

再審査報告書

令和 7 年 6 月 26 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① フィコンパ錠 2 mg ② フィコンパ錠 4 mg ③ フィコンパ細粒 1 %
有 効 成 分 名	ペランパネル水和物
申 請 者 名	エーザイ株式会社
承 認 の 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
承 認 の 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12 mgまでとする。 通常、4歳以上12歳未満の小児にはペランパネルとして1日1回2 mgの就寝前経口投与より開始し、その後2週間以上の間隔をあけて2 mgずつ漸増する。本剤の代謝を促進する抗てんかん薬を併用しない場合の維持用量は1日1回4～8 mg、併用する場合の維持用量は1日1回8～12 mgとする。なお、症状により2週間以上の間隔をあけて2 mg以下ずつ適宜増減するが、1日最高12 mgまでとする。 〈強直間代発作に用いる場合〉 [併用療法] 通常、成人及び12歳以上の小児にはペランパネルとして1日1回2 mgの就寝前経口投与より開始し、その後1週間以上の間隔をあけて2 mgずつ漸増する。本剤の代謝を促進する抗てんかん薬を併用しない場合の維持用量は1日1回8 mg、併用する場合の維持用量は1日1回8～12 mgとする。なお、症状により1週間以上の間隔をあけて2 mg以下ずつ適宜増減するが、1日最高12 mgまでとする。
承認年月日**	①②：平成 28 年 3 月 28 日 ③：令和 2 年 1 月 23 日（剤形追加）
再 審 査 期 間	①②：8 年 ③：①②の残余期間（令和 2 年 1 月 23 日～令和 6 年 3 月 27 日）
承 認 条 件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備 考	*：＜初回承認時の効能・効果及び用法・用量＞ [効能・効果] 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下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法 部分発作（二次性全般化発作を含む） 強直間代発作 [用法・用量] 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 ずつ適宜増減するが、1日最高12 mg までとする。 **：単剤療法の効能又は効果、用法及び用量追加（令和2年1月23日） 小児（4歳以上12歳未満）に対する用法及び用量追加（令和2年1月23日）
--	--

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

フィコンパ錠 2 mg、同錠 4 mg 及び同細粒 1 % (以下、「本剤」) の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中の令和 6 年 1 月に「フィコンパ点滴静注用 2 mg」が承認されたことから、重要な潜在的リスクとして「点滴静注用製剤による腎機能障害」が、重要な不足情報として「点滴静注用製剤による過敏症」が新たに追加されている。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・浮動性めまい ・平衡障害、運動失調及び転倒 ・敵意及び攻撃性 ・筋弛緩	・依存性 ・自殺念慮及び自殺行動 ・心血管系への影響 ・点滴静注用製剤による腎機能障害	・小児の成長への影響 ・強直間代発作を有するてんかん患者における安全性 ・点滴静注用製剤による過敏症
有効性に関する検討事項		
・使用実態下における有効性		

下線部：今回の再審査対象

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・使用成績調査 ・特定使用成績調査（小児） ・製造販売後データベース調査（4 歳以上 12 歳未満の小児） ・一般使用成績調査（点滴静注用製剤の安全性）	・使用成績調査 ・特定使用成績調査（小児）	・医療従事者向け資料（適正使用ガイド）作成、改訂、提供 ・患者及び患者家族向け資料（患者様向け服薬指導箋）の作成、改訂、提供

下線部：今回の再審査対象

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査、表 4 に示す特定使用成績調査及び表 5 に示す製造販売後データベース調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査 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成人てんかん患者に対するフィコンパ錠長期投与時の安全性及び有効性に関する調査	
目的	本調査は、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成人てんかん患者に対して本剤を長期投与した際の以下の事項を把握することを目的とした。 (1)未知の副作用 (2)副作用の発現状況 (3)安全性又は有効性等に影響を与えられ得る要因 (4)浮動性めまい、平衡障害、運動失調及び筋弛緩に関する有害事象の発現状況と転倒の発現状況 (5)精神症状（攻撃性等）に関する有害事象の発現状況
安全性検討事項	浮動性めまい、平衡障害、運動失調及び転倒、敵意及び攻撃性、筋弛緩、依存性、自殺念慮及び自殺行動、心血管系への影響、強直間代発作を有するて

	んかん患者における安全性
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	下記の発作を有する18歳以上のてんかん患者 部分発作（二次性全般化発作を含む） 強直間代発作
実施期間	平成28年8月～令和2年7月
目標症例数	3,750例 調査予定症例数のうち、強直間代発作を有する症例375例を目標とした。
観察期間	本剤投与開始後24週間（最長52週間）
実施施設数	624施設
収集症例数	3,769例
安全性解析対象症例数	3,716例
有効性解析対象症例数	3,272例
備考	

表4 特定使用成績調査

特定使用成績調査 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小児てんかん患者に対するフィコンパ錠長期投与時の安全性及び有効性に関する調査	
目的	本調査は、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小児てんかん患者に対して本剤を長期投与した際の以下の事項を把握することを目的とした。 (1)未知の副作用 (2)副作用の発現状況 (3)安全性又は有効性等に影響を与えられ得る要因 (4)浮動性めまい、平衡障害、運動失調及び筋弛緩に関する有害事象の発現状況と転倒の発現状況 (5)精神症状（攻撃性等）に関する有害事象の発現状況
安全性検討事項	浮動性めまい、平衡障害、運動失調及び転倒、敵意及び攻撃性、筋弛緩、依存性、自殺念慮及び自殺行動、心血管系への影響、小児の成長への影響、強直間代発作を有するてんかん患者における安全性
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	下記の発作を有する12歳から17歳のてんかん患者 部分発作（二次性全般化発作を含む） 強直間代発作
実施期間	平成28年8月～令和3年6月
目標症例数	500例 調査予定症例数のうち、強直間代発作を有する症例50例を目標とした。
観察期間	本剤投与開始後52週間（最長104週間）
実施施設数	200施設
収集症例数	507例
安全性解析対象症例数	505例
有効性解析対象症例数	484例
備考	

表5 製造販売後データベース調査の概要

製造販売後データベース調査 リアルワールドデータ株式会社の医療情報データベースを用いた部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する4歳以上12歳未満の小児てんかん患者におけるフィコンパ単剤投与時と併用投与時を比較した敵意及び攻撃性関連事象発現リスク検討に関するネスティッドケース・コントロール調査	
目的	令和2年1月から令和5年3月に本剤を処方された部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する4歳以上12歳未満の小児てんかん患者において、本剤単剤投与時の敵意及び攻撃性関連事象の発現リスクを、本剤及び他の抗てんかん薬の併用投与時と比較する。
安全性検討事項	敵意及び攻撃性

有効性に関する検討事項	該当なし
調査に用いたデータベース	リアルワールドデータ株式会社が構築・管理している医療情報データベース
調査に利用したデータ期間	令和元年7月～令和5年3月
調査のデザイン	ネステッドケース・コントロールデザイン
注目した曝露及び対照	曝露区分は、本剤の処方継続期間における最も早い敵意及び攻撃性関連事象の報告日（Index date）を起点とし、Index date 前の本剤以外の抗てんかん薬の処方により、以下のとおり定義した。 ・Current use：（time window: Index date 前7日） 本剤以外の抗てんかん薬（経口剤）の処方日から、処方日+処方日数+7日以内に Index date が含まれている場合 ・Recent use：（time window: Index date 前8日から28日） 本剤以外の抗てんかん薬（経口剤）の処方日+処方日数+8日から、処方日+処方日数+28日以内に Index date が含まれている場合 ・Past use：（time window: Index date 前29日から過去） 本剤以外の抗てんかん薬（経口剤）の処方日+処方日数の最終日が Index date の29日以上前の場合 ・Naïve：Index date 前に一度も本剤以外の抗てんかん薬の処方がなかった場合 本調査は、単剤投与時におけるアウトカムの発現リスクを併用投与時と比較するため、Current use を併用投与時とみなして対照（reference）とし、Recent use 及び Past use/ Naïve を本剤単剤投与時とみなして曝露として扱った。
アウトカム定義	敵意及び攻撃性関連事象の定義は以下のとおり。 「敵意及び攻撃性」に該当する有害事象として「易刺激性」、「攻撃性」、「不安」、「怒り」、「幻覚（幻視、幻聴等）」、「妄想」又は「せん妄」のいずれかが選択された場合をアウトカム発現とする。
主要解析に供した対象者数	事前に予定していた症例数：本調査は、診療データベースの二次利用に基づく調査であり、解析に必要な最低症例数は規定せず、事前に定めた基準に合致する全症例を解析対象とする。 主要解析に供した対象患者※：158例（ケース候補（アウトカム発現あり）10例、コントロール候補（アウトカム発現なし）148例） ※マッチング前の対象集団
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表6及び表7に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表6 「医療従事者向け資材の作成、改訂、提供」の概要

医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、改訂、提供	
目的	下記の安全性検討事項に関する注意喚起及び適切な診断・治療のための本剤の使用方法に関する包括的な情報を提供する。
安全性検討事項	浮動性めまい、平衡障害、運動失調及び転倒、敵意及び攻撃性、筋弛緩、依存性、自殺念慮及び自殺行動、心血管系への影響
具体的な方法	納入時に医薬情報担当者（以下、「MR」）が提供、説明し、資材の活用を依頼する。
実施期間	承認時～継続中
備考	

表7 「患者及び患者家族向け資材の作成、改訂、提供」の概要

患者及び患者家族向け資材（患者様向け服薬指導箋）の作成、改訂、提供	
目的	下記の安全性検討事項に関する注意喚起及び本剤の使用方法に関する包括的な情報を提供する。
安全性検討事項	浮動性めまい、平衡障害、運動失調及び転倒、敵意及び攻撃性、自殺念慮及び自殺行動
具体的な方法	納入時にMRが提供、説明し、資材の活用を依頼する。
実施期間	承認時～継続中
備考	

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用等について、使用成績調査及び特定使用成績調査における発現状況は、それぞれ表 8 及び表 9 のとおりであった（リスクの定義については別添参照）。承認時の治験副作用発現状況と比べ、発現頻度及び重篤度について臨床上的懸念となる事項はなかった。

表 8 使用成績調査における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	3,716	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数（発現割合%）	発現症例数（発現割合%）
重要な特定されたリスク	—	—
浮動性めまい	5 (0.1)	326 (8.8)
平衡障害、運動失調及び転倒	3 (0.1)	29 (0.8)
敵意及び攻撃性	23 (0.6)	347 (9.3)
筋弛緩	1 (0.0)	12 (0.3)
重要な潜在的リスク	—	—
依存性	2 (0.1)	2 (0.1)
自殺念慮及び自殺行為	6 (0.2)	11 (0.3)
心血管系への影響	3 (0.1)	8 (0.2)

MedDRA/J version (23.0)

表 9 特定使用成績調査における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	505	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数（発現割合%）	発現症例数（発現割合%）
重要な特定されたリスク	—	—
浮動性めまい	0	26 (5.1)
平衡障害、運動失調及び転倒	0	2 (0.4)
敵意及び攻撃性	1 (0.2)	92 (18.2)
筋弛緩	0	5 (1.0)
重要な潜在的リスク	—	—
依存性	0	1 (0.2)
自殺念慮及び自殺行為	0	6 (1.2)
心血管系への影響	0	0

MedDRA/J version (24.0)

重要な不足情報に関して、使用成績調査において、「強直間代発作を有するてんかん患者における安全性」について、強直間代発作を有するてんかん患者における副作用発現割合は 31.0%（132/426 例）で、部分発作（二次性全般化発作を含む）を有するてんかん患者の 35.7%（898/2,517 例）と同程度であり、発現した副作用の種類も同様な傾向で副作用の重篤度においても同程度であった。また、特定使用成績調査において、「小児の成長への影響」について、本剤投与開始時から最終評価時における身長の変化量は 3.79 cm、体重の変化量は 3.68 kg であり、時系列的に増加する傾向が認められ、成長への影響を示唆する結果は認められなかった。

4.2. 製造販売後データベース調査

主要解析対象集団（158 例）のケース候補 1 例に対してコントロール候補 5 例をマッチングさせた集団（60 例）について、条件付き多重ロジスティック回帰解析による、ケース及びコントロールにおける敵意及び攻撃性関連事象の調整オッズ比を表 10 に示す。

調整前の粗オッズ比及び 95%信頼区間並びに共変量で調整した調整オッズ比及び 95%信頼区間ともに、併用投与時と本剤単剤投与時で統計学的な有意差は認められず、併用投与時と比べて本剤単剤投与時でアウトカムの発現リスクに差があることは確認されなかった。

表 10 敵意及び攻撃性関連事象の調整オッズ比

曝露区分	ケース (10 例)	コントロール (50 例)	粗オッズ比 [95%信頼区間]	P 値	調整オッズ比 ^(注) [95%信頼区間]	P 値
Current use	8	42	(reference)		(reference)	
Recent use	1	0	4.000 [0.211 , >999.999]	0.200	3.088 [0.163 , >999.999]	0.244
Past-use+Naïve	1	8	0.692 [0.014 , 6.511]	1.000	1.086 [0.013 , 29.552]	1.000

注)：敵意及び攻撃性関連事象発現に影響を及ぼすと考えられる合併症、本剤投与開始前の敵意及び攻撃性の有無、Index date 時点の本剤一日処方量で調整

4.3. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 219 例 324 件、予測できない重篤な副作用は 178 例 231 件、予測できない非重篤な副作用は 574 例 669 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 10 件以上収集された主な副作用は表 11 のとおりであった。「使用上の注意」から予測できない副作用については、原疾患や合併症、併用薬等の影響等、本剤以外の要因が示唆されること等から、現時点で「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の副作用の情報収集に努めることとした。

表 11 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	726	900	178	231	574	669
感染症および寄生虫症	26	31	16	18	11	13
誤嚥性肺炎	14	15	10	10	5	5
精神障害	188	198	21	21	168	177
うつ病	22	22	2	2	20	20
故意の自傷行為	27	27	2	2	25	25
抑うつ症状	12	13	0	0	12	13
精神症状	17	17	2	2	15	15
強迫性症状	10	10	0	0	10	10
神経系障害	141	154	53	57	90	97
意識変容状態	24	24	19	19	5	5
ジスキネジア	13	15	0	0	13	15
認知障害	16	16	3	3	13	13
胃腸障害	50	50	12	12	38	38
嚥下障害	24	24	8	8	16	16
皮膚および皮下組織障害	38	40	7	7	31	33
脱毛症	14	14	0	0	14	14
腎および尿路障害	39	41	6	6	33	35

尿閉	15	15	5	5	10	10
一般・全身障害および投与部位の状態	54	54	13	13	41	41
低体温	10	10	2	2	8	8
臨床検査	93	103	12	13	82	90
薬物濃度増加	10	10	1	1	9	9
抗痙攣剤濃度増加	12	12	5	5	7	7

MedDRA/J version (26.1)

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

有効性については、本剤投与開始時と各評価時期の発作頻度から算出した「発作頻度の 50%減少達成率」及び「全般改善度¹⁾」を指標として評価した。

5.1. 使用成績調査

発作頻度の 50%減少達成率：最終評価時における発作頻度の 50%減少達成率は、単純部分発作（運動徴候を伴う）が 66.1% (263/398 例)、単純部分発作（運動徴候を伴わない）が 48.9% (130/266 例)、複雑部分発作が 52.2% (792/1,517 例)、二次性全般化発作が 74.2% (525/708 例)、強直間代発作が 65.3% (258/395 例) であった。

承認時までの試験とは患者背景等が異なるため厳密な比較は困難であるが、部分発作患者を対象とした第Ⅲ相試験（335 試験）における発作頻度の 50%減少達成率は、本剤 4 mg/日群、8 mg/日群及び 12 mg/日群で、それぞれ 23.0% (40/174 例)、36.0% (63/175 例) 及び 43.3% (78/180 例) であった。また、強直間代発作患者を対象とした第Ⅲ相試験（332 試験）における本剤 8 mg/日群では 64.2% (52/81 例) であり、本調査における結果は、承認時における発作頻度の 50%減少達成率を下回ることにはなかった。

全般改善度：各評価項目の有効率は、「発作の強さ」が 60.8% (1,850/3,042 例)、「発作の持続時間」が 58.5% (1,761/3,009 例)、「日常の活動性」が 46.0% (1,460/3,174 例)、「全般改善度」が 60.4% (1,919/3,179 例) であった。

5.2. 特定使用成績調査

発作頻度の 50%減少達成率：最終評価時における発作頻度の 50%減少達成率は、単純部分発作（運動徴候を伴う）が 56.0% (28/50 例)、単純部分発作（運動徴候を伴わない）が 58.8% (10/17 例)、複雑部分発作が 46.9% (112/239 例)、二次性全般化発作が 58.0% (80/138 例)、強直間代発作が 41.6% (32/77 例) であった。

承認時までの試験とは患者背景等が異なるため厳密な比較には限界があるが、承認時までの第Ⅲ相試験（335 試験及び 332 試験）における発作頻度の 50%減少達成率と同程度であった（5.1.「使用成績調査」の項参照）。

全般改善度：各評価項目の有効率は、「発作の強さ」が 50.4% (232/460 例)、「発作の持続時間」が 45.4% (208/458 例)、「日常の活動性」が 37.1% (175/472 例)、「全般改善度」が 50.6% (240/474

¹⁾ 本剤投与開始時と各評価時期を比較して、全般改善度を「著明に改善」、「かなり改善」、「やや改善」、「不変」、「やや悪化」、「かなり悪化」、「著明に悪化」及び「判定不能」の 8 区分で調査担当医師が判定し、「著明に改善」、「かなり改善」及び「やや改善」と判定された症例割合を有効率とした（ただし、「判定不能」症例を除く。）。

例)であった。

以上のように、使用実態下における本剤の有効性に特段の問題は認められなかった。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は1件であった（研究報告なし）。その概要を表12に示すが、情報入手時点で添付文書改訂の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表12 措置報告の概要

措置報告	米国添付文書及び欧州添付文書に、好酸球増多と全身症状を伴う薬物反応（DRESS症候群）を含む重篤な皮膚関連副作用が記載されたとの情報（平成29年7月）
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上

(別添)

使用成績調査及び特定使用成績調査における安全性検討事項のリスクの定義

安全性検討事項	リスクの定義
浮動性めまい	MedDRA/J PT 「浮動性めまい」。
平衡障害、運動失調及び転倒	MedDRA/J HLT 「協調運動および平衡障害」。SMQ 「事故および損傷」(狭域)に該当する事象。
敵意及び攻撃性	MedDRA/J SMQ 「敵意／攻撃性」に該当する事象。PT 「不安」、「パニック発作」、「不眠症」、「アカシジア」。「抗うつ薬の他害行為に関する検討について(平成21年5月22日開催)」において提示されたリスクに含まれる副作用 PT (MedDRA SMQ で「自殺／自傷」に分類される事象を除く) に分類される有害事象として提示した事象。
筋弛緩	MedDRA/J PT 「筋緊張低下」、「無力症」、「筋無力症候群」、「筋力低下」、「脱力発作」。
依存性	MedDRA/J SMQ 「薬物乱用、依存および離脱」に該当する事象。
自殺念慮及び自殺行為	MedDRA/J SMQ 「自殺／自傷」に該当する事象。
心血管系への影響	MedDRA/J SOC 「心臓障害」、「血管障害」。SOC 「臨床検査」のうち、HLGT 「心血管系検査(酵素検査を除く)」又は HLT 「骨格筋および心筋検査」。

SMQ : 標準検索式、SOC : 器官別大分類、HLGT : 高位グループ語、HLT : 高位語、PT : 基本語