2.7.6.1.2 被験者の内訳，解析対象及び被験者背景

無作為化された 24 例全例に治験薬（ペランパネル 4 mg 細粒又は 4 mg 錠）が投与された。また，製剤別の投与例数は 24 例（4 mg 細粒）及び 21 例（4 mg 錠）であった。

治験完了例は 21 例であり，3 例が治験を中止した。この中止例 3 例は，いずれも 1 期完了後の 2 期治験薬（4 mg 錠）の投与前に中止に至った。中止理由の内訳は，LDH 値増加，AST 値増加及び ALT 値増加 1 例，発熱 1 例，白血球数増加 1 例であった。なお，当該中止に至った事象は，いずれも治験実施計画書で規定した有害事象の収集期間の終点（治験薬最終投与 21 日後まで）以降の治験薬最終投与 41～42 日後に発現した事象であり，有害事象として取り扱われなかった。

薬物動態解析は，治験薬が投与され，1 期及び 2 期ともに完了し，かつ生物学的同等性の評価が可能な血漿中ペランパネル濃度データを両期ともに有する 21 例を対象に実施した。なお，薬物動態解析から除外された 3 例は上記中止例であり，2 期の血漿中ペランパネル濃度データを有していない被験者であった。安全性解析は，治験薬が投与された 24 例を対象に実施したが，中止例 3 例においては 2 期（4 mg 錠投与）の安全性データを有していないため，4 mg 錠の安全性解析は上記 3 例を除く 21 例を対象に実施した。

安全性解析対象集団 24 例はいずれも日本人男性であり，年齢は 21～45 歳（平均値 33.3 歳，以下同様），身長は 161.9～183.2 cm（173.48 cm），体重は 55.6～76.1 kg（64.57 kg），BMI は 18.5～24.2 kg/m^2（21.38 kg/m^2）であった。

2.7.6.1.3 薬物動態の結果

ペランパネル 4 mg 細粒及び 4 mg 錠を絶食下で単回経口投与したときの血漿中ペランパネル濃度推移図を図 2.7.6.1-1 に，薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-2 に，生物学的同等性を評価した結果を表 2.7.6.1-3 に示した。

両製剤の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}168h)}$の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間は生物学的同等性の基準を満たし，ペランパネル 4 mg 細粒及び 4 mg 錠の生物学的同等性が検証された。

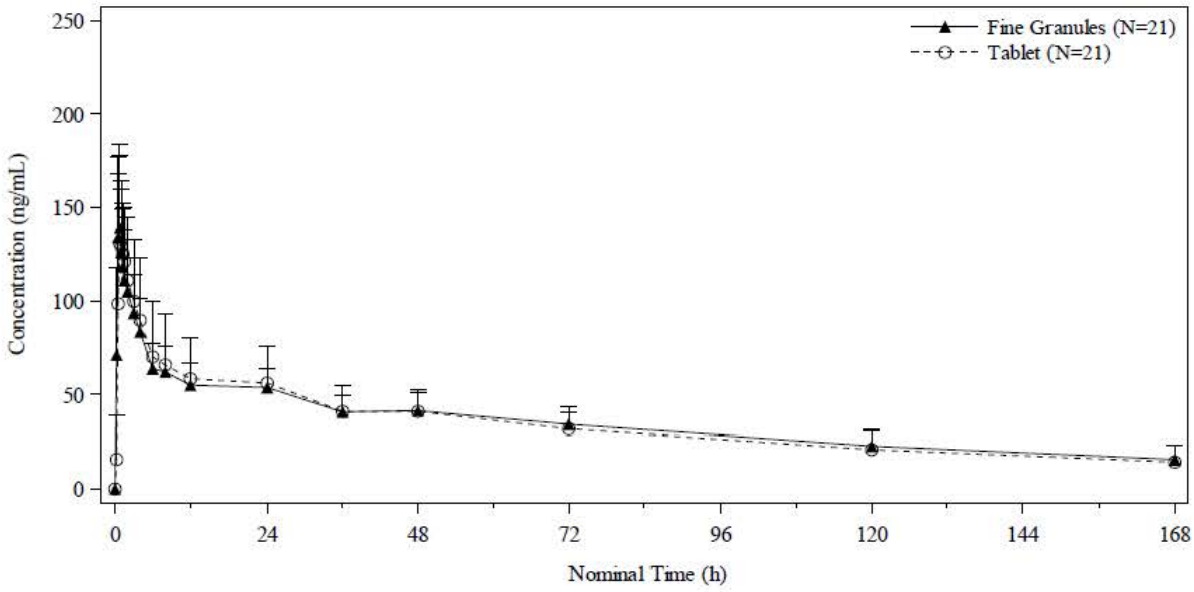


図 2.7.6.1-1　ペランパネル 4 mg 細粒及び 4 mg 錠を絶食下単回経口投与したときのペランパネルの平均血漿中濃度推移（053 試験）

Fine Granules: 4 mg 細粒
Tablet: 4 mg 錠
図中のポイントは平均値+標準偏差を示す

（添付資料 5.3.1.2.1 の Figure 14.2.1 を引用）

表 2.7.6.1-2　ペランパネル 4 mg 細粒及び 4 mg 錠を絶食下単回経口投与したときのペランパネルの薬物動態パラメータ（053 試験）

薬物動態パラメータ	要約統計量	4 mg 細粒 [試験製剤] (N=21)	4 mg 錠 [標準製剤] (N=21)
C_{max} (ng/mL)	平均値±標準偏差	152±28.3	154±42.6
$AUC_{(0\text{-}168h)}$ (ng•h/mL)	平均値±標準偏差	5770±1340	5620±1600
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	平均値±標準偏差	8040±2750	8000±3770
t_{max} (h)	中央値（最小値–最大値）	0.75 (0.50 – 3.00)	0.75 (0.50 – 2.00)
$t_{½}$ (h)	平均値±標準偏差	87.9±32.4	89.5±49.4

（添付資料 5.3.1.2.1 の Table 6 を引用）

表 2.7.6.1-3　生物学的同等性の評価結果（053 試験）

薬物動態パラメータ	幾何平均値		幾何平均値の比（%）（4 mg 細粒/4 mg 錠）	幾何平均値の比（%）の 90%信頼区間
	4 mg 細粒［試験製剤］(N=21)	4 mg 錠［標準製剤］(N=21)		
C_{max} (ng/mL)	149	149	100	90.8 – 110
$AUC_{(0\text{-}168h)}$ (ng•h/mL)	5630	5420	105	98.2 – 112

（添付資料 5.3.1.2.1 の Table 7 を引用）

2.7.6.1.4 安全性の結果

有害事象は，ペランパネル 4 mg 細粒群の 10/24 例（41.7%），ペランパネル 4 mg 錠群の 3/21 例（14.3%）に認められた。SOC/PT 別の有害事象（副作用）発現率を付録 2.7.6-1 に示した。有害事象の内訳は，浮動性めまい（4 mg 細粒群 29.2%，4 mg 錠群 9.5%）及び傾眠（4 mg 細粒群 25.0%，4 mg 錠群 9.5%）であり，いずれも治験薬との因果関係は関連ありと判定されたが，重症度は各事象とも軽度であり，発現日当日に消失した。死亡例，重篤な有害事象及び有害事象による治験中止例は認められなかった。

臨床検査値，バイタルサイン，体重及び 12 誘導心電図について，ペランパネル投与に関連する臨床的に重要な所見は認められなかった。

2.7.6.2 E2007-A001-048 試験［健康成人を対象とした懸濁剤と錠剤の生物学的同等性試験］

……（添付資料 5.3.1.2.2）

2.7.6.2.1 治験方法

治験方法の概略を表 2.7.6.2-1 に示した。

表 2.7.6.2-1　治験方法の概略（048 試験）

項　　目	内　　容
治験実施計画書番号	E2007-A001-048
目的	主要目的：ペランパネル懸濁剤 0.5 mg/mL 24 mL（以下，ペランパネル 12 mg 懸濁剤）とペランパネル 12 mg 錠を絶食下で単回投与した際の生物学的同等性を検証する。 副次目的： • ペランパネル 12 mg 懸濁剤とペランパネル 12 mg 錠を高脂肪食の摂食下で単回投与した際の生物学的同等性を検証する。 • ペランパネル 12 mg 懸濁剤を絶食下又は摂食下で単回投与した際の薬物動態，安全性及び忍容性について，ペランパネル 12 mg 錠との比較により評価する。 • ペランパネル 12 mg 懸濁剤又はペランパネル 12 mg 錠の単回投与後のペランパネルの吸収速度及び吸収量に及ぼす高脂肪食摂取の影響を評価する。
治験デザイン	単施設，無作為化，オープン，2 群（第 1 群：絶食下投与，第 2 群：摂食下投与），2 期クロスオーバー，単回投与試験 被験者を 4 つの投与順序（投与 A［1 期］→投与 B［2 期］，投与 B［1 期］→投与 A［2 期］，投与 C［1 期］→投与 D［2 期］，投与 D［1 期］→投与 C［2 期］）のいずれかに 1:1:1:1 の割合で無作為に割り付け，Day 1（1 期）及び Day 43（2 期）に治験薬を単回投与した。 第 1 群（絶食下投与） • 投与 A（標準製剤）：ペランパネル 12 mg 錠単回投与 • 投与 B（試験製剤）：ペランパネル 12 mg 懸濁剤単回投与 第 2 群（摂食下投与） • 投与 C（標準製剤）：ペランパネル 12 mg 錠単回投与 • 投与 D（試験製剤）：ペランパネル 12 mg 懸濁剤単回投与 Day 1 と Day 43 の各投与間に 6 週以上の休薬期間を設けた。
主な組み入れ基準	BMI が 18 kg/m^2 以上 32 kg/m^2 未満の 18～55 歳の健康成人男女
使用薬剤 投与量 投与方法 投与期間	ペランパネル 12 mg 懸濁剤（0.5 mg/mL 懸濁剤を 24 mL 投与）又はペランパネル 12 mg 錠（1 錠）を単回経口投与した。
評価項目	薬物動態：血漿中ペランパネル濃度 安全性：有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査），バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，呼吸数，体温），12 誘導心電図，身体所見

表 2.7.6.2-1　治験方法の概略（048 試験）

項　　目	内　　容
解析方法	血漿中ペランパネル濃度を用い，ノンコンパートメント解析により薬物動態パラメータを算出した。 生物学的同等性 線形混合効果モデル（薬物動態パラメータの対数値を従属変数とする）を用いて，ペランパネル 12 mg 錠及び 12 mg 懸濁剤の主要な薬物動態パラメータ（$AUC_{(0-t)}$，$AUC_{(0-inf)}$，C_{max}）を比較した。モデルでは，製剤，時期及び投与順序を固定効果として，被験者を変量効果として取り扱った。本解析は，絶食下投与時データ及び摂食下投与時データに対して個別に行い，絶食下投与時データの解析を本治験の主要な解析として位置づけた。絶食下及び摂食下投与時の各 $AUC_{(0-t)}$，$AUC_{(0-inf)}$，C_{max} の幾何平均値の比（試験製剤/標準製剤）の両側 90%信頼区間を推定した。各パラメータとも両側 90%信頼区間が 80%～125%以内にあるときに，所定の投与条件下（絶食下又は摂食下投与時）で 12 mg 錠と 12 mg 懸濁剤は生物学的に同等であると判断することとした。 食事効果 線形モデルを用いて，ペランパネル（12 mg 錠，12 mg 懸濁剤）の吸収速度及び吸収量に対する食事の影響を評価した。この線形モデルは，錠剤投与時データと懸濁剤投与時データに対して個別に構築し，その上で薬物動態パラメータを絶食下投与時と摂食下投与時で比較した。主要な薬物動態パラメータ（$AUC_{(0-t)}$，$AUC_{(0-inf)}$，C_{max}）は，自然対数に変換した上で従属変数として用いた。$AUC_{(0-t)}$，$AUC_{(0-inf)}$，C_{max} の幾何平均値の比（摂食下投与時/絶食下投与時）の両側 90%信頼区間を推定した。各パラメータとも両側 90%信頼区間が 80%～125%以内にある時に，ペランパネル製剤（錠剤又は懸濁剤）は食事の影響を受けないと判断することとした。
症例数の設定根拠	絶食下及び摂食下投与時の各 $AUC_{(0-t)}$，$AUC_{(0-inf)}$，C_{max} の幾何平均値の比（試験製剤/標準製剤）の真値を 0.9，個体内標準偏差を対数変換スケールで 0.26 と仮定したとき，90%の確率で各薬物動態パラメータがそれぞれ生物学的同等性の基準を満たすために必要な目標症例数は，第 1 群（絶食下投与）及び第 2 群（摂食下投与）でそれぞれ 44 例と算出された。さらに，第 1 群及び第 2 群でそれぞれ中止例が 6 例発生することを想定し，目標症例数は一群あたり約 50 例，治験全体（第 1 群及び第 2 群の合計）で 100 例と設定した。
目標症例数	100 例
実施施設	1 施設（米国）
実施期間	2014 年 9 月～2014 年 12 月

2.7.6.2.2 被験者の内訳，解析対象及び被験者背景

第 1 群（絶食下投与）

無作為化された 50 例全例に治験薬（ペランパネル 12 mg 懸濁剤又は 12 mg 錠）が投与された。また，製剤別の投与例数は 48 例（12 mg 懸濁剤）及び 49 例（12 mg 錠）であった。

治験完了例は 47 例であり，3 例が治験を中止した。中止理由の内訳は，被験者都合 2 例，その他（治験実施計画書からの逸脱）1 例であった。中止例 3 例のうち，1 例は 1 期に中止となり，12 mg 懸濁剤のみ投与（12 mg 錠［2 期治験薬］は未投与）された。他の 2 例の中止例は，1 期完了後の 2 期治験薬投与前に中止となり，12 mg 錠のみ投与（12 mg 懸濁剤［2 期治験薬］は未投与）された。

第 1 群全体の解析対象例数は，薬物動態解析対象集団（1 つ以上の薬物動態パラメータの算出が可能なデータを有する被験者の集団）及び安全性解析対象集団（治験薬が投与され，評価可能な治験薬投与後の安全性データを 1 点以上有する被験者の集団）ともに 50 例であった。生物学的同等性は，薬物動態解析対象集団 50 例のうち，2 期投与前の血漿中ペランパネル濃度が C_{max} の 5%を超えていた 3 例，2 期の錠剤投与 48 分後（t_{max} の中央値の 2 倍以内の時期）に嘔吐を発現した 1 例，並びにいずれかの製剤のみ投与された 3 例の計 7 例を除く 43 例を対象に評価した。製剤別の解析対象例数は，薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団ともに 12 mg 懸濁剤群 48 例（同懸濁剤未投与例 2 例は除外），12 mg 錠群 49 例（同錠剤未投与例 1 例は除外）であった。

安全性解析対象集団 50 例のうち，男性は 23 例，女性は 27 例であり，人種は White が 31 例，Black or African American が 18 例，Native Hawaiian or Other Pacific Islander が 1 例であった。年齢は 19～55 歳，身長は 144.5～186.0 cm，体重は 51.5～98.0 kg，BMI は 19.7～31.9 kg/m^2 であった。

第 2 群（摂食下投与）

無作為化された 50 例全例に治験薬（ペランパネル 12 mg 懸濁剤又は 12 mg 錠）が投与された。また，製剤別の投与例数は 47 例（12 mg 懸濁剤）及び 45 例（12 mg 錠）であった。

治験完了例は 42 例であり，8 例が治験を中止した。中止理由の内訳は，被験者都合 5 例，追跡不能 2 例，医師判断 1 例であった。中止例 8 例はいずれも 1 期に中止となり，3 例には 12 mg 錠のみ投与（12 mg 懸濁剤［2 期治験薬］は未投与）され，5 例には 12 mg 懸濁剤のみ投与（12 mg 錠［2 期治験薬］は未投与）された。

第 2 群全体の解析対象例数は，薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団ともに 50 例であった。生物学的同等性は，薬物動態解析対象集団 50 例のうち，2 期投与前の血漿中ペランパネル濃度が C_{max} の 5%を超えていた 1 例，並びにいずれかの製剤のみ投与された 8 例の計 9 例を除く 41 例を対象に評価した。製剤別の解析対象例数は，薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団ともに 12 mg 懸濁剤群 47 例（同懸濁剤未投与例 3 例は除外），12 mg 錠群 45 例（同錠剤未投与例 5 例は除外）であった。

安全性解析対象集団 50 例のうち，男性は 28 例，女性は 22 例であり，人種は White が 27 例，Black or African American が 18 例，American Indian or Alaska Native 及び Asian が各 2 例，Multiple が 1 例であった。年齢は 18～55 歳，身長は 148.0～187.0 cm，体重は 45.6～98.1 kg，BMI は 18.9～31.8 kg/m^2 であった。

2.7.6.2.3 薬物動態の結果

第 1 群でペランパネル 12 mg 懸濁剤及び 12 mg 錠を絶食下で単回経口投与したときの投与後 12 時間までの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.2-1 に，投与後 504 時間までの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.2-2 に示した。また，ペランパネルの薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-2 に，生物学的同等性を評価した結果を表 2.7.6.2-3 に示した。

両製剤の C_{max}，$AUC_{(0\text{-}t)}$及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間は生物学的同等性の基準を満たし，ペランパネル 12 mg 懸濁剤と 12 mg 錠の生物学的同等性が検証された。

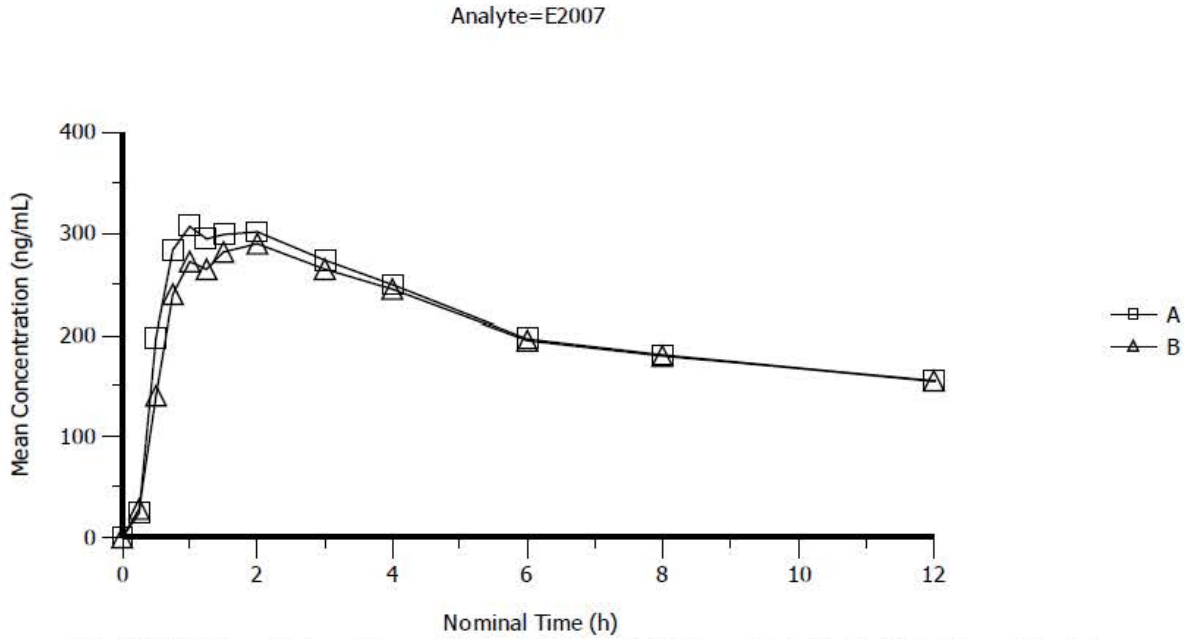


図 2.7.6.2-1　ペランパネル 12 mg 懸濁剤及び 12 mg 錠を絶食下単回経口投与したときの投与後 12 時間までのペランパネルの平均血漿中濃度推移（048 試験）

E2007 はペランパネルを示す。
A: 12 mg 錠（n=49）
B: 12 mg 懸濁剤（n=48）

（添付資料 5.3.1.2.2 の Figure 4，Table 14.2.2.1，Table 14.2.2.2 を引用）

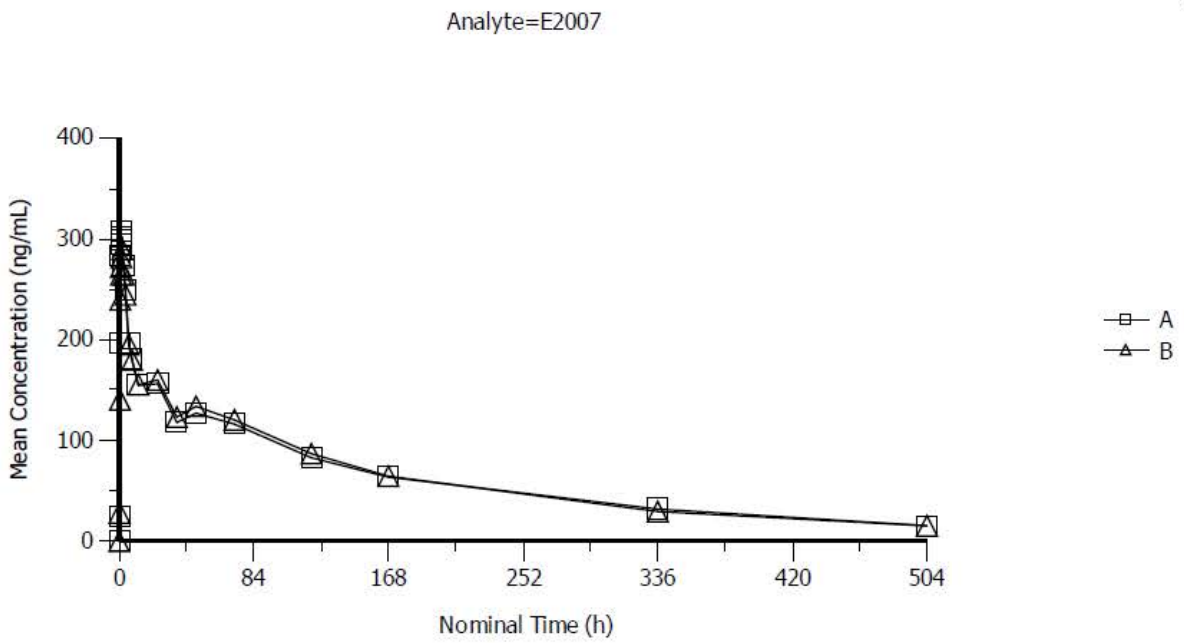


図 2.7.6.2-2　ペランパネル 12 mg 懸濁剤及び 12 mg 錠を絶食下単回経口投与したときの投与後 504 時間までのペランパネルの平均血漿中濃度推移（048 試験）

E2007 はペランパネルを示す。
A: 12 mg 錠（n=49）
B: 12 mg 懸濁剤（n=48）

（添付資料 5.3.1.2.2 の Figure 3，Table 14.2.2.1，Table 14.2.2.2 を引用）

表 2.7.6.2-2　絶食下投与時のペランパネル 12 mg 懸濁剤及び 12 mg 錠のペランパネル薬物動態パラメータ（048 試験）

薬物動態パラメータ	要約統計量	12 mg 懸濁剤 [試験製剤] (N=48)	12 mg 錠 [標準製剤] (N=49)
C_{max} (ng/mL)	平均値±標準偏差	348±137	376±115
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	平均値±標準偏差	30600±12700	29700±12300
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	平均値±標準偏差	30000±14200[a]	28900±11700[b]
t_{max} (h)	中央値（最小値–最大値）	2.00 (0.75 – 6.00)	1.00 (0.50 – 4.00)
$t_{½}$ (h)	平均値±標準偏差	134±63.6[c]	122±50.5[d]

a: n=40（3 例最終消失速度定数算出できず，5 例 $AUC_{(0\text{-}inf)}$に対する時間 t から投与後無限大までの外挿面積率［$\%AUC_{ex}$］>20%のため除外）
b: n=41 (5 例最終消失速度定数算出できず，3 例$\%AUC_{ex}$>20%のため除外)
c: n=45 (3 例最終消失速度定数算出できず)
d: n=44 (5 例最終消失速度定数算出できず)

（添付資料 5.3.1.2.2 の Table 10，Table 14.2.3.1，Table 14.2.3.2 を引用）

表 2.7.6.2-3　絶食下投与時のペランパネル 12 mg 懸濁剤及び 12 mg 錠の生物学的同等性の評価結果（048 試験）

薬物動態パラメータ	幾何平均値		幾何平均値の比（%）（12 mg 懸濁剤/12 mg 錠）	幾何平均値の比（%）の 90%信頼区間
	12 mg 懸濁剤［試験製剤］	12 mg 錠［標準製剤］		
C_{max} (ng/mL)	329	365	90.0	84.3 – 96.1
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·h/mL)	27100	26800	101	97.0 – 106
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng·h/mL)	29600	29400	100	96.2 – 105

43 例を対象に生物学的同等性の統計解析を実施した。

（添付資料 5.3.1.2.2 の Table 12 及び Table 14.2.3.5 を引用）

第 2 群でペランパネル 12 mg 懸濁剤と 12 mg 錠を摂食下で単回経口投与したときの投与後 12 時間までの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.2-3 に，投与後 504 時間までの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.2-4 に示した。また，ペランパネルの薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-4 に，生物学的同等性を評価した結果を表 2.7.6.2-5 に示した。

ペランパネル 12 mg 錠投与時と比較し，懸濁剤投与時では C_{max} が約 23%減少し，t_{max} の中央値は 2 時間遅延した。両製剤の $AUC_{(0\text{-}t)}$及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間は生物学的同等性の基準を満たしたが，C_{max} の幾何平均値の比の 90%信頼区間の下限が生物学的同等性の基準である 80%を下回り 72.4%となった。この C_{max} の差は臨床的に意義のある変化ではないと考えられた。

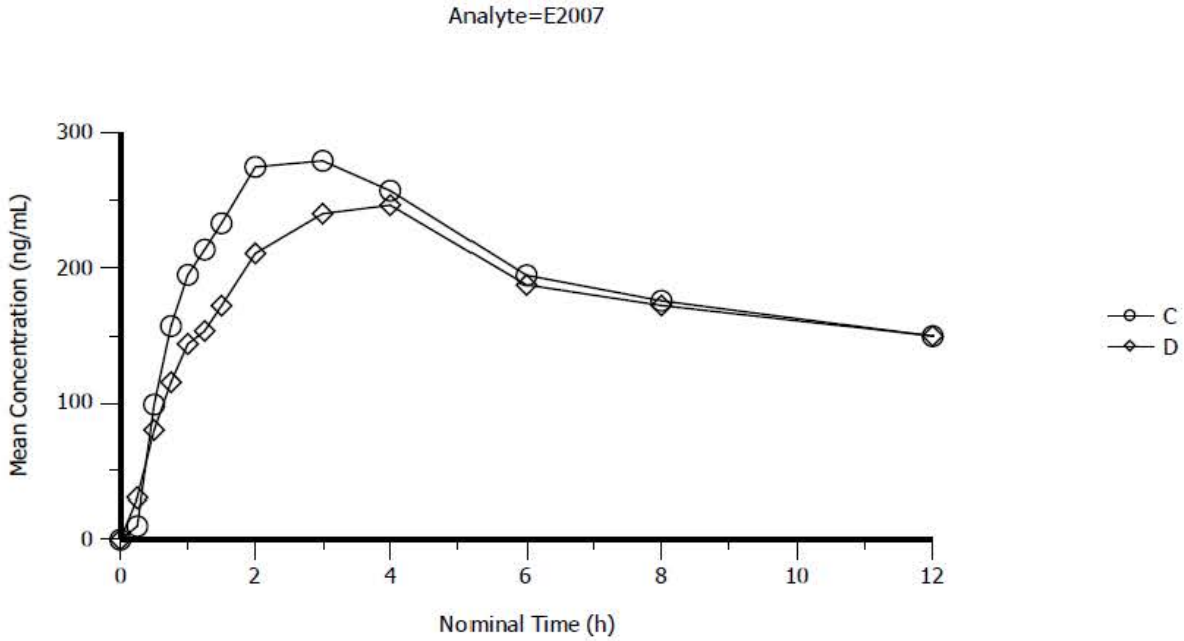


図 2.7.6.2-3　ペランパネル 12 mg 懸濁剤及び 12 mg 錠を摂食下単回経口投与したときの投与後 12 時間までのペランパネルの平均血漿中濃度推移（048 試験）

E2007 はペランパネルを示す。
C: 12 mg 錠（n=45）
D: 12 mg 懸濁剤（n=47）

（添付資料 5.3.1.2.2 の Figure 6，Table 14.2.2.3，Table 14.2.2.4 を引用）

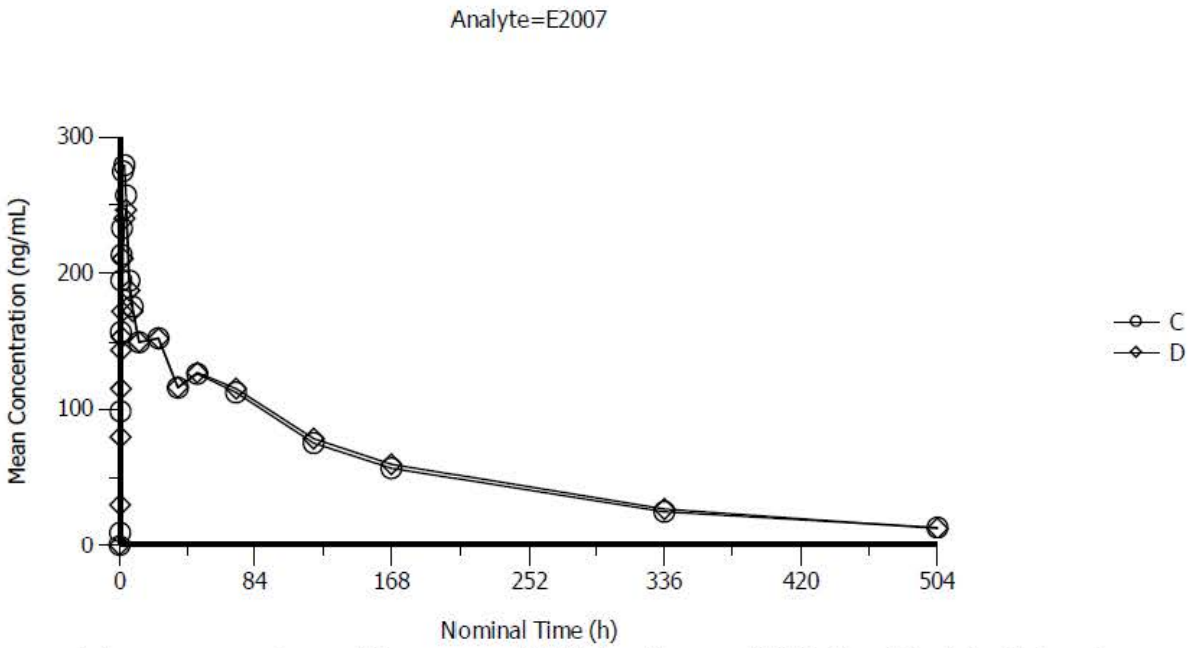


図 2.7.6.2-4　ペランパネル 12 mg 懸濁剤及び 12 mg 錠を摂食下単回経口投与したときの投与後 504 時間までのペランパネルの平均血漿中濃度推移（048 試験）

E2007 はペランパネルを示す。
C: 12 mg 錠（n=45）
D: 12 mg 懸濁剤（n=47）

（添付資料 5.3.1.2.2 の Figure 5，Table 14.2.2.3，Table 14.2.2.4 を引用）

表 2.7.6.2-4　摂食下投与時のペランパネル 12 mg 懸濁剤及び 12 mg 錠のペランパネル薬物動態パラメータ（048 試験）

薬物動態パラメータ	要約統計量	12 mg 懸濁剤 [試験製剤] (N=47)	12 mg 錠 [標準製剤] (N=45)
C_{max} (ng/mL)	平均値±標準偏差	263±61.4	332±83.7
$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	平均値±標準偏差	27800±12100	27300±9520
$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	平均値±標準偏差	27600±12900[a]	26300±9040[b]
t_{max} (h)	中央値（最小値–最大値）	4.00 (2.00 – 12.00)	2.00 (0.75 – 6.00)
$t_{½}$ (h)	平均値±標準偏差	116±55.8[c]	122±57.6[d]

a: n=40 (4 例最終消失速度定数算出できず，3 例%AUC_{ex}>20%のため除外)
b: n=36 (4 例最終消失速度定数算出できず，5 例%AUC_{ex}>20%のため除外)
c: n=43 (4 例最終消失速度定数算出できず)
d: n=41 (4 例最終消失速度定数算出できず)

（添付資料 5.3.1.2.2 の Table 11，Table 14.2.3.3，Table 14.2.3.4 を引用）

表 2.7.6.2-5　摂食下投与時のペランパネル 12 mg 懸濁剤及び 12 mg 錠の生物学的同等性の評価結果（048 試験）

薬物動態パラメータ	幾何平均値		幾何平均値の比（%）（12 mg 懸濁剤/12 mg 錠）	幾何平均値の比（%）の 90%信頼区間
	12 mg 懸濁剤［試験製剤］	12 mg 錠［標準製剤］		
C_{max} (ng/mL)	255	329	77.5	72.4 – 82.9
$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	24700	24800	99.9	94.6 – 106
$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	26200	26300	99.4	93.6 – 106

41 例を対象に生物学的同等性の統計解析を実施した。

（添付資料 5.3.1.2.2 の Table 13 及び Table 14.2.3.6 を引用）

ペランパネル 12 mg 懸濁剤と 12 mg 錠の薬物動態に及ぼす食事の影響については，製剤ごとに，第 1 群の絶食下で投与された被験者と第 2 群の摂食下で投与された異なる被験者の結果を比較した。

12 mg 錠の摂食下投与の絶食下投与に対する C_{max}，$AUC_{(0-t)}$及び $AUC_{(0-inf)}$の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間は生物学的同等性の基準（80%～125%）の範囲内であった（表 2.7.6.2-6）。

12 mg 懸濁剤の摂食下投与の絶食下投与に対する $AUC_{(0-t)}$，$AUC_{(0-inf)}$及び C_{max} の幾何平均値は約 10%，13%，22%減少し，幾何平均値の比の 90%信頼区間は生物学的同等性の基準（80%～125%）の範囲内に入らなかった（表 2.7.6.2-7）。

表 2.7.6.2-6　ペランパネル 12 mg 錠の薬物動態に及ぼす食事の影響（048 試験）

薬物動態パラメータ	幾何平均値		幾何平均値の比（%）（摂食下/絶食下）	幾何平均値の比（%）の 90%信頼区間
	摂食下投与	絶食下投与		
C_{max} (ng/mL)	322	363	88.7	81.0 – 97.2
$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	25600	27200	94.3	82.3 – 108
$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	26500	28000	94.8	81.5 – 110

最終消失相の消失速度定数及び関連する薬物動態パラメータ（$t_{½}$，$AUC_{(0-inf)}$等）が算出できなかった被験者がいたため，C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$は 92 例，$AUC_{(0-inf)}$は 84 例を対象に統計解析を実施した。

（添付資料 5.3.1.2.2 の Table 14 を引用）

表 2.7.6.2-7　ペランパネル 12 mg 懸濁剤の薬物動態に及ぼす食事の影響（048 試験）

薬物動態パラメータ	幾何平均値		幾何平均値の比（%）（摂食下/絶食下）	幾何平均値の比（%）の 90%信頼区間
	摂食下投与	絶食下投与		
C_{max} (ng/mL)	257	330	77.9	70.4 – 86.2
$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	24900	27700	89.8	77.7 – 104
$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	25900	29900	86.6	73.3 – 102

最終消失相の消失速度定数及び関連する薬物動態パラメータ（$t_{½}$，$AUC_{(0-inf)}$等）が算出できなかった被験者がいたため，C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$は 91 例，$AUC_{(0-inf)}$は 87 例を対象に統計解析を実施した。

（添付資料 5.3.1.2.2 の Table 15 を引用）

2.7.6.2.4 安全性の結果

第 1 群（絶食下投与）において，有害事象はペランパネル 12 mg 懸濁剤群の 31/48 例（64.6%），ペランパネル 12 mg 錠群の 36/49 例（73.5%）に認められた。第 2 群（摂食下投与）において，有害事象はペランパネル 12 mg 懸濁剤群の 24/47 例（51.1%），ペランパネル 12 mg 錠群の 26/45 例（57.8%）に認められた。高頻度に認められた有害事象は，第 1 群（絶食下投与）及び第 2 群（摂食下投与）の各製剤群ともに浮動性めまい（12 mg 懸濁剤［絶食下投与］群 39.6%，12 mg 錠［絶食下投与］群 44.9%，12 mg 懸濁剤［摂食下投与］群 14.9%，12 mg 錠［摂食下投与］群 31.1%，以下同順），並びに傾眠（20.8%，24.5%，29.8%，35.6%）であった。浮動性めまいは，摂食下投与に比べて絶食下投与で多く認められた。一方，傾眠は，絶食下投与に比べて摂食下投与でやや多く認められた。なお，浮動性めまい及び傾眠を含め，本治験で認められた有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり，高度の事象は認められなかった。重篤な有害事象は，12 mg 錠（摂食下投与）群の 1 例に自然流産が認められ，当該事象と治験薬との関連性は否定できないと判定された。その他，死亡を含む重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

臨床検査値，バイタルサイン及び 12 誘導心電図について，ペランパネル投与に関連する臨床的に重要な所見は認められなかった。

2.7.6.3 E2007-J000-342 試験［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］

……（添付資料 5.3.5.2.6）

2.7.6.3.1 治験方法

治験方法の概略を表 2.7.6.3-1 に示した。

表 2.7.6.3-1　治験方法の概略（342 試験）

項　　目	内　　容
治験実施計画書番号	E2007-J000-342
目的	主要目的： 部分発作を有する未治療のてんかん患者におけるペランパネルを 26 週間維持投与した際の完全発作消失割合を評価する 副次目的： • 部分発作を有する未治療のてんかん患者におけるペランパネルを 52 週間維持投与した際の完全発作消失割合を評価する • 部分発作を有する未治療のてんかん患者におけるペランパネルの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を調査する • 部分発作を有する未治療のてんかん患者におけるペランパネル単剤投与時の安全性及び忍容性を評価する
治験方法	本治験は，多施設共同，オープン，非対照の単群試験であり，観察期，治療期（漸増期，治療維持期）及び継続投与期及びフォローアップ期から構成された。 観察期： 観察期間中（最長 4 週間）は，必要なスクリーニング検査を実施し，被験者の適格性を評価した。 治療期： 治療期は，4 mg 治療期（漸増期［6 週間］及び治療維持期［26 週間］），8 mg に増量した被験者はさらに 8 mg 治療期（漸増期［4 週間］及び治療維持期［26 週間］）から構成された。 ［4 mg 漸増期及び治療維持期］ 4 mg 漸増期（6 週間）には，被験者はペランパネル 2 mg/日を 2 週間投与し，その後に 4 mg/日に漸増し，4 週間投与した。安全性に問題がない被験者は 26 週間の 4 mg 治療維持期に移行した。 4 mg 治療維持期に発作が発現した被験者は，4 mg 治療維持期を終了し，治験担当医師の判断により，忍容性及び安全性を考慮して 8 mg 漸増期に移行した。4 mg 治療維持期に忍容性の問題で 4 mg/日の投与継続が困難となった場合は治験を中止した。 なお，4 mg 漸増期の 3 週目から 4 週目の 2 週間は，有害事象の発現等で忍容性が疑われる場合，治験担当医師の判断により 2 mg/日の投与を可能とした。ただし，その場合は投与開始 4 週間後までに規定外で来院して 4 mg/日へ増量した（4 mg/日を継続している被験者については，来院は不要とし，電話連絡にて有害事象の確認を行った）。5 週目から 6 週目の 2 週間は全ての被験者が 4 mg/日の投与を継続した。忍容性の問題で 4 mg/日の投与継続が困難な場合，治験を中止した。 ［8 mg 漸増期及び治療維持期］ 8 mg 漸増期（4 週間）には，被験者はペランパネル 6 mg/日を 2 週間投与後，

表 2.7.6.3-1　治験方法の概略（342 試験）

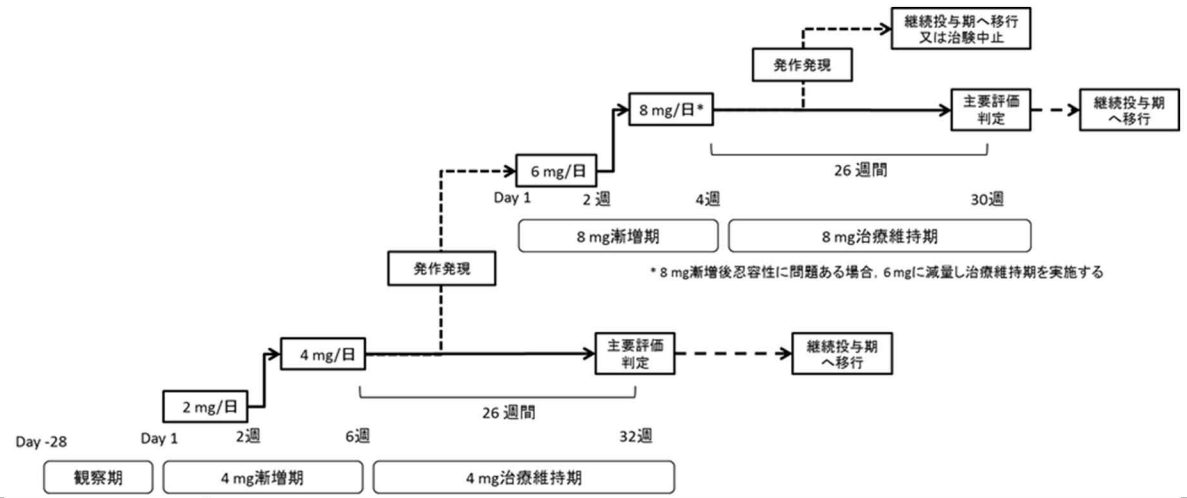
項　　目	内　　容
	8 mg/日に漸増した。8 mg の漸増期間（2 週間）が終了し，安全性に問題がない被験者は 26 週間の 8 mg 治療維持期に移行した。 なお，8 mg/日まで漸増したものの忍容性に問題がある被験者は治験担当医師の判断により 6 mg/日への減量を可能とした。その場合，被験者はその後 6 mg/日で治療維持期を継続した。 8 mg 治療維持期に発作が発現した，若しくは忍容性の問題で 8 mg/日（又は 6 mg/日）の投与継続が困難となった被験者は，治療期を終了した。 継続投与期： 治療期を終了し，継続を希望した被験者は，継続投与期へ移行した。治療期 26 週間の治療維持期間を完了した被験者は，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。治療維持期間に安全性及び有効性の観点から途中で終了した被験者は，4～8 mg のうち適切と考えられる用量に適宜増減して継続投与を開始した。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 で用量の適宜増減を可能とした。いずれの場合においても，最大 8 mg/日とした。増量する場合は 2 mg ずつとし，1 週間以上の増量間隔をあけた。 本剤単剤で十分な効果が得られない又は忍容性の問題から，治験担当医師の判断により他の抗てんかん薬の投与が必要となった場合又は本剤投与を中止した場合は本治験を中止した。ペランパネル単剤療法が各国において製造販売承認を取得した場合，被験者は速やかに終了時検査を実施し，ペランパネル市販薬へ切り替えることとした。市販薬へ切り替えない場合には，終了時検査及びフォローアップ検査を実施することとした。 フォローアップ期： 治験を終了又は中止した被験者は，治験薬投与終了 4 週後に所定のフォローアップ検査を実施した。被験者がペランパネル市販薬へ切り替え，終了時検査を実施する場合，フォローアップ検査は不要とした。
	
対象	部分発作を有する未治療のてんかん患者

表 2.7.6.3-1　治験方法の概略（342 試験）

項　　目	内　　容
選択基準	(1)信頼できる被験者であると考えられ，治験期間中協力する意思があり，被験者自身が発作を記録するとともに，有害事象も報告することができる，又は介護者が被験者に代わり発作を記録するとともに，有害事象も報告することができる患者 (2)年齢 12 歳以上 75 歳未満の男女 (3)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 (4)観察期開始前 1 年以内に脳波検査及びコンピュータ断層撮影（CT）検査又は磁気共鳴断層撮影（MRI）検査を受け，進行性のてんかん病因の存在が否定されている患者 (5)国際抗てんかん連盟のてんかん発作分類（1981 年）に従い，二次性全般化発作の有無を問わず，部分発作を伴うてんかんと診断された患者。診断は，局在関連性てんかんに一致する既往歴及び脳波に基づき確定していること。なお，発作間の脳波が正常であっても，他の診断基準（既往歴）を満たしている場合は組み入れ可能とする
除外基準	(1)運動徴候を伴わない単純部分発作のみを呈する患者 (2)個々の発作がカウントできないクラスタがある患者 (3)レノックス・ガストー症候群の既往歴がある又は合併している患者 (4)本剤投与開始（漸増期）前 1 年以内に重積発作の既往歴がある患者 (5)本剤投与開始（漸増期）前 5 年以内に心因性発作の既往歴がある患者 (6)本剤投与開始（漸増期）前 5 年以内に自殺企図又は念慮の既往歴がある患者 (7)臨床的に問題となる精神・神経疾患を有する患者 (8)被験者の安全性に影響する可能性がある又は治験の評価を妨げると治験責任医師又は治験分担医師が判断する臨床的に重要な疾患（心疾患，呼吸疾患，胃腸疾患，腎疾患など）のエビデンスが認められる患者 (9)臨床上問題となる活動性の肝疾患を有する患者 (10)心電図測定（3 回）の結果，QTcF 間隔延長（450 ms 超）が 2 回以上確認された患者 (11)観察期開始前 12 週間以内に抗てんかん薬（レスキュー薬を除く），抗精神病薬及び抗不安薬の投与を受けた患者 (12)抗うつ薬を使用している場合，観察期開始前 12 週間以内に用法・用量を変更している患者 (13)観察期開始前 1 年以内に脳外科手術を受けた患者 (14)観察期開始前 2 年以内に，抗てんかん薬（レスキュー薬を含む）を合計 2 週間を超えて使用した患者 (15)観察期開始前 4 週間以内に，レスキュー薬を 2 回以上使用した患者（24 時間で 1～2 回の使用は 1 回のレスキューとみなす） (16)過去に抗てんかん薬による多剤併用療法を受けたことのある患者 (17)過去にペランパネルの投与を受けた患者 (18)観察期開始前 4 週間以内のケトン食療法が一定でない患者 (19)観察期開始前 2 年以内に薬物又はアルコール依存歴，若しくは乱用歴があ

表 2.7.6.3-1　治験方法の概略（342 試験）

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td></td><td>る患者
(20)皮膚（例えば，スティーブンス・ジョンソン症候群など），血液又は臓器毒性反応を含む多剤アレルギー又は抗てんかん薬に対する高度な薬物反応が認められたことがある患者
(21)女性の場合には，観察期に授乳中である，あるいは妊娠している患者（β-hCG 検査で陽性が確認された者）
(22)妊娠する可能性がある女性の場合には，
• 観察期開始 28 日前から効果の高い避妊方法を実施していない患者。効果の高い避妊方法とは下記のとおり：
– 禁欲（通常の生活スタイルとして被験者が希望する場合）
– 避妊リング（IUD）又は子宮内黄体ホルモン放出システム（IUS）の使用
– 避妊用インプラント
– 経口避妊薬の使用（バリア法も併用）
（経口避妊薬の使用方法として，治験薬投与前 28 日間以上は同一薬剤を一定の用量にて使用すること，また当該経口避妊薬を治験中及び治験薬最終投与から 28 日後まで継続すること）
– 男性パートナーが精管切除術を受けており，無精子状態であることが確認されている
• 治験中及び治験薬最終投与から 28 日後までの期間，上記に示す効果の高いいずれかの避妊方法を継続することに同意しない患者
上記避妊方法を用いることが適切でない又は許容できない場合，他の医学的に適切な避妊方法，すなわち二重バリア法（コンドームと避妊用ペッサリーの併用，あるいは殺精子薬を含む子宮頚管/膣円蓋キャップ等）を用いることに同意しなければならない
注：全ての女性は妊娠する可能性があるものとみなす。ただし，閉経後の女性（年齢又はその他の原因が疑われず，少なくとも 12 ヵ月間連続して無月経である場合），不妊手術を受けている女性（治験薬投与 1 ヵ月以上前に両側卵管結紮術，子宮摘出又は両側卵巣摘除のいずれかを受けている場合）については例外とする
(23)Visit 1 前の 4 週間以内又は当該治験薬の半減期のおよそ 5 倍の日数のいずれか長い方の期間内に他の治験に参加し治験薬又は治験機器を使用した患者
(24)認知症と診断された患者</td></tr>
<tr><td>使用薬剤</td><td>ペランパネル 2 mg 錠</td></tr>
<tr><td>投与量
投与方法
投与期間</td><td>ペランパネルを 1 日 1 回，就寝前に経口投与した。
治療期は下表のとおり投与した。
<table>
<tr><th>治療期</th><th>週</th><th>Day</th><th>用量</th><th>投与方法</th></tr>
<tr><td>4 mg 漸増期</td><td>1 週～2 週</td><td>Day 1～14</td><td>2 mg</td><td>1 日 1 回，就寝前に 2 mg 錠×1 錠を服用</td></tr>
<tr><td></td><td>3 週～6 週</td><td>Day 15～42</td><td>4 mg</td><td>1 日 1 回，就寝前に 2 mg 錠×2 錠を服用</td></tr>
<tr><td>4 mg 治療維持期</td><td>7 週～32 週</td><td>Day 43～224</td><td>4 mg</td><td>1 日 1 回，就寝前に 2 mg 錠×2 錠を服用</td></tr>
<tr><td>8 mg 漸増期</td><td>1 週～2 週</td><td>Day 1～14</td><td>6 mg</td><td>1 日 1 回，就寝前に 2 mg 錠×3 錠を服用</td></tr>
<tr><td></td><td>3 週～4 週</td><td>Day 15～28</td><td>8 mg</td><td>1 日 1 回，就寝前に 2 mg 錠×4 錠を服用</td></tr>
<tr><td>8 mg 治療維持期</td><td>5 週～30 週</td><td>Day 29～210</td><td>8 mg</td><td>1 日 1 回，就寝前に 2 mg 錠×4 錠を服用</td></tr>
</table>
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。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.3-1　治験方法の概略（342 試験）

項　　目	内　　容
	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。
併用薬剤の規定	(1)併用禁止薬 治験期間を通じて（中止例の場合，中止時来院まで），以下の薬剤の併用を禁止した。 ・他の抗てんかん薬（ただし，てんかん重積状態，コントロール不良な発作及びクラスタ等，緊急治療を要する場合，レスキュー薬としてジアゼパム，フェニトインなどを使用する場合は可とした） ・以下に示す CYP3A を誘導することが知られている薬剤又は食品（これに限定されない）。観察期組み入れ時にこれらの薬剤を使用中であった場合には，同時点から中止した。中止から治験薬投与開始までは 2 週間以上あけることとした （カルバマゼピン，エンザルタミド，ミトタン，フェニトイン，フェノバルビタール，アモバルビタール，セコバルビタール，リファブチン，リファンピシン，セント・ジョーンズ・ワート［セイヨウオトギリソウ］含有食品，ボセンタン，エファビレンツ，エトラビリン，モダフィニル，armodafinil，ルフィナミド，ネビラピン，オクスカルバゼピン，グルココルチコイド［局所使用を除く］） ・抗精神病薬 ・抗不安薬 ・ベンゾジアゼピン系の睡眠薬 ・他の治験薬 ・抗認知症薬 (2)併用制限薬 治験期間を通じて（中止例の場合，中止時来院まで），以下に示す薬剤は，用法・用量の変更，新たな投与開始，投与中止を行わないこととした ・抗うつ薬
実施スケジュール	表 2.7.6.3-2，表 2.7.6.3-3，表 2.7.6.3-4 参照
評価項目	有効性： (1)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割合 (2)副次評価項目 ・ペランパネル 52 週投与（治療維持期 26 週間及び継続投与期 26 週間）における部分発作に対する完全発作消失割合 ・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 安全性：有害事象，臨床検査（血液生化学検査，血液学的検査，尿検査），バイタルサイン，体重，12 誘導心電図及び身体所見 薬物動態：血漿中ペランパネル濃度

表 2.7.6.3-1　治験方法の概略（342 試験）

項　　目	内　　容
解析方法	有効性： 主要解析 mITT（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）を対象とし，4 mg を対象とした治療維持期 26 週間における部分発作に対する完全発作消失割合及びその 95%信頼区間を算出した。算出した 95%信頼区間の下限が閾値である 40%を上回ることを確認する解析を主要な解析とした。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。 副次的解析 mITT を対象とし，用量を問わず全集団における治療維持期 26 週間における部分発作に対する完全発作消失割合及びその 95%信頼区間を算出した。算出した 95%信頼区間の下限が閾値である 40%を上回ることを確認する解析を重要な副次的解析とした。 ペランパネル 52 週投与（治療維持期 26 週間及び継続投与期 26 週間）における部分発作に対する完全発作消失割合及びその 95%信頼区間を算出した。 治療維持期開始から初回の部分発作発現までの期間（中央値）を Kaplan-Meier 法を用いて算出した。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。 治療維持期開始から本治験中止までの期間（中央値）を Kaplan-Meier 法を用いて算出した。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。
症例数の設定根拠	本治験では，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。 本剤の治療維持期 26 週間における部分発作に対する完全発作消失割合の見積値を 60%と設定した場合，その 95%信頼区間の下限値が十分高い確率（検出力 90%以上）で閾値を上回る症例数は 72 例であった。漸増期間中における中止脱落を考慮し（約 10%），部分発作を有する被験者に対する目標症例数として 80 例（ITT）と設定した。
目標症例数	80 例
実施施設	日本 31 施設，韓国 7 施設，計 38 施設
実施期間	2017 年 6 月～20[redacted] 年 [redacted] 月（1 年間の長期安全性評価用のデータカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。データカットオフ時に本治験を継続中の被験者については，カットオフ時までに得られた全てのデータを結果に含めた。

表 2.7.6.3-2　4 mg 治療期の観察・検査項目及び実施スケジュール（342 試験）

治験の該当時期	観察期		4 mg 治療期								フォローアップ期 [b,c]		
漸増期又は治療維持期の別			4 mg 漸増期 [a]			4 mg 治療維持期 [b]							
週（2 mg 初回投与日を起点とする）	最長−4 週	−	2 週	4 週	6 週	10 週	14 週	20 週	26 週	32 週	最終投与 4 週間後		
Day（2 mg 初回投与日を起点とする）	Day −28〜1	Day 1 [m]	Day 15	Day 29	Day 43	Day 71	Day 99	Day 141	Day 183	Day 225	−		
Visit	1	2	3	電話 [n]	4	5	6	7	8	9	−	規定外の来院 [o]	早期中止時来院 [p]
調査項目													
文書同意/アセント [d]	X												
選択/除外基準	X	X											
身体所見	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
既往歴	X												
併用薬	X[e]	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象 [f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬の服薬遵守状況			X		X	X	X	X	X	X			X
被験者日誌の配付	X	X	X		X	X	X	X	X	X			X
被験者日誌の回収及び内容確認		X	X		X	X	X	X	X	X	X		X
中止・継続・漸増判定 [g]			X	X	X	X	X	X	X	X			
バイタルサイン及び体重 [h]	X	X			X			X		X	X	X	X
臨床検査 [i]	X	X			X			X		X	X	X	X
治験薬の血漿中濃度					X	X		X					X[j]
尿中薬物検査	X												
尿妊娠検査 [k]		X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
血清妊娠検査 [k]	X												
12 誘導心電図 [l]	X	X			X			X		X	X	X	X
EQ-5D-5L	X									X			X
治験薬の処方		X	X		X	X	X	X	X	X			
未使用薬の回収			X		X	X	X	X	X	X			X

a: 来院は規定日の±3 日以内に実施する。各来院は，Visit 2 の日付に基づいて規定される
b: 来院は規定日の±7 日以内に実施する。各来院は，Visit 2 の日付に基づいて規定される
c: Visit 2 から Visit 9 の間に治験を中止した被験者（中止理由は問わない）も実施する。中止後に漸減した場合は，漸減した用量での最終投与の 4 週間後に実施，未使用薬を回収する
d: 同意/アセントは，いずれかの治験手順を開始する前に必ず取得すること
e: 前治療薬及び併用薬
f: 有害事象は，被験者が同意/アセント文書に署名した時点から最終来院時まで収集する。重篤な有害事象は，治験薬の最終投与日から 28 日後まで収集する
g: Visit 4 以降では発作が発現した被験者は，4 mg 治療維持期を終了し，治験責任医師又は治験分担医師の判断により，忍容性及び安全性を考慮して 8 mg 漸増期に移行する
h: 身長は Visit 1 にのみ測定する
i: Visit 1 においては，必要に応じて実施医療機関内の検査結果を確認すること。実施医療機関内の検査の場合，Visit 1 での重炭酸イオン及びマグネシウムの測定は必須ではない
j: Visit 7 までに中止した場合に実施する
k: 全ての女性被験者は，Visit 1 に血清 β-hCG 妊娠検査を受ける。Visit 2 以降は，妊娠可能な女性被験者のみ，尿 β-hCG 妊娠検査を受ける
l: Visit 1 及び 2 では全被験者において心電図を 3 回連続で 5～10 分間隔を置いて実施する。Visit 3 以降は，いずれかの来院日に QTcF が 450 ms を上回った被験者においてのみ，異常性を確認するために心電図を追加 2 回連続で 5～10 分間隔を置いて実施する（計 3 回）
m: Visit 1 と Visit 2 が同日の場合は，重複する検査項目については 1 回のみ実施する。血清妊娠検査が実施医療機関において当日中に検査結果を確認可能な場合は，Visit 2 の尿妊娠検査は不要とする
n: 4 mg/日を継続している被験者については，電話連絡にて有害事象の確認を行う。3 週目から 4 週目に 2 mg/日を継続又は 4 mg/日から 2 mg/日に減量した被験者は，投与開始 4 週間後までに規定外で来院して 4 mg/日へ増量する
o: 規定外の来院日は，治験責任医師等が被験者の状況に応じて必要と判断した評価項目のみを実施する
p: 治験責任医師又は治験分担医師の判断により中止後に漸減が必要な場合は，治験薬を処方する

表 2.7.6.3-3　8 mg 治療期の観察・検査項目及び実施スケジュール（342 試験）

治験の該当時期	8 mg 治療期								フォローアップ期 [b,c]			
漸増期又は治療維持期の別	8 mg 漸増期 [a]			8 mg 治療維持期 [b]								
週（6 mg 初回投与日を起点とする）	－	2 週	4 週	8 週	12 週	18 週	24 週	30 週	最終投与 4 週間後			
Day（6 mg 初回投与日を起点とする）	Day 1	Day 15	Day 29	Day 57	Day 85	Day 127	Day 169	Day 211	–			
Visit	2a	3a	4a	5a	6a	7a	8a	9a	–	早期移行時来院 [k]	規定外の来院 [i]	早期中止時来院 [j]
調査項目												
身体所見	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象 [d]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬の服薬遵守状況	X	X	X	X	X	X	X	X		X		X
被験者日誌の配付	X	X	X	X	X	X	X	X		X		X
被験者日誌の回収及び内容確認	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
中止・継続・漸増判定 [e]		X	X	X	X	X	X	X		X		
バイタルサイン及び体重	X		X			X		X	X	X	X	X
臨床検査	X		X			X		X	X	X	X	X
治験薬の血漿中濃度			X	X		X				X[g]		X[g]
尿妊娠検査 [f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12 誘導心電図 [h]	X		X			X		X	X	X	X	X
EQ-5D-5L	X							X		X		X
治験薬の処方	X	X	X	X	X	X	X	X		X		
未使用薬の回収	X	X	X	X	X	X	X	X		X		X

a:　来院は規定日の±3 日以内に実施する。各来院は，Visit 2a の日付に基づいて規定される
b:　来院は規定日の±7 日以内に実施する。各来院は，Visit 2a の日付に基づいて規定される
c:　Visit 2a から Visit 9a の間に治験を中止した被験者（中止理由は問わない）も実施する。中止後に漸減した場合は，漸減した用量での最終投与の 4 週間後に実施，未使用薬を回収する
d:　有害事象は，被験者が同意/アセント文書に署名した時点から最終来院時まで収集する。重篤な有害事象は，治験薬の最終投与日から 28 日まで収集する
e:　Visit 4a では 8 mg 漸増後，忍容性が不十分であり，6 mg に減量した被験者は 6 mg で治療維持期に移行する。Visit 4a 以降，発作が発現した，若しくは忍容性の問題で本剤の投与継続が困難となった場合には治療期を終了する
f:　妊娠可能な女性被験者のみ，尿 β-hCG 妊娠検査を受ける
g:　Visit 7a までに中止した場合に実施する
h:　いずれかの来院日に QTcF が 450 ms を上回った被験者においてのみ，異常性を確認するために心電図を追加 2 回連続で 5～10 分間隔を置いて実施する（計 3 回）
i:　規定外の来院日は，治験責任医師等が被験者の状況に応じて必要と判断した評価項目のみを実施する
j:　治験責任医師又は治験分担医師の判断により中止後に漸減が必要な場合は，治験薬を処方する
k:　早期移行時来院は，8 mg 治療期終了以前に継続投与期へ移行する場合に実施する

表 2.7.6.3-4　継続投与期の観察・検査項目及び実施スケジュール（342 試験）

治験の該当時期	継続投与期 [a]					フォローアップ期 [a]			
週 (継続投与期開始日を起点とする)	6 週	12 週	18 週	26 週	以後 12 週ごと	最終投与 4 週間後 [b,i]			
Day (継続投与期開始日を起点とする)	Day 43	Day 85	Day 127	Day 183	ー	–			
Visit	10	11	12	13	14~	–	規定外の来院 [f]	早期中止時来院 [g]	終了時来院 [h]
調査項目									
身体所見	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象 [c]	X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬の服薬遵守状況	X	X	X	X	X			X	X
被験者日誌の配付	X	X	X	X	X			X	X
被験者日誌の回収及び内容確認	X	X	X	X	X	X		X	X
バイタルサイン及び体重		X		X	X	X	X	X	X
臨床検査		X		X	X	X	X	X	X
尿妊娠検査 [d]	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12 誘導心電図 [e]		X		X		X	X	X	X
EQ-5D-5L				X				X	X
治験薬の処方	X	X	X	X	X				
未使用薬の回収	X	X	X	X	X			X	X

a:　来院は規定日の±7 日以内に実施する。各来院は，継続投与期開始日の日付に基づいて規定される
b:　中止後に漸減した場合は，漸減した用量での最終投与の 4 週間後に実施，未使用薬を回収する
c:　有害事象は，被験者が同意/アセント文書に署名した時点から最終来院時まで収集する。重篤な有害事象は，治験薬の最終投与日から 28 日まで収集する
d:　妊娠可能な女性被験者のみ，尿 β-hCG 妊娠検査を受ける
e:　いずれかの来院日に QTcF が 450 ms を上回った被験者においてのみ，異常性を確認するために心電図を追加 2 回連続で 5～10 分間隔を置いて実施する（計 3 回）
f:　規定外の来院日は，治験責任医師等が被験者の状況に応じて必要と判断した評価項目のみを実施する
g:　治験責任医師又は治験分担医師の判断により中止後に漸減が必要な場合は，治験薬を処方する
h:　ペランパネル単剤療法が各国において製造販売承認を取得した場合，被験者は速やかに終了時検査を実施し，ペランパネル市販薬へ切り替えることとした
i:　被験者がペランパネル市販薬へ切り替え，終了時検査を実施する場合，フォローアップ検査は不要とした

2.7.6.3.2 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.3-1 に示した。

4 mg 治療期登録例 91 例のうち，89 例に治験薬が投与された。投与例 89 例のうち，4 mg 治療期中止例は 22 例（治験実施計画書に基づき本治験も中止）であり，4 mg 治療期完了例は 46 例であった。残りの 21 例は 4 mg 治療維持期に発作が発現したため，8 mg 治療期に移行した。4 mg 治療期中止例の主たる中止理由の内訳は，有害事象 8 例，同意撤回 5 例，効果不十分及びその他各 3 例，追跡不能 2 例，被験者都合 1 例であった。中止理由がその他（3 例）の理由の詳細は，服薬不遵守，除外基準(16)抵触及び漸増規定不遵守各 1 例であった。

8 mg 治療期移行例 21 例のうち，8 mg 治療期中止例は 13 例であり，8 mg 治療期完了例は 8 例であった。8 mg 治療期中止例の主たる中止理由の内訳は，その他 8 例，効果不十分 3 例，有害事象及び同意撤回各 1 例であった。中止理由がその他（8 例）の理由の詳細は，有害事象により継続投与期に移行 4 例，治験実施計画書に準じて継続投与期に移行 3 例，服薬不遵守 1 例であった。

4 mg 治療期完了例 46 例，8 mg 治療期中止例 13 例及び 8 mg 治療期完了例 8 例の計 67 例のうち，46 例（4 mg 治療期完了例 32 例，8 mg 治療期中止例 7 例及び 8 mg 治療期完了例 7 例）が本治験の継続を希望し継続投与期に移行した。データカットオフ時では，継続投与期移行例 46 例のうち，継続投与期中止例は 5 例であり，残りの 41 例は継続投与期を継続中であった。継続投与期中止例の主たる中止理由の内訳は，被験者都合，妊娠，効果不十分，追跡不能及び同意撤回各 1 例であった。

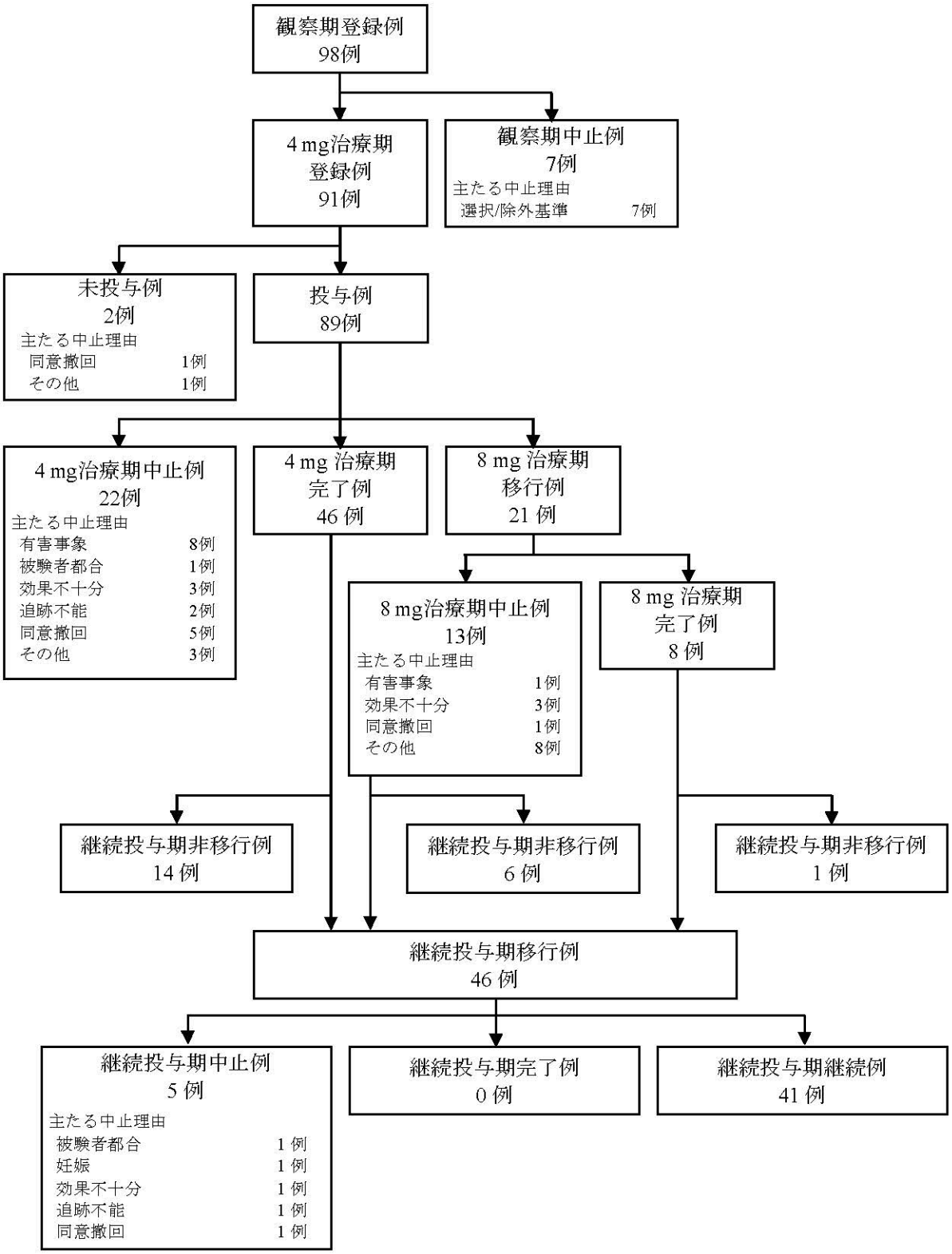


図 2.7.6.3-1　被験者の内訳（342 試験）

（添付資料 5.3.5.2.6 の Figure 2 を引用）

2.7.6.3.3 有効性及び安全性の解析対象

89 例の投与例のうち，4 mg 治療維持期に移行し，発作データが 1 つ以上得られた 73 例が mITT に採用された。mITT から除外された 16 例の主な除外理由は，有害事象，同意撤回及び効果不十分により治療維持期に移行しなかったためであった。ITT 及び安全性解析対象集団には，投与例全例が採用された。

2.7.6.3.4 被験者背景

ITT/安全性解析対象集団における被験者背景を表 2.7.6.3-5 に示した。

ITT/安全性解析対象集団における年齢（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 2.7.6.3-5　被験者背景（ITT/安全性解析対象集団，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)
実施国，n (%)	
日本	43 (48.3)
韓国	46 (51.7)

表 2.7.6.3-5　被験者背景（ITT/安全性解析対象集団，342 試験）

	ペランパネル (N=89)
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

（添付資料 5.3.5.2.6 の Table 10，Table 11 を引用）

2.7.6.3.5 治験薬の暴露状況

治療期及び継続投与期におけるペランパネルの暴露期間を表 2.7.6.3-6 に，ペランパネルの 1 日あたりの暴露量を表 2.7.6.3-7 にそれぞれ示した。

表 2.7.6.3-6　治療期及び継続投与期におけるペランパネルの暴露期間（安全性解析対象集団，342 試験）

	ペランパネル (N=89)
暴露期間別，n (%)	
>6 週間	76 (85.4)
>14 週間	66 (74.2)
>26 週間	62 (69.7)
>38 週間	46 (51.7)
>52 週間	42 (47.2)
>64 週間	22 (24.7)
>76 週間	6 (6.7)
要約統計量（週）	
平均値±標準偏差	40.98±25.478
中央値	44.14
最小値，最大値	1.1, 85.4
Number of subject-weeks[a]	3647.1

a: Number of subject-weeks = 全ての被験者の暴露期間の合計

（添付資料 5.3.5.2.6 の Table 22 を引用）

表 2.7.6.3-7　治療期及び継続投与期におけるペランパネルの 1 日あたりの暴露量（安全性解析対象集団，342 試験）

	ペランパネル (N=89)
例数	89
平均値±標準偏差	4.09±1.132
中央値	3.93
最小値，最大値	2.0, 7.2

単位は mg

（添付資料 5.3.5.2.6 の Table 23 を引用）

2.7.6.3.6 有効性の結果

2.7.6.3.6.1 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（主要評価項目）

主要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。主要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。

2.7.6.3.6.1.1 4 mg 治療維持期 26 週間（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 2.7.6.3-8 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 2.7.6.3-8　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

（添付資料 5.3.5.2.6 の Table 14 を引用）

2.7.6.3.6.1.2 4 又は 8 mg 治療維持期 26 週間（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 2.7.6.3-9 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 2.7.6.3-9　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

（添付資料 5.3.5.2.6 の Table 15 を引用）

2.7.6.3.6.2 ペランパネル 52 週投与（治療維持期 26 週間及び継続投与期 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

ペランパネル 52 週投与の期間は，治療維持期 26 週間及び継続投与期 26 週間とした。本評価項目の解析では，4 mg 治療維持期 26 週間とその後の継続投与期 26 週間に発作が出現しなかった被験者を 4 mg ペランパネル 52 週投与の完全発作消失例（seizure free）とした。上記の症例に加えて，8 mg 治療維持期 26 週間とその後の継続投与期 26 週間に発作が出現しなかった被験者を 4 又は 8 mg ペランパネル 52 週投与の完全発作消失例（seizure free）とした。

2.7.6.3.6.2.1 4 mg ペランパネル 52 週投与（4 mg 治療維持期 26 週間及び継続投与期 26 週間）

mITT の各被験者の 4 mg 治療期開始日からデータカットオフ日までの期間を考慮すると，4 mg ペランパネル 52 週投与を迎える可能性を有した被験者は 65 例であり，そのうち 20 例（30.8%）が部分発作に対する完全発作消失例（seizure free）であった（表 2.7.6.3-A1）。

表 2.7.6.3-A1　4 mg ペランパネル 52 週投与（4 mg 治療維持期 26 週間及び継続投与期 26 週間）の部分発作に対する完全発作消失（Seizure Free）割合（mITT のうちペランパネル 52 週投与を迎える可能性を有した被験者，342 試験）

	ペランパネル (N=65)
4 mg ペランパネル 52 週投与（4 mg 治療維持期 26 週間及び継続投与期 26 週間）	
非完全発作消失例，n (%)	44 (67.7)
発作消失継続例，n (%)	1 (1.5)[c]
完全発作消失例[a]，n (%)	20 (30.8)
95%信頼区間[b]，(%)	19.9, 43.4

a: 4 mg 治療維持期 26 週間とその後の継続投与期 26 週間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
c: 継続投与期開始 26 週後 Visit の発作データなし（継続投与期開始 18 週後 Visit まで発作の出現なし）
（添付資料 5.3.5.2.6 の Table 16 を引用）

2.7.6.3.6.2.2 4 又は 8 mg ペランパネル 52 週投与（4 又は 8 mg 治療維持期 26 週間及び継続投与期 26 週間）

mITT の各被験者の 4 mg 治療期開始日からデータカットオフ日までの期間を考慮すると，4 又は 8 mg ペランパネル 52 週投与を迎える可能性を有した被験者は 65 例であり，そのうち 20 例（30.8%）が部分発作に対する完全発作消失例（seizure free）であった（表 2.7.6.3-A2）。

表 2.7.6.3-A2　4 又は 8 mg ペランパネル 52 週投与（4 又は 8 mg 治療維持期 26 週間及び継続投与期 26 週間）の部分発作に対する完全発作消失（Seizure Free）割合（mITT のうちペランパネル 52 週投与を迎える可能性を有した被験者，342 試験）

	ペランパネル (N=65)
4 又は 8 mg ペランパネル 52 週投与（4 mg 治療維持期 26 週間及び継続投与期 26 週間）	
非完全発作消失例，n (%)	39 (60.0)
発作消失継続例，n (%)	6 (9.2)[c]
完全発作消失例[a]，n (%)	20 (30.8)
95%信頼区間[b]，(%)	19.9, 43.4

a: 4 又は 8 mg 治療維持期 26 週間とその後の継続投与期 26 週間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
c: 継続投与期開始 26 週後 Visit の発作データなし（継続投与期開始 12 週後又は 18 週後 Visit まで発作の出現なし）
（添付資料 5.3.5.2.6 の Table 17 を引用）

2.7.6.3.6.3 治療維持期開始から初回の発作発現までの期間

2.7.6.3.6.3.1 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 2.7.6.3-2 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。4 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 30.8%（21.5%，43.0%）及

び 42.0%（30.5%，55.8%）であった。

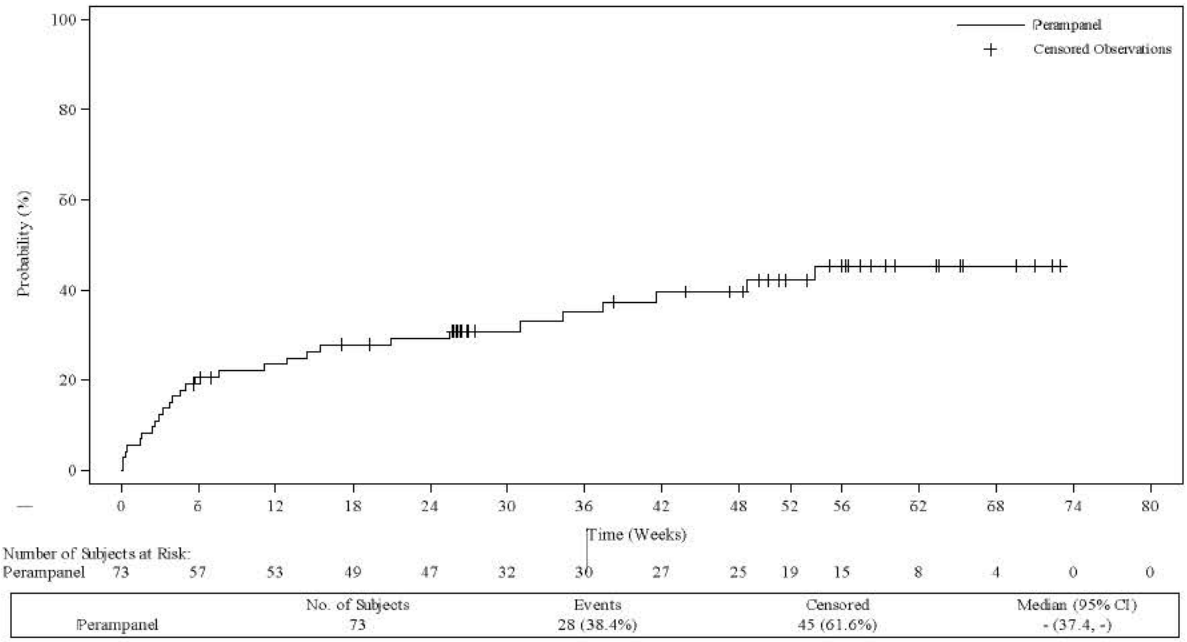


図 2.7.6.3-2　4 mg 治療維持期開始から初回の発作発現までの期間に関する Kaplan-Meier Plot（mITT，342 試験）

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

（添付資料 5.3.5.2.6 の Figure 3 を引用）

2.7.6.3.6.3.2 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 2.7.6.3-3 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。

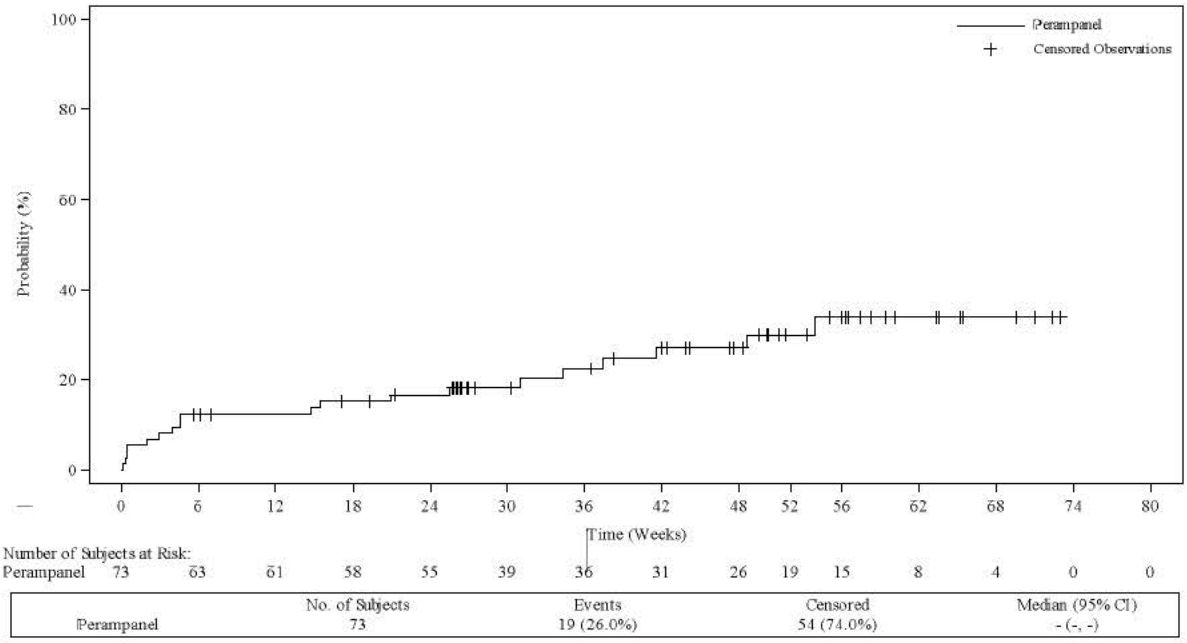


図 2.7.6.3-3　4 又は 8 mg 治療維持期開始から初回の発作発現までの期間に関する Kaplan-Meier Plot（mITT，342 試験）

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

（添付資料 5.3.5.2.6 の Figure 4 を引用）

2.7.6.3.6.4 治療維持期開始から治験中止までの期間

2.7.6.3.6.4.1 4 mg 治療維持期開始から治験中止までの期間

4 mg 治療維持期開始から治験中止までの期間に関する Kaplan-Meier Plot を図 2.7.6.3-4 に示した。

カットオフ時では，4 mg 治療維持期開始後の治験中止率は 50%未満であったため，治験中止までの期間の中央値の算出は不可能であった。4 mg 治療維持期開始から 26 週時及び 52 週時の累積治験中止率（95%信頼区間）は，それぞれ 23.7%（15.4%%，35.3%）及び 46.9%（35.7%，59.6%）であった。

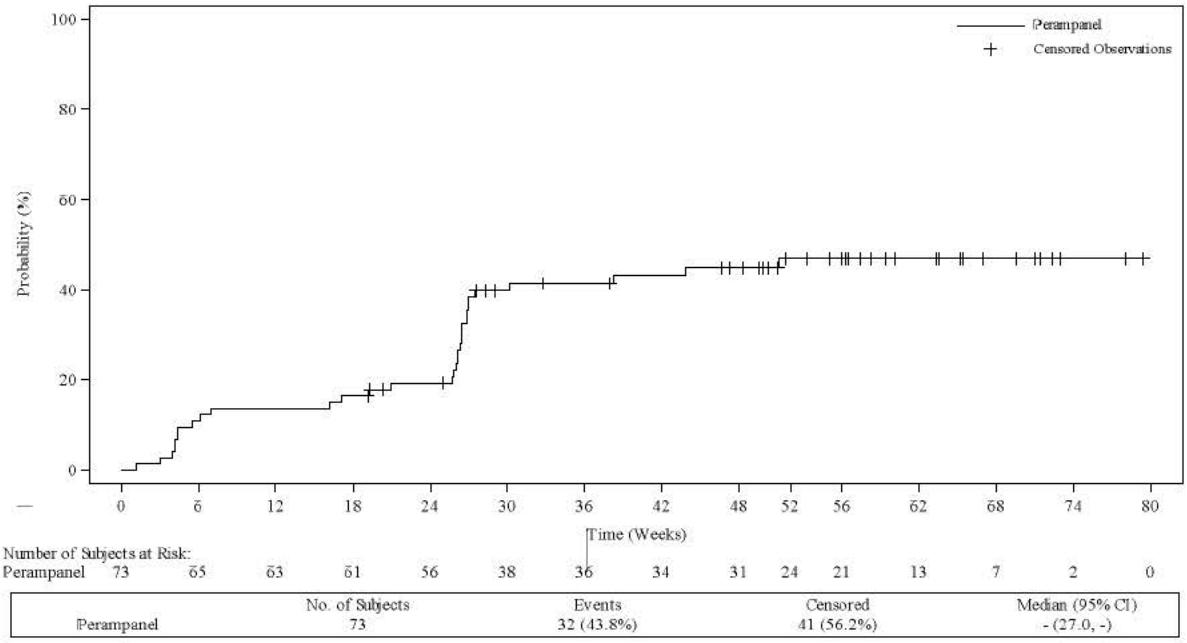


図 2.7.6.3-4　4 mg 治療維持期開始から治験中止までの期間に関する Kaplan-Meier Plot（mITT，342 試験）

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

（添付資料 5.3.5.2.6 の Figure 5 を引用）

2.7.6.3.6.4.2 4 又は 8 mg 治療維持期開始から治験中止までの期間

4 又は 8 mg 治療維持期開始から治験中止までの期間に関する Kaplan-Meier Plot を図 2.7.6.3-5 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治験中止率は 50%未満であったため，治験中止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 週時の累積治験中止率（95%信頼区間）は，それぞれ 23.3%（15.2%，34.8%）及び 45.0%（34.2%，57.5%）であった。

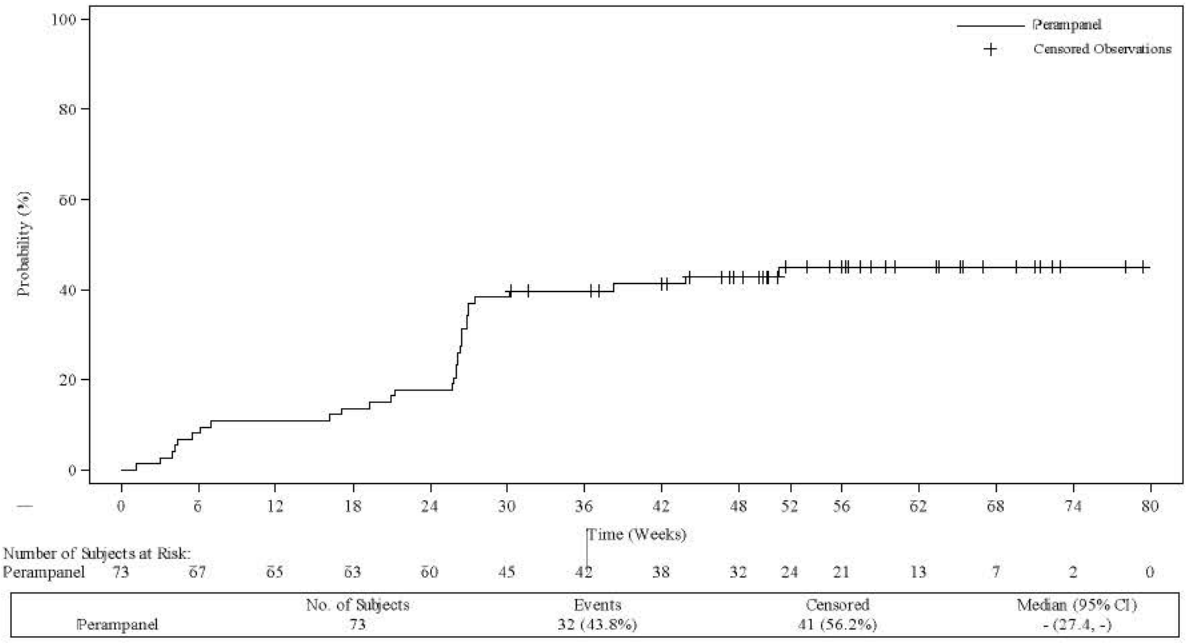


図 2.7.6.3-5　4 又は 8 mg 治療維持期開始から治験中止までの期間に関する Kaplan-Meier Plot（mITT，342 試験）

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

（添付資料 5.3.5.2.6 の Figure 6 を引用）

2.7.6.3.6.5 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

2.7.6.3.6.5.1 4 mg 治療維持期 26 週間

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 2.7.6.3-10 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 2.7.6.3-10　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

表 2.7.6.3-10　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)
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
運動徴候を伴わない単純部分発作	
4 mg 治療維持期 26 週間	
合計，n (%)	4 (100.0)
非完全発作消失例，n (%)	2 (50.0)
完全発作消失例 [a]，n (%)	2 (50.0)
95%信頼区間 [b]，(%)	6.8, 93.2
運動徴候を伴う単純部分発作	
4 mg 治療維持期 26 週間	
合計，n (%)	9 (100.0)
非完全発作消失例，n (%)	3 (33.3)
完全発作消失例 [a]，n (%)	6 (66.7)
95%信頼区間 [b]，(%)	29.9, 92.5
運動徴候を伴わない又は伴う単純部分発作を有する	
4 mg 治療維持期 26 週間	
合計，n (%)	12 (100.0)
非完全発作消失例，n (%)	5 (41.7)
完全発作消失例 [a]，n (%)	7 (58.3)
95%信頼区間 [b]，(%)	27.7, 84.8

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

（添付資料 5.3.5.2.6 の Table 18，Table 14.2.1.18.1 を引用）

2.7.6.3.6.5.2 4 又は 8 mg 治療維持期 26 週間

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 2.7.6.3-11 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 2.7.6.3-11　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
運動徴候を伴わない単純部分発作	
4 又は 8 mg 治療維持期 26 週間	
合計，n (%)	4 (100.0)
非完全発作消失例，n (%)	2 (50.0)
完全発作消失例 [a]，n (%)	2 (50.0)
95%信頼区間 [b]，(%)	6.8, 93.2
運動徴候を伴う単純部分発作	
4 又は 8 mg 治療維持期 26 週間	
合計，n (%)	9 (100.0)
非完全発作消失例，n (%)	2 (22.2)
完全発作消失例 [a]，n (%)	7 (77.8)
95%信頼区間 [b]，(%)	40.0, 97.2
運動徴候を伴わない又は伴う単純部分発作を有する	
4 又は 8 mg 治療維持期 26 週間	
合計，n (%)	12 (100.0)
非完全発作消失例，n (%)	4 (33.3)
完全発作消失例 [a]，n (%)	8 (66.7)
95%信頼区間 [b]，(%)	34.9, 90.1

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

（添付資料 5.3.5.2.6 の Table 19，Table 14.2.1.18.2 を引用）

2.7.6.3.7 薬物動態の結果

薬物動態解析は安全性解析対象集団を用いて実施した。血漿中ペランパネル濃度測定のため

の採血を実施する来院時に治験薬の服薬遵守が低いと判断された時点の濃度データは薬物動態解析に用いなかった。

4 mg 治療期の 6，10 及び 20 週における平均血漿中ペランパネル濃度は 371～395 ng/mL であり，ほぼ一定であった（表 2.7.6.3-12）。このことから，4 mg 治療期の 6 週までに血漿中ペランパネル濃度は定常状態に到達したと考えられた。8 mg 漸増期に移行した被験者において 6 mg 又は 8 mg を投与した時の平均血漿中ペランパネル濃度は，4 mg 治療期に 4 mg を投与した時と比較して上昇した（表 2.7.6.3-13）。

表 2.7.6.3-12　4 mg 治療期の血漿中ペランパネル濃度–全被験者–（342 試験）

		4 mg 治療期		
		漸増期	治療維持期	
用量(mg)		週		
		6	10	20
4	n	68	61	50
	平均値	371	374	395
	標準偏差	194	249	375

単位: ng/mL

（添付資料 5.3.5.2.6 の Table 14.2.3.1 を引用）

表 2.7.6.3-13　血漿中ペランパネル濃度–8 mg 漸増期に移行した被験者–（342 試験）

		4 mg 治療期			8 mg 治療期		
		漸増期	治療維持期		漸増期	治療維持期	
用量(mg)		週			週		
		6	10	20	4	8	18
4	n	12	6	1	–	–	–
	平均値	338	267	45.1[a]	–	–	–
	標準偏差	157	97.1	–	–	–	–
6	n	–	–	–	3	4	4
	平均値	–	–	–	544	603	481
	標準偏差	–	–	–	83.0	350	96.7
8	n	–	–	–	9	6	6
	平均値	–	–	–	657	496	496
	標準偏差	–	–	–	404	228	280

単位: ng/mL

8 mg 漸増期に移行した被験者のうち，8 mg 治療期に少なくとも 1 ポイントの血漿中ペランパネル濃度データを有する被験者を対象とした。

a: 1 例の個別値を示した

（添付資料 5.3.5.2.6 の Table 14.2.3.2 を引用）

2.7.6.3.8 安全性の結果

2.7.6.3.8.1 有害事象

安全性解析対象集団で認められた主な有害事象（発現率が 2%以上であった PT）及びその副作用の発現率を表 2.7.6.3-14 に示した。また，全ての有害事象及び副作用の発現率（SOC/PT 別）は付録 2.7.6-2 及び付録 2.7.6-3 に示した。

安全性解析対象集団における有害事象発現率は 80.9%（72/89 例）であった。また，有害事象の重症度について，ほとんどの事象は軽度又は中等度と判定された。

発現率が高かった有害事象（発現率 10%以上）は，浮動性めまい（36.0%），上咽頭炎（19.1%），傾眠（13.5%），頭痛（12.4%）であった。

表 2.7.6.3-14　主な有害事象（発現率が 2%以上であった PT）
（安全性解析対象集団，342 試験）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	ペランパネル (N=89) n (%)	
	有害事象	副作用 [a]
有害事象/副作用の総発現例数	72 (80.9)	50 (56.2)
重症度別　軽度	49 (55.1)	41 (46.1)
中等度	21 (23.6)	8 (9.0)
高度	2 (2.2)	1 (1.1)
耳および迷路障害	6 (6.7)	2 (2.2)
回転性めまい	2 (2.2)	2 (2.2)
胃腸障害	13 (14.6)	1 (1.1)
下痢	3 (3.4)	0
口内炎	3 (3.4)	0
歯痛	3 (3.4)	0
腹痛	2 (2.2)	1 (1.1)
便秘	2 (2.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (13.5)	4 (4.5)
異常感	4 (4.5)	3 (3.4)
胸痛	2 (2.2)	0
倦怠感	2 (2.2)	1 (1.1)
感染症および寄生虫症	29 (32.6)	0
上咽頭炎	17 (19.1)	0
インフルエンザ	3 (3.4)	0
傷害，中毒および処置合併症	11 (12.4)	1 (1.1)
挫傷	3 (3.4)	0
靭帯捻挫	2 (2.2)	0
臨床検査	9 (10.1)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (4.5)	0
体重増加	2 (2.2)	0
筋骨格系および結合組織障害	9 (10.1)	0
背部痛	2 (2.2)	0
神経系障害	55 (61.8)	45 (50.6)
浮動性めまい	32 (36.0)	29 (32.6)
傾眠	12 (13.5)	10 (11.2)
頭痛	11 (12.4)	2 (2.2)
てんかん	6 (6.7)	2 (2.2)

表 2.7.6.3-14　主な有害事象（発現率が 2%以上であった PT）
（安全性解析対象集団，342 試験）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	ペランパネル (N=89) n (%)	
	有害事象	副作用 [a]
健忘	2 (2.2)	1 (1.1)
過眠症	2 (2.2)	2 (2.2)
精神障害	10 (11.2)	8 (9.0)
易刺激性	3 (3.4)	3 (3.4)
不安	2 (2.2)	2 (2.2)
情動障害	2 (2.2)	1 (1.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	8 (9.0)	0
鼻出血	2 (2.2)	0

MedDRA Version 21.0
a: 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

（添付資料 5.3.5.2.6 の Table 25，Table 14.3.1.2.3，Table 14.3.1.2.7 を引用）

2.7.6.3.8.2 死亡及び重篤な有害事象

死亡例はなかった。

重篤な有害事象について，SOC/PT 別の発現率を表 2.7.6.3-15 に示した。また，被験者ごとの重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.3-16 に示した。

重篤な有害事象は 10/89 例（11.2%）に認められた。複数例に認められた重篤な有害事象は，てんかん（2 例）であった。ほとんどの重篤な有害事象は回復した。

表 2.7.6.3-15　重篤な有害事象（安全性解析対象集団，342 試験）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	ペランパネル (N=89) n (%)
重篤な有害事象の総発現例数	10 (11.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.1)
倦怠感	1 (1.1)
感染症および寄生虫症	2 (2.2)
インフルエンザ	1 (1.1)
慢性中耳炎	1 (1.1)
傷害，中毒および処置合併症	1 (1.1)
上腕骨骨折	1 (1.1)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.1)
変形性関節症	1 (1.1)
神経系障害	7 (7.9)
てんかん	2 (2.2)
頭痛	1 (1.1)
頭蓋内動脈瘤	1 (1.1)
二次性全般化を伴う部分発作	1 (1.1)
発作後状態	1 (1.1)
てんかん重積状態	1 (1.1)

MedDRA Version 21.0

（添付資料 5.3.5.2.6 の Table 29 を引用）

表 2.7.6.3-16　死亡以外の重篤な有害事象の一覧（安全性解析対象集団，342 試験）

被験者識別コード	年齢[a] 性別 人種	発現日[b] (直前の用量)	有害事象 MedDRA (PT)	重症度	転帰 持続期間	治験薬の処置	治験薬との因果関係
10021001	65 歳 女性 Japanese	336 日目 (4 mg)	変形性関節症	中等度	回復 34 日間	変更せず	関連なし
10051002	42 歳 男性 Japanese	12 日目 (2 mg)	倦怠感	軽度	回復 4 日間	変更せず	関連なし
10071001	19 歳 女性 Japanese	22 日目 (4 mg)	頭痛	中等度	回復 3 日間	該当せず[c]	関連なし
10141003	53 歳 女性 Japanese	14 日目 (2 mg)	発作後状態	中等度	回復 18 日間	中止	関連あり
		37 日目 (2 mg)	上腕骨骨折	中等度	軽快 –	該当せず[c]	関連なし
10201001	46 歳 男性 Japanese	188 日目 (4 mg)	てんかん	中等度	回復 18 日間	増量	関連なし
10241002	23 歳 男性 Japanese	9 日目 (2 mg)	てんかん	中等度	回復 8 日間	変更せず	関連なし
		32 日目 (4 mg)	てんかん	中等度	回復 20 日間	変更せず	関連なし
		64 日目 (4 mg)	てんかん	中等度	軽快 –	該当せず[c]	関連なし
10261001	18 歳 女性 Japanese	13 日目 (2 mg)	てんかん重積状態	中等度	回復 37 日間	変更せず	関連なし
		92 日目 (8 mg)	インフルエンザ	軽度	回復 15 日間	変更せず	関連なし
10271002	32 歳 女性 Japanese	13 日目 (2 mg)	二次性全般化を伴う 部分発作	中等度	回復 3 日間	変更せず	関連なし
20061021	63 歳 女性 Korean	35 日目 (4 mg)	慢性中耳炎	中等度	回復 97 日間	変更せず	関連なし
20071007	46 歳 女性 Korean	92 日目 (4 mg)	頭蓋内動脈瘤	軽度	回復 4 日間	変更せず	関連なし

MedDRA Version 21.0
a: 同意取得時の年齢
b: 発現日は投与開始日を 1 日目として起算
c: 投与終了/中止後に発現

（添付資料 5.3.5.2.6 の Table 30 を引用）

なお，重篤な有害事象の被験者ごとの叙述は付録 2.7.6-4 に示した。

2.7.6.3.8.3 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象について，SOC/PT 別の発現率を表 2.7.6.3-17 に示した。また，被験者ごとの中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.3-18 に示した。

中止に至った有害事象は 9/89 例（10.1%）に認められた。複数例に認められた中止に至った有害事象は，浮動性めまい（4 例），てんかん及び傾眠（各 2 例）であった。

表 2.7.6.3-17　中止に至った有害事象（安全性解析対象集団，342 試験）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	ペランパネル (N=89) n (%)
中止に至った有害事象の総発現例数	9 (10.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.2)
異常感	1 (1.1)
歩行障害	1 (1.1)
神経系障害	8 (9.0)
浮動性めまい	4 (4.5)
てんかん	2 (2.2)
傾眠	2 (2.2)
頭痛	1 (1.1)
発作後状態	1 (1.1)
精神障害	1 (1.1)
易刺激性	1 (1.1)

MedDRA Version 21.0

（添付資料 5.3.5.2.6 の Table 31 を引用）

表 2.7.6.3-18　中止に至った有害事象の一覧（安全性解析対象集団，342 試験）

被験者識別コード	年齢[a] 性別 人種	発現日[b] (直前の用量)	有害事象 MedDRA (PT)	重篤性	重症度	転帰 持続期間	治験薬との因果関係
10061001	72 歳 男性 Japanese	17 日目 (4 mg)	傾眠	非重篤	中等度	回復 4 日間	関連あり
10111001	34 歳 女性 Japanese	2 日目 (2 mg)	傾眠	非重篤	軽度	回復 27 日間	関連あり
		18 日目 (4 mg)	易刺激性	非重篤	軽度	回復 11 日間	関連あり
10131002	61 歳 女性 Japanese	17 日目 (4 mg)	異常感	非重篤	中等度	回復 24 日間	関連あり
10141003	53 歳 女性 Japanese	14 日目 (2 mg)	発作後状態	重篤	中等度	回復 18 日間	関連あり
10251001	19 歳 男性 Japanese	17 日目 (4 mg)	てんかん	非重篤	中等度	回復 61 日間	関連あり
10251002	19 歳 女性 Japanese	2 日目 (2 mg)	浮動性めまい	非重篤	軽度	回復 37 日間	関連あり
		4 日目 (2 mg)	てんかん	非重篤	軽度	回復 35 日間	関連あり
		6 日目 (2 mg)	歩行障害	非重篤	軽度	回復 33 日間	関連あり
20011001	46 歳 男性 Korean	86 日目 (4 mg)	浮動性めまい	非重篤	軽度	回復 2 日間	関連あり
		88 日目 (4 mg)	頭痛	非重篤	軽度	回復 6 日間	関連なし
20011003	40 歳 女性 Chinese	21 日目 (4 mg)	浮動性めまい	非重篤	軽度	軽快 –	関連あり