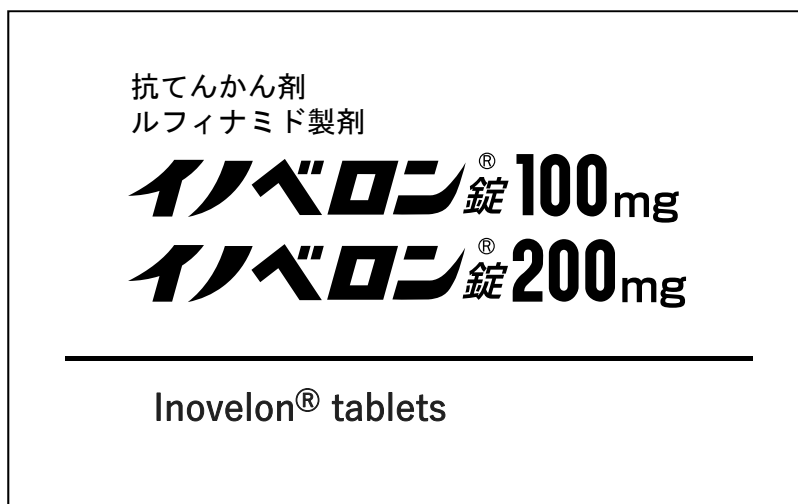


## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成



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・販売開始年月日	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 販売開始年月日：2013年5月29日
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 03-3811-5033 <a href="https://www.eisai.co.jp">https://www.eisai.co.jp</a>

本 I F は 2022 年 11 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

## 2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

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

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

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

### 4. 利用に際しての留意点

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

(2020年4月改訂)

# 目 次

## I. 概要に関する項目

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

4. 力価…………… 6
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 6
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 6
7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 6
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)…………… 6
9. 溶出性…………… 6
10. 容器・包装…………… 6
  - (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報…………… 6
  - (2) 包装…………… 7
  - (3) 予備容量…………… 7
  - (4) 容器の材質…………… 7
11. 別途提供される資材類…………… 7
12. その他…………… 7

## II. 名称に関する項目

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

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 8
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 8
3. 用法及び用量…………… 8
  - (1) 用法及び用量の解説…………… 8
  - (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠…………… 8
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 8
5. 臨床成績…………… 9
  - (1) 臨床データパッケージ…………… 9
  - (2) 臨床薬理試験…………… 9
  - (3) 用量反応探索試験…………… 9
  - (4) 検証的試験…………… 10
  - (5) 患者・病態別試験…………… 17
  - (6) 治療的使用…………… 17
  - (7) その他…………… 18

## 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…………… 19
2. 薬理作用…………… 19
  - (1) 作用部位・作用機序…………… 19
  - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 19
  - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 21

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 22
  - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 22
  - (2) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 22
  - (3) 中毒域…………… 23
  - (4) 食事・併用薬の影響…………… 23
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 23
  - (1) 解析方法…………… 23
  - (2) 吸収速度定数…………… 23
  - (3) 消失速度定数…………… 23
  - (4) クリアランス…………… 23

## 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、定量法…………… 4

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 5
  - (1) 剤形の区別…………… 5
  - (2) 製剤の外観及び性状…………… 5
  - (3) 識別コード…………… 5
  - (4) 製剤の物性…………… 5
  - (5) その他…………… 5
2. 製剤の組成…………… 5
  - (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤…………… 5
  - (2) 電解質等の濃度…………… 5
  - (3) 熱量…………… 6
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 6

(5) 分布容積	23
(6) その他	24
3. 母集団(ポピュレーション)解析	24
(1) 解析方法	24
(2) パラメータ変動要因	24
4. 吸収	24
5. 分布	24
(1) 血液-脳関門通過性	24
(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
(6) 血漿蛋白結合率	25
6. 代謝	26
(1) 代謝部位及び代謝経路	26
(2) 代謝に關与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率	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活性比、 存在比率	26
7. 排泄	27
8. トランスポーターに関する情報	27
9. 透析等による除去率	27
10. 特定の背景を有する患者	27
11. その他	28

## 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	29
2. 禁忌内容とその理由	29
3. 効能又は効果に關連する注意とその理由	29
4. 用法及び用量に關連する注意とその理由	29
5. 重要な基本的注意とその理由	29
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	30
(1) 合併症・既往歴等のある患者	30
(2) 腎機能障害患者	30
(3) 肝機能障害患者	30
(4) 生殖能を有する者	31
(5) 妊婦	31
(6) 授乳婦	31
(7) 小児等	31
(8) 高齢者	32
7. 相互作用	32
(1) 併用禁忌とその理由	32
(2) 併用注意とその理由	32
8. 副作用	34
(1) 重大な副作用と初期症状	34
(2) その他の副作用	34
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	38

10. 過量投与	38
11. 適用上の注意	38
12. その他の注意	38
(1) 臨床使用に基づく情報	38
(2) 非臨床試験に基づく情報	38

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	39
(1) 薬効薬理試験	39
(2) 安全性薬理試験	39
(3) その他の薬理試験	39
2. 毒性試験	39
(1) 単回投与毒性試験	39
(2) 反復投与毒性試験	40
(3) 遺伝毒性試験	40
(4) がん原性試験	40
(5) 生殖発生毒性試験	41
(6) 局所刺激性試験	41
(7) その他の特殊毒性	41

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	42
2. 有効期間	42
3. 包装状態で貯法	42
4. 取扱い上の注意	42
5. 患者向け資材	42
6. 同一成分・同効薬	42
7. 国際誕生年月日	42
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬 価基準収載年月日、販売開始年月日	42
9. 効能又は効果追加、用法及び用量 変更追加等の年月日及びその内容	42
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	42
11. 再審査期間	42
12. 投薬期間制限に関する情報	43
13. 各種コード	43
14. 保険給付上の注意	43

## XI. 文献

1. 引用文献	44
2. その他の参考文献	45

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	46
2. 海外における臨床支援情報	48

---

## XII 備考

1. 製剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報…………… 51
  - (1) 粉碎…………… 51
  - (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの透過性…………… 51
2. その他の関連資料…………… 51

## 略語表

略語	略語内容
AUC	Area under the plasma concentration-time curve 血漿中濃度-時間曲線下面積
BMI	Body Mass Index ボディ・マス指数
BSA	Body surface area 体表面積
CCDS	Core company data sheet 企業中核データシート
CL/F	Apparent total clearance following oral administration みかけの全身クリアランス
C <sub>max</sub>	Maximum plasma concentration 最高血漿中濃度
C <sub>ss,av</sub>	Average steady-state plasma concentration 定常状態の平均血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450 チトクローム P450
ED <sub>50</sub>	Effective dose 50% 50%有効量
FAS	Full Analysis Set 最大の解析対象集団
FDA	米国食品医薬品局
IC <sub>50</sub>	Inhibitory concentration 50% 50%阻害濃度
IRF	Intermediate repetitive firing 中程度反復発火
ITT	Intention To Treat 無作為対照試験の結果の解析法の1つ 治療を受けるはずだったが何らかの理由で受けなかった人も含めて全ての症例を対象とするもの
LGS	Lennox-Gastaut syndrome レノックス・ガスト一症候群
LRF	Limited repetitive firing 限定的反復発火
MAH	Marketing authorization holder 医薬品市販承認取得者
MES	Maximum electric shock seizure 最大電撃けいれん発作
QTcF	QT interval corrected for heart rate using the Fridericia method Fridericia 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔
RP	Resting membrane potential 静止膜電位
SRF	Sustained repetitive firing 持続性高頻度発火
t <sub>1/2</sub>	Terminal elimination phase half-life 最終消失半減期
T4-UDP-GT	T4-UDP-glucuronosyl-transferase T4-UDP-グルクロン酸転移酵素
t <sub>max</sub>	Time at which the highest drug concentration occurs 最高濃度到達時間





## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

イノベロン<sup>®</sup>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<sup>®</sup>」、米国では「BANZEL<sup>®</sup>」）。

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<sup>®</sup>錠 100mg、イノベロン<sup>®</sup>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. 薬効薬理に関する項目」の「2. 薬理作用」の項参照、19 頁参照）
- (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. 治療に関する項目」の「5. 臨床成績」の項参照、10 頁参照）
- (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. 治療に関する項目」の「5. 臨床成績」の項参照、15 頁参照）
- (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. 安全性（使用上の注意）」に関する項目の「8. 副作用」の項参照、34 頁参照）

### 3. 製品の製剤学的特性

該当しない

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 承認条件

2013 年 3 月製造販売承認取得時、以下の承認条件が付されたが、特定使用成績調査（全例調査）の実施により収集された 702 症例のデータに基づく評価結果から、2022 年 11 月承認条件が解除となった。（「Ⅴ. 治療に関する項目」の「5. 臨床成績」の項参照、17 頁参照）

## I. 概要に関する項目

---

「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。」

### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

### 6. RMP の概要

該当しない

## II. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

#### (1) 和名

イノベロン<sup>®</sup>錠 100mg

イノベロン<sup>®</sup>錠 200mg

#### (2) 洋名

Inovelon<sup>®</sup> tablets 100mg

Inovelon<sup>®</sup> tablets 200mg

#### (3) 名称の由来

欧州で‘Inovelon<sup>®</sup>’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<sup>®</sup>」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)

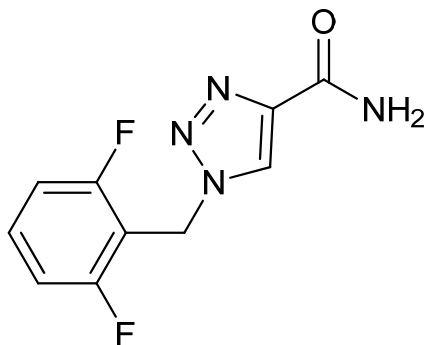
#### (2) 洋名(命名法)

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：C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O

分子量：238.19

### 5. 化学名(命名法)又は本質

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

### 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、定量法

##### 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

##### 定量法

液体クロマトグラフィー


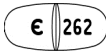

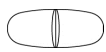

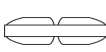
## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

錠剤：フィルムコーティング錠（割線入り）

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名		イノベロン錠 100mg	イノベロン錠 200mg
剤形		フィルムコーティング錠 (楕円形) (割線入り)	フィルムコーティング錠 (楕円形) (割線入り)
識別コード		Ⓔ 261	Ⓔ 262
外形	表		
	裏		
	側面		
長径 (mm)		10.2	15.2
短径 (mm)		5.4	6.2
質量 (mg)		187	374
厚さ (mm)		4.0	4.5
色		淡赤色	淡赤色

#### (3) 識別コード

イノベロン錠 100mg：Ⓔ 261

イノベロン錠 200mg：Ⓔ 262

#### (4) 製剤の物性

崩壊性

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。

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	イノベロン錠 100mg	イノベロン錠 200mg
有効成分	1錠中 ルフィナミド 100mg	1錠中 ルフィナミド 200mg
添加剤	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	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

#### (2) 電解質の濃度

該当しない

#### IV. 製剤に関する項目

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

イノベロン錠 100mg 及びイノベロン錠 200mg

試験		保存条件	保存形態	保存期間	測定項目	結果
長期保存試験		30°C/65%RH	PTP 包装 + 紙箱	60 カ月	性状 純度試験 溶出性 含量	いずれの測定項目においても規格内であった。
加速試験		40°C/75%RH	PTP 包装 + 紙箱	6 カ月		いずれの測定項目においても規格内であった。
無包装	温度	40°C/75%RH	高密度 ポリエチレン 容器 (密栓)	6 カ月	性状 純度試験 溶出性 乾燥減量 含量	乾燥減量は顕著な変化なし。その他の測定項目においても規格内であった。
	湿度	25°C/75%RH	開放状態	6 カ月		乾燥減量は顕著な変化なし。その他の測定項目においても規格内であった。
	光	120 万 lx・hr + 200W・hr/m <sup>2</sup>	開放状態	—	性状 純度試験 溶出性 含量	いずれの測定項目においても規格内であった。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

日局・一般試験法「溶出試験法（パドル法）」による。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

#### IV. 製剤に関する項目

---

(2) 包装

イノベロン錠 100mg ……………100 錠 (PTP 10T×10)

イノベロン錠 200mg ……………100 錠 (PTP 10T×10)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装

アルミラミネートフィルム、アルミ箔

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

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. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

##### 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。

(解説)

参考として上記の用法及び用量を表形式にまとめた。

体重	4歳以上の小児	4歳以上の小児及び成人		
	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) 用法及び用量の設定経緯・根拠

日本人の Lennox-Gastaut 症候群 (LGS) 患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験 (304 試験) の成績を踏まえて用法及び用量を設定した。

### 4. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 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。
- 7.2 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。[10.2、16.7.1 参照]



## V. 治療に関する項目

(解説)

- 7.1 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。
- 7.2 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。

### 5. 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	<b>単回投与試験</b> (国内 EPI-001 試験) <b>反復投与試験</b> (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)	<b>LGS 患者プラセボ対照比較試験</b> (国内 304 試験) <b>LGS 患者継続投与試験</b> (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	<b>反復投与時の最大耐量試験</b> (外国 001 試験) <b>QT/QTc 評価試験</b> (外国 002 試験)	<b>LGS 患者プラセボ対照比較試験</b> (外国 0022 試験) <b>LGS 患者継続投与試験</b> (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<sup>注)</sup>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<sup>1)</sup>。

注) 本剤の国内における承認された用法及び用量は「V. -3. 用法及び用量」の項参照

#### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

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）

##### 【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

##### 【投与量】<sup>注)</sup>

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】<sup>注)</sup>

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、本試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

## V. 治療に関する項目

---

### 【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ヵ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ヵ月以内に、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
- ・ 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

## V. 治療に関する項目

### 【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 <sup>a)</sup>	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 <sup>b)</sup>
総発作頻度 変化率	28	-32.90% (-87.3%, 15.4%)	30	-3.05% (-52.2%, 133.0%)	<0.001 <sup>b)</sup>

評価項目	ルフィナミド群		プラセボ群		優越性 検定
	例数 <sup>a)</sup>	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 <sup>c)</sup>
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 <sup>b)</sup>

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<sup>2)</sup>。

## 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）

#### 【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】<sup>注)</sup>

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】<sup>注)</sup>

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 <sup>a)</sup>
総発作頻度変化率	74	-32.7% (-92.3%, 381.4%)	64	-11.7% (-82.8%, 550.6%)	0.0015 <sup>a)</sup>

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 <sup>b)</sup>
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 <sup>a)</sup>

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<sup>3)</sup>。

### 2) 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)

##### 【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】<sup>注)</sup>

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<sup>4)</sup>。

### 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)

#### 【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】<sup>注)</sup>

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<sup>5)</sup>。

注) 本剤の国内における承認された用法及び用量は「V.-3. 用法及び用量」の項参照

### (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

### (6) 治療的使用

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

##### 使用成績調査

本剤の長期投与による使用実態下における安全性及び有効性を検討することを目的として、てんかん重積状態、皮膚障害、薬剤性過敏症候群及び皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中枢神経系有害事象の発現状況について検討する。

#### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

##### ①特定使用成績調査

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。

上記承認条件を基に、LGS患者に対する本剤の長期投与による使用実態下における安全性及び有効性を把握することを目的とし、2014年2月28日までに本剤投与開始となった全症例を対象に、全例調査方式で特定使用成績調査を実施した。1症例あたりの観察期間は、本剤の投与開始時から2年とした。

安全性解析対象症例702例において副作用は341例に発現し、発現割合は48.6%（341/702例）であった。主な副作用は、「傾眠」が18.2%（128/702例）、「食欲減退」が9.8%（69/702例）、「てんかん」が3.7%（26/702例）、「てんかん重積状態」が3.4%（24/702例）、「浮動性めまい」及び「嘔吐」が各3.3%（23/702例）であった。

重篤な副作用は49例に発現し、発現割合は7.0%（49/702例）であった。発現した主な重篤な副作用は、「てんかん重積状態」が3.4%（24/702例）、「てんかん」が1.3%（9/702例）であった。重点調査項目の副作用である「てんかん重積状態」の発現割合は3.4%（24/702例）、「皮膚および皮下組織障害（SOC）」は3.0%（21/702例）、「傾眠」は18.2%（128/702例）、「浮動性めまい」3.3%（23/702例）、「運動失調」1.0%（7/702例）であった。

## V. 治療に関する項目

---

有効性解析対象症例 495 例において投与後 2 年時における発作頻度変化率が 50%以上減少した症例の割合は、部分発作が 41.5% (17/41 例)、欠神発作が 71.4% (5/7 例)、非定型欠神が 71.1% (32/45 例)、ミオクローニー発作が 44.7% (17/38 例)、間代発作が 45.5% (5/11 例)、強直発作が 50.6% (84/166 例)、強直間代発作が 44.7% (17/38 例)、脱力発作が 77.1% (37/48 例)、未分類てんかん発作が 53.8% (7/13 例)、強直・脱力発作（強直発作と脱力発作の合計）が 55.2% (96/174 例)、総発作が 55.6% (94/169 例) であった。投与後 2 年時における有効率（「著明に改善した」、「改善した」及び「やや改善した」の症例数/「判定不能」の症例を除く全症例数）は 65.6% (162/247 例) であった。

### (7) その他

該当しない

## 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、ビガバトリン、ペランパネル水和物、レベチラセタム、トピラマート、ゾニサミド、エトスクシミド、ラコサミド、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

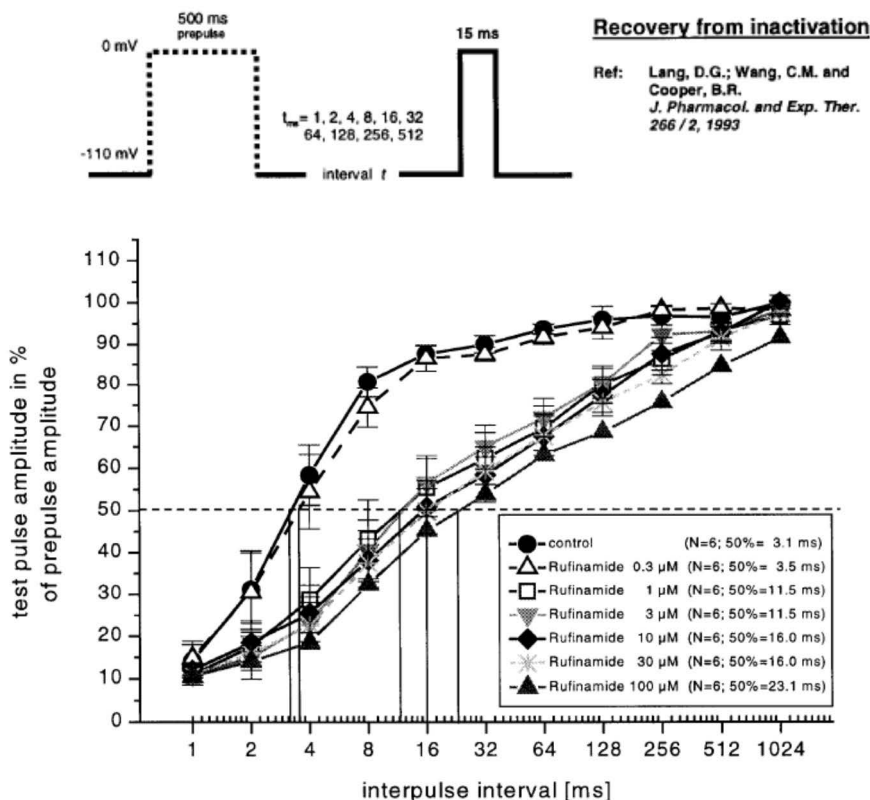
本剤の薬理的プロファイルは、*in vitro* 電気生理試験においてナトリウムチャネルの不活性化状態を延長することである。さらに、持続性の高頻度発火を緩やかに広い濃度範囲で抑制するという特徴を有する。本剤は、特に脱分極状態のナトリウムチャネルと結合しやすく、その結合速度は比較的遅いと考えられる。

#### (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 $\mu$ 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 $\mu$ 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<sup>6)</sup>。



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  $3.8\mu\text{mol/L}$  (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<sup>6)</sup>。

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 ( $\mu\text{mol/L}$ )	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 ± 8.5	7	0	0	100.0	0.0	0.0
0.01	8	61.1 ± 6.9	7	1	0	87.5	12.5	0.0
0.1	9	59.2 ± 7.1	7	0	2	77.8	0.0	22.2
1	7	59.0 ± 4.5	3	1	3	42.9	14.3	42.9
10	11	60.8 ± 5.9	6	3	2	54.5	27.3	18.2
50	8	60.8 ± 7.2	4	3	1	50.0	37.5	12.5
100	19	61.2 ± 11.1	10	5	4	52.6	26.3	21.1
200	5	58.0 ± 4.4	0	1	4	0.0	20.0	80.0
250	4	56.0 ± 4.8	0	2	2	0.0	50.0	50.0
500	6	57.0 ± 9.1	0	0	6	0.0	0.0	100.0

RP (mV) 値は平均±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  $23.87\text{mg/kg}$  (95%信頼区間 19.31~28.62)、 $15.53\text{mg/kg}$  (95%信頼区間 12.50~18.08) であった<sup>7)</sup>。

#### 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  $6.13\text{mg/kg}$  (95%信頼区間 4.71~7.47) であった<sup>7)</sup>。

#### 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 ( $85\text{mg/kg}$ )、ビククリン ( $2.70\text{mg/kg}$ )、ピクロトキシン ( $3.15\text{mg/kg}$ ) 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、ビククリン、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  $54.04\text{mg/kg}$  (95%信頼区間 38.09~74.93)、 $50.46\text{mg/kg}$  (95%信頼区間 23.86~87.81)、 $76.26\text{mg/kg}$  (95%信頼区間 63.96~90.74) であった<sup>8)</sup>。

#### 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  $300\text{mg/kg}$ /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<sup>9)</sup>。

## 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<sup>10)</sup>。

### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

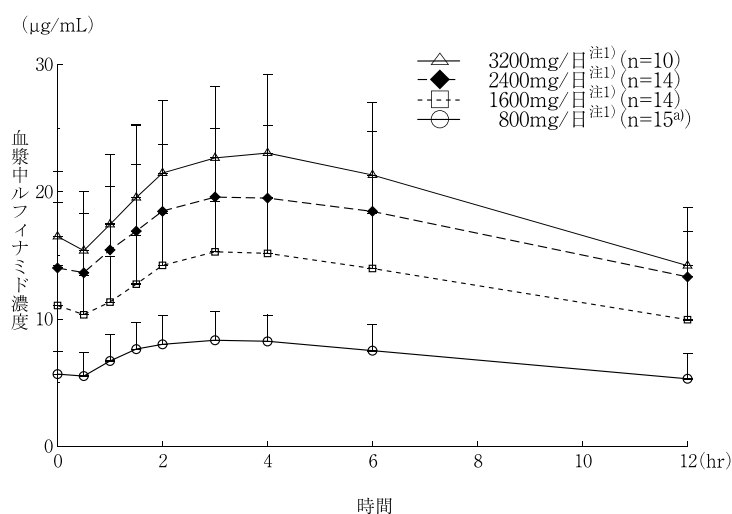
該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 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<sup>注)</sup> 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<sup>注)</sup> 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<sup>1)</sup>。

（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.)

##### 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 <sup>注1)</sup>	14 <sup>a)</sup>	8.93±1.89	3.00 (2.00, 6.04)	84.90±22.80
1600 <sup>注1)</sup>	14	15.58±4.32	3.00 (3.00, 6.00)	153.00±46.20
2400 <sup>注1)</sup>	14	20.41±5.75	3.50 (1.99, 6.01)	201.00±65.70
3200 <sup>注1)</sup>	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）

注) 本剤の国内における承認された用法及び用量は「V.-3. 用法及び用量」の項参照

## VII. 薬物動態に関する項目

### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

#### 1) 食事の影響

外国人健康成人 24 例を対象に、本薬 400mg を絶食下及び食後に単回経口投与<sup>注)</sup>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<sup>11)</sup>。

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 <sup>b)</sup>
n	24	24	24
$t_{max}$ (hr) <sup>a)</sup>	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)

#### 2) 併用薬の影響

健康成人男性 19 例にルフィナミド 800mg/日<sup>注)</sup>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<sup>12)</sup>。

注) 本剤の国内における承認された用法及び用量は「V.-3. 用法及び用量」の項参照

## 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) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス

該当資料なし

### (5) 分布容積

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) パラメータ変動要因

〈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<sup>13)</sup>。

## 4. 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 <sup>14</sup>C-ルフィナミドを食後に単回経口投与<sup>注)</sup>したとき、投与後 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)<sup>14)</sup>。

注) 本剤の国内における承認された用法及び用量は「V.-3. 用法及び用量」の項参照

## 5. 分布

### (1) 血液-脳関門通過性

〈参考：マウス〉

雄性マウスに <sup>14</sup>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 <sup>14</sup>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<sup>15)</sup>。



## VII. 薬物動態に関する項目

---

### (2) 血液-胎盤関門通過性

〈参考：ラット、ウサギ〉

妊娠ラットに  $^{14}\text{C}$ -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  $^{14}\text{C}$ -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<sup>16)</sup>。

### (3) 乳汁への移行性

〈参考：ラット、ウサギ〉

妊娠ラットに  $^{14}\text{C}$ -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  $^{14}\text{C}$ -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<sup>16)</sup>。

### (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  $^{14}\text{C}$ -ルフィナミドを食後に単回経口投与<sup>注)</sup>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）<sup>14)</sup>。

注) 本剤の国内における承認された用法及び用量は「V.-3. 用法及び用量」の項参照

### (6) 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<sup>17)</sup>。

## VII. 薬物動態に関する項目

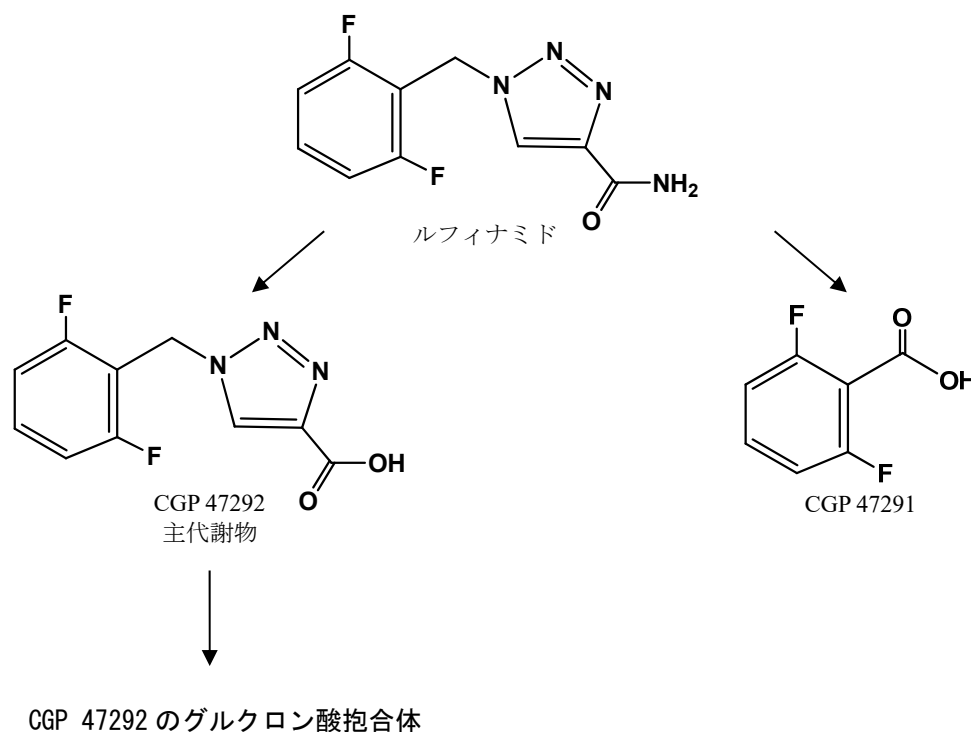
### 6. 代謝

#### (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  $^{14}\text{C}$ -ルフィナミドを食後に単回経口投与<sup>注)</sup>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<sup>14)</sup>。

注) 本剤の国内における承認された用法及び用量は「V.-3. 用法及び用量」の項参照



ルフィナミドの主要な代謝経路

#### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種、寄与率

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*)<sup>18)</sup>。

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<sup>19)</sup>。

#### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

〈参考：マウス、ラット、カニクイザル〉

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<sup>20)</sup>。

#### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

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<sup>21)</sup>。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 7. 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<sup>14)</sup>。

#### (2) 排泄率

〈外国人データ〉

健康成人男性に<sup>14</sup>C-ルフィナミド 600mg を食後に単回経口投与<sup>注)</sup>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<sup>14)</sup>。

注) 本剤の国内における承認された用法及び用量は「V.-3. 用法及び用量」の項参照

### 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

### 9. 透析等による除去率

該当資料なし

### 10. 特定の背景を有する患者

#### 1) 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<sup>注1)</sup>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  $AUC_{0-60}$  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）<sup>22)</sup>。

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 <sup>注1)</sup>		
	健康成人	腎機能障害患者 投与前透析実施 <sup>a)</sup>	腎機能障害患者 投与後透析実施 <sup>b)</sup>
n	9	9	7
$t_{max}$ (hr) <sup>c)</sup>	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 <sup>d)</sup>	47.76 ± 1.74 <sup>e)</sup>
$t_{1/2}$ (hr)	10.14 ± 2.38	8.98 ± 3.80 <sup>d)</sup>	15.78 ± 12.48 <sup>e)</sup>

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

## VII. 薬物動態に関する項目

### 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<sup>注1)</sup> 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<sub>max</sub>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<sup>23)</sup>。

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 <sup>注1)</sup>			
	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 <sub>max</sub> (hr) <sup>a)</sup>	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 <sub>max</sub> (µg/mL)	4.6 ± 1.1	7.6 ± 1.5	4.2 ± 0.7	7.5 ± 1.1
AUC <sub>0-12</sub> (µg·hr/mL)	38.9 ± 10.0	66.2 ± 10.3	34.0 ± 6.9	72.3 ± 14.1
AUC <sub>0-last</sub> (µg·hr/mL)	82.7 ± 23.2	124.1 ± 22.0	78.6 ± 17.2	139.2 ± 38.0
AUC <sub>0-inf</sub> (µg·hr/mL)	84.5 ± 23.5	126.4 ± 22.7	81.0 ± 18.8	141.3 ± 38.2
t <sub>1/2</sub> (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）

### 11. その他

該当しない

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

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注意とその理由

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

(「Ⅴ.-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照)

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。
- 8.2 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。
- 8.3 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、危険を伴う操作に従事させないよう注意すること。

(解説)

- 8.1 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。
- 8.2 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。
- 8.3 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よう設定した。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 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候群が報告されている。[11.1.1 参照]

##### 9.1.2 先天性 QT 短縮症候群の患者

治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与し、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。本剤投与により QT 間隔が過度に短縮するおそれがある。[17.3 参照]

(解説)

- 9.1.1 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候群に進展する可能性があるため設定した。
- 9.1.2 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<sup>注)</sup>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ため設定した<sup>24)</sup>。

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 <sup>注)</sup>	4	-16.7 [-20.3、-13.1]
ルフィナミド 3200mg/日 <sup>注)</sup>	8	-16.1 [-19.5、-12.7]
ルフィナミド 4800mg/日 <sup>注)</sup>	4	-20.2 [-24.2、-16.2]
ルフィナミド 7200mg/日 <sup>注)</sup>	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及び用量は、「V.-3. 用法及び用量」の項参照

#### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

#### (3) 肝機能障害患者

##### 9.3 肝機能障害患者

##### 9.3.1 重度の肝機能障害患者

治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ、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。重度の肝障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

##### 9.3.2 肝機能障害患者

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. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(解説)

- 9.3.1 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。
- 9.3.2 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。

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

### (5) 妊婦

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。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。

(解説)

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。

(「IX. -2. -(5). 生殖発生毒性試験」の項参照)

### (6) 授乳婦

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラット及びウサギに  $^{14}\text{C}$ -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)

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. -5. -(3). 乳汁への移行性」の項参照)

### (7) 小児等

#### 9.7 小児等

- 9.7.1 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。  
小児には、発疹の初期徴候は感染と誤診されやすい。
- 9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児、4歳未満又は体重 15kg 未満の幼児を対象とした国内臨床試験は実施していない。

(解説)

- 9.7.1 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る。また、小児の場合、発疹の初期徴候は感染と誤診されやすいことから設定した。
- 9.7.2 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。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (8) 高齢者

#### 9.8 高齢者

一般に高齢者では生理機能が低下している。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。[16.6.2 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。

(「VII. -10. 特定の背景を有する患者」の項参照)

## 7. 相互作用

### 10. 相互作用

本剤は主にカルボキシエステラーゼで代謝される。[16.4 参照]

#### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

#### (2) 併用注意とその理由

##### 10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
パルプロ酸ナトリウム [ 7.2、16.7.1、16.7.5 参照]	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 [16.7.1 参照]	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 [16.7.1 参照]	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 [16.7.1、16.7.2 参照]	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 [16.7.4 参照]	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。



## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(解説)

〈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<sup>13)</sup>。  
(「VII. -3. -(2). パラメータ変動要因」の項参照)

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1.801m<sup>2</sup>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。

〈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<sup>13,25)</sup>。

(「VII. -3. -(2). パラメータ変動要因」の項参照)

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 1.801m<sup>2</sup>を用いた。

〈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<sup>注1)</sup>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<sub>0-inf</sub> 及び C<sub>max</sub> 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<sup>12)</sup>。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

〈経口避妊薬〉

外国健康成人女性 24 例<sup>注2)</sup>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 35 $\mu$ g 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<sup>注1)</sup>したとき、エチニルエストラジオールの  $C_{max}$  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<sup>12)</sup>。

注 1) 本剤の国内における承認された用法及び用量は、「V.-3. 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

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 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。

[9.1.1 参照]

###### 11.1.2 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）

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)

###### 11.1.1 薬剤性過敏症症候群

国内臨床試験では報告されていないが、本剤の CCDS<sup>注)</sup>を参考に設定した

###### 11.1.2 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）

国内臨床試験では報告されていないが、本剤の CCDS<sup>注)</sup>を参考に設定した

注) 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)

#### (2) その他の副作用

##### 11.2 その他の副作用

	10%以上	3-10%未満	3%未満	頻度不明
過敏症		発疹		
消化器	食欲減退 (17.2%) 嘔吐 (12.1%) 便秘 (10.3%)	悪心		
精神神経系	傾眠傾眠 (20.7%)	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

(解説)

Lennox-Gastaut 症候群を対象とした国内臨床試験 (304 試験、305 試験) で報告された副作用を頻度別に記載した。

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### <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(%)
<b>感染症および寄生虫症</b>		
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
<b>血液およびリンパ系障害</b>		
リンパ節症	1	0.7
血小板減少症	1	0.7
<b>血管障害</b>		
潮紅	1	0.7
<b>内分泌障害</b>		
甲状腺機能低下症	2	1.5
<b>代謝および栄養障害</b>		
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
<b>精神障害</b>		
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
<b>神経系障害</b>		
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
<b>眼障害</b>		
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
<b>心臓障害</b>		
頻脈	1	0.7
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>		
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
<b>胃腸障害</b>		
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
<b>皮膚および皮下組織障害</b>		
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
斑状丘疹状皮疹	1	0.7
斑状出血	1	0.7
貧毛症	1	0.7
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>		
骨粗鬆症	1	0.7
背部障害	1	0.7
<b>腎および尿路障害</b>		
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
<b>全身障害および投与局所様態</b>		
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
<b>臨床検査</b>		
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
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>		
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

### 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

### 10. 過量投与

#### 13. 過量投与

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)

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 AUC<sub>0-60</sub> 及び C<sub>max</sub> 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。

### 11. 適用上の注意

#### 14. 適用上の注意

##### 14.1 薬剤交付時の注意

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

(解説)

14.1 日薬連発第 240 号「PTP の誤飲対応について」(平成 8 年 3 月 27 日付)に基づき設定した。  
PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

### 12. その他の注意

#### (1) 臨床使用に基づく情報

##### 15.1 臨床使用に基づく情報

海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした 199 のプラセボ対照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。

#### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## 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」の項参照)

#### (2) 安全性薬理試験

##### 1) 中枢神経系に及ぼす影響

マウスを用いた試験 (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的な変化が 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<sup>26)</sup>。

##### 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 100 $\mu$ mol/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<sup>27)</sup>。

##### 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<sup>28)</sup>。

##### 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<sup>29)</sup>。

#### (3) 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<sup>30)</sup>。

## 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。

カニタイザルにおいては、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<sup>31)</sup>。

### (3) 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<sup>32)</sup>。

### (4) 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。ラットの甲状腺腺腫は、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<sup>33)</sup>。



## IX. 非臨床試験に関する項目

### (5) 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 F<sub>0</sub> 雄で摂餌量の減少に基づく精子数の減少、F<sub>0</sub> 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 F<sub>1</sub> 出生児への影響はなかった。ラットでは、生後 0-4 日にルフィナミド投与群で F<sub>1</sub> 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、F<sub>0</sub> 雌及び F<sub>1</sub> 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<sup>34)</sup>。

### (6) 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<sup>35, 36)</sup>。

### (7) その他の特殊毒性

#### 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<sup>37)</sup>。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

- (1) 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）  
(2) 有効成分：ルフィナミド 規制区分なし

### 2. 有効期間

5年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

該当しない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り          くすりのしおり：有り

### 6. 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
ラモトリギン	ラミクタール錠小児用 2mg・錠小児用 5mg・錠 25mg・錠 100mg

### 7. 国際誕生年月日

2007年1月16日

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製品名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
イノベロン錠 100mg	2013年3月25日	22500AMX00887000	2013年5月24日	2013年5月29日
イノベロン錠 200mg	2013年3月25日	22500AMX00888000	2013年5月24日	2013年5月29日

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

### 10. 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

### 11. 再審査期間

2013年3月25日～2023年3月24日（10年間）

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 12. 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。

### 13. 各種コード

製品名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
イノベロン錠 100mg	1139012F1023	1139012F1023	122483201	622248301
イノベロン錠 200mg	1139012F2020	1139012F2020	122484901	622248401

### 14. 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：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）  
（2013年3月25日承認、CTD 2.7.6.17） INO-0001
- 2) 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）  
（2013年3月25日承認、CTD 2.7.6.25） INO-0013
- 3) Glauser, T. et al. : Neurology. 70 (21), 1950 (2008) (PMID: 18401024) INO-0019
- 4) 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）  
（2013年3月25日承認、CTD 2.7.6.27） INO-0014
- 5) Kluger, G. et al. : Acta Neurol. Scand. 122 (3), 202 (2010) (PMID: 20199521) INO-0020
- 6) 社内資料：イオンチャネルに対する作用（2013年3月25日承認、CTD 2.6.2.2.1） 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）（2013年3月25日承認、CTD 2.6.2.2.2.1）  
INO-0015
- 8) 社内資料：薬物誘発痙攣に対する作用（マウス）（2013年3月25日承認、CTD 2.6.2.2.2.2.1）  
INO-0016
- 9) 社内資料：キンドリングに対する作用（ネコ）（2013年3月25日承認、CTD 2.6.2.2.3.2） 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（2013年3月25日承認、CTD 2.6.2.2.4）  
INO-0030
- 11) 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）（2013年3月25日承認、  
CTD 2.7.6.8） INO-0002
- 12) Perucca, E. et al. : Epilepsia, 49 (7), 1123 (2008) (PMID: 18503564) INO-0010
- 13) 社内資料：ルフィナミドの母集団薬物動態解析（2013年3月25日承認、CTD 2.7.2.3.2.4.2）  
INO-0009
- 14) 社内資料：外国人健康成人を対象とした<sup>14</sup>C-ルフィナミド単回投与時の  
薬物動態試験（外国試験）（2013年3月25日承認、CTD 2.7.6.14） INO-0005
- 15) 社内資料：ルフィナミドの組織分布（2013年3月25日承認、CTD 2.6.5.5） INO-0033
- 16) 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（2013年3月25日承認、CTD 2.6.4.4.5）  
INO-0043
- 17) 社内資料：ルフィナミドの *in vitro* ヒト血清蛋白結合率（2013年3月25日承認、CTD 2.7.2）  
INO-0003
- 18) 社内資料：ルフィナミドの *in vitro* 代謝（2013年3月25日承認、CTD 2.6.4.5.7） INO-0004
- 19) Williams, E.T. et al. : Drug Metab. Lett., 5 (4), 280 (2011) (PMID: 22022867) INO-0011
- 20) 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（2013年3月25日承認、  
CTD 2.6.4.3.1.13） INO-0053
- 21) 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（2013年3月25日承認、CTD  
2.6.2.2.2.1.3） INO-0054
- 22) 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）（2013年3月25日承認、CTD 2.7.6.19）  
INO-0007
- 23) 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）（2013年3月25日承認、CTD 2.7.6.18） INO-0006
- 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）（2013年3月25日承認、CTD 2.7.6.24）  
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（2013年3月25日承認、CTD 2.7.2.3.2.4.3）  
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（2013年3月25日承認、CTD 2.6.2.4.1）  
INO-0031

## XI. 文献

---

- 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(2013年3月25日承認、CTD 2.6.2.4.2) 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(2013年3月25日承認、CTD 2.6.2.4.3) INO-0034
- 29) 社内資料:ルフィナミドの血糖値に対する影響(2013年3月25日承認、CTD 2.6.2.4.4) INO-0035
- 30) 社内資料:ルフィナミドの単回投与毒性試験(2013年3月25日承認、CTD 2.6.6.2) INO-0036
- 31) 社内資料:ルフィナミドの反復投与毒性試験(2013年3月25日承認、CTD 2.6.6.3) INO-0037
- 32) 社内資料:ルフィナミドの遺伝毒性試験(2013年3月25日承認、CTD 2.6.6.4) INO-0039
- 33) 社内資料:ルフィナミドのがん原性試験(2013年3月25日承認、CTD 2.6.6.5) INO-0040
- 34) 社内資料:ルフィナミドの生殖発生毒性試験(2013年3月25日承認、CTD 2.6.6.6) INO-0038
- 35) 社内資料:ルフィナミドの局所刺激性試験(2013年3月25日承認、CTD 2.6.6.7) INO-0041
- 36) 社内資料:ルフィナミドの皮膚感作性試験(2013年3月25日承認、CTD 2.6.6.8.1) INO-0055
- 37) 社内資料:ルフィナミドの依存性試験(2013年3月25日承認、CTD 2.6.6.8.2) 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

2020年5月現在、米国、及び欧州等で発売されている。米国、欧州での効能又は効果、用法及び用量を下表に示した。

国名	米国
販売名	BANZEL <sup>®</sup>
販売開始年月	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
効能又は効果 注) 国内で承認された効能又は効果とは異なる。	1歳以上の小児及び成人の Lennox-Gastaut 症候群 (LGS) 患者のてんかん発作に対する併用療法
用法及び用量の抜粋 注) 国内で承認された用法及び用量とは異なる。	BANZEL は食事とともに服用すること。錠剤は二分割又は粉碎し、全部服用させる。 小児 (1年から17年未満) : Lennox-Gastaut 症候群の小児患者において BANZEL は、約 10 mg/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 10 mg/kg/日ずつ漸増し、目標用量として 45 mg/kg/日又は 3200 mg/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 (17歳以上) : Lennox-Gastaut 症候群の成人において BANZEL は、400~800 mg/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 400~800 mg/日ずつ漸増し、最大1日用量として 3200mg/日まで増量する。3200 mg/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 <sup>®</sup>
販売開始年月	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
効能又は効果 注) 国内で承認された効能又は効果とは異なる。	1歳以上の小児及び成人の Lennox-Gastaut 症候群 (LGS) 患者のてんかん発作に対する併用療法
用法及び用量の抜粋 注) 国内で承認された用法及び用量とは異なる。	ルフィナミドによる治療は、てんかんの治療経験がある小児科又は神経科の専門医が行うこと。 イノベロン経口懸濁液とイノベロンフィルムコーティング錠は、同じ用量で交換できる。切り替え期間中は、患者を監視する必要がある。 <u>1歳から4歳未満の小児への使用</u> ・バルプロ酸を投与されていない患者： 10 mg/kg/日の用量で投与を開始し、約12時間の間隔をあけて1日2回投与する。臨床反応及び忍容性に応じて、用量は3日ごとに最大10 mg/kg/日まで増量し、約12時間間隔で1日2回投与し、45 mg/kg/日の目標用量まで増量する。この患者集団の場合、最大推奨用量は45 mg/kg/日である。 ・バルプロ酸を投与されている患者： バルプロ酸はルフィナミドのクリアランスを著しく低下させるため、バルプロ酸を併用投与されている患者には、イノベロンのより低い最大用量が推奨される。治療は、10 mg/kg/日の用量で開始し、約12時間の間隔をあけて1日2回投与する。臨床反応及び忍容性に応じて、用量は3日ごとに最大10 mg/kg/日まで増量し、約12時間間隔で1日2回投与し、30 mg/kg/日の目標用量まで増量する。この患者集団の場合、最大推奨用量は30 mg/kg/日である。 イノベロンの計算された推奨用量が達成できない場合、用量は最も近い 100 mg の錠剤全てを投与すべきである。

## XII. 参考資料

<p>用法及び用量の抜粋 注) 国内で承認された用法及び用量とは異なる。</p>	<p><u>4歳以上体重30kg未満の小児への使用</u></p> <p>・バルプロ酸を投与されていない体重30kg未満の患者： 200mg/日から投与を開始する。臨床反応及び忍容性に応じて、3日おきに200mg/日ずつ、最大推奨用量である1000mg/日まで増量が可能である。 これまでに少数の患者で、最大3600mg/日の増量が検討されている。</p> <p>・バルプロ酸も投与されている体重30kg未満の患者： バルプロ酸はルフィナミドのクリアランスを著しく低下させるため、バルプロ酸を併用投与する体重30kg未満の患者には、イノベロンのより低い最大用量が推奨される。治療は、200mg/日より開始する。臨床反応と忍容性に応じて、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。</p>										
	<p><u>成人、青少年、4歳以上、体重30kg以上の小児への使用</u></p> <p>・バルプロ酸を投与されていない30kgを超える患者： 400mg/日から投与を開始する。臨床反応及び忍容性に応じて、2日ごとに400mg/日ずつ増量する。最大推奨用量は以下に示す。</p>										
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>体重</th> <th>30.0～50.0 kg</th> <th>50.1～70.0 kg</th> <th>70.1kg 以上</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>最大推奨用量 (mg/日)</td> <td>1800</td> <td>2400</td> <td>3200</td> </tr> </tbody> </table>	体重	30.0～50.0 kg	50.1～70.0 kg	70.1kg 以上	最大推奨用量 (mg/日)	1800	2400	3200		
	体重	30.0～50.0 kg	50.1～70.0 kg	70.1kg 以上							
	最大推奨用量 (mg/日)	1800	2400	3200							
<p>これまでに少数の患者で、最大4000mg/日(30～50kgの範囲)又は4800mg/日(50kg以上)の増量が検討されている。</p> <p>・バルプロ酸も投与されている体重30kgを超える患者： 400mg/日から投与を開始する。臨床反応及び忍容性に応じて、2日ごとに400mg/日ずつ増量する。最大推奨用量は以下に示す。</p>											
<table border="1"> <thead> <tr> <th>体重</th> <th>30.0～50.0 kg</th> <th>50.1～70.0 kg</th> <th>70.1kg 以上</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>最大推奨用量 (mg/日)</td> <td>1200</td> <td>1600</td> <td>2200</td> </tr> </tbody> </table>	体重	30.0～50.0 kg	50.1～70.0 kg	70.1kg 以上	最大推奨用量 (mg/日)	1200	1600	2200			
体重	30.0～50.0 kg	50.1～70.0 kg	70.1kg 以上								
最大推奨用量 (mg/日)	1200	1600	2200								

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

### 4. 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

### 6. 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

## XII. 参考資料

### 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

出典	記載内容
米国 (BANZEL®) 添付文書 2015年2月	<p><b>8.1 Pregnancy</b>  <b>Pregnancy Category C</b></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. 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 ≈2 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 ≈ 0.2 times that in humans at the MRHD. 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 ≈1.5 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 &lt; 0.1 times that in humans at the MRHD.</p> <p><b><u>Pregnancy Registry</u></b></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 <a href="http://www.aedpregnancyregistry.org/">http://www.aedpregnancyregistry.org/</a>.</p> <p><b>8.3 Nursing Mothers</b></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>
欧州 (Inovelon®) 添付文書 2019年10月	<p><b>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</b>  <b>Pregnancy</b></p> <p><u>Risk related to epilepsy and antiepileptic medicinal products in general:</u>            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> <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>



## XII. 参考資料

出典	記載内容
	<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><b>Breast-feeding</b> 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><b>Fertility</b> No data are available on the effects on fertility following treatment with rufinamide.</p>

なお、本邦における記載は以下のとおりである。

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。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。

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラット及びウサギに <sup>14</sup>C - 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

### (2) 小児等に関する海外情報

出典	記載内容
米国 (BANZEL®) 添付文書 2015年2月	<b>8.4 Pediatric Use</b> Safety and effectiveness have been established in pediatric patients 1 to 17 years of age. The effectiveness of BANZEL in pediatric patients 4 years of age and older was based upon an adequate and well-controlled trial of BANZEL that included both adults and pediatric patients, 4 years of age and older, with Lennox Gastaut Syndrome. The effectiveness in patients in patients 1 to less than 4 years was based upon a bridging pharmacokinetic and safety study [ <i>see Dosage and Administration (2.1), Adverse Reactions (6.1), and Clinical Studies (14)</i> ]. The pharmacokinetics of rufinamide in the pediatric patients, ages 1 to less than 4 years of age is similar to children older than 4 years of age and adults [ <i>see Clinical Pharmacology (12.3)</i> ].  Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 1 year has not been established.
欧州 (Inovelon®) 添付文書 2013年8月	<b>4.2 Posology and method of administration</b> <i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of rufinamide in new-born infants or infants and toddlers aged less than 1 year have not been established. No data are available (see section 5.2). <b>5.2 Pharmacokinetic properties</b> <i>Children (1-12 years)</i> Children generally have lower clearance of rufinamide than adults, and this difference is related to body size with rufinamide clearance increasing with body weight.  A recent population PK analysis of rufinamide on data pooled from 139 subjects (115 LGS patients and 24 healthy subjects), including 83 paediatric LGS patients (10 patients aged 1 to < 2 years, 14 patients aged 2 to < 4 years, 14 patients aged 4 to < 8 years, 21 patients aged 8 to < 12 years and 24 patients aged 12 to < 18 years) indicated that when rufinamide is dosed on a mg/kg/day basis in LGS subjects aged 1 to < 4 years, comparable exposure to that in LGS patients aged ≥ 4 years, in which efficacy has been demonstrated, is achieved.  Studies in new-born infants or infants and toddlers under 1 year of age have not been conducted.

なお、本邦における記載は以下のとおりである。

9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児、4歳未満又は体重15kg未満の幼児を対象とした国内臨床試験は実施していない。

### XIII. 備考

---

#### 1. 製剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

##### (1) 粉碎

表紙に記載の「問い合わせ窓口」に個別に照会すること。

##### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの透過性

表紙に記載の「問い合わせ窓口」に個別に照会すること。

#### 2. その他の関連資料

該当資料なし

