

貯 法：室温保存  
有効期間：30箇月(OD錠)  
3年(細粒)

|      |               |               |               |
|------|---------------|---------------|---------------|
|      | OD錠2mg        | OD錠4mg        | 細粒1%          |
| 承認番号 | 30800AMX00062 | 30800AMX00063 | 30800AMX00061 |
| 販売開始 | -             | -             | -             |

抗てんかん剤  
ペランパネル製剤

習慣性医薬品

(注意-習慣性あり)

処方箋医薬品

(注意-医師等の処方箋により使用すること)

# ペランパネルOD錠2mg「タカタ」

# ペランパネルOD錠4mg「タカタ」

Perampanel OD Tablets "TAKATA"

# ペランパネル細粒1%「タカタ」

Perampanel Fine Granules "TAKATA"



## 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                  | 有効成分                 | 添加剤  |
|----------------------|----------------------|--|
| ペランパネル OD 錠 2mg「タカタ」 | 1錠中<br>ペランパネル 2.0mg  | D-マンニトール、トウモロコシデンプン、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、結晶セルロース、クロスボビドン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、グリセリン脂肪酸エステル、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄 |
| ペランパネル OD 錠 4mg「タカタ」 | 1錠中<br>ペランパネル 4.0mg  | D-マンニトール、トウモロコシデンプン、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、結晶セルロース、クロスボビドン、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、グリセリン脂肪酸エステル、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄 |
| 販売名                  | 有効成分                 | 添加剤  |
| ペランパネル 細粒 1%「タカタ」    | 1g中<br>ペランパネル 10.0mg | D-マンニトール、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、エリスリトール、黄色三二酸化鉄、酸化チタン、軽質無水ケイ酸、香料   |

### 3.2 製剤の性状

| 販売名                  | 性状                    | 外形   |  |  |
|----------------------|-----------------------|--|--|--|
|                      |                       | 表面直径   | 裏面重さ   | 側面厚さ   |
| ペランパネル OD 錠 2mg「タカタ」 | ごく薄い黄赤色～薄い黄赤色の割線入りの裸錠 | <br>約 6.5mm | <br>約 0.10g | <br>約 2.8mm |
| ペランパネル OD 錠 4mg「タカタ」 | ごく薄い赤色～薄い赤色の割線入りの裸錠   | <br>約 8.1mm | <br>約 0.20g | <br>約 3.6mm |

| 販売名               | 性状    |
|-------------------|-------|
| ペランパネル 細粒 1%「タカタ」 | 黄色の細粒 |

## 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 <sup>注1)</sup> 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〉

|                                     | 併用療法        |                  |
|-------------------------------------|-------------|------------------|
|                                     | 単剤療法        | 併用療法             |
| 本剤の代謝を促進する抗てんかん薬 <sup>注1)</sup> 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

〈強直間代発作に用いる場合〉

〔併用療法〕

通常、成人及び12歳以上の小児にはペランパネルとして1日1回2mgの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        |          |
|-------------------------------------|-------------|----------|
|                                     | なし          | あり       |
| 本剤の代謝を促進する抗てんかん薬 <sup>注1)</sup> 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

## 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、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 細粒剤の1回あたりの製剤量は、0.2g（ペランパネルとして2mg）～1.2g（ペランパネルとして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。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
 

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、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。
- 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<br>フェニトイン<br>ホスフェニトイン<br>ナトリウム水和物<br>[7.2、8.4、16.7.1<br>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<br>リファンピシン<br>フェノバルビタール<br>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。 |
| CYP3A 阻害作用を有する薬剤<br>イトラコナゾール等<br>[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)<br>[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)<br>[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                   | 痒疹症  |      |
| 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  |      |

|     | 5%以上 | 1~5%未満                        | 1%未満  | 頻度不明  |
|-----|------|-------------------------------|---|-------|
| 肝臓  |      |                               | 肝機能異常、 $\gamma$ -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

(OD 錠)

14.1.1 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。

14.1.2 本剤は舌の上の唾液を浸潤させ、崩壊後唾液のみで服用可能である。また、水で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(アルプラザラム 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<sup>1)</sup>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<sup>1)2)</sup>。

表 16-1 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 <sub>max</sub> (ng/mL) | t <sub>max</sub> <sup>注2)</sup> (hr) | AUC (0-inf) (ng·hr/mL) | t <sub>1/2</sub> (hr) |
|----------|----|--------------------------|--------------------------------------|------------------------|-----------------------|
| 2        | 6  | 80.8±18.4                | 0.75<br>0.50, 1.00                   | 2820±1200              | 78.9±28.3             |
| 4        | 6  | 150±50.3                 | 0.88<br>0.50, 2.00                   | 8750±2000              | 94.8±36.6             |
| 6        | 6  | 203±28.9                 | 1.00<br>0.75, 2.00                   | 8790±3120              | 60.6±23.2             |
| 8        | 6  | 200±35.1                 | 0.75<br>0.50, 2.00                   | 11100±4510             | 75.8±28.7             |

(Mean ± S. D.)

注 1) 承認された本剤の 1 日投与量は 2~12mg である。

注 2) 上段：中央値、下段：最小値、最大値

〈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<sup>3)</sup>。

表 16-2 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 <sub>max</sub> (ng/mL) | t <sub>max</sub> <sup>注3)</sup> (hr) | AUC (0-168h) (ng·hr/mL) |
|------------|----|--------------------------|--------------------------------------|-------------------------|
| 細粒 1% 0.4g | 21 | 152±28.3                 | 0.75<br>0.50, 3.00                   | 5770±1340               |
| 錠 4mg      | 21 | 154±42.6                 | 0.75<br>0.50, 2.00                   | 5620±1600               |

(Mean ± S. D.)

注 3) 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<sup>注4)</sup>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<sup>4)</sup>。

表 16-3 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 <sub>max</sub> (ng/mL) | t <sub>max</sub> <sup>注5)</sup> (hr) | AUC (0-24hr) (ng·hr/mL) |
|------------|----|--------------------------|--------------------------------------|-------------------------|
| 2          | 18 | 224±55.4                 | 1.00<br>0.75, 3.00                   | 3670±1040               |
| 4          | 9  | 433±127                  | 1.00<br>0.75, 3.00                   | 6850±2290               |

(Mean ± S. D.)

注 4) 承認された本剤の 1 日投与量は 2~12mg である。

注 5) 上段：中央値、下段：最小値、最大値

16.1.3 生物学的同等性試験

(1) ペランパネル OD 錠 4mg 「タカタ」

〈水なしで服用〉

ペランパネル OD 錠 4mg 「タカタ」とフィコンバ錠 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)、健康成人男性 29 名に絶食時にペランパネル OD 錠 4mg 「タカタ」は水なしで、フィコンバ錠 4mg は水で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<sub>max</sub>) について 90% 信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~ log (1.25) の範囲であり、かつ対数値の平均値の差が log (0.90) ~ log (1.11) の範囲内であることから両剤の生物学的同等性が確認された<sup>5)</sup>。

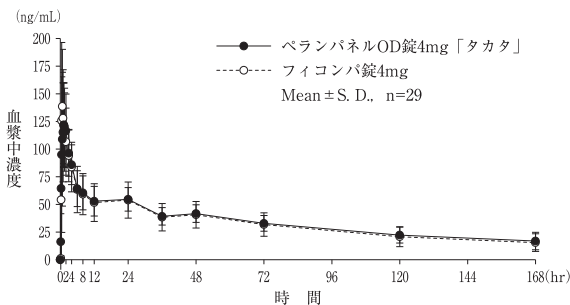


図 16-1 血漿中濃度 (水なしで服用)

表 16-4 薬物動態パラメータ (水なしで服用)

|                       | 判定パラメータ                     |                          | 参考パラメータ               |                       |
|-----------------------|-----------------------------|--------------------------|-----------------------|-----------------------|
|                       | AUC <sub>t</sub> (ng·hr/mL) | C <sub>max</sub> (ng/mL) | t <sub>max</sub> (hr) | t <sub>1/2</sub> (hr) |
| ペランパネル OD 錠 4mg 「タカタ」 | 5744.86±1082.67             | 160.61±37.46             | 1.18±0.84             | 110.18±58.70          |
| フィコンバ錠 4mg            | 5549.42±1681.66             | 162.79±42.65             | 0.90±0.59             | 98.78±43.96           |

(Mean ± S. D., n=29)

血漿中濃度並びに AUC、C<sub>max</sub> 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。

〈水で服用〉

ペランパネル OD 錠 4mg 「タカタ」とフィコンバ錠 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)、健康成人男性 24 名に絶食時に水で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<sub>max</sub>) について 90% 信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~ log (1.25) の範囲であり、かつ対数値の平均値の差が log (0.90) ~ log (1.11) の範囲内であることから両剤の生物学的同等性が確認された<sup>5)</sup>。

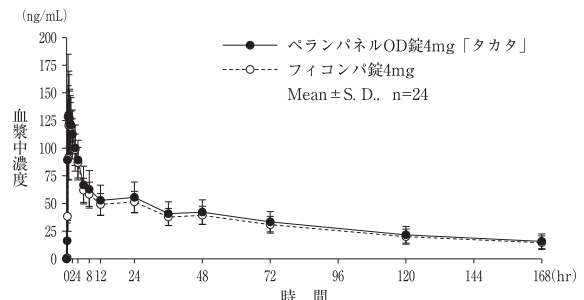


図 16-2 血漿中濃度 (水で服用)

表 16-5 薬物動態パラメータ (水で服用)

|                       | 判定パラメータ                     |                          | 参考パラメータ               |                       |
|-----------------------|-----------------------------|--------------------------|-----------------------|-----------------------|
|                       | AUC <sub>t</sub> (ng·hr/mL) | C <sub>max</sub> (ng/mL) | t <sub>max</sub> (hr) | t <sub>1/2</sub> (hr) |
| ペランパネル OD 錠 4mg 「タカタ」 | 5796.32±1436.07             | 155.06±31.30             | 1.13±0.96             | 91.47±33.95           |
| フィコンバ錠 4mg            | 5373.68±1138.69             | 149.88±31.08             | 1.21±0.74             | 87.61±26.23           |

(Mean ± S. D., n=24)

血漿中濃度並びに AUC、C<sub>max</sub> 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) ペランパネル細粒 1% 「タカタ」

ペランパネル細粒 1% 「タカタ」とフィコンバ細粒 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)、健康成人男性 28 名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<sub>max</sub>) について 90% 信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~ log (1.25) の範囲であり、かつ対数値の平均値の差が log (0.90) ~ log (1.11) の範囲内であることから両剤の生物学的同等性が確認された<sup>6)</sup>。

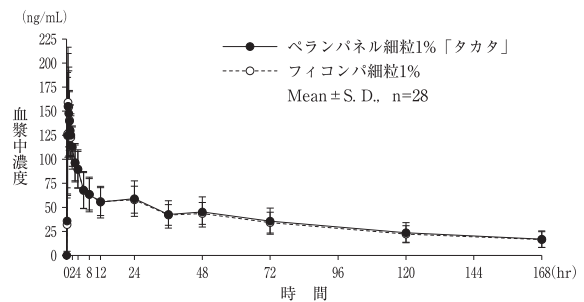


図 16-3 血漿中濃度

表 16-6 薬物動態パラメータ

|                          | 判定パラメータ                        |                             | 参考パラメータ                  |                          |
|--------------------------|--------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                          | AUC <sub>t</sub><br>(ng・hr/mL) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | t <sub>max</sub><br>(hr) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) |
| ベランパネル<br>細粒 1%「タカ<br>タ」 | 6148.80±1978.93                | 171.31±41.64                | 0.66±0.35                | 103.22±85.84             |
| フィコンパ細<br>粒 1%           | 5976.71±1546.84                | 176.60±37.93                | 0.61±0.28                | 96.39±53.46              |

(Mean ± S.D., n=28)

血漿中濃度並びに AUC、C<sub>max</sub> 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

- (1) 健康成人 24 名にベランパネル 1mg を絶食下及び摂食下単回経口投与したとき、摂食下では絶食下と比較してベランパネルの C<sub>max</sub> は 40%低下し、t<sub>max</sub> は 2 時間遅延したが、AUC<sub>(0-t)</sub> は同様であった<sup>7)</sup> (外国人データ)。
- (2) 健康成人 16 名にベランパネル 6mg を絶食下又は摂食下単回経口投与したとき、摂食下では絶食下と比較してベランパネルの C<sub>max</sub> は 28%低下し、t<sub>max</sub> は 3 時間遅延したが、AUC<sub>(0-24h)</sub> は同様であった<sup>8)</sup> (外国人データ)。

## 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<sup>9)</sup>。

16.3.2 ラットにベランパネル (<sup>14</sup>C 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 週間後と同程度の放射能が検出された<sup>10)</sup>。

## 16.4 代謝

ベランパネルの主代謝経路はビリジン環、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。ベランパネルは血中で主に未変化体として存在する<sup>2),11)</sup>。  
[10. 参照]

## 16.5 排泄

健康成人男性 8 名 (24～49 歳) に<sup>14</sup>C-ベランパネル約 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<sup>2)</sup> (外国人データ)。

## 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ベランパネル 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、ベ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<sup>12)</sup>。

## 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 例にベランパネル 1mg を摂食下単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ベランパネルの AUC<sub>(0-inf)</sub> 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<sub>1/2</sub> 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<sup>13),14)</sup> (外国人データ)。[2.2、7.3、9.3.1、9.3.2 参照]

表 16-7 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 | 総ベラン<br>パネルの<br>C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | 非結合型ベラ<br>ンパネルの<br>AUC <sub>(0-inf)</sub><br>(ng・hr/mL)<br>注6) | 非結合型ベラ<br>ンパネルの<br>CL/F注6)<br>(mL/min) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) |
|----------------|----|---|--|--|--------------------------|
| 健康成人注7)        | 6  | 20.1±5.37                                   | 54.4±22.8<br>49.2  | 388±249<br>339                         | 125±56.2                 |
| 軽度肝機能<br>障害患者  | 6  | 15.3±8.64                                   | 111±95.8注9)<br>88.8  | 220±117注9)<br>188                      | 306±275<br>注9)           |
| 健康成人注8)        | 6  | 21.0±5.92                                   | 52.8±36.7<br>42.5  | 487±338<br>392                         | 139±145                  |
| 中等度肝機<br>能障害患者 | 6  | 16.3±3.40                                   | 141±20.6<br>注10)<br>139  | 121±18.0<br>注10)<br>120                | 295±116<br>注10)          |

(Mean ± S.D.)

注6) 下段は幾何平均値を示す

注7) 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

注8) 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

注9) 評価例数: 5 例

注10) 評価例数: 4 例

## 16.6.3 高齢者

(1) 健康高齢者 8 名 (65～76 歳) にベランパネル 2mg を絶食下単回経口投与したとき、ベランパネルの C<sub>max</sub>、AUC<sub>(0-inf)</sub> 及び t<sub>1/2</sub> の平均値はそれぞれ 73.6ng/mL、3570ng・hr/mL 及び 110 時間であった<sup>15)</sup> (外国人データ)。[9.8.1 参照]

(2) プラセボ対照試験でベランパネル 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、ベ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<sup>12)</sup>。

## 16.7 薬物相互作用

## 16.7.1 抗てんかん薬

(1) 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ベランパネル 2mg を単回経口投与したとき、単独投与時と比較してベランパネルの C<sub>max</sub>、AUC<sub>(0-inf)</sub> 及び t<sub>1/2</sub> 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<sup>16)</sup> (外国人データ)。[7.2、8.4、10.2 参照]

(2) 母集団薬物動態解析において、ベ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<sup>12)</sup>、及び他の抗てんかん薬の血漿中濃度に及ぼすベランパネルの影響<sup>17)</sup> について検討した。

結果は次のとおりである。

表 16-8 抗てんかん薬との相互作用の一覧表注11)

| 抗てんかん薬    | ベランパネルの AUC<br>に及ぼす抗てんかん<br>薬の影響 | 抗てんかん薬の AUC<br>に及ぼすベランパネ<br>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                             |

注11) 母集団薬物動態モデルからの推定

## 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ベランパネル 1mg を単回経口投与したとき、単独投与時と比較してベランパネルの AUC<sub>(0-inf)</sub> は 20%増加し、t<sub>1/2</sub> は 15%延長した。C<sub>max</sub> に影響は認められなかった<sup>18)</sup> (外国人データ)。  
[10.2 参照]

## 16.7.3 ミダゾラム

健康成人 35 名において、ベランパネル 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<sub>max</sub> は 15%低下し、AUC<sub>(0-inf)</sub> は 13%減少した<sup>19)</sup> (外国人データ)。

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

健康成人女性 28 名において、ベランパネル 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テルの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>(0-24hr)</sub> に影響は認められなかった。ベランパネル 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テルの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>(0-24hr)</sub> がそれぞれ 42%低下及び 40%減少した。エチニルエストラジオールの C<sub>max</sub> の低下幅は 20%未満であり、AUC<sub>(0-24hr)</sub> 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ベランパネル 6mg を単回経口投与したとき、単独投与時と比較してベランパネルの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>(0-72hr)</sub> に影響は認められなかった<sup>20)</sup> (外国人データ)。  
[10.2 参照]

## 16.7.5 アルコール

健康成人 35 名において、ベランパネル 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、ベランパネル 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<sup>21)</sup> (外国人データ)。  
[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、ベランパネルは 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 30 μmol/L の濃度で、CYP3A に対して 3~30 μmol/L の濃度範囲で弱い誘導能を示した<sup>22)</sup> (*in vitro*)。

### 16.8 その他

ペランパネル OD錠 2mg「タカタ」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（令和2年3月19日薬生薬審発 0319 第1号）」に基づきペランパネル OD錠 4mg「タカタ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた<sup>23)</sup>。

### 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<sup>24)</sup>。

##### 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/日群で統計学的な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。

表 17-1 28日あたりの部分発作頻度減少率

|         | 例数 <sup>注1)</sup> | 部分発作頻度変化率                  |  | 有意差検定 <sup>注4)</sup> |
|---------|-------------------|----------------------------|--|----------------------|
|         |                   | 発作頻度変化率 (%) <sup>注2)</sup> | プラセボ群との中央値の差 <sup>注3)</sup><br>[95%信頼区間] |                      |
| プラセボ群   | 175               | -10.76                     | -  | -                    |
| 4mg/日群  | 174               | -17.32                     | -5.09<br>[-14.112, 4.519]                | 0.2330               |
| 8mg/日群  | 175               | -28.95                     | -16.45<br>[-25.683, -7.251]              | 0.0003               |
| 12mg/日群 | 180               | -38.03                     | -24.95<br>[-33.878, -16.235]             | <0.0001              |

注1) 有効性の主要な解析対象とした例数

注2) 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）

注3) Hodges-Lehmann 法に基づき算出

注4) 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。

表 17-2 治療期のあとに最大 12mg/日まで投与したときの部分発作頻度減少率

|                              | 例数 <sup>注6)</sup> | 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 <sup>注5)</sup> | 440               | -36.72    | -100.0、5851.9 |
| 投与開始 24~29 週目 <sup>注5)</sup> | 434               | -43.26    | -100.0、2055.8 |
| 投与開始 30~47 週目 <sup>注5)</sup> | 407               | -46.15    | -100.0、1367.1 |
| 投与開始 48~55 週目 <sup>注5)</sup> | 338               | -53.85    | -100.0、700.8  |
| 投与開始 56~63 週目 <sup>注5)</sup> | 121               | -40.00    | -100.0、657.9  |
| 投与開始 64~75 週目 <sup>注5)</sup> | 114               | -38.28    | -100.0、521.1  |

注5) 投与開始日を 1週目初日として起算

注6) 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<sup>25)</sup>。

表 17-3 ペランパネル錠投与群における主な副作用（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）

| 事象名      | プラセボ群<br>(n=176) | ペランパネル錠群          |                   |                    |               |
|----------|------------------|-------------------|-------------------|--------------------|---------------|
|          |                  | 4mg/日群<br>(n=176) | 8mg/日群<br>(n=175) | 12mg/日群<br>(n=180) | 全体<br>(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<sup>注7)</sup>（うち日本人 65例）を対象にペランパネル（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<sup>26)</sup>。

注7) 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 39.5%（32/81例）、ペランパネル錠群 64.2%（52/81例）であった。

表 17-4 28日あたりの強直間代発作頻度減少率

|              | 例数 <sup>注8)</sup> | 強直間代発作頻度変化率                |   | 有意差検定 <sup>注11)</sup> |
|--------------|-------------------|----------------------------|---|-----------------------|
|              |                   | 発作頻度変化率 (%) <sup>注9)</sup> | プラセボ群との中央値の差 <sup>注10)</sup><br>[95%信頼区間] |                       |
| プラセボ群        | 81                | -38.38                     | -   | -                     |
| ペランパネ<br>ル錠群 | 81                | -76.47                     | -30.81<br>[-45.490, -15.244]              | <0.0001               |

注8) 有効性の主要な解析対象とした例数

注9) 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)

注10) Hodges-Lehmann法に基づき算出

注11) 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。

表 17-5 治療期のあとに最大12mg/日まで投与したときの強直間代発作頻度減少率

|                               | 例数 <sup>注13)</sup> | 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 <sup>注12)</sup>   | 68                 | -93.09      | -100.0、166.7 |
| 投与開始24~36週目 <sup>注12)</sup>   | 66                 | -84.75      | -100.0、117.9 |
| 投与開始37~49週目 <sup>注12)</sup>   | 64                 | -87.36      | -100.0、66.2  |
| 投与開始50~62週目 <sup>注12)</sup>   | 58                 | -85.52      | -100.0、23.1  |
| 投与開始63~75週目 <sup>注12)</sup>   | 30                 | -100.00     | -100.0、23.1  |
| 投与開始76~88週目 <sup>注12)</sup>   | 30                 | -100.00     | -100.0、33.3  |
| 投与開始89~101週目 <sup>注12)</sup>  | 14                 | -100.00     | -100.0、51.1  |
| 投与開始102~114週目 <sup>注12)</sup> | 13                 | -100.00     | -100.0、219.8 |
| 投与開始115~127週目 <sup>注12)</sup> | 4                  | -89.74      | -100.0、-66.9 |

注12) 投与開始日を1週目初日として起算

注13) 継続投与期に移行した被験者のうち治療期に実薬群(ペランパネル錠群)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<sup>27)</sup>。

表 17-6 ペランパネル錠投与群における主な副作用(強直間代発作を有するてんかん患者)

| 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( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid)型グルタミン酸受容体を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<sup>28)</sup>。

### 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<sup>29)</sup>。

18.2.2 マウスにおける最大電撃痙攣を抑制した<sup>30)</sup>。

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<sup>31)</sup>。

18.2.4 ストラスプール遺伝性欠発作ラット(GAERS)では、痙攣抑制作用を示さなかった<sup>32)</sup>。

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<sup>33)</sup>。

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<sup>34)</sup>。

### 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: ペランパネル (Perampanel)

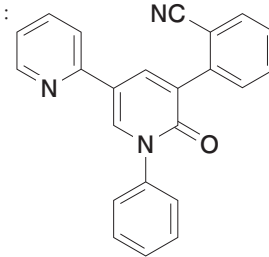
化学名: 2-(6'-Oxo-1'-phenyl-1',6'-dihydro [2,3'-bipyridin]-5'-yl) benzonitrile

分子式: C<sub>23</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O

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。メタノールに溶けにくく、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。

化学構造式:



### 20. 取扱い上の注意

2mgOD錠、4mgOD錠は、それぞれ錠剤表面に使用色素による赤や黄色の斑点がみられることがある。

### 22. 包装

〈ペランパネル OD錠 2mg「タカタ」〉

56錠 [14錠 (PTP) ×4]

100錠 [プラスチック瓶、バラ、乾燥剤入り]

〈ペランパネル OD錠 4mg「タカタ」〉

56錠 [14錠 (PTP) ×4]

100錠 [プラスチック瓶、バラ、乾燥剤入り]

〈ペランパネル細粒 1%「タカタ」〉

50g [プラスチック瓶、バラ、乾燥剤入り]

### 23. 主要文献

- 健康成人男性を対象とした用量漸増単回投与試験(フィコンパ錠:2016年3月28日承認、申請資料概要2.7.6.10)
- 健康成人男性を対象に<sup>14</sup>C-ペランパネル単回投与後の代謝、排泄を検討した試験(フィコンパ錠:2016年3月28日承認、申請資料概要2.7.6.40)
- 健康成人を対象とした細粒剤と錠剤の生物学的同等性試験(フィコンパ錠・細粒:2020年1月23日承認、申請資料概要2.7.6.1)
- 健康成人男性を対象とした反復投与試験(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(ペランパネル OD錠 4mg「タカタ」)
- 社内資料:生物学的同等性試験(ペランパネル細粒 1%「タカタ」)
- 健康成人を対象とした食事効果試験(フィコンパ錠:2016年3月28日承認、申請資料概要2.7.6.1)
- 健康成人を対象とした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)
- 血漿タンパク結合率(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)
- ラットに単回投与したときの放射能の組織分布(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)
- 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)
- 臨床第2、3相試験の母集団薬物動態解析及び難治性部分発作を有するてんかん患者を対象とする臨床第3相試験の薬物動態/薬力学解析(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) 肝機能障害患者を対象にペランパネルの薬物動態を検討した試験（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) 臨床薬理試験成績の概要（フィコンパ錠：2016年3月28日承認、審査報告書）
- 15) 健康高齢者を対象とした単回投与試験（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) 健康成人男性を対象としたカルバマゼピンとの薬物相互作用試験（フィコンパ錠：2016年3月28日承認、申請資料概要2.7.6.17）
- 17) 難治性部分発作を有するてんかん患者を対象とする臨床第3試験の統合解析（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) 健康成人男性を対象としたケトコナゾールとの薬物相互作用試験（フィコンパ錠：2016年3月28日承認、申請資料概要2.7.6.16）
- 19) 健康成人を対象としたミダゾラムとの薬物相互作用試験（フィコンパ錠：2016年3月28日承認、申請資料概要2.7.6.18）
- 20) 健康成人女性を対象とした経口避妊薬との薬物相互作用試験（フィコンパ錠：2016年3月28日承認、申請資料概要2.7.6.20）
- 21) 健康成人を対象にアルコール併用投与時の安全性、忍容性、並びにペランパネルが精神運動機能及び認知機能に及ぼす影響を検討した試験（フィコンパ錠：2016年3月28日承認、申請資料概要2.7.6.26）
- 22) CYPの誘導及び阻害（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及び溶出試験（ペランパネルOD錠2mg「タカタ」）
- 24) 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オープン非対照試験（フィコンパ錠・細粒：2020年1月23日承認、申請資料概要2.7.6.3）
- 25) 難治性部分発作を有するてんかん患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（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) 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）を対象とした併用療法によるオープン非対照試験（フィコンパ錠・細粒：2020年1月23日承認、申請資料概要2.7.6.4）
- 27) 難治性強直間代発作（二次性全般化発作を除く）を有するてんかん患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（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結合部位に対する結合親和性（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) 音誘発けいれんに対する効果（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) マウス最大電撃けいれんに対する効果（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) マウスベンチレンテトラゾール誘発けいれんに対する効果（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) ラット遺伝性欠神発作モデルにおける効果（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) マウス角膜キンドリングモデルに対する効果（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) ラット扁桃核キンドリングモデルに対する効果（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

高田製薬株式会社 文献請求窓口  
〒336-8666 さいたま市南区沼影1丁目11番1号  
電話 0120-989-813  
FAX 048-838-2121

#### 26. 製造販売業者等

##### 26.1 製造販売元

**高田製薬株式会社**  
さいたま市西区宮前町203番地1