最新の添付文書を参照すること

20XX 年 XX 月作成

習慣性医薬品注)、処方箋医薬品注)

日本標準商品分類番号
871139

貯　　法：室温保存
有効期間：
錠 PTP 包装：5 年
錠バラ包装：3 年
細粒：〇年

抗てんかん剤
ペランパネル水和物製剤

フィコンパ錠 2mg
フィコンパ錠 4mg
Fycompa tablets
フィコンパ細粒 1%
Fycompa fine granules

（案）

	錠 2mg	錠 4mg
承認番号	22800AMX00379000	22800AMX00380000
販売開始	2016 年 5 月	
	細粒 1%	
承認番号	00000AMX00000000	
販売開始	20XX 年 X 月	

注）注意－習慣性あり
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

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］

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

〇てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）
〇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

6. 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。

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

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

用量はペランパネルとしての量を示す。
注 1）本剤の代謝を促進する抗てんかん薬：フェニトイン、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〉

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

用量はペランパネルとしての量を示す。
注 1）本剤の代謝を促進する抗てんかん薬：フェニトイン、カルバマゼピン

〈強直間代発作に用いる場合〉
［併用療法］
通常、成人及び 12 歳以上の小児にはペランパネルとして 1 日 1 回 2 mg の就寝前経口投与より開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて 2 mg ずつ漸増する。
本剤の代謝を促進する抗てんかん薬を併用しない場合の維持用量は 1 日 1 回 8 mg、併用する場合の維持用量は 1 日 1 回 8～12 mg とする。
なお、症状により1週間以上の間隔をあけて2 mg以下ずつ適宜増減するが、1日最高12 mgまでとする。

〈参考：成人及び 12 歳以上の小児における強直間代発作に用いる場合〉

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

用量はペランパネルとしての量を示す。
注 1）本剤の代謝を促進する抗てんかん薬：フェニトイン、カルバマゼピン

7. 用法及び用量に関連する注意

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

7.2 本剤の代謝を促進する抗てんかん薬（カルバマゼピン、フェニトイン）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。［8.4、10.2、16.7.1 参照］

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

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

8. 重要な基本的注意

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

8.2 患者及びその家族等に易刺激性、攻撃性・敵意、不安、幻覚（幻視、幻聴等）、妄想、せん妄、自殺企図等の精神症状発現の可能性について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うように指導すること。［8.1、11.1.1、15.1.1 参照］

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

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

8.5 めまい、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転など危険を伴う操作に従事させないよう注意すること。

8.6 連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、発作頻度が増加する可能性があるので、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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎障害患者

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

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

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

9.3.2 軽度及び中等度の肝機能障害のある患者

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットの妊娠及び授乳期間中に投与したとき、一般状態の悪化の認められる用量（3 mg／kg／日以上）で分娩及び哺育状態の異常、死亡産児数の増加、出生率及び生存率の減少、10 mg／kg／日で出生児に体重抑制と形態分化の遅延がみられ、妊娠ウサギに投与したとき、体重及び摂餌量の減少が認められる用量（10 mg／kg）で、早産がみられた。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。授乳ラットに投与したとき、ペランパネル又はその代謝物が乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

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

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

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

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

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

9.8 高齢者

9.8.1 一般に高齢者では生理機能が低下している。［16.6.3参照］

9.8.2 観察を十分に行うなど慎重に投与すること。臨床試験において、高齢者は非高齢者と比較して転倒のリスクが高いという結果が得られている。

10. 相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素 CYP3A で代謝される。［16.4 参照］

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルバマゼピン フェニトイン ［7.2、8.4、16.7.1参照］	本剤の血中濃度が低下するので、必要に応じて本剤の用量を調節すること。	相手薬剤により薬物代謝酵素 CYP3A が誘導され、本剤の代謝が促進される。
CYP3A誘導作用を有する薬剤等 リファンピシン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等	本剤の血中濃度が低下する可能性がある。	相手薬剤により薬物代謝酵素 CYP3A が誘導され、本剤の代謝が促進される可能性がある。
CYP3A阻害作用を有する薬剤 イトラコナゾール等 ［16.7.2参照］	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	相手薬剤により薬物代謝酵素 CYP3A が阻害され、本剤のクリアランスが低下する。
経口避妊薬（レボノルゲストレル） ［16.7.4参照］	相手薬剤の血中濃度が低下し、効果が減弱する可能性がある。	機序は不明である。
アルコール（飲酒） ［16.7.5参照］	精神運動機能の低下が増強することがある。	本剤及びアルコールは中枢神経抑制作用を有するため、相互に作用を増強する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 攻撃性等の精神症状

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

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症		発疹	瘙痒症	
精神神経系	浮動性めまい(35.4%)、傾眠(19.8%)	頭痛、運動失調、平衡障害、構語障害、痙攣	振戦、気分動揺、感覚鈍麻、嗜眠、過眠症、感情不安定、気分変化、神経過敏、健忘、記憶障害、異常行動、錯乱状態、睡眠障害、錯感覚、自殺企図、注意力障害、精神運動亢進、協調運動異常、てんかん増悪、自殺念慮、多幸気分	
消化器		悪心、嘔吐	腹部不快感、腹痛、下痢、口内炎、便秘、流涎過多	
肝臓			肝機能異常、γ-GTP増加、AST増加、ALT増加	
血液			貧血、低ナトリウム血症、好中球減少症	
眼		複視	眼振、霧視	
筋骨格			筋力低下、筋肉痛	関節痛
その他		疲労、体重増加、回転性めまい、歩行障害、食欲減退、食欲亢進	心電図QT延長、異常感、倦怠感、尿中蛋白陽性、体重減少、不規則月経、鼻出血、転倒、酩酊感、挫傷、無力症、発熱、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、尿失禁	上気道感染

13. 過量投与

13.1 徴候・症状

過量投与後にみられた主な症状は、精神状態変化、激越及び攻撃的行動であった。

13.2 処置

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした 199 のプラセボ対照比較試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現リスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約 2 倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 1.9 人多いと計算された(95%信頼区間：0.6－3.9)。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 2.4 人多いと計算されている。[8.1、8.2 参照]

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

15.2 非臨床使用に基づく情報

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

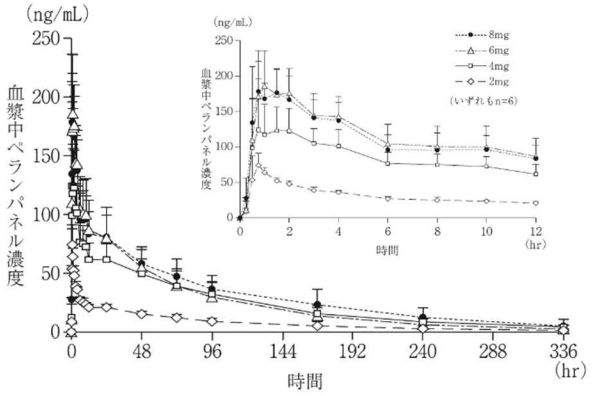
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

〈フィコンパ錠〉

日本人健康成人にペランパネル 2～8 mg を絶食下単回経口投与[注)]したときの血漿中濃度推移を図に示し、薬物動態パラメータを表に示した。ペランパネルは単回経口投与後速やかかつほぼ完全に吸収され、初回通過効果はほとんど受けない[1)、2)]。



(Mean+S.D.)

図　健康成人に単回経口投与したときの血漿中濃度推移

表　単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	C_{max} (ng／mL)	t_{max}[a)] (hr)	AUC $_{(0-inf)}$ (ng・hr／mL)	$t_{1/2}$ (hr)
2	6	80.8±18.4	0.75 0.50、1.00	2820±1200	78.9±28.3
4	6	150±50.3	0.88 0.50、2.00	8750±2000	94.8±36.6
6	6	203±28.9	1.00 0.75、2.00	8790±3120	60.6±23.2
8	6	200±35.1	0.75 0.50、2.00	11100±4510	75.8±28.7

(Mean±S.D.)

a) 上段：中央値、下段：最小値、最大値

注) 承認された本剤の 1 日投与量は 2～12 mg である。

〈フィコンパ細粒〉

日本人健康成人に細粒1% 0.4 g又は錠4 mg（いずれもペランパネルとして4 mg）を絶食下単回経口投与したときの血漿中濃度推移を図に示し、薬物動態パラメータを表に示した。細粒1% 0.4 gと錠4 mgは生物学的に同等であることが確認された[3)]。

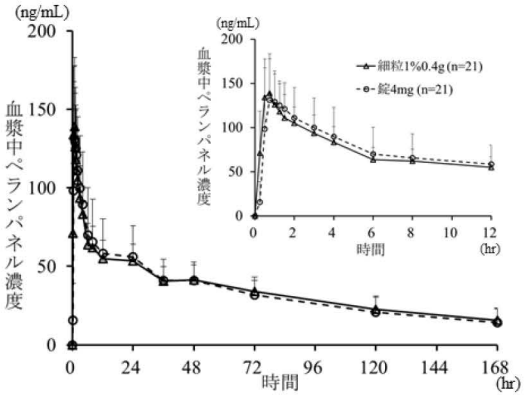


図　健康成人に単回経口投与したときの血漿中濃度推移

表　単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

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

(Mean±S.D.)

a) 上段：中央値、下段：最小値、最大値

16.1.2 反復投与

日本人健康成人にペランパネル2 mgを1日1回14日間又は2 mgを1日1回14日間経口投与後に4 mgを1日1回14日間経口投与[注)] したときの、2 mg及び4 mg投与開始後14日における定常状態の薬物動態パラメータは下記のとおりである[4)]。

表　反復経口投与したときの定常状態の薬物動態パラメータ

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

(Mean±S.D.)

a) 上段：中央値、下段：最小値、最大値

注) 承認された本剤の1日投与量は2～12 mgである。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

(1) 健康成人24名にペランパネル1 mgを絶食下及び摂食下単回経口投与したとき、摂食下では絶食下と比較しペランパネルのC_{max}は40%低下し、t_{max}は2時間遅延したが、AUC $_{(0-t)}$ は同様であった[5)]（外国人データ）。

(2) 健康成人16名にペランパネル6 mgを絶食下又は摂食下単回経口投与したとき、摂食下では絶食下と比較しペランパネルのC_{max}は28%低下し、t_{max}は3時間遅延したが、AUC $_{(0-24h)}$ は同様であった[5)]（外国人データ）。

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合率（***in vitro***、ヒト血漿、濃度20～2000 ng／mL）は95～96%であった[7)]。

16.3.2 ラットにペランパネル（^{14}C 標識体）1 mg／kgを単回経口投与したとき、組織中放射能濃度はほとんどの組織で投与1時間後に最高値を示し、投与1週間後までにほとんどの組織で定量下限未満となったが、大動脈では投与3週間後においても投与6時間後と同程度の放射能が検出された。ペランパネル又は代謝物が大動脈の主にエラスチンに共有結合したと考えられているが、結合したペランパネル由来の分子種は特定されていない[9)]。

16.4 代謝

ペランパネルの主代謝経路はピリジン環、ベンゼン環、ベンゾニトリル環における酸化反応とそれに続く抱合反応である。酸化反応に関与する主なチトクロームP450分子種はCYP3Aである。ペランパネルは血中で主に未変化体として存在する[2)、9)]。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人男性8名（24～49歳）に^{14}C-ペランパネル約4 mgを単回経口投与したとき、投与後768時間までに投与放射能の28%が尿中から、69%が糞中から回収された[2)]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

プラセボ対照試験でペランパネル 12 mg／日までの用量を投与された日本人を含む患者（部分発作又は強直間代発作）を対象とした母集団薬物動態解析において、ペランパネルのみかけのクリアランスにクレアチニンクリアランス（範囲：38.6～160 mL／min）の有意な影響は認められなかった[11)]。

16.6.2 肝機能障害患者

軽度（Child-Pugh A群）及び中等度（Child-Pugh B群）の成人の肝機能障害患者それぞれ6例にペランパネル1 mgを摂食下単回経口投与したとき、それぞれの被験者背景に対応する健康成人と比較して非結合型ペランパネルのAUC $_{(0-inf)}$ はそれぞれ81%及び228%増加、みかけのクリアランスは45%及び70%低下した。$t_{1/2}$ は軽度及び中等度の肝機能障害患者でそれぞれ306時間及び295時間、対照となる健康成人ではそれぞれ125時間及び139時間であり、肝機能障害患者で延長が見られた。重度（Child-Pugh C群）の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない[12)]（外国人データ）。[2.2、7.3、9.3.1、9.3.2参照]

表　健康成人及び肝機能障害患者の薬物動態パラメータ

	例数	総ペランパネルの C_{max} (ng／mL)	非結合型ペランパネルの AUC $_{(0-inf)}$ a) (ng・hr／mL)	非結合型ペランパネルの CL／F a) (mL／min)	$t_{1/2}$ (hr)
健康成人 b)	6	20.1±5.37	54.4±22.8 49.2	388±249 339	125± 56.2
軽度肝機能障害患者	6	15.3±8.64	111±95.8 88.8	220±117 188	306±275
健康成人 c)	6	21.0±5.92	52.8±36.7 42.5	487±338 392	139±145
中等度肝機能障害患者	6	16.3±3.40	141±20.6 139	121±18.0 120	295±116

(Mean±S.D.)

a) 下段は幾何平均値を示す

b) 軽度肝機能障害患者に被験者背景を対応させた健康成人

c) 中等度肝機能障害患者に被験者背景を対応させた健康成人

16.6.3 高齢者

(1) 健康高齢者8名（65～76歳）にペランパネル2 mgを絶食下単回経口投与したとき、ペランパネルのC_{max}、AUC $_{(0-inf)}$ 及び$t_{1/2}$の平均値はそれぞれ73.6 ng／mL、3570 ng・hr／mL及び110時間であった[10)]（外国人データ）。[9.8.1参照]

(2) プラセボ対照試験でペランパネル12 mg／日までの用量を投与された日本人を含む12～74歳の患者（部分発作又は強直間代発作）を対象とした母集団薬物動態解析において、ペランパネルのみかけのクリアランスに年齢の有意な影響は認められなかった[11)]。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 抗てんかん薬

(1) 健康成人14名において、カルバマゼピン300 mgを1日2回反復経口投与時にペランパネル2 mgを単回経口投与したとき、単独投与時と比較してペランパネルのC_{max}、AUC $_{(0-inf)}$ 及び$t_{1/2}$はそれぞれ26%低下、67%減少及び56%短縮し、みかけのクリアランスは203%増加した[13)]（外国人データ）。[7.2、8.4、10.2参照]

(2) プラセボ対照試験でペランパネル12 mg／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、ペランパネルの定常状態の血漿中濃度に及ぼす他の抗てんかん薬の影響について検討した[11)]。

また、外国で実施されたプラセボ対照試験でペランパネル12 mg／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、他の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について検討した[14)]（外国人データ）。

結果は次のとおりである。

表　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

母集団薬物動態解析によりカルバマゼピン、フェニトイン、トピラマート及びフェノバルビタール併用により、ペランパネルの血漿中濃度はそれぞれ66%、49%、18%及び18%低下することが示された。また、ペランパネルは、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血漿中濃度を低下させた。

16.7.2 ケトコナゾール

健康成人 26 名において、ケトコナゾール 400 mg／日を反復経口投与時にペランパネル 1 mg 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 $_{(0\text{-inf})}$ 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[15]（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.3 ミダゾラム

健康成人 35 名において、ペランパネル 6 mg／日を反復経口投与時にミダゾラム 4 mg 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 $_{(0\text{-inf})}$ は 13%減少した[15]（外国人データ）。

16.7.4 経口避妊薬（エチニルエストラジオール 30 μg 及びレボノルゲストレル 150 μg 合剤）

健康成人女性 28 名において、ペランパネル 8 mg／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 $_{(0\text{-24hr})}$ に影響は認められなかった。ペランパネル 12 mg／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 $_{(0\text{-24hr})}$ 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 $_{(0\text{-24hr})}$ は影響を受けなかった。健康成人女性 24 名において、経口避妊薬を反復投与時にペランパネル 6 mg 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 $_{(0\text{-72hr})}$ に影響は認められなかった[17]（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.5 アルコール

健康成人35名において、ペランパネル4～12 mg／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名において、ペランパネル12 mg／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[18]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.6 CYPの誘導及び阻害

ヒト肝ミクロソームにおいて、ペランパネルは30 μmol／Lの濃度でCYP2C8及びUGT1A9に弱い阻害活性を示した。ヒト初代培養肝細胞系において、CYP2B6に対してペランパネルは30 μmol／Lの濃度で、CYP3Aに対して3～30 μmol／Lの濃度範囲で弱い誘導能を示した[19]（*in vitro*）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈部分発作（二次性全般化発作を含む）〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（単剤療法）

12 歳以上の部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する未治療のてんかん患者 89 例（うち日本人 43 例）を対象に本剤 4～8 mg／日を 26 週間就寝前に経口投与する非盲検非対照試験（単剤療法）を実施した。その結果、有効性の主要な解析対象において、主要評価項目である 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割合は、63.0%（46／73 例）であった。また、副次評価項目である 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割合は、74.0%（54／73 例）であった。本剤が投与された安全性解析対象症例 89 例において、副作用は 56.2%（50／89 例）に認められた。主な副作用は、浮動性めまいが 32.6%（29／89 例）、傾眠が 11.2%（10／89 例）であった[20]。

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（併用療法）

12 歳以上の部分発作（二次性全般化発作を含む）を有するてんかん患者 710 例（うち日本人 245 例）を対象に本剤 4 mg／日、8 mg／日、12 mg／日又はプラセボを 19 週間就寝前に経口投与する二重盲検比較試験（他の抗てんかん薬との併用療法）を実施した。その結果、主要評価項目である 28 日あたりの部分発作頻度減少率は次表のとおりであり、プラセボ群と本剤 8 mg／日群及び 12 mg／日群で統計学的な有意差が認められた。なお、各群における 50%レスポンダー率（28 日あたりの発作回数が観察期と比べて 50%以上改善した患者の割合）は、プラセボ群 19.4%（34／175 例）、4 mg／日群 23.0%（40／174 例）、8 mg／日群 36.0%（63／175 例）、12 mg／日群 43.3%（78／180 例）であった。

	例数[a]	部分発作頻度変化率		有意差検定[d]
		発作頻度変化率（%）[b]	プラセボ群との中央値の差[c]［95%信頼区間］	
プラセボ群	175	-10.76		
4 mg／日群	174	-17.32	-5.09［-14.112、4.519］	0.2330
8 mg／日群	175	-28.95	-16.45［-25.683、-7.251］	0.0003
12 mg／日群	180	-38.03	-24.95［-33.878、-16.235］	＜0.0001

a) 有効性の主要な解析対象とした例数
b) 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（中央値）
c) Hodges-Lehmann法に基づき算出
d) 治療及び地域を因子、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 rank ANCOVA に基づき算出した p 値

また、治療期のあとに最大 12 mg／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。

	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（ペランパネル群）であった例数

本剤が投与された安全性解析対象症例 531 例において、副作用は 57.6%（306/531 例）に認められた。本剤投与群における主な副作用は、浮動性めまい、傾眠、易刺激性、頭痛、疲労等であった[21]。

事象名	プラセボ (n=176)	本剤			
		4 mg／日群 (n=176)	8 mg／日群 (n=175)	12 mg／日群 (n=180)	全体 (n=531)
いずれかの副作用	52(29.5%)	81(46.0%)	97(55.4%)	128(71.1%)	306(57.6%)
浮動性めまい	8(4.5%)	39(22.2%)	49(28.0%)	73(40.6%)	161(30.3%)
傾眠	17(9.7%)	27(15.3%)	30(17.1%)	30(16.7%)	87(16.4%)
易刺激性	1(0.6%)	7(4.0%)	7(4.0%)	6(3.3%)	20(3.8%)
頭痛	5(2.8%)	3(1.7%)	10(5.7%)	3(1.7%)	16(3.0%)
疲労	3(1.7%)	3(1.7%)	5(2.9%)	8(4.4%)	16(3.0%)
攻撃性	0	3(1.7%)	5(2.9%)	5(2.8%)	13(2.4%)
歩行障害	2(1.1%)	1(0.6%)	3(1.7%)	8(4.4%)	12(2.3%)
体重増加	0	4(2.3%)	3(1.7%)	4(2.2%)	11(2.1%)

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験（小児対象：併用療法）

4 歳以上 12 歳未満のコントロール不十分な小児てんかん患者 180 例[注]（うち日本人 65 例）を対象に本剤（最大 12 mg／日）を 23 週間就寝前に経口投与する非盲検非対照試験（他の抗てんかん薬との併用療法）を実施した。その結果、日本人集団 65 例における 28 日間あたりの部分発作頻度変化率の中央値は、-36.97%（95%信頼区間：-52.55%、-25.48%）であった。また、全体集団 148 例における 28 日間あたりの部分発作頻度変化率の中央値は-40.11%（95%信頼区間：-52.55%、-31.38%）であった。本剤が投与された安全性解析対象症例 180 例において、副作用

は 68.9%（124／180 例）に認められた。主な副作用は、傾眠が 22.2%（40／180 例）、浮動性めまいが 12.8%（23／180 例）、易刺激性が 11.7%（21／180 例）、攻撃性が 9.4%（17／180 例）であった[22]。

注）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が対象とされ、日本人では部分発作（二次性全般化発作を含む）を有するてんかん患者のみが対象とされた。

〈強直間代発作〉

17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験

12 歳以上の強直間代発作を有するてんかん患者 164 例（うち日本人 11 例）を対象に本剤（最大 8 mg／日）又はプラセボを 17 週間就寝前に経口投与する二重盲検比較試験（他の抗てんかん薬との併用療法）を実施した。その結果、主要評価項目である 28 日あたりの強直間代発作頻度減少率は下表のとおりであり、プラセボ群と本剤群で統計学的な有意差が認められた。なお、各群における 50%レスポンダー率（28 日あたりの発作回数が観察期と比べて 50%以上改善した患者の割合）は、プラセボ群 39.5%（32／81 例）、本剤群 64.2%（52／81 例）であった。

	例数[a]	強直間代発作頻度変化率		有意差検定[d]
		発作頻度変化率（%）[b]	プラセボ群との中央値の差[c] [95%信頼区間]	
プラセボ群	81	-38.38		
本群	81	-76.47	-30.81 [-45.490、-15.244]	＜0.0001

a）有効性の主要な解析対象とした例数

b）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（中央値）

c）Hodges-Lehmann法に基づき算出

d）治療及び地域を因子、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rank ANCOVAに基づき算出したp値

また、治療期のあとに最大 12 mg／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。

	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[a]	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

本剤が投与された安全性解析対象症例81例において、副作用は 69.1%（56/81例）であった。本剤投与群における主な副作用は、浮動性めまい、疲労、頭痛、易刺激性、傾眠等であった[23]。

事象名	プラセボ (n=82)	本剤 (n=81)
いずれかの副作用	37(45.1%)	56(69.1%)
浮動性めまい	5(6.1%)	24(29.6%)
疲労	2(2.4%)	9(11.1%)
頭痛	6(7.3%)	4(4.9%)
易刺激性	1(1.2%)	7(8.6%)
傾眠	3(3.7%)	7(8.6%)
回転性めまい	2(2.4%)	6(7.4%)
嘔吐	0	4(4.9%)
体重増加	2(2.4%)	5(6.2%)
悪心	2(2.4%)	5(6.2%)

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ペランパネルは、シナプス後膜に主として存在する AMPA（α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid）型グルタミン酸受容体に選択的な非競合的拮抗剤として抗てんかん作用を発揮すると推定されている[24]。

18.2 抗痙攣作用

18.2.1 マウスにおける音誘発強直性痙攣を抑制した[25]。

18.2.2 マウスにおける最大電撃痙攣を抑制した[26]。

18.2.3 マウスにおけるペンチレンテトラゾール誘発痙攣を抑制した[27]。

18.2.4 ストラスブール遺伝性欠神発作ラット（GAERS）では、痙攣抑制作用を示さなかった[28]。

18.2.5 角膜キンドリングマウスにおいて、キンドリング形成の遅延及び痙攣重症度の軽減が認められた[29]。

18.2.6 扁桃核キンドリングラットにおいて、後発射閾値の上昇、後発射持続時間の短縮及び痙攣重症度の軽減が認められた[30]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

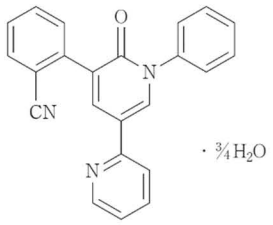
一 般 名：ペランパネル水和物（Perampanel Hydrate）

化 学 名：2-(6'-Oxo-1'-phenyl-1',6'-dihydro[2,3'-bipyridin]-5'-yl)benzonitrile 3/4hydrate

分 子 式：$C_{23}H_{15}N_3O \cdot 3/4H_2O$

分 子 量：362.90

構 造 式：



性　　状：ペランパネル水和物は白色～黄白色の粉末である。本品は*N*-メチル-2-ピロリドンに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、エタノール（99.5）に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融　　点：180℃

分配係数：log P＝2.86（1-オクタノール／水系）

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈フィコンパ錠2mg〉

56錠［14錠（PTP）×4］、500錠（ボトル、バラ）

〈フィコンパ錠4mg〉

56 錠［14 錠（PTP）×4］、500 錠（ボトル、バラ）

〈フィコンパ細粒1%〉

100g（ボトル）

23. 主要文献

文献請求番号

1）社内資料：日本人単回投与試験（2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.10）　FYC－0001

2）社内資料：マスバランス試験（2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.40）　FYC－0002

3）社内資料：細粒剤と錠剤の生物学的同等性試験（20XX年X月XX日承認、CTD 2.7.6.1）　FYC－0443

4）社内資料：日本人反復投与試験（2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.13）　FYC－0003

5）社内資料：食事効果試験（2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.1）　FYC－0004

6）社内資料：食事効果並びに投与タイミング検討試験

（2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.2）　FYC - 0005

7) 社内資料：ペランパネルの*in vitro*ヒト血漿蛋白結合率
（2016年3月28日承認、CTD 2.6.4.4.3）　FYC - 0006

8) 社内資料：ラットにペランパネルを単回投与したときの組織分布
（2016年3月28日承認、CTD 2.6.4.4.1）　FYC - 0007

9) 社内資料：ペランパネルの*in vitro*代謝
（2016年3月28日承認、CTD 2.6.4.5.2）　FYC - 0008

10) 社内資料：高齢者における単回投与試験
（2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.14）　FYC - 0009

11) 社内資料：プラセボ対照試験で日本人を含む部分発作又は強直間代発作を有するてんかん患者を対象とした母集団薬物動態解析
（2016年3月28日承認、CTD 2.7.2.2.2.6.4）　FYC - 0010

12) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態試験
（2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.15）　FYC - 0011

13) 社内資料：薬物相互作用試験（カルバマゼピン）
（2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.17）　FYC - 0012

14) 社内資料：プラセボ対照試験で部分発作を有するてんかん患者を対象とした母集団薬物動態解析
（2016年3月28日承認、CTD 2.7.2.2.2.6.3）　FYC - 0013

15) 社内資料：薬物相互作用試験（ケトコナゾール）
（2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.16）　FYC - 0014

16) 社内資料：薬物相互作用試験（ミダゾラム）
（2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.18）　FYC - 0015

17) 社内資料：薬物相互作用試験（経口避妊薬）
（2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.20）　FYC - 0016

18) 社内資料：薬物相互作用試験（アルコール）
（2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.26）　FYC - 0017

19) 社内資料：ペランパネルの*in vitro*相互作用
（2016年3月28日承認、CTD 2.6.4.5.3）　FYC - 0018

20) 社内資料：日本人を含む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第Ⅲ相試験
（20XX年X月XX日承認、CTD 2.7.6.3）　FYC - 0444

21) 社内資料：日本人を含む部分発作を有するてんかん患者を対象とした第Ⅲ相試験
（2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.33）　FYC - 0019

22) 社内資料：日本人を含むコントロール不十分な部分発作又は強直間代発作を伴う小児てんかん患者（4歳以上 12歳未満）を対象とした第Ⅲ相試験
（20XX年X月XX日承認、CTD 2.7.6.4）　FYC - 0445

23) 社内資料：日本人を含む強直間代発作を有するてんかん患者を対象とした第Ⅲ相試験
（2016年3月28日承認、CTD 2.7.6.34）　FYC - 0020

24) 社内資料：AMPA受容体の非競合的拮抗作用
（2016年3月28日承認、CTD 2.6.2.2.1）　FYC - 0027

25) 社内資料：音誘発痙攣に対する作用
（2016年3月28日承認、CTD 2.6.2.2.4.2）　FYC - 0021

26) 社内資料：最大電撃痙攣に対する作用
（2016年3月28日承認、CTD 2.6.2.2.4.3）　FYC - 0022

27) 社内資料：ペンチレンテトラゾール誘発痙攣に対する作用
（2016年3月28日承認、CTD 2.6.2.2.4.4）　FYC - 0023

28) 社内資料：GAERSにおける作用
（2016年3月28日承認、CTD 2.6.2.2.4.7）　FYC - 0024

29) 社内資料：角膜キンドリングに対する作用
（2016年3月28日承認、CTD 2.6.2.2.4.5）　FYC - 0025

30) 社内資料：扁桃核キンドリングに対する作用
（2016年3月28日承認、CTD 2.6.2.2.4.6）　FYC - 0026

24. 文献請求先及び問い合わせ先

エーザイ株式会社　hhcホットライン
〒112-8088 東京都文京区小石川4-6-10
フリーダイヤル　0120-419-497

26. 製造販売業者等

26.1 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

1.8.2. 効能又は効果，用法及び用量並びにその設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果及びその設定根拠

既承認の「フィコンパ®錠 2 mg，同錠 4 mg」の添付文書（2017 年 6 月改訂）の新記載要領様式を基に，本承認申請に伴い新たに追加・変更した箇所に下線を付した。

本承認申請では「フィコンパ細粒 1%」の剤形追加も申請している。錠 4 mg と細粒 1% 0.4 g の生物学的同等性が 053 試験で確認されたことから，細粒 1%の効能又は効果並びに用法及び用量は錠剤と同一とした。

《フィコンパ錠 2 mg，同錠 4 mg，同細粒 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

【効能又は効果の設定根拠】

本薬では，部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する未治療の 12 歳以上のてんかん患者を対象とした臨床第 3 相試験（342 試験）を実施し，単剤療法の有効性及び安全性を評価した。有効性の評価項目として治療維持期 26 週間における部分発作に対する完全発作消失（seizure free）割合を設定した。本薬の維持用量は 4～8 mg を設定し，4 mg で効果不十分の場合に 8 mg まで増量した。

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第 3 相試験（311 試験）では，他剤併用時（1～3 剤）における小児に対する本薬の安全性及び忍容性を評価した。本試験において，日本人集団は部分発作を有する小児てんかん患者のみを対象とし，日本人集団における有効性を発作頻度変化率によって評価した。311 試験の用量は Inducer（CYP3A 誘導能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及び eslicarbazepine）併用例では日本においては 12 mg/日まで，日本以外においては 16 mg/日までの漸増投与を設定した。一方，Non-Inducer 併用例では，12 mg/日までとした。

342 試験の Modified Intent-to-Treat（mITT）解析対象集団の 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）割合を表 1.8.2-1 に示した。

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。

また，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%を上回った（表 1.8.2-2）。

表 1.8.2-1 未治療の 12 歳以上のてんかん患者を対象とした単剤療法の有効性結果
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
（mITT，342 試験）

	ペランパネル (N=73)
4 mg 治療維持期 26 週間	
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: 4 mg 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

（表 2.7.3-17 を引用）

表 1.8.2-2 未治療の 12 歳以上のてんかん患者を対象とした単剤療法の有効性結果
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（mITT，342 試験）

	ペランパネル (N=73)
4 又は 8 mg 治療維持期 26 週間	
非完全発作消失例，n (%)	19 (26.0)
完全発作消失例[a]，n (%)	54 (74.0)
95%信頼区間[b]，%	62.4, 83.5

a: 4 又は 8 mg 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

（表 2.7.3-18 を引用）

311 試験は安全性及び忍容性を主要評価項目としたが，機構との合意に基づき日本人集団の有効性を副次評価として設定したため，本項の有効性は日本の結果をもとに記載した。日本人集団における部分発作の発作頻度変化率を表 1.8.2-3 に示す。

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。

表 1.8.2-3 4歳以上12歳未満の小児てんかん患者を対象とした併用療法の有効性結果
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）

	4歳以上7歳未満 (N=16)		7歳以上12歳未満 (N=49)		全体 (N=65)	
	実測値	変化率(%)	実測値	変化率(%)	実測値	変化率(%)
n	16	16	49	49	65	65
平均値±標準偏差	69.62±120.753	–30.51±42.994	70.60±83.627	–6.54±113.671	70.36±93.074	–12.44±101.155
中央値	25.48	–32.75	45.23	–39.24	37.57	–36.97
最小値，最大値	0.2, 442.5	–91.6, 58.3	0.0, 406.8	–100.0, 549.0	0.0, 442.5	–100.0, 549.0
中央値の 95%信頼区間	–	–59.53, –2.17	–	–53.32, –22.24	–	–52.55, –25.48

（表 2.7.3-22 を引用）

以上のように，本薬はいずれの試験においても明確な発作抑制効果を示した。

臨床第 3 相試験で認められた主な有害事象は，342 試験で浮動性めまい，上咽頭炎，傾眠及び

頭痛，311 試験では傾眠，上咽頭炎，発熱，嘔吐，浮動性めまい，易刺激性，インフルエンザ，上気道感染及び攻撃性であった。

また，本薬の安全性プロファイルは，これまでに実施した本薬の治験成績と大きな違いはなく，新たな安全性の問題は認められなかった。

以上より，本薬は未治療の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する単剤療法並びに他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する小児てんかん患者に対する併用療法において明確な発作抑制効果を示し，適正使用によってリスクを上回る臨床的なベネフィットを発揮できる薬剤であると考えられる。

1.8.2.2 用法及び用量並びにその設定根拠

既承認の「フィコンパ®錠 2 mg，同錠 4 mg」の添付文書（2017 年 6 月改訂）の新記載要領様式を基に，本承認申請に伴い新たに追加・変更した箇所に下線を付した。

《フィコンパ錠 2 mg，同錠 4 mg，同細粒 1%》

【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。

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

	単剤療法	併用療法	
本剤の代謝を促進する抗てんかん薬[注1)]の併用	—	なし	あり
投与方法	1 日 1 回就寝前	1 日 1 回就寝前	

	経口投与	経口投与	
開始用量	2 mg/日	2 mg/日	
漸増間隔	2 週間以上	1 週間以上	
漸増用量	2 mg/日	2 mg/日	
維持用量	4～8 mg/日	4～8 mg/日	8～12 mg/日
最高用量	8 mg/日	12 mg/日	

用量はペランパネルとしての量を示す。
注 1）本剤の代謝を促進する抗てんかん薬：フェニトイン，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>

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

用量はペランパネルとしての量を示す。
注 1）本剤の代謝を促進する抗てんかん薬：フェニトイン，カルバマゼピン

<強直間代発作に用いる場合>

［併用療法］

通常，成人及び 12 歳以上の小児にはペランパネルとして 1 日 1 回 2 mg の就寝前経口投与より開始し，その後 1 週間以上の間隔をあけて 2 mg ずつ漸増する。
本剤の代謝を促進する抗てんかん薬を併用しない場合の維持用量は 1 日 1 回 8 mg，併用する場合の維持用量は 1 日 1 回 8～12 mg とする。
なお，症状により 1 週間以上の間隔をあけて 2 mg 以下ずつ適宜増減するが，1 日最高 12 mg までとする。

<参考：成人及び 12 歳以上の小児における強直間代発作に用いる場合>

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

用量はペランパネルとしての量を示す。
注 1）本剤の代謝を促進する抗てんかん薬：フェニトイン，カルバマゼピン

本薬では，342 試験の成績を踏まえて部分発作を有するてんかん患者に対する単剤療法に関す

る用法及び用量を，311 試験の成績を踏まえて部分発作を有する 4 歳以上 12 歳未満の小児てんかん患者に対する併用療法に関する用法及び用量を設定した。さらに臨床現場での使用性やこれまでの本薬の臨床試験の結果と併せて考慮した用法及び用量設定の変更案を 1.8.2.2.3 項～1.8.2.2.5 項に記載した。設定根拠について以下に示す。

1.8.2.2.1 単剤療法に関する用法及び用量の設定根拠

342 試験の開始にあたり，機構との対面助言を踏まえ，単剤療法に関する用法及び用量の検討を行った。その結果を下記に示す。

- 開始用量
  既承認の併用療法における開始用量をベースに，Non-Inducer 併用例における安全性及び健康成人を対象とした第 1 相臨床試験の安全性結果を踏まえ，未治療のてんかん患者を対象とした場合も同一の開始用量を設定した。
- 漸増方法
  単剤療法においては，被験者の忍容性，安全性を考慮し，薬物治療開始時は徐々に治療域に達するようにするほうがよい，とされている（松浦, 2009）。よって 342 試験においては，漸増期間を併用療法の承認事項である 1 週間以上から 2 週間以上に変更している。
- 維持用量
  国内においてペランパネル 4 mg は，併用療法における維持用量として承認されていない。一方，342 試験の実施国とした韓国を含む，ペランパネルが承認されている多くの国では 12 歳以上の難治性部分発作を有するてんかん患者を対象とした日本を含む国際共同試験（E2007-J000-335 試験，以下 335 試験）の前に実施した外国試験（E2007-G000-306 試験，以下 306 試験）で 4 mg の有効性が確認されたため，維持用量として承認されている。また，本薬の代謝を促進する抗てんかん薬（Inducer）を併用しない場合（Non-Inducer 併用例），335 試験の 4 mg 群の有効性は 306 試験と同程度であり，臨床的に十分な発作抑制効果を示していた。Inducer の影響を受けない単剤療法の場合，被験者は Non-Inducer 併用例と同様の血漿中濃度となることが予想され，4 mg が有効である可能性が高いことから，342 試験では 4 mg の有効性（治療維持期 26 週間における完全発作消失［seizure free］割合）の確認を目的とし，発作が消失しない場合にはいずれの国でも臨床用量である 8 mg に増量して単剤療法の有効性を確認するデザインとした。

342 試験の主要評価項目のうち，主要解析である 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%を上回り，本薬単剤療法での 4 mg の有効性が確認された。

さらに，342 試験の重要な副次的解析である 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%を上回った。

以上より，342 試験では本薬 4 mg から 8 mg の有効性が確認された。

安全性解析対象集団における有害事象発現率は 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。

発現率が高かった有害事象（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。本薬の単剤療法で認められた事象及びその発現頻度について，これまでに実施した併用療法の試験成績と比べて新たな安全性上の懸念は認められなかった。

以上より，本薬 2 mg を開始用量として 4 mg から最大 8 mg までで単剤療法を行う用法及び用量は有効であり，忍容性及び安全性に新たな問題は認められなかったため，本薬の用法及び用量として適切であると考える。

また，漸増間隔に関して，342 試験においては 4 mg 治療維持期及び 8 mg 治療維持期開始前の漸増期間を，原則 2 週間ごとに 2 mg ずつ漸増とし，被験者の忍容性に応じて，4 mg 治療維持期開始前は最大 4 週間の間隔での漸増を可能とした。臨床現場では個々の患者の症状に応じて調整可能とするため，用法及び用量の記載としては漸増間隔「2 週間以上の間隔をあけること」が妥当と考える。

1.8.2.2.2 小児併用療法に関する用法及び用量の設定根拠

311 試験の開始にあたり，機構との対面助言を踏まえ，小児の併用療法に関する用法及び用量の検討を行った。その結果を下記に示す。

- 固定用量での用量設定

  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（E2007-G000-232 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。
- 維持用量及び最高用量

  311 試験は，日米欧で承認されている成人の維持用量に基づき，Non-Inducer 併用例では 8 mg を，Inducer 併用例では 12 mg を目標用量に設定した。さらに，最高用量は Non-Inducer 併用例では有効性が期待できる 12 mg まで，Inducer 併用例については本薬の血漿中濃度が低下することを踏まえて，Non-Inducer 併用例の目標用量である 8 mg とほぼ同一の血漿中濃度が得られると考えられる 16 mg までリスク・ベネフィットを考慮して増量を可能とする計画として FDA 及び EMA からの了承を得た。一方，国内では，12 mg を超える用量はこれまでに経験がなく，既承認の用法及び用量の範囲外であることを踏まえ，日本人被験者のみ最高用量は Inducer 併用，Non-Inducer 併用例に関わらず成人の既承認用量である 12 mg までの投与へ変更し，試験を実施した。
- 開始用量

  Inducer 併用例では，4 mg の投与によって Non-Inducer 併用例の開始用量である 2 mg とほぼ同様の血漿中濃度になることに基づき，全体としては米国での成人における承認用量に準じた 4 mg を開始用量として設定した。一方，国内では既承認の成人での用法及び用量に準じ，Inducer 併用例，Non-Inducer 併用例に関わらず開始用量を 2 mg に変更した。
- 漸増間隔

成人の併用療法における漸増間隔は，欧州では Non-Inducer 併用例で 2 週間以上，Inducer 併用例では 1 週間以上，日米では Inducer 併用例，Non-Inducer 併用例にかかわらず 1 週間以上の間隔で承認されている。一方，311 試験は小児を対象としているため，安全性及び忍容性の観点から，6 mg までは 1 週間以上，6 mg 以上では 2 週間以上の間隔をあけて漸増した。

前述の通り，311 試験の日本人被験者に対する維持用量は，既承認の成人及び 12 歳以上の小児に対する維持用量と同じ設定を用いて試験を実施した。

311 試験の日本人小児患者 65 例を対象とした解析の結果，治療期での発作頻度変化率の中央値の 95%信頼区間の上限値は–25.48%であり，事前に設定した有効性評価の閾値（–10.5%）を下回ることが確認された（表 1.8.2-3 参照）。このことから，日本人小児部分てんかん患者に対し，本薬 2 mg を開始用量として 12 mg まで漸増投与した際の有効性が確認された。実用量（Modal dose：各被験者の Core Study で最も長い期間使用された用量）に基づく有効性の解析の結果，発作頻度変化率の中央値は 2 mg：–22.44%，4 mg：–36.97%，6 mg：–39.24%，8 mg：–32.90%，10 mg：–59.53%，12 mg：–30.45%であった（表 1.8.2-4 参照）。また，本薬は成人の維持用量である 8～12 mg だけでなく 4～6 mg も同様の有効性を示した（2.5.4.3.5.5 項参照）。以上より，本薬は 4 歳以上 12 歳未満の被験者で 4 mg から 12 mg の範囲で高い有効性を示した。

表 1.8.2-4 4 歳以上 12 歳未満の小児てんかん患者を対象とした併用療法の有効性結果
日本人集団の治療期での Modal dose における部分発作に対する発作頻度変化率
（311 試験，FAS）

	2 mg (N=8)	4 mg (N=13)	6 mg (N=15)	8 mg (N=17)	10 mg (N=5)	12 mg (N=7)
平均値±標準偏差	13.07±107.512	–14.33±87.583	–2.99±158.267	–23.52±60.182	–56.92±24.681	0.35±92.318
中央値	–22.44	–36.97	–39.24	–32.90	–59.53	–30.45
最小値，最大値	–64.9, 255.9	–100.0, 238.0	–94.3, 549.0	–100.0, 117.0	–84.3, –19.8	–71.8, 189.3
中央値の 95%信頼区間	–60.15, 255.91	–84.02, 31.49	–85.58, –2.17	–63.11, –22.24	–84.31, –19.75	–71.78, 189.29

（表 2.7.3-47 を引用）

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における有害事象発現率は全体で 90.0%（162/180 例）であった。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。

本試験の結果，本薬を小児部分てんかん患者に投与した際に新たな安全性上の懸念は認められなかった。

以上より，本薬の 2 mg を開始用量として最大 12 mg までで治療を行う用法及び用量は有効であり，忍容性及び安全性に新たな問題は認められなかった。

また，311 試験では，漸増間隔が 1～2 週間隔（日本人集団では 6 mg までは 1 週間以上，6 mg

以上では 2 週間以上の間隔をあけて漸増）の増量スケジュールを設けたが，被験者の忍容性に応じて漸増間隔並びに用量調整を可能とした。本薬の漸増期には，傾眠及び浮動性めまいが多く発現するが，これらの有害事象の発現率は漸増間隔を長くすることで軽減されることが知られている（Villanueva, et al., 2016）。また，311 試験で設定した漸増間隔は一定でないため，服薬管理が難しく，臨床の使用実態に即さない可能性が高いことから，適正使用を徹底するために小児での漸増間隔は一律「2 週間以上の間隔をあけて 2 mg ずつ漸増する」設定とした。

1.8.2.2.3 Non-Inducer 併用に関する維持用量の変更

今回の単剤療法の成績（342 試験）及び小児の併用療法の成績（311 試験）を踏まえ，現在の部分発作に対する併用療法における用法及び用量についても一部変更申請を行う。

12 歳以上のてんかん患者を対象とした 335 試験の結果，8 mg 群及び 12 mg 群はプラセボ群に対する有意差を示したものの，4 mg の発作頻度変化率の中央値は–17.32%であったが，プラセボ群に対する有意差を得られず（プラセボ群との中央値の差–5.09%，*P*=0.2330；rank ANCOVA）（1.13.1.1 の表 2.7.3-25），外国 306 試験結果（発作頻度変化率の中央値：–23.33%，プラセボ群との中央値の差：–13.71%，*P*=0.0026；rank ANCOVA）（1.13.1.1 の表 2.7.3-26）が再現されなかったことから，初回承認時の部分発作に対する併用療法の維持用量は Inducer，Non-Inducer 併用例共に維持用量は 8 mg 以上と設定された。

335 試験で 4 mg の併用療法に対する有効性が認められなかった要因は，335 試験実施時，特に国内ではカルバマゼピン等の Inducer 併用例が多かった（67.3%）ためと考えられた。

実際に 335 試験の 4 mg では，Inducer 併用例の発作頻度変化率におけるプラセボ群との中央値の差は–0.63%であった（Hodges-Lehmann 法）。一方で，Non-Inducer 併用例の発作頻度変化率におけるプラセボ群との中央値の差は–14.80%と外国 306 試験に近い成績であり，発作頻度 50%減少達成率もプラセボ群に比べ高かった（1.13.1.1 の表 2.7.3-59）。

単剤療法時のペランパネルの血漿中濃度は，併用療法の Non-Inducer 併用例により近いと考えられる。実際に今回本薬 4 mg で有効性が認められた 342 試験における被験者の 4 mg 治療期と 335 試験の Non-Inducer 併用例の 4 mg 維持投与時の血漿中濃度を比較すると，各々 395±375 ng/mL（投与開始後 20 週，n=50）及び 334±179 ng/mL（投与開始後 19 週，n=47）であり，近似した結果であった（初回申請時の 5.3.5.1.7 の Table 14.2.2.1.2.3）。

さらに，小児の併用療法を対象とした 311 試験では，日本人集団に対する実用量（Modal dose）ごとの有効性解析の結果，本薬は 4 mg 以上で十分な有効性を示していた（1.8.2.2.2 項参照）。特に Non-Inducer 併用の場合，発作頻度変化率の中央値は 2 mg，4 mg，6 mg，8 mg，10 mg 及び 12 mg でそれぞれ–22.44%，–36.27%，–48.97%，–32.90%，–60.52%及び–61.03%であった（2.5.4.3.5.5 項参照）。

以上のことから，今回の 342 試験及び 311 試験の結果は，外国で承認を得ている本薬 4 mg の用量について，Non-Inducer 併用例における有効性を支持する結果であると判断した。

なお，てんかん治療ガイドラインでは，単剤療法を試行しても効果が不十分な場合には併用療法への移行を考慮することが示されている（2.5.1.2.4.1 項参照）。本薬の単剤療法時も，本薬による一定の効果が認められるものの，完全発作消失には至らない際にはまずは 8 mg への増量を検討することとなる。しかし，増量によって忍容性の問題が認められた，又は増量による忍

容性の問題が懸念され，本薬の増量が不可能と判断した場合は，一定の効果が認められる本薬をベース薬として他の作用機序を有する薬剤との併用療法への移行が現行のガイドラインや教科書上適切であると考えられる（日本神経学会, 2018; 日本てんかん学会, 2005; 兼本他, 2015）。この場合，本薬単剤療法後に Non-Inducer を併用する場合には，本薬 4 mg を継続し，Inducer を併用する場合は追加の薬剤による本薬の血漿中濃度の推移を考慮しつつ本薬を 8～12 mg へ増量することが推奨される。

以上より，部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する併用療法において「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 4～8 mg，「本剤の代謝を促進する抗てんかん薬を併用する場合」の維持用量は現在の用法及び用量のとおり 8～12 mg とすることが妥当と考え，今回一部変更申請を行う。

1.8.2.2.4 小児単剤療法における用法及び用量の設定根拠

今回，4 歳以上 12 歳未満の小児を対象とした単剤療法試験は実施していない。一方，本薬の日本人を含む併用療法に関する臨床試験（335 試験及び 311 試験）の結果，本薬の有効性は 4 歳以上 12 歳未満の小児，12 歳以上 18 歳未満の小児及び 18 歳以上 65 歳未満の成人で大きな違いはなかった。また，単剤療法に関する 342 試験の結果，本薬の有効性は 12 歳以上 18 歳未満の小児と 18 歳以上 65 歳未満の成人で大きな違いはなかった。

新規発症の部分てんかんに関して，薬物治療の開始に関する考え方や使用される抗てんかん薬に小児と成人で大きな違いはない（2.5.1.2.4.1 項参照）。

さらに，311 試験の結果，本薬の小児に対する有効性は併用薬剤数に依存することはなく，1 剤併用の場合も 3 剤併用と同様に有効性を示した。

また，342 試験では 335 試験と比較して忍容性及び安全性に新たな問題は認められなかったため，小児の単剤療法においても 311 試験で認められたもの以上の新たな安全性の問題は認められないと考えられる。

以上より 4 歳以上 12 歳未満の小児併用療法で有効性を示した本薬は，小児の単剤療法でも有効であると考えられる。

実際，311 試験の継続投与期 A では，併用抗てんかん薬の新たな投与開始，投与中止及び用量変更を許容したところ，海外で 3 例，Conversion to monotherapy（多剤併用療法からの単剤化）を実現した被験者が存在した（2.7.3.4.2 項参照）。

さらに，本薬の併用療法時の薬物動態並びに推奨される用量も成人と小児で同様であること，小児 311 試験において，小児に特別な有害事象はみられなかったことから，本薬の成人及び 12 歳以上の小児における単剤療法の有効性及び安全性は 4 歳以上 12 歳未満の小児に外挿可能であると考えられる。

また，社会生活に大きな影響を与える二次性全般化発作に著効する本薬を小児に対してもてんかんの確定診断後早期から開始可能とすることは，臨床のニーズに沿っており，大きな意義があると考える。

1.8.2.2.5 適宜漸減の用量調整幅の設定根拠

既承認の成人及び 12 歳以上の小児を対象とした臨床試験（E2007-G000-304，-305，-306 試験，335 試験及び E2007-G000-332 試験）並びに本申請の評価資料である 342 試験及び 311 試験全て

で，本薬は 2 mg ずつの幅で適宜増減した。

一方，本申請では細粒剤の剤形追加も行う。実臨床では個々の患者の症状に応じ，用量調整が行われる。特にてんかん専門医は，患者の有効性と安全性のバランスを考慮し，薬剤ごとに微調整を行っている。細粒剤の上市により，従来の錠剤による 2 mg ずつの増減から，より細かな用量調節が可能となる。以上の背景から，本薬の細粒剤の上市に伴い，より細かな用量調整幅を選択可能とすることは臨床的に意義が大きいと考え，症状により適宜増減する際の用量調整幅を「2 mg ずつ」から「2 mg 以下ずつ」へ表記を変更した。

1.8.2.3 用法及び用量に関連する使用上の注意及びその設定根拠

既承認の「フィコンパ錠 2 mg，同錠 4 mg」の添付文書（2017 年 6 月改訂）の新記載要領様式を基に，本承認申請に伴い新たに追加・変更した箇所に下線を付した。

7.用法及び用量に関連する注意

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

7.2 本剤の代謝を促進する抗てんかん薬（カルバマゼピン，フェニトイン）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。［8.4，10.2，16.7.1 参照］

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

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

【用法及び用量に関連する使用上の注意及びその設定根拠】

本薬の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する単剤療法及び 4 歳以上 12 歳未満の小児に対する併用療法の効能又は効果の一部変更承認申請に伴い，併用に関する注意（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。〕）を「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。」へ変更した。

また，1.8.2.2.5 項に伴い，7.3 の適宜増減の「2 mg ずつ」の用量調整幅の記載を「2 mg 以下ずつ」に変更した。

1.8.2.4 参考文献

Villanueva V, Garcés M, López-González FJ, Rodriguez-Osorio X, Toledo M, Salas-Puig J, et al. Safety, efficacy and outcome-related factors of perampanel over 12months in a real-world setting: The FYDATA

study. Epilepsy Res. 2017; 129: 174–5.

兼本 浩祐, 丸 栄一, 小国 弘量, 池田 昭夫, 川合 謙介. 臨床てんかん学. 東京: 医学書院; 2015. 459–61.

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.

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.

松浦雅人. てんかん診療のクリニカルクエスチョン 194. 東京: 診療と治療社; 2009; 154.

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意案及びその設定根拠を次頁に記載した（下線は変更箇所）。なお，改訂前（現行）はフィコンパ錠 2 mg，同錠 4 mg 添付文書（2017 年 6 月改訂，第 3 版）の新記載要領様式における「使用上の注意」を指す。

改訂前（現行）	改訂後（下線部：変更箇所）	設定根拠
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］	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］	変更なし
8.重要な基本的注意 8.1 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。［8.2，11.1.1，15.1.1 参照］ 8.2 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。［8.1，11.1.1，15.1.1 参照］ 8.3 運動失調（ふらつき）等が高頻度で認められ，転倒等を伴うおそれがあるので，あらかじめ患者及びその家族に十分に説明し，必要に応じて医師の診察を受けるよう，指導すること。 8.4 本剤を増量した場合に易刺激性，攻撃性・敵意，不安等の精神症状，運動失調（ふらつき）等が多く認められ，特に本剤の代謝を促進する抗てんかん薬（カルバマゼピン，フェニトイン）を併用しない患者では多く認められるため，患者の状態を慎重に観察すること。［7.2，10.2，16.7.1 参照］	8.重要な基本的注意 8.1 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。［8.2，11.1.1，15.1.1 参照］ 8.2 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。［8.1，11.1.1，15.1.1 参照］ 8.3 運動失調（ふらつき）等が高頻度で認められ，転倒等を伴うおそれがあるので，あらかじめ患者及びその家族に十分に説明し，必要に応じて医師の診察を受けるよう，指導すること。 8.4 本剤を増量した場合に易刺激性，攻撃性・敵意，不安等の精神症状，運動失調（ふらつき）等が多く認められ，特に本剤の代謝を促進する抗てんかん薬（カルバマゼピン，フェニトイン）を併用しない患者では多く認められるため，患者の状態を慎重に観察すること。［7.2，10.2，16.7.1 参照］	変更なし

8.重要な基本的注意（続き） 8.5 めまい，眠気，注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので，本剤投与中の患者には自動車の運転など危険を伴う操作に従事させないよう注意すること。 8.6 連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により，発作頻度が増加する可能性があるので，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。	8.重要な基本的注意（続き） 8.5 めまい，眠気，注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので，本剤投与中の患者には自動車の運転など危険を伴う操作に従事させないよう注意すること。 8.6 連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により，発作頻度が増加する可能性があるので，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。	変更なし
9.特定の背景を有する患者に関する注意 9.2 腎機能障害患者 9.2.1 重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎障害患者 重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。代謝物の排泄が遅延するおそれがある。 9.3 肝機能障害患者 9.3.1 重度の肝機能障害のある患者 重度の肝機能障害のある患者では投与しないこと。ペランパネルの血中濃度が上昇するおそれがある。［2.2，16.6.2 参照］ 9.3.2 軽度及び中等度の肝機能障害のある患者 本剤のクリアランスが低下し，消失半減期が延長することがある。［7.3，16.6.2 参照］	9.特定の背景を有する患者に関する注意 9.2 腎機能障害患者 9.2.1 重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎障害患者 重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。代謝物の排泄が遅延するおそれがある。 9.3 肝機能障害患者 9.3.1 重度の肝機能障害のある患者 重度の肝機能障害のある患者では投与しないこと。ペランパネルの血中濃度が上昇するおそれがある。［2.2，16.6.2 参照］ 9.3.2 軽度及び中等度の肝機能障害のある患者 本剤のクリアランスが低下し，消失半減期が延長することがある。［7.3，16.6.2 参照］	変更なし

9.特定の背景を有する患者に関する注意（続き） 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 ラットの妊娠及び授乳期間中に投与したとき，一般状態の悪化の認められる用量(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。 9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し，授乳の継続又は中止を検討すること。授乳ラットに投与したとき，ペランパネル又はその代謝物が乳汁中へ移行することが報告されている。	9.特定の背景を有する患者に関する注意（続き） 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 ラットの妊娠及び授乳期間中に投与したとき，一般状態の悪化の認められる用量(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。 9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し，授乳の継続又は中止を検討すること。授乳ラットに投与したとき，ペランパネル又はその代謝物が乳汁中へ移行することが報告されている。	変更なし
9.7 小児等 9.7.1 低出生体重児，新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。 9.7.2 幼児又は小児（2 歳以上 12 歳未満）を対象とした国内臨床試験は実施していない。 9.7.3 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。	9.7 小児等 9.7.1 低出生体重児，新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。 9.7.2 幼児又は小児（4 歳未満）を対象とした国内臨床試験は実施していない。 9.7.3 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。	小児てんかん患者を対象とした臨床試験（311 試験）の結果により，4 歳以上の小児に関する知見が得られたため反映した。

<table>
<tr>
<td>9.特定の背景を有する患者に関する注意（続き）
9.8 高齢者
9.8.1 一般に高齢者では生理機能が低下している。［16.6.3 参照］
9.8.2 観察を十分に行うなど慎重に投与すること。臨床試験において，高齢者は非高齢者と比較して転倒のリスクが高いという結果が得られている。</td>
<td>9.特定の背景を有する患者に関する注意（続き）
9.8 高齢者
9.8.1 一般に高齢者では生理機能が低下している。［16.6.3 参照］
9.8.2 観察を十分に行うなど慎重に投与すること。臨床試験において，高齢者は非高齢者と比較して転倒のリスクが高いという結果が得られている。</td>
<td>変更なし</td>
</tr>
<tr>
<td>10. 相互作用
本剤は主として薬物代謝酵素 CYP3A で代謝される。［16.4 参照］
10.2 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
［7.2，8.4，16.7.1 参照］</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。</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，セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等</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>10. 相互作用
本剤は主として薬物代謝酵素 CYP3A で代謝される。［16.4 参照］
10.2 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
［7.2，8.4，16.7.1 参照］</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。</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，セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等</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>変更なし</td>
</tr>
</table>

<table>
<tr>
<td>10．相互作用（続き）

<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>CYP3A 阻害作用を有する薬剤
イトラコナゾール等
［16.7.2 参照］</td><td>本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td><td>相手薬剤により薬物代謝酵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）
［16.7.4 参照］</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）
［16.7.5 参照］</td><td>精神運動機能の低下が増強することがある。</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>
</td>
<td>10．相互作用（続き）

<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>CYP3A 阻害作用を有する薬剤
イトラコナゾール等
［16.7.2 参照］</td><td>本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td><td>相手薬剤により薬物代謝酵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）
［16.7.4 参照］</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）
［16.7.5 参照］</td><td>精神運動機能の低下が増強することがある。</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>
</td>
<td>変更なし</td>
</tr>
<tr>
<td>11.副作用
次の副作用があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用
11.1.1 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。［8.1，8.2 参照］
11.2 その他の副作用</td>
<td>11.副作用
次の副作用があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用
11.1.1 攻撃性
易刺激性（6.8%），攻撃性（3.5%），不安（1.5%）及び怒り（1.1%）等の精神症状があらわれることもある。［8.1，8.2 参照］
11.2 その他の副作用</td>
<td>日本人を含むてんかん患者を対象とした臨床試験（231 試験，233 試験，335 試験，332 試験，311 試験，342 試験）の併合集計に基づいて設定した。</td>
</tr>
</table>

11．副作用（続き）

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症		発疹	掻痒症	
精神神経系	浮動めまい（40.5%），傾眠（20.2%）	頭痛，運動失調，平衡障害，構語障害，自殺念慮	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	協調運動異常，多幸気分
消化器		悪心，嘔吐	腹部不快感，腹痛，下痢，口内炎	

11．副作用（続き）

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

日本人を含むてんかん患者を対象とした臨床試験（231 試験，233 試験，335 試験，332 試験，311 試験，342 試験）の併合集計に基づいて設定した。

11．副作用（続き）

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
肝臓			肝機能異常，γ-GTP増加，AST増加，ALT増加	
血液			貧血，低ナトリウム血症，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

11．副作用（続き）

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

日本人を含むてんかん患者を対象とした臨床試験（231試験，233試験，335試験，332試験，311試験，342試験）の併合集計に基づいて設定した。