

適正使用ガイド

本資料では、フィコンパを適正に使用していただくため、発現する可能性のある副作用とその対策等について解説しています。

本剤をご使用いただく前に最新の添付文書とともに必ず本資料をご熟読いただき、本剤の適正で安全な使用のためにご活用ください。

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

薬価基準収載

抗てんかん剤
ペランパネル水和物製剤

フィコンパ[®]
Fycompa[®]

錠 **2mg・4mg**
細粒 **1%**
点滴静注用 **2mg**

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]

目次

I. 適正使用のためのフローチャート	3
II. フィコンパを投与する前に	4
III. フィコンパの特徴	5
1. フィコンパの作用機序	5
2. フィコンパの有効性・安全性の概要	6
2-1. 部分てんかん患者における経口製剤の試験(335試験)結果	6
2-2. 難治性強直間代発作患者における経口製剤の試験(332試験)結果	7
2-3. 部分てんかん患者における経口製剤の試験(311試験)結果	8
2-4. 部分てんかん患者における経口製剤の試験(342試験)結果	10
2-5. 部分てんかん患者又は強直間代発作患者における注射剤の試験(240試験)結果	11
IV. フィコンパの使用に際して注意を要する患者	12
重要な基本的注意	
特定の背景を有する患者に関する注意	
1. 腎機能障害患者 / 2. 肝機能障害患者 / 3. 妊婦 / 4. 授乳婦 / 5. 小児等 / 6. 高齢者	
V. 適応となる患者とフィコンパの使い方	14
1. 効能又は効果	
2. 用法及び用量	
3. 用法及び用量に関する注意	
VI. 用法及び用量の確認・パターン(フローチャート)	18
1. フィコンパ錠2mg、4mg、細粒1%	
2. フィコンパ点滴静注用2mg	
VII. フィコンパとの併用に注意する薬剤(相互作用)	22
1. 併用抗てんかん薬との相互作用	22
2. その他の薬剤への影響	23
VIII. フィコンパの注意すべき有害事象 / 副作用とその対策	24
1. 浮動性めまい	24
2. 運動失調、平衡障害等及び転倒	26
3. その他の中枢神経系関連事象	28
4. 敵意・攻撃性	30
5. 自殺関連事象	32
6. 筋弛緩関連事象	34
IX. 臨床成績	36
1. 難治性部分発作を有するてんかん患者を対象とした経口製剤の 第Ⅲ相プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験(日本を含む国際共同試験、335試験)	36
2. 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経口製剤の 第Ⅲ相プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験(日本を含む国際共同試験、332試験)	44
3. 小児てんかん患者(4歳以上12歳未満)を対象とした経口製剤の併用療法 臨床第Ⅲ相試験 (日本を含む国際共同試験、311試験)	51
4. 部分発作を有する未治療のてんかん患者を対象とした経口製剤の単剤療法 臨床第Ⅲ相試験 (日本を含む国際共同試験、342試験)	56
5. 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に経口製剤の代替療法として注射剤を投与した 臨床第Ⅱ相試験(国内試験、240試験)	62
X. 乱用・依存性に関する試験結果	70
XI. その他	72
1. 記憶・学習への影響	72
2. 標識体 ¹⁴ C-ペランパネル投与時の蓄積	72
3. 点滴静注用製剤による腎機能障害	73
4. 点滴静注用製剤によるアナフィラキシー	73

I. 適正使用のためのフローチャート

1. 投与開始前の確認事項

「効能又は効果」「用法及び用量」「重要な基本的注意」「禁忌」を含む「使用上の注意」「副作用」など
フィコンパ投与を検討する際には添付文書情報を必ずご確認ください。



2. 投与患者の選択

禁忌
P.4

注意を要する患者
経口剤: P.12
注射剤: P.13

効能又は効果
経口剤: P.14-15
注射剤: P.15-17



3. 投与にあたって

用法及び用量
経口剤: P.14
注射剤: P.15-16

用法及び用量に関する注意
経口剤: P.15, P.18-19
注射剤: P.17, P.20-21

**フィコンパとの併用に
注意する薬剤**
P.22-23



4. 症状観察

フィコンパの注意すべき有害事象／副作用とその対策
経口剤: P.24-35
注射剤: P.25, P.27, P.29, P.31, P.33, P.35

Ⅱ. フィコンパを投与する前に

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]

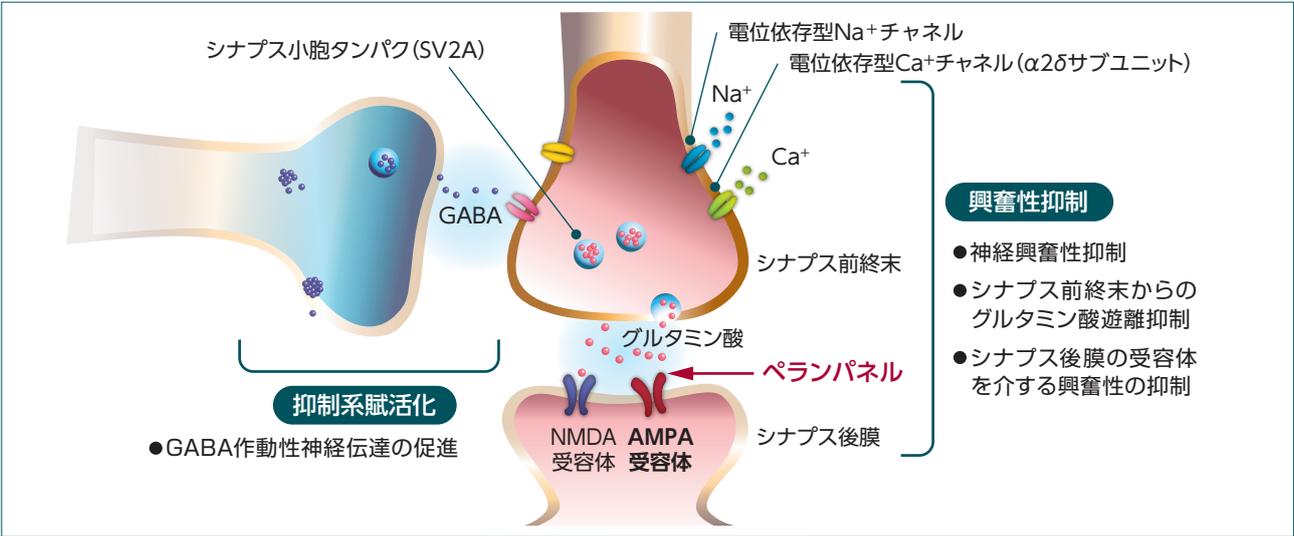
Ⅲ. フィコンパの特徴

1. フィコンパの作用機序

フィコンパの有効成分であるペランパネル水和物(以下、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考えられており、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中で、トピラマートもグルタミン酸受容体の機能を抑制することが知られているが、トピラマートの抗てんかん作用には複数のメカニズムが関与すると考えられている。ペランパネルとトピラマートの抗てんかん作用の作用機序の比較を表に示す。

●既存抗てんかん薬及びペランパネルの主な作用点



●ペランパネルとトピラマートの抗てんかん作用機序の比較

	ペランパネル	トピラマート
作用機序	<ul style="list-style-type: none"> AMPA型グルタミン酸受容体拮抗作用 	<ul style="list-style-type: none"> AMPA/カイニン酸型グルタミン酸受容体機能抑制作用 電位依存性ナトリウムチャンネル抑制作用 電位依存性L型カルシウムチャンネル抑制作用 GABA_A受容体機能増強作用 炭酸脱水酵素阻害作用
特徴	<ul style="list-style-type: none"> AMPA型グルタミン酸受容体を選択的な非競合的拮抗剤 	<ul style="list-style-type: none"> 作用メカニズムは単一ではなく、複数のメカニズムが関与する。 AMPA/カイニン酸型グルタミン酸受容体機能抑制作用:AMPA型に比べカイニン酸型への関与が大きい。受容体のリン酸化状態を調節することによる非可逆的な機能抑制(仮説)。

2. フィコンパの有効性・安全性の概要

ペランパネルは主にCYP3Aにより代謝されるため、その有効性及び安全性はCYP3Aを誘導又は阻害する薬剤の影響を受けることが考えられる。ペランパネルの臨床試験において、CYP3A誘導作用を有し、本剤の代謝を促進する抗てんかん薬(Inducer:カルバマゼピン、フェニトイン、オクスカルバゼピン*)及び誘導作用を有しない抗てんかん薬との併用時のペランパネルの曝露量の変化について「Ⅵ.フィコンパとの併用に注意する薬剤(相互作用)」の項に記載したが、ペランパネルの曝露量は、Inducerとの併用により約1/2~1/3に低下しており、Inducer併用有無による用法・用量の調節など適切な使用が求められる。

以下に、併用療法／成人及び12歳以上の小児における、部分てんかん患者を対象とした経口製剤の臨床試験(335試験)及び難治性強直間代発作患者を対象とした経口製剤の臨床試験(332試験)における、Inducer併用の有無別に有効性及び有害事象発現率について概略を示す。

また、併用療法／4歳以上12歳未満の小児、部分てんかん患者を対象とした経口製剤の試験(311試験)及び単剤療法／成人及び12歳以上の小児、部分てんかん患者を対象とした経口製剤の試験(342試験)における、有効性及び有害事象発現率について概略を示す。

さらに、部分てんかん患者又は強直間代発作患者における注射剤の臨床試験(240試験)における、有害事象発現率について概略を示す。

*本邦未発売(2025年2月現在)

2-1 部分てんかん患者における経口製剤の試験(335試験)結果

[併用療法／成人及び12歳以上の小児]

部分てんかん患者を対象とした臨床試験(335試験)の治療期において、ペランパネル2mg又はプラセボの投与を開始した。その後、ペランパネル群では1週間ごとに2mgずつ、目標用量(4mg、8mg、12mg)又は最大耐量まで漸増した。

2-1-1. 発作頻度変化率

部分てんかん患者を対象とした臨床試験(335試験)におけるInducer併用有無別の発作頻度変化率及び発作頻度変化率のプラセボ群との群間差を表に示した。Inducer併用なしでは、併用ありと比べて発作頻度の変化率の低下が大きい傾向が認められた。

●335試験におけるInducer併用有無別の発作頻度変化率

Inducer併用	プラセボ	発作頻度変化率 ^{a)}			プラセボとの群間差 ^{b)}		
		ペランパネル			ペランパネル		
		4mg	8mg	12mg	4mg	8mg	12mg
あり	-10.01 (119) (-90.4, 400.0)	-12.38 (118) (-91.6, 473.4)	-21.44 (119) (-100.0, 809.4)	-29.77 (118) (-100.0, 242.2)	-0.63 [-11.39, 10.24]	-13.25 [-24.59, 1.83]	-21.33 [-32.27, -10.53]
なし	-13.21 (56) (-90.1, 219.8)	-30.91 (56) (-97.1, 410.0)	-40.01 (56) (-100.0, 140.4)	-47.15 (62) (-100.0, 456.8)	-14.80 [-32.58, 3.28]	-23.17 [-38.35, -6.77]	-31.15 [-45.35, -16.75]

a) 発作頻度変化率 = {(治療期の発作頻度) - (観察期の発作頻度)} / (観察期の発作頻度) × 100
中央値(評価例数)、(最小値、最大値)

b) 中央値の差(Hodges-Lehmann推定量[95%信頼区間])

2-1-2. 有害事象発現状況

335試験における有害事象発現率を表にまとめた。本剤投与群の有害事象発現率は、Inducer併用ありと比較し、併用なしの時に高い傾向が認められた。

●335試験におけるInducer併用有無別の有害事象発現状況

Inducer併用	プラセボ		ペランパネル					
	あり	なし	4mg		8mg		12mg	
			あり	なし	あり	なし	あり	なし
評価例数	120	56	120	56	119	56	118	62
全ての有害事象	75(62.5)	42(75.0)	77(64.2)	44(78.6)	83(69.7)	46(82.1)	101(85.6)	55(88.7)
高度の有害事象	0	5(8.9)	2(1.7)	3(5.4)	3(2.5)	4(7.1)	3(2.5)	8(12.9)
死亡及び重篤な有害事象	5(4.2)	5(8.9)	4(3.3)	2(3.6)	6(5.0)	1(1.8)	6(5.1)	6(9.7)
中止に至った有害事象	3(2.5)	3(5.4)	3(2.5)	5(8.9)	9(7.6)	11(19.6)	8(6.8)	17(27.4)
減量又は休薬に至った有害事象	3(2.5)	4(7.1)	16(13.3)	3(5.4)	18(15.1)	8(14.3)	31(26.3)	28(45.2)
注意すべき有害事象								
浮動性めまい	8(6.7)	2(3.6)	23(19.2)	17(30.4)	31(26.1)	19(33.9)	46(39.0)	30(48.4)
運動失調	0	0	2(1.7)	0	0	1(1.8)	5(4.2)	2(3.2)
平衡障害	0	0	1(0.8)	3(5.4)	0	1(1.8)	2(1.6)	2(3.2)
易刺激性	1(0.8)	0	3(2.5)	5(8.9)	6(5.0)	4(7.1)	6(5.1)	3(4.8)
攻撃性	0	0	1(0.8)	3(5.4)	2(1.7)	3(5.4)	2(1.7)	4(6.5)
怒り	0	1(1.8)	0	0	1(0.8)	0	1(0.8)	2(3.2)

例数(発現%)

2-2 難治性強直間代発作患者における経口製剤の試験(332試験)結果 [併用療法／成人及び12歳以上の小児]

難治性強直間代発作患者を対象とした臨床試験(332試験)の治療期において、ペランパネル2mg又はプラセボの投与を開始した。その後、ペランパネル群では1週間ごとに2mgずつ、目標用量(8mg)又は最大耐量まで漸増した。

2-2-1. 発作頻度変化率

難治性強直間代発作患者を対象とした臨床試験(332試験)におけるInducer併用有無別の発作頻度変化率及び発作頻度変化率のプラセボ群との群間差を表に示した。332試験のInducer併用例は、プラセボ群で18例、ペランパネル群で9例であり、ペランパネル群の被験者数が少数(10例以下)であったため、Inducer併用例の部分集団の成績からは明確なことは言えなかった。Inducer併用なし(プラセボ群64例、ペランパネル群72例)では、ペランパネル群における発作頻度変化率の中央値はプラセボ群に比べてより大きな減少を示した。

●332試験におけるInducer併用有無別の発作頻度変化率

Inducer併用	発作頻度変化率 ^{a)}		プラセボとの群間差 ^{b)}
	プラセボ	ペランパネル	ペランパネル
あり	-41.51 (18), (-100.0, 123.5)	-25.41 (9), (-100.0, 23.4)	4.07, [-40.98, 46.24]
なし	-37.25 (63), (-100.0, 1546.3)	-79.05 (72), (-100.0, 184.5)	-36.30, [-51.89, -19.80]

a) 発作頻度変化率 = {(治療期の発作頻度) - (観察期の発作頻度)} / (観察期の発作頻度) × 100
中央値(評価例数)、(最小値、最大値)

b) 中央値の差(Hodges-Lehmann推定量[95%信頼区間])

2-2-2. 有害事象発現状況

332試験における有害事象発現率を表にまとめた。Inducer併用ありの例数が少なく、比較は困難であったが、易刺激性についてはペランパネル群でInducer併用なしが高い結果であった。

●332試験におけるInducer併用有無別の有害事象発現状況

Inducer併用	プラセボ		ペランパネル	
	あり	なし	あり	なし
評価例数	18	64	9	72
全ての有害事象	11 (61.1)	48 (75.0)	8 (88.9)	59 (81.9)
高度の有害事象	0	6 (9.4)	1 (11.1)	5 (6.9)
死亡及び重篤な有害事象	1 (5.6)	6 (9.4)	1 (11.1)	5 (6.9)
中止に至った有害事象	0	5 (7.8)	1 (11.1)	8 (11.1)
減量又は休薬に至った有害事象	0	6 (9.4)	1 (11.1)	8 (11.1)
注意すべき有害事象				
浮動性めまい	1 (5.6)	4 (6.3)	6 (66.7)	20 (27.8)
運動失調	0	1 (1.6)	0	2 (2.8)
平衡障害	0	1 (1.6)	2 (22.2)	1 (1.4)
易刺激性	0	2 (3.1)	0	9 (12.5)
攻撃性	0	0	0	1 (1.4)
激越	0	2 (3.1)	0	1 (1.4)

例数(発現%)

2-3 部分てんかん患者における経口製剤の試験(311試験)結果 [併用療法／4歳以上12歳未満の小児]

311試験は、コントロール不十分な4歳以上12歳未満のてんかん患者を対象に実施したオープンラベル非対照試験である。日本人集団における治療期の部分発作に対する発作頻度変化率を示した。

2-3-1. 発作頻度変化率

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%)は事前に設定した閾値(-10.5%)を下回り、ペランパネルの4歳以上12歳未満の小児に対する有効性が確認された。年齢区分別では、4歳以上7歳未満で-32.75% (95%信頼区間:-59.53%、-2.17%)、7歳以上12歳未満で-39.24% (95%信頼区間:-53.32%、-22.24%)であった。本薬の部分発作に対する有効性は年齢によって大きく異ならないと考えられた。

●日本人集団における治療期の部分発作に対する発作頻度変化率 - 年齢区分別 (FAS、311試験)

		発作頻度変化率 ^{a)}
4歳以上7歳未満 (n=16)	中央値(評価例数) (最小値, 最大値)	-32.75 -91.6, 58.3
7歳以上12歳未満 (n=49)	中央値(評価例数) (最小値, 最大値)	-39.24 -100.0, 549.0
全体 (n=65)	中央値(評価例数) (最小値, 最大値)	-36.97 -100.0, 549.0

a) 発作頻度変化率 = {(治療期の発作頻度) - (観察期の発作頻度)} / (観察期の発作頻度) × 100

2-3-2. 有害事象発現状況

311試験のCore Study及び継続投与期Aにおいて、安全性解析対象集団で認められた主な有害事象(全集団又は日本人集団の部分発作コホート又は全体のいずれかで発現率5%以上のPT)及びその副作用の発現率を次頁の表に示した。

全集団の全体で発現率が高かった有害事象(発現率10%以上)は、傾眠(27.2%)、上咽頭炎(23.9%)、発熱(16.1%)、嘔吐(15.0%)、浮動性めまい(13.3%)、易刺激性(13.3%)、インフルエンザ(12.8%)、上気道感染(10.6%)及び攻撃性(10.0%)であった。

日本人集団において発現率が高かった有害事象(発現率10%以上)は、上咽頭炎(32.3%)、傾眠(27.7%)、インフルエンザ(26.2%)、上気道感染(21.5%)、易刺激性(18.5%)、浮動性めまい(16.9%)、発熱(13.8%)及び嘔吐(10.8%)であった。上咽頭炎、インフルエンザ及び上気道感染は日本人集団で多かったが、いずれの事象も副作用は同程度であった。

●主な有害事象

(全集団又は日本人集団の部分発作コホート又は全体のいずれかで発現率5%以上のPT)

(安全性解析対象集団、311試験：Core Study+継続投与期A)

基本語 (PT)	全集団				日本人集団			
	有害事象		副作用		有害事象		副作用	
	部分発作 コホート (n=149) n (%)	全体 (n=180) n (%)	部分発作 コホート (n=149) n (%)	全体 (n=180) n (%)	部分発作 コホート (n=65) n (%)	全体 (n=65) n (%)	部分発作 コホート (n=65) n (%)	全体 (n=65) n (%)
有害事象/副作用の 総発現例数	136(91.3)	162(90.0)	99(66.4)	124(68.9)	60(92.3)	60(92.3)	34(52.3)	34(52.3)
重症度	軽度	50(33.6)	57(31.7)	/	29(44.6)	29(44.6)	/	/
	中等度	71(47.7)	84(46.7)		28(43.1)	28(43.1)		
	高度	15(10.1)	21(11.7)		3(4.6)	3(4.6)		
上咽頭炎	40(26.8)	43(23.9)	1(0.7)	1(0.6)	21(32.3)	21(32.3)	1(1.5)	1(1.5)
インフルエンザ	23(15.4)	23(12.8)	0	0	17(26.2)	17(26.2)	0	0
胃腸炎	13(8.7)	15(8.3)	0	0	6(9.2)	6(9.2)	0	0
気管支炎	12(8.1)	12(6.7)	0	0	4(6.2)	4(6.2)	0	0
上気道感染	16(10.7)	19(10.6)	0	0	14(21.5)	14(21.5)	0	0
肺炎	5(3.4)	5(2.8)	0	0	4(6.2)	4(6.2)	0	0
傾眠	44(29.5)	49(27.2)	36(24.2)	40(22.2)	18(27.7)	18(27.7)	18(27.7)	18(27.7)
浮動性めまい	19(12.8)	24(13.3)	18(12.1)	23(12.8)	11(16.9)	11(16.9)	11(16.9)	11(16.9)
頭痛	10(6.7)	15(8.3)	1(0.7)	2(1.1)	3(4.6)	3(4.6)	0	0
運動失調	7(4.7)	9(5.0)	7(4.7)	9(5.0)	1(1.5)	1(1.5)	1(1.5)	1(1.5)
痙攣発作	7(4.7)	12(6.7)	2(1.3)	5(2.8)	2(3.1)	2(3.1)	0	0
易刺激性	19(12.8)	24(13.3)	16(10.7)	21(11.7)	12(18.5)	12(18.5)	11(16.9)	11(16.9)
攻撃性	16(10.7)	18(10.0)	15(10.1)	17(9.4)	2(3.1)	2(3.1)	2(3.1)	2(3.1)
激越	7(4.7)	9(5.0)	5(3.4)	6(3.3)	4(6.2)	4(6.2)	2(3.1)	2(3.1)
嘔吐	21(14.1)	27(15.0)	1(0.7)	1(0.6)	7(10.8)	7(10.8)	0	0
下痢	9(6.0)	12(6.7)	1(0.7)	2(1.1)	3(4.6)	3(4.6)	0	0
便秘	6(4.0)	9(5.0)	2(1.3)	4(2.2)	1(1.5)	1(1.5)	0	0
発熱	25(16.8)	29(16.1)	1(0.7)	1(0.6)	9(13.8)	9(13.8)	0	0
疲労	9(6.0)	11(6.1)	8(5.4)	10(5.6)	0	0	0	0
歩行障害	8(5.4)	8(4.4)	6(4.0)	6(3.3)	1(1.5)	1(1.5)	1(1.5)	1(1.5)
上気道の炎症	5(3.4)	5(2.8)	0	0	5(7.7)	5(7.7)	0	0
接触皮膚炎	4(2.7)	4(2.2)	0	0	4(6.2)	4(6.2)	0	0

2-4 部分てんかん患者における経口製剤の試験(342試験)結果 [単剤療法／成人及び12歳以上の小児]

342試験は、部分発作を有する未治療のてんかん患者89例を対象に、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としたオープン、非対照試験として実施した。

2-4-1. 完全発作消失割合

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。

●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(mITT、342試験)

4mg治療維持期26週間	ペランパネル (n=73)
非完全発作消失例 n(%)	27(37.0)
完全発作消失例 ^a n(%)	46(63.0)
95%信頼区間 ^b %	50.9, 74.0

a: 4mg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、完全発作消失例(seizure free)とした
b: Clopper-Pearson法に基づき算出

2-4-2. 有害事象発現状況

342試験(治療期及び継続期)の安全性解析対象集団における有害事象及び副作用の要約を示した。有害事象発現率は80.9%(72/89例)、副作用の発現率は56.2%(50/89例)であった。

●主な有害事象(発現率が5%以上の事象)(安全性解析対象集団、342試験)

基本語(PT)	ペランパネル (n=89) n(%)	
	有害事象	副作用 ^a
有害事象／副作用の総発現例数	72(80.9)	50(56.2)
重症度	軽度	49(55.1)
	中等度	21(23.6)
	高度	2(2.2)
浮動性めまい	32(36.0)	29(32.6)
傾眠	12(13.5)	10(11.2)
上咽頭炎	17(19.1)	0
頭痛	11(12.4)	2(2.2)
てんかん	6(6.7)	2(2.2)

MedDRA/J Version 21.0

a: 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

2-5 部分てんかん患者又は強直間代発作患者における注射剤の試験(240試験)結果

[併用療法]

240試験は本薬8~12mgを継続的に経口投与している部分発作又は強直間代発作を有するてんかん患者21例を対象に、本薬の30分間点滴静脈内投与に切り替えた際の安全性及び忍容性を検討することを目的にオープン、非対照試験として実施した。

2-5-1. 有害事象発現状況

240試験(治療期)の安全性解析対象集団における有害事象及び副作用の要約を示した。有害事象発現率は71.4%(15/21例)、副作用の発現率は61.9%(13/21例)であった。

注射剤へ切替え時には浮動性めまい等の中枢神経系の発現頻度の増加が認められているので、転倒に注意すること。

●治療期における主な有害事象(発現率が5%以上の事象)(安全性解析対象集団、21例)

基本語(PT)		ペランパネル(注射剤) (n=21) n(%)	
		有害事象	副作用
有害事象/副作用の総発現例数		15 (71.4)	13 (61.9)
重症度	軽度	14 (66.7)	13 (61.9)
	高度	1 (4.8)	0
浮動性めまい		6 (28.6)	6 (28.6)
傾眠		3 (14.3)	3 (14.3)
異常感		2 (9.5)	2 (9.5)
悪心		2 (9.5)	2 (9.5)
感覚鈍麻		2 (9.5)	1 (4.8)

発現例数(発現%)

2-5-2. 1日あたりのてんかん発作頻度比較

観察期(錠剤)、治療期(注射剤)及びフォローアップ期(錠剤)における1日あたりの部分発作の発作頻度の中央値は、観察期、治療期及びフォローアップ期でそれぞれ0.30(範囲:0.0~2.5)、0.00(範囲:0.0~2.6)及び0.09(範囲:0.0~0.9)であった。また、強直間代発作の1例については、観察期(錠剤)、治療期(注射剤)及びフォローアップ期(錠剤)を通じて強直間代発作の発現はなかった。

IV. フィコンパの使用に際して注意を要する患者

1. フィコンパ錠2mg、4mg、細粒1%

重要な基本的注意

- (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。
- (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。
- (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。
- (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。
- (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。
- (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。

特定の背景を有する患者に関する注意

1. 腎機能障害患者

- (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。

2. 肝機能障害患者

- (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) 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。

3. 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(3mg/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、10mg/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(10mg/kg)で、早産がみられた。

4. 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。

5. 小児等

- (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。
- (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。
- (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。
- (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。
- (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。

6. 高齢者

- (1) 一般に高齢者では生理機能が低下している。
- (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。

2. フィコンパ点滴静注用2mg

重要な基本的注意

- (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。
- (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。
- (3) 運動失調(ふらつき)、めまい等が高頻度で認められ、ペランパネル経口製剤から本剤に切り替えたときにめまい等の発現割合の増加が認められていることから、転倒等に注意すること。
- (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、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。
- (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注意すること。
- (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。
- (7) 添加剤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)の血漿中濃度の急激な上昇に伴い、ショック、アナフィラキシーを起こすおそれがあるので、点滴投与時の投与速度に注意すること。
- (8) 添加剤であるSBECDの尿細管への影響により腎機能の悪化等を引き起こすおそれがあるので、患者の状態を十分に観察すること。本剤をやむを得ず長期間投与する場合には定期的に腎機能検査を行うこと。

特定の背景を有する患者に関する注意

1. 腎機能障害患者

- (1) 腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎障害患者
治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。添加剤であるSBECDの尿細管への影響により腎機能障害が悪化するおそれがある。また、ペランパネルの代謝物の排泄が遅延するおそれがある。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。

2. 肝機能障害患者

- (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) 軽度及び中等度の肝機能障害のある患者
ペランパネル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。

3. 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(3mg/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、10mg/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(10mg/kg)で、早産がみられた。

4. 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。

5. 小児等

- (1) 18歳未満の患者に本剤を投与した臨床試験は実施していない。
- (2) 低体重の小児に対して本剤を投与する場合は、慎重に投与すること。添加剤であるSBECDにより、腎機能の悪化等を引き起こすおそれがある。
- (3) 経口製剤の臨床試験において、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。

6. 高齢者

- (1) 一般に高齢者では生理機能が低下している。
- (2) 観察を十分に行うなど慎重に投与すること。経口製剤の臨床試験において、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。

V. 適応となる患者とフィコンパの使い方

1. フィコンパ錠2mg、4mg、細粒1%

1.1 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

1.2 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。

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。

〈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。

〈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〉

本剤の代謝を促進する抗てんかん薬 ^{注1)} の併用	併用療法	
	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

〈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〉

本剤の代謝を促進する抗てんかん薬 ^{注1)} の併用	併用療法	
	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	2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

〈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〉

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

1.3 用法及び用量に関する注意

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。
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12mgを超えない範囲で適切に用量の変更を行うこと。
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ずつ漸増すること。また、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、軽度の肝機能障害のある患者については1日最高8mg、中等度の肝機能障害のある患者については1日最高4mgまでとする。
4. 細粒剤の1回あたりの製剤量は、0.2g(ペランパネルとして2mg)～1.2g(ペランパネルとして12mg)である。

2. フィコンパ点滴静注用2mg

2.1 効能又は効果

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

- 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

2.2 用法及び用量

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2mgの投与より開始し、その後2週間以上の間隔をあけて2mgずつ漸増し、維持用量は1日1回4～8mg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2mgの投与より開始し、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4～8mg、併用する場合の維持用量は1日1回8～12mg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2mgの投与より開始し、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4～8mg、併用する場合の維持用量は1日1回8～12mg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2mgの投与より開始し、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8mg、併用する場合の維持用量は1日1回8～12mg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。

〈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】

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2mg以下ずつ適宜増減し、1日最高8mgまでとする。

【併用療法】

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2mg以下ずつ適宜増減し、1日最高12mgまでとする。

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2mg以下ずつ適宜増減し、1日最高12mgまでとする。

〈強直間代発作に用いる場合〉

【併用療法】

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2mg以下ずつ適宜増減し、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〉

本剤の代謝を促進する抗てんかん薬 ^{注1)} の併用	併用療法	
	なし	あり
投与方法	1日1回 30分以上かけて 点滴静脈内投与	1日1回 30分以上かけて 点滴静脈内投与
開始用量 ^{注2)}	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
最高投与量	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
注2) ペランパネルの経口投与から本剤に切り替える場合には、ペランパネル経口投与と同じ用量

〈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〉

本剤の代謝を促進する抗てんかん薬 ^{注1)} の併用	併用療法	
	なし	あり
投与方法	1日1回 90分かけて 点滴静脈内投与	1日1回 90分かけて 点滴静脈内投与
開始用量 ^{注2)}	2mg/日	2mg/日
漸増間隔	2週間以上	2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
最高投与量	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
注2) ペランパネルの経口投与から本剤に切り替える場合には、ペランパネル経口投与と同じ用量

〈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〉

本剤の代謝を促進する抗てんかん薬 ^{注1)} の併用	併用療法	
	なし	あり
投与方法	1日1回30分以上かけて 点滴静脈内投与	
開始用量 ^{注2)}	2mg/日	
漸増間隔	1週間以上	
漸増用量	2mg/日	
維持用量	8mg/日	8～12mg/日
最高投与量	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
注2) ペランパネルの経口投与から本剤に切り替える場合には、ペランパネル経口投与と同じ用量

2.3 用法及び用量に関する注意

1. 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、本剤の投与開始時、投与中又は本剤からペランパネル経口製剤に切り替える時にカルバマゼピン、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日最高投与量である12mgを超えない範囲で適切に用量の変更を行うこと。
2. 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2mgより開始し、その後2週間以上の間隔をあけて2mgずつ漸増すること。また、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、軽度の肝機能障害のある患者については1日最高8mg、中等度の肝機能障害のある患者については1日最高4mgまでとする。
3. 経口投与が可能になった場合は速やかにペランパネル経口製剤に切り替えること。
4. 点滴静脈内投与から経口投与に切り替える際の経口投与の1日用量は、点滴静脈内投与と同じ1日用量とすること。

〈強直間代発作に対する併用療法〉

5. 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。

Ⅵ. 用法及び用量の確認・パターン(フローチャート)

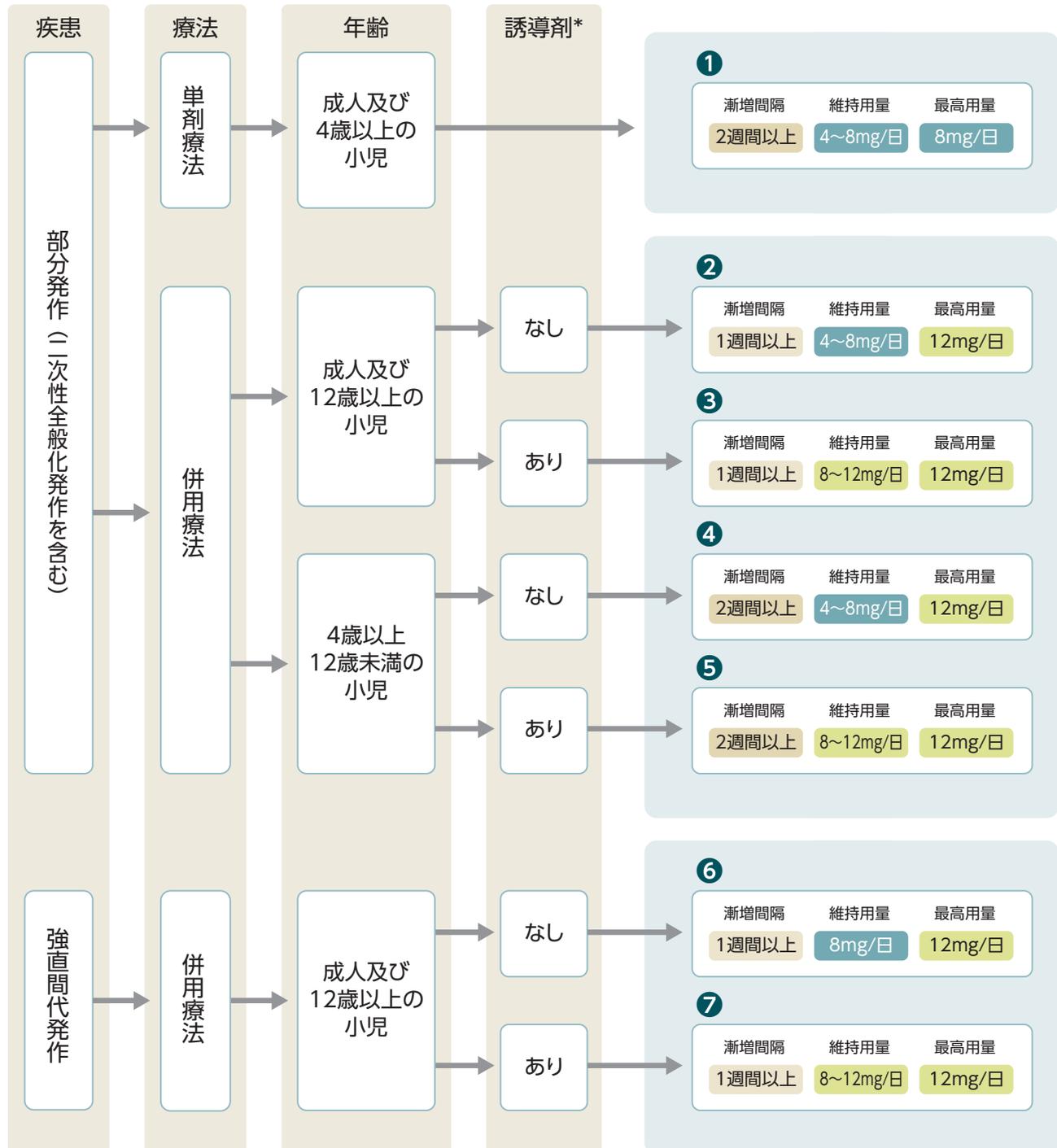
1. フィコンパ錠2mg、4mg、細粒1%

■ 用法及び用量の確認

- ・用法及び用量では、**開始用量: 2mg/日** **漸増用量: 2mg/日** **適宜増減の用量: 2mg以下ずつ** は共通となります。
- ・**漸増間隔** **維持用量** **最高用量** は、疾患(部分発作/強直間代発作)、年齢、療法(単剤/併用)、誘導剤*の有無により異なる場合があります、フローチャートでご確認ください。

* 誘導剤: 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)

タイプ確認のフローチャート



■ 用法及び用量のパターン

パターンA | 部分発作(二次性全般化発作を含む) / 単剤療法

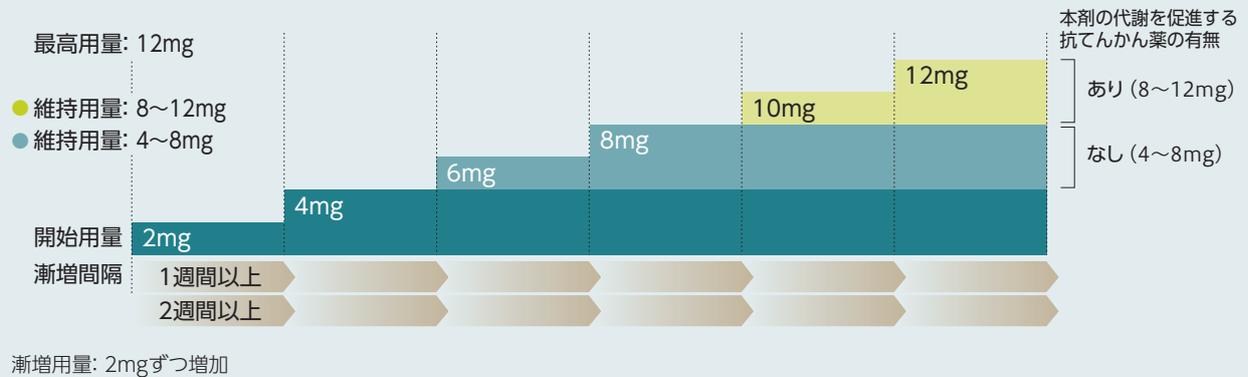
① 対象年齢 4歳以上12歳未満の小児 12歳以上の小児 成人 (増減間隔: 2週間以上)



パターンB | 部分発作(二次性全般化発作を含む) / 併用療法

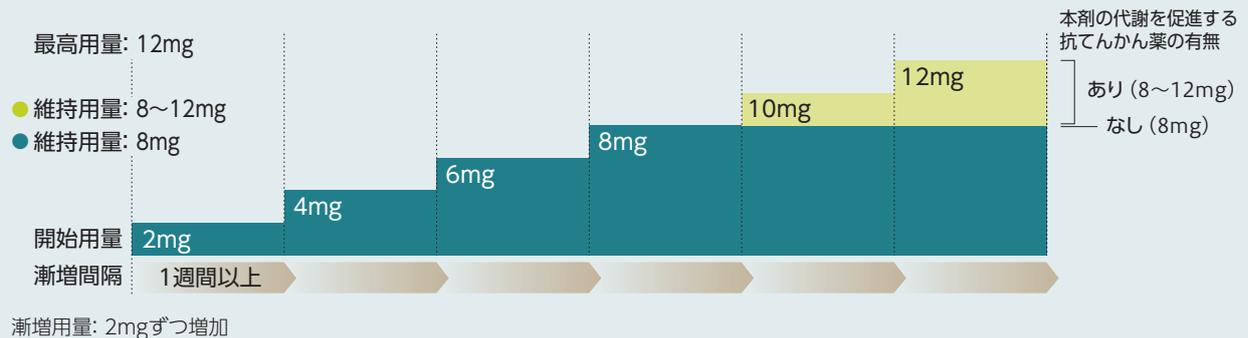
②・③ 対象年齢 4歳以上12歳未満の小児 12歳以上の小児 成人 (増減間隔: 1週間以上)

④・⑤ 対象年齢 4歳以上12歳未満の小児 12歳以上の小児 成人 (増減間隔: 2週間以上)



パターンC | 強直間代発作 / 併用療法

⑥・⑦ 対象年齢 4歳以上12歳未満の小児 12歳以上の小児 成人 (増減間隔: 1週間以上)



2. フィコンパ点滴静注用2mg

■ 用法及び用量の確認

・ペランパネルの経口投与が困難な場合の代替療法として投与し、経口投与が可能になった場合は速やかに切り替える。なお、以下のいずれの場合においても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。

〈ペランパネルの経口投与から本剤に切り替える場合〉

通常、ペランパネル経口投与と同じ用量を投与する。

〈ペランパネルの経口投与に先立ち本剤を投与する場合〉

通常、投与開始時は2mg/日を投与する。

・用法及び用量では、**開始用量: 2mg/日** **漸増用量: 2mg/日** **適宜増減の用量: 2mg以下ずつ** は共通となります。

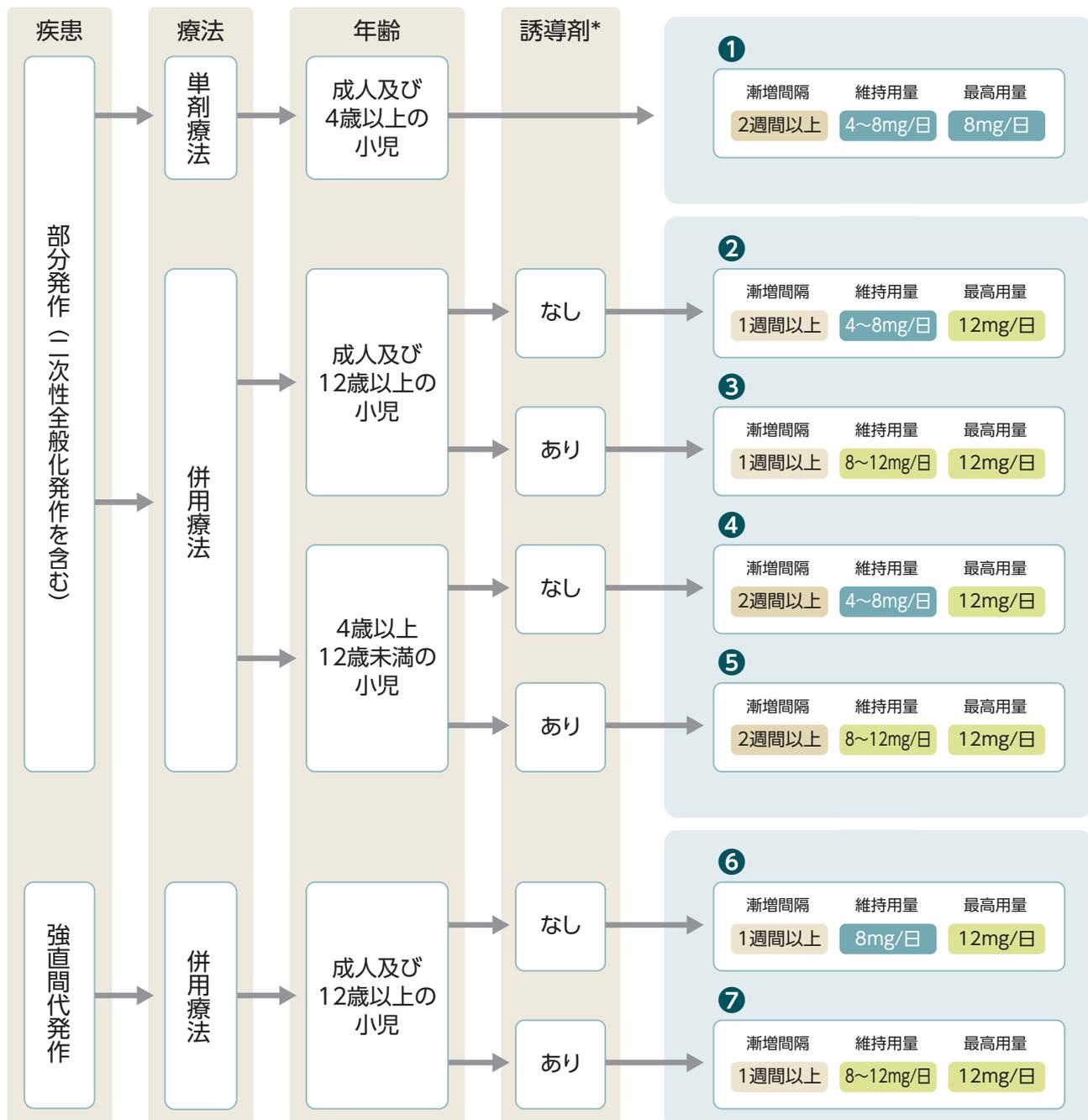
・**漸増間隔** **維持用量** **最高用量** は、疾患(部分発作/強直間代発作)、年齢、療法(単剤/併用)、誘導剤*の有無により

異なる場合があります。フローチャートでご確認ください。

* 誘導剤: 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)

タイプ確認のフローチャート

用法及び用量は、240試験及び050試験の薬物動態成績をもとに設定している(参照: IX. 臨床成績)。



■ 用法及び用量のパターン

30分以上かけて投与する。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。

経口剤を同一用量投与した際、小児(低体重)では成人と比較して C_{max} が高くなる傾向が認められていることから小児における用法及び用量を設定している(参照: IX. 臨床成績)。

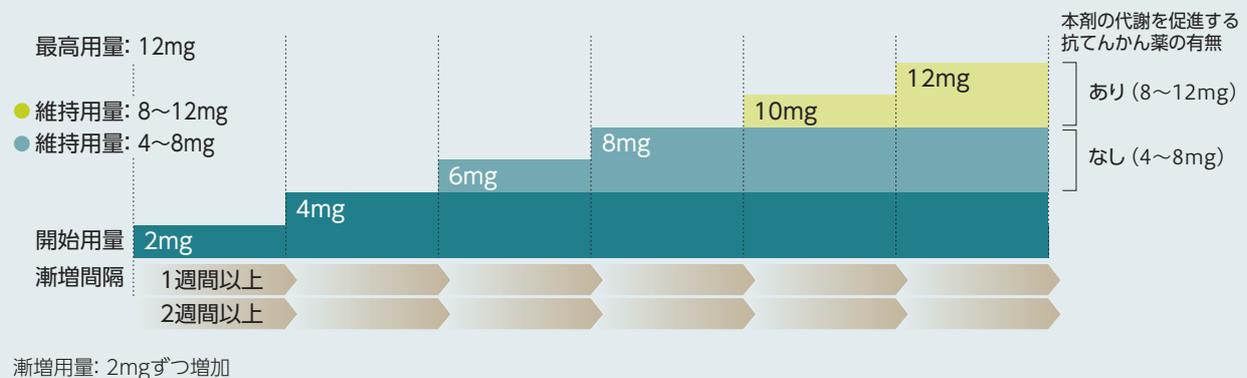
パターンA | 部分発作(二次性全般化発作を含む) / 単剤療法

① 対象年齢 4歳以上12歳未満の小児 12歳以上の小児 成人 (増減間隔: 2週間以上)



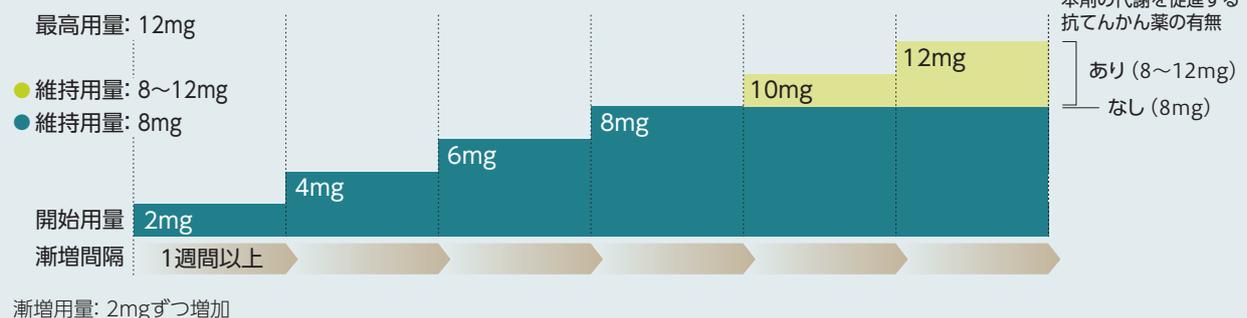
パターンB | 部分発作(二次性全般化発作を含む) / 併用療法

②・③ 対象年齢 4歳以上12歳未満の小児 12歳以上の小児 成人 (増減間隔: 1週間以上)
④・⑤ 対象年齢 4歳以上12歳未満の小児 12歳以上の小児 成人 (増減間隔: 2週間以上)



パターンC | 強直間代発作 / 併用療法

⑥・⑦ 対象年齢 4歳以上12歳未満の小児 12歳以上の小児 成人 (増減間隔: 1週間以上)



Ⅶ. フィコンパとの併用に注意する薬剤(相互作用)

- 本剤は主としてCYP3Aで代謝される。
- 本剤は、フェニトイン、ホスフェニトイン、カルバマゼピン、CYP3A誘導作用を有する薬剤(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阻害作用を有する薬剤(イトラコナゾール等)、レボノルゲストレルを含む経口避妊薬、アルコールは併用注意とされている。
- カルバマゼピン、フェニトインはペランパネルの血中濃度をそれぞれ66%、49%低下させた。フェノバルビタール、トピラマートのペランパネルの血中濃度への影響は18%以内であった。クロバザム、クロナゼパム、レベチラセタム、ラモトリギン、バルプロ酸及びゾニサミドの影響は認められなかった。
- ペランパネル併用によるカルバマゼピン、クロバザム及びバルプロ酸の血中濃度の変動は10%以内であった。

1. 併用抗てんかん薬との相互作用

[ペランパネルの血漿中濃度に及ぼす抗てんかん薬の影響]

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てんかん患者(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検討した。

[抗てんかん薬の血漿中濃度に及ぼすペランパネルの影響]

外国で実施された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てんかん患者(部分発作)を対象とした母集団薬物動態解析において検討した。

結果は下記の通りである。

●抗てんかん薬との相互作用の一覧表^{a)}

抗てんかん薬	ペランパネルの血漿中濃度に及ぼす抗てんかん薬の影響	抗てんかん薬の血漿中濃度に及ぼすペランパネルの影響
カルバマゼピン	66%低下	<10%低下
クロバザム	影響なし	<10%低下
クロナゼパム	影響なし	影響なし
ラモトリギン	影響なし	<10%低下
レベチラセタム	影響なし	影響なし
フェノバルビタール	18%低下	影響なし
フェニトイン	49%低下	影響なし
トピラマート	18%低下	影響なし
バルプロ酸	影響なし	<10%低下
ゾニサミド	影響なし	影響なし

a) 母集団薬物動態モデルからの予測値

2. その他の薬剤への影響

- 本剤はミダゾラムの血中濃度を低下させる可能性がある。
- 本剤はレボノルゲストレルを含む経口避妊薬の薬物動態に影響を及ぼし、血中濃度を低下させる可能性がある。

1) ケトコナゾール(外国人データ)

健康成人26例において、ケトコナゾール400mg/日を反復経口投与時にペランパネル1mg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AUC_(0-inf)は20%増加しt_{1/2}は15%延長した。C_{max}に影響は認められなかった。

2) ミダゾラム(外国人データ)

健康成人35例において、ペランパネル6mg/日を反復経口投与時にミダゾラム4mgを単回経口投与したとき、単独投与時と比較してミダゾラムのC_{max}は15%低下しAUC_(0-inf)は13%減少した。

3) 経口避妊薬

(エチニルエストラジオール30 μ g及びレボノルゲストレル150 μ g合剤)(外国人データ)

健康成人女性28例において、ペランパネル8mg/日を反復経口投与時に経口避妊薬を単回投与したとき、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C_{max}及びAUC_(0-24hr)に影響は認められなかった。ペランパネル12mg/日を反復経口投与時に経口避妊薬を単回投与したとき、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43%低下及び41%減少した。エチニルエストラジオールの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。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。

4) アルコール(外国人データ)

健康成人35例において、ペランパネル4~12mg/日を単回経口投与時に、アルコールを単回経口投与したとき、アルコール単独投与時と比較して精神運動機能の低下が認められた。健康成人22例において、ペランパネル12mg/日を反復経口投与時にアルコールを単回経口投与したとき、アルコール単独投与時と比較して精神運動機能は低下し、怒り、混乱及び抑うつは増悪した。

Ⅷ. フィコンパの注意すべき有害事象／副作用とその対策

1. 浮動性めまい

■ 経口剤投与時の有害事象の発現状況

国内試験(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[併用療法／成人及び12歳以上の小児]の4試験の併合集計^{注)}において、浮動性めまいの全集団における発現状況、日本人集団における発現状況及びInducer併用有無別の発現状況をそれぞれ表に示した。Inducer併用の有無で大きな差は見られていないが、浮動性めまいの発現はプラセボ群と比較し、本剤群で高頻度に認められるとともに、因果関係ありと判断された症例が多かった。

また、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の臨床第Ⅲ相試験(311試験)及び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臨床第Ⅲ相試験(342試験)において、発現状況をそれぞれ表に示した。

●4試験の全集団における浮動性めまいの発現状況 [併用療法／成人及び12歳以上の小児]

事象名	有害事象					副作用				
	プラセボ (n=258)	ペランパネル				プラセボ (n=258)	ペランパネル			
		4mg (n=176)	8mg (n=256)	12mg (n=180)	全体 (n=860)		4mg (n=176)	8mg (n=256)	12mg (n=180)	全体 (n=860)
浮動性めまい	17(6.6)	81(46.0)	105(41.0)	87(48.3)	367(42.7)	14(5.4)	79(44.9)	98(38.3)	83(46.1)	348(40.5)

発現例数(発現%)

●4試験の日本人集団における浮動性めまいの発現状況 [併用療法／成人及び12歳以上の小児]

事象名	有害事象					副作用				
	プラセボ (n=66)	ペランパネル				プラセボ (n=66)	ペランパネル			
		4mg (n=61)	8mg (n=66)	12mg (n=63)	全体 (n=282)		4mg (n=61)	8mg (n=66)	12mg (n=63)	全体 (n=282)
浮動性めまい	1(1.5)	24(39.3)	21(31.8)	18(28.6)	99(35.1)	1(1.5)	24(39.3)	20(30.3)	16(25.4)	94(33.3)

発現例数(発現%)

●4試験のInducer併用有無別の浮動性めまいの発現状況 [併用療法／成人及び12歳以上の小児]

事象名	Inducer	有害事象				副作用			
		全集団		日本人		全集団		日本人	
		プラセボ	ペランパネル	プラセボ	ペランパネル	プラセボ	ペランパネル	プラセボ	ペランパネル
	なし	n=120	n=354	n=23	n=89	n=120	n=354	n=23	n=89
	あり	n=138	n=506	n=43	n=193	n=138	n=506	n=43	n=193
浮動性めまい	なし	7(5.8)	152(42.9)	1(4.3)	30(33.7)	6(5.0)	147(41.5)	1(4.3)	30(33.7)
	あり	10(7.2)	215(42.5)	0	69(35.8)	8(5.8)	201(39.7)	0	64(33.2)

発現例数(発現%)

●311試験(4歳以上12歳未満)における浮動性めまいの発現状況【併用療法／4歳以上12歳未満の小児】

事象名	有害事象				副作用			
	全集団		日本人		全集団		日本人	
	部分発作 コホート (n=149)	全体 (n=180)	部分発作 コホート (n=65)	全体 (n=65)	部分発作 コホート (n=149)	全体 (n=180)	部分発作 コホート (n=65)	全体 (n=65)
浮動性めまい	19(12.8)	24(13.3)	11(16.9)	11(16.9)	18(12.1)	23(12.8)	11(16.9)	11(16.9)

発現例数(発現%)

●342試験(単剤療法)における浮動性めまいの発現状況【単剤療法／成人及び12歳以上の小児】

事象名	(n=89) n(%)	
	有害事象	副作用
浮動性めまい	32(36.0)	29(32.6)

発現例数(発現%)

■ 対処法

本剤投与中は自動車の運転等、危険を伴う操作に従事させないように注意すること。

注) 本項における有害事象／副作用は、国内試験(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)において継続投与期を含めた併合集計の結果を示す。各投与群の被験者数は以下を対象として集計した。

- ・プラセボ群: 335試験及び332試験の治療期でプラセボ投与時に発現した被験者の合計
- ・ペランパネル群: 231試験、233試験、335試験及び332試験で治療期及び継続投与期を含めてペランパネルを投与された被験者で各投与量群は下記を含む
 - ・4mg群及び12mg群: 335試験の治療期に4mg及び12mgに割り付けられていた被験者
 - ・8mg群: 335試験の治療期に8mgに割り付けられていた被験者及び332試験で治療期又は継続投与期を含めてペランパネルを投与された被験者の合計
 - ・全体: 335試験及び332試験の治療期にペランパネル群に割り付けられた被験者並びにプラセボ群に割り付けられ、継続投与期にペランパネルを投与された被験者及び231試験、233試験の被験者の合計

■ 注射剤投与時の有害事象の発現状況

国内試験(240試験)における、発現状況を表に示した。

●240試験(治療期)における浮動性めまいの発現状況【併用療法】

重症度はいずれも軽度と判定され、転帰は1例1件(軽快)を除き全て回復であった。

当該発現例6例のうち、2例は治療期(注射剤投与)のみならず、観察期又はフォローアップ期の錠剤投与期間中も浮動性めまいを発現した。また、他の2例に認められた浮動性めまいは、Day1又はDay2にのみ発現した単発事象であり、いずれも短期間(発現後70分以内)で消失した。さらに、その他の2例に認められた浮動性めまいは、Day1~4又はDay2~4にかけて断続的に発現したが、これらの事象はいずれも短期間(発現後18時間以内)で消失した一過性の事象であった。

基本語(PT)	ペランパネル(注射剤) (n=21) n(%)	
	有害事象	副作用
浮動性めまい	6(28.6)	6(28.6)

発現例数(発現%)

■ 対処法

注射剤へ切替え時には浮動性めまい等の中樞神経系の発現頻度の増加が認められているので、転倒に注意すること。

2. 運動失調、平衡障害等及び転倒

■ 経口剤投与時の有害事象の発現状況

国内試験 (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4試験の併合集計において、運動失調、平衡障害等及び転倒関連の全集団における発現状況、日本人集団における発現状況及びInducer併用有無別の発現状況をそれぞれ表に示した。

また、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の臨床第Ⅲ相試験 (311試験) 及び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臨床第Ⅲ相試験 (342試験) において、発現状況をそれぞれ表に示した。

● 4試験の全集団における運動失調、平衡障害等及び転倒関連有害事象の発現状況 [併用療法 / 成人及び12歳以上の小児]

事象名	有害事象					副作用				
	プラセボ (n=258)	ペランパネル				プラセボ (n=258)	ペランパネル			
		4mg (n=176)	8mg (n=256)	12mg (n=180)	全体 (n=860)		4mg (n=176)	8mg (n=256)	12mg (n=180)	全体 (n=860)
運動失調	1 (0.4)	6 (3.4)	4 (1.6)	10 (5.6)	27 (3.1)	1 (0.4)	6 (3.4)	4 (1.6)	10 (5.6)	26 (3.0)
平衡障害	1 (0.4)	7 (4.0)	4 (1.6)	4 (2.2)	19 (2.2)	0	7 (4.0)	3 (1.2)	4 (2.2)	18 (2.1)
転倒	3 (1.2)	2 (1.1)	5 (2.0)	0	14 (1.6)	0	0	1 (0.4)	0	2 (0.2)

発現例数 (発現%)

● 4試験の日本人集団における運動失調、平衡障害等及び転倒関連有害事象の発現状況 [併用療法 / 成人及び12歳以上の小児]

事象名	有害事象					副作用				
	プラセボ (n=66)	ペランパネル				プラセボ (n=66)	ペランパネル			
		4mg (n=61)	8mg (n=66)	12mg (n=63)	全体 (n=282)		4mg (n=61)	8mg (n=66)	12mg (n=63)	全体 (n=282)
運動失調	0	1 (1.6)	0	1 (1.6)	5 (1.8)	0	1 (1.6)	0	1 (1.6)	4 (1.4)
平衡障害	0	3 (4.9)	2 (3.0)	2 (3.2)	10 (3.5)	0	3 (4.9)	2 (3.0)	2 (3.2)	10 (3.5)
転倒	1 (1.5)	0	2 (3.0)	0	5 (1.8)	0	0	0	0	0

発現例数 (発現%)

● Inducer併用有無別の運動失調、平衡障害等及び転倒関連有害事象の発現状況 [併用療法 / 成人及び12歳以上の小児]

事象名	Inducer	有害事象				副作用			
		全集団		日本人		全集団		日本人	
		プラセボ	ペランパネル	プラセボ	ペランパネル	プラセボ	ペランパネル	プラセボ	ペランパネル
	なし	n=120	n=354	n=23	n=89	n=120	n=354	n=23	n=89
	あり	n=138	n=506	n=43	n=193	n=138	n=506	n=43	n=193
運動失調	なし	1 (0.8)	10 (2.8)	0	1 (1.1)	1 (0.8)	10 (2.8)	0	1 (1.1)
	あり	0	17 (3.4)	0	4 (2.1)	0	16 (3.2)	0	3 (1.6)
平衡障害	なし	1 (0.8)	10 (2.8)	0	6 (6.7)	0	10 (2.8)	0	6 (6.7)
	あり	0	9 (1.8)	0	4 (2.1)	0	8 (1.6)	0	4 (2.1)
転倒	なし	2 (1.7)	8 (2.3)	0	2 (2.2)	0	2 (0.6)	0	0
	あり	1 (0.7)	6 (1.2)	1 (2.3)	3 (1.6)	0	0	0	0

発現例数 (発現%)

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Ⅲ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(表)。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傾向が認められている。

●海外試験(304、305及び306試験)における転倒・傷害関連有害事象の発現状況

		プラセボ	ペランパネル			
			2mg	4mg	8mg	12mg
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)
Inducer ^{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)	12 ≤ <18	4/45(8.9)	0	0	3/44(6.8)	4/20(20.0)
	18 ≤ <65	38/389(9.8)	12/156(7.7)	9/158(5.7)	50/378(13.2)	46/228(20.2)
	65 ≤	0	0	1/1(100.0)	2/9(22.2)	4/7(57.1)

発現例数(発現%)

a) 発現例数/評価例数(発現%)

●311試験における運動失調、平衡障害等及び転倒関連有害事象の発現状況 [併用療法/4歳以上12歳未満の小児]

事象名	有害事象				副作用			
	全集団		日本人		全集団		日本人	
	部分発作 コホート (n=149)	全体 (n=180)	部分発作 コホート (n=65)	全体 (n=65)	部分発作 コホート (n=149)	全体 (n=180)	部分発作 コホート (n=65)	全体 (n=65)
平衡障害	4(2.7)	7(3.9)	2(3.1)	2(3.1)	3(2.0)	6(3.3)	1(1.5)	1(1.5)
運動失調	7(4.7)	9(5.0)	1(1.5)	1(1.5)	7(4.7)	9(5.0)	1(1.5)	1(1.5)
転倒及び傷害関連	17(11.4)	24(13.3)	9(13.8)	9(13.8)	3(2.0)	5(2.8)	1(1.5)	1(1.5)

発現例数(発現%)

●342試験における運動失調、平衡障害等及び転倒関連有害事象の発現状況 [単剤療法/成人及び12歳以上の小児]

事象名	(n=89) n(%)	
	有害事象	副作用
平衡障害	0	0
運動失調	0	0
転倒及び傷害関連	10(11.2)	1(1.1)

発現例数(発現%)

■注射剤投与時の有害事象の発現状況

国内試験(240試験)において発現はなかった。

■対処法

- 転倒に注意するよう、患者あるいは家族に十分な説明を行い、必要に応じて医師の診察を受けるよう指導すること。
- 特に高齢者はふらつきにより転倒しやすくなると考えられるため、十分に注意すること。

3. その他の中枢神経系関連事象

■ 経口剤投与時の有害事象の発現状況

国内試験(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4試験の併合集計において、その他の中枢神経系関連事象の全集団における発現状況、日本人集団における発現状況及びInducer併用有無別の発現状況をそれぞれ表に示した。

その他の中枢神経系関連事象として傾眠や嗜眠等の眠気、頭痛、構語障害、感覚鈍麻などの発現が、プラセボ群と比較して本剤群で高い頻度で認められた。特に、傾眠については発現頻度も高く、またInducerの併用ありと比較し、併用なしの時に発現が高かった。

また、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の臨床第Ⅲ相試験(311試験)及び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臨床第Ⅲ相試験(342試験)において、発現状況をそれぞれ表に示した。

●4試験の全集団におけるその他の中枢神経系関連事象の発現状況 [併用療法 / 成人及び12歳以上の小児]

事象名	有害事象					副作用				
	プラセボ (n=258)	ペランパネル				プラセボ (n=258)	ペランパネル			
		4mg (n=176)	8mg (n=256)	12mg (n=180)	全体 (n=860)		4mg (n=176)	8mg (n=256)	12mg (n=180)	全体 (n=860)
傾 眠	26 (10.1)	46 (26.1)	48 (18.8)	37 (20.6)	181 (21.0)	19 (7.4)	44 (25.0)	46 (18.0)	36 (20.0)	174 (20.2)
頭 痛	20 (7.8)	18 (10.2)	28 (10.9)	17 (9.4)	79 (9.2)	10 (3.9)	7 (4.0)	17 (6.6)	7 (3.9)	36 (4.2)
構語障害	1 (0.4)	5 (2.8)	6 (2.3)	4 (2.2)	21 (2.4)	0	4 (2.3)	3 (1.2)	4 (2.2)	17 (2.0)
感覚鈍麻	2 (0.8)	4 (2.3)	1 (0.4)	4 (2.2)	10 (1.2)	1 (0.4)	4 (2.3)	1 (0.4)	0	6 (0.7)
嗜 眠	2 (0.8)	1 (0.6)	4 (1.6)	2 (1.1)	8 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.6)	2 (0.8)	2 (1.1)	6 (0.7)

発現例数 (発現%)

●4試験の日本人集団におけるその他の中枢神経系関連事象の発現状況 [併用療法 / 成人及び12歳以上の小児]

事象名	有害事象					副作用				
	プラセボ (n=66)	ペランパネル				プラセボ (n=66)	ペランパネル			
		4mg (n=61)	8mg (n=66)	12mg (n=63)	全体 (n=282)		4mg (n=61)	8mg (n=66)	12mg (n=63)	全体 (n=282)
傾 眠	11 (16.7)	25 (41.0)	21 (31.8)	21 (33.3)	98 (34.8)	10 (15.2)	23 (37.7)	21 (31.8)	21 (33.3)	94 (33.3)
頭 痛	2 (3.0)	4 (6.6)	4 (6.1)	7 (11.1)	24 (8.5)	1 (1.5)	2 (3.3)	3 (4.5)	1 (1.6)	10 (3.5)
構語障害	0	1 (1.6)	1 (1.5)	1 (1.6)	5 (1.8)	0	1 (1.6)	1 (1.5)	1 (1.6)	5 (1.8)
感覚鈍麻	0	2 (3.3)	1 (1.5)	2 (3.2)	6 (2.1)	0	2 (3.3)	1 (1.5)	0	4 (1.4)
嗜 眠	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

発現例数 (発現%)

●4試験のInducer併用有無別のその他の中枢神経系関連事象の発現状況 [併用療法 / 成人及び12歳以上の小児]

事象名	Inducer	有害事象				副作用			
		全集団		日本人		全集団		日本人	
		プラセボ	ペランパネル	プラセボ	ペランパネル	プラセボ	ペランパネル	プラセボ	ペランパネル
	なし	n=120	n=354	n=23	n=89	n=120	n=354	n=23	n=89
	あり	n=138	n=506	n=43	n=193	n=138	n=506	n=43	n=193
傾 眠	なし	10 (8.3)	90 (25.4)	6 (26.1)	47 (52.8)	8 (6.7)	86 (24.3)	6 (26.1)	45 (50.6)
	あり	16 (11.6)	91 (18.0)	5 (11.6)	51 (26.4)	11 (8.0)	88 (17.4)	4 (9.3)	49 (25.4)
頭 痛	なし	10 (8.3)	25 (7.1)	0	2 (2.2)	7 (5.8)	10 (2.8)	0	0
	あり	10 (7.2)	54 (10.7)	2 (4.7)	22 (11.4)	3 (2.2)	26 (5.1)	1 (2.3)	10 (5.2)
構語障害	なし	0	10 (2.8)	0	2 (2.2)	0	8 (2.3)	0	2 (2.2)
	あり	1 (0.7)	11 (2.2)	0	3 (1.6)	0	9 (1.8)	0	3 (1.6)
感覚鈍麻	なし	1 (0.8)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
	あり	1 (0.7)	9 (1.8)	0	6 (3.1)	0	2 (0.4)	0	4 (2.1)
嗜 眠	なし	1 (0.8)	4 (1.1)	0	0	1 (0.8)	3 (0.8)	0	0
	あり	1 (0.7)	4 (0.8)	0	0	0	3 (0.6)	0	0

発現例数 (発現%)

●311試験におけるその他の中枢神経系
関連事象の発現状況
[併用療法／4歳以上12歳未満の小児]

事象名	有害事象		副作用	
	全集団 (n=180)	日本人 (n=65)	全集団 (n=180)	日本人 (n=65)
傾 眠	49 (27.2)	18 (27.7)	40 (22.2)	18 (27.7)
頭 痛	15 (8.3)	3 (4.6)	2 (1.1)	0
構語障害	5 (2.8)	0	4 (2.2)	0
感覚鈍麻	0	0	0	0
嗜 眠	2 (1.1)	0	1 (0.6)	0

発現例数 (発現%)

●342試験におけるその他の中枢神経系
関連事象の発現状況
[単剤療法／成人及び12歳以上の小児]

事象名	有害事象		副作用	
	全集団 (n=89)	日本人 (n=43)	全集団 (n=89)	日本人 (n=43)
傾 眠	12 (13.5)	11 (25.6)	10 (11.2)	9 (20.9)
頭 痛	11 (12.4)	6 (14.0)	2 (2.2)	1 (2.3)
構語障害	1 (1.1)	1 (2.3)	1 (1.1)	1 (2.3)
感覚鈍麻	0	0	0	0
嗜 眠	0	0	0	0

発現例数 (発現%)

■ 注射剤投与時の有害事象の発現状況

国内試験 (240試験) における、発現状況を表に示した。

●240試験 (治療期) におけるその他の中枢神経系関連事象の発現状況 [併用療法]

傾眠は、いずれも重症度は軽度と判定され、転帰は全て回復であった。当該発現例3例のうち、2例に認められた傾眠は、Day1及びDay 4、あるいはDay1～4にかけて断続的に発現したが、いずれも短期間 (発現後12時間以内) で消失した一過性の事象であった。また、その他の1例に認められた傾眠は5日間 (Day1～5) 継続したが、治験薬の最終投与の翌日には消失した。

また感覚鈍麻も、いずれも軽度と判定され、転帰は全て回復であった。当該発現例2例のうち、1例に認められた感覚鈍麻は、治験薬との因果関係が否定された。また、その他の1例は、治療期 (注射剤投与) に治験薬との因果関係が否定できない感覚鈍麻を発現したが、観察期 (錠剤投与) にも感覚鈍麻を発現していた。

基本語 (PT)	ペランパネル (注射剤) (n=21) n (%)	
	有害事象	副作用
傾 眠	3 (14.3)	3 (14.3)
感覚鈍麻	2 (9.5)	1 (4.8)
てんかん	1 (4.8)	0

発現例数 (発現%)

■ 対処法

傾眠や嗜眠などの眠気があらわれることがあるので、本剤投与中は自動車の運転等、危険を伴う操作に従事させないように注意すること。

4. 敵意・攻撃性

■ 経口剤投与時の有害事象の発現状況

国内試験(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4試験の併合集計において、敵意・攻撃性関連有害事象の全集団における発現状況、年齢別発現状況、日本人集団における発現状況及びInducer併用有無別の発現状況をそれぞれ表に示した。敵意・攻撃性関連事象の発現は、プラセボ群と比較して本剤群で高く、また、Inducer併用なしで高い傾向が認められた。

敵意・攻撃性関連事象を患者の年齢別に解析した結果、特に攻撃性については成人と比較して18歳未満の患者で発現が高い傾向が見られており、小児では攻撃性に注意が必要と考えられた。

また、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の臨床第Ⅲ相試験(311試験)及び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臨床第Ⅲ相試験(342試験)において、発現状況をそれぞれ表に示した。342試験では他の試験と比較して低く、311試験では他の試験と比較して高い傾向がみられた。

● 4試験の全集団における敵意・攻撃性関連有害事象の発現状況【併用療法／成人及び12歳以上の小児】

事象名	有害事象					副作用				
	プラセボ (n=258)	4mg (n=176)	8mg (n=256)	12mg (n=180)	全体 (n=860)	プラセボ (n=258)	4mg (n=176)	8mg (n=256)	12mg (n=180)	全体 (n=860)
易刺激性	3(1.2)	14(8.0)	24(9.4)	12(6.7)	68(7.9)	2(0.8)	12(6.8)	18(7.0)	7(3.9)	53(6.2)
攻撃性	0	4(2.3)	8(3.1)	6(3.3)	26(3.0)	0	3(1.7)	8(3.1)	5(2.8)	23(2.7)
不安	3(1.2)	2(1.1)	13(5.1)	3(1.7)	20(2.3)	1(0.4)	1(0.6)	10(3.9)	1(0.6)	12(1.4)
怒り	1(0.4)	1(0.6)	3(1.2)	3(1.7)	11(1.3)	1(0.4)	0	3(1.2)	2(1.1)	9(1.0)
激越	3(1.2)	1(0.6)	1(0.4)	1(0.6)	5(0.6)	3(1.2)	1(0.6)	0	1(0.6)	4(0.5)

発現例数(発現%)

● 4試験の敵意・攻撃性関連有害事象の年齢別発現状況【併用療法／成人及び12歳以上の小児】

事象名	年齢(歳)	有害事象				副作用			
		全集団		日本人		全集団		日本人	
易刺激性	12 ≤ <18	0	8/94(8.5)	0	6/46(13.0)	0	6/94(6.4)	0	5/46(10.9)
	18 ≤ <65	3/233(1.3)	60/756(7.9)	1/54(1.9)	18/233(7.7)	2/233(0.9)	47/756(6.2)	1/54(1.9)	16/233(6.9)
	65 ≤	0	0	0	0	0	0	0	0
攻撃性	12 ≤ <18	0	6/94(6.4)	0	4/46(8.7)	0	6/94(6.4)	0	4/46(8.7)
	18 ≤ <65	0	19/756(2.5)	0	1/233(0.4)	0	16/756(2.1)	0	1/233(0.4)
	65 ≤	0	1/10(10.0)	0	0	0	1/10(10.0)	0	0
不安	12 ≤ <18	1/21(4.8)	0	0	0	0	0	0	0
	18 ≤ <65	2/233(0.9)	20/756(2.6)	0	4/233(1.7)	1/233(0.4)	12/756(1.6)	0	2/233(0.9)
	65 ≤	0	0	0	0	0	0	0	0
怒り	12 ≤ <18	0	1/94(1.1)	0	0	0	1/94(1.1)	0	0
	18 ≤ <65	1/233(0.4)	8/756(1.1)	0	0	1/233(0.4)	6/756(0.8)	0	0
	65 ≤	0	2/10(20.0)	0	0	0	2/10(20.0)	0	0
激越	12 ≤ <18	1/21(4.8)	1/94(1.1)	0	0	1/21(4.8)	0	0	0
	18 ≤ <65	2/233(0.9)	4/756(0.5)	0	1/233(0.4)	2/233(0.9)	4/756(0.5)	0	1/233(0.4)
	65 ≤	0	0	0	0	0	0	0	0

発現例数/評価例数(発現%)

● 4試験の日本人集団における敵意・攻撃性関連有害事象の発現状況【併用療法／成人及び12歳以上の小児】

事象名	有害事象					副作用				
	プラセボ (n=66)	4mg (n=61)	8mg (n=66)	12mg (n=63)	全体 (n=282)	プラセボ (n=66)	4mg (n=61)	8mg (n=66)	12mg (n=63)	全体 (n=282)
易刺激性	1(1.5)	7(11.5)	5(7.6)	3(4.8)	24(8.5)	1(1.5)	6(9.8)	4(6.1)	3(4.8)	21(7.4)
攻撃性	0	0	1(1.5)	2(3.2)	5(1.8)	0	0	1(1.5)	2(3.2)	5(1.8)
不安	0	1(1.6)	1(1.5)	1(1.6)	4(1.4)	0	1(1.6)	1(1.5)	0	2(0.7)
怒り	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
激越	0	0	0	1(1.6)	1(0.4)	0	0	0	1(1.6)	1(0.4)

発現例数(発現%)

● 4試験のInducer併用有無別の敵意・攻撃性関連有害事象の発現状況【併用療法／成人及び12歳以上の小児】

事象名	Inducer	有害事象				副作用			
		全集団		日本人		全集団		日本人	
	なし	n=120	n=354	n=23	n=89	n=120	n=354	n=23	n=89
	あり	n=138	n=506	n=43	n=193	n=138	n=506	n=43	n=193
易刺激性	なし	2(1.7)	42(11.9)	0	15(16.9)	1(0.8)	37(10.5)	0	15(16.9)
	あり	1(0.7)	26(5.1)	1(2.3)	9(4.7)	1(0.7)	16(3.2)	1(2.3)	6(3.1)
攻撃性	なし	0	19(5.4)	0	3(3.4)	0	18(5.1)	0	3(3.4)
	あり	0	7(1.4)	0	2(1.0)	0	5(1.0)	0	2(1.0)
不安	なし	2(1.7)	11(3.1)	0	0	1(0.8)	7(2.0)	0	0
	あり	1(0.7)	9(1.8)	0	4(2.1)	0	5(1.0)	0	2(1.0)
怒り	なし	1(0.8)	6(1.7)	0	0	1(0.8)	5(1.4)	0	0
	あり	0	5(1.0)	0	0	0	4(0.8)	0	0
激越	なし	2(1.7)	5(1.4)	0	1(1.1)	2(1.7)	4(1.1)	0	1(1.1)
	あり	1(0.7)	0	0	0	1(0.7)	0	0	0

発現例数(発現%)

●311試験における敵意・攻撃性関連有害事象の発現状況【併用療法／4歳以上12歳未満の小児】

事象名	有害事象				副作用			
	全集団		日本人		全集団		日本人	
	部分発作 コホート (n=149)	全体 (n=180)	部分発作 コホート (n=65)	全体 (n=65)	部分発作 コホート (n=149)	全体 (n=180)	部分発作 コホート (n=65)	全体 (n=65)
敵意・攻撃性関連	52(34.9)	66(36.7)	19(29.2)	19(29.2)	47(31.5)	58(32.2)	17(26.2)	17(26.2)
易刺激性	19(12.8)	24(13.3)	12(18.5)	12(18.5)	16(10.7)	21(11.7)	11(16.9)	11(16.9)
攻撃性	16(10.7)	18(10.0)	2(3.1)	2(3.1)	15(10.1)	17(9.4)	2(3.1)	2(3.1)
激越	7(4.7)	9(5.0)	4(6.2)	4(6.2)	5(3.4)	6(3.3)	2(3.1)	2(3.1)
精神運動亢進	5(3.4)	7(3.9)	0	0	5(3.4)	7(3.9)	0	0
不眠症	5(3.4)	6(3.3)	1(1.5)	1(1.5)	1(0.7)	2(1.1)	1(1.5)	1(1.5)
不安	3(2.0)	5(2.8)	0	0	3(2.0)	3(1.7)	0	0
裂傷	3(2.0)	6(3.3)	1(1.5)	1(1.5)	0	0	0	0
怒り	3(2.0)	3(1.7)	0	0	3(2.0)	3(1.7)	0	0
睡眠障害	3(2.0)	3(1.7)	1(1.5)	1(1.5)	2(1.3)	2(1.1)	1(1.5)	1(1.5)
落ち着きのなさ	2(1.3)	2(1.1)	0	0	2(1.3)	2(1.1)	0	0
健忘	1(0.7)	2(1.1)	0	0	1(0.7)	2(1.1)	0	0
異常行動	0	1(0.6)	0	0	0	1(0.6)	0	0
感情不安定	1(0.7)	1(0.6)	0	0	1(0.7)	1(0.6)	0	0
気分変化	1(0.7)	1(0.6)	0	0	1(0.7)	1(0.6)	0	0
悪夢	0	1(0.6)	0	0	0	1(0.6)	0	0
初期不眠症	1(0.7)	1(0.6)	0	0	0	0	0	0
人格変化	0	1(0.6)	0	0	0	1(0.6)	0	0
反抗的行動	1(0.7)	1(0.6)	0	0	1(0.7)	1(0.6)	0	0
重篤気分調節症	1(0.7)	1(0.6)	0	0	1(0.7)	1(0.6)	0	0
中期不眠症	1(0.7)	1(0.6)	0	0	0	0	0	0
反抗挑戦性障害	1(0.7)	1(0.6)	0	0	0	0	0	0
絶叫	0	1(0.6)	0	0	0	1(0.6)	0	0

発現例数(発現%)

●342試験における敵意・攻撃性関連有害事象の発現状況【単剤療法／成人及び12歳以上の小児】

事象名	(n=89) n(%)	
	有害事象	副作用
敵意・攻撃性関連	8(9.0)	6(6.7)
易刺激性	3(3.4)	3(3.4)
健忘	2(2.2)	1(1.1)
不安	2(2.2)	2(2.2)
感情不安定	1(1.1)	1(1.1)
不眠症	1(1.1)	1(1.1)
裂傷	1(1.1)	0

発現例数(発現%)

■ 注射剤投与時の有害事象の発現状況

国内試験(240試験)における、発現状況を表に示した。

●240試験(治療期)における
敵意・攻撃性の発現状況【併用療法】

基本語(PT)	ペランパネル(注射剤) (n=21) n(%)	
	有害事象	副作用
妄想	1(4.8)	0

発現例数(発現%)

■ 対処法

- 易刺激性や攻撃性などが見られた場合には、症状に応じて減量あるいは投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 特に小児では攻撃性の発現に注意すること。
- 易刺激性や攻撃性等のリスクについて家族等に十分に説明するとともに、兆候が認められた場合には医師に連絡するよう指導すること。

5. 自殺関連事象

■ 経口剤投与時の有害事象の発現状況

国内試験(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4試験の併合集計において自殺関連事象の全集団における発現状況、日本人集団における発現状況及びInducer併用有無別の発現状況をそれぞれ表に示した。

また、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の臨床第Ⅲ相試験(311試験)において、発現状況をそれぞれ表に示した。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臨床第Ⅲ相試験(342試験)において、自殺関連事象の発現はなかった。

また、国内製造販売後に認められた自殺関連事象の発現状況を表に示した。

● 4試験の全集団における自殺関連有害事象の発現状況 [併用療法 / 成人及び12歳以上の小児]

事象名	有害事象					副作用				
	プラセボ (n=258)	ペランパネル				プラセボ (n=258)	ペランパネル			
		4mg (n=176)	8mg (n=256)	12mg (n=180)	全体 (n=860)		4mg (n=176)	8mg (n=256)	12mg (n=180)	全体 (n=860)
自殺念慮	4 (1.6)	5 (2.8)	8 (3.1)	2 (1.1)	19 (2.2)	2 (0.8)	2 (1.1)	3 (1.2)	2 (1.1)	9 (1.0)
自殺企図	1 (0.4)	0	4 (1.6)	4 (2.2)	9 (1.0)	1 (0.4)	0	3 (1.2)	3 (1.7)	7 (0.8)
自殺行為	0	0	1 (0.4)	1 (0.6)	3 (0.3)	0	0	0	1 (0.6)	2 (0.2)
自傷念慮	0	1 (0.6)	1 (0.4)	0	2 (0.2)	0	1 (0.6)	1 (0.4)	0	2 (0.2)
故意の自傷行為	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (0.1)

発現例数 (発現%)

● 4試験の日本人集団における自殺関連有害事象の発現状況 [併用療法 / 成人及び12歳以上の小児]

事象名	有害事象					副作用				
	プラセボ (n=66)	ペランパネル				プラセボ (n=66)	ペランパネル			
		4mg (n=61)	8mg (n=66)	12mg (n=63)	全体 (n=282)		4mg (n=61)	8mg (n=66)	12mg (n=63)	全体 (n=282)
自殺念慮	0	2 (3.3)	1 (1.5)	0	3 (1.1)	0	1 (1.6)	1 (1.5)	0	2 (0.7)
自殺企図	1 (1.5)	0	1 (1.5)	3 (4.8)	4 (1.4)	1 (1.5)	0	0	3 (4.8)	3 (1.1)
自殺行為	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
自傷念慮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
故意の自傷行為	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

発現例数 (発現%)

● 4試験のInducer併用有無別の自殺関連有害事象の発現状況 [併用療法 / 成人及び12歳以上の小児]

事象名	Inducer	有害事象				副作用			
		全集団		日本人		全集団		日本人	
		プラセボ	ペランパネル	プラセボ	ペランパネル	プラセボ	ペランパネル	プラセボ	ペランパネル
	なし	n=120	n=354	n=23	n=89	n=120	n=354	n=23	n=89
	あり	n=138	n=506	n=43	n=193	n=138	n=506	n=43	n=193
自殺念慮	なし	4 (3.3)	9 (2.5)	0	1 (1.1)	2 (1.7)	4 (1.1)	0	1 (1.1)
	あり	0	10 (2.0)	0	2 (1.0)	0	5 (1.0)	0	1 (0.5)
自殺企図	なし	0	7 (2.0)	0	2 (2.2)	0	6 (1.7)	0	2 (2.2)
	あり	1 (0.7)	2 (0.4)	1 (2.3)	2 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.2)	1 (2.3)	1 (0.5)
自殺行為	なし	0	2 (0.6)	0	0	0	2 (0.6)	0	0
	あり	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
自傷念慮	なし	0	0	0	0	0	0	0	0
	あり	0	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.4)	0	0
故意の自傷行為	なし	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0
	あり	0	0	0	0	0	0	0	0

発現例数 (発現%)

● 311試験における自殺関連有害事象の
発現状況
[併用療法／4歳以上12歳未満の小児]

事象名	有害事象		副作用	
	全集団 (n=180)	日本人 (n=65)	全集団 (n=180)	日本人 (n=65)
自殺念慮	1 (0.6)	0	0	0
自殺企図	0	0	0	0
自殺行為	0	0	0	0
自傷念慮	0	0	0	0
故意の自傷行為	0	0	0	0

発現例数 (発現%)

● 国内製造販売後
自殺関連事象の発現状況

事象名	副作用		
	重篤	非重篤	計
自殺既遂	4	0	4
自殺念慮	3	14	17
自殺企図	9	0	9
自殺行為	0	0	0
自傷念慮	0	1	1
故意の自傷行為	1	15	16

第6回安全性定期報告 集計時点(2019年7月)

■ 注射剤投与時の有害事象の発現状況

国内試験(240試験)において発現はなかった。

■ 対処法

本剤投与中及び投与終了後一定期間は患者の状態を十分に観察し、これらの症状があらわれた場合には、減量又は中止するなどの適切な処置を行うこと。また、自殺関連事象等のリスクについて家族等に十分に説明するとともに、兆候が認められた場合には医師に連絡するよう指導すること。

6. 筋弛緩関連事象

■ 経口剤投与時の有害事象の発現状況

国内試験 (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4試験の併合集計において、筋弛緩関連事象の全集団における発現状況、日本人集団における発現状況及びInducer併用有無別の発現状況をそれぞれ表に示した。

また、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の臨床第Ⅲ相試験 (311試験) において、発現状況をそれぞれ表に示した。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臨床第Ⅲ相試験 (342試験) において、筋弛緩関連の有害事象の発現はなかった。

● 4試験の全集団における筋弛緩関連有害事象の発現状況 [併用療法 / 成人及び12歳以上の小児]

事象名	有害事象					副作用				
	プラセボ (n=258)	ペランパネル				プラセボ (n=258)	ペランパネル			
		4mg (n=176)	8mg (n=256)	12mg (n=180)	全体 (n=860)		4mg (n=176)	8mg (n=256)	12mg (n=180)	全体 (n=860)
筋力低下	1 (0.4)	0	5 (2.0)	2 (1.1)	7 (0.8)	1 (0.4)	0	4 (1.6)	2 (1.1)	6 (0.7)
無力症	1 (0.4)	3 (1.7)	4 (1.6)	2 (1.1)	12 (1.4)	0	3 (1.7)	2 (0.8)	2 (1.1)	10 (1.2)

発現例数 (発現%)

● 4試験の日本人集団における筋弛緩関連有害事象の発現状況 [併用療法 / 成人及び12歳以上の小児]

事象名	有害事象					副作用				
	プラセボ (n=66)	ペランパネル				プラセボ (n=66)	ペランパネル			
		4mg (n=61)	8mg (n=66)	12mg (n=63)	全体 (n=282)		4mg (n=61)	8mg (n=66)	12mg (n=63)	全体 (n=282)
筋力低下	0	0	2 (3.0)	1 (1.6)	3 (1.1)	0	0	2 (3.0)	1 (1.6)	3 (1.1)
無力症	0	2 (3.3)	0	0	4 (1.4)	0	2 (3.3)	0	0	4 (1.4)

発現例数 (発現%)

● 4試験のInducer併用有無別の筋弛緩関連有害事象の発現状況 [併用療法 / 成人及び12歳以上の小児]

事象名	Inducer	有害事象				副作用			
		全集団		日本人		全集団		日本人	
		プラセボ	ペランパネル	プラセボ	ペランパネル	プラセボ	ペランパネル	プラセボ	ペランパネル
	なし	n=120	n=354	n=23	n=89	n=120	n=354	n=23	n=89
	あり	n=138	n=506	n=43	n=193	n=138	n=506	n=43	n=193
筋力低下	なし	1 (0.8)	1 (0.3)	0	0	1 (0.8)	1 (0.3)	0	0
	あり	0	6 (1.2)	0	3 (1.6)	0	5 (1.0)	0	3 (1.6)
無力症	なし	0	8 (2.3)	0	4 (4.5)	0	8 (2.3)	0	4 (4.5)
	あり	1 (0.7)	4 (0.8)	0	0	0	2 (0.4)	0	0

発現例数 (発現%)

●311試験における筋弛緩関連の有害事象の発現状況【併用療法／4歳以上12歳未満の小児】

事象名	有害事象				副作用			
	全集団		日本人		全集団		日本人	
	部分発作 コホート (n=149)	全体 (n=180)	部分発作 コホート (n=65)	全体 (n=65)	部分発作 コホート (n=149)	全体 (n=180)	部分発作 コホート (n=65)	全体 (n=65)
筋弛緩関連	3(2.0)	5(2.8)	0	0	1(0.7)	2(1.1)	0	0
無力症	1(0.7)	2(1.1)	0	0	0	1(0.6)	0	0
筋緊張低下	2(1.3)	2(1.1)	0	0	1(0.7)	1(0.6)	0	0
脱力発作	0	1(0.6)	0	0	0	0	0	0

発現例数(発現%)

■ 注射剤投与時の有害事象の発現状況

国内試験(240試験)における、発現状況を表に示した。

●240試験(治療期)における筋弛緩関連事象の発現状況【併用療法】

基本語(PT)	ペランパネル(注射剤) (n=21) n(%)	
	有害事象	副作用
筋力低下	1(4.8)	1(4.8)

発現例数(発現%)

■ 対処法

- 筋弛緩に伴う転倒に注意するよう、患者あるいは家族に十分な説明を行い、必要に応じて医師の診察を受けるよう指導すること。
- 特に高齢者は筋弛緩に伴い転倒しやすくなると考えられるため、十分に注意すること。

IX. 臨床成績

1. 難治性部分発作を有するてんかん患者を対象とした経口製剤の第Ⅲ相プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験 (日本を含む国際共同試験、335試験)

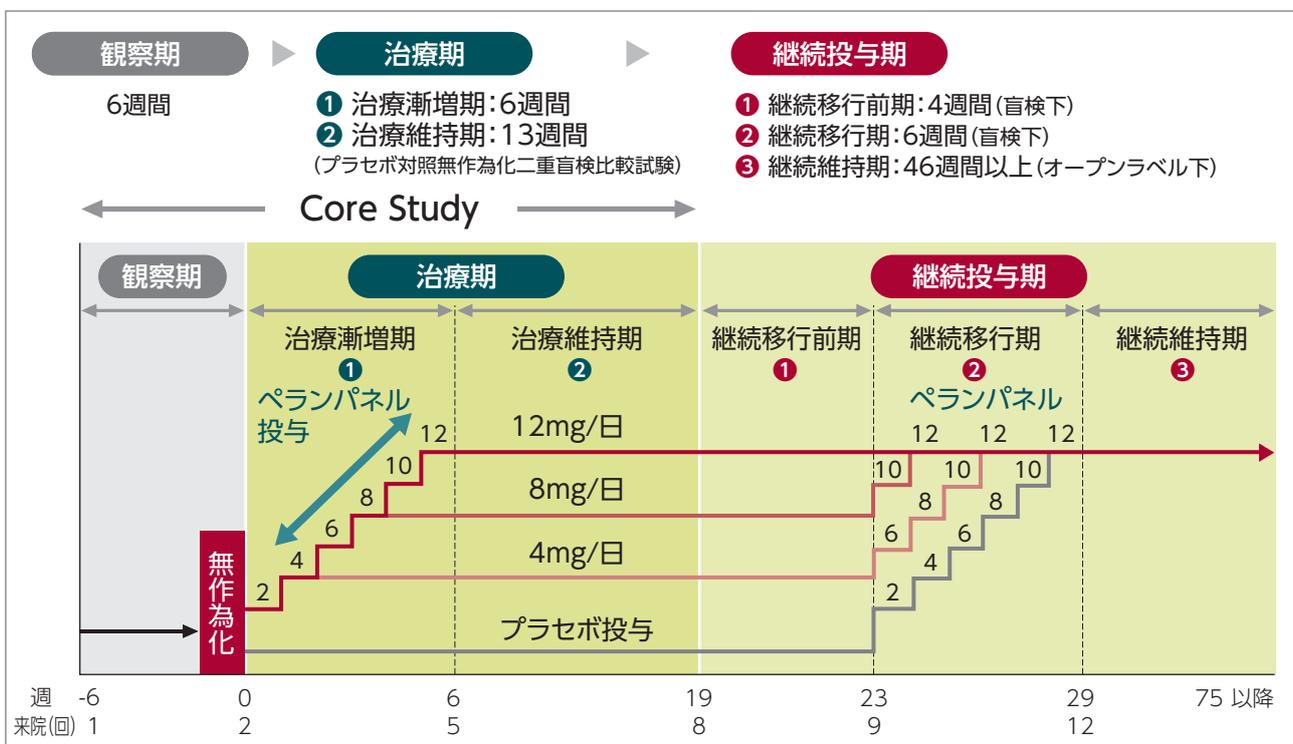
(承認時評価資料)

1. 試験概要

■ 目的

12歳以上の難治性(薬剤抵抗性)部分てんかん患者に対する併用療法として、ペランパネル(4mg、8mg、12mg)の有効性及び安全性を評価する。

■ 試験デザイン



■ 対象

12歳以上の薬剤抵抗性部分てんかん患者(710例)

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例及び12mg群180例)に試験薬が投与された。このうち日本人被験者は、プラセボ群60例、4mg群61例、8mg群61例及び12mg群63例であった。

■ 方法

- 治療漸増期に、ペランパネル2mg又はプラセボを1日1回、就寝前に経口投与を開始した。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。
- 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。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盲検下で継続投与した。次の継続移行期(6週間)では、Core Studyでプラセボ群に割り付けられた被験者は盲検下でペランパネル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依じて1週間に2mgずつ増量した。
- 発作頻度は、試験期間中、発作日誌に記録された発作回数を28日間換算して算出した。また発作頻度変化率は治験薬投与開始前(観察期)の28日間あたりの発作回数と治験薬投与開始後の28日間あたりの発作回数を比較して変化率を算出した。
- 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た。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。目標用量に到達できなかった被験者では、最大忍容用量を維持した。

■ 評価項目

主要評価項目: 治療期における28日間あたりの発作頻度の観察期からの変化率

- 副次評価項目:**
- 発作頻度50%減少達成率(50% Responder Rate:治療維持期における28日間あたりの発作頻度が観察期に比較して50%以上減少した被験者の割合)
 - 治療期における複雑部分発作と二次性全般化発作を合わせた28日間あたりの発作頻度の観察期からの変化率
 - 全般改善度評価(医師評価)

探索的評価項目: Inducer 併用有無による発作頻度変化率

【主な選択基準】

- ILAE^{*1)}の診断基準で二次性全般化発作の有無を問わず、部分発作を伴うてんかんと診断された者。
- 2年以内に、2種類以上の標準抗てんかん薬で12週間以上治療を受け、コントロール不良であったことが確認された者。
- 6週間の観察期中に計5回以上(少なくとも3週間あたり2回以上)の部分発作を発現し、観察期間中に25日間以上の無発作期間が認められないことが、被験者日誌で確認されている者。
 - 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みを部分発作としてカウントする。
 - 運動徴候を伴わない単純部分発作はカウントしない。
- 1ヵ月以内に、抗てんかん薬の用法・用量を変更していない者。
- 1~3種類の承認済み抗てんかん薬を一定の用法・用量で使用中の者。CYP3A誘導作用を有する抗てんかん薬(Inducer:本治験における規定ではカルバマゼピン、フェニトイン又はオクスカルバゼピン^{*2)}のいずれか)は、最大3剤の抗てんかん薬中1剤のみ使用を認める。

【主な除外基準】

- 運動徴候を伴わない単純部分発作のみを呈する者。
- 全般てんかん又は全般発作(二次性全般化発作を除く)を呈する者(欠神及び/又はミオクロニーなどが認められる者)。
- レノックス・ガストー症候群の既往歴がある又は合併している者。
- 1年以内に、てんかん重積状態の既往歴がある者。
- 個々の発作がカウントできないクラスター(群発)がある者。

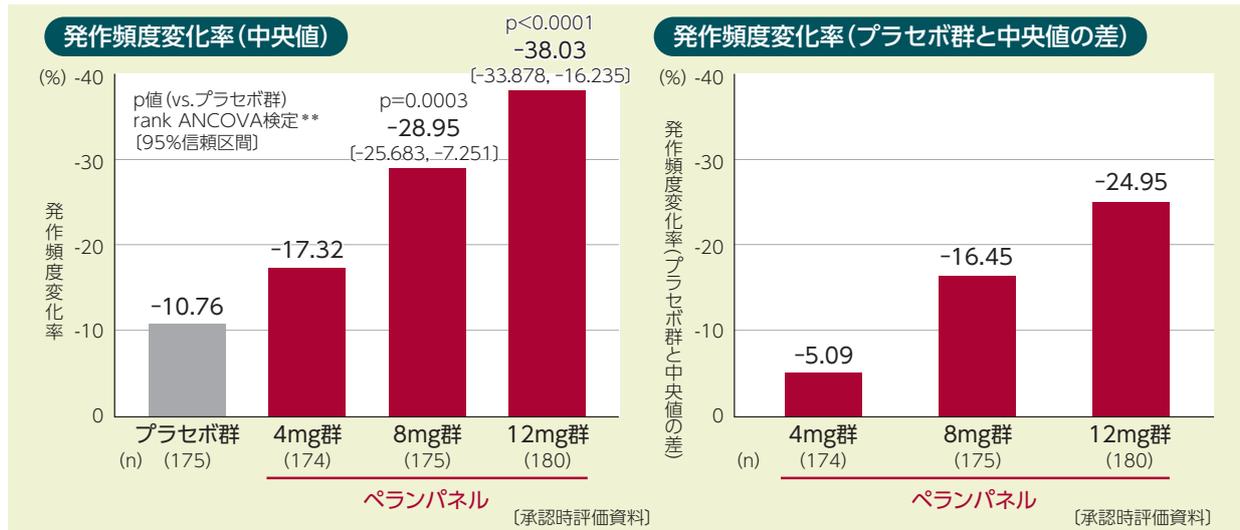
* 1) ILAE:国際抗てんかん連盟

* 2) 本邦未発売(2025年2月現在)

2. 有効性

1. 治療期における28日間あたりの発作頻度の観察期からの変化率 (ITT*解析対象例、主要評価項目)

- ITT解析対象例の治療期における発作頻度変化率の中央値は、プラセボ群-10.76%、4mg群-17.32%、8mg群-28.95%及び12mg群-38.03%であり、いずれの実薬群もプラセボ群に比べて減少傾向が示された。
- 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 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)。

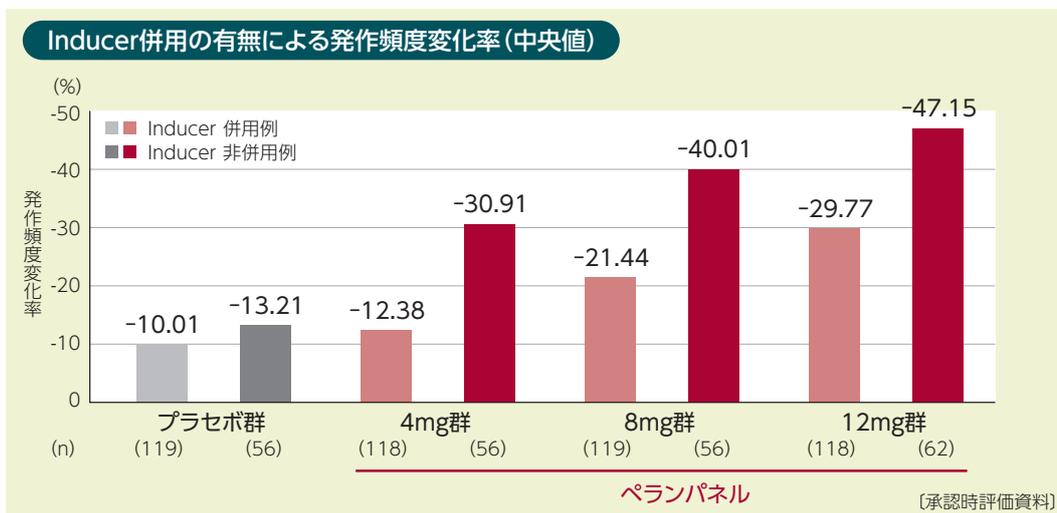


* ITT (Intent to Treat: 無作為化された全症例を解析対象として割り付けられた試験治療で評価する考え方)

** 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

2. Inducer併用有無による発作頻度変化率 (ITT解析対象例、探索的評価項目)

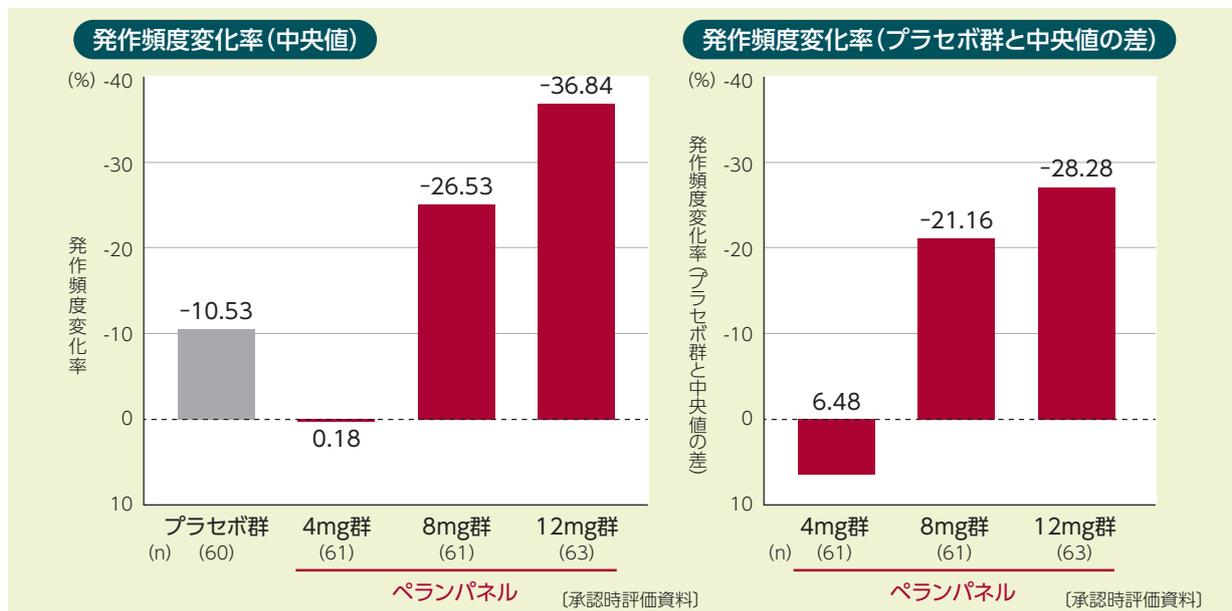
- Inducer併用有無別の発作頻度変化率について、事後的かつ探索的に検討した。
- ITT解析対象例のInducer併用例における発作頻度変化率の中央値は、プラセボ群-10.01%、4mg群-12.38%、8mg群-21.44%及び12mg群-29.77%であったことに対し、併用なしは、プラセボ群-13.21%、4mg群-30.91%、8mg群-40.01%及び12mg群-47.15%と、いずれの群もInducer併用なしは併用ありと比べて減少傾向が示された。
- Inducer併用例におけるプラセボ群との中央値の差は、4mg群、8mg群及び12mg群でそれぞれ-0.63%、-13.25%及び-21.33%であったことに対し、併用なしは、4mg群-14.80%、8mg群-23.17%及び12mg群-31.15%と、いずれの群もInducer併用なしは併用ありと比べて減少傾向が示された。



注: プラセボ又は本剤2mg/日から投与を開始し、本剤4、8及び12mg群では1週間ごとに2mg/日ずつそれぞれ最高4、8及び12mg/日まで6週間かけて増量した後、目標用量又は最大耐量で13週間経口投与した。

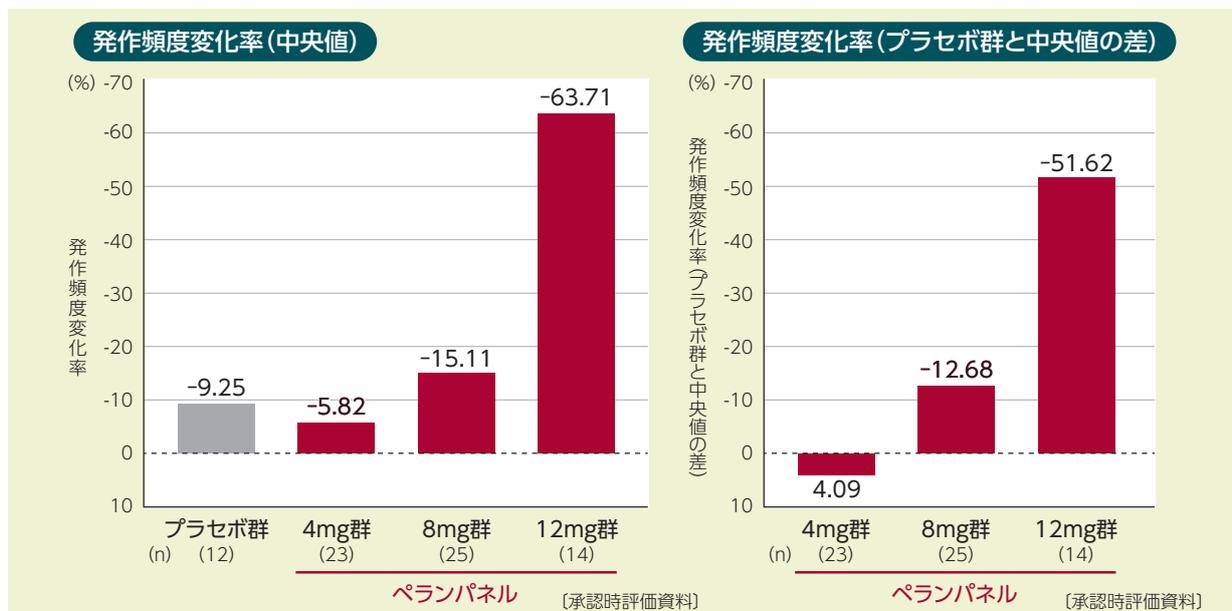
3. 日本人における発作頻度変化率(サブグループ解析)

ITT解析対象例の治療期における日本人集団の発作頻度変化率の中央値は、プラセボ群-10.53%、4mg群0.18%、8mg群-26.53%及び12mg群-36.84%であり、4mg群では正の値を示したが、8及び12mg群ではプラセボ群に比べて減少傾向が示された。



4. 小児における発作頻度変化率(サブグループ解析)

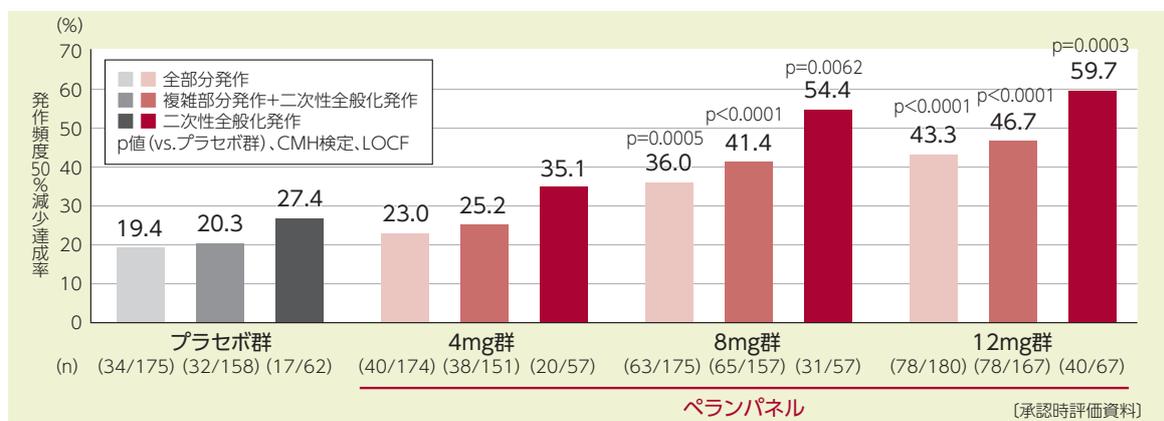
ITT解析対象例の治療期における18歳未満の患者における発作頻度変化率の中央値は、プラセボ群-9.25%、4mg群-5.82%、8mg群-15.11%及び12mg群-63.71%であった。プラセボ群との中央値の差は、4mg群では正の値を示したが、8及び12mg群ではプラセボ群に比べて減少傾向が示された。



5. 発作頻度50%減少達成率 (ITT解析対象例、副次評価項目)

- ITT解析対象例の治療維持期LOCF*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) 及び12mg群43.3% (78/180例) であり、8mg群及び12mg群における達成率はプラセボ群に比べて有意差が認められた ($p=0.0005$ 及び $p<0.0001$;CMH検定)。
- 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%減少達成率は、プラセボ群20.3% (32/158例)、4mg群25.2% (38/151例)、8mg群41.4% (65/157例) 及び12mg群46.7% (78/167例) であり、8mg群及び12mg群における達成率とプラセボ群における達成率の間に有意差が認められた (各 $p<0.0001$;CMH検定)。
- 二次性全般化発作のみの発作頻度50%減少達成率は、プラセボ群27.4% (17/62例)、4mg群35.1% (20/57例)、8mg群54.4% (31/57例) 及び12mg群59.7% (40/67例) であり、8mg群及び12mg群における達成率とプラセボ群における達成率の間に有意差が認められた ($p=0.0062$ 及び $p=0.0003$;CMH検定)。

* LOCF (Last Observation Carried Forward analysis: 欠測データを直近の先行観測値で補完する解析方法)



6. 最終投与時の投与量分布

本試験におけるパランパネル各群における最終投与時の投与量を表に示した。4mg投与群で最終投与時も4mg投与されていた症例は158/176例 (89.8%)、8mg投与群で最終投与時も8mg投与されていた症例は144/175例 (82.3%)、12mg投与群で最終投与時も12mg投与されていた症例は113/180例 (62.8%) であり、12mg投与群では8mg以下の群と比較して減量した症例が多かった。

●最終投与時の投与量

最終投与量 (mg)	パランパネル		
	4mg (n=176)	8mg (n=175)	12mg (n=180)
2 mg	18 (10.2)	2 (1.1)	2 (1.1)
4 mg	158 (89.8)	10 (5.7)	7 (3.9)
6 mg	0	19 (10.9)	13 (7.2)
8 mg	0	144 (82.3)	19 (10.6)
10 mg	0	0	26 (14.4)
12 mg	0	0	113 (62.8)

発現例数 (発現%)

7. 継続投与期の発作頻度変化率

本治療期のあとに最大12mg/日まで投与した結果、有効性は長期 (最大75週間) にわたり維持された。

●継続投与期の発作頻度変化率

治療期	例数 ^{b)}	部分発作頻度変化率	
		中央値	最小値、最大値
治療期	529	-26.57	-100.0, 809.4
投与開始20~23週目 ^{a)}	440	-36.72	-100.0, 5851.9
投与開始24~29週目 ^{a)}	434	-43.26	-100.0, 2055.8
投与開始30~47週目 ^{a)}	407	-46.15	-100.0, 1367.1
投与開始48~55週目 ^{a)}	338	-53.85	-100.0, 700.8
投与開始56~63週目 ^{a)}	121	-40.00	-100.0, 657.9
投与開始64~75週目 ^{a)}	114	-38.28	-100.0, 521.1

a) 投与開始日を1週目初日として起算

b) 治療期に実薬群 (パランパネル群) であった例数

3. 安全性

1. 全集団での有害事象／副作用

治療期においてペランパネルが投与された安全性解析対象531例において、有害事象が406/531例(76.5%)、因果関係の否定されない副作用は306/531例(57.6%)に認められた。ペランパネル群で発現の高い主な副作用は、浮動性めまい、傾眠、易刺激性、頭痛、疲労等であった。

●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%)

2. 日本人集団における有害事象／副作用

日本人集団でペランパネルが投与された安全性解析対象において、有害事象が153/185例(82.7%)、因果関係の否定されない副作用は99/185例(53.5%)に認められた。ペランパネル群全体で2%以上の発現が認められた副作用は、傾眠、浮動性めまい、平衡障害、易刺激性、食欲減退であった。

●日本人集団における有害事象／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=60)	ペランパネル				プラセボ (n=60)	ペランパネル			
		4mg (n=61)	8mg (n=61)	12mg (n=63)	全体 (n=185)		4mg (n=61)	8mg (n=61)	12mg (n=63)	全体 (n=185)
いずれかの有害事象	43(71.7)	48(78.7)	49(80.3)	56(88.9)	153(82.7)	19(31.7)	25(41.0)	36(59.0)	38(60.3)	99(53.5)
傾眠	11(18.3)	12(19.7)	15(24.6)	18(28.6)	45(24.3)	10(16.7)	11(18.0)	15(24.6)	18(28.6)	44(23.8)
浮動性めまい	0	10(16.4)	16(26.2)	14(22.2)	40(21.6)	0	10(16.4)	16(26.2)	13(20.6)	39(21.1)
平衡障害	0	3(4.9)	1(1.6)	2(3.2)	6(3.2)	0	3(4.9)	1(1.6)	2(3.2)	6(3.2)
易刺激性	1(1.7)	1(1.6)	1(1.6)	2(3.2)	4(2.2)	1(1.7)	1(1.6)	1(1.6)	2(3.2)	4(2.2)
食欲減退	0	0	2(3.3)	2(3.2)	4(2.2)	0	0	2(3.3)	2(3.2)	4(2.2)

発現例数(発現%)

3. Inducer併用の有無による有害事象の発現状況

全集団で示した有害事象について、Inducer併用ありと併用なしの発現状況を表に示した。有害事象全体の発現率は、Inducer併用あり及び併用なしでそれぞれ261/357例(73.1%)及び145/174例(83.3%)であり、併用なしの方がやや高かった。また、各有害事象においてもInducer併用なしの方が併用ありと比較して発現が高い傾向が認められた。

● Inducer併用の有無による主な有害事象の発現状況

	プラセボ		ペランパネル							
	あり	なし	4mg		8mg		12mg		全体	
Inducer併用	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
例数	120	56	120	56	119	56	118	62	357	174
いずれかの有害事象	75(62.5)	42(75.0)	77(64.2)	44(78.6)	83(69.7)	46(82.1)	191(85.6)	55(88.7)	261(73.1)	145(83.3)
浮動性めまい	8(6.7)	2(3.6)	23(19.2)	17(30.4)	31(26.1)	19(33.9)	46(39.0)	30(48.4)	100(28.0)	66(37.9)
傾眠	15(12.5)	8(14.3)	15(12.5)	13(23.2)	16(13.4)	15(26.8)	15(12.7)	1(27.4)	46(12.9)	45(25.9)
易刺激性	1(0.8)	0	3(2.5)	5(8.9)	6(5.0)	4(7.1)	6(5.1)	3(4.8)	15(4.2)	12(6.9)
頭痛	8(6.7)	5(8.9)	10(8.3)	2(3.6)	11(9.2)	2(3.6)	5(4.2)	5(8.1)	26(7.3)	9(5.2)
疲労	5(4.2)	0	2(1.7)	2(3.6)	5(4.2)	1(1.8)	5(4.2)	4(6.5)	12(3.4)	7(4.0)
攻撃性	0	0	1(0.8)	3(5.4)	2(1.7)	3(5.4)	2(1.7)	4(6.5)	5(1.4)	10(5.7)
歩行障害	3(2.5)	0	0	2(3.6)	2(1.7)	2(3.6)	2(1.7)	7(11.3)	12(3.4)	11(6.3)
体重増加	0	1(1.8)	2(1.7)	5(8.9)	2(1.7)	4(7.1)	3(2.5)	3(4.8)	7(2.0)	12(6.9)

発現例数(発現%)

4. 減量、休薬又は有害事象による中止

治療期の安全性解析対象集団で認められた減量を要した有害事象は、プラセボ群7/176例(4.0%)に対し、ペランパネル群4mgで18/176例(10.2%)、8mgで26/175例(14.9%)、12mgで59/180例(32.8%)、ペランパネル群全体で103/531例(19.4%)であった。減量を要した主な有害事象は、浮動性めまい及び傾眠であった。

休薬に至った有害事象はプラセボ群では認められなかった。ペランパネル群では、4mgで脳神経障害及び感覚鈍麻、12mgでてんかんであった。

治験又は投与中止に至った有害事象(以下、中止に至った有害事象)は、プラセボ群6/176例(3.4%)に対し、ペランパネル群4mgで8/176例(4.5%)、8mgで20/175例(11.4%)、12mgで25/180例(13.9%)、ペランパネル群全体で53/531例(10.0%)であった。中止に至った主な有害事象は、浮動性めまい、易刺激性、攻撃性であった。

●減量に至った有害事象(ペランパネル群全体で3例以上)

	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)
減量に至った有害事象	7(4.0)	18(10.2)	26(14.9)	59(32.8)	103(19.4)
浮動性めまい	1(0.6)	10(5.7)	13(7.4)	29(16.1)	52(9.8)
傾 眠	4(2.3)	3(1.7)	7(4.0)	15(8.3)	25(4.7)
平衡障害	0	1(0.6)	1(0.6)	3(1.7)	5(0.9)
歩行障害	0	0	0	5(2.8)	5(0.9)
運動失調	0	0	0	4(2.2)	4(0.8)
易刺激性	1(0.6)	2(1.1)	1(0.6)	0	3(0.6)
攻 撃 性	0	1(0.6)	2(1.1)	0	3(0.6)
回転性めまい	0	0	0	3(1.7)	3(0.6)
疲 労	0	0	1(0.6)	2(1.1)	3(0.6)

発現例数(発現%)

●休薬又は中止に至った有害事象

	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)
休薬を要した有害事象	0	2(1.1)	0	1(0.6)	3(0.6)
脳神経障害	0	1(0.6)	0	0	1(0.2)
てんかん	0	0	0	1(0.6)	1(0.2)
感覚鈍麻	0	1(0.6)	0	0	1(0.2)
中止に至った有害事象 ^{a)}	6(3.4)	8(4.5)	20(11.4)	25(13.9)	53(10.0)
浮動性めまい	1(0.6)	1(0.6)	5(2.9)	9(5.0)	15(2.8)
易刺激性	0	2(1.1)	3(1.7)	2(1.1)	7(1.3)
攻 撃 性	0	0	3(1.7)	4(2.2)	7(1.3)
傾 眠	1(0.6)	3(1.7)	1(0.6)	1(0.6)	5(0.9)
悪 心	0	1(0.6)	1(0.6)	2(1.1)	4(0.8)
運動失調	0	0	0	3(1.7)	3(0.6)
自殺企図	0	0	1(0.6)	2(1.1)	3(0.6)

発現例数(発現%)

a) ペランパネル群のいずれかで3例以上

2. 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経口製剤の第Ⅲ相プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験 (日本を含む国際共同試験、332試験)

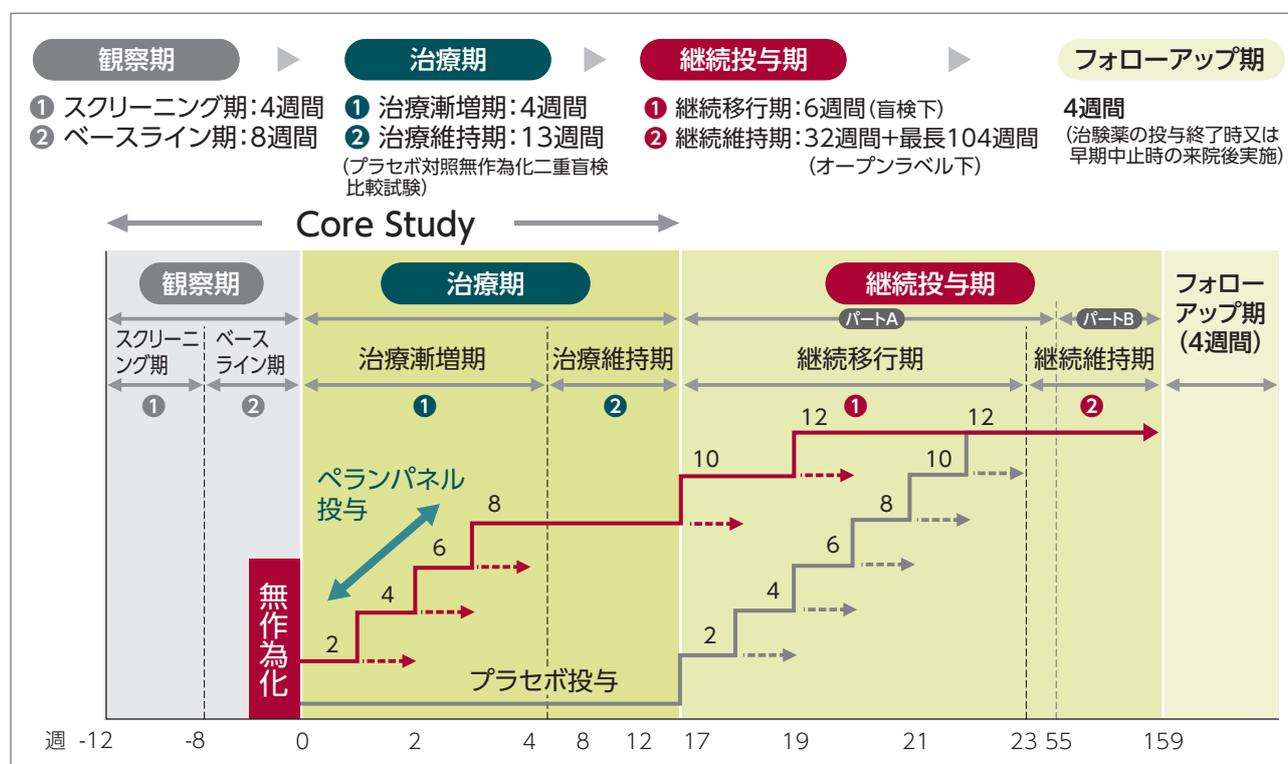
(承認時評価資料)

1. 試験概要

■ 目的

12歳以上の難治性(薬剤抵抗性)強直間代発作患者に対する併用療法として、ペランパネルの有効性及び安全性を評価する。

■ 試験デザイン



■ 対象

12歳以上の薬剤抵抗性強直間代発作患者(164例)

無作為化された164例のうち1例(ペランパネル群)は未投与例であり、163例(プラセボ群82例、ペランパネル群81例)に試験薬が投与された。このうち日本人被験者は、プラセボ群6例、ペランパネル群5例であった。

■ 方 法

- ペランパネル2mg又はプラセボを1日1回、就寝前に経口投与を開始した。その後、ペランパネル群では1週間に2mgずつ用量を漸増し、目標用量(8mg)又は最大耐量まで漸増した後、同用量を治療維持期の完了まで投与した。
- 継続投与期はパートA(38週間:継続移行期6週間及び継続維持期32週間)及びパートB(オプション:継続維持期最長104週間)から構成した。継続移行期の6週間は、Core Studyで投与された治験薬を被験者及び治験担当医師に対し盲検下で継続した。ペランパネルが投与された被験者は引き続きペランパネルをCore Study終了時と同一の用量で継続した。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、治験担当医に基づいて最高12mg又は至適用量まで漸増した。
- 強直間代発作 発作頻度は、試験期間中、発作日記に記録された発作回数を28日間換算して算出した。発作頻度変化率は、治験薬投与後(治療漸増期+治療維持期)28日間あたりの強直間代発作回数のベースライン期からの減少の割合とした。

■ 評価項目

主要評価項目: 強直間代発作 発作頻度変化率

副次評価項目: 強直間代発作 発作頻度50%減少達成率

他の発作型(ミオクロニー発作、欠神発作及びすべての発作)に対する発作頻度減少率

探索的評価項目: Inducer併用有無による発作頻度変化率

【主な選択基準】

- 12歳以上の男性もしくは女性
- 強直間代発作の臨床診断がついており、8週間のベースライン期に3回以上の強直間代発作の発現が確認されている。
- ベースライン開始30日以上前から1~3種類の承認済み抗てんかん薬を一定の用法・用量で使用中の者。CYP3A誘導作用を有し、本剤の代謝を促進する抗てんかん薬(Inducer:本治験における規定ではカルバマゼピン、フェニトイン又はオクスカルバゼピン*のいずれか)は、最大3剤の抗てんかん薬中1剤のみ使用を認める。

【主な除外基準】

- ベースライン開始前12ヵ月以内に入院を要するてんかん重積の既往歴がある者。
- 個々の発作がカウントできないクラスター(群発)がある者。
- 部分てんかん、レノックス・ガストー症候群もしくは進行性の神経疾患を有する者。

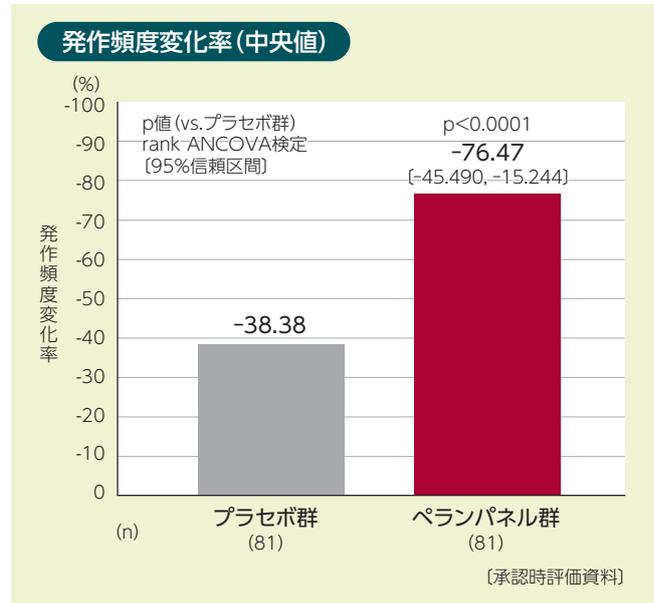
* 本邦未発売(2025年2月現在)

2. 有効性

1. 強直間代発作 発作頻度変化率(主要評価項目)

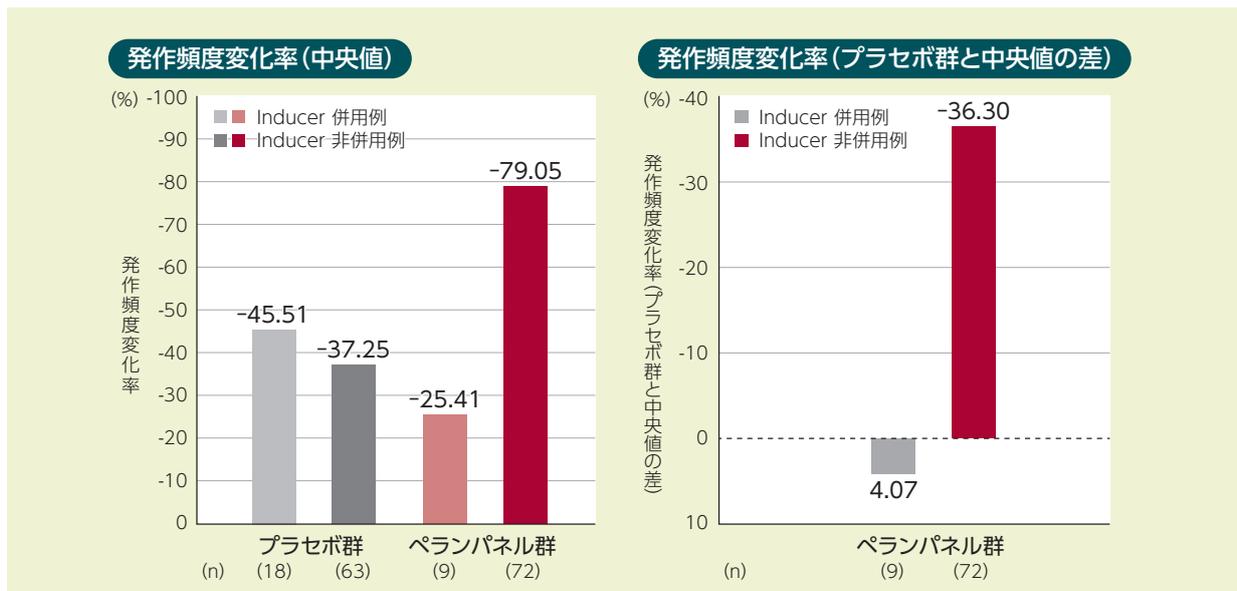
発作頻度変化率の中央値は、プラセボ群 -38.4%、ペランパネル群 -76.5%であり、ペランパネル群ではプラセボ群に比べてより大きな減少が示された。また、ペランパネル群における発作頻度変化率のプラセボ群との差*について、rank ANCOVAにより検定した結果、群間で有意差が認められた($p < 0.0001$)。

* Hodges-Lehmann 法に基づき算出



2. Inducer併用有無による発作頻度変化率(探索的評価項目)

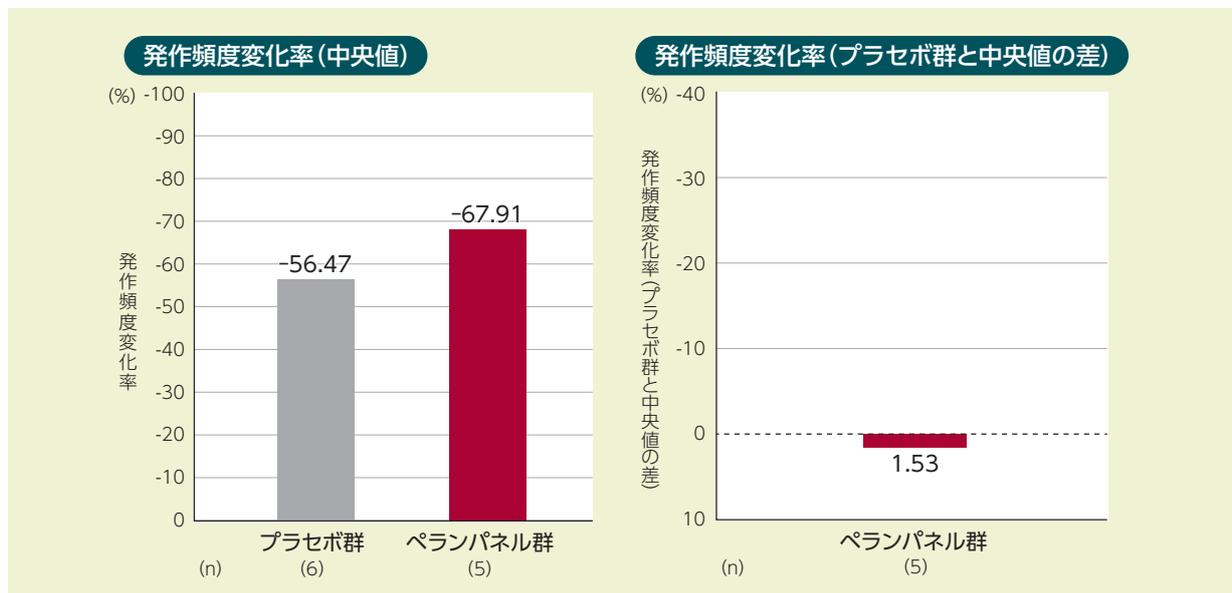
- Inducer併用有無別の発作頻度変化率について、事後的かつ探索的に検討した。
- 332試験のInducer併用ありは、プラセボ群との中央値の差は正の値を示し、有効性を示唆する結果は得られなかったが、プラセボ群で18例、ペランパネル群で9例であり、ペランパネル群の被験者数が少数(9例)であったため、明確なことは言えなかった。Inducer併用なしでは、ペランパネル群における発作頻度変化率の中央値は-79.05%であり、プラセボ群の-37.25%に比べてより減少が示された。



注: プラセボ又は本剤2mg/日から投与を開始し、本剤群では1週間ごとに2mg/日ずつ最高8mg/日まで4週間かけて増量した後、目標用量(8mg)又は最大耐量で13週間経口投与した。

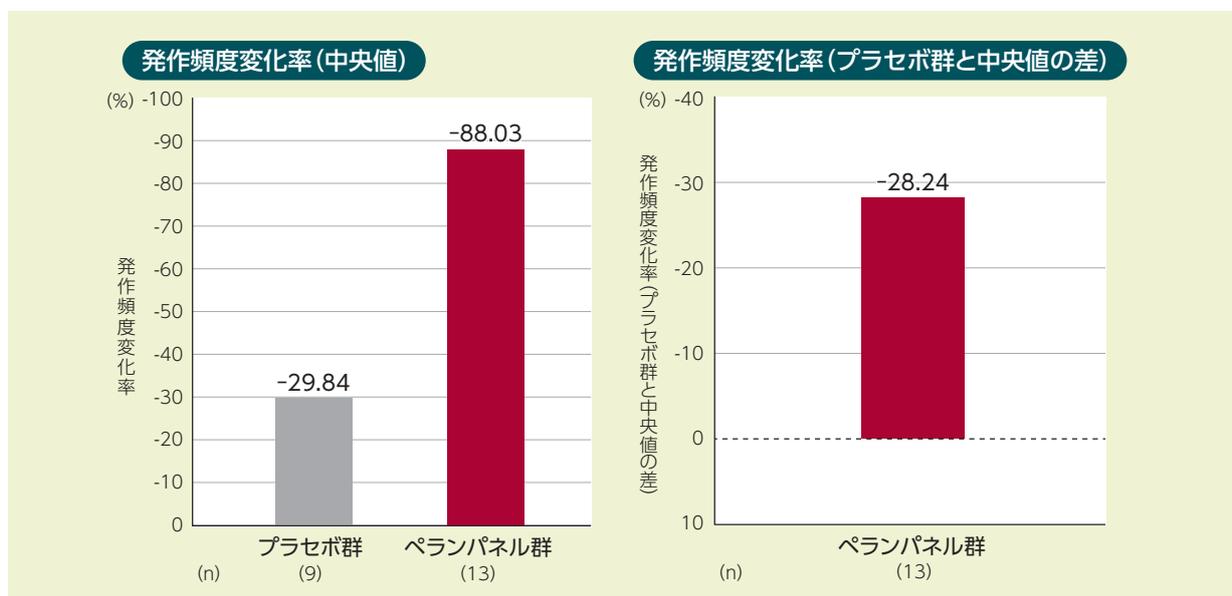
3. 日本人における発作頻度変化率(サブグループ解析)

日本人集団における発作頻度変化率のプラセボ群との中央値の差は正の値を示し、有効性を示唆する結果は得られなかったが、症例数が限られていること、プラセボ群で大きな改善が見られたことから、明確なことは言えなかった。



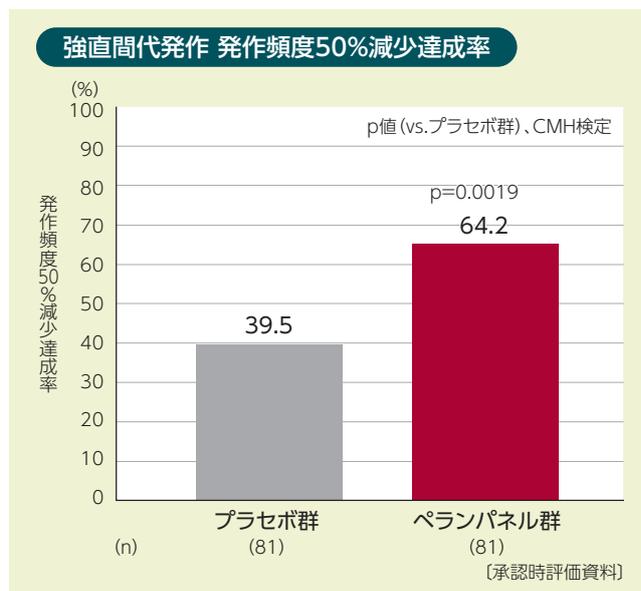
4. 小児における発作頻度変化率(サブグループ解析)

18歳未満の患者における発作頻度変化率の中央値は、プラセボ群-29.84%、ペランパネル群-88.03%であり、コントロール群との中央値の差は-28.24%と減少を示した。



5. 強直間代発作 発作頻度50%減少達成率(副次評価項目)

治療維持期 LOCF* における強直間代発作 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い結果であった(p=0.0019; CMH検定)。



* LOCF (Last Observation Carried Forward analysis: 欠測データを直近の先行観測値で補完する解析方法)

6. 最終投与時の投与量分布

ペランパネル投与群81例において、ペランパネルの最終投与時の投与量は、4mg以上8mg未満が13/81例(16.0%)、8mgが68/81例(84.0%)であり、4mg未満は認められなかった。

7. 継続投与期の発作頻度変化率

治療期のあとに最大12mg/日まで投与した結果、有効性は長期(最大127週間)にわたり維持された。

● 継続投与期の発作頻度変化率

	例数 ^{b)}	強直間代発作頻度変化率	
		中央値	最小値、最大値
治療期(用量漸増期)	68	-74.60	-100.0, 140.0
治療期(用量維持期)	68	-82.50	-100.0, 18.3
投与開始18~23週目	68	-93.09	-100.0, 166.7
投与開始24~36週目 ^{a)}	66	-84.75	-100.0, 117.9
投与開始37~49週目 ^{a)}	64	-87.36	-100.0, 66.2
投与開始50~62週目 ^{a)}	58	-85.52	-100.0, 23.1
投与開始63~75週目 ^{a)}	30	-100.00	-100.0, 23.1
投与開始76~88週目 ^{a)}	30	-100.00	-100.0, 33.3
投与開始89~101週目 ^{a)}	14	-100.00	-100.0, 51.1
投与開始102~114週目 ^{a)}	13	-100.00	-100.0, 219.8
投与開始115~127週目 ^{a)}	4	-89.74	-100.0, -66.9

a) 投与開始日を1週目初日として起算

b) 継続投与期に移行した被験者のうち治療期に実薬群(ペランパネル群)であった例数

3. 安全性

1. 全集団及び日本人集団における有害事象／副作用

安全性解析対象全集団における有害事象発現率は、プラセボ群59/82例(72.0%)、ペランパネル群67/81例(82.7%)、副作用発現率はそれぞれ37/82例(45.1%)、56/81例(69.1%)であった。主な有害事象は、浮動性めまい、疲労、頭痛、易刺激性、傾眠であった。

日本人集団ではプラセボ群6例、ペランパネル群5例と症例数が少なく、比較は困難であった。日本人集団のペランパネル群において、2例以上に発現した副作用は傾眠(2/5例)であった。

●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				日本人集団			
	有害事象		副作用		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	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	6	5	6	5
いずれかの事象	59(72.0)	67(82.7)	37(45.1)	56(69.1)	4(66.7)	4(80.0)	1(16.7)	3(60.0)
浮動性めまい	5(6.1)	26(32.1)	5(6.1)	24(29.6)	0	0	0	0
疲労	5(6.1)	12(14.8)	2(2.4)	9(11.1)	0	0	0	0
頭痛	8(9.8)	10(12.3)	6(7.3)	4(4.9)	0	0	0	0
易刺激性	2(2.4)	9(11.1)	1(1.2)	7(8.6)	0	1(20.0)	0	1(20.0)
傾眠	3(3.7)	9(11.1)	3(3.7)	7(8.6)	0	2(40.0)	0	2(40.0)
回転性めまい	2(2.4)	7(8.6)	2(2.4)	6(7.4)	0	1(20.0)	0	0
嘔吐	2(2.4)	7(8.6)	0	4(4.9)	0	0	0	0
体重増加	3(3.7)	6(7.4)	2(2.4)	5(6.2)	0	0	0	0
悪心	4(4.9)	5(6.2)	2(2.4)	5(6.2)	1(16.7)	0	0	0

発現例数(発現%)

2. Inducer併用の有無による有害事象の発現状況

Inducer併用なしに比べInducer併用例が少ないものの、ペランパネル群における有害事象全体の発現率はInducer併用なしと併用ありの間で明らかに異なることはなかった(ペランパネル群: Inducer併用なし及び併用ありでそれぞれ59/72例(81.9%)、8/9例(88.9%)、プラセボ群: Inducer併用なし及び併用ありでそれぞれ48/64例(75.0%)、11/18例(61.1%)。なお、ペランパネル群で多く認められた浮動性めまい及び疲労について、Inducer併用なしに比べ併用ありの方が発現率が高かった。

●Inducer併用の有無による主な有害事象の発現状況

Inducer併用	プラセボ		ペランパネル	
	あり	なし	あり	なし
例数	18	64	9	72
いずれかの有害事象	11(61.1)	48(75.0)	8(88.9)	59(81.9)
浮動性めまい	1(5.6)	4(6.3)	6(66.7)	20(27.8)
疲労	1(5.6)	4(6.3)	2(22.2)	10(13.9)
頭痛	3(16.7)	5(7.8)	1(11.1)	9(12.5)
易刺激性	0	2(3.1)	0	9(12.5)
傾眠	1(5.6)	2(3.1)	0	9(12.5)

発現例数(発現%)

3. 減量、休薬又は有害事象による中止

減量又は休薬を要した有害事象は、プラセボ群の6/82例(7.3%)、ペランパネル群の9/81例(11.1%)に認められた。減量又は休薬を要した有害事象の発現率がプラセボ群に比べてペランパネル群の方が高かった理由として、浮動性めまいや傾眠を含む神経系障害、さらに易刺激性がペランパネル群で多く認められたことが挙げられる(浮動性めまい: プラセボ群2.4%、ペランパネル群4.9%、傾眠: プラセボ群1.2%、ペランパネル群4.9%、易刺激性: プラセボ群0.0%、ペランパネル群3.7%)。ペランパネル群で減量又は休薬を要した有害事象発現時の用量は、9例中6例が8mg、2例が6mg、1例が2mgであった。

プラセボ群の5/82例(6.1%)、ペランパネル群の9/81例(11.1%)がそれぞれ有害事象の発現により中止に至った。これらの有害事象のうち、ペランパネル群で複数例に認められた事象は浮動性めまい及び嘔吐各2例であった。

●減量又は休薬を要した有害事象及び中止に至った有害事象

有害事象	プラセボ群 (n=82)	ペランパネル群 (n=81)
減量又は休薬を要した有害事象 ^{a)}	6 (7.3)	9 (11.1)
浮動性めまい	2 (2.4)	4 (4.9)
傾 眠	1 (1.2)	4 (4.9)
易刺激性	0	3 (3.7)
平衡障害	0	2 (2.5)
中止に至った有害事象 ^{b)}	5 (6.1)	9 (11.1)
浮動性めまい	0	2 (2.5)
嘔 吐	0	2 (2.5)
異常行動	0	1 (1.2)
攻 撃 性	0	1 (1.2)
不 安	0	1 (1.2)
不 眠 症	0	1 (1.2)
気分動揺	0	1 (1.2)
自殺念慮	2 (2.4)	1 (1.2)
自殺企図	0	1 (1.2)
鎮 静	0	1 (1.2)
てんかん重積状態	0	1 (1.2)
筋 肉 痛	0	1 (1.2)
食欲減退	0	1 (1.2)
易刺激性	0	1 (1.2)
疲 労	0	1 (1.2)
溺 死	0	1 (1.2)
腹部不快感	0	1 (1.2)
流涙増加	0	1 (1.2)

発現例数 (発現%)

a) ペランパネル群で2例以上

b) ペランパネル群で1例以上

3. 小児てんかん患者(4歳以上12歳未満)を対象とした経口製剤の併用療法 臨床第Ⅲ相試験 (日本を含む国際共同試験、311試験)

オープンラベル非対照試験
(承認時評価資料)

1. 試験概要

■ 目的

小児てんかん患者(4歳以上12歳未満)における他剤併用時のペランパネルの安全性及び忍容性を検討する。日本においては、小児における部分発作に対する有効性を従前の12歳以上を対象とした試験結果(335試験)と比較する形で評価する。

■ 対象・症例数(評価例数)

コントロール不十分な部分発作又は強直間代発作^{*1}を伴う小児てんかん患者(4歳以上12歳未満) 180例

[日本人65例、白人93例、その他アジア人6例、その他・不明16例]

参加国: 日本、米国、フランス、スペイン、ハンガリー、ポーランド、ベルギー、韓国、ラトビア

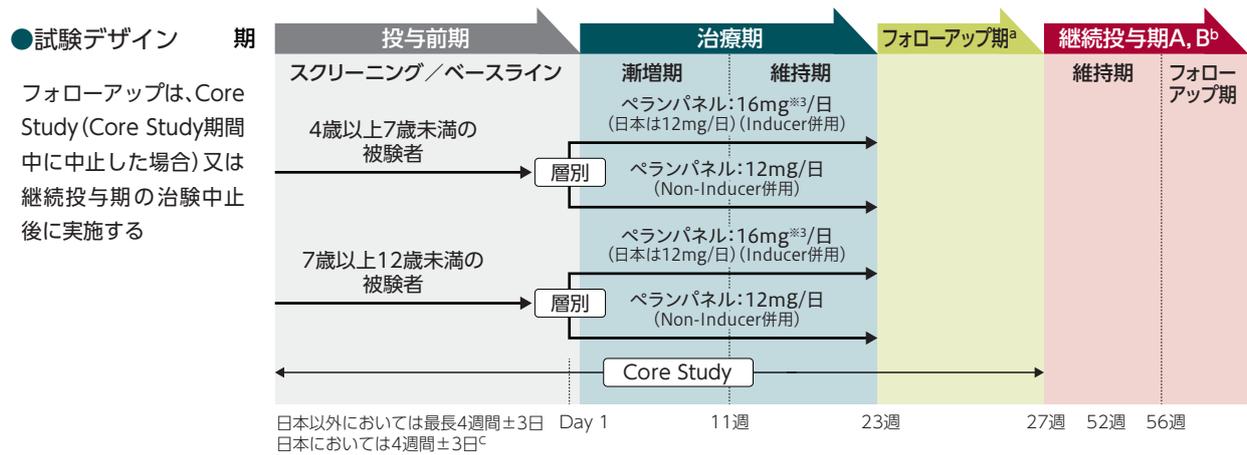
実施期間: 2016年11月～2019年2月

^{*1}: 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。強直間代発作は、本薬の本邦における小児てんかん患者に対する効能・効果の承認外です。

【主な選択基準】	年齢及び性別 4歳以上12歳未満の男女	発作型 部分発作又は強直間代発作 (日本では部分発作のみ)	てんかん(症候群)分類 てんかん
	疾患特性 治療期開始前12週間(日本では4週間)以内に1回以上の部分発作又は強直間代発作を発現した患者。 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みを部分発作としてカウントした。		
	体重 16kg以上		
	併用抗てんかん薬の数 1～3剤の承認済抗てんかん薬を一定の用法・用量で使用中的患者 ・抗てんかん薬は1～3剤使用可。このうち本剤の代謝を促進するInducerは1剤のみ許容する ・迷走神経刺激療法は、抗てんかん薬の1つとしてカウントする		
	併用禁止薬 ・CYP3Aを誘導することが知られている薬剤(カルバマゼピン、オクスカルバゼピン ^{**2} 、フェニトイン及び eslicarbazepine ^{**2} は除く)		^{**2} : 本邦未承認
【主な除外基準】	発作型/てんかん(症候群)分類	・運動徴候を伴わない単純部分発作のみを呈する患者 ^a ・心因性発作を有する又は投与前開始の前約5年以内に既往歴がある ・投与前開始前6カ月以内に、入院を要するてんかん重積状態の既往歴がある	
^a : 選択基準「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みを部分発作としてカウントする」として規定			

■ 投与方法

- 本試験は、多施設共同、用量漸増、オープン、非対照の試験であり、Core Studyと、それに続く継続投与期(継続投与期A及びB)で構成された。
- Core Studyは投与前期と治療期で構成される。投与前期(最長4週間±3日)では被験者の本試験参加への適格性を評価した。治療期は、治療漸増期(最長11週間)、治療維持期(最長12週間)及びフォローアップ期(最長4週間±7日、継続投与期Aに移行しない被験者のみ)から成る。
- 被験者は、治療漸増期及び治療維持期にペランパネルの1日1回就寝前経口投与を受けた。治療期の間、ベースライン時に受けていた抗てんかん薬による治療は継続し、抗てんかん薬の変更(追加、削除又は用量調整)は許容されなかった。
- 治療漸増期において、被験者はCYP3A誘導作用のある抗てんかん薬(Inducer)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。
- 漸増方法は、日本(Inducer併用の有無を問わない)及び日本以外のNon-Inducer併用例: 2mgから投与を開始し、2mgずつ12mgまで漸増、日本以外のInducer併用例: 4mgから投与を開始し、2mgずつ16mg^{**3}まで漸増した。
- 各被験者に最適な用量を確認するため、複数の用量調節を許容した。治療維持期(最長12週間)においては、治療漸増期終了時の最終用量で継続した。継続投与期では、全ての被験者は至適用量での投与を継続した。
- 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)から成る。
- 継続投与期B: 継続投与期Aを完了した日本及びEAPが適用されない国の被験者のみを対象とした。



EAP: extended access program, Inducer: CYP3A誘導作用のある抗てんかん薬

a: 継続投与期Aに移行しない被験者は、最終評価完了後、治験薬最終投与後の4週間、フォローアップを受ける

b: Core Studyを完了した被験者は52週間までの継続投与期Aへ参加することができる。継続投与期Aを完了した日本及びEAPが適用されない国の被験者のみが対象国での本薬の小児適応取得又は被験者が12歳になるまでの継続投与期Bの対象となる

c: 日本においては、治療期への移行 (Visit 2) 前に4週間±3日のスクリーニング/ベースラインを完了する必要がある

※3: 本薬の本邦における承認最高用量は、単剤療法の場合に1日1回8mg、併用療法の場合に1日1回12mgです。

■ 評価項目

主要評価項目: 設定なし (主目的は、小児てんかん患者 (4歳以上12歳未満) における他剤併用時のペランパネルの安全性及び忍容性の検討)

副次評価項目 (主なもの):

- 発作頻度変化率
- 発作頻度減少達成率 (発作頻度50%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評価

■ 解析計画・判定基準

●有効性の解析対象集団

FAS: 治験薬を1回以上投与され、投与後に発作データが1つ以上得られた全ての被験者の集団

●解析方法

[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。

[発作頻度減少達成率]

発作頻度減少達成率は、治療維持期 LOCF のデータを用いた。

●安全性解析対象集団

治験薬が1回以上投与され、投与後に発作データが1回以上得られた被験者集団を安全性解析対象集団とした。

2. 安全性

1. 主な副作用(発現率5%以上、安全性解析対象例)

Core Study及び継続投与期Aにおいて、副作用*は180例中124例(68.9%)に認められました。主な副作用は、傾眠22.2%(40例)、浮動性めまい12.8%(23例)、易刺激性11.7%(21例)でした。

日本人集団における主な副作用は、傾眠27.7%(18例)、浮動性めまいと易刺激性各16.9%(11例)でした。

*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。
「強直間代発作」は、本邦の小児てんかん患者に対する効能・効果の承認外です。

* 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

n(%)

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	全集団 副作用		日本人集団 副作用	
	部分発作コホート (n=149)	全体* (n=180)	部分発作コホート (n=65)	全体 (n=65)
副作用の総発現例数	99(66.4)	124(68.9)	34(52.3)	34(52.3)
感染症および寄生虫症	1(0.7)	1(0.6)	1(1.5)	1(1.5)
上咽頭炎	1(0.7)	1(0.6)	1(1.5)	1(1.5)
神経系障害	70(47.0)	90(50.0)	26(40.0)	26(40.0)
傾眠	36(24.2)	40(22.2)	18(27.7)	18(27.7)
浮動性めまい	18(12.1)	23(12.8)	11(16.9)	11(16.9)
頭痛	1(0.7)	2(1.1)	0	0
運動失調	7(4.7)	9(5.0)	1(1.5)	1(1.5)
痙攣発作	2(1.3)	5(2.8)	0	0
精神障害	53(35.6)	65(36.1)	18(27.7)	18(27.7)
易刺激性	16(10.7)	21(11.7)	11(16.9)	11(16.9)
攻撃性	15(10.1)	17(9.4)	2(3.1)	2(3.1)
激越	5(3.4)	6(3.3)	2(3.1)	2(3.1)
胃腸障害	10(6.7)	14(7.8)	2(3.1)	2(3.1)
嘔吐	1(0.7)	1(0.6)	0	0
下痢	1(0.7)	2(1.1)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	15(10.1)	19(10.6)	1(1.5)	1(1.5)
発熱	1(0.7)	1(0.6)	0	0
疲労	8(5.4)	10(5.6)	0	0
歩行障害	6(4.0)	6(3.3)	1(1.5)	1(1.5)
呼吸器、胸部および縦隔障害	2(1.3)	2(1.1)	2(3.1)	2(3.1)

MedDRA/J Version 21.0

2. 死亡に至った有害事象

本試験のCore Studyにおいて、死亡例が1例認められました。

当該症例は4歳、男性、部分発作コホートであり、Inducer(オクスカルバゼピン)併用例でした。本薬8mgの最終投与翌日に死亡し、死因はウイルス性心筋炎でした。治験薬との因果関係は関連なしと判断されています。

年齢、性別、 人種	コホート Inducer併用有無	発現時期	直前の 服薬用量	死因 MedDRA(PT)	発現日/ 死亡日	重症度	最終投与から 死亡までの日数	治療薬との 因果関係
4歳、男性、 不明	部分発作コホート 併用あり	治療 漸増期	8mg	ウイルス性 心筋炎	68日/ 68日	高度	1日	関連なし

3. 重篤な有害事象・中止に至った有害事象(安全性解析対象例)

Core Study+継続投与期Aにおいて、重篤な有害事象は全体*で36/180例(20.0%)、部分発作コホートで29/149例(19.5%)に認められました。2例以上に認められた重篤な有害事象は、痙攣発作5例(2.8%)、肺炎4例(2.2%)、気管支炎、てんかん及びインフルエンザが各3例(1.7%)、急性呼吸不全、全身性強直間代発作、小発作てんかん、胃腸炎、群発発作、傾眠及び嘔吐が各2例(1.1%)でした。日本人集団において重篤な有害事象は16/65例(24.6%)に認められました。複数例に認められた重篤な有害事象は、肺炎4例(6.2%)、気管支炎、胃腸炎、てんかん及び急性呼吸不全が各2例(3.1%)でした。Core Study及び継続投与期Aにおいて中止に至った有害事象は全集団の全体で22/180例(12.2%)に認められました。複数例に認められた中止に至った有害事象は攻撃性及び易刺激性各3例、運動失調、平衡障害及び痙攣発作各2例でした。日本人集団において中止に至った有害事象は4/65例(6.2%)に認められました。複数例に認められた中止に至った有害事象はありませんでした。

*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。「強直間代発作」は、本邦の小児てんかん患者に対する効能・効果の承認外です。

4. 発現時用量別の主な有害事象 (発現率5%以上のPT、Core Study、部分発作コホート安全性解析対象例)

発現時用量2mg、4mg、6mg、8mg、10mg、12mg、14mg及び16mgにおける有害事象発現率は、32.0% (39/122例)、38.6% (56/145例)、40.6% (54/133例)、55.0% (61/111例)、55.7% (44/79例)、51.1% (24/47例)、57.1% (8/14例) 及び60.0% (3/5例) であり、発現時用量の増加に伴って、高くなる傾向が認められました。

※安全性情報をお伝えするため、承認外の用量の結果を掲載しています。

本薬の本邦における承認最高用量は、単剤療法の場合に1日1回8mg、併用療法の場合に1日1回12mgです。

n (%)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	部分発作コホート (n=149)	2mg (n=122)	4mg (n=145)	6mg (n=133)	8mg (n=111)	10mg (n=79)	12mg (n=47)	14mg (n=14)	16mg (n=5)
有害事象の総発現例数	134 (89.9)	39 (32.0)	56 (38.6)	54 (40.6)	61 (55.0)	44 (55.7)	24 (51.1)	8 (57.1)	3 (60.0)
神経系障害	80 (53.7)	19 (15.6)	27 (18.6)	18 (13.5)	24 (21.6)	11 (13.9)	9 (19.1)	3 (21.4)	1 (20.0)
傾眠	42 (28.2)	10 (8.2)	8 (5.5)	8 (6.0)	9 (8.1)	7 (8.9)	2 (4.3)	2 (14.3)	0
浮動性めまい	18 (12.1)	2 (1.6)	8 (5.5)	2 (1.5)	5 (4.5)	0	2 (4.3)	0	1 (20.0)
頭痛	9 (6.0)	1 (0.8)	5 (3.4)	2 (1.5)	2 (1.8)	1 (1.3)	0	1 (7.1)	1 (20.0)
感染症および寄生虫症	81 (54.4)	14 (11.5)	20 (13.8)	20 (15.0)	30 (27.0)	15 (19.0)	10 (21.3)	3 (21.4)	2 (40.0)
上咽頭炎	32 (21.5)	7 (5.7)	9 (6.2)	7 (5.3)	10 (9.0)	5 (6.3)	1 (2.1)	2 (14.3)	2 (40.0)
インフルエンザ	15 (10.1)	5 (4.1)	2 (1.4)	4 (3.0)	0	1 (1.3)	3 (6.4)	0	0
胃腸炎	11 (7.4)	1 (0.8)	2 (1.4)	0	3 (2.7)	3 (3.8)	2 (4.3)	2 (14.3)	0
上気道感染	10 (6.7)	0	5 (3.4)	1 (0.8)	3 (2.7)	1 (1.3)	0	0	0
気管支炎	8 (5.4)	2 (1.6)	0	2 (1.5)	2 (1.8)	1 (1.3)	2 (4.3)	0	0
精神障害	55 (36.9)	6 (4.9)	11 (7.6)	14 (10.5)	17 (15.3)	15 (19.0)	4 (8.5)	3 (21.4)	0
易刺激性	18 (12.1)	1 (0.8)	4 (2.8)	6 (4.5)	4 (3.6)	3 (3.8)	1 (2.1)	0	0
攻撃性	15 (10.1)	4 (3.3)	2 (1.4)	3 (2.3)	4 (3.6)	3 (3.8)	0	0	0
一般・全身障害および 投与部位の状態	34 (22.8)	4 (3.3)	6 (4.1)	6 (4.5)	9 (8.1)	8 (10.1)	1 (2.1)	3 (21.4)	0
発熱	20 (13.4)	2 (1.6)	5 (3.4)	4 (3.0)	4 (3.6)	5 (6.3)	1 (2.1)	1 (7.1)	0
疲労	8 (5.4)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	3 (2.7)	2 (2.5)	0	1 (7.1)	0
歩行障害	8 (5.4)	2 (1.6)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (1.8)	2 (2.5)	0	0	0
胃腸障害	40 (26.8)	6 (4.9)	8 (5.5)	13 (9.8)	7 (6.3)	10 (12.7)	3 (6.4)	1 (7.1)	2 (40.0)
嘔吐	16 (10.7)	0	2 (1.4)	6 (4.5)	3 (2.7)	2 (2.5)	2 (4.3)	0	1 (20.0)
下痢	8 (5.4)	1 (0.8)	2 (1.4)	4 (3.0)	0	1 (1.3)	0	0	1 (20.0)

MedDRA/J Version 21.0

5. 発現時時期別の主な有害事象 (発現率5%以上のPT、Core Study + 継続投与期 A、部分発作コホート安全性解析対象例)

有害事象は投与開始早期に発現し、その後発現率が大きく上昇する有害事象はありませんでした。全体で発現率の高かった傾眠、浮動性めまい、易刺激性及び攻撃性についても、Day84までの発現がほとんどであり、その後の発現は少なくなっていました。

n (%)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	部分発作コホート (n=149)	Day 1~28 (n=149)	Day 29~84 (n=142)	Day 85~168 (n=131)	Day 169~252 (n=116)	Day 253~336 (n=109)	Day ≥ 337 (n=106)
有害事象の総発現例数	136 (91.3)	73 (49.0)	98 (69.0)	90 (68.7)	68 (58.6)	44 (40.4)	25 (23.6)
感染症および寄生虫症	98 (65.8)	16 (10.7)	45 (31.7)	55 (42.0)	36 (31.0)	13 (21.1)	13 (12.3)
上咽頭炎	40 (26.8)	8 (5.4)	16 (11.3)	17 (13.0)	13 (11.2)	6 (5.5)	4 (3.8)
インフルエンザ	23 (15.4)	1 (0.7)	4 (2.8)	11 (8.4)	4 (3.4)	2 (1.8)	2 (1.9)
胃腸炎	13 (8.7)	1 (0.7)	5 (3.5)	7 (5.3)	2 (1.7)	1 (0.9)	1 (0.9)
気管支炎	12 (8.1)	0	2 (1.4)	6 (4.6)	5 (4.3)	2 (1.8)	3 (2.8)
上気道感染	16 (10.7)	3 (2.0)	2 (1.4)	5 (3.8)	3 (2.6)	3 (2.8)	2 (1.9)
神経系障害	86 (57.7)	41 (27.5)	47 (33.1)	16 (12.2)	17 (14.7)	6 (5.5)	3 (2.8)
傾眠	44 (29.5)	23 (15.4)	20 (14.1)	4 (3.1)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
浮動性めまい	19 (12.8)	9 (6.0)	11 (7.7)	0	1 (0.9)	2 (1.8)	1 (0.9)
頭痛	10 (6.7)	4 (2.7)	3 (2.1)	4 (3.1)	4 (3.4)	0	0
精神障害	58 (38.9)	20 (13.4)	36 (25.4)	15 (11.5)	6 (5.2)	3 (2.8)	2 (1.9)
易刺激性	19 (12.8)	7 (4.7)	8 (5.6)	4 (3.1)	0	0	0
攻撃性	16 (10.7)	5 (3.4)	10 (7.0)	2 (1.5)	2 (1.7)	1 (0.9)	0
胃腸障害	49 (32.9)	17 (11.4)	19 (13.4)	18 (13.7)	7 (6.0)	8 (7.3)	1 (0.9)
嘔吐	21 (14.1)	3 (2.0)	7 (4.9)	8 (6.1)	3 (2.6)	2 (1.8)	0
下痢	9 (6.0)	4 (2.7)	3 (2.1)	2 (1.5)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
一般・全身障害および 投与部位の状態	39 (26.2)	11 (7.4)	13 (9.2)	15 (11.5)	6 (5.2)	6 (5.5)	2 (1.9)
発熱	25 (16.8)	5 (3.4)	2 (1.4)	14 (10.7)	5 (4.3)	6 (5.5)	1 (0.9)
疲労	9 (6.0)	3 (2.0)	5 (3.5)	1 (0.8)	0	0	1 (0.9)
歩行障害	8 (5.4)	4 (2.7)	3 (2.1)	1 (0.8)	0	0	0

MedDRA/J Version 21.0

6. 年齢別の主な有害事象発現率 (発現率5%以上のPT、Core Study、安全性解析対象例)

全集団の全体*における有害事象発現率は、4歳以上7歳未満で97.8% (45/46例)、7歳以上12歳未満で85.8% (115/134例) であり、大きな違いはありませんでした。日本人集団における有害事象発現率は、4歳以上7歳未満で100% (16/16例)、7歳以上12歳未満で85.7% (42/49例) であり、大きな違いはありませんでした。

※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。

「強直間代発作」は、本邦の小児てんかん患者に対する効能・効果の承認外です。

n (%)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	全集団*			日本人集団		
	4歳以上7歳未満 (n=46)	7歳以上12歳未満 (n=134)	全体 (n=180)	4歳以上7歳未満 (n=16)	7歳以上12歳未満 (n=49)	全体 (n=65)
有害事象の総発現例数	45 (97.8)	115 (85.8)	160 (88.9)	16 (100.0)	42 (85.7)	58 (89.2)
神経系障害	32 (69.6)	69 (51.5)	101 (56.1)	10 (62.5)	22 (44.9)	32 (49.2)
傾眠	16 (34.8)	31 (23.1)	47 (26.1)	7 (43.8)	11 (22.4)	18 (27.7)
浮動性めまい	6 (13.0)	17 (12.7)	23 (12.8)	3 (18.8)	7 (14.3)	10 (15.4)
頭痛	1 (2.2)	12 (9.0)	13 (7.2)	0	3 (6.1)	3 (4.6)
感染症および寄生虫症	31 (67.4)	61 (45.5)	92 (51.1)	10 (62.5)	34 (69.4)	44 (67.7)
上咽頭炎	12 (26.1)	23 (17.2)	35 (19.4)	5 (31.3)	13 (26.5)	18 (27.7)
インフルエンザ	4 (8.7)	11 (8.2)	15 (8.3)	1 (6.3)	11 (22.4)	12 (18.5)
胃腸炎	5 (10.9)	8 (6.0)	13 (7.2)	2 (12.5)	4 (8.2)	6 (9.2)
上気道感染	4 (8.7)	7 (5.2)	11 (6.1)	3 (18.8)	5 (10.2)	8 (12.3)
精神障害	19 (41.3)	47 (35.1)	66 (36.7)	7 (43.8)	11 (22.4)	18 (27.7)
易刺激性	9 (19.6)	14 (10.4)	23 (12.8)	4 (25.0)	7 (14.3)	11 (16.9)
攻撃性	6 (13.0)	10 (7.5)	16 (8.9)	0	2 (4.1)	2 (3.1)
激越	1 (2.2)	7 (5.2)	8 (4.4)	1 (6.3)	3 (6.1)	4 (6.2)
一般・全身障害および 投与部位の状態	17 (37.0)	23 (17.2)	40 (22.2)	3 (18.8)	3 (6.1)	6 (9.2)
発熱	11 (23.9)	12 (9.0)	23 (12.8)	2 (12.5)	3 (6.1)	5 (7.7)
疲労	2 (4.3)	7 (5.2)	9 (5.0)	0	0	0
胃腸障害	17 (37.0)	34 (25.4)	51 (28.3)	5 (31.3)	10 (20.4)	15 (23.1)
嘔吐	5 (10.9)	15 (11.2)	20 (11.1)	1 (6.3)	3 (6.1)	4 (6.2)
下痢	5 (10.9)	6 (4.5)	11 (6.1)	0	2 (4.1)	2 (3.1)

MedDRA/J Version 21.0

7. Inducer併用の有無別の主な有害事象発現率 (発現率5%以上のPT、Core Study、安全性解析対象例)

全集団の全体*での有害事象発現率は、Inducer併用例で83.3% (40/48例)、Non-Inducer併用例で90.9% (120/132例) であり、大きな違いはありませんでした。日本人集団における有害事象発現率は、Inducer併用例で76.9% (10/13例)、Non-Inducer併用例で92.3% (48/52例) であり、Non-Inducer併用例の方がやや多くなっていました。

※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。

「強直間代発作」は、本邦の小児てんかん患者に対する効能・効果の承認外です。

n (%)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	全集団*			日本人集団		
	Inducer併用例 (n=48)	Non-Inducer併用例 (n=132)	全体 (n=180)	Inducer併用例 (n=13)	Non-Inducer併用例 (n=52)	全体 (n=65)
有害事象の総発現例数	40 (83.3)	120 (90.9)	160 (88.9)	10 (76.9)	48 (92.3)	58 (89.2)
神経系障害	26 (54.2)	75 (56.8)	101 (56.1)	7 (53.8)	25 (48.1)	32 (49.2)
傾眠	12 (25.0)	35 (26.5)	47 (26.1)	3 (23.1)	15 (28.8)	18 (27.7)
浮動性めまい	5 (10.4)	18 (13.6)	23 (12.8)	0	10 (19.2)	10 (15.4)
頭痛	4 (8.3)	9 (6.8)	13 (7.2)	2 (15.4)	1 (1.9)	3 (4.6)
感染症および寄生虫症	22 (45.8)	70 (53.0)	92 (51.1)	7 (53.8)	37 (71.2)	44 (67.7)
上咽頭炎	11 (22.9)	24 (18.2)	35 (19.4)	3 (23.1)	15 (28.8)	18 (27.7)
インフルエンザ	5 (10.4)	10 (7.6)	15 (8.3)	4 (30.8)	8 (15.4)	12 (18.5)
胃腸炎	3 (6.3)	10 (7.6)	13 (7.2)	1 (7.7)	5 (9.6)	6 (9.2)
上気道感染	5 (10.4)	6 (4.5)	11 (6.1)	3 (23.1)	5 (9.6)	8 (12.3)
精神障害	16 (33.3)	50 (37.9)	66 (36.7)	2 (15.4)	16 (30.8)	18 (27.7)
易刺激性	3 (6.3)	20 (15.2)	23 (12.8)	1 (7.7)	10 (19.2)	11 (16.9)
攻撃性	3 (6.3)	13 (9.8)	16 (8.9)	0	2 (3.8)	2 (3.1)
激越	2 (4.2)	6 (4.5)	8 (4.4)	0	4 (7.7)	4 (6.2)
一般・全身障害および 投与部位の状態	13 (27.1)	27 (20.5)	40 (22.2)	2 (15.4)	4 (7.7)	6 (9.2)
発熱	8 (16.7)	15 (11.4)	23 (12.8)	2 (15.4)	3 (5.8)	5 (7.7)
疲労	3 (6.3)	6 (4.5)	9 (5.0)	0	0	0
胃腸障害	17 (35.4)	34 (25.8)	51 (28.3)	5 (38.5)	10 (19.2)	15 (23.1)
嘔吐	9 (18.8)	11 (8.3)	20 (11.1)	2 (15.4)	2 (3.8)	4 (6.2)
下痢	3 (6.3)	8 (6.1)	11 (6.1)	0	2 (3.8)	2 (3.1)

MedDRA/J Version 21.0

4. 部分発作を有する未治療のてんかん患者を対象とした経口製剤の単剤療法 臨床第Ⅲ相試験 (日本を含む国際共同試験、342試験)

オープンラベル非対照試験
(承認時評価資料)

1. 試験概要

■ 目的

部分発作を有する未治療のてんかん患者に対するペランパネル4mg～8mgの単剤療法の有効性及び安全性を検討する。

■ 対象・症例数(評価例数)

部分発作を有する未治療のてんかん患者(12歳以上75歳未満) 89例 [日本人患者43例、その他アジア人46例]
参加国:日本および韓国 参加施設:38施設(日本31施設、韓国7施設)
実施期間:2017年6月～2019年2月(申請時点のデータのカットオフ)

【主な選択基準】	年齢及び性別 12歳以上75歳未満の男女	発作型 部分発作	てんかん(症候群)分類 局在関連性てんかん
	疾患特性	<ul style="list-style-type: none"> ・観察期開始前1年以内に非誘発性の発作が2回以上あり、観察期開始前12週間以内に少なくとも1回以上20回未満の発作が認められている未治療の新たに診断された又は再発した患者 ・再発患者の場合、過去の抗てんかん薬治療終了から2年以上経過し、その後再発した患者 	
【主な除外基準】	発作型/てんかん(症候群)分類		
	<ul style="list-style-type: none"> ・運動徴候を伴わない単純部分発作のみを呈する患者 ・レノックス・ガストー症候群の既往歴がある又は合併している患者 ・本薬投与開始(漸増期)前5年以内に心因性発作の既往歴がある患者 ・本剤投与開始(漸増期)前1年以内に重積発作の既往歴がある患者 		
【併用薬剤の規定】	併用禁止		
	他の抗てんかん薬(てんかん重積状態、コントロール不良な発作及びクラスタ等、緊急治療を要する場合、レスキュー薬としてジアゼパム、フェニトインなどの使用を許容) ・CYP3Aを誘導することが知られている薬剤又は食品 ・抗精神病薬 ・抗不安薬 ・ベンゾジアゼピン系の睡眠薬 ・他の治療薬 ・抗認知症薬		
	併用制限	抗うつ薬	

■ 投与方法

本試験は、多施設共同、オープン、非対照の単群試験であり、観察期、治療期(漸増期、治療維持期)及び継続投与期及びフォローアップ期から構成された。

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。

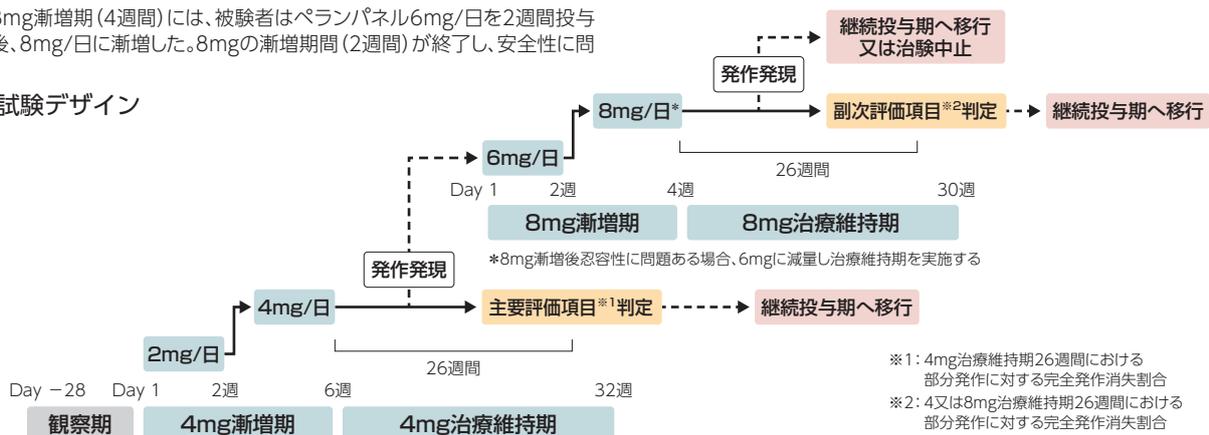
- ・4mg漸増期(6週間)には、被験者はペランパネル2mg/日を2週間投与し、その後4mg/日に漸増し、4週間投与した。安全性に問題がない被験者は26週間の4mg治療維持期に移行した。4mg治療維持期に発作が発現した被験者は、4mg治療維持期を終了し、治験担当医師の判断により、忍容性及び安全性を考慮して8mg漸増期に移行した。
- ・8mg漸増期(4週間)には、被験者はペランパネル6mg/日を2週間投与後、8mg/日に漸増した。8mgの漸増期間(2週間)が終了し、安全性に問

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



■ 評価項目

有効性評価項目

主要評価項目：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

副次評価項目 (主なもの)：

- 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
- 治療維持期開始から初回の発作発現までの期間
- 治療維持期開始から治験中止までの期間

探索的評価項目 (主なもの)：

- 治療維持期26週間における部分発作に対する発作型別の完全発作消失 (seizure free) 割合 (サブグループ解析)

その他の評価項目 (主なもの)：

- 治療維持期26週間における部分発作に対するベースライン発作回数別の完全発作消失 (seizure free) 割合*
*事前規定した解析計画には含まれていないが、審査過程において照会事項に対する回答として提出し、評価された項目である。
- 治療維持期26週間における部分発作に対する年齢別の完全発作消失 (seizure free) 割合 (サブグループ解析)

安全性評価項目

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

■ 解析計画・判定基準

有効性評価項目

● 有効性の解析対象集団

ITT：同意説明文書に署名し、登録後、治験薬を1回以上投与され、投与後に発作データが1つ以上得られた全ての被験者の集団

mITT：上記ITTのうち、4mgの治療維持期へ移行し、当該期間にて発作データが1つ以上得られた被験者の集団

● 解析方法

[主要評価項目]

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

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。

閾値については、既存の単剤療法の文献^{1)~5)}を参照し、他の抗てんかん薬における6カ月完全発作消失 (seizure free) 割合の見積値として50%を見込み、その値に対し、相対差として20%を超えない範囲を非劣性マージン⁶⁾とすることで40%と設定した。

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。

[副次評価項目]

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

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。

安全性評価項目

● 安全性解析対象集団

治験薬が1回以上投与され、投与後に安全性評価を1回以上行った全ての被験者の集団

なお、TEAE (treatment-emergent adverse event) の部分集団解析 (発現時用量別、年齢別) (サブグループ解析) を行った。

1) Chadwick D. Lancet. 1999; 354(9172): 13-19.

2) Arroyo S, et al. Acta Neurol Scand. 2005; 112: 214-222.

(COI: 著者のうち1名は、エーザイ株式会社の社員である。)

3) Mikkelsen B, et al. Epilepsia. 1981; 22(4): 415-420.

4) Heller AJ, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1995; 58: 44-50.

5) 兼子直ら. てんかん研究. 2015; 32(3): 519-532.

6) Glauser T, et al. Epilepsia. 2013; 54: 551-563.

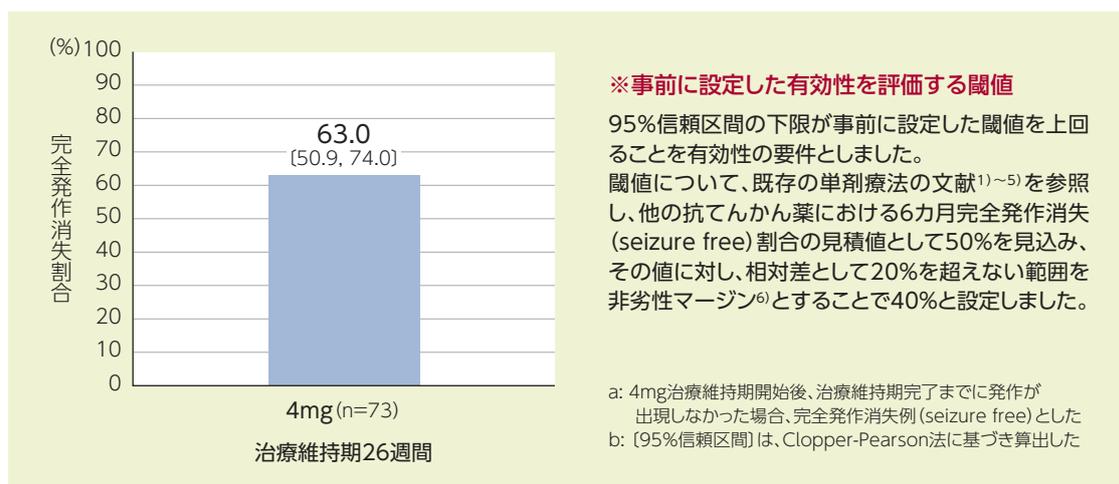
(COI: 著者には、エーザイ株式会社より資金提供を受領している者が含まれる。)

2. 有効性

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 (seizure free) 割合 (mITT 解析対象例、主要評価項目)

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%を上回りました。

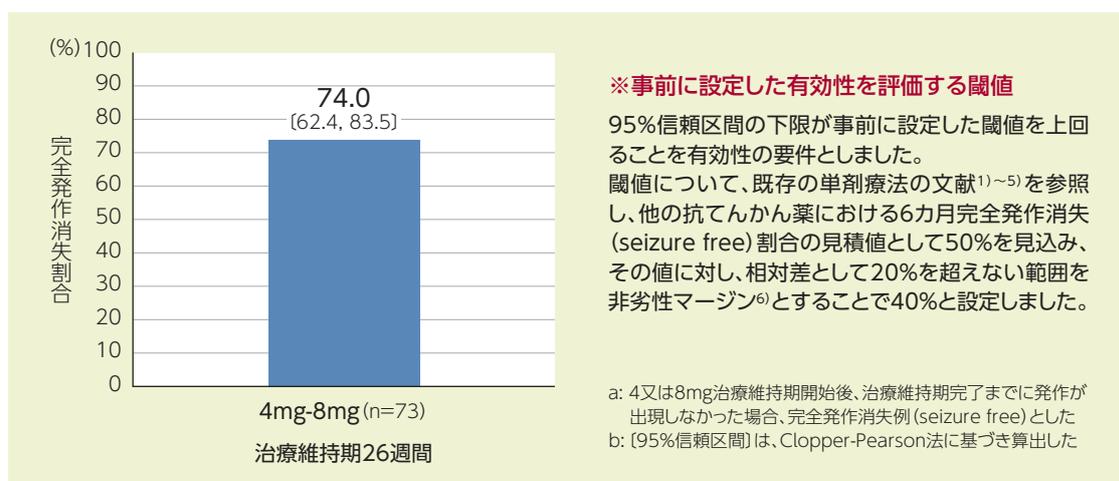
以上により、成人及び12歳以上の小児における部分発作 (二次性全般化発作を含む) に対する本剤 4mg の単剤療法の有効性が評価されました。



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 (seizure free) 割合 (mITT 解析対象例、副次評価項目)

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%を上回りました。

以上により、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) に対する本剤 4又は8mg の単剤療法の有効性が評価されました。



1) Chadwick D. Lancet. 1999; 354(9172): 13-19.

2) Arroyo S, et al. Acta Neurol Scand. 2005; 112: 214-222.

(COI: 著者のうち1名は、エーザイ株式会社の社員である。)

3) Mikkelsen B, et al. Epilepsia. 1981; 22(4): 415-420.

4) Heller AJ, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1995; 58: 44-50.

5) 兼子直ら. てんかん研究. 2015; 32(3): 519-532.

6) Glauser T, et al. Epilepsia. 2013; 54: 551-563.

(COI: 著者には、エーザイ株式会社より資金提供を受領している者が含まれる。)

3. 安全性

1. 主な副作用(安全性解析対象例、データカットオフ^{*}時点)

(n=89) n(%)

治療期及び継続投与期において、副作用^{*}は89例中50例(56.2%)に認められました。

主な副作用(発現率3%以上)は、浮動性めまい32.6%(29例)、傾眠11.2%(10例)、異常感と易刺激性各3.4%(3例)でした。

^{*}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

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)		副作用 [*]	
		例数	発現率
副作用の総発現例数		50	56.2
重症度別	軽度	41	46.1
	中等度	8	9.0
	高度	1	1.1
耳および迷路障害		2	2.2
回転性めまい		2	2.2
胃腸障害		1	1.1
腹痛		1	1.1
一般・全身障害および投与部位の状態		4	4.5
異常感		3	3.4
倦怠感		1	1.1
傷害、中毒および処置合併症		1	1.1
神経系障害		45	50.6
浮動性めまい		29	32.6
傾眠		10	11.2
頭痛		2	2.2
てんかん		2	2.2
健忘		1	1.1
過眠症		2	2.2
精神障害		8	9.0
易刺激性		3	3.4
不安		2	2.2
情動障害		1	1.1

MedDRA/J Version 21.0

2. 重篤な有害事象・中止に至った有害事象(安全性解析対象例、データカットオフ時点)

(n=89) n(%)

治療期及び継続投与期において、重篤な有害事象は11.2%(10/89例)に認められました。高度な有害事象は2.2%(2/89例)に認められました。

複数例に認められた重篤な有害事象は、てんかん(2例)でした。その他の重篤な有害事象は、倦怠感、インフルエンザ、慢性中耳炎、上腕骨骨折、変形性関節症、頭痛、頭蓋内動脈瘤、二次性全般化を伴う部分発作、発作後状態、てんかん重積状態が各1例ありました。死亡例はありませんでした。

中止に至った有害事象は、9/89例(10.1%)に認められました。複数例に認められた中止に至った有害事象は、浮動性めまい(4例)、てんかん及び傾眠(各2例)でした。

有害事象	72(80.9)
副作用 ^a	50(56.2)
高度な有害事象	2(2.2)
重篤な有害事象	10(11.2)
死亡	0
死亡以外の重篤な有害事象	10(11.2)
生命を脅かす	0
入院又は入院期間の延長	10(11.2)
永続的又は顕著な障害/機能不全	0
先天異常	0
その他の医学的に重要	0
用量調整を要した有害事象	
中止に至った有害事象	9(10.1)
増量を要した有害事象	2(2.2)
減量を要した有害事象	10(11.2)
休薬を要した有害事象	1(1.1)

a: 治験薬との因果関係が関連なし以外の有害事象

3. 発現時用量別の主な有害事象 (発現率2%以上、安全性解析対象例、データカットオフ時点)

発現時用量2mg、4mg、6mg及び8mgにおける有害事象発現率は、それぞれ25.8% (23/89例)、66.3% (57/86例)、53.8% (14/26例) 及び88.2% (15/17例) であり、発現時用量8mgでは被験者数は少ないものの、2mg、4mg及び6mgよりも高くなっていました。

PT別の解析では、浮動性めまいの発現率が発現時用量8mgにおいて高くなっていました。その他の事象に用量の増加に伴う傾向は認められませんでした。

n(%)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	全体 (n=89)	2mg (n=89)	4mg (n=86)	6mg (n=26)	8mg (n=17)
有害事象 / 副作用の総発現例数	72 (80.9)	23 (25.8)	57 (66.3)	14 (53.8)	15 (88.2)
耳および迷路障害	6 (6.7)	0	6 (7.0)	0	0
回転性めまい	2 (2.2)	0	2 (2.3)	0	0
胃腸障害	13 (14.6)	0	11 (12.8)	1 (3.8)	1 (5.9)
下痢	3 (3.4)	0	3 (3.5)	0	0
口内炎	3 (3.4)	0	2 (2.3)	0	1 (5.9)
歯痛	3 (3.4)	0	3 (3.5)	0	0
腹痛	2 (2.2)	0	2 (2.3)	0	1 (5.9)
便秘	2 (2.2)	0	1 (1.2)	1 (3.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (13.5)	3 (3.4)	6 (7.0)	1 (3.8)	3 (17.6)
異常感	4 (4.5)	0	4 (4.7)	0	0
胸痛	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.2)	0	0
倦怠感	2 (2.2)	1 (1.1)	0	0	1 (5.9)
感染症および寄生虫症	29 (32.6)	4 (4.5)	20 (23.3)	4 (15.4)	7 (41.2)
上咽頭炎	17 (19.1)	3 (3.4)	13 (15.1)	2 (7.7)	2 (11.8)
インフルエンザ	3 (3.4)	0	0	1 (3.8)	2 (11.8)
傷害、中毒および処置合併症	11 (12.4)	2 (2.2)	5 (5.8)	2 (7.7)	2 (11.8)
挫傷	3 (3.4)	0	3 (3.5)	0	0
靭帯捻挫	2 (2.2)	0	0	0	2 (11.8)
臨床検査	9 (10.1)	0	7 (8.1)	0	2 (11.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (4.5)	0	3 (3.5)	0	1 (5.9)
体重増加	2 (2.2)	0	1 (1.2)	0	1 (5.9)
筋骨格系および結合組織障害	9 (10.1)	0	8 (9.3)	0	1 (5.9)
背部痛	2 (2.2)	0	2 (2.3)	0	0
神経系障害	55 (61.8)	18 (20.2)	33 (38.4)	8 (30.8)	8 (47.1)
浮動性めまい	32 (36.0)	8 (9.0)	18 (20.9)	3 (11.5)	7 (41.2)
傾眠	12 (13.5)	3 (3.4)	8 (9.3)	1 (3.8)	1 (5.9)
頭痛	11 (12.4)	2 (2.2)	9 (10.5)	1 (3.8)	0
てんかん	6 (6.7)	3 (3.4)	3 (3.5)	1 (3.8)	0
健忘	2 (2.2)	0	2 (2.3)	0	0
過眠症	2 (2.2)	1 (1.1)	0	0	1 (5.9)
精神障害	10 (11.2)	0	6 (7.0)	3 (11.5)	1 (5.9)
易刺激性	3 (3.4)	0	2 (2.3)	1 (3.8)	0
不安	2 (2.2)	0	0	2 (7.7)	0
情動障害	2 (2.2)	0	1 (1.2)	0	1 (5.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (9.0)	0	7 (8.1)	0	1 (5.9)
鼻出血	2 (2.2)	0	2 (2.3)	0	0

MedDRA/J Version 21.0

4. 年齢別の主な有害事象

(発現率2%以上、安全性解析対象例、データカットオフ時点)

有害事象発現率は、12歳以上18歳未満、18歳以上65歳未満及び65歳以上において、それぞれ85.7% (6/7例)、80.3% (57/71例) 及び81.8% (9/11例) であり、大きな違いは認められませんでした。

全体で10%以上に認められた有害事象について、12歳以上18歳未満、18歳以上65歳未満及び65歳以上における発現率は、それぞれ浮動性めまい (42.9%、35.2% 及び36.4%)、傾眠 (0%、15.5% 及び9.1%)、上咽頭炎 (51.7%、14.1% 及び27.3%)、頭痛 (28.6%、9.9% 及び18.2%) でした。

n(%)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	12歳以上 18歳未満 (n=7)	18歳以上 65歳未満 (n=71)	65歳以上 (n=11)	全体 (n=89)
有害事象 / 副作用の総発現例数	6 (85.7)	57 (80.3)	9 (81.8)	72 (80.9)
耳および迷路障害	0	6 (8.5)	0	6 (6.7)
回転性めまい	0	2 (2.8)	0	2 (2.2)
胃腸障害	0	12 (16.9)	1 (9.1)	13 (14.6)
下痢	0	2 (2.8)	1 (9.1)	3 (3.4)
口内炎	0	3 (4.2)	0	3 (3.4)
歯痛	0	3 (4.2)	0	3 (3.4)
腹痛	0	2 (2.8)	0	2 (2.2)
便秘	0	2 (2.8)	0	2 (2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	11 (15.5)	1 (9.1)	12 (13.5)
異常感	0	4 (5.6)	0	4 (4.5)
胸痛	0	2 (2.8)	0	2 (2.2)
倦怠感	0	2 (2.8)	0	2 (2.2)
感染症および寄生虫症	4 (57.1)	22 (31.0)	3 (27.3)	29 (32.6)
上咽頭炎	4 (57.1)	10 (14.1)	3 (27.3)	17 (19.1)
インフルエンザ	1 (14.3)	2 (2.8)	0	3 (3.4)
傷害、中毒および処置合併症	3 (42.9)	8 (11.3)	0	11 (12.4)
挫傷	2 (28.6)	1 (1.4)	0	3 (3.4)
靭帯捻挫	1 (14.3)	1 (1.4)	0	2 (2.2)
臨床検査	1 (14.3)	8 (11.3)	0	9 (10.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	4 (5.6)	0	4 (4.5)
体重増加	1 (14.3)	1 (1.4)	0	2 (2.2)
筋骨格系および結合組織障害	0	7 (9.9)	2 (18.2)	9 (10.1)
背部痛	0	2 (2.8)	0	2 (2.2)
神経系障害	4 (57.1)	43 (60.6)	8 (72.7)	55 (61.8)
浮動性めまい	3 (42.9)	25 (35.2)	4 (36.4)	32 (36.0)
傾眠	0	11 (15.5)	1 (9.1)	12 (13.5)
頭痛	2 (28.6)	7 (9.9)	2 (18.2)	11 (12.4)
てんかん	0	6 (8.5)	0	6 (6.7)
健忘	0	1 (1.4)	1 (9.1)	2 (2.2)
過眠症	1 (14.3)	1 (1.4)	0	2 (2.2)
精神障害	1 (14.3)	6 (8.5)	3 (27.3)	10 (11.2)
易刺激性	0	3 (4.2)	0	3 (3.4)
不安	0	1 (1.4)	1 (9.1)	2 (2.2)
情動障害	0	1 (1.4)	1 (9.1)	2 (2.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	6 (8.5)	2 (18.2)	8 (9.0)
鼻出血	0	1 (1.4)	1 (9.1)	2 (2.2)

5. 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に経口製剤の代替療法として注射剤を投与した臨床第Ⅱ相試験 (国内試験、240試験)

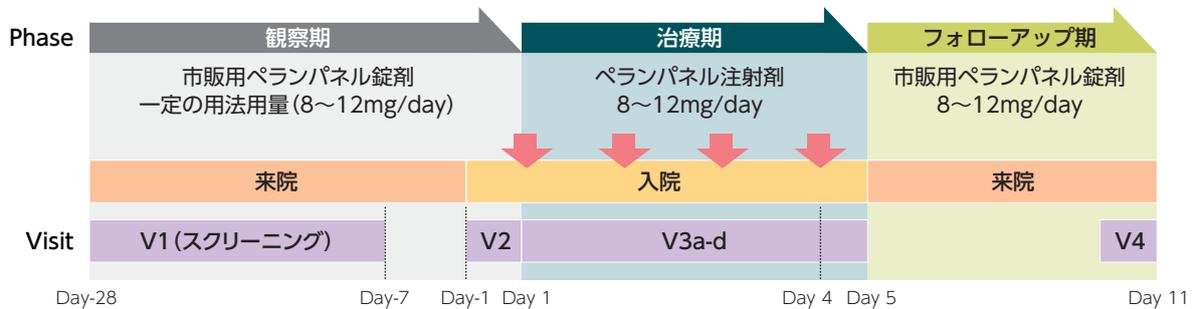
オープンラベル非対照試験
(承認時評価資料)

1. 試験概要

■ 目的

ペランパネル8～12mgを継続的に経口投与している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に、30分間点滴静脈内投与に切り替えた際の安全性及び忍容性を評価する。

■ 試験デザイン



■ 対象

12歳以上の部分発作（二次性全般化発作を含む）又は強直間代発作を有するてんかん患者（21例）
21例全例が部分発作を有するてんかん、そのうち1例は部分発作と全般発作を有するてんかんと診断された。部分発作の発作型は、複雑部分発作85.7%（18例）、二次性全般化発作57.1%（12/21例）、運動徴候を伴わない単純部分発作57.1%（12/21例）及び運動徴候を伴う単純部分発作4.8%（1/21例）であった。全般発作4.8%（1/21例）の発作型は欠神発作及び強直間代発作であった。

■ 方法

- 観察期、治療期、並びにフォローアップ期の3期から構成された。
観察期では、市販用ペランパネル錠剤（8～12mg）を経口投与した。治療期では、ペランパネル注射剤（治験薬）に切り替え、入院下で4日間、1日1回、30分間点滴静脈内投与した。フォローアップ期では、市販用ペランパネル錠剤に再度切り替え、経口投与した。なお、ペランパネルの用量は、治験期間（観察期、治療期、フォローアップ期）を通じて同一とした。また、少なくとも治験薬投与開始前28日間、並びに治験期間を通じて、ペランパネルとの併用で1～3剤の市販の抗てんかん薬を一定の用法用量で服用した。
- 発作頻度は被験者日誌を用いて、全てのでんかん発作（回数及び発作型）を収集し、観察期（市販用錠剤投与）、治療期（注射剤投与）及びフォローアップ期（市販用錠剤投与）における1日あたりのてんかん発作頻度を算出し、注射剤への切り替え前後の発作頻度を比較した。

■ 評価項目

主要目的: ペランパネル錠剤を他の抗てんかん薬との併用療法として1日8～12mg投与している部分発作(二次性全般化発作を含む)又は強直間代発作を有するてんかん患者において、ペランパネル注射剤の30分間静脈内持続投与に切り替えた時の安全性及び忍容性を評価する。

副次目的:

- ペランパネル錠剤から注射剤の30分間静脈内持続投与に切り替えた前後の血漿中ペランパネル濃度を比較する。
- ペランパネル錠剤から注射剤の30分間静脈内持続投与に切り替えた前後のてんかん発作頻度を比較する。

【選択基準】

- (1) 同意/アセント取得時の年齢が12歳以上の男性又は女性患者
- (2) 国際抗てんかん連盟(ILAE)の「てんかん発作の臨床・脳波分類(1981)」に従い、部分発作(二次性全般化発作を含む)を有する部分てんかん又は強直間代発作を有する全般てんかんと診断された患者
- (3) 少なくとも治験薬投与開始前28日間、ペランパネル錠剤を一定の用法用量(8～12mg/日)で使用している患者
- (4) 少なくとも治験薬投与開始前28日間、1～3剤の市販の抗てんかん薬を一定の用法用量で併用しており(ただし、フェノバルビタール[抗てんかん薬として使用している場合]、フェニトイン、カルバマゼピンについてはいずれか1剤のみ併用可)、かつ治験薬投与開始からフォローアップ期来院時まで併用抗てんかん薬の用法用量の変更が予定されていない患者
- (5) 信頼できる被験者であると考えられ、治験期間中に協力する意思があり、被験者自身がてんかん発作の記録及び有害事象の報告が可能、又は介護者によりてんかん発作の記録及び有害事象の報告が可能な患者

【主な除外基準】

- (1) 治験薬投与開始前6ヵ月以内にてんかん重積の既往がある患者
- (2) 静脈穿刺又は静脈内投与が許容されない患者
- (3) 1～3剤の併用抗てんかん薬の投与に関連した安全性の問題で、医学的介入が必要な患者
- (4) 治験薬投与開始前2年以内に自殺企図又は念慮の既往がある患者
- (5) 臨床的に問題となる精神・神経疾患を有する患者
- (6) 臨床症状や画像所見により進行性の脳障害又は脳疾患、脳腫瘍が疑われる患者
- (7) 治験薬投与開始前14日以内にCYP3Aを誘導することが知られている薬剤(カルバマゼピン、フェニトイン以外)又は食品を摂取した患者
- (8) ペランパネル注射剤に含有される成分に対して過敏症を有する患者
- (9) 皮膚(例えば、スティーブンス・ジョンソン症候群など)、血液又は臓器毒性反応を含む、多剤アレルギー又は抗てんかん薬に対する高度な薬物反応が認められたことがある患者
- (10) 同意取得前5ヵ月以内の迷走神経刺激装置の植え込み、又は同意取得前28日以内に刺激パラメータの設定を変更した患者

2. 有効性

1日あたりのてんかん発作頻度比較(副次目的)

観察期(錠剤)、治療期(注射剤)及びフォローアップ期(錠剤)における1日あたりの部分発作の発作頻度の中央値は、観察期、治療期及びフォローアップ期でそれぞれ0.30(範囲:0.0~2.5)、0.00(範囲:0.0~2.6)及び0.09(範囲:0.0~0.9)であった。また、強直間代発作の1例については、観察期(錠剤)、治療期(注射剤)及びフォローアップ期(錠剤)を通じて強直間代発作の発現はなかった。

●部分発作及び強直間代発作の1日あたりの発作頻度(有効性解析対象集団、240試験)

	観察期	治療期	フォローアップ期 ^a
	ペランパネル錠剤 (n=21)	ペランパネル注射剤 (n=21)	ペランパネル錠剤 (n=21)
〈部分発作〉1日あたりの発作頻度			
n	21	21	21
Mean (SD)	0.46 (0.578)	0.39 (0.838)	0.24 (0.287)
Median	0.30	0.00	0.09
Q1, Q3	0.09, 0.60	0.00, 0.20	0.00, 0.43
Min, Max	0.0, 2.5	0.0, 2.6	0.0, 0.9
〈強直間代発作〉1日あたりの発作頻度			
n	1	1	1
Mean (SD)	0.00 (-)	0.00 (-)	0.00 (-)
Median	0.00	0.00	0.00
Q1, Q3	0.00, 0.00	0.00, 0.00	0.00, 0.00
Min, Max	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0

発作頻度の算出方法

- 観察期: [観察期の発作数] / {[Day1の日付] - [スクリーニング開始日] + 1}
- 治療期: [治療期の発作数] / {[フォローアップ期における錠剤の初回投与日(フォローアップ期の錠剤の投与を受けなかった被験者は注射剤の最終投与日)] - [Day1の日付] + 1}
- フォローアップ期: [フォローアップ期の発作数] / {[フォローアップ期の完了又は中止日] - ([フォローアップ期の錠剤の初回投与日] + 1)}

a: 治療期中止後にフォローアップ期の評価を受けた被験者を含む

3. 薬物動態

治療期にペランパネル注射剤が投与された21例を対象に※、ペランパネル8~12mg/日を経口投与から30分間の点滴静脈内投与(4日間、1日1回)に切り替えたときのC_{max}を表に示した。

●経口投与から点滴静脈内投与へ切り替えたときのC_{max}

※本剤を投与した被験者の年齢は18~62歳であった。

投与量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)				
		経口投与	30分間点滴静脈内投与			
		Day-1	Day1	Day2	Day3	Day4
8	11	574±375	609±303	614±315	557±301	554±300
10	5 ^{a)}	528±228	591±172	520±184	547±169	541±209
12	5	678±293	837±282	760±261	815±276	841±312

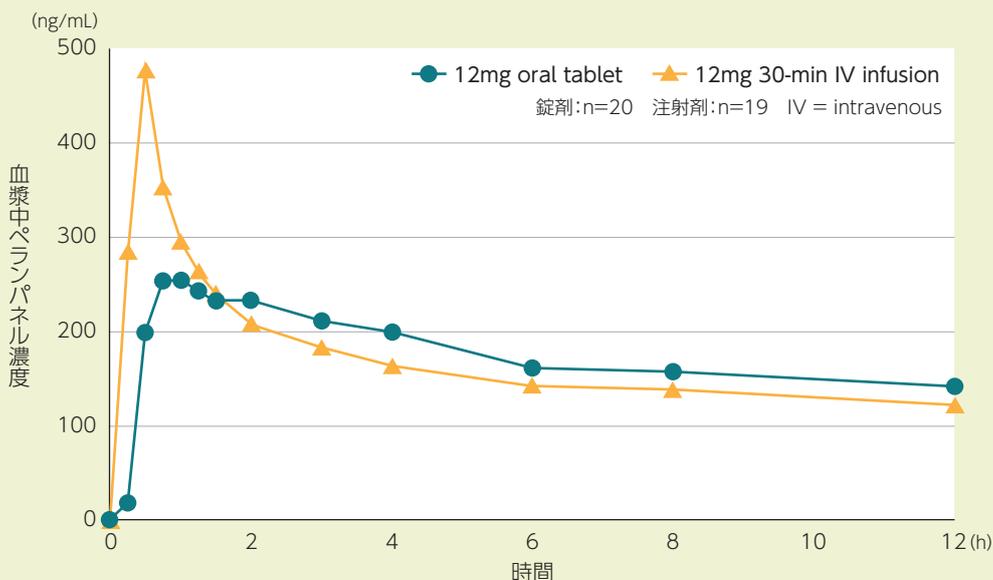
a)n=4 (Day2~Day4)

(Mean ± S.D.)

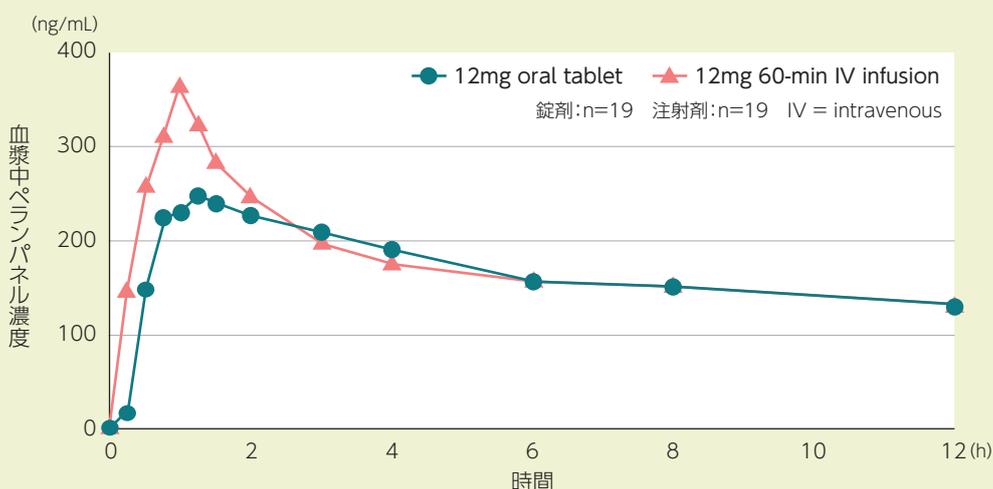
参考

健康成人を対象に錠剤に対する注射剤のバイオアベイラビリティを確認した臨床第I相試験(外国試験、050試験)における薬物動態成績は以下の通りです。

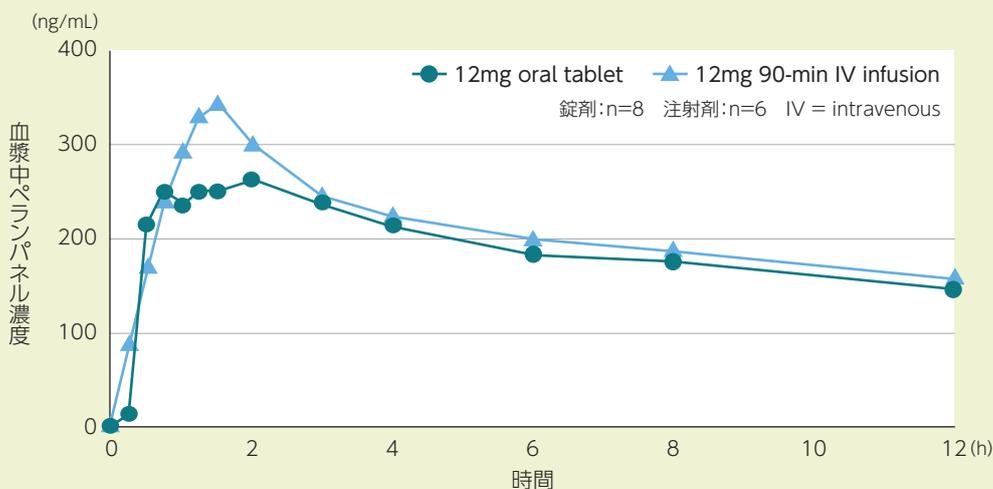
●ペランパネル注射剤(30分間静脈内持続投与)及び錠剤12mgを単回投与したときの投与後12時間までの平均血漿中ペランパネル濃度推移(薬物動態解析対象集団、050試験)



●ペランパネル注射剤(60分間静脈内持続投与)及び錠剤12mgを単回投与したときの投与後12時間までの平均血漿中ペランパネル濃度推移(薬物動態解析対象集団、050試験)



●ペランパネル注射剤(90分間静脈内持続投与)及び錠剤12mgを単回投与したときの投与後12時間までの平均血漿中ペランパネル濃度推移(薬物動態解析対象集団、050試験)



●ペランパネル注射剤及び錠剤12mgを単回投与したときのペランパネルの薬物動態パラメータ(薬物動態解析対象集団、050試験)

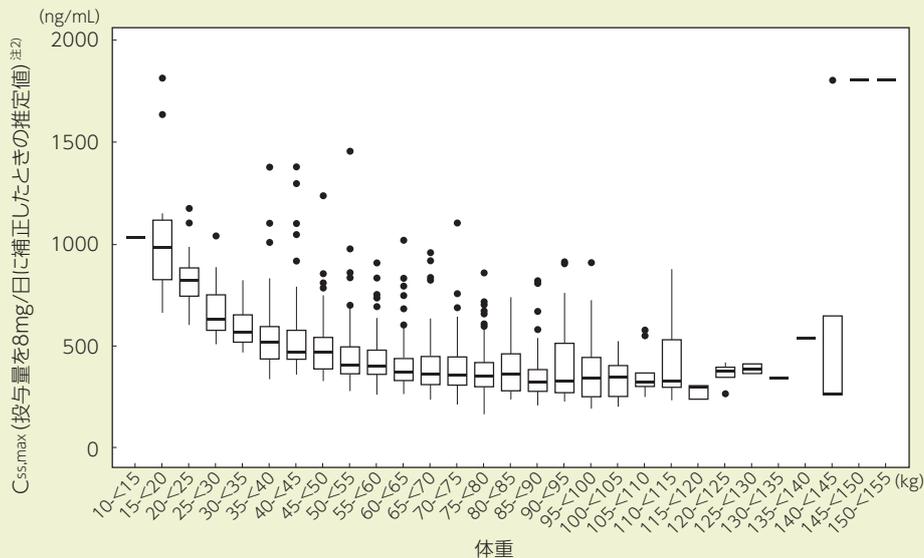
第1群(注射剤30分間静脈内持続投与群 vs 錠剤投与群)		
薬物動態パラメータ	注射剤12mg (n=19)	錠剤12mg (n=20)
C _{max} (ng/mL)	477±158	296±99.9
AUC _(0-t) (ng•h/mL)	25100±9550	26600±11000
AUC _(0-inf) (ng•h/mL)	24500±10300 ^a	24900±10100 ^a
t _{max} (h)	0.53(0.53-0.75)	1.00(0.53-4.00)
t _{1/2} (h)	133±56.0 ^a	129±52.4 ^a
CL (L/h)	0.605±0.376 ^a	ND
V _z (L)	95.2±29.4 ^a	ND
第2群(注射剤60分間静脈内持続投与群 vs 錠剤投与群)		
薬物動態パラメータ	注射剤12mg (n=19)	錠剤12mg (n=19)
C _{max} (ng/mL)	368±57.6	281±70.3
AUC _(0-t) (ng•h/mL)	22600±7550	24300±9380
AUC _(0-inf) (ng•h/mL)	25300±7940 ^b	24900±7800 ^c
t _{max} (h)	1.03(0.75-1.03)	1.25(0.50-3.00)
t _{1/2} (h)	116±46.6 ^b	124±46.3 ^c
CL (L/h)	0.524±0.179 ^b	ND
V _z (L)	78.5±18.6 ^b	ND
第3群(注射剤90分間静脈内持続投与群 vs 錠剤投与群)		
薬物動態パラメータ	注射剤12mg (n=6)	錠剤12mg (n=8)
C _{max} (ng/mL)	354±71.7	330±84.7
AUC _(0-t) (ng•h/mL)	22900±10000	26000±14600
AUC _(0-inf) (ng•h/mL)	23400±13900 ^d	21800±12300 ^e
t _{max} (h)	1.53(1.25-1.53)	0.88(0.50-2.02)
t _{1/2} (h)	97.8±68.6 ^d	111±65.2 ^e
CL (L/h)	0.633±0.268 ^d	ND
V _z (L)	69.5±15.2 ^d	ND

ND=not determined
 値は平均値±標準偏差を示す。ただし、t_{max}は中央値(最小値-最大値)を示す。
 a: n=15 b: n=18 c: n=17 d: n=5 e: n=6

参考

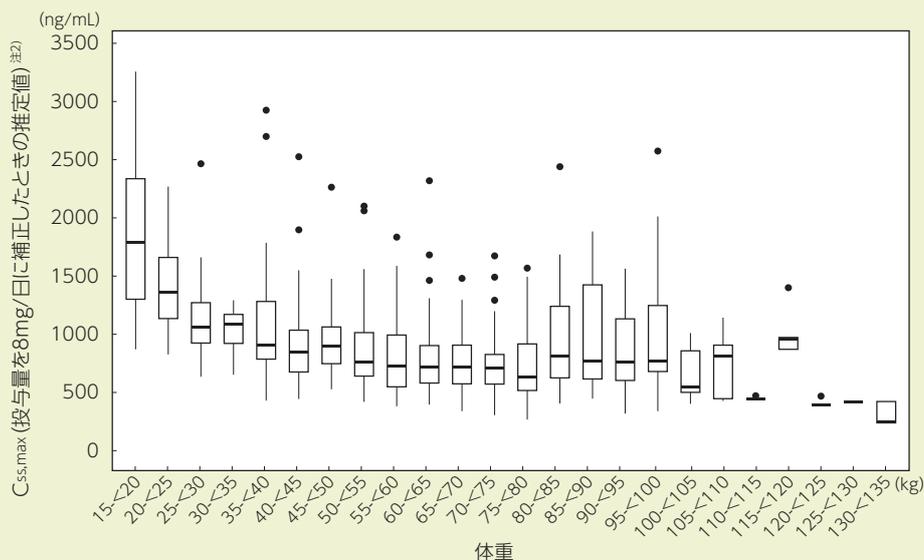
成人及び2歳以上の小児患者を対象とした第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験並びに健康成人を対象とした第Ⅰ相試験において本薬錠剤又は懸濁剤を経口投与したときのデータを統合して母集団薬物動態解析を実施した。母集団薬物動態モデルから推定された被験者ごとの定常状態における C_{max} ($C_{ss,max}$)は、臨床第Ⅱ及びⅢ相試験の成人及び4歳以上の小児てんかん患者においてInducer集団^{注1)}及びNon-Inducer集団^{注1)}のいずれにおいても、低体重の区分ほど高値を示す傾向が認められた。

●本薬経口製剤の投与量を8mg/日に補正したときのてんかん患者の $C_{ss,max}$ 推定値と体重区分(5kgごと)との関係 (Inducer集団)



IQR(Inter-Quartile Range)=第3四分位数-第1四分位数、ひげの上側の点:「第3四分位数+1.5×IQR」より大きいデータ(外れ値)、ひげの上端:「第3四分位数+1.5×IQR」を超えないデータのうち最大の値、箱の上端:第3四分位数(75%点)、箱の中の線:中央値(50%点)、箱の下端:第1四分位数(25%点)、ひげの下端:「第1四分位数-1.5×IQR」を下回らないデータのうち最小の値、ひげの下側の点:「第1四分位数-1.5×IQR」より小さいデータ(外れ値)

●本薬経口製剤の投与量を8mg/日に補正したときのてんかん患者の $C_{ss,max}$ 推定値と体重区分(5kgごと)との関係 (Non-Inducer集団)



IQR(Inter-Quartile Range)=第3四分位数-第1四分位数、ひげの上側の点:「第3四分位数+1.5×IQR」より大きいデータ(外れ値)、ひげの上端:「第3四分位数+1.5×IQR」を超えないデータのうち最大の値、箱の上端:第3四分位数(75%点)、箱の中の線:中央値(50%点)、箱の下端:第1四分位数(25%点)、ひげの下端:「第1四分位数-1.5×IQR」を下回らないデータのうち最小の値

注1: カルバマゼピン、オクスカルバゼピン又はフェニトイン併用集団を Inducer 集団、カルバマゼピン、オクスカルバゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール又はトピラマート非併用集団を Non-Inducer 集団とした。

注2: 当該PPKモデルから推定された臨床第Ⅱ、Ⅲ相試験の成人及び4歳以上の小児てんかん患者の個別のPKパラメータ (posthoc 推定値) を用いて算出した $C_{ss,max}$ (8mg/日に投与量補正)

4. 安全性

1. 日本人集団における有害事象／副作用

治療期にペランパネル注射剤が投与された21例全例を安全性解析対象集団として採用した。観察期(錠剤)、治療期(注射剤)及びフォローアップ期(錠剤)における有害事象の発現割合は、それぞれ3/21例(14.3%)、15/21例(71.4%)、並びに6/21例(28.6%)であった。治験薬投与開始後(治療期開始後)の有害事象の発現割合について、治験薬の用量別に算出したところ、8mgで8/11例(72.7%)、10mgで5/5例(100.0%)、12mgで3/5例(60.0%)であった。各用量別の解析対象例数は少なく、本結果の解釈には注意を要するものの、有害事象の発現割合について、治験薬の用量間で特段の傾向は示されなかった。治験薬投与開始後(治療期開始後)に認められた有害事象のうち、発現割合が最も高かった事象は浮動性めまい6/21例(28.6%)であり、次いで傾眠及び感覚鈍麻が各3/21例(14.3%)の発現割合が高かった。また、浮動性めまい、傾眠、感覚鈍麻の治療期(注射剤投与)における発現割合はそれぞれ28.6%、14.3%、9.5%(以下同順)であり、いずれも錠剤を投与した観察期(4.8%、0%、4.8%)及びフォローアップ期(4.8%、0%、4.8%)に比べて高かった。特に浮動性めまい等の中枢神経系の発現は転倒に繋がる可能性があり、その発現頻度の増加が認められていることから注意が必要である。ただし、これらの事象は全て軽度と判定され、多くは短期間で消失した一過性の事象であった。

治療期において、注射部位局所の有害事象として注射部位疼痛、注射部位発疹、並びに注射部位小水疱が各1例(4.8%)に認められたが、いずれも注射剤全般にみられる事象であり、また、各事象とも軽度と判定され、転帰は回復であった。

●有害事象及び副作用(安全性解析対象集団、240試験)

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	治験薬投与開始前		治験薬投与開始後				
	観察期 有害事象		治療期 有害事象	フォローアップ期 有害事象		全有害事象 (n=21) n(%)	全副作用 (n=21) n(%)
	ペランパネル錠剤 (n=21)	n(%)	ペランパネル注射剤 (n=21)	n(%)	ペランパネル錠剤 (n=21) ^a		
総有害事象/副作用	3 (14.3)		15 (71.4)		6 (28.6)	16 (76.2)	13 (61.9)
心臓障害	0		1 (4.8)		0	1 (4.8)	0
心房細動	0		1 (4.8)		0	1 (4.8)	0
耳および迷路障害	0		0		1 (4.8)	1 (4.8)	0
回転性めまい	0		0		1 (4.8)	1 (4.8)	0
眼障害	0		1 (4.8)		1 (4.8)	2 (9.5)	1 (4.8)
眼 炎	0		0		1 (4.8)	1 (4.8)	0
霧 視	0		1 (4.8)		0	1 (4.8)	1 (4.8)
胃腸障害	0		2 (9.5)		0	2 (9.5)	2 (9.5)
悪 心	0		2 (9.5)		0	2 (9.5)	2 (9.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	0		4 (19.0)		0	4 (19.0)	4 (19.0)
異 常 感	0		2 (9.5)		0	2 (9.5)	2 (9.5)
注射部位疼痛	0		1 (4.8)		0	1 (4.8)	1 (4.8)
注射部位発疹	0		1 (4.8)		0	1 (4.8)	1 (4.8)
注射部位小水疱	0		1 (4.8)		0	1 (4.8)	1 (4.8)
感染症および寄生虫症	0		0		1 (4.8)	1 (4.8)	0
上咽頭炎	0		0		1 (4.8)	1 (4.8)	0
傷害、中毒および処置合併症	0		0		1 (4.8)	1 (4.8)	0
創合併症	0		0		1 (4.8)	1 (4.8)	0
筋骨格系および結合組織障害	0		2 (9.5)		0	2 (9.5)	1 (4.8)
筋肉疲労	0		1 (4.8)		0	1 (4.8)	0
筋力低下	0		1 (4.8)		0	1 (4.8)	1 (4.8)
神経系障害	2 (9.5)		10 (47.6)		4 (19.0)	12 (57.1)	10 (47.6)
浮動性めまい	1 (4.8)		6 (28.6)		1 (4.8)	6 (28.6)	6 (28.6)
てんかん	0		1 (4.8)		0	1 (4.8)	0
頭 痛	0		0		1 (4.8)	1 (4.8)	0
感覚鈍麻	1 (4.8)		2 (9.5)		1 (4.8)	3 (14.3)	1 (4.8)
意識消失	0		0		1 (4.8)	1 (4.8)	0
傾 眠	0		3 (14.3)		0	3 (14.3)	3 (14.3)
精神障害	0		1 (4.8)		0	1 (4.8)	0
妄 想	0		1 (4.8)		0	1 (4.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.8)		0		0	0	0
咳 嗽	1 (4.8)		0		0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0		1 (4.8)		1 (4.8)	2 (9.5)	0
そう痒症	0		1 (4.8)		0	1 (4.8)	0
発 疹	0		0		1 (4.8)	1 (4.8)	0

MedDRA/J Version 22.1 a: 安全性解析対象集団のうち、治療期中止後にフォローアップ期調査を受けた1例(被験者番号10021001)を含む。

2. 減量、休薬又は有害事象による中止

治療期において、投与中止に至った有害事象として10mg投与群で妄想が1例に発現したが、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。なお、本症例のペランパネルの投与用量は、10mg(治療期)から8mg(フォローアップ期)に減量された。

X. 乱用・依存性に関する試験結果

- ラットにおいて身体依存性形成能を有することが示唆された。
- ラット薬物弁別試験において、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。
- サルにおける静脈内自己投与試験で自己投与の増加が認められ、強化効果を有していた。
- 健康成人薬物乱用経験者を対象とした臨床試験で、全体的な乱用薬物らしさを評価する Overall Drug Liking VAS 及び Take Drug Again VAS において、ペランパネルはケタミン100mg 及びアルプラゾラム3mg より嗜好度が低く、再度服用したい願望も弱かった。
- 不快な薬物効果の指標において、ペランパネル24、36mg はケタミン100mg 及びアルプラゾラム1.5、3mg より高値を示した。

1. 非臨床試験

1) ラットにおける身体依存性試験

ペランパネルの14.7及び43.5mg/kg相当をオスのラットに4週間混餌投与した結果、退薬期間において、ハンドリング時の反応性の亢進、筋硬直、摂餌量及び体重減少がみられ、ラットにおいて身体依存性形成能を有することが示唆された。

2) ラットにおける薬物弁別試験

ケタミン（腹腔内）あるいはジアゼパム（経口）を投与し、それぞれの溶媒と識別できる2個のレバーにより餌を報酬として得られるオペラントチャンバーを用いて訓練されたSDラットにおいて、ペランパネルは検討したいずれの用量（1、3、10及び30mg/kg）においても、ケタミンの7.5mg/kgあるいはジアゼパムの10mg/kgに対して般化を示さず、薬物による体重の増加もみられなかった。

3) サルにおける静脈内自己投与試験

静脈内にカテーテルを留置したアカゲザルを用い、サルがレバーを5回押すごとに1回薬物が静脈内投与される条件で実施した。その結果、摂取可能時間を2時間とした自己投与試験では、溶媒投与時と比して、ペランパネル0.004、0.008、0.016mg/kgにおいて自己投与が増加した。また、摂取可能時間を24時間とした自己投与試験では、全ての用量（0.004、0.008、0.016mg/kg）において4例中2例で自己投与の増加がみられた。以上より、ペランパネルはアカゲザルにおいて自己投与の増加が認められ、強化効果を有することが明らかとなった。

2. 臨床試験(海外024試験)

健康成人薬物乱用経験者を対象に、アルプラゾラム(1.5、3mg)、ケタミン(100mg)及びプラセボを対照としてペランパネル(8、24、36mg)単回投与後の乱用可能性をクロスオーバー法により検討した。表に、薬剤の嗜好度等を評価するDrug Liking VAS(Visual Analogue Scale)、Overall Drug Liking VAS、Take Drug Again VAS及びSubjective Drug Value、並びに不快な薬物効果の指標として、Bad Drug Effects Vas及びARCI LSDスケールの結果を示した。

ペランパネルは、プラセボ群と比較した時、対照薬と同様に検討した全ての指標で大きな作用が認められた。ペランパネルでは、24mg及び36mg(それぞれ申請用量上限の2倍及び3倍)間でほとんどの指標において明確な用量反応関係は確認されず、むしろ作用の頭打ちが観察された。したがってペランパネルの大量投与による乱用・依存性のリスクは24mg以上では上昇しないことが示唆された。

全体的な乱用薬物らしさを評価するOverall Drug Liking VAS及びTake Drug Again VASにおいて、ペランパネルはアルプラゾラム3mgより小さな値を示しており、ペランパネルはアルプラゾラム3mgより嗜好度が低く、再度服用したい願望も弱かった。また、Subjective Drug Valueにおいても、ペランパネルはアルプラゾラム3mgより低価格を示しており、乱用薬物としての価値はアルプラゾラム3mgより低かった。

一方、不快な薬物効果の指標であるBad Drug Effects VAS 及びARCI LSDスケールの値は、ケタミン100mg及びアルプラゾラム1.5、3mgよりペランパネル24、36mgで高値を示し、高用量のペランパネルはケタミン100mg及びアルプラゾラム1.5、3mgより服用を不快と感ずるという結果であった。

●薬物乱用評価項目のE_{max}の平均値(薬力学解析対象集団、024試験)

評価項目	ケタミン	アルプラゾラム		プラセボ	ペランパネル		
	100mg	3mg	1.5mg		8mg	24mg	36mg
Drug Liking VAS ¹⁾	90.3	77.4	76.6	55.5	72.6	82.7	80.3
Overall Drug Liking VAS ²⁾	80.9	77.1	74.5	54.1	61.6	67.7	67.9
Take Drug Again VAS ³⁾	81.9	75.4	77.8	42.9	62.1	64.9	64.3
Subjective Drug Value ⁴⁾	27.10	25.40	23.26	6.54	16.02	23.24	23.85
Bad Drug Effects VAS ⁵⁾	25.3	55.0	40.5	11.0	31.3	67.3	74.6
ARCI LSDスケール ⁶⁾	7.3	7.9	6.1	3.9	5.2	8.6	8.6

E_{max}は治験薬投与前からの変化量に基づき算出

(n=34)

- 1) [現在の]薬剤嗜好度の指標:0~100の範囲で最も嗜好する場合を100とする
- 2) [全体を総合した最大効果としての]薬剤嗜好度の指標:0~100の範囲で最も嗜好する場合を100とする
- 3) 薬剤嗜好度の指標:0~100の範囲で再度服用したい気持ちが最も強い場合を100とする
- 4) 薬剤購入希望の指標:\$0.25~\$50.00の範囲で回答
- 5) 悪い薬の効果の印象の指標:0~100の範囲で悪い薬の効果が最も強い場合を100とする
- 6) ARCI Lysergic Diethylamide (LSD):不快気分の指標:0~14の範囲で不快気分が最も強い場合を14とする

本剤は、既存の依存性薬物とは異なる機序で依存性を形成する可能性があり、本剤服用中及び服用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。

XI. その他

1. 記憶・学習への影響

ペランパネルはAMPA受容体特異的な拮抗剤であるが、AMPA受容体は記憶・学習にも関与すると考えられている。ペランパネルの記憶・学習に対する影響に関しては、下記のデータが得られている。

- 神経細胞における長期増強(Long-term potentiation; 以下、[LTP])は記憶形成のメカニズムであると考えられているが、AMPA受容体拮抗剤であるGYKI52466及びNBQXは、抗けいれん作用を示す濃度においてラット海馬スライスのLTPを抑制しなかったことが報告されている¹⁾。
- 幼若ラットを用いたペランパネルの毒性試験で実施した水迷路試験では、雌の高用量投与群でエラー回数の有意な増加が認められたが、(i) エラー回数の増加は雄では認められず、雌雄ともにエラー回数及びゴールまでの到達時間に用量依存的な変化はなく、(ii) 認められた増加は単発的なものであり、他の試行では認められなかった。
- コントロール不十分な部分発作を有する12歳以上18歳未満のてんかん患者に本剤2~12mg/日を他の抗てんかん薬の併用下で19週間投与し、本剤が認知機能に及ぼす影響について評価する臨床試験(235試験)を実施した結果、プラセボ群と本剤群に統計学的な有意差は認められなかった。
- 部分てんかんを対象とした335試験の治療期に認められた記憶・学習関連有害事象は、いずれもペランパネル投与群であったが、用量依存性は認められず、また、長期投与により発現頻度に変化は認められなかった(表)。

1) Kapus G et al, Brain Res Bull, 52: 511-517, 2000

● 335試験で認められた記憶・学習関連有害事象

有害事象	プラセボ (n=176)	治療期 ペランパネル				長期投与時 (n=679)
		4mg (n=176)	8mg (n=175)	12mg (n=180)	全体 (n=531)	
計	0	3(1.7)	3(1.7)	3(1.7)	9(1.7)	11(1.6)
記憶障害	0	1(0.6)	1(0.6)	2(1.1)	4(0.8)	4(0.6)
健忘	0	2(1.1)	1(0.6)	0	3(0.6)	5(0.7)
認知症	0	0	1(0.6)	1(0.6)	2(0.4)	2(0.3)

発現例数(発現%)

2. 標識体 ¹⁴C-ペランパネル投与時の蓄積

雄有色ラットに¹⁴C-ペランパネル(1mg/kg)を経口投与し、投与後106週間までの血液、眼球、大動脈及び皮膚の放射能濃度推移を評価した。表に示すように、投与後106週間においても、依然として大動脈(7ng eq./g)及び眼球(3ng eq./g)に放射能が検出された。これらの値は、投与後6週間における放射能濃度のそれぞれ44%及び27%に相当した。大動脈及び眼球からの放射能の消失は緩徐であり、半減期はそれぞれ110及び45週間であった。

大動脈への蓄積については、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ている。米国で承認後、市場撤退したRofecoxibは大動脈の構成成分との結合性を有し、蓄積が報告されており、ヒトでの心血管系リスクが示唆された。一方、ペランパネルは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。

● Brown Norway系有色雄ラットに¹⁴C-ペランパネルを経口投与したときの放射能の組織分布

組織/臓器	放射能濃度(ng eq./g 又は ng eq./mL)					t _{1/2} ^{b)} (週間)
	6週間	12週間	24週間	55週間	106週間	
血液	BDL ^{a)}	BDL	BDL	BDL	BDL	NC ^{c)}
大動脈	16 ± 0	11 ± 1	11 ± 2	8 ± 2	7 ± 1	110
眼球	11 ± 0	10 ± 1	4 ± 0	5 ± 0	3 ± 0	45
皮膚	2 ± 0	2 ± 0	BDL	BDL	BDL	NC

放射能濃度はng eq./gで示すが、例外として、血液はng eq./mLで示す。各値は動物3例の平均値±標準誤差を示す。半減期は平均放射能濃度を用いて計算した。

a) BDL=検出下限未満(<30 dpm/試料) b) t_{1/2}=最終相の消失半減期 c) NC=計算せず。

3. 点滴静注用製剤による腎機能障害

点滴静注用製剤に可溶化剤として添加している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(事務連絡 平成21年6月23日/別添 令和4年8月12日)、腎機能への影響のリスクが考えられる。

点滴静注用製剤の臨床試験において、腎機能障害に関連する有害事象は発現していない。しかし、SBECDが添加された他の医薬品において腎機能障害の悪化が報告*されていることから、点滴静注用製剤の投与により腎機能の悪化等を引き起こすおそれがある。腎機能の悪化により、本剤の代謝物の排泄が遅延するおそれがあり、点滴静注用製剤の投与に際しては患者の状態を十分に観察すること。特に、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投与にあたっては十分に注意すること。

なお、点滴静注用製剤と経口製剤の生物学的同等性試験である海外050試験及び点滴静注用製剤の国内240試験において、対象症例はそれぞれ健康成人48例(日本人18例含む)及び日本人てんかん患者21例と少数であり、また点滴静注用製剤の小児を対象とした使用経験がなく、SBECD最大投与量については国内での投与事例及び使用経験が限られている。

特に、低体重の小児に対して本剤を投与する場合は、慎重に投与すること。高用量のSBECDにより、腎機能の悪化等を引き起こすおそれがある。

* SBECDを含有する注射用ポリコナゾールを7日間以上投与された17~77歳の患者101例の後方視的研究において、SBECDの累積投与量(6400mg/kg以上)と腎機能悪化との相関性が認められたが、投与終了後に腎機能悪化は回復したことが報告されている(Antimicrob Agents Chemother 2018; 62: e00507-18)。当該報告にあるSBECDの累積投与量6400mg/kgは、本剤の投与対象年齢の下限である4歳の標準体重である15kgの患者に対して本剤の1日最高用量(12mg/日)を16日間投与した場合に相当する。なお、上記を除き、臨床使用においてSBECDによる腎機能障害の懸念を報告した公表文献は確認できなかった。

4. 点滴静注用製剤によるアナフィラキシー

SBECDが添加された他の医薬品においてSBECDの血漿中濃度の急激な上昇に起因すると考えられるアナフィラキシーの発現が報告*されていることから、点滴投与時の投与速度に注意すること。本剤希釈溶液を最大3.3mL/分、ペランパネルとして最大0.4mg/分(SBECDとしての投与速度最大200mg/kg/h(体重60kgと仮定)に相当)の速度で投与した050試験及び240試験において、アナフィラキシー関連事象は認められていない。

* SBECDとしての投与速度上限を48mg/kg/hと添付文書で規定している製品(注射用ポリコナゾール)において、それを超える64mg/kg/h以上で投与開始から1~3分後にアナフィラキシーの発現が認められた事例がある。

製造販売元



エーザイ株式会社

東京都文京区小石川4-6-10

<https://www.eisai.co.jp>

文献請求先・製品情報お問い合わせ先: エーザイ株式会社 hhc ホットライン
フリーダイヤル 0120-419-497 9~18時(土、日、祝日9~17時)

CODE DI-J-994
2025年2月作成