目次

2.5 臨床に関する概括評価 3
2.5.1 製品開発の根拠 3
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 20
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 21
2.5.4 有効性の概括評価 22
2.5.5 安全性の概括評価 47
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 68
2.5.7 参考文献 75

臨床に関する概括評価の略号一覧表

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
ACTH	adrenocorticotropic hormone	副腎皮質刺激ホルモン
AED	anti-epileptic drug	抗てんかん薬
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMPA	alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid	アミノヒドロキシメチルイソキサザールプロピオン酸
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CCDS	company core data sheet	企業中核データシート
CL/F	apparent total clearance following oral administration	みかけのクリアランス
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DRESS	drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms	好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応
EAP	expanded access program	拡大アクセスプログラム
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	United Sates Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GABA	γ-aminobutyric acid	γ-アミノ酪酸
WHO	World health organization	世界保健機関
ILAE	International League Against Epilepsy	国際抗てんかん連盟
ITT	intention to treat	–
LOCF	last observation carried forward	–
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory ActivitiesMedical Dictionary for Regulatory Activities	–
mITT	modified intent to treat	–
NC	not calculable	算出不能
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence	国立医療技術評価機構
PEACE	Pediatric Epilepsy Academic Consortium on Extrapolation	–
PGTC	primary generalized tonic-clonic	強直間代発作
POS	partial-onset seizures	部分発作
PT	preferred term	基本語
QOL	quality of life	生活の質
SMQ	standardised MedDRA queries	–
SOC	system organ class	器官別分類

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

ペランパネル水和物（以下，本薬）は，エーザイ株式会社（以下，エーザイ）が創出した新規化合物である。

本薬は，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（以下，AMPA 受容体）に選択的な非競合的拮抗剤であり（Hanada, et al., 2011），既存の抗てんかん薬とは異なる作用機序を有する。AMPA 受容体はてんかん波の発生並びにシナプスを介した伝播に重要な役割を持つと想定されており（Graebenitz, et al., 2011），本薬はそれらを抑制することにより抗てんかん作用を発揮すると推定されている。

本薬は，「12 歳以上のてんかん患者における部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する併用療法」を効能・効果として，欧州では 2012 年 7 月 23 日に，米国では 2012 年 10 月 22 日に承認されて以来，55 ヵ国以上で承認を取得している。また，「12 歳以上のてんかん患者における強直間代発作に対する併用療法」を効能・効果として，米国及び欧州において，それぞれ 2015 年 6 月 19 日及び 2015 年 6 月 22 日に一部変更の承認を取得して以降，50 ヵ国以上で承認を取得している（2019 年 1 月現在）。

国内では，「12 歳以上のてんかん患者における部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する併用療法」及び「12 歳以上のてんかん患者における強直間代発作に対する併用療法」を効能・効果として 2016 年 3 月 28 日に承認を取得している。

さらに米国においては，FDA が発出した General Advice Letter に基づき，部分発作に対する併用療法の試験成績を単剤療法に外挿することが認められ，2017 年 7 月 26 日に「12 歳以上のてんかん患者における部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する単剤療法」の一部変更承認を取得し，その後 4 歳以上の小児てんかん患者を対象に実施した臨床第 3 相試験（E2007-G000-311 試験，以下 311 試験）の中間データに基づき，2018 年 9 月 27 日に「4 歳以上 12 歳未満の小児てんかん患者における部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する併用療法及び単剤療法」の一部変更承認を取得した。

また，本薬は懸濁剤の剤形追加承認を米国では 2016 年 4 月 29 日に，欧州では 2016 年 9 月 19 日に取得している。

2.5.1.1 薬理学的分類

既存の抗てんかん薬の作用機序は，興奮系抑制と抑制系賦活化の大きく 2 つに分けられる。各抗てんかん薬の主な作用点として，電位依存性ナトリウム又はカルシウムチャネルの阻害，神経伝達物質放出機構の調節，グルタミン酸神経伝達の抑制や γ-アミノ酪酸（GABA）系の賦活が挙げられる。グルタミン酸は，興奮性シナプスにおける主要な神経伝達物質であり，様々なタイプのグルタミン酸受容体に結合することによりその作用を発揮する。グルタミン酸受容体は，大きくイオンチャネル型と代謝型の二つに分類される。AMPA 受容体はイオンチャネル型受容体のサブタイプの一つであり，生理的には興奮性の速い神経伝達に寄与している。

本薬は，AMPA 受容体に選択的な非競合的拮抗剤であり，AMPA 受容体を介する興奮性を抑制することにより抗てんかん作用を発揮する。

2.5.1.2 てんかんの臨床的／病態生理学的側面

2.5.1.2.1 てんかんとは

てんかんは，てんかん性発作を引き起こす持続性素因を特徴とする脳の障害である。中枢神経系ニューロンの同期的かつ過剰な放電に基づく発作が反復出現する特徴を持つ。その病態基盤には脳の興奮系及び抑制系の不均衡状態が極めて重要で，前者にはグルタミン酸が，後者には GABA が，それぞれ主要な神経伝達物質として働くことが知られている（Lees, 2000）。

WHO の定義では，「種々の病因によってもたらされる慢性的な脳の疾患であり，大脳ニューロンの過剰な放電から由来する反復性の発作（てんかん発作）を主徴とし，それに変異に富んだ臨床並びに検査所見の表出を伴う」とされている。

国際抗てんかん連盟（以下，ILAE）では，2014 年に実用的臨床的てんかんの定義として以下のように定義づけている（表 2.5.1-1，ILAE, 2014）。

表 2.5.1-1 てんかんの操作的（実用的）臨床定義（ILAE, 2014）

てんかんとは，以下のいずれかの状態と定義される脳疾患である。 1. 24 時間以上の間隔をあけて 2 回以上の非誘発性（又は反射性）発作が生じる。 2. 1 回の非誘発性（又は反射性）発作が生じ，その後 10 年間にわたる発作再発率が 2 回の非誘発性発作後の一般的な再発リスク（60%以上）と同程度である。 3. てんかん症候群と診断されている。 年齢依存性てんかん症候群を有していたが，現在はその好発年齢を過ぎている人や，過去 10 年間にわたり無発作状態が持続し，過去 5 年間に抗てんかん薬を服薬していない人についてはてんかんが消失したとみなされる。

2.5.1.2.2 てんかんの診断，発作型並びにてんかん（症候群）の分類

国内においては，日本てんかん学会よりてんかんの診断ガイドラインが公表されている（日本てんかん学会, 2008）。本ガイドラインの中で，てんかん発作及びてんかん（症候群）の分類には ILAE の国際分類を用いることが明記されており，診断にあたっての手順が以下のように示されている（図 2.5.1-1）。

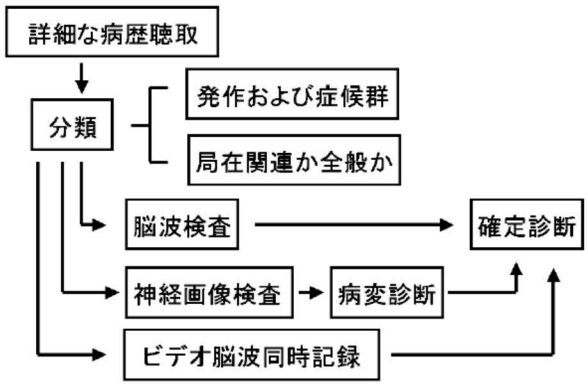


図 2.5.1-1 てんかん診断の手順（日本てんかん学会, 2008）

てんかんの診断は，治療や予後の推測に必要であるとともに，患者にとっても身体的，精神的，社会的，経済的に重要な意味を持つため，発作型及びてんかん（症候群）の分類診断が必須である。

発作型の分類は，1981 年に ILAE が公表した国際分類（ILAE, 1981）が広く用いられている。本分類では，脳波所見と発作症状から部分発作，全般発作，未分類てんかん発作の 3 群に分類している。

部分発作は，脳波上の異常波と発作症状の始まりが脳の一定部位に限局するもので，さらに意識障害を伴わない「単純部分発作」，意識障害を伴う「複雑部分発作」及び単純部分発作あるいは複雑部分発作から二次性に強直･間代発作に移行する「二次性全般化発作」に細分類される。なお，単純部分発作には運動徴候を呈するものと運動徴候を呈さないもの（体性感覚又は特殊感覚症状を呈するもの，自律神経症状あるいは徴候を呈するもの，精神症状を呈するもの）がある。

全般発作は，発作の起始から，発作発射が脳全体に及ぶときに起こる発作で，発作開始直後から意識障害，運動症状が出現する。全般発作はさらに，ごく短時間の意識欠損を示す「欠神発作」，突然強い筋れん縮（ミオクロニーれん縮）が両側同時に上下肢，頭部，躯幹に出現する「ミオクロニー発作」，短い筋肉の収縮と弛緩が交互に律動的に反復して出現する「間代発作」，意識消失とともに全身の左右対称性の強直性のけいれんを生じ，持続時間は数秒から数十秒と短い「強直発作」，強直相とその直後に，全身の筋肉の収縮と弛緩を律動的に繰り返す間代性けいれん（間代相）に移行する「強直間代発作」，全身の姿勢保持筋の緊張が低下ないし消失する「脱力発作」に分類される。強直間代発作は，大部分の患者でなんら予告症状なしに意識を失い，急激な強直性筋収縮によって倒れ，間代性けいれんを経て筋弛緩し意識障害に至る重篤な経過を辿ることから，日常生活上の支障が大きく，生命の危機を招くこともある。

これら以外の症状や脳波所見を示し，分類ができないものは未分類のてんかん発作とされる。

さらに 2017 年 ILAE は，てんかん発作型操作的（実用的）分類を公表した。焦点発作（従来の部分発作），全般発作と分類不明の 3 群に分類することは以前と同様であるが，焦点発作については，意識障害の有無と運動症状，非運動症状のいずれの発症か，を各々評価することを提唱している。また，全般発作についても運動発作（強直間代発作等），非運動発作（欠神発作）で分類することを提唱している（ILAE, 2017）。

これらの発作型分類をもとに発作を類型化し，他の情報と共にてんかん症候群分類を行う。

てんかん（症候群）は，病因，発作型，家族歴，脳波所見，その他の検査所見を全て総合し鑑別的に分類される。ILAE が 1989 年に公表したてんかん（症候群）の国際分類（ILAE, 1989）では，局在関連性てんかん（症候群），全般てんかん（症候群），未決定てんかん（症候群），特殊症候群に分類される。局在関連性てんかん（以下，部分てんかん）は，さらに特発性，症候性，潜因性に分類され，全般性てんかん（以下，全般てんかん）は，さらに特発性，潜因性又は症候性に分類される。特発性全般てんかんは年齢に関連して発症するため，診断においては年齢を考慮する。潜因性は基盤の病因が推定されるが確定していないものを指し，West 症候群や Lennox-Gastaut 症候群，Doose 症候群などが含まれる。未決定てんかんは，焦点性か全般性か決定できないものと，焦点性及び全般性の両者の特徴を同時に有しているものとがある。2010 年にはその改訂版が提唱され，従来の「特発性」「症候性」「潜因性」に代わる概念として，「素

因性」「構造的・代謝性」「原因不明」を用いることとなり，新たに臨床脳波的な特徴から確実に識別できる「脳波・臨床症候群」，特定の病変又は他の原因からみて臨床上明確な特徴を持つ「特定症状群」，特定の臨床・脳波的パターンに適合しない構造的／代謝性病変，又は疾患による「構造的／代謝性てんかん」及び「原因不明てんかん」に分類している（ILAE, 2010）。

図 2.5.1-2 には 2017 年に ILAE が発表したてんかん分類の枠組みの概略図を示した。新旧いずれの発作型分類，症候群分類を用いる場合においても同様の枠組みで診断を行う。なお，本薬の開発においては，12 歳以上のてんかん患者における部分発作に対する併用療法の臨床試験時と同様の ILAE の発作型分類（1981）及びてんかん症候群分類（1989）を用いた部分てんかん（局在関連性てんかん）患者を対象とし，運動徴候を呈さない単純部分発作のみの患者は対象外としている。

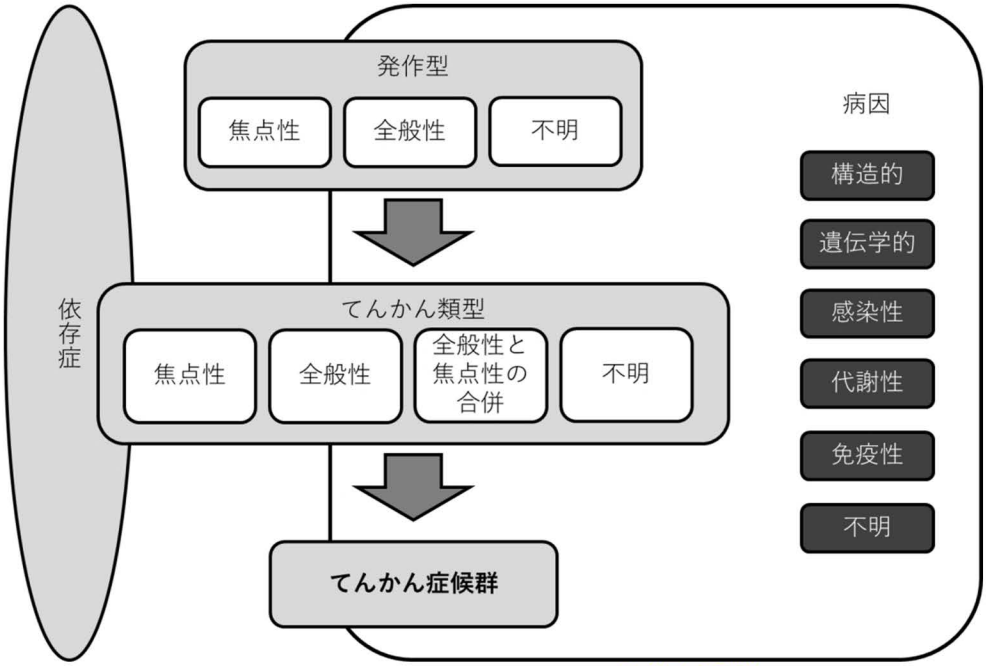


図 2.5.1-2 てんかん分類の枠組み（ILAE, 2017）

2.5.1.2.3 疫学

Hauser らは，日本，英国，米国，ノルウェーなどで実施された疫学調査の結果，てんかんの年代別の発症率は 1 歳未満が最も高く，以後徐々に減少するが，50 歳代で増加に転じ，40～59 歳の発症率は年間人口 10 万人に対して 11.9 人，60 歳以上では 82.2 人に増加したと報告している（Hauser, et al., 1983,）。年代別の有病率は，10 歳代まで増加するが，その後 50 歳代まではほぼ横ばいに推移し，60 歳代以上で再び増加した。40～59 歳の有病率は人口 1000 人に対して 7.3 人（0.7%），60 歳以上では 10.2 人（1.0%），65 歳以上では 15 人（1.5%）であり，性別では，一般的に女性より男性にやや多いと考えられている（Hauser, et al., 1993）。

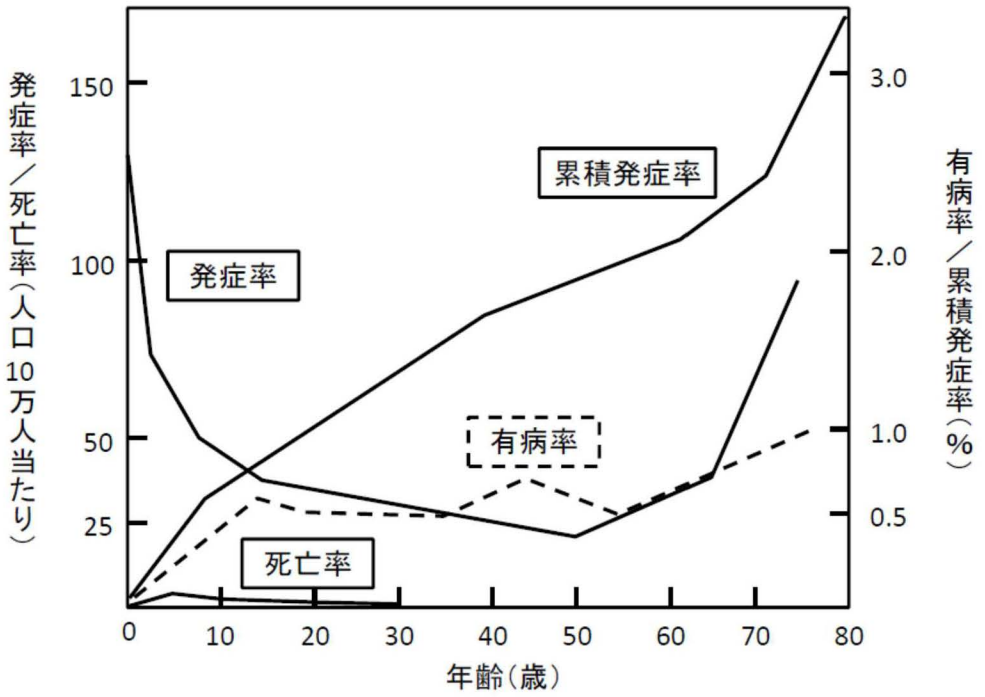


図 2.5.1-3 てんかんの年齢別の発症率，有病率及び死亡率
（Hauser, et al., 1983 より作図）

日本てんかん学会が示している有病率も 0.5%～1%と外国と同様である（日本てんかん学会, 2005）。2014 年厚生労働省患者調査では，国内のてんかん患者数は 25 万 2000 人と推計されているが，実際にはそれよりも多く，地域疫学調査などから，潜在患者数は約 100 万人（植田, 2007）ともいわれている。小児の有病率については，1990 年以降の諸外国の地域調査によるてんかんの有病率では小児人口 1000 人あたり 3.4～6.6 である一方，岡山県の小児てんかんの調査によると，有病率は対象年齢 0～12 歳の小児人口 1000 人あたり 8.8 と高かった（Oka, et al., 2006）。これは，調査法が異なることが原因と考えられ，疫学調査のてんかんの定義に基づいて算出しなおした場合の有病率は 5.3 となるとされている（Oka, et al., 2006）。

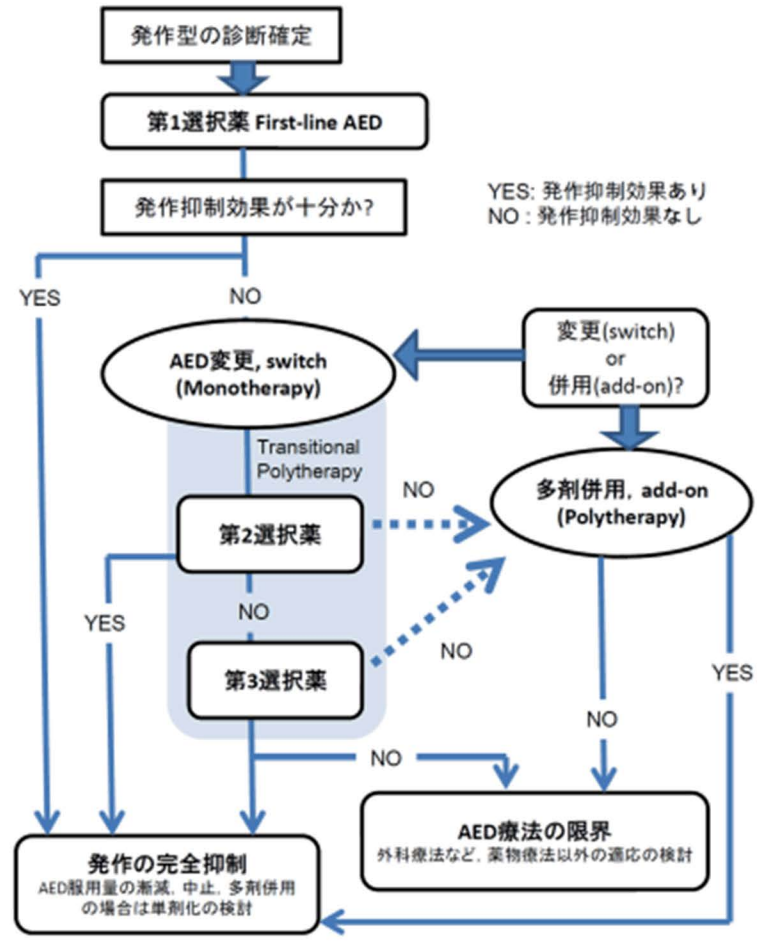
てんかん患者の中には，薬物治療で発作がコントロールできずに難治化する患者が存在し（Kwan and Brodie, 2000），その割合は，新規にてんかんと診断された患者の 20%～40%程度と推測されている（日本てんかん学会, 2005; French, 2007）。小児では，小児てんかん全体のうち，部分てんかん症候群が 60%～70%，全般てんかん症候群が 20%～30%，未決定てんかんが 1%～10%前後と考えられており，小児てんかんのうち薬剤抵抗性（難治性）症例は約 20%と報告されている（日本神経学会, 2018）。

一方，高齢発症のてんかんでは部分発作の中でも痙攣を伴わない複雑部分発作が多く，その多くは側頭葉てんかんとされ（Hauser, 1992），高齢発症てんかんのほとんどの発作は，単剤で完全に抑制できると報告されている（千葉, 2018）。

2.5.1.2.4 てんかんに対する現在の治療法及び問題点

2.5.1.2.4.1 てんかんに対する現在の治療法

てんかん治療は，診断された発作型に対して効果が期待できる薬剤を第 1 選択薬として，有害反応が出現しない限り臨床的に発作が完全に消失する投与量まで漸増する。その際，個々の薬剤特性に注意を払って用量の調整が行われるが，2 ヵ月程度の経過観察又は 5 回程度の発作の出現が予想される期間を目安に第 1 選択薬の治療効果を判定する。第 1 選択薬の治療効果が不十分な場合は他の薬剤へ変更して単剤療法を継続するか（switch），他の薬剤を付加投与（add-on）して多剤併用を行うかの選択が必要とされる。てんかんの治療スキームを図 2.5.1-4 に示す（岩佐及び吉田, 2010）。



AED:抗てんかん薬

図 2.5.1-4 てんかんの治療スキーム（岩佐及び吉田, 2010）

てんかんの治療は外科的治療も重要なオプションとしてあるが，治療の中心は世界共通して抗てんかん薬療法である。薬物治療に関しては，新規抗てんかん薬の使用も含めて各国でガイドラインが公表されている。日本てんかん学会による成人てんかんにおける薬物治療ガイドライン（日本てんかん学会, 2005）には，以下の治療戦略が示されている。

薬物治療戦略
1. 抗てんかん薬治療は単剤よりはじめる。単剤治療は2－3種類行い，それでも奏功しない場合には，多剤併用治療を行う。
2. 2ないし3種類の抗てんかん薬治療で発作抑制が得られない場合には，てんかん外科治療の可能性を考慮すべきである。

また，日本神経学会による診療ガイドライン（日本神経学会, 2018）には，以下のようにてんかんの分類別に選択薬が記載されている。

新規発症の部分てんかんでの選択薬
第一選択薬としてカルバマゼピン，ラモトリギン，レベチラセタム，次いでゾニサミド，トピラマートが推奨される。
第二選択薬としてフェニトイン，バルプロ酸，クロバザム，クロナゼパム，フェノバルビタール，ガバペンチン，ラコサミド，ペランパネルが推奨される。

解説
新規発症てんかんでの抗てんかん薬治療は，通常単剤で治療を開始する。薬剤の選択は，発作型およびてんかん診断をもとに患者の個別条件を勘案して行う。抗てんかん薬は少量で開始し，発作が抑制されるまで漸増していくのが基本である。最初の抗てんかん薬で発作が抑制されない場合，てんかん診断の見直し，服薬状況の確認，最大忍容量に達しているかの確認を行う。最初の薬剤（第一選択薬）が無効と判断した場合，次の薬剤（他の第一選択薬もしくは第二選択薬）を投与する。

上述の診療ガイドラインは主に新規発症てんかん患者に対する単剤療法としてのガイダンスであるが，難治性てんかんにおいて多剤併用療法を行う際も基本的にはこれに準じて治療が行われる。ただし，多剤併用療法においては発作型に加え，相互作用を考慮した薬剤の増減，作用機序の異なる薬剤の組み合わせを行う等，合理的な薬剤選択が行われる。

小児・思春期の抗てんかん薬治療に関しては，エビデンスの高い研究は少ない。小児てんかんの包括的治療ガイドライン（日本てんかん学会, 2005）には，小児の治療法の選択の解説として以下のように示されている。

解説
治療はまず抗てんかん薬によっておこなわれる。その使用にあたっては以下の点が考慮される。
1) 原則として単剤から使用することが奨められる。
2) 抗てんかん薬の選択にあたっては患児の発作型を考慮する必要があるが，それは必ずしも固定化したものではなく，大きな方向性を与えるものと解釈した方がよいと思われる。しかし一般的には部分発作にはカルバマゼピン，またはバルプロ酸が，全般発作にはバルプロ酸が第１選択薬として推奨されている。小児欠神てんかんではバルプロ酸よりエトサクシミドを奨めることがある。
3) 難治性の小児てんかんの中には，通常の抗てんかん薬以外の，ACTH や副腎皮質ステロイド，免疫グロブリンなどが有効な場合があるが，その治療は専門家にまかせるべきである。

また，英国 NICE の治療ガイドライン（NICE, 2012）においては，各発作型に対する薬剤選択の順序は成人及び小児・思春期で同列に記載されており，小児と成人で抗てんかん薬の選択に違いはない。

2.5.1.2.4.2 抗てんかん薬治療の問題点

抗てんかん薬治療は，薬剤の効果と副作用の判定が容易であること，薬物相互作用を気にしなくてよいこと，薬剤管理の煩わしさを減らすことでアドヒアランスに寄与することなどから単剤治療が望ましい。しかし，発作が完全に抑制されるのは，1 剤目の抗てんかん薬で 47%，2 剤目で 13%，3 剤目では 1%であり（Kwan and Brodie, 2000），単剤治療の有効性は未だ十分ではなく，より有効で安全な抗てんかん薬の登場が期待されている。

従来の抗てんかん薬の作用機序はカルバマゼピン，フェニトインなどの Na^+チャネル阻害，バルプロ酸，エトスクシミドなどの Ca^{2+}チャネル阻害，ベンゾジアゼピン系薬剤の GABA 抑制系の増強が中心であった。単剤で十分な効果が得られない患者に対して，以前は同様の機序の薬剤併用も行われていたが，近年ラモトリギンやトピラマート等の従来薬と異なる作用機序の新規抗てんかん薬の登場により，異なる作用機序の薬剤を組み合わせる合理的治療戦略が行われるようになってきている。それにもかかわらず，依然として，難治性てんかんの患者数の割合は，上記新規抗てんかん薬が使用される以前の報告（20%～40%［日本てんかん学会，2005; French, 2007］）から大きな進展はない（Chen, et al., 2018）。すなわち，単剤及び併用療法共に新たな治療薬に対する医療上のニーズは未だ非常に高い。

また，国内の小児部分発作の治療環境は，近年の相次ぐ新薬（ガバペンチン，トピラマート，ラモトリギン，レベチラセタム，ラコサミド）の導入によって，第一選択薬から第二選択薬については概ね諸外国と同じ薬剤が使用可能となった。しかし，小児てんかんにおいても，薬剤抵抗性（難治性）てんかんが未だ 20%程度存在していると言われている（日本神経学会，2018）。小児等への適応の拡大あるいはさらなる新薬の導入は未だ遅れがあるのが実情であり，医療現場からは小児の難治性てんかんに有効な新薬の開発について一層の推進が期待されている。

上記のような点を踏まえ，既存の抗てんかん薬とは作用機序が異なる非競合的な選択的 AMPA 受容体拮抗剤である本薬は新たな単剤療法の選択肢として，また小児の難治性部分てんかんにおける合理的な治療戦略の薬剤として大きな意義があると考えられる。

2.5.1.3 開発の経緯

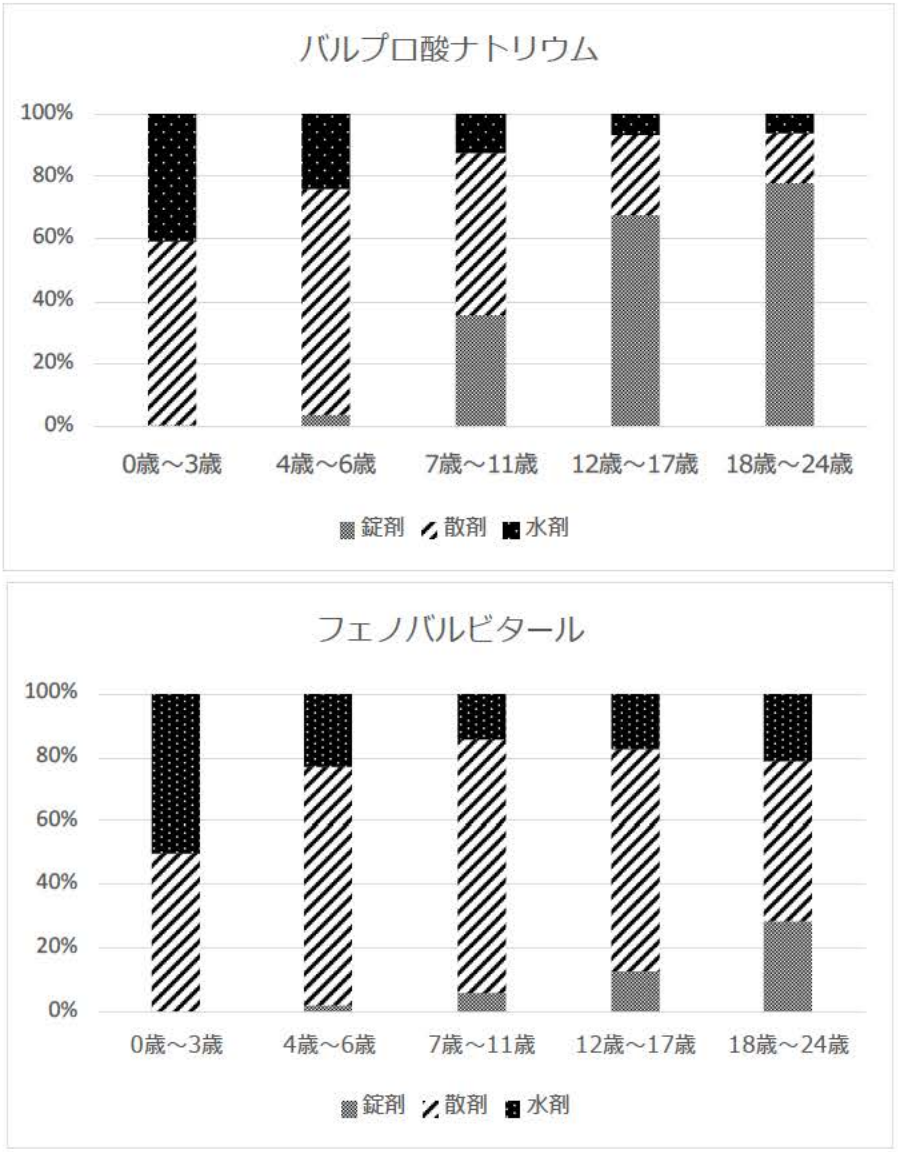
本薬は，抗てんかん薬として，国内では「12 歳以上のてんかん患者における部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する併用療法」及び「12 歳以上のてんかん患者における強直間代発作に対する併用療法」を効能・効果として 2016 年 3 月に承認を取得している。

既存の抗てんかん薬において，併用療法の効能・効果取得後，単剤療法の臨床試験を実施した結果，ほとんどの薬剤で有効性が確認されている。本薬についても，併用療法において高い有効性を示しているだけでなく，非臨床試験において様々なてんかん動物モデルにおいて本薬単剤で抗痙攣作用が示されていることから，単剤療法の有効性が同様に期待される。FDA は部分発作治療に対する単剤療法と併用療法の両方の適応を持つ既承認薬について分析した結果，両者の投与量及び暴露量に違いはなかったことから，併用療法の有効性及び安全性結果を単剤

療法に対して外挿可能との General Advice Letter を 2016 年 9 月に発出した。この助言に基づき，本薬は米国で部分発作に対する単剤療法の一部変更承認申請を行い，2017 年 7 月に承認を取得した。国内では，上記の状況を踏まえて医薬品医療機器総合機構（以下，機構）との協議で合意した未治療の部分てんかんを対象とした本薬の単剤療法の有効性及び安全性を検討することを目的としたオープン，非対照試験（E2007-J000-342 試験，以下 342 試験）を日本及び韓国で実施した。

小児てんかんにおいては，薬剤抵抗性（難治性）てんかんの症例は 20%程度存在していると言われており（日本神経学会，2018），成人と同様に既存の抗てんかん薬と異なる作用機序である本薬の効果が期待される。本薬が作用する AMPA 受容体はその発現量及び機能が生後 7 ヵ月で成人と同レベルとなっており（Meng, et al., 1997; Bardoul, et al., 1998），小児における本薬の薬剤応答性は成人と同等であると考えられる。EMA は，“4 歳以上の小児と青年期及び成人との間での部分発作の臨床症状は同様であり，小児における用量が確立されている場合には，成人の臨床試験における有効性を小児に外挿可能である”と記している（EMA，2010）。また，FDA は，2015 年 11 月の General Advice Letter において，4 歳以上の部分発作を有する小児に関して，一定の条件下で成人における有効性データの外挿を許容する方針を示した。本薬は外国で 2 歳以上 12 歳未満の小児を対象とした臨床第 2 相試験（E2007-G000-232 試験，以下 232 試験）を実施し，その安全性及び有効性が期待できる結果が得られたことから，上記の背景を踏まえ，4 歳以上 12 歳未満の小児てんかん患者を対象とした他剤併用時における本薬の安全性，忍容性及び有効性を評価するオープン，非対照試験（E2007-G000-311 試験，以下 311 試験）を実施した。

一方，てんかんは小児期での発症が多く，また，近年では高齢者のてんかん発病率が増加している。一般的に錠剤を服用できる年齢の目安は 5 歳ごろであるが，個人差が大きい（国立成育医療センター薬剤部，2008）といわれている。てんかんに合併する精神発達遅延は 50.5%にのぼり，小児に限らず錠剤の服薬が困難な患者も多い。このため，抗てんかん薬の開発において，小児や嚥下機能が低下している高齢者のみならず，全ての年齢層で錠剤の服薬が困難な患者でも服薬しやすい剤形が求められている。小児を対象とした臨床試験（232 試験及び 311 試験）では治験薬として懸濁剤を用いた。しかし，国内では調剤環境が整備されているため，携帯性，保管性及び服用の容易性の観点から，錠剤の服用が困難な小児及び高齢者等に適した剤形として懸濁剤よりも散剤又は顆粒剤が好まれる傾向にある。バルプロ酸ナトリウム及びフェノバルビタールの処方に関して，メディカル・データ・ビジョン株式会社の処方データベースを用いて解析した実臨床での年齢ごとの各剤形の使用率を図 2.5.1-5 に示す。



対象期間：2017 年 10 月～2018 年 9 月
対象施設：対象期間中の全期間のデータを保持する施設
対象患者：対象期間中に対象薬剤の処方あり

図 2.5.1-5 バルプロ酸ナトリウム及びフェノバルビタールの 0 歳から 24 歳の患者における剤形別の処方割合

（添付資料 5.3.5.3.2 から引用）

散剤及び細粒剤の中でも，特に細粒剤は，調剤に際して散剤と比べ飛散せず，細かな用量調整が容易なことから，今回懸濁剤に代わる製剤として細粒剤（ペランパネル細粒 1%）の開発を行い，錠剤との生物学的同等性試験（E2007-J081-053 試験，以下 053 試験）を実施した。

2.5.1.4 機構との対面助言

2.5.1.4.1 部分発作に対する単剤療法

ILAE は，抗てんかん薬において有効性，安全性及び投与量が併用療法と単剤療法で大きく異なる薬剤はこれまでにないことから，単剤療法の臨床試験データの臨床的な有用性は認めつつも，薬事承認としては“併用療法”と“単剤療法”を区別する必要はないという立場を表明し，同見解を FDA に対する意見書（White Paper）として文書化した（後に論文として発表された。Mintzer, et al., 2015）。

これらの背景から，20[redacted] 年 [redacted] 月，[redacted]の承認申請に対する機構との[redacted]相談時に，[redacted]をもとに，単剤療法の[redacted]に関して，[redacted]で承認申請する場合の[redacted]について相談を行った（[redacted]）。その結果，以下の機構の見解を得た。

- [redacted]の[redacted]に基づき，[redacted]及び[redacted]を設定することについて，[redacted]である
- 適切な臨床試験を実施し，設定された[redacted]おける有効性及び安全性を確認する必要がある

上記の対面助言結果を踏まえ，20[redacted] 年 [redacted] 月に[redacted]の[redacted]における[redacted]とした「[redacted]」に対する臨床試験を計画し，「[redacted]についての効能・効果の一部変更承認申請時の臨床データパッケージの妥当性」についてあらためて対面助言を行った（[redacted]）。本計画について，機構は「相談事項に対する機構の意見」において，以下のような見解を示した。

- [redacted]を本剤の[redacted]とした場合，[redacted]での[redacted]における[redacted]に対する[redacted]及び[redacted]が生じることで本剤の[redacted]に対しても本剤が[redacted]ことから，[redacted]は適切ではなく，[redacted]を対象とした臨床試験計画案とするべきである
- [redacted]な場合，[redacted]を設定した上で，[redacted]として実施することも一案である

この見解を受け，申請者は「未治療のてんかん患者」を対象としたオープン試験計画案を機構に提示し，対面助言で議論した。

対面助言では，機構から以下の助言を得た。

- 日本人における本薬の[redacted]に対する有効性が十分明確でないと考えられ，[redacted]すべきである

- 本薬の[redacted]は[redacted]とすべきである
- 本薬[redacted]の有効性を明確に示す必要があり，[redacted]場合に有効性が示されたとは判断できないことに留意すべきである

上記機構の助言を踏まえ，未治療の部分てんかん患者を対象とした本薬の単剤療法（維持用量：4～8 mg）の有効性及び安全性の検討を目的とした国際共同臨床第 3 相試験（342 試験，日本及び韓国で実施）を計画し，20[redacted]年[redacted]月（[redacted]）及び 20[redacted]年[redacted]月（[redacted]）の事後相談において対象患者，主要エンドポイント，検定手順及び症例数に関する協議を行い，最終的に本臨床試験デザインについて機構と合意に至った。

さらに 20[redacted]年[redacted]月，[redacted]した際の[redacted]を用いた承認申請の方法について事前面談にて相談し，申請に必要なデータ並びに[redacted]の留意事項について助言を得た。

2.5.1.4.2 小児の部分発作に対する併用療法

20[redacted]年[redacted]月，外国で計画中であった国際共同臨床第 3 相試験（311 試験）への参加を企図し，対面助言（書面による助言）を実施した（[redacted]）。当初の試験デザインは，[redacted]小児てんかん患者を対象に，本薬[redacted]の有効性及び安全性の検討を主目的とした[redacted]であり，当該第 3 相試験への参加及び提示した臨床データパッケージについて機構と合意した。

2014 年 7 月に開催された ILAE 主催の Pediatric Epilepsy Academic Consortium on Extrapolation（PEACE）Initiative 及び 2015 年 11 月に FDA から発出された General Advice Letter において，抗てんかん薬における小児適応の追加について，一定の条件を満たす場合には成人の有効性データを小児に外挿可能であるという見解が示された。このことから，311 試験計画を[redacted]FDA で外挿可能と判断された部分発作を有する 4～11 歳の小児てんかん患者を対象に安全性評価を主目的とするオープン試験に変更した。また，外国で実施した 2～11 歳の小児てんかん患者を対象とした外国臨床第 2 相試験（232 試験）とこれまでの成人及び 12 歳以上の小児を対象とした試験で得られた薬物動態から投与量について検討した結果に基づき，本薬の投与量を体重換算用量から固定用量に変更した。さらに本試験では，[redacted]を[redacted]に検討する目的で[redacted]を[redacted]。これらの試験計画変更の経緯を踏まえ，20[redacted]年[redacted]月に追加相談を実施した（[redacted]）。その結果，機構より以下の助言を得た。

- 本薬については，[redacted]に関する情報が乏しいこと，[redacted]した場合の安全性と[redacted]の適切性が論点となったことを踏まえると，[redacted]における有効性及び安全性を慎重に評価する必要があると考える。ただし，小児患者を対象とする[redacted]の実施が[redacted]であることは理解できることから，[redacted]において有効性及び安全性を評価することは許容可能と考える。
- 本薬の[redacted]が[redacted]と考えられるのであれば，[redacted]試験では，少な

くとも日本人に対する[redacted]は[redacted]と整合させることが必要と考える。[redacted]を考慮し[redacted]は受入れ可能と考えるが，[redacted]設定することは受け入れられないことから，[redacted]に変更すること。

- 有効性評価は[redacted]に基づき行うことが適切であり，[redacted]における有効性は，[redacted]を用いて適切な[redacted]を設定し，[redacted]を設定する必要がある。
- [redacted]については[redacted]ことから，[redacted]を[redacted]試験に組み入れることは適切ではないと考える。

上記助言を踏まえ，311 試験において，日本人集団に対する試験デザインを一部変更した上，20[redacted]年[redacted]月に日本人集団の有効性主要評価項目及び目標症例数について事後相談を実施した（[redacted]）。その結果，有効性判定基準を 335 試験のプラセボ群の成績を基にした閾値に対して日本人集団の発作頻度変化率の中央値の 95%信頼区間の上限が閾値を下回ると設定すること，その際の日本人小児てんかん患者の目標症例数を[redacted]例以上とすることで機構と合意した。

2.5.1.4.3 ペランパネル細粒 1%

311 試験で使用した懸濁剤の代わりに当時開発中であった細粒剤を申請する場合の申請データパッケージの適切性について 20[redacted]年[redacted]月に事前面談にて確認した。その結果，計画中であった細粒剤と錠剤の生物学的同等性試験（053 試験）で生物学的同等性が確認されれば，既に錠剤と同等性が得られている懸濁剤とも同等性を認めることは可能である。ただし，細粒剤が今回の申請対象である小児患者の製剤としても十分代用可能であるとの根拠を申請時に示すことを求められた。

2.5.1.5 臨床開発計画

表 2.5.1-2 に本承認申請における臨床試験のデータパッケージを，図 2.5.1-6 に本薬の開発の経緯図を示した。単剤療法に対する臨床試験として，2017 年 6 月から 12 歳以上の未治療の部分てんかん患者を対象とした単剤療法に対する臨床第 3 相試験（342 試験）を日本及び韓国で開始した。小児の臨床試験は，2012 年 1 月から 2015 年 2 月に 2～11 歳の小児てんかん患者を対象とした臨床第 2 相試験（232 試験，参考資料）を外国で実施し，その後 2016 年 11 月から 4～11 歳の小児部分てんかん患者を対象とした併用療法に対する臨床第 3 相試験（311 試験）を日本を含む国際共同試験として開始した。現在，342 試験の治療維持期，311 試験の Core study 及び継続投与期 A が終了し，両試験共に継続投与期を継続中である。

また，311 試験で使用した懸濁剤については，錠剤との生物学的同等性試験（E2007-A001-048 試験，参考資料）を 2014 年 9 月から 12 月に米国で実施，終了している。細粒剤（ペランパネル細粒 1%）に対しては，錠剤との生物学的同等性試験（053 試験）を国内で 2017 年 12 月から

2018 年 3 月に実施，終了している。

この他，今回の承認申請には含まれないが，国内ではコントロール不十分な Lennox-Gastaut 症候群における併用療法に対する国際共同臨床第 3 相試験（E2007-G000-338 試験）及び注射剤を経口製剤の代替療法として投与する国内臨床第 2 相試験（E2007-J081-240 試験）を現在実施中である。

表 2.5.1-2 本承認申請における臨床データパッケージ

		試験名	対象被験者	試験デザイン	治験薬投与量	投与期間	症例数
評価資料	単剤療法						
	日本を含む国際共同試験	第 3 相試験（342 試験）	未治療の部分てんかん患者	オープン 非対照	ペランパネルフィルムコーティング錠 4～8 mg（維持用量）	治療期として最長 62 週間	89（日本人 43）
	小児						
	日本を含む国際共同試験	第 3 相試験（311 試験）	4～11 歳てんかん患者	オープン 非対照	ペランパネル懸濁剤 最大 16 mg（日本人最大 12 mg）	治療期として最長 23 週間	180（日本人 65）
	臨床薬理試験						
	国内試験	細粒剤と錠剤の生物学的同等性試験（053 試験）	健康成人	オープン クロスオーバー 無作為化	ペランパネルフィルムコーティング錠及び細粒剤 4 mg	単回	24
参考資料	外国試験	懸濁剤と錠剤の生物学的同等性試験（048 試験）	健康成人	オープン クロスオーバー 無作為化	ペランパネルフィルムコーティング錠及び懸濁剤 12 mg（絶食／摂食下投与）	単回	100
	外国試験	第 2 相試験（232 試験）	2～11 歳てんかん患者	オープン 非対照	ペランパネル懸濁剤 最大 0.18 mg/kg	治療期として 11 週間	50

試験名				
品質試験	細粒剤	構造決定，物質並びに規格及び試験方法		
		製剤安定性試験		
臨床試験	単剤療法			
	対面助言			
	日本を含む国際共同	第 3 相	E2007-J000-342	
	小児			
	対面助言			
	日本を含む国際共同	第 3 相	E2007-G000-311	
	外国	第 2 相	E2007-G000-232	
	懸濁剤及び細粒剤			
	国内	臨床薬理	E2007-J081-053	
	外国	臨床薬理	E2007-A001-048	

[redacted]

図 2.5.1-6 開発の経緯図

2.5.1.6 主な臨床試験計画の概要

2.5.1.6.1 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臨床第 3 相試験（342 試験）

342 試験は，部分発作を有する未治療のてんかん患者 89 例を対象に，本薬 4～8 mg の単剤療法の有効性及び安全性を検討することを目的としたオープン，非対照試験として実施した。新たに診断された又は再発したてんかん患者で観察期開始前 1 年以内に非誘発性の発作が 2 回以上あり，観察期開始前 12 週間以内に少なくとも 1 回以上 20 回未満の発作が認められた患者を対象とした。被験者は最長 4 週間の観察期間終了後，4 mg 漸増期（6 週間）には，2 mg/日を 2 週間投与し，その後 4 mg/日に漸増し，4 週間投与した。その後 4 mg を 26 週間投与（4 mg 治療維持期）した際の完全発作消失（seizure free）割合を評価した。4 mg 治療維持期に発作が発現した症例は，最大 8 mg まで漸増した後，26 週間投与（8 mg 治療維持期）した。

342 試験の試験デザインを図 2.5.1-7 に示した。

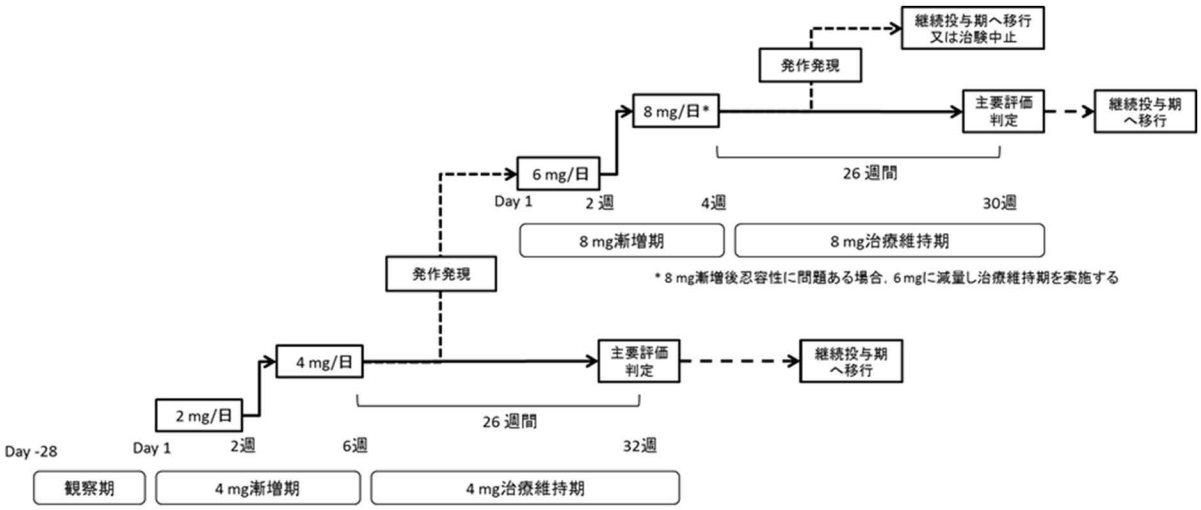


図 2.5.1-7 E2007-J000-342 試験　試験デザイン

主要評価項目の解析として，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（seizure free）割合を算出し，その 95%信頼区間の下限が閾値である 40%を上回る場合に，有効性が確認できたとした。

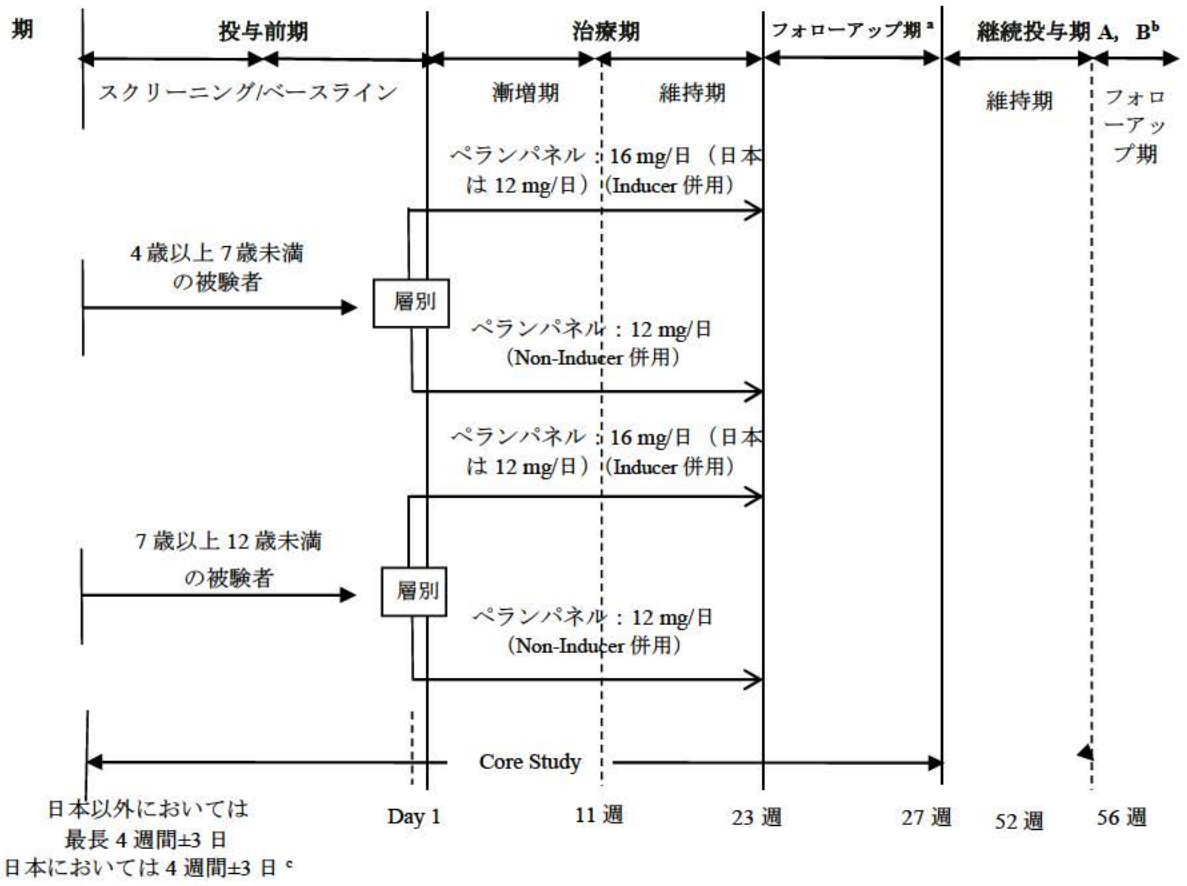
既存の単剤療法の文献（Chadwick, et al., 1999; Arroyo, et al., 2005; Mikkelsen, et al., 1981; Heller, et al., 1995; 兼子他., 2015）を参照し，他の抗てんかん薬における 6 ヵ月完全発作消失（seizure free）割合の見積値として 50%を見込み，その値に対し，相対差として 20%を超えない範囲を非劣性マージン（Glauser, et al., 2013）とすることで閾値を 40%と設定した。

2.5.1.6.2 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の臨床第 3 相試験（311 試験）

311 試験は，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）を対象に，他剤併用時におけるペランパネル懸濁剤の安全性及び忍容性を評価したオープンラベルの非対照試験である。

治療漸増期（11 週間）には，被験者を Inducer 併用の有無により層別し，それぞれの臨床反応及び忍容性に基づき，投与スケジュールに従って 1～2 週間以上の間隔をあけて 2 mg ずつ漸増した。Inducer 併用例では，日本においては 12 mg/日まで，日本以外においては 16 mg/日までの漸増投与を設定した。一方，Inducer を併用していない被験者（Non-Inducer 併用例）では 12 mg/日までの漸増投与を設定した。ただし，各被験者に最適な用量を確認するため，忍容性に基づいた用量調節を許容した。治療維持期では，治療漸増期終了時の投与量を 12 週間継続投与した。311 試験の試験デザインを図 2.5.1-8 に示した。



フォローアップは，Core Study（Core Study 期間中に中止した場合）又は継続投与期の治験中止後に実施する

EAP: extended access program，Inducer: CYP3A 誘導作用のある抗てんかん薬

a 継続投与期 A に移行しない被験者は，最終評価完了後，治験薬最終投与後の 4 週間，フォローアップを受ける

b Core Study を完了した被験者は 52 週間までの継続投与期 A へ参加することができる。継続投与期 A を完了した日本及び EAP が適用されない国の被験者のみが対象国での本薬の小児適応取得又は被験者が 12 歳になるまでの継続投与期 B の対象となる

c 日本においては，治療期への移行（Visit 2）前に 4 週間±3 日のスクリーニング/ベースラインを完了する必要がある

図 2.5.1-8 E2007-G000-311 試験　試験デザイン

本試験の主要目的は，安全性及び忍容性の評価であったが，機構との協議の結果，副次目的

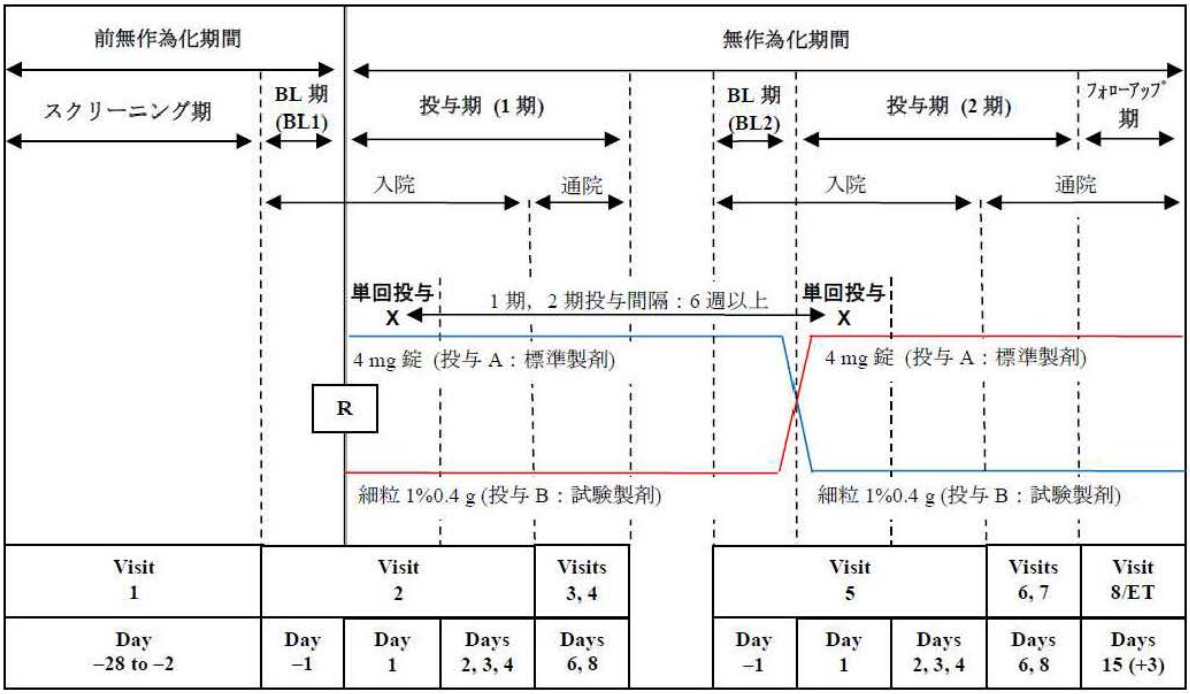
として日本人被験者における有効性について評価することとし，その判定基準を 335 試験（12 歳以上を対象とした併用療法の臨床第 3 相試験）のプラセボ群の成績を基にした閾値（–10.5%）に対して日本人集団の治療期における 28 日間あたりの発作頻度の投与前期からの変化率（発作頻度変化率）の中央値の 95%信頼区間の上限が閾値を下回ることと設定した。

2.5.1.6.3 細粒剤と錠剤の生物学的同等性試験（053 試験）

053 試験は，日本人健康成人 24 例を対象とした単施設，無作為化，オープン，2 剤 2 期クロスオーバーの生物学的同等性試験として実施した。

治験薬は，1 期 Day 1 にペランパネル細粒 1% 0.4 g（試験製剤）又は 4 mg 錠（標準製剤）のいずれかを，2 期 Day 1 には 1 期と異なる治験薬をそれぞれ単回投与した。なお，1 期 Day 1 と 2 期 Day 1 との間に 6 週以上の休薬期間を設定し，治験薬は 10 時間以上の夜間絶食後に投与した。

053 試験のデザインを図 2.5.1-9 に示した。



BL = ベースライン

ET = 中止時 Visit

R = 無作為化（1 期 Day 1）

図 2.5.1-9 E2007-J081-053 試験　試験デザイン

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

国内では既にフィコンパ錠（ペランパネル錠）2 mg（以下，錠剤 2 mg）及び 4 mg（以下，錠剤 4 mg）が承認され，上市している。外国で実施された小児てんかん患者（2 歳以上 12 歳未満）を対象とした併用療法の臨床第 2 相試験（232 試験）及び小児てんかん患者（4 歳以上 12 歳未

満）を対象とした併用療法の臨床第 3 相試験（311 試験）では，わずかに処方の異なる 2 つの懸濁剤（処方 B と処方 C）がそれぞれ使用された。311 試験に用いられた懸濁剤（処方 C）は，外国で行われた E2007-A001-048 試験によりペランパネル錠 12 mg（以下，錠剤 12 mg）（外国で上市）との生物学的同等性が検証されており，外国で承認されている。また，外国で行われた E2007-A001-040 試験により錠剤 12 mg と 2 mg の生物学的同等性が，E2007-E044-016 試験により錠剤 2 mg と 4 mg の生物学的同等性が，それぞれ検証されている。

国内においては，懸濁剤よりも携帯性，保管性及び服用の容易性の点から散剤及び細粒剤のニーズが高い。特に細粒剤は，調剤に際して散剤と比べ飛散しにくく，細かな用量調整が容易なことから，懸濁剤に代わる製剤としてペランパネル細粒 1%の開発を行った。剤形追加を申請する細粒 1%と錠剤 4 mg との生物学的同等性について，ヒト生物学的同等性試験（053 試験）において検討した結果，生物学的同等性が検証された。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 部分発作を有する未治療のてんかん患者における薬物動態

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臨床第 3 相試験（342 試験）において血漿中ペランパネル濃度を評価したところ，これまでに得られている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抗てんかん薬併用療法時における血漿中ペランパネル濃度と類似した結果が得られた（2.7.2.3.1 項）。

2.5.3.2 小児てんかん患者における薬物動態

小児てんかん患者のペランパネルの薬物動態特性を評価するため，小児てんかん患者（2 歳以上 12 歳未満），難治性部分発作又は強直間代発作を有するてんかん患者（青年期［12 歳以上 18 歳未満］及び成人）を対象とした臨床第 2，3 相試験及び健康成人を対象とした臨床第 1 相試験のデータを統合した母集団薬物動態解析を行った（2.7.2.2.2.3.2 項）。

2 歳以上 12 歳未満の小児てんかん患者におけるペランパネルの薬物動態は，青年期及び成人のてんかん患者並びに健康成人と同様であった。また，ペランパネルの薬物動態は日本人及びその他の民族との間で差異はなかった。

ペランパネルのみかけのクリアランス（CL/F）は Inducer（カルバマゼピン，オクスカルバゼピン又はフェニトイン）併用により増加した。Non-Inducer 併用例と比べ，カルバマゼピン併用で 3 倍，オクスカルバゼピン又はフェニトイン併用で 2 倍にペランパネルの CL/F を増加させると推定された。また，トピラマート，フェノバルビタール併用でペランパネルの CL/F は 1.2 倍に増加したが，臨床的意義のない程度であると考えられた。その他の抗てんかん薬であるレベチラセタム，ラモトリギン，バルプロ酸，クロバザム及びゾニサミド併用による影響は認められなかった。これらの結果は，過去に実施した青年期及び成人を対象とした母集団薬物動態解析（PPK 解析 04）と同様であった。

臨床第 2 及び 3 相試験のてんかん患者を対象として母集団薬物動態モデルにより算出した定常状態における血漿中濃度-時間曲線下面積は，4 歳以上 7 歳未満の群において他の年齢群（7 歳以上 12 歳未満，12 歳以上 18 歳未満，18 歳以上）よりやや高かったものの，Inducer 併用例及び Non-Inducer 併用例のいずれにおいても 4 つの年齢群において血漿中濃度-時間曲線下面積の分布

の範囲が重複しており，各年齢群間での大きな違いは認められなかった。また，この傾向は日本人集団のみに限定した場合であっても同様であった。

以上より，薬物動態の観点から，今回一部変更を申請する 4 歳以上の小児てんかん患者におけるペランパネルの用法及び用量は青年期及び成人と同様とすることが妥当と考えられた。

2.5.4 有効性の概括評価

本薬の単剤療法に対する有効性は臨床第 3 相試験 1 試験（342 試験）において評価した。また，本薬の小児の併用療法に対する有効性は臨床第 2 相試験 1 試験（232 試験；外国で実施）において探索的に検討し，その後臨床第 3 相試験 1 試験（311 試験）によって評価した。

本薬のてんかん患者を対象として有効性を評価した臨床試験の一覧を表 2.7.3-1 に示した。

なお，外国で実施した 2 歳以上 12 歳未満の小児を対象とした臨床第 2 相試験（232 試験）は参考資料とし，本項には記載しないこととした。

2.5.4.1 治験デザイン

未治療の部分てんかん患者を対象とした単剤療法の臨床第 3 相試験（342 試験）及び小児てんかん患者を対象とした併用療法の臨床第 3 相試験（311 試験）の治験デザインを表 2.5.4-1 に示した。なお，311 試験では，継続投与期 B を除いた内容を記載した。

表 2.5.4-1 臨床第 3 相試験（342 及び 311 試験）の治験デザイン，投与量及び投与方法

	342 試験 （未治療の部分てんかん患者の単剤療法）	311 試験 （小児てんかん患者の併用療法）
対象	部分発作を有する未治療のてんかん患者（12 歳以上 75 歳未満）	コントロール不十分な部分発作又は強直間代発作を有する小児てんかん患者（4 歳以上 12 歳未満）
治験デザイン	オープン，非対照，2.5.4.2.1 項参照	オープン，非対照，2.5.4.3.1 項参照 年齢（4 歳以上 7 歳未満，7 歳以上 12 歳未満）により層別し，発作型ごとに 4 歳以上 7 歳未満を 30%以上登録することを目標
観察期/投与前期（非投与）	最長 4 週間	最長 4 週間
治療期	4 mg 漸増期：6 週間 4 mg 治療維持期：26 週間 発作が発現した場合 8 mg 漸増期に移行可 8 mg 漸増期：4 週間 8 mg 治療維持期：26 週間	治療漸増期：最長 11 週間 治療維持期：最長 12 週間
継続投与期	承認取得後 3 ヵ月以内まで	最長 29 週間（継続投与期 A）
フォローアップ期（非投与）	4 週間	4 週間
投与量	4 又は 8 mg	日本（Inducer 併用の有無を問わない）及び日本以外の Non-Inducer 併用例：2，4，6，8，10，12 mg 日本以外の Inducer 併用例：4，6，8，10，12，14，16 mg
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

表 2.5.4-1 臨床第 3 相試験（342 及び 311 試験）の治験デザイン，投与量及び投与方法

	342 試験 （未治療の部分てんかん患者の単剤療法）	311 試験 （小児てんかん患者の併用療法）
漸増方法	4 mg 漸増期：2 mg を 2 週間投与後，4 mg を 4 週間投与 8 mg 漸増期：6 mg を 2 週間投与後，8 mg を 2 週間投与	日本（Inducer 併用の有無を問わない）及び日本以外の Non-Inducer 併用例：2 mg から投与を開始し，2 mg ずつ 12 mg まで漸増 日本以外の Inducer 併用例：4 mg から投与を開始し，2 mg ずつ 16 mg まで漸増 漸増間隔は表 2.5.4-12 参照
維持用量	4 mg 治療維持期：4 mg 8 mg 治療維持期：8 mg あるいは忍容性に問題がある場合 6 mg	治療漸増期終了時の最終用量
継続投与期の用量	継続投与期移行時の用量	治療期終了時の用量
減量・増量の規定	継続投与期においては，発作の発現及び忍容性に配慮して 2～8 mg で用量の適宜増減を許容	治療漸増期，治療維持期及び継続投与期において，最大用量は 12 mg（日本［Inducer 併用の有無を問わない］及び日本以外の Non-Inducer 併用例）又は 16 mg（日本以外の Inducer 併用例）とし，複数回の用量調節を許容

Inducer 併用例: CYP3A 誘導作用のある抗てんかん薬（Inducer：カルバマゼピン，フェニトイン，オクスカルバゼピン又は eslicarbazepine）を併用している被験者
Non-Inducer 併用例: Inducer を併用していない被験者

（表 2.7.3-4 を引用）

2.5.4.2 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臨床第 3 相試験（342 試験）

2.5.4.2.1 治験デザイン

342 試験は，部分発作を有する未治療のてんかん患者 89 例を対象として，本薬 4～8 mg の単剤療法の有効性及び安全性を検討することを目的としたオープンラベルの非対照試験である。新たに診断された又は再発したてんかん患者で観察期開始前 1 年以内に非誘発性の発作が 2 回以上あり，観察期開始前 12 週間以内に少なくとも 1 回以上 20 回未満の発作が認められた患者を対象とした。

本薬 2 mg から投与を開始し，6 週間の漸増期間終了後，4 mg を 26 週間投与した際の完全発作消失（seizure free）割合を評価した。4 mg 治療維持期に発作が発現した症例は，最大 8 mg まで漸増した後，26 週間投与（8 mg 治療維持期）した。

治療期の時期ごとの投与量を表 2.5.4-2 に示した。

表 2.5.4-2 342 試験の時期ごとの投与量

治療期	週	Day	用量	投与方法
4 mg 漸増期	1～2 週	Day 1～14	2 mg	1 日 1 回，就寝前に 2 mg 錠×1 錠を服用
	3～6 週	Day 15～42	4 mg	1 日 1 回，就寝前に 2 mg 錠×2 錠を服用
4 mg 治療維持期	7～32 週	Day 43～224	4 mg	1 日 1 回，就寝前に 2 mg 錠×2 錠を服用
8 mg 漸増期	1～2 週	Day 1～14	6 mg	1 日 1 回，就寝前に 2 mg 錠×3 錠を服用
	3～4 週	Day 15～28	8 mg	1 日 1 回，就寝前に 2 mg 錠×4 錠を服用
8 mg 治療維持期	5～30 週	Day 29～210	8 mg	1 日 1 回，就寝前に 2 mg 錠×4 錠を服用

継続投与期は，原則として継続投与期移行時の用量で継続投与することとした。治験担当医師

の判断により，発作の発現及び忍容性に配慮して 2～8 mg で用量を適宜増減した。単剤療法の各国の製造販売承認取得から 3 ヵ月以内まで投与継続できることとした。

2.5.4.2.2 対象患者

342 試験は，未治療の部分発作を有する患者を対象に実施した。342 試験の主な選択基準を表 2.5.4-3 に示した。

表 2.5.4-3 342 試験の主な選択基準

年齢	12 歳以上 75 歳未満
発作の種類	部分発作
発作回数	観察期開始前 1 年以内に非誘発性の発作が 2 回（発作間隔が少なくとも 24 時間以上あいているもの）以上あり，観察期開始前 12 週間以内に少なくとも 1 回以上 20 回未満の発作が認められている未治療の新たに診断された又は再発した患者。再発患者の場合，過去の抗てんかん薬治療終了から 2 年以上経過し，その後再発した患者
併用抗てんかん薬の数	併用禁止

2.5.4.2.3 評価項目

342 試験の主な評価項目及び解析対象集団を表 2.5.4-4 に示した。

342 試験の主要評価項目は本薬単剤療法時の有効性の評価である。機構との対面助言結果に基づき，有効性を既存抗てんかん薬の単剤療法の試験成績から設定した閾値（40%）と比較した。具体的には，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（seizure free）割合及びその 95%信頼区間を算出し，95%信頼区間の下限が閾値である 40%を上回る場合，ペランパネルの有効性が確認されることとした。被験者が 4 mg の治療維持期開始後，治療維持期完了までに発作が出現しなかった場合，当該症例を完全発作消失例（seizure free）として扱った。それ以外の場合，当該被験者は非完全発作消失例（Non-seizure free）として扱った。

表 2.5.4-4 342 試験の主な評価項目及び解析対象集団

主要評価項目	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（seizure free）割合
副次評価項目	1) 52 週間投与における部分発作に対する完全発作消失（seizure free）割合 2) 治療維持期開始から初回の発作発現までの期間及び治験中止までの期間 3) 安全性及び忍容性 4) 血漿中ペランパネル濃度
探索的評価項目	1) 治療維持期 26 週間における部分発作に対する発作型別の完全発作消失（seizure free）割合
解析対象集団（主なもの）	ITT：同意説明文書に署名し，登録後，治験薬を 1 回以上投与され，投与後に発作データが 1 つ以上得られた全ての被験者の集団 mITT：上記 ITT のうち，4 mg の治療維持期へ移行し，当該期間にて発作データが 1 つ以上得られた被験者の集団。有効性の解析は mITT を対象とした。

2.5.4.2.4 対象集団の特性

ITT における被験者背景を表 2.5.4-5 に示した。

ITT における年齢（平均値±標準偏差）は 42.1±18.19 歳であり，男性の割合は 50.6%（45/89 例），女性の割合は 49.4%（44/89 例）であった。実施国の分布は，日本 48.3%（43/89 例），韓国 51.7%（46/89 例）であった。また，ほとんどの被験者（84 例［94.4%］）は新たに診断されたてんかん患者であり，再発てんかん患者は 5 例（5.6%）であった。

なお，mITT では再発てんかん患者は 3 例であった。

表 2.5.4-5 被験者背景（ITT，342 試験）

	ペランパネル (N=89)
年齢[a]（歳）	
例数	89
平均値±標準偏差	42.1±18.19
中央値	43.0
最小値，最大値	15, 72
年齢区分[a]（歳），n (%)	
<18	7 (7.9)
18 – 64	71 (79.8)
≥65	11 (12.4)
性別，n (%)	
男性	45 (50.6)
女性	44 (49.4)
人種，n (%)	
Asian	89 (100.0)
Japanese	43 (48.3)
Chinese	1 (1.1)
Korean	44 (49.4)
Asian Indian	0
Other Asian	1 (1.1)

表 2.5.4-5 被験者背景（ITT，342 試験）

	ペランパネル (N=89)
実施国，n (%)	
日本	43 (48.3)
韓国	46 (51.7)
体重（kg）	
例数	89
平均値±標準偏差	62.89±12.263
中央値	61.00
最小値，最大値	41.8, 108.5
てんかん病歴，n (%)	
新たに診断されたてんかん	84 (94.4)
再発てんかん	5 (5.6)
てんかんの罹病期間（月）	
例数	89
平均値±標準偏差	2.05±12.779
中央値	0.20
最小値，最大値	0.0, 119.9
てんかん発作の種類[b]，n (%)	
運動徴候を伴わない単純部分発作	4 (4.5)
運動徴候を伴う単純部分発作	10 (11.2)
複雑部分発作	54 (60.7)
二次性全般化発作	57 (64.0)

a: 同意取得時の年齢
b: 重複集計

（表 2.7.3-10 を引用）

2.5.4.2.5 試験成績

2.5.4.2.5.1 部分発作に対する完全発作消失（seizure free）割合

本評価項目の主要解析では 4 mg 治療維持期を各被験者の評価期間とし，4 mg 治療維持期開始から完了まで発作が出現しなかった場合，4 mg 治療維持期 26 週間の完全発作消失例（seizure free）とした。本評価項目の重要な副次的解析では 4 mg 治療維持期あるいは 4 mg 治療期から 8 mg へ増量した被験者では 8 mg 治療維持期を各被験者の評価期間とし，4 又は 8 mg 治療維持期開始から完了まで発作が出現しなかった場合，4 又は 8 mg 治療維持期 26 週間の完全発作消失例（seizure free）とした。

2.5.4.2.5.1.1 4 mg 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（seizure free）割合（主要解析）

mITT の 4 mg 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（seizure free）割合を表 2.5.4-6 に示した。

4 mg 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（seizure free）割合は 63.0%（46/73 例）であり，その 95%信頼区間の下限（50.9%）は事前に設定した閾値である 40%を上

回った。

表 2.5.4-6 4 mg 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（seizure free）割合（mITT，342 試験）

	ペランパネル (N=73)
4 mg 治療維持期 26 週間	
非完全発作消失例，n (%)	27 (37.0)
完全発作消失例[a]，n (%)	46 (63.0)
95%信頼区間[b]，%	50.9, 74.0

a: 4 mg 治療維持期開始後，治療維持期完了までに発作が出現しなかった場合，完全発作消失例（seizure free）とした
b: Clopper-Pearson 法に基づき算出

（表 2.7.3-17 を引用）

mITT の 4 mg 治療維持期 26 週間における部分発作に対する被験者背景の発作型別の完全発作消失（seizure free）割合を表 2.5.4-7 に示した。
4 mg 治療維持期 26 週間における二次性全般化発作を有する被験者に対する完全発作消失（seizure free）割合は 64.6%（31/48 例）であった。

表 2.5.4-7 4 mg 治療維持期 26 週間における部分発作に対する被験者背景の発作型別の完全発作消失（seizure free）割合（mITT，342 試験）

	ペランパネル (N=73)
複雑部分発作	
4 mg 治療維持期 26 週間	
合計，n (%)	41 (100.0)
非完全発作消失例，n (%)	17 (41.5)
完全発作消失例[a]，n (%)	24 (58.5)
95%信頼区間[b]，%	42.1, 73.7
二次性全般化発作	
4 mg 治療維持期 26 週間	
合計，n (%)	48 (100.0)
非完全発作消失例，n (%)	17 (35.4)
完全発作消失例[a]，n (%)	31 (64.6)
95%信頼区間[b]，%	49.5, 77.8
複雑部分発作又は二次性全般化発作を有する	
4 mg 治療維持期 26 週間	
合計，n (%)	70 (100.0)
非完全発作消失例，n (%)	27 (38.6)
完全発作消失例[a]，n (%)	43 (61.4)
95%信頼区間[b]，%	49.0, 72.8

a: 4 mg 治療維持期開始後，治療維持期完了までに発作が出現しなかった場合，完全発作消失（seizure free）例とした
b: Clopper-Pearson 法に基づき算出

（表 2.7.3-19 を引用）

2.5.4.2.5.1.2 4 又は 8 mg 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（seizure free）割合（重要な副次的解析）

mITT の 4 又は 8 mg 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（seizure free）

割合を表 2.5.4-8 に示した。

4 又は 8 mg 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（seizure free）割合は 74.0%（54/73 例）であり，その 95%信頼区間の下限（62.4%）は事前に設定した閾値である 40%を上回った。

表 2.5.4-8 4 又は 8 mg 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（seizure free）割合（mITT，342 試験）

	ペランパネル (N=73)
4 又は 8 mg 治療維持期 26 週間	
非完全発作消失例，n (%)	19 (26.0)
完全発作消失例[a]，n (%)	54 (74.0)
95%信頼区間[b]，%	62.4, 83.5

a: 4 又は 8 mg 治療維持期開始後，治療維持期完了までに発作が出現しなかった場合，完全発作消失例（seizure free）とした
b: Clopper-Pearson 法に基づき算出

（表 2.7.3-18 を引用）

mITT の 4 又は 8 mg 治療維持期 26 週間における部分発作に対する被験者背景の発作型別の完全発作消失（seizure free）割合を表 2.5.4-9 に示した。

4 又は 8 mg 治療維持期 26 週間における二次性全般化発作を有する被験者に対する完全発作消失（seizure free）割合は 77.1%（37/48 例）であった。

表 2.5.4-9 4 又は 8 mg 治療維持期 26 週間における部分発作に対する被験者背景の発作型別の完全発作消失（seizure free）割合（mITT，342 試験）

	ペランパネル (N=73)
複雑部分発作	
4 又は 8 mg 治療維持期 26 週間	
合計，n (%)	41 (100.0)
非完全発作消失例，n (%)	13 (31.7)
完全発作消失例 [a]，n (%)	28 (68.3)
95%信頼区間 [b]，%	51.9, 81.9
二次性全般化発作	
4 又は 8 mg 治療維持期 26 週間	
合計，n (%)	48 (100.0)
非完全発作消失例，n (%)	11 (22.9)
完全発作消失例 [a]，n (%)	37 (77.1)
95%信頼区間 [b]，%	62.7, 88.0
複雑部分発作又は二次性全般化発作を有する	
4 又は 8 mg 治療維持期 26 週間	
合計，n (%)	70 (100.0)
非完全発作消失例，n (%)	19 (27.1)
完全発作消失例 [a]，n (%)	51 (72.9)
95%信頼区間 [b]，%	60.9, 82.8

a: 4 又は 8 mg 治療維持期開始後，治療維持期完了までに発作が出現しなかった場合，完全発作消失例（seizure free）とした
b: Clopper-Pearson 法に基づき算出

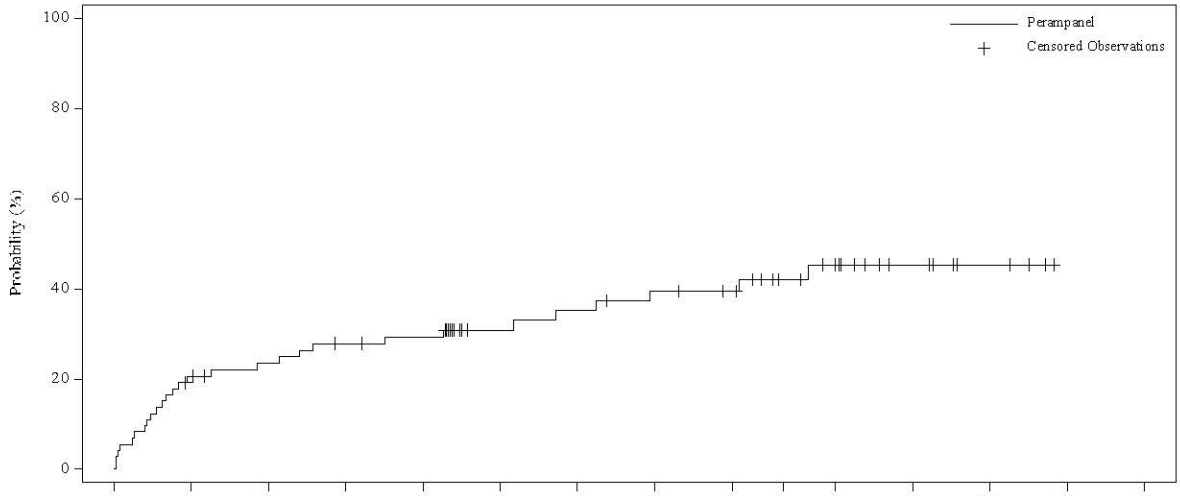
（表 2.7.3-20 を引用）

2.5.4.2.5.2 治療維持期開始から初回の発作発現までの期間

2.5.4.2.5.2.1 4 mg 治療維持期開始から初回の発作発現までの期間

4 mg 治療維持期開始から初回の発作発現までの期間に関する Kaplan-Meier Plot を図 2.5.4-1 に示した。

カットオフ時では，4 mg 治療維持期開始後の初回発作の累積発現率は 50%未満であったため，初回の発作発現までの期間の中央値の算出は不可能であった。4mg 治療維持期開始から 26 週時及び 52 週時の初回発作の累積発現率（95%信頼区間）は，それぞれ 30.8%（21.5%，43.0%）及び 42.0%（30.5%，55.8%）であった。



	No of Subjects	Events	Censored	Median (95% CI)
Perampanel	73	28 (38 4%)	45 (61 6%)	- (37 4, -)

図 2.5.4-1 4 mg 治療維持期開始から初回の発作発現までの期間に関する Kaplan-Meier Plot（mITT，342 試験）

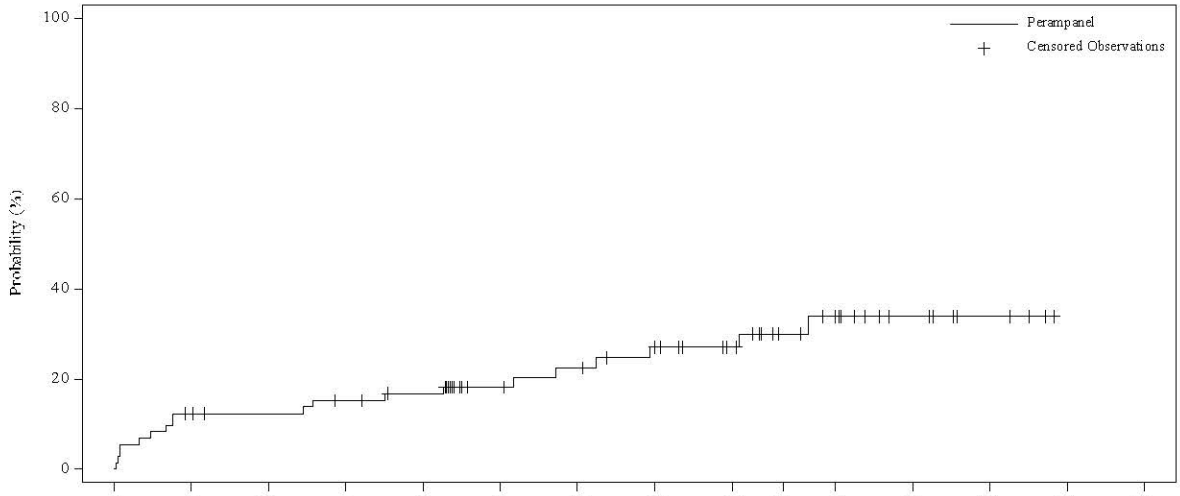
初回の発作発現前に本治験を中止した被験者は，治験中止日で打ち切りとした
データカットオフ時点で本治験を継続中の被験者は，カットオフ時点で打ち切りとした

（図 2.7.3-6 を引用）

2.5.4.2.5.2.2 4 又は 8 mg 治療維持期開始から初回の発作発現までの期間

4 又は 8 mg 治療維持期開始から初回の発作発現までの期間に関する Kaplan-Meier Plot を図 2.5.4-2 に示した。

カットオフ時では，4 又は 8 mg 治療維持期開始後の初回発作の累積発現率は 50%未満であったため，初回の発作発現までの期間の中央値の算出は不可能であった。4 又は 8 mg 治療維持期開始から 26 週時及び 52 週時の初回発作の累積発現率（95%信頼区間）は，それぞれ 18.2%（11.0%，29.3%）及び 29.9%（19.5%，44.2%）であった。



	No of Subjects	Events	Censored	Median (95% CI)
Perampanel	73	19 (26.0%)	54 (74.0%)	- (-, -)

図 2.5.4-2 4 又は 8 mg 治療維持期開始から初回の発作発現までの期間に関する Kaplan-Meier Plot（mITT，342 試験）

初回の発作発現前に本治験を中止した被験者は，治験中止日で打ち切りとした
データカットオフ時点で本治験を継続中の被験者は，カットオフ時点で打ち切りとした

（図 2.7.3-7 を引用）

2.5.4.2.5.2.3 年齢別の部分集団解析結果

mITT の 4 mg 及び 4 又は 8 mg 治療維持期 26 週間における部分発作に対する年齢別の完全発作消失（seizure free）割合をそれぞれ表 2.5.4-10 及び表 2.5.4-11 に示した。

4 mg 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（seizure free）割合は，12 歳以上 18 歳未満で 57.1%（4/7 例），18 歳以上 65 歳未満で 64.3%（36/56 例），65 歳以上 75 歳未満で 60.0%（6/10 例）であった。

4 又は 8 mg 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（seizure free）割合は，12 歳以上 18 歳未満で 85.7%（6/7 例），18 歳以上 65 歳未満で 73.2%（41/56 例），65 歳以上 75 歳未満で 70.0%（7/10 例）であった。

12 歳以上 18 歳未満（7 例）及び 65 歳以上（10 例）の例数が少ないものの，本試験の結果から，年齢による有効性の違いは認められなかった。

表 2.5.4-10 4 mg 治療維持期 26 週間における部分発作に対する年齢別の完全発作消失（seizure free）割合（mITT，342 試験）

	ペランパネル (N=73)
12 歳以上 18 歳未満	
4 mg 治療維持期 26 週間	
合計，n (%)	7 (100.0)
非完全発作消失例，n (%)	3 (42.9)
完全発作消失例[a]，n (%)	4 (57.1)
95%信頼区間[b]，%	18.4, 90.1
18 歳以上 65 歳未満	
4 mg 治療維持期 26 週間	
合計，n (%)	56 (100.0)
非完全発作消失例，n (%)	20 (35.7)
完全発作消失例[a]，n (%)	36 (64.3)
95%信頼区間[b]，%	50.4, 76.6
65 歳以上 75 歳未満	
4 mg 治療維持期 26 週間	
合計，n (%)	10 (100.0)
非完全発作消失例，n (%)	4 (40.0)
完全発作消失例[a]，n (%)	6 (60.0)
95%信頼区間[b]，%	26.2, 87.8

a: 4 mg 治療維持期開始後，治療維持期完了までに発作が出現しなかった場合，完全発作消失例（seizure free）とした
b: Clopper-Pearson 法に基づき算出

（表 2.7.3-27 を引用）

表 2.5.4-11 4 又は 8 mg 治療維持期 26 週間における部分発作に対する年齢別の完全発作消失（seizure free）割合（mITT，342 試験）

	ペランパネル (N=73)
12 歳以上 18 歳未満	
4 又は 8 mg 治療維持期 26 週間	
合計，n (%)	7 (100.0)
非完全発作消失例，n (%)	1 (14.3)
完全発作消失例 [a]，n (%)	6 (85.7)
95%信頼区間 [b]，%	42.1, 99.6
18 歳以上 65 歳未満	
4 又は 8 mg 治療維持期 26 週間	
合計，n (%)	56 (100.0)
非完全発作消失例，n (%)	15 (26.8)
完全発作消失例 [a]，n (%)	41 (73.2)
95%信頼区間 [b]，%	59.7, 84.2
65 歳以上 75 歳未満	
4 又は 8 mg 治療維持期 26 週間	
合計，n (%)	10 (100.0)
非完全発作消失例，n (%)	3 (30.0)
完全発作消失例 [a]，n (%)	7 (70.0)
95%信頼区間 [b]，%	34.8, 93.3

a: 4 又は 8 mg 治療維持期開始後，治療維持期完了までに発作が出現しなかった場合，完全発作消失例（seizure free）とした
b: Clopper-Pearson 法に基づき算出

（表 2.7.3-28 を引用）

2.5.4.3 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の臨床第 3 相試験（311 試験）

2.5.4.3.1 治験デザイン

311 試験は，オープンラベル非対照試験である。試験デザインは成人及び 12 歳以上の小児を対象とした外国 E2007-G000-304，-305，-306 試験及び日本を含む国際共同 335 試験を基に設計された。本試験は 1～3 剤の併用抗てんかん薬を服用しているコントロール不十分な部分発作又は強直間代発作を有する 4 歳以上 12 歳未満の小児てんかん患者を対象とした。日本では，機構との対面助言の結果，部分発作を有するてんかん患者のみを組み入れた。

Core Study（23 週間）では，被験者は Inducer 併用の有無により層別され，それぞれの臨床反応及び忍容性に基づき漸増投与を受けた。増量間隔はいずれも 2 mg ずつ，別途設定した投与スケジュール（表 2.5.4-12）に従って 1～2 週間以上とした。Inducer 併用例では，日本においては 12 mg/日まで，日本以外においては 16 mg/日までの漸増投与を設定した。一方，Non-Inducer 併用例では，12 mg/日までの漸増投与を設定した。ただし，各被験者に最適な用量を確認するため，忍容性に基づいた用量調節を許容した。

表 2.5.4-12 311 試験の投与スケジュール

	投与スケジュール（日本以外）		投与スケジュール（日本）	
Week	Inducer 併用例 (mg/日)	Non-Inducer 併用例 (mg/日)	Inducer 併用例 (mg/日)	Non-Inducer 併用例 (mg/日)
0	4	2	2	2
1	6	4	4	4
2	8	6	6	6
3	10	6	6	6
4	10	8	8	8
5	12	8	8	8
6	12	10	10	10
7	14	10	10	10
8	14	12	12	12
9	16	12	12	12
10	16	--	--	--

Inducer 併用例: CYP3A 誘導作用のある抗てんかん薬（Inducer：カルバマゼピン，フェニトイン，オクスカルバゼピン又は eslicarbazepine）を併用している被験者
Non-Inducer 併用例: Inducer を併用していない被験者

（表 2.7.3-3 を引用）

Core Study を完了した被験者は本薬を 29 週間投与する継続投与期 A へ移行した。

2.5.4.3.2 対象患者

311 試験は，コントロール不十分な 4 歳以上 12 歳未満のてんかん患者を対象に実施した。311 試験の主な選択基準を表 2.5.4-13 に示した。

表 2.5.4-13 主な選択基準（311 試験）

	日本以外	日本
年齢	4 歳以上 12 歳未満	
発作の種類	部分発作又は強直間代発作	部分発作
発作回数	治療期への移行前 12 週間±3 日以内に 1 回以上の部分発作又は強直間代発作を発現した患者	治療期への移行前 4 週間±3 日以内に 1 回以上の部分発作を発現した患者
併用抗てんかん薬の数	1～3 種類の既承認の抗てんかん薬を一定の用法用量で服用する	
体重	16 kg 以上	

対面助言の結果，日本では部分発作のみが承認審査の対象となったことから，強直間代発作を有するてんかん患者は組み入れられなかった。また，本試験は安全性及び忍容性の評価を目的とする試験であったため，日本以外では，試験の途中で発作回数の規定を緩めたが，日本では機構との合意事項として日本人集団における有効性を確認する必要があり，日本では規定を緩めずに当初の計画通りとしたことから異なる基準となった。

また，併用抗てんかん薬の最大数の規定は治験期間中に治験実施計画書の選択/除外基準が改訂され，2 剤から 3 剤に変更された。