

剤形	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (μg·h/mL)	T <sub>max</sub> (h)	T <sub>1/2</sub> (h)
シロップ	2.33 (36)	20.9 (19)	2.15 (57)	6.04 (16)
錠	2.13 (27)	21.3 (16)	2.58 (47)	5.98 (17)
幾何平均比 <sup>(1)</sup> (90%信頼区間)	1.09 (0.98, 1.22)	0.98 (0.91, 1.07)	-	-

平均値 (変動係数%)  
注: シロップ/錠

## 【臨床成績】

### 臨床効果

#### 1. 第Ⅲ相試験 (成人)<sup>27)</sup>

既存の抗てんかん薬治療では十分に抑制できない部分発作を有するてんかん患者209例を対象として、二重盲検比較試験を実施した。ガバペンチン1200 mg/日、1800 mg/日及びプラセボを12週間経口投与 (既存の抗てんかん薬との併用) した場合、主要評価項目である Response Ratio<sup>(1)</sup>の評価において、いずれのガバペンチン群もプラセボ群と比較して統計的に有意な発作頻度の減少が認められた。

#### 主要評価項目 Response Ratio<sup>(1)</sup>

	プラセボ群	ガバペンチン群	
		1200 mg/日群	1800 mg/日群
有効性評価例数	75	80	35
Response Ratio <sup>(1)</sup> の平均値	-0.037	-0.144	-0.160
95%信頼区間	[-0.086, 0.012]	[-0.195, -0.093]	[-0.230, -0.090]
プラセボ群との比較 (ANOVA)		p=0.0032	p=0.0049
てんかん発作頻度 減少率 <sup>(2)</sup>	-7.1%	-25.2%	-27.6%

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

注2: Response Ratioの平均値から算出したてんかん発作頻度減少率 (%)  
[=200×Response Ratio/(1-Response Ratio)]

#### 2. 長期投与試験 (成人)<sup>28, 29)</sup>

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

#### 3. 第Ⅲ相試験 (小児)<sup>30)</sup>

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

#### 4. 長期投与試験 (小児)<sup>31)</sup>

第Ⅲ相試験から移行した小児てんかん患者65例を対象として、長期投与試験 (32週) を実施した。長期投与試験に移行後のResponse Ratioの平均値及びResponse Ratioから算出したてんかん発作頻度減少率は下表のように推移した。

	12週 (開始時)	20週	28週	36週	48週	64週
評価例数	65	65	60	58	54	47
Response Ratio の平均値	-0.211	-0.263	-0.256	-0.300	-0.280	-0.327
てんかん発作 頻度減少率 <sup>(3)</sup>	-34.8%	-41.7%	-40.8%	-46.1%	-43.7%	-49.3%

注: Response Ratioの平均値から算出

## 【薬効薬理】

### 1. 電撃けいれんモデルにおける抗けいれん作用<sup>(2)</sup>

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

### 2. 薬物誘発モデルにおける抗けいれん作用<sup>(2)</sup>

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

### 3. キンドリングモデルにおける抗けいれん作用<sup>(2)</sup>

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

### 4. 遺伝動物モデルにおける抗けいれん作用<sup>(2)</sup>

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

### 5. 作用機序

ガバペンチンの抗けいれん作用の作用機序は不明であるが、ガバペンチンはGABA関連受容体を含めて各種受容体及び主要なイオンチャネルとは結合せず、既存のてんかん薬とは異なる機序で抗けいれん作用を発現することが示唆されている。電位依存性カルシウムチャネルの $\alpha_2\delta$ サブユニット<sup>(32)</sup>に結合して前シナプスでカルシウムの流入を抑制し<sup>(33)</sup>、興奮性神経伝達物質の遊離を抑制すること<sup>(34)</sup>が寄与しているものと考えられている。また、脳内GABA量を増加させること<sup>(35)</sup>が認められたが、その寄与は不明である。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

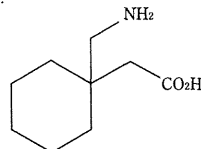
一般名: ガバペンチン (Gabapentin)

化学名: (1-Aminomethylcyclohexyl) acetic acid

分子式: C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>

分子量: 171.24

構造式:



分配係数 (logP): -1.18 (pH4.0, 1-オクタノール/水系溶媒)

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

## 【包装】

ガバペンシロップ5%: 470 mL (ガラス瓶入り) × 1本

## 【主要文献】

- 1) 社内資料：制酸剤との薬物相互作用 [L20060602042]
- 2) Eckhardt, K. et al. : Anesth Analg 91 (1) : 185, 2000 [L20050627426]
- 3) 社内資料：授乳婦における薬物動態と乳汁移行 [L20060602037]
- 4) 社内資料：健康成人における単回投与時の安全性と薬物体内動態 [L20060602027]
- 5) 社内資料：健康成人における反復投与時の安全性と薬物動態 (1800 mg/日) [L20060602028]
- 6) 社内資料：健康成人における反復投与時の安全性と薬物動態 (2400 mg/日) [L20060602029]
- 7) 社内資料：生物学的同等性ならびに食事の影響 (シロップ剤) [L20110413006]
- 8) 社内資料：バイオアベイラビリティ [L20060602033]
- 9) 社内資料：放射性標識体投与時の薬物動態及び代謝 [L20060602039]
- 10) 社内資料：脳脊髄液移行及び薬物動態 [L20060602038]
- 11) 社内資料：蛋白結合 [L20060602034]
- 12) 社内資料：アンチピリンのクリアランスに対する作用 (薬物代謝酵素誘導) [L20060602040]
- 13) 社内資料：ヒトcytochrome P450に対する阻害作用 [L20060602059]
- 14) 社内資料：フェニトインとの薬物相互作用 [L20060602060]
- 15) 社内資料：カルバマゼピンとの薬物相互作用 [L20060602061]
- 16) 社内資料：バルプロ酸との薬物相互作用 [L20060602062]
- 17) 社内資料：フェノバルビタールとの薬物相互作用 [L20060602063]
- 18) 社内資料：プロベネシドとの薬物相互作用 [L20060602064]
- 19) 社内資料：シメチジンとの薬物相互作用 [L20060602065]
- 20) 社内資料：経口避妊薬との薬物相互作用 [L20060602066]
- 21) 社内資料：ナプロキセンとの薬物相互作用 [L20060602067]

- 22) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態 [L20060602013]
- 23) 社内資料：健康被験者、腎機能障害及びびてんかん患者における母集団薬物動態 [L20060602031]
- 24) 社内資料：血液透析患者における薬物動態 [L20060602032]
- 25) 社内資料：腎機能低下患者における薬物動態 [L20110413007]
- 26) 社内資料：高齢者における薬物動態 [L20060602030]
- 27) 社内資料：成人における二重盲検法による難治てんかん (部分発作) に対する有効性及び安全性 [L20060602019]
- 28) 社内資料：成人における長期投与時の有効性及び安全性 (第Ⅱ相試験からの移行症例) [L20060602071]
- 29) 社内資料：成人における長期投与時の有効性及び安全性 (第Ⅲ相試験からの移行症例) [L20060602056]
- 30) 社内資料：小児における非盲検法による難治てんかん (部分発作) に対する有効性及び安全性 [L20110328069]
- 31) 社内資料：小児における長期投与時の有効性及び安全性 [L20110328068]
- 32) 社内資料：非臨床薬理 [L20060602022]
- 33) Gee, N. S. et al. : J Biol Chem 271(10) : 5768, 1996 [L20060526001]
- 34) Fink, K. et al. : Br J Pharmacol 130(4) : 900, 2000 [L20060526003]
- 35) Petroff, O. A. C. et al. : Epilepsia 41(6) : 675, 2000 [L20050627435]

## 【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきまして下記にご請求ください。

ファイザー株式会社 製品情報センター  
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7  
学術情報ダイヤル 0120-664-467  
FAX 03-3379-3053



## 【製造販売】

ファイザー株式会社  
東京都渋谷区代々木3-22-7

®登録商標  
003  
80204

処方せん医薬品<sup>注</sup>

**ガバペン<sup>®</sup>錠200mg**  
**ガバペン<sup>®</sup>錠300mg**  
**ガバペン<sup>®</sup>錠400mg**

**GABAPEN<sup>®</sup> Tablets**

ガバペンチン錠

貯法：室温保存（高温での保存を避けること）

（取扱上の注意参照）

使用期限：最終年月をラベル、外箱等に記載

注)注意－医師等の処方せんにより使用すること

	200 mg	300 mg	400 mg
承認番号	21800AMZ10365	21800AMZ10366	21800AMZ10367
薬価収載	2006年9月		
販売開始	2006年9月		
国際誕生	1993年2月		

**【禁忌（次の患者には投与しないこと）】**

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**【組成・性状】**

販売名	ガバペン錠200 mg
成分・分量 [1錠中]	ガバペンチン200.00 mg
外形・大きさ (mm)	
色/剤形/識別コード	白色/フィルムコート錠/GPN200
添加物	タルク、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、トリアセチン、プロピレングリコール、コポリビドン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ステアリン酸マグネシウム

販売名	ガバペン錠300 mg
成分・分量 [1錠中]	ガバペンチン300.00 mg
外形・大きさ (mm)	
色/剤形/識別コード	白色/フィルムコート錠/GPN300
添加物	タルク、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、トリアセチン、プロピレングリコール、コポリビドン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ステアリン酸マグネシウム

販売名	ガバペン錠400 mg
成分・分量 [1錠中]	ガバペンチン400.00 mg
外形・大きさ (mm)	
色/剤形/識別コード	白色/フィルムコート錠/GPN400
添加物	タルク、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、トリアセチン、プロピレングリコール、コポリビドン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ステアリン酸マグネシウム

**【効能・効果】**

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

※※【用法・用量】

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

通常、3～12歳の幼児及び小児にはガバペンチンとして初日1日量

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

**【用法・用量に関連する使用上の注意】**

- (1)本剤は他の抗てんかん薬と併用して使用すること。[国内臨床試験において、本剤単独投与での使用経験はない。]
- (2)投与初期に眠気、ふらつき等の症状があらわれることがあるので、投与初期においては眠気、ふらつき等の発現に十分注意しながら用量を調節すること。
- (3)1日3回投与の場合に、各投与間隔は12時間を超えないものとする。
- (4)本剤の投与を中止する場合には、最低1週間かけて徐々に減量すること。[症状が悪化するおそれがある。]（「重要な基本的注意」の項参照）

※※(5)腎機能障害のある成人患者に対する本剤の投与

腎機能障害のある成人患者に本剤を投与する場合は、下表に示すクレアチニンクリアランス値を参考として本剤の投与量及び投与間隔を調節すること。なお、ここで示している用法・用量は成人でのシミュレーション結果に基づくものであるため、腎機能低下者を対象とした国内外試験成績も踏まえて、各患者ごとに慎重に観察しながら用法・用量を調節すること。[「薬物動態」の項参照]

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

※※(6)血液透析を受けている成人患者に対する本剤の投与

血液透析を受けている成人患者に本剤を投与する際、クレアチニンクリアランスが5 mL/min以上の場合には、上記の投与量に

加え、血液透析を実施した後に本剤200 mgを追加投与する。また、クレアチンクリアランスが5 mL/min未満の場合には、初日に200 mgを単回投与したのち、血液透析を実施した後に本剤1回200、300又は400 mgを追加投与する（それぞれクレアチンクリアランス60 mL/min以上の患者における1回400、600又は800 mg 1日3回投与に相当）。なお、ここで示している用法・用量は、48時間ごとに4時間血液透析した場合の成人でのシミュレーション結果に基づくものであるため、腎機能低下者を対象とした国内外試験成績も踏まえて、各患者ごとに慎重に観察しながら用法・用量を調節すること。〔薬物動態〕の項参照]

※※(7)腎機能障害のある小児患者及び透析を受けている小児患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない〔使用経験はない〕。

## 【使用上の注意】

### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1)腎機能障害のある患者〔用法・用量に関連する使用上の注意〕、〔薬物動態〕の項参照]
- (2)高齢者〔高齢者への投与〕及び〔薬物動態〕の項参照]

### 2. 重要な基本的注意

- (1)連用中における投与量の急激な減量ないし投与の中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、最低1週間をかけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。
- (2)本剤の投与により体重増加を来すことがあるので、肥満に注意し、肥満の徴候があらわれた場合は、食事療法、運動療法等の適切な処置を行うこと。特に、投与量の増加、あるいは長期投与に伴い体重増加が認められることがあるため、定期的に体重計測を実施すること。
- (3)眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
- (4)本剤の投与により、弱視、視覚異常、霧視、複視等の眼障害が生じる可能性があるため、診察時に、眼障害について問診を行う等注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。〔その他の注意〕の項参照]

### 3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）〔薬物動態〕の項参照]

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
制酸剤 (水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム)	同時に投与することにより、ガバペンチンの最高血漿中濃度(C <sub>max</sub> )が17%及び血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)が20%低下したり、制酸剤服用後少なくとも2時間以降に本剤を服用することが望ましい。	機序不明
モルヒネ	ガバペンチンのC <sub>max</sub> が24%、AUCが44%それぞれ増加したとの報告がある <sup>3)</sup> 。傾眠等の中枢神経抑制症状に注意し、必要に応じて本剤又はモルヒネの用量を減量すること。	機序は不明だが、モルヒネにより、消化管運動が抑制されたとの報告がある <sup>3)</sup> と考えられる。

### 4. 副作用

※※成人：承認時までに国内第Ⅱ/Ⅲ相及び長期投与試験において257例に本剤が投与された。うち140例は国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の本剤投与群から長期投与試験に移行した継続投与例であり、評価例数はのべ397例であった。のべ397例中235例(59.2%)に副作用が、387例中78例(20.2%)に臨床検査値異常変動が認められた。

主な副作用は、傾眠(33.5%)、浮動性めまい(15.9%)、頭痛(8.6%)、複視(5.0%)、倦怠感(3.8%)等であった。副作用のほとんどは、軽度又は中等度であった。主な臨床検査値異常変動は、CK(CPK)増加(5.2%)、サイロキシン減少(4.4%)、抗核因子陽性(3.4%)、白血球数減少(3.1%)等であった。

※※小児：承認時までに国内第Ⅲ相試験において89例に本剤が投与された。うち65例は国内第Ⅲ相試験から長期投与試験に移行した継続投与例であり、評価例数はのべ154例であった。3～15歳の幼児及び

小児患者のべ154例中60例(39.0%)に副作用が、154例中3例(1.9%)に臨床検査値異常変動が認められた。

主な副作用は、傾眠(27.3%)、痙攣(2.6%)、食欲亢進(1.9%)、流涎過多(1.9%)、発疹(1.9%)等であった。副作用のほとんどは、軽度又は中等度であった。臨床検査値異常変動は、Al-P増加(1.3%)、白血球数増加(0.6%)であった。

### (1)重大な副作用

- 1)急性腎不全(頻度不明<sup>※)</sup>：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)皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明<sup>※)</sup>：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。
- ※※3)薬剤性過敏症候群(頻度不明<sup>※)</sup>：初期症状として発疹、発熱がみられ、さらに肝機能障害等の臓器障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。
- 4)肝炎、肝機能障害、黄疸(頻度不明<sup>※)</sup>：観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

### (2)その他の副作用

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

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

注：自発報告のため頻度不明

### 5. 高齢者への投与

高齢者では腎機能が低下していることが多いため、クレアチ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。〔慎重投与〕及び〔薬物動態〕の項参照]

### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔動物実験で、胎児・出生児に骨化遅延(マウス)、尿管拡張・腎盂拡張(ラット)、着床後胚死亡率の増加(ウサギ)が報告されている。〕
- (2)授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト乳汁中へ移行することが認められている<sup>3)</sup>。〕

## ※7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は3歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（国内臨床試験において使用経験はない）。なお、外国で実施された3～12歳の幼児及び小児患者を対象とした臨床試験では、本剤投与時の感情不安定、敵意、運動過多及び思考障害の発現率がプラセボ群と比較して、有意に高かったと報告されている。

## 8. 過量投与

### (1) 症状

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

### (2) 処置

対症療法を行う。これまでの例では血液透析を実施することなく回復した症例も報告されているが、本剤は血液透析により除去可能であり、発現している症状の程度に応じて血液透析の実施を考慮すること。また、重度の腎障害患者に対しても、血液透析の実施を考慮すること。〔薬物動態〕の項参照]

## 9. 適用上の注意

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

(2) 本剤の品質は熱の影響を受けるので、高温での保存を避け、涼しいところで保存するよう指導すること。

## 10. その他の注意

- ※(1)海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。
- (2) 外国において、本剤投与例に原因不明の突然死が報告されている。突然死の頻度は、てんかん患者における推定値の範囲内であった。
- (3) 非臨床薬物動態試験において、本薬はラット、マウス、サルの水晶体に投与後10～12時間以上にわたって分布したが、投与120時間後に水晶体から消失することがラットで確認され（マウス、サルでは消失時間を検討しなかった）、ラット及びサルの52週間反復投与毒性試験において水晶体の変化は認められなかった。眼に関する副作用の発現率はプラセボ群より有意に高く、12週間投与の国内臨床試験のプラセボ群では3.7%に対し、本剤1200 mg/日群で11.6%、1800 mg/日群で7.3%、長期投与では5.7%であり、12週間投与の外国臨床試験のプラセボ群では6.2%に対し、本剤600 mg/日から1800 mg/日投与群で9.5%から29.6%、長期投与では17.3%であった。
- (4) がん原性試験（2年間経口投与）において、ラットの雄のみに2000 mg/kg/日（最大臨床用量2400 mg/日におけるヒト全身曝露量（AUC）の11倍に相当）で膵臓腺房細胞腫瘍の発生が増加したとの報告がある。雄ラットの膵臓腺房細胞腫瘍は1000 mg/kg/日（最大臨床用量2400 mg/日におけるヒト全身曝露量の7倍に相当）で発生の増加は認められず、また、雌のラット及び雌雄マウスでは発がん性は認められなかった。
- (5) 臨床試験において、本剤の依存性の可能性は評価されていない。
- ※(6) 幼若ラットの7週間投与試験において、雄の2000 mg/kg/日で前立腺、雌の1000 mg/kg/日以上で副腎の発育抑制が認められた。

## 【薬物動態】

### 1. 血中濃度

#### (1) 成人

##### 1) 単回投与<sup>3)</sup>

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

投与量 (mg)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (μg・h/mL)	T <sub>max</sub> (h)	T <sub>1/2</sub> (h)
200	2.48 (21.4)	22.64 (10.3)	3.0 (30.0)	6.47 (43.0)
400	2.94 (30.8)	27.20 (27.8)	3.1 (35.5)	6.67 (27.3)
600	4.31 (16.3)	44.12 (14.4)	3.0 (20.0)	6.13 (21.9)
800	5.23 (16.6)	52.33 (17.5)	3.3 (30.3)	6.99 (25.8)

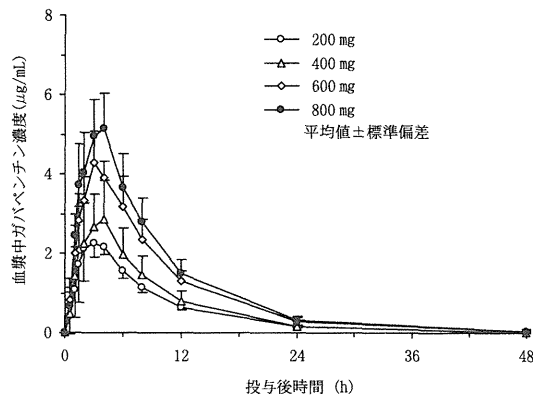
各投与量6例、平均値（変動係数%）

C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度

AUC<sub>0-∞</sub>：血漿中濃度-時間曲線下面積

T<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間

T<sub>1/2</sub>：血漿中濃度半減期



#### 2) 反復投与<sup>3,4)</sup>

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

## ※(2) 小児

### 1) 単回投与（外国試験）

1ヵ月～12歳の健康な小児に、ガバペンチン約10 mg/kgを単回経口投与した時、5歳未満の小児におけるAUC<sub>0-∞</sub>は5歳以上と比較して約30%低かった。

	5歳未満 27例	5歳以上 21例
C <sub>max</sub> (μg/mL)	3.74 (33.5)	4.52 (26.5)
AUC <sub>0-∞</sub> (μg・h/mL)	25.6 (40.4)	36.0 (26.1)
T <sub>max</sub> (h)	2.1 (40.6)	2.5 (36.8)
T <sub>1/2</sub> (h)	4.3 (39.2)	4.7 (12.9)

平均値（変動係数%）

C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度

AUC<sub>0-∞</sub>：血漿中濃度-時間曲線下面積

T<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間

T<sub>1/2</sub>：血漿中濃度半減期

## ※2. 食事の影響<sup>7)</sup>

健康成人19例において、絶食時及び食後にガバペンチンを400 mgを錠剤として単回経口投与した時のC<sub>max</sub>はそれぞれ3.650及び3.800 μg/mL、AUC<sub>0-18</sub>は35.41及び35.27 μg・h/mLであった。絶食時及び食後投与後の薬物動態に差は認められなかった。

## 3. 分布

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

てんかん患者（外国人）において、定常状態の投与前値（トラフ値）ではガバペンチンの脳脊髄液中濃度/血漿中濃度比が約20%であった<sup>10)</sup>。ガバペンチンの血漿蛋白結合率は、2.0～10.0 μg/mLの血漿中濃度範囲において3%未満であった（*in vitro*試験）<sup>11)</sup>。

## 4. 代謝

ガバペンチンは、ほとんど代謝を受けない<sup>8,9)</sup>。ガバペンチンは、薬物代謝酵素を誘導しない<sup>12)</sup>。

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

## 5. 排泄

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

健康成人（各投与量6例）にガバペンチンを空腹時に単回経口投与した時の尿中排泄率の平均値（変動係数%）は、投与量200、400、600及び800mgで、それぞれ70.1（11.0）、42.1（30.2）、46.4（14.7）及び41.2%（15.5）であった<sup>9）</sup>。

健康成人（各投与量6例）に、ガバペンチンを1回600及び800mg1日3回反復経口投与したところ、累積尿中排泄率は投与後2日までにほぼ一定となった<sup>3,6）</sup>。

## 6. 相互作用（外国人データ）

### (1) 制酸剤<sup>1)</sup>

健康成人16例を対象に制酸剤（水酸化マグネシウム・水酸化アルミニウムを含有）及びガバペンチン（400mg）を同時に単回経口投与した時、ガバペンチンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>は、ガバペンチン単独投与と比較してそれぞれ17及び20%減少した。ガバペンチンを制酸剤投与前2時間に投与した時のガバペンチンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>は、ガバペンチン単独投与と比較してそれぞれ12及び19%減少した。ガバペンチンを制酸剤投与後2時間に投与した時のガバペンチンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>は、ガバペンチン単独投与と比較してそれぞれ5及び11%減少した。

### (2) フェニトイン<sup>1)</sup>

フェニトイン単剤療法中のでんかん患者8例を対象にガバペンチンを反復経口投与（1回400mg1日3回投与）した時、ガバペンチンはフェニトインの血漿中濃度（トラフ値）に影響を及ぼさず、またフェニトインもガバペンチンの薬物動態に影響を与えなかった。

### (3) カルバマゼピン<sup>15)</sup>

カルバマゼピン単剤療法中のでんかん患者12例を対象にガバペンチンを反復経口投与（1回400mg1日3回投与）した時、ガバペンチンはカルバマゼピン及びその代謝物（10,11-エポキシド体）の血漿中濃度（トラフ値）に影響を及ぼさず、またカルバマゼピンもガバペンチンの薬物動態に影響を与えなかった。

### (4) バルプロ酸<sup>16)</sup>

バルプロ酸単剤療法中のでんかん患者14例を対象にガバペンチンを反復経口投与（1回400mg1日3回投与）した時、ガバペンチンはバルプロ酸の血清中濃度（トラフ値）に影響を及ぼさず、またバルプロ酸もガバペンチンの薬物動態に影響を与えなかった。

### (5) フェノバルビタール<sup>17)</sup>

健康成人14例を対象にフェノバルビタール（90mg/日）及びガバペンチン（1回300mg1日3回投与）を反復経口投与した時、ガバペンチンはフェノバルビタールの血漿中濃度（トラフ値）に影響を及ぼさず、またフェノバルビタールもガバペンチンの薬物動態に影響を与えなかった。

### (6) モルヒネ<sup>2)</sup>

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

### (7) プロベネシド<sup>18)</sup>

健康成人12例を対象に、プロベネシド（1000mg単回投与）をガバペンチン投与（200mg単回投与）の1時間前に投与した時、ガバペンチンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>は、ガバペンチン単独投与と比較してそれぞれ9.2%及び12.7%増加し、プロベネシドはガバペンチンの薬物動態に影響を与えなかった。

### (8) シメチジン<sup>19)</sup>

健康成人12例を対象にシメチジン（1回300mg1日4回投与）及びガバペンチン（400mg）を同時に単回経口投与した時、ガバペンチンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>は、ガバペンチン単独投与と比較してそれぞれ6%減少及び17%増加したが、この差は臨床問題となる差ではないと考えられた。

### (9) 経口避妊薬（ノルエチステロン及びエチニルエストラジオールの合剤）<sup>20)</sup>

健康成人女性13例を対象に経口避妊薬（ノルエチステロン2.5mg及びエチニルエストラジオール50µgの合剤1日1回投与）とガバペンチン（1回400mg1日3回投与）を同時に経口投与した時、ガバペンチン併用時のノルエチステロンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24</sub>は、ガバペンチン非併用時と比較してそれぞれ13%及び3%増加し、ガバペンチンはノルエチステロンの薬物動態に影響を及ぼさなかつ

た。また、ガバペンチン併用時のエチニルエストラジオールのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24</sub>は、ガバペンチン非併用時と比較してそれぞれ9%及び6%増加し、ガバペンチンはエチニルエストラジオールの薬物動態に影響を及ぼさなかつた。

## (10) ナプロキセン<sup>21)</sup>

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

ナプロキセン併用時のガバペンチンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>は、ガバペンチン単独投与と比較してそれぞれ14%及び12%増加し、この差は臨床問題となる差ではないと考えられた。

## 7. 腎機能障害患者（成人）

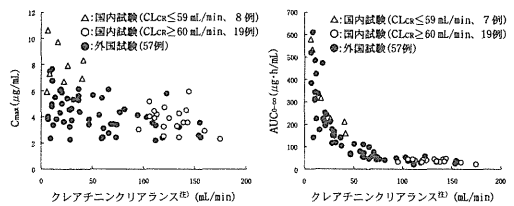
(1) 腎機能の異なる被験者20例（外国人）を対象に、ガバペンチン400mgを単回経口投与した時、腎機能の低下に従って消失半減期が延長しAUC<sub>0-∞</sub>が増加した<sup>22)</sup>。

クレアチニン クリアランス	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/mL)	T <sub>max</sub> (h)	T <sub>1/2</sub> (h)	CL <sub>r</sub> (mL/min)
>60 mL/min (n=6)	3.17 (28.4)	37.8 (27.4)	4.5 (18.9)	6.5	81.7 (32.4)
30-60 mL/min (n=6)	3.52 (32.2)	73.5 (31.9)	5.1 (47.1)	12.8	44.7 (19.7)
<30 mL/min (n=8)	4.93 (40.5)	551 (103)	7.1 (45.6)	52.0	9.0 (46.9)

投与量：400mg（単回）、平均値（変動係数%）

CL<sub>r</sub>：腎クリアランス

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



CL<sub>r</sub>：クレアチニンクリアランス

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

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

被験者838例（うち日本人146例）から構築した母集団薬物動態モデル<sup>23)</sup>より算出した腎機能障害患者（CL<sub>r</sub>：5～59mL/min）に「用法・用量に関連する使用上の注意」に従って投与した時の推定血漿中ガバペンチン濃度推移（腎機能のみを変動要因としたシミュレーション）は、CL<sub>r</sub>が5mL/minの被験者ではCL<sub>r</sub>60～120mL/minの被験者に投与した時よりも高い傾向が認められたが、それ以外の腎機能障害の患者ではCL<sub>r</sub>が60～120mL/minの被験者に投与した時とほぼ一致した。

## 8. 血液透析患者（成人）

(1) 無尿症患者11例（外国人）にガバペンチン400mgを単回経口投与した時、3時間の血液透析により血漿中ガバペンチン濃度は約39%減少した。その時の透析クリアランスは142mL/minであった<sup>24)</sup>。

※※(2) 週3回の血液透析を受けている日本人でんかん患者1例（CL<sub>r</sub>＝7.49mL/min）にガバペンチンを1回300mg1日2回投与したときの血漿中ガバペンチン濃度の実測値は、母集団薬物動態モデルより算出した予測値と比較して高かった<sup>25)</sup>。

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

被験者838例（うち日本人146例）から構築した母集団薬物動態モデル<sup>23)</sup>及び透析クリアランス（142mL/min）より算出した透析患

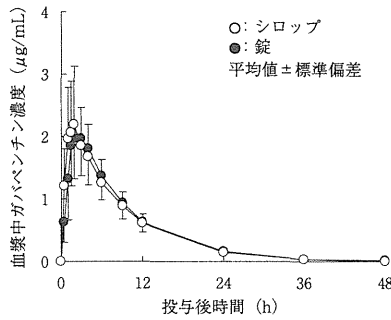
者に〔用法・用量に関連する使用上の注意〕に従って投与した時の推定血漿中ガバペンチン濃度推移（腎機能のみを変動要因としたシミュレーション）は、 $CL_{CR}$ が60～120 mL/minの被験者に投与した時とほぼ一致した。

#### 9. 高齢者（外国人データ）<sup>26)</sup>

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

#### ※10. 生物学的同等性<sup>27)</sup>

アジア人健康成人28例にガバペンチン200 mg（シロップ又は錠）を空腹時単回投与したとき、ガバペンチンの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった。ガバペンシロップ200 mgとガバペン錠200 mgは生物学的に同等であることが確認された。



剤形	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	$T_{max}$ (h)	$T_{1/2}$ (h)
シロップ	2.33 (36)	20.9 (19)	2.15 (57)	6.04 (16)
錠	2.13 (27)	21.3 (16)	2.58 (47)	5.98 (17)
幾何平均比 <sup>28)</sup> (90%信頼区間)	1.09 (0.98, 1.22)	0.98 (0.91, 1.07)	—	—

平均値（変動係数%）  
注：シロップ/錠

### 【臨床成績】

#### 臨床効果

##### 1. 第Ⅲ相試験（成人）<sup>28)</sup>

既存の抗てんかん薬治療では十分に抑制できない部分発作を有するてんかん患者209例を対象として、二重盲検比較試験を実施した。ガバペンチン1200 mg/日、1800 mg/日及びプラセボを12週間経口投与（既存の抗てんかん薬との併用）した場合、主要評価項目であるResponse Ratio<sup>29)</sup>の評価において、いずれのガバペンチン群もプラセボ群と比較して統計的に有意な発作頻度の減少が認められた。

主要評価項目Response Ratio<sup>29)</sup>

	ガバペンチン群		
	プラセボ群	1200 mg/日群	1800 mg/日群
有効性評価例数	75	80	35
Response Ratio <sup>29)</sup> の平均値	-0.037	-0.144	-0.160
95%信頼区間	[-0.086, 0.012]	[-0.195, -0.093]	[-0.230, -0.090]
プラセボ群との比較 (ANOVA)		p=0.0032	p=0.0049
てんかん発作頻度 減少率 <sup>29)</sup>	-7.1%	-25.2%	-27.6%

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

注2：Response Ratioの平均値から算出したてんかん発作頻度減少率（%）  
[ $= 200 \times \text{Response Ratio} / (1 - \text{Response Ratio})$ ]

##### 2. 長期投与試験（成人）<sup>29, 30)</sup>

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

##### ※3. 第Ⅲ相試験（小児）<sup>31)</sup>

既存の抗てんかん薬治療では十分に抑制できない部分発作を有する3～15歳の小児てんかん患者89例を対象として、非盲検試験を実

施した。ガバペンチンを12週間経口投与した場合、主要評価項目であるResponse Ratioの平均値は主解析対象集団である86例において-0.158（Response Ratioから算出したてんかん発作頻度減少率：-27.3%）であり、発作頻度の減少が示された。

##### ※4. 長期投与試験（小児）<sup>32)</sup>

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

	12週 (開始時)	20週	28週	36週	48週	64週
評価例数	65	65	60	58	54	47
Response Ratio の平均値	-0.211	-0.263	-0.256	-0.300	-0.280	-0.327
てんかん発作 頻度減少率 <sup>32)</sup>	-34.8%	-41.7%	-40.8%	-46.1%	-43.7%	-49.3%

注：Response Ratioの平均値から算出

### 【薬効薬理】

#### 1. 電撃けいれんモデルにおける抗けいれん作用<sup>33)</sup>

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

#### 2. 薬物誘発モデルにおける抗けいれん作用<sup>33)</sup>

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

#### 3. キンドリングモデルにおける抗けいれん作用<sup>33)</sup>

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

#### 4. 遺伝動物モデルにおける抗けいれん作用<sup>33)</sup>

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

#### 5. 作用機序

ガバペンチンの抗けいれん作用の作用機序は不明であるが、ガバペンチンはGABA関連受容体を含めて各種受容体及び主要なイオンチャンネルとは結合せず、既存のてんかん薬とは異なる機序で抗けいれん作用を発現することが示唆されている。電位依存性カルシウムチャンネルの $\alpha_2\delta$ サブユニット<sup>34)</sup>に結合して前シナプスでカルシウムの流入を抑制し<sup>35)</sup>、興奮性神経伝達物質の遊離を抑制すること<sup>35)</sup>が寄与しているものと考えられている。また、脳内GABA量を増加させること<sup>36)</sup>が認められたが、その寄与は不明である。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

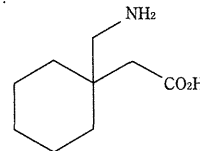
一般名：ガバペンチン（Gabapentin）

化学名：(1-Aminomethylcyclohexyl) acetic acid

分子式：C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>

分子量：171.24

構造式：



分配係数（logP）：-1.18（pH4.0、1-オクタノール/水系溶媒）

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

### ※【取扱上の注意】

本剤の品質は熱の影響を受けるので、高温での保存を避け、涼しいところで保存すること。

## 【包装】

ガバベン錠200 mg：10錠 (PTP) ×10、500錠 (瓶)  
ガバベン錠300 mg：10錠 (PTP) ×10  
ガバベン錠400 mg：10錠 (PTP) ×10

## 【主要文献】

- 1) 社内資料：制酸剤との薬物相互作用 [L20060602042]
- 2) Eckhardt, K. et al. : Anesth Analg 91 (1) : 185, 2000 [L20050627426]
- 3) 社内資料：授乳婦における薬物動態と乳汁移行 [L20060602037]
- 4) 社内資料：健康成人における単回投与時の安全性と薬物体内動態 [L20060602027]
- 5) 社内資料：健康成人における反復投与時の安全性と薬物動態 (1800 mg/日) [L20060602028]
- 6) 社内資料：健康成人における反復投与時の安全性と薬物動態 (2400 mg/日) [L20060602029]
- 7) 社内資料：生物学的同等性ならびに食事の影響 (錠剤) [L20060602012]
- 8) 社内資料：バイオアベイラビリティ [L20060602033]
- 9) 社内資料：放射性標識体投与時の薬物動態及び代謝 [L20060602039]
- 10) 社内資料：脳脊髄液移行及び薬物動態 [L20060602038]
- 11) 社内資料：蛋白結合 [L20060602034]
- 12) 社内資料：アンチピリンのクリアランスに対する作用 (薬物代謝酵素誘導) [L20060602040]
- 13) 社内資料：ヒトcytochrome P450に対する阻害作用 [L20060602059]
- 14) 社内資料：フェニトインとの薬物相互作用 [L20060602060]
- 15) 社内資料：カルバマゼピンとの薬物相互作用 [L20060602061]
- 16) 社内資料：バルプロ酸との薬物相互作用 [L20060602062]
- 17) 社内資料：フェノバルビタールとの薬物相互作用 [L20060602063]
- 18) 社内資料：プロベネドとの薬物相互作用 [L20060602064]
- 19) 社内資料：シメチジンとの薬物相互作用 [L20060602065]
- 20) 社内資料：経口避妊薬との薬物相互作用 [L20060602066]

- 21) 社内資料：ナプロキセンとの薬物相互作用 [L20060602067]
- 22) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態 [L20060602013]
- 23) 社内資料：健康被験者、腎機能障害及びびてんかん患者における母集団薬物動態 [L20060602031]
- 24) 社内資料：血液透析患者における薬物動態 [L20060602032]
- ※※25) 社内資料：腎機能低下患者における薬物動態 [L20110413007]
- 26) 社内資料：高齢者における薬物動態 [L20060602030]
- ※※27) 社内資料：生物学的同等性ならびに食事の影響 (シロップ剤) [L20110413006]
- 28) 社内資料：成人における二重盲検法による難治てんかん (部分発作) に対する有効性及び安全性 [L20060602019]
- 29) 社内資料：成人における長期投与時の有効性及び安全性 (第Ⅱ相試験からの移行症例) [L20060602071]
- 30) 社内資料：成人における長期投与時の有効性及び安全性 (第Ⅲ相試験からの移行症例) [L20060602056]
- ※※31) 社内資料：小児における非盲検法による難治てんかん (部分発作) に対する有効性及び安全性 [L20110328069]
- ※※32) 社内資料：小児における長期投与時の有効性及び安全性 [L20110328068]
- 33) 社内資料：非臨床薬理 [L20060602022]
- 34) Gee, N. S. et al. : J Biol Chem 271 (10) : 5768, 1996 [L20060526001]
- 35) Fink, K. et al. : Br J Pharmacol 130 (4) : 900, 2000 [L20060526003]
- 36) Petroff, O. A. C. et al. : Epilepsia 41 (6) : 675, 2000 [L20050627435]

## 【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。  
ファイザー株式会社 製品情報センター  
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7  
学術情報ダイヤル 0120-664-167  
FAX 03-3379-3053



【製造販売】  
ファイザー株式会社  
東京都渋谷区代々木3-22-7

®登録商標  
009  
80153



※※2012年5月改訂（第4版）

※2011年10月改訂（第3版：投薬期間制限に関する記載削除）

日本標準商品分類番号  
871139

## 抗てんかん剤

## 処方せん医薬品

(注意－医師等の処方せんにより使用すること)

貯 法：室温保存

〔取扱以上の注意〕の項参照

使用期限：包装に表示

イーケブラ錠250mg  
イーケブラ錠500mg

レベチラセタム錠



E Kepra® Tablets 250mg・500mg

	イーケブラ錠 250mg	イーケブラ錠 500mg
承認番号	22200AMX00864000	22200AMX00865000
薬価収載	2010年9月	2010年9月
販売開始	2010年9月	2010年9月
国際誕生	1999年11月	

## 〔禁忌（次の患者には投与しないこと）〕

本剤の成分又はピロリドン誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

## 〔組成・性状〕

販売名	イーケブラ錠250mg	イーケブラ錠500mg
成分・分量 (1錠中)	レベチラセタム250mg	レベチラセタム500mg
添加物	クロスカルメロースナトリウム、マクロゴール6000EP、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、青色2号アルミニウムレーキ	クロスカルメロースナトリウム、マクロゴール6000EP、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三酸化鉄
色／剤形	青色／フィルムコート錠	黄色／フィルムコート錠
外形		
長径、短径	約12.8mm、約6.0mm	約16.4mm、約7.7mm
厚さ	約4.6mm	約5.8mm
重量	約277mg	約554mg
識別コード	ucb 250	ucb 500

## 〔効能・効果〕

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

## 〔用法・用量〕

通常、成人にはレベチラセタムとして1日1000mgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により1日3000mgを超えない範囲で適宜増減するが、増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として1000mg以下ずつ行うこと。

## 《用法・用量に関連する使用上の注意》

1. 本剤は他の抗てんかん薬と併用して使用すること。〔国内臨床試験において、本剤単独投与での使用経験はない。〕
2. 腎機能障害患者に本剤を投与する場合は、下表に示すクレアチニンクリアランス値を参考として本剤の投与量及び投与間隔を調節すること。また、血液透析を受けている患者では、クレアチニンクリアランス値に応じた1日用量に加えて、血液透析を実施した後に本剤の追加投与を行うこと。なお、ここで示している用法・用量はシミュレーション結果に基づくものであることから、各患者ごとに慎重に観察しながら、用法・用量を調節すること。〔「薬物動態」の項参照〕

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

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

## ※※〔使用上の注意〕

## 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 腎機能障害のある患者（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）
- (2) 重度肝機能障害のある患者（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）
- (3) 高齢者（「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照）

## 2. 重要な基本的注意

- (1) 連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、少なくとも2週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。
- (2) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起ることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

## 3. 副作用

承認申請時までの国内プラセボ対照比較試験及びそれに続く長期継続投与試験における安全性解析対象例543例のうち、490例（90.2％）に副作用が認められた。主な副作用は、鼻咽喉炎（53.0％）、傾眠（35.5％）、頭痛（19.9％）、浮動性めまい（17.5％）、下痢（13.8％）、便秘（10.9％）等であった。また、主な臨床検査値異常（副作用）は、γ-GTP増加（6.8％）、体重減少（5.7％）、好中球数減少（5.5％）であった。

## (1) 重大な副作用

1. 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）（頻度不明\*）  
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。
2. 重篤な血液障害（頻度不明\*）  
汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
3. 肝不全、肝炎（頻度不明\*）  
肝不全、肝炎等の重篤な肝障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
4. 膵炎（頻度不明\*）  
激しい腹痛、発熱、嘔気、嘔吐等の症状があらわれたり、膵酵素値の上昇が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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

(2) その他の副作用

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

種類/頻度	3%以上	1~3%未満	1%未満	頻度不明*
精神神経系	浮動性めまい、頭痛、不眠症、傾眠、痙攣、抑うつ	不安、体位性めまい、感覚鈍麻、気分変動、睡眠障害、緊張性頭痛、振戦、精神病的障害	攻撃性、健忘、注意力障害、幻覚、運動過多、記憶障害、錯感覚、自殺企図、思考異常、平衡障害、感情不安定、異常行動、協調運動異常、易刺激性、怒り	激越、錯乱状態、敵意、気分動揺、神経過敏、人格障害、精神運動亢進、舞踏アテーズ運動、ジスキネジー、パニック発作、嗜眠
眼	複視、結膜炎	眼精疲労、眼そう痒症、麦粒腫	霧視	
血液	白血球数減少、好中球数減少	貧血、血中鉄減少、鉄欠乏性貧血、血小板数減少、白血球数増加		
循環器		高血圧		
消化器	腹痛、便秘、下痢、胃腸炎、悪心、口内炎、嘔吐、齦歯、歯痛	口唇炎、歯肉腫脹、歯肉炎、痔核、歯周炎、胃不快感	消化不良	
肝臓	肝機能異常	ALP 増加		
泌尿・生殖器	月経困難症	膀胱炎、頻尿、尿中ブドウ糖陽性、尿中血陽性、尿中蛋白陽性		
呼吸器	鼻咽頭炎、咽頭炎、咽喉頭疼痛、上気道の炎症、インフルエンザ、鼻炎	気管支炎、咳嗽、鼻出血、肺炎、鼻漏		
代謝及び栄養	食欲不振			
皮膚	湿疹、発疹、さ瘡	皮膚炎、単純ヘルペス、帯状疱疹、そう痒症、白癬感染	脱毛症	多形紅斑
筋骨格系	関節痛、背部痛	肩痛、筋肉痛、四肢痛、頸部痛、筋骨格硬直		筋力低下
感覚器		耳鳴	回転性めまい	
その他	倦怠感、発熱、体重減少、体重増加	血中トリグリセリド増加、胸痛、末梢性浮腫、抗痙攣剤濃度増加	無力症、疲労	事故による外傷（皮膚裂傷等）

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

4. 高齢者への投与

高齢者では腎機能が低下していることが多いため、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。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、ヒトにおいて、妊娠中にレベチラセタムの血中濃度が低下したとの報告があり、第3トリメスター期間に多く、最大で妊娠前の60%となったとの報告がある。ラットにおいて胎児移行性が認められている。動物実験において、ラットではヒトへの曝露量と同程度以上の曝露で骨格変異及び軽度の骨格異常の増加、成長遅延、児の死亡率増加が認められ、ウサギでは、ヒトへの曝露量の4~5倍の曝露で胚致死、骨格異常の増加及び奇形の増加が認められている。〕
- 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。〕

6. 小児等への投与

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

7. 過量投与

- 症状  
外国の市販後報告において、レベチラセタムを一度に15~140g服用した例があり、傾眠、激越、攻撃性、意識レベルの低下、呼吸抑制及び昏睡が報告されている。
- 処置  
必要に応じて胃洗浄等を行うこと。また、本剤は血液透析により除去可能であり、発現している症状の程度に応じて血液透析の実施を考慮すること。（「薬物動態」の項参照）

8. 適用上の注意

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

9. その他の注意

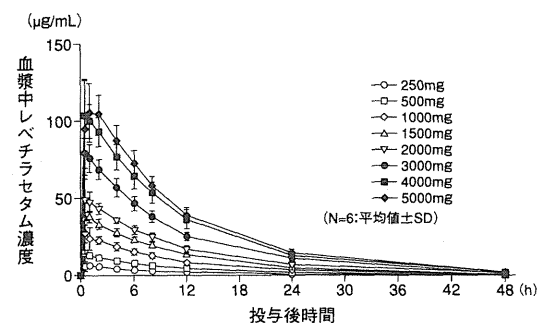
海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。

〔薬物動態〕

1. 血中濃度

(1) 単回投与<sup>1)</sup>

健康成人にレベチラセタム250、500、1000、1500、2000、3000、4000、5000mg（各投与量6例）を空腹時に単回経口投与したとき、すべての投与量でレベチラセタムの血漿中濃度は投与後ほぼ1時間に最高値を示し、消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は投与量にかかわらず7~9時間であった。



単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-48h</sub> (μg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
250	6.9±1.3	1.0±0.6	56.7±6.2	6.9±0.9
500	16.4±4.8	1.0±0.6	148.7±18.4	7.9±1.0
1000	29.7±9.3	0.8±0.6	288.9±34.0	7.9±1.0
1500	40.8±7.2	0.8±0.3	458.1±50.9	8.1±0.4
2000	53.3±8.3	0.8±0.6	574.6±71.4	8.0±0.8
3000	82.9±7.4	0.6±0.2	925.2±102.1	7.8±0.8
4000	114.1±11.0	0.9±0.6	1248.2±152.4	8.6±1.0
5000	115.1±14.3	1.0±0.6	1363.3±151.9	8.1±0.7

各投与量6例、平均値±SD

C<sub>max</sub>: 最高血中濃度 t<sub>max</sub>: 最高血中濃度到達時間

AUC: 血中薬物濃度-時間曲線下面積 t<sub>1/2</sub>: 消失半減期

(注) 国内で承認された本剤の1日最高投与量は3000mgである。

(2) 反復投与<sup>2)</sup>

健康成人にレベチラセタムとして1回1000mg又は1500mg(各投与量6例)を1日2回7日間投与したとき、投与1日目(初回投与時)と7日目(最終回投与時)の血漿中濃度は共に投与後約2~3時間にC<sub>max</sub>を示し、その後約8時間の消失半減期で低下した。また、血漿中濃度は投与3日目には定常状態に達すると推測された。

薬物動態パラメータ	2000 mg/日 (N=6)		3000 mg/日 (N=6)	
	初回投与時	最終回投与時	初回投与時	最終回投与時
C <sub>max</sub> (μg/mL)	24.1±3.0	36.3±5.7	33.3±3.6	52.0±4.6
t <sub>max</sub> (h)	2.2±1.2	2.8±1.0	2.2±0.8	2.5±1.0
AUC <sub>0-12h</sub> (μg·h/mL)	191.3±26.7	318.3±63.2	253.7±30.3	445.6±56.9
t <sub>1/2</sub> (h)	8.0±1.4	8.3±0.9	7.5±0.7	7.7±0.4

平均値±SD

(3) 母集団薬物動態解析<sup>3)</sup>

日本人及び外国人の健康成人及びてんかん患者(クレアチニンクリアランス: 49.2~256.8mL/min)から得られた血漿中レベチラセタム濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を行った。その結果、見かけの全身クリアランス(CL/F)に対して、体重、性別、CL<sub>CR</sub>及び併用抗てんかん薬、見かけの分布容積(V/F)に対して体重、併用抗てんかん薬及び被験者の健康状態(健康成人又はてんかん患者)が影響を与える因子として推定された。

2. 食事の影響<sup>4)</sup>

健康成人12例に、レベチラセタム1500mgを空腹時または食後に単回経口投与したとき、空腹時と比べて、食後投与時ではt<sub>max</sub>が約1.3時間延長し、C<sub>max</sub>は30%低下したが、AUCは同等であった。

3. 分布(外国人データ)<sup>5,6)</sup>

健康成人17例を対象にレベチラセタム1500mgを単回静脈内投与したとき<sup>5)</sup>、分布容積の平均値は41.1L(0.56L/kg)であり、体内総水分量に近い値であった。*in vitro*及び*ex vivo*試験<sup>6)</sup>の結果、レベチラセタム及び主代謝物であるucb L057の血漿たん白結合率は、10%未満である。

4. 代謝

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

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

5. 排泄<sup>1,6)</sup>

健康成人(各投与量6例)にレベチラセタム250~5000mgを空腹時に単回経口投与したとき<sup>1)</sup>、投与48時間後までの投与量に対する尿中排泄率の平均値は、未変化体として56.3~65.3%、ucb L057として17.7~21.9%であった。健康成人男性(外国人)4例に<sup>14</sup>C-レベチラセタム500mgを単回経口投与したとき<sup>6)</sup>、投与48時間後までに投与量の92.8%の放射能が尿中から、0.1%が糞中から回収された。投与48時間後までの投与量に対する尿中排泄率は、未変化体として65.9%、ucb L057として23.7%であった。

レベチラセタムの排泄には糸球体ろ過及び尿管再吸収が、ucb L057には糸球体ろ過と能動的尿管分泌が関与している。

(注) 国内で承認された本剤の1日最高投与量は3000mgである。

6. 腎機能障害患者(外国人データ)<sup>7)</sup>

腎機能の異なる被験者を対象に、レベチラセタムを反復経口投与したとき、定常状態において全身クリアランスは腎機能正常者(CL<sub>CR</sub>: ≥90mL/min/1.73m<sup>2</sup>)と比較して、軽度低下者(CL<sub>CR</sub>: 60~89mL/min/1.73m<sup>2</sup>)では35%、軽~中等度低下者(CL<sub>CR</sub>: 40~59mL/min/1.73m<sup>2</sup>)で59%、中等度低下者(CL<sub>CR</sub>: 20~39mL/min/1.73m<sup>2</sup>)で61%低下した。レベチラセタムとucb L057の腎クリアランスはクレアチニンクリアランスと有意に相関した。

薬物動態パラメータ	腎機能の程度			
	正常 (N=5)	軽度 (N=5)	軽~中等度 (N=5)	中等度 (N=5)
CL <sub>CR</sub> (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	≥90	60-89	40-59	20-39
投与量	1回1000mg 1日2回	1回1000mg 1日2回	1回1000mg 1日2回	1回500mg 1日2回
レベチラセタム				
C <sub>max</sub> (μg/mL)	35.9±3.6	47.8±5.0	71.2±17.1	35.9±7.1
t <sub>max</sub> (h)	1.1±0.8	1.4±0.8	0.8±0.7	0.8±0.7
AUC <sub>0-12h</sub> (μg·h/mL)	276±29	417±50	685±173	354±64
t <sub>1/2</sub> (h)	7.6±0.7	11.4±1.0	16.6±1.9	18.8±1.3
CL/F (L/h)	3.7±0.4	2.4±0.3	1.5±0.4	1.5±0.3
CL <sub>R</sub> (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	36.2±4.8	20.1±1.4	8.6±6.0	6.3±1.6
ucb L057				
C <sub>max</sub> (μg eq/mL)	1.61±0.19	2.94±0.79	7.23±1.94	9.55±1.40
t <sub>max</sub> (h)	2.8±1.8	1.7±2.5	2.1±2.4	6.4±5.5
AUC <sub>0-12h</sub> (μg eq·h/mL)	16.5±1.9	30.8±5.7	79.8±20.4	101.9±13.2
t <sub>1/2</sub> (h)	9.6±1.3	13.3±1.4	22.0±2.1	22.7±0.7
CL <sub>R</sub> (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	228.1±36.6	150.2±44.4	67.1±31.8	34.4±8.2

平均値±SD

CL/F: 見かけの全身クリアランス CL<sub>R</sub>: 腎クリアランス

7. 血液透析を受けている末期腎機能障害患者(外国人データ)<sup>8)</sup>

血液透析を受けている末期腎機能障害による無尿症の被験者にレベチラセタムを単回経口投与したとき、非透析時の消失半減期は24.6時間であったが、透析中は3.1時間に短縮した。レベチラセタム及びucb L057の透析による除去効率は高く、それぞれ60%及び74%であった。

薬物動態パラメータ	レベチラセタム	ucb L057
C <sub>max</sub> (μg/mL)	15.5±3.5	8.34±2.96 <sup>a)</sup>
t <sub>max</sub> (h)	1.7±0.4	44.0
t <sub>1/2</sub> (h)	24.6±7.8	—
AUC <sub>0-48h</sub> (μg·h/mL)	343±120	226±68 <sup>b)</sup>
CL/F (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	18.2±7.2	—
ダイアライザーの除去効率 (%)	59.7±5.0	73.5±5.6
血液透析中の消失半減期 (h)	3.1±0.5	2.7±0.5
血液透析クリアランス (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	127.2±16.9	99.1±9.8

N=5、平均値±SD

a) μg eq/mL

b) μg eq·h/mL

8. 肝機能障害患者(外国人データ)<sup>9)</sup>

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

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

平均値±SD

a) レベチラセタム投与後の値

### 9. 高齢者（外国人データ）<sup>10)</sup>

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

### 10. 薬物相互作用

#### (1) フェニトイン（外国人データ）<sup>11)</sup>

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

#### (2) バルプロ酸ナトリウム（外国人データ）<sup>12)</sup>

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

#### (3) 経口避妊薬（エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの合剤）（外国人データ）<sup>13)</sup>

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

#### (4) ジゴキシン（外国人データ）<sup>14)</sup>

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

#### (5) ワルファリン（外国人データ）<sup>15)</sup>

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

#### (6) プロベネシド（外国人データ）<sup>16)</sup>

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

## 〔臨床成績〕

### 1. プラセボ対照試験

既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない部分発作を有するてんかん患者を対象として、二重盲検比較試験を実施した。

#### (1) 試験1<sup>17)</sup>

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

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

a) 観察期間及び評価期間の両データが揃っている症例数

b) 中央値

c) 対数化調整平均値に基づく減少率

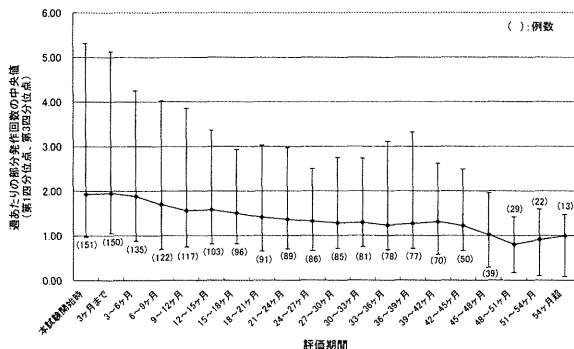
d) 投与群を因子、観察期間における対数変換した週あたりの部分発作回数を共変量とする共分散分析

#### (2) 試験2<sup>18)</sup>

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

### 2. 長期継続投与試験<sup>19)</sup>

試験1を完了した患者151例を対象として、本剤1000～3000mg/日を1日2回に分けて経口投与したときの部分発作回数は以下のとおりであった。



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

## 〔薬効薬理〕

### 1. てんかん発作に対する作用<sup>20-22)</sup>

古典的スクリーニングモデルである最大電撃けいれんモデル及び最大ペンチレンテトラゾール誘発けいれんモデルなどでは、けいれん抑制作用を示さなかった<sup>20)</sup>が、角膜電気刺激キンドリングマウス<sup>20)</sup>、ペンチレンテトラゾールキンドリングマウス<sup>20)</sup>、ピロカルピン又はカイニン酸を投与のラット<sup>20)</sup>、ストラズブール遺伝性欠損てんかんラット(GAERS)<sup>21)</sup>、聴原性発作マウス<sup>22)</sup>などの部分発作、全般発作を反映したてんかん動物モデルにおいて、発作抑制作用を示した。

### 2. 抗てんかん原性作用<sup>23)</sup>

扁桃核電気刺激キンドリングラットにおいて、キンドリング形成を抑制した。

### 3. 中枢神経に対するその他の作用<sup>20, 24, 25)</sup>

ラットのMorris水迷路試験において認知機能に影響を及ぼさず<sup>24)</sup>、ローターロード試験では運動機能に影響を及ぼさなかった<sup>20)</sup>。また、中大脳動脈結紮ラットにおいて神経細胞保護作用を示した<sup>25)</sup>。

### 4. 作用機序<sup>26-32)</sup>

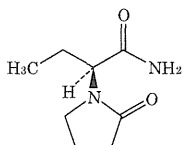
レベチラセタムは、各種受容体及び主要なイオンチャネルとは結合しないが<sup>26)</sup>、神経終末のシナプス小胞たん白質2A (SV2A) との結合<sup>26, 27)</sup>、N型Ca<sup>2+</sup>チャネル阻害<sup>28)</sup>、細胞内Ca<sup>2+</sup>の遊離抑制<sup>29)</sup>、GABA及びグリシン作動性電流に対するアロステリック阻害の抑制<sup>30)</sup>、神経細胞間の過剰な同期化の抑制<sup>31)</sup>などが確認されている。SV2Aに対する結合親和性と各種てんかん動物モデルにおける発作抑制作用との間には相関が認められることから、レベチラセタムとSV2Aの結合が、発作抑制作用に寄与しているものと考えられる<sup>32)</sup>。

## 〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：レベチラセタム [Levetiracetam (JAN)]

化学名：(2S)-2-(2-Oxopyrrolidine-1-yl)butyramide

構造式：



分子式：C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

分子量：170.21

融点：115~119℃

性状：白色～淡灰白色の結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、メタノール及びエタノール(99.5)に溶けやすく、2-プロパノール及びアセトニトリルにやや溶けやすく、トルエン及びジエチルエーテルに溶けにくく、ヘキサンにほとんど溶けない。

分配係数：-0.60 (pH7.4、1-オクタノール/リン酸緩衝液)

## 〔取扱い上の注意〕

本剤は高温高湿を避けて保存すること(退色することがあるが、有効成分の含量に影響はない)。

## ※〔包装〕

イーケブラ錠250mg：[PTP]100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)  
[プラスチックボトル]500錠

イーケブラ錠500mg：[PTP]100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)  
[プラスチックボトル]500錠

## ※〔主要文献及び文献請求先〕

### 主要文献

- 社内資料：日本人健康成人におけるレベチラセタム単回投与時の薬物動態
- 社内資料：日本人健康成人におけるレベチラセタム反復投与時の薬物動態
- 社内資料：レベチラセタムに関する母集団薬物動態解析

- 社内資料：日本人健康成人におけるレベチラセタムの薬物動態に及ぼす食事の影響
- Ramael, S., et al.: *Clin. Ther.* 28, 734(2006)
- Strolin Benedetti, M., et al.: *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 59, 621(2003)
- 社内資料：腎機能低下者におけるレベチラセタムの薬物動態
- 社内資料：血液透析を受けている末期腎機能障害者におけるレベチラセタムの薬物動態
- Brockmöller, J., et al.: *Clin. Pharmacol. Ther.* 77, 529(2005)
- 社内資料：高齢者(外国人)におけるレベチラセタム単回及び反復経口投与時の薬物動態
- Browne, T. R., et al.: *J. Clin. Pharmacol.* 40, 590(2000)
- Coupez, R., et al.: *Epilepsia* 44, 171(2003)
- Ragueneau-Majlessi, I., et al.: *Epilepsia* 43, 697(2002)
- Levy, R. H., et al.: *Epilepsy Res.* 46, 93(2001)
- Ragueneau-Majlessi, I., et al.: *Epilepsy Res.* 47, 55(2001)
- 社内資料：レベチラセタム及び代謝物の薬物動態に及ぼすプロベネシドの影響
- 社内資料：日本におけるプラセボ対照比較試験(試験1)
- 社内資料：日本におけるプラセボ対照比較試験(試験2)
- 八木和一 他：てんかん研究 29, 441(2012)
- Klitgaard, H., et al.: *Eur. J. Pharmacol.* 353, 191(1998)
- Gower, A. J., et al.: *Epilepsy Res.* 22, 207(1995)
- Gower, A. J., et al.: *Eur. J. Pharmacol.* 222, 193(1992)
- Löscher, W., et al.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 284, 474(1998)
- Lamberty, Y., et al.: *Epilepsy Behav.* 1, 333(2000)
- Hanon, E., et al.: *Seizure* 10, 287(2001)
- Noyer, M., et al.: *Eur. J. Pharmacol.* 286, 137(1995)
- Lynch, B. A., et al.: *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.* 101, 9861(2004)
- Lukyanetz, E. A., et al.: *Epilepsia* 43, 9(2002)
- Pisani, A., et al.: *Epilepsia* 45, 719(2004)
- Rigo, J. M., et al.: *Br. J. Pharmacol.* 136, 659(2002)
- Margineanu, D. G., et al.: *Pharmacol. Res.* 42, 281(2000)
- Kaminski, R. M., et al.: *Neuropharmacology* 54, 715(2008)

## 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

大塚製薬株式会社  
信頼性保証本部 医薬情報センター  
〒108-8242 東京都港区港南2-16-4  
品川グランドセントラルタワー  
電話 0120-189-840  
FAX 03-6717-1414

※(投薬期間制限に関する記載削除)

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

販売  
大塚製薬株式会社  
Otsuka 東京都千代田区神田司町2-9

※2011年11月改訂(下線部分)(第7版)  
 ※2010年10月改訂(25mg製剤販売開始)

AK

貯法: 室温保存  
 使用期限: 包装に表示の期限内に使用すること

日本標準商品分類番号  
 871139

抗てんかん剤

処方せん医薬品\*

**トピナ錠 25mg**  
**トピナ錠 50mg**  
**トピナ錠 100mg**

TOPINA® Tablets  
 トピラマート錠

\*注意—医師等の処方せんにより使用すること

	25mg錠	50mg錠	100mg錠
承認番号	22200AMX00376	21900AMZ00073	21900AMZ00074
薬価取載	2010年9月	2007年9月	2007年9月
販売開始	2010年10月	2007年9月	2007年9月
国際誕生	1995年7月		

**【禁忌(次の患者には投与しないこと)】**

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**【組成・性状】**

**1. 組成**

品名	トピナ錠25mg	トピナ錠50mg	トピナ錠100mg
有効成分	1錠中トピラマート 25mg	1錠中トピラマート 50mg	1錠中トピラマート 100mg
添加物	日局カルナウパロウ、日局クロスカルメロースナトリウム、日局軽質無水ケイ酸、日局結晶セルロース、日局酸化チタン、日局ステアリン酸マグネシウム、日局乳糖水和物、日局ヒドロキシプロピルセルロース、日局ヒプロメロース(置換度タイプ:2910)、日局マクロゴール6000		

**2. 製剤の性状**

品名	直径(mm)	厚さ(mm)	重量(g)	表面	裏面	側面	色調剤皮	識別記号
トピナ錠 25mg	6.1	2.8	0.08	(KH 115)	○	○	白色 フィルム コーティング錠	KH115 錠剤本体、 PTPシート に表示
トピナ錠 50mg	7.1	3.3	0.13	(KH 116)	○	○	白色 フィルム コーティング錠	KH116 錠剤本体、 PTPシート に表示
トピナ錠 100mg	8.1	3.6	0.19	(KH 117)	○	○	白色 フィルム コーティング錠	KH117 錠剤本体、 PTPシート に表示

**【効能・効果】**

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

**【用法・用量】**

通常、成人にはトピラマートとして1回量50mgを1日1回又は1日2回の経口投与で開始する。以後、1週間以上の間隔をあけて漸増し、維持量として1日量200~400mgを2回に分割経口投与する。

なお、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は600mgまでとする。

**【用法・用量に関連する使用上の注意】**

- 海外では、1日量50mgで開始し、1週間ごとに50mgずつ増量するなど、開始用量及び増量幅を低減することで、投与初期の有害事象発現率が低下したとの報告があることから、本剤の投与開始にあたっては、患者の状態に応じて、1日1回50mgから開始すること又は増量幅を1日100mgではなく1日50mgに低減することについても考慮すること。〔「臨床成績」の項参照〕

- 本剤は他の抗てんかん薬と併用して使用すること。〔国内臨床試験において、本剤単独投与での使用経験はない。〕
- 本剤は主として腎臓より排泄されるため、腎機能障害のある患者では、本剤のクリアランスが低下することがあるので、クレアチニンクリアランスが70mL/分未満の場合には、投与量を半量にするなど慎重に投与すること。〔「慎重投与」、「薬物動態」の項参照〕

**【使用上の注意】**

**1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)**

- 閉塞隅角緑内障の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- アシドーシスの素因を有する患者又はアシドーシスを来しやすい治療を受けている患者〔高クロール性の代謝性アシドーシスが生じるおそれがある。〕
- 腎機能障害、肝機能障害のある患者〔本剤のクリアランスが低下することがある。〔「薬物動態」の項参照〕〕
- 自殺企図の既往及び自殺念慮を有するうつ病の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

**2. 重要な基本的注意**

- 腎・尿路結石があらわれることがあるので、結石を生じやすい患者に投与する場合には十分水分を摂取するよう指導すること。〔「重大な副作用」の項(2)参照〕
- 代謝性アシドーシスがあらわれることがあるので、本剤投与中、特に長期投与時には、重炭酸イオン濃度測定等の検査を患者の状態に応じた適切な間隔で実施することが望ましい。〔「重大な副作用」の項(3)参照〕
- 発汗減少があらわれることがあり、特に夏季に体温が上昇することがあるので、本剤投与中は体温の上昇に留意し、このような場合には高温環境下をできるだけ避けること。なお、あらかじめ水分を補給することにより症状が緩和される可能性がある。〔「重大な副作用」の項(4)参照〕
- 体重減少を来することがあるので、本剤投与中、特に長期投与時には、定期的に体重計測を実施するなど患者の状態を慎重に観察し、徴候が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、発作頻度が増加する可能性があるため、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。なお、高齢者、虚弱者の場合は特に注意すること。
- 眠気、注意力・集中度・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- 本剤は血液透析により除去されるので、透析実施日は本剤の補充投与を考慮すること。〔「薬物動態」の項参照〕
- 投与開始に先立ち、主な副作用について患者に説明し、異常が認められた場合には、速やかに主治医に連絡するよう指示すること。

**3. 相互作用**

本剤の代謝に関する主なチトクロームP450分子種はCYP3A4である。〔「薬物動態」の項参照〕



登録商標

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

<sup>注)</sup>薬物動態の項参照。

## 4. 副作用

承認時までの国内第Ⅱ/Ⅲ相及び長期投与試験における安全性解析対象例303例中、副作用が228例(75.2%)に認められた。主な副作用は傾眠90例(29.7%)、体重減少75例(24.8%)、浮動性めまい44例(14.5%)、無食欲及び大食症候群32例(10.6%)等であった。また主な臨床検査値異常はγ-GTP増加24例(7.9%)、血中塩化物増加22例(7.3%)、血中重碳酸塩減少19例(6.3%)、血中リン減少16例(5.3%)等であった。

## 1) 重大な副作用

## (1) 続発性閉塞隅角緑内障及びそれに伴う急性近視(頻度不明)

続発性閉塞隅角緑内障を伴う急性近視があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、視力の急激な低下、眼痛等の症状があら

われた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。なお、投与1ヵ月以内にあらわれることが多い。

## (2) 腎・尿路結石(2.6%)

腎・尿路結石があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腎仙痛、腰部痛等の症状があらわれた場合には、中止するなど適切な処置を行うこと。〔重要な基本的注意〕の項1)参照]

## (3) 代謝性アシドーシス(2.0%)

高クロール性の代謝性アシドーシスがあらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、過換気、不整脈、昏睡等の症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、疲労、食欲不振等の症状があらわれた場合には必要に応じて重碳酸イオン濃度の測定を行うこと。〔重要な基本的注意〕の項2)参照]

## (4) 多汗症及びそれに伴う高熱(頻度不明)

多汗症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発汗減少、体温上昇等の症状があらわれた場合には、中止するなど適切な処置を行うこと。〔重要な基本的注意〕の項3)参照]

## 2) その他の副作用

下記のような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減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

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



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

注)承認時までの国内の臨床試験では発現が見られていない。

### 5. 高齢者への投与

本剤は、主として腎臓より排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いので、慎重に投与すること。なお、投与を中止する場合には徐々に減量するなど慎重に行うこと。[「薬物動態」の項参照]

### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性(母体のてんかん発作頻発を防止、胎児を低酸素状態から守る)が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中に本剤を投与された患者が奇形(口唇裂、口蓋裂、男児の尿道下裂)を有する児を出産したとの報告があり、動物実験(ラット、ウサギ)で胎児の欠指、口蓋裂、血管系の異常及び骨格異常等が報告されている。また、動物実験(ラット)で胎盤を通過することが認められている。]

(参考)

ラット及びウサギを用いた胎・胎児発生に関する試験において、ラット400mg/kg/日、ウサギ120mg/kg/日の経口投与で、外部、内部あるいは骨格異常が認められた。

また、同試験において、ラット30mg/kg/日の経口投与で胎児体重減少及び出生児体重増加抑制、ウサギ120mg/kg/日の経口投与で胎児死亡率上昇及び内部・骨格異常が認められたことから、各試験の次世代の発生に関する無毒性量は、ラット2.5mg/kg/日、ウサギ35mg/kg/日であった。

2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]

(参考)

ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、1mg/kg/日の経口投与で出生児体重増加抑制が認められたことから、本試験の次世代の発生に関する無毒性量は0.5mg/kg/日であった。

### 7. 小児等への投与

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

### 8. 過量投与

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

処置: 過量投与後早期の場合は、催吐、胃洗浄、活性炭投与、十分な水分補給による尿排泄の促進等の一般的な支持・対症療法を行う。また必要に応じて血液透析を行う。なお、*in vitro*では、活性炭が本剤を吸着することが示されている。

### 9. 適用上の注意

#### 薬剤交付時

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

### 10. その他の注意

海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図

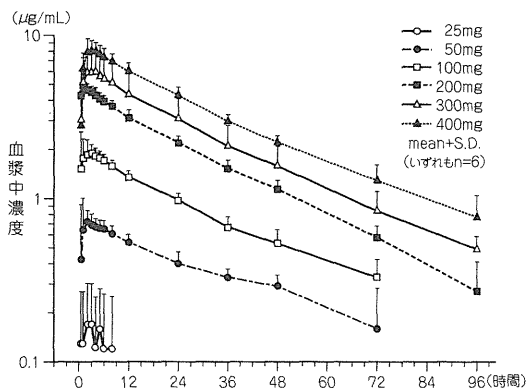
の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く(抗てんかん薬服用群:0.43%、プラセボ群:0.24%)、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された(95%信頼区間:0.6-3.9)。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。

## 【薬物動態】

### 1. 吸収

#### 1) 単回投与

健康成人にトピラマート25~400mgを絶食下单回経口投与した場合の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりである。



薬物動態パラメータ

用量 (mg)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0~∞</sub> (µg·hr/mL)
25	0.25±0.03	2.4±1.6	- <sup>a)</sup>	1.7±2.2 <sup>b)</sup>
50	0.84±0.25	1.4±0.9	46.7±10.9	40.9±7.7
100	2.12±0.39	2.0±1.4	30.9±6.2	76.2±15.1
200	5.10±0.47	0.8±0.3	25.3±2.2	159.1±17.5
300	6.20±2.04	2.3±1.4	28.9±7.4	222.0±65.0
400	8.27±1.27	3.0±1.1	28.5±4.3	315.2±47.0

a)算出せず

mean±S.D., n=6

b)AUC<sub>0~∞</sub>

#### 2) 反復投与

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

#### 3) 腎機能障害患者(外国人データ)

中等度(クレアチニンクリアランス30~69mL/min/1.73m<sup>2</sup>)及び重度(クレアチニンクリアランス<30mL/min/1.73m<sup>2</sup>)の腎機能障害患者にトピラマート100mgを単回経口投与した。トピラマートの見かけの全身クリアランス(CL/F)は、腎機能が正常な患者(クレアチニンクリアランス≥70mL/min/1.73m<sup>2</sup>)と比べ、中等度の腎機能障害患者では42%、重度の腎機能障害患者では54%低下した。したがって、中等度若しくは重度の腎機能障害患者に対しては、通常用量の半量の使用が推奨される。

#### 4) 血液透析患者(外国人データ)

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

#### 5) 肝機能障害患者(外国人データ)

中等度から重度(Child-Pugh スコア5~9)の肝機能障害患者では、健康成人と比較してAUC<sub>0~∞</sub>は29%増加し、CL/Fは26%低下した。

#### 6) 高齢者(外国人データ)

健康高齢者(65~81歳)にトピラマート100mgを単回経口投与した場合、健康高齢者では健康成人に比べC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0~∞</sub>はそれぞれ23%及び25%増加し、T<sub>1/2</sub>が約13%延長した。



2. 分布

● 体組織への分布 (参考: ラットでのデータ)<sup>1)</sup>

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

● 透過性・移行性 (参考: ラットでのデータ)<sup>1)</sup>

血液-脳関門透過性	雄性ラットに <sup>14</sup> C-トピラマート40mg/kgを単回経口投与したところ、投与後4時間までの脳内(大脳・小脳)放射能濃度は、血漿中放射能濃度の0.4~0.5倍であった。
血液-胎盤関門透過性	妊娠ラットに <sup>14</sup> C-トピラマート40mg/kgを単回経口投与したところ、胎盤及び胎児への放射能の移行が認められ、胎盤及び胎児全身の放射能濃度は、ほぼ母体血漿中放射能濃度と同程度であった。
母乳中への移行性	授乳期のラットに <sup>14</sup> C-トピラマート40mg/kgを単回経口投与したところ、乳汁中放射能濃度は、血漿中放射能濃度の0.07~0.73倍であった。

● 蛋白結合率 (in vitro, ヒト血漿、限外過法)

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

3. 代謝・排泄

1) 代謝酵素(ヒト発現系ミクロソーム)

トピラマートのヒト代謝に関する主なチトクロームP450分子種はCYP3A4である。

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

4. 相互作用(外国人データ)

健康成人あるいはがんがん患者を対象にした薬物相互作用の検討について以下に示した。

1) フェニトイン

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

2) カルバマゼピン

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

3) リスベリドン

健康成人12例にリスベリドン(2mg)を単回投与したとき、リスベリドンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0~∞</sub>は、トピラマート(50~100mgを1日2回)の併用により、それぞれ29%及び23%低下した。

4) メトホルミン

健康成人25例にメトホルミン(500mgを1日2回)を反復投与したとき、メトホルミンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0~12</sub>は、トピラマート(100mgを1日2回)の併用により、それぞれ18%及び25%増加した。

5) ビオグリタゾン

健康成人26例にビオグリタゾン(30mg/日)を反復投与したとき、ビオグリタゾンのAUC<sub>0~24</sub>は、トピラマート(16~96mgを1日2回)の併用により15%低下した。一方、ビオグリタゾンはトピラマートの体内動態に影響を及ぼさなかった。

6) アミトリプチリン

健康成人18例にアミトリプチリン(25mg/日)を反復投与したとき、アミトリプチリンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0~24</sub>は、トピラマート(25~100mgを1日2回)の併用により、それぞれ12%及び13%増加した。

7) リチウム

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

8) ジゴキシン

健康成人男性12例にジゴキシン(0.6mg)を単回投与したとき、ジゴキシンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0~∞</sub>は、トピラマート(100mgを1日2回)の併用により、それぞれ16%及び12%低下した。

9) ヒドロクロロチアジド

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

10) 経口避妊薬

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

【臨床成績】

1. 国内における臨床成績

1) 第Ⅲ相試験(二重盲検比較試験)<sup>2)</sup>

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

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

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

b) 有効性評価症例

c) Wilcoxonの二標本検定のp値を示した。

2) 第Ⅱ相試験(非盲検試験)

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

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

a) 全般てんかん4例含む

b) 全般てんかん7例含む

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

3) 発作型別レスポンス率

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

発作型 <sup>a)</sup>	レスポンス率
単純部分発作	33.8%(27/80例)
複雑部分発作	32.0%(58/181例)
二次性全般化強直間代発作	27.8%(10/36例)

a) 観察期に発現した発作型(重複あり)

4) 長期投与試験

第Ⅱ相試験終了後、継続投与が必要と認められたてんかん患者58例を対象として、長期投与試験(最高用量600mg/日、最長569週)を実施した。評価例数は1年目が51例、2年目が42例、3年目が27例、4年目が24例、5年目が19例であり、5年目の最終全般改善度が「中等度改善」以上であった症例の改善割合は84.2%(16/19例)であった。また、副作用発現率は72.4%(42/58例)であった。

第Ⅲ相試験(延長投与を含む)における本剤の長期投与(最高用量600mg/日、最長233週)の有効性評価症例(124例)では、「投与開始~6ヵ月目」は124例、「6ヵ月目~1年目」は102例、「1年目~2年目」は36例であり、「1年目~2年目」の発作発現頻度減少率の中央値は47.15%であった。また、副作用発現率は97.6%(122/125例)であった。

## 2. 海外における臨床成績(参考)

海外で部分てんかん患者188例を対象として、通常の漸増法(開始用量100mg/日、1週ごとに200、400mg/日と増量)と緩徐な漸増法(開始用量50mg/日、1週ごとに50mg/日ずつ増量)とで目標用量を400mg/日とした二重盲検比較試験(他の抗てんかん薬との併用療法)が実施された。その結果、最終来院時点における発作発現頻度減少率の中央値は、通常の漸増法33.3%(92例)及び緩徐な漸増法42.0%(93例)であった。また、副作用発現率は通常の漸増法95.7%(89/93例)及び緩徐な漸増法88.4%(84/95例)であった。本剤の治療を変更(中止、中断又は減量)した有害事象発現率は、通常の漸増法37.6%(35/93例)及び緩徐な漸増法25.3%(24/95例)であり、変更までの投与期間を考慮したとき緩徐な漸増法で有意に低かった( $p=0.048$ )。海外で既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない部分てんかん患者263例を対象に、緩徐な漸増法(開始用量50mg/日、1週ごとに50mg/日ずつ増量)とより緩徐な漸増法(開始用量25mg/日、1週ごとに25mg/日ずつ増量)とで目標用量を200mg/日としたプラセボ対照二重盲検比較試験(他の抗てんかん薬との併用療法)が実施された。その結果、本剤群(168例)の発作発現頻度減少率の中央値はプラセボ群(91例)よりも有意に高く( $p<0.001$ )、緩徐な漸増法(83例)とより緩徐な漸増法(85例)では有意差は認められなかった( $p=0.065$ )。また、副作用発現率は緩徐な漸増法64.0%(55/86例)、より緩徐な漸増法53.8%(50/85例)であった。

## 【薬効薬理】

### 1. 薬理作用<sup>4)~9)</sup>

- 1) 最大電撃痙攣を抑制する(ラット、マウス)。
- 2) 部分てんかんモデルのキンドリング痙攣を抑制する(ラット)。
- 3) 遺伝性てんかんモデルの強直性痙攣及び欠伸様発作(自然発作てんかんラット)、聴原発作(DBA/2マウス)を抑制する。
- 4) 一過性全脳虚血及び出生後低酸素負荷誘発痙攣を抑制する(ラット)。

### 2. 作用機序<sup>10)~14)</sup>

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

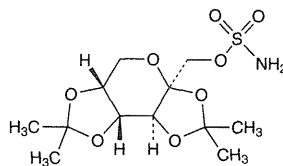
## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: トピラマート Topiramate

化学名: (-)-2,3:4,5-Di-O-isopropylidene- $\beta$ -D-fructopyranose sulfamate

分子式: C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>8</sub>S=339.36

化学構造式:



性状: 白色の結晶であり、においはなく、味は苦い。

溶解性: メタノール又はエタノール(99.5)に溶けやすく、水に溶けにくい。

分配係数: logP<sub>oct</sub>=0.59

測定法: フラスコシェイキング法  
n-オクタノール/pH7緩衝溶液

## 【包装】

トピナ錠25mg : [PTP] 100錠(10錠×10)  
[バラ] 500錠  
トピナ錠50mg : [PTP] 100錠(10錠×10)  
[バラ] 500錠  
トピナ錠100mg : [PTP] 100錠(10錠×10)  
[バラ] 500錠

## 【主要文献及び文献請求先】

(主要文献)	(文献請求No.)
1) Oiwa H., et al.: Jpn. Pharmacol. Ther., <b>36</b> , (6), 493, (2008)	017-852
2) 松田一己, 他: 新薬と臨床, <b>56</b> , (9), 1385, (2007)	017-532
3) 大沼悠一, 他: 新薬と臨床, <b>56</b> , (10), 1659, (2007)	017-683
4) Shank R. P., et al.: Epilepsia, <b>35</b> , (2), 450, (1994)	016-560
5) Wauquier A., Zhou S.: Epilepsy Res., <b>24</b> , (2), 73, (1996)	016-561
6) Kanda T., et al.: Life Sci., <b>59</b> , (19), 1607, (1996)	016-562
7) Nakamura J., et al.: Eur. J. Pharmacol., <b>254</b> , (1-2), 83, (1994)	016-563
8) Edmonds H. L. Jr., et al.: Life Sci., <b>59</b> , (10), PL127, (1996)	016-564
9) Koh S., Jensen F. E.: Ann. Neurol., <b>50</b> , (3), 366, (2001)	016-565
10) DeLorenzo R. J., et al.: Epilepsia, <b>41</b> (Suppl. 1), 40, (2000)	016-566
11) Zhang X., et al.: Epilepsia, <b>41</b> (Suppl. 1), 52, (2000)	016-567
12) Gibbs J. W. 3rd., et al.: Epilepsia, <b>41</b> (Suppl. 1), 10, (2000)	016-568
13) White H. S., et al.: Epilepsy Res., <b>28</b> , (3), 167, (1997)	016-569
14) Dodgson S. J., et al.: Epilepsia, <b>41</b> (Suppl. 1), 35, (2000)	016-570

## 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

協和発酵キリン株式会社 <すり相談室>

〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1

電話 03 (3282) 0069 フリーダイヤル 0120-850-150

FAX 03 (3282) 0102

受付時間 9:00~17:30 (土・日・祝日を除く)

製造販売元

**協和発酵キリン株式会社**

東京都千代田区大手町1-6-1

AK



※※2011年7月改訂(第5版)(\_\_\_\_:改訂箇所)  
 ※2010年11月改訂(第4版)

抗てんかん剤

日本標準商品分類番号  
 871139、871179

規制区分:

劇薬、処方せん医薬品  
 (注意—医師等の処方せん  
 により使用すること)

ラミクタール錠小児用2mg  
 ラミクタール錠小児用5mg

※※抗てんかん剤、双極性障害治療薬

ラミクタール錠25mg  
 ラミクタール錠100mg

Lamictal® Tablets

ラモトリギン錠

	小児用 2 mg	小児用 5 mg	25mg	100mg
承認番号	22000AMX02362	22000AMX02363	22000AMX02364	22000AMX02365
薬価収載	2008年12月			
販売開始	2008年12月			
※※効能追加	—	—	2011年7月	2011年7月
国際誕生	1990年11月			

貯 法: 室温保存  
 使用期限: 包装に表示

**【警 告】**  
 本剤の投与により皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)及び中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては十分に注意すること(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照)。

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

**【組成・性状】**

1. 組成

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

2. 性状

白色の素錠であり、特異なおいがある。識別コード及び形状は下記のとおりである。

販売名	識別コード	形状(mm)			質量(mg)
		表	裏	側面	
ラミクタール錠小児用 2 mg	LTG 2				40
ラミクタール錠小児用 5 mg	GS CL2				101
ラミクタール錠 25mg	GS CL5				63
ラミクタール錠 100mg	GS CL7				253

※※【効能・効果】

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

※※【効能・効果に関連する使用上の注意】  
 双極性障害の気分エピソードの急性期治療に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

※※【用法・用量】  
 てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法に用いる場合:

成人(ラミクタール錠25mg、ラミクタール錠100mg):

・バルプロ酸ナトリウムを併用する場合:  
 通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1回25mgを隔日に経口投与し、次の2週間は1日25mgを1回経口投与する。その後は、1~2週間毎に25~50mgずつ漸増する。維持用量は1日100~200mgとし、2回に分割して経口投与する。

・バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合:  
 (1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤<sup>(注1)</sup>を併用する場合:  
 通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日50mgを1回経口投与し、次の2週間は1日100mgを2回に分割して経口投与する。その後は、1~2週間毎に最大100mgずつ漸増する。維持用量は1日200~400mgとし、2回に分割して経口投与する。  
 (2) (1)以外の抗てんかん薬<sup>(注2)</sup>を併用する場合:  
 バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。

<参考: てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法に用いる場合(成人)>

	バルプロ酸ナトリウムを併用する場合	バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合	
		(1)本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 <sup>(注1)</sup> を併用する場合	(2)(1)以外の抗てんかん薬 <sup>(注2)</sup> を併用する場合
1・2週目	12.5mg/日 (25mgを隔日投与)	50mg/日 (1日1回投与)	バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。
3・4週目	25mg/日 (1日1回投与)	100mg/日 (1日2回に分割して投与)	
5週目以降	1~2週間毎に25~50mgずつ漸増する。	1~2週間毎に最大100mgずつ漸増する。	
維持用量	100~200mg/日 (1日2回に分割して投与)	200~400mg/日 (1日2回に分割して投与)	