

審議結果報告書

令和5年10月31日
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] フィコンパ点滴静注用2mg
[一般名] ペランパネル水和物
[申請者名] エーザイ株式会社
[申請年月日] 令和4年8月30日

[審議結果]

令和5年10月27日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は6年、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[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。

審査報告書

令和5年10月18日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名] フィコンパ点滴静注用 2 mg
[一般名] ペランパネル水和物
[申請者] エーザイ株式会社
[申請年月日] 令和4年8月30日
[剤形・含量] 1バイアル中にペランパネル水和物 2.16 mg を含有する用時溶解注射剤
[申請区分] 医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第三部
[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の一時的に経口投与ができない患者における本薬経口製剤の代替療法としての有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

一時的に経口投与ができない患者における、下記の治療に対するペランパネル経口製剤の代替療法
てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）

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

[用法及び用量]

ペランパネルの経口投与から本剤に切り替える場合：
〈部分発作（二次性全般化発作を含む）に用いる場合〉

[単剤療法] [併用療法]

通常、成人及び4歳以上の小児にはペランパネル経口投与と同じ1日用量を、1日1回30分以上かけて点滴静脈内投与する。ただし、4歳以上12歳未満の小児への投与時間は90分とする。

〈強直間代発作に用いる場合〉

[併用療法]

通常、成人及び12歳以上の小児にはペランパネル経口投与と同じ1日用量を、1日1回30分以上かけて点滴静脈内投与する。

ペランパネルの経口投与に先立ち本剤を投与する場合：

〈部分発作（二次性全般化発作を含む）に用いる場合〉

〔単剤療法〕

通常、成人及び4歳以上の小児にはペランパネルとして1日1回2mgの投与より開始し、その後2週間以上の間隔をあけて2mgずつ漸増する。維持用量は1日1回4～8mgとし、30分以上かけて点滴静脈内投与する。ただし、4歳以上12歳未満の小児への投与時間は90分とする。

〔併用療法〕

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

本剤の代謝を促進する抗てんかん薬を併用しない場合の維持用量は1日1回4～8mg、併用する場合の維持用量は1日1回8～12mgとし、30分以上かけて点滴静脈内投与する。

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

本剤の代謝を促進する抗てんかん薬を併用しない場合の維持用量は1日1回4～8mg、併用する場合の維持用量は1日1回8～12mgとし、90分かけて点滴静脈内投与する。

〈強直間代発作に用いる場合〉

〔併用療法〕

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

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とし、30分以上かけて点滴静脈内投与する。

ペランパネルの経口投与から本剤に切り替える場合、及びペランパネルの経口投与に先立ち本剤を投与する場合のいずれの場合においても、症状により適宜増減できるが、1日最高投与量及び増減方法は以下のとおりとすること。

〈部分発作（二次性全般化発作を含む）に用いる場合〉

〔単剤療法〕

成人及び4歳以上の小児には、2週間以上の間隔をあけて2mg以下ずつ適宜増減し、1日最高8mgまでとする。

〔併用療法〕

成人及び12歳以上の小児には、1週間以上の間隔をあけて2mg以下ずつ適宜増減し、1日最高12mgまでとする。

4歳以上12歳未満の小児には、2週間以上の間隔をあけて2mg以下ずつ適宜増減し、1日最高12mgまでとする。

〈強直間代発作に用いる場合〉

〔併用療法〕

成人及び12歳以上の小児には、1週間以上の間隔をあけて2mg以下ずつ適宜増減し、1日最高12mgまでとする。

[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。

審査報告 (1)

令和5年9月13日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] フィコンパ点滴静注用 2 mg
[一般名] ペランパネル水和物
[申請者] エーザイ株式会社
[申請年月日] 令和4年8月30日
[剤形・含量] 1バイアル中にペランパネル水和物 2.16 mg を含有する用時溶解注射剤

[申請時の効能・効果]

一時的に経口投与ができない患者における、下記の治療に対するペランパネル経口製剤の代替療法
てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）
他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法

[申請時の用法・用量]

ペランパネルの経口投与から本剤に切り替える場合：

通常、成人及び4歳以上の小児にはペランパネル経口投与と同じ用量を、1日1回30分以上かけて点滴静脈内投与する。

ペランパネルの経口投与に先立ち本剤を投与する場合：

〈部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する単剤療法〉

通常、成人及び4歳以上の小児にはペランパネルとして1日1回2 mg の投与より開始し、その後2週間以上の間隔をあけて2 mg ずつ漸増する。維持用量は1日1回4～8 mg とし、30分以上かけて点滴静脈内投与する。

〈部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する併用療法〉

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

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 とし、30分以上かけて点滴静脈内投与する。

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

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 とし、30分以上かけて点滴静脈内投与する。

〈強直間代発作に対する併用療法〉

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

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とし、30分以上かけて点滴静脈内投与する。

いずれの場合においても、症状により適宜増減できるが、1日最高投与量及び増減方法は以下のとおりとすること。

〈部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する単剤療法〉

成人及び4歳以上の小児には、2週間以上の間隔をあけて2mg以下ずつ適宜増減し、1日最高8mgまでとする。

〈部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する併用療法〉

成人及び12歳以上の小児には、1週間以上の間隔をあけて2mg以下ずつ適宜増減し、1日最高12mgまでとする。

4歳以上12歳未満の小児には、2週間以上の間隔をあけて2mg以下ずつ適宜増減し、1日最高12mgまでとする。

〈強直間代発作に対する併用療法〉

成人及び12歳以上の小児には、1週間以上の間隔をあけて2mg以下ずつ適宜増減し、1日最高12mgまでとする。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	7
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	12
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	21
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	22

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、申請者により創製された AMPA 型グルタミン酸受容体に対する非競合的拮抗薬である。現在、本邦では、本薬を有効成分とする経口製剤が、てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）、及び強直間代発作に係る適応で承認されている。

本剤は、本薬を有効成分とする用時溶解注射剤である。2017年11月から本剤の臨床試験が開始され、今般、申請者は、一時的に本薬経口製剤を投与できない患者における代替療法として本剤の製造販売承認申請を行った。

本薬の経口投与製剤（錠剤、細粒剤又は懸濁剤）は、米国、欧州等 73 以上の国又は地域で承認されているが、2023年7月現在、本剤はいずれの国又は地域においても申請又は承認されていない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬は、既承認の本薬経口製剤と同じ原薬又は同じ原薬を小分け包装した原薬が用いられている。原薬の規格及び試験方法として、既承認の本薬経口製剤の原薬の規格及び試験方法から、純度試験（重金属）が削除され、XXXXXXXXXXの規格値が変更され、XXXXXXXXXXが追加設定されている。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1バイアル中に本薬 2.16 mg（ペランパネルとして 2.08 mg）を含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には、SBECD、リン酸及び水酸化ナトリウムが添加剤として含まれる。なお、製剤は、注射用水、5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液 6 mL を用いて溶解した際にペランパネル 2 mg を採取できるよう、表示量に対して過量に充てんされている。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、薬液調製、無菌ろ過、充てん、凍結乾燥、巻き締め、外観選別、包装・表示、保管及び試験工程からなる。XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX工程が重要工程とされ、当該工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表1）。

- CQA の特定
- 各製造工程パラメータが CQA に及ぼす影響をXXXXXXXXXXにより評価し、リスクレベルが高～中の工程管理パラメータを最適化した後、再度リスク評価を実施

表1 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
エンドトキシン	製造方法、規格及び試験方法
無菌	製造方法、規格及び試験方法
不溶性異物	製造方法、規格及び試験方法
不溶性微粒子	製造方法、規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
含量	製造方法、規格及び試験方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC、紫外可視吸光度測定法）、pH、純度試験（溶状、類縁物質<HPLC>）、エンドトキシン、製剤均一性（含量均一性試験<HPLC>）、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、ガラスバイアルの状態では光に不安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 13 ロット	25℃	60%RH	ガラスバイアル+ブチルゴム栓+ アルミニウムキャップ+紙箱	48 カ月
加速試験	パイロット 13 ロット	40℃	75%RH	ガラスバイアル+ブチルゴム栓+ アルミニウムキャップ+紙箱	6 カ月

以上の結果より、製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号）に基づき、遮光フィルムで覆われたガラスバイアルに充てんし、ブチルゴム栓及びアルミニウムキャップで施栓し紙箱に入れて室温保存するとき、60 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 60 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 新添加剤について

本剤には、「特定の製剤や特定の条件下においてのみ使用が認められた添加物の取扱いについて」（平成 21 年 6 月 23 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）において、特定の製剤又は特定の条件下においてのみ使用が認められるとされている SBECD が添加剤として含まれる。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、提出された資料から、SBECD の規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

2.R.1.2 安全性について

SBECD は、本邦においてブイフェンド 200 mg 静注用等の複数の医薬品に添加剤として含まれているものの、ラット及びイヌを用いた反復静脈内投与試験で腎尿細管上皮細胞の空胞化が認められていること、血中 SBECD 濃度の急激な上昇に起因するアナフィラキシー（様）反応が発現する可能性があること等から、特定の製剤又は特定の条件下においてのみ使用が認められている¹⁾。

1) 平成 17 年 2 月 16 日付け「ブイフェンド 200 mg 静注用」審査報告書、平成 28 年 4 月 13 日付け「カイプロリス点滴静注用 10 mg 他」審査報告書、令和元年 11 月 6 日付け「ノクサフィル点滴静注 300 mg」審査報告書及び令和 3 年 5 月 19 日付け「ベクルリー点滴静注用 100 mg」承認条件に係る評価報告書

申請者は、本剤の添加剤に SBECD を使用した理由及び SBECD の安全性について、以下のように説明している。

原薬は水にほとんど溶けないため、製剤設計に際しては、本剤で使用する溶解補助剤について国内外で製造販売されている医薬品（注射剤）に含まれる溶解補助剤を候補として検討を行った。臨床使用時の投与液量²⁾を考慮し、ペランパネルの目標溶解度を ■■■ mg/mL 以上として検討したところ、SBECD のみで必要な溶解度が得られたこと等を踏まえ、本剤で使用する溶解補助剤として SBECD を選択した。

SBECD の安全性について、本剤の 1 日最大投与量（ペランパネルとして 12 mg/日）を投与したときの SBECD の投与量は 6000 mg/日であり、体重当たりの用量に換算すると、4 歳（平均体重 15 kg）及び成人（同 60 kg）でそれぞれ 400 及び 100 mg/kg となる。各種動物に対して SBECD を最短 4 日間、最長 1 カ月間連日静脈内投与した毒性試験において、ラットでは 160 mg/kg/日以上、ウサギでは 750 mg/kg/日以上、イヌでは 300 mg/kg/日以上、サルでは 900 mg/kg/日以上用量で主に腎尿細管の空胞化がみられ、用量の増加に伴い、肺等の臓器における泡沫状マクロファージ、並びに膀胱、腎盂及び肝細胞における空胞化等も観察された。当該毒性試験で腎尿細管の空胞化が認められなかった SBECD の用量（無影響量）は、ラットでは 80 mg/kg/日、ウサギでは 250 mg/kg/日、イヌでは 30 mg/kg/日、サルでは 900 mg/kg/日未満であった。回復性に関しては、イヌで認められた膀胱の空胞化を除いてすべて休薬により回復性を示したと報告されている（J Pharm Sci 2010; 99: 3291-301）。なお、腎臓の尿細管上皮細胞内で認められる空胞化や種々の臓器における泡沫マクロファージの出現等は、一般的に細胞が物質を隔離する過程の生理学的な反応と考えられている（Biol Cell 1999; 91: 485-98、https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/questions-answers-cyclodextrins-used-excipients-medicinal-products-human-use_en.pdf（最終確認日：2023 年 5 月 30 日））。

機構は、以下のように考える。

本剤の原薬の溶解性に関する申請者の説明を踏まえると、本剤の溶解補助剤として SBECD を使用することは止むを得ない。ラット、ウサギ、イヌ及びサルで腎尿細管の空胞化が認められた SBECD の用量（160～900 mg/kg）と本剤の臨床使用時における SBECD の 1 日最大投与量（100～400 mg/kg）の比は 0.4～9 倍であり、非臨床の検討からは、本剤の臨床使用において腎毒性が生じる懸念が示されていることから、本剤投与時の SBECD に関連する安全性については、臨床試験成績等を踏まえ、7.R.3.2 項で引き続き検討する。

また、以上の内容等を踏まえ、本剤に含まれる SBECD については、使用前例としては取り扱わないことが適切である。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新投与経路医薬品に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は既承認の本薬錠剤の初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

2) 本剤の添付文書において、本剤は注射用水、5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液 6 mL で完全に溶解した後、5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液で希釈して点滴静脈内投与する（希釈後のペランパネル濃度は 0.02～0.12 mg/mL）旨を注意喚起することが予定されている。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新投与経路医薬品に係るものであり、本薬の分布、代謝及び排泄については、既承認の本薬錠剤の初回承認時に評価済みであるとされ、本申請では、ラットにおける本薬の吸収に関する試験成績が提出された。

ラット血漿中のペランパネル濃度はHPLC法（定量下限：0.3 ng/mL）を用いて測定された。なお、本薬の投与量はペランパネル水和物としての量を示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回静脈内投与試験

雌雄ラットに本薬を単回静脈内投与したときの血漿中ペランパネルの薬物動態パラメータは、表3のとおりであった（CTD 4.2.3.6.1）。

表3 雌雄ラットに本薬を単回静脈内投与したときの血漿中ペランパネルの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	性別	例数	C _{2min} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
0.83	雄	4	792 ± 74	623 ± 128	1.2 ± 0.1
	雌	4	1010 ± 70	1910 ± 1060	1.9 ± 0.5

平均値±標準偏差

4.1.2 反復静脈内投与試験

雌性ラットに本薬を1日1回反復静脈内投与したときの血漿中ペランパネルの薬物動態パラメータは、表4のとおりであった（CTD 4.2.3.6.2）。

表4 雌性ラットに本薬を反復静脈内投与したときの血漿中ペランパネルの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	例数	測定時点	C _{2min} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
0.415	4	投与1日目	474 ± 79	1070 ± 490	2.5 ± 1.4
		投与28日目	498 ± 111	1000 ± 570	2.4 ± 1.6
0.83	4	投与1日目	866 ± 289	1240 ± 250	1.5 ± 0.6
		投与28日目	936 ± 91	976 ± 254	1.3 ± 0.2

平均値±標準偏差

4.R 機構における審査の概略

機構は、本申請において新たに提出された資料を踏まえると、本薬を静脈内投与したときの生体内挙動について一定の把握は可能であり、非臨床での薬物動態特性は確認されていると判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新投与経路医薬品に係るものであり、本薬の全身毒性については本薬錠剤の初回承認時に評価済みであるとされ、本申請では、静脈内投与時の安全性評価を補完することを目的として、ラットを用いた単回及び4週間反復静脈内投与による局所刺激性試験、並びにヒト血液を用いた溶血性試験の成績が提出された。なお、本薬の投与量はペランパネル水和物としての量を示す。

5.1 局所刺激性試験

雌雄ラットを用いた単回及び4週間反復静脈内投与による局所刺激性試験が実施された（表5）。その結果、投与部位に局所刺激性を示唆する所見は認められなかった。

表5 局所刺激性試験成績の概略

試験系	試験方法	試験成績	CTD
雌雄ラット (Sprague Dawley)	本薬 0 ^{a)} 及び 0.83 ^{b)} mg/kg を尾静脈内に約 1 分かけて単回投与したときの投与局所への影響の有無を肉眼的及び病理組織学的に評価。	刺激性なし 0.83：歩行異常、側臥位	4.2.3.6.1
雌ラット (Sprague Dawley)	本薬 0 ^{c)} 、0 ^{d)} 、0.415 ^{e)} 及び 0.83 ^{f)} mg/kg を尾静脈内に約 1 分かけて 1 日 1 回、4 週間反復投与したときの投与局所への影響の有無を肉眼的及び病理組織学的に評価。	刺激性なし ≥0.415：歩行異常 0.83：側臥位	4.2.3.6.2

- a) プラセボ溶液 (50%SBECD を含有) 0.83 mL/kg を投与
b) 本薬凍結乾燥製剤を注射用水で溶解した液 (ペランパネル濃度として 1 mg/mL、50%SBECD を含有) を使用
c) 生理食塩液
d) プラセボ溶液 (25%SBECD を含有) 1.66 mL/kg を投与
e) 本薬凍結乾燥製剤を注射用水で溶解した液 (ペランパネル濃度として 0.5 mg/mL、25%SBECD を含有) を生理食塩液で 2 倍希釈した液を使用
f) 本薬凍結乾燥製剤を注射用水で溶解した液 (ペランパネル濃度として 0.5 mg/mL、25%SBECD を含有) を使用

5.2 その他の毒性試験

5.2.1 溶血性試験

ヒト赤血球を用いた *in vitro* 溶血性試験が実施された (表 6)。その結果、本薬 500 µg/mL 群 (本薬凍結乾燥製剤を注射用水で溶解した液、50%SBECD を含有) 及びプラセボ溶液群 (プラセボを注射用水で溶解した液、50%SBECD を含有) で、軽度の溶血性が認められた。

申請者は、市販予定製剤を 6 mL の注射用水等で溶解したときの SBECD 濃度 (15.8%) は溶血性が認められた SBECD 濃度 (50%) 及び溶血性が認められなかった SBECD 濃度 (25%、プラセボ溶液の 2 倍希釈群) よりも低値であり、臨床使用時には生理食塩液等でさらに希釈されること²⁾、また本剤の臨床薬理試験 (050 試験) において健康成人に本剤の 1 日最大投与量 (ペランパネルとして 12 mg/日) を 30 分かけて点滴静脈内投与したときの C_{max} (454 ng/mL) は溶血性が認められたペランパネル濃度 (500 µg/mL) より低値であること等から、本薬凍結乾燥製剤及びプラセボでみられた溶血性は、臨床使用に際して問題にならないと考察している。

表6 溶血性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	試験成績
<i>in vitro</i> 溶血性	ヒト赤血球	ヒト赤血球に本薬を 0 ^{a)} 、5、10、25、50、100、250 又は 500 µg/mL ^{b)} となるように添加し、37°C で 90 分間処理	≤250：溶血性なし (プラセボ溶液の 2 倍希釈群も溶血性なし) 500：軽度の溶血性あり (プラセボ溶液群も軽度の溶血性あり)

- a) 生理食塩液
b) 本薬凍結乾燥製剤を注射用水で溶解した液 (ペランパネル濃度として 1 mg/mL、50%SBECD を含有) 及び生理食塩液を添加し、各濃度となるように調整された。また、SBECD の影響を評価するために、プラセボを注射用水で溶解した液 (プラセボ溶液、50%SBECD を含有) 及び生理食塩液を添加した群 (プラセボ溶液の 2~200 倍希釈群) も設定された。

5.R 機構における審査の概略

機構は、本申請において新たに提出された毒性試験の成績から、本薬を静脈内投与するに当たり、新たな問題は認められていないと判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ヒト血漿中のペランパネル濃度は、LC-MS/MS (定量下限: 050 試験は 1 ng/mL、240 試験は 0.25 ng/mL) を用いて測定された。なお、本剤の投与量はペランパネルとしての量を示す。

050 試験及び 240 試験において用いられた臨床試験用製剤は、1 バイアル中にペランパネルとして 8 mg 含有する凍結乾燥製剤であった。市販予定製剤は、凍結乾燥前の薬液のペランパネル濃度を臨床試験用

製剤の半分とし、さらに1バイアル当たりペランパネルとして2 mg となるように薬液充てん量を変更したものであり、両製剤間で処方成分及び本薬と SBECD の配合比は同一である。

6.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.1.1: 050 試験)

日本人及び外国人健康成人 (薬物動態評価例数: 48 例³⁾) を対象に、クロスオーバー法により本剤 12 mg を単回点滴静脈内投与 (投与時間 30、60 若しくは 90 分) 又は本薬錠剤 12 mg を絶食下で単回経口投与し、両製剤の薬物動態が評価された (試験計画の詳細は、7.1 参照)。

本剤及び本薬錠剤投与時の血漿中ペランパネルの薬物動態パラメータ、並びに本薬錠剤投与時に対する本剤投与時の C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比は、表 7 及び表 8 のとおりであった。なお、日本人集団と外国人集団における本剤投与時の C_{max} 及び AUC_{0-t} は、いずれの本剤投与時間においても類似しており、本剤の薬物動態に明らかな民族差は認められなかった。

表 7 本剤及び本薬錠剤投与時の血漿中ペランパネルの薬物動態パラメータ (050 試験)

薬物動態パラメータ	本剤 30 分投与群		本剤 60 分投与群		本剤 90 分投与群	
	本剤	本薬錠剤	本剤	本薬錠剤	本剤	本薬錠剤
C_{max} (ng/mL)	477 ± 158 (19)	296 ± 99.9 (20)	368 ± 57.6 (19)	281 ± 70.3 (19)	354 ± 71.7 (6)	330 ± 84.7 (8)
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	25100 ± 9550 (19)	26600 ± 11000 (20)	22600 ± 7550 (19)	24300 ± 9380 (19)	22900 ± 10000 (6)	26000 ± 14600 (8)
t_{max} (h)	0.53 (19) (0.53, 0.75)	1.00 (20) (0.53, 4.00)	1.03 (19) (0.75, 1.03)	1.25 (19) (0.50, 3.00)	1.53 (6) (1.25, 1.53)	0.88 (8) (0.50, 2.02)
$t_{1/2}$ (h)	133 ± 56.0 (15)	129 ± 52.4 (15)	116 ± 46.6 (18)	124 ± 46.3 (17)	97.8 ± 68.6 (5)	111 ± 65.2 (6)
CL (L/h)	0.605 ± 0.376 (15)	—	0.524 ± 0.179 (18)	—	0.633 ± 0.268 (5)	—
V_z (L)	95.2 ± 29.4 (15)	—	78.5 ± 18.6 (18)	—	69.5 ± 15.2 (5)	—

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)、 t_{max} は上段: 中央値 (評価例数)、下段: (範囲)、—: 算出せず

表 8 本薬錠剤 12 mg 投与時に対する本剤 12 mg 投与時の C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比 (050 試験)

	本剤 30 分投与群	本剤 60 分投与群	本剤 90 分投与群
C_{max}	1.61 [1.37, 1.90]	1.35 [1.23, 1.49]	1.06 [0.88, 1.29]
AUC_{0-t}	0.92 [0.86, 0.98]	1.03 [0.97, 1.09]	1.01 [0.86, 1.19]

幾何平均値の比 [90%信頼区間]

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国内第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2.1: 240 試験)

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 12 歳以上のてんかん患者 (薬物動態評価例数: 21 例)⁴⁾ を対象に、本薬錠剤 8、10 又は 12 mg を 1 日 1 回 28 日間以上反復経口投与後、同用量の本剤を 1 日 1 回 30 分かけて 4 日間反復点滴静脈内投与したときの薬物動態が評価された (試験計画の詳細は、7.2 参照)。なお、本薬錠剤投与時に併用されていた抗てんかん薬は本剤への切替え後も継続することとされ、Inducer⁵⁾ は 1 剤のみ併用可とされた。

本薬錠剤から本剤に切り替えたときのペランパネルの C_{max} 及び本薬錠剤投与時に対する本剤投与時の C_{max} の比は、表 9 のとおりであった。

3) 本剤 30 分投与群及び本剤 60 分投与群では、本薬錠剤投与時に対する本剤投与時の C_{max} の幾何平均値の比を 1、外国人健康成人を対象とした本薬懸濁剤 (ペランパネルとして 0.5 mg/mL) と本薬錠剤の生物学的同等性試験 (048 試験) 等を参考に C_{max} の個体内変動を 0.22 (対数変換値) と仮定し、検出力約 80% で C_{max} の幾何平均値の比の 90% 信頼区間が 0.80~1.25 となる症例数は 18 例であり、脱落を考慮して 1 群 20 例が設定された。また、より広範な本剤投与時間における薬物動態をモデリング&シミュレーションにより予測できるよう、本剤 90 分投与群も設定され、当該投与群の目標症例数は 8 例とされた。

4) 実際に組み入れられた患者の最低年齢は 18 歳であった。

5) 本剤の代謝を促進する抗てんかん薬 (カルバマゼピン、フェニトイン又はフェノバルビタール)。

表9 本薬錠剤から本剤に切り替えたときのペランパネルの C_{max} 及び本薬錠剤投与時に対する本剤投与時の C_{max} の比 (240 試験)

投与量 (mg)	評価例数	C_{max} (ng/mL)					本薬錠剤投与時に対する本剤投与時 (各投与日) の C_{max} の比			
		本薬錠剤		本剤						
		Day -1	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4
8	11	574 ± 375	609 ± 303	614 ± 315	557 ± 301	554 ± 300	1.16 ± 0.208	1.16 ± 0.220	1.03 ± 0.195	1.04 ± 0.227
10	5	528 ± 228	591 ± 172	520 ± 184 ⁶⁾	547 ± 169 ⁶⁾	541 ± 209 ⁶⁾	1.33 ± 0.647	1.35 ± 0.836 ⁶⁾	1.39 ± 0.779 ⁶⁾	1.35 ± 0.739 ⁶⁾
12	5	678 ± 293	837 ± 282	760 ± 261	815 ± 276	841 ± 312	1.35 ± 0.394	1.21 ± 0.301	1.30 ± 0.324	1.31 ± 0.252

平均値 ± 標準偏差、a) n=4

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 臨床薬理学的な観点からの用法・用量の適切性について

6.R.1.1 成人に対する用法・用量について

申請者は、240 試験における本剤の用法・用量の設定根拠、及び本剤の成人に対する用法・用量の適切性について、臨床薬理学的観点から、以下のように説明している。

050 試験において、本薬錠剤投与時に対する本剤投与時の AUC_{0-t} の幾何平均値の比の 90%信頼区間は、いずれの投与時間においても生物学的同等性の基準⁶⁾の範囲内であったが、本薬錠剤投与時に対する本剤投与時の C_{max} の幾何平均値の比の 90%信頼区間の上限は、いずれの投与時間においても生物学的同等性の基準の上限を上回り、投与時間が延長するにつれて低値となる傾向であった (6.1.1 参照)。

患者負担の軽減の観点から、本剤の投与時間は 30 分程度等、より短い時間の方が望ましいと考えたことに加え、050 試験及び 048 試験⁷⁾の薬物動態データを用いて構築した PPK モデル (CTD 5.3.3.5.1: CPMS-E2007-016R 解析) に基づくシミュレーション⁸⁾において、本薬経口製剤反復投与時に対する本剤 30 分間点滴静脈内反復投与時の $C_{ss,max}$ の幾何平均値の比の 90%信頼区間は概ね生物学的同等性の基準の範囲内になると推定された⁹⁾ことから、定常状態に至った状況で本薬錠剤から同用量の本剤へ切り替えた際の安全性、有効性及び薬物動態 (C_{max}) を評価することを目的とした 240 試験では、本剤の投与時間は 30 分とした。なお、240 試験における用量は、試験開始時点で承認されていた本薬経口製剤の維持用量である 8~12 mg/日と設定した。

240 試験の結果、本薬錠剤から本剤に切り替えたときのペランパネルの C_{max} は上昇したが (表 9)、顕著な変化ではないと考えたことから、本薬経口製剤から切り替えて投与する場合の本剤の用法・用量について、先行する本薬経口製剤と同一用量を 30 分以上かけて点滴静脈内投与とすることは、臨床薬理学的な観点から適切と考える。

本薬経口製剤に先立って本剤を投与した試験成績はないものの、本薬経口製剤は忍容性を考慮して 2 mg から投与開始して漸増する用法・用量で承認されているため、本薬経口製剤に先立って本剤を投与する場合も、開始用量を 2 mg としして漸増することが適切と考える。

050 試験において本薬錠剤 12 mg 投与時に対する本剤 12 mg 投与時の AUC_{0-t} の幾何平均値の比の 90%信頼区間は生物学的同等性の基準の範囲内であり、本薬経口製剤の絶対的バイオアベイラビリティは約 100%であることを踏まえると、本剤 2 mg 投与時の AUC も本薬経口製剤投与時と同程度になると考える。また、本薬経口製剤を投与したとき C_{max} は用量比を下回る増加が認められ、その理由は吸収の遅延が生じるためと考えるが (平成 28 年 2 月 9 日付け「フィコンパ錠 2 mg 他」審査報告書)、静脈内投与

6) 幾何平均値の比の 90%信頼区間が 0.80~1.25

7) 外国人健康成人を対象に本薬懸濁剤又は本薬錠剤を単回経口投与した生物学的同等性試験

8) 1000 例 (50 例×20 回) の仮想集団に 1~28 日目に本薬経口製剤 12 mg を経口投与、29~35 日目に本剤 12 mg を 30、60 又は 90 分間かけて静脈内投与、36 日目に本薬経口製剤 12 mg を経口投与したときの血漿中ペランパネル濃度をシミュレーションした。

9) 各シミュレーション (50 例×20 回) における本薬経口製剤投与時 (28 日目) に対する本剤投与時 (29 日目又は 35 日目) の $C_{ss,max}$ の幾何平均値の比及び 90%信頼区間の上限値は、29 日目/28 日目でそれぞれ 1.146~1.219 及び 1.172~1.258、35 日目/28 日目でそれぞれ 1.131~1.245 及び 1.174~1.302 であった。

の本剤では吸収の遅延の懸念がないことから、本剤 2~12 mg を静脈内投与したときのペランパネルの C_{max} は用量比例性を示すと推定される。以上を踏まえると、本剤 2 mg を 30 分かけて点滴静脈内投与したときの C_{max} は、79.5 ng/mL¹⁰⁾程度と推定され、これは本薬経口製剤 2 mg 投与時の C_{max} (63.4 ng/mL¹¹⁾ 及び 80.8 ng/mL¹²⁾) と同程度である。したがって、本剤 2 mg を 30 分かけて点滴静脈内投与したときの C_{max} は、本薬 2 mg 経口製剤投与時に比べて顕著に上昇する可能性は低いと考える。

以上より、本薬経口製剤に先立って本剤を投与する場合の本剤の用法・用量について、本薬経口製剤の承認用法・用量と同様に 2 mg から投与開始し、30 分以上かけて点滴静脈内投与とすることは、臨床薬理学的観点から適切と考える。

機構は、以下のように考える。

050 試験において本剤投与時のペランパネルの AUC_{0-t} は投与時間によらず本薬経口製剤投与時と同程度であったこと等を踏まえ、240 試験における本剤の用量を本薬経口製剤と同一の用量としたことについて、臨床薬理学的観点からは大きな問題はない。また、050 試験及び当該試験データを含む PPK モデルに基づくシミュレーションの結果では、本薬錠剤投与時と比較して本剤 30 分間点滴静脈内投与時のペランパネルの C_{max} は高値であったものの、患者負担を考慮するとより短い投与時間の方が望ましいとして 240 試験の投与時間を 30 分と設定したことについて、一定の理解は可能である。

050 試験及び 240 試験の結果、同一用量の本薬錠剤投与時と比較して本剤 30 分間点滴静脈内投与時の AUC_{0-t} は同程度であり、 C_{max} は高値となったが、 C_{max} の上昇比の平均値 (1.03~1.61 倍) は、本薬を 2 mg から 4 mg に漸増する際の C_{max} の上昇比 (約 2 倍¹³⁾) を超える可能性は低く、240 試験における本剤投与時の C_{max} の最大値 (1220 ng/mL) は本薬経口製剤で忍容性及び安全性が確認されている C_{max} の最大値 (E2007-G000-305 試験における C_{max} の最大値 : 2937 ng/mL) よりも小さい。

以上を踏まえると、本薬経口製剤から切り替える際の本剤の用法・用量を、先行する本薬経口製剤と同一用量を 30 分以上かけて点滴静脈内投与すると設定することは、臨床薬理学的観点からは、問題となる可能性は低いと判断するが、用法・用量の妥当性は、240 試験における本剤投与時の安全性の成績等も踏まえて、7.R.4.1 項で引き続き検討する。

また、本薬未治療のてんかん患者に本剤 2 mg を投与した臨床試験成績は得られていないものの、本薬経口製剤の絶対的バイオアベイラビリティ等に関する申請者の説明を踏まえると、本剤 2 mg 投与時と本薬経口製剤 2 mg 投与時の AUC 及び C_{max} は同程度になると推測することは一定の妥当性がある。

したがって、本薬経口製剤に先立って本剤から投与開始する場合の本剤の用法・用量を、本薬経口製剤の承認用法・用量と同様に 2 mg から投与開始し、30 分以上かけて点滴静脈内投与すると設定することは、臨床薬理学的な観点からは、問題となる可能性は低いと判断する。

10) 本剤 12mg を投与した 050 試験における 30 分投与群の C_{max} の平均値 (477 ng/mL) の 6 分の 1 の値

11) 外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 (E2007-E044-001 試験) において本薬経口製剤 2 mg を外国人 (6 例) に投与したときの C_{max} の平均値 (実測値)

12) 日本人健康成人を対象とした第 I 相試験 (E2007-J081-010 試験) において本薬経口製剤 2 mg を日本人 (6 例) に投与したときの C_{max} の平均値 (実測値)

13) 日本人健康成人を対象とした第 I 相試験 (E2007-J081-026 試験) において、本薬 2 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した後に本薬 4 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの本薬 2 mg の投与 14 日目の C_{max} の平均値に対する本薬 4 mg の投与 14 日目 (28 日目) の C_{max} の平均値の比

6.R.1.2 小児に対する用法・用量について

機構は、12歳以上の小児も対象とした240試験には、結果的に18歳未満の患者が組み入れられなかったこと、050試験及び240試験において同一用量の本薬経口製剤を投与したときと比較して本剤を30分かけて点滴静脈内投与したときの C_{max} が高値であったこと（表7及び表9）に加え、本薬経口製剤では成人及び12歳以上の小児と比較して4歳以上12歳未満の小児でペランパネルの曝露量（ C_{max} 及びAUC）が高くなる傾向が認められていること（令和元年11月12日付け「フィコンパ錠1%他」審査報告書）を踏まえ、本剤の小児に対する用法・用量の適切性について臨床薬理学的観点から説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

小児における本剤の薬物動態等に関する臨床試験成績は得られていないものの、以下の点を踏まえると、小児においても成人と同様、本薬経口製剤の絶対的バイオアベイラビリティは約100%になると想定される。

- 絶食下での胃内pHは4歳以上の小児と成人で同程度であり（JPediatr 1997; 131: 155-8、Anesth Analg 1998; 87: 757-60等）、小児でも本薬は消化管内で速やかに溶解すると想定されること、及びペランパネルの消化管膜透過は単純拡散であることを踏まえると、小児におけるペランパネルの消化管吸収率及び吸収速度は成人と同様と想定されること。
- ペランパネルの主な代謝酵素であるCYP3A（平成28年2月9日付け「フィコンパ錠2mg他」審査報告書）の代謝活性は4歳以上の小児と成人とで大きく異なること（J Clin Pharmacol 2016; 56: 266-83）を踏まえると、小児におけるペランパネルの初回通過効果は成人と同様と想定されること。

その上で、ペランパネルの全身クリアランス及び分布容積は投与経路によらず同様と考えることから、小児における C_{max} 及びAUCの本薬経口製剤投与時と本剤投与時との差異が、050試験において成人で認められた差異と大きく異なる可能性は低く、小児においても本薬経口製剤と比べて本剤投与時に C_{max} は高くなり、AUCは同程度になると考える。

以上より、本薬経口製剤投与時と本剤投与時のAUCは同程度となると考えることから、小児における本剤の用量は、成人同様、本薬経口製剤と同一の用量とすることが適切と考える。

一方、本剤の投与時間に関し、成人及び小児てんかん患者並びに健康成人を対象とした臨床試験における本薬経口製剤投与時の薬物動態データを用いて構築されたPPKモデル（CPMS-E2007-015R解析、「フィコンパ錠2mg他」一部変更承認時資料 参考CTD 5.3.3.5.2）では、共変量として年齢は選択されず、分布容積に対して体重が共変量として選択され、5kgごとの体重区分別での本薬経口製剤投与後の投与量補正した $C_{ss,max}$ は、低体重の区分ほど高値を示す傾向が認められた。また、本薬経口製剤投与時に対する本剤投与時の C_{max} の比を240試験と同じと仮定して、当該PPKモデルにより本薬経口製剤投与時及び本剤30分間点滴静脈内投与時の5kgごとの体重区分別での $C_{ss,max}$ を推定したところ、本剤10mg/日又は本剤12mg/日を体重15kg以上20kg未満の患者に投与したときの推定 $C_{ss,max}$ は3093～3711ng/mLであり、本薬経口製剤で忍容性及び安全性が確認されている C_{max} の最大値（2937ng/mL）を上回った。

以上の点に加え、12歳未満の小児を対象とした本剤の臨床試験は実施しておらず、本薬経口製剤と同一用量を30分かけて静脈内投与したときの安全性等は不明であることを踏まえると、4歳以上12歳未満の小児に対しては、本剤投与時の曝露量を臨床試験で有効性及び安全性が確認されている本薬経口製剤投与時の曝露量と同程度とすることにより、本剤において本薬経口製剤と同様の有効性及び安全性が期待できると考える。したがって、本剤投与後の C_{max} が本薬経口製剤投与後の C_{max} と同程度とすること

が適切であり、050 試験において本薬錠剤投与時に対する本剤 90 分間点滴静脈内投与時の C_{max} の幾何平均値の比が 1.06 であったこと（表 8）に基づき、投与時間を 90 分にするよう注意喚起することが妥当と考える。

機構は、以下のように考える。

小児に対して本剤を投与した臨床試験成績は得られておらず、本剤を小児に投与したときの薬物動態の推定には限界があるものの、申請者の説明を踏まえると、4 歳以上の小児における本薬経口製剤投与時と本剤投与時の C_{max} 及び AUC の関係は、成人を対象とした 050 試験及び 240 試験において確認された結果と同様になると推定することに問題はないと判断する。

したがって、12 歳以上の小児に対する本剤の用法・用量を、成人における本剤の用法・用量と同一とすることは、12 歳以上の小児と成人で本薬経口製剤投与時のペランパネルの薬物動態に大きな差異は認められず、本薬経口製剤の承認用法・用量は成人と 12 歳以上の小児で同一であることも踏まえると、臨床薬理的観点からは妥当と判断する。

次に機構は成人及び 12 歳以上の小児と比べて、本薬経口製剤投与時の C_{max} 及び AUC が高くなる傾向が認められた 4 歳以上 12 歳未満の小児に対する本剤の用法・用量については、以下のように検討した。

上述のとおり、成人と同様に本薬経口製剤投与時と本剤投与時で AUC は同程度になると推定可能であることから、本剤の用量を本薬経口製剤と同一の用量とすることは、臨床薬理的観点から一定の妥当性はあると判断する。一方で、4 歳以上 12 歳未満の小児に本剤を 30 分又は 60 分かけて静脈内投与したときの C_{max} は、050 試験の結果と同様に高くなると推定され、その値は、本剤又は本薬経口製剤の臨床試験で忍容性及び安全性が確認されたときの C_{max} の最大値を上回る可能性がある。以上を踏まえると、本剤投与時の C_{max} が同一用量の本薬経口製剤投与時の C_{max} と同程度となるように投与することが適切であり、050 試験の結果を踏まえて 4 歳以上 12 歳未満の小児においては、本剤の投与時間を 90 分とすることが、臨床薬理的観点からは妥当と判断する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 10 に示す臨床試験の成績が提出された。

表 10 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD	相	対象被験者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	海外	050 試験 5.3.1.1.1	I	日本人及び外国人健康成人	48	本剤 12 mg を 30、60 若しくは 90 分かけて絶食下で単回点滴静脈内投与、又は本薬錠剤 12 mg を絶食下で単回経口投与	薬物動態 安全性
	国内	240 試験 5.3.5.2.1	II	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 12 歳以上の日本人てんかん患者	21	観察期：本薬錠剤 8、10 又は 12 mg を 1 日 1 回反復経口投与 治療期：本剤 8、10 又は 12 mg（観察期と同用量）を 1 日 1 回 30 分かけて反復点滴静脈内投与 フォローアップ期：本薬錠剤 8、10 又は 12 mg（治療期と同用量）を 1 日 1 回反復経口投与	安全性 有効性 薬物動態

7.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.1.1.1: 050 試験<2017 年 11 月～2018 年 2 月>）

日本人及び外国人健康成人（目標被験者数 48 例³⁾¹⁴⁾、本剤 30 分投与群及び本剤 60 分投与群各 20 例、本剤 90 分投与群 8 例）を対象に、本剤を単回点滴静脈内投与、又は本薬錠剤を単回経口投与したときの

14) 日本人 18 例（本剤 30 分投与群及び本剤 60 分投与群各 6 例以上、本剤 90 分投与群 4 例以上）を含む。

安全性及び薬物動態を評価するため、無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験が米国で実施された（薬物動態の成績は 6.1.1 参照）。

用法・用量は、本剤 12 mg を 30、60 若しくは 90 分かけて単回点滴静脈内投与、又は本薬錠剤 12 mg を絶食下で単回経口投与¹⁵⁾するとされ、ウォッシュアウト期間は 6 週間以上とされた。

被験者は、本剤 30 分投与群、本剤 60 分投与群及び本剤 90 分投与群の各群内で 2 つの投与順序（本薬錠剤投与後本剤を投与、又は本剤投与後本薬錠剤を投与）のいずれかに無作為に割り付けられた。

無作為化された 48 例（本剤 30 分投与群：20 例、本剤 60 分投与群：20 例、本剤 90 分投与群：8 例、以下同順）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。治験中止例は 4 例（1 例、2 例、1 例）であり、中止理由は追跡不能 2 例（1 例、1 例、0 例）、有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）1 例（0 例、1 例、0 例）、同意撤回 1 例（0 例、0 例、1 例）であった。

安全性について、すべての有害事象及びいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象の発現状況は、表 11 のとおりであった。

表 11 すべての有害事象及びいずれかの投与時で 5%以上に認められた有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	本剤 12 mg 点滴静脈内投与			本薬錠剤 12 mg 経口投与時
	本剤 30 分投与時	本剤 60 分投与時	本剤 90 分投与時	
評価例数	19 ^{b)}	19 ^{b)}	7 ^{b)}	47 ^{c)}
すべての有害事象 ^{a)}	10 (52.6)	11 (57.9)	4 (57.1)	28 (59.6)
いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象				
浮動性めまい	7 (36.8)	8 (42.1)	3 (42.9)	20 (42.6)
嗜眠	5 (26.3)	3 (15.8)	1 (14.3)	2 (4.3)
悪心	2 (10.5)	1 (5.3)	0	3 (6.4)
便秘	2 (10.5)	0	0	2 (4.3)
感覚鈍麻	1 (5.3)	0	0	0
頭痛	0	1 (5.3)	2 (28.6)	3 (6.4)
口内乾燥	0	1 (5.3)	0	2 (4.3)
傾眠	0	1 (5.3)	0	0
下痢	0	1 (5.3)	0	0
嘔吐	0	1 (5.3)	0	0
上気道感染	0	1 (5.3)	0	0

発現例数（発現割合（%））

- a) 治験薬投与後 28 日までに発現した有害事象が収集された
- b) 本薬錠剤投与後に、本剤が投与されなかった 1 例が除外された
- c) 本剤投与後に、本薬錠剤が投与されなかった 1 例が除外された

いずれの投与時においても死亡、死亡以外の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2 国内第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2.1: 240 試験<2018 年 11 月～2019 年 12 月>）

12 歳以上のてんかん患者（目標被験者数 20 例¹⁶⁾）を対象に、本薬錠剤から同用量の本剤へ切り替え際の安全性、有効性及び薬物動態を評価するため、非盲検非対照試験が本邦で実施された（薬物動態の成績は 6.2.1 参照）。

主な選択基準は、国際抗てんかん連盟の「てんかん発作の臨床・脳波分類（1981）」に基づき、部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する部分てんかん又は強直間代発作を有する全般てんかんと診断された患者であり、少なくとも治験薬投与開始前 28 日間から、一定の用法・用量で本薬錠剤を 1～3 剤の抗てんかん薬と併用し、治験期間中に併用抗てんかん薬の用法・用量の変更が予定されていない患者

15) 240 mL の水とともに投与された。

16) 実施可能性の観点から、仮説検定に基づく設定ではなく、安全性の評価に必要な被験者数として 20 例が設定された。

とされた。なお、Inducer⁹⁾は、フェノバルビタール、フェニトイン及びカルバマゼピンのうち、いずれか1剤のみが併用可能とされた。

本試験は、観察期（8～29日間）、治療期（5日間）及びフォローアップ期（7日間）の3期から構成された。

用法・用量は、観察期では、本薬錠剤 8、10 又は 12 mg/日を 1 日 1 回反復経口投与し、治療期では、観察期の本薬錠剤と同用量で本剤を 1 日 1 回 30 分かけて 4 日間反復点滴静脈内投与し¹⁷⁾、フォローアップ期では、治療期の本剤と同用量で本薬錠剤を 1 日 1 回反復経口投与するとされた。

観察期を完了し、本試験参加への適格性が確認された 21 例に治療期で本剤が投与され、全例が安全性及び有効性の解析対象集団とされた。なお、21 例全例が部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する部分てんかんと診断され、そのうち 1 例は強直間代発作を有する全般てんかんと診断された。治験中止例は 1 例のみ（治療期）であり、中止理由は有害事象（妄想）であった。治療期における本剤の用量は、8 mg/日が 11 例（52.4%）、10 mg/日及び 12 mg/日が各 5 例（23.8%）であった。また、Inducer 併用例及び非併用例はそれぞれ 9 例（42.9%）及び 12 例（57.1%）であった。

有効性について、1 日あたりのてんかん発作頻度は、表 12 のとおりであり、本薬錠剤から本剤への切替えに伴い発作頻度が大きく増加する傾向は認められなかった。なお、試験期間を通して強直間代発作の発現は認められなかった。

表 12 1 日あたりのてんかん発作頻度（有効性解析対象集団）

	観察期	治療期	フォローアップ期 ^{a)}
	本薬錠剤	本剤	本薬錠剤
評価例数	21	21	21
発作頻度	0.46 ± 0.578 0.30 (0.0, 2.5)	0.39 ± 0.838 0.00 (0.0, 2.6)	0.24 ± 0.287 0.09 (0.0, 0.9)

上段：平均値±標準偏差、下段：中央値（最小値、最大値）

発作頻度の算出方法：

観察期：観察期の発作回数 / 観察期の日数

治療期：治療期の発作回数 / 治療期の日数

フォローアップ期：フォローアップ期の発作回数 / フォローアップ期の日数

a) 治療期中止後にフォローアップ期の評価を受けた被験者 1 例を含む

安全性について、すべての有害事象及びいずれかの期で 5%以上に認められた有害事象の発現状況は、表 13 のとおりであった¹⁸⁾。

表 13 すべての有害事象及びいずれかの期で 5%以上に認められた有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	観察期	治療期	フォローアップ期
	本薬錠剤	本剤	本薬錠剤
評価例数	21	21	21
すべての有害事象	3 (14.3)	15 (71.4)	6 (28.6)
いずれかの期で 5%以上に認められた有害事象			
浮動性めまい	1 (4.8)	6 (28.6)	1 (4.8)
傾眠	0	3 (14.3)	0
悪心	0	2 (9.5)	0
異常感	0	2 (9.5)	0
感覚鈍麻	1 (4.8)	2 (9.5)	1 (4.8)

発現例数（発現割合 (%)）

死亡は認められず、死亡以外の重篤な有害事象は、治療期 1 例（妄想）、フォローアップ期 2 例（感覚鈍麻、意識消失各 1 例）で認められ、いずれも本剤との因果関係は否定された。

17) 本薬錠剤は、本剤投与前日を除き、就寝前投与することとされ、本剤の投与時刻は本剤投与前日の本薬錠剤の投与時刻と同じ（許容範囲：±1 時間）と設定された。

18) 重篤な有害事象の報告期間は本剤投与終了 28 日後まで、その他の有害事象は本剤投与終了 21 日後までとされた。

投与中止に至った有害事象は治療期 1 例（妄想）で認められたが、本剤との因果関係は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本剤の開発方針について

申請者は、本剤の開発方針について、以下のように説明している。

抗てんかん薬の急激な中断は反跳発作やてんかん重積状態を引き起こす可能性があり、抗てんかん薬の投与を中止する場合は漸減中止が原則とされている（てんかん診療ガイドライン 2018, 医学書院; 2018）。そのため、一時的に経口投与ができない状況が生じた場合は、投与中又は代替の抗てんかん薬の注射剤等にて投与を継続することが望ましいとされている（CNS drugs 2015; 29: 1009-22、Curr Pharm Des 2017; 23: 6524-32 等）。また、てんかん治療を新たに開始するに当たり、経口摂取ができない状況では、経口剤に先じて注射剤の抗てんかん薬の投与が必要となる状況も想定される。以上を踏まえ、本剤を、一時的に経口投与ができない患者における本薬経口製剤の代替療法との位置付けで開発を行った。

本剤の開発に当たっては、本剤と同様に、一時的に経口投与ができない患者における経口剤の代替療法として承認されているレベチラセタム注射剤の開発戦略も参考に、第 I 相試験（050 試験）において本薬経口製剤と本剤の薬物動態の類似性等を確認した上で、12 歳以上のてんかん患者を対象とした国内第 II 相試験（240 試験）において本薬経口製剤から本剤に切り替えて投与した際の安全性、有効性及び薬物動態を確認することとした。

240 試験は、試験の実施可能性を考慮して非盲検非対照試験とし、試験計画立案時点における本薬錠剤の承認効能・効果及び用法・用量に基づき試験の患者集団及び用法・用量を設定した。本薬経口製剤の臨床試験（335 試験及び 332 試験）において部分発作（二次性全般化発作を含む）と強直間代発作を有するてんかん患者で安全性が大きく異なる傾向は認められなかったこと等から、240 試験では両発作型のてんかん患者を併せて評価することとした。また、XXXXXXXXXX の XXXXXXXXXX（出典：XXXXXXXXXX XXXXXX）を元に調査したところ投与日数が XX ～ XX 日間であった患者の割合は XX%であったことやレベチラセタム注射剤の臨床試験（臨床精神薬理 2014; 17: 413-22）を踏まえ、240 試験での本剤の投与期間は 4 日間とした。

240 試験計画の立案後に、本薬経口製剤は、部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する 4 歳以上のてんかん患者に対する単剤療法、並びに部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する 4 歳以上 12 歳未満のてんかん患者に対する併用療法に係る適応が追加承認されている。本薬経口製剤の部分発作に係る承認の根拠となった臨床試験（335 試験、342 試験及び 311 試験）において、抗てんかん薬の併用の有無や年齢層の違いにより有効性及び安全性に大きな差異が認められていないこと等から、050 試験及び 240 試験等の成績より、本薬経口製剤と本剤の薬物動態の類似性、並びに本薬経口製剤から本剤に切り替えた際の安全性及び有効性に大きな問題がないことが確認できれば、240 試験で検討されていない患者集団及び用法・用量を含めて、本薬経口製剤で確認されている有効性及び安全性が本剤でも同様に期待できると考える。

機構は、一時的に経口投与ができない患者における本薬経口製剤の代替療法として本剤は開発されていること等を考慮すると、本薬経口製剤と本剤の薬物動態の類似性、並びに本薬経口製剤から本剤に切り替えた際の安全性及び有効性に大きな問題がないことを確認する開発方針としたことは理解可能と考える。

7.R.2 有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明している。

部分発作（二次性全般化発作を含む）又は強直間代発作を有する 12 歳以上のてんかん患者を対象とした 240 試験において、1 日あたりのてんかん発作頻度は、表 12 のとおりであり、本薬錠剤と本剤との切替え時に発作頻度の明らかな上昇は認められなかった（7.2 参照）。なお、観察期及びフォローアップ期と比較して、治療期に発作頻度が上昇した症例 2 例が認められたが、1 例は治療期のうち 1 日のみ発作回数が増加し、軽度のてんかんが有害事象とされたものの本剤との因果関係はなしと判断されており、もう 1 例は治療期の初日に一過性のてんかん発作の悪化がみられたが、観察期及びフォローアップ期にも同様のてんかん発作の悪化が認められていたことから、当該 2 例の発作頻度の上昇は、いずれも本剤への切替えに起因したものではないと考える。

以上より、240 試験成績から本薬経口製剤と本剤との切替え時に発作頻度の変化は認められておらず、050 試験及び 240 試験において本剤投与時に本薬経口製剤投与時と比較し同程度以上の曝露量（ C_{max} 及び AUC）が得られたこと（6.R.1 参照）を踏まえると、一時的に経口投与ができない患者における本薬経口製剤の代替療法としての本剤の有効性は確認できたと考える。

機構は、本剤投与時に本薬経口製剤投与時と同程度以上の曝露量（ C_{max} 及び AUC）となることに加えて、240 試験において本薬錠剤と本剤との切替え時の発作頻度に明らかな変化は認められていないことから、一時的に経口投与ができない患者に対する本薬経口製剤の代替療法としての本剤の有効性は確認できたものと判断する。

7.R.3 安全性について

機構は、提出された試験成績等に基づく、以下の検討から、本剤の投与に際しては、浮動性めまいや傾眠等の中枢神経系の有害事象並びに添加剤（SBECD）によるアナフィラキシー関連の有害事象及び腎機能障害関連の有害事象に注意する必要があるものの、適切な注意喚起の下で使用されることにより、一時的に経口投与ができない患者における本薬経口製剤の代替療法としての本剤の安全性は、有効性（7.R.2 参照）を考慮すると、許容可能と判断する。

7.R.3.1 本剤の安全性プロファイルについて

申請者は、本剤投与時の安全性プロファイルについて、本薬経口製剤投与時との差異を含めて、以下のように説明している。

てんかん患者を対象とした 240 試験では、本薬錠剤が投与された観察期及びフォローアップ期と比較して、本剤が投与された治療期では有害事象の発現割合が高かった（表 13）。その内訳としては、浮動性めまい、傾眠、感覚鈍麻といった中枢神経系の有害事象の発現割合が高く、本剤及び本薬経口製剤ともにその大部分は治験薬投与 2 時間以内に発現していた。治療期に有害事象が多く認められた理由として、観察期及びフォローアップ期とは異なり治療期は入院管理下であり、かつ本薬錠剤が本剤投与前日を除いて就寝前投与された一方で本剤は主に昼食後から夕食後までの間に投与されたため、有害事象の収集機会が多くなったことが考えられた。しかしながら、本剤投与時に認められた浮動性めまい、傾眠、感覚鈍麻は、いずれも重症度は軽度であり、多くは短期間で消失した一過性の事象であった。

また、240 試験において本剤の投与中止に至った有害事象は本剤投与時に 1 例（妄想）で認められた。当該事象は入院翌日に発現したが、本薬錠剤を減量した後、継続投与した上で回復しており、環境変化

(転室)によるせん妄の可能性が高いとされ、治験薬との因果関係は否定された。さらに、240 試験で本剤投与時のみに認められた有害事象は、投与部位に関連する有害事象（注射部位疼痛、注射部位発疹及び注射部位小水疱各 1 例（4.8%））であり、いずれも注射剤全般にみられる事象であり、重症度は軽度で、転帰は回復であった。

240 試験並びに本薬錠剤の部分発作を有するてんかん患者の併用療法に係る国際共同第Ⅲ相試験（335 試験）及び強直間代発作を有するてんかん患者の併用療法に係る国際共同第Ⅲ相試験（332 試験）における有害事象の発現状況は表 14 のとおりであった。240 試験におけるすべての有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及びいずれかで 5%以上に認められた有害事象の発現割合は、試験期間が異なることから評価には限界があるものの、335 試験及び 332 試験と比較して大きく異なる傾向は認められなかった。

表 14 240 試験、335 試験及び 332 試験における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	240 試験 ^{a)}			335 試験 ^{b)}	332 試験 ^{c)}
	観察期	治療期	フォローアップ期	全期間	全期間
	本薬錠剤	本剤	本薬錠剤	本薬錠剤	本薬錠剤
評価例数	21	21	21	679	138
すべての有害事象	3 (14.3)	15 (71.4)	6 (28.6)	599 (88.2)	120 (87.0)
重篤な有害事象	0	1 (4.8)	2 (9.5)	69 (10.2)	16 (11.6)
投与中止に至った有害事象	0	1 (4.8)	0	112 (16.5)	12 (8.7)
240 試験のいずれかの期で 5%以上に認められた有害事象					
浮動性めまい	1 (4.8)	6 (28.6)	1 (4.8)	306 (45.1)	52 (37.7)
傾眠	0	3 (14.3)	0	155 (22.8)	18 (13.0)
悪心	0	2 (9.5)	0	31 (4.6)	10 (7.2)
異常感	0	2 (9.5)	0	6 (0.9)	0
感覚鈍麻	1 (4.8)	2 (9.5)	1 (4.8)	10 (1.5)	0

発現例数（発現割合（%））

240 試験：MedDRA Ver.22.1、335 試験及び 332 試験；MedDRA Ver.13.1

a) 観察期最長 29 日間、治療期 5 日間及びフォローアップ期 7 日間であった。

b) 治療期 19 週間、継続投与期最長 56 週間であった。

c) 治療期 17 週間、継続投与期最長 110 週間であった。

以上より、本剤と本薬錠剤との切替えにおいて安全性上の大きな問題は認められておらず、また本薬経口製剤の臨床試験の成績と比較して安全性プロファイルが大きく異なる傾向はなかったことから、本薬経口製剤の代替療法として本剤の安全性は確認されたと考える。

なお、本薬経口製剤では投与後の浮動性めまいや傾眠等の中枢神経系の有害事象の発現による転倒等のリスクを考慮して就寝前投与の用法で承認されているものの、本剤は医療機関内で投与されることや本剤の使用が想定される状況（てんかん発作による意識混濁状態や周術期等）を考慮し、240 試験において本剤の投与タイミングを就寝前に限定しなかった。その結果、上述のとおり、浮動性めまい等の中枢神経系の有害事象の発現割合は増加したものの、いずれも軽度で、多くは一過性であり、転倒関連の有害事象もなく、大きな問題は認められなかった。以上を踏まえ、本剤の投与タイミングを就寝前投与に限定する必要はないと考えるが、添付文書において、本剤の投与に際しては、転倒等の二次的な有害事象の可能性も考慮して患者の状態を慎重に観察する旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

240 試験では、本薬錠剤が投与された観察期及びフォローアップ期と比較して、本剤が投与された治療期で、浮動性めまいや傾眠等の中枢神経系の有害事象の発現割合が高かったが、いずれも軽度で回復している。また、本剤の投与が選択される状況からは就寝前以外のタイミングでの投与も想定されるが、本剤の投与は医療機関内で行われ、これらの事象による転倒等のリスクも念頭に使用されることを前提

とすれば、本剤の臨床使用に当たって浮動性めまいや傾眠等の中枢神経系の有害事象の発現が大きな問題となる可能性は低いと判断する。

浮動性めまい、傾眠以外の有害事象について、050 試験、240 試験、335 試験及び 332 試験成績等を踏まえると、注射剤で一般的に認められる投与部位に関連する有害事象を除き、本薬経口製剤と本剤で発現状況が大きく異なる傾向は認められていないと考えることから、本剤投与時の安全性に関して本薬経口製剤投与時と比べて新たな問題が生じる懸念は示されていないと判断する。

7.R.3.2 本剤投与時の添加剤 (SBECD) に関連する安全性について

本剤の添加剤である SBECD は、ラット及びイヌを用いた反復静脈内投与試験で腎尿細管上皮細胞の空胞化が認められていること、血中 SBECD 濃度の急激な上昇に起因するアナフィラキシー (様) 反応が発現する可能性があることを踏まえ、機構は、本剤投与時の SBECD に関連する安全性について、説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

050 試験及び 240 試験では、本剤投与時に、SBECD に起因して発現が懸念されるアナフィラキシー関連の有害事象及び腎機能障害関連の有害事象の発現は認められなかった。

その上で、アナフィラキシー関連の有害事象について、050 試験及び 240 試験に組み入れられた被験者数は限られていたこと、SBECD を含有する既承認医薬品において発現が報告されていること等を踏まえると、本剤においてもアナフィラキシー関連の有害事象が発現する可能性は否定できないと考えることから、添付文書において、SBECD を含有する既承認医薬品と同様の注意喚起を行う必要があると考える。

また、腎機能障害関連の有害事象について、以下のように考える。

SBECD を含有するブイフェンド 200 mg 静注用を 7 日間以上投与された 17~77 歳の患者 101 例の後方視的研究において、SBECD の累積投与量 (6400 mg/kg 以上) と腎機能悪化との相関性が認められたが、投与終了後に腎機能悪化は回復したことが報告されている (Antimicrob Agents Chemother 2018; 62: e00507-18)。当該報告にある SBECD の累積投与量 6400 mg/kg は、本剤の投与対象年齢の下限である 4 歳の標準体重である 15 kg の患者に対して本剤の 1 日最高用量 (12 mg/日) を 16 日間投与した場合に相当するが、レベチラセタム注射剤を 7 日間を超えて継続される患者は全体の 8.3%であったことが報告されていること (診療と新薬 2021; 58: 119-32) を踏まえると、本剤投与時に、SBECD の累積投与量が腎機能悪化と相関があると報告された 6400 mg/kg 以上となることは非常に限定的と考える。なお、上記を除き、臨床使用において SBECD による腎機能障害の懸念を報告した公表文献は確認できなかった。また、本剤の投与対象年齢の下限である 4 歳の標準体重である 15 kg の患者における体重当たりの SBECD の 1 日最大投与量は 400 mg/kg であるが、SBECD を含有するブイフェンド 200 mg 静注用の生後 1 カ月~17 歳の患者 30 例に対する使用実績に関する公表文献では、SBECD の 1 日最大投与量 640 mg/kg、投与期間 1~84 週間の投与において、SBECD による安全性上の懸念は報告されていない (J Antimicrob Chemother 2012; 67: 700-6)。以上も踏まえると、4 歳以上のてんかん患者に本剤を 1 日最高用量で投与したときに SBECD に起因した腎機能悪化が認められる可能性は低いと考える。

ただし、SBECD は未変化体で腎排泄され、糸球体ろ過率は生後 8~12 カ月には体表面積で標準化した値が成人とほぼ同等となるものの (N Engl J Med 2003; 349: 1157-67)、①成人と比較して小児の腎臓体積は小さいため、低体重の小児では成人よりも SBECD による腎機能への負荷が大きくなる可能性があること、②18 歳未満の患者に対して本剤を投与した臨床試験成績は得られていないこと、③体重 20.9 kg

未満の小児では SBECD を含有する既承認医薬品を承認用法・用量で投与したときの SBECD の 1 日最大投与量を上回ること等も考慮すると、低体重の小児に対しては慎重に投与することが適切と考える。

したがって、添付文書では、SBECD を含有する既承認医薬品と同様に、SBECD により腎機能悪化等を引き起こすおそれがあるので本剤を長期間投与するときには腎機能検査を行う旨、さらに腎機能障害を有する患者に対して治療上の有益性が危険性を上回る場合のみ投与する旨を注意喚起するとともに、低体重の小児へは慎重に投与するよう注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

SBECD の曝露により発現が懸念されるアナフィラキシー関連の有害事象について、050 試験及び 240 試験において認められていないものの、本剤投与時にも発現する可能性は否定できないことから、その発現に注意して使用する必要がある。また、腎機能障害関連の有害事象について、050 試験及び 240 試験では認められていない。既存の情報からは、体重当たりの累積投与量が一定以上になる高曝露状況下で腎機能悪化と相関がある可能性が示唆されているが、本剤投与時に体重当たりの SBECD の曝露量が高くなる患者（例えば 4 歳の標準体重である 15 kg の患者等）であっても、本剤の想定投与期間を踏まえると、本剤投与によって腎機能障害が報告された SBECD の曝露状態となることは非常に限定的であり、既存の情報を考慮し 4 歳以上のてんかん患者に本剤を投与しても腎機能悪化が認められる可能性は低いとの申請者の説明は理解可能である。加えて、小児の腎臓体積を考慮すると低体重の小児では成人よりも SBECD による腎機能への負荷が大きくなる可能性等を考慮して、低体重の小児では慎重に投与すべきとの申請者の説明も妥当である。以上を踏まえると、申請者が提案するように添付文書でこれらの事象を適切に注意喚起した上で本剤が使用されることを前提とすれば、本剤の投与に際して SBECD に起因した有害事象が大きな問題となる可能性は低いと判断する。

7.R.4 用法・用量について

7.R.4.1 成人に対する用法・用量について

申請者は、以下の検討を踏まえ、本剤の成人に対する用法・用量は適切であると説明している。

- 050 試験の結果から本剤を 30 分かけて投与したときに本薬経口製剤と AUC_{0-t} は同程度であり (6.1.1 参照)、240 試験の結果から本薬経口製剤から同一用量の本剤に切り替えて 30 分間点滴静脈内投与した際の安全性及び有効性に大きな差異は認められなかった (7.R.2 及び 7.R.3.1 参照)。そのため、本薬経口製剤から本剤に切り替える場合に先行する本薬経口製剤と同一の用量を本剤の用量とすることは適切と考える。また、本薬経口製剤に先立ち本剤を投与する場合について、本薬経口製剤は忍容性を考慮して漸増する用法・用量で承認されていること等 (6.R.1.1 参照) から、本薬経口製剤と同様に開始用量を 2 mg としして漸増することは適切と考える。
- 本剤の投与時間について、050 試験の結果から、本剤の投与時間 (30 分、60 分又は 90 分) の延長に伴い C_{max} は低下し、本薬経口製剤と同程度になる傾向が認められた (6.1.1 参照) 一方で、本剤の投与時間に関わらず本剤投与時と本薬錠剤投与時で有害事象の発現状況に明らかな差異は認められなかったこと (7.1 参照)、240 試験の結果、本薬錠剤から本剤に切り替えて 30 分間点滴静脈内投与することで C_{max} は上昇したものの、本薬経口製剤で忍容性及び安全性が確認されている C_{max} の最大値を下回っており (6.R.1.1 参照)、安全性に大きな問題はなかったこと (7.R.3.1 参照) 等を踏まえると、最短の投与時間を 30 分とすることは妥当である。さらに、本薬経口製剤における検討から、本薬投与時の有効性は定常状態の AUC で規定される平均血漿中ペランパネル濃度と関係する

と推定されており（「フィコンパ錠 2 mg 他」初回承認時資料 参考 CTD 5.3.3.5.6）、投与時間を延長しても、AUC 及び平均血漿中ペランパネル濃度に変化は生じないことから、本剤の投与時間を「30 分以上かけて」と設定することは適切と考える。

機構は、以下のように考える。

6.R.1.1 項の検討に加え、240 試験における本剤投与時の安全性及び有効性の成績（7.2 参照）等を踏まえると、本剤の成人に対する用量を、本薬経口製剤と本剤の切替えの場合には先行する本薬経口製剤と同一の用量とすること、及び本薬経口製剤に先立ち本剤から投与する場合には本薬経口製剤の承認用量と同様とすることは妥当と判断する。また、本剤の静脈内投与の投与時間を「30 分以上かけて」と設定することは、050 試験において本剤の投与時間（30 分、60 分又は 90 分）によって AUC_{0-t} に大きな変動はなく、投与時間の延長に伴い C_{max} が低下すること、並びに 240 試験において本剤 30 分間点滴静脈内投与時の安全性及び有効性が確認されていること等を踏まえると、妥当と判断する。以上より、本剤の成人に対する用法・用量は妥当と判断する。

7.R.4.2 小児に対する用法・用量について

申請者は、小児に対する用法・用量について、以下のように説明している。

本薬経口製剤投与時と比較したときの本剤投与時の C_{max} 及び AUC の関係、並びに本剤の投与時間別での C_{max} 及び AUC の関係は、成人と 4 歳以上の小児で同様になると推定可能である（6.R.1.2 参照）。

12 歳以上の小児も対象として実施した 240 試験には、結果的に 18 歳未満の患者が組み入れられなかった。しかしながら、上記に加えて、本薬経口製剤において 12 歳以上の小児と成人でペランパネルの薬物動態に大きな差異は認められなかったことに加えて、12 歳以上のてんかん患者における有効性及び安全性は成人てんかん患者と大きな差異がないことが臨床試験（335 試験、332 試験及び 342 試験）で確認されていることを踏まえると、240 試験で確認された本剤の有効性及び安全性は、12 歳以上の小児でも同様に期待できると考えるため、12 歳以上の小児に対する本剤の用法・用量を、成人における本剤の用法・用量と同一とすることは適切である。

また、本薬経口製剤において、4 歳以上 12 歳未満の小児では、12 歳以上の小児と比較して、曝露量（ C_{max} 及び AUC）は高くなる傾向が認められたものの、安全性プロファイルや部分発作に対する併用療法における発作頻度変化率に年齢による大きな差異は認められなかった（令和元年 11 月 12 日付け「フィコンパ細粒 1%他」審査報告書）。加えて、製造販売後の安全性情報等は限られているものの、12 歳以上の小児と比較して 4 歳以上 12 歳未満の小児において新たな安全性上の懸念は認められていない。したがって、4 歳以上 12 歳未満の患者への本剤の投与経験はないものの、本薬経口製剤と同程度の曝露量（ C_{max} 及び AUC）であれば、4 歳以上 12 歳未満の小児においても、本薬経口製剤と同様の有効性及び安全性が期待できる。4 歳以上 12 歳未満の小児に本剤を 30 分間点滴静脈内投与したとき、AUC は同程度になるが、 C_{max} は本薬経口製剤で忍容性及び安全性が確認されている C_{max} の最大値を上回ることが推定されたことから、4 歳以上 12 歳未満の患者への投与に際しては、050 試験の結果を踏まえ、同一用量の本薬経口製剤投与時の C_{max} と同程度となるように、投与時間を 90 分とする旨を注意喚起する（6.R.1.2 参照）。

機構は、以下のように考える。

12歳以上の小児に対して本剤を投与した成績は得られていないものの、6.R.1.2項の検討に加え、本薬経口製剤投与時の12歳以上の小児と成人で曝露量、有効性及び安全性は同様であることが臨床試験で確認されており、本薬経口製剤の承認用法・用量は成人と12歳以上の小児で同一であること等を踏まえると、12歳以上の小児に対する本剤の用法・用量を、成人と同一とすることは可能と判断する。

4歳以上12歳未満の小児は、本薬経口製剤投与時に成人及び12歳以上の小児と比較して曝露量が高くなる傾向が認められたことに加えて、当該年齢層の患者に本剤を投与した成績は得られていないが、本剤投与時の曝露量を臨床試験で有効性及び安全性が確認されている本薬経口製剤投与時の曝露量と同程度とすることにより、本剤において本薬経口製剤と同様の有効性及び安全性が期待できることから、本剤の投与対象に4歳以上12歳未満の小児を含めることは可能である。4歳以上12歳未満の小児に対する用法・用量については、6.R.1.2項の検討等を踏まえ、成人及び12歳以上の小児と同様に、本薬経口製剤と同じ用法・用量とした上で、投与時間に関して90分かけて本剤を静脈内投与するよう注意喚起することは妥当と判断する。

以上の判断の適切性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 効能・効果について

機構は、本剤が一時的に経口投与ができない患者における本薬経口製剤の代替療法の位置付けで開発されたこと、及び提出された臨床試験成績等に基づく7.R.2及び7.R.3項の検討を踏まえると、一時的に経口投与ができない患者において、本薬経口製剤の効能・効果と同一の治療に対する本薬経口製剤の代替療法として用いると設定した申請時効能・効果は妥当と考える。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

本邦での使用実態下における本剤の安全性を把握するため、観察期間を最長3週間、目標症例数を110例とする使用成績調査を実施する。目標症例数は実施可能性を考慮して110例としたが、当該症例数においても、本剤投与時に注意すべき有害事象である浮動性めまいの発現割合について一定の確度で検討が可能であると考えられる。

機構は、7.R.3項の検討等を踏まえると、製造販売後には、本剤を4歳以上のてんかん患者に投与したときの浮動性めまい等の中樞神経系の有害事象や添加剤（SBECD）による有害事象等の発現状況を把握することが適切であり、それらの情報については、通常的安全性監視活動に加え、申請者が計画する使用成績調査においても情報収集することが妥当と判断する。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、一時的に経口投与ができない患者における本薬経口製剤の代替療法としての本剤の有効性は期待され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。

本剤は、一時的に経口投与ができない患者における本薬経口製剤の代替療法の治療選択肢の一つを提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 5 年 10 月 17 日

申請品目

[販 売 名]	フィコンパ点滴静注用 2 mg
[一 般 名]	ペランパネル水和物
[申 請 者]	エーザイ株式会社
[申請年月日]	令和 4 年 8 月 30 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した効能・効果に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 本剤の開発方針及び有効性について

本剤の開発方針及び有効性について、専門委員より以下の意見が示され、審査報告 (1) の「7.R.1 本剤の開発方針について」及び「7.R.2 有効性について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

- 050 試験において本剤投与時に本薬錠剤投与時と同程度以上の曝露量 (C_{max} 及び AUC) となったことに加えて、18 歳以上のてんかん患者が参加した 240 試験において本薬錠剤と本剤との切替え時の発作頻度に明らかな変化は認められていないことから、一時的に経口投与ができない患者に対する本薬経口製剤の代替療法としての本剤の有効性は確認できた旨の機構の判断は妥当である。また、240 試験の成績等も踏まえると、本薬経口製剤と本剤の曝露量が同程度となれば、本薬経口製剤で確認されている有効性が、本剤でも期待できるとの機構の判断は妥当である。
- 本薬でてんかん発作が管理されている患者にとって、経口摂取ができない状況下においては本薬の静脈内投与製剤（本剤）は不可欠であると考えことから、本薬経口製剤の代替療法として本剤を開発する方針は医療上の必要性に合致している。
- 想定される本剤の投与期間は概ね 2~4 日程度である一方で、本薬の消失半減期は約 100 時間であり、一時的な休薬により血漿中ペランパネルが急激に消失することは考え難い。しかしながら、経口摂取が不可能となった場合であっても、経口投与時にてんかん発作が十分に管理されていたときの状態（例えば、血漿中ペランパネル濃度）を維持することが、てんかん発作の管理にあたっては重要であることから、そのような状態の維持を可能とする本剤の必要性はある。

1.2 安全性について

本剤の安全性について、専門委員より以下の意見が示され、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

- 240 試験の治療期において浮動性めまいや傾眠等の中枢神経系の有害事象の発現割合が高かったが、概ね軽度で転帰は回復していること等から、一時的に経口投与ができない患者における本薬経口製剤の代替療法として用いられる本剤の安全性は許容可能である旨の機構の判断を支持する。ただし、本剤が投与される場合として、意識混濁下の患者以外にも、例えば、高齢の肺炎発現例で入院時に経口摂取ができないために本剤が投与される場合等、意識は清明で自力歩行が可能な患者も想定されることから、本剤投与後の浮動性めまい等の発現やそれに起因する転倒にも注意するよう、必要に応じて患者本人や介護者に対してもあらかじめ説明する必要があることを医療従事者向け資材等で情報提供することが適切と考える。
- 本剤の投与される状況(救急搬送時を含む)や本剤による過敏症等の副作用への対応を考慮すると、投与タイミングを就寝前に限定しないことは妥当である。また、本剤は医療機関において投与されることも踏まえると、投与タイミングを就寝前に限定しなくとも、必要な注意を払って投与されるのであれば、本剤の安全性は許容可能であると考えられる。
- 想定される本剤の投与期間は、類薬と同様に概ね2~4日程度、最長でも1週間未満であると想定される。したがって、添加剤 SBECD による腎機能障害について、注意喚起を行う必要はあるものの、臨床使用において大きな問題となる可能性は低いと考える。

以上を踏まえ、機構は、添付文書で、めまい等による転倒に注意するよう注意喚起するとともに、患者の状態に応じて、めまい等による転倒に注意するよう患者本人や介護者に伝えることも資材等で周知するように求め、申請者は適切に対応した。

1.3 用法・用量について

本剤の成人に対する用法・用量について、専門委員より以下の意見が示され、審査報告(1)の「7.R.4.1 成人に対する用法・用量について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

- 240 試験の治療期に多く認められた中枢神経系の有害事象の発現時期の大半は本剤投与2時間以内であったため、本薬錠剤投与時と比べ本剤投与時に C_{max} が高くなったことにより有害事象が多く認められた可能性もあると推察できること、及び050試験において投与時間を延長すると C_{max} が低下する結果が得られていることを踏まえると、本剤の投与時間を30分よりも延長することも一案と考える旨の意見が出された。一方、240試験の治療期では本剤を就寝前ではなく日中に投与されたことから有害事象の収集機会が多くなったとの申請者の説明も理解可能であるとの意見も出された。その上で、240試験で認められた中枢神経系の有害事象は概ね軽度であり、大きな問題となる可能性は低いことから、投与時間を「30分以上」とすることは妥当である旨の機構の意見は支持された。

また、本剤の4歳以上の小児に対する用法・用量について、専門委員より以下の意見が示され、審査報告(1)の「7.R.4.2 小児に対する用法・用量について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

- 小児に対して本剤を投与した臨床試験成績は得られていない中での推定ではあるものの、12歳以上の小児における本薬経口製剤投与時と本剤投与時の曝露量 (C_{max} 及び AUC) の関係は、成人を対象

とした 050 試験及び 240 試験において確認された結果と概ね同様になると推定することに大きな懸念はない。

- 12 歳以上の小児と成人で本薬経口製剤投与時の曝露量、有効性及び安全性に大きな差異はないことが確認されていることを踏まえると、12 歳以上の小児において成人と同一の用法・用量を設定することは可能であるとの旨の機構の判断を支持する。
- 4 歳以上 12 歳未満の小児は、本薬経口製剤投与時に成人及び 12 歳以上の小児と比較して曝露量が高くなる傾向が認められたことに加えて、本剤投与時の曝露量を臨床試験で有効性及び安全性が確認されている本薬経口製剤投与時の曝露量と同程度とすることにより、本剤において本薬経口製剤と同様の有効性及び安全性が期待できると考え、成人及び 12 歳以上の小児と同様に、本薬経口製剤と同じ用法・用量とした上で、投与時間を 90 分と設定することが適切である旨の機構の判断を支持する。ただし、添付文書においては、4 歳以上 12 歳未満の小児における投与時間が現行の添付文書（案）よりも明確になるよう記載すべきである。

以上、専門協議での議論等を踏まえ、機構は、4 歳以上の小児に対する本剤の用法・用量を設定することは可能であるものの、4 歳以上 12 歳未満の小児に対する投与時間が明確になるように用法・用量を変更することが適切であると判断し、これに対応するよう求め、申請者は適切に対応した。

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告(1)の 7.R.6 項の検討及び専門協議における以下の専門委員からの意見等を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 15 に示す安全性検討事項を設定すること、表 16 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施すること、並びに表 17 に示す一般使用成績調査を実施することが適切と判断した。

- 7.R.6 項に記載されたとおり、製造販売後に、使用実態下における本剤の安全性等を把握する一般使用成績調査を実施することは重要であり、その実施を支持する。
- 上記に加え、製造販売後には、臨床試験において本剤投与時のデータが得られなかった患者集団のうち、特に 4 歳以上 12 歳未満の小児に対して本剤を投与したときの安全性及び薬物動態等の情報を収集すべきである。また、得られた結果は公表すべきである。
- 抗てんかん薬の使用例における小児の割合は一定程度を占め、小児における本剤の必要性は高く、一定程度使用されることが見込まれること、日常診療下で本薬経口製剤を使用するとき本薬の血中濃度を測定することもあるから、4 歳以上 12 歳未満の小児に本剤を投与したときの安全性及び薬物動態の情報を一定程度収集することは可能であると考えられ、また大変重要と考える。

表 15 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項^{a)}

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> • 浮動性めまい • 平衡障害、運動失調及び転倒 • 敵意及び攻撃性 • 筋弛緩 	<ul style="list-style-type: none"> • 依存性 • 自殺念慮及び自殺行動 • 心血管系への影響 • 本剤による腎機能障害 	<ul style="list-style-type: none"> • 小児の成長への影響 • 強直間代発作を有するてんかん患者における安全性 • 本剤による過敏症
有効性に関する検討事項		
該当なし		

a)本申請に関連する安全性検討事項及び有効性に関する検討事項のみ記載

表 16 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要^{a)}

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 一般使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、改訂、提供 患者及び患者家族向け資材（患者向け服薬指導箋）の作成、改訂、提供

a) 本申請に関連する追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動のみ記載

表 17 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目的	てんかん患者に対する本剤投与時の使用実態下における安全性等の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を初めて投与されるてんかん患者
観察期間	本剤投与期間中（最長 3 週間）及び投与開始 3 週間以内に投与終了した症例において後観察が可能な場合は、後観察期間 1 週間。
予定症例数	110 例（うち、4 歳以上 12 歳未満の小児 20 例以上）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 患者背景 抗てんかん薬による前治療歴（本薬経口製剤を含む） 本剤の投与状況 血漿中ペランパネル濃度（4 歳以上 12 歳未満の小児） 併用薬の投与状況 有害事象の発現状況 等

1.5 その他

本剤については、承認申請後に実施された製剤の PV において、3 ロットに逸脱（異物）、1 ロットに規格外（不溶性異物）が発生し、その原因調査及び調査結果を踏まえた対策の実施、並びに再度の PV 実施に時間を要したために、審査期間を延長せざるを得なかった。

なお、機構は、上記対応に伴い「2.R 機構における審査の概略」の項に記載した機構の判断に変更はないことを確認した。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新投与経路医薬品であることから再審査期間は 6 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

一時的に経口投与ができない患者における、下記の治療に対するペランパネル経口製剤の代替療法
てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）

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

[用法・用量]

ペランパネルの経口投与から本剤に切り替える場合：

〈部分発作（二次性全般化発作を含む）に用いる場合〉

[単剤療法] [併用療法]

通常、成人及び 4 歳以上の小児にはペランパネル経口投与と同じ 1 日用量を、1 日 1 回 30 分以上かけて点滴静脈内投与する。ただし、4 歳以上 12 歳未満の小児への投与時間は 90 分とする。

〈強直間代発作に用いる場合〉

[併用療法]

通常、成人及び12歳以上の小児にはペランパネル経口投与と同じ1日用量を、1日1回30分以上かけて点滴静脈内投与する。

ペランパネルの経口投与に先立ち本剤を投与する場合：

〈部分発作（二次性全般化発作を含む）に用いる場合〉

[単剤療法]

通常、成人及び4歳以上の小児にはペランパネルとして1日1回2mgの投与より開始し、その後2週間以上の間隔をあけて2mgずつ漸増する。維持用量は1日1回4～8mgとし、30分以上かけて点滴静脈内投与する。ただし、4歳以上12歳未満の小児への投与時間は90分とする。

[併用療法]

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

本剤の代謝を促進する抗てんかん薬を併用しない場合の維持用量は1日1回4～8mg、併用する場合の維持用量は1日1回8～12mgとし、30分以上かけて点滴静脈内投与する。

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

本剤の代謝を促進する抗てんかん薬を併用しない場合の維持用量は1日1回4～8mg、併用する場合の維持用量は1日1回8～12mgとし、90分かけて点滴静脈内投与する。

〈強直間代発作に用いる場合〉

[併用療法]

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

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とし、30分以上かけて点滴静脈内投与する。

ペランパネルの経口投与から本剤に切り替える場合、及びペランパネルの経口投与に先立ち本剤を投与する場合のいずれの場合においても、症状により適宜増減できるが、1日最高投与量及び増減方法は以下のとおりとすること。

〈部分発作（二次性全般化発作を含む）に用いる場合〉

[単剤療法]

成人及び4歳以上の小児には、2週間以上の間隔をあけて2mg以下ずつ適宜増減し、1日最高8mgまでとする。

[併用療法]

成人及び12歳以上の小児には、1週間以上の間隔をあけて2mg以下ずつ適宜増減し、1日最高12mgまでとする。

4歳以上12歳未満の小児には、2週間以上の間隔をあけて2mg以下ずつ適宜増減し、1日最高12mgまでとする。

〈強直間代発作に用いる場合〉

[併用療法]

成人及び12歳以上の小児には、1週間以上の間隔をあけて2mg以下ずつ適宜増減し、1日最高12mgまでとする。

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AMPA	α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid	—
AUC	Area Under Concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-24h}	—	投与後 0 時間から 24 時間までの AUC
AUC _{0-t}	—	投与後 0 時間から最終測定可能時点までの AUC
CL	Total Body Clearance	全身クリアランス
C _{2min}	—	投与後 2 分の血漿中濃度
C _{max}	Maximum Concentration	最高血漿中濃度
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
C _{ss,max}	Maximum Steady-state Concentration	定常状態における最高血漿中濃度
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
LC-MS/MS	Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	医薬品規制調和国際会議 国際医薬用語集
PPK	Population Pharmacokinetics	母集団薬物動態
PV	Process Validation	プロセスバリデーション
RH	Relative Humidity	相対湿度
SBECD	—	スルホブチルエーテル β -シクロデキストリンナトリウム
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
t _{max}	Time to reach Maximum concentration	最高濃度到達時間
V _z	Apparent volume of distribution of terminal phase	消失相における見かけの分布容積
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
048 試験	—	E2007-A001-048 試験 (一部変更承認時資料 参考 CTD 5.3.1.2.2)
050 試験	—	E2007-A001-050 試験 (CTD 5.3.1.1.1)
240 試験	—	E2007-J081-240 試験 (CTD 5.3.5.2.1)
311 試験	—	E2007-G000-311 試験 (一部変更承認時資料 CTD 5.3.5.2.2、5.3.5.2.3 及び 5.3.5.2.7)
332 試験	—	E2007-G000-332 試験 (初回承認時資料 CTD 5.3.5.1.8 及び 5.3.5.2.7)
335 試験	—	E2007-J000-335 試験 (初回承認時資料 CTD 5.3.5.1.7 及び 5.3.5.1.10)
342 試験	—	E2007-J000-342 試験 (一部変更承認時資料 CTD 5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.6)
本剤	—	フィコンパ点滴静注用 2 mg
本薬	—	ペランパネル水和物
本薬経口製剤	—	フィコンパ錠 2 mg、同錠 4 mg、同細粒 1%
本薬錠剤	—	フィコンパ錠 2 mg、同錠 4 mg