2.5.4.3.3 評価項目

311 試験の主な評価項目及び解析対象集団を表 2.5.4-14 に示した。

311 試験の主要評価項目は本薬投与時の安全性及び忍容性の評価であったが，対面助言における機構との合意に基づき，日本では日本人集団における有効性を国際共同 335 試験のプラセボの成績から設定した閾値と比較した。具体的には，日本において登録された被験者において，部分発作の発作頻度変化率の中央値の 95%信頼区間の上限値が適切に設定した閾値を下回る場合，ペランパネルの有効性が確認されることとした。閾値は，国際共同 335 試験の治療期にプラセボの投与を受けた被験者における発作頻度変化率の中央値（–10.5%）とした。

表 2.5.4-14 311 試験の主な評価項目及び解析対象集団

主要評価項目	安全性及び忍容性
副次評価項目（主なもの）	・発作頻度変化率 治療期における 28 日間あたりの発作頻度（部分発作［「運動徴候を伴わない単純部分発作」，「運動徴候を伴う単純部分発作」，「複雑部分発作及び」，「二次性全般化発作」の合計］，二次性全般化発作又は強直間代発作の発作頻度）の投与前期からの変化率（発作頻度変化率）について，の中央値及びその 95%信頼区間を算出した。 ・発作頻度減少達成率（発作頻度 50%減少達成率，発作頻度 100%減少達成［seizure free］率） 治療維持期における 28 日間あたりの発作頻度（部分発作［「運動徴候を伴わない単純部分発作」，「運動徴候を伴う単純部分発作」，「複雑部分発作及び」，「二次性全般化発作」の合計］，二次性全般化発作又は強直間代発作の発作頻度）が投与前期と比較して 50%以上減少した又は 100%減少した被験者の割合
解析対象集団 （主なもの）	FAS：治験薬を 1 回以上投与され，投与後に発作データが 1 つ以上得られた被験者集団

なお，311 試験の継続投与期 A では，Full Analysis Set（FAS）を対象に発作頻度変化率及び発作頻度減少達成率を評価した。

2.5.4.3.4 対象集団の特性

311 試験の有効性解析の主たる解析対象集団である FAS には 180 例の投与例全例が採用された。

ベースライン時の発作に基づき被験者を部分発作コホート又は強直間代発作コホートとして割り付けた。さらに部分発作コホートのうち二次性全般化発作が出現した被験者集団を二次性全般化発作サブセットとした。全集団において，部分発作コホート，強直間代発作コホート及び二次性全般化発作サブセットは，それぞれ 149 例，31 例及び 54 例であった。日本人被験者における部分発作コホート，強直間代発作コホート及び二次性全般化サブセットは，それぞれ 65

例，0 例及び 33 例であった。FAS 180 例の被験者背景（全体 180 例，日本人 65 例）を表 2.5.4-15 に示した。

FAS 180 例のうち 7 歳以上 12 歳未満が 134 例（74.4%），4 歳以上 7 歳未満が 46 例（25.6%）であった。性別は男性が 92 例（51.1%），女性が 88 例（48.9%）であった。年齢（平均値±標準偏差）は 8.1±2.09 歳であった。全集団の部分発作コホートでは 7 歳以上 12 歳未満が 109 例（73.2%），4 歳以上 7 歳未満が 40 例（26.8%），性別は男性が 72 例（48.3%），女性が 77 例（51.7%）であった。年齢（平均値±標準偏差）は 8.1±2.10 歳であった。日本人集団では 7 歳以上 12 歳未満が 49 例（75.4%），4 歳以上 7 歳未満が 16 例（24.6%），性別は男性が 29 例（44.6%），女性が 36 例（55.4%）であった。年齢（平均値±標準偏差）は 8.2±2.01 歳であった。

表 2.5.4-15 被験者背景（FAS，311試験）

	全集団			日本人集団		
	部分発作コホート (N=149)	二次性全般化発作サブセット (N=54)	全体 (N=180)	部分発作コホート (N=65)	二次性全般化発作サブセット (N=33)	全体 (N=65)
年齢[a]（歳）						
平均値±標準偏差	8.1±2.10	7.7±1.99	8.1±2.09	8.2±2.01	7.7±1.90	8.2±2.01
中央値	8.0	8.0	8.0	9.0	8.0	9.0
最小値，最大値	4, 11	4, 11	4, 11	5, 11	5, 11	5, 11
年齢区分, n (%)						
4 歳以上7歳未満	40 (26.8)	17 (31.5)	46 (25.6)	16 (24.6)	11 (33.3)	16 (24.6)
7歳以上12歳未満	109 (73.2)	37 (68.5)	134 (74.4)	49 (75.4)	22 (66.7)	49 (75.4)
性別, n (%)						
男性	72 (48.3)	25 (46.3)	92 (51.1)	29 (44.6)	10 (30.3)	29 (44.6)
女性	77 (51.7)	29 (53.7)	88 (48.9)	36 (55.4)	23 (69.7)	36 (55.4)
人種, n (%)						
White	70 (48.3)	19 (35.2)	93 (54.4)	–	–	–
Black or African American	2 (1.4)	1 (1.9)	3 (1.8)	–	–	–
Japanese	65 (44.8)	33 (61.1)	65 (38.0)	65 (100.0)	33 (100.0)	65 (100.0)
Other Asian	5 (3.4)	1 (1.9)	6 (3.5)	–	–	–
American Indian or Alaska Native	1 (0.7)	0	1 (0.6)	–	–	–
Other	2 (1.4)	0	3 (1.8)	–	–	–
不明	4	0	9	–	–	–
体重 (kg)						
平均値±標準偏差	28.09±10.649	24.70±8.748	28.49±10.768	24.99±8.693	22.13±6.066	24.99±8.693
中央値	24.80	22.05	25.00	22.00	20.20	22.00
最小値，最大値	16.1, 64.7	16.1, 55.5	16.0, 64.7	16.1, 49.7	16.1, 44.8	16.1, 49.7
てんかんの罹病期間（年）[a]						
平均値±標準偏差	5.744±2.7485	5.742±2.4828	5.714±2.9031	6.131±2.7462	6.038±2.6576	6.131±2.7462
中央値	5.582	5.566	5.566	5.610	5.582	5.610
最小値，最大値	0.53,11.90	0.53,11.27	0.53,11.90	0.53, 11.27	0.53, 11.27	0.53, 11.27
てんかん発作の種類[b]						
部分発作	148 (99.3)	54 (100.0)	155 (86.1)	65 (100.0)	33 (100.0)	65 (100.0)

表 2.5.4-15 被験者背景（FAS，311試験）

	全集団			日本人集団		
	部分発作コホート (N=149)	二次性全般化発作サブセット (N=54)	全体 (N=180)	部分発作コホート (N=65)	二次性全般化発作サブセット (N=33)	全体 (N=65)
運動徴候を伴わない単純部分発作	19 (12.8)	6 (11.1)	24 (13.3)	7 (10.8)	4 (12.1)	7 (10.8)
運動徴候を伴う単純部分発作	46 (30.9)	16 (29.6)	51 (28.3)	22 (33.8)	12 (36.4)	22 (33.8)
複雑部分発作	116 (77.9)	35 (64.8)	120 (66.7)	47 (72.3)	22 (66.7)	47 (72.3)
二次性全般化発作	82 (55.0)	54 (100.0)	84 (46.7)	40 (61.5)	33 (100.0)	40 (61.5)
全般発作	24 (16.1)	9 (16.7)	55 (30.6)	6 (9.2)	5 (15.2)	6 (9.2)
欠神発作	9 (6.0)	2 (3.7)	25 (13.9)	1 (1.5)	1 (3.0)	1 (1.5)
ミオクロニー発作	12 (8.1)	3 (5.6)	29 (16.1)	2 (3.1)	1 (3.0)	2 (3.1)
間代発作	6 (4.0)	3 (5.6)	16 (8.9)	1 (1.5)	1 (3.0)	1 (1.5)
強直発作	5 (3.4)	4 (7.4)	16 (8.9)	3 (4.6)	3 (9.1)	3 (4.6)
強直間代発作	4 (2.7)	2 (3.7)	31 (17.2)	1 (1.5)	1 (3.0)	1 (1.5)
脱力発作	9 (6.0)	4 (7.4)	15 (8.3)	1 (1.5)	1 (3.0)	1 (1.5)
その他	9 (6.0)	2 (3.7)	11 (6.1)	1 (1.5)	0	1 (1.5)

a: 同意取得時の年齢

b: 重複集計

（表 2.7.3-11 及び表 2.7.3-14 を引用）

ベースライン時における抗てんかん薬の併用状況の概要及び個々の併用抗てんかん薬を表 2.5.4-16 に示した。

治験実施計画書の選択/除外基準が改訂され，併用抗てんかん薬の最大数の規定は治験期間中に 2 剤から 3 剤に変更された。FAS 180 例全体のうち 1 剤併用例は 35 例（19.4%），2 剤併用例は 100 例（55.6%），3 剤併用例は 45 例（25.0%）であった。また，Inducer をベースライン時に使用していた被験者は，49 例（27.2%）であった。全集団の部分発作コホートでは 1 剤併用例は 27 例（18.1%），2 剤併用例は 83 例（55.7%），3 剤併用例は 39 例（26.2%）であり，Inducer をベースライン時に使用していた被験者は，47 例（31.5%）であった。日本人集団では，1 剤併用例は 7 例（10.8%），2 剤併用例は 29 例（44.6%），3 剤併用例は 29 例（44.6%）であった。日本人集団で Inducer をベースライン時に使用していた被験者は 14 例（21.5%）であった。

日本人集団で最も多く併用されていた抗てんかん薬はバルプロ酸（26 例），次いでレベチラセタム（23 例）であった。部分発作コホートではバルプロ酸（49 例），次いでレベチラセタム（45 例）であった。

被験者背景及びベースライン時における抗てんかん薬の併用状況に関して，全体，部分発作コホート及び日本人集団の間に大きな違いはなかった。

表 2.5.4-16 ベースライン時における抗てんかん薬の併用状況の概要及び個々の併用抗てんかん薬（FAS，311試験）

	全集団		日本人集団	
	部分発作コホート (N=149) n (%)	全体 (N=180) n (%)	部分発作コホート (N=65) n (%)	全体 (N=65) n (%)
抗てんかん薬併用例	149 (100.0)	180 (100.0)	65 (100.0)	65(100.0)
1剤併用	27 (18.1)	35 (19.4)	7 (10.8)	7 (10.8)
2剤併用	83 (55.7)	100 (55.6)	29 (44.6)	29 (44.6)
3剤併用[a]	39 (26.2)	45 (25.0)	29 (44.6)	29 (44.6)
Inducer併用例[b,c]	47 (31.5)	49 (27.2)	14 (21.5)	14 (21.5)
カルバマゼピン	26 (55.3)	26 (53.1)	11 (78.6)	11 (78.6)
オクスカルバゼピン	18 (38.3)	19 (38.8)	0	0
フェニトイン	3 (6.4)	4 (8.2)	3 (21.4)	3 (21.4)
Non-Inducer併用例[c,d]	136 (91.3)	165 (91.7)	62 (95.4)	62 (95.4)
クロバザム	41 (30.1)	48 (29.1)	20 (32.3)	20 (32.3)
ラモトリギン	35 (25.7)	45 (27.3)	21 (33.9)	21 (33.9)
レベチラセタム	45 (33.1)	58 (35.2)	23 (37.1)	23 (37.1)
フェノバルビタール	12 (8.8)	12 (7.3)	10 (16.1)	10 (16.1)
トピラマート	22 (16.2)	29 (17.6)	11 (17.7)	11 (17.7)
バルプロ酸	49 (36.0)	54 (32.7)	26 (41.9)	26 (41.9)
ゾニサミド	18 (13.2)	20 (12.1)	10 (16.1)	10 (16.1)

a: 治験実施計画書第 5 版において，併用抗てんかん薬は最大 2 剤から 3 剤に変更された
b: ベースライン時に CYP3A 誘導作用のある抗てんかん薬（Inducer：カルバマゼピン，フェニトイン，オクスカルバゼピン又は eslicarbazepine）を併用していた被験者
c 全集団又は日本人集団で 10%以上が併用した抗てんかん薬
d: ベースライン時に Non-Inducer を併用していた被験者

（表 2.7.3-12，表 2.7.3-13，表 2.7.3-15 及び表 2.7.3-16 を引用）

2.5.4.3.5 試験成績

2.5.4.3.3 項に記載したとおり，311 試験は安全性及び忍容性を主要評価項目としたが，機構との合意に基づき日本人集団の有効性について，副次評価項目として検討した。本項では日本人集団の結果を中心に述べる。

2.5.4.3.5.1 部分発作に対する発作頻度変化率

日本人集団における治療期の部分発作に対する発作頻度変化率を表 2.5.4-17 に示した。

発作頻度変化率の中央値は，–36.97%（95%信頼区間：–52.55%，–25.48%）であり，95%信頼区間の上限値（–25.48%）は事前に設定した閾値（–10.5%）を下回り，ペランパネルの 4 歳以上 12 歳未満の小児に対する有効性が確認された。

年齢区分別では，4 歳以上 7 歳未満で–32.75%（95%信頼区間：–59.53%，–2.17%），7 歳以上 12 歳未満で–39.24%（95%信頼区間：–53.32%，–22.24%）であった。本薬の部分発作に対する有効性は年齢によって大きく異ならないと考えられた。

表 2.5.4-17 日本人集団における治療期の部分発作に対する発作頻度変化率
–年齢区分別（FAS，311試験）

	4歳以上7歳未満 (N=16)		7歳以上12歳未満 (N=49)		全体 (N=65)	
	実測値	変化率(%)	実測値	変化率(%)	実測値	変化率(%)
投与前期						
n	16	–	49	–	65	–
平均値±標準偏差	121.98±232.561	–	128.70±165.978	–	127.05±182.609	–
中央値	36.62	–	80.00	–	69.07	–
最小値，最大値	2.1, 932.6	–	1.0, 874.2	–	1.0, 932.6	–
治療期						
n	16	16	49	49	65	65
平均値±標準偏差	69.62±120.753	–30.51±42.994	70.60±83.627	–6.54±113.671	70.36±93.074	–12.44±101.155
中央値	25.48	–32.75	45.23	–39.24	37.57	–36.97
最小値，最大値	0.2, 442.5	–91.6, 58.3	0.0, 406.8	–100.0, 549.0	0.0, 442.5	–100.0, 549.0
中央値の95%信頼区間	–	–59.53, –2.17	–	–53.32, –22.24	–	–52.55, –25.48

（表 2.7.3-22 を引用）

なお，311 試験の全集団における部分発作コホートの治療期の部分発作に対する発作頻度変化率の中央値は–40.11%（95%信頼区間：–52.55%，–31.38%）であった（2.7.3.3.2.2.1.1 項参照）。

2.5.4.3.5.2 部分発作に対する発作頻度 50%減少達成率及び発作頻度 100%減少（seizure free）達成率

全集団及び日本人集団の治療維持期（LOCF）における部分発作に対する発作頻度減少達成率を表 2.5.4-18 に示した。311 試験の日本人集団では，27 例（41.5%）の被験者が部分発作に対する発作頻度 50%減少を達成した。年齢区分別では 4 歳以上 7 歳未満及び 7 歳以上 12 歳未満でそれぞれ 7 例（43.8%）及び 20 例（40.8%）であった。発作頻度 100%減少（seizure free）を達成した被験者は 4 例（6.2%）であった。年齢区分別の内訳は 4 歳以上 7 歳未満及び 7 歳以上 12 歳未満でそれぞれ 1 例（6.3%）及び 3 例（6.1%）であった。

また，311 試験全集団における部分発作コホートでは，69 例（46.6%）の被験者が部分発作に対する発作頻度 50%減少を達成した（2.7.3.3.2.2.2.1 項参照）。

表 2.5.4-18 日本人集団の治療維持期（LOCF）における部分発作に対する発作頻度減少達成率
–年齢区分別（FAS，311試験）

	4歳以上7歳未満	7歳以上12歳未満	全体
n	16	49	65
発作頻度25%減少達成率, n (%)	10 (62.5)	31 (63.3)	41 (63.1)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	7 (43.8)	20 (40.8)	27 (41.5)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	2 (12.5)	13 (26.5)	15 (23.1)
発作頻度100%減少達成率, n (%)	1 (6.3)	3 (6.1)	4 (6.2)

（表 2.7.3-24 を引用）

2.5.4.3.5.3 二次性全般化発作に対する有効性

311 試験の日本人集団での治療期における二次性全般化発作サブセットにおける二次性全般化発作に対する発作頻度変化率を表 2.5.4-19 に，治療維持期（LOCF）における発作頻度減少達成率を表 2.5.4-20 に示した。日本人における二次性全般化発作に対する発作頻度変化率の中央値は–56.34%（95%信頼区間：–68.36%，–39.13%）であった。さらに，二次性全般化発作に対して 21 例（63.6%）が発作頻度 50%減少を，7 例（21.2%）が発作頻度 100%減少（seizure free）を達成した。

表 2.5.4-19 日本人集団の二次性全般化発作サブセットでの治療期における二次性全般化発作に対する発作頻度変化率–年齢区分別（FAS，311試験）

	4歳以上7歳未満　(N=16)		7歳以上12歳未満　(N=49)		全体　(N=65)	
	実測値	変化率(%)	実測値	変化率(%)	実測値	変化率(%)
投与前期						
n	11	–	22	–	33	–
平均値±標準偏差	65.21±104.398	–	81.20±124.409	–	75.87±116.712	–
中央値	16.00	–	22.96	–	20.00	–
最小値，最大値	2.1, 333.9	–	1.0, 483.3	–	1.0, 483.3	–
治療期						
n	11	11	22	22	33	33
平均値±標準偏差	42.07±84.474	–50.18±37.900	39.78±59.012	–44.92±52.087	40.54±67.205	–46.67±47.283
中央値	5.33	–56.34	7.22	–57.02	6.86	–56.34
最小値，最大値	0.2, 286.8	–91.6, –31.5	0.0, 211.3	–100.0, 118.0	0.0, 286.8	–100.0, 118.0
中央値の95%信頼区間	–	–83.64, –14.11	–	–68.36, –31.29	–	–68.36, –39.13

（表 2.7.3-22 を引用）

なお，311 試験の全集団の二次性全般化発作サブセットにおける治療期の二次性全般化発作の発作頻度変化率の中央値は–58.65%（95%信頼区間：–70.17%，–48.85%）であり，35 例（64.8%）が発作頻度 50%減少を，10 例（18.5%）が発作頻度 100%減少（seizure free）を達成した（2.7.3.3.2.2.1.1 項及び 2.7.3.3.2.2.2.1 項参照）。

本薬は小児てんかん患者でも成人と同様，部分発作の中でも特に二次性全般化発作に対する高い有効性を示した。

表 2.5.4-20 日本人集団の二次性全般化発作サブセットでの治療維持期（LOCF）における二次性全般化発作に対する発作頻度減少達成率–年齢区分別（FAS，311試験）

	4歳以上7歳未満	7歳以上12歳未満	全体
n	11	22	33
発作頻度25%減少達成率, n (%)	8 (72.7)	16 (72.7)	24 (72.7)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	7 (63.6)	14 (63.6)	21 (63.6)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	4 (36.4)	6 (27.3)	10 (30.3)
発作頻度100%減少達成率, n (%)	2 (18.2)	5 (22.7)	7 (21.2)

（表 2.7.3-24 を引用）

2.5.4.3.5.4 部分集団解析の結果

2.5.4.3.5.4.1 Inducer の併用有無

311 試験の日本人集団での部分発作に対する Inducer の併用有無別の治療期における発作頻度変化率及び治療維持期（LOCF）における発作頻度 50%減少達成率を表 2.5.4-21 に示した。

発作頻度変化率の中央値は Inducer 併用例及び Non-Inducer 併用例でそれぞれ–35.76%（95%信頼区間：–91.61%，52.68%）及び–38.11%（95%信頼区間：–53.32%，–25.37%）であった。また，部分発作に対して発作頻度 50%減少を達成した被験者は，Inducer 併用例及び Non-Inducer 併用例でそれぞれ 5 例（38.5%）及び 22 例（42.3%）であった。Inducer の併用有無に関わらず部分発作の頻度は減少し，発作頻度 50%減少達成率は高値を示した。

表 2.5.4-21 日本人集団のInducer併用有無別の部分発作に対する治療期における発作頻度変化率及び治療維持期（LOCF）における発作頻度50%減少達成率（FAS，311試験）

	Inducer併用例　(N=13)		Non-Inducer併用例　(N=52)		全体　(N=65)	
	実測値	変化率(%)	実測値	変化率(%)	実測値	変化率(%)
発作頻度変化率						
投与前期						
n	13	–	52	–	65	–
平均値±標準偏差	60.31±72.593	–	143.73 ±197.957	–	127.05 ±182.609	–
中央値	12.83	–	76.04	–	69.07	–
最小値，最大値	1.0, 220.6	–	1.9, 932.6	–	1.0, 932.6	–
治療期						
n	13	13	52	52	65	65
平均値±標準偏差	34.17±43.681	21.24±176.859	79.41±100.023	–20.86±71.550	70.36±93.074	–12.44 ±101.155
中央値	12.67	–35.76	43.44	–38.11	37.57	–36.97
最小値，最大値	0.0, 141.7	–100.0, 549.0	0.0, 442.5	–100.0, 255.9	0.0, 442.5	–100.0, 549.0
中央値の95%信頼区間	–	–91.61, 52.68	–	–53.32, –25.37	–	–52.55, –25.48
治療維持期（LOCF）						
発作頻度50%減少達成率 n (%)	5 (38.5)		22 (42.3)		27 (41.5)	

（表 2.7.3-37 及び表 2.7.3-38 を引用）

2.5.4.3.5.4.2 併用抗てんかん薬の数

日本人集団における治療期での部分発作に対する併用抗てんかん薬の数ごとの発作頻度変化率及び治療維持期（LOCF）での発作頻度 50%減少達成率を表 2.5.4-22 及び表 2.5.4-23 に示した。発作頻度変化率は併用抗てんかん薬が 1 剤の場合では–35.76%（95%信頼区間：–100.00%，549.04%），併用抗てんかん薬が 2 剤の場合は–52.55%（95%信頼区間：–64.85%，–22.24%），併用抗てんかん薬が 3 剤の場合は–31.21%（95%信頼区間：–48.85%，–14.11%）であった。また，発作頻度 50%減少達成率は各々3 例（42.9%），15 例（51.7%）及び 9 例（31.0%）であった。

本薬は併用抗てんかん薬の数に関わらず高い有効性を示した。

表 2.5.4-22 日本人集団の治療期での部分発作に対する併用抗てんかん薬の数ごとの発作頻度変化率（FAS，311 試験）

	1剤併用 (N=7)		2剤併用 (N=29)		3剤併用 (N=29)		全体 (N=65)	
	実測値	変化率 (%)	実測値	変化率 (%)	実測値	変化率 (%)	実測値	変化率 (%)
部分発作								
投与前期								
n	7	–	29	–	29	–	65	–
平均値±標準偏差	105.58± 93.057	–	137.70± 190.168	–	121.58± 194.772	–	127.05± 182.609	–
中央値	112.93	–	83.03	–	26.92	–	69.07	–
最小値，最大値	6.2, 220.6	–	1.0, 932.6	–	1.9, 874.2	–	1.0, 932.6	–
治療期								
n	7	7	29	29	29	29	65	65
平均値±標準偏差	–49.05± 87.284	86.19± 236.660	–68.27± 115.112	–30.28± 63.394	–46.95± 126.086	–18.41± 67.599	70.36± 93.074	–12.44± 101.155
中央値	–71.27	–35.76	–30.84	–52.55	–10.27	–31.21	37.57	–36.97
最小値，最大値	–192.9, 58.4	–100.0, 549.0	–490.1, 47.4	–94.3, 189.3	–631.1, 61.7	–100.0, 238.0	0.0, 442.5	–100.0, 549.0
中央値の95%信頼区間	–	–100.00, 549.04	–	–64.85, –22.24	–	–48.85, –14.11	–	–52.55, –25.48

（表 2.7.3-41 を引用）

表 2.5.4-23 日本人集団の治療維持期（LOCF）での併用抗てんかん薬の数ごとの部分発作に対する発作頻度減少達成率（FAS，311試験）

	1剤併用	2剤併用	3剤併用	全体
n	7	29	29	65
発作頻度25%減少達成率, n (%)	4 (57.1)	20 (69.0)	17 (58.6)	41 (63.1)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	3 (42.9)	15 (51.7)	9 (31.0)	27 (41.5)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	1 (14.3)	8 (27.6)	6 (20.7)	15 (23.1)
発作頻度100%減少達成率, n (%)	1 (14.3)	1 (3.4)	2 (6.9)	4 (6.2)

（表2.7.3-42を引用）

2.5.4.3.5.5 実用量に基づく解析の結果

311 試験の用量は被験者により異なるため（2.5.4.3.1 項参照），実際の用量と有効性の関係を明らかにすることは重要であると考え，実用量（Modal dose：各被験者の Core Study で最も長い期間使用された用量）を用いた解析を行った。

日本人集団の Modal dose の分布は，2 mg が 8 例，4 mg が 13 例，6 mg が 15 例，8 mg が 17 例，10 mg が 5 例，12 mg が 7 例であった。

311 試験の日本人集団の治療期での Modal dose における部分発作に対する発作頻度変化率を表 2.5.4-24 に，日本人集団の治療期での部分発作に対する Modal dose での Inducer 併用有無別の発

作頻度変化率の分布を図 2.5.4-3 に示した。部分発作に対する発作頻度変化率の中央値は 2 mg が–22.44%，4 mg が–36.97%，6 mg が–39.24%，8 mg が–32.90%，10 mg が–59.53%及び 12 mg が–30.45%であった。本薬は 4 mg から 12 mg の範囲で高い有効性を示した。

Inducer 併用の場合，発作頻度変化率の中央値は 4 mg，6 mg，8 mg，10 mg 及び 12 mg でそれぞれ–95.81%，8.46%，–39.24%，–59.53%及び 110.94%であった。Modal dose が 2 mg の Inducer 併用例はいなかった。Non-Inducer 併用の場合，発作頻度変化率の中央値は 2 mg，4 mg，6 mg，8 mg，10 mg 及び 12 mg でそれぞれ–22.44%，–36.27%，–48.97%，–32.90%，–60.52%及び-61.03%であった。

表 2.5.4-24 日本人集団の治療期でのModal doseに基づく部分発作に対する発作頻度変化率（FAS，311試験）

	2 mg (N=8)	4 mg (N=13)	6 mg (N=15)	8 mg (N=17)	10 mg (N=5)	12 mg (N=7)
全体						
n	8	13	15	17	5	7
平均値±標準偏差	13.07±107.512	–14.33±87.583	–2.99±158.267	–23.52±60.182	–56.92±24.681	0.35±92.318
中央値	–22.44	–36.97	–39.24	–32.90	–59.53	–30.45
最小値，最大値	–64.9, 255.9	–100.0, 238.0	–94.3, 549.0	–100.0, 117.0	–84.3, -19.8	–71.8, 189.3
中央値の95%信頼区間	–60.15, 255.91	–84.02, 31.49	–85.58, -2.17	–63.11, -22.24	–84.31, -19.75	–71.78, 189.29
Inducer併用例						
N	0	2	4	4	1	2
平均値±標準偏差	–	–95.81±5.929	117.90±293.709	–41.55±19.016	–59.53 (NC)	110.94±110.801
中央値	–	–95.81	8.46	–39.24	–59.53	110.94
最小値，最大値	–	–100.0, –91.6	–94.3, 549.0	–65.5, –22.2	–59.5, –59.5	32.6, 189.3
中央値の95%信頼区間		–100.00, –91.61	–94.35, 549.04	–65.47, –22.24	NC, NC	32.59, 189.29
Non-Inducer併用例						
N	8	11	11	13	4	5
平均値±標準偏差	13.07±107.512	0.49±87.363	–46.9±34.869	–17.97±67.801	–56.27±28.449	–43.89±33.962
中央値	–22.44	–36.27	–48.97	–32.90	-60.52	–61.03
最小値，最大値	–64.9, 255.9	–84.0, 238.0	–89.0, 5.5	–100.0, 117.0	–84.3, –19.8	–71.8, 9.7
中央値の95%信頼区間	–60.15, 255.91	–52.55, 32.35	–85.58, –2.17	–79.17, 58.28	–84.31, –19.75	–71.78, 9.74

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

（表 2.7.3-47を引用）

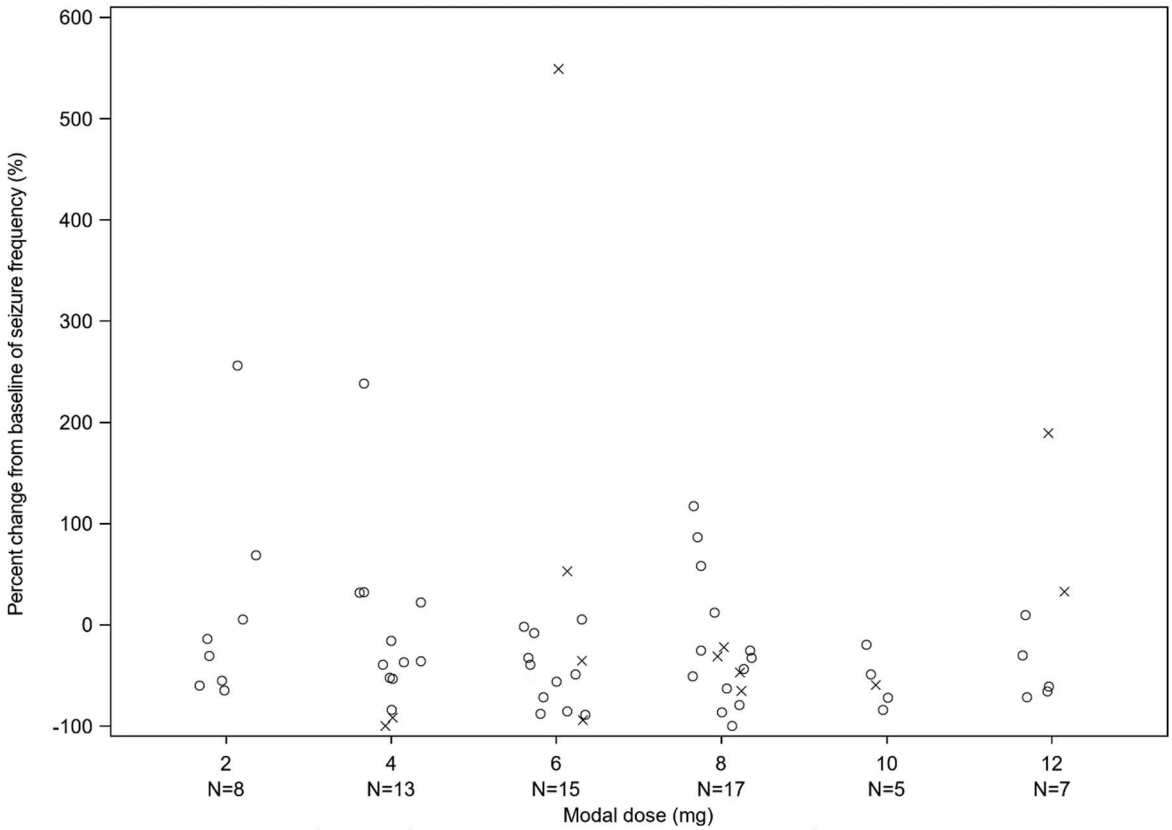


図 2.5.4-3 日本人集団の治療期での Modal dose における部分発作に対する Inducer 併用有無別の発作頻度変化率の分布（FAS，311 試験）

Inducer:　CYP3A 誘導作用のある抗てんかん薬
×:　Inducer 症例　○:　Non-Inducer 症例

（図 2.7.3-10 を引用）

また，この Modal dose を（2 mg；開始用量），（4，6 mg；外国で承認されている成人及び小児の維持用量），（8，10，12 mg；日本で承認された成人の併用療法での維持用量）の 3 用量に分けた解析を行った。治療期における用量群ごとの部分発作に対する発作頻度変化率を表 2.5.4-25 に Box Plot を図 2.5.4-4 に示した。各用量群の発作頻度変化率の中央値は 2 mg 群，4，6 mg 群，8，10，12 mg 群でそれぞれ–22.44%（95%信頼区間：–60.15%, 255.91%），–38.11%（95%信頼区間：–56.34%，–8.39%）及び–43.76%（95%信頼区間：–61.03%，–22.24%）であった。

以上より，Modal dose では 4 mg 以上の用量で十分な発作抑制効果がみられた。

表 2.5.4-25 治療期における日本人集団の用量群（Modal dose）ごとの部分発作に対する発作頻度変化率（FAS，311 試験）

	2 mg (N=8)	4, 6 mg (N=28)	8, 10, 12 mg (N=29)
投与前期			
n	8	28	29
平均値±標準偏差	155.33±146.672	118.33 ±189.858	127.67±189.150
中央値	93.64	76.04	42.00
最小値，最大値	22.8, 420.0	2.1, 932.6	1.0, 874.2
治療期			
n	8	28	29
平均値±標準偏差	111.88±82.759	71.94±98.675	57.38 ±89.609
中央値	98.85	38.97	20.96
最小値，最大値	15.1, 286.8	0.0, 442.5	0.0, 406.8
発作頻度変化率			
n	8	28	29
平均値±標準偏差	13.07±107.512	–8.26±128.181	-23.52±65.762
中央値	–22.44	–38.11	–43.76
最小値，最大値	–64.9, 255.9	–100.0, 549.0	–100.0, 189.3
中央値の 95% 信頼区間	–60.15, 255.91	–56.34, –8.39	–61.03, –22.24

（表 2.7.3-49 を引用）

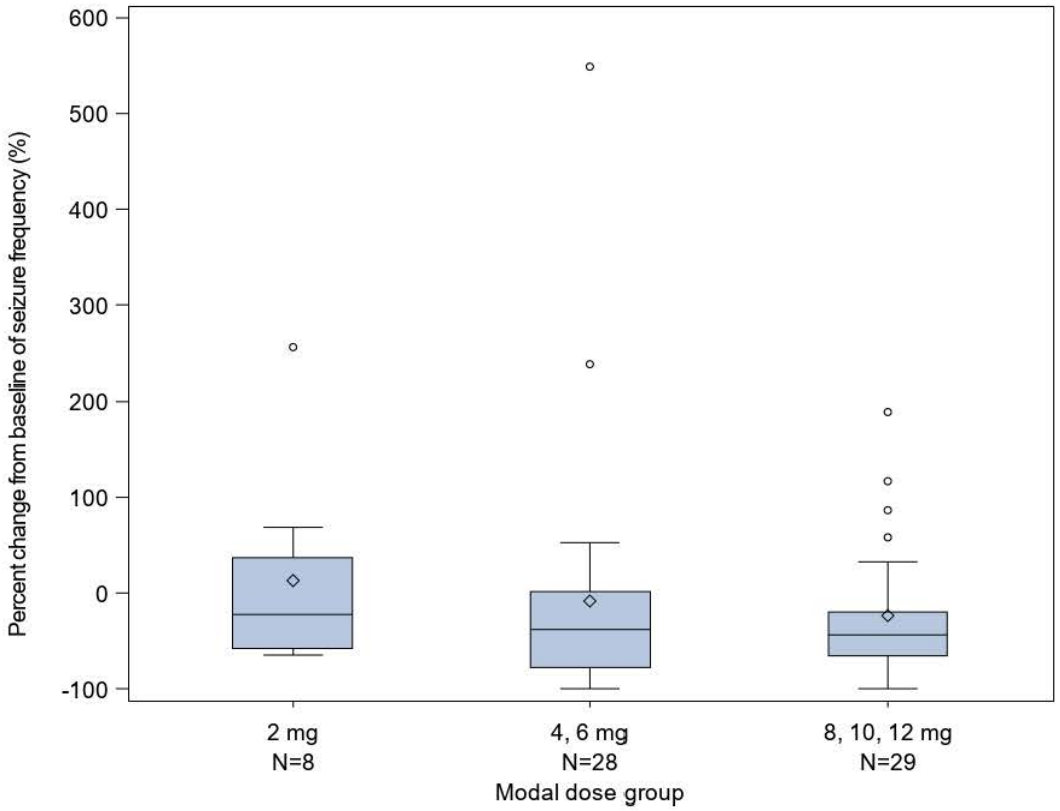


図 2.5.4-4 日本人集団の治療期における用量群（Modal dose）ごとの部分発作に対する発作頻度変化率（Box Plot）（FAS，311 試験）

（図 2.7.3-11 を引用）

2.5.4.4 特別な患者集団における有効性

今回，4 歳以上 12 歳未満の小児を対象とした単剤療法試験は実施していない。一方，本薬の日本人被験者を含む併用療法に関する臨床試験（335 試験及び 311 試験）の結果，本薬の有効性は 4 歳以上 12 歳未満の小児，12 歳以上 18 歳未満の小児及び 18 歳以上 65 歳未満の成人で大きな違いはなかった。

単剤療法に関する 342 試験でも，本薬の有効性は 12 歳以上 18 歳未満の小児と 18 歳以上 65 歳未満の成人で大きな違いはなかった（2.5.4.2.5.2.3 項参照）。

新規発症の部分てんかんに関して，薬物治療の開始に関する考え方や使用される抗てんかん薬に小児と成人で大きな違いはない（2.5.1.2.4.1 項参照）。

さらに，311 試験の結果，本薬の小児に対する有効性は併用薬剤数に依存することはなく，1 剤併用の場合も 3 剤併用と同様に有効性を示した（2.5.4.3.5.4.2 項参照）。

以上より 4 歳以上 12 歳未満の小児併用療法で有効性を示した本薬は，小児の単剤療法でも有効であると考えられる。さらに，本薬の併用療法時の薬物動態並びに推奨される用量も成人と小児で同様であること，342 試験並びに 311 試験において，新たな安全性に関する懸念は見られなかったことから，本薬の成人及び 12 歳以上の小児における単剤療法の有効性及び安全性は 4 歳以上 12 歳未満の小児に外挿可能であると考えられる。

また，311 試験の継続投与期 A では，併用抗てんかん薬の新たな投与開始，投与中止及び用量変更を許容した。この結果，海外の部分発作コホートで 3 例，Conversion to monotherapy（多剤併用療法からの単剤化）を実現した被験者が存在した。3 例の継時的な発作頻度変化率の推移を図 2.5.4-5 に示した（2.7.3.4.2 項参照）。

被験者識別コード 28031006 では，最終の併用抗てんかん薬が治験薬投与開始後 211 日目に終了し，治験薬は 364 日まで投与された（単剤治療は 153 日間）。

被験者識別コード 28241001 では，最終の併用抗てんかん薬が治験薬投与開始後 186 日目に終了し，治験薬は 337 日まで投与された（単剤治療は 151 日間）

被験者識別コード 28241003 では，最終の併用抗てんかん薬が治験薬投与開始後 196 日目に終了し，治験薬は 202 日まで投与（単剤治療は 6 日間）

3 例中 2 例は本薬の単剤治療に変更した後も高い発作頻度減少を示した。

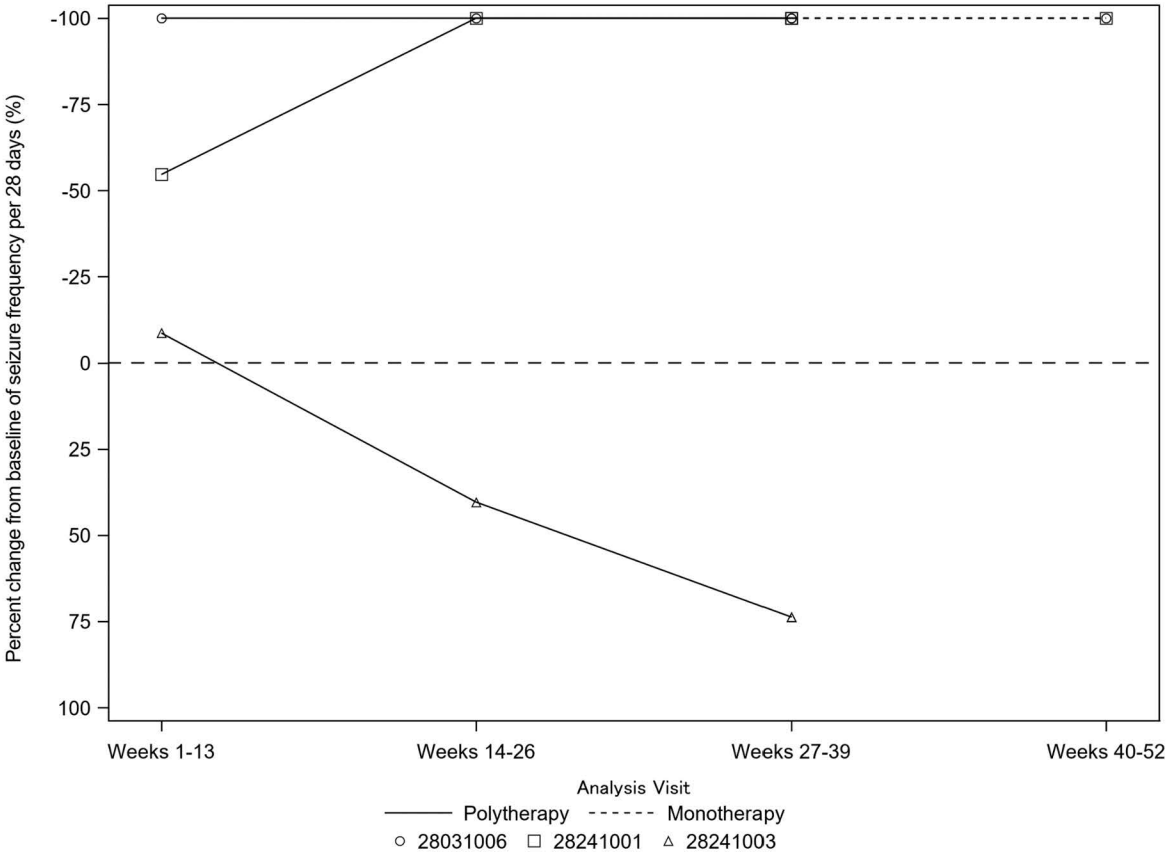


図 2.5.4-5 311 試験継続投与期 A での単剤移行症例の部分発作に対する発作頻度変化率の推移

（図 2.7.3-12 を引用）

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価に用いた臨床試験

本項で本薬の安全性評価に用いた臨床試験は，12 歳以上の未治療の部分発作患者を対象に単剤療法の有効性及び安全性を評価した 342 試験及び 4 歳以上 12 歳未満の小児てんかん患者を対象とした併用療法の安全性及び忍容性を評価した 311 試験の 2 試験である（表 2.5.5-1）。

現在，両試験ともに，本薬がそれぞれの適応を取得するまでの継続投与を実施している。本項には，342 試験はカットオフ（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までの治療期及び継続投与期を含めた期間のデータを，311 試験は Core Study 及び継続投与期 A（継続投与期 A の投与を受けていない被験者も対象）の期間の安全性データを中心に示した。

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

また，剤形追加のための試験として，細粒剤と錠剤の生物学的同等性試験（053 試験）を評価資料，懸濁剤と錠剤の生物学的同等性試験（048 試験）を参考資料とした。053 試験の結果の詳細は 2.7.6.1 項に，048 試験の結果の詳細は 2.7.6.2 項に示した。

表 2.5.5-1 安全性評価に用いた臨床試験の一覧

試験	対象	試験デザイン	治験薬 投与方法・投与量	投与期間	被験者数	進行状況
単剤療法						
日本及び韓国第 3 相試験[a] （342 試験）	12～74 歳 未治療の部分てんかん患者	オープン 非対照	治療期： ペランパネル 4，8 mg 反復経口投与（ペランパネルは 2 mg から投与を開始し，2 mg ずつ漸増する。最高用量は 8 mg） 継続投与期： ペランパネル 2，4，6，8 mg 反復経口投与	治療期： 反復（最長 62 週間） 継続投与期： 反復（単剤療法の各国の製造販売承認取得から 3 ヵ月以内まで）	89 （日本人 43）	実施中
小児						
日本を含む国際共同試験第 3 相試験[b] （311 試験）	4～11 歳 てんかん患者	オープン 非対照	Core Study： Inducer 併用例（日本以外）：ペランパネルは 4 mg から投与を開始し，2 mg ずつ漸増する。最高用量は 16 mg。それ以外の被験者：2 mg から投与を開始し，2 mg ずつ漸増する。最高用量は 12 mg 継続投与期 A，B： ペランパネル 2，4，6，8，10，12，14，16 mg（14，16 mg は日本以外の Inducer 併用例のみ） 反復経口投与	Core Study： 反復（最長 23 週間） 継続投与期 A： 反復（最長 29 週間） 継続投与期 B： 反復（被験者が 12 歳に達するまで，あるいは適応取得［日本］又は懸濁剤の市販［日本以外］まで）	180 （日本人 65）	実施中

a: 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日カットオフデータ
b: 治療期及び継続投与期 A のデータ（継続投与期 B のデータは含まない）

（表 2.7.4-1 を引用）

2.5.5.2 安全性評価に用いた対象集団

2.5.5.2.1 被験者背景

2.5.5.2.1.1 342 試験の被験者背景

治験薬が 1 回以上投与され，投与後に発作データが 1 回以上得られた被験者集団を安全性解析対象集団とした。安全性解析対象集団における年齢（平均値±標準偏差）は 42.1±18.19 歳であり，男性の割合は 50.6%（45/89 例），女性の割合は 49.4%（44/89 例）であった。実施国の分布は，日本 48.3%（43/89 例），韓国 51.7%（46/89 例）であった。また，ほとんどの被験者（84 例［94.4%］）は新たに診断されたてんかん患者であり，再発てんかん患者は 5 例（5.6%）であった。

2.5.5.2.1.2 311 試験の被験者背景

311 試験の安全性解析対象集団のうち，全集団の全体における年齢（平均値±標準偏差）は 8.1±2.09 歳であり，7 歳未満の割合は 25.6%（46/180 例）であった。男性の割合は 51.1%（92/180 例），女性の割合は 48.9%（88/180 例）であった。人種は，白人 54.4%（93/180 例），日本人 38.0%（65/180 例），その他アジア人 3.5%（6/180 例）であった。罹病期間の中央値（最小

値，最大値）は 5.566（0.53，11.90）年であった。

また，日本人集団における年齢（平均値±標準偏差）は 8.2±2.01 歳であり，7 歳未満の割合は 24.6%（16/65 例）であった。男性の割合は 44.6%（29/65 例），女性の割合は 55.4%（36/65 例）であった。罹病期間の中央値（最小値，最大値）は 5.610（0.53，11.27）年であった（2.5.4.3.4 項参照）。

2.5.5.2.2 治験薬の暴露状況

2.5.5.2.2.1 342 試験における暴露状況

342 試験の治療期及び継続投与期におけるペランパネルの暴露期間を表 2.5.5-2 に示した。合計 89 例が本薬の暴露を受けた。

治療期及び継続投与期における治験薬の暴露期間の中央値は，44.14 週（範囲 1.1～85.4 週）であった。

表 2.5.5-2 治療期及び継続投与期におけるペランパネルの暴露期間
（安全性解析対象集団，342 試験）

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

a: 暴露期間=(治験薬の最終投与日-治験薬の初回投与日+1)/7
b: Number of subject-weeks =全ての被験者の暴露期間の合計

（表 2.7.4-4 を引用）

2.5.5.2.2.2 311 試験における暴露状況

311 試験の Core Study 及び継続投与期 A における治験薬の暴露状況を表 2.5.5-3 に，Core Study 並びに Core Study 及び継続投与期 A におけるペランパネルの用量を表 2.5.5-4 に示した。合計 180 例が本薬の暴露を受けた。

治験薬の暴露期間の中央値は，全集団の全体で 51.7 週（範囲 0～64 週），日本人集団で 52.0 週（範囲 1～54 週）であった。

Core Study 及び継続投与期 A を通じて，ペランパネルの平均 1 日用量（平均値±標準偏差）は，全集団の全体で 7.4±2.86 mg/日，日本人集団で 6.5±2.55 mg/日であった。

表 2.5.5-3 Core Study及び継続投与期Aにおけるペランパネルの暴露状況
（安全性解析対象集団，311試験）

	全集団		日本人集団	
	部分発作コホート (N=149)	全体 (N=180)	部分発作コホート (N=65)	全体 (N=65)
暴露期間別, n (%)	149 (100.0)	180 (100.0)	65 (100.0)	65 (100.0)
>20週	125 (83.9)	150 (83.3)	56 (86.2)	56 (86.2)
>22週	123 (82.6)	146 (81.1)	56 (86.2)	56 (86.2)
>24週	116 (77.9)	138 (76.7)	53 (81.5)	53 (81.5)
>26週	115 (77.2)	136 (75.6)	53 (81.5)	53 (81.5)
>28週	114 (76.5)	134 (74.4)	52 (80.0)	52 (80.0)
>30週	114 (76.5)	134 (74.4)	52 (80.0)	52 (80.0)
>32週	111 (74.5)	131 (72.8)	51 (78.5)	51 (78.5)
>34週	109 (73.2)	128 (71.1)	50 (76.9)	50 (76.9)
>36週	109 (73.2)	128 (71.1)	50 (76.9)	50 (76.9)
>38週	109 (73.2)	128 (71.1)	50 (76.9)	50 (76.9)
>40週	109 (73.2)	127 (70.6)	50 (76.9)	50 (76.9)
>42週	109 (73.2)	127 (70.6)	50 (76.9)	50 (76.9)
>44週	108 (72.5)	126 (70.0)	50 (76.9)	50 (76.9)
>46週	108 (72.5)	125 (69.4)	50 (76.9)	50 (76.9)
>48週	106 (71.1)	122(67.8)	50 (76.9)	50 (76.9)
>50週	99 (66.4)	114 (63.3)	49 (75.4)	49 (75.4)
>52週	52 (34.9)	61(33.9)	21 (32.3)	21 (32.3)
暴露期間[a]（週）				
n	149	180	65	65
平均値±標準偏差	42.2 ±17.16	41.5±17.30	43.6 ±16.35	43.6 ±16.35
中央値	51.9	51.7	52.0	52.0
最小値，最大値	0, 64	0, 64	1, 54	1, 54
Number of subject-weeks [b]	6290.1	7475.1	2833.0	2833.0

a: 暴露期間=(治験薬の最終投与日–治験薬の初回投与日+1)/7

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

（表2.7.4-8を引用）

表 2.5.5-4 Core Study及び継続投与期Aにおけるペランパネルの用量
（安全性解析対象集団，311試験）

	全集団		日本人集団	
	部分発作コホート (N=149)	全体 (N=180)	部分発作コホート (N=65)	全体 (N=65)
平均用量（mg/日）				
n	149	180	65	65
平均値±標準偏差	7.4±2.89	7.4±2.86	6.5±2.55	6.5±2.55
中央値	7.4	7.4	6.6	6.6
最小値，最大値	2, 15	2, 15	2, 11	2, 11
平均用量（mg/日）の分布，n (%)				
4 mg未満	24 (16.1)	27 (15.0)	17 (26.2)	17 (26.2)
4 mg	0	1 (0.6)	0	0

表 2.5.5-4 Core Study及び継続投与期Aにおけるペランパネルの用量
（安全性解析対象集団，311試験）

	全集団		日本人集団	
	部分発作コホート (N=149)	全体 (N=180)	部分発作コホート (N=65)	全体 (N=65)
>4 mg–8 mg	67 (45.0)	83 (46.1)	27 (41.5)	27 (41.5)
>8 mg–12 mg	49 (32.9)	59 (32.8)	21 (32.3)	21 (32.3)
>12 mg–16 mg	9 (6.0)	10 (5.6)	0	0
最終用量（mg/日）				
n	149	180	65	65
平均値±標準偏差	7.4±3.80	7.2±3.88	6.9±3.55	6.9±3.55
中央値	8.0	8.0	8.0	8.0
最小値，最大値	1, 16	0, 16	2, 12	2, 12
最終用量（mg/日）の分布，n (%)				
4 mg未満	27 (18.1)	36 (20.0)	14 (21.5)	14 (21.5)
4 mg	19 (12.8)	24 (13.3)	10 (15.4)	10 (15.4)
>4 mg–8 mg	46 (30.9)	53 (29.4)	18 (27.7)	18 (27.7)
>8 mg–12 mg	49 (32.9)	58 (32.2)	23 (35.4)	23 (35.4)
>12 mg–16 mg	8 (5.4)	9 (5.0)	0	0

（表 2.7.4-9 を引用）

2.5.5.3 有害事象及び副作用の要約

2.5.5.3.1 342 試験

342 試験（治療期及び継続期）の安全性解析対象集団における有害事象及び副作用の要約を表 2.5.5-5 に示した。有害事象発現率は 80.9%（72/89 例），副作用の発現率は 56.2%（50/89 例）であった。また，有害事象の重症度について，ほとんどの事象は軽度又は中等度と判定された。重篤な有害事象は 11.2%（10/89 例）に認められた。ほとんどの重篤な有害事象は回復した。中止に至った有害事象は 10.1%（9/89 例）に認められた。

表 2.5.5-5 有害事象の概要（安全性解析対象集団，342 試験）

	ペランパネル (N=89) n (%)
有害事象が発現した被験者数	72 (80.9)
副作用が発現した被験者数 [a]	50 (56.2)
重症度が高度の有害事象が発現した被験者数	2 (2.2)
重篤な有害事象が発現した被験者数	10 (11.2)
投与中止に至った被験者数	9 (10.1)

a: 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

（表 2.7.4-19 を引用）

2.5.5.3.2 311 試験

安全性解析対象集団には投与例全例が採用された。311 試験（Core Study+継続投与期 A）の安全性解析対象集団における有害事象及び副作用の要約を表 2.5.5-6 に示した。311 試験の Core Study 及び継続投与期 A において，全集団の全体では有害事象は 90.0%（162/180 例），副作用は

68.9%（124/180 例）に発現した。高度な有害事象は 11.7%（21/180 例），重篤な有害事象は 20.0%（36/180 例）に認められた。中止に至った有害事象は 12.2%（22/180 例）に認められた。

日本人集団においては，有害事象は 92.3%（60/65 例），副作用は 52.3%（34/65 例）に発現した。高度な有害事象は 4.6%（3/65 例），重篤な有害事象は 24.6%（16/65 例）に認められた。また，投与中止に至った有害事象は 6.2%（4/65 例）に認められた。有害事象の概要に関して，日本人集団は全集団と比較して大きな違いはみられなかった。

表 2.5.5-6 有害事象の概要（安全性解析対象集団，311 試験：Core Study+継続投与期 A）

	全集団		日本人集団	
	部分発作コホート (N=149) n (%)	全体 (N=180) n (%)	部分発作コホート (N=65) n (%)	全体 (N=65) n (%)
有害事象が発現した被験者数	136 (91.3)	162 (90.0)	60 (92.3)	60 (92.3)
副作用が発現した被験者数 [a]	99 (66.4)	124 (68.9)	34 (52.3)	34 (52.3)
重症度が高度の有害事象が発現した被験者数	15 (10.1)	21 (11.7)	3 (4.6)	3 (4.6)
重篤な有害事象が発現した被験者数	29 (19.5)	36 (20.0)	16 (24.6)	16 (24.6)
投与中止に至った被験者数	17 (11.4)	22 (12.2)	4 (6.2)	4 (6.2)

a: 治験薬との因果関係が関連なし以外の有害事象

（表 2.7.4-21 を引用）

2.5.5.4 主な有害事象及び副作用

2.5.5.4.1 342 試験

安全性解析対象集団で認められた主な有害事象（発現率が 5%以上の PT）及びその副作用の発現率を表 2.5.5-7 に示した。342 試験（治療期及び継続期）に認められた主な有害事象（発現率 10%以上）は，浮動性めまい（36.0%），上咽頭炎（19.1%），傾眠（13.5%）及び頭痛（12.4%）であった。

表 2.5.5-7 主な有害事象（発現率が 5%以上の PT）
（安全性解析対象集団，342 試験）

基本語（PT）	ペランパネル (N=89) n (%)	
	有害事象	副作用 [a]
有害事象/副作用の総発現例数	72 (80.9)	50 (56.2)
重症度別　軽度	49 (55.1)	41 (46.1)
中等度	21 (23.6)	8 (9.0)
高度	2 (2.2)	1 (1.1)
浮動性めまい	32 (36.0)	29 (32.6)
傾眠	12 (13.5)	10 (11.2)
上咽頭炎	17 (19.1)	0
頭痛	11 (12.4)	2 (2.2)
てんかん	6 (6.7)	2 (2.2)

MedDRA Version 21.0

a: 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

（表 2.7.4-24 を引用）

2.5.5.4.2 311 試験

311 試験の Core Study 及び継続投与期 A において，安全性解析対象集団で認められた主な有害事象（全集団又は日本人集団の部分発作コホート又は全体のいずれかで発現率 5%以上の PT）及びその副作用の発現率を表 2.5.5-8 に示した。

全集団の全体で発現率が高かった有害事象（発現率 10%以上）は，傾眠（27.2%），上咽頭炎（23.9%），発熱（16.1%），嘔吐（15.0%），浮動性めまい（13.3%），易刺激性（13.3%），インフルエンザ（12.8%），上気道感染（10.6%）及び攻撃性（10.0%）であった。

日本人集団において発現率が高かった有害事象（発現率 10%以上）は，上咽頭炎（32.3%），傾眠（27.7%），インフルエンザ（26.2%），上気道感染（21.5%），易刺激性（18.5%），浮動性めまい（16.9%），発熱（13.8%）及び嘔吐（10.8%）であった。上咽頭炎，インフルエンザ及び上気道感染は日本人集団で多かったが，いずれの事象も副作用は同程度であった。

表 2.5.5-8 主な有害事象（全集団又は日本人集団の部分発作コホート又は全体のいずれかで発現率5%以上のPT）（安全性解析対象集団，311 試験：Core Study+継続投与期A）

	全集団				日本人集団			
	有害事象		副作用		有害事象		副作用	
基本語（PT）	部分発作コホート (N=149) n (%)	全体 (N=180) n (%)	部分発作コホート (N=149) n (%)	全体 (N=180) n (%)	部分発作コホート (N=65) n (%)	全体 (N=65) n (%)	部分発作コホート (N=65) n (%)	全体 (N=65) n (%)
有害事象/副作用の総発現例数	136 (91.3)	162 (90.0)	99 (66.4)	124 (68.9)	60 (92.3)	60 (92.3)	34 (52.3)	34 (52.3)
重症度　軽度	50 (33.6)	57 (31.7)			29 (44.6)	29 (44.6)		
中等度	71 (47.7)	84 (46.7)			28 (43.1)	28 (43.1)		
高度	15 (10.1)	21 (11.7)			3 (4.6)	3 (4.6)		
上咽頭炎	40 (26.8)	43 (23.9)	1 (0.7)	1 (0.6)	21 (32.3)	21 (32.3)	1 (1.5)	1 (1.5)
インフルエンザ	23 (15.4)	23 (12.8)	0	0	17 (26.2)	17 (26.2)	0	0
胃腸炎	13 (8.7)	15 (8.3)	0	0	6 (9.2)	6 (9.2)	0	0
気管支炎	12 (8.1)	12 (6.7)	0	0	4 (6.2)	4 (6.2)	0	0
上気道感染	16 (10.7)	19 (10.6)	0	0	14 (21.5)	14 (21.5)	0	0
肺炎	5 (3.4)	5 (2.8)	0	0	4 (6.2)	4 (6.2)	0	0
傾眠	44 (29.5)	49 (27.2)	36 (24.2)	40 (22.2)	18 (27.7)	18 (27.7)	18 (27.7)	18 (27.7)
浮動性めまい	19 (12.8)	24 (13.3)	18 (12.1)	23 (12.8)	11 (16.9)	11 (16.9)	11 (16.9)	11 (16.9)
頭痛	10 (6.7)	15 (8.3)	1 (0.7)	2 (1.1)	3 (4.6)	3 (4.6)	0	0
運動失調	7 (4.7)	9 (5.0)	7 (4.7)	9 (5.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)
痙攣発作	7 (4.7)	12 (6.7)	2 (1.3)	5 (2.8)	2 (3.1)	2 (3.1)	0	0
易刺激性	19 (12.8)	24 (13.3)	16 (10.7)	21 (11.7)	12 (18.5)	12 (18.5)	11 (16.9)	11 (16.9)
攻撃性	16 (10.7)	18 (10.0)	15 (10.1)	17 (9.4)	2 (3.1)	2 (3.1)	2 (3.1)	2 (3.1)
激越	7 (4.7)	9 (5.0)	5 (3.4)	6 (3.3)	4 (6.2)	4 (6.2)	2 (3.1)	2 (3.1)
嘔吐	21 (14.1)	27 (15.0)	1 (0.7)	1 (0.6)	7 (10.8)	7 (10.8)	0	0
下痢	9 (6.0)	12 (6.7)	1 (0.7)	2 (1.1)	3 (4.6)	3 (4.6)	0	0
便秘	6 (4.0)	9 (5.0)	2 (1.3)	4 (2.2)	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0
発熱	25 (16.8)	29 (16.1)	1 (0.7)	1 (0.6)	9 (13.8)	9 (13.8)	0	0
疲労	9 (6.0)	11 (6.1)	8 (5.4)	10 (5.6)	0	0	0	0
歩行障害	8 (5.4)	8 (4.4)	6 (4.0)	6 (3.3)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)
上気道の炎症	5 (3.4)	5 (2.8)	0	0	5 (7.7)	5 (7.7)	0	0

表 2.5.5-8 主な有害事象（全集団又は日本人集団の部分発作コホート又は全体のいずれかで発現率5%以上のPT）（安全性解析対象集団，311 試験：Core Study+継続投与期A）

	全集団				日本人集団			
	有害事象		副作用		有害事象		副作用	
基本語（PT）	部分発作コホート (N=149) n (%)	全体 (N=180) n (%)	部分発作コホート (N=149) n (%)	全体 (N=180) n (%)	部分発作コホート (N=65) n (%)	全体 (N=65) n (%)	部分発作コホート (N=65) n (%)	全体 (N=65) n (%)
接触皮膚炎	4 (2.7)	4 (2.2)	0	0	4 (6.2)	4 (6.2)	0	0

MedDRA Version 21.0

（表 2.7.4-26 を引用）

2.5.5.5 発現時用量別の有害事象

2.5.5.5.1 342 試験

342 試験での発現時用量別の有害事象発現率を表 2.5.5-9 に示した。発現時用量 2 mg，4 mg，6 mg 及び 8 mg における有害事象発現率は，それぞれ 25.8%（23/89 例）66.3%（57/86 例），53.8%（14/26 例）及び 88.2%（15/17 例）であり，発現時用量 8 mg では被験者数は少ないものの，2 mg，4 mg 及び 6 mg よりも高かった。PT 別の解析では，浮動性めまいの発現率が発現時用量 8 mg において高かった。その他の事象に用量の増加に伴う傾向は認められなかった。

表 2.5.5-9 発現時用量別の主な有害事象（発現率が 2%以上の PT）（安全性解析対象集団，342 試験）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	全体 (N=89) n (%)	2 mg (N=89) n (%)	4 mg (N=86) n (%)	6 mg (N=26) n (%)	8 mg (N=17) n (%)
有害事象/副作用の総発現例数	72 (80.9)	23 (25.8)	57 (66.3)	14 (53.8)	15 (88.2)
耳および迷路障害	6 (6.7)	0	6 (7.0)	0	0
回転性めまい	2 (2.2)	0	2 (2.3)	0	0
胃腸障害	13 (14.6)	0	11 (12.8)	1 (3.8)	1 (5.9)
下痢	3 (3.4)	0	3 (3.5)	0	0
口内炎	3 (3.4)	0	2 (2.3)	0	1 (5.9)
歯痛	3 (3.4)	0	3 (3.5)	0	0
腹痛	2 (2.2)	0	2 (2.3)	0	0
便秘	2 (2.2)	0	1 (1.2)	1 (3.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (13.5)	3 (3.4)	6 (7.0)	1 (3.8)	3 (17.6)
異常感	4 (4.5)	0	4 (4.7)	0	0
胸痛	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.2)	0	0
倦怠感	2 (2.2)	1 (1.1)	0	0	1 (5.9)
感染症および寄生虫症	29 (32.6)	4 (4.5)	20 (23.3)	4 (15.4)	7 (41.2)
上咽頭炎	17 (19.1)	3 (3.4)	13 (15.1)	2 (7.7)	3 (17.6)
インフルエンザ	3 (3.4)	0	0	1 (3.8)	2 (11.8)
傷害，中毒および処置合併症	11 (12.4)	2 (2.2)	5 (5.8)	2 (7.7)	2 (11.8)
挫傷	3 (3.4)	0	3 (3.5)	0	0
靱帯捻挫	2 (2.2)	0	0	0	2 (11.8)
臨床検査	9 (10.1)	0	7 (8.1)	0	2 (11.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (4.5)	0	3 (3.5)	0	1 (5.9)
体重増加	2 (2.2)	0	1 (1.2)	0	1 (5.9)
筋骨格系および結合組織障害	9 (10.1)	0	8 (9.3)	0	1 (5.9)
背部痛	2 (2.2)	0	2 (2.3)	0	0

表 2.5.5-9 発現時用量別の主な有害事象（発現率が 2%以上の PT）
（安全性解析対象集団，342 試験）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	全体 (N=89) n (%)	2 mg (N=89) n (%)	4 mg (N=86) n (%)	6 mg (N=26) n (%)	8 mg (N=17) n (%)
神経系障害	55 (61.8)	18 (20.2)	33 (38.4)	8 (30.8)	8 (47.1)
浮動性めまい	32 (36.0)	8 (9.0)	18 (20.9)	3 (11.5)	7 (41.2)
傾眠	12 (13.5)	3 (3.4)	8 (9.3)	1 (3.8)	1 (5.9)
頭痛	11 (12.4)	2 (2.2)	9 (10.5)	1 (3.8)	0
てんかん	6 (6.7)	3 (3.4)	3 (3.5)	1 (3.8)	0
健忘	2 (2.2)	0	2 (2.3)	0	0
過眠症	2 (2.2)	1 (1.1)	0	0	1 (5.9)
精神障害	10 (11.2)	0	6 (7.0)	3 (11.5)	1 (5.9)
易刺激性	3 (3.4)	0	2 (2.3)	1 (3.8)	0
不安	2 (2.2)	0	0	2 (7.7)	0
情動障害	2 (2.2)	0	1 (1.2)	0	1 (5.9)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	8 (9.0)	0	7 (8.1)	0	1 (5.9)
鼻出血	2 (2.2)	0	2 (2.3)	0	0

MedDRA Version 21.0

（表 2.7.4-29 を引用）

2.5.5.5.2 311 試験

311 試験の Core Study の全集団の部分発作コホートにおける発現時用量別の主な有害事象発現率を表 2.5.5-10 に示した。

発現時用量別の有害事象発現率は，2 mg では 32.0%（39/122 例），4 mg では 38.6%（56/145 例），6 mg では 40.6%（54 /133 例），8 mg では 55.0%（61/111 例），10 mg では 55.7%（44/79 例），12 mg では 51.1%（24/47 例），14 mg では 57.1%（8/14 例）及び 16 mg では 60.0%（3/5 例）であった。用量の増加に伴って，有害事象の発現が高くなる傾向が認められた。PT 別の解析では，用量の増加に伴う傾向は認められなかった。

表 2.5.5-10　発現時用量別の主な有害事象（部分発作コホートで発現率5%以上のPT）
（安全性解析対象集団，311 試験：Core Study，部分発作コホート）

器官別分類（SOC） 基本語（PT）	部分発作コホート (N=149) n (%)	2 mg (N=122) n (%)	4 mg (N=145) n (%)	6 mg (N=133) n (%)	8 mg (N=111) n (%)	10 mg (N=79) n (%)	12 mg (N=47) n (%)	14 mg (N=14) n (%)	16 mg (N=5) n (%)
有害事象の総発現例数	134 (89.9)	39 (32.0)	56 (38.6)	54 (40.6)	61 (55.0)	44 (55.7)	24 (51.1)	8 (57.1)	3 (60.0)
神経系障害	80 (53.7)	19 (15.6)	27 (18.6)	18 (13.5)	24 (21.6)	11 (13.9)	9 (19.1)	3 (21.4)	1 (20.0)
傾眠	42 (28.2)	10 (8.2)	8 (5.5)	8 (6.0)	9 (8.1)	7 (8.9)	2 (4.3)	2 (14.3)	0
浮動性めまい	18 (12.1)	2 (1.6)	8 (5.5)	2 (1.5)	5 (4.5)	0	2 (4.3)	0	1 (20.0)
頭痛	9 (6.0)	1 (0.8)	5 (3.4)	2 (1.5)	2 (1.8)	1 (1.3)	0	1 (7.1)	1 (20.0)
感染症および寄生虫症	81 (54.4)	14 (11.5)	20 (13.8)	20 (15.0)	30 (27.0)	15 (19.0)	10 (21.3)	3 (21.4)	2 (40.0)
上咽頭炎	32 (21.5)	7 (5.7)	9 (6.2)	7 (5.3)	10 (9.0)	5 (6.3)	1 (2.1)	2 (14.3)	2 (40.0)
インフルエンザ	15 (10.1)	5 (4.1)	2 (1.4)	4 (3.0)	0	1 (1.3)	3 (6.4)	0	0
胃腸炎	11 (7.4)	1 (0.8)	2 (1.4)	0	3 (2.7)	3 (3.8)	2 (4.3)	2 (14.3)	0
上気道感染	10 (6.7)	0	5 (3.4)	1 (0.8)	3 (2.7)	1 (1.3)	0	0	0
気管支炎	8 (5.4)	2 (1.6)	0	2 (1.5)	2 (1.8)	1 (1.3)	2 (4.3)	0	0

表 2.5.5-10　発現時用量別の主な有害事象（部分発作コホートで発現率5%以上のPT）
（安全性解析対象集団，311 試験：Core Study，部分発作コホート）

器官別分類（SOC） 基本語（PT）	部分発作コホート (N=149) n (%)	2 mg (N=122) n (%)	4 mg (N=145) n (%)	6 mg (N=133) n (%)	8 mg (N=111) n (%)	10 mg (N=79) n (%)	12 mg (N=47) n (%)	14 mg (N=14) n (%)	16 mg (N=5) n (%)
精神障害	55 (36.9)	6 (4.9)	11 (7.6)	14 (10.5)	17 (15.3)	15 (19.0)	4 (8.5)	3 (21.4)	0
易刺激性	18 (12.1)	1 (0.8)	4 (2.8)	6 (4.5)	4 (3.6)	3 (3.8)	1 (2.1)	0	0
攻撃性	15 (10.1)	4 (3.3)	2 (1.4)	3 (2.3)	4 (3.6)	3 (3.8)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	34 (22.8)	4 (3.3)	6 (4.1)	6 (4.5)	9 (8.1)	8 (10.1)	1 (2.1)	3 (21.4)	0
発熱	20 (13.4)	2 (1.6)	5 (3.4)	4 (3.0)	4 (3.6)	5 (6.3)	1 (2.1)	1 (7.1)	0
疲労	8 (5.4)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	3 (2.7)	2 (2.5)	0	1 (7.1)	0
歩行障害	8 (5.4)	2 (1.6)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (1.8)	2 (2.5)	0	0	0
胃腸障害	40 (26.8)	6 (4.9)	8 (5.5)	13 (9.8)	7 (6.3)	10 (12.7)	3 (6.4)	1 (7.1)	2 (40.0)
嘔吐	16 (10.7)	0	2 (1.4)	6 (4.5)	3 (2.7)	2 (2.5)	2 (4.3)	0	1 (20.0)
下痢	8 (5.4)	1 (0.8)	2 (1.4)	4 (3.0)	0	1 (1.3)	0	0	1 (20.0)

MedDRA Version 21.0

（表2.7.4-30を引用）

2.5.5.6 発現時期別の有害事象

2.5.5.6.1 342 試験

342 試験における発現時期別の主な有害事象の発現率を表 2.5.5-11 に示した。

有害事象は投与開始早期に発現し，その後発現率が大きく上昇する有害事象はなかった。有害事象の発現率は，1～3 ヵ月で 61.8%（55/89 例），3 ヵ月超～6 ヵ月で 40.5%（30/74 例）であり，その後 6 ヵ月超～9 ヵ月で 36.9%（24/65 例），9 ヵ月超～12 ヵ月で 37.0%（17/46 例），12 ヵ月超で 23.8%（10/42 例）と低くなった。PT 別の解析においても，ほとんどの事象で 1～3 ヵ月の発現が最も多く，9 ヵ月超に発現した有害事象は少なかった。全体で発現率の高かった浮動性めまい及び傾眠についても，1～3 ヵ月の発現がほとんどであり，その後の発現は少なかった。

表 2.5.5-11 発現時期別の主な有害事象（発現率 2%以上の PT）
（安全性解析対象集団，342 試験）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	全体 (N=89) n (%)	1～3 ヵ月 (N=89) n (%)	>3～6 ヵ月 (N=74) n (%)	>6～9 ヵ月 (N=65) n (%)	>9～12 ヵ月 (N=46) n (%)	>12 ヵ月 (N=42) n (%)
有害事象/副作用の総発現例数	72 (80.9)	55 (61.8)	30 (40.5)	24 (36.9)	17 (37.0)	10 (23.8)
耳および迷路障害						
回転性めまい	2 (2.2)	1 (1.1)	0	0	0	1 (2.4)
胃腸障害						
下痢	3 (3.4)	0	2 (2.7)	1 (1.5)	0	0
口内炎	3 (3.4)	0	1 (1.4)	0	2 (4.3)	0
歯痛	3 (3.4)	1 (1.1)	0	0	1 (2.2)	1 (2.4)
腹痛	2 (2.2)	1 (1.1)	0	0	0	1 (2.4)
便秘	2 (2.2)	0	0	1 (1.5)	0	1 (2.4)
一般・全身障害および投与部位の状態						
異常感	4 (4.5)	4 (4.5)	0	0	0	0

表 2.5.5-11 発現時期別の主な有害事象（発現率 2%以上の PT）
（安全性解析対象集団，342 試験）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	全体 (N=89) n (%)	1～3 カ月 (N=89) n (%)	>3～6 カ月 (N=74) n (%)	>6～9 カ月 (N=65) n (%)	>9～12 カ月 (N=46) n (%)	>12 カ月 (N=42) n (%)
胸痛	2 (2.2)	1 (1.1)	0	0	0	1 (2.4)
倦怠感	2 (2.2)	1 (1.1)	0	0	1 (2.2)	0
感染症および寄生虫症						
上咽頭炎	17 (19.1)	7 (7.9)	5 (6.8)	1 (1.5)	3 (6.5)	1 (2.4)
インフルエンザ	3 (3.4)	1 (1.1)	2 (2.7)	0	0	0
傷害，中毒および処置合併症						
挫傷	3 (3.4)	0	0	2 (3.1)	0	1 (2.4)
靱帯捻挫	2 (2.2)	0	0	1 (1.5)	1 (2.2)	0
臨床検査						
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (4.5)	0	4 (5.4)	0	0	0
体重増加	2 (2.2)	0	0	2 (3.1)	0	0
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	2 (2.2)	2 (2.2)	0	0	0	0
神経系障害						
浮動性めまい	32 (36.0)	20 (22.5)	4 (5.4)	6 (9.2)	1 (2.2)	1 (2.4)
傾眠	12 (13.5)	10 (11.2)	1 (1.4)	1 (1.5)	0	0
頭痛	11 (12.4)	6 (6.7)	2 (2.7)	2 (3.1)	0	1 (2.4)
てんかん	6 (6.7)	4 (4.5)	0	2 (3.1)	0	0
健忘	2 (2.2)	2 (2.2)	0	0	0	0
過眠症	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.4)	0	0	0
精神障害						
易刺激性	3 (3.4)	2 (2.2)	0	1 (1.5)	0	0
不安	2 (2.2)	0	1 (1.4)	1 (1.5)	0	0
情動障害	2 (2.2)	0	0	1 (1.5)	1 (2.2)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害						
鼻出血	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.4)	0	0	0

MedDRA Version 21.0

（表 2.7.4-31 を引用）

2.5.5.6.2 311 試験（Core Study 及び継続投与期 A）

Core Study 及び継続投与期 A の全集団の部分発作コホートにおける，発現時期別の主な有害事象の発現率を表 2.5.5-12 に示した。

有害事象は投与開始早期に発現し，その後発現率が大きく上昇する有害事象はなかった。有害事象の発現率は，Core Study 期間である Day 1～28 及び Day 29～84 に 49.0%（73/149 例）及び 69.0%（98/142 例）であり，その後 Day 85～168 で 68.7%（90/131 例），Day 169～252 で 58.6%（68/116 例）となった。その後発現率は低くなり，Day 253～336 では 40.4%（44/109 例），Day 337 以降では 23.6%（25/106 例）であった。

発現率の高かった傾眠，浮動性めまい，易刺激性及び攻撃性については，Day 84 までの発現がほとんどであり，その後の発現は少なかった。

表 2.5.5-12　発現時期別の主な有害事象（部分発作コホートで発現率が5%以上のPT）
（安全性解析対象集団，311試験：Core Study+継続投与期A，部分発作コホート）

器官別分類（SOC） 基本語（PT）	部分発作コホート (N=149) n (%)	Day 1～28 (N=149) n (%)	Day 29～84 (N=142) n (%)	Day 85～168 (N=131) n (%)	Day 169～252 (N=116) n (%)	Day 253～336 (N=109) n (%)	Day ≥337 (N=106) n (%)
有害事象の総発現例数	136 (91.3)	73 (49.0)	98 (69.0)	90 (68.7)	68 (58.6)	44 (40.4)	25 (23.6)
感染症および寄生虫症	98 (65.8)	16 (10.7)	45 (31.7)	55 (42.0)	36 (31.0)	23 (21.1)	13 (12.3)
上咽頭炎	40 (26.8)	8 (5.4)	16 (11.3)	17 (13.0)	13 (11.2)	6 (5.5)	4 (3.8)
インフルエンザ	23 (15.4)	1 (0.7)	4 (2.8)	11 (8.4)	4 (3.4)	2 (1.8)	2 (1.9)
胃腸炎	13 (8.7)	1 (0.7)	5 (3.5)	7 (5.3)	2 (1.7)	1 (0.9)	1 (0.9)
気管支炎	12 (8.1)	0	2 (1.4)	6 (4.6)	5 (4.3)	2 (1.8)	0
上気道感染	16 (10.7)	3 (2.0)	2 (1.4)	5 (3.8)	3 (2.6)	3 (2.8)	2 (1.9)
神経系障害	86 (57.7)	41 (27.5)	47 (33.1)	16 (12.2)	17 (14.7)	6 (5.5)	3 (2.8)
傾眠	44 (29.5)	23 (15.4)	20 (14.1)	4 (3.1)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
浮動性めまい	19 (12.8)	9 (6.0)	11 (7.7)	0	1 (0.9)	2 (1.8)	1 (0.9)
頭痛	10 (6.7)	4 (2.7)	3 (2.1)	4 (3.1)	4 (3.4)	0	0
精神障害	58 (38.9)	20 (13.4)	36 (25.4)	15 (11.5)	6 (5.2)	3 (2.8)	2 (1.9)
易刺激性	19 (12.8)	7 (4.7)	8 (5.6)	4 (3.1)	0	0	0
攻撃性	16 (10.7)	5 (3.4)	10 (7.0)	2 (1.5)	2 (1.7)	1 (0.9)	0
胃腸障害	49 (32.9)	17 (11.4)	19 (13.4)	18 (13.7)	7 (6.0)	8 (7.3)	1 (0.9)
嘔吐	21 (14.1)	3 (2.0)	7 (4.9)	8 (6.1)	3 (2.6)	2 (1.8)	0
下痢	9 (6.0)	4 (2.7)	3 (2.1)	2 (1.5)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
全身障害および投与局所様態	39 (26.2)	11 (7.4)	13 (9.2)	15 (11.5)	6 (5.2)	6 (5.5)	2 (1.9)
発熱	25 (16.8)	5 (3.4)	2 (1.4)	14 (10.7)	5 (4.3)	6 (5.5)	1 (0.9)
疲労	9 (6.0)	3 (2.0)	5 (3.5)	1 (0.8)	0	0	1 (0.9)
歩行障害	8 (5.4)	4 (2.7)	3 (2.1)	1 (0.8)	0	0	0

MedDRA Version 21.0

（表 2.7.4-32 を引用）

2.5.5.7 特別な患者集団における有害事象

2.5.5.7.1 342 試験

2.5.5.7.1.1 年齢

342 試験の年齢別有害事象発現率は，12 歳以上 18 歳未満の被験者では，85.7%（6/7 例），18 歳以上 65 歳未満の被験者では 80.3%（57/71 例），65 歳以上の被験者では 81.8%（9/11 例）であり，大きな違いは認められなかった。全体で 10%以上にみられた有害事象について，12 歳以上 18 歳未満，18 歳以上 65 歳未満及び 65 歳以上における発現率は，それぞれ浮動性めまい（42.9%，35.2%及び 36.4%），傾眠（0%，15.5%及び 9.1%），上咽頭炎（57.1%，14.1%及び 27.3%），頭痛（28.6%，9.9%及び 18.2%）であった（2.7.4.8.1.1.1 項参照）。12 歳以上 18 歳未満（7 例）及び 65 歳以上（11 例）の例数が少なく，明確な比較はできなかったが，明らかな年齢による傾向がみられる有害事象はなかった。

2.5.5.7.2 311 試験（Core Study）

2.5.5.7.2.1 年齢

311 試験の Core Study において，全集団の全体の有害事象発現率は，4 歳以上 7 歳未満の被験者では，97.8%（45/46 例），7 歳以上 12 歳未満の被験者では 85.8%（115/134 例）であり，大き

な違いはなかった。全集団で 10%以上にみられた有害事象の 4 歳以上 7 歳未満並びに 7 歳以上 12 歳未満の被験者での発現率はそれぞれ傾眠（34.8%及び 23.1%），上咽頭炎（26.1%及び 17.2%），浮動性めまい（13.0%及び 12.7%），易刺激性（19.6%及び 10.4%），発熱（23.9%及び 9.0%），嘔吐（10.9%及び 11.2%）であった（2.7.4.8.1.1.2 項参照）。傾眠，上咽頭炎，易刺激性及び発熱の発現は，7 歳以上 12 歳未満に比較して 4 歳以上 7 歳未満で高かった。

日本人集団での有害事象発現率は，4 歳以上 7 歳未満では 100%（16/16 例），7 歳以上 12 歳未満では 85.7%（42/49 例）であり，大きな違いはなかった。日本人集団全体で 10%以上にみられた有害事象の 4 歳以上 7 歳未満並びに 7 歳以上 12 歳未満の発現率はそれぞれ上咽頭炎（31.3%及び 26.5%），傾眠（43.8%及び 22.4%），易刺激性（25.0%及び 14.3%），浮動性めまい（18.8%及び 14.3%），上気道感染（18.8%及び 10.2%）及びインフルエンザ（6.3%及び 22.4%）であった（2.7.4.8.1.1.2 項参照）。傾眠，易刺激性及び上気道感染の発現率は，7 歳以上 12 歳未満に比較して 4 歳以上 7 歳未満で高かった。また，インフルエンザの発現率は 4 歳以上 7 歳未満に比較して 7 歳以上 12 歳未満で高かった。

2.5.5.7.2.2 併用抗てんかん薬（Inducer 併用の有無）

311 試験の Core Study における全集団の全体の有害事象発現率は，Inducer 併用で 83.3%（40/48 例），Non-Inducer 併用で 90.9%（120/132 例）であり，大きな違いはなかった。全集団の全体で 10%以上にみられた有害事象の Inducer 併用の有無別の発現率はそれぞれ傾眠（25.0%及び 26.5%），上咽頭炎（22.9%及び 18.2%），浮動性めまい（10.4%及び 13.6%），易刺激性（6.3%及び 15.2%），発熱（16.7%及び 11.4%）嘔吐（18.8%及び 8.3%）であった（2.7.4.8.2.1 項参照）。易刺激性は Non-Inducer 併用例で多く，嘔吐は Inducer 併用例で多かった。

日本人集団での有害事象発現率は，Inducer 併用及び Non-Inducer 併用の被験者でそれぞれ 76.9%（10/13 例）及び 92.3%（48/52 例）にであった。日本人集団全体で 10%以上にみられた有害事象の Inducer 併用の有無別の発現率はそれぞれ上咽頭炎（23.1%及び 28.8%），傾眠（23.1%及び 28.8%），インフルエンザ（30.8%及び 15.4%），易刺激性（7.7%及び 19.2%），浮動性めまい（0%及び 19.2%）及び上気道感染（23.1%及び 9.6%）であった（2.7.4.8.2.1 項参照）。インフルエンザ及び上気道感染は Inducer 併用例で多く，浮動性めまい及び易刺激性は Non-Inducer 併用例で多かった。

2.5.5.8 重篤な有害事象

2.5.5.8.1 342 試験

2.5.5.8.1.1 死亡

342 試験（治療期及び継続期）において，死亡例はなかった。

2.5.5.8.1.2 重篤な有害事象

重篤な有害事象の SOC/PT 別の発現率を表 2.5.5-13 に示した。重篤な有害事象は 10/89 例（11.2%）に認められた。複数例に認められた重篤な有害事象は，てんかん（2 例）であった。全ての重篤な有害事象は回復又は軽快した。

表 2.5.5-13 重篤な有害事象（安全性解析対象集団，342 試験）

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

MedDRA Version 21.0

（表 2.7.4-34 を引用）

2.5.5.8.2 311 試験

2.5.5.8.2.1 死亡

311 試験の Core Study において，死亡例が 1 例（被験者識別コード 15011003）認められた。当該症例は，4 歳，男性，部分発作コホートであり，Inducer（オクスカルバゼピン）併用例であった。ペランパネル（8 mg）の最終投与翌日に死亡し，死因はウイルス性心筋炎であった。治験薬との因果関係は関連ないとされた（2.7.4.2.1.7 項参照）。

2.5.5.8.2.2 重篤な有害事象

Core Study 及び継続投与期 A における重篤な有害事象の SOC/PT 別の発現率を表 2.5.5-14 に示した。全集団の全体で重篤な有害事象は 32/180 例（17.8%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は，痙攣発作が 4 例（2.2%），気管支炎，てんかん，インフルエンザ及び肺炎が各 3 例（1.7%）であった。日本人集団において，重篤な有害事象は 14/65 例（21.5%）に発現した。複数例に認められた重篤な有害事象は，肺炎が 3 例（4.6%），気管支炎，胃腸炎，てんかん及び急性呼吸不全が各 2 例（3.1%）であった。

表 2.5.5-14 重篤な有害事象
（安全性解析対象集団，311試験：Core Study+継続投与期A）

	全集団		日本人集団	
器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	部分発作コホート (N=149) n (%)	全体 (N=180) n (%)	部分発作コホート (N=65) n (%)	全体 (N=65) n (%)
重篤な有害事象の総発現例数	29 (19.5)	36 (20.0)	16 (24.6)	16 (24.6)
胃腸障害	4 (2.7)	5 (2.8)	2 (3.1)	2 (3.1)
便秘	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
齲歯	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (1.5)	1 (1.5)
びらん性胃炎	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (1.5)	1 (1.5)
嘔吐	1 (0.7)	2 (1.1)	1 (1.5)	1 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.3)	2 (1.1)	1 (1.5)	1 (1.5)
歩行障害	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
高熱	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
発熱	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (1.5)	1 (1.5)
感染症および寄生虫症	13 (8.7)	15 (8.3)	9 (13.8)	9 (13.8)
細気管支炎	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
気管支炎	3 (2.0)	3 (1.7)	2 (3.1)	2 (3.1)
脳炎	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
胃腸炎	2 (1.3)	2 (1.1)	2 (3.1)	2 (3.1)
インフルエンザ	3 (2.0)	3 (1.7)	1 (1.5)	1 (1.5)
肺炎	4 (2.7)	4 (2.2)	4 (6.2)	4 (6.2)
急性腎盂腎炎	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (1.5)	1 (1.5)
ライノウイルス感染	0	1 (0.6)	0	0
上気道感染	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (1.5)	1 (1.5)
シュードモナス性尿路感染	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
ウイルス感染	0	1 (0.6)	0	0
ウイルス性心筋炎	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
代謝および栄養障害	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (1.5)	1 (1.5)
脱水	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (1.5)	1 (1.5)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
骨端離開	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (1.3)	2 (1.1)	2 (3.1)	2 (3.1)
精巣の良性新生物	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (1.5)	1 (1.5)
脳血管腫	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (1.5)	1 (1.5)
神経系障害	9 (6.0)	16 (8.9)	4 (6.2)	4 (6.2)
運動失調	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
構語障害	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
てんかん	2 (1.3)	3 (1.7)	2 (3.1)	2 (3.1)
認知障害発作	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
全身性強直性間代性発作	1 (0.7)	2 (1.1)	0	0
小発作てんかん	1 (0.7)	2 (1.1)	0	0
ラスムッセン脳炎	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (1.5)	1 (1.5)
痙攣発作	2 (1.3)	5 (2.8)	0	0
群発発作	1 (0.7)	2 (1.1)	1 (1.5)	1 (1.5)
傾眠	1 (0.7)	2 (1.1)	0	0

表 2.5.5-14 重篤な有害事象
（安全性解析対象集団，311試験：Core Study+継続投与期A）

	全集団		日本人集団	
器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	部分発作コホート (N=149) n (%)	全体 (N=180) n (%)	部分発作コホート (N=65) n (%)	全体 (N=65) n (%)
製品の問題	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
医療機器機能不良	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
精神障害	3 (2.0)	3 (1.7)	0	0
攻撃性	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
重篤気分調節症	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
幻視	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	5 (3.4)	5 (2.8)	4 (6.2)	4 (6.2)
急性呼吸不全	2 (1.3)	2 (1.1)	2 (3.1)	2 (3.1)
喘息	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (1.5)	1 (1.5)
無気肺	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (1.5)	1 (1.5)
呼吸窮迫	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
上気道の炎症	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (1.5)	1 (1.5)

MedDRA Version 21.0

（表 2.7.4-36 を引用）

2.5.5.9 中止に至った有害事象

2.5.5.9.1 342 試験

342 試験（治療期及び継続期）において，中止に至った有害事象は 9/89 例（10.1%）に認められた。複数例に認められた中止に至った有害事象は，浮動性めまい（4 例），てんかん及び傾眠（各 2 例）であった（2.7.4.2.1.9.1 項参照）。

2.5.5.9.2 311 試験

311 試験の Core Study 及び継続投与期 A において中止に至った有害事象は全集団の全体で 22/180 例（12.2%）に認められた。複数例に認められた中止に至った有害事象は攻撃性及び易刺激性各 3 例，運動失調，平衡障害及び痙攣発作各 2 例であった。

日本人集団において，中止に至った有害事象は 4/65 例（6.2%）に認められた。複数例に認められた中止に至った有害事象はなかった（2.7.4.2.1.9.2.2 項参照）。

2.5.5.10 関心のある有害事象に関する解析

関心のある有害事象として，浮動性めまい，平衡障害，運動失調，転倒及び傷害関連，敵意及び攻撃性関連，筋弛緩関連，自殺・自傷関連並びに血管・大動脈関連を設定した。

2.5.5.10.1 浮動性めまい

浮動性めまいは，MedDRA PT「浮動性めまい」の事象を対象に集計した。

342 試験において，浮動性めまいの有害事象及び副作用は 36.0%（32/89 例）及び 32.6%（29/89 例）に発現した（2.5.5.4.1 項参照）。

311 試験の Core Study 及び継続投与期 A では，全集団の全体での浮動性めまいの有害事象及

び副作用の発現率は 13.3%（24/180 例）及び 12.8%（23/180 例）であった（2.5.5.4.2 項参照）。全集団の部分発作コホートで浮動性めまいの有害事象及び副作用は 12.8%（19/149 例）及び 12.1%（18/149 例）に発現した。日本人集団における浮動性めまいの有害事象及び副作用の発現率は 16.9%（11/65 例）及び 16.9%（11/65 例）であった。

342 試験及び 311 試験では，浮動性めまいの有害事象の多くは投与開始後 3 ヵ月以内に発現した（2.7.4.2.1.6 項参照）。

部分発作を有する成人又は 12 歳以上の小児を対象とした 231 試験，233 試験，335 試験及び強直間代発作を有する成人及び 12 歳以上の小児を対象として実施した 332 試験の実薬群の合計の浮動性めまいの有害事象発現率は 42.7%であった（5.3.5.3.1 項参照）。浮動性めまいの有害事象発現率は 342 試験及び 311 試験では他の試験と比較して低かった。

2.5.5.10.2 平衡障害，運動失調，転倒及び傷害関連

平衡障害，運動失調，転倒及び傷害関連は，MedDRA PT「平衡障害」及び「運動失調」並びに standardised MedDRA queries［SMQ］で「事故および損傷」の狭域に含まれる事象を対象に集計した。

342 試験における平衡障害，運動失調，転倒及び傷害関連の有害事象/副作用発現率を表 2.5.5-15 に示した。

342 試験において，平衡障害，運動失調の有害事象及び副作用は認められず，転倒及び傷害関連の有害事象及び副作用は 11.2%（10/89 例）及び 1.1%（1/89 例）に発現した。

表 2.5.5-15 転倒及び傷害関連の有害事象/副作用
（安全性解析対象集団，342 試験）

関心のある有害事象 基本語（PT）	(N=89) n (%)	
	有害事象	副作用
転倒及び傷害関連	10 (11.2)	1 (1.1)
挫傷	3 (3.4)	0 (0.0)
転倒	2 (2.2)	1 (1.1)
足関節部骨折	1 (1.1)	0 (0.0)
歯牙破折	1 (1.1)	0 (0.0)
上腕骨骨折	1 (1.1)	0 (0.0)
靱帯捻挫	1 (1.1)	0 (0.0)
足骨折	1 (1.1)	0 (0.0)
裂傷	1 (1.1)	0 (0.0)

MedDRA Version 21.0

（表 2.7.4-51 を引用）

311 試験における平衡障害，運動失調，転倒及び傷害関連の有害事象/副作用発現率を表 2.5.5-16 に示した。

311 試験の Core Study 及び継続投与期 A では，全集団の全体での平衡障害，運動失調，転倒及び傷害関連の有害事象及び副作用発現率は平衡障害で 3.9%（7/180 例）及び 3.3%（6/180 例），運動失調で 5.0%（9/180 例）及び 5.0%（9/180 例），転倒及び傷害関連で 13.3%（24/180 例）及び 2.8%（5/180 例）であった。全集団の部分発作コホートの平衡障害，運動失調，転倒及び傷害

関連の有害事象及び副作用発現率は平衡障害で 2.7%（4/149 例）及び 2.0%（3/149 例），運動失調で 4.7%（7/149 例）及び 4.7%（7/149 例），転倒及び傷害関連で 11.4%（17/149 例）及び 2.0%（3/149 例）であった。日本人集団の平衡障害，運動失調，転倒及び傷害関連の有害事象及び副作用の発現率は平衡障害で 3.1%（2/65 例）及び 1.5%（1/65 例），運動失調で 1.5%（1/65 例）及び 1.5%（1/65 例），転倒及び傷害関連で 13.8%（9/65 例）及び 1.5%（1/65 例）であった。

表 2.5.5-16 平衡障害，運動失調，転倒及び傷害関連の有害事象/副作用
（安全性解析対象集団，311試験：Core Study+継続投与期A）

関心のある有害事象	全集団				日本人集団			
	部分発作コホート (N=149) n (%)		全体 (N=180) n (%)		部分発作コホート (N=65) n (%)		全体 (N=65) n (%)	
基本語（PT）	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
平衡障害	4 (2.7)	3 (2.0)	7 (3.9)	6 (3.3)	2 (3.1)	1 (1.5)	2 (3.1)	1 (1.5)
平衡障害	4 (2.7)	3 (2.0)	7 (3.9)	6 (3.3)	2 (3.1)	1 (1.5)	2 (3.1)	1 (1.5)
運動失調	7 (4.7)	7 (4.7)	9 (5.0)	9 (5.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)
運動失調	7 (4.7)	7 (4.7)	9 (5.0)	9 (5.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)
転倒及び傷害関連	17 (11.4)	3 (2.0)	24 (13.3)	5 (2.8)	9 (13.8)	1 (1.5)	9 (13.8)	1 (1.5)
挫傷	6 (4.0)	0	7 (3.9)	0	3 (4.6)	0	3 (4.6)	0
転倒	2 (1.3)	2 (1.3)	5 (2.8)	4 (2.2)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)
裂傷	3 (2.0)	0	6 (3.3)	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0
靭帯捻挫	2 (1.3)	0	2 (1.1)	0	2 (3.1)	0	2 (3.1)	0
鎖骨骨折	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
眼挫傷	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
眼外傷	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
足骨折	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0
前腕骨折	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
頭部損傷	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0
関節脱臼	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
関節損傷	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
熱傷	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0
外傷性血腫	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0
手首関節骨折	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
四肢損傷	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
爪裂離	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0

MedDRA Version 21.0

（表 2.7.4-52 を引用）

部分発作を有する成人又は 12 歳以上の小児を対象とした 231 試験，233 試験，335 試験及び強直間代発作を有する成人及び 12 歳以上の小児を対象として実施した 332 試験の実薬群の合計の平衡障害，運動失調ならびに転倒及び傷害関連の有害事象発現率はそれぞれ平衡障害で 2.2%，運動失調で 3.1%並びに転倒及び傷害関連で 18.1%であった（5.3.5.3.1 項参照）。これらの有害事象発現率は，311 試験では他の試験と同程度，342 試験は他の試験と比較して低かった。