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。	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。	変更なし
14.適用上の注意 14.1 薬剤交付時の注意 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.適用上の注意 14.1 薬剤交付時の注意 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。	変更なし

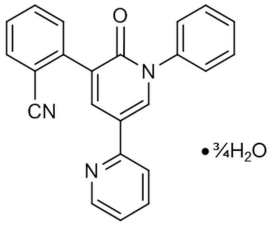
15.その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 15.1.1 海外で実施された複数の抗てんかん薬における，てんかん，精神疾患等を対象とした 199 のプラセボ対照比較試験の検討結果において，自殺念慮及び自殺企図の発現リスクが，抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約 2 倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%，プラセボ群：0.24%），抗てんかん薬の服用群では，プラセボ群と比べ 1000 人あたり 1.9 人多いと計算された（95%信頼区間：0.6－3.9）。また，てんかん患者のサブグループでは，プラセボ群と比べ 1000 人あたり 2.4 人多いと計算されている。［8.1，8.2 参照］ 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。	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。	変更なし

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

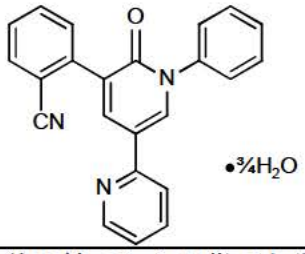


1.9.2 WHO drug information

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］

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td colspan="6">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</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td colspan="6"></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td colspan="6">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</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="6">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。
CYP3A 誘導作用を有する薬剤を併用しない場合
維持用量は 1 日 1 回 4～8 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 を超えないこととする。
CYP3A 誘導作用を有する薬剤を併用する場合
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。</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）</td></tr>
<tr><td rowspan="8">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>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，皮膚擦創，胸腺小型
60 mg/kg：死亡，指の欠損，蒼白，陰茎突出</td></tr>
</table>

毒性（続き）	マウス（続き）	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 100 mg/kg 以上：腹臥位 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	雄：1 雌：10	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，側臥位，昏睡，流涎，振戦
		52	経口	0.1, 0.3, 0.6	0.6	0.3 mg/kg 以上：歩行異常
副作用	承認時までの臨床試験における安全性解析対象例 860 例のうち，620 例（72.1%）に副作用が認められた。主な副作用は，浮動性めまい（40.5%），傾眠（20.2%），易刺激性（6.2%）であった（承認時）。なお，以下の副作用において「頻度不明」は外国試験又は自発報告で認められたものである。 (1)重大な副作用 1)攻撃性，自殺企図 易刺激性（6.2%），攻撃性（2.7%），不安（1.4%），自殺念慮（1.0%）及び自殺企図（0.8%）等の精神症状があらわれることもあるので，患者の状態に十分注意し，これらの症状があらわれた場合には，減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。 (2)その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には，症状に応じて適切な処置を行うこと。					

副作用（続き）		5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
	過敏症[注)]		発疹	そう痒症	
	精神神経系	浮動性めまい，傾眠	頭痛，運動失調，平衡障害，構語障害，不眠症	痙攣，振戦，気分動揺，感覚鈍麻，嗜眠，過眠症，感情不安定，うつ病，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	協調運動異常，多幸気分
	消化器		悪心，嘔吐	腹部不快感，腹痛，	
	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		霧視，複視	眼振	
	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，無力症，血中クレアチニンホスホキナーゼ増加，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	上気道感染
会社	エーザイ株式会社				

［追加］

化学名・別名	
構造式	
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（下線部追加）
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 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。 （下線部追加）
劇薬等の指定	
市販名及び 有効成分・分量	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） （下線部追加）

<table>
<tr><td>毒性</td><td></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>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
易刺激性（6.8%），攻撃性（3.5%），不安（1.5%）及び怒り（1.1%）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><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>過敏症</td><td></td><td>発疹</td><td>掻痒症</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>
（下線部追加）</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>エーザイ株式会社</td></tr>
</table>

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.P.1	Description and Composition of the Drug Product 製剤及び処方	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.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
3	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
4	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	国内	社内報	評価資料
5	3.2.P.2.4	Container Closure System 容器及び施栓系	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
6	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	－	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
7	3.2.P.3.1	Manufacturer(s) 製造者	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
8	3.2.P.3.2	Batch Formula 製造処方	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
9	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
10	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	－	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
11	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	－	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
12	3.2.P.4.1	Specifications 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
13	3.2.P.4.2	Analytical Procedures 試験方法（分析方法）	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
14	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	－	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
15	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	－	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
16	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	－	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
17	3.2.P.5.1	Specification(s) 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
18	3.2.P.5.2	Analytical Procedures 試験方法(分析方法)	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

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
19	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	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
20	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	国内	社内報	評価資料
21	3.2.P.5.5	Characterization of Impurities 不純物の特性	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
22	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
23	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	－	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
24	3.2.P.7	Container Closure System 容器及び施栓系	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
25	3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion 安定性のまとめ及び結論	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
26	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	－	エーザイ株式会社	国内	社内報	評価資料
27	3.2.P.8.3	Stability Data 安定性データ	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

3.3 参考文献

番号	タイトル
1	ペランパネル懸濁剤米国申請承認時(2016年4月29日)資料(Module 3.2.P.5.4)
2	治験薬(ロット番号:[redacted])のCOA
3	治験薬(ロット番号:[redacted])のCOA
4	治験薬(ロット番号:[redacted])のCOA
5	治験薬(ロット番号:[redacted])のCOA
6	治験薬(ロット番号:[redacted])のCOA
7	フィコンパ錠 2 mg及び錠4 mg承認時(平成28年3月28日)資料(Module 3.2.S.3.2)
8	フィコンパ錠 2 mg及び錠4 mg承認時(平成28年3月28日)資料(Module 3.2.S.5)

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	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
1	5.3.1.2.1	A Randomized, Open-Label, Crossover Study to Demonstrate Bioequivalence Between a 4-mg Dose of Fine Granules of Perampanel and a 4-mg Tablet of Perampanel in Healthy Japanese Subjects (Protocol Number: E2007-J081-053)	Eisai Co., Ltd.	2017.12-2018.03	1施設（日本）	国内	社内報	評価資料
2	5.3.1.2.2	A Randomized, Open-Label, Crossover Study to Demonstrate Bioequivalence Between a 12-mg Dose of an Oral Suspension Formulation of Perampanel and a 12-mg Tablet Formulation of Perampanel Under Fasted and Fed Conditions in Healthy Subjects (Protocol Number: E2007-A001-048)	Eisai Inc.	2014.09-2014.12	1施設（米国）	外国	社内報	参考資料
3	5.3.1.4.1	Partial validation of an analytical method for the determination of E2007 in human plasma with a change in the equipment (NB[redacted]093V)	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
4	5.3.1.4.2	Validation Report for Method BTM-1076-R0: Determination of E2007 in Human Plasma by LC/MS/MS (EIS-R791R2)	[redacted]	20[redacted]（報告書作成日）	[redacted]	外国	社内報	評価資料
5	5.3.1.4.3	Report for the Partial Validation of Method BTM-1717-R0: Determination of E2007 in Sodium Heparin Human Plasma by LC/MS/MS with Reduced Sample Volume of 25 µL (EIS-R2850)	[redacted]	20[redacted]（報告書作成日）	[redacted]	外国	社内報	評価資料
6	5.3.1.4.4	Validation of a DBS LC-MS/MS analytical method for perampanel assay in sodium heparinized human blood (EIS-PER-[redacted]002)	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	外国	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	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
7	5.3.1.4.5	Long term stability of perampanel assay in sodium heparinized human blood (EIS-PER-[redacted]001)	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	外国	社内報	評価資料
8	5.3.1.4.6	Interference evaluation of perampanel with 10 concomitant Anti-Epileptic Drugs (EIS-PER-[redacted]002)	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	外国	社内報	評価資料
9	5.3.1.4.7	Cross validation of a LC-MS/MS analytical method for Perempanel assay in sodium heparinized human plasma vs blood (ESI-PER-[redacted]003)	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	外国	社内報	評価資料
10	5.3.1.4.8	Test on varying amount of anticoagulant (sodium heparin) on the DBS perampanel assay ([redacted]-098)	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	外国	社内報	評価資料
11	5.3.1.4.9	Perampanel stability: bench top in blood and on DBS cards in presence or absence of desiccant bags ([redacted]-108)	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	外国	社内報	評価資料
12	5.3.1.4.10	Perampanel DBS long term stability in presence of various AEDs ([redacted]-457)	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	外国	社内報	評価資料
13	5.3.1.4.11	Extended perampanel dried blood spot stability at refrigerated temperature ([redacted]-038)	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	外国	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	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
14	5.3.1.4.12	Determination of E2007 concentration in human plasma in the clinical study entitled “A multicenter, uncontrolled, open-label study and extension study for verification of efficacy and safety for perampanel monotherapy in untreated patients with partial onset seizures (including secondarily generalized seizures)” (Clinical Study No. E2007-J000-342) (NB[redacted]020D)	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]（中間報告書作成日）	[redacted]	国内	社内報	評価資料
15	5.3.1.4.13	Determination of E2007 concentration in human plasma from the clinical study entitled “A Randomized, Open-Label, Crossover Study to Demonstrate Bioequivalence Between a 4-mg Dose of Fine Granules of Perampanel and a 4-mg Tablet of Perampanel in Healthy Japanese Subjects (Clinical Study No. E2007-J081-053)” (NB[redacted]082D)	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	国内	社内報	評価資料
16	5.3.1.4.14	LC-MS/MS determination of perampanel in human blood samples collected during the study “An open-label pilot study with an extension phase to evaluate the pharmacokinetics and to generate preliminary safety, tolerability and efficacy of perampanel (E2007) oral suspension when given as an adjunctive therapy in pediatric subjects from 2 to less than 12 years of age with epilepsy” (E2007-G000-232) (EIS-PER-[redacted]004)	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]	[redacted]	外国	社内報	参考資料
17	5.3.1.4.15	LC-MS/MS Determination of Perampanel (E2007) in Sodium Heparin Human Plasma Samples Originating from Clinical Study E2007-G000-311: "An Open-Label, Multicenter Study with an Extension Phase to Evaluate the Safety, Tolerability, and Exposure-Efficacy Relationship of Perampanel Oral Suspension when Administered as an Adjunctive Therapy in Pediatric Subjects (Age 4 to less than 12 years) with Inadequately Controlled Partial-Onset Seizures or Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures" (EIS-R8121R1)	[redacted]	20[redacted]（報告書作成日）	[redacted]	外国	社内報	評価資料
18	5.3.1.4.16	LC/MS/MS Analysis for the Determination of E2007 in Human Plasma Samples: "A Randomized, Open-Label, Crossover Study to Demonstrate Bioequivalence Between a 12-mg Dose of an Oral Suspension Formulation of Perampanel and a 12-mg Tablet Formulation of Perampanel Under Fasted and Fed Conditions in Healthy Subjects" (E2007-A001-048) (EIS-R4034)	[redacted]	20[redacted]（報告書作成日）	[redacted]	外国	社内報	参考資料

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
19	5.3.1.4.17	Determination of E2007 concentration in human plasma in the clinical study entitled “A multicenter, uncontrolled, open-label study and extension study for verification of efficacy and safety for perampanel monotherapy in untreated patients with partial onset seizures (including secondarily generalized seizures)” (Clinical Study No. E2007-J000-342) (NB[redacted]020D Final report)	[redacted]	20[redacted]～20[redacted]（最終報告書作成日）	[redacted]	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	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料

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
1	5.3.3.5.1	Population Pharmacokinetic and Exploratory Graphical Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analysis of Perampanel to Evaluate the Effect on Efficacy and Safety in Pediatric Subjects with Epilepsy (Study E2007-G000-232) and Adolescent Subjects Aged 12 to <18 Years with Partial-onset Seizures Administered Perampanel as Adjunctive Therapy (Studies E2007-G000-235, E2007-G000-304, E2007-G000-305 & E2007-G000-306) (CPMS-E2007-007R)	Eisai Ltd.	2014.07 （報告書作成年月）	Eisai Ltd.	外国	社内報	参考資料
2	5.3.3.5.2	Population Pharmacokinetic and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analyses of Perampanel in Pediatric Subjects (Age 2 to less than 12 years) with Epilepsy, Inadequately Controlled Partial-Onset Seizures or Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures (Studies E2007-G000-232 & E2007-G000-311) (CPMS-E2007-015R)	Eisai Ltd.	2018.11 （報告書作成年月）	Eisai Ltd.	外国	社内報	参考資料

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
1	5.3.5.2.1	A multicenter, uncontrolled, open-label study and extension study for verification of efficacy and safety for perampanel monotherapy in untreated patients with partial onset seizures (including secondarily generalized seizures) (Protocol Number: E2007-J000-342)	Eisai Co., Ltd.	2017.06-2018.10 （データカットオフ日）	38施設 （日本，韓国）	国内/外国	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	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
2	5.3.5.2.2	An Open-Label, Multicenter Study with an Extension Phase to Evaluate the Safety, Tolerability, and Exposure-Efficacy Relationship of Perampanel Oral Suspension when Administered as an Adjunctive Therapy in Pediatric Subjects (Age 4 to less than 12 years) with Inadequately Controlled Partial-Onset Seizures or Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures (Protocol Number: E2007-G000-311)	Eisai Inc.	2016.11-2018.07	80施設 （米国等）	国内/外国	社内報	評価資料
3	5.3.5.2.3	An Open-Label, Multicenter Study with an Extension Phase to Evaluate the Safety, Tolerability, and Exposure-Efficacy Relationship of Perampanel Oral Suspension when Administered as an Adjunctive Therapy in Pediatric Subjects (Age 4 to less than 12 years) with Inadequately Controlled Partial-Onset Seizures or Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures (Protocol Number: E2007-G000-311)	Eisai Inc.	2016.12-2018.07 （データカットオフ日）	80施設 （米国等）	国内/外国	社内報	評価資料
4	5.3.5.2.4	An Open-Label Pilot Study With an Extension Phase to Evaluate the Pharmacokinetics, and to Generate Preliminary Safety, Tolerability, and Efficacy of Perampanel (E2007) Oral Suspension When Given as an Adjunctive Therapy in Pediatric Subjects From 2 to Less Than 12 Years of Age With Epilepsy (Protocol Number: E2007-G000-232)	Eisai Inc.	2012.01-2014.05	1施設 （米国）	外国	社内報	参考資料
5	5.3.5.2.5	An Open-Label Pilot Study With an Extension Phase to Evaluate the Pharmacokinetics, and to Generate Preliminary Safety, Tolerability, and Efficacy of Perampanel (E2007) Oral Suspension When Given as an Adjunctive Therapy in Pediatric Subjects From 2 to Less Than 12 Years of Age With Epilepsy (Protocol Number: E2007-G000-232)	Eisai Inc.	2012.01-2015.02	1施設 （米国）	外国	社内報	参考資料
6	5.3.5.2.6	A multicenter, uncontrolled, open-label study and extension study for verification of efficacy and safety for perampanel monotherapy in untreated patients with partial onset seizures (including secondarily generalized seizures) (Protocol Number: E2007-J000-342)	Eisai Co., Ltd.	2017.06-20[redacted] （データカットオフ日）	38施設 （日本，韓国）	国内/外国	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	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
7	5.3.5.2.7	An Open-Label, Multicenter Study with an Extension Phase to Evaluate the Safety, Tolerability, and Exposure-Efficacy Relationship of Perampanel Oral Suspension when Administered as an Adjunctive Therapy in Pediatric Subjects (Age 4 to less than 12 years) with Inadequately Controlled Partial-Onset Seizures or Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures (Protocol Number: E2007-G000-311)	Eisai Inc.	2016.12-2019.02	80施設 (米国等)	国内/外国	社内報	評価資料
8	5.3.5.3.1	フィコンパに関する統合解析	エーザイ株式会社	2018.12 (報告書作成日)	—	国内	社内報	参考資料
9	5.3.5.3.2	抗てんかん薬処方データベース解析	エーザイ株式会社	2018.11 (報告書作成日)	—	国内	社内報	参考資料

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：2017年7月23日～2018年7月22日）	エーザイ株式会社	2017.07.23- 2018.07.22	—	国内/外国	社内報	—

番号	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料

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-J081-053)	Eisai Co., Ltd.	2017.12-2018.03	1施設 （日本）	国内	社内報	評価資料
2	5.3.7.2	有害事象一覧表 (Protocol Number: E2007-J081-053)	Eisai Co., Ltd.	2017.12-2018.03	1施設 （日本）	国内	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-J081-053)	Eisai Co., Ltd.	2017.12-2018.03	1施設 （日本）	国内	社内報	評価資料
4	5.3.7.4	臨床検査値一覧表 (Protocol Number: E2007-J081-053)	Eisai Co., Ltd.	2017.12-2018.03	1施設 （日本）	国内	社内報	評価資料
5	5.3.7.5	症例一覧表 (Protocol Number: E2007-J000-342)	Eisai Co., Ltd.	2017.06-20[redacted] （データカットオフ日）	38施設 （日本，韓国）	国内/外国	社内報	評価資料
6	5.3.7.6	有害事象一覧表 (Protocol Number: E2007-J000-342)	Eisai Co., Ltd.	2017.06-20[redacted] （データカットオフ日）	38施設 （日本，韓国）	国内/外国	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-J000-342)	Eisai Co., Ltd.	2017.06-20[redacted] （データカットオフ日）	38施設 （日本，韓国）	国内/外国	社内報	評価資料
8	5.3.7.8	臨床検査値一覧表 (Protocol Number: E2007-J000-342)	Eisai Co., Ltd.	2017.06-20[redacted] （データカットオフ日）	38施設 （日本，韓国）	国内/外国	社内報	評価資料
9	5.3.7.9	臨床検査値箱ひげ図 (Protocol Number: E2007-J000-342)	Eisai Co., Ltd.	2017.06-20[redacted] （データカットオフ日）	38施設 （日本，韓国）	国内/外国	社内報	評価資料
10	5.3.7.10	症例一覧表 (Protocol Number: E2007-G000-311)	Eisai Inc.	2016.11-2018.07	80施設 （米国等）	国内/外国	社内報	評価資料
11	5.3.7.11	有害事象一覧表 (Protocol Number: E2007-G000-311)	Eisai Inc.	2016.11-2018.07	80施設 （米国等）	国内/外国	社内報	評価資料
12	5.3.7.12	重篤な有害事象一覧表 (Protocol Number: E2007-G000-311)	Eisai Inc.	2016.11-2018.07	80施設 （米国等）	国内/外国	社内報	評価資料
13	5.3.7.13	臨床検査値一覧表 (Protocol Number: E2007-G000-311)	Eisai Inc.	2016.11-2018.07	80施設 （米国等）	国内/外国	社内報	評価資料
14	5.3.7.14	症例一覧表 (Protocol Number: E2007-G000-311)	Eisai Inc.	2016.12-2019.02	80施設 （米国等）	国内/外国	社内報	評価資料
15	5.3.7.15	有害事象一覧表 (Protocol Number: E2007-G000-311)	Eisai Inc.	2016.12-2019.02	80施設 （米国等）	国内/外国	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	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
16	5.3.7.16	重篤な有害事象一覧表 (Protocol Number: E2007-G000-311)	Eisai Inc.	2016.12-2019.02	80施設 (米国等)	国内/ 外国	社内報	評価資料
17	5.3.7.17	臨床検査値一覧表 (Protocol Number: E2007-G000-311)	Eisai Inc.	2016.12-2019.02	80施設 (米国等)	国内/ 外国	社内報	評価資料

5.4　参考文献

番号	タイトル
1	Arroyo S, Dodson WE, Privitera MD, Glauser TA, Naritoku DK, Dlugos DJ, et al. Randomized dose-controlled study of topiramate as first-line therapy in epilepsy. Acta Neurol Scand. 2005; 112: 214–22.
2	Bardoul M, Levallois C, König N. Functional AMPA/kainate receptors in human embryonic and foetal central nervous system. Journal of chemical neuroanatomy. 1998;
3	Brodie MJ, Besag F, Ettinger AB, Mula M, Gobbi G, Comai S, et al. Epilepsy, antiepileptic drugs, and aggression: an evidence-based review. Pharmacological reviews. 2016; 68(3): 563–602.
4	Chadwick D, Vigabatrin European Monotherapy Study Group. Safety and efficacy of vigabatrin and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy: a multicentre randomised double-blind study. The Lancet.1999; 354: 13–9.
5	Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: A 30-year longitudinal cohort study. JAMA Neurol. 2018; 75(3): 279–86.
6	Cramer JA, Baker GA, Jacoby A. Development of a new seizure severity questionnaire: initial reliability and validity testing. Epilepsy research. 2002; 48: 187–97.
7	EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders. 2010: 6–7.
8	Faught E. Monotherapy in adults and elderly persons. Neurology. 2007; 69(24 Suppl 3): S3–9.
9	Faught E, Duh MS, Weiner JR, Guérin A, Cunnington MC. Nonadherence to antiepileptic drugs and increased mortality: findings from the RANSOM Study. Neurology. 2008; 71(20): 1572–8.
10	Faught RE, Weiner JR, Guérin A, Cunnington MC, Duh MS. Impact of nonadherence to antiepileptic drugs on health care utilization and costs: findings from the RANSOM study. Epilepsia. 2009; 50(3): 501–9.
11	French JA. Refractory epilepsy: clinical overview. Epilepsia. 2007; 48 Suppl 1: 3–7.
12	Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia. 2013; 54: 551–63.
13	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.
14	Hanada T, Hashizume Y, Tokuhara N, Takenaka O, Kohmura N, Ogasawara A, et al. Perampanel: A novel, orally active, noncompetitive AMPA-receptor antagonist that reduces seizure activity in rodent models of epilepsy. Epilepsia. 2011; 52: 1331–40.
15	Hauser WA, Annegers JF, Anderson VE. Epidemiology and the genetics of epilepsy. Epilepsy. Ward AA Jr (ed), Raven Press, New York. 1983; 267–94.
16	Hauser WA. Seizure disorders: the changes with age. Epilepsia. 1992; 33 Suppl 4: S6–14.
17	Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. Epilepsia. 1993; 34: 453–68.
18	Heller AJ, Chesterman P, Elwes RD, Crawford P, Chadwick D, Johnson AL, et al. Phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed adult epilepsy: a randomised comparative monotherapy trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1995; 58: 44–50.
19	Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, Sander JW, Nilsson L, Langan Y, et al. Do antiepileptic drugs or generalized tonic–clonic seizure frequency increase SUDEP risk? A combined analysis. Epilepsia. 2012; 53(2): 249–52.
20	ILAE. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia. 1981; 22: 489–501.
21	ILAE. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia. 1989; 30: 389–99.
22	ILAE. The new ILAE classification. Epilepsia. 2010; 51: 715–7.

番号	タイトル
23	ILAE. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia. 2014; 55: 475–82.
24	ILAE. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia. 2017; 58: 512–21.
25	Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. N Engl J Med. 2000; 342(5): 314–9.
26	Lees GJ. Pharmacology of AMPA/kainate receptor ligands and their therapeutic potential in neurological and psychiatric disorders. Drugs. 2000; 59(1): 33–78.
27	Meng SZ, Obonai T, Isumi H, Takashima S. A developmental expression of AMPA-selective glutamate receptor subunits in human basal ganglia. Brain and Development. 1997; 19: 388–92.
28	Mikkelsen B, Berggreen P, Joensen P, Kristensen O, Køhler O, Mikkelsen BO. Clonazepam (Rivotril®) and Carbamazepine (Tegretol®) in Psychomotor Epilepsy: A Randomized Multicenter Trial. Epilepsia. 1981; 22: 415–20.
29	Mintzer S, French JA, Perucca E, Cramer JA, Messenheimer JA, Blum DE, et al. Is a separate monotherapy indication warranted for antiepileptic drugs?. Lancet Neurol. 2015; 14(12): 1229–40.
30	Neligan A, Willard AH, Josemir WS. The epidemiology of the epilepsies. Handbook of clinical neurology. Elsevier. 2012; 107: 113–33.
31	NICE. Clinical Guideline 137. Epilepsies: diagnosis and management [Internet]. [updated 2018; published 2012] Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/resources/epilepsies-diagnosis-and-management-pdf-35109515407813
32	Oka E, Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Murakami N, Kobayashi K, Ogino T. Prevalence of childhood epilepsy and distribution of epileptic syndromes: a population‐based survey in Okayama, Japan. Epilepsia. 2006; 47: 626–30.
33	Shorvon S, Tomson T. Sudden unexpected death in epilepsy. The Lancet. 2011; 378: 2028–38.
34	Villanueva V, Garcés M, López-González FJ, Rodriguez-Osorio X, Toledo M, Salas-Puig J, et al. Safety, efficacy and outcome-related factors of perampanel over 12months in a real-world setting: The FYDATA study. Epilepsy Res. 2017; 129: 174–5.
35	岩佐博人, 吉田秀一. てんかん薬物療法の意義と限界. てんかんの薬物療法 新たな治療薬の導入後. 東京: 新興医学出版社. 2010; 33–55.
36	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.
37	兼子 直, Chan R, 中津 智裕, 吉田 克己. 成人部分てんかんに対するレベチラセタム単剤療法の有効性と安全性–多施設共同無作為化非盲検第3相試験–. てんかん研究. 2015; 32(3): 519–31.
38	兼本 浩祐, 丸 栄一, 小国 弘量, 池田 昭夫, 川合 謙介. 臨床てんかん学. 東京: 医学書院; 2015. 459–61.
39	国立成育医療センター薬剤部. 小児科領域の薬剤業務ハンドブック. 東京: 株式会社じほう; 2008. 67–8.
40	千葉茂. 高齢発症てんかんに対する診断と治療. 臨床精神薬理. 2018; 21: 733–9.
41	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. 25–39, 56-57.
42	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.
43	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.
44	藤原建樹. てんかん治療ガイドライン. 医学のあゆみ. 2010; 232: 987.
45	松浦雅人. てんかん診療のクリニカルクエスチョン194. 東京: 診療と治療社; 2009; 154, 168–9.

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.S	原薬
3.2.A	その他
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
4.2.2	薬物動態試験
4.2.3	毒性試験

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