

(新聞発表用)

1	販 売 名	スーグラ錠 25mg、スーグラ錠 50mg
2	一 般 名	イプラグリフロジン L-プロリン
3	申 請 者 名	アステラス製薬株式会社
4	成 分 ・ 含 量	スーグラ錠 25mg (1錠中イプラグリフロジンとして 25mg 含有) スーグラ錠 50mg (1錠中イプラグリフロジンとして 50mg 含有)
5	用 法 ・ 用 量	<p><u>2 型糖尿病</u> 通常、成人にはイプラグリフロジンとして 50mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 100mg1 日 1 回まで増量することができる。</p> <p><u>1 型糖尿病</u> インスリン製剤との併用において、通常、成人にはイプラグリフロジンとして 50mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 100mg1 日 1 回まで増量することができる。</p> <p style="text-align: right;">(下線部追加)</p>
6	効 能 ・ 効 果	<p>2 型糖尿病</p> <p><u>1 型糖尿病</u></p> <p style="text-align: right;">(下線部追加)</p>
7	備 考	添付文書(案)を別紙として添付 本剤は SGLT2 阻害剤であり、今回 1 型糖尿病に関する効能・効果について申請したものである。



20●●年●月改訂(第●版)

処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により
使用すること

処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により
使用すること

選択的 SGLT2 阻害剤－糖尿病治療剤－

スーグラ錠25mg
スーグラ錠50mg

イブラグリフロジン L-プロリン錠

Suglat® Tablets 25mg・50mg

貯法: 室温保存
有効期間: 3年

日本標準商品分類番号
873969

	錠 25mg	錠 50mg
承認番号	22600AMX00009	22600AMX00010
薬価収載	2014年4月	
販売開始	2014年4月	
効能追加	20●●年●月	
国際誕生	2014年1月	

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡 [輸液、インスリン製剤による速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。]
- (3) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者 [インスリン製剤による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。]

【組成・性状】

1. 組成

	有効成分(1錠中)	添加物
スーグラ錠 25mg	イブラグリフロジン L-プロリン 32.15mg (イブラグリフロジンとして 25mg)	D-マンニトール、結晶セルロース、デンブングリコール酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、タルク、黄色三酸化鉄
スーグラ錠 50mg	イブラグリフロジン L-プロリン 64.3mg (イブラグリフロジンとして 50mg)	結晶セルロース、デンブングリコール酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、タルク、三酸化鉄、黒酸化鉄

2. 製剤の性状

	剤形	色	外形・大きさ・重量		
			表	裏	側面
スーグラ錠 25mg	フィルムコーティング錠	淡黄色			
			直径	厚さ	重量
			約 8.1mm	約 3.6mm	約 186mg
スーグラ錠 50mg	フィルムコーティング錠	淡紫色			
			直径	厚さ	重量
			約 8.6mm	約 3.9mm	約 227mg

【効能・効果】

2 型糖尿病

1 型糖尿病

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

効能共通

- (1) 重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者では本剤の効果が期待できないため、投与しないこと。(「重要な基本的注意 (6)」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照)
- (2) 中等度の腎機能障害のある患者では本剤の効果が十分に得られない可能性があるため、投与の必要性を慎重に判断すること。(「重要な基本的注意 (6)」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照)

1 型糖尿病

本剤の適用はあらかじめ適切なインスリン治療を十分に行った上で、血糖コントロールが不十分な場合に限ること。

【用法・用量】

2 型糖尿病

通常、成人にはイプラグリフロジンとして 50mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 100mg 1 日 1 回まで増量することができる。

1 型糖尿病

インスリン製剤との併用において、通常、成人にはイプラグリフロジンとして 50mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 100mg 1 日 1 回まで増量することができる。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

効能共通

重度の肝機能障害のある患者に対しては低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。（「慎重投与」の項参照）

1 型糖尿病

(1) 本剤はインスリン製剤の代替薬ではない。インスリン製剤の投与を中止すると急激な高血糖やケトアシドーシスが起るおそれがあるので、本剤の投与にあたってはインスリン製剤を中止しないこと。（「重要な基本的注意（9）」及び「副作用」の項参照）

(2) 本剤とインスリン製剤の併用にあたっては、低血糖リスクを軽減するためにインスリン製剤の減量を検討すること。ただし、過度な減量はケトアシドーシスのリスクを高めるので注意すること。なお、臨床試験では、インスリン製剤の 1 日投与量は 15% 減量することが推奨された。（「重要な基本的注意（1）（9）」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 次に掲げる患者又は状態〔低血糖を起こすおそれがある。〕

- ・ 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
- ・ 栄養不良状態、るいそう、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
- ・ 激しい筋肉運動
- ・ 過度のアルコール摂取者

(2) 重度の肝機能障害のある患者〔使用経験がなく安全性が確立していない。（「薬物動態」の項参照）〕

(3) 他の糖尿病用薬（特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌

促進剤又は GLP-1 受容体作動薬）を投与中の患者〔併用により低血糖を起こすおそれがある。（「重要な基本的注意（1）」、「相互作用」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）〕

(4) 尿路感染、性器感染のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。（「重要な基本的注意（7）」の項参照）〕

(5) 脱水を起こしやすい患者（血糖コントロールが極めて不良の患者、高齢者、利尿剤併用患者等）〔本剤の利尿作用により脱水を起こすおそれがある。（「重要な基本的注意（8）」、「相互作用」、「副作用」及び「高齢者への投与」の項参照）〕

2. 重要な基本的注意

(1) 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又は GLP-1 受容体作動薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。インスリン製剤、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又は GLP-1 受容体作動薬と併用する場合には、これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤の減量を検討すること。ただし、1 型糖尿病患者においてインスリン製剤を減量する場合、ケトアシドーシス等のリスクが高まるため、過度の減量に注意すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「相互作用」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）

(2) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。

(3) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。

(4) 本剤投与中は、血糖値等を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3 カ月投与しても効果が不十分な場合には、より適切な治療法への変更を考慮すること。

(5) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また患者の不養生、感染症の合併症等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖

値に留意の上、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。

- (6) 本剤投与により、血清クレアチニンの上昇又は eGFR の低下がみられることがあるので、腎機能を定期的に検査するとともに、腎機能障害患者における治療にあたっては経過を十分に観察すること。
- (7) 尿路感染を起こし、腎盂腎炎、敗血症等の重篤な感染症に至ることがある。また、膣カンジダ症等の性器感染を起こすことがある。十分な観察を行うなど尿路感染及び性器感染の発症に注意し、発症した場合には適切な処置を行うとともに、状態に応じて休薬等を考慮すること。尿路感染及び性器感染の症状及びその対処方法について患者に説明すること。（「副作用」の項参照）
- (8) 本剤の利尿作用により多尿・頻尿がみられることがある。また、体液量が減少することがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分に行うこと。脱水、血圧低下等の異常が認められた場合は、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。特に体液量減少を起こしやすい患者（高齢者や利尿剤併用患者等）においては、脱水や糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖症候群、脳梗塞を含む血栓・塞栓症等の発現に注意すること。（「相互作用」、「副作用」及び「高齢者への投与」の項参照）
- (9) 本剤の作用機序である尿中グルコース排泄促進作用により、血糖コントロールが良好であっても脂肪酸代謝が亢進し、ケトアシドーシスがあらわれ、ケトアシドーシスに至ることがある。著しい血糖の上昇を伴わない場合があるため、以下の点に留意すること。（〈用法・用量に関連する使用上の注意〉及び「副作用」の項参照）
- 1) 悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等の症状が認められた場合には、血中又は尿中ケトン体測定を含む検査を実施すること。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 - 2) 特に、1型糖尿病患者、インスリン分泌能の低下、インスリン製剤の減量や中止、過度な糖質摂取制限、食事摂取不良、感染症、脱水を伴う場合にはケトアシドーシスを発現しやすいので、観察を十分に行うこと。
 - 3) 患者に対し、以下の点を指導すること。

・ケトアシドーシスの症状（悪心・嘔吐、食欲減退、腹痛、過度な口渇、倦怠感、呼吸困難、意識障害等）。

・ケトアシドーシスの症状が認められた場合には直ちに医療機関を受診すること。

・血糖値が高値でなくともケトアシドーシスが発現しうること。

特に、1型糖尿病患者に対しては、上記3点に加えて、ケトアシドーシス発現リスクが高いことも説明すること。

- (10) 排尿困難、無尿、乏尿あるいは尿閉の症状を呈する患者においては、その治療を優先するとともに他剤での治療を考慮すること。
- (11) 本剤投与による体重減少が報告されているため、過度の体重減少に注意すること。
- (12) 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。

3. 相互作用

本剤は主として UGT2B7 によるグルクロン酸抱合代謝を受ける。（「薬物動態」の項参照）

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬	糖尿病用薬との併用時には、低血糖の発現に注意すること。特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又は GLP-1 受容体作動薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤の減量を検討すること。ただし、 <u>1型糖尿病患者においてインスリン製剤を減量する場合、ケトアシドーシス等のリスクが高まるため、過度の減量に注意すること。</u> 低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血	糖尿病用薬（特に、インスリン製剤、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又は GLP-1 受容体作動薬）との併用時には、低血糖のリスクが増加するおそれがある。
インスリン製剤		
スルホニルウレア剤		
チアゾリジン系薬剤		
速効型インスリン分泌促進剤又は GLP-1 受容体作動薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤の減量を検討すること。		
α-グルコシダーゼ阻害剤		
速効型インスリン分泌促進剤		
GLP-1 受容体作動薬		
DPP-4 阻害剤		
等		

	糖症状が認められた場合には、ブドウ糖を投与すること。	
血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断薬 サリチル酸剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 フィブラート系薬剤 等	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の増強によりさらに血糖が低下する可能性があるため、併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	左記薬剤との併用により血糖降下作用が増強されるおそれがある。
血糖降下作用を減弱する薬剤 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン 等	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用の減弱により血糖が上昇する可能性があるため、併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	左記薬剤との併用により血糖降下作用が減弱されるおそれがある。
利尿作用を有する薬剤 ループ利尿薬 サイアザイド系利尿薬 等	左記薬剤と本剤の併用により、利尿作用が過剰にみられるおそれがあるため、必要に応じ利尿薬の用量を調整するなど注意すること。	左記薬剤との併用により利尿作用が増強されるおそれがある。

4. 副作用

2型糖尿病

承認時までの国内の臨床試験では、1,669例中549例(32.9%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は頻尿149例(8.9%)、口渇71例(4.3%)、便秘53例(3.2%)、尿中β₂ミクログロブリン増加41例(2.5%)、体重減少39例(2.3%)であった。

(承認時：2014年1月)

1型糖尿病

承認時までの国内の臨床試験では、201例中197例(98.0%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は低血糖196例(97.5%)、血中ケトン体増加21例(10.4%)、体重減少12例(6.0%)、膀胱炎9例(4.5%)、頻尿8例(4.0%)、口渇7例(3.5%)、ケトアシドーシス6例(3.0%)、陰部そう痒症6例(3.0%)、便秘6例(3.0%)、頭痛4例(2.0%)、細菌尿4例(2.0%)であった。

(効能・効果追加時：●●年●月)

(1) 重大な副作用

- 1) 低血糖(1.0%^{注1)})：他の糖尿病用薬(特にインスリン製剤、スルホニルウレア

剤、速効型インスリン分泌促進剤又はGLP-1受容体作動薬)との併用で低血糖があらわれることがある。また、他の糖尿病用薬と併用しない場合も低血糖が報告されている。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。(「重要な基本的注意(1)」及び「臨床成績」の項参照)

- 2) 腎盂腎炎(0.1%)、敗血症(頻度不明)：腎盂腎炎があらわれ、敗血症(敗血症性ショックを含む)に至ることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「重要な基本的注意(7)」の項参照)

- 3) 脱水(0.2%)：脱水があらわれることがあるので、適度な水分補給を行うよう指導し、観察を十分に行うこと。口渇、多尿、頻尿、血圧低下等の症状があらわれ脱水が疑われる場合には、休薬や補液等の適切な処置を行うこと。脱水に引き続き脳梗塞を含む血栓・塞栓症等を発現した例が報告されているので、十分注意すること。(「重要な基本的注意(8)」及び「高齢者への投与」の項参照)

- 4) ケトアシドーシス(頻度不明)：ケトアシドーシス(糖尿病性ケトアシドーシスを含む)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「重要な基本的注意(9)」の項参照)

注1) 承認時までの国内の臨床試験(他の糖尿病薬と併用しない場合)の試験結果に基づいている。

(2) その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害			貧血	
眼障害			糖尿病網膜症	眼瞼浮腫
胃腸障害		便秘	下痢、胃炎、胃食道逆流性疾患、上腹部痛、腹部膨満、嘔吐	

			菌、悪心	
全身障害及び投与局所様態		口渇、体重減少	空腹、倦怠感	顔面浮腫、脱力感
肝胆道系障害			肝機能異常、脂肪肝	
感染症		膀胱炎	鼻咽頭炎、外陰部腫カンジダ症、細菌尿	
代謝及び栄養障害			ケトーシス	
筋骨格系及び結合組織障害			筋痙攣	筋肉痛、背部痛
神経系障害			糖尿病性ニューロパチー、浮動性めまい、体位性めまい、頭痛、感覚鈍麻	
腎及び尿路障害	頻尿	多尿	尿管結石、腎結石症	
生殖系及び乳房障害		陰部そう痒症		
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			上気道の炎症	
皮膚及び皮下組織障害 注2)			湿疹、発疹、蕁麻疹、薬疹、そう痒症	
血管障害			高血圧	
臨床検査		尿中 β_2 ミクログロブリン増加、血中ケトン体増加	尿中 β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加、尿潜血陽性、尿中アルブミン/クレアチニン比増加、尿中ケトン体陽性、尿中 α_1 ミクログロブリン増加、尿量増加	

注2) 投与初期に比較的多く発現していることから、投与後は十分な観察を行い、症状がみられた場合は投与を中止するなどし、必要に応じて皮膚科専門医と相談して適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

- (1) 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
- (2) 高齢者では脱水症状（口渇等）の認知が遅れるおそれがあるので、注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦等：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤を投与せず、インスリン製剤等を使用すること。[妊娠中の投与に関する

安全性は確立されていない。類薬の動物実験（ラット）で、ヒトの妊娠中期及び後期にあたる幼若動物への曝露により、腎盂及び尿細管の拡張が報告されている。また、本剤の動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。]

- (2) 授乳婦：授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験（ラット）で乳汁中への移行及び出生児の体重増加抑制が報告されている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤の作用機序により、本剤服用中は尿糖陽性、血清1,5-AG（1,5-アンヒドログルシトール）低値を示す。尿糖、血清1,5-AGの検査結果は、血糖コントロールの参考とはならないので注意すること。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。
[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

10. その他の注意

雌雄ラットに本剤12.5、40、125、250mg/kg/日（250mg/kg/日群は雌のみで実施）を104週間反復経口投与したがん原性試験において、40mg/kg/日以上雄及び125mg/kg/日以上雌で副腎髄質の褐色細胞腫の発生頻度増加が認められた。ラットに本剤40mg/kg/日（雄）又は125mg/kg/日（雌）を反復経口投与したときの曝露量（AUC_{24h}）は、最大臨床推奨用量（1日1回100mg）の約10倍又は約60倍であった。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与

- 1) 健康成人男性に本剤1~300mgを空腹時単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与後1~3時間でC_{max}に達し、その後速やかに消失した¹⁾。

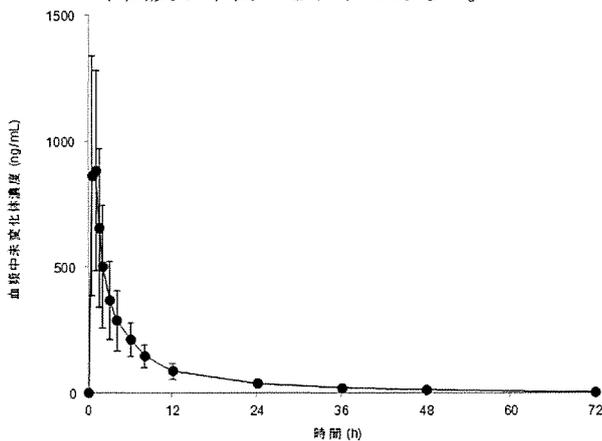
(注) 本剤の承認された1回用量は50mg（効果不十分な場合は100mgまで）である。

単回投与時の血漿中薬物動態パラメータ

投与量	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{inf} (ng・h/mL)
1mg	6	18±4	0.75±0.27	4.35±1.05	59±11
3mg	6	54±16	0.92±0.20	10.01±2.28	245±35
10mg	6	174±14	0.92±0.20	13.34±4.99	855±168
30mg	6	524±103	1.58±1.11	12.43±5.05	2896±363
100mg	6	1392±423	2.33±1.21	11.71±2.00	9696±2242
300mg	5	3421±690	2.60±1.34	10.34±1.59	27299±4622

(平均値±標準偏差)

- 2) 2型糖尿病患者(8例)に、本剤50mgを食前単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移及び薬物動態パラメータは下図及び下表のとおりである²⁾。



本剤 50mg 単回投与時の血漿中未変化体濃度推移

本剤 50mg 単回投与時の血漿中薬物動態パラメータ

投与量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{inf} (ng・h/mL)
50mg	1045±348	1.43±1.86	14.97±4.58	4821±1558

(平均値±標準偏差、n=8)

- (2) 反復投与
2型糖尿病患者(各群9例)に本剤50又は100mgを1日1回14日間食前反復経口投与したとき、最終投与後のC_{max}は1225及び2030ng/mL、AUC_{24h}は4808及び9213ng・h/mLであった³⁾。1型糖尿病患者(各群10、12又は10例)に本剤25、50又は100mgを1日1回14日間食前反復経口投与したとき、最終投与後のC_{max}は694、1400及び2680ng/mL、AUC_{24h}は2510、5790及び10600ng・h/mLであった⁴⁾。
- (3) 食事の影響
健康成人男性(30例)に本剤50mgを空腹時、食前又は食後単回経口投与したとき、空腹時投与に対する食前投与のC_{max}及び

AUC_{last}の幾何平均比(90%信頼区間)は1.23(1.14~1.33)及び1.04(1.01~1.07)、空腹時投与に対する食後投与のC_{max}及びAUC_{last}の幾何平均比(90%信頼区間)は0.82(0.76~0.89)及び1.00(0.97~1.03)であった²⁾。

2. 吸収(外国人データ)
健康成人男女(14例)に本剤25mgを空腹時1時間持続静脈内投与又は100mgを空腹時単回経口投与したとき、イプラグリフロジンの絶対バイオアベイラビリティは90.2%と高く、本剤の吸収は良好と考えられた²⁾。
3. 分布
イプラグリフロジンの血漿蛋白結合率は94.6%~96.5%であり、主要結合蛋白質はアルブミンであった(*in vitro*試験)⁹⁾¹¹⁾。
4. 代謝
イプラグリフロジンは主にグルクロン酸抱合代謝を受け、ヒト血漿中には4種のグルクロン酸抱合代謝物が認められた²⁾。また、1種の硫酸抱合代謝物が少量認められた。イプラグリフロジンの主代謝酵素はUGT2B7であり、UGT2B4、UGT1A8及びUGT1A9も寄与することが示された(*in vitro*試験)²⁾。
イプラグリフロジンの各種CYP及びUGT分子種に対する阻害作用は弱く、CYP1A2及びCYP3A4に対する誘導作用もほとんど示さなかった(*in vitro*試験)^{10)~12)}。
5. 排泄
イプラグリフロジンはP-gpの基質であった(*in vitro*試験)¹³⁾。
健康成人男性に本剤1~300mgを空腹時単回経口投与したとき、未変化体の尿中排泄率は約1%であった¹⁾。
外国人健康成人男性(6例)に¹⁴C-イプラグリフロジン100mgを空腹時単回経口投与したとき、投与後48時間までに大部分(84.4%)の放射能が排泄された。投与後144時間までの放射能の尿中及び糞中排泄率はそれぞれ67.9%及び32.7%(合計100.6%)であり、投与した放射能のほとんどは尿中又は糞中に排泄された。呼気中には放射能は検出されなかった¹⁴⁾。
(注)本剤の承認された1回用量は50mg(効果不十分な場合は100mgまで)である。
6. 腎機能低下患者
腎機能の程度が異なる2型糖尿病患者(25例)に、本剤50mgを食前単回経口投与したとき、腎機能正常患者(8例)に対する軽度腎機能低下患者(eGFR:60mL/min/1.73m²以上

90mL/min/1.73m²未満、9例)のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均比(90%信頼区間)は1.12(0.83~1.52)及び0.94(0.69~1.26)、中等度腎機能低下患者(eGFR:30mL/min/1.73m²以上60mL/min/1.73m²未満、8例)のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均比(90%信頼区間)は1.17(0.85~1.60)及び1.21(0.89~1.65)であった。1日あたりの尿中グルコース排泄量のベースラインからの変化量は、腎機能正常患者で約71g、軽度腎機能低下患者で約61g、中等度腎機能低下患者で約38gであり、腎機能低下患者で低かった²⁾。一方、腎機能の程度が異なる外国人2型糖尿病患者に本剤100mgを空腹時単回経口投与したとき、腎機能正常患者(8例)に対する重度腎機能低下患者(8例)のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均比(90%信頼区間)は1.05(0.85~1.31)及び1.47(1.12~1.92)であった。20時間あたりの尿中グルコース排泄量は、腎機能正常患者で約49g(ベースライン値:約1g)であったのに対し、重度腎機能低下患者では約12g(ベースライン値:約2g)であった²⁾。

7. 肝機能低下患者(外国人データ)

中等度(Child-Pugh分類B、スコア7~9)の肝機能低下患者(8例)に本剤100mgを空腹時単回経口投与したとき、健康成人(8例)に対する中等度肝機能低下患者のC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均比(90%信頼区間)は1.27(0.93~1.73)及び1.25(0.94~1.66)であった¹⁵⁾。

8. 高齢者(外国人データ)

健康な高齢(25例)及び非高齢(24例)男女に本剤100mgを食前反復経口投与したとき、非高齢男性に対する高齢男性のC_{max}及びAUC_{24h}の幾何平均比(90%信頼区間)は0.99(0.84~1.16)及び1.21(1.06~1.38)であった。一方、非高齢女性に対する高齢女性のC_{max}及びAUC_{24h}の幾何平均比(90%信頼区間)は1.25(1.06~1.49)及び1.45(1.27~1.67)であった²⁾。

9. 相互作用

(1) イプラグリフロジンが及ぼす影響

イプラグリフロジンは以下の薬物の薬物動態に明らかな影響を及ぼさなかった。

シタグリプチン¹⁷⁾、メトホルミン¹⁶⁾、ミグリトール^{注2)}、ピオグリタゾン¹⁷⁾、グリメピリド¹⁷⁾、ミチグリニド^{注2)}、フロセミド²⁾

(2) イプラグリフロジンが受ける影響

以下の薬物はイプラグリフロジンの薬物動態に明らかな影響を及ぼさなかった。

シタグリプチン¹⁷⁾、ミグリトール^{注2)}、ピオグ

リタゾン¹⁷⁾、グリメピリド¹⁷⁾、ミチグリニド^{注2)}

注) 日本人データ

【臨床成績】

いずれの試験もLOCF(Last observation carried forward)法を適用した。

2型糖尿病

1. 単独療法

(1) 第II相二重盲検比較試験¹⁸⁾

食事療法、運動療法のみで血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、本剤(12.5、25、50、100mg)又はプラセボを1日1回12週間投与した。HbA1c値(NGSP値)のベースラインから最終評価時までの変化量について、プラセボ(69例)との調整済み平均値の差[95%信頼区間]は25mg(74例)で-0.97%[-1.210,-0.721]、50mg(72例)で-1.29%[-1.536,-1.041]、100mg(72例)で-1.31%[-1.554,-1.060]であった。低血糖症状の副作用発現割合は本剤100mgで1.4%(72例中1例)、本剤12.5mg、25mg、50mg、プラセボは0%(74例、74例、72例、69例中0例)であった。

(注) 本剤の承認された1回用量は50mg(効果不十分な場合は100mgまで)である。

(2) 第III相二重盲検比較試験¹⁹⁾

食事療法、運動療法のみで血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、本剤50mg又はプラセボを1日1回16週間投与した。結果は次表のとおりであった。低血糖症状の副作用発現割合は本剤50mg及びプラセボでそれぞれ0%(62例中0例)及び0%(67例中0例)であった。

第III相二重盲検比較試験の結果(最終評価時)

投与群	HbA1c(%)			空腹時血糖(mg/dL)	
	ベースラインの平均値(標準偏差)	ベースラインからの変化量の平均値(標準偏差)	プラセボとの調整済み平均値の差[95%信頼区間] ^{a)}	ベースラインからの変化量の平均値(標準偏差)	プラセボとの調整済み平均値の差[95%信頼区間] ^{b)}
プラセボ(n=67)	8.25 (0.678)	0.54 (1.003)	-	6.3 (30.05)	-
本剤50mg(n=62)	8.40 (0.857)	-0.76 (0.697)	-1.24* [-1.537, -0.950]	-40.2 (33.34)	-45.8* [-55.50, -36.10]

a: 共分散分析(投与群、スクリーニング期開始前8週以内の血糖降下薬投与の有無及びベースラインのHbA1c値をモデルに含む)

b: 共分散分析(投与群、スクリーニング期開始前8週以内の血糖降下薬投与の有無及びベースライン

の空腹時血糖値をモデルに含む)

* : P<0.001

(3) 長期投与試験 (24 週) ²⁰⁾

食事療法、運動療法のみで血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者 (174 例) を対象に、本剤 50mg を 1 日 1 回 24 週間投与した結果、HbA1c 値 (NGSP 値: 平均値±標準偏差) のベースライン (7.65±0.663%) から最終評価時までの変化量は-0.32±0.671%であった。低血糖症状の副作用発現割合は 1.7% (174 例中 3 例) であった。

(4) 長期投与試験 (52 週) ²¹⁾

食事療法、運動療法のみで血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者 (182 例) を対象に、本剤 50mg 又は 100mg (増量時) を 1 日 1 回 52 週間投与した結果、HbA1c 値 (NGSP 値: 平均値±標準偏差) のベースライン (7.93±0.791%) から最終評価時までの変化量は-0.51±0.806%であった。また、朝食前及び朝食後投与における検討において、食前・食後の投与による効果に影響はみられなかった。低血糖症状の副作用発現割合は 1.1% (182 例中 2 例) であった。

2. 併用療法

(1) メトホルミン ²²⁾、ピオグリタゾン ²³⁾、スルホニルウレア剤 ²⁴⁾との併用試験

1) 二重盲検比較試験

食事療法、運動療法に加えてメトホルミン、ピオグリタゾン、スルホニルウレア剤で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、本剤 50mg 又はプラセボを 1 日 1 回 24 週間投与した。結果は次表のとおりであった。併用療法における低血糖症状の副作用発現割合は本剤 50mg 及びプラセボでそれぞれメトホルミン併用時 0% (112 例中 0 例) 及び 0% (56 例中 0 例)、ピオグリタゾン併用時 1.0% (97 例中 1 例) 及び 0% (54 例中 0 例)、スルホニルウレア剤併用時 0.6% (166 例中 1 例) 及び 1.3% (76 例中 1 例) であった。

メトホルミン、ピオグリタゾン、スルホニルウレア剤との併用試験の結果 (最終評価時)

試験名 投与群	HbA1c (%)		
	ベースラインの 平均値 (標準偏差)	ベースラインから の変化量の平均 値 (標準偏差)	プラセボとの調 整済み平均値の 差 [95%信頼区間] ^a
メトホルミン併用試験			
メトホルミン単 独投与 (n=56)	8.38 (0.738)	0.38 (0.708)	-

本剤 50mg 併用投与 (n=112)	8.25 (0.719)	-0.87 (0.655)	-1.30* [-1.501, -1.095]
ピオグリタゾン併用試験			
ピオグリタゾン 単独投与 (n=54)	8.39 (0.644)	0.22 (0.811)	-
本剤 50mg 併用投与 (n=97)	8.24 (0.670)	-0.64 (0.609)	-0.88* [-1.108, -0.648]
スルホニルウレア剤併用試験			
スルホニルウレ ア剤 単独投与 (n=75)	8.34 (0.727)	0.32 (0.963)	-
本剤 50mg 併用投与 (n=165)	8.38 (0.641)	-0.83 (0.717)	-1.14* [-1.348, -0.936]

a : 共分散分析 (投与群、ベースラインの HbA1c 値をモデルに含む)

* : P<0.001

2) 長期継続投与試験

上記 1) の二重盲検比較試験終了後、本剤 50mg 又は 100mg (増量時) を 1 日 1 回 28 週間 (合計 52 週間) 継続投与した。HbA1c 値 (NGSP 値: 平均値±標準偏差) のベースラインから最終評価時までの変化量はメトホルミンを併用した群 (112 例) で-0.95±0.671%、ピオグリタゾンを併用した群 (97 例) で-0.74±0.694%、スルホニルウレア剤を投与した群 (165 例) で-0.84±0.714%であった ²²⁾⁻²⁴⁾。低血糖症状の副作用発現割合はメトホルミン併用時 0% (112 例中 0 例)、ピオグリタゾン併用時 1.0% (97 例中 1 例)、スルホニルウレア剤併用時 3.0% (166 例中 5 例) であった。

(2) α-グルコシダーゼ阻害剤 ²⁵⁾、DPP-4 阻害剤 ²⁶⁾、ナテグリニド ²⁷⁾との併用試験

食事療法、運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤、DPP-4 阻害剤、ナテグリニドで血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、本剤 50mg 又は 100mg (増量時) を 1 日 1 回 52 週間投与した。HbA1c 値 (NGSP 値: 平均値±標準偏差) のベースラインから最終評価時までの変化量はα-グルコシダーゼ阻害剤を併用した群 (109 例) で-0.82±0.712%、DPP-4 阻害剤を併用した群 (105 例) で-0.81±0.617%、ナテグリニドを併用した群 (118 例) で-0.75±0.720%であった (ベースラインはそれぞれ、7.96±0.820%、7.84±0.767%、7.99±0.801%であった)。低血糖症状の副作用発現割合はα-グルコシダーゼ阻害剤併用時 0% (113

例中 0 例)、DPP-4 阻害剤併用時 0.9% (106 例中 1 例)、ナテグリニド併用時 2.5% (122 例中 3 例)であった。

(3) インスリン製剤との併用試験²⁹⁾

1) 二重盲検比較試験²⁹⁾

インスリン製剤単独療法又はインスリン製剤と DPP-4 阻害剤との併用 (インスリン製剤: 中間型、持効型溶解、混合型のいずれか単剤を使用、1 日投与量は 8 単位以上 40 単位以下) で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、本剤 50mg 又はプラセボを 1 日 1 回 16 週間投与した。結果は次表のとおりであった。併用療法における低血糖症状の副作用発現割合は本剤 50mg 及びプラセボでそれぞれ 29.1% (175 例中 51 例)、14.9% (87 例中 13 例)であった。

インスリン製剤との併用試験の結果 (最終評価時)

投与群	HbA1c (%)		
	ベースラインの平均値 (標準偏差)	ベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差)	プラセボとの調整済み平均値の差 [95%信頼区間]
インスリン単独投与 (n=87)	8.62 (0.86)	0.27 (0.65)	-
本剤 50mg 併用投与 (n=168)	8.67 (0.77)	-0.79 (0.66)	-1.07* [-1.24, -0.91]

a: 共分散分析 (投与群、ベースラインの HbA1c 値、DPP-4 阻害剤使用の有無をモデルに含む)

*: P<0.001

2) 長期継続投与試験²⁹⁾

上記 1) の二重盲検比較試験終了後、本剤 50mg 又は 100mg (増量時) を 1 日 1 回 36 週間 (合計 52 週間) 継続投与した。HbA1c 値 (NGSP 値: 平均値±標準偏差) のベースラインから最終評価時までの変化量は -0.83±0.72% (168 例) であった。低血糖症状の副作用発現割合は 36.0% (175 例中 63 例) であった。

(4) GLP-1 受容体作動薬との併用試験³⁰⁾

GLP-1 受容体作動薬単独療法又は GLP-1 受容体作動薬とスルホニルウレア剤との併用療法で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者 (103 例) を対象に、本剤 50mg 又は 100mg (増量時) を 1 日 1 回 52 週間投与した結果、HbA1c 値 (NGSP 値: 平均値±標準偏差) のベースライン (8.81±0.89%) から最終評価時までの変化量は -0.92±0.80% であった。低血糖症状の副作用発現割合は 8.7% (103 例中 9 例) であった。

3. 腎機能低下患者での効果

(1) 二重盲検比較試験³¹⁾

食事療法、運動療法もしくはα-グルコシダーゼ阻害剤、ピオグリタゾン、スルホニルウレア剤で血糖コントロールが不十分かつ軽度 (eGFR : 60mL/min/1.73m² 以上 90mL/min/1.73m² 未満) から中等度 (eGFR : 30mL/min/1.73m² 以上 60mL/min/1.73m² 未満) の腎機能低下を伴う 2 型糖尿病患者を対象に、本剤 50mg 又はプラセボを 1 日 1 回 24 週間投与した。結果は次表のとおりであった。低血糖症状の副作用発現割合は本剤 50mg 及びプラセボでそれぞれ軽度腎機能低下患者で 0% (61 例中 0 例) 及び 0% (23 例中 0 例)、中等度腎機能低下患者で 1.7% (58 例中 1 例) 及び 0% (23 例中 0 例) であった。

腎機能低下患者での二重盲検比較試験の結果 (最終評価時)

HbA1c (%)	全体 (軽度~中等度) 腎機能低下患者		軽度 腎機能低下患者		中等度 腎機能低下患者	
	プラセボ (n=46)	本剤 50mg (n=118)	プラセボ (n=23)	本剤 50mg (n=60)	プラセボ (n=23)	本剤 50mg (n=58)
ベースラインの平均値 (標準偏差)	7.52 (0.536)	7.52 (0.550)	7.57 (0.523)	7.45 (0.485)	7.47 (0.554)	7.59 (0.605)
ベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差)	-0.17 (0.516)	-0.42 (0.514)	-0.26 (0.522)	-0.56 (0.397)	-0.09 (0.507)	-0.28 (0.581)
プラセボとの調整済み平均値の差 [95%信頼区間]	-	-0.25 ^a [-0.415, -0.080]	-	-0.35 ^b [-0.545, -0.153]	-	-0.17 ^b [-0.449, 0.103]
P 値	-	P=0.004 ^a	-	P<0.001 ^b	-	P=0.215 ^b

a: 共分散分析 (投与群、ベースラインの HbA1c 値及び eGFR のカテゴリーをモデルに含む)

b: 共分散分析 (投与群、ベースラインの HbA1c 値をモデルに含む)

(2) 長期継続投与試験³¹⁾

上記 (1) の二重盲検比較試験終了後、本剤 50mg 又は 100mg (増量時) を 1 日 1 回 28 週間 (合計 52 週間) 継続投与した。HbA1c 値 (NGSP 値: 平均値±標準偏差) のベースラインから最終評価時までの変化量は -0.44±0.595% であった。腎機能別にサブグループ解析した結果、

軽度腎機能低下患者では $-0.54 \pm 0.478\%$ 、中等度腎機能低下患者では $-0.33 \pm 0.684\%$ であった。低血糖症状の副作用発現割合は軽度腎機能低下患者で6.6% (61例中4例)、中等度腎機能低下患者で3.4% (58例中2例)であった。

1 型糖尿病 (併用療法)

(1) 第 III 相二重盲検比較試験³²⁾

インスリン製剤で血糖コントロールが不十分な1型糖尿病患者を対象に、本剤50mg又はプラセボを1日1回24週間投与した。併用薬であるインスリン製剤の投与量は、併用開始時にベースラインから6週間前の時点におけるインスリン製剤の1日投与量から15%減量することが推奨された。結果は次表のとおりであった。低血糖の副作用発現割合は本剤50mg及びプラセボでそれぞれ97.4% (115例中112例)及び85.0% (60例中51例)であった。また、第三者の介助が必要な低血糖症状の副作用発現割合は本剤50mg及びプラセボでそれぞれ0% (115例中0例)及び1.7% (60例中1例)であった。

第 III 相二重盲検比較試験の結果 (最終評価時)

投与群	HbA1c (%)			総インスリン1日投与量 (IU)		
	ベースラインの平均値 (標準偏差)	ベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差)	プラセボとの調整済み平均値の差 [95%信頼区間] ^{a)}	ベースラインの平均値 (標準偏差)	ベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差)	プラセボとの調整済み平均値の差 [95%信頼区間] ^{b)}
プラセボ (n=59)	8.67 (0.79)	-0.11 (0.64)	—	50.48 (24.95)	0.63 (4.52)	—
本剤 50mg (n=115)	8.68 (0.81)	-0.47 (0.74)	-0.36* [-0.57, -0.14]	49.24 (22.58)	-6.64 (6.22)	-7.35** [-9.09, -5.61]

a : 共分散分析 (投与群、ベースラインのHbA1c値をモデルに含む)

b : 共分散分析 (投与群、ベースラインの総インスリン投与量をモデルに含む)

* : P=0.001; ** : P<0.001

(2) 長期継続投与試験³²⁾

上記(1)の二重盲検比較試験終了後、本剤50mg又は100mg (増量時)を1日1回28週間 (合計52週間)継続投与した。HbA1c値 (NGSP値 : 平均値±標準偏差)のベースラインから最終評価時までの変化量は $-0.33 \pm 0.72\%$ であった。低血糖の副作用発現割合は100% (115例中115例)であった。第三者の介助が必要な低血糖症状の副作用発現割合は0.9% (115例中1例)であった。

【薬効薬理】

1. 作用機序

Na⁺/グルコース共輸送担体 (SGLT : Na⁺-glucose cotransporter) は、Na⁺の濃度勾配を駆動力としてグルコースを細胞内へ能動輸送するトランスポーターである。ヒトにおけるSGLT1とSGLT2の機能について、消化管におけるグルコース吸収はSGLT1が、腎近位尿細管におけるグルコース再吸収はSGLT2が、それぞれ主たる役割を担っていることが明らかになっている³³⁾。イブラグリフロジンは腎近位尿細管に発現するSGLT2を阻害し、血液中の過剰なグルコースを体外に排出することで血糖降下作用を発揮する。

2. 薬理作用

(1) ヒトSGLT2阻害作用

イブラグリフロジンは、ヒトSGLT2に対して選択的な阻害作用を示し、その50%阻害濃度 (IC₅₀値)は、7.38nmol/Lであった。SGLT1に対するIC₅₀値は、1880nmol/Lであった³⁴⁾。

(2) 尿中グルコース排泄促進作用及び血糖降下作用

イブラグリフロジンは、正常マウス、ニコチンアミド/ストレプトゾトシン誘発軽症2型糖尿病マウス及び2型糖尿病KK-A^yマウスにおいて単回経口投与により投与後24時間までの累積尿中グルコース排泄量を増加させた³⁵⁾。また、イブラグリフロジンは、それらのマウスにおいて単回経口投与により液体栄養剤負荷後の血糖値上昇を抑制した³⁶⁾。更に、イブラグリフロジンは2型糖尿病KK-A^yマウス並びにdb/dbマウスにおいて、1日1回28日間の反復経口投与によりHbA1c低下作用を示した³⁷⁾³⁸⁾。

イブラグリフロジンは、ストレプトゾトシン誘発1型糖尿病ラットにおいて単回経口投与により投与後24時間までの累積尿中グルコース排泄量を増加させ、グルコース溶液負荷後の血糖値上昇を抑制した。更に1日1回28日間の反復経口投与によりHbA1c低下作用を示した³⁹⁾。

2型糖尿病患者を対象に、本剤50mg、100mg又はプラセボを1日1回14日間投与したところ、本剤投与群において最終投与後24時間までの累積尿中グルコース排泄量のベースラインからの変化量が増加した。また、空腹時血糖値のベースラインからの変化量も

増加した³⁾。

1型糖尿病患者を対象に、本剤 25mg、50mg、100mg 又はプラセボを 1日1回 14日間投与したところ、本剤投与群において初回投与後及び最終投与後 24時間までの累積尿中グルコース排泄量のベースラインからの変化量が増加した。また、空腹時血糖値のベースラインからの変化量も増加した⁴⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

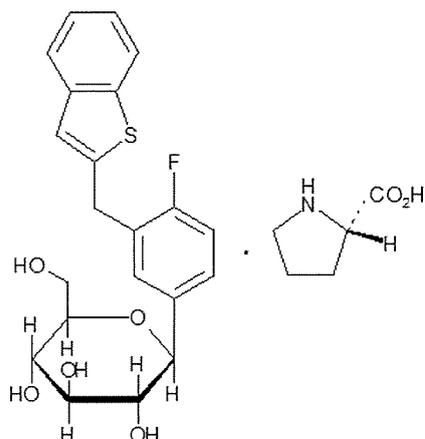
一般名：イプラグリフロジン L-プロリン
(Ipragliflozin L-Proline)

化学名：

(1S)-1,5-Anhydro-1-C-[3-[(1-benzothiophen-2-yl)methyl]-4-fluorophenyl]-D-glucitol-

(2S)-pyrrolidine-2-carboxylic acid(1:1)

構造式：



分子式：C₂₁H₂₁FO₅S · C₅H₉NO₂

分子量：519.58

融点：約 205°C (分解)

性状：イプラグリフロジン L-プロリンは白色～微帯褐色の結晶又は粉末である。ジメチルスルホキシドに溶けやすく、エタノール (99.5) に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

錠 25mg：100錠 (10錠×10)、140錠 (14錠×10)

錠 50mg：100錠 (10錠×10)、140錠 (14錠×10)、
300錠 (バラ)、500錠 (10錠×50)

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) Kadokura, T. et al. : Diabetol. Int. 2 (4) : 172, 2011 [SGL-00020]
- 2) Kadokura, T. et al. : Clin. Pharmacokinet. 53 (11) : 975, 2014 [SGL-00170]
- 3) Kadokura, T. et al. : Diabetes Res. Clin. Pract. 106 (1) : 50, 2014 [SGL-00089]
- 4) 社内報告書 (1型糖尿病患者・PK/PD試験) (DIR180297)
- 5) 社内報告書 (健康成人・絶対バイオアベイラビリティ試験) (DIR130185)
- 6) 社内報告書 (血漿蛋白結合率・薬物動態) (DIR130172)
- 7) 社内報告書 (血漿中主要結合蛋白の推定・薬物動態) (DIR130173)
- 8) 社内報告書 (代謝物の検索及び同定・薬物動態) (DIR130174)
- 9) 社内報告書 (UGT 分子種同定・薬物動態) (DIR130175)
- 10) 社内報告書 (CYP 阻害作用・薬物動態) (DIR130176)
- 11) 社内報告書 (UGT 阻害作用・薬物動態) (DIR130177)
- 12) 社内報告書 (CYP 誘導作用・薬物動態) (DIR130178)
- 13) 社内報告書 (P-gp 基質性・薬物動態) (DIR130212)
- 14) 社内報告書 (健康成人・マスバランス試験) (DIR130187)
- 15) Zhang, W. et al. : Clin. Drug Investig. 33 (7) : 489, 2013 [SGL-00015]
- 16) Veltkamp, S.A. et al. : Clin. Ther. 34 (8) : 1761, 2012 [MED-01740]
- 17) Smulders, R.A. et al. : Diabetes Obes. Metab. 14 (10) : 937, 2012 [SGL-00018]
- 18) Kashiwagi, A. et al. : J. Diabetes Investig. 5 (4) : 382, 2014 [SGL-00073]
- 19) Kashiwagi, A. et al. : Diabetol. Int. 6 (1) : 8, 2015 [SGL-00224]
- 20) 社内報告書 (2型糖尿病患者・長期投与試験) (DIR130210)
- 21) 柏木厚典 他：薬理と治療 43 (1) : 85, 2015 [SGL-00173]
- 22) Kashiwagi, A. et al. : Diabetes Obes. Metab. 17 (3) : 304, 2015 [SGL-00176]
- 23) Kashiwagi, A. et al. : Diabetol. Int. 6 (2) : 104, 2015 [SGL-00348]

- 24) Kashiwagi, A. et al. : Diabetol. Int. 6 (2) : 125, 2015 [SGL-00345]
- 25) 柏木厚典 他 : 薬理と治療 42 (12) : 923, 2014 [SGL-00165]
- 26) 柏木厚典 他 : 薬理と治療 42 (12) : 941, 2014 [SGL-00167]
- 27) 柏木厚典 他 : 薬理と治療 42 (12) : 959, 2014 [SGL-00166]
- 28) Ishihara, H. et al.: Diabetes Obes. Metab. 18(12):1207, 2016 [SGL-00611]
- 29) 社内報告書 (2 型糖尿病患者・インスリン併用試験) (DIR170022)
- 30) Ishihara, H. et al. : Diabetes Ther. 9(4):1549, 2018 [SGL-00833]
- 31) Kashiwagi, A. et al. : Diabetes Obes. Metab. 17 (2) : 152, 2015 [SGL-00204]
- 32) 社内報告書 (1 型糖尿病患者・第Ⅲ相試験) (DIR180298)
- 33) Wright, E.M. et al. : J. Intern. Med. 261 (1) : 32, 2007 [SGL-00028]
- 34) Tahara, A. et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 385 (4) : 423, 2012

- [SGL-00019]
- 35) 社内報告書 (尿中グルコース排泄促進作用・薬理試験) (DIR130161)
- 36) 社内報告書 (液体栄養剤負荷後高血糖の改善作用・薬理試験) (DIR130162)
- 37) 社内報告書 (KK-A^y マウス反復投与試験・薬理試験) (DIR130163)
- 38) 社内報告書 (db/db マウス反復投与試験・薬理試験) (DIR130164)
- 39) Tahara, A. et al.: J. Pharma. Pharmacol. 66: 975, 2014 [SGL-00061]

2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

主要文献に記載の社内報告書につきまして
も下記にご請求下さい。

アステラス製薬株式会社 メディカルイン
フォメーションセンター

〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目
5番1号

☎ 0120-189-371

(新聞発表用)

1	販売名	ビムパットドライシロップ 10%、同錠 50mg、同錠 100mg、同点滴静注 200mg
2	一般名	ラコサミド
3	申請者名	ユーシービージャパン株式会社
4	成分・含量	ビムパットドライシロップ 10% (1g 中にラコサミド 100mg 含有) ビムパット錠 50mg (1 錠中にラコサミド 50mg を含有) ビムパット錠 100mg (1 錠中にラコサミド 100mg を含有) ビムパット点滴静注 200mg (1 バイアル中にラコサミド 200mg 含有)
5	用法・用量	<p>【ビムパットドライシロップ10%】</p> <p>成人：通常、成人にはラコサミドとして1日100mg（ドライシロップとして1g）より投与を開始し、その後1週間以上の間隔をあけて増量し、維持用量を1日200mg（ドライシロップとして2g）とするが、いずれも1日2回に分けて用時懸濁して経口投与する。なお、症状により1日400mg（ドライシロップとして4g）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として100mg（ドライシロップとして1g）以下ずつ行うこと。</p> <p>小児：通常、4歳以上の小児にはラコサミドとして1日2mg/kg（ドライシロップとして20mg/kg）より投与を開始し、その後1週間以上の間隔をあけて1日用量として2mg/kg（ドライシロップとして20mg/kg）ずつ増量し、維持用量を体重30kg未満の小児には1日6mg/kg（ドライシロップとして60mg/kg）、体重30kg以上50kg未満の小児には1日4mg/kg（ドライシロップとして40mg/kg）とする。いずれも1日2回に分けて用時懸濁して経口投与する。なお、症状により体重30kg未満の小児には1日12mg/kg（ドライシロップとして120mg/kg）、体重30kg以上50kg未満の小児には1日8mg/kg（ドライシロップとして80mg/kg）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として2mg/kg（ドライシロップとして20mg/kg）以下ずつ行うこと。ただし、体重50kg以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。</p> <p>【ビムパット錠50mg、ビムパット錠100mg】</p> <p>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。</p> <p>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</p>

		<p><u>は、成人と同じ用法・用量を用いること。</u></p> <p style="text-align: right;">(下線部は今回追加)</p> <p>【ビムパット点滴静注200mg】 ラコサミドの経口投与から本剤に切り替える場合： 通常、ラコサミド経口投与と同じ1日用量及び投与回数にて、1回量を30分から60分かけて点滴静脈内投与する。 ラコサミドの経口投与に先立ち本剤を投与する場合： 成人：通常、成人にはラコサミドとして1日100mgより投与を開始し、その後1週間以上の間隔をあけて増量し、維持用量を1日200mgとするが、いずれも1日2回に分け、1回量を30分から60分かけて点滴静脈内投与する。 小児：通常、4歳以上の小児にはラコサミドとして1日2mg/kgより投与を開始し、その後1週間以上の間隔をあけて1日用量として2mg/kgずつ増量し、維持用量を体重30kg未満の小児には1日6mg/kg、体重30kg以上50kg未満の小児には1日4mg/kgとする。いずれも1日2回に分け、1回量を30分から60分かけて点滴静脈内投与する。ただし、体重50kg以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。 いずれの場合においても、症状により適宜増減できるが、1日最高投与量及び増量方法は以下のとおりとすること。 成人：成人では1日最高投与量は400mgを超えないこととし、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として100mg以下ずつ行う。 小児：4歳以上の小児のうち体重30kg未満の小児では1日12mg/kg、体重30kg以上50kg未満の小児では1日8mg/kgを超えないこととし、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として2mg/kg以下ずつ行う。ただし、体重50kg以上の小児では成人と同じ1日最高投与量及び増量方法とすること。</p>
6	効能・効果	<p>【ビムパットドライシロップ 10%】 てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）</p> <p>【ビムパット錠 50mg、ビムパット錠 100mg】 てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）</p> <p style="text-align: right;">(変更なし)</p> <p>【ビムパット点滴静注 200mg】 一時的に経口投与ができない患者における、下記の治療に対するラコサミド経口製剤の代替療法 てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）</p>
7	備考	添付文書（案）を別紙として添付する。 本薬は、電位依存性ナトリウムチャンネルに作用し、緩徐な不活性化を促進することで抗てんかん作用を示すと考えられている。今回、てんかん患者の部分発作に対する小児用量の追加、ドライシロップ剤の剤形追加、及び一時的に経口投与ができない場合の代替製剤として本薬注射剤を追加するための新投与経路医薬品について申請したものである。

貯 法	室温保存
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。

抗てんかん剤

劇薬、処方箋医薬品[※]日本標準商品分類番号
871139

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2008年8月

ビムパット®ドライシロップ10%

VIMPAT® DRY SYRUP 10%

ラコサミドドライシロップ

※注意-医師等の処方箋により使用すること

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 重度の肝機能障害のある患者[使用経験がなく、ラコサミドの血中濃度が上昇するおそれがある。]

【組成・性状】

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

【効能・効果】

てんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)

【用法・用量】

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

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

《用法・用量に関する使用上の注意》

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。〔「慎重投与」、「薬物動態」の項参照〕
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。〔「慎重投与」、「薬物動態」の項参照〕
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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 重度腎機能障害のある患者又は末期腎機能障害のある患者(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照)
- (2) 肝機能障害のある患者(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照)
- (3) 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(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。〔「重要な基本的注意」の項参照〕)
- (4) 高齢者(「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照)

2. 重要な基本的注意

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

3. 副作用

【単剤療法】

成人：承認時までの、ラコサミドとして200mg/日から600mg/日^{注1)}が投与された国際共同第Ⅲ相試験及びそれに続く長期継続投与試験における安全性解析対象例444例(日本人症例7例含む)のうち、181例(40.8%)に副作用が認められた。主な副作用は、浮動性めまい(8.3%)、疲労(5.6%)、傾眠(5.0%)、頭痛(4.1%)、悪心(4.1%)等であった。また、主な臨床検査値異常(副作用)は、γ-GTP増加(1.6%)であった。

注1) 本剤の承認された1日最高用量は400mg/日である。

【併用療法】

成人：承認時までには日本及び中国で実施したプラセボ対照比較試験及びそれに続く長期継続投与試験における安全性解析対象例527例（日本人139例を含む）のうち、313例（59.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、浮動性めまい（27.5%）、傾眠（10.4%）、頭痛（5.9%）、嘔吐（5.9%）、悪心（5.5%）等であった。また、主な臨床検査値異常（副作用）は、白血球数減少（3.4%）であった。

小児：承認時までにはラコサミドとして12mg/kg/日又は600mg/日^{注2)}のいずれか低い用量まで投与された国際共同第II相長期継続投与試験に直接登録された患者における安全性解析対象症例137例（日本人46例を含む）のうち、77例（56.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、浮動性めまい（20.4%）、傾眠（19.7%）、振戦（8.0%）、嘔吐（6.6%）、疲労（6.6%）、悪心（5.8%）、複視（5.1%）、霧視（5.1%）等であった。

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。

(1) 重大な副作用

- 1) **房室ブロック**（1%未満）、**徐脈**（1%未満）、**失神**（1.1%）
本剤はPR間隔の延長を起こすおそれがあり、房室ブロック、徐脈、失神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。
- 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）（頻度不明^{注3)}）
観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) **薬剤性過敏症症候群**¹⁾（頻度不明^{注3)}）
初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。
- 4) **無顆粒球症**（頻度不明^{注3)}）
無顆粒球症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

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

種類/頻度	3%以上	1~3%未満	1%未満	頻度不明 ^{注3)}
精神神経系	浮動性めまい、頭痛、傾眠、振戦、眼振、嗜眠、異常行動	不眠症、記憶障害、構語障害、協調運動異常、注意力障害、平衡障害、錯乱状態	うつ病、幻覚、攻撃性、激越、感覚鈍麻、錯感、認知障害	精神病性障害、多幸気分
眼	複視、霧視			
血液	白血球数減少			
消化器	悪心、嘔吐	下痢、便秘	消化不良、口内乾燥、鼓腸	
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		そう痒症	発疹、蕁麻疹	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、無力症、易刺激性	転倒、挫傷、裂傷、鼻咽喉炎、発熱	酩酊感、咽頭炎

注3) 外国の臨床試験成績及び市販後の自発報告に基づく記載のため頻度不明とした。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、注意して投与すること。（「慎重投与」、「薬物動態」の項参照）

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。ラットにおいて胎児移行性が認められている。〕
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

6. 小児等への投与

- (1) 低出生体重児、新生児、乳児又は4歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。〔国内における臨床試験において使用経験はない。〕
- (2) 小児患者の部分発作に対する単剤療法に関する臨床試験は国内・海外ともに行われていない。

7. 過量投与

- (1) **症状**
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。
- (2) **処置**
胃洗浄等の対症療法を行うこと。また、本剤は血液透析により除去可能であり、発現している症状の程度に応じて血液透析の実施を考慮すること。（「薬物動態」の項参照）

8. その他の注意

- (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のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。
- (2) 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。
- (3) 欠伸発作モデルである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伸てんかんラット（15.6及び31.2mg/kgを腹腔内投与）において、欠伸発作の増悪が認められた。

【薬物動態】

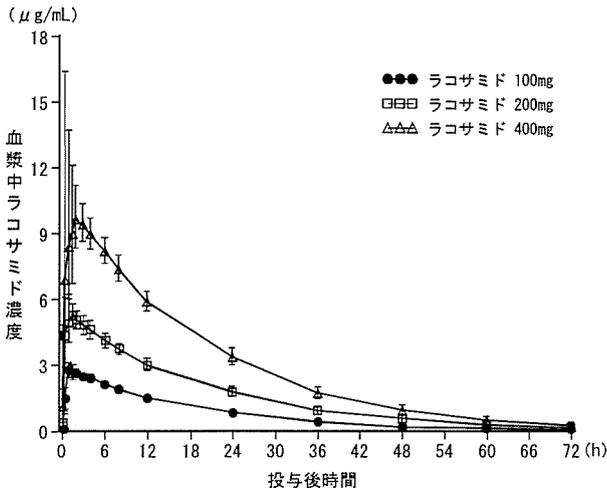
1. 血中濃度

(1) 成人

1) 単回投与²⁾

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。



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(外国人データ)³⁾

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。

(2) 小児⁴⁾

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とき、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。

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。

2. 食事の影響(外国人データ)⁵⁾

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。

3. 吸収⁶⁾

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。

4. 分布⁶⁾

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。

5. 代謝・排泄^{2, 6, 7)}

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。

外国人健康成人男性各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⁾。

日本人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²⁾。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。

日本人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⁾。

6. 腎機能障害患者(外国人データ)⁸⁾

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

単回投与時の薬物動態パラメータ

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

幾何平均値 [CV(%)]、AUC_{0-t}は0~96時間値、t_{max}は中央値(範囲)

CL_R: 腎クリアランス

a) 7例

7. 血液透析を受けている末期腎機能障害患者(外国人データ)⁸⁾

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

単回投与時の薬物動態パラメータ

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

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

8. 肝機能障害患者(外国人データ)⁹⁾

肝機能が中等度(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。

定常状態の薬物動態パラメータ

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

幾何平均値 [CV(%)]、t_{max}は中央値(範囲)

9. 高齢者(外国人データ)¹⁰⁾

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. CYP2C19遺伝子多型²⁾

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。

11. 薬物相互作用

(1) *in vitro*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。

(2) 臨床薬物相互作用試験

1) カルバマゼピン(外国人データ)¹¹⁾

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。

2) オメプラゾール(外国人データ)¹²⁾

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

3) ミダゾラム(外国人データ)¹³⁾

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

4) ワルファリン(外国人データ)¹⁴⁾

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

(3) 母集団薬物動態解析^{4, 15)}

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。

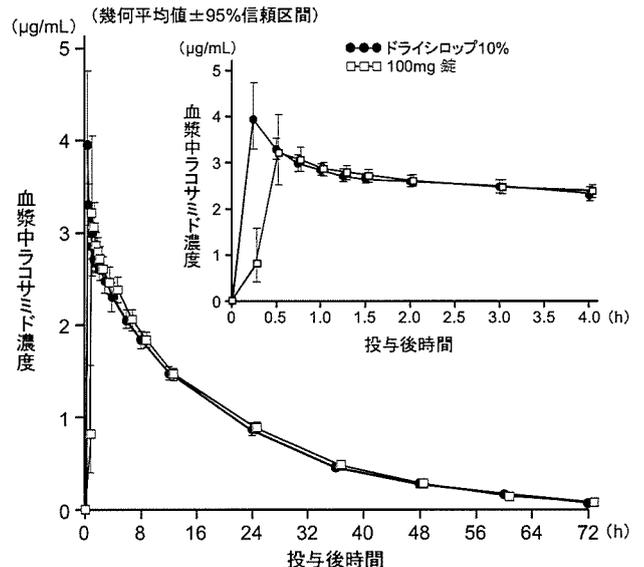
12. 心電図に対する影響(外国人データ)¹⁶⁾

健康成人214例にラコサミド400mg/日、800mg/日^{註)}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^{註)}で11.9msであった。

注) 承認用法・用量とは異なる。「用法・用量」の項参照

13. 生物学的同等性¹⁷⁾

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



単回投与時の薬物動態パラメータ

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

C_{max}及びAUC_{0-t}は幾何平均値 [CV (%)]

t_{max}は中央値 (範囲)

a) ドライシロップ/錠

【臨床成績】

1. 単剤療法

(1) 国際共同第Ⅲ相試験 (成人)¹⁸⁾

新規に又は最近で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^{註1)} を有する16歳以上の患者を対象として、本剤200~600mg/日^{註2)} 又はカルバマゼピン徐放錠 (CBZ-CR) 400~1200mg/日^{註3)} 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。

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	327 (73.6)	89.8 [86.8, 92.8]	-1.3 [-5.5, 2.8]	-6.0
	CBZ-CR群	442	308 (69.7)	91.1 [88.2, 94.0]		
PPS ^{e)}	本剤群	408	307 (75.2)	91.5 [88.6, 94.3]	-1.3 [-5.3, 2.7]	-5.7
	CBZ-CR群	397	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

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^{註4)} / 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。

注1) 特発性全般発作は本剤の効能・効果に含まれていない。

注2) 本剤の承認された1日最高用量は400mgである。

注3) カルバマゼピン徐放錠は本邦では承認されていない。

注4) 200~400mg/日投与で発作が消失した患者数。

(2) 併用療法から単剤療法への切替えに関する第Ⅲ相試験 (成人)¹⁹⁾

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^{註5)} 経口投与による単剤療法へ切替えたとき、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。

注5) 本剤の承認された1日最高用量は400mgである。

2. 併用療法

(1) 日中共同第Ⅲ相試験 (成人)²⁰⁾

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) した場合、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。

	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 (%)

(2) 長期継続投与試験 (成人)²¹⁾

日中共同第Ⅲ相試験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。

(3) 国際共同第Ⅲ相試験 (小児: 外国人データ)²²⁾

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない部分発作を有する4歳以上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) した場合、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。

	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数とした共分散分析

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))

(4) 国際共同第Ⅱ相長期継続投与試験 (小児)²³⁾

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^{註)}) 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。

注) 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。

【薬効薬理】

1. てんかん発作に対する作用^{24, 25)}

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。

2. 抗てんかん原性作用²⁶⁾

扁桃核電気刺激キンドリングラットにおいて、キンドリング形成を抑制した。

3. 作用機序²⁷⁾

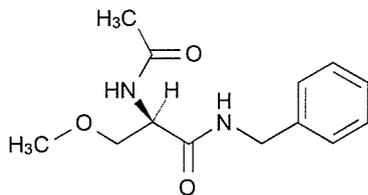
ラコサミドは電位依存性ナトリウムチャネルの緩徐な不活性化を選択的に促進し、過興奮状態にある神経細胞膜を安定化させることによって抗けいれん作用を示すと考えられている。

【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℃)

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

ビムパットドライシロップ10%：[プラスチックボトル]100g
500g

【主要文献】

- 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症候群
- 岡垣琢也 他：薬理と治療 43, 1307 (2015)
- 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
- 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
- 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
- 寺田清人 他：臨床精神薬理 21, 1223 (2018)
- Cawello, W., et al.: *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 37, 241 (2012)
- Cawello, W., et al.: *Clin Pharmacokinet.* 52, 897 (2013)
- 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
- Schaefer, C., et al.: *Clin Drug Investig.* 35, 255 (2015)

- Cawello, W., et al.: *J Clin Pharmacol.* 50, 459 (2010)
- Cawello, W., et al.: *Clin Drug Investig.* 34, 317 (2014)
- 社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用
- Stockis, A., et al.: *Epilepsia.* 54, 1161 (2013)
- 社内資料：ラコサミドに関する母集団薬物動態解析
- Kropeit, D., et al.: *Acta Neurol Scand.* 132, 346 (2015)
- 岡垣琢也 他：薬理と治療 46, 1331 (2018)
- 社内資料：部分発作単剤療法国際共同実薬対照試験
- 社内資料：部分発作併用療法から単剤療法への切替え試験
- 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
- 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
- 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
- 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
- 社内資料：The early evaluation of anticonvulsant drugs
- 社内資料：Effects of lacosamide on fully-kindled seizures in the mouse amygdala kindling model
- Brandt, C., et al.: *Epilepsia.* 47, 1803 (2006)
- Errington, AC., et al.: *Mol. Pharmacol.* 73, 157 (2008)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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



製造販売元

ユーシービージャパン株式会社
東京都新宿区西新宿8丁目17番1号



販売元

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
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。

抗てんかん剤

劇薬、処方箋医薬品[※]日本標準商品分類番号
871139

ビムパット錠50mg

ビムパット錠100mg

VIMPAT[®] TABLETS

ラコサミド錠

※注意-医師等の処方箋により使用すること

	錠50mg	錠100mg
承認番号	22800AMX00432	22800AMX00433
薬価収載	2016年8月	2016年8月
販売開始	2016年8月	2016年8月
効能追加	2017年8月	
国際誕生	2008年8月	

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 重度の肝機能障害のある患者[使用経験がなく、ラコサミドの血中濃度が上昇するおそれがある。]

【組成・性状】

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				
添加物	結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース・軽質無水ケイ酸、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、青色2号アルミニウムレーキ、三酸化鉄、黒酸化鉄	結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース・軽質無水ケイ酸、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三酸化鉄				
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
	SP	50		SP	100	
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	

【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)

【用法・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。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

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。(「慎重投与」、「薬物動態」の項参照)

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。(「慎重投与」、「薬物動態」の項参照)
3. 本剤の1日最高用量は体重30 kg未満の小児では1日12 mg/kg、体重30 kg以上50 kg未満の小児では1日8 mg/kgである。本剤を1日8 mg/kgを超えて投与している体重30 kg未満の小児が、成長に伴い安定的に体重が30 kg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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 重度腎機能障害のある患者又は末期腎機能障害のある患者(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照)
- (2) 肝機能障害のある患者(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照)
- (3) 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(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。「重要な基本的注意」の項参照)
- (4) 高齢者(「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照)

2. 重要な基本的注意

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

3. 副作用

[単剤療法]

成人：承認時までの、ラコサミドとして200mg/日から600mg/日^{注1)}が投与された国際共同第Ⅲ相試験及びそれに続く長期継続投与試験における安全性解析対象例444例(日本人症例7例含む)のうち、181例(40.8%)に副作用が認められた。主な副作用は、浮動性めまい(8.3%)、疲労(5.6%)、傾眠(5.0%)、頭痛(4.1%)、悪心(4.1%)等であった。また、主な臨床検査値異常(副作用)は、 γ -GTP増加(1.6%)であった。

注1) 本剤の承認された1日最高用量は400mg/日である。

[併用療法]

成人：承認時までに日本及び中国で実施したプラセボ対照比較試験及びそれに続く長期継続投与試験における安全性解析対象例527例(日本人139例を含む)のうち、313例(59.4%)に副作用が認められた。主な副作用は、浮動性めまい(27.5%)、傾眠(10.4%)、頭痛(5.9%)、嘔吐(5.9%)、悪心(5.5%)等であった。また、主な臨床検査値異常(副作用)は、白血球数減少(3.4%)であった。

小児：承認時までにラコサミドとして12mg/kg/日又は600mg/日^{注2)}のいずれか低い用量まで投与された国際共同第Ⅱ相長期継続投与試験に直接登録された患者における安全性解析対象症例137例(日本人46例を含む)のうち、77例(56.2%)に副作用が認められた。主な副作用は、浮動性めまい(20.4%)、傾眠(19.7%)、振戦(8.0%)、嘔吐(6.6%)、疲労(6.6%)、悪心(5.8%)、複視(5.1%)、霧視(5.1%)等であった。

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。

(1) 重大な副作用

- 1) 房室ブロック(1%未満)、徐脈(1%未満)、失神(1.1%)
 本剤はPR間隔の延長を起こすおそれがあり、房室ブロック、徐脈、失神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。
- 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)(頻度不明^{注3)})
 観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 薬剤性過敏症候群¹⁾(頻度不明^{注3)})
 初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。
- 4) 無顆粒球症(頻度不明^{注3)})
 無顆粒球症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

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

種類/頻度	3%以上	1~3%未満	1%未満	頻度不明 ^{注3)}
精神神経系				
眼				
血液				
消化器				
循環器				
肝臓				
代謝及び栄養				
皮膚				
免疫系				
筋骨格系				
感覚器				
その他				

精神神経系	浮動性めまい、頭痛、傾眠、振戦、眼振、嗜眠、異常行動	不眠症、記憶障害、構語障害、協調運動異常、注意力障害、平衡障害、錯乱状態	うつ病、幻覚、攻撃性、激越、感覚鈍麻、錯覚、認知障害	精神病性障害、多幸気分
眼	複視、霧視			
血液	白血球数減少			
消化器	悪心、嘔吐	下痢、便秘	消化不良、口内乾燥、鼓腸	
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		そう痒症	発疹、蕁麻疹	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、無力症、易刺激性	転倒、挫傷、裂傷、鼻咽喉炎、発熱	眩暈感、咽頭炎

注3) 外国の臨床試験成績及び市販後の自発報告に基づく記載のため頻度不明とした。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、注意して投与すること。(「慎重投与」、「薬物動態」の項参照)

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。ラットにおいて胎児移行性が認められている。]
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。]

6. 小児等への投与

- (1) 低出生体重児、新生児、乳児又は4歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。[国内における臨床試験において使用経験はない。]
- (2) 小児患者の部分発作に対する単剤療法に関する臨床試験は国内・海外ともに行われていない。

7. 過量投与

- (1) 症状
 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。
- (2) 処置
 胃洗浄等の対症療法を行うこと。また、本剤は血液透析により除去可能であり、発現している症状の程度に応じて血液透析の実施を考慮すること。(「薬物動態」の項参照)

8. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

9. その他の注意

- (1) 海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く(抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%)、抗てんかん薬の服用群では、プラ

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

- (2) 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。
- (3) 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。

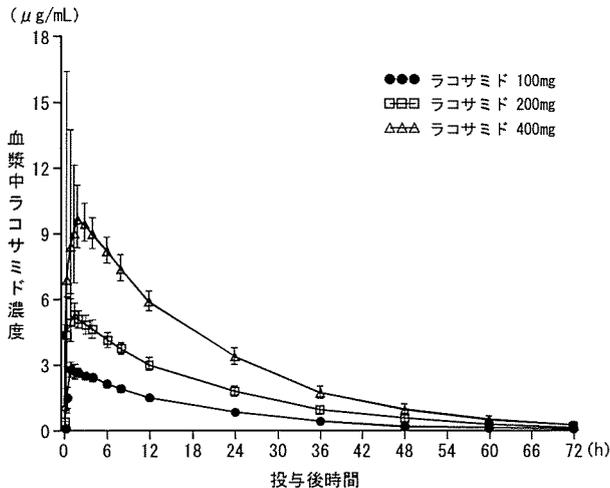
【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 成人

1) 単回投与²⁾

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。



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(外国人データ)³⁾

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。

(2) 小児⁴⁾

非盲検3試験及び二重盲検1試験において6ヵ月^{注2)}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とき、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。

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。

2. 食事の影響(外国人データ)⁵⁾

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。

3. 吸収⁶⁾

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。

4. 分布⁶⁾

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。

5. 代謝・排泄^{2, 5, 7)}

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。

外国人健康成人男性各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²⁾。

日本人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²⁾。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。

日本人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⁾。

6. 腎機能障害患者(外国人データ)⁸⁾

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

単回投与時の薬物動態パラメータ

腎機能	正常	軽度低下	中等度低下	重度低下
例数	8	8	8	8
CL _{CR} (mL/min)	≥80	50~<80	30~<50	<30
AUC _{0-t} (µg·h/mL)	47.0 [20.8]	59.6 [17.5]	57.6 [19.0]	74.8 [26.9]
C _{max} (µg/mL)	2.69 [35.0]	2.95 [20.7]	3.06 [10.0]	3.02 [23.3]
t _{max} (h)	1.0	0.5	0.5	1.0

	(0.5 - 2.0)	(0.5 - 1.0)	(0.5 - 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 ^{*)} [24.4]	0.143 [31.8]

幾何平均値 [CV (%)]、AUC_{0-t} は 0~96 時間値、t_{max} は中央値 (範囲)

CL_R : 腎クリアランス

a) 7 例

7. 血液透析を受けている末期腎機能障害患者 (外国人データ)^{*)}

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

単回投与時の薬物動態パラメータ

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

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

8. 肝機能障害患者 (外国人データ)^{*)}

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。

定常状態の薬物動態パラメータ

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

幾何平均値 [CV (%)]、t_{max} は中央値 (範囲)

9. 高齢者 (外国人データ)^{*)}

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. 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-∞} は、EM に比べて PM で 24%、IM で 10% 高かった。

11. 薬物相互作用

(1) *in vitro* 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。

(2) 臨床薬物相互作用試験

1) カルバマゼピン (外国人データ)^{*)}

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。

2) オメプラゾール (外国人データ)^{*)}

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

3) ミダゾラム (外国人データ)^{*)}

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

4) ワルファリン (外国人データ)^{*)}

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

(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。

12. 心電図に対する影響 (外国人データ)^{*)}

健康成人 214 例にラコサミド 400mg/日、800mg/日^{*)} 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^{*)} で 11.9ms であった。

注) 承認用法・用量とは異なる。(「用法・用量」の項参照)

【臨床成績】

1. 単剤療法

(1) 国際共同第Ⅲ相試験 (成人)¹⁾

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^{*)} 又はカルバマゼピン徐放錠 (CBZ-CR) 400~1200mg/日^{*)} 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 ヶ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 ヶ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。

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	327 (73.6)	89.8 [86.8, 92.8]	-1.3 [-5.5, 2.8]	-6.0
	CBZ-CR群	442	308 (69.7)	91.1 [88.2, 94.0]		
PPS ^{e)}	本剤群	408	307 (75.2)	91.5 [88.6, 94.3]	-1.3 [-5.3, 2.7]	-5.7
	CBZ-CR群	397	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

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4)} / 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。

- 注1) 特異性全般発作は本剤の効能・効果に含まれていない。
注2) 本剤の承認された1日最高用量は400mgである。
注3) カルバマゼピン徐放錠は本邦では承認されていない。
注4) 200~400mg/日投与で発作が消失した患者数。

(2) 併用療法から単剤療法への切替えに関する第Ⅲ相試験 (成人)¹⁸⁾

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5)} 経口投与による単剤療法へ切替えたとき、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。

注5) 本剤の承認された1日最高用量は400mgである。

2. 併用療法

(1) 日中共同第Ⅲ相試験 (成人)¹⁹⁾

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) した場合、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。

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

- a) Full Analysis Set
b) 中央値
c) 対数変換した維持期間の28日あたりの部分発作回数を反応変数、投与群及び国を因子、対数変換した観察期間の28日あたりの部分発作回数を共変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 (%)

(2) 長期継続投与試験 (成人)²⁰⁾

日中共同第Ⅲ相試験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。

(3) 国際共同第Ⅲ相試験 (小児：外国人データ)²¹⁾

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) した場合、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。

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

a) Full Analysis Set

プラセボ群の2例は、維持期間の発作回数データに欠測 (発作日誌の項目の10%超) があったため、解析に含めなかった

b) 中央値

c) $\ln(X+1)$ (Xは部分発作回数) で対数変換した部分発作回数を扱い、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数とした共分散分析

d) プラセボ群に対する減少率 (%) = $100 \times \{1 - \exp(\text{最小二乗平均の本剤群とプラセボ群の差})\}$

(4) 国際共同第Ⅱ相長期継続投与試験 (小児)²²⁾

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)}) 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。

注) 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。

【薬効薬理】

1. てんかん発作に対する作用^{23) 24)}

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。

2. 抗てんかん原性作用²⁵⁾

扁桃核電気刺激キンドリングラットにおいて、キンドリング形成を抑制した。

3. 作用機序²⁶⁾

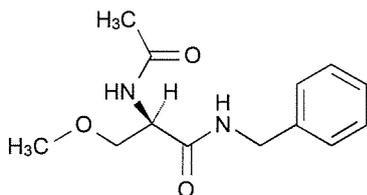
ラコサミドは電位依存性ナトリウムチャネルの緩徐な不活性化を選択的に促進し、過興奮状態にある神経細胞膜を安定化させることによって抗けいれん作用を示すと考えられている。

【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℃)

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

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

【主要文献】

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

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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

製造販売元
 ユーシービー・ジャパン株式会社
東京都新宿区西新宿8丁目17番1号

販売元
 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
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。

抗てんかん剤

XX、処方箋医薬品*

ビムパット[®]点滴静注200mgVIMPAT[®] FOR I.V. INFUSION 200mg

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2008年8月

ラコサミド注射液

※注意-医師等の処方箋により使用すること

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 重度の肝機能障害のある患者[使用経験がなく、ラコサミドの血中濃度が上昇するおそれがある。]

【組成・性状】

販売名	ビムパット点滴静注200mg
成分・分量 ^{注)}	1バイアル(20mL)中ラコサミド200mg
添加物	塩化ナトリウム、希塩酸
性状	無色澄明な液
pH	3.8~5.0
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)

注) 本剤の実際の充てん量は表示量より多く、表示量を吸引するに足る量である。

【効能・効果】

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

【用法・用量】

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。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

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。〔慎重投与〕、〔薬物動態〕の

項参照)

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。〔慎重投与〕、〔薬物動態〕の項参照)
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。
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・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。
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。〕

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 重度腎機能障害のある患者又は末期腎機能障害のある患者(〔用法・用量に関連する使用上の注意〕、〔薬物動態〕の項参照)
- (2) 肝機能障害のある患者(〔用法・用量に関連する使用上の注意〕、〔薬物動態〕の項参照)
- (3) 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(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。〔重要な基本的注意〕の項参照)
- (4) 高齢者(〔高齢者への投与〕、〔薬物動態〕の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) 連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、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。
- (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。
- (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。
- (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。

- (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。
- (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。
 (「その他の注意」の項参照)

分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

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

3. 副作用

<注射剤における試験成績>

【併用療法】

成人：他の抗てんかん剤と併用してラコサミドを経口投与している部分発作を有する16歳以上のてんかん患者9例を対象に、ラコサミドの経口投与から30分間点滴静脈内投与（5日間）に切り替えた。2例（22.2%）に副作用が認められた。1例に嘔吐と処置による頭痛、もう1例に注射部位紅斑（11.1%）が認められた。

<経口剤における試験成績>

【単剤療法】

成人：承認時までの、ラコサミドとして200mg/日から600mg/日^{注1)}が投与された国際共同第Ⅲ相試験及びそれに続く長期継続投与試験における安全性解析対象例444例（日本人症例7例含む）のうち、181例（40.8%）に副作用が認められた。主な副作用は、浮動性めまい（8.3%）、疲労（5.6%）、傾眠（5.0%）、頭痛（4.1%）、悪心（4.1%）等であった。また、主な臨床検査値異常（副作用）は、γ-GTP増加（1.6%）であった。

注1) 本剤の承認された1日最高用量は400mg/日である。

【併用療法】

成人：承認時までに日本及び中国で実施したプラセボ対照比較試験及びそれに続く長期継続投与試験における安全性解析対象例527例（日本人139例を含む）のうち、313例（59.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、浮動性めまい（27.5%）、傾眠（10.4%）、頭痛（5.9%）、嘔吐（5.9%）、悪心（5.5%）等であった。また、主な臨床検査値異常（副作用）は、白血球数減少（3.4%）であった。

小児：承認時までにラコサミドとして12mg/kg/日又は600mg/日^{注2)}のいずれか低い用量まで投与された国際共同第Ⅱ相長期継続投与試験に直接登録された患者における安全性解析対象症例137例（日本人46例を含む）のうち、77例（56.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、浮動性めまい（20.4%）、傾眠（19.7%）、振戦（8.0%）、嘔吐（6.6%）、疲労（6.6%）、悪心（5.8%）、複視（5.1%）、霧視（5.1%）等であった。

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。

(1) 重大な副作用

- 1) 房室ブロック（1%未満）、徐脈（1%未満）、失神（1.1%）
 本剤はPR間隔の延長を起こすおそれがあり、房室ブロック、徐脈、失神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。
- 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）（頻度不明^{注3)}）
 観察を十分に行い、発熱、紅斑、水疱・びらん、そう痒、咽頭痛、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 薬剤性過敏症候群¹⁾（頻度不明^{注3)}）
 初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。
- 4) 無顆粒球症（頻度不明^{注3)}）
 無顆粒球症があらわれることがあるので、観察を十

種類/頻度	3%以上	1~3%未満	1%未満	頻度不明 ^{注3)}
精神神経系	浮動性めまい、頭痛、傾眠、振戦、眼振、嗜眠、異常行動	不眠症、記憶障害、構語障害、協調運動異常、注意力障害、平衡障害、錯乱状態	うつ病、幻覚、攻撃性、激越、感覚鈍麻、錯覚、認知障害	精神病性障害、多幸気分
眼	複視、霧視			
血液	白血球数減少			
消化器	悪心、嘔吐	下痢、便秘	消化不良、口内乾燥、鼓腸	
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		そう痒症	発疹、蕁麻疹	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4)}	歩行障害、無力症、易刺激性	転倒、挫傷、裂傷、鼻咽頭炎、発熱	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3) 外国の臨床試験成績及び市販後の自発報告に基づく記載のため頻度不明とした。

注4) 国内臨床試験（経口剤から注射剤への切り替え試験）で認められた副作用

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、注意して投与すること。（「慎重投与」、「薬物動態」の項参照）

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。ラットにおいて胎児移行性が認められている。]
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。]

6. 小児等への投与

- (1) 低出生体重児、新生児、乳児又は4歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。[国内における臨床試験において使用経験はない。]
- (2) 小児患者の部分発作に対する単剤療法に関する臨床試験は国内・海外ともに行われていない。

7. 過量投与

- (1) 症状
 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。
- (2) 処置
 本剤は血液透析により除去可能であり、発現している症状の程度に応じて血液透析の実施を考慮すること。（「薬物動態」の項参照）

8. 適用上の注意

- (1) 本剤は点滴静脈内投与のみとすること。
- (2) 調製方法
 - 1) 本剤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。
 - 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。
- (3) 本剤の残液は廃棄すること。

9. その他の注意

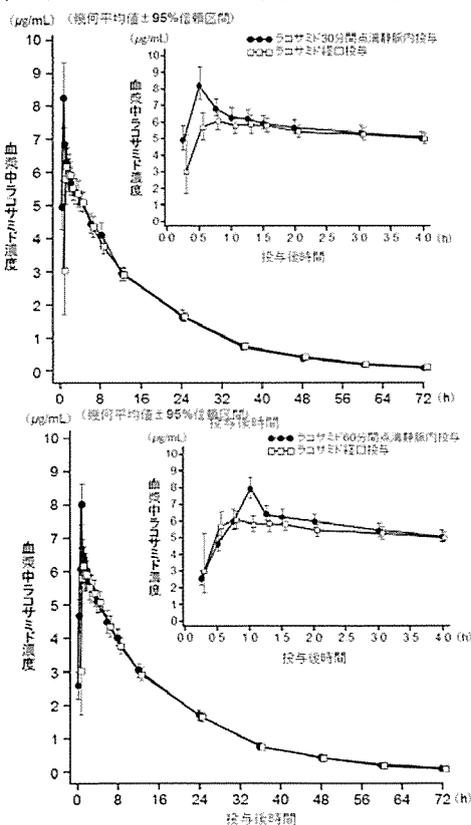
- (1) 海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。
- (2) 非臨床薬物動態試験において、ラコサミドはラットの水晶体に投与後35日目まで分布したが、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%に對し、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%に對し、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。
- (3) 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。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 成人

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



単回投与時の薬物動態パラメーター

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

幾何平均値 [CV(%)]、t_{max} では中央値 (範囲)

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

(2) 小児³⁾

非盲検3試験及び二重盲検1試験において6ヵ月^{註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とき、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^{註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。

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。

2. 分布²⁾

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。

3. 代謝・排泄^{2, 4, 5)}

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0-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。
 外国人健康成人男性各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%)、0-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⁵⁾。
 日本人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%、0-脱メチル体10~15%であった⁴⁾。
 血漿中0-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。
 日本人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⁾。

4. 腎機能障害患者（経口剤における試験成績、外国人データ⁶⁾）

腎機能の程度の異なる成人被験者にラコサミド100mgを単回経口投与したとき、AUC_{0-t}は腎機能正常者 (CL_{CR} :

≥80mL/min)と比較して、軽度低下者 (CL_{CR}: 50~<80mL/min)では27%、中等度低下者 (CL_{CR}: 30~<50mL/min)で22%、重度低下者 (CL_{CR}: <30mL/min)で59%高く、C_{max}は軽度から重度の腎機能低下者で10~14%高かった。軽度から重度の腎機能低下者における0-脱メチル体のAUC_{0-t}は腎機能正常者の1.5~4.6倍であった。

単回投与時の薬物動態パラメータ

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

幾何平均値 [CV(%)]、AUC_{0-t}は0~96時間値、t_{max}は中央値 (範囲)

CL_R: 腎クリアランス

a) 7例

5. 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、外国人データ)⁶⁾

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

単回投与時の薬物動態パラメータ

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

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

6. 肝機能障害患者 (経口剤における試験成績、外国人データ)⁷⁾

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。

定常状態の薬物動態パラメータ

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

幾何平均値 [CV(%)]、t_{max}は中央値 (範囲)

7. 高齢者 (経口剤における試験成績、外国人データ)⁸⁾

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. CYP2C19遺伝子多型 (経口剤における試験成績)⁴⁾

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。

9. 薬物相互作用

(1) *in vitro*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。

(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 (外国人データ)⁹⁾

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。

2) オメプラゾール (外国人データ)¹⁰⁾

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

3) ミダゾラム (外国人データ)¹¹⁾

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

4) ワルファリン (外国人データ)¹²⁾

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

(3) 母集団薬物動態解析 (経口剤における試験成績)^{3, 13)}

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。

10. 心電図に対する影響 (経口剤における試験成績、外国人データ)¹⁴⁾

健康成人214例にラコサミド400mg/日、800mg/日¹³⁾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)}で11.9msであった。

注) 承認用法・用量とは異なる。(「用法・用量」の項参照)

【臨床成績】

1. 経口剤から注射剤への切替え試験

(1) 併用療法

1) 国内第Ⅲ相試験 (成人)²⁾

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. 経口剤における臨床試験成績

(1) 単剤療法

1) 国際共同第Ⅲ相試験 (成人)¹⁵⁾

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^{注1)} 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2)} 又はカルバマゼピン徐放錠 (CBZ-CR) 400~1200mg/日^{注3)} 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 ヶ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 ヶ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。

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	327 (73.6)	89.8 [86.8, 92.8]	-1.3 [-5.5, 2.8]	-6.0
	CBZ-CR 群	442	308 (69.7)	91.1 [88.2, 94.0]		
PPS ^{e)}	ラコサミド群	408	307 (75.2)	91.5 [88.6, 94.3]	-1.3 [-5.3, 2.7]	-5.7
	CBZ-CR 群	397	285 (71.8)	92.8 [90.0, 95.5]		

a) Kaplan-Meier 法による推定値 (過去 3 ヶ月間の発作回数 (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

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4)} / 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。

注 1) 特発性全般発作は本剤の効能・効果に含まれていない。

注 2) 本剤の承認された 1 日最高用量は 400mg である。

注 3) カルバマゼピン徐放錠は本邦では承認されていない。

注 4) 200~400mg/日投与で発作が消失した患者数。

2) 併用療法から単剤療法への切替えに関する第Ⅲ相試験 (成人)¹⁶⁾

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5)} 経口投与による単剤療法へ切り替えたとき、6 ヶ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 ヶ月間発作消失患者の割合は 30.8% (4/13 例) であった。
注 5) 本剤の承認された 1 日最高用量は 400mg である。

(2) 併用療法

1) 日中共同第Ⅲ相試験 (成人)¹⁷⁾

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) した場合、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onder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。

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

a) Full Analysis Set

b) 中央値

c) 対数変換した維持期間の 28 日あたりの部分発作回数を反応変数、投与群及び国を因子、対数変換した観察期間の 28 日あたりの部分発作回数を共変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 (%)

2) 長期継続投与試験 (成人)¹⁸⁾

日中共同第Ⅲ相試験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onderレートは 56.3% (265/471 例) であった。

3) 国際共同第Ⅲ相試験 (小児：外国人データ)¹⁹⁾

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 300~400 mg/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) した場合、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。

	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) があつたため、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扱い、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数とした共分散分析

d) プラセボ群に対する減少率 (%) = $100 \times \{1 - \exp(\text{最小二乗平均のラコサミド群とプラセボ群の差})\}$

4) 国際共同第Ⅱ相長期継続投与試験 (小児)²⁰⁾

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)}) 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。
注) 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。

【薬効薬理】

1. てんかん発作に対する作用^{21, 22)}

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。

2. 抗てんかん原性作用²³⁾

扁桃核電気刺激キンドリングラットにおいて、キンドリング形成を抑制した。

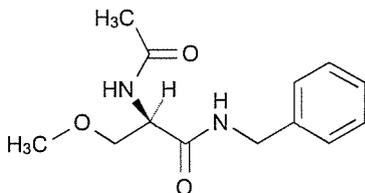
3. 作用機序²⁴⁾

ラコサミドは電位依存性ナトリウムチャン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。

【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、20℃）

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

ビムパット点滴静注200mg：5バイアル

【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 21, 1223 (2018)
- 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
- 4) 岡垣琢也 他：薬理と治療 43, 1307 (2015)
- 5) Cawello, W., et al.: *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 37, 241 (2012)
- 6) Cawello, W., et al.: *Clin Pharmacokinet.* 52, 897 (2013)
- 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
- 8) Schaefer, C., et al.: *Clin Drug Investig.* 35, 255 (2015)
- 9) Cawello, W., et al.: *J Clin Pharmacol.* 50, 459 (2010)
- 10) Cawello, W., et al.: *Clin Drug Investig.* 34, 317 (2014)
- 11) 社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用
- 12) Stockis, A., et al.: *Epilepsia.* 54, 1161 (2013)
- 13) 社内資料：ラコサミドに関する母集団薬物動態解析
- 14) Kropeit, D., et al.: *Acta Neurol Scand.* 132, 346 (2015)
- 15) 社内資料：部分発作単剤療法での国際共同実薬対照試験
- 16) 社内資料：部分発作併用療法から単剤療法への切替え試験
- 17) 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

- 18) 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
- 19) 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
- 20) 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
- 21) 社内資料：The early evaluation of anticonvulsant drugs
- 22) 社内資料：Effects of lacosamide on fully-kindled seizures in the mouse amygdala kindling model
- 23) Brandt, C., et al.: *Epilepsia.* 47, 1803 (2006)
- 24) Errington, AC., et al.: *Mol. Pharmacol.* 73, 157 (2008)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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

製造販売元



ユーシービージャパン株式会社
東京都新宿区西新宿8丁目17番1号

販売元



第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1