2026年8月改訂（第20版）

日本標準商品分類番号
871139

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗てんかん剤
劇薬、処方箋医薬品
ラコサミド錠

ビムパット®錠50mg
ビムパット®錠100mg
VIMPAT® TABLETS

ラコサミドドライシロップ

ビムパット®ドライシロップ10%
VIMPAT® DRY SYRUP 10%

剤形	錠50mg、錠100mg ：フィルムコート錠 ドライシロップ10% ：ドライシロップ剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	ビムパット錠50mg ：1錠中ラコサミド50mgを含有 ビムパット錠100mg ：1錠中ラコサミド100mgを含有 ビムパットドライシロップ10% ：1g中ラコサミド100mgを含有
一般名	和名：ラコサミド（JAN） 洋名：Lacosamide（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	

	製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ビムパット錠50mg	2016年7月4日	2016年8月31日	2016年8月31日
ビムパット錠100mg	2016年7月4日	2016年8月31日	2016年8月31日
ビムパットドライシロップ10%	2019年1月8日	2019年2月26日	2019年3月11日

製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：ユーシービージャパン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	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 TEL: 0120-093-189 受付時間: 9:00～17:30（土日・祝日・会社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://hcp.ucbcares.jp/

本IFはビムパット錠：2026年8月改訂（第6版）及びビムパットドライシロップ：2026年8月改訂（第7版）の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。

ビムパット錠
(01)14987700000512

ビムパットドライシロップ
(01)14987700000574

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要
－日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

1.　医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2.　IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3.　IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種

の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5.臨床成績」や「XII.参考資料」、「XIII.備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　　次

I.　概要に関する項目 1
1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 製品の製剤学的特性 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
(1) 承認条件 2
(2) 流通・使用上の制限事項 2
6. RMP の概要 3

II. 名称に関する項目 4
1. 販売名 4
(1) 和　名 4
(2) 洋　名 4
(3) 名称の由来 4
2. 一般名 4
(1) 和　名（命名法） 4
(2) 洋　名（命名法） 4
(3) ステム 4
3. 構造式又は示性式 4
4. 分子式及び分子量 4
5. 化学名（命名法）又は本質 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 4

III. 有効成分に関する項目 5
1. 物理化学的性質 5
(1) 外観・性状 5
(2) 溶解性 5
(3) 吸湿性 5
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 5
(5) 酸塩基解離定数 5
(6) 分配係数 5
(7) その他の主な示性値 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 5
3. 有効成分の確認試験法、定量法 6

IV. 製剤に関する項目 7
1. 剤　形 7
(1) 剤形の区別 7
(2) 製剤の外観及び性状 7
(3) 識別コード 7
(4) 製剤の物性 7
(5) その他 7
2. 製剤の組成 7
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 7
(2) 電解質等の濃度 8
(3) 熱　量 8
3. 添付溶解液の組成及び容量 8
4. 力　価 8
5. 混入する可能性のある夾雑物 8
6. 製剤の各種条件下における安定性 8
7. 調製法及び溶解後の安定性 9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 10
9. 溶出性 10
10. 容器・包装 10
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報 10
(2) 包　装 10
(3) 予備容量 10
(4) 容器の材質 11
11. 別途提供される資材類 11
12. その他 11

V.　治療に関する項目 12
1. 効能又は効果 12
2. 効能又は効果に関連する注意 12
3. 用法及び用量 13
(1) 用法及び用量の解説 13
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 13
4. 用法及び用量に関連する注意 15
5. 臨床成績 16
(1) 臨床データパッケージ 16
(2) 臨床薬理試験 20
(3) 用量反応探索試験 20
(4) 検証的試験 21
1) 有効性検証試験 21
2) 安全性試験 50
(5) 患者・病態別試験 66
(6) 治療的使用 66
1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容 66
2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要 68
(7) その他 68

VI. 薬効薬理に関する項目 69
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 69
2. 薬理作用 69
(1) 作用部位・作用機序 69
(2) 薬効を裏付ける試験成績 73
(3) 作用発現時間・持続時間 77

VII. 薬物動態に関する項目 78
1. 血中濃度の推移 78
(1) 治療上有効な血中濃度 78
(2) 臨床試験で確認された血中濃度 78
(3) 中毒域 81
(4) 食事・併用薬の影響 81
2. 薬物速度論的パラメータ 89
(1) 解析方法 89
(2) 吸収速度定数 89
(3) 消失速度定数 89

(4) クリアランス 89
(5) 分布容積 89
(6) その他 89
3. 母集団（ポピュレーション）解析 90
(1) 解析方法 90
(2) パラメータ変動要因 90
4. 吸　収 90
5. 分　布 91
(1) 血液－脳関門通過性 91
(2) 血液－胎盤関門通過性 91
(3) 乳汁への移行性 91
(4) 髄液への移行性 92
(5) その他の組織への移行性 92
(6) 血漿蛋白結合率 92
6. 代　謝 92
(1) 代謝部位及び代謝経路 92
(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率 93
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 94
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 94
7. 排　泄 94
8. トランスポーターに関する情報 96
9. 透析等による除去率 96
10. 特定の背景を有する患者 96
11. その他 101

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 102
1. 警告内容とその理由 102
2. 禁忌内容とその理由 102
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 102
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 102
5. 重要な基本的注意とその理由 102
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 104
(1) 合併症・既往歴等のある患者 104
(2) 腎機能障害患者 104
(3) 肝機能障害患者 104
(4) 生殖能を有する者 105
(5) 妊婦 105
(6) 授乳婦 105
(7) 小児等 105
(8) 高齢者 105
7. 相互作用 106
(1) 併用禁忌とその理由 106
(2) 併用注意とその理由 106
8. 副作用 106
(1) 重大な副作用と初期症状 106
(2) その他の副作用 108
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 115
10. 過量投与 115
11. 適用上の注意 115
12. その他の注意 116
(1) 臨床使用に基づく情報 116
(2) 非臨床試験に基づく情報 117

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 118
1. 薬理試験 118
(1) 薬効薬理試験 118
(2) 安全性薬理試験 118
(3) その他の薬理試験 119
2. 毒性試験 119
(1) 単回投与毒性試験 119
(2) 反復投与毒性試験 119
(3) 遺伝毒性試験 120
(4) がん原性試験 120
(5) 生殖発生毒性試験 120
(6) 局所刺激性試験 121
(7) その他の特殊毒性 121

Ⅹ. 管理的事項に関する項目 122
1. 規制区分 122
2. 有効期間 122
3. 包装状態での貯法 122
4. 取扱い上の注意 122
5. 患者向け資材 122
6. 同一成分・同効薬 122
7. 国際誕生年月日 122
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 122
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 123
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 123
11. 再審査期間 123
12. 投薬期間制限に関する情報 123
13. 各種コード 124
14. 保険給付上の注意 124

Ⅺ. 文　　献 125
1. 引用文献 125
2. その他の参考文献 126

Ⅻ. 参考資料 127
1. 主な外国での発売状況 127
2. 海外における臨床支援情報 130

XIII. 備　　考 134
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 134
(1) 粉砕 134
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 134
2. その他の関連資料 134

略語表

略語	英語（省略なし）	日本語
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APD_{90}	Action potential duration at 90% repolarization	90%活動電位持続時間
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}x\ h}$	AUC for 0-x hours	投与後 x 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	Area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity	無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	Area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration	最終定量時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
CCDS	Company core data sheet	企業中核データシート
CL/F	Apparent total body clearance	みかけの全身クリアランス
CL_{CR}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL_{fm}/F_{bw}	Apparent formation clearance of a metabolite per body weight	体重あたりの代謝物のみかけの生成クリアランス
CL_R	Renal clearance	腎クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C_{ss}	Average steady-state plasma concentration	定常状態の平均血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
CV	Coefficient of variation	変動係数
DMSO	Dimethylsulfoxide	ジメチルスルホキシド
DNA	Desoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ED_{50}	Effective dose of 50% maximal response	50%効果用量
EM	Extensive metabolizer	高代謝能者
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
hERG	Human ether-a-go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
IC_{50}	Concentration of test substance which shows 50% of the maximum inhibition	50%阻害濃度
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	Immunoglobulin M	免疫グロブリン M
IM	Intermediate metabolizer	中間代謝能者
INR	International normalized ratio	プロトロンビン時間国際標準比
INR_{max}	Maximum observed INR	測定されたプロトロンビン時間国際標準比の最高値
LDH	Lactate dehydorogenase	乳酸脱水素酵素
MDR1	Multidrug resistance protein 1	多剤耐性たん白質 1
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐用量
OCT2	Organic cation transporter 2	有機カチオントランスポーター2
PGP	P-glycoprotein	P-糖蛋白
PM	Poor metabolizer	低代謝能者
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PR	－	心電図上の P 波と R 波の間の時間
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
PT_{max}	Maximum observed prothrombin time	測定された最長プロトロンビン時間
QRS	－	心電図上の Q 波と S 波の間の時間
QT	－	心電図上の Q 波と T 波の間の時間
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数で補正した QT 間隔
QTcB	QT interval corrected for heart rate using the Bazett method	Bazett 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using the Fridericia method	Fridericia 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔

略語	英語（省略なし）	日本語
QTcI	QT interval corrected for heart rate using the individual correction method	個別の被験者のデータを用いて心拍数で補正した QT 間隔
SD	Sprague-Dawley	－
SS	Safety Set	安全性解析対象集団
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
t_{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
UGT	Uridine diphosphate glucuronosyl transferase	UDP-グルクロン酸転移酵素
UM	Ultra-rapid metabolizer	急速代謝能者
UV	Ultraviolet light	紫外線
V_{50}	Voltage at half-maximal ion channel availability	最大利用度の 50%を示す不活性化電位
Vd	Volume of distribution	分布容積
Vd/F	Apparent volume of distribution	みかけの分布容積
VNS	Vagus nerve stimulation	迷走神経刺激療法
V_{max}	Maximal rate of depolarization; maximal upstroke velocity; maximum velocity	活動電位の最大立ち上がり速度

－：該当する表記なし

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ビムパット（一般名：ラコサミド）は、米国の国立神経疾患・脳卒中研究所プログラムにより、抗けいれん薬候補化合物として合成された機能性アミノ酸の一種であり、複数のてんかん動物モデルで有効性が認められ、開発された薬剤である。

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することにより、過興奮状態にある神経細胞膜を安定化させるなど[1)]、既存の抗てんかん薬とは異なる作用機序を有している。

本邦では、「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」を効能又は効果として、2016 年 7 月にラコサミド錠の製造販売承認を取得した。単剤療法の国際共同試験において部分発作の第一選択薬であるカルバマゼピンに対してラコサミドの非劣性が証明され、2017 年 8 月に効能又は効果を「てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）」として製造販売承認を取得した。

また、小児てんかん患者に対する併用療法において有効性及び安全性が確認され、2019 年 1 月に 4 歳以上の小児に対する用法及び用量の追加承認を取得した。さらに用量調節が可能で、錠剤の嚥下が困難な患者への選択肢としてラコサミドドライシロップの製造販売承認を取得した。

てんかん発作のうち部分発作に次いで多く認められる発作型は、強直間代発作であり、約 20%を占めている。強直間代発作は、単独の発作として起こる場合もあれば、他の全般発作を伴って起こる場合もあり、患者集団が多様である。そのため治療は複雑となり、新たな治療の選択肢が求められている。

本邦では、抗てんかん薬を併用している、強直間代発作を有する 4 歳以上のてんかん患者に対する併用療法の国際共同試験においてプラセボを対照とした有効性及び安全性が証明され、2020 年 12 月に「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」の効能又は効果が追加承認された。

本剤の市販後において、承認条件によらない自主的な使用成績調査、並びに特定使用成績調査を実施し、再審査申請を行った結果、2025 年 12 月に薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない、との再審査結果を得た。

2. 製品の治療学的特性

(1) 神経細胞にある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する抗てんかん薬である（*in vitro*）（「**Ⅵ.薬効薬理に関する項目**」参照）。

(2) てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する単剤療法又は併用療法により、発作抑制効果を示した（「**Ⅴ.治療に関する項目**」参照）。

- 国際共同第Ⅲ相試験（成人、単剤療法）：最終評価用量での評価期間における 6 ヵ月間発作消失率において、ラコサミドはカルバマゼピン徐放錠に対して非劣性であることが検証された。

  注）本臨床成績には承認用量よりも高用量が使用された症例が含まれる。

- 日中共同第Ⅲ相試験（成人、併用療法）：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の変化量において、ラコサミドはプラセボに対して有意に減少した（$p<0.001$、共分散分析）。
- 海外第Ⅲ相試験（小児、併用療法）：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の変化量において、ラコサミドはプラセボに対して有意に減少した（$p=0.0003$、共分散分析）。

(3) 他の抗てんかん薬で十分な効果が認められていないてんかん患者の強直間代発作に対する併用療法により、

発作抑制効果を示した（「**Ⅴ.治療に関する項目**」参照）。

・国際共同第Ⅲ相試験（成人及び小児）：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において、ラコサミドはプラセボに対して有意に延長した（p＜0.001、Wald 法、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）。

(4) 臨床薬物相互作用試験において、抗てんかん薬を含む主要薬物*1 との薬物動態学的相互作用は認められなかった*2（「**Ⅶ.薬物動態に関する項目**」及び「**Ⅷ.安全性（使用上の注意等）に関する項目**」参照）。

＊1：カルバマゼピン、バルプロ酸、オメプラゾール、ミダゾラム、ワルファリン、ジゴキシン
＊2：電子添文「**10.相互作用**」の項に「PR 間隔の延長を起こすおそれのある薬剤」との併用注意の記載がある。

(5) 錠剤、ドライシロップ製剤、点滴静注製剤の剤形ラインナップにより、4 歳以上の小児から成人まで患者の状態に適した投与方法を選択できる（「**Ⅴ.治療に関する項目**」参照）。

(6) 副作用発現情報

重大な副作用として、房室ブロック、徐脈、失神、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、無顆粒球症が報告されている（「**Ⅷ.安全性（使用上の注意等）に関する項目**」参照）。

主な副作用として、浮動性めまい、頭痛、傾眠、悪心、嘔吐、疲労が報告されている。

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先等
RMP	無	「Ⅰ.6.RMP の概要」参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

2016 年 7 月製造販売承認取得時、以下の承認条件が付されたが、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに有効性に関する調査等が適切に実施されたことから、承認条件は満たされたものと判断され、2025 年 12 月承認条件が解除となった。

「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。」（「Ⅰ.6.RMP の概要」参照）

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

（参考）

本剤の再審査時 RMP は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構のホームページで公開されている。

https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0003.html

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和　名

ビムパット®錠 50mg

ビムパット®錠 100mg

ビムパット®ドライシロップ 10%

(2)洋　名

VIMPAT® TABLETS 50mg

VIMPAT® TABLETS 100mg

VIMPAT® DRY SYRUP 10%

(3)名称の由来

Vitality（バイタリティー：活力、元気）の VI、Patients（患者）の PAT、それぞれの頭文字をとり、それをつなぐ M の文字で“VIMPAT”と命名した。

2. 一般名

(1)和　名（命名法）

ラコサミド（JAN）

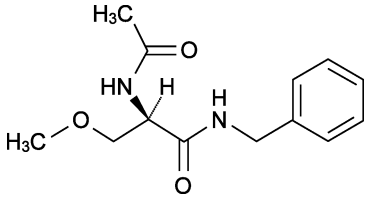
(2)洋　名（命名法）

Lacosamide（JAN）、lacosamide（INN）

(3)ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{13}H_{18}N_2O_3$

分子量：250.29

5. 化学名（命名法）又は本質

(*2R*)-2-Acetamido-*N*-benzyl-3-methoxypropanamide

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

会社又は研究所コード：SPM927、ADD-234037

一般名：lacosamide　旧名：harkoseride

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1)外観・性状

白色～淡黄色の粉末である。

(2)溶解性

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。

(3)吸湿性

吸湿性を示さない。

(4)融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：140～146℃

(5)酸塩基解離定数

pH1.5～12 の範囲では、pKa は認められなかった（電位差滴定）。

(6)分配係数

log P=0.25（1-オクタノール／水系、20℃）

(7)その他の主な示性値

ラコサミドは光学異性体（*R*-エナンチオマー）であり、旋光度（25℃、10mg/mL、メタノール）は＋14～＋18°であった。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存期間	包装形態	結果
長期保存試験		25℃/60%RH	60 ヵ月	二重ポリエチレン袋/ファイバードラム	規格内
加速試験		40℃/75%RH	6 ヵ月	二重ポリエチレン袋/ファイバードラム	規格内
苛酷試験	温度	120℃	71 日間	ガラス容器（開栓）	71 日目で類縁物質に規格外の値がみられた。
	湿度	40℃/75%RH	12 週間	ガラス容器（開栓）	規格内
		40℃/75%RH	12 週間	ガラス容器（施栓）	規格内
	光	25℃ （ID65 ランプ）	≧120 万 lx･hr	ガラスフラスコ、水晶フラスコ	規格内

測定項目：

長期保存及び加速：性状、融点、類縁物質、光学純度、水分、含量

苛酷：類縁物質、光学純度、含量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法又は ATR 法）、液体クロマトグラフィー

定　量　法：液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：258nm）

カラム：内径 4.6mm、長さ 15cm のステンレス管に 3.5μm の液体クロマトグラフィー用オクチルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：20℃付近の一定温度

移動相 A：水／トリフルオロ酢酸混液（1000：1）

移動相 B：メタノール／アセトニトリル／トリフルオロ酢酸混液（5000：5000：3）

流量：1.2mL/分

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤　形

(1)剤形の区別

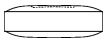
ビムパット錠 50mg、ビムパット錠 100mg

錠剤（フィルムコート錠）

ビムパットドライシロップ 10%

ドライシロップ剤

(2)製剤の外観及び性状

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		

販　売　名	ビムパットドライシロップ 10%
性　状	白色～微黄白色の顆粒である。

(3)識別コード

ビムパット錠 50mg、ビムパット錠 100mg

販　売　名	ビムパット錠 50mg		ビムパット錠 100mg	
識別コード	表	裏	表	裏
	SP	50	SP	100

ビムパットドライシロップ 10%

該当しない

(4)製剤の物性

該当資料なし

(5)その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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

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

(2)電解質等の濃度

該当しない

(3)熱　量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力　価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

6. 製剤の各種条件下における安定性

ビムパット錠 50mg、ビムパット錠 100mg

試験		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		25℃/60%RH	36 ヵ月	PTP 包装注 3) ボトル包装注 4)	規格内
加速試験		40℃/75%RH	6 ヵ月	PTP 包装注 3) ボトル包装注 4)	規格内
苛酷試験	温度注 1)	50℃	12 週間	無包装注 5)	規格内
		60℃	12 週間	無包装注 5)	規格内
	温湿度注 1)	25℃/60%RH	12 週間	無包装注 5)	規格内
		25℃/94%RH	12 週間	無包装注 5)	4 週以降の水分規格外、その他規格内
		40℃/94%RH	12 週間	無包装注 5)	4 週以降の水分規格外、その他規格内
	光注 2)	25℃/60%RH	≧120 万 lx･hr ≧200W hr/m^2	PTP 包装注 3) ボトル包装注 4) 無包装注 5)	規格内

測定項目：性状、類縁物質*、水分、溶出性、含量*

＊：温度の苛酷試験で実施した試験項目

注 1）ブラケッティング法で実施

注 2）溶出試験は 75 回転／分で実施

注 3）ポリ塩化ビニル／ポリ塩化ビニリデン＋アルミニウム箔

注 4）ポリエチレン製ボトル＋ポリプロピレン製キャップ

注 5）開放容器

試験	保存条件・形態	保存期間	外観	含量	硬度	溶出性*	評価
温度	40℃ 成り行き湿度 暗所 気密容器	3 ヵ月	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
湿度	30℃ 75%RH 暗所 開放容器	6 ヵ月	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
光	25℃/60%RH 気密容器	60 万 lx･hr	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
		120 万 lx･hr	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内

評価は「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法（答申）」（日本病院薬剤師会：平成 11 年 8 月 20 日）に準拠して行った。

＊：溶出試験は 50 回転／分で実施

ビムパットドライシロップ 10%

試験		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		25℃/60%RH	36 ヵ月	ボトル包装[注1)]	規格内
加速試験		40℃/75%RH	6 ヵ月	ボトル包装[注1)]	規格内
苛酷試験	温度	60℃	3 ヵ月	ボトル包装[注1)]	規格内
	温湿度	40℃/75%RH	3 ヵ月	ボトル包装（開放）	規格内
	光	25℃/60%RH	≧120 万 lx･hr ≧200W hr/m^2	ボトル包装[注1)]、 無包装[注2)]	規格内

測定項目：性状、類縁物質*、水分、溶出性、含量*

＊：光の苛酷試験で実施した試験項目

注 1)　ポリエチレン製ボトル＋ポリプロピレン製キャップ

注 2)　開放容器

試験	保存条件・形態	保存期間	性状	含量	類縁物質	水分	溶出性	評価
温度	40±2℃ 遮光 気密容器	3 ヵ月	規格内	規格内	全て定量 限界未満	規格内	規格内	規格内
湿度	30±2℃ 75±5%RH 遮光 開放容器	6 ヵ月	規格内	規格内	全て定量 限界未満	規格内	規格内	規格内
光	25±2℃/60±5%RH 気密容器	60 万 lx・hr 10 日	規格内	規格内	全て定量 限界未満	規格内	規格内	規格内
		120 万 lx・hr 20 日	規格内	規格内	全て定量 限界未満	規格内	規格内	規格内
	25±2℃/60±5%RH 気密容器	対照（遮光） 10 日	規格内	規格内	全て定量 限界未満	規格内	規格内	規格内
		対照（遮光） 20 日	規格内	規格内	全て定量 限界未満	規格内	規格内	規格内

評価は「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法（答申）」（日本病院薬剤師会：平成 11 年 8 月 20 日）に準拠して行った。

7. 調製法及び溶解後の安定性

ビムパット錠 50mg、ビムパット錠 100mg

該当しない

ビムパットドライシロップ 10%

溶解後の安定性については、本剤 1000mg（ラコサミドとして 100mg）を 50mL の水道水に溶解後 24 時間室温保存し、外観（溶状）及び残存率を測定した。

保存条件・形態	溶状		残存率（%）	
	配合直後	24 時間後	配合直後	24 時間後
室温及び室内散光下 透明ガラス容器	わずかに白濁	規格内	100.0	99.7

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

ビムパット錠 50mg、ビムパット錠 100mg

該当しない

ビムパットドライシロップ 10%

ビムパットドライシロップ 10%と医薬品との配合変化表の詳細を「**Ⅻ.備考　その他の関連資料**」の項に記載

9. 溶出性

ビムパット錠 50mg、ビムパット錠 100mg

溶出試験法（パドル法）

試験液：薄めた塩酸（9→1000）900mL

回転数：50 回転/分

測定方法：液体クロマトグラフィー

ビムパットドライシロップ 10%

溶出試験法（パドル法）

試験液：水 900mL

回転数：50 回転/分

測定方法：液体クロマトグラフィー

10.容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2)包　装

ビムパット錠 50mg、ビムパット錠 100mg

〈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

ビムパットドライシロップ 10%

［プラスチックボトル］　100g、500g

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

ビムパット錠 50mg、ビムパット錠 100mg

PTP シート：ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデン及びアルミニウム箔

プラスチックボトル

ボトル容器 ：ポリエチレン

キャップ　 ：ポリプロピレン

ビムパットドライシロップ 10%

プラスチックボトル

ボトル容器 ：ポリエチレン

キャップ　 ：ポリプロピレン

11.別途提供される資材類

該当しない

12.その他

該当しない

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

〇てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）

〇他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法

解説：

【部分発作を有する成人を対象とした臨床試験】

ラコサミドの効能又は効果は、日中国際共同第Ⅲ相試験（EP0008 試験）[2]、国際共同第Ⅲ相試験（SP0993 試験）[3] 及び国内第Ⅲ相試験（EP0057 試験）[4] の成績に基づき設定した。

EP0008 試験は、発作コントロールが得られていない部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する 16 歳以上のてんかん患者を対象に、ラコサミド（200 又は 400mg/日）の併用投与における有効性及び安全性を評価した多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験で、ラコサミド 200mg/日群及び 400mg/日群はプラセボ群に対して、維持期間における部分発作の有意（共分散分析、いずれも $p<0.001$）な抑制効果を示した。また、EP0008 試験及び EP0008 試験の長期継続投与試験（EP0009 試験）[5] において、ラコサミド 200～400mg/日の良好な安全性及び忍容性が確認された。

SP0993 試験は、新たに又は最近診断を受けた、部分発作を有する成人てんかん患者を対象に、単剤療法として少なくとも 1 年間使用した時のラコサミド（200、400 又は 600mg/日）の有効性及び安全性をカルバマゼピン徐放錠（400、800 又は 1200mg/日）と比較した第Ⅲ相、多施設共同、二重盲検、ダブルダミー、無作為化、実薬対照試験であり、最終評価用量での評価期間における 6 ヵ月間発作消失率について、カルバマゼピン徐放錠に対するラコサミドの非劣性が検証された。

EP0057 試験は、抗てんかん薬による単剤治療で発作コントロールが得られていない部分発作（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を対象に、最大 600mg/日のラコサミド単剤療法への切り替えにおける安全性、忍容性及び有効性を評価した第Ⅲ相、多施設共同、非盲検、長期投与試験であり、単剤療法としてラコサミドを長期投与した時、発作減少が維持されることが示唆された。

SP0993 試験及び EP0057 試験においては、ラコサミド 200～600mg/日の良好な忍容性が確認された。

【強直間代発作を有する成人及び小児を対象とした臨床試験】

国際共同第Ⅲ相試験（SP0982 試験）[6] は、発作コントロールが得られていない強直間代発作を有する 4 歳以上のてんかん患者を対象に、ラコサミドを 1～3 剤の抗てんかん薬と併用投与したときの有効性、安全性及び忍容性を評価した多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験で、ラコサミド群はプラセボ群を対照とした有効性が証明された。また、SP0982 試験の長期継続投与試験（EP0012 試験）[7] の中間解析の結果は、強直間代発作を有する 4 歳以上のてんかん患者の併用療法としてラコサミドの長期有効性（効果の持続）を支持するものであった。

以上の成績から、ラコサミドは、部分発作を有するてんかん患者（4 歳以上）に対する併用療法及び単剤療法として有用であること、強直間代発作を有するてんかん患者（4 歳以上）に対する併用療法として有用であることが示されたことから、効能又は効果は単剤療法でも併用療法でも可能な「てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）」及び「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」と設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

ビムパット錠 50mg、ビムパット錠 100mg

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

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

ビムパットドライシロップ 10%

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

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

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

【部分発作を有する成人を対象とした臨床試験】

ラコサミドの単剤療法において、SP0993 試験[3] で用いたラコサミドの評価用量（200、400 及び 600mg/日）は、単剤療法としての最小有効用量、及び一部の患者に対する最適な治療としての高用量の双方を考慮して選択した。

SP0993 試験では、最終評価用量での評価期間における 6 ヵ月間発作消失率の結果から、カルバマゼピン徐放錠（400～1200mg/日）に対するラコサミド（200～600mg/日）の非劣性が検証された。最終評価用量での評価期間における 6 ヵ月間発作消失患者の割合は、ラコサミド群及びカルバマゼピン徐放錠群の投与群間で同様であった。

SP0993 試験のラコサミド群では、ラコサミドの増量に伴い有害事象の発現率が高くなる傾向は認められなかった。また、EP0057 試験[4] のラコサミドの安全性プロファイルは、ラコサミドの過去の試験結果及び既知の安全性プロファイルと同様であった。

部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する成人てんかん患者に対し、ラコサミドの併用療法として日中国

際共同第Ⅲ相試験（EP0008 試験）[2] を実施した。EP0008 試験は、発作コントロールが得られていない部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する 16 歳以上の日本人及び中国人の成人てんかん患者に対するラコサミド（200mg/日及び 400mg/日）併用投与における有効性及び安全性を評価した第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であり、本試験により、ラコサミドの有効性が示された。
EP0008 試験の安全性プロファイルは、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を対象とした海外試験の安全性プロファイルと同様であった。EP0008 試験におけるラコサミド 200mg/日及び 400mg/日併用投与における安全性及び忍容性が確認された。また、EP0008 試験の長期継続投与試験である EP0009 試験 [5] の安全性プロファイルは、EP0008 試験の安全性プロファイルと同様であった。
以上の結果から、単剤療法としてのラコサミドの用量は、専門協議の審議結果及び医療実態を踏まえ、単剤療法の最高用量を併用療法と同じ 400mg/日にすることが適切と考えられたことから、開始用量は 100mg/日、治療用量は 200～400mg/日に設定した。
【部分発作を有する小児を対象とした臨床試験】
4 歳から 17 歳未満の外国人小児てんかん患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（SP0969 試験）[8] における、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の減少率は、プラセボ群に対するラコサミド投与群の優越性が認められた。
日本人を含む 4 歳から 17 歳の小児てんかん患者を対象とした国際共同第Ⅱ相長期継続投与試験（SP848 試験）[9] における、観察期間に対する全治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率は、SP0969 試験の結果と一致しており、日本人小児におけるラコサミドの有効性が確認された。SP848 試験の日本人小児の安全性データから、新たな安全性シグナルは認められず、日本人小児の安全性プロファイルは、日本人成人、外国人成人及び外国人小児の安全性プロファイルと同様であった。
成人てんかん患者を対象とした母集団薬物動態解析及び小児てんかん患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果から、日本人成人、外国人成人、日本人小児及び外国人小児の薬物動態の類似性が確認された。小児てんかん患者を対象とした母集団薬物動態解析（CL0430 解析）[10] の結果から、小児における体重に基づく投与量として、体重 30kg 未満では 12mg/kg/日、30～50kg 未満では 8mg/kg/日、50kg 以上では 400mg/日と設定することにより、小児の定常状態の平均血漿中濃度は、成人に最高推奨用量であるラコサミド 400mg/日を投与した時のラコサミド濃度と近似することが示された。
以上の結果から、日本人小児てんかん患者における併用療法及び単剤療法の用法及び用量は、日本人成人てんかん患者の投与量と同じになるように用量を設定した。
【強直間代発作を有する成人及び小児を対象とした臨床試験】
国際共同第Ⅲ相試験（SP0982 試験及び EP0012 試験）[6,7] から得られた有効性、安全性及び薬物動態の結果から推奨用量を評価した。
SP0982 試験及び EP0012 試験の低年齢の被験者（4 歳以上 12 歳未満）又は低体重の被験者（30kg 未満）では有効性及び安全性の結果に問題はなかった。また、日本人てんかん患者数は限られていたが、全体集団と日本人集団の有効性及び安全性の結果は同様の傾向であった。さらに、SP0982 試験は 4 歳以上の患者を対象にしており、小児の組み入れ数は成人と比較すると限られていたが、全体集団の成人及び小児てんかん患者のいずれにおいてもプラセボ群と比較してラコサミド群で発作の抑制が認められ、日本人集団でも同様の傾向が認められた。
EP0012 試験は承認最高用量（体重 30kg 未満の小児：12mg/kg/日、体重 30kg 以上 50kg 未満の小児：8mg/kg/日、体重 50kg 以上の小児及び成人：400mg/日）を超える投与が可能な試験デザインだが、最頻投与量が承認用量を超えていた日本人被験者は少なかった。よって、強直間代発作を有するてんかん患者では、有効性を長期に維持するために承認用量を超える投与は必要ではないと考えられた。EP0012 試験の曝露データからも、承認最高用量の適切性が支持された。
以上の結果から、成人及び小児てんかん患者の強直間代発作に対する用法及び用量は、部分発作（二次性全般化発作を含む）の投与量と同じになるように用量を設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

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。］

解説：

7.1 本剤は投与量の約 30～40%が未変化体として腎排泄され、腎機能障害のある患者では、本剤の排泄が遅延する可能性があるため設定した。用量調節方法については、成人の透析を必要とする末期腎機能障害者を含む腎機能低下者におけるラコサミドの薬物動態を検討した海外臨床試験（SP641 試験）[11] の結果及び企業中核データシート（Company Core Data Sheet：CCDS）に基づき設定した。小児を対象としたラコサミドの安全性に対する腎機能低下者への影響は検討していない。成人は 1 日 400mg を 25%減量した 300mg が推奨最高用量であることに基づき、小児の推奨最高用量を設定した。

7.2 成人の中等度の肝機能障害のある患者におけるラコサミドの薬物動態を検討した海外臨床試験（SP642 試験）[12] の結果及び CCDS に基づき、肝機能障害を有する患者では本剤の血漿中未変化体の AUC が増加する可能性があるため設定した。小児を対象としたラコサミドの安全性に対する肝機能低下者への影響は検討していない。成人は 1 日 400mg を 25%減量した 300mg が推奨最高用量であることに基づき、小児の推奨最高用量を設定した。

7.3 発作のコントロールが良好であり、かつ有害事象が発現していない患者に対して、通常眠気やふらつき等の有害事象の発現により減量を検討する。減量を行う場合は、発作のコントロールが悪化することが無いよう、時間をかけて投与量の調整を行う必要がある。患者の状態を確認することなく、体重が 30kg 以上に増加したことのみを理由にした投与量の減量は行わないこと、急激な調整をさけてある程度の時間をかけて用量を調整することが必要であるため設定した。

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

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

臨床データパッケージ（評価資料及び参考資料）

1) 部分発作に対する併用療法（2016 年 7 月承認）

分類	実施地域	試験内容	対象（症例数）	内容	試験番号	臨床薬理	有効性	安全性
第Ⅰ相試験及び臨床薬理試験	海外	バイオアベイラビリティ試験	健康成人男性（24 例）	ラコサミドの薬物動態に及ぼす食事の影響	SP600	○	－	○
	海外	バイオアベイラビリティ試験	健康成人男性（24 例）	海外臨床試験用ラコサミド錠単回経口投与時とラコサミド点滴静注液 15 分間単回点滴静注時の薬物動態比較	SP645	○	－	○
	海外	バイオアベイラビリティ試験	健康成人男性（27 例）	海外臨床試験用ラコサミド錠単回経口投与時とラコサミド点滴静注液 30 及び 60 分間単回点滴静注時の薬物動態比較	SP658	○	－	○
	海外	バイオアベイラビリティ試験	健康成人（26 例）	国内申請予定ラコサミド錠単回経口投与とラコサミド点滴静注液 30 及び 60 分間単回点滴静注時の薬物動態比較	EP0036	◎	－	◎
	海外	薬物動態試験	健康成人男性（27 例）	ラコサミド単回経口投与時の忍容性及び薬物動態の検討	SP835	○	－	○
	海外	薬物動態試験	健康成人男性（16 例）	ラコサミド単回経口投与時の忍容性及び薬物動態の検討	SP587	○	－	○
	海外	薬物動態試験	健康成人男性（21 例）	ラコサミド反復経口投与時の忍容性及び薬物動態の検討	SP836	○	－	○
	海外	薬物動態試験	健康成人男性（33 例）	ラコサミド反復経口投与時の忍容性及び薬物動態の検討	SP588	○	－	○
	海外	薬物動態試験	健康成人男性（28 例）	ラコサミド単回静脈内投与時の忍容性及び薬物動態の検討	SP834	○	－	○
	海外	薬物動態試験	健康成人男性（10 例）	^{14}C-ラコサミドを用いた経口及び静脈内投与時のマスバランスの検討	SP619	○	－	○
	海外	生物学的同等性試験	健康成人男性（16 例）	海外臨床試験用ラコサミド錠と海外市販ラコサミド錠の生物学的同等性の検討	SP955	○	－	○
	海外	特殊な集団	健康成人（50 例）	年齢差及び性差がラコサミド単回及び反復経口投与時の薬物動態に及ぼす影響の検討	SP620	○	－	○
	海外	特殊な集団	健康成人男性（12 例）	CYP2C19 遺伝子型がラコサミドの薬物動態及びバイオアベイラビリティに及ぼす影響の検討	SP643	○	－	○
	海外	特殊な集団	健康成人男性（48 例）	人種差がラコサミド反復経口投与時の薬物動態に及ぼす影響の検討	SP661	○	－	○
	海外	特殊な集団	腎機能低下者（40 例）＊	腎機能低下者におけるラコサミドの薬物動態	SP641	○	－	○
	海外	特殊な集団	肝機能低下者（16 例）＊	肝機能低下者におけるラコサミドの薬物動態	SP642	○	－	○
	海外	特殊な集団	健康成人男性（108 例）	ラコサミド単回投与時の薬物動態	SP1046	◎	－	◎
	海外	薬物相互作用	健康成人男性（19 例）	ラコサミドの薬物動態にカルバマゼピンが及ぼす影響の検討	SP603	○	－	○
	海外	薬物相互作用	健康成人男性（20 例）	カルバマゼピンの薬物動態にラコサミドが及ぼす影響の検討	SP618	○	－	○
	海外	薬物相互作用	健康成人男性（16 例）	ラコサミドの薬物動態にバルプロ酸が及ぼす影響の検討	SP602	○	－	○
	海外	薬物相互作用	健康成人男性（16 例）	バルプロ酸の薬物動態にラコサミドが及ぼす影響の検討	SP601	○	－	○

第Ⅰ相試験及び臨床薬理試験	海外	薬物相互作用	健康成人男性（36 例）	ラコサミド及びオメプラゾールの薬物相互作用の検討	SP863	○	－	○
	海外	薬物相互作用	健康成人男性（36 例）	ミダゾラムの薬物動態にラコサミドが及ぼす影響の検討	SP940	○	－	○
	海外	薬物相互作用	健康成人男性（16 例）	ワルファリンの薬物動態及び薬力学にラコサミドが及ぼす影響の検討	EP0013	○	－	○
	海外	薬物相互作用	健康成人男性（20 例）	ジゴキシンの薬物動態にラコサミドが及ぼす影響の検討	SP644	○	－	○
	海外	薬物相互作用	健康成人男性（16 例）	メトホルミンとの薬物相互作用	SP660	○	－	○
	海外	薬物相互作用	閉経前の健康成人女性（37 例）	経口避妊薬の薬力学及び薬物動態にラコサミドが及ぼす影響	SP599	○	－	○
	海外	薬力学試験	健康成人（247 例）	心電図にラコサミドが及ぼす影響の検討	SP640	◎	－	◎
	海外	薬力学試験	健康成人（38 例）	ラコサミドによる薬物乱用の可能性の検討	SP903	○	－	○
	海外	薬力学試験	健康成人（27 例）	健康成人におけるラコサミドの睡眠への影響の検討	SP1031	○	－	○
第Ⅱ相試験	海外	プラセボ対照二重盲検比較試験	部分発作を有するてんかん患者（418 例）	後期第Ⅱ相試験（用量設定試験）	SP667	○	○	○
	海外	非盲検試験	部分発作を有する成人てんかん患者（13 例）	第Ⅱ相試験（用量漸増試験）	SP586	○	○	○
	海外	非盲検試験	部分発作を有するてんかん患者（91 例）	第Ⅱ相試験（用量漸増試験）	SP607	○	○	○
第Ⅲ相試験	日本及び中国	プラセボ対照二重盲検比較試験	部分発作を有する成人てんかん患者（548 例：日本人 142 例を含む）	第Ⅲ相試験	EP0008	◎	◎	◎
	海外	プラセボ対照二重盲検比較試験	部分発作を有するてんかん患者（405 例）	第Ⅲ相試験	SP754	○	○	○
	海外	プラセボ対照二重盲検比較試験	部分発作を有するてんかん患者（485 例）	第Ⅲ相試験	SP755	○	○	○
長期投与試験	日本及び中国	長期投与試験	部分発作を有する成人てんかん患者（473 例：日本人 123 例を含む）	長期投与試験	EP0009	－	◎	◎

◎：評価資料　　○：参考資料
＊：健康成人対照例を含む

2) 部分発作に対する単剤療法（2017 年 8 月承認）

分類	実施地域	試験内容	対象 （症例数）	内容	試験番号	臨床薬理	有効性	安全性
第Ⅲ相試験	海外	ヒストリカルコントロール二重盲検比較試験	部分発作を有する成人てんかん患者（426 例）	第Ⅲ相試験	SP902	○	○	○
	日本及び海外	実薬対照二重盲検比較試験	部分発作又は全般性強直間代発作を有する成人てんかん患者（888 例：日本人 20 例を含む）	第Ⅲ相試験	SP0993	◎	◎	◎
長期投与試験	海外	長期投与試験	部分発作を有する成人てんかん患者（323 例）	第Ⅲ相試験	SP904	－	－	○
	日本及び海外	長期投与試験	部分発作又は全般性強直間代発作を有する成人てんかん患者（548 例：日本人 14 例を含む）	第Ⅲ相試験	SP0994	－	－	◎
	日本及び海外	長期投与試験	部分発作又は全般性強直間代発作を有する成人てんかん患者（75 例：日本人 6 例を含む）	第Ⅲ相試験	SP1042	－	－	◎
	日本	長期投与試験	部分発作を有する成人てんかん患者（19 例）	第Ⅲ相試験	EP0057	◎	◎	◎

◎：評価資料　　○：参考資料

3) 小児の部分発作（2018 年 12 月承認）

分類	実施地域	試験内容	対象（症例数）	内容	試験番号	臨床薬理	有効性	安全性
第Ⅰ相試験及び臨床薬理試験	海外	生物学的同等性試験	日本人健康成人男性（24 例）	市販ラコサミド錠とラコサミドドライシロップ剤の生物学的同等性の検討	EP0059	◎	－	－
	海外	生物学的同等性試験	白人健康成人男性（16 例）	臨床試験用ラコサミド錠とラコサミドシロップ剤*の生物学的同等性の検討	SP657	○	－	－
	海外	薬物動態試験	生後1ヵ月～17歳の小児てんかん患者（32 例）	市販ラコサミド錠又はラコサミドシロップ剤*単回経口投与時の薬物動態の検討	SP1047	○	－	－
第Ⅱ相試験	海外	非盲検試験	部分発作を有する生後1ヵ月～17歳の小児てんかん患者（47 例）	第Ⅱ相試験（用量漸増試験）	SP847	○	○	○
第Ⅲ相試験	海外	プラセボ対照二重盲検比較試験	部分発作を有する4～17 歳未満の小児てんかん患者（343 例）	第Ⅲ相試験	SP0969	◎	◎	◎
	日本及び中国	プラセボ対照二重盲検比較試験	部分発作を有する成人てんかん患者（548 例: 日本人 142 例を含む）	第Ⅲ相試験	EP0008	○	○	○
長期投与試験	日本及び海外	長期投与試験	部分発作を有する生後1ヵ月～17歳の小児てんかん患者（137 例 : 日本人 46 例を含む）**	第Ⅱ相試験	SP848	◎	◎	◎
	海外	長期投与試験	部分発作を有する生後1ヵ月～17歳の小児てんかん患者（283 例）	第Ⅲ相試験	EP0034	－	○	○
その他の資料		生理学的薬物動態モデルを用いた、18 歳以下の小児にラコサミド経口投与時の薬物動態予測のためのモデリング・シミュレーション報告書			CL0096	○	－	－
		海外の第Ⅱ/Ⅲ相試験データを用いた母集団薬物動態・薬力学解析報告書			CL0161	○	－	－
		SP847 試験及び SP1047 試験の外国人の小児てんかん患者（生後 1 ヵ月～17 歳）を対象とした母集団薬物動態解析報告書			CL0177	○	－	－
		SP847 試験、SP1047 試験、SP848 試験及び SP0969 試験の日本人及び外国人の小児てんかん患者（生後 1 ヵ月～17 歳）を対象とした母集団薬物動態解析報告書			CL0430	◎	－	－
		海外製造販売後小児安全性データ			該当せず	－	－	○

◎：評価資料　　○：参考資料

＊：ラコサミドシロップ剤は本邦では承認されていない。

＊＊：本邦における解析対象は、4～17 歳である。

4) 強直間代発作に対する併用療法（2020 年 12 月承認）

分類	実施地域	試験内容	対象（症例数）	内容	試験番号	臨床薬理	有効性	安全性
第Ⅱ相試験	海外	非盲検試験	強直間代発作を有するてんかん患者（49 例）	第Ⅱ相試験	SP0961	－	－	○
第Ⅲ相試験	日本及び海外	プラセボ対照二重盲検比較試験	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 30 例を含む）	第Ⅲ相試験	SP0982	◎	◎	◎
長期投与試験	海外	長期投与試験	強直間代発作を有するてんかん患者（39 例）	第Ⅱ相試験	SP0962	－	－	○
	日本及び海外	長期投与試験	強直間代発作を有する4 歳以上のてんかん患者（239 例: 日本人 37 例を含む）	第Ⅲ相試験	EP0012	◎	◎	◎
その他の資料		SP0962 試験と 8 試験（EP0008 試験、SP754 試験、SP755 試験、SP847 試験、SP1047 試験、SP848 試験、SP0969 試験及び SP0966 試験）の薬物動態データを併合した母集団薬物動態解析報告書			CL0447 解析パートⅡ	◎	－	－

◎：評価資料　　○：参考資料

(2)臨床薬理試験

1) 海外第Ⅰ相試験（SP1046 試験）[13)]

日本人及び中国人健康成人男性各 18 例を対象とした二重盲検、無作為化、プラセボ対照、3 期クロスオーバー試験において、18 通りの投与順［プラセボ 1 回、ラコサミド 2 回（100mg、200mg 及び 400mg のうち異なる 2 用量を各 1 回）の計 3 回］のいずれかに 1 例ずつ無作為に割り付け、治験薬を単回経口投与し、安全性、忍容性及び薬物動態を検討した。各投与の間の休薬期間は 7 日間以上とした。その結果、ラコサミドの薬物動態パラメータは、日本人及び中国人健康成人男性で同様であり、ラコサミドの安全性及び忍容性が確認された。本治験では、死亡及び重篤な有害事象、並びに治験の中止に至った有害事象は認められなかった。

2) QT/QTc 評価試験（SP640 試験）[14)]

外国人健康成人を対象とした無作為化、二重盲検（ラコサミド及びプラセボ）、プラセボ及び陽性対照、並行群間比較、QT/QTc 評価試験では、247 例の被験者を、ラコサミド 400mg/日、ラコサミド 800mg/日、プラセボ、及び陽性対照（モキシフロキサシン）の 4 群に無作為に割り付け、ラコサミド又はプラセボを 6 日間、モキシフロキサシンを 3 日間反復投与した。214 例を薬力学解析対象集団とした。主要評価項目である QTcI（個別の被験者のデータを用いて心拍数で補正した QT 間隔）の、時間を一致させたベースラインからの最大変化量のプラセボ群との差は、ラコサミド 400mg/日群が−4.3msec、ラコサミド 800mg/日群が−6.3msec であった。いずれも 90%両側信頼区間の上限値は、ラコサミド 400mg/日群では−0.5msec、ラコサミド 800mg/日群では−2.5msec と、10msec 未満であり、ラコサミドは QTcI 間隔を延長しなかった。血漿中ラコサミド濃度と時間を一致させた QTcI 間隔、QTcF 間隔、QTcB 間隔又は未補正の QT 間隔の変化量との間に相関は認められなかった。血漿中ラコサミド濃度と時間を一致させた PR 間隔及び心拍数の変化量との間に弱い正の相関が認められ、ラコサミド濃度の上昇に伴い PR 間隔及び心拍数にわずかな延長が認められた。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 7.3msec、800mg/日で 11.9msec であった。

注）本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

(3)用量反応探索試験

該当資料なし

(4)検証的試験

1) 有効性検証試験

① 国際共同第Ⅲ相試験（成人）（SP0993 試験）[3)]

a) 試験概要

目　　的	新たに又は最近てんかんと診断された患者を対象に、単剤療法として少なくとも 1 年間使用した場合のラコサミド（200～600mg/日）の有効性及び安全性をカルバマゼピン徐放錠（400～1200mg/日）と比較し、非劣性を検証する。
対　　象	新たに又は最近診断を受けた、部分発作又は全般性強直間代発作を有する成人てんかん患者 無作為化例数：888 例*（ラコサミド群 445 例、カルバマゼピン徐放錠群 443 例） 安全性解析対象集団（Safety Set：SS）：886 例（ラコサミド群 444 例、カルバマゼピン徐放錠群 442 例） 最大の解析対象集団（Full Analysis Set：FAS）：886 例（ラコサミド群 444 例、カルバマゼピン徐放錠群 442 例）
投与方法	カルバマゼピン徐放錠を対照とした無作為化二重盲検比較試験 二重盲検下で朝・夕 1 日 2 回、同用量を経口投与した。なお、本試験ではカルバマゼピン徐放錠として 200mg のみを使用したことから、カルバマゼピン徐放錠群の患者では、各目標用量まで増量する場合の第 1 週に朝と夕で異なる用量が投与された（夕方に多い用量を投与）。 **増量・安定化期間、評価期間及び維持期間の投与スケジュール**

目標用量	増量・安定化期間			評価期間及び維持期間
	1 週目（増量）	2 週目（増量）	3 週目（安定化）	
第 1 目標用量				
ラコサミド 200mg/日群	100mg/日	200mg/日	200mg/日	200mg/日
カルバマゼピン徐放錠 400mg/日群	200mg/日	400mg/日	400mg/日	400mg/日
第 2 目標用量（最適化が必要な場合）				
ラコサミド 400mg/日群	300mg/日	400mg/日	400mg/日	400mg/日
カルバマゼピン徐放錠 800mg/日群	600mg/日	800mg/日	800mg/日	800mg/日
第 3 目標用量（最適化が必要な場合）				
ラコサミド 600mg/日群	500mg/日	600mg/日	600mg/日	600mg/日
カルバマゼピン徐放錠 1200mg/日群	1000mg/日	1200mg/日	1200mg/日	1200mg/日

評価項目	**＜有効性＞** 【主要評価項目】 ・最終評価用量での評価期間における 6 ヵ月間（26 週間）発作消失率 【副次評価項目】 ・最終評価用量での評価期間及び維持期間における 12 ヵ月間（52 週間）発作消失率 ・最終評価用量での評価期間開始後 12 ヵ月間に初回発作が発現又は治験を中止（中止理由は問わない）するまでの時間 ・治験薬の初回投与後 12 ヵ月間に初回発作が発現するまでの時間 ・治験薬の初回投与後 12 ヵ月間に初回発作が発現又は治験を中止（中止理由は問わない）するまでの時間 ・治験薬の初回投与後 12 ヵ月間に有害事象又は効果不十分により治験を中止するまでの時間 **＜安全性＞** 【主要評価項目】 ・患者及び/又は介護者の自発的報告又は治験責任医師の観察により報告された有害事象 ・有害事象による治験中止例 ・重篤な有害事象

注）本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

＊：日本人 20 例を含む。

b) 患者背景

人口統計学的特性（FAS）

		全集団 （n=886）	ラコサミド群 （n=444）	カルバマゼピン徐放錠群 （n=442）
性別 （例数（%））	男性	475（53.6）	243（54.7）	232（52.5）
	女性	411（46.4）	201（45.3）	210（47.5）
人種 （例数（%））	白人	744（84.0）	378（85.1）	366（82.8）
	黒人	8（0.9）	6（1.4）	2（0.5）
	アジア人	106（12.0）	48（10.8）	58（13.1）
	アメリカ先住民/アラスカ先住民	4（0.5）	1（0.2）	3（0.7）
	ハワイ先住民/太平洋諸島人	1（0.1）	1（0.2）	0
	その他/混血	16（1.8）	6（1.4）	10（2.3）
	不明	7（0.8）	4（0.9）	3（0.7）
年齢（歳）	平均値±標準偏差	41.8±17.6	41.9±17.9	41.8±17.2
体重（kg）	平均値±標準偏差	72.88±15.96	72.52±16.08	73.24±15.84
BMI（kg/m^2）	例数 平均値±標準偏差	882 25.40±5.09	441 25.10±4.88	441 25.70±5.29

疾患特性（FAS）

		全集団 （n=886）	ラコサミド群 （n=444）	カルバマゼピン徐放錠群 （n=442）
罹病期間（年）	平均値±標準偏差	0.26±1.63	0.25±1.81	0.26±1.41
てんかん発作型分類 （例数（%））	過去 1 年間			
	部分発作	805（90.9）	403（90.8）	402（91.0）
	単純部分発作	261（29.5）	119（26.8）	142（32.1）
	複雑部分発作	416（47.0）	210（47.3）	206（46.6）
	二次性全般化発作	513（57.9）	252（56.8）	261（59.0）
	全般発作			
	ミオクロニー発作 a)	1（0.1）	0	1（0.2）
	強直間代発作	88（9.9）	47（10.6）	41（9.3）
	分類不能のてんかん発作	0	0	0
	過去 3 ヵ月間			
	部分発作	806（91.0）	404（91.0）	402（91.0）
	単純部分発作	241（27.2）	108（24.3）	133（30.1）
	複雑部分発作	391（44.1）	197（44.4）	194（43.9）
	二次性全般化発作	482（54.4）	242（54.5）	240（54.3）
	全般発作			
	ミオクロニー発作 a)	1（0.1）	0	1（0.2）
	強直間代発作	83（9.4）	42（9.5）	41（9.3）
	分類不能のてんかん発作	0	0	0

注 1：複数のてんかん発作型分類に該当する患者を含む。

注 2：臨床上又は脳波で部分発作の徴候が認められず、全般性強直間代発作のみが認められた患者は、強直間代発作に分類された。

注 3：ラコサミド群の 1 例は過去 1 年間では強直間代発作に分類されたが、過去 3 ヵ月間では二次性全般化発作に分類された。この診断上の矛盾は、治験実施医療機関が閉鎖したため解消されなかった。

a) カルバマゼピン徐放錠群の 1 例は過去 1 年間及び過去 3 ヵ月間でミオクロニー発作に分類された。治験実施計画書からの重大な逸脱に該当したため、治験実施計画書に適合した解析対象集団（Per Protocol Set：PPS）から除外された。

抗てんかん薬の使用状況（FAS）

	全集団 （n=886）	ラコサミド群 （n=444）	カルバマゼピン徐放錠群 （n=442）
	例数（%）		
1 剤以上の抗てんかん薬を併用していた患者	105（11.9）	53（11.9）	52（11.8）
レベチラセタム	47（5.3）	26（5.9）	21（4.8）
バルプロ酸製剤	15（1.7）	6（1.4）	9（2.0）
ラモトリギン	13（1.5）	6（1.4）	7（1.6）
カルバマゼピン	9（1.0）	4（0.9）	5（1.1）
クロバザム	7（0.8）	3（0.7）	4（0.9）
ジアゼパム	6（0.7）	4（0.9）	2（0.5）
ラコサミド	6（0.7）	2（0.5）	4（0.9）
トピラマート	5（0.6）	2（0.5）	3（0.7）
フェニトイン製剤	3（0.3）	3（0.7）	0
オクスカルバゼピン	2（0.2）	1（0.2）	1（0.2）
ミダゾラム	2（0.2）	2（0.5）	0
ロラゼパム	2（0.2）	1（0.2）	1（0.2）
クロナゼパム	1（0.1）	1（0.2）	0
ゾニサミド	1（0.1）	0	1（0.2）

注 1：フェニトイン製剤はフェニトインを含む。

注 2：バルプロ酸製剤はバルプロ酸、バルプロ酸ナトリウム及び Ergenyl chrono を含む。

c) 有効性に関する臨床成績

ⅰ) 最終評価用量での評価期間における 6 ヵ月間（26 週間）発作消失率（主要評価項目）

FAS において、層別 Kaplan-Meier 法で算出した最終評価用量での評価期間における 6 ヵ月間発作消失率（95%信頼区間）は、ラコサミド群で 89.8%（86.8%～92.8%）及びカルバマゼピン徐放錠群で 91.1%（88.2%～94.0%）であった。群間差（95%信頼区間）は−1.3%（−5.5%～2.8%）であり、95%信頼区間の下限値（−5.5%）は、あらかじめ設定した非劣性マージン（−12%）より大きい値であった。また、カルバマゼピン徐放錠群の 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−6.0%であり、あらかじめ設定した非劣性マージン（−20%）より大きい値であった。

PPS において、層別 Kaplan-Meier 法で算出した最終評価用量での評価期間における 6 ヵ月間発作消失率（95%信頼区間）は、ラコサミド群で 91.5%（88.6%～94.3%）及びカルバマゼピン徐放錠群で 92.8%（90.0%～95.5%）であった。群間差（95%信頼区間）は−1.3%（−5.3%～2.7%）であり、95%信頼区間の下限値（−5.3%）は、あらかじめ設定した非劣性マージン（−12%）より大きい値であった。また、相対差は−5.7%であり、あらかじめ設定した非劣性マージン（−20%）より大きい値であった。

FAS 及び PPS 共に、あらかじめ設定した非劣性条件（群間差の 95%信頼区間の下限値：−12%超、相対差：−20%超）を満たした。

以上の最終評価用量での評価期間における 6 ヵ月間発作消失率の結果から、ラコサミドはカルバマゼピン徐放錠に対して非劣性であることが検証された。

なお、ラコサミド群のみ、400mg/日超への増量が必要となった患者をすべて効果不十分例として扱った場合、FAS では、ラコサミド群の層別 Kaplan-Meier 法で算出した最終評価用量での評価期間における 6 ヵ月間発作消失率（95%信頼区間）は 84.1%（80.5%～87.6%）であった。群間差（95%信頼区間）は−7.1%（−11.7%～−2.5%）であり、95%信頼区間の下限値（−11.7%）は、あらかじ

め設定した非劣性マージン（−12%）より大きい値であった。また、カルバマゼピン徐放錠群の 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−12.8%であり、あらかじめ設定した非劣性マージン（−20%）より大きい値であった。PPS では、ラコサミド群の層別 Kaplan-Meier 法で算出した最終評価用量での評価期間における 6 ヵ月間発作消失率（95%信頼区間）は 85.8%（82.2%～89.3%）であった。群間差（95%信頼区間）は−7.0%（−11.5%～−2.5%）であり、95%信頼区間の下限値（−11.5%）は、あらかじめ設定した非劣性マージン（−12%）より大きい値であった。また、カルバマゼピン徐放錠群の 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−12.4%であり、あらかじめ設定した非劣性マージン（−20%）より大きい値であった。

FAS 及び PPS 共に、あらかじめ設定した非劣性条件（群間差の 95%信頼区間の下限値：−12%超、相対差：−20%超）を満たした。

以上の結果から、ラコサミド群のみ、400mg/日超への増量が必要となった患者をすべて効果不十分例として扱った事後解析でも、カルバマゼピン徐放錠（400～1200mg/日）に対するラコサミド（200～400mg/日）の非劣性が検証された。

最終評価用量での評価期間における 6 ヵ月間発作消失率（Kaplan-Meier 法）（FAS 及び PPS）

	FAS		PPS	
	ラコサミド群 (n=444)	カルバマゼピン徐放錠群 (n=442)	ラコサミド群 (n=408)	カルバマゼピン徐放錠群 (n=397)
層 1：過去 3 ヵ月間の発作回数が 2 回以下				
例数	224	224	204	202
発作が発現した患者、例数（%）	11 (4.9)	11 (4.9)	8 (3.9)	8 (4.0)
打ち切られた患者、例数（%）[a]	38 (17.0)	47 (21.0)	34 (16.7)	40 (19.8)
Kaplan-Meier 法による 6 ヵ月間発作消失率（95%信頼区間）	94.3 (91.0, 97.6)	94.1 (90.8, 97.5)	95.4 (92.3, 98.5)	95.3 (92.1, 98.5)
層 2：過去 3 ヵ月間の発作回数が 3 回以上				
例数	220	218	204	195
発作が発現した患者、例数（%）	29 (13.2)	22 (10.1)	23 (11.3)	16 (8.2)
打ち切られた患者、例数（%）[a]	39 (17.7)	54 (24.8)	36 (17.6)	48 (24.6)
Kaplan-Meier 法による 6 ヵ月間発作消失率（95%信頼区間）	85.2 (80.2, 90.2)	88.0 (83.3, 92.8)	87.4 (82.6, 92.2)	90.2 (85.6, 94.8)
層別で調整[b]				
Kaplan-Meier 法による 6 ヵ月間発作消失率（95%信頼区間）	89.8 (86.8, 92.8)	91.1 (88.2, 94.0)	91.5 (88.6, 94.3)	92.8 (90.0, 95.5)
群間差（ラコサミド群−カルバマゼピン徐放錠群）				
Kaplan-Meier 法による 6 ヵ月間発作消失率（95%信頼区間）	−1.3 (−5.5, 2.8)		−1.3 (−5.3, 2.7)	
相対差（%）[c]	−6.0		−5.7	
カルバマゼピン徐放錠群に対するラコサミド群の非劣性	非劣性		非劣性	

a) 最終評価用量の評価期間開始 182 日目（6 ヵ月）より前に打ち切られた患者

b) Mantel-Haenszel 法で算出

c) 相対差＝層別 Kaplan-Meier 法で算出した 6 ヵ月間発作消失率の群間差の 95%信頼区間の下限値／カルバマゼピン徐放錠群の層別 Kaplan-Meier 法で算出した 6 ヵ月間発作消失率×100

ⅱ）最終評価用量での評価期間及び維持期間における 12 ヵ月間（52 週間）発作消失率（副次評価項目）（FAS）

層別 Kaplan-Meier 法で算出した最終評価用量での評価期間及び維持期間における 12 ヵ月間発作消失率（95%信頼区間）は、ラコサミド群で 77.8%（73.4%～82.2%）及びカルバマゼピン徐放錠群で 82.7%（78.5%～86.8%）であった。群間差（95%信頼区間）は−4.9%（−10.9%～1.1%）、相対差は−13.2%であった。非劣性の評価は実施しなかったが、最終評価用量での評価期間及び維持期間における 12 ヵ月間発作消失率の結果から、ラコサミド群とカルバマゼピン徐放錠群で同様の有効性が示された。

過去 3 ヵ月間の発作回数が 2 回以下の患者と過去 3 ヵ月間の発作回数が 3 回以上の患者の比較では、Kaplan-Meier 法で算出した最終評価用量での評価期間及び維持期間における 12 ヵ月間発作消失率（95%信頼区間）は、ラコサミド群ではそれぞれ 79.8%（74.0%～85.6%）及び 75.7%（69.2%～82.3%）であり、カルバマゼピン徐放錠群ではそれぞれ 86.3%（80.8%～91.8%）及び 78.9%（72.8%～85.1%）であった。

なお、ラコサミド群のみ、400mg/日超への増量が必要となった患者をすべて効果不十分例として扱った場合、FAS では、ラコサミド群の層別 Kaplan-Meier 法で算出した最終評価用量での評価期間及び維持期間における 12 ヵ月間発作消失率（95%信頼区間）は 72.5%（67.9%～77.1%）であった。群間差（95%信頼区間）は−10.1%（−16.3%～−3.9%）、相対差は−19.8%であった。非劣性の評価は実施しなかったが、最終評価用量での評価期間及び維持期間における 12 ヵ月間発作消失率の結果から、ラコサミド群とカルバマゼピン徐放錠群で同様の有効性が示された。

最終評価用量での評価期間及び維持期間における 12 ヵ月間発作消失率（Kaplan-Meier 法）（FAS）

	ラコサミド群 (n=444)	カルバマゼピン徐放錠群 (n=442)
層 1：過去 3 ヵ月間の発作回数が 2 回以下		
例数 発作が発現した患者、例数（%） 打ち切られた患者、例数（%）[a)] Kaplan-Meier 法による 12 ヵ月間発作消失率（95%信頼区間）	224 37 (16.5) 135 (60.3) 79.8 (74.0, 85.6)	224 23 (10.3) 141 (62.9) 86.3 (80.8, 91.8)
層 2：過去 3 ヵ月間の発作回数が 3 回以上		
例数 発作が発現した患者、例数（%） 打ち切られた患者、例数（%）[a)] Kaplan-Meier 法による 12 ヵ月間発作消失率（95%信頼区間）	220 44 (20.0) 122 (55.5) 75.7 (69.2, 82.3)	218 36 (16.5) 139 (63.8) 78.9 (72.8, 85.1)
層別で調整[b)]		
Kaplan-Meier 法による 12 ヵ月間発作消失率（95%信頼区間）	77.8 (73.4, 82.2)	82.7 (78.5, 86.8)
群間差（ラコサミド群−カルバマゼピン徐放錠群）		
Kaplan-Meier 法による 12 ヵ月間発作消失率（95%信頼区間） 相対差（%）[c)]	−4.9 (−10.9, 1.1) −13.2	

a) 最終評価用量の評価期間開始 364 日目（12 ヵ月）より前に打ち切られた患者

b) Mantel-Haenszel 法で算出

c) 相対差＝層別 Kaplan-Meier 法で算出した 12 ヵ月間発作消失率の群間差の 95%信頼区間の下限値／カルバマゼピン徐放錠群の層別 Kaplan-Meier 法で算出した 12 ヵ月間発作消失率×100

ⅲ) 最終評価用量での評価期間開始後 12 ヵ月間に初回発作が発現又は治験を中止（中止理由は問わない）するまでの時間（副次評価項目）（FAS）

発作が発現又は治験を中止した患者に対して、最終評価用量での評価期間開始時から初回発作が発現又は治験を中止するまでの時間の記述統計量を算出した。中央値は、過去 3 ヵ月間の発作回数が 2 回以下の患者ではラコサミド群（63 例）で 210.0 日及びカルバマゼピン徐放錠群（54 例）で 100.0 日であり、過去 3 ヵ月間の発作回数が 3 回以上の患者ではラコサミド群（68 例）で 60.5 日及びカルバマゼピン徐放錠群（74 例）で 86.5 日であった。

ⅳ) 治験薬の初回投与後 12 ヵ月間に初回発作が発現するまでの時間（副次評価項目）（FAS）

発作が発現した患者に対して、治験薬の投与開始から初回発作が発現するまでの時間の記述統計量を算出した。中央値は、過去 3 ヵ月間の発作回数が 2 回以下の患者ではラコサミド群（70 例）で 61.0 日及びカルバマゼピン徐放錠群（54 例）で 57.5 日であり、過去 3 ヵ月間の発作回数が 3 回以上の患者ではラコサミド群（138 例）で 6.0 日及びカルバマゼピン徐放錠群（130 例）で 7.0 日であった。

ⅴ) 治験薬の初回投与後 12 ヵ月間に初回発作が発現又は治験を中止（中止理由は問わない）するまでの時間（副次評価項目）（FAS）

発作が発現又は治験を中止した患者に対して、治験薬の投与開始から初回発作が発現又は治験を中止するまでの時間の記述統計量を算出した。中央値は、過去 3 ヵ月間の発作回数が 2 回以下の患者ではラコサミド群（104 例）で 49.5 日及びカルバマゼピン徐放錠群（98 例）で 40.5 日であり、過去 3 ヵ月間の発作回数が 3 回以上の患者ではラコサミド群（155 例）で 8.0 日及びカルバマゼピン徐放錠群（155 例）で 11.0 日であった。

ⅵ) 治験薬の初回投与後 12 ヵ月間に有害事象又は効果不十分により治験を中止するまでの時間（副次評価項目）（FAS）

有害事象又は効果不十分で治験を中止した患者に対して、治験薬投与開始から有害事象又は効果不十分により治験を中止するまでの時間の記述統計量を算出した。中央値は、過去 3 ヵ月間の発作回数が 2 回以下の患者ではラコサミド群（35 例）で 204.0 日及びカルバマゼピン徐放錠群（36 例）で 38.0 日であり、過去 3 ヵ月間の発作回数が 3 回以上の患者ではラコサミド群（46 例）で 124.5 日及びカルバマゼピン徐放錠群（53 例）で 96.0 日であった。

d) 安全性

ⅰ) 有害事象

本試験の治療期間（用量調整期間＋最終評価期間＋維持期間）の SS において認められた有害事象は、ラコサミド群で 328/444 例（73.9%）、カルバマゼピン徐放錠群で 332/442 例（75.1%）であった。

ⅱ) 副作用

治療期間（用量調整期間＋最終評価期間＋維持期間）において認められた副作用は、ラコサミド群で 165/444 例（37.2%）、カルバマゼピン徐放錠群で 203/442 例（45.9%）であった。主な副作用は、ラコサミド群では浮動性めまい 35 例（7.9%）、疲労 25 例（5.6%）、傾眠 20 例（4.5%）、頭痛 18 例（4.1%）、悪心 17 例（3.8%）、回転性めまい 11 例（2.5%）、易刺激性、注意力障害及び記憶障害各 8 例（1.8%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、高コレステロール血症及び失神各 5 例（1.1%）であった。カルバマゼピン徐放錠群では傾眠 39 例（8.8%）、疲労 31 例（7.0%）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 27 例（6.1%）、頭痛 22 例（5.0%）、浮動性めまい 20 例（4.5%）、悪心 18 例（4.1%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 13 例（2.9%）、便秘及び高コレステロール血症各 12 例（2.7%）、

回転性めまい 10 例（2.3%）、発疹 9 例（2.0%）、無力症及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各 8 例（1.8%）、食欲亢進及び振戦各 7 例（1.6%）、注意力障害 6 例（1.4%）、好酸球増加症、第一度房室ブロック、霧視及び尿中アルブミン／クレアチニン比増加各 5 例（1.1%）であった。

ⅲ) 投与中止に至った有害事象

治療期間（用量調整期間＋最終評価期間＋維持期間）において投与中止に至った有害事象は、ラコサミド群で 47 例（10.6%）、カルバマゼピン徐放錠群で 69 例（15.6%）であった。ラコサミド群において、治療期間で最も多く認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、浮動性めまい 6 例（1.4%）であり、次いで発疹 4 例（0.9%）、回転性めまい及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各 3 例（0.7%）であった。その他の事象はいずれも 2 例以下の発現であった。カルバマゼピン徐放錠群において、治療期間で最も多く認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、発疹 7 例（1.6%）であり、次いでγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 6 例（1.4%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び傾眠各 5 例（1.1%）、薬物過敏症、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び頭痛各 4 例（0.9%）、疲労、過敏症及びアレルギー性皮膚炎各 3 例（0.7%）であった。その他の事象はいずれも 2 例以下の発現であった。

ⅳ) 重篤な有害事象

治療期間（用量調整期間＋最終評価期間＋維持期間）において認められた重篤な有害事象は、ラコサミド群で 32 例（7.2%）、カルバマゼピン徐放錠群で 43 例（9.7%）であった。2 例以上の患者に認められた重篤な有害事象は、ラコサミド群では痙攣 3 例（0.7%）、歩行障害、腱断裂及びてんかん各 2 例（0.5%）であり、カルバマゼピン徐放錠群では二次性全般化を伴う部分発作 3 例（0.7%）、痙攣、脳血管発作及び虚血性脳卒中各 2 例（0.5%）であった。

② 日中共同第Ⅲ相試験（成人）（EP0008 試験）[2)]

a) 試験概要

<table>
<tr><td>目　　的</td><td>発作コントロールが得られていない部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する日本人及び中国人の成人てんかん患者［迷走神経刺激療法（VNS）併用の有無を問わない］を対象に、ラコサミドを 1～3 剤の抗てんかん薬と併用投与した時の有効性、安全性及び忍容性を評価する。</td></tr>
<tr><td>対　　象</td><td>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（二次性全般化発作を含む）を有する日本人及び中国人の成人てんかん患者［VNS 併用の有無を問わない］
無作為化例数：
548 例*（プラセボ群 184 例、ラコサミド 200mg/日群 183 例、ラコサミド 400mg/日群 181 例）
安全性解析対象集団（SS）：
547 例（プラセボ群 184 例、ラコサミド 200mg/日群 183 例、ラコサミド 400mg/日群 180 例）
最大の解析対象集団（FAS）：
544 例（プラセボ群 183 例、ラコサミド 200mg/日群 182 例、ラコサミド 400mg/日群 179 例）</td></tr>
<tr><td>投 与 方 法</td><td>プラセボを対照とした無作為化二重盲検比較試験
二重盲検下でラコサミド又はプラセボを以下の用量で 1 日 2 回に分けて、増量期間（4 週間）と維持期間（12 週間）に経口投与した。

投与群と投与量及び投与方法
<table>
<tr><td rowspan="2">投与群</td><td colspan="4">増量期間（4 週間）</td><td>維持期間</td></tr>
<tr><td>1 週目</td><td>2 週目</td><td>3 週目</td><td>4 週目</td><td>12 週間</td></tr>
<tr><td>ラコサミド 400mg/日群</td><td>100mg/日</td><td>200mg/日</td><td>300mg/日</td><td>400mg/日</td><td>400mg/日</td></tr>
<tr><td>ラコサミド 200mg/日群</td><td>100mg/日</td><td>200mg/日</td><td>200mg/日</td><td>200mg/日</td><td>200mg/日</td></tr>
<tr><td>プラセボ群</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>評 価 項 目</td><td>【主要評価項目】
・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の変化量
【副次評価項目】
・観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレート（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の減少率が 50%以上であった患者の割合）
・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の減少率（%）
・観察期間に対する治療期間（増量期間+維持期間）の 28 日あたりの部分発作回数の変化量

部分集団解析（「抗てんかん薬の併用の有無別の結果」）を統計解析計画書に基づき実施した。</td></tr>
</table>

注）本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

＊：日本人 142 例を含む。

b) 患者背景

人口統計学的特性（SS）

分類		全集団			日本人集団			中国人集団		
		プラセボ群（n=184）	ラコサミド200mg/日群（n=183）	ラコサミド400mg/日群（n=180）	プラセボ群（n=48）	ラコサミド200mg/日群（n=47）	ラコサミド400mg/日群（n=47）	プラセボ群（n=136）	ラコサミド200mg/日群（n=136）	ラコサミド400mg/日群（n=133）
性別（例数（%））	男性	102（55.4）	94（51.4）	104（57.8）	16（33.3）	22（46.8）	22（46.8）	86（63.2）	72（52.9）	82（61.7）
	女性	82（44.6）	89（48.6）	76（42.2）	32（66.7）	25（53.2）	25（53.2）	50（36.8）	64（47.1）	51（38.3）
人種（例数（%））	日本人	48（26.1）	47（25.7）	47（26.1）	—	—	—	—	—	—
	中国人	136（73.9）	136（74.3）	133（73.9）	—	—	—	—	—	—
年齢（歳）	平均値±標準偏差	31.8±12.0	33.2±12.2	32.3±11.9	33.1±13.1	36.2±14.3	37.8±12.1	31.4±11.6	32.2±11.2	30.3±11.3
体重（kg）	平均値±標準偏差	63.28±15.29	61.02±13.43	60.65±13.08	59.95±18.11	56.34±12.31	57.24±11.69	64.45±14.06	62.63±13.46	61.85±13.37
BMI（kg/m²）	平均値±標準偏差	23.31±4.82	22.43±3.76	22.28±3.87	23.09±5.99	21.55±3.85	21.72±3.76	23.39±4.35	22.74±3.69	22.48±3.90

疾患特性（FAS）

分類		全集団			日本人集団			中国人集団		
		プラセボ群（n=183）	ラコサミド200mg/日群（n=182）	ラコサミド400mg/日群（n=179）	プラセボ群（n=48）	ラコサミド200mg/日群（n=47）	ラコサミド400mg/日群（n=47）	プラセボ群（n=135）	ラコサミド200mg/日群（n=135）	ラコサミド400mg/日群（n=132）
罹病期間（年）	例数	183	180[a)]	179	48	47	47	135	133[a)]	132
	平均値±標準偏差	16.80±11.54	18.29±10.88	17.91±11.69	20.06±13.36	22.30±11.71	22.18±13.97	15.64±10.63	16.87±10.24	16.39±10.40
てんかん発作型分類（例数（%）[b)]）	単純部分発作	60（32.8）	64（35.2）	61（34.1）	23（47.9）	30（63.8）	25（53.2）	37（27.4）	34（25.2）	36（27.3）
	複雑部分発作 単純部分発作で始まり意識減損に移行するもの	62（33.9）	46（25.3）	50（27.9）	24（50.0）	17（36.2）	24（51.1）	38（28.1）	29（21.5）	26（19.7）
	意識減損で始まるもの	121（66.1）	123（67.6）	123（68.7）	36（75.0）	36（76.6）	36（76.6）	85（63.0）	87（64.4）	87（65.9）
	二次性全般化発作	129（70.5）	114（62.6）	107（59.8）	31（64.6）	26（55.3）	26（55.3）	98（72.6）	88（65.2）	81（61.4）

a）ラコサミド200mg/日群に割り付けられた2例の罹病期間は不明であったため集計から除外した。

b）複数の発作型分類及び発作型のカテゴリーに該当する重複例を含む。

抗てんかん薬の使用状況（FAS）

分類		全集団			日本人集団			中国人集団		
		プラセボ群（n=183）	ラコサミド200mg/日群（n=182）	ラコサミド400mg/日群（n=179）	プラセボ群（n=48）	ラコサミド200mg/日群（n=47）	ラコサミド400mg/日群（n=47）	プラセボ群（n=135）	ラコサミド200mg/日群（n=135）	ラコサミド400mg/日群（n=132）
治験開始までに使用した抗てんかん薬の薬剤数[a)]	0剤	11（6.0）	14（7.7）	15（8.4）	0	0	2（4.3）	11（8.1）	14（10.4）	13（9.8）
	1剤	25（13.7）	30（16.5）	34（19.0）	3（6.3）	4（8.5）	4（8.5）	22（16.3）	26（19.3）	30（22.7）
	2剤	41（22.4）	39（21.4）	39（21.8）	5（10.4）	3（6.4）	5（10.6）	36（26.7）	36（26.7）	34（25.8）
	3剤	36（19.7）	37（20.3）	31（17.3）	8（16.7）	8（17.0）	6（12.8）	28（20.7）	29（21.5）	25（18.9）
	4剤以上	70（38.3）	62（34.1）	60（33.5）	32（66.7）	32（68.1）	30（63.8）	38（28.1）	30（22.2）	30（22.7）
治験開始時の抗てんかん薬の併用薬剤数	1剤	41（22.4）	45（24.7）	35（19.6）	2（4.2）	1（2.1）	1（2.1）	39（28.9）	44（32.6）	34（25.8）
	2剤	71（38.8）	79（43.4）	81（45.3）	16（33.3）	18（38.3）	24（51.1）	55（40.7）	61（45.2）	57（43.2）
	3剤	71（38.8）	58（31.9）	63（35.2）	30（62.5）	28（59.6）	22（46.8）	41（30.4）	30（22.2）	41（31.1）

a）治験開始時に併用していた抗てんかん薬を除く。

例数（%）

c) 有効性に関する臨床成績

ⅰ) 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の変化量（主要評価項目）

プラセボ群、ラコサミド 200mg/日群及びラコサミド 400mg/日群の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の中央値は、それぞれ－1.2 回、－3.3 回及び－4.5 回であり、プラセボ群とラコサミド 200mg/日群及びラコサミド 400mg/日群との間で統計学的に有意な差が認められた（いずれも p＜0.001、共分散分析）。

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の変化量（FAS）

部分発作回数（中央値）	プラセボ群	ラコサミド 200mg/日群	ラコサミド 400mg/日群
全集団	n=183	n=182	n=179
観察期間（回数）	10.5	11.0	10.0
維持期間（回数）	9.6	6.5	4.9
観察期間に対する維持期間の変化量 a)	－1.2	－3.3	－4.5

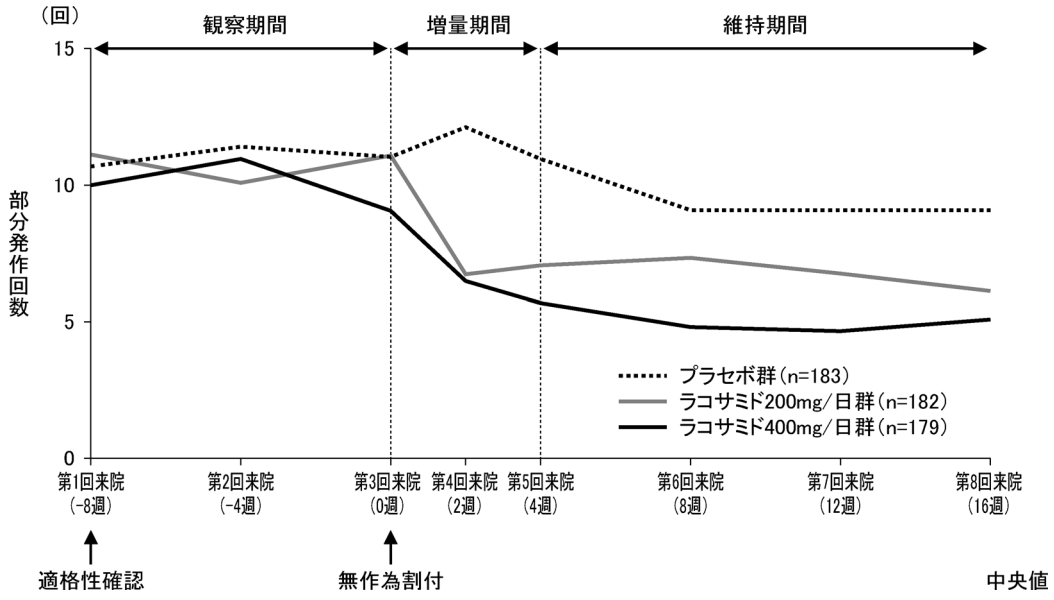
注：維持期間は、維持期間開始前に中止した患者の増量期間のデータを含む。

a) 個々の患者の観察期間からの変化量の中央値

ⅱ) 28 日あたりの部分発作回数及びその来院ごとの推移

プラセボ群、ラコサミド 200mg/日群及びラコサミド 400mg/日群の 28 日あたりの部分発作回数の中央値は、観察期間がそれぞれ 10.5、11.0 及び 10.0 回、維持期間がそれぞれ 9.6、6.5 及び 4.9 回であり、プラセボ群に比べてラコサミド 200mg/日群及びラコサミド 400mg/日群で増量期間の投与開始 2 週目から減少し、その減少傾向は投与開始 16 週目まで認められた。

観察期間、増量期間及び維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の来院ごとの推移



ⅲ）観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレート（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の減少率が 50%以上であった患者の割合）（副次評価項目）

観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレートは、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。ラコサミド 200mg/日群及びラコサミド 400mg/日群ではプラセボ群に比べて 50%レスポンダーレートに有意差が認められた（いずれも p＜0.001、ロジスティック回帰分析）。

観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレート

部分発作回数（中央値）	プラセボ群	ラコサミド 200mg/日群	ラコサミド 400mg/日群
全集団	n=183	n=182	n=179
50%レスポンダーレート（%）	19.7	38.5	49.2
プラセボ群との差（%）	—	18.8	29.5
オッズ比 a)	—	2.6	4.1
オッズ比の 95%信頼区間 a)	—	1.61, 4.15	2.54, 6.55
オッズ比の p 値 a)	—	＜0.001	＜0.001

a）投与群及び実施国を固定因子としたロジスティック回帰モデルを用いた。

ⅳ）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の減少率（副次評価項目）

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の減少率の中央値は、プラセボ群が 10.1%であったのに対してラコサミド 200mg/日群及びラコサミド 400mg/日群はそれぞれ 36.8%及び 48.8%であった。プラセボ群に比べてラコサミド 200mg/日群及びラコサミド 400mg/日群の減少率は高く、ラコサミドの用量の増加に伴い減少率の上昇がみられた。

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の減少率

部分発作回数（中央値）	プラセボ群	ラコサミド 200mg/日群	ラコサミド 400mg/日群
全集団	n=183	n=182	n=179
観察期間	10.5	11.0	10.0
維持期間	9.6	6.5	4.9
観察期間に対する維持期間の減少率（%）a)	10.1	36.8	48.8

注：維持期間は、維持期間開始前に中止した患者の増量期間のデータを含む。

a）個々の患者の観察期間からの変化量の中央値

ⅴ）観察期間に対する治療期間（増量期間＋維持期間）の 28 日あたりの部分発作回数の変化量（副次評価項目）

観察期間に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量の中央値は、プラセボ群が−1.1 であったのに対してラコサミド 200mg/日群が−3.4、ラコサミド 400mg/日群が−4.0 であり、プラセボ群とラコサミド 200mg/日群及びラコサミド 400mg/日群との間で有意差が認められ（いずれも p＜0.001、共分散分析）、治療期間でも維持期間と同様の結果が得られた。

観察期間に対する治療期間（増量期間+維持期間）の 28 日あたりの部分発作回数の変化量

部分発作回数（中央値）	プラセボ群	ラコサミド 200mg/日群	ラコサミド 400mg/日群
全集団	n=183	n=182	n=179
観察期間	10.5	11.0	10.0
治療期間	10.3	6.5	5.3
観察期間に対する治療期間の変化量 a)	−1.1	−3.4	−4.0

a）個々の患者の観察期間からの変化量の中央値

ⅵ) 併用抗てんかん薬別の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の減少率（部分集団解析）

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の減少率の中央値は、ラコサミド 200mg/日群のラモトリギンとの併用を除き、いずれの抗てんかん薬との併用でもラコサミド 200mg/日群及び 400mg/日群でプラセボ群と比較して高いことが示された。

抗てんかん薬の併用の有無別の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の減少率

薬剤名	併用の有無	プラセボ群 n=183		ラコサミド 200mg 群 n=182		ラコサミド 400mg 群 n=179	
		例数	中央値（%）	例数	中央値（%）	例数	中央値（%）
レベチラセタム	あり	38	21.30	38	35.45	54	43.40
	なし	145	8.33	144	37.58	125	50.85
カルバマゼピン	あり	86	11.67	91	18.91	82	46.27
	なし	97	10.05	91	50.00	97	52.00
ラモトリギン	あり	41	23.17	33	20.26	43	40.09
	なし	142	8.71	149	37.78	136	51.10
トピラマート	あり	33	6.04	26	62.72	24	54.52
	なし	150	10.87	156	33.73	155	47.76
オクスカルバゼピン	あり	31	6.49	30	19.12	25	57.83
	なし	152	10.87	152	37.58	154	46.35
フェニトイン製剤	あり	24	22.26	23	37.39	21	42.27
	なし	159	9.93	159	36.11	158	50.00
バルプロ酸製剤	あり	83	5.05	82	44.16	83	50.00
	なし	100	12.74	100	30.64	96	46.27
フェノバルビタール製剤	あり	15	6.25	18	23.15	19	48.78
	なし	168	10.87	164	37.85	160	48.63

注 1：維持期間の部分発作回数の減少率は維持期間開始前に中止した患者の増量期間のデータを含めて算出した。

注 2：部分発作回数の減少率（%）＝｛(維持期間中の部分発作回数－観察期間の部分発作回数）/ 観察期間の部分発作回数｝×100

注 3：フェニトイン製剤はフェニトイン及びフェニトインナトリウムを含む。バルプロ酸製剤はバルプロ酸ナトリウム、バルプロ酸、バルプロ酸マグネシウム及びバルプロミドを含む。フェノバルビタール製剤はフェノバルビタール及びプリミドンを含む。

d) 安全性

ⅰ) 副作用発現率

本試験の治療期間（増量期間＋維持期間）の SS においてラコサミド 200mg/日群では 64/183 例（35.0%）に副作用が認められた。主な副作用は浮動性めまい 25 例（13.7%）、傾眠 14 例（7.7%）、頭痛 8 例（4.4%）であった。ラコサミド 400mg/日群では 109/180 例（60.6%）に副作用が認められた。主な副作用は浮動性めまい 58 例（32.2%）、傾眠 18 例（10.0%）、複視、嘔吐が各 12 例（6.7%）であった。

プラセボ群では 47/184 例（25.5%）に副作用が認められた。主な副作用は浮動性めまい 15 例（8.2%）、頭痛 6 例（3.3%）、悪心 5 例（2.7%）であった。

ⅱ) 増量期間及び維持期間に発現した有害事象

ラコサミド投与群ではいずれの投与群においても、増量期間の方が維持期間に比べて浮動性めまいの発現率が高いことが示された。また、傾眠、嘔吐、悪心、複視及び霧視はラコサミド 400mg/日群で増量期間の方が維持期間に比べて多く発現し、ラコサミド 200mg/日群でもほぼ同様であった。白血球数減少は、ラコサミド 200mg/日群では増量期間の方が維持期間に比べて多く発現したが、ラコサミド 400mg/日群では同程度であった。

プラセボ群では、増量期間と維持期間の有害事象の発現率に大きな差はなかった。

ⅲ) 投与中止に至った有害事象

治療期間（増量期間＋維持期間）における投与中止に至った有害事象はプラセボ群で 12 例（6.5%）、ラコサミド 200mg/日群で 8 例（4.4%）、400mg/日群で 28 例（15.6%）であった。プラセボ群よりもラコサミド群の発現率が 1%以上高い治験薬の投与中止に至った有害事象は、浮動性めまい、複視、霧視及び傾眠であった。また、ラコサミド 200mg/日群よりもラコサミド 400mg/日群で発現率が 1%以上高い有害事象は、浮動性めまい、複視、悪心、傾眠、霧視、嘔吐及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であった。

ⅳ) 投与中止率

プラセボ群、ラコサミド群の中止率及び中止理由を示した。

	プラセボ群 n=184	ラコサミド 200mg/日群 n=183	ラコサミド 400mg/日群 n=180
	例数（%）		
中止例	18（9.8）	12（6.6）	32（17.8）
中止理由			
治験実施計画書逸脱	2（1.1）	2（1.1）	0
効果不十分	0	1（0.5）	1（0.6）
有害事象	14（7.6）	8（4.4）	28（15.6）
同意撤回	0	1（0.5）	2（1.1）
追跡不能	2（1.1）	0	1（0.6）
その他	0	0	0

ⅴ) 心電図の変化

ラコサミドと PR 間隔の延長を起こすおそれのある抗てんかん薬（カルバマゼピン又はラモトリギン）の併用投与による PR 間隔のさらなる延長は認められなかった。

③ 海外第Ⅲ相試験（小児：外国人データ）（SP0969 試験）[8)]

a) 試験概要

目　　的	発作コントロールが得られていない部分発作を有する 4～17 歳未満のてんかん患者を対象に、ラコサミドを 1～3 剤の抗てんかん薬と併用投与した時の有効性、安全性及び忍容性を評価する。
対　　象	発作コントロールが得られていない部分発作を有する 4～17 歳未満の小児てんかん患者 無作為化例数：343 例（プラセボ群 172 例、ラコサミド群 171 例） 安全性解析対象集団（SS）：343 例（プラセボ群 172 例、ラコサミド群 171 例） 最大の解析対象集団（FAS）：340 例（プラセボ群 170 例、ラコサミド群 170 例）
投与方法	プラセボを対照とした無作為化二重盲検比較試験 二重盲検下で朝・夕 1 日 2 回、同用量を経口投与した。 体重 50kg 未満の患者は経口液剤（シロップ剤）*、50kg 以上の患者は錠剤が投与された。本剤の用量は、本試験を通じてベースライン（第 2 回来院時）の体重に基づいて決定した。目標用量は、体重が 30kg 未満の患者は 8～12mg/kg/日、30～50kg 未満の患者は 6～8mg/kg/日、50kg 以上の患者は 300～400mg/日とした。 8 週間の観察期間に組み入れ、観察期間終了後、プラセボ群又はラコサミド群のいずれかの投与群に二重盲検下で 1：1 の割合で無作為に割り付けた。6 週間の増量期間では、目標用量まで治験薬を漸増した。なお、忍容性に応じて治験薬の用量調整が必要な場合は、治験責任医師の判断で、増量せず用量の維持又は減量（いずれも回数の制限はない）を可能とした。減量した場合は、減量後の用量を 3 日間以上維持し、その後の増量を可能とした。維持期間へ移行するためには、増量期間の最後の 3 日間は治験薬の目標用量を維持していることを必須とした。目標用量に到達しないことが明らかとなった患者はその時点で増量期間を中止し、減量期間へ移行した。 増量期間の最後の 3 日間で目標用量を維持した患者は、10 週間の維持期間へ移行した。維持期間では、増量期間終了時の用量を継続して投与した。維持期間を完了し、EP0034 試験への参加を選択した患者は、盲検下で 4 週間の移行期間へ移行した。維持期間に用量の変更が必要となった患者は維持期間を中止し、盲検下で減量期間へ移行した。EP0034 試験への参加を選択しなかった患者も、減量期間へ移行した。

評 価 項 目	＜有効性＞ 【主要評価項目】 ・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の変化量 【副次評価項目】 ・観察期間に対する治療期間（増量期間＋維持期間）の 28 日あたりの部分発作回数の変化量 ・観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレート（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の減少率が 50%以上であった患者の割合） ・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の減少率が 25%以上 50%未満、50%以上 75%以下、75%超の患者の割合 ・観察期間に対する治療期間（増量期間＋維持期間）の 28 日あたりの部分発作回数の減少率が 25%以上 50%未満、50%以上 75%以下、75%超の患者の割合 ・観察期間に対する治療期間（増量期間＋維持期間）の 28 日あたりの部分発作回数が不変（25%未満減少から 25%未満増加）であった患者の割合 ・観察期間に対する治療期間（増量期間＋維持期間）の 28 日あたりの部分発作回数が増加（25%以上増加）した患者の割合 ・発作型別の観察期間に対する治療期間（増量期間＋維持期間）の 28 日あたりの部分発作回数の変化量 ・維持期間における発作消失日数の割合 ・維持期間における発作消失患者の割合（維持期間を完了した患者のうち、維持期間を通じて発作消失状態を達成した患者） ＜安全性＞ ・患者及び／又は介護者の自発的報告又は治験責任医師の観察により報告された有害事象 ・有害事象による治験中止例 ・血液学的検査、血液生化学検査、内分泌検査 ・12 誘導心電図 ・バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温） ・体重、身長、BMI、頭囲

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。

＊：ラコサミドシロップ剤は本邦では承認されていない。

b) 患者背景

人口統計学的特性（SS）

		全集団 (n=343)	プラセボ群 (n=172)	ラコサミド群 (n=171)
性別 （例数（%）） （例数（%））	男性	190（55.4）	99（57.6）	91（53.2）
	女性	153（44.6）	73（42.4）	80（46.8）
人種 （例数（%））	白人	267（77.8）	129（75.0）	138（80.7）
	黒人	3（0.9）	1（0.6）	2（1.2）
	アジア人	60（17.5）	35（20.3）	25（14.6）
	アメリカ先住民/アラスカ先住民	1（0.3）	1（0.6）	0
	その他/混血	12（3.5）	6（3.5）	6（3.5）
年齢（歳）	平均値±標準偏差	10.7±3.5	10.9±3.5	10.5±3.6
身長（cm）	例数 平均値±標準偏差	341 143.03±20.55	171 143.75±19.22	170 142.30±21.84
体重（kg）	例数 平均値±標準偏差	342 41.48±19.51	171 42.00±19.79	171 40.96±19.26
BMI（kg/m^2）	例数 平均値±標準偏差	340 19.16±5.06	170 19.32±5.31	170 18.99±4.81
頭囲（cm）	例数 平均値±標準偏差	338 52.61±4.19	168 52.53±4.85	170 52.69±3.42

注：体重は第 1 回来院時のデータに基づく。BMI は第 1 回来院時の体重及び身長から算出した。

疾患特性（SS）

		全集団 （n=343）	プラセボ群 （n=172）	ラコサミド群 （n=171）
罹病期間（年）a)	平均値±標準偏差	6.58±4.05	6.59±4.21	6.57±3.89
てんかん発作型分類（例数（%））	部分発作	343（100）	172（100）	171（100）
	単純部分発作	179（52.2）	85（49.4）	94（55.0）
	複雑部分発作	265（77.3）	131（76.2）	134（78.4）
	二次性全般化発作	215（62.7）	104（60.5）	111（64.9）
	全般発作	5（1.5）	1（0.6）	4（2.3）
	欠神発作	3（0.9）	1（0.6）	2（1.2）
	非定型欠神発作	1（0.3）	1（0.6）	0
	ミオクロニー発作	2（0.6）	0	2（1.2）
	分類不能のてんかん発作	2（0.6）	1（0.6）	1（0.6）

注：本試験開始より前に発現したすべての発作を要約した。
a) 同意取得時までの期間。

過去又は観察期間開始前の直近に使用した抗てんかん薬（SS）

		全集団 （n=343）	プラセボ群 （n=172）	ラコサミド群 （n=171）
		例数（%）		
過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数	0 剤	110（32.1）	63（36.6）	47（27.5）
	1～3 剤	173（50.4）	79（45.9）	94（55.0）
	4～6 剤	49（14.3）	24（14.0）	25（14.6）
	7 剤以上	11（3.2）	6（3.5）	5（2.9）
観察期間開始前の直近に使用した抗てんかん薬の薬剤数	1 剤	59（17.2）	29（16.9）	30（17.5）
	2 剤	158（46.1）	81（47.1）	77（45.0）
	3 剤	123（35.9）	60（34.9）	63（36.8）

注 1：過去に使用した抗てんかん薬は、第 1 回来院（観察期間開始時）の 29 日以上前に使用及び中止した抗てんかん薬とした。
注 2：観察期間開始前の直近に使用した抗てんかん薬は、同意取得日前（観察期間開始前）に投与を開始した抗てんかん薬とし、「過去に使用した抗てんかん薬」は除外した。

いずれかの投与群で 5%超の患者が併用していた抗てんかん薬（SS）

	全集団 （n=343）	プラセボ群 （n=172）	ラコサミド群 （n=171）
	例数（%）		
1 剤以上の抗てんかん薬を併用していた患者	343（100）	172（100）	171（100）
バルプロ酸製剤	166（48.4）	86（50.0）	80（46.8）
レベチラセタム	142（41.4）	68（39.5）	74（43.3）
カルバマゼピン	89（25.9）	39（22.7）	50（29.2）
ラモトリギン	89（25.9）	41（23.8）	48（28.1）
トピラマート	82（23.9）	43（25.0）	39（22.8）
オクスカルバゼピン	53（15.5）	30（17.4）	23（13.5）
クロナゼパム	33（9.6）	20（11.6）	13（7.6）
クロバザム	30（8.7）	15（8.7）	15（8.8）
フェノバルビタール製剤	20（5.8）	15（8.7）	5（2.9）

注 1：併用抗てんかん薬は、1 日以上併用して投与された抗てんかん薬とした。
注 2：バルプロ酸製剤はバルプロ酸、バルプロ酸セミナトリウム、バルプロ酸ナトリウム、Ergenyl chrono 及び valpromide を含む。
注 3：フェノバルビタール製剤はフェノバルビタール、フェノバルビタールナトリウム、メチルフェノバルビタール及びプリミドンを含む。

c) 有効性に関する臨床成績

ⅰ) 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の変化量（主要評価項目）

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の変化量の中央値は、ラコサミド群で−3.05、プラセボ群で−1.55 であった。

観察期間の部分発作回数で調整された維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の調整済最小二乗平均は、ラコサミド群で 8.35、プラセボ群で 12.23 であり、ラコサミド群ではプラセボ群に比べて統計学的に有意かつ臨床的に意味のある部分発作回数の減少が認められた（p=0.0003）。

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の変化量（FAS）

		プラセボ群（n=170）		ラコサミド群（n=170）	
		部分発作回数	観察期間からの変化量	部分発作回数	観察期間からの変化量
観察期間	例数	168	−	170	−
	中央値	8.77	−	10.41	−
維持期間	例数	168	168	170	170
	中央値	8.71	−1.55	6.36	−3.05
最小二乗平均（標準誤差）		−	12.23（0.10）	−	8.35（0.11）
プラセボ群との差 a), b) （95%信頼区間）b)		−	−	−	0.68 （0.557, 0.837）
プラセボ群に対する減少率（%）c) （95%信頼区間）b)		−	−	−	31.72 （16.342, 44.277）
p 値 b)		−	−	−	0.0003

注：標準誤差は対数モデルから得られた。

a) 最小二乗平均のプラセボ群との差=exp（最小二乗平均のラコサミド群とプラセボ群の差）

b) 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、併合した治験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を実施した。

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

維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量の部分集団解析－年齢グループ別（FAS）

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の変化量の中央値は、4～12 歳未満と 12～17 歳未満で同程度であり、ラコサミド群ではそれぞれ−3.02 及び−3.35、プラセボ群ではそれぞれ−1.47 及び−1.87 であった。

年齢グループ別の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の変化量（FAS）

		プラセボ群		ラコサミド群	
		部分発作回数	観察期間からの変化量	部分発作回数	観察期間からの変化量
4～12 歳未満					
観察期間	例数	89	−	90	−
	中央値	7.50	−	10.32	−
維持期間	例数	89	89	90	90
	中央値	8.21	−1.47	6.95	−3.02
12～17 歳未満					
観察期間	例数	79	−	80	−
	中央値	9.00	−	10.47	−
維持期間	例数	79	79	80	80
	中央値	10.11	−1.87	6.01	−3.35

ⅱ）観察期間に対する治療期間（増量期間＋維持期間）の 28 日あたりの部分発作回数の変化量（副次評価項目）

観察期間に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量の中央値は、ラコサミド群で−2.46、プラセボ群で−1.22 であった。

観察期間の部分発作回数で調整された治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の調整済最小二乗平均は、ラコサミド群で 9.34、プラセボ群で 13.38 であった。ラコサミド群のプラセボ群に対する減少率は 30.18%（95%信頼区間：17.490%～40.919%）であり、統計学的に有意な差が認められた（p<0.0001）。観察期間に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量は、観察期間に対する維持期間の変化量と同程度であった。

観察期間に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量（FAS）

		プラセボ群（n=170）		ラコサミド群（n=170）	
		部分発作回数	観察期間からの変化量	部分発作回数	観察期間からの変化量
観察期間	例数	169	−	170	−
	中央値	8.69	−	10.41	−
治療期間	例数	169	169	170	170
	中央値	9.33	−1.22	6.46	−2.46
最小二乗平均（標準誤差）		−	13.38（0.08）	−	9.34（0.09）
プラセボ群との差 a), b)（95%信頼区間）b)		−	−	−	0.70（0.591, 0.825）
プラセボ群に対する減少率（%）c)（95%信頼区間）b)		−	−	−	30.18（17.490, 40.919）
p 値 b)		−	−	−	<0.0001

注：標準誤差は対数モデルから得られた。

a）最小二乗平均のプラセボ群との差=exp（最小二乗平均のラコサミド群とプラセボ群の差）

b）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、併合した治験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を実施した。

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

ⅲ）観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレート（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の減少率が 50%以上であった患者の割合）（副次評価項目）

50%レスポンダーレートは、ラコサミド群では 52.9%（90/170 例）、プラセボ群では 33.3%（56/170 例）であり、ラコサミド群はプラセボ群と比較して高かった。ラコサミド群のプラセボ群に対するオッズ比は 2.17（95%信頼区間：1.391～3.382）であり、統計学的に有意であった（p=0.0006）。

観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレート（FAS）

	プラセボ群（n=170）	ラコサミド群（n=170）
例数	168	170
50%レスポンダー（例数（%））	56（33.3）	90（52.9）
プラセボ群に対するオッズ比 a)（95%信頼区間）a)	−	2.17（1.391, 3.382）
p 値 a)	−	0.0006

a）投与群及び併合した治験実施医療機関を因子とした Logistic 回帰モデルを用いた。

ⅳ）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の減少率が 25%以上 50%未満、50%以上 75%以下、75%超の患者の割合（副次評価項目）

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の減少率が 75%超の患者の割合は、ラコサミド群で 31.2%（53/170 例）、プラセボ群で 15.9%（27/170 例）であり、ラコサミド群はプラセボ群に比べて高かった。部分発作回数の減少率が 25%以上 50%未満及び 50%以上 75%以下の患者の割合は、ラコサミド群とプラセボ群で同程度であった。

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の減少率が 25%以上 50%未満、50%以上 75%以下、75%超の患者（FAS）

減少率	プラセボ群（n=170）	ラコサミド群（n=170）
	例数（%）	
25%以上 50%未満	25（14.7）	20（11.8）
50%以上 75%以下	29（17.1）	37（21.8）
75%超	27（15.9）	53（31.2）

ⅴ）観察期間に対する治療期間（増量期間＋維持期間）の 28 日あたりの部分発作回数の減少率が 25%以上 50%未満、50%以上 75%以下、75%超の患者の割合（副次評価項目）

観察期間に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率が 75%超の患者の割合は、ラコサミド群で 23.5%（40/170 例）、プラセボ群で 8.8%（15/170 例）であり、ラコサミド群はプラセボ群に比べて高かった。部分発作回数の減少率が 25%以上 50%未満及び 50%以上 75%以下の患者の割合は、ラコサミド群とプラセボ群で同程度であった。ラコサミド群における部分発作回数の減少率が 75%超の患者の割合は、維持期間（31.2%、53 例）に比べて治療期間（23.5%、40 例）で低かった。治療期間には増量期間が含まれており、増量期間では、許容される最高用量に到達するまでの間は低い用量が投与されていたことから、予想できる結果であった。

観察期間に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率が 25%以上 50%未満、50%以上 75%以下、75%超の患者（FAS）

減少率	プラセボ群（n=170）	ラコサミド群（n=170）
	例数（%）	
25%以上 50%未満	26（15.3）	28（16.5）
50%以上 75%以下	35（20.6）	35（20.6）
75%超	15（8.8）	40（23.5）

ⅵ）観察期間に対する治療期間（増量期間＋維持期間）の 28 日あたりの部分発作回数が不変（25%未満減少から 25%未満増加）であった患者の割合（副次評価項目）

観察期間に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数が不変であった患者の割合は、ラコサミド群で 20.6%（35/170 例）、プラセボ群で 32.0%（54/170 例）であり、ラコサミド群はプラセボ群に比べて低かった。ラコサミド群のプラセボ群に対するオッズ比は 0.56（95%信頼区間：0.338～0.919）であり、統計学的に有意であった（p=0.0220）。

観察期間に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数が不変であった患者（FAS）

	プラセボ群（n=170）	ラコサミド群（n=170）
例数	169	170
不変（例数（%））	54（32.0）	35（20.6）
プラセボ群に対するオッズ比 a)（95%信頼区間）a)	－	0.56（0.338, 0.919）
p 値 a)	－	0.0220

a）投与群及び併合した治験実施医療機関を因子とした Logistic 回帰モデルを用いた。

ⅶ) 観察期間に対する治療期間（増量期間＋維持期間）の 28 日あたりの部分発作回数が増加（25%以上増加）した患者の割合（副次評価項目）

観察期間に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数が増加した患者の割合は、ラコサミド群で 18.8%（32/170 例）、プラセボ群で 23.1%（39/170 例）であり、投与群間で同程度であった。ラコサミド群のプラセボ群に対するオッズ比は 0.79（95%信頼区間：0.465～1.348）であった（p=0.3893）。

観察期間に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数が増加した患者（FAS）

	プラセボ群（n=170）	ラコサミド群（n=170）
例数	169	170
増加（例数（%））	39（23.1）	32（18.8）
プラセボ群に対するオッズ比 a)（95%信頼区間）a)	－	0.79（0.465, 1.348）
p 値 a)	－	0.3893

a) 投与群及び併合した治験実施医療機関を因子とした Logistic 回帰モデルを用いた。

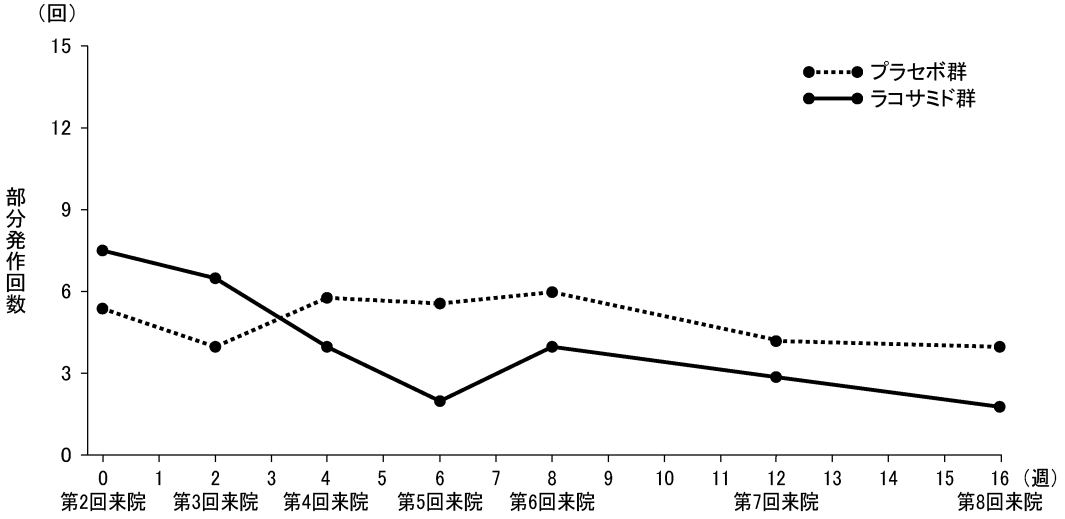
ⅷ) 発作型別の観察期間に対する治療期間（増量期間＋維持期間）の 28 日あたりの部分発作回数の変化量（副次評価項目）

28 日あたりの部分発作回数の中央値は、第 4～7 回来院時までは、3 つの発作型（単純部分発作、複雑部分発作及び二次性全般化発作）のいずれも、ラコサミド群はプラセボ群と同程度又はプラセボ群に比べて低かった。

観察期間に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数について、ラコサミド群のプラセボ群に対する減少率は、単純部分発作では 30.82%（95%信頼区間：4.475%～49.893%）、複雑部分発作では 32.41%（95%信頼区間：16.266%～45.443%）、二次性全般化発作では 23.35%（95%信頼区間：1.356%～40.439%）であった。いずれの発作型も、ラコサミド群はプラセボ群に比べて統計学的に有意な減少が認められた（単純部分発作：p=0.0255、複雑部分発作：p=0.0004、二次性全般化発作：p=0.0390）。

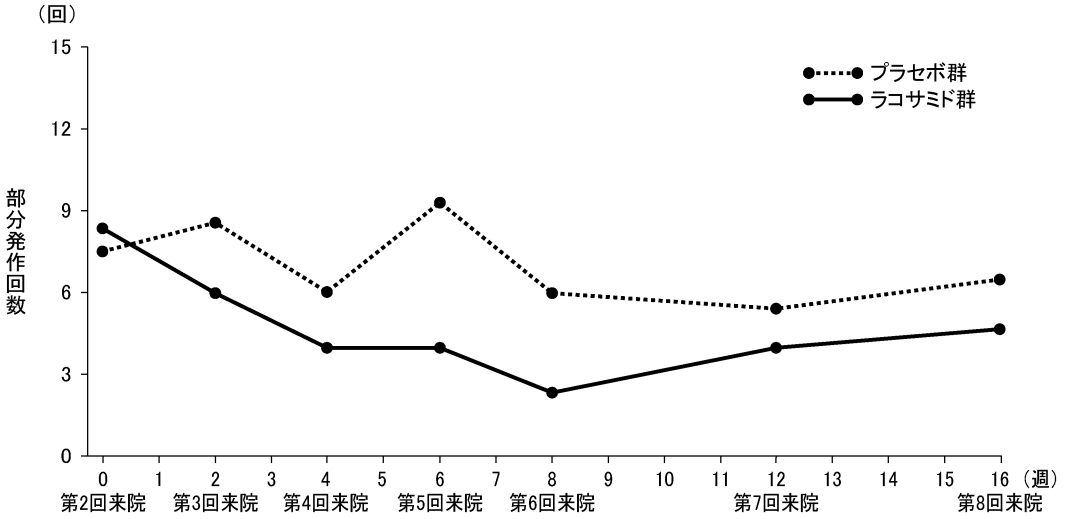
観察期間から治療期間までの 28 日あたりの部分発作回数の中央値の推移図（FAS）

単純部分発作



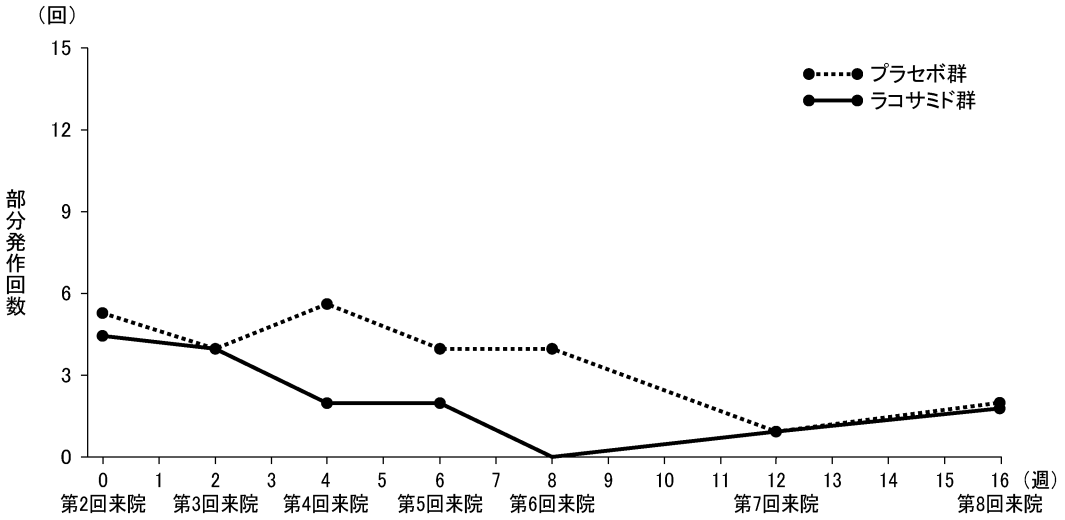
中央値

複雑部分発作



中央値

二次性全般化発作



中央値

ⅸ) 維持期間における発作消失日数の割合（副次評価項目）

維持期間を完了した患者を対象とした、維持期間における発作消失日数の割合の平均値±標準偏差は、ラコサミド群で 0.71±0.32、プラセボ群で 0.65±0.35 であった。

維持期間における発作消失日数の割合（FAS）

	プラセボ群（n=154）	ラコサミド群（n=152）
平均値±標準偏差	0.65±0.35	0.71±0.32
中央値	0.82	0.85

注：発作消失日数の割合=（発作回数が 0 の日数）／（発作日誌にデータの記録がある日数）。なお、発作日誌に「未実施」と記録された日は除外した。

ⅹ) 維持期間における発作消失患者の割合（維持期間を完了した患者のうち、維持期間を通じて発作消失状態を達成した患者）（副次評価項目）

維持期間を完了した患者のうち、維持期間を通じて発作消失状態を達成した患者の割合は、ラコサミド群で 15.1%（23/152 例）、プラセボ群で 9.7%（15/154 例）であった。

d) 安全性

ⅰ) 有害事象

投与開始後に認められた有害事象はラコサミド群で 122/171 例（71.3%）、プラセボ群で 112/172 例（65.1%）であった。

ⅱ) 副作用

副作用はラコサミド群で 58/171 例（33.9%）、プラセボ群で 42/172 例（24.4%）に認められ、ラコサミド群の方が発現率は高かった。

いずれかの投与群で 3%以上の患者に発現した副作用のうち、ラコサミド群の発現率がプラセボ群よりも 3%以上高かった副作用は、傾眠（ラコサミド群 14.0%及びプラセボ群 5.8%、以下同順）、浮動性めまい（8.8%及び 5.8%）であった。

いずれかの投与群で発現率 3%以上の副作用（投与開始後）（SS）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 （n=172）	ラコサミド群 （n=171）
	例数（%）	
副作用	42（24.4）	58（33.9）
神経系障害	27（15.7）	43（25.1）
傾眠	10（5.8）	24（14.0）
浮動性めまい	10（5.8）	15（8.8）
胃腸障害	7（4.1）	13（7.6）
嘔吐	5（2.9）	8（4.7）
眼障害	7（4.1）	9（5.3）
複視	3（1.7）	7（4.1）
一般・全身障害および投与部位の状態	6（3.5）	7（4.1）
疲労	4（2.3）	7（4.1）
耳および迷路障害	2（1.2）	7（4.1）
回転性めまい	2（1.2）	6（3.5）

MedDRA/J Ver.16.1

ⅲ) 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は、ラコサミド群で 7/171 例（4.1%）、プラセボ群で 12/172 例（7.0%）に認められ、ラコサミド群の方が発現率は低かった。

最も多く認められた投与中止に至った有害事象は、ラコサミド群では複視及び回転性めまい（各 2 例、1.2%）であり、プラセボ群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、痙攣及び嘔吐（各 2 例、1.2%）であった。

ⅳ) 重篤な有害事象

重篤な有害事象はラコサミド群で 11/171 例（6.4%）、プラセボ群で 13/172 例（7.6%）に認められ、発現率は投与群間で同程度であった。

2 例以上の患者に認められた重篤な有害事象は、ラコサミド群では痙攣（2 例、1.2%）であり、プラセボ群では痙攣（4 例、2.3%）、並びに腹痛及び肺炎（各 2 例、1.2%）であった。

因果関係が否定できない重篤な有害事象として、ラコサミド群の 1 例に嘔吐が認められた。

ⅴ) その他の安全性評価項目

血液学的検査・血液生化学検査・内分泌検査の結果、バイタルサインの結果、体重・身長・BMI・頭囲の結果、心電図の結果から、ラコサミド投与に起因すると考えられる一貫した又は臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった。

④ 国際共同第Ⅲ相試験（成人及び小児：外国人データ）（SP0982 試験）[6)]

a) 試験概要

目　　的	発作コントロールが得られていない強直間代発作を有する 4 歳以上のてんかん患者を対象に、ラコサミドを 1～3 剤の抗てんかん薬と併用投与した時の有効性、安全性及び忍容性を評価する。
対　　象	過去に効果が認められなかった抗てんかん薬の薬剤数にかかわらず、現在併用している 1～3 剤の抗てんかん薬でも発作コントロールが得られていない強直間代発作を有する 4 歳以上のてんかん患者 無作為化例数：242 例*（プラセボ群 121 例、ラコサミド群 121 例） 安全性解析対象集団（SS）：242 例（プラセボ群 121 例、ラコサミド群 121 例） 最大の解析対象集団（FAS）：240 例（プラセボ群 121 例、ラコサミド群 119 例）
投 与 方 法	プラセボを対照とした無作為化二重盲検比較試験 二重盲検下で朝・夕 1 日 2 回、約 12 時間の間隔を空けて経口投与した。 第 2 回来院時に、患者の年齢及び体重に基づき、4 歳以上 18 歳未満で体重が 50kg 未満の小児患者には経口液（シロップ剤）**、18 歳以上の成人患者及び体重 50kg 以上の小児患者には錠剤を投与した。1 日に投与される錠剤の数が奇数の場合は、朝は低用量で夕に高用量を投与した。

増量期間の推奨投与スケジュール

	治験薬の目標用量					
	第 1 週	第 2 週	第 3 週	第 4 週	第 5 週	第 6 週
30kg 未満 ［経口液（シロップ）］	2mg/kg/日	4mg/kg/日	6mg/kg/日	8mg/kg/日	10mg/kg/日	12mg/kg/日
30kg 以上 50kg 未満 ［経口液（シロップ）］	2mg/kg/日	4mg/kg/日	6mg/kg/日	8mg/kg/日	8mg/kg/日	8mg/kg/日
50kg 以上及び成人患者 （錠剤）	100mg/日	200mg/日	300mg/日	400mg/日	400mg/日	400mg/日

忍容性に応じて用量調整した投与量

体重（剤形）	治験薬の目標用量（増量）/週[a)]	減量調整による治験薬の減量		減量調整後の治験薬の増量	
		最低投与量	最高投与量	最低投与量	最高投与量
30kg未満 ［経口液（シロップ）］	2mg/kg/日	1mg/kg/日	2mg/kg/日	1mg/kg/日	2mg/kg/日
30kg以上50kg未満 ［経口液（シロップ）］					
50kg以上及び 成人患者（錠剤）	100mg/日	50mg/日	100mg/日	50mg/日	100mg/日

注）50mg ごとの減量が必要な患者には、朝・夕で異なる用量の投与（投与量の差：50mg 以内）を可能とした。

a)以前に投与されていない用量に到達するための増量段階

第 6 週の少なくとも最後の 3 日間の治験薬の投与量

体重（剤形）	最低投与量	最高投与量
30kg 未満［経口液（シロップ）］	8mg/kg/日	12mg/kg/日
30kg 以上 50kg 未満［経口液（シロップ）］	6mg/kg/日	8mg/kg/日
50kg 以上及び成人患者（錠剤）	300mg/日	400mg/日

減量期間の減量スケジュール

減量開始時の治験薬の投与量	第 1 週	第 2 週	第 3 週	第 4 週
11 又は 12mg/kg/日	9mg/kg/日	6mg/kg/日	4mg/kg/日	2mg/kg/日
9 又は 10mg/kg/日	8mg/kg/日	6mg/kg/日	4mg/kg/日	2mg/kg/日
7 又は 8mg/kg/日	6mg/kg/日	4mg/kg/日	2mg/kg/日	—
5 又は 6mg/kg/日	4mg/kg/日	2mg/kg/日	—	—
3 又は 4mg/kg/日	2mg/kg/日	—	—	—
2mg/kg/日以下	—	—	—	—
350 又は 400mg/日	300mg/日	200mg/日	100mg/日	—
250 又は 300mg/日	200mg/日	100mg/日	—	—
150 又は 200mg/日	100mg/日	—	—	—
100mg/日	—	—	—	—

注）125 イベントが発現した場合は、増量期間に到達した用量に応じて減量を調整した。

評価項目

＜有効性＞

【主要評価項目】

・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

【主な副次評価項目】

・Kaplan-Meier 法で算出した治療期間における強直間代発作の消失

【その他の副次評価項目】

・治療期間における 1 回目の強直間代発作が発現するまでの時間等

＜安全性＞

・患者及び/又は介護者の自発的報告又は治験責任医師の観察により報告された有害事象

・有害事象による中止例

・治療期間の 28 日あたりの欠神発作及びミオクロニー発作発現日数が Prospective ベースライン期間と比較して 25%以下、25%超 50%以下、50%超 75%以下及び 75%超増加した患者の割合等

注）本剤の承認された維持用量は、成人及び体重 50kg 以上の小児には 1 日 200mg、体重 30kg 以上 50kg 未満の小児には 1 日 4mg/kg、体重 30kg 未満の小児には 1 日 6mg/kg である。

＊：日本人 30 例を含む。

＊＊：ラコサミドシロップ剤は本邦では承認されていない。

b) 患者背景

人口統計学的特性（SS）

		プラセボ群 （n=121）	ラコサミド群 （n=121）
性別 （例数（%）） 人種 （例数（%））	男性 女性 白人 黒人 アジア人 アメリカ先住民/アラスカ先住民 その他/混血	45（37.2） 76（62.8） 89（73.6） 2（1.7） 25（20.7） 1（0.8） 4（3.3）	55（45.5） 66（54.5） 97（80.2） 2（1.7） 18（14.9） 1（0.8） 3（2.5）
年齢（歳）	平均値±標準偏差	27.64±12.45	27.82±13.13
年齢グループ （例数（%））	4～＜12 歳 12～＜18 歳 18～＜65 歳 65～＜85 歳	9（7.4） 16（13.2） 95（78.5） 1（0.8）	8（6.6） 16（13.2） 96（79.3） 1（0.8）
体重（kg）	平均値±標準偏差	72.75±22.19	70.42±21.84
BMI（kg/m^2）	平均値±標準偏差	26.47±6.78	25.09±6.21

疾患特性（SS）

		プラセボ群 （n=121）	ラコサミド群 （n=121）
罹病期間（年）	平均値±標準偏差	15.39±12.97	15.53±13.12
発症年齢（歳）	平均値±標準偏差	12.91±5.88	12.90±6.75
てんかん発作型分類 （例数（%））	部分発作 単純部分発作	0 0	1（0.8） 1（0.8）
	全般発作 欠神発作 非定型欠神発作 ミオクロニー発作 間代発作 強直発作 強直間代発作 脱力発作	121（100） 41（33.9） 2（1.7） 48（39.7） 2（1.7） 1（0.8） 121（100） 3（2.5）	121（100） 49（40.5） 2（1.7） 46（38.0） 3（2.5） 2（1.7） 120（99.2） 2（1.7）
	分類不能のてんかん発作	0	2（1.7）
てんかん症候群型分類 （例数（%））	特発性全般てんかん 良性新生児けいれん 乳児良性ミオクロニーてんかん 小児欠神てんかん 若年欠神てんかん 若年ミオクロニーてんかん 覚醒時大発作てんかん 上記以外の特発性全般てんかん 特異な発作誘発様態をもつてんかん	121（100） 0 0 6（5.0） 15（12.4） 42（34.7） 19（15.7） 54（44.6） 6（5.0）	121（100） 1（0.8） 1（0.8） 9（7.4） 13（10.7） 34（28.1） 15（12.4） 55（45.5） 6（5.0）
	症候性全般てんかん 非特異病因、早期ミオクロニー脳症、サプレッション・バーストを伴う早期乳児てんかん性脳症以外の症候性全般てんかん	1（0.8） 1（0.8）	0 0
	状況関連性発作	4（3.3）	1（0.8）

抗てんかん薬の使用状況（SS）

		プラセボ群 （n=121）	ラコサミド群 （n=121）
		例数（%）	
過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数	0 剤	70（57.9）	63（52.1）
	1～3 剤	37（30.6）	47（38.8）
	4～6 剤	13（10.7）	9（7.4）
	7 剤以上	1（0.8）	2（1.7）

投与状況

	プラセボ群 （n=121）	ラコサミド群 （n=121）
	例数（%）	
試験開始時	121（100）	121（100）
増量期間完了例	114（94.2）	107（88.4）
維持期間完了例	66（54.5）	78（64.5）
完了例 a)	110（90.9）	103（85.1）
中止例	11（9.1）	18（14.9）
中止理由		
有害事象	4（3.3）	10（8.3）
効果不十分	0	1（0.8）
治験実施計画書逸脱	1（0.8）	2（1.7）
追跡不能	2（1.7）	3（2.5）
同意撤回	3（2.5）	1（0.8）
その他	1（0.8）	1（0.8）

a) 完了例は、完了基準のいずれかを満たした患者、又は強直間代発作が 2 回未満の 24 週間の治療期間完了例

ラコサミド群の最終投与量、最頻投与量、平均投与量の分布（成人及び小児（体重 50kg 以上））

	成人 （n=97）			小児 （体重 50kg 以上） （n=14）		
	例数（%）					
1 日投与量	最終投与量	最頻投与量	平均投与量	最終投与量	最頻投与量	平均投与量
200mg/日以下	13 (13.4)	15 (15.5)	12 (12.4)	0	1 (7.1)	0
200mg/日超 300mg/日以下	23 (23.7)	20 (20.6)	34 (35.1)	5 (35.7)	3 (21.4)	5 (35.7)
300mg/日超 400mg/日以下	61 (62.9)	62 (63.9)	51 (52.6)	9 (64.3)	10 (71.4)	9 (64.3)
400mg/日超 600mg/日以下	0	0	0	0	0	0
600mg/日超 800mg/日以下	0	0	0	0	0	0
800mg/日超	0	0	0	0	0	0

ラコサミド群の最終投与量、最頻投与量、平均投与量の分布（体重 50kg 未満の小児）

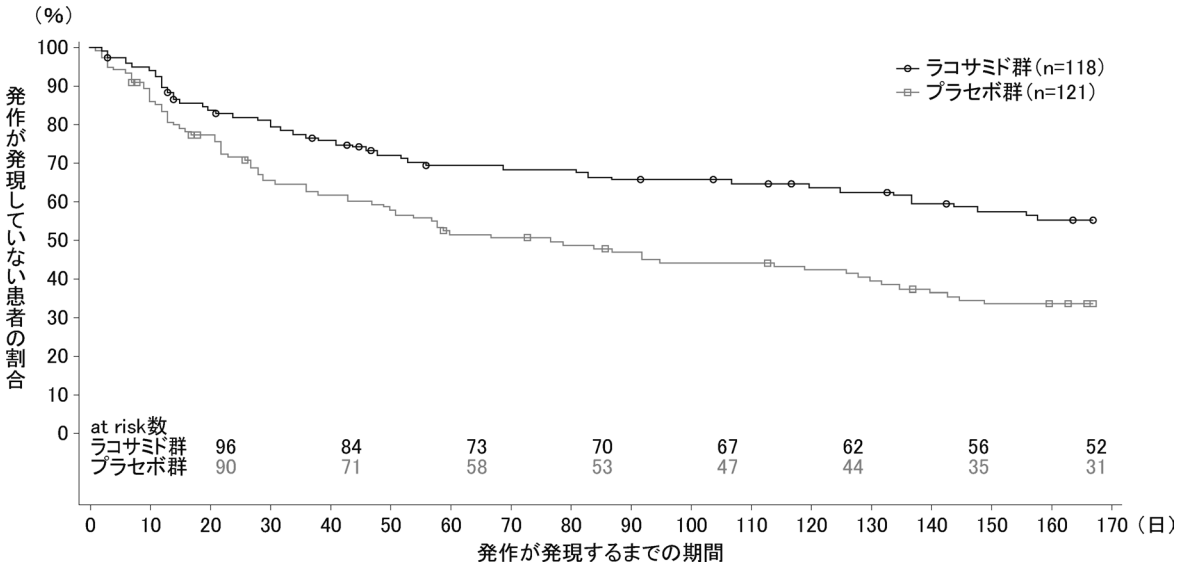
	小児 （体重 30kg 以上 50kg 未満） （n=6）			小児 （体重 30kg 未満） （n=4）		
	例数（%）					
1 日投与量	最終投与量	最頻投与量	平均投与量	最終投与量	最頻投与量	平均投与量
4mg/kg/日以下	1 （16.7）	0	0	0	1 （25.0）	0
4mg/kg/日超 6mg/kg/日以下	3 （50.0）	4 （66.7）	5 （83.3）	0	0	0
6mg/kg/日超 8mg/kg/日以下	2 （33.3）	2 （33.3）	1 （16.7）	2 （50.0）	3 （75.0）	4 （100）
8mg/kg/日超 10mg/kg/日以下	0	0	0	0	0	0
10mg/kg/日超 12mg/kg/日以下	0	0	0	2 （50.0）	0	0
12mg/kg/日超	0	0	0	0	0	0

c) 有効性に関する臨床成績

ｉ) 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（主要評価項目）

治療期間（24 週間）における 2 回目の強直間代発作の発現リスクは、プラセボ群と比較してラコサミド群で低く、統計学的に有意であった。治療期間最終時点で 2 回目の強直間代発作が発現していない Kaplan-Meier 推定値は、プラセボ群 33.37%及びラコサミド群 55.27%であった（ハザード比：0.540、95%信頼区間：0.377～0.774、p<0.001）。また、2 回目の強直間代発作が発現するまでの時間の中央値は、プラセボ群が 77.0 日（95%信頼区間：49.0～128.0 日）であった。ラコサミド群は 50%超の患者が治療期間に 2 回目の強直間代発作を発現しなかったため、中央値は推定できなかった。

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（Kaplan-Meier 曲線）



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

投与群	例数 a)	イベント発現までの時間（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）
「―」：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。

ⅱ) Kaplan-Meier 法で算出した治療期間における強直間代発作の消失（主な副次評価項目）

治療期間（24 週間）に強直間代発作を消失した患者の割合の Kaplan-Meier 推定値（Mantel-Haenszel 法で推定）は、プラセボ群 17.2%（95%信頼区間：10.4%～24.0%）及びラコサミド群 31.3%（95%信頼区間：22.8%～39.9%）であり、統計学的に有意な差が認められた（14.1%、95%信頼区間：3.2%～25.1%、p=0.011）。

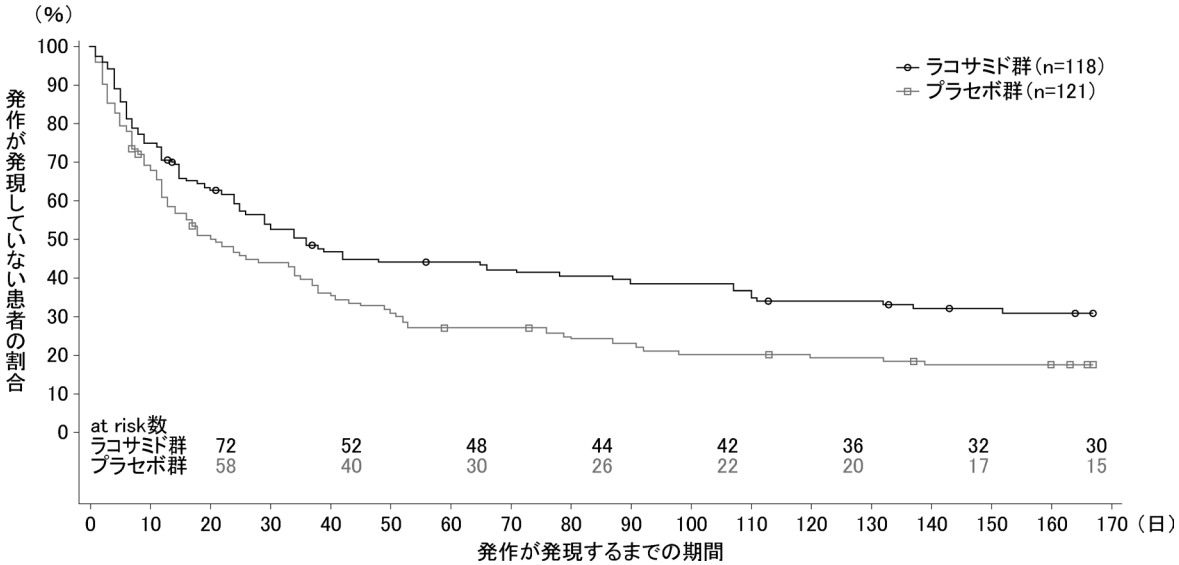
	プラセボ群 n=121	ラコサミド群 n=118	ラコサミド群 －プラセボ群
Kaplan-Meier 法で算出した治療期間における強直間代発作の消失%（95%信頼区間）	17.2 (10.4, 24.0)	31.3 (22.8, 39.9)	14.1 (3.2, 25.1)
p 値（プラセボ群との比較）a)	―	―	0.011

a) χ^2 検定

ⅲ) 治療期間における１回目の強直間代発作が発現するまでの時間（その他の副次評価項目）

治療期間（24 週間）における 1 回目の強直間代発作の発現リスクは、プラセボ群と比較してラコサミド群で低く、治療期間最終時点で 1 回目の強直間代発作が発現していない Kaplan-Meier 推定値は、プラセボ群 17.27%及びラコサミド群 30.97%であった（ハザード比：0.683、95%信頼区間：0.507～0.921、p=0.012）。また、1 回目の強直間代発作が発現するまでの時間の中央値は、プラセボ群が 20.0 日（95%信頼区間：13.0～34.0 日）及びラコサミド群が 36.0 日（95%信頼区間：25.0～78.0 日）であった。

治療期間における１回目の強直間代発作が発現するまでの時間（Kaplan-Meier 曲線）



治療期間における１回目の強直間代発作が発現するまでの時間

投与群	例数 a)	イベント発現までの時間（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	20.0 ［13.0, 34.0］	0.683 ［0.507, 0.921］	0.012
ラコサミド群	118	36.0 ［25.0, 78.0］		

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）
「―」：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。

d) 安全性

ⅰ) 有害事象

治療期間（増量期間＋維持期間）に有害事象が 175/242 例（72.3%）に認められた。投与群別では、プラセボ群 79/121 例（65.3%）及びラコサミド群 96/121 例（79.3%）であった。

ⅱ) 副作用

治療期間（増量期間＋維持期間）に認められた副作用は、プラセボ群で 42/121 例（34.7%）及びラコサミド群で 56/121 例（46.3%）に認められ、ラコサミド群の発現率が高かった。治療期間で最も多く認められた副作用は、プラセボ群では傾眠 14 例（11.6%）で、次いでアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び浮動性めまい各 4 例（3.3%）、並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、疲労及び悪心各 3 例（2.5%）であった。ラコサミド群では浮動性めまい 21 例（17.4%）で、次いで傾眠 16 例（13.2%）及び悪心 9 例（7.4%）であった。

ⅲ) 投与中止に至った有害事象

治療期間（増量期間＋維持期間）に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 6.6%（16 例）で、投与群別ではプラセボ群 5 例（4.1%）及びラコサミド群 11 例（9.1%）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、増量期間中に多く認められ、全患者で 14/19 件であった。投与群別ではプラセボ群 3/6 件及びラコサミド群 11/13 件であった。

ⅳ) 重篤な有害事象

治療期間（増量期間＋維持期間）に認められた重篤な有害事象の発現率は 5.0%（12 例）で、投与群別ではプラセボ群 4 例（3.3%）及びラコサミド群 8 例（6.6%）であった。

ⅴ) 治療期間における欠神発作及びミオクロニー発作発現日数が増加した患者の割合

Prospective ベースライン期間に対する治療期間（増量期間＋維持期間）の 28 日あたりの欠神発作又はミオクロニー発作発現日数が増加した患者数及び割合は、プラセボ群及びラコサミド群で欠神発作発現日数が 25%以下増加した患者は 4 例（9.5%）及び 1 例（2.0%）（以下同順）、25%超 50%以下増加した患者は 2 例（4.8%）及び 1 例（2.0%）、50%超 75%以下増加した患者は 1 例（2.4%）及び 0 例、75%超増加した患者は 2 例（4.8%）及び 1 例（2.0%）であった。ミオクロニー発作発現日数が 25%以下増加した患者は 0 例及び 1 例（2.1%）、25%超 50%以下増加した患者は 1 例（2.0%）及び 1 例（2.1%）、50%超 75%以下増加した患者は 1 例（2.0%）及び 0 例、75%超増加した患者は 1 例（2.0%）及び 4 例（8.5%）であった。

2) 安全性試験

① 併用療法から単剤療法への切り替えに関する第Ⅲ相試験（成人）（EP0057 試験）[4)]

a) 試験概要

目　　的	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に対する最大 600mg/日のラコサミド単剤療法への切り替えにおける安全性を評価する。
対　　象	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 安全性解析対象集団（SS）：19 例 最大の解析対象集団（FAS）：19 例
投与方法	長期投与試験 1) 増量期間 増量期間は、ラコサミド 100mg/日で投与を開始し、毎週 100mg/日ずつ増量し、第 4 週開始時に 400mg/日にした。増量期間中の減量は認めず、忍容性に問題があった場合は、治験を中止することとした。 2) 抗てんかん薬離脱期間 抗てんかん薬離脱期間中、治験責任医師は患者の忍容性及び発作コントロールが最適となるよう、ラコサミド用量を 200～600mg/日の範囲で増減することとした。1 週間あたりの増減幅は最大で 100mg/日とし、増量は来院時（規定来院及び規定外来院）に行うこととした。 抗てんかん薬離脱期間開始時のラコサミド用量が 600mg/日未満の患者が、新たな発作（抗てんかん薬離脱期間における初回発作）を起こした場合は、ラコサミド用量を 1 週間あたりの増量幅が 100mg/日を超えないよう最大 600mg/日まで増量することとした。 3) 単剤療法期間（評価期間及び追跡調査期間） 抗てんかん薬離脱期間と同様に単剤療法期間中、ラコサミド用量を 200～600mg/日の範囲で増減することとした。1 週間あたりの増減幅は最大で 100mg/日とし、増量は来院時（規定来院及び規定外来院）に行うこととした。 抗てんかん薬離脱期間と同様に単剤療法期間開始時のラコサミド用量が 600mg/日未満の患者が、新たな発作（単剤療法期間における初回発作）を起こした場合は、ラコサミド用量を 1 週間あたりの増量幅が 100mg/日を超えないよう最大 600mg/日まで増量することとした。
評価項目	【主要評価項目】 ・患者の自発的報告又は治験責任医師の観察により報告された有害事象 ・有害事象による治験中止例 ・重篤な有害事象

注）本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

b) 患者背景

人口統計学的特性（SS）

		全患者（n=19）
性別 （例数（%）） （例数（%））	男性 女性	11（57.9） 8（42.1）
年齢（歳）	平均値±標準偏差	39.2±15.8
体重（kg）	平均値±標準偏差	64.54±13.11
BMI（kg/m^2）	平均値±標準偏差	23.796±4.329

疾患特性（SS）

		全患者（n=19）
罹病期間（年）	例数 平均値±標準偏差	18 13.765±13.127
てんかん発作型分類 （例数（%）） 	部分発作 単純部分発作 複雑部分発作 二次性全般化発作 全般発作 分類不能のてんかん発作	19（100） 14（73.7） 16（84.2） 16（84.2） 0 0
てんかん焦点部位 （例数（%）） 	前頭葉 側頭葉 頭頂葉 後頭葉 不明	4（21.1） 8（42.1） 1（5.3） 1（5.3） 8（42.1）

注 1：複数のてんかん焦点部位に該当する患者を含む。
注 2：複数のてんかん発作型分類に該当する患者を含む。

治験開始前及び治験期間中に使用していた抗てんかん薬（SS）

		全患者（n=19）
		例数（%）
治験開始前の抗てんかん薬の使用薬剤数 （治験開始時に併用していた抗てんかん薬を除く）	0 剤 1～3 剤 4～6 剤 7 剤以上	3（15.8） 14（73.7） 1（5.3） 1（5.3）
治験開始時のカルバマゼピン併用	あり なし	10（52.6） 9（47.4）
治験期間中に併用していた抗てんかん薬 カルバマゼピン バルプロ酸ナトリウム ゾニサミド ニトラゼパム フェニトイン ラモトリギン レベチラセタム		 10（52.6） 5（26.3） 1（5.3） 1（5.3） 1（5.3） 1（5.3） 1（5.3）[a)]

a) 早期中止来院日からレベチラセタムの投与を開始した。

c) 本試験における安全性（主要評価項目）

ⅰ) 有害事象

本試験の治療期間（増量期間＋抗てんかん薬離脱期間＋単剤療法期間＋減量期間）の SS において認められた有害事象は 19 例（100%）であった。最も多く認められた有害事象は、浮動性めまい 9 例（47.4%）であり、次いで傾眠 6 例（31.6%）であった。重篤な有害事象として痙攣が 1 例（5.3%）に認められた。

ⅱ) 有害事象による治験中止例

投与中止に至った有害事象は、浮動性めまいが 2 例（10.5%）に認められた。いずれの事象も増量期間での発現であった。

ⅲ) 副作用

副作用は 16/19 例（84.2%）に認められた。2 例以上発現した副作用は浮動性めまい 8 例（42.1%）、傾眠 6 例（31.6%）、回転性めまい及び悪心各 2 例（10.5%）であった。

データカットオフ：2016 年 3 月（第 2 回中間報告）

② 長期継続投与試験（成人）（SP0994 試験）[15)]

a) 試験概要

目　　的	部分発作又は全般性強直間代発作を有するてんかんと最近診断された患者を対象に、カルバマゼピン徐放錠と比較して、ラコサミドを単剤療法として使用した時の長期安全性を検討する。
対　　象	先行して実施した国際共同第Ⅲ相試験（SP0993 試験）から移行した部分発作又は全般性強直間代発作を有する成人てんかん患者 安全性解析対象集団（SS）：548 例*
投与方法	継続投与試験 患者はいずれも SP0993 試験の第 2 回維持来院日（維持期間の完了日）又は発作発現による早期中止来院日を本試験の第 1 回来院日と設定し、開始用量は SP0993 試験終了時の投与量と同一とした（ラコサミド群ではラコサミド 200、300、400、500 又は 600mg/日、カルバマゼピン徐放錠群ではカルバマゼピン徐放錠 400、600、800、1000 又は 1200mg/日）。ただし、SP0993 試験の維持期間中に第 1 目標用量（ラコサミド 200mg/日又はカルバマゼピン徐放錠 400mg/日）又は第 2 目標用量（ラコサミド 400mg/日又はカルバマゼピン徐放錠 800mg/日）で発作を発現したため本試験に移行した場合、本試験の第 1 回来院時に増量することとした。
評価項目	【主要評価項目】 ・患者及び／又は介護者の自発的報告又は治験責任医師の観察により報告された有害事象 ・有害事象による治験中止例 ・重篤な有害事象

注）本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

＊　日本人 142 例を含む

b) 患者背景

人口統計学的特性（SS）

		全集団 （n=548）	ラコサミド群 （n=279）	カルバマゼピン徐放錠群 （n=269）
性別（例数（%））	男性	298（54.4）	154（55.2）	144（53.5）
	女性	250（45.6）	125（44.8）	125（46.5）
人種（例数（%））	白人	458（83.6）	236（84.6）	222（82.5）
	黒人	5（0.9）	4（1.4）	1（0.4）
	アジア人	74（13.5）	36（12.9）	38（14.1）
	アメリカ先住民/アラスカ先住民	1（0.2）	0	1（0.4）
	その他	10（1.8）	3（1.1）	7（2.6）
年齢（歳）	平均値±標準偏差	42.9±17.0	43.2±17.2	42.7±16.7
体重（kg）	平均値±標準偏差	73.25±15.20	72.70±14.87	73.81±15.54
BMI（kg/m^2）	平均値±標準偏差	25.42±4.67	25.19±4.63	25.65±4.71

注：人種は先行して実施した SP0993 試験の第 1 回来院時のデータに基づき、その他の人口統計学的特性は本試験の第 1 回来院時のデータに基づく。

c) 本試験における安全性（主要評価項目）

ⅰ) 有害事象

本試験の治療期間の SS において認められた有害事象は、ラコサミド群で 170/279 例（60.9%）、カルバマゼピン徐放錠群で 169/269 例（62.8%）であった。主なものは、ラコサミド群で鼻咽頭炎 18 例（6.5%）、頭痛 15 例（5.4%）、高コレステロール血症 10 例（3.6%）及び背部痛 9 例（3.2%）であり、カルバマゼピン徐放錠群で頭痛、鼻咽頭炎及び浮動性めまいが各 15 例（5.6%）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 12 例（4.5%）、高コレステロール血症 11 例（4.1%）及び上気道感染 8 例（3.0%）であった。

ⅱ) 有害事象による治験中止例

本試験の治療期間において投与中止に至った有害事象は、ラコサミド群で 12 例（4.3%）、カルバマゼピン徐放錠群で 20 例（7.4%）であった。いずれかの投与群で 2 例以上の患者に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、避妊中の妊娠［カルバマゼピン徐放錠群 3 例（1.1%）］、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び自殺念慮［いずれの事象もラコサミド群 1 例（0.4%）及びカルバマゼピン徐放錠群 2 例（0.7%）］、自殺企図［カルバマゼピン徐放錠群 2 例（0.7%）］であった。

ⅲ) 重篤な有害事象

本試験の治療期間において認められた重篤な有害事象は、ラコサミド群で 31 例（11.1%）、カルバマゼピン徐放錠群で 22 例（8.2%）であった。いずれかの投与群で 2 例以上の患者に認められた重篤な有害事象は、胃腸炎［カルバマゼピン徐放錠群 3 例（1.1%）］、自殺念慮［ラコサミド群 1 例（0.4%）及びカルバマゼピン徐放錠群 2 例（0.7%）、狭心症及び一過性脳虚血発作［ラコサミド群で各 2 例（0.7%）］、避妊中の妊娠及び自殺企図［カルバマゼピン徐放錠群で各 2 例（0.7%）］であった。

データカットオフ：2016 年 4 月（第 2 回中間報告）

③ 長期継続投与試験（成人）（EP0009 試験）[5)]

a) 試験概要

目　　的	ラコサミドを 400mg/日までの用量で長期投与した時の安全性、忍容性及び有効性を評価する。
対　　象	先行して実施した日中共同第Ⅲ相試験（EP0008 試験）の治療期間及び移行期間を完了した部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する日本人及び中国人の成人てんかん患者 安全性解析対象集団（SS）：473 例（日本人患者 123 例） 最大の解析対象集団（FAS）：471 例（日本人患者 123 例）
投与方法	非対照長期継続投与試験 患者はいずれも EP0008 試験終了時のラコサミドの投与量を 200mg/日（100mg を 1 日 2 回経口投与）とした。EP0008 試験の最終来院日を本試験の第 1 回来院日と設定し、本試験の開始時からラコサミド 200mg/日を維持、増量（1 週あたり 100mg/日ずつ、最大用量は 400mg/日）又は減量（最小用量は 100mg/日）できることとした。
評価項目	【主要評価項目】 ・患者の自発的報告又は治験責任医師の観察により報告された有害事象 ・有害事象による治験中止例 【副次評価項目】 ・観察期間（EP0008 試験の観察期間）に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率（%） ・観察期間（EP0008 試験の観察期間）に対する治療期間の 50%レスポンダーレート（観察期間に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率が 50%以上であった患者の割合）

注）本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

b) 患者背景

人口統計学的特性（SS）

		全集団 (n=473)	日本人集団 (n=123)	中国人集団 (n=350)
性別 （例数（%））	男性	259（54.8）	51（41.5）	208（59.4）
	女性	214（45.2）	72（58.5）	142（40.6）
人種 （例数（%））	日本人	123（26.0）	－	－
	中国人	350（74.0）	－	－
年齢（歳）	平均値±標準偏差	32.7±12.0	35.0±13.1	31.9±11.5
体重（kg）	平均値±標準偏差	62.09±14.11	58.02±14.74	63.52±13.62
BMI（kg/m²）	平均値±標準偏差	22.76±4.23	22.03±4.83	23.02±3.97
罹病期間（年）	例数 平均値±標準偏差	471[a)] 17.30±11.08	123 19.98±12.42	348[a)] 16.36±10.42
てんかん発作型分類 （例数（%））[b)]	単純部分発作	165（34.9）	72（58.5）	93（26.6）
	複雑部分発作 単純部分発作で始まり意識減損に移行するもの	136（28.8）	59（48.0）	77（22.0）
	意識減損で始まるもの	319（67.4）	91（74.0）	228（65.1）
	二次性全般化発作	309（65.3）	74（60.2）	235（67.1）
先行試験開始時の抗てんかん薬の併用薬剤数 （例数（%））	1 剤 2 剤 3 剤	112（23.7） 194（41.0） 167（35.3）	4　（3.3） 50（40.7） 69（56.1）	108（30.9） 144（41.1） 98（28.0）

a) 日中共同第Ⅲ相試験にてラコサミド 200mg/日群に割り付けられた 2 例の罹病期間は不明であったため集計から除外した。

b) 複数の発作型分類及び発作型のカテゴリーに該当する重複例を含む。

c) 本試験における安全性（主要評価項目）

ⅰ) 有害事象

本試験の治療期間（増量期間＋維持期間）の SS において 357/473 例（75.5%）に有害事象が認められた。重篤な有害事象は 35/473 例（7.4%）、高度の有害事象は 17 例（3.6%）、死亡は 5 例（1.1%）にみられた。中国人の 5 例が脳梗塞（1 例）、てんかん重積状態（3 例）及び熱射病（1 例）により死亡した。主な有害事象は、鼻咽頭炎 103 例（21.8%）、浮動性めまい 100 例（21.1%）、上気道感染 57 例（12.1%）、頭痛 46 例（9.7%）であった。主な重篤な有害事象は、てんかん重積状態 7 例（1.5%）、てんかん 3 例（0.6%）、脳出血 2 例（0.4%）であった。

ⅱ) 有害事象による治験中止例

ラコサミドの投与中止に至った有害事象は、31/473 例（6.6%）に発現した。主なものは浮動性めまい 7 例（1.5%）、てんかん重積状態 3 例（0.6%）、記憶障害、上腹部痛、悪心及び嘔吐各 2 例（0.4%）であった。

ⅲ) 副作用

副作用は 203/473 例（42.9%）に認められた。主な副作用は浮動性めまい 84 例（17.8%）、傾眠 27 例（5.7%）、頭痛 18 例（3.8%）であった。

データカットオフ：2015 年 5 月（第 2 回中間報告）

d) 副次評価項目（有効性に関する臨床成績）

ⅰ) 観察期間（EP0008 試験の観察期間）に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率（%）

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）、EP0008 試験の観察期間に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率の中央値は 55.2%であった。治療期間別では 0～6 ヵ月、6 ヵ月超～12 ヵ月、12 ヵ月超～18 ヵ月及び 18 ヵ月超～24 ヵ月がそれぞれ 51.6%、59.7%、66.7%及び 72.0%であり、治療期間における 28 日あたりの部分発作回数は 0～12 ヵ月で臨床的に重要な減少がみられ、その後も治療期間を通じて減少率は維持された。

観察期間に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率（%）

治療期間	症例数（例）	部分発作回数の減少率（%）中央値
全治療期間	471	55.2
0～6 ヵ月	471	51.6
＞6～12 ヵ月	418	59.7
＞12～18 ヵ月	311	66.7
＞18～24 ヵ月	106	72.0
＞24～30 ヵ月	9	100.0*

＊中央値 100%（100%6 例、96.8%、77.1%、33.2%各 1 例）

ⅱ) 観察期間（EP0008 試験の観察期間）に対する治療期間の 50%レスポンダーレート（観察期間に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率が 50%以上であった患者の割合）

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）、治療期間の 50%レスポンダーレートは全治療期間において 56.3%（265/471 例）であった。治療期間別では 0～6 ヵ月、6 ヵ月超～12 ヵ月、12 ヵ月超～18 ヵ月及び 18 ヵ月超～24 ヵ月がそれぞれ 52.2%（246/471 例）、62.4%（261/418 例）、65.0%（202/311 例）及び 70.8%（75/106 例）であり、治療期間を通じて 50%レスポンダーレートは維持された。

観察期間に対する治療期間の 50%レスポンダーレート

治療期間	50%レスポンダー（例）	50%レスポンダーレート（%）
全治療期間	265/471	56.3
0～6 ヵ月	246/471	52.2
＞6～12 ヵ月	261/418	62.4
＞12～18 ヵ月	202/311	65.0
＞18～24 ヵ月	75/106	70.8
＞24～30 ヵ月	8/9	—

注）本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

④ 国際共同第Ⅱ相長期継続投与試験（小児）（SP848 試験）[9)]

a) 試験概要

目　　的	小児てんかん患者を対象に、併用療法としてラコサミド経口製剤を長期投与した時の安全性、忍容性及び有効性を評価する。
対　　象	直接登録された部分発作を有する 4～17 歳の小児てんかん患者 安全性解析対象集団（SS）：137 例（外国人 91 例、日本人 46 例） 最大の解析対象集団（FAS）：136 例（外国人 90 例、日本人 46 例）*
投与方法	非対照長期継続投与試験 朝・夕 1 日 2 回に分けて経口投与した。 治験責任医師は、患者／介護者と相談し、ラコサミドの剤形として経口液（シロップ）**又は錠剤を選択した。第 1 回増量来院で投与を開始し、その後数週間かけて漸増した。忍容性及び発作コントロールに最適な用量まで増量したと治験責任医師が判断した場合、又は最高用量に到達した場合、第 1 回来院に移行した。 第 1 回来院以降は、治験責任医師の判断により、最低用量 2mg/kg/日（シロップ）又は 100mg/日（錠剤）、最高用量 12mg/kg/日（シロップ）又はそれに相当する用量（錠剤）の範囲で調整できることとした。なお、体重が 50kg を超える患者に対しては、最高用量は体重に基づき 600mg/日を超えないようにした。本試験の最高用量は 12mg/kg/日又は 600mg/日のいずれか低い用量とした。
評価項目	＜安全性＞ ・患者及び／又は介護者の自発的報告又は治験責任医師の観察により報告された有害事象 ・有害事象による治験中止例 ・血液学的検査、血液生化学検査、内分泌検査 ・12 誘導心電図 ・バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温） ・体重、身長、BMI ＜有効性＞ ・発作日誌に基づく発作回数（対象集団においてラコサミド長期投与による有効性を評価するため） 　・ベースラインに対する全治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率 　・全治療期間の 50%及び 75%レスポンダーレート

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。

＊：外国人集団の 1 例は治療期間に発作日誌の記録がなかったため、FAS から除外された。

＊＊：ラコサミドシロップ剤は本邦では承認されていない。

b) 患者背景

全集団の人口統計学的特性（SS）

		全集団 (n=137)	30kg 未満 (n=55)	30～50kg 未満 (n=45)	50kg 以上 (n=37)
性別 （例数（%）） （例数（%））	男性	73（53.3）	27（49.1）	24（53.3）	22（59.5）
	女性	64（46.7）	28（50.9）	21（46.7）	15（40.5）
人種 （例数（%））	白人	70（51.1）	25（45.5）	27（60.0）	18（48.6）
	黒人	12（8.8）	4（7.3）	4（8.9）	4（10.8）
	アジア人	49（35.8）	24（43.6）	12（26.7）	13（35.1）
	その他/混血	6（4.4）	2（3.6）	2（4.4）	2（5.4）
年齢（歳）[a)]	平均値±標準偏差	11.04±3.79	7.57±2.24	12.15±2.56	14.83±2.02
身長（cm）	例数 平均値±標準偏差	136 139.64±21.75	55 118.62±11.76	44 145.15±10.00	37 164.35±10.39
体重（kg）	平均値±標準偏差	39.51±20.06	22.06±4.85	38.93±5.47	66.17±15.86
BMI（kg/m^2）	例数 平均値±標準偏差	136 18.94±4.57	55 15.55±1.99	44 18.61±2.50	37 24.38±4.10

a) 本試験登録時のデータに基づく。

日本人集団の人口統計学的特性（SS）

		日本人集団 (n=46)	30kg 未満 (n=23)	30～50kg 未満 (n=11)	50kg 以上 (n=12)
性別 （例数（%））	男性	19（41.3）	10（43.5）	3（27.3）	6（50.0）
	女性	27（58.7）	13（56.5）	8（72.7）	6（50.0）
年齢（歳）[a)]	平均値±標準偏差	11.11±4.08	7.86±2.41	13.02±2.60	15.59±1.67
身長（cm）	平均値±標準偏差	136.99±22.92	118.28±13.53	146.37±10.18	164.23±7.68
体重（kg）	平均値±標準偏差	35.90±18.65	21.47±5.43	35.74±5.09	63.72±7.79
BMI（kg/m^2）	平均値±標準偏差	17.73±4.15	15.13±1.64	16.67±1.54	23.69±2.97

a) 本試験登録時のデータに基づく。

全集団の疾患特性（SS）

		全集団 (n=137)	30kg 未満 (n=55)	30～50kg 未満 (n=45)	50kg 以上 (n=37)
罹病期間（年）	平均値±標準偏差	6.26±3.82	5.19±2.68	6.91±4.30	7.05±4.33
てんかん 発作型分類 （例数（%））	部分発作	137（100）	55（100）	45（100）	37（100）
	単純部分発作	57（41.6）	26（47.3）	18（40.0）	13（35.1）
	複雑部分発作	107（78.1）	43（78.2）	35（77.8）	29（78.4）
	二次性全般化発作	106（77.4）	44（80.0）	36（80.0）	26（70.3）

注：本試験の登録前に発現したすべての発作を要約した。

日本人集団の疾患特性（SS）

		日本人集団 (n=46)	30kg 未満 (n=23)	30～50kg 未満 (n=11)	50kg 以上 (n=12)
罹病期間（年）	平均値±標準偏差	6.55±3.59	5.62±2.60	6.61±3.92	8.27±4.51
てんかん 発作型分類 （例数（%））	部分発作	46（100）	23（100）	11（100）	12（100）
	単純部分発作	27（58.7）	16（69.6）	7（63.6）	4（33.3）
	複雑部分発作	43（93.5）	22（95.7）	10（90.9）	11（91.7）
	二次性全般化発作	38（82.6）	19（82.6）	10（90.9）	9（75.0）

注：本試験の登録前に発現したすべての発作を要約した。

全集団の抗てんかん薬の使用状況（全治療期間開始時）（SS）

		全集団 (n=137)	30kg 未満 (n=55)	30～50kg 未満 (n=45)	50kg 以上 (n=37)
		例数（%）			
併用抗てんかん薬の薬剤数	1 剤	23（16.8）	9（16.4）	7（15.6）	7（18.9）
	2 剤	66（48.2）	25（45.5）	22（48.9）	19（51.4）
	3 剤	48（35.0）	21（38.2）	16（35.6）	11（29.7）
	4 剤以上	0	0	0	0
1 剤以上の抗てんかん薬を併用していた患者		137（100）	55（100）	45（100）	37（100）
併用抗てんかん薬					
レベチラセタム		56（40.9）	16（29.1）	18（40.0）	22（59.5）
バルプロ酸製剤		40（29.2）	17（30.9）	15（33.3）	8（21.6）
ラモトリギン		32（23.4）	17（30.9）	9（20.0）	6（16.2）
カルバマゼピン		26（19.0）	8（14.5）	9（20.0）	9（24.3）
トピラマート		25（18.2）	10（18.2）	11（24.4）	4（10.8）
オクスカルバゼピン		24（17.5）	11（20.0）	6（13.3）	7（18.9）
クロバザム		20（14.6）	8（14.5）	7（15.6）	5（13.5）
ゾニサミド		19（13.9）	9（16.4）	4（8.9）	6（16.2）
フェニトイン製剤		12（8.8）	4（7.3）	3（6.7）	5（13.5）
クロナゼパム		10（7.3）	4（7.3）	5（11.1）	1（2.7）
ルフィナミド		7（5.1）	4（7.3）	1（2.2）	2（5.4）
スルチアム		5（3.6）	2（3.6）	2（4.4）	1（2.7）
フェノバルビタール製剤		4（2.9）	2（3.6）	1（2.2）	1（2.7）
ニトラゼパム		3（2.2）	3（5.5）	0	0
ガバペンチン		4（2.9）	2（3.6）	1（2.2）	1（2.7）
エトスクシミド		3（2.2）	2（3.6）	1（2.2）	0
ビガバトリン		2（1.5）	1（1.8）	1（2.2）	0
felbamate		2（1.5）	0	2（4.4）	0
ANTIEPILEPTICS [a)]		1（0.7）	1（1.8）	0	0
ロラゼパム		1（0.7）	0	1（2.2）	0
ロフラゼプ酸エチル		1（0.7）	1（1.8）	0	0
tiagabine		1（0.7）	0	1（2.2）	0
臭化カリウム		1（0.7）	0	1（2.2）	0

注 1：全治療期間開始時の併用抗てんかん薬は、投与開始時に併用していた抗てんかん薬とした。緊急処置薬としての抗てんかん薬は除外した。

注 2：バルプロ酸製剤はバルプロ酸、バルプロ酸セミナトリウム、バルプロ酸ナトリウム、Ergenyl chrono 及び valpromide を含む。

注 3：フェニトイン製剤はフェニトイン、フェニトインナトリウム、エトトイン、ホスフェニトイン、ホスフェニトインナトリウム及び Zentronal を含む。

注 4：フェノバルビタール製剤はフェノバルビタール、フェノバルビタールナトリウム、メチルフェノバルビタール及びプリミドンを含む。

a) 医師記載の用語は Normesuximide

日本人集団の抗てんかん薬の使用状況（全治療期間開始時）（SS）

		日本人集団 (n=46)	30kg 未満 (n=23)	30～50kg 未満 (n=11)	50kg 以上 (n=12)
		例数（%）			
併用抗てんかん薬の薬剤数	1 剤	0	0	0	0
	2 剤	17（37.0）	9（39.1）	4（36.4）	4（33.3）
	3 剤	29（63.0）	14（60.9）	7（63.6）	8（66.7）
	4 剤以上	0	0	0	0
1 剤以上の抗てんかん薬を併用していた患者		46（100）	23（100）	11（100）	12（100）
併用抗てんかん薬					
バルプロ酸製剤		19（41.3）	9（39.1）	5（45.5）	5（41.7）
カルバマゼピン		15（32.6）	6（26.1）	3（27.3）	6（50.0）
ラモトリギン		14（30.4）	9（39.1）	3（27.3）	2（16.7）
レベチラセタム		12（26.1）	5（21.7）	2（18.2）	5（41.7）
ゾニサミド		11（23.9）	7（30.4）	1（9.1）	3（25.0）
クロバザム		10（21.7）	4（17.4）	5（45.5）	1（8.3）
トピラマート		10（21.7）	4（17.4）	3（27.3）	3（25.0）
フェニトイン製剤		7（15.2）	3（13.0）	1（9.1）	3（25.0）
ルフィナミド		6（13.0）	4（17.4）	1（9.1）	1（8.3）
フェノバルビタール製剤		3（6.5）	1（4.3）	1（9.1）	1（8.3）
クロナゼパム		3（6.5）	1（4.3）	1（9.1）	1（8.3）
ニトラゼパム		3（6.5）	3（13.0）	0	0
スルチアム		3（6.5）	1（4.3）	2（18.2）	0
ガバペンチン		2（4.3）	1（4.3）	0	1（8.3）
ロフラゼプ酸エチル		1（2.2）	1（4.3）	0	0
臭化カリウム		1（2.2）	0	1（9.1）	0
エトスクシミド		1（2.2）	1（4.3）	0	0

注 1：全治療期間開始時の併用抗てんかん薬は、投与開始時に併用していた抗てんかん薬とした。緊急処置薬としての抗てんかん薬は除外した。

注 2：バルプロ酸製剤はバルプロ酸、バルプロ酸セミナトリウム、バルプロ酸ナトリウム、Ergenyl chrono 及び valpromide を含む。

注 3：フェニトイン製剤はフェニトイン、フェニトインナトリウム、エトトイン、ホスフェニトイン、ホスフェニトインナトリウム及び Zentronal を含む。

注 4：フェノバルビタール製剤はフェノバルビタール、フェノバルビタールナトリウム、メチルフェノバルビタール及びプリミドンを含む。

c) 本試験における安全性

ⅰ) 有害事象

投与開始後に認められた有害事象は 135/137 例（98.5%）であった。体重グループ別の発現率は、30kg 未満で 100%、30～50kg 未満で 95.6%、50kg 以上で 100%であった。

ⅱ) 副作用

副作用は 77/137 例（56.2%）に認められた。体重グループ別では、30kg 未満で 27 例（49.1%）、30～50kg 未満で 29 例（64.4%）、50kg 以上で 21 例（56.8%）であった。最も多く認められた副作用は、浮動性めまい 28 例（20.4%）であり、次いで傾眠 27 例（19.7%）、振戦 11 例（8.0%）であった。これらの副作用について、体重グループ別の結果を以下に示した。

・浮動性めまいの発現率は、50kg 以上で最も高く（35.1%）、次いで 30～50kg 未満（20.0%）、30kg 未満（10.9%）であった。

・傾眠の発現率は、30kg 未満及び 30～50kg 未満（それぞれ 27.3%及び 22.2%）の方が 50kg 以上（5.4%）に比べて高かった。

・振戦の発現率は、各体重グループで同程度であった（5.4%～9.1%）。

ⅲ) 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は 8/137 例（5.8%）に認められた。2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、浮動性めまい 3 例（2.2%）、痙攣 2 例（1.5%）であった。体重グループ別の発現率は各体重グループで同程度であった（5.4%～6.7%）。痙攣の 2 例は 30kg 未満のみに認められ、浮動性めまいの 3 例は 30～50kg 未満で 1 例、50kg 以上で 2 例に認められた。その他の投与中止に至った有害事象は、いずれかの体重グループで 1 例のみに認められた。

投与中止に至った有害事象 8 件のうち 4 件（浮動性めまい 3 件及び異常行動 1 件）は因果関係が「どちらともいえない」とされ、1 件（発疹）は「関連あり」とされた。

ⅳ) 重篤な有害事象

重篤な有害事象は 33/137 例（24.1%）に認められた。体重グループ別の発現率は、30kg 未満で 20.0%（11 例）、30～50kg 未満で 28.9%（13 例）、50kg 以上で 24.3%（9 例）であった。最も多く認められた器官別大分類は、神経系障害 23 例（16.8%）であり、最も多く認められた有害事象は、痙攣 12 例（8.8%）であった。

重篤な有害事象のうち、痙攣及びてんかん重積状態の発現率は、30kg 未満［それぞれ 7.3%（4 例）及び 3.6%（2 例）］、50kg 以上［それぞれ 8.1%（3 例）及び 0.0%（0 例）］が同程度であり、30～50kg 未満［それぞれ 11.1%（5 例）及び 8.9%（4 例）］が高かった。精神状態変化及び便秘は、30～50kg 未満のみで認められ、発現率はいずれも 6.7%（3 例）であった。その他の重篤な有害事象の発現率は低く、各体重グループで同程度であった。

因果関係が「関連あり」又は「どちらともいえない」とされた重篤な有害事象の多くは 2 例以下で発現した。その内訳は、痙攣が 2 例、嘔吐、下痢、便秘、てんかん重積状態、食欲減退及び精神状態変化が各 1 例であった。これらはいずれも投与中止には至らず、第 2 回データカットオフ時点の転帰は回復であった。

ⅴ) 臨床検査値の変化

臨床検査の結果から、ラコサミド投与に起因すると考えられる一貫した又は臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった。

ⅵ) バイタルサインの変化

バイタルサインの結果から、ラコサミド投与に起因すると考えられる一貫した又は臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった。

ⅶ) 体重、身長、BMI の変化

ベースラインの平均値は、体重が 39.54kg、身長が 139.67cm、BMI が 18.94kg/m^2 であり、体重グループ別では、体重が重いほどこれらの値は高かった。最終来院時のベースラインからの平均変化量は、体重が 5.89kg、身長が 6.80cm、BMI が 1.04kg/m^2 であり、体重グループ別では、体重が 4.43～8.09kg、身長が 3.81～8.55cm、BMI が 0.60～1.69kg/m^2 の範囲内であった。これらのベースラインからの上昇は、小児では予想される成長の範囲内であった。体重、身長、BMI では臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった。

ⅷ) 心電図の変化

心拍数（−3.48～−1.40 拍/分）、PR 間隔（6.09～8.97msec）、QRS 間隔（2.69～4.67msec）、QT 間隔（−2.06～7.90msec）、QTcB 間隔（−6.12～0.23msec）、QTcF 間隔（−4.69～2.94msec）の最終来院時のベースラインからの平均変化量は小さく、各体重グループで同程度であった。

d) 有効性に関する臨床成績

ベースラインの 28 日あたりの部分発作回数の中央値は 17.68 回であり、体重グループ別では 30kg 未満で 32.48 回、30～50kg 未満で 16.80 回、50kg 以上で 8.00 回であった。ベースラインに対する最終来院時の 28 日あたりの部分発作回数の変化量の中央値は−4.78 であり、体重グループ別では 30kg 未満で−8.84、30～50kg 未満で−5.00、50kg 以上で−2.68 であった。ベースラインに対する維持期間の最初の 70 日間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量の中央値は−5.12 であり、体重グループ別では 30kg 未満で−7.47、30～50kg 未満で−5.25、50kg 以上で−4.40 であった。

i) ベースラインに対する全治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率

ベースラインに対する全治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率は、全治療期間の各期間を通じて維持された。全治療期間の経過に伴い、28 日あたりの部分発作回数の変化率はより大きくなった。部分発作回数の変化率は各体重グループでおおむね同程度であった。

ベースラインに対する全治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率（FAS）

治療期間	部分発作回数		ベースラインからの変化率（%）	
	例数 a)	中央値	例数 a)	中央値
全集団				
ベースライン	136	17.68	−	−
全治療期間	136	10.56	136	−52.73
≦13 週	136	10.15	136	−43.04
＞13～26 週	127	8.31	127	−61.54
＞26～52 週	117	4.61	117	−63.88
＞52～78 週	106	4.38	106	−60.80
＞78～104 週	95	3.29	95	−63.37
＞104 週	43	7.72	43	−67.59
30kg 未満				
ベースライン	54	32.48	−	−
全治療期間	54	18.26	54	−36.45
≦13 週	54	19.08	54	−37.36
＞13～26 週	47	10.46	47	−59.34
＞26～52 週	42	9.85	42	−66.46
＞52～78 週	35	8.91	35	−59.34
＞78～104 週	32	8.00	32	−61.92
＞104 週	20	10.73	20	−77.66
30～50kg 未満				
ベースライン	45	16.80	−	−
全治療期間	45	11.78	45	−50.53
≦13 週	45	11.08	45	−39.68
＞13～26 週	43	9.56	43	−58.97
＞26～52 週	41	3.85	41	−60.76
＞52～78 週	39	5.38	39	−60.59
＞78～104 週	36	3.43	36	−65.13
＞104 週	15	17.50	15	−60.71
50kg 以上				
ベースライン	37	8.00	−	−
全治療期間	37	2.33	37	−61.04
≦13 週	37	2.77	37	−64.29
＞13～26 週	37	1.54	37	−64.29
＞26～52 週	34	2.58	34	−73.68
＞52～78 週	32	3.23	32	−65.18
＞78～104 週	27	2.00	27	−64.71
＞104 週	8	3.00	8	−74.32

注：発作回数に関するベースラインは、ヒストリカルベースライン（スクリーニング前 4 週間の発作回数）及びスクリーニング時から初回投与日の前日までの発作日誌に基づく発作回数から算出した。

a) 例数は、該当期間中に発作データが得られた患者数。

ii) **全治療期間の 50%及び 75%レスポンダーレート**

全治療期間の 50%レスポンダーレートは 51.5%であった。体重グループ別では、30kg 未満で 44.4%、30～50kg 未満で 51.1%及び 50kg 以上で 62.2%であり、体重が重くなるに伴い高くなった。全治療期間の 75%レスポンダーレートは 34.6%であった。体重グループ別では、30kg 未満で 33.3%、30～50kg 未満で 31.1%及び 50kg 以上で 40.5%であり、30kg 未満と 30～50kg 未満はおおむね同程度であったが、50kg 以上は他の体重グループに比べて高かった。

全治療期間の 50%及び 75%レスポンダーレート（FAS）

治療期間	50%レスポンダー	75%レスポンダー
全集団		
全治療期間	70/136（51.5）	47/136（34.6）
≦13 週	60/136（44.1）	35/136（25.7）
＞13～26 週	72/127（56.7）	43/127（33.9）
＞26～52 週	76/117（65.0）	47/117（40.2）
＞52～78 週	64/106（60.4）	41/106（38.7）
＞78～104 週	62/95（65.3）	40/95（42.1）
＞104 週	27/43（62.8）	18/43（41.9）
30kg 未満		
全治療期間	24/54（44.4）	18/54（33.3）
≦13 週	21/54（38.9）	11/54（20.4）
＞13～26 週	27/47（57.4）	13/47（27.7）
＞26～52 週	28/42（66.7）	17/42（40.5）
＞52～78 週	22/35（62.9）	14/35（40.0）
＞78～104 週	20/32（62.5）	14/32（43.8）
＞104 週	12/20（60.0）	10/20（50.0）
30～50kg 未満		
全治療期間	23/45（51.1）	14/45（31.1）
≦13 週	18/45（40.0）	11/45（24.4）
＞13～26 週	24/43（55.8）	13/43（30.2）
＞26～52 週	27/41（65.9）	13/41（31.7）
＞52～78 週	21/39（53.8）	14/39（35.9）
＞78～104 週	24/36（66.7）	14/36（38.9）
＞104 週	10/15（66.7）	4/15（26.7）
50kg 以上		
全治療期間	23/37（62.2）	15/37（40.5）
≦13 週	21/37（56.8）	13/37（35.1）
＞13～26 週	21/37（56.8）	17/37（45.9）
＞26～52 週	21/34（61.8）	17/34（50.0）
＞52～78 週	21/32（65.6）	13/32（40.6）
＞78～104 週	18/27（66.7）	12/27（44.4）
＞104 週	5/8（62.5）	4/8（50.0）

注 1：発作回数に関するベースラインは、ヒストリカルベースライン（スクリーニング前 4 週間の発作回数）及びスクリーニング時から初回投与日の前日までの発作日誌に基づく発作回数から算出した。

注 2：%は、該当期間の評価可能なレスポンスデータを有する患者数を母数として算出した。

注 3：50%レスポンダーレート及び 75%レスポンダーレートは、ベースラインに対する全治療期間の各期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率が、それぞれ 50%以上及び 75%以上の患者の割合とした。

データカットオフ：2017 年 11 月（第 2 回中間報告）

⑤ 国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験（成人及び小児）（EP0012 試験）[7)]

a) 試験概要

目　　的	発作コントロールが得られていない強直間代発作を有するてんかん患者を対象に、併用療法としてラコサミドを経口投与した時の安全性及び有効性を評価する。
対　　象	先行して実施した国際共同第Ⅲ相試験（SP0982 試験）から移行した発作コントロールが得られていない強直間代発作を有する 4 歳以上のてんかん患者 登録例数：240 例（外国人 203 例、日本人 37 例） 安全性解析対象集団（SS）：239 例（外国人 202 例、日本人 37 例） 最大の解析対象集団（FAS）：238 例（外国人 201 例、日本人 37 例）
投与方法	長期継続投与試験 朝・夕 1 日 2 回、約 12 時間の間隔を空けて経口投与した。 経口液（シロップ）*で投与開始した患者は、治験責任医師の判断により錠剤に変更することを可能とした。 第 1 回来院時に以下の用量で治験薬の投与を開始した。 SP0982 試験を完了した患者： ・体重 30kg 未満の小児患者：10mg/kg/日 ・体重 30kg 以上 50kg 未満の小児患者：8mg/kg/日 ・体重 50kg 以上の小児及び成人患者：400mg/日 SP0982 試験をベースライン脱落した患者： ・体重 50kg 未満の小児患者：2mg/kg/日 ・体重 50kg 以上の小児及び成人患者：100mg/日 **治験薬の最低投与量及び最高投与量**

剤形（体重）	最低投与量	最高投与量
経口液（シロップ）（50kg 未満の小児患者）	4mg/kg/日	12mg/kg/日
錠剤（50kg 以上の小児患者）	200mg/日	600mg/日
錠剤（成人患者）	200mg/日	800mg/日

評価項目	**＜安全性＞** 【主要評価項目】 ・患者及び/又は介護者の自発的報告又は治験責任医師の観察により報告された有害事象 ・有害事象による中止例 ・治療期間の 28 日あたりの欠神発作及びミオクロニー発作発現日数が Prospective ベースライン期間と比較して 25%以下、25%超 50%以下、50%超 75%以下及び 75%超増加した患者の割合 ・治療期間中に新たな発作型を発現した患者の割合 **＜有効性＞** 【副次評価項目】 ・Combined ベースライン期間（SP0982 試験の Historical ベースライン期間と Prospective ベースライン期間を合わせた期間）に対する治療期間の 28 日あたりの強直間代発作回数の変化率

注）本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

＊：ラコサミドシロップ剤は本邦では承認されていない。

b) 患者背景

人口統計学的特性（SS）

		全集団				
		4～12 歳未満 (n=16)	12～18 歳未満 (n=36)	18～65 歳未満 (n=186)	65 歳以上 (n=1)	合計 (n=239)
性別 （例数（%）） （例数（%））	男性 女性	8 (50.0) 8 (50.0)	11 (30.6) 25 (69.4)	86 (46.2) 100 (53.8)	0 1 (100)	105 (43.9) 134 (56.1)
人種 （例数（%））	白人 黒人 アジア人 アメリカ先住民/アラスカ先住民 その他/混血	13 (81.3) 0 3 (18.8) 0 0	21 (58.3) 1 (2.8) 13 (36.1) 0 1 (2.8)	143 (76.9) 3 (1.6) 32 (17.2) 1 (0.5) 7 (3.8)	1 (100) 0 0 0 0	178 (74.5) 4 (1.7) 48 (20.1) 1 (0.4) 8 (3.3)
年齢（歳）	平均値±標準偏差	8.6±2.5	15.8±2.0	31.7±11.0	66.0	27.9±12.6
体重（kg）	平均値±標準偏差	33.69±12.48	63.20±14.62	76.80±19.84	96.90	71.95±21.87
BM（Ikg/m^2）	平均値±標準偏差	18.06±3.31	23.12±4.27	26.76±6.22	35.59	25.67±6.29
罹病期間（年）	平均値±標準偏差	3.42±2.14	4.98±4.41	17.83±12.23	74	15.11±12.60
発症年齢（歳）	平均値±標準偏差	5.53±3.44	11.04±4.28	14.08±6.20	5.00	13.01±6.24
過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数 （例数（%））	0 剤 1～3 剤 4～6 剤 7 剤以上	7 (43.8) 9 (56.3) 0 0	18 (50.0) 17 (47.2) 1 (2.8) 0	113 (60.8) 54 (29.0) 17 (9.1) 2 (1.1)	1 (100) 0 0 0	139 (58.2) 80 (33.5) 18 (7.5) 2 (0.8)
先行試験開始時の抗てんかん薬の併用薬剤数 （例数（%））	0 剤 1 剤 2 剤 3 剤 4 剤	1 (6.3) 8 (50.0) 6 (37.5) 1 (6.3) 0	0 18 (50.0) 13 (36.1) 5 (13.9) 0	3 (1.6) 54 (29.0) 94 (50.5) 35 (18.8) 0	0 0 1 (100) 0 0	4 (1.7) 80 (33.5) 114 (47.7) 41 (17.2) 0
試験開始時の抗てんかん薬の併用薬剤数 （例数（%））	0 剤 1 剤 2 剤 3 剤 4 剤	1 (6.3) 8 (50.0) 6 (37.5) 1 (6.3) 0	0 16 (44.4) 14 (38.9) 6 (16.7) 0	0 57 (30.6) 97 (52.2) 31 (16.7) 1 (0.5)	0 0 1 (100) 0 0	1 (0.4) 81 (33.9) 118 (49.4) 38 (15.9) 1 (0.4)

投与状況

ラコサミド群の最終投与量、最頻投与量、平均投与量の分布（成人及び小児（体重 50kg 以上））

	成人 (n=195)			小児 （体重 50kg 以上） (n=26)		
	例数（%）					
1 日投与量	最終投与量	最頻投与量	平均投与量	最終投与量	最頻投与量	平均投与量
200mg/日以下	43 (22.1)	30 (15.4)	8 (4.1)	4 (15.4)	7 (26.9)	2 (7.7)
200mg/日超 300mg/日以下	26 (13.3)	26 (13.3)	34 (17.4)	8 (30.8)	3 (11.5)	6 (23.1)
300mg/日超 400mg/日以下	100 (51.3)	116 (59.5)	116 (59.5)	12 (46.2)	13 (50.0)	15 (57.7)
400mg/日超 600mg/日以下	19 (9.7)	18 (9.2)	33 (16.9)	2 (7.7)	3 (11.5)	3 (11.5)
600mg/日超 800mg/日以下	6 (3.1)	4 (2.1)	3 (1.5)	0	0	0
800mg/日超	0	0	0	0	0	0
不明	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0

ラコサミド群の最終投与量、最頻投与量、平均投与量の分布（体重 50kg 未満の小児）

	小児 （体重 30kg 以上 50kg 未満） （n=12）			小児 （体重 30kg 未満） （n=6）		
	例数（%）					
1 日投与量	最終投与量	最頻投与量	平均投与量	最終投与量	最頻投与量	平均投与量
4mg/kg/日以下	1 （8.3）	1 （8.3）	0	1 （16.7）	1 （16.7）	1 （16.7）
4mg/kg/日超 6mg/kg/日以下	2 （16.7）	0	1 （8.3）	0	2 （33.3）	0
6mg/kg/日超 8mg/kg/日以下	3 （25.0）	4 （33.3）	7 （58.3）	0	0	1 （16.7）
8mg/kg/日超 10mg/kg/日以下	5 （41.7）	6 （50.0）	4 （33.3）	5 （83.3）	3 （50.0）	4 （66.7）
10mg/kg/日超 12mg/kg/日以下	1 （8.3）	1 （8.3）	0	0	0	0
12mg/kg/日超	0	0	0	0	0	0

c) 本試験における安全性（主要評価項目）

ⅰ) 有害事象

治験薬投与開始後に有害事象が 197/239 例（82.4%）に認められた。ほとんどの有害事象の重症度は軽度（72.8%）又は中等度（45.6%）で、高度の有害事象の発現率は 10.9%（26 例）であった。主な有害事象は鼻咽頭炎 47 例（19.7%）で、次いで頭痛 44 例（18.4%）及び浮動性めまい 35 例（14.6%）であった。

ⅱ) 有害事象による治験中止例

ラコサミドの投与中止に至った有害事象は、10 例（4.2%）に認められた。2 例以上の患者に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、健忘及びミオクローヌス性てんかん各 2 例（0.8%）であった。

ⅲ) 副作用

副作用は 83/239 例（34.7%）に認められた。主な副作用は浮動性めまい 26 例（10.9%）、傾眠 14 例（5.9%）、回転性めまい及び悪心各 9 例（3.8%）であった。

ⅳ) 治療期間における欠神発作及びミオクロニー発作発現日数が増加した被験者の割合

Prospective ベースライン期間に対する治療期間の 28 日あたりの欠神発作及びミオクロニー発作発現日数が 50%増悪した患者は、それぞれ 1/92 例（1.1%）及び 4/92 例（4.3%）であった。

ⅴ) 治療期間中に新たな発作型を発現した被験者の割合

Combined ベースライン期間、又は Combined ベースライン期間及び治療期間中に欠神発作及びミオクロニー発作を発現した患者は、それぞれ 50 例（20.9%）及び 48 例（20.1%）であった。また、発作歴又は Combined ベースライン期間に欠神発作及びミオクロニー発作を発現せず、治療期間中に新たな欠神発作及びミオクロニー発作を発現した患者は、それぞれ 3 例（1.3%）及び 4 例（1.7%）であった。なお、発作歴又は Combined ベースライン期間に欠神発作及びミオクロニー発作を発現せず、治療期間中も欠神発作及びミオクロニー発作を発現しなかった患者は、それぞれ 147 例（61.5%）及び 145 例（60.7%）であった。

d) 副次評価項目（有効性に関する臨床成績）

ⅰ) Combined ベースライン期間に対する治療期間の 28 日あたりの強直間代発作回数の変化率

Combined ベースライン期間に対する治療期間の 28 日あたりの強直間代発作回数の変化率の中央値は、−88.52%であった。以下に示した各期間の試験完了例の集団間の Combined ベースライン期間に対する治療期間の 28 日あたりの強直間代発作回数の変化率の中央値は同程度であり、治療期間の長さに関わらず、一貫して減少した（0～22 週：−88.20%、0～46 週：−86.32%、0～94 週：−89.45%）。全集団では、94 週超～142 週の患者は 100 例で、Combined ベースライン期間に対する治療期間の 28 日あたりの強直間代発作回数の変化率の中央値は、−93.50%であった。

データカットオフ：2019 年 8 月（第 2 回中間報告）

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6)治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

①使用成績調査

a）部分発作に対する併用療法〔成人〕（EP0081）[16]（終了）

試験の目的	実臨床下でラコサミド経口剤を併用療法として追加投与した時のラコサミドの安全性及び有効性の評価
調査方式	中央登録方式
対象	他の抗てんかん発作薬では十分な効果が認められない部分発作〔（焦点起始発作）二次性全般化発作（焦点起始両側強直間代発作）を含む〕を有する成人（16 歳以上）のてんかん患者で、併用療法として新たにラコサミド経口剤の追加投与が開始された患者とした。
症例数	調査票回収症例数 3,185 例（目標症例数 3,000 例）
調査期間等	調査期間：2017 年 4 月～2022 年 4 月、観察期間：52 週間
主な評価項目	安全性：有害事象 他 有効性：全般改善度、発作消失率、発作回数減少率
主な試験結果	安全性解析対象団の 483/2,953 名（16.4%）に副作用が認められ、主な副作用は傾眠 115 名（3.9%）及び浮動性めまい 101 名（3.4%）であった。重篤な副作用は 83 名（2.8%）に認められ、その内訳は、てんかん 24 名（0.8%）、痙攣発作、肝機能異常、転倒が各 4 名（0.1%）、意識消失が 3 名（0.1%）、肺炎、浮動性めまい、てんかん重積状態、二次性全般化を伴う部分発作、薬疹、γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常が各 2 名（0.1%）であり、安全性に新たな懸念は認められなかった。 有効性の解析には 2,587 名が採用され、このうち 1,682 名（65.0%）では全般改善度が改善と判定された。

b）部分発作に対する単剤療法〔成人〕（EP0090）[17]（終了）

試験の目的	実臨床下でラコサミド経口剤を単剤で投与した時のラコサミドの安全性及び有効性の評価
調査方式	中央登録方式
対象	部分発作〔（焦点起始発作）二次性全般化発作（焦点起始両側強直間代発作）を含む〕を有する成人（16 歳以上）のてんかん患者で、単剤療法としてラコサミド経口剤の投与が開始された患者とした。
症例数	調査票回収症例数 385 例（目標症例数 300 例）
調査期間等	調査期間：2018 年 1 月～2021 年 3 月、観察期間：26 週間
主な評価項目	安全性：有害事象 他 有効性：全般改善度、発作消失率、発作回数減少率
主な試験結果	安全性解析対象団の 40/343 名（11.66%）に副作用が認められ、主な副作用は傾眠 10 名（2.92%）及び浮動性めまい 9 名（2.92%）であった。重篤な副作用は 5 名（1.46%）に認められ、その内訳は、てんかん 2 名（0.58%）、てんかん重積状態、洞結節機能不全、敗血症性ショックが各 1 名（0.29%）であり、安全性に新たな懸念は認められなかった。 有効性の解析には 298 名が採用され、このうち 250 名（83.89%）では全般改善度が改善と判定された。

②特定使用成績調査

a）部分発作に対する単剤療法〔小児〕（EP0130）[18]（終了）

試験の目的	実臨床下で小児患者に対してラコサミド経口剤を単剤で投与した時のラコサミドの安全性及び有効性の評価
調査方式	中央登録方式
対象	部分発作〔（焦点起始発作）二次性全般化発作（焦点起始両側強直間代発作）を含む〕を有する小児（4 歳から 16 歳未満）のてんかん患者で、単剤療法としてラコサミド経口剤の投与が開始された患者とした。
症例数	調査票回収症例数 194 例（目標症例数 150 例）
調査期間等	調査期間：2019 年 7 月～2023 年 1 月、観察期間：26 週間
主な評価項目	安全性：有害事象 他 有効性：全般改善度、発作消失率、50%レスポンダー率、発作回数減少率
主な試験結果	安全性解析対象団の 22/183 名（12.0%）に副作用が認められ、主な副作用は傾眠 7 名（3.8%）、浮動性めまい 5 名（2.7%）、発疹 3 名（1.6%）であった。重篤な副作用は 2 名（1.1%）に認められ、その内訳は、白血球減少症、てんかんが各 1 名（0.5%）であり、安全性に新たな懸念は認められなかった。 有効性の解析には 151 名が採用され、このうち 129 名（85.4%）では全般改善度が改善と判定された。

b）強直間代発作〔小児〕（EP0167）[19]（終了）

試験の目的	実臨床下で、てんかんの強直間代発作を有する小児患者に対してラコサミド経口剤を併用療法として投与した時のラコサミドの安全性及び有効性の評価
調査方式	中央登録方式
対象	強直間代発作を有する小児（4 歳から 16 歳未満）のてんかん患者で、併用療法としてラコサミド経口剤の投与が開始された患者とした。
症例数	調査票回収症例数 89 例（目標症例数 100 例）
調査期間等	調査期間：2021 年 4 月～2024 年 4 月、観察期間：24 週間
主な評価項目	安全性：心電図 PR 延長関連事象（房室ブロック、徐脈、失神等）の発生状況 他 有効性：全般改善度、発作消失率、発作回数減少率
主な試験結果	安全性解析対象団の 6/51 名（11.8%）に副作用が認められ、主な副作用は浮動性めまい、てんかん、傾眠、倦怠感、トランスアミナーゼ上昇、寝たきりが各 1 名（2.0%）であった。重篤な副作用は 1 名（2.0%）に認められ、その内訳は、てんかん 1 名であり、安全性に新たな懸念は認められなかった。 有効性の解析には 44 名が採用され、このうち 30 名（68.2%）では全般改善度が改善と判定された。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7)その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

レベチラセタム、ラモトリギン、トピラマート、ガバペンチン、クロバザム、ゾニサミド、フェニトイン、バルプロ酸ナトリウム及びカルバマゼピン

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

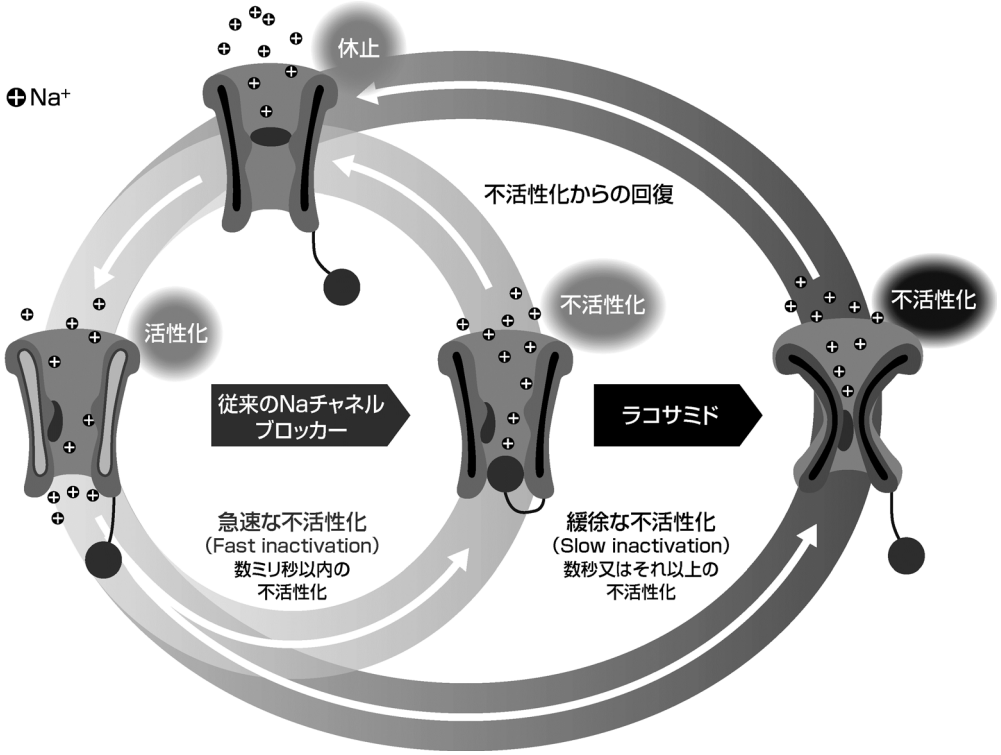
Na^+チャネルは、急速な不活性化と緩徐な不活性化の 2 種類のメカニズムで制御されている[20,21]。緩徐な不活性化は、てんかんのように持続するニューロンの過剰な興奮によっておこり、ニューロンの興奮性を調節している[21,22]。

ラコサミドは、従来の Na チャネルブロッカーとは異なる機序*により、Na^+チャネルの緩徐な不活性化を選択的に促進させることで、活性化できる Na^+チャネルの割合を減少させ、ニューロンの過剰な興奮を抑制すると考えられている[1,21,22]。

＊：従来の Na チャネルブロッカーは急速な不活性化からの回復を遅らせると考えられている。

ラコサミドの作用機序[22]

（過興奮状態のニューロンにおける電位依存性 Na^+チャネルに対する作用）



＜監修＞日本医科大学 千葉北総病院 脳神経外科 丸 栄一 先生

＜参考＞電位依存性 Na^+チャネルにおける分子レベルの活性化機序

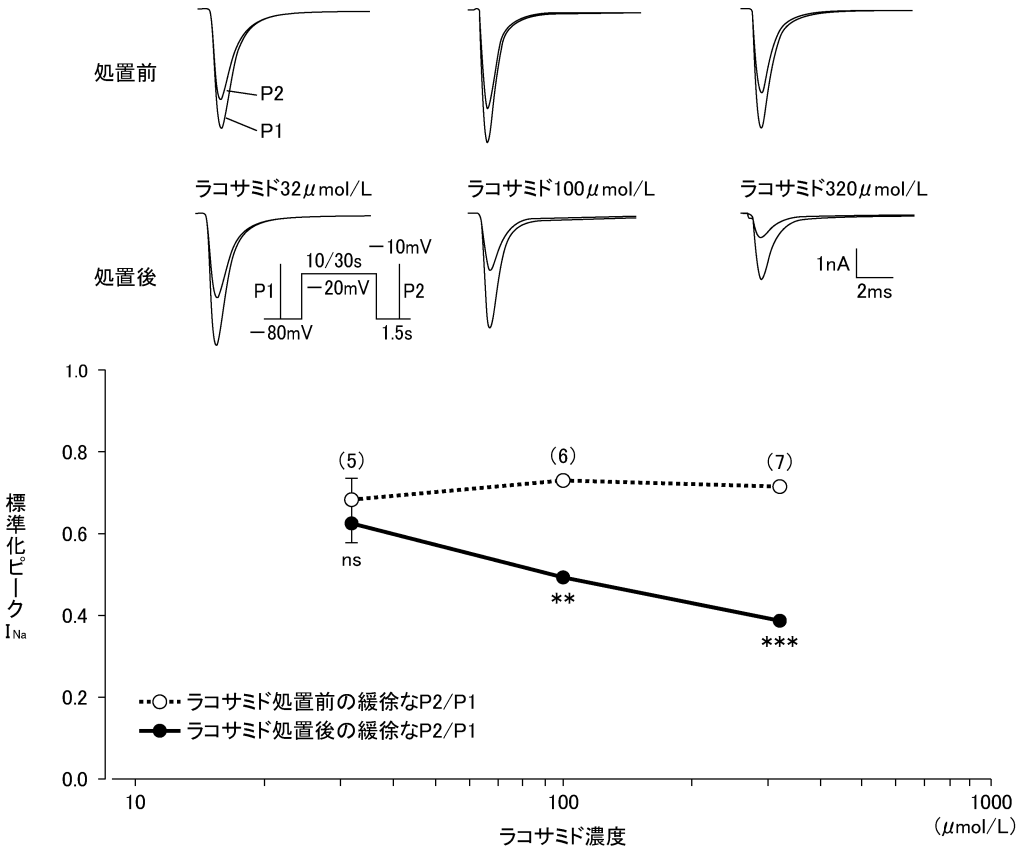
てんかんにおけるニューロンの興奮性は、活性化できる Na^+チャネルの割合によって決定される。数ミリ秒以内で不活性化が生じる急速な反応に比べて、数秒又はそれ以上で不活性化が生じる緩徐な反応のほうが不活性化からの回復に時間がかかることから、利用可能な Na^+チャネルの割合が減少する。そのため緩徐な不活性化の促進は、Na^+チャネルの長期利用可能性を低下させることにより、ニューロンの興奮性を低下させる[20,23]。

1) 電位依存性 Na^+チャネルに対する作用（*in vitro*）[1]

① Na^+チャネルの緩徐な不活性化に対するラコサミドの作用（*in vitro*）

マウス培養神経芽腫細胞 N1E-115 を用いて、ホールセルパッチクランプ法により Na^+チャネルの緩徐な不活性化に対する作用について検討したところ、ラコサミド 32μmol/L により有意ではないが不活性化状態の Na^+チャネルが増加（標準化ピーク I_{Na} を減少）した。100μmol/L では、10 秒間の脱分極パルス後、I_{Na} は有意に減少し、320μmol/L では、I_{Na} が更に減少し、ラコサミドは濃度依存的に Na^+チャネルにおける緩徐な不活性化を促進させた。

ラコサミドの Na^+チャネルの緩徐な不活性化に対する促進作用



P1：脱分極パルス前のピーク電流、P2：脱分極パルス後のピーク電流
標準化ピーク I_{Na}：P2/P1
（ ）内：使用例数
ns：not significant
平均値±標準誤差
** $p<0.01$、*** $p<0.001$（Kruskal Wallis検定）

② Na^+チャネルの緩徐な不活性化及び不活性化からの回復速度に及ぼすラコサミドの影響（*in vitro*）[1)]

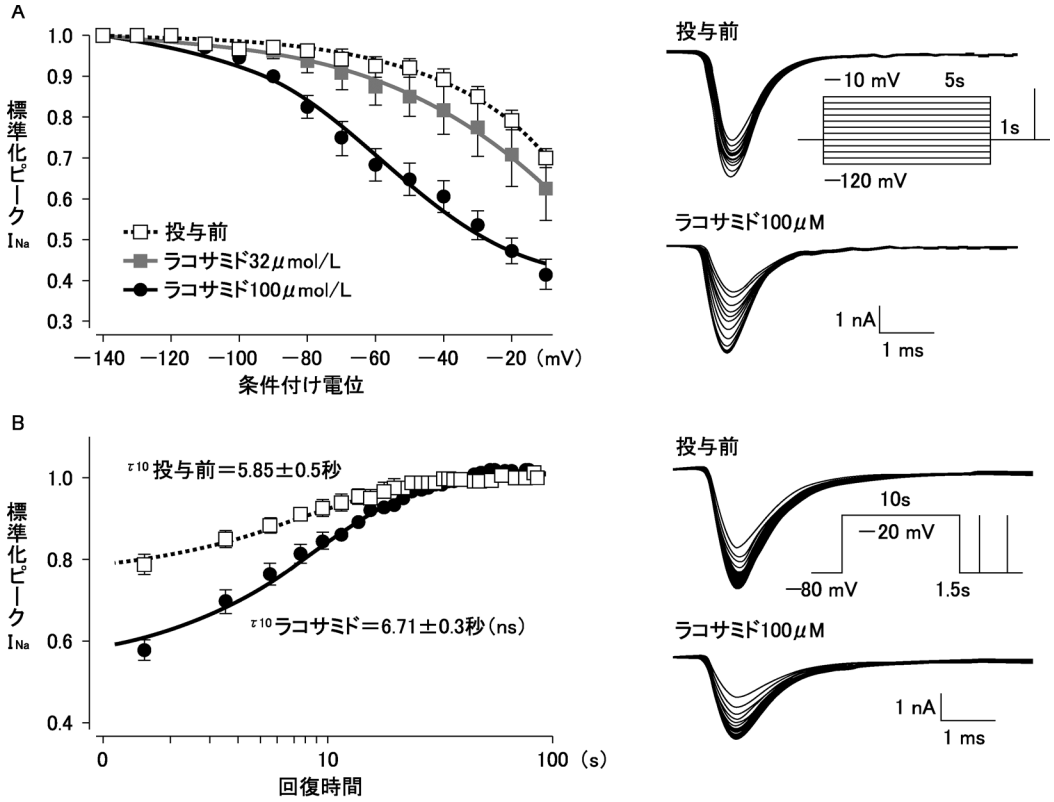
マウス神経芽腫細胞 N1E-115 を用いてラコサミドの Na^+チャネルの緩徐な不活性化に及ぼす影響及び不活性化状態からの回復速度に対する影響について検討した。急速な不活性化と同様に、定常状態での Na^+チャネルの緩徐な不活性化のプロセスは膜電位に依存する。不活性化電位曲線の回帰は Boltzmann の式を改変して行った。コントロール条件下における緩徐な不活性化が不完全であったため、チャネルの最大利用度の 50%を示す不活性化電位（V_{50}）は約 64mV と推定された。

その結果、ラコサミドは、32μmol/L 及び 100μmol/L で緩徐な不活性化電位曲線をさらに脱分極側へ濃度依存的にシフトさせた（図 A）。ラコサミド 100μmol/L における V_{50} は－57mV であった。

また、不活性化からの回復時間に対するラコサミドの影響を、保持電位－80mV において、10 秒あるいは 30 秒間、－20mV まで脱分極させる条件下で検討した。長期脱分極後、1.5 秒間の急速な不活性化の回復期間をおいた後、2 秒間隔で、－10mV まで 20 ミリ秒のパルスを与え、ピーク電流のトレースを解析することにより回復時間を測定した。

その結果、緩徐な不活化チャネルが回復するまでの時間はラコサミド非存在下では 5.9 秒、ラコサミド 100μmol/L 存在下では 6.7 秒であり、ラコサミドは脱分極の時間に関わらず、緩徐な不活化チャネルが回復するまでの時間に影響を与えなかった（図 B）。

ラコサミドの緩徐な不活性化電位曲線に対する作用（A）及び不活性化からの回復時間への影響（B）



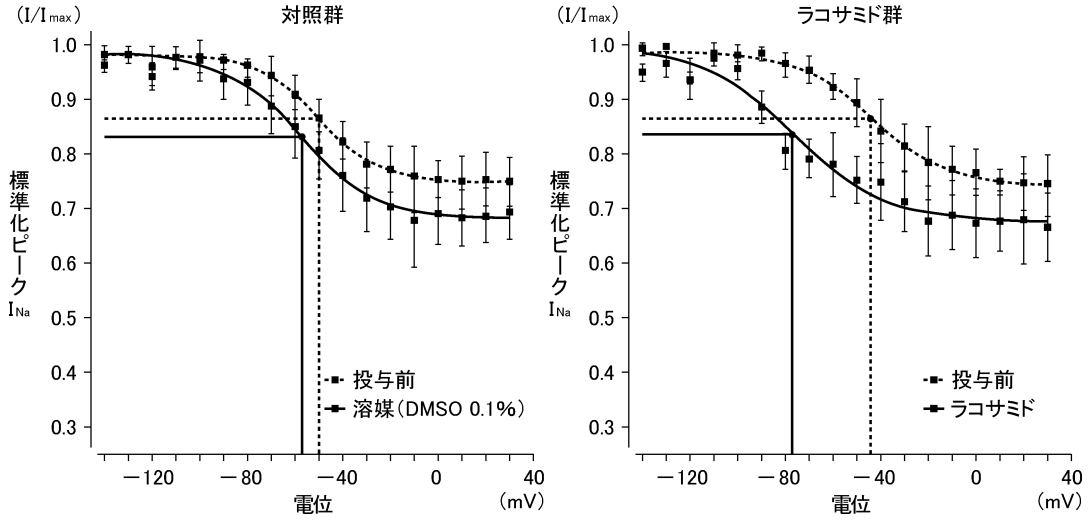
ns：not significant
平均値±標準誤差

③ Na^+チャネルの緩徐な不活性化パラメータに対するラコサミドの作用（*in vitro*）[24]

Na^+チャネルの緩徐な不活性化に対するラコサミドの作用について、Na^+チャネル阻害作用を有する既存の抗てんかん薬（カルバマゼピン、フェニトイン、ラモトリギン、ゾニサミド）及びSPM6953（ラコサミドのS-光学異性体）と比較検討した。ラコサミドを含むすべての薬剤の濃度は100μmol/Lとし、マウス神経芽腫細胞N1E-115を用いて、ホールセルパッチクランプ法にて、緩徐な不活性化曲線パラメータとして、V_{50}、緩徐な不活性化曲線の勾配及び標準化ピークI_{Na}を記録した。

電気生理学的結果では、緩徐な不活性化曲線におけるV_{50}の変化量（ΔV_{50}）が対照群は−8±7mVであったのに対し、ラコサミド群では−33±7mVと有意な過分極側へのシフトがみられた（$p<0.0001$［平均値±標準偏差］、両側検定によるt検定）。

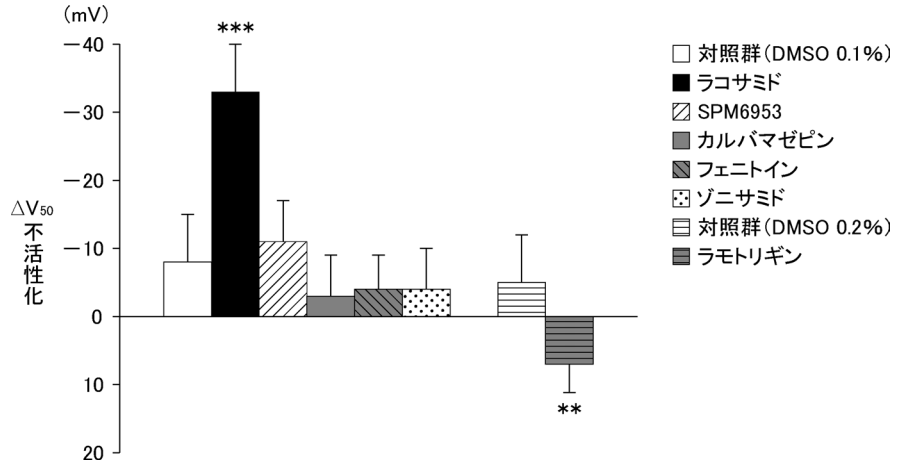
ラコサミドのNa^+チャネルの緩徐な不活性化に対する作用



平均値±標準偏差

ラコサミドでは静止膜電位付近での利用できないNa^+チャネル分画が増大し、緩徐な不活性化チャネルの最大分画及び緩徐な不活性化曲線の勾配には影響を及ぼさなかった。

Na^+チャネルの緩徐な不活性化（ΔV_{50}不活性化）に対するラコサミド、他の抗てんかん薬及びSPM6953の作用



平均値±標準偏差
＊＊$p<0.005$、＊＊＊$p<0.0005$（両側検定によるt検定）

ラコサミド、他の抗てんかん薬及び SPM6953 の Na^+チャネルに対する
緩徐な不活性化パラメータ

	例数	ΔV_{50}（mV）	Δslope
対照群（DMSO 0.1%）	6	−8±7	−2±2
ラコサミド 100μmol/L	6	−33±7***	−1±3
SPM6953 100μmol/L	7	−11±6	−3±5
カルバマゼピン 100μmol/L	6	−3±6	−6±3
フェニトイン 100μmol/L	6	−4±5	−6±3
ゾニサミド 100μmol/L	6	−4±6	1±4
対照群（DMSO 0.2%）	6	−5±7	−5±1
ラモトリギン 100μmol/L	7	7±4**	−10±2***

平均値±標準偏差、SPM6953：ラコサミドの S-光学異性体
V_{50}：最大利用度の 50%を示す不活性化電位
ΔV_{50}：対照又は薬剤投与後の V_{50}−投与前の V_{50}
Δslope：緩徐な不活性化曲線の勾配
** $p<0.005$、*** $p<0.0005$（両側検定による t 検定）

(2)薬効を裏付ける試験成績

1) てんかん発作に対する作用

① 扁桃核キンドリング発作に対する作用（マウス）[25)]

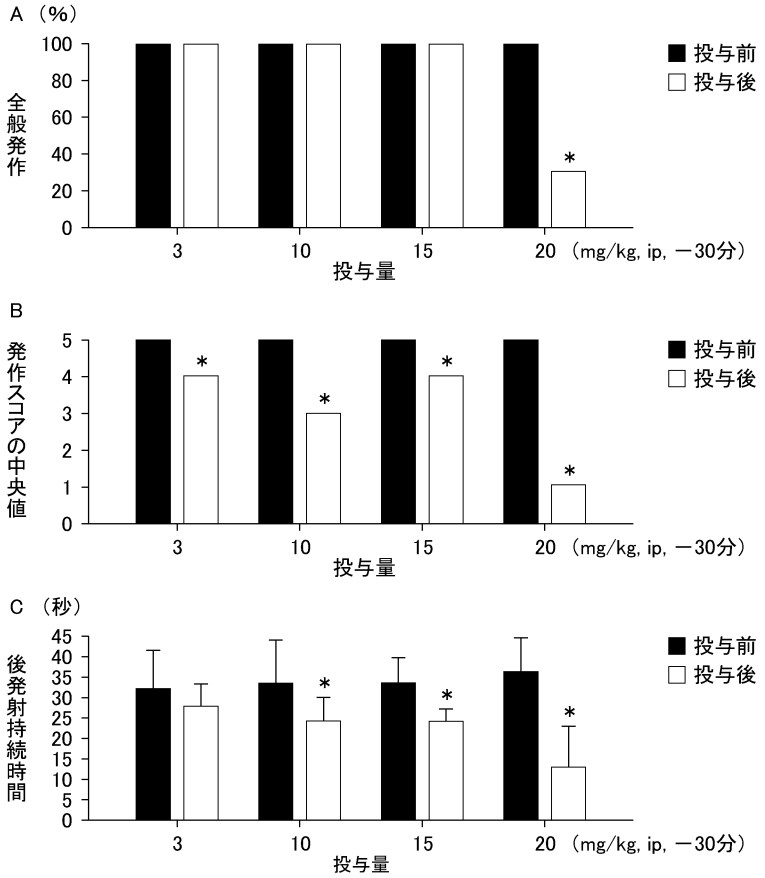
雄マウス（C57BL6J、各群 9～10 例）を用い、麻酔下で扁桃核に双極電極を植え込み、10 日間の回復期間後、双極電極を介して電気刺激（単相パルス、250μA、1 ミリ秒、50Hz、1 秒間）によりキンドリングを誘発させ、ラコサミドのマウス扁桃核キンドリング発作に対する作用を検討した。発作スコア（Racine スケール）5 の発作が少なくとも 5 回連続発現することによりキンドリング完成とし、ラコサミドの 3、10、15 及び 20mg/kg を腹腔内投与し、30 分後に同一の電気刺激により発現する発作を観察した。

二次性全般発作（スコア≧3 の割合）に対して、ラコサミド 20mg/kg では有意な抑制（70%）がみられた（図 A）。

発作スコアの中央値はラコサミド 3mg/kg から有意に低下したが、用量依存性はみられなかった（図 B）。ラコサミド 20mg/kg 投与での発作スコアは、投与前の 5 から 1 まで明らかな減少を示した。

後発射持続時間についてはラコサミド 10mg/kg 以上で、用量依存的で有意な短縮がみられた（図 C）。

扁桃核キンドリングマウスにおけるラコサミドの発作パラメータに対する作用



平均値±標準偏差
＊p＜0.05（投与前値を対照）
A：全般発作（Fisher's正確確率検定）
B：発作スコア（Racineスケール）（Wilcoxon符号付き順位検定）
C：後発射持続時間（t検定）

② 海馬キンドリング発作に対する作用（ラット）[26)]

雄ラット（Sprague-Dawley：SD、各群 7～8 例）を用い、海馬腹側部に双極性電極を植え込み、1 週間の回復期間後、双極性電極を介して 6 時間の間に 30 分間隔で刺激（二相パルス、200μA、1 ミリ秒、50Hz、10 秒トレイン、1 日 12 回）することを、1 日おきに 5 日間（全 60 回刺激）繰り返し、Racine スケール Stage 5 のキンドリングラットを作成した。電気刺激を 1 週間中止後ラコサミド（7、13、19 及び 25mg/kg）を単回腹腔内投与し、発作スコア（Racine スケール）及び後発射持続時間を指標としてその作用を評価した。海馬キンドリングラットに対するラコサミド 25mg/kg の単回腹腔内投与による作用を既存の抗てんかん薬の最大有効量（フェニトイン 150mg/kg、カルバマゼピン 50mg/kg、バルプロ酸 250mg/kg 及びエトスクシミド 250mg/kg）における作用と比較検討したところ、ラコサミドの発作スコアの低下（5 から 3 以下）作用の ED_{50} は 13.5mg/kg であった。ラコサミドの 25mg/kg は、Stage 5 の発作に対し効果的で後発射持続時間を用量依存的に抑制した。

海馬キンドリングラットにおけるラコサミドの抗けいれん作用

測定時間	用量（mg/kg）	発作スコア a)		ED_{50}（mg/kg）	後発射持続時間（秒）（平均値±標準誤差）
		各個体の個別値	平均値		
15 分間	7	4,4,5,5,0,4,5,4	3.9	13.5（9.11～17.8）b)	64.5±4.5
	13	4,4,4,0,1,4,5,0	2.7		34.6±8.3*
	19	0,0,1,0,5,0,1	1.0*		13.4±10.1*
	25	0,1,0,0,4,0,1,0	0.8*		11.0±10.2*

a) Racine スケール

Stage 1：口及び顔の動作

Stage 2：Stage 1 の症状＋点頭けいれん

Stage 3：Stage 2 の症状＋前肢の間代性けいれん

Stage 4：Stage 3 の症状＋立ち上がり

Stage 5：Stage 4 の症状＋転倒

b) 95%信頼区間

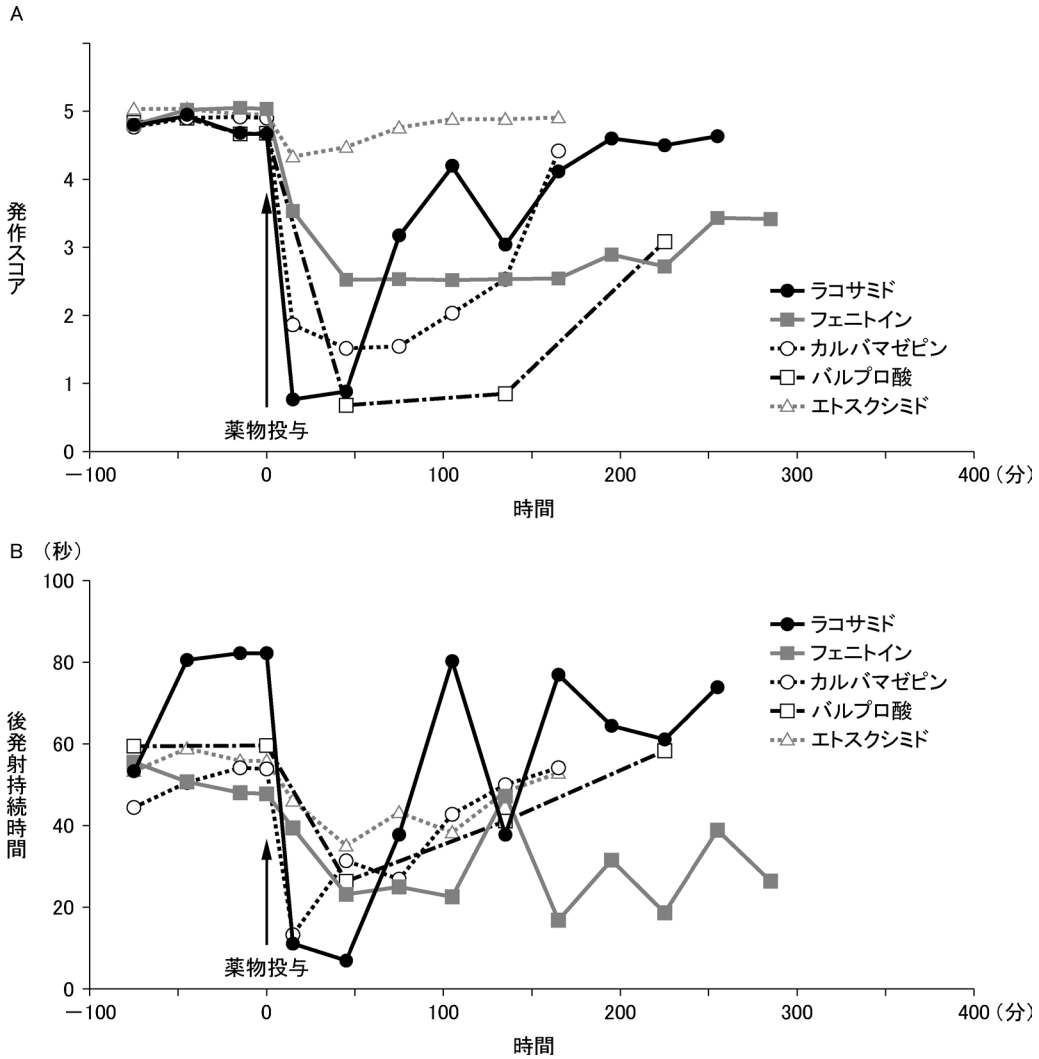
ED_{50}：50%効果用量

＊$p<0.05$、投与前値と比較して有意

（発作スコア：Mann-Whitney の U 検定、後発射持続時間：Student の t 検定）

ラコサミド 25mg/kg では海馬キンドリングラットにおける後発射持続時間の減少が、他の抗てんかん薬より大きかった。

海馬キンドリングラットにおけるラコサミドの投与による発作スコア（A）及び後発射持続時間（B）



2) てんかん原性に対する作用（ラット）[27]

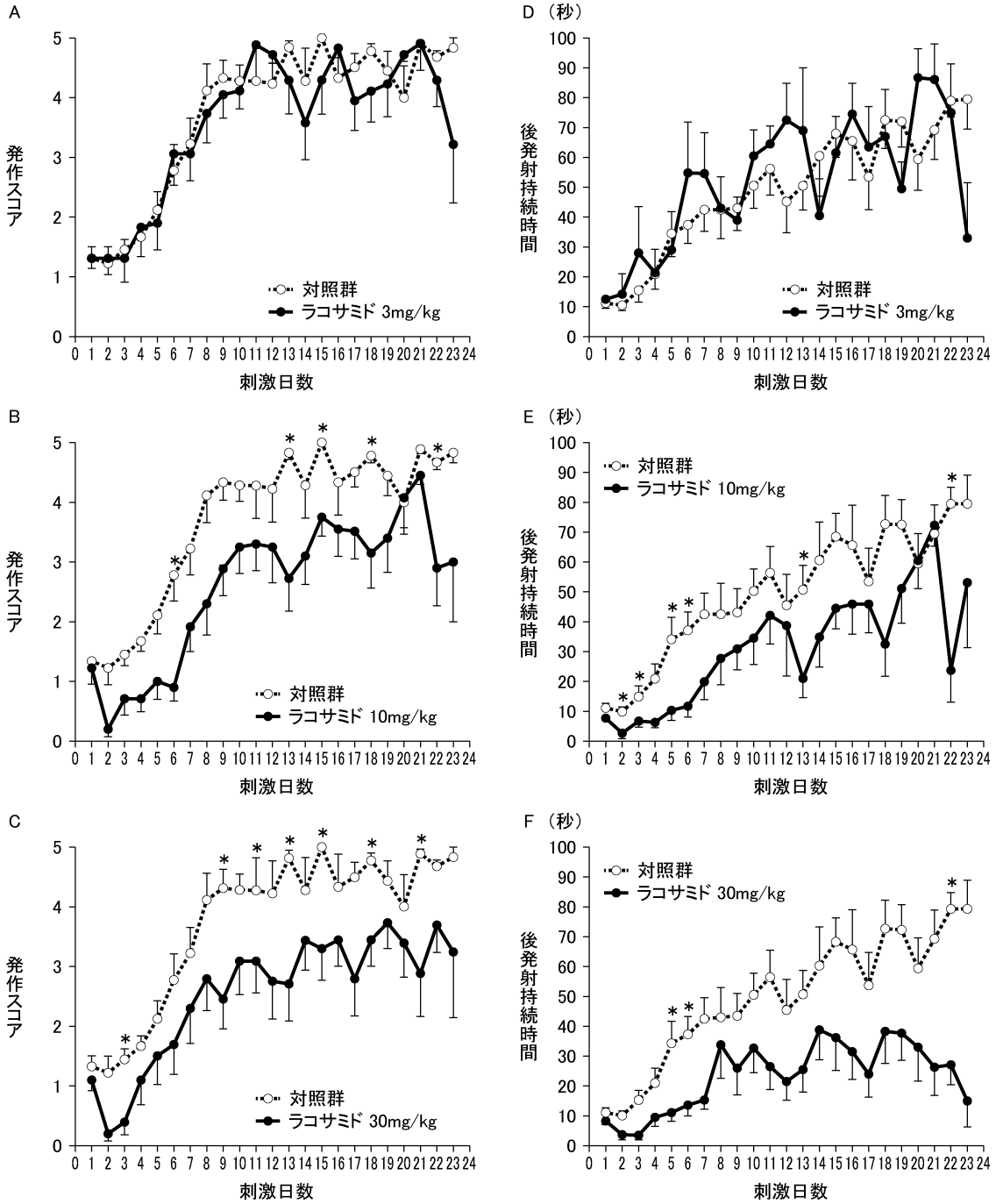
雌ラット（Wistar、各群 9～10 例）を用い、右側扁桃体基底外側核に植え込んだ双極性電極を介して電気刺激した。刺激電流は 50μA より開始し、電流の強さは約 20%ずつ、1 分間隔で少なくとも 3 秒間の後発射が誘発されるまで増強した。プレキンドリング後発射閾値（ADT）が測定された日より溶媒（生理食塩液）、ラコサミド 3、10 及び 30mg/kg/日を 1 日 1 回、週に 5 回、22～23 日間、腹腔内投与した。各投与日の投与後 30 分に 1 回、扁桃核を電気刺激（単相方形波パルス、各個体の最初の ADT より開始し約 20%ずつ増強、1 ミリ秒、50Hz、1 秒間、週に 5 回）による発作スコア（Racine スケール）及び後発射持続時間について評価した。

ラコサミドのラット扁桃核キンドリング進展に対する作用を検討したところ、キンドリング進展期間中、ラコサミドの 3mg/kg/日では作用はみられなかった（図 A、D）。ラコサミド 10mg/kg/日ではキンドリングの進展（発作スコア及び後発射持続時間）に対する抑制作用がみられ（図 B、E）、キンドリング基準（発作スコア 5）に達するまでの平均刺激回数が 90%超増加した。ラコサミド 30mg/kg/日ではキンドリ

ング進展に対する明らかな抑制作用がみられたが、この用量では副作用（自発的発作）を伴っていた（図C、F）。

ラコサミドは抗けいれん作用に加え、キンドリング進展の抑制が認められた。

ラット扁桃核キンドリングモデルにおけるラコサミドのキンドリング進展に対する作用



平均値±標準誤差
＊p＜0.05（分散分析後に多重比較検定）

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

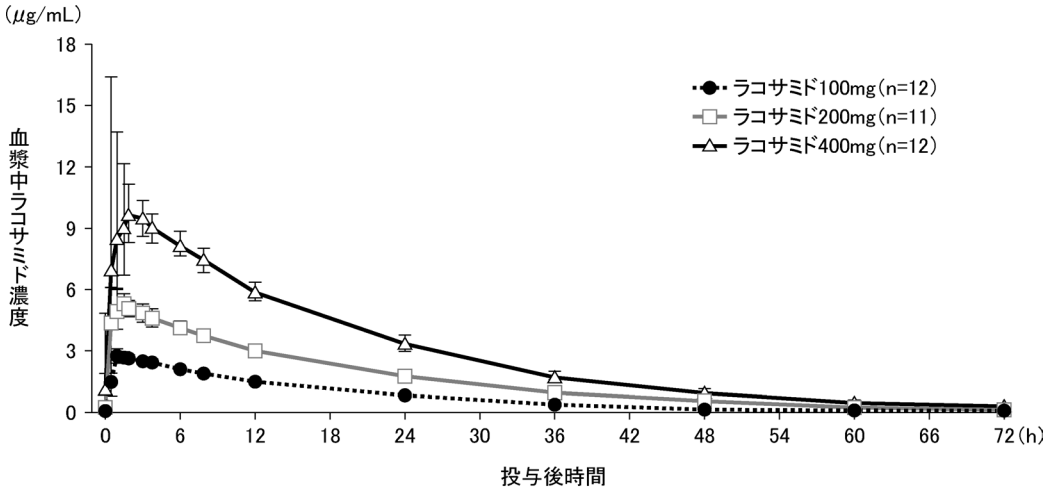
(2)臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人

① 単回投与 [13)]

日本人健康成人男性 18 例に、3 期クロスオーバー法にてラコサミド 100mg、200mg 及び 400mg のうち異なる 2 用量を空腹時に単回経口投与した。血漿中ラコサミド濃度は投与後速やかに上昇し、0.5～4 時間で C_{max} に達し、$t_{1/2}$ の幾何平均値は約 14 時間であった。AUC 及び C_{max} の幾何平均値は投与量に比例して増加した。

単回投与時の血漿中濃度推移



幾何平均値及び95%信頼区間

単回投与時の薬物動態パラメータ

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

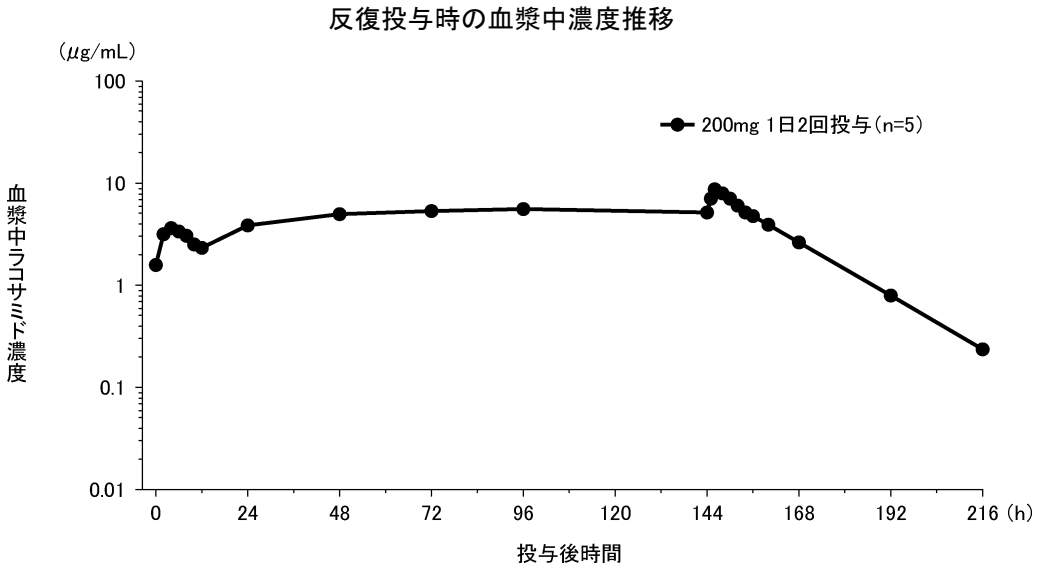
幾何平均値［CV（%）］、t_{max}は中央値（範囲）

$AUC_{0-\infty}$：無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、AUC_{0-t}：最終定量時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、$t_{1/2}$：終末相の消失半減期、CL/F：みかけの全身クリアランス、Vd/F：みかけの分布容積

注）本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

② 反復投与（外国人データ）[28)]

健康成人男性 6 例（1 例中止）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。



平均値

反復投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	200mg1 日 2 回投与 (n=5)	
	第 1 日目	第 7 日目
$AUC_{0\text{-}12h}$（μg・h/mL）	34.2±4.44	81.4±11.3
C_{max}（μg/mL）	4.05±0.596	8.94±1.43
t_{max}（h）	3.0（2.0－4.0）	2.0（2.0－3.0）
$t_{1/2}$（h）	―	13.91±1.25

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値（範囲）

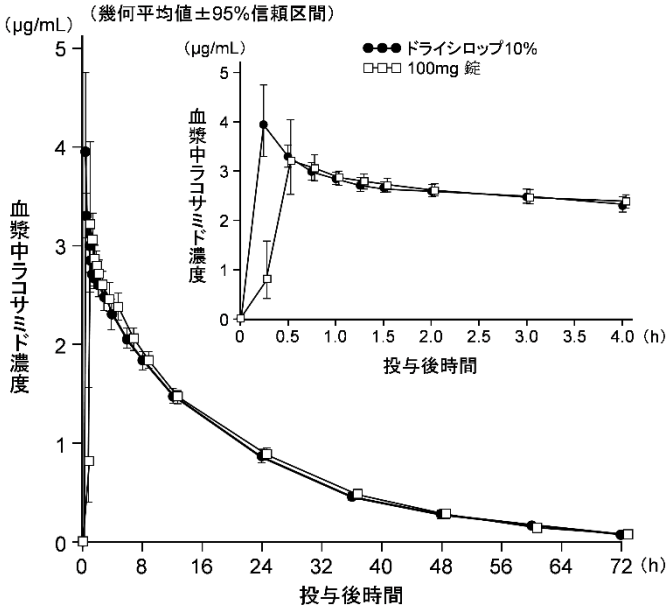
$AUC_{0\text{-}12h}$：投与後 12 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

注）本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

③ 生物学的同等性 [29)]

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。

ラコサミド錠・ドライシロップ単回投与時の血漿中濃度推移



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% (n=24)	100mg 錠 (n=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）
$AUC_{0\text{-}t}$（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 $AUC_{0\text{-}t}$ は幾何平均値［CV（%）］、t_{max} は中央値（範囲）

a）ドライシロップ／錠

2) CYP2C19 遺伝子多型別血漿中濃度（日本人及び外国人データ）[13)]

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 例に分類した。この集団にラコサミド 100～400mg を単回経口投与時のラコサミドの投与量及び体重で基準化した $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値は、EM に比べて PM で 24%、IM で 10%高かった。ラコサミドの体重当たりのみかけの全身クリアランス（CL/F）の中央値は、EM に比べて PM では 17%低く、ラコサミドの $t_{1/2}$ の中央値は EM の約 12 時間に対して PM では約 18 時間であった。一方、ラコサミドの投与量及び体重で基準化した C_{max} 及び尿中排泄率の中央値は EM 及び PM で同程度であった。O-脱メチル体の体重当たりの生成クリアランス（CL_{fm}/F_{bw}）は EM に比べて PM では約 85%低く、O-脱メチル体の投与量及び体重で基準化した AUC_{0-t} 及び C_{max} の中央値は、約 70%低かった。

注）本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

(3)中毒域

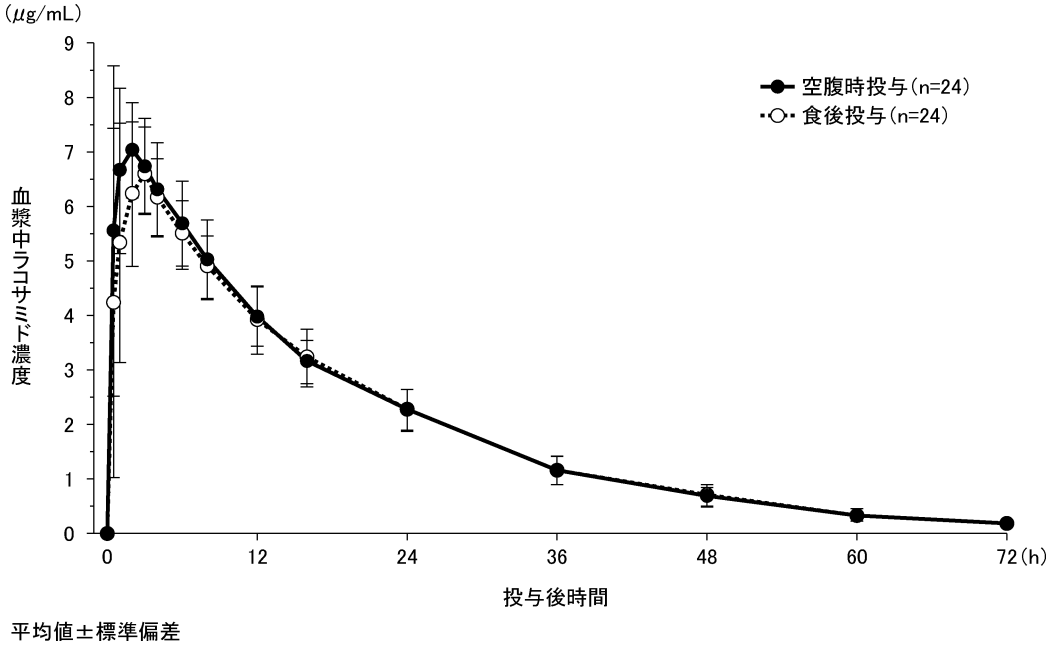
該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響

1) 食事の影響（外国人データ）[30)]

白人健康成人男性 24 例を対象に 2 期クロスオーバー法により、ラコサミド 300mg を空腹時又は高脂肪朝食摂取開始 30 分後に単回経口投与した。休薬期間は 7 日間とした。ラコサミドの AUC_{0-t} 及び C_{max} の「食後投与／空腹時投与」の幾何平均の比の 90%信頼区間は生物学的同等性の基準範囲内であり、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。

空腹時又は食後単回経口投与時の血漿中濃度推移



平均値±標準偏差

空腹時又は食後単回経口投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	空腹時投与 （n=24）	食後投与 （n=24）
$AUC_{0\text{-}t}$（μg・h/mL）	140.8［13.1］	138.0［13.2］
C_{max}（μg/mL）	7.7［15.3］	7.4［16.9］
t_{max}（h）	1.5（0.5－4.0）	2.0（0.5－4.0）
$t_{1/2}$（h）	13.3［15.1］	13.4［11.5］

幾何平均値［CV（%）］、t_{max}は中央値（範囲）

2) 併用薬の影響

① カルバマゼピンとの併用（外国人データ）[31)]

a) ラコサミドの薬物動態への影響

外国人健康成人男性 20 例をグループ 1 又は 2 に各 10 例無作為に割り付けた（1 例中止）。すべての被験者にラコサミド 200mg を第 1～16 日目は 1 日 2 回投与、第 17 日目（朝）は 1 日 1 回経口投与した。カルバマゼピンはグループ 1 の被験者には第 2～4 日目に 100mg を 1 日 2 回、第 5～8 日目に 200mg を 1 日 2 回、第 9 日目（朝）に 200mg を 1 日 1 回経口投与し、グループ 2 の被験者には第 10～12 日目に 100mg を 1 日 2 回、第 13～16 日目に 200mg を 1 日 2 回、第 17 日目（朝）に 200mg を 1 日 1 回経口投与し、薬物相互作用を検討した。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、ラコサミドの定常状態の $AUC_{0\text{-}12h}$ 及び C_{max} の「ラコサミド＋カルバマゼピン／ラコサミド」の幾何平均の比の 90%信頼区間は生物学的同等性の基準範囲内であり、カルバマゼピンはラコサミドの定常状態の $AUC_{0\text{-}12h}$ 及び C_{max} に影響を及ぼさなかった。

ラコサミドの定常状態の薬物動態パラメータ（カルバマゼピン併用有無別）

定常状態の 薬物動態パラメータ	ラコサミド（n=19）	ラコサミド＋カルバマゼピン（n=19）
$AUC_{0\text{-}12h}$（μg・h/mL）	79.7±13.4	83.3±14.0
C_{max}（μg/mL）	9.1±1.6	9.9±2.0

平均値±標準偏差

b) カルバマゼピンの薬物動態への影響

健康成人男性 20 例をグループ 1 又は 2 に各 10 例無作為に割り付けた（2 例中止）。すべての被験者にカルマバゼピンを第 1～3 日目に 100mg を 1 日 2 回、第 4～21 日目に 200mg を 1 日 2 回、第 22 日目（朝）に 200mg を 1 日 1 回経口投与した。ラコサミドはグループ 1 の被験者には第 7～8 日目に 100mg を 1 日 2 回、第 9～13 日目に 200mg を 1 日 2 回、第 14 日目（朝）に 200mg を 1 日 1 回経口投与し、グループ 2 の被験者には第 15～16 日目に 100mg を 1 日 2 回、第 17～21 日目に 200mg を 1 日 2 回、第 22 日目（朝）に 200mg を 1 日 1 回経口投与し、薬物相互作用を検討した。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、カルバマゼピンの定常状態の $AUC_{0\text{-}12h}$ 及び C_{max} の「カルバマゼピン＋ラコサミド／カルバマゼピン」の幾何平均の比の 90%信頼区間は生物学的同等性の基準範囲内であり、ラコサミドはカルバマゼピンの定常状態の $AUC_{0\text{-}12h}$ 及び C_{max} に影響を及ぼさなかった。

カルバマゼピンの定常状態の薬物動態パラメータ（ラコサミド併用有無別）

定常状態の 薬物動態パラメータ	カルバマゼピン（n=18）	カルバマゼピン＋ラコサミド（n=18）
$AUC_{0\text{-}12h}$（μg・h/mL）	63.4±19.4	59.8±12.8
C_{max}（μg/mL）	5.6±1.7	5.5±1.2

平均値±標準偏差

注）本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

② オメプラゾール（外国人データ）[32)]

外国人健康成人男性 34 例を 2 期クロスオーバー法によりグループ A 又は B に 17 例ずつ無作為に割り付け、グループ A は第 1 及び 8 日目にオメプラゾール 40mg※を単回経口投与し、第 3 日目にラコサミド 100mg、第 4 日目にラコサミド 200mg、第 5～8 日目にラコサミド 300mg を 1 日 2 回 6 日間反復経口投与し、グループ B は第 1 及び 8 日目にラコサミド 300mg を単回経口投与し、第 3～9 日目にオメプラゾール 40mg※1 日 1 回 7 日間反復経口投与し、薬物相互作用を検討した。各投与期の間の休薬期間を 7 日間以上とした。

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、ラコサミドの $AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} の「ラコサミド＋オメプラゾール／ラコサミド」の幾何平均の比の 90%信頼区間は生物学的同等性の基準範囲内であり、オメプラゾールはラコサミドの $AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} に影響を及ぼさなかった。

※国内における用法及び用量と異なる。

ラコサミドの薬物動態パラメータ（オメプラゾール併用有無別）

薬物動態パラメータ	ラコサミド（n=34）	ラコサミド＋オメプラゾール（n=34）
$AUC_{0\text{-}t}$（μg・h/mL）	122.9［20.5］	139.3［20.1］
C_{max}（μg/mL）	7.366［19.8］	7.335［16.9］

幾何平均値［CV（%）］

オメプラゾール（40mg/回）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、オメプラゾールの $AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} の「オメプラゾール＋ラコサミド／オメプラゾール」の幾何平均の比の 90%信頼区間は生物学的同等性の基準範囲内であり、ラコサミドは CYP2C19 基質であるオメプラゾールの $AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} に影響を及ぼさなかった。

オメプラゾールの薬物動態パラメータ（ラコサミド併用有無別）

薬物動態パラメータ	オメプラゾール（n=34）	オメプラゾール＋ラコサミド（n=34）
$AUC_{0\text{-}t}$（μg・h/mL）	1.027［102.7］	1.127［83.1］
C_{max}（μg/mL）	0.586［71.4］	0.647［61.1］

幾何平均値［CV（%）］

③ ミダゾラム（外国人データ）[33)]

外国人健康成人男性 37 例を組み入れた（4 例中止）。第 1 期（投与期間 1 日）にミダゾラム 7.5mg を単回経口投与※した。第 2 期（投与期間 14 日間）には第 1～13 日目にラコサミド 200mg を 1 日 2 回

（400mg/日）反復投与し、第 14 日目（朝）に 200mg を投与した。第 1、4 及び 14 日目（朝）にはミダゾラム 7.5mg を単回経口投与し、薬物相互作用を検討した。第 1 及び 2 期の間の休薬期間は 3 日間以上とした。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、ミダゾラムの $AUC_{0\text{-}t}$ の「ミダゾラム＋ラコサミド／ミダゾラム」の幾何平均の比の 90%信頼区間は生物学的同等性の基準範囲内であり、ラコサミドは $AUC_{0\text{-}t}$ に影響を及ぼさなかった。

※国内では注射剤、口腔用液のみ

ミダゾラムの薬物動態パラメータ（ラコサミド併用有無別）

	ミダゾラムの投与日			
薬物動態パラメータ	第 1 期 第 1 日目 ミダゾラム (n=33)	第 2 期 第 1 日目 ミダゾラム＋ ラコサミド (n=33)	第 2 期 第 4 日目 ミダゾラム＋ ラコサミド (n=33)	第 2 期 第 14 日目 ミダゾラム＋ ラコサミド (n=33)
$AUC_{0\text{-}t}$（ng・h/mL）	94.066［51.1］	101.578［46.6］	98.365［52.3］	91.446［48.8］
C_{max}（ng/mL）	33.863［60.6］	35.948［54.7］	39.660［68.3］	43.990［54.2］

幾何平均値［CV（%）］

注）本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

④ ワルファリン（外国人データ）[34)]

外国人健康成人男性 16 例を 2 期クロスオーバー法により 2 通りの投与順（A→B、B→A）に 8 例ずつ無作為に割り付けた。投与法 A は第 1 日目にワルファリン 25mg を単回投与し、投与法 B はラコサミド 200mg を第 1～9 日目に 1 日 2 回経口投与し、第 3 日目にワルファリン 25mg を単回経口投与し、薬物相互作用を検討した。各投与期の休薬期間を 2 週間以上（ワルファリンの投与間隔を 3 週間以上）とした。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、S 及び R-ワルファリンの $AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} の「ワルファリン＋ラコサミド／ワルファリン」の幾何平均の比の 90%信頼区間は生物学的同等性の基準範囲内であり、ラコサミドは S 及び R-ワルファリンの $AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} に影響を及ぼさず、また、プロトロンビン時間（PT）及びプロトロンビン時間国際標準比（INR）の最大値及び $AUC_{0\text{-}168h}$ の「ワルファリン＋ラコサミド／ワルファリン」の幾何平均の比の 90%信頼区間は生物学的同等性の基準範囲内であり、ラコサミドは PT 及び INR の最大値及び $AUC_{0\text{-}168h}$ に影響を及ぼさなかった。

S-ワルファリン及び R-ワルファリンの薬物動態及び薬力学パラメータ（ラコサミド併用有無別）

	ワルファリン（n=16）	ワルファリン＋ラコサミド（n=16）
薬物動態パラメータ		
S-ワルファリン		
$AUC_{0\text{-}t}$（μg・h/mL）	44.43［29.5］	43.14［30.5］
C_{max}（μg/mL）	1.224［15.2］	1.204［16.7］
R-ワルファリン		
$AUC_{0\text{-}t}$（μg・h/mL）	65.53［15.8］	67.78［17.2］
C_{max}（μg/mL）	1.214［12.7］	1.184［13.8］
薬力学パラメータ		
PT		
PT_{max}（s）	21.88［26.9］	22.58［22.6］
$AUC_{0\text{-}168h}$（s・h）	2532［17.5］	2624［15.1］
INR		
INR_{max}	1.968［27.2］	2.031［22.8］
$AUC_{0\text{-}168h}$（h）	226.9［17.7］	235.2［15.3］

幾何平均値［CV（%）］

$AUC_{0\text{-}168h}$：投与後 168 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、PT_{max}：測定された最長プロトロンビン時間、INR_{max}：測定されたプロトロンビン時間国際標準比の最高値

⑤ バルプロ酸（外国人データ）[35)]

a) ラコサミドの薬物動態への影響

外国人健康成人男性 16 例をグループ 1 又は 2 に 8 例ずつ無作為に割り付け、すべての被験者にラコサミドを第 1～21 日目に 200mg を 1 日 2 回、第 22 日目（朝）に 1 日 1 回経口投与した。グループ 1 の被験者にはバルプロ酸を第 2～4 日目に 150mg を 1 日 2 回、第 5～13 日目に 300mg を 1 日 2 回、第 14 日目（朝）に 300mg を 1 日 1 回経口投与し、グループ 2 の被験者には第 10～12 日目に 150mg を 1 日 2 回、第 13～21 日目に 300mg を 1 日 2 回、第 22 日目（朝）に 300mg を 1 日 1 回経口投与し、薬物相互作用を検討した。ラコサミド（200mg/回、1 日 2 回）の定常状態において、UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）阻害薬であるバルプロ酸（300mg/回、1 日 2 回）を併用反復経口投与したとき、ラコサミドの定常状態の $AUC_{0\text{-}12h}$ 及び C_{max} の「ラコサミド＋バルプロ酸／ラコサミド」の幾何平均の比の 90%信頼区間は生物学的同等性の基準範囲内であり、バルプロ酸はラコサミドの定常状態の $AUC_{0\text{-}12h}$ 及び C_{max} に影響を及ぼさなかった。

ラコサミドの定常状態の薬物動態パラメータ（バルプロ酸併用有無別）

定常状態の 薬物動態パラメータ	ラコサミド（n=15）	ラコサミド＋バルプロ酸（n=16）
$AUC_{0\text{-}12h}$（μg・h/mL）	82.7±13.9	82.9±13.8
C_{max}（μg/mL）	9.5±1.3	9.7±1.2

平均値±標準偏差

b) バルプロ酸の薬物動態への影響

外国人健康成人男性 16 例をグループ 1 又は 2 に 8 例ずつ無作為に割り付け、すべての被験者にバルプロ酸を第 1～3 日目までに 150mg を 1 日 2 回、第 4～16 日目に 300mg を 1 日 2 回、17 日目（朝）に 300mg を 1 日 1 回経口投与した。グループ 1 の被験者にはラコサミドを第 11 日目（夕）に 100mg を 1 日 1 回、第 12 日目に 100mg を 1 日 2 回、第 13～16 日目に 200mg を 1 日 2 回、第 17 日目（朝）に 200mg を 1 日 1 回経口投与し、グループ 2 の被験者にはラコサミドを第 5 日目（夕）に 100mg を

1 日 1 回、第 6 日目に 100mg を 1 日 2 回、第 7～10 日目に 200mg を 1 日 2 回、第 11 日目（朝）に 200mg を 1 日 1 回経口投与し、薬物相互作用を検討した。バルプロ酸（300mg/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、バルプロ酸の定常状態の $AUC_{0\text{-}12h}$ 及び C_{max} の「バルプロ酸＋ラコサミド／バルプロ酸」の幾何平均の比の 90%信頼区間は生物学的同等性の基準範囲内であり、ラコサミドはバルプロ酸の定常状態の $AUC_{0\text{-}12h}$ 及び C_{max} に影響を及ぼさなかった。

バルプロ酸の定常状態の薬物動態パラメータ（ラコサミド併用有無別）

定常状態の 薬物動態パラメータ	バルプロ酸（n=16）	バルプロ酸＋ラコサミド（n=16）
$AUC_{0\text{-}12h}$（μg・h/mL）	433.4±84.0	448.9±88.9
C_{max}（μg/mL）	41.4±7.9	42.1±8.6

平均値±標準偏差

注）本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

⑥ ジゴキシン（外国人データ）[36)]

外国人健康成人男性 23 例を 2 期クロスオーバー法により 2 通りの投与順（A→B 又は B→A）になるように 10 例ずつ無作為に割り付けた（3 例中止）。すべての被験者にジゴキシン 0.25mg を第 1 日目は 1 日 3 回、第 2～21 日目までは 1 日 1 回経口投与した。この反復投与の期間中、投与法 A はラコサミド 200mg を 1 日 2 回 3.5 日間経口投与、投与法 B はプラセボを 1 日 2 回 3.5 日間経口投与とした。第 1 期では第 8～10 日目に 1 日 2 回、第 11 日目（朝）に 1 日 1 回経口投与、第 2 期では第 18～20 日目に 1 日 2 回、第 21 日目（朝）に 1 日 1 回経口投与し、薬物相互作用を検討した。第 12～17 日目までの 6 日間をラコサミドの休薬期間とした。P-糖蛋白質の基質であるジゴキシン（0.25mg/回、1 日 1 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、ジゴキシンの定常状態の $AUC_{0\text{-}24h}$ 及び C_{max} の「ジゴキシン＋ラコサミド／ジゴキシン」の幾何平均の比の 90%信頼区間は生物学的同等性の基準範囲内であり、ラコサミドはジゴキシンの定常状態の $AUC_{0\text{-}24h}$ 及び C_{max} に影響を及ぼさなかった。

ジゴキシンの定常状態の薬物動態パラメータ（ラコサミド併用有無別）

定常状態の 薬物動態パラメータ	ジゴキシン＋ラコサミド （n=20）	ジゴキシン＋プラセボ （n=20）
$AUC_{0\text{-}24h}$（ng・h/mL）	11.96［18.1］	11.68［22.2］
C_{max}（ng/mL）	1.12［14.8］	1.07［23.8］

幾何平均値［CV（%）］

$AUC_{0\text{-}24h}$：投与後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

注）本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

⑦ メトホルミン（外国人データ）[37)]

外国人健康成人男性 16 例をグループ 1 及び 2 に各 8 例無作為に割り付けた。グループ 1 の被験者にはラコサミド 200mg を第 1 日目に単回経口投与、第 3～9 日目に 1 日 2 回反復経口投与、第 10 日目（朝）

に1日1回経口投与した。また、メトホルミン500mgを第7～13日目に1日3回反復経口投与、第14日目（朝）に1日1回経口投与した。グループ2の被験者にはメトホルミン500mgを第1日目に単回経口投与、第3～9日目に1日3回反復経口投与、第10日目（朝）に1日1回経口投与した。また、ラコサミド200mgを第7～13日目に1日2回反復経口投与、第14日目（朝）に1日1回経口投与した。ラコサミド(200mg/回、1日2回)の定常状態において、有機カチオントランスポーター2(OCT2)の基質であるメトホルミン（500mg/回、1日3回）を併用反復経口投与したとき、ラコサミドの定常状態の $AUC_{0\text{-}12h}$ 及び C_{max} の「ラコサミド＋メトホルミン／メトホルミン」の幾何平均の比の90%信頼区間は生物学的同等性の基準範囲内であり、メトホルミンはラコサミドの定常状態の $AUC_{0\text{-}12h}$ 及び C_{max} に影響を及ぼさなかった。

メトホルミン（500mg/回、1日3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、メトホルミンの定常状態の $AUC_{0\text{-}6h}$ 及び C_{max} の「メトホルミン＋ラコサミド／メトホルミン」の幾何平均の比の90%信頼区間は生物学的同等性の基準範囲内であり、ラコサミドはメトホルミンの定常状態の $AUC_{0\text{-}6h}$ 及び C_{max} に影響を及ぼさなかった。

ラコサミド及びメトホルミンの定常状態の薬物動態パラメータ（ラコサミド併用有無別）

定常状態の薬物動態パラメータ	ラコサミド		メトホルミン	
	単独（n=8）	＋メトホルミン（n=8）	単独（n=8）	＋ラコサミド（n=8）
$AUC_{0\text{-}12h}$ or $AUC_{0\text{-}6h}$（μg・h/L）	76.69［20.81］	81.41［18.97］	4090［22.18］	4163［20.16］
C_{max}（μg/L）	9.217［17.40］	9.965［14.12］	907.3［26.59］	920.7［22.02］

幾何平均値［CV（%）］

$AUC_{0\text{-}12h}$ or $AUC_{0\text{-}6h}$：投与後12時間あるいは6時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

注）本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

⑧ 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）（外国人データ）[38)]

外国人健康成人女性40例を組み入れた（9例中止）。治験薬非投与のサイクル1（第1～28日）に続き、サイクル2（第1～28日）及び3（第1～22日）では第1～21日目に経口避妊薬（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）※を1日1回反復投与した。サイクル3では、第3～11日目にラコサミド200mgを1日2回併用反復経口投与、第12日目にラコサミド200mgを1回経口投与した。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、1日1回）の21日間反復経口投与において、ラコサミド（200mg、1日2回）を併用反復経口投与したとき、ラコサミドは血清中プロゲステロン濃度を指標とする排卵抑制作用（血清中プロゲステロン濃度が5.1nmol/L未満であること）に影響を及ぼさず、エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの定常状態の $AUC_{0\text{-}24h}$ の「経口避妊薬＋ラコサミド／経口避妊薬」の幾何平均の比の90%信頼区間は生物学的同等性の基準範囲内であり、ラコサミド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定常状態の $AUC_{0\text{-}24h}$ に影響を及ぼさなかった。

※国内未承認

サイクルごとのプロゲステロン濃度（nmol/L）

	サイクル 1（第 21 日目）（n=31）	サイクル 2（第 21 日目）（経口避妊薬、n=31）	サイクル 3（第 21 日目）（経口避妊薬＋ラコサミド、n=31）	サイクル 2 とサイクル 3 の差
平均値±標準偏差	35.81±13.09	0.93±0.58	1.14±0.35	0.21±0.68
90%信頼区間	31.00－40.60	0.71－1.14	0.93－1.13	0.00－0.41
最小値	5.5	0.2	0.2	－1.3
最大値	57.0	2.3	2.3	1.6
中央値	38.78	0.92	1.18	0.13

エストラジオール及びレボノルゲストレルの定常状態の薬物動態パラメータ（ラコサミド併用有無別）

定常状態の薬物動態パラメータ	サイクル 2（経口避妊薬、n=36）[a)]	サイクル 3（経口避妊薬＋ラコサミド、n=31）
エチニルエストラジオール		
$AUC_{0\text{-}24h}$（pg・h/mL）	1067±404	1173±330
C_{max}（pg/mL）	116.9±48.8	135.7±28.6
レボノルゲストレル		
$AUC_{0\text{-}24h}$（ng・h/mL）	74.2±21.4	80.9±18.5
C_{max}（ng/mL）	6.7±1.9	7.4±1.5

平均値±標準偏差

a) 薬物動態解析対象 36 例

注）本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

3) レトロスペクティブ解析

① 母集団薬物動態解析 [10,39)]

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（「**Ⅶ.3.(2)パラメータ変動要因**」参照）。

② 抗てんかん薬（外国人データ）

成人てんかん患者を対象としたプラセボ対照試験において、ラコサミドと抗てんかん薬（レベチラセタム、カルバマゼピン、カルバマゼピンエポキシド、ラモトリギン、トピラマート、オクスカルバゼピンの代謝物であるモノヒドロキシ体、フェニトイン、バルプロ酸、フェノバルビタール、ガバペンチン、クロナゼパム、ゾニサミド）の血漿中濃度により、ラコサミドとこれら抗てんかん薬の薬物相互作用を評価した。その結果、ラコサミドは他の併用薬の定常状態の血漿中濃度に影響を及ぼさなかった。

③ PR 間隔の延長

成人てんかん患者を対象とした日中共同第Ⅲ相試験及び外国で実施したプラセボ対照試験の部分集団解析において、ラコサミドと PR 間隔の延長を起こすおそれのある抗てんかん薬（カルバマゼピン又はラモトリギン）の併用投与による PR 間隔の更なる延長は認められなかった。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

薬物動態の解析：ノンコンパートメントモデル

(2)吸収速度定数

ka（hr^{-1}）＝1.74（母集団薬物動態解析による推定値）

(3)消失速度定数

ke（hr^{-1}）＝0.0562（ラコサミド 200mg 単回経口投与時）

(4)クリアランス

成人 [40]：日本人健康成人 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、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、みかけの全身クリアランス（CL/F）は 1.84L/h であった。

注）本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

小児 [10]：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った。その結果、抗てんかん薬との併用効果がない時のラコサミドの CL/F は以下の式で推定された。

$$\mathrm{CL/F} = 2.49 \cdot \left(\frac{BW}{70}\right)^{0.75} \cdot \left(\frac{Age}{10}\right)^{-0.121}$$

CL/F は、体重（BW）及び年齢（Age）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。

(5)分布容積

成人 [40]：日本人健康成人 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、みかけの分布容積（Vd/F）は 32.8L であった。

小児 [10]：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った。その結果、Vd/F は以下の式で 0.71L/kg と推定された。

$$\mathrm{Vd/F} = 49.7 \cdot \left(\frac{BW}{70}\right)^{1}$$

小児におけるラコサミドの Vd/F は 0.71L/kg と推定され、成人（0.6L/kg）と同程度であった。

注 1）本剤は 4 歳以上の小児に対して適用を有している。

(6)その他

該当しない

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1)解析方法

母集団薬物動態解析：1 次吸収過程及び 1 次消失過程を有する 1-コンパートメントモデル

(2)パラメータ変動要因

成人：第Ⅲ相試験（EP0008 試験、SP754 試験及び SP755 試験）においてアジア人（日本人、中国人）及び非アジア人（白人、黒人、ヒスパニック系、その他）の部分発作を有する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（906 例の患者からの 4272 点、EP0008 試験から 1903 点、SP754 試験及び SP755 試験から 2369 点）を用い、母集団薬物動態解析を実施した。

ラコサミドの CL/F 及びみかけの分布容積（Vd/F）に対する体重の影響を組み込んだ。共変量として年齢、性別、人種、地域、ベースライン時のクレアチニンクリアランス及び併用抗てんかん薬の影響を検討した。併用抗てんかん薬については、CYP 酵素に対する作用に基づき、酵素に対して影響を及ぼさない薬剤（ガバペンチン、クロナゼパム、ゾニサミド、ラモトリギン、レベチラセタム等）、酵素を誘導する薬剤（カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール等）及び酵素を阻害する薬剤（トピラマート、バルプロ酸製剤、オクスカルバゼピン等）に分類した。酵素を誘導する薬剤と阻害する薬剤を併用した場合は、別のカテゴリーに分類した。

共変量の検討から、CYP 誘導作用を有する抗てんかん薬（カルバマゼピン、フェニトイン又はフェノバルビタール）を少なくとも 1 剤併用した患者のラコサミドの CL/F は、非併用の患者に比べて 34%高く（定常状態の AUC は 25%低く）、アジア人（日本人、中国人）のラコサミドの CL/F は非アジア人（白人、黒人、ヒスパニック系、その他）に比べて 17%低い（定常状態の AUC は 21%高い）と推定された。

小児[10)]：非盲検 3 試験（SP847 試験、SP1047 試験、SP848 試験）及び二重盲検 1 試験（SP0969 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データ（SP847 試験から 312 点、SP1047 試験から 90 点、SP848 試験から 933 点、SP0969 試験から 356 点）を用いて母集団薬物動態解析を実施した。

体重を共変量として組み入れた平均構造モデルを用い、CL/F に関連する共変量を更に組み入れられる可能性を検討した。年齢、性別、推定糸球体濾過速度、人種（アジア人、黒人、白人、その他）、民族（日本人、日本人以外のアジア人、その他）、カルバマゼピンの併用、バルプロ酸の併用、フェニトインの併用、フェノバルビタールの併用、及び肝酵素誘導薬（カルバマゼピン、フェノバルビタール又はフェニトイン）の併用、並びに腎機能及び代謝能（CYP3A4）の成熟度を共変量として評価した。

その結果、バルプロ酸の併用投与によってラコサミドの CL/F は 12%減少して AUC は 14%増加し、肝酵素誘導薬との併用によってラコサミドの CL/F は 21%増加して AUC は 17%減少すると推定された。

ラコサミドの CL/F に対する人種、民族、性別、推定糸球体濾過速度、並びに腎機能及び代謝能（CYP3A4）の成熟度の影響は認められなかったが、年齢の影響が認められた。

強直間代発作を有するてんかん患者：SP0982 試験の強直間代発作を有するてんかん患者の 98 例 159 点の血漿中ラコサミド濃度データを、8 試験（EP0008 試験、SP754 試験、SP755 試験、SP847 試験、SP1047 試験、SP848 試験、SP0969 試験及び SP0966 試験）から得られた血漿中ラコサミド濃度データと併合し、既存の母集団薬物動態モデルを更新した。

共変量の検討から、強直間代発作を有するてんかん患者と部分発作を有するてんかん患者との間でラコサミドのクリアランスに差は認められなかった。

注 1）本剤は 4 歳以上の小児に対して適用を有している。

4. 吸　収

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 $AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} は同程度（幾何平均の比の 90%信頼区間は、いずれも生物学的同等性の基準［80～

125%］の範囲内）であった[40]。ラコサミドは経口投与後速やかに完全に吸収され、初回通過効果はごくわずかであり、ラコサミド経口投与時の絶対バイオアベイラビリティはほぼ100%であった[40]。

＜参考：外国人データ＞

白人健康成人男性を対象としたマスバランス試験では、5例に[^{14}C]-ラコサミド100mg（40μCi）を経口投与したとき、投与した放射能の94%が尿中から回収され、[^{14}C]-ラコサミドはほぼ完全に吸収された[41]。

注）本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

5. 分　布

(1)血液－脳関門通過性（ラットにおける脳への移行性）

雄SD（Sprague-Dawley）ラットに[^{14}C]-ラコサミド10mg/kg（5MBq/kg）を単回経口投与し、1.5、6及び24時間の脳内の放射能分布を測定したところ、脳の部位による放射能の分布差はほとんどなかった。脳中の放射能濃度は、全ての測定時点において血漿中濃度より低く、脳全体として投与後1.5、6及び24時間の平均値はそれぞれ3.10、1.38及び0.26μg eq/gであり、血漿中濃度はそれぞれ6.89、3.51及び0.38μg eq/gであった。

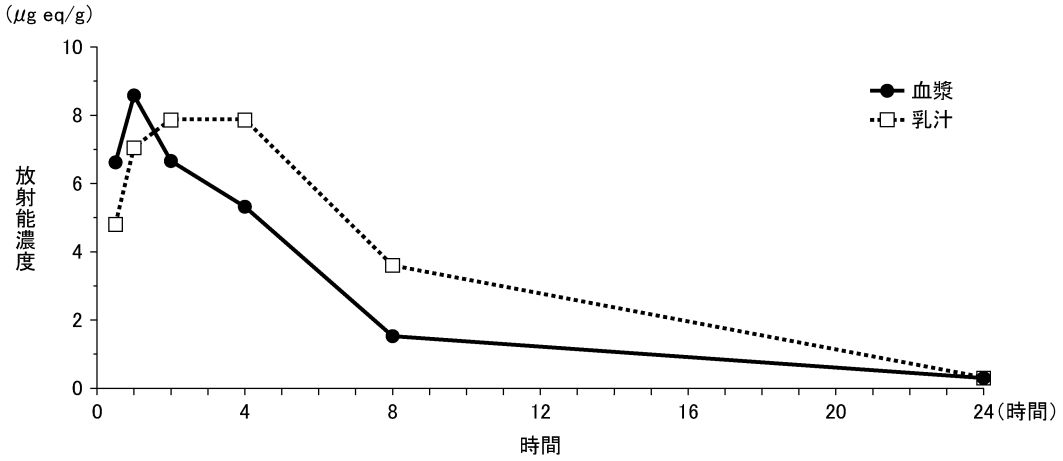
(2)血液－胎盤関門通過性（ラットにおける胎盤通過性）

妊娠18日目又は分娩後10日の妊娠ラット又は親ラットに[^{14}C]-ラコサミド10mg/kg（6.5MBq/kg）を単回経口投与し、ラット及び哺育児の組織分布を定量的全身オートラジオグラフィーにより測定した。放射能は母体の組織に広く分布した。全ての組織で、最初の測定時点である投与後4時間に最高濃度を示した後、放射能濃度はゆっくりと減少し、投与後24時間においても全ての組織で定量可能な放射能が検出された。胎児組織中放射能濃度は対応する母体の組織中濃度と同程度であり、[^{14}C]-ラコサミドに由来する放射能が容易に胎盤関門を通過することが明らかとなった。

(3)乳汁への移行性（ラットにおける乳汁中排泄）

分娩後10日の雌SDラットに[^{14}C]-ラコサミド10mg/kg（6.5MBq/kg）を単回経口投与すると、放射能が乳汁中に排泄された。血漿では、放射能濃度は投与後1時間に最高濃度8.6μgeq/gに達した後、最終の測定時間である24時間後には0.34μgeq/gまで低下した。乳汁中濃度は、投与後2時間に最高濃度7.9μgeq/gに達した後、24時間後には0.31μgeq/gまで低下した。平均乳汁／血漿比は、投与後30分の0.7から8時間後の2.5まで増加し、その後24時間には0.9に減少した。

[^{14}C]-ラコサミドの単回経口投与後の放射能濃度－時間推移（ラット）



平均値、n=3

(4)髄液への移行性

該当資料なし

「Ⅶ.5.(1)血液－脳関門通過性」参照

(5)その他の組織への移行性（マウス、ラット及びイヌにおけるその他の組織への移行性）

マウス、ラット及びイヌに[^{14}C]-ラコサミドを単回経口投与したとき、放射能は組織全体に速やかに、広範に分布し、特に肝臓及び腎臓等、代謝又は排泄に関わる臓器中濃度が最も高かった。それ以外の組織では、マウスの涙腺及び歯髄、ラットの骨膜、食道壁、歯根膜、精嚢及び凝固腺、イヌの精巣上体でも組織内濃度が高かったが、毒性試験において関連する有害な影響は認められなかった。

(6)血漿蛋白結合率

1) *ex vivo*

各被験者当たりラコサミド 50、100、150 及び 300mg を静脈内投与した被験者の血液を用い、選択的な限外濾過法により *ex vivo* におけるヒト血漿蛋白結合率を検討したところ、血漿中ラコサミド濃度 0.7～5.5μg/mL において、血漿蛋白結合率は 15%未満であったことから、ラコサミドの血漿蛋白結合率は低いことを確認した。

2) *in vitro*

ヒト血漿を用い、[^{14}C]-ラコサミドの血漿蛋白結合率を[^{14}C]-ラコサミド 1.5～60μg/mL の濃度範囲で平衡透析法によりで測定したところ、[^{14}C]-ラコサミドの血漿蛋白結合率の全体平均値は 6.1%であった。[^{14}C]-ラコサミドの血球分配率の平均値は 54%であり、対応する血中－血漿中濃度比は 0.98 であった。本検討で、濃度依存性の傾向は認められなかった。

6. 代　謝

(1)代謝部位及び代謝経路

主として肝臓と考えられる。主要代謝物である O-脱メチル体（SPM12809）は、投与量の約 30%が尿中に排泄される。臨床では、ラコサミドの O-脱メチル化には主に CYP2C19 が寄与し、CYP2C9 及び CYP3A4 についても寄与すると考えられる。その他の代謝経路に寄与する代謝酵素は同定されていない。

1) 健康成人（外国人データ）[41)]

白人健康成人男性を対象としたマスバランス試験では、[^{14}C]-ラコサミド 100mg（40μCi）の経口投与後の血漿中に、ラコサミド（血漿中総放射能の約 70%）、主要代謝物 O-脱メチル体（血漿中総放射能の約 2%）及び微量の極性画分が検出された。[^{14}C]-ラコサミド 100mg（40μCi）の静脈内投与では、血漿中にはラコサミドしか検出されなかった。

経口投与及び静脈内投与のいずれも、主要な尿中排泄物はラコサミド（投与量の約 30～40%）、O-脱メチル体（投与量の約 30%）及び極性画分（投与量の約 20%）であった。尿中には、その他の微量代謝物（ラコサミドのp-ヒドロキシ体、O-脱メチル-p-ヒドロキシ体、O-脱メチル-m-ヒドロキシ体及び脱アセチル体）についても、それぞれ投与量の 0.5～2%が検出された。また、SP619 試験では脱アセチル体（SPM6912）の N-カルバモイル-O-ß-D-グルクロニドが同定された。尿検体について立体特異分析を行った結果、ラコサミドのエナンチオマー間の相互変換は生じないことが示された。

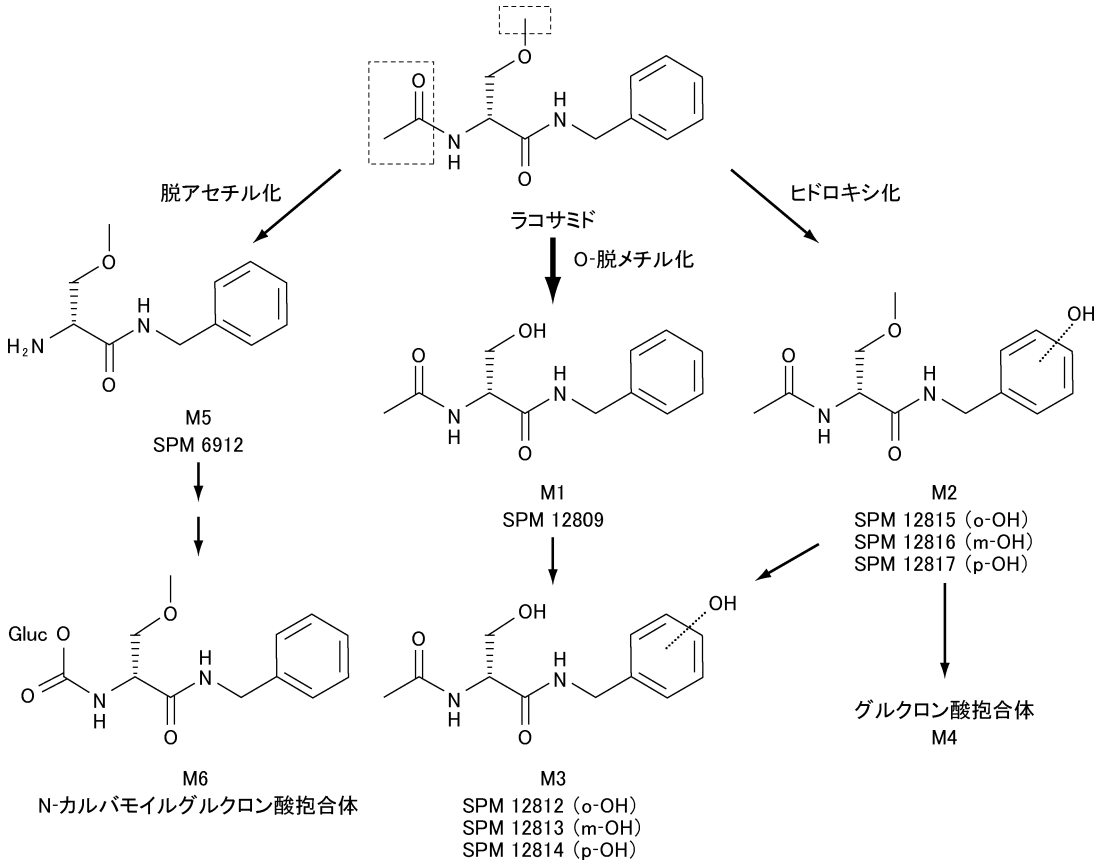
ラコサミドの反復経口投与時の血漿中における O-脱メチル体の存在比は、未変化体の約 10～15%であった。肝機能低下者を対象とした試験において、肝臓がラコサミドの代謝に関与することが示唆された。CYP2C19 の PM 及び EM を対象とした試験では PM で血漿中 O-脱メチル体濃度が低下したこと、並びに CYP2C19 の基質薬及び阻害薬であるオメプラゾールとの臨床薬物相互作用試験では CYP2C19 阻害薬併用時に血漿中 O-脱メチル体濃度が低下したことから、O-脱メチル体の生成には CYP2C19 が関与することが示唆された。

2) *in vitro* のデータ

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。ラコサミドの代謝に関与する他の代謝酵素は同定されていない。

3) ラコサミドの推定代謝経路（ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ）[41]

ラコサミドの推定代謝経路



(2)代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

1) ヒト肝ミクロソームを用いた検討

肝ミクロソームを用いてラコサミドの *in vitro* 代謝を検討したところ、ヒト肝ミクロソームではラコサミドの代謝は認められなかった。

2) ヒト肝細胞を用いた検討

ヒト肝細胞を用いて[^{14}C]-ラコサミドの代謝を検討したところ、ヒト肝細胞の代謝活性は低かった。

ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験で、2 種類の主要代謝物［O-脱メチル体（SPM12809）及び脱アセチル体（SPM6912）］ならびに微量の極性画分が検出された。

3) ヒト肝及び腎ミクロソーム、ヒト血漿、並びに組換え CYP2C19 を用いた検討

ヒト肝及び腎ミクロソーム、ヒト血漿、並びに組換え CYP2C19 を用いて、[^{14}C]-ラコサミドの代謝を検討したところ、いずれの *in vitro* モデルも代謝を受けた[^{14}C]-ラコサミドは 10%未満であった。組換え CYP2C19 を用いた結果から、CYP2C19 はラコサミドの代謝に寄与することが示された。

4) ヒト肝ミクロソーム及び組換えヒト CYP 分子種に対する特定の阻害薬を用いた検討

ヒト肝ミクロソーム及び組換えヒト CYP 分子種に対する特定の阻害薬を用いて、ラコサミドの *in vitro* 代謝に寄与する CYP 分子種を検討したところ、O-脱メチル体の生成に関与する主要な CYP 分子種は、CYP2C9、2C19 及び 3A4 であった。

5) 代謝酵素阻害作用（*in vitro*）

ヒト肝細胞を用い、ヒト肝 CYP 酵素 CYP1A2、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4 に対するラコサミド 100μmol/L（25μg/mL）及び主代謝物（O-脱メチル体）の阻害効果を評価したところ、ラコサミドは CYP2C19 を阻害したが、その他のヒト肝細胞の CYP 分子種活性は阻害しなかった。主代謝物（O-脱メチル体）は CYP2A6、2B6、2C8 及び 2E1 に対する阻害作用は示さなかった。

CYP2C19、3A4、3A5、2C9 及び 1A1 に対する I/Ki 比は 0.032～0.001 の範囲内であったことから※、ラコサミドが CYP2C19、3A4、3A5、2C9 又は 1A1 の基質となる薬物と併用された場合に、*in vivo* での薬物相互作用の発生する可能性は低いと考えられる。

※「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）」（平成 26 年 7 月 8 日厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）では、可逆的阻害の場合、阻害定数（Ki）に対する阻害剤の最高治療濃度（I）の比が 0.1 以下であれば、酵素阻害が関与するリスクは低く、臨床薬物相互作用試験の実施は不要とされている。

6) 代謝酵素誘導作用（*in vitro*）

CYP1A2 及び 3A4 に対するラコサミドの誘導作用についてヒト肝細胞を用い、ラコサミド濃度 50 及び 500μmol/L（それぞれ 12.5 及び 125μg/mL）で評価したところ、ラコサミドは両濃度共に CYP1A2 を誘導しなかった。ラコサミドは低濃度では CYP3A4 を誘導しなかった。

(3)初回通過効果の有無及びその割合

「Ⅶ.4.吸収」参照

(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率（外国人データ）[41)]

健康成人にラコサミドを反復経口投与した時の血漿中における O-脱メチル体の存在比は、未変化体の約 10～15%であった。ヒトの全身循環血中で検出可能なラコサミドの唯一の主要代謝物である O-脱メチル体に、薬理学的活性はない。

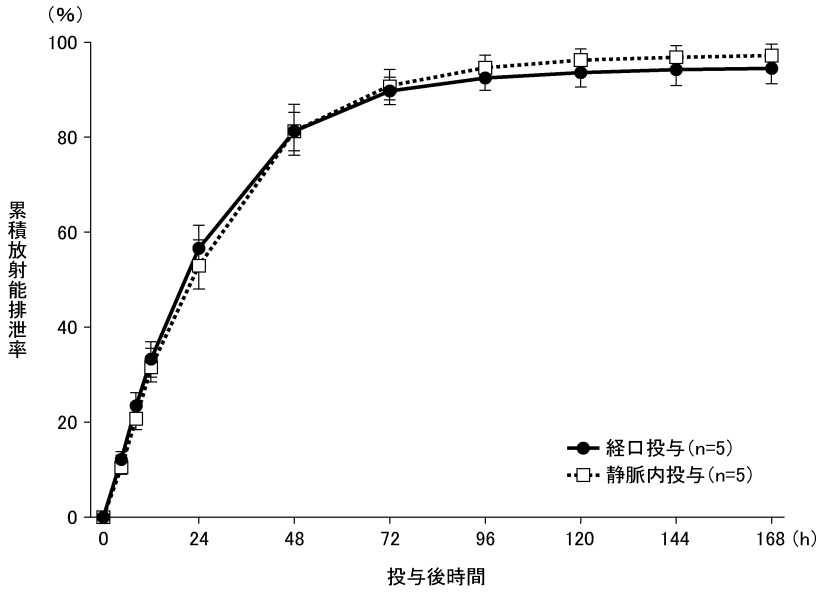
7. 排　泄

尿中にラコサミドの未変化体として投与量の約 30～40%、代謝物として投与量の約 60%が排泄される。糞中への排泄はわずかである。

(1)健康成人、外国人データ（経口及び点滴静注）[41)]

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

尿中への累積排泄率



平均値±標準偏差

累積放射能排泄率（投与量に対する割合）

時　間	経口投与		静脈内投与	
	尿（%）	糞（%）	尿（%）	糞（%）
0-4 時間	12.06	－	10.13	－
0-8 時間	23.46	－	20.26	－
0-12 時間	33.10	－	31.84	－
0-24 時間	56.69	0.15	52.92	0.05
0-48 時間	81.03	0.26	81.34	0.15
0-72 時間	89.46	0.31	90.74	0.23
0-96 時間	92.28	0.35	94.39	0.28
0-120 時間	93.43	0.37	95.87	0.30
0-144 時間	93.45	0.38	96.51	0.30
0-168 時間	94.19	0.38	96.82	0.30

平均値

尿中代謝物の投与量に占める割合（%）

	静脈内投与 (n=5)	経口投与 (n=5)
ラコサミド	37.6±5.5	33.6±5.6
O-脱メチル体	28.3±3.5	28.3±8.3
極性画分	19.2±2.5	17.2±3.7

平均値±標準偏差

(2)健康成人、外国人データ（経口投与）[41)]

外国人健康成人（5 例）に[^{14}C]-ラコサミド 100mg を単回経口投与したとき、放射能の約 58%が投与後 24 時間以内に回収された。

8. トランスポーターに関する情報

in vitro 試験より、Caco-2 細胞単層膜におけるラコサミドの透過性、P-糖蛋白（PGP）の関与、及びジゴキシンの輸送に対する影響を検討したところ、ラコサミドは PGP の基質ではないことが示唆された。*in vitro* 試験において Caco-2 細胞単層膜におけるジゴキシンの輸送に影響を与えなかった。しかし、ラコサミドはヒト MDR1（PGP）遺伝子を導入した形質転換細胞において、ヒト PGP の基質となることが示唆された[42]。Caco-2 細胞単層膜におけるラコサミドの良好な膜透過性から、ラコサミドの膜透過には受動拡散が大きく関与し、PGP による能動輸送の影響は低いことが示唆された。

9. 透析等による除去率

末期腎機能低下者では、ラコサミド及び O-脱メチル体の $AUC_{0\text{-}t}$ は 4 時間の血液透析により 50%低下したことから、ラコサミド及び O-脱メチル体はいずれも透析により除去することが可能である（「**Ⅶ.10.(3) 血液透析を受けている末期腎機能障害患者の血漿中濃度（外国人データ）**」参照）。

10.特定の背景を有する患者

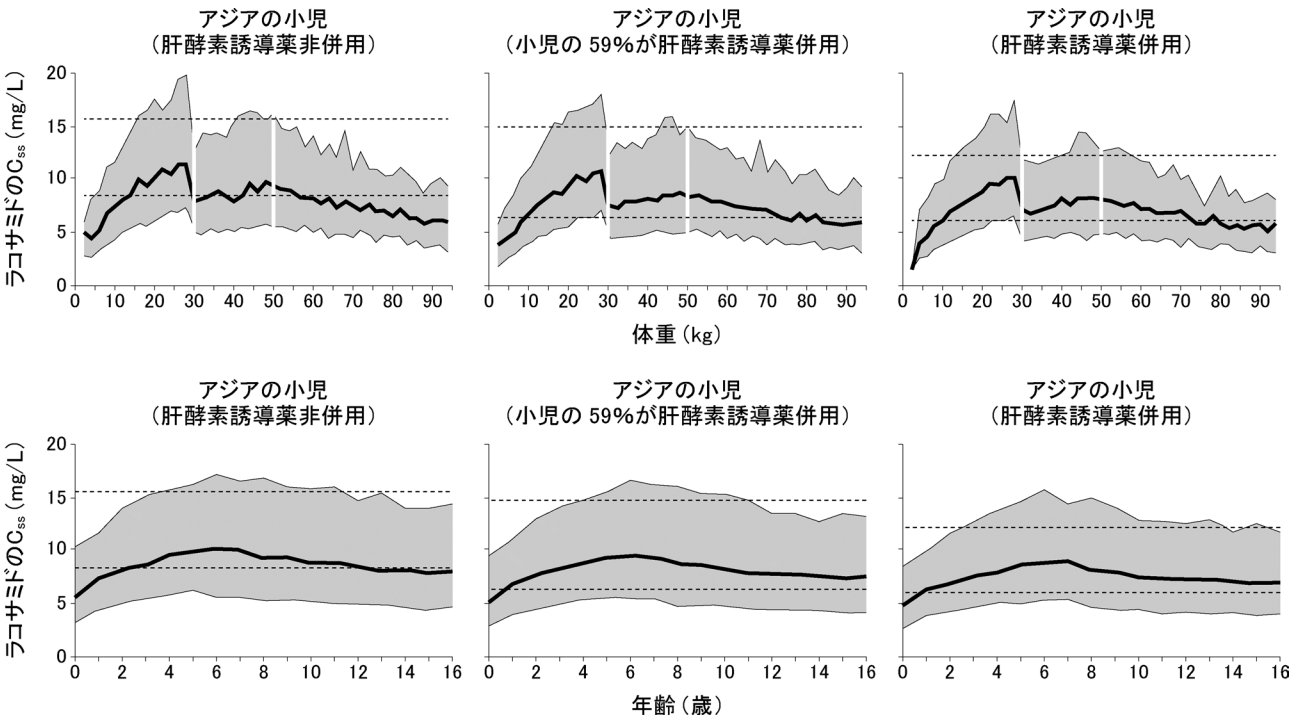
(1)小児[10]

非盲検 3 試験（SP847 試験、SP1047 試験、SP848 試験）及び二重盲検 1 試験（SP0969 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実施した。

承認された用法及び用量での小児てんかん患者におけるラコサミドの定常状態の平均血漿中濃度（C_{ss}）のシミュレーションを実施し、アジアの成人てんかん患者における C_{ss} のシミュレーション結果と比較した。なお、ラコサミド単剤療法を想定した全患者が肝酵素誘導薬の非併用、ラコサミド併用療法を想定した患者の 51%が肝酵素誘導薬の併用、全患者が肝酵素誘導薬の併用の場合についてシミュレーションを行った。

肝酵素誘導薬の非併用、患者の 59%が肝酵素誘導薬の併用、肝酵素誘導薬の併用のいずれの場合においても、4 歳以上の小児の最高用量（体重 30kg 未満では 12mg/kg/日、体重 30～50kg 未満では 8mg/kg/日、体重 50kg 以上では 400mg/日）における C_{ss} の中央値は、アジアの成人の最高用量（400mg/日）の C_{ss} の範囲に含まれた。

小児の体重及び年齢ごとにシミュレーションした定常状態の平均血漿中濃度及びアジアの成人にラコサミド400mg/日投与でシミュレーションした定常状態の平均血漿中濃度



C_{ss}：定常状態の平均血漿中濃度

ラコサミド単剤療法を想定した肝酵素誘導薬を非併用時（左）、ラコサミド併用療法を想定した小児の 59%が肝酵素誘導薬を併用時（中央）、肝酵素誘導薬を併用時（右）のアジアの小児てんかん患者の C_{ss} を、体重（上）及び年齢（下）ごとにシミュレーションした。体重 30kg 未満の被験者では 12mg/kg/日、体重 30～50kg 未満の被験者では 8mg/kg/日、体重 50kg 以上の被験者では 400mg/日とした。

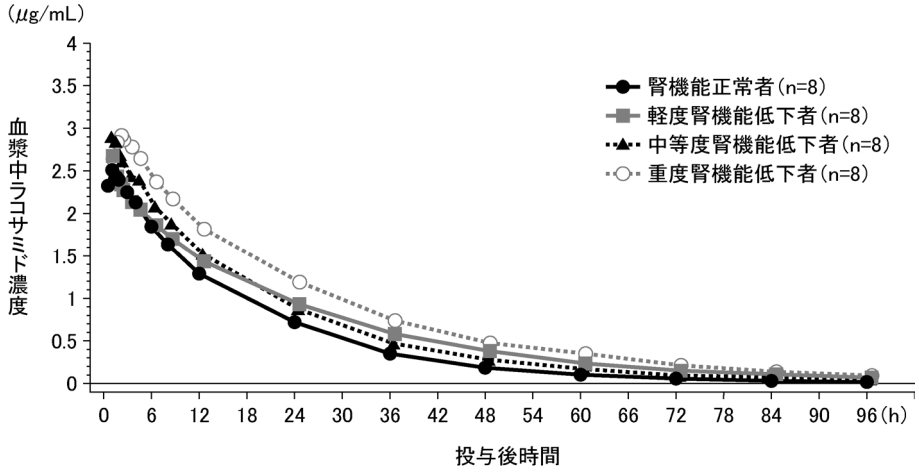
実線は C_{ss} の中央値を、網掛けは 90%推測区間を示す。破線はラコサミド 400mg/日を投与したアジアの成人の 90%推測区間を示す。

注 1）本剤は 4 歳以上の小児に対して適用を有している。

(2)腎機能障害患者の血漿中濃度（外国人データ）[11,43]

腎機能の程度（クレアチニンクリアランス：CL_{CR}）の異なる成人被験者 32 例にラコサミド 100mg を単回経口投与したとき、$AUC_{0\text{-}t}$ は腎機能正常者（CL_{CR}：≥80mL/min）と比較して、軽度低下者（CL_{CR}：50～＜80mL/min）では 27%、中等度低下者（CL_{CR}：30～＜50mL/min）で 22%、重度低下者（CL_{CR}：＜30mL/min）で 59%高く、C_{max} は軽度から重度の腎機能低下者で 10～14%高かった。軽度から重度の腎機能低下者における O-脱メチル体の $AUC_{0\text{-}t}$ は腎機能正常者の 1.5～4.6 倍であった。

CLCR 値別の血漿中濃度推移



平均値

CLCR 値別の薬物動態パラメータ

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

幾何平均値［CV（%）］、$AUC_{0\text{-}t}$ は 0～96 時間値、t_{max} は中央値（範囲）、a) n=7
CL_{CR}：クレアチニンクリアランス、CL_R：腎クリアランス

注）本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

(3)血液透析を受けている末期腎機能障害患者の血漿中濃度（外国人データ）[11,43]

血液透析を受けている末期腎機能障害の成人被験者 8 例に対し、非透析時及び透析開始 2.5 時間前にラコサミド 100mg を単回経口投与したとき、非透析時に比べ 4 時間の透析実施時ではラコサミドの $AUC_{0\text{-}t}$ の幾何平均値は 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、透析クリアランスの幾何平均値はラコサミド 140mL/min（8.40L/h）、O-脱メチル体 149mL/min（8.94L/h）であった。

血液透析を受けている末期腎機能障害患者の薬物動態パラメータ

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

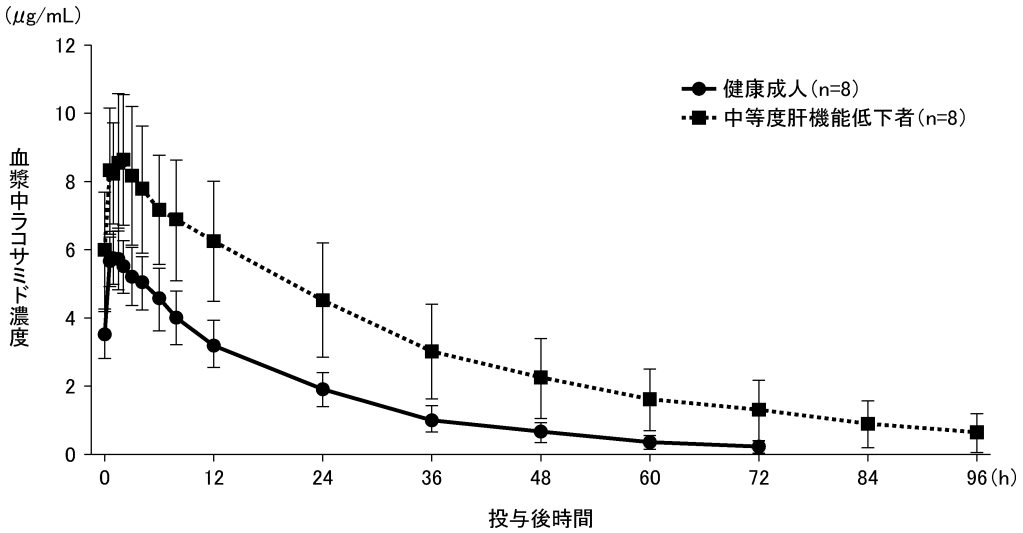
幾何平均値［CV（%）］、$AUC_{0\text{-}t}$ は 0～24 時間値、t_{max} は中央値（範囲）

注）本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

(4)肝機能障害患者における薬物動態（外国人データ）[12)]

白人健康成人及び中等度肝機能低下者（Child-Pugh 分類 B）の 8 例ずつにラコサミド 100mg/回を 1 日 2 回 5 日間反復経口投与したとき、健康成人に比べてラコサミドの定常状態の $AUC_{0\text{-}12h}$ 及び C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 61%及び 50%高かった。また、体重で基準化した定常状態の $AUC_{0\text{-}12h}$ 及び C_{max} の幾何平均値それぞれ 47%及び 37%高かった。肝機能低下者では、$t_{1/2}$ の中央値が延長した。肝機能低下者での O-脱メチル体の定常状態の $AUC_{0\text{-}12h}$ 及び C_{max} の幾何平均値は、健康成人に比べて約 40%低かった。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。

健康成人及び肝機能障害患者の定常状態（5 日目）以降の血漿中濃度推移



平均値±標準偏差

健康成人及び肝機能障害患者の定常状態下の薬物動態パラメータ

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

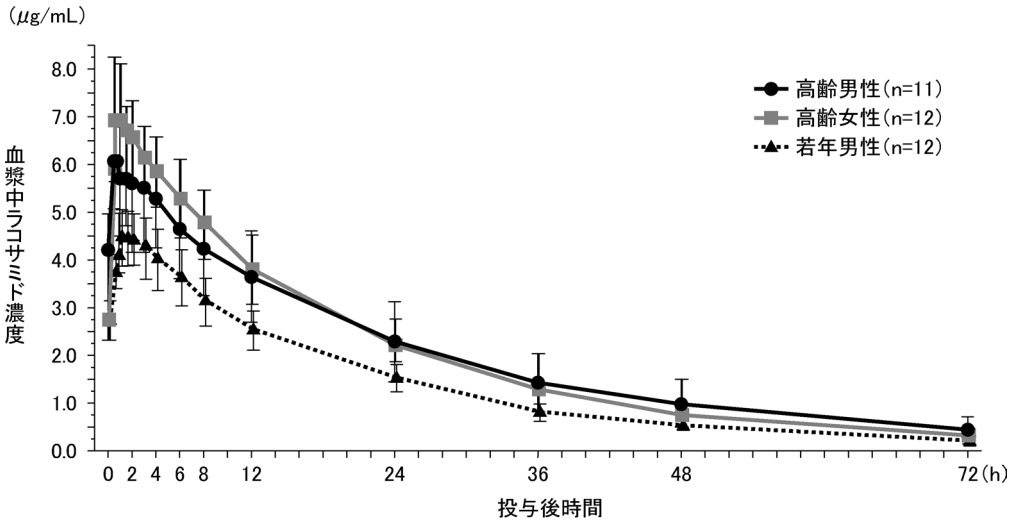
幾何平均値［CV（%）］、t_{max}は中央値（範囲）

注）本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

(5)高齢者の反復投与時血漿中濃度（外国人データ）[44,45]

65 歳以上の白人健康高齢男性 12 例（1 例中止）及び高齢女性 12 例、並びに 18 歳以上 45 歳以下の成人男性 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。成人男性と比較して、高齢男性及び女性においてラコサミド反復投与後の定常状態の $AUC_{0\text{-}12h}$ の幾何平均値はそれぞれ 33%及び 50%高く、C_{max} の幾何平均値それぞれ 29%及び 53%高かった。また、体重で基準化した定常状態の $AUC_{0\text{-}12h}$ の幾何平均値は高齢男性及び高齢女性においてそれぞれ 26%及び 23%高く、C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 22%及び 25%高かった。

高齢者の血漿中濃度推移



平均値±標準偏差

高齢者の定常状態の薬物動態パラメータ

定常状態の 薬物動態パラメータ	高齢男性 （n=11）	高齢女性 （n=12）	若年男性 （n=12）
$AUC_{0\text{-}12h}$（μg・h/mL）	54.7［23］	61.9［14］	41.2［14］
C_{max}（μg/mL）	6.20［20］	7.36［12］	4.82［10］
t_{max}（h）	0.5（0.5－2.0）	0.75（0.5－2.0）	1.0（0.5－3.0）
$t_{1/2}$（h）	16.7［22］	13.8［22］	14.2［11］

幾何平均値［CV（%）］、t_{max}は中央値（範囲）

注）本剤の承認された用法及び用量は「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。」である。

11.その他

該当しない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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］

解説：

2.1 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者に、本剤を投与した場合、再び過敏症状が発現する可能性が高いと考えられるので、本剤の有効成分及び添加物に対し過敏症の既往歴のある患者には、本剤の投与を避けること。

なお、有効成分ラコサミド以外の本剤の添加物については、「**Ⅳ.2.製剤の組成**」を参照のこと。

2.2 臨床試験において重度肝機能障害のある患者での使用経験はなく、肝機能障害患者における薬物動態試験（SP642 試験）[12] の結果から、肝機能障害を有する患者では本剤の血漿中未変化体の AUC が増加する可能性があることから設定した。重度の肝機能障害の患者には、本剤の投与を避けること（「**Ⅷ.6.(3)肝機能障害患者**」及び「**Ⅶ.10.(4)肝機能障害患者における薬物動態（外国人データ）**」参照）。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「**Ⅴ.4.用法及び用量に関連する注意**」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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。自動車の運転等危険を伴う機械操作の適否は、関連学会の留意事項 [46]を十分理解の上、医師が慎重に判断し、危険を伴う機械操作を行う場合には十分な注意が必要であることを適切に患者に指導すること。また、眠気等があらわれた場合には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事しないよう、患者に指導すること。

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

注意深く観察すること。［9.1.1、10.2、11.1.1 参照］

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

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

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

解説：

8.1 本剤を減量又は中止する際には、過敏症の発現等で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 1 週間以上かけて徐々に減量するなど、慎重な対応を行うこと。

8.2 一般社団法人 日本てんかん学会より、「抗てんかん剤の添付文書における自動車の運転等に関する注意喚起の改訂についての要望書」が提出され、医薬品等安全対策部会安全対策調査会にて審議された*1。国内外の状況を総合的に考慮され、発出された厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知に従い、本剤を含む抗てんかん発作薬の投与中は一律に自動車運転等に従事させないとするのではなく、日本てんかん学会による「抗てんかん発作薬を服用しているてんかんのある人において、自動車運転や危険を伴う機械操作を行う際の留意事項*2」[46]（2026 年 3 月 17 日）に基づき、医師が個別の患者の状態に応じて、自動車の運転等危険を伴う機械を操作することの適否を慎重に判断することとした。自動車運転を希望する患者には、運転に影響を及ぼしうる本剤の副作用や、危険を伴う機械操作を行う場合には十分な注意が必要であること、患者が浮動性めまい、霧視、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下等を自覚した場合は自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事しないよう適切に指導することとした。

＊1：厚生労働省 医薬安全対策課：抗てんかん剤の「使用上の注意」の改訂について（令和 8 年 1 月 28 日）
https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/001644858.pdf（2026 年 3 月参照）

＊2：日本てんかん学会：抗てんかん発作薬を服用しているてんかんのある人において、自動車運転や危険を伴う機械操作を行う際の留意事項（2026 年 3 月 17 日）

自動車の運転等、機械の操作能力への影響に関する試験は行われていないが、ラコサミドの承認時までの成人を対象とした日中国際共同第Ⅲ相試験（EP0008 試験及び EP0009 試験）[2,5] において、副作用として浮動性めまい 145/527 例（27.5%）、傾眠 55/527 例（10.4%）、頭痛 31/527 例（5.9%）、霧視 27/527 例（5.1%）、複視 26/527 例（4.9%）が報告されている。

8.3 海外の健康成人男性及び女性被験者を対象とした第 I 相試験（SP640 試験）[14] において、ラコサミド（400mg/日又は 800mg/日）の投与により用量依存的に PR 間隔の延長が認められたこと、及び米国添付文書の記載に基づき設定した。

本剤投与中に頻脈、脈拍数減少、脈拍不整、頭部ふらふら感、失神、動悸、息切れ等があらわれた場合には十分注意するとともに、心伝導障害や重度の心疾患の既往のある患者、ナトリウムチャネル異常のある患者、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。また、患者や家族に十分な説明を行い、患者の状態に変化が認められた場合には、家族から医師へ連絡し適切な対応が取れるように配慮すること（「**Ⅷ.6.(1)合併症・既往歴等のある患者**」、「**Ⅷ.7.(2)併用注意とその理由**」及び「**Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状**」参照）。

8.4 易刺激性、興奮、攻撃性等の精神症状を呈した患者が自殺企図に至る可能性があるので、患者の精神症状の変化に留意し、このような症状があらわれた場合には適切な対応をすること（「**Ⅷ.12.(1)臨床使用に基づく情報**」参照）。

8.5 重要な基本的注意(4)にて注意喚起している症状のうち、特に攻撃性、自殺企図について、患者や家族に十分な説明を行い、患者の精神症状に変化が認められた場合には、家族から医師へ連絡し適切な対応が取れるよ

うに配慮すること（「**Ⅷ.12.(1)臨床使用に基づく情報**」参照）。

8.6 非臨床薬物動態試験において、ラットの水晶体に投与後 35 日目まで分布したこと、及び日中国際共同第Ⅲ相試験（EP0008 試験及び EP0009 試験）[2,5]において、霧視（5.1%）及び複視（4.9%）が多く認められているので、問診を行うなど十分に注意し、このような症状があらわれた場合には適切な対応をすること（「**Ⅷ.12.(2)非臨床試験に基づく情報**」参照）。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

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］

解説：

9.1.1 海外の健康成人男性及び女性被験者を対象とした第 I 相試験（SP640 試験）[14] において、ラコサミド（400mg/日又は 800mg/日）の投与により用量依存的に PR 間隔の延長が認められたこと、及び米国添付文書の記載に基づき設定した。心伝導障害や重度の心疾患の既往のある患者、ナトリウムチャネル異常のある患者、あるいは 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では房室ブロック等が発現するおそれがあるので、慎重に投与すること（「**Ⅷ.5.重要な基本的注意とその理由**」、「**Ⅷ.7.(2)併用注意とその理由**」及び「**Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状**」参照）。

(2)腎機能障害患者

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］

解説：

9.2 本剤は投与量の約 30～40%が未変化体として腎排泄されるため、腎機能障害のある患者では、本剤の排泄が遅延する可能性があるので、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（「**Ⅴ.4.用法及び用量に関連する注意**」及び「**Ⅶ.10.(3)血液透析を受けている末期腎機能障害患者の血漿中濃度（外国人データ）**」参照）。

(3)肝機能障害患者

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］

解説：

9.3 肝機能障害患者における薬物動態試験（SP642 試験）[12] の結果から、肝機能障害を有する患者では、本剤の血漿中未変化体の AUC が増加する可能性があるので、慎重に投与すること（「**Ⅴ.4.用法及び用量に関連**

する注意」及び「Ⅶ.10.(4)肝機能障害患者における薬物動態（外国人データ）」参照）。

(4)生殖能を有する者

設定されていない

(5)妊婦

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。

解説：

9.5 動物実験（ラット）で胎児への移行及び出生児の体重減少が認められている。企業中核データシート（Company Core Data Sheet：CCDS）を参考に記載した。

開発段階においては妊婦又は妊娠している可能性のある女性は投与対象から除外されているため、国内での妊婦に対する使用経験は非常に少なく、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては、有効性と安全性を十分考慮の上、使用すること（「Ⅶ.5.(2)血液－胎盤関門通過性（ラットにおける胎盤通過性）」参照）。

(6)授乳婦

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。

解説：

9.6 海外での市販後における臨床研究において、ラコサミドはヒト母乳中に移行することが報告されているので、CCDS を参考に記載した。

(7)小児等

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。

解説：

9.7 4 歳未満については、国内における臨床試験において使用経験がない。また、小児の部分発作に対する単剤療法に関する臨床試験は国内・海外ともに実施されていない。

(8)高齢者

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］

解説：

9.8 本剤は投与量の約 30～40%が未変化体として腎排泄されるため、腎機能が低下している可能性がある高齢者では本剤の排泄が遅延する可能性がある。外国人高齢被験者（ラコサミド群の平均年齢：高齢男性 71.3 歳、高齢女性 69.7 歳）を対象とした海外臨床試験（SP620 試験）[44,45] において、反復経口投与後の体重で

基準化した定常状態の $AUC_{0\text{-}12h}$ 及び C_{max} は、若年男性に比べて高齢男性及び女性は約 25%高い結果であった。高齢者は体液の減少に加え、腎機能が低下している可能性があるため、クレアチニンクリアランス値を参考に投与量、投与間隔を調節するなど慎重に投与すること（「**Ⅶ.10.(5)高齢者の反復投与時血漿中濃度（外国人データ）**」参照）。

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

設定されていない

(2)併用注意とその理由

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。

解説：

10.2 海外の健康成人男性及び女性被験者を対象とした第 I 相試験（SP640 試験）[14] において、ラコサミド（400mg/日又は 800mg/日）の投与により用量依存的に PR 間隔の延長が認められたこと、及び米国添付文書の記載に基づき設定した。心伝導障害や重度の心疾患の既往のある患者、ナトリウムチャネル異常のある患者、あるいは 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では房室ブロック等が発現するおそれがあるので、慎重に投与すること（「**Ⅷ.5.重要な基本的注意とその理由**」、「**Ⅷ.6.(1)合併症・既往歴等のある患者**」及び「**Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状**」参照）。

8. 副作用

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。

(1)重大な副作用と初期症状

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 [47]。

11.1.4 無顆粒球症（頻度不明）

解説：

11.1.1 **房室ブロック、徐脈、失神**（いずれも 1%未満）

日中国際共同第Ⅲ相試験（EP0008 試験）[2] 及び国際共同第Ⅲ相試験（SP0993 試験及び SP0994 試験）[3,15] では第二度以上の房室ブロックの副作用は報告されなかったが、ラコサミド 400mg/日群において失神が 2 例、ラコサミド 200mg/日群において徐脈が 1 例報告された。また、EP0008 試験に引き続き実施された長期継続投与試験（EP0009 試験）[5] で第二度以上の房室ブロック、失神、徐脈の副作用報告はなかった。しかしながら、CCDS や海外での使用経験を考慮し、重大な副作用に房室ブロック、失神、徐脈を設定した。

本剤の投与に際しては、臨床症状を十分に観察し、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（「**Ⅷ.5.重要な基本的注意とその理由**」、「**Ⅷ.6.(1)合併症・既往歴等のある患者**」及び「**Ⅷ.7.(2)併用注意とその理由**」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）

日中国際共同第Ⅲ相試験（EP0008 試験及び EP0009 試験）[2,5]、国際共同第Ⅲ相試験（SP0993 試験及び SP0994 試験）[3,15] 及び海外の部分発作を対象としたプラセボ対照試験において、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）の副作用報告はなかった。しかしながら、CCDS の記載、海外での使用経験、事象の重篤性を勘案し、設定した。

本剤の投与に際しては、臨床症状の観察を十分に行い、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。

11.1.3 **薬剤性過敏症症候群**（頻度不明）

日中国際共同第Ⅲ相試験（EP0008 試験及び EP0009 試験）[2,5]、国際共同第Ⅲ相試験（SP0993 試験及び SP0994 試験）[3,15]及び海外の部分発作を対象としたプラセボ対照試験において、薬剤性過敏症症候群（Drug-induced hypersensitivity syndrome：DIHS）の副作用報告はなかった。しかしながら、海外の市販後において、本剤との関連性が否定できない重度の過敏症が報告され、CCDS には DRESS（Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms）を本剤における副作用として記載していることから、重大な副作用に薬剤性過敏症症候群を設定した。

DIHS は、薬剤アレルギーとウイルス感染症の複合した病態であり、薬剤投与 2～6 週間後（多くは 4～6 週間後）に遅発的に発症し、高熱と臓器障害を伴う重症の薬疹で、薬剤中止後も遷延化することがある。薬剤アレルギーの症状である発熱、発疹、肝機能障害が生じ、これに引き続きヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）等の再活性化による発熱、肝機能障害の再燃が認められる。

本剤投与 2～6 週間後に発疹、発熱等がみられた場合には、DIHS の可能性も考慮し肝機能検査値の異常や異型リンパ球出現等、DIHS に特徴的な症状の発現に十分注意すること。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。

11.1.4 **無顆粒球症**（頻度不明）

日中国際共同第Ⅲ相試験（EP0008 試験及び EP0009 試験）[2,5]、国際共同第Ⅲ相試験（SP0993 試験及び SP0994 試験）[3,15] 及び海外の部分発作を対象としたプラセボ対照試験において、無顆粒球症の副作用報告はなかった。しかしながら、CCDS の記載、海外での使用経験、事象の重篤性を勘案し、設定した。

本剤の投与に際しては、臨床症状の観察を十分に行い、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

11.2 その他の副作用

種類/頻度	3%以上	1～3%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系	浮動性めまい（17.8%）、頭痛、傾眠	記憶障害、振戦、運動失調	うつ病、幻覚、攻撃性、激越、感覚鈍麻、錯感覚、認知障害、異常行動、錯乱状態、注意力障害、平衡障害、不眠症、眼振、構語障害、嗜眠、協調運動異常、ミオクローヌス性てんかん	精神病性障害、多幸気分
眼		複視、霧視		
血液		白血球数減少		
消化器	悪心、嘔吐	下痢	消化不良、口内乾燥、鼓腸、便秘	
循環器			心房細動	心房粗動
肝臓		肝機能異常		
代謝及び栄養		食欲減退		
皮膚			発疹、蕁麻疹、そう痒症	血管性浮腫
免疫系			薬物過敏症	
筋骨格系			筋痙縮	
感覚器		回転性めまい	耳鳴	
その他	疲労	歩行障害、易刺激性	転倒、挫傷、裂傷、鼻咽頭炎、発熱、無力症、酩酊感	咽頭炎

解説：

11.2 日中国際共同第Ⅲ相試験（EP0008 試験及び EP0009 試験）[2,5]、国際共同第Ⅲ相試験（SP0993 試験及び SP0994 試験）[3,15] 及び国際共同第Ⅱ相長期継続投与試験（SP848 試験）[9]、国際共同第Ⅲ相試験（SP0982 試験）[6] 及び国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験（EP0012 試験）[7] で認められた副作用発現状況及び CCDS に基づき記載した。なお、外国における他の臨床試験及び外国の市販後の自発報告における副作用を頻度不明として記載した。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1)単剤療法（国際共同第Ⅲ相試験：SP0993 試験及び SP0994 試験）

	承認時
調査症例数	444
副作用発現症例数	181
副作用発現症例率（%）	40.8

副作用等の種類	発現症例率（%）
感染症および寄生虫症	
気管支炎	1 (0.2%)
胃腸炎	2 (0.5%)
鼻咽頭炎	2 (0.5%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	
骨髄異形成症候群	1 (0.2%)
血液およびリンパ系障害	
白血球減少症	2 (0.5%)
リンパ節痛	1 (0.2%)
リンパ節症	1 (0.2%)
リンパ球増加症	1 (0.2%)
リンパ球減少症	1 (0.2%)
好中球減少症	2 (0.5%)
血小板減少症	2 (0.5%)
免疫系障害	
過敏症	1 (0.2%)
季節性アレルギー	1 (0.2%)
内分泌障害	
甲状腺機能低下症	1 (0.2%)
代謝および栄養障害	
高コレステロール血症	5 (1.1%)
高トリグリセリド血症	1 (0.2%)
低ナトリウム血症	1 (0.2%)
食欲亢進	1 (0.2%)
食欲障害	1 (0.2%)
食欲減退	1 (0.2%)
高脂血症	1 (0.2%)
精神障害	
異常な夢	1 (0.2%)
感情障害	1 (0.2%)
攻撃性	2 (0.5%)
不安	2 (0.5%)
抑うつ気分	2 (0.5%)
うつ病	4 (0.9%)
希死念慮を有するうつ病	1 (0.2%)
現実感消失	1 (0.2%)
情動障害	2 (0.5%)
恐怖	1 (0.2%)
不眠症	2 (0.5%)
リビドー減退	2 (0.5%)
気分変化	2 (0.5%)
神経過敏	2 (0.5%)
悪夢	2 (0.5%)
人格変化	1 (0.2%)
精神運動制止遅滞	1 (0.2%)
睡眠障害	1 (0.2%)
自殺念慮	1 (0.2%)
精神緩慢	1 (0.2%)
感情不安定	2 (0.5%)
学習障害	1 (0.2%)
神経系障害	
健忘	1 (0.2%)
運動失調	1 (0.2%)
小脳性運動失調	1 (0.2%)
痙攣	1 (0.2%)
協調運動異常	1 (0.2%)
注意力障害	8 (1.8%)
浮動性めまい	37 (8.3%)
転倒発作	1 (0.2%)
構語障害	1 (0.2%)
味覚異常	1 (0.2%)
大発作痙攣	1 (0.2%)
頭痛	18 (4.1%)
過眠症	1 (0.2%)
感覚鈍麻	1 (0.2%)
筋緊張低下	1 (0.2%)
嗜眠	2 (0.5%)
記憶障害	9 (2.0%)
精神的機能障害	1 (0.2%)
片頭痛	1 (0.2%)
錯感覚	3 (0.7%)
傾眠	22 (5.0%)
てんかん重積状態	1 (0.2%)
失神	5 (1.1%)
振戦	1 (0.2%)
平衡障害	5 (1.1%)
認知障害	2 (0.5%)
起立不耐性	2 (0.5%)
眼障害	
複視	4 (0.9%)
眼刺激	1 (0.2%)
眼痛	1 (0.2%)
視力障害	2 (0.5%)
眼運動障害	1 (0.2%)
耳および迷路障害	
耳鳴	1 (0.2%)
回転性めまい	12 (2.7%)
耳不快感	1 (0.2%)
心臓障害	
心房細動	1 (0.2%)
第一度房室ブロック	4 (0.9%)
徐脈	4 (0.9%)
心血管障害	1 (0.2%)

副作用等の種類	発現症例率（%）
心室内伝導障害	1 (0.2%)
洞性徐脈	1 (0.2%)
心室性期外収縮	1 (0.2%)
血管障害	
高血圧クリーゼ	1 (0.2%)
低血圧	1 (0.2%)
末梢冷感	1 (0.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
息詰まり	1 (0.2%)
咳嗽	1 (0.2%)
呼吸困難	1 (0.2%)
鼻出血	1 (0.2%)
喉頭痙攣	1 (0.2%)
口腔咽頭痛	2 (0.5%)
胃腸障害	
腹部不快感	3 (0.7%)
腹痛	1 (0.2%)
上腹部痛	5 (1.1%)
腹部硬直	1 (0.2%)
便秘	2 (0.5%)
下痢	3 (0.7%)
口内乾燥	1 (0.2%)
消化不良	2 (0.5%)
おくび	1 (0.2%)
鼓腸	2 (0.5%)
胃食道逆流性疾患	1 (0.2%)
悪心	18 (4.1%)
食道炎	1 (0.2%)
嘔吐	4 (0.9%)
口の感覚鈍麻	1 (0.2%)
口の錯感覚	3 (0.7%)
肝胆道系障害	
肝炎	1 (0.2%)
肝障害	1 (0.2%)
皮膚および皮下組織障害	
ざ瘡	2 (0.5%)
脱毛症	2 (0.5%)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.2%)
皮膚乾燥	1 (0.2%)
紅斑	1 (0.2%)
そう痒症	3 (0.7%)
乾癬	1 (0.2%)
発疹	4 (0.9%)
斑状皮疹	1 (0.2%)
爪破損	1 (0.2%)
筋骨格系および結合組織障害	
関節痛	1 (0.2%)
筋痙縮	2 (0.5%)

副作用等の種類	発現症例率（%）
筋骨格痛	1 (0.2%)
筋肉痛	1 (0.2%)
四肢痛	1 (0.2%)
四肢不快感	1 (0.2%)
腎および尿路障害	
夜間頻尿	2 (0.5%)
生殖系および乳房障害	
月経遅延	1 (0.2%)
性機能不全	1 (0.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	
無力症	3 (0.7%)
疲労	25 (5.6%)
びくびく感	1 (0.2%)
歩行障害	3 (0.7%)
易刺激性	8 (1.8%)
局所腫脹	1 (0.2%)
運動耐性低下	1 (0.2%)
評価不能の事象	2 (0.5%)
臨床検査	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (1.1%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (1.1%)
出血時間延長	1 (0.2%)
血中ビリルビン増加	2 (0.5%)
血中プロラクチン増加	1 (0.2%)
血中テストステロン減少	1 (0.2%)
血中テストステロン増加	3 (0.7%)
好酸球数増加	2 (0.5%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (1.6%)
心拍数減少	1 (0.2%)
心拍数増加	1 (0.2%)
高比重リポ蛋白異常	1 (0.2%)
リンパ球数減少	1 (0.2%)
単球数増加	1 (0.2%)
好中球数減少	1 (0.2%)
血小板数減少	1 (0.2%)
体重減少	3 (0.7%)
体重増加	3 (0.7%)
白血球数増加	1 (0.2%)
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	3 (0.7%)
デヒドロエピアンドロステロン減少	1 (0.2%)
性ホルモン結合グロブリン増加	1 (0.2%)
肝酵素上昇	2 (0.5%)
ロンベルグ試験陽性	2 (0.5%)
傷害、中毒および処置合併症	
偶発的過量投与	1 (0.2%)
転倒	3 (0.7%)
挫傷	2 (0.5%)
各種物質毒性	1 (0.2%)

（MedDRA/J Ver.16.1）

（2017 年 8 月 ユーシービージャパン社内集計）

2)併用療法（日中共同第Ⅲ相試験：EP0008 試験及び EP0009 試験）

	承認時
調査症例数	527
副作用発現症例数	313
副作用発現症例率（%）	59.4

副作用等の種類	発現症例率（%）
感染症および寄生虫症	
胃腸炎	1 (0.2%)
歯肉炎	1 (0.2%)
インフルエンザ	1 (0.2%)
鼻咽頭炎	2 (0.4%)
肺炎	1 (0.2%)
上気道感染	5 (0.9%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	
皮膚乳頭腫	1 (0.2%)
血液およびリンパ系障害	
貧血	1 (0.2%)
白血球減少症	2 (0.4%)
リンパ球減少症	1 (0.2%)
血小板減少症	1 (0.2%)
免疫系障害	
過敏症	1 (0.2%)
代謝および栄養障害	
高血糖	1 (0.2%)
低ナトリウム血症	3 (0.6%)
低リン酸血症	1 (0.2%)
食欲減退	12 (2.3%)
精神障害	
攻撃性	2 (0.4%)
激越	1 (0.2%)
怒り	1 (0.2%)
抑うつ気分	1 (0.2%)
うつ病	2 (0.4%)
不快気分	2 (0.4%)
表出性言語障害	1 (0.2%)
恐怖	1 (0.2%)
幻視	1 (0.2%)
初期不眠症	1 (0.2%)
不眠症	6 (1.1%)
自殺念慮	2 (0.4%)
自殺企図	1 (0.2%)
白日夢	1 (0.2%)
てんかん精神病	2 (0.4%)
精神障害	1 (0.2%)
異常行動	1 (0.2%)
神経系障害	
失語症	2 (0.4%)
運動失調	9 (1.7%)
脳出血	1 (0.2%)
脳梗塞	1 (0.2%)
痙攣	3 (0.6%)
協調運動異常	5 (0.9%)
浮動性めまい	145 (27.5%)
夢幻状態	2 (0.4%)
構語障害	6 (1.1%)
味覚異常	1 (0.2%)
ジスキネジー	1 (0.2%)
ジストニー	1 (0.2%)
てんかん	3 (0.6%)
頭部不快感	1 (0.2%)
頭痛	31 (5.9%)
過眠症	1 (0.2%)
筋緊張低下	2 (0.4%)
嗜眠	1 (0.2%)
記憶障害	9 (1.7%)
末梢性ニューロパチー	1 (0.2%)
単純部分発作	4 (0.8%)
傾眠	55 (10.4%)
会話障害	2 (0.4%)
てんかん重積状態	2 (0.4%)
失神	2 (0.4%)
振戦	12 (2.3%)
平衡障害	3 (0.6%)
二次性全般化を伴う部分発作	1 (0.2%)
眼障害	
眼瞼痙攣	4 (0.8%)
複視	26 (4.9%)
眼乾燥	1 (0.2%)
眼痛	1 (0.2%)
角膜炎	1 (0.2%)
霧視	27 (5.1%)
視力障害	2 (0.4%)
耳および迷路障害	
難聴	1 (0.2%)
耳鳴	6 (1.1%)
回転性めまい	7 (1.3%)
心臓障害	
第一度房室ブロック	4 (0.8%)
徐脈	1 (0.2%)
左脚ブロック	1 (0.2%)
心室内伝導障害	1 (0.2%)
動悸	3 (0.6%)
心室性期外収縮	1 (0.2%)
血管障害	
高血圧	1 (0.2%)
起立性低血圧	1 (0.2%)
蒼白	2 (0.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
咳嗽	1 (0.2%)
咽喉乾燥	1 (0.2%)
鼻部不快感	1 (0.2%)

副作用等の種類	発現症例率（%）
口腔咽頭痛	2 (0.4%)
胃腸障害	
腹部膨満	1 (0.2%)
腹痛	6 (1.1%)
上腹部痛	5 (0.9%)
便秘	4 (0.8%)
下痢	8 (1.5%)
口内乾燥	2 (0.4%)
十二指腸炎	1 (0.2%)
消化不良	3 (0.6%)
胃潰瘍	1 (0.2%)
胃炎	3 (0.6%)
萎縮性胃炎	1 (0.2%)
悪心	29 (5.5%)
流涎過多	1 (0.2%)
上部消化管出血	1 (0.2%)
嘔吐	31 (5.9%)
心窩部不快感	1 (0.2%)
胃障害	1 (0.2%)
逆流性胃炎	1 (0.2%)
肝胆道系障害	
肝機能異常	10 (1.9%)
肝障害	3 (0.6%)
肝損傷	1 (0.2%)
薬物性肝障害	1 (0.2%)
皮膚および皮下組織障害	
脱毛症	4 (0.8%)
水疱	1 (0.2%)
アレルギー性皮膚炎	2 (0.4%)
薬疹	1 (0.2%)
湿疹	1 (0.2%)
紅斑	2 (0.4%)
皮下出血	1 (0.2%)
多汗症	2 (0.4%)
そう痒症	6 (1.1%)
発疹	4 (0.8%)
蕁麻疹	1 (0.2%)
全身性そう痒症	1 (0.2%)
筋骨格系および結合組織障害	
関節痛	1 (0.2%)
背部痛	1 (0.2%)
筋力低下	7 (1.3%)
筋骨格痛	1 (0.2%)
四肢痛	2 (0.4%)
運動性低下	1 (0.2%)
腎および尿路障害	
排尿困難	1 (0.2%)
遺尿	1 (0.2%)
血尿	1 (0.2%)
頻尿	1 (0.2%)
蛋白尿	1 (0.2%)
尿失禁	1 (0.2%)
生殖系および乳房障害	
月経障害	1 (0.2%)

副作用等の種類	発現症例率（%）
不規則月経	1 (0.2%)
性器出血	1 (0.2%)
勃起不全	1 (0.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	
無力症	7 (1.3%)
胸部不快感	5 (0.9%)
不快感	1 (0.2%)
疲労	4 (0.8%)
異常感	1 (0.2%)
歩行障害	11 (2.1%)
易刺激性	3 (0.6%)
局所腫脹	1 (0.2%)
倦怠感	8 (1.5%)
粘膜潰瘍	1 (0.2%)
浮腫	1 (0.2%)
末梢性浮腫	1 (0.2%)
発熱	4 (0.8%)
臨床検査	
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	1 (0.2%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.8%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	1 (0.2%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (1.5%)
血中重炭酸塩減少	1 (0.2%)
血中カルシウム減少	2 (0.4%)
血中クロール減少	1 (0.2%)
血中ブドウ糖減少	1 (0.2%)
血中ナトリウム減少	1 (0.2%)
血中尿酸増加	4 (0.8%)
好酸球数増加	2 (0.4%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	8 (1.5%)
肝機能検査異常	3 (0.6%)
リンパ球数減少	1 (0.2%)
リンパ球数増加	1 (0.2%)
単球数減少	2 (0.4%)
好中球数減少	6 (1.1%)
好中球数増加	1 (0.2%)
血小板数減少	7 (1.3%)
尿蛋白	1 (0.2%)
尿中赤血球陽性	2 (0.4%)
体重減少	3 (0.6%)
体重増加	3 (0.6%)
白血球数減少	18 (3.4%)
血中リン減少	1 (0.2%)
尿中ビリルビン増加	1 (0.2%)
尿中蛋白陽性	5 (0.9%)
トランスアミナーゼ上昇	3 (0.6%)
傷害、中毒および処置合併症	
転倒	2 (0.4%)
挫傷	2 (0.4%)
処置後出血	1 (0.2%)
熱傷	1 (0.2%)
四肢損傷	1 (0.2%)
皮膚損傷	1 (0.2%)
各種物質毒性	2 (0.4%)

（MedDRA/J Ver.16.1）

（2016 年 7 月 ユーシービージャパン社内集計）

3)小児（国際共同第Ⅱ相長期継続投与試験：SP848 試験）

	承認時
調査症例数	137
副作用発現症例数	77
副作用発現症例率（%）	56.2

副作用等の種類	発現症例率（%）
感染症および寄生虫症	
胃腸炎	1 (0.7%)
ウイルス性胃腸炎	2 (1.5%)
血液およびリンパ系障害	
好中球減少症	1 (0.7%)
代謝および栄養障害	
脱水	1 (0.7%)
低カリウム血症	1 (0.7%)
肥満	1 (0.7%)
食欲減退	6 (4.4%)
精神障害	
激越	1 (0.7%)
不安	1 (0.7%)
錯乱状態	2 (1.5%)
抑うつ気分	1 (0.7%)
気分動揺	1 (0.7%)
悪夢	1 (0.7%)
人格変化	1 (0.7%)
精神状態変化	1 (0.7%)
感情不安定	1 (0.7%)
ディスフェミア	1 (0.7%)
異常行動	6 (4.4%)
精神活動過多	1 (0.7%)
神経系障害	
不器用	1 (0.7%)
痙攣	4 (2.9%)
浮動性めまい	28 (20.4%)
構語障害	4 (2.9%)
頭痛	2 (1.5%)
嗜眠	5 (3.6%)
神経毒性	1 (0.7%)
眼振	5 (3.6%)
鎮静	1 (0.7%)
傾眠	27 (19.7%)
てんかん重積状態	1 (0.7%)
振戦	11 (8.0%)
刺激無反応	1 (0.7%)
平衡障害	3 (2.2%)
眼障害	
複視	7 (5.1%)
霧視	7 (5.1%)
視力障害	5 (3.6%)
動揺視	1 (0.7%)
眼運動障害	1 (0.7%)
耳および迷路障害	
回転性めまい	1 (0.7%)

副作用等の種類	発現症例率（%）
血管障害	
潮紅	1 (0.7%)
蒼白	2 (1.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
喘息	1 (0.7%)
息詰まり	1 (0.7%)
しゃっくり	1 (0.7%)
気道うっ血	1 (0.7%)
胃腸障害	
腹痛	2 (1.5%)
上腹部痛	3 (2.2%)
大腸炎	1 (0.7%)
便秘	3 (2.2%)
下痢	2 (1.5%)
悪心	8 (5.8%)
流涎過多	1 (0.7%)
嘔吐	9 (6.6%)
胃腸の炎症	1 (0.7%)
皮膚および皮下組織障害	
ざ瘡	1 (0.7%)
冷汗	1 (0.7%)
光線過敏性反応	1 (0.7%)
そう痒症	1 (0.7%)
発疹	1 (0.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態	
泣き	1 (0.7%)
疲労	9 (6.6%)
歩行障害	1 (0.7%)
易刺激性	1 (0.7%)
臨床検査	
血中黄体形成ホルモン減少	1 (0.7%)
血中ナトリウム増加	1 (0.7%)
血中テストステロン減少	1 (0.7%)
血中トリグリセリド増加	1 (0.7%)
血中尿酸増加	1 (0.7%)
薬物濃度増加	1 (0.7%)
心電図異常	1 (0.7%)
好中球数減少	1 (0.7%)
トリヨードチロニン減少	1 (0.7%)
体重減少	1 (0.7%)
遊離トリヨードチロニン減少	1 (0.7%)
傷害、中毒および処置合併症	
偶発的過量投与	1 (0.7%)
熱疲労	1 (0.7%)
裂傷	1 (0.7%)
熱傷	1 (0.7%)
各種物質毒性	3 (2.2%)

（MedDRA/J Ver.16.1）

（2018 年 7 月 ユーシービージャパン社内集計）

4)強直間代発作（国際共同第Ⅲ相試験：SP0982 試験及び EP0012 試験）

	承認時
調査症例数	264
副作用発現症例数	124
副作用発現症例率（%）	47.0

副作用等の種類	発現症例率（%）
血液およびリンパ系障害	
白血球減少症	2 (0.8%)
リンパ球減少症	1 (0.4%)
好中球減少症	2 (0.8%)
血小板減少症	1 (0.4%)
心臓障害	
第一度房室ブロック	1 (0.4%)
右脚ブロック	1 (0.4%)
動悸	1 (0.4%)
耳および迷路障害	
耳鳴	1 (0.4%)
回転性めまい	14 (5.3%)
眼障害	
複視	6 (2.3%)
眼刺激	1 (0.4%)
光視症	1 (0.4%)
霧視	5 (1.9%)
視力障害	1 (0.4%)
胃腸障害	
腹部不快感	2 (0.8%)
腹痛	1 (0.4%)
上腹部痛	1 (0.4%)
便秘	3 (1.1%)
下痢	4 (1.5%)
口内乾燥	3 (1.1%)
鼓腸	1 (0.4%)
口の感覚鈍麻	2 (0.8%)
悪心	16 (6.1%)
嘔吐	8 (3.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	
疲労	9 (3.4%)
酩酊感	1 (0.4%)
歩行障害	2 (0.8%)
易刺激性	5 (1.9%)
倦怠感	1 (0.4%)
口渇	1 (0.4%)
評価不能の事象	1 (0.4%)
感染症および寄生虫症	
インフルエンザ	1 (0.4%)
中耳炎	1 (0.4%)
尿路感染	1 (0.4%)
傷害、中毒および処置合併症	
挫傷	1 (0.4%)
顔面損傷	1 (0.4%)
頭部損傷	1 (0.4%)
臨床検査	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.4%)
薬物濃度増加	1 (0.4%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.8%)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.4%)
体重増加	2 (0.8%)
代謝および栄養障害	
食欲減退	1 (0.4%)
肥満	1 (0.4%)
神経系障害	
健忘	2 (0.8%)
失語症	1 (0.4%)
運動失調	4 (1.5%)
平衡障害	4 (1.5%)
認知障害	1 (0.4%)
協調運動異常	1 (0.4%)
注意力障害	5 (1.9%)
浮動性めまい	48 (18.2%)
大発作痙攣	2 (0.8%)
頭痛	9 (3.4%)
反射亢進	1 (0.4%)
感覚鈍麻	1 (0.4%)
記憶障害	1 (0.4%)
片頭痛	2 (0.8%)
ミオクローヌス性てんかん	3 (1.1%)
錯感覚	3 (1.1%)
小発作てんかん	2 (0.8%)
姿勢時振戦	1 (0.4%)
鎮静	1 (0.4%)
単純部分発作	1 (0.4%)
傾眠	32 (12.1%)
会話障害	1 (0.4%)
てんかん重積状態	2 (0.8%)
振戦	4 (1.5%)
精神障害	
攻撃性	2 (0.8%)
怒り	1 (0.4%)
不安	1 (0.4%)
うつ病	1 (0.4%)
不眠症	1 (0.4%)
学習障害	1 (0.4%)
精神運動制止遅滞	1 (0.4%)
生殖系および乳房障害	
月経過多	1 (0.4%)
子宮出血	1 (0.4%)
皮膚および皮下組織障害	
脱毛症	2 (0.8%)
爪破損	1 (0.4%)
そう痒症	1 (0.4%)
発疹	1 (0.4%)

（MedDRA/J Ver.16.1）

（2020 年 12 月 ユーシービージャパン社内集計）

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10.過量投与

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］

解説：

13. CCDS を参考に記載した。

過量投与の患者に対しては、胃洗浄などの対症療法を行い、本剤は血液透析により除去可能なため、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（「**Ⅶ.10.(3)血液透析を受けている末期腎機能障害患者の血漿中濃度（外国人データ）**」参照）。

11.適用上の注意

ビムパット錠 50mg、ビムパット錠 100mg

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

解説：

14.1 PTP 包装の薬剤に共通の注意事項。「PTP の誤飲対策について」（平成 8 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号）及び「PTP の誤飲対策について（改訂）」（平成 8 年 4 月 18 日付日薬連発第 304 号）に従い設定した。

ビムパットドライシロップ 10%

設定されていない

12.その他の注意

(1)臨床使用に基づく情報

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］

解説：

15.1　米国食品医薬品局（FDA）が行った解析で、抗てんかん薬のプラセボ対照比較試験において、抗てんかん薬を服用している患者で自殺関連行為（自殺既遂、自殺企図、自殺準備）及び自殺念慮のリスクが統計的に有意に増加することを示唆する結果が得られたことから、FDA より、抗てんかん薬による自殺関連行為などを注意喚起する文書が 2008 年 1 月 31 日及び 2008 年 12 月 16 日に公表された。これを受け、厚生労働省から発出された抗てんかん薬に対する使用上の注意の改訂指示（2009 年 7 月 3 日付厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡）をもとに記載した。

他の抗てんかん薬と同様に、本剤投与中にうつ又は自殺念慮などの異常が認められた場合には、すぐに主治医に連絡するよう指示するとともに、患者の行動の変化については十分な観察を行うこと（「**Ⅷ.5.重要な基本的注意とその理由**」参照）。

≪FDA Alert（2008/12/16 付）の背景及びデータの概要（抜粋）≫

FDA は、抗てんかん薬による自殺行動（自殺既遂、自殺企図及び準備行動）や自殺念慮の発現について調べるため、199 のプラセボ対照試験で得られたデータのレビューと解析を完了した。

これらの試験では、てんかん、精神疾患（双極性障害、うつ病、不安障害など）、その他の疾患（片頭痛、神経障害性疼痛症候群など）の単剤療法及び補助療法として使用された 11 種の抗てんかん薬の有効性が検討され、計 43,892 人（抗てんかん薬投与群 27,863 人、プラセボ群 16,029 人）の 5 歳以上の患者が含まれていた。

いずれか 1 種の抗てんかん薬投与群に無作為割付された患者の自殺行動／念慮のリスクは、プラセボ群の患者よりも 2 倍近く高かった〔調整済み相対リスク 1.8、95%CI［1.2～2.7］〕。自殺行動／念慮の推定発生率は、プラセボ群（16,029 人）の 0.24%に対し、抗てんかん薬群（27,863 人）は 0.43%であった。この自殺行動/念慮のリスク上昇は、抗てんかん薬による治療を受けている患者 530 人につき、自殺行動／念慮の症例が約 1 人増加することを示している。

自殺行動／念慮の相対リスクは、てんかん患者の臨床試験の方が精神疾患患者やその他の疾患患者の臨床試験よりも高かった（次表参照）。自殺行動／念慮のリスク上昇は、抗てんかん薬による治療開始から早くて 1 週後より認められ、試験の治療期間を通じて認められた。これらの試験における治療期間の中央値は 12 週であった。ほとんどの試験が 24 週までに終了しているため、24 週を超えるリスクについては信頼性の高い評価が行えなかった。

抗てんかん薬群では患者 4 人が自殺したのに対し、プラセボ群では自殺した患者はいなかった。しかし、自殺した患者数が少なすぎるため、自殺に対する抗てんかん薬の影響については結論が得られなかった。

適応症別の自殺傾向の絶対リスクと相対リスク*

臨床試験の適応症	1,000 人あたりの自殺傾向が認められた患者数			相対リスク
	プラセボ群	抗てんかん薬群	リスク差	
てんかん	1.0	3.4	2.4	3.5
精神疾患	5.7	8.5	2.9	1.5
その他の疾患	1.0	1.8	0.9	1.9
計	2.4	4.3	1.9	1.8

＊：各数値は小数第 2 位で四捨五入している。

(2)非臨床試験に基づく情報

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。

解説：

15.2.1　非臨床薬物動態試験において、ラットの水晶体に投与後 35 日目まで分布したこと、臨床試験において、眼に関する副作用がプラセボ群より多く認められたことから記載した（「**Ⅷ.5.重要な基本的注意とその理由**」参照）。

15.2.2　非臨床試験結果から本剤が欠神発作を増悪させる可能性は完全に否定できないことから記載した。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1)薬効薬理試験

「Ⅵ.薬効薬理に関する項目」参照

(2)安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響（マウス、ラット）

マウスに対するラコサミド 10mg/kg の腹腔内投与で神経薬理学的症状は認められず、体温に対する影響も認められなかった。マウス及びラットにおける Irwin の症状観察試験では、ラコサミド投与により、鎮静（マウス及びラット：16mg/kg 以上腹腔内投与、ラット：64mg/kg 以上経口投与）、よろめき歩行（マウス：8mg/kg 以上腹腔内投与、ラット：16mg/kg 以上腹腔内投与、ラット：64mg/kg 以上経口投与）及び筋緊張の低下（マウス：16mg/kg 以上腹腔内投与、ラット：8mg/kg 以上腹腔内投与、ラット：16mg/kg 以上経口投与）がみられ、更に高用量では振戦（マウス：32mg/kg 腹腔内投与、ラット：64mg/kg 腹腔内投与、256mg/kg 経口投与）及び体温低下（マウス及びラット：32mg/kg 以上腹腔内投与、ラット：256mg/kg 経口投与）等がみられた。ラットにおける経口投与による Irwin 試験では、25mg/kg 以上で自発運動の低下、体部及び腹部の筋緊張の低下がみられた。

2) 心血管系に及ぼす影響（*in vitro*、ラット、イヌ、サル）

＜*in vitro*＞

単離したイヌのプルキンエ線維において、ラコサミドにより 90%活動電位持続時間（APD_{90}）の有意な短縮（APD_{90}：50μmol/L で 15%、p≦0.01、Newman Keuls 検定）及び活動電位の立ち上がり速度（V_{max}）の低下傾向（V_{max}：50μmol/L で 9%）が認められた。イヌ又はモルモットの単離心室筋細胞においては、それぞれラコサミド 10 又は 50μmol/L で活動電位持続時間のわずかな短縮がみられた。

チャイニーズハムスター卵巣細胞に発現させた組換え Na^+チャネルにより介在される Na^+電流はラコサミド 50μmol/L（12.5μg/mL）により約 10%阻害された。ヒト胎児腎臓細胞に発現させた組換え Na^+チャネルにおいても用量依存的な阻害作用［50%阻害濃度（IC_{50}）：293μmol/L］が認められたが、その阻害作用は約 70%で横ばい状態となり不完全であった。

ヒト心房筋細胞では、過分極膜電位におけるラコサミドの Na^+電流阻害は認められなかった。しかし、－70mV まで脱分極した膜電位では、Na^+電流の著しい用量依存的な減少が認められ、その IC_{50} は 67.5μmol/L であり、5000μmol/L では完全な阻害が認められた。

ラコサミド 5000μmol/L によるヒト心房筋細胞の L 型 Ca^{2+}電流の阻害はわずか（9.9%）で、500μmol/L までの濃度でモルモット心室筋細胞の L 型 Ca^{2+}電流に対する作用はみられず、hERG チャネルを介在する K^+電流に対しては 3000μmol/L の高濃度でごくわずかな阻害（7%）が認められた。

＜ラット、イヌ、サル＞

高血圧自然発症ラットでは、ラコサミド 100mg/kg の経口投与により血圧及び心拍数に対する作用は認められなかった。

麻酔イヌ（雌雄）では、ラコサミド 4mg/kg の静脈内投与により、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）と考えられるラコサミド静脈内投与 2～5 分後において、PR 間隔及び QRS 幅のそれぞれ 4～6%及び 8～11%の延長を伴う持続性の短い血圧低下作用が認められ、心抑制作用と考えられた。

サルにおいてもラコサミド 30mg/kg の静脈内投与で、イヌと同様の心臓伝導及び血行動態パラメータに対する作用が認められた。

3) 呼吸器系に及ぼす影響（ラット）

ラットにおける全身プレチスモグラフ法を用いた試験においてラコサミドの 75mg/kg までの経口投与では、呼吸器系に対する作用は認められなかった。ラットの経口投与による Irwin 試験（50mg/kg 以上）及びラットの毒性試験（100mg/kg 以上）で呼吸困難がみられた。

4) 腎臓及び消化器系に及ぼす影響（ラット、イヌ、*in vitro*）

ラットにラコサミド 30mg/kg を経口投与したところ、投与後 6 時間までの尿量、Na^+及び K^+イオン排泄に影響を示さなかった。ラット及びイヌの反復投与毒性試験では、尿量の増加及び尿成分の希釈がみられたが、これらの試験における動物の肉眼的及び病理組織学的検査では、関連性のある腎障害はみられなかった。

ラコサミドの *in vitro* での消化管機能に対する作用をモルモットの摘出回腸標本を用いて検討したところ、ラコサミドは 150μmol/L までの濃度で、アセチルコリン、セロトニン、ヒスタミン及び塩化バリウムによる収縮に対する有意な作用は示さなかった。

ラットにおける *in vivo* 消化管輸送能の試験では、ラコサミド 1mg/kg の経口投与で消化管輸送距離の減少（7%）がみられ、25、50 及び 75mg/kg では 27～28%の低下を示した。

(3)その他の薬理試験

「Ⅵ.2.(2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照

2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験（マウス、ラット、イヌ）

ラコサミドの単回経口投与毒性試験の結果、マウス及びラットにおけるおおよその LD_{50} 値はそれぞれ 383 及び 253mg/kg であった。高用量での一般状態の変化は、運動性低下、運動失調、腹臥位／側臥位、正向反射の消失、筋緊張の低下、後肢脱力、振戦、けいれん、呼吸困難、努力性呼吸、散瞳等のような、中枢神経系におけるラコサミドの過度の薬理作用と主に関連していた。

また、イヌの経口投与による最大耐量（MTD）試験より、概略の致死量は＞40mg/kg であった。

(2)反復投与毒性試験

1) 13 週間投与（マウス）

マウスにラコサミド 30、60、120 及び 180mg/kg/日を 1 日 1 回、13 週間経口投与した。

180mg/kg/日群で 2 例が死亡した。120mg/kg/日以上の群で、一般状態の変化として中等度の運動失調、運動性低下、無関心、側臥位又は腹臥位、振戦及び立毛が認められた。

無毒性量は雌雄で 60mg/kg/日であった。

2) 26 週間投与（ラット）

ラットにラコサミド 30、90 及び 180mg/kg/日を 1 日 1 回、26 週間経口投与した。

180mg/kg/日群で一般状態の変化として流涎の増加、運動性低下、無関心、腹臥位又は側臥位、被毛の粗剛及び筋緊張亢進が認められた。また、180mg/kg/日群で血清コレステロールの増加、ALT 活性の上昇、肝臓の体重比重量及び脳比重量の増加等が認められたが、剖検及び病理組織学的検査の結果には変化はみられず、AST、ALP 及び LDH の各酵素にも変化は認められなかった。180mg/kg/日群の雄で体重が 7%減少した。更に、摂餌量の減少が 180mg/kg/日群の雌に認められた。

血液学的検査、眼科学的検査、聴覚機能検査、剖検及び病理組織学的検査の結果にはラコサミド投与による変化は認められなかった。

無毒性量は雌雄で 90mg/kg/日であった。

3) 52 週間投与（イヌ）

イヌにラコサミド 5、10 及び 20/25mg/kg/日（最初の 5 週間は 20mg/kg/日で投与したが、全身毒性が非常に弱かったため、投与 6 週に 25mg/kg/日に増量した）をカプセルにより 1 日 1 回、52 週間経口投与した。

20/25mg/kg/日群では、20mg/kg/日を投与したときに、嘔吐、強直間代性けいれん、鎮静、運動失調、腹臥位及び側臥位が認められた。10 及び 20/25mg/kg/日群の雌では投与 1 日の末梢動脈収縮期血圧は用量反応的に有意に減少し、20/25mg/kg/日群の雌では投与 13 週までの間、有意な減少が認められた（p≦0.01、Student's t 検定）。一方、雄では 20/25mg/kg/日までラコサミド投与に関連する血圧の変化はみられなかった。

体重又は体重増加量、摂餌量及び摂水量、眼科学的検査、聴覚機能検査、血液学的検査値、骨髄細胞性検査、器官重量、剖検及び病理組織学的検査には雌雄ともラコサミドに関連した変化は認められなかった。

無毒性量は 10mg/kg/日であった。

(3)遺伝毒性試験（*in vitro*、マウス、ラット）

ラコサミドは細菌を用いた復帰突然変異試験、マウス小核試験及びラット不定期 DNA 合成試験では陰性であった。マウスリンフォーマ試験では現在推奨されている最大量を大きく上回る 2000μg/mL 以上の過剰な濃度において、代謝活性化系存在下の培養では弱い陽性反応が認められた。

(4)がん原性試験（マウス、ラット）

マウス及びラットにおいてラコサミド最大耐量までの用量を 1 日 1 回 2 年間経口投与したところ、生存率に影響がみられず、病理組織学的検査では、腫瘍性又は非腫瘍性病変の増加は認められなかった。

(5)生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（ラット）

雌雄ラットにラコサミド 25、70 及び 200mg/kg/日の経口投与したところ、いずれの用量でも雄の生殖能に影響は認められなかった。雌では剖検及び検査した生殖パラメータ（生殖能、着床数及び胎児異常）にはラコサミドに関連した変化は認められなかった。交配前 14 日間における性周期の数及び生殖能にはラコサミドに関連した変化は認められなかった。交尾までの同居日数、交尾動物数、受胎率、交尾確認動物数及び妊娠動物数／交配動物数に有意差又は毒性学的な意義ある変化は認められなかった。受胎能の無毒性量は雌雄とも 200mg/kg/日であった。

2) 胚・胎児発生に関する試験（ラット、ウサギ）

雌ラットにラコサミド 25、70 及び 200mg/kg/日を経口投与したところ、帝王切開時の所見及び同腹児パラメータにはラコサミドに関連する変化はみられなかった。胎児の外表奇形、内臓異常、骨格奇形及び骨格変異にはラコサミドに関連する影響はみられなかった。

胚・胎児発生の無毒性量は 200mg/kg/日であった。

ウサギにラコサミド 6.25、12.5 及び 25mg/kg/日を経口投与したところ、25mg/kg/日群で一般状態の変化として、後肢の動き制限及びラッセル音がみられた母体数の有意な増加、運動失調及び伸筋の強直性けいれんが単発性に認められた。胎児において、ラコサミドに関連する外表奇形、内臓異常、骨格奇形又は骨格変異はみられず、胚・胎児発生に関する無毒性量は 25mg/kg/日であった。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験（ラット）

ラットにラコサミド 50、100 及び 200mg/kg/日を 1 日 2 回に分けて経口投与したところ、100 及び 200mg/kg/日群で母体の一般状態の変化（200mg/kg/日群の動物でみられた主な所見は虚脱、円背、後肢の開脚、歩く際の揺れ、強い揺れ及びふらつき、後肢の動き制限、体の引きずり、体の蒼白化、体温低下、鼻あるいは口周囲の赤色あるいは透明物質の付着及び散瞳）、体重、体重増加量及び摂餌量の減少が認められた。

出生児では、200mg/kg/日群で出生後生存率の減少及び児動物体重の減少が認められた。

出生児において、高感度な検査（脳重量、脳の剖検及び病理組織学的検査における評価）の結果、脳の構造には変化がみられず、その他の器官の剖検及び病理組織学的検査の結果にもラコサミドに関連した変化は認められず、出生児の発育又は一般毒性に関する無毒性量は 100mg/kg/日であった。

4) 幼若動物に対する試験（ラット、イヌ）

幼若ラットにラコサミド 30、90 及び 180mg/kg/日を経口投与したところ、180mg/kg/日群の雌のみで、体重減少及び全身的な身体発育遅延に関連する二次的な変化とした脳の実重量の減少（9%）がみられた。

幼若ラット（12 週齢時の評価）の無毒性量は 90mg/kg/日であった。

幼若イヌにラコサミド 3、10、25/30/35 及び 50/60/70mg/kg/日を経口投与したところ、25/30/35 又は 50/60/70mg/kg/日の投与により、主な一般状態の変化（高頻度）として、強直性けいれん、嘔吐、側臥位、歯肉蒼白、流涎、失調歩行、振戦、頭部反転動作、脱糞、排尿及び異常発声が認められた。体重、体重増加量、摂水量、摂餌量、心電図検査、血液学的検査値、血液生化学的検査値、尿検査値、眼科学的検査、剖検、器官重量、成長関連パラメータ、骨評価及び病理組織学的検査の結果にはラコサミドに関連した変化は認められなかった。一般毒性に関する無毒性量は 10mg/kg/日で、発達パラメータ（神経発達パラメータを含む）に関する無毒性量は 50/60/70mg/kg/日であった。

(6)局所刺激性試験（ウサギ）

ウサギの右眼の結膜嚢に固形のラコサミド（100mg/animal）を単回投与（局所投与）した結果、角膜混濁、虹彩の刺激及び結膜の発赤が、グレード 1 で観察された。

ラコサミド 500mg を剃毛／脱毛したウサギの背部皮膚へのパッチテストの結果、皮膚刺激性は認められなかった。

ウサギにラコサミドを 30 分間の静脈内投与（1.0mL/kg=20mg/kg：総投与液量=総投与量）、単回筋肉内投与（0.5mL/animal=10mg/animal、急速投与）及び皮下投与（2.0mL/animal=40mg/animal、急速投与）、30 分間の動脈内投与（1.0mL/kg=20mg/kg：総投与液量=総投与量）及び単回静脈傍投与（2.0mL/animal=40mg/animal、急速投与）した結果、いずれにおいても肉眼的所見は認められなかった。病理組織学的検査の結果では、30 分間の静脈内投与及び動脈内投与後にはラコサミドに関連した変化はみられなかったが、筋肉内投与、静脈傍投与及び皮下投与では、ごく軽度～軽度の炎症、出血又は壊死性反応が認められた。

(7)その他の特殊毒性

1) 抗原性（モルモット）

モルモットを用いた Magnusson 及び Kligman 試験において、ラコサミドの皮膚感作性は認められなかった。

2) 免疫毒性（マウス、ラット、イヌ）

マウス、ラット及びイヌの反復投与毒性試験において関連器官に免疫毒性を示唆する変化はみられず、マウスを用いた 28 日間投与試験の結果、IgM 及び IgG プラーク数は溶媒対照群と比較してラコサミド投与に関連した変化はみられず、ラコサミドの免疫毒性は認められなかった。

3) 依存性（ラット、イヌ）

ラコサミドと生理食塩液との薬物弁別として、レバー押しの二者択一を学習させたラットでは、ラコサミドの般化は明確ではなかった。比較物質としてジアゼパム、フェノバルビタール、モルヒネ、フェンサイクリジンといった乱用の可能性が知られる薬物を投与後、ラコサミドの般化テストを行った結果、それらのいずれにも用量依存性及び一貫性ある般化は認められなかった。

ラットを用いた場所嗜好性試験又は静脈内薬物自己投与試験でも強化効果を示さなかった。

ラット及びイヌの反復経口投与毒性試験の事後分析を実施し、長期投与後のラコサミドの薬理作用に耐性はみられず、休薬後の精神又は身体的依存を示す症状は認められなかった。

4) 光毒性

光毒性試験は実施していない。ラコサミド及びその主要代謝物である O-脱メチル体（SPM12809）は、290～700nm における UV-B、UV-A 及び可視光に吸収を持たなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：劇薬

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：劇薬

2. 有効期間

ビムパット錠 50mg、ビムパット錠 100mg

36 ヵ月（安定性試験結果に基づく）

ビムパットドライシロップ 10%

36 ヵ月（安定性試験結果に基づく）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り（日本語、英語）

6. 同一成分・同効薬

ビムパット点滴静注 100mg、200mg

7. 国際誕生年月日

2008 年 8 月 29 日（欧州）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日	ビムパット錠 50mg	: 2016 年 7 月 4 日
	ビムパット錠 100mg	: 2016 年 7 月 4 日
	ビムパットドライシロップ 10%	: 2019 年 1 月 8 日
承認番号	ビムパット錠 50mg	: 22800AMX00432
	ビムパット錠 100mg	: 22800AMX00433
	ビムパットドライシロップ 10%	: 23100AMX00018
薬価基準収載年月日	ビムパット錠 50mg・錠 100mg	: 2016 年 8 月 31 日
	ビムパットドライシロップ 10%	: 2019 年 2 月 26 日
販売開始年月日	ビムパット錠 50mg・錠 100mg	: 2016 年 8 月 31 日
	ビムパットドライシロップ 10%	: 2019 年 3 月 11 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

ビムパット錠 50mg、ビムパット錠 100mg

効能又は効果追加承認年月日：2017 年 8 月 25 日

内容：てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）

効能又は効果追加承認年月日：2020 年 12 月 25 日

内容：他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法

用法及び用量追加承認年月日：2019 年 1 月 8 日

内容：小児に対する用法及び用量の追加

ビムパットドライシロップ 10%

効能又は効果追加承認年月日：2020 年 12 月 25 日

内容：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

10.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2025 年 12 月 24 日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。

11.再審査期間

ビムパット錠 50mg、ビムパット錠 100mg

初回承認：部分発作併用療法：

8 年（2016 年 7 月 4 日～2024 年 7 月 3 日：終了）

部分発作単剤療法：

初回承認の期間（8 年）の残余期間（2017 年 8 月 25 日～2024 年 7 月 3 日：終了）

小児用法及び用量の承認：

初回承認の期間（8 年）の残余期間（2019 年 1 月 8 日～2024 年 7 月 3 日：終了）

強直間代発作：

4 年（2020 年 12 月 25 日～2024 年 12 月 24 日：終了）

ビムパットドライシロップ 10%

ビムパット錠 50mg、ビムパット錠 100mg 初回承認の期間（8 年）の残余期間（2019 年 1 月 8 日～2024 年 7 月 3 日：終了）

強直間代発作：

4 年（2020 年 12 月 25 日～2024 年 12 月 24 日：終了）

12.投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13.各種コード

販売名	HOT（13 桁）番号	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード （YJ コード）	レセプト電算 処理システム 用コード
ビムパット 錠 50mg	1250794020101 （PTP100 錠） 1250794020102 （PTP500 錠） 1250794020201 （プラスチックボトル 500 錠）	1139015F1027	1139015F1027	622507901
ビムパット 錠 100mg	1250800020101 （PTP100 錠） 1250800020102 （PTP500 錠） 1250800020201 （プラスチックボトル 500 錠）	1139015F2023	1139015F2023	622508001
ビムパット ドライシロップ 10%	1267044020101 （プラスチックボトル 100g） 1267044020201 （プラスチックボトル 500g）	1139015R1023	1139015R1023	622670401

14.保険給付上の注意

該当しない

XI. 文　献

1. 引用文献

1) Errington AC, et al.：Mol Pharmacol 2008;73(1):157-169 (PMID：17940193)
2) 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、CTD2.7.6.7.1)
3) 社内資料：部分発作単剤療法の国際共同実薬対照試験
4) 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
5) 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、CTD2.7.6.8.1)
6) 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、CTD2.7.6.1.1）
7) 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、CTD2.7.6.2.1）
8) 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、CTD2.7.6.3.1)
9) 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、CTD2.7.6.4.1)
10) 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、CTD2.7.2.2.3）
11) 社内資料：外国人腎機能低下者におけるラコサミドの薬物動態
12) 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、CTD2.7.6.4.5）
13) 岡垣 琢也 他：薬理と治療 2015;43(9):1307-1316
14) Kropeit D, et al.：Acta Neurol Scand 2015;132(5):346-354 (PMID：25932544)
15) 社内資料：部分発作単剤療法の国際共同長期継続投与試験
16) 森田 真希子 他：診療と新薬 2025;62(2):105-117
17) 大島 行哉 他：新薬と臨床 2022;71(8):778-794
18) 森田 真希子 他：診療と新薬 2025;62(3):195-204
19) 森田 真希子 他：診療と新薬 2025;62(12):827-837
20) Vilin YY, et al.：Cell Biochem Biophys 2001;35(2):171-190 (PMID：11892790)
21) Beyreuther BK, et al.：CNS Drug Rev 2007;13(1):21-42 (PMID：17461888)
22) Rogawski MA, et al.：Epilepsy Res 2015;110:189-205 (PMID：25616473)
23) Fleidervish IA, et al.：J Physiol 1996;493(Pt1):83-97 (PMID：8735696)
24) Niespodziany I, et al.：J Neurosci Res 2013;91(3):436-443 (PMID：23239147)
25) 社内資料：Effects of lacosamide on fully-kindled seizures in the mouse amygdala kindling model
26) 社内資料：The early evaluation of anticonvulsant drugs
27) Brandt C, et al.：Epilepsia 2006;47(11):1803-1809 (PMID：17116018)
28) 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、CTD2.7.6.3.3)
29) 岡垣 琢也 他：薬理と治療 2018;46(8):1331-1338
30) 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、CTD2.7.6.1.1)
31) Cawello W, et al.：J Clin Pharmacol 2010;50(4):459-471 (PMID：19841161)
32) Cawello W, et al.：Clin Drug Investig 2014;34(5):317-325 (PMID：24567279)
33) 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、CTD2.7.6.5.9）
34) Stockis A, et al.：Epilepsia 2013;54(7):1161-1166 (PMID：23614393)
35) Cawello W, et al.：J Clin Pharmacol 2012;52(11):1739-1748 (PMID：22162508)
36) Cawello W, et al.：Clin Drug Investig 2014;34(5):327-334 (PMID：24634110)

37) 社内資料：メトホルミンとの薬物相互作用
38) Cawello W, et al.：Epilepsia 2013;54(3):530-536 (PMID：23360419)
39) 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、CTD2.7.2.2.5.2）
40) 寺田 清人 他：臨床精神薬理 2018;21(9):1223-1234
41) Cawello W, et al.：Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2012;37(4):241-248 (PMID：22544644)
42) Zhang C, et al.：Epilepsia 2013;54(7):1154-1160 (PMID：23551115)
43) Cawello W, et al.：Clin Pharmacokinet 2013;52(10):897-906 (PMID：23737404)
44) 社内資料：外国人健康高齢者におけるラコサミドの薬物動態
45) Schaefer C, et al.：Clin Drug Investig 2015;35(4):255-265 (PMID：25708532)
46) 日本てんかん学会：抗てんかん発作薬を服用しているてんかんのある人において、自動車運転や危険を伴う機械操作を行う際の留意事項（2026 年 3 月 17 日）
47) 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. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ラコサミドは、欧州連合では 2008 年 8 月、米国では同年 10 月に承認され、これらを含む世界 60 以上の国及び地域で「成人てんかん患者の部分発作に対する併用療法」を適応として承認されている（販売名：Vimpat、VIMPAT）。なお「成人てんかん患者の部分発作に対する単剤療法」は、米国では 2014 年 8 月、欧州連合では 2016 年 12 月に承認されている。「小児てんかん患者の部分発作に対する併用療法及び単剤療法」は、欧州連合では 2017 年 9 月、米国では 2017 年 11 月に承認されている。「4 歳以上のてんかん患者の強直間代発作に対する併用療法」は、米国では 2020 年 11 月に承認されている。ラコサミドは、これらを含む世界 50 以上の国及び地域で承認されている（2026 年 8 月現在）

ラコサミドの剤形及び含量規格は、フィルムコート錠（50mg、100mg、150mg 及び 200mg 錠）、経口液／シロップ（10mg/mL）、ドライシロップ 10%、点滴静注液（100mg/10mL 及び 200mg/20mL）があり、承認されている剤形及び含量規格は国ごとに異なる。

欧州連合及び米国における販売状況（2026 年 8 月現在）

	欧州連合	米国
会社名	UCB Pharma S.A.	UCB, Inc.
販売名	Vimpat	VIMPAT
添文改訂年月	2025 年 5 月	2026 年 5 月
剤形・含量（初回承認年月）	フィルムコート錠 50mg 錠、100mg 錠、150mg 錠、200mg 錠（2008 年 8 月） 10mg/mL シロップ（2008 年 8 月） 点滴静注液 b) 200mg/20mL（2008 年 8 月）	フィルムコート錠 50mg 錠、100mg 錠、150mg 錠、200mg 錠（2008 年 10 月） 10mg/mL 経口液（2010 年 4 月） 点滴静注液 c) 200mg/20mL（2008 年 10 月）
効能又は効果	成人、青年及び小児（2 歳以上）のてんかん患者における部分発作（二次性全般化発作の有無を問わない）の単剤療法及び併用療法 成人、青年及び小児（4 歳以上）のてんかん患者における強直間代発作の併用療法	生後 1 ヵ月以上のてんかん患者における部分発作の単剤療法及び併用療法 4 歳以上のてんかん患者における強直間代発作の併用療法
用法及び用量	<u>単剤療法</u> （成人並びに体重 50kg 以上の青年及び小児） 100mg/日から投与開始し a)、1 週間後に初期治療用量の 200mg/日に増量する。医師の判断に基づき、200mg/日で開始してもよい。個々の患者の本剤に対する反応と忍容性に基づいて、最大推奨用量 600mg/日まで増量。 （体重 50kg 未満の小児及び青年） 2mg/kg/日から投与開始し、1 週間後に初期治療用量の 4mg/kg/日に増量する。個々の患者の本剤に対する反応と忍容性に基づいて、維持用量は 1 週間につき 2mg/kg/日ずつ増量することができる。用量は本剤に対する適切な反応が得られるまで徐々に増量すること。最大推奨用量は体重 40kg 未満の小児は 12mg/kg/日まで、体重 40kg 以上 50kg 未満の小児は 10mg/kg/日までとする。	<u>単剤療法</u> （成人） 200mg/日から投与開始し a)、個々の患者の本剤に対する反応と忍容性に基づいて、推奨維持用量 300～400mg/日まで増量。 （体重 50kg 以上の青年及び小児） 100mg/日から投与開始し、個々の患者の本剤に対する反応と忍容性に基づいて、推奨維持用量 300～400mg/日まで増量。 （体重 50kg 未満の小児） 2mg/kg/日から投与開始し、個々の患者の本剤に対する反応と忍容性に基づいて、推奨維持用量まで増量。推奨維持用量は体重 30kg 以上 50kg 未満の小児は 4～8mg/kg/日、体重 11kg 以上 30kg 未満及び体重 6kg 以上 11kg 未満の小児は 6～12mg/kg/日、体重 6kg 未満の小児は 7.5～15mg/kg/日とする。

	併用療法 （成人並びに体重 50kg 以上の青年及び小児） 100mg/日から投与開始し a)、1 週間後に初期治療用量の 200mg/日に増量する。個々の患者の本剤に対する反応と忍容性に基づいて、最大推奨用量 400mg/日まで増量。 （体重 50kg 未満の小児及び青年） 2mg/kg/日から投与開始し、1 週間後に初期治療用量の 4mg/kg/日に増量する。個々の患者の本剤に対する反応と忍容性に基づいて、維持用量は 1 週間につき 2mg/kg/日ずつ増量することができる。用量は本剤に対する適切な反応が得られるまで徐々に増量すること。最大推奨用量は、体重 20kg 未満の小児は成人と比較してクリアランスが大きいため 12mg/kg/日までとする。また、体重 20kg 以上 30kg 未満の小児は、10mg/kg/日まで、体重 30kg 以上 50kg 未満の小児は 8mg/kg/日までとする。	併用療法 （成人） 100mg/日から投与開始し a)、個々の患者の本剤に対する反応と忍容性に基づいて、推奨維持用量 200～400mg/日まで増量。 （体重 50kg 以上の青年及び小児） 100mg/日から投与開始し、個々の患者の本剤に対する反応と忍容性に基づいて、推奨維持用量 200～400mg/日まで増量。 （体重 50kg 未満の小児） 2mg/kg/日から投与開始し、個々の患者の本剤に対する反応と忍容性に基づいて、推奨維持用量まで増量。推奨維持用量は体重 30kg 以上 50kg 未満の小児は 4～8mg/kg/日、体重 11kg 以上 30kg 未満の小児は 6～12mg/kg/日とする。

a) 初回負荷用量として 200mg を 1 回投与し、約 12 時間後から 100mg1 日 2 回（200mg/日）で投与することも可能。
b) 点滴静注液は、経口投与が困難な場合に短期的に代替製剤として使用される。投与方法は、「経口投与と同じ用法及び用量で 15～60 分間かけて静脈内へ注入すること」とされている。経口投与から静脈内投与、又はその逆への切り替えも適切な用量への検討なしに行うことができるが、1 日用量及び投与回数は維持すること。
c) 点滴静注液は、経口投与が困難な場合に短期的に代替製剤として使用される。体重 6kg 以上の成人及び小児の場合、経口投与と同じ投与方法で静脈内投与する。体重 6kg 未満の小児の場合、0.66mg/kg 1 日 3 回（2mg/kg/日）から投与開始することが可能。
成人の場合、推奨静注時間は 30～60 分間であるが、15 分の急速投与も可能。

本邦における本剤の効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

ビムパット錠 50mg、ビムパット錠 100mg

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。］

ビムパットドライシロップ 10%

4. 効能又は効果

〇てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）

〇他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法

6. 用法及び用量

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

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

7. 用法及び用量に関連する注意

＜効能共通＞

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

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

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

＜強直間代発作＞

7.4 本剤を強直間代発作に対して使用する場合には、他の抗てんかん薬と併用すること。［臨床試験において、強直間代発作に対する本剤単独投与での使用経験はない。］

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「**9.5 妊婦**」、「**9.6 授乳婦**」の項の記載は以下のとおりであり、豪 ADEC 分類とは異なる。

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。

	分　類	参考：分類の概要
オーストラリアの分類基準	B3 ［VIMPAT(lacosamide)film- coated tablets, UCB Pharma: 2022 年 5 月］	Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

妊婦、産婦、授乳婦等に関する記載

出典	記載内容
欧州連合の SPC （Vimpat 50 mg, 100 mg, 150 mg & 200 mg film-coated tablets, UCB Pharma S.A., 2025 年 5 月）	**4. Clinical particulars** **4.6 Fertility, pregnancy and lactation** <u>Pregnancy</u> *Risk related to epilepsy and antiepileptic medicinal products in general* For all antiepileptic medicinal products, 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 illness is responsible has not been elucidated. Moreover, effective antiepileptic therapy must not be interrupted, since the aggravation of the illness is detrimental to both the mother and the foetus. *Risk related to lacosamide* There are no adequate data from the use of lacosamide in pregnant women. Studies in animals did not indicate any teratogenic effects in rats or rabbits, but embryotoxicity was observed in rats and rabbits at maternal toxic doses (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Lacosamide should not be used during pregnancy unless clearly necessary (if the benefit to the mother clearly outweighs the potential risk to the foetus). If

	women decide to become pregnant, the use of this product should be carefully re-evaluated. <u>Breastfeeding</u> Lacosamide is excreted in human breast milk. A risk to the newborns/infants cannot be excluded. It is recommended that breast-feeding should be discontinued during treatment with lacosamide. <u>Fertility</u> No adverse reactions on male or female fertility or reproduction were observed in rats at doses producing plasma exposures (AUC) up to approximately 2 times the plasma AUC in humans at the maximum recommended human dose (MRHD).
米国の添付文書 (VIMPAT-lacosamide tablet, film coated: VIMPAT-lacosamide injection: VIMPAT-lacosamide oral solution, UCB, INC., 2023 年 10 月)	**8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS** **8.1 Pregnancy** <u>Pregnancy Exposure Registry</u> There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to antiepileptic drugs (AEDs), such as VIMPAT, during pregnancy. Encourage women who are taking VIMPAT during pregnancy to enroll in the North American Antiepileptic Drug (NAAED) pregnancy registry by calling 1-888-233-2334 or visiting http://www.aedpregnancyregistry.org/. <u>Risk Summary</u> Available data from the North American Antiepileptic Drug (NAAED) pregnancy registry, a prospective cohort study, case reports, and a case series with VIMPAT use in pregnant women are insufficient to identify a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or other adverse maternal or fetal outcomes. Lacosamide produced developmental toxicity (increased embryofetal and perinatal mortality, growth deficit) in rats following administration during pregnancy. Developmental neurotoxicity was observed in rats following administration during a period of postnatal development corresponding to the third trimester of human pregnancy. These effects were observed at doses associated with clinically relevant plasma 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. <u>Data</u> *Animal Data* Oral administration of lacosamide to pregnant rats (20, 75, or 200 mg/kg/day) and rabbits (6.25, 12.5, or 25 mg/kg/day) during the period of organogenesis did not produce any effects on the incidences of fetal structural abnormalities. However, the maximum doses evaluated were limited by maternal toxicity in both species and embryofetal death in rats. These doses were associated with

	maternal plasma lacosamide exposures (AUC) approximately 2 and 1 times (rat and rabbit, respectively) that in humans at the maximum recommended human dose (MRHD) of 400 mg/day. In two studies in which lacosamide (25, 70, or 200 mg/kg/day and 50, 100, or 200 mg/kg/day) was orally administered to rats throughout pregnancy and lactation, increased perinatal mortality and decreased body weights in the offspring were observed at the highest dose tested. The no-effect dose for pre- and postnatal developmental toxicity in rats (70 mg/kg/day) was associated with a maternal plasma lacosamide AUC similar to that in humans at the MRHD. Oral administration of lacosamide (30, 90, or 180 mg/kg/day) to rats during the neonatal and juvenile periods of development resulted in decreased brain weights and long-term neurobehavioral changes (altered open field performance, deficits in learning and memory). The early postnatal period in rats is generally thought to correspond to late pregnancy in humans in terms of brain development. The no-effect dose for developmental neurotoxicity in rats was associated with a plasma lacosamide AUC less than that in humans at the MRHD. *In Vitro Data* Lacosamide has been shown *in vitro* to interfere with the activity of collapsin response mediator protein-2 (CRMP-2), a protein involved in neuronal differentiation and control of axonal outgrowth. Potential adverse effects on CNS development related to this activity cannot be ruled out.

小児等に関する記載

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

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。

欧州連合、米国の添付文書における記載は以下のとおりである。

出典	記載内容
欧州連合の SPC （Vimpat 50 mg, 100 mg, 150 mg & 200 mg film-coated tablets, UCB Pharma S.A., 2025 年 5 月）	**4. Clinical particulars** **4.2 Posology and method of administration** <u>Paediatric population</u> Lacosamide is not recommended for use in children below the age of 4 years in the treatment of primary generalized tonic-clonic seizures and below the age of 2 years in the treatment of partial-onset seizures as there is limited data on safety and efficacy in these age groups, respectively. *Loading dose* Administration of a loading dose has not been studied in children. Use of a loading dose is not recommended in adolescents and children weighing less than 50 kg.

米国の添付文書 （VIMPAT-lacosamide tablet, film coated: VIMPAT-lacosamide injection: VIMPAT-lacosamide oral solution, UCB, INC., 2023 年 10 月）	**8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS** **8.4 Pediatric Use** <u>Partial-Onset Seizures</u> Safety and effectiveness of VIMPAT for the treatment of partial-onset seizures have been established in pediatric patients 1 month to less than 17 years of age. Use of VIMPAT in this age group is supported by evidence from adequate and well-controlled studies of VIMPAT in adults with partial-onset seizures, pharmacokinetic data from adult and pediatric patients, and safety data in 847 pediatric patients 1 month to less than 17 years of age [*see Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3), and Clinical Studies (14.1, 14.2)*]. Safety and effectiveness in pediatric patients below 1 month of age have not been established. <u>Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures</u> Safety and effectiveness of VIMPAT as adjunctive therapy in the treatment of primary generalized tonic-clonic seizures in pediatric patients with idiopathic generalized epilepsy 4 years of age and older was established in a 24-week double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, multi-center study (Study 5), which included 37 pediatric patients 4 years to less than 17 years of age [*see Adverse Reactions (6.1) and Clinical Studies (14.3)*]. Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 4 years have not been established. <u>Animal Data</u> Lacosamide has been shown *in vitro* to interfere with the activity of collapsin response mediator protein-2 (CRMP-2), a protein involved in neuronal differentiation and control of axonal outgrowth. Potential related adverse effects on CNS development cannot be ruled out. Administration of lacosamide to rats during the neonatal and juvenile periods of postnatal development (approximately equivalent to neonatal through adolescent development in humans) resulted in decreased brain weights and long-term neurobehavioral changes (altered open field performance, deficits in learning and memory). The no-effect dose for developmental neurotoxicity in rats was associated with a plasma lacosamide exposure (AUC) less than that in humans at the maximum recommended human dose of 400 mg/day.

XIII. 備　　考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1)粉砕

表紙に記載の問い合わせ窓口に個別に照会してください。

(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

表紙に記載の問い合わせ窓口に個別に照会してください。

2. その他の関連資料

【ビムパットドライシロップ 10%の配合変化試験結果】

〔ビムパットドライシロップ 10%　医薬品（固形剤）との配合変化〕

保存形態　：透明ガラス容器
保存条件　：室温（成り行き温度及び湿度）及び室内散光下
試験項目　：外観（色調、形状、臭い）、含量（HPLC 注) による配合直後の平均値を 100.0%としたときの残存率）
配 合 量　：ビムパットドライシロップ 10%　400mg（ラコサミドとして 40mg）に相当する配合医薬品の通常 1 回処方量の倍量を配合した。
試験実施　：2018 年（配合医薬品名及び製造販売会社名は試験実施時点の名称）

注）：高速液体クロマトグラフィー

〔ビムパットドライシロップ 10%の性状に関する事項〕

性状：白色～微黄白色の顆粒

〔表中の結果/注釈の解説〕

結果は各配合医薬品の 3 回測定の平均値とし、小数第 2 位を四捨五入した。
表中の“－”は直前の測定時点より変化がなかったことを表す。
表中の“＊”はラコサミドのピークに配合対象薬剤のピークが重なり測定できないため、外観についてのみ試験を実施した。

■ビムパットドライシロップ 10%　医薬品との配合変化試験結果

配合医薬品名 一般名 （製造販売会社）		配合量	測定項目	配合直後	30 日	60 日	90 日
抗てんかん剤	デパケン細粒 40% バルプロ酸ナトリウム （協和発酵キリン）	264mg	外観 （色調、形状、臭い）	白色細粒 無臭	－	白色細粒 特異なにおい	白色細粒 無臭
			残存率（%）	100.0	101.3	101.5	101.5
	アレビアチン散 10% フェニトイン （大日本住友製薬）	536mg	外観 （色調、形状、臭い）	白色細粒及び 粉末 無臭	－	－	－
			残存率（%）	100.0	100.0	100.8	100.5
	テグレトール細粒 50% カルバマゼピン （サンファーマ）	160mg	外観 （色調、形状、臭い）	白色細粒 無臭	－	－	－
			残存率（%）	100.0	99.7	100.2	99.7
	エクセグラン散 20%* ゾニサミド （大日本住友製薬）	264mg	外観 （色調、形状、臭い）	白色細粒及び 粉末 無臭	－	－	－

配合医薬品名 一般名 （製造販売会社）		配合量	測定項目	配合直後	30 日	60 日	90 日
抗てんかん剤	マイスタン細粒 1% クロバザム （大日本住友製薬）	264mg	外観 （色調、形状、臭い）	白色細粒 無臭	－	－	－
			残存率（%）	100.0	99.9	101.4	100.0
	リボトリール細粒 0.5% クロナゼパム （中外製薬）	104mg	外観 （色調、形状、臭い）	白色細粒と 薄橙色細粒の 混合物 無臭	－	－	－
			残存率（%）	100.0	99.4	100.8	99.9
	エピレオプチマル散 50% エトスクシミド （エーザイ）	240mg	外観 （色調、形状、臭い）	白色細粒及び 粉末 無臭	－	－	白色細粒及び 粉末 特異なにおい
			残存率（%）	100.0	99.4	101.2	100.0
	プリミドン細粒 99.5%「日医工」 プリミドン （日医工）	400mg	外観 （色調、形状、臭い）	白色細粒 無臭	－	白色細粒 特異なにおい	－
			残存率（%）	100.0	98.6	99.7	98.4
	クランポール末 アセチルフェネトライド （大日本住友製薬）	160mg	外観 （色調、形状、臭い）	白色細粒 わずかに 特異なにおい (配合薬剤由来)	－	白色細粒 無臭	－
			残存率（%）	100.0	104.2	104.2	104.3
	イーケプラドライシロップ 50% レベチラセタム （ユーシービージャパン）	800mg	外観 （色調、形状、臭い）	白色細粒及び 粉末 無臭	－	－	－
			残存率（%）	100.0	105.4	105.7	105.7
催眠鎮静剤	フェノバール散 10% フェノバルビタール （藤永製薬）	64mg	外観 （色調、形状、臭い）	白色細粒と 淡紅色粉末の 混合物 無臭	白色細粒と 微紅色粉末の 混合物 無臭	白色細粒及び 粉末 無臭	－
			残存率（%）	100.0	105.5	105.3	105.2
	セルシン散 1% ジアゼパム （武田テバ薬品）	40mg	外観 （色調、形状、臭い）	白色細粒 無臭	－	－	－
			残存率（%）	100.0	101.5	102.2	101.9
利尿剤	ダイアモックス末 アセタゾラミド （三和化学研究所）	104mg	外観 （色調、形状、臭い）	白色細粒 無臭	－	－	白色細粒 特異なにおい
			残存率（%）	100.0	100.4	100.4	100.1
精神神経用剤	ニューレプチル細粒 10% プロペリシアジン （高田製薬）	40mg	外観 （色調、形状、臭い）	白色細粒と 淡黄色細粒の 混合物 無臭	－	－	－
			残存率（%）	100.0	99.4	99.4	99.7
	リスパダール細粒 1% リスペリドン （ヤンセンファーマ）	80mg	外観 （色調、形状、臭い）	白色細粒 無臭	－	－	－
			残存率（%）	100.0	100.5	100.2	102.1

配合医薬品名 一般名 (製造販売会社)		配合量	測定項目	配合直後	30 日	60 日	90 日
精神神経用剤	オーラップ細粒 1% ピモジド (アステラス製薬)	160mg	外観 (色調、形状、臭い)	白色細粒 無臭	－	白色細粒 わずかに 特異なにおい	白色細粒 特異なにおい
			残存率（%）	100.0	100.8	100.5	101.0
	エビリファイ散 1% アリピプラゾール (大塚製薬)	240mg	外観 (色調、形状、臭い)	白色細粒及び 粉末 無臭	－	－	－
			残存率（%）	100.0	100.1	99.8	100.8
消化性潰瘍用剤	マーズレン S 配合顆粒 アズレンスルホン酸 ナトリウム水和物、 L-グルタミン (寿製薬)	304mg	外観 (色調、形状、臭い)	白色細粒と 青色顆粒の 混合物 無臭	－	－	白色細粒と 薄青色顆粒の 混合物 特異なにおい
			残存率（%）	100.0	100.2	99.8	100.3
整腸剤	ビオフェルミン R 散 耐性乳酸菌 (ビオフェルミン製薬)	800mg	外観 (色調、形状、臭い)	白色細粒及び 粉末 わずかに 特異なにおい (配合薬剤由来)	白色細粒及び 粉末 無臭	－	－
			残存率（%）	100.0	100.1	100.3	98.7
混合ビタミン剤	シナール配合顆粒 アスコルビン酸、 パントテン酸カルシウム (塩野義製薬)	264mg	外観 (色調、形状、臭い)	白色細粒と 淡黄色顆粒の 混合物 無臭	白色細粒と 淡黄色顆粒の 混合物 わずかに 特異なにおい	白色細粒と 淡黄色顆粒の 混合物 特異なにおい	－
			残存率（%）	100.0	100.0	99.9	100.6
抗パーキンソン剤	シンメトレル細粒 10% アマンタジン塩酸塩 (サンファーマ)	264mg	外観 (色調、形状、臭い)	白色細粒 無臭	－	－	－
			残存率（%）	100.0	99.3	99.1	99.9
	ドパストン散 98.5% レボドパ (大原薬品工業)	408mg	外観 (色調、形状、臭い)	白色細粒及び 粉末 無臭	－	－	－
			残存率（%）	100.0	99.0	98.1	96.1
健胃消化剤	S・M 配合散* タカヂアスターゼ、 メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、 炭酸水素ナトリウム、 沈降炭酸カルシウム、 チョウジ末、ウイキョウ末、 ケイヒ末、ショウキョウ末、 サンショウ末、オウレン末、 カンゾウ末 (第一三共エスファ)	344mg	外観 (色調、形状、臭い)	白色細粒と 灰褐色粉末の 混合物 特異な芳香 (配合薬剤由来)	－	－	－

Inspired by **patients.**
Driven by **science.**

ユーシービージャパン株式会社

MED-JP--2200046_v7
2026 年 8 月改訂