

抗てんかん剤

習慣性医薬品^{注1)}、処方箋医薬品^{注2)}

ペランパネル製剤

ペランパネル錠2mg「トーフ」
ペランパネル錠4mg「トーフ」
ペランパネルDS1%「トーフ」

PERAMPANEL TABLETS 2mg “TOWA”/ TABLETS 4mg “TOWA”/ DS 1% “TOWA”

貯 法：室温保存

有効期間：3年

注1) 注意－習慣性あり

注2) 注意－医師等の処方箋により使用すること

	錠2mg	錠4mg	DS1%
承認番号	30800AMX00248	30800AMX00249	30800AMX00250
販売開始	—		

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 重度の肝機能障害のある患者 [9.3.1、16.6.2参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ペランパネル錠2mg「トーフ」	ペランパネル錠4mg「トーフ」
1錠中の有効成分	ペランパネル ……2.0mg	ペランパネル ……4.0mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、マクロゴール6000、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄	乳糖水和物、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、マクロゴール6000、酸化チタン、三二酸化鉄

販売名	ペランパネルDS1%「トーフ」
1g中の有効成分	ペランパネル……………10.0mg
添加剤	D-マンニトール、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、黄色三二酸化鉄、酸化チタン、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、軽質無水ケイ酸

3.2 製剤の性状

販売名	ペランパネル錠2mg「トーフ」	ペランパネル錠4mg「トーフ」
性状・剤形	淡橙色の割線入りのフィルムコーティング錠	淡赤色の割線入りのフィルムコーティング錠
本体表示	表 ペランパ2	ペランパ4
	裏 2 ペランパネル トーフ	4 ペランパネル トーフ
外形	表	
	裏	
	側面	
直径(mm)	6.6	7.6
厚さ(mm)	2.9	3.3
質量(mg)	104	155

販売名	ペランパネルDS1%「トーフ」
性状・剤形	黄色のドライシロップ

4. 効能又は効果

- てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）
○他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法

6. 用法及び用量

〈部分発作（二次性全般化発作を含む）に用いる場合〉

〔単剤療法〕

通常、成人及び4歳以上の小児にはペランパネルとして1日1回2mg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2mgずつ漸増する。維持用量は1日1回4～8mgとする。
なお、症状により2週間以上の間隔をあけて2mg以下ずつ適宜増減するが、1日最高8mg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2mg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2mgずつ漸増する。
本剤の代謝を促進する抗てんかん薬を併用しない場合の維持用量は1日1回4～8mg、併用する場合の維持用量は1日1回8～12mgとする。
なお、症状により1週間以上の間隔をあけて2mg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2mg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2mgずつ漸増する。
本剤の代謝を促進する抗てんかん薬を併用しない場合の維持用量は1日1回4～8mg、併用する場合の維持用量は1日1回8～12mgとする。
なお、症状により2週間以上の間隔をあけて2mg以下ずつ適宜増減するが、1日最高12mgまでとする。

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

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

用量はペランパネルとしての量を示す。

注1) 本剤の代謝を促進する抗てんかん薬：フェニトイン、ホスフェニトイン、カルバマゼピン

（参考：4歳以上12歳未満の小児における部分発作（二次性全般化発作を含む）に用いる場合）

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

用量はベランパネルとしての量を示す。

注1) 本剤の代謝を促進する抗てんかん薬：フェニトイン、ホスフェニトイン、カルバマゼピン

（強直間代発作に用いる場合）

【併用療法】

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

（参考：成人及び12歳以上の小児における強直間代発作に用いる場合）

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

用量はベランパネルとしての量を示す。

注1) 本剤の代謝を促進する抗てんかん薬：フェニトイン、ホスフェニトイン、カルバマゼピン

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤を強直間代発作に対して使用する場合には、他の抗てんかん薬と併用して使用すること。臨床試験において、強直間代発作に対する本剤単独投与での使用経験はない。
- 7.2 本剤の代謝を促進する抗てんかん薬（カルバマゼピン、フェニトイン、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、本剤の投与中にカルバマゼピン、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日最高用量である12mgを超えない範囲で適切に用量の変更を行うこと。[8.4、10.2、16.7.1参照]
- 7.3 軽度及び中等度の肝機能障害のある患者に本剤を投与する場合は、ベランパネルとして1日1回2mg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2mg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2mg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8mg、中等度の肝機能障害のある患者については1日最高4mgまでとする。[9.3.2、16.6.2参照]
- 7.4 ドライシロップ剤の1回あたりの製剤量は、0.2g（ベランパネルとして2mg）～1.2g（ベランパネルとして12mg）である。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 易刺激性、攻撃性・敵意、不安、自殺企図等の精神症状があらわれ、自殺に至った例も報告されているので、本剤投与中及び投与終了後一定期間は患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。[8.2、11.1.1、15.1.1参照]
- 8.2 患者及びその家族等に易刺激性、攻撃性・敵意、不安、幻覚（幻視、幻聴等）、妄想、せん妄、自殺企図等の精神症状発現の可能性について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うように指導すること。[8.1、11.1.1、15.1.1参照]
- 8.3 運動失調（ふらつき）等が高頻度で認められ、転倒等を伴うおそれがあるので、あらかじめ患者及びその家族に十分に説明し、必要に応じて医師の診察を受けるよう、指導すること。

- 8.4 本剤を増量した場合に易刺激性、攻撃性・敵意、不安等の精神症状、運動失調（ふらつき）等が多く認められ、特に本剤の代謝を促進する抗てんかん薬（カルバマゼピン、フェニトイン、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。[7.2、10.2、16.7.1参照]
- 8.5 めまい、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転など危険を伴う操作に従事させないよう注意すること。
- 8.6 連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、発作頻度が増加する可能性があるため、投与を中止する場合には徐々に減量することも考慮し、患者の状態を慎重に観察すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎障害患者

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

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

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

9.3.2 軽度及び中等度の肝機能障害のある患者

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

- 9.7.1 低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.7.2 幼児又は小児（4歳未満）を対象とした国内臨床試験は実施していない。
- 9.7.3 4歳以上12歳未満の部分発作を有する小児を対象とした単剤療法に関する臨床試験は実施していない。
- 9.7.4 4歳以上12歳未満の強直間代発作を有する小児を対象とした国内臨床試験は実施していない。
- 9.7.5 臨床試験において、小児における易刺激性、攻撃性・敵意等の精神症状の発現割合が成人に比べて高くなることが示唆されているので、観察を十分に行うこと。

9.8 高齢者

- 9.8.1 一般に高齢者では生理機能が低下している。[16.6.3参照]
- 9.8.2 観察を十分に行うなど慎重に投与すること。臨床試験において、高齢者は非高齢者と比較して転倒のリスクが高いという結果が得られている。

10. 相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素CYP3Aで代謝される。[16.4参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カルバマゼピン フェニトイン ホスフェニトインナトリウム水和物 [7.2、8.4、16.7.1参照]	本剤の血中濃度が低下するので、必要に応じて本剤の用量を調節すること。	相手薬剤により薬物代謝酵素CYP3Aが誘導され、本剤の代謝が促進される。
CYP3A誘導作用を有する薬剤等 リファンピシン フェノバルビタール セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等	本剤の血中濃度が低下する可能性がある。	相手薬剤により薬物代謝酵素CYP3Aが誘導され、本剤の代謝が促進される可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A阻害作用を有する薬剤 イトラコナゾール等 [16. 7. 2参照]	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	相手薬剤により薬物代謝酵素CYP3Aが阻害され、本剤のクリアランスが低下する。
経口避妊薬（レボノルゲストレル） [16. 7. 4参照]	相手薬剤の血中濃度が低下し、効果が減弱する可能性がある。	機序は不明である。
アルコール（飲酒） [16. 7. 5参照]	精神運動機能の低下が増強することがある。	本剤及びアルコールは中枢神経抑制作用を有するため、相互に作用を増強する可能性がある。

11. 副作用

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

11. 1 重大な副作用

11. 1. 1 攻撃性等の精神症状

易刺激性（6. 8%）、攻撃性（3. 5%）、不安（1. 5%）、怒り（1. 1%）、幻覚（幻視、幻聴等）（0. 6%）、妄想（0. 3%）、せん妄（頻度不明）等の精神症状があらわれることがある。[8. 1、8. 2参照]

11. 2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症		発疹	そう痒症	
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、錯覚、自殺企図、注意力障害、精神運動亢進、協調運動異常、てんかん増悪、自殺念慮、多幸気分	
消化器		悪心、嘔吐	腹部不快感、腹痛、下痢、口内炎、便秘、流涎過多	
肝臓			肝機能異常、 γ -GTP増加、AST増加、ALT増加	
血液			貧血、低ナトリウム血症、好中球減少症	
眼		複視	眼振、霧視	
筋骨格			筋力低下、筋肉痛	関節痛
その他		疲労、体重増加、回転性めまい、歩行障害、食欲減退、食欲亢進	心電図QT延長、異常感、倦怠感、尿中蛋白陽性、体重減少、不規則月経、鼻出血、転倒、酩酊感、挫傷、無力症、発熱、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、尿失禁	上気道感染

13. 過量投与

13. 1 徴候・症状

過量投与後にみられた主な症状として、精神状態変化、激越、攻撃的行動及び意識障害が報告されている。

13. 2 処置

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

14. 適用上の注意

14. 1 薬剤交付時の注意

〈錠〉

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

14. 2 薬剤服用時の注意

〈ドライシロップ〉

本剤は、服用直前に水で懸濁し速やかに服用するが、粉末のまま水とともに服用することもできる。

15. その他の注意

15. 1 臨床使用に基づく情報

15. 1. 1 海外で実施された複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照比較試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現リスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く（抗てんかん薬服用群:0. 43%、プラセボ群:0. 24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1. 9人多いと計算された（95%信頼区間:0. 6-3. 9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2. 4人多いと計算されている。[8. 1、8. 2参照]

15. 1. 2 薬物の乱用経験のある外国人健康成人にペランパネル8～36mg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 非臨床試験に基づく情報

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。

16. 薬物動態

16. 1 血中濃度

16. 1. 1 単回投与

〈ペランパネル錠〉

日本人健康成人にペランパネル2～8mgを絶食下单回経口投与^{注)}したときの薬物動態パラメータを表に示した。ペランパネルは単回経口投与後速やかかつほぼ完全に吸収され、初回通過効果はほとんど受けない。^{1), 2)}

表 単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (hr)	AUC _(0-∞) (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
2	6	80. 8±18. 4	0. 75 0. 50、1. 00	2820±1200	78. 9±28. 3
4	6	150±50. 3	0. 88 0. 50、2. 00	8750±2000	94. 8±36. 6
6	6	203±28. 9	1. 00 0. 75、2. 00	8790±3120	60. 6±23. 2
8	6	200±35. 1	0. 75 0. 50、2. 00	11100±4510	75. 8±28. 7

(Mean±S. D.)

a) 上段:中央値、下段:最小値、最大値

注) 承認された本剤の1日投与量は2～12mgである。

〈ペランパネル細粒〉

日本人健康成人に細粒1% 0. 4g又は錠4mg（いずれもペランパネルとして4mg）を絶食下单回経口投与したときの薬物動態パラメータを表に示した。細粒1% 0. 4gと錠4mgは生物学的に同等であることが確認された。³⁾

表 単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

製剤	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (hr)	AUC _(0-168hr) (ng・hr/mL)
細粒1% 0. 4g	21	152±28. 3	0. 75 0. 50、3. 00	5770±1340
錠4mg	21	154±42. 6	0. 75 0. 50、2. 00	5620±1600

(Mean±S. D.)

a) 上段:中央値、下段:最小値、最大値

16. 1. 2 反復投与

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

表 反復経口投与したときの定常状態の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/日)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (hr)	AUC _(0-24hr) (ng・hr/mL)
2	18	224±55. 4	1. 00 0. 75、3. 00	3670±1040
4	9	433±127	1. 00 0. 75、3. 00	6850±2290

(Mean±S. D.)

a) 上段:中央値、下段:最小値、最大値

注) 承認された本剤の1日投与量は2～12mgである。

16. 1. 3 生物学的同等性試験

〈ペランパネル錠4mg「トーワ」〉

ペランパネル錠4mg「トーワ」とフィコンパ錠4mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（ペランパネルとして4mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、いずれもlog(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。⁵⁾

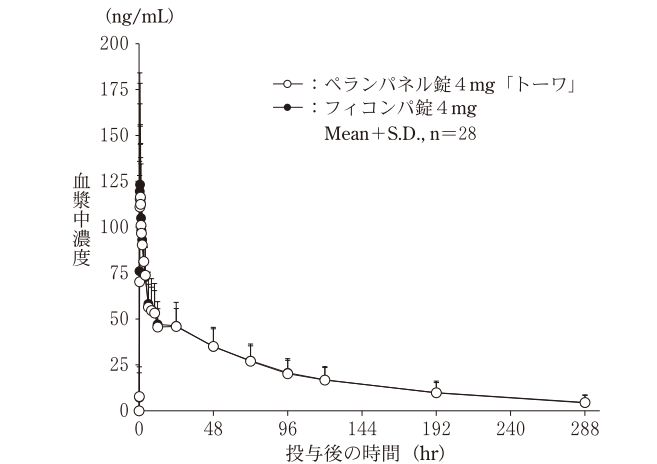


表 薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC (0-288hr) (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
ペランパネル錠4mg「トーワ」	5709±1692	140.5±33.5	0.99±0.79	84.0±37.6
フィコンパ錠4mg	5734±1909	150.0±39.7	0.93±0.72	81.5±35.3

(Mean±S.D., n=28)
血漿中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

〈ペランパネルDS1%「トーワ」〉

ペランパネルDS1%「トーワ」とフィコンパ細粒1%を、クロスオーバー法によりそれぞれ0.4g（ペランパネルとして4mg）健康成人男子に絶食単回経口投与（水に懸濁して服用及び粉末のまま水で服用）して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、いずれもlog(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。⁶⁾

(1)水に懸濁して服用（フィコンパ細粒は粉末のまま水で服用）

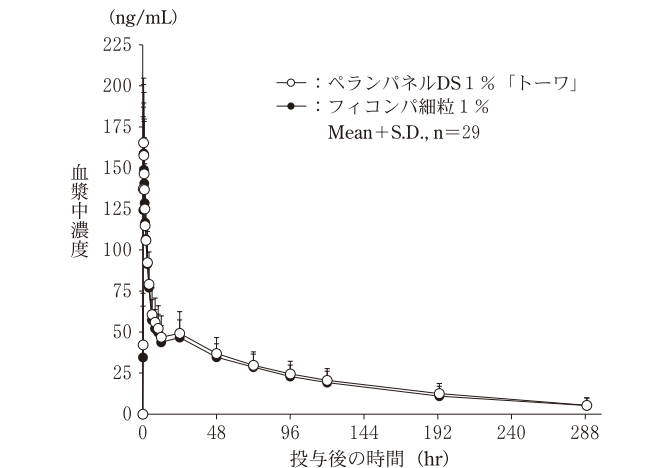


表 薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC (0-288hr) (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
ペランパネルDS1%「トーワ」	6548±1839	174.2±37.2	0.60±0.48	88.1±37.7
フィコンパ細粒1%	6137±1592	175.6±32.4	0.67±0.36	89.9±40.6

(Mean±S.D., n=29)
血漿中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(2)粉末のまま水で服用

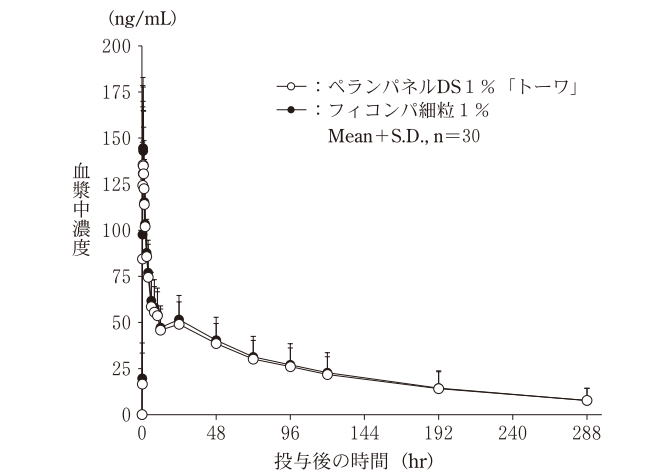


表 薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC (0-288hr) (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
ペランパネルDS1%「トーワ」	6874±2478	146.6±29.5	0.79±0.28	117.1±81.5
フィコンパ細粒1%	7121±2643	156.9±36.5	0.72±0.33	101.6±49.2

(Mean±S.D., n=30)
血漿中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16. 2 吸収

16. 2. 1 食事の影響

- 健康成人24名にペランパネル1mgを絶食下及び摂食下单回経口投与したとき、摂食下では絶食下と比較しペランパネルのC_{max}は40%低下し、t_{max}は2時間遅延したが、AUC (0-t) は同様であった（外国人データ）。⁷⁾
- 健康成人16名にペランパネル6mgを絶食下又は摂食下单回経口投与したとき、摂食下では絶食下と比較しペランパネルのC_{max}は28%低下し、t_{max}は3時間遅延したが、AUC (0-24hr) は同様であった（外国人データ）。⁸⁾

16. 3 分布

16. 3. 1 血漿蛋白結合率（*in vitro*、ヒト血漿、濃度20～2000ng/mL）は95～96%であった。⁹⁾
16. 3. 2 ラットにペランパネル（¹⁴C標識体）1mg/kgを単回経口投与したとき、組織中放射能濃度はほとんどの組織で投与1時間後に最高値を示し、投与1週間後までにほとんどの組織で定量下限未満となったが、大動脈では投与3週間後においても投与6時間後と同程度の放射能が検出された。¹⁰⁾

16. 4 代謝

ペランパネルの主代謝経路はピリジン環、ベンゼン環、ベンゾニトリル環における酸化反応とそれに続く抱合反応である。酸化反応に関与する主なチトクロームP450分子種はCYP3Aである。ペランパネルは血中で主に未変化体として存在する。^{2), 11)} [10. 参照]

16. 5 排泄

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

16. 6 特定の背景を有する患者

16. 6. 1 腎機能障害患者

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

16. 6. 2 肝機能障害患者

軽度（Child-Pugh A群）及び中等度（Child-Pugh B群）の成人の肝機能障害患者それぞれ6例にペランパネル1mgを摂食下单回経口投与したとき、それぞれの被験者背景に対応する健康成人と比較して非結合型ペランパネルのAUC (0-inf) はそれぞれ81%及び228%増加、みかけのクリアランスは45%及び70%低下した。t_{1/2}は軽度及び中等度の肝機能障害患者でそれぞれ306時間及び295時間、対照となる健康成人ではそれぞれ125時間及び139時間であり、肝機能障害患者で延長が見られた。重度（Child-Pugh C群）の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない（外国人データ）。^{13), 14)} [2. 2、7. 3、9. 3. 1、9. 3. 2参照]

表 健康成人及び肝機能障害患者の薬物動態パラメータ

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

(Mean±S.D.)

a) 下段は幾何平均値を示す

b) 軽度肝機能障害患者に被験者背景を対応させた健康成人

c) 中等度肝機能障害患者に被験者背景を対応させた健康成人

d) 評価例数：5例

e) 評価例数：4例

16.6.3 高齢者

- 健康高齢者8名（65～76歳）にペランパネル2mgを絶食下单回経口投与したとき、ペランパネルのC_{max}、AUC_(0-inf)及びt_{1/2}の平均値はそれぞれ73.6ng/mL、3570ng・hr/mL及び110時間であった（外国人データ）。¹⁵⁾ [9.8.1参照]
- プラセボ対照試験でペランパネル12mg/日までの用量を投与された日本人を含む12～74歳の患者（部分発作又は強直間代発作）を対象とした母集団薬物動態解析において、ペランパネルのみかけのクリアランスに年齢の有意な影響は認められなかった。¹²⁾

16.7 薬物相互作用

16.7.1 抗てんかん薬

- 健康成人14名において、カルバマゼピン300mgを1日2回反復経口投与時にペランパネル2mgを単回経口投与したとき、単独投与時と比較してペランパネルのC_{max}、AUC_(0-inf)及びt_{1/2}はそれぞれ26%低下、67%減少及び56%短縮し、みかけのクリアランスは203%増加した（外国人データ）。¹⁶⁾ [7.2.8.4.10.2参照]
- 母集団薬物動態解析において、ペランパネルの定常状態の血漿中濃度に及ぼす他の抗てんかん薬の影響、及び他の抗てんかん薬の血漿中濃度に及ぼすペランパネルの影響について検討した。^{12), 17)} 結果は次のとおりである。

表 抗てんかん薬との相互作用の一覧表^{a)}

抗てんかん薬	ペランパネルの 血漿中濃度に及ぼす 抗てんかん薬の影響	抗てんかん薬の 血漿中濃度に及ぼす ペランパネルの影響
カルバマゼピン	66%低下	<10%低下
クロバザム	影響なし	<10%低下
クロナゼパム	—	影響なし
ラモトリギン	影響なし	<10%低下
レベチラセタム	影響なし	影響なし
フェノバルビタール	18%低下	影響なし
フェニトイン	49%低下	影響なし
トピラマート	18%低下	影響なし
バルプロ酸	影響なし	<10%低下
ゾニサミド	影響なし	影響なし

a) 母集団薬物動態モデルからの予測値

16.7.2 ケトコナゾール

健康成人26名において、ケトコナゾール400mg/日を反復経口投与時にペランパネル1mgを単回経口投与したとき、単独投与時と比較してペランパネルのAUC_(0-inf)は20%増加し、t_{1/2}は15%延長した。C_{max}に影響は認められなかった（外国人データ）。¹⁸⁾ [10.2参照]

16.7.3 ミダゾラム

健康成人35名において、ペランパネル6mg/日を反復経口投与時にミダゾラム4mgを単回経口投与したとき、単独投与時と比較してミダゾラムのC_{max}は15%低下し、AUC_(0-inf)は13%減少した（外国人データ）。¹⁹⁾

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

健康成人女性28名において、ペランパネル8mg/日を反復経口投与時に経口避妊薬を単回投与したとき、単独投与時と比較してエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルのC_{max}及びAUC_(0-24hr)に影響は認められなかった。ペランパネル12mg/日を反復経口投与時に経口避妊薬を単回投与したとき、単独投与時と比較してレボノルゲストレルのC_{max}及びAUC_(0-24hr)がそれぞれ43%低下及び41%減少した。エチニルエストラジオールのC_{max}の低下幅は20%未満であり、AUC_(0-24hr)は影響を受けなかった。健康成人女性24名において、経口避妊薬を反復投与時にペランパネル6mgを単回経口投与したとき、単独投与時と比較してペランパネルのC_{max}及びAUC_(0-72hr)に影響は認められなかった（外国人データ）。²⁰⁾ [10.2参照]

16.7.5 アルコール

健康成人35名において、ペランパネル4～12mg/日を単回経口投与時に、アルコールを単回経口投与したとき、アルコール単独投与時と比較して精神運動機能の低下が認められた。健康成人22名において、ペランパネル12mg/日を反復経口投与時にアルコールを単回経口投与したとき、アルコール単独投与時と比較して精神運動機能は低下し、怒り、混乱及び抑うつは増悪した（外国人データ）。²¹⁾ [10.2参照]

16.7.6 CYPの誘導及び阻害

ヒト肝ミクロソームにおいて、ペランパネルは30μmol/Lの濃度でCYP2C8及びUGT1A9に弱い阻害活性を示した。ヒト初代培養肝細胞系において、CYP2B6に対してペランパネルは30μmol/Lの濃度で、CYP3A1に対して3～30μmol/Lの濃度範囲で弱い誘導能を示した（*in vitro*）。²²⁾

16.8 その他

〈ペランパネル錠2mg「トール」〉

ペランパネル錠2mg「トール」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき、ペランパネル錠4mg「トール」を標準製剤とした溶出試験の結果、溶出挙動が同等と判定され、生物学的に同等とみなされた。²³⁾

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈部分発作（二次性全般化発作を含む）〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（単剤療法）

12歳以上の部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する未治療のてんかん患者89例（うち日本人43例）を対象にペランパネル錠4～8mg/日を26週間就寝前に経口投与する非盲検非対照試験（単剤療法）を実施した。その結果、有効性の主要な解析対象において、主要評価項目である4mg治療維持期26週間における部分発作に対する完全発作消失割合は、63.0%（46/73例）であった。また、副次評価項目である4又は8mg治療維持期26週間における部分発作に対する完全発作消失割合は、74.0%（54/73例）であった。ペランパネル錠が投与された安全性解析対象症例89例において、副作用は56.2%（50/89例）に認められた。主な副作用は、浮動性めまいが32.6%（29/89例）、傾眠が11.2%（10/89例）であった。²⁴⁾

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（併用療法）

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

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

a) 有効性の主要な解析対象とした例数

b) 治療期における28日間あたりの発作頻度の観察期からの変化率（中央値）

c) Hodges-Lehmann法に基づき算出

d) 治療及び地域を因子、順位変換後の観察期における28日間あたりの発作頻度を共変量としたrank ANCOVAに基づき算出したp値

また、治療期のあとに最大12mg/日まで投与した結果、有効性は長期（最大75週間）にわたり維持された。

	例数 ^{b)}	部分発作頻度変化率	
		中央値	最小値、最大値
治療期	529	-26.57	-100.0、809.4
投与開始20～23週目 ^{a)}	440	-36.72	-100.0、5851.9
投与開始24～29週目 ^{a)}	434	-43.26	-100.0、2055.8
投与開始30～47週目 ^{a)}	407	-46.15	-100.0、1367.1
投与開始48～55週目 ^{a)}	338	-53.85	-100.0、700.8
投与開始56～63週目 ^{a)}	121	-40.00	-100.0、657.9
投与開始64～75週目 ^{a)}	114	-38.28	-100.0、521.1

a) 投与開始日を1週目初日として起算

b) 治療期に実薬群（ペランパネル群）であった例数

ペランパネル錠が投与された安全性解析対象症例531例において、副作用は57.6%（306/531例）に認められた。ペランパネル錠投与群における主な副作用は、浮動性めまい、傾眠、易刺激性、頭痛、疲労等であった。²⁵⁾

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

17. 1. 3 国際共同第Ⅲ相試験（小児対象：併用療法）

4歳以上12歳未満のコントロール不十分な小児てんかん患者180例^{注)}（うち日本人65例）を対象にペランパネル（日本人：最大12mg/日）を23週間就寝前に経口投与する非盲検非対照試験（他の抗てんかん薬との併用療法）を実施した。その結果、日本人集団65例における28日間あたりの部分発作頻度変化率の中央値は、-36.97%（95%信頼区間：-52.55%、-25.48%）であった。また、全体集団148例における28日間あたりの部分発作頻度変化率の中央値は-40.11%（95%信頼区間：-52.55%、-31.38%）であった。ペランパネルが投与された安全性解析対象症例180例において、副作用は68.9%（124/180例）に認められた。主な副作用は、傾眠が22.2%（40/180例）、浮動性めまいが12.8%（23/180例）、易刺激性が11.7%（21/180例）、攻撃性が9.4%（17/180例）であった。²⁶⁾

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

〈強直間代発作〉

17. 1. 4 国際共同第Ⅲ相試験

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

	例数 ^{a)}	強直間代発作頻度変化率		有意差検定 ^{d)}
		発作頻度 変化率(%) ^{b)}	プラセボ群との 中央値の差 ^{c)} [95%信頼区間]	
プラセボ群	81	-38.38	—	—
ペランパネル錠群	81	-76.47	-30.81 [-45.490、-15.244]	<0.0001

a) 有効性の主要な解析対象とした例数

b) 治療期における28日間あたりの発作頻度の観察期からの変化率（中央値）

c) Hodges-Lehmann法に基づき算出

d) 治療及び地域を因子、順位変換後の観察期における28日間あたりの発作頻度を共変量としたrank ANCOVAに基づき算出したp値

また、治療期のあとに最大12mg/日まで投与した結果、有効性は長期（最大127週間）にわたり維持された。

	例数 ^{b)}	強直間代発作頻度変化率	
		中央値	最小値、最大値
治療期（用量漸増期）	68	-74.60	-100.0、140.0
治療期（用量維持期）	68	-82.50	-100.0、18.3
投与開始18～23週目 ^{a)}	68	-93.09	-100.0、166.7
投与開始24～36週目 ^{a)}	66	-84.75	-100.0、117.9
投与開始37～49週目 ^{a)}	64	-87.36	-100.0、66.2
投与開始50～62週目 ^{a)}	58	-85.52	-100.0、23.1
投与開始63～75週目 ^{a)}	30	-100.00	-100.0、23.1
投与開始76～88週目 ^{a)}	30	-100.00	-100.0、33.3
投与開始89～101週目 ^{a)}	14	-100.00	-100.0、51.1
投与開始102～114週目 ^{a)}	13	-100.00	-100.0、219.8
投与開始115～127週目 ^{a)}	4	-89.74	-100.0、-66.9

a) 投与開始日を1週目初日として起算

b) 継続投与期に移行した被験者のうち治療期に実薬群（ペランパネル群）であった例数

ペランパネル錠が投与された安全性解析対象症例81例において、副作用は69.1%（56/81例）であった。ペランパネル錠投与群における主な副作用は、浮動性めまい、疲労、頭痛、易刺激性、傾眠等であった。²⁷⁾

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

18. 薬効薬理

18. 1 作用機序

ペランパネルは、シナプス後膜に主として存在するAMPA（ α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid）型グルタミン酸受容体に選択的な非競合的拮抗剤として抗てんかん作用を発揮すると推定されている。²⁸⁾

18. 2 抗痙攣作用

18. 2. 1 マウスにおける音誘発強直性痙攣を抑制した。²⁹⁾

18. 2. 2 マウスにおける最大電撃痙攣を抑制した。³⁰⁾

18. 2. 3 マウスにおけるベンチレンテトラゾール誘発痙攣を抑制した。³¹⁾

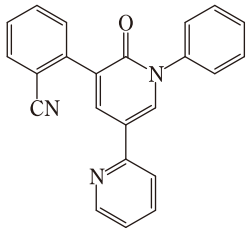
18. 2. 4 ストラスプール遺伝性欠伸発作ラット（GAERS）では、痙攣抑制作用を示さなかった。³²⁾

18. 2. 5 角膜キンドリングマウスにおいて、キンドリング形成の遅延及び痙攣重症度の軽減が認められた。³³⁾

18. 2. 6 扁桃核キンドリングラットにおいて、後発射閾値の上昇、後発射持続時間の短縮及び痙攣重症度の軽減が認められた。³⁴⁾

19. 有効成分に関する理化学的知見

構造式：



一般名：ペランパネル（Perampanel）

化学名：2-(6'-Oxo-1'-phenyl-1',6'-dihydro[2,3'-bipyridin]-5'-yl)benzonitrile

分子式：C₂₃H₁₅N₃O

分子量：349.38

性状：白色～黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。エタノール（99.5）に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

22. 包装

〈ペランパネル錠2mg「トーワ」〉

56錠 [14錠×4：PTP]

300錠 [バラ]

〈ペランパネル錠4mg「トーワ」〉

56錠 [14錠×4：PTP]

300錠 [バラ]

〈ペランパネルDS1%「トーワ」〉

100g [バラ]

23. 主要文献

- 日本人単回投与試験（フィコンパ錠：2016年3月28日承認、申請資料概要2.7.6.10）
- マスバランス試験（フィコンパ錠：2016年3月28日承認、申請資料概要2.7.6.40）
- 細粒剤と錠剤の生物学的同等性試験（フィコンパ細粒・錠：2020年1月23日承認、申請資料概要2.7.6.1）
- 日本人反復投与試験（フィコンパ錠：2016年3月28日承認、申請資料概要2.7.6.13）
- 社内資料：生物学的同等性試験（錠4mg）
- 社内資料：生物学的同等性試験（DS1%）

- 7) 食事効果試験（フィコンパ錠：2016年3月28日承認、申請資料概要2.7.6.1)
- 8) 食事効果並びに投与タイミング検討試験（フィコンパ錠：2016年3月28日承認、申請資料概要2.7.6.2)
- 9) *in vitro* ヒト血漿蛋白結合率（フィコンパ錠：2016年3月28日承認、申請資料概要2.6.4.4.3)
- 10) ラットに単回投与したときの組織分布（フィコンパ錠：2016年3月28日承認、申請資料概要2.6.4.4.1)
- 11) *in vitro* 代謝（フィコンパ錠：2016年3月28日承認、申請資料概要2.6.4.5.2)
- 12) プラセボ対照試験で日本人を含む部分発作又は強直間代発作を有するてんかん患者を対象とした母集団薬物動態解析（フィコンパ錠：2016年3月28日承認、申請資料概要2.7.2.2.2.6.4)
- 13) 肝機能障害患者における薬物動態試験（フィコンパ錠：2016年3月28日承認、申請資料概要2.7.6.15)
- 14) 肝機能障害患者における薬物動態試験（フィコンパ錠：2016年3月28日承認、審査報告書)
- 15) 高齢者における単回投与試験（フィコンパ錠：2016年3月28日承認、申請資料概要2.7.6.14)
- 16) 薬物相互作用試験(カルバマゼピン)（フィコンパ錠：2016年3月28日承認、申請資料概要2.7.6.17)
- 17) プラセボ対照試験で部分発作を有するてんかん患者を対象とした母集団薬物動態解析（フィコンパ錠：2016年3月28日承認、申請資料概要2.7.2.2.2.6.3)
- 18) 薬物相互作用試験(ケトコナゾール)（フィコンパ錠：2016年3月28日承認、申請資料概要2.7.6.16)
- 19) 薬物相互作用試験(ミダゾラム)（フィコンパ錠：2016年3月28日承認、申請資料概要2.7.6.18)
- 20) 薬物相互作用試験(経口避妊薬)（フィコンパ錠：2016年3月28日承認、申請資料概要2.7.2.3、2.7.6.20)
- 21) 薬物相互作用試験(アルコール)（フィコンパ錠：2016年3月28日承認、申請資料概要2.7.6.26)
- 22) *in vitro* 相互作用（フィコンパ錠：2016年3月28日承認、申請資料概要2.6.4.5.3)
- 23) 社内資料：生物学的同等性試験（錠2mg)
- 24) 日本人を含む部分発作を有する未治療のてんかん患者を対象とした単剤療法の第Ⅲ相試験（フィコンパ細粒・錠：2020年1月23日承認、申請資料概要2.7.6.3)
- 25) 日本人を含む部分発作を有するてんかん患者を対象とした第Ⅲ相試験（フィコンパ錠：2016年3月28日承認、申請資料概要2.7.6.33)
- 26) 日本人を含むコントロール不十分な部分発作又は強直間代発作を伴う小児てんかん患者(4歳以上12歳未満)を対象とした第Ⅲ相試験（フィコンパ細粒・錠：2020年1月23日承認、申請資料概要2.7.6.4)
- 27) 日本人を含む強直間代発作を有するてんかん患者を対象とした第Ⅲ相試験（フィコンパ錠：2016年3月28日承認、申請資料概要2.7.6.34)
- 28) AMPA受容体の非競合的拮抗作用（フィコンパ錠：2016年3月28日承認、申請資料概要2.6.2.2)
- 29) 音誘発痙攣に対する作用（フィコンパ錠：2016年3月28日承認、申請資料概要2.6.2.2.4.2)
- 30) 最大電撃痙攣に対する作用（フィコンパ錠：2016年3月28日承認、申請資料概要2.6.2.2.4.3)
- 31) ペンチレンテトラゾール誘発痙攣に対する作用（フィコンパ錠：2016年3月28日承認、申請資料概要2.6.2.2.4.4)
- 32) GAERSにおける作用（フィコンパ錠：2016年3月28日承認、申請資料概要2.6.2.2.4.7)
- 33) 角膜キンドリングに対する作用（フィコンパ錠：2016年3月28日承認、申請資料概要2.6.2.2.4.5)
- 34) 扁桃核キンドリングに対する作用（フィコンパ錠：2016年3月28日承認、申請資料概要2.6.2.2.4.6)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

東和薬品株式会社 学術部DIセンター
〒570-0081 大阪府守口市日吉町2丁目5番15号
TEL 0120-108-932 FAX 06-7177-7379

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

東和薬品株式会社
大阪府門真市新橋町2番11号