

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 2013 に準拠して作成



| | |
|---------------------------|---|
| 剤 形 | フィルムコーティング錠 |
| 製剤の規制区分 | 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 | イノベロン錠 100mg : 1 錠中ルフィナミド 100mg 含有 イノベロン錠 200mg : 1 錠中ルフィナミド 200mg 含有 |
| 一般名 | 和名：ルフィナミド (JAN) 洋名：Rufinamide (JAN) |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日 | 製造販売承認年月日：2013年3月25日 薬価基準収載年月日：2013年5月24日 発 売 年 月 日：2013年5月29日 |
| 開発・製造販売(輸入) ・提携・販売会社名 | 製造販売元：エーザイ株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | エーザイ株式会社 hhc ホットライン フリーダイヤル 0120-419-497 FAX 03-3811-4946 http://www.eisai.co.jp |

本 I F は 2014 年 6 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行なわれた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自ら評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の作成の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するのと IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF に使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分に留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………… 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 2
 - (1) 和名…………… 2
 - (2) 洋名…………… 2
 - (3) 名称の由来…………… 2
2. 一般名…………… 2
 - (1) 和名 (命名法)…………… 2
 - (2) 洋名 (命名法)…………… 2
 - (3) ステム…………… 2
3. 構造式又は示性式…………… 2
4. 分子式及び分子量…………… 2
5. 化学名 (命名法)…………… 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 2
7. CAS登録番号…………… 3

III. 有効成分に関する項目

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

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 5
 - (1) 剤形の区別、外観及び性状…………… 5
 - (2) 製剤の物性…………… 5
 - (3) 識別コード…………… 5
2. 製剤の組成…………… 5
 - (1) 有効成分 (活性成分) の含量…………… 5
 - (2) 添加物…………… 5
 - (3) その他…………… 5
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意…………… 5
4. 製剤の各種条件下における安定性…………… 6
5. 調製法及び溶解後の安定性…………… 6
6. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)…………… 6
7. 溶出性…………… 6
8. 生物学的試験法…………… 6
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 6
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 7

11. 力価…………… 7
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 7
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報…………… 7
14. その他…………… 7

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 8
2. 用法及び用量…………… 8
3. 臨床成績…………… 9
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 9
 - (2) 臨床効果…………… 9
 - (3) 臨床薬理試験…………… 10
 - (4) 探索的試験…………… 10
 - (5) 検証的試験…………… 10
 - 1) 無作為化並行用量反応試験…………… 10
 - 2) 比較試験…………… 15
 - 3) 安全性試験…………… 15
 - 4) 患者・病態別試験…………… 17
 - (6) 治療的使用…………… 17
 - 1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)…………… 17
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要…………… 17

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群…………… 18
2. 薬理作用…………… 18
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 18
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 18
 - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 20

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 21
 - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 21
 - (2) 最高血中濃度到達時間…………… 21
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 21
 - (4) 中毒域…………… 23
 - (5) 食事・併用薬の影響…………… 23
 - (6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因…………… 24
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 24
 - (1) 解析方法…………… 24
 - (2) 吸収速度定数…………… 24
 - (3) バイオアベイラビリティ…………… 24
 - (4) 消失速度定数…………… 24
 - (5) クリアランス…………… 24

| | |
|-------------------------------|----|
| (6) 分布容積 | 24 |
| (7) 血漿蛋白結合率 | 24 |
| 3. 吸収 | 24 |
| 4. 分布 | 25 |
| (1) 血液－脳関門通過性 | 25 |
| (2) 血液－胎盤関門通過性 | 25 |
| (3) 乳汁への移行性 | 25 |
| (4) 髄液への移行性 | 25 |
| (5) その他の組織への移行性 | 25 |
| 5. 代謝 | 25 |
| (1) 代謝部位及び代謝経路 | 25 |
| (2) 代謝に關与する酵素 (CYP450 等) の分子種 | 26 |
| (3) 初回通過効果の有無及びその割合 | 26 |
| (4) 代謝物の活性の有無及び比率 | 26 |
| (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ | 26 |
| 6. 排泄 | 26 |
| (1) 排泄部位及び経路 | 26 |
| (2) 排泄率 | 27 |
| (3) 排泄速度 | 27 |
| 7. トランスポーターに関する情報 | 27 |
| 8. 透析等による除去率 | 27 |

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 | 28 |
| 2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む) | 28 |
| 3. 効能又は効果に關連する使用上の注意とその理由 | 28 |
| 4. 用法及び用量に關連する使用上の注意とその理由 | 28 |
| 5. 慎重投与内容とその理由 | 28 |
| 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 | 29 |
| 7. 相互作用 | 30 |
| (1) 併用禁忌とその理由 | 30 |
| (2) 併用注意とその理由 | 30 |
| 8. 副作用 | 32 |
| (1) 副作用の概要 | 32 |
| (2) 重大な副作用と初期症状 | 32 |
| (3) その他の副作用 | 32 |
| (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 | 33 |
| (5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度 | 35 |

| | |
|------------------------|----|
| (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法 | 35 |
| 9. 高齢者への投与 | 36 |
| 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 | 36 |
| 11. 小児等への投与 | 37 |
| 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 37 |
| 13. 過量投与 | 37 |
| 14. 適用上の注意 | 37 |
| 15. その他の注意 | 37 |
| 16. その他 | 37 |

IX. 非臨床試験に関する項目

| | |
|---------------------------------|----|
| 1. 薬理試験 | 38 |
| (1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照) | 38 |
| (2) 副次的薬理試験 | 38 |
| (3) 安全性薬理試験 | 38 |
| (4) その他の薬理試験 | 38 |
| 2. 毒性試験 | 38 |
| (1) 単回投与毒性試験 | 38 |
| (2) 反復投与毒性試験 | 39 |
| (3) 生殖発生毒性試験 | 39 |
| (4) その他の特殊毒性 | 40 |

X. 管理的事項に関する項目

| | |
|------------------------------------|----|
| 1. 規制区分 | 41 |
| 2. 有効期間又は使用期限 | 41 |
| 3. 貯法・保存条件 | 41 |
| 4. 薬剤取扱い上の注意点 | 41 |
| (1) 薬局での取扱い上の留意点について | 41 |
| (2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等) | 41 |
| (3) 調剤時の留意点について | 41 |
| 5. 承認条件等 | 41 |
| 6. 包装 | 41 |
| 7. 容器の材質 | 41 |
| 8. 同一成分・同効薬 | 41 |
| 9. 国際誕生年月日 | 42 |
| 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 42 |
| 11. 薬価基準収載年月日 | 42 |
| 12. 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 | 42 |
| 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 42 |
| 14. 再審査期間 | 42 |

-
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 …… 42
 16. 各種コード …… 42
 17. 保険給付上の注意 …… 42

XI. 文献

1. 引用文献 …… 43
2. その他の参考文献 …… 43

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 …… 44
2. 海外における臨床支援情報 …… 45

XIII. 備考

- その他の関連資料 …… 49

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

イノベロン[®]錠（一般名：ルフィナミド、以下本剤）は、Ciba-Geigy 社（現 Novartis Pharma AG 社）が創出したトリアゾール骨格を有する新規化合物である。

本剤は、非臨床試験において、運動系に影響を及ぼさない用量で抗けいれん作用を有することが示されている。本剤の作用機序は確定していないが、電位依存性ナトリウムチャネルの不活性化状態からの回復を遅延させる作用や、ナトリウム依存性活動電位の高頻度発火を抑制する作用を有することが示されている。

外国では、本剤のてんかんに対する臨床開発計画の一環として、Lennox-Gastaut 症候群（以下、LGS）患者を対象とした臨床第Ⅲ相二重盲検比較試験が実施され、LGS 患者に対する本剤の有効性及び安全性が確認された。本臨床試験成績に基づき、欧州では 2007 年 1 月に、米国では 2008 年 11 月に「LGS に伴う発作に対する併用治療薬」を適応症として承認された（販売名は欧州では「Inovelon[®]」、米国では「BANZEL[®]」）。

このような背景から、本剤は、国内でも LGS に対する新たな治療薬として期待され、日本人の LGS 患者を対象とした臨床第Ⅲ相二重盲検比較試験の成績に基づき、2013 年 3 月イノベロン[®]錠 100mg、イノベロン[®]錠 200mg として、「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない Lennox-Gastaut 症候群における強直発作及び脱力発作に対する抗てんかん薬との併用療法」の効能効果で承認を取得した。

なお、本剤は 2011 年 6 月 10 日に希少疾病用医薬品に指定されている。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 中枢神経系の電位依存性ナトリウムチャネルにおける高頻度発火を抑制する。（「VI. -2. 薬理作用」の項参照）
- (2) 投与開始後、1～2 週間で維持用量に到達することが可能である。
- (3) LGS 患者を対象とした国内での無作為化比較試験で、他の抗てんかん薬との併用療法での有効性及び安全性が確認されている。（「V. -3. -(2) 臨床効果」の項参照）
- (4) LGS の強直発作及び脱力発作、並びにその他の発作に対して有効である。（「V. -3. -(2) 臨床効果」の項参照）
- (5) 国内の臨床試験において、イノベロンを投与した総症例 58 例中 41 例（70.7%）に副作用が報告されている。主な副作用は、傾眠（20.7%）、食欲減退（17.2%）、嘔吐（12.1%）、便秘（10.3%）であった。（承認時）なお、重大な副作用として、薬剤性過敏症症候群、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）があらわれることがある。（「VIII. -8. 副作用」の項参照）

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

イノベロン[®]錠 100mg

イノベロン[®]錠 200mg

(2) 洋名

Inovelon[®] Tablets 100mg

Inovelon[®] Tablets 200mg

(3) 名称の由来

欧州で‘Inovelon[®]’の商標で販売されていることから、国内の販売名を「イノベロン[®]」とした。
なお、Innovation（革新）+Novel（新しい）が、欧州の販売名 Inovelon の由来となっている。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ルフィナミド (JAN)

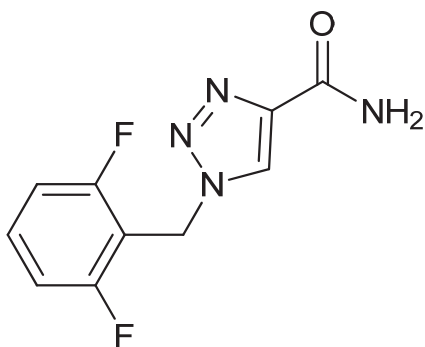
(2) 洋名(命名法)

Rufinamide (JAN)

(3) ステム

該当しない

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₀H₈F₂N₄O

分子量：238.19

5. 化学名(命名法)

1-(2,6-Difluorobenzyl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxamide (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：E2080

Ⅱ. 名称に関する項目

7. CAS登録番号

106308-44-5

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末

(2) 溶解性

メタノール及びテトラヒドロフランに溶けにくく、エタノール（99.5）及びアセトニトリルには、極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

吸湿性は認められない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 238℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

$\log P = 0.65$ （1-オクタノール／水）

(7) その他の主な示性値

旋光度：旋光性は認められない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

| 試験方法 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|------|-----------|---------------------------|-------------|-------|
| 長期保存 | 25℃/60%RH | ポリエチレン製袋(二重) /ファイバードラム | 60 カ月 | 変化なし。 |
| | 30℃/65%RH | ポリエチレン製袋(二重) /ファイバードラム | 60 カ月 | 変化なし。 |
| 加速 | 40℃/75%RH | ポリエチレン製袋(二重) /ファイバードラム | 6 カ月 | 変化なし。 |
| 光苛酷 | — | 石英製蓋付きガラス皿 | 120 万 lx・hr | 変化なし。 |

3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法、液体クロマトグラフィー、粉末 X 線回折測定法







4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

| 販売名 | 剤形 識別コード | 外 形 | | | 性状 |
|------------------|-----------------|---|---|--|--------------------|
| | | 表 | 裏 | 側面 | |
| イノベロン 錠 100mg | フィルムコー ティング錠 |  |  |  | 楕円形 淡赤色 割線入り |
| | €261 | 長径(mm)・短径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm) 10.2 5.4 187 4.0 | | | |
| イノベロン 錠 200mg | フィルムコー ティング錠 |  |  |  | 楕円形 淡赤色 割線入り |
| | €262 | 長径(mm)・短径(mm)・質量(mg)・厚さ(mm) 15.2 6.2 374 4.5 | | | |

(2) 製剤の物性

本品は、日局・一般試験法・崩壊試験法の「即放性製剤・コーティング錠」の規定に適合した。

(3) 識別コード

イノベロン錠 100mg : **€261**

イノベロン錠 200mg : **€262**

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

イノベロン錠 100mg : 1錠中にルフィナミド 100mg を含有する。

イノベロン錠 200mg : 1錠中にルフィナミド 200mg を含有する。

(2) 添加物

錠 100mg :

添加物としてクロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、タルク、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、ラウリル硫酸ナトリウムを含有する。

錠 200mg :

添加物としてクロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、酸化チタン、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、タルク、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、ラウリル硫酸ナトリウムを含有する。

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 製剤の各種条件下における安定性

イノベロン錠 100mg

| 試験方法 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|------|------------|--------|-------|----------------------|
| 長期保存 | 30°C/65%RH | PTP 包装 | 60 カ月 | 変化なし。 |
| 加速 | 40°C/75%RH | PTP 包装 | 6 カ月 | 変化なし。 |
| 無包装 | 25°C/75%RH | 開放状態 | 6 カ月 | 溶出性に変化を認めたが、規格に適合した。 |
| | キセノンランプ | 開放状態 | ※ | 変化なし。 |

※：総照度 120 万 lx・hr 以上、総近紫外放射エネルギー200W・h/m²以上
 試験項目：性状、純度試験、溶出性、含量、乾燥減量（無包装試験のみ）

イノベロン錠 200mg

| 試験方法 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|------|------------|--------|-------|----------------------|
| 長期保存 | 30°C/65%RH | PTP 包装 | 60 カ月 | 変化なし。 |
| 加速 | 40°C/75%RH | PTP 包装 | 6 カ月 | 変化なし。 |
| 無包装 | 25°C/75%RH | 開放状態 | 6 カ月 | 溶出性に変化を認めたが、規格に適合した。 |
| | キセノンランプ | 開放状態 | ※ | 変化なし。 |

※：総照度 120 万 lx・hr 以上、総近紫外放射エネルギー200W・h/m²以上
 試験項目：性状、純度試験、溶出性、含量、乾燥減量（無包装試験のみ）

(参考)

イノベロン錠 100mg・200mg（粉碎品）の安定性

| 製剤 | 保存条件 | | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|------------|------|------------|----------|------|-------|
| 錠 100mg | 温度 | 40°C | ガラス瓶(密栓) | 3 カ月 | 変化なし。 |
| | 湿度 | 25°C/75%RH | ポリセロ分包 | | 変化なし。 |
| | 光 | キセノンランプ | 無包装 | ※ | 変化なし。 |
| 錠 200mg | 温度 | 40°C | ガラス瓶(密栓) | 3 カ月 | 変化なし。 |
| | 湿度 | 25°C/75%RH | ポリセロ分包 | | 変化なし。 |
| | 光 | キセノンランプ | 無包装 | ※ | 変化なし。 |

※：総照度 120 万 lx・hr 以上、総近紫外放射エネルギー200W・h/m²以上
 試験項目：性状、純度試験、溶出性、含量

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性

8. 生物学的試験法

該当しない

IV. 製剤に関する項目

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

薄層クロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

長期保存試験及び加速試験の結果、製剤の分解物として類縁物質の生成は認められず、品質に影響は認められていない（「IV.-4. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）。

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない Lennox-Gastaut 症候群における強直発作及び脱力発作に対する抗てんかん薬との併用療法

2. 用法及び用量

(1) 承認を受けた用法及び用量

4歳以上の小児

体重 15.0～30.0kg の場合：通常、ルフィナミドとして、最初の 2 日間は 1 日 200mg を 1 日 2 回に分けて食後に経口投与し、その後は 2 日ごとに 1 日用量として 200mg 以下ずつ漸増する。維持用量は 1 日 1000mg とし、1 日 2 回に分けて食後に経口投与する。なお、症状により、1 日 1000mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 2 日以上の間隔をあけて 1 日用量として 200mg 以下ずつ行うこと。

体重 30.1kg 以上の場合：成人の用法・用量に従う。

成人

通常、ルフィナミドとして、最初の 2 日間は 1 日 400mg を 1 日 2 回に分けて食後に経口投与し、その後は 2 日ごとに 1 日用量として 400mg 以下ずつ漸増する。維持用量は体重 30.1～50.0kg の患者には 1 日 1800mg、体重 50.1～70.0kg の患者には 1 日 2400mg、体重 70.1kg 以上の患者には 1 日 3200mg とし、1 日 2 回に分けて食後に経口投与する。なお、症状により維持用量を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 2 日以上の間隔をあけて 1 日用量として 400mg 以下ずつ行うこと。

<参考>

| | 4歳以上の小児 | 4歳以上の小児及び成人 | | |
|-------|-----------------------|-----------------------|-------------|-----------|
| 体重 | 15.0～30.0kg | 30.1～50.0kg | 50.1～70.0kg | 70.1kg 以上 |
| 1・2日目 | 200mg/日 | 400mg/日 | | |
| 3日目以降 | 2日間毎に 200mg 以下ずつ漸増する。 | 2日間毎に 400mg 以下ずつ漸増する。 | | |
| 維持用量 | 1000mg/日 | 1800mg/日 | 2400mg/日 | 3200mg/日 |

(2) 用法及び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) バルプロ酸ナトリウムとの併用により本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤の投与の際には、慎重に症状を観察しながら増量すること。体重 30.0kg 未満の患者では体重 30.0kg 以上の患者よりも大きな影響が認められているため特に注意すること。〔「VII. -1. -(5) 食事・併用薬の影響」の項、「VIII. -7. 相互作用」の項参照〕

(解説)

- 1) 本剤では、国内臨床試験において単独投与での使用経験はないことから設定した。
- 2) 外国におけるてんかん患者を対象とした複数の臨床試験で、本剤及びバルプロ酸ナトリウムを服用した患者の母集団薬物動態解析を行い、ルフィナミドのクリアランス (CL/F) 及び平均血漿中濃度 ($C_{ss,av}$) の変化について、体重 30.0kg 未満と 30.0kg 以上の患者で比較したとき、バルプロ酸ナトリウムの影響の程度は 30.0kg 未満の患者において大きいことが示された。このため、特にバルプロ酸ナトリウムを併用する体重 30.0kg 未満の患者では、症状を観察しながら慎重に増量すること。

V. 治療に関する項目

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

| | 臨床薬理 | 有効性 | 安全性 |
|--------|--|---|--|
| 国内臨床試験 | 単回投与試験 (国内 EPI-001 試験) 反復投与試験 (国内 EPI-002 試験) 中期開発用製剤と国内開発用製剤の 生物学的同等性試験 (国内 EPI-006 試験) | LGS 患者プラセボ対照比較試験 (国内 304 試験) LGS 患者継続投与試験 (国内 305 試験) | |
| | | — | 成人てんかん患者オープン試験 (国内 EPI-004 試験) 成人てんかん患者継続投与 オープン試験 (国内 EPI-005 試験) |
| 外国臨床試験 | 反復投与時の最大耐量試験 (外国 001 試験) QT/QTc 評価試験 (外国 002 試験) | LGS 患者プラセボ対照比較試験 (外国 0022 試験) LGS 患者継続投与試験 (外国 0022E 試験) | |
| | 薬物動態試験：11 試験 薬力学試験：1 試験 生物薬剤学試験：7 試験 | — | LGS 以外を対象とした試験：24 試験 |
| その他 | 薬物動態統合解析報告書：3 報 | — | 統合概括安全性情報 最新の定期的安全性最新報告 (PSUR) |

太字は評価資料

(2) 臨床効果

1) 国内第Ⅲ相試験（二重盲検比較試験）（国内 304 試験）

体重 15.0kg 以上で 4～30 歳の Lennox-Gastaut 症候群患者 59 例を対象に本剤又はプラセボを 12 週間投与する二重盲検比較試験（他の抗てんかん薬との併用療法）を実施した。維持用量は 15.0～30.0kg の患者には 1 日 1000mg、30.1～50.0kg の患者には 1 日 1800mg、50.1～70.0kg の患者には 1 日 2400mg、70.1kg 以上の患者には 1 日 3200mg と設定した。その結果、本剤群では強直・脱力発作頻度がプラセボ群と比較して有意に減少した。(1)

| 強直・脱力発作 頻度変化率 ^{a)} | ルフィナミド群 (28 例 ^{b)}) | プラセボ群 (30 例) |
|--------------------------------|----------------------------------|-----------------|
| 中央値 | -24.20% | -3.25% |
| 最小値、最大値 | -93.5%、27.2% | -81.6%、151.9% |
| 群間差 ^{c)} [90%信頼区間] | -26.65% [-40.30%、-11.80%] | |
| 優越性検定 ^{d)} | 0.003 | |

a) 発作頻度変化率は、観察期（4 週間）と有効性評価期（漸増期 2 週間及び用量維持期 10 週間）の期間中に発現した発作回数を、それぞれ 28 日あたりの発作頻度に換算して算出した。

b) 対象疾患の診断が妥当でないと判断された 1 例を除外した。

c) Hodges-Lehmann 推定値

d) Wilcoxon 順位和検定の p 値、有意水準は両側 10%

2) 国内長期投与試験（国内 305 試験）

第Ⅲ相試験を完了した 54 例を対象として、長期投与試験（最長約 16.3 カ月）を実施した。その結果、各評価時期において強直・脱力発作頻度の減少が継続して認められ、投与 40 週後の強直・脱力発作頻度変化率（中央値）は-47.60%であった。また、副作用発現率は 68.5%であった（37/54 例）。(2)

V. 治療に関する項目

| 強直・脱力発作 頻度変化率 ^{a)} | 12週 | 24週 | 32週 | 40週 |
|--------------------------------|---------|---------|---------|---------|
| 例数 | 46 | 43 | 42 | 41 |
| 中央値 | -39.30% | -40.60% | -46.80% | -47.60% |
| 最小値 | -100.0% | -100.0% | -100.0% | -100.0% |
| 最大値 | 125.2% | 85.7% | 75.0% | 833.2% |

a) 発作頻度変化率は、第Ⅲ相試験の観察期（4週間）の発作回数をベースラインとし、各評価時期の来院翌日から7日間に発現した発作回数を、それぞれ28日あたりの発作頻度に換算して算出した。

(3) 臨床薬理試験

反復投与時の最大耐量試験（外国001試験）

外国人健康成人を対象としてルフィナミドの最大耐量を決定することを主目的としてプラセボを対照とした用量漸増反復投与試験を実施した。ルフィナミドを1日投与量として800mg（試験1～3日目）、1600mg（試験4～6日目）、2400mg（試験7～9日目）、3200mg（試験10～12日目）、4800mg（試験13～15日目）、7200mg（試験16～18日目）を1日2回に分けて食後に反復経口投与^{注)}した。

その結果、ルフィナミドを漸増法により最大7200mg/日まで反復経口投与した際の忍容性は良好であった。 t_{max} の中央値は用量間で類似しており3～4時間であった。平均血漿中ルフィナミド濃度、 C_{max} 及び AUC_{0-12} は用量増加に伴い上昇したが、投与量に対して比例的には増加せず、吸収の飽和が認められた。 (3)

注) 本剤の国内における承認された用法・用量は「V.-2. 用法及び用量」の項参照

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

①日本人のLGS患者を対象としたプラセボ対照比較試験（国内304試験） (1)

【試験デザイン】

多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較試験

【目的】

主要目的：Lennox-Gastaut 症候群（LGS）患者を対象として、ルフィナミドの有効性に関する強直・脱力発作頻度変化率について、プラセボに対する優越性を検証する。

副次目的：LGS患者を対象として、ルフィナミドの有効性に関する強直・脱力発作頻度50%減少達成例、総発作頻度変化率、強直・脱力発作以外の発作頻度変化率、全般改善度評価について、プラセボを対照として評価する。また、ルフィナミドの安全性及び忍容性について、プラセボを対照として評価するとともに、薬物動態についても評価する。

【対象】

LGS患者

V. 治療に関する項目

【投与量】^{注)}

体重区分別の投与量は以下のとおり。

| 体重 | 15.0～30.0kg | 30.1～50.0kg | 50.1kg～ | | |
|-------|------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | | | ～70.0kg | 70.1kg～ | |
| 1日投与量 | ステップ1 (1～2日目) | 200mg/日 | 400mg/日 | 600mg/日 | |
| | ステップ2 (3～4日目) | 400mg/日 | 800mg/日 | 1200mg/日 | |
| | ステップ3 (5～6日目) | 800mg/日 | 1200mg/日 | 1800mg/日 | |
| | ステップ4 (7日目～) | 1000mg/日 (目標維持用量) | 1800mg/日 (目標維持用量) | 2400mg/日 (目標維持用量) | 2400mg/日 |
| | ステップ5 (9日目～) | - | - | - | 3200mg/日 (目標維持用量) |

【投与方法】^{注)}

他の1剤以上3剤以下の抗てんかん薬との併用で、ルフィナミド（又は対応するプラセボ）を1日2回朝夕食後に経口投与し、安全性を確認しながら7日間（体重区分70.1kg以上の被験者は9日間）かけて目標維持用量まで増量した（漸増期）。その後は、漸増期で安全性が確認された用量を継続して投与することとした（用量維持期、安全性に問題が認められた場合は1ステップの減量を可としたが、減量後の再増量は不可とした）。漸増期及び用量維持期を合わせて84日間とした。

【主な選択基準】

- ・強直発作又は脱力発作、及び非定型欠神を伴い、LGSと診断されている（ただし、非定型欠神は既往も可とする）
- ・観察期開始時の年齢が4歳以上30歳以下
- ・観察期開始時の体重が15.0kg以上
- ・観察期開始28日前から1剤以上3剤以下の抗てんかん薬を使用し、当該抗てんかん薬の種類を変更していない（ただし、ジアゼパム〔経口〕の1剤のみを使用している場合、又は15歳未満の被験者でガバペンチン又はトピラマートを使用している場合、本治験への参加は不可とする）
- ・観察期開始前の28日間に総発作頻度が90回以上（日常診療で使用している連絡日誌に基づき評価する）
- ・観察期開始6カ月以内の脳波検査で、緩徐性棘徐波複合が認められている
- ・観察期において既用の抗てんかん薬の種類及び用法用量を変更していない

【主な除外基準】

- ・観察期間中に強直間代発作の重積状態の既往がある、強直間代発作以外の発作のてんかん重積状態に対するレスキューを目的とした薬物治療を4回以上受けている
- ・観察期終了前1年以内に救急蘇生を必要とする低酸素状態の既往がある
- ・観察期終了前6カ月以内にケトン食療法、副腎皮質刺激ホルモン療法、又はビタミンB6療法を受けている
- ・観察期終了前6カ月以内に、薬物又は電気ショックによる治療を要する精神障害又は気分障害（DSM-IVによる）の既往（LGSに起因するものを除く）が認められている
- ・観察期終了前2年以内にてんかんに対する外科的治療が実施されている又は治験期間中に外科手術が予定されている
- ・観察期終了前1年以内の既往及び合併として肝、腎、心・血管系、血液及びその他の高度の疾患、及び悪性腫瘍がある
- ・観察期終了前1年以内に薬物又はアルコールの依存あるいは乱用の既往がある、自殺企図の既往がある

V. 治療に関する項目

- ・ トリアゾール系化合物に対する過敏症の現病又は既往がある、薬物又は食物に対する高度のアレルギーの現病又は既往がある
- ・ 観察期の12誘導心電図検査において、QTcに異常が認められる
- ・ 妊婦、妊娠している可能性のある女性及び授乳婦

【主要評価項目】

強直・脱力発作頻度変化率

【副次評価項目】

強直・脱力発作頻度 50%減少達成率、総発作頻度変化率、強直・脱力発作以外の発作頻度変化率、全般改善度評価

【結果】

有効性：主要評価項目である観察期から治療期における強直・脱力発作頻度変化率について、ルフィナミド群のプラセボ群に対する優越性が示された。副次評価項目である総発作頻度変化率、強直・脱力発作頻度 50%減少達成率、全般改善度評価についても、いずれもルフィナミド群のプラセボ群に対する優越性が示された。

主な有効性評価の結果 (FAS)

| 評価項目 | ルフィナミド群 | | プラセボ群 | | 優越性 検定 |
|------------------|------------------|----------------------------|-------|----------------------------|----------------------|
| | 例数 ^{a)} | 中央値 (最小値、最大値) | 例数 | 中央値 (最小値、最大値) | |
| 強直・脱力発作 頻度変化率 | 28 | -24.20% (-93.5%, 27.2%) | 30 | -3.25% (-81.6%, 151.9%) | 0.003 ^{b)} |
| 総発作頻度 変化率 | 28 | -32.90% (-87.3%, 15.4%) | 30 | -3.05% (-52.2%, 133.0%) | <0.001 ^{b)} |

| 評価項目 | ルフィナミド群 | | プラセボ群 | | 優越性 検定 |
|----------------------------|------------------|--|-------|--|---------------------|
| | 例数 ^{a)} | 例数 (%) | 例数 | 例数 (%) | |
| 強直・脱力発作 頻度 50%減少達 成率 | 28 | 7 (25.0%) | 30 | 2 (6.7%) | 0.074 ^{c)} |
| 全般改善度評価 | 28 | 著明改善 3 (10.7%) 改善 9 (32.1%) やや改善 4 (14.3%) 不変 10 (35.7%) やや悪化 1 (3.6%) 悪化 1 (3.6%) 著明悪化 0 (0.0%) | 30 | 著明改善 0 (0.0%) 改善 0 (0.0%) やや改善 9 (30.0%) 不変 19 (63.3%) やや悪化 1 (3.3%) 悪化 1 (3.3%) 著明悪化 0 (0.0%) | 0.007 ^{b)} |

a) 対象疾患の診断が妥当でないと判断された1例を除外した。

b) Wilcoxon 順位和検定の p 値、有意水準は両側 10%

c) Fisher's exact 検定の p 値、有意水準は両側 10%

安全性：副作用の発現率は、ルフィナミド群 62.1% (18/29 例)、プラセボ群 16.7% (5/30 例) であった。ルフィナミド群で発現率 10.0%以上の副作用は、食欲減退 (5/29 例、17.2%)、傾眠 (5/29 例、17.2%) 及び嘔吐 (4/29 例、13.8%) であった。治験薬投与中の死亡例、重症度が高度の有害事象はなかった。重篤な有害事象として、2例 (ルフィナミド群 1例、プラセボ群 1例) に薬疹が報告された。治験薬投与中止に至った有害事象はルフィナミド群 4/29 例 (13.8%)、プラセボ群 1/30 例 (3.3%) に認められた。いずれの事象も重症度は軽度又は中等度であった。ルフィナミド群において複数例に認められた中止に至った有害事象はなかったが、薬疹がルフィナミド群及びプラセボ群各 1例に認められた。

V. 治療に関する項目

②外国人の LGS 患者を対象としたプラセボ対照比較試験（外国 0022 試験）

(4)

【試験デザイン】

多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較試験

【目的】

薬剤抵抗性の発作を伴う LGS 患者に対する併用療法としてのルフィナミドの有効性及び安全性をプラセボと比較検討する。

【対象】

薬剤抵抗性の発作を伴う LGS 患者

【投与量】^{注)}

体重区分別の投与量は以下のとおり。

| 体重 | | 18.0～29.0kg | 29.1～50.0kg | 50.1～70.0kg | 70.1kg 以上 |
|-----------------------|--------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 1 日 投 与 量 | 1～2 日目 | 200mg/日 | 400mg/日 | 600mg/日 | 800mg/日 |
| | 3～4 日目 | 400mg/日 | 800mg/日 | 1200mg/日 | 1600mg/日 |
| | 5～6 日目 | 800mg/日 | 1200mg/日 | 1800mg/日 | 2400mg/日 |
| | 7 日目以降 | 1000mg/日 (目標維持用量) | 1800mg/日 (目標維持用量) | 2400mg/日 (目標維持用量) | 3200mg/日 (目標維持用量) |

【投与方法】^{注)}

他の 1 剤以上 3 剤以下の抗てんかん薬との併用で、ルフィナミド（又は対応するプラセボ）約 10mg/kg/日から 1 日 2 回食後経口投与を開始し、安全性を確認しながら 1～2 週間かけて最大約 45mg/kg/日まで増量可能とした（用量漸増期）。その後は、用量漸増期で安全性が確認された用量を継続して投与することとした（用量維持期；ただし、安全性に問題が認められた場合は減量可）。用量漸増期及び用量維持期を合わせて 84 日間とした。

【主な選択基準】

- ・非定型欠神かつ転倒発作（あるいは強直・脱力発作又は失立発作と同義の診断名）を伴う薬剤抵抗性の LGS と診断されている。なお、強直発作、強直間代発作、ミオクロニー発作の有無は問わない。
- ・Visit 1（無作為化時）の年齢が 4 歳以上 30 歳以下
- ・Visit 1 の体重が 18kg 以上
- ・ベースライン期（28 日間）の間、使用した抗てんかん薬（1 剤以上 3 剤以下）の投与量が一定である（4 剤目以上の抗てんかん薬及び併用禁止薬の使用は、ベースライン期開始 30 日前までに中止しなくてはならない）
- ・ベースライン期開始前 1 カ月間の発作回数が 90 回以上
- ・ベースライン期開始前 6 カ月以内の脳波検査で、緩徐性棘徐波複合が認められている

【主な除外基準】

- ・抗てんかん薬の適切な使用にもかかわらず、ベースライン期開始前 30 日以内に強直間代発作の重積状態の既往がある
- ・ベースライン期開始前 1 カ月間にベンゾジアゼピン系薬剤の間欠投与を 4 回以上受けている
- ・本試験の結果に重要な影響を及ぼすと考えられるような医学的介入又は治療を必要とする、臨床的に重要な心臓、呼吸器系、肝、消化器系、腎、血液系又は進行性の神経疾患の身体所見を有するあるいはベースライン期開始前 2 年以内に既往がある
- ・臨床的に重要な心電図異常が認められている
- ・悪性腫瘍を有する又はベースライン期開始前 5 年以内に既往がある

V. 治療に関する項目

- ・ ベースライン期開始前 6 ヶ月以内に、治療（薬物又は電気ショック）を要する精神障害又は気分障害（DSM-IV に基づく；LGS によるものを除く）の既往がある
- ・ 自殺企図の既往がある、薬物乱用（アルコールを含む）の既往がある又は薬物検査陽性
- ・ ベースライン期開始前 12 ヶ月以内に救急蘇生を必要とする低酸素状態の既往がある
- ・ ベースライン期開始前 6 ヶ月以内にケトン食療法を受けた又は副腎皮質刺激ホルモンを投与された
- ・ ベースライン期開始前 2 ヶ月以内にフェルバメートを使用した（フェルバメートは本試験の併用禁止薬）
- ・ 妊婦、妊娠を希望する者又は授乳婦
- ・ 被験者自身で又は補助を受けても発作の記録（連絡日誌）及び薬剤の服用を遂行できない

【主要評価項目】

- (1) 総発作頻度（28 日間あたりの総発作回数）変化率
 - (2) 強直・脱力発作頻度（28 日間あたりの強直発作及び脱力発作の回数の合計）変化率
 - (3) 全般臨床症状評価における発作重症度サブスケール
- （上記の「(1)」又は「(2)及び(3)」のいずれかがプラセボ群と比べてルフィナミド群で有意に改善した場合に、ルフィナミドが有効であると定義した。）

【副次評価項目】

強直・脱力発作頻度 50%減少達成率、強直・脱力発作以外の発作頻度（28 日間あたりの強直・脱力発作以外の各発作の回数）変化率、全般臨床症状評価におけるサブスケールの合計

【結果】

有効性：主要評価項目である総発作頻度変化率、強直・脱力発作頻度変化率、全般臨床症状評価における発作重症度サブスケールにおいて、ルフィナミド群でプラセボ群に比較して有意な発作頻度の減少が認められた。副次評価項目である強直・脱力発作頻度 50%減少達成率についても、ルフィナミド群のプラセボ群に対する優越性が示された。強直・脱力発作以外の発作頻度に関して、脱力発作、欠神発作・非定型欠神において、ルフィナミド群でプラセボ群に比較して有意な発作頻度の減少が認められた。また、部分発作、ミオクロニー発作、強直発作及び強直間代発作については、有意差は認められなかったもののルフィナミド群の方がプラセボ群よりも発作頻度が減少した。

主な有効性評価の結果（ITT）

| 評価項目 | ルフィナミド群 | | プラセボ群 | | 優越性検定 |
|--------------|---------|------------------------------|-------|----------------------------|-----------------------|
| | 例数 | 中央値 (最小値、最大値) | 例数 | 中央値 (最小値、最大値) | |
| 強直・脱力発作頻度変化率 | 73 | -42.5% (-100.0%, 1190.8%) | 60 | 1.4% (-100.0%, 709.6%) | <0.0001 ^{a)} |
| 総発作頻度変化率 | 74 | -32.7% (-92.3%, 381.4%) | 64 | -11.7% (-82.8%, 550.6%) | 0.0015 ^{a)} |

| 評価項目 | ルフィナミド群 | | プラセボ群 | | 優越性検定 |
|-------------------------|---------|--|-------|--|----------------------|
| | 例数 | 例数 (%) | 例数 | 例数 (%) | |
| 強直・脱力発作頻度 50%減少達成率 | 73 | 31 (42.5%) | 60 | 10 (16.7%) | 0.0020 ^{b)} |
| 全般臨床症状評価における発作重症度サブスケール | 73 | 著明改善 9 (12.3%) 改善 16 (21.9%) やや改善 14 (19.2%) 不変 28 (38.4%) やや悪化 3 (4.1%) 悪化 3 (4.1%) 著明悪化 0 (0.0%) | 62 | 著明改善 1 (1.6%) 改善 8 (12.9%) やや改善 10 (16.1%) 不変 35 (56.5%) やや悪化 4 (6.5%) 悪化 4 (6.5%) 著明悪化 0 (0.0%) | 0.0041 ^{a)} |

a) Wilcoxon 順位和検定の p 値、有意水準は両側 2.5%

b) 投与群、地域、性別及び年齢を説明変数として用いたロジスティック回帰分析の p 値、有意水準は両側 5%

V. 治療に関する項目

安全性：副作用の発現率は、ルフィナミド群 55.4% (41/74 例)、プラセボ群 43.8% (28/64 例) であった。ルフィナミド群で発現率 10.0%以上の副作用は、傾眠 (18/74 例、24.3%)、食欲減退 (11/74 例、14.9%)、嘔吐 (8/74 例、10.8%) であった。治験薬投与中の死亡例はなかった。重症度が高度の有害事象発現率は、ルフィナミド群 13.5% (10/74 例)、プラセボ群 9.4% (6/64 例) であり、ルフィナミド群で複数の被験者に認められた高度の有害事象は傾眠 (3/74 例) であった。重篤な有害事象は、ルフィナミド群で 3/74 例 (4.1%)、プラセボ群で 2/64 例 (3.1%) に認められた。治験薬投与の中止に至った有害事象はルフィナミド群でのみ (6/74 例、8.1%) に認められ、複数の被験者に認められた治験薬投与の中止に至った有害事象は、嘔吐 (3/74 例、4.1%)、傾眠、発疹 (各 2/74 例、2.7%) であった。

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

①日本人の LGS 患者を対象とした継続投与オープン試験 (国内 305 試験) (②)

【試験デザイン】

多施設共同、オープン試験 (ただし移行期及び切り替え期は二重盲検下)

【目的】

主要目的：ルフィナミドのレノックス・ガストー症候群 (LGS) 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験 (国内 304 試験、以下、先行試験) 完了例におけるルフィナミド長期投与時の安全性及び忍容性を非盲検下で検討する。

副次目的：先行試験完了例におけるルフィナミド長期投与時の有効性を非盲検下で検討する。

【対象】

LGS 患者

【投与量】^{注)}

体重区分別の目標維持用量は以下のとおり。安全性上の理由により治験責任医師等が減量の必要があると判断した場合、目標維持用量から 1 ステップ減量する場合に限り、減量することは可能とした。また、当該減量を行った後に元の用量 (目標維持用量) に再増量することは禁止した。

15.0~30.0kg : 1000mg/日

30.1~50.0kg : 1800mg/日

50.1~70.0kg : 2400mg/日

70.1kg 以上 : 3200mg/日

【投与方法】

治験期間を通じ、投与方法は 1 日 2 回、食後経口投与とした。また、投与期間は本剤の承認取得までとした。

【主な選択基準】

先行試験の完了例

【評価項目】

強直・脱力発作頻度変化率、総発作頻度変化率、強直・脱力発作以外の発作頻度変化率、強直・脱力発作頻度 50%減少達成率

【結果】 (52 週時集計)

有効性：12、24、32 及び 40 週の各評価時点において強直・脱力発作頻度並びに総発作頻度の減少が継続して認められ、40 週時点における強直・脱力発作頻度変化率の中央値は-47.60%、総発作頻度変化率の中央値は-52.0%であった。40 週時点における強直・脱力発作頻度の 100%減少達成例は 2/41 例 (4.9%)、75%減少達成例は 7/41 例 (17.1%)、50%減少達成例は 20/41 例 (48.8%)、25%減少達成例は 25/41 例 (61.0%)、増加例は 4/41 例 (9.8%) であった。

V. 治療に関する項目

安全性：副作用の発現率は68.5%（37/54例）であった。発現率10.0%以上の副作用は、傾眠（11/54例、20.4%）、食欲減退（9/54例、16.7%）、便秘、嘔吐（各6/54例、11.1%）であった。治験薬投与中の死亡例、重症度が高度の有害事象はなかった。重症度が「高度」と判定された有害事象はてんかん重積状態（2/54例、3.7%、各1件）であり、うち1件は重篤な副作用と判定されたが、転帰は回復（持続期間17日間）であった。また、別の1件は非重篤で治験薬との因果関係は否定され、発現当日に回復した。重篤な有害事象は7/54例（13.0%）に8件（肺炎2例3件、てんかん重積状態、上気道感染、齲歯、インフルエンザ、ウイルス性胃腸炎各1例1件）認められた。治験薬投与の中止に至った有害事象は3/54例（5.6%）に3件認められ、内訳は2例が食欲減退、1例が薬疹であった。

②外国人のLGS患者を対象とした継続投与オープン試験（外国0022E試験） (5)

【試験デザイン】

多施設共同、オープン試験（ただし、移行期は二重盲検下）

【目的】

LGS患者に対する併用療法としてのルフィナミド長期オープン投与時の安全性及び忍容性を検討する。

【対象】

薬剤抵抗性の発作を伴うLGS患者

【投与量】^{注)}

体重区分別の目標維持用量は以下のとおり。原則として先行試験の用量を維持することとしたが、治験担当医師が必要と判断した場合は、10～45 mg/kg/日の間で適宜増減可能とした。

18.0～29.0kg：1000mg/日

29.1～50.0kg：1800mg/日

50.1～70.0kg：2400mg/日

70.1kg以上：3200mg/日

【投与方法】

治験期間を通じ、投与方法は1日2回、食後経口投与とした。また、投与期間は本剤が各参加国で承認販売されるまで又は当該国での開発が中止されるまでとした。

【主な選択基準】

先行試験の完了例

【評価項目】

総発作頻度変化率、強直・脱力発作頻度変化率、総発作頻度減少達成率、強直・脱力発作頻度減少達成率

【結果】

有効性：総発作頻度変化率について、3カ月ごとに、投与期間（6、12、18、24、30及び36カ月以上）のコホートで集計した。投与9カ月後まで、総発作頻度は減少を続けた。投与9カ月後の各コホートの総発作頻度変化率の中央値は-54.4～-67.8%、投与12カ月後では-42.8～-55.0%となった後、投与36カ月後まで総発作頻度は更に減少又は維持された。強直・脱力発作頻度変化率について、3カ月ごとに、投与期間（6、12、18、24、30及び36カ月以上）のコホートで集計した。投与9カ月後まで、強直・脱力発作頻度は減少を続けた。投与9カ月後の各コホートの強直・脱力発作頻度変化率の中央値は-64.6～-72.4%、投与12カ月後では-57.9～-61.1%となった後、投与36カ月後までの期間-48.1～-80.3%であった。

V. 治療に関する項目

安全性：副作用の発現率は70.2%（87/124例）であった。発現率10.0%以上の副作用は、食欲減退（27/124例、21.8%）、傾眠（24/124例、19.4%）であった。本試験における死亡例は2例であった。うち1例はルフィナミドの投与中止の60日後に心肺不全により死亡し、別の1例はルフィナミド投与中に心肺停止により死亡した。複数の被験者に認められた高度の有害事象は、便秘、痙攣、嗜眠（各4/124例、3.2%）、嘔吐（3/124例、2.4%）、疲労、肺炎、水痘、てんかん重積状態、大発作痙攣、攻撃性（各2/124例、1.6%）であった。重篤な有害事象（死亡を含む）は20/124例（16.1%）に44件認められ、複数の被験者に認められた重篤な有害事象は、肺炎（6/124例、4.8%）、嘔吐（3/124例、2.4%）、水痘、体重減少、食欲減退、てんかん重積状態（各2/124例、1.6%）であった。治験薬投与の中止に至った有害事象は12/124例（9.7%）に認められ、複数の被験者に認められた治験薬投与の中止に至った有害事象は、発疹（3/124例、2.4%）であった。

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

注) 本剤の国内における承認された用法・用量は「V.-2. 用法及び用量」の項参照

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

再審査期間中である。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

製造販売承認時（2013年3月）に次の承認条件が付された。

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ラモトリギン、カルバマゼピン、フェニトイン、トピラマート、ゾニサミド、エトスクシミド、ガバペンチン、フェノバルビタール、バルプロ酸ナトリウム、ベンゾジアゼピン系化合物など

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

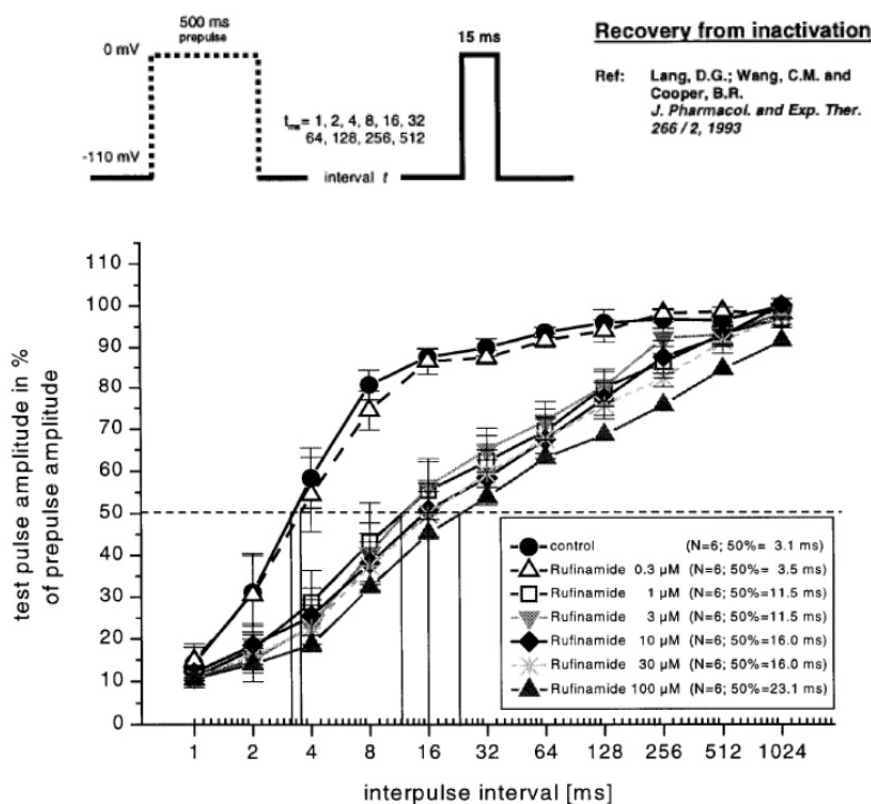
本剤の薬理的プロファイルは、*in vitro* 電気生理試験においてナトリウムチャンネルの不活性化状態を延長することである。さらに、持続性の高頻度発火を緩やかに広い濃度範囲で抑制するという特徴を有する。本剤は、特に脱分極状態のナトリウムチャンネルと結合しやすく、その結合速度は比較的遅いと考えられる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ナトリウムチャンネルに対する作用

① 不活性化状態の延長作用

電位依存性ナトリウムチャンネルの脱分極性プレパルス後にみられる不活性化状態からの回復について、ラット大脳皮質錐体細胞を用いて検討した。短時間プレパルス（持続時間 15 ミリ秒）後の不活性化状態からの回復については 100 μ mol/L まで影響はみられなかったが、持続的プレパルス（持続時間 500 ミリ秒）後の不活性化状態からの回復については低濃度（1 μ mol/L 以上）から遅延がみられた。したがって、本剤は不活性化状態のナトリウムチャンネルに結合するが、その結合速度はゆっくりであると考えられる。 (6)



ラット大脳皮質錐体細胞における持続的脱分極性プレパルス後のナトリウム電流の不活性化状態からの回復に対する作用

上段は実験プロトコルの概念図を示す。下段図の横軸は500ミリ秒間プレパルス後、テストパルス開始までの時間、縦軸はプレパルス下のピーク電流に対するテストパルス下のピーク電流の割合を示す。

VI. 薬効薬理に関する項目

②活動電位に対する作用

マウス脊髄神経細胞に 40 秒間の脱分極性通電パルスを与え、誘発される細胞発火を記録した。ルフィナミドによるナトリウム依存性活動電位の持続性高頻度発火の抑制の程度により、発火パターンを下表のように分類した。ルフィナミドにより持続性高頻度発火の濃度依存的な抑制がみられた。持続性高頻度発火抑制の IC_{50} は 3.8 μ mol/L (95%信頼区間 2~10) であるが、抑制を示す濃度範囲は緩やかに広域に渡っていた。(6)

マウス脊髄神経細胞における脱分極性通電パルス誘発活動電位発火パターンに対するルフィナミドの作用

| 濃度 (μ mol/L) | 例数 | RP (mV) | 各発火パターンの発現数 | | | 各発火パターンの割合 (%) | | |
|----------------------|----|-----------------|-------------|-----|-----|----------------|------|-------|
| | | | SRF | IRF | LRF | SRF | IRF | LRF |
| 対照 | 7 | 61.5 \pm 8.5 | 7 | 0 | 0 | 100.0 | 0.0 | 0.0 |
| 0.01 | 8 | 61.1 \pm 6.9 | 7 | 1 | 0 | 87.5 | 12.5 | 0.0 |
| 0.1 | 9 | 59.2 \pm 7.1 | 7 | 0 | 2 | 77.8 | 0.0 | 22.2 |
| 1 | 7 | 59.0 \pm 4.5 | 3 | 1 | 3 | 42.9 | 14.3 | 42.9 |
| 10 | 11 | 60.8 \pm 5.9 | 6 | 3 | 2 | 54.5 | 27.3 | 18.2 |
| 50 | 8 | 60.8 \pm 7.2 | 4 | 3 | 1 | 50.0 | 37.5 | 12.5 |
| 100 | 19 | 61.2 \pm 11.1 | 10 | 5 | 4 | 52.6 | 26.3 | 21.1 |
| 200 | 5 | 58.0 \pm 4.4 | 0 | 1 | 4 | 0.0 | 20.0 | 80.0 |
| 250 | 4 | 56.0 \pm 4.8 | 0 | 2 | 2 | 0.0 | 50.0 | 50.0 |
| 500 | 6 | 57.0 \pm 9.1 | 0 | 0 | 6 | 0.0 | 0.0 | 100.0 |

RP (mV) 値は平均 \pm 標準偏差。

IRF：中程度反復発火、LRF：限定的反復発火、RP：静止膜電位、SRF：持続性高頻度発火。

2) 抗けいれん作用

①マウスにおける最大電撃けいれん発作抑制作用

雄性 CF-1 マウスを用い、ルフィナミドは経口投与又は腹腔内投与した。ルフィナミド経口投与 30 分後、あるいは腹腔内投与 15 分後に、角膜から電撃 (60Hz, 50mA, 0.2 秒) を付与し、後肢の強直伸展を記録した。ルフィナミド経口投与及び腹腔内投与における MES 抑制作用の ED_{50} 値は、それぞれ 23.87mg/kg (95%信頼区間 19.31~28.62)、15.53mg/kg (95%信頼区間 12.50~18.08) であった。(7)

②ラットにおける最大電撃けいれん発作抑制作用

雄性 Sprague Dawley (SD) ラットを用い、ルフィナミドは経口投与した。ルフィナミド経口投与 1 時間後に、角膜から電撃 (60Hz, 150mA, 0.2 秒) を付与し、後肢の強直伸展を記録した。ルフィナミド経口投与におけるラット MES 抑制作用の ED_{50} 値は 6.13mg/kg (95%信頼区間 4.71~7.47) であった。(7)

③マウスにおける薬物誘発けいれんに対する作用

雄性 CF-1 マウスを用い、ペンチレンテトラゾール (85mg/kg)、ピククリン (2.70mg/kg)、ピクロトキシン (3.15mg/kg) は皮下投与、ルフィナミドは、けいれん誘発薬剤投与の 15 分前に腹腔内投与した。ペンチレンテトラゾール、ピククリン、ピクロトキシン誘発けいれんに対する ED_{50} 値は、それぞれ 54.04mg/kg (95%信頼区間 38.09~74.93)、50.46mg/kg (95%信頼区間 23.86~87.81)、76.26mg/kg (95%信頼区間 63.96~90.74) であった。(8)

④ネコのキンドリングに対する作用

ネコのキンドリング形成に対しては、後発射閾値電位決定の 1 日後から 1 日 1 回 27 日間、電気刺激 1 時間前に経口投与し、刺激による後発射とけいれん発現を測定した。ルフィナミド 100 及び 300mg/kg/日投与により後発射持続時間の短縮及びけいれん発現の抑制がみられた。

キンドリング形成後のネコにおいても、ルフィナミドの累積経口投与により用量依存的な後発射持続時間の短縮及びけいれんの抑制がみられた。(9)

VI. 薬効薬理に関する項目

⑤その他のてんかんモデル

ネコ脳局所電気刺激誘発による後発射では、ルフィナミドは 300mg/kg 腹腔内投与で後発射持続時間を短縮した。

ネコのペニシリン脳局所投与誘発焦点性皮質棘波に対して、ルフィナミドは 300mg/kg 腹腔内投与で焦点性皮質棘波を抑制した。

アカゲザルのアルミニウム誘発慢性けいれん発作に対して、ルフィナミドは発作頻度を減少させた。

(10)

(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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間（外国人データ）

健康成人を対象に本薬 800、1600、2400 及び 3200mg/日^{注1)} を 1 日 2 回に分けて食後に反復経口投与したときの最高血漿中濃度到達時間は 3~4 時間であった（被験者の体重の平均値±標準偏差は 72.1±10.8kg）。

(3)

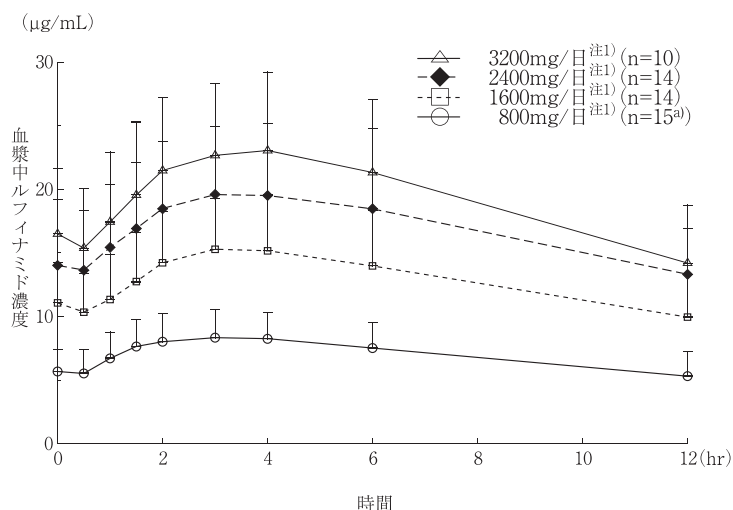
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 反復投与（外国人データ）

健康成人を対象にルフィナミドを 1 日 2 回に分けて、800mg/日^{注1)} から食後に経口投与を開始し、3 日ごとに増量した場合の 800、1600、2400 及び 3200mg/日^{注1)} における定常状態（投与 3 日目）において、ルフィナミドの血漿中濃度は投与後 3~4 時間（中央値）で最高値を示した。平均血漿中ルフィナミド濃度、 C_{max} 及び AUC_{0-12} は用量増加に伴い上昇したが、 C_{max} 及び AUC_{0-12} の上昇は用量比例の増加を下回った。

(3)

（被験者の体重の平均値±標準偏差は 72.1±10.8kg）



健康成人での反復投与時の定常状態の血漿中濃度推移

(Mean±S. D.)

VII. 薬物動態に関する項目

反復投与時の薬物動態パラメータ

| 1日 投与量 (mg/日) | n | C _{max} (µg/mL) | t _{max} ^{b)} (hr) | AUC ₀₋₁₂ (µg·hr/mL) |
|---------------------|------------------|-----------------------------|--|-----------------------------------|
| 800 ^{注1)} | 14 ^{a)} | 8.93±1.89 | 3.00 (2.00、6.04) | 84.90±22.80 |
| 1600 ^{注1)} | 14 | 15.58±4.32 | 3.00 (3.00、6.00) | 153.00±46.20 |
| 2400 ^{注1)} | 14 | 20.41±5.75 | 3.50 (1.99、6.01) | 201.00±65.70 |
| 3200 ^{注1)} | 10 | 23.18±6.06 | 4.00 (2.00、4.07) | 229.00±57.10 |

(Mean±S.D.)

a) 800mg/日のみ投与した1例は、血漿中濃度推移図の平均値の算出に含めたが、薬物動態パラメータの平均値の算出からは除いた。

b) 中央値 (最小値、最大値)

2) 高齢者 (外国人データ)

健康高齢者 (66~77歳) 及び健康成人において、本薬 400mg^{注1)} を食後に単回及び1日2回5日間 (最終日は1回) 反復経口投与した。本剤の C_{max} 及び AUC に年齢に関連する大きな違いは認められなかった。 (11)

表 健康成人及び健康高齢者にルフィナミド 400mg を食後に単回及び反復経口投与したときのルフィナミドの薬物動態パラメータ (外国 0031 試験)

| パラメータ | 400mg ^{注1)} | | | |
|-------------------------------------|----------------------|---------------|---------------|---------------|
| | 健康高齢者 | | 健康成人 | |
| | 単回投与 | 反復投与 | 単回投与 | 反復投与 |
| n | 8 | 7 | 7 | 7 |
| t _{max} (hr) ^{a)} | 6.0 (4.0、8.0) | 3.0 (1.0、8.0) | 8.0 (4.0、8.0) | 4.0 (2.0、6.0) |
| C _{max} (µg/mL) | 4.6 ± 1.1 | 7.6 ± 1.5 | 4.2 ± 0.7 | 7.5 ± 1.1 |
| AUC ₀₋₁₂ (µg·hr/mL) | 38.9 ± 10.0 | 66.2 ± 10.3 | 34.0 ± 6.9 | 72.3 ± 14.1 |
| AUC _{0-last} (µg·hr/mL) | 82.7 ± 23.2 | 124.1 ± 22.0 | 78.6 ± 17.2 | 139.2 ± 38.0 |
| AUC _{0-inf} (µg·hr/mL) | 84.5 ± 23.5 | 126.4 ± 22.7 | 81.0 ± 18.8 | 141.3 ± 38.2 |
| t _{1/2} (hr) | 8.5 ± 1.3 | 8.3 ± 1.1 | 10.8 ± 3.2 | 10.2 ± 2.4 |

単回投与：試験1日目、反復投与：試験4~8日目

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値 (最小値、最大値)

3) 腎機能障害患者 (外国人データ)

外国人の腎機能障害患者 (クレアチニンクリアランス: 30mL/分未満) 及び腎機能障害患者と年齢、BMI 及び性別を対応させたクレアチニンクリアランスが 80mL/分を超える健康成人にルフィナミド 400mg を食後に単回経口投与^{注1)} したときの薬物動態を検討した結果、平均血漿中ルフィナミド濃度推移はほぼ同様であり、AUC 及び C_{max} において腎機能障害患者と健康成人で有意な違いは認められなかった。ルフィナミドを食後に単回経口投与した3時間後から4時間の血液透析を受けた腎機能障害患者の AUC₀₋₆₀ 及び C_{max} の幾何平均値は、投与前に透析を行った場合と比較しそれぞれ 29% 及び 16% 低下した (外国 029 試験)。 (12)

VII. 薬物動態に関する項目

健康成人及び腎機能障害患者にルフィナミド 400mg を食後に単回経口投与したときの ルフィナミドの薬物動態パラメータ (外国 029 試験)

| パラメータ | 400mg ^{注1)} | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | 健康成人 | 腎機能障害患者 投与前透析実施 ^{a)} | 腎機能障害患者 投与後透析実施 ^{b)} |
| n | 9 | 9 | 7 |
| t _{max} (hr) ^{c)} | 3.00 (2.00、6.00) | 4.00 (2.00、7.00) | 4.00 (3.00、12.00) |
| C _{max} (µg/mL) | 4.63 ± 0.90 | 4.79 ± 0.96 | 4.23 ± 1.21 |
| AUC ₀₋₆₀ (µg·hr/mL) | 74.54 ± 19.44 | 68.82 ± 26.50 | 50.27 ± 12.36 |
| AUC _{0-inf} (µg·hr/mL) | 76.30 ± 20.88 | 60.75 ± 10.11 ^{d)} | 47.76 ± 1.74 ^{e)} |
| t _{1/2} (hr) | 10.14 ± 2.38 | 8.98 ± 3.80 ^{d)} | 15.78 ± 12.48 ^{e)} |

平均値 ± 標準偏差

a) 腎機能障害患者において4時間の透析終了2時間後にルフィナミド 400mg を単回投与した

b) 腎機能障害患者においてルフィナミド 400mg 単回投与3時間後から4時間の血液透析を実施した

c) 中央値 (最小値、最大値)

d) n=4

e) n=2

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

食事の影響

外国人健康成人 24 例を対象に、本薬 400mg を絶食下及び食後に単回経口投与^{注1)} した。約 1000kcal の食事を摂取した。食後投与では絶食下と比べ血漿中ルフィナミドの C_{max} 及び AUC_{0-inf} はそれぞれ 56% 及び 34% 上昇したが、t_{max} 及び t_{1/2} は一定であった。(13)

表 ルフィナミド 400mg を食後及び絶食下に単回経口投与したときの
ルフィナミドの薬物動態パラメータ

| 薬物動態パラメータ | 食後 | 絶食下 | 食後/絶食下 ^{b)} |
|-------------------------------------|-------------------|-------------------|----------------------|
| n | 24 | 24 | 24 |
| t _{max} (hr) ^{a)} | 4.00 (2.00、12.00) | 6.00 (3.00、10.00) | - |
| C _{max} (µg/mL) | 4.42 ± 0.57 | 2.85 ± 0.52 | 1.56 (1.49 - 1.64) |
| AUC _{0-last} (µg·hr/mL) | 83.10 ± 13.33 | 61.78 ± 14.34 | 1.36 (1.30 - 1.42) |
| AUC _{0-inf} (µg·hr/mL) | 84.33 ± 13.84 | 63.25 ± 14.61 | 1.34 (1.29 - 1.40) |
| t _{1/2} (hr) | 10.63 ± 1.88 | 10.75 ± 2.03 | - |

平均値 ± 標準偏差

- : 算出せず

a) 中央値 (最小値、最大値)

b) 幾何平均値の比 (90%信頼区間)

併用薬の影響

健康成人男性 19 例にルフィナミド 800mg/日^{注1)} を 1 日 2 回に分けて 11 日間食後に反復経口投与し、最終投与時にオランザピン 5mg を食後に併用投与したとき、単独投与時と比較してオランザピンの C_{max} 及び AUC に影響は認められなかった。(14)

<備考>

ルフィナミドのカルボキシエステラーゼによる代謝はバルプロ酸により阻害される可能性が示された (*in vitro*)。

(「VIII-7. 相互作用」の項も参照)

(15)

VII. 薬物動態に関する項目

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因（外国人データ）

部分てんかん及びレノックス・ガストー症候群の患者 1072 例の血漿中濃度データを用いて母集団薬物動態解析を実施した。吸収速度定数に、体重あたりの 1 日のルフィナミドの投与量 (DDKG)、相対的バイオアベイラビリティには DDKG から 1.96 を引いた変数、みかけのクリアランス (CL/F) には、体表面積 (BSA)、バルプロ酸併用の影響、フェノバルビタール、プリミドン又はフェニトイン併用の有無、カルバマゼピンの 1 日投与量、ビガバトリン^{注2)} 併用の有無、性別、みかけの分布容積には、BSA 及び青年期 (12-17 歳) の影響が認められた。

パラメータ推定値及びモデル構築時に用いたデータの背景情報を利用して CL/F 及び定常状態における血漿中濃度の平均値 ($C_{ss,av}$) を算出し、相互作用の影響を検討した。フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドンのルフィナミドの CL/F に対する影響は比較的大きく、ルフィナミドの CL/F を 35~102%増加した ($C_{ss,av}$ の 26~50%減少)。カルバマゼピン及びビガバトリン^{注2)} もルフィナミドの CL/F を増加するものの、その影響は概ねルフィナミドの CL/F のばらつき (45.4%) の範囲内であった。一方、バルプロ酸はルフィナミドの CL/F を 12~46%低下した ($C_{ss,av}$ の 14~85%増加)。一方、ラモトリギン、トピラマート及びベンゾジアゼピン系の併用抗てんかん薬の影響は認められなかった。

(16)

注 1) 本剤の国内における承認された用法・用量は「V.-2. 用法及び用量」の項参照

注 2) 2013 年 3 月時点で国内未承認

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

ヒト血清を用いた *in vitro* 試験において、ルフィナミドのヒト血清たん白結合率は低く (約 34%)、結合たん白種の大部分はアルブミン (最大 26.5%) であった。

(17)

3. 吸収

<外国人データ>

外国人健康成人男性を対象として、600mg の ¹⁴C-ルフィナミドを食後に単回経口投与^{注)}したとき、投与

VII. 薬物動態に関する項目

後 168 時間までに放射能の平均 84.7%が尿中へ排泄されたことから、吸収率は 85%以上と考えられた(外国 HPH9213 試験)。(18)

注) 本剤の国内における承認された用法・用量は「V.-2. 用法及び用量」の項参照

4. 分布

(1) 血液脳関門通過性

(参考)

雄性マウスに ^{14}C -ルフィナミド 5mg/kg を単回静脈内投与した際の投与後 5 分の脳内放射能濃度及び雄性ラットに ^{14}C -ルフィナミド 5mg/kg を単回静脈内投与した際の投与後 6 分の脳内放射能濃度は、ともに血漿中放射能濃度の 1.1 倍であった。これらのことより、ルフィナミドは投与後速やかに脳内に移行することが示唆された。(19)

(2) 血液-胎盤関門通過性

(参考)

妊娠ラットに ^{14}C -ルフィナミド 300mg/kg を単回経口投与した際の投与後 0.5、2、8 及び 24 時間における胎盤及び胎児中の放射能濃度は、母体の血中濃度と同程度、又はそれよりやや低かった。妊娠ラットにおける総放射能の体内分布は、非妊娠ラットの分布パターンと類似していた。妊娠ウサギに ^{14}C -ルフィナミド約 625mg/kg を単回経口投与した際、総放射能は母体全身、胚及び胎児全身に均等に分布した。妊娠ウサギの胚及び胎児における放射能濃度は、母体血中濃度に比べて、やや低かった。これらの結果より、ルフィナミドは胎盤を通過することが示唆された。(20)

(3) 乳汁への移行性

(参考)

妊娠ラットに ^{14}C -ルフィナミド 300mg/kg を単回経口投与した際、及び妊娠ウサギに ^{14}C -ルフィナミド約 625mg/kg を単回経口投与した際、放射能が乳腺に分布したことから、ルフィナミドが乳汁中へ移行する可能性が示唆された。(20)

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

<外国人データ>

血球移行

外国人健康成人男性を対象として、600mg の ^{14}C -ルフィナミドを食後に単回経口投与^{注)}したとき、血漿中及び全血中の放射能濃度による薬物動態パラメータがほぼ同様であったことから、血球と血漿の放射能分布がほぼ等しいことが示唆された(外国 HPH9213 試験)。(18)

注) 本剤の国内における承認された用法・用量は「V.-2. 用法及び用量」の項参照

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

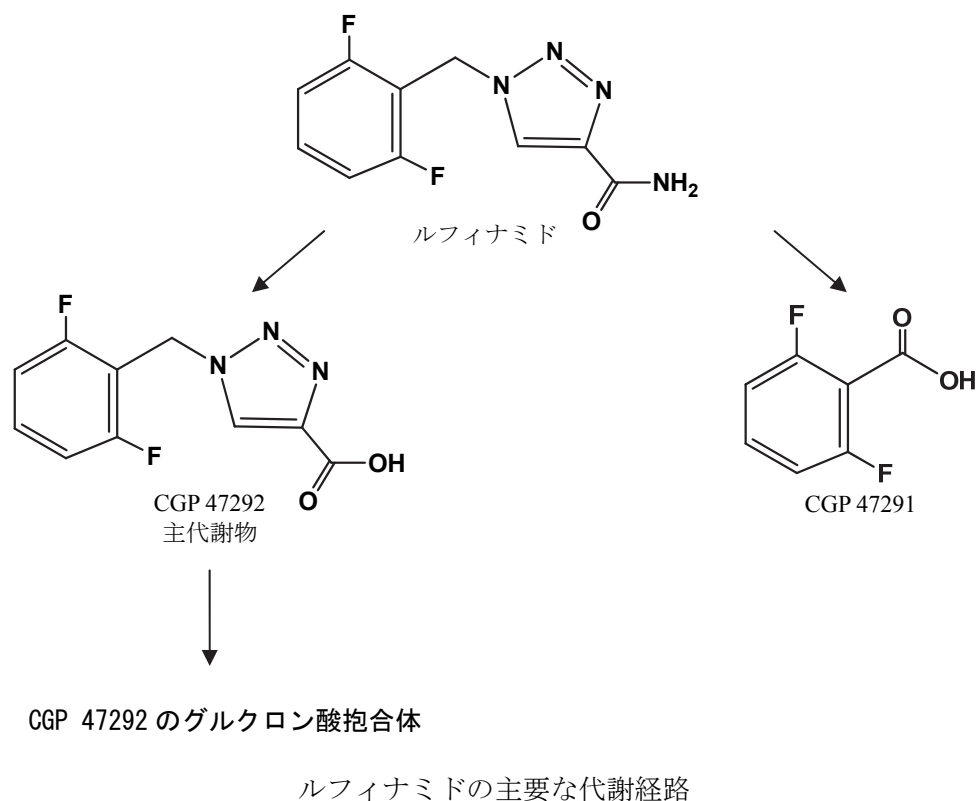
<外国人データ>

外国人健康成人男性を対象として、600mg の ^{14}C -ルフィナミドを食後に単回経口投与^{注)}した。血漿中ルフィナミド及び代謝物 CGP 47292 の AUC は、血漿中の総放射能濃度から算出した AUC のそれぞれ約 81%及び約 15%に相当したことから、血中の総放射能はほとんど未変化体ルフィナミド由来のもので

VII. 薬物動態に関する項目

あった。投与後 48 時間までの尿中には、CGP 47292 が投与量の 66%、CGP 47292 のグルクロン酸抱合体である P3 及び P4 がそれぞれ 5%、未変化体が 2%認められた。また、投与後 48 時間までの糞中には、ルフィナミドが投与量の 2%、CGP 47292 が 8%、CGP 47291 が 0.4%以下認められた。 (18)

注) 本剤の国内における承認された用法・用量は「V.-2. 用法及び用量」の項参照



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

ルフィナミドは、ヒト肝ミクロソーム中で CYP 非依存の酵素であるカルボキシエステラーゼによって主に CGP 47292 に代謝される (*in vitro*)。 (21)

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

〈参考〉

マウス、ラット及びカニクイザルにおける経口投与時 (3 又は 5mg/kg) の絶対的バイオアベイラビリティは高く、これらの動物種では初回通過効果をほとんど受けないことが示された。 (22)

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

主代謝物の CGP 47291 及び CGP 47292 には薬理的活性は認められていない。 (23)

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主に CGP 47292 として腎から排泄される。 (18)

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 排泄率

<外国人データ>

健康成人男性に ^{14}C -ルフィナミド 600mg を食後に単回経口投与^{注)} したとき、投与後 48 時間までに投与量の 66%が主代謝物 CGP 47292 として、2%が未変化体として尿中へ排泄された。投与後 168 時間までに、放射能の 84.7%が尿中へ、13.7%が糞中へ排泄された。 (18)

注) 本剤の国内における承認された用法・用量は「V.-2. 用法及び用量」の項参照

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

VII.-1.-(3)-3)「腎機能障害患者 (外国人データ)」の項参照

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

本剤の成分又はトリアゾール誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に、本剤を投与した場合、更に重篤な過敏症が発現するおそれがある。また、ルフィナミドはトリアゾール誘導体であることから、交叉過敏反応の発現を考慮し、トリアゾール誘導体に対する過敏症の既往歴のある患者も禁忌とした。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V.-2.- (2) 用法及び用量に関連する使用上の注意」の項参照

5. 慎重投与内容とその理由

(1) 他の抗てんかん薬に対しアレルギー歴又は発疹発現の既往歴がある患者

〔本剤の投与による薬剤性過敏症症候群が報告されている。「VIII.-8.- (2) 重大な副作用と初期症状」の項参照〕

(2) 肝機能障害のある患者

〔本剤は肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇するおそれがある。「VIII.-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照〕

(3) 先天性 QT 短縮症候群の患者

〔QT 間隔が過度に短縮するおそれがある。「VIII.-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照〕

<解説>

(1) 一般に抗てんかん薬においては、比較的頻度の多い副作用として皮疹が報告されている。本剤においても、発疹及び発熱等の症状は重篤な皮膚障害である薬剤性過敏症症候群に進展する可能性があり、他の抗てんかん薬に対しアレルギー又は発疹の既往歴がある患者に対しては慎重に投与することが望ましいことから設定した。

(2) 肝機能障害が本剤の体内動態に及ぼす影響を検討した臨床試験は実施していない。しかし、一般に肝機能障害患者では代謝機能が低下しており、本剤のクリアランスが低下するおそれがあることから設定した。

(3) 外国人健康成人を対象とした QT/QTc 評価試験において、本剤 2400~7200mg/日^{注)} 又はプラセボを経口投与後に、ルフィナミド投与時とプラセボ投与時で時間を一致させたポイントで Fridericia 式による補正 QT 間隔(以下、QTcF)の平均値の差(ベースライン値による調整後)を算出した結果、QTcFの平均値の差の最大値は、ルフィナミド 2400、3200、4800 及び 7200mg/日投与時でそれぞれ-16.7、-16.1、-20.2、-20.2ms であり、QTcF はいずれの投与量においても短縮がみられた。このため、QTc 間隔短縮に伴う薬剤誘発性の突然死又は心室性細動のリスクが高い先天性 QT 短縮症候群の患者に対しては慎重に投与することとした。 (24)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

時間を一致させた QTcF 間隔のベースラインからの変化の
ルフィナミドとプラセボとの差の最大値

| 薬剤 | 投与後 時間(hr) | プラセボとの差の最大値 [90%信頼区間](msec) |
|----------------------------------|---------------|--------------------------------|
| ルフィナミド 2400mg/日 ^{注)} | 4 | -16.7 [-20.3, -13.1] |
| ルフィナミド 3200mg/日 ^{注)} | 8 | -16.1 [-19.5, -12.7] |
| ルフィナミド 4800mg/日 ^{注)} | 4 | -20.2 [-24.2, -16.2] |
| ルフィナミド 7200mg/日 ^{注)} | 4 | -20.2 [-24.3, -16.1] |
| モキシフロキサシン 400mg/日 | 3 | 18.7 [14.9, 22.5] |

注) 本剤の国内における承認された用法・用量は、「V. -2. 用法及び用量」の項参照

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤の投与によりてんかん重積状態があらわれることがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、てんかん重積状態が生じた場合には適切な処置を行うこと。また、本剤投与後に新たな発作型の出現又はてんかん重積状態の頻度の増加が認められた場合には、本剤投与継続の必要性を慎重に判断すること。
- (2) 本剤の投与により発疹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。特に小児において、発疹の初期徴候は感染と誤診されやすいので、発疹及び発熱等の症状が認められた場合には注意すること。
- (3) 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、本剤の投与を中止する場合には、発疹の発現等安全性の観点から直ちに投与を中止しなければならない場合を除き、少なくとも2日ごとに徐々に減量し、1週間以上かけて中止すること。
- (4) 重度の肝機能障害患者に対する安全性は検討されていないため、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、患者の状態を慎重に観察しながら投与することとし、必要に応じて投与量を調節するなど適切な処置を行うこと。
- (5) 本剤投与によりQT間隔が過度に短縮するおそれがあるため、先天性QT短縮症候群の患者に対しては、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とし、本剤投与前及び投与中は定期的に心電図検査を実施するなど、患者の状態を慎重に観察すること。
- (6) 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、危険を伴う操作に従事させないように注意すること。

<解説>

- (1) 本剤は救急処置が必要な副作用として、てんかん重積状態があらわれるおそれがあることから、注意喚起のために本項を設定した。
- (2) 発疹及び発熱等の症状は重篤な皮膚障害である薬剤性過敏症候群に進展する可能性がある。これらの事象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。
- (3) 一般的に、抗てんかん薬の急激な減量や投与中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態が生じる可能性があることが知られている。本剤では、減量方法の違いについて比較検討したデータはないが、国内及び外国で実施した臨床試験では、2日ごとに徐々に減量し、1週間以上かけて投与中止した場合に、減量期間及びフォローアップ期間に特異的に認められた

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

有害事象はなく、安全に投与を終了することができた。したがって、本剤の投与を中止する場合には、少なくとも2日ごとに徐々に減量し、1週間以上かけて中止するよう設定した。

- (4) 一般に肝機能障害患者では代謝機能が低下しており、本剤のクリアランスが低下するおそれがある。特に重度の肝機能障害を合併する患者においては、その影響が大きくなるおそれがあることから設定した。
- (5) 本剤の国内及び外国の臨床試験において、QTc 間隔短縮に伴う心血管系に対する臨床的に問題となる変化及びその徴候は認められていない。しかし、先天性 QT 短縮症候群の患者においては、本剤投与により QT 間隔が過度に短縮するおそれがあることから、先天性 QT 短縮症候群の患者に本剤を投与する際の注意事項として設定した。
- (6) 本剤は傾眠や運動失調等の中枢神経系の副作用が高頻度であらわれるおそれがあることから、自動車の運転など危険を伴う機械の操作に従事させないよう指導すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

本剤は主にカルボキシエステラーゼで代謝される。[「VII. -5. -(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種」の項参照]。

併用注意 (併用に注意すること)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|--|--|
| バルプロ酸ナトリウム | 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。 | 相手薬剤により代謝酵素であるカルボキシエステラーゼが阻害され、本剤のクリアランスが低下する。 |
| フェノバルビタール プリミドン カルバマゼピン | 本剤の血中濃度が低下する可能性がある。 | 機序は不明である。 |
| フェニトイン | 本剤の血中濃度が低下する可能性がある。また、相手薬剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。 | 機序は不明である。 |
| CYP3A4 (又は CYP3A) で代謝される薬剤 クロバザム カルバマゼピン エトスクシミド トピラマート ゾニサミド トリアゾラム 等 | 相手薬剤の代謝を促進し、作用を減弱させるおそれがある。 | 本剤の CYP3A4 に対する誘導作用によると考えられる。 |
| 経口避妊薬 エチニルエストラジオール・ノルエチステロン | 相手薬剤の代謝を促進し、作用を減弱させるおそれがある。 | 機序は不明である。 |

<解説>

(1) バルプロ酸ナトリウム

てんかん患者を対象とした臨床試験の母集団薬物動態解析の結果、バルプロ酸ナトリウムとの併用により、本剤の血漿中濃度が上昇し、特に 30kg 未満の患者において、85%まで上昇する可能性がある。(16)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

ルフィナミドのみかけのクリアランス (CL/F) 及び定常状態の平均血漿中濃度 ($C_{ss,av}$) に対するバルプロ酸ナトリウムの影響 (母集団薬物動態解析)

<体重区分別>

| | 30kg 未満 | | 30kg 以上 | |
|----|---------|-------------|---------|-------------|
| | CL/F | $C_{ss,av}$ | CL/F | $C_{ss,av}$ |
| 男性 | -40% | +66% | -12% | +14% |
| 女性 | -46% | +85% | -13% | +15% |

- ・抗てんかん薬非併用時との比較 (%)
- ・モデル構築に用いたデータの背景情報 (中央値) を利用して算出した。
- ・30kg 未満及び 30kg 以上に分けた時の体表面積は、モデル構築に用いたデータをそれぞれの体重区分で分けた時の中央値である0.887及び1.801m²を用いた。
- ・バルプロ酸の血漿中濃度は、30kg 未満及び 30kg 以上それぞれ100及び68µg/mLを用いた。

(2) フェノバルビタール、プリミドン、カルバマゼピン、フェニトイン

外国におけるてんかん患者を対象とした複数の臨床試験で、本剤及び抗てんかん薬を服用した患者の母集団薬物動態解析を行い、ルフィナミドのクリアランス (CL/F) 及び平均血漿中濃度 ($C_{ss,av}$) の変化の予測値について、30kg 未満及び 30kg 以上の区分で比較したとき、フェニトイン、フェノバルビタール及びプリミドン併用により、ルフィナミドの血漿中濃度は 26~50% 低下、カルバマゼピン併用時には 22~30%低下した。また、フェニトインにおいては、本剤との併用によりフェニトインの血漿中濃度が 7~21%増加したが、フェニトインは非線形の薬物動態を示すことから、推定以上に血漿中濃度が上昇するおそれがある。

(16)(25)

ルフィナミドのみかけのクリアランス (CL/F) 及び定常状態の平均血漿中濃度 ($C_{ss,av}$) に対する抗てんかん薬の影響 (母集団薬物動態解析からの予測値)

| 抗てんかん薬 | 性別 | 30kg 未満 | | 30kg 以上 | |
|------------------------------|----|---------|-------------|---------|-------------|
| | | CL/F | $C_{ss,av}$ | CL/F | $C_{ss,av}$ |
| フェニトイン フェノバルビタール プリミドン | 男性 | +88% | -47% | +35% | -26% |
| | 女性 | +102% | -50% | +37% | -27% |
| カルバマゼピン | 男性 | +36% | -27% | +29% | -22% |
| | 女性 | +42% | -30% | +31% | -23% |

- ・抗てんかん薬非併用時との比較 (%)
- ・モデル構築に用いたデータの背景情報 (中央値) を利用して算出した。
- ・30kg 未満及び 30kg 以上に分けた時の体表面積は、モデル構築に用いたデータをそれぞれの体重区分で分けた時の中央値である 0.887 及び 1.801m²を用いた。

(3) CYP3A4 (又は CYP3A) で代謝される薬剤

外国健康成人 21 例を対象に、1 日目にトリアゾラム 0.25mg を食後に単回経口投与したときと、4 日目の夜にルフィナミド 400mg を単回経口投与、5~14 日目までルフィナミド 400mg を 1 日 2 回 (800mg/日) 反復経口投与後、15 日目にトリアゾラム 0.25mg 及びルフィナミド 400mg を単回経口投与^{注1)} したときのトリアゾラムの平均血漿中濃度推移を比較したとき、15 日目のトリアゾラムの AUC_{0-inf} 及び C_{max} はそれぞれ 36%、24%低下した。

本剤との併用により、これらの薬剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。

(14)

(4) 経口避妊薬

外国健康成人女性 24 例^{注2)} を対象に、1~56 日目に卵胞ホルモン・黄体ホルモン合剤 (エチニルエストラジオール 35µg 及びノルエチステロン 1mg 合剤) を反復投与し、22~35 日目にルフィナミド 1600mg を 1 日 2 回に分けて食後に経口投与^{注1)} したとき、エチニルエストラジオー

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

ルの C_{max} 及び AUC は、ルフィナミド非併用時に比較しそれぞれ 31%及び 22%低下した。一方、ノルエチステロンの C_{max} 及び AUC は、それぞれ 18%及び 14%低下した。本剤との併用により、本剤と卵胞ホルモン・黄体ホルモン合剤等の経口避妊薬の血漿中濃度が低下する可能性がある。
(14)

注 1) 本剤の国内における承認された用法・用量は、「V.-2. 用法及び用量」の項参照

注 2) 投与例：24 例、薬物動態解析対象：23 例

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時まで国内第Ⅲ相及び長期投与試験でルフィナミドを投与された 58 例のうち、41 例 (70.7%) に副作用が認められた。主な副作用は、傾眠 (20.7%)、食欲減退 (17.2%)、嘔吐 (12.1%)、便秘 (10.3%) であった。

(2) 重大な副作用^{注1)} と初期症状

- 1) **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、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害等の臓器障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、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。
- 2) **皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)** (頻度不明) 皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、眼充血、紅斑、水疱・びらん、咽頭痛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。

<解説>

国内臨床試験では報告されていないが、本剤の CCDS^{注2)} を参考に設定した。

注 1) 外国臨床試験及び外国の市販後でのみ報告された副作用は頻度不明とした。

注 2) CCDS : Company Core Data Sheet 企業中核データシート

MAH (Marketing Authorization Holder : 医薬品市販承認取得者) によって作成される書類で、安全性情報に加えて、適応症、用法・用量、薬理学及び製品に関するその他の情報が含まれている。
(ICH E2C ガイドラインより抜粋)

(3) その他の副作用^{注1)}

次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

| | 10%以上 | 3-10%未満 | 3%未満 | 頻度不明 ^{注2)} |
|--------------------|------------|-----------------------|----------------|---------------------|
| 過敏症 ^{注3)} | | 発疹 | | |
| 消化器 | 食欲減退、嘔吐、便秘 | 悪心 | | |
| 精神神経系 | 傾眠 | 浮動性めまい、てんかん重積状態、激越、頭痛 | 精神運動亢進、運動失調、痙攣 | 攻撃性、嗜眠 |
| その他 | | 体重減少 | | 疲労、複視、霧視 |

注 1) 国内臨床試験における副作用発現頻度に基づいて、発現率を記載した。

注 2) 外国臨床試験でのみ報告された副作用は頻度不明とした。

注 3) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

<解説>

Lennox-Gastaut 症候群を対象とした国内臨床試験で報告された副作用を頻度別に記載した。外国臨床試験で認められた主な副作用は、頻度不明として記載している。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

表 1 国内臨床試験における副作用発現状況 (承認時)

| | |
|--------------|--------|
| 症例数 | 58 |
| 副作用等の発現症例数 | 41 |
| 副作用等の発現件数 | 98 |
| 副作用等の発現率 (%) | (70.7) |

| 副作用等の種類 | 発現症例 (例数) | 発現率 (%) |
|-------------|--------------|---------|
| 感染症および寄生虫症 | | |
| 鼻咽頭炎 | 1 | 1.7 |
| 伝染性単核症 | 1 | 1.7 |
| 血液およびリンパ系障害 | | |
| 貧血 | 1 | 1.7 |
| 代謝および栄養障害 | | |
| 食欲減退 | 10 | 17.2 |
| 精神障害 | | |
| 激越 | 2 | 3.4 |
| 不眠症 | 1 | 1.7 |
| 常同症 | 1 | 1.7 |
| 神経系障害 | | |
| 傾眠 | 12 | 20.7 |
| てんかん重積状態 | 4 | 6.9 |
| 浮動性めまい | 4 | 6.9 |
| 頭痛 | 2 | 3.4 |
| 運動失調 | 1 | 1.7 |
| 自閉症 | 1 | 1.7 |
| 複雑部分発作 | 1 | 1.7 |
| 構語障害 | 1 | 1.7 |
| 運動過多 | 1 | 1.7 |
| 精神運動亢進 | 1 | 1.7 |
| 強直性痙攣 | 1 | 1.7 |
| 振戦 | 1 | 1.7 |

| 副作用等の種類 | 発現症例 (例数) | 発現率 (%) |
|---------------|--------------|---------|
| 心臓障害 | | |
| 心室性不整脈 | 1 | 1.7 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | |
| 鼻出血 | 1 | 1.7 |
| 胃腸障害 | | |
| 嘔吐 | 7 | 12.1 |
| 便秘 | 6 | 10.3 |
| 悪心 | 2 | 3.4 |
| 口内炎 | 1 | 1.7 |
| 皮膚および皮下組織障害 | | |
| 薬疹 | 3 | 5.2 |
| 発疹 | 1 | 1.7 |
| 紫斑 | 1 | 1.7 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | |
| 滑液嚢腫 | 1 | 1.7 |
| 臨床検査 | | |
| 体重減少 | 2 | 3.4 |
| 血中尿素増加 | 1 | 1.7 |
| 尿中血陽性 | 1 | 1.7 |
| 心電図QT延長 | 1 | 1.7 |
| γ-GTP増加 | 1 | 1.7 |
| 好中球数減少 | 1 | 1.7 |
| 尿中蛋白陽性 | 1 | 1.7 |
| 尿中ケトン体陽性 | 1 | 1.7 |

MedDRA/J version 13.0

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

表2 外国臨床試験における副作用発現状況(承認時)

| | |
|-------------|--------|
| 症例数 | 135 |
| 副作用等の発現症例数 | 96 |
| 副作用等の発現件数 | 448 |
| 副作用等の発現率(%) | (71.1) |

| 副作用等の種類 | 発現症例(例数) | 率(%) |
|--------------------|----------|------|
| 感染症および寄生虫症 | | |
| ウイルス性胃腸炎 | 1 | 0.7 |
| 気管支炎 | 1 | 0.7 |
| 肺炎 | 1 | 0.7 |
| 鼻咽頭炎 | 1 | 0.7 |
| 鼻炎 | 1 | 0.7 |
| 副鼻腔炎 | 1 | 0.7 |
| 血液およびリンパ系障害 | | |
| リンパ節症 | 1 | 0.7 |
| 血小板減少症 | 1 | 0.7 |
| 血管障害 | | |
| 潮紅 | 1 | 0.7 |
| 内分泌障害 | | |
| 甲状腺機能低下症 | 2 | 1.5 |
| 代謝および栄養障害 | | |
| 食欲減退 | 28 | 20.7 |
| 過小食 | 2 | 1.5 |
| 食欲亢進 | 1 | 0.7 |
| 脱水 | 1 | 0.7 |
| 精神障害 | | |
| 攻撃性 | 10 | 7.4 |
| 激越 | 6 | 4.4 |
| 不眠症 | 5 | 3.7 |
| 無感情 | 3 | 2.2 |
| 異常行動 | 2 | 1.5 |
| 気分動揺 | 2 | 1.5 |
| 摂食障害 | 2 | 1.5 |
| 感情不安定 | 1 | 0.7 |
| 歯ぎしり | 1 | 0.7 |
| 失見当識 | 1 | 0.7 |
| 睡眠障害 | 1 | 0.7 |
| 絶叫 | 1 | 0.7 |
| 中期不眠症 | 1 | 0.7 |
| 敵意 | 1 | 0.7 |
| 神経系障害 | | |
| 傾眠 | 28 | 20.7 |
| 頭痛 | 6 | 4.4 |
| 浮動性めまい | 6 | 4.4 |
| 嗜眠 | 6 | 4.4 |
| 痙攣 | 6 | 4.4 |
| 運動失調 | 5 | 3.7 |
| 精神運動亢進 | 5 | 3.7 |
| 眼振 | 3 | 2.2 |
| 平衡障害 | 3 | 2.2 |
| てんかん重積状態 | 2 | 1.5 |
| 会話障害 | 2 | 1.5 |
| 構語障害 | 2 | 1.5 |
| 小発作てんかん | 2 | 1.5 |
| 大発作痙攣 | 2 | 1.5 |
| 注意力障害 | 2 | 1.5 |
| よだれ | 1 | 0.7 |
| ジストニー | 1 | 0.7 |
| 強直性痙攣 | 1 | 0.7 |
| 筋緊張低下 | 1 | 0.7 |
| 失語症 | 1 | 0.7 |
| 振戦 | 1 | 0.7 |
| 鎮静 | 1 | 0.7 |
| 舞踏病アテトーゼ | 1 | 0.7 |
| 眼障害 | | |
| 眼の障害 | 1 | 0.7 |
| 眼刺激 | 1 | 0.7 |
| 眼部腫脹 | 1 | 0.7 |

| 副作用等の種類 | 発現症例(例数) | 率(%) |
|----------------------|----------|------|
| 複視 | 1 | 0.7 |
| 霧視 | 1 | 0.7 |
| 流涙増加 | 1 | 0.7 |
| 心臓障害 | | |
| 頻脈 | 1 | 0.7 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | |
| 鼻出血 | 3 | 2.2 |
| 気管支分泌増加 | 1 | 0.7 |
| 上気道性喘鳴 | 1 | 0.7 |
| 息詰まり | 1 | 0.7 |
| 鼻閉 | 1 | 0.7 |
| 胃腸障害 | | |
| 嘔吐 | 14 | 10.4 |
| 便秘 | 6 | 4.4 |
| 悪心 | 4 | 3.0 |
| 腹部不快感 | 2 | 1.5 |
| レッチング | 1 | 0.7 |
| 胃炎 | 1 | 0.7 |
| 下痢 | 1 | 0.7 |
| 呼気臭 | 1 | 0.7 |
| 歯の脱落 | 1 | 0.7 |
| 歯肉炎 | 1 | 0.7 |
| 食道炎 | 1 | 0.7 |
| 流涎過多 | 1 | 0.7 |
| 皮膚および皮下組織障害 | | |
| 発疹 | 9 | 6.7 |
| 脱毛症 | 3 | 2.2 |
| ざ瘡 | 2 | 1.5 |
| 顔面腫脹 | 2 | 1.5 |
| 点状出血 | 1 | 0.7 |
| 斑状丘疹状皮膚疹 | 1 | 0.7 |
| 斑状出血 | 1 | 0.7 |
| 貧毛症 | 1 | 0.7 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | |
| 骨粗鬆症 | 1 | 0.7 |
| 背部障害 | 1 | 0.7 |
| 腎および尿路障害 | | |
| 遺尿 | 1 | 0.7 |
| 血尿 | 1 | 0.7 |
| 尿閉 | 1 | 0.7 |
| 排尿回数減少 | 1 | 0.7 |
| 頻尿 | 1 | 0.7 |
| 全身障害および投与局所様態 | | |
| 疲労 | 13 | 9.6 |
| 易刺激性 | 2 | 1.5 |
| 口渴 | 2 | 1.5 |
| 発熱 | 2 | 1.5 |
| 歩行障害 | 2 | 1.5 |
| 歩行不能 | 1 | 0.7 |
| 末梢性浮腫 | 1 | 0.7 |
| 無力症 | 1 | 0.7 |
| 臨床検査 | | |
| 体重減少 | 4 | 3.0 |
| 体重増加 | 2 | 1.5 |
| 肝酵素上昇 | 1 | 0.7 |
| 血中Al-P増加 | 1 | 0.7 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | | |
| 挫傷 | 2 | 1.5 |
| 足骨折 | 1 | 0.7 |
| 薬物毒性 | 1 | 0.7 |

MedDRA/J version 13.0

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度（国内臨床試験，承認時）

| 副作用等の種類 | 総 件 数 | 重症度 | | | 発現時処置 | | | 発現迄の日数*1 | | | | | | | | | | 転帰 | | | 発現から転帰迄の日数*2 | | | | | |
|-------------------|-------------|--------|-------------|--------|--------|--------|--------|-------------|--------------|---------------|---------------|---------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------|--------|-------------|------------------|--------------|--------------|---------------|---------|---|---|
| | | 軽 度 | 中 等 度 | 高 度 | 中 止 | 減 量 | 継 続 | 1 ~ 7 | 8 ~ 14 | 15 ~ 28 | 29 ~ 56 | 57 ~ 84 | 85 ~ 168 | 169 ~ 252 | 253 ~ 336 | 337 ~ 420 | 回 復 | 軽 快 | 未 回 復 | 3 日 以 内 | 3 ~ 7 | 8 ~ 14 | 15 ~ 28 | 29 ~ | | |
| 感染症および 寄生虫症 | 伝染性単核症 | 1 | | 1 | | | 1 | | | | | | | | | | 1 | | | | | | | 1 | | |
| | 鼻咽頭炎 | 4 | 4 | | | | 4 | | | | 1 | | 1 | 1 | | | 4 | | | | | | | 2 | 1 | 1 |
| 血液および リンパ系障害 | 貧血 | 1 | 1 | | | | 1 | | | | | | 1 | | | | | 1 | | | | | | | | |
| 代謝および 栄養障害 | 食欲減退 | 10 | 6 | 4 | | 3 | 2 | 5 | 3 | 2 | 3 | 1 | | | | | 7 | | 3 | | | | | | | 7 |
| 精神障害 | 不眠症 | 1 | | 1 | | | 1 | | | | | 1 | | | | | | 1 | | | | | | | | |
| | 常同症 | 1 | 1 | | | | 1 | | 1 | | | | | | | | | 1 | | | | | | | | |
| | 激越 | 2 | 2 | | | | 2 | 1 | | | | 1 | | | | | 2 | | | | | | | 1 | 1 | |
| 神経系障害 | てんかん重積状態 | 5 | 1 | 3 | 1 | | 5 | | | | 1 | 2 | 1 | 1 | | | 5 | | | 4 | | | | 1 | | |
| | 傾眠 | 12 | 10 | 2 | | | 12 | 6 | 3 | | 1 | 1 | 1 | | | | 10 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 6 | |
| | 強直性痙攣 | 1 | 1 | | | | 1 | | 1 | | | | | | | | 1 | | | | | | | | | 1 |
| | 振戦 | 1 | 1 | | | | 1 | | | 1 | | | | | | | | 1 | | | | | | | | |
| | 構語障害 | 1 | 1 | | | | 1 | | | 1 | | | | | | | 1 | | | | | | 1 | | | |
| | 浮動性めまい | 4 | 1 | 3 | | 1 | 2 | 1 | 3 | 1 | | | | | | | 4 | | | | | | | 1 | | 3 |
| | 精神運動亢進 | 1 | | 1 | | | 1 | | 1 | | | | | | | | 1 | | | | | | | | | 1 |
| | 自閉症 | 1 | | 1 | | | 1 | | 1 | | | | | | | | 1 | | | | | | | | | 1 |
| | 複雑部分発作 | 1 | | 1 | | | 1 | | | | | 1 | | | | | | 1 | | | | | | | | 1 |
| | 運動失調 | 1 | 1 | | | | 1 | 1 | | | | | | | | | 1 | | | | | | | | | 1 |
| | 運動過多 | 1 | 1 | | | | 1 | | | | | 1 | | | | | | | 1 | | | | | | | |
| | 頭痛 | 2 | 1 | 1 | | 1 | | 1 | 1 | | 1 | | | | | | 2 | | | | | | | 2 | | |
| | 心臓障害 | 心室性不整脈 | 2 | 2 | | | | 2 | | | | 1 | | | 1 | | | 2 | | | | | | | | |
| 呼吸器、胸郭 および縦隔障害 | 鼻出血 | 1 | 1 | | | | 1 | | | | | | 1 | | | | 1 | | | 1 | | | | | | |
| 胃腸障害 | 便秘 | 7 | 7 | | | | 7 | | | 2 | 1 | 1 | 2 | | 1 | 4 | 1 | 2 | | 1 | | 1 | | 1 | 3 | |
| | 口内炎 | 1 | 1 | | | | 1 | | | | | | | | 1 | 1 | | | | | | | 1 | | | |
| | 嘔吐 | 18 | 15 | 3 | | 1 | 2 | 15 | 3 | 1 | 2 | 1 | 1 | 8 | | 2 | 18 | | | 14 | | 1 | 1 | 2 | | |
| | 悪心 | 2 | 2 | | | | 2 | 1 | | | | | 1 | | | | 2 | | | | 1 | | | | 1 | |
| 皮膚および 皮下組織障害 | 発疹 | 1 | 1 | | | 1 | | | | | | 1 | | | | | | 1 | | | | | | | | |
| | 紫斑 | 1 | 1 | | 1 | | | | 1 | | | | | | | | 1 | | | | | | 1 | | | |
| | 薬疹 | 3 | | 3 | | 2 | 1 | | | 3 | | | | | | | 3 | | | | | | | 2 | 1 | |
| 筋骨格系および 結合組織障害 | 滑液嚢腫 | 1 | 1 | | | | 1 | | | | | | 1 | | | 1 | | | | 1 | | | | | | |
| 臨床検査 | γ-GTP 増加 | 1 | 1 | | | | 1 | | | 1 | | | | | | | | | 1 | | | | | | | |
| | 体重減少 | 2 | 1 | 1 | | | 2 | 1 | | 1 | | | | | | | | | 2 | | | | | | | |
| | 好中球数減少 | 1 | 1 | | | | 1 | | 1 | | | | | | | | 1 | | | | | | | | 1 | |
| | 尿中ケトン体陽性 | 1 | 1 | | | | 1 | | | | | 1 | | | | | | | 1 | | | | | | | |
| | 尿中蛋白陽性 | 1 | 1 | | | | 1 | | | | | 1 | | | | | | | 1 | | | | | | | |
| | 尿中血陽性 | 1 | 1 | | | | 1 | | | | | | 1 | | | | 1 | | | | | | | 1 | | |
| | 心電図 QT 延長 | 1 | 1 | | | 1 | | | | | | 1 | | | | | 1 | | | | | | | | 1 | |
| 血中尿素増加 | 2 | 2 | | | | 2 | | | | | | 1 | 1 | | | 2 | | | | | | | | | 2 | |

* 1 : 投与開始日を 1 日目として計算

* 2 : 発現日を 1 日目として計算

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

- 1) 禁忌
本剤の成分又はトリアゾール誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2) 慎重投与
他の抗てんかん薬に対しアレルギー歴又は発疹発現の既往歴がある患者

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

3) 重要な基本的注意

本剤の投与により発疹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。特に小児において、発疹の初期徴候は感染と誤診されやすいので、発疹及び発熱等の症状が認められた場合には注意すること。

4) 重大な副作用：

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、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害等の臓器障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、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。

5) その他の副作用：発疹（3～10%未満）

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、注意して投与すること。なお、外国での試験では、高齢者と非高齢者との間で、薬物動態に明らかな差は認められていない。

〔「VII. -1. -(3)-2) 高齢者（外国人データ）」の項参照〕

<解説>

外国人健康高齢者8例、健康成人7例を対象とし単回投与及び反復投与時の薬物動態を検討したが、高齢者と非高齢者の薬物動態に明らかな差は認められなかった。しかし、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、注意を要することから本項を設定した。

10. 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のみ投与すること。

〔動物実験で、妊娠ラットに投与したとき、非妊娠ラットと比較して、母動物の摂餌量減少の増強及び体重増加抑制の増強が報告されている。また、妊娠ラットに150mg/kgを経口投与したとき、母動物毒性に起因する出生後初期の出生児死亡率の増加及び出生児の生後体重の増加抑制が報告されている。〕

(2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。

〔ラット及びウサギに¹⁴C-ルフィナミドを経口投与したとき、乳汁中へ移行することが報告されている。〕

(解説)

(1) 国内及び外国臨床試験で本剤の妊婦、産婦への投与に関する安全性は確立されていない。

一方、動物実験で、ルフィナミドを投与した妊娠ラットでは、非妊娠ラットと比較して摂餌量減少及び体重増加抑制の程度が大きいことや、出世後初期の出生時死亡率の増加及び生後体重の増加抑制が報告されている。

(2) 動物（ラット及びウサギ）において、乳汁への移行が認められたとの報告がある。

〔「VII. -4. -(3) 乳汁への移行性」の項参照〕

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、4歳未満又は体重15kg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。〕

<解説>

国内臨床試験で低出生体重児、新生児、乳児、4歳未満又は15kg未満の幼児は含まれていないため、安全性が確立されていないことから設定した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

本剤の過量投与に対する解毒剤は知られていない。過量投与が行われた場合には、観察を十分に行い、必要に応じて催吐・胃洗浄等を行うこと。また、本剤は血液透析により一部除去可能であり、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。

<解説>

本剤のCCDS^{注)}を参考に設定した。

外国人の腎機能障害患者において、ルフィナミド400mgを食後に単回経口投与した3時間後に透析を受けた腎機能障害患者のAUC₀₋₆₀及びC_{max}は、投与前に透析を行った場合と比較しそれぞれ29%及び16%低下したとの報告がある。

注) CCDS : Company Core Data Sheet 企業中核データシート

14. 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。)

<解説>

PTP包装の薬剤共通の注意である(平成8年3月27日 日薬連発第240号及び平成8年4月18日 日薬連発第304号に基づく)。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、さら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。

15. その他の注意

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

<解説>

本剤の服用と自殺関連行為の関係性は明らかになっていない。しかし、2008年1月に公表された米国食品医薬品局(FDA)による統合解析の結果、抗てんかん薬の服用により自殺関連行為のリスクが増大する可能性が示唆されている。

16. その他

該当しない

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) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響

マウスを用いた試験（30、100 及び 300mg/kg、単回経口投与）では、行動変化、運動量測定、回転棒試験、体温測定及びヘキソバルビタール誘発睡眠時間測定を実施した。その結果、行動及び自発運動に軽度で一過性の変化が 100mg/kg 以上で、探索行動の増加が 300mg/kg で認められた。サルを用いた試験（30、60、100 及び 200mg/kg、単回経口投与）では、200mg/kg で軽度の中枢神経系抑制作用が一過性に認められた。(26)

2) 心血管系及び呼吸系に及ぼす影響

ルフィナミドの QT 間隔に対する影響を調べるため、hERG 遺伝子を導入したヒト胎児腎臓細胞由来 (HEK) 293 細胞を用いて、hERG 末尾電流の測定を実施した。その結果、ルフィナミドは 100µmol/L まで hERG 末尾電流を阻害しなかった。

また、ビーグル犬を用いた心血管系及び呼吸系に対する検討（1、3 及び 10mg/kg、静脈内投与）では、ペントバルビタールナトリウム麻酔下にて、心血管系パラメータである血圧（収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧）、心拍数、心電図、動脈血流、及び呼吸系パラメータである一回換気量、呼吸数、分時換気量について測定した。その結果、心血管系に対しては、イヌで明らかな影響はみられなかった。一方、呼吸系に対しては 10mg/kg で一回換気量の軽微な増加が一過性にみられた。心電図検査はビーグル犬及びサルを用いた反復投与毒性試験においても実施され、高用量でも投与に関連する心血管系に対する影響はみられなかった。(27)

3) 腎／泌尿器系に及ぼす影響

ラットにおけるルフィナミド投与（30、100 及び 300mg/kg、単回経口投与）による腎機能に対する影響について検討した。その結果、300mg/kg で投与後一過性の有意なカリウム排泄の増加が認められた。(28)

4) 血糖値に対する影響

ラットにおけるルフィナミド投与（10、100mg/kg、単回経口投与）の血糖値に対する影響について検討した。その結果、100mg/kg で、一過性かつ軽度の血糖上昇作用がみられた。ラット、イヌ及びカニクイザルで実施された 26/52 週間反復投与毒性試験では、200mg/kg までの用量を投与しても、本剤投与に関連する血糖値への影響はみられなかった。(29)

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

概略の致死量は、マウスで 5000mg/kg より大（経口）、ラットで 5000mg/kg（経口）及び 1000mg/kg（腹腔内）、イヌで 2000mg/kg より大（経口）であり、単回投与の忍容性は高かった。認められた主な症状は、マウス及びラットでは活動性低下、運動失調、筋緊張変化、呼吸不整などで、イヌでは振戦あるいは嘔吐であった。(30)

IX. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験

マウスにおいては、混餌投与による 13 週間反復投与毒性試験が実施された。その結果、200mg/kg 以上で肝臓に対する影響及び摂餌量の減少、600mg/kg では体重増加抑制も認められた。肝臓の主な所見は、肝重量増加、小葉中心性肝細胞肥大、単細胞壊死、門脈周囲の色素沈着及び肝酵素（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [AST]、アラニンアミノトランスフェラーゼ [ALT]、及びアルカリホスファターゼ [ALP]）の上昇であった。無毒性量は 60mg/kg であった。

ラットにおいては、強制経口投与による 13 週までの反復投与毒性試験及び混餌投与による 13 週及び 26/52 週の反復投与毒性試験が実施された。認められた主な所見は、中枢神経症状及び肝薬物代謝酵素誘導に伴う肝臓、甲状腺及び下垂体の適応性変化であった。中枢神経症状として、経口投与の 200mg/kg 以上で筋緊張低下、活動性低下及び一過性の痙攣等が観察された。肝臓においては、肝薬物代謝酵素誘導に伴う肝重量増加と小葉中心性肝細胞肥大が認められた。また、肝ミクロソーム酵素の一つである T4-UDP-グルクロン酸転移酵素 (T4-UDP-GT) の誘導により甲状腺ホルモンのクリアランスが促進され、それに基づくと考えられる適応性の変化が甲状腺及び下垂体に認められた。肝臓、甲状腺及び下垂体に認められた一連の変化はいずれも休薬により回復性が認められた。26/52 週間反復投与毒性試験における無毒性量は 20mg/kg であった。

イヌにおいては、カプセル経口投与にて最長 52 週間までの反復投与毒性試験が実施された。いずれの試験においても肝臓に毛細胆管内の胆汁栓、炎症性細胞浸潤、肝細胞及びクッパー細胞の色素沈着等の変化が認められた。これら肝臓の所見に関連して、AST、ALT 及び ALP の増加も認められた。胆管カニュレーションしたイヌの実験から、これらの変化は、胆汁の成分及び粘度の変化を伴う胆汁分泌の亢進に起因すると考えられた。26/52 週間反復投与試験では、低用量から肝臓に胆汁栓形成及び色素沈着がみられたが、休薬により回復傾向が示唆された。無毒性量は 20mg/kg 未満と判断された。

カニクイザルにおいては、13 週間と 26/52 週間の反復投与毒性試験が実施された。100mg/kg 以上で胆嚢に結石（胆石）とそれに伴う胆嚢粘膜固有層の炎症及び肝重量増加と肝細胞肥大が認められた。胆石の主成分は、ルフィナミドの水酸化代謝物の不溶性システイン抱合体であり、ヒトでは生成されないことが確認されている。26/52 週間反復投与毒性試験における無毒性量は 60mg/kg であった。

ヒヒにおいては、1 カ月間反復投与試験が実施された。300mg/kg の雌雄に嘔吐が、また、雄にリンパ節、脾臓、骨髄及び肝臓に組織学的変化が認められたが、毒性学的意義は不明であった。30mg/kg では変化は認められなかった。(31)

(3) 生殖発生毒性試験

受胎能及び初期胚発生への影響に関する試験はラットで実施された。旧ガイドラインで実施した「妊娠前及び妊娠初期投与試験」においては、いずれの用量でも投与に関連する受胎能への影響はみられなかった。50mg/kg 以上で出生児の生存率の減少が、150mg/kg で着床後死亡率及び死産児数の増加が認められた。現行ガイドラインで実施した「受胎能及び着床までの初期胚発生試験」では、200 及び 600mg/kg の F₀ 雄で摂餌量の減少に基づく精子数の減少、F₀ 雌で黄体数減少、着床数及び生存胚数の減少がみられた。

胚・胎児発生への影響はラット及びウサギを用いて実施した。旧ガイドラインで実施した「ラットを用いた器官形成期投与試験」では、高用量で母動物の毒性に起因する発育遅延に関連する変化（胎児重量への影響並びに骨格異常及び変異）が認められた。「ウサギを用いた器官形成期投与試験」でも同様の所見がみられ、200mg/kg 以上で母動物毒性に起因した胎児重量の低値及び骨格変異の増加がみられた。現行ガイドラインで実施した「ウサギにおける胚・胎児発生への影響に関する試験」では、1000mg/kg で母動物に流産及び死亡がみられたものの、いずれの用量でも胚・胎児発生に及ぼす影響はなかった。催奇形性はいずれの動物種でも認められなかった。

出生前及び出生後の発生に関する試験は、マウス及びラットで実施された。旧ガイドラインで実施した「マウスの周産期及び授乳期投与試験」では、いずれの用量でも母動物及び F₁ 出生児への影響は

IX. 非臨床試験に関する項目

なかった。ラットでは、生後 0-4 日にルフィナミド投与群で F₁ 出生児の生存率が減少し、母動物の体重増加抑制もあわせて認められた。現行ガイドラインで実施した「ラットにおける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」では、F₀ 雌及び F₁ 出生児に対する無毒性量は 30mg/kg と判断された。

幼若動物に対する毒性を評価するため、ルフィナミドを新生児のラット（7 日齢）に 2-10 週間、若齢イヌ（約 4 カ月齢）に 13 週間及び幼若イヌ（42 日齢）に 14 週間経口投与した。ラットでは、50mg/kg 以上で下垂体前葉細胞の空胞化が認められ、150mg/kg で活動性低下、体重及び摂餌量の減少、肝臓重量の増加及び小葉中心性肝細胞肥大が認められた。若齢イヌでは、200mg/kg で ALT の増加及び肝臓における褐色色素沈着が認められ、無毒性量は 5mg/kg と判断された。幼若イヌでは、20mg/kg 以上で、肝臓における褐色色素沈着がみられ、最高用量の 200mg/kg において体重増加の減少と ALT のわずかな増加がみられた。神経行動検査や脳及び骨の発達に対する影響は認められなかった。以上、幼若動物における新たな毒性や毒性の増強は認められず、幼若動物は成熟動物に比べルフィナミドに対する感受性が高くなかった。 (32)

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性試験

In vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験が、*in vivo* 試験としてラットの小核試験、チャイニーズハムスターの核異常試験及び姉妹染色分体交換試験が実施された。いずれの試験も陰性の結果であった。 (33)

2) がん原性試験

マウス及びラットの混餌投与による長期がん原性試験が実施された。マウスでは 40、120 及び 400mg/kg の用量で 104 週間投与された。ラットでは 20、60 及び 200mg/kg の用量で、雄は 98 週間、雌は 104 週間投与された。マウスにおいては、高用量の 400mg/kg で骨の良性腫瘍（骨腫）及び肝臓の腫瘍（肝細胞腺腫及び肝細胞癌）の発生頻度が軽度増加した。本試験でみられた骨腫の発生は、ルフィナミドの代謝過程で生成されたフッ化物によるレトロウイルス活性化が骨腫発生頻度の増加に関連していると考えられた。また、肝腫瘍の発生頻度増加は、肝薬物代謝酵素誘導に関連していると考えられた。ラットにおいては、60mg/kg 以上の雄において甲状腺腺腫の発生頻度が増加した。ラットの甲状腺腫瘍は、肝薬物代謝酵素誘導に伴う甲状腺ホルモン・クリアランスの亢進により発生することが知られており、本試験においても同様の機序により増加したものと考えられた。以上のように、マウス及びラットに認められた腫瘍は種特異的なものと考えられた。 (34)

3) 局所刺激性試験

ウサギにおける皮膚一次刺激性試験が実施された。その結果、刺激性は認められなかった。また、モルモットにおける皮膚感作性試験は陰性であった。 (35, 36)

4) 依存性試験

カニクイザルにおける身体依存性試験（400mg/kg までの用量）では、軽度な中枢抑制作用がみられたのみで退薬症候は認められなかった。精神依存性試験では 20mg/kg までの用量でルフィナミドの強化作用はみられなかった。したがって、ルフィナミドはカニクイザルにおいて身体依存性及び精神依存性を示さなかった。 (37)

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：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：ルフィナミド 規制区分なし

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：5年

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項）

「Ⅷ.-14. 適用上の注意」の項参照

患者向医薬品ガイド：有り くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

6. 包装

イノベロン錠 100mg ……………100錠 (PTP10T×10)

イノベロン錠 200mg ……………100錠 (PTP10T×10)

7. 容器の材質

PTP包装

アルミラミネートフィルム、アルミ箔

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：該当しない

同効薬：

| 一般名 | 商品名 | 会社名 (製造販売元、販売元) |
|--------|--|--------------------|
| ラモトリギン | ラミクタール錠小児用2mg／ラミクタール錠小児用5mg／ ラミクタール錠25mg／ラミクタール錠100mg | グラクソ・スミスクライン株式会社 |

X. 管理的事項に関する項目

9. 国際誕生年月日

2007年1月16日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2013年3月25日

承認番号：イノベロン錠 100mg：22500AMX00887000

イノベロン錠 200mg：22500AMX00888000

11. 薬価基準収載年月日

2013年5月24日

12. 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

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

10年：2013年3月25日～2023年3月24日

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

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。

16. 各種コード

| 包装 | 基準番号 (HOT 番号) | 薬価基準収載 医薬品コード | レセプト電算処理 システムコード |
|--------------|------------------|------------------|---------------------|
| イノベロン錠 100mg | | | |
| PTP 100T | 1224832 01 0101 | 1139 012F 1023 | 622248301 |
| イノベロン錠 200mg | | | |
| PTP 100T | 1224849 01 0101 | 1139 012F 2020 | 622248401 |

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

文献請求番号

- ①社内資料：Lennox-Gastaut 症候群患者を対象とした臨床第Ⅲ相二重盲検比較試験（国内試験）
INO-0013
- ②社内資料：Lennox-Gastaut 症候群患者を対象とした臨床第Ⅲ相継続長期投与試験（国内試験）
INO-0014
- ③社内資料：外国人健康成人を対象とした臨床第Ⅰ相反復投与試験（外国試験）
INO-0001
- ④Glaser, T. et al. : Neurology. 70 (21), 1950 (2008)
INO-0019
- ⑤Kluger, G. et al. : Acta Neurol. Scand. 122 (3), 202 (2010)
INO-0020
- ⑥社内資料：イオンチャネルに対する作用
INO-0018
- ⑦社内資料：最大電撃痙攣に対する作用（ラット、マウス）
INO-0015
- ⑧社内資料：薬物誘発痙攣に対する作用（マウス）
INO-0016
- ⑨社内資料：キンドリングに対する作用（ネコ）
INO-0017
- ⑩社内資料：その他の動物モデルにおけるルフィナミドの作用
INO-0030
- ⑪社内資料：外国人健康高齢者を対象とした臨床第Ⅰ相単回及び反復投与時の薬物動態試験（外国試験）
INO-0006
- ⑫社内資料：腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験（外国試験）
INO-0007
- ⑬社内資料：外国人健康成人を対象とした食事の影響検討試験（外国試験）
INO-0002
- ⑭Perucca, E. et al. : Epilepsia, 49 (7), 1123 (2008)
INO-0010
- ⑮Williams, E.T. et al. : Drug Metab. Lett., 5 (4), 280 (2011)
INO-0011
- ⑯社内資料：ルフィナミドの母集団薬物動態解析
INO-0009
- ⑰社内資料：ルフィナミドの *in vitro* ヒト血清蛋白結合率
INO-0003
- ⑱社内資料：外国人健康成人を対象とした ¹⁴C-ルフィナミド単回投与時の薬物動態試験（外国試験）
INO-0005
- ⑲社内資料：ルフィナミドの組織分布
INO-0033
- ⑳社内資料：ルフィナミドの *in vivo* 胎盤通過及び乳汁排泄試験
INO-0043
- ㉑社内資料：ルフィナミドの *in vitro* 代謝
INO-0004
- ㉒社内資料：ルフィナミドの経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティ
INO-0053
- ㉓社内資料：ルフィナミドの代謝物の最大電撃痙攣に対する作用
INO-0054
- ㉔社内資料：外国人健康成人における QT/QTc 評価試験（外国試験）
INO-0012
- ㉕社内資料：併用抗てんかん薬の母集団薬物動態解析
INO-0008
- ㉖社内資料：ルフィナミドの中樞神経系に及ぼす影響
INO-0031
- ㉗社内資料：ルフィナミドの心血管系及び呼吸系に及ぼす影響
INO-0032
- ㉘社内資料：ルフィナミドの腎及び泌尿器系に及ぼす影響
INO-0034
- ㉙社内資料：ルフィナミドの血糖値に対する影響
INO-0035
- ㉚社内資料：ルフィナミドの単回投与毒性試験
INO-0036
- ㉛社内資料：ルフィナミドの反復投与毒性試験
INO-0037
- ㉜社内資料：ルフィナミドの生殖発生毒性試験
INO-0038
- ㉝社内資料：ルフィナミドの遺伝毒性試験
INO-0039
- ㉞社内資料：ルフィナミドのがん原性試験
INO-0040
- ㉟社内資料：ルフィナミドの局所刺激性試験
INO-0041
- ㊱社内資料：ルフィナミドの皮膚感作性試験
INO-0055
- ㊲社内資料：ルフィナミドの依存性試験
INO-0042

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2014年1月現在、米国、及び欧州等で発売されている。米国、欧州での効能・効果、用法・用量を下表に示した。

| | |
|---|---|
| 国名 | 米国 |
| 販売名 | BANZEL [®] |
| 発売年月日 | 2009年1月 |
| 剤形・規格 | フィルムコート錠：100mg、200mg 及び 400mg 経口懸濁液：40mg/mL |
| 効能・効果 | 4歳以上の小児及び成人の Lennox-Gastaut 症候群患者のてんかん発作に対する併用療法 |
| 用法・用量の抜粋 (フィルムコート錠) 注)国内で承認された用法・用量とは異なる。 | BANZEL は食事とともに服用すること。錠剤は二分割又は粉砕し、全部服用させる。 4歳以上の小児： 約 10mg/kg/日の用量を 1日 2回に分けて投与を開始する。2日ごとに約 10mg/kg/日ずつ漸増し、目標用量として 45mg/kg/日又は 3200mg/日のいずれか低い用量まで増量する。目標用量より低用量での本剤の有効性は明らかになっていない。 成人： 400～800mg/日の用量を 1日 2回に分けて投与を開始する。2日ごとに 400～800mg/日ずつ漸増し、最大 1日用量として 3200mg/日まで増量する。3200mg/日より低用量での本剤の有効性は明らかになっていない。 |

| | | | | | | | | | |
|---|---|-----------------|-----------------|-----------------|--------------|----------------------|------|------|------|
| 国名 | 欧州 | | | | | | | | |
| 販売名 | Inovelon [®] | | | | | | | | |
| 発売年月日 | 2007年5月 | | | | | | | | |
| 剤形・規格 | フィルムコート錠：100mg、200mg 及び 400mg (販売剤形は欧州内でも国ごとに異なる) 経口懸濁液：40mg/mL | | | | | | | | |
| 効能・効果 | 4歳以上の Lennox-Gastaut 症候群患者のてんかん発作に対する併用療法 | | | | | | | | |
| 用法・用量の抜粋 (フィルムコート錠) 注)国内で承認された用法・用量とは異なる。 | Inovelon の処方、小児科又はてんかん治療の経験がある神経内科の専門医が行うこと。Inovelon は経口で投与する。朝夕 1日 2回、水とともに投与する。食事の影響が認められているため、食事とともに服用するのが望ましい。嚥下困難な患者の場合、粉砕した錠剤をカップ約半分の水で服用させる。 <u>4歳以上で体重 30kg 未満の小児</u> ・バルプロ酸を併用しない場合： 200mg/日から投与を開始する。臨床反応及び忍容性を確認しながら、2日ごとに 200mg ずつ増量し、最大推奨用量として 1000mg/日まで増量が可能である。これまでに少数の患者で 3600mg/日までの増量が検討されている。 ・バルプロ酸を併用する場合： バルプロ酸は本剤のクリアランスを著しく低下させるため、バルプロ酸を併用する体重 30kg 未満の患者には、最大用量を低く設定することが望ましい。200mg/日から投与を開始する。臨床反応及び忍容性を確認しながら、2日以上の間隔をあけて 200mg/日ずつ増量し、最大推奨用量として 600mg/日まで増量が可能である。 <u>成人及び 4歳以上で体重 30kg 以上の小児：</u> 400mg/日から投与を開始する。臨床反応及び忍容性を確認しながら、2日ごとに 400mg ずつ増量する。最大推奨用量は以下に示す。 <table border="1" data-bbox="678 1724 1161 1904"> <tr> <td>体重</td> <td>30.0～ 50.0kg</td> <td>50.1～ 70.0kg</td> <td>70.1kg 以上</td> </tr> <tr> <td>最大推奨 用量 (mg/日)</td> <td>1800</td> <td>2400</td> <td>3200</td> </tr> </table> | 体重 | 30.0～ 50.0kg | 50.1～ 70.0kg | 70.1kg 以上 | 最大推奨 用量 (mg/日) | 1800 | 2400 | 3200 |
| 体重 | 30.0～ 50.0kg | 50.1～ 70.0kg | 70.1kg 以上 | | | | | | |
| 最大推奨 用量 (mg/日) | 1800 | 2400 | 3200 | | | | | | |

XII. 参考資料

なお、本邦におけるイノベロン錠 100mg、錠 200mg の効能・効果、用法・用量は下記のとおりである。

【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 Lennox-Gastaut 症候群における強直発作及び脱力発作に対する抗てんかん薬との併用療法

【用法・用量】

4歳以上の小児

体重 15.0～30.0kg の場合：通常、ルフィナミドとして、最初の 2 日間は 1 日 200mg を 1 日 2 回に分けて食後に経口投与し、その後は 2 日ごとに 1 日用量として 200mg 以下ずつ漸増する。維持用量は 1 日 1000mg とし、1 日 2 回に分けて食後に経口投与する。なお、症状により、1 日 1000mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 2 日以上の間隔をあけて 1 日用量として 200mg 以下ずつ行うこと。

体重 30.1kg 以上の場合：成人の用法・用量に従う。

成人

通常、ルフィナミドとして、最初の 2 日間は 1 日 400mg を 1 日 2 回に分けて食後に経口投与し、その後は 2 日ごとに 1 日用量として 400mg 以下ずつ漸増する。維持用量は体重 30.1～50.0kg の患者には 1 日 1800mg、体重 50.1～70.0kg の患者には 1 日 2400mg、体重 70.1kg 以上の患者には 1 日 3200mg とし、1 日 2 回に分けて食後に経口投与する。なお、症状により維持用量を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 2 日以上の間隔をあけて 1 日用量として 400mg 以下ずつ行うこと。

<参考>

| | 4歳以上の小児 | 4歳以上の小児及び成人 | | |
|-------|---------------------------|-----------------------|-------------|-----------|
| 体重 | 15.0～30.0kg | 30.1～50.0kg | 50.1～70.0kg | 70.1kg 以上 |
| 1・2日目 | 200mg/日 | 400mg/日 | | |
| 3日目以降 | 2日間毎に 200mg 以下 ずつ漸増する。 | 2日間毎に 400mg 以下ずつ漸増する。 | | |
| 維持用量 | 1000mg/日 | 1800mg/日 | 2400mg/日 | 3200mg/日 |

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等に関する海外情報

国内における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

- (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のみ投与すること。
〔動物実験で、妊娠ラットに投与したとき、非妊娠ラットと比較して、母動物の摂餌量減少の増強及び体重増加抑制の増強が報告されている。また、妊娠ラットに 150mg/kg を経口投与したとき、母動物毒性に起因する出生後初期の出生児死亡率の増加及び出生児の生後体重の増加抑制が報告されている。〕
- (2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。
〔ラット及びウサギに ¹⁴C-ルフィナミドを経口投与したとき、乳汁中へ移行することが報告されている。〕

XII. 参考資料

本剤の米国添付文書における記載（原文）を下表に示した。

| 出典 | 記載内容 |
|-------------------------------------|---|
| 米国 (BANZEL®) 添付文書 2011年11月 | <p>PREGNANCY</p> <p>Pregnancy Category C</p> <p>There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. BANZEL should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. Rufinamide produced developmental toxicity when administered orally to pregnant animals at clinically relevant doses.</p> <p>Rufinamide was administered orally to rats at doses of 20, 100, and 300mg/kg/day and to rabbits at doses of 30, 200, and 1000mg/kg/day during the period of organogenesis (implantation to closure of the hard palate); the high doses are associated with plasma AUCs \approx2 times the human plasma AUC at the maximum recommended human dose (MRHD, 3200mg/day). Decreased fetal weights and increased incidences of fetal skeletal abnormalities were observed in rats at doses associated with maternal toxicity. In rabbits, embryo-fetal death, decreased fetal body weights, and increased incidences of fetal visceral and skeletal abnormalities occurred at all but the low dose. The highest dose tested in rabbits was associated with abortion. The no-effect doses for adverse effects on rat and rabbit embryo-fetal development (20 and 30mg/kg/day, respectively) were associated with plasma AUCs \approx 0.2 times that in humans at the MRHD.</p> <p>In a rat pre- and post-natal development study (dosing from implantation through weaning) conducted at oral doses of 5, 30, and 150mg/kg/day (associated with plasma AUCs up to \approx1.5 times that in humans at the MRHD), decreased offspring growth and survival were observed at all doses tested. A no-effect dose for adverse effects on pre- and post-natal development was not established. The lowest dose tested was associated with plasma AUC $<$ 0.1 times that in humans at the MRHD.</p> <p>Pregnancy Registry</p> <p>To provide information regarding the effects of in utero exposure to Banzel physicians are advised to recommend that pregnant patients taking BANZEL enroll in the North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. This can be done by calling the toll free number 1-888-233-2334, and must be done by patients themselves. Information on the registry can also be found at the website http://www.aedpregnancyregistry.org/.</p> <p>Labor and Delivery</p> <p>The effect of BANZEL on labor and delivery in humans is not known.</p> <p>Nursing Mothers</p> <p>Rufinamide is likely to be excreted in human milk. Because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from BANZEL, a decision should be made whether to discontinue nursing or discontinue the drug taking into account the importance of the drug to the mother.</p> |

本剤の欧州添付文書（SmPC）における記載（原文）を下表に示した。

| 出典 | 記載内容 |
|--------------------------------------|--|
| 欧州 (Inovelon®) 添付文書 2013年8月 | <p>Pregnancy</p> <p><u>Risk related to epilepsy and antiepileptic medicinal products in general:</u></p> <p>It has been shown that in the offspring of 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.</p> <p>Moreover, effective anti-epileptic therapy must not be interrupted, since the aggravation of the illness is detrimental to both the mother and the foetus.</p> |

XII. 参考資料

| 出典 | 記載内容 |
|----|---|
| | <p><u>Risk related to rufinamide:</u> Studies in animals revealed no teratogenic effect but foetotoxicity in presence of maternal toxicity. The potential risk for humans is unknown.</p> <p>For rufinamide, no clinical data on exposed pregnancies are available</p> <p>Taking these data into consideration, rufinamide should not be used during pregnancy unless clearly necessary and in women of childbearing age not using contraceptive measures.</p> <p>Women of childbearing potential must use contraceptive measures during treatment with rufinamide. Physicians should try to ensure that appropriate contraception is used, and should use clinical judgement when assessing whether oral contraceptives, or the doses of the oral contraceptive components, are adequate based on the individual patients clinical situation.</p> <p>If women treated with rufinamide plan to become pregnant, the indication of this product should be carefully weighed. During pregnancy, an effective antiepileptic rufinamide treatment must not be interrupted, since the aggravation of the illness is detrimental to both the mother and the foetus.</p> <p>Breast-feeding It is not known if rufinamide is excreted in human breast milk. Due to the potential harmful effects for the breast fed infant, breast-feeding should be avoided during maternal treatment with rufinamide.</p> <p>Fertility No data are available on the effects on fertility following treatment with rufinamide.</p> |

XII. 参考資料

(2) 小児等に関する海外情報

国内における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

低出生体重児、新生児、乳児、4歳未満又は体重15kg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。〕

本剤の米国添付文書における記載（原文）を下表に示した。

| 出典 | 記載内容 |
|-------------------------------------|--|
| 米国 (BANZEL®) 添付文書 2011年11月 | Pediatric Use The safety and effectiveness in patients with Lennox-Gastaut syndrome have not been established in children less than 4 years. The pharmacokinetics of rufinamide in the pediatric population (age 4-17 years) is similar to that in the adults. |

本剤の欧州添付文書（SmPC）における記載（原文）を下表に示した。

| 出典 | 記載内容 |
|--------------------------------------|---|
| 欧州 (Inovelon®) 添付文書 2013年8月 | Paediatric population The safety and efficacy of rufinamide of children aged 4 years and less have not yet been established. No data are available. |

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし



エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10