床試験は実施していないが，12 歳以上と同様に本薬経口剤の用法及び用量に基づき設定した。

本薬注射剤が使用される状況として「ペランパネルの経口投与から本剤に切り替える場合」又は「ペランパネルの経口投与に先立ち本剤を投与する場合」が想定されることから，それぞれの場合に応じた用法及び用量を記載した上で，いずれの場合においても適用される最高投与量及び増減方法を併記した。詳細は以下の 1.8.2.2.1 ～1.8.2.2.4 項に記載した。

1.8.2.2.1 ペランパネルの経口投与から注射剤に切り替える場合の用法及び用量

240 試験では，本薬錠剤を継続的に服用しており，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を対象に，入院期間中に本薬錠剤から同用量（8～12 mg）の本薬注射剤の 30 分間静脈内持続投与に切り替えた際の安全性，有効性及び血漿中ペランパネル濃度を評価した。本結果に基づいて，本薬の経口投与から静脈内持続投与に切り替える場合の用法及び用量を設定した根拠を示す。

本薬以外に 1～3 剤の抗てんかん薬を併用する患者計 21 例に対し，本薬錠剤から同用量の本薬注射剤に切り替えて投与を行った。本薬注射剤に切り替えた際，既承認の本薬経口剤の臨床試験でも認められた浮動性めまい，傾眠，悪心等が報告されたが，注射部位に関連する有害事象を除き，本薬注射剤特有の有害事象は認められなかった（2.7.4 項）。なお，上記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・注射部位小水疱 1 例）は，いずれも注射剤全般にみられる事象であり，各事象とも軽度と判定され，転帰は回復であった。本薬の血漿中濃度が定常状態にある場合，30 分間の静脈内持続投与に切り替えても，本薬の血漿中濃度に顕著な変化は生じないことが示唆された（2.7.1.2.1 項）。切り替え前後の 1 日あたりの発作頻度を比較した結果，本薬注射剤投与により，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（2.7.3 項）。また，本薬注射剤から同用量の本薬錠剤に再度切り替えた際，安全性及び有効性に大きな差異は認められず，相互に代替可能であることが示唆された。

240 試験では開始時点（2018 年 11 月）の国内承認維持用量（8～12 mg）を投与量と設定したため，2020 年 1 月に承認された 4 mg 以上 8 mg 未満の維持用量において，本薬注射剤を静脈内持続投与した臨床成績はない。本薬錠剤の併用療法を評価した E2007-J000-335 試験において，錠剤 4 mg 群に比べて，錠剤 8 mg 群及び錠剤 12 mg 群における有害事象の発現率が高いことが確認されている。よって，4 mg 以上 8 mg 未満の維持用量で本薬注射剤に切り替えた場合も，240 試験で認められた有害事象を超える安全性上の新たな懸念はないと考える。また，240 試験結果より，本薬 8～12 mg において経口投与から静脈内持続投与に切り替えた場合も有効性プロファイルに大きな違いは認められなかったため，本薬注射剤 4 mg においても本薬経口剤 4 mg と同様の有効性が期待される。以上より，既に本薬経口剤を継続投与しているてんかん患者において，本薬注射剤への切り替え及びその後の本薬経口剤への切り替えにおいて本薬の用量調整は不要であると考える。

050 試験において，本薬注射剤 12 mg を 30 分，60 分及び 90 分間で静脈内持続投与した結果，投与時間の延長に伴い本薬の C_{max} 値が低下することが確認されている（2.7.1.2.1 項参照）。よって，240 試験の投与時間である 30 分間より長い時間での静脈内持続投与に付随する安全性上の新たな懸念はないと考える。また，添加剤による懸念（1.8.2.3 項）を含め，一般的に，注射剤を静脈内投与する際には浸透圧によるアナフィラキシー関連事象の懸念があるため，投与速度

に注意する必要がある。よって，医師が患者の忍容性を考慮し 30 分より長い時間での投与を可能とするため「30 分以上かけて」と設定した。ただし，4 歳以上 12 歳未満の小児における部分発作に対する単剤療法及び併用療法においては，本薬経口剤では成人及び 12 歳以上の小児と比較して 12 歳未満の小児で本薬の暴露が高くなる傾向が認められていること等を考慮し，本剤の各用量で同一用量の本薬経口剤と血中暴露が同程度となるよう，050 試験における本剤 90 分単回投与時の結果（本薬経口剤に対する C_{max} の上昇比が 1.06 倍［2.7.1.2.1 項の表 2.7.1-5 幾何平均値の比より引用］）を踏まえ，投与時間を「90 分かけて」と設定した。

以上より，ペランパネルは用量を変更せずに，経口投与から本薬注射剤の静脈内持続投与に切り替えて継続治療することが可能と考える。

1.8.2.2.2 ペランパネルの経口投与に先立ち注射剤を投与する場合の用法及び用量

本薬錠剤を継続的に投与されている患者は本薬血漿中濃度が定常状態に達しているため，本薬注射剤に切り替えた際の本薬血漿中濃度に顕著な変化は生じなかったが（2.7.1.2.1 項），本薬未治療のてんかん患者に本薬注射剤を投与する場合は，血漿中濃度上昇による忍容性の問題が懸念される。てんかん患者に本薬注射剤を先立って投与した経験はないため，本項では，健康成人を対象とした臨床試験結果に基づいて，忍容性を考慮した用法及び用量として設定した根拠を示す。

一般的に，抗てんかん薬を投与する場合は，有害事象の発現を低減するため，患者の忍容性を考慮し低用量から投与を開始することが多い。本薬経口剤においても 2 mg から投与を開始し，一定の漸増期間を経て維持用量まで漸増する必要がある。本薬注射剤の場合も同様に，本薬未治療の患者においては忍容性を考慮し，低用量の 2 mg から投与を開始する必要があると考えた。

そこで，050 試験の本薬注射剤 12 mg 単回投与時の C_{max} 値より，本薬注射剤 2 mg 単回投与時の C_{max} 値を概算し，日本人健康成人を対象とした臨床第 1 相試験（E2007-J081-010 試験）及び外国人健康成人を対象とした臨床第 1 相試験（E2007-E044-001 試験）における本薬錠剤 2 mg 単回投与時の C_{max} 実測値と比較した。その結果，本薬の単回経口投与と単回静脈内持続投与において C_{max} 値に大きな違いは認められなかった（2.7.1.2.1 項）。

よって，本薬経口剤に先立ち注射剤 2 mg を投与する場合においても，経口投与時に比べて顕著な血漿中濃度上昇の懸念はなく，経口剤の初回投与時を超える安全性上の新たな懸念はないと考える。また，本申請にあたり，部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する単剤療法として本薬注射剤を投与した臨床試験は実施していないが，本薬注射剤 2 mg による単剤療法を先立って行う場合においても新たな安全性上の懸念はないと考える。

以上より，本薬の経口投与に先立ち注射剤を投与する場合の用法及び用量は，本薬経口剤の用法及び用量に準じて，初回投与量，漸増方法及び維持用量を設定した。

1.8.2.2.3 最高投与量及び増減方法

本薬経口剤で設定されている最高投与量及び増減方法の記載の必要性について検討した。本薬注射剤は経口投与の代替療法であることから，想定される投与期間は多くの場合は短期間であると考えられる。よって，本薬注射剤の投与開始後「1 週間又は 2 週間以上の間隔をあけて」増量する前に，通常は経口剤への切り替えが行われるものと考えられる。しかし，経口剤から

の切り替え及び先立っての投与のいずれにおいても，本薬注射剤の用量が増減される可能性が考えられることから，本薬経口剤の用法及び用量に準じ，最高投与量及び増減方法についても明記しておくことが適正使用の観点から適切であると判断した。

1.8.2.2.4 ペランパネル注射剤の投与タイミング

本薬経口剤では「就寝前」に服用することを規定している。これは，本薬服用後の浮動性めまいや傾眠等の発現による転倒のリスクを回避するためである。本薬注射剤は病院内での医療従事者管理下での投与が想定され，本薬注射剤による治療機会及び医療現場での利便性を考慮すると，就寝前投与に限定しないことが妥当と判断した。本薬注射剤の投与環境は日中の活動期に発現した有害事象に対しても適切に対応可能であるため，就寝前以外の投与に伴うてんかん患者の安全性は確保できると考えた。

050 試験及び 240 試験において転倒関連の有害事象は報告されなかったが，上述のとおり就寝前投与に限定しないことから，「重要な基本的注意」の 8.3 及び 8.5 項の注意喚起に基づき，本剤投与後に注意する必要があると考えた。8.3 項においては下記のとおり下線部分を変更した。

【重要な基本的注意】
8.3 運動失調（ふらつき），めまい等が高頻度で認められ，ペランパネル経口製剤から本剤に切り替えたときにめまい等の発現割合の増加が認められていることから，転倒等に注意すること。
8.5 めまい，眠気，注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので，本剤投与中の患者には自動車の運転など危険を伴う操作に従事させないよう注意すること。

1.8.2.3 用法及び用量に関連する注意とその設定根拠

既承認の「フィコンパ®錠 2 mg，同錠 4 mg，同細粒 1%」の添付文書（2020 年 8 月改訂）との相違箇所に下線を付記した。

【用法及び用量に関連する注意】
＜全効能共通＞
7.1 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，ホスフェニトイン）との併用により本剤の血中濃度が低下することがあるので，本剤の投与開始時、投与中又は本剤からペランパネル経口製剤に切り替える時にカルバマゼピン，フェニトイン又はホスフェニトインを投与開始又は投与中止する際には，慎重に症状を観察し，必要に応じて 1 日最高投与量である 12 mg を超えない範囲で適切に用量の変更を行うこと。
7.2 軽度及び中等度の肝機能障害のある患者に本剤を投与する場合は，ペランパネルとして 1 日 1 回 2 mg より開始し，その後 2 週間以上の間隔をあけて 2 mg ずつ漸増すること。また，症状により 2 週間以上の間隔をあけて 2 mg 以下ずつ適宜増減するが，軽度の肝機能障害のある患者については 1 日最高 8 mg，中等度の肝機能障害のある患者については 1 日最高 4 mg までとする。
7.3 経口投与が可能になった場合は速やかにペランパネル経口製剤に切り替えること。
7.4 点滴静脈内投与から経口投与に切り替える際の経口投与の 1 日用量は，点滴静脈内投与と同じ 1 日用量とすること。
＜強直間代発作に対する併用療法＞

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

【用法及び用量に関連する注意とその設定根拠】

「7.1～7.2」及び「7.5」は，本薬経口剤の添付文書の記載に基づき，設定した。なお，「7.1」については，本薬注射剤との併用の可能性があることから，「ホスフェニトイン」を追記し，本剤の代謝を促進する抗てんかん薬を投与開始又は投与中止するタイミングを追記した。

「7.3」については，「効能又は効果」に記載のとおり，本薬注射剤は一時的に経口投与できない患者に投与することを想定した製剤である。240 試験における本薬注射剤の最長投与期間は 4 日間であり，長期に連用した場合の評価は実施していない。そのため，経口投与が可能になった場合は速やかに本薬経口剤に切り替えることが適切であると考え明記した。

「7.4」については，1.8.2.2.1 項に示したとおり，本薬注射剤は経口剤と相互に代替可能であることが確認されたことから，静脈内持続投与から経口投与に切り替える際の 1 日用量については，静脈内持続投与と同じ 1 日用量で切り替えることが適切であると明記した。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意案及びその設定根拠を記載した。なお，使用上の注意（案）は，すでに承認されている経口製剤であるフィコンパ錠 2 mg，同錠 4 mg，同細粒 1% 添付文書（2020 年 8 月改訂）の「使用上の注意」の記載と共通する項目については「経口製剤に基づく。」とした。

使用上の注意（案）	設定根拠
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2.2 重度の肝機能障害のある患者［9.3.1，16.6.2 参照］	経口製剤に基づく。
8.重要な基本的注意 8.1 易刺激性，攻撃性・敵意，不安，自殺企図等の精神症状があらわれ，自殺に至った例も報告されているので，本剤投与中及び投与終了後一定期間は患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。［8.2，11.1.1，15.1.1 参照］ 8.2 患者及びその家族等に易刺激性，攻撃性・敵意，不安，幻覚（幻視，幻聴等），妄想，せん妄，自殺企図等の精神症状発現の可能性について十分説明を行い，医師と緊密に連絡を取り合うように指導すること。［8.1，11.1.1，15.1.1 参照］ 8.3 運動失調（ふらつき），めまい等が高頻度で認められ，ペランパネル経口製剤から本剤に切り替えたときにめまい等の発現割合の増加が認められていることから，転倒等に注意すること。［17. 1. 1 参照］。	経口製剤に基づく。
8.4 本剤を増量した場合に易刺激性，攻撃性・敵意，不安等の精神症状，運動失調（ふらつき）等が多く認められ，特にペランパネル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，ホスフェニトイン）を併用しない患者では多く認められるため，患者の状態を慎重に観察すること。［7.1，10.2，16.7.1 参照］	経口製剤に基づく。 フェニトインのプロドラッグであるホスフェニトインを追記した。
8.5 めまい，眠気，注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので，本剤投与中の患者には自動車の運転など危険を伴う操作に従事させないよう注意すること。	経口製剤に基づく。
8.6 連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により，発作頻度が増加する可能性があるので，投与を中止する場合には徐々に減量することも考慮し，患者の状態を慎重に観察すること。	経口製剤に基づく。
8.7 添加剤である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（SBECD）の血漿中濃度の急激な上昇に伴い，ショック，アナフィラキシーを起こすおそれがあるので，点滴投与時の投与速度に注意すること。［9.7.2 参照］	添加物である SBECD に起因する可能性のあるショック等に関する注意が必要であると判断したため，設定した。
8.8 添加剤である SBECD の尿細管への影響により腎機能の悪化等を引き起こすおそれがあるので，患者の状態を十分に観察すること。本剤をやむを得ず長期間投与する場合には定期的に腎機能検査を行うこと。［9.2.1、9.7.2 参照］	添加物である SBECD の尿細管への影響により腎機能が悪化する可能性があるため，設定した。
9.特定の背景を有する患者に関する注意 9.2 腎機能障害患者 9.2.1 腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎障害患者 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。添加剤である SBECD の尿細管への影響により腎機能障害が悪化	添加剤である SBECD の尿細管への影響により腎機能障害が悪化する可能性があるため，設定した。

するおそれがある。また，ペランパネルの代謝物の排泄が遅延するおそれがある。重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。［9.2.1，9.7.2 参照］	
9.特定の背景を有する患者に関する注意（続き） 9.3 肝機能障害患者 9.3.1 重度の肝機能障害のある患者 重度の肝機能障害のある患者では投与しないこと。ペランパネルの血中濃度が上昇するおそれがある。［2.2，16.6.2 参照］ 9.3.2 軽度及び中等度の肝機能障害のある患者 ペランパネルのクリアランスが低下し，消失半減期が延長することがある。［7.2，16.6.2 参照］	経口製剤に基づく。
9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットの妊娠及び授乳期間中に投与したとき，一般状態の悪化の認められる用量(3mg／kg／日以上)で分娩及び哺育状態の異常，死亡産児数の増加，出生率及び生存率の減少，10mg／kg／日で出生児に体重抑制と形態分化の遅延がみられ，妊娠ウサギに投与したとき，体重及び摂餌量の減少が認められる用量(10mg／kg)で，早産がみられた。	経口製剤に基づく。
9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し，授乳の継続又は中止を検討すること。授乳ラットに投与したとき，ペランパネル又はその代謝物が乳汁中へ移行することが報告されている。	経口製剤に基づく。
9.7 小児等 9.7.1 18 歳未満の患者に本剤を投与した臨床試験は実施していない。 9.7.2 低体重の小児に対して本剤を投与する場合は，慎重に投与すること。添加剤である SBECD により，腎機能の悪化等を引き起こすおそれがある。［8.7、8.8、9.2.1 参照］ 9.7.3 経口製剤の臨床試験において，小児における易刺激性，攻撃性・敵意等の精神症状の発現割合が成人に比べて高くなることが示唆されているので，観察を十分に行うこと。	経口製剤に基づく。 低体重の小児に対して本剤を投与する場合は，添加剤 SBECD により，腎機能の悪化等を引き起こすおそれがあるため，設定した。
9.8 高齢者 9.8.1 一般に高齢者では生理機能が低下している。［16.6.3 参照］ 9.8.2 観察を十分に行うなど慎重に投与すること。経口製剤の臨床試験において，高齢者は非高齢者と比較して転倒のリスクが高いという結果が得られている。	経口製剤に基づく。

<table>
<tr>
<td>10. 相互作用
ペランパネルは主として薬物代謝酵素 CYP3A で代謝される。［16.4 参照］
10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>カルバマゼピン
フェニトイン
ホスフェニトインナトリウム水和物
［7.1，8.4，16.7.1 参照］</td><td>ペランパネルの血中濃度が低下するので，必要に応じて本剤の用量を調節すること。</td><td>相手薬剤により薬物代謝酵CYP3A が誘導され，本剤の代謝が促進される。</td></tr>
<tr><td>CYP3A 誘導作用を有する薬剤等
リファンピシン
フェノバルビタール
セイヨウオトギリソウ（St.John’s Wort，セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等</td><td>ペランパネルの血中濃度が低下する可能性がある。</td><td>相手薬剤により薬物代謝酵CYP3A が誘導され，本剤の代謝が促進される可能性がある。</td></tr>
<tr><td>CYP3A 阻害作用を有する薬剤
イトラコナゾール等
［16.7.2 参照］</td><td>ペランパネルの血中濃度が上昇する可能性がある。</td><td>相手薬剤により薬物代謝酵CYP3A が阻害され，本剤のクリアランスが低下する。</td></tr>
<tr><td>経口避妊薬（レボノルゲストレル）
［16.7.4 参照］</td><td>相手薬剤の血中濃度が低下し，効果が減弱する可能性がある。</td><td>機序は不明である。</td></tr>
<tr><td>アルコール（飲酒）
［16.7.5 参照］</td><td>精神運動機能の低下が増強することがある。</td><td>ペランパネル及びアルコールは中枢神経抑制作用を有するため，相互に作用を増強する可能性がある。</td></tr>
</table>
</td>
<td>経口製剤に基づく。
フェニトインのプロドラッグであるホスフェニトインナトリウム水和物を追記した。</td>
</tr>
<tr>
<td>11.副作用
次の副作用があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 攻撃性等の精神症状
易刺激性（6.8%），攻撃性（3.5%），不安（1.5%），怒り（1.1%），幻覚（幻視、幻聴等）（0.6%）、妄想（0.3%）、せん妄（頻度不明）等の精神症状があらわれることがある。［8.1，8.2 参照］</td>
<td>経口製剤に基づく。</td>
</tr>
</table>

11.副作用（続き）
11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症		発疹	瘙痒症	
精神神経系	浮動性めまい（35.4%），傾眠（19.8%）	頭痛，運動失調，平衡障害，構語障害，痙攣	振戦，気分動揺，感覚鈍麻，嗜眠，過眠症，感情不安定，気分変化，神経過敏，健忘，記憶障害，異常行動，錯乱状態，睡眠障害，錯感覚，自殺企図，注意力障害，精神運動亢進，協調運動異常，てんかん増悪，自殺念慮，多幸気分	
消化器		悪心，嘔吐	腹部不快感，腹痛，下痢，口内炎，便秘，流涎過多	
肝臓			肝機能異常，γ-GTP増加，AST増加，ALT増加	
血液			貧血，低ナトリウム血症，好中球減少症	
眼		複視	眼振，霧視	
筋骨格			筋力低下，筋肉痛	関節痛

経口製剤に基づく。
経口製剤から注射剤への切り替え試験（240 試験）で認められた注射製剤由来の副作用である注射部位疼痛，注射部位発疹及び注射部位小水疱を追記した。

<table>
<tr>
<td>11.副作用（続き）
11.2 その他の副作用（続き）
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>疲労，体重増加，回転性めまい，歩行障害，食欲減退，食欲亢進，注射部位疼痛注），注射部位発疹注），注射部位小水疱注）</td><td>心電図QT延長，異常感，倦怠感，尿中蛋白陽性，体重減少，不規則月経，鼻出血，転倒，酩酊感，挫傷，無力症，発熱，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，尿失禁</td><td>上気道感染</td></tr>
</table>
注）臨床試験（経口製剤から注射剤への切り替え試験）で認められた副作用</td>
<td>経口製剤に基づく。
経口製剤から注射剤への切り替え試験（240 試験）で認められた注射製剤由来の副作用である注射部位疼痛，注射部位発疹及び注射部位小水疱を追記した。</td>
</tr>
<tr>
<td>13.過量投与
13.1 徴候・症状
過量投与後にみられた主な症状は，精神状態変化，激越及び攻撃的行動であった。
13.2 処置
過量投与の際の特異的な薬物療法はない。なお，腎透析によるクリアランスの促進は期待できない。</td>
<td>経口製剤に基づく。</td>
</tr>
<tr>
<td>14.適用上の注意
14.1 薬剤調製時の注意
14.1.1 本剤を注射用水，5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液 6mL で溶解し，完全に溶解したことを確認すること。
14.1.2 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（希釈後の点滴静脈内注射溶液濃度 0.02～0.12 mg/mL）こと。
14.1.3 用時調製し，調製後は速やかに使用すること。また，残液は廃棄すること。
14.2 薬剤投与時の注意
14.2.1 ポリエチレン製の点滴バッグを使用すること。
14.2.2 ポリプロピレン製の点滴バッグの使用は避けること。不純物があらわれることがある。
14.2.3 ポリ塩化ビニル製の点滴チューブ及び点滴バッグの使用は避けること。ペランパネルと接触した場合，吸着が起こることがある。</td>
<td>本製剤は，用時溶解して用いる注射製剤であり，製剤特性に応じた調製方法等を「14.1 薬剤調製時の注意」として設定した。
また，本製剤の薬剤投与に関する試験を実施した結果，ポリ塩化ビニル製の投与器材では本製剤による吸着が起こることがあり，また，ポリプロピレン製の点滴バッグでは不純物があらわれることが確認されたので，「14.2 薬剤投与時の注意」として使用を避ける旨の注意を設定した。</td>
</tr>
<tr>
<td>15.その他の注意
15.1 臨床使用に基づく情報
15.1.1 海外で実施された複数の抗てんかん薬における，てんかん，精神疾患等を対象とした 199 のプラセボ対照比較試験の検討結果において，自殺念慮及び自殺企図の発現リスクが，抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約 2 倍高く（抗てんかん薬服用群：</td>
<td>経口製剤に基づく。</td>
</tr>
</table>

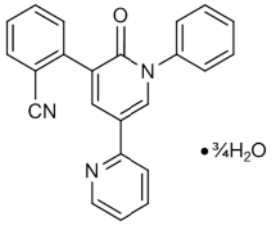
0.43%，プラセボ群：0.24%），抗てんかん薬の服用群では，プラセボ群と比べ 1000 人あたり 1.9 人多いと計算された（95%信頼区間：0.6－3.9）。また，てんかん患者のサブグループでは，プラセボ群と比べ 1000 人あたり 2.4 人多いと計算されている。［8.1，8.2 参照］ 15.1.2 薬物の乱用経験のある外国人健康成人にペランパネル 8～36mg を単回経口投与したとき，薬剤嗜好性，薬剤購入希望，多幸気分及び鎮静スコアの評価指標において，プラセボを投与したときと比較して大きな作用が認められた。ペランパネル 24～36mg を投与したときに認められた作用は陽性対照(アルプラゾラム 1.5～3mg，ケタミン 100mg)と同程度であった。 15.2 非臨床使用に基づく情報 15.2.1 ラットを用いた身体依存性試験において，ペランパネル 13.3～43.5mg／kg(摂餌量から換算)を混餌投与した際に，退薬症候が認められた。また，サルを用いた静脈内自己投与試験において，ペランパネル 0.016～0.004mg／kg を漸減投与した際に，自己投与回数の増加(強化効果)が認められた。	

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 一般的名称に係る文書

2014 年 11 月 26 日付医薬品の一般的名称について（薬食審査発 1126 第 1 号）において通知された（登録番号 25-1-B13）。

一般的名称（JAN）
英名：Perampanel Hydrate
和名：ペランパネル水和物
化学名
英名：2-(6'-Oxo-1'-phenyl-1',6'-dihydro[2,3'- bipyridin]-5'-yl)benzonitrile 3/4 hydrate
和名：2-(6'-オキソ-1'-フェニル-1',6'-ジヒドロ[2,3'-ビピリジン]-5'-イル)ベンゾニトリル 3/4水和物
構造式

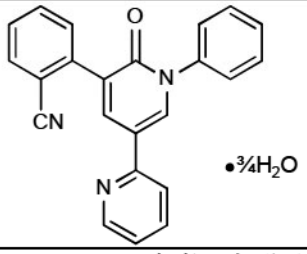


1.9.2 WHO drug information

Recommended International Nonproprietary Names（Rec. INN）List 59，Page 60（WHO Drug Information, Vol. 22, No. 1, 2008）に，以下のとおりに掲載された。
一般的名称（INN）：perampanel
化学名：2-(6'-oxo-1'-phenyl-1',6'-dihydro[2,3'-bipyridin]-5'-yl)benzonitrile

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

［現行］

化学名・別名	2-(6'-オキソ-1'-フェニル-1',6'-ジヒドロ[2,3'-ビピリジン]-5'-イル)ベンゾニトリル（別名ペランパネル），その水和物及びそれらの製剤
構造式	
効能・効果	○てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む） ○他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法
用法・用量	〈部分発作（二次性全般化発作を含む）に用いる場合〉 ［単剤療法］ 通常，成人及び 4 歳以上の小児にはペランパネルとして 1 日 1 回 2 mg の就寝前経口投与より開始し，その後 2 週間以上の間隔をあけて 2 mg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 1 回 4～8 mg とする。 なお，症状により 2 週間以上の間隔をあけて 2 mg 以下ずつ適宜増減するが，1 日最高 8 mg までとする。 ［併用療法］ 通常，成人及び 12 歳以上の小児にはペランパネルとして 1 日 1 回 2 mg の就寝前経口投与より開始し，その後 1 週間以上の間隔をあけて 2 mg ずつ漸増する。 本剤の代謝を促進する抗てんかん薬を併用しない場合の維持用量は 1 日 1 回 4～8 mg，併用する場合の維持用量は 1 日 1 回 8～12 mg とする。 なお，症状により 1 週間以上の間隔をあけて 2 mg 以下ずつ適宜増減するが，1 日最高 12mg までとする。 通常，4 歳以上 12 歳未満の小児にはペランパネルとして 1 日 1 回 2 mg の就寝前経口投与より開始し，その後 2 週間以上の間隔をあけて 2 mg ずつ漸増する。 本剤の代謝を促進する抗てんかん薬を併用しない場合の維持用量は 1 日 1 回 4～8 mg，併用する場合の維持用量は 1 日 1 回 8～12 mg とする。 なお，症状により 2 週間以上の間隔をあけて 2 mg 以下ずつ適宜増減するが，1 日最高 12 mg までとする。 〈強直間代発作に用いる場合〉 ［併用療法］ 通常，成人及び 12 歳以上の小児にはペランパネルとして 1 日 1 回 2 mg の就寝前経口投与より開始し，その後 1 週間以上の間隔をあけて 2 mg ずつ漸増する。 本剤の代謝を促進する抗てんかん薬を併用しない場合の維持用量は 1 日 1 回 8 mg，併用する場合の維持用量は 1 日 1 回 8～12 mg とする。 なお，症状により 1 週間以上の間隔をあけて 2 mg 以下ずつ適宜増減す

<table>
<tr><td></td><td colspan="6">るが，1 日最高 12 mg までとする。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td colspan="6"></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td colspan="6">原体：ペランパネル水和物
製剤：フィコンパ錠 2 mg（1 錠中にペランパネルを 2.0 mg 含有）
フィコンパ錠 4 mg（1 錠中にペランパネルを 4.0 mg 含有）
フィコンパ細粒 1%（1 g 中にペランパネルを 10.0 mg 含有）</td></tr>
<tr><td rowspan="15">毒性</td><td colspan="6">(1)急性</td></tr>
<tr><td colspan="2">動物種</td><td colspan="4">概略の致死量（経口）</td></tr>
<tr><td colspan="2">マウス♂♀</td><td colspan="4">>1500 mg/kg</td></tr>
<tr><td colspan="2">ラット♂♀</td><td colspan="4">>2000 mg/kg（♂），2000 mg/kg（♀）</td></tr>
<tr><td colspan="2">イヌ♂♀</td><td colspan="4">>10 mg/kg</td></tr>
<tr><td colspan="2">サル♂♀</td><td colspan="4">>4 mg/kg</td></tr>
<tr><td colspan="6">(2)亜急性・慢性</td></tr>
<tr><td>動物種</td><td>投与期間(週)</td><td>投与経路</td><td>投与量(mg/kg)</td><td>無毒性量(mg/kg)</td><td>主な所見等</td></tr>
<tr><td rowspan="2">マウス</td><td>4</td><td>経口</td><td>3, 10, 30, 60</td><td>3</td><td>10 mg/kg 以上：歩行異常
30 mg/kg 以上：体重増加抑制，摂餌量減少，活動性低下，表皮剥離，胸腺小型
60 mg/kg：死亡，指の欠損，蒼白，陰茎突出</td></tr>
<tr><td>13</td><td>経口</td><td>100, 300, 1000</td><td><100</td><td>100 mg/kg 以上：死亡，歩行異常，活動性低下，腹臥位，指の欠損，体重増加抑制
1000 mg/kg：呼吸困難</td></tr>
<tr><td rowspan="3">ラット</td><td>4</td><td>経口</td><td>雄：3, 30, 100
雌：1, 10, 30</td><td>雄：3
雌：1</td><td>10 mg/kg 以上（雌），30 mg/kg 以上（雄）：歩行異常，活動性低下，腹臥位，体重増加抑制，摂餌量減少</td></tr>
<tr><td>13</td><td>経口</td><td>雄：1, 10, 30, 60, 100, 300
雌：1, 10, 30</td><td>雄：10
雌：1</td><td>10 mg/kg 以上：歩行異常，活動性低下，散瞳，体重増加抑制
30 mg/kg 以上：摂餌量減少，腹臥位（雌）
60 mg/kg 以上：腹臥位（雄）
300 mg/kg：死亡，振戦，間代性痙攣，緩徐呼吸</td></tr>
<tr><td>26</td><td>経口</td><td>雄：1, 10, 30, 60, 100
雌：1, 10, 30</td><td>雄：30
雌：1</td><td>10 mg/kg 以上：歩行異常，体重増加抑制
30 mg/kg 以上：活動性低下，腹臥位，摂餌量減少
100 mg/kg：散瞳</td></tr>
<tr><td rowspan="2">イヌ</td><td>4</td><td>経口</td><td>0.3, 1, 10</td><td>0.3</td><td>1 mg/kg 以上：歩行異常，活動性低下，腹臥位，流涎
10 mg/kg：筋緊張低下，嘔吐</td></tr>
<tr><td>13</td><td>経口</td><td>0.1, 1, 10</td><td>0.1</td><td>1 mg/kg 以上：歩行異常</td></tr>
<tr><td rowspan="2">サル</td><td>4</td><td>経口</td><td>0.1, 0.3, 1</td><td>0.3</td><td>1 mg/kg：歩行異常，活動性低下，座位，腹臥位，体重増加抑制，摂餌量減少</td></tr>
<tr><td>39</td><td>経口</td><td>1,
1→2→4→8</td><td><1</td><td>1 mg/kg 以上：歩行異常，自発運動低下，鎮静，傾眠，座位/側臥</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>（漸増投与）</td><td></td><td>位，嘔吐
8 mg/kg：死亡，昏睡，流涎，振戦</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>52</td><td>経口</td><td>0.1, 0.3, 0.6</td><td>0.1</td><td>0.3 mg/kg 以上：歩行異常</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td colspan="6">次の副作用があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
重大な副作用
(1)攻撃性等の精神症状
易刺激性（6.8%），攻撃性（3.5%），不安（1.5%），怒り（1.1%），幻覚（幻視，幻聴等）（0.6%），妄想（0.3%），せん妄（頻度不明）等の精神症状があらわれることもある。
(2)その他の副作用
<table>
<tr><td></td><td>5%以上</td><td>1～5%未満</td><td>1%未満</td><td>頻度不明</td></tr>
<tr><td>過敏症</td><td></td><td>発疹</td><td>瘙痒症</td><td></td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>浮動性めまい（35.4%），傾眠（19.8%）</td><td>頭痛，運動失調，平衡障害，構語障害，痙攣</td><td>振戦，気分動揺，感覚鈍麻，嗜眠，過眠症，感情不安定，気分変化，神経過敏，健忘，記憶障害，異常行動，錯乱状態，睡眠障害，錯感覚，自殺企図，注意力障害，精神運動亢進，協調運動異常，てんかん増悪，自殺念慮，多幸気分</td><td></td></tr>
<tr><td>消化器</td><td></td><td>悪心，嘔吐</td><td>腹部不快感，腹痛，下痢，口内炎，便秘，流涎過多</td><td></td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td></td><td></td><td>肝機能異常，γ-GTP増加，AST増加，ALT増加</td><td></td></tr>
<tr><td>血液</td><td></td><td></td><td>貧血，低ナトリウム血症，好中球減少症</td><td></td></tr>
<tr><td>眼</td><td></td><td>複視</td><td>眼振，霧視</td><td></td></tr>
<tr><td>筋骨格</td><td></td><td></td><td>筋力低下，筋肉痛</td><td>関節痛</td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>疲労，体重増加，回転性めまい，歩行障害，食欲減退，食欲亢進</td><td>心電図QT延長，異常感，倦怠感，尿中蛋白陽性，体重減少，不規則月経，鼻出血，転倒，酩酊感，挫傷，無力症，発熱，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，尿失禁</td><td>上気道感染</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>会社</td><td colspan="6">エーザイ株式会社</td></tr>
</table>

［追加又は変更（新投与経路医薬品，新効能医薬品，新用量医薬品及び新剤形医薬品）］

化学名・別名	
構造式	
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 （下線部追加）
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 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。 ［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，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〉

<table>
<tr><td></td><td>［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。
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 2 mg 以下ずつ適宜増減し，1 日最高 8 mg 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 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。
〈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。
（一部削除及び下線部追加・変更）</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td>原体：ペランパネル水和物
製剤：フィコンパ錠 2 mg（1 錠中にペランパネルを 2.0 mg 含有）
フィコンパ錠 4 mg（1 錠中にペランパネルを 4.0 mg 含有）
フィコンパ細粒 1%（1 g 中にペランパネルを 10.0 mg 含有）
フィコンパ点滴静注用 2 mg（1 バイアル中にペランパネルを 2.0 mg 含有）
（下線部追加）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>(1)急性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>概略の致死量（経口）</th></tr>
<tr><td>マウス♂♀</td><td>>1500 mg/kg</td></tr>
<tr><td>ラット♂♀</td><td>>2000 mg/kg（♂），2000 mg/kg（♀）</td></tr>
<tr><td>イヌ♂♀</td><td>>10 mg/kg</td></tr>
<tr><td>サル♂♀</td><td>>4 mg/kg</td></tr>
<tr><td>動物種</td><td>概略の致死量（静脈内）</td></tr>
<tr><td>ラット♂♀</td><td>≥0.83 mg/kg*</td></tr>
<tr><td colspan="2">*静脈内投与については，非臨床試験において一番高い投与量が 0.83 mg/kg であり，死亡を含む重篤な毒性は全く見られなかった。</td></tr>
</table>
(2)亜急性・慢性</td></tr>
</table>

	動物種	投与期間(週)	投与経路	投与量(mg/kg)	無毒性量(mg/kg)	主な所見等
	マウス	4	経口	3, 10, 30, 60	3	10 mg/kg 以上：歩行異常 30 mg/kg 以上：体重増加抑制，摂餌量減少，活動性低下，表皮剥離，胸腺小型 60 mg/kg：死亡，指の欠損，蒼白，陰茎突出
		13	経口	100, 300, 1000	<100	100 mg/kg 以上：死亡，歩行異常，活動性低下，腹臥位，指の欠損，体重増加抑制 1000 mg/kg：呼吸困難
	ラット	4	経口	雄：3, 30, 100 雌：1, 10, 30	雄：3 雌：1	10 mg/kg 以上（雌），30 mg/kg 以上（雄）：歩行異常，活動性低下，腹臥位，体重増加抑制，摂餌量減少
		13	経口	雄：1, 10, 30, 60, 100, 300 雌：1, 10, 30	雄：10 雌：1	10 mg/kg 以上：歩行異常，活動性低下，散瞳，体重増加抑制 30 mg/kg 以上：摂餌量減少，腹臥位（雌） 60 mg/kg 以上：腹臥位（雄） 300 mg/kg：死亡，振戦，間代性痙攣，緩徐呼吸
		26	経口	雄：1, 10, 30, 60, 100 雌：1, 10, 30	雄：30 雌：1	10 mg/kg 以上：歩行異常，体重増加抑制 30 mg/kg 以上：活動性低下，腹臥位，摂餌量減少 100 mg/kg：散瞳
	イヌ	4	経口	0.3, 1, 10	0.3	1 mg/kg 以上：歩行異常，活動性低下，腹臥位，流涎 10 mg/kg：筋緊張低下，嘔吐
		13	経口	0.1, 1, 10	0.1	1 mg/kg 以上：歩行異常
	サル	4	経口	0.1, 0.3, 1	0.3	1 mg/kg：歩行異常，活動性低下，座位，腹臥位，体重増加抑制，摂餌量減少
		39	経口	1, 1→2→4→8（漸増投与）	<1	1 mg/kg 以上：歩行異常，自発運動低下，鎮静，傾眠，座位/側臥位，嘔吐 8 mg/kg：死亡，昏睡，流涎，振戦
		52	経口	0.1, 0.3, 0.6	0.1	0.3 mg/kg 以上：歩行異常
		（下線部追加）				
副作用	次の副作用があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 重大な副作用 (1)攻撃性等の精神症状 易刺激性（6.8%），攻撃性（3.5%），不安（1.5%），怒り（1.1%），幻覚（幻視，幻聴等）（0.6%），妄想（0.3%），せん妄（頻度不明）等の精神症状があらわれることもある。 (2)その他の副作用					

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

注）経口製剤から注射剤への切り替え試験（240 試験）で認められた副作用。なお，注射部位疼痛，注射部位発疹及び注射部位小水疱は，240 試験でのみ認められた副作用であった。240 試験における浮動性めまい，傾眠，悪心及び異常感の副作用発現割合はそれぞれ28.6%，14.3%，9.5%及び9.5%であった。

会社	エーザイ株式会社

第3部　品質に関する文書

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
1	3.2.S.2.1	Manufacturer(s) 製造業者	エーザイ株式会社	－	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
2	3.2.S.3.2	Impurities 不純物	エーザイ株式会社	－	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
3	3.2.S.4.1	Specification 規格及び試験方法	エーザイ株式会社	－	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
4	3.2.S.4.2.13	[redacted]	エーザイ株式会社	－	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
5	3.2.S.4.3.9	[redacted]	エーザイ株式会社	20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
6	3.2.S.4.4	Batch Analyses ロット分析	エーザイ株式会社	20[redacted]～20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
7	3.2.S.4.5	Justification of Specification 規格及び試験方法の妥当性	エーザイ株式会社	－	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
8	3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product 製剤及び処方	エーザイ株式会社	20[redacted]～20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
9	3.2.P.2.1	Components of the Drug Product 製剤成分	エーザイ株式会社	20[redacted]～20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
10	3.2.P.2.2	Drug Product 製剤	エーザイ株式会社	20[redacted]～20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
11	3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development 製造工程の開発の経緯	エーザイ株式会社	20[redacted]～20[redacted]	エーザイ株式会社 [redacted]	国内	社内報	評価資料
12	3.2.P.2.4	Container Closure System 容器及び施栓系	エーザイ株式会社	20[redacted]～20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
13	3.2.P.2.5	Microbiological Attributes 微生物学的観点からみた特徴	エーザイ株式会社	－	－	国内	社内報	評価資料
14	3.2.P.2.6	Compatibility 溶解液や使用時の容器／用具との適合性	エーザイ株式会社	20[redacted]～20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
15	3.2.P.3.1	Manufacturer(s) 製造者	エーザイ株式会社	－	－	国内	社内報	評価資料
16	3.2.P.3.2	Batch Formula 製造処方	エーザイ株式会社	20[redacted]～20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
17	3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls 製造工程及びプロセス・コントロール	エーザイ株式会社	20[redacted]～20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
18	3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates 重要工程及び重要中間体の管理	エーザイ株式会社	20[redacted]～20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
19	3.2.P.3.5	Process Validation and /or Evaluation プロセス・バリデーション／プロセス評価	エーザイ株式会社	－	－	国内	社内報	評価資料
20	3.2.P.4.1	Specifications 規格及び試験方法	エーザイ株式会社	－	－	国内	社内報	評価資料
21	3.2.P.4.2	Analytical Procedures 試験方法（分析方法）	エーザイ株式会社	－	－	国内	社内報	評価資料
22	3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures 試験方法(分析方法)のバリデーション	エーザイ株式会社	－	－	国内	社内報	評価資料
23	3.2.P.4.4	Justification of Specifications 規格及び試験方法の妥当性	エーザイ株式会社	－	－	国内	社内報	評価資料
24	3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin ヒト又は動物起源の添加剤	エーザイ株式会社	－	－	国内	社内報	評価資料
25	3.2.P.4.6	Novel Excipients 新規添加剤	エーザイ株式会社	－	－	国内	社内報	評価資料
26	3.2.P.5.1	Specification(s) 規格及び試験方法	エーザイ株式会社	－	-	国内	社内報	評価資料
27	3.2.P.5.2	Analytical Procedures 試験方法(分析方法)の目次	エーザイ株式会社	－	－	国内	社内報	評価資料
28	3.2.P.5.2.1	Description 性状	エーザイ株式会社	－	－	国内	社内報	評価資料
29	3.2.P.5.2.2	Clarity and Degree of Opalescence of Liquids 液体の透明度及び乳光度	エーザイ株式会社	－	－	国内	社内報	評価資料
30	3.2.P.5.2.3	Degree of Coloration of Liquids 液体の着色度	エーザイ株式会社	－	－	国内	社内報	評価資料
31	3.2.P.5.2.4	Foreign insoluble matter 注射剤の不溶性異物検査法	エーザイ株式会社	－	－	国内	社内報	評価資料
32	3.2.P.5.2.5	Identification by HPLC-PDA 確認試験(HPLC-PDA)	エーザイ株式会社	－	－	国内	社内報	評価資料
33	3.2.P.5.2.6	Identification by UV spectrophotometry 確認試験(UV)	エーザイ株式会社	－	－	国内	社内報	評価資料
34	3.2.P.5.2.7	Identification by HPLC (retention time) 確認試験(HPLC)	エーザイ株式会社	－	－	国内	社内報	評価資料
35	3.2.P.5.2.8	Related Substances 類縁物質	エーザイ株式会社	－	－	国内	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
36	3.2.P.5.2.9	Assay 定量法	エーザイ株式会社	－	－	国内	社内報	評価資料
37	3.2.P.5.2.10	pH pH	エーザイ株式会社	－	－	国内	社内報	評価資料
38	3.2.P.5.2.11	Particulate Matter in Injections 注射剤の不溶性微粒子試験法	エーザイ株式会社	－	－	国内	社内報	評価資料
39	3.2.P.5.2.12	Uniformity of dosage units (content uniformity) 製剤均一性	エーザイ株式会社	－	－	国内	社内報	評価資料
40	3.2.P.5.2.13	Sterility 無菌	エーザイ株式会社	－	－	国内	社内報	評価資料
41	3.2.P.5.2.14	Bacterial endotoxins エンドトキシン	エーザイ株式会社	－	－	国内	社内報	評価資料
42	3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures 試験方法(分析方法)のバリデーションの目次	エーザイ株式会社	－	－	国内	社内報	評価資料
43	3.2.P.5.3.1	Identification by UV spectrophotometry 確認試験(UV)	エーザイ株式会社	20[redacted]～20[redacted]	エーザイ株式会社/[redacted]	国内	社内報	評価資料
44	3.2.P.5.3.2	Identification by HPLC (Retention Time) and HPLC-PDA 確認試験(HPLC-PDA)	エーザイ株式会社	20[redacted]～20[redacted]	エーザイ株式会社/[redacted]	国内	社内報	評価資料
45	3.2.P.5.3.3	Related substances HPLC類縁物質	エーザイ株式会社	20[redacted]～20[redacted]	エーザイ株式会社/[redacted]	国内	社内報	評価資料
46	3.2.P.5.3.4	Assay 定量法	エーザイ株式会社	20[redacted]～20[redacted]	エーザイ株式会社/[redacted]	国内	社内報	評価資料
47	3.2.P.5.3.5	Uniformity of dosage units (content uniformity) 製剤均一性	エーザイ株式会社	－	－	国内	社内報	評価資料
48	3.2.P.5.3.6	Sterility 無菌	エーザイ株式会社	20[redacted]～20[redacted]	エーザイ株式会社/[redacted]	国内	社内報	評価資料
49	3.2.P.5.3.7	Bacterial Endotoxin エンドトキシン	エーザイ株式会社	20[redacted]～20[redacted]	エーザイ株式会社/[redacted]	国内	社内報	評価資料
50	3.2.P.5.4	Batch Analyses ロット分析	エーザイ株式会社	20[redacted]～20[redacted]	エーザイ株式会社/[redacted]/株式会社サンプラネット/[redacted]	国内	社内報	評価資料
51	3.2.P.5.5	Characterization of Impurities 不純物の特性	エーザイ株式会社	－	－	国内	社内報	評価資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
52	3.2.P.5.6	Justification of Specification(s) 規格及び試験方法の妥当性	エーザイ株式会社	20[redacted]～20[redacted]	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
53	3.2.P.6	Reference Standards or Materials 標準品又は標準物質	エーザイ株式会社	－	－	国内	社内報	評価資料
54	3.2.P.7	Container Closure System 容器及び施栓系	エーザイ株式会社	－	－	国内	社内報	評価資料
55	3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion[redacted] 安定性のまとめ及び結論 [redacted]	エーザイ株式会社	20[redacted]～	エーザイ株式会社/株式会社サンプラネット/[redacted]	国内	社内報	評価資料
56	3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion[redacted] 安定性のまとめ及び結論 [redacted]	エーザイ株式会社	20[redacted]～	エーザイ株式会社/[redacted]	国内	社内報	評価資料
57	3.2.P.8.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment 承認後の安定性試験計画の作成及び実施	エーザイ株式会社	－	－	国内	社内報	評価資料
58	3.2.P.8.3	Stability Data[redacted] 安定性データ [redacted]	エーザイ株式会社	20[redacted]～	エーザイ株式会社/株式会社サンプラネット/[redacted]	国内	社内報	評価資料
59	3.2.P.8.3	Stability Data[redacted] 安定性データ [redacted]	エーザイ株式会社	20[redacted]～	エーザイ株式会社/[redacted]	国内	社内報	評価資料
60	3.2.P.8.3	Appendix: Analytical Procedures Emproyed in the Stability Studies	エーザイ株式会社	20[redacted]～20[redacted]	エーザイ株式会社/[redacted]	国内	社内報	評価資料

3.3　参考文献

番号	添付資料番号	タイトル
1	3.2.S.1.3	General Properties 一般特性
2	3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls 製造方法及びプロセス・コントロール
3	3.2.S.2.3	Control of Materials 原材料の管理
4	3.2.S.2.4	Controls of Critical Steps and Intermediates 重要工程及び重要中間体の管理

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5	3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and Other Characteristics 構造その他の特性の解明						
6	3.2.S.4.2.5	Assay and Related Substances by HPLC 定量法（ペランパネル水和物）及びHPLC類縁物質						
7	3.2.S.4.2.6	Residual Solvents (1) 残留溶媒 (1)						
8	3.2.S.4.2.7	Residual Solvents (2) 残留溶媒 (2)						
9	3.2.S.4.2.8	Residual Elements 残留元素						
10	3.2.S.4.3.3	Related Substances by HPLC HPLC類縁物質						
11	3.2.S.4.3.4	Residual Solvents (1) 残留溶媒 (1)						
12	3.2.S.4.3.5	Residual Solvents (2) 残留溶媒 (2)						
13	3.2.S.4.3.6	Residual Elements 残留元素						
14	3.2.S.4.5	Justification of Specification 規格及び試験方法の妥当性						
15	3.2.S.5	Reference Standards or Materials 標準品又は標準物質						
16	3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions 安定性のまとめ及び結論						

第4部　非臨床試験報告書

4.2.2　薬物動態試験

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
1	4.2.2.1.1	A Partial Method Validation Study for the Determination of E2007 Concentrations in Rat Plasma by HPLC With Fluorescence Detection (N-A241)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted] (日本)	国内	社内報	参考資料

4.2.3　毒性試験

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
1	4.2.3.6.1	E2007: Single Intravenous Local Irritation Study in Rats (B170455)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted] (日本)	国内	社内報	評価資料
2	4.2.3.6.2	E2007: A 4-Week Intravenous Local Irritation Study in Rats (T17066)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	エーザイ (日本)	国内	社内報	評価資料
3	4.2.3.7.7.1	E2007: Hemolysis Test Using Human Erythrocytes (ES17018)	[redacted]	20[redacted]-20[redacted]	[redacted] (日本)	国内	社内報	評価資料

4.3 参考文献

番号	タイトル
1	Collingridge GL, Lester RAJ. Excitatory amino acid receptors in the vertebrate central nervous system. Pharmacol Rev. 1989;40(2):143–210.
2	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.
3	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(7):1331–40.
4	Lees GJ. Pharmacology of AMPA/kainate receptor ligands and their therapeutic potential in neurological and psychiatric disorders. Drugs. 2000;59:33–78.
5	Seeburg PH. The molecular biology of mammalian glutamate receptor channels. Trends in Neurosci. 1993;16(9):359–65.

第5部　臨床試験報告書

5.3.1　生物薬剤学試験報告書

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ提出
1	5.3.1.1.1	An Open-Label, Randomized, Crossover Study to Evaluate Bioavailability of a Single 12 mg Dose of Perampanel for Three Intravenous Infusion Durations Relative to a Single 12 mg Perampanel Oral Tablet in Healthy Subjects (Protocol Number: E2007-A001-050)	Eisai Inc.	2017.11～2018.02	1施設（米国）	外国	社内報	評価資料	有
2	5.3.1.4.1	LC-MS/MS Determination of Perampanel (E2007) in Sodium Heparin Human Plasma Samples Originating From Clinical Study E2007-A001-050: "An Open-Label, Randomized, Crossover Study to Evaluate Bioavailability of a Single 12 mg Dose of Perampanel for Three Intravenous Infusion Durations Relative to a Single 12 mg Perampanel Oral Tablet in Healthy Subjects" (EIS-R8237)	[redacted]	20[redacted]（報告書作成日）	[redacted]（米国）	外国	社内報	評価資料	無
3	5.3.1.4.2	Determination of E2007 Concentration in Human Plasma in the Clinical Study Entitled “A Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Intravenous Perampanel as Substitute for Oral Tablet in Subjects With Partial Onset Seizures (Including Secondarily Generalized Seizures) or Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures” (Clinical Study No. E2007-J081-240) (NB18085D)	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]（日本）	国内	社内報	評価資料	無

5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ提出
1	5.3.3.5.1	Population Pharmacokinetics (PK) of Perampanel 12 mg Oral Tablet and 12 mg Intravenous Formulation in Fasted Healthy Subjects and PK Modeling, Simulation and Statistical Assessments of Interchangeability Between Formulations (Protocol Number: Study E2007-A001-050) (Report Number: CPMS-E2007-016R)	Eisai Ltd.	2019.08 （報告書作成年月）	Eisai Ltd.	外国	Clin Pharmacol Drug Dev. 2022;11(7):878-888.	参考資料	有

5.3.5　有効性及び安全性試験報告書

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ提出
1	5.3.5.2.1	A multicenter, uncontrolled, open-label study to evaluate the safety and tolerability of intravenous perampanel as substitute for oral tablet in subjects with partial onset seizures (including secondarily generalized seizures) or primary generalized tonic-clonic seizures (Protocol Number: E2007-J081-240)	エーザイ株式会社	2018.11～2019.12	13施設 （日本）	国内	社内報	評価資料	有

5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料	申請電子データ提出
1	5.3.5.3.1	関心のある症候群別の有害事象に関する解析	エーザイ株式会社	—	—	国内	社内報	評価資料	無

5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
1	5.3.6.1	Periodic Safety Update Report （調査対象期間:2020年7月23日～2021年7月22日）	エーザイ株式会社	2020.07.23～ 2021.07.22	—	国内/ 外国	社内報	—

5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
1	5.3.7.1	症例一覧表 (Protocol Number: E2007-A001-050)	Eisai Inc.	2017.11-2018.02	1施設 (米国)	外国	社内報	評価資料
2	5.3.7.2	有害事象一覧表 (Protocol Number: E2007-A001-050)	Eisai Inc.	2017.11-2018.02	1施設 (米国)	外国	社内報	評価資料
3	5.3.7.3	重篤な有害事象一覧表 (Protocol Number: E2007-A001-050)	Eisai Inc.	2017.11-2018.02	1施設 (米国)	外国	社内報	評価資料
4	5.3.7.4	臨床検査値一覧表 (Protocol Number: E2007-A001-050)	Eisai Inc.	2017.11-2018.02	1施設 (米国)	外国	社内報	評価資料
5	5.3.7.5	症例一覧表 (Protocol Number: E2007-J081-240)	エーザイ株式会社	2018.11-2019.12	13施設 (日本)	国内	社内報	評価資料
6	5.3.7.6	有害事象一覧表 (Protocol Number: E2007-J081-240)	エーザイ株式会社	2018.11-2019.12	13施設 (日本)	国内	社内報	評価資料
7	5.3.7.7	重篤な有害事象一覧表 (Protocol Number: E2007-J081-240)	エーザイ株式会社	2018.11-2019.12	13施設 (日本)	国内	社内報	評価資料
8	5.3.7.8	臨床検査値一覧表 (Protocol Number: E2007-J081-240)	エーザイ株式会社	2018.11-2019.12	13施設 (日本)	国内	社内報	評価資料
9	5.3.7.9	臨床検査値箱ひげ図 (Protocol Number: E2007-J081-240)	エーザイ株式会社	2018.11-2019.12	13施設 (日本)	国内	社内報	評価資料

5.4 参考文献

番号	タイトル
1	Beghi E. The epidemiology of epilepsy. Neuroepidemiology. 2020; 54(2): 185–91.
2	De Schaepdrijver L, Mariën D, Rhimi C, Voets M, van Heerden M, Lammens L. Juvenile animal testing of hydroxypropyl-β-cyclodextrin in support of pediatric drug development. Reprod Toxicol. 2015;56:87–96.
3	Dickenmann M, Oettl T, Mihatsch MJ. Osmotic nephrosis: acute kidney injury with accumulation of proximal tubular lysosomes due to administration of exogenous solutes. Am J Kidney Dis. 2008;51:491–503.
4	Duke University School of Medicine. Cyclodextrin and renal function. 2020.
5	EMA. Background review for cyclodextrins used as excipients. 2014.
6	EMA. Cyclodextrins used as excipients. 2017.
7	Frank DW, Gray JE, Weaver RN. Cyclodextrin nephrosis in the rat. Am J Pathol. 1976;83:367–82.
8	Gad SC, Spainhour CB, Shoemake C, Pallman DRS, Stricker-Krongrad A, Downing PA, Seals RE, Eagle LA, Polhamus K, Daly J. Tolerable levels of nonclinical vehicles and formulations used in studies by multiple routes in multiple species with notes on methods to improve utility. Int J Toxicol. 2016;35:95–178.
9	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.
10	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(7): 1331–40.
11	Hauser WA, Annegers JF, Anderson VE. Epidemiology and the genetics of epilepsy. Epilepsy. Ward AA Jr (ed), Raven Press, New York. 1983; 267–94.
12	Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. Epilepsia. 1993; 34(7): 453–68.
13	Henics T, Wheatley DN. Cytoplasmic vacuolation, adaptation and cell death: a view on new perspectives and features. Biol Cell. 1999;91:485–98.
14	ILAE. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia. 1981; 22: 489–501.
15	ILAE. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia. 1989; 30(4): 389–99.
16	ILAE. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia. 2017; 58(4): 512–21.
17	Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology—drug disposition, action, and therapy in infants and children. New England Journal of Medicine. 2003; 349(12): 1157-1167.
18	Lees GJ. Pharmacology of AMPA/kainate receptor ligands and their therapeutic potential in neurological and psychiatric disorders. Drugs. 2000; 59(1): 33–78.
19	Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus at an urban public hospital in the 1980s. Neurology. 1993; 43(3 Part 1): 483-88.
20	Luke DR, Tomaszewski K, Damle B, Schlamm HT. Review of the basic and clinical pharmacology of sulfobutylether-beta-cyclodextrin (SBECD). J Pharm Sci. 2010; 99 (8): 3291–301.
21	Neligan A, Willard AH, Josemir WS. The epidemiology of the epilepsies. Handbook of clinical neurology. Elsevier. 2012; 107: 113–33.
22	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.
23	Perks A, Cheema S, Mohanraj R. Anaesthesia and epilepsy. British journal of anaesthesia, 2012; 108(4): 562–71.
24	Stella VJ and He Q. Cyclodextrins. Toxicol Pathol. 2008;36(1):30–42.
25	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.
26	Yasu T, Konuma T, Kuroda S, Takahashi S, Tojo A. Effect of cumulative intravenous voriconazole dose on renal function in hematological patients. Antimicrob Agents Chemother, 2018; 62(9): e00507-18.
27	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.
28	金子佳賢, 成田一衛. 高齢者の慢性腎臓病 CKD診療ガイドと最近の話題. Geriatric Medicine. 2013; 51(6): 569-72.
29	寺田清人. 日本内科学会雑誌. 東京: 日本内科学会; 2016; 105: 1375–80.

番号	タイトル
30	中里信和. 神経救急・脳神経外科周術期におけるてんかん発作の管理 ホスフェニトインによる実践集. 東京: ライフ・サイエンス; 2015; 170–2.
31	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; 27, 60-1, 117.
32	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.
33	日本てんかん学会. てんかんの診断ガイドライン. てんかん研究. 2008; 26(1): 110–3.

提出すべき資料がない項目リスト

第3部　品質に関する文書

3.2.R	各極の要求資料

第4部　非臨床試験報告書

4.2.1	薬理試験

第5部　臨床試験報告書

5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書