

フィコンパ錠2mg

フィコンパ錠4mg

フィコンパ細粒1%

フィコンパ点滴静注用2mg

に係る医薬品リスク管理計画書

エーザイ株式会社

フィコンパに係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	フィコンパ錠 2mg、錠 4mg、 フィコンパ細粒 1% フィコンパ点滴静注用 2mg	有効成分	ペランパネル水和物
製造販売業者	エーザイ株式会社	薬効分類	87113 抗てんかん剤
提出年月日		令和 6 年 4 月 17 日	

1.1. 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	
1.2. 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

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
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)
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
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

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：エーザイ株式会社

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2016年3月28日	薬効分類	871139
再審査期間	①②③ 8年（2016年3月28日～ 2024年3月27日） ④ 6年（2024年1月18日～ 2030年1月17日）	承認番号	①22800AMX00379000 ②22800AMX00380000 ③30200AMX00024000 ④30600AMX00018000
国際誕生日	2012年7月23日		
販売名	①フィコンパ錠 2 mg ②フィコンパ錠 4 mg ③フィコンパ細粒 1% ④フィコンパ点滴静注用 2 mg		
有効成分	ペランパネル水和物		
含量及び剤形	① 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）を含有する橙色のフィルムコーティング錠 ② 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）を含有する赤色のフィルムコーティング錠 ③ 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）を含有する黄色の細粒剤 ④ 1バイアル中にペランパネル水和物 2.16 mg（ペランパネルとして2.08 mg）を含有する、用時溶解して用いる注射製剤		
用法及び用量	①②③【錠剤，細粒剤】 <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。維持用量は1日1回4～8 mgとする。

なお、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、1日最高8 mg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。

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。

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。

④【点滴静注用製剤】

ペランパネルの経口投与から本剤に切り替える場合：

<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]

通常、成人及び4歳以上の小児にはペランパネル経口投与と同じ1日用量

を、1日1回30分以上かけて点滴静脈内投与する。ただし、4歳以上12歳未満の小児への投与時間は90分とする。

<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経口投与と同じ1日用量を、1日1回30分以上かけて点滴静脈内投与する。

ペランパネルの経口投与に先立ち本剤を投与する場合：

<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2 mgの投与より開始し、その後2週間以上の間隔をあけて2 mgずつ漸増し、維持用量は1日1回4～8 mgとし、30分以上かけて点滴静脈内投与する。ただし、4歳以上12歳未満の小児への投与時間は90分とする。

[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2 mgの投与より開始し、その後1週間以上の間隔をあけて2 mgずつ漸増し、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とし、30分以上かけて点滴静脈内投与する。

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2 mgの投与より開始し、その後2週間以上の間隔をあけて2 mgずつ漸増し、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とし、90分かけて点滴静脈内投与する。

<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ずつ漸増し、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とし、30分以上かけて点滴静脈内投与する。

ペランパネルの経口投与から本剤に切り替える場合、及びペランパネル

	<p>の経口投与に先立ち本剤を投与する場合のいずれにおいても、症状により適宜増減できるが、1日最高投与量及び増減方法は以下のとおりとすること。</p> <p><部分発作（二次性全般化発作を含む）に用いる場合></p> <p>[単剤療法]</p> <p>成人及び4歳以上の小児には、2週間以上の間隔をあけて2 mg以下ずつ適宜増減し、1日最高8 mgまでとする。</p> <p>[併用療法]</p> <p>成人及び12歳以上の小児には、1週間以上の間隔をあけて2 mg以下ずつ適宜増減し、1日最高12 mgまでとする。</p> <p>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以下ずつ適宜増減し、1日最高12 mgまでとする。</p> <p><強直間代発作に用いる場合></p> <p>[併用療法]</p> <p>成人及び12歳以上の小児には、1週間以上の間隔をあけて2 mg以下ずつ適宜増減し、1日最高12 mgまでとする。</p>
<p>効能又は効果</p>	<p>①②③【錠剤，細粒剤】</p> <p>てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）</p> <p>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</p> <p>④【点滴静注用製剤】</p> <p>一時的に経口投与ができない患者における，下記の治療に対するペランパネル経口製剤の代替療法</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 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
<p>承認条件</p>	<p>医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること。</p>
<p>備考</p>	<p>フィコンパ錠 2 mg, フィコンパ錠 4 mg, フィコンパ細粒 1%：2020 年 1 月 23 日にフィコンパ細粒 1%の「含量及び剤形」の追加とともに、「用法及び用量」, 「効能又は効果」を追加する承認事項一部変更承認取得</p> <p>フィコンパ点滴静注用 2 mg：2024 年 1 月 18 日にフィコンパ点滴静注用 2 mg の「含量及び剤形」, 「用法及び用量」及び「効能又は効果」に関する製造販売承認取得</p>

変更の履歴

前回提出日：

2024年3月26日

変更内容の概要：

- 「5. 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧」において，「市販直後調査」の実施状況を更新（軽微な変更）
- 電子添文に関する改正法及び記載要領に基づく用語の変更（軽微な変更）

変更理由：

- 実施状況を更新
- 用語の変更

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
浮動性めまい	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>難治性部分てんかんを対象とした国際共同第 3 相試験（335 試験）において、「浮動性めまい」の有害事象はプラセボ群 5.7%（10/176 例）に対し、本剤 4 mg 群 22.7%（40/176 例）、8 mg 群 28.6%（50/175 例）、12 mg 群 42.2%（76/180 例）であった。</p> <p>難治性強直間代発作を対象とした国際共同第 3 相試験（332 試験）においては、「浮動性めまい」がプラセボ群で 6.1%（5/82 例）、本剤群で 32.1%（26/81 例）であり、いずれの試験においても本剤群で高い頻度で発現した。</p> <p>難治性部分発作又は強直間代発作を伴う 4 歳以上 12 歳未満のてんかんを対象とした国際共同第 3 相試験（311 試験）において、「浮動性めまい」の有害事象は 13.3%（24/180 例）であった。</p> <p>未治療の部分てんかんを対象とした国際共同第 3 相試験（342 試験）において、「浮動性めまい」の有害事象は 36.0%（32/89 例）であった。</p> <p>経口製剤から注射剤への切り替え試験である 12 歳以上のてんかん患者を対象とした国内臨床第 2 相試験（240 試験）において、本剤での「浮動性めまい」の有害事象は 28.6%（6/21 例）であった。</p> <p>浮動性めまいは、発現した場合、自動車の運転や機械操作に影響するリスクの増大など、重大な事故や傷害につながるおそれがあることから設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常の医薬品安全性監視活動・ 追加の医薬品安全性監視活動として一般使用成績調査（点滴静注用製剤の安全性）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における「浮動性めまい」に関する有害事象の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常のリスク最小化活動として電子添文の「重要な基本的注意」の項、並びに患者向け医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。

・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

(1) 医療従事者向け資材の作成，改訂，提供

(2) 患者及び患者家族向け資材の作成，改訂，提供

【選択理由】

臨床試験における「浮動性めまい」の発現状況に関する情報を医療従事者並びに患者及び患者家族に対し確実に情報提供を行い，適正使用を促進するため。

平衡障害，運動失調及び転倒

重要な特定されたリスクとした理由：

難治性部分てんかんを対象とした国際共同第 3 相試験（335 試験）及び難治性強直間代発作を対象とした国際共同第 3 相試験（332 試験）における，平衡障害，運動失調及び転倒の有害事象の発現割合は下記の表のとおりであり，いずれの試験においてもプラセボ群より本剤群で高い傾向が認められた。335 試験で本剤投与時に認められた運動失調について，本剤の代謝を促進する抗てんかん薬の併用がある場合の発現は 1.9%(7/357 例)，なしの場合が 1.7%（3/174 例），平衡障害がそれぞれ 0.9%（3/357 例），3.5%（6/174 例），転倒が 0.6%（2/357 例），0%（0/174 例）であった。また，332 試験の運動失調についてはそれぞれ 0%（0/9 例），2.8%（2/72 例），平衡障害が 22.2%（2/9 例），1.4%（1/72 例），転倒が 11.1%（1/9 例），1.4%（1/72 例）であり，併用の有無による一定の傾向はなかった。

難治性部分発作又は強直間代発作を伴う 4 歳以上 12 歳未満のてんかんを対象とした国際共同第 3 相試験（311 試験）において，平衡障害，運動失調及び転倒の有害事象の本剤での発現割合は，それぞれ 3.9%（7/180 例），5.0%（9/180 例）及び 2.8%（5/180 例）であった。

未治療の部分てんかんを対象とした国際共同第 3 相試験（342 試験）において，平衡障害，運動失調の有害事象の発現はなく，転倒の有害事象の本剤での発現割合は，1.1%（1/89 例）であった。

経口製剤から注射剤への切り替え試験である 12 歳以上のてんかん患者を対象とした国内臨床第 2 相試験（240 試験）において，本剤での発現はなかった。

335 試験及び 332 試験の治療期における平衡障害，運動失調及び転倒の有害事象の発現状況

		335 試験			332 試験		
		プラセボ群	本剤			プラセボ群	本剤群 (8 mg/日)
			4 mg/日群	8 mg/日群	12 mg/日群		
評価例数	176	176	175	180	82	81	
主な 事象	運動失調	0	2(1.1)	1(0.6)	7(3.9)	1(1.2)	2(2.5)
	平衡障害	0	4(2.3)	1(0.6)	4(2.2)	1(1.2)	3(3.7)
	転倒	2(1.1)	0	2(1.1)	0	1(1.2)	2(2.5)

発現例数（発現割合(%)）

転倒については、海外で行われた難治性部分てんかんを対象とした国際共同第 3 相試験（304, 305 及び 306 試験）の転倒・傷害関連有害事象の併合集計で、プラセボ群より本剤群で高い傾向が認められた。また、本剤の代謝を促進する抗てんかん薬を併用していない患者及び 65 歳以上の高齢者で発現割合が高い結果が得られている（表中の「本剤の代謝を促進する抗てんかん薬の併用」行及び「年齢（歳）」行参照）。

平衡障害や運動失調は、発現した場合、転倒等により重大な事故や傷害につながるおそれがあることから設定した。

海外第 3 相試験（304, 305 及び 306）の治療期における転倒・傷害関連の有害事象の発現状況

		プラセボ群	本剤			
			2 mg/日群	4 mg/日群	8 mg/日群	12 mg/日群
評価例数		442	180	172	431	255
転倒・傷害関連有害事象		42(9.5)	12(6.7)	10(5.8)	55(12.8)	54(21.2)
主な事象	転倒	15(3.4)	2(1.1)	3(1.7)	22(5.1)	26(10.2)
	挫傷	6(1.4)	1(0.6)	0	8(1.9)	6(2.4)
本剤の代謝を促進する抗てんかん薬の併用 ^{a)}	あり	26/255(10.2)	4/105(3.8)	6/93(6.5)	20/250(12.0)	24/162(14.8)
	なし	16/187(8.6)	8/75(10.7)	4/79(5.1)	25/180(13.9)	30/93(32.2)
年齢（歳） ^{a)}	12 以上 18 未満	4/45(8.9)	0	0	3/44(6.8)	4/20(20.0)
	18 以上 65 未満	38/389(9.8)	12/156(7.7)	9/158(5.7)	50/378(13.2)	46/228(20.2)
	65 以上	0	0	1/1(100.0)	2/9(22.2)	4/7(57.1)

発現例数（発現割合(%)）

a) 発現例数/評価例数（発現割合(%)）

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として一般使用成績調査（点滴静注用製剤の安全性）を実施する。

【選択理由】

製造販売後における「運動失調」，「平衡障害」等に関する有害事象及び「転倒」の発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として電子添文の「重要な基本的注意」の項，並びに患者向け医薬品ガイドに，投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。
 - (1) 医療従事者向け資材の作成，改訂，提供
 - (2) 患者及び患者家族向け資材の作成，改訂，提供

【選択理由】

臨床試験における平衡障害，運動失調及び転倒の発現状況に関する情報を医療従事者並びに患者及び患者家族に対し確実に情報提供を行い，適正使用を促進するため。

敵意及び攻撃性

重要な特定されたリスクとした理由：

難治性部分てんかんを対象とした国際共同第 3 相試験（335 試験）及び難治性強直間代発作を対象とした国際共同第 3 相試験（332 試験）における，敵意・攻撃性関連の有害事象の発現割合は下記の表のとおりであり，いずれの試験においてもプラセボ群より本剤群で高い傾向が認められた。また，本剤の代謝を促進する抗てんかん薬を併用していない患者及び 18 歳未満の患者で，特に高用量投与群で発現割合が高くなる可能性が示唆されており（表中の「本剤の代謝を促進する抗てんかん薬の併用」行及び「年齢（歳）」行参照），18 歳未満では特に「攻撃性」の有害事象の発現割合が高い結果が得られている。

難治性部分発作又は強直間代発作を伴う 4 歳以上 12 歳未満のてんかんを対象とした国際共同第 3 相試験（311 試験）において，敵意・攻撃性関連の有害事象の本剤での発現割合は，36.7%（66/180 例）であった。易刺激性，攻撃性，激越，精神運動亢進，不眠症及び不安の有害事象の発現割合は，それぞれ 13.3%（24/180 例），10.0%（18/180 例），5.0%（9/180 例），3.9%（7/180 例），3.3%（6/180 例）及び 2.8%（5/180 例）であった。

未治療の部分てんかんを対象とした国際共同第 3 相試験（342 試験）において，敵意・攻撃性関連の有害事象の本剤での発現割合は，9.0%（8/89 例）であった。易刺激性，不安及び不眠症の有害事象の発現割合は，それぞれ 3.4%（3/89 例），2.2%（2/89 例）及び 1.1%（1/89 例）であり，攻撃性の有害事象の発現はなかった。

経口製剤から注射剤への切り替え試験である 12 歳以上のてんかん患者を対象とした国内臨床第 2 相試験（240 試験）において，本剤での敵意・攻撃性関連の有害事象は，妄想のみにてその発現割合は 4.8%（1/21 例）であった。

これらの敵意及び攻撃性に関する有害事象は，発現した場合，患者家族や介護者への危害の影響が考えられることから設定した。

335 試験及び 332 試験の治療期における敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況

	335 試験				332 試験		
	プラセボ群	本剤			プラセボ群	本剤群 (8 mg/日)	
		4 mg/日群	8 mg/日群	12 mg/日群			
評価例数	176	176	175	180	82	81	
敵意・攻撃性関連有害事象	14(8.0)	19(10.8)	24(13.7)	28(15.6)	13(15.9)	23(28.4)	
主な 事象	易刺激性	1(0.6)	8(4.5)	10(5.7)	9(5.0)	2(2.4)	9(11.1)
	攻撃性	0	4(2.3)	5(2.9)	6(3.3)	0	1(1.2)

	不安	0	1(0.6)	6(3.4)	1(0.6)	3(3.7)	4(4.9)
	不眠症	7(4.0)	3(1.7)	2(1.1)	3(1.7)	4(4.9)	3(3.7)
本剤の代謝を促進する抗てんかん薬の併用 ^{a)}	あり	10/120 (8.3)	10/120 (8.3)	15/119 (12.6)	14/118 (11.9)	2/18 (11.1)	2/9 (22.2)
	なし	4/56 (7.1)	9/56 (16.1)	9/56 (16.1)	14/62 (22.6)	11/64 (17.2)	21/72 (29.2)
年齢 (歳) ^{a)}	12 以上 18 未満	1/12 (8.3)	1/23 (4.3)	3/25 (12.0)	3/14 (21.4)	3/9 (33.3)	3/13 (23.1)
	18 以上 65 未満	13/161 (8.1)	18/152 (11.8)	20/146 (13.7)	25/164 (15.2)	10/72 (13.9)	20/68 (29.4)
	65 以上	0/3	0/1	1/4(25.0)	0/2	0/1	—
発現例数 (発現割合(%)) a) 発現例数/評価例数 (発現割合(%)) , — : 該当症例なし							
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> (1) 製造販売後データベース調査 (4 歳以上 12 歳未満の小児) (2) 一般使用成績調査 (点滴静注用製剤の安全性) <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における「敵意及び攻撃性」に関する有害事象の発現状況を把握するため。また、製造販売後データベース調査については、4 歳以上 12 歳未満の小児患者を対象に、本剤の単剤療法時における「敵意及び攻撃性」に関する有害事象の発現状況を、併用療法群を対照に比較検討する上で重要となる薬剤投与情報を取得可能なデータベースが存在するため。</p>							
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として電子添文の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項、並びに患者向け医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> (1) 医療従事者向け資材の作成、改訂、提供 (2) 患者及び患者家族向け資材の作成、改訂、提供 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験における敵意及び攻撃性関連有害事象の発現状況に関する情報を医療従事者並びに患者及び患者家族に対し確実に情報提供を行い、適正使用を促進するため。</p>							
筋弛緩							
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>難治性部分てんかんを対象とした国際共同第 3 相試験 (335 試験) において、筋弛緩関</p>							

連有害事象として無力症がプラセボ群 0.6% (1/176 例) に対し、本剤 4 mg 群 0% (0/176 例)、8 mg 群 1.1% (2/175 例)、12 mg 群 1.1% (2/180 例) であった。また、筋力低下がそれぞれ 0% (0/176 例)、0% (0/176 例)、2.3% (4/175 例)、1.1% (2/180 例) であった。

難治性強直間代発作を対象とした国際共同第 3 相試験 (332 試験) においては、無力症がプラセボ群で 0% (0/82 例)、本剤群で 2.5% (2/81 例) であり、筋力低下はそれぞれ 1.2% (1/82 例)、1.2% (1/81 例) であり、いずれの試験においてもプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められた。

難治性部分発作又は強直間代発作を伴う 4 歳以上 12 歳未満のてんかんを対象とした国際共同第 3 相試験 (311 試験) において、筋弛緩関連の有害事象の本剤での発現割合は、2.8% (5/180 例) であった。

未治療の部分てんかんを対象とした国際共同第 3 相試験 (342 試験) において、筋弛緩関連の有害事象の本剤での発現はなかった。

経口製剤から注射剤への切り替え試験である 12 歳以上のてんかん患者を対象とした国内臨床第 2 相試験 (240 試験) において、本剤での筋弛緩関連の有害事象は、筋力低下のみにてその発現割合は 4.8% (1/21 例) であった。

これらの筋弛緩関連有害事象は、発現した場合、転倒等により重大な事故や傷害につながるおそれがあることから設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として一般使用成績調査 (点滴静注用製剤の安全性) を実施する。

【選択理由】

製造販売後における「筋弛緩」に関する有害事象の発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資料を作成及び改訂し、提供する。

【選択理由】

臨床試験における「筋弛緩」関連有害事象の発現状況に関する情報を医療従事者に対し確実に情報提供を行い、適正使用を促進するため。

重要な潜在的リスク

依存性

重要な潜在的リスクとした理由：

ラット及びサルを用いた非臨床試験において、乱用及び依存性に関連すると考えられる所見が認められ、健康成人薬物乱用経験者を対象とした臨床試験の結果から本剤が乱用・依存を生じるポテンシャルを有すると考えられた。一方、患者を対象に実施された臨床試験結果からは、本剤のヒトにおける乱用・依存性リスクに関するシグナルは認められなかった。乱用・依存性に関連する作用の発現機序は不明であるものの、現時点で得られている試験結果を総合的に判断し、本剤が本来の医療目的から逸脱した用法・用量又は目的の下に使用（乱用）される可能性は否定できないと考え、重要な潜在的リスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として一般使用成績調査（点滴静注用製剤の安全性）を実施する。

【選択理由】

製造販売後における「依存性」に関する有害事象の発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として電子添文の「その他の注意」の項に記載して注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材を作成及び改訂し、提供する。

【選択理由】

製造販売後に得られた情報を医療従事者に対し速やかに提供し、適正な使用を推進するため。

自殺念慮及び自殺行動

重要な潜在的リスクとした理由：

FDA により行われた 11 種の抗てんかん薬に関するメタ解析の結果、自殺関連有害事象の発現率はプラセボ群に比べて抗てんかん薬群で有意に高い結果であったことが報告されている。また、本剤の臨床試験において、プラセボ群と本剤群で明確な差が見られるという結果は得られていないが、海外市販後（2018 年 7 月 22 日時点）において、自殺関連副作用として「自殺念慮」83 件、「自殺企図」47 件、「自殺既遂」5 件、「自殺行為」3 件が報告されている。自殺関連事象は、発現した場合致命的な転帰につながるお

	<p>それもあることから設定した。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として一般使用成績調査（点滴静注用製剤の安全性）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における「自殺」に関する有害事象の発現状況を把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として電子添文の「重要な基本的注意」及び「その他の注意」の項、並びに患者向け医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> (1) 医療従事者向け資材の作成，改訂，提供 (2) 患者及び患者家族向け資材の作成，改訂，提供 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動を介して情報を収集するとともに，製造販売後における自殺関連事象の発現状況に応じてさらなる注意喚起を検討する。</p>
	<p>心血管系への影響</p> <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>ラットを用いた非臨床試験において，本薬又は代謝物が大動脈の構成成分に共有結合し，蓄積することが確認された。ラットがん原性試験（104 週間投与）後の大動脈において病理組織学的な変化は認められておらず，臨床試験においても本剤投与による心血管系への影響は示唆されていないが，大動脈の構成成分との結合性を有する Rofecoxib* において同様の蓄積が報告されていることから，重要な潜在的リスクとして設定した。</p> <p>*：Rofecoxib は米国で承認されたが，ヒトでの心血管系リスクが示唆され，市場撤退に至った。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として一般使用成績調査（点滴静注用製剤の安全性）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における「心血管系への影響」に関する有害事象の発現状況を把握するた</p>

	<p>め。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資料を作成及び改訂し、提供する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後に得られた情報を医療従事者に対し速やかに提供し、適正な使用を推進するため。</p>
<p>点滴静注用製剤による腎機能障害</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>点滴静注用製剤の添加物である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（SBECD）は、特定の製剤や特定の条件下においてのみ使用が認められた添加物であり、腎機能への影響のリスクが考えられる（事務連絡 平成 21 年 6 月 23 日/別添 令和 3 年 11 月 18 日）。</p> <p>経口製剤から点滴静注用製剤への切り替え試験である 12 歳以上のてんかん患者を対象とした国内臨床第 2 相試験（240 試験）において、本剤での腎機能障害に関連する有害事象は発現していないが、対象症例は 21 例と少数であったこと、本剤の SBECD の投与量については国内で本剤を超える事例及びその使用経験が限られること、SBECD が添加された他の医薬品において腎機能障害が報告されていることから設定した。</p> <p>用法・用量の対象年齢を 4 歳以上の小児としているが、240 試験では開始時に経口製剤にて未承認であった 4 歳以上 12 歳未満は対象でなかったこと、12 歳以上 18 歳未満の症例が登録されなかったことから 4 歳以上 18 歳未満での点滴静注用製剤の使用経験がないことも設定の理由とした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として一般使用成績調査（点滴静注用製剤の安全性）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における「点滴静注用製剤による腎機能障害」に関する有害事象の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常のリスク最小化活動として電子添文の「重要な基本的注意」及び「特定の背景を有する患者に関する注意」の項、並びに患者向け医薬品ガイドに記載して注意喚起す

る。

・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

(1) 医療従事者向け資材の作成，改訂，提供

(2) 患者及び患者家族向け資材の作成，改訂，提供

【選択理由】

通常の医薬品安全性監視活動を介して情報を収集するとともに，製造販売後における発現状況に応じてさらなる注意喚起を検討する。

重要な不足情報

小児の成長への影響

重要な不足情報とした理由：

本薬の臨床試験において、18歳未満の小児に対して長期投与した際の小児の成長（体重及び身長）への影響に関する情報は十分得られていない。一方、難治性部分てんかんを対象とした国際共同第3相試験（335試験）及び難治性強直間代発作を対象とした国際共同第3相試験（332試験）において、本剤投与時に体重増加及び脂質代謝異常関連の有害事象が多く認められており、小児患者でも本剤投与により体重増加等成長への影響が認められると考えられることから設定した。

難治性部分発作又は強直間代発作を伴う4歳以上12歳未満のてんかんを対象とした国際共同第3相試験（311試験）において、体重増加の発現割合は、4.4%（8/180例）であり、脂質代謝異常関連の有害事象はなかった。

未治療の部分てんかんを対象とした国際共同第3相試験（342試験）において、体重増加及び脂質代謝異常関連の有害事象の発現割合は、2.2%（2/89例）及び2.2%（2/89例）であった。なお、このうち体重増加の1例を除き、成人での発現である。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として一般使用成績調査（点滴静注用製剤の安全性）を実施する。

【選択理由】

製造販売後における「小児の成長への影響」に関する有害事象を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

なし

【選択理由】

現状、特記すべき注意喚起内容はないため。新たな情報が得られた場合には適切に検討する。

強直間代発作を有するてんかん患者における安全性

重要な不足情報とした理由：

難治性強直間代発作を対象とした国際共同第3相試験（332試験）において、本剤が投与された151例中日本人患者は11例であり、日本人の強直間代発作を有する患者に対する安全性は十分に検討されていないことから、重要な不足情報として設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

	<p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として一般使用成績調査（点滴静注用製剤の安全性）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における「強直間代発作を有するてんかん患者における安全性」を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>なし</p> <p>【選択理由】</p> <p>現状，特記すべき注意喚起内容はないため。新たな情報が得られた場合には適切に検討する。</p>
<p>点滴静注用製剤による過敏症</p>	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>点滴静注用製剤の添加物である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（SBECD）は，特定の製剤や特定の条件下においてのみ使用が認められた添加物であり，血中本添加剤濃度の急激な上昇に起因するアナフィラキシー（様）反応のリスクが考えられる（事務連絡 平成 21 年 6 月 23 日/別添 令和 4 年 8 月 12 日）。</p> <p>経口製剤から点滴静注用製剤への切り替え試験である 12 歳以上のてんかん患者を対象とした国内臨床第 2 相試験（240 試験）において，本剤での過敏症に関連する有害事象は発現していないが，対象症例は 21 例と少数であったこと，本剤の SBECD の投与量については国内で本剤を超える事例及びその使用経験が限られること，SBECD が添加された他の医薬品においてショック，アナフィラキシーが報告されていることから設定した。</p> <p>用法・用量の対象年齢を 4 歳以上の小児としているが，240 試験では開始時に経口製剤にて未承認であった 4 歳以上 12 歳未満は対象でなかったこと，12 歳以上 18 歳未満の症例が登録されなかったことから 4 歳以上 18 歳未満での点滴静注用製剤の使用経験がないことも設定の理由とした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として一般使用成績調査（点滴静注用製剤の安全性）を実施する。

	<p>【選択理由】 製造販売後における「点滴静注用製剤による過敏症」に関する有害事象の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常のリスク最小化活動として電子添文の「重要な基本的注意」の項、並びに患者向け医薬品ガイドに記載して注意喚起する。・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">(1) 医療従事者向け資材の作成，改訂，提供(2) 患者及び患者家族向け資材の作成，改訂，提供 <p>【選択理由】 製造販売後に得られた情報を医療従事者に対し速やかに提供し，適正な使用を推進するため。</p>

1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 本剤の国内における使用実態下の有効性に関する情報が十分に得られていないため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 該当なし
	調査・試験の目的，内容及び手法の概要並びに選択理由： 該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 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（及び実行）	
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）	
実施期間：販売開始から6ヵ月間 評価，報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内	
製造販売後データベース調査（4歳以上12歳未満の小児）	
	<p>【安全性検討事項】 敵意及び攻撃性</p> <p>【目的】 2020年1月から2023年3月に本剤を処方された部分発作（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において，本剤単剤療法時の敵意及び攻撃性関連事象の発現リスクを併用療法時と比較する。</p> <p>【実施計画】 データソース：リアルワールドデータ株式会社が管理する医療情報データベース 調査デザイン：ネステッドケース・コントロールデザイン 調査対象患者：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で，2020年1月から2023年3月に本剤を処方された患者 目標症例数：設定しない。本調査は，医療情報データベースの二次利用に基づく調査であり，仮説検定に伴うサンプルサイズの設定は実施せず，事前に定めた基準に合致する全症例を調査対象とする。サンプルサイズは同データベースに蓄積された症例数の上限となる。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 最終報告書作成時：再審査申請時，収集したデータの包括的な検討を行うため。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p>

	<p>・ 節目となる時期に、現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p>
<p>一般使用成績調査（点滴静注用製剤の安全性）</p>	
	<p>【安全性検討事項】 浮動性めまい、平衡障害、運動失調及び転倒、敵意及び攻撃性、筋弛緩、依存性、自殺念慮及び自殺行動、心血管系への影響、点滴静注用製剤による腎機能障害、小児の成長への影響、強直間代発作を有するてんかん患者における安全性、点滴静注用製剤による過敏症</p> <p>【目的】 てんかん患者に対するフィコンパ点滴静注用製剤（以下、本注射剤）投与時の腎機能障害、浮動性めまい、平衡障害、運動失調及び転倒、敵意及び攻撃性の発現割合を把握し、探索的に発現リスク因子を検討する。また、本調査での安全性検討事項及び中枢神経系の有害事象について、本注射剤の国内第 2 相試験（240 試験）及び本経口製剤や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（SBECD）を含有する医薬品の臨床試験等における発現割合と比較し、大きく異ならないことを確認する。</p> <p>【実施計画案】 実施期間：2024 年 11 月～2028 年 6 月 登録期間：2024 年 11 月～2028 年 4 月 目標症例数：110 例 （小児 [4 歳以上 12 歳未満] 20 例以上） 実施方法：中央登録方式 観察期間：本注射剤投与期間中（最長 3 週間）及び投与開始 3 週間以内に投与終了した症例において後観察が可能な場合は、後観察期間 1 週間とする。なお、1 週間以上連続して本注射剤を休薬した場合は休薬前の期間を投与期間とする。</p> <p>【実施計画の根拠】 製造販売後に本注射剤の投与が想定される対象のうち、本注射剤の 240 試験では対象とされていない又は本注射剤投与経験が限られている集団が存在し、安全性情報が十分に収集できていないことから、使用実態下での安全性を確認する必要があると考えた。そこで、中枢神経系の有害事象のうち本注射剤の 240 試験において発現割合が最も高い事象であった浮動性めまいの発現リスクが本調査にて上昇する可能性を考慮し、当該リスク上昇を検知できる例数として 110 例を設定し、一般使用成績調査を実施する。また、</p>

240 試験で 18 歳以上の成人 (21 例) の安全性及び薬物動態を評価した際と近い症例数が、4 歳以上 12 歳未満の小児の安全性及び薬物動態を評価する上でも必要と考え、小児例を 20 例以上と設定した。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

安全性定期報告作成時：安全性情報について包括的な検討を行う。

最終報告書作成時：再審査申請時、収集したデータの包括的な検討を行う。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- ・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。
- ・ 240 試験と比較し、本調査において副作用発現割合の一定以上の上昇が確認された場合、現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドを作成し、必要に応じて改訂するとともに情報提供を行う。	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査（点滴静注用製剤）	
	実施期間：販売開始から6ヵ月間 評価，報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，改訂，提供	
	<p>【安全性検討事項】 浮動性めまい，平衡障害，運動失調及び転倒，敵意及び攻撃性，筋弛緩，依存性，自殺念慮及び自殺行動，心血管系への影響，点滴静注用製剤による腎機能障害，点滴静注用製剤による過敏症</p> <p>【目的】 上記の安全性検討事項に関する注意喚起及び適切な診断・治療のための本剤の使用方法に関する包括的な情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】 ・ 納入時にMRが提供，説明し，資材の活用を依頼する。</p> <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時及び調査結果が得られた各時点において，副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂，配布方法等の見直し，追加資材の作成等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告時</p>
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	
	<p>【安全性検討事項】 浮動性めまい，平衡障害，運動失調及び転倒，敵意及び攻撃性，自殺念慮及び自殺行動，点滴静注用製剤による腎機能障害，点滴静注用製剤による過敏症</p> <p>【目的】 上記の安全性検討事項に関する注意喚起及び本剤の使用方法に関する包括的な情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】 ・ 納入時にMRが提供，説明し，資材の活用を依頼する。</p>

【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】

安全性定期報告時及び調査結果が得られた各時点において，副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂，配布方法等の見直し，追加資材の作成等を検討する。

報告の予定時期：安全性定期報告時

5. 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

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（及び実行）				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施 状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査	該当せず	・ 販売開始後 6 ヶ月	終了	作成済み (2017 年 1 月提出)
市販直後調査（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））	該当せず	・ 販売開始後 6 ヶ月	終了	作成済み (2020 年 9 月提出)
市販直後調査（点滴静注用製剤）	該当せず	・ 販売開始後 6 ヶ月	実施中	調査終了後 2 ヶ月以内
使用成績調査	3750 例	・ 安全性定期報告時 ・ 最終報告書作成時	終了	作成済み (2021 年 10 月提出)
特定使用成績調査（小児）	500 例	・ 安全性定期報告時 ・ 最終報告書作成時	終了	作成済み (2022 年 10 月提出)
製造販売後データベース調査〔4 歳以上 12 歳未満の小児〕	設定しない	・ 最終報告書作成時	実施中	再審査申請時（最終報告書作成時）
一般使用成績調査（点滴静注用製剤の安全性）	110 例（小児〔4 歳以上 12 歳未満〕 20 例以上）	・ 安全性定期報告時 ・ 最終報告書作成時	2024 年 11 月より実施予定	再審査申請時（最終報告書作成時）

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施 状況	報告書の 作成予定日
使用成績調査	3750 例	・ 安全性定期報告時 ・ 最終報告書作成時	終了	作成済み (2021 年 10 月提出)
特定使用成績調査 (小児)	500 例	・ 安全性定期報告時 ・ 最終報告書作成時	終了	作成済み (2022 年 10 月提出)

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドを作成し、必要に応じて改訂するとともに情報提供を行う。		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動 の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供 (点滴静注用製剤)	販売開始後 6 ヶ月	実施中
市販直後調査による情報提供	販売開始後 6 ヶ月	終了
市販直後調査 (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)) による情報提供	販売開始後 6 ヶ月	終了
医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成, 改訂, 提供	安全性定期報告時	実施中
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	安全性定期報告時	実施中