

抗てんかん剤

**イノベロン錠 100mg**  
**イノベロン錠 200mg** *Inovelon*<sup>®</sup>

〈ルフィナミド製剤〉

〔貯法〕 室温保存

〔使用期限〕 外箱に表示の使用期限内に使用すること。

〔注〕 注意－医師等の処方箋により使用すること

|      | 錠100mg           | 錠200mg           |
|------|------------------|------------------|
| 承認番号 | 22500AMX00887000 | 22500AMX00888000 |
| 薬価収載 | 2013年5月          | 2013年5月          |
| 販売開始 | 2013年5月          | 2013年5月          |
| 国際誕生 | 2007年1月          |                  |

**【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

**【組成・性状】**

**1. 組成**

錠100mg：本剤は、1錠中にルフィナミド100mgを含有する淡赤色の割線入りフィルムコーティング錠である。  
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：本剤は、1錠中にルフィナミド200mgを含有する淡赤色の割線入りフィルムコーティング錠である。  
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。

**2. 製剤の性状**

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

**【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         |          |
|-------|---------------------|-------------|---------------------|----------|
|       | 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 |

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- 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。〕
- 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。  
〔「相互作用」及び「薬物動態」の項参照〕

**\*\*\*【使用上の注意】**

**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**

- \*\* (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。「重大な副作用」の項参照〕

（裏面につづく）

- (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。「重要な基本的注意」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。「重要な基本的注意」、「薬物動態」の項参照〕

## 2. 重要な基本的注意

- (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。  
〔「薬物動態」の項参照〕
- (6)眠気、注意力・集中度・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う操作に従事させないように注意すること。

## 3. 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。

〔「薬物動態」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<br>プリミドン<br>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。                                      |

| 薬剤名等   | 臨床症状・措置方法                   | 機序・危険因子                     |
|--|-----------------------------|-----------------------------|
| CYP3A4（又はCYP3A）で代謝される薬剤<br>クロバザム<br>カルバマゼピン<br>エトスクシミド<br>トピラマート<br>ゾニサミド<br>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<br>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。                   |

## 4. 副作用

承認時までに国内第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。

### (1)重大な副作用<sup>※1)</sup>

**\*\*1) 薬剤性過敏症候群**（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。

注）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。

### (2)その他の副作用<sup>※1)</sup>

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 <sup>※1)</sup> |
|--------------------------|------------|-----------------------|----------------|---------------------|
| <b>過敏症<sup>※1)</sup></b> |            | 発疹                    |                |                     |
| <b>消化器</b>               | 食欲減退、嘔吐、便秘 | 悪心                    |                |                     |
| <b>精神神経系</b>             | 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              |
| <b>その他</b>               |            | 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。

## 5. 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ため、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。

〔「薬物動態」の項参照〕

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。

〔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<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。〕

## 7. 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。〕

## 8. 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。

## 9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を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。)

## 10. 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。

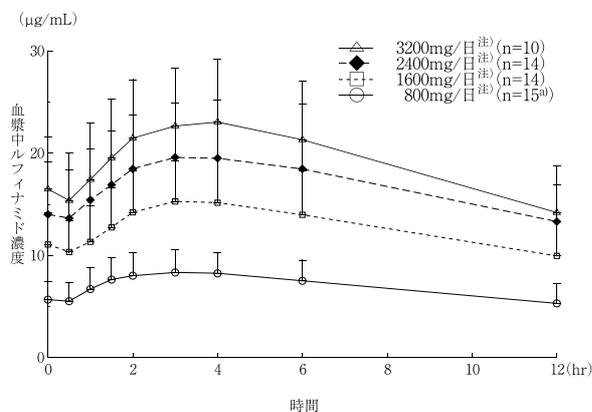
## 【薬物動態】

### 1. 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<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>における定常状態の平均血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである(被験者の体重の平均値±標準偏差は72.1±10.8kg)。

(1)



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 <sub>max</sub> (µg/mL) | t <sub>max</sub> <sup>b)</sup> (hr) | AUC <sub>0-12</sub> (µg·hr/mL) |
|---------------------|------------------|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|
| 800 <sup>(注)</sup>  | 14 <sup>a)</sup> | 8.93±1.89                | 3.00<br>(2.00, 6.04)                | 84.90±22.80                    |
| 1600 <sup>(注)</sup> | 14               | 15.58±4.32               | 3.00<br>(3.00, 6.00)                | 153.00±46.20                   |
| 2400 <sup>(注)</sup> | 14               | 20.41±5.75               | 3.50<br>(1.99, 6.01)                | 201.00±65.70                   |
| 3200 <sup>(注)</sup> | 10               | 23.18±6.06               | 4.00<br>(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)食事の影響(外国人データ)

健康成人に400mgを絶食下及び食後に単回経口投与<sup>(注)</sup>したとき、食後投与では絶食下と比べ血漿中ルフィナミドのC<sub>max</sub>及びAUCはそれぞれ56%及び34%上昇したが、t<sub>max</sub>及びt<sub>1/2</sub>は一定であった。

(2)

#### 2. 血清蛋白結合率

34% (in vitro、濃度0.62~4.83µmol/L)

(3)

#### 3. 代謝

ルフィナミドのヒト代謝に関与する主な酵素はカルボキシエステラーゼである。なお、主代謝物は薬理的に不活性である。ヒトではチトクロームP450による酸化的代謝又はグルタチオン抱合は認められなかった。

(4)(5)

#### 4. 排泄(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%が主代謝物として、2%が未変化体として尿中より回収された。投与後168時間までに投与量の85%の放射能が尿中から、14%が糞中から回収された。

(5)

#### 5. 高齢者(外国人データ)

健康高齢者(66~77歳)及び健康成人を対象としてルフィナミドの単回経口投与時(400mg<sup>(注)</sup>)と反復経口投与時(800mg/日<sup>(注)</sup>)の薬物動態を検討した結果、ルフィナミドのC<sub>max</sub>及びAUCに年齢に関連する有意な差は認められなかった。

(6)

#### 6. 腎機能障害患者(外国人データ)

腎機能障害患者(クレアチニンクリアランス30mL/分未満)にルフィナミド400mgを食後に単回経口投与<sup>(注)</sup>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。ルフィナミド400mgの食後単回経口投与<sup>(注)</sup>3時間後に透析を受けた腎機能障害患者のC<sub>max</sub>及びAUCはそれぞれ16%及び29%低下した。

(7)

## 7. 薬物相互作用

### (1) 臨床試験 (外国人データ)

#### 1) 抗てんかん薬

##### 他の抗てんかん薬に対するルフィナミドの影響

母集団薬物動態解析の結果より、ルフィナミド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。(8)

##### ルフィナミドに対する他の抗てんかん薬の影響

母集団薬物動態解析の結果より、カルバマゼピン、フェニトイン、プリミドン及びフェノバルビタールは、ルフィナミドの血漿中濃度を低下させることが示された。一方、バルプロ酸は、ルフィナミドの血漿中濃度を上昇させ、特に30kg未満の患者において、85%まで上昇させる可能性がある。なお、ラモトリギン、トピラマート及びベンゾジアゼピン系の薬剤の影響は認められなかった。(9)

#### 併用抗てんかん薬の相互作用の一覧<sup>a)</sup>

| 併用抗てんかん薬                     | ルフィナミドの血漿中濃度に対する併用抗てんかん薬の影響                |
|------------------------------|--|
| カルバマゼピン                      | 22~30%減少 <sup>b)</sup><br>(カルバマゼピンの用量に依存)  |
| フェノバルビタール<br>フェニトイン<br>プリミドン | 26~50%減少 <sup>b)</sup>                     |
| バルプロ酸                        | 14~85%増加 <sup>b)</sup><br>(バルプロ酸の血漿中濃度に依存) |

- a) 母集団薬物動態モデルからの予測値  
b) 影響の程度は各併用抗てんかん薬の影響に加え、体表面積及び性別に依存する(体表面積の減少及び男性より女性において影響度合いは大きくなる)。

#### 2) トリアゾラム

健康成人21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、最終投与時にトリアゾラム0.25mgを食後併用投与したとき、単独投与時と比較してトリアゾラムのC<sub>max</sub>及びAUCはそれぞれ24%及び36%低下した。(10)

#### 3) オランザピン

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<sub>max</sub>及びAUCに影響は認められなかった。(10)

#### 4) 経口避妊薬 (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)

健康成人女性24例に経口避妊薬(1日1回)及びルフィナミド1600mg/日<sup>注)</sup>を1日2回に分けて14日間食後に反復経口投与したとき、ルフィナミド併用時のエチニルエストラジオールのC<sub>max</sub>及びAUCは、ルフィナミド非併用時と比較してそれぞれ31%及び22%低下した。一方、ノルエチステロンのC<sub>max</sub>及びAUCは、それぞれ18%及び14%低下した。(10)

### (2) In vitro 試験

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。(11)

## 8. QT 間隔に対する影響 (外国人データ)

健康成人117例にルフィナミド2400、3200、4800及び7200mg/日又はプラセボを1日2回に分けて食後に3日ずつ漸増反復経口投与<sup>注)</sup>し、さらにプラセボ群では1日間の休薬後にモキシフロキサシン400mgを食後に単回投与した時のQTcF間隔を測定した。QTcF間隔は2400~7200mg/日投与で、プラセボと比較し最大16.1~20.2msec短縮した。(12)

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<br>[90%信頼区間](msec) |
|----------------------------------|-----------|--------------------------------|
| ルフィナミド<br>2400mg/日 <sup>注)</sup> | 4         | -16.7<br>[-20.3, -13.1]        |
| ルフィナミド<br>3200mg/日 <sup>注)</sup> | 8         | -16.1<br>[-19.5, -12.7]        |
| ルフィナミド<br>4800mg/日 <sup>注)</sup> | 4         | -20.2<br>[-24.2, -16.2]        |
| ルフィナミド<br>7200mg/日 <sup>注)</sup> | 4         | -20.2<br>[-24.3, -16.1]        |
| モキシフロキサシン<br>400mg/日             | 3         | 18.7<br>[14.9, 22.5]           |

注) 国内での承認用法・用量と異なる。「用法・用量」の項参照)

## 【臨床成績】

### 1. 第Ⅲ相試験 (二重盲検比較試験)

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週間食後に経口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。(13)

| 強直・脱力発作頻度変化率 <sup>a)</sup>     | ルフィナミド群<br>(28例 <sup>b)</sup> ) | プラセボ群<br>(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 <sup>c)</sup><br>[90%信頼区間] | -26.65%<br>[-40.30%、-11.80%]    |                |
| 優越性検定 <sup>d)</sup>            | 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. 長期投与試験

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ヵ月)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)。(14)

| 強直・脱力発作頻度変化率 <sup>a)</sup> | 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。

(裏面につづく)

## 【薬効薬理】

### 1. 抗痙攣作用

#### (1)電撃痙攣モデル

マウス及びラットの最大電撃痙攣を抑制した。その抑制作用は強く、ED<sub>50</sub>値は以下(2)モデルよりも低い値を示した。(15)

#### (2)薬物誘発痙攣モデル

マウスにおけるベンチレンテトラゾール誘発痙攣を抑制したが、ラットでは抑制しなかった。マウスにおけるピクロトキシン誘発痙攣、ストリキニーネ誘発痙攣を高用量で部分的に抑制した。(16)

#### (3)キンドリングモデル

ネコにおける痙攣発現を抑制した。(17)

### 2. 作用機序

ルフィナミドの作用機序は確定していないが、*in vitro* 試験結果から、電位依存性ナトリウムチャネルの関与が示唆されている。ルフィナミドはラット大脳皮質神経細胞の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た。また、マウスの脊髄神経細胞におけるナトリウム依存性活動電位の持続性高頻度発火を抑制した。(18)

## 【有効成分に関する理化学的知見】

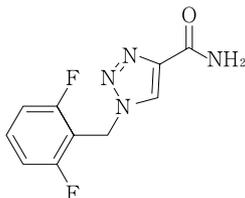
一般名：ルフィナミド (Rufinamide)

化学名：1-(2,6-Difluorobenzyl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxamide

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

構造式：



### 物理化学的性状：

ルフィナミドは白色の結晶性の粉末である。本品は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。

融点：約238℃

分配係数：log P=0.65 (1-オクタノール/水)

## 【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。

## 【包装】

イノベロン錠100mg ……………100錠 (PTP10T×10)  
イノベロン錠200mg ……………100錠 (PTP10T×10)

## 【主要文献】

### 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) INO-0001
- ② 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
- ③ 社内資料：ルフィナミドの *in vitro* ヒト血清蛋白結合率 INO-0003

- ④ 社内資料：ルフィナミドの *in vitro* 代謝 INO-0004
- ⑤ 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) INO-0005
- ⑥ 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
- ⑦ 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
- ⑧ 社内資料：併用抗てんかん薬の母集団薬物動態解析 INO-0008
- ⑨ 社内資料：ルフィナミドの母集団薬物動態解析 INO-0009
- ⑩ Perucca, E. et al. : *Epilepsia*, **49**(7), 1123 (2008) INO-0010
- ⑪ Williams, E. T. et al. : *Drug Metab. Lett.*, **5**(4), 280 (2011) INO-0011
- ⑫ 社内資料：外国人健康成人におけるQTc/QTc評価試験 (外国試験) INO-0012
- ⑬ 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
- ⑭ 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
- ⑮ 社内資料：最大電撃痙攣に対する作用 (ラット、マウス) INO-0015
- ⑯ 社内資料：薬物誘発痙攣に対する作用 (マウス) INO-0016
- ⑰ 社内資料：キンドリングに対する作用 (ネコ) INO-0017
- ⑱ 社内資料：イオンチャネルに対する作用 INO-0018

## 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

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

製造販売元



エーザイ株式会社  
東京都文京区小石川4-6-10

A0490700061-04

