 mg.

Interactions with medicinal products

Brivaracetam is cleared by multiple pathways including renal excretion, non-CYP-mediated hydrolysis and CYP-mediated oxidations. *In vitro*, brivaracetam is not a substrate of human P-glycoprotein (P-gp), multidrug resistance proteins (MRP) 1 and 2, and likely not organic anion transporter polypeptide 1B1 (OATP1B1) and OATP1B3.

In vitro assays showed that brivaracetam disposition should not be significantly affected by CYP (eg. CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 and CYP3A4) inhibitors.

In vitro, brivaracetam was not an inhibitor of the CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, or the transporters P-gp, BCRP, BSEP MRP2, MATE-K, MATE-1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 and OCT1 at clinically relevant concentrations. In vitro, brivaracetam did not induce CYP1A2.

Pharmacokinetics in special patient groups

Elderly (65 years of age and above)

In a study in elderly subjects (65 to 79 years old; with creatinine clearance 53 to 98 ml/min/1.73 m²) receiving brivaracetam 400 mg/day in bid administration, the plasma half-life of brivaracetam was 7.9 hours and 9.3 hours in the 65 to 75 and >75 years groups, respectively. The steady-state plasma clearance of brivaracetam was similar (0.76 ml/min/kg) to young healthy male subjects (0.83 ml/min/kg). (see section 4.2).

Renal impairment

A study in subjects with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min/1.73 m² and not requiring dialysis) revealed that the plasma AUC of brivaracetam was moderately increased (+21 %) relative to healthy controls, while the AUC of the acid, hydroxy and hydroxyacid metabolites were increased 3-, 4-, and 21-fold, respectively. The renal clearance of these non active metabolites was decreased 10-fold. The hydroxyacid metabolite did not reveal any safety concerns in non clinical studies. Brivaracetam has not been studied in patients undergoing hemodialysis (see section 4.2).

Hepatic impairment

A pharmacokinetic study in subjects with hepatic cirrhosis (Child-Pugh classes A, B, and C) showed similar increases in exposure to brivaracetam irrespective of disease severity (50 %, 57 % and 59 %), relative to matched healthy controls. (see section 4.2).

Body weight

A 40 % decrease in steady-state plasma concentration has been estimated across a body weight range from 46 kg to 115 kg. However, this is not considered to be a clinically relevant difference.

Gender

There are no clinically relevant differences in the pharmacokinetics of brivaracetam by gender.

Race

The pharmacokinetics of brivaracetam was not significantly affected by race (Caucasian, , Asian) in a population pharmacokinetic modeling from epilepsy patients. The number of patients with other ethnic background was limited.

Pharmacokinetic/pharmacodynamics relationship

The EC₅₀ (brivaracetam plasma concentration corresponding to 50 % of the maximum effect) was estimated to be 0.57 mg/L. This plasma concentration is slightly above the median exposure obtained after brivaracetam doses of 50 mg/day. Further seizure frequency reduction is obtained by increasing the dose to 100 mg/day and reaches a plateau at 200 mg/day.

Paediatric population

In a pharmacokinetic study with a 3-week evaluation period and weekly fixed 3-step up-titration using the brivaracetam oral solution, 99 subjects aged 1 month to < 16 years were evaluated. Brivaracetam was administered at weekly increasing doses of approximately 1 mg/kg/day, 2 mg/kg/day, and 4 mg/kg/day. All doses were adjusted by body weight, and did not exceed a maximum of 50 mg/day, 100 mg/day, and 200 mg/day. At the end of the evaluation period, subjects may have been eligible for entry into a long-term follow-up study continuing on their last received dose (see section 4.8). Plasma concentrations were shown to be dose-proportional in all age groups. Population pharmacokinetics modeling was performed based on sparse plasma concentration data collected in the 3-week PK study and the ongoing long-term follow-up study. 232 paediatric patients with epilepsy, aged 2 months to

17 years, were included in the analysis. The analysis indicated that doses of 5.0 (body weights 10-20 kg) and 4.0 mg/kg/day (body weights 20-50 kg) provide the same steady-state average plasma concentration as in adults receiving 200 mg/day. The estimated plasma clearance was 0.96 L/h, 1.61 L/h, 2.18 L/h and 3.19 L/h for children weighing 10 kg, 20 kg, 30 kg and 50 kg, respectively. In comparison, plasma clearance was estimated at 3.58 L/h in adult patients (70 kg body weight). Currently, no clinical data are available in neonates.

5.3 Preclinical safety data

In safety pharmacology studies, the predominant effects were CNS related (mainly transient CNS depression and decreased spontaneous locomotor activity) seen at multiples (greater than 50 fold) of the pharmacologically active dose of brivaracetam, 2 mg/kg. Learning and memory function were not affected.

Findings not observed in clinical studies, but seen in the repeated-dose toxicology dog studies at exposure similar to the clinical plasma AUC, were hepatotoxic effects (mainly porphyria). However, toxicological data accumulated on brivaracetam and on a structurally-related compound indicate that the dog liver changes have developed through mechanisms not relevant for humans. No adverse liver changes were seen in rats and monkeys following chronic administration of brivaracetam at 5- and 42-fold the clinical AUC exposure. In monkeys, CNS signs (prostrate, loss of balance, clumsy movements) occurred at 64 fold the clinical C_{max} , these effects being less apparent over time.

Genotoxicity studies have not detected any mutagenic or clastogenic activity. Carcinogenicity studies did not indicate any oncogenic potential in rats, whereas increased incidences of hepatocellular tumors in male mice are considered to result of a non-genotoxic, mode of action linked to a phenobarbitone-like liver enzyme induction, which is a known rodent specific phenomenon.

Brivaracetam did not affect male or female fertility and has demonstrated no teratogenic potential in either rat or rabbit. Embryotoxicity was observed in rabbits at a maternal toxic dose of brivaracetam with an exposure level 8-fold the clinical AUC exposure at the maximum recommended dose. In rats, brivaracetam was shown to readily cross the placenta and to be excreted in milk of lactating rats with concentrations similar to maternal plasma levels.

Brivaracetam did not show any dependence potential in rats.

Juvenile animals studies

In juvenile rats, brivaracetam exposure levels 6- to 15-fold the clinical AUC exposure at the maximum recommended dose induced developmental adverse effects (i.e. mortality, clinical signs, decreased body weight and lower brain weight). There were no adverse effects on CNS function, neuropathological and brain histopathological examination. In juvenile dogs, the brivaracetam-induced changes at the exposure level 6- fold the clinical AUC were similar to those observed in adult animals. There were no adverse effects in any of the standard developmental or maturation endpoints.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sodium acetate (trihydrate)
Acetic acid, glacial (for pH-adjustment)
Sodium chloride
Water for injections

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

4 years.

Following dilution, brivaracetam solution for injection/infusion was found to be physically compatible and chemically stable when mixed with the diluents listed in the section 6.6 for 24 hours and stored in PVC or polyolefin bags at temperature up to 25°C. From a microbiological point of view, the product should be used immediately after dilution. If not used immediately, in-use storage time and conditions prior to use are the responsibility of the user.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

For storage conditions after dilution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

6 ml nominal capacity glass vials (type I) with siliconized bromobutyl rubber stoppers and sealed with an aluminium/polypropylene tear off cap. Each single use vial contains an extractable volume of not less than 5 ml of solution for injection/infusion.

Each carton contains 10 vials.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

This medicinal product is for single use only, any unused solution should be discarded.

Product with particulate matter or discoloration should not be used.

Brivaracetam solution for injection/infusion is physically compatible and chemically stable when mixed with the following diluents

Diluents

- Sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) solution for injection
- Glucose 50 mg/ml (5 %) solution for injection
- Lactated Ringer's solution for injection.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/15/1073/022

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 14 January 2016

Date of latest renewal: 9 October 2020

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

1.6.2.4 欧州製品特性概要：錠剤及び注射剤（和訳）

1. 医薬品名

BRIVIACT 10 mg フィルムコート錠

BRIVIACT 25 mg フィルムコート錠

BRIVIACT 50 mg フィルムコート錠

BRIVIACT 75 mg フィルムコート錠

BRIVIACT 100 mg フィルムコート錠

2. 定性的-定量的組成

BRIVIACT 10 mg フィルムコート錠

フィルムコート錠は、1 錠あたりブリーバラセタム 10 mg を含有する。

BRIVIACT 25 mg フィルムコート錠

フィルムコート錠は、1 錠あたりブリーバラセタム 25 mg を含有する。

BRIVIACT 50 mg フィルムコート錠

フィルムコート錠は、1 錠あたりブリーバラセタム 50 mg を含有する。

BRIVIACT 75 mg フィルムコート錠

フィルムコート錠は、1 錠あたりブリーバラセタム 75 mg を含有する。

BRIVIACT 100 mg フィルムコート錠

フィルムコート錠は、1 錠あたりブリーバラセタム 100 mg を含有する。

既知の作用を持つ添加剤：

BRIVIACT 10 mg フィルムコート錠

10 mg フィルムコート錠には、1 錠あたりラクトースが 88 mg 含まれる。

BRIVIACT 25 mg フィルムコート錠

25 mg フィルムコート錠には、1 錠あたりラクトースが 94 mg 含まれる。

BRIVIACT 50 mg フィルムコート錠

50 mg フィルムコート錠には、1 錠あたりラクトースが 189 mg 含まれる。

BRIVIACT 75 mg フィルムコート錠

75 mg フィルムコート錠には、1 錠あたりラクトースが 283 mg 含まれる。

BRIVIACT 100 mg フィルムコート錠

100 mg フィルムコート錠には、1 錠あたりラクトースが 377 mg 含まれる。

全添加剤の一覧は、6.1 項を参照すること。

3. 剤形

フィルムコート錠（錠剤）：

BRIVIACT 10 mg フィルムコート錠

白色～淡灰白色、6.5 mm 径の円形フィルムコート錠で、片面に「u10」と刻印されている。

BRIVIACT 25 mg フィルムコート錠

灰色、大きさ 8.9 mm x 5.0 mm の楕円形フィルムコート錠で、片面に「u25」と刻印されている。

BRIVIACT 50 mg フィルムコート錠

黄色、大きさ 11.7 mm x 6.6 mm の楕円形フィルムコート錠で、片面に「u50」と刻印されている。

BRIVIACT 75 mg フィルムコート錠

紫色、大きさ 13.0 mm x 7.3 mm の楕円形フィルムコート錠で、片面に「u75」と刻印されている。

BRIVIACT 100 mg フィルムコート錠

緑灰色、大きさ 14.5 mm x 8.1 mm の楕円形フィルムコート錠で、片面に「u100」と刻印されている。

4. 臨床に関する事項

4.1 効能・効果

BRIVIACT は、成人、若年者及び2歳以上の小児てんかん患者における、二次性全般化の有無にかかわらず部分発作治療の併用療法に適応される。

4.2 用法・用量及び投与方法

薬量学

医師は、体重と用量に従い、最も適切な製剤及び含量を処方すること。

成人、若年者及び2歳以上の小児に対する推奨薬量を次表に要約する。約12時間間隔で、1日用量を均等に2回に分けて投与すること。

推奨開始用量	推奨維持用量	治療用量範囲*
<u>体重 50 kg 以上の若年者・小児及び成人</u>		
1 日 50 mg（又は1 日 100 mg）**	1 日 100 mg	1 日 50～200 mg
<u>体重 20～50 kg 未満の若年者及び小児</u>		
1 日 1 mg/kg（最高1 日 2 mg/kg）**	1 日 2 mg/kg	1 日 1～4 mg/kg
<u>体重 10～20 kg 未満の小児</u>		
1 日 1 mg/kg（最高1 日 2.5 mg/kg）**	1 日 2.5 mg/kg	1 日 1～5 mg/kg

* 個々の患者の反応に基づき、この有効用量範囲内で用量を調整してもよい。

** 発作コントロールの必要性に関する医師の評価に基づく。

成人

推奨開始用量は、必要な発作の減少と副作用の可能性を比べた医師の評価に基づき、1日 50 mg 又は 100 mg のいずれかとする。個々の患者の反応と忍容性に基づき、用量を 1日 50～200 mg の有効用量範囲内で調整してもよい。

体重 50 kg 以上の若年者及び小児

推奨開始用量は 1日 50 mg とする。発作コントロールの必要性に関する医師の評価に基づき、1日 100 mg で開始してもよい。推奨維持用量は 1日 100 mg である。個々の患者の反応に基づき、用量を 1日 50～200 mg の有効用量範囲内で調整してもよい。

体重 20～50 kg 未満の若年層及び小児

推奨開始用量は 1日 1 mg/kg とする。発作コントロールの必要性に関する医師の評価に基づき、最高 1日 2 mg/kg の用量で開始してもよい。推奨維持用量は 1日 2 mg/kg である。個々の患者の反応に基づき、用量を 1日 1～4 mg/kg の有効用量範囲内で調整してもよい。

体重 10～20 kg 未満の小児

推奨開始用量は 1日 1 mg/kg とする。発作コントロールの必要性に関する医師の評価に基づき、最高 1日 2.5 mg/kg の用量で開始してもよい。推奨維持用量は 1日 2.5 mg/kg である。個々の患者の反応に基づき、用量を 1日 1～5 mg/kg の有効用量範囲内で調整してもよい。

飲み忘れ

患者が 1 回以上服用し忘れた場合は、思い出した時にすぐに 1 回分を服用し、次回は、通常の朝夕の時間に服用することを推奨する。これにより、ブリーバラセタムの血漿中濃度が有効なレベルを下回ることを回避し、突発的な発作の発生を防ぐことができる。

中止

16 歳以上の患者では、ブリーバラセタムを中止する必要がある場合、週間隔で 1 日用量を 50 mg ずつ段階的に減らすことを推奨する。

16 歳未満の患者では、ブリーバラセタムを中止する必要がある場合、1日 1 mg/kg（体重 50 kg 未満の患者）又は 1日 50 mg（体重 50 kg 以上の患者）の用量になるまで、週間隔で 1 日用量を最大でも半分に減らすことを推奨する。

1日 50 mg での投与の 1 週間からの投与最終週には、1日 20 mg の用量で投与することを推奨する。

特別な集団

高齢者（65 歳以上）

高齢患者で用量調整は不要である（5.2 項を参照）。65 歳以上の患者の臨床経験は限られている。

腎機能障害

腎機能障害患者で、用量調整は不要である（5.2 項を参照）。透析を受けている末期腎臓病患者については、データ不足のため、ブリーバラセタムを推奨しない。

成人のデータによると、腎機能障害のある小児患者でも用量調整は不要である。腎機能障害がある小児患者の利用できる臨床データはない。

肝機能障害

慢性肝疾患の成人患者では、ブリーバラセタムの曝露量が増加した。

肝機能障害患者では、肝障害の全ての段階で、以下の調整した 1 日用量を、約 12 時間間隔で 2 回に分けて投与することを推奨する（4.4 項及び 5.2 項を参照）。肝機能障害がある小児患者の利用できる臨床データはない。

年齢及び体重	推奨開始用量	1 日最大推奨用量
体重 50 kg 以上の若年者・小児及び成人	1 日 50 mg	1 日 150 mg
体重 20～50 kg 未満の若年者及び小児	1 日 1 mg/kg	1 日 3 mg/kg
体重 10～20 kg 未満の小児	1 日 1 mg/kg	1 日 4 mg/kg

2 歳未満の小児患者

2 歳未満の小児患者におけるブリーバラセタムの有効性はまだ確立されていない。

現在利用可能なデータを 4.8 項、5.1 項及び 5.2 項に記載するが、薬量学的に推奨することはできない。

投与方法

BRIVIACT フィルムコート錠は、経口摂取し、液体とともにそのまま飲み込まなければならない。食事の有無にかかわらず服用できる（5.2 項を参照）。錠剤をそのまま飲み込めない場合、又は用量を合わせるために錠剤を丸ごと使用できない場合は、BRIVIACT10 mg/ml の経口溶剤を使用すること。

4.3 禁忌

本剤の有効成分又はその他のピロリドン誘導体、もしくは 6.1 項記載の本剤中のいずれかの添加剤に対する過敏症。

4.4 特別な警告及び使用上の注意自殺念慮及び自殺行為

ブリーバラセタムを含めて、抗てんかん薬（AED）を投与した患者では、自殺念慮及び自殺行為が複数の適応症で報告されている。AED の無作為化プラセボ対照臨床試験のメタアナリシスでは、自殺念慮や自殺行為のリスクがわずかに上昇することも示されている。このリスクのメカニズムは不明であり、利用可能なデータはブリーバラセタムによるリスク上昇の可能性を排除するものではない。

自殺念慮や自殺行為の徴候について患者をモニタリングし、適切な治療を検討すべきである。患者（及び患者の介護者）には、自殺念慮や自殺行為の徴候が現れた場合には、医学的助言を求めるように説明すること。4.8 項「小児データ」も参照すること。

肝機能障害

既存の肝機能障害を有する患者でのブリーバラセタムの使用に関する臨床データは限られている。肝機能障害がある患者には、用量調整を推奨する（4.2 項を参照）。

添加剤

ラクトース不耐性

BRIVIACT フィルムコート錠にはラクトースが含まれている。ガラクトース不耐症、ラクターゼ欠乏症又はグルコース・ガラクトース吸収不良症などの稀な遺伝的問題がある患者は、本剤を服用しないこと。

ナトリウム含量

BRIVIACT フィルムコート錠の1錠あたりに含まれるナトリウムは1 mmol (23 mg) 未満であり、基本的に「ナトリウム不含」である。

4.5 他の薬剤との相互作用及びその他の相互作用

正式な相互作用試験は成人でしか実施されていない。

薬力学的相互作用

レベチラセタムとの併用投与

臨床試験では、例数が限られるが、レベチラセタムを併用する患者で、プラセボと比較してブリーバラセタムに有益性は認められなかった。安全性又は忍容性に関する追加の懸念はみられなかった(5.1 項を参照)。

アルコールとの相互作用

健康被験者において、ブリーバラセタム 200 mg の単回投与とエタノール 0.6 g/L の連続注入を同時に実施し、その間の薬物動態及び薬力学的相互作用を検討した。薬物動態相互作用はなかったが、ブリーバラセタムは精神運動機能、注意及び記憶に対するアルコールの作用を約2倍にした。

アルコールとともにブリーバラセタムを服用することは推奨できない。

薬物動態相互作用

ブリーバラセタムの薬物動態に対する他の医薬品の影響

In vitro データから、ブリーバラセタムには低い相互作用の可能性があることが示唆された。ブリーバラセタムの主な分解経路はCYP非依存的な加水分解である。第二の分解経路には、CYP2C19が媒介するヒドロキシル化が含まれる(5.2 項を参照)。

CYP2C19の強力な阻害剤(フルコナゾール、フルボキサミンなど)との併用により、ブリーバラセタムの血漿中濃度が上昇することがあるが、臨床的に関連するCYP2C19媒介性の相互作用リスクは低いと考えられている。カンナビジオールの併用により、おそらくCYP2C19阻害によって、ブリーバラセタムの血漿中曝露量が増加する可能性があるとする限られた臨床データが利用できるが、臨床的な関連性は不明である。

リファンピシン

健康被験者では、強力な酵素誘導因子であるリファンピシン(1日600 mgを5日間)との併用で、ブリーバラセタムの血漿中濃度曲線下面積(AUC)が45%減少した。リファンピシンによる治療を開始又は終了する患者では、処方者はブリーバラセタムの用量調整を検討する必要がある。

強力な酵素誘導性 AED

強力な AED 誘導酵素（カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン）と併用すると、ブリーバラセタムの血漿中濃度は低下するが、用量調整は不要である（表 1 を参照）。

その他の酵素誘導剤

他の強力な酵素誘導剤［セントジョーンズワート（セイヨウオトリギソウ）など］も、ブリーバラセタムの全身曝露量を減少させる可能性がある。したがって、セントジョーンズワートによる治療の開始時又は終了時には、注意が必要である。

ブリーバラセタムの他の医薬品への影響

1 日 50 又は 150 mg の用量で投与しても、ブリーバラセタムはミダゾラムの AUC（CYP3A4 によって代謝）に影響しなかった。臨床的に関連のある CYP3A4 の相互作用リスクは低いと思われる。

In vitro 試験では、CYP2C19 を除いて、ブリーバラセタムは CYP450 アイソフォームをほとんど又は全く阻害しなかった。ブリーバラセタムは、CYP2C19 によって代謝される医薬品（ランゾプラゾール、オメプラゾール、ジアゼパムなど）の血漿中濃度を上昇させる可能性がある。*In vitro* 試験では、ブリーバラセタムは CYP1A1/2 を誘導しなかったが、CYP3A4 及び CYP2B6 を誘導した。CYP3A4 誘導は *in vivo* では検出されなかった（上記ミダゾラムを参照）。CYP2B6 誘導については *in vitro* で検討されておらず、ブリーバラセタムは CYP2B6 によって代謝される医薬品（エファビレンツなど）の血漿中濃度を低下させる可能性がある。輸送体に対する潜在的阻害作用を決定する *in vitro* 相互作用試験では、OAT3 を除いて、臨床的に関連する作用はないと結論付けられた。*in vitro* でブリーバラセタムは、最大阻害濃度の半分（最大臨床用量での C_{max} の 42 倍）で、OAT3 を阻害する。1 日 200mg のブリーバラセタムによって、OAT3 が輸送する医薬品の血漿中濃度が上昇する可能性がある。

抗てんかん薬

ブリーバラセタム（1 日 50～200 mg）と他の AED との潜在的相互作用について、全ての第 II/III 相試験の血漿中薬物濃度の併合解析、第 II/III 相プラセボ対照試験の母集団薬物動態分析、及び特化した薬物間相互作用試験で検討している（対象 AED：カルバマゼピン、ラモトリギン、フェニトイン、トピラマート）。表 1 に、血漿中濃度に対する相互作用の影響を要約する（上昇は「↑」、低下は「↓」。血漿中濃度-時間曲線下面積：「AUC」、最高血漿中濃度： C_{max} ）。

表 1：ブリーバラセタムと他の AED との薬物動態相互作用

併用 AED	AED の ブリーバラセタム血漿中濃度への影響	ブリーバラセタムの AED 血漿中濃度への影響
カルバマゼピン	AUC 29% ↓ C _{max} 13% ↓ 用量調整不要	カルバマゼピン（非カルバマゼピン-エポキシド） ↑ （下記参照） 用量調整不要
クロバザム	利用可能なデータなし	なし
クロナゼパム	利用可能なデータなし	なし
ラコサミド	利用可能なデータなし	なし
ラモトリギン	なし	なし
レベチラセタム	なし	なし
オクスカルバゼピン	なし	なし（モノヒドロキシ誘導体： MHD）
フェノバルビタール	AUC 19% ↓ 用量調整不要	なし
フェニトイン	AUC 21% ↓ 用量調整不要	なし ^a AUC 20% ↑ ^a C _{max} 20% ↑
プレガバリン	利用可能なデータなし	なし
トピラマート	なし	なし
バルプロ酸	なし	なし
ゾニサミド	利用可能なデータなし	なし

^a治療用量を超える 1 日 400 mg のブリーバラセタムの投与を含む試験に基づく。

カルバマゼピン

ブリーバラセタムはエポキシド加水分解酵素の中程度の可逆的阻害剤で、カルバマゼピンの活性代謝物であるカルバマゼピン-エポキシド濃度を上昇させる。プラセボ対照臨床試験では、1 日 50、100 及び 200 mg のブリーバラセタムの用量で、カルバマゼピン-エポキシドの血漿中濃度がそれぞれ平均 37、62 及び 98% 上昇し、変動はほとんどなかった。安全上のリスクは認められなかった。ブリーバラセタム及びバルプロ酸塩による、カルバマゼピン-エポキシドの AUC に対する追加効果はなかった。

経口避妊薬

ブリーバラセタム（1 日 100 mg）をエチニルエストラジオール（0.03 mg）及びレボノルゲストレル（0.15 mg）を含む経口避妊薬と併用しても、いずれの物質の薬物動態にも影響はなかった。1 日 400 mg（1 日の最大推奨用量の 2 倍）のブリーバラセタムをエチニルエストラジオール（0.03 mg）及びレボノルゲストレル（0.15 mg）を含む経口避妊薬と併用すると、エストロゲン及びプロゲステンの AUC がそれぞれ 27% 及び 23% 減少したが、排卵抑制への影響はみられなかった。内因性マーカーであるエストラジオール、プロゲステロン、黄体形成ホルモン（LH）、卵胞刺激ホルモン（FSH）及び性ホルモン結合グロブリン（SHBG）の濃度 - 時間プロファイルでは、全般的に変化はなかった。

4.6 生殖能、妊娠及び授乳

妊娠の可能性のある女性

医師は、ブリーバラセタムを使用する妊娠の可能性のある女性患者とは、家族計画と避妊について話し合う必要がある（妊娠を参照）。

妊娠を予定する場合は、ブリーバラセタムの使用について慎重に再評価すること。

妊娠

てんかん及び抗てんかん薬全般に関連するリスク

全ての抗てんかん薬について、使用する女性てんかん患者の子供では、奇形有病率（一般集団では約3%）が2、3倍高くなることが示されている。治療を受けた集団では、多剤療法により奇形の増加がみられるが、治療及び／又は基礎疾患がどの程度寄与しているかは明らかにされていない。抗てんかん薬を中止すると、母体や胎児に有害な可能性のある疾患の増悪に至ることがある。

ブリーバラセタムに関連するリスク

妊娠中の女性におけるブリーバラセタムの使用データは限られている。ヒトにおける経胎盤移行に関するデータはないが、ラットでは、ブリーバラセタムは胎盤を容易に通過する（5.3 項を参照）。ヒトへの潜在的リスクは不明である。動物試験では、ブリーバラセタムの催奇形性は検出されなかった（5.3 項を参照）。

臨床試験では、ブリーバラセタムを併用療法として使用し、カルバマゼピンと併用すると、活性代謝物であるカルバマゼピン-エポキシドの用量に比例した濃度上昇が誘導された（4.5 項を参照）。この影響について、妊娠中の臨床的意義を決定するにはデータが不十分である。

予防措置として、臨床的に必要な場合（胎児への潜在的リスクを明らかに上回る母親の有益性がある場合）を除き、ブリーバラセタムは妊娠中に使用しないこと。

授乳

ブリーバラセタムはヒトの母乳中に排泄される。本剤の母親への有益性を考慮して、授乳を中止するか又はブリーバラセタムを中止するかを決定する。ブリーバラセタムとカルバマゼピンを併用すると、母乳中に排泄されるカルバマゼピン-エポキシドの量が増加する可能性がある。この臨床的意義を決定するにはデータが不十分である。

生殖能

ブリーバラセタムの生殖能への影響に関するヒトのデータはない。ラットでは、ブリーバラセタムによる生殖能への影響はなかった（5.3 項を参照）。

4.7 自動車の運転又は機械の操作への影響

ブリーバラセタムは、車の運転又は機械を操作する能力に軽微又は中程度の影響を与える。

個々の感受性に違いがあるため、患者によっては、眠気、浮動性めまい及びその他の中枢神経系（CNS）関連の症状を経験する。ブリーバラセタムがそのような活動を実行する能力に与える影響が判明するまでは、患者には、車を運転したり、他の危険な可能性がある機械を操作したりしないように説明しておくこと。

4.8 副作用

安全性プロファイルの概要

ブリーバラセタムの治療で最も多く（10%超）報告された副作用は、傾眠（14.3%）及び浮動性めまい（11.0%）であった。通常、重症度は軽～中等度であった。傾眠及び疲労は用量増加に伴って発現率も上昇した。

副作用による治療中止率は、それぞれ1日50、100及び200 mgの用量のブリーバラセタム群に無作為化された患者では、それぞれ3.5、3.4及び4.0%であったが、プラセボ群に無作為化された患者では1.7%であった。ブリーバラセタム療法の中止に至った副作用として最も多かったのは、浮動性めまい（0.8%）及び痙攣（0.8%）であった。

副作用一覧

下表では、16歳以上の被験者を対象とした3件のプラセボ対照固定用量試験から、安全性データベースのレビューに基づき確認された副作用を、MedDRA 器官別大分類ごと及び発現頻度ごとに列挙している。

発現頻度は次のように定義した：きわめてよくみられる（ $\geq 1/10$ ）、よくみられる（ $\geq 1/100 \sim < 1/10$ ）、まれ（ $\geq 1/1,000 \sim < 1/100$ ）。頻度ごとの区分内では、副作用を重症度の高い順に示している。

器官別大分類	頻度区分	臨床試験での副作用
感染症および寄生虫症	よくみられる	インフルエンザ
血液およびリンパ系障害	まれ	好中球減少症
免疫系障害	まれ	I型過敏症
代謝および栄養障害	よくみられる	食欲減退
精神障害	よくみられる	うつ病、不安、不眠症、易刺激性
	まれ	自殺念慮、精神病性障害、攻撃性、激越
神経系障害	きわめてよくみられる	浮動性めまい、傾眠
	よくみられる	痙攣、回転性めまい
呼吸器、胸郭および縦隔障害	よくみられる	上気道感染症、咳嗽
胃腸障害	よくみられる	悪心、嘔吐、便秘
一般・全身障害および投与部位の状態	よくみられる	疲労

特筆すべき副作用の解説

好中球減少症は、ブリーバラセタム群の0.5%（6/1099）、プラセボ群の0%（0/459）で報告されている。これらの被験者のうち4例はベースラインで好中球数が少なく、ブリーバラセタム治療開始後に好中球数はさらに減少した。好中球減少症の6例はいずれも重度ではなく、何らかの特別な治療が必要となったり、ブリーバラセタムの中止に至ったりしたものはなく、関連する感染症もなかった。

ブリーバラセタム群の 0.3% (3/1099) 及びプラセボ患者 0.7% (3/459) で自殺念慮が報告されている。てんかん患者を対象としたブリーバラセタムの短期臨床試験では、自殺既遂及び自殺企図の症例はなかったが、いずれも非盲検延長試験では報告されている (4.4 項を参照)。

臨床開発中の少数のブリーバラセタム投与患者 (9/3022) で、急性 (I 型) 過敏症を示唆する副作用が報告されている。

小児集団

生後 1 ヶ月以上の小児でのブリーバラセタムの安全性プロファイルは、成人で示された安全性プロファイルと一致する。非盲検、非プラセボ対照の長期試験では、6 歳以降から評価した小児患者の 4.7% で自殺念慮が報告された (若年者ではより多い) のに対して、成人では 2.4% であった。また、行動障害は成人の 15.1% に対して、小児患者では 24.8% から報告された。大多数の事象の重症度は軽度又は中等度であって、重篤ではなく、治験薬の中止に至ることはなかった。小児から報告された追加の副作用は、精神運動亢進 (4.7%) であった。

生後 1 ヶ月～4 歳未満の小児では、より上の年齢群の小児と比較して、有害事象 (AE) に特定パターンが確認されなかった。この年齢群では、特定の有害事象発現率の増加を示す重要な安全情報は確認されなかった。2 歳未満の小児のデータは限られているため、ブリーバラセタムはこの年齢層には適応されない。新生児の臨床データは限られている。

高齢者

ブリーバラセタム第 II/III 相開発プログラムに登録した高齢被験者 130 例 (てんかん患者 44 例) のうち、100 例は 65～74 歳、30 例は 75～84 歳であった。高齢者の安全性プロファイルは、よい若い成人患者で観察されたプロファイルと同様と思われる。

疑わしい副作用の報告

医薬品の承認後、疑わしい副作用の報告は重要である。副作用報告により、医薬品のリスク／ベネフィットバランスを継続してモニタリングできる。医療従事者には、以下を介して、あらゆる疑わしい副作用については、Appendix V に一覧にした各国の報告システムに報告するよう求められる。

4.9 過量投与

症状

ヒトにおけるブリーバラセタムの過量投与の臨床経験は限られている。健康被験者にブリーバラセタム 1400 mg を単回投与すると、傾眠及び浮動性めまいが報告されている。

ブリーバラセタムの過量投与では、次の副作用が報告されている：悪心、回転性めまい、平衡障害、不安、疲労、易刺激性、攻撃性、不眠症、うつ病、及び市販後経験における自殺念慮。一般に、ブリーバラセタムの過量投与に関連する副作用は、既知の副作用と一致している。

過量投与の管理

ブリーバラセタムの過量投与に対する特別な解毒剤はない。過量投与の治療には、一般的な支持的措置を含めること。ブリーバラセタムの尿中排泄は 10% 未満であるため、血液透析によってブリーバラセタムのクリアランスが大きく向上するとは考えられない (5.2 項を参照)。

5. 薬理に関する事項

5.1 薬理作用

薬物療法群：抗てんかん薬、その他の抗てんかん薬、ATC コード：N03AX23

作用機序

ブリーバラセタムはシナプス小胞タンパク質 2A (SV2A) に高い選択的親和性を示す。SV2A は、ニューロン及び内分泌細胞のシナプス前レベルで見られる膜貫通型糖タンパク質である。このタンパク質の正確な機能はまだ解明されていないが、神経伝達物質のエキソサイトーシスを調節することが示されている。SV2A への結合がブリーバラセタムの抗痙攣活性の主要メカニズムであると考えられている。

臨床効果と安全性

ブリーバラセタムの部分発作 (POS) 併用療法に対する有効性は、16 歳以上の被験者を対象とした 3 件の無作為化、二重盲検、プラセボ対照、固定用量、多施設共同臨床試験で確立された。ブリーバラセタムの 1 日用量は、これらの試験全体で 1 日 5～200 mg の範囲であった。全ての試験に 8 週間のベースライン期間があり、その後用量漸増調整なく、12 週間の治療期間を継続した。1558 患者に治験薬が投与され、うち 1099 例にブリーバラセタムが投与された。試験登録基準は、1 又は 2 種類の AED 併用治療にもかかわらず、コントロールされない POS を有する患者であることが求められた。患者は、ベースライン期間中に少なくとも 8 回、POS が生じる必要があった。第 III 相試験の主要評価項目は、プラセボと比較した POS 頻度の減少率と、ベースラインからの POS 頻度の 50%減少率に基づく 50%レスポンス率とした。

試験登録時に最も多く使用されていた AED は、カルバマゼピン (40.6%)、ラモトリギン (25.2%)、バルプロ酸 (20.5%)、オクスカルバゼピン (16.0%)、トピラマート (13.5%)、フェニトイン (10.2%) 及びレベチラセタム (9.8%) であった。3 試験全体のベースラインの発作頻度の中央値は、28 日あたり 9 回であった。患者の平均てんかん罹患期間は約 23 年であった。

表 2 に、有効性評価項目を要約する。全体的に、ブリーバラセタムは 1 日 50～200 mg の用量で、16 歳以上の患者における部分発作の併用療法として有効であった。

表 2：主要な有効性評価項目：28 日あたりの部分発作頻度

試験	プラセボ	ブリーバラセタム *統計学的に有意 (p 値)		
		1 日 50 mg	1 日 100 mg	1 日 200 mg
N01253 試験 ⁽¹⁾				
	n = 96	n = 101		
50%レスポンス率	16.7	32.7* (p=0.008)	～	～
プラセボと比較した減少率 (%)	該当せず	22.0* (p=0.004)	～	～
N01252 試験 ⁽¹⁾				
	n = 100	n = 99	n = 100	
50%レスポンス率	20.0	27.3 (p=0.372)	36.0 ⁽²⁾ (p=0.023)	～
プラセボと比較した減少率 (%)	該当せず	9.2 (p=0.274)	20.5 ⁽²⁾ (p=0.010)	～
N01358 試験				
	n = 259		n = 252	n = 249

50%レスポンス率	21.6	～	38.9* ($p<0.001$)	37.8* ($p<0.001$)
プラセボと比較した減少率 (%)	該当せず	～	22.8* ($p<0.001$)	23.2* ($p<0.001$)

n = 少なくとも 1 回治験薬を投与された無作為化患者

～ 試験未実施

* 統計学的に有意

(1) 患者の約 20%がレベチラセタム併用療法を受けていた。

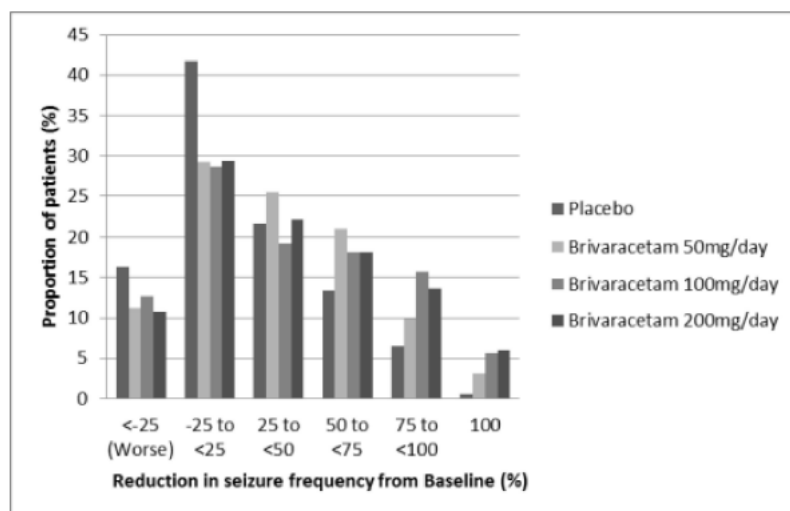
(2) N01252 試験の主要評価項目は、逐次試験手順に基づき、統計学的有意まで達しなかった。1 日 100 mg の用量は名目上有意であった。

臨床試験では、プラセボと比較した発作頻度の減少が、1 日 50 mg の用量よりも 1 日 100 mg の用量の方がより大きかった。傾眠及び疲労の発現頻度の用量依存的な増加を除けば、1 日 50 mg と 100 mg のブリーバラセタムは、CNS 関連の有害事象を含めて、また長期使用においても、安全性プロファイルは同様であった。

図 1 は、3 試験全ての 28 日間あたりの POS 頻度におけるベースラインからの減少について、カテゴリごとに患者の割合（レベチラセタム併用患者を除く）を示している。POS が 25%を超えて増加した患者は、左側に「増悪」と表示されている。ベースラインの POS 頻度からの減少率 (%) で改善した患者を、右端の 4 カテゴリ別に示す。

発作頻度が 50%以上減少した患者の割合は、プラセボ、1 日 50、100、200 mg 投与群で、それぞれ 20.3、34.2、39.5、37.8%であった。

図 1：全 3 件の主要な二重盲検試験における 12 週間のブリーバラセタムとプラセボの発作への効果のカテゴリ別患者の割合



3 件の主要な臨床試験の併合解析から、誘導性又は非誘導性の AED と、1 日 50～200 mg の用量範囲のブリーバラセタムを併用しても、有効性（50%レスポンス率で測定）に差はみられなかった。臨床試験では、ブリーバラセタムを 1 日 50、100 及び 200 mg 投与した患者で、12 週間の治療期間中に発作が生じなかった割合は、それぞれ 2.5% (4/161)、5.1% (17/332) 及び 4.0% (10/249) であったが、プラセボ群では 0.5% (2/418) であった。

ベースラインで IC 型発作（二次性全身性強直性間代性発作）を示していた患者では、28 日間の発作頻度の中央値に改善が認められ、ブリーバラセタムを 1 日 50、100 及び 200 mg 投与した患者で、それぞれ 66.6%（62 例）、61.2%（100 例）及び 82.1%（75 例）が改善したが、プラセボ群では 33.3%（115 例）であった。

単剤療法におけるブリーバラセタムの有効性は確立されていない。ブリーバラセタムの単剤療法での使用は推奨されない。

レベチラセタムによる治療

2 件の第 III 相無作為化プラセボ対照試験では、約 20%の患者に併用 AED としてレベチラセタムが投与された。被験者数は限られるが、SV2A 結合部位での競合が反映される可能性があるレベチラセタム併用患者でも、プラセボと比較して、ブリーバラセタムの有益性はみられなかった。安全性や忍容性に関する追加の懸念は観察されなかった。

3 番目の試験では、事前規定の解析により、レベチラセタムの曝露歴がある患者で、1 日 100 及び 200 mg の用量群でプラセボを超える有効性が示された。これらの患者では、レベチラセタム未治療患者よりも有効性が低かった。これは、過去に使用した AED の数が多く、またベースラインの発作頻度がより高かったためと思われる。

高齢者（65 歳以上）

3 件の主要な二重盲検プラセボ対照試験には、65～80 歳の高齢患者が 38 例含まれていた。データは限られているが、有効性はより若い患者と同等であった。

非盲検延長試験

全ての試験で、無作為化試験を完了した患者の 81.7%が長期の非盲検延長試験に登録した。無作為化試験への登録以降、6 ヶ月ブリーバラセタムに曝露した被験者（1500 例）の 5.3%で発作がなかったが、12 ヶ月（1188 例）及び 24 ヶ月（847 例）曝露した被験者では、それぞれ 4.6%及び 3.7%に発作がなかった。しかし、有効性の欠如で非盲検試験を中止した被験者の割合が高く（26%）、試験に留まった被験者は早期終了した被験者よりも反応が良かったため、選択バイアスが生じた可能性がある。

最長 8 年、非盲検延長試験で追跡した患者でも、安全性プロファイルは短期のプラセボ対照試験で観察されたものと同様であった。

小児集団

2 歳以上の小児では、部分発作は若年者及び成人と同様の病態生理を示す。抗てんかん薬の経験から、小児の用量適応が確立され、安全性が実証されていれば、成人で実施した有効性試験の結果を 2 歳までの小児に外挿できることが示唆されている（5.2 項及び 4.8 項参照）。2 歳以上の患者の用量は、有効用量を投与した成人で観察されたのと同程度の血漿中濃度に達するように、確立された体重による用量適応で規定している（5.2 項）。

長期、非プラセボ対照、非盲検の安全性試験には、PK 試験終了後に治療を継続した小児（生後 1 ヶ月～16 歳未満）（5.2 項を参照）、静脈内投与（IV）の安全性試験終了後に治療を継続した小児、及び安全性試験に直接登録した小児が含まれた。直接登録した小児には、ブリーバラセタムの開始用量として 1 日 1 mg/kg を投与し、反応と忍容性に応じて、週間隔で用量を 2 倍して 1 日 5 mg/kg まで増量した。1 日 200 mg を超えて投与した小児はいない。体重 50 kg 以上の小児では、ブリーバラセタムの開始用量を 1 日 50 mg とし、反応と忍容性に応じて、週間隔で 50 mg ずつ、最

高 1 日 200 mg まで増量した。

併用療法の非盲検安全性・PK 試験の併合解析では、生後 1 ヶ月～16 歳未満の POS 小児患者 186 例にブリーバラセタムを投与し、うち 149 例には 3 ヶ月以上、138 例 9 には 6 ヶ月以上、123 例には 12 ヶ月以上、107 例には 24 ヶ月以上、そして 90 例には 36 ヶ月以上治療を実施した。

欧州医薬品庁は、部分発作を伴うてんかん小児患者集団の 1 ないし複数のサブセットにおいて、ブリーバラセタムによる試験結果の提出義務を延期した（小児での使用については 4.2 項を参照）。

5.2 薬物動態

BRIVIACT フィルムコート錠、経口液剤及び静注用注射剤は同じ AUC を示すが、最高血漿中濃度は静脈内投与後がわずかに高い。ブリーバラセタムは線形かつ時間非依存的な薬物動態を示し、被験者内及び被験者間の変動は小さい。さらに、完全吸収、非常に低いタンパク質結合性、広範な生体内変化による尿中排泄、そして薬理学的に不活性な代謝物といった特徴がある。

吸収

ブリーバラセタムは経口投与後に急速かつ完全に吸収され、絶対的バイオアベイラビリティはほぼ 100%である。食事なしの錠剤の T_{max} 中央値は 1 時間（範囲：0.25～3 時間）である。

高脂肪食との同時摂取によってブリーバラセタムの吸収速度は遅くなり（ T_{max} 中央値：3 時間）、最高血漿中濃度が低下（37%低下）したが、吸収量に変化はなかった。

分布

ブリーバラセタムは血漿タンパク質に弱く結合する（20%以下）。分布容積は 0.5 L/kg で、これは体内総水分量に近い値である。

ブリーバラセタムはその脂溶性（Log P）のため、高い細胞膜透過性を有する。

生体内変化

ブリーバラセタムは、主にアミド基の加水分解によって対応するカルボン酸代謝物を形成し（除去の約 60%）、次にプロピル側鎖がヒドロキシル化される（除去の約 30%）。カルボン酸代謝物（尿中では投与量の 34%）につながるアミド基の加水分解は、肝内外のアミダーゼによって支持される。*in vitro* では、ブリーバラセタムのヒドロキシル化は主に CYP2C19 によって媒介される。両代謝物はさらに代謝され、主にカルボキシル酸代謝物のプロピル側鎖のヒドロキシル化によって、一般的なヒドロキシル化酸を形成する（主に CYP2C9 による）。*in vivo* では、CYP2C19 に不活性変異がある被験者で、ヒドロキシ代謝物の産生が 1/10 に低下し、一方ブリーバラセタム自体は、突然変異アレルを片方又は両方もつヒトで、それぞれ 22%又は 42%増加する。これら 3 種類の代謝物に薬理作用はない。

除去

ブリーバラセタムは主に代謝によって除去され、尿中に排泄される。代謝物を含む投与量の 95%以上が摂取後 72 時間以内に尿中に排泄される。糞便中には投与量の 1%未満しか排泄されず、投与量の 10%未満が未変化体のまま尿中に排泄される。血漿中の消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は約 9 時間である。患者の総血漿クリアランスは 3.6 L/h と推定された。

直線性

10 mg から少なくとも 600 mg の用量では、薬物動態は用量に比例する。

医薬品との相互作用

ブリーバラセタムは、尿中排泄、CYP を介さない加水分解及び CYP を介する酸化など、複数の経路によって除去される。*in vitro* では、ブリーバラセタムはヒトの P 糖タンパク質 (P-gp)、多剤耐性タンパク質 (MRP) 1 及び 2 の基質ではなく、またおそらく有機陰イオン輸送体ポリペプチド 1B1 (OATP1B1) 及び OATP1B3 の基質でもない。

in vitro アッセイでは、ブリーバラセタムの分解は CYP 阻害剤 (CYP1A、CYP 2C8、CYP2C9、CYP2D6、CYP3A4 など) の影響を有意には受けなかった。

in vitro では、臨床関連濃度のブリーバラセタムにより、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6、CYP3A4、又は輸送体の P-gp、BCRP、BSEP MRP2、MATE-K、MATE-1、OATP1B1、OATP1B3、OAT1 及び OCT1 の阻害剤ではなかった。*in vitro* でブリーバラセタムは CYP1A2 を誘導しなかった。

特別な患者集団における薬物動態

高齢者 (65 歳以上)

高齢者 (65～79 歳、クレアチニンクリアランス : 53～98 ml/min/1.73 m²) を対象に、1 日 400 mg (最大推奨用量の 2 倍) のブリーバラセタムを 2 回に分けて投与した試験では、ブリーバラセタムの血漿中半減期が 65～75 歳の患者群では 7.9 時間、75 歳超の患者群では 9.3 時間となった。ブリーバラセタムの定常状態血漿クリアランスは、若年の男性健康被験者 (0.83 ml/min/kg) と同程度 (0.76 ml/min/kg) であった (4.2 項を参照)。

腎機能障害

重度の腎機能障害 (クレアチニンクリアランス : 30 ml/min/1.73 m² 未満、透析は不要) の被験者を対象とした試験では、ブリーバラセタムの血漿 AUC は健康被験者の対照群と比べて中程度に増加 (+21%) したただけであったが、酸代謝物、ヒドロキシ代謝物及びヒドロキシ酸代謝産物の AUC はそれぞれ 3、4 及び 21 倍に増加した。これらの不活性代謝物の腎クリアランスは 1/10 に低下した。

非臨床試験では、ヒドロキシ酸代謝物に安全性の懸念は明らかにならなかった。ブリーバラセタムは、血液透析を受けている患者での試験はない (4.2 項を参照)。

肝機能障害

肝硬変の被験者 (チャイルド・ピュークラス A、B 及び C) を対象とした薬物動態試験では、対応する健康被験者の対照群と比較して、疾患重症度にかかわらず (それぞれ 50、57 及び 59%)、ブリーバラセタム曝露量は同程度に増加した (4.2 項を参照)。

体重

体重 46 kg から 115 kg までの範囲にかけて、定常状態の血漿中濃度の 40% の低下が推定された。しかし、これは臨床的に関連する差とは思われない。

性別

性別によって、ブリーバラセタムの薬物動態に臨床的に関連する差はない。

人種

てんかん患者の母集団薬物動態モデルでは、ブリーバラセタムの薬物動態に人種（白人とアジア人）による有意な影響はなかった。その他の民族的背景を持つ患者数は限られていた。

薬物動態／薬力学的関係

EC₅₀（ブリーバラセタム血漿中濃度が最大有効量の 50%に相当）は、0.57 mg/L と推定された。この血漿中濃度は、1 日 50 mg のブリーバラセタム投与後に得られた曝露量の中央値をわずかに上回る。1 日 100 mg に用量を増加させることで、さらに発作頻度が減少し、1 日 200 mg でプラトーに達する。

小児集団

ブリーバラセタム経口溶剤を用い、3 週間の評価期間と週 1 回の固定 3 段階用量漸増薬物動態試験において、生後 1 ヶ月～16 歳未満の被験者 99 例を評価した。ブリーバラセタムの 1 日用量を約 1、2 及び 4 mg/kg に、週間隔で増量投与した。用量は全て体重によって調整したが、1 日最大用量の 50、100 及び 200 mg は超えなかった。評価期間終了時に、被験者には、最終用量を継続して長期追跡試験に登録する資格が得られた可能性があった（4.8 項を参照）。血漿中濃度は全ての年齢群で用量に比例することが示された。母集団薬物動態のモデル化は、3 週間の PK 試験及び継続長期追跡試験で収集したまばらな血漿中濃度データに基づいて行った。この解析には、生後 2 ヶ月～17 歳の小児てんかん患者 232 例が含まれた。本解析から、1 日 5.0 mg/kg（体重 10～20 kg）及び 4.0 mg/kg（体重 20～50 kg）の用量で、1 日 200 mg を投与した成人と同じ定常状態の平均血漿中濃度が得られることが示された。血漿クリアランスの推定値は、10、20、30 及び 50 kg の体重の小児患者の場合、それぞれ 0.96、1.61、2.18 及び 3.19 L/h であった。対照的に、成人患者（体重 70 kg）の血漿クリアランスは 3.58 L/h と推定された。現在、新生児で利用できる臨床データはない。

5.3 前臨床安全性データ

安全性薬理試験では、ブリーバラセタムの薬理活性用量である 2 mg/kg の複数回投与（50 倍を超える）で、顕著な作用が CNS 関連（主に一過性の CNS 抑制と自発運動活性の低下）でみられた。学習及び記憶機能に影響はなかった。

臨床試験では認められなかったが、イヌの反復投与毒性試験で、臨床血漿 AUC と同程度の曝露でみられた所見は、肝毒性作用（主にポルフィリン症）であった。しかし、ブリーバラセタムや構造的に関連した化合物で蓄積された毒性データから、イヌの肝変化はヒトには関連しないメカニズムで発症することが示されている。ラット及びサルに、臨床 AUC 曝露量の 5 倍及び 42 倍でブリーバラセタムを持続投与しても、有害な肝変化は認められなかった。サルでは、臨床 C_{max} の 64 倍で、CNS に徴候（疲弊、平衡感覚の喪失、不器用な動き）がみられたが、これらの作用は時間経過とともにみられなくなった。

遺伝毒性試験で、変異原性又は染色体異常誘発活性は検出されていない。ラットのがん原性試験でがん原性を示されなかったが、雄マウスでは肝細胞腫瘍の発生頻度が増加した。これは、げっ歯類特有の既知の現象であるフェノバルビトン様肝酵素誘導に関連する非遺伝毒性の作用機序の結果と思われる。

ラット及びウサギのいずれでも、ブリーバラセタムは雌雄ともに生殖能には影響せず、催奇形性は示されなかった。ウサギでは、最大推奨用量による臨床 AUC 曝露量の 8 倍の母体中毒量のブリー

バラセタムによって、胎児毒性が認められた。ラットでは、ブリーバラセタムは胎盤を容易に通過し、母体血漿中濃度と同程度の濃度で、授乳中ラットの乳中に排泄された。

ラットでは、ブリーバラセタムは全く依存性を示さなかった。

幼若動物試験

幼若ラットでは、最大推奨用量による臨床 AUC 曝露量の 6～15 倍で、発達への有害作用が誘発された（死亡、臨床徴候、体重減少及び脳重量の低下）。CNS 機能、神経病理、脳組織病理検査で有害な影響はみられなかった。幼若イヌでは、臨床 AUC の 6 倍の曝露量でのブリーバラセタム誘発性の変化は、成体でみられたものと同様であった。標準的な発達又は成熟の評価項目のいずれにも、有害な影響は示されなかった。

6. 製剤に関する事項

6.1 添加剤の一覧

内核

クロスカルメロースナトリウム

ラクトース水和物

ベタデックス

無水ラクトース

ステアリン酸マグネシウム

フィルムコーティング

BRIVIACT 10 mg フィルムコート錠

ポリ（ビニルアルコール）

二酸化チタン（E171）

マクロゴール（3350）

タルク

BRIVIACT 25 mg フィルムコート錠

ポリ（ビニルアルコール）

二酸化チタン（E171）

マクロゴール（3350）

タルク

黄色酸化鉄（E172）

黒色酸化鉄（E172）

BRIVIACT 50 mg フィルムコート錠

ポリ（ビニルアルコール）

二酸化チタン（E171）

マクロゴール（3350）

タルク

黄色酸化鉄（E172）

赤色酸化鉄（E172）

BRIVIACT 75 mg フィルムコート錠

ポリ（ビニルアルコール）

二酸化チタン（E171）

マクロゴール（3350）

タルク

黄色酸化鉄（E172）

赤色酸化鉄（E172）

黒色酸化鉄（E172）

BRIVIACT 100 mg フィルムコート錠

ポリ（ビニルアルコール）

二酸化チタン（E171）

マクロゴール（3350）

タルク

黄色酸化鉄（E172）

黒色酸化鉄（E172）

6.2 配合禁忌

該当しない。

6.3 有効期間

4 年

6.4 貯法（特別な注意）

本剤に特別な保管条件は必要とされない。

6.5 容器の材質と内容量**BRIVIACT 10 mg フィルムコート錠**

- PVC/PCTFE-アルミニウム製ブリスターパックの14錠、56錠入り包装、及び168錠入りマルチ包装（56錠入りの3包装）
- PVC/PCTFE-アルミニウム製ブリスターパックの14錠入り1包装及び100錠入り1包装

BRIVIACT 25 mg フィルムコート錠

- PVC/PCTFE-アルミニウム製ブリスターパックの14錠、56錠入り包装、及び168錠入りマルチ包装（56錠入りの3包装）
- PVC/PCTFE-アルミニウム製ブリスターパックの14錠入り1包装及び100錠入り1包装

BRIVIACT 50 mg フィルムコート錠

- PVC/PCTFE-アルミニウム製ブリスターパックの14錠、56錠入り包装、及び168錠入りマルチ包装（56錠入りの3包装）
- PVC/PCTFE-アルミニウム製ブリスターパックの14錠入り1包装及び100錠入り1包装

BRIVIACT 75 mg フィルムコート錠

- PVC/PCTFE-アルミニウム製ブリスターパックの14錠、56錠入り包装、及び168錠入りマルチ包装（56錠入りの3包装）
- PVC/PCTFE-アルミニウム製ブリスターパックの14錠入り1包装及び100錠入り1包装

BRIVIACT 100 mg フィルムコート錠

- PVC/PCTFE-アルミニウム製ブリスターパックの14錠、56錠入り包装、及び168錠入りマルチ包装（56錠入りの3包装）
- PVC/PCTFE-アルミニウム製ブリスターパックの14錠入り1包装及び100錠入り1包装

全ての包装単位が市販されるわけではない。

6.6 廃棄及びその他の取り扱いに関する特別な注意

特別な要件はない。

未使用の医薬品又は廃棄物質は、各地域の規定に従い廃棄すること。

7. 製造販売業者

UCB Pharma S.A.

Allée de la
Recherche 60 B-
1070 Bruxelles
Belgium

8. 製造販売承認番号

EU/1/15/1073/001
EU/1/15/1073/002
EU/1/15/1073/003
EU/1/15/1073/004
EU/1/15/1073/005
EU/1/15/1073/006
EU/1/15/1073/007
EU/1/15/1073/008
EU/1/15/1073/009
EU/1/15/1073/010

EU/1/15/1073/011
EU/1/15/1073/012
EU/1/15/1073/013
EU/1/15/1073/014
EU/1/15/1073/015
EU/1/15/1073/016
EU/1/15/1073/017
EU/1/15/1073/018
EU/1/15/1073/019
EU/1/15/1073/020
EU/1/15/1073/023
EU/1/15/1073/024
EU/1/15/1073/025
EU/1/15/1073/026
EU/1/15/1073/027

9. 初回承認日／承認事項変更日

初回承認日：2016 年 1 月 14 日

更新日：2020 年 10 月 9 日

10. 改訂日

本医薬品に関する詳細情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト (<http://www.ema.europa.eu>) を参照すること。

1. 医薬品名

BRIVIACT 10 mg 静注用注射剤

2. 定性的-定量的組成

BRIVIACT 10 mg 静注用注射剤

本注射剤は、1 ml あたりブリーバラセタム 10 mg を含有する。

5 ml 入りのバイアルにはブリーバラセタムが 50 mg 含まれる。

既知の作用を持つ添加剤：

本注射剤 1 ml あたりナトリウムが 3.8 mg 含まれる。

全添加剤の一覧は、6.1 項を参照すること。

3. 剤形

BRIVIACT 10 mg 静注用注射剤

無色澄明な液体

4. 臨床に関する事項

4.1 効能・効果

BRIVIACT は、成人、若年者及び 2 歳以上の小児てんかん患者における、二次性全般化の有無にかかわらず部分発作治療の併用療法に適應される。

4.2 用法・用量及び投与方法

薬量学

BRIVIACT 静注用注射剤は、経口投与が一時的にできない患者での代替となる投与方法である。1 日 2 回の静脈内投与を、4 日を超えて投与した経験はない。

成人、若年者及び 2 歳以上の小児に対する推奨薬量を次表に要約する。約 12 時間間隔で、1 日用量を均等に 2 回に分けて投与すること。

推奨開始用量	推奨維持用量	治療用量範囲*
体重 50 kg 以上の若年者・小児及び成人		
1 日 50 mg（又は 1 日 100 mg）**	1 日 100 mg	1 日 50～200 mg
体重 20～50 kg 未満の若年者及び小児		
1 日 1 mg/kg（最高 1 日 2 mg/kg）**	1 日 2 mg/kg	1 日 1～4 mg/kg
体重 10～20 kg 未満の小児		
1 日 1 mg/kg（最高 1 日 2.5 mg/kg）**	1 日 2.5 mg/kg	1 日 1～5 mg/kg

* 個々の患者の反応に基づき、この有効用量範囲内で用量を調整してもよい。

** 発作コントロールの必要性に関する医師の評価に基づく。

成人

静脈内投与又は経口投与のいずれでも投与を開始できる。経口投与から静脈内投与へ、又はその逆に変更する場合は、1日の総投与量及び投与回数を維持すること。

推奨開始用量は、必要な発作の減少と副作用の可能性を比べた医師の評価に基づき、1日 50 mg 又は 100 mg のいずれかとする。個々の患者の反応と忍容性に基づき、用量を1日 50～200 mg の有効用量範囲内で調整してもよい。

体重 50 kg 以上の若年者及び小児

推奨開始用量は1日 50 mg とする。発作コントロールの必要性に関する医師の評価に基づき、1日 100 mg で開始してもよい。推奨維持用量は1日 100 mg である。個々の患者の反応に基づき、用量を1日 50～200 mg の有効用量範囲内で調整してもよい。

体重 20～50 kg 未満の若年層及び小児

推奨開始用量は1日 1 mg/kg とする。発作コントロールの必要性に関する医師の評価に基づき、最高1日 2 mg/kg の用量で開始してもよい。推奨維持用量は1日 2 mg/kg である。個々の患者の反応に基づき、用量を1日 1～4 mg/kg の有効用量範囲内で調整してもよい。

体重 10～20 kg 未満の小児

推奨開始用量は1日 1 mg/kg とする。発作コントロールの必要性に関する医師の評価に基づき、最高1日 2.5 mg/kg の用量で開始してもよい。推奨維持用量は1日 2.5 mg/kg である。個々の患者の反応に基づき、用量を1日 1～5 mg/kg の有効用量範囲内で調整してもよい。

飲み忘れ

患者が1回以上服用し忘れた場合は、思い出した時にすぐに1回分を服用し、次回は、通常の朝夕の時間に服用することを推奨する。これにより、ブリーバラセタムの血漿中濃度が有効なレベルを下回ることを回避し、突発的な発作の発生を防ぐことができる。

中止

16歳以上の患者では、ブリーバラセタムを中止する必要がある場合、週間隔で1日用量を 50 mg ずつ段階的に減らすことを推奨する。

16歳未満の患者では、ブリーバラセタムを中止する必要がある場合、1日 1 mg/kg（体重 50 kg 未満の患者）又は1日 50 mg（体重 50 kg 以上の患者）の用量になるまで、週間隔で1日用量を最大でも半分に減らすことを推奨する。

1日 50 mg での投与の1週間後の投与最終週には、1日 20 mg の用量で投与することを推奨する。

特別な集団

高齢者（65歳以上）

高齢患者で用量調整は不要である（5.2項を参照）。65歳以上の患者の臨床経験は限られている。

腎機能障害

腎機能障害患者で、用量調整は不要である（5.2項を参照）。透析を受けている末期腎臓病患者については、データ不足のため、ブリーバラセタムを推奨しない。

成人のデータによると、腎機能障害のある小児患者でも用量調整は不要である。腎機能障害がある小児患者の利用できる臨床データはない。

肝機能障害

慢性肝疾患の成人患者では、ブリーバラセタムの曝露量が増加した。

肝機能障害患者では、肝障害の全ての段階で、以下の調整した1日用量を、約12時間間隔で2回に分けて投与することを推奨する（4.4項及び5.2項を参照）。肝機能障害がある小児患者の利用できる臨床データはない。

年齢及び体重	推奨開始用量	1日最大推奨用量
体重 50 kg 以上の若年者・小児及び成人	1日 50 mg	1日 150 mg
体重 20～50 kg 未満の若年者及び小児	1日 1 mg/kg	1日 3 mg/kg
体重 10～20 kg 未満の小児	1日 1 mg/kg	1日 4 mg/kg

2歳未満の小児患者

2歳未満の小児患者におけるブリーバラセタムの有効性はまだ確立されていない。

現在利用可能なデータを4.8項、5.1項及び5.2項に記載するが、薬量学的に推奨することはできない。

投与方法

- 静脈内ボラス投与：ブリーバラセタムは希釈せずに静脈内にボラス投与できる。
- 点滴静注：ブリーバラセタムを適合する希釈剤で希釈し、15分かけて静脈内に注入投与できる（6.6項を参照）。本剤を他の医薬品と混合してはならない。

ブリーバラセタムのボラス注射又は点滴静注は、てんかん重積状態などの急性症状での治験が実施されていないため、このような症状には推奨されない。

4.3 禁忌

本剤の有効成分又はその他のピロリドン誘導体、もしくは6.1項記載の本剤中のいずれかの添加剤に対する過敏症。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

自殺念慮及び自殺行為

ブリーバラセタムを含めて、抗てんかん薬（AED）を投与した患者では、自殺念慮及び自殺行為が複数の適応症で報告されている。AEDの無作為化プラセボ対照臨床試験のメタアナリシスでは、自殺念慮や自殺行為のリスクがわずかに上昇することも示されている。このリスクのメカニズムは不明であり、利用可能なデータはブリーバラセタムによるリスク上昇の可能性を排除するものではない。

自殺念慮や自殺行為の徴候について患者をモニタリングし、適切な治療を検討すべきである。患者（及び患者の介護者）には、自殺念慮や自殺行為の徴候が現れた場合には、医学的助言を求めるよ

うに説明すること。4.8 項「小児データ」も参照すること。

肝機能障害

既存の肝機能障害を有する患者でのブリーバラセタムの使用に関する臨床データは限られている。肝機能障害がある患者には、用量調整を推奨する（4.2 項を参照）。

添加剤

本剤には、バイアル 1 本あたり 19.1 mg のナトリウムが含まれるが、これは WHO 世界保健機関が成人に推奨するナトリウムの 1 日最大摂取量 2 g の 1% に相当する。

4.5 他の薬剤との相互作用及びその他の相互作用

正式な相互作用試験は成人でしか実施されていない。

薬力学的相互作用

レベチラセタムとの併用投与

臨床試験では、例数が限られるが、レベチラセタムを併用する患者で、プラセボと比較してブリーバラセタムに有益性は認められなかった。安全性又は忍容性に関する追加の懸念はみられなかった（5.1 項を参照）。

アルコールとの相互作用

健康被験者において、ブリーバラセタム 200 mg の単回投与とエタノール 0.6 g/L の連続注入を同時に実施し、その間の薬物動態及び薬力学的相互作用を検討した。薬物動態相互作用はなかったが、ブリーバラセタムは精神運動機能、注意及び記憶に対するアルコールの作用を約 2 倍にした。

アルコールとともにブリーバラセタムを服用することは推奨できない。

薬物動態相互作用

ブリーバラセタムの薬物動態に対する他の医薬品の影響

In vitro データから、ブリーバラセタムには低い相互作用の可能性があることが示唆された。ブリーバラセタムの主な分解経路は CYP 非依存的な加水分解である。第二の分解経路には、CYP2C19 が媒介するヒドロキシル化が含まれる（5.2 項を参照）。

CYP2C19 の強力な阻害剤（フルコナゾール、フルボキサミンなど）との併用により、ブリーバラセタムの血漿中濃度が上昇することがあるが、臨床的に関連する CYP2C19 媒介性の相互作用リスクは低いと考えられている。カンナビジオールの併用により、おそらく CYP2C19 阻害によって、ブリーバラセタムの血漿中曝露量が増加する可能性があるとする限られた臨床データが利用できるが、臨床的な関連性は不明である。

リファンピシン

健康被験者では、強力な酵素誘導因子であるリファンピシン（1 日 600 mg を 5 日間）との併用で、ブリーバラセタムの血漿中濃度曲線下面積（AUC）が 45% 減少した。リファンピシンによる治療を開始又は終了する患者では、処方者はブリーバラセタムの用量調整を検討する必要がある。

強力な酵素誘導性 AED

強力な AED 誘導酵素（カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン）と併用すると、ブリーバラセタムの血漿中濃度は低下するが、用量調整は不要である（表 1 を参照）。

その他の酵素誘導剤

他の強力な酵素誘導剤〔セントジョーンズワート（セイヨウオトリギソウ）など〕も、ブリーバラセタムの全身曝露量を減少させる可能性がある。したがって、セントジョーンズワートによる治療の開始時又は終了時には、注意が必要である。

ブリーバラセタムの他の医薬品への影響

1 日 50 又は 150 mg の用量で投与しても、ブリーバラセタムはミダゾラムの AUC（CYP3A4 によって代謝）に影響しなかった。臨床的に関連のある CYP3A4 の相互作用リスクは低いと思われる。

In vitro 試験では、CYP2C19 を除いて、ブリーバラセタムは CYP450 アイソフォームをほとんど又は全く阻害しなかった。ブリーバラセタムは、CYP2C19 によって代謝される医薬品（ランゾプラゾール、オメプラゾール、ジアゼパムなど）の血漿中濃度を上昇させる可能性がある。*In vitro* 試験では、ブリーバラセタムは CYP1A1/2 を誘導しなかったが、CYP3A4 及び CYP2B6 を誘導した。CYP3A4 誘導は *in vivo* では検出されなかった（上記ミダゾラムを参照）。CYP2B6 誘導については *in vitro* で検討されておらず、ブリーバラセタムは CYP2B6 によって代謝される医薬品（エファビレンツなど）の血漿中濃度を低下させる可能性がある。輸送体に対する潜在的阻害作用を決定する *in vitro* 相互作用試験では、OAT3 を除いて、臨床的に関連する作用はないと結論付けられた。*in vitro* でブリーバラセタムは、最大阻害濃度の半分（最大臨床用量での C_{max} の 42 倍）で、OAT3 を阻害する。1 日 200mg のブリーバラセタムによって、OAT3 が輸送する医薬品の血漿中濃度が上昇する可能性がある。

抗てんかん薬

ブリーバラセタム（1 日 50～200 mg）と他の AED との潜在的相互作用について、全ての第 II/III 相試験の血漿中薬物濃度の併合解析、第 II/III 相プラセボ対照試験の母集団薬物動態分析、及び特化した薬物間相互作用試験で検討している（対象 AED：カルバマゼピン、ラモトリギン、フェニトイン、トピラマート）。表 1 に、血漿中濃度に対する相互作用の影響を要約する（上昇は「↑」、低下は「↓」。血漿中濃度-時間曲線下面積：「AUC」、最高血漿中濃度： C_{max} ）。

表 1：ブリーバラセタムと他の AED との薬物動態相互作用

併用 AED	AED の ブリーバラセタム血漿中濃度への影響	ブリーバラセタムの AED 血漿中濃度への影響
カルバマゼピン	AUC 29% ↓ C _{max} 13% ↓ 用量調整不要	カルバマゼピン（非カルバマゼピン-エポキシド） ↑ （下記参照） 用量調整不要
クロバザム	利用可能なデータなし	なし
クロナゼパム	利用可能なデータなし	なし
ラコサミド	利用可能なデータなし	なし
ラモトリギン	なし	なし
レベチラセタム	なし	なし
オクスカルバゼピン	なし	なし（モノヒドロキシ誘導体：MHD）
フェノバルビタール	AUC 19% ↓ 用量調整不要	なし
フェニトイン	AUC 21% ↓ 用量調整不要	なし ^a AUC 20% ↑ ^a C _{max} 20% ↑
プレガバリン	利用可能なデータなし	なし
トピラマート	なし	なし
バルプロ酸	なし	なし
ゾニサミド	利用可能なデータなし	なし

^a 治療用量を超える 1 日 400 mg のブリーバラセタムの投与を含む試験に基づく。

カルバマゼピン

ブリーバラセタムはエポキシド加水分解酵素の中程度の可逆的阻害剤で、カルバマゼピンの活性代謝物であるカルバマゼピン-エポキシド濃度を上昇させる。プラセボ対照臨床試験では、1 日 50、100 及び 200 mg のブリーバラセタムの用量で、カルバマゼピン-エポキシドの血漿中濃度がそれぞれ平均 37、62 及び 98% 上昇し、変動はほとんどなかった。安全上のリスクは認められなかった。ブリーバラセタム及びバルプロ酸塩による、カルバマゼピン-エポキシドの AUC に対する追加効果はなかった。

経口避妊薬

ブリーバラセタム（1 日 100 mg）をエチニルエストラジオール（0.03 mg）及びレボノルゲストレル（0.15 mg）を含む経口避妊薬と併用しても、いずれの物質の薬物動態にも影響はなかった。1 日 400 mg（1 日の最大推奨用量の 2 倍）のブリーバラセタムをエチニルエストラジオール（0.03 mg）及びレボノルゲストレル（0.15 mg）を含む経口避妊薬と併用すると、エストロゲン及びプロゲステンの AUC がそれぞれ 27% 及び 23% 減少したが、排卵抑制への影響はみられなかった。内因性マーカーであるエストラジオール、プロゲステロン、黄体形成ホルモン（LH）、卵胞刺激ホルモン（FSH）及び性ホルモン結合グロブリン（SHBG）の濃度 - 時間プロファイルでは、全般的に変化はなかった。

4.6 生殖能、妊娠及び授乳

妊娠の可能性のある女性

医師は、ブリーバラセタムを使用する妊娠の可能性のある女性患者とは、家族計画と避妊について話し合う必要がある（妊娠を参照）。

妊娠を予定する場合は、ブリーバラセタムの使用について慎重に再評価すること。

妊娠

てんかん及び抗てんかん薬全般に関連するリスク

全ての抗てんかん薬について、使用する女性てんかん患者の子供では、奇形有病率（一般集団では約3%）が2、3倍高くなることが示されている。治療を受けた集団では、多剤療法により奇形の増加がみられるが、治療及び／又は基礎疾患がどの程度寄与しているかは明らかにされていない。抗てんかん薬を中止すると、母体や胎児に有害な可能性のある疾患の増悪に至ることがある。

ブリーバラセタムに関連するリスク

妊娠中の女性におけるブリーバラセタムの使用データは限られている。ヒトにおける経胎盤移行に関するデータはないが、ラットでは、ブリーバラセタムは胎盤を容易に通過する（5.3 項を参照）。ヒトへの潜在的リスクは不明である。動物試験では、ブリーバラセタムの催奇形性は検出されなかった（5.3 項を参照）。

臨床試験では、ブリーバラセタムを併用療法として使用し、カルバマゼピンと併用すると、活性代謝物であるカルバマゼピン-エポキシドの用量に比例した濃度上昇が誘導された（4.5 項を参照）。この影響について、妊娠中の臨床的意義を決定するにはデータが不十分である。

予防措置として、臨床的に必要な場合（胎児への潜在的リスクを明らかに上回る母親の有益性がある場合）を除き、ブリーバラセタムは妊娠中に使用しないこと。

授乳

ブリーバラセタムがヒトの母乳中に排泄されるかどうかは不明である。授乳中のラットを用いた試験では、ブリーバラセタム又はその代謝物の乳中排泄が示されている（5.3 項を参照）。本剤の母親への有益性を考慮して、授乳を中止するか又はブリーバラセタムを中止するかを決定する。ブリーバラセタムとカルバマゼピンを併用すると、母乳中に排泄されるカルバマゼピン-エポキシドの量が増加する可能性がある。この臨床的意義を決定するにはデータが不十分である。

生殖能

ブリーバラセタムの生殖能への影響に関するヒトのデータはない。ラットでは、ブリーバラセタムによる生殖能への影響はなかった（5.3 項を参照）。

4.7 自動車の運転又は機械の操作への影響

ブリーバラセタムは、車の運転又は機械を操作する能力に軽微又は中程度の影響を与える。

個々の感受性に違いがあるため、患者によっては、眠気、浮動性めまい及びその他の中枢神経系（CNS）関連の症状を経験する。ブリーバラセタムがそのような活動を実行する能力に与える影響が判明するまでは、患者には、車を運転したり、他の危険な可能性がある機械を操作したりしないように説明しておくこと。

4.8 副作用

安全性プロファイルの概要

ブリーバラセタムの治療で最も多く（10%超）報告された副作用は、傾眠（14.3%）及び浮動性めまい（11.0%）であった。通常、重症度は軽～中等度であった。傾眠及び疲労は用量増加に伴って発現率も上昇した。

副作用による治療中止率は、それぞれ1日50、100及び200 mgの用量のブリーバラセタム群に無作為化された患者では、それぞれ3.5、3.4及び4.0%であったが、プラセボ群に無作為化された患者では1.7%であった。ブリーバラセタム療法の中止に至った副作用として最も多かったのは、浮動性めまい（0.8%）及び痙攣（0.8%）であった。

副作用一覧

下表では、16歳以上の被験者を対象とした3件のプラセボ対照固定用量試験から、安全性データベースのレビューに基づき確認された副作用を、MedDRA 器官別大分類ごと及び発現頻度ごとに列挙している。

発現頻度は次のように定義した：きわめてよくみられる（ $\geq 1/10$ ）、よくみられる（ $\geq 1/100 \sim < 1/10$ ）、まれ（ $\geq 1/1,000 \sim < 1/100$ ）。頻度ごとの区分内では、副作用を重症度の高い順に示している。

器官別大分類	頻度区分	臨床試験での副作用
感染症および寄生虫症	よくみられる	インフルエンザ
血液およびリンパ系障害	まれ	好中球減少症
免疫系障害	まれ	I型過敏症
代謝および栄養障害	よくみられる	食欲減退
精神障害	よくみられる	うつ病、不安、不眠症、易刺激性
	まれ	自殺念慮、精神病性障害、攻撃性、激越
神経系障害	きわめてよくみられる	浮動性めまい、傾眠
	よくみられる	痙攣、回転性めまい
呼吸器、胸郭および縦隔障害	よくみられる	上気道感染症、咳嗽
胃腸障害	よくみられる	悪心、嘔吐、便秘
一般・全身障害および投与部位の状態	よくみられる	疲労

特筆すべき副作用の解説

好中球減少症は、ブリーバラセタム群の0.5%（6/1099）、プラセボ群の0%（0/459）で報告されている。これらの被験者のうち4例はベースラインで好中球数が少なく、ブリーバラセタム治療開始後に好中球数はさらに減少した。好中球減少症の6例はいずれも重度ではなく、何らかの特別な治療が必要となったり、ブリーバラセタムの中止に至ったりしたものはなく、関連する感染症もなかった。

ブリーバラセタム群の 0.3% (3/1099) 及びプラセボ患者 0.7% (3/459) で自殺念慮が報告されている。てんかん患者を対象としたブリーバラセタムの短期臨床試験では、自殺既遂及び自殺企図の症例はなかったが、いずれも非盲検延長試験では報告されている (4.4 項を参照)。

臨床開発中の少数のブリーバラセタム投与患者 (9/3022) で、急性 (I 型) 過敏症を示唆する副作用が報告されている。

静脈内投与による副作用は全般的に経口投与と同様なようである。静脈内投与では、患者の 2.8% で注入部位疼痛と関連していた。

小児集団

生後 1 ヶ月以上の小児でのブリーバラセタムの安全性プロファイルは、成人で示された安全性プロファイルと一致する。非盲検、非プラセボ対照の長期試験では、小児患者の 4.7% で自殺念慮が報告された (6 歳以降から評価し、若年者では多い) のに対して、成人では 2.4% であった。また、行動障害は成人の 15.1% に対して、小児患者では 24.8% から報告された。大多数の事象の重症度は軽度又は中等度であって、重篤ではなく、治験薬の中止に至ることはなかった。小児から報告された追加の副作用は、精神運動亢進 (4.7%) であった。

生後 1 ヶ月～4 歳までの小児では、より上の年齢群の小児と比較して、有害事象 (AE) に特定パターンが確認されなかった。この年齢群では、特定の有害事象発現率の増加を示す重要な安全情報は確認されなかった。2 歳未満の小児のデータは限られているため、ブリーバラセタムはこの年齢層には適応されない。新生児の臨床データはない。

高齢者

ブリーバラセタム第 II/III 相開発プログラムに登録した高齢被験者 130 例 (てんかん患者 44 例) のうち、100 例は 65～74 歳、30 例は 75～84 歳であった。高齢者の安全性プロファイルは、よい若い成人患者で観察されたプロファイルと同様と思われる。

疑わしい副作用の報告

医薬品の承認後、疑わしい副作用の報告は重要である。副作用報告により、医薬品のリスク／ベネフィットバランスを継続してモニタリングできる。医療従事者には、以下を介して、あらゆる疑わしい副作用については、Appendix V に一覧にした各国の報告システムに報告するよう求められる。

4.9 過量投与

症状

ヒトにおけるブリーバラセタムの過量投与の臨床経験は限られている。健康被験者にブリーバラセタム 1400 mg を単回投与すると、傾眠及び浮動性めまいが報告されている。

ブリーバラセタムの過量投与では、次の副作用が報告されている：悪心、回転性めまい、平衡障害、不安、疲労、易刺激性、攻撃性、不眠症、うつ病、及び市販後経験における自殺念慮。一般に、ブリーバラセタムの過量投与に関連する副作用は、既知の副作用と一致している。

過量投与の管理

ブリーバラセタムの過量投与に対する特別な解毒剤はない。過量投与の治療には、一般的な支持的措置を含めること。ブリーバラセタムの尿中排泄は10%未満であるため、血液透析によってブリーバラセタムのクリアランスが大きく向上するとは考えられない（5.2 項を参照）。

5. 薬理に関する事項

5.1 薬理作用

薬物療法群：抗てんかん薬、その他の抗てんかん薬、ATC コード：N03AX23

作用機序

ブリーバラセタムはシナプス小胞タンパク質 2A（SV2A）に高い選択的親和性を示す。SV2A は、ニューロン及び内分泌細胞のシナプス前レベルで見られる膜貫通型糖タンパク質である。このタンパク質の正確な機能はまだ解明されていないが、神経伝達物質のエキソサイトーシスを調節することが示されている。SV2A への結合がブリーバラセタムの抗痙攣活性の主要メカニズムであると考えられている。

臨床効果と安全性

ブリーバラセタムの部分発作（POS）併用療法に対する有効性は、16 歳以上の被験者を対象とした 3 件の無作為化、二重盲検、プラセボ対照、固定用量、多施設共同臨床試験で確立された。ブリーバラセタムの 1 日用量は、これらの試験全体で 1 日 5～200 mg の範囲であった。全ての試験に 8 週間のベースライン期間があり、その後用量漸増調整なく、12 週間の治療期間を継続した。1558 患者に治験薬が投与され、うち 1099 例にブリーバラセタムが投与された。試験登録基準は、1 又は 2 種類の AED 併用治療にもかかわらず、コントロールされない POS を有する患者であることが求められた。患者は、ベースライン期間中に少なくとも 8 回、POS が生じる必要があった。第 III 相試験の主要評価項目は、プラセボと比較した POS 頻度の減少率と、ベースラインからの POS 頻度の 50%減少率に基づく 50%レスポンスレートとした。

試験登録時に最も多く使用されていた AED は、カルバマゼピン（40.6%）、ラモトリギン（25.2%）、バルプロ酸（20.5%）、オクスカルバゼピン（16.0%）、トピラマート（13.5%）、フェニトイン（10.2%）及びレベチラセタム（9.8%）であった。3 試験全体のベースラインの発作頻度の中央値は、28 日あたり 9 回であった。患者の平均てんかん罹患期間は約 23 年であった。

表 2 に、有効性評価項目を要約する。全体的に、ブリーバラセタムは 1 日 50～200 mg の用量で、16 歳以上の患者における部分発作の併用療法として有効であった。

表 2：主要な有効性評価項目：28 日あたりの部分発作頻度

試験	プラセボ	ブリーバラセタム *統計学的に有意 (p 値)		
		1 日 50 mg	1 日 100 mg	1 日 200 mg
N01253 試験 ⁽¹⁾				
	n = 96	n = 101		
50%レスポンスレート	16.7	32.7* (p=0.008)	～	～
プラセボと比較した減少率 (%)	該当せず	22.0* (p=0.004)	～	～

N01252 試験 ⁽¹⁾				
	n = 100	n = 99	n = 100	
50%レスポンス率	20.0	27.3 (<i>p</i> =0.372)	36.0 ⁽²⁾ (<i>p</i> =0.023)	～
プラセボと比較した減少率 (%)	該当せず	9.2 (<i>p</i> =0.274)	20.5 ⁽²⁾ (<i>p</i> =0.010)	～
N01252 試験				
	n = 259		n = 252	n = 249
50%レスポンス率	21.6	～	38.9* (<i>p</i> <0.001)	37.8* (<i>p</i> <0.001)
プラセボと比較した減少率 (%)	該当せず	～	22.8* (<i>p</i> <0.001)	23.2* (<i>p</i> <0.001)

n = 少なくとも 1 回治験薬を投与された無作為化患者

～ 試験未実施

*統計学的に有意

⁽¹⁾ 患者の約 20%がレベチラセタム併用療法を受けていた。

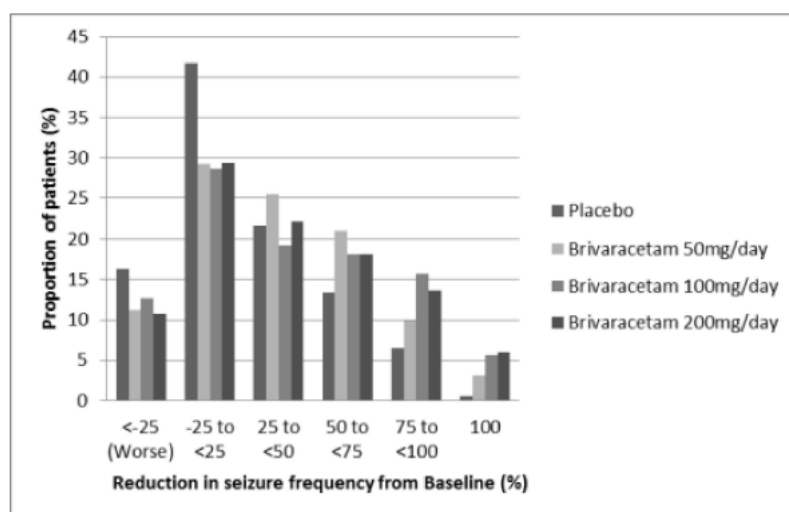
⁽²⁾ N01252 試験の主要評価項目は、逐次試験手順に基づき、統計学的有意まで達しなかった。1 日 100 mg の用量は名目上有意であった。

臨床試験では、プラセボと比較した発作頻度の減少が、1 日 50 mg の用量よりも 1 日 100 mg の用量の方がより大きかった。傾眠及び疲労の発現頻度の用量依存的な増加を除けば、1 日 50 mg と 100 mg のブリーバラセタムは、CNS 関連の有害事象を含めて、また長期使用においても、安全性プロファイルは同様であった。

図 1 は、3 試験全ての 28 日間あたりの POS 頻度におけるベースラインからの減少について、カテゴリごとに患者の割合（レベチラセタム併用患者を除く）を示している。POS が 25%を超えて増加した患者は、左側に「増悪」と表示されている。ベースラインの POS 頻度からの減少率 (%) で改善した患者を、右端の 4 カテゴリ別に示す。

発作頻度が 50%以上減少した患者の割合は、プラセボ、1 日 50、100、200 mg 投与群で、それぞれ 20.3、34.2、39.5、37.8%であった。

図 1：全 3 件の二重盲検重要臨床試験における 12 週間のブリーバラセタムとプラセボの発作への効果のカテゴリ別患者の割合



3 件の重要臨床試験の併合解析から、誘導性又は非誘導性の AED と、1 日 50～200 mg の用量範囲のブリーバラセタムを併用しても、有効性（50%レスポonderレートで測定）に差はみられなかった。臨床試験では、ブリーバラセタムを 1 日 50、100 及び 200 mg 投与した患者で、12 週間の治療期間中に発作が生じなかった割合は、それぞれ 2.5%（4/161）、5.1%（17/332）及び 4.0%（10/249）であったが、プラセボ群では 0.5%（2/418）であった。

ベースラインで IC 型発作（二次性全身性強直性間代性発作）を示していた患者では、28 日間の発作頻度の中央値に改善が認められ、ブリーバラセタムを 1 日 50、100 及び 200 mg 投与した患者で、それぞれ 66.6%（62 例）、61.2%（100 例）及び 82.1%（75 例）が改善したが、プラセボ群では 33.3%（115 例）であった。

単剤療法におけるブリーバラセタムの有効性は確立されていない。ブリーバラセタムの単剤療法での使用は推奨されない。

レベチラセタムによる治療

2 件の第 III 相無作為化プラセボ対照試験では、約 20%の患者に併用 AED としてレベチラセタムが投与された。被験者数は限られるが、SV2A 結合部位での競合が反映される可能性があるレベチラセタム併用患者でも、プラセボと比較して、ブリーバラセタムの有益性はみられなかった。安全性や忍容性に関する追加の懸念は観察されなかった。

3 番目の試験では、事前規定の解析により、レベチラセタムの曝露歴がある患者で、1 日 100 及び 200 mg の用量群でプラセボを超える有効性が示された。これらの患者では、レベチラセタム未治療患者よりも有効性が低かった。これは、過去に使用した AED の数が多く、またベースラインの発作頻度がより高かったためと思われる。

高齢者（65 歳以上）

3 件の主要な二重盲検プラセボ対照試験には、65～80 歳の高齢患者が 38 例含まれていた。データは限られているが、有効性はより若い患者と同等であった。

非盲検延長試験

全ての試験で、無作為化試験を完了した患者の 81.7%が長期の非盲検延長試験に登録した。無作為化試験への登録以降、6 ヶ月ブリーバラセタムに曝露した被験者（1500 例）の 5.3%で発作がなかったが、12 ヶ月（1188 例）及び 24 ヶ月（847 例）曝露した被験者では、それぞれ 4.6%及び 3.7%に発作がなかった。しかし、有効性の欠如で非盲検試験を中止した被験者の割合が高く（26%）、試験に留まった被験者は早期終了した被験者よりも反応が良かったため、選択バイアスが生じた可能性がある。

最長 8 年、非盲検延長試験で追跡した患者でも、安全性プロファイルは短期のプラセボ対照臨床試験で観察されたものと同様であった。

小児集団

2 歳以上の小児では、部分発作は若年者及び成人と同様の病態生理を示す。抗てんかん薬の経験から、小児の用量適応が確立され、安全性が実証されていれば、成人で実施した有効性試験の結果を 2 歳までの小児に外挿できることが示唆されている（5.2 項及び 4.8 項参照）。2 歳以上の患者の用量は、有効用量を投与した成人で観察されたのと同程度の血漿中濃度に達するように、確立された体重による用量適応で規定している（5.2 項）。

長期、非プラセボ対照、非盲検の安全性試験には、PK 試験終了後に治療を継続した小児（生後 1 ヶ月～16 歳未満）（5.2 項を参照）、静脈内投与（IV）の安全性試験終了後に治療を継続した小児、及び安全性試験に直接登録した小児が含まれた。直接登録した小児には、ブリーバラセタムの開始用量として 1 日 1 mg/kg を投与し、反応と忍容性に応じて、週間隔で用量を 2 倍して 1 日 5 mg/kg まで増量した。1 日 200 mg を超えて投与した小児はいない。体重 50 kg 以上の小児では、ブリーバラセタムの開始用量を 1 日 50 mg とし、反応と忍容性に応じて、週間隔で 50 mg ずつ、最高 1 日 200 mg まで増量した。

併用療法の非盲検安全性・PK 試験の併合解析では、生後 1 ヶ月～16 歳未満の POS 小児患者 186 例にブリーバラセタムを投与し、うち 149 例には 3 ヶ月以上、138 例 9 には 6 ヶ月以上、123 例には 12 ヶ月以上、107 例には 24 ヶ月以上、そして 90 例には 36 ヶ月以上治療を実施した。

欧州医薬品庁は、部分発作を伴うてんかん小児患者集団の 1 ないし複数のサブセットにおいて、ブリーバラセタムによる試験結果の提出義務を延期した（小児での使用については 4.2 項を参照）。

5.2 薬物動態

BRIVIACT フィルムコート錠、経口服液剤及び静注用注射剤は同じ AUC を示すが、最高血漿中濃度は静脈内投与後がわずかに高い。ブリーバラセタムは線形かつ時間非依存的な薬物動態を示し、被験者内及び被験者間の変動は小さい。さらに、完全吸収、非常に低いタンパク質結合性、広範な生体内変化による尿中排泄、そして薬理学的に不活性な代謝物といった特徴がある。

吸収

ブリーバラセタムは経口投与後に急速かつ完全に吸収され、絶対的バイオアベイラビリティはほぼ 100%である。食事なしの錠剤の T_{max} 中央値は 1 時間（範囲：0.25～3 時間）である。

高脂肪食との同時摂取によってブリーバラセタムの吸収速度は遅くなり（ T_{max} 中央値：3 時間）、最高血漿中濃度が低下（37%低下）したが、吸収量に変化はなかった。

分布

ブリーバラセタムは血漿タンパク質に弱く結合する（20%以下）。分布容積は 0.5 L/kg で、これは体内総水分量に近い値である。

ブリーバラセタムはその脂溶性（Log P）のため、高い細胞膜透過性を有する。

生体内変化

ブリーバラセタムは、主にアミド基の加水分解によって対応するカルボン酸代謝物を形成し（除去の約 60%）、次にプロピル側鎖がヒドロキシル化される（除去の約 30%）。カルボン酸代謝物（尿中では投与量の 34%）につながるアミド基の加水分解は、肝内外のアミダーゼによって支持される。*in vitro* では、ブリーバラセタムのヒドロキシル化は主に CYP2C19 によって媒介される。両代謝物はさらに代謝され、主にカルボキシル酸代謝物のプロピル側鎖のヒドロキシル化によって、一般的なヒドロキシル化酸を形成する（主に CYP2C9 による）。*in vivo* では、CYP2C19 に不活性変異がある被験者で、ヒドロキシ代謝物の産生が 1/10 に低下し、一方ブリーバラセタム自体は、突然変異アレルを片方又は両方もつヒトで、それぞれ 22%又は 42%増加する。これら 3 種類の代謝物に薬理作用はない。

除去

ブリーバラセタムは主に代謝によって除去され、尿中に排泄される。代謝物を含む投与量の 95% 以上が摂取後 72 時間以内に尿中に排泄される。糞便中には投与量の 1% 未満しか排泄されず、投与量の 10% 未満が未変化体のまま尿中に排泄される。血漿中の消失半減期 ($t_{1/2}$) は約 9 時間である。患者の総血漿クリアランスは 3.6 L/h と推定された。

直線性

10 mg から少なくとも 600 mg の用量では、薬物動態は用量に比例する。

医薬品との相互作用

ブリーバラセタムは、尿中排泄、CYP を介さない加水分解及び CYP を介する酸化など、複数の経路によって除去される。*in vitro* では、ブリーバラセタムはヒトの P 糖タンパク質 (P-gp)、多剤耐性タンパク質 (MRP) 1 及び 2 の基質ではなく、またおそらく有機陰イオン輸送体ポリペプチド 1B1 (OATP1B1) 及び OATP1B3 の基質でもない。

in vitro アッセイでは、ブリーバラセタムの分解は CYP 阻害剤 (CYP1A、CYP 2C8、CYP2C9、CYP2D6、CYP3A4 など) の影響を有意には受けなかった。

in vitro では、臨床関連濃度のブリーバラセタムにより、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6、CYP3A4、又は輸送体の P-gp、BCRP、BSEP MRP2、MATE-K、MATE-1、OATP1B1、OATP1B3、OAT1 及び OCT1 の阻害剤ではなかった。*in vitro* でブリーバラセタムは CYP1A2 を誘導しなかった。

特別な患者集団における薬物動態

高齢者 (65 歳以上)

高齢者 (65~79 歳、クレアチニンクリアランス : 53~98 ml/min/1.73 m²) を対象に、1 日 400 mg (最大推奨用量の 2 倍) のブリーバラセタムを 2 回に分けて投与した試験では、ブリーバラセタムの血漿中半減期が 65~75 歳の患者群では 7.9 時間、75 歳超の患者群では 9.3 時間となった。ブリーバラセタムの定常状態血漿クリアランスは、若年の男性健康被験者 (0.83 ml/min/kg) と同程度 (0.76 ml/min/kg) であった (4.2 項を参照)。

腎機能障害

重度の腎機能障害 (クレアチニンクリアランス : 30 ml/min/1.73 m² 未満、透析は不要) の被験者を対象とした試験では、ブリーバラセタムの血漿 AUC は健康被験者の対照群と比べて中程度に増加 (+21%) したただけであったが、酸代謝物、ヒドロキシ代謝物及びヒドロキシ酸代謝産物の AUC はそれぞれ 3、4 及び 21 倍に増加した。これらの不活性代謝物の腎クリアランスは 1/10 に低下した。

非臨床試験では、ヒドロキシ酸代謝物に安全性の懸念は明らかにならなかった。ブリーバラセタムは、血液透析を受けている患者での試験はない (4.2 項を参照)。

肝機能障害

肝硬変の被験者 (チャイルド・ピュークラス A、B 及び C) を対象とした薬物動態試験では、対応する健康被験者の対照群と比較して、疾患重症度にかかわらず (それぞれ 50、57 及び 59%)、ブリーバラセタム曝露量は同程度に増加した (4.2 項を参照)。

体重

体重 46 kg から 115 kg までの範囲にかけて、定常状態の血漿中濃度の 40%の低下が推定された。しかし、これは臨床的に関連する差とは思われない。

性別

性別によって、ブリーバラセタムの薬物動態に臨床的に関連する差はない。

人種

てんかん患者の母集団薬物動態モデルでは、ブリーバラセタムの薬物動態に人種（白人とアジア人）による有意な影響はなかった。その他の民族的背景を持つ患者数は限られていた。

薬物動態／薬力学的関係

EC50（ブリーバラセタム血漿中濃度が最大有効量の 50%に相当）は、0.57 mg/L と推定された。この血漿中濃度は、1 日 50 mg のブリーバラセタム投与後に得られた曝露量の中央値をわずかに上回る。1 日 100 mg に用量を増加させることで、さらに発作頻度が減少し、1 日 200 mg でプラトーに達する。

小児集団

ブリーバラセタム経口溶剤を用い、3 週間の評価期間と週 1 回の固定 3 段階用量漸増薬物動態試験において、生後 1 ヶ月～16 歳の被験者 99 例を評価した。ブリーバラセタムの 1 日用量を約 1、2 及び 4 mg/kg に、週間隔で増量投与した。用量は全て体重によって調整したが、1 日最大用量の 50、100 及び 200 mg は超えなかった。評価期間終了時に、被験者には、最終用量を継続して長期追跡試験に登録する資格が得られた可能性があった（4.8 項を参照）。血漿中濃度は全ての年齢群で用量に比例することが示された。母集団薬物動態のモデル化は、3 週間の PK 試験及び継続長期追跡試験で収集したまばらな血漿中濃度データに基づいて行った。この解析には、生後 2 ヶ月～17 歳の小児てんかん患者 232 例が含まれた。本解析から、1 日 5.0 mg/kg（体重 10～20 kg）及び 4.0 mg/kg（体重 10～50 kg）の用量で、1 日 200 mg を投与した成人と同じ定常状態の平均血漿中濃度が得られることが示された。血漿クリアランスの推定値は、10、20、30 及び 50 kg の体重の小児患者の場合、それぞれ 0.96、1.61、2.18 及び 3.19 L/h であった。対照的に、成人患者（体重 70 kg）の血漿クリアランスは 3.58 L/h と推定された。現在、新生児で利用できる臨床データはない。

5.3 前臨床安全性データ

安全性薬理試験では、ブリーバラセタムの薬理活性用量である 2 mg/kg の複数回投与（50 倍を超える）で、顕著な作用が CNS 関連（主に一過性の CNS 抑制と自発運動活性の低下）でみられた。学習及び記憶機能に影響はなかった。

臨床試験では認められなかったが、イヌの反復投与毒性試験で、臨床血漿 AUC と同程度の曝露でみられた所見は、肝毒性作用（主にポルフィリン症）であった。しかし、ブリーバラセタムや構造的に関連した化合物で蓄積された毒性データから、イヌの肝変化はヒトには関連しないメカニズムで発症することが示されている。ラット及びサルに、臨床 AUC 曝露量の 5 倍及び 42 倍でブリーバラセタムを持続投与しても、有害な肝変化は認められなかった。サルでは、臨床 C_{max} の 64 倍で、CNS に徴候（疲弊、平衡感覚の喪失、不器用な動き）がみられたが、これらの作用は時間経過とともにみられなくなった。

遺伝毒性試験で、変異原性又は染色体異常誘発活性は検出されていない。ラットのがん原性試験でがん原性を示されなかったが、雄マウスでは肝細胞腫瘍の発生頻度が増加した。これは、げっ歯類

特有の既知の現象であるフェノバルビトン様肝酵素誘導に関連する非遺伝毒性の作用機序の結果と思われる。

ラット及びウサギのいずれでも、ブリーバラセタムは雌雄ともに生殖能には影響せず、催奇形性は示されなかった。ウサギでは、最大推奨用量による臨床 AUC 曝露量の 8 倍の母体中毒量のブリーバラセタムによって、胎児毒性が認められた。ラットでは、ブリーバラセタムは胎盤を容易に通過し、母体血漿中濃度と同程度の濃度で、授乳中ラットの乳中に排泄された。

ラットでは、ブリーバラセタムは全く依存性を示さなかった。

幼若動物試験

幼若ラットでは、最大推奨用量による臨床 AUC 曝露量の 6～15 倍で、発達への有害作用が誘発された（死亡、臨床徴候、体重減少及び脳重量の低下）。CNS 機能、神経病理、脳組織病理検査で有害な影響はみられなかった。幼若イヌでは、臨床 AUC の 6 倍の曝露量でのブリーバラセタム誘発性の変化は、成体でみられたものと同様であった。標準的な発達又は成熟の評価項目のいずれにも、有害な影響は示されなかった。

6. 製剤に関する事項

6.1 添加剤の一覧

酢酸ナトリウム（三水和物）

氷酢酸（pH 調整用）

塩化ナトリウム

注射用水

6.2 配合禁忌

本剤を他の医薬品と混合してはならない。

6.3 有効期間

4 年

BRIVIACT 静注用注射剤を 6.6 項記載の希釈剤と混合後、PVC 又はポリオレフィン製バッグで、25℃以下の温度で保管した場合、24 時間は物理的に適合し、化学的に安定であった。ただし、微生物学的観点からは、希釈直後に使用すべきである。すぐに使用しない場合、使用までの保管時間及び状態については、使用者の責任となる。

6.4 貯法（特別な注意）

本剤に特別な保管条件は必要とされない。

本剤の希釈後の保管条件については、6.3 項を参照すること。

6.5 容器の材質と内容量

名目容量 6 ml のガラスバイアル（タイプ I）、シリコン化ブロモブチルゴム栓付き、アルミニウム／ポリプロピレン製ティアオフキャップで密封する。単回使用のバイアル 1 本あたり、採取容量 5 ml 以上の注射剤が含まれる。

1 箱にバイアル 10 本入り

6.6 廃棄及びその他の取り扱いに関する特別な注意

本医薬品は単回使用である。未使用の溶液は廃棄すること。異物や変色が認められる製品は使用しないこと。BRIVIACT 注射剤は、以下の希釈剤と混合すると物理的に適合し、化学的に安定する。

希釈剤

- 注射用塩化ナトリウム 9 mg/ml（0.9%）溶液
- 注射用グルコース 50 mg/ml（5%）溶液
- 注射用乳酸リンゲル液

未使用の医薬品又は廃棄物質は、各地域の規定に従い廃棄すること。

7. 製造販売業者

UCB Pharma Limited

208 Bath Road

Slough

Berkshire

SL1 3WE

United Kingdom

8. 製造販売承認番号

PLGB 00039/0761

9. 初回承認日／承認事項変更日

初回承認日：2016 年 1 月 14 日

更新日：2020 年 10 月 9 日

10. 改訂日

本医薬品に関する詳細情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト（<http://www.ema.europa.eu>）を参照すること。

1.6.2.5 企業中核データシート (CCDS)

BRIVARACETAM

Bar Index	Height (%)
1	10
2	20
3	30
4	40
5	50
6	60
7	70
8	80
9	90
10	100

LIST OF FIGURES



1.7 同種同効品一覧表

同種同効品の一覧を表 1.7-1（錠剤）及び表 1.7-2（注射剤）に示すとともに、同種同効品の添付文書を添付した。

表 1.7-1 同種同効品一覧表（錠剤）

販売名	ブリービアクト®錠 25mg／ ブリービアクト®錠 50mg	ビムパット®錠 50mg／ ビムパット®錠 100mg	イーケブラ®錠 250mg／ イーケブラ®錠 500mg	フィコンパ®錠 2mg／ フィコンパ®錠 4mg	ラミクタール錠 25mg／ ラミクタール錠 100mg	デパケン®錠 100mg／ デパケン®錠 200mg
一般名	ブリーバラセタム	ラコサミド	レベチラセタム	ペランパネル水和物	ラモトリギン	バルプロ酸ナトリウム
製造販売元	ユーシービージャパン 株式会社	ユーシービージャパン 株式会社	ユーシービージャパン 株式会社	エーザイ株式会社	グラクソ・スミスクライン 株式会社	協和キリン株式会社
効能・効果	てんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)	○てんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む) ○他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法	○てんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む) ○他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法	○てんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む) ○他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法	○てんかん患者の下記発作に対する単剤療法 部分発作(二次性全般化発作を含む) 強直間代発作 定型欠神発作 ○他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法 部分発作(二次性全般化発作を含む) 強直間代発作 Lennox-Gastaut 症候群における全般発作 ○双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制	○各種てんかん(小発作・焦点発作・精神運動発作ならびに混合発作)およびてんかんに伴う性格行動障害(不機嫌・易怒性等)の治療 ○躁病および躁うつ病の躁状態の治療 ○片頭痛発作の発症抑制
添付文書 作成年月	—	2022 年 11 月改訂	2024 年 4 月改訂	2024 年 2 月改訂	2022 年 2 月改訂	2023 年 7 月改訂

表 1.7-2 同種同効品一覧表（注射剤）

販売名	ブリービアクト®静注 25mg	ビムパット®点滴静注 100mg／ビムパット®点滴 静注 200mg	イーケプラ®点滴静注 500mg	フィコンパ®点滴静注用 2mg	ノーベルバル®静注用 250mg	アレビアチン®注 250mg
一般名	ブリーバラセタム	ラコサミド	レベチラセタム	ベランパネル	フェノバルビタール ナトリウム	フェニトインナトリウム
製造販売元	ユーシービージャパン 株式会社	ユーシービージャパン 株式会社	ユーシービージャパン 株式会社	エーザイ株式会社	ノーベルファーマ株式会社	住友ファーマ株式会社
効能・効果	一時的に経口投与ができない患者における、下記の治療に対するブリーバ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）	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	○一時的に経口投与ができない患者における、下記の治療に対するレベチラセタム経口製剤の代替療法 ・てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む） ・他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法 ○てんかん重積状態	一時的に経口投与ができない患者における、下記治療に対するベ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	○新生児けいれん ○てんかん重積状態	○てんかん様けいれん発作が長時間引き続いて起こる場合（てんかん発作重積症） ○経口投与が不可能でかつけいれん発作の出現が濃厚に疑われる場合（特に意識障害、術中、術後） ○急速にてんかん様けいれん発作の抑制が必要な場合
添付文書 作成年月	—	2022 年 11 月改訂	2024 年 4 月改訂	2024 年 4 月改訂	2024 年 2 月改訂	2024 年 2 月改訂

*2022年11月改訂（第3版）
*2020年12月改訂（第2版、効能変更）

貯 法：室温保存
有効期間：36ヵ月

抗てんかん剤
劇薬、処方箋医薬品^注
ラコサミド錠

ビムパット錠50mg

ビムパット錠100mg

VIMPAT® TABLETS

注）注意-医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

販 売 名	ビムパット錠50mg			ビムパット錠100mg		
色／剤形	ピンク色／フィルムコート錠			濃黄色／フィルムコート錠		
外 形	表	裏	側面	表	裏	側面
						
長径、短径	約10.4mm、約4.9mm			約13.1mm、約6.1mm		
厚 さ	約3.2mm			約4.1mm		
重 量	約125mg			約250mg		
識別コード	表	裏		表	裏	
	SP	50		SP	100	

*4. 効能又は効果

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

6. 用法及び用量

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

2回に分けて経口投与する。なお、症状により体重30kg未満の小児には1日12mg/kg、体重30kg以上50kg未満の小児には1日8mg/kgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として2mg/kg以下ずつ行うこと。ただし、体重50kg以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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

〈強直間代発作〉

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

8. 重要な基本的注意

- 8.1 連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、少なくとも1週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。
- 8.2 浮動性めまい、霧視、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
- 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、ナトリウムチャンネル異常（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ため、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	精神病的障害、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			筋痙攣	
感覚器		回転性めまい	耳鳴	
* その他	疲労	歩行障害、易刺激性	転倒、挫傷、裂傷、鼻咽頭炎、発熱、無力症、酩酊感	咽頭炎

13. 過量投与

13.1 症状

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

13.2 処置

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

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

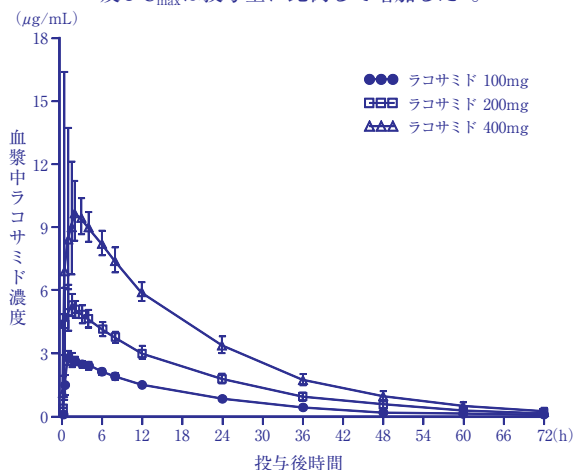
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 成人

(1) 単回投与

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



単回投与時の薬物動態パラメータ

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

幾何平均値 [CV(%)]、t_{max}は中央値（範囲）

(2) 反復投与

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

16.1.2 小児

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

注1) 本剤は4歳以上の小児に対して適用を有している。

注2) 本剤の承認された1日最高用量は、成人及び体重50kg以上の小児には400mg、体重30kg以上50kg未満の小児には8mg/kg、体重30kg未満の小児には12mg/kgである。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

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

16.2.2 バイオアベイラビリティ

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

16.3 分布

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

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

16.4 代謝

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

16.5 排泄

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

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

16.5.3 健康成人にラコサミド200mgを30分間で単回点滴静脈内投与したとき、全身クリアランス（CL）は1.78L/hであり、ラコサミド200mgを単回経口投与したとき、見かけの全身クリアランス（CL/F）は1.84L/hであった⁶⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能の程度の異なる成人被験者にラコサミド100mgを単回経口投与したとき、 AUC_{0-4} は腎機能正常者($CL_{CR} \geq 80$ mL/min)と比較して、軽度低下者(CL_{CR} : 50~<80 mL/min)では27%、中等度低下者(CL_{CR} : 30~<50 mL/min)で22%、重度低下者(CL_{CR} : <30 mL/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_{0-4} は腎機能正常者の1.5~4.6倍であった⁸⁾(外国人データ)。
[7.1、9.2.1 参照]

単回投与時の薬物動態パラメータ

腎機能	正常	軽度低下	中等度低下	重度低下
例数	8	8	8	8
CL_{CR} (mL/min)	≥ 80	50~<80	30~<50	<30
AUC_{0-4} (μ g・h/mL)	47.0 [20.8]	59.6 [17.5]	57.6 [19.0]	74.8 [26.9]
C_{max} (μ g/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_{0-4} は0~96時間値、 t_{max} は中央値(範囲)
 CL_R : 腎クリアランス
a) 7例

16.6.2 血液透析を受けている末期腎機能障害患者

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

単回投与時の薬物動態パラメータ

血液透析	非透析時	4時間透析時
例数	8	8
ラコサミド		
AUC_{0-4} (μ g・h/mL)	43.2 [20.2]	23.2 [15.1]
C_{max} (μ g/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_{0-4} (μ g・h/mL)	6.63 [74.3]	3.43 [68.5]
C_{max} (μ g/mL)	0.48 [69.5]	0.22 [69.1]

幾何平均値 [CV (%)]、 AUC_{0-4} は0~24時間値、 t_{max} は中央値(範囲)

16.6.3 肝機能障害患者

肝機能が中等度に低下した成人(Child-Pugh分類B)にラコサミド100mg/回を1日2回5日間反復経口投与したとき、健康成人に比べてラコサミドの定常状態の AUC_{0-12h} 及び C_{max} はそれぞれ61%及び50%高かった。また、体重で基準化した定常状態の AUC_{0-12h} 及び C_{max} はそれぞれ47%及び37%高かった。重度肝機能障害患者(Child-Pugh分類C)での薬物動態は検討していない⁹⁾(外国人データ)。
[2.2.7.2、9.3.1、9.3.2 参照]

定常状態の薬物動態パラメータ

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

幾何平均値 [CV (%)]、 t_{max} は中央値(範囲)

16.6.4 高齢者

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

16.6.5 CYP2C19遺伝子多型

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

16.7 薬物相互作用

16.7.1 薬物相互作用試験

ラコサミドは、治療血漿中濃度域でCYP1A2、2B6、2C9、2C19及び3A4に対して誘導作用を示さず、CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2D6、2E1、3A4及び3A5に対して阻害作用を示さなかったが、CYP2C19に対する阻害作用が示唆された。ラコサミドは、P-糖蛋白質の典型的な基質ではなく、P-糖蛋白質に対して阻害作用を示さなかった(*in vitro*)。

16.7.2 臨床薬物相互作用試験

(1) カルバマゼピン

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

(2) オメプラゾール

健康成人男性34例に、ラコサミド(300mg)の単回経口投与において、弱いCYP2C19阻害薬であるオメプラゾール(40mg/回、1日1回)を併用反復経口投与したとき、オメプラゾールはラコサミドの AUC_{0-4} 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_{0-4} 及び C_{max} に影響を及ぼさなかった¹²⁾(外国人データ)。

(3) ミダゾラム

健康成人男性33例に、CYP3A基質であるミダゾラム(7.5mg)の単回経口投与において、ラコサミド(200mg/回、1日2回)を併用反復経口投与したとき、ラコサミドはミダゾラムの C_{max} を30%増加させたが AUC_{0-4} に影響を及ぼさなかった¹³⁾(外国人データ)。

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AUC₀₋₄及びC_{max}に影響を及ぼさず、プロトロンビン時間及びプロトロンビン時間の国際標準比 (INR) の最大値及びAUC_{0-168h}に影響を及ぼさなかった¹⁴⁾ (外国人データ)。

16.7.3 母集団薬物動態解析

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈部分発作 (二次性全般化発作を含む)〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (単剤療法、成人)

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

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

a) Kaplan-Meier法による推定値 (過去3ヵ月間の発作回数 (2回以下、3回以上) を層としてMantel-Haenszel法により調整)

b) 本剤群の消失率-CBZ-CR群の消失率

c) 消失率の群間差の95%信頼区間の下限値/CBZ-CR群の消失率×100

d) Full Analysis Set

e) Per Protocol Set

f) 日本人症例7例を含む

g) 日本人症例13例を含む

h) 日本人症例6例を含む

i) 日本人症例12例を含む

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

注1) 本剤の承認された1日最高用量は400mgである。

注2) カルバマゼピン徐放錠は本邦では承認されていない。

注3) 200～400mg/日投与で発作が消失した患者数。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験 (単剤療法、成人)

1剤の既存の抗てんかん薬を投与している16歳以上の部分発作を有するてんかん患者を対象として、本剤200～600mg/日^{注4)}経口投与による単剤療法へ切り替えたとき、6ヵ月間発作消失患者の割合は46.2% (6/13例) であった。なお、事後解析として400mg/日超への増量が必要となった患者を効果不十分例として扱った場合の、6ヵ月間発作消失患者の割合は30.8% (4/13例) であった¹⁷⁾。

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

注4) 本剤の承認された1日最高用量は400mgである。

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験 (併用療法、成人)

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

	例数 ^{a)}	28日あたりの部分発作回数 の変化量 ^{b)}	p値 ^{c)}	プラセボ群に対する減少率 ^{d)} [95%信頼区間]
プラセボ群	183	-1.22	<0.001	29.4 [18.7, 38.7]
200mg/日群	182	-3.33		
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数とする共分散分析

d) 共分散分析より推定された最小二乗平均値から計算した部分発作回数減少率 (%)

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

17.1.4 国際共同長期継続投与試験 (成人)

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

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

17.1.5 海外第Ⅲ相試験 (小児)

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

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

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

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

17. 1. 6 国際共同第Ⅱ相長期継続投与試験（小児）

4歳から17歳の直接登録された小児てんかん患者136例（日本人46例、外国人90例）を対象として、本剤12mg/kg/日（体重50kg以上の患者は600mg/日^{注5)}までを1日2回に分けて経口投与したとき、観察期間からの全治療期間における部分発作回数変化率の中央値は-52.73%（日本人で-27.63%、外国人で-60.56%）であった²¹⁾。

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

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

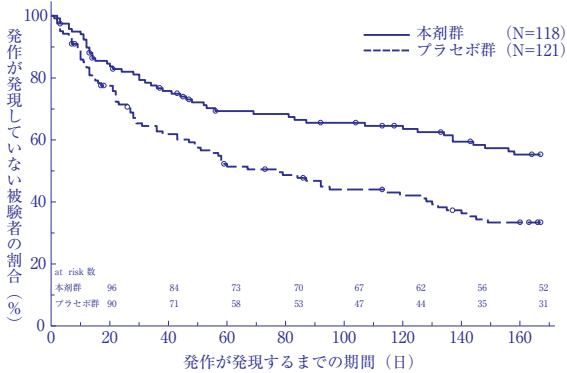
〈強直間代発作〉

*17. 1. 7 国際共同第Ⅲ相試験（成人及び小児）

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

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

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



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

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

*17. 1. 8 国際共同長期継続投与試験（成人及び小児）

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

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

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

17. 3 その他

17. 3. 1 心電図に対する影響

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

注7) 本剤の承認された1日最高用量は400mgである。

18. 薬効薬理

18. 1 作用機序

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

18. 2 てんかん発作に対する作用

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

18. 3 抗てんかん原性作用

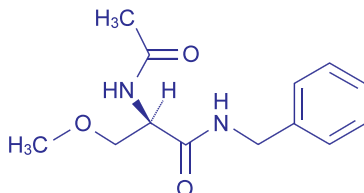
扁桃核電気刺激キンドリングラットにおいて、キンドリング形成を抑制した²⁸⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ラコサミド（Lacosamide）

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

構造式：



分子式：C₁₃H₁₈N₂O₃

分子量：250.29

融 点：140～146℃

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

分配係数：log P=0.25（1-オクタノール／水系、20℃）

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈ビムパット錠50mg〉

PTP：100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）

プラスチックボトル：500錠

〈ビムパット錠100mg〉

PTP：100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）

プラスチックボトル：500錠

23. 主要文献

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

- 21)社内資料：小児患者を対象とした部分発作併用療法の長期継続投与試験（2019年1月8日承認、CTD 2.7.6.4.1）
- *22)社内資料：成人及び小児患者を対象とした強直間代発作併用療法の国際共同プラセボ対照試験（2020年12月25日承認、CTD 2.7.6.1.1）
- *23)社内資料：成人及び小児患者を対象とした強直間代発作併用療法の長期継続投与試験（2020年12月25日承認、CTD 2.7.6.2.1）
- 24)Kropeit D, et al. : Acta Neurol Scand. 2015;132:346-354
- 25)Errington AC, et al. : Mol Pharmacol. 2008;73:157-169
- 26)社内資料：The early evaluation of anticonvulsant drugs
- 27)社内資料：Effects of lacosamide on fully-kindled seizures in the mouse amygdala kindling model
- 28)Brandt C, et al. : Epilepsia. 2006;47:1803-1809

24. 文献請求先及び問い合わせ先

第一三共株式会社 製品情報センター

〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1

TEL：0120-189-132

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ユーシービージャパン株式会社

東京都新宿区西新宿8丁目17番1号

26.2 販売元



Daiichi-Sankyo

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1

貯法：室温保存
有効期間：36ヵ月

日本標準商品分類番号
871139

抗てんかん剤

処方箋医薬品^{注)}

レベチラセタム錠

	イーケプラ錠 250mg	イーケプラ錠 500mg
承認番号	22200AMX00864000	22200AMX00865000
販売開始	2010年 9月	2010年 9月

イーケプラ[®]錠250mg イーケプラ[®]錠500mg

E Keppra[®] Tablets

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

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	イーケプラ錠250mg	イーケプラ錠500mg
成分・分量 (1錠中)	レベチラセタム250mg	レベチラセタム500mg
添加剤	クロスカルメロースナトリウム、マクロゴール6000EP、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、青色2号アルミニウムレーキ	クロスカルメロースナトリウム、マクロゴール6000EP、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	イーケプラ錠250mg	イーケプラ錠500mg
色/剤形	青色/フィルムコート錠	黄色/フィルムコート錠
外形		
長径、短径	約12.8mm、約6.0mm	約16.4mm、約7.7mm
厚さ	約4.6mm	約5.8mm
重量	約277mg	約554mg
識別コード	ucb 250	ucb 500

4. 効能又は効果

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

6. 用法及び用量

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

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

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤を強直間代発作に対して使用する場合には、他の抗てんかん薬と併用すること。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。

*7.2 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	1回 500mg 1日2回	1回 500mg 1日2回	1回 250mg 1日2回	1回 250mg 1日2回	1回 500mg 1日1回	250mg
最高投与量	1回 1500mg 1日2回	1回 1000mg 1日2回	1回 750mg 1日2回	1回 500mg 1日2回	1回 1000mg 1日1回	500mg

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]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、少なくとも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・集中度・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

9.5.1 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。

**9.5.2 本剤を投与した妊婦から出生した児において、新生児薬物離脱症候群があらわれることがある。

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

低出生体重児又は新生児を対象とした臨床試験は国内・海外ともに実施していない。

9.8 高齢者

クレアチニンクリアランス値を参考に投与量、投与間隔を調節するなど慎重に投与すること。高齢者では腎機能が低下していることが多い。[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¹⁾。

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、齦炎	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%)、咳嗽、咽喉頭疼痛、上気道の炎症	気管支炎、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

種類/頻度	3%以上	1～3%未満	1%未満	頻度不明
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	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 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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。

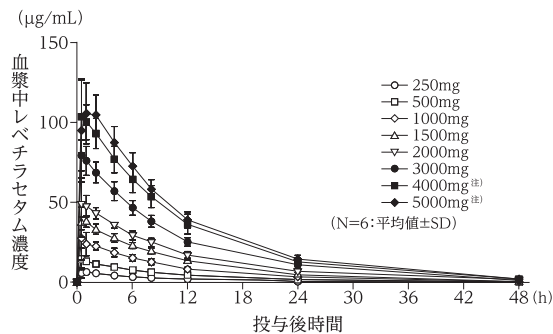
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 成人

(1) 単回投与

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



単回投与時の薬物動態パラメータ

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

各投与量6例、平均値±SD

C_{max}: 最高血中濃度 t_{max}: 最高血中濃度到達時間

AUC: 血中薬物濃度-時間曲線下面積 t_{1/2}: 消失半減期

注) 国内で承認された本剤の1日最高投与量は3000mgである。

(2) 反復投与

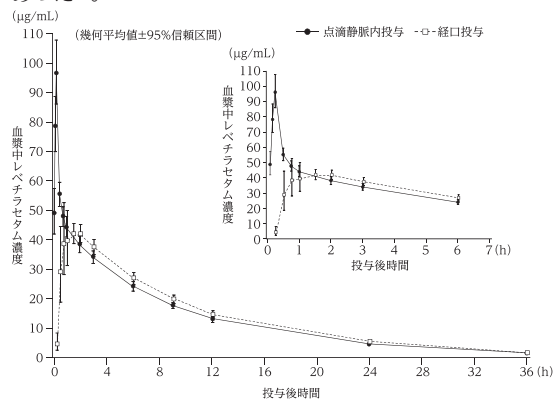
健康成人にレベチラセタムとして1回1000mg又は1500mg(各投与量6例)を1日2回7日間投与したとき、投与1日目(初回投与時)と7日目(最終回投与時)の血漿中濃度は共に投与後約2～3時間にC_{max}を示し、その後約8時間の消失半減期で低下した。また、血漿中濃度は投与3日目は定常状態に達すると推測された⁽³⁾。

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

平均値±SD

(3) 点滴静脈内投与と経口投与の比較

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⁾。



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

幾何平均値[CV(%)]、t_{max}は中央値(最小値-最大値)

a)点滴静脈内投与/経口投与

16.1.2 小児

6～12歳の小児てんかん患者にレベチラセタムとして20mg/kgを単回経口投与したとき、レベチラセタムの血漿中濃度は投与後ほぼ2時間に最高値を示し、消失半減期は6時間であった⁵⁾(外国人データ)。

投与量 (mg/kg)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	t _{1/2} (h)
20	25.8±8.6	2.3±1.2	226±64	6.0±1.1

24例(t_{1/2}：23例)、平均値±SD

16.1.3 母集団薬物動態解析

成人：日本人及び外国人の健康成人及びてんかん患者(クレアチニンクリアランス：49.2～256.8mL/min)から得られた血漿中レベチラセタム濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を行った。その結果、見かけの全身クリアランス(CL/F)に対して、体重、性別、CL_{CR}及び併用抗てんかん薬、見かけの分布容積(V/F)に対して体重、併用抗てんかん薬及び被験者の健康状態(健康成人又はてんかん患者)が統計学的に有意な因子として推定された⁶⁾。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⁷⁾。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人12例に、レベチラセタム1500mgを空腹時又は食後に単回経口投与したとき、空腹時と比べて、食後投与時ではt_{max}が約1.3時間延長し、C_{max}は30%低下したが、AUCは同等であった⁸⁾。

16.3 分布

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

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(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²⁾、投与48時間後までの投与量に対する尿中排泄率の平均値は、未変化体として56.3～65.3%、ucb L057として17.7～21.9%であった。外国人健康成人男性4例に¹⁴C-レベチラセタム500mgを単回経口投与したとき¹⁰⁾、投与48時間後までに投与量の92.8%の放射能が尿中から、0.1%が糞中から回収された。投与48時間後までの投与量に対する尿中排泄率は、未変化体として65.9%、ucb L057として23.7%であった。レベチラセタムの排泄には糸球体ろ過及び尿細管再吸収が、ucb L057には糸球体ろ過と能動的尿細管分泌が関与している。注)国内で承認された本剤の1日最高投与量は3000mgである。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能の程度の異なる成人被験者を対象に、レベチラセタムを単回経口投与したとき、見かけの全身クリアランスは腎機能正常者(CL_{CR}：≥80mL/min/1.73m²)と比較して、軽度低下者(CL_{CR}：50～<80mL/min/1.73m²)では40%、中等度低下者(CL_{CR}：30～<50mL/min/1.73m²)で52%、重度低下者(CL_{CR}：<30mL/min/1.73m²)で60%低下した。レベチラセタムとucb L057の腎クリアランスはクレアチニンクリアランスと有意に相関した¹¹⁾。[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/1.73m ²)	≥80	50-<80	30-<50	<30
投与量	500mg	500mg	250mg	250mg
レベチラセタム				
C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	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} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	167.9±27.9	250.5±41.0	171.2±27.8	215.3±41.0
t _{1/2} (h)	7.6±0.5	12.7±1.4	15.7±2.6	20.3±5.5
CL/F (mL/min/1.73m ²)	51.7±4.1	31.2±4.8	24.9±3.9	20.6±4.0
CL _R (mL/min/1.73m ²)	32.5±8.3	15.7±4.1	10.0±2.4	6.6±2.7
ucb L057				
C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	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} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	5.9±0.6	24.0±7.6	20.7±10.0	66.5±45.8
t _{1/2} (h)	12.4 (11.3-15.3)	19.0 (17.3-19.9)	20.3 (19.7-23.6)	26.8 (17.2-33.3)
CL _R (mL/min/1.73m ²)	251.4±35.8	111.8±43.9	88.8±44.1	31.3±11.6

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

CL/F：見かけの全身クリアランス CL_R：腎クリアランス

16.6.2 血液透析を受けている末期腎機能障害患者

血液透析を受けている末期腎機能障害の成人被験者にレベチラセタム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¹¹⁾。[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} ($\mu\text{g/mL}$)	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} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	464.6±49.6	231.0±18.0
CL/F(mL/min/1.73m ²)	10.9(9.4-13.1)	—
ダイアライザーの除去効率(%)	81.3±5.8	86.9±5.9
血液透析中の消失半減期(h)	2.3(2.1-2.6)	2.1(1.9-2.6)
血液透析クリアランス (mL/min/1.73m ²)	115.7±9.3	123.1±8.6

N=6、平均値±SD

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

16.6.3 肝機能障害患者

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¹²⁾ (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/1.73m ²) ^{a)}	93.1±13.8	120.8±11.9	99.6±13.2	63.5±13.5
レベチラセタム				
C _{max} (μg/mL)	23.1±1.2	23.6±4.9	24.7±3.3	24.1±3.8
t _{max} (h)	0.8±0.3	0.6±0.2	0.5±0.0	1.6±1.5
AUC (μg・h/mL)	234±49	224±25	262±58	595±220
t _{1/2} (h)	7.6±1.0	7.6±0.7	8.7±1.5	18.4±7.2
CL/F (mL/min/1.73m ²)	63.4±9.7	62.5±8.7	55.4±10.5	29.2±13.5

平均値±SD
a) レベチラセタム投与後の値

16.6.4 高齢者

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¹³⁾ (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

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¹⁴⁾ (外国人データ)。

16.7.2 バルプロ酸ナトリウム

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¹⁵⁾ (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)

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¹⁶⁾ (外国人データ)。

16.7.4 ジゴキシシン

健康成人11例を対象に、ジゴキシシン (1回0.25mgを1日1回) 及びレベチラセタム1回1000mg1日2回7日間反復経口投与したとき、レベチラセタムはジゴキシシンの薬物動態パラメータに影響を及ぼさなかった。ジゴキシシンもレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった¹⁷⁾ (外国人データ)。

16.7.5 ワルファリン

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¹⁸⁾ (外国人データ)。

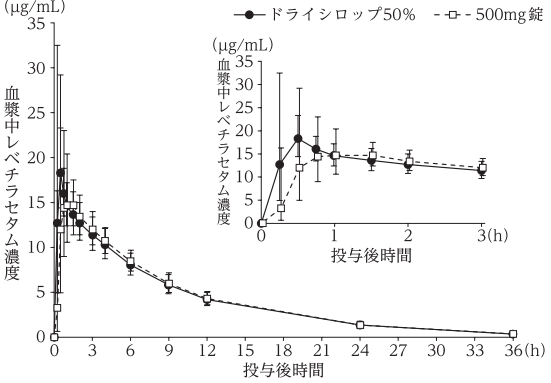
16.7.6 プロベネシド

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¹⁹⁾ (外国人データ)。

16.8 その他

16.8.1 生物学的同等性

健康成人26例にレベチラセタム500mg (ドライシロップ50%を1g又は500mg錠を1錠) を空腹時単回投与したとき、レベチラセタムの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。ドライシロップ50%と500mg錠は生物学的に同等であることが確認された²⁰⁾。



単回投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	ドライシロップ (N=26)	錠剤 (N=26)	製剤間の比較 幾何平均比 ^{a)} (90%信頼区間)
C _{max} (μg/mL)	20.9 [24.5]	19.6 [28.1]	1.0680 (0.9689, 1.1772)
AUC _{0-t} (μg・h/mL)	149 [15.6]	151 [15.2]	0.9871 (0.9701, 1.0044)
t _{max} (h)	0.500 (0.233-1.50)	0.633 (0.250-2.00)	—

C_{max}及びAUC_{0-t}は幾何平均値 [幾何CV (%)]

t_{max}は中央値 (最小値-最大値)

a) ドライシロップ50%/500mg錠

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、本剤1000～2000mg/日 (1000mg/日を投与中に発作がみられた場合は2000mg/日に増量) 又は3000mg/日 (発作の有無にかかわらず、3000mg/日に強制漸増) 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²¹⁾。

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。

17.1.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(成人、併用療法)

本剤1000mg/日、3000mg/日及びプラセボを12週間経口投与(既存の抗てんかん薬との併用)した場合、主要評価項目である週あたりの部分発作回数減少率は下表のとおりであり、プラセボ群と本剤群(1000及び3000mg/日)並びに本剤1000mg/日群の間で統計学的な有意差が認められた(それぞれ $p<0.001$ 並びに $p=0.006$ 、投与群を因子、観察期間における対数変換した週あたりの部分発作回数を共変量とする共分散分析)。なお、各群における50%レスポンス率(週あたりの部分発作回数が観察期間と比べて50%以上改善した患者の割合)は、プラセボ群13.8%(9/65例)、1000mg/日群31.3%(20/64例)、3000mg/日群28.6%(18/63例)であった²²⁾。

	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)}	
		観察期間	評価期間	減少率(%)	[95%信頼区間] (p値)	
プラセボ群	65	2.73	2.67	6.11		
1000mg/日群	64	3.58	2.25	19.61	20.9 [10.2, 30.4] ($p<0.001$)	18.8 [6.0, 29.9] ($p=0.006$)
3000mg/日群	63	3.44	2.08	27.72	23.0 [10.7, 33.6]	

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

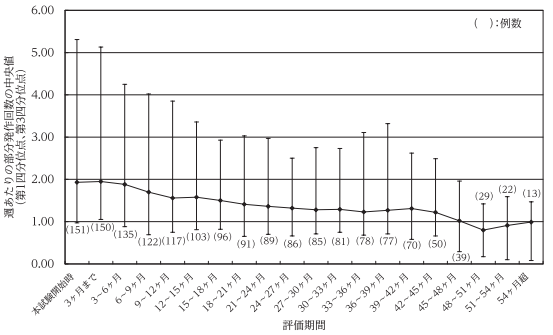
増量期間及び評価期間の副作用発現頻度は1000mg/日投与群で56.9%(41/72例)、3000mg/日投与群で54.9%(39/71例)であった。主な副作用は1000mg/日投与群で、傾眠13.9%(10/72例)、鼻咽頭炎8.3%(6/72例)、浮動性めまい8.3%(6/72例)、3000mg/日投与群で傾眠9.9%(7/71例)、鼻咽頭炎8.5%(6/71例)、浮動性めまい5.6%(4/71例)であった。

17.1.3 国内第Ⅲ相試験(成人、併用療法)

本剤500mg/日、1000mg/日、2000mg/日、3000mg/日及びプラセボを12週間経口投与(既存の抗てんかん薬との併用)した場合、評価期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率(中央値)は、それぞれ12.92%、18.00%、11.11%、31.67%及び12.50%であり、主要評価項目である本剤1000mg/日群、3000mg/日群及びプラセボ群の3群間での評価期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率に、統計学的な有意差は認められなかった($p=0.067$ 、Kruskal-Wallis検定)。なお、各群における50%レスポンス率は、プラセボ群11.6%(8/69例)、500mg/日群19.1%(13/68例)、1000mg/日群17.6%(12/68例)、2000mg/日群16.2%(11/68例)、3000mg/日群33.3%(22/66例)であった²³⁾。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。

17.1.4 国内長期継続投与試験

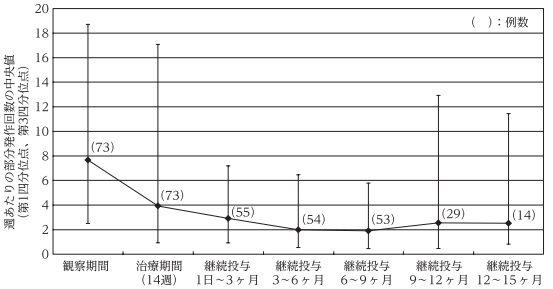
国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(成人、併用療法)を完了した患者151例を対象として、本剤1000～3000mg/日を1日2回に分けて経口投与したときの部分発作回数は以下のとおりであった²⁴⁾。
本試験に参加した被験者のうち、76例がその後計画された継続試験に移行し本試験を終了した(33～36ヵ月で1例、36～48ヵ月で47例、48ヵ月以降で28例)。



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。

17.1.5 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部分発作を有する4歳以上16歳未満の小児てんかん患者73例を対象として、本剤40又は60mg/kg/日(体重50kg以上は2000又は3000mg/日)を1日2回に分けて14週間経口投与(既存の抗てんかん薬との併用)したとき、主要評価項目である観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率の中央値(95%信頼区間)は、43.21%(26.19%、52.14%)であり、発作頻度の減少が認められた。
また、小児てんかん患者55例に14週以降も本剤20～60mg/kg/日(体重50kg以上は1000～3000mg/日)を1日2回に分けて継続投与したときの部分発作回数は以下のとおりであった²⁵⁾。



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。

〈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〉

17.1.6 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、本剤1000若しくは3000mg/日(1000mg/日から投与を開始し、投与8週までに発作がみられた場合は2週間隔で1000mg/日ずつ3000mg/日に増量)又はプラセボを28週間経口投与(既存の抗てんかん薬との併用)したとき、主要評価項目である観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率は下表のとおりであり、プラセボ群と本剤群の間で統計学的な有意差が認められた($p<0.0001$ 、投与群及び国を因子、観察期間における週あたりの強直間代発作回数を共変量とする共分散分析)²⁶⁾。

	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
本剤群	117	0.89	0.16	76.98	[44.02, 68.24] ($p<0.0001$)

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

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。

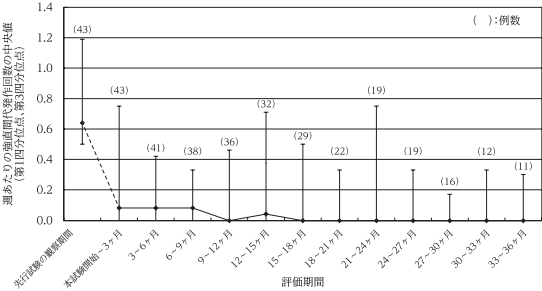
17.1.7 国内第Ⅲ相試験(小児)

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、本剤40又は60mg/kg/日(体重50kg以上は2000又は3000mg/日)を24週間経口投与(既存の抗てんかん薬との併用)したとき、主要評価項目である観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値(95%信頼区間)は、56.52%(-15.74%,98.18%)であった²⁷⁾。

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。

17.1.8 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)では本剤1000～3000mg/日、小児では本剤20～60mg/kg/日(体重50kg以上は1000～3000mg/日)を経口投与したとき、強直間代発作回数は以下のとおりであった²⁸⁾。



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²⁹⁾、神経終末のシナプス小胞たん白質2A(SV2A)との結合^{29),30)}、N型Ca²⁺チャネル阻害³¹⁾、細胞内Ca²⁺の遊離抑制³²⁾、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³³⁾、神経細胞間の過剰な同期化の抑制³⁴⁾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³⁵⁾。

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³⁶⁾が、角膜電気刺激キンドリングマウス³⁶⁾、ペンチレンテトラゾールキンドリングマウス³⁶⁾、ピロカルピン又はカイニン酸を投与のラット³⁶⁾、ストラスプール遺伝性欠神てんかんラット(GAERS)³⁷⁾、聴原性発作マウス³⁸⁾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³⁹⁾。

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⁴⁰⁾、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³⁶⁾。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⁴¹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

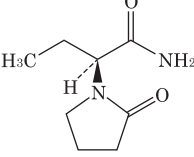
一般名

レベチラセタム [Levetiracetam (JAN)]

化学名

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

構造式



分子式

C₈H₁₄N₂O₂

分子量

170.21

融点

115～119℃

性状

白色～淡灰白色の結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、メタノール及びエタノール(99.5)に溶けやすく、2-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)

20. 取扱い上の注意

本剤は高温高湿を避けて保存すること。

22. 包装

〈イーケプラ錠250mg〉

PTP：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

プラスチックボトル：500錠(バラ)

〈イーケプラ錠500mg〉

PTP：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

プラスチックボトル：500錠(バラ)

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 薬剤性過敏症候群
- 2) 社内資料：日本人健康成人におけるレベチラセタム単回投与時の薬物動態(2010年7月23日承認、CTD 2.7.6.3.1)
- 3) 社内資料：日本人健康成人におけるレベチラセタム反復投与時の薬物動態(2010年7月23日承認、CTD 2.7.6.3.2)
- 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：外国小児てんかん患者におけるレベチラセタム単回投与時の薬物動態(2013年5月31日承認、CTD 2.7.6.2.1)
- 6) 社内資料：レベチラセタムに関する母集団薬物動態解析-1(2010年7月23日承認、CTD 2.7.2.2.3)
- 7) Toublanc N, et al.:Drug Metab Pharmacokinet. 2014;29:61-68
- 8) 社内資料：日本人健康成人におけるレベチラセタムの薬物動態に及ぼす食事の影響(2010年7月23日承認、CTD 2.7.6.1.2)
- 9) Ramael S, et al.:Clin Ther. 2006;28:734-744
- 10) Strolin Benedetti M, et al.:Eur J Clin Pharmacol. 2003;59:621-630
- 11) 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
- 12) Brockmöller J, et al.:Clin Pharmacol Ther. 2005;77:529-541
- 13) 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)
- 14) Browne T R, et al.:J Clin Pharmacol. 2000;40:590-595
- 15) Coupez R, et al.:Epilepsia. 2003;44:171-178
- 16) Ragueneau-Majlessi I, et al.:Epilepsia. 2002;43:697-702
- 17) Levy R H, et al.:Epilepsy Res. 2001;46:93-99
- 18) Ragueneau-Majlessi I, et al.:Epilepsy Res. 2001;47:55-63
- 19) 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)
- 20) 社内資料：ドライシロップと錠剤の生物学的同等性試験(2013年6月28日承認、CTD 2.7.6.1.1)
- 21) 社内資料：日本における部分発作単剤療法の第Ⅲ相試験

- 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)
- 23) 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)
- 24) 八木和一 他：てんかん研究 2012；29：441-454
- 25) 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)
- 26) 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)
- 27) 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)
- 28) 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)
- 29) Noyer M, et al.:Eur J Pharmacol. 1995;286:137-146
- 30) Lynch B A, et al.:Proc Nat Acad Sci U.S.A. 2004;101:9861-9866
- 31) Lukyanetz E A, et al.:Epilepsia. 2002;43:9-18
- 32) Pisani A, et al.:Epilepsia. 2004;45:719-728
- 33) Rigo J M, et al.:Br J Pharmacol. 2002;136:659-672
- 34) Margineanu D G, et al.:Pharmacol Res. 2000;42:281-285
- 35) Kaminski R M, et al.:Neuropharmacology. 2008;54:715-720
- 36) Klitgaard H, et al.:Eur J Pharmacol. 1998;353:191-206
- 37) Gower A J, et al.:Epilepsy Res.1995;22:207-213
- 38) Gower A J, et al.:Eur J Pharmacol. 1992;222:193-203
- 39) Löscher W, et al.:J Pharmacol Exp Ther. 1998;284:474-479
- 40) Lamberty Y, et al.:Epilepsy Behav. 2000;1:333-342
- 41) 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

**2024年 2月改訂（第5版）
 **2020年 8月改訂（第4版）

日本標準商品分類番号
871139

貯 法：室温保存
 有効期間：錠PTP包装：5年
 **錠バラ包装：5年
 **細粒：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[®]錠 2mg
フィコンパ[®]錠 4mg
 Fycompa[®] tablets
フィコンパ[®]細粒 1%
 Fycompa[®] fine granules

	錠 2 mg	錠 4 mg
承認番号	22800AMX00379000	22800AMX00380000
販売開始	2016年 5月	

	細粒 1 %
承認番号	30200AMX00024000
販売開始	2020年 7月

注1) 注意—習慣性あり
 注2) 注意—医師等の処方箋により使用すること

- 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

販売名	フィコンパ錠2mg	フィコンパ錠4mg	フィコンパ細粒1%
有効成分	1錠中にペランパネル水和物2.1mg（ペランパネルとして2.0mg）	1錠中にペランパネル水和物4.2mg（ペランパネルとして4.0mg）	1g中にペランパネル水和物10.4mg（ペランパネルとして10.0mg）
添加剤	黄色三二酸化鉄、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、タルク、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乳糖水和物、ヒプロメロース、ポビドン、マクロゴール6000	酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、タルク、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乳糖水和物、ヒプロメロース、ポビドン、マクロゴール6000	黄色三二酸化鉄、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、D-マンニトール

3.2 製剤の性状

販売名	フィコンパ錠2mg	フィコンパ錠4mg	フィコンパ細粒1%
剤形	フィルムコーティング錠	フィルムコーティング錠	細粒剤
識別コード	€275	€277	
外形	表		
	裏		
	側面		
直径 (mm)	6.6	8.1	
質量 (mg)	105	210	
厚さ (mm)	3.1	4.2	
色	橙色	赤色	黄色

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

6. 用法及び用量
 〈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2mgの就寝前経口投与より開始し、その後2週間以上の間隔をあけて2mgずつ漸増する。維持用量は1日1回4～8mgとする。
 なお、症状により2週間以上の間隔をあけて2mg以下ずつ適宜増減するが、1日最高8mgまでとする。

〔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2mgの就寝前経口投与より開始し、その後1週間以上の間隔をあけて2mg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4～8mg、併用する場合の維持用量は1日1回8～12mgとする。
 なお、症状により1週間以上の間隔をあけて2mg以下ずつ適宜増減するが、1日最高12mgまでとする。
 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2mgの就寝前経口投与より開始し、その後2週間以上の間隔をあけて2mg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4～8mg、併用する場合の維持用量は1日1回8～12mgとする。
 なお、症状により2週間以上の間隔をあけて2mg以下ずつ適宜増減するが、1日最高12mg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回就寝前経口投与	1日1回就寝前経口投与	
開始用量	2mg/日	2mg/日	
漸増間隔	2週間以上	1週間以上	
漸増用量	2mg/日	2mg/日	
維持用量	4～8mg/日	4～8mg/日	8～12mg/日
最高用量	8mg/日	12mg/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
 〈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回就寝前経口投与	1日1回就寝前経口投与	
開始用量	2mg/日	2mg/日	
漸増間隔	2週間以上	2週間以上	
漸増用量	2mg/日	2mg/日	
維持用量	4～8mg/日	4～8mg/日	8～12mg/日
最高用量	8mg/日	12mg/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
〈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2mgの就寝前経口投与より開始し、その後1週間以上の間隔をあけて2mg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8mg、併用する場合の維持用量は1日1回8～12mgとする。

なお、症状により1週間以上の間隔をあけて2mg以下ずつ適宜増減するが、1日最高12mgまでとする。

〈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回就寝前 経口投与	
開始用量	2mg/日	
漸増間隔	1週間以上	
漸増用量	2mg/日	
維持用量	8mg/日	8～12mg/日
最高用量	12mg/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

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤を強直間代発作に対して使用する場合には、他の抗てんかん薬と併用して使用すること。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。
- ***7.2 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、本剤の投与中にカルバマゼピン、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日最高用量である12mg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]
- 7.3 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2mgの就寝前経口投与より開始し、その後2週間以上の間隔をあけて2mgずつ漸増する。また、症状により2週間以上の間隔をあけて2mg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8mg、中等度の肝機能障害のある患者については1日最高4mgまでとする。[9.3.2、16.6.2 参照]
- 7.4 細粒剤の1回あたりの製剤量は、0.2g（ペランパネルとして2mg）～1.2g（ペランパネルとして12mg）である。

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）等が高頻度で認められ、転倒等を伴うおそれがあるので、あらかじめ患者及びその家族に十分に説明し、必要に応じて医師の診察を受けるよう、指導すること。
- ***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）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。[7.2、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に注意すること。
- 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ため、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。

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 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
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。代謝物の排泄が遅延するおそれがある。

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

本剤のクリアランスが低下し、消失半減期が延長することがある。[7.3、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（3mg/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、10mg/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（10mg/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 低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.7.2 幼児又は小児（4歳未満）を対象とした国内臨床試験は実施していない。
- 9.7.3 4歳以上12歳未満の部分発作を有する小児を対象とした単剤療法に関する臨床試験は実施していない。
- 9.7.4 4歳以上12歳未満の強直間代発作を有する小児を対象とした国内臨床試験は実施していない。
- 9.7.5 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。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

本剤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 [7.2、8.4、16.7.1 参照]	本剤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	本剤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]	本剤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。	本剤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	痒疹症	
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、回轉性めまい、歩行障害、食欲減退、食欲亢進	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

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 薬剤交付時の注意

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

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ベランパネル8～36mg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。ベランパネル24～36mg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1.5～3mg、ケタミン100mg）と同程度であった。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットを用いた身体依存性試験において、ベランパネル13.3～43.5mg/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、ベランパネル0.016～0.004mg/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

〈フィコンパ錠〉

日本人健康成人にベランパネル2～8mgを絶食下单回経口投与^{注1)}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。ベ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⁾、²⁾。

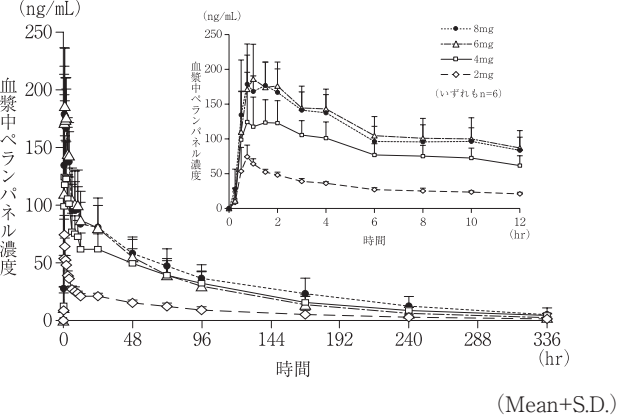


図 健康成人に単回経口投与したときの血漿中濃度推移

表 単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (hr)	AUC (0-inf) (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
2	6	80.8±18.4	0.75 0.50、1.00	2820±1200	78.9±28.3
4	6	150±50.3	0.88 0.50、2.00	8750±2000	94.8±36.6
6	6	203±28.9	1.00 0.75、2.00	8790±3120	60.6±23.2
8	6	200±35.1	0.75 0.50、2.00	11100±4510	75.8±28.7

(Mean±S.D.)

a) 上段:中央値、下段:最小値、最大値

注) 承認された本剤の1日投与量は2～12mgである。

〈フィコンパ細粒〉

日本人健康成人に細粒1% 0.4g又は錠4mg（いずれもペランパネルとして4mg）を絶食下单回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。細粒1% 0.4gと錠4mgは生物学的に同等であることが確認された³⁾。

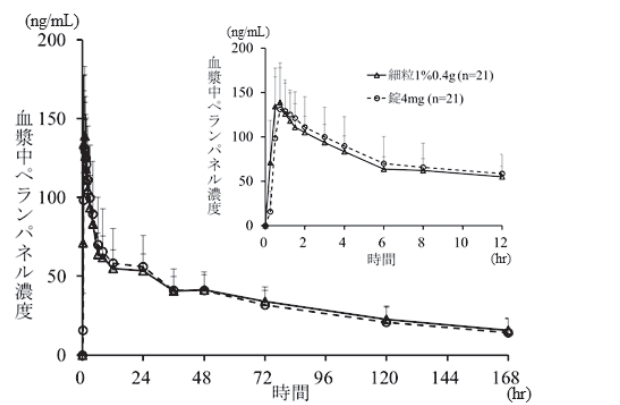


図 健康成人に単回経口投与したときの血漿中濃度推移

表 単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

製剤	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (hr)	AUC _(0-168h) (ng・hr/mL)
細粒1% 0.4g	21	152±28.3	0.75 0.50, 3.00	5770±1340
錠4mg	21	154±42.6	0.75 0.50, 2.00	5620±1600

(Mean±S.D.)

a) 上段:中央値、下段:最小値、最大値

16.1.2 反復投与

日本人健康成人にペランパネル2mgを1日1回14日間又は2mgを1日1回14日間経口投与後に4mgを1日1回14日間経口投与^{注)}したときの、2mg及び4mg投与開始後14日における定常状態の薬物動態パラメータは下記のとおりである⁴⁾。

表 反復経口投与したときの定常状態の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/日)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (hr)	AUC _(0-24hr) (ng・hr/mL)
2	18	224±55.4	1.00 0.75, 3.00	3670±1040
4	9	433±127	1.00 0.75, 3.00	6850±2290

(Mean±S.D.)

a) 上段:中央値、下段:最小値、最大値

注) 承認された本剤の1日投与量は2～12mgである。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

- (1) 健康成人24名にペランパネル1mgを絶食下及び摂食下单回経口投与したとき、摂食下では絶食下と比較しペランパネルのC_{max}は40%低下し、t_{max}は2時間遅延したが⁵⁾、AUC_(0-t)は同様であった⁵⁾ (外国人データ)。
- (2) 健康成人16名にペランパネル6mgを絶食下又は摂食下单回経口投与したとき、摂食下では絶食下と比較しペランパネルのC_{max}は28%低下し、t_{max}は3時間遅延したが、AUC_(0-24h)は同様であった⁶⁾ (外国人データ)。

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合率 (in vitro、ヒト血漿、濃度20～2000ng/mL) は95～96%であった⁷⁾。

※※16.3.2 ラットにペランパネル (¹⁴C標識体) 1mg/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子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⁸⁾。

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^{2) 9)}。
[10. 参照]

16.5 排泄

健康成人男性8名 (24～49歳) に¹⁴C-ペランパネル約4mg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²⁾ (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

プラセボ対照試験でペランパネル12mg/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:38.6～160mL/min) の有意な影響は認められなかった¹¹⁾。

16.6.2 肝機能障害患者

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1mgを摂食下单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¹²⁾ (外国人データ)。[2.2、7.3、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

- (1) 健康高齢者8名 (65～76歳) にペランパネル2mgを絶食下单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73.6ng/mL、3570ng・hr/mL 及び110時間であった¹⁰⁾ (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12mg/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¹¹⁾。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 抗てんかん薬

- (1) 健康成人14名において、カルバマゼピン300mgを1日2回反復経口投与時にペランパネル2mg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¹³⁾ (外国人データ)。[7.2、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¹¹⁾、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¹⁴⁾ について検討した。
結果は次のとおりである。

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

健康成人26名において、ケトコナゾール400mg/日を反復経口投与時にペランパネル1mg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¹⁵⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.3 ミダゾラム

健康成人35名において、ペランパネル6mg/日を反復経口投与時にミダゾラム4mg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¹⁶⁾ (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）

健康成人女性28名において、ペランパネル8mg/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12mg/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6mg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¹⁷⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

16.7.5 アルコール

健康成人35名において、ペランパネル4～12mg/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12mg/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¹⁸⁾ (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¹⁹⁾ (*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）〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（単剤療法）

12歳以上の部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する未治療のてんかん患者89例（うち日本人43例）を対象に本剤4～8mg/日を26週間就寝前に経口投与する非盲検非対照試験（単剤療法）を実施した。その結果、有効性の主要な解析対象において、主要評価項目である4mg治療維持期26週間における部分発作に対する完全発作消失割合は、63.0%（46/73例）であった。また、副次評価項目である4又は8mg治療維持期26週間における部分発作に対する完全発作消失割合は、74.0%（54/73例）であった。本剤が投与された安全性解析対象症例89例において、副作用は56.2%（50/89例）に認められた。主な副作用は、浮動性めまいが32.6%（29/89例）、傾眠が11.2%（10/89例）であった²⁰⁾。

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（併用療法）

12歳以上の部分発作（二次性全般化発作を含む）を有するてんかん患者710例（うち日本人245例）を対象に本剤4mg/日、8mg/日、12mg/日又はプラセボを19週間就寝前に経口投与する二重盲検比較試験（他の抗てんかん薬との併用療法）を実施した。その結果、主要評価項目である28日あたりの部分発作頻度減少率は次表のとおりであり、プラセボ群と本剤8mg/日群及び12mg/日群で統計学的な有意差が認められた。なお、各群における50%レスポンダー率（28日あたりの発作回数が観察期と比べて50%以上改善した患者の割合）は、プラセボ群19.4%（34/175例）、4mg/日群23.0%（40/174例）、8mg/日群36.0%（63/175例）、12mg/日群43.3%（78/180例）であった。

	例数 ^{a)}	部分発作頻度変化率		有意差検定 ^{d)}
		発作頻度 変化率（%） ^{b)}	プラセボ群との 中央値の差 ^{c)} [95%信頼区間]	
プラセボ群	175	-10.76	－	－
4mg/日群	174	-17.32	-5.09 [-14.112、4.519]	0.2330
8mg/日群	175	-28.95	-16.45 [-25.683、-7.251]	0.0003
12mg/日群	180	-38.03	-24.95 [-33.878、-16.235]	<0.0001

- a) 有効性の主要な解析対象とした例数
b) 治療期における28日間あたりの発作頻度の観察期からの変化率（中央値）
c) Hodges-Lehmann法に基づき算出
d) 治療及び地域を因子、順位変換後の観察期における28日間あたりの発作頻度を共変量としたrank ANCOVAに基づき算出したp値
また、治療期のあとに最大12mg/日まで投与した結果、有効性は長期（最大75週間）にわたり維持された。

	例数 ^{b)}	部分発作頻度変化率	
		中央値	最小値、最大値
治療期	529	-26.57	-100.0、809.4
投与開始20～23週目 ^{a)}	440	-36.72	-100.0、5851.9
投与開始24～29週目 ^{a)}	434	-43.26	-100.0、2055.8
投与開始30～47週目 ^{a)}	407	-46.15	-100.0、1367.1
投与開始48～55週目 ^{a)}	338	-53.85	-100.0、700.8
投与開始56～63週目 ^{a)}	121	-40.00	-100.0、657.9
投与開始64～75週目 ^{a)}	114	-38.28	-100.0、521.1

- a) 投与開始日を1週目初日として起算
b) 治療期に実薬群（ペランパネル群）であった例数
本剤が投与された安全性解析対象症例531例において、副作用は57.6%（306/531例）に認められた。本剤投与群における主な副作用は、浮動性めまい、傾眠、易刺激性、頭痛、疲労等であった²¹⁾。

事象名	プラセボ群 (n=176)	本剤群			
		4mg/日群 (n=176)	8mg/日群 (n=175)	12mg/日群 (n=180)	全体 (n=531)
いずれかの副作用	52 (29.5%)	81 (46.0%)	97 (55.4%)	128 (71.1%)	306 (57.6%)
浮動性めまい	8 (4.5%)	39 (22.2%)	49 (28.0%)	73 (40.6%)	161 (30.3%)
傾眠	17 (9.7%)	27 (15.3%)	30 (17.1%)	30 (16.7%)	87 (16.4%)
易刺激性	1 (0.6%)	7 (4.0%)	7 (4.0%)	6 (3.3%)	20 (3.8%)
頭痛	5 (2.8%)	3 (1.7%)	10 (5.7%)	3 (1.7%)	16 (3.0%)
疲労	3 (1.7%)	3 (1.7%)	5 (2.9%)	8 (4.4%)	16 (3.0%)
攻撃性	0	3 (1.7%)	5 (2.9%)	5 (2.8%)	13 (2.4%)
歩行障害	2 (1.1%)	1 (0.6%)	3 (1.7%)	8 (4.4%)	12 (2.3%)
体重増加	0	4 (2.3%)	3 (1.7%)	4 (2.2%)	11 (2.1%)

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験（小児対象：併用療法）

4歳以上12歳未満のコントロール不十分な小児てんかん患者180例^{注)}（うち日本人65例）を対象に本剤（最大12mg/日）を23週間就寝前に経口投与する非盲検非対照試験（他の抗てんかん薬との併用療法）を実施した。その結果、日本人集団65例における28日間あたりの部分発作頻度変化率の中央値は、-36.97%（95%信頼区間：-52.55%、-25.48%）であった。また、全体集団148例における28日間あたりの部分発作頻度変化率の中央値は-40.11%（95%信頼区間：-52.55%、-31.38%）であった。本剤が投与された安全性解析対象症例180例において、副作用は68.9%（124/180例）に認められた。主な副作用は、傾眠が22.2%（40/180例）、浮動性めまいが12.8%（23/180例）、易刺激性が11.7%（21/180例）、攻撃性が9.4%（17/180例）であった²²⁾。
注）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てんかん患者が対象とされ、日本人では部分発作（二次性全般化発作を含む）を有するてんかん患者のみが対象とされた。

〈強直間代発作〉

17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験

12歳以上の強直間代発作を有するてんかん患者164例（うち日本人11例）を対象に本剤（最大8mg/日）又はプラセボを17週間就寝前に経口投与する二重盲検比較試験（他の抗てんかん薬との併用療法）を実施した。その結果、主要評価項目である28日あたりの強直間代発作頻度減少率は下表のとおりであり、プラセボ群と本剤群で統計学的な有意差が認められた。なお、各群における50%レスポnder率（28日あたりの発作回数が観察期と比べて50%以上改善した患者の割合）は、プラセボ群39.5%（32/81例）、本剤群64.2%（52/81例）であった。

	例数 ^{a)}	強直間代発作頻度変化率		有意差検定 ^{d)}
		発作頻度変化率（%） ^{b)}	プラセボ群との中央値の差 ^{c)} [95%信頼区間]	
プラセボ群	81	-38.38	－	－
本剤群	81	-76.47	-30.81 [-45.490、 -15.244]	<0.0001

- a) 有効性の主要な解析対象とした例数
b) 治療期における28日間あたりの発作頻度の観察期からの変化率（中央値）
c) Hodges-Lehmann法に基づき算出
d) 治療及び地域を因子、順位変換後の観察期における28日間あたりの発作頻度を共変量としたrank ANCOVAに基づき算出したp値
また、治療期のあとに最大12mg/日まで投与した結果、有効性は長期（最大127週間）にわたり維持された。

	例数 ^{b)}	強直間代発作頻度変化率	
		中央値	最小値、最大値
治療期（用量漸増期）	68	-74.60	-100.0、140.0
治療期（用量維持期）	68	-82.50	-100.0、18.3
投与開始18～23週目 ^{a)}	68	-93.09	-100.0、166.7
投与開始24～36週目 ^{a)}	66	-84.75	-100.0、117.9
投与開始37～49週目 ^{a)}	64	-87.36	-100.0、66.2
投与開始50～62週目 ^{a)}	58	-85.52	-100.0、23.1
投与開始63～75週目 ^{a)}	30	-100.00	-100.0、23.1
投与開始76～88週目 ^{a)}	30	-100.00	-100.0、33.3
投与開始89～101週目 ^{a)}	14	-100.00	-100.0、51.1
投与開始102～114週目 ^{a)}	13	-100.00	-100.0、219.8
投与開始115～127週目 ^{a)}	4	-89.74	-100.0、-66.9

- a) 投与開始日を1週目初日として起算
b) 継続投与期に移行した被験者のうち治療期に実薬群（ペランパネル群）であった例数
本剤が投与された安全性解析対象症例81例において、副作用は69.1%（56/81例）であった。本剤投与群における主な副作用は、浮動性めまい、疲労、頭痛、易刺激性、傾眠等であった²³⁾。

事象名	プラセボ群（n=82）	本剤群（n=81）
いずれかの副作用	37（45.1%）	56（69.1%）
浮動性めまい	5（6.1%）	24（29.6%）
疲労	2（2.4%）	9（11.1%）
頭痛	6（7.3%）	4（4.9%）
易刺激性	1（1.2%）	7（8.6%）
傾眠	3（3.7%）	7（8.6%）
回転性めまい	2（2.4%）	6（7.4%）
嘔吐	0	4（4.9%）
体重増加	2（2.4%）	5（6.2%）
悪心	2（2.4%）	5（6.2%）

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²⁴⁾。

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²⁵⁾。

18.2.2 マウスにおける最大電撃痙攣を抑制した²⁶⁾。

18.2.3 マウスにおけるベンチレンテラゾール誘発痙攣を抑制した²⁷⁾。

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²⁸⁾。

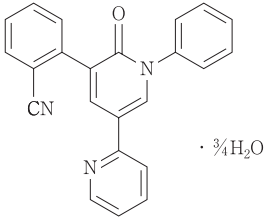
18.2.5 角膜キンドリングマウスにおいて、キンドリング形成の遅延及び痙攣重症度の軽減が認められた²⁹⁾。

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³⁰⁾。

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：C₂₃H₁₅N₃O・3/4H₂O
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）

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

〈フィコンバ錠2mg〉
56錠 [14錠（PTP）×4]、500錠（ボトル、バラ）
〈フィコンバ錠4mg〉
56錠 [14錠（PTP）×4]、500錠（ボトル、バラ）
〈フィコンバ細粒1%〉
100g（ボトル）

23. 主要文献

- 社内資料：日本人単回投与試験（2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.10） [FYC-0001]
- 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]
- 社内資料：細粒剤と錠剤の生物学的同等性試験（2020年1月23日承認、CTD 2.7.6.1） [FYC-0443]
- 社内資料：日本人反復投与試験（2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.13） [FYC-0003]
- 社内資料：食事効果試験（2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.1） [FYC-0004]
- 社内資料：食事効果並びに投与タイミング検討試験（2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.2） [FYC-0005]

- 7) 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]
- 8) 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]
- 9) 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]
- 10) 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]
- 11) 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 2.7.2.2.6.4) [FYC-0010]
- 12) 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]
- 13) 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]
- 14) 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 2.7.2.2.6.3) [FYC-0013]
- 15) 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]
- 16) 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]
- 17) 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]
- 18) 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]
- 19) 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]
- 20) 社内資料：日本人を含む部分発作を有する未治療のてんかん患者を対象とした単剤療法の第Ⅲ相試験 (2020年1月23日承認、CTD 2.7.6.3) [FYC-0444]
- 21) 社内資料：日本人を含む部分発作を有するてんかん患者を対象とした第Ⅲ相試験 (2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.33) [FYC-0019]
- 22) 社内資料：日本人を含むコントロール不十分な部分発作又は強直間代発作を伴う小児てんかん患者 (4歳以上12歳未満)を対象とした第Ⅲ相試験 (2020年1月23日承認、CTD 2.7.6.4) [FYC-0445]
- 23) 社内資料：日本人を含む強直間代発作を有するてんかん患者を対象とした第Ⅲ相試験 (2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.34) [FYC-0020]
- 24) 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]
- 25) 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]
- 26) 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]
- 27) 社内資料：ベ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]
- 28) 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]
- 29) 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]
- 30) 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

貯法：室温保存
有効期間：3年

抗てんかん剤
ラモトリギン錠

ラミクタール錠小児用2mg
ラミクタール錠小児用5mg

Lamictal Tablets

抗てんかん剤、双極性障害治療薬
ラモトリギン錠

ラミクタール錠25mg
ラミクタール錠100mg

Lamictal Tablets



規制区分：

劇薬、

処方箋医薬品^注

注）注意－医師等の処方箋
により使用すること

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

1. 警告

本剤の投与により中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、薬剤性過敏症症候群等の全身症状を伴う重篤な皮膚障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、以下の事項に注意すること。

- 用法及び用量を超えて本剤を投与した場合に皮膚障害の発現率が高いことから、本剤の6.用法及び用量を遵守すること。
 - 投与開始時は定められた用法及び用量を超えないこと。バルプロ酸ナトリウム併用時の投与開始2週間までは隔日投与にすること（成人のみ）。[7.1参照]
 - 維持用量までの漸増時も定められた用法及び用量を超えないこと。また、増量時期を早めないこと。[7.1参照]
- 発疹発現時には早期に皮膚科専門医に相談し、適切な処置を行うこと。また、発疹に加え以下に示す症状があらわれた場合には重篤な皮膚障害に至ることがあるので、直ちに本剤の投与を中止すること。[11.1.1、11.1.2参照]
発熱（38℃以上）、眼充血、口唇・口腔粘膜のびらん、咽頭痛、全身倦怠感、リンパ節腫脹 等
- 重篤な皮膚障害の発現率は、小児において高いことが示されているので、特に注意すること。[8.1、9.7.1、17.3.3参照]
- 患者又は家族に対して、発疹や上記の症状があらわれた場合には直ちに受診するよう指導すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

（定型欠神発作）

5.1 15歳以上の患者における有効性及び安全性については確立していないため、15歳未満で本剤の治療を開始した患者において、15歳以降も継続して本剤を使用する場合には、患者の状態を十分観察し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

（双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制）

5.2 双極性障害の気分エピソードの急性期治療に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

てんかん患者に用いる場合

成人（ラミクタール錠25mg、ラミクタール錠100mg）

(1) 単剤療法の場合（部分発作（二次性全般化発作を含む）及び強直間代発作に用いる場合）

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

(2) バルプロ酸ナトリウムを併用する場合

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1回25mgを隔日に経口投与し、次の2週間は1日25mgを1日1回経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として25～50mgずつ漸増する。維持用量は1日100～200mgとし、1日2回に分割して経口投与する。

(3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合^{注1)}

(3)-i) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注2)}を併用する場合

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日50mgを1日1回経口投与し、次の2週間は1日100mgを1日2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大100mgずつ漸増する。維持用量は1日200～400mgとし、1日2回に分割して経口投与する。

(3)-ii) (3)-i)以外の薬剤^{注3)}を併用する場合

単剤療法の場合に従う。

参考：てんかん患者に用いる場合（成人）

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

本剤は主としてグルクロン酸転移酵素で代謝される。

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

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

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

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

(1) 単剤療法の場合（定型欠神発作に用いる場合）

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

(2) バルプロ酸ナトリウムを併用する場合

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

(3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合^{注1)}

(3)-i) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注2)}を併用する場合

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

(3)-ii) (3)-i) 以外の薬剤^{注3)}を併用する場合

バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。

参考：てんかん患者に用いる場合（小児）

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

本剤は主としてグルクロン酸転移酵素で代謝される。

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

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

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

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

(1) 単剤療法の場合

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

(2) バルプロ酸ナトリウムを併用する場合

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

(3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合^{注1)}

(3)-i) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤^{注2)}を併用する場合

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

(3)-ii) (3)-i) 以外の薬剤^{注3)}を併用する場合

単剤療法の場合に従う。

参考：双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いる場合（成人）

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

本剤は主としてグルクロン酸転移酵素で代謝される。

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

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

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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

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

・本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤

フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、リファンピシン、ロピナビル・リトナビル配合剤

・本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤

アリピプラゾール、オランザピン、ゾニサミド、ガバペンチン、シメチジン、トピラマート、プレガバリン、リチウム、レベチラセタム、ペランパネル、ラコサミド

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

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

〈各種てんかんの治療〉

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

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

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

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

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

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

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

- 8.5 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- 〈各種てんかんの治療〉
- 8.6 てんかん患者では、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、発疹の発現等安全性の観点から直ちに投与を中止しなければならない場合を除き、少なくとも2週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意
- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者
[8.2-8.4、15.1.1参照]
- 9.1.2 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者
精神症状を増悪させることがある。
- 9.1.3 他の抗てんかん薬に対しアレルギー歴又は発疹発現の既往歴がある患者
重篤ではない発疹の発現頻度が約3倍になる。
- 9.1.4 Brugada症候群の患者
Brugada症候群に特徴的な心電図変化（右脚ブロック及び右側胸部誘導（V1～V3）のcoved型ST上昇）が顕在化したとの報告がある。
- * * 9.1.5 心不全、基礎心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）、刺激伝導障害のある患者
刺激伝導障害を起こす又は悪化させる可能性がある。*In vitro*試験においてヒト心筋型電位依存性Na⁺チャネル電流を抑制し、抗不整脈薬クラスIb群に属する薬剤と同様の特性を有することが示された。
- 9.2 腎機能障害患者
- 9.2.1 腎不全患者
腎クリアランスが低下しているために、主代謝物（グルクロン酸抱合体）の血漿中濃度が健康成人よりも高くなることがある。
[16.6.1参照]
- 9.3 肝機能障害患者
減量を考慮すること。肝機能障害の程度に応じて本剤のクリアランスが低下し、消失半減期が延長することがある。
[16.6.2参照]
- 9.5 妊婦
- * 9.5.1 以下の報告を考慮し、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
- ・海外での複数のプロスペクティブ調査において、妊娠第1三半期に本剤を単独投与された総計2000例以上の妊婦の情報が収集されている。本剤使用による大奇形発現リスクの実質的な増加は認められていないが、いくつかの妊娠調査において孤発性の口蓋口唇裂奇形発現リスクの増加が報告されている。ケースコントロール研究においては、他の奇形と比較して、本剤の使用に伴う口蓋口唇裂の発現リスクが高いとの結果は得られていない。本妊娠調査のデータは、多剤併用療法時の先天異常発現のリスクに対する本剤の影響について評価するのに十分なものではない。
 - ・動物（ラット）において本剤の胎児への移行が認められたとの報告がある。
 - ・動物を用いた生殖発生毒性試験において催奇形性作用は認められなかったが、本剤はジヒドロ葉酸還元酵素に対し弱い阻害作用を有するため、妊娠中に本剤を投与した場合、胎児奇形を誘発する危険性が考えられる。また、ラットでヒト最大用量である400mg/日の0.12倍以上の投与量〔体表面積換算（mg/m²）に基づく〕において母動物の一般状態の悪化に関連した胎児体重の低値、着床後胚・胎児死亡率及び死産児数の増加、胎児骨格変異の発現頻度増加、出生児における神経行動学的異常、出生児回収率（哺育中の巣から出生児を離し、5分以内に母動物が巣内に出生児を連れ戻す）の低下又は出生後の生存率低下がみられた。
- 9.5.2 妊娠により本剤の血中濃度や治療効果に影響がみられる可能性があるため（妊娠中に本剤の血中濃度が低下したという報告がある）、妊婦に対し本剤を投与する場合には、患者の状態等に十分注意すること。

- 9.6 授乳婦
本剤投与中は授乳を避けさせること。本剤はヒト乳汁中へ移行し、授乳中の乳児における血中濃度は、授乳中の女性の血中濃度の最大約50%に達したとの報告がある¹⁾。また、授乳されている新生児、乳児において、無呼吸、傾眠、体重増加不良等を起こすことが報告されている。
- 9.7 小児等
- 〈効能共通〉
- 9.7.1 重篤な皮膚障害の発現率は、小児において高いことが示されている。
[1.3、8.1参照]
- 9.7.2 小児において、発疹の初期徴候は感染と誤診されやすいので、本剤投与開始8週間以内に発疹及び発熱等の症状が発現した場合には特に注意すること。
- 〈各種てんかんの治療〉
- 9.7.3 低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児、及び定型欠神発作以外の単剤療法に対する国内臨床試験は実施していない。
[7.5参照]
- 〈双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制〉
- 9.7.4 小児及び18歳未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に、生理機能が低下している。
10. 相互作用
ラモトリギンは主としてグルクロン酸転移酵素（主にUGT1A4）で代謝される。
[16.4参照]
- 10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

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

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

11.1.2 薬剤性過敏症症候群（頻度不明）

発疹、発熱等が初期にみられることがあり、更にリンパ節腫脹、顔面浮腫、血液障害（好酸球増多、白血球増加、異型リンパ球の出現）及び臓器障害（肝機能障害等）の種々の全身症状があらわれることがある。薬剤性過敏症症候群の徴候又は症状²⁾は遅発性に発現する。薬剤性過敏症症候群の徴候が認められた場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。また、ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがある。なお、過敏症の初期症状は、発疹を伴わないこともあるので、発疹以外の症状（発熱又はリンパ節腫脹等）の発現にも注意が必要である。[1.2参照]

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

11.1.1.4 血球貪食症候群（頻度不明）

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

11.1.1.5 肝炎、肝機能障害及び黄疸（0.1%）

11.1.1.6 無菌性髄膜炎（頻度不明）

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

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
皮膚	発疹		脱毛	
全身症状			発熱、疲労、疼痛	
精神神経系	傾眠（15%）、めまい	頭痛、不眠、不安・焦燥・興奮、てんかん発作回数の増加	易刺激性、運動障害、失調、振戦、幻覚、眼振、攻撃性	平衡障害、チック、錯乱、パーキンソン症状の悪化、錐体外路症状、舞蹈病アテトーゼ、悪夢

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
消化器	胃腸障害（嘔気・嘔吐、下痢等）	食欲不振		
肝臓	肝機能検査値異常			
血液		白血球減少、好中球減少、貧血	血小板減少、リンパ節症	低ガンマグロブリン血症
眼		複視	霧視、結膜炎	
筋骨格系			背部痛、関節痛	
その他				ループス様反応

＊＊13. 過量投与

13.1 症状

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6～3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。[8.2-8.4、9.1.1参照]

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人

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

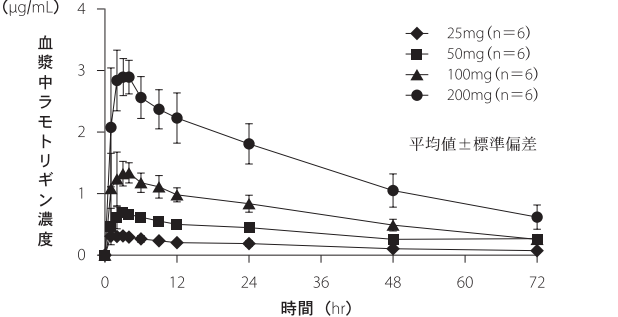


図1 健康成人にラモトリギン25～200mgを単回経口投与した時の血漿中濃度推移

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

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

平均値±標準偏差

＊＊16.1.2 てんかん患者

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

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

表2 成人患者における血中濃度

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

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

表3 小児患者における血中濃度

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

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

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

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

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

16.2.2 生物学的利用率

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

16.3 分布

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

16.4 代謝

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

16.5 排泄

健康成人6例に¹⁴C-ラモトリギン240mg（15 μ Ci）を単回経口投与した時、投与後168時間までに糞中に約2%、尿中に約94%が排泄された。尿中へは

主にラモトリギン-N2-グルクロン酸抱合体（約71%）として排泄され、以下未変化体（10%）、ラモトリギン-N5-グルクロン酸抱合体（5～10%）及びラモトリギン-N2-メチル体（0.14%）の順であった（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

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

16.6.2 肝機能障害患者

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

表4 肝機能障害患者におけるラモトリギンの薬物動態パラメータ

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

中央値（範囲）

16.6.3 高齢者

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

16.7 薬物相互作用

16.7.1 本剤のグルクロン酸抱合における併用薬剤の影響

[6.、7.2、7.3、10.2参照]

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

16.7.2 他剤との併用試験

(1) バルプロ酸ナトリウム

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

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

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

平均値±標準偏差

(2) リファンピシン

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

(3) ロピナビル・リトナビル配合剤

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

(4) アタザナビル+リトナビル

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

(5) リスペリドン

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

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

健康成人女性に本剤300mgと経口避妊薬を併用した時、血漿中ラモトリギンのAUC₀₋₂₄及びCmaxは本剤の単独投与時のそれぞれ48%及び61%であり、経口避妊薬との併用により血漿中ラモトリギン濃度は明らかに低下した。経口避妊薬休業期間（7日間）では、本剤の血中濃度が徐々に上昇し、休業終了時には経口避妊薬服用期間と比較して平均約2倍となった。また、レボノルゲストレルのAUC₀₋₂₄及びCmaxは経口避妊薬単独投与時のそれぞれ81%及び88%であった。一方、エチニルエストラジオールのAUC₀₋₂₄は経口避妊薬単独投与時の93%であったが、Cmaxに違いはみられなかった（外国人データ）。[10.2参照]

(7) オランザピン

健康成人男性に本剤200mg（1日1回）とオランザピン15mg（1日1回）を反復投与した時の定常状態（56日目）におけるラモトリギンのAUC₀₋₂₄及びCmaxはラモトリギン単独投与時のそれぞれ76%及び80%に低下した。またラモトリギン併用投与時のオランザピンのAUC₀₋₂₄及びCmaxの幾何平均値はオランザピン単独投与時と同程度であった（外国人データ）。[6.、7.2参照]

(8) ゾニサミド

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

(9) ガバペンチン

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

(10) トピラマート

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

(11) レベチラセタム

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

(12) ペランパネル

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

(13) ラコサミド

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

(14) プレガバリン

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

(15) シメチジン

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

(16) リチウム

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

(17) アリピプラゾール

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

16.7.3 *In vitro*試験

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈各種てんかんの治療〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（成人、単剤療法）

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

発作型	評価例数	発作消失維持例	発作消失維持率 ^{③)} (%) [95%信頼区間]
すべての発作型	65	28	43.1 [30.85,55.96]
部分発作	55	22	40.0 [27.02,54.09]
強直間代発作	10	8	80.0 [44.39,97.48]

注）維持療法期に発作消失が維持された症例数/本剤投与症例数
維持投与期を終了した後の継続投与期（24週間）における発作消失維持率は、下表のとおりであった。なお、継続投与期は日本のみで実施された。

発作型	評価例数	発作消失維持例	発作消失維持率 ^{③)} (%) [95%信頼区間]
すべての発作型	19	16	84.2 [60.42,96.62]
部分発作	13	12	92.3 [63.97,99.81]
強直間代発作	6	5	83.3 [35.88,99.58]

注）継続投与期に発作消失が維持された症例数/本剤投与症例数
副作用発現頻度は、31%（20/65例）であった。主な副作用は、発疹15%（10/65例）、頭痛、めまい、及び胃腸障害各3%（2/65例）であった（承認時）。

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（小児、単剤療法）

小児における定型欠神発作を有する新たに診断された4歳から12歳のてんかん患者（未治療）20例（日本人16例）を対象に、日本及び韓国において単剤投与による非対照非盲検試験²⁸⁾を実施した。維持用量は発作の状態や安全性を考慮して1.2～10.2mg/kg/日又は400mg/日（いずれか低い用量）^{③)}の範囲内で増減可能とした。

維持療法期終了時（維持療法期における12週時）においてHV-EEGにより定型欠神発作の消失が確認された被験者数は、治験薬投与症例数20例中7例であり、その割合（95%信頼区間）は、35.0（15.39～59.22）%であった。維持療法期を終了した後の継続投与期12週時において、HV-EEGにより定型欠神発作の消失が確認された被験者数は、継続投与期に移行した7例中6例であり、その割合（95%信頼区間）は85.7（42.13～99.64）%であった。副作用発現頻度は、35%（7/20例）であった。その内訳は、発疹25%（5/20例）、肝機能検査値異常及び頭痛各5%（1/20例）であった（承認時）。

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

17.1.3 海外第Ⅲ相試験（小児及び成人、単剤療法）

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

	本剤100mg/日群	本剤200mg/日群	カルバマゼピン群
評価例数	115	111	117
発作消失維持例	59	67	64
発作消失維持率 ^{③)} (%) [95%信頼区間]	51.3 [41.81,60.73]	60.4 [50.63,69.52]	54.7 [45.23,63.92]

注）維持投与期に発作消失が維持された症例数/本剤投与症例数
本剤群における副作用発現頻度は、26%（58/226例）であった。

17.1.4 国内第Ⅲ相試験（成人、併用療法）

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

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

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

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

17.1.5 国内第Ⅲ相試験（小児、併用療法）

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

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

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

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

17.1.6 海外臨床試験（成人、併用療法）

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

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

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

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

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

注1) プラセボとの差

注2) バルプロ酸ナトリウム併用の場合

***：p<0.001

17.1.7 海外臨床試験（小児、併用療法）

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

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

**：p<0.01

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

17.1.8 海外臨床試験（小児及び成人、併用療法）

Lennox-Gastaut症候群（3～25歳）における全般発作に対するAdd-on投与による二重盲検並行群間比較試験³⁵⁾ を実施した。本剤の維持用量をバルプロ酸ナトリウム併用患者には約5mg/kg/日（最大200mg/日）、バルプロ酸ナトリウム非併用患者には約15mg/kg/日（最大400mg/日）、維

持用量期間10週間と設定して実施した結果、本剤群における発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった。

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

*：p<0.05

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

17.1.9 海外臨床試験（小児及び成人、併用療法）

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

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

**：p=0.006

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

〈双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制〉

17.1.10 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（成人）

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

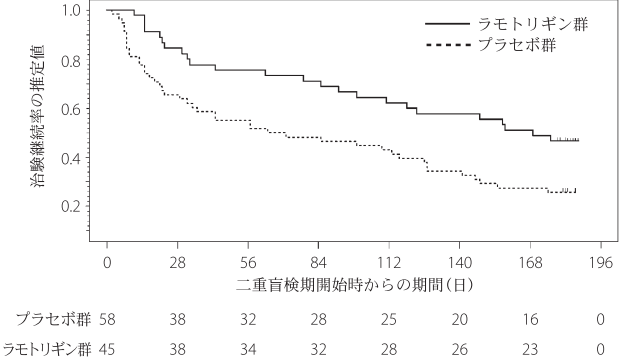


図1 第Ⅱ/Ⅲ相試験におけるTWSのKaplan-Meier曲線

表1 第Ⅱ/Ⅲ相試験におけるTWS

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

n/c：算出不能

注) ログランク検定

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

17.1.11 国内長期投与試験（成人）

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

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

平均値±標準偏差

注1) 対象疾患の重症度

注2) ハミルトンうつ病評価尺度（17項目）

注3) ヤング躁病評価尺度

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

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

17.3 その他

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

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

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

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

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

17.3.3 海外臨床試験における重篤な皮膚障害の発現率（小児及び成人）

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

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

注) 国内承認用量（初回用量及びその後の漸増用量）

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

18.2 抗痙攣作用

各種てんかん動物モデルにおいて抗痙攣作用を示すことが報告されている。

18.2.1 マウス及びラットの最大電撃痙攣を抑制する⁴³⁾。

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

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

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

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

18.2.6 ラットにおける協調性運動障害作用は弱く、治療係数（協調性運動障害を示すED₅₀値/抗痙攣作用のED₅₀値の比）は、フェントインやジアゼパムよりも高い値を示す⁵⁰⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

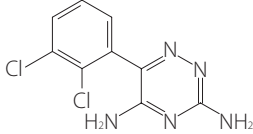
一般的名称：ラモトリギン（Lamotrigine）

化学名：3,5-Diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-triazine

分子式：C₉H₇Cl₂N₅

分子量：256.09

化学構造式：



性状：白色～微黄白色の粉末である。

分配係数：0.4（pH1.2、1-オクタノール／水系）

8.0（pH6.0、1-オクタノール／水系）

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈ラミクタール錠小児用2mg〉

140錠 [14錠（PTP）×10]

〈ラミクタール錠小児用5mg〉

140錠 [14錠（PTP）×10]

〈ラミクタール錠25mg〉

140錠 [14錠（PTP）×10]

〈ラミクタール錠100mg〉

140錠 [14錠（PTP）×10]

23. 主要文献

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

24. 文献請求先及び問い合わせ先

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂1-8-1

カスタマー・ケア・センター

TEL：0120-561-007（9：00～17：45/土日祝日及び当社休業日を除く）

FAX：0120-561-047（24時間受付）

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

グラクソ・スミスクライン 株式会社

東京都港区赤坂 1-8-1
<http://jp.gsk.com>

処方箋医薬品^{注)}

抗てんかん剤、躁病・躁状態治療剤、片頭痛治療剤

日本薬局方 バルプロ酸ナトリウム錠

デパケン[®]錠 100mg

デパケン[®]錠 200mg

Depakene[®] Tablets

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

	錠100mg	錠200mg
承認番号	22400AMX00867	22400AMX00868
販売開始	1981年9月	1975年3月

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

〈効能共通〉

- 2.1 重篤な肝障害のある患者[9.3.1参照]
- 2.2 カルバペネム系抗生物質を投与中の患者[10.1参照]
- 2.3 尿素サイクル異常症の患者[重篤な高アンモニア血症があらわれることがある。]

〈片頭痛発作の発症抑制〉

- 2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	デパケン錠100mg	デパケン錠200mg
有効成分	1錠中1日局バルプロ酸ナトリウム100mg	1錠中1日局バルプロ酸ナトリウム200mg
添加剤	エチルセルロース、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ、カルメロースカルシウム、グリセリン脂肪酸エステル、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース(置換度タイプ：2910)、D-マンニトール	

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

- 各種てんかん(小発作・焦点発作・精神運動発作ならびに混合発作)およびてんかんに伴う性格行動障害(不機嫌・易怒性等)の治療
- 躁病および躁うつ病の躁状態の治療
- 片頭痛発作の発症抑制

5. 効能又は効果に関連する注意

〈片頭痛発作の発症抑制〉

- 5.1 本剤は、片頭痛発作の急性期治療のみでは日常生活に支障をきたしている患者にのみ投与すること。
- 5.2 本剤は発現した頭痛発作を緩解する薬剤ではないので、本剤投与中に頭痛発作が発現した場合には必要に応じて頭痛発作治療薬を頓用させること。投与前にこのことを患者に十分に説明しておくこと。

6. 用法及び用量

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

通常1日量バルプロ酸ナトリウムとして400～1,200mgを1日2～3回に分けて経口投与する。

ただし、年齢・症状に応じ適宜増減する。

〈片頭痛発作の発症抑制〉

通常1日量バルプロ酸ナトリウムとして400～800mgを1日2～3回に分けて経口投与する。

なお、年齢・症状に応じ適宜増減するが、1日量として1,000mgを超えないこと。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈躁病および躁うつ病の躁状態の治療〉

バルプロ酸の躁病および躁うつ病の躁状態に対する、3週間以上の長期使用については、国内外の臨床試験で明確なエビデンスは得られていない^{1,2)}。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 重篤な肝障害(投与初期6ヵ月以内に多い)があらわれることがあるので、投与初期6ヵ月間は定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。その後も連用中は定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。[11.1.1参照]
- 8.2 高アンモニア血症を伴う意識障害があらわれることがあるので、定期的にアンモニア値を測定するなど観察を十分に行うこと。[11.1.2参照]
- 8.3 連用中は定期的に腎機能検査、血液検査を行うことが望ましい。[11.1.3、11.1.5参照]
- 8.4 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

〈各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害の治療〉

- 8.5 連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。[9.1.4、9.8.2参照]

〈片頭痛発作の発症抑制〉

- 8.6 患者の日常生活への支障がなくなったら一旦本剤の投与を中止し、投与継続の必要性について検討すること。症状の改善が認められない場合には、漫然と投与を継続しないこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等の患者

〈効能共通〉

- 9.1.1 薬物過敏症の既往歴のある患者
- 9.1.2 自殺企図の既往及び自殺念慮のある躁病及び躁うつ病の躁状態の患者
自殺企図や自殺念慮が悪化するおそれがある。[15.1参照]
- 9.1.3 尿素サイクル異常症が疑われる患者
以下のような患者においては、本剤投与前にアミノ酸分析等の検査を考慮するとともに、本剤投与中は、アンモニア

値の変動に注意し、十分な観察を行うこと。重篤な高アンモニア血症があらわれるおそれがある。[11.1.2参照]

- ・原因不明の脳症若しくは原因不明の昏睡の既往のある患者
- ・尿素サイクル異常症又は原因不明の乳児死亡の家族歴のある患者

〈各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害の治療〉

9.1.4 虚弱者

投与を中止する場合には、徐々に減量するなど特に注意すること。[8.5参照]

* 9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎機能障害患者

蛋白結合率の低下等の要因により、遊離型薬物濃度が上昇するおそれがある。

9.2.2 血液透析患者

血液透析による本剤の除去や蛋白結合能の変化により遊離型薬物濃度が低下するおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

投与しないこと。肝障害が強くあらわれ致死的になるおそれがある。[2.1参照]

9.3.2 肝機能障害又はその既往歴のある患者(重篤な肝障害のある患者を除く)

肝機能障害が強くあらわれるおそれがある。[11.1.1参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性に使用する場合には、本剤による催奇形性について十分に説明し、本剤の使用が適切であるか慎重に判断すること。本剤で催奇形性が認められている。[9.5.4、9.5.8参照]

9.5 妊婦

〈片頭痛発作の発症抑制〉

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。[2.4参照]

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

9.5.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。

9.5.3 妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合、可能な限り単独投与することが望ましい。他の抗てんかん剤(特にカルバマゼピン)と併用時に、奇形を有する児を出産した例が本剤単独投与時と比較して多いとの疫学的調査報告がある。

〈効能共通〉

9.5.4 二分脊椎児を出産した母親の中に、本剤の成分を妊娠初期に投与された例が対照群より多いとの疫学的調査報告があり、また、本剤の成分を投与された母親に、心室中隔欠損等の心奇形や多指症、口蓋裂、尿道下裂等の外表奇形、その他の奇形を有する児を出産したとの報告がある。また、特有の顔貌(前頭部突出、両眼離開、鼻根偏平、浅く長い人中溝、薄い口唇等)を有する児を出産したとの報告がある。[9.4参照]

9.5.5 妊娠中の投与により、新生児に呼吸障害、肝障害、低フィブリノーゲン血症、低血糖、退薬症候(神経過敏、過緊張、痙攣、嘔吐)等があらわれるとの報告がある。

9.5.6 海外で実施された観察研究において、妊娠中に抗てんかん薬を投与されたてんかん患者からの出生児224例を対象に6歳時の知能指数(IQ) [平均値(95%信頼区間)]を比較した結果、本剤を投与されたてんかん患者からの出生児のIQ[98(95-102)]は、ラモトリギン[108(105-111)]、フェニトイン[109(105-113)]、カルバマゼピン[106(103-109)]を投与されたてんかん患者からの出生児のIQと比較して低かったとの報告がある。なお、本剤の投与量が1,000mg/日(本研究における中央値)未満の場合は[104(99-109)]、1,000mg/日を超える場合は[94(90-99)]であった³⁾。

9.5.7 海外で実施された観察研究において、妊娠中に本剤を投与された母親からの出生児508例は、本剤を投与されていない母親からの出生児655,107例と比較して、自閉症発症リスクが高かったとの報告がある[調整ハザード比:2.9(95%信頼区間:1.7-4.9)]⁴⁾。

9.5.8 動物実験(マウス)で、本剤が葉酸代謝を阻害し、新生児の先天性奇形に関与する可能性があるとの報告がある⁵⁾。[9.4参照]

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。ヒト母乳中へ移行することがある。

9.7 小児等

〈効能共通〉

9.7.1 低出生体重児又は新生児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

〈片頭痛発作の発症抑制〉

9.7.2 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

〈効能共通〉

9.8.1 用量に留意して慎重に投与すること。本剤は、血漿アルブミンとの結合性が強いが、高齢者では血漿アルブミンが減少していることが多いため、遊離の薬物の血中濃度が高くなるおそれがある。

〈各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害の治療〉

9.8.2 投与を中止する場合には、徐々に減量するなど特に注意すること。[8.5参照]

〈片頭痛発作の発症抑制〉

9.8.3 高齢者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルバペネム系抗生物質 パニペネム・ベタミプロン (カルベニン) メロペネム水和物 (メロベン) イミペネム水和物・シラスタチン (チエナム) * レレバクタム水和物・イミペネム水和物・シラスタチン (レカルブリオ) ピアペネム (オメガシン) ドリペネム水和物 (フィニバックス) テビペネム ピボキシ シル (オラベネム) [2.2参照]	てんかんの発作が再発することがある。	バルプロ酸の血中濃度が低下する。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルビツール酸剤 フェノバルビタール等	バルプロ酸の作用が減弱、左記薬剤の作用が増強することがある。	左記薬剤がバルプロ酸の代謝を誘導し、バルプロ酸の血中濃度が低下する。また、左記薬剤の血中濃度を上昇させる ⁶⁾ 。
フェニトイン カルバマゼピン	バルプロ酸の作用が減弱、左記薬剤の作用が増強又は減弱することがある。	左記薬剤がバルプロ酸の代謝を誘導し、バルプロ酸の血中濃度が低下する。また、左記薬剤の血中濃度を上昇又は低下させる ⁶⁾ 。
エトスクシミド アミトリプチリン ノルトリプチリン	左記薬剤の作用が増強することがある。	左記薬剤の血中濃度を上昇させる。
クロバザム	バルプロ酸の作用が増強されることがある。	機序は不明であるが、バルプロ酸の血中濃度が上昇する。
ラモトリギン	左記薬剤の消失半減期が約2倍延長するとの報告がある。	肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。
* * ロラゼパム	左記薬剤の消失半減期が延長することがある。	肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
* *	グルクロン酸抱合を誘導する薬剤 リトナビル ニルマトレルビル・リトナビル ロピナビル・リトナビル配合剤等	バルプロ酸の作用が減弱することがある。	肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。
	ベンゾジアゼピン系薬剤 ジアゼパム等 ワルファリン	左記薬剤の作用が増強することがある。	遊離型の左記薬剤の血中濃度を上昇させる。
	サリチル酸系薬剤 アスピリン等	バルプロ酸の作用が増強されることがある。	遊離型バルプロ酸濃度が上昇する。また、バルプロ酸の代謝が阻害される。
	エリスロマイシン シメチジン	バルプロ酸の作用が増強されることがある。	左記薬剤が肝チトクロームP-450による薬物代謝を抑制し、バルプロ酸の血中濃度が上昇する。
	クロナゼパム	アブサンス重積(欠神発作重積)があらわれたとの報告がある。	機序は不明である。

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 劇症肝炎等の重篤な肝障害、黄疸、脂肪肝等(いずれも頻度不明)
肝障害とともに急激な意識障害があらわれることがある。

[8.1、9.3.2参照]

11.1.2 高アンモニア血症を伴う意識障害(頻度不明)

[8.2、9.1.3参照]

11.1.3 溶血性貧血、赤芽球癆、汎血球減少、重篤な血小板減少、顆粒球減少(いずれも頻度不明)

[8.3参照]

11.1.4 急性膵炎(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。

11.1.5 間質性腎炎、ファンコニー症候群(いずれも頻度不明)
[8.3参照]

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

11.1.7 過敏症症候群(頻度不明)

初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

11.1.8 脳の萎縮、認知症様症状、パーキンソン様症状(いずれも頻度不明)

認知症様症状として健忘、見当識障害、言語障害、寡動、知能低下、感情鈍麻等があらわれることがある。パーキンソン様症状として静止時振戦、硬直、姿勢・歩行異常等があらわれることがある。なお、これらの症状が発現した例では中止により、ほとんどが1～2ヵ月で回復している。

11.1.9 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の上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.10 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)(頻度不明)

低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム量の増加、高張尿等があらわれた場合には、水分摂取の制限等の適切な処置を行うこと。

11.1.11 間質性肺炎、好酸球性肺炎(いずれも頻度不明)

咳嗽、呼吸困難、発熱等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺炎、好酸球性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	5%以上 ^{注1)}	0.1～5%未満 ^{注1)}	0.1%未満 ^{注1)}	頻度不明
血液			白血球減少	貧血、好酸球増多、血小板凝集能低下、低フィブリノーゲン血症
精神神経系	傾眠	失調、頭痛、不眠、不穏、視覚異常	感覚変化	振戦、めまい、抑うつ
消化器		悪心・嘔吐、食欲不振、胃部不快感、便秘	口内炎、下痢	食欲亢進、腹痛
肝臓				AST上昇、ALT上昇、Al-P上昇
皮膚			脱毛	
過敏症		発疹		
泌尿器		夜尿・頻尿		血尿、尿失禁
* *	生殖器		月経異常(月経不順、無月経)	多嚢胞性卵巣、精子数減少 ^{注2)} 、精子運動性低下 ^{注2)}
		倦怠感、鼻血	口渇、浮腫、発熱	高アンモニア血症、歯肉肥厚、体重増加、カルニチン減少
	その他			

注1)発現頻度は副作用頻度調査を含む。

* 注2)本剤の投与中止後に、改善されたとの報告がある。

13. 過量投与

13.1 症状

誤飲や自殺企図による過量服用により意識障害(傾眠、昏睡)、痙攣、呼吸抑制、高アンモニア血症、脳水腫を起こした例が報告されている。外国では死亡例が報告されている。

13.2 処置

下剤、活性炭投与を行い、尿排泄を促進させる。また、必要に応じて直接血液灌流、血液透析を行う。ナロキシソンの投与が有効であったとする報告がある。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

本剤は一包化調剤を避けること。[20.参照]

14.2 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

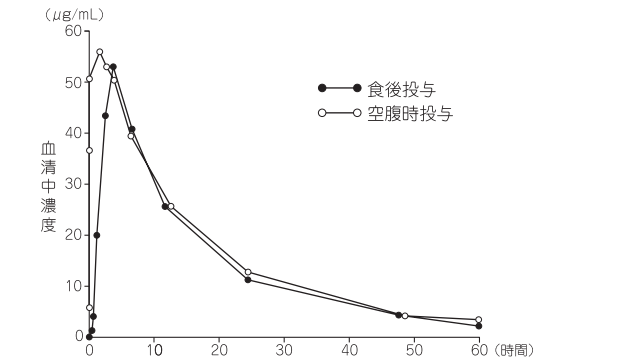
海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く(抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%)、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1,000人あたり1.9人多いと計算された(95%信頼区間：0.6-3.9)。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1,000人あたり2.4人多いと計算されている。[9.1.2参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人8例にデパケン錠600mg(200mgを1回3錠)を単回経口投与したときの血清中バルプロ酸濃度の推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった⁷⁾。[16.2.2参照]



健康成人に単回経口投与したときの血清中濃度推移

健康成人に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

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

注) V_d、K_{el}より算出 mean±S.D., n=8

16.1.2 クリアランス

バルプロ酸の吸収率を100%と仮定したとき、全身クリアランスは外国人健康成人(16～60歳)で6～8mL/h/kg、外国人小児てんかん患者(3～16歳)で13～18mL/h/kgとの報告がある⁸⁾。外国人高齢者では、全身クリアランスは成人と差はないが、遊離型のクリアランスは低下するとの報告がある⁹⁾。バルプロ酸の全身クリアランスは主に肝固有クリアランスと血漿蛋白非結合率の影響を受ける^{8,10)}。

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

バルプロ酸のバイオアベイラビリティは剤形の違いによらず約100%との報告がある¹¹⁾。

16.2.2 食事の影響

健康成人8例にデパケン錠600mg(200mgを1回3錠)を空腹時及び食後に単回経口投与したとき、空腹時投与と比べて食後投与では吸収速度定数及びC_{max}の有意な低下、t_{max}の有意な延長が認められた⁷⁾。[16.1.1参照]

16.3 分布

16.3.1 体組織への分布

ラットに¹⁴C-バルプロ酸ナトリウム(100mg/kg)を経口投与したとき、投与30分後の体組織への分布は胃>小腸>肝臓>大腸>腎臓>肺>脳>心臓>辜丸>骨の順であった¹²⁾。

16.3.2 血液－脳関門通過性

手術前の外国人脳腫瘍患者9例にバルプロ酸ナトリウム(600～1,600mg/日)を投与したとき、脳内濃度は、血漿中濃度の6.8～27.9%であった¹³⁾。

16.3.3 血液－胎盤関門通過性

妊娠中のてんかん患者4例にバルプロ酸ナトリウム(600～1,200mg/日)を経口投与したとき、臍帯血中濃度は、母体血漿中濃度の1.7倍であった¹⁴⁾。

16.3.4 母乳中への移行性

授乳期の患者2例にバルプロ酸ナトリウム(1,000～1,400mg/日)を投与したとき、母乳中濃度は、血中濃度の3～6%であった¹⁵⁾。

16.3.5 髄液への移行性

てんかん患者3例にデパケン錠を経口投与したとき、髄液中濃度は、血清中濃度の12%であった¹⁶⁾。

* ** 16.3.6 蛋白結合率

バルプロ酸の血漿蛋白結合率は90%超であり、総血清中濃度がおよそ100µg/mL以上では結合が飽和するとの報告がある^{11,17)}。蛋白結合率が低下した場合、定常状態では平均総血漿中濃度は低下すると考えられるが、平均遊離型濃度は低下しないとされている^{10,18)}。

蛋白結合率(in vitro)

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

平衡透析法による

mean±S.D.

16.3.7 分布容積

バルプロ酸の分布容積は0.1～0.4L/kgであり、ほぼ細胞外液に相当するとの報告がある¹¹⁾。

16.4 代謝

バルプロ酸の大半は肝臓で代謝され、ヒトでは主に、グルクロン酸抱合、β-酸化、ω、ω₁及びω₂-酸化を受けることが報告されている¹¹⁾。関与する代謝酵素の割合はチトクロームP-450(CYP)が^a10%、グルクロン酸転移酵素(UGT)が^a40%、β-酸化が^a30～35%程度であることが報告されている⁶⁾。4-en体の生成には主にCYP2A6、2B6、2C9分子種が、バルプロ酸のグルクロン酸抱合体の生成にはUGT2B7分子種が関与することが報告されている^{19,20)}(in vitro)。

16.5 排泄

健康成人6例を対象にデパケン錠を600mg単回経口投与したとき、尿中への総排泄量は投与後5日以内に投与量の約60%(バルプロ酸当量)であった。尿中へは主に3-keto体として排泄され、以下バルプロ酸のグルクロン酸抱合体、3-OH体、2-propyl-glutaric acid、4-OH体、5-OH体、4-keto体、cis-2-en体、trans-2-en体の順であり、未変化体、3-en体、4-en体はほとんど排泄されなかった²¹⁾。なお、バルプロ酸の未変化体の尿中排泄率は1～3%との報告がある²²⁾。

16.8 その他

16.8.1 有効血中濃度

〈各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害の治療〉

(1) 有効血中濃度は40～120µg/mLと報告されているが、各種の報告があり、その下限は50µg/mLを示唆する報告や上限は150µg/mLとする報告もある。

〈躁病および躁うつ病の躁状態の治療〉

(2) 有効血中濃度は40～120µg/mLと報告されているが、各種の報告があり、その下限は50µg/mLを示唆する報告や上限は150µg/mLとする報告もある。急性期治療を目的としているため、原則的に血中濃度モニタリングは必須ではないが、本剤の用量増減時に臨床状態の変化があった場合や、予期した治療効果が得られない場合等には、必要に応じ血中濃度モニタリングを行い、用量調整することが望ましい。

〈片頭痛発作の発症抑制〉

(3) 有効血中濃度が明確になっていないため、原則的に血中濃度モニタリングは必須ではないが、本剤の用量増減時に臨床状態の悪化があった場合等には、必要に応じ血中濃度モニタリングを行い、用量調整することが望ましい。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害の治療〉

17.1.1 国内臨床試験(錠剤、シロップによる)

国内における2種の二重盲検比較試験を含む臨床試験において、効果判定対象例1,301例での臨床成績の概要は以下のとおりであった^{23,24)}。

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

注) 混合発作、脳波異常、てんかんに伴う性格・行動障害、自律神経発作等

〈躁病および躁うつ病の躁状態の治療〉

17.1.2 海外二重盲検比較試験

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

17.1.3 海外二重盲検比較試験

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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤の投与により脳内GABA濃度、ドパミン濃度の上昇とともに、セロトニン代謝が促進されることが認められている。これらの事実から、本剤の抗てんかん作用は神経伝達物質の作用を介した脳内の抑制系の賦活作用に基づくと推定されている²⁵⁾。抗躁作用及び片頭痛発作の発症抑制作用についてもGABA神経伝達促進作用が寄与している可能性が考えられている^{26,27)}。

18.2 薬理作用

18.2.1 各種誘発痙攣に対する作用

最大電撃痙攣(マウス、ラット、ウサギ)、ストリキニーネ痙攣(マウス)、ピクロトキシン痙攣(マウス)、聴原発作(ラット)、無酸素痙攣(マウス)、ペンテトラゾール痙攣(マウス、ウサギ)、バメグライド痙攣(マウス)を抑制する²⁸⁻³⁰⁾。

18.2.2 全般てんかんモデルに対する作用

全般てんかんモデルの光誘発痙攣(ヒヒ)、聴原発作(マウス)を抑制する³¹⁻³³⁾。

18.2.3 部分てんかんモデルに対する作用

部分てんかんモデルのKindling痙攣(ネコ)を抑制する³⁴⁾。

18.2.4 海馬後放電及び扁桃核の発作性放電に及ぼす影響

海馬後放電及び扁桃核の発作性放電を抑制する(ウサギ)²⁸⁾。

18.2.5 中脳網様体刺激による筋肉微細振動の増強効果に及ぼす影響

中脳網様体刺激による筋肉微細振動の増強効果を鋭敏に抑制する(ウサギ)²⁸⁾。

18.2.6 躁病の動物モデルに対する作用

躁病の動物モデルと考えられる、デキサンフェタミンとクロロジアゼポキシドとの併用投与により生じる自発運動亢進作用を有意に抑制する(マウス、ラット)³⁵⁾。

23) 青木恭規ほか：脳と神経．1969；21：1297-1300

24) 鈴木昌樹ほか：医学のあゆみ．1972；82：470-488

25) Kukino K, et al.：Chem Pharm Bull. 1977；25：2257-2262

26) Emrich HM, et al.：Arch Psychiat Nervenkr. 1980；229：1-16

27) Cutrer FM, et al.：Br J Pharmacol. 1995；116：3199-3204

28) 君島健次郎ほか：米子医誌．1969；20：317-325

29) 石飛達男ほか：福岡医誌．1969；60：806-809

30) 周藤勝一ほか：応用薬理．1970；4：937-949

31) Patry G, et al.：Can J Physiol Pharmacol. 1971；49：568-572

32) Simler S, et al.：Biochem Pharmacol. 1973；22：1701-1708

33) Anlezark G, et al.：Biochem Pharmacol. 1976；25：413-417

34) Levie! V, et al.：Epilepsia. 1977；18：229-234

35) Cao BJ, et al.：Eur J Pharmacol. 1993；237：177-181

24. 文献請求先及び問い合わせ先

協和キリン株式会社　くすり相談窓口

〒100-0004　東京都千代田区大手町1-9-2

電話　0120-850-150

受付時間　9:00～17:30(土・日・祝日及び弊社休日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

協和キリン株式会社

東京都千代田区大手町1-9-2

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名

バルプロ酸ナトリウム(Sodium Valproate)

化学名

Monosodium 2-propylpentanoate

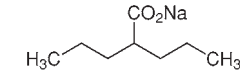
分子式

C₈H₁₅NaO₂

分子量

166.19

化学構造式



性状

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

分配係数

logP'oct=0.26

(測定法：フラスコシェイキング法、*n*-オクタノール/pH7.4緩衝溶液)

20. 取扱い上の注意

本剤は吸湿性が強いので、服用直前までPTPシートから取り出さないこと。また、保存に際してPTPシートを破損しないこと。[14.1参照]

22. 包装

〈デパケン錠100mg〉

[PTP]100錠(10錠×10)

〈デパケン錠200mg〉

[PTP]100錠(10錠×10)、1000錠(10錠×100)

23. 主要文献

- 1) Bowden CL, et al.：JAMA. 1994；271：918-924
- 2) Pope HG Jr, et al.：Arch Gen Psychiatry. 1991；48：62-68
- 3) Meador KJ, et al.：Lancet Neurol. 2013；12：244-252
- 4) Christensen J, et al.：JAMA. 2013；309：1696-1703
- 5) Delgado-Escueta AV, et al.：Neurology. 1992；42：149-160
- 6) Riva R, et al.：Clin Pharmacokinet. 1996；31：470-493
- 7) 武田明夫ほか：てんかん研究．1988；6：196-203
- 8) Levy RH, et al.：Antiepileptic Drugs. 4th ed. New York: Raven Press; 1995. p605-619
- 9) Perucca E, et al.：Br J Clin Pharmacol. 1984；17：665-669
- 10) 緒方宏泰ほか：臨床薬物動態学－薬物治療の適正化のために－．東京：丸善；2000. p125-128
- 11) Zaccara G, et al.：Clin Pharmacokinet. 1988；15：367-389
- 12) 久木野和暁ほか：久留米医学会雑誌．1971；34：369-379
- 13) Vajda FJE, et al.：Neurology. 1981；31：486-487
- 14) Ishizaki T, et al.：Pediatr Pharmacol. 1981；1：291-303
- 15) 前田共秀ほか：九州薬学会会報．1986；40：27-30
- 16) 武田明夫ほか：脳と発達．1976；8：401-408
- 17) Gómez BMJ, et al.：J Clin Pharm Ther. 1993；18：191-197
- 18) Scheyer RD, et al.：Antiepileptic Drugs. 4th ed. New York: Raven Press; 1995. p621-631
- 19) Anari MR, et al.：J Chromatogr B. 2000；742：217-227
- 20) Jin C, et al.：J Pharmacol Exp Ther. 1993；264：475-479
- 21) 龍原徹ほか：臨床薬理．1988；19：749-757
- 22) Gugler R, et al.：Eur J Clin Pharmacol. 1977；12：125-132

**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

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
承認番号	30200AMX00047	23100AMX00019
販売開始	2020年6月	2019年3月

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	無色透明の液	
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、ナトリウムチャンネル異常（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ため、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、ナトリウムチャンネル異常（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	精神病的障害、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、尋麻疹、そう痒症	血管浮腫
免疫系			薬物過敏症	
筋骨格系			筋痙攣	
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、鼻咽喉炎、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]

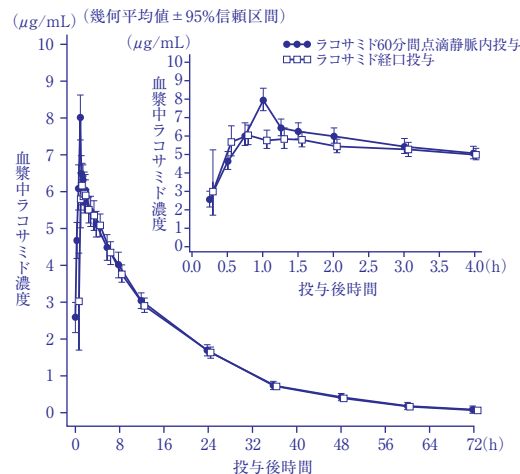
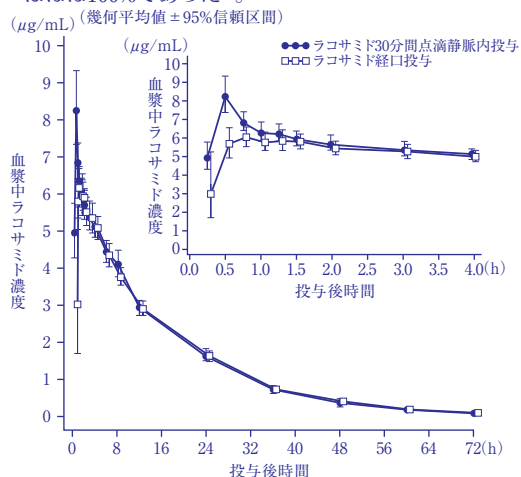
15.2.2 欠神発作モデルであるWAG/Rijラット（3、10及び30mg/kgを腹腔内投与）及びストラスプール遺伝性欠神てんかんラット（15.6及び31.2mg/kgを腹腔内投与）において、欠神発作の増悪が認められた。

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AUC₀₋₄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 ₀₋₄ (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 ₀₋₄	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 ₀₋₄	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 $[^{14}\text{C}]$ -ラコサミド100mg (40 μCi) 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AUC₀₋₄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、AUC₀₋₄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AUC₀₋₄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 ₀₋₄ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	47.0 [20.8]	59.6 [17.5]	57.6 [19.0]	74.8 [26.9]
C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	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 (%)]、AUC₀₋₄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AUC₀₋₄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 ₀₋₄ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	43.2 [20.2]	23.2 [15.1]
C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	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 ₀₋₄ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	6.63 [74.3]	3.43 [68.5]
C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	0.48 [69.5]	0.22 [69.1]

幾何平均値 [CV (%)]、AUC₀₋₄は0~24時間値、t_{max}は中央値 (範囲)

16.6.3 肝機能障害患者 (経口剤における試験成績)

肝機能が中等度に低下した成人 (Child-Pugh分類B) にラコサミド100mg/回を1日2回5日間反復経口投与したとき、健康成人に比べてラコサミドの定常状態のAUC_{0-12h}及びC_{max}はそれぞれ61%及び50%高かった。また、体重で基準化した定常状態のAUC_{0-12h}及びC_{max}はそれぞれ47%及び37%高かった。重度肝機能障害患者 (Child-Pugh分類C) での薬物動態は検討していない⁷⁾ (外国人データ)。
[2.2.7.2、9.3.1、9.3.2 参照]

定常状態の薬物動態パラメータ

肝機能	正常	Child-Pugh分類B
例数	8	8
AUC _{0-12h} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	53.3 [17.3]	85.9 [21.7]
C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	5.83 [13.3]	8.75 [18.7]
t _{max} (h)	1.5 (0.5-2.0)	1.5 (0.5-2.0)
t _{1/2} (h)	14.8 [19.7]	24.1 [23.5]

幾何平均値 [CV (%)]、t_{max}は中央値 (範囲)

16.6.4 高齢者 (経口剤における試験成績)

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

16.6.5 CYP2C19遺伝子多型 (経口剤における試験成績)

日本人及び中国人健康成人男性各18例を、CYP2C19遺伝子型に基づく代謝能分類により、急速代謝能者 (UM: CYP2C19*1/*17) 1例、高代謝能者 (EM: CYP2C19*1/*1) 17例、中間代謝能者 (IM: CYP2C19*1/*2、CYP2C19*1/*3) 10例、及び低代謝能者 (PM: CYP2C19*2/*2、CYP2C19*2/*3) 8例に分け、この集団にラコサミド100~400mgを単回経口投与したとき、ラコサミドの投与量及び体重で基準化したAUC_{0-∞}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_{0-12h}及びC_{max}に影響を及ぼさなかつ

た。健康成人男性18例に、カルバマゼピン(200mg/回、1日2回)の定常状態において、ラコサミド(200mg/回、1日2回)を併用反復経口投与したとき、ラコサミドはカルバマゼピンの定常状態のAUC_{0-12h}及びC_{max}に影響を及ぼさなかった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AUC₀₋₄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AUC₀₋₄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AUC₀₋₄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AUC₀₋₄及びC_{max}に影響を及ぼさず、プロトロンビン時間及びプロトロンビン時間の国際標準比(INR)の最大値及びAUC_{0-168h}に影響を及ぼさなかった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%レスポンスレート(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	<0.001	29.4 [18.7, 38.7]
200mg/日群	182	-3.33		
400mg/日群	179	-4.50		

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%レスポンス率は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 (%) = $100 \times [1 - \exp(\text{最小二乗平均のラコサミド群とプラセボ群の差})]$

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。

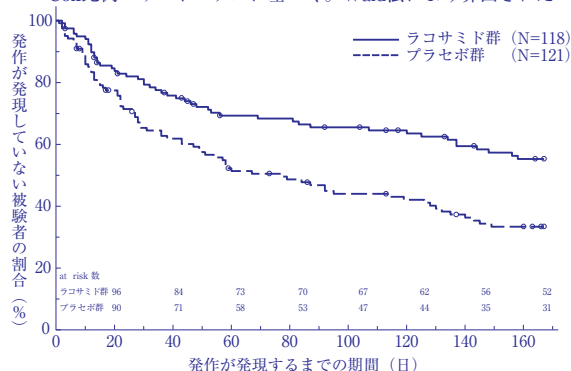
＜強直間代発作＞

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

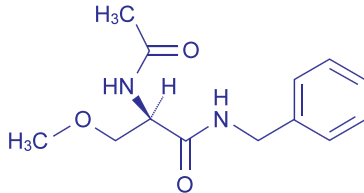
扁桃核電気刺激キンドリングラットにおいて、キンドリング形成を抑制した²⁶⁾。

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：C₁₃H₁₈N₂O₃

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



Daiichi-Sankyo

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1

抗てんかん剤

処方箋医薬品^{注)}

レベチラセタム注射液

イーケフラ®点滴静注500mg

E Kepra® for I.V. infusion

注)注意一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	イーケフラ点滴静注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	イーケフラ点滴静注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に注意すること。
- 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

- 9.5.1 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。

****9.5.2** 本剤を投与した妊婦から出生した児において、新生児薬物離脱症候群があらわれることがある。

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、齦歯	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、咽喉炎、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	

種類/頻度	3%以上	1～3%未満	1%未満	頻度不明
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} ($\mu\text{g/mL}$)	108.7[17.5]	109.0[17.3]
t _{max} (h)	0.25(0.25-0.25)	0.25(0.25-0.25)
AUC _{0-12h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	—	390.8[10.0]
AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	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}

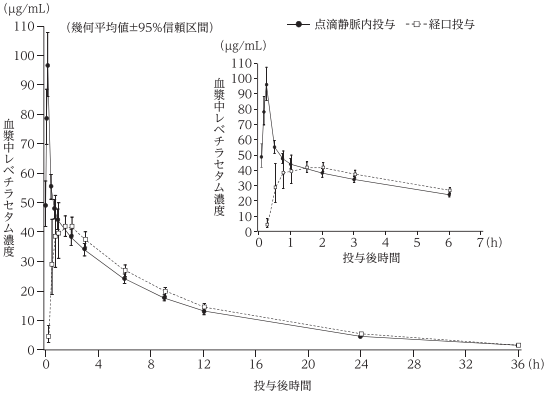
C_{max}：最高血中濃度　t_{max}：最高血中濃度到達時間

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} ($\mu\text{g/mL}$)	97.0[27.6]	58.9[37.0]	1.64(1.47-1.83)
AUC _{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	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} ($\mu\text{g/mL}$)	15.4±3.3	20.0±6.7	25.5±5.1
AUC _{tau,ss} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	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} ($\mu\text{g/mL}$)	16.0 (15.0-17.6)	18.2 (14.7-25.1)	19.3 (15.7-29.2)
AUC _{tau,ss} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	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¹⁴C-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/1.73m²)と比較して、軽度低下者(CL_{CR}：50～<80mL/min/1.73m²)では40%、中等度低下者(CL_{CR}：30～<50mL/min/1.73m²)で52%、重度低下者(CL_{CR}：<30mL/min/1.73m²)で60%低下した。レベチラセタムとucb L057の腎クリアランスはクレアチニンクリアランスと有意に相関した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/1.73m ²)	≥80	50-<80	30-<50	<30
投与量	500mg	500mg	250mg	250mg
レベチラセタム				
C _{max} (μg/mL)	22.8±6.3	16.0±4.1	11.0±2.2	9.5±3.0
t _{max} (h)	0.5(0.5-2.0)	1.0(0.5-2.0)	0.5(0.5-1.0)	0.5(0.5-1.0)
AUC _{0-t} (μg・h/mL)	167.9±27.9	250.5±41.0	171.2±27.8	215.3±41.0
t _{1/2} (h)	7.6±0.5	12.7±1.4	15.7±2.6	20.3±5.5
CL/F (mL/min/1.73m ²)	51.7±4.1	31.2±4.8	24.9±3.9	20.6±4.0
CL _R (mL/min/1.73m ²)	32.5±8.3	15.7±4.1	10.0±2.4	6.6±2.7
ucb L057				
C _{max} (μg/mL)	0.36±0.03	0.77±0.17	0.58±0.17	1.10±0.36
t _{max} (h)	5.0(2.0-8.0)	8.0(6.0-12.0)	12.0(8.0-12.0)	24.0(12.0-24.0)
AUC _{0-t} (μg・h/mL)	5.9±0.6	24.0±7.6	20.7±10.0	66.5±45.8
t _{1/2} (h)	12.4 (11.3-15.3)	19.0 (17.3-19.9)	20.3 (19.7-23.6)	26.8 (17.2-33.3)
CL _R (mL/min/1.73m ²)	251.4±35.8	111.8±43.9	88.8±44.1	31.3±11.6

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

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/1.73m ²)	10.9(9.4-13.1)	—
ダイアライザーの除去効率(%)	81.3±5.8	86.9±5.9
血液透析中の消失半減期(h)	2.3(2.1-2.6)	2.1(1.9-2.6)
血液透析クリアランス (mL/min/1.73m ²)	115.7±9.3	123.1±8.6

N=6、平均値±SD

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

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/1.73m ²) ^{a)}	93.1±13.8	120.8±11.9	99.6±13.2	63.5±13.5
レベチラセタム				
C _{max} (μg/mL)	23.1±1.2	23.6±4.9	24.7±3.3	24.1±3.8
t _{max} (h)	0.8±0.3	0.6±0.2	0.5±0.0	1.6±1.5
AUC(μg・h/mL)	234±49	224±25	262±58	595±220
t _{1/2} (h)	7.6±1.0	7.6±0.7	8.7±1.5	18.4±7.2
CL/F (mL/min/1.73m ²)	63.4±9.7	62.5±8.7	55.4±10.5	29.2±13.5

平均値±SD

a) レベチラセタム投与後の値

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、ジゴキシシン(1回0.25mgを1日1回)及びレベチラセタム1回1000mg1日2回7日間反復経口投与したとき、レベチラセタムはジゴキシシンの薬物動態パラメータに影響を及ぼさなかった。ジゴキシシンもレベチラセタムの薬物動態に影響を及ぼさなかった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%レスポナーレート(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)}	
		観察期間	評価期間	減少率(%)	[95%信頼区間] (p値)	
プラセボ群	65	2.73	2.67	6.11		
1000mg/日群	64	3.58	2.25	19.61	20.9 [10.2, 30.4] (p<0.001)	18.8 [6.0, 29.9] (p=0.006)
3000mg/日群	63	3.44	2.08	27.72	23.0 [10.7, 33.6]	

a)観察期間及び評価期間の両データが揃っている症例数

b)中央値

c)対数化調整済平均値に基づく減少率

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

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%レスポナーレートは、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⁾。

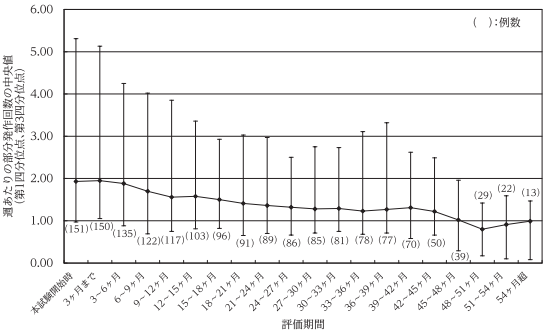
増量期間及び評価期間の副作用発現頻度は、500mg/日投与群60.6%(43/71例)、1000mg/日投与群61.4%(43/70例)、2000mg/日投与群58.6%(41/70例)、3000mg/日投与群64.3%(45/70例)であった。主な副作用は500mg/日投与群で、鼻咽頭炎14.1%(10/71例)、下痢9.9%(7/71例)、浮動性めまい7.0%(5/71例)、傾眠7.0%(5/71例)、1000mg/日投与群で、鼻咽頭炎18.6%(13/70例)、傾眠10.0%(7/70例)、2000mg/日投与群で、傾眠17.1%(12/70例)、鼻咽頭炎15.7%(11/70例)、挫

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⁾。

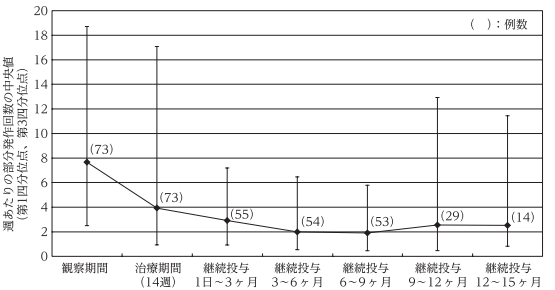
本試験に参加した被験者のうち、76例がその後計画された継続試験に移行し本試験を終了した(33～36ヵ月で1例、36～48ヵ月で47例、48ヵ月以降で28例)。



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14～42mg/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
最近でんかんと診断された小児でんかん患者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歳未満の小児で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%レスポンス率(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
レベチラセタム群	117	0.89	0.16	76.98	[44.02, 68.24] (p<0.0001)

a)Full Analysis Set

b)中央値

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

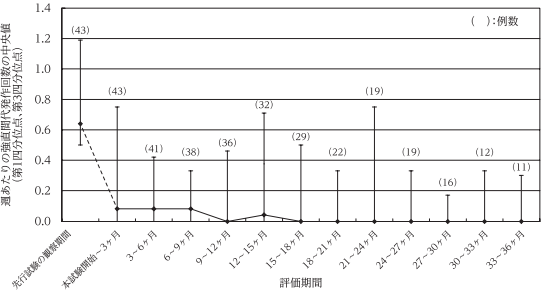
副作用発現頻度は23.8%(30/126例)であった。主な副作用は傾眠2.4%(3/126例)であった。また、主な臨床検査値異常(副作用)は、尿中蛋白陽性7.1%(9/126例)、血小板数減少4.0%(5/126例)、好中球数減少3.2%(4/126例)であった。

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歳未満の小児でんかん患者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Ca²⁺チャネル阻害³²⁾、細胞内Ca²⁺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ベンチレンテトラゾール誘発けいれんモデルなどでは、けいれん抑制作用を示さなかった³⁷⁾が、角膜電気刺激キンドリングマウス³⁷⁾、ベ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⁾、ストラスプ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

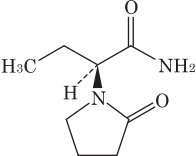
一般名

レベチラセタム[Levetiracetam(JAN)]

化学名

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

構造式



分子式

C₈H₁₄N₂O₂

分子量

170.21

融点

115～119℃

性状

白色～淡灰白色の結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、メタノール及びエタノール(99.5)に溶けやすく、2-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) Toubanc 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(2023年6月26日承認、CTD 2.7.2.2.1)
- 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) Brockmüller 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(2023年6月26日承認、CTD 2.7.6.3.1)
- * 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

貯 法：室温保存
有効期間：5年

抗てんかん剤
ペランパネル水和物製剤

習慣性医薬品^{注1)}
処方箋医薬品^{注2)}

フィコンパ[®]点滴静注用 2mg
Fycompa for intravenous infusion

承認番号	30600AMX00018000
* 販売開始	2024年 4月

注1) 注意—習慣性あり
注2) 注意—医師等の処方箋により使用すること

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2mg		
有効成分 ^{注)}	ペランパネル水和物2.16mg（ペランパネルとして2.08mg）		
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	1040mg	
	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2mg
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6mLを加えて溶かした後、生理食塩液100mLに希釈した液（0.02mg/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2mgの投与より開始し、その後2週間以上の間隔をあけて2mgずつ漸増し、維持用量は1日1回4～8mg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2mgの投与より開始し、その後1週間以上の間隔をあけて2mgずつ漸増し、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4～8mg、併用する場合の維持用量は1日1回8～12mg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2mgの投与より開始し、その後2週間以上の間隔をあけて2mgずつ漸増し、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4～8mg、併用する場合の維持用量は1日1回8～12mg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2mgの投与より開始し、その後1週間以上の間隔をあけて2mgずつ漸増し、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8mg、併用する場合の維持用量は1日1回8～12mg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2mg以下ずつ適宜増減し、1日最高8mg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2mg以下ずつ適宜増減し、1日最高12mg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2mg以下ずつ適宜増減し、1日最高12mg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2mg以下ずつ適宜増減し、1日最高12mg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)}	2mg/日	2mg/日	
漸増間隔	2週間以上	1週間以上	
漸増用量	2mg/日	2mg/日	
維持用量	4～8mg/日	4～8mg/日	8～12mg/日
最高投与量	8mg/日	12mg/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)}	2mg/日	2mg/日	
漸増間隔	2週間以上	2週間以上	
漸増用量	2mg/日	2mg/日	
維持用量	4～8mg/日	4～8mg/日	8～12mg/日
最高投与量	8mg/日	12mg/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)}	2mg/日	
漸増間隔	1週間以上	
漸増用量	2mg/日	
維持用量	8mg/日	8～12mg/日
最高投与量	12mg/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12mg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2mgより開始し、その後2週間以上の間隔をあけて2mg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2mg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8mg、中等度の肝機能障害のある患者については1日最高4mg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に注意すること。
- 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ため、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（3mg/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、10mg/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（10mg/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	

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
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、異常性感、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0.02～0.12mg/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8～36mg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24～36mg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1.5～3mg、ケタミン100mg）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13.3～43.5mg/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0.016～0.004mg/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12mg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)}。

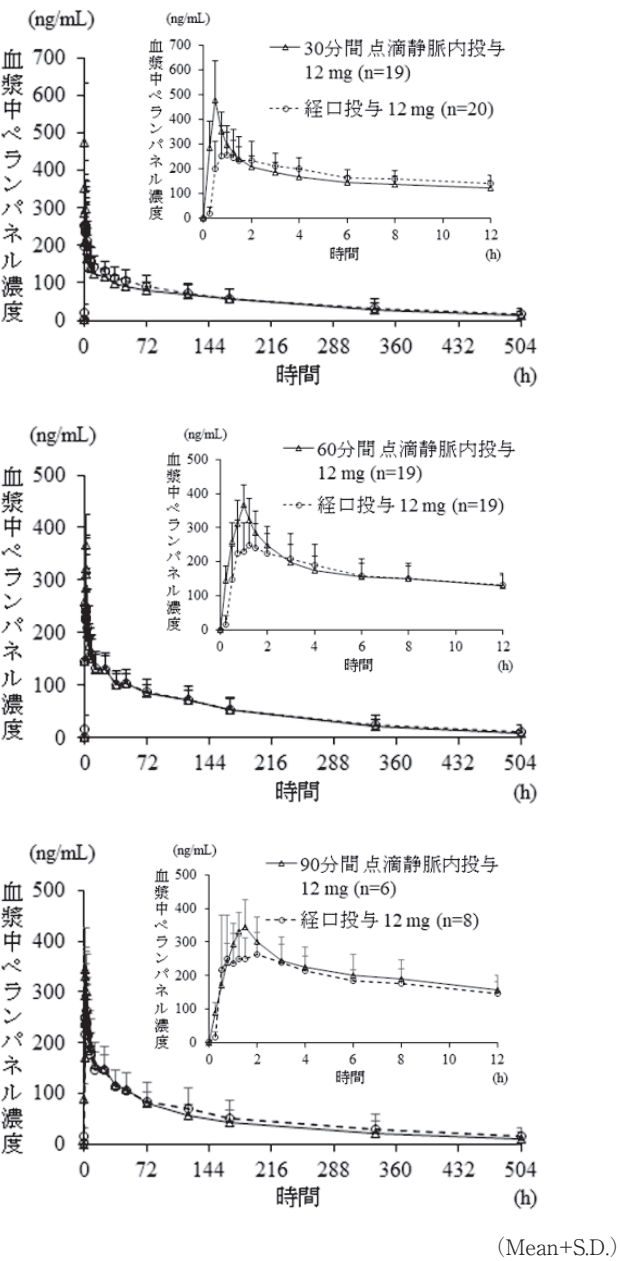


図 点滴静脈内投与又は経口投与したときの血漿中濃度推移

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)} (hr)	AUC _(0-t) (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
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8～12mg/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

(Mean±S.D.)

a) n=4（Day 2～Day 4）

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12mg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95.2Lであった¹⁾。

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

16.3.3 ラットにペランパネル（¹⁴C標識体）1mg/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12mg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0.605L/hであった¹⁾。

16.5.2 健康成人男性8名（24～49歳）に¹⁴C-ペランパネル約4mg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12mg/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ククリアランス（範囲：38.6～160mL/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1mg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2mg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73.6ng/mL、3570ng・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12mg/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300mgを1日2回反復経口投与時にペランパネル2mg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、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⁹⁾、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

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
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400mg/日を反復経口投与時にペランパネル1mg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6mg/日を反復経口投与時にミダゾラム4mg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30μg及びレボノルゲストレル150μg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8mg/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12mg/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6mg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4～12mg/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12mg/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30μmol/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30μmol/Lの濃度で、CYP3Aに対して3～30μmol/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8～12mg/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3.3mL/分（ペランパネルとして最大で0.4mg/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

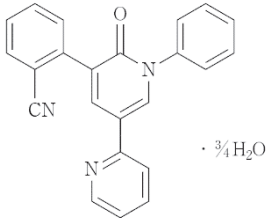
- 18.2.1 マウスにおける音誘発強直性痙攣を抑制した¹⁸⁾。
- 18.2.2 マウスにおける最大電撃痙攣を抑制した¹⁹⁾。
- 18.2.3 マウスにおけるベンチレンテトラゾール誘発痙攣を抑制した²⁰⁾。

- 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：C₂₃H₁₅N₃O・3/4H₂O
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

- 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（2024年1月18日承認、CTD 2.7.6.1） FYC-0650
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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（2024年1月18日承認、CTD 2.7.6.2） FYC-0651

- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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

＊ ＊ 2024年 2 月改訂(第 4 版)
＊ 2023年 1 月改訂(第 3 版)

日本標準商品分類番号	
871139	
承認番号	22000AMX02374000
販売開始	2008年12月

貯法：室温保存
有効期間：4年

抗けいれん剤

フェノバルビタールナトリウム凍結乾燥製剤

劇薬
向精神薬(第三種)
習慣性医薬品^{注1)}
処方箋医薬品^{注2)}

ノーベルバル® 静注用250mg
NOBELBAR® 250mg for Injection

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 本剤の成分又はバルビツール酸系化合物に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 急性間欠性ボルフィリン症の患者[ボルフィリン合成が増加し、症状が悪化するおそれがある。]

＊ ＊ 2.3 ポリコナゾール、タダラフィル(肺高血圧症を適応とする場合)、マシテンタン、エルバスビル、グラゾプレビル、チカグレロル、アルテメテル・ルメファントリン、ダルナビル・コビススタット、ドラビリン、リルピビリン、イサブコナゾニウム硫酸塩、ミフェプリストン・ミソプロストール、ニルマトレルビル・リトナビル、リルピビリン・テノホビル アラフェナミド・エムトリシタビン、ピクテグラビル・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミド、ダルナビル・コビススタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミド、エルビテグラビル・コビススタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミド、ソホスブビル・ベルパタスビル、ドルテグラビル・リルピビリン、カボテグラビルを投与中の患者[10.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分 1バイアル中	フェノバルビタールナトリウム274mg (フェノバルビタールとして250mg)
添加剤	なし

3.2 製剤の性状

性状	白色の塊又は粉末・凍結乾燥注射剤
pH	9.2～10.2(1.0gを水10mLに溶解時)
浸透圧比	約2.5～2.6(1.0gを水10mLに溶解時) (生理食塩液に対する比)

4. 効能又は効果

- 新生児けいれん
- てんかん重積状態

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤は、作用発現が遅く、長時間作用型に属することから、てんかん重積状態の患者では、速効性の薬剤を第一選択とし、本剤は第二選択以降に使用することが望ましい。[18.1 参照]

6. 用法及び用量

〈新生児けいれん〉

初回投与：フェノバルビタールとして、20mg/kgを静脈内投与する。けいれんがコントロールできない場合は、患者の状態に応じ、初回投与量を超えない範囲で用量を調節し、静脈内に追加投与する。

維持投与：フェノバルビタールとして、2.5～5mg/kgを1日1回静脈内投与する。

〈てんかん重積状態〉

フェノバルビタールとして、15～20mg/kgを1日1回静脈内投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 意識障害、血圧低下、呼吸抑制があらわれることがあるので、用量調節を適切に行うために、本剤の血中濃度測定を行うことが望ましい。[9.7、11.1.6、13.1 参照]

〈新生児けいれん〉

7.2 新生児では、5～10分かけて緩徐に投与すること。ただし、患者の状態に応じ、より緩徐に投与することも考慮すること。また、追加投与を行う際には、患者の状態を観察し、初回投与から十分な間隔をあけた上で、実施すること。[17.1.1 参照]

〈てんかん重積状態〉

7.3 小児及び成人では、10分以上かけて緩徐に投与すること。ただし、100mg/分の投与速度を超えないこと。

8. 重要な基本的注意

8.1 投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれることがある。[9.1.1、9.8 参照]

8.2 連用中は定期的に肝・腎機能、血液検査を行うことが望ましい。[9.2、9.3、11.1.4、11.1.5 参照]

8.3 本剤投与中の患者には自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。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。

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 虚弱者

呼吸抑制を起こすことがある。[8.1、11.1.6 参照]

9.1.2 呼吸機能の低下している患者

呼吸抑制を起こすことがある。[11.1.6 参照]

9.1.3 頭部外傷後遺症又は進行した動脈硬化症の患者

本剤の作用が強くなりあらわれることがある。

9.1.4 心障害のある患者

血圧低下や心拍数減少を起こすおそれがある。

9.1.5 アルコール中毒のある患者

中枢抑制作用が増強される。

9.1.6 薬物依存の傾向又は既往歴のある患者

精神依存及び身体依存を示すことがある。[11.1.3 参照]

9.1.7 重篤な神経症の患者

依存を示すおそれがある。[11.1.3 参照]

9.1.8 甲状腺機能低下症の患者

甲状腺機能の異常をきたすおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

症状の悪化、また血中濃度上昇のおそれがある。腎機能障害患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[8.2 参照]

9.3 肝機能障害患者

症状の悪化、また血中濃度上昇のおそれがある。肝機能障害患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[8.2、11.1.5 参照]

9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性(母体のでんかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る)が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠中に本剤を単独、又は併用投与された患者の中に、口唇裂、口蓋裂、心奇形^{1)~5)}、大動脈縮窄症等を有する児を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。

9.5.2 妊娠中の投与により、新生児に出血傾向、呼吸抑制等を起こすことがある。

9.5.3 分娩前に連用した場合、出産後新生児に離脱症状(多動、振戦、反射亢進、過緊張等)があらわれることがある。

9.5.4 妊娠中の投与により、葉酸低下が生じるとの報告がある⁶⁾。

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。ヒト母乳中へ移行し、新生児、乳児に傾眠、哺乳量低下を起こすことがある^{7),8)}。

9.7 小児等

特に低出生体重児及び新生児では血中濃度モニタリングを実施することが望ましい。本剤の主要代謝系は生後10日~20日に完成するとの報告がある⁹⁾。[7.1 参照]

9.8 高齢者

少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。なお、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。呼吸抑制、興奮、抑うつ、錯乱等があらわれやすい。[8.1、11.1.3、11.1.6 参照]

＊ ＊ 10. 相互作用

薬物代謝酵素CYP3A等の誘導作用を有する¹⁰⁾。

＊ 10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ポリコナゾール (ブイフェンド) タダラフィル (肺高血圧症を適応とする場合：アドシルカ) マシテンタン (オプスミット) エルバスビル (エレルサ) グラゾプレビル (グラジナ) チカグレロル (プリリント) アルテメテル・ルメファントリン (リアメット配合錠) ダルナビル・コビシス タット (プレジコビックス配 合錠) ドラビリン (ビフェルトロ) リルビピリン (エジュラント) ＊ ＊ イサブコナゾニウム硫酸 塩 (クレセンバ) [2.3 参照]	これらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがある。	本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A)誘導作用による。
＊ ＊ ミフェプリストン・ミソ プロストール (メフィーゴ) [2.3 参照]	ミフェプリストンの代謝が促進され、血中濃度が低下し効果が減弱するおそれがあるので、本剤の影響がなくなるまで投与しないこと。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
＊ ニルマトレルビル・リト ナビル (パキロビッド) [2.3 参照]	ニルマトレルビル及びリトナビルの血中濃度が低下するため、効果が減弱し、耐性が発現する可能性がある。	本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A)誘導作用による。
リルビピリン・テノホビル アラフェナミド・エム トリシタビン (オデフシイ配合錠) [2.3 参照]	リルビピリン及びテノホビル アラフェナミドの血中濃度が低下するおそれがある。	本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A)誘導作用及びP糖蛋白誘導作用による。
ビクテグラビル・エムト リシタビン・テノホビル アラフェナミド (ビクタルビ配合錠) [2.3 参照]	ビクテグラビル及びテノホビル アラフェナミドの血中濃度が低下するため、この薬剤の効果が減弱し、この薬剤に対する耐性が発現する可能性がある。	
ダルナビル・コビシス タット・エムトリシタビ ン・テノホビル アラ フェナミド (シムツーザ配合錠) [2.3 参照]	ダルナビル、コビシス タット及びテノホビル アラフェナミドの血中濃度が低下 するおそれがある。	
エルビテグラビル・コビ シス タット・エムトリシ タビン・テノホビル ア ラフェナミド (ゲンボイヤ配合錠) [2.3 参照]	エルビテグラビル、コ ビシス タット及びテノホビル アラ フェナミドの血中濃 度が低下するおそれ がある。	
ソホスブビル・ベルパ スビル (エプクルーサ配合錠) [2.3 参照]	ソホスブビル及びベル パ スビルの血中濃度が低下するおそれ がある。	
ドルテグラビル・リルビ ピリン (ジャルカ配合錠) [2.3 参照]	ドルテグラビル及びリ ルビピリンの血中濃 度が低下するおそれ がある。	本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A)誘導作用及びUGT1A1誘導作用による。
カボテグラビル (ボカブリア) [2.3 参照]	カボテグラビルの血漿中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。	本剤のUGT1A1誘導作用による。

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
中枢神経抑制剤 フェノチアジン誘導体 バルビツール酸誘導体 トランキライザー トピラマート等 抗ヒスタミン剤 ジフェンヒドラミン等 アルコール MAO阻害剤	相互に作用が増強されることがあるので、減量するなど注意すること。	相加的中枢神経抑制作用による。
三環系抗うつ剤 イミプラミン等 四環系抗うつ剤 マプロチリン等	(1)相互に作用が増強されることがあるので、減量するなど注意すること。 (2)これらの抗うつ剤の血中濃度が低下することがある ^{注)} 。	(1)相加的中枢神経抑制作用による。 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
メチルフェニデート	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤を減量するなど注意すること。	メチルフェニデートが肝代謝を抑制すると考えられている。
＊ ＊ バルプロ酸	(1)本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。 (2)バルプロ酸の血中濃度が低下することがある ^{注)} 。 (3)バルプロ酸による高アンモニア血症の発現リスクが高まるおそれがある。	(1)バルプロ酸が肝代謝を抑制する。 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。 (3)作用機序は不明である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
スチリベントール	(1)本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。 (2)スチリベントールの血中濃度が低下することがある ^{注)} 。	(1)スチリベントールが肝代謝を抑制する。 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
クロバザム	(1)本剤の血中濃度が上昇することがある。 (2)クロバザムの血中濃度が低下することがある ^{注)} 。	(1)作用機序は不明である。 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
イリノテカン ¹¹⁾	イリノテカンの活性代謝物の血中濃度が低下し、作用が減弱することがあるので、併用を避けることが望ましい。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
主にCYP3Aの基質となる薬剤 アゼルニジピン ¹²⁾ イグラチモド イマチニブ カルバマゼピン シクロスポリン ゾニサミド タクロリムス フェロジピン ベラパミル モンテルカスト ¹³⁾ 等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン等 卵胞ホルモン剤・黄体ホルモン剤 ノルゲストレル・エチニルエストラジオール等 PDE5阻害剤 タダラフィル(勃起不全、前立腺肥大症に伴う排尿障害を適応とする場合：シアリス、ザルティア)、シルデナフィル、バルデナフィル	これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱することがあるので、用量に注意すること ^{注)} 。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
アミノフィリン水和物 クロラムフェニコール テオフィリン パロキセチン ¹⁴⁾ フレカイニド メトロニダゾール		
ラモトリギン デフェラシロクス カナグリフロジン ラルテグラビル	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある ^{注)} 。	本剤がこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進する。
ルフィナミド		作用機序は不明である。
アビキサバン		本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用及びP糖蛋白誘導作用による。
ソホスブビル レジパスビル・ソホスブビル グレカプレビル・ピブレンタスビル テノホビル アラフェナミド		本剤のP糖蛋白誘導作用による。
ドルテグラビル ドルテグラビル・ラミブジン ドルテグラビル・アバカビル・ラミブジン	ドルテグラビルの血中濃度が低下するおそれがある。	本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4)誘導作用及びUGT1A1誘導作用による。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
＊ ＊ レナカバビルナトリウム	レナカバビルの血漿中濃度が低下する可能性があり、レナカバビルの効果が減弱し、レナカバビルに対する耐性が発現する可能性がある。本剤との併用は推奨されない。	本剤の中等度のCYP3A、P-gp及びUGT1A1誘導作用による。
ドキシサイクリン	ドキシサイクリンの血中濃度半減期が短縮することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による。
クマリン系抗凝固剤 ワルファリン	クマリン系抗凝固剤の作用が減弱することがあるので、通常より頻回に血液凝固時間の測定を行い、クマリン系抗凝固剤の量を調整すること。	
アルベンダゾール	アルベンダゾールの活性代謝物の血中濃度が低下し、効果が減弱することがある。	作用機序は不明である。
利尿剤 チアジド系降圧利尿剤等	起立性低血圧が増強されることがあるので、減量するなど注意すること。	作用機序は不明であるが、高用量の本剤は血圧を低下させることがある。
アセタゾラミド	くる病、骨軟化症があらわれやすい。	本剤によるビタミンDの不活性化促進、又はアセタゾラミドによる腎尿細管障害、代謝性アシドーシス等が考えられている。
アセトアミノフェン ¹⁵⁾	本剤の長期連用者は、アセトアミノフェンの代謝物による肝障害を生じやすくなる。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノニンイミンへの代謝が促進されると考えられている。
セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウの肝薬物代謝酵素誘導によると考えられている。
＊ ＊ リオチロニンナトリウム ＊ ＊ レボチロキシナトリウム水和物	これらの薬剤の血中濃度を低下させることがあるので、併用する場合にはこれらの薬剤を増量するなど慎重に投与すること。	本剤は甲状腺ホルモンの異化を促進すると考えられている。

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

11. 副作用

次の副作用^{注1)}があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

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)¹⁶⁾、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)¹⁶⁾、紅皮症(剥脱性皮膚炎^{17)～20)}(頻度不明)

発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒感、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと²¹⁾。

11.1.2 過敏症症候群 (0.1%)

初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害等の臓器障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。なお、ヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること¹²⁾。

11.1.3 依存性(頻度不明)

連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い、用量及び使用期間に注意し慎重に投与すること。また、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、不安、不眠、けいれん、悪心、幻覚、妄想、興奮、錯乱又は抑うつ状態等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。[9.1.6、9.1.7、9.8 参照]

11.1.4 顆粒球減少(0.3%)、血小板減少(0.1%) [8.2 参照]

11.1.5 肝機能障害(2.6%)

AST、ALT、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.2、9.3 参照]

11.1.6 呼吸抑制²²⁾ (0.8%)

呼吸抑制があらわれた場合には、直ちに人工呼吸など適切な処置を行うこと。[7.1、9.1.1、9.1.2、9.8 参照]

11.2 その他の副作用

	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症		中毒疹様発疹	猩紅熱様発疹、麻疹様発疹
血液及びリンパ系			巨赤芽球性貧血
内分泌系			甲状腺機能検査値(血清T ₄ 値等)の異常
精神神経系	眠気	眩暈、頭痛、精神機能低下	アステリキシス(asterixis)、せん妄、昏迷、鈍重、構音障害、知覚異常、運動失調、興奮、多動
心及び血管系	血圧低下	徐脈	
消化器		食欲不振	
肝臓			黄疸
骨・歯			くる病 ^{注2)} 、骨軟化症 ^{注2)} 、歯牙の形成不全 ^{注2)} 、低カルシウム血症
腎臓 ^{注3)}		蛋白尿等の腎障害	
その他		酸素飽和度低下、発熱、気管支分泌増加、体温低下、尿量減少	血清葉酸値の低下、ヘマトポルフィリン尿 ^{注3)}

注1)発現頻度は使用成績調査(新生児けいれん、てんかん重積状態)の結果を含む。

注2)連用によりあらわれることがあるので、異常(血清アルカリフォスファターゼ値の上昇、血清カルシウム・無機リンの低下等)があらわれた場合には、減量又はビタミンDの投与等適切な処置を行うこと。

注3)連用によりあらわれることがある。

13. 過量投与

13.1 症状

中枢神経系及び心血管系抑制。血中濃度40～45 μ g/mL以上で眠気、眼振、運動失調が起り、重症の中毒では昏睡状態となる。呼吸は早期より抑制され、脈拍は弱く、皮膚には冷汗があり、体温は下降する。肺の合併症や腎障害の危険性もある²³⁾。[7.1 参照]

13.2 処置

呼吸管理。炭酸水素ナトリウム投与による尿アルカリ化、利尿剤投与により薬物の排泄を促進させる。重症の場合は、血液透析や血液灌流を考慮すること²³⁾。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 通常、1バイアルを5mLの注射用水又は生理食塩液に溶解する(溶解後の濃度：フェノバルビタールとして50mg/mL)。なお、溶解後は、速やか(6時間以内)に使用すること。

14.1.2 以下に示す注射剤との配合変化を起こすことが確認されているので、混合しないこと。

ドパミン塩酸塩、L-アスパラギン酸カリウム、メナテトレノン(ビタミンK)、ベクロニウム臭化物、アミカシン硫酸塩、ゲンタマイシン硫酸塩、注射用エリスロマイシン(エリスロマイシンラクトビオン酸塩)。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 血清免疫グロブリン(IgA、IgG等)の異常があらわれることがある²⁴⁾。

15.1.2 本剤と他の抗てんかん薬(フェニトイン、カルバマゼピン)との間に交差過敏症(過敏症症候群を含む皮膚過敏症)を起こしたとの報告がある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラット新生児への大量反復投与(60mg/kg皮下投与)で、脳の成長が対照群に比較して抑制されたとの報告がある²⁵⁾²⁶⁾。

15.2.2 ラット及びマウスに長期間大量投与(ラット：25mg/kg、マウス：75mg/kg)したところ、対照群に比較して肝腫瘍の発生が有意に増加したとの報告がある²⁷⁾²⁸⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

本剤を新生児けいれんに対し、初回投与量として20mg/kgを、けいれんがコントロールできない場合は追加投与として同量を、維持投与量として1日1回2.5～5mg/kgを、静脈内投与した。その結果、初回投与量は17.5～20.8mg/kg、追加投与量は20.1mg/kg、維持投与量は2.2～5mg/kgであった。初回投与後2時間における血中濃度(9例)は、22.38 $\pm$ 2.34 μ g/mL(18.8～25.8 μ g/mL)；平均 $\pm$ 標準偏差(最小値～最大値)であり、追加投与(初回投与30分後)を実施した1例では42.8 μ g/mLであった。また、維持投与最終投与前(中止時)の血中濃度(10例)は、27.65 $\pm$ 9.46 μ g/mL(18.7～45.3 μ g/mL)であった²⁹⁾³⁰⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈新生児けいれん〉

17.1.1 医師主導治験

新生児けいれんを有する患児10症例(年齢：平均日齢2.5日[範囲：日齢1～5日)、出生体重：平均2,867.7g(範囲：1,144～3,796g)、在胎週数：平均38.23週(範囲：33.1～41.1週))を対象に、本剤の初回投与(けいれんが消失しなかった場合は、初回投与30分後に追加投与を実施)30分後での臨床所見に基づくけいれんの有無を主要評価項目として非対照、非盲検の多施設共同試験を行った結果、全例で「著効」と判定された。なお、追加投与が実施された症例は、1例であり、本症例については、初回投与後30分では、「有効」と判定されたものの、断続的にけいれんが持続したため、追加投与が行われ、追加投与後にけいれんが消失し「著効」と判定された。また、本試験では、6日間の維持投与期間を設定して実施したが、維持投与が実施された9例のうち、2例にけいれんの再発が認められた。また、本剤投与終了後の後観察期では、中止例1例を含む4例にけいれんの再発が認められた。副作用は10例中6例(60%)に発現し、呼吸抑制3例3件(30%)、酸素飽和度低下2例2件(20%)、血圧低下1例1件(10%)、徐脈1例1件(10%)、体温低下1例1件(10%)、気管支

分泌増加1例1件(10%)、尿量減少1例1件(10%)であった^{29),30)}。
[7.2 参照]

〈てんかん重積状態〉

17.1.2 国内では臨床試験を実施していない。

17.2 製造販売後調査等

〈新生児けいれん〉

17.2.1 使用成績調査

有効性を評価した276例における有効率は94.2% (260/276例)であった。

安全性を評価した329例中、副作用(臨床検査値異常を含む)発現症例は17例22件(5.2%)で、主な副作用は、血圧低下4例4件(1.2%)、呼吸抑制2例2件(0.6%)であった。(再審査終了時)

〈てんかん重積状態〉

17.2.2 使用成績調査

有効性を評価した804例における有効率は94.9% (763/804例)であった。

安全性を評価した834例中、副作用(臨床検査値異常を含む)発現症例は107例176件(12.8%)で、主な副作用は、肝機能障害30例33件(3.6%)、眠気13例14件(1.6%)、血圧低下12例12件(1.4%)、呼吸抑制6例7件(0.7%)であった。(再審査終了時)

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

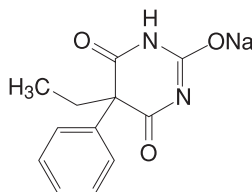
本剤は、中枢神経系に作用し、主に網様体賦活系を抑制して、鎮静催眠作用をあらわす。作用の発現は遅く、長時間作用型に分類される。鎮静催眠量以下で電気刺激あるいは薬物によるけいれんを抑制する^{31)～34)}。[5 参照]

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：フェノバルビタルナトリウム (Phenobarbital Sodium)

化学名：5-Ethyl-5-phenyl-2,4,6-(1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidinetrione, monosodium salt

構造式：



分子式：C₁₂H₁₁N₂NaO₃

分子量：254.22

性 状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けやすく、ジエチルエーテル及びクロロホルムにほとんど溶けない。吸湿性で、湿った空气中に放置するとき、徐々に分解する。水溶液(1.0gを水10mLに溶解時)のpHは9.2～10.2である。

22. 包装

250mg[1バイアル]×6

23. 主要文献

- 1) Holmes LB, et al. : Arch Neurol. 2004; 61(5): 673-8
- 2) Arpino C, et al. : Epilepsia. 2000; 41(11): 1436-43
- 3) Thakker JC, et al. : Indian Pediatr. 1991; 28(1): 73-5
- 4) Anderson RC. J Pediatr. 1976; 89(2): 318-9
- 5) Annegers JF, et al. : Birth Defects Orig Artic Ser. 1975; 11(5): 157-60
- 6) Delgado-Escueta AV, et al. : Neurology. 1992; 42(Suppl 5): 149-60
- 7) 鈴木喜八郎, 他. : 周産期医学. 1979; 9(8): 1259-64
- 8) 磯部健一, 他. : 発達薬理誌. 1992; 5(1): 68-70
- 9) Bhargava VO, et al. : Dev Pharmacol Ther. 1988; 11: 8-13
- 10) 岩橋和彦, 他. : 臨床精神薬理. 1998; 1(7): 721-7
- 11) Crews KR, et al. : Clin Cancer Res. 2002; 8: 2202-9
- 12) Capewell S, et al. : Lancet. 1988; ii: 480-2
- 13) Holland S, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1998; 63: 231
- 14) Greb WH, et al. : Acta Psychiatr Scand. 1989; 80(suppl 350): 95-8
- 15) Bray GP, et al. : Human Experimental Toxicol. 1992; 11: 265-70
- 16) 松本鐸一, 他. : 皮膚科の臨床. 1970; 12(11): 973-83
- 17) 富田斉, 他. : 日本小児科学会雑誌. 1987; 91(6): 1465-71
- 18) 井上正和, 他. : 山田赤十字病院雑誌. 1988; 10(10): 100-3
- 19) 尾崎元昭, 他. : 皮膚科紀要. 1979; 74(1,2): 51-5

20) Sexton DL, et al. : J Am Med Assoc. 1941; 116(8): 700-1

21) 狩野葉子. : アレルギーの臨床. 2001; 21(5): 355-9

22) 田代哲男, 他. : 精神神経学雑誌. 1986; 88(6): 441-2

23) 山下衛. : 小児科臨床. 1987; 40増: 2923-36

24) 久野保夫, 他. : 小児科臨床. 1978; 31(9): 1681-4

25) Schain RJ, et al. : Exper Neurol. 1975; 47: 509-15

26) Diaz J, et al. : Biol Neonate. 1977; 32: 77-82

27) Thorpe E, et al. : Food Cosmet Toxicol. 1973; 11: 433-42

28) Rossi L, et al. : Int J Cancer. 1977; 19: 179-85

29) 社内資料：医師主導治験（2008年10月16日承認、申請資料概要2.7.6.1）

30) Kawada K, et al. : Jpn J Clin Pharmacol Ther. 2011; 42(4): 205-10

31) Brunton LL, et al. : Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed., New York, McGraw-Hill, 2006, 510-1

32) 熊谷洋 監修：臨床薬理学大系. 第4巻, 東京, 中山書店, 1963, 102-4

33) 佐藤公道. : 薬局. 1984; 35(1): 81-6

34) 第十七改正日本薬局方解説書. 東京, 廣川書店, 2016, C-4403-8

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノーベルファーマ株式会社 カスタマーセンター

〒104-0033 東京都中央区新川1-17-24

フリーダイヤル：0120-003-140

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ノーベルファーマ株式会社
東京都中央区新川1-17-24

抗けいれん剤

フェニトインナトリウム注射液

劇薬
処方箋医薬品[※]

アレビアチン[®]注250mg

ALEVIATIN[®] Injection

貯法：室温保存
有効期間：3年
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 本剤の成分又はヒダントイン系化合物に対し過敏症の患者
- 2.2 洞性徐脈、高度の刺激伝導障害のある患者〔心停止を起こすことがある。〕[11.1.7参照]
- ※ 2.3 タダラフィル(肺高血圧症を適応とする場合)、マシテンタン、チカグレロル、アルテメテル・ルメファントリン、ダルナビル・コピシスタット、ドラベリン、ルラシドン、イサブコナゾニウム、エンシトレルビル、ニルマトレルビル・リトナビル、ミフェプリストン・ミソプロストール、リルビピリン、リルビピリン・テノホビル アラフェナミド・エムトリシタビン、ピクテグラビル・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミド、ダルナビル・コピシスタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミド、エルビテグラビル・コピシスタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミド、ソホスブビル・ベルパタスビル、ソホスブビル、レジバスビル・ソホスブビル、ドルテグラビル・リルビピリン、カボテグラビル、レナカパビルを投与中の患者 [10.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アレビアチン注250mg
有効成分	1アンプル5mL中日局フェニトイン230mg(フェニトインナトリウムとして250mg)
添加剤	1アンプル5mL中プロピレングリコール2mL、エタノール0.525mL

3.2 製剤の性状

販売名	アレビアチン注250mg
色・剤形	アンプル注射剤 アンプル内容物は無色澄明の液
pH	約12
浸透圧比	約29(生理食塩液に対する比)

4. 効能又は効果

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

6. 用法及び用量

本剤の有効投与量は、発作の程度、患者の耐薬性などにより異なるが、通常成人には、本剤2.5～5mL(フェニトインナトリウムとして125～250mg)を1分間1mLを越えない速度で徐々に静脈内注射する。

以上の用量で発作が抑制できない時には、30分後さらに2～3mL(フェニトインナトリウムとして100～150mg)を追加投与するか、他の対策を考慮する。

小児には成人量を基準として、体重により決定する。

本剤の投与により、けいれんが消失し、意識が回復すれば経口投与に切り換える。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 眼振、構音障害、運動失調、眼筋麻痺等があらわれた場合は過量になっているので、投与を直ちに中止すること。また、意識障害、血圧降下、呼吸障害があらわれた場合には、直ちに人工呼吸、酸素吸入、昇圧剤の投与など適切な処置を行うこと。用量調整をより適切に行うためには、本剤の血中濃度測定を行うことが望ましい。[10.2、13.1参照]
- 7.2 急速に静注した場合、心停止、一過性の血圧降下、呼吸抑制等の循環・呼吸障害を起こすことがある。また、衰弱の著しい患者、高齢者、心疾患のある患者ではこれらの副作用が発現しやすいので、注射速度をさらに遅くするなど注意すること。[9.1.1、9.1.2、9.8.1、11.1.7参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 混合発作型では、単独投与により小発作の誘発又は増悪を招くことがある。
- 8.2 連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。[9.1.1、9.8.2参照]
- 8.3 連用中は定期的に肝・腎機能、血液検査を行うことが望ましい。[9.1.3、9.3、11.1.4、11.1.5、11.1.12参照]
- 8.4 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- 8.5 長期投与例で、小脳萎縮があらわれることがあり、持続した本剤の血中濃度上昇との関連が示唆されているので、小脳症状(眼振、構音障害、運動失調等)に注意し、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.10参照]

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 虚弱者

連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれることがある。また、心停止、呼吸停止が起こりやすい。[7.2、8.2、11.1.7参照]

9.1.2 心疾患のある患者

心停止、呼吸停止が起こりやすい。[7.2、11.1.7参照]

9.1.3 血液障害のある患者

血液障害が悪化するおそれがある。[8.3、11.1.4参照]

9.1.4 甲状腺機能低下症の患者

甲状腺機能の異常をきたすおそれがある。

9.1.5 糖尿病の患者

2型糖尿病の患者で、高血糖を起こしたとの報告がある。

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害の悪化、また、血中濃度上昇のおそれがある。[8.3、11.1.5参照]

9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性(母体のてんかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る)が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠中に本剤を投与された患者の中に、口唇裂、口蓋裂、心奇形等を有する児を出産した例が多いとの疫学的調査報告がある。

9.5.2 妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合には、可能な限り単独投与することが望ましい。妊娠中に他の抗てんかん剤(特にブリミドン)と併用して投与された患者群に、奇形を有する児を出産した例が本剤単独投与群と比較して多いとの疫学的調査報告がある。

9.5.3 妊娠中の投与により、児に腫瘍(神経芽細胞腫等)がみられたとの報告がある。

9.5.4 妊娠中の投与により、新生児に出血傾向があらわれることがある。

9.5.5 妊娠中の投与により、葉酸低下が生じるとの報告がある。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトで乳汁中への移行が報告されている¹⁾。

9.8 高齢者

9.8.1 心停止、呼吸停止が起こりやすいので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[7.2、11.1.7参照]

9.8.2 投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれることがある。[8.2参照]

10. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素CYP2C9及び一部CYP2C19で代謝される。また、CYP3A、CYP2B6及びP糖蛋白の誘導作用を有する。[16.4.2、16.7参照]

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
タダラフィル(肺高血圧症を適応とする場合) アドシルカ マシテンタン オプスミット チカグレロル プリリント アルテメテル・ルメファントリン リアメット配合錠 ダルナビル・コビシタット プレジコビックス配合錠 ドラビリン ビフェルトロ ルラシドン ラツータ ** リルビピリン エジュラント ** イサプロコナゾニウム クレセンバ ** エンシトレルビル ゾコーバ ** ニルマトレルビル・リトナビル パキロビッド [2.3参照]	これらの薬剤の代謝が促進され、血中濃度が低下することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A)誘導による。
** ミフェプリストン・ミソプロストール メフィーゴ [2.3参照]	ミフェプリストンの血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。本剤を中止してミフェプリストンを用いる場合は、本剤の影響がなくなるまで投与しないこと。	
リルビピリン・テノホビル アラフェナミド・エムトリシタビン オデフシイ配合錠 [2.3参照]	リルビピリン及びテノホビル アラフェナミドの血中濃度が低下することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A)及びP糖蛋白誘導による。
ビクテグラビル・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミド ビクトルビ配合錠 [2.3参照]	ビクテグラビル及びテノホビル アラフェナミドの血中濃度が低下することがある。	
ダルナビル・コビシタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミド シムツァザ配合錠 [2.3参照]	ダルナビル、コビシタット及びテノホビル アラフェナミドの血中濃度が低下することがある。	
エルビテグラビル・コビシタット・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミド ゲンボイヤ配合錠 [2.3参照]	エルビテグラビル、コビシタット及びテノホビル アラフェナミドの血中濃度が低下することがある。	
ソホスブビル・ベルパタスビル エプクルーサ配合錠 [2.3参照]	ソホスブビル及びベルパタスビルの血中濃度が低下することがある。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ソホスブビル ソバルディ レジパスビル・ソホスブビル ハーボニー配合錠 [2.3参照]	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある。	本剤のP糖蛋白誘導による。
ドルテグラビル・リルピビルン ジャルカ配合錠 [2.3参照]	ドルテグラビル及びリルピビリンの血中濃度が低下することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A)誘導作用及びUGT1A1誘導作用による。
※※ カボテグラビル ボカブリア [2.3参照]	カボテグラビルの血中濃度が低下するおそれがある。	本剤のUGT1A1誘導作用によると考えられている。
※※ レナカパビル シュンレンカ [2.3参照]	レナカパビルの血中濃度が低下するおそれがある。	本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A)誘導作用、P糖蛋白誘導作用及びUGT1A1誘導作用による。

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
ゾニサミド トピラマート ボリコナゾール スチリベンツール	(1)フェニトインの血中濃度が上昇することがある ^{注1)} 。 (2)これらの薬剤の血中濃度が低下することがある ^{注2)} 。	(1)これらの薬剤が肝代謝を抑制すると考えられている。 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導によると考えられている。
クロバザム タクロリムス テラプレビル		(1)機序は不明である。 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
ルフィナミド		(1)、(2)機序は不明である。
カルバマゼピン	(1)フェニトインの血中濃度が上昇することがある ^{注1)} 。 (2)フェニトインの血中濃度が低下することがある ^{注3)} 。 (3)これらの薬剤の血中濃度が低下することがある ^{注2)} 。	(1)カルバマゼピンが肝代謝を抑制する。 (2)カルバマゼピンの肝薬物代謝酵素誘導による。 (3)本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
ネルフィナビル		(1)ネルフィナビルが肝代謝を抑制すると考えられている。 (2)機序は不明である。 (3)機序は不明であるが、本剤の肝薬物代謝酵素誘導等が考えられている。
※※ バルプロ酸	(1)フェニトインの血中濃度が上昇することがある ^{注1)} 。 (2)フェニトインの血中濃度が低下することがある ^{注3)} 。 (3)バルプロ酸の血中濃度が低下することがある ^{注2)} 。 (4)バルプロ酸による高アンモニア血症のリスクが増加するとの報告がある。	(1)バルプロ酸が肝代謝を抑制する。 (2)バルプロ酸による蛋白結合からの置換により、遊離フェニトイン濃度が上昇し、肝代謝が促進すると考えられている。 (3)本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。 (4)機序は不明である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	(1)フェニトインの血中濃度が上昇することがある ^{注1)} 。 (2)クマリン系抗凝血剤の作用が増強することがある。 (3)クマリン系抗凝血剤の作用が減弱することがある。 通常より頻回に血液凝固時間の測定を行い、クマリン系抗凝血剤の用量を調整すること。	(1)クマリン系抗凝血剤が肝代謝を抑制する。 (2)本剤による蛋白結合からの置換により、クマリン系抗凝血剤の血中濃度が上昇する。 (3)本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
※※ CYP2C9又はCYP2C19を阻害する薬剤 アミオダロン クロラムフェニコール シメチジン スルファメトキサゾール・トリメトプリム チクロピジン フルコナゾール フルボキサミン ホスフルコナゾール ミコナゾール セリチニブ アシミニブ ニチシノン	フェニトインの血中濃度が上昇することがある ^{注1)} 。	これらの薬剤又は代謝物が肝代謝を抑制すると考えられている。
アロプリノール イソニアジド エトスクシミド オメプラゾール ジスルフィラム ジルチアゼム スルチアム パラアミノサリチル酸 メチルフェニデート エソメプラゾール		機序は不明である。
フルオロウラシル系薬剤 テガフル製剤 ドキシフルリジン等 三環系抗うつ剤 イミプラミン等 四環系抗うつ剤 マプロチリン等 トラゾドン		
テオフィリン アミノフィリン	(1)フェニトインの血中濃度が低下することがある ^{注3)} 。 (2)テオフィリンの血中濃度が低下することがある ^{注2)} 。	(1)機序は不明である。 (2)本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
リファンピシン アパルタミド レテルモビル	フェニトインの血中濃度が低下することがある ^{注3)} 。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
ジアゼキシド シスプラチン ピンカアルカロイド ピンクリスチン等 シプロフロキサシン ビガバトリン		機序は不明である。
イリノテカン	イリノテカンの活性代謝物の血中濃度が低下し、作用が減弱することがあるので、併用を避けることが望ましい。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
主にCYP3Aの基質となる薬剤 アゼルニジピン イトラコナゾール イマチニブ オンダンセトロン キニジン クエチアピン ジソピラミド ニソルジピン ニフェジピン フェロジピン ブラジカンテル ペラパミル 等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン等 卵胞ホルモン剤・黄体ホルモン剤 ノルゲストレル・エチニルエストラジオール等 PDE5阻害剤 タダラフィル(勃起不全、前立腺肥大症に伴う排尿障害を適応とする場合：シアリス、ザルティア) シルデナフィル バルデナフィル	これらの薬剤の血中濃度が低下することがある ^{注2)} 。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
パロキセチン フレカイニド メキシレチン		
CYP3A及びP糖蛋白の基質となる薬剤 アビキサバン ミラベグロン レンパチニブ 等		本剤の肝薬物代謝酵素及びP糖蛋白誘導による。
P糖蛋白の基質となる薬剤 グレカブレビル・ピブレンタスビル テノホビル アラフェナミド ニンテダニブ 等		本剤のP糖蛋白誘導による。
ラモトリギン デフェラシロクス カナグリフロジン ラルテグラビル ボサコナゾール		本剤がこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進する。
シクロスポリン		本剤のUGT1A4及び/又はP糖蛋白誘導による。 本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。また、本剤が吸収を阻害する。
甲状腺ホルモン剤 レボチロキシン等		機序は不明である。
カスポファンギン		本剤がカスポファンギンの取り込み輸送過程に影響し、カスポファンギンのクリアランス誘導が起こればと考えられている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ドルテグラビル ドルテグラビル・ラミブジン ドルテグラビル・アバカビル・ラミブジン	ドルテグラビルの血中濃度が低下することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A)及びUGT1A1誘導作用による。
ドキシサイクリン	ドキシサイクリンの血中濃度半減期が短縮することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導による。
アルベンダゾール	アルベンダゾールの活性代謝物の血中濃度が低下し、効果が減弱することがある。	機序は不明である。
非脱分極性筋弛緩剤 ベクロニウム等	フェニトインを長期前投与した場合、非脱分極性筋弛緩剤の作用が減弱することがある。	
血糖降下剤 インスリン 経口血糖降下剤	血糖降下剤の作用が減弱され、高血糖を起こすことがあるので、血糖の上昇に注意すること。	本剤のインスリン分泌抑制作用による。
アセタゾラミド [11.2参照]	くる病、骨軟化症があらわれやすい。	本剤によるビタミンD不活性化促進、アセタゾラミドによる代謝性アシドーシス、腎尿細管障害の影響が考えられている。
アセトアミノフェン	本剤の長期連用者は、アセトアミノフェンの代謝物による肝機能障害を生じやすくなる。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノインミンへの代謝が促進されると考えられている。
セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	フェニトインの代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウの肝薬物代謝酵素誘導によると考えられている。

注1) フェニトインの中毒症状があらわれることがあるので、このような場合には、減量するなど注意すること。[7.1、13.1参照]

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

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

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

11.1.2 過敏症候群(頻度不明)

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

11.1.3 SLE様症状(頻度不明)

発熱、紅斑、関節痛、肺炎、白血球減少、血小板減少、抗核抗体陽性等のSLE様症状があらわれることがある。

11.1.4 再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、単球性白血病、血小板減少、溶血性貧血、赤芽球癆(いずれも頻度不明)
[8.3、9.1.3参照]

11.1.5 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)

劇症肝炎、著しいAST、ALT、 γ -GTPの上昇等を伴う重篤な肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[8.3、9.3参照]

11.1.6 間質性肺炎(頻度不明)

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

11.1.7 心停止、心室細動、呼吸停止(いずれも頻度不明)

注射速度や患者の状態により、これらの症状があらわれることがある。[2.2、7.2、9.1.1、9.1.2、9.8.1参照]

11.1.8 強直発作(頻度不明)

11.1.9 悪性リンパ腫、リンパ節腫脹(いずれも頻度不明)

11.1.10 小脳萎縮(頻度不明)

長期投与例であらわれることがある。[8.5参照]

11.1.11 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ることがある。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.12 急性腎障害、間質性腎炎(いずれも頻度不明)
[8.3参照]

11.1.13 悪性症候群(頻度不明)

発熱、意識障害、筋強剛、不随意運動、発汗、頻脈等があらわれた場合には、本剤の投与中止、体冷却、水分補給、呼吸管理等の適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CKの上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。

11.2 その他の副作用

	頻度不明
過敏症	猩紅熱様・麻疹様・中毒様発疹
血液	巨赤芽球性貧血
肝臓	AST・ALT・ γ -GTPの上昇等の肝機能障害、黄疸
腎臓	蛋白尿等の腎障害
精神神経系	不随意運動(ジスキネジア、舞蹈病アテトーゼ、アステリキシス(asterixis)等)、ニューロパシー、注意力・集中力・反射運動能力等の低下、倦怠感、けいれん・てんかん増悪
消化器	歯肉増殖 ^{注1)}
骨・歯 ^{注2)}	くる病 ^{注3)} 、骨軟化症 ^{注3)} 、歯牙の形成不全
内分泌系	甲状腺機能検査値(血清T ₃ 、T ₄ 値等)の異常、高血糖
その他	口渇、血管痛、血清尿酸値の低下、CK上昇、免疫グロブリン低下(IgA、IgG等)

注1) 連用により、歯肉増殖があらわれることがある。

注2) 連用により、これらの症状があらわれることがあるので、異常(血清アルカリフォスファターゼ値の上昇、血清カルシウム・無機リンの低下等)があらわれた場合には、減量又は

ビタミンDの投与など適切な処置を行うこと。

注3) [10.2参照]

13. 過量投与

13.1 症状

主な初期症状は、眼振、構音障害、運動失調、眼筋麻痺等である。その他の徴候として、振戦、過度の緊張亢進、嗜眠、言語障害、嘔気、嘔吐がみられる。重症の場合は、昏睡状態、血圧低下を認め、呼吸障害、血管系の抑制により死亡することがある。[7.1、10.2参照]

13.2 処置

特異的解毒剤は知られていない。また、フェニトインは血漿蛋白と完全には結合していないので、重症の場合は、血液透析を考慮すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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

14.2 薬剤投与時の注意

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

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

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

14.2.4 静脈内注射時に、血管外漏出が明らかではない場合においても、投与部位に皮膚の変色、疼痛、浮腫が起り、次第に遠位部に広がり、さらに壊死に至ることもあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。

14.2.5 静脈内注射により血管痛を起こすことがあるので、注射部位、注射方法等について十分注意すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 血清免疫グロブリン(IgA、IgG等)の異常があらわれることがある。

15.1.2 経腸栄養剤を投与中の患者で、本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。

15.1.3 本剤と他の抗てんかん薬(フェノバルビタール、カルバマゼピン)との間に交差過敏症(過敏症症候群を含む皮膚過敏症)を起こしたとの報告がある。

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

血漿中フェニトインの薬物動態パラメータ(健康成人、250mg又は125mg 1回静脈内投与)²⁾

C _{max}	t _{1/2} (h)
データなし	約10

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合率

約90%(*in vitro*、ヒト血漿、約20 µg/mL、限外ろ過法)⁹⁾

16.4 代謝

16.4.1 主な代謝産物及び代謝経路

主として肝臓でフェニル基の一つが水酸化され、5-(*p*-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin(HPPH)が生成した後、大部分はグルクロン酸抱合される^{9), 5)}。

16.4.2 代謝酵素

主としてCYP2C9及び一部CYP2C19⁹⁾[10. 参照]

16.5 排泄

16.5.1 排泄経路

主として尿中²⁾

16.5.2 排泄率

尿中排泄率は、総HPPHとして24時間以内に54.0～58.0%、最終的に82.4～93.0%、フェニトインとして0.4～0.7%であった²⁾(健康成人、250mg 1回静脈内投与)。

16.7 薬物相互作用

フェニトインはCYP3A、CYP2B6及びP糖蛋白の誘導作用を有する⁷⁾。
[10. 参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

フェニトインナトリウムはマウス、ラット等の最小電撃けいれん閾値やペンテトラゾールけいれん閾値に対してほとんど作用を及ぼさないが、最大電撃けいれんに対してそのパターンを変える作用があり、最大電撃けいれんの強直相を強く抑制する⁸⁾⁻¹¹⁾。
また、本剤は神経膜を安定化し¹²⁾、シナプスにおけるpost-tetanic potentiation(PTP)を抑制する¹³⁾。
これらのことから、本剤の抗けいれん作用は、けいれん閾値を上昇させることによってもたらされるのではなく、発作焦点からのてんかん発射のひろがりを阻止することによるものと考えられている^{11), 14)}。
フェニトインナトリウムをマウスに静注すると、最大電撃けいれん抑制作用は約30分後にピークとなり、その値は1.5時間持続し、以後徐々に減少する¹⁵⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：フェニトイン(Phenytoin)

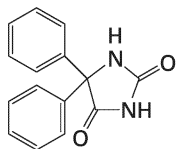
化学名：5,5-Diphenylimidazolidine-2,4-dione

分子式：C₁₅H₁₂N₂O₂

分子量：252.27

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

化学構造式：



融点：約296℃(分解)

22. 包装

5mL [10 アンプル]

23. 主要文献

- 1)鈴木喜八郎ほか：周産期医学. 1979；9：1259-1264
- 2)Suzuki T., et al.：Chem. Pharm. Bull. 1970；18：405-411
- 3)Hooper W. D., et al.：Clin. Pharmacol. Ther. 1974；15：276-282
- 4)Butler T. C.：J. Pharmacol. Exp. Ther. 1957；119：1-11
- 5)Maynert E. W.：J. Pharmacol. Exp. Ther. 1960；130：275-284
- 6)Bajpai M., et al.：Drug Metab. Dispos. 1996；24：1401-1403
- 7)Faucette S. R., et al.：Drug Metab. Dispos. 2004；32：348-358
- 8)Swinyard E. A.：J. Am. Pharm. Assoc. 1949；38：201-204
- 9)Swinyard E. A., et al.：J. Pharmacol. Exp. Ther. 1952；106：319-330

10)Goodman L. S., et al.：J. Pharmacol. Exp. Ther. 1953；108：168-176

11)Rall T. W. & Schleifer L. S.：GOODMAN and GILMAN's The Pharmacological Basis of Therapeutics 8th ed. Pergamon Press. 1990；436-444

12)Korey S. R.：Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1951；76：297-299

13)Esplin D. W.：J. Pharmacol. Exp. Ther. 1957；120：301-323

14)Toman J. E. P.：Neurology. 1951；1：444-460

15)Ensor C. R., et al.：Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1959；100：133-135

* 24. 文献請求先及び問い合わせ先

住友ファーマ株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町2-6-8

くすり情報センター
TEL 0120-034-389

26. 製造販売業者等

* 26.1 製造販売元

住友ファーマ株式会社

大阪市中央区道修町2-6-8