目次

2.7 臨床概要 3
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.1.1 製剤開発の経緯 3
2.7.1.1.2 生物学的同等性の概略 3
2.7.1.1.3 溶出試験の分析法 4
2.7.1.1.4 薬物濃度測定法の概略 4
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 4
2.7.1.2.1 050 試験（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） 4
2.7.1.2.2 240 試験（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評価試験） 10
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 13
2.7.1.4 付録 14
2.7.1.4.1 生物薬剤学試験の要約 14
2.7.1.4.2 生物薬剤学試験のノンコンパートメント解析によるペランパネルの薬物動態パラメーター一覧 15

生物薬剤学試験及び関連する分析法の略号一覧表

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）
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
CL	total clearance	全身クリアランス
C_{max}	maximum observed concentration	最高濃度
IV	intravenous	静脈内
MS	mass spectrometry	質量分析
ND	not determined	算出せず
$t_{1/2}$	terminal elimination phase half-life	最終消失半減期
t_{max}	time at which the highest drug concentration occurs	最高濃度到達時間
V_z	volume of distribution at terminal phase	最終消失相の分布容積

2.7 臨床概要
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
2.7.1.1 背景及び概観

臨床試験に使用した製剤の処方及び生体試料の分析方法の概略を示す。

2.7.1.1.1 製剤開発の経緯

フィコンパ点滴静注用 2 mg は，白色の凍結乾燥製剤であり，用時溶解して用いる注射剤である。各製剤処方には原薬であるペランパネルの他に可溶化剤として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，pH 調節剤としてリン酸及び水酸化ナトリウムが含まれる。臨床試験には，表 2.7.1-1 に示す 8 mg/バイアル製剤のみを用いた。フィコンパ点滴静注用 2 mg は，8 mg/バイアル製剤の充てん薬液から成分濃度を半量とし，1 バイアル当たり 2 mg のペランパネルを含むよう充てん量を変更した。両製剤間において処方成分の組成で本質的な違いはない。臨床試験に用いた製剤の概要を表 2.7.1-2 に示す。製剤の製造スケール，製造年月及び品質試験結果を 2.3.P.5.4 ロット分析に示す。

表 2.7.1-1　臨床試験に用いた製剤及び市販用製剤の処方

成分	製剤処方（1 バイアル当たり）	
	8 mg/バイアル製剤 （臨床使用製剤）	フィコンパ点滴静注用 2 mg （市販用製剤）
ペランパネル	8 mg	2 mg
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	4000 mg	1000 mg
リン酸	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量

表 2.7.1-2　臨床試験に用いた製剤の概要

臨床試験番号 （国，地域）	処方 （ロット番号）	1 バイアル当たりのペランパネル量
E2007-A001-050 （米国）	8 mg/バイアル製剤 （P7A31/A）	8 mg
E2007-J081-240 （日本）	8 mg/バイアル製剤 （P7Z014ZZ）	8 mg

2.7.1.1.2 生物学的同等性の概略
2.7.1.1.2.1 溶出試験

該当せず。

2.7.1.1.2.2 バイオアベイラビリティ試験

ペランパネル錠剤 12 mg に対するペランパネル注射剤 12 mg のバイオアベイラビリティについて，日本人健康成人及び外国人健康成人男女 48 例を対象とした臨床試験（E2007-A001-050 試験［050 試験］）において検討した。

2.7.1.1.3 溶出試験の分析法

該当せず。

2.7.1.1.4 薬物濃度測定法の概略

血漿中ペランパネル濃度は，既承認の適応症で示した血漿中ペランパネル濃度測定法からの変更はなく，バリデートされた液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（LC-MS/MS）法により測定した。各臨床試験の血漿中ペランパネル濃度測定において測定ごとに検量線及び精度管理用 quality control（QC）試料を測定し，合格基準（真度についてそれぞれ±15%以内（定量下限においては±20%以内）を満たした。さらに Incurred sample reanalysis（ISR）についても実施し合格基準（評価サンプルの 2/3 以上で初回値と再測定値の差がその平均値の±20%以内）を満たしたことから測定結果の信頼性が確認された。表 2.7.1-3 に臨床試験に使用した分析法の概略を示す。

表 2.7.1-3　臨床試験に用いた分析法一覧

測定法バリデーション報告書番号	分析法	生体試料	血漿量（mL）	定量下限（ng/mL）	検量線範囲（ng/mL）	臨床試験番号	濃度測定報告書番号（添付資料番号）
EIS-R791R2	LC-MS/MS	血漿	0.1	1	1～500	050 試験	EIS-R8237（5.3.1.4.1）
NB13093V	LC-MS/MS	血漿	0.1	0.25	0.25～200	240 試験	NB18085D（5.3.1.4.2）

LC-MS/MS＝ 液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 050 試験（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）

健康成人男女 48 例（日本人 18 例を含む）を対象として，ペランパネル錠剤 12 mg に対するペランパネル注射剤 12 mg のバイオアベイラビリティの検討及び日本人と外国人の薬物動態の比較を目的として，単施設，無作為化，オープン，3 群（ペランパネル注射剤の静脈内持続投与時間：30 分［第 1 群］，60 分［第 2 群］，90 分［第 3 群］），2 期クロスオーバー，単回投与試験を外国で実施した。被験者 48 例は第 1 群及び第 2 群にそれぞれ 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）割り当てられた。さらに，2 期クロスオーバー法により，第 1 群～第 3 群の各群内で被験者を 2 つの投与順序（錠剤→注射剤/注射剤→錠剤）のいずれかに無作為に割り付け，投与期 1（Day 1）及び投与期 2（Day 43）に治験薬を単回投与した。各投与の間には，6 週間以上のウォッシュアウト期間を設けた。日本人と外国人における薬物動態の比較結果は 2.7.2.2.2.1.1 項に示した。

ペランパネル錠剤 12 mg を絶食下で単回経口投与したときに対する，ペランパネル注射剤 12 mg を単回静脈内持続投与したときのバイオアベイラビリティを，ペランパネルの 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%信頼区間を指標として検討した。検討は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を対象とした。

ペランパネル注射剤 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），並びにそれぞれ対応するペランパネル錠剤 12 mg 投与群

（以下，錠剤投与群）における血漿中ペランパネル濃度推移を図 2.7.1-1，図 2.7.1-2 及び図 2.7.1-3 に示した。また，ペランパネルの薬物動態パラメータを表 2.7.1-4 に，錠剤に対する注射剤のバイオアベイラビリティを検討した結果を表 2.7.1-5 に示した。

注射剤 30 分投与群において，$AUC_{(0\text{-}t)}$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} は注射剤において錠剤より 61%高値を示し生物学的同等性の基準を満たさなかった。注射剤 60 分投与群においても，$AUC_{(0\text{-}t)}$及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$は生物学的同等性の基準を満たしたが，C_{max} は注射剤において錠剤より 35%高値を示し生物学的同等性の基準を満たさなかった。なお，参考として少数例で実施した注射剤 90 分投与群においては，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。

静脈内投与したときのペランパネルの薬物動態は線形と考えられるため，ペランパネル注射剤 2 mg を静脈内投与したときの C_{max} は，050 試験でペランパネル注射剤 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。これはペランパネル錠剤初回申請時の臨床試験（001 試験及び 010 試験）において，ペランパネル錠剤 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，ペランパネルの投与を 2 mg より開始する際に，経口投与に先立ち注射剤を用いて静脈内投与した場合にも，ペランパネル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（表 2.7.1-6）。

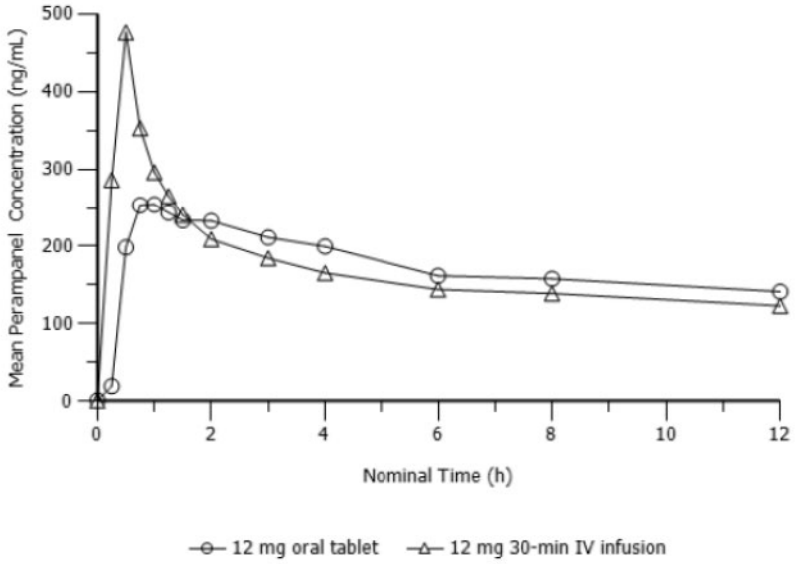


図 2.7.1-1　ペランパネル注射剤（30 分間静脈内持続投与）及び錠剤 12 mg を単回投与したときの投与後 12 時間までの平均血漿中ペランパネル濃度推移
（薬物動態解析対象集団，050 試験）

注射剤: N=19，錠剤: N=20，IV = intravenous

（添付資料 5.3.1.1.1 の Figure 14.2.2.1.2 を引用）

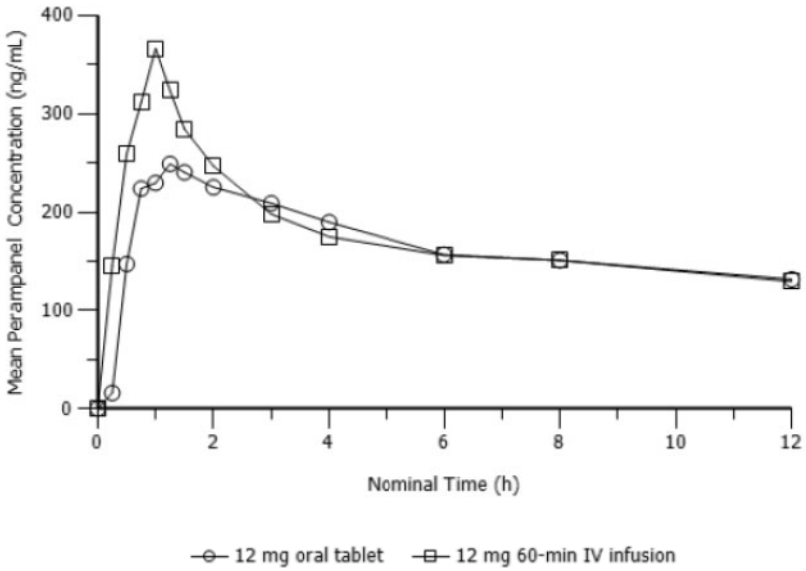


図 2.7.1-2　ペランパネル注射剤（60 分間静脈内持続投与）及び錠剤 12 mg を単回投与したときの投与後 12 時間までの平均血漿中ペランパネル濃度推移
（薬物動態解析対象集団，050 試験）

注射剤: N=19，錠剤: N=19，IV = intravenous

（添付資料 5.3.1.1.1 の Figure 14.2.2.2.2 を引用）

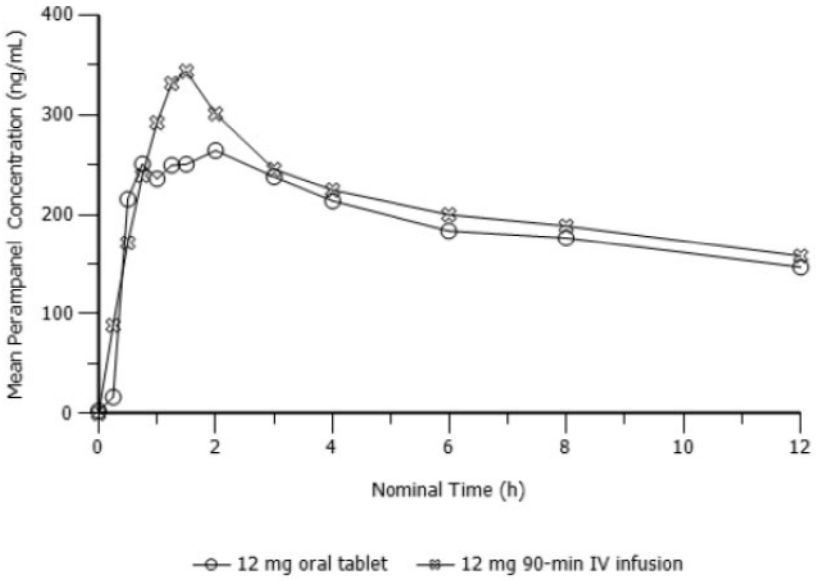


図 2.7.1-3　ペランパネル注射剤（90 分間静脈内持続投与）及び錠剤 12 mg を単回投与したときの投与後 12 時間までの平均血漿中ペランパネル濃度推移
（薬物動態解析対象集団，050 試験）

注射剤: N=6，錠剤: N=8，IV = intravenous

（添付資料 5.3.1.1.1 の Figure 14.2.2.3.2 を引用）

表 2.7.1-4　ペランパネル注射剤及び錠剤 12 mg を単回投与したときのペランパネルの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団，050 試験）

第 1 群（注射剤 30 分間静脈内持続投与群 vs 錠剤投与群）		
薬物動態パラメータ	注射剤 12 mg (N=19)	錠剤 12 mg (N=20)
C_{max} (ng/mL)	477±158	296±99.9
$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	25100±9550	26600±11000
$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	24500±10300[a]	24900±10100[a]
t_{max} (h)	0.53 (0.53 – 0.75)	1.00 (0.53 – 4.00)
$t_{½}$ (h)	133±56.0[a]	129±52.4[a]
CL (L/h)	0.605±0.376[a]	ND
V_z (L)	95.2±29.4[a]	ND
第 2 群（注射剤 60 分間静脈内持続投与群 vs 錠剤投与群）		
薬物動態パラメータ	注射剤 12 mg (N=19)	錠剤 12 mg (N=19)
C_{max} (ng/mL)	368±57.6	281±70.3
$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	22600±7550	24300±9380
$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	25300±7940[b]	24900±7800[c]
t_{max} (h)	1.03 (0.75 – 1.03)	1.25 (0.50 – 3.00)
$t_{½}$ (h)	116±46.6[b]	124±46.3[c]
CL (L/h)	0.524±0.179[b]	ND
V_z (L)	78.5±18.6[b]	ND
第 3 群（注射剤 90 分間静脈内持続投与群 vs 錠剤投与群）		
薬物動態パラメータ	注射剤 12 mg (N=6)	錠剤 12 mg (N=8)
C_{max} (ng/mL)	354±71.7	330±84.7
$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	22900±10000	26000±14600
$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	23400±13900[d]	21800±12300[e]
t_{max} (h)	1.53 (1.25 – 1.53)	0.88 (0.50 – 2.02)
$t_{½}$ (h)	97.8±68.6[d]	111±65.2[e]
CL (L/h)	0.633±0.268[d]	ND
V_z (L)	69.5±15.2[d]	ND

ND = not determined

値は平均値±標準偏差を示す。ただし，t_{max} は中央値（最小値–最大値）を示す。

a:　n=15
b:　n=18
c:　n=17
d:　n=5
e:　n=6

（添付資料 5.3.1.1.1 の Table 14.2.3.1～Table 14.2.3.6 を引用）

表 2.7.1-5　ペランパネル注射剤及び錠剤 12 mg を単回投与したときのバイオアベイラビリティの評価結果（薬物動態解析対象集団，050 試験）

第 1 群（注射剤 30 分間静脈内持続投与群 vs 錠剤投与群）				
薬物動態パラメータ	幾何平均値 [a]		幾何平均値の比（%）（注射剤 12 mg /錠剤 12 mg）	幾何平均値の比（%）の 90%信頼区間
	注射剤 12 mg (N=19)	錠剤 12 mg (N=20)		
C_{max} (ng/mL)	452	281	161.25	136.54 – 190.42
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	22400	24400	91.79	85.80 – 98.20
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	21600[b]	23300[b]	92.50	84.22 – 101.58
第 2 群（注射剤 60 分間静脈内持続投与群 vs 錠剤投与群）				
薬物動態パラメータ	幾何平均値 [a]		幾何平均値の比（%）（注射剤 12 mg /錠剤 12 mg）	幾何平均値の比（%）の 90%信頼区間
	注射剤 12 mg (N=19)	錠剤 12 mg (N=19)		
C_{max} (ng/mL)	366	271	135.15	122.82 – 148.72
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	22200	21500	102.93	97.33 – 108.84
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	24100[c]	23500[d]	102.84	97.12 – 108.88
第 3 群（注射剤 90 分間静脈内持続投与群 vs 錠剤投与群）				
薬物動態パラメータ	幾何平均値 [a]		幾何平均値の比（%）（注射剤 12 mg /錠剤 12 mg）	幾何平均値の比（%）の 90%信頼区間
	注射剤 12 mg (N=6)	錠剤 12 mg (N=8)		
C_{max} (ng/mL)	342	321	106.43	88.12 – 128.55
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	22900	22600	101.10	86.10 – 118.72
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	22100[e]	21000[f]	105.30	77.45 – 143.17

a: 最小二乗幾何平均値を示す。
b: n=15
c: n=18
d: n=17
e: n=5
f: n=6

（添付資料 5.3.1.1.1 の Table 14.2.4.1～Table 14.2.4.3 を引用）

表 2.7.1-6　ペランパネル 2 mg を経口投与したときの C_{max} 実測値と静脈内持続投与したときに想定される C_{max} の比較

投与方法	臨床試験	C_{max}（平均値）
経口投与	010 試験（日本人）	80.8（N=6）
	001 試験（外国人）	63.4（N=6）
静脈内持続投与	050 試験（日本人及び外国人）	75.3[a]
	050 試験（日本人）	75.3[b]

a:　静脈内持続投与時間: 30 分間における日本人及び外国人（N=19）の最小二乗幾何平均値（452 ng/mL）の 6 分の 1 の値を示す。
b:　静脈内持続投与時間: 30 分間における日本人（N=5）の最小二乗幾何平均値（452 ng/mL）の 6 分の 1 の値を示す。
（添付資料 1.13.1.1 項の表 2.7.6.9-2 及び表 2.7.6.10-2，添付資料 5.3.1.1.1 の Table 14.2.4.1 及び Table 14.2.4.4 を引用）

2.7.1.2.2 240 試験（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評価試験）

市販用ペランパネル錠剤を 1 日 8～12 mg，28 日間以上投与している，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 例を対象として，錠剤から同一用量の注射剤の 30 分間静脈内持続投与に 4 日間切り替えた前後の血漿中ペランパネル濃度を比較した。

注射剤の投与開始前日（Day –1）における錠剤による C_{max} と，4 日間の注射剤投与日（Day 1～Day 4）における静脈内持続投与直後の血漿中ペランパネル濃度を比較した結果を表 2.7.1-7 に，Day –1～Day 4 における投与後の血漿中ペランパネル濃度の被験者別の推移図を図 2.7.1-4 に示した。また，Day –1～Day 4 における血漿中ペランパネル濃度の投与前値の要約統計量を表 2.7.1-8 に，Day –1～Day 4 における投与前値の被験者別の推移図を図 2.7.1-5 に示した。

静脈内持続投与後の血漿中ペランパネル濃度は投与終了直後に最高値を示すと考えられる。Day –1 に錠剤を投与したときの C_{max} に対する，Day 1～Day 4 に静脈内持続投与した直後の血漿中濃度の比をそれぞれの被験者で各 Day について算出した結果，ペランパネルの各用量における平均値として，用量が 8 mg の被験者群で 1.03～1.16，10 mg で 1.33～1.39，12 mg で 1.21～1.35 であった。また，全被験者の平均値として 1.17～1.25 であった。したがって，錠剤から注射剤に切り替えることで血漿中ペランパネル濃度の C_{max} は上昇するものの，顕著な変化ではないことが示唆された。また，ペランパネルの用量間で上昇の程度に明確な違いは認められなかった。

血漿中ペランパネル濃度について，錠剤を投与した Day –1 における投与前値と，注射剤の静脈内持続投与に切り替えた Day 1～Day 4 における投与前値を比較したところ，変化はみられなかった。したがって，錠剤から注射剤への切り替えを行っても血漿中ペランパネル濃度のトラフ濃度は一定に保たれることが示唆された。

以上より，ペランパネルの血漿中濃度が錠剤で定常状態に到達しているときに，注射剤による 30 分間の静脈内持続投与に切り替えても，ペランパネルの血漿中濃度に顕著な変化は生じないことが示唆された。

表 2.7.1-7　錠剤又は注射剤投与後の最高血漿中ペランパネル濃度並びにそれらの比
（薬物動態解析対象集団，240 試験）

ペランパネル用量	薬物動態パラメータ	要約統計量	錠剤	注射剤			
			Day –1	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4
8 mg (N=11)	C_{max} (ng/mL)	Mean (SD)	574 (375)	609 (303)	614 (315)	557 (301)	554 (300)
	Ratio to $C_{max,po}$	Mean (SD)	NA	1.16 (0.208)	1.16 (0.220)	1.03 (0.195)	1.04 (0.227)
		Median	NA	1.17	1.20	0.97	0.95
		Min, Max	NA	0.8, 1.5	0.9, 1.5	0.8, 1.3	0.8, 1.5
10 mg (N=5[a])	C_{max} (ng/mL)	Mean (SD)	528 (228)	591 (172)	520 (184)	547 (169)	541 (209)
	Ratio to $C_{max,po}$	Mean (SD)	NA	1.33 (0.647)	1.35 (0.836)	1.39 (0.779)	1.35 (0.739)
		Median	NA	1.14	1.04	1.10	1.07
		Min, Max	NA	0.8, 2.5	0.7, 2.6	0.8, 2.5	0.8, 2.4
12 mg (N=5)	C_{max} (ng/mL)	Mean (SD)	678 (293)	837 (282)	760 (261)	815 (276)	841 (312)
	Ratio to $C_{max,po}$	Mean (SD)	NA	1.35 (0.394)	1.21 (0.301)	1.30 (0.324)	1.31 (0.252)
		Median	NA	1.33	1.23	1.24	1.27
		Min, Max	NA	1.0, 2.0	0.9, 1.7	0.9, 1.8	0.9, 1.6
Total (N=21[b])	C_{max} (ng/mL)[c]	Mean (SD)	509 (299)	564 (245)	548 (262)	530 (245)	532 (252)
	Ratio to $C_{max,po}$	Mean (SD)	NA	1.25 (0.381)	1.21 (0.400)	1.17 (0.405)	1.17 (0.386)
		Median	NA	1.16	1.14	1.16	0.97
		Min, Max	NA	0.8, 2.5	0.7, 2.6	0.8, 2.5	0.8, 2.4

C_{max}:　錠剤投与後 0.5，1，及び 1.5 時間の採血時間でみられた最高血漿中ペランパネル濃度（$C_{max,po}$）又は注射剤の静脈内持続投与直後の血漿中ペランパネル濃度

Ratio to $C_{max,po}$:　[注射剤の静脈内持続投与直後の血漿中ペランパネル濃度] / $C_{max,po}$

a:　n=4（Day 2～Day 4）

b:　n=20（Day 2～Day 4）

c:　各被験者の C_{max} について 8 mg に用量補正した上で要約統計量を算出した。

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.2.2.1 及び Table 14.2.2.2 を引用）

表 2.7.1-8　錠剤又は注射剤投与前の血漿中ペランパネル濃度
（薬物動態解析対象集団，240 試験）

ペランパネル用量	要約統計量	各 Day の投与前における血漿中ペランパネル濃度 (ng/mL)				
		錠剤	注射剤			
		Day –1	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4
8 mg (N=11)	Mean (SD)	430 (336)	402 (304)	382 (298)	372 (277)	394 (307)
10 mg (N=5[a])		352 (172)	316 (156)	297 (170)	296 (175)	297 (184)
12 mg (N=5)		556 (255)	554 (234)	540 (232)	560 (256)	552 (259)
Total (N=21[b])[c]		380 (264)	359 (241)	348 (241)	345 (230)	356 (251)

a:　n=4（Day 2～Day 4）

b:　n=20（Day 2～Day 4）

c:　各被験者の血漿中ペランパネル濃度について 8 mg に用量補正した上で要約統計量を算出した。

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.2.2.1 及び Table 14.2.2.2 を引用）

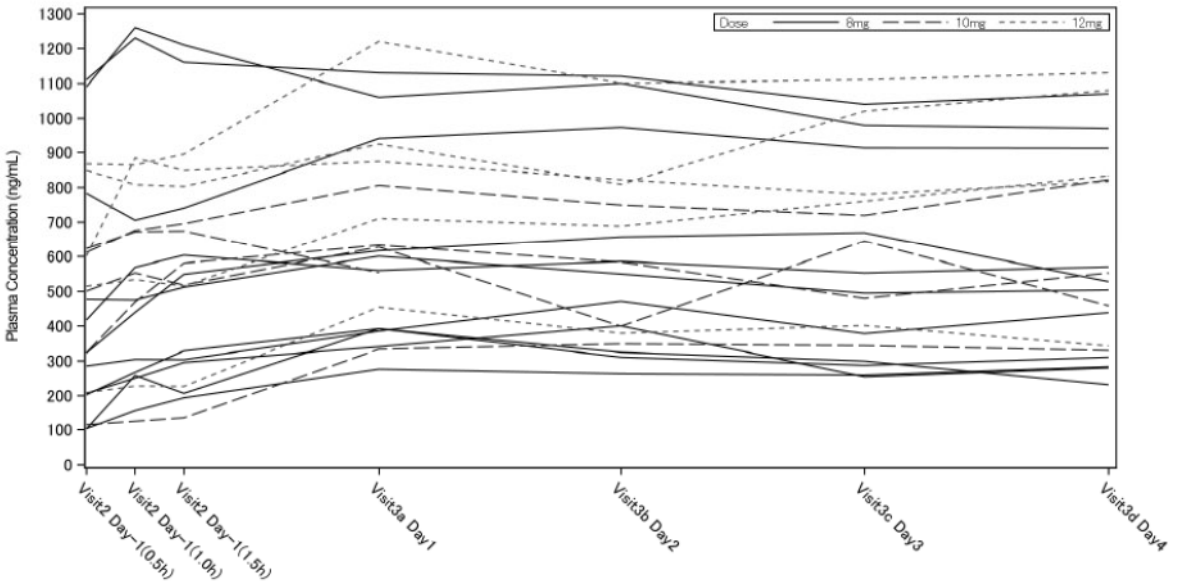


図 2.7.1-4　Day –1～Day 4 における錠剤又は注射剤投与後の
血漿中ペランパネル濃度の個別推移（薬物動態解析対象集団，240 試験）

N=21 (n=20 [Day 2～Day 4])
Visit 2 Day –1:　錠剤投与後の血漿中ペランパネル濃度
Visit 3a Day 1～Visit 3d Day 4:　静脈内持続投与直後の血漿中ペランパネル濃度

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 14.2.2.1 を引用）

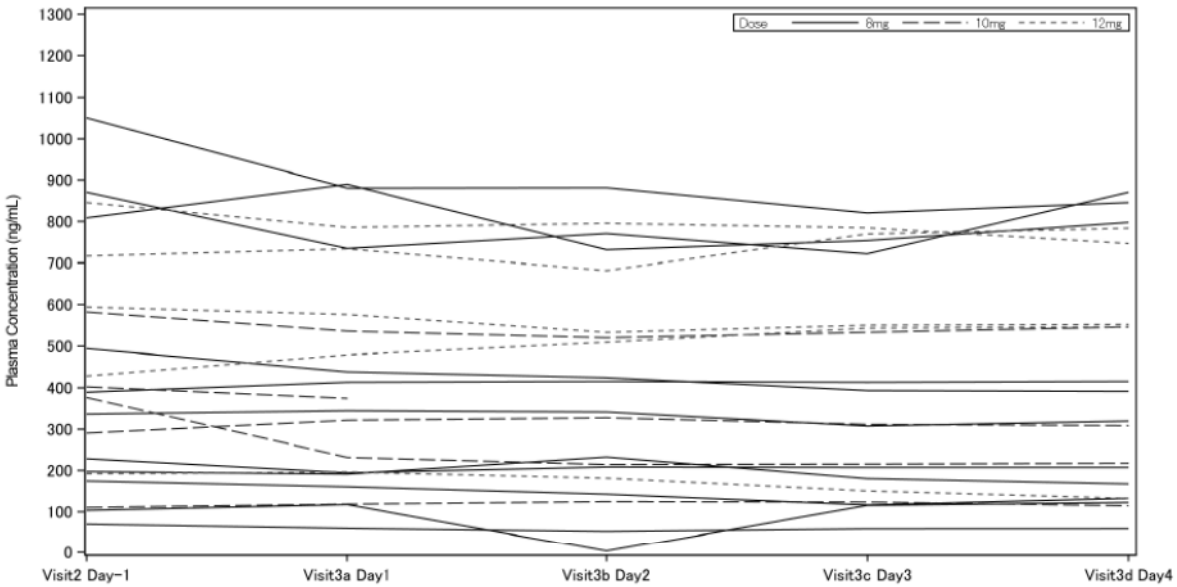


図 2.7.1-5　Day –1～Day 4 における錠剤又は注射剤投与前の
血漿中ペランパネル濃度の個別推移（薬物動態解析対象集団，240 試験）

N=21 (n=20 [Day 2～Day 4])
Visit 2 Day –1:　錠剤投与前の血漿中ペランパネル濃度
Visit 3a Day 1～Visit 3d Day 4:　注射剤投与前の血漿中ペランパネル濃度

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 14.2.2.1 を引用）

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

050 試験において，ペランパネル錠剤 12 mg に対するペランパネル注射剤 12 mg のバイオアベイラビリティを検討した。注射剤の静脈内持続投与を 30 分間で行った際に，$AUC_{(0\text{-}t)}$及び$AUC_{(0\text{-}inf)}$は生物学的同等性の基準を満たしたが，C_{max}は注射剤が錠剤より 61%高値を示し生物学的同等性の基準を満たさなかった。静脈内持続投与を 60 分間で行った際にも $AUC_{(0\text{-}t)}$及び$AUC_{(0\text{-}inf)}$は生物学的同等性の基準を満たしたが，C_{max}は注射剤が錠剤より 35%高値を示し生物学的同等性の基準を満たさなかった。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（2.7.6.1.6 項）。

静脈内投与したときのペランパネルの薬物動態は線形と考えられるため，ペランパネル 2 mg を静脈内投与したときの C_{max}は，050 試験の結果に基づいて 75.3 ng/mL 程度になることが想定される。これは初回申請時の臨床試験（001 試験及び 010 試験）において，ペランパネル 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（1.13.1.1 項の表 2.7.6.9-2 及び表 2.7.6.10-2）。したがって，ペランパネルの投与を 2 mg より開始する際に，経口投与に先立ち注射剤を用いて静脈内投与した場合にも，ペランパネル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。

240 試験において，ペランパネルの血漿中濃度が定常状態にあるてんかん患者で，錠剤から同一用量の注射剤 30 分投与に切り替えたとき，ペランパネルの血漿中濃度の 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，切り替え前後のてんかん発作頻度に懸念すべき変化はないことも確認されている（2.7.6.2.9 項）。

2.7.1.4 付録

2.7.1.4.1 生物薬剤学試験の要約

治験の種類	治験実施計画書番号	治験報告書を添付した場所	治験の目的	治験デザイン，対照の種類	治験薬，投与方法・投与量	治験薬投与例数	対象被験者	投与期間	治験の進行状況報告書の種類
外国第 1 相 バイオアベイラビリティ試験 （050 試験）	E2007-A001-050	5.3.1.1.1	薬物動態， 安全性， 忍容性	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	48 （日本人 18）	健康成人	単回	完了 完全な報告書
国内第 2 相試験 （240 試験）	E2007-J081-240	5.3.5.2.1	安全性， 忍容性， 有効性， 薬物動態	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	21	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）	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）	完了 完全な報告書

2.7.1.4.2 生物薬剤学試験のノンコンパートメント解析によるペランパネルの薬物動態パラメーター一覧

試験番号	投与量 (mg)	投与方法 条件	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	t_{max} (h)	$t_{½}$ (h)	CL (L/h)	V_z (L)
050 試験	12 (n=19)	単回静脈内持続投与 （持続投与時間：30 分） 注射剤	477 (158)	25100 (9550)	24500 (10300)[a]	0.53 (0.53, 0.75)	133 (56.0)[a]	0.605 (0.376)[a]	95.2 (29.4)[a]
	12 (n=20)	単回経口投与 錠剤	296 (99.9)	26600 (11000)	24900 (10100)[a]	1.00 (0.53, 4.00)	129 (52.4)[a]	ND	ND
	12 (n=19)	単回静脈内持続投与 （持続投与時間：60 分） 注射剤	368 (57.6)	22600 (7550)	25300 (7940)[b]	1.03 (0.75, 1.03)	116 (46.6)[b]	0.524 (0.179)[b]	78.5 (18.6)[b]
	12 (n=19)	単回経口投与 錠剤	281 (70.3)	24300 (9380)	24900 (7800)[c]	1.25 (0.50, 3.00)	124 (46.3)[c]	ND	ND
	12 (n=6)	単回静脈内持続投与 （持続投与時間：90 分） 注射剤	354 (71.7)	22900 (10000)	23400 (13900)[d]	1.53 (1.25, 1.53)	97.8 (68.6)[d]	0.633 (0.268)[d]	69.5 (15.2)[d]
	12 (n=8)	単回経口投与 錠剤	330 (84.7)	26000 (14600)	21800 (12300)[e]	0.88 (0.50, 2.02)	111 (65.2)[e]	ND	ND

ND = not determined

C_{max}，$AUC_{(0-t)}$，$AUC_{(0-inf)}$，$t_{½}$，CL 及び V_z は上段に平均値，括弧内に標準偏差を示す。

t_{max} は上段に中央値，下段括弧内に最小値，最大値を示す。

a: n=15

b: n=18

c: n=17

d: n=5

e: n=6

目次

2.7.2 臨床薬理試験 3
2.7.2.1 背景及び概観 3
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 4
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 4
2.7.2.2.2 ヒトでの検討 4
2.7.2.2.2.1 健康成人における単回投与試験 4
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 8
2.7.2.3.1 日本人及び外国人健康成人における薬物動態 8
2.7.2.4 特別な試験 8
2.7.2.5 付録 8

臨床薬理試験の略号一覧表

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）
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
CL	total clearance	全身クリアランス
C_{max}	maximum observed concentration	最高濃度
$t_{1/2}$	terminal elimination phase half-life	最終消失半減期
t_{max}	time at which the highest drug concentration occurs	最高濃度到達時間
V_z	volume of distribution at terminal phase	最終消失相の分布容積

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

ペランパネルの薬物動態に関しては，ヒト生体試料を用いた試験並びに国内外の健康成人及びてんかん患者を対象とした臨床試験において検討されている。試験の詳細については，ペランパネル錠剤初回申請資料 2.7.1 及び 2.7.2 項に記載している。

本承認申請で薬物動態評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.2-1 に示した。日本人及び外国人健康成人を対象とした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（E2007-A001-050 試験［050 試験］）におけるバイオアベイラビリティの検討結果，てんかん患者を対象とした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評価試験（E2007-J081-240 試験［240 試験］）において注射剤と錠剤の薬物動態を比較した結果については，2.7.1.2 項に記載した。本項では，050 試験において注射剤の薬物動態を日本人健康成人と外国人健康成人で比較した結果を示す。

表 2.7.2-1 薬物動態評価に用いた臨床試験一覧

治験の種類	治験報告書を添付した場所	治験の目的	治験デザイン，対照の種類	治験薬，投与方法・投与量	治験薬投与例数	対象被験者
外国第 1 相バイオアベイラビリティ試験（050 試験）	5.3.1.1.1	薬物動態，安全性，忍容性	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	48 （日本人 18）	健康成人
国内第 2 相試験（240 試験）	5.3.5.2.1	安全性，忍容性，有効性，薬物動態	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	21	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）

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

本申請に伴う新たな試験は実施していない。

2.7.2.2.2 ヒトでの検討

2.7.2.2.2.1 健康成人における単回投与試験

2.7.2.2.2.1.1 050 試験（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）

健康成人男女 48 例（日本人 18 例を含む）を対象として，ペランパネル錠剤 12 mg に対するペランパネル注射剤 12 mg のバイオアベイラビリティの検討及び日本人と外国人の薬物動態の比較を目的として，単施設，無作為化，オープン，3 群（ペランパネル注射剤の静脈内持続投与時間：30 分［第 1 群］，60 分［第 2 群］，90 分［第 3 群］），2 期クロスオーバー，単回投与試験を外国で実施した。被験者 48 例は第 1 群及び第 2 群にそれぞれ 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）割り当てられた。さらに，2 期クロスオーバー法により，第 1 群～第 3 群の各群内で被験者を 2 つの投与順序（錠剤→注射剤/注射剤→錠剤）のいずれかに無作為に割り付け，投与期 1（Day 1）及び投与期 2（Day 43）に治験薬を単回投与した。各投与の間には，6 週間以上のウォッシュアウト期間を設けた。錠剤に対する注射剤のバイオアベイラビリティを検討した結果は 2.7.1.2.1 項に示した。バイオアベイラビリティの検討及び日本人と外国人の薬物動態の比較は，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を対象とした。

ペランパネル注射剤 12 mg を単回静脈内持続投与したときの，日本人健康成人及び外国人健康成人における平均血漿中ペランパネル濃度推移を持続投与時間（30 分，60 分及び 90 分）ごとにそれぞれ図 2.7.2-1，図 2.7.2-2 及び図 2.7.2-3 に示し，薬物動態パラメータを表 2.7.2-2 に示した。また，日本人と外国人の薬物動態パラメータを比較した結果を表 2.7.2-3 に示した。

ペランパネル注射剤 12 mg を単回静脈内持続投与したときの薬物動態パラメータ（$AUC_{(0\text{-}t)}$，$AUC_{(0\text{-}inf)}$及び C_{max}）について，外国人健康成人に対する日本人健康成人の幾何平均値の比とその 90%信頼区間より，日本人と外国人の薬物動態を比較した。AUC について全ての持続投与時間（30 分，60 分又は 90 分）を併合して比較した結果，外国人に対する日本人の幾何平均値の比は $AUC_{(0\text{-}t)}$で 93.70%（90%信頼区間：71.19%～123.34%），$AUC_{(0\text{-}inf)}$で 79.56%（90%信頼区間：59.83%～105.81%）であった。また，C_{max} について持続投与時間ごとに比較した結果，外国人に対する日本人の幾何平均値の比は，30 分投与群で 99.29%（90%信頼区間：70.08%～140.67%），60 分投与群で 98.75%（90%信頼区間：85.77%～113.69%），少数例の比較であるが 90 分投与群で 81.58%（90%信頼区間：44.28%～150.27%）であった。したがって，ペランパネル注射剤 12 mg を静脈内持続投与したとき，日本人と外国人は類似の血漿中ペランパネル濃度を示すと考えられた。

その他の薬物動態パラメータについて，30 分及び 60 分投与群における最終消失半減期（$t_{½}$），全身クリアランス（CL）及び最終消失相の分布容積（V_z）は，日本人と外国人で同様の値を示した。90 分投与群において，$t_{½}$及び CL に日本人と外国人で差がみられたが，比較に用いた例数が日本人 3 例（$t_{½}$，CL 及び V_zが算出可能であったのはうち 2 例），外国人 3 例と少数であり，より多くの例数で検討した 30 分及び 60 分投与群において日本人と外国人で同様の値が得られ

ていることを踏まえると，人種差を示唆する結果ではないと考えられた。

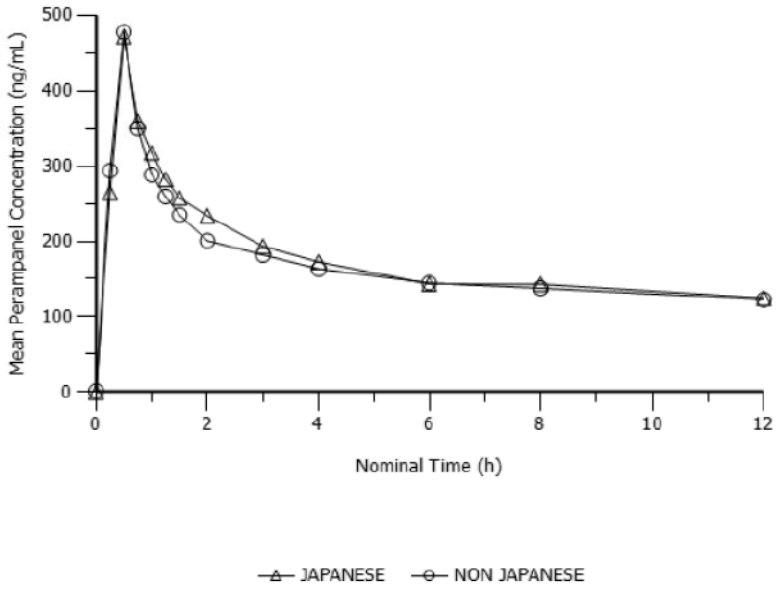


図 2.7.2-1 日本人健康成人及び外国人健康成人にペランパネル注射剤 12 mg を単回静脈内持続投与したときの投与後 12 時間までの平均血漿中ペランパネル濃度推移（注射剤 30 分間静脈内持続投与群）（薬物動態解析対象集団，050 試験）

日本人: N=5, 外国人: N=14

（添付資料 5.3.1.1.1 の Figure 14.2.2.4.2 を引用）

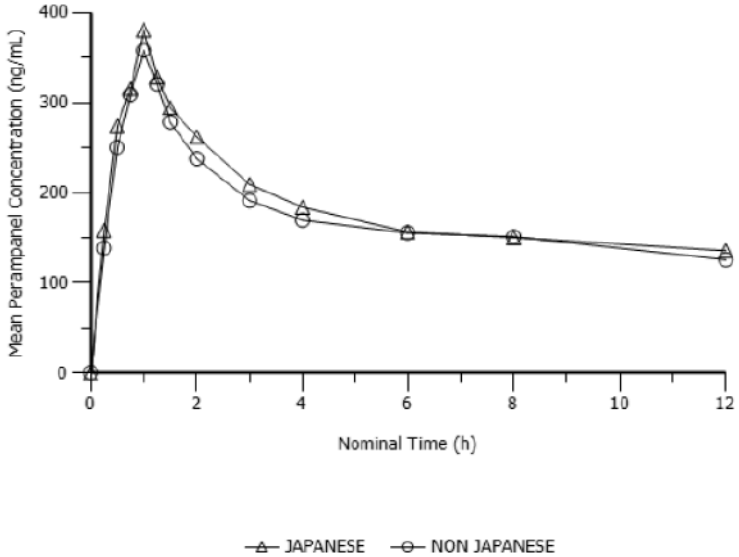


図 2.7.2-2 日本人健康成人及び外国人健康成人にペランパネル注射剤 12 mg を単回静脈内持続投与したときの投与後 12 時間までの平均血漿中ペランパネル濃度推移（注射剤 60 分間静脈内持続投与群）（薬物動態解析対象集団，050 試験）

日本人: N=7, 外国人: N=12

（添付資料 5.3.1.1.1 の Figure 14.2.2.5.2 を引用）

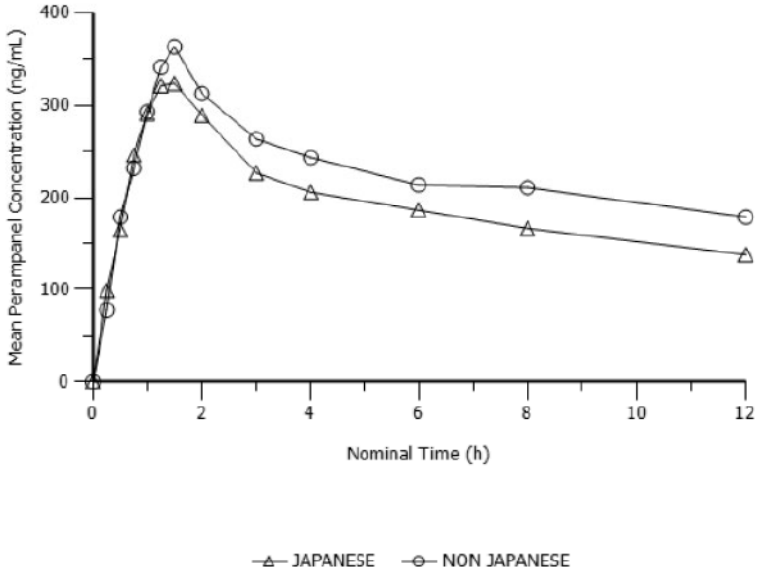


図 2.7.2-3 日本人健康成人及び外国人健康成人にペランパネル注射剤 12 mg を単回静脈内持続投与したときの投与後 12 時間までの平均血漿中ペランパネル濃度推移（注射剤 90 分間静脈内持続投与群）（薬物動態解析対象集団，050 試験）

日本人: N=3，外国人: N=3

（添付資料 5.3.1.1.1 の Figure 14.2.2.6.2 を引用）

表 2.7.2-2　日本人健康成人及び外国人健康成人にペランパネル注射剤 12 mg を単回静脈内持続投与したときのペランパネルの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団，050 試験）

第 1 群（注射剤 30 分間静脈内持続投与群）		
薬物動態パラメータ	日本人 (N=5)	外国人 (N=14)
C_{max} (ng/mL)	472±108	479±176
$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	25600±10200	24900±9710
$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	23900±9400[a]	24700±11000[b]
t_{max} (h)	0.53 (0.53 – 0.55)	0.53 (0.53 – 0.75)
$t_{½}$ (h)	127±66.3[a]	135±55.3[b]
CL (L/h)	0.557±0.195[a]	0.623±0.431[b]
V_z (L)	90.8±20.7[a]	96.8±32.7[b]
第 2 群（注射剤 60 分間静脈内持続投与群）		
薬物動態パラメータ	日本人 (N=7)	外国人 (N=12)
C_{max} (ng/mL)	381±58.8	361±58.3
$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	22800±5430	22500±8780
$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	24100±6290	26100±9030[b]
t_{max} (h)	1.03 (1.03 – 1.03)	1.03 (0.75 – 1.03)
$t_{½}$ (h)	105±36.0	123±52.8[b]
CL (L/h)	0.532±0.159	0.519±0.199[b]
V_z (L)	74.3±12.5	81.2±21.8[b]
第 3 群（注射剤 90 分間静脈内持続投与群）		
薬物動態パラメータ	日本人 (N=3)	外国人 (N=3)
C_{max} (ng/mL)	338±87.5	370±66.5
$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	19900±10200	25800±11000
$AUC_{(0-inf)}$ (ng•h/mL)	12500, 16100[c]	29400±15700
t_{max} (h)	1.53 (1.25 – 1.53)	1.53 (1.25 – 1.53)
$t_{½}$ (h)	50.9, 52.5[c]	129±76.7
CL (L/h)	0.745, 0.958[c]	0.488±0.231
V_z (L)	54.7, 72.5[c]	73.4±18.1

値は平均値±標準偏差を示す。ただし，t_{max} は中央値（最小値–最大値）を示す。

a:　n=4

b:　n=11

c:　n=2，個別値を記載した。

（添付資料 5.3.1.1.1 の Table 14.2.3.2，Table 14.2.3.4 及び Table 14.2.3.6 を引用）

表 2.7.2-3　日本人健康成人及び外国人健康成人にペランパネル注射剤 12 mg を単回静脈内持続投与したときのペランパネルの薬物動態パラメータの比較（薬物動態解析対象集団，050 試験）

投与条件	薬物動態パラメータ	幾何平均値 [a]		幾何平均値の比（%）（日本人/外国人）	幾何平均値の比（%）の90%信頼区間
		日本人	外国人		
30 分，60 分及び 90 分投与群併合	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng•h/mL)	21000 (N=15)	22400 (N=29)	93.70	71.19 – 123.34
	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng•h/mL)	19300 (N=13)	24200 (N=25)	79.56	59.83 – 105.81
30 分投与群	C_{max} (ng/mL)	452 (N=5)	455 (N=14)	99.29	70.08 – 140.67
60 分投与群	C_{max} (ng/mL)	361 (N=7)	366 (N=12)	98.75	85.77 – 113.69
90 分投与群	C_{max} (ng/mL)	314 (N=3)	385 (N=3)	81.58	44.28 – 150.27

a: 最小二乗幾何平均値を示す。

（添付資料 5.3.1.1.1 の Table 14.2.4.4 を引用）

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 日本人及び外国人健康成人における薬物動態

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，ペランパネル注射剤 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ペランパネルの AUC 及び C_{max} は日本人と外国人で類似していたことから，ペランパネル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。

2.7.2.4 特別な試験

該当せず

2.7.2.5 付録

該当せず

目次

2.7.3 臨床的有効性 3
2.7.3.1 背景及び概観 3
2.7.3.1.1 試験デザインの概略 3
2.7.3.1.1.1 240 試験 3
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 4
2.7.3.2.1 240 試験 4
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 4
2.7.3.3.1 試験対象集団 4
2.7.3.3.2 被験者の内訳 5
2.7.3.3.3 全有効性試験の結果の比較検討 9
2.7.3.3.3.1 観察期，治療期及びフォローアップ期における 1 日あたりのてんかん発作頻度 9
2.7.3.3.4 部分集団における結果の比較 12
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 12
2.7.3.4.1 ペランパネルの経口投与から注射剤に切り替える場合の用法及び用量 13
2.7.3.4.2 ペランパネルの経口投与に先立ち注射剤を投与する場合の用法及び用量 14
2.7.3.4.3 最高投与量及び増減方法 15
2.7.3.4.4 ペランパネル注射剤の投与タイミング 15
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 16
2.7.3.6 付録 16

臨床的有効性の略号一覧表

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）
BMI	body mass index	体格指数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
ILAE	International League Against Epilepsy	国際抗てんかん連盟

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

ペランパネル水和物（以下，本薬）注射剤の有効性は，12 歳以上の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）の成績に基づき評価した。

表 2.7.3-1 有効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・投与量	投与期間	治験薬 投与例数	進行状況
国内 第 2 相試験 （240 試験）	12 歳以上のてんかん患者	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

2.7.3.1.1 試験デザインの概略

2.7.3.1.1.1 240 試験

240 試験の試験デザインを図 2.7.3-1 に示した。

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（市販用）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。本薬注射剤投与前 28 日間以上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，本薬錠剤から注射剤へ切り替える前日（Day –1）から入院し，Day –1 は錠剤を服用した。そして入院翌日から 4 日間（Day 1～Day 4），1 日 1 回 30 分間，錠剤と同用量の本薬注射剤を静脈内投与した。本薬注射剤の最終投与翌日（Day 5）に退院し，元の市販用の本薬錠剤（同用量）に切り替えた。

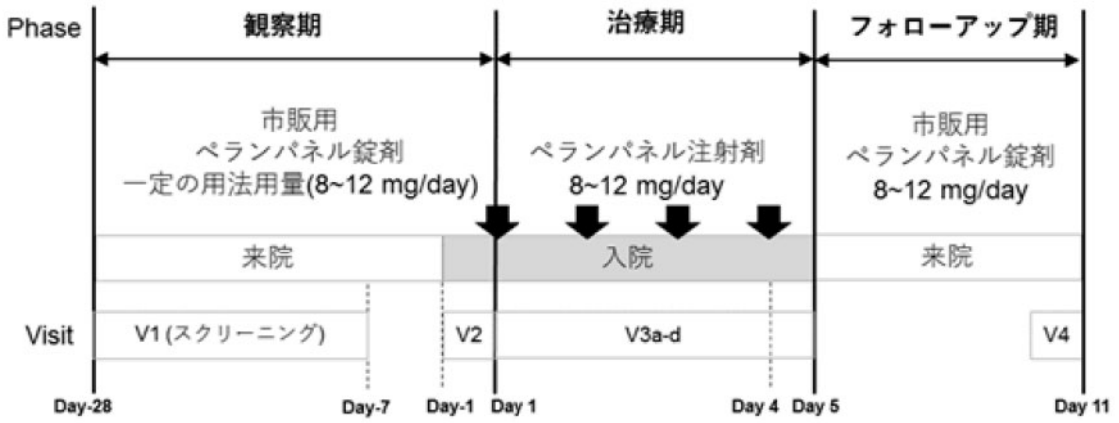


図 2.7.3-1　240 試験の試験デザイン

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 240 試験

240 試験の試験デザインの概略を 2.7.3.1.1.1 項に示した。

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。有効性の検討には，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。

観察期（錠剤），治療期（注射剤）及びフォローアップ期（錠剤）における部分発作の 1 日あたりの発作頻度の中央値は，観察期，治療期及びフォローアップ期でそれぞれ 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）であり，注射剤への切り替えにより明確な変化はみられなかった。1 日あたりの発作頻度の個別推移からも，注射剤への切り替えに伴う発作頻度の変化は認められなかった。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）を通じて強直間代発作の発現はなかった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

240 試験における主な選択基準及び除外基準を下記に示した。

<u>選択基準</u>

(1)同意/アセント取得時の年齢が 12 歳以上の男性又は女性患者

(2)国際抗てんかん連盟（ILAE）の「てんかん発作の臨床・脳波分類（1981）」に従い，部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する部分てんかん又は強直間代発作を有する全般てんかんと診断された患者

(3)少なくとも治験薬投与開始前 28 日間，ペランパネル錠剤を一定の用法用量（8～12 mg/日）で使用している患者

(4)少なくとも治験薬投与開始前 28 日間，1～3 剤の市販の抗てんかん薬を一定の用法用量で併用しており（ただし，フェノバルビタール［抗てんかん薬として使用している場合］，フェニトイン，カルバマゼピンについてはいずれか 1 剤のみ併用可），かつ治験薬投与開始からフォローアップ期来院時まで併用抗てんかん薬の用法用量の変更が予定されていない患者
(5)信頼できる被験者であると考えられ，治験期間中に協力する意思があり，被験者自身がてんかん発作の記録及び有害事象の報告が可能，又は介護者によりてんかん発作の記録及び有害事象の報告が可能な患者

主な除外基準
(1)治験薬投与開始前 6 ヵ月以内にてんかん重積の既往がある患者
(2)静脈穿刺又は静脈内投与が許容されない患者
(3)1～3 剤の併用抗てんかん薬の投与に関連した安全性の問題で，医学的介入が必要な患者
(4)治験薬投与開始前 2 年以内に自殺企図又は念慮の既往がある患者
(5)臨床的に問題となる精神・神経疾患を有する患者
(6)臨床症状や画像所見により進行性の脳障害又は脳疾患，脳腫瘍が疑われる患者
(7)治験薬投与開始前 14 日以内に CYP3A を誘導することが知られている薬剤（カルバマゼピン，フェニトイン以外）又は食品を摂取した患者
(8)ペランパネル注射剤に含有される成分に対して過敏症を有する患者
(9)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
(10)同意取得前 5 ヵ月以内の迷走神経刺激装置の植え込み，又は同意取得前 28 日以内に刺激パラメータの設定を変更した患者

2.7.3.3.2 被験者の内訳

240 試験において，27 例が本治験の参加に同意し，21 例が観察期の錠剤による治療を完了し，治療期に治験薬（ペランパネル注射剤）の投与を受けた。治療期は 1 例が中止し，20 例が完了した。この中止例は，Day 1 に発現した有害事象によりその翌日（Day 2）に治験中止となり，その後，フォローアップ期に来院して規定の検査を受けた。また，治療期を完了した 20 例もフォローアップ期の検査を受け，治験を完了した。

表 2.7.3-2　被験者の内訳及び主な中止理由（適格例，240 試験）

	適格例 (N=21)
未投与例, n	0
投与例, n (%)	21 (100.0)
治験完了例, n (%)	20 (95.2)
治験中止例, n (%)	1 (4.8)
治療期完了例, n (%)	20 (95.2)
治療期中止例, n (%)	1 (4.8)
主な中止理由, n (%)	
有害事象	1 (4.8)
フォローアップ期完了例, n (%)	20 (95.2)
フォローアップ期中止例, n (%)	0

（%）はペランパネル（注射剤）投与例に対する割合

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.1.1.2 を引用）

有効性解析対象集団における被験者背景の要約を表 2.7.3-3 に，疾患特性の要約を表 2.7.3-4 に示した。

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）。

表 2.7.3-3　被験者背景の要約（有効性解析対象集団，240 試験）

項目	ペランパネル注射剤 (N=21)
年齢 (歳)[a]	
n	21
Mean (SD)	40.7 (12.76)
Median	43.0
Min, Max	18, 62
年齢の分布, n (%)	
18 歳未満	0 (0.0)
18 歳以上 65 歳未満	21 (100.0)
65 歳以上	0 (0.0)
性別, n (%)	
男性	9 (42.9)
女性	12 (57.1)
人種, n (%)	
Japanese	21 (100.0)
身長 (cm)[a]	
n	21
Mean (SD)	164.33 (7.679)
Median	163.20
Min, Max	151.0, 176.4
体重 (kg)	
n	21
Mean (SD)	67.88 (16.940)
Median	70.10
Min, Max	42.0, 101.7
BMI (kg/m^2)	
n	21
Mean (SD)	25.06 (5.882)
Median	23.43
Min, Max	15.9, 39.0

a:　年齢は同意取得時，身長は Visit 1 時点

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.1.3.1 を引用）

表 2.7.3-4　疾患特性の要約（有効性解析対象集団，240 試験）

項目	ペランパネル注射剤 (N=21)
直近のてんかんの診断からの期間 (ヵ月) [a]	
n	21
Mean (SD)	241.40 (176.527)
Median	193.70
Min, Max	44.2, 592.4
症候群分類, n (%)	
症候性	17 (81.0)
潜因性	3 (14.3)
不明	1 (4.8)
病因, n (%)	
不明	15 (71.4)
脳感染症（脳炎，髄膜炎等）	3 (14.3)
構造的な脳の異常又は奇形（結節硬化症等）	2 (9.5)
周産期イベント	1 (4.8)
てんかん焦点部位, n (%) [b]	
側頭葉	15 (71.4)
前頭葉	3 (14.3)
後頭葉	2 (9.5)
不明	4 (19.0)
てんかん発作型, n (%) [c]	
部分発作	21 (100.0)
運動徴候を伴わない単純部分発作	12 (57.1)
運動徴候を伴う単純部分発作	1 (4.8)
複雑部分発作	18 (85.7)
二次性全般化発作	12 (57.1)
全般発作	1 (4.8)
欠神発作	1 (4.8)
強直間代発作	1 (4.8)
観察期における市販用ペランパネル錠剤の用量，n (%)	
8 mg	11 (52.4)
10 mg	5 (23.8)
12 mg	5 (23.8)
観察期における併用抗てんかん薬 [d], n (%)	
Inducer [e, f]	9 (42.9)
Non-Inducer [e, g]	12 (57.1)
併用抗てんかん薬の数 [d, h], n (%)	
1 剤	4 (19.0)
2 剤	8 (38.1)
3 剤	9 (42.9)

a: [直近のてんかんの診断からの期間 (ヵ月)] = ([同意取得日] - [診断日] + 1) / 30.5, 小数点以下 1 位に切り上げ
b: てんかん焦点部位は重複集計
c: てんかん発作型は重複集計
d: ペランパネルは併用抗てんかん薬に含まれない
e: Inducer にはカルバマゼピン，フェニトイン及びフェノバルビタールが含まれる。それ以外は Non-Inducer
f: スクリーニング開始日に Inducer を併用していた被験者
g: スクリーニング開始日に Non-Inducer を併用し，Inducer は併用していない被験者
h: スクリーニング開始日の併用抗てんかん薬数　　（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.1.3.1 を引用）

2.7.3.3.3 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.3.1 観察期，治療期及びフォローアップ期における 1 日あたりのてんかん発作頻度

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。観察期（錠剤），治療期（注射剤）及びフォローアップ期（錠剤）における 1 日あたりの発作頻度を表 2.7.3-5 に示した。部分発作の発作頻度の中央値は，観察期，治療期及びフォローアップ期でそれぞれ 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を図 2.7.3-2 に示した。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当該 2 例（被験者番号 [redacted]，[redacted]）の 1 日あたりの発作頻度の推移を図 2.7.3-3 及び図 2.7.3-4 に示した。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。

表 2.7.3-5　　部分発作及び強直間代発作の 1 日あたりの発作頻度（有効性解析対象集団，240 試験）

	観察期	治療期	フォローアップ期 [a]
	ペランパネル 錠剤 (N=21)	ペランパネル 注射剤 (N=21)	ペランパネル 錠剤 (N=21)
［部分発作］1 日あたりの発作頻度			
n	21	21	21
Mean (SD)	0.46 (0.578)	0.39 (0.838)	0.24 (0.287)
Median	0.30	0.00	0.09
Q1, Q3	0.09, 0.60	0.00, 0.20	0.00, 0.43
Min, Max	0.0, 2.5	0.0, 2.6	0.0, 0.9
［強直間代発作］1 日あたりの発作頻度			
n	1	1	1
Mean (SD)	0.00 (–)	0.00 (–)	0.00 (–)
Median	0.00	0.00	0.00
Q1, Q3	0.00, 0.00	0.00, 0.00	0.00, 0.00
Min, Max	0.0, 0.0	0.0, 0.0	0.0, 0.0

発作頻度の算出方法
観察期：[観察期の発作数] / {[Day 1 の日付] – [スクリーニング開始日] + 1}
治療期：[治療期の発作数] / {[フォローアップ期における錠剤の初回投与日(フォローアップ期の錠剤の投与を受けなかった被験者は注射剤の最終投与日)] – [Day 1 の日付] + 1}
フォローアップ期：[フォローアップ期の発作数] / {[フォローアップ期の完了又は中止日] – ([フォローアップ期の錠剤の初回投与日]) + 1}
a:　治療期中止後にフォローアップ期の評価を受けた被験者を含む

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.2.1 を引用）

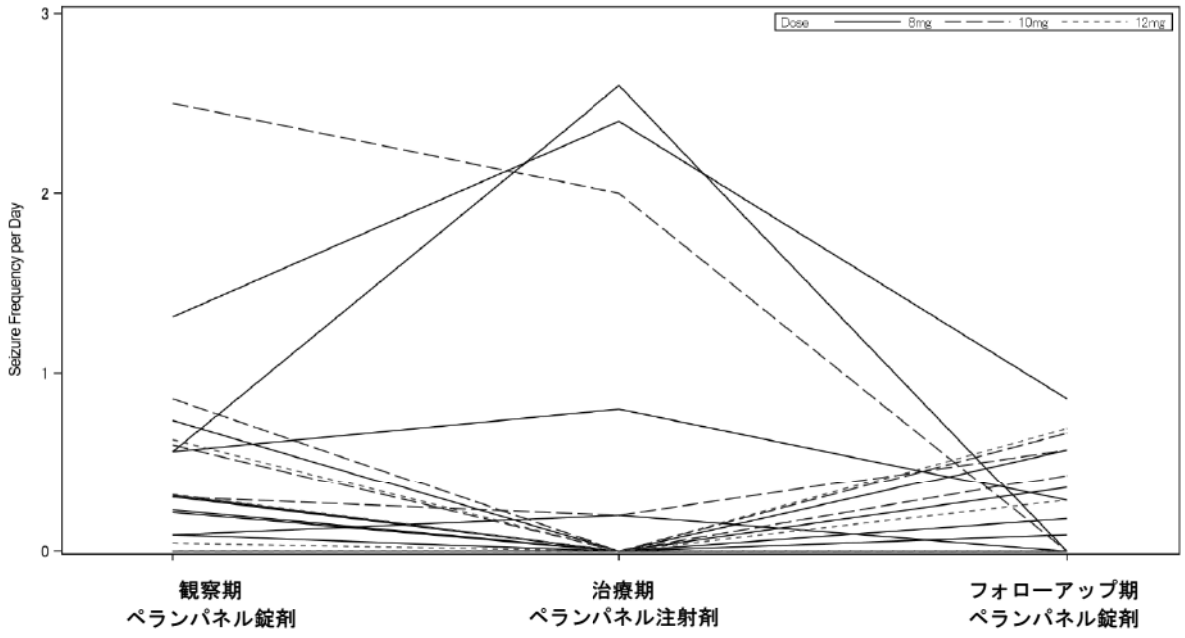


図 2.7.3-2　発作頻度の個別推移【部分発作】（有効性解析対象集団，240 試験）

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 14.2.1.1 を引用）

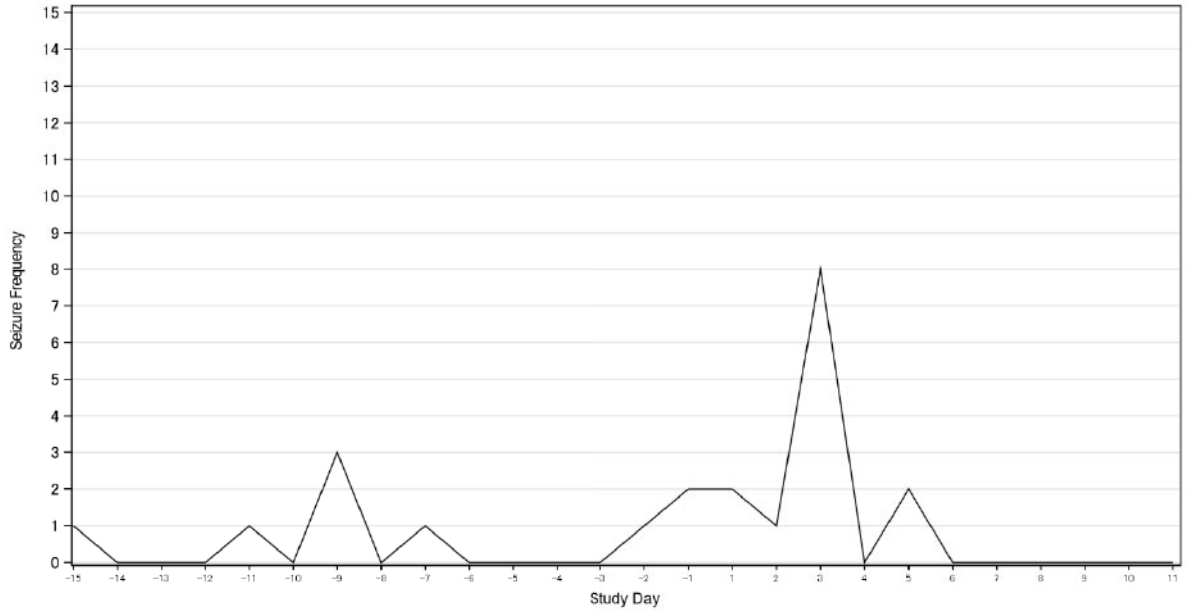


図 2.7.3-3 発作頻度の個別推移（被験者番号[redacted]）【部分発作，240 試験】
（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 14.2.1.3 を引用）

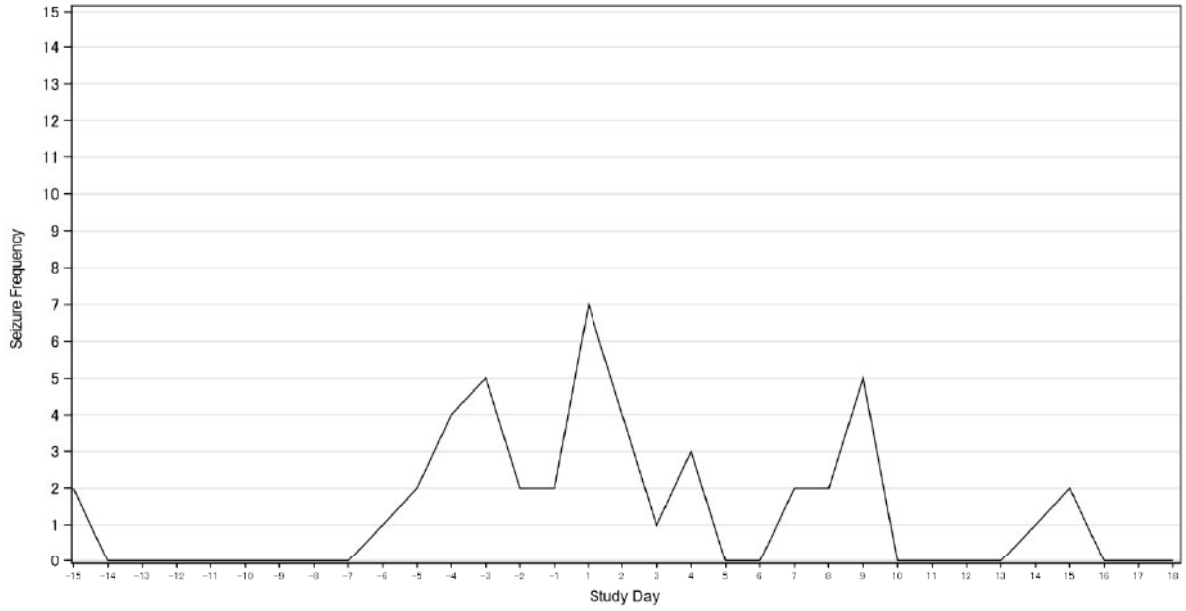


図 2.7.3-4 発作頻度の個別推移（被験者番号[redacted]）【部分発作，240 試験】
（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 14.2.1.3 を引用）

2.7.3.3.4 部分集団における結果の比較

本薬の主代謝酵素である CYP3A を誘導することが知られている抗てんかん薬（Inducer：カルバマゼピン，フェニトイン，フェノバルビタール）の併用の有無（Inducer 併用/Non-Inducer 併用）別に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部分発作の 1 日あたりの発作頻度を比較したが，併用の有無により大きな違いはみられなかった（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 14.2.1.2）。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

既承認の「フィコンパ®錠 2 mg，同錠 4 mg，同細粒 1%」の添付文書（2020 年 8 月改訂）との相違箇所に下線を付記した。

《フィコンパ点滴静注用 2 mg》

【用法及び用量】
ペランパネルの経口投与から本剤に切り替える場合：
＜部分発作（二次性全般化発作を含む）に用いる場合＞
［単剤療法］［併用療法］
通常，成人及び 4 歳以上の小児にはペランパネル経口投与と同じ 1 日用量を，1 日 1 回 30 分以上かけて点滴静脈内投与する。ただし，4 歳以上 12 歳未満の小児への投与時間は 90 分とする。
＜強直間代発作に用いる場合＞
［併用療法］
通常，成人及び 12 歳以上の小児にはペランパネル経口投与と同じ 1 日用量を，1 日 1 回 30 分以上かけて点滴静脈内投与する。
ペランパネルの経口投与に先立ち本剤を投与する場合：
＜部分発作（二次性全般化発作を含む）に用いる場合＞
［単剤療法］
通常，成人及び 4 歳以上の小児にはペランパネルとして 1 日 1 回 2 mg の投与より開始し，その後 2 週間以上の間隔をあけて 2 mg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 1 回 4～8 mg とし，30 分以上かけて点滴静脈内投与する。ただし，4 歳以上 12 歳未満の小児への投与時間は 90 分とする。
［併用療法］
通常，成人及び 12 歳以上の小児にはペランパネルとして 1 日 1 回 2 mg の投与より開始し，その後 1 週間以上の間隔をあけて 2 mg ずつ漸増する。
本剤の代謝を促進する抗てんかん薬を併用しない場合の維持用量は 1 日 1 回 4～8 mg，併用する場合の維持用量は 1 日 1 回 8～12 mg とし，30 分以上かけて点滴静脈内投与する。
通常，4 歳以上 12 歳未満の小児にはペランパネルとして 1 日 1 回 2 mg の投与より開始し，その後 2 週間以上の間隔をあけて 2 mg ずつ漸増する。
本剤の代謝を促進する抗てんかん薬を併用しない場合の維持用量は 1 日 1 回 4～8 mg，併用する場合の維持用量は 1 日 1 回 8～12 mg とし，90 分かけて点滴静脈内投与する。
＜強直間代発作に用いる場合＞
［併用療法］
通常，成人及び 12 歳以上の小児にはペランパネルとして 1 日 1 回 2 mg の投与より開始し，その後 1 週間以上の間隔をあけて 2 mg ずつ漸増する。
本剤の代謝を促進する抗てんかん薬を併用しない場合の維持用量は 1 日 1 回 8 mg，併用する

場合の維持用量は 1 日 1 回 8～12 mg とし，30 分以上かけて点滴静脈内投与する。 ペランパネルの経口投与から本剤に切り替える場合、及びペランパネルの経口投与に先立ち本剤を投与する場合のいずれにおいても，症状により適宜増減できるが，1 日最高投与量及び増減方法は以下のとおりとすること。 ＜部分発作（二次性全般化発作を含む）に用いる場合＞ ［単剤療法］ 成人及び 4 歳以上の小児には，2 週間以上の間隔をあけて 2 mg 以下ずつ適宜増減し，1 日最高 8 mg までとする。 ［併用療法］ 成人及び 12 歳以上の小児には，1 週間以上の間隔をあけて 2 mg 以下ずつ適宜増減し，1 日最高 12 mg までとする。 4 歳以上 12 歳未満の小児には，2 週間以上の間隔をあけて 2 mg 以下ずつ適宜増減し，1 日最高 12 mg までとする。 ＜強直間代発作に用いる場合＞ ［併用療法］ 成人及び 12 歳以上の小児には，1 週間以上の間隔をあけて 2 mg 以下ずつ適宜増減し，1 日最高 12 mg までとする。

【用法及び用量の設定根拠】

本薬注射剤は本薬経口剤の代替療法であるため，既承認の本薬経口剤の用法及び用量に基づき設定した。また，本申請にあたり 4 歳以上 12 歳未満の小児に対して本薬注射剤を投与した臨床試験は実施していないが，12 歳以上と同様に本薬経口剤の用法及び用量に基づき設定した。

本薬注射剤が使用される状況として「ペランパネルの経口投与から本剤に切り替える場合」又は「ペランパネルの経口投与に先立ち本剤を投与する場合」が想定されることから，それぞれの場合に応じた用法及び用量を記載した上で，いずれの場合においても適用される最高投与量及び増減方法を併記した。詳細は以下の 2.7.3.4.1 ～2.7.3.4.4 項に記載した。

2.7.3.4.1 ペランパネルの経口投与から注射剤に切り替える場合の用法及び用量

240 試験では，本薬錠剤を継続的に服用しており，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 12 歳以上の日本人てんかん患者を対象に，入院期間中に本薬錠剤から同用量（8～12 mg）の本薬注射剤の 30 分間静脈内持続投与に切り替えた際の安全性，有効性及び血漿中ペランパネル濃度を評価した。本結果に基づいて，本薬の経口投与から静脈内持続投与に切り替える場合の用法及び用量を設定した根拠を示す。

本薬以外に 1～3 剤の抗てんかん薬を併用する患者計 21 例に対し，本薬錠剤から同用量の本薬注射剤に切り替えて投与を行った。本薬注射剤に切り替えた際，既承認の本薬経口剤の臨床試験でも認められた浮動性めまい，傾眠，悪心等が報告されたが，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なかった（2.7.4 項）。なお，上記注射部位に関連する有害事象（注射部位疼痛 1 例，注射部位発疹・注射部位小水疱 1 例）は，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。本薬の血漿中濃度が定常状態にある場合，30 分間の静脈内持続投与に切り替えても，本薬の血漿中濃度に顕著な変化は生じないことが示唆された（2.7.1.2.1 項）。切り替え前後の 1 日あたりの発作頻度

を比較した結果，本薬注射剤投与により，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（2.7.3 項）。また，本薬注射剤から同用量の本薬錠剤に再度切り替えた際，安全性及び有効性に大きな差異は認められず，相互に代替可能であることが示唆された。

240 試験では開始時点（2018 年 11 月）の国内承認維持用量（8～12 mg）を投与量と設定したため，2020 年 1 月に承認された 4 mg 以上 8 mg 未満の維持用量において，本薬注射剤を静脈内持続投与した臨床成績はない。本薬錠剤の併用療法を評価した E2007-J000-335 試験において，錠剤 4 mg 群に比べて，錠剤 8 mg 群及び錠剤 12 mg 群における有害事象の発現率が高いことが確認されている。よって，4 mg 以上 8 mg 未満の維持用量で本薬注射剤に切り替えた場合も，240 試験で認められた有害事象を超える安全性上の新たな懸念はないと考える。また，240 試験結果より，本薬 8～12 mg において経口投与から静脈内持続投与に切り替えた場合も有効性プロファイルに大きな違いは認められなかったため，本薬注射剤 4 mg においても本薬経口剤 4 mg と同様の有効性が期待される。以上より，既に本薬経口剤を継続投与しているてんかん患者において，本薬注射剤への切り替え及びその後の本薬経口剤への切り替えにおいて本薬の用量調整は不要であると考える。

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結果，投与時間の延長に伴い本薬の C_{max} 値が低下することが確認されている（2.7.1.2.1 項参照）。よって，240 試験の投与時間である 30 分間より長い時間での静脈内持続投与に付随する安全性上の新たな懸念はないと考える。また，添加剤による懸念（1.8.2.3 項）を含め，一般的に，注射剤を静脈内投与する際には浸透圧によるアナフィラキシー関連事象の懸念があるため，投与速度に注意する必要がある。よって，医師が患者の忍容性を考慮し 30 分より長い時間での投与を可能とするため「30 分以上かけて」と設定した。ただし，4 歳以上 12 歳未満の小児における部分発作に対する単剤療法及び併用療法においては，本薬経口剤では成人及び 12 歳以上の小児と比較して 12 歳未満の小児で本薬の暴露が高くなる傾向が認められていること等を考慮し，本剤の各用量で同一用量の本薬経口剤と血中暴露が同程度となるよう，050 試験における本剤 90 分単回投与時の結果（本薬経口剤に対する C_{max} の上昇比が 1.06 倍［2.7.1.2.1 項の表 2.7.1-5 幾何平均値の比より引用］）を踏まえ，投与時間を「90 分かけて」と設定した。

以上より，ペランパネルは用量を変更せずに，経口投与から本薬注射剤の静脈内持続投与に切り替えて継続治療することが可能と考える。

2.7.3.4.2 ペランパネルの経口投与に先立ち注射剤を投与する場合の用法及び用量

本薬錠剤を継続的に投与されている患者は本薬血漿中濃度が定常状態に達しているため，本薬注射剤に切り替えた際の本薬血漿中濃度に顕著な変化は生じなかったが（2.7.1.2.1 項），本薬未治療のてんかん患者に本薬注射剤を投与する場合は，血漿中濃度上昇による忍容性の問題が懸念される。てんかん患者に本薬注射剤を先立って投与した経験はないため，本項では，健康成人を対象とした臨床試験結果に基づいて，忍容性を考慮した用法及び用量として設定した根拠を示す。

一般的に，抗てんかん薬を投与する場合は，有害事象の発現を低減するため，患者の忍容性を考慮し低用量から投与を開始することが多い。本薬経口剤においても 2 mg から投与を開始し，一定の漸増期間を経て維持用量まで漸増する必要がある。本薬注射剤の場合も同様に，本薬未

治療の患者においては忍容性を考慮し，低用量の 2 mg から投与を開始する必要があると考えた。

そこで，050 試験の本薬注射剤 12 mg 単回投与時の C_{max} 値より，本薬注射剤 2 mg 単回投与時の C_{max} 値を概算し，日本人健康成人を対象とした臨床第 1 相試験（E2007-J081-010 試験）及び外国人健康成人を対象とした臨床第 1 相試験（E2007-E044-001 試験）における本薬錠剤 2 mg 単回投与時の C_{max} 実測値と比較した。その結果，本薬の単回経口投与と単回静脈内持続投与において C_{max} 値に大きな違いは認められなかった（2.7.1.2.1 項）。

よって，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。また，本申請にあたり，部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する単剤療法として本薬注射剤を投与した臨床試験は実施していないが，本薬注射剤 2 mg による単剤療法を先立って行う場合においても新たな安全性上の懸念はないと考える。

以上より，本薬の経口投与に先立ち注射剤を投与する場合の用法及び用量は，本薬経口剤の用法及び用量に準じて，初回投与量，漸増方法及び維持用量を設定した。

2.7.3.4.3 最高投与量及び増減方法

本薬経口剤で設定されている最高投与量及び増減方法の記載の必要性について検討した。本薬注射剤は経口投与の代替療法であることから，想定される投与期間は多くの場合は短期間であると考えられる。よって，本薬注射剤の投与開始後「1 週間又は 2 週間以上の間隔をあけて」増量する前に，通常は経口剤への切り替えが行われるものと考えられる。しかし，経口剤からの切り替え及び先立っての投与のいずれにおいても，本薬注射剤の用量が増減される可能性が考えられることから，本薬経口剤の用法及び用量に準じ，最高投与量及び増減方法についても明記しておくことが適正使用の観点から適切であると判断した。

2.7.3.4.4 ペランパネル注射剤の投与タイミング

本薬経口剤では「就寝前」に服用することを規定している。これは，本薬服用後の浮動性めまいや傾眠等の発現による転倒のリスクを回避するためである。本薬注射剤は病院内での医療従事者管理下での投与が想定され，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。本薬注射剤の投与環境は日中の活動期に発現した有害事象に対しても適切に対応可能であるため，就寝前以外の投与に伴うてんかん患者の安全性は確保できると考えた。

050 試験及び 240 試験において転倒関連の有害事象は報告されなかったが，上述のとおり就寝前投与に限定しないことから，「重要な基本的注意」の 8.3 及び 8.5 項の注意喚起に基づき，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。

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

本注射剤は，経口投与不能な場合の一時的な代替療法であることから，長期投与試験は実施していない。240 試験における最長投与期間は 4 日間である。

2.7.3.6 付録

該当せず

目次

2.7.4 臨床的安全性 4
2.7.4.1 医薬品への暴露 4
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 4
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験 4
2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法 5
2.7.4.1.2 全般的な暴露状況 8
2.7.4.1.2.1 050 試験 8
2.7.4.1.2.2 240 試験 8
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 9
2.7.4.1.3.1 050 試験 9
2.7.4.1.3.2 240 試験 10
2.7.4.2 有害事象 13
2.7.4.2.1 有害事象の解析 13
2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象 14
2.7.4.2.1.2 死亡 20
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 20
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 21
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 22
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 26
2.7.4.3 臨床検査値の評価 26
2.7.4.3.1 050 試験 26
2.7.4.3.2 240 試験 27
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 27
2.7.4.4.1 バイタルサイン及び体重 27
2.7.4.4.1.1 050 試験 27
2.7.4.4.1.2 240 試験 27
2.7.4.4.2 心電図 27
2.7.4.4.2.1 050 試験 27
2.7.4.4.2.2 240 試験 27
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 28
2.7.4.5.1 内因性要因 28
2.7.4.5.1.1 人種（050 試験） 28
2.7.4.5.2 外因性要因 29
2.7.4.5.2.1 Inducer 併用の有無（240 試験） 29
2.7.4.5.3 薬物相互作用 29
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 29
2.7.4.5.5 過量投与 29

2.7.4.5.6 薬物乱用 29
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 29
2.7.4.5.8 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 29
2.7.4.6 市販後データ 29
2.7.4.7 付録 29

臨床的安全性の略号一覧表

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）
BMI	body mass index	体格指数
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
HLGT	high level group term	高位グループ語 （MedDRA における用語の一種）
HLT	high level term	高位語 （MedDRA における用語の一種）
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

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への暴露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験

ペランパネルの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，ペランパネルの錠剤 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）
- ペランパネル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，ペランパネル注射剤の 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 2.7.4-1 に示した。

表 2.7.4-1 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

2.7.4.1.1.2 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。

2.7.4.1.1.2.1 有害事象

2.7.4.1.1.2.1.1 有害事象の定義及び収集方法

050 試験及び 240 試験では，以下のいずれかに該当する事象を有害事象と定義した。

- 同意取得後に認められた好ましくない又は意図しない徴候（臨床検査値異常を含む），症状又は疾病であり，治験薬との因果関係の有無は問わない。ただし，症状・徴候から疾病を診断した場合には，症状・徴候ごとではなく当該疾病を有害事象とする
- 新たに認められた疾病又は既に認められている疾病の増悪
- 何らかの症状が認められるような臨床検査値又はその他の検査（例えば心電図，X 線）の悪化（治験実施計画書で規定していない検査を含む）
- 治療法の変更あるいは治験の中止に至るような臨床検査値又はその他の検査（例えば心電図，X 線）の悪化（治験実施計画書で規定していない検査を含む）
- 治験薬の投与開始前には認められていなかった間欠的な医学的症状（例えば頭痛）の再発
- 治験実施計画書で規定しているかどうかにかかわらず，何らかの処置を要するような臨床検査値異常，あるいは治験薬の投与中止又は休薬を要するような臨床検査値異常が認められた場合

治験薬又は治験の実施手順との因果関係の有無にかかわらず，同意取得直後から治験薬最終投与 21 日後まで（050 試験は治験薬最終投与 28 日後まで）に発現した全ての有害事象を症例報告書に記録することとした。重篤な有害事象については，治験薬最終投与 28 日後までに発現した事象を収集することとした。

全ての有害事象について，治験薬最終投与 28 日後又は回復するまで（いずれか早い方）追跡調査を行うこととした。ただし，重篤な有害事象については，回復するまで又は回復が認められそうもない場合には症状・徴候が安定するまで追跡調査を行うこととした。

2.7.4.1.1.2.1.2 重症度

050 試験及び 240 試験では，有害事象の重症度を 3 段階（軽度，中等度，高度）で評価した。

- 軽度：不快感はあるが，通常の日常活動に支障がない程度
- 中等度：不快感のため通常の日常活動に支障をきたす程度
- 高度：就労不能若しくは通常の日常活動が不可能な状態

2.7.4.1.1.2.1.3 治験薬との因果関係

050 試験及び 240 試験では，治験責任医師又は治験分担医師が「治験薬投与と有害事象との間に合理的な因果関係の可能性が考えられる」と判断した場合を「治験薬投与との関連あり」，「治験薬投与と有害事象との間に合理的な因果関係がない」と判断した場合を「治験薬投与との関連なし」として，それぞれ評価した。また，「治験薬投与との関連あり」と判定された有害事象は，副作用として取り扱った。

2.7.4.1.1.2.1.4 重篤な有害事象の定義

050 試験及び 240 試験では，以下のいずれかに該当する事象を重篤な有害事象と定義した。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの（「生命を脅かすもの」とは，被験者にその事象が起こった際に死に至るリスクを伴っていた場合であり，さらに重症だったら死に至ったかもしれない又は治験薬の投与を継続していた場合には死に至ったかもしれないという仮定的な意味を指すものではない。）
- 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- 永続的又は顕著な障害/機能不全に陥るもの
- 先天異常を来すもの（治験薬が投与された被験者の子供の場合）
- その他の医学的に重要な事象，すなわち直ちに生命を脅かしたり死亡又は入院には至らなくとも，適切な医学的判断の結果，被験者を危機にさらしたり，上記のような結果に至らぬように処置を必要とするような重大な医学的事象

2.7.4.1.1.2.1.5 有害事象の読み替え

050 試験及び 240 試験では，症例報告書に記載された有害事象名を Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）により基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）へ読み替えた。なお，MedDRA のバージョンは，050 試験では Version 20.1，240 試験では Version 22.1 を用いた。

2.7.4.1.1.2.2 臨床検査

050 試験及び 240 試験では，臨床検査値の評価に際し，以下の解析等を行った。

- 各評価時点の測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量（連続変数項目）の算出
- 個々の被験者の推移（ベースライン vs 治験薬投与開始後の各評価時点）を示したシフトテーブルの作成
- 表 2.7.4-2 で定義した臨床上問題となる顕著な臨床検査値異常（TEMAV）の集計等

表 2.7.4-2 臨床上問題となる顕著な臨床検査値異常（TEMAV）の定義

	TEMAV 定義	総括報告書での解析等
050 試験	治験期間中に評価した臨床検査値のうち，治験依頼者が定めた「臨床検査値の重症度分類（CTCAE v4.0 に準拠）[a]」で Grade 2 以上に該当する異常値	TEMAV の被験者ごとの一覧表を作成（添付資料 5.3.1.1.1 の Table 14.3.4.4.2.1）
240 試験	治療期治験薬投与開始後に評価した臨床検査値のうち，治験依頼者が定めた「臨床検査値の重症度分類（CTCAE v4.0 に準拠）[b]」で Grade 2 以上（リンは Grade 3 以上）に該当する異常値であり，かつ当該 Grade がベースライン時に比較して悪化した場合	臨床検査項目ごとの TEMAV 該当例数及び割合を算出（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.3.4.3）

a: 添付資料 5.3.1.1.1 の Appendix 16.1.1 の Appendix 1
b: 添付資料 5.3.5.2.1 の Appendix 16.1.9 の Appendix 1

2.7.4.1.1.2.3 バイタルサイン，体重

050 試験及び 240 試験では，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］）及び体重（240 試験のみ）の評価に際し，各評価時点の測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。

240 試験では，収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，呼吸数，並びに体重を対象に，治療期治験薬投与開始後のいずれかの評価で表 2.7.4-3 の定義に該当した測定値を臨床上問題となる顕著な異常値として取り扱い，その該当例数及び割合を各項目ごとに算出した。

表 2.7.4-3 バイタルサイン及び体重の臨床上問題となる顕著な異常値の定義（240 試験）

項目	変動方向	異常変動基準
収縮期血圧	上昇	180 mmHg 超，かつベースラインから 20 mmHg 以上の上昇
	低下	90 mmHg 未満，かつベースラインから 20 mmHg 以上の低下
拡張期血圧	上昇	105 mmHg 超，かつベースラインから 15 mmHg 以上の上昇
	低下	50 mmHg 未満，かつベースラインから 15 mmHg 以上の低下
脈拍数	増加	120 bpm 超，かつベースラインから 15 bpm 以上の増加
	低下	50 bpm 未満，かつベースラインから 15 bpm 以上の低下
呼吸数	増加	30 bpm 超，かつベースラインから 10 bpm 以上の増加
	低下	8 bpm 未満，かつベースラインから 4 bpm 以上の低下
体重	増加	ベースラインから 7%以上の増加
	減少	ベースラインから 7%以上の減少

（添付資料 5.3.5.2.1 の Appendix 16.1.9 の Table 1 を引用）

2.7.4.1.1.2.4 12 誘導心電図

050 試験及び 240 試験では，各評価時期における心電図所見の正異判定（正常/異常であるが臨床上問題とならない/臨床上問題となる異常）を治験責任医師又は治験分担医師が行った。この正異判定について，個々の被験者の推移（ベースライン vs 治験薬投与開始後の各評価時点）を示したシフトテーブルを作成し，心電図評価に用いた。

2.7.4.1.2 全般的な暴露状況

2.7.4.1.2.1 050 試験

治療期におけるペランパネル注射剤の暴露状況を表 2.7.4-4 に示した。

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（ペランパネル錠剤 12 mg 又はペランパネル注射剤 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（ペランパネル錠剤 12 mg 投与：1 例，ペランパネル注射剤 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，ペランパネル錠剤 12 mg の投与例数は 47 例，ペランパネル注射剤 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。

ペランパネル注射剤 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。

表 2.7.4-4 治験薬の暴露状況（安全性解析対象集団，050 試験）

	ペランパネル錠剤 12 mg	ペランパネル注射剤 12 mg		
		30 分間静脈内持続投与	60 分間静脈内持続投与	90 分間静脈内持続投与
投与例数	47	19	19	7
静脈内持続投与時間 (分)				
n	NA	19	19	7
Mean (SD)		30.1 (0.46)	60.0 (0.00)	90.0 (0.00)
Median		30.0	60.0	90.0
Min, Max		30, 32	60, 60	90, 90

（添付資料 5.3.1.1.1 の Table 14.3.1.1.1 を引用）

2.7.4.1.2.2 240 試験

治療期にペランパネル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（被験者番号 [redacted]）は Day 1 のペランパネル注射剤 10 mg の投与終了後に発現した有害事象（妄想，2.7.4.2.1.4.1.2 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 例にはペランパネル注射剤 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。

治療期におけるペランパネル注射剤の暴露状況を表 2.7.4-5 に示した。安全性解析対象集団のペランパネル注射剤の投与期間の中央値は 4.0 日（範囲：1～4 日），ペランパネルの 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。

表 2.7.4-5　治療期におけるペランパネル注射剤の暴露状況
（安全性解析対象集団，240 試験）

	治療期
	ペランパネル注射剤 (N=21)
投与期間 (日)[a]	
n	21
Mean (SD)	3.9 (0.65)
Median	4.0
Min, Max	1, 4
ペランパネルの 1 日平均投与用量 (mg)[b]	
n	21
Mean (SD)	9.4 (1.69)
Median	8.0
Min, Max	8, 12

a:　ペランパネル注射剤の初回投与日から最終投与日までの期間
b:　Day 1～Day 4 の各ペランパネルの投与用量の総計/投与期間 (日)

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.3.1.1 を引用）

観察期において，市販用ペランパネル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ペランパネル錠剤の投与期間の中央値は 15.0 日（範囲：7～32 日），ペランパネルの 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，市販用ペランパネル錠剤が治療期中止例 1 例（被験者番号[redacted]）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ペランパネルの投与用量は，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ペランパネル錠剤の投与期間の中央値は 11.0 日（範囲：7～14 日），ペランパネルの 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。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 050 試験

安全性解析対象集団における被験者背景の要約を表 2.7.4-6 に示した。

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。

表 2.7.4-6 被験者背景（安全性解析対象集団，050 試験）

	第 1 群 [a] (N=20)	第 2 群 [b] (N=20)	第 3 群 [c] (N=8)	全体 (N=48)
年齢 [d] (歳)				
n	20	20	8	48
Mean (SD)	37.0 (10.61)	39.4 (9.04)	43.1 (5.72)	39.0 (9.39)
Median	38.0	38.5	42.5	39.0
Min, Max	21, 55	24, 52	34, 52	21, 55
性別, n (%)				
Male	9 (45.0)	11 (55.0)	5 (62.5)	25 (52.1)
Female	11 (55.0)	9 (45.0)	3 (37.5)	23 (47.9)
人種, n (%)				
White	10 (50.0)	5 (25.0)	0	15 (31.3)
Black or African American	4 (20.0)	7 (35.0)	3 (37.5)	14 (29.2)
Asian	6 (30.0)	8 (40.0)	5 (62.5)	19 (39.6)
人種 (Japanese vs Non-Japanese), n (%)				
Japanese	6 (30.0)	7 (35.0)	5 (62.5)	18 (37.5)
Non-Japanese	14 (70.0)	13 (65.0)	3 (37.5)	30 (62.5)
身長 [d] (cm)				
n	20	20	8	48
Mean (SD)	165.34 (9.349)	167.93 (7.691)	170.33 (10.157)	167.25 (8.830)
Median	164.70	168.00	167.30	166.00
Min, Max	146.0, 181.0	155.5, 181.5	160.0, 183.0	146.0, 183.0
体重 [d] (kg)				
n	20	20	8	48
Mean (SD)	68.59 (12.757)	74.04 (11.610)	68.61 (15.422)	70.86 (12.769)
Median	67.80	76.55	65.55	70.85
Min, Max	50.4, 99.0	50.9, 92.8	48.7, 94.6	48.7, 99.0
BMI [d] (kg/m^2)				
n	20	20	8	48
Mean (SD)	24.98 (3.255)	26.25 (3.840)	23.44 (3.475)	25.25 (3.614)
Median	25.70	26.65	23.05	25.70
Min, Max	19.1, 30.2	19.9, 31.8	19.0, 28.2	19.0, 31.8

a: 投与 A（投与期 1）→投与 B（投与期 2），あるいは投与 B（投与期 1）→投与 A（投与期 2）
b: 投与 A（投与期 1）→投与 C（投与期 2），あるいは投与 C（投与期 1）→投与 A（投与期 2）
c: 投与 A（投与期 1）→投与 D（投与期 2），あるいは投与 D（投与期 1）→投与 A（投与期 2）
投与 A：ペランパネル錠剤 12 mg 単回投与
投与 B：ペランパネル注射剤 12 mg 単回 30 分間静脈内持続投与
投与 C：ペランパネル注射剤 12 mg 単回 60 分間静脈内持続投与
投与 D：ペランパネル注射剤 12 mg 単回 90 分間静脈内持続投与
d: スクリーニング時のデータ

（添付資料 5.3.1.1.1 の Table 14.1.4.1.1 を引用）

2.7.4.1.3.2 240 試験

安全性解析対象集団における被験者背景の要約を表 2.7.4-7 に示した。

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。

表 2.7.4-7　被験者背景の要約（安全性解析対象集団，240 試験）

項目	ペランパネル注射剤 (N=21)
年齢 (歳)[a]	
n	21
Mean (SD)	40.7 (12.76)
Median	43.0
Min, Max	18, 62
年齢の分布, n (%)	
18 歳未満	0
18 歳以上 65 歳未満	21 (100.0)
65 歳以上	0
性別, n (%)	
男性	9 (42.9)
女性	12 (57.1)
人種, n (%)	
Japanese	21 (100.0)
身長 (cm)[a]	
n	21
Mean (SD)	164.33 (7.679)
Median	163.20
Min, Max	151.0, 176.4
体重 (kg)	
n	21
Mean (SD)	67.88 (16.940)
Median	70.10
Min, Max	42.0, 101.7
BMI (kg/m^2)	
n	21
Mean (SD)	25.06 (5.882)
Median	23.43
Min, Max	15.9, 39.0

a:　年齢は同意取得時，身長は Visit 1 時点

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.1.3.1 を引用）

安全性解析対象集団における疾患特性の要約を表 2.7.4-8 に示した。

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ペランパネル錠剤の用量は，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）。

表 2.7.4-8　疾患特性の要約（安全性解析対象集団，240 試験）

項目	ペランパネル注射剤 (N=21)
直近のてんかんの診断からの期間（ヵ月）[a]	
n	21
Mean (SD)	241.40 (176.527)
Median	193.70
Min, Max	44.2, 592.4
症候群分類, n (%)	
症候性	17 (81.0)
潜因性	3 (14.3)
不明	1 (4.8)
病因, n (%)	
不明	15 (71.4)
脳感染症（脳炎，髄膜炎等）	3 (14.3)
構造的な脳の異常又は奇形（結節硬化症等）	2 (9.5)
周産期イベント	1 (4.8)
てんかん焦点部位, n (%) [b]	
側頭葉	15 (71.4)
前頭葉	3 (14.3)
後頭葉	2 (9.5)
不明	4 (19.0)
てんかん発作型, n (%) [c]	
部分発作	21 (100.0)
運動徴候を伴わない単純部分発作	12 (57.1)
運動徴候を伴う単純部分発作	1 (4.8)
複雑部分発作	18 (85.7)
二次性全般化発作	12 (57.1)
全般発作	1 (4.8)
欠神発作	1 (4.8)
強直間代発作	1 (4.8)
観察期における市販用ペランパネル錠剤の用量, n (%)	
8 mg	11 (52.4)
10 mg	5 (23.8)
12 mg	5 (23.8)
観察期における併用抗てんかん薬 [d], n (%)	
Inducer [e, f]	9 (42.9)
Non-Inducer [e, g]	12 (57.1)
併用抗てんかん薬の数 [d, h], n (%)	
1 剤	4 (19.0)
2 剤	8 (38.1)
3 剤	9 (42.9)

a: ［直近のてんかんの診断からの期間（ヵ月）］=（［同意取得日］−［診断日］+1）/30.5，小数点以下 1 位に切り上げ
b: てんかん焦点部位は重複集計
c: てんかん発作型は重複集計
d: ペランパネルは併用抗てんかん薬に含まれない
e: Inducer にはカルバマゼピン，フェニトイン及びフェノバルビタールが含まれる。それ以外は Non-Inducer
f: スクリーニング開始日に Inducer を併用していた被験者
g: スクリーニング開始日に Non-Inducer を併用し，Inducer は併用していない被験者
h: スクリーニング開始日の併用抗てんかん薬数

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.1.3.1 を引用）

2.7.4.2 有害事象
2.7.4.2.1 有害事象の解析

050 試験

有害事象の概要を表 2.7.4-9 に示した。

有害事象の発現割合は，ペランパネル錠剤 12 mg 投与群（以下，錠剤投与群）で 59.6%（28/47 例），ペランパネル注射剤 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。

表 2.7.4-9 有害事象の概要（安全性解析対象集団，050 試験）

	ペランパネル錠剤 12 mg (N=47) n (%)	ペランパネル注射剤 12 mg		
		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 (%)
有害事象	28 (59.6)	10 (52.6)	11 (57.9)	4 (57.1)
副作用	25 (53.2)	10 (52.6)	11 (57.9)	3 (42.9)
重篤な有害事象	0	0	0	0
治験中止に至った有害事象	0	0	0	0

（添付資料 5.3.1.1.1 の Table 14.3.1.2.1 を引用）

240 試験

有害事象の概要を表 2.7.4-10 に示した。

観察期（市販用ペランパネル錠剤投与），治療期（ペランパネル注射剤投与），並びにフォローアップ期（市販用ペランパネル錠剤投与）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。

表 2.7.4-10　有害事象の概要（安全性解析対象集団，240 試験）

	治験薬投与開始前	治験薬投与開始後		
	観察期 有害事象	治療期 有害事象	フォローアップ期 有害事象	
	ペランパネル 錠剤 (N=21) n (%)	ペランパネル 注射剤 (N=21) n (%)	ペランパネル 錠剤 (N=21) [a] n (%)	全有害事象 (N=21) n (%)
有害事象	3 (14.3)	15 (71.4)	6 (28.6)	16 (76.2)
副作用	0	13 (61.9)	1 (4.8)	13 (61.9)
高度の有害事象	0	1 (4.8)	0	1 (4.8)
重篤な有害事象	0	1 (4.8)	2 (9.5)	2 (9.5)
死亡	0	0	0	0
その他の重篤な有害事象	0	1 (4.8)	2 (9.5)	2 (9.5)
投与中止に至った有害事象	0	1 (4.8)	0	1 (4.8)

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。

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.3.1.2.1，Table 14.3.1.2.2 を引用）

治験薬投与開始後（治療期開始後）の有害事象の発現割合について，治験薬の用量別に算出したところ，8 mg で 72.7%（8/11 例），10 mg で 100.0%（5/5 例），12 mg で 60.0%（3/5 例）であった（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.3.1.3.3）。各用量別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，治験薬の用量間で特段の傾向は示されなかった。

2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象

2.7.4.2.1.1.1 050 試験

有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.4-11 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（被験者番号[redacted]）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，ペランパネル注射剤に起因する事象ではなかった。

表 2.7.4-11　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

（添付資料 5.3.1.1.1 の Table 14.3.1.3.1，Table 14.3.1.5.1 を引用）

2.7.4.2.1.1.2 240 試験

有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.4-12 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。

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 2.7.4-12　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。

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.3.1.3.1，Table 14.3.1.4.1，Table 14.3.1.5 を引用）

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，発現割合が高かった浮動性めまい，傾眠，並びに感覚鈍麻について，以下に詳細情報を記載した。

2.7.4.2.1.1.2.1 浮動性めまい（240 試験）

浮動性めまいの一覧を表 2.7.4-13 に示した。

治験薬投与開始後（治療期開始後）に認められた浮動性めまいは，いずれも治験薬との因果関係はありと判定されたが，重症度は各事象とも軽度と判定され，転帰は 1 例 1 件（軽快）を除き全て回復であった。

当該発現例 6 例のうち，2 例は治療期（注射剤投与）のみならず，観察期又はフォローアップ期の錠剤投与期間中も浮動性めまいを発現した。また，他の 2 例に認められた浮動性めまいは，Day 1 又は Day 2 にのみ発現した単発事象であり，いずれも短期間（発現後 70 分以内）で消失した。さらに，その他の 2 例に認められた浮動性めまいは，Day 1～4 又は Day 2～4 にかけて断続的に発現したが，これらの事象はいずれも短期間（発現後 18 時間以内）で消失した一過性の事象であった。

表 2.7.4-13　浮動性めまいの一覧（適格例，240 試験）

被験者識別コード	年齢[a]/性別/人種	発現期/発現直前の用量(mg)	治験薬投与開始日時[b] 投与終了日時[c]	有害事象 発現日時/発現日 転帰日時/転帰日	重症度/治験薬との因果関係	転帰
MedDRA PT: 浮動性めまい						
[redacted]	4[redacted]歳/男性/Japanese	治療期/8	Day 2* Day 2*	[redacted]/Day 2 /Day 3	軽度/あり	回復
		治療期/8	Day 3* Day 3*	[redacted]/Day 3 /Day 4	軽度/あり	回復
		治療期/8	Day 4* Day 4*	[redacted]/Day 4 /Day 5	軽度/あり	回復
[redacted]	1[redacted]歳/女性/Japanese	治療期/8	Day 2* Day 2*	[redacted]/Day 2 /Day 2	軽度/あり	回復
[redacted]	4[redacted]歳/女性/Japanese	治療期/8	Day 3* Day 3*	[redacted]/Day 3 /Day 4	軽度/あり	回復
		フォローアップ期/8	Day 4* Day 4*	[redacted]/Day 6 /Day 32	軽度/あり	軽快
[redacted]	5[redacted]歳/男性/Japanese	治療期/8	Day 1* Day 1*	[redacted]/Day 1 /Day 1	軽度/あり	回復
[redacted]	4[redacted]歳/女性/Japanese	観察期/12	NA	[redacted]/Day –1 /Day 1	軽度/なし	回復
		治療期/12	Day 1* Day 1*	[redacted]/Day 1 /Day 2	軽度/あり	回復
		治療期/12	Day 2* Day 2*	[redacted]/Day 2 /Day 3	軽度/あり	回復
		治療期/12	Day 3* Day 3*	[redacted]/Day 3 /Day 4	軽度/あり	回復
		治療期/12	Day 4* Day 4*	[redacted]/Day 4 /Day 5	軽度/あり	回復
[redacted]	4[redacted]歳/女性/Japanese	治療期/8	Day 1* Day 1*	[redacted]/Day 1 /Day 2	軽度/あり	回復
		治療期/8	Day 2* Day 2*	[redacted]/Day 2 /Day 3	軽度/あり	回復
		治療期/8	Day 3* Day 3*	[redacted]/Day 3 /Day 4	軽度/あり	回復
		治療期/8	Day 4* Day 4*	[redacted]/Day 4 /Day 4	軽度/あり	回復

MedDRA Version 22.1

a: 同意取得時の年齢

b: 当該有害事象の発現日時前の直近の治験薬投与開始日時

c: 当該有害事象の転帰日時前の直近の治験薬投与終了日時

（添付資料 5.3.5.2.1 の Listing 16.2.5，Listing 16.2.7 を引用）

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.4.2.1.1.2.2 傾眠（240 試験）

傾眠の一覧を表 2.7.4-14 に示した。

治験薬投与開始後（治療期開始後）に認められた傾眠は，いずれも治験薬との因果関係はありと判定されたが，重症度は各事象とも軽度と判定され，転帰は全て回復であった。

当該発現例 3 例のうち，2 例に認められた傾眠は，Day 1 及び Day 4，あるいは Day 1～4 にかけて断続的に発現したが，いずれも短期間（発現後 12 時間以内）で消失した一過性の事象であった。また，その他の 1 例に認められた傾眠は 5 日間（Day 1～5）継続したが，治験薬の最終投与の翌日には消失した。

表 2.7.4-14 傾眠の一覧（適格例，240 試験）

被験者識別コード	年齢[a]/性別/人種	発現期/発現直前の用量(mg)	治験薬投与開始日時[b] 投与終了日時[c]	有害事象 発現日時/発現日 転帰日時/転帰日	重症度/治験薬との因果関係	転帰
MedDRA PT: 傾眠						
[redacted]	4[redacted]歳/男性/Japanese	治療期/10	Day 1* Day 1*	[redacted]/Day 1 /Day 2	軽度/あり	回復
		治療期/10	Day 2* Day 2*	[redacted]/Day 2 /Day 3	軽度/あり	回復
		治療期/10	Day 3* Day 3*	[redacted]/Day 3 /Day 4	軽度/あり	回復
		治療期/10	Day 4* Day 4*	[redacted]/Day 4 /Day 5	軽度/あり	回復
[redacted]	2[redacted]歳/男性/Japanese	治療期/12	Day 1* Day 4*	[redacted]/Day 1 /Day 5	軽度/あり	回復
[redacted]	2[redacted]歳/女性/Japanese	治療期/8	Day 1* Day 1*	[redacted]/Day 1 /Day 1	軽度/あり	回復
		治療期/8	Day 4* Day 4*	[redacted]/Day 4 /Day 4	軽度/あり	回復

MedDRA Version 22.1

a: 同意取得時の年齢

b: 当該有害事象の発現日時前の直近の治験薬投与開始日時

c: 当該有害事象の転帰日時前の直近の治験薬投与終了日時

（添付資料 5.3.5.2.1 の Listing 16.2.5，Listing 16.2.7 を引用）

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.4.2.1.1.2.3 感覚鈍麻（240 試験）

感覚鈍麻の一覧を表 2.7.4-15 に示した。

本治験で認められた感覚鈍麻は，いずれも軽度と判定され，転帰は全て回復であった。

当該発現例 3 例のうち，2 例に認められた感覚鈍麻は，治験薬との因果関係が否定された。また，その他の 1 例は，治療期（注射剤投与）に治験薬との因果関係が否定できない感覚鈍麻を発現したが，観察期（錠剤投与）にも感覚鈍麻を発現していた。

表 2.7.4-15 感覚鈍麻の一覧（適格例，240 試験）

被験者識別コード	年齢[a]/性別/人種	発現期/発現直前の用量(mg)	治験薬 投与開始日時[b] 投与終了日時[c]	有害事象 発現日時/発現日 転帰日時/転帰日	重症度/治験薬との因果関係	転帰
MedDRA PT: 感覚鈍麻						
[redacted]	4[redacted] 歳/男性/Japanese	フォローアップ期/8	Day 4* Day 4*	[redacted]/Day 25 /Day 53	軽度/なし	回復
[redacted]	1[redacted] 歳/女性/Japanese	治療期/8	Day 1* Day 2*	[redacted]/Day 1 /Day 2	軽度/なし	回復
[redacted]	5[redacted] 歳/女性/Japanese	観察期/12	NA	[redacted]/Day –1 /Day 1	軽度/なし	回復
		治療期/12	Day 1* Day 4*	[redacted]/Day 1 /Day 5	軽度/あり	回復

MedDRA Version 22.1

a: 同意取得時の年齢

b: 当該有害事象の発現日時前の直近の治験薬投与開始日時

c: 当該有害事象の転帰日時前の直近の治験薬投与終了日時

（添付資料 5.3.5.2.1 の Listing 16.2.5，Listing 16.2.7 を引用）

2.7.4.2.1.2 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。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.3.1 050 試験

重篤な有害事象は認められなかった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.4.2.1.3.2 240 試験

死亡以外の重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4-16 に示した。

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。

表 2.7.4-16　死亡以外の重篤な有害事象の一覧（同意取得例，240 試験）

被験者識別コード	年齢[a]/性別/人種	発現期/発現直前の用量 (mg)	有害事象 MedDRA (PT)	発現日/持続期間 (日)	重症度/治験薬との因果関係	治験薬の処置	転帰
[redacted]	4[redacted] 歳/男性/Japanese	フォローアップ期/8	感覚鈍麻	Day 25/29	軽度/なし	NA	回復
[redacted]	4[redacted] 歳/男性/Japanese	治療期/10	妄想	Day 1/3	高度/なし	中止	回復
		フォローアップ期/8	意識消失	Day 24/3	中等度/なし	NA	回復

MedDRA Version 22.1
a: 同意取得時の年齢

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.3.2.2 を引用）

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 中止に至った有害事象

2.7.4.2.1.4.1.1 050 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（被験者番号 [redacted]）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）。

2.7.4.2.1.4.1.2 240 試験

投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.4-17 に示した。

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。

表 2.7.4-17　投与中止に至った有害事象の一覧（同意取得例，240 試験）

被験者識別コード	年齢[a]/性別/人種	発現期/発現直前の用量 (mg)	有害事象 MedDRA (PT)	発現日/持続期間 (日)	重篤性	重症度/治験薬との因果関係	転帰
[redacted]	4[redacted] 歳/男性/Japanese	治療期/10	妄想	Day 1/3	重篤	高度/なし	回復

MedDRA Version 22.1
a: 同意取得時の年齢

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.3.2.3 を引用）

2.7.4.2.1.4.2 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。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.5.1 器官別大分類別の有害事象

2.7.4.2.1.5.1.1 050 試験

器官別大分類（SOC）別の有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.4-18 に示した。

発現割合が最も高かった SOC 別の有害事象は，各投与群ともに神経系障害であり，錠剤投与群の 48.9%（23/47 例），注射剤 30 分投与群の 52.6%（10/19 例），60 分投与群の 57.9%（11/19 例），90 分投与群の 57.1%（4/7 例）の被験者に認められた。

表 2.7.4-18 器官別大分類別の有害事象及び副作用（安全性解析対象集団，050 試験）

	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		
SOC	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
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
感染症および寄生虫症	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
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)

MedDRA Version 20.1

（添付資料 5.3.1.1.1 の Table 14.3.1.3.1，Table 14.3.1.5.1 を引用）