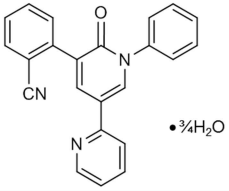
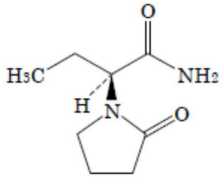
1.7 同種同効品一覧表

同種同効品一覧表を表 1.7-1 に示した。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

一般的名称	ペランパネル水和物	レベチラセタム
販売名	フィコンパ錠 2 mg（予定），フィコンパ錠 4 mg（予定）	イーケプラ錠 250 mg，イーケプラ錠 500 mg イーケプラドライシロップ 50%
会社名	エーザイ株式会社	製造販売元　ユーシービージャパン株式会社 販売　大塚製薬株式会社
販売開始年月	−	2010 年 9 月
再評価年月	−	−
規制区分	習慣性医薬品（注意－習慣性あり） 処方箋医薬品（注意―医師等の処方箋により使用すること）	処方せん医薬品（注意–医師等の処方せんにより使用すること）
化学構造式		
剤形・含量	錠 2 mg，錠 4 mg	錠 250 mg，錠 500 mg ドライシロップ 50%
添付文書の作成年月	（今回申請）	（錠 250mg，錠 500mg ） 2015 年 2 月作成（第 9 版） （ドライシロップ 50%） 2015 年 2 月作成（第 4 版）
効能・効果	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法 部分発作（二次性全般化発作を含む） 強直間代発作	てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）
効能・効果に関連する使用上の注意	（記載なし）	−

一般的名称	ペランパネル水和物	レベチラセタム
用法・用量	通常，成人及び 12 歳以上の小児にはペランパネルとして 1 日 1 回 2 mg の就寝前経口投与より開始し，その後 1 週間以上の間隔をあけて 2 mg ずつ漸増する。 本剤の代謝を促進する抗てんかん薬を併用しない場合の維持用量は 1 日 1 回 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 ずつ適宜増減するが，1 日最高 12 mg までとする。	（錠250 mg，錠500 mg） **成人**：通常，成人にはレベチラセタムとして1日1000 mgを1日2回に分けて経口投与する。なお，症状により1日3000 mgを超えない範囲で適宜増減するが，増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として1000 mg以下ずつ行うこと。 **小児**：通常，4歳以上の小児にはレベチラセタムとして1日20 mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお，症状により1日60 mg/kgを超えない範囲で適宜増減するが，増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として20 mg/kg以下ずつ行うこと。ただし，体重50 kg以上の小児では，成人と同じ用法・用量を用いること。 （ドライシロップ50%） **成人**：通常，成人にはレベチラセタムとして1日1000 mg（ドライシロップとして2 g）を1日2回に分けて用時溶解して経口投与する。なお，症状により1日3000 mg（ドライシロップとして6 g）を超えない範囲で適宜増減するが，増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として1000 mg（ドライシロップとして2g）以下ずつ行うこと。 **小児**：通常，4歳以上の小児にはレベチラセタムとして1日20 mg/kg（ドライシロップとして40 mg/kg）を1日2回に分けて用時溶解して経口投与する。なお，症状により1日60 mg/kg（ドライシロップとして120 mg/kg）を超えない範囲で適宜増減するが，増量は2週間以上の間隔をあけて1日用量として20 mg/kg（ドライシロップとして40 mg/kg）以下ずつ行うこと。ただし，体重50 kg以上の小児では，成人と同じ用法・用量を用いること。
用法・用量に関連する使用上の注意	1.本剤は他の抗てんかん薬と併用して使用すること。〔国内外の臨床試験において，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）との併用により本剤の血中濃度が低下する	1.成人腎機能障害患者に本剤を投与する場合は，下表に示すクレアチニンクリアランス値を参考として本剤の投与量及び投与間隔を調節すること。また，血液透析を受けている成人患者では，クレアチニンクリアランス値に応じた1日用量に加えて，血液透析を実施した後に本剤の追加投与を行うこと。な

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ペランパネル水和物</th><th>レベチラセタム</th></tr>
<tr><td>用法・用量に関連する使用上の注意</td><td>ことがあるので，本剤の投与中にカルバマゼピン，フェニトインを投与開始又は投与中止する際には，慎重に症状を観察し，必要に応じて 1 日最高用量である 12 mg を超えない範囲で適切に用量の変更を行うこと。
〔「相互作用」の項参照〕
3.軽度及び中等度の肝機能障害のある患者に本剤を投与する場合は，ペランパネルとして 1 日 1 回 2 mg の就寝前経口投与より開始し，その後 2 週間以上の間隔をあけて 2 mg ずつ漸増すること。また，症状により 2 週間以上の間隔をあけて 2mg 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。
〔「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照〕</td><td>お，ここで示している用法・用量はシミュレーション結果に基づくものであることから，各患者ごとに慎重に観察しながら，用法・用量を調節すること。（「薬物動態」の項参照）
<table>
<tr><th>クレアチニンクリアランス (mL/min)</th><th>≥80</th><th>≥50–<80</th><th>≥30–<50</th><th><30</th><th>透析中の腎不全患者</th><th>血液透析後の補充用量</th></tr>
<tr><td>1日投与量</td><td>1000～3000 mg</td><td>1000～2000 mg</td><td>500～1500 mg</td><td>500～1000 mg</td><td>500～1000 mg</td><td></td></tr>
<tr><td>通常投与量</td><td>1回 500 mg 1日2回</td><td>1回 500 mg 1日2回</td><td>1回 250 mg 1日2回</td><td>1回 250 mg 1日2回</td><td>1回 500 mg 1日1回</td><td>250 mg</td></tr>
<tr><td>最高投与量</td><td>1回 1500 mg 1日2回</td><td>1回 1000 mg 1日2回</td><td>1回 750 mg 1日2回</td><td>1回 500 mg 1日2回</td><td>1回 1000 mg 1日1回</td><td>500 mg</td></tr>
</table>
2.重度の肝機能障害のある患者では，肝臓でのクレアチン産生が低下しており，クレアチニンクリアランス値からでは腎機能障害の程度を過小評価する可能性があることから，より低用量から開始するとともに，慎重に症状を観察しながら用法・用量を調節すること。</td></tr>
<tr><td>警告</td><td>（記載なし）</td><td>（記載なし）</td></tr>
<tr><td>禁忌</td><td>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 重度の肝機能障害のある患者〔使用経験がなく，ペランパネルの血中濃度が上昇するおそれがある。〕</td><td>本剤の成分又はピロリドン誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者</td></tr>
<tr><td>原則禁忌</td><td>（記載なし）</td><td>（記載なし）</td></tr>
</table>

一般的名称	ペランパネル水和物	レベチラセタム
使用上の注意	**1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 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。「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照〕 (2) 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 〔使用経験がなく，代謝物の排泄が遅延するおそれがある。〕 (3) 高齢者 〔「高齢者への投与」の項参照〕 **2.重要な基本的注意** (1) 易刺激性，攻撃性・敵意，不安等の精神症状があらわれ，自殺企図に至ることもあるので，本剤投与中は患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。 (2) 患者及びその家族等に攻撃性・敵意，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。特に高齢者ではこれらの症状により転倒しやすいと考えられるため，十分に注意すること。〔「高齢者への投与」の項参照〕 (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）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。	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 腎機能障害のある患者（「用法・用量に関連する使用上の注意」，「薬物動態」の項参照） (2) 重度肝機能障害のある患者（「用法・用量に関連する使用上の注意」，「薬物動態」の項参照） (3) 高齢者（「高齢者への投与」，「薬物動態」の項参照） **2. 重要な基本的注意** (1) 連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により，てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので，投与を中止する場合には，少なくとも2週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。 (2) 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等，危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。 (3) 易刺激性，錯乱，焦燥，興奮，攻撃性等の精神症状があらわれ，自殺企図に至ることもあるので，本剤投与中は患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。 (4) 患者及びその家族等に攻撃性，自殺企図等の精神症状発現の可能性について十分説明を行い，医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。 (5) 小児患者の単剤療法に関する臨床試験は国内・海外ともに行われていないことから，小児患者の単剤療法に本剤を使用する場合，特に投与開始時には患者の状態を十分に観察すること。

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ペランパネル水和物</th><th>レベチラセタム</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>
(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等，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ので，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。

3.相互作用
本剤は主として薬物代謝酵素 CYP3A で代謝される。
〔「薬物動態」の項参照〕
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>カルバマゼピン
フェニトイン</td><td>本剤の血中濃度が低下するので，必要に応じて本剤の用量を調節すること。
a), b)</td><td>相手薬剤により薬物代謝酵素 CYP3A が誘導され，本剤の代謝が促進される。</td></tr>
<tr><td>CYP3A 誘導作用を有する薬剤等
リファンピシン
フェノバルビタール
セイヨウオトギリソウ（St. John’s Wort，セン</td><td>本剤の血中濃度が低下する可能性がある。</td><td>相手薬剤により薬物代謝酵素 CYP3A が誘導され，本剤の代謝が促進される可能性がある。</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ペランパネル水和物</th><th>レベチラセタム</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>
<table>
<tr><td>ト・ジョーンズ・ワート）含有食品等</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>CYP3A 阻害作用を有する薬剤
イトラコナゾール等</td><td>本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。[b)]</td><td>相手薬剤により薬物代謝酵素 CYP3A が阻害され，本剤のクリアランスが低下する。</td></tr>
<tr><td>経口避妊薬（レボノルゲストレル）</td><td>相手薬剤の血中濃度が低下し，効果が減弱する可能性がある。</td><td>機序は不明である。</td></tr>
<tr><td>アルコール（飲酒）</td><td>精神運動機能の低下が増強することがある。[b)]</td><td>本剤及びアルコールは中枢神経抑制作用を有するため，相互に作用を増強する可能性がある。</td></tr>
</table>
a）「用法・用量に関連する使用上の注意」の項及び「重要な基本的注意」の項参照。
b）「薬物動態」の項参照。

4.副作用
部分発作（二次性全般化発作を含む）を対象とした臨床試験における安全性解析対象例 709 例（日本人患者 271 例含む）のうち，513 例（72.4%）に副作用が認められた。主な副作用は，浮動性めまい（41.7%），傾眠（21.9%）であった。
強直間代発作を対象とした臨床試験における安全性解析対象例 151 例（日本人患者 11 例含む）のうち，107 例（70.9%）に副作用が認められた。主な副作用は，浮動性めまい（34.4%），傾眠（12.6%），易刺激性（11.3%）であった。（承認時）。</td><td>3．副作用
［部分発作に対する単剤療法］
成人：承認申請時までの国内第Ⅲ相試験（長期投与を含む）における安全性解析対象例71例のうち，39例（54.9%）に副作用が認められた。主な副作用は，傾眠（32.4%）であった。また，臨床検査値異常（副作用）は，ALT増加（1.4%），γ–GTP増加（1.4%），好中球数減少（1.4%），尿中ケトン体陽性（1.4%）であった。</td></tr>
</table>

一般的名称	ペランパネル水和物	レベチラセタム
使用上の注意	**(1)重大な副作用** **1)攻撃性** 易刺激性（6.2%），攻撃性（2.7%），不安（1.4%）及び怒り（1.0%）等の精神症状があらわれることもあるので，患者の状態に十分注意し，これらの症状があらわれた場合には，徐々に減量し中止するなど適切な処置を行うこと。	**［部分発作に対する併用療法］** **成人**：承認申請時までの国内プラセボ対照比較試験及びそれに続く長期継続投与試験における安全性解析対象例543例のうち，490例（90.2%）に副作用が認められた。主な副作用は，鼻咽頭炎（53.0%），傾眠（35.5%），頭痛（19.9%），浮動性めまい（17.5%），下痢（13.8%），便秘（10.9%）等であった。また，主な臨床検査値異常（副作用）は，γ–GTP増加（6.8%），体重減少（5.7%）好中球数減少（5.5%）であった。 **小児**：承認申請時までの国内第Ⅲ相試験（長期投与を含む）における安全性解析対象例73例のうち，43例（58.9%）に副作用が認められた。主な副作用は，傾眠（42.5%）であった。また，臨床検査値異常（副作用）は，好中球数減少（1.4%），白血球数増加（1.4%）であった。 (1) **重大な副作用** 1) **中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群），中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）**（頻度不明*）観察を十分に行い，発熱，紅斑，水疱・びらん，そう痒，咽頭痛，眼充血，口内炎等の異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 2) **薬剤性過敏症症候群**[1]（頻度不明*） 初期症状として発疹，発熱がみられ，更に肝機能障害，リンパ節腫脹，白血球増加，好酸球増多，異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので，観察を十分に行い，このような症状があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。なお，ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く，投与中止後も発疹，発熱，肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。 3) **重篤な血液障害**（頻度不明*） 汎血球減少，無顆粒球症，白血球減少，好中球減少，血小板

一般的名称	ペランパネル水和物	レベチラセタム
使用上の注意		減少があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 4) **肝不全，肝炎**（頻度不明*） 肝不全，肝炎等の重篤な肝障害があらわれることがあるので，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 5) **膵炎**（頻度不明*） 激しい腹痛，発熱，嘔気，嘔吐等の症状があらわれたり，膵酵素値の上昇が認められた場合には，本剤の投与を中止し，適切な処置を行うこと。 6) **攻撃性，自殺企図**（1%未満） 易刺激性，錯乱，焦燥，興奮，攻撃性等の精神症状があらわれ，自殺企図に至ることもあるので，患者の状態に十分注意し，これらの症状があらわれた場合には，徐々に減量し中止するなど適切な処置を行うこと。 7) **横紋筋融解症（頻度不明＊）** 横紋筋融解症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，筋肉痛，脱力感，CK（CPK）上昇，血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 *市販後の自発報告及び外国の臨床試験成績に基づく記載のため頻度不明とした。

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>ペランパネル水和物</td><td>レベチラセタム</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>

(2)その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には，症状に応じて適切な処置を行うこと。

<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明注1)</th></tr>
<tr><td>過敏症注2)</td><td></td><td>発疹</td><td>そう痒症</td><td></td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>浮動性めまい，傾眠</td><td>頭痛，運動失調，平衡障害，構語障害，自殺念慮</td><td>痙攣，振戦，気分動揺，感覚鈍麻，嗜眠，過眠症，感情不安定，気分変化，神経過敏，健忘，記憶障害，異常行動，錯乱状態，睡眠障害，錯感覚，自殺企図</td><td>協調運動異常，多幸気分</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td></td><td>悪心，嘔吐</td><td>腹部不快感，腹痛，下痢，口内炎</td><td></td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td></td><td></td><td>肝機能異常，γ-GTP 増加，AST 増加，ALT 増加</td><td></td></tr>
<tr><td>血液</td><td></td><td></td><td>貧血，低ナトリウム血症，好中球減少症</td><td></td></tr>
<tr><td>眼</td><td></td><td>霧視，</td><td>眼振</td><td></td></tr>
</table>

</td><td>

(2) **その他の副作用**

次のような副作用が認められた場合には，必要に応じ，減量，投与中止等の適切な処置を行うこと。

<table>
<tr><th>種類/頻度</th><th>3%以上</th><th>1 ～ 3% 未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明*</th></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>浮動性めまい，頭痛，不眠症，傾眠，痙攣，抑うつ</td><td>不安，体位性めまい，感覚鈍麻，気分変動，睡眠障害，緊張性頭痛，振戦，精神病性障害，易刺激性</td><td>激越，健忘，注意力障害，幻覚，運動過多，記憶障害，錯感覚，思考異常，平衡障害，感情不安定，異常行動，協調運動異常，易刺激性，怒り，ジスキネジー</td><td>錯乱状態，敵意，気分動揺，神経過敏，人格障害，精神運動亢進，舞踏アテトーゼ運動，パニック発作，嗜眠</td></tr>
<tr><td>眼</td><td>複視，結膜炎</td><td>眼精疲労，眼そう痒症，麦粒腫</td><td>霧視</td><td></td></tr>
<tr><td>血液</td><td>白血球数減少，好中球数減少</td><td>貧血，血中鉄減少，鉄欠乏性貧</td><td></td><td></td></tr>
</table>

</td></tr>
</table>

一般的名称	ペランパネル水和物	レベチラセタム

使用上の注意

		複視		
筋骨格			筋力低下，筋肉痛	関節痛
その他		疲労，体重増加，回転性めまい，歩行障害，食欲減退，無力症，血中クレアチニンホスホキナーゼ増加，食欲亢進	心電図 QT 延長，異常感，倦怠感，尿中蛋白陽性，体重減少，不規則月経，鼻出血，転倒，酩酊感，挫傷	上気道感染

注 1）外国試験又は自発報告で認められた副作用は頻度不明とした。
注 2)このような症状があらわれた場合には，投与を中止すること。

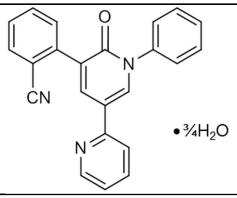
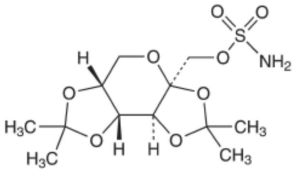
		血，血小板数減少，白血球数増加		
循環器		高血圧		
消化器	腹痛，便秘，下痢，胃腸炎，悪心，口内炎，嘔吐，齲歯，歯痛	口唇炎，歯肉腫脹，歯肉炎，痔核，歯周炎，胃不快感	消化不良	
肝臓	肝機能異常	ALP増加		
泌尿・生殖器	月経困難症	膀胱炎，頻尿，尿中ブドウ糖陽性，尿中血陽性，尿中蛋白陽性		
呼吸器	鼻咽頭炎，咽頭炎，咽喉頭疼痛，上気道の炎症，インフルエンザ，鼻炎	気管支炎，咳嗽，鼻出血，肺炎，鼻漏		
代謝及び栄養	食欲不振			
皮膚	湿疹，発疹，ざ瘡	皮膚炎，単純ヘル	脱毛症	多形紅斑

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ペランパネル水和物</th><th>レベチラセタム</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>5.高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているので，注意して投与すること。〔「薬物動態」の項参照〕
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ので，観察を十分に行うなど慎重に投与すること。</td><td>
<table>
<tr><td></td><td></td><td>ペス，帯状疱疹，そう痒症，白癬感染</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>筋骨格系</td><td>関節痛，背部痛</td><td>肩痛，筋肉痛，四肢痛，頸部痛，筋骨格硬直</td><td></td><td>筋力低下</td></tr>
<tr><td>感覚器</td><td></td><td>耳鳴</td><td>回転性めまい</td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td>倦怠感，発熱，体重減少，体重増加</td><td>血中トリグリセリド増加，胸痛，末梢性浮腫，抗痙攣剤濃度増加</td><td>無力症，疲労</td><td>事故による外傷（皮膚裂傷等）</td></tr>
</table>
*市販後の自発報告及び外国の臨床試験成績に基づく記載のため頻度不明とした。

4. 高齢者への投与
高齢者では腎機能が低下していることが多いため，クレアチニンクリアランス値を参考に投与量，投与間隔を調節するなど慎重に投与すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」，「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）</td></tr>
</table>

一般的名称	ペランパネル水和物	レベチラセタム
使用上の注意	**6.妊婦，産婦，授乳婦等への投与** (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。 〔ラットの妊娠及び授乳期間中に投与したとき，一般状態の悪化の認められる用量（3 mg/kg/日以上）で分娩及び哺育状態の異常，死亡産児数の増加，出生率及び生存率の減少，10 mg/kg/日で出生児に体重抑制と形態分化の遅延がみられ，妊娠ウサギに投与したとき，体重及び摂餌量の減少が認められる用量（10 mg/kg）で，早産がみられた〕 (2)授乳中の婦人には投与することを避け，やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。 〔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。〕 **7.小児等への投与** (1)低出生体重児，新生児又は乳児に対する安全性は確立していない。〔臨床試験において使用経験はない。〕また，2 歳以上 12 歳未満の小児に対する安全性は確立していない。〔国内臨床試験において使用経験はない。〕 (2)臨床試験において，小児（12 歳以上）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。〔「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照〕 **8.過量投与** (1)徴候・症状：過量投与後にみられた主な症状は，精神状態変化，激越及び攻撃的行動であった。 (2)処置：過量投与の際の特異的な薬物療法はない。気道の確保・維持，適度の酸素負荷・換気，バイタルサインのモニタリング及び患者の臨床状態の観察を含む適切な支持療法，対症療法を行うこと。なお，腎透析によるクリアラン	5．**妊婦，産婦，授乳婦等への投与** (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また，ヒトにおいて，妊娠中にレベチラセタムの血中濃度が低下したとの報告があり，第3トリメスター期間に多く，最大で妊娠前の60%となったとの報告がある。ラットにおいて胎児移行性が認められている。動物実験において，ラットではヒトへの曝露量と同程度以上の曝露で骨格変異及び軽度の骨格異常の増加，成長遅延，児の死亡率増加が認められ，ウサギでは，ヒトへの曝露量の4～5倍の曝露で胚致死，骨格異常の増加及び奇形の増加が認められている。］ (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。［ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。］ 6．**小児等への投与** (1)低出生体重児，生児，乳児又は4歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（国内における使用経験がない）。 (2) 小児患者の単剤療法に関する臨床試験は国内・海外ともに行われていない。 7．**過量投与** (1) **症状** 外国の市販後報告において，レベチラセタムを一度に15～140 g服用した例があり，傾眠，激越，攻撃性，意識レベルの低下，呼吸抑制及び昏睡が報告されている。 (2) **処置** 必要に応じて胃洗浄等を行うこと。また，本剤は血液透析により除去可能であり，発現している症状の程度に応じて血液透析の実施を考慮すること。（「薬物動態」の項参照）

一般的名称	ペランパネル水和物	レベチラセタム
使用上の注意	スの促進は期待できない。 **9.適用上の注意** **薬剤交付時**：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。(PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。) **10.その他の注意** (1)海外で実施された複数の抗てんかん薬における，てんかん，精神疾患等を対象とした 199 のプラセボ対照比較試験の検討結果において，自殺念慮及び自殺企図の発現リスクが，抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約 2 倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%，プラセボ群：0.24%），抗てんかん薬の服用群では，プラセボ群と比べ 1000 人あたり 1.9 人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また，てんかん患者のサブグループでは，プラセボ群と比べ 1000 人あたり 2.4 人多いと計算されている。 (2)ラットを用いた身体依存性試験において，ペランパネル 13.3～43.5 mg/kg（摂餌量から換算）を混餌投与した際に，退薬症候が認められた。また，サルを用いた静脈内自己投与試験において，ペランパネル 0.016～0.004 mg/kg を漸減投与した際に，自己投与回数の増加（強化効果）が認められた。 (3)薬物の乱用経験のある外国人健康成人にペランパネル 8～36 mg を単回経口投与したとき，薬剤嗜好性，薬剤購入希望，多幸気分及び鎮静スコアの評価指標において，プラセボを投与したときと比較して大きな作用が認められた。ペランパネル 24～36 mg を投与したときに認められた作用は陽性対照（アルプラゾラム 1.5～3 mg，ケタミン 100 mg）と同程度であった。	8．**適用上の注意** 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。] 9．**その他の注意** (1) 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における，てんかん，精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において，自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが，抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%，プラセボ群：0.24%），抗てんかん薬の服用群では，プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また，てんかん患者のサブグループでは，プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。 (2) 外国人成人てんかん患者1208例を対象としたプラセボ対照臨床試験の併合解析において，非精神病性行動症状の有害事象（攻撃性，激越，怒り，不安，無力感，離人症，抑うつ，情動不安定，敵意，運動過多，易刺激性，神経過敏，神経症，人格障害）の発現率は本剤群で13.3%，プラセボ群で6.2%であった。同様に，外国人小児てんかん患者（4～16歳）198例を対象としたプラセボ対照臨床試験における当該有害事象の発現率は本剤群で37.6%，プラセボ群で18.6%であった。また，外国人小児てんかん患者（4～16歳）98例を対象とした認知機能及び行動に対する影響を評価するプラセボ対照臨床試験において，探索的な検討であるが，プラセボ群と比較して攻撃的行動の悪化が示唆された。

一般的名称	ペランパネル水和物	トピラマート
販売名	フィコンパ錠 2 mg（予定），フィコンパ錠 4 mg（予定）	トピナ錠 25 mg，トピナ錠 50 mg，トピナ錠 100 mg トピナ細粒 10%
会社名	エーザイ株式会社	協和発酵キリン株式会社
販売開始年月	−	2010 年 10 月：錠 25 mg 2007 年 9 月：錠 50 mg，錠 100 mg 2014 年 5 月：細粒 10%
再評価年月	−	−
規制区分	習慣性医薬品（注意－習慣性あり） 処方箋医薬品（注意―医師等の処方箋により使用すること）	処方せん医薬品（注意–医師等の処方せんにより使用すること）
化学構造式		
剤形・含量	錠 2 mg，錠 4 mg	錠 25 mg，錠 50 mg，錠 100 mg 細粒 10%
添付文書の作成年月	（今回申請）	（錠 25 mg，錠 50 mg，錠 100 mg） 2014 年 9 月（第 9 版） （細粒 10%） 2015 年 2 月（第 2 版）
効能・効果	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法 部分発作（二次性全般化発作を含む） 強直間代発作	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法
効能・効果に関連する使用上の注意	（記載なし）	（記載なし）

一般的名称	ペランパネル水和物	トピラマート
用法・用量	通常，成人及び 12 歳以上の小児にはペランパネルとして 1 日 1 回 2 mg の就寝前経口投与より開始し，その後 1 週間以上の間隔をあけて 2 mg ずつ漸増する。 本剤の代謝を促進する抗てんかん薬を併用しない場合の維持用量は 1 日 1 回 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 ずつ適宜増減するが，1 日最高 12 mg までとする。	**成人**：通常，成人にはトピラマートとして1回量50 mgを1日1回又は1日2回の経口投与で開始する。以後，1週間以上の間隔をあけて漸増し，維持量として1日量200～400 mgを2回に分割経口投与する。なお，症状により適宜増減するが，1日最高投与量は600 mgまでとする。 **小児**：通常，2歳以上の小児にはトピラマートとして1日量1 mg/kgの経口投与で開始し，2週間以上の間隔をあけて1日量2 mg/kgに増量する。以後，2週間以上の間隔をあけて1日量として2mg/kg以下ずつ漸増し，維持量として1日量6 mg/kgを経口投与する。症状により適宜増減するが，1日最高投与量は9 mg/kg又は600 mgのいずれか少ない投与量までとする。なお，いずれも1日2回に分割して経口投与すること。
用法・用量に関連する使用上の注意	1.本剤は他の抗てんかん薬と併用して使用すること。〔国内外の臨床試験において，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）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，フェニトインを投与開始又は投与中止する際には，慎重に症状を観察し，必要に応じて 1 日最高用量である 12 mg を超えない範囲で適切に用量の変更を行うこと。 〔「相互作用」の項参照〕 3.軽度及び中等度の肝機能障害のある患者に本剤を投与する場合は，ペランパネルとして 1 日 1 回 2 mg の就寝前経口投与より開始し，その後 2 週間以上の間隔をあけて 2 mg ずつ漸増すること。また，症状により 2 週間以上の間隔をあけて 2mg 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。 〔「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照〕	1.海外では，成人てんかん患者を対象とした試験において1日量50 mgで開始し，1週間ごとに50 mgずつ増量するなど，開始用量及び増量幅を低減することで，投与初期の有害事象発現率が低下したとの報告があることから，本剤の投与開始にあたっては，患者の状態に応じて，成人には1日1回50 mgから開始すること又は増量幅を1日100 mgではなく1日50 mgに低減することについても考慮すること。[「臨床成績」の項参照] 2.本剤は他の抗てんかん薬と併用して使用すること。[国内臨床試験において，本剤単独投与での使用経験はない。] 3.本剤は主として腎臓より排泄されるため，腎機能障害のある患者では，本剤のクリアランスが低下することがあるので，クレアチニンクリアランスが70 mL/分未満の場合には，投与量を半量にするなど慎重に投与すること。[「慎重投与」，「薬物動態」の項参照]
警告	（記載なし）	（記載なし）

一般的名称	ペランパネル水和物	トピラマート
禁忌	1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 重度の肝機能障害のある患者〔使用経験がなく，ペランパネルの血中濃度が上昇するおそれがある。〕	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
原則禁忌	（記載なし）	（記載なし）
使用上の注意	**1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 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。「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照〕 (2) 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 〔使用経験がなく，代謝物の排泄が遅延するおそれがある。〕 (3) 高齢者 〔「高齢者への投与」の項参照〕 **2.重要な基本的注意** (1) 易刺激性，攻撃性・敵意，不安等の精神症状があらわれ，自殺企図に至ることもあるので，本剤投与中は患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。 (2) 患者及びその家族等に攻撃性・敵意，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。特に高齢者ではこれらの症状により転倒しやすいと考えられるため，十分に注意すること。〔「高齢者への投与」の項参照〕 (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	**1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** 1）閉塞隅角緑内障の患者［症状が悪化するおそれがある。］ 2）アシドーシスの素因を有する患者又はアシドーシスを来しやすい治療を受けている患者［高クロール性の代謝性アシドーシスが生じるおそれがある。］ 3）腎機能障害，肝機能障害のある患者［本剤のクリアランスが低下することがある。（「薬物動態」の項参照）］ 4）自殺企図の既往及び自殺念慮を有するうつ病の患者［症状が悪化するおそれがある。］ 5） 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］ **2.重要な基本的注意** 1）**腎・尿路結石**があらわれることがあるので，結石を生じやすい患者に投与する場合には十分水分を摂取するよう指導すること。［「重大な副作用」の項（2），「小児等への投与」の項2）参照］ 2）**代謝性アシドーシス**があらわれることがあるので，本剤投与中，特に長期投与時には，重炭酸イオン濃度測定等の検査を患者の状態に応じた適切な間隔で実施することが望ましい。［「重大な副作用」の項（3），「小児等への投与」の項2）参照］ 3）**発汗減少**があらわれることがあり，特に夏季に体温が上昇することがあるので，**本剤投与中は体温の上昇に留意**し，このような場合には高温環境下をできるだけ避けること。なお，あらかじめ水分を補給することにより症状が緩和される可能性がある。［「重大な副作用」の項（4），「小児等への投与」の項2）参照］

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ペランパネル水和物</th><th>トピラマート</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>ン，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等，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ので，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。

3.相互作用
本剤は主として薬物代謝酵素 CYP3A で代謝される。
〔「薬物動態」の項参照〕
併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>カルバマゼピン
フェニトイン</td><td>本剤の血中濃度が低下するので，必要に応じて本剤の用量を調節すること。
a), b)</td><td>相手薬剤により薬物代謝酵素 CYP3A が誘導され，本剤の代謝が促進される。</td></tr><tr><td>CYP3A 誘導作用を有する薬</td><td>本剤の血中濃度が低下する可能</td><td>相手薬剤により薬物代謝酵素 CYP3A</td></tr></table></td><td>4）体重減少を来すことがあるので，本剤投与中，特に長期投与時には，定期的に体重計測を実施するなど患者の状態を慎重に観察し，徴候が認められた場合には，適切な処置を行うこと。
5）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ので，投与を中止する場合には，徐々に減量するなど慎重に行うこと。なお，高齢者，虚弱者の場合は特に注意すること。
6）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等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
7）本剤は血液透析により除去されるので，透析実施日は本剤の補充投与を考慮すること。[「薬物動態」の項参照]
8）投与開始に先立ち，主な副作用について患者に説明し，異常が認められた場合には，速やかに主治医に連絡するよう指示すること。

3.相互作用
本剤の代謝に関与する主なチトクロームP450分子種はCYP3A4である。[「薬物動態」の項参照]
併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>肝代謝酵素（CYP3A4）誘導作用を有する薬剤
フェニトイン
カルバマゼピン等</td><td>併用中の左記薬剤を減量又は中止する場合には本剤の血中濃度が上昇することがある。^{注)}</td><td>左記薬剤により肝代謝酵素（CYP3A4）が誘導され，併用により本剤の血中濃度は非併用時に比べ低下する。</td></tr><tr><td>フェニトイン</td><td>左記薬剤の血中濃</td><td>本剤が左記薬剤の</td></tr></table></td></tr>
</table>

一般的名称	ペランパネル水和物			トピラマート		
使用上の注意	剤等 リファンピシン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ（St. John’s Wort，セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等	性がある。	が誘導され，本剤の代謝が促進される可能性がある。		度が上昇することがある。[注]	代謝を阻害することがある。
	CYP3A阻害作用を有する薬剤 イトラコナゾール等	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。[b]	相手薬剤により薬物代謝酵素 CYP3A が阻害され，本剤のクリアランスが低下する。	中枢抑制薬 バルビツール酸誘導体等	相互に作用が増強されることがある。	本剤及び左記薬剤の中枢神経抑制作用による。
	経口避妊薬（レボノルゲストレル）	相手薬剤の血中濃度が低下し，効果が減弱する可能性がある。	機序は不明である。	炭酸脱水酵素阻害剤 アセタゾラミド等	腎・尿路結石を形成するおそれがある。	本剤は弱い炭酸脱水酵素阻害作用を有する。
	アルコール（飲酒）	精神運動機能の低下が増強することがある。[b]	本剤及びアルコールは中枢神経抑制作用を有するため，相互に作用を増強する可能性がある。	リスペリドン	左記薬剤の血中濃度が低下することがある。[注]	左記薬剤のクリアランスが上昇することがある。
	a）「用法・用量に関連する使用上の注意」の項及び「重要な基本的注意」の項参照。 b）「薬物動態」の項参照。			メトホルミン	左記薬剤の血中濃度が上昇し，血糖降下作用が増強するおそれがある。[注]	左記薬剤のクリアランスが低下することがある。
				ピオグリタゾン	左記薬剤のAUCが低下し，血糖降下作用が減弱するおそれがある。注）	左記薬剤のクリアランスが上昇することがある。
				アミトリプチリン	左記薬剤の血中濃度が上昇することがあるので，必要に応じて用量を調節すること。[注]	機序は不明である。
				リチウム	左記薬剤の血中濃度が上昇又は低下することがある。[注]	機序は不明である。
				ジゴキシン	ジゴキシンのAUCが低下することが	機序は不明である。

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ペランパネル水和物</th><th>トピラマート</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>4.副作用
部分発作（二次性全般化発作を含む）を対象とした臨床試験における安全性解析対象例 709 例（日本人患者 271 例含む）のうち，513 例（72.4%）に副作用が認められた。主な副作用は，浮動性めまい（41.7%），傾眠（21.9%）であった。
強直間代発作を対象とした臨床試験における安全性解析対象例 151 例（日本人患者 11 例含む）のうち，107 例（70.9%）に副作用が認められた。主な副作用は，浮動性めまい（34.4%），傾眠（12.6%），易刺激性（11.3%）であった。（承認時）。</td><td>
<table>
<tr><td></td><td>ある。注)</td><td></td></tr>
<tr><td>ヒドロクロロチアジド</td><td>本剤の血中濃度が上昇することがあるので，必要に応じて本剤の用量を調節すること。注)</td><td>左記薬剤により本剤の腎排泄が低下し，血中濃度が上昇すると考えられる。</td></tr>
<tr><td>経口避妊薬
エチニルエストラジオール等</td><td>左記薬剤の血中濃度が低下し，効果が減弱するおそれがある。注)</td><td>機序は不明である。</td></tr>
<tr><td>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</td><td>本剤の血中濃度が低下するおそれがある。</td><td>左記含有食品により誘導された代謝酵素（CYP3A4）が本剤の代謝を促進することがある。</td></tr>
</table>
注）薬物動態の項参照。

4.副作用
〈成人〉
トピナ錠承認時までの国内第Ⅱ/Ⅲ相及び長期投与試験における安全性解析対象例303例中，副作用が228例（75.2%）に認められた。主な副作用は傾眠90例（29.7%），体重減少75例（24.8%），浮動性めまい44例（14.5%），無食欲及び大食症候群32例（10.6%）等であった。また主な臨床検査値異常はγ-GTP増加24例（7.9%），血中塩化物増加22例（7.3%），血中重炭酸塩減少19例（6.3%），血中リン減少16例（5.3%）等であった。
［トピナ錠承認時］
〈小児〉
トピナ錠又はトピナ細粒の国内臨床試験における安全性解析</td></tr>
</table>

一般的名称	ペランパネル水和物	トピラマート
使用上の注意	**(1)重大な副作用** **1)攻撃性** 易刺激性（6.2%），攻撃性（2.7%），不安（1.4%）及び怒り（1.0%）等の精神症状があらわれることもあるので，患者の状態に十分注意し，これらの症状があらわれた場合には，徐々に減量し中止するなど適切な処置を行うこと。	対象例86例中，副作用が66例（76.7%）に認められた。主な副作用は傾眠28例（32.6%），乏汗症13例（15.1%），食欲減退12例（14.0%），発汗障害11例（12.8%），体重減少8例（9.3%）等であった。また主な臨床検査値異常は血中重炭酸塩減少26例（30.2%）であった。 ［小児用法追加承認時］ 1)**重大な副作用** （1）**続発性閉塞隅角緑内障及びそれに伴う急性近視**（頻度不明） 続発性閉塞隅角緑内障を伴う急性近視があらわれることがあるので，定期的に検査を行うなど観察を十分に行い，視力の急激な低下，眼痛等の症状があらわれた場合には，投与を中止し適切な処置を行うこと。なお，投与1ヵ月以内にあらわれることが多い。 （2）**腎・尿路結石**（2.3%） 腎・尿路結石があらわれることがあるので，観察を十分行い，腎仙痛，腹部痛等の症状があらわれた場合には，中止するなど適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」の項1)，「小児等への投与」の項2）参照] （3）**代謝性アシドーシス**（1.8%） 高クロール性の代謝性アシドーシスがあらわれることがあるので，患者の状態を十分に観察し，過換気，不整脈，昏睡等の症状があらわれた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお，疲労，食欲不振等の症状があらわれた場合には必要に応じて重炭酸イオン濃度の測定を行うこと。[「重要な基本的注意」の項2)，「小児等への投与」の項2）参照] （4）**乏汗症及びそれに伴う高熱**（0.3%） 乏汗症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，発汗減少，体温上昇等の症状があらわれた場合には，中止するなど適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」の項3)，「小

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>ペランパネル水和物</td><td>トピラマート</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>

(2)その他の副作用
次のような副作用が認められた場合には，症状に応じて適切な処置を行うこと。

<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明注1)</th></tr>
<tr><td>過敏症注2)</td><td></td><td>発疹</td><td>そう痒症</td><td></td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>浮動性めまい，傾眠</td><td>頭痛，運動失調，平衡障害，構語障害，自殺念慮</td><td>痙攣，振戦，気分動揺，感覚鈍麻，嗜眠，過眠症，感情不安定，気分変化，神経過敏，健忘，記憶障害，異常行動，錯乱状態，睡眠障害，錯感覚，自殺企図</td><td>協調運動異常，多幸気分</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td></td><td>悪心，嘔吐</td><td>腹部不快感，腹痛，下痢，口内炎</td><td></td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td></td><td></td><td>肝機能異常，γ-GTP 増加，AST 増加，ALT 増加</td><td></td></tr>
<tr><td>血液</td><td></td><td></td><td>貧血，低ナトリウム血症，</td><td></td></tr>
</table>

</td><td>

児等への投与」の項2）参照］
2）**その他の副作用**
下記のような副作用があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

<table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>5～10%未満</th><th>0.1～5%未満</th><th>頻度不明注)</th></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>傾眠，めまい，摂食異常</td><td>しびれ感，頭痛，思考力低下</td><td>会話障害，不安，易刺激性，抑うつ，歩行異常，不眠，記憶力低下，妄想，幻覚，振戦，味覚異常，動作緩慢，眼振，けいれん・てんかん増悪，筋緊張，自殺企図，気分不良，平衡障害，感覚異常，躁状態，思考異常，協調運動異常，多動，昏迷，</td><td>錯乱，離人症，興奮</td></tr>
</table>

</td></tr>
</table>

一般的名称	ペランパネル水和物	トピラマート

使用上の注意

			好中球減少症	
眼		霧視，複視	眼振	
筋骨格			筋力低下，筋肉痛	関節痛
その他		疲労，体重増加，回転性めまい，歩行障害，食欲減退，無力症，血中クレアチニンホスホキナーゼ増加，食欲亢進	心電図 QT 延長，異常感，倦怠感，尿中蛋白陽性，体重減少，不規則月経，鼻出血，転倒，酩酊感，挫傷	上気道感染

注 1）外国試験又は自発報告で認められた副作用は頻度不明とした。
注 2)このような症状があらわれた場合には，投与を中止すること。

			認知障害	
消化器			腹痛，悪心，便秘，下痢，嘔吐，腹部不快感，口内炎，胃腸炎，歯肉腫脹	鼓腸放屁，嚥下障害，唾液分泌過多，便失禁
代謝及び栄養	血中重炭酸塩減少，電解質（カリウム，カルシウム，リン，クロール，ナトリウム）異常		トリグリセリド上昇，血中アンモニア値上昇，血中コレステロール増加，総蛋白減少	低血糖
眼			複視，視覚異常，眼痛，視力低下，羞明，眼精疲労，涙液減少	
肝臓	肝機能異常[AST(GOT)，ALT(GPT)，γ-GTP，Al-P，LDHの上昇]		ウロビリノーゲン陽性，胆石症	
血液			白血球分画異常，白血	プロトロンビ

一般的名称	ペランパネル水和物	トピラマート				
使用上の注意					球減少，貧血，血小板減少，白血球増加	ン量増加，鼻出血
		腎臓・泌尿器			尿沈渣陽性，血尿，尿蛋白陽性，頻尿，尿中リン増加，尿失禁	
		循環器			胸痛，心電図異常，起立性低血圧，動悸	徐脈，血圧上昇
		呼吸器			胸痛，心電図異常，起立性低血圧，動悸	徐脈，血圧上昇
		皮膚		発汗減少	発疹，脱毛，皮膚炎，多汗，多毛	脂漏
		感覚器			耳鳴，聴力低下	
		筋骨格			筋肉痛，関節痛，四肢重感，筋痙攣	
		内分泌			月経異常	乳房痛
		その他	体重減少	倦怠感	発熱，CK(CPK)上	悪寒，性欲減

一般的名称	ペランパネル水和物	トピラマート
使用上の注意	**5.高齢者への投与** 一般に高齢者では生理機能が低下しているので，注意して投与すること。〔「薬物動態」の項参照〕 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ので，観察を十分に行うなど慎重に投与すること。 **6.妊婦，産婦，授乳婦等への投与** (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。 〔ラットの妊娠及び授乳期間中に投与したとき，一般状態の悪化の認められる用量（3 mg/kg/日以上）で分娩及び哺育状態の異常，死亡産児数の増加，出生率及び生存率の減少，10 mg/kg/日で出生児に体重抑制と形態分化の遅延がみられ，妊娠ウサギに投与したとき，体重及び摂餌量の減少が認められる用量（10 mg/kg）で，早産がみられた〕 (2)授乳中の婦人には投与することを避け，やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。 〔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。〕	<table><tr><td></td><td></td><td></td><td>昇，脱力，浮腫，口渇，熱感，四肢冷感，体重増加</td><td>退，体臭</td></tr></table> 注）承認時までの国内の臨床試験では発現が見られていない。 5.**高齢者への投与** 本剤は，主として腎臓より排泄されるが，高齢者では腎機能が低下していることが多いので，慎重に投与すること。なお，投与を中止する場合には徐々に減量するなど慎重に行うこと。［「薬物動態」の項参照］ 6.**妊婦，産婦，授乳婦等への投与** 1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性（母体のてんかん発作頻発を防ぎ，胎児を低酸素状態から守る）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。［妊娠中に本剤を投与された患者が奇形（口唇裂，口蓋裂，男児の尿道下裂）を有する児を出産したとの報告があり，動物実験（ラット，ウサギ）で胎児の欠指，口蓋裂，血管系の異常及び骨格異常等が報告されている。また，動物実験（ラット）で胎盤を通過することが認められている。］ （参考） ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において，ラット400 mg/kg/日，ウサギ120 mg/kg/日の経口投与で，外部，内部あるいは骨格異常が認められた。また，同試験において，ラット30 mg/kg/日の経口投与で胎児体重減少及び出生児体重増加抑制，ウサギ120 mg/kg/日の経口投与で胎児死亡率上昇及び内部・骨格異常が認められたことから，各試験の次世代の発生に関する無毒性量は，ラット2.5 mg/kg/日，ウサ

一般的名称	ペランパネル水和物	トピラマート
使用上の注意	**7.小児等への投与** (1)低出生体重児，新生児又は乳児に対する安全性は確立していない。〔臨床試験において使用経験はない。〕また，2 歳以上 12 歳未満の小児に対する安全性は確立していない。〔国内臨床試験において使用経験はない。〕 (2)臨床試験において，小児（12 歳以上）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。〔「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照〕 **8.過量投与** (1)徴候・症状：過量投与後にみられた主な症状は，精神状態変化，激越及び攻撃的行動であった。 (2)処置：過量投与の際の特異的な薬物療法はない。気道の確保・維持，適度の酸素負荷・換気，バイタルサインのモニタリング及び患者の臨床状態の観察を含む適切な支持療法，対症療法を行うこと。なお，腎透析によるクリアランスの促進は期待できない。 **9.適用上の注意** **薬剤交付時**：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により，硬	ギ35 mg/kg/日であった。 2）授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。［動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。］ （参考） ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において，1 mg/kg/日の経口投与で出生児体重増加抑制が認められたことから，本試験の次世代の発生に関する無毒性量は0.5 mg/kg/日であった。 7.**小児等への投与** 1）低出生体重児，新生児，乳児，2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（国内における使用経験がない）。 2）市販後の自発報告において，小児における腎・尿路結石，代謝性アシドーシス，乏汗症（発汗減少）の報告が成人に比べて多い傾向が認められているので，観察を十分に行うこと。［「重要な基本的注意」の項1），2）及び3），「重大な副作用」の項（2），（3）及び（4）参照］ 8.**過量投与** 症状： 痙攣，傾眠，精神障害，昏迷，激越，めまい，抑うつ，会話障害，代謝性アシドーシス，協調運動異常，霧視，複視，低血圧，腹痛等があらわれることがある。 処置： 過量投与後早期の場合は，催吐，胃洗浄，活性炭投与，十分な水分補給による尿排泄の促進等の一般的な支持･対症療法を行う。また必要に応じて血液透析を行う。なお，in vitroでは，活性炭が本剤を吸着することが示されている。 9.**適用上の注意** **薬剤交付時** PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。［PTPシートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜

一般的名称	ペランパネル水和物	トピラマート
使用上の注意	い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。） **10.その他の注意** (1)海外で実施された複数の抗てんかん薬における，てんかん，精神疾患等を対象とした 199 のプラセボ対照比較試験の検討結果において，自殺念慮及び自殺企図の発現リスクが，抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約 2 倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%，プラセボ群：0.24%），抗てんかん薬の服用群では，プラセボ群と比べ 1000 人あたり 1.9 人多いと計算された（95%信頼区間：0.6-3.9）。また，てんかん患者のサブグループでは，プラセボ群と比べ 1000 人あたり 2.4 人多いと計算されている。 (2)ラットを用いた身体依存性試験において，ペランパネル 13.3～43.5 mg/kg（摂餌量から換算）を混餌投与した際に，退薬症候が認められた。また，サルを用いた静脈内自己投与試験において，ペランパネル 0.016～0.004 mg/kg を漸減投与した際に，自己投与回数の増加（強化効果）が認められた。 (3)薬物の乱用経験のある外国人健康成人にペランパネル 8～36 mg を単回経口投与したとき，薬剤嗜好性，薬剤購入希望，多幸気分及び鎮静スコアの評価指標において，プラセボを投与したときと比較して大きな作用が認められた。ペランパネル 24～36 mg を投与したときに認められた作用は陽性対照（アルプラゾラム 1.5～3 mg，ケタミン 100 mg）と同程度であった。	へ刺入し，更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］ 10.**その他の注意** 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における，てんかん，精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において，自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが，抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%，プラセボ群：0.24%），抗てんかん薬の服用群では，プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された（95%信頼区間：0.6–3.9）。また，てんかん患者のサブグループでは，プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。