

フィコンパ点滴静注用 2 mg

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（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 (Graebnitz, 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。

現在、国内では「成人及び 4 歳以上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）に対する単剤療法及び併用療法」並びに「成人及び 12 歳以上の小児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、本薬経口剤（フィコンパ®錠 2 mg、同錠 4 mg 及び同細粒 1%）が承認されている（表 1.5.1-1）。

表 1.5.1-1 ペランパネル経口剤の国内承認状況

効能又は効果		成人	小児	
			12 歳以上	4 歳以上 12 歳未満
部分発作（二次性全般化発作を含む）	単剤療法	○	○	○
	併用療法	○	○	○
強直間代発作	併用療法	○	○	×

本承認申請は、表 1.5.1-1 で示した経口剤の効能又は効果に基づき、成人及び 4 歳以上の小児てんかん患者における一時的に経口投与できない場合の代替療法として、本薬注射剤を申請するものである。

#### 1.5.1.2 てんかんの現状及び薬物治療

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。中枢神経系ニューロンの同期的かつ過剰な放電に基づく発作が反復出現する特徴を持つ。その病態基盤には脳の興奮系及び抑制系の不均衡状態が極めて重要で、前者にはグルタミン酸が、後者には  $\gamma$ -アミノ酪酸 (GABA) が、それぞれ主要な神経伝達物質として働くことが知られている (Lees, 2000)。

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; Beghi, 2020)。2017 年厚生労働省患者調査では日本のてんかん患者数は 21 万 8000 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（植田勇人, 2007）。

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（日本てんかん学会, 2005）。

てんかん薬物治療は、継続的な投与により発作をコントロールすることが重要とされており、一般的に長期にわたる。継続的に投与していた抗てんかん薬を急激に中断することは、思わぬ反跳発作やてんかん重積状態を引き起こす危険があるため、抗てんかん薬の漸減中止が原則とされている（日本神経学会, 2018）。手術等により一時的に経口投与が難しい状況が生じた場合においても、急激な投与中断による同様のリスクが懸念されるため、同一薬又は代替薬の注射剤等による経口投与以外の治療を継続することが望ましいとされている（Patel, et al., 2015; Uribe, et al., 2017）。しかし、国内で使用可能な抗てんかん薬のうち、AMPA 受容体に作用する本薬の代替となる同作用機序の注射剤はない（2.5.1.3 項）。

よって、本薬注射剤は、本薬経口剤により発作をコントロールしている患者にとって、周術期等においても治療を継続するための重要な治療法となる。また、本薬経口剤を服用していないてんかん患者においても、新たな治療選択肢として AMPA 受容体拮抗作用に基づく抗てんかん治療を開始することが可能となる。

### 1.5.2 開発の経緯

本薬注射剤は、一時的に本薬の経口投与ができないてんかん患者に対する代替療法として開発中である。国内で開発を進めるにあたり、医薬品医療機器総合機構（以下、機構）との協議を重ねた結果（1.5.2.1.1 項）、日本人及び外国人健康成人を対象とした臨床第 1 相試験（E2007-A001-050 試験、以下 050 試験）の結果に加えて、部分発作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を対象とした国内臨床第 2 相試験（E2007-J081-240 試験、以下 240 試験）を実施し、本薬錠剤から本薬注射剤へ切り替えた際の安全性及び忍容性を評価した結果に基づいて、本薬注射剤を申請することとした。

上記の臨床試験（050 試験及び 240 試験）における治験薬は、当初申請を予定していたペランパネル 8 mg 注射剤（ペランパネルとして 8.0 mg 含む）を使用した。しかし、下記に示す本薬経口剤の実臨床における使用状況から、本薬注射剤は 8 mg よりも低用量で投与される場合も多いと考えられ、薬剤廃棄量の削減及び過量投与等防止の適正使用の観点から、ペランパネル 2 mg 注射剤（ペランパネルとして 2.0 mg 含む）が医療ニーズに適していると判断し、開発に至った。本承認申請においては、市販予定の製剤としてペランパネル 2 mg 注射剤を申請する。

#### 【本薬経口剤の実臨床における使用状況】

- ・初回投与量は 2 mg である。
- ・部分発作に対する単剤療法及び CYP3A を誘導することが知られている抗てんかん薬との併用療法においては、維持用量は 4 mg 以上 8 mg 未満も使用可能である。

### 1.5.2.1 機構との対面助言及び臨床試験データパッケージ

#### 1.5.2.1.1 対面助言の経緯

本薬注射剤の開発にあたり、国内では20 年 月から計 回の事前面談及び 回の対面助言を実施し、開発計画及び臨床試験計画を立案した。

第 回目（ ）の事前面談では、 に対して、 試験の実施を提案した。その結果、 する必要がある」という機構見解を得た。上記の機構見解を踏まえ、20 年 月の第 回事前面談では、 計画を提案し、概ね機構から理解を得た。

その後、 について、20 年 月に第 回事前面談、 月に対面助言を行った（ ）。その結果、 であるが、 において、 する必要があるとの助言を得た。また、 に関しては、 との見解、並びに添加剤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による腎機能への影響及びアナフィラキシーのリスクに対して、腎機能のモニタリングを行い、アナフィラキシーが発現した場合の対応を事前に準備した上での実施であれば受入れ可能との助言を得た。

#### 1.5.2.1.2 臨床試験データパッケージ

表 1.5.2-1 に本承認申請における臨床試験のデータパッケージ、図 1.5.2-1 に本注射剤の開発の経緯図を示した。2017年11月～2018年2月に050試験を外国で実施し、その後2018年11月～2019年12月に240試験を国内で実施した。

表 1.5.2-1 本承認申請における臨床データパッケージ

試験区分	対象	治験デザイン及び対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	主要評価項目	投与 例数	添付資料 番号
外国 第1相試験 (050試験)	健康成人	オープン 非対照 2期クロス オーバー 無作為化	ペランパネル 12 mg (注射 剤、錠剤) 注射剤：30、60又は90分間単 回静脈内持続投与 錠剤：単回経口投与	錠剤に対する 注射剤のバイ オアベイラビ リティ	48 (日本 人18)	5.3.1.1.1
国内 第2相試験 (240試験)	部分発作又は強 直間代発作を有 するてんかん患 者 (12歳以上)	オープン 非対照	ペランパネル注射剤： 1日8～12 mgを30分間静脈 内持続投与 (4日間)	注射剤を錠剤 の代替療法と して投与した 際の安全性及 び忍容性	21	5.3.5.2.1

試験名		20 年	20 年	20 年	20 年
品質試験					
構造決定, 物質並びに規格及び試験方法					
安定性試験 製剤					
非臨床試験					
毒性 その他 (局所刺激性試験及び溶血性試験)					
臨床試験					
対面助言					
外国	第 1 相	E2007-A001-050 試験			
日本	第 2 相	E2007-J081-240 試験			

図 1.5.2-1 開発の経緯図

### 1.5.2.2 試験の要約

#### 1.5.2.2.1 品質に関する試験

注射剤用原薬としてのペランパネル水和物の規格及び試験方法に関する検討はエーザイにおいて実施した。

製剤 (フィコンパ点滴静注用 2 mg) の処方, 製造方法並びに規格及び試験方法に関する検討及び安定性試験はエーザイにおいて実施した。長期保存試験は 60 箇月までの予定で試験を継続中であり, 申請時には 36 箇月までの結果を得ている。

#### 1.5.2.2.2 非臨床試験

##### 1.5.2.2.2.1 薬理

今回の新投与経路医薬品としての製造販売承認申請において, 「効力を裏付ける試験」は, 既承認申請書添付資料「フィコンパ錠 2 mg, 同錠 4 mg」薬理項の内容で説明可能と判断し, 新たな試験は実施しなかった。

##### 1.5.2.2.2.2 薬物動態

今回の新投与経路医薬品としての製造販売承認申請において, 既承認申請書添付資料「フィコンパ錠 2 mg, 同錠 4 mg」薬物動態項の内容で説明可能と判断し, 新たな薬物動態試験は実施しなかったが, 静脈内投与用製剤投与後のペランパネルの血漿中濃度測定をラットを用いた単回及び反復投与による局所刺激性試験のトキシコキネティクスとして実施した。単回静脈内投与後, 雌性ラットの方が雄性ラットより高い血漿中濃度を示した。また, 雌ラットに 1 日 1 回 4 週間反復静脈内投与しても血漿中濃度推移の顕著な変動は認められなかった。得られた結果は既承認申請書添付資料の結果との矛盾はなかった。

##### 1.5.2.2.2.3 毒性

今回の新投与経路医薬品としての製造販売承認申請において, 既承認申請書添付資料「フィコンパ錠 2 mg, 同錠 4 mg」毒性項に記載した試験の他, 新たに静脈内投与用製剤を用いて 3 試

験を実施した（ラットを用いた単回及び反復投与による局所刺激性試験及びヒト血液を用いた溶血性試験）。

ペランパネル 8 mg 注射剤をラットに 0.83 mg/kg 静脈内投与した結果、投与に起因した投与部位の変化はみられず、本製剤が局所障害を引き起こす可能性は低いことが示唆された。また、ペランパネル 8 mg 注射剤は E2007 の最終濃度として 500 µg/mL でプラセボによる軽度の溶血性がみられたものの、250 µg/mL までの濃度では溶血性はみられなかった。以上より、ペランパネル 8 mg 注射剤の局所障害性及び溶血性に関するポテンシャルは低いものと考えられた。

### 1.5.2.2.3 臨床試験

#### 1.5.2.2.3.1 錠剤に対する注射剤のバイオアベイラビリティ検討試験（050 試験）

日本人及び外国人健康成人 48 例（日本人 18 例を含む）を対象に、本薬注射剤 12 mg を 30 分、60 分又は 90 分間で単回静脈内持続投与した場合の、本薬錠剤 12 mg を単回経口投与した場合に対するバイオアベイラビリティを検討するため、オープン、無作為化、クロスオーバーの臨床第 1 相試験を米国で実施した。

その結果、本薬錠剤に対する本薬注射剤の  $C_{max}$ （30 分及び 60 分間静脈内持続投与時）は生物学的同等性の基準の範囲外であったが、AUC（30 分及び 60 分間静脈内持続投与時）は生物学的同等性の基準を満たしていた。なお、参考として少数例で評価した 90 分投与群においては、本薬注射剤投与時の  $C_{max}$  及び AUC はいずれも本薬錠剤投与時の値と類似していた。また、本薬の錠剤 12 mg 単回投与時と注射剤 12 mg 単回投与時（30 分、60 分及び 90 分間静脈内持続投与時）の安全性プロファイルに大きな違いがないことが確認された。

#### 1.5.2.2.3.2 12 歳以上のてんかん患者を対象とした錠剤から注射剤への切り替え試験（240 試験）

12 歳以上の部分発作（二次性全般化発作を含む）又は強直間代発作を有する日本人てんかん患者 21 例を対象に、本薬錠剤から同用量（8～12 mg/日）の本薬注射剤（30 分間静脈内持続投与、4 日間）へ切り替えた際の安全性及び忍容性を評価することを目的に、オープン、非対照の臨床第 2 相試験を国内で実施した。副次評価項目として、本薬注射剤に切り替えた前後の有効性及び血漿中ペランパネル濃度を比較した。

その結果、注射部位に関連する有害事象（注射部位疼痛 1 例、注射部位発疹及び注射部位小水疱 1 例、いずれも軽度）を除き、本薬注射剤特有の有害事象は認められず、本薬の錠剤及び注射剤において安全性プロファイルに大きな違いはなかった。また、本薬の経口投与から静脈内持続投与に切り替えることで、血漿中ペランパネル濃度に顕著な変化はなく、てんかん発作頻度及び発作型に懸念すべき変化は認められなかった。

### 1.5.3 まとめ

以上の成績より、本薬経口剤と本薬注射剤の薬物動態、安全性及び有効性プロファイルに大きな差異はなく、本薬注射剤は本薬経口剤の代替療法としてのプロファイルを満たしていると考えられる。本薬注射剤を代替療法として用いることで、本薬経口剤を服用中のてんかん患者においては、周術期等の経口投与が困難な際に本薬の投与中断による発作悪化のリスクを回避し、継続的な発作コントロールが期待できる。また、本薬未治療のてんかん患者においても、周術

期等の経口投与が困難な時期に新たな治療選択肢として AMPA 受容体拮抗作用に基づくてんかん治療を享受できるベネフィットをもたらすと考える。以上より、本薬注射剤を表 1.5.3-1 に示す「効能又は効果」並びに「用法及び用量」のとおり、本薬経口剤に対する代替療法の新投与経路医薬品として申請する。

表 1.5.3-1 本承認申請における効能又は効果、用法及び用量（案）

項目	内容
効能又は効果	<p>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</p> <p>てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）</p> <p>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</p>
用法及び用量	<p>ペランパネルの経口投与から本剤に切り替える場合：</p> <p>〈部分発作（二次性全般化発作を含む）に用いる場合〉</p> <p>[単剤療法] [併用療法]</p> <p>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。</p> <p>〈強直間代発作に用いる場合〉</p> <p>[併用療法]</p> <p>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。</p> <p>ペランパネルの経口投与に先立ち本剤を投与する場合：</p> <p>〈部分発作（二次性全般化発作を含む）に用いる場合〉</p> <p>[単剤療法]</p> <p>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。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。</p> <p>[併用療法]</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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、90 分かけて</p>

	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>〈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2 mg 以下ずつ適宜増減し、1日最高8 mg までとする。</p> <p>[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2 mg 以下ずつ適宜増減し、1日最高12 mg 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2 mg 以下ずつ適宜増減し、1日最高12 mg までとする。</p> <p>〈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2 mg 以下ずつ適宜増減し、1日最高12 mg までとする。</p>
--	--

#### 1.5.4 参考文献

Beghi E. The epidemiology of epilepsy. *Neuroepidemiology*. 2020; 54(2): 185–91.

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.

Lees GJ. Pharmacology of AMPA/kainate receptor ligands and their therapeutic potential in neurological and psychiatric disorders. *Drugs*. 2000; 59(1): 33–78.

Patel SI, Birnbaum AK, Cloyd JC, Leppik IE. Intravenous and intramuscular formulations of antiseizure drugs in the treatment of epilepsy. *CNS drugs*. 2015; 29(12): 1009–22.

Uribe A, Zuleta-Alarcon A, Kassem M, Sandhu GS, Bergese SD. Intraoperative seizures: anesthetic and antiepileptic drugs. *Current pharmaceutical design*, 2017; 23(42): 6524–32.

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; 117.

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.

## 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

2023年7月時点で、ペランパネル注射剤はいずれの国でも承認されていない。また、2023年7月時点の、ペランパネル経口剤の承認・許可状況は以下のとおりである。

表 1.6.1-1～表 1.6.1-5 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フィンランド、イギリス及びデンマークであった。

ペランパネル経口剤は、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）に対する併用療法について、日本、米国、欧州、中国など76カ国で承認を取得している。

また、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）に対する単剤療法について、日本、米国、中国など19カ国で承認を取得している。さらに、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）として日本、米国、欧州、中国など、52カ国で承認を取得している。

さらに、12歳以上のてんかん患者の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。当該申請については72カ国で承認を取得している。さらに、7歳以上のてんかん患者の強直間代発作に対する治療として欧州で2020年11月10日に承認された。

表 1.6.1-1 ペランパネル経口剤の全世界の承認・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カ国)	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
ロシア	同上	2013年8月23日
イスラエル	同上	2013年8月18日
アラブ首長国連邦	同上	2013年12月15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
メキシコ	同上	2014年11月10日
マカオ	同上	2015年4月9日

表 1.6.1-1 ペランパネル経口剤の全世界の承認・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
タイ	同上	2014年12月30日
フィリピン	同上	2015年3月31日
クウェート	同上	2015年4月13日
韓国	同上	2015年7月10日
レバノン	同上	2015年12月21日
インド	同上	2016年2月16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
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
オマーン	同上	2017年6月15日
カンボジア	同上	2017年8月15日
バーレーン	同上	2017年11月7日
パキスタン	同上	2019年1月24日
ベトナム	同上	2019年3月20日
カタール	同上	2019年4月4日
アルゼンチン	同上	2019年4月16日
ブルネイ	同上	2019年7月20日
インドネシア	同上	2019年9月6日
中国	同上	2019年9月20日
チリ	同上	2019年11月8日
ザンビア	同上	2019年11月21日
ジンバブエ	同上	2020年3月12日
エクアドル	同上	2020年10月22日
ペルー	同上	2020年8月4日
ニュージーランド	同上	2020年9月3日
ナミビア	同上	2020年12月3日
スリランカ	同上	2022年12月20日
ボツワナ	同上	2022年6月7日
コロンビア	同上	2023年3月3日

表 1.6.1-2 ペランパネル経口剤の全世界の承認・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
米国	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
日本	同上	2020年1月23日
韓国	同上	2020年5月19日
南アフリカ	同上	2019年12月9日
ザンビア	同上	2019年11月21日
ジンバブエ	同上	2020年3月12日
パキスタン	同上	2019年1月24日
アルゼンチン	同上	2019年4月16日
チリ	同上	2019年11月8日
エクアドル	同上	2020年10月22日
ペルー	同上	2020年8月4日
ブラジル	同上	2021年2月8日
中国	同上	2021年7月28日
ナミビア	同上	2020年12月3日
シンガポール	同上	2022年6月10日
ミャンマー	同上	2023年5月24日
スリランカ	同上	2022年12月20日

表 1.6.1-3 ペランパネル経口剤の全世界の承認・許可状況  
(4歳以上12歳未満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
米国	FYCOMPA	2018年9月27日
イスラエル	同上	2019年4月2日
チリ	同上	2019年11月8日
日本	同上	2020年1月23日
韓国	同上	2020年5月19日
EU (申請当時28カ国)	同上	2020年11月10日
ノルウェー	同上	2020年11月10日
アイスランド	同上	2020年11月10日
カナダ (7歳以上)	同上	2020年2月25日
中国	同上	2021年7月28日
台湾	同上	2021年6月7日

表 1.6.1-3 ペランパネル経口剤の全世界の承認・許可状況  
(4歳以上12歳未満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
フィリピン	同上	2020年2月13日
オーストラリア (2歳以上)	同上	2021年2月11日
ロシア	同上	2020年12月7日
エクアドル	同上	2020年10月22日
ペルー	同上	2020年8月4日
ナミビア	同上	2020年12月3日
インド	同上	2020年10月1日
タイ	同上	2022年1月18日
ニュージーランド	同上	2022年4月28日
シンガポール	同上	2022年6月10日
ミャンマー	同上	2022年9月21日
スリランカ	同上	2022年12月20日
香港	同上	2023年1月11日
ヨルダン	同上	2023年1月19日

表 1.6.1-4 ペランパネル経口剤の全世界の承認・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カ国)	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29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

表 1.6.1-4 ペランパネル経口剤の全世界の承認・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
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
パキスタン	同上	2019年1月24日
ミャンマー	同上	2019年7月1日
ベトナム	同上	2019年3月20日
アルゼンチン	同上	2019年4月16日
ブラジル	同上	2019年7月3日
ブルネイ	同上	2019年7月20日
インド	同上	2019年9月27日
チリ	同上	2019年11月8日
ザンビア	同上	2019年11月21日
南アフリカ	同上	2019年12月9日
インドネシア	同上	2020年7月12日
パーレーン	同上	2017年11月7日
サウジアラビア	同上	2020年8月9日
カタール	同上	2019年4月4日
オマーン	同上	2017年6月15日
エクアドル	同上	2020年10月22日
ペルー	同上	2020年8月4日
ナミビア	同上	2020年12月3日
ニュージーランド	同上	2020年9月3日
ジンバブエ	同上	2020年3月12日
スリランカ	同上	2022年12月20日
ボツワナ	同上	2022年6月7日
コロンビア	同上	2023年3月3日

表 1.6.1-5 ペランパネル経口剤の全世界の承認・許可状況  
(7歳以上12歳未満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
EU (申請当時28カ国)	FYCOMPA	2020年11月10日
ノルウェー	同上	2020年11月10日
アイスランド	同上	2020年11月10日
台湾	同上	2021年6月7日
韓国	同上	2020年5月19日
フィリピン	同上	2022年2月24日
オーストラリア (2歳以上)	同上	2021年2月11日
ロシア	同上	2020年12月7日
タイ	同上	2022年1月18日
ニュージーランド	同上	2022年4月28日
シンガポール	同上	2022年6月10日
ミャンマー	同上	2022年9月21日
香港	同上	2023年1月11日
ヨルダン	同上	2023年1月19日

## 1.6.2 外国における添付文書

ペランパネル経口剤の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 外国におけるペランパネル経口剤の添付文書

	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	2023年5月	2021年12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	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）に對する併用療法  7歳以上の特発性全般てんかん患者における 強直間代発作に對する併用療法	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 對する治療  12歳以上のてんかん患者における強直間代 発作に對する併用療法			
用法・用量	有効性及び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。医師は、各 患者の体重や用量に応じて、FYCOMPAの最 も適切な剤形を処方しなければならない。代 替製剤として、FYCOMPAの経口懸濁剤が投 与可能である。  <b>部分発作に對する用法・用量</b>  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 。成人、青年期及び4歳以上の小児期患者に おける推奨用量について以下の表1に要約す る。  表1 部分発作患者に對する推奨用量	<b>部分発作に對する用法・用量</b>  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。中程度から強力なCYP3A4酵素誘導 性を有する抗てんかん薬を含む薬剤を併用 している場合、用量調節が推奨される。  <b>強直間代発作に對する用法・用量</b>  併用療法			
	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>成人 及び</td> <td>小児患者（4～11歳） 以下体重別</td> </tr> </table>		成人 及び	小児患者（4～11歳） 以下体重別	
	成人 及び	小児患者（4～11歳） 以下体重別			

表 1.6.2-1 外国におけるペランパネル経口剤の添付文書

		欧州				米国
	青年 期患 者（ 12歳 以上 ）	30 kg 以上	20 kg 以上 30 kg 未満	20 kg 未満		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。中程度から強力な 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いる場合、用量調節が推奨される。
推奨開始用量	2 mg/日	2 mg/日	1 mg/日	1 mg/日		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 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。
用量漸増（漸増期間）	2 mg/日 （1週間以上の間隔を空けて）	2 mg/日 （1週間以上の間隔を空けて）	1 mg/日 （1週間以上の間隔を空けて）	1 mg/日 （1週間以上の間隔を空けて）		これらの中程度から強力な 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。
推奨維持用量	4-8 mg/日	4-8 mg/日	4-6 mg/日	2-4 mg/日		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
用量漸増（漸増期間）	2 mg/日 （1週間以上の間隔を空けて）	2 mg/日 （1週間以上の間隔を空けて）	1 mg/日 （1週間以上の間隔を空けて）	0.5 mg/日 （1週間以上の間隔を空けて）		
推奨最高用量	12 mg/日	12 mg/日	8 mg/日	6 mg/日		
成人及び 12 歳以上の青年期患者への投与を行う場合 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						

表 1.6.2-1 外国におけるペランパネル経口剤の添付文書

	欧州	米国
	<p>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薬剤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薬剤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。</p> <p><b>体重が 30kg 以上の小児期患者（4～11 歳）への投与を行う場合</b></p> <p>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薬剤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薬剤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。</p> <p><b>体重が 20kg 以上 30kg 未満の小児期患者（4～11 歳）への投与を行う場合</b></p> <p>ペランパネルの投与は 1 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 4～6 mg/日まで 1 mg/日ずつ増量する。さらに、6 mg/日での個々の臨床効果及び忍容性に応じて、8 mg/日まで 1 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薬剤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薬剤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。</p> <p><b>体重が 20kg 未満の小児期患者（4～11 歳）への投与を行う場合</b></p> <p>ペランパネルの投与は 1 mg/日の用量から開</p>	<p>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。</p> <p><b>腎機能障害を有する患者</b></p> <p>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。</p> <p><b>高齢者</b></p> <p>高齢者では 2 週間以上の間隔をあけて漸増すること。</p>

表 1.6.2-1 外国におけるペランパネル経口剤の添付文書

	欧州		米国																			
	<p>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 2~4 mg/日まで 1 mg/日ずつ 増量する。さらに、4 mg/日での個々の臨床効 果及び忍容性に応じて、6 mg/日まで 0.5 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薬剤が併用投与されて 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 薬剤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。</p> <p><b>強直間代発作に対する用法・用量</b></p> <p>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。成人、青年期及び 7 歳以上の小児期患者 における推奨用量について以下の表 2 に要約 する。</p> <p>表 2 強直間代発作患者に対する推奨用量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">成人 及び 青年 期患 者（ 12 歳 以上 ）</th> <th colspan="3">小児患者（7~11 歳） 以下体重別</th> </tr> <tr> <th>30 kg 以上</th> <th>20 kg 以上 30 kg 未満</th> <th>20 kg 未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>推奨 開始 用量</td> <td>2 mg/ 日</td> <td>2 mg/ 日</td> <td>1 mg/ 日</td> <td>1 mg/ 日</td> </tr> <tr> <td>用量 漸増 （漸 増期 間）</td> <td>2 mg/ 日  （1 週 間以上 の間隔 を空け て）</td> <td>2 mg/ 日  （1 週 間以上 の間隔 を空け て）</td> <td>1 mg/ 日  （1 週 間以上 の間隔 を空け て）</td> <td>1 mg/ 日  （1 週 間以上 の間隔 を空け て）</td> </tr> </tbody> </table>					成人 及び 青年 期患 者（ 12 歳 以上 ）	小児患者（7~11 歳） 以下体重別			30 kg 以上	20 kg 以上 30 kg 未満	20 kg 未満	推奨 開始 用量	2 mg/ 日	2 mg/ 日	1 mg/ 日	1 mg/ 日	用量 漸増 （漸 増期 間）	2 mg/ 日  （1 週 間以上 の間隔 を空け て）	2 mg/ 日  （1 週 間以上 の間隔 を空け て）	1 mg/ 日  （1 週 間以上 の間隔 を空け て）	1 mg/ 日  （1 週 間以上 の間隔 を空け て）
	成人 及び 青年 期患 者（ 12 歳 以上 ）	小児患者（7~11 歳） 以下体重別																				
		30 kg 以上	20 kg 以上 30 kg 未満	20 kg 未満																		
推奨 開始 用量	2 mg/ 日	2 mg/ 日	1 mg/ 日	1 mg/ 日																		
用量 漸増 （漸 増期 間）	2 mg/ 日  （1 週 間以上 の間隔 を空け て）	2 mg/ 日  （1 週 間以上 の間隔 を空け て）	1 mg/ 日  （1 週 間以上 の間隔 を空け て）	1 mg/ 日  （1 週 間以上 の間隔 を空け て）																		

表 1.6.2-1 外国におけるペランパネル経口剤の添付文書

	欧州					米国
推奨 維持 用量	最大 8 mg/日 まで	4-8 mg/日	4-6 mg/日	2-4 mg/日		
用量 漸増 (漸 増期 間)	2 mg/ 日  (1 週 間以上 の間隔 を空け て)	2 mg/ 日  (1 週 間以上 の間隔 を空け て)	1 mg/ 日  (1 週 間以上 の間隔 を空け て)	0.5 mg/日  (1 週 間以上 の間隔 を空け て)		
推奨 最高 用量	12 mg/ 日	12 mg/ 日	8 mg/ 日	6 mg/ 日		
<p>成人及び 12 歳以上の青年期患者への投与を行う場合</p> <p>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薬剤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薬剤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。</p> <p>体重が 30kg 以上の小児期患者 (7~11 歳) への投与を行う場合</p> <p>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薬剤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</p>						

表 1.6.2-1 外国におけるペランパネル経口剤の添付文書

	欧州	米国
	<p>節を行う。ペランパネルの半減期を短縮させる薬剤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。</p> <p><b>体重が 20kg 以上 30kg 未満の小児期患者（7～11 歳）への投与を行う場合</b></p> <p>ペランパネルの投与は 1 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 4～6 mg/日まで 1 mg/日ずつ増量する。さらに、6 mg/日での個々の臨床効果及び忍容性に応じて、8 mg/日まで 1 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薬剤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薬剤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。</p> <p><b>体重が 20kg 未満の小児期患者（7～11 歳）への投与を行う場合</b></p> <p>ペランパネルの投与は 1 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 2～4 mg/日まで 1 mg/日ずつ増量する。さらに、4 mg/日での個々の臨床効果及び忍容性に応じて、6 mg/日まで 0.5 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薬剤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薬剤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。</p>	
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	<p><b>自殺念慮</b></p> <p>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</p>	<p><b>重篤な精神及び行動の副作用</b></p> <p>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</p>

表 1.6.2-1 外国におけるペランパネル経口剤の添付文書

	欧州	米国
	<p>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。</p> <p><u>重症皮膚有害反応（SCARs）</u></p> <p>致死的であり、生命を脅かす可能性がある薬物性過敏症候群（DRESS）及び皮膚粘膜眼症候群（SJS）を含む重症皮膚有害反応（SCARs）がペランパネル投与に関連して報告されている。</p> <p>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、リンパ節膨脹、肝機能異常、好酸球増加を伴う。発疹が明らかには認められない場合でも、発熱やリンパ節膨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。</p> <p>SJSの症状は、例外もあるが典型的には、皮膚の剥離（表皮壊死/水疱）（体表面積の10%未満）、紅斑性皮膚、急速な進行、痛みのある非定型の標的様病変及び/又は広範な播種性紫斑、2つ以上の粘膜が関与した水疱性/びらん性病変を伴う。</p> <p>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）。</p> <p>患者にペランパネルを投与してSJSまたはDRESSなどの重篤な反応を起こした場合、ペランパネルによる治療を再開しないこと。</p> <p><u>欠伸発作及びミオクロニー発作</u></p>	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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して報告された。</p> <p>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。</p> <p>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</p>

表 1.6.2-1 外国におけるペランパネル経口剤の添付文書

	欧州	米国
	<p>欠神発作及びミオクロニー発作は突発性全般てんかん患者で発現しやすい発作であり、これらの発作を誘導及び悪化させる抗てんかん薬も知られている。これらの発作を持つ患者に対して、FYCOMPAを投与する際は、患者をモニタリングすること。</p> <p><u>神経系障害</u></p> <p>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。</p> <p><u>経口避妊薬</u></p> <p>FYCOMPAは12mg/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。</p> <p><u>転倒</u></p> <p>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。</p> <p><u>攻撃性及び精神病性障害</u></p> <p>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、易刺激性及び精神病性障害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）。殺人念慮のある症例も報告されている。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。</p>	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p><u>自殺行為及び自殺念慮</u></p> <p>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</p>

表 1.6.2-1 外国におけるペランパネル経口剤の添付文書

	欧州	米国
	<p><u>乱用の可能性</u></p> <p>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。</p> <p><u>CYP3A 誘導作用のある抗てんかん薬との併用</u></p> <p>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。</p> <p><u>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</u></p> <p>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。</p> <p><u>肝毒性</u></p> <p>ペランパネルと他の抗てんかん薬の併用による肝毒性（主に肝酵素の増加）の症例が報告されている。肝酵素の上昇が観察された場合、肝機能のモニタリングを検討すること。</p> <p><u>添加剤</u></p> <p>乳糖不耐症</p> <p>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</p>	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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</p>

表 1.6.2-1 外国におけるペランパネル経口剤の添付文書

	欧州	米国																									
	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。	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>適応</th> <th>プラセボ群における1000例あたりの発現例数</th> <th>実薬群における1000例あたりの発現例数</th> <th>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</th> <th>リスク差：実薬群における1000例あたりの発現例増加数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>てんかん</td> <td>1.0</td> <td>3.4</td> <td>3.5</td> <td>2.4</td> </tr> <tr> <td>精神疾患</td> <td>5.7</td> <td>8.5</td> <td>1.5</td> <td>2.9</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>1.0</td> <td>1.8</td> <td>1.9</td> <td>0.9</td> </tr> <tr> <td>全体</td> <td>2.4</td> <td>4.3</td> <td>1.8</td> <td>1.9</td> </tr> </tbody> </table> <p>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</p>	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
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																							

表 1.6.2-1 外国におけるペランパネル経口剤の添付文書

	欧州	米国
		<p>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た。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p><b>神経学的作用</b></p> <p><u>浮動性めまい及び歩行障害</u></p> <p>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。</p> <p>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。</p>

表 1.6.2-1 外国におけるペランパネル経口剤の添付文書

	欧州	米国
		<p>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。</p> <p><u>傾眠及び疲労</u></p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>部分発作を対象とした比較対照試験において、これらの副作用は主として用量漸増期に発現した。</p> <p>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。</p> <p><u>リスクの回避</u></p> <p>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。FYCOMPA と鎮静作用を有する他剤を併用する場合、潜在的な相加効果が起こり得るため、傾眠や鎮静など中枢神経系の低下の兆候を注意深く観察すること。</p>

表 1.6.2-1 外国におけるペランパネル経口剤の添付文書

	欧州	米国
		<p><b>転倒</b></p> <p>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。</p> <p><b>好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）／多臓器過敏症</b></p> <p>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。</p> <p>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。</p>

表 1.6.2-1 外国におけるペランパネル経口剤の添付文書

	欧州	米国
		<p><b>抗てんかん薬の中止</b></p> <p>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、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。</p>
相互作用	<p>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。</p> <p><b>経口避妊薬</b></p> <p>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 <math>C_{max}</math> 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、<math>C_{max}</math> 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。</p> <p><b>FYCOMPA と他の抗てんかん薬の相互作用</b></p> <p>FYCOMPA と他の抗てんかん薬（AED）の相互作用の可能性は臨床試験で評価されてい</p>	<p><b>避妊薬</b></p> <p>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。</p> <p><b>中程度から強力なチトクローム P450（CYP）誘導剤</b></p> <p>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。</p> <p>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</p>

表 1.6.2-1 外国におけるペランパネル経口剤の添付文書

	欧州	米国																																	
	<p>る。成人及び青年期の部分発作患者を対象とした3つの第3相臨床試験に基づく母集団薬物動態解析で他のAEDの薬物動態に対する、FYCOMPA（1日1回12mgの用量まで）の影響が評価された。</p> <p>健康被験者を対象とした20の第1相臨床試験（FYCOMPAの用量は36mgまで）、成人、青年期及び小児期の部分発作及び強直間代発作患者を対象とした1つの第2相臨床試験と6つの第3相臨床試験（FYCOMPAの用量は1日1回16mgまで）で得られたデータによる母集団薬物動態解析で、他のAEDの併用によるペランパネルのクリアランスへの影響が評価された。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3に要約する。</p> <p>表3 他の抗てんかん薬との相互作用</p> <table border="1"> <thead> <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> </thead> <tbody> <tr> <td>カルバマゼピン</td> <td>3倍低下</td> <td>&lt;10%低下</td> </tr> <tr> <td>クロバザム</td> <td>影響なし</td> <td>&lt;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>&lt;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>2倍低下</td> <td>35%上昇<sup>2)</sup></td> </tr> <tr> <td>フェノバルビタール</td> <td>20%低下</td> <td>影響なし</td> </tr> <tr> <td>フェニトイン</td> <td>2倍低下</td> <td>影響なし</td> </tr> <tr> <td>トピラマート</td> <td>20%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>&lt;10%低下</td> </tr> </tbody> </table>	併用投与したAED	FYCOMPAの濃度に対するAEDの影響	AEDの濃度に対するFYCOMPAの影響	カルバマゼピン	3倍低下	<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	オクスカルバゼピン	2倍低下	35%上昇 <sup>2)</sup>	フェノバルビタール	20%低下	影響なし	フェニトイン	2倍低下	影響なし	トピラマート	20%低下	影響なし	バルプロ酸	影響なし	<10%低下	<p>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。</p> <p><b>アルコール及びその他の中枢神経抑制剤</b></p> <p>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 12mg/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。</p> <p>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。</p>
併用投与したAED	FYCOMPAの濃度に対するAEDの影響	AEDの濃度に対するFYCOMPAの影響																																	
カルバマゼピン	3倍低下	<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																																	
オクスカルバゼピン	2倍低下	35%上昇 <sup>2)</sup>																																	
フェノバルビタール	20%低下	影響なし																																	
フェニトイン	2倍低下	影響なし																																	
トピラマート	20%低下	影響なし																																	
バルプロ酸	影響なし	<10%低下																																	

表 1.6.2-1 外国におけるペランパネル経口剤の添付文書

	欧州			米国
	ゾニサミド	影響なし	影響なし	<p>1) 活性代謝物の monohydroxycarbazepine については評価されなかった。</p> <p>部分発作患者及び強直間代発作患者の母集団薬物動態解析結果から、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（3 倍）、フェニトイン及びオクスカルバゼピン（2 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。クロナゼパム、レベチラセタム、フェノバルビタール、トピラマート、ゾニサミド、クロバザム、ラモトリギン、及びバルプロ酸は FYCOMPA 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。</p> <p>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。</p>

表 1.6.2-1 外国におけるペランパネル経口剤の添付文書

	欧州	米国
	<p><u>CYP3A 基質に対するペランパネルの影響</u></p> <p>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。</p> <p><u>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</u></p> <p>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。</p> <p><u>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</u></p> <p>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。</p> <p><u>レボドパ</u></p> <p>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<sub>max</sub>及びAUCに影響を及ぼさなかった。</p> <p><u>アルコール</u></p> <p>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</p>	

表 1.6.2-1 外国におけるペランパネル経口剤の添付文書

	欧州	米国
	<p>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。</p> <p><u>小児集団</u></p> <p>相互作用試験は成人でしか実施されていない。12 歳以上の青年期及び 4 歳から 11 歳の小児期患者の母集団薬物動態解析において、この集団と成人集団の間で著明な差は認められなかった。</p>	
副作用/有害事象	<p><u>安全性プロファイルの要約</u></p> <p>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 ヶ月投与され、703 例には 12 ヶ月以上投与された。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 ヶ月投与され、36 例には 12 ヶ月以上投与された。</p> <p>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</p>	<p>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。</p> <p><u>部分発作</u></p> <p>てんかん患者 (12 歳以上)</p> <p>部分発作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。</p> <p><u>投与中止に至った副作用</u></p> <p>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。</p>

表 1.6.2-1 外国におけるペランパネル経口剤の添付文書

	欧州	米国																																	
	<p>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。</p> <p><u>副作用の一覧表</u></p> <p>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（<math>\geq 1/10</math>），高頻度（<math>\geq 1/100 \sim &lt; 1/10</math>），低頻度（<math>\geq 1/1,000 \sim &lt; 1/100</math>），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。</p> <table border="1"> <thead> <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> </thead> <tbody> <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 幻覚 精神病性障害</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	器官別大分類	非常に高頻度	高頻度	低頻度	頻度不明	代謝および栄養障害		食欲減退 食欲亢進			精神障害		攻撃性 怒り 不安 錯乱状態	自殺念慮 自殺企図 幻覚 精神病性障害		<p>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。</p> <p><u>最も多く報告された副作用</u></p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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 <math>\geq 2\%</math> かつプラセボ群より高かった副作用）</p> <table border="1"> <thead> <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> </thead> <tbody> <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> </tbody> </table>		プラセボ n=442 %	FYCOMPA			4 mg n=172 %	8 mg n=431 %	12 mg n=255 %	浮動性めまい	9	16	32	43	傾眠	7	9	16	18
器官別大分類	非常に高頻度	高頻度	低頻度	頻度不明																															
代謝および栄養障害		食欲減退 食欲亢進																																	
精神障害		攻撃性 怒り 不安 錯乱状態	自殺念慮 自殺企図 幻覚 精神病性障害																																
	プラセボ n=442 %	FYCOMPA																																	
		4 mg n=172 %	8 mg n=431 %	12 mg n=255 %																															
浮動性めまい	9	16	32	43																															
傾眠	7	9	16	18																															

表 1.6.2-1 外国におけるペランパネル経口剤の添付文書

		欧州				米国				
	神経系障害	浮動性めまい 傾眠	運動失調 構語障害 平衡障害 易刺激性			頭痛	11	11	11	13
	眼障害		複視 霧視			易刺激性	3	4	7	12
	耳および迷路障害		回転性めまい			疲労	5	8	8	12
	胃腸障害		悪心			転倒	3	2	5	10
	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) 皮膚粘膜眼症候群 (SJS)	運動失調	0	1	3	8
	筋骨格系および結合組織障害		背部痛			悪心	5	3	6	8
						回転性めまい	1	4	3	5
						背部痛	2	2	2	5
						構語障害	0	1	3	4
						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	

表 1.6.2-1 外国におけるペランパネル経口剤の添付文書

	欧州				米国				
一般・ 全身障 害およ び投与 部位の 状態		歩行障 害 疲労			四肢損傷	<1	1	1	2
臨床検 査		体重増 加			気分変化	<1	1	<1	2
傷害, 中毒お よび処 置合併 症		転倒			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
<p><b>小児</b></p> <p>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安全性プロファイルは、青年期患者で成人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。</p> <p>多施設、オープン非対照試験において、ペランパネルに暴露された 4 歳以上 12 歳未満の小児期患者 180 例の臨床試験データベースに基づくと、小児期患者における安全性プロファイルは、小児期患者で成人及び青年期患者より高頻度に観察された傾眠、易刺激性、攻撃性及び激越を除き、成人及び青年期患者と同様であると考えられる。</p> <p>小児期患者における収集可能なデータからは、体重、身長、甲状腺機能、インスリン様成長因子 1 (IGF-1) の値、認知機能 (Aldenkamp-Baker neuropsychological assessment schedule [ABNAS])、行動 (Child Behavior Checklist</p>					<p><b>小児てんかん患者 (4 歳以上 12 歳未満)</b></p> <p>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 ヶ月以上、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。</p> <p><b>強直間代発作</b></p> <p>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 例が含まれた。約 57% が女性であり、平均年齢は 27 歳であった。</p> <p>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。</p> <p>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%</p>				

表 1.6.2-1 外国におけるペランパネル経口剤の添付文書

	欧州	米国																																							
	<p>[CBCL]) 及び手先の巧緻性 (Lafayette Grooved Pegboard Test [LGPT]) を含む成長及び発達に関するパラメータからは FYCOMPA の臨床的に重要な影響は示されていない。しかし、小児における学習、知能、成長、内分泌機能及び思春期への長期的な (1 年以上) 影響についてはまだ不明である。</p>	<p>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。</p> <p>FYCOMPA 8 mg 群で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。</p> <p>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 <math>\geq 4\%</math> かつプラセボ群より高かった副作用)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ n=82 %</th> <th>FYCOMPA 8 mg n=81 %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>浮動性めまい</td> <td>6</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td>疲労</td> <td>6</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>10</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>傾眠</td> <td>4</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>易刺激性</td> <td>2</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>回転性めまい</td> <td>2</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>嘔吐</td> <td>2</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>体重増加</td> <td>4</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>挫傷</td> <td>4</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td>5</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>腹痛</td> <td>1</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>不安</td> <td>4</td> <td>5</td> </tr> </tbody> </table>		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
	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																																							

表 1.6.2-1 外国におけるペランパネル経口剤の添付文書

	欧州	米国												
		<table border="1"> <tr> <td>尿路感染症</td> <td>1</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>靭帯捻挫</td> <td>0</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>平衡障害</td> <td>1</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>発疹</td> <td>1</td> <td>4</td> </tr> </table> <p><u>体重増加</u></p> <p>FYCOMPA の使用に伴う体重増加が認められている。</p> <p>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。体重の臨床モニタリングが推奨される。</p> <p>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。</p> <p><u>トリグリセリド高値</u></p> <p>FYCOMPA 投与中にトリグリセリド上昇が認められた。</p> <p><u>性別及び人種による比較</u></p> <p>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。</p>	尿路感染症	1	4	靭帯捻挫	0	4	平衡障害	1	4	発疹	1	4
尿路感染症	1	4												
靭帯捻挫	0	4												
平衡障害	1	4												
発疹	1	4												
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	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												

表 1.6.2-1 外国におけるペランパネル経口剤の添付文書

	欧州	米国
	<p>。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。</p>	<p>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。</p>
腎障害患者への投与	<p>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。</p>	<p>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。</p>
肝機能障害患者への投与	<p>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。</p>	<p>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。</p>
受胎能、妊娠及び授乳	<p><u>妊娠する可能性のある女性及び男女の避妊</u></p> <p>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。</p> <p>FYCOMPA は、鎮痛剤を含むホルモン避妊薬の有効性を低下させる可能性がある。追加の非ホルモン性の避妊薬が推奨される。</p> <p><u>妊娠</u></p>	<p><u>妊娠</u></p> <p>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ける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 FYCOMPA による主な先天異常及び流産のリスクは不明である。</p>

表 1.6.2-1 外国におけるペランパネル経口剤の添付文書

	欧州	米国
	<p>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。</p> <p><b>授乳</b></p> <p>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。</p> <p><b>受胎能</b></p> <p>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。</p>	<p>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（<math>\text{mg}/\text{m}^2</math>）に基づく 8 mg/日と同程度である。</p> <p>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（<math>\text{mg}/\text{m}^2</math>）に基づく 8 mg/日の約 2 倍である。</p> <p>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（<math>\text{mg}/\text{m}^2</math>）に基づく 8 mg/日と同程度である。</p> <p><b>妊娠情報の登録</b></p> <p>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-</p>

表 1.6.2-1 外国におけるペランパネル経口剤の添付文書

	欧州	米国
		<p>888-233-2334 に電話をかけることを行うことができ、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： <a href="http://www.aedpregnancyregistry.org">http://www.aedpregnancyregistry.org</a> で閲覧することも可能である。</p> <p><b>授乳婦</b></p> <p>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 FYCOMPA 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。</p> <p>FYCOMPA の使用は、レボノルゲストレルを含むホルモン避妊薬の有効性を低下させる可能性がある。レボノルゲストレル含有避妊薬を使用している女性には、FYCOMPA の使用中及び中止後 1 ヶ月間は、追加の非ホルモン性の避妊薬を使用することを推奨する。</p>
小児への投与	4 歳未満の部分発作患者及び 7 歳未満の強直間代発作患者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。	<p>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。</p> <p>部分発作に対する治療として 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 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。</p> <p>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</p>

表 1.6.2-1 外国におけるペランパネル経口剤の添付文書

	欧州	米国
		<p>及び4歳から12歳未満のFYCOMPA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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p><u>若齢動物データ</u></p> <p>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。</p>

表 1.6.2-1 外国におけるペランパネル経口剤の添付文書

	欧州	米国
		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	<p>FYCOMPA の企図的及び偶発的過量投与の最高投与量として, 小児では 36 mg, 成人では 300 mg 投与した市販後の報告がある。患者は精神状態の変化, 激越, 攻撃的行動, 昏睡, 意識レベルの低下を発現し, その後, 後遺症なく回復した。</p> <p>ペランパネルの作用に対する特異的な解毒剤はない。バイタルサインのモニタリング及び患者の臨床状態の観察を含む一般的な対症療法を行うこと。半減期が長いことから, ペランパネルによる作用は持続する可能性がある。腎クリアランスが低いとため, 強制利尿, 透析, 血液灌流などの特別な介入法が奏効する可能性は低い。</p>	<p>FYCOMPA の最高の過量投与として, 300 mg 投与した報告がある。FYCOMPA の過量投与後に報告されたイベントには, 傾眠, 昏迷, 昏睡, 精神的又は行動的反応, 精神状態の変化, めまいや歩行障害が報告されている。</p> <p>FYCOMPA の過量投与に伴う反応に対する特異的な解毒剤はない。過量投与が生じた場合は, 薬剤にかかわらず過量投与に対して行われている標準的な医学的管理手順に従うべきである。十分な気道, 酸素供給及び換気を確保すべきであり, 心律動及びバイタルサインをモニタリングすることが推奨される。認定された中毒管理センターに連絡を取り, FYCOMPA の過量投与の管理に関する最新情報を求めるべきである。半減期が長いとため, FYCOMPA による反応が持続する可能性がある。</p>
自動車運転及び機械操作の能力に及ぼす影響	FYCOMPA は自動車運転及び機械操作の能力に中等度の影響を及ぼす。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。これらの作業を行う能力に対するペランパネルの影響の有無が明らかになるまで, 患者は自動車の運転, 複雑な機械の操作及び他の潜在的に危険な作業を行うべきでない。	— (自動車運転等に関する注意喚起は「警告及び使用上の注意 神経学的作用」及び「薬物相互作用 アルコール及びその他の中枢神経抑制剤」に記載)
薬物乱用及び薬物依存	— (乱用の可能性については「特別な警告及び使用上の注意」に記載)	規制薬物

表 1.6.2-1 外国におけるペランパネル経口剤の添付文書

	欧州	米国
		<p>FYCOMPA はペランパネルを含有しており、スケジュール III の規制薬物に指定されている。</p> <p><b>乱用</b></p> <p>処方薬の乱用とは、1 回でも、その薬物から得られる心理的又は生理的作用を求めて、意図的に治療目的外でその薬物を使用することである。薬物乱用の反復により形成される薬物嗜癖の特徴は、有害な影響にもかかわらず薬物を求める強い欲望がある、使用のコントロールが困難である、義務よりも薬物の使用に高い優先順位を付ける、耐性が高くなる、場合により身体的離脱症状がみられる、などである。薬物乱用と薬物嗜癖は別のものであり、身体的依存とは異なる（例えば、乱用は身体的依存を伴わない場合がある）。</p> <p>ヒト乱用性試験において、快楽的多剤使用者における FYCOMPA（8 mg、24 mg 及び 36 mg）の乱用性が、アルプラゾラム C-IV（1.5 mg 及び 3 mg）及び経口ケタミン C-III（100 mg）との比較により評価された。FYCOMPA の使用により、治療用量を超える用量の 24 mg 及び 36 mg で、「多幸症」に関してケタミン 100 mg 及びアルプラゾラム 3 mg と同程度の反応が認められた。「高揚感」については、FYCOMPA 24 mg 及び 36 mg で、視覚的アナログ尺度（VAS）においてケタミン 100 mg と同程度の反応、アルプラゾラムの両用量より有意に高い反応が認められた。「薬物嗜好性」、「総合的薬物嗜好性」及び「薬物再度摂取」の評価は、ケタミン 100 mg に比べて FYCOMPA の方がそれぞれ統計学上有意に低かった。さらに、「薬物悪影響」については、FYCOMPA 24 mg 及び 36 mg でケタミン 100 mg より有意に高い反応が認めら</p>

表 1.6.2-1 外国におけるペランパネル経口剤の添付文書

	欧州	米国
		<p>れた。「鎮静」については、FYCOMPA 24 mg 及び 36 mg でアルプラゾラム 3 mg と同程度の反応、ケタミン 100 mg より高い反応が認められた。</p> <p>さらに、「浮遊感」、「ぼんやりとする」、「超然としている」などの解離現象に関連する VAS 項目について、FYCOMPA の治療用量を超える用量でケタミン 100 mg と同程度の反応、アルプラゾラムの両検討用量より高い反応が認められた。注意すべき点として、傾眠のため、多くの被験者で FYCOMPA の T<sub>max</sub> 付近のデータが欠落した。FYCOMPA の影響に関する上記のデータは過小評価となっている可能性がある。ほとんどの評価項目について、高用量 FYCOMPA の影響の持続時間はアルプラゾラム 3 mg 及びケタミン 100 mg に比べてかなり長かった。</p> <p>本試験における FYCOMPA 8 mg, 24 mg 及び 36 mg 投与後の多幸症の発現率はそれぞれ 37%, 46% 及び 46% であり、これらの発現率はアルプラゾラム 3 mg 投与後 (13%) より高かったが、ケタミン 100 mg 投与後 (89%) より低かった。</p> <p><b>依存</b></p> <p>身体的依存は、薬物の急な中止又は大幅な用量減量後にみられる離脱症状を特徴とする。</p> <p>ラット非臨床試験において、ハンドリングに対する多動、筋固縮、摂餌量及び体重の低下等の離脱症状が観察された。</p> <p>FYCOMPA は依存及び離脱症状 (不安、神経過敏、易刺激性、疲労、嗜眠、無力症、気分動揺、不眠を含む) を起こすことがある。</p>

表 1.6.2-1 外国におけるペランパネル経口剤の添付文書

	欧州	米国
市販後データ	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）がペランパネル投与に関連して報告されている。	<p>FYCOMPA は市販後に以下の副作用が報告されている。市販後における副作用の自発報告は母数が不明確なため発現頻度や薬剤との因果関係を正確に評価することは困難な場合がある。</p> <p>皮膚症状：好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）</p> <p>精神症状：急性精神病，幻覚，妄想，妄想症，譫妄，錯乱状態，失見当識，記憶障害</p>

**HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION**

These highlights do not include all the information needed to use FYCOMPA® safely and effectively. See full prescribing information for FYCOMPA®.

FYCOMPA® (perampanel) tablets, for oral use, CIII  
 FYCOMPA® (perampanel) oral suspension, CIII  
 Initial U.S. Approval: 2012

**WARNING: SERIOUS PSYCHIATRIC AND BEHAVIORAL REACTIONS**  
 See full prescribing information for complete boxed warning.

- Serious or life-threatening psychiatric and behavioral adverse reactions including aggression, hostility, irritability, anger, and homicidal ideation and threats have been reported in patients taking FYCOMPA (5.1)
- Monitor patients for these reactions as well as for changes in mood, behavior, or personality that are not typical for the patient, particularly during the titration period and at higher doses (5.1)
- FYCOMPA should be reduced if these symptoms occur and should be discontinued immediately if symptoms are severe or are worsening (5.1)

**INDICATIONS AND USAGE**

FYCOMPA, a non-competitive AMPA glutamate receptor antagonist, is indicated for:

- Treatment of partial-onset seizures with or without secondarily generalized seizures in patients with epilepsy 4 years of age and older (1.1)
- Adjunctive therapy in the treatment of primary generalized tonic-clonic seizures in patients with epilepsy 12 years of age and older (1.2)

**DOSAGE AND ADMINISTRATION**

Dosing in the absence of moderate or strong CYP3A4 inducers

- Starting dose: 2 mg once daily orally at bedtime (2.1, 2.2)
- May increase dose based on clinical response and tolerability by increments of 2 mg once daily no more frequently than at weekly intervals (2.1, 2.2)
- Recommended maintenance dose in monotherapy or adjunctive therapy for partial-onset seizures: 8 mg to 12 mg once daily at bedtime (2.1)
- Recommended maintenance dose in adjunctive therapy for primary generalized tonic-clonic seizures: 8 mg once daily at bedtime (2.2)
- Measure oral suspension using provided adaptor and dosing syringe (2.7)

Dosing in the presence of concomitant moderate or strong CYP3A4 inducers: see section 2.3

Specific Populations

- Mild and Moderate Hepatic Impairment: Maximum recommended daily dose is 6 mg (mild) and 4 mg (moderate) once daily at bedtime (2.4)
- Severe Hepatic Impairment: Not recommended (2.4)

**FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS\***

**WARNING: SERIOUS PSYCHIATRIC AND BEHAVIORAL REACTIONS**

**1 INDICATIONS AND USAGE**

- 1.1 Partial-Onset Seizures
- 1.2 Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures

**2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**

- 2.1 Dosage for Partial-Onset Seizures
- 2.2 Dosage for Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures
- 2.3 Dosage Modifications with Concomitant Use of Moderate or Strong CYP3A4 Enzyme Inducers
- 2.4 Dosage Adjustment in Patients with Hepatic Impairment
- 2.5 Dosage Information for Patients with Renal Impairment
- 2.6 Dosage Information for Elderly Patients
- 2.7 Administration of Oral Suspension

**3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**

**4 CONTRAINDICATIONS**

**5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**

- 5.1 Serious Psychiatric and Behavioral Reactions
- 5.2 Suicidal Behavior and Ideation
- 5.3 Neurologic Effects
- 5.4 Falls
- 5.5 Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)/Multiorgan Hypersensitivity
- 5.6 Withdrawal of Antiepileptic Drugs

**6 ADVERSE REACTIONS**

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

**7 DRUG INTERACTIONS**

- 7.1 Contraceptives
- 7.2 Moderate and Strong CYP3A4 Inducers

FYCO-US4519

- Severe Renal Impairment or on Hemodialysis: Not recommended (2.5)
- Elderly: Increase dose no more frequently than every 2 weeks (2.6)

**DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**

- Tablets: 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg, and 12 mg (3)
- Oral Suspension: 0.5 mg/mL (3)

**CONTRAINDICATIONS**

None (4)

**WARNINGS AND PRECAUTIONS**

- Suicidal Behavior and Ideation: Monitor for suicidal thoughts or behavior (5.2)
- Neurologic Effects: Monitor for dizziness, gait disturbance, somnolence, and fatigue (5.3)  
 Patients should use caution when driving or operating machinery (5.3)
- Falls: Monitor for falls and injuries (5.4)
- Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)/ Multi-Organ Hypersensitivity: Discontinue if no alternate etiology (5.5)
- Withdrawal of Antiepileptic Drugs: In patients with epilepsy, there may be an increase in seizure frequency (5.6)

**ADVERSE REACTIONS**

Most common adverse reactions (≥5% and ≥1% higher than placebo) include dizziness, somnolence, fatigue, irritability, falls, nausea, weight gain, vertigo, ataxia, headache, vomiting, contusion, abdominal pain, and anxiety (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Eisai at 1-888-274-2378 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch

**DRUG INTERACTIONS**

- Contraceptives: 12 mg once daily may decrease the effectiveness of hormonal contraceptives containing levonorgestrel (7.1)
- Moderate and Strong CYP3A4 Inducers (including carbamazepine, oxcarbazepine, and phenytoin): increase clearance of perampanel and decrease perampanel plasma concentrations. When moderate or strong CYP3A4 inducers are introduced or withdrawn, monitor patients closely. Dose adjustment of FYCOMPA may be necessary (2.3, 7.2)

**USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

Pregnancy: Based on animal data, may cause fetal harm (8.1)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 12/2021

7.3 Alcohol and Other CNS Depressants

**8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Hepatic Impairment
- 8.7 Renal Impairment

**9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE**

- 9.1 Controlled Substance
- 9.2 Abuse
- 9.3 Dependence

**10 OVERDOSAGE**

**11 DESCRIPTION**

**12 CLINICAL PHARMACOLOGY**

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

**13 NONCLINICAL TOXICOLOGY**

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, and Impairment of Fertility

**14 CLINICAL STUDIES**

- 14.1 Partial-Onset Seizures
- 14.2 Primary Generalized Tonic-Clonic (PGTC) Seizures

**16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**

- 16.1 How Supplied
- 16.2 Storage

**17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**

\* Sections or subsections omitted from the Full Prescribing Information are not listed.

---

**FULL PRESCRIBING INFORMATION****WARNING: SERIOUS PSYCHIATRIC AND BEHAVIORAL REACTIONS**

- **Serious or life-threatening psychiatric and behavioral adverse reactions including aggression, hostility, irritability, anger, and homicidal ideation and threats have been reported in patients taking FYCOMPA (5.1).**
- **These reactions occurred in patients with and without prior psychiatric history, prior aggressive behavior, or concomitant use of medications associated with hostility and aggression (5.1).**
- **Advise patients and caregivers to contact a healthcare provider immediately if any of these reactions or changes in mood, behavior, or personality that are not typical for the patient are observed while taking FYCOMPA or after discontinuing FYCOMPA (5.1).**
- **Closely monitor patients particularly during the titration period and at higher doses (5.1).**
- **FYCOMPA should be reduced if these symptoms occur and should be discontinued immediately if symptoms are severe or are worsening (5.1).**

**1 INDICATIONS AND USAGE****1.1 Partial-Onset Seizures**

FYCOMPA is indicated for the treatment of partial-onset seizures with or without secondarily generalized seizures in patients with epilepsy 4 years of age and older.

**1.2 Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures**

FYCOMPA is indicated as adjunctive therapy for the treatment of primary generalized tonic-clonic seizures in patients with epilepsy 12 years of age and older.

**2 DOSAGE AND ADMINISTRATION****2.1 Dosage for Partial-Onset Seizures***Monotherapy or Adjunctive Therapy*

The recommended starting dosage of FYCOMPA in adults and pediatric patients 4 years of age and older is 2 mg once daily taken orally at bedtime. Increase dosage no more frequently than at weekly intervals by increments of 2 mg once daily based on individual clinical response and tolerability.

The recommended maintenance dose range is 8 mg to 12 mg once daily, although some patients may respond to a dose of 4 mg daily. A dose of 12 mg once daily resulted in somewhat greater reductions in seizure rates than the dose of 8 mg once daily, but with a substantial increase in adverse reactions.

Dosage adjustment is recommended with concomitant use of moderate or strong CYP3A4 enzyme inducing drugs, which include certain antiepileptic drugs (AEDs) [see *Dosage and Administration (2.3)*].

**2.2 Dosage for Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures***Adjunctive Therapy*

The recommended starting dosage of FYCOMPA in adults and pediatric patients 12 years of age and older is 2 mg once daily taken orally at bedtime. Increase dosage no more frequently than at weekly intervals by increments of 2 mg once daily based on individual clinical response and tolerability.

The recommended maintenance dose is 8 mg once daily taken at bedtime. Patients who are tolerating FYCOMPA at 8 mg once daily and require further reduction of seizures may benefit from a dose increase up to 12 mg once daily if tolerated.

Dosage adjustment is recommended with concomitant use of moderate or strong CYP3A4 enzyme inducing drugs, which include certain AEDs [see *Dosage and Administration (2.3)*].

### 2.3 Dosage Modifications with Concomitant Use of Moderate or Strong CYP3A4 Enzyme Inducers

Moderate and strong CYP3A4 inducers, including enzyme-inducing AEDs such as phenytoin, carbamazepine, and oxcarbazepine, cause a reduction in FYCOMPA plasma levels [see *Drug Interactions (7.2)*, *Clinical Pharmacology (12.3)*]. Therefore, in adults and pediatric patients 4 years of age and older receiving these concomitant enzyme-inducing drugs, the recommended starting dosage of FYCOMPA is 4 mg once daily taken orally at bedtime.

Increase dosage by increments of 2 mg once daily based on individual clinical response and tolerability, no more frequently than at weekly intervals. A maintenance dose has not been established in clinical trials. The highest dose studied in patients on concomitant enzyme-inducing AEDs was 12 mg once daily.

When moderate or strong CYP3A4 inducers are introduced or withdrawn from a patient's treatment regimen, the patient should be closely monitored for clinical response and tolerability. Dose adjustment of FYCOMPA may be necessary.

### 2.4 Dosage Adjustment in Patients with Hepatic Impairment

In patients with mild and moderate hepatic impairment, the starting dose of FYCOMPA is 2 mg once daily. Increase dosage by increments of 2 mg once daily no more frequently than every 2 weeks. The maximum recommended daily dose is 6 mg for patients with mild hepatic impairment and 4 mg for patients with moderate hepatic impairment. FYCOMPA is not recommended for use in patients with severe hepatic impairment [see *Use in Specific Populations (8.6)*, *Clinical Pharmacology (12.3)*].

### 2.5 Dosage Information for Patients with Renal Impairment

FYCOMPA can be used in patients with moderate renal impairment with close monitoring. A slower titration may be considered, based on clinical response and tolerability. FYCOMPA is not recommended in patients with severe renal impairment or patients undergoing hemodialysis [see *Use in Specific Populations (8.7)*, *Clinical Pharmacology (12.3)*].

### 2.6 Dosage Information for Elderly Patients

In elderly patients, increase dosage no more frequently than every 2 weeks during titration [see *Use in Specific Populations (8.5)*].

### 2.7 Administration of Oral Suspension

FYCOMPA oral suspension, 0.5 mg/mL, should be shaken well before every administration. The provided adapter and graduated oral dosing syringe should be used to administer the oral suspension. A household teaspoon or tablespoon is not an adequate measuring device. The adapter, which is supplied in the product carton, should be inserted firmly into the neck of the bottle before use and remain in place for the duration of the usage of the bottle. The dosing syringe should be inserted into the adapter and the dose withdrawn from the inverted bottle. The cap should be replaced after each use. The cap fits properly when the adapter is in place [see *Instructions for Use*].

Discard any unused FYCOMPA oral suspension remaining 90 days after first opening the bottle.

## 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

### Tablets

- 2 mg tablets: orange, round, debossed with "2" on one side and "E 275" on the other.
- 4 mg tablets: red, round, debossed with "4" on one side and "E 277" on the other.
- 6 mg tablets: pink, round, debossed with "6" on one side and "E 294" on the other.
- 8 mg tablets: purple, round, debossed with "8" on one side and "E 295" on the other.
- 10 mg tablets: green, round, debossed with "10" on one side and "E 296" on the other.
- 12 mg tablets: blue, round, debossed with "12" on one side and "E 297" on the other.

### Oral Suspension

0.5 mg/mL white to off-white opaque liquid suspension for oral administration.

## 4 CONTRAINDICATIONS

None.

## 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

### 5.1 Serious Psychiatric and Behavioral Reactions

In the controlled partial-onset seizure clinical trials, hostility- and aggression-related adverse reactions occurred in 12% and 20% of patients randomized to receive FYCOMPA at doses of 8 mg and 12 mg per day, respectively, compared to 6% of patients in the placebo group. These effects were dose-related and generally appeared within the first 6 weeks of treatment, although new events continued to be observed through more than 37 weeks. FYCOMPA-treated patients experienced more hostility- and aggression-related adverse reactions that were serious, severe, and led to dose reduction, interruption, and discontinuation more frequently than placebo-treated patients.

In general, in placebo-controlled partial-onset seizure clinical trials, neuropsychiatric events were reported more frequently in patients being treated with FYCOMPA than in patients taking placebo. These events included irritability, aggression, anger, and anxiety, which occurred in 2% or greater of FYCOMPA-treated patients and twice as frequently as in placebo-treated patients. Other symptoms that occurred with FYCOMPA and were more common than with placebo included belligerence, affect lability, agitation, and physical assault. Some of these events were reported as serious and life-threatening. Homicidal ideation and/or threat were exhibited in 0.1% of 4,368 FYCOMPA-treated patients in controlled and open label trials, including non-epilepsy trials. Homicidal ideation and/or threat have also been reported postmarketing in patients treated with FYCOMPA.

In the partial-onset seizure clinical trials, these events occurred in patients with and without prior psychiatric history, prior aggressive behavior, or concomitant use of medications associated with hostility and aggression. Some patients experienced worsening of their pre-existing psychiatric conditions. Patients with active psychotic disorders and unstable recurrent affective disorders were excluded from the clinical trials. The combination of alcohol and FYCOMPA significantly worsened mood and increased anger. Patients taking FYCOMPA should avoid the use of alcohol [*see Drug Interactions (7.3)*].

Similar serious psychiatric and behavioral events were observed in the primary generalized tonic-clonic seizure clinical trial.

In healthy volunteers taking FYCOMPA, observed psychiatric events included paranoia, euphoric mood, agitation, anger, mental status changes, and disorientation/confusional state.

In the non-epilepsy trials, psychiatric events that occurred in perampanel-treated patients more often than placebo-treated patients included disorientation, delusion, and paranoia.

In the postmarketing setting, there have been reports of psychosis (acute psychosis, hallucinations, delusions, paranoia) and delirium (delirium, confusional state, disorientation, memory impairment) in patients treated with FYCOMPA [*see Adverse Reactions (6.2)*].

Patients, their caregivers, and families should be informed that FYCOMPA may increase the risk of psychiatric events. Patients should be monitored during treatment and for at least 1 month after the last dose of FYCOMPA, and especially when taking higher doses and during the initial few weeks of drug therapy (titration period) or at other times of dose increases. Dose of FYCOMPA should be reduced if these symptoms occur. Permanently discontinue FYCOMPA for persistent severe or worsening psychiatric symptoms or behaviors and refer for psychiatric evaluation.

### 5.2 Suicidal Behavior and Ideation

Antiepileptic drugs (AEDs), including FYCOMPA, increase the risk of suicidal thoughts or behavior in patients taking these drugs for any indication. Patients treated with any AED for any indication should be monitored for the emergence or worsening of depression, suicidal thoughts or behavior, and/or any unusual changes in mood or behavior.

Pooled analyses of 199 placebo-controlled clinical trials (mono- and adjunctive therapy) of 11 different AEDs showed that patients randomized to one of the AEDs had approximately twice the risk (adjusted Relative Risk 1.8, 95% CI: 1.2, 2.7) of suicidal thinking or behavior compared to patients randomized to placebo. In these trials, which had a median treatment duration of 12 weeks, the estimated incidence of suicidal behavior or ideation among 27,863 AED-treated patients was 0.43%, compared to 0.24% among 16,029 placebo-treated patients, representing an increase of approximately one case of suicidal thinking or behavior for every 530 patients treated. There were four suicides in drug-treated patients in the trials and none in placebo-treated patients, but the number is too small to allow any conclusion about drug effect on suicide.

The increased risk of suicidal thoughts or behavior with AEDs was observed as early as 1 week after starting drug treatment with AEDs and persisted for the duration of treatment assessed. Because most trials included in the analysis did not extend beyond 24 weeks, the risk of suicidal thoughts or behavior beyond 24 weeks could not be assessed.

The risk of suicidal thoughts or behavior was generally consistent among drugs in the data analyzed. The finding of increased risk with AEDs of varying mechanisms of action and across a range of indications suggests that the risk applies to all AEDs used for any indication. The risk did not vary substantially by age (5-100 years) in the clinical trials analyzed.

Table 1 shows absolute and relative risk by indication for all evaluated AEDs.

**Table 1. Risk by indication for antiepileptic drugs in the pooled analysis**

Indication	Placebo Patients with Events per 1000 Patients	Drug Patients with Events per 1000 patients	Relative Risk: Incidence of Events in drug Patients/ Incidence in Placebo Patients	Risk Difference: Additional Drug Patients with Events per 1000 Patients
Epilepsy	1.0	3.4	3.5	2.4
Psychiatric	5.7	8.5	1.5	2.9
Other	1.0	1.8	1.9	0.9
Total	2.4	4.3	1.8	1.9

The relative risk for suicidal thoughts or behavior was higher in clinical trials for epilepsy than in clinical trials for psychiatric or other conditions, but the absolute risk differences were similar for the epilepsy and psychiatric indications.

Anyone considering prescribing FYCOMPA or any other AED must balance the risk of suicidal thoughts or behavior with the risk of untreated illness. Epilepsy and many other illnesses for which AEDs are prescribed are themselves associated with morbidity and mortality and an increased risk of suicidal thoughts and behavior. Should suicidal thoughts and behavior emerge during treatment, the prescriber needs to consider whether the emergence of these symptoms in any given patient may be related to the illness being treated.

### 5.3 Neurologic Effects

#### Dizziness and Gait Disturbance

FYCOMPA caused dose-related increases in events related to dizziness and disturbance in gait or coordination [*see Adverse Reactions (6.1)*]. In the controlled partial-onset seizure clinical trials, dizziness and vertigo were reported in 35% and 47% of patients randomized to receive FYCOMPA at doses of 8 mg and 12 mg per day, respectively, compared to 10% of placebo-treated patients. The gait disturbance related events (including ataxia, gait disturbance, balance disorder, and abnormal coordination) were reported in 12% and 16% of patients randomized to receive FYCOMPA at doses of 8 mg and 12 mg per day, respectively, compared to 2% of placebo-treated patients. Elderly patients had an increased risk of these adverse reactions compared to younger adults and pediatric patients.

These adverse reactions occurred mostly during the titration phase and led to discontinuation in 3% of FYCOMPA-treated patients compared to 1% of placebo-treated patients.

These adverse reactions were also observed in the primary generalized tonic-clonic seizure clinical trial.

#### Somnolence and Fatigue

FYCOMPA caused dose-dependent increases in somnolence and fatigue-related events (including fatigue, asthenia, and lethargy).

In the controlled partial-onset seizure clinical trials, 16% and 18% of patients randomized to receive FYCOMPA at doses of 8 mg and 12 mg per day, respectively, reported somnolence compared to 7% of placebo patients. In the controlled partial-onset seizure clinical trials, 12% and 15% of patients randomized to receive FYCOMPA at doses of 8 mg and 12 mg per day, respectively, reported fatigue-related events compared to 5% of placebo patients. Somnolence or fatigue-related events

led to discontinuation in 2% of FYCOMPA-treated patients and 0.5% of placebo-treated patients. Elderly patients had an increased risk of these adverse reactions compared to younger adults and pediatric patients.

In the controlled partial-onset seizure clinical trials, these adverse reactions occurred mostly during the titration phase.

These adverse reactions were also observed in the primary generalized tonic-clonic seizure clinical trial.

#### Risk Amelioration

Prescribers should advise patients against engaging in hazardous activities requiring mental alertness, such as operating motor vehicles or dangerous machinery, until the effect of FYCOMPA is known. Patients should be carefully observed for signs of central nervous system (CNS) depression, such as somnolence and sedation, when FYCOMPA is used with other drugs with sedative properties because of potential additive effects.

#### **5.4 Falls**

An increased risk of falls, in some cases leading to serious injuries including head injuries and bone fracture, occurred in patients being treated with FYCOMPA (with and without concurrent seizures). In the controlled partial-onset seizure clinical trials, falls were reported in 5% and 10% of patients randomized to receive FYCOMPA at doses of 8 mg and 12 mg per day, respectively, compared to 3% of placebo-treated patients. Falls were reported as serious and led to discontinuation more frequently in FYCOMPA-treated patients than placebo-treated patients. Elderly patients had an increased risk of falls compared to younger adults and pediatric patients.

#### **5.5 Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)/Multiorgan Hypersensitivity**

Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS), also known as Multiorgan hypersensitivity, has been reported in patients taking antiepileptic drugs, including FYCOMPA. DRESS may be fatal or life-threatening. DRESS typically, although not exclusively, presents with fever, rash, lymphadenopathy, and/or facial swelling, in association with other organ system involvement, such as hepatitis, nephritis, hematological abnormalities, myocarditis, or myositis sometimes resembling an acute viral infection. Eosinophilia is often present. Because this disorder is variable in its expression, other organ systems not noted here may be involved. It is important to note that early manifestations of hypersensitivity, such as fever or lymphadenopathy, may be present even though rash is not evident. If such signs or symptoms are present, the patient should be evaluated immediately. FYCOMPA should be discontinued if an alternative etiology for the signs or symptoms cannot be established.

#### **5.6 Withdrawal of Antiepileptic Drugs**

There is the potential of increased seizure frequency in patients with seizure disorders when antiepileptic drugs are withdrawn abruptly. FYCOMPA has a half-life of approximately 105 hours so that even after abrupt cessation, blood levels fall gradually. In epilepsy clinical trials FYCOMPA was withdrawn without down-titration. Although a small number of patients exhibited seizures following discontinuation, the data were not sufficient to allow any recommendations regarding appropriate withdrawal regimens. A gradual withdrawal is generally recommended with antiepileptic drugs, but if withdrawal is a response to adverse events, prompt withdrawal can be considered.

### **6 ADVERSE REACTIONS**

The following serious adverse reactions are described below and elsewhere in the labeling:

- Serious Psychiatric and Behavioral Reactions [*see Warnings and Precautions (5.1)*]
- Suicidal Behavior and Ideation [*see Warnings and Precautions (5.2)*]
- Neurologic Effects [*see Warnings and Precautions (5.3)*]
- Falls [*see Warnings and Precautions (5.4)*]
- Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)/Multiorgan Hypersensitivity [*see Warnings and Precautions (5.5)*]

#### **6.1 Clinical Trials Experience**

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

**Partial-Onset Seizures***Adult and Adolescent Patients (12 years of age and older)*

A total of 1,038 patients receiving FYCOMPA (2, 4, 8, or 12 mg once daily) constituted the safety population in the pooled analysis of the placebo-controlled trials (Studies 1, 2, and 3) in patients with partial-onset seizures. Approximately 51% of patients were female, and the mean age was 35 years.

*Adverse Reactions Leading to Discontinuation*

In controlled clinical trials (Studies 1, 2, and 3), the rate of discontinuation as a result of an adverse reaction was 3%, 8%, and 19% in patients randomized to receive FYCOMPA at the recommended doses of 4 mg, 8 mg, and 12 mg per day, respectively, and 5% in patients randomized to receive placebo [see *Clinical Studies (14)*]. The adverse reactions most commonly leading to discontinuation ( $\geq 1\%$  in the 8 mg or 12 mg FYCOMPA group and greater than placebo) were dizziness, somnolence, vertigo, aggression, anger, ataxia, blurred vision, irritability, and dysarthria [see *Warnings and Precautions (5.1, 5.3)*].

*Most Common Adverse Reactions*

Table 2 gives the incidence in the controlled clinical trials (Studies 1, 2, and 3) of the adverse reactions that occurred in  $\geq 2\%$  of patients with partial-onset seizures in the FYCOMPA 12 mg dose group and more frequent than placebo (in order of decreasing frequency for the 12 mg dose group).

The most common dose-related adverse reactions in patients receiving FYCOMPA at doses of 8 mg or 12 mg ( $\geq 4\%$  and occurring at least 1% higher than the placebo group) included dizziness (36%), somnolence (16%), fatigue (10%), irritability (9%), falls (7%), nausea (7%), ataxia (5%), balance disorder (4%), gait disturbance (4%), vertigo (4%), and weight gain (4%). For almost every adverse reaction, rates were higher on 12 mg and more often led to dose reduction or discontinuation.

**Table 2. Adverse Reactions in Pooled Placebo-Controlled Trials in Adult and Adolescent Patients with Partial-Onset Seizures (Studies 1, 2, and 3) (Reactions  $\geq 2\%$  of Patients in Highest FYCOMPA Dose (12 mg) Group and More Frequent than Placebo)**

	Placebo n=442 %	FYCOMPA		
		4 mg n=172 %	8 mg n=431 %	12 mg n=255 %
Dizziness	9	16	32	43
Somnolence	7	9	16	18
Headache	11	11	11	13
Irritability	3	4	7	12
Fatigue	5	8	8	12
Falls	3	2	5	10
Ataxia	0	1	3	8
Nausea	5	3	6	8
Vertigo	1	4	3	5
Back pain	2	2	2	5
Dysarthria	0	1	3	4
Anxiety	1	2	3	4
Blurred vision	1	1	3	4
Gait disturbance	1	1	4	4
Weight gain	1	4	4	4
Cough	3	1	1	4
Upper respiratory tract infection	3	3	3	4
Vomiting	3	2	3	4
Hypersomnia	0	1	2	3
Anger	<1	0	1	3
Aggression	1	1	2	3
Balance disorder	1	0	5	3
Diplopia	1	1	1	3

	Placebo n=442 %	FYCOMPA		
		4 mg n=172 %	8 mg n=431 %	12 mg n=255 %
Head injury	1	1	1	3
Hypoaesthesia	1	0	0	3
Pain in extremity	1	0	2	3
Constipation	2	2	2	3
Myalgia	2	1	1	3
Coordination abnormal	0	1	<1	2
Euphoric mood	0	0	<1	2
Confusional state	<1	1	1	2
Hyponatremia	<1	0	0	2
Limb injury	<1	1	1	2
Mood altered	<1	1	<1	2
Arthralgia	1	0	3	2
Asthenia	1	1	2	2
Contusion	1	0	2	2
Memory impairment	1	0	1	2
Musculoskeletal pain	1	1	1	2
Oropharyngeal pain	1	2	2	2
Paraesthesia	1	0	1	2
Peripheral edema	1	1	1	2
Skin laceration	1	0	2	2

#### *Pediatric Patients (4 to <12 years of age)*

In two studies in pediatric patients 4 to <12 years of age with epilepsy, a total of 225 patients received FYCOMPA, with 110 patients exposed for at least 6 months, and 21 patients for at least 1 year. Adverse reactions in pediatric patients 4 to <12 years of age were similar to those seen in patients 12 years of age and older.

#### Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures

A total of 81 patients receiving FYCOMPA 8 mg once daily constituted the safety population in the placebo-controlled trial in patients with primary generalized tonic-clonic seizures (Study 4). Approximately 57% of patients were female, and the mean age was 27 years.

In the controlled primary generalized tonic-clonic seizure clinical trial (Study 4), the adverse reaction profile was similar to that noted for the controlled partial-onset seizure clinical trials (Studies 1, 2, and 3).

Table 3 gives the incidence of adverse reactions in patients receiving FYCOMPA 8 mg ( $\geq 4\%$  and higher than in the placebo group) in Study 4. The most common adverse reactions in patients receiving FYCOMPA ( $\geq 10\%$  and greater than placebo) were dizziness (32%), fatigue (15%), headache (12%), somnolence (11%), and irritability (11%).

The adverse reactions most commonly leading to discontinuation in patients receiving FYCOMPA 8 mg ( $\geq 2\%$  and greater than placebo) were vomiting (2%) and dizziness (2%).

**Table 3. Adverse Reactions in a Placebo-Controlled Trial in Patients with Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures (Study 4) (Reactions  $\geq$  4% of Patients in FYCOMPA Group and More Frequent than Placebo)**

	Placebo n=82 %	FYCOMPA 8 mg n=81 %
Dizziness	6	32
Fatigue	6	15
Headache	10	12
Somnolence	4	11
Irritability	2	11
Vertigo	2	9
Vomiting	2	9
Weight gain	4	7
Contusion	4	6
Nausea	5	6
Abdominal pain	1	5
Anxiety	4	5
Urinary tract infection	1	4
Ligament sprain	0	4
Balance disorder	1	4
Rash	1	4

**Weight Gain**

Weight gain has occurred with FYCOMPA.

In controlled partial-onset seizure clinical trials, FYCOMPA-treated adults gained an average of 1.1 kg (2.5 lbs) compared to an average of 0.3 kg (0.7 lbs) in placebo-treated adults with a median exposure of 19 weeks. The percentages of adults who gained at least 7% and 15% of their baseline body weight in FYCOMPA-treated patients were 9.1% and 0.9%, respectively, as compared to 4.5% and 0.2% of placebo-treated patients, respectively. Clinical monitoring of weight is recommended.

Similar increases in weight were also observed in adult and adolescent patients treated with FYCOMPA in the primary generalized tonic-clonic seizure clinical trial.

**Elevated triglycerides**

Increases in triglycerides have occurred with FYCOMPA use.

**Comparison of Sex and Race**

No significant sex differences were noted in the incidence of adverse reactions.

Although there were few non-Caucasian patients, no differences in the incidence of adverse reactions compared to Caucasian patients were observed.

**6.2 Postmarketing Experience**

The following adverse reactions have been identified during post approval use of FYCOMPA. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

**Dermatologic:** Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) [*see Warnings and Precautions (5.5)*]

**Psychiatric:** Acute psychosis, hallucinations, delusions, paranoia, delirium, confusional state, disorientation, memory impairment [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

## 7 DRUG INTERACTIONS

### 7.1 Contraceptives

With concomitant use, FYCOMPA at a dose of 12 mg per day reduced levonorgestrel exposure by approximately 40% [see *Clinical Pharmacology (12.3)*]. Use of FYCOMPA with contraceptives containing levonorgestrel may render them less effective. Additional non-hormonal forms of contraception are recommended [see *Use in Specific Populations (8.3)*].

### 7.2 Moderate and Strong CYP3A4 Inducers

The concomitant use of known moderate and strong CYP3A4 inducers including carbamazepine, phenytoin, or oxcarbazepine with FYCOMPA decreased the plasma levels of perampanel by approximately 50-67% [see *Clinical Pharmacology (12.3)*]. The starting doses for FYCOMPA should be increased in the presence of moderate or strong CYP3A4 inducers [see *Dosage and Administration (2.3)*].

When these moderate or strong CYP3A4 inducers are introduced or withdrawn from a patient's treatment regimen, the patient should be closely monitored for clinical response and tolerability. Dose adjustment of FYCOMPA may be necessary [see *Dosage and Administration (2.3)*].

### 7.3 Alcohol and Other CNS Depressants

The concomitant use of FYCOMPA and CNS depressants including alcohol may increase CNS depression. A pharmacodynamic interaction study in healthy subjects found that the effects of FYCOMPA on complex tasks such as driving ability were additive or supra-additive to the impairment effects of alcohol [see *Clinical Pharmacology (12.3)*]. Multiple dosing of FYCOMPA 12 mg per day also enhanced the effects of alcohol to interfere with vigilance and alertness, and increased levels of anger, confusion, and depression. These effects may also be seen when FYCOMPA is used in combination with other CNS depressants. Care should be taken when administering FYCOMPA with these agents. Patients should limit activity until they have experience with concomitant use of CNS depressants (e.g., benzodiazepines, narcotics, barbiturates, sedating antihistamines). Advise patients not to drive or operate machinery until they have gained sufficient experience on FYCOMPA to gauge whether it adversely affects these activities.

## 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

### 8.1 Pregnancy

#### Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to antiepileptic drugs (AEDs), such as FYCOMPA, during pregnancy. Encourage women who are taking FYCOMPA during pregnancy to enroll in the North American Antiepileptic Drug (NAAED) Pregnancy Registry by calling 1-888-233-2334 or visiting <http://www.aedpregnancyregistry.org>.

#### Risk Summary

There are no adequate data on the developmental risk associated with use in pregnant women. In animal studies, perampanel induced developmental toxicity in pregnant rat and rabbit at clinically relevant doses [see *Data*]. In the U.S. general population the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown.

#### Data

##### *Animal Data*

Oral administration of perampanel (1, 3, or 10 mg/kg/day) to pregnant rats throughout organogenesis resulted in an increase in visceral abnormalities (diverticulum of the intestine) at all doses tested; maternal toxicity was observed at the mid and high doses. In a dose-ranging study at higher oral doses (10, 30, or 60 mg/kg/day), embryo lethality and reduced fetal body weight were observed at the mid and high doses tested. The lowest dose tested (1 mg/kg/day) is similar to a human dose of 8 mg/day based on body surface area (mg/m<sup>2</sup>).

Upon oral administration of perampanel (1, 3, or 10 mg/kg/day) to pregnant rabbits throughout organogenesis, embryo lethality and maternal toxicity were observed at the mid and high doses tested; the no-effect dose for embryo-fetal developmental toxicity in rabbit (1 mg/kg/day) is approximately 2 times a human dose of 8 mg/day based on body surface area (mg/m<sup>2</sup>).

Oral administration of perampanel (1, 3, or 10 mg/kg/day) to rats throughout gestation and lactation resulted in fetal and pup deaths at the mid and high doses (associated with maternal toxicity) and delayed sexual maturation in males and females at the highest dose tested. No effects were observed on measures of neurobehavioral or reproductive function in the offspring. The no-effect dose for pre- and postnatal developmental toxicity in rat (1 mg/kg/day) is similar to a human dose of 8 mg/day based on body surface area (mg/m<sup>2</sup>).

## 8.2 Lactation

### Risk Summary

There are no data on the presence of perampanel in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects of the drug on milk production. Perampanel and/or its metabolites are present in rat milk, and are detected at concentrations higher than that in maternal plasma.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for FYCOMPA and any potential adverse effects on the breastfed child from FYCOMPA or from the underlying maternal condition.

## 8.3 Females and Males of Reproductive Potential

### Contraception

Use of FYCOMPA may reduce the efficacy of hormonal contraceptives containing levonorgestrel. Advise women taking FYCOMPA who are using a levonorgestrel-containing contraceptive to use an additional non-hormonal form of contraception while using FYCOMPA and for a month after discontinuation [*see Drug Interactions (7.1), Clinical Pharmacology (12.3)*].

## 8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of FYCOMPA for the treatment of partial-onset seizures have been established in pediatric patients 4 years of age and older.

The safety and effectiveness of FYCOMPA in patients 12 years of age and older was established by three randomized double-blind, placebo-controlled, multicenter studies, which included 72 pediatric patients between 12 and 16 years of age exposed to FYCOMPA [*see Clinical Pharmacology (12.3) and Clinical Studies (14.1)*]. Use of FYCOMPA for the treatment of partial-onset seizures in pediatric patients 4 years to less than 12 years of age is supported by evidence from adequate and well-controlled studies of FYCOMPA in patients 12 years of age and older with partial onset seizures, pharmacokinetic data from adult and pediatric patients, and safety data in 225 pediatric patients 4 years to less than 12 years of age treated with FYCOMPA [*see Adverse Reactions (6.1) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

The safety and efficacy of FYCOMPA for the adjunctive therapy of primary generalized tonic-clonic seizures in pediatric patients 12 years of age and older was established in a single randomized double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (n=164), which included 11 pediatric patients 12 to 16 years of age exposed to FYCOMPA; an additional 6 patients were treated with FYCOMPA in the open-label extension of the study [*see Clinical Studies (14.2)*].

The safety and effectiveness of FYCOMPA for the treatment of partial-onset seizures in pediatric patients less than 4 years of age or for the treatment of primary generalized tonic-clonic seizures in pediatric patients less than 12 years of age have not been established.

### Juvenile Animal Data

Oral administration of perampanel (1, 3, 3/10/30 mg/kg/day; high dose increased on postnatal days [PND] 28 and 56) to young rats for 12 weeks starting on PND 7 resulted in reduced body weight, reduced growth, neurobehavioral impairment (water maze performance and auditory startle habituation) at the mid and high doses, and delayed sexual maturation at the high doses. CNS signs (reduced activity, incoordination, excessive grooming/scratching), pup death, decreased hindlimb