

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

抗てんかん剤
ペランパネル水和物製剤

フィコンパ錠 2mg

フィコンパ錠 4mg

フィコンパ細粒 1%

Fycompa® tablets

Fycompa® fine granules

剤	形	フィルムコーティング錠、細粒剤
製 剤 の 規 制 区 分		習慣性医薬品（注意－習慣性あり） 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		フィコンパ錠 2mg 1 錠中ペランパネル水和物 2.1mg（ペランパネルとして 2.0mg）含有 フィコンパ錠 4mg 1 錠中ペランパネル水和物 4.2mg（ペランパネルとして 4.0mg）含有 フィコンパ細粒 1% 1g 中ペランパネル水和物 10.4mg（ペランパネルとして 10.0mg）含有
一 般 名		和名：ペランパネル水和物 洋名：Perampanel Hydrate
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬価基準収載・販売開始年月日		フィコンパ錠 2mg・錠 4mg 製造販売承認年月日：2016 年 3 月 28 日 薬価基準収載年月日：2016 年 5 月 25 日 販売開始年月日：2016 年 5 月 26 日 フィコンパ細粒 1% 製造販売承認年月日：2020 年 1 月 23 日 薬価基準収載年月日：2020 年 4 月 22 日 販売開始年月日：2020 年 7 月 6 日
開 発 ・ 製 造 販 売 （ 輸 入 ） ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名		製造販売元：エーザイ株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先		
問 い 合 わ せ 窓 口		エーザイ株式会社 hhc ホットライン フリーダイヤル 0120-419-497 FAX 03-3811-5033 https://www.eisai.co.jp

本 IF は 2024 年 2 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。
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、I F 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 I F の位置付け、I F 記載様式、I F 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 I F 記載要領の改訂を行ってきた。

I F 記載要領 2008 以降、I F は P D F 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 I F が速やかに提供されることとなった。最新版の I F 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 I F 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 I F 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、「I F 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. I F とは

I F 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。

I F に記載する項目配列は日病薬が策定した I F 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 I F 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 I F 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。

I F 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. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMD A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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I F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、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMD A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

I F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。I F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I F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、I F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。

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…………… 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…………… 2
 - (1) 承認条件…………… 2
 - (2) 流通・使用上の制限事項…………… 2
6. RMP の概要…………… 3

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

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

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 7
 - (1) 剤形の区別…………… 7
 - (2) 製剤の外観及び性状…………… 7
 - (3) 識別コード…………… 7
 - (4) 製剤の物性…………… 7
 - (5) その他…………… 7
2. 製剤の組成…………… 7
 - (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤…………… 7
 - (2) 電解質の濃度…………… 8

- (3) 熱量…………… 8
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 8
4. 力価…………… 8
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 8
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 8
7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 9
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）…………… 9
9. 溶出性…………… 9
10. 容器・包装…………… 9
 - (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…………… 9
 - (2) 包装…………… 9
 - (3) 予備容量…………… 9
 - (4) 容器の材質…………… 9
11. 別途提供される資材類…………… 10
12. その他…………… 10

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 11
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 11
3. 用法及び用量…………… 11
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 13
5. 臨床成績…………… 14
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 14
 - (2) 臨床薬理試験…………… 17
 - (3) 用量反応探索試験…………… 18
 - (4) 検証的試験…………… 20
 - 1) 有効性検証試験…………… 20
 - 2) 安全性試験…………… 36
 - (5) 患者・病態別試験…………… 37
 - (6) 治療的使用…………… 37
 - 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…………… 37
 - 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…………… 39
 - (7) その他…………… 39

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…………… 40
2. 薬理作用…………… 40
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 40
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 40
 - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 46

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	47
(1) 治療上有効な血中濃度	47
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	47
(3) 中毒域	49
(4) 食事・併用薬の影響	49
2. 薬物速度論的パラメータ	53
(1) 解析方法	53
(2) 吸収速度定数	53
(3) 消失速度定数	53
(4) クリアランス	54
(5) 分布容積	54
(6) その他	54
3. 母集団（ポピュレーション）解析	54
(1) 解析方法	54
(2) パラメータ変動要因	54
4. 吸収	55
5. 分布	55
(1) 血液－脳関門通過性	55
(2) 血液－胎盤関門通過性	55
(3) 乳汁への移行性	55
(4) 髄液への移行性	55
(5) その他の組織への移行性	55
(6) 血漿蛋白結合率	56
6. 代謝	56
(1) 代謝部位及び代謝経路	56
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等） の分子種、寄与率	56
(3) 初回通過効果の有無及び その割合	57
(4) 代謝物の活性の有無及び活性化、 存在比率	57
7. 排泄	57
(1) 排泄部位及び経路	57
(2) 排泄率	57
(3) 排泄速度	57
8. トランスポーターに関する情報	57
9. 透析等による除去率	57
10. 特定の背景を有する患者	58
11. その他	59

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	60
2. 禁忌内容とその理由	60
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	60

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	60
5. 重要な基本的注意とその理由	60
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	61
(1) 合併症・既往歴等のある患者	61
(2) 腎機能障害患者	61
(3) 肝機能障害患者	62
(4) 生殖能を有する者	62
(5) 妊婦	62
(6) 授乳婦	62
(7) 小児等	63
(8) 高齢者	63
7. 相互作用	63
(1) 併用禁忌とその理由	63
(2) 併用注意とその理由	64
8. 副作用	65
(1) 重大な副作用と初期症状	65
(2) その他の副作用	65
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	73
10. 過量投与	73
11. 適用上の注意	73
12. その他の注意	73
(1) 臨床使用に基づく情報	73
(2) 非臨床試験に基づく情報	74

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	75
(1) 薬効薬理試験	75
(2) 安全性薬理試験	75
(3) その他の薬理試験	75
2. 毒性試験	75
(1) 単回投与毒性試験	75
(2) 反復投与毒性試験	76
(3) 遺伝毒性試験	76
(4) がん原性試験	76
(5) 生殖発生毒性試験	77
(6) 局所刺激性毒性試験	77
(7) その他の特殊毒性	78

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	80
2. 有効期間	80
3. 包装状態で貯法	80
4. 取扱い上の注意	80
5. 患者向け資材	80
6. 同一成分・同効薬	80
7. 国際誕生年月日	80

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	81
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	81
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	81
11. 再審査期間	81
12. 投薬期間制限医薬品に関する情報	81
13. 各種コード	81
14. 保険給付上の注意	81

XI. 文献

1. 引用文献	82
2. その他の参考文献	84

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	85
2. 海外における臨床支援情報	87

XIII. 備考

1. 調剤・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	91
(1) 粉碎	91
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与 チューブの通過性	91
2. その他の関連資料	91
(1) フィコンパ細粒 1% 配合試験成績 一覧	91

◆ 略語表

略語	略語内容
AMPA	<i>α</i> -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid
CYP	Cytochrome P450、チトクローム P450
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
LOCF	Last Observation Carried Forward 欠測データを直近の先行観測値で補完する解析方法
ANCOVA	Analysis of Covariance 共分散分析
CMH 検定	Cochran–Mantel–Haenszel コ克蘭 マンテル ヘンツェル検定
FAS	Full Analysis Set 最大の解析対象集団
mITT	Modified Intention To Treat
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities ICH 国際医薬用語集
SMQ	Standardised MedDRA Queries MedDRA 標準検索式
AUC	Area under the plasma concentration-time curve 血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _(0-inf)	AUC from zero time extrapolated to infinite time 投与時から投与後無限大までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _(0-x)	AUC from zero time to fixed time point x 投与時から x 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（例：AUC(0-168hr)）
C _{max}	Maximum observed concentration 最高濃度
t _{max}	Time at which the highest drug concentration occurs 最高濃度到達時間
t _{1/2}	Terminal elimination phase half-life 最終消失半減期
CL/F	Apparent total clearance following oral administration みかけのクリアランス
PVT	Psychomotor Vigilance Task 精神運動警戒タスク、精神運動警戒試験
MTD	Maximum Tolerated Dose 最大耐量
EFD 試験	Embryo-Fetal Development Study 胚・胎児発生に関する試験

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

フィコンパ®錠は、エーザイが創出した新規化合物であるペランパネル水和物（以下、ペランパネル）を有効成分とする、選択的 AMPA（ α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid）型グルタミン酸受容体（AMPA 受容体）拮抗剤である。

ペランパネルは、AMPA 受容体に選択性を有する非競合的な拮抗剤であるため、シナプス間隙のグルタミン酸濃度に関わらずナトリウムイオンの細胞内への流入を抑制することが可能と考えられる。ペランパネルは、既存の抗てんかん薬とは異なる作用機序を有するため、他のメカニズムを主たる薬理作用とする薬剤では奏効しにくい発作に対して有効性を示す可能性があり、難治性てんかんに対する新たな抗てんかん薬として開発が開始された。

臨床開発は外国から先行して実施し、外国人の難治性部分発作を有するてんかん患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験 3 試験（304、305 及び 306 試験）を 2008 年から 2011 年にかけて国際共同試験として世界各国において実施した。その結果、上記のてんかん患者に対して有効性を示したため、難治性部分発作に対する併用療法として承認申請を行い、欧州では 2012 年 7 月に、米国では 2012 年 10 月にそれぞれ承認された。その後、全般てんかん患者の強直間代発作に対する併用療法についても臨床開発が行われ、2015 年 6 月に欧州、米国ともに承認された。

一方、日本では、難治性部分発作を有するてんかん患者を対象として、他剤併用時における本薬（4mg、8mg、12mg）の有効性及び安全性を検討するために、臨床第Ⅲ相試験（335 試験）を日本の他、アジア・オセアニア地域 6 カ国を含む国際共同試験として、2011 年から実施した。また、難治性強直間代発作を有するてんかん患者を対象として、他剤併用時における本薬（最大 8mg）の有効性をプラセボと比較検証するために、臨床第Ⅲ相試験（332 試験）を日本も含む国際共同試験として 2011 年から実施した。その結果、本薬との併用療法は難治性部分発作を有するてんかん患者及び難治性強直間代発作を有するてんかん患者に対して有効であることが示されたため、日本では 2015 年 7 月製造販売承認申請を行い、2016 年 3 月「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）、強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法」の効能又は効果にて製造販売承認取得に至った。その後、適応拡大を目的とした部分てんかんの単剤療法の臨床第Ⅲ相試験（342 試験）、及び小児てんかんを対象とした併用療法の臨床第Ⅲ相試験（311 試験）を行った。その結果に基づき、日本では、製造販売承認事項の一部変更申請を行った結果、2020 年 1 月、部分てんかんの単剤療法及び小児てんかんを対象とした部分発作の適応について製造販売承認を取得した。また、小児や錠剤の服用が困難な患者に対して、容易に服用可能な剤形として細粒剤を開発し、錠剤との生物学的同等性を確認した上で、上記の適応追加と合せて申請した結果、剤形追加の製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、日本で創製された新規の作用機序を有する抗てんかん薬で、世界 70 カ国以上（2024 年 1 月時点）で承認されている。
- (2) AMPA 受容体に対して選択的かつ非競合的に結合することにより、グルタミン酸による神経の過剰興奮を直接抑制する。（*in vitro*、ラット）
（「Ⅵ.薬効薬理に関する項目」の「2.薬理作用」の項参照、40 頁参照）
- (3) 成人及び 12 歳以上の小児の部分発作（二次性全般化発作を含む）を有するてんかん患者の単剤療法に対し、発作抑制効果を示す。
（「Ⅴ.治療に関する項目」の「5.臨床成績」の項参照、29 頁参照）
- (4) 4 歳以上 12 歳未満の小児の部分発作（二次性全般化発作を含む）を有するてんかん患者の併用療法

I. 概要に関する項目

に対し、発作抑制効果を示す。

（「V.治療に関する項目」の「5.臨床成績」の項参照、33 頁参照）

- (5) 他の抗てんかん薬で十分な発作抑制効果が得られない 12 歳以上の部分発作（二次性全般化発作を含む）、全般てんかんの強直間代発作に対し、併用療法により発作抑制効果を示す。

（「V.治療に関する項目」の「5.臨床成績」の項参照、20 頁参照、24 頁参照）

- (6) 小型のフィルムコーティング錠と細粒剤の剤形で 1 日 1 回、就寝前に服用する薬剤である。

（「IV.製剤に関する項目」の「1.剤形」の項参照、7 頁参照）

（「V.治療に関する項目」の「3.用法及び用量」の項参照、11 頁参照）

- (7) 本薬の臨床試験における安全性解析対象例 1129 例（日本人患者 390 例含む）のうち、794 例（70.3%）に副作用が認められました。主な副作用は、浮動性めまい 400 例（35.4%）、傾眠 224 例（19.8%）、易刺激性 77 例（6.8%）、疲労 45 例（4.0%）、体重増加 41 例（3.6%）、攻撃性 40 例（3.5%）であった。重大な副作用として易刺激性、攻撃性、不安、怒り、幻覚（幻視、幻聴等）、妄想、せん妄等の精神症状^注）が指摘されている。

注）易刺激性（6.8%）、攻撃性（3.5%）、不安（1.5%）、怒り（1.1%）、幻覚（幻視、幻聴等）（0.6%）、妄想（0.3%）、

せん妄（頻度不明）等の精神症状があらわれた場合には、減量又は中止するなど適切な措置を行うこと。

（「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、65 頁参照、67 頁参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（I.6. RMP の項参照）
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	有	医療従事者向け資料 「フィコンパ® 適正使用ガイド」 （XIII. 備考の項参照） 患者向け資料 「フィコンパ®による治療を受けられる方とそのご家族へ」 （XIII. 備考の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	無	—

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

I. 概要に関する項目

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
浮動性めまい	依存性	小児の成長への影響
平衡障害、運動失調及び転倒	自殺念慮及び自殺行動	強直間代発作を有するてんかん患者における安全性
敵意及び攻撃性	心血管系への影響	点滴静注用製剤による過敏症
筋弛緩	点滴静注用製剤による腎機能障害	
有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性		

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視活動
通常の医薬品安全性監視活動
自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討、実行
追加の医薬品安全性監視活動
市販直後調査（点滴静注用製剤）
製造販売後データベース調査（4 歳以上 12 歳未満の小児）
一般使用成績調査（点滴静注用製剤の安全性）
有効性に関する調査・試験の計画
該当なし

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化活動
通常のリスク最小化活動
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
市販直後調査（点滴静注用製剤）
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、改訂、提供
患者及び患者家族向け資材（患者様向け服薬指導箋）の作成、改訂、提供

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。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

フィコンパ® 錠 2mg

フィコンパ® 錠 4mg

フィコンパ® 細粒 1%

(2) 洋名

Fycompa® tablets 2mg

Fycompa® tablets 4mg

Fycompa® fine granules 1%

(3) 名称の由来

AMPA 受容体をターゲットにした作用機序を強力に表現していることから「Fycompa」とした。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ペランパネル水和物（JAN）

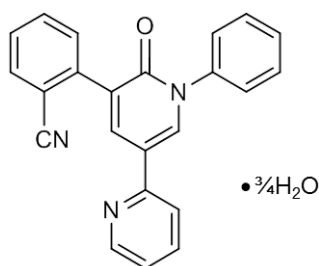
(2) 洋名（命名法）

Perampanel Hydrate（JAN）

(3) ステム

-ampanel：AMPA 型グルタミン酸受容体拮抗剤

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式： $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O} \cdot \frac{3}{4}\text{H}_2\text{O}$

分子量：362.90

5. 化学名（命名法）又は本質

2-(6'-Oxo-1'-phenyl-1',6'-dihydro[2,3'-bipyridine]-5'-yl)benzonitrile 3/4hydrate（IUPAC 命名法による）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：E2007

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色～黄白色の粉末である。

(2) 溶解性

本品は *N*-メチル-2-ピロリドンに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、エタノール（99.5）に溶けにくく、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：180℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa：3.24

(6) 分配係数

log P = 2.86（1-オクタノール／水系）

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 安定性

試験		保存条件	保存形態	結果
長期保存試験		5℃	ポリエチレン袋／アルミラミネート袋	48 カ月保存した結果、全ての試験項目において、明確な品質の変化は認められなかった。
		30℃／65%RH	ポリエチレン袋／アルミラミネート袋	
加速試験		40℃／75%RH	ポリエチレン袋／アルミラミネート袋	6 カ月保存した結果、全ての試験項目において、明確な品質の変化は認められなかった。
苛酷試験	光	2 万 lx、 30℃	ガラス製ペトリ皿 （蓋：石英製）	光苛酷については、総照度 120 万 lx・h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200W・h／m ² 以上曝露させた結果、明確な品質の変化は認められなかった。
	温度	60℃	遮光ガラス瓶（密栓）	3 カ月間曝露させた結果、全ての試験項目において、明確な品質の変化は認められなかった。
	湿度 （酸化）	30℃／75%RH	遮光ガラス瓶（開栓／密栓）	3 カ月間曝露させた結果、全ての試験項目において、明確な品質の変化は認められなかった。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

3. 有効成分の確認試験法、定量法

日局一般試験法「赤外吸収スペクトル測定法」による。

日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィコンパ錠 2mg、フィコンパ錠 4mg：フィルムコーティング錠

フィコンパ細粒 1%：細粒剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		フィコンパ錠 2mg	フィコンパ錠 4mg	フィコンパ細粒 1%
剤形		フィルムコーティング錠	フィルムコーティング錠	細粒剤
識別コード		€ 275	€ 277	
外形	表			
	裏			
	側面			
直径 (mm)		6.6	8.1	
質量 (mg)		105	210	
厚さ (mm)		3.1	4.2	
色		橙色	赤色	黄色

(3) 識別コード

錠 2mg：€275

錠 4mg：€277

(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」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	フィコンパ錠 2mg	フィコンパ錠 4mg	フィコンパ細粒 1%
有効成分	1 錠中にペランパネル水和物 2.1 mg（ペランパネルとして 2.0 mg）	1 錠中にペランパネル水和物 4.2 mg（ペランパネルとして 4.0 mg）	1g 中にペランパネル水和物 10.4 mg（ペランパネルとして 10.0 mg）
添加剤	黄色三二酸化鉄、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、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乳糖水和物、ヒプロメロース、ポビドン、マクロゴール 6000	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、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乳糖水和物、ヒプロメロース、ポビドン、マクロゴール 6000	黄色三二酸化鉄、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、D-マンニトール

IV. 製剤に関する項目

(2) 電解質の濃度

該当しない

(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

長期保存試験及び加速試験の結果、製剤の分解として類縁物質の生成は認められず、品質に影響は認められていない（「IV.-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）。

6. 製剤の各種条件下における安定性

フィコンパ錠 2mg、フィコンパ錠 4mg

試験		保存条件	保存形態	保存期間	測定項目	結果
長期		30℃ /65%RH	PTP	60 カ月	性状 類縁物質 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。
			ポリエチレン容器	60 カ月		いずれの測定項目においても規格内であった。
加速		40℃ /75%RH	PTP	6 カ月		いずれの測定項目においても規格内であった。
			ポリエチレン容器			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℃	ガラス瓶（密栓）	3 カ月		いずれの測定項目においても規格内であった。
	湿度	25℃ /75%RH	シャーレ（開放）	3 カ月		いずれの測定項目においても規格内であった。
	光	2 万 lx	シャーレ（開放）	60 時間※1	いずれの測定項目においても規格内であった。	

※1：キセノンランプを 60 時間（総照度 120 万 lx・hr、総近紫外放射エネルギー 200W・h/m² 以上）照射

IV. 製剤に関する項目

フィコンパ細粒 1%

試験		保存条件	保存形態	保存期間	測定項目	結果
長期保存		30℃/65%RH	ポリエチレン容器	60 カ月	性状 類縁物質 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		40℃/75%RH	ポリエチレン容器	6 カ月	性状 類縁物質 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。
無包装	温度	40℃	ガラス瓶（密栓）	3 カ月	性状 類縁物質 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。
	湿度	25℃/75%RH	シャーレ（開放）	6 カ月		
	光	2 万 lx	シャーレ（開放）	60 時間※1		

※1：キセノンランプを 60 時間（総照度 120 万 lx・hr、総近紫外放射エネルギー 200W・h/m² 以上）照射

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）

フィコンパ細粒 1%との併用が予想される経口製剤との配合変化の詳細は、「X Ⅲ.2.その他の関連資料」の項に、別表「フィコンパ細粒 1% 配合試験成績一覧」として掲載した。

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

(2) 包装

フィコンパ錠 2mg：56 錠 [14 錠（PTP）×4]、500 錠（ボトル、バラ）

フィコンパ錠 4mg：56 錠 [14 錠（PTP）×4]、500 錠（ボトル、バラ）

フィコンパ細粒 1%：100g（ボトル）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

フィコンパ錠 2mg、フィコンパ錠 4mg

PTP 包装品

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

バラ包装品

容器：ポリエチレン

キャップ：ポリエチレン

Ⅳ. 製剤に関する項目

フィコンパ細粒 1%

容器：ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

フィコンパ細粒 1%

本剤には、白い粉末が見られることがあるが、本剤由来のものである。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

(1) 承認を受けた効能又は効果

- てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）
- 他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代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

〈部分発作（二次性全般化発作を含む）に用いる場合〉

〔単剤療法〕

通常、成人及び4歳以上の小児にはペランパネルとして1日1回2mgの就寝前経口投与より開始し、その後2週間以上の間隔をあけて2mgずつ漸増する。維持用量は1日1回4～8mgとする。なお、症状により2週間以上の間隔をあけて2mg以下ずつ適宜増減するが、1日最高8mgまでとする。

〔併用療法〕

通常、成人及び12歳以上の小児にはペランパネルとして1日1回2mgの就寝前経口投与より開始し、その後1週間以上の間隔をあけて2mgずつ漸増する。

本剤の代謝を促進する抗てんかん薬を併用しない場合の維持用量は1日1回4～8mg、併用する場合の維持用量は1日1回8～12mgとする。

なお、症状により1週間以上の間隔をあけて2mg以下ずつ適宜増減するが、1日最高12mgまでとする。

通常、4歳以上12歳未満の小児にはペランパネルとして1日1回2mgの就寝前経口投与より開始し、その後2週間以上の間隔をあけて2mgずつ漸増する。

本剤の代謝を促進する抗てんかん薬を併用しない場合の維持用量は1日1回4～8mg、併用する場合の維持用量は1日1回8～12mgとする。

なお、症状により2週間以上の間隔をあけて2mg以下ずつ適宜増減するが、1日最高12mgまでとする。

<参考：成人及び12歳以上の小児における部分発作（二次性全般化発作を含む）に用いる場合>

	単剤療法	併用療法	
本剤の代謝を促進する抗てんかん薬 ^{注1)} の併用	－	なし	あり
投与方法	1日1回就寝前 経口投与	1日1回就寝前 経口投与	
開始用量	2mg/日	2mg/日	
漸増間隔	2週間以上	1週間以上	
漸増用量	2mg/日	2mg/日	
維持用量	4～8mg/日	4～8mg/日	8～12mg/日
最高用量	8mg/日	12mg/日	

用量はペランパネルとしての量を示す。

注1) 本剤の代謝を促進する抗てんかん薬：フェニトイン、ホスフェニトイン、カルバマゼピン

V. 治療に関する項目

<参考：4 歳以上 12 歳未満の小児における部分発作（二次性全般化発作を含む）に用いる場合>

	単剤療法	併用療法	
本剤の代謝を促進する抗てんかん薬 ^{注1)} の併用	－	なし	あり
投与方法	1 日 1 回就寝前 経口投与	1 日 1 回就寝前 経口投与	
開始用量	2 mg/日	2 mg/日	
漸増間隔	2 週間以上	2 週間以上	
漸増用量	2 mg/日	2 mg/日	
維持用量	4～8 mg/日	4～8 mg/日	8～12 mg/日
最高用量	8 mg/日	12 mg/日	

用量はペランパネルとしての量を示す。

注1) 本剤の代謝を促進する抗てんかん薬：フェニトイン、ホスフェニトイン、カルバマゼピン

〈強直間代発作に用いる場合〉

〔併用療法〕

通常、成人及び 12 歳以上の小児にはペランパネルとして 1 日 1 回 2 mg の就寝前経口投与より開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて 2 mg ずつ漸増する。

本剤の代謝を促進する抗てんかん薬を併用しない場合の維持用量は 1 日 1 回 8 mg、併用する場合の維持用量は 1 日 1 回 8～12 mg とする。

なお、症状により 1 週間以上の間隔をあけて 2 mg 以下ずつ適宜増減するが、1 日最高 12 mg までとする。

<参考：成人及び 12 歳以上の小児における強直間代発作に用いる場合>

	併用療法	
本剤の代謝を促進する抗てんかん薬 ^{注1)} の併用	なし	あり
投与方法	1 日 1 回就寝前 経口投与	
開始用量	2 mg/日	
漸増間隔	1 週間以上	
漸増用量	2 mg/日	
維持用量	8 mg/日	8～12 mg/日
最高用量	12 mg/日	

用量はペランパネルとしての量を示す。

注1) 本剤の代謝を促進する抗てんかん薬：フェニトイン、ホスフェニトイン、カルバマゼピン

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

1) 部分発作（二次性全般化発作を含む）に用いる場合（単剤療法）

部分発作を有する未治療のてんかん患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験（342 試験）の成績を踏まえて単剤療法に関する用法及び用量を設定した。

（「V.-5.-（4）.検証的試験」の項参照）

2) 部分発作（二次性全般化発作を含む）に用いる場合（併用療法）

12 歳以上の難治性部分発作を有するてんかん患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験（335、304、305 及び 306 試験）の成績に基づき、部分発作を有するてんかん患者に対する用法及び用量を設定した。

また、4 歳以上 12 歳未満の部分発作を有する小児てんかん患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験（311 試験）の成績を踏まえて小児（4 歳以上 12 歳未満）の併用療法に関する用法及び用量を設定した。

（「V.-5.-（4）.検証的試験」の項参照）

V. 治療に関する項目

3) 強直間代発作に用いる場合（併用療法）

難治性強直間代発作を有するてんかん患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験（332 試験）の成績も踏まえて強直間代発作を有するてんかん患者に対する用法及び用量を設定した。

（「V.-5.-（4）.検証的試験」の項参照）

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤を強直間代発作に対して使用する場合には、他の抗てんかん薬と併用して使用すること。臨床試験において、強直間代発作に対する本剤単独投与での使用経験はない。

7.2 本剤の代謝を促進する抗てんかん薬（カルバマゼピン、フェニトイン、ホスフェニトイン）との併用により本剤の血中濃度が低下することがあるので、本剤の投与中にカルバマゼピン、フェニトイン又はホスフェニトインを投与開始又は投与中止する際には、慎重に症状を観察し、必要に応じて 1 日最高用量である 12 mg を超えない範囲で適切に用量の変更を行うこと。[8.4, 10.2, 16.7.1 参照]

7.3 軽度及び中等度の肝機能障害のある患者に本剤を投与する場合は、ペランパネルとして 1 日 1 回 2 mg の就寝前経口投与より開始し、その後 2 週間以上の間隔をあけて 2 mg ずつ漸増すること。また、症状により 2 週間以上の間隔をあけて 2 mg 以下ずつ適宜増減するが、軽度の肝機能障害のある患者については 1 日最高 8 mg、中等度の肝機能障害のある患者については 1 日最高 4 mg までとする。[9.3.2, 16.6.2 参照]

7.4 細粒剤の 1 回あたりの製剤量は、0.2 g（ペランパネルとして 2 mg）～1.2 g（ペランパネルとして 12 mg）である。

（解説）

7.1 本剤を強直間代発作の臨床試験における有効性及び安全性の評価は、他の抗てんかん薬との併用療法として行っており、本剤単剤での使用経験がないことから設定した。

7.2 健康成人を対象とした臨床薬理試験（006 試験）の結果、CYP3A 誘導作用を有する抗てんかん薬であるカルバマゼピンとの併用により本剤のみかけのクリアランスは 203%に増加した。また、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において、カルバマゼピン及びフェニトイン併用によってペランパネルの血漿中濃度はそれぞれ 66%及び 49%低下した。このため、本剤の使用時に CYP3A 誘導作用を有する抗てんかん薬の併用投与を開始又は中止する際には、慎重に症状を観察し、必要に応じて 1 日最高用量である 12mg を超えない範囲で適切に用量の変更を行うこととした。なお、ホスフェニトインはフェニトインのプロドラッグである。

（「Ⅶ.-1.-（4）.食事・併用薬の影響」の項参照）

（「Ⅶ.-3.-（2）.パラメータ変動要因」の項参照）

7.3 肝機能障害患者での薬物動態を検討した試験（015 試験）の結果、肝機能障害患者において健康成人と比較して消失半減期の延長が認められた。このことを踏まえ、軽度及び中等度の肝機能障害患者では、本剤の増量の可否を定常状態の、より近傍で判断できるようにするため、漸増間隔は 2 週間以上と設定した。また、最高用量については、本剤の臨床薬理試験 19 試験を統合した母集団薬物動態解析に基づくシミュレーションの結果、軽度及び中等度の肝機能障害患者の定常状態における血漿中非結合型ペランパネル濃度は、健康成人と比較して高値を示すと予測された。そこで、健康成人における最高用量 12mg とした際の血漿中非結合型ペランパネル濃度を大きく上回らない用量を同様にシミュレーションにより検討した結果、軽度の肝機能障害のある患者では 1 日最高 8mg、中等度の肝機能障害のある患者では 1 日最高 4mg が妥当であると考えられたため設定した。

（「Ⅶ.-10. 特定の背景を有する患者」の項参照）

V. 治療に関する項目

7.4 細粒剤の1回投与量を製剤量として記載した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

- 1) 臨床データパッケージ（成人及び12歳以上を対象とした部分発作（二次性全般化発作を含む）及び強直間代発作に対する併用療法）

	臨床薬理	有効性	安全性
評価資料	日本人単回投与試験（010 試験） 日本人反復投与試験（026 試験） QT/QTc 評価試験（013 試験）	日本人臨床第Ⅱ相試験（231 試験） 日本人長期継続投与試験（233 試験） 臨床第Ⅲ相試験（335 試験） 臨床第Ⅲ相試験（332 試験） 臨床第Ⅲ相試験（304 試験） 臨床第Ⅲ相試験（305 試験） 臨床第Ⅲ相試験（306 試験）	
参考資料	単回投与試験 10 試験 （001, 003, 007, 017, 008, 016, 037, 039, 040, 049 試験） 反復投与試験 2 試験 （002, 009 試験） 特別な患者集団における試験 2 試験 （004, 015 試験） 薬物相互作用試験 6 試験 （005, 006, 014, 019, 029, 025 試験） 薬力学評価試験 4 試験 （020, 023, 024, 030 試験）	後期臨床第Ⅱ相試験（206 試験） 後期臨床第Ⅱ相試験（208 試験） 長期継続投与試験（207 試験） 長期継続投与試験（307 試験） －	初期臨床第Ⅱ相試験（203 試験） 12歳以上18歳未満臨床第Ⅱ相試験（235 試験）

<臨床データパッケージ（臨床試験の概要）>

試験名	対象	投与方法	1日投与量	被験者数	資料区分
健康成人／単回投与試験（001 試験）	健康成人男性	単回	フィルムコーティング錠 0.2mg、0.5mg、1mg、2mg、4mg、6mg、8mg	55	参考資料
健康成人／日本人単回投与試験（010 試験）	健康成人男性	単回	フィルムコーティング錠 0.25mg、0.5mg、1mg、2mg、4mg、6mg、8mg	56	評価資料
健康成人／食事効果試験（003 試験）	健康成人男女	単回	フィルムコーティング錠 1mg	24	参考資料
高齢者／マスバランス試験（007 試験）	健康高齢男女	単回	フィルムコーティング錠 2mg	8	参考資料
健康成人／絶対的バイオアベイラビリティ検討試験（017 試験）	健康成人男性	単回（静注及び経口）	静注製剤（10μg） フィルムコーティング錠 8mg	10	参考資料
健康成人／処方 A 1mg 錠と処方 B 1mg 錠の生物学的同等性試験（008 試験）	健康成人男女	単回	フィルムコーティング錠 2mg	34	参考資料
健康成人／処方 C 2mg 錠と処方 C 4mg 錠の生物学的同等性試験（016 試験）	健康成人男女	単回	フィルムコーティング錠 4mg	24	参考資料

V. 治療に関する項目

試験名	対象	投与方法	1日投与量	被験者数	資料区分
健康成人／処方 C 2mg 錠と処方 D 12mg 錠の生物学的同等性試験（037 試験）	健康成人男女	単回	フィルムコーティング錠 12mg	28	参考資料
健康成人／処方 C 2mg 錠と処方 D 6mg 錠の生物学的同等性試験（039 試験）	健康成人男女	単回	フィルムコーティング錠 12mg	54	参考資料
健康成人／処方 C 2mg 錠と処方 D 12mg 錠の生物学的同等性試験（040 試験）	健康成人男女	単回	フィルムコーティング錠 12mg	54	参考資料
健康成人／マスバランス試験（049 試験）	健康成人男性	単回	フィルムコーティング錠 4mg	8	参考資料
健康成人／反復投与試験（002 試験）	健康成人男性	14 日間（6mg のみ 7 日間）	フィルムコーティング錠 1mg、2mg、4mg、6mg	32	参考資料
健康成人／日本人反復投与試験（026 試験）	健康成人男性	14 日間	フィルムコーティング錠 2mg、4mg	24	評価資料
健康成人／食事効果並びに投与タイミング検討試験（009 試験）	健康成人男女	単回及び 21 日間	フィルムコーティング錠 6mg（単回及び反復） フィルムコーティング錠 8mg、10mg（反復のみ）	51	参考資料
高齢者／高齢者における薬物動態試験（004 試験）	健康高齢男女	単回	フィルムコーティング錠 1mg、2mg	24	参考資料
肝機能障害患者及び健康成人／肝機能障害患者における薬物動態試験（015 試験）	肝機能障害患者男女	単回	フィルムコーティング錠 1mg	24	参考資料
健康成人／ケトコナゾールとの薬物相互作用試験（005 試験）	健康成人男女	単回	フィルムコーティング錠 1mg	26	参考資料
健康成人／カルバマゼピンとの薬物相互作用試験（006 試験）	健康成人男女	単回	フィルムコーティング錠 2mg	20	参考資料
健康成人／ミダゾラムとの薬物相互作用試験（014 試験）	健康成人男女	21 日間	フィルムコーティング錠 6mg	35	参考資料
健康成人女性／経口避妊薬との薬物相互作用試験（ペランパネル低用量）（019 試験）	健康成人女性	21 日間	フィルムコーティング錠 2mg、4mg	24	参考資料
健康成人女性／経口避妊薬との薬物相互作用試験（ペランパネル高用量）（029 試験）	健康成人女性	単回 35 日間	フィルムコーティング錠 6mg（単回） フィルムコーティング錠 4mg、8mg、12mg（反復）	52	参考資料
健康成人／レボドパとの薬物相互作用試験（025 試験）	健康成人男女	19 日間	フィルムコーティング錠 4mg	60	参考資料
健康成人／QT/QTc 評価試験（013 試験）	健康成人男女	7 日間	フィルムコーティング錠 6mg、8mg、10mg、12mg	257	評価資料
健康成人／光毒性試験（020 試験）	健康成人男女	10 日間	フィルムコーティング錠 2mg、6mg	36	参考資料

V. 治療に関する項目

試験名	対象	投与方法	1日投与量	被験者数	資料区分
薬物乱用経験者／最大耐量検討試験（023 試験）	薬物乱用経験男女	単回	フィルムコーティング錠 8mg、12mg、16mg、20mg、24mg、28mg、32mg、36mg	56	参考資料
薬物乱用経験者／乱用可能性検討試験（024 試験）	薬物乱用経験男女	単回	フィルムコーティング錠 8mg、24mg、36mg	40	参考資料
健康成人／アルコールとの薬物相互作用試験（030 試験）	健康成人男女	単回 35日間	フィルムコーティング錠 4mg、8mg、12mg（単回） フィルムコーティング錠 4mg、8mg、12mg（反復）	59	参考資料
初期臨床第Ⅱ相試験（203 試験）	部分てんかん患者、全般てんかん患者	4週間	フィルムコーティング錠 2mg	18	参考資料
後期臨床第Ⅱ相試験（206 試験）	部分てんかん患者	14週間	フィルムコーティング錠 最大 4mg	153	参考資料
後期臨床第Ⅱ相試験（208 試験）	部分てんかん患者	16週間	フィルムコーティング錠 最大 12mg	48	参考資料
日本人臨床第Ⅱ相試験（231 試験）	部分てんかん患者	10週間	フィルムコーティング錠 最大 12mg	30	評価資料
12歳以上18歳未満臨床第Ⅱ相試験（235 試験）	部分てんかん患者	19週間 (core study)	フィルムコーティング錠 最大 12mg	133	参考資料
長期継続投与試験（207 試験）	部分てんかん患者	実施中	フィルムコーティング錠 最大 12mg	138	参考資料
日本人長期継続投与試験（233 試験）	部分てんかん患者	実施中	フィルムコーティング錠 最大 12mg	21	参考資料
臨床第Ⅲ試験（335 試験）（日本含む）	部分てんかん患者	19週間 (core study)	フィルムコーティング錠 4mg、8mg、12mg	実施中	評価資料
臨床第Ⅲ試験（332 試験）（日本含む）	全般てんかん患者	19週間 (core study)	フィルムコーティング錠 8mg（core study の最大維持用量）	実施中	評価資料
臨床第Ⅲ試験（304 試験）	部分てんかん患者	19週間	フィルムコーティング錠 8mg、12mg	388	評価資料
臨床第Ⅲ試験（305 試験）	部分てんかん患者	19週間	フィルムコーティング錠 8mg、12mg	386	評価資料
臨床第Ⅲ試験（306 試験）	部分てんかん患者	19週間	フィルムコーティング錠 2mg、4mg、8mg	706	評価資料
臨床第Ⅲ試験（307 試験）	部分てんかん患者	実施中	フィルムコーティング錠 最大 12mg	1186	参考資料

V. 治療に関する項目

- 2) 臨床データパッケージ（4歳以上12歳未満の小児を対象とした部分発作（二次性全般化発作を含む）、単剤療法及び細粒剤の剤形追加）

	臨床薬理	有効性	安全性
評価資料	日本人細粒剤と錠剤の生物学的同等性試験（053試験）	臨床第Ⅲ相試験（342試験） 臨床第Ⅲ相試験（311試験）	
参考資料	外国人懸濁剤と錠剤の生物学的同等性試験（048試験）	臨床第Ⅱ相試験（232試験）	

<臨床データパッケージ（臨床試験の概要）>

試験名	対象	投与方法	1日投与量	被験者数	資料区分
細粒剤と錠剤の生物学的同等性試験（053試験）	健康成人	単回	フィルムコーティング錠及び細粒剤 4mg	24	評価資料
懸濁剤と錠剤の生物学的同等性試験（048試験）	健康成人	単回	フィルムコーティング錠及び懸濁剤 12mg（絶食／摂食下投与）	100	参考資料
第Ⅱ相試験（232試験）（外国試験）	2～11歳てんかん患者	治療期として11週間	懸濁剤 最大0.18mg/kg	50	参考資料
第Ⅲ相試験（342試験）（日本含む）	未治療の部分てんかん患者	治療期として最長62週間	フィルムコーティング錠4mg、8mg（維持用量）	89 （日本人43）	評価資料
第Ⅲ相試験（311試験）（日本含む）	4～11歳てんかん患者	治療期として最長23週間	懸濁剤 最大16mg （日本人最大12mg）	180 （日本人65）	評価資料

(2) 臨床薬理試験

- 1) 日本人健康成人を対象とした臨床第Ⅰ相試験（010試験、026試験）

〔「Ⅶ.-1-(2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照〕

- 2) QT/QTc 評価試験（013試験）

目的	健康成人を対象に、QT 間隔に対するペランパネルの影響を検討することを目的に実施した評価試験
試験デザイン	1. 二重盲検、プラセボ及び陽性対照、並行群間試験 2. プラセボ又はペランパネル 6mg 7日間、8mg 1日間、10mg 1日間、12mg 7日間反復経口投与、また、モキシフロキサシン 400mg を単回経口投与
対象	健康成人（261例） プラセボ群：75例、ペランパネル群：111例、モキシフロキサシン群：75例
評価項目	1. 薬物動態：血漿中ペランパネル濃度及び薬物動態パラメータ 2. 薬力学：再分極に対するペランパネル、プラセボ及びモキシフロキサシンの影響（盲検下で中央判定） 3. 安全性：有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）、身体所見、神経学的検査、バイタルサイン（血圧〔臥位、立位〕、心拍数、体温、呼吸数）、12誘導心電図

外国人健康成人 261 例を対象として、QT/QTc 間隔に及ぼすペランパネルの影響について検討することを目的とし、無作為化二重盲検陽性対照プラセボ対照並行群間試験を実施した。本薬を最大 12mg まです漸増投与した結果、QT 間隔を延長する可能性を示唆するような知見は認められなかった¹⁾。

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験

1) 日本人臨床第Ⅱ相試験 (231 試験)

目的	既存の抗てんかん薬でコントロールが不良な難治性部分発作を有する日本人てんかん患者を対象に、既存の抗てんかん薬と併用した際のペランパネルの 12 mg までの安全性及び忍容性をオープン試験により評価することを目的に実施した臨床第Ⅱ相試験
対象	難治性部分てんかん患者 (30 例)
試験デザイン	1. オープン試験 2. ペランパネル 2 mg、4 mg、6 mg、8 mg、10 mg、12mg 3. 反復経口投与 (漸増法)
併用薬剤の規定	1. 併用抗てんかん薬 抗てんかん薬は、承認用法・用量の範囲で 3 剤まで併用可。そのうち、以下に規定する CYP3A 誘導作用のある抗てんかん薬は 1 剤のみ併用可。 カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドン 2. 併用禁止薬 1) CYP3A を誘導する以下の薬剤及び食品 (CYP3A inducer) リファンピシン、バルビツール酸誘導体 (抗てんかん薬として使用する場合を除く)、モダフィニル、エファビレンツ、ネビラピン、グルココルチコイド (局所的な使用法の場合は除く)、ピオグリタゾン及びセント・ジョーンズ・ワート [セイヨウオトギリソウ] 含有食品 2) 抗精神病薬、他の治験薬 3. 併用制限薬 以下の薬剤は、治験期間を通じて用法・用量の変更、新たな投与開始又は投与中止は行わない 抗うつ薬、抗不安薬、気分安定薬
評価項目	1. 有効性 1) 被験者日誌による発作回数 (発作頻度変化率、発作頻度 50%減少達成率) 2) 全般改善度評価 (医師評価, 被験者評価) 2. 安全性: 有害事象、臨床検査 (血液学的検査、血液生化学検査、尿検査)、バイタルサイン、12 誘導心電図、依存性調査表 3. 薬物動態: 血漿中ペランパネル濃度、血漿中併用抗てんかん薬濃度

難治性部分発作を有する日本人のてんかん患者を対象として、他剤併用時における本薬 12mg までの安全性及び忍容性を検討することを目的として実施した。本試験は 10 週間投与、用量漸増、オープン試験である。2mg から投与を開始し、その後 1 週ごとに 2mg ずつ 12mg まで漸増投与した。30 例の被験者が登録され、23 例が試験を完了した。治験薬との関連性が否定されなかった有害事象の発現率は 86.7% (26/30 例) であり、主な事象は、浮動性めまい 53.3% (16/30 例)、傾眠 46.7% (14/30 例)、鼻咽頭炎 16.7% (5/30 例) であった。有害事象はいずれも軽度又は中等度であった²⁾。

V. 治療に関する項目

2) 臨床第Ⅱ相試験 (232 試験)

目的	2 歳以上 12 歳未満のてんかん患者を対象に、ペランパネルの有効性及び安全性を評価することを目的に実施した臨床第Ⅱ相試験（日本人を含まない）
対象	2 歳以上 12 歳未満のてんかん患者（50 例）
使用薬剤	ペランパネル 0.5mg/mL 懸濁剤
試験デザイン	非盲検非対照試験（他の抗てんかん薬との併用療法） 1 日 1 回就寝前に経口投与した。最高用量は 0.18mg/kg とした。 投与期間は、治療期（治療漸増期及び治療維持期）11 週間、継続投与期 41 週間
評価項目	有効性： 発作数及び発作型（被験者日誌に基づく）、医師による全般改善度 安全性： 有害事象、臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査、尿検査）、バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数、体温）、12 誘導心電図、身体及び神経学的検査、光線過敏性調査、C-SSRS（同意/アセント取得時 6 歳以上）。さらに、身長及び体重、甲状腺機能、インスリン様成長因子-2（IGF-2）により成長を評価した。 薬物動態：血漿中ペランパネル濃度

2 歳以上 12 歳未満のてんかん患者を対象として、他剤併用時における本薬 0.18mg/kg までの安全性及び忍容性を検討することを目的として実施した。観察期に登録した 63 例のうち、50 例（コホート 2：2 歳以上 7 歳未満、コホート 1：22 例，7 歳以上 12 歳未満、28 例）が Core Study の治験薬投与を受けた。そのうち、Core Study（投与前期及び治療期）を完了した 42 例のうち、41 例（コホート 2：19 例，コホート 1：22 例）が継続投与期に移行した。継続投与期に移行した全ての被験者が安全性解析対象集団及び FAS に採用された。主な副作用は、疲労 16.0%（8/50 例）、易刺激性 14.0%（7/50 例）、傾眠 14.0%（7/50 例）、浮動性めまい 5.0%（5/50 例）であった。また、継続投与期における主な副作用は、易刺激性 17.1%（7/41 例）、疲労 17.1%（7/41 例）、攻撃性 14.6%（6/41 例）、嗜眠 14.6%（6/41 例）、傾眠 14.6%（6/41 例）、浮動性めまい 12.2%（5/41 例）であった³⁾。

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

(1) 臨床第Ⅲ相試験 (335 試験)

目的	難治性部分発作を有するてんかん患者を対象に、他剤併用時におけるペランパネル (4mg、8mg、12mg) の有効性及び安全性を評価することを目的に実施した臨床第Ⅲ相試験 (日本人を含む国際共同試験)
対象	12 歳以上の難治性部分てんかん患者 (710 例、うち日本人 245 例)
試験デザイン	1. Core Study：二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験 1) プラセボ又はペランパネル 4mg、8mg、12mg 2) 反復経口投与 (漸増法 [ペランパネルは 2mg から投与を開始し、1 週間に 2mg ずつ漸増]) 2. 継続投与期：Core Study の継続投与試験 1) ペランパネル 2mg、4mg、6mg、8mg、10mg、12mg 2) 反復経口投与 The diagram illustrates the trial timeline from week -6 to week 75. It is divided into three main phases: Observation (観察期, 6 weeks), Treatment (治療期), and Continuation (継続投与期). The Treatment phase includes a Treatment Escalation period (治療漸増期, 6 weeks) and a Treatment Maintenance period (治療維持期, 13 weeks). The Continuation phase includes a Continuation Transition period (継続移行期, 6 weeks) and a Continuation Maintenance period (継続維持期, 46 weeks or more). Dosage steps for Perampipam (ペランパネル) are shown: 2mg, 4mg, 6mg, 8mg, 10mg, 12mg. A 'No action' (無作為化) period is indicated at the start. The timeline also shows the continuation of the same dosage or placebo (プラセボ投与) during the maintenance periods.
併用薬剤の規定	1. 併用抗てんかん薬 抗てんかん薬は 3 剤まで使用可。このうち、CYP3A 誘導作用のある抗てんかん薬 (本試験における規定：カルバマゼピン、フェニトイン、オクスカルバゼピン) の併用は 1 剤のみ可。 2. 併用禁止薬 1) CYP3A inducer (リファンピシン、トログリタゾン、バルビツール酸 [抗てんかん薬としての使用を除く]、モダフィニル、エファビレンツ、ネビラピン、グルココルチコイド [局所使用を除く]、ピオグリタゾン、リファブチン及びセント・ジョーンズ・ワート [セイヨウオトギリソウ] 含有食品) 2) ビガバトリン、抗精神病薬、他の治験薬 3. 併用制限薬 以下の薬剤は、試験期間を通じて用法・用量の変更、新たな投与開始又は投与中止は行わない 抗うつ薬、抗不安薬
評価項目	1. 主要評価項目：発作頻度変化率 2. 副次的評価項目 (主なもの) 1) 発作頻度 50%減少達成率 2) 複雑部分発作と二次性全般化発作を合わせた発作頻度変化率

V. 治療に関する項目

	3) 複雑部分発作と二次性全般化発作を合わせた発作頻度 50%減少達成率 4) 二次性全般化発作に関する発作頻度変化率 5) 二次性全般化発作に関する発作頻度 50%減少達成率 6) 全般改善度評価（医師評価）
--	--

難治性部分発作を有する患者を対象に、他剤併用時におけるペランパネル（4mg、8mg、12mg）の有効性をプラセボと比較検証し、また、ペランパネルの有効性に関する長期維持効果を検討した。多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験（Core Study）であり、Core Study の後に継続投与期を設定した。Core Study は、観察期（6 週間）及び治療期（19 週間：治療漸増期 [6 週間] →治療維持期 [13 週間]）から構成された。継続投与期は、継続移行前期（4 週間）、継続移行期（6 週間）及び継続維持期の 3 期から構成された。Core Study において、実施国（日本、中国、韓国、その他）及び併用抗てんかん薬（カルバマゼピン、オクスカルバゼピン、フェニトイン及び CYP3A の誘導作用を持たない抗てんかん薬）の種類により被験者を事前に層別化した。その後、被験者は、4 つの群（4mg 群、8mg 群、12mg 群、プラセボ群）のいずれかに、1：1：1：1 の割合で無作為に割り付けられた。

Core Study の治療漸増期にペランパネル 2mg（又はプラセボ）の投与（1 日 1 回就寝前経口投与）を開始し、その後、実薬群（4mg 群、8mg 群、12mg 群）では 1 週間に 2mg ずつ用量を漸増し、目標用量（4mg、8mg、12mg）到達後、同用量を治療維持期の完了まで投与した。ただし、忍容できない有害事象を発現した場合、治験担当医師の判断により同用量を継続すること、あるいは以前の忍容用量まで減量することは可とし、また、一度減量された被験者であっても、忍容性が改善されれば速やかに再び増量することは可とした。継続投与期の継続移行前期中は、Core Study の治療維持期中に投与された用量を二重盲検下で継続投与した。次の継続移行期でも二重盲検下で投与し、Core Study でプラセボ群に割り付けられた被験者は 2mg の投与を開始し、最高 12mg 又は至適用量が判明するまで個々の忍容性に応じて 1 週間に 2mg ずつ増量した。Core Study の治療期中に 12mg の用量に到達した被験者では漸増は不要であり、継続移行期中は一定の用量を維持した。4mg 又は 8mg が投与された被験者では、最高 12mg まで 1 週間に 2mg ずつ漸増した。いずれの被験者も、至適用量に到達するまで漸減又は漸増することを可とした。

継続移行期終了後、被験者は継続維持期に移行し、有効性と忍容性を考慮した至適用量によりペランパネル投与をオープンラベル下で継続した。継続投与期においても、忍容できない有害事象を発現した場合には、治験担当医師の判断により減量することは可とし、また、一度減量された被験者であっても、忍容性が改善されれば速やかに再度増量することは可とした。

併用抗てんかん薬は 3 剤まで使用を認め、Core Study ではその用法用量は変更しないこととし、継続投与期では原則としてその用法用量は変更しないこととした。併用抗てんかん薬のうち、CYP3 誘導作用のある抗てんかん薬（本治験における規定：カルバマゼピン、フェニトイン、オクスカルバゼピン）の併用は 1 剤のみとした。

無作為化された 710 例のうち、707 例（プラセボ群 176 例、4mg 群 176 例、8mg 群 175 例、12mg 群 180 例）に治験薬が投与された。投与例 707 例のうち、Core Study 完了例は 599 例（プラセボ群 152 例、4mg 群 156 例、8mg 群 147 例、12mg 群 144 例）であり、108 例（プラセボ群 24 例、4mg 群 20 例、8mg 群 28 例、12mg 群 36 例）は Core Study で中止に至った。Core Study 完了例 599 例のうち、596 例が継続投与期に移行した。投与例 707 例のうち、投与後の発作データが得られなかった 3 例（プラセボ群 1 例、4mg 群 2 例）を除く 704 例（プラセボ群 175 例、4m 群 174 例、8mg 群 175 例、12mg 群 180 例）が ITT^{注1)} 解析に採用された。

ITT 解析対象例（群）の治療期（Core Study）における発作頻度変化率の中央値（最小値、最大値）は、プラセボ群-10.76%（-90.4%, 400.0%）、4mg 群-17.32%（-97.1%, 473.4%）、8mg 群-28.95%（-100.0%, 809.4%）、12mg 群-38.03%（-100.0%, 456.8%）であり、いずれの実薬群もプラセボ群に比べてより大きな減少が示された。また、実薬各群における発作頻度変化率のプラセボ群との差について、rank

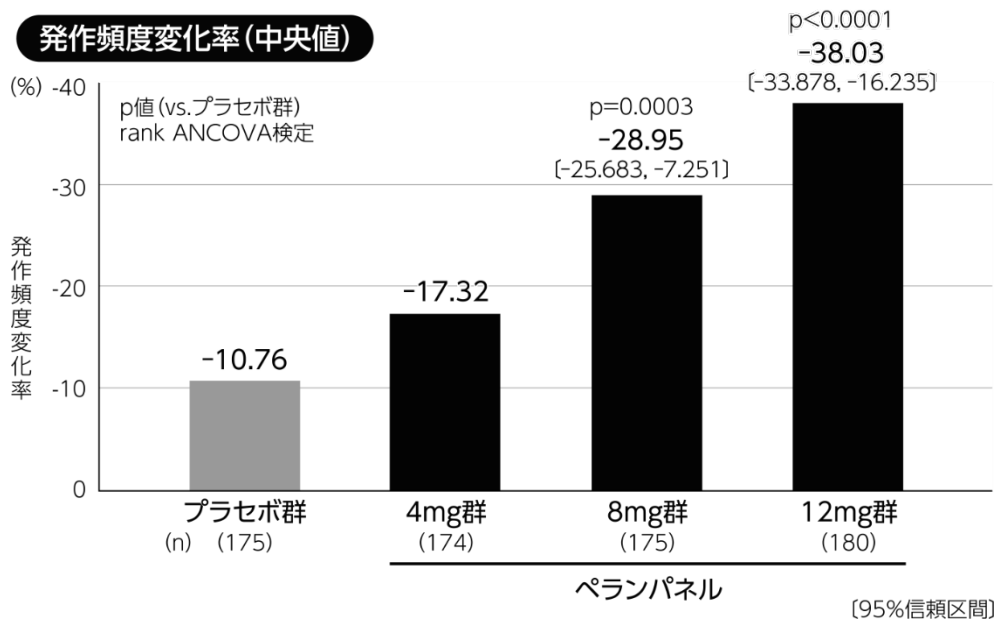
V. 治療に関する項目

ANCOVA により検定した結果、8mg 群及び 12mg 群において有意差が認められた ($p=0.0003$ 及び $p<0.0001$)。

ITT 解析対象例 (群) の治療維持期 LOCF^{注2)} (Core Study) における発作頻度 50%減少達成率は、プラセボ群 19.4% (34/175 例)、4mg 群 23.0% (40/174 例)、8mg 群 36.0% (63/175 例)、12mg 群 43.3% (78/180 例) であり、8mg 群及び 12mg 群での達成率はプラセボ群に比べて有意に高かった ($p=0.0005$ 及び $p<0.0001$; CMH 検定)。

注 1) ITT (Intention to Treat: 無作為化された全症例を解析対象として割り付けられた試験治療で評価する考え方)

注 2) LOCF (Last Observation Carried Forward: 最終評価時)



発作頻度変化率 (ITT 解析対象症例、主要評価項目)
[治療期]

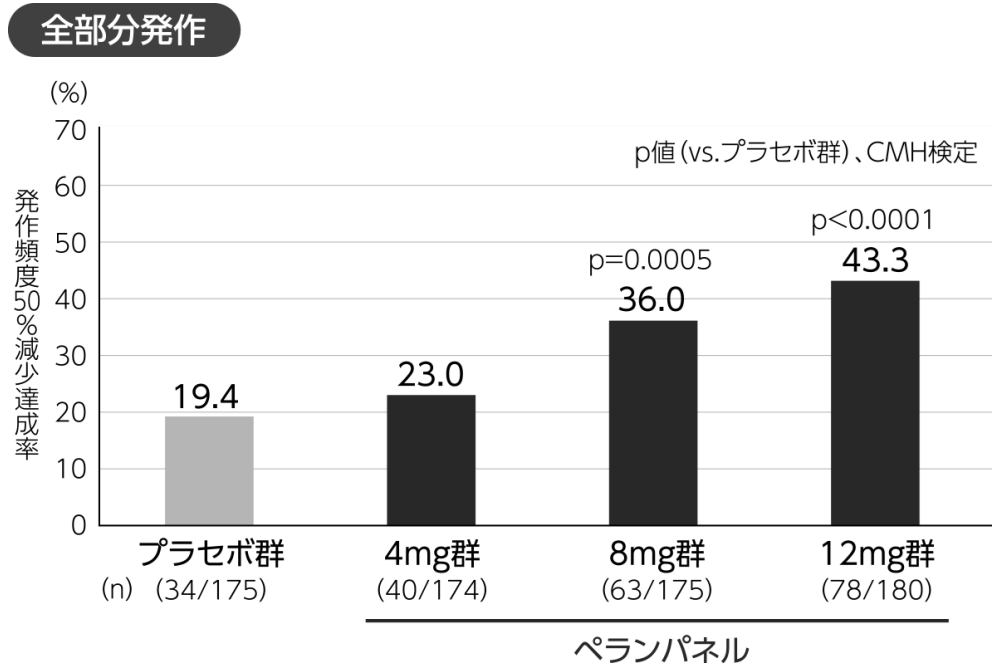
●発作頻度変化率 (ITT 解析対象例)

	プラセボ群 (n=175)	ペランパネル		
		4mg群 (n=174)	8mg群 (n=175)	12mg群 (n=180)
観察期における発作頻度 (回)				
平均値±標準偏差	29.47±67.588	23.31±40.517	19.29±36.959	21.48±34.590
中央値	10.00	9.90	9.12	9.90
最小値、最大値	3.1, 618.0	3.1, 312.3	3.0, 388.5	2.7, 295.3
治療期における観察期からの発作頻度変化率 (%)				
平均値±標準偏差	-1.02±62.629	1.09±87.657	-16.95±80.302	-25.58±63.972
中央値	-10.76	-17.32	-28.95	-38.03
最小値、最大値	-90.4, 400.0	-97.1, 473.4	-100.0, 809.4	-100.0, 456.8
プラセボ群との中央値の差 ^a	-	-5.09	-16.45	-24.95
95%信頼区間 ^b	-	-14.112, 4.519	-25.683, -7.251	-33.878, -16.235
rank ANCOVA ^b	-	p=0.2330	p=0.0003	p<0.0001

a: Hodges-Lehmann 法に基づき算出

b: 順位変換後の治療期における28日間あたりの発作頻度変化率を応答変数、治療及び実施国 (日本、中国、韓国、その他) を因子、順位変換後の観察期における28日間あたりの発作頻度を共変量とした共分散分析

V. 治療に関する項目



発作頻度 50%減少達成率 (ITT 解析対象症例、副次評価項目)
[治療維持期]

継続投与期では、発作頻度変化率については、Core Study で認められた有効性が継続投与期の間も維持されることが確認され、発作頻度 50%減少達成率は、継続投与期移行後、40%程度の割合でほぼ安定して推移した。

本試験（治療期）の実薬群で認められた主な副作用は、浮動性めまい、傾眠、易刺激性、頭痛、疲労及び歩行障害であった⁴⁾。

●全集団における主な有害事象／副作用（ペランパネル全体での副作用発現率2.0%以上）

事象名	有害事象					副作用				
	プラセボ (n=176)	ペランパネル				プラセボ (n=176)	ペランパネル			
		4mg (n=176)	8mg (n=175)	12mg (n=180)	全体 (n=531)		4mg (n=176)	8mg (n=175)	12mg (n=180)	全体 (n=531)
いずれかの有害事象	117(66.5)	121(68.8)	129(73.7)	156(86.7)	406(76.5)	52(29.5)	81(46.0)	97(55.4)	128(71.1)	306(57.6)
浮動性めまい	10(5.7)	40(22.7)	50(28.6)	76(42.2)	166(31.3)	8(4.5)	39(22.2)	49(28.0)	73(40.6)	161(30.3)
傾 眠	23(13.1)	28(15.9)	31(17.7)	32(17.8)	91(17.1)	17(9.7)	27(15.3)	30(17.1)	30(16.7)	87(16.4)
易刺激性	1(0.6)	8(4.5)	10(5.7)	9(5.0)	27(5.1)	1(0.6)	7(4.0)	7(4.0)	6(3.3)	20(3.8)
頭 痛	13(7.4)	12(6.8)	13(7.4)	10(5.6)	35(6.6)	5(2.8)	3(1.7)	10(5.7)	3(1.7)	16(3.0)
疲 労	5(2.8)	4(2.3)	6(3.4)	9(5.0)	19(3.6)	3(1.7)	3(1.7)	5(2.9)	8(4.4)	16(3.0)
攻 撃 性	0	4(2.3)	5(2.9)	6(3.3)	15(2.8)	0	3(1.7)	5(2.9)	5(2.8)	13(2.4)
歩行障害	3(1.7)	2(1.1)	4(2.3)	9(5.0)	15(2.8)	2(1.1)	1(0.6)	3(1.7)	8(4.4)	12(2.3)
体重増加	1(0.6)	7(4.0)	6(3.4)	6(3.3)	19(3.6)	0	4(2.3)	3(1.7)	4(2.2)	11(2.1)

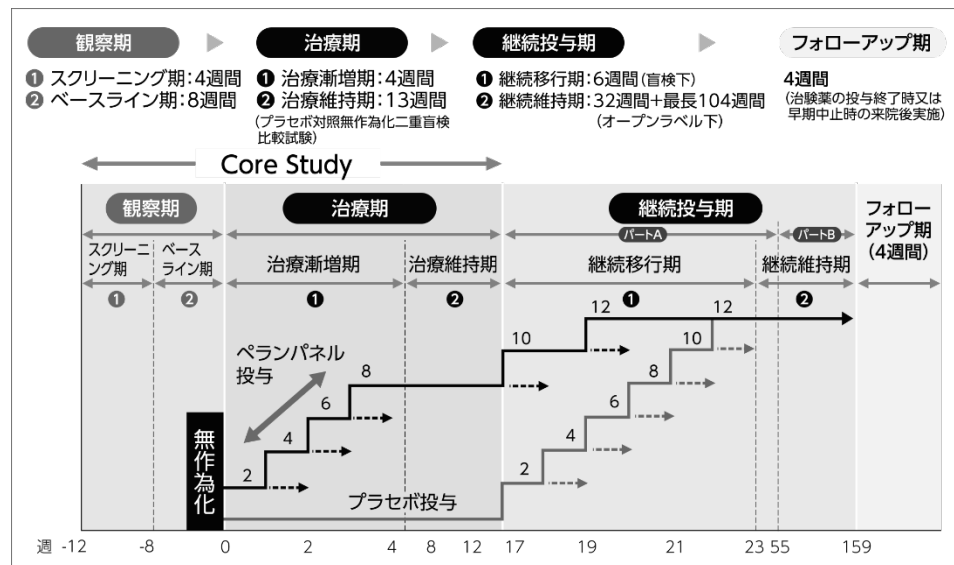
発現例数 (発現%)

MedDRA/J Version 13.1

V. 治療に関する項目

(2) 臨床第Ⅲ相試験 (332 試験)

目的	難治性強直間代発作 (PGTC) を有するてんかん患者を対象に他剤併用時におけるペランパネル (8mg) の有効性及び安全性を評価することを目的に実施した臨床第Ⅲ相試験 (日本人を含む国際共同試験)
対象	難治性強直間代発作患者 (164 例、うち日本人 11 例)
試験デザイン	1. Core Study：二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験 1) プラセボ又はペランパネル最高 8mg 2) 反復経口投与 (漸増法 [ペランパネルは 2mg から投与を開始し、1 週間に 2mg ずつ漸増])) 2. 継続投与期：Core Study の継続投与試験 1) ペランパネル最高 12mg 2) 反復経口投与
併用薬剤の規定	1. 併用抗てんかん薬 抗てんかん薬は 3 剤まで使用可。このうち、CYP3A 誘導作用のある抗てんかん薬 (本治験における規定：カルバマゼピン、フェニトイン、オクスカルバゼピン) の併用は 1 剤のみ可。 2. 併用禁止薬 CYP3A inducer (リファンピシン、トログリタゾン、バルビツール酸 [抗てんかん薬としての使用を除く]、モダフィニル、エファビレンツ、ネビラピン、グルココルチコイド [局所使用を除く]、ピオグリタゾン、リファブチン及びセント・ジョーンズ・ワート [セイヨウオトギリソウ] 含有食品)
評価項目	1. 主要評価項目 1) 発作頻度変化率 (EU 以外の地域での承認申請に向けた主要評価項目) 2) 発作頻度 50%減少達成率 (EU での承認申請に向けた主要評価項目) 発作頻度変化率 2. 副次的評価項目 (主なもの) 1) 発作頻度 50%減少達成率 (EU 以外の地域での承認申請に向けた副次評価項目) 2) 発作頻度変化率 (EU での承認申請に向けた副次評価項目)



V. 治療に関する項目

難治性強直間代発作（二次性全般化発作を除く）を有する患者を対象として、他剤併用時におけるペランパネルの有効性をプラセボと比較検証し、また、ペランパネルの有効性に関する長期維持効果を検討した。多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験（Core Study）であり、Core Study の後に継続投与期を設定した。Core Study は、観察期（最長 12 週間）及び治療期（17 週間：治療漸増期 [4 週間] → 治療維持期 [13 週間]）から構成された。継続投与期は、パート A（38 週間：継続移行期 [6 週間] → 継続維持期 [32 週間]）及びパート B（オプション；継続維持期 [最長 104 週間]）から構成された。Core Study において、観察期終了時に対象として適格と判断された被験者は、ペランパネル群又はプラセボ群のいずれかに 1:1 の割合で無作為に割り付けられた。

Core Study の治療漸増期にペランパネル 2mg（又はプラセボ）の投与（1 日 1 回就寝前経口投与）を開始し、ペランパネル群では 1 週間ごとに 2mg ずつ用量を漸増し、目標用量（8mg）又は最大耐量まで到達後、同用量を治療維持期の完了まで投与した。治療維持期における用量変更は推奨されないが、治験担当医師の臨床的判断により、発作のコントロールが不良な場合は 2mg の増量を 1 回のみ可とした。また、被験者の忍容性を超える有害事象が発現した場合は 2mg の減量を 1 回のみ可とした。2 回目以降の増量又は減量は重要な医学的理由がなく、また、Medical Monitor の承認を得ずに実施してはならないこととした。継続投与期の継続移行期では、Core Study でペランパネルが投与された被験者は、Core Study 終了時と同一用量を盲検下で継続した。プラセボが投与された被験者は、ペランパネル 2mg から投与を開始し、1 週間ごとに 2mg ずつ、治験担当医師の判断に基づいて至適用量まで盲検下で漸増した。継続移行期中、当該被験者の忍容性を超えた場合、治験担当医師の判断で減量することは可とし、一方、より良好な発作コントロールが必要とされる場合 12mg まで増量することは可とした。継続移行期終了後の継続維持期では、オープンラベル下で、各被験者の至適用量にてペランパネルの投与を継続した。ただし、治験担当医師の判断により医学的な必要性に応じて用量調整を可とした。

併用抗てんかん薬は 3 剤まで使用を認め、Core Study ではその用法・用量は変更しないこととし、継続投与期の継続維持期ではその用法・用量の変更は可とした。併用抗てんかん薬のうち、CYP3A 誘導作用のある抗てんかん薬（本治験における規定：カルバマゼピン、フェニトイン、オクスカルバゼピン）の併用は 1 剤のみとした。

無作為化された 164 例のうち、163 例（プラセボ群 82 例、ペランパネル群 81 例）に治験薬が投与された。投与例 163 例のうち、完了例は 140 例（プラセボ群 72 例、ペランパネル群 68 例）であり、23 例（プラセボ群 10 例、ペランパネル群 13 例）は Core Study で中止に至った。Core Study 完了例 140 例のうち、138 例が継続投与期に移行した。投与例 163 例のうち、投与後の発作に関するデータが収集されなかった 1 例（プラセボ群）を除く 162 例（各群 81 例）が Full Analysis Set（以下、FAS）に採用された。また、継続投与期の FAS には継続投与期に移行した 138 例全例が採用された。

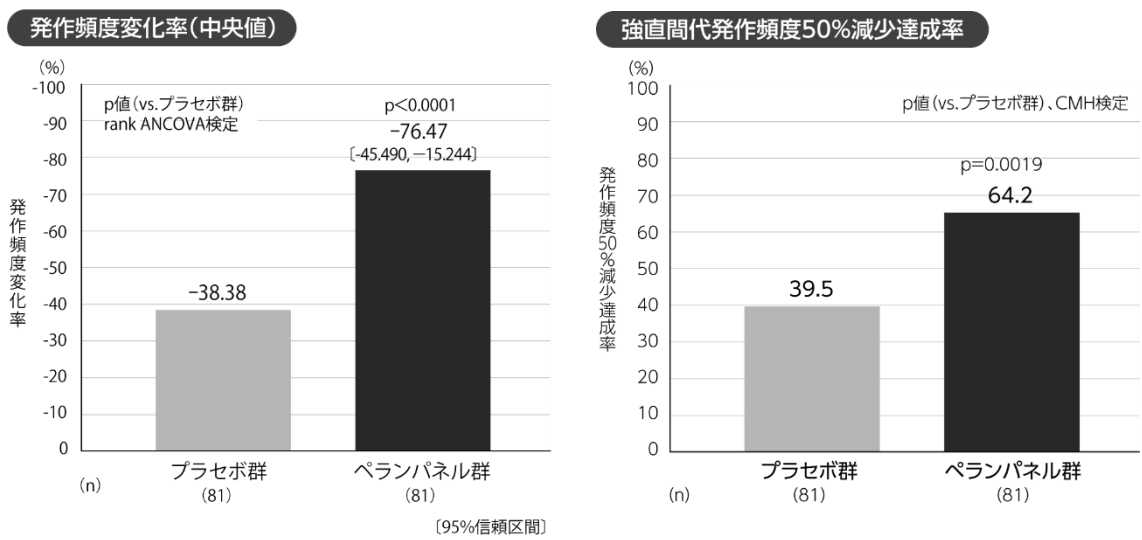
FAS の治療期（Core Study）における強直間代発作頻度変化率の中央値（最小値，最大値）は、プラセボ群 -38.38%（-100.0%，1546.3%）、ペランパネル群 -76.47%（-100.0%，184.5%）であり、ペランパネル群ではプラセボ群に比べてより大きな減少が示された。また、ペランパネル群における発作頻度変化率のプラセボ群との差について、rank ANCOVA により検定した結果、群間で有意差が認められた（ $p < 0.0001$ ）。

FAS の治療維持期 LOCF^注（Core Study）における強直間代発作頻度 50%減少達成率は、プラセボ群 39.5%（32/81 例）、ペランパネル群 64.2%（52/81 例）であり、プラセボ群に比べてペランパネル群の方が有意に高かった（ $p = 0.0019$ ；CMH 検定）。

継続投与期では、強直間代発作頻度変化率については、Core Study で認められた有効性が継続投与期の間も維持されることが確認され、強直間代発作頻度 50%減少達成率は、継続投与期移行後、70%を超える割合でほぼ安定して推移した。

注）LOCF（Last Observation Carried Forward：最終評価時）

V. 治療に関する項目



強直間代発作頻度変化率（中央値）
[治療期]

強直間代発作頻度 50%減少達成率
[治療維持期]

本試験（治療期）においてペランパネル群で認められた主な副作用は、浮動性めまい、疲労、傾眠、易刺激性、回転性めまい、悪心、体重増加、不安及び嘔吐であった⁵⁾。

●主な有害事象(全集団のペランパネル群有害事象において5%以上)

事象名	全集団			
	有害事象		副作用	
	プラセボ	ペランパネル	プラセボ	ペランパネル
例数	82	81	82	81
いずれかの事象	59(72.0)	67(82.7)	37(45.1)	56(69.1)
浮動性めまい	5(6.1)	26(32.1)	5(6.1)	24(29.6)
疲労	5(6.1)	12(14.8)	2(2.4)	9(11.1)
頭痛	8(9.8)	10(12.3)	6(7.3)	4(4.9)
易刺激性	2(2.4)	9(11.1)	1(1.2)	7(8.6)
傾眠	3(3.7)	9(11.1)	3(3.7)	7(8.6)
回転性めまい	2(2.4)	7(8.6)	2(2.4)	6(7.4)
嘔吐	2(2.4)	7(8.6)	0	4(4.9)
体重増加	3(3.7)	6(7.4)	2(2.4)	5(6.2)
悪心	4(4.9)	5(6.2)	2(2.4)	5(6.2)

発現例数(発現%)

MedDRA/J Version 13.1

(3) 臨床第Ⅲ相試験 (304 試験)

目的	難治性部分発作を有する外国人てんかん患者を対象に、他剤併用時におけるペランパネル（8mg、12mg）の有効性及び安全性を評価することを目的に実施した臨床第Ⅲ相試験
対象	12歳以上の難治性部分外国人てんかん患者（390例）
試験デザイン	1. 二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験 2. プラセボ又はペランパネル 8mg、12mg 3. 反復経口投与（漸増法 [ペランパネルは 2mg から投与を開始し、1週間に 2mg ずつ漸増]）

V. 治療に関する項目

併用薬剤の規定	- 併用抗てんかん薬 抗てんかん薬は 3 剤まで使用可。このうち、CYP3A 誘導作用のある抗てんかん薬（本治験における規定：カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドン）の併用は 1 剤のみ可。 - 併用禁止薬 - CYP3A inducer（カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドンは除く）：以下の薬剤等が該当するが、これらに限定されない（リファンピシン、トログリタゾン、セント・ジョーンズ・ワート [セイヨウオトギリソウ] 含有食品、エファビレンツ、ネビラピン、バルビツール酸 [抗てんかん薬としての使用を除く]、グルココルチコイド [経口又は非経口投与製剤]、モダフィニル、ピオグリタゾン、リファブチン） - ビガバトリン、他の治験薬
評価項目	- 主要評価項目 - 発作頻度変化率（EU 以外の地域での承認申請に向けた主要評価項目） - 発作頻度 50%減少達成率（EU での承認申請に向けた主要評価項目） - 副次的評価項目（主なもの） - 発作頻度 50%減少達成率（EU 以外の地域での承認申請に向けた副次評価項目） - 発作頻度変化率（EU での承認申請に向けた副次評価項目） - 複雑部分発作と二次性全般化発作を合わせた発作頻度変化率

難治性部分発作を有する外国人てんかん患者（12 歳以上）を対象として、他剤併用時における本薬（8mg、12mg）の有効性及び安全性を検討するために、無作為化プラセボ対照並行群間二重盲検比較試験を実施した。試験は観察期、二重盲検期、フォローアップ期から構成され、二重盲検期は治療漸増期（6 週間）及び治療維持期（13 週間）からなる。合計 390 例が無作為化された。その結果、Full ITT の二重盲検期におけるベースラインからの 28 日間あたりの発作頻度変化率の中央値は、8mg 群 -26.34%及び 12mg 群 -34.49%であり、プラセボ群の -20.95%より大きな減少が示された。また、8mg 群及び 12mg 群のプラセボ群との差は統計学的に有意であった（それぞれ $p=0.0261$ 、 $p=0.0158$ ；rank ANCOVA）。有害事象は、プラセボ群 100 例（82.6%）、8mg 群 117 例（88.0%）、及び 12mg 群 123 例（91.8%）で認められた。発現率が 10%以上の有害事象は、プラセボ群では傾眠及び頭痛、8mg 群では浮動性めまい、傾眠、及び頭痛、12mg 群では浮動性めまい、傾眠、易刺激性、頭痛、転倒、及び運動失調であった⁶⁾。

(4) 臨床第Ⅲ相試験（305 試験）

目的	難治性部分発作を有するてんかん患者を対象に、他剤併用時におけるペランパネル（8mg、12mg）の有効性及び安全性を評価することを目的に実施した臨床第Ⅲ相試験
対象	難治性部分外国人てんかん患者（389 例）
試験デザイン	- 二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験 - プラセボ又はペランパネル 8mg、12mg - 反復経口投与（漸増法 [ペランパネルは 2mg から投与を開始し、1 週間に 2mg ずつ漸増]）
併用薬剤の規定	併用抗てんかん薬 抗てんかん薬は 3 剤まで使用可。このうち、CYP3A 誘導作用のある抗てんかん薬（本治験における規定：カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドン）の併用は 1 剤のみ可。

V. 治療に関する項目

	2. 併用禁止薬 1) CYP3A inducer (カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドンは除く)：以下の薬剤等が該当するが、これらに限定されない (リファンピシン、トログリタゾン、セント・ジョーンズ・ワート [セイヨウオトギリソウ] 含有食品、エファビレンツ、ネビラピン、バルビツール酸 [抗てんかん薬としての使用を除く]、グルココルチコイド [経口又は非経口投与製剤]、モダフィニル、ピオグリタゾン、リファブチン) 2) ビガバトリン、他の治験薬
評価項目	1. 主要評価項目 1) 発作頻度変化率 (EU 以外の地域での承認申請に向けた主要評価項目) 2) 発作頻度 50%減少達成率 (EU での承認申請に向けた主要評価項目) 3. 副次的評価項目 (主なもの) 1) 発作頻度 50%減少達成率 (EU 以外の地域での承認申請に向けた副次評価項目) 2) 発作頻度変化率 (EU での承認申請に向けた副次評価項目) 3) 複雑部分発作と二次性全般化発作を合わせた発作頻度変化率

本試験は、304 試験とほぼ同じ対象及び方法で実施した。合計 389 例が無作為化された。その結果、Full ITT の二重盲検期におけるベースラインからの 28 日間あたりの発作頻度変化率の中央値は、8mg 群-30.52%及び 12mg 群-17.57%であり、プラセボ群の-9.72%より大きな減少が示された。また、8mg 群及び 12mg 群のプラセボ群との差は統計学的に有意であった (それぞれ $p=0.0008$ 、 $p=0.0105$; rank ANCOVA)。有害事象は、プラセボ群 93 例 (68.4%)、8mg 群 112 例 (86.8%)、及び 12mg 群 104 例 (86.0%) で報告された。発現率が 10%以上の有害事象は、プラセボ群では頭痛、8mg 群では浮動性めまい、疲労及び傾眠、12mg 群では浮動性めまい、傾眠、疲労及び頭痛であった⁷⁾。

(5) 臨床第Ⅲ相試験 (306 試験)

目的	難治性部分発作を有するてんかん患者を対象に、他剤併用時におけるペランパネル (8mg、12mg) の有効性及び安全性を評価することを目的に実施した臨床第Ⅲ相試験
対象	難治性部分外国人てんかん患者 (712 例)
試験デザイン	1. 二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験 2. プラセボ又はペランパネル 2mg、4mg、8mg 3. 反復経口投与 (漸増法 [ペランパネルは 2mg から投与を開始し、1 週間に 2mg ずつ漸増])
併用薬剤の規定	1. 併用抗てんかん薬 抗てんかん薬は 1～3 剤 (リトアニアでは 2～3 剤) まで使用可。このうち、CYP3A 誘導作用のある抗てんかん薬 (本試験における規定：カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドン) の併用は 1 剤のみ可。 2. 併用禁止薬 1) CYP3A inducer (カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドンは除く)：以下の薬剤等が該当するが、これらに限定されない (リファンピシン、トログリタゾン、セント・ジョーンズ・ワート [セイヨウオトギリソウ] 含有食品、エファビレンツ、ネビラピン、バルビツール酸 [抗てんかん薬としての使用を除く]、グルココルチコイド [経口又は非経口投与製剤]、モダフィニル、ピオグリタゾン、リファブチン) 2) ビガバトリン、他の治験薬

V. 治療に関する項目

評価項目	1. 主要評価項目 1) 発作頻度変化率（EU 以外の地域での承認申請に向けた主要評価項目） 2) 発作頻度 50%減少達成率（EU での承認申請に向けた主要評価項目） 2. 副次的評価項目（主なもの） 1) 発作頻度 50%減少達成率（EU 以外の地域での承認申請に向けた副次評価項目） 2) 発作頻度変化率（EU での承認申請に向けた副次評価項目） 3) 複雑部分発作と二次性全般化発作を合わせた発作頻度変化率
------	---

難治性部分発作を有する外国人てんかん患者を対象として、他剤併用時における本薬（2mg、4mg、8mg）の有効性及び安全性を検討するために、無作為化プラセボ対照並行群間二重盲検比較試験を実施した。試験は観察期、二重盲検期、フォローアップ期から構成され、二重盲検期は治療漸増期（6 週間）及び治療維持期（13 週間）からなる。合計 712 例が無作為化された。その結果、Full ITT の二重盲検期におけるベースラインからの 28 日間あたりの発作頻度変化率の中央値は、2mg 群-13.63%、4mg 群-23.33%及び 8mg 群-30.80%であり、プラセボ群の-10.69%より大きな減少が示された。また、4mg 群及び 8mg 群のプラセボ群との差は統計学的に有意であった（それぞれ $p=0.0026$ 、 $p<0.0001$ ；rank ANCOVA）。有害事象は、プラセボ群 101 例（54.6%）、2mg 群 111 例（61.7%）、4mg 群 111 例（64.5%）、及び 8mg 群 121 例（71.6%）で認められた。発現率が 10%以上の有害事象は、プラセボ群にはなく、2mg 群では浮動性めまい及び傾眠、4mg 群では浮動性めまい及び頭痛、8mg 群では浮動性めまい、傾眠及び頭痛であった⁸⁾。

(6) 臨床第Ⅲ相試験（342 試験）

目的	部分発作を有する未治療のてんかん患者を対象に、ペランパネル（4mg、8mg）の有効性及び安全性を評価することを目的に実施した臨床第Ⅲ相試験（日本人を含む国際共同試験）				
対象	部分発作を有する未治療のてんかん患者（89 例、うち日本人 43 例）				
使用薬剤	ペランパネル 2mg 錠				
試験デザイン	非盲検非対照試験（単剤療法） ペランパネルを 1 日 1 回、就寝前に経口投与 治療期は下表のとおり投与				
	治療期	週	Day	用量	投与方法
	4mg 漸増期	1 週～2 週	Day1～14	2mg	1 日 1 回、就寝前に 2mg 錠×1 錠を服用
		3 週～6 週	Day15～42	4mg	1 日 1 回、就寝前に 2mg 錠×2 錠を服用
	4mg 治療維持期	7 週～32 週	Day43～224	4mg	1 日 1 回、就寝前に 2mg 錠×2 錠を服用
	8mg 漸増期	1 週～2 週	Day1～14	6mg	1 日 1 回、就寝前に 2mg 錠×3 錠を服用
		3 週～4 週	Day15～28	8mg	1 日 1 回、就寝前に 2mg 錠×4 錠を服用
	8mg 治療維持期	5 週～30 週	Day29～210	8mg	1 日 1 回、就寝前に 2mg 錠×4 錠を服用
	継続投与期は、原則として継続投与期移行の用量で継続投与 試験担当医師の判断により、発作の発現及び忍容性に配慮して 2～8mg で用量を適宜増減				
	観察期： 観察期間中（最長 4 週間）は、必要なスクリーニング検査を実施し、被験者の適格性を評価した。				
治療期： 治療期は、4mg 治療期（漸増期 [6 週間] 及び治療維持期 [26 週間]）、8mg に増量した被験者はさらに 8mg 治療期（漸増期 [4 週間] 及び治療維持期 [26 週					

V. 治療に関する項目

	間]]から構成された。 4mg 漸増期（6 週間）には、被験者はペランパネル 2mg/日を 2 週間投与し、その後に 4mg/日に漸増し、4 週間投与した。安全性に問題がない被験者は 26 週間の 4mg 治療維持期に移行した。4mg 治療維持期に発作が発現した被験者は、4mg 治療維持期を終了し、治験担当医師の判断により、忍容性及び安全性を考慮して 8mg 漸増期に移行した。 8mg 漸増期（4 週間）には、被験者はペランパネル 6mg/日を 2 週間投与後、8mg/日に漸増した。8mg の漸増期間（2 週間）が終了し、安全性に問題がない被験者は 26 週間の 8mg 治療維持期に移行した。なお、8mg/日まで漸増したものの忍容性に問題がある被験者は治験担当医師の判断により 6mg/日への減量を可能とした。その場合、被験者はその後 6mg/日で治療維持期を継続した。 継続投与期： 治療期を終了し、継続を希望した被験者は、継続投与期へ移行した。治療期 26 週間の治療維持期間を完了した被験者は、原則として継続投与期移行時の用量で継続投与することとした。治療維持期間に安全性及び有効性の観点から途中で終了した被験者は、4～8mg のうち適切と考えられる用量に適宜増減して継続投与を開始した。治験担当医師の判断により、発作の発現及び忍容性に配慮して 2～8mg で用量の適宜増減を可能とした。 ●試験デザイン ※1: 4mg 治療維持期 26 週間における部分発作に対する完全発作消失割合 ※2: 4 又は 8mg 治療維持期 26 週間における部分発作に対する完全発作消失割合
評価項目	有効性： (1) 主要評価項目 治療維持期 26 週間における部分発作に対する完全発作消失割合 (2) 副次評価項目 ペランパネル 52 週投与（治療維持期 26 週間及び継続投与期 26 週間）における部分発作に対する完全発作消失割合 治療維持期開始から初回の発作発現までの期間及び治験中止までの期間 安全性：有害事象、臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査、尿検査）、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図及び身体所見 薬物動態：血漿中ペランパネル濃度

部分発作を有する未治療のてんかん患者を対象として、本薬 4～8mg の単剤療法の有効性及び安全性を検討することを目的に非盲検非対照試験を日本及び韓国で実施した。最長 4 週間の観察期間終了後、6 週間かけて 4mg へ漸増し、その後 4mg を 26 週間投与（4mg 治療維持期）した際の完全発作消失（seizure free）割合を評価した。4mg 治療維持期に発作が発現した症例は、最大 8mg まで漸増した後、26 週間投与（8mg 治療維持期）した。なお、治療期を終了し、継続を希望した被験者は、継続投与期へ移行した。4mg 治療期に 91 例が登録され、そのうち 89 例に治験薬が投与された。投与例 89 例のうち、4mg 治療期中止例は 22 例であり、4mg 治療期完了例は 46 例であった。残りの 21 例は 4 mg 治療維持期に発作が発現したため、8mg 治療期に移行した。8mg 治療期移行例 21 例のうち、8mg 治療期中止例は 13 例であり、8mg 治療期完了例は 8 例であった。89 例の投

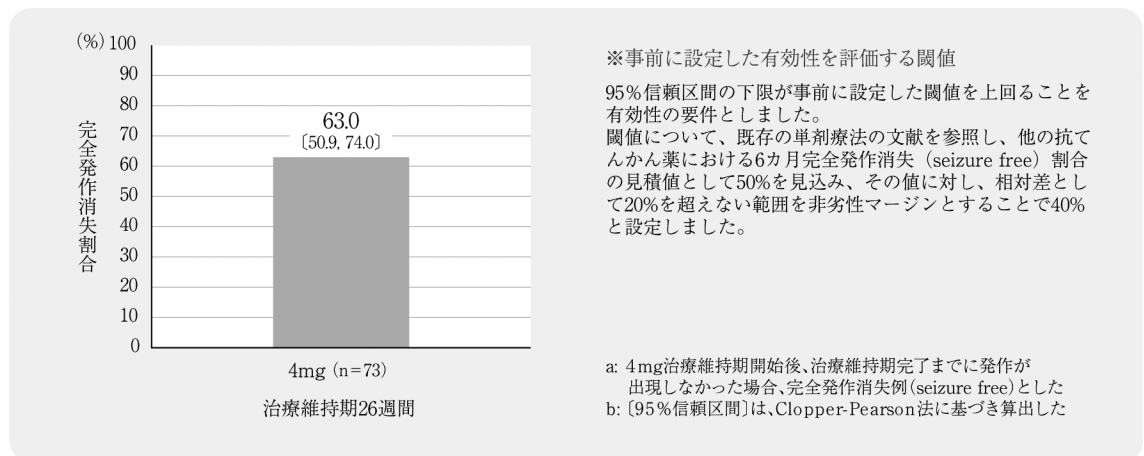
V. 治療に関する項目

与例のうち、4mg 治療維持期に移行し、発作データが1つ以上得られた73例が主要評価項目の解析対象集団（mITT）に採用された。

その結果、主要評価項目である mITT の4mg 治療維持期 26 週間における部分発作に対する完全発作消失（seizure free）割合は 63.0%（46/73 例）であり、その 95%信頼区間の下限（50.9%）は事前に設定した閾値である 40%を上回ったことから、本薬の有効性が確認された。同様に、解析対象集団の4又は8mg 治療維持期 26 週間における部分発作に対する完全発作消失（seizure free）割合は 74.0%（54/73 例）であり、その 95%信頼区間の下限（62.4%）は事前に設定した閾値である 40%を上回り、有効性が確認された。

<主要解析>

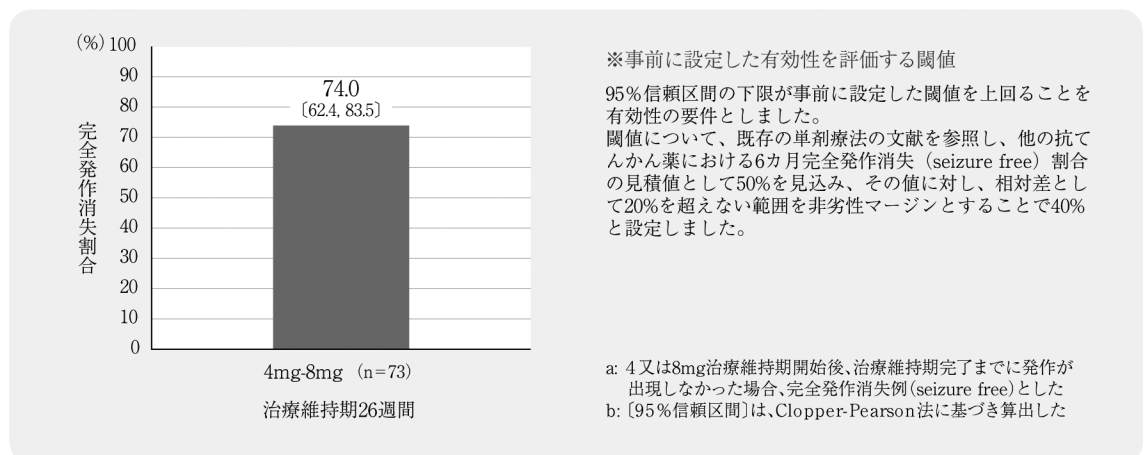
mITT を対象とし、4mg を対象とした治療維持期 26 週間における部分発作に対する完全発作消失（seizure free）割合及びその 95%信頼区間を算出した。算出した 95%信頼区間の下限が閾値である 40%を上回ることを確認した。被験者が4mg の治療維持期開始後、治療維持期完了までに発作が出現しなかった場合、当該症例を完全発作消失例（seizure free）として扱った。それ以外の場合、当該被験者は非完全発作消失例（non-seizure free）として扱った。



4mg 治療維持期 26 週間における部分発作に対する完全発作消失（seizure free）割合

<副次的解析>

mITT を対象とし、用量を問わず全集団（4又は8mg）における治療維持期 26 週間における部分発作に対する完全発作消失（seizure free）割合及びその 95% 信頼区間を算出した。算出した 95% 信頼区間の下限が閾値である 40%を上回ることを確認した。



4又は8mg 治療維持期 26 週間における部分発作に対する完全発作消失（seizure free）割合

V. 治療に関する項目

安全性解析対象集団における治療期及び継続投与期において、副作用は 56.2% (50/89 例) に認められた。主な副作用 (発現率 3%以上) は、浮動性めまい 32.6% (29/89 例)、傾眠 11.2% (10/89 例)、異常感 3.4% (3/89 例)、易刺激性 3.4% (3/89 例) であった⁹⁾。

(n=89) n(%)

副作用名 (基本語)	発現件数 (頻度)*	副作用名 (基本語)	発現件数 (頻度)*
副作用の総発現数	50(56.2)	抑うつ気分	1(1.1)
浮動性めまい	29(32.6)	注意力障害	1(1.1)
傾 眠	10(11.2)	構語障害	1(1.1)
異常感	3(3.4)	情動障害	1(1.1)
易刺激性	3(3.4)	転 倒	1(1.1)
不 安	2(2.2)	歩行障害	1(1.1)
てんかん	2(2.2)	頭部不快感	1(1.1)
頭 痛	2(2.2)	不眠症	1(1.1)
過眠症	2(2.2)	倦怠感	1(1.1)
回転性めまい	2(2.2)	記憶障害	1(1.1)
腹 痛	1(1.1)	神経系障害	1(1.1)
感情不安定	1(1.1)	錯感覚	1(1.1)
健 忘	1(1.1)	発作後状態	1(1.1)

MedDRA/J Version 21.0

副作用一覧 (安全性解析対象例、データカットオフ*時点)

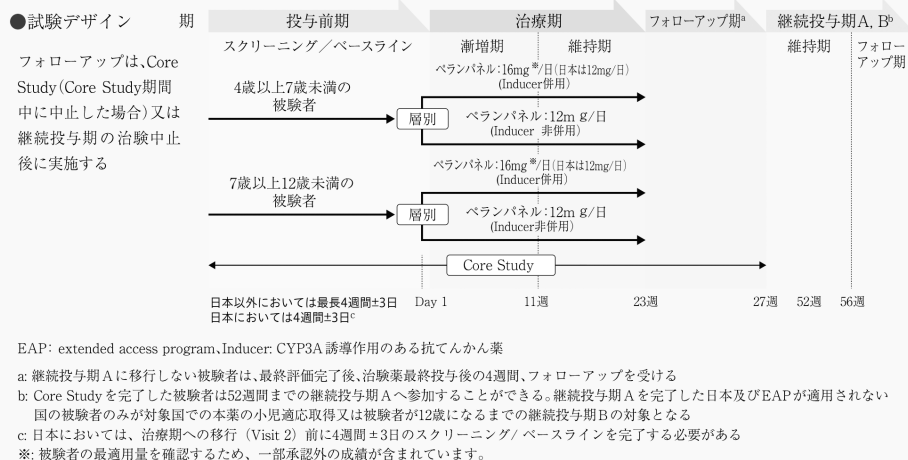
※データカットオフは 2019 年 2 月 28 日

* 治験薬との因果関係が否定できない有害事象。基本語 (PT) 別の副作用例数には、一人の被験者が複数の副作用を発現した場合の重複した数が含まれています。

V. 治療に関する項目

(7) 臨床第Ⅲ相試験 (311 試験)

目的	コントロール不十分な部分発作又は強直間代発作を伴う小児てんかん患者（4歳以上12歳未満）を対象に、ペランパネル（4mg、8mg、12mg、16mg*）の有効性及び安全性を評価することを目的に実施した臨床第Ⅲ相試験（日本人を含む国際共同試験） *：日本以外
対象	コントロール不十分な部分発作又は強直間代発作を伴う小児てんかん患者（4歳以上12歳未満）（180例、うち日本人65例）
使用薬剤	ペランパネル 0.5mg/mL 懸濁剤
試験デザイン	非盲検非対照試験（他の抗てんかん薬との併用療法） 1日1回就寝前に経口投与 最大用量は、CYP3A誘導作用のない抗てんかん薬（Non-Inducer）併用例では12mg/日、CYP3A誘導作用のある抗てんかん薬（Inducer）併用例では日本以外は16mg/日、日本では12mg/日 投与期間 Core Study： ● 投与前期（スクリーニング/ベースライン）最長4週間±3日 ● 治療期：治療漸増期（最長11週間）、治療維持期（最長12週間）、フォローアップ期（最長4週間±7日；継続投与期Aへ移行しない被験者）、計27週間（継続投与期Aに移行する場合は23週間） 継続投与期A： ● 継続維持期（最長29週間）及びフォローアップ期（最長4週間±7日；継続投与期Bへ移行しない被験者）、計最長33週間 継続投与期B： ● 継続維持期：治験担当医師が臨床的に適切であると判断した被験者に限り治験薬の投与を継続した。日本では、被験者は12歳に達するまで又はペランパネルが日本で4歳以上12歳未満の部分発作の適応を取得するまで継続投与期Bに参加することができる。EAPが適用されない国では、治験担当医師の判断により臨床的に適切と考えられる限り、被験者は12歳に達するまで又はペランパネルの懸濁剤が市販されるまで継続投与期Bに参加できることとした。 ● 早期中止した被験者又はペランパネル市販薬へ切り替えなかった被験者は、中止時来院から4週（±7日）後にフォローアップ検査を実施
併用薬剤の規定	カルバマゼピン、オクスカルバゼピン、フェニトイン及び eslicarbazepine を除き、CYP3A 誘導剤であることが知られている以下の薬剤（これに限定されない）：リファンピシン、トログリタゾン、セント・ジョーンズ・ワート、エフ



V. 治療に関する項目

	アビレンツ、ネビラピン、グルココルチコイド（局所使用を除く）、モダフィニル、ピオグリタゾン及びリファブチンは併用禁止とし、Visit 1 の前 28 日以内に中止した。Visit 1 前の 5 ヶ月以内の迷走神経刺激装置の植え込み、又は Visit 1 前 4 週間以内（及び治験期間を通して）の刺激パラメータの設定の変更は禁止した。
評価項目	有効性： 28 日間あたりの発作頻度変化率、発作頻度 25%減少達成率、発作頻度 50%減少達成率、発作頻度 75%減少達成率、発作頻度 100%減少達成（seizure free）率、医師による全般改善度 安全性： 有害事象、臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査、尿検査）、バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数、体温）、12 誘導心電図、身体所見、神経学的検査、成長及び発育（体重、身長、甲状腺機能及びインスリン様成長因子-1 [IGF-1]）、認知機能検査、A-B neuropsychological assessment schedule (ABNAS)、子どもの行動チェックリスト (CBCL) 及び Lafayette Grooved Pegboard Test (LGPT) を用いた視覚運動能の検査、C-SSRS（同意/アセント時 6 歳以上の被験者）、脳波（覚醒状態及び睡眠状態） 薬物動態：血漿中ペランパネル濃度

コントロール不十分な部分発作又は強直間代発作を伴う小児てんかん患者（4 歳以上 12 歳未満）を対象として、多剤併用時における本薬の安全性、忍容性及び有効性を評価する非盲検非対照試験を日本を含む 9 カ国で実施した。Core study は、最長 4 週間の観察期及び最長 23 週間（漸増期最長 11 週と維持期最長 12 週）の治療期からなり、被験者は Inducer（CYP3A 誘導作用のある抗てんかん薬）併用の有無により層別され、それぞれの臨床反応及び忍容性に基づき漸増投与を受けた。増量間隔はいずれも 1 日 1 回 2mg ずつ、別途設定した投与スケジュールに従って 1～2 週間以上とした。Inducer 併用例では、日本においては 12mg まで、日本以外においては 16mg までの漸増投与を設定した。一方、Inducer を併用していない（Non-Inducer 併用）例では、12mg までの漸増投与を設定した。ただし、各被験者に最適な用量を確認するため、忍容性に基づいた用量調節を許容した。Core study を終了した被験者は 29 週間、継続投与を行い（継続投与期 A）、継続投与期 A 終了時点で 12 歳未満の日本人被験者はさらに 12 歳に達する又は本薬が小児に使用可能となるまで継続投与を行っている（継続投与期 B）。投与前期に登録した 180 例全例が Core Study の治験薬投与を受け、146 例（81.1%）が Core Study を完了、34 例（18.9%）が中止した。Core Study を完了した 146 例のうち、136 例が継続投与期 A に登録し、136 例が継続投与期 A の投与を受けた。継続投与期 A の投与を受けた 136 例のうち、122 例（89.7%）が継続投与期 A を完了、14 例（10.3%）が中止であった。

その結果、全体集団 148 例における 28 日間あたりの発作頻度変化率の中央値は、部分発作コホートの部分発作で-40.11%（95%信頼区間：-52.55%、-31.38%）、二次性全般化発作サブセットの二次性全般化発作で-58.65%（95%信頼区間：-70.17%、-48.85%）、強直間代発作コホートの強直間代発作で-69.23%（95%信頼区間：-100.00%、-17.68%）であった。また、日本人集団 65 例における部分発作コホートの部分発作について、発作頻度変化率の中央値は、-36.97%（95%信頼区間：-52.55%、-25.48%）であり、95%信頼区間の上限値（-25.48%）は-10.5%を下回った。なお、日本においては、強直間代発作を有する被験者の組み入れは行わなかったため、日本人集団は全て部分発作コホートであった。

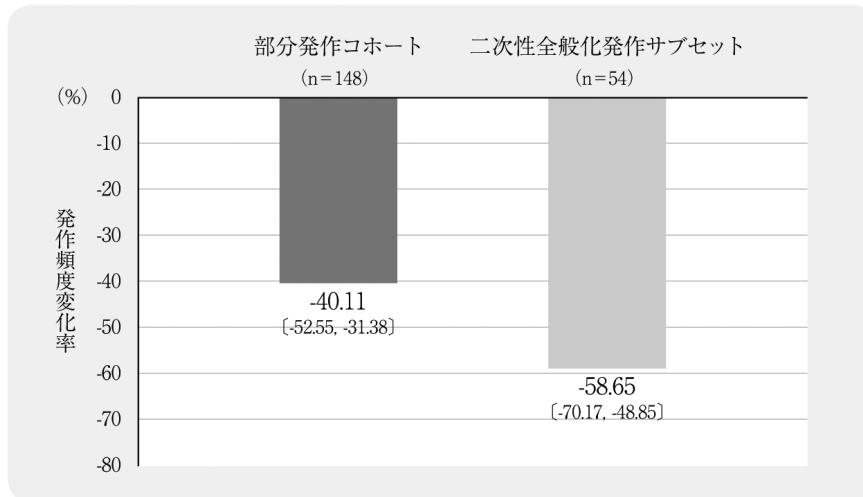
<発作頻度変化率>

治療期における 28 日間あたりの発作頻度（部分発作 [運動徴候を伴わない単純部分発作、運動徴候を伴う単純部分発作、複雑部分発作及び二次性全般化発作の合計]、二次性全般化発作又は強直間代発作の発作頻度）の投与前期からの変化率（発作頻度変化率）について、中央値及びその 95% 信頼区間を算出した。日本において登録された被験者において、算出した発作

V. 治療に関する項目

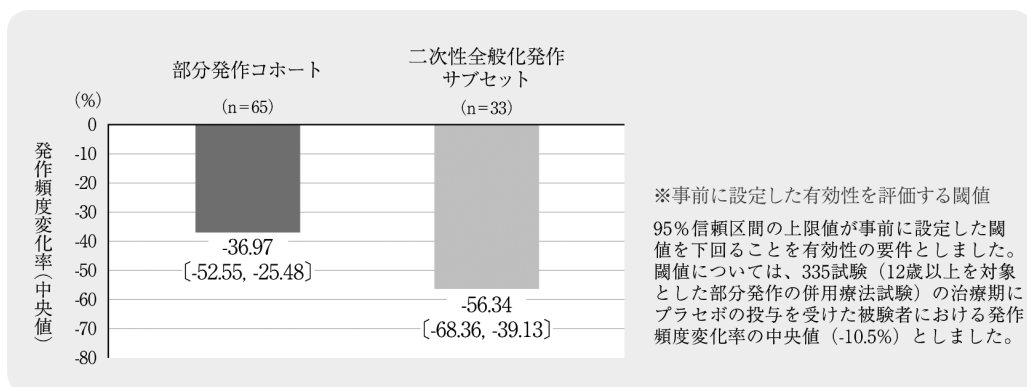
頻度変化率の中央値の 95% 信頼区間の上限値が設定した閾値（-10.5%）を下回ることを確認した。閾値は、335 試験（12 歳以上を対象とした部分発作の併用療法試験）の治療期にプラセボの投与を受けた被験者における発作頻度変化率の中央値（-10.5%）とした。

（FAS全集団）
（副次評価項目）



投与前期からの治療期（LOCF）における 28 日あたりの発作頻度変化率

（FAS全集団）
（副次評価項目）
サブグループ解析



日本人集団における投与前期からの治療期（LOCF）における 28 日あたりの発作頻度変化率

V. 治療に関する項目

本剤が投与された安全性解析対象症例 180 例において、副作用は 68.97% (124/180 例) に認められた。主な副作用は、傾眠が 22.2% (40/180 例)、浮動性めまいが 12.8% (23/180 例)、易刺激性が 11.7% (21/180 例)、攻撃性が 9.4% (17/180 例) であった¹⁰⁾。

n(%)

副作用名 (基本語)	全集団* (n=180)	日本人集団 (n=65)
副作用の総発現例数	124 (68.9)	34 (52.3)
傾 眠	40 (22.2)	18 (27.7)
浮動性めまい	23 (12.8)	11 (16.9)
易刺激性	21 (11.7)	11 (16.9)
攻撃性	17 (9.4)	2 (3.1)
疲 労	10 (5.6)	—
運動失調	9 (5.0)	1 (1.5)
精神運動亢進	7 (3.9)	—
体重増加	7 (3.9)	—
激 越	6 (3.3)	2 (3.1)
平衡障害	6 (3.3)	1 (1.5)
歩行障害	6 (3.3)	1 (1.5)
食欲亢進	6 (3.3)	—
尿失禁	6 (3.3)	3 (4.6)
精神緩慢	5 (2.8)	—
注意力障害	5 (2.8)	1 (1.5)
痙攣発作	5 (2.8)	—
便 秘	4 (2.2)	—
構語障害	4 (2.2)	—
転 倒	4 (2.2)	1 (1.5)
流涎過多	4 (2.2)	2 (3.1)
回転性めまい	4 (2.2)	—

MedDRA/J Version 21.0

* 治験薬との因果関係が否定できない有害事象。基本語 (PT) 別の副作用例数には、一人の被験者が複数の副作用を発現した場合の重複した数が含まれています。

※ 全集団の全体数には、海外試験における強直間代発作コホート 31 例が含まれています。

主な副作用 (全集団の 2% 以上の基本語、安全性解析対象例)

2) 安全性試験

日本人長期継続投与試験 (233 試験)

目的	231 試験を完了した難治性部分発作を有するてんかん患者を対象に、ペランパネル長期投与時の安全性、忍容性及び副次的有効性を検討した長期継続投与試験
対象	難治性部分てんかん患者 (21 例)
試験デザイン	1. オープン試験 2. ペランパネル 2mg、4mg、6mg、8mg、10mg、12mg 3. 反復経口投与
併用薬剤の規定	1. 併用抗てんかん薬 抗てんかん薬は、承認用法・用量の範囲で併用可。そのうち、以下に規定する CYP3A 誘導作用のある抗てんかん薬は 1 剤のみ併用可。 カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドン 2. 併用禁止薬 1) CYP3A を誘導する以下の薬剤及び食品 (CYP3A inducer) リファンピシン、バルビツール酸誘導体 (抗てんかん薬として使用する場合を除く)、モダフィニル、エファビレンツ、ネビラピン、グルココルチコイド (局所的な使用法の場合は除く)、ピオグリタゾン及びセント・ジョー

V. 治療に関する項目

	ンズ・ワート〔セイヨウオトギリソウ〕含有食品 2) 抗精神病薬、他の治験薬 3. 併用制限薬：なし
評価項目	1. 有効性 1) 被験者日誌による発作回数（発作頻度変化率、発作頻度 50%減少達成率） 2) 全般改善度評価（医師評価、被験者評価） 2. 安全性 有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）、バイタルサイン、12 誘導心電図、依存性調査表

日本人臨床第Ⅱ相試験（231 試験）の第 10 週を完了した難治性部分発作を有するてんかん患者を対象として長期投与時の安全性、忍容性及び副次的に有効性を検討することを目的として実施した。本試験は、231 試験の治療維持期の用量にて継続投与を行った。231 試験完了例 23 例のうち 21 例が本試験に登録され、21 例全例に治験薬が投与された。その結果、他剤併用下で本剤を投与したとき、231 試験の治療維持期において認められた発作頻度減少率が 4 年にわたり維持されたことが示された。発現率が 10%以上の有害事象は、鼻咽頭炎 66.7%（14/21 例）、挫傷 52.4%（11/21 例）、浮動性めまい及び傾眠各 28.6%（6/21 例）、口腔咽頭痛 19.0%（4/21 例）、頭痛、倦怠感、発熱、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加及び裂傷各 14.3%（3/21 例）であった。発現率の高かった（発現率 10%以上）副作用は、浮動性めまい 14.3%（3/21 例）であった¹¹⁾。

(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

(a) 使用成績調査

部分発作（二次性全般化発作を含む）または強直間代発作を有する 18 歳以上のてんかん患者に対する本剤の使用実態下における安全性及び有効性の検討を目的とし、使用成績調査を中央登録方式により実施した。

国内 498 施設より収集した 3769 例のうち、3716 例を安全性解析対象症例とした。副作用の発現割合は 33.56%（1247/3716 例）であった。主な副作用の発現割合は、「傾眠」が 10.50%（390/3716 例）、「浮動性めまい」が 8.91%（331/3716 例）、「易刺激性」が 4.04%（150/3716 例）であった。副作用発現に影響を及ぼす患者背景因子として、「性別」、「発作型（本剤投与開始時に発作が認められた発作型）」、「てんかん病因」、「罹病期間」、「本剤投与開始前 2 年以内の精神症状（攻撃性等）又は自殺関連行為」、「薬剤アレルギー歴の有無」、「主な経口抗てんかん薬の併用薬剤数」、「年齢」、「本剤の代謝を促進する抗てんかん薬の併用の有無」で副作用の発現割合に有意差が認められた。

重点調査項目の有害事象の発現割合は、「浮動性めまい」が 9.02%（335/3716 例）、「平衡障害」が 0.16%（6/3716 例）、「運動失調」が 0.22%（8/3716 例）、「筋弛緩関連有害事象」が 0.35%（13/3716 例）、「浮動性めまい、平衡障害、運動失調及び筋弛緩に関する有害事象により発現した転倒及び傷害関連有害事象」が 0.57%（21/3716 例）、「精神障害関連有害事象」が 11.84%（440/3716 例）であった。

安全性解析対象症例 3716 例のうち、3272 例を有効性解析対象症例とした。最終評価時における発作頻度（部分発作及び強直間代発作の合計）の 50%減少達成率は、単純部分発作（運動徴候を伴う）が 66.08%（263/398 例）、単純部分発作（運動徴候を伴わない）が 48.87%（130/266 例）、

V. 治療に関する項目

複雑部分発作が 52.21% (792/1517 例)、二次性全般化発作が 74.15% (525/708 例)、強直間代発作が 65.32% (258/395 例) であった。強直間代発作については 50%減少達成率の 95%信頼下限が 40%を上回る場合を有効とし、最終評価時における 95%信頼下限は 60.39%であり有効であった。発作頻度の 50%減少達成率に影響を及ぼす患者背景因子として、「年齢」、「発作型（本剤投与開始時に発作が認められた発作型）」、「てんかんの分類（特発性／症候性）」、「てんかん病因」、「罹病期間」、「薬剤アレルギー歴の有無」、「発達障害又は認知機能障害の有無」、「本剤の代謝を促進する抗てんかん薬の併用の有無」、「主な経口抗てんかん薬の併用薬剤数」で 50%減少達成率に有意差が認められた。

最終評価時における全般改善度の有効率（「著明に改善」、「かなり改善」及び「やや改善」の症例数/「判定不能」の症例を除く全症例数）は、「発作の強さ」が 60.82% (1850/3042 例)、「発作の持続時間」が 58.52% (1761/3009 例)、「日常の活動性」が 46.00% (1460/3174 例)、「全般改善度」が 60.36% (1919/3179 例) であった。全般改善度の有効率に影響を及ぼす患者背景因子として、「てんかんの分類（特発性／症候性）」、「てんかん病因」、「罹病期間」、「薬剤アレルギー歴の有無」、「主な経口抗てんかん薬の併用薬剤数」で全般改善度の有効率に有意差が認められた。¹²⁾

(b) 特定使用成績調査（小児）

部分発作（二次性全般化発作を含む）または強直間代発作を有する 12 歳から 17 歳のてんかん患者に対する本剤の使用実態下における安全性及び有効性の検討を目的とし、特定使用成績調査を中央登録方式により実施した。

国内 136 施設より収集した 507 例のうち、505 例を安全性解析対象症例とした。副作用の発現割合は 42.18% (213/505 例) であった。主な副作用の発現割合は、「傾眠」が 13.47% (68/505 例)、「易刺激性」が 8.51% (43/505 例)、「浮動性めまい」が 5.15% (26/505 例) であった。副作用発現に影響を及ぼす患者背景因子として、「本剤投与開始前 2 年以内の精神症状（攻撃性等）又は自殺関連行為」で副作用の発現割合に有意差が認められた。

重点調査項目の有害事象の発現割合は、「浮動性めまい」が 5.35% (27/505 例)、「運動失調」が 0.20% (1/505 例)、「筋弛緩関連有害事象」が 1.19% (6/505 例)、「浮動性めまい、平衡障害、運動失調及び筋弛緩に関する有害事象により発現した転倒及び傷害関連有害事象」が 0.20% (1/505 例)、「精神障害関連有害事象」が 20.20% (102/505 例) であった。

安全性解析対象症例 505 例のうち、484 例を有効性解析対象症例とした。最終評価時における発作頻度（部分発作及び強直間代発作の合計）の 50%減少達成率は、単純部分発作（運動徴候を伴う）が 56.00% (28/50 例)、単純部分発作（運動徴候を伴わない）が 58.82% (10/17 例)、複雑部分発作が 46.86% (112/239 例)、二次性全般化発作が 57.97% (80/138 例)、強直間代発作が 41.56% (32/77 例) であった。発作頻度の 50%減少達成率に影響を及ぼす患者背景因子として、「発達障害又は認知機能障害の有無」、「主な経口抗てんかん薬の併用薬剤数」で 50%減少達成率に有意差が認められた。

最終評価時における全般改善度の有効率（「著明に改善」、「かなり改善」及び「やや改善」の症例数/「判定不能」の症例を除く全症例数）は、「発作の強さ」が 50.43% (232/460 例)、「発作の持続時間」が 45.41% (208/458 例)、「日常の活動性」が 37.08% (175/472 例)、「全般改善度」が 50.63% (240/474 例) であった。全般改善度の有効率に影響を及ぼす患者背景因子として、「体重」、「罹病期間」、「本剤投与開始前 2 年以内の精神症状（攻撃性等）又は自殺関連行為」、「本剤の代謝を促進する抗てんかん薬の併用の有無」で全般改善度の有効率に有意差が認められた。¹³⁾

(c) 製造販売後データベース調査（4 歳以上 12 歳未満の小児）

部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する 4 歳以上 12 歳未満の小児てんかん患者を対象に、フィコンパ錠／細粒の単剤療法時における「敵意及び攻撃性」関連事象の発現頻度を、併用療法群を対照に比較検討する。

V. 治療に関する項目

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

該当しない

(7) その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

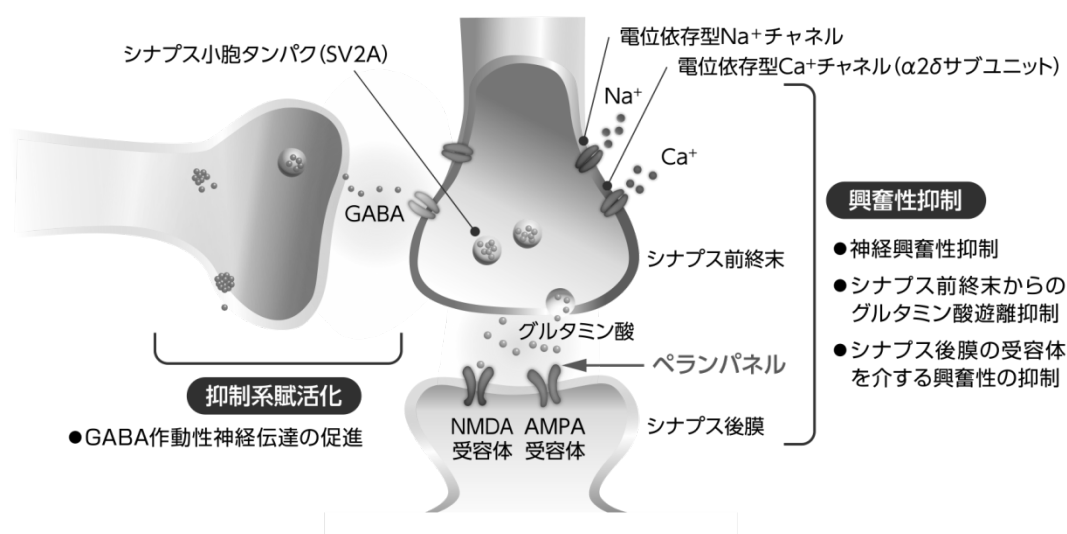
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ラモトリギン、カルバマゼピン、フェニトイン、ピガバトリン、トピラマート、ルフィナミド、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

ペランパネルは、シナプス後膜に主として存在する AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) 型グルタミン酸受容体を選択的な非競合的拮抗剤である。AMPA 受容体はてんかん波の発生並びにシナプスを介した伝播に重要な役割を持つと想定されており、ペランパネルはそれらを抑制することにより抗てんかん作用を発揮すると推定されている。既存の抗てんかん薬の作用機序は、興奮性抑制と抑制系賦活化の大きく2つに分けられる。各抗てんかん薬の主な作用点として、電位依存性ナトリウム又はカルシウムチャネルの阻害、神経伝達物質放出機構の調節、グルタミン酸神経伝達の抑制や γ -アミノ酪酸 (GABA) 系の賦活が挙げられる。既存の抗てんかん薬の多くはこれらの作用の単独又は組み合わせで効果を発揮すると推定されているが、選択的に AMPA 受容体抑制を示す抗てんかん薬はペランパネルのみである。そのため、既存の薬剤では難治とされた痙攣発作に有効性を示すことが期待される¹⁴⁾¹⁵⁾。



既存抗てんかん薬及びペランパネルの主な作用点

AMPA = α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, GABA = γ -アミノ酪酸。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) AMPA 誘発痙攣に対する抑制作用

AMPA 受容体は、てんかんの病態において重要な役割を果たしていると考えられている。

本試験は、ペランパネルの経口投与における *in vivo* AMPA 拮抗作用を検討することを目的とした。雄 ddY マウス (4 週齢、15 例/群) の側脳室内に AMPA (0.4 mmol/L 生理食塩水) を持続注入 (5 μ L/min) し、AMPA 受容体を刺激することにより痙攣を誘発した。AMPA 注入の 1 時間前に、ペランパネル (1.25、2.5、5mg/kg) あるいは媒体 (0.5%メチルセルローズ溶液) をマウスに経口投与した。AMPA 注入開始より 180 秒を最長として間代性痙攣発現までの痙攣潜時を測定した。間代性痙攣は、四肢の間代性の動きが 2 秒以上続くことと定義した。

VI. 薬効薬理に関する項目

その結果を下表に示す。ペランパネルは、媒体群に対し用量依存的に痙攣潜時を延長し、2.5 及び 5mg/kg で有意であった。

マウス AMPA 誘発痙攣に対する作用

処置	痙攣潜時 (秒)
媒体	42 ± 5
ペランパネル 1.25mg/kg	68 ± 13
ペランパネル 2.5mg/kg	87 ± 15*
ペランパネル 5mg/kg	142 ± 13*

痙攣潜時 (秒) は Mean ± S.E. (n=15) を示す。

AMPA = α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid.

* p<0.05 は媒体対照群に対して一元配置分散分析後、Dunnett 検定により解析した。

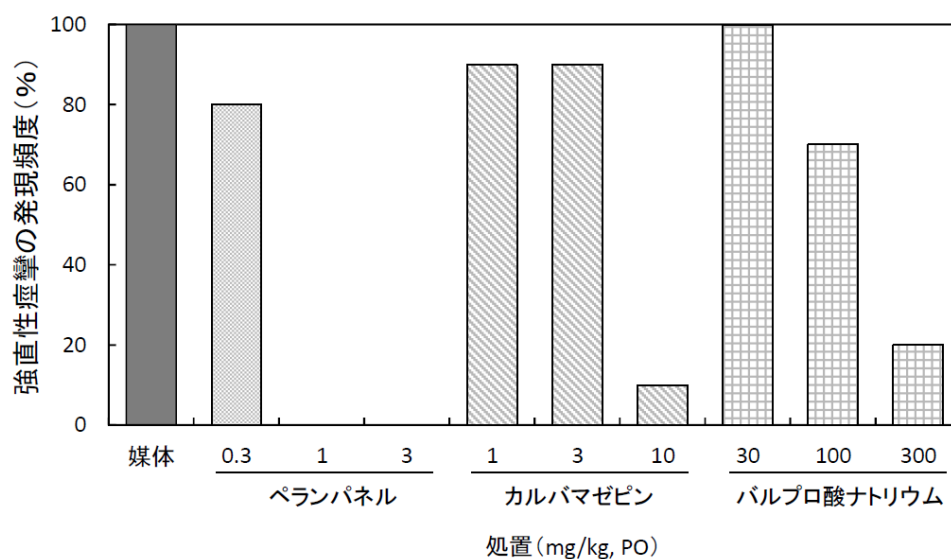
ペランパネルは AMPA による痙攣潜時を延長したことから、*in vivo* においても AMPA 拮抗作用を有することが示された¹⁶⁾。

2) 音誘発痙攣に対する効果

本試験は、DBA/2J マウスの音誘発痙攣に対するペランパネルの抗痙攣作用と代表的な抗てんかん薬であるカルバマゼピン及びバルプロ酸の抗痙攣作用を比較検討することを目的とした。

雄 DBA/2J マウス (3 週齢、10 例/群) にペランパネル (0.3、1.0、3.0mg/kg)、カルバマゼピン (1.0、3.0、10mg/kg)、バルプロ酸ナトリウム (30、100、300mg/kg) 又は媒体 (0.5%メチルセルロース溶液) を経口投与した。投与 1 時間後、マウスを観察箱の中に入れ、最短 1 分間の馴化時間を置いた後に音刺激 (11kHz、115db) を 1 分間あるいは強直性痙攣発現まで与えた。音刺激開始 1 分以内に生じた強直性痙攣の発現頻度を調べた。強直性痙攣の発現は痙攣が 1 秒以上続くことと定義した。その結果を下図に示す。媒体群の全てのマウスで音誘発強直性痙攣が観察された。

ペランパネル、カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム群は音誘発強直性痙攣の発現頻度を減少させ、ペランパネルの 1, 3mg/kg 投与は完全に強直性痙攣の発現を抑制した。ED₅₀ 値 (95%信頼区間) はそれぞれ 0.47 (下限算出不可~1.0)、6.1 (4.1~9.0)、160 (93~280) mg/kg であった。



強直性痙攣の発現頻度は、各群 10 例の内、強直性痙攣を引き起こした例数の割合 (%) を示す。PO = 経口

DBA/2J マウスにおける音誘発痙攣に対する効果

VI. 薬効薬理に関する項目

ペランパネル、カルバマゼピン及びバルプロ酸は音誘発強直性痙攣を抑制し、ペランパネルの ED₅₀ 値はカルバマゼピン及びバルプロ酸の ED₅₀ 値より低用量であることが示された。ペランパネルは強力な抗痙攣薬であることが示唆された¹⁷⁾。

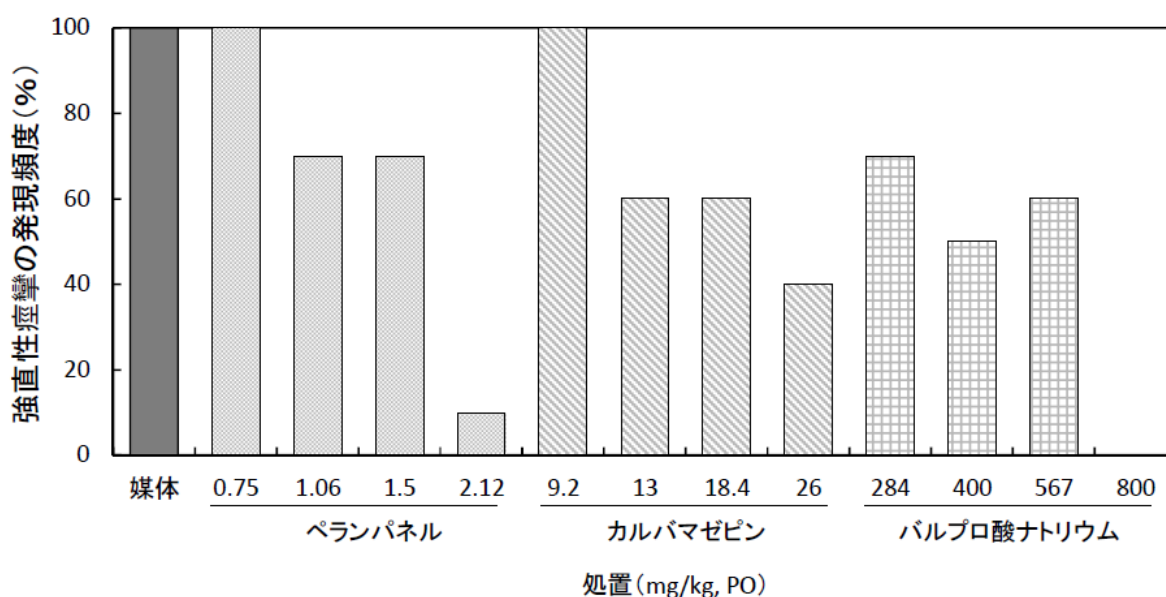
3) マウス最大電撃痙攣に対する効果

本試験は、強直間代性痙攣のモデルであるマウス最大電撃痙攣に対するペランパネルの抗痙攣作用と、代表的な抗てんかん薬であるカルバマゼピン及びバルプロ酸の抗痙攣作用を比較検討することを目的とした。

雄 ddY マウス (5 週齢、10 例/群) にペランパネル (0.75、1.06、1.50、2.12mg/kg)、カルバマゼピン (9.2、13.0、18.4、26.0mg/kg)、バルプロ酸ナトリウム (284、400、567、800mg/kg) 又は媒体 (0.5% メチルセルロース溶液) を経口投与した。投与 1 時間後、角膜電極により両眼を電気刺激 (80V、0.4 秒) した。電撃直後の強直性痙攣の発現頻度を調べた。強直性痙攣の発現は痙攣が 1 秒以上続くことと定義した。

その結果を下図に示す。媒体群の全てのマウスで強直性痙攣が観察された。ペランパネル、カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム群は強直性痙攣の発現頻度を減少させた。

各化合物の ED₅₀ 値 (95%信頼区間) は、それぞれ 1.6 (1.3~1.9)、21 (16~45)、460 (290~600) mg/kg であった。



強直性痙攣の発現頻度は、各群 10 例の内、強直性痙攣を引き起こした例数の割合 (%) を示す。PO = 経口
ddY マウスにおける最大電撃痙攣に対する効果

ペランパネル、カルバマゼピン及びバルプロ酸は最大電撃誘発強直性痙攣を抑制し、ペランパネルの ED₅₀ 値はカルバマゼピン及びバルプロ酸の ED₅₀ 値より低用量であることが示された。ペランパネルは強力な抗痙攣薬であることが示唆された¹⁸⁾。

4) マウスペンチレンテトラゾール誘発痙攣に対する効果

本試験は、欠神発作又はミオクロニー発作のモデルであるペンチレンテトラゾール誘発痙攣に対するペランパネルの抗痙攣作用と、代表的な抗てんかん薬であるカルバマゼピン及びバルプロ酸の抗痙攣作用を比較検討することを目的とした。

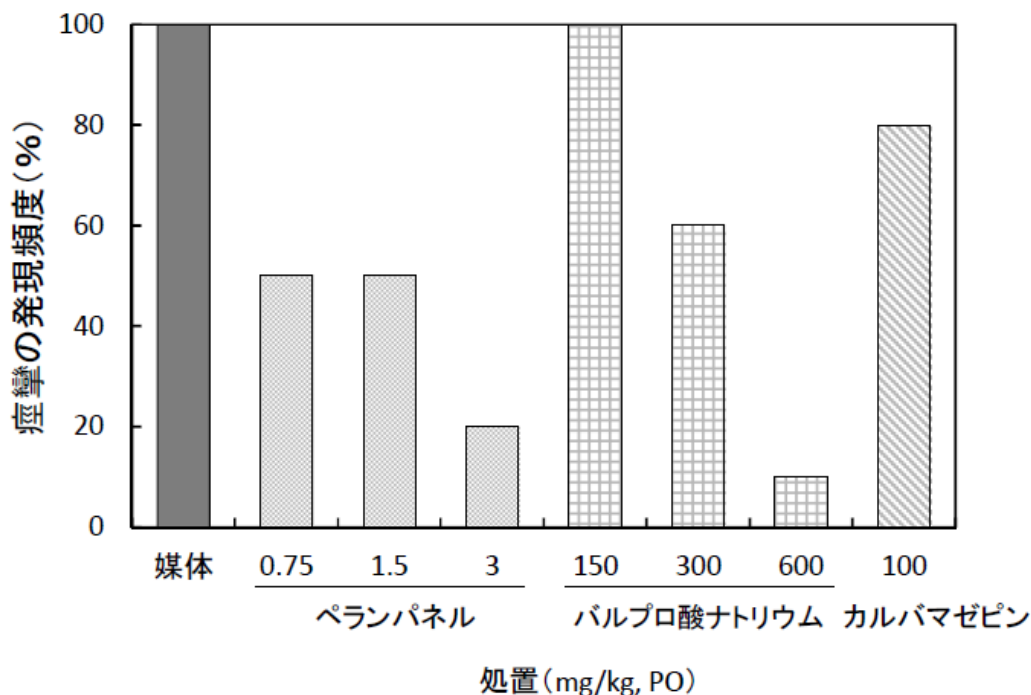
雄 ICR マウス (9 週齢、10 例/群) にペランパネル (0.75、1.5、3mg/kg)、カルバマゼピン (100mg/kg)、

VI. 薬効薬理に関する項目

バルプロ酸ナトリウム（150、300、600mg/kg）又は媒体（0.5%メチルセルロース溶液）を経口投与した。投与 30 分後、ペンチレンテトラゾール（90mg/kg）を皮下投与した。

ペンチレンテトラゾールの投与後 30 分間に生じた痙攣の発現頻度を調べた。痙攣の発現は痙攣が 3 秒以上続くことと定義した。

その結果を下図に示す。ペランパネル及びバルプロ酸はペンチレンテトラゾール誘発痙攣の発現頻度を減少させた。カルバマゼピンは明確な作用を示さなかった。ペランパネル及びバルプロ酸ナトリウムの ED₅₀ 値（95%信頼区間）はそれぞれ 0.94（算出不可）、350（260～470）mg/kg であった。



痙攣の発現頻度は、各群 10 例の内、痙攣を引き起こした例数の割合（%）を示す。PO = 経口。

ICR マウスにおけるペンチレンテトラゾール誘発痙攣に対する効果

ペランパネル及びバルプロ酸はペンチレンテトラゾール誘発痙攣を抑制したが、カルバマゼピンは明確な作用を示さなかった。ペランパネルは欠神発作又はミオクロニー発作に効果を示す可能性が示唆された¹⁹⁾。

マウス痙攣モデルにおける他剤との比較

薬物	音誘発痙攣 ED ₅₀ (mg/kg)	最大電撃痙攣 ED ₅₀ (mg/kg)	PTZ 誘発痙攣 ED ₅₀ (mg/kg)
ペランパネル	0.47 (ND - 1.0)	1.6 (1.3 - 1.9)	0.94 (ND)
カルバマゼピン	6.1 (4.1 - 9.0)	21 (16 - 45)	>100
バルプロ酸ナトリウム	160 (93 - 280)	460 (290 - 600)	350 (260 - 470)

() 内数値は 95%信頼区間を示す。

ED₅₀ = 50%有効用量、ND = not determined、PTZ = ペンチレンテトラゾール

VI. 薬効薬理に関する項目

5) マウス角膜キンドリングモデルに対する効果

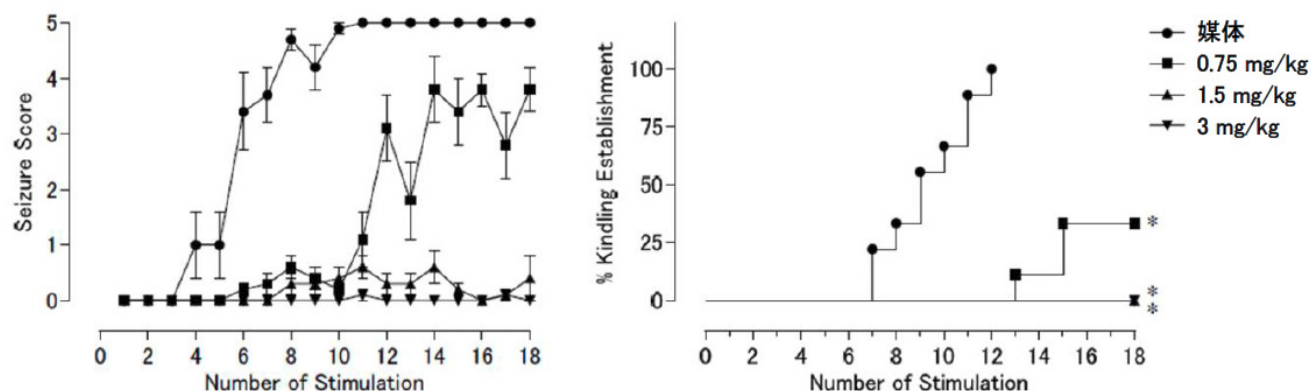
本試験は、部分てんかんのモデルとされるマウス角膜キンドリングモデルにおける痙攣発現に対するペランパネルの作用を検討することを目的とした。

雄 C57BL/6 マウス（6 週齢、9 例/群）にペランパネル（0.75、1.5、3mg/kg）、又は媒体（0.5%メチルセルロース溶液）を経口投与した。投与 60 分後に、角膜電極より電気刺激（4mA、50Hz、10msec を 3 秒間）を与えた。本操作を 1 日 2 回、9 日間繰り返すとともに、痙攣重症度を痙攣スコア（0～5）に基づき評価した。最大スコア（痙攣スコア 5：立ち上がり及び転倒を伴う両側性前肢クローヌス）が連続してみられた場合をキンドリング成立とし、キンドリング成立までに要した刺激回数を計測した。9 日目までにキンドリング成立がみられなかった場合は要した刺激回数を 18 とした。

10 日目から休薬し、電気刺激も中止した。11 日目に再度電気刺激を与えて痙攣スコアを測定し、休薬後の痙攣重症度とした。

その結果、刺激 6 日目（刺激回数 12 回）までに全ての媒体投与動物でキンドリングが成立したが、ペランパネル投与群では痙攣重症度の軽減及びキンドリング形成の有意な遅延がみられ、ペランパネルの 1.5 及び 3mg/kg では、投与期間中スコア 5 の痙攣重症度を示した動物はいなかった（下図）。また、休薬後においても、ペランパネル 3mg/kg 投与群の痙攣重症度は媒体投与群に比べて有意に低い値を示した（下図）。

ペランパネルは痙攣重症度を軽減させ、キンドリング形成を遅延させた。ペランパネルの作用は休薬後においても認められた。ペランパネルは、部分てんかんのモデルとされるマウス角膜キンドリングモデルにおいて、キンドリング形成を抑制することが示された²⁰⁾。

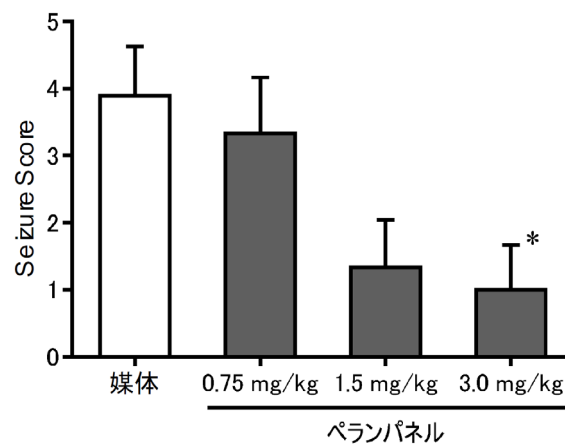


左図：痙攣発現のタイムコース（9 例/群、データは Mean ± S.E.を示す。）

右図：キンドリング形成率（%）

角膜電気刺激は 1 日 2 回の頻度で 9 日間実施した。* $p < 0.05$ は媒体対照群に対して Bonferroni 調整した。log-rank 検定により解析した。

ペランパネルのマウス角膜キンドリング形成に対する効果



データは Mean±S.E. (9 例/群) を示す。角膜電気刺激を 9 日間実施後、10 日目から休薬し電気刺激も中止した。11 日目に再度電気刺激を与えて痙攣スコアを測定した。

* $p < 0.05$ は媒体対照群に対して一元配置分散分析後、Dunnett 検定により解析した。

マウス角膜キンドリングモデルにおけるペランパネル休薬後の痙攣スコア

6) ラット扁桃核キンドリングモデルに対する効果

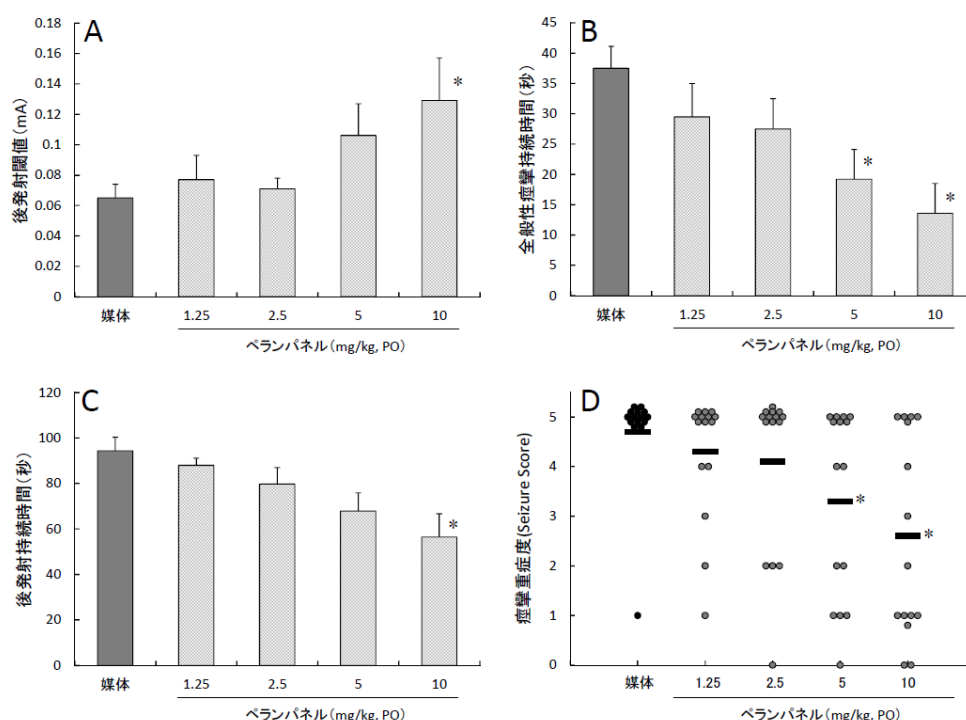
本試験は、部分てんかんのモデルである扁桃核キンドリングモデルにおけるペランパネルの痙攣パラメータに対する作用を検討することを目的とした。

雄 SD ラット (8 週齢、15 例/群) を用いた扁桃核キンドリングモデルを使用した。扁桃核キンドリングラットは、扁桃核に電極を埋め込み 1 週間の回復期間後、1 分間隔で電流値を上げながら電気刺激を与えて作成した。電気刺激は、3 回連続したスコア 5 (Racine の分類) の痙攣が観察されるまで、1 日 1 回行い、安定して 3 回連続したスコア 5 の痙攣が観察されるラットを実験に供した。ペランパネル (1.25、2.5、5、10mg/kg)、あるいは媒体 (0.5% メチルセルロース溶液) を経口投与し、投与 1 時間後に、痙攣パラメータとして、後発射閾値、及び全般性痙攣持続時間、痙攣重症度、後発射持続時間を評価した。

その結果を下図に示す。ペランパネルは、媒体投与群に比べ後発射閾値を 10mg/kg で有意に上昇させた。全般性痙攣持続時間は、5 及び 10mg/kg で有意に短縮した。痙攣重症度は、5 及び 10mg/kg で有意に軽減した。後発射持続時間短縮作用は、10mg/kg で認められた。

ペランパネルはラット扁桃核キンドリングモデルで測定した全てのパラメータに効果を示すことが確認された。後発射閾値を上昇させたことから、ペランパネルは局在性の痙攣波発現を抑制することが示唆された。また、ペランパネルは、後発射持続時間及び痙攣重症度を軽減させたが、複数例のラットにおいて後発射の持続時間に影響することなく痙攣重症度を抑制した。この後発射持続時間短縮作用と痙攣重症度軽減作用との乖離は、ペランパネルが痙攣波原発部位から他部位への伝播を抑制しているためと考えられた²¹⁾。

VI. 薬効薬理に関する項目



A: 後発射閾値

B: 全般性痙攣持続時間

C: 後発射持続時間

D: 痙攣重症度

A は各群 18 例、B 及び C は 15 例の Mean+S.E.を示す。D は各個体のスコア及び 15 例の平均値を示す。

PO = 経口。* $p < 0.05$ (媒体対照群との比較、後発射閾値、後発射持続時間に対しては投与前値を共変量とした共分散分析後、Dunnett 検定を行った。痙攣重症度に対してはノンパラメトリックの Dunnett 検定を行った。

ペランパネルのラット扁桃核キンドリングモデルパラメータに対する効果

7) ラット遺伝性欠神発作モデルにおける効果

本試験は、遺伝性欠神発作ラット GAERS において、痙攣の発現と持続時間に対するペランパネルの作用を検討することを目的とした。

脳波電極を植え込んだ雄 GAERS (体重 250~350g、8 例/群) に、ペランパネル (1、3、10mg/kg) を経口投与、あるいは対照薬としてバルプロ酸ナトリウム (200mg/kg) を腹腔内投与した。脳波は投与 20 分前から記録し始め、投与後 120 分間記録した。脳波記録中に一般行動を観察し、動物が睡眠していないことを確認した。

両側の前頭皮質及び頭頂頭皮質上に設置した 5 単極ステンレス電極から脳波を連続的に記録し、棘徐波発射の累積持続時間並びに平均持続時間及び発射数を計測した。

ペランパネルは、用いた用量では、棘徐波発射の累積持続時間並びに平均持続時間及び発射数に影響しなかった。また、動物の一般行動及び脳波への影響も認められなかった。一方、バルプロ酸は媒体投与群に比べ棘徐波発射の累積持続時間及び発射数を有意に減少させた。

ペランパネルは、1~10mg/kg の用量範囲では、欠神発作の遺伝的ラットモデルにおける棘徐波発射に影響しないことが確認された²²⁾。

(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

1) 日本人健康成人（単回投与）（010 試験）

日本人健康成人にペランパネル 2～8mg を絶食下单回経口投与したときの血漿中濃度推移を図に示し、薬物動態パラメータを表に示した。ペランパネルは単回経口投与後速やかかつほぼ完全に吸収され、初回通過効果はほとんど受けない²³⁾²⁴⁾。

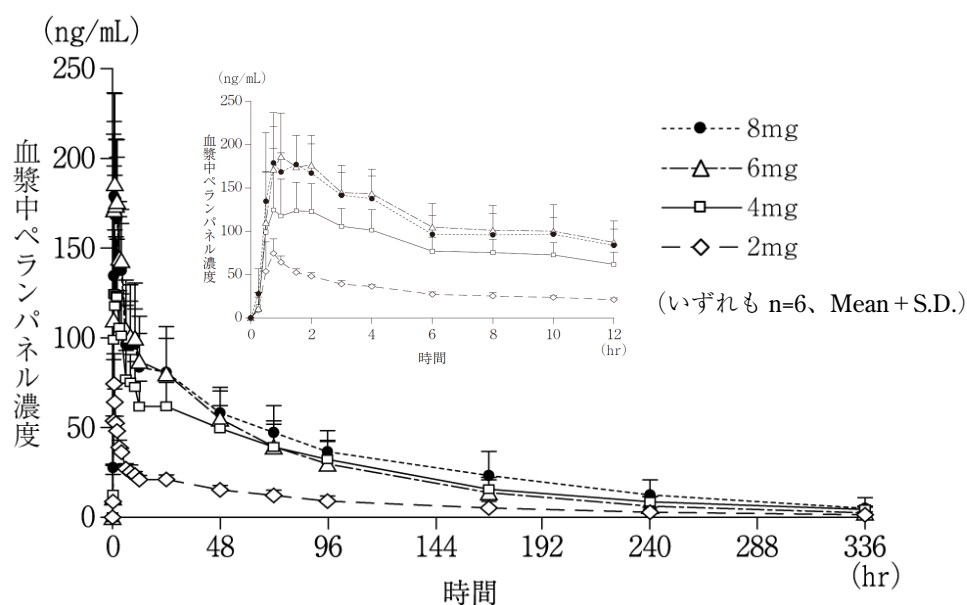


図 健康成人に単回経口投与したときの血漿中濃度推移

表 単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} *) (hr)	AUC (0-inf) (ng · hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL/F (mL/min)	V _d /F (L)
2	6	80.8±18.4	0.75 (0.50, 1.00)	2820±1200	78.9±28.3	13.2 ± 3.98	83.2 ± 16.8
4	6	150±50.3	0.88 (0.50, 2.00)	8750±2000	94.8±36.6	8.00 ± 2.03	65.9 ± 30.6
6	6	203±28.9	1.00 (0.75, 2.00)	8790±3120	60.6±23.2	12.9 ± 5.57	63.3 ± 30.6
8	6	200±35.1	0.75 (0.50, 2.00)	11100±4510	75.8±28.7	13.3 ± 3.91	81.3 ± 22.6

*) 上段：中央値、下段：最小値、最大値

(Mean ± S.D.)

(注) 承認された本剤の1日投与量は2～12mgである。

VII. 薬物動態に関する項目

2) 日本人健康成人（反復投与）（026 試験）

日本人健康成人 24 名を対象としてペランパネル 2mg 及び 4mg を反復経口投与した際の薬物動態について、プラセボ対照、二重盲検、無作為化、反復投与漸増試験により検討した。ステップ 1 では 2mg 又はプラセボを 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した。ステップ 2 では 2mg を 1 日 1 回 14 日間投与後 4mg を 1 日 1 回 14 日間の計 28 日間、又はプラセボを 28 日間、摂食下経口投与した。その結果、2mg 及び 4mg 投与開始後 14 日における定常状態の薬物動態パラメータは下記のとおりである。ペランパネル 2mg 及び 4mg のいずれの用量においても、ペランパネルは投与後速やかに吸収され、血漿中ペランパネル濃度は投与後 0.75～1.50 時間（中央値）で C_{max} に到達した後、二相性の消失推移を示した。最終回投与時（ステップ 1 は投与後 14 日、ステップ 2 は投与後 28 日）の $t_{1/2}$ の平均値は 2mg 及び 4mg でそれぞれ 102 時間及び 63.9 時間であり消失は緩徐であった²⁵⁾。

表 反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/日)	例数	C_{max} (ng/mL)	$t_{max}^{*)}$ (hr)	AUC _(0-24hr) (ng・hr/mL)
2	18	224±55.4	1.00 (0.75, 3.00)	3670±1040
4	9	433±127	1.00 (0.75, 3.00)	6850±2290

*) 上段：中央値、下段：最小値、最大値

(Mean±S.D.)

(注) 承認された本剤の 1 日投与量は 2～12mg である。

3) 日本人健康成人（細粒剤との生物学的同等性）（053 試験）

日本人健康成人に細粒 1%0.4g 又は錠 4mg（いずれもペランパネルとして 4mg）を絶食下单回経口投与したときの血漿中濃度推移を図に示し、薬物動態パラメータを表に示した。細粒 1%0.4g と錠 4mg は生物学的に同等であることが確認された²⁶⁾。

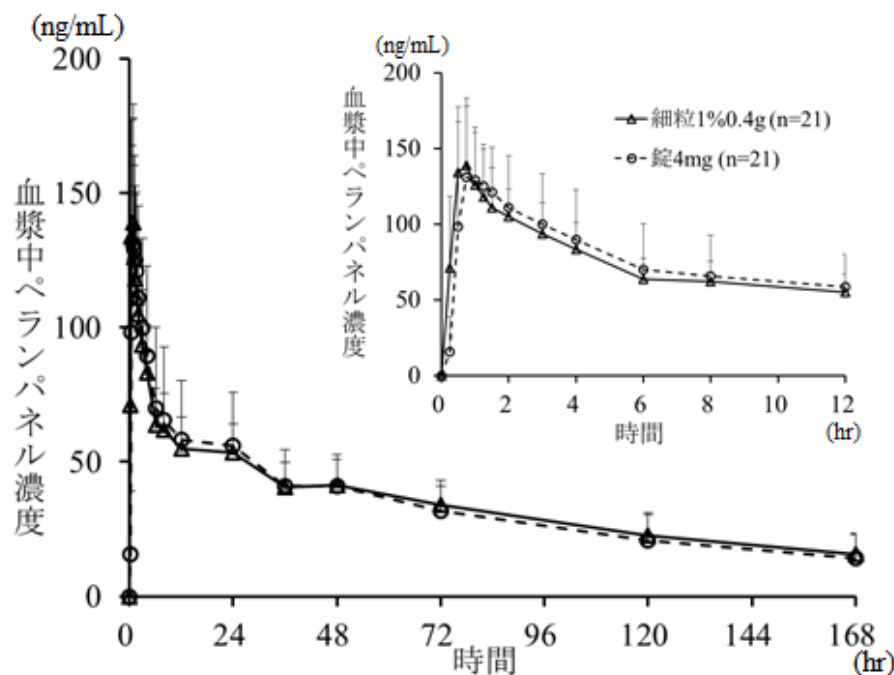


図 健康成人に単回経口投与したときの血漿中濃度推移

VII. 薬物動態に関する項目

表 単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

製剤	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (hr)	AUC _(0-168h) (ng・hr/mL)
細粒 1% 0.4g	21	152±28.3	0.75 0.50、3.00	5770±1340
錠 4mg	21	154±42.6	0.75 0.50、2.00	5620±1600

*) 上段：中央値、下段：最小値、最大値

(Mean±S.D.)

(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

(a) (外国人のデータ) (003 試験)

外国人健康成人 24 例（薬物動態評価例数）を対象に、摂食下でペランパネルを単回経口投与したときの薬物動態及び薬力学を絶食下で投与したときと比較検討することを目的として実施した。無作為化、オープン、2 期クロスオーバー、単回投与試験として実施した。無作為化された 2 期の各投与スケジュールに従い、各被験者にペランパネル 1mg を絶食下及び高脂肪食摂食下、単回経口投与した。その結果、摂食下では絶食下と比較しペランパネルの C_{max} は 40%低下し、t_{max} は 2 時間遅延したが、AUC_(0-inf) は同様であった²⁷⁾。

表 健康成人にペランパネル 1mg を絶食下及び摂食下单回経口投与した際の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*)} (hr)	AUC _(0-inf) (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
絶食下投与	35.9±7.44	1.00 (0.25、1.52)	2280±1440	107±58.2
摂食下投与	21.9±6.18	3.00 (0.50、8.00)	2280±1290	108±78.7

(Mean±S.D.,n=24)

*) 上段：中央値、下段：最小値、最大値

(注) 承認された本剤の 1 日投与量は 2~12mg である。

(b) (外国人のデータ) (009 試験)

外国人健康成人 16 例にペランパネル 6mg を絶食下又は摂食下单回経口投与したとき、摂食下では絶食下と比較しペランパネルの C_{max} は 28%低下し、t_{max} は 3 時間遅延したが、AUC_(0-24hr) は同様であった²⁸⁾。

表 ペランパネル 6mg を健康成人に絶食下又は摂食下单回投与したときのペランパネルの薬物動態パラメータ

	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*)} (hr)	AUC _(0-24hr) (ng・hr/mL)
絶食下投与	8	183±60.3	1.0 (0.5、3.0)	2180±793
摂食下投与	8	131±37.6	4.0 (2.0、4.0)	2040±636

(Mean±S.D.)

*) 上段：中央値、下段：最小値、最大値

VII. 薬物動態に関する項目

2) 併用薬の影響

(a) カルバマゼピン（外国人のデータ）（006 試験）

外国人健康成人 14 例（薬物動態評価例数）において、カルバマゼピン 300mg を 1 日 2 回反復経口投与時にペランパネル 2mg を単回経口投与したとき、単独投与時と比較してペランパネルの $C_{\max}$ 、 $AUC_{(0-\infty)}$ 及び $t_{1/2}$ はそれぞれ 26%低下、67%減少及び 56%短縮し、みかけのクリアランスは 203%増加した。

ペランパネル単独投与時として、Day 1 にペランパネル 2mg を絶食下单回経口投与した。

Day 2～Day 10 の 9 日間休薬の後、カルバマゼピンを Day 11～Day 41 の間、反復経口投与した。

カルバマゼピンの用量は、Day 11～Day 17 は 100mg を 1 日 2 回（200mg/日）、Day 18～Day 24 は 200mg を 1 日 2 回（400mg/日）、Day 25～Day 41 は 300mg を 1 日 2 回（600mg/日）とした。Day 32 の朝にペランパネル 2mg を絶食下单回経口投与し、カルバマゼピン併用投与時のペランパネルの薬物動態評価を行った。ペランパネル 2mg 単独投与時とカルバマゼピン併用投与時のペランパネルの薬物動態パラメータは以下のとおりである²⁹⁾。

表 ペランパネル 2mg を健康成人男性に単独で単回経口投与及びカルバマゼピン併用時に単回経口投与したときのペランパネルの薬物動態パラメータ

ペランパネル	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}^{*)}$ (hr)	$AUC_{(0-\infty)}$ (ng · hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (mL/min)
ペランパネル単独投与時 (Day 1)	74.2±23.1	1.00 (0.32, 1.50)	2480±1090	60.9±21.7	16.2±7.57
カルバマゼピン併用時 (Day 32)	54.7±16.6	1.00 (0.50, 1.00)	822±414	28.0±12.6	48.0±17.2

(Mean ± S.D., n=14)

*) 上段：中央値、下段：最小値、最大値

(b) ケトコナゾール（外国人のデータ）（005 試験）

外国人健康成人 26 例を対象とし、ペランパネルの薬物動態に及ぼす CYP3A 阻害薬ケトコナゾールの影響について、無作為化、2 期オープン、クロスオーバー試験により検討した。被験者 26 例を 1 群 13 例ずつ 2 グループに分け、第 1 期又は第 2 期のペランパネル単独投与時では、Day 1 にペランパネル 1mg を絶食下单回経口投与した。ケトコナゾール併用投与時では、ケトコナゾール 400mg を Day 1～Day 10 の 10 日間 1 日 1 回反復経口投与し、Day 3 にペランパネル 1mg を絶食下单回経口投与した。

その結果、ペランパネル単独投与時とケトコナゾール併用投与時の間でペランパネルの $AUC_{(0-\infty)}$ 及び $t_{1/2}$ において有意差が認められ、ペランパネル単独投与時と比較してケトコナゾール併用投与時ではペランパネルの $AUC_{(0-\infty)}$ の増加（20%）及び $t_{1/2}$ の延長（15%）が認められた。ペランパネル単独投与時とケトコナゾール併用投与時の間で $C_{\max}$ 及び $t_{\max}$ に明らかな違いはみられなかった³⁰⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

表 ペランパネル 1mg を健康成人男性に単独で単回経口投与及びケトコナゾール 400mg 併用時に単回経口投与したときのペランパネルの薬物動態パラメータ

ペランパネル	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*)} (hr)	AUC _(0-inf) (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
ペランパネル単独投与時	30.4±7.52	0.75 (0.25, 3.00)	1120±458	58.4±27.8
ケトコナゾール併用時	27.9±9.07	1.00 (0.25, 2.00)	1370±641	67.8±33.6

(Mean ± S.D., n=26)

*) 上段：中央値、下段：最小値、最大値

(注) 承認された本剤の 1 日投与量は 2~12mg である。

(c) ミダゾラム (外国人のデータ) (014 試験)

外国人健康成人 35 例を対象とし、CYP3A の基質であるミダゾラムの薬物動態に及ぼすペランパネルの影響について、3 期オープン試験により検討した。Day 1 にミダゾラム 4mg を絶食下单回経口投与し、単独投与時のミダゾラムの薬物動態評価を行った。Day 2 から Day 21 までペランパネル 6mg を 1 日 1 回 20 日間反復経口投与した後、Day 22 にミダゾラム 4mg 及びペランパネル 6mg を同時に単回経口投与し、ペランパネル併用投与時のミダゾラムの薬物動態の評価を行った。

その結果、ミダゾラムの AUC_(0-inf) の単独投与時に対するペランパネル併用時の幾何平均値の比は 13%減少した。t_{1/2} の平均値もミダゾラム単独投与時とペランパネル併用時で同程度であった。一方、ミダゾラムの C_{max} は単独投与時と比較してペランパネル併用投与時に 15%低下した。t_{max} については統計学的に有意な変化はみられなかった。ペランパネルがミダゾラムの吸収速度に与える影響は小さいと考えられた³¹⁾。

表 ミダゾラム 4mg を健康成人に単独で単回経口投与及びペランパネル 6mg 併用時に単回経口投与したときのミダゾラムの薬物動態パラメータ

ミダゾラム	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*)} (hr)	AUC _(0-inf) (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL/F (L/hr)
ミダゾラム単独投与時 (n=35)	20.3±5.40	0.5 (0.5, 1.0)	50.4±16.2	5.06±1.77	134±52.3
ペランパネル併用時 (n=30)	17.4±6.52	0.5 (0.5, 1.0)	43.6±17.2	4.86±2.02	159±64.5

(Mean ± S.D.)

*) 上段：中央値、下段：最小値、最大値

(d) 経口避妊薬 (外国人のデータ) (029 試験)

外国人健康成人女性 28 例を対象とし、経口避妊薬 (エチニルエストラジオール 30 μg とレボノルゲストレル 150 μg の合剤) とペランパネルとの薬物相互作用について、オープン試験により検討した。

<パート A>

経口避妊薬の薬物動態に及ぼすペランパネルの影響について検討した。第 1 期 Day 1 に経口避妊薬を単回投与し、単独投与時の経口避妊薬の薬物動態評価を行った。7 日間以上の休薬の後、第 2 期 Day 1 からペランパネルの経口投与を 1 日 1 回 4mg から開始し、毎週 4mg 漸増して Day 35 まで最大 1 日 1 回 12mg まで反復経口投与し、Day 35 に経口避妊薬を単回投与して、ペランパネル併用投与時の経口避妊薬の薬物動態評価を行った。

<パート B>

ペランパネルの薬物動態に及ぼす経口避妊薬の影響について検討した。第 1 期 Day 1 にペランパネル 6mg を単回経口投与し、単独投与時のペランパネルの薬物動態評価を行った。7 日間以上の休薬

VII. 薬物動態に関する項目

の後、第2期に経口避妊薬を Day 1～Day 21 の 21 日間 1 日 1 回反復投与し、Day 21 にペランパネル 6mg を同時に単回経口投与して、経口避妊薬併用投与時のペランパネルの薬物動態評価を行った。

ペランパネル 8mg 併用時では、経口避妊薬単独投与時と比較してエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの薬物動態 ($C_{\max}$ 及び $AUC_{(0-24hr)}$) に有意な影響は認められなかった。ペランパネル 12mg 併用時では、経口避妊薬単独投与時と比較してレボノルゲストレルの $C_{\max}$ 及び $AUC_{(0-24hr)}$ がそれぞれ 57%及び 59%に低下した。エチニルエストラジオールに関しては、経口避妊薬単独投与時と比較して $C_{\max}$ の低下幅は 20%未満であり、 $AUC_{(0-24hr)}$ は影響を受けなかった³²⁾。

表 経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30 μ g+レボノルゲストレル 150 μ g）を健康成人女性に単独で単回経口投与及びペランパネル併用時に単回経口投与したときのエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの薬物動態パラメータ（パート A）

エチニルエストラジオール		$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}^{*)}$ (hr)	$AUC_{(0-24hr)}$ (ng · hr/mL)
経口避妊薬単独投与時 (n=28)		0.065±0.0375	2.00 (1.0, 6.3)	0.477±0.139
ペランパネル併用時	8mg (n=12)	0.054±0.0144	2.00 (1.0, 4.1)	0.462±0.162
	12mg (n=8)	0.052 ± 0.0087	2.00 (1.0, 4.0)	0.481 ± 0.109

(Mean ± S.D.)

*) 上段：中央値、下段：最小値、最大値

レボノルゲストレル		$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}^{*)}$ (hr)	$AUC_{(0-24hr)}$ (ng · hr/mL)
経口避妊薬単独投与時 (n=28)		3.69±1.59	1.50 (1.0, 4.0)	25.2±13.2
ペランパネル併用時	8mg (n=12)	3.43±1.78	1.50 (1.0, 2.0)	23.4±13.5
	12mg (n=8)	2.29 ± 0.723	1.50 (1.0, 2.0)	14.9 ± 4.68

(Mean ± S.D.)

*) 上段：中央値、下段：最小値、最大値

外国人健康成人女性 24 例において、経口避妊薬を反復投与時にペランパネル 6mg を単回経口投与したとき、単独投与時と比較してペランパネルの $C_{\max}$ 及び $AUC_{(0-72hr)}$ に影響は認められなかった³²⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

表 ペランパネル 6mg を健康成人女性に単独で単回経口投与及び
経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30 μ g+レボノルゲストレル 150 μ g）併用時に
単回経口投与したときのペランパネルの薬物動態パラメータ（パート B）

ペランパネル	C_{max} (ng/mL)	$t_{max}^{*)}$ (hr)	AUC ^(0-24hr) (ng · hr/mL)
ペランパネル単独投与時 (n=24)	166±45.3	1.20 (0.5, 3.9)	4660±1100
経口避妊薬併用時 (n=23)	150±37.3	1.00 (0.5, 1.5)	4370±778

(Mean ± S.D.)

*) 上段：中央値、下段：最小値、最大値

(e) アルコール（外国人のデータ）（030 試験）

外国人健康成人 59 例を対象に、ペランパネル単回投与時の単独投与又はアルコール単回投与と併用した際の精神運動機能に及ぼす影響（パート A）、定常状態下におけるペランパネルが精神運動機能及び認知機能に及ぼす影響、また、自動車運転能力に対する影響（いずれもパート B）を検討することを目的として、本治験を実施した。

パート A は単盲検、プラセボ対照、単回投与により実施した。ペランパネル単独投与に伴う精神運動機能の低下が認められた。また、ペランパネル単回投与後にアルコールを単回投与した結果、いずれの用量（4mg、8mg 又は 12mg）においても精神運動機能の低下が認められた。

パート B は無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間により実施した。自動車運転能力については、血漿中ペランパネル濃度が定常状態に達した際に、前方を走行している他の自動車との車間距離や側方位置をコントロールする能力の低下が認められたものの危険行為を伴うものではなく、その他の自動車運転能力の低下は認められなかった。また、ペランパネル 4mg を 7 日間投与後に覚醒の低下が認められ、ペランパネル 8mg 投与時の Day 14 までに眠気及び疲労をより強く訴える被験者が認められた。ペランパネル 12mg 投与によって血漿中ペランパネル濃度が定常状態に達した際に覚醒及び mood は低下した。ペランパネル 12mg 投与によって血漿中ペランパネル濃度が定常状態に達した際のアルコール併用下では、覚醒及び psychomotor vigilance task (PVT) の低下、また、怒り、混乱、抑うつや緊張の増悪並びに活力低下を伴う mood の低下が認められた³³⁾。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

薬物動態パラメータは、個々の臨床薬理試験におけるペランパネルの薬物動態パラメータはノンコンパートメント解析により算出した。

(2) 吸収速度定数

母集団薬物動態解析により算出した吸収速度定数の母集団平均値は、以下のとおりであった³⁴⁾。

絶食下錠剤投与時：4.87 (1/h)

摂食下錠剤投与時：0.295 (1/h)

懸濁剤投与時：1.78 (1/h)

(3) 消失速度定数

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(4) クリアランス

「Ⅶ-1- (2) .臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(5) 分布容積

「Ⅶ-1- (2) .臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(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

母集団解析による薬物動態におけるペランパネルの血漿中濃度推移は、1-コンパートメントモデル、あるいは2-コンパートメントモデルにより算出した。

(2) パラメータ変動要因

1) 他の抗てんかん薬がペランパネルの薬物動態に及ぼす影響（日本人を含むデータの併合解析）

臨床第Ⅱ相試験及び臨床第Ⅲ相試験を統合した母集団薬物動態解析において、併用抗てんかん薬がペランパネルの薬物動態に及ぼす影響について検討した結果、カルバマゼピンはみかけのクリアランスを3倍に増加させた。また、他にもCYP3A誘導薬によるみかけのクリアランスの増加が認められ、オクスカルバゼピン及びフェニトイン併用によってみかけのクリアランスは2倍に増加した。また、トピラマート又はフェノバルビタール併用で1.22倍、ペランパネルのみかけのクリアランスは増加したが、臨床的意義のない程度であると考えられた。その他の抗てんかん薬であるラモトリギン、バルプロ酸、レベチラセタム、クロバザム、及びゾニサミドによる影響は認められなかった³⁵⁾。

2) ペランパネルが他剤の薬物動態に及ぼす影響（外国人データの併合解析）

臨床第Ⅲ相試験を統合した母集団薬物動態解析において、ペランパネルが併用抗てんかん薬の薬物動態に及ぼす影響について検討した。30例以上の被験者が併用していた抗てんかん薬を対象に検討した結果、クロナゼパム、レベチラセタム、フェノバルビタール、フェニトイン、トピラマート、及びゾニサミドの薬物動態への影響は認められなかった。カルバマゼピン、クロバザム、ラモトリギン、及びバルプロ酸のみかけのクリアランスに対しては統計学的に有意な変化を与えたが、その程度は10%未満であった。また、オクスカルバゼピンのみかけのクリアランスはペランパネル併用により26%の低下が認められた。いずれも臨床的意義のない程度であると考えられた³⁴⁾。

3) 臨床薬理試験の統合解析

臨床薬理試験のデータを統合して母集団薬物動態解析を実施した結果、ペランパネルの薬物動態は、0.2～36mg までの広い用量範囲において線形性を示し、また経時的な変化は認められないことが示唆された。摂食下投与では、絶食下投与に比較して吸収速度の低下が認められた。平均 $t_{1/2}$ は105時間と推定された³⁶⁾。

4) 小児てんかん患者における薬物動態

小児てんかん患者のペランパネルの薬物動態特性を評価するため、小児てんかん患者（2歳以上12歳未満）、難治性部分発作又は強直間代発作を有するてんかん患者（青年期〔12歳以上18歳未満〕及び成人）を対象とした臨床第Ⅱ、Ⅲ相試験及び健康成人を対象とした臨床第Ⅰ相試験のデータを統合した母集団薬物動態解析を行った。その結果、2歳以上12歳未満の小児てんかん患者におけるペランパネルの薬物動態は、青年期及び成人のてんかん患者並びに健康成人と同様であった。また、ペランパネルの薬物動態は日本人及びその他の民族との間で差異はなかった。また、臨床第Ⅱ及び

VII. 薬物動態に関する項目

Ⅲ相試験のてんかん患者を対象として母集団薬物動態モデルにより算出した定常状態における血漿中濃度-時間曲線下面積は、4歳以上7歳未満の群において他の年齢群（7歳以上12歳未満、12歳以上18歳未満、8歳以上）よりやや高かったものの、CYP3AのInducer併用例及びNon-Inducer併用例のいずれにおいても4つの年齢群において血漿中濃度-時間曲線下面積の分布の範囲が重複しており、各年齢群間で大きな違いは認められなかった。また、この傾向は日本人集団のみに限定した場合であっても同様であった。以上より、薬物動態の観点から、4歳以上の小児てんかん患者におけるペランパネルの用法及び用量は青年期及び成人と同様とすることが妥当と考えられた³⁷⁾。

4. 吸収

ペランパネルは絶食下経口投与において速やかに吸収され、約1時間でC_{max}に達した。摂食下投与により吸収速度が遅くなりC_{max}は低下したが、AUCへの影響は認められなかった。また、ペランパネルはほぼ完全に吸収されると推定された²³⁾²⁷⁾²⁸⁾³⁶⁾³⁸⁾。

＜外国人のデータ＞（017試験）

外国人健康成人10例を対象に、ペランパネル8mgの単回経口投与後45分に¹⁴C-ペランパネル10μg（約200nCi）を静脈内投与したときの絶対的バイオアベイラビリティを検討した。¹⁴C-ペランパネル濃度の定量値が得られた5例の被験者を対象に、バイオアベイラビリティを算出した結果、116±9.42%（Mean±S.D.、最小値105%、最大値129%）であった³⁸⁾。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

＜参考：ラット＞

雄白色ラットに¹⁴C-ペランパネル（1mg/kg）を経口投与後、3週間にわたり血液及び組織試料を採取し、放射能濃度を測定した。その結果、投与1時間後の大脳では142±26ng eq./g、小脳では140±29ng eq./gであった。また、投与1時間後の血漿中放射能濃度は、212±21ng eq./mLであった³⁹⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性

＜参考：ラット＞

雌白色ラット（妊娠13及び19日）に¹⁴C-ペランパネル（1mg/kg）を経口投与したとき、放射能の胎盤通過が認められたが、胎児への移行量は投与量の0.09%以下であった⁴⁰⁾。

(3) 乳汁への移行性

＜参考：ラット＞

分娩後10日の雌白色ラットに¹⁴C-ペランパネル（1mg/kg）を単回経口投与したとき、乳汁中に放射能が排泄された。乳汁中放射能濃度は投与後1時間に最高値（592ng eq./mL）に達し、血漿中濃度（162ng eq./mL）に比べて3.65倍高い濃度が認められた。乳汁中の放射能の大部分は未変化体であった⁴¹⁾。

(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

＜参考：ラットの眼球及び大動脈＞

雄有色ラットに¹⁴C-ペランパネル（1mg/kg）を単回経口投与したとき、放射能は眼球及び大動脈中に長時間にわたり滞留し、その半減期はそれぞれ45及び110週間であった。眼球及び大動脈からの放射能の消失が緩徐であった原因は、それぞれメラニン及びエラスチンへの結合によると考えられた³⁹⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

〈参考：ラット、イヌ及びサル血球移行〉

ラット、イヌ、サル及びヒトにおける ^{14}C -ペランパネルの血液/血漿中濃度比は、それぞれ 0.76~0.78、0.68~0.72、0.90~0.94 及び 0.55~0.58 であり、20~2000ng/mL の濃度範囲で血液/血漿中濃度比は一定していた。得られた血液/血漿中濃度比から判断して、ペランパネルのヒト赤血球への移行はわずかであると考えられた⁴²⁾。

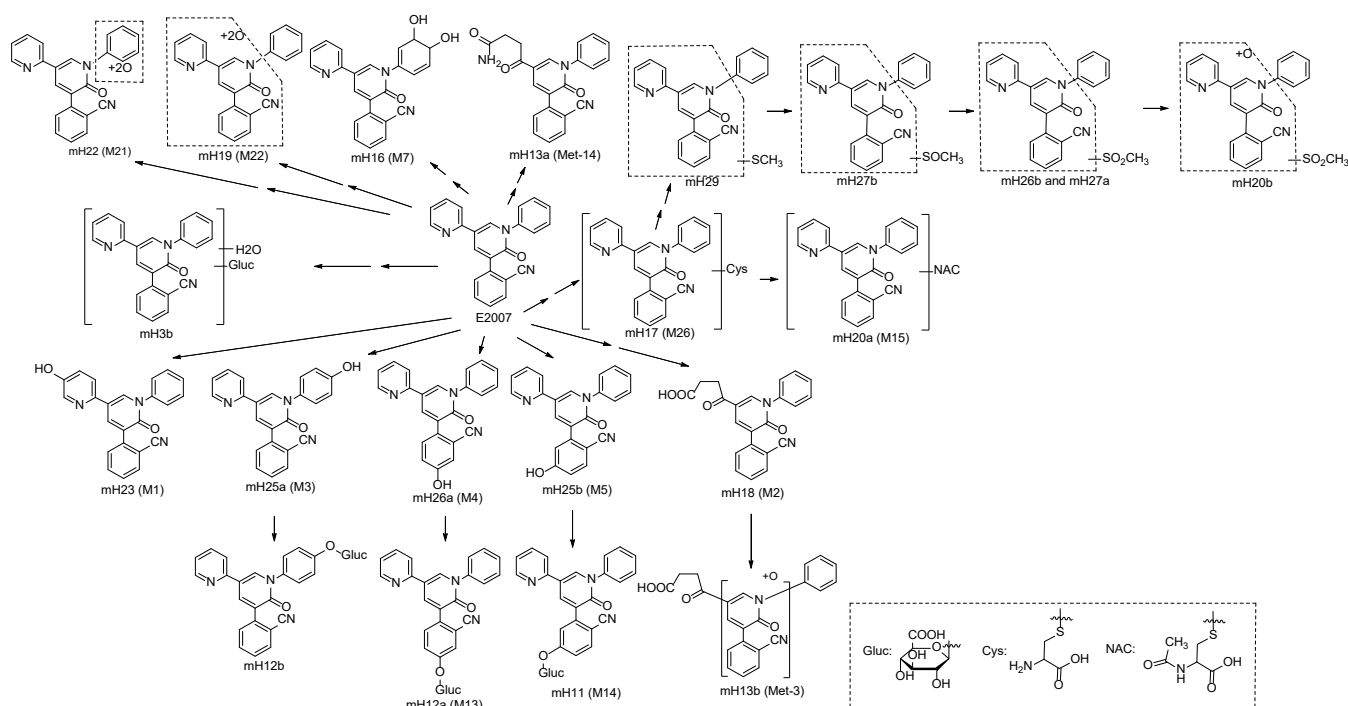
(6) 血漿蛋白結合率

95.3%~95.8% (*in vitro*、ヒト血漿、濃度 20~2,000ng/mL) ⁴³⁾

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

In vitro の代謝試験により、ヒト肝ミクロソームからは水酸化体の他、ジヒドロジオール体、ピリジン環の転位体、二水酸化体が同定あるいは推定された。ヒト肝ミクロソームあるいは凍結肝細胞から代謝物として水酸化体、エポキシ体、水酸化体のグルクロン酸抱合体、ピリジン環の転位体のカルボン酸体、ピリジン環の転位体、ジヒドロジオール体、二水酸化体及び未知代謝物（8種）が同定あるいは推定された。生成量の違いはあるものの、これら代謝物はラットあるいはサルのいずれかで認められ、ヒトに特異的な代謝物はみられなかった⁴⁴⁾。



ヒトにおけるペランパネルの推定代謝経路

(2) 代謝に關与する酵素 (CYP450 等) の分子種、寄与率

ヒト CYP 発現系ミクロソーム (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) を用いた場合、ペランパネルの主代謝 CYP 酵素は CYP3A4 であった。この代謝反応は 10~100ng/mL の濃度範囲で線形を示し、代謝飽和は認められなかった。CYP3A5 の発現系ミクロソームを用いて検討したところ、本酵素もペランパネルの代謝に寄与することが示された⁴⁴⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* での代謝は遅く、本薬の肝固有クリアランスは小さいことが示唆された。臨床試験においても、血漿中濃度から算出したみかけのクリアランスは、9.77～15.4mL/min と小さく、後者の値を用いて血漿中濃度対血漿中濃度比で勘案した血液からのクリアランスを求めると約 30mL/min となり、肝血流量と比較して非常に小さかった。ペランパネルは肝抽出率が低く、初回効果を受けにくい薬物であると考えられた。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

〈参考：ラット〉

水酸化体代謝物 M1、M3、M4、M5 及びジヒドロジオール代謝物 M7 は、AMPA 誘発細胞内カルシウム濃度上昇抑制試験において、それぞれペランパネルの 1/3～1/44 の活性を有していたが、カルボン酸含有代謝物 M2 には活性が認められなかった。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

(外国人のデータ)

糞及び尿中に排泄される。

¹⁴C-ペランパネルを投与した試験において糞中への未変化体の排泄も微量であることから、ペランパネルは消化管から良好に吸収されて体循環に入り、主として肝において代謝された後、糞及び尿へ排泄されると考えられた²⁴⁾。

(2) 排泄率

(外国人のデータ)

¹⁴C-ペランパネルを投与した際、投与された ¹⁴C 放射能の平均 97%が排泄物から回収され、その内訳は糞中で約 69%、尿中で約 28%であった。未変化体の尿中排泄率は 0.2%未満であり、総クリアランスに占める腎クリアランスの寄与は非常に小さいことが示唆された²⁴⁾。また、糞中への未変化体の排泄も微量であることから、ペランパネルは主として肝において代謝された後、糞及び尿へ排泄されると考えられた。

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

ペランパネルは P 糖蛋白 (P-gp) 及び乳がん耐性蛋白 (BCRP) の基質ではないものの、両トランスポーターに対して弱い阻害活性を示した (P-gp : IC₅₀=12.8 μmol/L、BCRP : IC₅₀=18.5 μmol/L)。ペランパネルは有機アニオントランスポーター (OAT1、OAT2、OAT3 及び OAT4) 及び有機カチオントランスポーター (OCT1、OCT2 及び OCT3) の基質ではないものの、OAT1、OAT3、OCT1 及び OCT3 に対して濃度依存的な阻害作用を示した。OAT3 に対するペランパネルの阻害定数 (K_i) は 8.5 μmol/L であった。一方、OAT2 に対しては濃度依存的に輸送活性を増加させ、30 μmol/L で 2.5 倍の輸送活性を示した。ペランパネルは OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではなく阻害作用も示さなかった⁴⁵⁾。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

10. 特定の背景を有する患者

1) 高齢者（外国人のデータ）（004 試験）

65～76 歳の外国人健康高齢者を対象としてペランパネル 1mg 及び 2mg を絶食下单回経口投与した際の薬物動態について、プラセボ対照、二重盲検、無作為化、単回投与漸増試験により検討した。ペランパネルの吸収は速やかで $t_{\max}$ の中央値は投与後約 0.5 時間で最高血漿中濃度に到達した。ペランパネルの $t_{1/2}$ は 1mg 及び 2mg 投与後でそれぞれ 106 及び 110 時間と緩徐な消失を示した。ペランパネルの $C_{\max}$ 及び $AUC_{(0-\infty)}$ は 2mg 投与では 1mg 投与のほぼ 2 倍であった。 CL/F 及び最終消失相のみかけの分布容積 (V_z/F) はいずれの用量においてもほぼ同様の値を示した⁴⁶⁾。

表 ペランパネル 1mg 及び 2mg を健康高齢者男女に単回経口投与したときの
薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}^a$ (hr)	$AUC_{(0-\infty)}$ (ng · hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (mL/hr)	V_z/F (mL)
1	8	36.7±8.9	0.50 (0.42, 1.02)	1750±614 ^{b)}	106±43.3 ^{b)}	621±184 ^{b)}	86500±16000 ^{b)}
2	8	73.6±17.4	0.51 (0.50, 1.00)	3570±1440	110±38.3	627±209	92500±24800

(Mean±S.D.)

a) 上段：中央値、下段：最小値、最大値

b) n=7（最終消失相が算出できない被験者を除く）

(注) 承認された本剤の 1 日投与量は 2～12mg である。

2) 肝機能障害被験者（外国人のデータ）（015 試験）

軽度（Child-Pugh 分類 A 群）又は中等度（Child-Pugh 分類 B 群）の肝機能障害を有する被験者 12 例及び正常肝機能被験者 12 例の計 24 例を対象として、ペランパネル 1mg を摂食下单回経口投与した際の薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響について、オープン、並行群間試験により検討した。比較の対象は、軽度又は中等度の肝機能障害患者（各群 6 例）、及びそれぞれ被験者背景を対応させた健康成人（各群 6 例）とした。また、投与後 2 時間の血漿中ペランパネルの非結合同分率 (f_u) を血漿中総ペランパネル濃度に乗じて血漿中非結合同分ペランパネル濃度を算出し、非結合同分濃度に関する薬物動態パラメータで評価を行った。その結果、それぞれの被験者背景に対応する健康成人と比較して非結合同分ペランパネルの $AUC_{(0-\infty)}$ はそれぞれ 81%及び 228%増加、みかけのクリアランスは 45%及び 70%低下した。 $t_{1/2}$ は軽度及び中等度の肝機能障害患者でそれぞれ 306 時間及び 295 時間、対照となる健康成人ではそれぞれ 125 時間及び 139 時間であり、肝機能障害患者で延長が見られた。重度（Child-Pugh 分類 C 群）の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない⁴⁷⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

表 ペランパネル 1mg を健康成人及び肝機能障害患者に
摂食下单回経口投与したときのペランパネルの薬物動態パラメータ

	例数	総ペランパネルの $C_{\max}$ (ng/mL)	非結合型ペランパネルの $AUC_{(0-\infty)}$ ^{a)} (ng・hr/mL)	非結合型ペランパネルの V_d/F (L)	非結合型ペランパネルの CL/F ^{a)} (mL/min)	$t_{1/2}$ (hr)
健康成人 ^{b)}	6	20.1 ± 5.37	54.4 ± 22.8 49.2	3290 ± 481 3260	388 ± 249 339	125 ± 56.2
Child-Pugh 分類 A 群	6	15.3 ± 8.64	111 ± 95.8 88.8	3880 ± 853 3800	220 ± 117 188	306 ± 275
健康成人 ^{c)}	6	21.0 ± 5.92	52.8 ± 36.7 42.5	3210 ± 1830 2860	487 ± 338 392	139 ± 145
Child-Pugh 分類 B 群	6	16.3 ± 3.40	141 ± 20.6 139	3100 ± 1310 2900	121 ± 18.0 120	295 ± 116

(Mean ± S.D.)

a) 下段は幾何平均値を示す

b) 軽度肝機能障害患者に被験者背景を対応させた健康成人

c) 中等度肝機能障害患者に被験者背景を対応させた健康成人

(注) 承認された本剤の 1 日投与量は 2～12mg である。

3) 腎機能障害患者（母集団薬物動態解析）

プラセボ対照試験でペランパネル 12mg/日までの用量を投与された日本人を含む患者（部分発作又は強直間代発作）を対象とした母集団薬物動態解析において、ペランパネルのみかけのクリアランスにクレアチニンクリアランス（範囲：38.6～160mL/min）の有意な影響は認められなかった³⁵⁾。

11. その他

該当資料なし

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）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 重度の肝機能障害のある患者 [9.3.1、16.6.2 参照]

（解説）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与によってアナフィラキシーがあらわれる可能性があるため、設定した。

2.2 重度の肝機能障害患者への使用経験がなく、血中濃度の上昇に伴う安全性上のリスクが想定されるため、設定した。

（「Ⅶ.-10.特定の背景を有する患者」の項参照）

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. 治療に関する項目」を参照すること。

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 易刺激性、攻撃性・敵意、不安、自殺企図等の精神症状があらわれ、自殺に至った例も報告されているので、本剤投与中及び投与終了後一定期間は患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。[8.2、11.1.1、15.1.1 参照]

8.2 患者及びその家族等に易刺激性、攻撃性・敵意、不安、幻覚（幻視、幻聴等）、妄想、せん妄、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に指導すること。[8.1、11.1.1、15.1.1 参照]

8.3 運動失調（ふらつき）等が高頻度で認められ、転倒等を伴うおそれがあるので、あらかじめ患者及びその家族に十分に説明し、必要に応じて医師の診察を受けるよう、指導すること。

8.4 本剤を増量した場合に易刺激性、攻撃性・敵意、不安等の精神症状、運動失調（ふらつき）等が多く認められ、特に本剤の代謝を促進する抗てんかん薬（カルバマゼピン、フェニトイン、ホスフェニトイン）を併用しない患者では多く認められるため、患者の状態を慎重に観察すること。[7.2、10.2、16.7.1 参照]

8.5 めまい、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など危険を伴う操作に従事させないように注意すること。

8.6 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、発作頻度が増加する可能性があるため、投与を中止する場合には徐々に減量することも考慮し、患者の状態を慎重に観察すること。

（解説）

8.1 不安、攻撃性及び怒り等の精神障害に関連する有害事象の発現率は用量増加に伴って上昇する傾向

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

が認められている。これらの精神障害の発現に伴って自殺関連行為の発現のおそれもあることから、注意喚起のため設定した。なお、敵意に関しては臨床第Ⅲ相試験で認められていないものの、MedDRA 標準検索式（SMQ）の「敵意/攻撃性」として注意喚起を記載している本剤の企業中核データシート（Corporate Core Data Sheet：CCDS）に準拠して設定した。

（「Ⅶ. -8.-（1）. 重大な副作用と初期症状」の項参照）

- 8.2 不安、攻撃性及び怒り等の精神障害に関連する有害事象の発現率は用量増加に伴って上昇する傾向が認められている。これらの精神障害の発現に伴って自殺関連行為の発現のおそれもあることから、注意喚起のため設定した。なお、敵意に関しては臨床第Ⅲ相試験で認められていないものの、MedDRA 標準検索式（SMQ）の「敵意/攻撃性」として注意喚起を記載している本剤の企業中核データシート（Corporate Core Data Sheet：CCDS）に準拠して設定した。

（「Ⅶ. -8.-（1）. 重大な副作用と初期症状」の項参照）

- 8.3 臨床試験のペランパネル投与例において平衡障害や運動失調がプラセボ群より高い頻度で認められた。平衡障害や運動失調に伴い、転倒するリスクが高まるおそれがあることから設定した。

- 8.4 臨床試験において、ペランパネルの代謝を促進する抗てんかん薬（カルバマゼピン、フェニトイン）を併用しない場合、併用している場合と比較し易刺激性、攻撃性・敵意、不安等の精神症状、運動失調（ふらつき）等の発現が高い傾向が認められており、これらの薬剤を併用する際には、特に注意が必要と考えられることから設定した。なお、ホスフェニトインはフェニトインのプロドラッグである。

（「Ⅶ. -3.-（2）. パラメータ変動要因」の項参照）

- 8.5 臨床試験のペランパネル投与例において、浮動性めまい、傾眠及び疲労等、日常生活上の活動に影響を生じる可能性のある有害事象が比較的高い頻度で認められたことから設定した。

（「Ⅶ. -8.-（2）. その他の副作用」の項参照）

- 8.6 ペランパネルは血中消失半減期が、60.6 時間から 94.8 時間と長く、急激な減量又は投与中止による急激な消失は認められず、臨床試験においても問題となる離脱症状等は認められていない。しかし、一般に抗てんかん薬では薬剤の急激な減量又は投与中止により発作頻度の増悪等が認められることから、本剤においても一般的な注意として設定した。

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

設定されていない。

（2）腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎障害患者

重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。代謝物の排泄が遅延するおそれがある。

（解説）

- 9.2.1 ペランパネルは肝代謝型薬物であり、消失における腎排泄の寄与はほとんどない。しかし、重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎障害患者への使用経験はなく、代謝物の排泄が遅延する等の影響は不明であることから慎重に投与する必要があるため、設定した。

VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

重度の肝機能障害のある患者では投与しないこと。ペランパネルの血中濃度が上昇するおそれがある。[2.2、16.6.2 参照]

9.3.2 軽度及び中等度の肝機能障害のある患者

本剤のクリアランスが低下し、消失半減期が延長することがある。[7.3、16.6.2 参照]

(解説)

9.3.1 重度の肝機能障害患者への使用経験がなく、血中濃度の上昇に伴う安全性上のリスクが想定されるため、設定した。

9.3.2 軽度及び中等度肝機能障害患者では、健康成人と比較して非結合型ペランパネルの $AUC_{(0-inf)}$ は、それぞれ 81%及び 228%増加、みかけのクリアランスはそれぞれ 45%及び 70%低下し、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 2.4 倍、2.1 倍延長した。このため、肝機能障害のある患者では慎重に投与する必要があるため、設定した。

(「VII.-10.特定の背景を有する患者」の項参照)

(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。ラットの妊娠及び授乳期間中に投与したとき、一般状態の悪化の認められる用量(3 mg/kg/日以上)で分娩及び哺育状態の異常、死亡産児数の増加、出生率及び生存率の減少、10 mg/kg/日で出生児に体重抑制と形態分化の遅延がみられ、妊娠ウサギに投与したとき、体重及び摂餌量の減少が認められる用量(10 mg/kg)で、早産がみられた。

(解説)

(「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。授乳ラットに投与したとき、ペランパネル又はその代謝物が乳汁中へ移行することが報告されている。

(解説)

(「VII.-5.- (3) .乳汁への移行性」の項参照)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(7) 小児等

9.7 小児等

- 9.7.1 低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.7.2 幼児又は小児（4歳未満）を対象とした国内臨床試験は実施していない。
- 9.7.3 4歳以上12歳未満の部分発作を有する小児を対象とした単剤療法に関する臨床試験は実施していない。
- 9.7.4 4歳以上12歳未満の強直間代発作を有する小児を対象とした国内臨床試験は実施していない。
- 9.7.5 臨床試験において、小児における易刺激性、攻撃性・敵意等の精神症状の発現割合が成人に比べて高くなることが示唆されているので、観察を十分に行うこと。

（解説）

- 9.7.1 国内外で低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.7.2 国内で幼児又は4歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.7.3 国内外で4歳以上12歳未満の部分発作を有する小児を対象とした単剤療法に関する臨床試験は実施していない。
- 9.7.4 国内外で4歳以上12歳未満の強直間代発作を有する小児を対象とした単剤療法に関する臨床試験は実施していない。
- 9.7.5 国内臨床試験（231試験、233試験）及び日本人を含む国際共同試験（335試験、332試験）の併合集計において、小児では易刺激性、攻撃性・敵意等の精神症状の発現割合が高い傾向があり、特に攻撃性が高い結果が認められている。小児においては、これらの精神症状の発現について観察を十分に行い、注意する必要がある。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

- 9.8.1 一般に高齢者では生理機能が低下している。[16.6.3 参照]
- 9.8.2 観察を十分に行うなど慎重に投与すること。臨床試験において、高齢者は非高齢者と比較して転倒のリスクが高いという結果が得られている。

（解説）

- 9.8.1 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、設定した。
（「Ⅶ.-10.特定の背景を有する患者」の項参照）
- 9.8.2 外国臨床試験で、高齢者は非高齢者と比べて転倒の発現頻度が高いという結果が得られていることから設定した。

7. 相互作用

11. 相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素 CYP3A で代謝される。[16.4 参照]

（解説）

「Ⅶ.-6.代謝」の項参照

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない。

VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

(2) 併用注意とその理由

11.2 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 フェニトイン ホスフェニトインナトリウム水和物 [7.2、8.4、16.7.1 参照]	本剤の血中濃度が低下するので、必要に応じて本剤の用量を調節すること。	相手薬剤により薬物代謝酵素 CYP3A が誘導され、本剤の代謝が促進される。
CYP3A 誘導作用を有する薬剤等 リファンピシン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品等	本剤の血中濃度が低下する可能性がある。	相手薬剤により薬物代謝酵素 CYP3A が誘導され、本剤の代謝が促進される可能性がある。
CYP3A 阻害作用を有する薬剤 イトラコナゾール等 [16.7.2 参照]	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	相手薬剤により薬物代謝酵素 CYP3A が阻害され、本剤のクリアランスが低下する。
経口避妊薬 (レボノルゲストレル) [16.7.4 参照]	相手薬剤の血中濃度が低下し、効果が減弱する可能性がある。	機序は不明である。
アルコール (飲酒) [16.7.5 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。

(解説)

<カルバマゼピン、フェニトイン、ホスフェニトインナトリウム水和物>

健康成人を対象とした臨床薬理試験の結果、CYP3A 誘導作用を有するカルバマゼピンとの併用によりペランパネルのみかけのクリアランスは2倍に増加した。また、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において、カルバマゼピン及びフェニトイン併用によってペランパネルの血漿中濃度はそれぞれ 66%及び 49%低下した。本剤とカルバマゼピン、フェニトインを併用する場合には注意を要する。なお、ホスフェニトインナトリウム水和物はフェニトインのプロドラッグである。

(「V.4.用法及び用量に関連する注意」、「VIII.5.重要な基本的注意とその理由」及び「VII.-1.- (4) . 食事・併用薬の影響」の項参照)

<CYP3A 誘導作用を有する薬剤等 (リファンピシン、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品等) >

CYP3A 誘導作用を有し、ペランパネルの代謝を促進するカルバマゼピン及びフェニトインとの併用によりペランパネルの CL/F は増加し、血漿中濃度は低下したことから、CYP3A 誘導作用を有する薬剤等を本剤と併用する場合においても注意を要する。

<CYP3A 阻害作用を有する薬剤 (イトラコナゾール等) >

健康成人を対象とした臨床薬理試験の結果、CYP3A 阻害剤ケトコナゾールとの併用によりペランパネルの AUC_(0-inf) は 20%増加、t_{1/2} は 15%延長し、ケトコナゾール併用による血漿中濃度の上昇が認められた。本剤と CYP3A 阻害作用を有する薬剤 (イトラコナゾール等) を併用する場合には注意を要する。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（「Ⅶ.-1.-（４）.食事・併用薬の影響」の項参照）

<経口避妊薬（レボノルゲストレル）>

健康成人女性を対象とした臨床薬理試験の結果、本剤 12mg とレボノルゲストレルを併用した際に、レボノルゲストレル C_{max} 及び AUC_(0-24hr) がそれぞれ 43%低下及び 41%減少した。本剤と経口避妊薬（レボノルゲストレル）を併用する場合には注意を要する。

（「Ⅶ.-1.-（４）.食事・併用薬の影響」の項参照）

<アルコール（飲酒）>

健康成人を対象とした臨床薬理試験の結果、本剤をアルコールと併用した際に精神運動機能は低下し、怒り、混乱及び抑うつが増悪が認められている。本剤投与時にアルコールを摂取する場合には注意を要する。

（「Ⅶ.-1.-（４）.食事・併用薬の影響」の項参照）

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 攻撃性等の精神症状

易刺激性（6.8%）、攻撃性（3.5%）、不安（1.5%）、怒り（1.1%）、幻覚（幻視、幻聴等）（0.6%）、妄想（0.3%）、せん妄（頻度不明）等の精神症状があらわれることがある。[8.1、8.2 参照]

（解説）

国内臨床試験（231 試験、233 試験）及び日本人を含む国際共同試験（335 試験、332 試験、342 試験、311 試験）の併合集計に基づき設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症		発疹	痒痒症	
精神神経系	浮動性めまい（35.4%）、傾眠（19.8%）	頭痛、運動失調、平衡障害、構語障害、痙攣	振戦、気分動揺、感覚鈍麻、嗜眠、過眠症、感情不安定、気分変化、神経過敏、健忘、記憶障害、異常行動、錯乱状態、睡眠障害、錯感覚、自殺企図、注意力障害、精神運動亢進、協調運動異常、てんかん増悪、自殺念慮、多幸気分	
消化器		悪心、嘔吐	腹部不快感、腹痛、下痢、口内炎、便秘、流涎過多	
肝臓			肝機能異常、 γ -GTP 増加、AST 増加、ALT 増加	

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
血液			貧血、低ナトリウム血症、好中球減少症	
眼		複視	眼振、霧視	
筋骨格			筋力低下、筋肉痛	関節痛
筋骨格			筋力低下、筋肉痛	関節痛
その他		疲労、体重増加、回転性めまい、歩行障害、食欲減退、食欲亢進	心電図 QT 延長、異常感、倦怠感、尿中蛋白陽性、体重減少、不規則月経、鼻出血、転倒、酩酊感、挫傷、無力症、発熱、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、尿失禁	上気道感染

（解説）

国内臨床試験（231 試験、233 試験）及び日本人を含む国際共同試験（335 試験、332 試験、342 試験、311 試験）の併合集計に基づき設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

＜副作用発現頻度一覧／臨床検査値異常一覧：全体＞

症例数	1129 例
副作用等の発現症例数	794 例
副作用等の発現症例率（％）	70.3

副作用等の種類	発現件数（％）
血液およびリンパ系障害	
貧血	6 (0.5)
好中球減少症	3 (0.3)
好酸球増加症	1 (0.1)
内出血発生の増加傾向	1 (0.1)
鉄欠乏性貧血	1 (0.1)
白血球増加症	1 (0.1)
白血球減少症	1 (0.1)
好中球増加症	1 (0.1)
血小板減少症	1 (0.1)
心臓障害	
心筋梗塞	1 (0.1)
動悸	1 (0.1)
洞性不整脈	1 (0.1)
耳および迷路障害	
回転性めまい	35 (3.1)
眼障害	
複視	12 (1.1)
霧視	11 (1.0)
流涙増加	3 (0.3)
眼精疲労	2 (0.2)
視力障害	2 (0.2)
深径覚の変化	1 (0.1)
アレルギー性結膜炎	1 (0.1)
視測障害	1 (0.1)
眼瞼浮腫	1 (0.1)
網膜障害	1 (0.1)
斜視	1 (0.1)
胃腸障害	
悪心	27 (2.4)
嘔吐	13 (1.2)
便秘	10 (0.9)
腹痛	6 (0.5)
下痢	6 (0.5)
腹部不快感	5 (0.4)
流涎過多	5 (0.4)
口内炎	4 (0.4)
消化不良	3 (0.3)
口の感覚鈍麻	3 (0.3)
上腹部痛	2 (0.2)
肛門失禁	2 (0.2)
慢性胃炎	2 (0.2)

副作用等の種類	発現件数（％）
嚥下障害	2 (0.2)
下腹部痛	1 (0.1)
胃炎	1 (0.1)
胃食道逆流性疾患	1 (0.1)
歯肉肥厚	1 (0.1)
食道炎	1 (0.1)
肛門周囲痛	1 (0.1)
歯痛	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	
疲労	45 (4.0)
歩行障害	32 (2.8)
無力症	11 (1.0)
異常感	8 (0.7)
倦怠感	6 (0.5)
発熱	3 (0.3)
胸部不快感	2 (0.2)
酩酊感	2 (0.2)
胸痛	1 (0.1)
悪寒	1 (0.1)
泣き	1 (0.1)
顔面浮腫	1 (0.1)
空腹	1 (0.1)
末梢性浮腫	1 (0.1)
絶叫	1 (0.1)
てんかんにおける原因不明の突然死	1 (0.1)
腫脹	1 (0.1)
口渴	1 (0.1)
肝胆道系障害	
肝機能異常	5 (0.4)
肝障害	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	
結膜炎	2 (0.2)
上咽頭炎	2 (0.2)
歯肉炎	1 (0.1)
歯周炎	1 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症	
転倒	7 (0.6)
挫傷	4 (0.4)
熱傷	2 (0.2)
眼挫傷	1 (0.1)
足骨折	1 (0.1)
前腕骨折	1 (0.1)

VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

副作用等の種類	発現件数 (%)
関節損傷	1 (0.1)
裂傷	1 (0.1)
引っかき傷	1 (0.1)
皮膚擦過傷	1 (0.1)
脛骨骨折	1 (0.1)
手首関節骨折	1 (0.1)
臨床検査	
体重増加	41 (3.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	10 (0.9)
体重減少	8 (0.7)
心電図QT延長	7 (0.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (0.4)
尿中蛋白陽性	5 (0.4)
アミノ酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.4)
血中尿酸増加	4 (0.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.3)
血中リン減少	3 (0.3)
好酸球数増加	3 (0.3)
血小板数減少	3 (0.3)
血中カルシウム減少	2 (0.2)
血中コレステロール増加	2 (0.2)
尿中ブドウ糖陽性	2 (0.2)
尿中ケトン体陽性	2 (0.2)
ビタミンD減少	2 (0.2)
白血球数減少	2 (0.2)
抗痙攣剤濃度増加	1 (0.1)
血中クレアチニン減少	1 (0.1)
血中クレアチニン増加	1 (0.1)
血中ブドウ糖減少	1 (0.1)
血中ブドウ糖増加	1 (0.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.1)
血圧上昇	1 (0.1)
血中ナトリウム減少	1 (0.1)
血中トリグリセリド増加	1 (0.1)
尿中血陽性	1 (0.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常	1 (0.1)
ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加	1 (0.1)
単球数増加	1 (0.1)
好中球数減少	1 (0.1)
尿中赤血球陽性	1 (0.1)
尿比重増加	1 (0.1)
尿検査異常	1 (0.1)
白血球数増加	1 (0.1)
尿中白血球陽性	1 (0.1)
代謝および栄養障害	
食欲減退	18 (1.6)
食欲亢進	16 (1.4)
低ナトリウム血症	4 (0.4)

副作用等の種類	発現件数 (%)
高コレステロール血症	2 (0.2)
高脂血症	2 (0.2)
糖尿病	1 (0.1)
高アンモニア血症	1 (0.1)
高カリウム血症	1 (0.1)
高尿酸血症	1 (0.1)
低クロール血症	1 (0.1)
低血糖	1 (0.1)
低カリウム血症	1 (0.1)
空腹時血中ブドウ糖不良	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	
筋力低下	6 (0.5)
筋肉痛	4 (0.4)
四肢痛	4 (0.4)
背部痛	1 (0.1)
筋固縮	1 (0.1)
筋緊張	1 (0.1)
筋攣縮	1 (0.1)
筋骨格系胸痛	1 (0.1)
筋骨格硬直	1 (0.1)
姿勢異常	1 (0.1)
腱鞘炎	1 (0.1)
神経系障害	
浮動性めまい	400 (35.4)
傾眠	224 (19.8)
頭痛	40 (3.5)
運動失調	35 (3.1)
平衡障害	24 (2.1)
構語障害	22 (1.9)
痙攣発作	13 (1.2)
振戦	9 (0.8)
注意力障害	8 (0.7)
精神運動亢進	8 (0.7)
健忘	7 (0.6)
過眠症	7 (0.6)
嗜眠	7 (0.6)
感覚鈍麻	6 (0.5)
記憶障害	6 (0.5)
眼振	6 (0.5)
認知障害	4 (0.4)
よだれ	4 (0.4)
不器用	3 (0.3)
運動機能障害	3 (0.3)
錯感覚	3 (0.3)
てんかん重積状態	3 (0.3)
失語症	2 (0.2)
認知症	2 (0.2)
体位性めまい	2 (0.2)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	発現件数 (%)
異常感覚	2 (0.2)
構音障害	2 (0.2)
頭部不快感	2 (0.2)
鎮静	2 (0.2)
会話障害	2 (0.2)
失神	2 (0.2)
大脳障害	1 (0.1)
協調運動異常	1 (0.1)
脳神経障害	1 (0.1)
ジスキネジア	1 (0.1)
失読症	1 (0.1)
起立障害	1 (0.1)
ジストニア	1 (0.1)
てんかんの前兆	1 (0.1)
筋緊張低下	1 (0.1)
言語障害	1 (0.1)
片頭痛	1 (0.1)
ミオクローヌス	1 (0.1)
神経系障害	1 (0.1)
持続性知覚性姿勢誘発ふらつき	1 (0.1)
睡眠の質低下	1 (0.1)
発作後状態	1 (0.1)
精神運動機能障害	1 (0.1)
感覚障害	1 (0.1)
刺激反応遅滞	1 (0.1)
視野欠損	1 (0.1)
てんかん増悪	
てんかん	5 (0.4)
小発作てんかん	3 (0.3)
認知障害発作	2 (0.2)
二次性全般化を伴う部分発作	1 (0.1)
群発発作	1 (0.1)
単純部分発作	1 (0.1)
精神障害	
易刺激性	77 (6.8)
攻撃性	40 (3.5)
不安	17 (1.5)
不眠症	15 (1.3)
怒り	12 (1.1)
激越	10 (0.9)
自殺念慮	10 (0.9)
感情不安定	7 (0.6)
気分動揺	7 (0.6)
自殺企図	7 (0.6)
気分変化	6 (0.5)
異常行動	5 (0.4)
精神緩慢	5 (0.4)
うつ病	5 (0.4)

副作用等の種類	発現件数 (%)
神経過敏	5 (0.4)
落ち着きのなさ	5 (0.4)
抑うつ気分	4 (0.4)
睡眠障害	4 (0.4)
幻聴	3 (0.3)
幻視	3 (0.3)
注意欠陥多動性障害	2 (0.2)
錯乱性覚醒	2 (0.2)
錯乱状態	2 (0.2)
妄想	2 (0.2)
情動障害	2 (0.2)
遺尿	2 (0.2)
衝動行為	2 (0.2)
精神状態変化	2 (0.2)
悪夢	2 (0.2)
強迫性障害	2 (0.2)
人格変化	2 (0.2)
自傷念慮	2 (0.2)
自殺行為	2 (0.2)
急性精神病	1 (0.1)
不安障害	1 (0.1)
歯ざしり	1 (0.1)
転換性障害	1 (0.1)
反抗的行動	1 (0.1)
重篤気分調節症	1 (0.1)
ディスフェミア	1 (0.1)
不快気分	1 (0.1)
感情の貧困	1 (0.1)
多幸気分	1 (0.1)
恐怖	1 (0.1)
幻覚	1 (0.1)
過剰警戒	1 (0.1)
錯覚	1 (0.1)
せっかち	1 (0.1)
初期不眠症	1 (0.1)
故意の自傷行為	1 (0.1)
学習障害者	1 (0.1)
拒絶症	1 (0.1)
神経学的身体症状症	1 (0.1)
神経症	1 (0.1)
パニック発作	1 (0.1)
妄想症	1 (0.1)
持続性抑うつ障害	1 (0.1)
ねごと	1 (0.1)
独語	1 (0.1)
身体症状症	1 (0.1)
ストレス	1 (0.1)
頑固	1 (0.1)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA/J Version 21.0

副作用等の種類	発現件数 (%)
緊張	1 (0.1)
思考異常	1 (0.1)
チック	1 (0.1)
腎および尿路障害	
尿失禁	7 (0.6)
蛋白尿	3 (0.3)
排尿困難	1 (0.1)
夜間頻尿	1 (0.1)
頻尿	1 (0.1)
生殖系および乳房障害	
不規則月経	4 (0.4)
性器出血	2 (0.2)
無月経	1 (0.1)
過少月経	1 (0.1)
月経障害	1 (0.1)
膣出血	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
鼻出血	4 (0.4)
呼吸困難	3 (0.3)
気管支分泌物貯留	1 (0.1)
肺気腫	1 (0.1)
上気道分泌増加	1 (0.1)
鼻閉	1 (0.1)
口腔咽頭痛	1 (0.1)
湿性咳嗽	1 (0.1)
呼吸障害	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	
発疹	16 (1.4)
そう痒症	4 (0.4)
湿疹	3 (0.3)
皮膚炎	2 (0.2)
蕁麻疹	2 (0.2)
ざ瘡	1 (0.1)
脱毛症	1 (0.1)
薬疹	1 (0.1)
皮膚乾燥	1 (0.1)
紅斑	1 (0.1)
皮下出血	1 (0.1)
多毛症	1 (0.1)
寝汗	1 (0.1)
掌蹼角皮症	1 (0.1)
白色秕糠疹	1 (0.1)
紫斑	1 (0.1)
そう痒性皮膚疹	1 (0.1)
皮膚色素過剰	1 (0.1)
顔面腫脹	1 (0.1)
血管障害	
ほてり	1 (0.1)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

＜副作用発現頻度一覧／臨床検査値異常一覧：日本人＞

症例数	390 例
副作用等の発現症例数	278 例
副作用等の発現症例率（％）	71.3

副作用等の種類	発現件数（％）
血液およびリンパ系障害	
貧血	5 (1.3)
好酸球増加症	1 (0.3)
鉄欠乏性貧血	1 (0.3)
白血球増加症	1 (0.3)
白血球減少症	1 (0.3)
好中球減少症	1 (0.3)
好中球増加症	1 (0.3)
耳および迷路障害	
回転性めまい	6 (1.5)
眼障害	
複視	3 (0.8)
霧視	3 (0.8)
眼精疲労	2 (0.5)
アレルギー性結膜炎	1 (0.3)
眼瞼浮腫	1 (0.3)
視力障害	1 (0.3)
胃腸障害	
悪心	8 (2.1)
口内炎	4 (1.0)
便秘	3 (0.8)
流涎過多	3 (0.8)
腹部不快感	2 (0.5)
慢性胃炎	2 (0.5)
下痢	2 (0.5)
腹痛	1 (0.3)
下腹部痛	1 (0.3)
嚥下障害	1 (0.3)
胃食道逆流性疾患	1 (0.3)
食道炎	1 (0.3)
肛門周囲痛	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	
異常感	8 (2.1)
歩行障害	5 (1.3)
無力症	4 (1.0)
倦怠感	4 (1.0)
疲労	3 (0.8)
胸部不快感	2 (0.5)
酩酊感	2 (0.5)
胸痛	1 (0.3)
顔面浮腫	1 (0.3)
発熱	1 (0.3)
てんかんにおける原因不明の突然死	1 (0.3)
肝胆道系障害	

副作用等の種類	発現件数（％）
肝機能異常	3 (0.8)
感染症および寄生虫症	
結膜炎	2 (0.5)
歯肉炎	1 (0.3)
上咽頭炎	1 (0.3)
歯周炎	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	
転倒	2 (0.5)
関節損傷	1 (0.3)
皮膚擦過傷	1 (0.3)
熱傷	1 (0.3)
臨床検査	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6 (1.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (1.0)
体重増加	4 (1.0)
体重減少	3 (0.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.5)
尿中ブドウ糖陽性	2 (0.5)
抗痙攣剤濃度増加	1 (0.3)
血中カルシウム減少	1 (0.3)
血中クレアチニン増加	1 (0.3)
血中ブドウ糖減少	1 (0.3)
血中ブドウ糖増加	1 (0.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.3)
血中リン減少	1 (0.3)
血圧上昇	1 (0.3)
血中ナトリウム減少	1 (0.3)
血中尿酸増加	1 (0.3)
心電図QT延長	1 (0.3)
ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加	1 (0.3)
単球数増加	1 (0.3)
尿中蛋白陽性	1 (0.3)
白血球数増加	1 (0.3)
代謝および栄養障害	
食欲減退	6 (1.5)
低ナトリウム血症	2 (0.5)
高アンモニア血症	1 (0.3)
高コレステロール血症	1 (0.3)
高脂血症	1 (0.3)
高尿酸血症	1 (0.3)
低クロール血症	1 (0.3)
低カリウム血症	1 (0.3)
食欲亢進	1 (0.3)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	発現件数 (%)
筋骨格系および結合組織障害	
筋力低下	3 (0.8)
四肢痛	2 (0.5)
筋攣縮	1 (0.3)
筋骨格系胸痛	1 (0.3)
筋骨格硬直	1 (0.3)
神経系障害	
傾眠	121 (31.0)
浮動性めまい	114 (29.2)
平衡障害	11 (2.8)
頭痛	11 (2.8)
構語障害	6 (1.5)
運動失調	5 (1.3)
痙攣発作	5 (1.3)
感覚鈍麻	4 (1.0)
認知症	2 (0.5)
注意力障害	2 (0.5)
異常感覚	2 (0.5)
頭部不快感	2 (0.5)
振戦	2 (0.5)
大脳障害	1 (0.3)
不器用	1 (0.3)
脳神経障害	1 (0.3)
ジスキネジア	1 (0.3)
構音障害	1 (0.3)
ジストニア	1 (0.3)
てんかんの前兆	1 (0.3)
記憶障害	1 (0.3)
ミオクローヌス	1 (0.3)
持続性知覚性姿勢誘発ふらつき	1 (0.3)
発作後状態	1 (0.3)
感覚障害	1 (0.3)
会話障害	1 (0.3)
てんかん重積状態	1 (0.3)
失神	1 (0.3)
視野欠損	1 (0.3)
てんかん増悪	
てんかん	3 (0.8)
二次性全般化を伴う部分発作	1 (0.3)
単純部分発作	1 (0.3)
精神障害	
易刺激性	34 (8.7)
攻撃性	7 (1.8)
不眠症	4 (1.0)
感情不安定	3 (0.8)
激越	3 (0.8)
自殺企図	3 (0.8)
異常行動	2 (0.5)
不安	2 (0.5)
遺尿	2 (0.5)

副作用等の種類	発現件数 (%)
幻聴	2 (0.5)
落ち着きのなさ	2 (0.5)
睡眠障害	2 (0.5)
自殺念慮	2 (0.5)
不安障害	1 (0.3)
転換性障害	1 (0.3)
妄想	1 (0.3)
不快気分	1 (0.3)
精神状態変化	1 (0.3)
神経学的身体症状症	1 (0.3)
神経症	1 (0.3)
悪夢	1 (0.3)
強迫性障害	1 (0.3)
妄想症	1 (0.3)
独語	1 (0.3)
身体症状症	1 (0.3)
チック	1 (0.3)
腎および尿路障害	
尿失禁	3 (0.8)
蛋白尿	2 (0.5)
頻尿	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	
性器出血	2 (0.5)
不規則月経	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
肺気腫	1 (0.3)
鼻出血	1 (0.3)
上気道分泌増加	1 (0.3)
湿性咳嗽	1 (0.3)
呼吸障害	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	
発疹	5 (1.3)
湿疹	2 (0.5)
ざ瘡	1 (0.3)
皮膚炎	1 (0.3)
薬疹	1 (0.3)
皮膚乾燥	1 (0.3)
皮下出血	1 (0.3)
白色靴癢疹	1 (0.3)
紫斑	1 (0.3)
蕁麻疹	1 (0.3)

MedDRA/J Version 21.0

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

13.1 徴候・症状

過量投与後にみられた主な症状は、精神状態変化、激越及び攻撃的行動であった。

13.2 処置

過量投与の際の特異的な薬物療法はない。なお、腎透析によるクリアランスの促進は期待できない。

（解説）

13.1 外国臨床試験において本剤を過量服用した事例が報告されており、その際、精神状態変化、激越及び攻撃的行動がみられたため、設定した。

13.2 本剤には、過量投与の際の特異的な薬物療法はなく、腎透析によるクリアランスの促進は期待できないことから設定した。

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 の誤飲対策について」（平成 8 年 3 月 27 日付）に基づき設定した。

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

15.1.1 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。[8.1、8.2 参照]

15.1.2 薬物の乱用経験のある外国人健康成人にペランパネル 8～36 mg を単回経口投与したとき、薬剤嗜好性、薬剤購入希望、多幸気分及び鎮静スコアの評価指標において、プラセボを投与したときと比較して大きな作用が認められた。ペランパネル 24～36 mg を投与したときに認められた作用は陽性対照（アルプラゾラム 1.5～3 mg、ケタミン 100 mg）と同程度であった。

（解説）

15.1.1 本剤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、米国食品医薬品局（FDA）による複数の抗てんかん薬（199 のプラセボ対照比較試験）の統合解析の結果、抗てんかん薬の服用

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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ことから、注意喚起のために設定した。

- 15.1.2** 薬物乱用経験のある健康成人を対象とした外国臨床試験で、薬剤嗜好性、薬剤購入希望、多幸気分及び鎮静スコアの評価指標において、本剤 8～36mg はプラセボと比較して大きな作用が認められている。本剤の用法・用量を超えた 24～36mg における作用は、陽性対照としたアルプラゾラム (1.5～3mg)、ケタミン (100mg) と同程度であったが、本剤 8mg ではこれらの対照を上回ることはなかった。本剤投与中及び投与中止後しばらくの間は患者の状態を慎重に観察し、本剤による乱用が認められた場合には、適切に対応する必要があることから設定した。

(注) 承認された本剤の 1 日投与量は 2～12mg である。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

- 15.2.1** ラットを用いた身体依存性試験において、ペランパネル 13.3～43.5 mg/kg(摂餌量から換算)を混餌投与した際に、退薬症候が認められた。また、サルを用いた静脈内自己投与試験において、ペランパネル 0.016～0.004 mg/kg を漸減投与した際に、自己投与回数の増加(強化効果)が認められた。

(解説)

- 15.2.1** ラットを用いた依存性試験及びサルを用いた自己投与試験で依存性を示唆する結果が得られていることから設定した。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 安全性薬理試験

ペランパネルの中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する安全性薬理試験の結果は、以下のとおりであった⁴⁸⁾。

安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目	用量	投与経路	所見
中枢神経系	ラット	Irwin 法	0.3、1、5mg/kg	経口	0.3、1mg/kg：影響なし 5mg/kg：警戒性、自発運動、触反応、握力、四肢筋緊張度、体幹筋緊張度及び腹筋緊張度の低下、体姿勢の軽度な異常、よろめき歩行の発現、眼瞼閉鎖（投与後 0.5～4 時間）、投与 6 時間後には回復
	ラット	体温	0.3、1、5mg/kg	経口	影響なし
心血管系	hERG	電流阻害作用	0.35、1.0、3.5、10 µg/mL	<i>in vitro</i>	IC ₅₀ :5.5 µg/mL
	イヌ	心拍数、血圧、心電図	1 及び 10mg/kg（漸増）	経口	影響なし
呼吸系	ラット	呼吸数、1 回換気法、分時換気量	0.3、1、5mg/kg	経口	中枢神経系の抑制による二次的な作用と考えられる呼吸数及び分時換気量の低下と 1 回換気量増加（いずれも投与 4 時間後に回復）、呼吸困難を示す症状なし

(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

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルにおけるペランパネルの単回投与毒性試験を実施した。マウスを用いた経口投与による単回投与毒性試験の結果、1,500mg/kg まで死亡はみられなかったが、ラットでは 2,000mg/kg で雌の 1 例に死亡が認められた。薬理作用に基づく急性症状として、呼吸困難（マウスのみ）、歩行異常、活動性低下及び腹臥位が認められた。ウサギ、イヌ及びサルの単回投与毒性では、用量漸増法による最大耐量（MTD）を求めるための試験（MTD 試験）を実施した。ウサギの MTD 試験では、300mg/kg で死亡がみられたことから、MTD は 100mg/kg であった。イヌの MTD 試験では、2 日間の投与後に用量を漸増させ、10mg/kg の 2 回目投与において、腹臥位、活動性低下及び歩行異常等からなる重篤な臨床症状が認められ、動物を安楽死させたことから、MTD は 3mg/kg であった。また、サルの MTD 試験では、4mg/kg において、歩行異常、摂餌量減少及び腹臥位等からなる重篤な臨床症状がみられたことから、MTD は 2mg/kg であった⁴⁹⁾。

IX. 非臨床試験に関する項目

動物種	投与経路	概略の致死量
マウス（雄、雌）	経口	>1,500mg/kg
ラット（雄、雌）	経口	>2,000mg/kg（雄）、2,000mg/kg（雌）
イヌ（雄、雌）	経口	>10mg/kg
サル（雄、雌）	経口	>4mg/kg

(2) 反復投与毒性試験

マウス（4週及び13週）、ラット（4週、13週及び26週）、イヌ（4週及び13週）並びにサル（4週、39週及び52週）におけるペランパネルの反復投与毒性試験を実施した。

マウスを用いた経口投与による13週間までの反復投与毒性試験では、歩行異常及び活動性低下などの薬理作用に基づく中枢神経症状、並びに体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。60mg/kg以上では、過度の身づくろいなどの行動異常による皮膚病変に関連した死亡がみられた。

ラットを用いた経口投与による26週間までの反復投与毒性試験では、歩行異常、活動性低下、及び腹臥位などの薬理作用に基づく中枢神経症状、並びに体重増加抑制及び摂餌量減少がみられた。雄の300mg/kg及び雌の30mg/kg以上では、過度の身づくろい及び自傷行為による死亡が認められた。

イヌを用いた経口投与による13週間までの反復投与毒性試験では、薬理作用に基づく中枢神経症状として、歩行異常、流涎、腹臥位、及び活動性低下が1mg/kg以上でみられた。

サルを用いた経口投与による52週間までの反復投与毒性試験では、薬理作用に基づく中枢神経症状として、歩行異常、活動性低下、座位、及び一過性の腹臥位がみられた。39週間の反復投与毒性試験における高用量群（8mg/kg）では、重度の中枢神経症状による死亡が認められた。

マウス、ラット、イヌ及びサルの反復投与毒性試験で、ペランパネル投与に起因した所見は、歩行異常、活動性低下、鎮静、腹臥位など、薬理作用に基づく中枢神経症状が特徴的であった。これらの臨床症状は、ペランパネルの血漿中濃度に依存して発現し、C_{max}において最も顕著であった。PK/PDデータから、イヌが最も低い血漿中濃度から症状が発現する動物種であると評価された。マウス、ラット、イヌ及びサルの経口反復投与毒性試験で、薬物投与に起因した病理組織変化は、いずれの用量においても認められなかった。反復投与毒性試験における無毒性量は、マウスでは10mg/kg、ラットでは1mg/kg、イヌでは0.3mg/kg、サルでは0.6mg/kgであった。無毒性量における曝露量（C_{max}）は、マウスで1,100ng/mL相当、ラットで約250ng/mL相当、イヌで約50ng/mL相当、サルでは約240ng/mL相当であった⁵⁰⁾。

(3) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマ試験において、代謝活性化系（S9 mix）の存在下及び非存在下のいずれにおいても陰性であった。また、2,000mg/kgまで投与されたラットの骨髓を用いた *in vivo* 小核試験でも、染色体異常を誘発しなかった⁵¹⁾。

(4) がん原性試験

マウス及びラットでの最長2年間経口投与を行い、がん原性試験を実施した。病理組織学的検査の結果、マウス及びラットともに薬物による腫瘍性病変の発現頻度の増加はみられなかった⁵²⁾。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

各種動物種の経口反復投与毒性試験における所見及び薬物曝露量

所見	性別	マウス		ラット		イヌ		サル	
		投与量 (mg/kg)	C _{max} 注1) (ng/mL)	投与量 (mg/kg)	C _{max} 注1) (ng/mL)	投与量 (mg/kg)	C _{max} 注1) (ng/mL)	投与量 (mg/kg)	C _{max} 注1) (ng/mL)
無毒 性量	雄	10	1,191	10	461	0.3	58	0.6	235
	雌	10	1,079	1	256	0.3	43	0.6	244
歩行 異常	雄	10	1,191	30	536	0.3	58	0.6	235
	雌	10	1,079	10	1,279	0.3	43	0.6	244
鎮静 注2)	雄	30	1,395	30	536	1	49	1	416
	雌	30	2,287	10	1,279	1	60	1	435
最大 耐量 注3)	雄	30	1,395	100	949	10	149	8	845
	雌	30	2,287	30	1,201	10	123	8	809

注1)：定常状態における C_{max}（血漿中）。

注2)：活動性低下及び腹臥位を含む。

注3)：基準は重度の中樞神経症状及び約 10%の体重増加抑制とし、各動物種における長期毒性試験（含む 2 年間がん原性試験）から MTD を判断した。

(5) 生殖発生毒性試験

ペランパネルによるラットでの受胎能・初期胚発生試験、ラット及びウサギでの胚・胎児発生（EFD）試験、ラットでの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験を実施した。

ラットでの受胎能・初期胚発生試験において、中枢神経症状及び体重への影響が認められた 30mg/kg で性周期の延長、不規則化及び連続発情休止期がみられたが、受胎能及び初期胚発生には影響はみられなかった。ラット及びウサギの胚・胎児発生（EFD）試験では、1、3mg 及び 10mg/kg を投与した結果、母動物の毒性用量（3 及び 10mg/kg）でも胎児発育への影響は認められなかった。ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、1、3、及び 10mg/kg を投与した結果、1mg/kg 以上で薬理作用に基づく中枢神経症状がみられ、さらに 3mg/kg 以上では、体重及び摂餌量の減少、分娩及び哺育状態の異常がみられた。出生児では、3mg/kg 以上で死亡産児数の増加、出生率及び生後 4 日生存率の減少、10mg/kg で体重増加抑制及び出生児の形態分化の遅延がみられたが、出生児の行動及び生殖機能への影響はみられなかった。

また、幼若動物での毒性は、ラット及びイヌを用いて評価した。幼若ラットでは、生後 7 日齢より 12 週間経口投与し、その後 4 週間の回復期間を設定した。投与量は、1、3mg/kg 及び 3/10/30mg/kg（漸増投与）とした。3mg/kg 以上で薬理作用に基づく臨床症状、摂餌量の減少、及び成長遅延（体重、頭臀長、大腿骨及び脛骨長の低値）が認められた。これはペランパネルによる直接的な影響ではなく、薬理作用に起因した中枢神経症状に伴う離乳前の哺乳時間の減少、及び離乳後の摂餌量の減少に基づく二次的な影響と考えられた。臓器毒性はみられず、神経行動機能検査及び生殖機能検査にも変化はみられなかった。幼若イヌにおける試験では、生後日齢より 33 週間経口投与し、その後 4 週間の回復期間を設けた。投与量は、1、5mg/kg 及び 5/10mg/kg（漸増投与）とした。薬理作用に基づく中枢神経症状が用量と相関して認められたが、体重、成長、中枢神経系の発達（行動及び神経学的検査）に変化はみられなかった⁵³⁾。

(6) 局所刺激性毒性試験

1) ラットを用いた単回静脈内投与による局所刺激性試験

ラットを用いた単回静脈内投与による局所刺激性試験では、ペランパネル 8mg 注射剤（復水後のペランパネル濃度として 1mg/mL）を用い、雌雄 Sprague Dawley (SD) ラットにペランパネルとして 0.83mg/kg を約 1 分かけて尾静脈内投与して、投与部位における局所障害性を評価した。対照群には、プラセボ（主成分：50%スルホブチルエーテル β -シクロデキストリンナトリウム含有）を同量

IX. 非臨床試験に関する項目

(0.83mL/kg) 投与した。その結果、ペランパネル投与群で一過性に歩行異常や側臥位がみられたものの、投与後 8 時間までには消失した。投与に起因した死亡や体重への影響はみられず、投与部位の肉眼、及び病理組織学的検査において局所刺激性を示唆する変化は認められなかった。トキシコキネティクス測定の結果を、下表にまとめた。C_{2 min} 及び AUC_(0-24h) は雌の方が雄よりも高かった。

表 ラットにおけるペランパネルの暴露量

投与量 (mg/kg)	雄		雌	
	C _{2 min} (ng/mL)	AUC _(0-24h) (ng·h/mL)	C _{2 min} (ng/mL)	AUC _(0-24h) (ng·h/mL)
0.83	792	623	1010	1910

C_{2 min} 及び AUC_(0-24h) は、4 例の動物の平均値を示す。

以上、ペランパネル 8mg 注射剤をラットに 0.83mg/kg 単回静脈内投与した結果、投与に起因した投与部位の変化はみられず、本製剤が局所障害を引き起こす可能性は低いことが示唆された⁵⁴⁾。

2) ラットにおける静脈内投与による 4 週間反復投与局所刺激性試験

ラットを用いた 4 週間反復静脈内投与による局所刺激性試験では、ペランパネル 8mg 注射剤（復水後のペランパネル濃度として 0.5mg/mL）を用い、雌 SD ラットにペランパネルとして 0.415 及び 0.83mg/kg を、約 1 分間かけて 4 週間反復尾静脈内投与した際の投与部位における局所障害性を評価した。対照群には、プラセボ（主成分：25%スルホブチルエーテル β -シクロデキストリンナトリウム含有）を同量（1.66mL/kg）投与するとともに、プラセボによる影響も考慮して、陰性対照群（生理食塩液）を設定した。

その結果、0.415mg/kg 以上で歩行異常がみられ、0.83mg/kg ではさらに側臥位がみられた。いずれも薬理作用に基づく投与直後の一過性の症状であり、投与後 1 時間には消失した。その他、体重・摂餌量、血液学的検査値、血液生化学検査値に変化はなく、投与部位の肉眼及び病理組織学的検査において、局所刺激性を示唆する変化は観察されなかった。

トキシコキネティクス測定では、投与量の増加に伴い C_{2 min} が上昇した。一方、AUC_(0-24h) は、0.415mg/kg 投与の 1 例でクリアランスの低値を示したことにより、両投与群で同程度の値を示した。また、4 週間反復投与によって C_{2 min} 及び AUC_(0-24h) の有意な変化はみられなかった。

表 ラットにおけるペランパネルの暴露量

性	雌	
投与量 (mg/kg)	0.415	0.83
C _{2 min} (ng/mL)		
投与 1 日	474±79	866±289
投与 28 日	498±111	936±91
AUC _(0-24h) (ng·h/mL)		
投与 1 日	1070±490	1240±250
投与 28 日	1000±570	976±254

C_{2 min} 及び AUC_(0-24h) は、4 例の動物の平均値 ±SD を示す。

以上、ペランパネル 8mg 注射剤のラットを用いた 4 週間反復静脈内投与による局所刺激性試験では、0.83mg/kg まで投与に起因した投与部位の変化はみられず、本製剤が局所障害を引き起こす可能性は低いことが示唆された⁵⁵⁾。

(7) その他の特殊毒性

1) 依存性試験

ペランパネルの薬物乱用の可能性を評価するため、ラットあるいはアカゲサルを用いて、身体依存

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

性及び精神依存性試験を実施した。ラットを用いた身体依存性試験で退薬症候がみられたため、ペランパネルは身体依存形成能を有することが示唆された。サルを用いた静脈内自己投与による強化効果の有無を評価する精神依存性試験では、ペランパネルは強化効果を示したが、その効果は比較的弱いものであった。さらに、ラットを用いた薬物弁別試験では、ケタミン、ジアゼパムと類似の感覚効果がみられなかったため、ペランパネルの薬物乱用の可能性は、ケタミン、ジアゼパムとは異なる反応を示すことが示唆された⁵⁶⁾。

2) 光安全性試験

ペランパネルは、*in vitro* の 3T3 細胞を用いたニュートラル・レッド取り込み (3T3 NRU) 光毒性試験で陽性を示した。また、*in vitro* 光復帰突然変異試験で陰性であったが、*in vitro* 光染色体異常試験では陽性であった。ペランパネルは、ヘアレスモルモットにおいて、光刺激性及び光アレルギー性を示さなかった。ヘアレスマウスを用いた 13 週間光毒性試験では、光刺激性は陰性であった。さらに、サル 39 週間反復投与毒性試験で採取したサルの皮膚を用いて、細胞増殖、アポトーシス、細胞周期、DNA 損傷及び DNA 修復に関する各種マーカーを免疫組織学的に検討した試験においても、ペランパネル投与による影響はみられなかった⁵⁷⁾。

3) 溶血性試験

ペランパネル 8mg 注射剤（復水後のペランパネル濃度として 1mg/mL）の溶血性について、ヒト赤血球を用いて *in vitro* で等量混合により評価した。その結果、ペランパネル 8mg 注射剤の 2 倍希釈（ペランパネルの最終濃度として 250µg/mL）まで、あるいはプラセボ群（P E2007-V 8mg プラセボ製剤、50%スルホブチルエーテル β-シクロデキストリンナトリウム含有）の 2 倍希釈（25%スルホブチルエーテル β-シクロデキストリンナトリウム含有）まで溶血はみられなかった。一方、未希釈のペランパネル 8mg 注射剤試験溶液（ペランパネルの最終濃度として 500µg/mL）で軽度の溶血性がみられたが、未希釈のプラセボ溶液でも同等の溶血性がみられたことから、プラセボによる変化と考えられた⁵⁸⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：フィコンパ®錠 2mg、フィコンパ®錠 4mg、フィコンパ細粒® 1%

習慣性医薬品（注意－習慣性あり）

処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：ペランパネル水和物 該当しない

2. 有効期間

(1) フィコンパ錠 2mg／錠 4mg（PTP 包装）：5 年

(2) フィコンパ錠 2mg／錠 4mg（バラ包装）：5 年

(3) フィコンパ細粒 1%：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

RMP のリスク最小化活動のために作成された資材（「I. 概要」の項参照）

フィコンパ®による治療を受けられる方とそのご家族へ（「XIII 備考. その他の関連資料」参照）

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
レベチラセタム	イーケプラ錠 250mg・錠 500mg・ドライシロップ 50%・点滴静注 500mg
トピラマート	トピナ錠 25mg・錠 50mg・錠 100mg・細粒 10%
ガバペンチン	ガバペン錠 200mg・錠 300mg・錠 400mg・シロップ 5%
ルフィナミド	イノベロン錠 100mg・錠 200mg
エトスクシミド	ザロンチンシロップ 5%
	エピレオプチマル散 50%
スチリペンツール	ディアコミットドライシロップ分包 250mg・ドライシロップ分包 500mg・カプセル 250mg
ビガバトリン	サブリル散分包 500mg
ラコサミド	ビムパット錠 50mg・錠 100mg・ドライシロップ 10%・点滴静注 100mg・点滴静注 200mg

7. 国際誕生年月日

2012 年 7 月 23 日（欧州）

X. 管理的事項に関する項目

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
フィコンパ [®] 錠 2mg	2016 年 3 月 28 日	22800AMX00379000	2016 年 5 月 25 日	2016 年 5 月 26 日
フィコンパ [®] 錠 4mg	2016 年 3 月 28 日	22800AMX00380000	2016 年 5 月 25 日	2016 年 5 月 26 日
フィコンパ [®] 細粒 1%	2020 年 1 月 23 日	30200AMX00024000	2020 年 4 月 22 日	2020 年 7 月 6 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

製造販売承認事項の一部変更承認年月日	2020 年 1 月 23 日
変更された内容	「てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）」の単剤療法の効能又は効果、用法及び用量追加
	「てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）」の小児（4 歳以上 12 歳未満）に対する用法及び用量追加

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

2016 年 3 月 28 日～2024 年 3 月 27 日（8 年間）

12. 投薬期間制限に関する情報

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
フィコンパ [®] 錠 2mg	1139 014F 1022	1139 014F 1022	124846301	622484601
フィコンパ [®] 錠 4mg	1139 014F 2029	1139 014F 2029	124847001	622484701
フィコンパ [®] 細粒 1%	1139 014C 1026	1139 014C 1026	127030301	622703001

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：健康成人を対象とした QT/QTc 評価試験（2016 年 3 月 28 日承認、CTD 2.7.6.22） | FYC-0028 |
| 2) | 社内資料：難治性部分発作を有するてんかん患者（日本人）を対象とした用量漸増オープン試験（2016 年 3 月 28 日承認、CTD 2.7.6.36） | FYC-0029 |
| 3) | 社内資料：小児てんかん患者（2 歳以上 12 歳未満）を対象とした併用療法によるオープン非対照試験（2020 年 1 月 23 日承認、CTD 2.7.6.5） | FYC-0450 |
| 4) | 社内資料：日本人を含む難治性部分発作を有するてんかん患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（2016 年 3 月 28 日承認、CTD 2.7.6.33） | FYC-0019 |
| 5) | 社内資料：日本人を含む難治性強直間代発作（二次性全般化発作を除く）を有するてんかん患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（2016 年 3 月 28 日承認、CTD 2.7.6.34） | FYC-0020 |
| 6) | 社内資料：難治性部分発作を有するてんかん患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（304 試験）（2016 年 3 月 28 日承認、CTD 2.7.6.30） | FYC-0030 |
| 7) | 社内資料：難治性部分発作を有するてんかん患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（305 試験）（2016 年 3 月 28 日承認、CTD 2.7.6.31） | FYC-0031 |
| 8) | 社内資料：難治性部分発作を有するてんかん患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（306 試験）（2016 年 3 月 28 日承認、CTD 2.7.6.32） | FYC-0032 |
| 9) | 社内資料：部分発作を有する未治療のてんかん患者を対象とした単剤療法のオープン非対照試験（2020 年 1 月 23 日承認、CTD 2.7.6.3） | FYC-0444 |
| 10) | 社内資料：コントロール不十分な部分発作又は強直間代発作を伴う小児てんかん患者（4 歳以上 12 歳未満）を対象とした併用療法によるオープン非対照試験（2020 年 1 月 23 日承認、CTD 2.7.6.4） | FYC-0445 |
| 11) | 社内資料：難治性部分発作を有するてんかん患者（日本人）を対象とした長期投与オープン試験（2016 年 3 月 28 日承認、CTD 2.7.6.37） | FYC-0033 |
| 12) | Ionue Y. et al.: Epileptic Disord. 2022;24:123-132 | FYC-0573 |
| 13) | Ionue Y. et al.: Epileptic Disord. 2022;24:813-821 | FYC-0647 |
| 14) | 社内資料：ペランパネルの効力を裏付ける試験（2016 年 3 月 28 日承認、CTD 2.6.2.2.1） | FYC-0027 |
| 15) | Hanada T, et al.: Epilepsia, 2011 ; 52(7) : 1331-1340 | FYC-0034 |
| 16) | 社内資料：ペランパネルの AMPA 誘発痙攣に対する抑制作用（2016 年 3 月 28 日承認、CTD 2.6.2.2.4.1） | FYC-0035 |
| 17) | 社内資料：ペランパネルの音誘発痙攣に対する作用（2016 年 3 月 28 日承認、CTD 2.6.2.2.4.2） | FYC-0021 |
| 18) | 社内資料：ペランパネルの最大電撃痙攣に対する作用（2016 年 3 月 28 日承認、CTD 2.6.2.2.4.3） | FYC-0022 |
| 19) | 社内資料：ペランパネルのベンチレンテトラゾールに対する作用（2016 年 3 月 28 日承認、CTD 2.6.2.2.4.4） | FYC-0023 |
| 20) | 社内資料：ペランパネルの角膜キンドリングモデルにおける作用（2016 年 3 月 28 日承認、CTD 2.6.2.2.4.5） | FYC-0025 |
| 21) | 社内資料：ペランパネルの扁桃核キンドリングモデルにおける作用（2016 年 3 月 28 日承認、CTD 2.6.2.2.4.6） | FYC-0026 |
| 22) | 社内資料：ペランパネルの遺伝性欠神発作モデルにおける作用（2016 年 3 月 28 日承認、CTD 2.6.2.2.4.7） | FYC-0024 |
| 23) | 社内資料：健康成人男性（日本人）を対象とした用量漸増単回投与試験（2016 年 3 月 28 日承認、CTD 2.7.6.10） | FYC-0001 |
| 24) | 社内資料：健康成人男性を対象に ¹⁴ C-ペランパネル単回投与後の代謝、排泄を検討した試験（2016 年 3 月 28 日承認、CTD 2.7.6.40） | FYC-0002 |
| 25) | 社内資料：健康成人男性（日本人）を対象とした反復投与試験（2016 年 3 月 28 日承認、CTD 2.7.6.13） | FYC-0003 |

XI. 文献

26)	社内資料：健康成人を対象とした細粒剤と錠剤の生物学的同等性試験（2020年1月23日承認、CTD 2.7.6.1）	FYC-0443
27)	社内資料：健康成人を対象とした食事効果試験（2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.1）	FYC-0004
28)	社内資料：健康成人を対象とした食事効果並びに投与タイミング検討試験（2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.2）	FYC-0005
29)	社内資料：健康成人男性を対象としたカルバマゼピンとの薬物相互作用試験（2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.17）	FYC-0012
30)	社内資料：健康成人男性を対象としたケトコナゾールとの薬物相互作用試験（2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.16）	FYC-0014
31)	社内資料：健康成人を対象としたミダゾラムとの薬物相互作用試験（2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.18）	FYC-0015
32)	社内資料：健康成人女性を対象とした経口避妊薬との薬物相互作用試験（2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.20）	FYC-0016
33)	社内資料：健康成人を対象にアルコール併用投与時の安全性、忍容性、並びにペランパネルが精神運動機能及び認知機能に及ぼす影響を検討した試験（2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.26）	FYC-0017
34)	プラセボ対照試験で部分発作を有するてんかん患者を対象とした母集団薬物動態解析（2016年3月28日承認、CTD 2.7.2.2.2.6.3）	FYC-0013
35)	社内資料：プラセボ対照試験で日本人を含む部分発作又は強直間代発作を有するてんかん患者を対象とした母集団薬物動態解析（2016年3月28日承認、CTD 2.7.2.2.2.6.4）	FYC-0010
36)	社内資料：臨床薬理試験の母集団薬物動態解析（2016年3月28日承認、CTD 2.7.2.2.2.6.1）	FYC-0036
37)	社内資料：小児てんかん患者等を対象とした母集団薬物動態解析（2020年1月23日承認、CTD 2.7.2.2.2.3.2）	FYC-0451
38)	社内資料：健康成人を対象とした絶対的バイオアベイラビリティ検討試験（2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.3）	FYC-0037
39)	社内資料：ペランパネルのラットに単回投与したときの放射能の組織分布（2016年3月28日承認、CTD 2.6.4.4.1）	FYC-0007
40)	社内資料：ペランパネルのラットに単回投与したときの放射能の胎盤通過（2016年3月28日承認、CTD 2.6.4.4.4）	FYC-0039
41)	社内資料：ペランパネルのラットに単回投与したときの乳汁中放射能濃度（2016年3月28日承認、CTD 2.6.4.6.2）	FYC-0040
42)	社内資料：ペランパネルの <i>in vitro</i> ラット、イヌ、サル及びヒト血液／血漿中濃度比（2016年3月28日承認、CTD 2.6.4.4.5）	FYC-0041
43)	社内資料：ペランパネルの <i>in vitro</i> ヒト血漿蛋白結合率（2016年3月28日承認、CTD 2.6.4.4.3）	FYC-0006
44)	社内資料：ペランパネルの <i>in vitro</i> 代謝（2016年3月28日承認、CTD 2.6.4.5.2）	FYC-0008
45)	社内資料：ペランパネルのトランスポーターの基質及び阻害剤としての可能性（ <i>in vitro</i> ）（2016年3月28日承認、CTD 2.6.4.8.1）	FYC-0042
46)	社内資料：健康高齢者を対象とした単回投与試験（2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.14）	FYC-0009
47)	社内資料：肝機能障害患者を対象にペランパネルの薬物動態を検討した試験（2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.15）	FYC-0011
48)	社内資料：ペランパネルの安全性薬理試験（2016年3月28日承認、CTD 2.6.2.4）	FYC-0043
49)	社内資料：ペランパネルの単回投与毒性試験（2016年3月28日承認、CTD 2.6.6.2）	FYC-0044
50)	社内資料：ペランパネルの反復投与毒性試験（2016年3月28日承認、CTD 2.6.6.3）	FYC-0045
51)	社内資料：ペランパネルの遺伝毒性試験（2016年3月28日承認、CTD 2.6.6.4）	FYC-0047
52)	社内資料：ペランパネルのがん原性試験（2016年3月28日承認、CTD 2.6.6.5）	FYC-0048
53)	社内資料：ペランパネルの生殖発生毒性試験（2016年3月28日承認、CTD 2.6.6.6）	FYC-0046
54)	社内資料：ペランパネルのラットを用いた単回静脈内投与による局所刺激性試験（2024年1月18日承認、CTD 2.6.6.7.1）	FYC-0653

XI. 文献

- | | | |
|-----|--|----------|
| 55) | 社内資料：ペランパネルのラットにおける静脈内投与による 4 週間反復投与局所刺激性試験（2024 年 1 月 18 日承認、CTD 2.6.6.7.2） | FYC-0654 |
| 56) | 社内資料：ペランパネルの依存性試験（2016 年 3 月 28 日承認、CTD 2.6.6.8.1） | FYC-0049 |
| 57) | 社内資料：ペランパネルの光安全性試験（2016 年 3 月 28 日承認、CTD 2.6.6.8.3） | FYC-0050 |
| 58) | 社内資料：ペランパネルの溶血性試験（2024 年 1 月 18 日承認、CTD 2.6.6.8.1） | FYC-0655 |

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

ペランパネル水和物は、欧州、米国をはじめ世界各国で販売されている。

	欧 州	米 国
承認日	2012 年 7 月 23 日（部分発作） 2015 年 6 月 22 日（強直間代発作）	2012 年 10 月 22 日（部分発作） 2015 年 6 月 19 日（強直間代発作）
販売名	FYCOMPA	FYCOMPA
剤形・含量	フィルムコーティング錠：2mg、4mg、 6mg、8mg、10mg 及び 12mg 経口懸濁剤：0.5mg/mL	フィルムコーティング錠：2mg、4mg、 6mg、8mg、10mg 及び 12mg 経口懸濁剤：0.5mg/mL
効能・効果	12 歳以上のてんかん患者における部分発作（二次性全般化発作の有無を問わない）に対する併用療法 12 歳以上の特発性全般てんかん患者における強直間代発作に対する併用療法	4 歳以上のてんかん患者における部分発作（二次性全般化発作の有無を問わない）に対する治療 12 歳以上のてんかん患者における強直間代発作に対する併用療法
用法・用量	有効性と忍容性の最適なバランスを得るため、FYCOMPA の用量は各患者の反応に応じて調節しなければならない。 FYCOMPA は、1 日 1 回、就寝前に経口投与する。 部分発作に対する用法・用量 ペランパネルは、4～12mg/日の用量で部分発作の治療に有効であることが示されている。ペランパネルの投与は 2mg/日の用量から開始する。その後、臨床効果及び忍容性に基づき、維持用量の 4～8mg/日まで 2mg/日ずつ増量する。さらに、8mg/日での個々の臨床効果及び忍容性に応じて、12mg/日まで 2mg/日ずつ増量することができる。 ペランパネルの半減期を短縮させない医薬品が併用投与されている患者では、2 週間以上の間隔で用量調節を行う。 ペランパネルの半減期を短縮させる医薬品が併用投与されている患者では、1 週間以上の間隔で用量調節を行う。 強直間代発作に対する用法・用量 ペランパネルは、8mg/日までの用量で強直間代発作の治療に有効であることが示されている。ペランパネルの投与は 2mg/日の用量から開始する。その後、臨床効果及び忍容性に基づき、維持用量の 8mg/日まで 2mg/日ずつ増量する。さらに、8mg/日での個々の臨床効果及び忍容性に応じて、12mg/日まで増量することができる。ペランパネルの半減期を短縮させない医薬品が併用投与されている患者では、2 週間以上の間隔で用量調節を行う。ペランパネルの半減期を短縮させる医薬品が併用投与されている患者では、1 週間以上の間隔で用量調節を行う。	部分発作に対する用法・用量 単剤療法又は併用療法 FYCOMPA の推奨開始用量は、1 日 1 回 2mg 就寝前経口投与である。その後、1 週間以上の間隔で 2mg/日ずつ漸増する。 1 日 1 回 4mg で有効な患者もいるが、推奨維持用量の範囲は 1 日 1 回 8～12mg である。1 日 1 回 12mg の用量では、1 日 1 回 8mg に比べて発作頻度の減少効果がやや大きかったが、副作用が大幅に増加した。中程度から強い CYP3A4 酵素誘導性を有する抗てんかん薬を含む薬剤を併用している場合、用量調節が推奨される。 強直間代発作に対する用法・用量 併用療法 FYCOMPA の推奨開始用量は、1 日 1 回 2mg 就寝前経口投与である。その後、1 週間以上の間隔で 2mg/日ずつ漸増する。 推奨維持用量は 1 日 1 回 8mg である。1 日 1 回 8mg が忍容かつ更なる発作抑制の必要性がある患者では 1 日 1 回 12mg によりベネフィットがある場合がある。中程度から強い CYP3A4 酵素誘導性を有する抗てんかん薬を含む薬剤を併用している場合、用量調節が推奨される。 酵素誘導性の抗てんかん薬を併用している場合 フェニトイン、カルバマゼピン、オクスカルバゼピンなど酵素誘導性の抗てんかん薬を含む中程度から強力な CYP3A4 酵素誘導性を有する薬剤はペランパネルの血漿中濃度を低下させる。酵素誘導性の抗てんかん薬を併用している患者における FYCOMPA の推奨開始用量は 1 日 1 回 4mg の就寝前服用である。その後、1 日 1 回 2mg、1 週間以上の間隔で 2mg/日ずつ漸増する。臨床試験において維持療法は確立

	ペランパネルの投与を中止する場合は、用量を漸減する。ペランパネルは半減期が長く、投与中止後の血漿中濃度低下が緩やかであることから、必要な場合には漸減なしで投与中止することも可能である。 スケジュール通りに服用しなかった場合、1回のみであれば、ペランパネルは半減期が長いため、その分は服用しないまま次の服用分をスケジュール通り服用する。連続して2回以上服用しなかった場合、その期間が半減期の5倍（ペランパネルの代謝を促進する抗てんかん薬（AED）が投与されていない患者では3週間、ペランパネルの代謝を促進するAEDが投与されている患者では1週間）未満であれば、最後の用量から投与を再開することを検討する。ペランパネルの投与中止後の期間が半減期の5倍を超える場合、上述した投与開始時の用量で投与を開始し、その後に用量調節を行う。	されなかった。臨床試験で検討した最大用量は1日1回12mgであった。個々の患者における用量調節は、臨床効果及び忍容性に応じて判断すること。これらの中程度から強い CYP3A4 酵素誘導性の抗てんかん薬を開始する場合や患者の治療レジメンから外す場合は、臨床効果及び忍容性について患者を慎重にモニタリングすること。場合によっては、FYCOMPA の用量調節が必要になる可能性がある。 肝機能障害を有する患者における用量調節 軽度及び中等度肝機能障害を有する患者において FYCOMPA の推奨開始用量は1日1回2mgである。その後、2週間以上の間隔で2mg/日ずつ漸増する。最大推奨用量は、軽度肝機能障害を有する患者が6mg、中等度肝機能障害を有する患者が4mgである。高度肝機能障害を有する患者での使用は推奨されない。 腎機能障害を有する患者 中等度腎機能障害を有する患者では、慎重なモニタリングの下で FYCOMPA を使用することができる。臨床効果及び忍容性に基づき、用量調節を緩徐にすることも検討する。高度腎機能障害を有する患者及び血液透析を施行している患者での使用は推奨されない。 高齢者 高齢者では2週間以上の間隔をあけて漸増すること。
--	--	--

(2019年12月現在)

なお、国内の効能・効果、用法・用量は以下の通りである。

【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）
- 他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法

【用法及び用量】

＜部分発作〔二次性全般化発作を含む〕に用いる場合＞

〔単剤療法〕

通常、成人及び4歳以上の小児にはペランパネルとして1日1回2mgの就寝前経口投与より開始し、その後2週間以上の間隔をあけて2mgずつ漸増する。維持用量は1日1回4～8mgとする。なお、症状により2週間以上の間隔をあけて2mg以下ずつ適宜増減するが、1日最高8mgまでとする。

〔併用療法〕

通常、成人及び12歳以上の小児にはペランパネルとして1日1回2mgの就寝前経口投与より開始し、その後1週間以上の間隔をあけて2mgずつ漸増する。

4歳以上12歳未満の小児にはペランパネルとして1日1回2mgの就寝前経口投与より開始し、そ

XII. 参考資料

の後2週間以上の間隔をあけて2 mg ずつ漸増する。

本剤の代謝を促進する抗てんかん薬を併用しない場合の維持用量は1日1回4～8 mg、併用する場合の維持用量は1日1回8～12 mgとする。

なお、症状により成人及び12歳以上の小児には1週間以上、4歳以上12歳未満の小児には2週間以上の間隔をあけて2 mg 以下ずつ適宜増減するが、1日最高12 mgまでとする。

＜強直間代発作に用いる場合＞

[併用療法]

通常、成人及び12歳以上の小児にはペランパネルとして1日1回2 mg の就寝前経口投与より開始し、その後1週間以上の間隔をあけて2 mg ずつ漸増する。

本剤の代謝を促進する抗てんかん薬を併用しない場合の維持用量は1日1回8 mg、併用する場合の維持用量は1日1回8～12 mg とする。

なお、症状により1週間以上の間隔をあけて2 mg 以下ずつ適宜増減するが、1日最高12 mg までとする。

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 (2019年5月)	8.1 Pregnancy <u>Pregnancy Exposure Registry</u> There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to antiepileptic drugs (AEDs), such as FYCOMPA, during pregnancy. Encourage women who are taking FYCOMPA during pregnancy to enroll in the North American Antiepileptic Drug (NAAED) Pregnancy Registry by calling 1-888-233-2334 or visiting http://www.aedpregnancyregistry.org. <u>Risk Summary</u> There are no adequate data on the developmental risk associated with use in pregnant women. In animal studies, perampanel induced developmental toxicity in pregnant rat and rabbit at clinically relevant doses [see Data]. In the U.S. general population the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. <u>Data</u> <i>Animal Data</i> Oral administration of perampanel (1, 3, or 10 mg/kg/day) to pregnant rats throughout organogenesis resulted in an increase in visceral abnormalities (diverticulum of the intestine) at all doses tested; maternal toxicity was observed at the mid and high doses. In a dose-ranging study at higher oral doses (10, 30, or 60 mg/kg/day), embryo lethality and reduced fetal body weight were observed at the mid and high doses tested. The lowest dose tested (1 mg/kg/day) is similar to a human dose of 8 mg/day based on body surface area (mg/m²). Upon oral administration of perampanel (1, 3, or 10 mg/kg/day) to pregnant rabbits throughout organogenesis, embryo lethality and maternal toxicity were observed at the mid and high doses tested; the no-effect dose for embryo-fetal developmental toxicity in rabbit (1 mg/kg/day) is approximately 2 times a human dose of 8 mg/day based on body surface area (mg/m²).

	Oral administration of perampanel (1, 3, or 10 mg/kg/day) to rats throughout gestation and lactation resulted in fetal and pup deaths at the mid and high doses (associated with maternal toxicity) and delayed sexual maturation in males and females at the highest dose tested. No effects were observed on measures of neurobehavioral or reproductive function in the offspring. The no-effect dose for pre- and postnatal developmental toxicity in rat (1 mg/kg/day) is similar to a human dose of 8 mg/day based on body surface area (mg/m²). 8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> There are no data on the presence of perampanel in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects of the drug on milk production. Perampanel and/or its metabolites are present in rat milk, and are detected at concentrations higher than that in maternal plasma. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for FYCOMPA and any potential adverse effects on the breastfed child from FYCOMPA or from the underlying maternal condition.
欧州 (2017 年 4 月)	4.6 Fertility, pregnancy and lactation <u>Women of childbearing potential and contraception in males and females</u> Fycompa is not recommended in women of childbearing potential not using contraception unless clearly necessary. <u>Pregnancy</u> There are limited amounts of data (less than 300 pregnancy outcomes) from the use of perampanel in pregnant women. Studies in animals did not indicate any teratogenic effects in rats or rabbits, but embryotoxicity was observed in rats at maternally toxic doses (see section 5.3). Fycompa is not recommended during pregnancy. <u>Breastfeeding</u> Studies in lactating rats have shown excretion of perampanel and/or its metabolites in milk (for details see section 5.3). It is not known whether perampanel is excreted in human milk. A risk to the newborns/infants cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breastfeeding or to discontinue/abstain from Fycompa therapy taking into account the benefit of breastfeeding for the child and the benefit of therapy for the woman. <u>Fertility</u> In the fertility study in rats, prolonged and irregular estrous cycles were observed at high-dose (30 mg/kg) in females; however, these changes did not affect the fertility and early embryonic development. There were no effects on male fertility (see section 5.3). The effect of perampanel on human fertility has not been established.

なお、本邦における記載は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。ラットの妊娠及び授乳期間中に投与したとき、一般状態の悪化の認められる用量(3 mg/kg/日以上)で分娩及び哺育状態の異常、死亡産児数の増加、出生率及び生存率の減少、10 mg/kg/日で出生児に体重抑制と形態分化の遅延がみられ、妊娠ウサギに投与したとき、体重及び摂餌量の減少が認められる用量(10 mg/kg)で、早産がみられた。

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。授乳ラットに投与したとき、ペランパネル又はその代謝物が乳汁中へ移行することが報告されている。

(2) 小児等に関する海外情報

出典	記載内容
米国 (2019 年 5 月)	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness of FYCOMPA for the treatment of partial-onset seizures have been established in pediatric patients 4 years of age and older. The safety and effectiveness of FYCOMPA in patients 12 years of age and older was established by three randomized double-blind, placebo-controlled, multicenter studies, which included 72 pediatric patients between 12 and 16 years of age exposed to FYCOMPA [see Clinical Pharmacology (12.3) and Clinical Studies (14.1)]. Use of FYCOMPA for the treatment of partial-onset seizures in pediatric patients 4 years to less than 12 years of age is supported by evidence from adequate and well-controlled studies of FYCOMPA in patients 12 years of age and older with partial onset seizures, pharmacokinetic data from adult and pediatric patients, and safety data in 225 pediatric patients 4 years to less than 12 years of age treated with FYCOMPA [see Adverse Reactions (6.1) and Clinical Pharmacology (12.3)]. The safety and efficacy of FYCOMPA for the adjunctive therapy of primary generalized tonic-clonic seizures in pediatric patients 12 years of age and older was established in a single randomized double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (n=164), which included 11 pediatric patients 12 to 16 years of age exposed to FYCOMPA; an additional 6 patients were treated with FYCOMPA in the open-label extension of the study [see Clinical Studies (14.2)]. The safety and effectiveness of FYCOMPA for the treatment of partial-onset seizures in pediatric patients less than 4 years of age or for the treatment of primary generalized tonic-clonic seizures in pediatric patients less than 12 years of age have not been established. <u>Juvenile Animal Data</u> Oral administration of perampanel (1, 3, 3/10/30 mg/kg/day; high dose increased on postnatal days [PND] 28 and 56) to young rats for 12 weeks starting on PND 7 resulted in reduced body weight, reduced growth, neurobehavioral impairment (water maze performance and auditory startle habituation) at the mid and high doses, and delayed sexual maturation at the high doses. CNS signs (reduced activity, incoordination, excessive grooming/scratching), pup death, decreased hindlimb splay, and decreased hindlimb grip strength were observed at all doses. Effects on pup body weight, pup growth, hindlimb splay, impairment in the water maze performance, and auditory startle persisted after dosing was stopped. A no-effect dose for postnatal developmental toxicity was not identified in this study. Oral administration of perampanel (1, 5, 5/10 mg/kg/day; high dose increased on PND 56) to juvenile dogs for 33 weeks, starting on PND 42, resulted in CNS signs (incoordination, excessive grooming/licking/scratching, spatial disorientation, and/or ataxic gait) at all doses tested.
欧州 (2017 年 4 月)	4.2 Posology and method of administration Paediatric population The safety and efficacy of perampanel in children below 12 years of age have not been established yet. No data are available.

なお、本邦における記載は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 幼児又は小児（4歳未満）を対象とした国内臨床試験は実施していない。

9.7.3 4歳以上12歳未満の部分発作を有する小児を対象とした単剤療法に関する臨床試験は実施していない。

9.7.4 4歳以上12歳未満の強直間代発作を有する小児を対象とした国内臨床試験は実施していない。

9.7.5 臨床試験において、小児における易刺激性、攻撃性・敵意等の精神症状の発現割合が成人に比べて高くなることが示唆されているので、観察を十分に行うこと。

XIII. 備考

1. 調製・服薬支援に際して臨床診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通過性

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

(1) フィコンパ細粒 1% 配合試験成績一覧

配合試験成績一覧

配合保存条件

配合割合：フィコンパ細粒 1% 1g（ペランパネルとして 10mg）、及び下記配合薬 1g を配合

保存形態：ガラス瓶（開放）

保存条件：25℃/75%RH にて 3 カ月保存。（直後、1 カ月、2 カ月、3 カ月経過後に評価）

試験項目：外観（色調、臭い）、含量（残存率）

試験実施：2020 年（製品名およびメーカー名は試験当時の名称を記載）

配合薬		変化所見				
分類 番号	製品名（成分名） 配合前の性状 会社名		試験開始時	1 カ月	2 カ月	3 カ月
112	セルシン散 1% （ジアゼパム）	色調	黄色の細粒と 白色の結晶性の 粉末	変化なし	変化なし	変化なし
	白色の細粒を含む粉末	臭い	においはなかつ た	わずかに特異な においがした	わずかに特異な においがした	わずかに特異な においがした
	武田テバ＝武田	残存率(%) (含量%)	100 (99.3)	101.3 (100.6)	101.1 (100.4)	100.2 (99.5)
113	㊤ フェニトイン散 アレビアチン散 10% （フェニトイン）	色調	黄色の細粒と 白色の結晶性の 粉末又は粒	変化なし	変化なし	変化なし
	白色の散剤	臭い	わずかに特異な においがした	わずかに特異な においがした	わずかに特異な においがした	わずかに特異な においがした
	大日本住友	残存率(%) (含量%)	100 (99.2)	101.3 (100.5)	100.7 (99.9)	100.1 (99.3)
113	イーケプラドライシロ ップ 50% （レベチラセタム）	色調	黄色の細粒と 白色の結晶性の 粉末	黄色の細粒と 白色の結晶性の 粉末 吸湿が認められ 全体が固まってい た	黄色の細粒と 白色の結晶性の 粉末 吸湿が認められ 全体が固まってい た	黄色の細粒と 白色の結晶性の 粉末 吸湿が認められ 一部、塊が認め られた
	白色～微黄白色の粉末 又は粒	臭い	わずかに特異な においがした	わずかに特異な においがした	わずかに特異な においがした	わずかに特異な においがした
	ユーシービージャパン ＝大塚	残存率(%) (含量%)	100 (98.4)	100.3 (98.7)	99.3 (97.7)	99.5 (97.9)

XIII. 備考

配合薬		変化所見				
分類 番号	製品名（成分名） 配合前の性状 会社名		試験開始時	1 カ月	2 カ月	3 カ月
113	エクセグラン散 20% (ゾニサミド)	色調	黄色の細粒と 白色の結晶性の 粉末	変化なし	変化なし	変化なし
	白色の散剤	臭い	わずかに特異な においがした	わずかに特異な においがした	わずかに特異な においがした	わずかに特異な においがした
	大日本住友	残存率(%) (含量%)	100 (99.0)	99.9 (98.9)	99.2 (98.2)	99.2 (98.2)
113	エPILEオプチマル散 50% (エトクスシミド)	色調	黄色の細粒と 白色の散剤	黄色の細粒と 白色の散剤 一部、塊が 認められた	黄色の細粒と 白色の散剤 吸湿が認められ 全体が固まってい た	黄色の細粒と 白色の散剤
	白色の散剤	臭い	わずかに特異な においがした	わずかに特異な においがした	わずかに特異な においがした	わずかに特異な においがした
	エーザイ	残存率(%) (含量%)	100 (99.0)	100.8 (99.8)	99.9 (98.9)	99.4 (98.4)
113	クランポール末 (アセチルフェネトラ イド)	色調	黄色の細粒と 白色の結晶性の 粉末	変化なし	変化なし	変化なし
	白色の結晶性の粉末、 わずかに特異なにお いがある	臭い	わずかに特異な においがした	わずかに特異な においがした	わずかに特異な においがした	わずかに特異な においがした
	大日本住友	残存率(%) (含量%)	100 (98.5)	100.6 (99.1)	100.4 (98.9)	99.8 (98.3)
113	テグレート細粒 50% (㊦カルバマゼピン)	色調	黄色の細粒と 白色の細粒	変化なし	変化なし	変化なし
	白色の細粒	臭い	においはなかつ た	わずかに特異な においがした	わずかに特異な においがした	わずかに特異な においがした
	サンファーマ=田辺三 菱	残存率(%) (含量%)	100 (99.1)	101.1 (100.2)	100.2 (99.3)	100.1 (99.2)
113	デバケン細粒 40% (㊦バルプロ酸ナトリ ウム)	色調	黄色の細粒と 白色の結晶性の 粉末	黄色の細粒と 白色の結晶性の 粉末 吸湿が認められ 全体が固まってい た	黄色の細粒と 白色の結晶性の 粉末 吸湿が認められ 全体が固まってい た	黄色の細粒と 白色の結晶性の 粉末 吸湿が認められ 全体が固まってい た
	白色の細粒	臭い	わずかに特異な においがした	特異なにおいが した	わずかに特異な においがした	わずかに特異な においがした
	協和キリン	残存率(%) (含量%)	100 (99.3)	100.8 (100.1)	99.6 (98.9)	99.6 (98.9)

XIII. 備考

配合薬		変化所見				
分類 番号	製品名（成分名） 配合前の性状 会社名		試験開始時	1 カ月	2 カ月	3 カ月
113	ビムパットドライシロ ップ 10% (ラコサミド) 白色～微黄白色の顆粒 ユーシービージャパン ＝第一三共	色調	黄色の細粒と 白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
		臭い	わずかに特異な においがした	わずかに特異な においがした	わずかに特異な においがした	わずかに特異な においがした
		残存率(%) (含量%)	100 (98.5)	101.0 (99.5)	100.6 (99.1)	99.6 (98.1)
113	㊟ フェノバルビタール 散 10% フェノバル散 10% (㊟ フェノバルビター ル) 淡紅色の散剤 藤永＝第一三共	色調	黄色の細粒と 淡紅色の散剤	変化なし	変化なし	変化なし
		臭い	わずかに特異な においがした	わずかに特異な においがした	わずかに特異な においがした	わずかに特異な においがした
		残存率(%) (含量%)	100 (98.7)	101.0 (99.7)	100.9 (99.6)	100.9 (99.6)
113	プリミドン細粒 99.5% 「日医工」 (プリミドン) 白色の細粒剤 日医工	色調	黄色の細粒と 白色の細粒剤	変化なし	変化なし	変化なし
		臭い	わずかに特異な においがした	わずかに特異な においがした	わずかに特異な においがした	わずかに特異な においがした
		残存率(%) (含量%)	100 (99.0)	100.9 (99.9)	100.8 (99.8)	100.3 (99.3)
113	マイスタン細粒 1% (クロバザム) 白色の散剤（細粒） 大日本住友＝アルフレ ッサファーマ	色調	黄色の細粒と 白色の結晶性の 粉末	変化なし	変化なし	変化なし
		臭い	わずかに特異な においがした	わずかに特異な においがした	わずかに特異な においがした	わずかに特異な においがした
		残存率(%) (含量%)	100 (99.7)	100.3 (100.0)	99.7 (99.4)	100.3 (100.0)
113	㊟ クロナゼパム細粒 リボトリール細粒 0.5% (㊟ クロナゼパム) うすだいだい色の細粒 剤 太陽ファルマ	色調	黄色の細粒と うすだいだい 色の細粒剤	変化なし	変化なし	変化なし
		臭い	においはなかつ た	わずかに特異な においがした	わずかに特異な においがした	わずかに特異な においがした
		残存率(%) (含量%)	100 (100.0)	99.9 (99.9)	99.6 (99.6)	99.3 (99.3)

XII. 備考

配合薬		変化所見				
分類 番号	製品名（成分名） 配合前の性状 会社名		試験開始時	1 カ月	2 カ月	3 カ月
116	シンメトレル細粒 10% （㊟アマンタジン塩酸塩） 白色の細粒 サンファーマ＝田辺三 菱	色調	黄色の細粒と 白色の結晶性の 粉末	黄色の細粒と 白色の結晶性の 粉末 一部、塊が認め られた	黄色の細粒と 白色の結晶性の 粉末 吸湿が認められ 全体が固まって いた	黄色の細粒と 白色の結晶性の 粉末 吸湿が認められ 一部、塊が認め られた
		臭い	わずかに特異な においがした	わずかに特異な においがした	わずかに特異な においがした	わずかに特異な においがした
		残存率(%) (含量%)	100 (99.9)	100.0 (99.9)	99.4 (99.3)	98.7 (98.6)
116	ドバストン散 98.5% （㊟レボドパ） ほとんど白色・細粒を 含む粉末 大原	色調	黄色の細粒と 白色の結晶性の 粉末	変化なし	変化なし	変化なし
		臭い	わずかに特異な においがした	わずかに特異な においがした	わずかに特異な においがした	わずかに特異な においがした
		残存率(%) (含量%)	100 (99.8)	100.1 (99.9)	99.4 (99.2)	99.5 (99.3)
117	エビリファイ散 1% （アリピプラゾール） 白色の散剤 大塚	色調	黄色の細粒と 白色の結晶性の 粉末	変化なし	変化なし	変化なし
		臭い	わずかに特異な においがした	わずかに特異な においがした	わずかに特異な においがした	わずかに特異な においがした
		残存率(%) (含量%)	100 (99.3)	100.3 (99.6)	100.0 (99.3)	99.3 (98.6)
117	ニューレプチル細粒 10% （プロペリシアジン） 淡黄色の細粒剤 高田	色調	黄色の細粒と 黄色の粉末又は 粒	変化なし	黄色の細粒と 黄色の粒	黄色の細粒と 黄色の粒
		臭い	わずかに特異な においがした	わずかに特異な においがした	わずかに特異な においがした	わずかに特異な においがした
		残存率(%) (含量%)	100 (98.9)	100.5 (99.4)	100.0 (98.9)	99.5 (98.4)
117	㊟リスペリドン細粒 リスパダール細粒 1% （㊟リスペリドン） 白色の細粒 ヤンセンファーマ	色調	黄色の細粒と 白色の結晶性の 粉末	変化なし	変化なし	変化なし
		臭い	わずかに特異な においがした	わずかに特異な においがした	わずかに特異な においがした	わずかに特異な においがした
		残存率(%) (含量%)	100 (99.0)	99.9 (98.9)	100.1 (99.1)	99.7 (98.7)

XIII. 備考

配合薬		変化所見				
分類 番号	製品名（成分名） 配合前の性状 会社名		試験開始時	1 カ月	2 カ月	3 カ月
213	㊦ アセタゾラミド ダイアモックス末 (㊦ アセタゾラミド) 白色ないし微黄白色の 結晶性粉末 三和化学	色調	黄色の細粒と 白色の結晶性の 粉末	変化なし	変化なし	変化なし
		臭い	わずかに特異な においがした	わずかに特異な においがした	わずかに特異な においがした	わずかに特異な においがした
		残存率(%) (含量%)	100 (98.5)	100.3 (98.8)	99.5 (98.0)	100.8 (99.3)
231	ビオフェルミン R 散 (耐性乳酸菌) 白色～わずかに淡黄褐色の 粉末状の散剤で、 においはないか、又は わずかに特異なにおい がある ビオフェルミン＝武田	色調	黄色の細粒と 白色の粉末	変化なし	黄色の細粒と 白色の粉末 吸湿が認められ 全体が固まっていた	黄色の細粒と 白色の粉末 吸湿が認められ 全体が固まっていた
		臭い	わずかに特異な においがした	わずかに特異な においがした	わずかに特異な においがした	わずかに特異な においがした
		残存率(%) (含量%)	100 (100.1)	99.5 (99.6)	98.7 (98.8)	100.1 (100.2)
232	マーズレン S 配合顆粒 (アズレンスルホン酸 ナトリウム水和物、L- グルタミン) 青味を帯びた顆粒剤 寿＝EA ファーマ	色調	黄色の細粒と 暗青色の結晶又は 結晶性の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
		臭い	わずかに特異な においがした	においはなかった	においはなかった	わずかに特異な においがした
		残存率(%) (含量%)	100 (99.4)	99.4 (98.8)	99.4 (98.8)	99.6 (99.0)
233	S・M 配合散 (タカザアスターゼ、 他) 淡灰色～灰褐色の特異 な芳香を有する粉末 アルフレッサファーマ	色調	黄色の細粒と 灰褐色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
		臭い	特異な芳香の においがした	特異な芳香の においがした	特異な芳香の においがした	特異な芳香の においがした
		残存率(%) (含量%)	100 (99.4)	99.3 (98.7)	98.9 (98.3)	99.9 (99.3)
317	シナール配合顆粒 (アスコルビン酸・パ ントテン酸カルシウ ム) 淡黄色の顆粒 シオノギファーマ＝塩 野義	色調	黄色の細粒と 白色の結晶又は 結晶性の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
		臭い	わずかに特異な においがした	わずかに特異な においがした	わずかに特異な においがした	わずかに特異な においがした
		残存率(%) (含量%)	100 (98.1)	99.6 (97.7)	98.6 (96.7)	99.6 (97.7)

XIII. 備考

■ 医療従事者向け資材：フィコンパ®適正使用ガイド

■ 患者向け資材：フィコンパ®による治療を受けられる方とご家族へ

上記資材については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページ（<https://www.pmda.go.jp/>）をご参照ください。また、以下の URL（エーザイ医療従事者向け HP）においても掲載していますので、ご参照ください。

https://medical.eisai.jp/products/fyc/fyc_t2

https://medical.eisai.jp/products/fyc/fyc_t4

https://medical.eisai.jp/products/fyc/fyc_fg1

