

20XX年XX月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号

871139、871179

貯法：室温保存
有効期間：3年

抗てんかん剤・躁状態治療剤・片頭痛治療剤
×××徐放錠
処方箋医薬品^{注)}

XXXXXXXXXX錠200mg
XXXXXXXXXX錠400mg

XXXXXXXXXX Tablets 200mg・400mg

	錠200mg	錠400mg
承認番号	22000AMX0011000	22000AMX00112000
販売開始	2013年5月	2013年5月

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

本剤は製造工程における一定の不活化・除去処理を実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。

1. 警告

ショック等の重篤な副作用があらわれることがある。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 重篤な肝障害のある患者 [9.3.1 参照]
- 2.2 カルバペネム系抗生物質を投与中の患者 [10.1 参照]
- 2.3 尿素サイクル異常症の患者 [重篤な高アンモニア血症があらわれることがある。]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	XXXXXXXXXX錠200mg	XXXXXXXXXX錠400mg
有効成分	1錠中 ××× 200mg	1錠中 ××× 400mg
添加剤	エチルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸Ca、メタクリル酸コポリマー-L、クエン酸トリエチル、カルナウバロウ	

3.2 製剤の性状

販売名	XXXXXXXXXX錠200mg	XXXXXXXXXX錠400mg
剤形	フィルムコート錠	
性状	白色	
外形	表面	
	裏面	
	側面	
大きさ	長径	9.2mm
	短径	4.6mm
	厚さ	5.0mm
質量	250mg	490mg
識別コード	△123	△124

4. 効能又は効果

- 各種てんかん（小発作・焦点発作・精神運動発作ならびに混合発作）およびてんかんに伴う性格行動障害（不機嫌・易怒性等）の治療。
- 躁病および躁うつ病の躁状態の治療。
- 片頭痛発作の発症抑制。

5. 効能又は効果に関連する注意

（片頭痛発作の発症抑制）

- 5.1 本剤は、片頭痛発作の急性期治療のみでは日常生活に支障をきたしている患者にのみ投与すること。

- 5.2 本剤は発現した頭痛発作を緩解する薬剤ではないので、本剤投与中に頭痛発作が発現した場合には必要に応じて頭痛発作治療薬を頓用させること。投与前にこのことを患者に十分に説明しておくこと。

6. 用法及び用量

〈各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害の治療、躁病および躁うつ病の躁状態の治療〉
通常、×××として400～1200mgを1日1回経口投与する。ただし、年齢、症状に応じ適宜増減する。

〈片頭痛発作の発症抑制〉

通常、×××として400～800mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状に応じ適宜増減するが、1日量として1000mgを超えないこと。

7. 用法及び用量に関連する使用上の注意

〈躁病および躁うつ病の躁状態の治療〉

×××の躁病および躁うつ病の躁状態に対する、3週間以上の長期使用については、国内外の臨床試験で明確なエビデンスは得られていない^{1), 2)}。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 投与初期6ヵ月間は定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。その後も連用中は定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。[11.1.1 参照]
- 8.2 定期的にアンモニア値を測定するなど観察を十分に行うこと。[11.1.2 参照]
- 8.3 連用中は定期的に腎機能検査、血液検査を行うことが望ましい。[11.1.3、11.1.5 参照]
- 8.4 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- 8.5 他の×××製剤を使用中の患者において使用薬剤を本剤に切り替える場合、血中濃度が変動することがあるので、血中濃度を測定することが望ましい。

〈各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害の治療〉

- 8.6 連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。[9.1.4、9.8 参照]

〈片頭痛発作の発症抑制〉

- 8.7 患者の日常生活への支障がなくなったら一旦本剤の投与を中止し、投与継続の必要性について検討すること。症状の改善が認められない場合には、漫然と投与を継続しない

こと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 自殺企図の既往及び自殺念慮のある躁病及び躁うつ病の躁状態の患者

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

(1) 自殺企図の既往及び自殺念慮

既往及び自殺念慮が悪化するおそれがある。

(2) 躁病及び躁うつ病の躁状態の患者

躁うつ病の躁状態が悪化するおそれがある。

(3) 自殺念慮及び自殺企図の発現のリスク

自殺企図の発現のリスクが高くなるおそれがある。

9.1.2 尿素サイクル異常症が疑われる患者

以下のような患者においては、本剤投与前にアミノ酸分析等の検査を考慮するとともに、本剤投与中は、アンモニア値の変動に注意し、十分な観察を行うこと。重篤な高アンモニア血症があらわれるおそれがある。

[11.1.2 参照]

- ・原因不明の脳症若しくは原因不明の昏睡の既往のある患者
- ・尿素サイクル異常症又は原因不明の乳児死亡の家族歴のある患者

9.1.3 重篤な下痢のある患者

本剤は製剤学的に×××の溶出を制御して徐放化させたものであり、服用後一定時間消化管内に滞留する必要があるため、血中濃度が十分に上昇しない可能性がある。

9.1.4 虚弱者

〈各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害の治療〉

投与中止する場合は、徐々に減量するなど特に注意すること。[8.6 参照]

9.2 腎機能障害患者

腎機能障害が強くあらわれるおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

投与しないこと。肝障害が強くあらわれ致死的になるおそれがある。[2.1、11.1.1 参照]

9.3.2 肝機能障害又はその既往歴のある患者（重篤な肝障害のある患者を除く）

肝機能障害が強くあらわれるおそれがある。

[11.1.1 参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性に使用する場合には、本剤による催奇形性について十分に説明し、本剤の使用が適切であるか慎重に判断すること。本剤で催奇形性が認められている。[9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、以下のようなリスクを考慮し、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。

- ・二分脊椎児を出産した母親の中に、本剤の成分を妊娠初期に投与された例が対照群より多いとの疫学的調査報告があり、また、本剤の成分を投与された母親に、心室中

隔欠損等の心奇形や多指症、口蓋裂、尿道下裂等の外表奇形、その他の奇形を有する児を出産したとの報告がある。また、特有の顔貌（前頭部突出、両眼離開、鼻根扁平、浅く長い人中溝、薄い口唇等）を有する児を出産したとの報告がある。[9.4 参照]

- ・妊娠中の投与により、新生児に呼吸障害、肝障害、低フィブリノーゲン血症等、低血糖、退薬症候（神経過敏、過緊張、痙攣、嘔吐）があらわれるとの報告がある。
- ・海外で実施された観察研究において、妊娠中に抗てんかん薬を投与されたてんかん患者からの出生児224例を対象に6歳時の知能指数（IQ）[平均値（95%信頼区間）]を比較した結果、本剤を投与されたてんかん患者からの出生児のIQ [98（95-102）]は、ラモトリギン [108（105-111）]、フェニトイン [109（105-113）]、カルバマゼピン [106（103-109）]を投与されたてんかん患者からの出生児のIQと比較して低かったとの報告がある。なお、本剤の投与量が1000mg/日（本研究における中央値）未満の場合は [104（99-109）]、1000mg/日を超える場合は [94（90-99）]であった³⁾。
- ・海外で実施された観察研究において、妊娠中に本剤を投与された母親からの出生児508例は、本剤を投与されていない母親からの出生児655,107例と比較して、自閉症発症リスクが高かったとの報告がある [調整ハザード比：2.9（95%信頼区間：1.7-4.9）]⁴⁾。
- ・動物実験（マウス）で、本剤が葉酸代謝を阻害し、新生児の先天性奇形に関与する可能性があるとの報告がある⁵⁾。妊娠中にやむを得ず本剤を投与する場合、可能な限り単独投与することが望ましい。他の抗てんかん剤（特にカルバマゼピン）と併用時に、奇形を有する児を出産した例が本剤単独投与時と比較して多いとの前向き疫学的調査報告がある⁶⁾。

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。ヒト母乳中へ移行することがあり、児に肝障害や血小板減少等の血液障害があらわれるおそれがある。

9.7 小児等

〈効能共通〉

9.7.1 低出生体重児又は新生児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

〈片頭痛発作の発症抑制〉

9.7.2 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

〈効能共通〉

用量に留意して慎重に投与すること。本剤は、血漿アルブミンとの結合性が強いが、高齢者では血漿アルブミンが減少していることが多いため、遊離の薬物の血中濃度が高くなるおそれがある。

〈各種てんかんおよびてんかんに伴う性格行動障害の治療〉

投与中止する場合は、徐々に減量するなど特に注意すること。[8.6 参照]

〈片頭痛発作の発症抑制〉

高齢者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.1 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルバペネム系抗生物質 バニペネム・ベタミブロン (カルベニン) メロペネム水和物 (メロペン) イミペネム水和物・シラスタチン (チエナム) ピアベネム (オメガシン) ドリベネム水和物 (フィニバックス) テビベネム ビボキシル (オラベネム) [2.2 参照]	てんかんの発作が再発することがある ⁷⁾ 。	×××の血中濃度が低下する。

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
バルビツール酸剤 フェノバルビタール等	×××の作用が減弱、左記薬剤の作用が増強することがある。	左記薬剤が×××の代謝を誘導し、血中濃度が低下する。また、左記薬剤の血中濃度を上昇させる ⁸⁾ 。
フェニトイン カルバマゼピン	×××の作用が減弱、左記薬剤の作用が増強又は、減弱することがある。	左記薬剤が×××の代謝を誘導し、血中濃度が低下する。また、左記薬剤の血中濃度を上昇又は、低下させる ⁸⁾ 。
エトスクシמיד アミトリプチリン ノルトリプチリン	左記薬剤の作用が増強することがある。	左記薬剤の血中濃度を上昇させる。
クロバザム	×××の作用が増強されることがある。	機序は不明であるが、×××の血中濃度が上昇する。
ラモトリギン	左記薬剤の消失半減期が約2倍延長するとの報告がある。	肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。
サリチル酸系薬剤 アスピリン等	×××の作用が増強されることがある。	遊離型×××濃度が上昇する。また、×××の代謝が阻害される。
ベンゾジアゼピン系薬剤 ジアゼパム等 ワルファリン	左記薬剤の作用が増強することがある。	遊離型の左記薬剤の血中濃度を上昇させる。
エリスロマイシン シメチジン	×××の作用が増強されることがある。	左記薬剤が肝チトクロームP-450による薬物代謝を抑制し、×××の血中濃度が上昇する。
クロナゼパム	アプサンス重積 (欠神発作重積) があらわれたとの報告がある。	機序は不明である。

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。

11.1 重大な副作用

- 11.1.1 劇症肝炎等の重篤な肝障害、黄疸、脂肪肝等 (頻度不明)
肝障害とともに急激な意識障害があらわれることがある。また、重篤な肝障害は投与初期6ヵ月以内にあらわれることが多い。[8.1、9.3.1、9.3.2 参照]
- 11.1.2 高アンモニア血症を伴う意識障害 (頻度不明)
[8.2、9.1.2 参照]
- 11.1.3 溶血性貧血、赤芽球癆、汎血球減少、重篤な血小板減少、顆粒球減少 (頻度不明)
[8.3 参照]

11.1.4 急性膵炎 (頻度不明)

激しい腹痛、発熱、嘔気、嘔吐等の症状や膵酵素値の上昇があらわれた場合には、投与を中止すること。

11.1.5 間質性腎炎、ファンコニー症候群 (頻度不明)
[8.3 参照]

11.1.6 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) (頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (0.1%未満)

11.1.7 過敏症候群 (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、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等の症状があらわれた場合には、投与を中止すること。発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがある。

11.1.8 脳の萎縮、認知症様症状、パーキンソン様症状 (頻度不明)

認知症様症状として健忘、見当識障害、言語障害、寡動、知能低下、感情鈍麻等があらわれることがある。パーキンソン様症状として静止時振戦、硬直、姿勢・歩行異常等があらわれることがある。これらの症状が発現した例では投与中止により、ほとんどが1~2ヵ月で回復している^{9)、10)}。

11.1.9 横紋筋融解症 (頻度不明)

筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビンの上昇等が認められた場合には、投与を中止すること。横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

11.1.10 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) (頻度不明)

低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム量の増加、高張尿等があらわれた場合には水分摂取の制限等の処置を行うこと。

11.1.11 間質性肺炎、好酸球性肺炎 (頻度不明)

咳嗽、呼吸困難、発熱等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺炎、好酸球性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
皮膚		脱毛	
精神神経系	めまい、傾眠、振戦	頭痛、不眠	失調、不穏、視覚異常、感覚変化、抑うつ
消化器	悪心・嘔吐、胃部不快感	口内炎、食欲不振、腹痛、下痢	便秘、食欲亢進
肝臓	AST上昇、ALT上昇、ALP上昇		
血液	貧血、白血球減少	低フィブリノーゲン血症、好酸球増多	血小板凝集能低下
過敏症	発疹		
その他	夜尿・頻尿、高アンモニア血症、体重増加	倦怠感、浮腫	月経異常 (月経不順、無月経)、多嚢胞性卵巣、血尿、鼻血、口渴、歯肉肥厚、尿失禁、発熱、カルニチン減少

注) 発現頻度は使用成績調査を含む。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

XXXXXXXXXX錠200mgは、アレレゲン皮内反応を抑制するため、アレレゲン皮内反応検査を実施する3~5日前から本剤の投与を中止すること。

13. 過量投与

13.1 症状

誤飲や自殺企図による過量服用により意識障害 (傾眠、昏睡)、痙攣、呼吸抑制、高アンモニア血症、脳水腫を起こし

た例が報告されている。外国では死亡例が報告されている。本剤は徐放性製剤であるため、症状が遅れてあらわれることがある。

13.2 処置

意識の低下、嘔下反応の消失がなければ早期に胃洗浄を行う。また、必要に応じて直接血液灌流、血液透析を行う。ナロキソンの投与が有効であったとの報告がある。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調剤時の注意

本剤は一包化調剤を避けること。[20. 参照]

14.2 薬剤交付時の注意

- 14.2.1 本剤は徐放性製剤であり、製剤の吸湿により溶出が加速されることがあるので、吸湿しないように保存させること。[20. 参照]
- 14.2.2 本剤は徐放性製剤であり、製剤をかみ砕くことにより溶出が加速されることがあるので、薬剤をかみ砕かないで服用させること。
- 14.2.3 本剤投与後に白色の残渣が糞便中に排泄されるが、これは賦形剤の一部である旨、説明すること。
- 14.2.4 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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

外国において、本剤の単独投与によるXXXXX臭化物水和物とXXXXXX硫酸塩等の刺激薬との併用により、〇〇〇障があらわれたとの報告があるので、症状が認められた場合には、適切な処置を行い、診察を受けさせること。

15.2 非臨床試験に基づく情報

動物実験で妊娠前、妊娠初期投与試験において、高投与量群で交尾率及び妊娠率の低下が報告されている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人6名にXXXXXXXXXX錠200mg 1錠をクロスオーバー法により絶食時及び食後（高脂肪食）に単回経口投与した場合のAUC₀₋₇₂、C_{max}及びT_{max}は、それぞれ以下のとおりであった¹¹⁾。[16.2.2 参照]

	AUC ₀₋₇₂ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{max} (hr)
絶食時投与	296.29±23.93	8.82±0.52	18.0±4.7
食後投与	249.91±117.76	8.13±2.78	14.7±1.6

平均値±標準偏差

16.1.2 反復投与

健康成人5名にXXXXXXXXXX錠200mg 4錠を反復経口投与した場合、投与開始後約5日間で定常状態に達し、日内変動も少なかった¹²⁾。

16.1.3 XXXXXXXXXX顆粒とXXXXXXXXXX錠の比較

てんかん患者36例にXXXXXXXXXX錠200mg 2～6錠又はXXXXXXXXXX顆粒1～3g（×××400～1200mg）をクロスオーバー法により1日1回12週ずつ計24週間反復経口投与し、両薬剤の最低血漿中薬物濃度を比較した結果、平均値の差の90%信頼区間は-9.72～13.95%であった¹³⁾。

16.1.4 クリアランス

×××の吸収率を100%と仮定したとき、全身クリアランスは健康成人（16～60歳）で6～8 mL/hr/kg、小児てんかん患者（3～16歳）で13～18 mL/hr/kgとの報告がある¹⁴⁾。

高齢者では、全身クリアランスは成人と差はないが、遊離型のクリアランスは低下するとの報告がある¹⁵⁾。

×××の全身クリアランスは主に肝固有クリアランスと血漿中非結合率の影響を受ける^{14)、16)}。

16.2 吸収

16.2.1 生物学的利用率

×××の生物学的利用率は剤形の違いによらず約100%との報告がある¹⁷⁾。

16.2.2 食事の影響

XXXXXXXXXX錠200mgの血中濃度は食事の影響をほとんど受けなかった¹¹⁾。[16.1.1 参照]

16.3 分布

16.3.1 血漿中蛋白結合率

×××の血漿蛋白結合率は90%超であり、総血清中濃度がおおよそ100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上では結合が飽和するとの報告がある^{17)、18)}。
蛋白結合率が低下した場合、定常状態では総血漿中濃度は低下すると考えられるが、非結合型濃度は低下しないとされている^{15)、19)}。

16.3.2 分布容積

×××の分布容積は0.1～0.4L/kgであり、ほぼ細胞外液に相当するとの報告がある¹⁷⁾。

16.4 代謝

16.4.1 代謝経路

×××の大半は肝臓で代謝され、ヒトでは主に、グルクロン酸抱合、 β -酸化、 ω 、 ω_1 及び ω_2 酸化を受けることが報告されている¹⁷⁾。
関与する代謝酵素の割合はチトクロームP-450（CYP）が10%、グルクロン酸転移酵素（UGT）が40%、 β 酸化が30～35%程度であることが報告されている⁸⁾。
4-en体の生成には主にCYP2A6、2B6、2C9分子種が、×××のグルクロン酸抱合体の生成にはUGT2B7分子種が関与することが報告されている^{20)、21)} (*in vitro*)。

16.4.2 血中及び尿中代謝物

健康成人6名にXXXXXXXXXX顆粒3g（×××1200mg）を単回投与した場合の血中及び尿中代謝物は、血中では主に3-keto体（AUC_{0-∞}328.15±94.73（平均値±標準偏差） $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ ）が検出され、尿中でも主に3-keto体が排泄され、以下×××、3-OH体、4-OH体、PGA、5-OH体、4-keto体、cis-2-en体、trans-2-en体の順であった²²⁾。

16.5 排泄

健康成人6名にXXXXXXXXXX顆粒3g（×××1200mg）を単回投与した場合、尿中には主に3-keto体が排泄され、投与後56hrまでの排泄率は34.05±2.57%であった。また、尿中の総排泄率は投与後56hrまでで61.20±5.59%であった²²⁾。
なお、×××の未変化体の尿中排泄率は1～3%との報告がある²³⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス30mL/分未満）に×××400mgを食後に単回経口投与した時の薬物動態は健康成人の薬物動態と類似していた。×××400mgの食後単回経口投与3時間後に透析を受けた腎機能障害患者のC_{max}及びAUCはそれぞれ16%及び29%低下した（外国人データ）。

16.6.2 高齢者

健康高齢者（66～77歳）及び健康成人を対象として×××の単回経口投与時（400mg）と反復経口投与時（800mg/日）の薬物動態を検討した結果、×××のC_{max}及びAUCに年齢に関連する有意な差は認められなかった（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 臨床試験

(1) 抗てんかん薬

他の抗てんかん薬に対する××××の影響

母集団薬物動態解析の結果より、××××併用によるカルバマゼピン、ラモトリギン、フェノバルビタール及びフェニトインの血漿中濃度の変動は21%以内であった。また、フェニトインの血漿中濃度を7~21%上昇させると予測されたが、フェニトインは非線形性の薬物動態を示すため、フェニトインの血漿中濃度はモデル予測値を上回る可能性がある。

なお、トピラマート及びバルプロ酸への影響は認められなかった。

(2) トリアゾラム

健康成人21例に××××mg/日を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××××mgを食後併用投与したとき、単独投与時と比較して××××のC_{max}及びAUCはそれぞれ24%及び36%低下した。

16.8 その他

16.8.1 有効血中濃度

〈各種てんかんおよびてんかに伴う性格行動障害の治療〉
有効血中濃度は40~120μg/mLといわれているが、各種の報告があり、その下限は50μg/mLを示唆する報告や上限は150μg/mLとする報告もある。

〈躁病および躁うつ病の躁状態の治療〉

有効血中濃度は40~120μg/mLといわれているが、各種の報告があり、その下限は50μg/mLを示唆する報告や上限は150μg/mLとする報告もある。急性期治療を目的としているため、原則的に血中濃度モニタリングの実施は必須ではないが、本剤の用量増減時に臨床状態の変化があった場合や、予期した治療効果が得られない場合等には、必要に応じ血中濃度のモニタリングを行い、用量調整することが望ましい。

〈片頭痛発作の発症抑制〉

本剤の使用に際しては、有効血中濃度が明確になっていないため、原則的に血中濃度モニタリングの実施は必須ではないが、本剤の用量増減時に臨床状態の悪化があった場合等には、必要に応じ血中濃度のモニタリングを行い、用量調整することが望ましい。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈各種てんかんおよびてんかに伴う性格行動障害の治療〉

17.1.1 XXXXXXXXXXXX顆粒を用いた国内一般臨床試験

小児を含むてんかん患者を対象にXXXXXXXXXX顆粒を投与した一般臨床試験の結果は以下のとおりであった。全般改善度は、発作改善度、行動並びに精神症状改善度及びEEG（脳波）改善度を総合的に判断した。

- ・小児てんかん患者16例を対象に、XXXXXXXXXX顆粒0.75~3g（××××300~1200mg）⁽²³⁾を1日1回4~48週間経口投与した。全般改善度は、改善以上が15/16例（93.8%）であった。副作用は認められなかった⁽²⁴⁾。
- ・小児てんかん患者20例を対象に、XXXXXXXXXX顆粒0.75~2g（××××300~800mg）⁽²⁵⁾を1日1回4~34週間経口投与した。全般改善度は、改善以上が17/20例（85.0%）であった。副作用は認められなかった⁽²⁵⁾。
- ・てんかん患者21例を対象に、XXXXXXXXXX顆粒1~4g（××××400~1600mg）⁽²⁶⁾を1日1回4~36週間経口投与した。全般改善度は、改善以上が9/21例（42.8%）であった。副作用は5/21例（23.8%）に認められ、胃腸症状2件、軟便・下痢1件、脱毛1件、ALP上昇1件、蛋白尿1件であった⁽²⁶⁾。
- ・てんかん患者19例を対象に、XXXXXXXXXX顆粒1

~6g（××××400~2400mg）注）を1日1回2日間~13週間経口投与した。全般改善度は、改善以上が15/18例（83.3%）であった。副作用は2/18例（11.1%）に認められ、血中アンモニア値上昇1例、胃部不快感1例であった⁽²⁷⁾。

注）各種てんかんおよびてんかに伴う性格行動障害の治療に対して承認されている本剤の用法・用量は「通常、××××として400~1200mgを1日1回経口投与する。」である。

17.1.2 国内第Ⅲ相XXXXXXXXXX顆粒とXXXXXXXXXX錠の交叉比較試験

××××単剤治療により12週以上臨床発作が抑制されている6歳以上のてんかん患者49例に、××××の投与量を変更せずに、XXXXXXXXXX錠200mg2~6錠又はXXXXXXXXXX顆粒1~3g（××××400~1200mg）をクロスオーバー法により1日1回12週ずつ計24週間反復経口投与した。両薬剤の臨床発作、性格行動障害及び脳波所見（てんかん発射）の改善度は以下のとおりであった。副作用は5例（10.2%）に認められ、血中アンモニア値上昇（XXXXXXXXXX錠投与期に1件、XXXXXXXXXX顆粒投与期に5件）であった⁽¹³⁾。

XXXXXXXXXX顆粒とXXXXXXXXXX錠200mgの投与前（××××の単剤治療期）に対する有効性の比較

		XXXXXXXXXX顆粒		
臨床発作		不変	悪化	合計
XXXXXXXXXX錠 200mg	不変	43例	1例	44例
	悪化	0例	2例	2例
	合計	43例	3例	46例
McNemar検定		p=0.3173		
		XXXXXXXXXX顆粒		
性格行動障害		改善/不変	悪化	合計
XXXXXXXXXX錠 200mg	改善/不変	46例	0例	46例
	悪化	0例	0例	0例
	合計	46例	0例	46例
		XXXXXXXXXX顆粒		
脳波所見（てんかん発射）		改善/不変	悪化	合計
XXXXXXXXXX錠 200mg	改善/不変	40例	2例	42例
	悪化	2例	2例	4例
	合計	42例	4例	46例

17.2 製造販売後調査等

製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討する。

17.3 その他

投与量、症例数、対象の区別を記載する。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

作用機序の1つとして、脳内のGABA・グルタミン酸の代謝経路においてGABA合成に関与しているグルタミン酸脱炭酸酵素活性の低下抑制やGABA分解に関与しているGABAトランスアミナーゼ及びコハク酸セミアルデヒド脱水素酵素活性を阻害することにより、脳内GABA濃度を増加し、痙攣を抑制することが考えられている^{(28)~(32)}。抗躁作用及び片頭痛発作の発症抑制作用についてもGABA神経伝達促進作用が寄与している可能性が考えられている^{(33),(34)}。

18.2 急性痙攣モデルに対する作用

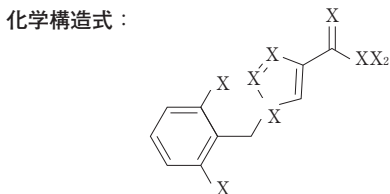
マウスの最大電撃痙攣、ペンテトラゾール痙攣、ピクロトキシン痙攣、ピククリン痙攣、ストリキニーネ痙攣、イソニアジド痙攣を抑制する^{(28),(35)}。

18.3 痙攣準備状態を備えたモデルに対する作用
ネコのキンドリング痙攣、マウスの聴原発作、ヒヒの光誘発痙攣に対し抑制作用を示す^{29)、30)、36)、37)}。

18.4 躁病の動物モデルに対する作用
躁病の動物モデルと考えられる、デキサンフェタミンとクロルジアゼポキシドとの併用投与により生じる自発運動亢進作用を有意に抑制する³⁸⁾ (マウス、ラット)。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：××× (×××)
化学名：1[2-(3-Chloro-4-methoxybenzoylamino)ethyl]benzenesulfonamide
分子式：C_{xx}H_{xx}ClNO・HCl
分子量：XXX.XX
性状：白色の結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、エタノール (99.5) 又は酢酸 (100) に溶けやすい。吸湿性である。



20. 取扱い上の注意

本剤は吸湿性が強いので、アルミピロー包装開封後は湿気を避けて保存し、服用直前までPTPシートから取り出さないこと。また、保存に際してPTPシートを破損しないよう注意すること。[14.1、14.2.1 参照]

21. 承認条件

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。

22. 包装

〈XXXXXXXXXX錠200mg〉
PTP：100錠 (10錠×10)、1000錠 (10錠×100)

〈XXXXXXXXXX錠400mg〉
PTP：100錠 (10錠×10)、1000錠 (10錠×100)

23. 主要文献

- 1) Bowden CL, et al. : JAMA. 1994 ; 271 : 918-24.
- 2) Pope HG Jr, et al. : Arch Gen Psychiatry. 1991 ; 48 : 62-8.
- 3) Meador KJ, et al. : Lancet Neurol. 2013 ; 12 : 244-52.
- 4) Christensen J, et al. : JAMA. 2013 ; 309 : 1696-703.
- 5) Delgado-Escueta AV, et al. : Neurology. 1992 ; 42 : 149-60.
- 6) Kaneko S, et al. : Epilepsia. 1988 ; 29 : 459-67.
- 7) 荒木敦他. : 第128回大阪小児科学会. 1996 ; 13 : 6.
- 8) Riva R, et al. : Clin Pharmacokinet. 1996 ; 31 : 470-93.
- 9) Papazian O, et al. : Ann Neurol. 1995 ; 38 : 687-91.
- 10) Armon C, et al. : Neurology. 1996 ; 47 : 626-35.
- 11) △△△社内資料：薬物動態 (単回投与試験)
- 12) △△△社内資料：薬物動態 (反復投与試験)
- 13) 三浦寿男他. : 小児科臨床. 2004 ; 57 : 1729-38.
- 14) Levy RH, et al. : Antiepileptic Drugs. 4th ed. New York : Raven Press ; 1995. p605-19.
- 15) Perucca E, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1984 ; 17 : 665-9.
- 16) 緒方宏泰他. : 臨床薬物動態学 - 薬物治療の適正化のために -. 東京 : 丸善株式会社 ; 2000. p125-8.
- 17) Zaccara G, et al. : Clin Pharmacokinet. 1988 ; 15 : 367-89.

- 18) Gómez Bellver MJ, et al. : J Clin Pharm Ther. 1993 ; 18 : 191-7.
- 19) Scheyer RD, et al. : Antiepileptic Drugs. 4th ed. New York : Raven Press ; 1995. p621-31.
- 20) Anari MR, et al. : J Chromatogr B Biomed Sci Appl. 2000 ; 742 : 217-27.
- 21) Jin C, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1993 ; 264 : 475-9.
- 22) 室秀輝他. : TDM研究. 1991 ; 8 : 35-44.
- 23) Gugler R, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1977 ; 12 : 125-32.
- 24) 有泉基水他. : 小児科臨床. 1990 ; 43 : 2977-87.
- 25) 小松幹夫他. : 小児科臨床. 1991 ; 44 : 417-29.
- 26) 山内俊雄他. : 臨床と研究. 1991 ; 68 : 1873-8.
- 27) 久郷敏明他. : 臨床と研究. 1991 ; 68 : 892-6.
- 28) Löscher W, et al. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 1977 ; 296 : 263-9.
- 29) Simler S, et al. : Biochem Pharmacol. 1973 ; 22 : 1701-8.
- 30) Anlezark G, et al. : Biochem Pharmacol. 1976 ; 25 : 413-7.
- 31) Godin Y, et al. : J Neurochem. 1969 ; 16 : 869-73.
- 32) Sawaya MC, et al. : Epilepsia. 1975 ; 16 : 649-55.
- 33) Emrich HM, et al. : Arch Psychiatr Nervenkr (1970). 1980 ; 229 : 1-16.
- 34) Cutrer FM, et al. : Br J Pharmacol. 1995 ; 116 : 3199-204.
- 35) Frey HH, et al. : Arzneimittelforschung. 1976 ; 26 : 299-301.
- 36) Leviel V, et al. : Epilepsia. 1977 ; 18 : 229-34.
- 37) Patry G, et al. : Can J Physiol Pharmacol. 1971 ; 49 : 568-72.
- 38) Cao BJ, et al. : Eur J Pharmacol. 1993 ; 237 : 177-81.

24. 文献請求先及びお問い合わせ先

株式会社ひでじま
東京都〇〇区〇〇〇9-99-99
フリーダイヤル 0120-XXXX-XXXX

25. 保険給付上の注意

本剤については、×××の目的で使用した場合には、保険給付の対象とはならない。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元
株式会社ひでじま
東京都〇〇区〇〇〇9-99-99

26.2 販売元
ヒデジマ株式会社
東京都〇〇区〇〇〇1-11-11