フィコンパ細粒 1%，同錠 2mg，同錠 4mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はエーザイ株式会社にあります。
当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

エーザイ株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

1.5.1.1 はじめに

ペランパネル水和物（以下，本薬）は，エーザイ株式会社（以下，エーザイ）が創出した新規化合物である。

本薬は，シナプス後膜に主として存在する AMPA（alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid）型グルタミン酸受容体（以下，AMPA 受容体）に選択的な非競合的拮抗剤であり（Hanada, et al., 2011），既存の抗てんかん薬とは異なる作用機序を有する。AMPA 受容体はてんかん波の発生並びにシナプスを介した伝播に重要な役割を持つと想定されており（Graebenitz, et al., 2011），本薬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。

本薬は，「12 歳以上のてんかん患者における部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する併用療法」を効能・効果として，欧州では 2012 年 7 月 23 日に，米国では 2012 年 10 月 22 日に承認されて以来，55 ヵ国以上で承認を取得している。また，「12 歳以上のてんかん患者における強直間代発作に対する併用療法」を効能・効果として，米国及び欧州において，それぞれ 2015 年 6 月 19 日及び 2015 年 6 月 22 日に一部変更の承認を取得して以降，50 ヵ国以上で承認を取得している（2019 年 1 月現在）。

国内では，「12 歳以上のてんかん患者における部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する併用療法」及び「12 歳以上のてんかん患者における強直間代発作に対する併用療法」を効能・効果として 2016 年 3 月 28 日に承認を取得している。

さらに米国においては，FDA が発出した General Advice Letter に基づき，部分発作に対する併用療法の試験成績を単剤療法に外挿することが認められ，2017 年 7 月 26 日に「12 歳以上のてんかん患者における部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する単剤療法」の一部変更承認を取得し，その後 4 歳以上の小児てんかん患者を対象に実施した臨床第 3 相試験（E2007-G000-311 試験，以下 311 試験）の中間データに基づき，2018 年 9 月 27 日に「4 歳以上 12 歳未満の小児てんかん患者における部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する併用療法及び単剤療法」の一部変更について承認を取得した。

また，本薬は懸濁剤の剤形追加承認を米国では 2016 年 4 月 29 日に，欧州では 2016 年 9 月 19 日に取得している。

1.5.1.2 てんかんの現状及び薬物治療

1.5.1.2.1 てんかんの診断と疫学

てんかんは，てんかん性発作を引き起こす持続性素因を特徴とする脳の障害である。てんかんの診断は，病歴，発作の状況の調査並びに脳波，ビデオ脳波及び神経画像検査等の各種検査を用いて行う（日本てんかん学会, 2008）。てんかんの診断は，治療や予後の推測に必要であるとともに，患者にとっても身体的，精神的，社会的，経済的に重要な意味を持つため，発作型及びてんかん（症候群）の分類診断が必須である。これらの診断には一般的に国際抗てんかん連盟（ILAE）が公表している発作型分類及びてんかん症候群分類が用いられている（2.5.1.2.2 項参照，ILAE, 1981; ILAE, 1989）。

日本，英国，米国，ノルウェーなどで実施された疫学調査の結果，てんかんの年代別の発症率は 1 歳未満が最も高く，以後徐々に減少するが，50 歳代で増加に転じ，60 歳以上では目立って増加することが確認されている（Hauser, et al., 1983）。また，年代別の有病率は，10 歳代まで増加するが，その後は 50 歳代まではほぼ横ばいに推移し，60 歳代以上で再び増加する（Hauser, et al., 1993）。2014 年厚生労働省患者調査では日本のてんかん患者数は 25 万 2000 人と推計されているが，実際にはそれよりも多く，地域疫学調査等から潜在患者数は約 100 万人ともいわれている（植田, 2007）。小児の有病率については，1990 年以降の諸外国の地域調査によるてんかんの有病率では小児人口 1000 人あたり 3.4～6.6 である一方，岡山県の小児てんかんの調査によると，有病率は対象年齢 0～12 歳の小児人口 1000 人あたり 8.8 と高かった（Oka, et al., 2006）。これは，調査法が異なることが原因と考えられ，疫学調査のてんかんの定義に基づいて算出しなおした場合の有病率は 5.3 となるとされている（Oka, et al., 2006）。

てんかん患者の中には，薬物治療を行ったにもかかわらず発作が治まらず難治化する患者が存在し（Kwan and Brodie, 2000），このような難治例の割合は，新規にてんかんと診断された患者の 20%～40%程度と推測されている（日本てんかん学会, 2005; French, 2007）。小児では，小児てんかん全体のうち，部分てんかん症候群が 60%～70%，全般てんかん症候群が 20%～30%，未決定てんかんが 1%～10%前後と考えられており，小児てんかんのうち薬剤抵抗性（難治性）症例は約 20%と報告されている（日本神経学会, 2018）。

1.5.1.2.2 てんかんの薬物治療

てんかんの確定診断がなされた後に，治療法が選択される。てんかん治療は薬物治療が第一選択であり，成人てんかんにおける薬物治療ガイドライン（日本てんかん学会, 2005）では，「治療は単剤より開始し，2－3 種類行った結果，奏功しない場合には，多剤併用治療を行う。2 ないし 3 種類の抗てんかん薬治療で発作抑制が得られない場合には，てんかん外科治療の可能性を考慮すべきである。」と示されている。

また，日本神経学会の診療ガイドライン（日本神経学会, 2018）では，具体的に第一選択薬，第二選択薬が記載されており，「抗てんかん薬治療は，通常単剤で治療を開始する。薬剤の選択は，発作型およびてんかん診断をもとに患者の個別条件を勘案して行う。抗てんかん薬は少量で開始し，発作が抑制されるまで漸増していくのが基本である。最初の抗てんかん薬で発作が抑制されない場合，てんかん診断の見直し，服薬状況の確認，最大忍容量に達しているかの確認を行う。最初の薬剤（第一選択薬）が無効と判断した場合，次の薬剤（他の第一選択薬もしくは第二選択薬）を投与する。」と解説されている。なお，本薬は部分てんかんの第二選択薬として新たに推奨されている。

上述の診療ガイドラインは主に新規発症てんかん患者に対する単剤療法としてのガイダンスであり，難治性てんかんにおいて多剤併用療法を行う際も基本的にはこれに準じるが，相互作用を考慮した薬剤の増減，作用機序の異なる薬剤の組み合わせを行う等，合理的な薬剤選択が行われる。

小児・思春期の抗てんかん薬治療に関しては，エビデンスの高い研究は少ない。小児てんかんの包括的治療ガイドライン（日本てんかん学会, 2005）では，「抗てんかん薬の選択にあたっては患児の発作型を考慮する必要があるが，それは必ずしも固定化したものではなく，大きな

方向性を与えるものと解釈した方がよいと思われる。」と解説されている。また，英国 NICE の治療ガイドライン（NICE, 2012）においては，各発作型に対する薬剤選択の順序は成人及び小児・思春期で同列に記載されており，小児と成人で抗てんかん薬の選択に違いはない。

1.5.2 開発の経緯

本薬は，抗てんかん薬として，国内では「12 歳以上のてんかん患者における部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する併用療法」及び「12 歳以上のてんかん患者における強直間代発作に対する併用療法」を効能・効果として 2016 年 3 月に承認を取得している。

既存の抗てんかん薬は，併用療法の効能・効果取得後，単剤療法の臨床試験を実施した結果，ほとんどの薬剤で有効性が示されている。本薬についても，併用療法の臨床試験において高い有効性を示すとともに，様々なてんかん動物モデルにおいて単剤投与による抗痙攣作用が示されていることから，単剤療法での有効性が期待される。FDA は部分発作治療に対する単剤療法と併用療法の両方の適応を持つ既承認薬について分析した結果，両者の投与量及び暴露量に違いはなかったことから，併用療法の有効性及び安全性結果を単剤療法に対して外挿可能との General Advice Letter を 2016 年 9 月に発出した。この助言に基づき，本薬は米国で部分発作に対する単剤療法の一部変更承認申請を行い，2017 年 7 月に承認を取得した。国内では上記の状況を踏まえ，医薬品医療機器総合機構（以下，機構）と協議を行い，単剤療法における適応拡大のための臨床試験として，今回未治療の部分てんかん患者を対象とした本薬の単剤療法による臨床第 3 相試験（E2007-J000-342 試験，以下 342 試験）を日本及び韓国で実施した。

小児てんかんにおいては，薬剤抵抗性（難治性）てんかんの症例は約 20%程度存在していると言われており（日本神経学会, 2018），成人と同様に既存の抗てんかん薬と異なる作用機序を有する薬剤の併用意義がある。本薬が作用する AMPA 受容体はその発現量及び機能が生後 7 ヵ月で成人と同レベルとなっており（Meng, et al., 1997; Bardoul, et al., 1998），小児における本薬の薬剤応答性は成人と同等であると考えられる。EMA は，“4 歳以上の小児と青年期及び成人との間での部分発作の臨床症状は同様であり，小児における用量が確立されている場合には，成人の臨床試験における有効性を小児に外挿可能である”と記している（EMA, 2010）。また，FDA は，2015 年 11 月の General Advice Letter において，4 歳以上の部分発作を有する小児に関して，一定の条件下で成人における有効性データの外挿を許容する方針を示した。本薬は外国で 2 歳以上 12 歳未満の小児を対象とした臨床第 2 相試験（E2007-G000-232 試験，以下 232 試験）を実施し，安全性が確認され，有効性が期待できる結果が得られたことから，上記の背景も踏まえ，4 歳以上 12 歳未満の小児を対象に安全性，忍容性及び有効性の評価を目的とした臨床第 3 相試験を日本を含む国際共同臨床第 3 相試験（311 試験）として実施した。

小児の治験では懸濁剤を用いている。懸濁剤は外国で実施した錠剤との生物学的同等性試験（E2007-A001-048 試験）の成績をもとに，米国及び欧州では既に承認されている。しかし，国内においては，調剤環境が整備されているため，懸濁剤よりも携帯性，保管性及び服用の容易性の点から，小児等の錠剤の服用が困難な患者に対する製剤として分包化が可能な散剤及び細粒剤のニーズが高い。特に細粒剤は，調剤に際して散剤と比べ飛散せず，細かな用量調整が容易なことから，今回懸濁剤に代わる製剤として細粒剤（ペランパネル細粒 1%）の開発を行い，錠剤との生物学的同等性試験（E2007-J081-053 試験，以下 053 試験）を実施した。

本薬の開発の経緯図を図 1.5.1-1 に示した。

試験名				
品質試験	細粒剤	構造決定，物質並びに規格及び試験方法		
		製剤安定性試験		
臨床試験	単剤療法			
	対面助言			
	日本を含む国際共同	第 3 相	E2007-J000-342	
	小児			
	対面助言			
	日本を含む国際共同	第 3 相	E2007-G000-311	
	外国	第 2 相	E2007-G000-232	
	懸濁剤及び細粒剤			
	国内	臨床薬理	E2007-J081-053	
	外国	臨床薬理	E2007-A001-048	



図 1.5.1-1 開発の経緯図

1.5.2.1 機構との対面助言及び臨床試験のデータパッケージ

1.5.2.1.1 対面助言の経緯（部分発作に対する単剤療法）

20[redacted] 年 [redacted] 月，[redacted]の承認申請に対する医薬品医療機器総合機構（以下，機構）との[redacted]相談時に，当時 ILAE から発出された White Paper（後に論文として公表，Mintzer et. al, 2015）に基づき，単剤療法の[redacted]に関して，[redacted]に基づき[redacted]で[redacted]する場合の[redacted]について相談を行った（[redacted]）。その結果，[redacted]を設定することについて，[redacted]であり，適切な臨床試験を実施し，設定された[redacted]における有効性及び安全性を確認する必要がある，との見解を得た。

そこで，20[redacted] 年 [redacted] 月に「[redacted]」に対する臨床試験を計画し，「[redacted]についての効能・効果の一部変更承認申請時の臨床データパッケージの妥当性」についてあらためて対面助言を行った（[redacted]）。本計画について，機構は，[redacted]に対し，本剤が[redacted]を[redacted]とした臨床試験計画案を提示するべきであり，[redacted]の実施が[redacted]場合には，[redacted]を設定した上で，[redacted]として実施することも一案である，との見解を示した。この見解を受け，申請者は新たに未治療のてんかん患者を対象としたオープン試験計画案を機構に提示し，対面助言で概ね合意に至った。

その後，対象患者，主要エンドポイント，検定手順及び症例数に関して，事後相談を 20[redacted] 年 [redacted] 月（[redacted]）及び 20[redacted] 年 [redacted] 月（[redacted]）に実施した。その結果，未治療の部分てんかん患者を対象とした本薬の単剤療法（4～8 mg）の有効性及び安全性の検討を目的とした国際共同臨床第 3 相オープン試験（342 試験，日本及び韓国で実施）について機構と合意した。

さらに，20[redacted] 年 [redacted] 月，[redacted][redacted]した時点で[redacted][redacted]が示された場合，その時点の[redacted]に関する事前面談を行い，その際の申請条件及び申請データについて機構から助言を得た。

1.5.2.1.2 対面助言の経緯（小児の部分発作に対する併用療法）

20[redacted] 年 [redacted] 月，申請者は外国で計画中であった国際共同臨床第 3 相試験（311 試験）への参加を企図し，対面助言（書面による助言）を実施した（[redacted]）。当初の試験デザインは，部分発作を有する小児てんかん患者を対象に，本薬 [redacted][redacted]の有効性及び安全性の検討を主目的とした[redacted]であり，当該 311 試験への参加及び提示した臨床データパッケージについて機構と合意した。その後，2014 年 7 月に開催された ILAE 主催の Pediatric Epilepsy Academic Consortium on Extrapolation（PEACE）Initiative 及び 2015 年 11 月に FDA から発出された General Advice Letter において，抗てんかん薬における小児適応の追加について，一定の条件を満たす場合には成人の有効性データを小児に外挿可能であるという見解が示された。このことから，311 試験の計画を[redacted]から，FDA の General Advice letter による外挿基準を満たす安全性評価を主目的とするオープン試験に変更した。また，外国で実施した 2～11 歳の小児てんかん患者を対象とした臨床第 2 相試験（232 試験）とこれまでの成人

及び 12 歳以上の小児てんかん患者を対象とした試験で得られた薬物動態から投与量について検討した結果に基づき，本薬の投与量を体重換算用量から固定用量に変更した。これらの試験計画変更の経緯を踏まえ，改めて20[redacted]年[redacted]月に対面助言を実施した（[redacted]）。

治験計画の変更点及び国際共同試験に参加した上での小児の承認申請の受け入れに関して，機構より，[redacted]において[redacted]とする[redacted]の実施が[redacted]であることは許容可能との見解が得られた一方で，以下の点について考慮するよう助言を得た。

- [redacted]においては[redacted]も評価する必要がある
- [redacted]に対する[redacted]は[redacted][redacted]と整合させること
- [redacted]は[redacted]率に基づき行うこと
- [redacted]を設定し，[redacted]を設定すること

上記助言を踏まえ，20[redacted]年[redacted]月に事後相談を実施し（[redacted]），有効性判定基準を 12 歳以上を対象とした併用療法の臨床第 3 相試験（E2007-J000-335 試験，以下 335 試験）のプラセボ群の成績を基にした閾値（–10.5%）に対して日本人集団の発作頻度変化率の中央値の 95%信頼区間の上限が閾値を下回ると設定すること，その際の日本人小児てんかん患者の目標症例数を[redacted]例以上とすることで合意した。

以上の結果，311 試験計画及び臨床データパッケージについて合意に至った。

また，311 試験で使用した懸濁剤の代わりに当時開発中であった細粒剤を申請する場合のデータパッケージについて 20[redacted]年[redacted]月に事前面談を行った。その結果，細粒剤と錠剤の生物学的同等性結果が得られれば，既に錠剤との同等性が得られている懸濁剤とも細粒剤との同等性を認めることは可能であるが，細粒剤が今回の申請対象である小児患者の製剤としても十分代用可能であるとの根拠を申請時に示すことを求められた。

1.5.2.1.3 臨床データパッケージ

本承認申請における臨床試験のデータパッケージを表 1.5.2-1 に示した。

表 1.5.2-1 本承認申請における臨床データパッケージ

		試験名	対象被験者	試験デザイン	治験薬投与量	投与期間	症例数
評価資料	単剤療法						
	日本を含む国際共同試験	第 3 相試験（342 試験）	未治療の部分てんかん患者	オープン非対照	ペランパネルフィルムコーティング錠 4～8 mg（維持用量）	治療期として最長 62 週間	89（日本人 43）
	小児						
	日本を含む国際共同試験	第 3 相試験（311 試験）	4～11 歳てんかん患者	オープン非対照	ペランパネル懸濁剤 最大 16 mg（日本人最大 12 mg）	治療期として最長 23 週間	180（日本人 65）
	臨床薬理試験						
	国内試験	細粒剤と錠剤の生物学的同等性試験（053 試験）	健康成人	オープンクロスオーバー無作為化	ペランパネルフィルムコーティング錠及び細粒剤 4 mg	単回	24
参考資料	外国試験	懸濁剤と錠剤の生物学的同等性試験（048 試験）	健康成人	オープンクロスオーバー無作為化	ペランパネルフィルムコーティング錠及び懸濁剤 12 mg（絶食／摂食下投与）	単回	100
	外国試験	第 2 相試験（232 試験）	2～11 歳てんかん患者	オープン非対照	ペランパネル懸濁剤 最大 0.18 mg/kg	治療期として 11 週間	50

1.5.2.2 試験の要約

1.5.2.2.1 品質に関する試験

以下の品質に関する検討及び試験は，いずれもエーザイ株式会社において行った。

製剤設計目標に合った剤形（細粒剤），含量（1 g 中にペランパネル水和物 10.4 mg［ペランパネルとして 10.0 mg］を含有する）を定め，処方，製造方法を検討し，製品品質特性を満足できる製造条件（[redacted]）を確立した。製剤の規格及び試験方法は，ロット分析の結果，安定性試験結果並びに日本薬局方への整合性を考慮して設定した。実生産スケールで製造したポリエチレン容器包装品の長期保存試験（30°C/65%RH）は 20[redacted] 年 [redacted] 月から開始し，現在 18 箇月までのデータを取得済みである。なお，今後 [redacted] 箇月までの予定で試験を継続中である。

1.5.2.2.2 重要な臨床試験

1.5.2.2.2.1 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 3 相試験（342 試験）

部分発作を有する未治療のてんかん患者を対象として，本薬 4～8 mg の単剤療法の有効性及び安全性を検討することを目的にオープンラベル，非対照試験を日本及び韓国で実施した。新たに診断された又は再発したてんかん患者で観察期開始前 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た患者を対象とした。最長 4 週間の観察期間終了後，6 週間かけて 4 mg へ漸増し，その後 4 mg を 26 週間投与（4 mg 治療維持期）した際の完全発作消失（seizure free）割合を評価した。4 mg 治療維

持期に発作が発現した症例は，最大 8 mg まで漸増した後，26 週間投与（8 mg 治療維持期）した。なお，治療期を終了し，継続を希望した被験者は，継続投与期へ移行した。

4 mg 治療期に 91 例が登録され，そのうち 89 例に治験薬が投与された。投与例 89 例のうち，4 mg 治療期中止例は 22 例であり，4 mg 治療期完了例は 46 例であった。残りの 21 例は 4 mg 治療維持期に発作が発現したため，8 mg 治療期に移行した。8 mg 治療期移行例 21 例のうち，8 mg 治療期中止例は 13 例であり，8 mg 治療期完了例は 8 例であった。89 例の投与例のうち，4 mg 治療維持期に移行し，発作データが 1 つ以上得られた 73 例が主要評価項目の解析対象集団（mITT）に採用された。

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

安全性解析対象集団における治療期及び継続投与期での有害事象発現率は 80.9%（72/89 例）であった。また，有害事象の重症度について，ほとんどの事象は軽度又は中等度と判定された。主な有害事象（発現率 10%以上）は，浮動性めまい（36.0%），上咽頭炎（19.1%），傾眠（13.5%）及び頭痛（12.4%）であった。

以上の結果から，ペランパネル 4 mg 及び 8 mg の単剤療法は，部分発作を有する未治療のてんかん患者において有効であることが示された。また，ペランパネル 4 mg 及び 8 mg の単剤療法の安全性及び忍容性が示され，安全性に関する新たなシグナルは認められなかった。

1.5.2.2.2.2 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 3 相試験（311 試験）

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

本 311 試験では，対面助言の結果，日本は部分発作のみが承認審査の対象となったことから，強直間代発作の患者は組み入れなかった。また，日本での承認申請のため，日本において登録された被験者において，部分発作の発作頻度変化率の中央値の 95%信頼区間の上限値が適切に

設定した閾値を下回る場合，ペランパネルの有効性が確認されることとした。閾値は，335 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。

投与前期に登録した 180 例全例が Core Study の治験薬投与を受け，146 例（81.1%）が Core Study を完了，34 例（18.9%）が中止した。Core Study を完了した 146 例のうち，136 例が継続投与期 A に登録し，136 例が継続投与期 A の投与を受けた。継続投与期 A の投与を受けた 136 例のうち，122 例（89.7%）が継続投与期 A を完了，14 例（10.3%）が中止した。また，継続投与期 B に 43 例（日本 41 例，フランス 2 例）が登録した。本治験の有効性解析の主たる解析対象集団である FAS には 180 例（部分発作コホート：149 例，強直間代発作コホート：31 例）の投与例全例が採用された。安全性解析対象集団も同様に，投与例全例が採用された。このうち日本人は 65 例（部分発作コホート：65 例，強直間代発作コホート：0 例）であった。

日本人集団において，Core Study における治療期の部分発作に対する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，設定した閾値（–10.5%）を下回ったことからペランパネルの有効性が確認された。また，治療維持期における部分発作に対する発作頻度 50%減少達成率は 41.5%（27/65 例）であった。全集団における部分発作コホートの治療期の部分発作に対する発作頻度変化率の中央値は–40.11%（95%信頼区間：–52.55%，–31.38%），発作頻度 50%減少達成率は 46.6%（69/148 例）であった。

Core Study 及び継続投与期 A において，安全性解析対象集団における有害事象発現率は，全体で 90.0%（162/180 例），部分発作コホートで 91.3%（136/149 例）であった。発現率が高かった有害事象（全体で発現率が 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。重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象のほとんどは一過性かつ管理可能であった。ウイルス性心筋炎により 1 例が死亡したが，治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

以上の結果，4 歳以上 12 歳未満の小児に対する併用療法として本薬の 1 日 1 回投与の安全性及び忍容性が示された。また，日本人集団において，設定した閾値を下回ったことから，ペランパネルの有効性が確認された。

1.5.2.2.2.3 細粒剤と錠剤の生物学的同等性試験（053 試験）

日本人健康成人 24 例を対象として，ペランパネル細粒 1% 0.4 g とペランパネル錠 4 mg を単回投与した際の生物学的同等性を検証するオープン，2 剤 2 期クロスオーバー試験を実施した。その結果，両製剤の生物学的同等性が検証された。

1.5.3 まとめ

以上の治験の成績より，部分発作を有するてんかん患者における単剤療法並びに部分発作を有する小児てんかん患者（4 歳以上 12 歳未満）における併用療法に対する本薬の有効性が示された。安全性についても，いずれの対象患者においても初回承認申請時に実施した 12 歳以上の難治性部分発作及び難治性強直間代発作を有するてんかん患者の併用療法の治験成績と大きな違いはなく，新たに注意を要すると考えられる事象は認められなかった。また，311 試験で用いた懸濁剤と錠剤並びに新たに開発した細粒剤と錠剤において各々生物学的同等性が証明された

ことから懸濁剤と細粒剤間においても生物学的同等性が成り立つと判断された。

以上のことから，本薬は，国内での承認申請に必要な治験成績を十分に満たしていると判断した。

加えて，今回の治験成績及び剤形追加により，「4 歳以上の部分発作を有する小児てんかん患者における単剤療法の追加」，「部分発作に対する併用療法における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の変更」及び「適宜増減の用量調整幅の変更」についても一部変更承認申請が可能と判断した（詳細は 1.8.2.2.3 項～1.8.2.2.5 項を参照）。

上記を踏まえ，今回本薬の「効能又は効果」及び「用法及び用量」について，新たに以下のとおり一部変更承認申請を行うと共に，細粒 1%について，剤形追加申請を行う。

効能又は効果

てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）

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

用法及び用量

<部分発作（二次性全般化発作を含む）に用いる場合>

［単剤療法］

通常，成人及び 4 歳以上の小児にはペランパネルとして 1 日 1 回 2 mg の就寝前経口投与より開始し，その後 2 週間以上の間隔をあけて 2 mg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 1 回 4～8 mg とする。

なお，症状により 2 週間以上の間隔をあけて 2 mg 以下ずつ適宜増減するが，1 日最高 8 mg までとする。

［併用療法］

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

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

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

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

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

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

<強直間代発作に用いる場合>

［併用療法］

通常，成人及び 12 歳以上の小児にはペランパネルとして 1 日 1 回 2 mg の就寝前経口投与よ

り開始し，その後 1 週間以上の間隔をあけて 2 mg ずつ漸増する。
本剤の代謝を促進する抗てんかん薬を併用しない場合の維持用量は 1 日 1 回 8 mg，併用する場合の維持用量は 1 日 1 回 8～12 mg とする。
なお，症状により 1 週間以上の間隔をあけて 2 mg 以下ずつ適宜増減するが，1 日最高 12 mg までとする。

1.5.4 参考文献

Bardoul M, Levallois C, König N. Functional AMPA/kainate receptors in human embryonic and foetal central nervous system. Journal of chemical neuroanatomy. 1998; 14: 79–85.

EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders. 2010: 6–7.

French JA. Refractory epilepsy: clinical overview. Epilepsia. 2007; 48 Suppl 1: 3–7.

Graebenitz S, Kedo O, Speckmann EJ, Gorji A, Panneck H, Hans V, et al. Interictal-like network activity and receptor expression in the epileptic human lateral amygdala. Brain. 2011; 134(Pt 10): 2929–47.

Hanada T, Hashizume Y, Tokuhara N, Takenaka O, Kohmura N, Ogasawara A, et al. Perampanel: A novel, orally active, noncompetitive AMPA-receptor antagonist that reduces seizure activity in rodent models of epilepsy. Epilepsia. 2011; 52: 1331–40.

Hauser WA, Annegers JF, Anderson VE. Epidemiology and the genetics of epilepsy. Epilepsy. Ward AA Jr (ed), Raven Press, New York. 1983; 267–94.

Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. Epilepsia. 1993; 34: 453–68.

ILAE. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia. 1981; 22: 489–501.

ILAE. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia. 1989; 30: 389–99.

Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. N Engl J Med. 2000; 342(5): 314–9.

Meng SZ, Obonai T, Isumi H, Takashima S. A developmental expression of AMPA-selective glutamate receptor subunits in human basal ganglia. Brain and Development 1997; 19: 388–92.

Mintzer S, French JA, Perucca E, Cramer JA, Messenheimer JA, Blum DE, et al. Is a separate monotherapy indication warranted for antiepileptic drugs?. Lancet Neurol. 2015; 14(12): 1229–40.

NICE. Clinical Guideline 137. Epilepsies: diagnosis and management [Internet]. [updated 2018; published 2012] Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/resources/epilepsies-diagnosis-and-management-pdf-35109515407813

Oka E, Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Murakami N, Kobayashi K, Ogino T. Prevalence of childhood epilepsy and distribution of epileptic syndromes: a population‐based survey in Okayama, Japan. Epilepsia. 2006; 47: 626–30.

植田勇人. 新規抗てんかん薬と従来薬との併用療法について. 日本薬理学雑誌. 2007; 129(2): 116–8.

日本神経学会. てんかん診療ガイドライン 2018. 東京: 医学書院; 2018; 25–39, 56–57.

日本てんかん学会. 成人てんかんにおける薬物治療ガイドライン. てんかん研究. 2005; 23(3): 249–53.

日本てんかん学会. てんかんの診断ガイドライン. てんかん研究. 2008;26(1): 110–3.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における承認・許可状況

2019 年 1 月時点の，ペランパネルの承認・許可状況（12 歳以上のてんかん患者における部分発作に対する併用療法，単剤療法及び強直間代発作に対する併用療法）は以下のとおりである。

表 1.6.1-1，表 1.6.1-2 及び表 1.6.1-3 に全世界での承認・許可状況を示した。外国で最も早く販売が開始されたのはイギリス，ドイツ及びデンマークであった。ペランパネルは 55 ヵ国以上で承認され，30 ヵ国以上で販売されている。

12 歳以上のてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する単剤療法として，米国では 2017 年 7 月 26 日，フィリピンでは 2017 年 11 月 20 日，台湾では 2018 年 9 月 10 日に承認された。4 歳以上のてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する治療（単剤及び併用療法）として米国で 2018 年 9 月 27 日に承認された。

12 歳以上のてんかん患者における強直間代発作に対する併用療法について，2014 年 8 月に欧州及び米国にて承認申請を行った。当該申請について，米国では 2015 年 6 月 19 日，欧州では 2015 年 6 月 22 日に承認された。

2019 年 1 月時点で，ペランパネル細粒 1%はいずれの国でも承認されていない。

表 1.6.1-1　ペランパネルの全世界の承認・許可状況
（12 歳以上のてんかん患者における部分発作に対する併用療法）

国名	販売名	承認年月日
EU（申請当時27ヵ国）	Fycompa	2012年7月23日
ノルウェー	同上	2012年8月27日
アイスランド	同上	2012年9月12日
リヒテンシュタイン	同上	2012年7月23日
米国	同上	2012年10月22日
スイス	同上	2012年12月14日
カナダ	同上	2013年4月4日
クロアチア	同上	2013年7月1日
イスラエル	同上	2013年8月18日
ロシア	同上	2013年8月23日
マレーシア	同上	2014年3月27日
香港	同上	2014年4月2日
オーストラリア	同上	2014年5月23日
台湾	同上	2014年8月6日
シンガポール	同上	2014年9月12日
タイ	同上	2014年12月30日
メキシコ	同上	2015年1月7日
フィリピン	同上	2015年3月24日
クウェート	同上	2015年4月13日
韓国	同上	2015年7月10日
アラブ首長国連邦	同上	2013年12月15日
マカオ	同上	2015年4月8日
レバノン	同上	2015年12月21日
日本	同上	2016年3月28日
ブラジル	同上	2016年5月2日
ミャンマー	同上	2016年6月15日
ヨルダン	同上	2016年7月24日
インド	同上	2017年2月16日
南アフリカ	同上	2017年2月16日
サウジアラビア	同上	2017年7月19日
カンボジア	同上	2017年8月15日

表 1.6.1-2 ペランパネルの全世界の承認・許可状況
（12 歳以上のてんかん患者における強直間代発作に対する併用療法）

国名	販売名	承認年月日
米国	Fycompa	2015年6月19日
EU（申請当時27ヵ国）	同上	2015年6月22日
アイスランド	同上	2015年6月22日
リヒテンシュタイン	同上	2015年6月22日
ノルウェー	同上	2015年6月22日
ロシア	同上	2015年6月26日
フィリピン	同上	2015年11月11日
イスラエル	同上	2015年11月24日
カナダ	同上	2015年12月1日
スイス	同上	2016年3月4日
日本	同上	2016年3月28日
香港	同上	2016年4月22日
台湾	同上	2016年5月10日
オーストラリア	同上	2016年5月12日
韓国	同上	2016年7月14日
レバノン	同上	2016年7月15日
マカオ	同上	2016年11月7日
シンガポール	同上	2016年11月21日
クウェート	同上	2017年3月28日
マレーシア	同上	2017年3月29日
アラブ首長国連邦	同上	2013年12月15日
タイ	同上	2017年9月28日
ヨルダン	同上	2018年10月3日

表 1.6.1-3 ペランパネルの全世界の承認・許可状況
（12 歳以上のてんかん患者における部分発作に対する単剤療法）

国名	販売名	承認年月日
アメリカ	Fycompa	2017年7月26日
フィリピン	同上	2017年11月20日
台湾	同上	2018年9月10日

1.6.2 外国における添付文書

欧州の製品情報概要（SmPC：Summary of Product Characteristics）及び米国の添付文書の和訳（概要）を表 1.6.2-1 に示した。また，欧州の製品情報概要，米国の添付文書，及び企業中核データシート（CCDS）を添付した。

表 1.6.2-1 外国における添付文書

	欧州	米国
承認日	2012 年 7 月 23 日（部分発作） 2015 年 6 月 22 日（強直間代発作）	2012 年 10 月 22 日（部分発作） 2015 年 6 月 19 日（強直間代発作）
引用添付文書作成月	2018 年 5 月	2018 年 9 月
販売名	FYCOMPA	FYCOMPA
剤形・含量	フィルムコーティング錠：2 mg，4 mg，6 mg，8 mg，10 mg 及び 12 mg 経口懸濁剤：0.5 mg/ml	フィルムコーティング錠：2 mg，4 mg，6 mg，8 mg，10 mg 及び 12 mg 経口懸濁剤：0.5 mg/ml
効能・効果	12 歳以上のてんかん患者における部分発作（二次性全般化発作の有無を問わない）に対する併用療法 12 歳以上の特発性全般てんかん患者における強直間代発作に対する併用療法	4 歳以上のてんかん患者における部分発作（二次性全般化発作の有無を問わない）に対する治療 12 歳以上のてんかん患者における強直間代発作に対する併用療法
用法・用量	有効性と忍容性の最適なバランスを得るため，FYCOMPA の用量は各患者の反応に応じて調節しなければならない。FYCOMPA は，1 日 1 回，就寝前に経口投与する。 **部分発作に対する用法・用量** ペランパネルは，4～12 mg/日の用量で部分発作の治療に有効であることが示されている。ペランパネルの投与は 2 mg/日の用量から開始する。その後，臨床効果および忍容性に基づき，維持用量の 4～8 mg/日まで 2 mg/日ずつ増量する。さらに，8 mg/日での個々の臨床効果及び忍容性に応じて，12 mg/日まで 2 mg/日ずつ増量することができる。ペランパネルの半減期を短縮させない医薬品が併用投与されている患者では，2 週間以上の間隔で用量調節を行う。ペランパネルの半減期を短縮させる医薬品が併用投与されている患者では，1 週間以上の間隔で用量調節を行う。 **強直間代発作に対する用法・用量** ペランパネルは，8 mg/日までの用量で強直間代発作の治療に有効であることが示されている。ペランパネルの投与は 2 mg/日の用量から開始する。その後，臨床効果および忍容性に基づき，維持用量の 8 mg/日まで 2 mg/日ずつ増量する。さらに，8 mg/日での個々の臨床効果及び忍容性に応じて，12 mg/日まで増量することができる。ペランパネルの半減期を短縮させない医薬品が併用投与されている患者では，2 週間以上の間隔で用量調節を行う。ペランパネルの半減期を短縮させる医薬品が併用投与され	**部分発作に対する用法・用量** 単剤療法又は併用療法 FYCOMPA の推奨開始用量は，1 日 1 回 2 mg 就寝前経口投与である。その後，1 週間以上の間隔で 2 mg/日ずつ漸増する。 1 日 1 回 4 mg の用量で有効な患者もいるが，推奨維持用量の範囲は 1 日 1 回 8～12 mg である。1 日 1 回 12 mg の用量では，1 日 1 回 8 mg に比べて発作頻度の減少効果がやや大きかったが，副作用が大幅に増加した。中程度から強い CYP3A4 酵素誘導性を有する抗てんかん薬を含む薬剤を併用してる場合，用量調節が推奨される。 **強直間代発作に対する用法・用量** 併用療法 FYCOMPA の推奨開始用量は，1 日 1 回 2 mg 就寝前経口投与である。その後，1 週間以上の間隔で 2 mg/日ずつ漸増する。 推奨維持用量は 1 日 1 回 8 mg である。1 日 1 回 8 mg が忍容かつ更なる発作抑制の必要性がある患者では 1 日 1 回 12 mg によりベネフィットがある場合がある。中程度から強い CYP3A4 酵素誘導性を有する抗てんかん薬を含む薬剤を併用してる場合，用量調節が推奨される。 **中程度から強力な酵素誘導性の抗てんかん薬を併用している場合** フェニトイン，カルバマゼピン，オクスカルバゼピンなど酵素誘導性の抗てんかん薬を含む中程度から強力な CYP3A4 酵素誘導性を有する薬剤は FYCOMPA の血漿中濃度を低下させる。酵素誘導性の抗てんかん薬を併用している患者における FYCOMPA の推奨開始用量は 1 日 1 回 4 mg の就寝前服用である。その後，1 週間以上の間隔で 2

表 1.6.2-1 外国における添付文書

	欧州	米国
	ている患者では，1 週間以上の間隔で用量調節を行う。 ペランパネルの投与を中止する場合は，用量を漸減する。ペランパネルは半減期が長く，投与中止後の血漿中濃度低下が緩やかであることから，必要な場合には漸減なしで投与中止することも可能である。 スケジュール通りに服用しなかった場合，1 回のみであれば，ペランパネルは半減期が長いため，その分は服用しないまま次の服用分をスケジュール通り服用する。連続して 2 回以上服用しなかった場合，その期間が半減期の 5 倍（ペランパネルの代謝を促進する抗てんかん薬［AED］が投与されていない患者では 3 週間，ペランパネルの代謝を促進する AED が投与されている患者では 1 週間）未満であれば，最後の用量から投与を再開することを検討する。ペランパネルの投与中止後の期間が半減期の 5 倍を超える場合，上述した投与開始時の用量で投与を開始し，その後に用量調節を行う。	mg/日ずつ漸増する。臨床試験において維持用量は確立されなかった。臨床試験で検討した最大用量は 1 日 1 回 12 mg であった。 これらの中程度から強い CYP3A4 酵素誘導性の抗てんかん薬を開始する場合や患者の治療レジメンから外す場合は，臨床効果及び忍容性について患者を慎重にモニタリングすること。場合によっては，FYCOMPA の用量調節が必要になる可能性がある。 **肝機能障害を有する患者における用量調節** 軽度及び中等度肝機能障害を有する患者において FYCOMPA の推奨開始用量は 1 日 1 回 2 mg である。その後，2 週間以上の間隔で 2 mg/日ずつ漸増する。最大推奨用量は，軽度肝機能障害を有する患者が 6 mg，中等度肝機能障害を有する患者が 4 mg である。高度肝機能障害を有する患者での使用は推奨されない。 **腎機能障害を有する患者** 中等度腎機能障害を有する患者では，慎重なモニタリングの下で FYCOMPA を使用することができる。臨床効果及び忍容性に基づき，用量調節を緩徐にすることも検討する。高度腎機能障害を有する患者及び血液透析を施行している患者での使用は推奨されない。 **高齢者** 高齢者では 2 週間以上の間隔をあけて漸増すること。
禁忌	本剤の有効成分又は含有添加物に対する過敏症	該当せず
警告・使用上の注意	自殺念慮 いくつかの適応で抗てんかん薬が投与された患者において，自殺念慮及び自殺行為が報告されている。抗てんかん薬の無作為化プラセボ対照試験のメタアナリシスでも，自殺念慮及び自殺行為のリスクにわずかな上昇が認められている。このリスクのメカニズムは不明であり，現在得られているデータは，ペランパネルの使用に伴うリスク上昇の可能性を否定するものではない。したがって，自殺念慮及び自殺行為の徴候について患者をモニタリングし，適切な治療を検討すること。また，患者（及び患者の介護者）は，自殺念慮又は自殺行為の徴候が現れた場合には医師の助言を求めること。 好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）を含む重症皮膚有害反応（SCARs） 好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）を含む重症皮膚有害反応（SCARs）が pearampanel 投与に関連して	**重篤な精神及び行動の副作用** 部分発作を対象とした比較対照試験において，敵意及び攻撃性に関連する副作用が発現した患者は，プラセボ群が 6%であったのに対して，FYCOMPA 8 mg/日群及び 12 mg/日群はそれぞれ 12%及び 20%であった。これらの作用は用量依存的であり，全般的に治療開始後 6 週以内に発現したが，37 週以降も新たな発現がみられた。FYCOMPA 群では，敵意及び攻撃性に関連する副作用のうち，重篤な副作用，高度の副作用，用量減量，投与中断及び投与中止に至った副作用の頻度がプラセボ群に比べて高かった。 全般的に，部分発作を対象としたプラセボ対照試験において，FYCOMPA 群ではプラセボ群に比べて神経系及び精神系の事象が高頻度に報告された。これらの事象のうち，FYCOMPA 群における発現率が 2%以上で，プラセボ群より 2 倍高かった事象は，易刺激性，攻撃性，怒り及び不安であった。このほかに FYCOMPA 群でプラセボ群より高頻度に認められた症状は，好戦的態度，感情不安定，激越及び身体的暴行であった。これらの事象の一部は，重篤な事象及び生命を脅かす事象と

表 1.6.2-1 外国における添付文書

	欧州	米国
	報告されている。DRESS は致死的であり，生命を脅かす可能性がある。 処方時には患者へ症候及び症状を説明し，皮膚反応を注意深く観察すること。 DRESS の症状は，例外もあるが典型的には，発熱，発疹，リンパ節腫脹，肝機能異常，好酸球増多を伴う。発疹が明らかには認められない場合でも，発熱やリンパ節腫脹等の過敏症の早期症状に注意を払うことが重要である。 患者にこれら反応を疑わせる症状又は徴候が現れた場合，ペランパネルの投与を即時中止し代替治療を考慮すること（必要に応じて）。 神経系障害 ペランパネルは浮動性めまい及び傾眠を誘発する可能性があるため，自動車運転又は機械操作の能力に影響を及ぼす可能性がある。 経口避妊薬 Fycompa は 12 mg/日の用量で，プロゲステロン避妊薬を含有するホルモン避妊薬の有効性を低下させる可能性がある。Fycompa の使用時にこのような避妊薬を使用する場合は，ホルモン避妊薬以外の避妊法を追加的に使用することが推奨される。 転倒 特に高齢者で，転倒のリスクが上昇する傾向にある。理由は不明である。 攻撃性 ペランパネル投与例で攻撃性及び敵意の症例が報告されている。臨床試験の中でペランパネルが投与された症例では，高用量になるにつれ攻撃性，怒り及び易刺激性の報告頻度が増えた。これらの事象のほとんどは軽度又は中等度であり，経過観察後又は用量調節後に回復した。しかし，他人を傷つけたい，身体的暴行あるいは脅迫的な行動が一部の症例で認められた（臨床試験中 1%未満）。精神面あるいは行動面に顕著な変化が認められた場合，患者及び介護者は直ちにヘルスケア専門家の指示を仰ぐこと。このような症状が生じた場合は，ペランパネルを減量し，高度の場合は直ちに投与を中止すること。 乱用の可能性 薬物乱用の既往がある患者では注意を払い，ペランパネル乱用の症状について患者をモニタリングすること。 CYP3A 誘導作用のある抗てんかん薬との併用	して報告された。てんかん以外の適応で実施された試験を含む比較対照試験及び非盲検試験において，FYCOMPA が投与された患者 4,368 例のうち，殺人念慮（威嚇）が 0.1%で報告された。殺人念慮（威嚇）は市販後に FYCOMPA が投与された患者でも報告されている。 部分発作を対象とした臨床試験において，これらの事象は精神障害の既往，攻撃的行動の既往，あるいは敵意及び攻撃性を伴う薬剤の併用の有無にかかわらず認められた。一部の患者では，既存の精神疾患の悪化が認められた。活動性の精神疾患及び不安定な再発性情動障害を有する患者はこれらの臨床試験から除外されている。アルコールと FYCOMPA の併用により，問題となるような気分の悪化及び怒りの増強が認められた。FYCOMPA 投与中の患者はアルコールの摂取を避けること。 強直間代発作を対象とした臨床試験においても同様の重篤な精神障害及び行動異常が認められた。FYCOMPA が投与された健康被験者で認められた精神障害は，妄想症，多幸気分，激越，怒り，精神状態変化及び失見当識／錯乱状態であった。 てんかん以外の適応で実施された試験において，ペランパネル群でプラセボ群より高頻度に認められた精神障害は，失見当識，妄想及び妄想症であった。製造販売後調査において，精神障害（急性精神病，幻覚，妄想，妄想症）及び譫妄（譫妄，錯乱状態，失見当識，記憶障害）が報告されている。 患者と患者の介護者及び家族に対して，FYCOMPA は精神障害のリスクを上昇させる可能性があることを説明するべきである。FYCOMPA の投与中と最終投与時から少なくとも 1 ヵ月後まで，特に高用量を使用した場合や，治療開始後最初の数週間（用量漸増期）あるいは時期にかかわらず用量を増量した際は，患者をモニタリングすること。これらの症状が発現した場合は，FYCOMPA の用量を減量すること。精神症状・行動が高度のまま持続する場合や，悪化する場合は，FYCOMPA の投与を中止し，精神学的評価を行うこと。 **自殺行為及び自殺念慮** FYCOMPA を含む抗てんかん薬は，適応にかかわらず，これらの薬剤が投与された患者で自殺念慮又は自殺行為のリスクを上昇させる。抗てんかん薬が投与されている患者では，その種類や適応にかかわらず，うつ病，自殺念慮又は自殺行為の発現や悪化，あるいは気分又は行動の異常な変化についてモニタリングを行うべきである。 11 種類の抗てんかん薬のプラセボ対照臨床試験 199 試験（単剤療法及び併用療法）の併合解析において，いずれかの抗てんかん薬に無作為化され

表 1.6.2-1 外国における添付文書

	欧州	米国
	CYP3A 酵素誘導作用のある抗てんかん薬（カルバマゼピン，フェニトイン，オクスカルバゼピン）が投与されている患者では，酵素誘導作用のない抗てんかん薬が投与されている患者に比べて，ペランパネルを固定用量で追加した場合の有効率が低かった。併用抗てんかん薬を酵素誘導作用のない薬剤からある薬剤に切り替える場合や，その逆の切り替えを行う場合は，患者の反応をモニタリングすること。臨床効果及び忍容性に応じて，用量を一度に 2 mg ずつ増量又は減少する。 チトクローム P450 誘導／阻害作用のある他の（抗てんかん薬以外の）薬剤との併用 チトクローム P450 誘導作用又は阻害作用のある薬剤を追加又は中止する場合は，ペランパネルの血漿中濃度が低下又は上昇する可能性があるため，忍容性及び臨床効果を慎重にモニタリングすること。状況に応じてペランパネルの用量調節が必要になる場合がある。 Fycompa はラクトースを含有するため，稀な遺伝性疾患であるガラクトース不耐症，Lapp ラクターゼ欠乏症又はグルコース・ガラクトース吸収不良症を有する患者には Fycompa を投与しないこと。	た患者では，プラセボに無作為化された患者に比べて自殺念慮又は自殺行為のリスクが約 2 倍であった（調整相対リスク 1.8，95% CI：1.2～2.7）。投与期間の中央値が 12 週間のこれらの試験において，自殺行為又は自殺念慮の推定発現率は，プラセボ群（16,029 例）が 0.24%であったのに対して，抗てんかん薬群（27,863 例）は 0.43%であり，自殺念慮又は自殺行為は治療例約 530 例ごとに 1 件の割合で増加することが示された。 これらの試験における自殺の発現件数は，抗てんかん薬群が 4 件，プラセボ群が 0 件であったが，件数が少ないため，自殺に対する薬剤の影響について結論を導くことはできない。 抗てんかん薬による自殺念慮又は自殺行為のリスク上昇は，抗てんかん薬の投与開始から 1 週間後という早い段階から認められ，解析対象の投与期間を通じて持続した。この解析に含められた試験のほとんどは投与期間が 24 週間以内であったため，24 週間後以降の自殺念慮又は自殺行為のリスクは評価することができなかった。 解析したデータの範囲で，薬剤間の自殺念慮又は自殺行為のリスクは全般的に同等であった。様々な作用機序を持つ抗てんかん薬について様々な適応でリスク上昇が認められたことから，このリスクは適応にかかわらず全ての抗てんかん薬に当てはまると考えられる。臨床試験の解析において，リスクに年齢（5～100 歳）による大きな差異は認められなかった。 表 1 に，評価した全抗てんかん薬に伴う絶対リスク及び相対リスクを適応ごとに示す。 表 1 併合解析における抗てんかん薬に伴う適応ごとのリスク 適応 / プラセボ群における 1000 例あたりの発現例数 / 実薬群における 1000 例あたりの発現例数 / 相対リスク：実薬群における発現率／プラセボ群における発現率 / リスク差：実薬群における 1000 例あたりの発現例数増加数 てんかん / 1.0 / 3.4 / 3.5 / 2.4 精神疾患 / 5.7 / 8.5 / 1.5 / 2.9 その他 / 1.0 / 1.8 / 1.9 / 0.9 全体 / 2.4 / 4.3 / 1.8 / 1.9 てんかんを対象とした臨床試験では，精神疾患又はその他の疾患を対象とした臨床試験に比べて，自殺念慮又は自殺行為の相対リスクが高かったが，絶対リスクの差はてんかんを対象とした試験と精神疾患を対象とした試験とで同程度であっ

表 1.6.2-1 外国における添付文書

	欧州	米国
		た。 FYCOMPA 又は他の抗てんかん薬の処方を検討している者は，自殺念慮又は自殺行為のリスクと疾患の治療を行わないことのリスクのバランスをとらなければならない。抗てんかん薬の処方対象となるてんかんや他の多くの疾患は，それ自体が合併症や死亡のリスクを伴い，自殺念慮及び自殺行為のリスク上昇を伴うものである。治療中に自殺念慮及び自殺行為が発現した場合，処方医は，どの患者の場合もそれらの症状の発現が治療対象の疾患に関連するものかどうかを検討すること。 **神経学的作用** 浮動性めまい及び歩行障害 FYCOMPA は，浮動性めまい及び歩行又は協調運動の障害に関連する事象を用量依存的に増加させた。部分発作を対象とした比較対照試験において，浮動性めまい又は回転性めまいが報告された患者は，プラセボ群が 10%であったのに対して，FYCOMPA 8 mg/日群及び 12 mg/日群はそれぞれ 35%及び 47%であった。歩行障害に関連する事象（運動失調，歩行障害，平衡障害，協調運動異常を含む）が報告された患者は，プラセボ群が 2%であったのに対して，FYCOMPA 8 mg/日群及び 12 mg/日群はそれぞれ 12%及び 16%であった。高齢患者は，非高齢成人患者及び小児患者に比べてこれらの副作用のリスクが高かった。 これらの副作用は主として用量漸増期に発現し，これらの副作用により投与が中止された患者は，プラセボ群が 1%であったのに対して，FYCOMPA 群は 3%であった。 強直間代発作を対象とした臨床試験においても同様の副作用が認められた。 傾眠及び疲労 FYCOMPA は，傾眠及び疲労に関連する事象（疲労，無力症，嗜眠を含む）を用量依存的に増加させた。 部分発作を対象とした比較対照試験において，傾眠が報告された患者は，プラセボ群が 7%であったのに対して，FYCOMPA 8 mg/日群及び 12 mg/日群はそれぞれ 16%及び 18%であった。 部分発作を対象とした比較対照試験において，疲労に関連する事象が報告された患者は，プラセボ群が 5%であったのに対して，FYCOMPA 8 mg/日群及び 12 mg/日群はそれぞれ 12%及び 15%であった。傾眠又は疲労に関連する事象により投与が中止された患者は，FYCOMPA 群が 2%，プラセボ群が 0.5%であった。高齢患者は，非高齢成人患者及び小児患者に比べてこれらの副作用のリスクが高かった。 部分発作を対象とした比較対照試験において，こ

表 1.6.2-1 外国における添付文書

	欧州	米国
		れらの副作用は主として用量調節期に発現した。強直間代発作を対象とした臨床試験においても同様の副作用が認められた。 リスクの回避 処方医は，患者に対して，FYCOMPA の作用が明らかになるまで，自動車の運転や危険な機械の操作などの精神の覚醒を必要とする危険な作業をしないように指導すること。 **転倒** FYCOMPA が投与されていた患者において，転倒のリスクの上昇が認められ，場合によっては，転倒から頭部損傷，骨折などの重篤な損傷に至った（同時に発作が発現していた場合及び発現していなかった場合を含む）。部分発作を対象とした比較対照試験において，転倒が報告された患者は，プラセボ群が 3%であったのに対して，FYCOMPA 8 mg/日群及び 12 mg/日群はそれぞれ 5%及び 10%であった。FYCOMPA 群では，プラセボ群に比べて，転倒が重篤な事象及び投与中止に至った事象として報告された頻度が高かった。高齢患者は，非高齢成人患者及び小児患者に比べて転倒のリスクが高かった。 **好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）** FYCOMPA を含む抗てんかん薬の投与例から好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）が報告されている。DRESS は致死的であり，生命を脅かす可能性がある。DRESS は，例外もあるが典型的には，発熱，発疹，リンパ節腫脹（及び/あるいは顔面腫脹）に加えて，肝炎，腎炎，心筋炎，造血器異常などの内臓症状，時として急性ウイルス感染症状に類似した筋炎の症状を伴う。好酸球増多を，しばしば伴う。この疾患は，多様な症状を呈し，ここで示した以外の臓器症状を伴うこともある。発疹が明らかには認められない場合でも，発熱やリンパ節腫脹等の過敏症の早期症状に注意を払うことが重要である。 患者に DRESS の症状又は徴候が現れた場合，即座に診察を行い，別の病因を断定できない場合は FYCOMPA の投与を即時に中止すること。 **抗てんかん薬の中止** てんかん患者では，抗てんかん薬の投与を急に中止した場合に発作頻度が増加する可能性がある。FYCOMPA は半減期が約 105 時間であるため，急に中止したとしても血中濃度の低下は緩徐である。てんかん患者を対象とした臨床試験では，FYCOMPA は用量を漸減することなく中止された。少数の患者で中止後に発作が発現したが，データが不十分であり，適切な中止方法について注意喚起を定めることはできなかった。一般的に，

表 1.6.2-1 外国における添付文書

<table>
<tr><th></th><th>欧州</th><th>米国</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>抗てんかん薬は用量を漸減して投与を中止することが推奨されるが，有害事象に対する措置として中止する場合は，直ちに中止することを検討してもよい。</td></tr>
<tr><td>相互作用</td><td>Fycompa は，チトクローム P450 又は UGT 酵素の強力な誘導剤又は阻害剤ではないと考えられている。
経口避妊薬
健康女性に経口避妊薬との併用で Fycompa を 21 日間にわたり投与した結果，12 mg/日の用量でレボノルゲストレルの暴露量に低下（平均 C_{max} 及び AUC の値にそれぞれ 40%の低下）が認められた（4 mg/日及び 8 mg/日では低下は認められなかった）。エチニルエストラジオールの AUC は Fycompa 12 mg の影響を受けなかったが，C_{max} は 18%低下した。したがって，Fycompa 12 mg/日を投与する必要がある女性では，プロゲステロン避妊薬含有経口避妊薬の有効性が低下する可能性を考慮し，別の確実な避妊法（子宮内避妊器具（IUD），コンドーム）を追加的に使用すること。
Fycompa と他の抗てんかん薬の相互作用
Fycompa（1 日 1 回 12 mg の用量まで）と他の抗てんかん薬（AED）の相互作用の可能性が臨床試験で評価され，4 つの併合第 3 相試験の母集団薬物動態解析でその解析が行われた。定常状態での平均濃度に対するこれらの相互作用の影響を下表に要約する。
<table>
<tr><th>併用投与した AED</th><th>Fycompa の濃度に対する AED の影響</th><th>AED の濃度に対する Fycompa の影響</th></tr>
<tr><td>カルバマゼピン</td><td>2.75 倍低下</td><td>＜10%低下</td></tr>
<tr><td>クロバザム</td><td>影響なし</td><td>＜10%低下</td></tr>
<tr><td>クロナゼパム</td><td>影響なし</td><td>影響なし</td></tr>
<tr><td>ラモトリギン</td><td>影響なし</td><td>＜10%低下</td></tr>
<tr><td>レベチラセタム</td><td>影響なし</td><td>影響なし</td></tr>
<tr><td>オクスカルバゼピン</td><td>1.9 倍低下</td><td>35% 上昇 1)</td></tr>
<tr><td>フェノバルビタール</td><td>影響なし</td><td>影響なし</td></tr>
<tr><td>フェニトイン</td><td>1.7 倍低下</td><td>影響なし</td></tr>
<tr><td>トピラマート</td><td>19%低下</td><td>影響なし</td></tr>
<tr><td>バルプロ酸</td><td>影響なし</td><td>＜10%低下</td></tr>
<tr><td>ゾニサミド</td><td>影響なし</td><td>影響なし</td></tr>
</table>
1）活性代謝物の monohydroxycarbazepine については評価されなかった。

CYP450 3A 酵素誘導剤として知られている</td><td>避妊薬
FYCOMPA とレボノルゲストレルを併用投与した場合，FYCOMPA は 12 mg/日の用量でレボノルゲストレルの暴露量を約 40%低下させた。FYCOMPA は，レボノルゲストレルを含有する避妊薬と併用すると，これらの有効性を低下させる可能性がある。ホルモン避妊薬以外の避妊法を追加的に使用することが推奨される。
中程度から強力なチトクローム P450（CYP）誘導剤
カルバマゼピン，フェニトイン，オクスカルバゼピンなどの既存の CYP 酵素誘導剤を FYCOMPA と併用すると，FYCOMPA の血漿中濃度が約 50～67%低下した。中程度から強力な酵素誘導性の抗てんかん薬が使用されている場合は，FYCOMPA の開始用量を増量するべきである。
これらの酵素誘導性の抗てんかん薬を開始する場合や患者の治療レジメンから外す場合は，臨床効果及び忍容性について患者を慎重にモニタリングすること。場合によっては，FYCOMPA の用量調節が必要になる可能性がある。
アルコール及びその他の中枢神経抑制剤
FYCOMPA とアルコールを含む中枢神経抑制剤の併用により，中枢神経抑制作用が増強される可能性がある。健康被験者で実施された薬力学的相互作用試験の結果，自動車運転能力などの複雑な作業に対する FYCOMPA の影響は，アルコール自体の影響を相加的又はそれ以上に高めるものであった。FYCOMPA 12 mg/日の反復投与でも，アルコールによる敏捷性及び覚醒の障害への影響が増強され，怒り，混乱及びうつ病のレベルが上昇した。これらの影響は，FYCOMPA を他の中枢神経抑制剤と併用した場合でもみられる可能性がある。FYCOMPA を中枢神経抑制剤と併用する場合は注意が必要である。中枢神経抑制剤（ベンゾジアゼピン系薬，麻酔，バルビツール系薬，鎮静性抗ヒスタミン薬など）との併用の経験がない間は，患者は活動を制限すること。また，自動車運転や機械操作に関して，FYCOMPA がこれらの作業に悪影響を及ぼすかどうかを判断できるだけの十分な経験がない間は，患者にはこれらの作業を行わないように勧告すること。</td></tr>
</table>

表 1.6.2-1 外国における添付文書

	欧州	米国
	一部の抗てんかん薬（カルバマゼピン，フェニトイン，オクスカルバゼピン）は，ペランパネルのクリアランスを上昇させ，その結果としてペランパネルの血漿中濃度を低下させることが示されている。反対に，併用している酵素誘導剤の使用中止は，ペランパネルの血漿中濃度の上昇が予測され，減量が必要になる可能性がある。健康被験者で実施された試験において，強力な酵素誘導剤として知られているカルバマゼピンは，ペランパネルの濃度を 3 分の 2 ほど低下させた。 プラセボ対照試験でペランパネルが最高 12 mg/日の用量で投与された部分発作患者及びペランパネルが最高 8 mg/日の用量で投与された強直間代発作患者の母集団薬物動態解析でも，同様の結果が認められた。 Fycompa の全身クリアランスは，代謝酵素の既知の誘導剤であるカルバマゼピン（2.75 倍），フェニトイン（1.7 倍）及びオクスカルバゼピン（1.9 倍）と併用投与した場合に上昇した。これらの抗てんかん薬を患者の治療レジメンに追加する場合やレジメンから外す場合は，この影響を考慮し，対処すること。プラセボ対照試験で Fycompa が最高 12 mg/日の用量で投与された部分発作患者の母集団薬物動態解析において，Fycompa は評価されたペランパネルの最高用量（12 mg/日）まで，クロナゼパム，レベチラセタム，フェノバルビタール，フェニトイン，トピラマート，ゾニサミド，カルバマゼピン，クロバザム，ラモトリギン及びバルプロ酸のクリアランスに臨床的意義のある影響を及ぼさなかった。 てんかん患者の母集団薬物動態解析において，ペランパネルはオクスカルバゼピンのクリアランスを 26%低下させた。オクスカルバゼピンは，細胞質還元酵素により速やかに代謝され，活性代謝物の monohydroxycarbazepine に変換されるが，monohydroxycarbazepine の濃度に対するペランパネルの影響は不明である。ペランパネルは，他の AED にかかわらず症状に応じて用量調節する。 <u>CYP3A 基質に対するペランパネルの影響</u> 健康被験者において，Fycompa（1 日 1 回 6 mg，20 日間）はミダゾラムの AUC を 13%低下させた。Fycompa の用量が高ければ，ミダゾラム（又は他の感受性が高い CYP3A 基質）の暴露量の低下がさらに大きくなる可能性は否定できない。	

表 1.6.2-1 外国における添付文書

	欧州	米国
	ペランパネルの薬物動態に対するチトクローム P450 誘導剤の影響 リファンピシン，ヒペリカムなどの強力なチトクローム P450 誘導剤は，ペランパネルの濃度を低下させると考えられ，併用下では反応性代謝物の血漿中濃度上昇を引き起こす可能性が否定できない。Felbamate は一部の薬剤の濃度を低下させることが示されており，ペランパネルの濃度も低下させる可能性がある。 ペランパネルの薬物動態に対するチトクローム P450 阻害剤の影響 健康被験者において，CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾール（1 日 1 回 400 mg，10 日間）は，ペランパネルの AUC を 20%上昇させ，ペランパネルの半減期を 15%延長させた（58.4 時間に対して 67.8 時間）。ケトコナゾールより半減期が長い CYP3A 阻害剤をペランパネルに併用する場合や CYP3A 阻害剤の投与期間が長い場合，影響がさらに大きくなる可能性は否定できない。 *レボドパ*　健康被験者において，Fycompa（1 日 1 回 4 mg，19 日間）はレボドパの C_{max} 及び AUC に影響を及ぼさなかった。 アルコール 健康被験者で実施された薬力学的相互作用の試験の結果，自動車運転などの覚醒や警戒を必要とする作業に対するペランパネルの影響は，アルコール自体の影響を相加的又はそれ以上に高めるものであった。ペランパネル 12 mg/日の反復投与に伴い，Profile of Mood State の 5 段階評価尺度を用いて評価した怒り，混乱及びうつ病の程度が上昇した。これらの影響は，Fycompa を他の中枢神経系（CNS）抑制薬と併用しても認められる可能性がある。 小児集団 相互作用試験は成人でしか実施されていない。第 3 相臨床試験の青年期患者の母集団薬物動態解析において，この集団と全患者集団の間で著明な差は認められなかった。	
副作用/有害事象	安全性プロファイルの要約 部分発作患者を対象とした比較試験及び非比較試験の全体で，1639 例にペランパネルが投与された。このうち 1147 例には 6 ヵ月投与され，703 例には 12 ヵ月以上投与された。強直間代発作患者を対象とした比較試験及び非比較試験の全体で，114 例にペランパネルが投与された。このうち 68 例には 6 ヵ月投与され，36 例には 12 ヵ月以	臨床試験は非常に様々な条件で実施されるため，ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を，別の薬剤の臨床試験で認められた発現率と直接比較することはできない。また，臨床試験における副作用の発現率は実際の臨床現場における発現率を反映していない可能性がある。 部分発作 *てんかん患者（12 歳以上）* 部分発作を対象としたプラセボ対照試験（試験

表 1.6.2-1 外国における添付文書

<table>
<tr><th></th><th>欧州</th><th>米国</th></tr>
<tr><td></td><td>上投与された。
投与中止に至った副作用：部分発作患者を対象とした第 3 相比較試験における投与中止に至った副作用発現率は，ペランパネルの 4 mg/日，8 mg/日及び 12 mg/日の各推奨用量群に無作為化された患者でそれぞれ 1.7%，4.2%及び 13.7%，プラセボ群に無作為化された患者で 1.4%であった。投与中止に至った発現率が高い副作用（ペランパネル併合群における発現率が 1%以上かつプラセボ群より高かった副作用）は，浮動性めまい及び傾眠であった。強直間代発作患者を対象とした第 3 相比較試験における投与中止に至った副作用発現率は，ペランパネル 8mg 群で 4.9%及びプラセボ群で 1.2%であった。投与中止に至った発現率が高い副作用（ペランパネル群における発現率が 2%以上かつプラセボ群より高かった副作用）は，浮動性めまいであった。
<u>副作用の一覧表</u>
下表は，Fycompa 臨床試験の完全な安全性データベースの評価に基づいて特定された副作用を，器官別大分類別及び頻度別に集計した一覧表である。副作用の頻度分類は以下の基準とした：非常に高頻度（≧1/10），高頻度（≧1/100～＜1/10），低頻度（≧1/1,000～＜1/100），頻度不明（収集可能なデータから推定できない）。発現頻度の各カテゴリー内では，重篤性の低い順に副作用を示している。

<table>
<tr><th>器官別大分類</th><th>非常に高頻度</th><th>高頻度</th><th>低頻度</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>代謝および栄養障害</td><td></td><td>食欲減退
食欲亢進</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>精神障害</td><td></td><td>攻撃性
怒り
不安
錯乱状態</td><td>自殺念慮
自殺企図</td><td></td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td>浮動性めまい
傾眠</td><td>運動失調
構語障害
平衡障害
易刺激性</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>眼障害</td><td></td><td>複視
霧視</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>耳およ</td><td></td><td>回転性</td><td></td><td></td></tr>
</table>
</td><td>1，2 及び 3）の併合解析の安全性集団には，FYCOMPA（1 日 1 回 2 mg，4 mg，8 mg 又は 12 mg）が投与された患者 1,038 例が含められた。約 51%が女性であり，平均年齢は 35 歳であった。
投与中止に至った副作用
第 3 相比較対照試験（試験 1，2 及び 3）において，副作用による投与中止率は，FYCOMPA の 4 mg/日，8 mg/日及び 12 mg/日の各推奨用量群においてそれぞれ 3%，8%及び 19%，プラセボ群が 5%であった。最も高頻度に投与中止に至った副作用（FYCOMPA 8 mg 群又は 12 mg 群における発現率が 1%以上かつプラセボ群より高かった副作用）は，浮動性めまい，傾眠，回転性めまい，攻撃性，怒り，運動失調，霧視，易刺激性及び構語障害であった。
最も多く報告された副作用
表 2 に，部分発作患者を対象とした比較対照試験（試験 1，2 及び 3）において FYCOMPA 12 mg 群で 2%以上の患者に認められ，かつプラセボ群よりも発現頻度の高かった副作用の発現率を示す。FYCOMPA 8 mg 群又は 12 mg 群で最も高頻度に報告された用量関連性のある副作用（発現率が 4%以上でかつプラセボ群より 1%以上高かった副作用）は，浮動性めまい（36%），傾眠（16%），疲労（10%），易刺激性（9%），転倒（7%），悪心（7%），運動失調（5%），平衡障害（4%），歩行障害（4%），回転性めまい（4%）及び体重増加（4%）であった。ほぼ全ての副作用について，12 mg 群で発現率が高く，減量又は投与中止に至る頻度が高かった。

表 2　部分てんかん患者を対象としたプラセボ対照試験（試験 1，2 及び 3）の併合解析における副作用（FYCOMPA 最高用量（12 mg）群における発現率が≧2%かつプラセボ群より高かった副作用）
<table>
<tr><th rowspan="2"></th><th rowspan="2">プラセボ
n=442
%</th><th colspan="3">FYCOMPA</th></tr>
<tr><th>4 mg
n=172
%</th><th>8 mg
n=431
%</th><th>12 mg
n=255
%</th></tr>
<tr><td>浮動性めまい</td><td>9</td><td>16</td><td>32</td><td>43</td></tr>
<tr><td>傾眠</td><td>7</td><td>9</td><td>16</td><td>18</td></tr>
<tr><td>頭痛</td><td>11</td><td>11</td><td>11</td><td>13</td></tr>
<tr><td>易刺激性</td><td>3</td><td>4</td><td>7</td><td>12</td></tr>
<tr><td>疲労</td><td>5</td><td>8</td><td>8</td><td>12</td></tr>
<tr><td>転倒</td><td>3</td><td>2</td><td>5</td><td>10</td></tr>
<tr><td>運動失調</td><td>0</td><td>1</td><td>3</td><td>8</td></tr>
<tr><td>悪心</td><td>5</td><td>3</td><td>6</td><td>8</td></tr>
<tr><td>回転性めまい</td><td>1</td><td>4</td><td>3</td><td>5</td></tr>
<tr><td>背部痛</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>5</td></tr>
<tr><td>構語障害</td><td>0</td><td>1</td><td>3</td><td>4</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

表 1.6.2-1 外国における添付文書

	欧州	米国

び迷路障害		めまい		
胃腸障害		悪心		
皮膚および皮下組織障害				好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）
筋骨格系および結合組織障害		背部痛		
一般・全身障害および投与部位の状態		歩行障害 疲労		
臨床検査		体重増加		
傷害，中毒および処置合併症		転倒		

<u>小児</u>
部分発作及び強直間代発作患者を対象とした二重盲検試験においてペランパネルに暴露された青年期患者 196 例の臨床試験データベースに基づくと，青年期患者における副作用の頻度，種類及び重症度は，青年期患者で成人期患者より高頻度で観察された攻撃性を除き，成人患者と同様と考えられる。

不安	1	2	3	4
霧視	1	1	3	4
歩行障害	1	1	4	4
体重増加	1	4	4	4
咳嗽	3	1	1	4
上気道感染	3	3	3	4
嘔吐	3	2	3	4
過眠症	0	1	2	3
怒り	<1	0	1	3
攻撃性	1	1	2	3
平衡障害	1	0	5	3
複視	1	1	1	3
頭部損傷	1	1	1	3
感覚鈍麻	1	0	0	3
四肢痛	1	0	2	3
便秘	2	2	2	3
筋肉痛	2	1	1	3
協調運動異常	0	1	<1	2
多幸気分	0	0	<1	2
錯乱状態	<1	1	1	2
低ナトリウム血症	<1	0	0	2
四肢損傷	<1	1	1	2
気分変化	<1	1	<1	2
関節痛	1	0	3	2
無力症	1	1	2	2
挫傷	1	0	2	2
記憶障害	1	0	1	2
筋骨格痛	1	1	1	2
口腔咽頭痛	1	2	2	2
錯感覚	1	0	1	2
末梢性浮腫	1	1	1	2
皮膚裂傷	1	0	2	2

小児てんかん患者（4 歳以上 12 歳未満）
4 歳以上 12 歳未満の小児てんかん患者を対象とした臨床試験 2 試験において合計 225 例が FYCOMPA を投与され，このうち 110 例が少なくとも 6 ヵ月以上，21 例が少なくとも 1 年以上投与された。4 歳以上 12 歳未満の小児てんかん患者で認められた有害事象は 12 歳以上の患者で認められた有害事象と類似していた。

<u>強直間代発作</u>
強直間代発作を対象としたプラセボ対照試験（試験 4）の安全性集団には，FYCOMPA（1 日 1 回 8 mg）が投与された患者 81 例が含められた。約 57%が女性であり，平均年齢は 27 歳であった。
強直間代発作を対象としたプラセボ対照試験（試

表 1.6.2-1 外国における添付文書

	欧州	米国
		験 4）における副作用プロファイルは，部分発作を対象とした試験（試験 1，2 及び 3）と類似していた。 表 3 に，強直間代発作を対象とした試験（試験 4）において FYCOMPA 8 mg 群で 4%以上の患者に認められ，かつプラセボ群よりも発現頻度の高かった副作用の発現率を示す。最も高頻度に報告された副作用（発現率が 10%以上でかつプラセボ群より高かった副作用）は，浮動性めまい（32%），疲労（15%），頭痛（12%），傾眠（11%）及び易刺激性（11%）であった。 最も高頻度に投与中止に至った副作用（発現率が 2%以上かつプラセボ群より高かった副作用）は，嘔吐（2%）及び浮動性めまい（2%）であった。 表 3　強直間代発作を対象としたプラセボ対照試験（試験 4）における副作用（FYCOMPA 群における発現率が≧4%かつプラセボ群より高かった副作用）

	プラセボ n=82 %	FYCOMPA 8 mg n=81 %
浮動性めまい	6	32
疲労	6	15
頭痛	10	12
傾眠	4	11
易刺激性	2	11
回転性めまい	2	9
嘔吐	2	9
体重増加	4	7
挫傷	4	6
悪心	5	6
腹痛	1	5
不安	4	5
尿路感染症	1	4
靭帯捻挫	0	4
平衡障害	1	4
発疹	1	4

		体重増加 FYCOMPA の使用に伴う体重増加が認められている。 部分発作を対象とした比較対照臨床試験において，暴露期間の中央値 19 週間に認められた体重増加は，プラセボ群の成人が平均 0.3 kg（0.7 lbs）であったのに対して，FYCOMPA 群の成人は平均 1.1 kg（2.5 lbs）であった。ベースラインの体重に比べて 7%以上及び 15%以上の体重増加が認められた成人の割合は，プラセボ群がそれぞれ 4.5%及び 0.2%であったのに対して，FYCOMPA 群はそれぞれ 9.1%及び 0.9%であった。体重の臨

表 1.6.2-1 外国における添付文書

	欧州	米国
		床モニタリングが推奨される。 強直間代発作を対象とした臨床試験においても成人及び青年期患者で同様の体重増加が認められた。 トリグリセリド高値 FYCOMPA 投与中にトリグリセリド上昇が認められた。 性別及び人種による比較 副作用の発現率に性別による有意な差は認められなかった。非白人患者は少数であったが，白人と比べて副作用の発現率に差は認められなかった。
高齢者への投与	てんかんを対象とした Fycompa の臨床試験には，65 歳以上の被験者が十分に組み入れられなかったため，65 歳未満の被験者との反応の違いを検討することができなかった。ペランパネルが投与された高齢被験者 905 例（てんかん以外の適応で実施された二重盲検試験）の安全性情報を解析した結果，安全性プロファイルに年齢による差は認められなかった。ペランパネルの暴露量に年齢による差がなかったことも踏まえ，高齢者での用量調節は必要ないと考えられる。多数の薬剤が投与されている場合は薬物相互作用の可能性があるため，高齢者ではこのことを考慮して慎重にペランパネルを使用すること。	FYCOMPA の臨床試験には 65 歳以上の患者が十分に組み入れられなかったため，高齢集団における FYCOMPA の安全性及び有効性を評価することができなかった。高齢者は副作用の発現確率が高いため，65 歳以上の患者では用量調節を緩徐に行うべきである。
腎障害患者への投与	軽度腎機能障害を有する患者では用量調節の必要はない。中等度又は高度の腎機能障害を有する患者及び血液透析を施行している患者での使用は推奨されない。	軽度腎機能障害を有する患者では用量調節は必要ない。中等度腎機能障害を有する患者では，慎重に FYCOMPA を使用すべきであり，緩徐な用量調節を検討した方がよい。高度腎機能障害を有する患者及び血液透析を施行している患者での使用は推奨されない。
肝機能障害患者への投与	軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者における用量の増量は，臨床効果及び忍容性に応じて判断する。軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者では，2 mg の用量で投与を開始することができる。忍容性及び有効性に応じ，2 mg ずつ 2 週間以上の間隔で漸増する。軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者では，ペランパネルの用量が 8 mg を超えないようにする。高度肝機能障害を有する患者での使用は推奨されない。	高度肝機能障害を有する患者では，FYCOMPA の使用は推奨されず，軽度又は中等度肝機能障害を有する患者では，用量調節が推奨される。
受胎能，妊娠及び授乳	妊娠する可能性のある女性及び男女の避妊 明確な必要性がない限り，Fycompa は避妊法を使用していない妊娠可能な女性には推奨されない。 妊娠 妊婦におけるペランパネルの使用に関するデータは限定的である（妊娠転帰 300 件未満）。動物試験の結果，ラット及びウサギ	**妊娠** 妊婦での使用に関連した発達リスクの十分なデータはない。動物試験において，ペランパネルは臨床用量で妊娠ラット及びウサギに発生毒性を誘発した。米国の一般人口における臨床診断された妊娠においての主な先天異常及び流産の推定背景リスクは，それぞれ 2～4 %及び 15~20 %である。当該集団での FYCOMA による主な先天異常及び流

表 1.6.2-1 外国における添付文書

	欧州	米国
	において催奇形性は認められなかったが，ラットにおいて，母動物に毒性が生じる用量で胚毒性が認められた。妊娠中の Fycompa の使用は推奨されない。 授乳 授乳ラットの試験により，ペランパネル及び／又はペランパネルの代謝物は乳汁中に分泌されることが示されている。ペランパネルがヒト乳汁中に分泌されるか否かは不明である。新生児／乳児に対するリスクは否定できない。乳児にとっての授乳のベネフィットと母親にとっての治療のベネフィットを考慮した上で，授乳を中止するか，Fycompa の投与を中止／中断するかを決定しなければならない。 受胎能 ラットを用いた受胎能試験において，雌性動物で高用量（30 mg/kg）投与時に長期にわたる発情周期の乱れが認められたが，これらの変化による受胎能及び初期の胚の発達への影響は認められなかった。雄性動物の受胎能に影響は認められなかった。ヒトの受胎能に対するペランパネルの影響は確認されていない。	産のリスクは不明である。 妊娠ラットに器官形成期を通じてペランパネル（1，3 又は 10 mg/kg/日）を経口投与したところ，検討した全ての用量で内臓異常（腸憩室）の頻度が増加した。さらに高い経口用量（10，30 又は 60 mg/kg/日）を用いた用量範囲探索試験において，検討した中用量及び高用量で，胚死亡及び胎児体重の減少が認められた。検討した最低用量（1 mg/kg/日）は，ヒトでは体表面積（mg/m^2）に基づくと 8 mg/日と同程度である。 妊娠ウサギに器官形成期を通じてペランパネル（1，3 又は 10 mg/kg/日）を経口投与したところ，検討した中用量及び高用量で胚死亡及び母体毒性が認められた。ウサギにおける胚・胎児発生毒性に関する無影響量（1 mg/kg/日）は，ヒトでは体表面積（mg/m^2）に基づくと 8 mg/日の約 2 倍である。 ラットに妊娠期及び授乳期を通じてペランパネル（1，3 又は 10 mg/kg/日）を経口投与したところ，検討した中用量及び高用量で胎児及び出生児の死亡が認められ，最高用量で雌雄の性成熟の遅延が認められた。仔動物の神経行動機能及び生殖機能の指標に影響は認められなかった。ラットにおける出生前・出生後発達毒性に関する無影響量（1 mg/kg/日）は，ヒトでは体表面積（mg/m^2）に基づくと 8 mg/日と同程度である。 **妊娠情報の登録** FYCOMPA への子宮内暴露の影響に関する情報集積のため，医師は妊娠中に FYCOMPA が投与された患者に対して，North American Antiepileptic Drug（NAAED）妊娠レジストリに登録するよう推奨すべきである。この手続きは，無料通話番号 1-888-233-2334 に電話をかけることで行うことができ，患者自身が行わなければならない。登録に関する情報はウェブサイト：http://www.aedpregnancyregistry.org で閲覧することも可能である。 **授乳婦** ペランパネルのヒト乳汁中への分泌，授乳中の小児への影響や乳汁生成への影響を示すデータはない。ペランパネル及び／又はその代謝物はラット乳汁中に分泌され，母体血漿中濃度より高い濃度で検出される。授乳婦での FYCOPMA の使用は，医療上の必要性及び FYCOMPA あるいは母体状態がもたらす授乳中の小児に起こりうる副作用と共に，授乳による発達と健康上のベネフィットを考慮すべきである。
小児への投与	12 歳未満の小児におけるペランパネルの安全性及び有効性は確立されていない。データが得られていない。	部分発作に対する治療として FYCOMPA の 4 歳以上の小児における安全性及び有効性は確立されている。 部分発作に対する治療として FYCOMPA の 12 歳

表 1.6.2-1 外国における添付文書

	欧州	米国
		以上の小児における安全性及び有効性は，FYCOMPA が投与された 12～16 歳の小児患者 72 例を含む 3 つの無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験により確立された。 部分発作に対する治療としての FYCOMPA の 4 歳以上 12 歳未満の小児での使用は，部分発作を有する 12 歳以上の患者での試験，成人及び小児患者での薬物動態データ及び 4 歳から 12 歳未満の FYCOMA 治療を受けた 225 例の安全性データを含む適切かつよく管理された試験エビデンスから支持された。 強直間代発作に対する併用療法としての FYCOMPA の 12 歳以上の小児における安全性及び有効性は，FYCOMPA が投与された 12～16 歳の小児患者 11 例を含む 1 つの無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験（n=164）により確立され，さらに 6 例がオープン継続期で FYCOMPA の投与を受けた。 4 歳未満の小児患者における部分発作に対する治療及び 12 歳未満の小児患者における強直間代発作に対する治療としては FYCOMPA の安全性及び有効性は確立されていない。 若齢動物データ 若齢ラットに生後 7 日目から 12 週間にわたりペランパネル（1，3，3/10/30 mg/kg/日；高用量群では生後 28 日目及び 56 日目に増量）を経口投与したところ，中用量及び高用量で体重減少，成長抑制，神経行動障害（水迷路試験の成績，聴覚性驚愕馴化）が認められ，高用量で性成熟の遅延が認められた。また，全ての用量で，中枢神経徴候（活動低下，協調失調，過度のグルーミング／スクラッチング），若齢期の死亡，後肢開脚幅の減少及び後肢握力の低下が認められた。若齢期の体重，若齢期の成長，後肢開脚，水迷路試験及び聴覚性驚愕馴化の成績低下への影響は投与中止後も持続した。本試験において，出生後発達毒性に関する無影響量は特定されなかった。 若齢イヌに生後 42 日目から 33 週間にわたりペランパネル（1，5，5/10 mg/kg/日；高用量群では生後 56 日目に増量）を経口投与したところ，検討した全ての用量で中枢神経徴候（協調失調，過度のグルーミング／リッキング／スクラッチング，空間失見当識及び／又は失調性歩行）が認められた。
過量投与	ヒトにおけるペランパネルの過量投与の臨床経験は限定的である。投与量が最高 264 mg となった可能性がある企図的過量投与の症例報告において，患者は精神状態変化，激越及び攻撃的行動を発現し，その後，後遺症なく回復した。ペランパネルの	FYCOMPA の過量投与に関する臨床データは限られている。報告されている最高投与量（約 264 mg）の過量投与は企図的過量投与であった。この患者は，重篤な副作用として精神状態変化，激越及び攻撃的行動を発現し，その後，後遺症なく回復した。全般的に，過量投与に伴い認められた副