医薬品リスク管理計画
(RMP)

本資材は医薬品リスク管理計画に基づき作成された資材です

日本標準商品分類番号 871139

市販直後調査
2026年11月～2027年5月

適正使用ガイド

エキスコプリを
安全にお使いいただくために

薬価基準収載

抗てんかん剤

劇薬、習慣性医薬品[注1)]、処方箋医薬品[注2)]

エキスコプリ®錠 12.5mg 50mg 100mg 200mg

XCOPRI® セノバメート錠

新発売

注1）注意ー習慣性あり
注2）注意ー医師等の処方箋により使用すること

1. 警告
重篤な肝機能障害があらわれることがあり、急性肝不全が認められ肝移植に至った例も報告されているので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。本剤投与中に重篤な肝機能障害がみられた場合には、本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。[8.2、11.1.2参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 血液透析を受けている末期腎機能障害のある患者 [9.2.1参照]
2.3 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者 [9.3.1参照]
2.4 先天性QT短縮症候群の患者 [17.3.1参照]

小野薬品工業株式会社

CONTENTS

■CONTENTS …… 3

■エキスコプリによる治療の流れ …… 4

■エキスコプリ投与前の注意 …… 5
投与患者の選択 …… 5

■エキスコプリの投与 …… 6
1)効能又は効果 …… 6
2)用法及び用量 …… 6
3)本剤投与中の注意 …… 7
4)併用抗てんかん薬に及ぼす影響 …… 7

■注意すべき副作用とその対策 …… 9
薬剤性過敏症症候群 …… 9
神経系障害 …… 10
神経系障害　①傾眠、疲労 …… 10
神経系障害　②めまい …… 11
神経系障害　③認知機能障害 …… 12
神経系障害　④視覚変化 …… 13
神経系障害の発現時期別副作用発現頻度と予防・対策 …… 14
肝機能障害 …… 16

■エキスコプリの臨床試験 …… 18
国際共同第Ⅲ相試験(YKP3089C035試験)(検証試験) …… 18
試験概要 …… 18
有効性(主要評価項目) …… 20
安全性 …… 21

■Q&A …… 24

■参考文献 …… 29

エキスコプリによる治療の流れ

投与前

投与患者の選択

- 警告
- 禁忌
- 注意を要する患者

投与中

エキスコプリの投与

- 効能又は効果
- 用法及び用量
- 投与スケジュール

投与中の注意

- 重要な基本的注意
- 相互作用

副作用のモニタリングとその対策

- 注意すべき副作用とその対策
  薬剤性過敏症症候群
  神経系障害
  ①傾眠、疲労
  ②めまい
  ③認知機能障害
  ④視覚変化
  肝機能障害

エキスコプリ投与前の注意

投与患者の選択

1. 警告

1. 警告
重篤な肝機能障害があらわれることがあり、急性肝不全が認められ肝移植に至った例も報告されているので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。本剤投与中に重篤な肝機能障害がみられた場合には、本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。[8.2、11.1.2参照]

重篤な肝機能障害があらわれることがあり、海外臨床試験及び海外市販後において、重篤な肝機能障害の基準のいずれかに合致する症例が16例報告され、市販後から報告された1例は肝移植をともなう急性肝不全であった。

➡ P16 注意すべき副作用とその対策　肝機能障害 をご参照ください。

2. 禁忌

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 血液透析を受けている末期腎機能障害のある患者[9.2.1参照]
2.3 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者[9.3.1参照]
2.4 先天性QT短縮症候群の患者[17.3.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者	**9.2.1 血液透析を受けている末期腎機能障害のある患者**	投与しないこと。使用経験がなく、本剤の安全性に影響するおそれがある。[2.2参照]
	9.2.2 腎機能障害のある患者	[7.5、16.6.2参照]
9.3 肝機能障害患者	**9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者**	投与しないこと。本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。[2.3、16.6.1参照]
	9.3.2 軽度又は中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類A又はB）のある患者	[7.4、16.6.1参照]
9.4 生殖能を有する者		妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後14日間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5、10.2、16.7.3参照]
9.5 妊婦		妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。（一部抜粋）[9.4参照] ➡ P26 Q3「本剤の生殖発生毒性について教えてください」をご参照ください。
9.6 授乳婦		授乳を避けさせること。（一部抜粋） ➡ P26 Q3「本剤の生殖発生毒性について教えてください」をご参照ください。
9.7 小児等		小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
9.8 高齢者		患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。[16.6.3参照]

エキスコプリの投与

1）効能又は効果

4. 効能又は効果

てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）

2）用法及び用量

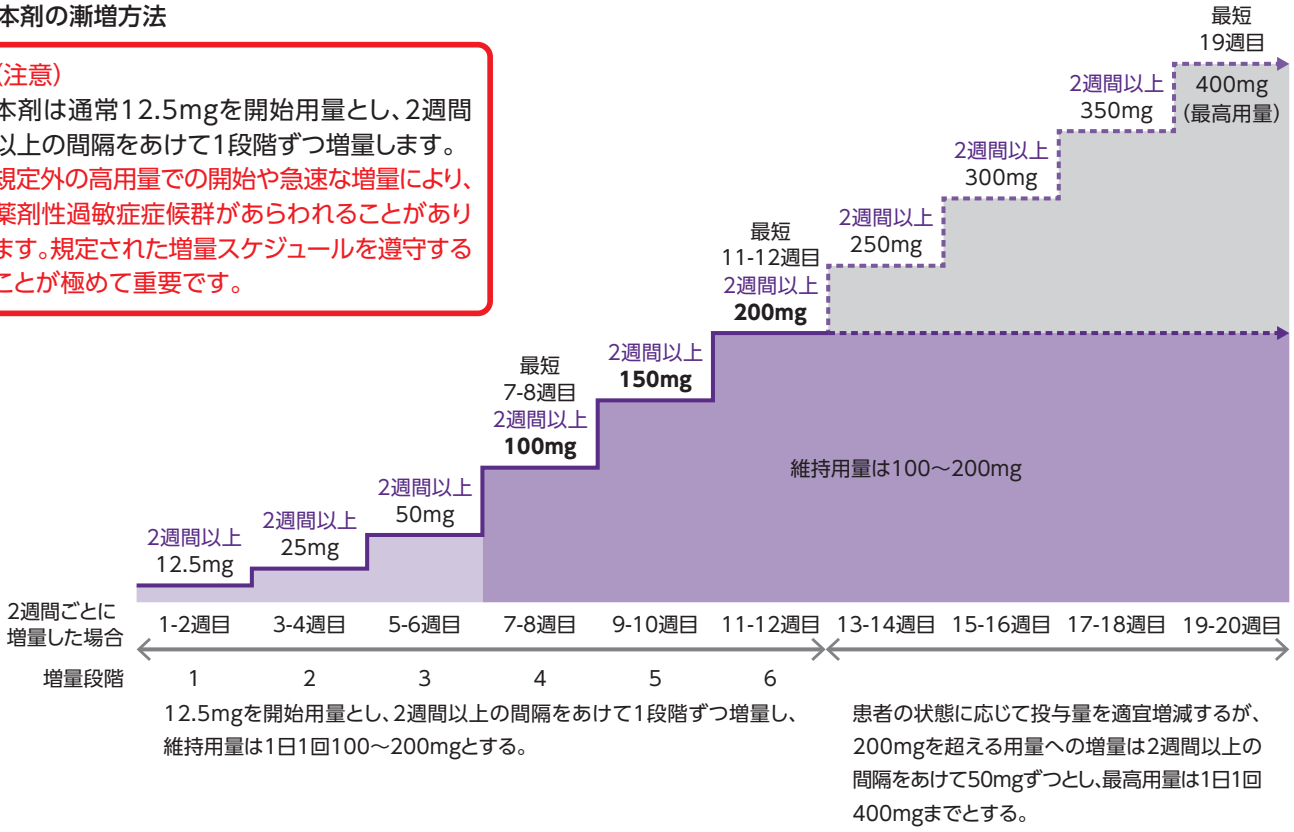
6. 用法及び用量

通常、成人にはセノバメートとして、12.5mgを開始用量とし、1日1回経口投与する。以後は、以下に示す用量を2週間以上の間隔をあけて1段階ずつ増量し、維持用量は1日1回100～200mgとする。なお、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、200mgを超える用量への増量は2週間以上の間隔をあけて50mgずつとし、最高用量は1日1回400mgまでとする。
（本剤200mgまでの投与量増量表）

段階	1	2	3	4	5	6
用量	12.5mg	25mg	50mg	100mg	150mg	200mg

● 本剤の漸増方法

（注意）
本剤は通常12.5mgを開始用量とし、2週間以上の間隔をあけて1段階ずつ増量します。
規定外の高用量での開始や急速な増量により、薬剤性過敏症症候群があらわれることがあります。規定された増量スケジュールを遵守することが極めて重要です。



12.5mgを開始用量とし、2週間以上の間隔をあけて1段階ずつ増量し、維持用量は1日1回100～200mgとする。

患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、200mgを超える用量への増量は2週間以上の間隔をあけて50mgずつとし、最高用量は1日1回400mgまでとする。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤を短い間隔で増量した場合、薬剤性過敏症症候群が発現するおそれがあるため、増量間隔を遵守すること。[8.3、8.4、11.1.1参照]
7.2 漸増期間中は、肝機能障害、浮動性めまい、傾眠等の症状に注意しながら増量すること。
7.3 本剤投与中は、肝機能障害、浮動性めまい、傾眠等があらわれるおそれがあること、投与量の増加に伴い、副作用発現頻度が高くなる傾向が認められていることから、本剤の投与量は患者の状態を観察し慎重に調節すること。
7.4 軽度又は中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類A又はB）では、本剤の血漿中濃度が上昇し、肝機能障害、浮動性めまい、傾眠等の副作用が増強するおそれがあるため、本剤の最大用量は1日1回200mgとすること。[9.3.2、16.6.1参照]
7.5 腎機能障害では、本剤の血漿中濃度が上昇し、肝機能障害、浮動性めまい、傾眠等の副作用が増強するおそれがあるため、本剤の最大用量は1日1回300mgとすること。[9.2.2、16.6.2参照]

3）本剤投与中の注意

8. 重要な基本的注意

8.1 傾眠、浮動性めまい等が認められ、転倒等を伴う可能性があるので、あらかじめ患者及びその家族に十分に説明し、これらの症状が認められた場合には医師の診察を受けるよう、指導すること。

8.2 副作用として肝機能障害が発生する場合があることをあらかじめ患者に説明するとともに、食欲不振、悪心・嘔吐、全身倦怠感、腹痛、下痢、発熱、尿濃染、眼球結膜黄染等があらわれた場合には、本剤の服用を中止し、直ちに受診するよう指導し、適切な処置を講ずること。[1.、11.1.2参照]

8.3 薬剤性過敏症症候群があらわれることがあるので、発疹、発熱、リンパ節腫脹等の過敏症発現時には、本剤の投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。[7.1、8.4、11.1.1参照]

8.4 発疹、発熱、リンパ節腫脹等があらわれた場合には、本剤の服用を中止し、直ちに受診するよう、患者に指導すること。[7.1、8.3、11.1.1参照]

8.5 錯乱、焦燥等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることもあるので、本剤投与中は患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。[15.1.1参照]

8.6 患者及びその家族等に錯乱、自殺企図等の精神症状発現の可能性について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。[15.1.1参照]

8.7 傾眠、めまい、複視、霧視、平衡障害や歩行障害等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。

8.8 連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、少なくとも2週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。

4）併用抗てんかん薬に及ぼす影響

抗てんかん薬の母集団薬物動態（PPK）モデルを構築して本剤100～400mgの用量と併用投与したときの抗てんかん薬の血漿中濃度を予測し、抗てんかん薬の血漿中濃度のベースライン値と比較した結果は以下の通りでした。

本剤と併用投与したときの抗てんかん薬の血漿中濃度のベースラインからの変化率（予測値）

	本剤100mg	本剤200mg	本剤400mg
カルバマゼピン	−11% (−16%, −7.9%)	−21% (−27%, −15%)	−34% (−43%, −25%)
ラモトリギン	−21% (−28%, −16%)	−35% (−43%, −27%)	−52% (−60%, −43%)
レベチラセタム	−3.6% (−13%, −1.0%)	−7.1% (−24%, −2.1%)	−13% (−39%, −4.1%)
オクスカルバゼピン[a]	9.5% (−0.5%, 20%)	9.5% (−0.5%, 20%)	9.5% (−0.5%, 20%)
フェニトイン	10% (7.1%, 14%)	23% (15%, 33%)	60% (36%, 99%)
バルプロ酸	−5.2% (−9.2%, −1.8%)	−10% (−17%, −3.6%)	−19% (−31%, −7.0%)

ベースラインからの変化率の平均値（95%信頼区間）

a：2026年8月現在、日本では使用されていない。

PPK解析では抗てんかん薬の血漿中濃度の上昇及び低下をターンオーバーモデルを用いて表現し、また抗てんかん薬の体内からの消失に本剤の用量に応じた作用を組み込んだモデルが構築された。フェノバルビタール、ラコサミド、クロバザム、ペランパネル又はトピラマートの血漿中濃度に及ぼす影響について、利用可能なデータが限定的であり、本剤併用の影響を充分に評価できなかった。

10. 相互作用

本剤はCYP2B6及びCYP3Aを誘導し、CYP2C19を阻害する。

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
カルバマゼピン [16.7.1参照]	カルバマゼピンの血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。	本剤がCYP3Aを誘導することにより、カルバマゼピンの血中濃度が低下するおそれがある。
フェニトイン [16.7.1参照]	フェニトインの血中濃度が上昇し、副作用の発現が増強されるおそれがある。また、本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。	本剤がCYP2C19を阻害することにより、フェニトインの血中濃度が上昇するおそれがある。フェニトインがUGT及びCYPを誘導することにより、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。
フェノバルビタール [16.7.1参照]	フェノバルビタールの血中濃度が上昇し、副作用の発現が増強されるおそれがある。	本剤がCYP2C19を阻害することにより、フェノバルビタールの血中濃度が上昇するおそれがある。
クロバザム [16.7.1参照]	クロバザムの活性代謝物であるN-脱メチルクロバザムの血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤がCYP3Aを誘導し、CYP2C19を阻害することにより、活性代謝物の血中濃度が上昇するおそれがある。
ラモトリギン [16.7.1参照]	ラモトリギンの血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。	機序は不明である。
CYP2B6の基質となる薬剤 エファビレンツ等 [16.7.2参照]	CYP2B6の基質となる薬剤と併用する場合は、これらの薬剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。	本剤がCYP2B6を誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。
CYP3Aの基質となる薬剤 ミダゾラム、トリアゾラム等 [16.7.2参照]	CYP3Aの基質となる薬剤と併用する場合は、これらの薬剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。	本剤がCYP3Aを誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。
CYP2C19の基質となる薬剤 オメプラゾール、ジアゼパム、ランソプラゾール等 [16.7.2参照]	CYP2C19の基質となる薬剤と併用する場合は、これらの薬剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現が増強されるおそれがある。	本剤がCYP2C19を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
経口避妊薬 [9.4、16.7.3参照]	エチニルエストラジオールの血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。	本剤がCYP3Aを誘導することにより、エチニルエストラジオールの血中濃度が低下するおそれがある。
QT短縮作用のある薬剤 イサブコナゾニウム硫酸塩、ペフィシチニブ臭化水素酸塩、ルフィナミド	本剤との併用によりQT短縮が増強するおそれがある。	併用によりQT短縮作用が増強するおそれがある。
アルコール（飲酒） [16.7.4参照]	精神運動機能の低下が増強することがある。	本剤及びアルコールは中枢神経抑制作用を有するため、相互に作用を増強する可能性がある。

薬剤性過敏症症候群

薬剤性過敏症症候群の定義（PT） 好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応

ポイント

- 初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあります。
- 高い開始用量及び急速な漸増法を用いた海外臨床試験において3例認められました。また、海外市販後において本剤との関連性が否定できない重篤な薬剤性過敏症症候群が10例報告されています。
- 低い開始用量及び緩徐な漸増法を用いた海外第Ⅲ相安全性及び薬物動態非盲検試験（C021試験）並びに国際共同第Ⅲ相試験（C035試験）において薬剤性過敏症症候群は認められませんでした。

➡ P18 C035試験概要（投与方法）をご参照ください。

1. 予防・対策

- **本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者さんには投与しないでください。**
- **本剤は通常12.5mgを開始用量とし、2週間以上の間隔をあけて1段階ずつ増量します。規定外の高用量での開始や急速な増量により、薬剤性過敏症症候群があらわれることがあります。規定された増量スケジュールを遵守することが極めて重要です。**
- 観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行ってください。なお、連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、少なくとも2週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行ってください。
- 早期に認められる症状として、医薬品服用後の紅斑に加え、発熱（38℃以上）、咽頭痛、全身倦怠感、食欲不振などの感冒様症状やリンパ節腫脹がみられることがあります。これらのうちいずれかの症状が出現し、その持続や急激な悪化を認めた場合には、速やかに入院設備を有する皮膚科専門医療機関へ紹介してください[1)]。
- 好発時期は、原因医薬品の服用開始後2～6週間以内であることが多いですが、数年間の服用後に発症することもありますので留意してください[1)]。
- 一般的に、肝機能障害又は腎機能障害を有する患者さんでは、当該副作用が発現した場合に症状が遷延化・重症化しやすいため、特に慎重に観察してください[1)]。

神経系障害　①傾眠、疲労

傾眠、疲労の定義（PT） 無力症、疲労、過眠症、嗜眠、倦怠感、鎮静、傾眠

ポイント

- C035試験（二重盲検期）において「傾眠、疲労」に関連した副作用（傾眠、疲労、嗜眠、無力症及び過眠症）が認められ、100mg群22.7%（29/128例）、200mg群34.6%（45/130例）、400mg群52.3%（67/128例）で、400mg群の傾眠0.8%（1/128例）は重度でした。 ➡ P18 C035試験概要（投与方法）をご参照ください。
- 「傾眠、疲労」に関連した副作用は、用量に依存して副作用発現頻度も高まる傾向が認められていることから（二重盲検期）、臨床成績の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、漸増期間中は患者の状態を観察し、症状の発現に注意しながら増量してください。
- 傾眠等が認められ、転倒等を伴う可能性があるので、あらかじめ患者及びその家族に十分に説明し、これらの症状が認められた場合には医師の診察を受けるよう、指導してください。

発現頻度（副作用）（C035試験）

全体集団における「傾眠、疲労」に関連した副作用は、二重盲検期では100mg群、200mg群、400mg群でそれぞれ、傾眠21.1%、26.9%、45.3%、疲労0.8%、3.8%、4.7%、嗜眠0.8%、1.5%、3.9%、無力症0.8%、2.3%、2.3%、過眠症0.8%、1.5%、0.8%でした。
非盲検継続期ではプラセボ/本剤投与群、100mg群、200mg群、400mg群でそれぞれ、傾眠40.5%、24.8%、25.0%、10.5%、疲労5.4%、5.7%、3.7%、4.7%、嗜眠2.7%、3.8%、0.9%、0%、無力症0%、1.0%、3.7%、1.2%、プラセボ/本剤投与群で過眠症3.6%でした。

		二重盲検期			非盲検継続期			
		100mg (n=128)	200mg (n=130)	400mg (n=128)	プラセボ/本剤投与群 (n=111)	100mg (n=105)	200mg (n=108)	400mg (n=86)
傾眠、疲労	全体	29(22.7)	45(34.6)	67(52.3)	56(50.5)	33(31.4)	33(30.6)	14(16.3)
無力症	全体	1(0.8)	3(2.3)	3(2.3)	0	1(1.0)	4(3.7)	1(1.2)
	軽度	1(0.8)	3(2.3)	1(0.8)	0	1(1.0)	3(2.8)	1(1.2)
	中等度	0	0	2(1.6)	0	0	1(0.9)	0
	重度	0	0	0	0	0	0	0
疲労	全体	1(0.8)	5(3.8)	6(4.7)	6(5.4)	6(5.7)	4(3.7)	4(4.7)
	軽度	0	3(2.3)	5(3.9)	3(2.7)	4(3.8)	2(1.9)	3(3.5)
	中等度	1(0.8)	2(1.5)	1(0.8)	3(2.7)	2(1.9)	2(1.9)	1(1.2)
	重度	0	0	0	0	0	0	0
過眠症	全体	1(0.8)	2(1.5)	1(0.8)	4(3.6)	0	0	0
	軽度	1(0.8)	2(1.5)	1(0.8)	4(3.6)	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0	0
嗜眠	全体	1(0.8)	2(1.5)	5(3.9)	3(2.7)	4(3.8)	1(0.9)	0
	軽度	1(0.8)	0	4(3.1)	2(1.8)	3(2.9)	0	0
	中等度	0	2(1.5)	1(0.8)	1(0.9)	1(1.0)	1(0.9)	0
	重度	0	0	0	0	0	0	0
傾眠	全体	27(21.1)	35(26.9)	58(45.3)	45(40.5)	26(24.8)	27(25.0)	9(10.5)
	軽度	23(18.0)	27(20.8)	41(32.0)	25(22.5)	18(17.1)	11(10.2)	5(5.8)
	中等度	4(3.1)	8(6.2)	16(12.5)	18(16.2)	8(7.6)	16(14.8)	4(4.7)
	重度	0	0	1(0.8)	2(1.8)	0	0	0

プラセボ/本剤投与群：二重盲検期プラセボ群からの移行群　　n(%)　MedDRA ver. 27.1J

神経系障害　②めまい

めまいの定義(PT)　運動失調、平衡障害、協調運動異常、浮動性めまい、歩行障害、手眼協調運動障害、眼振、回転性めまい

ポイント

- C035試験(二重盲検期)において「めまい」に関連した副作用(浮動性めまい、運動失調、歩行障害、回転性めまい、眼振及び平衡障害)が認められ、100mg群21.1%(27/128例)、200mg群38.5%(50/130例)、400mg群71.1%(91/128例)で、400mg群の浮動性めまい0.8%(1/128例)は重度でした。　➡ P18 C035試験概要(投与方法)をご参照ください。
- 「めまい」に関連した副作用は、用量に依存して副作用発現頻度も高まる傾向が認められていることから、臨床成績の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、漸増期間中は患者の状態を観察し、症状の発現に注意しながら増量してください。
- めまい等が認められ、転倒等を伴う可能性があるので、あらかじめ患者及びその家族に十分に説明し、これらの症状が認められた場合には医師の診察を受けるよう、指導してください。

発現頻度(副作用)(C035試験)

全体集団における「めまい」に関連した副作用は、二重盲検期では100mg群、200mg群、400mg群でそれぞれ、浮動性めまい19.5%、36.9%、64.8%、運動失調1.6%、3.1%、10.2%、歩行障害0.8%、1.5%、3.1%、回転性めまい0%、1.5%、3.1%、眼振0.8%、0%、2.3%、400mg群で平衡障害1.6%でした。
非盲検継続期では、プラセボ/本剤投与群、100mg群、200mg群、400mg群でそれぞれ、浮動性めまい61.3%、61.0%、49.1%、29.1%、運動失調7.2%、5.7%、7.4%、3.5%、歩行障害8.1%、3.8%、7.4%、3.5%、眼振4.5%、3.8%、3.7%、3.5%、回転性めまい2.7%、3.8%、3.7%、0%、100mg群で平衡障害1.0%でした。

		二重盲検期			非盲検継続期			
		100mg (n=128)	200mg (n=130)	400mg (n=128)	プラセボ/本剤投与群 (n=111)	100mg (n=105)	200mg (n=108)	400mg (n=86)
めまい	全体	27(21.1)	50(38.5)	91(71.1)	73(65.8)	70(66.7)	61(56.5)	30(34.9)
運動失調	全体	2(1.6)	4(3.1)	13(10.2)	8(7.2)	6(5.7)	8(7.4)	3(3.5)
	軽度	1(0.8)	1(0.8)	7(5.5)	3(2.7)	2(1.9)	4(3.7)	0
	中等度	1(0.8)	3(2.3)	6(4.7)	5(4.5)	4(3.8)	4(3.7)	3(3.5)
	重度	0	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	全体	25(19.5)	48(36.9)	83(64.8)	68(61.3)	64(61.0)	53(49.1)	25(29.1)
	軽度	19(14.8)	33(25.4)	39(30.5)	32(28.8)	31(29.5)	21(19.4)	15(17.4)
	中等度	6(4.7)	15(11.5)	43(33.6)	35(31.5)	32(30.5)	31(28.7)	10(11.6)
	重度	0	0	1(0.8)	1(0.9)	1(1.0)	1(0.9)	0
歩行障害	全体	1(0.8)	2(1.5)	4(3.1)	9(8.1)	4(3.8)	8(7.4)	3(3.5)
	軽度	0	1(0.8)	4(3.1)	7(6.3)	3(2.9)	4(3.7)	2(2.3)
	中等度	1(0.8)	1(0.8)	0	2(1.8)	1(1.0)	4(3.7)	1(1.2)
	重度	0	0	0	0	0	0	0
眼振	全体	1(0.8)	0	3(2.3)	5(4.5)	4(3.8)	4(3.7)	3(3.5)
	軽度	1(0.8)	0	2(1.6)	4(3.6)	3(2.9)	2(1.9)	1(1.2)
	中等度	0	0	1(0.8)	1(0.9)	1(1.0)	2(1.9)	2(2.3)
	重度	0	0	0	0	0	0	0
回転性めまい	全体	0	2(1.5)	4(3.1)	3(2.7)	4(3.8)	4(3.7)	0
	軽度	0	1(0.8)	2(1.6)	1(0.9)	2(1.9)	2(1.9)	0
	中等度	0	1(0.8)	2(1.6)	2(1.8)	2(1.9)	2(1.9)	0
	重度	0	0	0	0	0	0	0
平衡障害	全体	0	0	2(1.6)	0	1(1.0)	0	0
	軽度	0	0	2(1.6)	0	1(1.0)	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0	0

プラセボ/本剤投与群:二重盲検期プラセボ群からの移行群　　n(%)　MedDRA ver. 27.1J

神経系障害　③認知機能障害

認知機能障害の定義（PT）　健忘、失語症、精神緩慢、錯乱状態、失見当識、注意力障害、記憶障害、精神運動制止、会話障害

ポイント

- C035試験（二重盲検期）において「認知機能障害」に関連した副作用（記憶障害、精神緩慢、失語症、錯乱状態及び会話障害）が認められ、100mg群3.1%（4/128例）、200mg群1.5%（2/130例）、400mg群2.3%（3/128例）で、いずれも軽度でした。
➡ P18 C035試験概要（投与方法）をご参照ください。
- 観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止又は適宜減量を行うなど適切な処置を行ってください。

発現頻度（副作用）（C035試験）

全体集団における「認知機能障害」に関連した副作用は、二重盲検期では100mg群、200mg群、400mg群でそれぞれ、記憶障害1.6%、1.5%、0.8%、精神緩慢0%、0.8%、0.8%、100mg群で失語症及び錯乱状態各0.8%、400mg群で会話障害0.8%でした。
非盲検継続期ではプラセボ/本剤投与群、100mg群、200mg群、400mg群でそれぞれ、会話障害1.8%、1.0%、0.9%、1.2%、200mg群で失語症、注意力障害及び記憶障害が各0.9%でした。

		二重盲検期			非盲検継続期			
		100mg (n=128)	200mg (n=130)	400mg (n=128)	プラセボ/本剤投与群 (n=111)	100mg (n=105)	200mg (n=108)	400mg (n=86)
認知機能障害	全体	4(3.1)	2(1.5)	3(2.3)	2(1.8)	1(1.0)	3(2.8)	1(1.2)
失語症	全体	1(0.8)	0	0	0	0	1(0.9)	0
	軽度	1(0.8)	0	0	0	0	1(0.9)	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0	0
錯乱状態	全体	1(0.8)	0	0	0	0	0	0
	軽度	1(0.8)	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0	0
注意力障害	全体	0	0	0	0	0	1(0.9)	0
	軽度	0	0	0	0	0	1(0.9)	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0	0
記憶障害	全体	2(1.6)	2(1.5)	1(0.8)	0	0	1(0.9)	0
	軽度	2(1.6)	2(1.5)	1(0.8)	0	0	1(0.9)	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0	0
会話障害	全体	0	0	1(0.8)	2(1.8)	1(1.0)	1(0.9)	1(1.2)
	軽度	0	0	1(0.8)	1(0.9)	1(1.0)	1(0.9)	1(1.2)
	中等度	0	0	0	1(0.9)	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0	0
精神緩慢	全体	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0
	軽度	0	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0	0

プラセボ/本剤投与群：二重盲検期プラセボ群からの移行群　　n(%)　MedDRA ver. 27.1J

神経系障害　④視覚変化

視覚変化の定義（PT）　複視、霧視、視力障害

ポイント

◆ C035試験（二重盲検期）において「視覚変化」に関連した副作用（複視、霧視及び視力障害等）が認められ、100mg群3.1%（4/128例）、200mg群4.6%（6/130例）、400mg群17.2%（22/128例）で、いずれも軽度又は中等度でした。

➡ P18 C035試験概要（投与方法）をご参照ください。

◆ 観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止又は適宜減量を行うなど適切な処置を行ってください。

発現頻度（副作用）（C035試験）

全体集団における「視覚変化」に関連した副作用は、二重盲検期では100mg群、200mg群、400mg群でそれぞれ、複視2.3%、3.1%、13.3%、霧視0.8%、1.5%、3.1%、400mg群で視力障害0.8%でした。
非盲検継続期ではプラセボ/本剤投与群、100mg群、200mg群、400mg群でそれぞれ、複視11.7%、5.7%、8.3%、8.1%、霧視3.6%、3.8%、4.6%、3.5%でした。

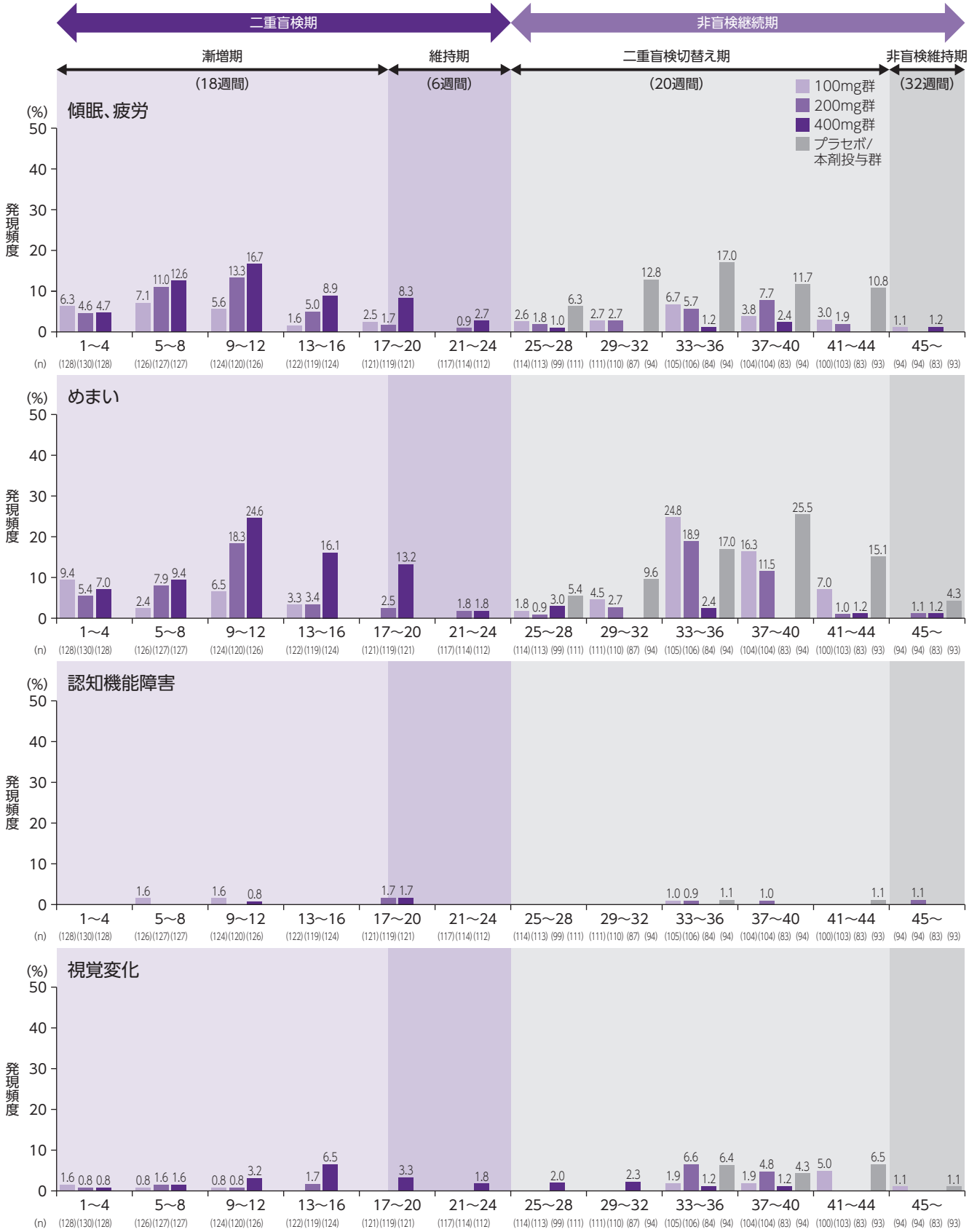
		二重盲検期			非盲検継続期			
		100mg (n=128)	200mg (n=130)	400mg (n=128)	プラセボ/本剤投与群 (n=111)	100mg (n=105)	200mg (n=108)	400mg (n=86)
視覚変化	全体	4(3.1)	6(4.6)	22(17.2)	17(15.3)	10(9.5)	14(13.0)	10(11.6)
複視	全体	3(2.3)	4(3.1)	17(13.3)	13(11.7)	6(5.7)	9(8.3)	7(8.1)
	軽度	3(2.3)	3(2.3)	9(7.0)	10(9.0)	2(1.9)	5(4.6)	3(3.5)
	中等度	0	1(0.8)	8(6.3)	3(2.7)	4(3.8)	4(3.7)	4(4.7)
	重度	0	0	0	0	0	0	0
霧視	全体	1(0.8)	2(1.5)	4(3.1)	4(3.6)	4(3.8)	5(4.6)	3(3.5)
	軽度	1(0.8)	2(1.5)	3(2.3)	3(2.7)	3(2.9)	3(2.8)	2(2.3)
	中等度	0	0	1(0.8)	1(0.9)	1(1.0)	2(1.9)	1(1.2)
	重度	0	0	0	0	0	0	0
視力障害	全体	0	0	1(0.8)	0	0	0	0
	軽度	0	0	1(0.8)	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0	0

プラセボ/本剤投与群：二重盲検期プラセボ群からの移行群　　n(%)　MedDRA ver. 27.1J

神経系障害の発現時期別副作用発現頻度と予防・対策

1. 発現時期別副作用発現頻度（C035試験）

全体集団における神経系障害の副作用のカテゴリーごとの発現時期別発現頻度は、以下の通りでした。

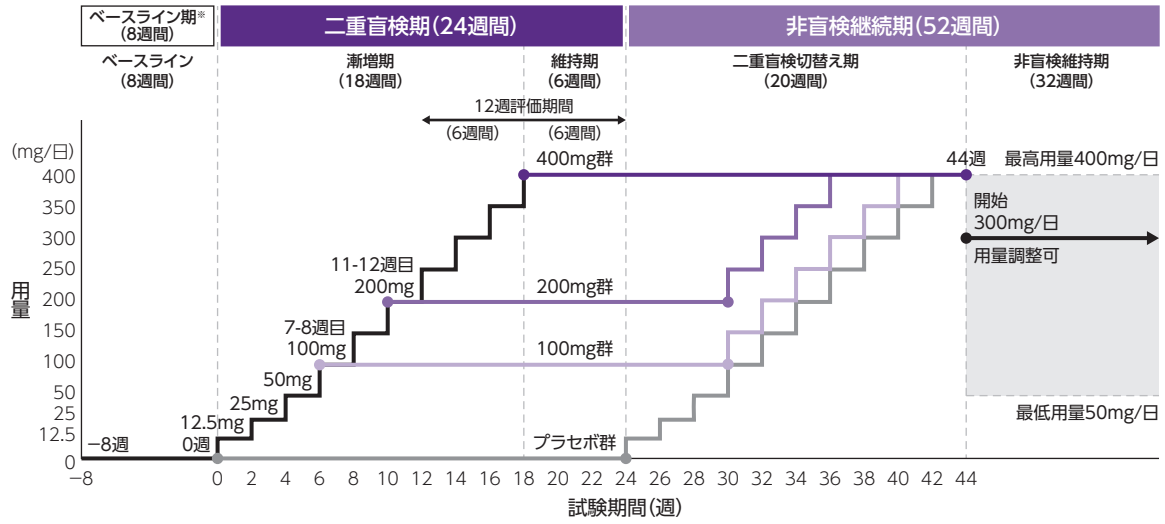


プラセボ/本剤投与群：二重盲検期プラセボ群からの移行群

2. 予防・対策

- 傾眠、めまい、複視、霧視、平衡障害や歩行障害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してください。
- 漸増期間中は、浮動性めまい及び傾眠等の症状に注意しながら増量してください。
- 運動失調に先立つ前駆症状は特にみられません。一般的には初発症状として、書字が下手になる、箸が上手く使えなくなる、正確な動きや円滑な動きができなくなる、といった四肢の失調、ふらつく、よろける、まっすぐに歩けない、といった体幹の失調があります。また、話す際にろれつがまわらず舌足らずになる、といった構音障害もみられます。患者自身がこれらの症状を運動失調と判断することは難しいと思われます。そのため、こうした症状をみたら、予定の受診日を待たずすぐに担当医師に連絡し指示を受けるように家族を含め指導してください[2)]。
- 観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止又は適宜減量を行うなど適切な処置を行ってください。なお、連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、少なくとも2週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行ってください。

【参考】C035試験の試験デザインと本剤の投与量



※：ベースライン期(8週間)には、スクリーニング期(4週間)及びベースライン期(4週間)が含まれる。

肝機能障害

肝機能障害の定義（PT） アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、胆汁うっ滞、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝不全、肝機能異常、胆汁うっ滞性肝炎、尿中ビリルビン増加、薬物性肝障害、尿中ビリルビン陽性等

ポイント

◆ C035試験（二重盲検期）において「肝機能障害」に関連した副作用（γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝機能異常、肝不全、尿中ビリルビン増加）が、100mg群7.0%（9/128例）、200mg群15.4%（20/130例）、400mg群18.0%（23/128例）で認められました。

➡ P18 C035試験概要（投与方法）をご参照ください。

◆ 海外の市販後において、肝移植を伴う急性肝不全が報告されています。

➡ P27 Q4「エキスコプリで認められた重篤な肝機能障害の概要について教えてください」をご参照ください。

1. 発現頻度（副作用）（C035試験）

全体集団における「肝機能障害」に関連した副作用は、二重盲検期では100mg群、200mg群、400mg群でそれぞれ、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加7.0%、13.1%、16.4%、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加3.1%、0%、1.6%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加2.3%、0.8%、0%、肝機能異常0%、0.8%、1.6%、肝不全0%、1.5%、0.8%、200mg群で尿中ビリルビン増加0.8%でした。

非盲検継続期ではプラセボ/本剤投与群、100mg群、200mg群、400mg群でそれぞれ、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加23.4%、15.2%、12.0%、8.1%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加2.7%、2.9%、4.6%、0%、肝機能異常3.6%、2.9%、2.8%、0%、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加3.6%、1.9%、3.7%、0%、肝不全0%、1.9%、0.9%、0%、プラセボ/本剤投与群で薬物性肝障害0.9%及び尿中ビリルビン陽性0.9%、200mg群で胆汁うっ滞0.9%、400mg群で胆汁うっ滞性肝炎1.2%でした。

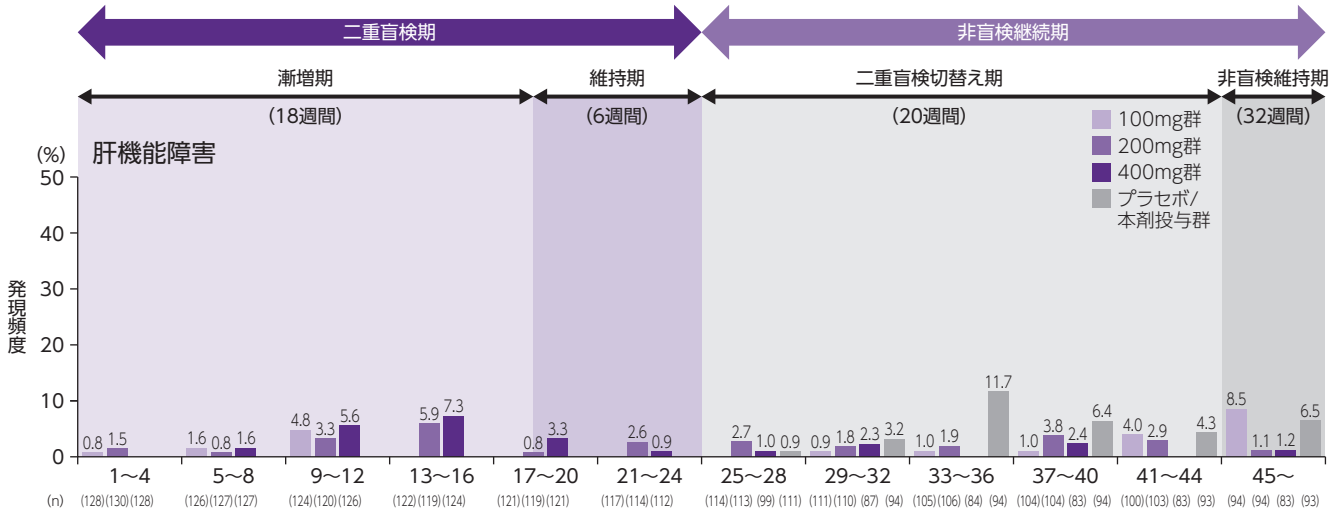
		二重盲検期			非盲検継続期			
		100mg (n=128)	200mg (n=130)	400mg (n=128)	プラセボ/本剤投与群 (n=111)	100mg (n=105)	200mg (n=108)	400mg (n=86)
肝機能障害	全体	9(7.0)	20(15.4)	23(18.0)	31(27.9)	21(20.0)	21(19.4)	8(9.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	全体	4(3.1)	0	2(1.6)	4(3.6)	2(1.9)	4(3.7)	0
	軽度	4(3.1)	0	2(1.6)	3(2.7)	2(1.9)	3(2.8)	0
	中等度	0	0	0	1(0.9)	0	1(0.9)	0
	重度	0	0	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	全体	3(2.3)	1(0.8)	0	3(2.7)	3(2.9)	5(4.6)	0
	軽度	3(2.3)	1(0.8)	0	2(1.8)	3(2.9)	4(3.7)	0
	中等度	0	0	0	1(0.9)	0	1(0.9)	0
	重度	0	0	0	0	0	0	0
胆汁うっ滞	全体	0	0	0	0	0	1(0.9)	0
	軽度	0	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	1(0.9)	0
	重度	0	0	0	0	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	全体	9(7.0)	17(13.1)	21(16.4)	26(23.4)	16(15.2)	13(12.0)	7(8.1)
	軽度	7(5.5)	16(12.3)	16(12.5)	20(18.0)	12(11.4)	12(11.1)	5(5.8)
	中等度	2(1.6)	1(0.8)	5(3.9)	5(4.5)	4(3.8)	1(0.9)	2(2.3)
	重度	0	0	0	1(0.9)	0	0	0
肝不全	全体	0	2(1.5)	1(0.8)	0	2(1.9)	1(0.9)	0
	軽度	0	2(1.5)	1(0.8)	0	1(1.0)	0	0
	中等度	0	0	0	0	1(1.0)	1(0.9)	0
	重度	0	0	0	0	0	0	0
肝機能異常	全体	0	1(0.8)	2(1.6)	4(3.6)	3(2.9)	3(2.8)	0
	軽度	0	1(0.8)	1(0.8)	2(1.8)	3(2.9)	2(1.9)	0
	中等度	0	0	1(0.8)	1(0.9)	0	0	0
	重度	0	0	0	1(0.9)	0	1(0.9)	0

		二重盲検期			非盲検継続期			
		100mg (n=128)	200mg (n=130)	400mg (n=128)	プラセボ/本剤投与群 (n=111)	100mg (n=105)	200mg (n=108)	400mg (n=86)
胆汁うっ滞性肝炎	全体	0	0	0	0	0	0	1(1.2)
	軽度	0	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	1(1.2)
	重度	0	0	0	0	0	0	0
尿中ビリルビン増加	全体	0	1(0.8)	0	0	0	0	0
	軽度	0	1(0.8)	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0	0
薬物性肝障害	全体	0	0	0	1(0.9)	0	0	0
	軽度	0	0	0	1(0.9)	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0	0
尿中ビリルビン陽性	全体	0	0	0	1(0.9)	0	0	0
	軽度	0	0	0	1(0.9)	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	0	0

プラセボ/本剤投与群：二重盲検期プラセボ群からの移行群　　n(%)　MedDRA ver. 27.1J

2. 発現時期別副作用発現頻度（C035試験）

全体集団における肝機能障害のカテゴリーの発現時期別発現頻度は、以下の通りでした。



プラセボ/本剤投与群：二重盲検期プラセボ群からの移行群

3. 予防・対策

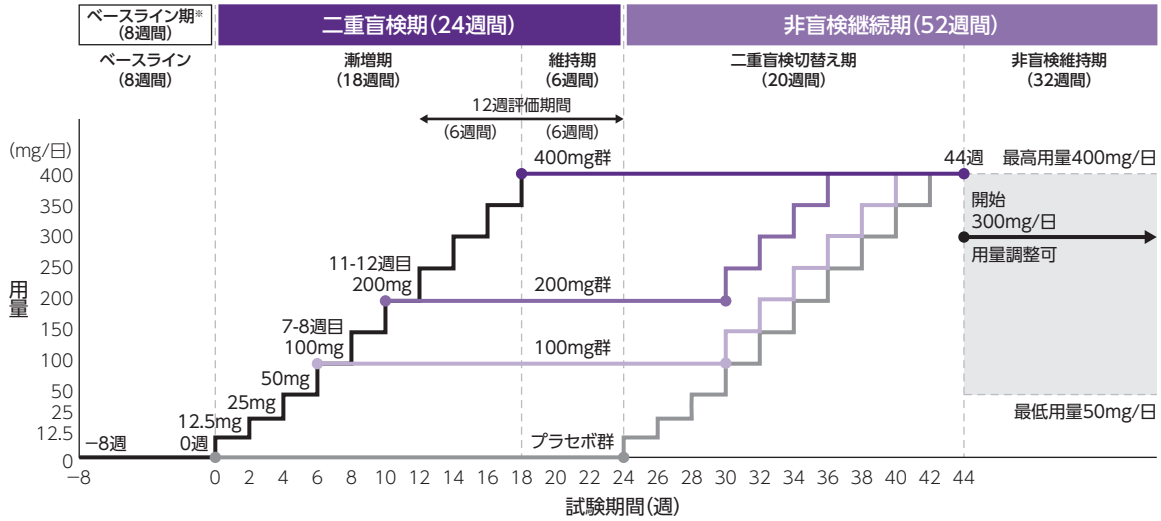
- C035試験においては漸増期間中に肝機能障害が比較的多く認められたことから、少なくとも1か月に1回を目安に肝機能検査を実施してください[3]。その後、維持期間中は患者の症状を確認しながら定期的に肝機能検査を実施してください。
- 重篤な肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与前は肝機能検査（AST、ALT、総ビリルビン等）を実施することが望ましいです。連用中は、肝機能障害に関する患者状態を観察してください。食欲不振、悪心・嘔吐、全身倦怠感、腹痛、下痢、発熱、尿濃染、眼球結膜黄染等の肝機能障害を疑わせる症状があらわれた場合には、速やかに肝機能検査を実施してください。
- 観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止又は適宜減量を行うなど適切な処置を行ってください。

国際共同第Ⅲ相試験（YKP3089C035試験）（検証試験）

小野薬品工業社内資料：アジア第Ⅲ相試験（二重盲検期）（CTD 2.7.6.25）承認時評価資料
小野薬品工業社内資料：アジア第Ⅲ相試験（非盲検継続期）（CTD 2.7.6.26）承認時評価資料

試験概要

目的	既存の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない部分てんかん患者を対象に、エキスコプリ（100mg/日、200mg/日、400mg/日）を24週間にわたり他の抗てんかん薬と併用投与したときの有効性及び安全性を検討する。有効性（主要評価項目）については、プラセボに対する優越性を検証する。また、エキスコプリを52週間継続投与したときの安全性及び有効性を検討する。
試験デザイン	**[二重盲検期]**多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間 **[非盲検継続期]**多施設共同、非盲検、非対照、長期継続投与
対象	部分発作を有する18歳以上のてんかん患者 ・二重盲検期：519例（うち日本人132例） ・非盲検継続期：410例（うち日本人108例）（二重盲検期を完遂した患者） **【主な登録基準】** **[二重盲検期]** ●18～70歳の男女 ●国際抗てんかん連盟（ILAE）のてんかん発作型分類（1981）に基づく部分てんかん発作患者 ●8週間のスクリーニング/ベースライン期に、8回以上の部分てんかん発作（運動症状を伴う単純部分発作のみ、複雑部分発作又は二次性全般化発作）が認められ、8週間の期間中（時期を問わない）にてんかん発作のない期間が25日以下である患者 ●連続した各4週間のスクリーニング期、ベースライン期のそれぞれの期間に、上記の部分てんかん発作が3回以上認められる患者 ●ベースライン期前の4週間以上、安定した用量で1～3種類の抗てんかん薬の投与を受けており、二重盲検期を通して変更せず継続する必要がある患者 **[非盲検継続期]** ●二重盲検期を完遂した患者
投与方法	**[二重盲検期]** ●プラセボ群、エキスコプリ100mg群、200mg群又は400mg群に1：1：1：1の比率で無作為に割り付け、二重盲検下にいずれかの治験薬を1日1回朝に経口投与した。 ●漸増期（18週間）：エキスコプリ投与群は、初回用量を12.5mgとし、2週ごとに25mg、50mg、その後は50mgずつ漸増した。プラセボ群も同様のスケジュールで投与した。 ●維持期（6週間）：割り付けた用量を維持投与した。 **[非盲検継続期]** ●二重盲検切替え期（20週間）：盲検性を維持するため、エキスコプリを2週ごとに漸増し、400mg/日に達するよう調整後（18週間）、2週間維持した。 ●非盲検維持期（32週間）：盲検性の維持のために、全ての患者は300mg/日から投与を開始し、50mg～400mg/日の範囲で用量調整を許可した。



※：ベースライン期（8週間）には、スクリーニング期（4週間）及びベースライン期（4週間）が含まれる。

評価項目	有効性	**[二重盲検期]** **主要評価項目：** ①維持期における28日間あたりの発作回数※1のベースラインからの変化率（全体集団：検証的解析項目） **副次評価項目：** ②二重盲検期／12週評価期間における発作回数※1のベースラインからの変化率 ③維持期／二重盲検期／12週評価期間における50%、75%、90%及び100%レスポンダー※2の割合 ④維持期／二重盲検期／12週評価期間における発作型別の発作回数※1のベースラインからの変化率（サブグループ解析） ⑤維持期／二重盲検期／12週評価期間における発作型別の50%、75%、90%及び100%レスポンダー※2の割合（サブグループ解析） ⑥漸増期における発作回数のベースラインからの変化率 ⑦漸増期における50%及び100%レスポンダー※2の割合 **[非盲検継続期]** ①非盲検維持期における28日間あたりの発作回数※1のベースラインからの変化率 ②非盲検維持期における全発作型及び発作型別（サブグループ解析）の50%、75%、90%及び100%レスポンダー※2の割合 ③二重盲検切替え期における2週間ごとの発作回数※1のベースラインからの変化率 ④二重盲検切替え期における2週間ごとの50%及び100%レスポンダー※2の割合 ※1：発作回数は全て28日間あたりの回数とした。ILAEによるてんかん発作型の2017年分類である焦点意識保持発作（FAS）、焦点意識減損発作（FIAS）及び焦点起始両側強直間代発作（FBTCS）の全ての発作の合計と定義した。 ※2：発作頻度がベースラインから50%、75%、90%及び100%低下した被験者の割合
	安全性	**[二重盲検期、非盲検継続期]**有害事象・副作用　　等
解析計画		**[二重盲検期]**解析対象集団は以下の通りとした。 ・ITT集団：519例（無作為化割り付けされた全ての患者） ・MITT集団：514例（ITT集団のうち二重盲検期に治験薬を1回以上投与され、かつ1つ以上有効性データを有する全ての患者） ・MITT-12週評価集団：478例（MITT集団のうち12週評価期間に1つ以上発作データを有する全ての患者） ・MITT-M集団：446例（ITT集団のうち維持期に治験薬を1回以上投与され、かつ1つ以上有効性データを有する全ての患者） ・安全性評価集団：516例（ITT集団のうち治験薬を1回以上投与された全ての患者） 1）有効性の主要解析：MITT-M集団を対象とした。ベースライン期における28日間あたりの発作回数は、ベースライン期（無作為化前の56日間）に生じた発作回数を、ベースライン期において発作日誌が記録された日数で割り、それに28日を掛けて算出した。維持期における28日間あたりの発作回数は、維持期における総発作回数を発作日誌が記録された日数で割り、それに28日を掛けて算出した。維持期におけるベースラインからの発作回数の変化率は、維持期における28日間あたりの発作回数から、ベースライン期における28日間あたりの発作回数を差し引き、それをベースライン期における発作回数で割り、100%を掛けて算出した。発作頻度の変化率（発作回数の変化率）を実薬群とプラセボ群で比較した。p値は、順位変換した維持期の28日間あたりの発作回数のベースラインからの変化率を応答変数、投与群及び国を固定効果とし、順位変換したベースライン期の28日間あたりの発作頻度を共変量とした共分散分析[ANCOVA]モデルに基づき算出した。両側有意水準は0.05とした。第一種の過誤の調整に階層を設定したステップダウン法を用いて、有効性の主要評価項目を解析した。まず、エキスコプリ200mg群をプラセボ群と比較した。この検定が有意であれば、続いてエキスコプリ400mg群をプラセボ群と比較した。この検定でも統計的に有意であれば、エキスコプリ100mg群を検定した。 2）有効性の副次解析：本誌内に非掲載のため省略。 3）安全性：安全性評価集団を対象とし、投与群別に要約した。 **[非盲検継続期]**解析対象集団は以下の通りとした。 ・OLE-SA集団：410例（二重盲検期完了後に非盲検維持期に移行し、非盲検維持期に治験薬を1回以上投与された全ての患者） ・OLE-EM集団：357例（OLE-SA集団のうち、非盲検維持期に治験薬の投与を1回以上受け、発作日誌にいずれかの発作型の発作データが記録された全ての患者） 非盲検継続期の解析結果は、二重盲検期（DB）から非盲検継続期への移行群として、DBプラセボ群、DBエキスコプリ100mg群、DBエキスコプリ200mg群、DBエキスコプリ400mg群、全体群に層別した。 1）有効性の解析：本誌内に非掲載のため省略。 2）安全性の解析：OLE-SA集団を対象とし、投与群別に要約した。なお、非盲検継続期の有害事象はVisit 15から治験薬最終投与後14日以内に発現又は悪化した事象を対象とした。 【サブグループ解析】 本誌内に非掲載のため省略。

4. 効能又は効果
てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）
6. 用法及び用量
通常、成人にはセノバメートとして、12.5mgを開始用量とし、1日1回経口投与する。以後は、以下に示す用量を2週間以上の間隔をあけて1段階ずつ増量し、維持用量は1日1回100～200mgとする。なお、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、200mgを超える用量への増量は2週間以上の間隔をあけて50mgずつとし、最高用量は1日1回400mgまでとする。
（本剤200mgまでの投与量増量）
段階1：12.5mg、段階2：25mg、段階3：50mg、段階4：100mg、段階5：150mg、段階6：200mg

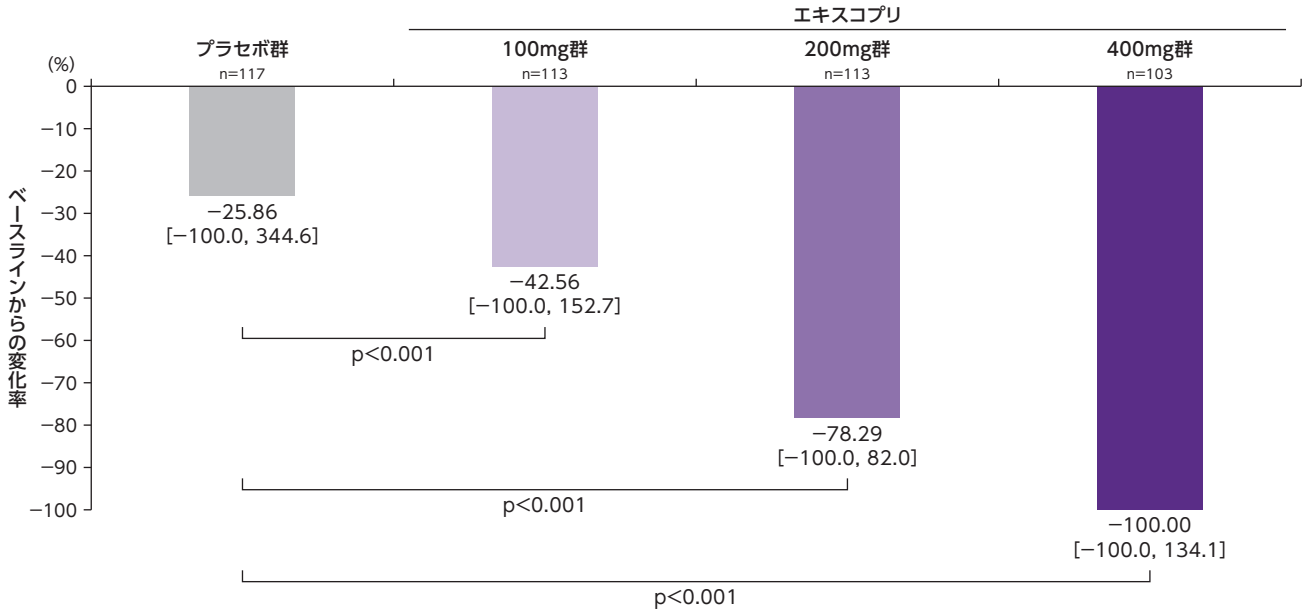
有効性

二重盲検維持期における28日間あたりの発作回数のベースラインからの変化率[主要評価項目]
(全体集団：検証的解析結果)

維持期における28日間あたりの発作回数のベースラインからの変化率(中央値[最小値，最大値])は、エキスコプリ100mg群−42.56[−100.0，152.7]%、200mg群−78.29[−100.0，82.0]%、400mg群−100.00[−100.0，134.1]%、プラセボ群−25.86[−100.0，344.6]%でした。いずれもプラセボ群に比較して統計学的に有意な発作減少が認められ、エキスコプリ各投与群のプラセボ群に対する優越性が検証されました(各p<0.001、共分散分析)。

● **発作回数の変化率**

全体集団



中央値[最小値，最大値]、MITT-M集団
順位変換した維持期の28日間あたりの発作回数のベースラインからの変化率を応答変数、投与群及び国を固定効果とし、順位変換したベースライン期の28日間あたりの発作頻度を共変量とした共分散分析[ANCOVA]モデル

安全性

二重盲検期

全体集団

副作用は、エキスコプリ100mg群で128例中69例(53.9%)、200mg群で130例中94例(72.3%)、400mg群で128例中116例(90.6%)及びプラセボ群で130例中51例(39.2%)に認められました。

● **副作用の発現状況**

	プラセボ群 (n=130)	エキスコプリ 100mg群 (n=128)	エキスコプリ 200mg群 (n=130)	エキスコプリ 400mg群 (n=128)
副作用	51(39.2)	69(53.9)	94(72.3)	116(90.6)
重篤な副作用	0	0	1(0.8)	2(1.6)
投与中止に至った副作用	6(4.6)	5(3.9)	11(8.5)	24(18.8)
死亡	0	0	0	0

安全性評価集団、MedDRA Version 23.1J　　n(%)

● **いずれかの投与群で発現割合が5%以上の副作用**

	プラセボ群 (n=130)	エキスコプリ 100mg群 (n=128)	エキスコプリ 200mg群 (n=130)	エキスコプリ 400mg群 (n=128)
眼障害				
複視	2(1.5)	3(2.3)	4(3.1)	17(13.3)
胃腸障害				
悪心	3(2.3)	3(2.3)	2(1.5)	11(8.6)
嘔吐	1(0.8)	3(2.3)	0	13(10.2)
傷害、中毒および処置合併症				
転倒	1(0.8)	0	7(5.4)	4(3.1)
臨床検査				
γ-グルタミル トランスフェラーゼ増加	8(6.2)	9(7.0)	17(13.1)	21(16.4)
白血球数減少	3(2.3)	2(1.6)	9(6.9)	3(2.3)
代謝および栄養障害				
食欲減退	1(0.8)	2(1.6)	4(3.1)	9(7.0)
神経系障害				
浮動性めまい	14(10.8)	25(19.5)	48(36.9)	83(64.8)
傾眠	19(14.6)	27(21.1)	35(26.9)	58(45.3)
運動失調	0	2(1.6)	4(3.1)	13(10.2)
頭痛	3(2.3)	4(3.1)	2(1.5)	8(6.3)

安全性評価集団、MedDRA Version 23.1J　　n(%)

主な副作用(5%以上)

・プラセボ群：傾眠19例(14.6%)、浮動性めまい14例(10.8%)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加8例(6.2%)
・エキスコプリ100mg群：傾眠27例(21.1%)、浮動性めまい25例(19.5%)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加9例(7.0%)
・エキスコプリ200mg群：浮動性めまい48例(36.9%)、傾眠35例(26.9%)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加17例(13.1%)、白血球数減少9例(6.9%)、転倒7例(5.4%)
・エキスコプリ400mg群：浮動性めまい83例(64.8%)、傾眠58例(45.3%)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加21例(16.4%)、複視17例(13.3%)、嘔吐、運動失調 各13例(10.2%)、悪心11例(8.6%)、食欲減退9例(7.0%)、頭痛8例(6.3%)

重篤な副作用

・エキスコプリ200mg群：てんかん重積状態1例(0.8%)
・エキスコプリ400mg群：冠動脈硬化症、傾眠、誤嚥性肺炎 各1例(0.8%)

投与中止に至った副作用

・プラセボ群：浮動性めまい、発疹 各2例(1.5%)、回転性めまい、傾眠、うつ病、易刺激性、自殺企図 各1例(0.8%)
・エキスコプリ100mg群：浮動性めまい2例(1.6%)、複視、振戦、自殺念慮、発疹 各1例(0.8%)
・エキスコプリ200mg群：浮動性めまい6例(4.6%)、傾眠2例(1.5%)、回転性めまい、複視、悪心、疲労、てんかん 各1例(0.8%)
・エキスコプリ400mg群：浮動性めまい17例(13.3%)、傾眠5例(3.9%)、運動失調、複視 各3例(2.3%)、食欲減退2例(1.6%)、霧視、悪心、便秘、転倒、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、好中球数減少、味覚消失、痙攣発作 各1例(0.8%)

死亡

本試験の二重盲検期においては、死亡は認められませんでした。

非盲検継続期

全体集団

副作用は、全体群で410例中328例(80.0%)、二重盲検期(DB)プラセボ群で111例中97例(87.4%)、DBエキスコプリ100mg群で105例中83例(79.0%)、DB200mg群で108例中87例(80.6%)及びDB400mg群で86例中61例(70.9%)に認められました。

● **副作用の発現状況**

	DBプラセボ群 (n=111)	DBエキスコプリ 100mg群 (n=105)	DBエキスコプリ 200mg群 (n=108)	DBエキスコプリ 400mg群 (n=86)	全体群 (n=410)
副作用	97(87.4)	83(79.0)	87(80.6)	61(70.9)	328(80.0)
重篤な副作用	6(5.4)	7(6.7)	2(1.9)	3(3.5)	18(4.4)
投与中止に至った副作用	13(11.7)	7(6.7)	7(6.5)	1(1.2)	28(6.8)
死亡	0	0	0	0	0

OLE-SA集団、MedDRA Version 23.1J　　n(%)

● **いずれかの投与群で発現割合が5%以上の副作用**

	DBプラセボ群 (n=111)	DBエキスコプリ 100mg群 (n=105)	DBエキスコプリ 200mg群 (n=108)	DBエキスコプリ 400mg群 (n=86)	全体群 (n=410)
血液およびリンパ系障害					
白血球減少症	2(1.8)	2(1.9)	4(3.7)	5(5.8)	13(3.2)
眼障害					
複視	13(11.7)	6(5.7)	9(8.3)	7(8.1)	35(8.5)
胃腸障害					
嘔吐	10(9.0)	6(5.7)	5(4.6)	6(7.0)	27(6.6)
悪心	8(7.2)	4(3.8)	6(5.6)	5(5.8)	23(5.6)
一般・全身障害および投与部位の状態					
歩行障害	9(8.1)	4(3.8)	8(7.4)	3(3.5)	24(5.9)
疲労	6(5.4)	6(5.7)	4(3.7)	4(4.7)	20(4.9)
傷害、中毒および処置合併症					
転倒	6(5.4)	5(4.8)	8(7.4)	1(1.2)	20(4.9)
臨床検査					
γ-グルタミル トランスフェラーゼ増加	26(23.4)	16(15.2)	13(12.0)	7(8.1)	62(15.1)

	DBプラセボ群 (n=111)	DBエキスコプリ 100mg群 (n=105)	DBエキスコプリ 200mg群 (n=108)	DBエキスコプリ 400mg群 (n=86)	全体群 (n=410)
代謝および栄養障害					
食欲減退	10(9.0)	4(3.8)	4(3.7)	3(3.5)	21(5.1)
神経系障害					
浮動性めまい	68(61.3)	64(61.0)	53(49.1)	25(29.1)	210(51.2)
傾眠	45(40.5)	26(24.8)	27(25.0)	9(10.5)	107(26.1)
運動失調	8(7.2)	6(5.7)	8(7.4)	3(3.5)	25(6.1)
頭痛	8(7.2)	2(1.9)	5(4.6)	2(2.3)	17(4.1)

OLE-SA集団、MedDRA Version 23.1J　　n(%)

主な副作用(5%以上)

・DBプラセボ群：浮動性めまい68例(61.3%)、傾眠45例(40.5%)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加26例(23.4%)、複視13例(11.7%)、嘔吐、食欲減退 各10例(9.0%)、歩行障害9例(8.1%)、悪心、運動失調、頭痛 各8例(7.2%)、疲労、転倒 各6例(5.4%)
・DBエキスコプリ100mg群：浮動性めまい64例(61.0%)、傾眠26例(24.8%)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加16例(15.2%)、運動失調、疲労、複視、嘔吐 各6例(5.7%)
・DBエキスコプリ200mg群：浮動性めまい53例(49.1%)、傾眠27例(25.0%)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加13例(12.0%)、複視9例(8.3%)、歩行障害、転倒、運動失調 各8例(7.4%)、悪心6例(5.6%)
・DBエキスコプリ400mg群：浮動性めまい25例(29.1%)、傾眠9例(10.5%)、複視、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 各7例(8.1%)、嘔吐6例(7.0%)、悪心、白血球減少症 各5例(5.8%)

重篤な副作用

・DBプラセボ群：肝機能異常、浮動性めまい、運動失調、てんかん、傾眠、尿閉 各1例(0.9%)
・DBエキスコプリ100mg群：浮動性めまい3例(2.9%)、頭蓋顔面骨折、痙攣発作、一過性脳虚血発作、自殺企図 各1例(1.0%)
・DBエキスコプリ200mg群：肝機能異常、てんかん重積状態 各1例(0.9%)
・DBエキスコプリ400mg群：痙攣発作、てんかん重積状態、精神障害 各1例(1.2%)

投与中止に至った副作用

・DBプラセボ群：浮動性めまい、傾眠 各6例(5.4%)、頭痛2例(1.8%)、悪心、嘔吐、歩行障害、肝機能異常、痙攣発作、てんかん、知的能力障害、不安、不安障害 各1例(0.9%)
・DBエキスコプリ100mg群：浮動性めまい3例(2.9%)、運動失調2例(1.9%)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、痙攣発作、うつ病、自殺念慮 各1例(1.0%)
・DBエキスコプリ200mg群：浮動性めまい4例(3.7%)、複視2例(1.9%)、肝機能異常、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、筋力低下、失語症、会話障害 各1例(0.9%)
・DBエキスコプリ400mg群：うつ病1例(1.2%)

死亡

本試験の非盲検継続期においては、死亡は認められませんでした。

Q1 本剤とQT短縮の関係について教えてください

A 本剤の非臨床安全性試験においては、心血管系への影響が認められました（*in vitro*）。ヒトに関しては、健康被験者のQT間隔に関するプラセボ対照試験（QT/QTc評価試験）において、QTcF間隔の用量依存的な短縮がセノバメート群で認められましたが（外国人データ）、国内外の臨床試験においては、QT間隔の変動に関連する有害事象は認められていません。そのため、本剤投与によるQT間隔短縮発現の関連性は臨床上明確ではありませんが、QT/QTc評価試験から本剤によるQT短縮に伴う症状が発現する可能性が示唆されます。

参考データ

●QT/QTc評価試験

健康成人を対象に、本剤200mg又は500mgを単回投与したときのQTcF間隔のベースラインからの変化量のプラセボ投与時との差は、投与0.5時間後に最小値となり、本剤200mg及び本剤500mgで−11msec及び−18msecであった。本剤投与時において、いずれの用量、時点においてもQT間隔の短縮が認められた（外国人データ）。

6. 用法及び用量
通常、成人にはセノバメートとして、12.5mgを開始用量とし、1日1回経口投与する。以後は、以下に示す用量を2週間以上の間隔をあけて1段階ずつ増量し、維持用量は1日1回100～200mgとする。なお、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、200mgを超える用量への増量は2週間以上の間隔をあけて50mgずつとし、最高用量は1日1回400mgまでとする。
（本剤200mgまでの投与量増量）
段階1：12.5mg、段階2：25mg、段階3：50mg、段階4：100mg、段階5：150mg、段階6：200mg

Q2 本剤の自殺行動、自殺念慮の発現について教えてください

A C035試験(二重盲検期)において「自殺行動、自殺念慮」に関連した副作用として、100mg群で自殺念慮が1.6%(2/128例)に認められました。
また、海外市販後において、重篤な自殺行動、自殺念慮が報告されています。
なお、C035試験で認められた自殺に関連する有害事象の発現割合は、他の抗てんかん薬の臨床試験における発現割合と比較して高い傾向は認められませんでした。

➡ P18、P21-23 C035試験概要(投与方法)(安全性) をご参照ください。

C035試験で認められた発現頻度、発現時期は以下の通りです。

1. 発現頻度(副作用)(C035試験)

全体集団における「自殺行動、自殺念慮」に関連した副作用は、二重盲検期では100mg群で自殺念慮1.6%でした。
非盲検継続期では100mg群で自殺念慮及び自殺企図が各1.0%でした。

2. 発現時期別副作用発現頻度(C035試験)

自殺行動、自殺念慮の副作用のカテゴリーごとの発現時期別発現頻度は、100mg群で二重盲検期(24週まで)では自殺念慮が5～8週に0.8%(1/126例)及び9～12週に0.8%(1/124例)、非盲検継続期(25週以降)では自殺念慮が37～40週に1.0%(1/104例)、自殺企図が33～36週に1.0%(1/105例)で認められました。

Q3 本剤の生殖発生毒性について教えてください

A 本剤のラット及びウサギでの生殖発生毒性試験では、胚胎児毒性が認められました。ヒトに関しては、海外市販後において、妊婦における本剤の使用に関する十分なデータは得られておらず、本剤がヒトにおいて生殖・発生毒性を引き起こす可能性は否定できません。
そのため、以下の対策を行ってください。

- 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後14日間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明してください。
- 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してください。
- 授乳を避けさせてください。

参考データ

●生殖発生毒性試験（ラット、ウサギ）

ラットを用いた動物試験において本剤の羊水及び胎児への移行が確認されており、60mg/kgの1日1回投与で母体毒性とともに胚・胎児死亡率の高値、胎児体重の減少、胎児の骨化遅延が認められた。なお、同用量では少数例の胎児に内臓奇形が認められたが、胚・胎児死亡率の高値により観察胎児数が限られたため、本剤の催奇形性については十分に評価できなかった。25mg/kgの1日2回投与（臨床推奨維持用量；1日1回200mgにおけるAUC_{tau}の0.65倍に相当する用量）では母体毒性が認められたものの、胚・胎児発生への影響は認められなかった。ウサギを用いた動物試験（1日1回投与）において、36mg/kg（臨床推奨維持用量におけるAUC_{tau}の0.50倍に相当する用量）で母体毒性とともに胚・胎児死亡率の高値が認められた。

●乳汁中への移行（ラット）

ラットを用いた動物試験（1日1回投与）において本剤の乳汁への移行が確認されており、44mg/kg（臨床推奨維持用量におけるAUC_{tau}の0.46倍に相当する用量）で母体毒性とともに出生児に体重の低値、学習及び記憶機能への影響、雌の生殖能への影響が認められた。

Q4 エキスコプリで認められた重篤な肝機能障害の概要について教えてください

A 2019年11月21日の米国承認以降、2025年5月9日時点で、重篤な肝機能障害の基準*に合致する症例が16例確認されています。このうち2例は臨床試験、14例は市販後に報告された症例でした。全世界における推定曝露患者を基にした発現割合は約0.008%でした。なお、重篤な肝機能障害の基準④に該当する致死的転帰を伴う肝機能障害症例は認められませんでした。

重篤な肝機能障害はまれではあるものの、肝移植に至った急性肝不全症例も報告されていることから、投与開始前及び投与中には患者の状態を十分観察し、肝機能障害を疑う症状や検査値異常に注意してください。

確認された16例の特徴は以下の通りでした。

- 重篤な肝機能障害の基準①に該当する肝機能障害関連事象の内訳は、肝障害5件、薬物性肝障害、肝性脳症、脂肪肝が各2件、急性肝不全、肝細胞融解、肝病変、肝毒性、肝不全、固定姿勢保持困難、肝硬変が各1件でした（複数発現症例あり）。
- 症例の多くは難治てんかん患者であり、複数の抗てんかん薬が併用されていました。併用薬情報が得られた症例における抗てんかん薬の平均併用数は約2剤であり、主な併用薬として、バルプロ酸、レベチラセタム、ラコサミド、オクスカルバゼピン[a]、ブリーバラセタム、クロバザム等が認められました。また、一部症例では、既存の肝疾患、脂肪肝、重度肝機能障害、感染症、脱水等の背景因子が認められていました。
- 発現時期が確認できた8例において、本剤投与開始から発現までの期間は約20日から約270日（中央値67日）でした。多くの症例は投与開始後2～3か月以内に認められました。一方で、約8～9か月の長期投与後に発現した症例も認められており、発現時期には一定のばらつきがみられました。
- 本剤への対応は、中止9例、減量3例、継続1例、不明3例でした。転帰は回復5例、軽快2例、不明9例であり、死亡例は認められませんでした。本剤中止後に回復又は軽快した症例が5例認められました。
- Hy's Law検査基準に該当した症例は2例でした。これらの症例は臨床試験と海外市販後から報告されました。海外市販後に報告された症例は急性肝不全を発現し、肝移植に至りました。次ページに症例経過を示します。なお、臨床試験から報告された症例は、中央検査室ではない施設での単回検査値で評価されました。

a：2026年8月現在、日本では使用されていない。

＊ 重篤な肝機能障害の基準
① SMQ「肝不全、肝線維症及び肝硬変、その他の肝細胞障害」の重篤症例
② Hy's Law検査基準（ALT又はASTが基準値上限の3倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍超、又はINRが1.5倍超）を満たす症例
③ 肝移植に至った肝機能障害症例
④ 致死的転帰を伴う肝機能障害症例
⑤ 肝性脳症・凝固障害・急性腹水を伴う肝機能障害症例

症例報告：急性肝不全（肝移植施行）の一例【海外自発報告】

患者背景	10代、男性
副作用	急性肝不全、凝固障害、肝性脳症、薬物性肝障害
抗てんかん薬の併用	ラコサミド、ジアゼパム
合併症	難治性側頭葉てんかん（3歳頃より）、Gilbert病家族歴

Day	経過
1	エキスコプリ（セノバメート）12.5mg/日開始。
16	25mg/日に増量。
30	50mg/日に増量。
45	100mg/日に増量。
60頃	スポーツ大会参加後にチームメイトと食事をした後、全員が胃の不調と下痢を発症した。患者は症状緩和のためアセトアミノフェンを1回服用したのみである。また、スポーツ大会のため体重維持目的で水分摂取を制限していた。患者及びチームメイトは軽度の発熱もあり、ウイルス性疾患と考えられていた。
67 （副作用発現）	強い倦怠感、脱水、筋力低下及び黄疸を認め救急受診し入院した。AST 2,651U/L、ALT>3,500U/L、ALP 199U/L、総ビリルビン10.1mg/dLを認め、重篤な肝障害が判明した。
68	総ビリルビン11.9mg/dL、PT-INR 6.0、好酸球600/μLを認めた。腹部超音波検査では脂肪肝、脾腫及び胆嚢壁肥厚を認めた。持続性低血糖も認められた。
69	ALT>3,500U/L持続、PT-INR 7.7まで上昇したが意識は清明。HAV IgM、HBs抗原、HBc IgM、HCV抗体、HIV検査は全て陰性であった。末梢血で反応性リンパ球を認めた。エキスコプリを中止した。
70 （重篤化）	傾眠傾向だが呼びかけで覚醒、見当識あり。AST 1,117U/L、ALT 3,397U/L、総ビリルビン13.4mg/dL、PT-INR 13.5となり、急性肝不全及び重度凝固障害が急速に進行した。肝移植評価目的で移植施設へ転院した。 急性肝不全、凝固障害、Grade 2肝性脳症及び末梢血好酸球増加症と診断された。持続性低血糖を認め、ブドウ糖持続投与を要した。
71	肝性脳症が増悪し挿管管理となった。頭蓋内圧モニタリングが施行され、脳波ではびまん性徐波を認めた。
72	急性低酸素性呼吸不全を発現。
73	肝移植施行。
76	摘出肝病理検査にて90%超の広範な肝細胞壊死及び著明な炎症細胞浸潤を認めた。胆管障害や胆汁うっ滞はなく、肝血管は保たれていた。薬物性肝障害を含む鑑別診断が示された。
83	AST 37U/L、ALT 144U/L、総ビリルビン1.1mg/dLまで改善。
84	退院。

症例のポイント

- エキスコプリ投与開始約2か月後に急性肝不全を発現し、肝移植を要した症例です。
- 本症例では、発熱、腹部不快感・下痢などの消化器症状及び強い倦怠感が重篤な肝機能障害に先行して認められました。
- 本症例では、併用抗てんかん薬、ウイルス感染様症状、脱水、アセトアミノフェン使用歴及びGilbert病家族歴等、肝障害の発現に影響を与える可能性のある要因も認められていました。
- エキスコプリ投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を実施し、患者の状態を十分に観察することが重要です。
- 食欲不振、悪心・嘔吐、全身倦怠感、腹痛、下痢、発熱、尿濃染、眼球結膜黄染等の肝機能障害を疑う症状が認められた場合には、直ちに受診し、肝機能を含む臨床評価を行うことが重要です。
- 重篤な肝機能障害が認められた場合には、本剤の投与中止を含め適切な処置を速やかに検討してください。

参考文献

1)厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群 平成19年6月
https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1a09.pdf ［2026年8月27日閲覧］
2)厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 運動失調 平成22年3月
https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1c29.pdf ［2026年8月27日閲覧］
3)厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬物性肝障害（肝細胞障害型薬物性肝障害、胆汁うっ滞型薬物性肝障害、混合型薬物性肝障害、急性肝不全、薬物起因の他の肝疾患） 平成20年4月（令和元年9月改定）
https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1i01_r01.pdf ［2026年8月27日閲覧］

MEMO

専用アプリ「添文ナビ®」でGS1コードを読み取ることで、
最新のエキスコプリの電子添文を閲覧できます。

(01)14987039490770

小野薬品工業株式会社
〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

2026年11月作成
XCP-PV200M2611