目次

2.5 臨床に関する概括評価 4
2.5.1 製品開発の根拠 4
2.5.1.1 薬理学的分類 4
2.5.1.2 てんかん及びその治療の選択 5
2.5.1.2.1 てんかんの診断と疫学 5
2.5.1.2.2 てんかんの薬物治療 5
2.5.1.3 ペランパネル注射剤の臨床的位置づけ 5
2.5.1.4 開発の経緯 7
2.5.1.4.1 ペランパネル注射剤の開発経緯 7
2.5.1.4.2 機構との対面助言 8
2.5.1.5 臨床開発計画 9
2.5.1.6 臨床試験計画の概要 10
2.5.1.6.1 錠剤に対する注射剤のバイオアベイラビリティ検討試験（050 試験） 10
2.5.1.6.2 12 歳以上のてんかん患者を対象とした錠剤から注射剤への切り替え試験（240 試験） 11
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 12
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 13
2.5.4 有効性の概括評価 13
2.5.4.1 被験者背景（240 試験） 13
2.5.4.2 試験成績（240 試験） 14
2.5.5 安全性の概括評価 15
2.5.5.1 安全性評価に用いた臨床試験 15
2.5.5.2 安全性の評価方法 15
2.5.5.3 暴露状況及び解析対象 16
2.5.5.3.1 050 試験 16
2.5.5.3.2 240 試験 16
2.5.5.4 被験者背景 17
2.5.5.4.1 050 試験 17
2.5.5.4.2 240 試験 17
2.5.5.5 有害事象 17
2.5.5.5.1 有害事象の要約 17
2.5.5.5.2 比較的よくみられる有害事象 18
2.5.5.5.3 死亡 20
2.5.5.5.4 その他の重篤な有害事象 21
2.5.5.5.5 中止に至った有害事象 21
2.5.5.5.6 投与中断に至った有害事象 21
2.5.5.5.7 関心のある症候群別有害事象の解析（240 試験） 21

2.5.5.6 臨床検査値 23
2.5.5.6.1 050 試験 23
2.5.5.6.2 240 試験 23
2.5.5.7 バイタルサイン，体重，心電図 23
2.5.5.7.1 050 試験 23
2.5.5.7.2 240 試験 23
2.5.5.8 特別な患者集団及び状況下における安全性 24
2.5.5.8.1 内因性要因 24
2.5.5.8.2 外因性要因 24
2.5.5.8.3 薬物相互作用 24
2.5.5.8.4 妊娠及び授乳時の使用 24
2.5.5.8.5 過量投与 24
2.5.5.8.6 薬物乱用 24
2.5.5.8.7 離脱症状及び反跳現象 24
2.5.5.8.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 25
2.5.5.9 市販後データ 25
2.5.5.10 安全性の結論 25
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 27
2.5.6.1 治療の背景 27
2.5.6.1.1 疾患又は症状 27
2.5.6.1.2 現行の治療 27
2.5.6.2 ベネフィット 27
2.5.6.2.1 ペランパネル注射剤は，AMPA受容体に選択的な非競合的拮抗剤であり，既存の抗てんかん薬とは異なる作用機序を有する新たな治療選択肢となる 27
2.5.6.2.2 ペランパネル注射剤は，用量調節する必要がなく，一時的に経口投与ができない患者に対して継続治療が可能な剤形である 27
2.5.6.2.3 ペランパネル注射剤は，1 日 1 回投与の薬剤であり，負担軽減が期待される 28
2.5.6.3 リスク 28
2.5.6.3.1 注射部位に関連する有害事象 28
2.5.6.3.2 経口剤から注射剤への切り替えに伴う安全性リスク 28
2.5.6.3.3 ペランパネル注射剤の添加剤に関連する安全性リスク 29
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 33
2.5.7 参考文献 34

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）
AMPA	α-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
AUC	area under the concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}t)}$	AUC from zero time to time of last quantifiable concentration	投与時から定量が可能であった最終採血時間（t）までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}inf)}$	AUC from zero time extrapolated to infinite time	投与時から投与後無限大までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BMI	body mass index	体格指数
C_{max}	maximum observed concentration	最高濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
FDA	United States Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GABA	γ-aminobutyric acid	γ-アミノ酪酸
HLT	high level term	高位語 （MedDRA における用語の一種）
ILAE	International League Against Epilepsy	国際抗てんかん連盟
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
PT	preferred term	基本語 （MedDRA における用語の一種）
SBECD	sulfobutylether-β-cyclodextrin sodium	スルホブチルエーテル β-シクロデキストリンナトリウム
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類 （MedDRA における用語の一種）
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬初回投与開始後に発現した有害事象
TEMAV	treatment-emergent markedly abnormal laboratory value	臨床上問題となる顕著な臨床検査値異常

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（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（α-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。

現在，国内では「成人及び 4 歳以上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）に対する単剤療法及び併用療法」並びに「成人及び 12 歳以上の小児てんかん患者における強直間代発作に対する併用療法」を効能又は効果として，本薬経口剤（フィコンパ®錠 2 mg，同錠 4 mg 及び同細粒 1%）が承認されている（表 2.5.1-1）。

表 2.5.1-1　ペランパネル経口剤の国内承認状況

効能又は効果		成人	小児	
			12 歳以上	4 歳以上 12 歳未満
部分発作（二次性全般化発作を含む）	単剤療法	○	○	○
	併用療法	○	○	○
強直間代発作	併用療法	○	○	×

本承認申請は，表 2.5.1-1 で示した経口剤の効能又は効果に基づき，成人及び 4 歳以上の小児てんかん患者における一時的に経口投与できない場合の代替療法として，本薬注射剤を申請するものである。

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 てんかん及びその治療の選択

2.5.1.2.1 てんかんの診断と疫学

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）。

てんかんの診断は，病歴，発作の状況の調査並びに脳波，ビデオ脳波及び神経画像検査等の各種検査を用いて行う（日本てんかん学会, 2008）。てんかんの診断には一般的に国際抗てんかん連盟（ILAE）が公表している発作型分類及びてんかん症候群分類が用いられている（ILAE, 1981; ILAE, 1989; ILAE, 2017）。

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，60歳以上では目立って増加することが確認されている（Hauser, et al., 1983）。また，年代別の有病率は，10歳代まで増加するが，その後は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する（Hauser, et al., 1993; Beghi, 2020）。2017年厚生労働省患者調査では日本のてんかん患者数は21万8000人と推計されているが，実際にはそれよりも多く，地域疫学調査等から潜在患者数は約100万人ともいわれている（植田勇人, 2007）。

2.5.1.2.2 てんかんの薬物治療

てんかん治療は薬物治療が第一選択であり，成人てんかんにおける薬物治療ガイドラインでは，「治療は単剤より開始し，2〜3 種類行った結果，奏功しない場合には，多剤併用治療を行う。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。」と示されている（日本てんかん学会, 2005）。

また，日本神経学会の診療ガイドラインでは，具体的に第一選択薬，第二選択薬が記載されており，「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。」と解説されている（日本神経学会, 2018）。なお，本薬は部分てんかんの第二選択薬として新たに推奨されている。

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り，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るが，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（日本神経学会, 2018; 寺田清人, 2016）。

2.5.1.3 ペランパネル注射剤の臨床的位置づけ

てんかん薬物治療は，継続的な投与により発作をコントロールすることが重要とされており，一般的に長期にわたる。継続的に投与していた抗てんかん薬を急激に中断することは，思わぬ

反跳発作やてんかん重積状態を引き起こす危険があるため，抗てんかん薬の漸減中止が原則とされている（日本神経学会, 2018）。てんかん重積状態の原因は多岐にわたるが，サンフランシスコ総合病院の成人例での検討では，てんかん患者における抗てんかん薬の減・断薬による発症が全体の 28%と最も多く（Lowenstein, et al., 1993），抗てんかん薬による治療の急激な中断は多大なるリスクとなる。

手術等により一時的に経口投与が難しい状況が生じた場合においても，急激な投与中断による同様のリスクが懸念されるため，既に投与されている抗てんかん薬又は代替薬の注射剤等による経口投与以外の治療を継続することが望ましいとされている（Patel, et al., 2015; Perks, et al., 2012; Uribe, et al., 2017）。実際，脳神経外科開頭術時に，経口投与が可能となるまでホスフェニトイン注射剤が継続的に投与された報告がある（中里信和, 2015）。

一時的に経口投与できない場合の代替療法として想定されるケースは下記のとおりである。

- 経口剤を服用中の患者が消化器系の合併症や嚥下困難，検査，手術等の際に使用する。
- 抗てんかん薬治療中の患者で発作が悪化し，入院加療で新たに抗てんかん薬を追加する。
- 手術直後のてんかん発現で，新たに抗てんかん薬治療を開始するに当たり，経口剤に先んじて使用する。

しかし現在，国内で一時的に経口投与できない場合に使用可能な抗てんかん薬のうち（表 2.5.1-2），AMPA 受容体に作用する本薬の代替となる同作用機序の注射剤はない。よって，本薬注射剤の開発は，本薬経口剤により発作をコントロールしている患者にとって，周術期等においても治療を継続するための重要な治療法となる。また，本薬経口剤を服用していないてんかん患者においても，新たな治療選択肢として AMPA 受容体拮抗作用に基づく抗てんかん治療を開始することが可能となる。

表 2.5.1-2　一時的に経口投与できない場合に国内で使用可能な抗てんかん薬の一覧

薬剤名	剤形	効能又は効果
添付文書の薬効分類番号から「抗てんかん剤（87113X）」に分類される注射剤及び坐剤		
フェニトインナトリウム	注射剤	・てんかん様けいれん発作が長時間引き続いて起こる場合（てんかん発作重積症） ・経口投与が不可能でかつけいれん発作の出現が濃厚に疑われる場合（特に意識障害，術中，術後） ・急速にてんかん様けいれん発作の抑制が必要な場合
フェノバルビタールナトリウム	注射剤	・新生児けいれん ・てんかん重積状態
ホスフェニトインナトリウム	注射剤	・てんかん重積状態 ・脳外科手術又は意識障害（頭部外傷等）時のてんかん発作の発現抑制 ・フェニトインを経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法

表 2.5.1-2　一時的に経口投与できない場合に国内で使用可能な抗てんかん薬の一覧

薬剤名	剤形	効能又は効果
フェノバルビタール	注射剤	てんかんのけいれん発作 ・強直間代発作（全般けいれん発作，大発作） ・焦点発作（ジャクソン型発作を含む）
レベチラセタム	注射剤	一時的に経口投与ができない患者における，下記の治療に対するレベチラセタム経口製剤の代替療法 ・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
ラコサミド	注射剤	一時的に経口投与ができない患者における，下記の治療に対するラコサミド経口製剤の代替療法 ・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
ロラゼパム	注射剤	てんかん重積状態
ミダゾラム	注射剤	てんかん重積状態
ジアゼパム	坐剤	小児に対して次の目的に用いる 熱性けいれん及びてんかんのけいれん発作の改善
上記に該当しないものの，効能又は効果に「てんかん」が含まれる注射剤及び坐剤		
アセタゾラミドナトリウム	注射剤	てんかん（他の抗てんかん薬で効果不十分な場合に付加）
ジアゼパム	注射剤	てんかん様重積状態におけるけいれんの抑制
テトラコサクチド酢酸塩	注射剤	点頭てんかん
フェノバルビタールナトリウム	坐剤	小児に対して経口投与が困難な場合の次の目的に用いる ・熱性けいれんおよびてんかんのけいれん発作の改善

2.5.1.4 開発の経緯

2.5.1.4.1 ペランパネル注射剤の開発経緯

本薬注射剤は，一時的に本薬経口剤の投与ができないてんかん患者に対する代替療法として開発中である。国内で開発を進めるにあたり，医薬品医療機器総合機構（以下，機構）との協議を重ねた結果（2.5.1.4.2 項），日本人及び外国人健康成人を対象とした臨床第 1 相試験（E2007-A001-050 試験，以下 050 試験）の結果に加えて，部分発作又は強直間代発作を有する 12 歳以上の日本人てんかん患者を対象とした国内臨床第 2 相試験（E2007-J081-240 試験，以下

240 試験）を実施し，本薬錠剤から本薬注射剤へ切り替えた際の安全性及び忍容性を評価した結果に基づいて，本薬注射剤を申請することとした。

050 試験は米国で実施し，本薬錠剤 12 mg に対する本薬注射剤 12 mg のバイオアベイラビリティを評価した。さらに，050 試験結果に基づいた Modeling & Simulation 結果を用いて，本薬注射剤（30 分及び 60 分間静脈内持続投与）の本薬経口剤との代替可能性を検討した。050 試験の結果，30 分，60 分及び 90 分間の静脈内持続投与時のいずれにおいても C_{max} に関して生物学的同等性の基準の範囲外であった（2.5.2 項）。050 試験は単回投与による比較評価であったことから，母集団薬物動態モデルを構築し，反復経口投与後の定常状態において本薬の経口投与から静脈内持続投与に切り替えた際の血漿中濃度推移をシミュレーションにより予測した。その結果，反復経口投与後の定常状態においては，30 分及び 60 分静脈内持続投与後の C_{max} は本薬錠剤投与時に対して生物学的同等性の基準の範囲程度に収まることが推定された。

240 試験は日本で実施し，本薬錠剤を一定用法用量（8～12 mg）で使用している患者を対象に，本薬錠剤から同用量の本薬注射剤（30 分間静脈内持続投与，4 日間）へ切り替えた際の安全性及び忍容性を評価した。副次評価項目として，本薬注射剤に切り替えた前後の有効性及び血漿中ペランパネル濃度を比較した。240 試験の結果，注射部位に関連する有害事象を除き，本薬注射剤特有の有害事象は認められず，本薬の錠剤及び注射剤の安全性プロファイルに大きな違いはなかった（2.5.5 項）。また，本薬の経口投与から静脈内持続投与に切り替えることで，血漿中ペランパネル濃度に顕著な変化はなく（2.5.2 項），てんかん発作頻度及び発作型に懸念すべき変化は認められなかった（2.5.4 項）。

上記の臨床試験（050 試験及び 240 試験）における治験薬は，当初申請を予定していたペランパネル 8 mg 注射剤（ペランパネルとして 8.0 mg 含む）を使用した。しかし，下記に示す本薬経口剤の実臨床における使用状況から，本薬注射剤は 8 mg よりも低用量で投与される場合も多いと考えられ，薬剤廃棄量の削減及び過量投与等防止の適正使用の観点から，ペランパネル 2 mg 注射剤（ペランパネルとして 2.0 mg 含む）が医療ニーズに適していると判断し，開発に至った。本承認申請においては，市販予定の製剤としてペランパネル 2 mg 注射剤を申請する。

【本薬経口剤の実臨床における使用状況】
・初回投与量は 2 mg である。
・部分発作に対する単剤療法及び CYP3A を誘導することが知られている抗てんかん薬との併用療法においては，維持用量は 4 mg 以上 8 mg 未満も使用可能である。

2.5.1.4.2 機構との対面助言

本薬注射剤の開発にあたり，国内では 20[redacted] 年[redacted] 月から計[redacted] 回の事前面談及び[redacted] 回の対面助言を実施し，開発計画及び臨床試験計画を立案した。

第[redacted] 回目の事前面談では，[redacted]場合を想定した[redacted]の計画を提案した。具体的には，[redacted]を考慮し，[redacted]に対して，[redacted]試験を提案した。その結果，「[redacted]

[redacted]する必要がある」という機構見解を得た。上記の機構見解を踏まえ，20[redacted] 年[redacted] 月の第[redacted] 回事前面談では，[redacted]計画を提案し，概ね機構から理解を得た。その後，[redacted]ことから，[redacted]について 20[redacted] 年[redacted] 月に第[redacted] 回事前面談，[redacted] 月に対面助言を行った（受付番号：[redacted]）。

対面助言では，機構から以下の助言を得た。

・ [redacted]する必要がある。
  ―[redacted]については，[redacted]に依存する。
  ―[redacted]では[redacted]ことから，[redacted]において，[redacted]必要がある。[redacted]などを踏まえて，[redacted]する必要がある。
  ―[redacted]する必要がある。
  ―[redacted]とする場合，[redacted]を提示した上で，[redacted]も考慮して，[redacted]等について議論する必要がある。
・ [redacted]の妥当性については下記のとおりである。
  ―[redacted]における[redacted]である。
  ―[redacted]が想定され，[redacted]ことから，[redacted]という考えは理解した。ただし，[redacted]は，[redacted]も踏まえて審査時の判断となる。
  ―SBECD による腎機能への影響及びアナフィラキシーのリスクに対しては，提示したスケジュールに基づき腎機能モニタリングを行うこと，そして注射剤投与直後の患者の様子を十分に観察し，アナフィラキシーが発現した場合の対応を事前に準備することで，[redacted]の実施の受け入れは可能と考える。
・ [redacted]については，[redacted]ことで異論はない。

2.5.1.5 臨床開発計画

表 2.5.1-3 に本承認申請における臨床試験のデータパッケージ，図 2.5.1-1 に本薬注射剤の開発の経緯図を示した。2017 年 11 月～2018 年 2 月に，臨床第 1 相試験として，日本人を含む健康成人を対象とした本薬錠剤に対する本薬注射剤のバイオアベイラビリティ検討試験（050 試験）

を米国で実施した。その後 2018 年 11 月～2019 年 12 月に，臨床第 2 相試験として，12 歳以上のてんかん患者を対象とした錠剤から注射剤への切り替え試験（240 試験）を国内で実施した。

表 2.5.1-3　本承認申請における臨床データパッケージ

試験区分	対象	治験デザイン及び対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	主要評価項目	投与例数	添付資料番号
外国 第 1 相試験 (050 試験)	健康成人	オープン 非対照 2 期クロスオーバー 無作為化	ペランパネル 12 mg（注射剤，錠剤） 注射剤：30, 60 又は 90 分間単回静脈内持続投与 錠剤：単回経口投与	錠剤に対する注射剤のバイオアベイラビリティ	48 （日本人 18）	5.3.1.1.1
国内 第 2 相試験 (240 試験)	部分発作又は強直間代発作を有するてんかん患者（12 歳以上）	オープン 非対照	ペランパネル注射剤： 1 日 8～12 mg を 30 分間静脈内持続投与（4 日間）	注射剤を錠剤の代替療法として投与した際の安全性及び忍容性	21	5.3.5.2.1

試験名			20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年	20[redacted]年
品質試験						
構造決定，物質並びに規格及び試験方法						
安定性試験 製剤						
非臨床試験						
毒性 その他（局所刺激性試験及び溶血性試験）						
臨床試験						
対面助言						
外国	第 1 相	E2007-A001-050 試験				
日本	第 2 相	E2007-J081-240 試験				

図 2.5.1-1 開発の経緯図

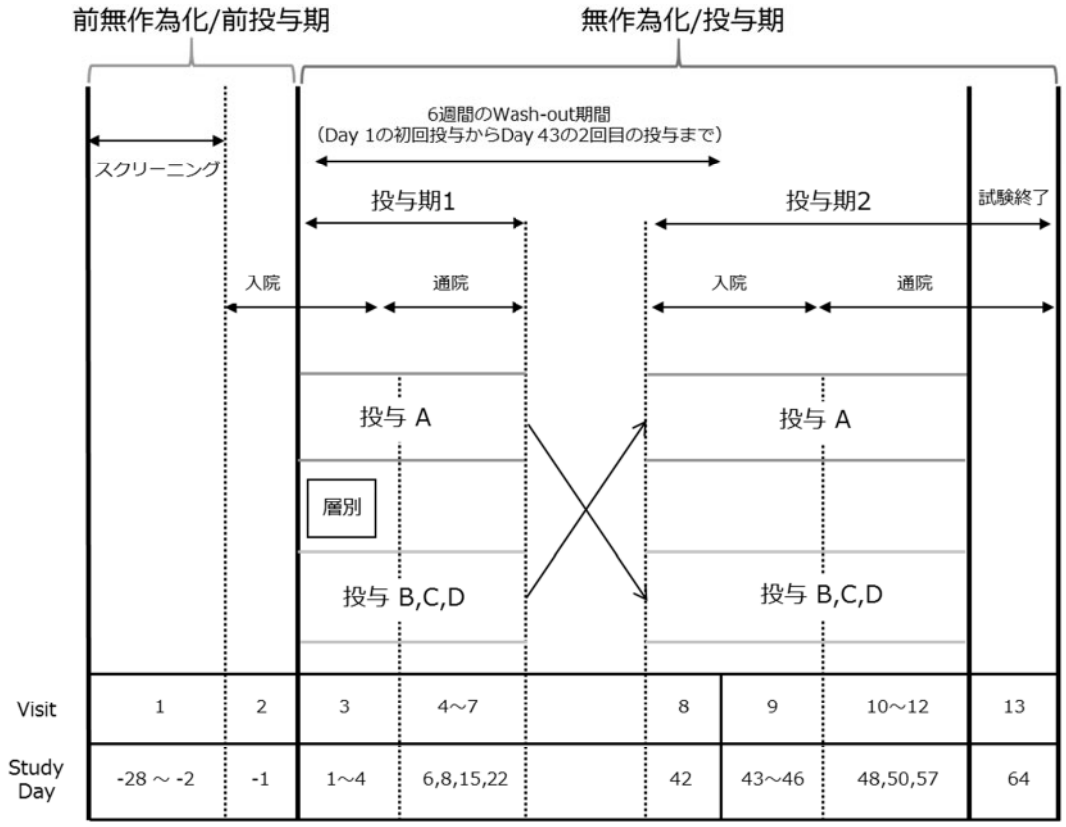
2.5.1.6 臨床試験計画の概要

2.5.1.6.1 錠剤に対する注射剤のバイオアベイラビリティ検討試験（050 試験）

050 試験は，日本人及び外国人健康成人 48 例（日本人 18 例を含む）を対象に，本薬注射剤 12 mg を 30 分（第 1 群），60 分（第 2 群）又は 90 分間（第 3 群）で単回静脈内持続投与した場合の，本薬錠剤 12 mg を単回経口投与した場合に対するバイオアベイラビリティを検討するために米国で実施したオープン，無作為化，2 期（投与期 1→投与期 2）クロスオーバー試験である。

第 1 群及び第 2 群に各 20 例（6 例以上の日本人を含む），第 3 群に 8 例（4 例以上の日本人を含む）を割り当てることとした。治験薬投与の前日（投与期 1 は Day –1，投与期 2 は Day 42）に入院し，第 1 群～第 3 群の各群内で 2 つの投与順序（錠剤→注射剤又は注射剤→錠剤）のいずれかに無作為に割り付けられ，投与期 1（Day 1）及び投与期 2（Day 43）に治験薬を夜間絶食下で単回投与された。投与開始後 72 時間時点の採血が終了後（投与期 1 は Day 4，投与期 2 は Day 46），退院した。投与期 1 と投与期 2 の間には 6 週間以上の休薬期間を設定した。

050 試験の試験デザインを図 2.5.1-2 に示した。



夜間絶食後，下記の治験薬が投与された。
A＝ 錠剤12 mgを服用，B＝ 注射剤12 mgを30分かけて投与，C＝ 注射剤12 mgを60分かけて投与，
D＝ 注射剤12 mgを90分かけて投与

図 2.5.1-2 E2007-A001-050 試験デザイン

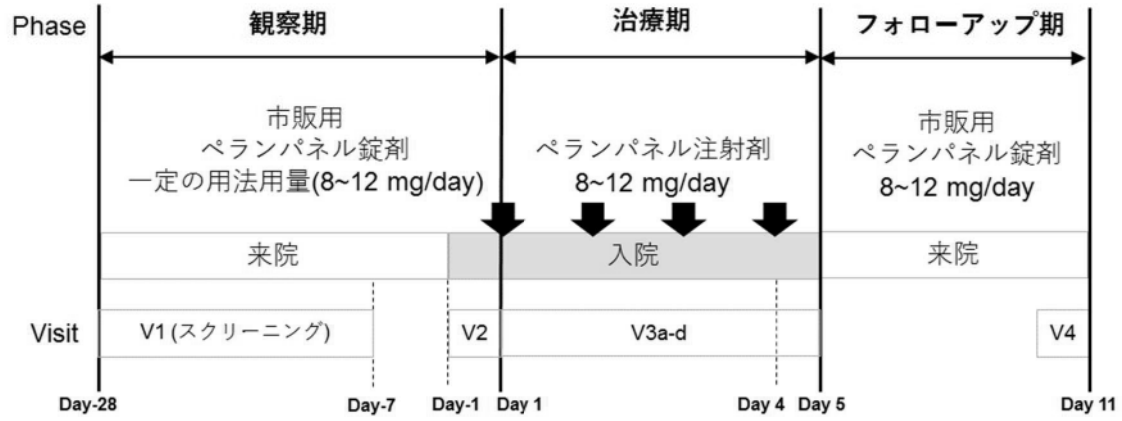
本試験の主要評価項目は，本薬錠剤 12 mg の単回経口投与に対する本薬注射剤 12 mg の単回静脈内持続投与のバイオアベイラビリティを評価することであった。副次評価項目として，日本人及び外国人における本薬注射剤投与後の薬物動態を比較し，本薬の注射剤及び錠剤における安全性及び忍容性を評価した。

2.5.1.6.2 12 歳以上のてんかん患者を対象とした錠剤から注射剤への切り替え試験（240 試験）

240 試験は，部分発作（二次性全般化発作を含む）又は強直間代発作を有する日本人てんかん患者 21 例を対象に，本薬錠剤から同用量の本薬注射剤（30 分間静脈内持続投与，4 日間）へ切り替えた際の安全性及び忍容性を評価したオープン，非対照試験である。本薬注射剤投与開始 28 日以上前から，本薬錠剤を一定用法用量（8～12 mg）で使用している 12 歳以上のてんかん患者を対象とした。適格性が確認された被験者は，本薬錠剤から本薬注射剤へ切り替える前日（Day–1）から入院し，Day–1 は本薬錠剤を服用した。そして入院翌日から 4 日間（Day 1～Day 4），1 日 1 回 30 分間，本薬錠剤と同用量の本薬注射剤を静脈内持続投与した。本薬注射剤の最

終投与翌日（Day 5）に退院し，元の本薬錠剤（同用量）に切り替えた。

240 試験の試験デザインを図 2.5.1-3 に示した。



治療期及びフォローアップ期は，観察期に服用していたペランパネル錠剤と同用量を投与した。

図 2.5.1-3 E2007-J081-240 試験デザイン

本試験の主要評価項目は，本薬の錠剤から注射剤に切り替えたときの安全性及び忍容性の評価であり，副次評価項目として，血漿中ペランパネル濃度及びてんかん発作頻度の評価も行った。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

日本人を含む健康成人を対象として米国で実施した 050 試験において，本薬錠剤 12 mg を経口投与したときに対する，本薬注射剤 12 mg を 30 分，60 分及び 90 分間で静脈内持続投与したときのバイオアベイラビリティを評価した。注射剤の 30 分及び 60 分投与において，$AUC_{(0\text{-}t)}$及び$AUC_{(0\text{-}inf)}$は錠剤との生物学的同等性の基準を満たしたが，C_{max} はそれぞれの投与時間において，平均して錠剤より 61%及び 35%高値を示し，生物学的同等性の基準を満たさなかった。参考として少数例で評価した 90 分投与においては，注射剤投与時の C_{max}，$AUC_{(0\text{-}t)}$及び$AUC_{(0\text{-}inf)}$はいずれも錠剤投与時の値と類似していた。なお，安全性については，注射剤投与時においても重篤な有害事象，並びに治験中止に至った有害事象は認められなかった（2.5.5.10 項）。

本薬の血漿中濃度が定常状態にあるてんかん患者で，経口剤から同一用量の注射剤 30 分投与に切り替えを行った 240 試験において，本薬の血漿中濃度の変化を確認したところ，注射剤への切り替えにより C_{max} は上昇したものの，顕著な変化ではないことが示唆された。また，錠剤から注射剤 30 分投与に切り替えた時の安全性及び忍容性が認められるとともに（2.5.5.10 項），切り替え前後のてんかん発作頻度及び発作型に懸念すべき変化は認められなかった（2.5.4.2 項）。

本薬の投与を 2 mg より開始する際に，経口投与に先立ち注射剤を用いた場合について検討した。注射剤で静脈内投与したときの本薬の薬物動態は線形と考えられるため，本薬 2 mg を静脈内投与したときの C_{max} は，050 試験で注射剤 12 mg を投与したときの C_{max}（幾何平均値として 452 ng/mL，静脈内持続投与時間: 30 分間）の 6 分の 1 である 75.3 ng/mL 程度となることが想定される。これは本薬錠剤初回申請時の臨床試験（001 試験及び 010 試験）において，本薬 2 mg を

経口投与したときの C_{max} である 63.4～80.8 ng/mL の範囲内である。したがって，本薬 2 mg の初回投与に注射剤を用いた場合にも，本薬の血漿中濃度は経口投与した場合と同程度になると考えられる。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

日本人健康成人及び外国人健康成人を対象とした 050 試験において，本薬注射剤 12 mg を 30 分，60 分及び 90 分間で静脈内持続投与したとき，各投与時間において本薬の AUC 及び C_{max} は日本人と外国人で類似していたことから，本薬注射剤の薬物動態に日本人と外国人で大きな違いはないと考えられた。

2.5.4 有効性の概括評価

本薬注射剤の有効性は，国内臨床第 2 相試験（240 試験）において 12 歳以上のてんかん患者を対象として，本薬錠剤から注射剤に切り替えた前後のてんかん発作頻度を比較することで検討した。240 試験は，部分発作（二次性全般化発作を含む）又は強直間代発作を有するてんかん患者 21 例を対象に，本薬錠剤から同用量の本薬注射剤へ切り替えを行い，安全性及び忍容性を評価したオープン，非対照試験である。有効性の評価には，被験者日誌を用いて，全てのてんかん発作（回数及び発作型）を収集し，観察期（市販用錠剤投与），治療期（注射剤投与）及びフォローアップ期（市販用錠剤投与）における 1 日あたりのてんかん発作頻度を算出し，注射剤への切り替え前後の発作頻度を比較した。

2.5.4.1 被験者背景（240 試験）

被験者は全て日本人であり，男性が 9 例（42.9%），女性が 12 例（57.1%）であった。年齢，身長及び体重の平均値（標準偏差）は，それぞれ 40.7（12.76）歳（範囲：18～62 歳），164.33（7.679）cm（範囲：151.0～176.4 cm）及び 67.88（16.940）kg（範囲：42.0～101.7 kg）であった。

直近のてんかんの診断から本治験の同意取得日までの期間の中央値は 193.70 ヵ月（範囲：44.2～592.4 ヵ月）であった。21 例全例が部分発作を有するてんかん，そのうち 1 例は部分発作と全般発作を有するてんかんと診断された。

部分発作（21 例［100.0%］）の発作型は，複雑部分発作（18 例［85.7%］），二次性全般化発作（12 例［57.1%］），運動徴候を伴わない単純部分発作（12 例［57.1%］）及び運動徴候を伴う単純部分発作（1 例［4.8%］）であった。全般発作（1 例［4.8%］）の発作型は欠神発作及び強直間代発作であった。

観察期に投与を受けていた市販用本薬錠剤の用量は，8 mg が 11 例（52.4%），10 mg 及び 12 mg が各 5 例（23.8%）であった。観察期の併用抗てんかん薬の数は，1，2 及び 3 剤がそれぞれ 4 例（19.0%），8 例（38.1%）及び 9 例（42.9%）であった。観察期において，9 例（42.9%）は CYP3A を誘導することが知られている抗てんかん薬（Inducer，いずれもカルバマゼピン）を併用しており，12 例（57.1%）は CYP3A 誘導作用がない抗てんかん薬（Non-Inducer）を併用していた（Inducer の併用はなし）。

2.5.4.2 試験成績（240 試験）

市販用本薬錠剤から注射剤の 30 分間静脈内持続投与に切り替えた前後のてんかん発作頻度を比較した。部分発作の 1 日あたりの発作頻度の中央値は，観察期（錠剤），治療期（注射剤）及びフォローアップ期（錠剤）でそれぞれ 0.30（範囲：0.0～2.5），0.00（範囲：0.0～2.6）及び 0.09（範囲：0.0～0.9）であった。

1 日あたりの発作頻度の個別推移については，2 例を除き，錠剤から注射剤への切り替えによる発作頻度の明らかな上昇はみられなかった。また，いずれの被験者においても注射剤への切り替えにより，新たな発作型の発現はみられなかった。観察期（錠剤）及びフォローアップ期（錠剤）に比較して治療期（注射剤）に発作頻度の上昇がみられた 2 例のうち 1 例（被験者番号[redacted]）は治療期である Day 3 に有害事象として軽度のてんかんを発現したが，治験薬との因果関係はなしと判断された。もう 1 例（被験者番号[redacted]）は治療期である Day 1 に一過性のてんかん発作の悪化（1 日あたり 7 回）がみられたが，観察期の Day –3（1 日あたり 5 回）及びフォローアップ期の Day 9（1 日あたり 5 回）においてもてんかん発作の悪化が認められた。以上から，2 例とも注射剤に起因した発作頻度の上昇とは考えられなかった。

また，強直間代発作の 1 例については，観察期（錠剤），治療期（注射剤）及びフォローアップ期（錠剤）を通じて発作の発現はなかった。

以上，本薬錠剤から注射剤の 30 分間静脈内持続投与に切り替え前後のてんかん発作頻度及び発作型について，懸念すべき変化は認められなかった。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価に用いた臨床試験

本薬注射剤の安全性評価は，以下の試験の成績を用いて行った。

- 健康成人（日本人及び外国人）を対象に，本薬の錠剤 12 mg（単回経口投与）に対する注射剤 12 mg（単回静脈内持続投与）のバイオアベイラビリティを評価した外国臨床第 1 相試験（E2007-A001-050 試験，以下 050 試験）
- 本薬錠剤を他の抗てんかん薬との併用療法として 1 日 8～12 mg 投与している 12 歳以上の部分発作（二次性全般化発作を含む）又は強直間代発作を有するてんかん患者を対象に，本薬注射剤の 30 分間静脈内持続投与に切り替えた時の安全性及び忍容性を評価した国内臨床第 2 相試験（E2007-J081-240 試験，以下 240 試験）

上記臨床試験の一覧を表 2.5.5-1 に示した。

表 2.5.5-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧

試験	対象	試験デザイン	治験薬，投与方法・投与用量	投与期間	安全性解析対象例数	進行状況
外国第 1 相バイオアベイラビリティ試験（050 試験）	健康成人	オープン非対照 2 期クロスオーバー無作為化	ペランパネル注射剤 12 mg：夜間絶食下で単回静脈内持続投与（持続投与時間：30 分［第 1 群］，60 分［第 2 群］，90 分［第 3 群］） ペランパネル錠剤 12 mg：夜間絶食下で単回経口投与	単回	48（日本人 18）	完了
国内第 2 相試験（240 試験）	12 歳以上の部分発作又は強直間代発作を有するてんかん患者	オープン非対照	観察期： 市販用ペランパネル錠剤（8～12 mg） 1 日 1 回反復経口投与（一定の用法用量） 治療期（入院）： ペランパネル注射剤（治験薬）（8～12 mg：観察期［錠剤］と同用量） 1 日 1 回 30 分静脈内持続投与 フォローアップ期： 市販用ペランパネル錠剤（8～12 mg：観察期及び治療期と同用量） 1 日 1 回反復経口投与	観察期： 反復（最長 28 日間） 治療期： 反復（4 日間） フォローアップ期： 反復（最長 13 日間）	21	完了

2.5.5.2 安全性の評価方法

050 試験及び 240 試験における安全性評価項目は，有害事象（身体所見を含む），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［体温は 240 試験のみ］），体重（240 試験のみ），12 誘導心電図であった。また，いずれの評価とも安全性解析対象集団を用いて行った。

安全性解析対象集団について，050 試験では「治験薬が 1 回以上投与され，治験薬投与後の安全性データを 1 点以上有する全ての被験者の集団」，240 試験では「治験薬が 1 回以上投与され

た全ての被験者の集団」と定義した。

2.5.5.3 暴露状況及び解析対象

2.5.5.3.1 050 試験

無作為化された 48 例（第 1 群：20 例，第 2 群：20 例，第 3 群：8 例）全例に治験薬（本薬錠剤 12 mg 又は本薬注射剤 12 mg）が投与された。この投与例 48 例全例を安全性解析対象集団として採用した。

治験完了例は 44 例，治験中止例は 4 例であった。治験中止例の 4 例においては，いずれも投与期 2 の治験薬投与（本薬錠剤 12 mg 投与：1 例，本薬注射剤 12 mg の 30 分間，60 分間及び 90 分間静脈内持続投与：各 1 例）が行われなかった。その結果，本薬錠剤 12 mg の投与例数は 47 例，本薬注射剤 12 mg の 30 分間，60 分間及び 90 分間の各静脈内持続投与例数はそれぞれ 19 例，19 例及び 7 例であった。

本薬注射剤 12 mg の 30 分間，60 分間及び 90 分間の各静脈内持続投与時間の中央値は，それぞれ 30.0 分，60.0 分及び 90.0 分であった。

2.5.5.3.2 240 試験

治療期に本薬注射剤が投与された 21 例全例を安全性解析対象集団として採用した。

投与例 21 例のうち，1 例は Day 1 の本薬注射剤 10 mg の投与終了後に発現した有害事象（妄想，2.5.5.5.5.2 項参照）によりその翌日（Day 2）に治験中止となった。他の投与例（20 例）は治療期を完了し，このうち 11 例には本薬注射剤 8 mg が，4 例には同注射剤 10 mg が，5 例には同注射剤 12 mg がそれぞれ 1 日 1 回，4 日間投与された。

安全性解析対象集団の本薬注射剤の投与期間の中央値は 4.0 日（範囲：1～4 日），本薬の 1 日平均投与用量の平均値（標準偏差）は 9.4（1.69）mg であった。

観察期において，市販用本薬錠剤が安全性解析対象集団の全被験者に投与された。観察期における安全性解析対象集団の本薬錠剤の投与期間の中央値は 15.0 日（範囲：7～32 日），本薬の 1 日平均投与用量の平均値（標準偏差）は 9.4（1.69）mg であった。

フォローアップ期において，市販用本薬錠剤が治療期中止例 1 例を含む安全性解析対象集団の全被験者に投与された。なお，上記治療期中止例の本薬の投与用量は，10 mg（治療期）から 8 mg（フォローアップ期）に減量された。フォローアップ期における安全性解析対象集団の本薬錠剤の投与期間の中央値は 11.0 日（範囲：7～14 日），本薬の 1 日平均投与用量の平均値（標準偏差）は 9.3（1.71）mg であった。

2.5.5.4 被験者背景

2.5.5.4.1 050 試験

安全性解析対象集団のうち，男性は 25 例（52.1%），女性は 23 例（47.9%）であり，人種は White が 15 例（31.3%），Black or African American が 14 例（29.2%），Asian が 19 例（39.6%）（うち日本人は 18 例［37.5%］）であった。年齢，身長，体重，並びに BMI の平均値（標準偏差）は，それぞれ 39.0（9.39）歳（範囲：21～55 歳），167.25（8.830）cm（範囲：146.0～183.0 cm），70.86（12.769）kg（範囲：48.7～99.0 kg），並びに 25.25（3.614）kg/m^2（範囲：19.0～31.8 kg/m^2）であった。

2.5.5.4.2 240 試験

被験者は全て日本人であり，男性が 9 例（42.9%），女性が 12 例（57.1%）であった。年齢，身長，並びに体重の平均値（標準偏差）は，それぞれ 40.7（12.76）歳（範囲：18～62 歳），164.33（7.679）cm（範囲：151.0～176.4 cm），並びに 67.88（16.940）kg（範囲：42.0～101.7 kg）であった。

直近のてんかんの診断から本治験の同意取得日までの期間の中央値は 193.70 ヵ月（範囲：44.2～592.4 ヵ月）であった。21 例全例が部分発作を有するてんかんと診断され，そのうち 1 例は部分発作と全般発作を有するてんかんと診断された。部分発作（21 例［100.0%］）の発作型は，複雑部分発作（18 例［85.7%］），二次性全般化発作（12 例［57.1%］），運動徴候を伴わない単純部分発作（12 例［57.1%］）及び運動徴候を伴う単純部分発作（1 例［4.8%］）であった。全般発作（1 例［4.8%］）の発作型は，欠神発作及び強直間代発作であった。

観察期に投与を受けていた市販用本薬錠剤の用量は，8 mg が 11 例（52.4%），10 mg 及び 12 mg が各 5 例（23.8%）であった。観察期の併用抗てんかん薬の数は，1，2 及び 3 剤がそれぞれ 4 例（19.0%），8 例（38.1%）及び 9 例（42.9%）であった。観察期において，9 例（42.9%）は CYP3A を誘導することが知られている抗てんかん薬（Inducer，いずれもカルバマゼピン）を併用しており，12 例（57.1%）は CYP3A 誘導作用がない抗てんかん薬（Non-Inducer）を併用していた（Inducer の併用はなし）。

2.5.5.5 有害事象

2.5.5.5.1 有害事象の要約

2.5.5.5.1.1 050 試験

有害事象の発現割合は，本薬錠剤 12 mg 投与群（以下，錠剤投与群）で 59.6%（28/47 例），本薬注射剤 12 mg の 30 分間，60 分間及び 90 分間の各静脈内持続投与群（以下，注射剤 30 分，60 分及び 90 分投与群）でそれぞれ 52.6%（10/19 例），57.9%（11/19 例）及び 57.1%（4/7 例）であった。副作用の発現割合は，錠剤投与群で 53.2%（25/47 例），注射剤 30 分，60 分及び 90 分投与群でそれぞれ 52.6%（10/19 例），57.9%（11/19 例）及び 42.9%（3/7 例）であった。本治験で認められた有害事象のうち，高度と判定された事象はなく，注射剤 60 分投与群に認められた中等度の嗜眠（1 例）及び傾眠（1 例）を除き，いずれも軽度と判定された。

重篤な有害事象，並びに治験中止に至った有害事象は認められなかった。

2.5.5.5.1.2 240 試験

観察期（市販用本薬錠剤投与），治療期（本薬注射剤投与），並びにフォローアップ期（市販用本薬錠剤投与）における有害事象の発現割合は，それぞれ 14.3%（3/21 例），71.4%（15/21 例），並びに 28.6%（6/21 例）であった。このうち，治療期の 1 例に認められた有害事象（妄想）の重症度は高度と判定されたが，治験薬との因果関係は否定された。その他の事象は，フォローアップ期において 1 例に認められた中等度の意識消失（治験薬との因果関係なし）を除き，いずれも軽度と判定された。

重篤な有害事象は 2 例，投与中止に至った有害事象は 1 例に認められたが，いずれも治験薬との因果関係は否定された。

2.5.5.5.2 比較的よくみられる有害事象

2.5.5.5.2.1 050 試験

有害事象及び副作用の発現割合を表 2.5.5-2 に示した。

発現割合が最も高かった有害事象は，いずれの投与群とも浮動性めまいであり，錠剤投与群の 42.6%（20/47 例），注射剤 30 分投与群の 36.8%（7/19 例），60 分投与群の 42.1%（8/19 例），90 分投与群の 42.9%（3/7 例）の被験者に認められた。これらの事象は，錠剤投与群の 1 例に発現した事象を除き，いずれも治験薬との因果関係はありと判定されたが，各事象とも重症度は軽度と判定され，転帰は回復であった。浮動性めまいに次いで，試験全体で高頻度に認められた有害事象は嗜眠であり，錠剤投与群の 4.3%（2/47 例），注射剤 30 分投与群の 26.3%（5/19 例），60 分投与群の 15.8%（3/19 例），90 分投与群の 14.3%（1/7 例）の被験者に認められた。これらの事象は，いずれも治験薬との因果関係はありと判定されたが，重症度は 1 例に発現した事象（中等度）を除き全て軽度と判定され，各事象とも転帰は回復であった。なお，錠剤投与群の 1 例に注入部位紅斑及び注入部位腫脹が認められたが，これらはいずれも錠剤投与期の Day 3 にカテーテルを挿入した際に発現した事象であり，治験薬との因果関係は否定され，本薬注射剤に起因する事象ではなかった。

表 2.5.5-2　有害事象及び副作用（安全性解析対象集団，050 試験）

SOC PT	有害事象				副作用			
		ペランパネル注射剤 12 mg				ペランパネル注射剤 12 mg		
	ペランパネル錠剤 12 mg (N=47) n (%)	30 分間静脈内持続投与 (N=19) n (%)	60 分間静脈内持続投与 (N=19) n (%)	90 分間静脈内持続投与 (N=7) n (%)	ペランパネル錠剤 12 mg (N=47) n (%)	30 分間静脈内持続投与 (N=19) n (%)	60 分間静脈内持続投与 (N=19) n (%)	90 分間静脈内持続投与 (N=7) n (%)
総有害事象/副作用	28 (59.6)	10 (52.6)	11 (57.9)	4 (57.1)	25 (53.2)	10 (52.6)	11 (57.9)	3 (42.9)
胃腸障害	7 (14.9)	3 (15.8)	3 (15.8)	0	4 (8.5)	2 (10.5)	2 (10.5)	0
便秘	2 (4.3)	2 (10.5)	0	0	0	0	0	0
下痢	0	0	1 (5.3)	0	0	0	0	0
口内乾燥	2 (4.3)	0	1 (5.3)	0	2 (4.3)	0	1 (5.3)	0
悪心	3 (6.4)	2 (10.5)	1 (5.3)	0	2 (4.3)	2 (10.5)	1 (5.3)	0
嘔吐	0	0	1 (5.3)	0	0	0	1 (5.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0
注入部位紅斑	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0
注入部位腫脹	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	1 (5.3)	0	0	0	0	0
上気道感染	0	0	1 (5.3)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格痛	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	23 (48.9)	10 (52.6)	11 (57.9)	4 (57.1)	22 (46.8)	10 (52.6)	11 (57.9)	3 (42.9)
浮動性めまい	20 (42.6)	7 (36.8)	8 (42.1)	3 (42.9)	19 (40.4)	7 (36.8)	8 (42.1)	3 (42.9)
頭痛	3 (6.4)	0	1 (5.3)	2 (28.6)	3 (6.4)	0	0	1 (14.3)
感覚鈍麻	0	1 (5.3)	0	0	0	1 (5.3)	0	0
嗜眠	2 (4.3)	5 (26.3)	3 (15.8)	1 (14.3)	2 (4.3)	5 (26.3)	3 (15.8)	1 (14.3)
傾眠	0	0	1 (5.3)	0	0	0	1 (5.3)	0

MedDRA Version 20.1

（表 2.7.4-11 を引用）

2.5.5.5.2.2 240 試験

有害事象及び副作用の発現割合を表 2.5.5-3 に示した。

治験薬投与開始後（治療期開始後）に認められた有害事象のうち，発現割合が最も高かった事象は浮動性めまい（28.6% [6/21 例]）であり，次いで傾眠及び感覚鈍麻（各 14.3% [3/21 例]）の発現割合が高かった。また，浮動性めまい，傾眠，感覚鈍麻の治療期（注射剤投与）における発現割合はそれぞれ 28.6%，14.3%，9.5%（以下同順）であり，いずれの割合とも錠剤を投与した観察期（4.8%，0%，4.8%）及びフォローアップ期（4.8%，0%，4.8%）に比べて高かった。ただし，これらの事象は全て軽度と判定され，多くは短期間で消失した一過性の事象であった。浮動性めまい，傾眠，並びに感覚鈍麻の各事象の詳細は，2.7.4.2.1.1.2.1 項，2.7.4.2.1.1.2.2 項，並びに 2.7.4.2.1.1.2.3 項にそれぞれ記載した。

治療期において，注射部位局所の有害事象として注射部位疼痛，注射部位発疹，並びに注射部位小水疱が各 1 例（4.8%）に認められたが，いずれも注射剤全般にみられる事象であり，また，各事象とも軽度と判定され，転帰は回復であった。

表 2.5.5-3　有害事象及び副作用（安全性解析対象集団，240 試験）

SOC PT	治験薬投与開始前 観察期 有害事象 ペランパネル 錠剤 (N=21) n (%)	治験薬投与開始後 治療期 有害事象 ペランパネル 注射剤 (N=21) n (%)	フォローアップ期 有害事象 ペランパネル 錠剤 (N=21) [a] n (%)	全有害事象 (N=21) n (%)	全副作用 (N=21) n (%)
総有害事象/副作用	3 (14.3)	15 (71.4)	6 (28.6)	16 (76.2)	13 (61.9)
心臓障害	0	1 (4.8)	0	1 (4.8)	0
心房細動	0	1 (4.8)	0	1 (4.8)	0
耳および迷路障害	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)	0
回転性めまい	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)	0
眼障害	0	1 (4.8)	1 (4.8)	2 (9.5)	1 (4.8)
眼瞼炎	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)	0
霧視	0	1 (4.8)	0	1 (4.8)	1 (4.8)
胃腸障害	0	2 (9.5)	0	2 (9.5)	2 (9.5)
悪心	0	2 (9.5)	0	2 (9.5)	2 (9.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	4 (19.0)	0	4 (19.0)	4 (19.0)
異常感	0	2 (9.5)	0	2 (9.5)	2 (9.5)
注射部位疼痛	0	1 (4.8)	0	1 (4.8)	1 (4.8)
注射部位発疹	0	1 (4.8)	0	1 (4.8)	1 (4.8)
注射部位小水疱	0	1 (4.8)	0	1 (4.8)	1 (4.8)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)	0
上咽頭炎	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)	0
傷害，中毒および処置合併症	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)	0
創合併症	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (9.5)	0	2 (9.5)	1 (4.8)
筋肉疲労	0	1 (4.8)	0	1 (4.8)	0
筋力低下	0	1 (4.8)	0	1 (4.8)	1 (4.8)
神経系障害	2 (9.5)	10 (47.6)	4 (19.0)	12 (57.1)	10 (47.6)
浮動性めまい	1 (4.8)	6 (28.6)	1 (4.8)	6 (28.6)	6 (28.6)
てんかん	0	1 (4.8)	0	1 (4.8)	0
頭痛	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)	0
感覚鈍麻	1 (4.8)	2 (9.5)	1 (4.8)	3 (14.3)	1 (4.8)
意識消失	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)	0
傾眠	0	3 (14.3)	0	3 (14.3)	3 (14.3)
精神障害	0	1 (4.8)	0	1 (4.8)	0
妄想	0	1 (4.8)	0	1 (4.8)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (4.8)	0	0	0	0
咳嗽	1 (4.8)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (4.8)	1 (4.8)	2 (9.5)	0
そう痒症	0	1 (4.8)	0	1 (4.8)	0
発疹	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)	0

MedDRA Version 22.1

a: 安全性解析対象集団のうち，治療期中止後にフォローアップ期調査を受けた 1 例（被験者番号[redacted]）を含む。

（表 2.7.4-12 を引用）

2.5.5.5.3 死亡

050 試験及び 240 試験において，死亡例はみられなかった。

2.5.5.5.4 その他の重篤な有害事象

2.5.5.5.4.1 050 試験

重篤な有害事象は認められなかった。

2.5.5.5.4.2 240 試験

死亡以外の重篤な有害事象として，感覚鈍麻，並びに妄想・意識消失が各 1 例に発現した。これらの事象は，いずれも治験薬との因果関係は否定され，転帰は回復であった。

2.5.5.5.5 中止に至った有害事象

2.5.5.5.5.1 050 試験

治験中止に至った有害事象は認められなかった。なお，1 例が有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）の発現により治験中止に至ったが，当該有害事象はいずれも Day 42（錠剤投与 41 日後）に発現し，解析対象外の non-TEAE（TEAE［治験薬初回投与日［Day 1］以降，治験薬最終投与 28 日後までに発現した有害事象］に該当しない有害事象）として報告された（当該事象は Day 47 に消失）。

2.5.5.5.5.2 240 試験

投与中止に至った有害事象として妄想が 1 例に発現したが，治験薬との因果関係は否定され，転帰は回復であった。

2.5.5.5.6 投与中断に至った有害事象

050 試験及び 240 試験において，治験薬の投与中断に至った有害事象は認められなかった。

2.5.5.5.7 関心のある症候群別有害事象の解析（240 試験）

本治験薬の添加物である SBECD の非臨床毒性試験において，尿細管上皮細胞内の空胞化が認められており，腎機能が低下した患者においては蓄積性のリスクがあることが指摘されている（Luke et al., 2010）。また，SBECD を含む他剤において，SBECD に起因すると考えられるアナフィラキシーが報告されている。以上より，240 試験では腎機能異常に関連する有害事象，並びにアナフィラキシーを「関心のある有害事象」として取り扱い，症例報告書に記録することを治験実施計画書で定めた。

また，本項では，以下に示す有害事象も「関心のある有害事象」と定め，治験薬投与開始後に発現した有害事象を対象に該当事象の集計を行った。

浮動性めまい，平衡障害，運動失調，中枢神経関連事象，転倒及び傷害関連事象，
精神障害関連事象，敵意及び攻撃性関連事象，筋弛緩関連事象，自殺・自傷関連事象，
乱用・依存関連事象，血管・大動脈関連事象，血液障害関連事象，成長関連事象

上記の関心のある有害事象（腎機能異常に関連する有害事象及びアナフィラキシー以外）の定義は表 2.7.4-20 に記載した。

2.5.5.5.7.1 腎機能異常/腎障害関連事象（240 試験）

関心のある有害事象として，腎機能異常に関連する有害事象は報告されなかった。

また，MedDRA Version 22.1 の SMQ「急性腎不全」，「腎血管障害」，あるいは「慢性腎臓病」に含まれる基本語（PT）を腎障害に関連する有害事象と定義していたが，該当事象の発現はなかった。

2.5.5.5.7.2 アナフィラキシー（240 試験）

関心のある有害事象として，アナフィラキシーの報告はなかった。

2.5.5.5.7.3 浮動性めまい（240 試験）

MedDRA Version 22.1 の PT「浮動性めまい」に該当する事象を関心のある有害事象（浮動性めまい）として集計した。

治験薬投与開始以降（治療期開始以降），浮動性めまいは 28.6%（6/21 例）の被験者に認められ，観察期にも 1 例（4.8%）に認められた（表 2.5.5-3）。

2.5.5.5.7.4 中枢神経関連事象（240 試験）

MedDRA Version 22.1 の器官別大分類（SOC）「神経系障害」に含まれる PT，MedDRA Version 22.1 の高位語（HLT）「中枢神経系画像検査」に含まれる PT，あるいは MedDRA Version 22.1 の HLT「中枢神経系病理組織学的検査」に含まれる PT に該当する事象を中枢神経関連事象と定義した。

治験薬投与開始以降（治療期開始以降），中枢神経関連事象は 57.1%（12/21 例）の被験者に認められ，観察期にも 2 例（9.5%）に認められた。

2.5.5.5.7.5 精神障害関連事象（240 試験）

MedDRA Version 22.1 の SOC「精神障害」に含まれる PT に該当する事象を精神障害関連事象と定義した。

精神障害関連事象は，治療期にのみ 1 例（4.8%）に認められた。なお，発現した有害事象（PT）は妄想であった（表 2.5.5-3）。

2.5.5.5.7.6 敵意及び攻撃性関連事象（240 試験）

MedDRA Version 22.1 の SMQ「敵意/攻撃性」に含まれる PT，MedDRA Version 22.1 の PT「不安」，「パニック発作」，「不眠症」，「アカシジア」，あるいは「抗うつ薬の他害行為に関する検討について（2009 年 5 月 22 日開催）」において提示されたリストに含まれる副作用 PT（MedDRA Version 22.1 の SMQ「自殺/自傷」に含まれる PT は除く）に該当する事象を敵意及び攻撃性関連事象と定義した。

敵意及び攻撃性関連事象は，治療期にのみ 1 例（4.8%）に認められた。なお，発現した有害事象（PT）は妄想であった。

2.5.5.5.7.7 筋弛緩関連事象（240 試験）

MedDRA Version 22.1 の PT「筋緊張低下」，「無力症」，「筋無力症候群」，「筋力低下」，あるい

は「脱力発作」に該当する事象を筋弛緩関連事象と定義した。

筋弛緩関連事象は，治療期にのみ 1 例（4.8%）に認められた。なお，発現した有害事象（PT）は筋力低下であった（表 2.5.5-3）。

2.5.5.5.7.8 その他の関心のある有害事象（240 試験）

本治験において，平衡障害，運動失調，転倒及び傷害関連事象，自殺・自傷関連事象，乱用・依存関連事象，血管・大動脈関連事象，血液障害関連事象，並びに成長関連事象は認められなかった。

2.5.5.6 臨床検査値

2.5.5.6.1 050 試験

臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査）において，平均値の推移に臨床的に問題となる変動は認められず，個々の被験者の推移を示したシフトテーブルから臨床的に問題となる特段の傾向は認められなかった。

臨床上問題となる顕著な臨床検査値異常（TEMAV，TEMAV の基準は表 2.7.4-2 を参照）について，投与群間で明確な違いは認められなかった。

2.5.5.6.2 240 試験

臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査）において，平均値及び中央値の推移に臨床的に問題となる変動は認められず，個々の被験者の推移を示したシフトテーブルから臨床的に問題となる特段の傾向は認められなかった。

TEMAV（TEMAVの基準は表2.7.4-2を参照）について，中性脂肪値の増加（Day 4［治療期］）及び尿酸値の増加（Day 18［フォローアップ期］）が各 1 例に認められたが，いずれも有害事象に該当しない変動と判定された。

2.5.5.7 バイタルサイン，体重，心電図

2.5.5.7.1 050 試験

バイタルサイン（血圧［収縮期血圧，拡張期血圧］，脈拍数，呼吸数）において，平均値の推移に臨床的に問題となる変動は認められず，臨床上問題となる顕著な異常値も認められなかった。

心電図所見において，臨床的に問題となる顕著な異常は認められなかった。

2.5.5.7.2 240 試験

バイタルサイン（血圧［収縮期血圧，拡張期血圧］，脈拍数，呼吸数，体温）及び体重において，平均値及び中央値の推移に臨床的に問題となる変動は認められなかった。臨床上問題となる顕著なバイタルサイン及び体重の異常値（異常値の基準は表 2.7.4-3 を参照）は認められなかった。

治療期に治験中止となった 1 例において，治験薬の投与中止翌日（早期中止来院日）に軽度の心房細動が認められた。ただし，当該有害事象は治験薬との因果関係は否定され，短期間（発現後 24 時間以内）で消失した。上記事象以外では，治療期及びフォローアップ期において，臨

床上問題となる心電図異常はいずれの被験者にも認められなかった。

2.5.5.8 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.8.1 内因性要因

2.5.5.8.1.1 人種別の有害事象の発現割合（050 試験）

日本人における有害事象の発現割合は，錠剤投与群 83.3%（15/18 例），注射剤 30 分投与群 100.0%（5/5 例），60 分投与群 100.0%（7/7 例），90 分投与群 75.0%（3/4 例）であった。

外国人における有害事象の発現割合は，錠剤投与群 44.8%（13/29 例），注射剤 30 分投与群 35.7%（5/14 例），60 分投与群 33.3%（4/12 例），90 分投与群 33.3%（1/3 例）であった。

日本人及び外国人ともに，浮動性めまいが全ての投与群で認められ，その発現割合は外国人の注射剤 30 分投与群を除くいずれの投与群とも報告された有害事象の中で最も高かった。なお，浮動性めまいは，各事象とも重症度は軽度と判定され，転帰は回復であった。また，浮動性めまいは，本薬で高頻度にみられる事象であり，日本及び外国ともに経口剤の添付文書において注意喚起がなされている。

日本人の解析対象例数は少なく，本結果の解釈には注意を要するものの，本薬注射剤の単回投与後に日本人に多く発現した有害事象として特定される事象は認められなかった。

2.5.5.8.2 外因性要因

2.5.5.8.2.1 Inducer 併用の有無別の有害事象の発現割合（240 試験）

Inducer 併用の有無別の治験薬投与開始後（治療期開始後）の有害事象の発現割合は，Inducer 併用例で 77.8%（7/9 例），Non-Inducer 併用例で 75.0%（9/12 例）であった。各部分集団の解析対象例数は少なく，本結果の解釈には注意を要するものの，有害事象の発現割合について，Inducer 併用の有無別の部分集団間で特段の傾向は示されなかった。

2.5.5.8.3 薬物相互作用

240 試験における Inducer 併用の有無別の有害事象の発現割合について，2.5.5.8.2.1 項に示した。

2.5.5.8.4 妊娠及び授乳時の使用

050 試験及び 240 試験では，妊娠の可能性のある女性又はそのパートナーは治験期間中に適切な避妊を実施することを規定したため，妊婦又は授乳中の女性に対する使用はなかった。

2.5.5.8.5 過量投与

050 試験及び 240 試験において，過量投与は行われなかった。

2.5.5.8.6 薬物乱用

050 試験及び 240 試験において，治験薬の乱用は認められなかった。

2.5.5.8.7 離脱症状及び反跳現象

050 試験及び 240 試験において，離脱症状又は反跳作用に関する評価は実施していない。

2.5.5.8.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

050 試験及び 240 試験において，本薬注射剤の投与開始後に認められた神経系障害（SOC）に分類される有害事象の発現割合は，050 試験で 52.6%～57.9%（表 2.5.5-2 参照），240 試験で 57.1%（表 2.5.5-3 参照）と，いずれも 50%以上であった。経口剤と同様に，本薬注射剤の投与期間中は危険を伴う操作に従事させないよう注意喚起が必要である。

2.5.5.9 市販後データ

本薬注射剤は，いずれの国においても市販されていない。

本薬経口剤の最新の安全性情報定期報告（2020 年 7 月 23 日～2021 年 7 月 22 日）を検討した結果，本薬のリスクベネフィット評価に影響を及ぼす可能性のある新たな安全性情報はなかった。

2.5.5.10 安全性の結論

<u>050 試験</u>

健康成人を対象とした 050 試験において，本薬の錠剤 12 mg 単回投与時と注射剤 12 mg 単回投与（30 分間，60 分間及び 90 分間静脈内持続投与）時の安全性プロファイルに大きな違いはなかった。050 試験で認められた有害事象のうち，高度と判定された事象はなく，注射剤 60 分投与群に認められた中等度の嗜眠（1 例）及び傾眠（1 例）を除き，いずれも軽度と判定された。また，重篤な有害事象，並びに治験中止に至った有害事象は認められなかった。加えて，本薬注射剤に起因する注射部位局所の有害事象も認められなかった。以上より，本薬注射剤の単回投与時の安全性及び忍容性が示された。

<u>240 試験</u>

本薬錠剤を他の抗てんかん薬との併用療法として 1 日 8～12 mg 投与している 12 歳以上の部分発作（二次性全般化発作を含む）又は強直間代発作を有するてんかん患者を対象とした 240 試験において，治験薬との因果関係が否定できない重篤な副作用及び中止に至った副作用は認められなかった。また，本治験に特有の関心のある有害事象として治験実施計画書で定めていた腎機能異常に関連する有害事象及びアナフィラキシーの報告はなかった。

治験薬投与開始後（治療期開始後）に認められた有害事象のうち，発現割合が最も高かった事象は浮動性めまいであり，次いで傾眠及び感覚鈍麻の発現割合が高かった。また，これらの事象は，いずれも治療期（注射剤投与）での発現割合が錠剤を投与した観察期及びフォローアップ期に比べて高かった。ただし，これらの事象は全て軽度と判定され，多くは短期間で消失した一過性の事象であった。

浮動性めまい及び傾眠は，本薬で高頻度にみられる事象として医師等の医療関係者に知られており，その発現について経口剤の添付文書において注意喚起がなされている。また，浮動性めまい及び傾眠以外で 240 試験で認められた副作用についても，注射部位局所事象を除き，いずれも添付文書に記載されている事象であった。なお，注射部位局所事象は，注射部位疼痛，並びに注射部位発疹・注射部位小水疱が各 1 例に認められたが，いずれも注射剤全般にみられる事

象であり，各事象とも軽度と判定され，転帰は回復であった。

以上より，本治験で認められた有害事象は，いずれも管理可能な事象であり，本薬注射剤の 4 日間反復投与時（1 日 1 回，30 分間静脈内持続投与）の安全性プロファイルは既存の経口剤に比べて大きな違いがないことが示された。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

てんかんは，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。

てんかんの有病率は一般的に 0.3%～1%と見積もられており（Neligan, et al., 2012），国内では約 100 万人のてんかん患者がいるといわれている（植田勇人, 2007）。てんかんの発病率は新生児期（生後 1 ヵ月未満）が最も多く，その後低下するが，初老期になって再び増加する傾向にあり（Hauser, et al., 1993; Beghi, 2020），幅広い世代で罹患する疾患である。

てんかん薬物治療は，継続的な投与により発作をコントロールすることが重要とされており，一般的に長期にわたる。継続的に投与していた抗てんかん薬を急激に中断することは，思わぬ反跳発作やてんかん重積状態を引き起こす危険があるため，抗てんかん薬の漸減中止が原則とされている（日本神経学会, 2018）。

2.5.6.1.2 現行の治療

手術等により一時的に経口投与が難しい状況が生じた場合においても，急激な投与中断による反跳発作やてんかん重積状態のリスクが懸念されるため，既に投与されている抗てんかん薬又は代替薬の注射剤等による経口投与以外の治療を継続することが望ましいとされている（Perks, et al., 2012; Uribe, et al., 2017）。しかし現在，AMPA 受容体に作用する本薬経口剤の代替となる同作用機序の注射剤はない（2.5.1.3 項）。

2.5.6.2 ベネフィット

2.5.6.2.1 ペランパネル注射剤は，AMPA 受容体に選択的な非競合的拮抗剤であり，既存の抗てんかん薬とは異なる作用機序を有する新たな治療選択肢となる

本薬は AMPA 受容体に対して選択的かつ非競合的に作用する抗てんかん薬であり，現在，同じ作用機序を有する経口投与の代替療法はない（2.5.1.3 項）。

よって，本薬注射剤は，本薬経口剤を服用している患者にとって，合併症や検査，手術等で一時的に経口投与が困難な場合に発作を継続してコントロールするための新たな治療選択肢となる。

また，発作抑制をより効率的に行うため，作用機序の異なる抗てんかん薬の組み合わせによる合理的な多剤併用療法が推奨されている（日本神経学会, 2018; 寺田清人, 2016）。よって，本薬経口剤を服用していない患者において，他の抗てんかん薬と異なる作用機序を有する本薬注射剤は，経口投与以外の方法で新規に抗てんかん薬を投与する必要が生じた際に，AMPA受容体拮抗作用に基づく新たな治療選択肢の提供につながる。

2.5.6.2.2 ペランパネル注射剤は，用量調節する必要がなく，一時的に経口投与ができない患者に対して継続治療が可能な剤形である

投与経路の異なる経口剤及び注射剤においては，本薬の体内動態に差異が生じる可能性がある。実際，050 試験において本薬錠剤に比べて本薬注射剤の C_{max} 値が若干上昇することが示唆さ

れていたため，安全性上の観点からの許容可能性を 240 試験において評価した。その結果，本薬錠剤から本薬注射剤へ切り替えた際，C_{max} 値は若干上昇するものの顕著な変化ではなく，本薬錠剤の臨床試験で認められた有害事象に比べて本薬注射剤において新たな安全性上の懸念は認められず，てんかん発作頻度及び発作型にも懸念すべき変化は認められなかった。また，同用量の本薬錠剤に再び切り替えた際にも，安全性及び有効性に大きな違いはなかった。

以上より，本薬注射剤は経口投与ができない場合に本薬経口剤から用量調整することなく同用量の本薬注射剤に切り替えが可能であり，経口投与が可能になった時点で本薬錠剤に再度切り替えが可能な薬剤である。

本薬経口剤により発作コントロールが良好に保たれていた患者において，一時的に経口投与ができなくなった場合に本薬注射剤を代替療法として使用することは，薬剤変更に伴う発作再発等のリスクを回避でき，また，新たに用量調整を要することなく継続治療が可能となるため，有益と考える。

2.5.6.2.3 ペランパネル注射剤は，1 日 1 回投与の薬剤であり，負担軽減が期待される

本薬注射剤と同様の効能・効果「一時的に経口投与できない場合の代替療法」として，近年，国内で承認された抗てんかん薬の注射剤はレベチラセタム及びラコサミドのみであり，どちらも 1 日 2 回投与の薬剤である。

本薬注射剤は 1 日 1 回投与の薬剤であり，本薬注射剤の開発により，患者への身体的及び精神的負担が相対的に軽減すると考えられる。

2.5.6.3 リスク

2.5.6.3.1 注射部位に関連する有害事象

050 試験において注射部位に関連する有害事象は認められなかった。

240 試験において認められた注射部位に関連する有害事象は，1 例に注射部位疼痛，1 例に注射部位発疹及び注射部位小水疱（各 4.8%）が発現したが，全てが軽度であり投与の中断又は中止に至る有害事象は認められなかった。

他の注射剤と同様に一般的な注意を払う必要があるものの，本薬注射剤において重度の注射部位反応や高頻度の注射部位反応は認められていないことから，添付文書の「11.2 その他の副作用」項に当該有害事象の発現情報を記載した上で，注意喚起の追記は不要と判断した。

2.5.6.3.2 経口剤から注射剤への切り替えに伴う安全性リスク

240 試験における有害事象発現頻度は，本薬注射剤投与期間において，本薬錠剤投与期間と比較して高かった。本薬注射剤の投与期間中に有害事象が多く認められた理由として，通院時に比べて入院環境は有害事象の収集機会が多かったこと，そして入院初日以外は錠剤が就寝前に投与された一方，注射剤は入院管理下で主に昼食後から夕食後と通常の投与時刻よりも早い時間帯に投与されたことが原因であると考えられる。

ただし，中止例 1 例を除き，全 20 例における有害事象は全て軽度であり，本薬注射剤最終投与翌日の退院に影響を及ぼさなかった。また，本薬注射剤投与期間中に認められた有害事象に関しては，注射部位に関連する有害事象（2.5.6.3.1 項）を除き，本薬注射剤特有の有害事象は

認められなかったことから，本薬錠剤の安全性プロファイルと大きな違いがないことが示されている（2.5.5 項）。

本薬注射剤を使用する場合は，本薬の経口投与時と同様の基本的注意が必要となる。本薬経口剤は転倒等のリスクを考慮し就寝前投与を規定した反面，本薬注射剤においては病院内での医療従事者管理下での投与が想定されたため，本薬注射剤による治療機会及び医療現場での利便性を考慮すると，就寝前投与に限定しないことが妥当と判断した。050 試験及び 240 試験において転倒等の有害事象は認められていないが，就寝前投与に限定しないことから，浮動性めまいや傾眠による転倒等のリスクは経口投与時に比べて高まる可能性が考えられる。経口剤に基づいて設定した「重要な基本的注意」の 8.3 及び 8.5 項に基づき，本剤投与後に注意する必要があると考えた。8.3 項においては下記のとおり下線部分を変更した。

【重要な基本的注意】
8.3 運動失調（ふらつき），めまい等が高頻度で認められ，ペランパネル経口製剤から本剤に切り替えたときにめまい等の発現割合の増加が認められていることから，転倒等に注意すること。
8.5 めまい，眠気，注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので，本剤投与中の患者には自動車の運転など危険を伴う操作に従事させないよう注意すること。

健康成人を対象とした臨床試験結果より，本薬経口剤に先立ち注射剤 2 mg を投与する場合においても，経口投与時に比べて顕著な血漿中濃度上昇の懸念はなく，経口剤の初回投与時を超える安全性上の新たな懸念はないと考える（1.8.2.2.2 項）。

2.5.6.3.3 ペランパネル注射剤の添加剤に関連する安全性リスク

本薬注射剤に添加剤として含有している SBECD は，平成 21 年 6 月 23 日付厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡及び別添（令和 3 年 11 月 18 日付）において，特定の製剤や特定の条件下においてのみ使用が認められた添加剤であり，国内において一般的な使用前例として取り扱わないこととされている。非臨床における SBECD の反復投与毒性試験に係る公表文献等に基づく情報を表 2.5.6-1 に示す。SBECD の静脈内反復投与試験（ラット：最大 1 ヵ月間，ウサギ：14 日間，イヌ：最大 1 ヵ月間，サル：最大 14 日間）では，本薬注射剤最高用量 12 mg の約 0.4～9 倍の SBECD の投与量で主に適応性の変化（腎尿細管の空胞化）がみられ（ラット：≥160 mg/kg，ウサギ：≥750 mg/kg，イヌ：≥300 mg/kg，サル：≥900 mg/kg），用量が高くなるとさらに肺などの臓器における泡沫状マクロファージや膀胱・腎盂・肝臓の空胞化などが観察されたが，いずれも毒性学的意義がない変化と考えられた（De Schaepdrijver, et al., 2015; U.S FDA non-clinical review for Veklury, 2020）。毒性所見としては，活動性低下，摂餌量・体重減少，臨床検査パラメータの変化（BUN・ALT の増加，トリグリセリド・グロブリン・アルブミンの減少，電解質異常など），浮腫，死亡などであった（Stella and He, 2008; Luke et al., 2010; EMA, 2017; Duke University School of Medicine, 2020; ノクサフィルに係る医薬品リスク管理計画書, 2020; [redacted]）。無毒性量はラット／イヌ／サルでそれぞれ 160/300/2700 mg/kg であった（[redacted]）。

表 2.5.6-1　SBECD の静脈内反復投与毒性試験における主な所見及び無影響量／無毒性量のまとめ

動物種	投与期間	投与量[a] (mg/kg/day)	主な所見，無影響量／無毒性量 (mg/kg/day)	参考文献，公開情報
ラット	6 日	15,000, 24,000, 36,000 (24 時間持続静注)	15,000: 毛繕いの消失 ≥15,000: 体重減少，臨床検査パラメータの変化 ≥24,000: 死亡	[redacted]
ラット	14 日	15,000 (24 時間持続静注)	摂餌量の低下；腎尿細管を含む複数の組織における空胞化；臨床検査パラメータの変化[b]	EMA, 2017; ノクサフィルに係る医薬品リスク管理計画書, 2020; [redacted]
ラット	1 ヵ月	**80**	無影響量	Stella and He, 2008; EMA, 2017
ラット	1 ヵ月	40, 80, 160	160: 腎尿細管空胞化	Luke, 2010
ラット	1 ヵ月[c]	**160**, 240, 320	≥160: 腎尿細管空胞化（回復性あり） ≥240: 肺の泡沫状マクロファージ（回復性あり）	Luke, 2010; [redacted]
ラット	1 ヵ月[d]	300, 1000, 3000	≥300: 腎尿細管及び膀胱の空胞化；肺，脳下垂体，及び精巣に泡沫状マクロファージ（全て回復性あり） ≥1000: 腎盂の空胞化；肝臓，脾臓，及びリンパ節に泡沫状マクロファージ（全て回復性あり） 3000: 肝細胞の空胞化；卵巣，子宮，及び心臓弁に泡沫状マクロファージ；臨床検査パラメータの変化[e]；肝臓，腎臓，及び脾臓の重量増加（全て回復性あり）	Luke, 2010; Duke University School of Medicine, 2020; [redacted]
ラット	1 ヵ月[c]	3000 (24 時間持続静注)	活動性低下；腎臓の退色・腫大・重量増加；腎尿細管，膀胱，投与部位，リンパ節，心臓，大腿骨滑膜及び子宮の空胞化（全て回復性あり）	[redacted]
ウサギ	14 日	**250**, 750, 1500	≥750: 腎尿細管空胞化	[redacted]
イヌ	1 ヵ月[f]	**30**～1500 (**300**)	30: 無影響量 ≥300: 腎尿細管，腎盂，膀胱及び肝細胞の空胞化；肝臓及びリンパ節に泡沫状マクロファージ（膀胱の空胞化以外は回復性あり） 1500: 肝臓の重量増加。（回復性あり）	Luke, 2010; Duke University School of Medicine, 2020; [redacted]
イヌ	1 ヵ月[c]	3600 (24 時間持続静注)	一過性の症状変化[g]，それらに伴う摂餌量及び体重減少；臨床検査パラメータの変化[h]；腎臓の退色・腫大；リンパ節の肥大；腎臓，肝臓及び脾臓の重	[redacted]

表 2.5.6-1　SBECD の静脈内反復投与毒性試験における主な所見及び無影響量／無毒性量のまとめ

動物種	投与期間	投与量[a] (mg/kg/day)	主な所見，無影響量／無毒性量 (mg/kg/day)	参考文献，公開情報
			量増加；複数の臓器における組織球・マクロファージ及び実質細胞の空胞化（全て回復性あり）	
サル	4 日[i]	900, **2700**, 8100, 14,400（24 時間持続静注）	≥900: 腎臓，肺，リンパ節，脾臓，膀胱及び腸に空胞化あるいは泡沫状マクロファージ（全て回復性あり） ≥8100: 死亡[j]；浮腫；臨床検査パラメータの変化[k]。（死亡を除いて全て回復性あり） 14,400: 摂餌量の減少。（回復性あり）	[redacted]
サル	14 日	5600（24 時間持続静注）	腎臓の退色；腎尿細管，腎盂，膀胱，リンパ節及び脾臓の空胞化；肺の泡沫細胞；肺マクロファージ数の増加	[redacted]

EMA: European Medicines Agency, [redacted]

a: 資料中に無影響量が記載されているあるいは資料の内容から無影響量だと判断される場合は下線（一本）・太字で，無毒性量あるいは「毒性学的意義がない」と記載されている用量は無毒性量とみなして下線（二本）・太字で示す。
b: BUN，ALT 及び AST の増加，並びに，トリグリセリド，グロブリン，総タンパク，コレステロール，カリウム，リン及び塩素の減少。
c: 回復性も検討した（回復期間は 1 ヵ月間）。
d: 回復性も検討した（回復期間は 2 あるいは 5 ヵ月間）。
e: 平均赤血球容積，ALT 及び AST の増加，並びに，赤血球，ヘモグロビン及びヘマトクリットの減少。
f: 回復性も検討した（回復期間は 1，2 あるいは 5 ヵ月間）
g: 投与初期（概ね投与第 1 週）における歩行異常，活動性低下，側臥位，蒼白，振戦，円背位，体温上昇，食欲低下及び四肢の動作不全。
h: 複数臓器における炎症，並びに，それらに伴う白血球，好中球及び単球の増加。ALP 及びフィブリノーゲンの増加，血小板，赤血球，ヘモグロビン，ヘマトクリット，クレアチニン，アルブミン，A/G 比及びカルシウムの減少。
i: 回復性も検討した（回復期間は 2 あるいは 4 ヵ月間）。
j: 死因は，カテーテル留置部位からの全身性感染，あるいは電解質異常／浮腫／腎不全／全身性血栓だと思われた。
k: 電解質異常，アルブミンの減少，並びに，BUN，クレアチニン及び尿中β2 ミクログロブリンの増加。

また，下記に示す臨床成績及び文献情報に基づいて，成人及び 4 歳以上のてんかん患者において，添加剤に関連して臨床上問題となる安全性リスクは少ないと考える。

SBECD は未変化体として尿中に排泄され，高濃度投与によって蓄積性のリスクがあることが指摘されており（Luke et al., 2010），SBECD を含有しているブイフェンド®では，腎機能への影響とアナフィラキシーの事例が報告されていることから，特定の製剤や特定の条件下においてのみ使用が認められている。機構との対面助言時には，本薬高用量において 1 回当たりの SBECD 投与量が国内市販薬で用いられている SBECD 量を超えるため，腎機能のモニタリング及びアナフィラキシー様症状の発現時の対応を含む治験実施体制を整えた上で，240 試験において本薬注射剤の安全性を評価することが求められた（2.5.1.4.2 項）。

結果として，050 試験及び 240 試験において，腎機能への影響及びアナフィラキシー様症状を含むアナフィラキシー関連事象は認められなかった（2.5.5.5.7 項参照）。

240 試験に登録された被験者は 18～62 歳であり，4 歳以上 12 歳未満の被験者は登録されなかった。しかし，SBECD 排泄に影響する糸球体ろ過率（glomerular filtration rate，以下 GFR）は，生後 8～12 ヵ月には体表面積で標準化した値が成人とほぼ同等となることが報告されており（Kearns, et al., 2003），正常な腎機能を有する 4 歳以上 18 歳未満の小児において，18 歳以上の成人と比較して腎機能障害やアナフィラキシーに関する安全性上のリスクが上昇することはないと考える。

以上より，4 歳以上の正常腎機能を有するてんかん患者においては年齢を問わず，腎機能悪化への影響は少なく，一時的に経口投与ができない患者における発作再発等のリスクを考慮したとき，本薬注射剤の投与はベネフィットがリスクを上回ると考える。

腎臓は加齢に伴い機能的及び構造的に大きく変化するため（金子佳賢，ほか, 2013），65 歳以上の高齢患者において加齢に伴う腎機能の低下が予想されるが，年齢に関わらず，腎機能が正常でない場合は本薬注射剤を含め，薬物療法を施すには注意が必要となる。SBECD に関連する安全性データとして，ブイフェンド®の投与を 7 日間以上受けた 101 例のデータに基づく後方視的研究報告では，累積投与量と腎機能の悪化リスクとの強い相関関係が確認されている（Yasu, et al., 2018）。本薬注射剤は本薬経口剤の代替療法のため短期間の投与を想定しているが，腎機能障害を有する患者に本薬注射剤を投与した経験はなく，当該患者における SBECD の尿細管への影響による腎機能への負荷を否定できない。よって下記のとおり，添付文書の「重要な基本的注意」項に添加剤 SBECD に関連する注意喚起を記載し，「特定の背景を有する患者に関する注意」項には腎機能障害の重症度は制限せず包括的な医師判断の上での投与を促す注意喚起として下線部分を追記することとした。

【重要な基本的注意】
8.8 添加剤である SBECD の尿細管への影響により腎機能の悪化等を引き起こすおそれがあるので，患者の状態を十分に観察すること。本剤をやむを得ず長期間投与する場合には定期的に腎機能検査を行うこと。

【特定の背景を有する患者に関する注意】
9.2 腎機能障害患者
9.2.1 腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎障害患者
治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。添加剤である SBECD の尿細管への影響により腎機能障害が悪化するおそれがある。また，ペランパネルの代謝物の排泄が遅延するおそれがある。重度の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

しかし，4 歳以上 12 歳未満の小児てんかん患者に関しては，240 試験の開始当時は国内で承認を取得していなかったため，240 試験では 12 歳以上を対象としており，当該年齢層における臨床試験は未実施である。正常な腎機能を有する 4 歳以上の GFR は，体表面積で標準化した場合は成人と同様であるものの（Kearns, et al., 2003），成人と比較して小児の腎臓体積は小さいこと

から，低体重の小児における SBECD による腎機能への負荷については留意すべきである。そこで添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」項に下記の内容で注意喚起することとした。

【特定の背景を有する患者に関する注意】
9.7 小児等
9.7.2 低体重の小児に対して本剤を投与する場合は、慎重に投与すること。高用量の SBECD により、腎機能の悪化等を引き起こすおそれがある。

前述のとおり，SBECD を含むブイフェンド®において，アナフィラキシーの事例が報告されている。050 試験及び 240 試験で使用した濃度及び投与速度においてはアナフィラキシーに関連した有害事象の報告はないが，一般的に，アナフィラキシー様症状を含むアナフィラキシー関連事象は薬剤の浸透圧にも関連するため，SBECD 含有の本薬注射剤をより高濃度又は急速に投与した場合の安全性に関するリスクを否定できない。そこで下記のとおり，添付文書の「臨床成績」項に投与実績を示し，「重要な基本的注意」項に注意喚起を記載することとした。

【臨床成績】
17.1 有効性及び安全性に関する試験
〈部分発作（二次性全般化発作を含む）、強直間代発作〉
17.1.1 国内第Ⅱ相試験（経口製剤から注射剤への切り替え試験）
（中略）
注 2）本剤の投与速度は 3.3 mL/分（ペランパネルとして最大で 0.4 mg/分）であった。

【重要な基本的注意】
8.7 添加剤である SBECD の血漿中濃度の急激な上昇に伴い，ショック，アナフィラキシーを起こすおそれがあるので，点滴投与時の投与速度に注意すること。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

本薬注射剤は，本薬経口剤から切り替えた後，そして再度本薬経口剤に切り替えた後においても，安全性及び血漿中濃度に顕著な変化はなく，てんかん発作頻度及び発作型に懸念すべき変化は認められなかったことから，本薬経口剤の代替療法として求められる十分な安全性，薬物動態及び有効性プロファイルが示された。また，本薬の経口投与に先立ち本薬注射剤 2 mg を静脈内持続投与する場合においても，最高血漿中濃度は経口投与と同程度と想定され，安全性上の新たな懸念はないことが示されている。一方，本薬注射剤のリスクに関しては，臨床成績及び文献情報に基づいて検討されており，その結果に基づき添付文書にてそのリスクを最小化するための適切な注意喚起を記載した。

本薬経口剤を服用中のてんかん患者において本薬注射剤を代替療法として用いることは，本薬の投与中断による発作悪化のリスクを回避し，継続的な発作コントロールが期待できる。また，本薬経口剤を服用していないてんかん患者においても，新たな治療選択肢として AMPA 受容体拮抗作用に基づく抗てんかん治療を享受できるベネフィットをもたらすと考える。以上より，本薬注射剤を代替療法として用いた場合に得られるベネフィットはリスクを上回り，臨床

的有用性は高いと考える。

2.5.7 参考文献

Beghi E. The epidemiology of epilepsy. Neuroepidemiology. 2020; 54(2): 185–91.

De Schaepdrijver L, Mariën D, Rhimi C, Voets M, van Heerden M, Lammens L. Juvenile animal testing of hydroxypropyl-β-cyclodextrin in support of pediatric drug development. Reprod Toxicol. 2015;56:87–96.

Dickenmann M, Oettl T, Mihatsch MJ. Osmotic nephrosis: acute kidney injury with accumulation of proximal tubular lysosomes due to administration of exogenous solutes. Am J Kidney Dis. 2008;51:491–503.

Duke University School of Medicine. Cyclodextrin and renal function. 2020.

EMA. Background review for cyclodextrins used as excipients. 2014.

EMA. Cyclodextrins used as excipients. 2017.

Frank DW, Gray JE, Weaver RN. Cyclodextrin nephrosis in the rat. Am J Pathol. 1976;83:367–82.

Gad SC, Spainhour CB, Shoemake C, Pallman DRS, Stricker-Krongrad A, Downing PA, Seals RE, Eagle LA, Polhamus K, Daly J. Tolerable levels of nonclinical vehicles and formulations used in studies by multiple routes in multiple species with notes on methods to improve utility. Int J Toxicol. 2016;35:95–178.

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.

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(7): 1331–40.

Hauser WA, Annegers JF, Anderson VE. Epidemiology and the genetics of epilepsy. Epilepsy. Ward AA Jr (ed), Raven Press, New York. 1983; 267–94.

Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. Epilepsia. 1993; 34(3): 453–68.

Henics T, Wheatley DN. Cytoplasmic vacuolation, adaptation and cell death: a view on new perspectives

and features. Biol Cell. 1999;91:485–98.

ILAE. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia. 1981; 22: 489–501.

ILAE. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia. 1989; 30(4): 389–99.

ILAE. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia. 2017; 58(4): 512–21.

Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology—drug disposition, action, and therapy in infants and children. New England Journal of Medicine. 2003; 349(12): 1157-67.

Lees GJ. Pharmacology of AMPA/kainate receptor ligands and their therapeutic potential in neurological and psychiatric disorders. Drugs. 2000; 59(1): 33–78.

Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus at an urban public hospital in the 1980s. Neurology. 1993; 43(3 Part 1): 483-8.

Luke DR, Tomaszewski K, Damle B, Schlamm HT. Review of the basic and clinical pharmacology of sulfobutylether-beta-cyclodextrin (SBECD). J Pharm Sci. 2010; 99 (8): 3291–301.

Neligan A, Willard AH, Josemir WS. The epidemiology of the epilepsies. Handbook of clinical neurology. Elsevier. 2012; 107: 113–33.

Patel SI, Birnbaum AK, Cloyd JC, Leppik IE. Intravenous and intramuscular formulations of antiseizure drugs in the treatment of epilepsy. CNS drugs. 2015; 29(12): 1009–22.

Perks A, Cheema S, Mohanraj R. Anaesthesia and epilepsy. British journal of anaesthesia, 2012; 108(4): 562–71.

Stella VJ and He Q. Cyclodextrins. Toxicol Pathol. 2008;36(1):30–42.

Uribe A, Zuleta-Alarcon A, Kassem M, Sandhu GS, Bergese SD. Intraoperative seizures: anesthetic and antiepileptic drugs. Current pharmaceutical design, 2017; 23(42): 6524–32.

Yasu T, Konuma T, Kuroda S, Takahashi S, Tojo A. Effect of cumulative intravenous voriconazole dose on

renal function in hematological patients. Antimicrob Agents Chemother, 2018; 62(9): e00507-18.

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.

金子佳賢，成田一衛. 高齢者の慢性腎臓病 CKD 診療ガイドと最近の話題. Geriatric Medicine. 2013; 51(6): 569-72.

寺田清人. 日本内科学会雑誌. 東京: 日本内科学会; 2016; 105: 1375–80.

中里信和. 神経救急・脳神経外科周術期におけるてんかん発作の管理 ホスフェニトインによる実践集. 東京: ライフ・サイエンス; 2015; 170–2.

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; 27, 60-1, 117.

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.

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.