2.7.4.2.1.5.1.2 240 試験

SOC 別の有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.4-19 に示した。

治験薬投与開始後（治療期開始後）に認められた SOC 別の有害事象のうち，発現割合が最も高かった事象は神経系障害（57.1%［12/21 例］）であった。

表 2.7.4-19　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，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		
SOC	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 (%)	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
耳および迷路障害	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)
胃腸障害	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)
感染症および寄生虫症	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
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (9.5)	0	2 (9.5)	1 (4.8)
神経系障害	2 (9.5)	10 (47.6)	4 (19.0)	12 (57.1)	10 (47.6)
精神障害	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
皮膚および皮下組織障害	0	1 (4.8)	1 (4.8)	2 (9.5)	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）

2.7.4.2.1.5.2 関心のある症候群別の有害事象（240 試験）

本治験薬の添加物である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（sulfobutylether-β-cyclodextrin sodium，以下 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，表 2.7.4-20 に示す有害事象も「関心のある有害事象」として定め，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（2.7.4.2.1.5.2.3 項～2.7.4.2.1.5.2.15 項）。

表 2.7.4-20 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（240 試験）

関心のある有害事象名	定義
浮動性めまい	MedDRA PT「浮動性めまい」
平衡障害	MedDRA PT「平衡障害」
運動失調	MedDRA PT「運動失調」
中枢神経関連事象	• MedDRA SOC「神経系障害」に含まれる PT • MedDRA HLT「中枢神経系画像検査」に含まれる PT • MedDRA HLT「中枢神経系病理組織学的検査」に含まれる PT
転倒及び傷害関連事象	MedDRA SMQ「事故および損傷」の狭域に含まれる PT
精神障害関連事象	MedDRA SOC「精神障害」に含まれる PT
敵意及び攻撃性関連事象	• MedDRA SMQ「敵意/攻撃性」に含まれる PT • MedDRA PT「不安」,「パニック発作」,「不眠症」,「アカシジア」 • 「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 SMQ「自殺/自傷」に含まれる PT は除く）
筋弛緩関連事象	MedDRA PT「筋緊張低下」,「無力症」,「筋無力症候群」,「筋力低下」,「脱力発作」
自殺・自傷関連事象	MedDRA SMQ「自殺/自傷」に含まれる PT
乱用・依存関連事象	MedDRA SMQ「薬物乱用，依存および離脱」に含まれる PT
血管・大動脈関連事象	• MedDRA SOC「心臓障害」,「血管障害」に含まれる PT • MedDRA HLGT「心血管系検査（酵素検査を除く）」に含まれる PT • MedDRA HLT「骨格筋および心筋検査」に含まれる PT
血液障害関連事象	MedDRA SMQ「造血障害による血球減少症」に含まれる PT
成長関連事象	• 「体重」「身長」「成長」を含む PT （集計定義として適さない PT［正常，悪性腫瘍，先天性疾患等］は除外） • MedDRA PT「ボディ・マス・インデックス減少」, 「ボディ・マス・インデックス増加」,「発育遅延」,「血中成長ホルモン異常」, 「血中成長ホルモン減少」,「血中成長ホルモン増加」, 「血中成長ホルモン放出ホルモン増加」,「成長ホルモン欠乏症」, 「成長ホルモン産生性下垂体腫瘍」,「骨端閉鎖遅延」,「骨端早期閉鎖」,「肥満」

MedDRA Version 22.1

2.7.4.2.1.5.2.1 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 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。

2.7.4.2.1.5.2.2 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。

2.7.4.2.1.5.2.3 浮動性めまい（240 試験）

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 2.7.4-12）。

2.7.4.2.1.5.2.4 平衡障害（240 試験）

本治験において，平衡障害は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.2.5 運動失調（240 試験）

本治験において，運動失調は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.2.6 中枢神経関連事象（240 試験）

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（表 2.7.4-21）。

表 2.7.4-21　中枢神経関連の有害事象/副作用（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		
関心のある有害事象 PT	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 (%)	全副作用 (N=21) n (%)
中枢神経関連	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)
感覚鈍麻	1 (4.8)	2 (9.5)	1 (4.8)	3 (14.3)	1 (4.8)
傾眠	0	3 (14.3)	0	3 (14.3)	3 (14.3)
てんかん	0	1 (4.8)	0	1 (4.8)	0
頭痛	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)	0
意識消失	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 5.3.5.3.1 の Table 1，Table 10，Table 19 を引用）

2.7.4.2.1.5.2.7 転倒及び傷害関連事象（240 試験）

本治験において，転倒及び傷害関連事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.2.8 精神障害関連事象（240 試験）

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。この 1 例に発現した有害事

象（PT）は妄想であり（表 2.7.4-12），治験薬との因果関係は「本事象の発現は環境変化による可能性が高い」との治験担当医師の判断により否定された。

2.7.4.2.1.5.2.9 敵意及び攻撃性関連事象（240 試験）

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（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 21）。

2.7.4.2.1.5.2.10 筋弛緩関連事象（240 試験）

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（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 22）。

2.7.4.2.1.5.2.11 自殺・自傷関連事象（240 試験）

本治験において，自殺・自傷関連事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.2.12 乱用・依存関連事象（240 試験）

本治験において，乱用・依存関連事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.2.13 血管・大動脈関連事象（240 試験）

本治験において，血管・大動脈関連事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.2.14 血液障害関連事象（240 試験）

本治験において，血液障害関連事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.2.15 成長関連事象（240 試験）

本治験において，成長関連事象は認められなかった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

240 試験で認められた個々の重篤な有害事象について，2.7.6 項の付録 2.7.6-1 に叙述した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 050 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。

2.7.4.3.2 240 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。

2.7.4.4 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

2.7.4.4.1 バイタルサイン及び体重

2.7.4.4.1.1 050 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。

2.7.4.4.1.2 240 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。

2.7.4.4.2 心電図

2.7.4.4.2.1 050 試験

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。

2.7.4.4.2.2 240 試験

治療期に治験中止となった 1 例（被験者番号 [redacted]）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。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性
2.7.4.5.1 内因性要因
2.7.4.5.1.1 人種（050 試験）

人種別（日本人，外国人）の有害事象の発現割合を表 2.7.4-22 に示した。

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，ペランパネル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，ペランパネル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。

表 2.7.4-22　有害事象（人種別：日本人，外国人）（安全性解析対象集団，050 試験）

	有害事象							
	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 (%)	
SOC PT	日本人 (N=18)	外国人 (N=29)	日本人 (N=5)	外国人 (N=14)	日本人 (N=7)	外国人 (N=12)	日本人 (N=4)	外国人 (N=3)
総有害事象	15 (83.3)	13 (44.8)	5 (100.0)	5 (35.7)	7 (100.0)	4 (33.3)	3 (75.0)	1 (33.3)
胃腸障害	1 (5.6)	6 (20.7)	1 (20.0)	2 (14.3)	1 (14.3)	2 (16.7)	0	0
便秘	0	2 (6.9)	1 (20.0)	1 (7.1)	0	0	0	0
下痢	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0
口内乾燥	0	2 (6.9)	0	0	0	1 (8.3)	0	0
悪心	1 (5.6)	2 (6.9)	1 (20.0)	1 (7.1)	0	1 (8.3)	0	0
嘔吐	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0	0
注入部位紅斑	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0	0
注入部位腫脹	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0
上気道感染	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格痛	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	14 (77.8)	9 (31.0)	5 (100.0)	5 (35.7)	7 (100.0)	4 (33.3)	3 (75.0)	1 (33.3)
浮動性めまい	12 (66.7)	8 (27.6)	5 (100.0)	2 (14.3)	4 (57.1)	4 (33.3)	2 (50.0)	1 (33.3)
頭痛	3 (16.7)	0	0	0	1 (14.3)	0	2 (50.0)	0
感覚鈍麻	0	0	0	1 (7.1)	0	0	0	0
嗜眠	1 (5.6)	1 (3.4)	2 (40.0)	3 (21.4)	3 (42.9)	0	1 (25.0)	0
傾眠	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0

MedDRA Version 20.1

（添付資料 5.3.1.1.1 の Table 14.3.1.3.1 を引用）

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 Inducer 併用の有無（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（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.3.1.3.3）。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。

2.7.4.5.3 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，2.7.4.5.2.1 項に示した。

2.7.4.5.4 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。

2.7.4.5.5 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。

2.7.4.5.6 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。

2.7.4.5.7 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。

2.7.4.5.8 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

050 試験及び 240 試験において，ペランパネル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 2.7.4-18 参照），240 試験で 57.1%（表 2.7.4-19 参照）と，いずれも 50%以上であった。経口剤と同様に，ペランパネル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。

2.7.4.6 市販後データ

ペランパネル注射剤は，いずれの国においても市販されていない。

ペランパネル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，ペランパネル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。

2.7.4.7 付録

該当せず

2.7.5 参考文献

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.

目次

2.7.6. 個々の試験のまとめ 3
2.7.6.1 E2007-A001-050 試験 （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試験） 4
2.7.6.2 E2007-J081-240 試験（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ペランパネル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を評価するオープン非対照試験） 18
2.7.6.3 付録 39

個々の試験のまとめの略号一覧表

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
AUC_{ex}	percentage of $AUC_{(0\text{-}inf)}$ based on extrapolation	$AUC_{(0\text{-}inf)}$に対する時間 t から投与後無限大までの外挿面積率
BMI	body mass index	体格指数
β-hCG	beta-human chorionic gonadotropin	ヒト絨毛性ゴナドトロピン β サブユニット
CL	total clearance	全身クリアランス
C_{max}	maximum observed concentration	最高濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
ILAE	International League Against Epilepsy	国際抗てんかん連盟
IV	intravenous	静脈内
λ_z	terminal phase rate constant	最終消失速度定数
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
ND	not determined	算出せず
PT	preferred term	基本語 （MedDRA における用語の一種）
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
$t_{½}$	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
VNS	vagal nerve stimulation	迷走神経刺激（療法）
V_z	volume of distribution at terminal phase	最終消失相の分布容積

2.7.6.　個々の試験のまとめ

臨床試験一覧表

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

2.7.6.1 E2007-A001-050 試験
（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試験）

……（添付資料 5.3.1.1.1）

2.7.6.1.1 治験方法

治験方法の概略を表 2.7.6.1-1 に示した。

表 2.7.6.1-1　治験方法の概略（050 試験）

項　　目	内　　容
治験実施計画書番号	E2007-A001-050
目的	主要目的 健康成人を対象に，ペランパネル錠剤 12 mg（単回経口投与）に対するペランパネル注射剤 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する。 副次目的 ・健康成人を対象に，ペランパネル注射剤 12 mg 投与後のペランパネルの薬物動態について日本人と外国人で比較する ・健康成人を対象に，ペランパネル注射剤 12 mg 及びペランパネル錠剤 12 mg の安全性及び忍容性を評価する
治験方法	本治験は，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，単回投与試験として実施した。 本治験は 48 例の健康成人を対象とし，このうち，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）を割り当てることとした。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）に治験薬を夜間絶食下で単回投与した（各投与間の休薬期間：6 週間以上）。 第 1 群（20 例［6 例以上の日本人を含む］） ・投与 A（投与期 1）→投与 B（投与期 2） ・投与 B（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 第 2 群（20 例［6 例以上の日本人を含む］） ・投与 A（投与期 1）→投与 C（投与期 2） ・投与 C（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 C：ペランパネル注射剤 12 mg 単回 60 分間静脈内持続投与

表 2.7.6.1-1　治験方法の概略（050 試験）

項　　目	内　　容
	第 3 群（8 例［4 例以上の日本人を含む］） ・投与 A（投与期 1）→投与 D（投与期 2） ・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 D：ペランパネル注射剤 12 mg 単回 90 分間静脈内持続投与 なお，第 3 群は参考として少数例で評価した。
主な組み入れ基準	BMI が 18 kg/m^2 以上 32 kg/m^2 以下の 20～55 歳の健康成人男女
治験薬	・ペランパネル凍結乾燥注射剤 （1 バイアル中にペランパネルを 8.0 mg 含有） ・ペランパネル 12 mg 錠剤
投与量 投与方法 投与期間	ペランパネル注射剤 12 mg を単回静脈内持続投与（持続投与時間：30 分，60 分又は 90 分），並びにペランパネル錠剤 12 mg を夜間絶食下で単回経口投与した。
評価項目	薬物動態評価項目 血漿中ペランパネル濃度（採血時期は，各投与期の投与前及び投与開始後 0.25，0.5，0.75，1，1.25，1.5，2，3，4，6，8，12，24，36，48，72，120，168，336，504 時間） 安全性評価項目 有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査），バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，呼吸数），12 誘導心電図，身体所見
解析方法	薬物動態の解析 薬物動態解析対象集団（1 つ以上の薬物動態パラメータの算出が可能なデータを有する全ての被験者の集団）を対象に，血漿中ペランパネル濃度を用いてノンコンパートメント解析により薬物動態パラメータを算出した。 ・錠剤に対する注射剤のバイオアベイラビリティ：線形混合効果モデル（薬物動態パラメータの対数値を従属変数とする）を用いて，ペランパネル錠剤 12 mg（標準製剤）及び注射剤 12 mg（試験製剤）の主要な薬物動態パラメータ（C_{max}，$AUC_{(0\text{-}t)}$，$AUC_{(0\text{-}inf)}$）を比較した。モデルでは，製剤及び時期を固定効果として，被験者を変量効果として取り扱った。本解析は，ペランパネル注射剤の持続投与時間が異なる第 1 群～第 3 群の各データに対して個別に行い，C_{max}，$AUC_{(0\text{-}t)}$，$AUC_{(0\text{-}inf)}$の幾何平均値の比（試験製剤/標準製剤）及びその両側 90%信頼区間を推定した。各パラメータとも両側 90%信頼区間が 80%～125%以内にあるときに，ペランパネル錠剤 12 mg と注射剤 12 mg は生物学的同等性の基準を満たしているものと判断した ・日本人と外国人の薬物動態の比較：ペランパネル注射剤の薬物動態パラメータ（$AUC_{(0\text{-}t)}$及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$）について，日本人と外国人で

表 2.7.6.1-1　治験方法の概略（050 試験）

項　　目	内　　容
	比較するため，第 1 群～第 3 群の全ての持続投与時間（30 分，60 分又は 90 分）を併合した上で各 AUC の幾何平均値の比（日本人/外国人）の両側 90%信頼区間を推定した。ペランパネル注射剤の C_{max} については，第 1 群～第 3 群の持続投与時間ごとに幾何平均値の比（日本人/外国人）及びその両側 90%信頼区間を推定した。幾何平均値の比（日本人/外国人）及びその両側 90%信頼区間は，持続投与時間（30 分，60 分又は 90 分）及び人種を因子，体重のベースライン値を共変量とした一般線形モデル（薬物動態パラメータの対数値を従属変数とする）を用いて推定した。また，その他の薬物動態パラメータ（t_{max}，$t_{½}$，CL，V_z）について，ペランパネル注射剤投与時の要約統計量を人種別（日本人，外国人）及び持続投与時間別（30 分，60 分又は 90 分）に算出した。 <u>安全性の解析</u> 安全性の解析は，安全性解析対象集団（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）を対象に実施した。連続変数項目に関しては例数，平均値，標準偏差，中央値，最小値及び最大値を，分類変数項目に関しては該当例数（%）として算出した。
目標症例数	48 例
実施施設	1 施設（米国）
実施期間	2017 年 11 月～2018 年 2 月

2.7.6.1.2 被験者の内訳

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。治験完了例は 44 例，治験中止例は 4 例であった。中止理由の内訳は，追跡不能が 2 例，有害事象が 1 例，同意撤回が 1 例であった。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。なお，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。

2.7.6.1.3 解析対象

解析対象例数を表 2.7.6.1-2 に示した。解析対象例数は，安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団ともに 48 例であった。

投与群別の安全性解析対象例数は，ペランパネル錠剤 12 mg 投与群（以下，錠剤投与群）で 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 19 例，19 例及び 7 例であり，第 2 群に治験薬が投与されなかった 4 例（錠剤投与：1 例，注射剤 30 分，60 分及び 90 分投与：各 1 例）が除外された。

投与群別の薬物動態解析対象例数は，錠剤投与群で 47 例，注射剤 30 分，60 分及び 90 分投与群でそれぞれ 19 例，19 例及び 6 例であり，第 2 群に治験薬が投与されなかった上述の 4 例の他に治験完了例の 1 例が 90 分投与群の薬物動態解析から除外された。

表 2.7.6.1-2　解析対象例数（050 試験）

	ペランパネル錠剤 12 mg	ペランパネル注射剤 12 mg			全体
		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	
	n	n	n	n	n
無作為化例	48	20	20	8	48
安全性解析対象集団	47	19	19	7	48
解析除外例	1	1	1	1	0
薬物動態解析対象集団	47	19	19	6	48
解析除外例	1	1	1	2	0

（添付資料 5.3.1.1.1 の Table 14.1.3.1 を引用）

2.7.6.1.4 被験者背景

安全性解析対象集団における被験者背景の要約を表 2.7.6.1-3 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 2.7.6.1-3　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）

2.7.6.1.5 薬物動態の結果

2.7.6.1.5.1 錠剤に対する注射剤のバイオアベイラビリティ検討

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 30 分，60 分及び 90 分投与群，並びにそれぞれ対応する錠剤投与群における血漿中ペランパネル濃度推移を図 2.7.6.1-1，図 2.7.6.1-2 及び図 2.7.6.1-3 に，薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-4 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 2.7.6.1-5 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}，$AUC_{(0-t)}$及び $AUC_{(0-inf)}$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。注射剤 30 分投与群において，$AUC_{(0-t)}$及び $AUC_{(0-inf)}$の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間は生物学的同等性の基準を満たしたが，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，$AUC_{(0-t)}$及び $AUC_{(0-inf)}$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評価した注射剤 90 分投与群においては，注射剤投与時の C_{max}，$AUC_{(0-t)}$及び $AUC_{(0-inf)}$はいずれも錠剤投与時の値と類似していた。

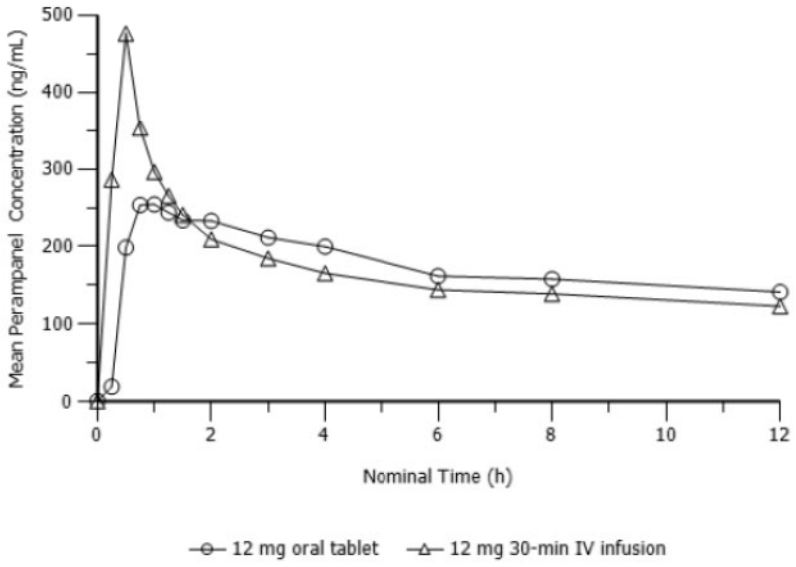


図 2.7.6.1-1　ペランパネル注射剤（30 分間静脈内持続投与）及び錠剤 12 mg を単回投与したときの投与後 12 時間までの平均血漿中ペランパネル濃度推移
（薬物動態解析対象集団，050 試験）

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）

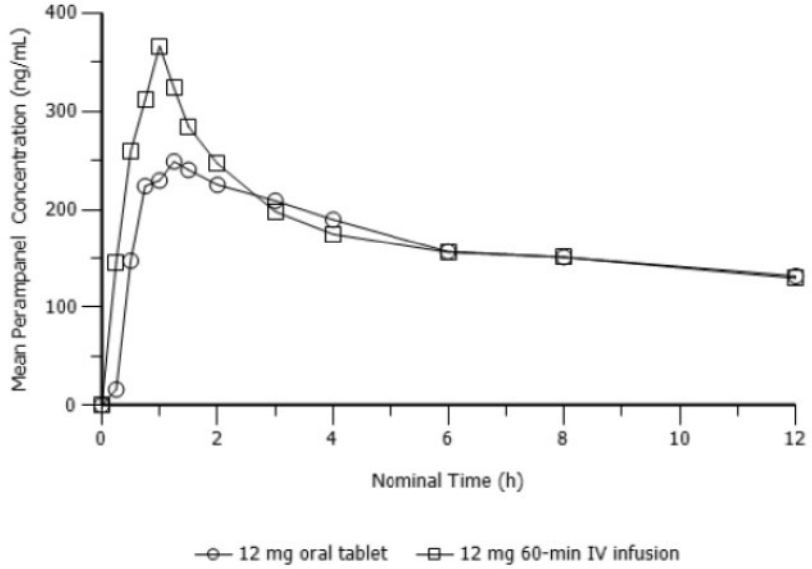


図 2.7.6.1-2 ペランパネル注射剤（60 分間静脈内持続投与）及び錠剤 12 mg を単回投与したときの投与後 12 時間までの平均血漿中ペランパネル濃度推移（薬物動態解析対象集団，050 試験）

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）

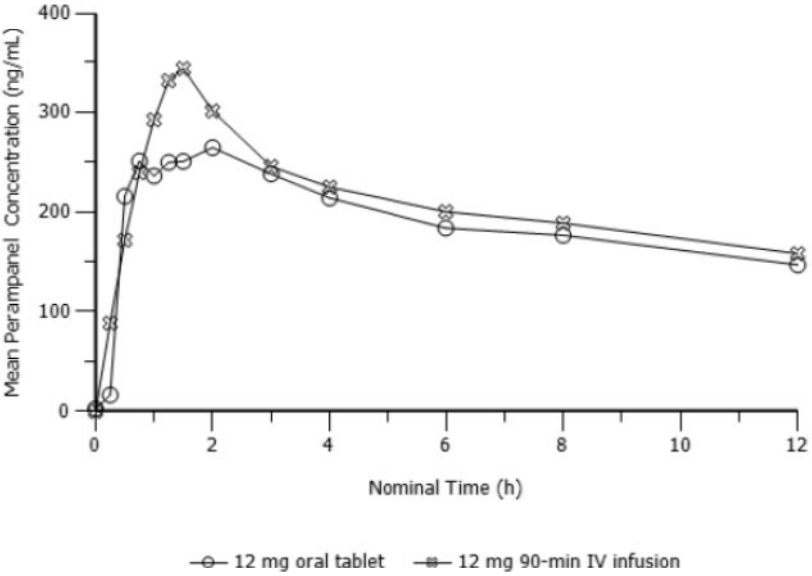


図 2.7.6.1-3 ペランパネル注射剤（90 分間静脈内持続投与）及び錠剤 12 mg を単回投与したときの投与後 12 時間までの平均血漿中ペランパネル濃度推移（薬物動態解析対象集団，050 試験）

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 2.7.6.1-4　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 2.7.6.1-5　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
$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	22400	24400	91.79	85.80 – 98.20
$AUC_{(0-inf)}$ (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
$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	22200	21500	102.93	97.33 – 108.84
$AUC_{(0-inf)}$ (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
$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	22900	22600	101.10	86.10 – 118.72
$AUC_{(0-inf)}$ (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）

2.7.6.1.5.2 日本人と外国人におけるペランパネル注射剤投与時の薬物動態の比較

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について，日本人健康成人と外国人健康成人で比較した。注射剤 30 分，60 分及び 90 分投与群それぞれにおける，注射剤投与時の日本人と外国人ごとの血漿中ペランパネル濃度推移を図 2.7.6.1-4，図 2.7.6.1-5 及び図 2.7.6.1-6 に，薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-6 に，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 2.7.6.1-7 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（$AUC_{(0-t)}$，$AUC_{(0-inf)}$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 $AUC_{(0-t)}$で 93.70%（90%信頼区間：71.19%～123.34%），$AUC_{(0-inf)}$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。

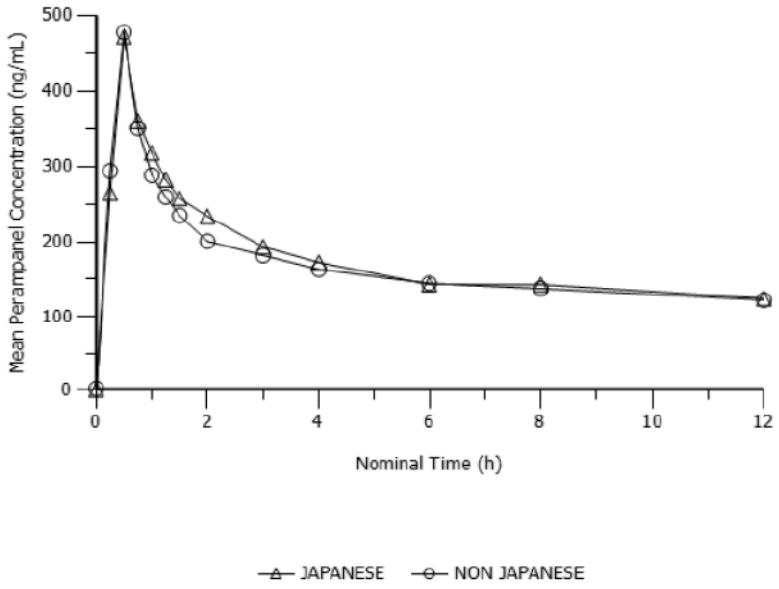


図 2.7.6.1-4　日本人健康成人及び外国人健康成人にペランパネル注射剤 12 mg を単回静脈内持続投与したときの投与後 12 時間までの平均血漿中ペランパネル濃度推移（注射剤 30 分間静脈内持続投与群）（薬物動態解析対象集団，050 試験）

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）

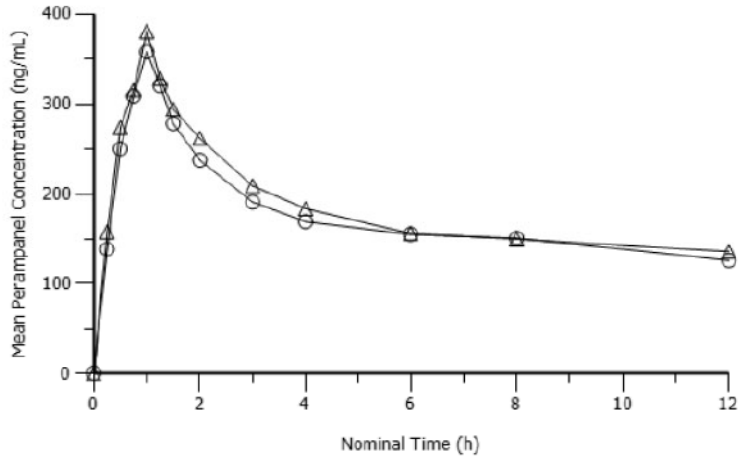


図 2.7.6.1-5　日本人健康成人及び外国人健康成人にペランパネル注射剤 12 mg を単回静脈内持続投与したときの投与後 12 時間までの平均血漿中ペランパネル濃度推移（注射剤 60 分間静脈内持続投与群）（薬物動態解析対象集団，050 試験）

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）

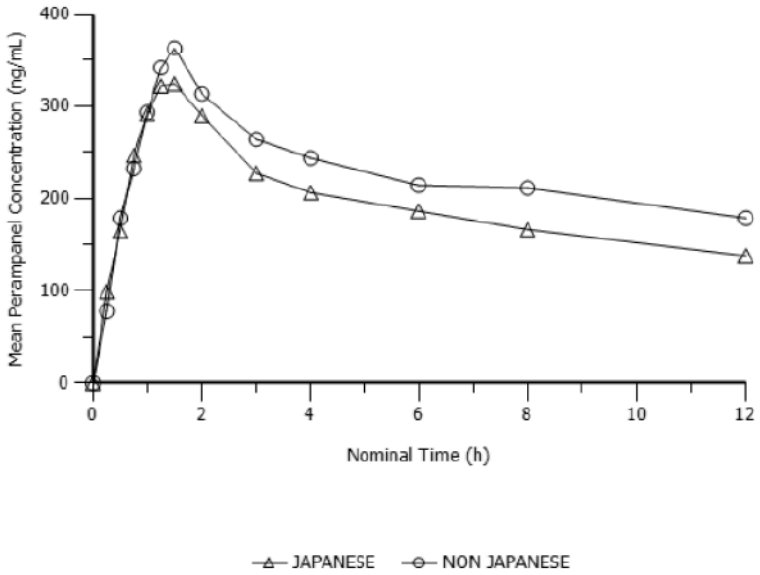


図 2.7.6.1-6　日本人健康成人及び外国人健康成人にペランパネル注射剤 12 mg を単回静脈内持続投与したときの投与後 12 時間までの平均血漿中ペランパネル濃度推移（注射剤 90 分間静脈内持続投与群）（薬物動態解析対象集団，050 試験）

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 2.7.6.1-6　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 2.7.6.1-7　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）

2.7.6.1.6 安全性の結果

有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.6.1-8 に示した。

有害事象の発現割合は，錠剤投与群 59.6%（28/47 例），注射剤 30 分投与群 52.6%（10/19 例），60 分投与群 57.9%（11/19 例），90 分投与群 57.1%（4/7 例）であった。副作用の発現割合は，錠剤投与群 53.2%（25/47 例），注射剤 30 分投与群 52.6%（10/19 例），60 分投与群 57.9%（11/19 例），90 分投与群 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。

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%，注射剤 30 分投与群の 36.8%，60 分投与群の 42.1%，90 分投与群の 42.9%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%，注射剤 30 分投与群の 26.3%，60 分投与群の 15.8%，90 分投与群の 14.3%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 2.7.6.1-8　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）

死亡を含む重篤な有害事象及び投与中断に至った有害事象は認められなかった。

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）。

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

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。

2.7.6.2 E2007-J081-240 試験（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ペランパネル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を評価するオープン非対照試験）

……（添付資料 5.3.5.2.1）

2.7.6.2.1 治験方法

治験方法の概略を表 2.7.6.2-1 に示した。

表 2.7.6.2-1　治験方法の概略（240 試験）

項　　目	内　　容
治験実施計画書番号	E2007-J081-240
目的	主要目的 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において，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する。 副次目的 • ペランパネル錠剤から注射剤の 30 分間静脈内持続投与に切り替えた前後の血漿中ペランパネル濃度を比較する • ペランパネル錠剤から注射剤の 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する
治験方法	本治験は，多施設共同，非対照，オープン試験であり，観察期，治療期，並びにフォローアップ期の 3 期から構成された。 観察期では，市販用ペランパネル錠剤（8～12 mg）を経口投与した。治療期では，ペランパネル注射剤（治験薬）に切り替え，入院下で 4 日間，1 日 1 回，30 分間静脈内持続投与した。フォローアップ期では，市販用ペランパネル錠剤に再度切り替え，経口投与した。なお，ペランパネルの用量は，治験期間（観察期，治療期，フォローアップ期）を通じて同一とした。また，少なくとも治験薬投与開始前 28 日間，並びに治験期間を通じて，ペランパネルとの併用で 1～3 剤の市販の抗てんかん薬を一定の用法用量で服用した。

表 2.7.6.2-1　治験方法の概略（240 試験）

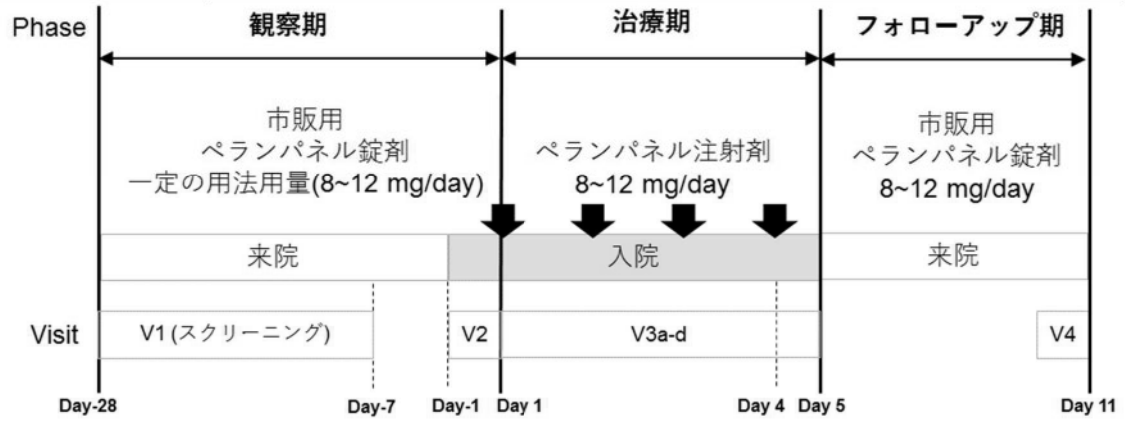
項　　目	内　　容
 観察期は Day –28 から Day 1 の治験薬（ペランパネル注射剤）投与開始直前までの期間，治療期は Day 1 の治験薬投与開始から Day 5 の市販用ペランパネル錠剤投与開始直前までの期間，フォローアップ期は Day 5 の市販用ペランパネル錠剤投与開始から治験薬最終投与 7 日後（許容範囲：+7 日）までの期間とした。
対象	部分発作（二次性全般化発作を含む）又は強直間代発作を有するてんかん患者
選択基準	(1)同意/アセント取得時の年齢が 12 歳以上の男性又は女性患者 (2)国際抗てんかん連盟（ILAE）の「てんかん発作の臨床・脳波分類（1981）」に従い，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

表 2.7.6.2-1　治験方法の概略（240 試験）

項　　目	内　　容
	われる患者 (7)治験実施計画書で禁止されている薬物療法を要する，被験者の安全性に影響する可能性がある，又は治験の評価を妨げると治験責任医師又は治験分担医師が判断する臨床的に重要な疾患（心疾患，呼吸器疾患，胃腸疾患，腎疾患など）を有する患者 (8)臨床的に重要な臨床検査値の基準値逸脱が認められた患者 (9)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 (10)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 (11)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 (12)妊娠する可能性がある女性の場合には， ・観察期に授乳中である，あるいは妊娠している患者（β-hCG 検査で陽性が確認された者） ・同意取得 28 日前から効果の高い避妊方法を実施していない患者 (13)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
治験薬	ペランパネル凍結乾燥注射剤 （1 バイアル中にペランパネルを 8.0 mg 含有）
投与量 投与方法 投与期間	<u>観察期</u> 治験薬投与開始 28 日以上前から治験薬（ペランパネル注射剤）投与開始前日（Day –1）まで，市販用ペランパネル錠剤（8～12 mg）を一定の用法用量で経口投与した。 <u>治療期</u> 治験薬（ペランパネル注射剤）を入院下で 4 日間（Day 1～Day 4），1 日 1 回，30 分間，静脈内持続投与した。ペランパネルの用量は，観察期と同一とした。 <u>フォローアップ期</u> Day 5 以降，市販用ペランパネル錠剤を経口投与した。ペランパネルの用量は，観察期及び治療期と同一とした。
併用薬剤の規定	<u>併用薬</u> 治験薬投与開始 28 日以上前から服用している 1～3 剤の市販の抗てんかん薬は，用法用量を変更することなく治験終了時（あるいは早期中止時来院時）まで使用することとした。 <u>併用禁止薬，併用禁止食品</u> ・治験薬投与開始 14 日前から治験終了時（あるいは早期中止時来院時）まで，カルバマゼピン，フェニトインを除く，以下に示す CYP3A を誘導することが知られている薬剤又は食品（これらに限

表 2.7.6.2-1　治験方法の概略（240 試験）

項　　目	内　　容
	定されない）の併用を禁止した： エンザルタミド，ミトタン，フェノバルビタール（抗てんかん薬としての使用は可），アモバルビタール，セコバルビタール，リファブチン，リファンピシン，セントジョーンズワート（セイヨウオトギリソウ）含有食品，ボセンタン，エファビレンツ，エトラビリン，モダフィニル，アプレピタント，エキナセア茶，ピオグリタゾン，ベムラフェニブ，ネビラピン，グルココルチコイド（局所使用は可） ・同意取得前 28 日間（又は当該治験薬の半減期のおよそ 5 倍のいずれか長い方の期間），並びに同意取得時から治験終了時（あるいは早期中止時来院時）まで，他の治験薬の併用を禁止した ・治療期を通じて，ペランパネル錠剤の併用を禁止した <u>併用禁止療法</u> ・同意取得時から治験終了時（あるいは早期中止時来院時）まで，以下に示す治療法の実施を禁止した： 脳外科手術，迷走神経刺激（VNS）を除くニューロモジュレーション療法（経頭蓋磁気刺激療法等） ・同意取得 28 日前から治験終了時（あるいは早期中止時来院時）まで，他の治験中の医療機器による治療は禁止した <u>併用制限薬</u> 同意取得時から治験終了時（あるいは早期中止時来院時）まで，以下に示す薬剤は，用法用量の変更，新たな投与開始，投与中止を行ってはならないこととした： 抗うつ薬，抗精神病薬，抗不安薬，ベンゾジアゼピン系の睡眠薬 <u>併用制限療法</u> ・同意取得時から治験終了時（あるいは早期中止時来院時）まで，ケトン食療法を開始，内容の変更又は中止してはならないこととした ・VNS は許容されるが，刺激パラメータの設定は同意取得 28 日前から治験終了時（あるいは早期中止時来院時）まで変更してはならないこととした
実施スケジュール	表 2.7.6.2-2 参照

表 2.7.6.2-1　治験方法の概略（240 試験）

項　　目	内　　容
評価項目	安全性評価項目 有害事象，臨床検査値（血液生化学検査，血液学的検査，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），体重，12 誘導心電図，身体所見 有効性評価項目 被験者日誌に記録された全てのてんかん発作（回数及び発作型） 薬物動態評価項目 血漿中ペランパネル濃度
解析方法	安全性の解析 安全性の解析は，安全性解析対象集団（治験薬が 1 回以上投与された全ての被験者の集団）を対象に実施した。連続変数項目に関しては例数，平均値，標準偏差，中央値，最小値及び最大値を，分類変数項目に関しては該当例数（%）として算出した。 有効性の解析 有効性の解析は，有効性解析対象集団（治験薬が 1 回以上投与され，投与後に有効性評価を 1 回以上行った全ての被験者の集団）を対象に実施した。3 期（観察期，治療期，フォローアップ期）それぞれの 1 日あたりのてんかん発作頻度を記述統計量（例えば，平均値，標準偏差，中央値，最小値，最大値）として算出した。観察期からフォローアップ期までの 1 日あたりのてんかん発作頻度をスパゲッティプロットとして示した。 薬物動態の解析 薬物動態の解析は，薬物動態解析対象集団（治験薬が 1 回以上投与され，評価可能な血漿中ペランパネル濃度を 1 点以上有している全ての被験者の集団）を対象に血漿中ペランパネル濃度を用いて行った。採血ポイント及び用量ごとに血漿中ペランパネル濃度の要約統計量を算出した。錠剤から静脈内持続投与への切り替え前後での血漿中ペランパネル濃度を示した。同様の解析を用量補正した血漿中濃度で実施した。
目標症例数	20 例
実施施設	13 施設（国内）
実施期間	2018 年 11 月～2019 年 12 月

表 2.7.6.2-2　観察・検査項目及び実施スケジュール（240 試験）

治験の該当時期	観察期		治療期 [a]				フォローアップ期 [b, c]		
Day （治験薬初回投与日［Day 1］を起点とする）	Day −28 ～ −7 (ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ)	Day −1	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	治験薬最終投与 7 日後		
Visit	1	2	3a	3b	3c	3d	4	規定外来院 [k]	早期中止来院
調査項目									
文書同意/アセント取得 [d]	X								
選択/除外基準の確認	X	X	X						
身体所見	X	X	X[m]	X[m]	X[m]	X[m]	X	X	X
既往歴・合併症	X								
併用薬/併用療法	X[e]	X[e]	X[e]	X	X	X	X	X	X
入院		X	X	X	X	X[l]			
治験薬（ペランパネル注射剤）投与			X[n]	X[n]	X[n]	X[n]			
ペランパネル錠剤の院内投与		X[n]							
有害事象 [f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ペランパネル錠剤/注射剤の遵守状況	X	X	X	X	X	X	X		X
被験者日誌の配布	X		X			X			X
被験者日誌の回収/確認			X			X	X[o]		X
治験の中止・継続判定 [g]		X	X	X	X	X			
バイタルサイン・体重/身長 [h]	X	X	X[m]	X[m]	X[m]	X[m]	X	X	X
臨床検査評価	X	X				X[m]	X	X	X
血漿中ペランパネル濃度 [i]		X	X	X	X	X			
尿薬物検査	X								
尿妊娠検査 [j]		X					X	X	X
血清妊娠検査 [j]	X							X	
12 誘導心電図	X	X				X[m]	X	X	X

a: 各来院の規定日は Visit 3a の日付に基づき規定される。なお，治療期は，Day 1 の治験薬（ペランパネル注射剤）投与開始から Day 5 のペランパネル錠剤服用直前までの期間とする
b: 来院は規定日の+7 日以内に実施する。来院はペランパネル注射剤の最終投与日に基づき規定される
c: 原則として，ペランパネル注射剤を 1 度でも投与された被験者は実施する
d: 同意は，いずれかの治験手順を開始する前に必ず取得すること
e: 前治療薬の確認を含む
f: 有害事象は，被験者が同意文書に署名した時点からペランパネル注射剤の最終投与から 21 日後までに発現した情報を収集する。重篤な有害事象はペランパネル注射剤の最終投与から 28 日後までに発現した情報を収集する
g: Visit 3a から Visit 3d において，てんかん発作もしくは安全性の問題が生じた場合には，治験責任医師等は被験者の忍容性もしくは有効性の観点から治験の中止の要否を決定する
h: 身長は Visit 1 でのみ測定する
i: 血漿中ペランパネル濃度計測のための採血は，Visit 2（Day –1）ではペランパネル錠剤服用前及び投与後 0.5，1，1.5 時間後に実施する。Visit 3a，3b，3c 及び 3d（Day 1，2，3 及び 4）ではペランパネル注射剤の投与前及びペランパネル注射剤の投与開始 0.5 時間後に実施する。なお，ペランパネル注射剤の投与開始 0.5 時間後（Visit 3a，3b，3c 及び 3d［Day 1，2，3 及び 4］）の採血は，ペランパネル注射剤の投与終了後速やかに（許容範囲：+5 分）行うこととする
j: 妊娠する可能性のある全ての女性を対象に，Visit 1 で血清 β-hCG 妊娠検査を，Visit 2 以降は尿妊娠検査を実施する
k: 規定外の来院日は，治験責任医師又は治験分担医師が被験者の状況に応じて必要と判断した評価項目のみ実施する
l: 退院は翌日（Day 5）
m: ペランパネル注射剤の投与前に実施する
n: Day 1～Day 4 のペランパネル注射剤の投与時刻は，それぞれ Day –1 のペランパネル錠剤の投与時刻（許容範囲：±1 時間）で統一する
o: 中止例は，治験中止後も可能な限り被験者日誌への記録を継続し，また，治験責任医師，治験分担医師又は治験協力者はペランパネル注射剤の最終投与から最大 14 日後までのてんかん発作状況（発作回数及び発作型）を症例報告書に記録する

2.7.6.2.2 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.2-3 に示した。

観察期を完了し，本治験参加への適格性が確認された 21 例が治療期に治験薬（ペランパネル注射剤）の投与を受けた。治療期では 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に来院して規定の検査を受け，治験を完了した。

表 2.7.6.2-3　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）

2.7.6.2.3 解析対象

安全性解析対象集団，有効性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団として，投与例全例（21 例）を採用した。

2.7.6.2.4 被験者背景

安全性解析対象集団における被験者背景の要約を表 2.7.6.2-4 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，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 2.7.6.2-4　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 2.7.6.2-5 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 2.7.6.2-5　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）

2.7.6.2.5 治験薬の暴露状況

治療期にペランパネル注射剤が投与された 21 例のうち，1 例（被験者番号 [redacted]）は Day 1 の同注射剤 10 mg の投与終了後に発現した有害事象（妄想，2.7.6.2.8.3 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 2.7.6.2-6 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 2.7.6.2-6　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。

2.7.6.2.6 有効性の結果

2.7.6.2.6.1 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

市販用ペランパネル錠剤から注射剤の 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 2.7.6.2-7 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 2.7.6.2-1 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。観察期（錠剤）及びフォローアップ期に比較して治療期（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 2.7.6.2-2 及び図 2.7.6.2-3 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）を通じて発作は発現しなかった。

表 2.7.6.2-7　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）

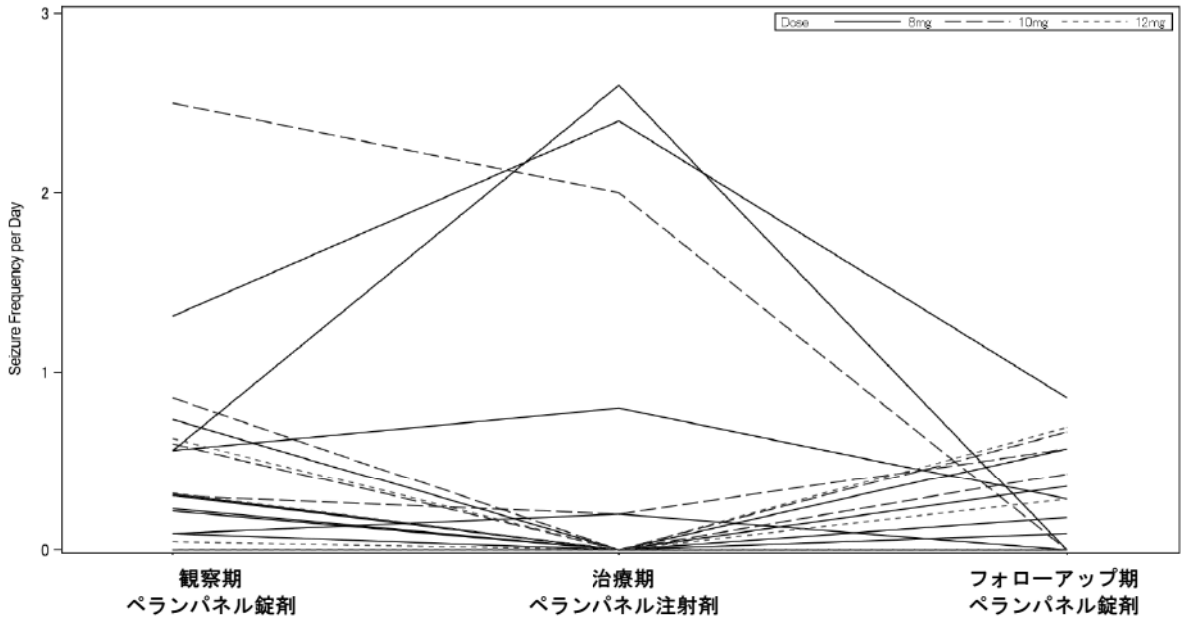


図 2.7.6.2-1　発作頻度の個別推移【部分発作】（有効性解析対象集団，240 試験）

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 14.2.1.1 を引用）

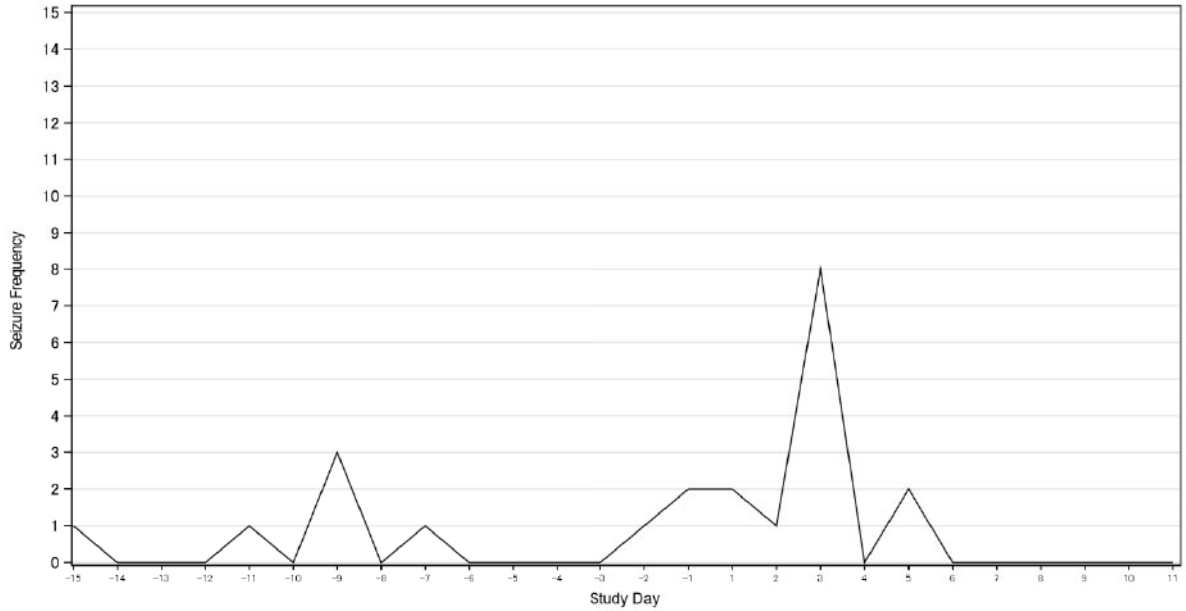


図 2.7.6.2-2 発作頻度の個別推移（被験者番号[redacted]）【部分発作，240 試験】
（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 14.2.1.3 を引用）

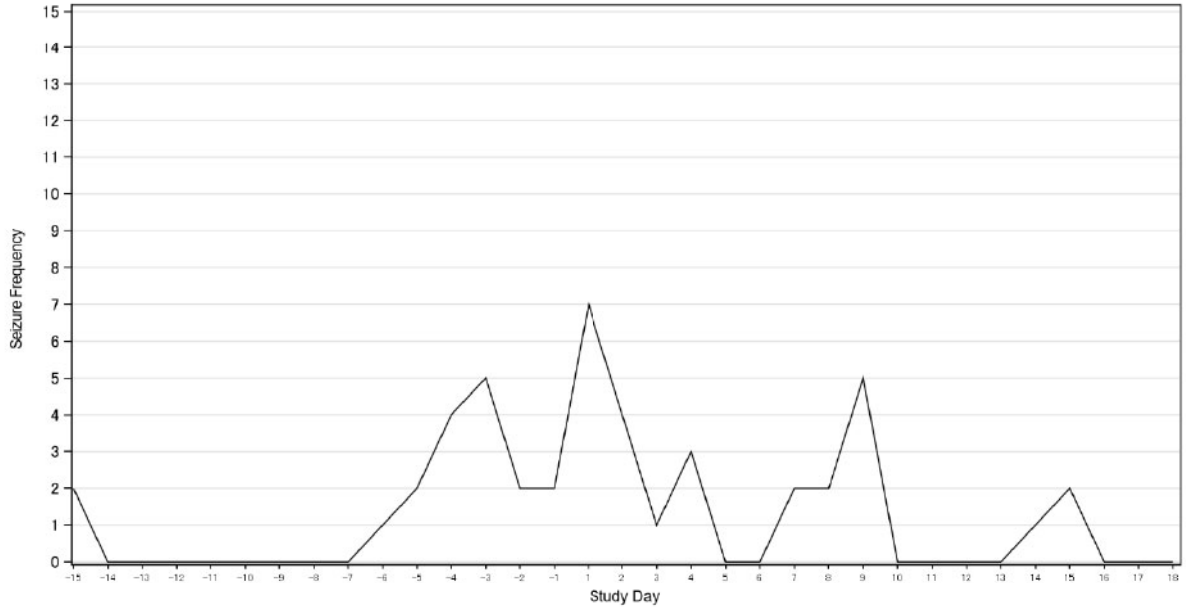


図 2.7.6.2-3 発作頻度の個別推移（被験者番号[redacted]）【部分発作，240 試験】
（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 14.2.1.3 を引用）

2.7.6.2.7 薬物動態の結果

市販用ペランパネル錠剤を 28 日間以上投与した後に，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。注射剤の投与開始前日（Day –1）における錠剤による最高血漿中ペランパネル濃度と，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 2.7.6.2-8 に，Day –1～Day 4 における投与後の血漿中ペランパネル濃度推移図を図 2.7.6.2-4 に示した。Day –1～Day 4 における血漿中ペランパネル濃度の投与前値を表 2.7.6.2-9 に，投与前の血漿中ペランパネル濃度推移図を図 2.7.6.2-5 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最高血漿中ペランパネル濃度に対する，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最高血漿中ペランパネル濃度は上昇するものの，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 2.7.6.2-8　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 2.7.6.2-9　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）

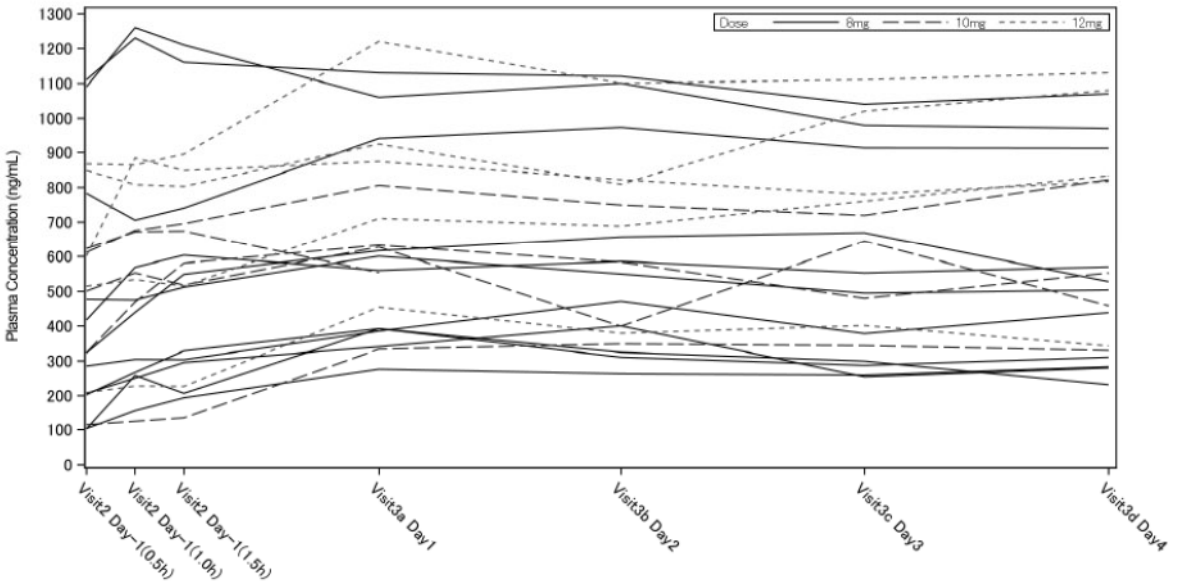


図 2.7.6.2-4 Day –1～Day 4 における錠剤又は注射剤投与後の血漿中ペランパネル濃度の個別推移（薬物動態解析対象集団，240 試験）

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）

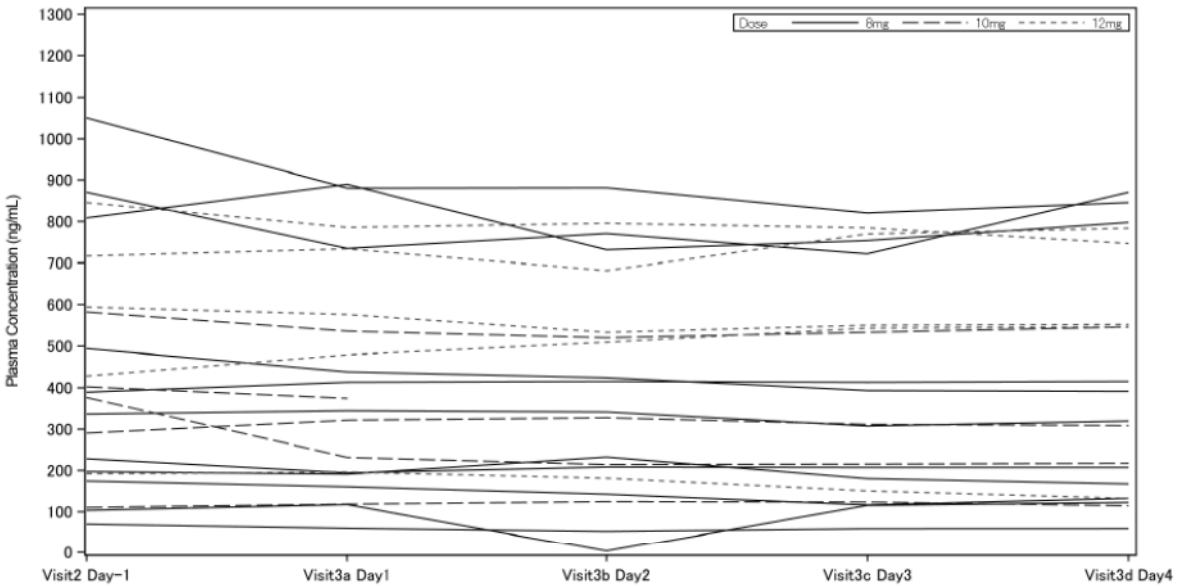


図 2.7.6.2-5 Day –1～Day 4 における錠剤又は注射剤投与前の血漿中ペランパネル濃度の個別推移（薬物動態解析対象集団，240 試験）

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）

2.7.6.2.8 安全性の結果

2.7.6.2.8.1 有害事象

有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.6.2-10 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。

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%）であり，次いで傾眠及び感覚鈍麻（各 14.3%）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 2.7.6.2-10　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）

2.7.6.2.8.2 死亡及び重篤な有害事象

死亡例はみられなかった。

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 2.7.6.2-11）。

表 2.7.6.2-11　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）

なお，重篤な有害事象の被験者ごとの叙述は付録 2.7.6-1 に示した。

2.7.6.2.8.3 投与中止に至った有害事象

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 2.7.6.2-12）。

表 2.7.6.2-12　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）

2.7.6.2.8.4 投与中断に至った有害事象

投与中断に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.2.8.5 関心のある有害事象

本治験に特有の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及びアナフィラキシーを治験実施計画書で定義していたが，該当事象の発現はなかった。

2.7.6.2.8.6 臨床検査値

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。臨床上問題となる顕著な臨床検査値異常（TEMAV）として，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。

2.7.6.2.8.7 バイタルサイン，心電図

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。また，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は認められなかった。

心電図所見において，治験薬投与に関連する異常は認められなかった。

2.7.6.2.9 結論

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において，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が示された。

ペランパネル錠剤から注射剤の 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について，懸念すべき変化は認められなかった。

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。

2.7.6.3 付録

付録 2.7.6-1　重篤な有害事象の被験者ごとの叙述（240 試験）

付録 2.7.6-1 重篤な有害事象の被験者ごとの叙述（240 試験）

被験者識別コード：	[redacted]
年齢，人種，性別：	4[redacted] 歳，日本人，男性
既往歴（MedDRA Version 22.1 PT）：	出血性腸炎
合併症（MedDRA Version 22.1 PT）：	胃潰瘍，痔核，肝機能異常，高血圧，甲状腺機能低下症
併用薬：	LEVOTHYROXINE (1), FAMOTIDINE (2), LEVETIRACETAM (3), LACOSAMIDE (4), CARBAMAZEPINE (5), CARBAMAZEPINE (6), TWYNSTA (7), HEMONASE (8), HYDROCORTISONE (9), PERAMPANEL (10)
投与開始日時（Study Day）/ 投与終了日時（Study Day）：	[redacted] (Study Day 1)/ (Study Day 4)
他の有害事象（MedDRA Version 22.1 PT）：	浮動性めまい，浮動性めまい，浮動性めまい，異常感
診断日：	2013-11-27
発作型：	二次性全般化発作

重篤な有害事象 （MedDRA Version 22.1 PT/医師記載語）：	感覚鈍麻/Numbness face, both hands and feet
発現期：	フォローアップ期
発現直前の用量：	8 mg
発現日（Study Day）/転帰日（Study Day）：	[redacted] (Study Day 25)/ (Study Day 53)
重篤な有害事象の基準：	治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
重症度：	軽度
転帰：	回復
治験薬の処置/治験薬以外の処置：	NA/なし
併用薬（有害事象発現までに使用されていた薬剤）：	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10
治験薬との因果関係：	なし

被験者識別コード：	[redacted]
年齢，人種，性別：	4[redacted] 歳，日本人，男性
既往歴（MedDRA Version 22.1 PT）：	–
合併症（MedDRA Version 22.1 PT）：	不安障害，頚腕症候群，胃炎，そう痒症
併用薬：	REBAMIPIDE (1), CETIRIZINE (2), UREA (3), LAMOTRIGINE (4), YOKUKANSAN (5), LACOSAMIDE (6), DIAZEPAM (7), PERAMPANEL (8), RISPERIDONE (9)
投与開始日時（Study Day）/ 投与終了日時（Study Day）：	[redacted] (Study Day 1)/ (Study Day 1)
他の有害事象（MedDRA Version 22.1 PT）：	心房細動
診断日：	2001-01-01
発作型：	運動徴候を伴わない単純部分発作 複雑部分発作

重篤な有害事象 （MedDRA Version 22.1 PT/医師記載語）：	妄想/delusion
発現期：	治療期
発現直前の用量：	10 mg
発現日（Study Day）/転帰日（Study Day）：	[redacted] (Study Day 1)/ (Study Day 3)
重篤な有害事象の基準：	治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
重症度：	高度
転帰：	回復
治験薬の処置/治験薬以外の処置：	中止/治療あり，治験中止
併用薬（有害事象発現までに使用されていた薬剤）：	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7
治験薬との因果関係：	なし

重篤な有害事象 （MedDRA Version 22.1 PT/医師記載語）：	意識消失/loss of consciousness
発現期：	フォローアップ期
発現直前の用量：	8 mg
発現日（Study Day）/転帰日（Study Day）：	[redacted] (Study Day 24)/ (Study Day 26)
重篤な有害事象の基準：	治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
重症度：	中等度
転帰：	回復
治験薬の処置/治験薬以外の処置：	NA/治療あり
併用薬（有害事象発現までに使用されていた薬剤）：	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9
治験薬との因果関係：	なし