対象とした臨床第 2，3 相試験及び健康成人を対象とした臨床第 1 相試験のデータを統合した母集団薬物動態解析を行った（2.7.2.2.2.3.2 項）。

2 歳以上 12 歳未満の小児てんかん患者におけるペランパネルの薬物動態は，青年期及び成人のてんかん患者並びに健康成人と同様であった。また，ペランパネルの薬物動態は日本人及びその他の民族との間で差異はなかった。ペランパネルの CL/F は Inducer（カルバマゼピン，オクスカルバゼピン又はフェニトイン）併用により増加した。Non-Inducer 併用例に比べ，カルバマゼピン併用で 3 倍に，オクスカルバゼピン又はフェニトイン併用で 2 倍にペランパネルの CL/F を増加させると推定された。また，トピラマート，フェノバルビタール併用でペランパネルの CL/F は 1.2 倍に増加したが，臨床的意義のない程度であると考えられた。その他の抗てんかん薬であるレベチラセタム，ラモトリギン，バルプロ酸，クロバザム及びゾニサミド併用による影響は認められなかった。これらの結果は，過去に実施した青年期及び成人を対象とした母集団薬物動態解析（PPK 解析 04）と同様であった。

臨床第 2 及び 3 相試験のてんかん患者を対象として母集団薬物動態モデルにより算出した定常状態における AUC は，4 歳以上 7 歳未満の群において他の年齢群（7 歳以上 12 歳未満，12 歳以上 18 歳未満，18 歳以上）よりやや高かったものの，Inducer 併用例及び Non-Inducer 併用例のいずれにおいても 4 つの年齢群において AUC の分布の範囲が重複しており，各年齢群間での大きな違いは認められなかった。また，この傾向は日本人集団のみに限定した場合であっても同様であった。

以上より，薬物動態の観点から，今回一部変更を申請する 4 歳以上の小児てんかん患者におけるペランパネルの用法及び用量は青年期及び成人と同様とすることが妥当と考えられた。

2.7.2.3.3 小児てんかん患者における暴露量と有効性の関係

4 歳以上の小児，青年期及び成人の難治性部分発作を有するてんかん患者における薬物動態と有効性の関係を検討した結果，青年期及び成人患者と同様に，小児患者においてもペランパネルの $C_{ss,av}$ の上昇に伴い，28 日あたりのベースラインからの発作頻度変化率（対数変換値）は減少し，データの分布の範囲は小児，青年期及び成人患者で同様であった。また，311 試験の小児てんかん患者のみを対象とし，日本人及びその他の民族の薬物動態と有効性の関係を視覚的に評価検討したところ，日本人小児患者とその他の民族の小児患者は同様の範囲に分布し，薬物動態と有効性の関係に民族差は認められなかった。

2.7.2.4 特別な試験

新たな追加資料なし。

2.7.2.5 付録

該当なし

目次

2.7.3 臨床的有効性 3
2.7.3.1 背景及び概観 3
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 11
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 14
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 63
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 74
2.7.3.6 付録 84

臨床的有効性の略号一覧表

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
EAP	extended access program	–
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
ITT	intention to treat	–
LOCF	last observation carried forward	–
mITT	modified intent to treat	–
NC	not calculable	算出不能
OC	observed case	–

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

ペランパネル（以下，本薬）の有効性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.3-1 に示した。

部分発作を有する未治療のてんかん患者を対象とした単剤療法の有効性は，日本及び韓国で実施した臨床第 3 相試験（342 試験）の成績に基づき評価した。小児てんかん患者（4 歳以上 12 歳未満）を対象とした併用療法の有効性は，日本を含むグローバルで実施した臨床第 3 相試験（311 試験）の成績に基づき評価した。これら 2 試験はいずれも実施中であり，342 試験は 1 年間の長期安全性評価用データのカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までに得られたデータを，311 試験は Core Study 及び継続投与期 A のデータをそれぞれ対象とした結果を示した。また，小児てんかん患者（2 歳以上 12 歳未満）を対象とした併用療法の臨床第 2 相試験（232 試験）においても，小児てんかん患者に対する本薬の有効性が探索的に評価されており，その成績は 2.7.3.2.3 項にのみ示した。

表 2.7.3-1　有効性評価に用いた臨床試験の一覧

試験名	対象	治験デザイン/治験期間の構成	主な選択基準	使用薬剤，投与量 及び投与方法	被験者数[a] (男性/女性)	主な有効性評価 項目
単剤療法						
342 試験 （臨床第 3 相試験）[b]	未治療の部分てんかん患者	オープン，非対照/ 観察期（最長 4 週間），4 mg 治療期（漸増期［6 週間］及び治療維持期［26 週間］），8 mg に増量した場合 8 mg 治療期（漸増期［4 週間］及び治療維持期［26 週間］），継続投与期（承認取得後 3 ヵ月以内まで），フォローアップ期（4 週間）	部分発作を有しており，未治療の新たに診断された又は再発した 12 歳以上 75 歳未満の患者	使用薬剤：ペランパネル 2 mg 錠 治療期： ペランパネル 4，8 mg 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 1 日 1 回就寝前に投与 継続投与期： ペランパネル 2，4，6，8 mg 1 日 1 回就寝前に投与	89 (45/44)	完全発作消失（seizure free）割合
小児						
311 試験 （臨床第 3 相試験）[c]	小児てんかん患者（4 歳以上 12 歳未満）	オープン，非対照/ Core Study： 投与前期（最長 4 週間），治療期（最長 27 週間：治療漸増期［最長 11 週間］，治療維持期［最長 12 週間］，フォローアップ期［4 週間］） 継続投与期 A： 継続維持期（最長 29 週間），フォローアップ期（4 週間） 継続投与期 B： 継続維持期（承認まで［日本］あるいは 12 歳に達するまで又は市販されるまで［日本以外］），フォローアップ期（4 週間）	コントロール不十分な部分発作又は強直間代発作を有し，1～3 種類の承認済み抗てんかん薬を一定用量で使用している 4 歳以上 12 歳未満の患者	使用薬剤：ペランパネル 0.5 mg/mL 懸濁剤 Core Study： 日本（Inducer 併用の有無を問わない）及び日本以外の Non-Inducer 併用例：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 12 mg 日本以外の Inducer 併用例：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 1 日 1 回就寝前に投与 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） 1 日 1 回就寝前に投与	180 (92/88)	発作頻度変化率

表 2.7.3-1　有効性評価に用いた臨床試験の一覧

試験名	対象	治験デザイン/治験期間の構成	主な選択基準	使用薬剤，投与量 及び投与方法	被験者数 [a] (男性/女性)	主な有効性評価 項目
233 試験 （臨床第 2 相試験）	小児てんかん患者（2 歳以上 12 歳未満）	オープン，非対照/ Core Study : 投与前期（2 週間），治療期（11 週間：治療漸増期［7 週間］，治療維持期［4 週間］，フォローアップ期［4 週間］） 継続投与期： 治療維持期（41 週間），フォローアップ期（4 週間）	てんかん発作を有し，1～3 種類の抗てんかん薬を一定用量で使用している 2 歳以上 12 歳未満の患者	使用薬剤：ペランパネル 0.5 mg/mL 懸濁剤 Core Study : ペランパネル 0.015 mg/kg から投与を開始し，7 週間かけて最大 0.18 mg/kg 又は個々の忍容性に基づく最大耐量まで漸増する 1 日 1 回就寝前に投与 継続投与期： ペランパネル最大 0.18 mg/kg 1 日 1 回就寝前に投与	50 (34/16)	発作頻度変化率

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

a:　各試験において治験薬が投与された被験者数

b:　20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点のカットオフデータ

c:　治療期及び継続投与期 A のデータ（継続投与期 B のデータは評価対象外）

治験デザイン，投与量及び投与方法，並びに有効性の評価項目，解析対象集団及び解析方法については，本薬の有効性を主として評価した臨床第 3 相試験（342 及び 311 試験）における内容を以下に示す。なお，311 試験では，継続投与期 B を除いた内容を記載した。

2.7.3.1.1 治験デザイン，投与量及び投与方法

部分発作を有する未治療のてんかん患者を対象とした単剤療法の臨床第 3 相試験（342 試験）及び小児てんかん患者（4 歳以上 12 歳未満）を対象とした併用療法の臨床第 3 相試験（311 試験）で用いられた治験デザイン，投与量及び投与方法を表 2.7.3-2 に示した。

表 2.7.3-2　臨床第 3 相試験（342 及び 311 試験）の治験デザイン，投与量及び投与方法

	342 試験 （未治療の部分てんかん患者の単剤療法）	311 試験 （小児てんかん患者の併用療法）
対象	部分発作を有する未治療のてんかん患者	コントロール不十分な部分発作又は強直間代発作を有する小児てんかん患者（4 歳以上 12 歳未満）
治験デザイン	オープン，非対照，図 2.7.3-1 参照	オープン，非対照，図 2.7.3-2 参照 年齢（4 歳以上 7 歳未満，7 歳以上 12 歳未満）により層別し，発作型ごとに 4 歳以上 7 歳未満を 30%以上登録することを目標
観察期/投与前期（非投与）	最長 4 週間	最長 4 週間
治療期	4 mg 漸増期：6 週間 4 mg 治療維持期：26 週間 発作が発現した場合 8 mg 漸増期に移行可 8 mg 漸増期：4 週間 8 mg 治療維持期：26 週間	治療漸増期：最長 11 週間 治療維持期：最長 12 週間
継続投与期	承認取得後 3 ヵ月以内まで	最長 29 週間（継続投与期 A）
フォローアップ期（非投与）	4 週間	4 週間
投与量	4 又は 8 mg	日本（Inducer 併用の有無を問わない）及び日本以外の Non-Inducer 併用例：2, 4, 6, 8, 10, 12 mg 日本以外の Inducer 併用例：4, 6, 8, 10, 12, 14, 16 mg
投与方法	1 日 1 回就寝前経口投与	1 日 1 回就寝前経口投与
漸増方法	4 mg 漸増期：2 mg を 2 週間投与後，4 mg を 4 週間投与 8 mg 漸増期：6 mg を 2 週間投与後，8 mg を 2 週間投与	日本（Inducer 併用の有無を問わない）及び日本以外の Non-Inducer 併用例：2 mg から投与を開始し，2 mg ずつ 12 mg まで漸増 日本以外の Inducer 併用例：4 mg から投与を開始し，2 mg ずつ 16 mg まで漸増 漸増間隔は表 2.7.3-3 参照
維持用量	4 mg 治療維持期：4 mg 8 mg 治療維持期：8 mg あるいは忍容性に問題がある場合 6 mg	治療漸増期終了時の最終用量
継続投与期の用量	継続投与期移行時の用量	治療期終了時の用量
減量・増量の規定	継続投与期においては，発作の発現及び忍容性に配慮して 2～8 mg で用量の適宜増減を許容	治療漸増期，治療維持期及び継続投与期において，最大用量は 12 mg（日本［Inducer 併用の有無を問わない］及び日本以外の Non-Inducer 併用例）又は 16 mg（日本以外の Inducer 併用例）とし，複数回の用量調節を許容

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

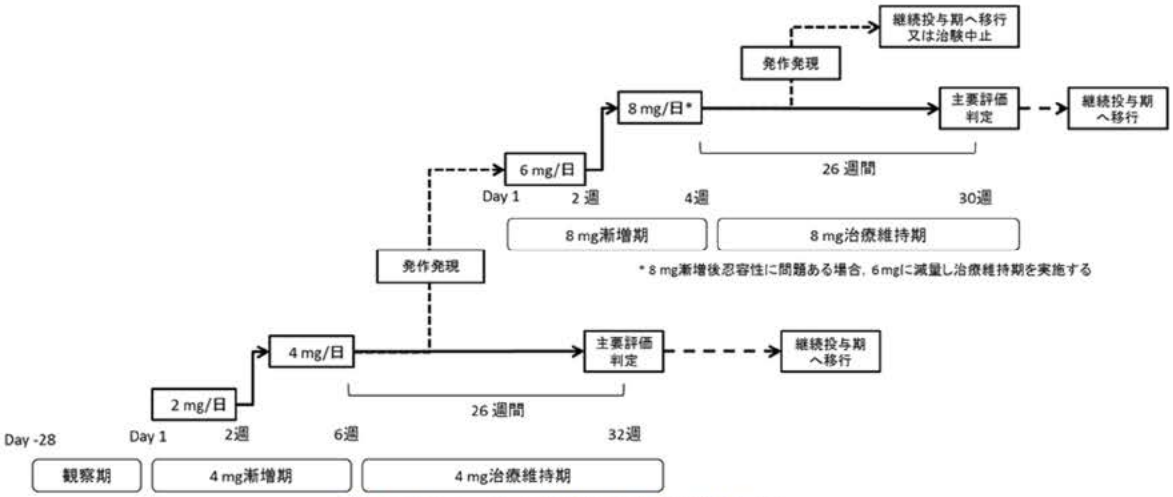


図 2.7.3-1　342 試験の治験デザイン

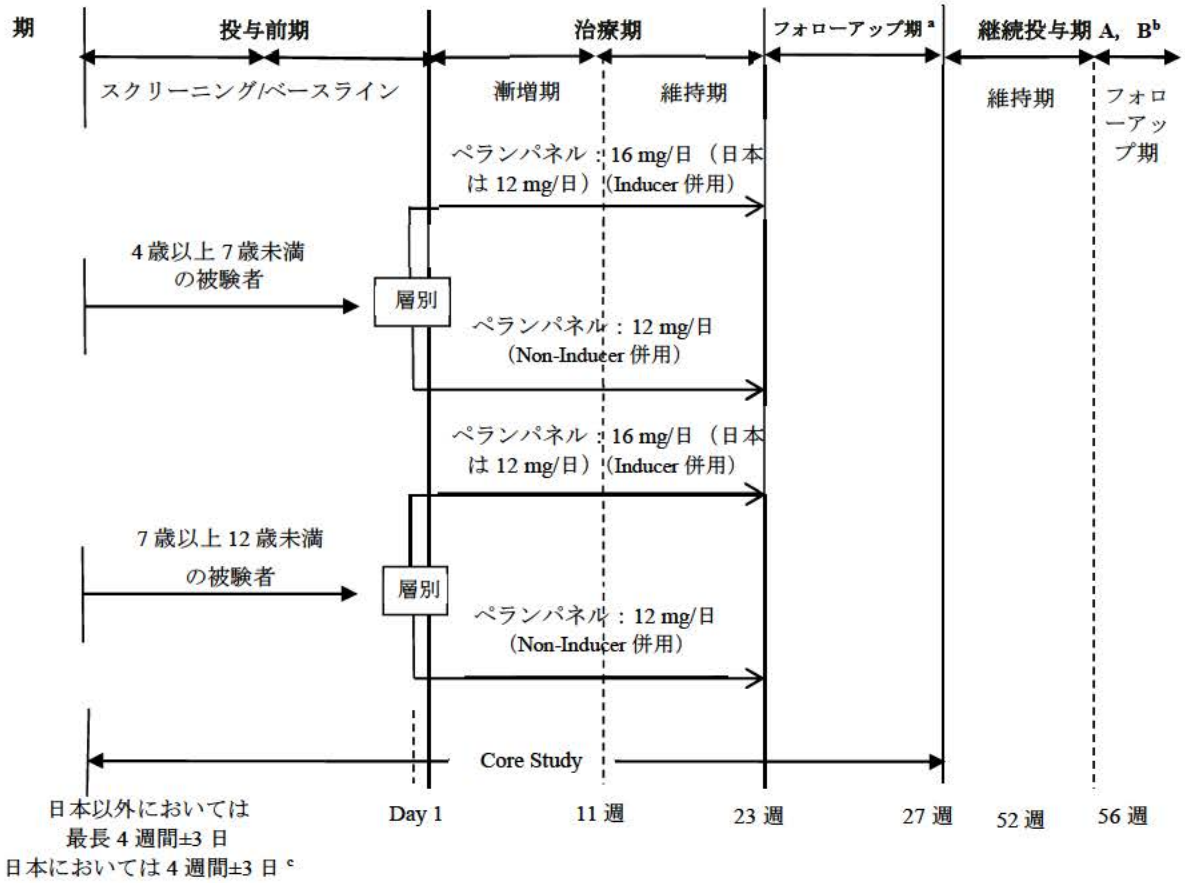


図 2.7.3-2　311 試験の治験デザイン

フォローアップは，Core Study（Core Study 期間中に中止した場合）又は継続投与期の治験中止後に実施する

EAP:　extended access program，Inducer:　CYP3A 誘導作用のある抗てんかん薬

a:　継続投与期 A に移行しない被験者は，最終評価完了後，治験薬最終投与後の 4 週間，フォローアップを受ける

b:　Core Study を完了した被験者は 52 週間までの継続投与期 A へ参加することができる。継続投与期 A を完了した日本及び EAP が適用されない国の被験者のみが対象国での本薬の小児適応取得又は被験者が 12 歳になるまでの継続投与期 B の対象となる

c:　日本においては，治療期への移行（Visit 2）前に 4 週間±3 日のスクリーニング/ベースラインを完了する必要がある

表 2.7.3-3　311 試験の漸増間隔及び漸増期間

Week	Inducer 併用例 (mg/日)	Non-Inducer 併用例 (mg/日)
日本		
0	2	2
1	4	4
2	6	6
3	6	6
4	8	8
5	8	8
6	10	10
7	10	10
8	12	12
9	12	12
10	–	–
日本以外		
0	4	2
1	6	4
2	8	6
3	10	6
4	10	8
5	12	8
6	12	10
7	14	10
8	14	12
9	16	12
10	16	–

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

2.7.3.1.2 有効性の評価項目，解析対象集団及び解析方法

部分発作を有する未治療のてんかん患者を対象とした単剤療法の臨床第 3 相試験（342 試験）及び小児てんかん患者（4 歳以上 12 歳未満）を対象とした併用療法の臨床第 3 相試験（311 試験）の有効性評価項目，解析対象集団及び解析方法をそれぞれ表 2.7.3-4，表 2.7.3-5 及び表 2.7.3-6 に示した。

いずれの試験においても被験者日誌を使用し被験者の発作回数を調査した。342 試験では被験者又は介護者，311 試験では親又は保護者が発作の状況を日誌に記録し，その内容を治験担当医師が確認した。

342 試験では，治療維持期 26 週間における部分発作に対する完全発作消失（seizure free）割合を主要評価項目とした。主要評価項目の主要解析として，mITT の 4 mg を対象として治療維持期 26 週間における完全発作消失（seizure free）割合及びその 95%信頼区間を算出した。重要な副次的解析として，mITT の用量を問わない全集団（4 又は 8 mg）を対象として治療維持期 26 週間における完全発作消失（seizure free）割合及びその 95%信頼区間を算出した。算出した 95%信頼区間の下限が閾値である 40%を上回ることを確認した。

311 試験では，有効性の主要評価項目は設定されなかったが，発作頻度変化率が日本人小児の

有効性を判断するための評価項目として使用され，日本において登録された被験者における発作頻度変化率の中央値及びその 95%信頼区間を算出した。算出した発作頻度変化率の中央値の95%信頼区間の上限値が設定した閾値（–10.5%）を下回ることを確認した。

表 2.7.3-4　臨床第 3 相試験（342 及び 311 試験）の有効性評価項目

	342 試験 （未治療の部分てんかん患者の単剤療法）	311 試験 （小児てんかん患者の併用療法）
主要評価項目	• 治療維持期 26 週間における部分発作に対する完全発作消失（seizure free）割合 主要解析 mITT の 4 mg を対象とした主要評価項目及びその 95%信頼区間を算出 重要な副次的解析 mITT の用量を問わない全集団（4 又は 8 mg）を対象とした主要評価項目及びその 95%信頼区間を算出	–
副次評価項目 （主なもの）	• ペランパネル 52 週投与（治療維持期 26 週間及び継続投与期 26 週間）における部分発作に対する完全発作消失（seizure free）割合 • 治療維持期開始から初回の発作発現までの期間 • 治療維持期開始から治験中止までの期間	• 発作頻度変化率 • 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） • 医師による全般改善度評価
探索的評価項目 （主なもの）	• 52 週投与を迎える可能性を有した被験者を対象としたペランパネル 52 週投与（治療維持期 26 週間及び継続投与期 26 週間）における部分発作に対する完全発作消失（seizure free）割合 • 治療維持期 26 週間における部分発作に対する発作型別の完全発作消失（seizure free）割合	–

表 2.7.3-5　臨床第 3 相試験（342 及び 311 試験）有効性の解析対象集団

解析対象集団	定義
342 試験（未治療の部分てんかん患者の単剤療法）	
ITT	同意説明文書に署名し，登録後，治験薬を 1 回以上投与され，投与後に発作データが 1 つ以上得られた全ての被験者の集団
mITT	上記 ITT のうち，4 mg の治療維持期へ移行し，当該期間にて発作データが 1 つ以上得られた被験者の集団
311 試験（小児てんかん患者の併用療法）	
FAS	治験薬を 1 回以上投与され，投与後に発作データが 1 つ以上得られた全ての被験者の集団

表 2.7.3-6　有効性の解析対象集団と解析方法

評価項目	解析方法
342 試験（未治療の部分てんかん患者の単剤療法）	
治療維持期 26 週間における部分発作に対する完全発作消失（seizure free）割合（主要評価項目）	主要解析 mITT を対象とし，4 mg を対象とした治療維持期 26 週間における部分発作に対する完全発作消失（seizure free）割合及びその 95%信頼区間を算出した。算出した 95%信頼区間の下限が閾値である 40%を上回ることを確認した。 閾値について，既存の単剤療法の文献（Chadwick, et al., 1999; Arroyo, et al., 2005; Mikkelsen, et al., 1981; Heller, et al., 1995; 兼子　他, 2015）を参照し，他の抗てんかん薬における 6 ヵ月完全発作消失（seizure free）割合の見積値として 50%を見込み，その値に対し，相対差として 20%を超えない範囲を非劣性マージン（Glauser, et al., 2013）とすることで 40%と設定した。 被験者が 4 mg の治療維持期開始後，治療維持期完了までに発作が出現しなかった場合，当該症例を完全発作消失例（seizure free）として扱った。それ以外の場合，当該被験者は非完全発作消失例（non-seizure free）として扱った。 重要な副次的解析 mITT を対象とし，用量を問わず全集団（4 又は 8 mg）における治療維持期 26 週間における部分発作に対する完全発作消失（seizure free）割合及びその 95%信頼区間を算出した。算出した 95%信頼区間の下限が閾値である 40%を上回ることを確認した。
ペランパネル 52 週投与（治療維持期 26 週間及び継続投与期 26 週間）における部分発作に対する完全発作消失（seizure free）割合	mITT，並びに mITT のうち 52 週投与を迎える可能性を有した被験者を対象とし，ペランパネル 52 週投与（治療維持期 26 週間及び継続投与期 26 週間）における部分発作に対する完全発作消失（seizure free）割合及びその 95%信頼区間を算出した。
治療維持期開始から初回の発作発現までの期間	治療維持期開始から初回の部分発作発現までの期間（中央値）を Kaplan-Meier 法を用いて算出した。初回の発作発現前に本治験を中止した被験者は，治験中止日で打ち切りとした。データカットオフ時点で本治験を継続中の被験者は，カットオフ時点で打ち切りとした。
治療維持期開始から治験中止までの期間	治療維持期開始から本治験中止までの期間（中央値）を Kaplan-Meier 法を用いて算出した。データカットオフ時点で本治験を継続中の被験者は，カットオフ時点で打ち切りとした。
治療維持期 26 週間における部分発作に対する発作型別の完全発作消失（seizure free）割合	被験者背景の発作型（複雑部分発作，二次性全般化発作，複雑部分発作又は二次性全般化発作）別に，治療維持期 26 週間における部分発作に対する完全発作消失（seizure free）割合及びその 95%信頼区間を算出した。
311 試験（小児てんかん患者の併用療法）[a]	
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，中央値及びその 95%信頼区間を算出した。 日本において登録された被験者において，算出した発作頻度変化率の中央値の 95%信頼区間の上限値が設定した閾値（–10.5%）を下回ることを確認した。閾値は，E2007-J000-335 試験（12 歳以上を対象とした部分発作の併用療法試験）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 2.7.3-6　有効性の解析対象集団と解析方法

評価項目		解析方法
発作頻度減少達成率		発作頻度減少達成率は，治療維持期 LOCF のデータを用いた。治療維持期 LOCF では，8 週間以上の治療維持期データを有していない場合，治療漸増期及び治療維持期における最終投与終了前 8 週間のデータに基づき発作頻度変化率を算出し解析に用いた。
	発作頻度 50%減少達成率	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%以上減少した被験者の割合
	発作頻度 100%減少達成（seizure free）率	治療維持期において発作（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）が認められなかった被験者の割合
医師による全般改善度評価		治験担当医師による被験者の病状の全般評価であり，ベースラインからの変化を 7 段階（「著明な改善」，「改善」，「やや改善」，「不変」，「やや悪化」，「悪化」，「著明な悪化」）で評価

a:　311 試験では，継続投与期を除いた Core Study の内容を記載した

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

本項には，部分発作を有する未治療のてんかん患者を対象とした単剤療法の有効性評価に用いた臨床第 3 相試験（342 試験），並びに小児てんかん患者（4 歳以上 12 歳未満）を対象とした併用療法の臨床第 3 相試験（311 試験）及び小児てんかん患者（2 歳以上 12 歳未満）を対象とした併用療法の臨床第 2 相試験（232 試験）の結果の要約を示した。

2.7.3.2.1 部分発作を有する未治療のてんかん患者を対象とした単剤療法の臨床第 3 相試験（342 試験）

部分発作を有する未治療のてんかん患者を対象に，ペランパネルを 26 週間維持投与した際の完全発作消失（seizure free）割合を評価した。多施設共同，オープン，非対照の単群試験であり，観察期，治療期（漸増期，治療維持期），継続投与期及びフォローアップ期から構成された。治療期は，4 mg 治療期（漸増期［6 週間］及び治療維持期［26 週間］），8 mg に増量した被験者はさらに 8 mg 治療期（漸増期［4 週間］及び治療維持期［26 週間］）から構成された。

4 mg 漸増期（6 週間）には，被験者はペランパネル 2 mg/日を 2 週間投与し，その後に 4 mg/日に漸増し，4 週間投与した。安全性に問題がない被験者は 26 週間の 4 mg 治療維持期に移行した。4 mg 治療維持期に発作が発現した被験者は，4 mg 治療維持期を終了し，治験担当医師の判断により，忍容性及び安全性を考慮して 8 mg 漸増期に移行した。4 mg 治療維持期に忍容性の問題で 4 mg/日の投与継続が困難となった場合は治験を中止した。8 mg 漸増期（4 週間）には，被験者はペランパネル 6 mg/日を 2 週間投与後，8 mg/日に漸増した。8 mg の漸増期間（2 週間）が終了し，安全性に問題がない被験者は 26 週間の 8 mg 治療維持期に移行した。なお，8 mg/日まで漸増したものの忍容性に問題がある被験者は治験担当医師の判断により 6 mg/日への減量を可能とした。その場合，被験者はその後 6 mg/日で治療維持期を継続した。8 mg 治療維持期に発作が発現した，若しくは忍容性の問題で 8 mg/日（又は 6 mg/日）の投与継続が困難となった被験者は，治療期を終了した。治療期を終了し，継続を希望した被験者は，継続投与期へ移行した。治療期 26 週間の治療維持期間を完了した被験者は，原則として継続投与期移行時の用量で継続

投与することとした。治療維持期間に安全性及び有効性の観点から途中で終了した被験者は，4～8 mg のうち適切と考えられる用量に適宜増減して継続投与を開始した。治験担当医師の判断により，発作の発現及び忍容性に配慮して 2～8 mg で用量の適宜増減を可能とした。いずれの場合においても，最大 8 mg/日とした。増量する場合は 2 mg ずつとし，1 週間以上の増量間隔をあけた。

治験期間を通じて，レスキュー薬として使用する場合を除き，他の抗てんかん薬の併用を禁止した。

4 mg 治療期登録例 91 例のうち，89 例に治験薬が投与された。投与例 89 例のうち，4 mg 治療期中止例は 22 例（治験実施計画書に基づき本治験も中止）であり，4 mg 治療期完了例は 46 例であった。残りの 21 例は 4 mg 治療維持期に発作が発現したため，8 mg 治療期に移行した。8 mg 治療期移行例 21 例のうち，8 mg 治療期中止例は 13 例であり，8 mg 治療期完了例は 8 例であった。また，4 mg 治療期完了例 46 例，8 mg 治療期中止例 13 例及び 8 mg 治療期完了例 8 例の計 67 例のうち，46 例が本治験の継続を希望し継続投与期に移行した。データカットオフ時（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点）では，継続投与期移行例 46 例のうち，継続投与期中止例は 5 例であり，残りの 41 例は継続投与期を継続中であった。投与例 89 例のうち，4 mg 治療維持期に移行し，発作データが 1 つ以上得られた 73 例が，本治験の有効性解析の主たる解析対象集団である mITT に採用された。

mITT の 4 mg 治療維持期 26 週間における部分発作に対する完全発作消失（seizure free）割合は 63.0%（46/73 例）であり，その 95%信頼区間の下限（50.9%）は事前に設定した閾値である 40%を上回った。

mITT の 4 又は 8 mg 治療維持期 26 週間における部分発作に対する完全発作消失（seizure free）割合は 74.0%（54/73 例）であり，その 95%信頼区間の下限（62.4%）は事前に設定した閾値である 40%を上回った。

2.7.3.2.2 小児てんかん患者（4 歳以上 12 歳未満）を対象とした併用療法の臨床第 3 相試験（311 試験）

コントロール不十分な部分発作又は強直間代発作を伴う小児てんかん患者（4 歳以上 12 歳未満）を対象に，他剤併用時におけるペランパネル懸濁剤の有効性を評価した。日本において登録された被験者では，部分発作に対するペランパネルの有効性を E2007-J000-335 試験（12 歳以上を対象とした部分発作の併用療法試験）のプラセボと比較し評価した。多施設共同，用量漸増，オープン，非対照の試験であり，Core Study と，それに続く継続投与期（継続投与期 A 及び B）で構成された。Core Study は投与前期と治療期で構成された。治療期は，治療漸増期（最長 11 週間），治療維持期（最長 12 週間）から構成された。被験者は年齢（4 歳以上 7 歳未満，7 歳以上 12 歳未満）により層別し，発作型ごとに，4 歳以上 7 歳未満の年齢集団を 30%以上登録することを目標とした。

Core Study の治療漸増期において，被験者は CYP3A 誘導作用のある抗てんかん薬（Inducer）併用の有無により層別され，それぞれの臨床反応及び忍容性に基づき漸増投与を受けた。増量間隔はいずれも 2 mg ずつ，別途設定した投与スケジュール（表 2.7.3-3 参照）に従って 1～2 週間以上とした。Inducer 併用例では日本においては 12 mg/日まで，日本以外においては 16 mg/日

までの漸増投与を設定した。一方，Non-Inducer 併用例では 12 mg/日までの漸増投与を設定した。ただし，各被験者に最適な用量を確認するため，複数の用量調節を許容した。治療維持期においては，治療漸増期終了時の最終用量でペランパネル懸濁剤の 1 日 1 回投与を継続した。忍容できない有害事象が発現した場合，又は高用量にベネフィットがあると考えられる場合は，複数回の用量調節を許容した。継続投与期では，全ての被験者は至適用量（すなわち，治療期終了時の用量）での投与を継続した。忍容できない有害事象が発現した又は高用量にベネフィットがあると考えられる場合は，複数回の用量調節を許容した。

治療期の間，ベースライン時に受けていた抗てんかん薬による治療は継続し，抗てんかん薬の変更（追加，削除又は用量調整）は許容されなかった。併用抗てんかん薬は 3 剤まで使用を認め，このうち Inducer の使用は 1 剤のみとした。継続維持期では，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は許容された。

投与前期に登録した 180 例全例が Core Study の治験薬投与を受け，146 例が Core Study を完了，34 例が中止した。Core Study を完了した 146 例のうち，136 例が継続投与期 A に登録され，治験薬投与を受けた。継続投与期 A の治験薬投与を受けた 136 例のうち，122 例が継続投与期 A を完了，14 例が中止した。本治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。

FAS の治療期における発作頻度変化率の中央値は，部分発作コホート（148 例）の部分発作で–40.11%（95%信頼区間：–52.55%，–31.38%），二次性全般化発作サブセット（54 例）の二次性全般化発作で–58.65%（95%信頼区間：–70.17%，–48.85%），強直間代発作コホート（22 例）の強直間代発作で–69.23%（95%信頼区間：–100.00%，–17.68%）であった。

FAS の日本人集団の部分発作コホート（65 例）における部分発作の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%）は事前に規定した閾値である–10.5%を下回った。また，日本人集団の二次性全般化発作サブセット（33 例）における二次性全般化発作の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。なお，日本においては強直間代発作を有する被験者の組み入れは行っていない。

FAS の治療維持期（LOCF）において，発作頻度 50%減少を達成した被験者は，部分発作コホートの部分発作で 69 例（46.6%），二次性全般化発作サブセットの二次性全般化発作で 35 例（64.8%），強直間代発作コホートの強直間代発作で 14 例（63.6%）であった。

FAS の日本人集団の治療維持期（LOCF）において，発作頻度 50%減少を達成した被験者は，部分発作コホートの部分発作で 27 例（41.5%），二次性全般化発作サブセットの二次性全般化発作で 21 例（63.6%）であった。

2.7.3.2.3 小児てんかん患者（2 歳以上 12 歳未満）を対象とした併用療法の臨床第 2 相試験（232 試験）

2 歳以上 12 歳未満の小児てんかん患者を対象に，他剤併用時におけるペランパネル懸濁剤の有効性を評価した。多施設共同，用量漸増，オープン，非対照の単群試験であり，Core Study と，それに続く継続投与期で構成された。Core Study は投与前期及び治療期で構成された。治療期は，治療漸増期（7 週間），治療維持期（4 週間）から構成された。被験者は，同意/アセント時点の

年齢に基づき，7 歳以上 12 歳未満のコホート 1 及び 2 歳以上 7 歳未満のコホート 2 の 2 つのコホートに登録された。

治療漸増期において，1 日 1 回ペランパネル懸濁剤の投与を行った。0.015 mg/kg で投与を開始し，1 週間間隔（6 段階）で被験者の忍容性に基づき，最大 1 日用量の 0.18 mg/kg（最大 1 日総用量は 12 mg）又は最大耐量に達するまで漸増した。治療漸増期終了時点で治療維持期を開始した。治療維持期では，治療漸増期終了時の用量で 1 日 1 回ペランパネル懸濁剤の投与を行った。治療期の全ての検査を完了した被験者が継続投与期に移行し，ペランパネル懸濁剤は，治療期終了時の用量で 1 日 1 回投与した。最大 1 日用量は 0.18 mg/kg（最大 1 日総用量は 12 mg）とした。

治療期の間，ベースライン時に受けていた抗てんかん薬による治療は継続し，抗てんかん薬の変更（追加，削除又は用量調整）は許容されなかった。併用抗てんかん薬は 3 剤まで使用を認め，このうち Inducer の使用は 1 剤のみとした。継続投与期では，併用抗てんかん薬の変更（追加，削除又は用量調整）は許容された。

観察期に登録した 63 例のうち，50 例（2 歳以上 7 歳未満［コホート 2］: 22 例，7 歳以上 12 歳未満［コホート 1］: 28 例）が Core Study の治験薬投与を受け，42 例（コホート 2 : 20 例，コホート 1 : 22 例）が Core Study を完了，8 例（コホート 2 : 2 例，コホート 1 : 6 例）が中止した。Core Study を完了した 42 例のうち，41 例（コホート 2 : 19 例，コホート 1 : 22 例）が継続投与期の投与を受け，27 例（コホート 2 : 13 例，コホート 1 : 14 例）が継続投与期を完了，14 例（コホート 2 : 6 例，コホート 1 : 8 例）が継続投与期を中止した。本治験の有効性解析の主たる解析対象集団である FAS には 50 例（コホート 2 : 22 例，コホート 1 : 28 例）の投与例全例が採用された。

FAS の治療期における発作頻度変化率の中央値は，部分発作（40 例）で–55.8%（コホート 2［17 例］: –82.5%，コホート 1［23 例］: –46.8%，全般発作（22 例）で–35.8%（コホート 2［13 例］: –53.1%，コホート 1［9 例］: 305.4%）であった。

FAS の治療維持期 LOCF における発作頻度 50%減少達成率は，部分発作で 70.0%（コホート 2 : 82.4%，コホート 1 : 60.9%），全般発作で 59.1%（コホート 2 : 76.9%，コホート 1 : 33.3%）であった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では，部分発作を有する未治療のてんかん患者を対象とした単剤療法の臨床第 3 相試験（342 試験）及び小児てんかん患者（4 歳以上 12 歳未満）を対象とした併用療法の臨床第 3 相試験（311 試験）の結果を示した。311 試験では継続投与期を除いた Core Study の内容を本項に記載した。

2.7.3.3.1 試験対象集団
2.7.3.3.1.1 疾患の特性
2.7.3.3.1.1.1 選択基準

部分発作を有する未治療のてんかん患者を対象とした単剤療法の臨床第 3 相試験（342 試験）及び小児てんかん患者（4 歳以上 12 歳未満）を対象とした併用療法の臨床第 3 相試験（311 試

験）で用いられた主な選択基準を表 2.7.3-7 に示した。

いずれの試験においても，てんかん発作及びてんかん（症候群）の診断は国際抗てんかん連盟の国際分類（1981 年）に基づいた。

311 試験では，医薬品医療機器総合機構（以下，機構）との対面助言の結果，日本は部分発作のみが承認審査の対象となったことから，強直間代発作の患者は組み入れられなかった。本治験は安全性を目的とする試験であったため，日本以外では，試験の途中で発作回数の規定を緩めたが，日本では機構との合意事項として日本人集団における有効性を確認する必要があり，日本では規定を緩めずに当初の計画通りとしたことから異なる基準となった。また，併用抗てんかん薬の最大数の規定は治験期間中に治験実施計画書の選択/除外基準が改訂され，2 剤から 3 剤に変更された。

表 2.7.3-7　臨床第 3 相試験（342 及び 311 試験）で用いられた主な選択基準

	342 試験 （未治療の部分てんかん患者の単剤療法）	311 試験 （小児てんかん患者の併用療法）
年齢及び性別	12 歳以上 75 歳未満の男女	4 歳以上 12 歳未満の男女
発作型	部分発作	部分発作又は強直間代発作（日本では部分発作のみ）
てんかん（症候群）分類	局在関連性てんかん	てんかん
疾患特性	観察期開始前 1 年以内に非誘発性の発作が 2 回以上あり，観察期開始前 12 週間以内に少なくとも 1 回以上 20 回未満の発作が認められている未治療の新たに診断された又は再発した患者 再発患者の場合，過去の抗てんかん薬治療終了から 2 年以上経過し，その後再発した患者	治療期開始前 12 週間（日本では 4 週間）以内に 1 回以上の部分発作又は強直間代発作を発現した患者
併用抗てんかん薬の数	併用禁止	1～3 剤 Inducer は，最大 3 剤の抗てんかん薬のうち 1 剤のみ使用可能 迷走神経刺激療法は，抗てんかん薬の 1 つとしてカウント
体重	－	16 kg 以上

Inducer:　CYP3A 誘導作用のある抗てんかん薬（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）

2.7.3.3.1.1.2 除外基準

部分発作を有する未治療のてんかん患者を対象とした単剤療法の臨床第 3 相試験（342 試験）及び小児てんかん患者（4 歳以上 12 歳未満）を対象とした併用療法の臨床第 3 相試験（311 試験）で用いられた主な除外基準を表 2.7.3-8 に示した。

表 2.7.3-8　臨床第 3 相試験（342 及び 311 試験）で用いられた主な除外基準

	342 試験 （未治療の部分てんかん患者の単剤療法）	311 試験 （小児てんかん患者の併用療法）
発作型/てんかん（症候群）分類	運動徴候を伴わない単純部分発作のみを呈する患者	運動徴候を伴わない単純部分発作のみを呈する患者[a]
	レノックス・ガストー症候群の既往歴がある又は合併している患者	−
	本薬投与開始（漸増期）前 5 年以内に心因性発作の既往歴がある患者	心因性発作を有する又は投与前期開始の前約 5 年以内に既往歴がある
	本剤投与開始（漸増期）前 1 年以内に重積発作の既往歴がある患者	投与前期開始前 6 ヵ月以内に，入院を要するてんかん重積状態の既往歴がある

a: 選択基準「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みを部分発作としてカウントする」として規定

2.7.3.3.1.1.3 主な併用薬剤の規定

部分発作を有する未治療のてんかん患者を対象とした単剤療法の臨床第 3 相試験（342 試験）及び小児てんかん患者（4 歳以上 12 歳未満）を対象とした併用療法の臨床第 3 相試験（311 試験）で用いられた主な併用薬剤の規定を表 2.7.3-9 に示した。

表 2.7.3-9　臨床第 3 相試験（342 及び 311 試験）で用いられた主な併用薬剤の規定

	342 試験 （未治療の部分てんかん患者の単剤療法）	311 試験 （小児てんかん患者の併用療法）
併用抗てんかん薬	併用禁止	• 抗てんかん薬は 1～3 剤使用可。このうち Inducer は 1 剤のみ許容 • 治療期では，抗てんかん薬の変更（追加，削除又は用量調整）は許容せず • 継続維持期では，抗てんかん薬の新たな投与開始，投与中止及び用量変更は許容 • 継続維持期では，発作のコントロールに適していると考えられる場合，治験担当医師の裁量でペランパネルの単剤投与を許容
	• てんかん重積状態，コントロール不良な発作及びクラスタ等，緊急治療を要する場合，レスキュー薬としてジアゼパム，フェニトインなどの使用を許容	• レスキュー薬としてのベンゾジアゼピンの使用に限って許容
併用禁止薬	• CYP3A を誘導することが知られている薬剤又は食品 • 抗精神病薬 • 抗不安薬 • ベンゾジアゼピン系の睡眠薬 • 他の治験薬 • 抗認知症薬	• CYP3A を誘導することが知られている薬剤（カルバマゼピン，オクスカルバゼピン，フェニトイン及び eslicarbazepine は除く）
併用制限薬	• 抗うつ薬	−

Inducer: CYP3A 誘導作用のある抗てんかん薬（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）

2.7.3.3.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

2.7.3.3.1.2.1 部分発作を有する未治療のてんかん患者を対象とした単剤療法試験（342 試験）

342 試験の ITT における被験者背景を表 2.7.3-10 に示した。

342 試験の ITT における年齢（平均値±標準偏差）は 42.1±18.19 歳であり，男性の割合は 50.6%（45/89 例），女性の割合は 49.4%（44/89 例）であった。実施国の分布は，日本 48.3%（43/89 例），韓国 51.7%（46/89 例）であった。また，ほとんどの被験者（84 例［94.4%］）は新たに診断されたてんかん患者であり，再発てんかん患者は 5 例（5.6%）であった。

なお，mITT では再発てんかん患者は 3 例であった。

表 2.7.3-10　被験者背景（ITT，342 試験）

	ペランパネル (N=89)
年齢[a]（歳）	
例数	89
平均値±標準偏差	42.1±18.19
中央値	43.0
最小値，最大値	15, 72
年齢区分[a]（歳），n (%)	
<18	7 (7.9)
18 – 64	71 (79.8)
≥65	11 (12.4)
性別，n (%)	
男性	45 (50.6)
女性	44 (49.4)
人種，n (%)	
Asian	89 (100.0)
Japanese	43 (48.3)
Chinese	1 (1.1)
Korean	44 (49.4)
Asian Indian	0
Other Asian	1 (1.1)
実施国，n (%)	
日本	43 (48.3)
韓国	46 (51.7)
体重（kg）	
例数	89
平均値±標準偏差	62.89±12.263
中央値	61.00
最小値，最大値	41.8, 108.5
てんかん病歴，n (%)	
新たに診断されたてんかん	84 (94.4)
再発てんかん	5 (5.6)
てんかんの罹病期間（月）	
例数	89
平均値±標準偏差	2.05±12.779
中央値	0.20
最小値，最大値	0.0, 119.9
てんかん発作の種類[b]，n (%)	
運動徴候を伴わない単純部分発作	4 (4.5)
運動徴候を伴う単純部分発作	10 (11.2)
複雑部分発作	54 (60.7)
二次性全般化発作	57 (64.0)

a:　同意取得時の年齢
b:　重複集計

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

2.7.3.3.1.2.2 小児てんかん患者（4 歳以上 12 歳未満）を対象とした併用療法試験（311 試験）

2.7.3.3.1.2.2.1 全集団

311 試験の FAS の被験者背景を表 2.7.3-11 に示した。

311 試験の FAS 180 例のうち，ほとんどは White（54.4%）又は日本人（38.0%）であり，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。てんかん罹病期間の中央値は 5.6 年（範囲：0.53～11.90 年）であった。

なお，311 試験では，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に分類した。また，部分発作コホートのうち，二次性全般化発作が発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。FAS 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。

表 2.7.3-11　被験者背景（FAS，311試験）

	部分発作コホート (N=149)	強直間代発作コホート (N=31)	二次性全般化発作サブセット (N=54)	全体 (N=180)
年齢[a]（歳）				
平均値±標準偏差	8.1±2.10	8.5±2.03	7.7±1.99	8.1±2.09
中央値	8.0	9.0	8.0	8.0
最小値，最大値	4, 11	5, 11	4, 11	4, 11
年齢区分[a], n (%)				
4歳以上7歳未満	40 (26.8)	6 (19.4)	17 (31.5)	46 (25.6)
7歳以上12歳未満	109 (73.2)	25 (80.6)	37 (68.5)	134 (74.4)
性別, n (%)				
男性	72 (48.3)	20 (64.5)	25 (46.3)	92 (51.1)
女性	77 (51.7)	11 (35.5)	29 (53.7)	88 (48.9)
人種, n (%)				
White	70 (48.3)	23 (88.5)	19 (35.2)	93 (54.4)
Black or African American	2 (1.4)	1 (3.8)	1 (1.9)	3 (1.8)
Japanese	65 (44.8)	0	33 (61.1)	65 (38.0)
Other Asian	5 (3.4)	1 (3.8)	1 (1.9)	6 (3.5)
American Indian or Alaska Native	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
Other	2 (1.4)	1 (3.8)	0	3 (1.8)
不明	4	5	0	9
体重 (kg)				
平均値±標準偏差	28.09±10.649	30.43±11.299	24.70±8.748	28.49±10.768
中央値	24.80	26.30	22.05	25.00
最小値，最大値	16.1, 64.7	16.0, 59.0	16.1, 55.5	16.0, 64.7
てんかんの罹病期間（年）				
平均値±標準偏差	5.744±2.7485	5.571±3.6046	5.742±2.4828	5.714±2.9031
中央値	5.582	5.369	5.566	5.566
最小値，最大値	0.53, 11.90	0.53, 11.59	0.53, 11.27	0.53, 11.90
てんかん発作の種類[b], n (%)				
部分発作	148 (99.3)	7 (22.6)	54 (100.0)	155 (86.1)
運動徴候を伴わない単純部分発作	19 (12.8)	5 (16.1)	6 (11.1)	24 (13.3)
運動徴候を伴う単純部分発作	46 (30.9)	5 (16.1)	16 (29.6)	51 (28.3)
複雑部分発作	116 (77.9)	4 (12.9)	35 (64.8)	120 (66.7)
二次性全般化発作	82 (55.0)	2 (6.5)	54 (100.0)	84 (46.7)
全般発作	24 (16.1)	31 (100.0)	9 (16.7)	55 (30.6)
欠神発作	9 (6.0)	16 (51.6)	2 (3.7)	25 (13.9)
ミオクロニー発作	12 (8.1)	17 (54.8)	3 (5.6)	29 (16.1)
間代発作	6 (4.0)	10 (32.3)	3 (5.6)	16 (8.9)
強直発作	5 (3.4)	11 (35.5)	4 (7.4)	16 (8.9)
強直間代発作	4 (2.7)	27 (87.1)	2 (3.7)	31 (17.2)
脱力発作	9 (6.0)	6 (19.4)	4 (7.4)	15 (8.3)
その他	9 (6.0)	2 (6.5)	2 (3.7)	11 (6.1)

a: 同意取得時の年齢
b: 重複集計

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 8，Table 9 を引用）

311 試験の FAS の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それぞれ表 2.7.3-12 及び表 2.7.3-13 に示した。

FAS（180 例）において，全例が抗てんかん薬を併用しており，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。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）をベースライン時に使用していた被験者は，全体で 49 例（27.2%）であった。

最も多く併用された抗てんかん薬は，部分発作コホートでバルプロ酸（49 例），二次性全般化発作サブセットでレベチラセタム及びクロバザム（各 17 例），強直間代発作コホートでレベチラセタム（13 例）であった。

表 2.7.3-12　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（FAS，311試験）

	部分発作コホート (N=149) n (%)	強直間代発作コホート (N=31) n (%)	二次性全般化発作サブセット (N=54) n (%)	全体 (N=180) n (%)
抗てんかん薬併用例	149 (100.0)	31 (100.0)	54 (100.0)	180 (100.0)
1剤併用	27 (18.1)	8 (25.8)	11 (20.4)	35 (19.4)
2剤併用	83 (55.7)	17 (54.8)	29 (53.7)	100 (55.6)
3剤併用[a]	39 (26.2)	6 (19.4)	14 (25.9)	45 (25.0)
Inducer併用例[b]	47 (31.5)	2 (6.5)	12 (22.2)	49 (27.2)
1剤併用	13 (27.7)	2 (100.0)	4 (33.3)	15 (30.6)
2剤併用	27 (57.4)	0	7 (58.3)	27 (55.1)
3剤併用[a]	7 (14.9)	0	1 (8.3)	7 (14.3)
Non-Inducer併用例[c]	102 (68.5)	29 (93.5)	42 (77.8)	131 (72.8)
1剤併用	14 (13.7)	6 (20.7)	7 (16.7)	20 (15.3)
2剤併用	56 (54.9)	17 (58.6)	22 (52.4)	73 (55.7)
3剤併用[a]	32 (31.4)	6 (20.7)	13 (31.0)	38 (29.0)

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: ベースライン時に Non-Inducer のみ併用していた被験者

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 10 を引用）

表 2.7.3-13　ベースライン時に併用されていた個々の抗てんかん薬（FAS，311試験）

	部分発作コホート (N=149) n (%)	強直間代発作コホート (N=31) n (%)	二次性全般化発作サブセット (N=54) n (%)	全体 (N=180) n (%)
Inducer[a]	47 (31.5)	2 (6.5)	12 (22.2)	49 (27.2)
カルバマゼピン	26 (55.3)	0	8 (66.7)	26 (53.1)
オクスカルバゼピン	18 (38.3)	1 (50.0)	3 (25.0)	19 (38.8)
フェニトイン	3 (6.4)	1 (50.0)	1 (8.3)	4 (8.2)
Non-Inducer	136 (91.3)	29 (93.5)	50 (92.6)	165 (91.7)
アセタゾラミド	1 (0.7)	0	1 (2.0)	1 (0.6)
Brivaracetam	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
臭素	1 (0.7)	0	1 (2.0)	1 (0.6)
クロバザム	41 (30.1)	7 (24.1)	17 (34.0)	48 (29.1)
クロナゼパム	7 (5.1)	2 (6.9)	3 (6.0)	9 (5.5)
ジアゼパム	2 (1.5)	0	0	2 (1.2)
Ergenyl chrono	6 (4.4)	6 (20.7)	1 (2.0)	12 (7.3)
エトスクシミド	1 (0.7)	2 (6.9)	0	3 (1.8)

表 2.7.3-13　ベースライン時に併用されていた個々の抗てんかん薬（FAS，311試験）

	部分発作コホート (N=149) n (%)	強直間代発作コホート (N=31) n (%)	二次性全般化発作サブセット (N=54) n (%)	全体 (N=180) n (%)
ガバペンチン	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
ラコサミド	10 (7.4)	0	1 (2.0)	10 (6.1)
ラモトリギン	35 (25.7)	10 (34.5)	14 (28.0)	45 (27.3)
レベチラセタム	45 (33.1)	13 (44.8)	17 (34.0)	58 (35.2)
ニトラゼパム	1 (0.7)	0	1 (2.0)	1 (0.6)
フェノバルビタール	12 (8.8)	0	6 (12.0)	12 (7.3)
プレガバリン	1 (0.7)	0	1 (2.0)	1 (0.6)
プリミドン	0	1 (3.4)	0	1 (0.6)
ルフィナミド	8 (5.9)	1 (3.4)	4 (8.0)	9 (5.5)
スルチアム	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
Tetracosactide	0	1 (3.4)	0	1 (0.6)
トピラマート	22 (16.2)	7 (24.1)	11 (22.0)	29 (17.6)
バルプロ酸	49 (36.0)	5 (17.2)	16 (32.0)	54 (32.7)
ゾニサミド	18 (13.2)	2 (6.9)	5 (10.0)	20 (12.1)

a: Inducer: CYP3A 誘導作用のある抗てんかん薬（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）

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 11 を引用）

2.7.3.3.1.2.2.2 日本人集団

311 試験の FAS の日本人集団における被験者背景を表 2.7.3-14 に示した。

311 試験の FAS の日本人集団 65 例のうち，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%）であった。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。てんかん罹病期間の中央値は 5.6 年（範囲：0.53～11.27 年）であった。

なお，FAS の日本人集団において，部分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 65 例及び 33 例であった。

表 2.7.3-14　日本人集団の被験者背景（FAS，311試験）

	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	8.2±2.01	7.7±1.90	8.2±2.01
中央値	9.0	8.0	9.0
最小値，最大値	5, 11	5, 11	5, 11
年齢区分[a], n (%)			
4歳以上7歳未満	16 (24.6)	11 (33.3)	16 (24.6)
7歳以上12歳未満	49 (75.4)	22 (66.7)	49 (75.4)
性別, n (%)			
男性	29 (44.6)	10 (30.3)	29 (44.6)
女性	36 (55.4)	23 (69.7)	36 (55.4)
人種, n (%)			
Japanese	65 (100.0)	33 (100.0)	65 (100.0)
体重 (kg)			
平均値±標準偏差	24.99±8.693	22.13±6.066	24.99±8.693
中央値	22.00	20.20	22.00
最小値，最大値	16.1, 49.7	16.1, 44.8	16.1, 49.7
てんかんの罹病期間（年）			
平均値±標準偏差	6.131±2.7462	6.038±2.6576	6.131±2.7462
中央値	5.610	5.582	5.610
最小値，最大値	0.53, 11.27	0.53, 11.27	0.53, 11.27
てんかん発作の種類[b], n (%)			
部分発作	65 (100.0)	33 (100.0)	65 (100.0)
運動徴候を伴わない単純部分発作	7 (10.8)	4 (12.1)	7 (10.8)
運動徴候を伴う単純部分発作	22 (33.8)	12 (36.4)	22 (33.8)
複雑部分発作	47 (72.3)	22 (66.7)	47 (72.3)
二次性全般化発作	40 (61.5)	33 (100.0)	40 (61.5)
全般発作	6 (9.2)	5 (15.2)	6 (9.2)
欠神発作	1 (1.5)	1 (3.0)	1 (1.5)
ミオクロニー発作	2 (3.1)	1 (3.0)	2 (3.1)
間代発作	1 (1.5)	1 (3.0)	1 (1.5)
強直発作	3 (4.6)	3 (9.1)	3 (4.6)
強直間代発作	1 (1.5)	1 (3.0)	1 (1.5)
脱力発作	1 (1.5)	1 (3.0)	1 (1.5)
その他	1 (1.5)	0	1 (1.5)

a:　同意取得時の年齢
b:　重複集計

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 14.1.4.1.1.1J，Table 14.1.4.1.2.1J を引用）

311 試験の FAS の日本人集団における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それぞれ表 2.7.3-15 及び表 2.7.3-16 に示した。

FAS の日本人集団（65 例）において，全例が抗てんかん薬を併用しており，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。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）をベースライン時に使用していた日本人被験者は，全体で 14 例（21.5%）であった。

日本人集団で最も多く併用された抗てんかん薬は，部分発作コホート及び二次性全般化発作サブセットともバルプロ酸（それぞれ 26 例及び 13 例）であった。

表 2.7.3-15　日本人集団の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（FAS，311試験）

	部分発作コホート (N=65) n (%)	二次性全般化発作サブセット (N=33) n (%)	全体 (N=65) n (%)
抗てんかん薬併用例	65 (100.0)	33 (100.0)	65 (100.0)
1剤併用	7 (10.8)	5 (15.2)	7 (10.8)
2剤併用	29 (44.6)	15 (45.5)	29 (44.6)
3剤併用[a]	29 (44.6)	13 (39.4)	29 (44.6)
Inducer併用例[b]	14 (21.5)	5 (15.2)	14 (21.5)
1剤併用	3 (21.4)	1 (20.0)	3 (21.4)
2剤併用	9 (64.3)	4 (80.0)	9 (64.3)
3剤併用[a]	2 (14.3)	0	2 (14.3)
Non-Inducer併用例[c]	51 (78.5)	28 (84.8)	51 (78.5)
1剤併用	4 (7.8)	4 (14.3)	4 (7.8)
2剤併用	20 (39.2)	11 (39.3)	20 (39.2)
3剤併用[a]	27 (52.9)	13 (46.4)	27 (52.9)

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: ベースライン時に Non-Inducer のみ併用していた被験者

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 14.1.4.3.2.1J を引用）

表 2.7.3-16　日本人集団のベースライン時に併用されていた個々の抗てんかん薬（FAS，311試験）

	部分発作コホート (N=65) n (%)	二次性全般化発作サブセット (N=33) n (%)	全体 (N=65) n (%)
Inducer[a]	14 (21.5)	5 (15.2)	14 (21.5)
カルバマゼピン	11 (78.6)	4 (80.0)	11 (78.6)
オクスカルバゼピン	0	0	0
フェニトイン	3 (21.4)	1 (20.0)	3 (21.4)
Non-Inducer	62 (95.4)	32 (97.0)	62 (95.4)
アセタゾラミド	1 (1.6)	1 (3.1)	1 (1.6)
臭素	1 (1.6)	1 (3.1)	1 (1.6)
クロバザム	20 (32.3)	11 (34.4)	20 (32.3)
クロナゼパム	5 (8.1)	3 (9.4)	5 (8.1)
ジアゼパム	2 (3.2)	0	2 (3.2)
ラコサミド	1 (1.6)	1 (3.1)	1 (1.6)
ラモトリギン	21 (33.9)	8 (25.0)	21 (33.9)
レベチラセタム	23 (37.1)	11 (34.4)	23 (37.1)
ニトラゼパム	1 (1.6)	1 (3.1)	1 (1.6)
フェノバルビタール	10 (16.1)	4 (12.5)	10 (16.1)
ルフィナミド	6 (9.7)	4 (12.5)	6 (9.7)
トピラマート	11 (17.7)	6 (18.8)	11 (17.7)

表 2.7.3-16　日本人集団のベースライン時に併用されていた個々の抗てんかん薬（FAS，311試験）

	部分発作コホート (N=65) n (%)	二次性全般化発作サブセット (N=33) n (%)	全体 (N=65) n (%)
バルプロ酸	26 (41.9)	13 (40.6)	26 (41.9)
ゾニサミド	10 (16.1)	5 (15.6)	10 (16.1)

a: Inducer: CYP3A 誘導作用のある抗てんかん薬（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）

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 14.1.4.3.3.1J を引用）

2.7.3.3.1.3 被験者の内訳

2.7.3.3.1.3.1 部分発作を有する未治療のてんかん患者を対象とした単剤療法試験（342 試験）

342 試験の被験者の内訳を図 2.7.3-3 に示した。

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

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

4 mg 治療期完了例 46 例，8 mg 治療期中止例 13 例及び 8 mg 治療期完了例 8 例の計 67 例のうち，46 例（4 mg 治療期完了例 32 例，8 mg 治療期中止例 7 例及び 8 mg 治療期完了例 7 例）が本治験の継続を希望し継続投与期に移行した。データカットオフ時（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点）では，継続投与期移行例 46 例のうち，継続投与期中止例は 5 例であり，残りの 41 例は継続投与期を継続中であった。継続投与期中止例の主たる中止理由の内訳は，被験者都合，妊娠，効果不十分，追跡不能及び同意撤回各 1 例であった。

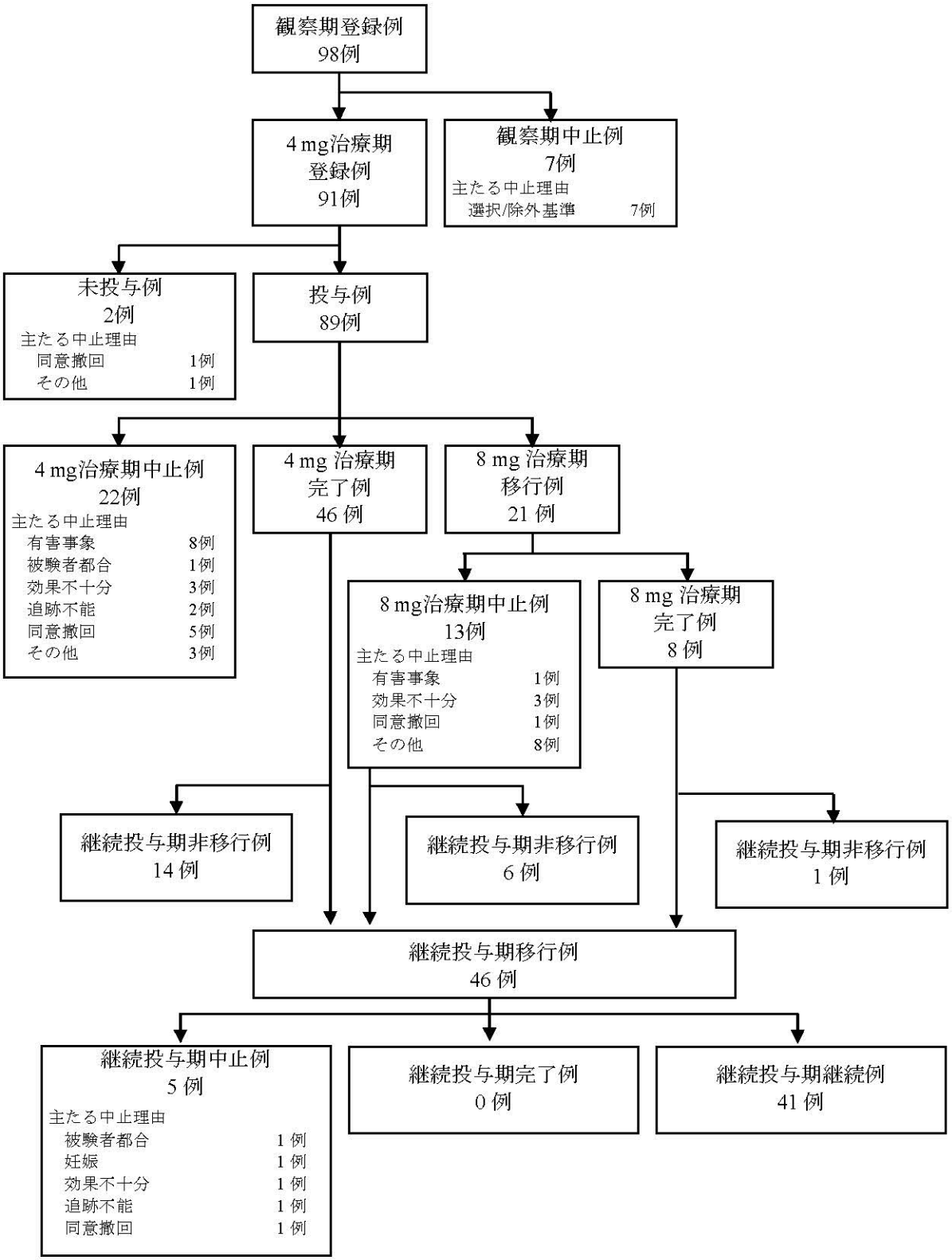


図 2.7.3-3　被験者の内訳（342 試験）

（添付資料 5.3.5.2.6 の Figure 2 を引用）

2.7.3.3.1.3.2 小児てんかん患者（4 歳以上 12 歳未満）を対象とした併用療法試験（311 試験）

2.7.3.3.1.3.2.1 全集団

311 試験の被験者の内訳を図 2.7.3-4 に示した。

投与前期に登録した 180 例全例が Core Study の治験薬投与を受け，146 例が Core Study を完了，34 例が中止した。Core Study 中止例の主たる中止理由は，有害事象 14 例，効果不十分 8 例，被験者都合 7 例，その他 3 例，同意撤回 2 例であった。

Core Study を完了した 146 例のうち，136 例が継続投与期 A に登録され，継続投与期 A の投与を受けた。継続投与期 A の投与を受けた 136 例のうち，122 例が継続投与期 A を完了，14 例が中止した。継続投与期 A 中止例の主たる中止理由は，有害事象 5 例，効果不十分 4 例，被験者都合 3 例，同意撤回及びその他各 1 例であった。

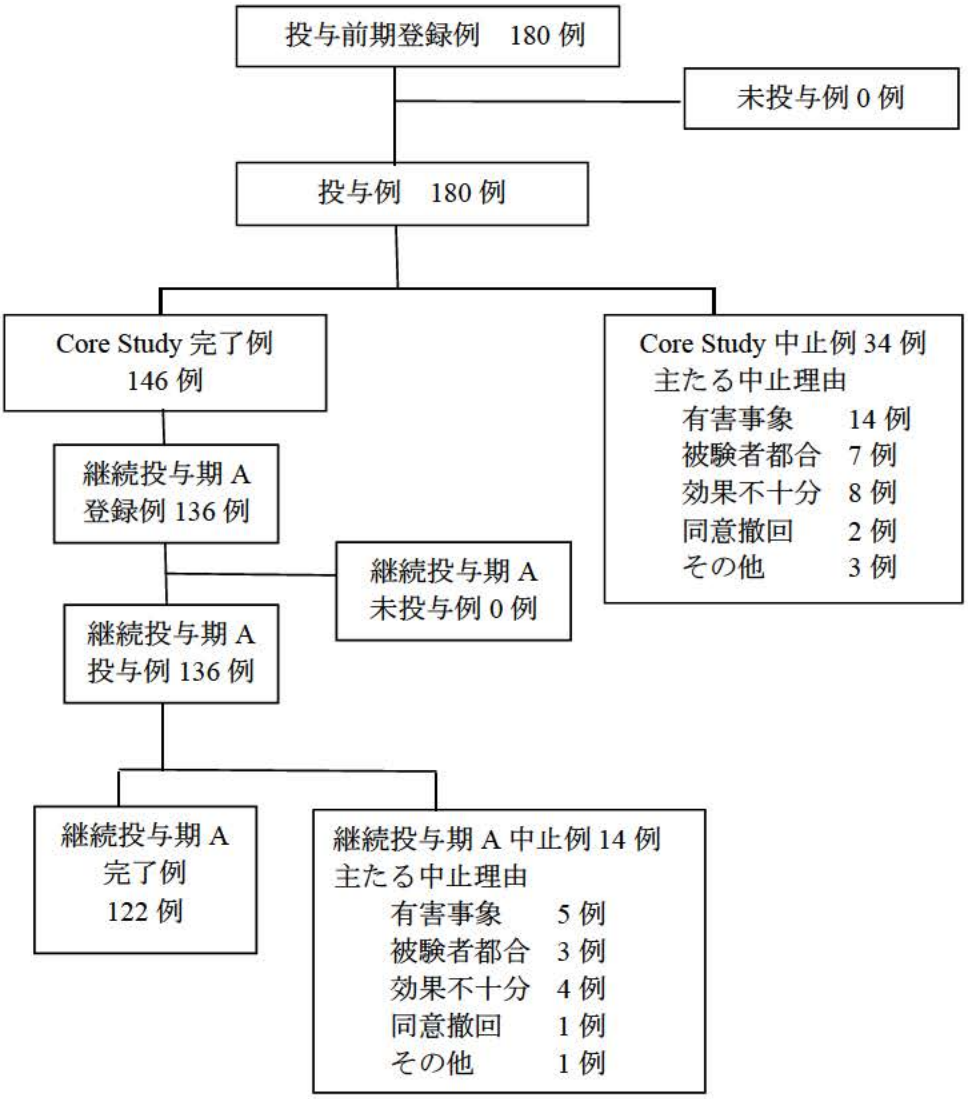


図 2.7.3-4　被験者の内訳（311 試験）

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 6，添付資料 5.3.5.2.7 の Table 1 を引用）

2.7.3.3.1.3.2.2 日本人集団

311 試験の日本人集団の被験者の内訳を図 2.7.3-5 に示した。

投与前期に登録した 65 例全例が Core Study の治験薬投与を受け，56 例が Core Study を完了，9 例が中止した。Core Study 中止例の主たる中止理由は，有害事象 4 例，被験者都合 3 例，効果不十分 2 例であった。

Core Study を完了した 56 例のうち，53 例が継続投与期 A に登録され，継続投与期 A の投与を受けた。継続投与期 A の投与を受けた 53 例のうち，50 例が継続投与期 A を完了，3 例が中止した。継続投与期 A 中止例の主たる中止理由は，被験者都合，効果不十分及び同意撤回各 1 例であった。

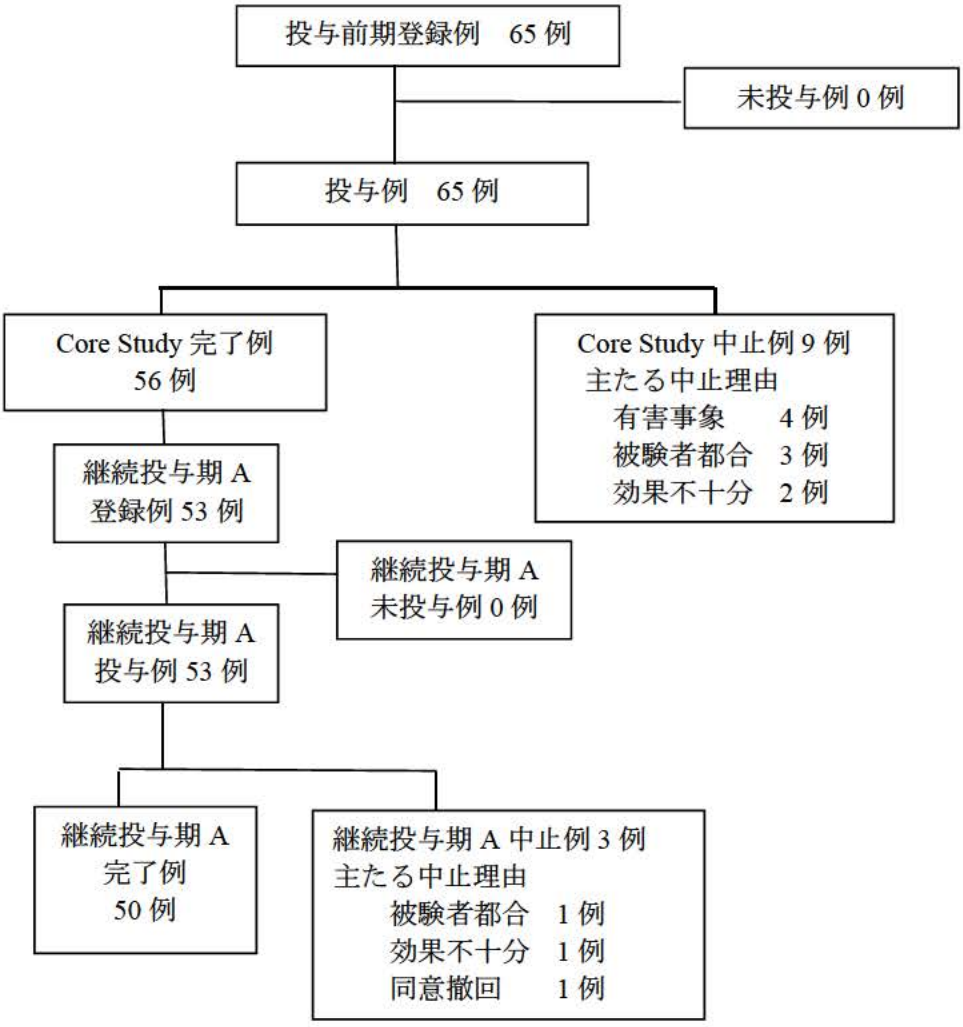


図 2.7.3-5　日本人集団における被験者の内訳（311 試験）

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 14.1.1.5.1J，添付資料 5.3.5.2.7 の Table 3 を引用）

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 部分発作を有する未治療のてんかん患者を対象とした単剤療法試験（342 試験）

2.7.3.3.2.1.1 治療維持期 26 週間における部分発作に対する完全発作消失（Seizure Free）割合（主要評価項目）

本評価項目の主要解析では 4 mg 治療維持期を各被験者の評価期間とし，4 mg 治療維持期開始から完了まで発作が出現しなかった場合，4 mg 治療維持期 26 週間の完全発作消失例（seizure free）とした。本評価項目の重要な副次的解析では 4 mg 治療維持期あるいは 4 mg 治療期から 8 mg へ増量した被験者では 8 mg 治療維持期を各被験者の評価期間とし，4 又は 8 mg 治療維持期開始から完了まで発作が出現しなかった場合，4 又は 8 mg 治療維持期 26 週間の完全発作消失例（seizure free）とした。

2.7.3.3.2.1.1.1 4 mg 治療維持期 26 週間（主要解析）

mITT の 4 mg 治療維持期 26 週間における部分発作に対する完全発作消失（seizure free）割合を表 2.7.3-17 に示した。

4 mg 治療維持期 26 週間における部分発作に対する完全発作消失（seizure free）割合は 63.0%（46/73 例）であり，その 95%信頼区間の下限（50.9%）は事前に設定した閾値である 40%を上回った。

表 2.7.3-17　4 mg 治療維持期 26 週間における部分発作に対する完全発作消失（Seizure Free）割合（mITT，342 試験）

	ペランパネル (N=73)
4 mg 治療維持期 26 週間	
非完全発作消失例，n (%)	27 (37.0)
完全発作消失例 [a]，n (%)	46 (63.0)
95%信頼区間 [b]，%	50.9, 74.0

a: 4 mg 治療維持期開始後，治療維持期完了までに発作が出現しなかった場合，完全発作消失例（seizure free）とした
b: Clopper-Pearson 法に基づき算出

（添付資料 5.3.5.2.6 の Table 14 を引用）

2.7.3.3.2.1.1.2 4 又は 8 mg 治療維持期 26 週間（重要な副次的解析）

mITT の 4 又は 8 mg 治療維持期 26 週間における部分発作に対する完全発作消失（seizure free）割合を表 2.7.3-18 に示した。

4 又は 8 mg 治療維持期 26 週間における部分発作に対する完全発作消失（seizure free）割合は 74.0%（54/73 例）であり，その 95%信頼区間の下限（62.4%）は事前に設定した閾値である 40%を上回った。

表 2.7.3-18　4 又は 8 mg 治療維持期 26 週間における部分発作に対する完全発作消失（Seizure Free）割合（mITT，342 試験）

	ペランパネル (N=73)
4 又は 8 mg 治療維持期 26 週間	
非完全発作消失例，n (%)	19 (26.0)
完全発作消失例[a]，n (%)	54 (74.0)
95%信頼区間[b]，%	62.4, 83.5

a: 4 又は 8 mg 治療維持期開始後，治療維持期完了までに発作が出現しなかった場合，完全発作消失例（seizure free）とした
b: Clopper-Pearson 法に基づき算出

（添付資料 5.3.5.2.6 の Table 15 を引用）

2.7.3.3.2.1.2 治療維持期 26 週間における部分発作に対する被験者背景の発作型別の完全発作消失（Seizure Free）割合

2.7.3.3.2.1.2.1 4 mg 治療維持期 26 週間

mITT の 4 mg 治療維持期 26 週間における部分発作に対する被験者背景の発作型別の完全発作消失（seizure free）割合を表 2.7.3-19 に示した。

4 mg 治療維持期 26 週間における二次性全般化発作を有する被験者に対する完全発作消失（seizure free）割合は 64.6%（31/48 例）であった。

表 2.7.3-19　4 mg 治療維持期 26 週間における部分発作に対する被験者背景の発作型別の完全発作消失（Seizure Free）割合（mITT，342 試験）

	ペランパネル (N=73)
複雑部分発作	
4 mg 治療維持期 26 週間	
合計，n (%)	41 (100.0)
非完全発作消失例，n (%)	17 (41.5)
完全発作消失例[a]，n (%)	24 (58.5)
95%信頼区間[b]，%	42.1, 73.7
二次性全般化発作	
4 mg 治療維持期 26 週間	
合計，n (%)	48 (100.0)
非完全発作消失例，n (%)	17 (35.4)
完全発作消失例[a]，n (%)	31 (64.6)
95%信頼区間[b]，%	49.5, 77.8
複雑部分発作又は二次性全般化発作を有する	
4 mg 治療維持期 26 週間	
合計，n (%)	70 (100.0)
非完全発作消失例，n (%)	27 (38.6)
完全発作消失例[a]，n (%)	43 (61.4)
95%信頼区間[b]，%	49.0, 72.8

a: 4 mg 治療維持期開始後，治療維持期完了までに発作が出現しなかった場合，完全発作消失例（seizure free）とした
b: Clopper-Pearson 法に基づき算出

（添付資料 5.3.5.2.6 の Table 18 を引用）

2.7.3.3.2.1.2.2 4 又は 8 mg 治療維持期 26 週間

mITT の 4 又は 8 mg 治療維持期 26 週間における部分発作に対する被験者背景の発作型別の完全発作消失（seizure free）割合を表 2.7.3-20 に示した。

4 又は 8 mg 治療維持期 26 週間における二次性全般化発作を有する被験者に対する完全発作消失（seizure free）割合は 77.1%（37/48 例）であった。

表 2.7.3-20　4 又は 8 mg 治療維持期 26 週間における部分発作に対する被験者背景の発作型別の完全発作消失（Seizure Free）割合（mITT，342 試験）

	ペランパネル (N=73)
複雑部分発作	
4 又は 8 mg 治療維持期 26 週間	
合計，n (%)	41 (100.0)
非完全発作消失例，n (%)	13 (31.7)
完全発作消失例 [a]，n (%)	28 (68.3)
95%信頼区間 [b]，%	51.9, 81.9
二次性全般化発作	
4 又は 8 mg 治療維持期 26 週間	
合計，n (%)	48 (100.0)
非完全発作消失例，n (%)	11 (22.9)
完全発作消失例 [a]，n (%)	37 (77.1)
95%信頼区間 [b]，%	62.7, 88.0
複雑部分発作又は二次性全般化発作を有する	
4 又は 8 mg 治療維持期 26 週間	
合計，n (%)	70 (100.0)
非完全発作消失例，n (%)	19 (27.1)
完全発作消失例 [a]，n (%)	51 (72.9)
95%信頼区間 [b]，%	60.9, 82.8

a: 4 又は 8 mg 治療維持期開始後，治療維持期完了までに発作が出現しなかった場合，完全発作消失例（seizure free）とした
b: Clopper-Pearson 法に基づき算出

（添付資料 5.3.5.2.6 の Table 19 を引用）

2.7.3.3.2.1.3 治療維持期開始から初回の発作発現までの期間

2.7.3.3.2.1.3.1 4 mg 治療維持期開始から初回の発作発現までの期間

4 mg 治療維持期開始から初回の発作発現までの期間に関する Kaplan-Meier Plot を図 2.7.3-6 に示した。

カットオフ時では，4 mg 治療維持期開始後の初回発作の累積発現率は 50%未満であったため，初回の発作発現までの期間の中央値の算出は不可能であった。4 mg 治療維持期開始から 26 週時及び 52 週時の初回発作の累積発現率（95%信頼区間）は，それぞれ 30.8%（21.5%，43.0%）及び 42.0%（30.5%，55.8%）であった。

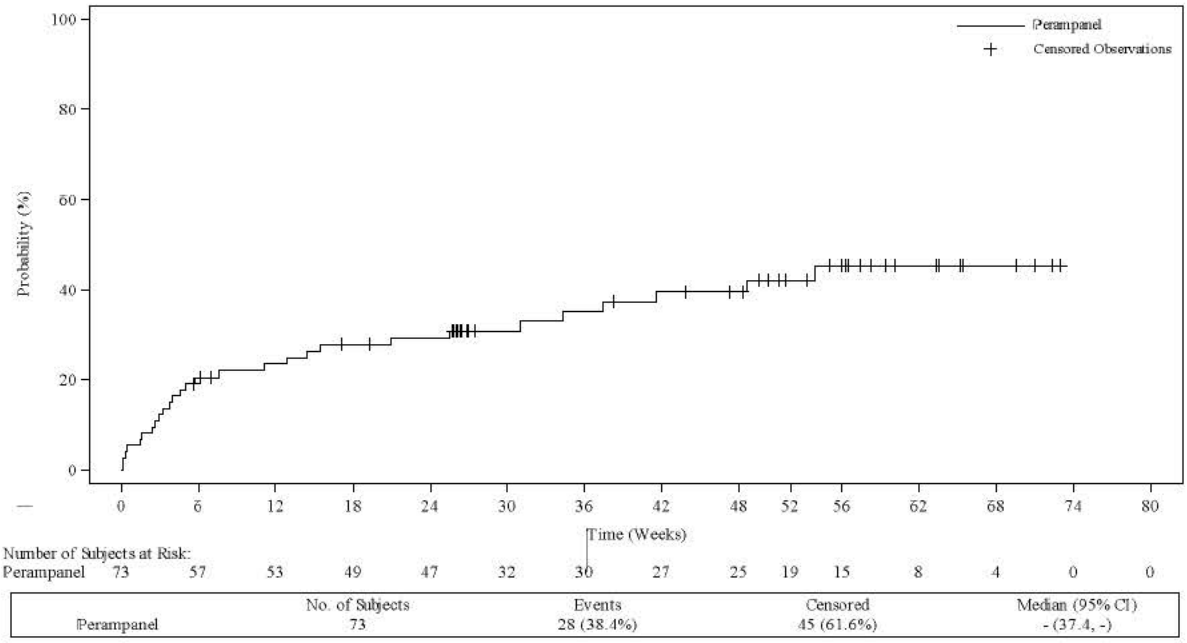


図 2.7.3-6　4 mg 治療維持期開始から初回の発作発現までの期間に関する Kaplan-Meier Plot（mITT，342 試験）

初回の発作発現前に本治験を中止した被験者は，治験中止日で打ち切りとした
データカットオフ時点で本治験を継続中の被験者は，カットオフ時点で打ち切りとした

（添付資料 5.3.5.2.6 の Figure 3 を引用）

2.7.3.3.2.1.3.2 4 又は 8 mg 治療維持期開始から初回の発作発現までの期間

4 又は 8 mg 治療維持期開始から初回の発作発現までの期間に関する Kaplan-Meier Plot を図 2.7.3-7 に示した。

カットオフ時では，4 又は 8 mg 治療維持期開始後の初回発作の累積発現率は 50%未満であったため，初回の発作発現までの期間の中央値の算出は不可能であった。4 又は 8 mg 治療維持期開始から 26 週時及び 52 週時の初回発作の累積発現率（95%信頼区間）は，それぞれ 18.2%（11.0%，29.3%）及び 29.9%（19.5%，44.2%）であった。

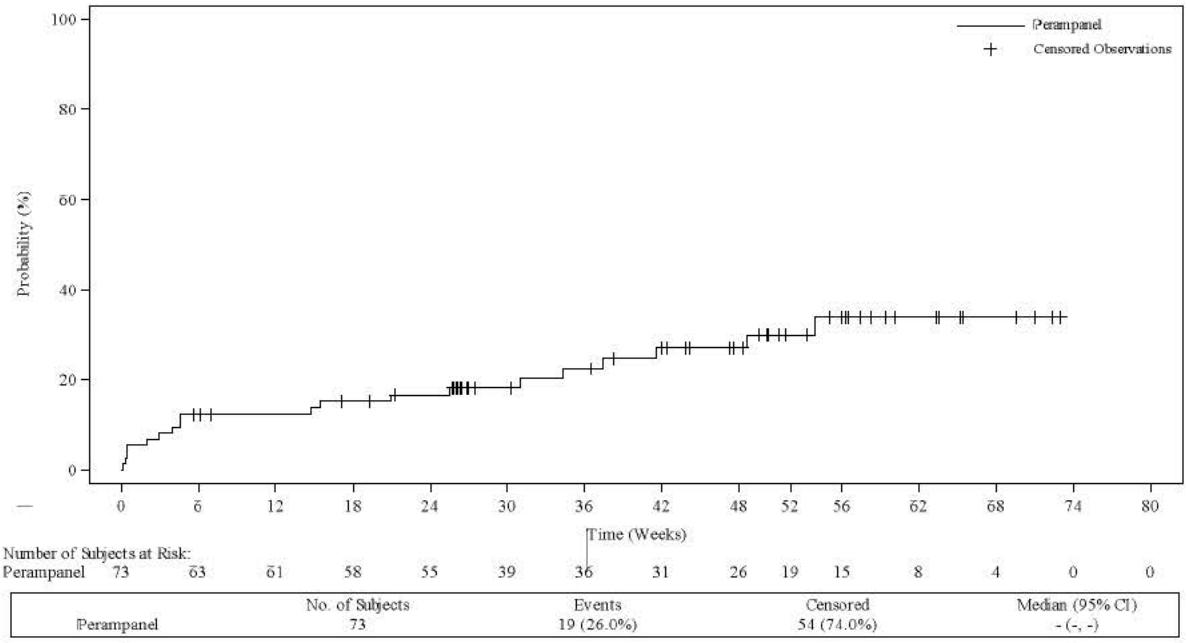


図 2.7.3-7　4 又は 8 mg 治療維持期開始から初回の発作発現までの期間に関する Kaplan-Meier Plot（mITT，342 試験）

初回の発作発現前に本治験を中止した被験者は，治験中止日で打ち切りとした
データカットオフ時点で本治験を継続中の被験者は，カットオフ時点で打ち切りとした

（添付資料 5.3.5.2.6 の Figure 4 を引用）

2.7.3.3.2.1.4 治療維持期開始から治験中止までの期間

2.7.3.3.2.1.4.1 4 mg 治療維持期開始から治験中止までの期間

4 mg 治療維持期開始から治験中止までの期間に関する Kaplan-Meier Plot を図 2.7.3-8 に示した。

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

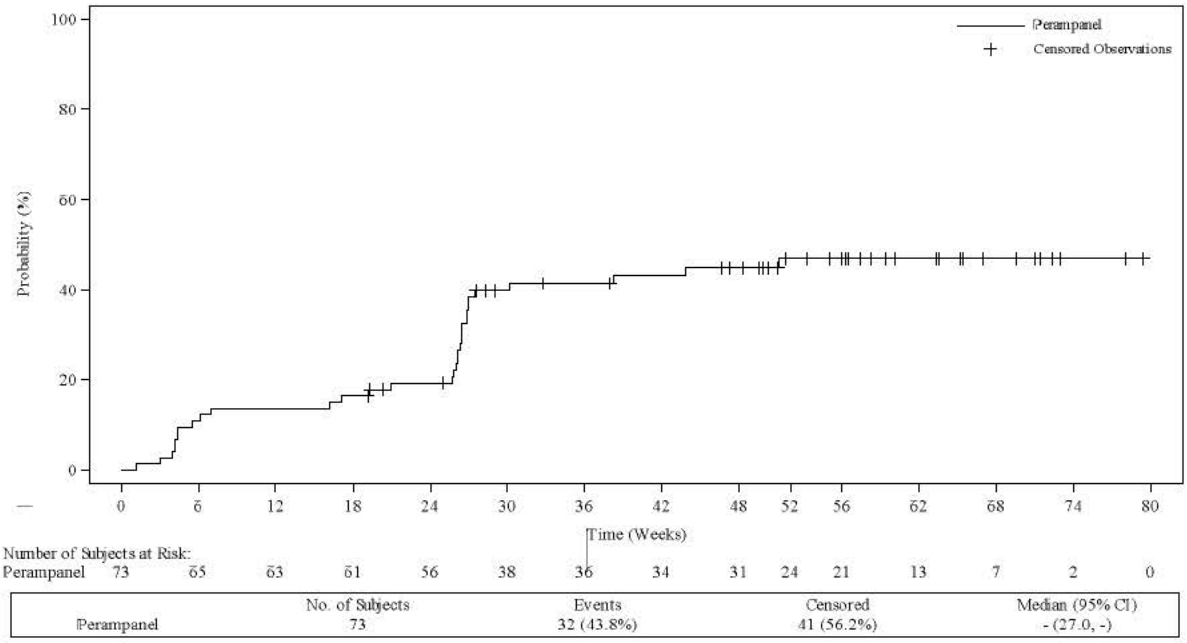


図 2.7.3-8　4 mg 治療維持期開始から治験中止までの期間に関する Kaplan-Meier Plot（mITT, 342 試験）

データカットオフ時点で本治験を継続中の被験者は，カットオフ時点で打ち切りとした

（添付資料 5.3.5.2.6 の Figure 5 を引用）

2.7.3.3.2.1.4.2 4 又は 8 mg 治療維持期開始から治験中止までの期間

4 又は 8 mg 治療維持期開始から治験中止までの期間に関する Kaplan-Meier Plot を図 2.7.3-9 に示した。

カットオフ時では，4 又は 8 mg 治療維持期開始後の治験中止率は 50%未満であったため，治験中止までの期間の中央値の算出は不可能であった。4 又は 8 mg 治療維持期開始から 26 週時及び 52 週時の累積治験中止率（95%信頼区間）は，それぞれ 23.3%（15.2%，34.8%）及び 45.0%（34.2%，57.5%）であった。

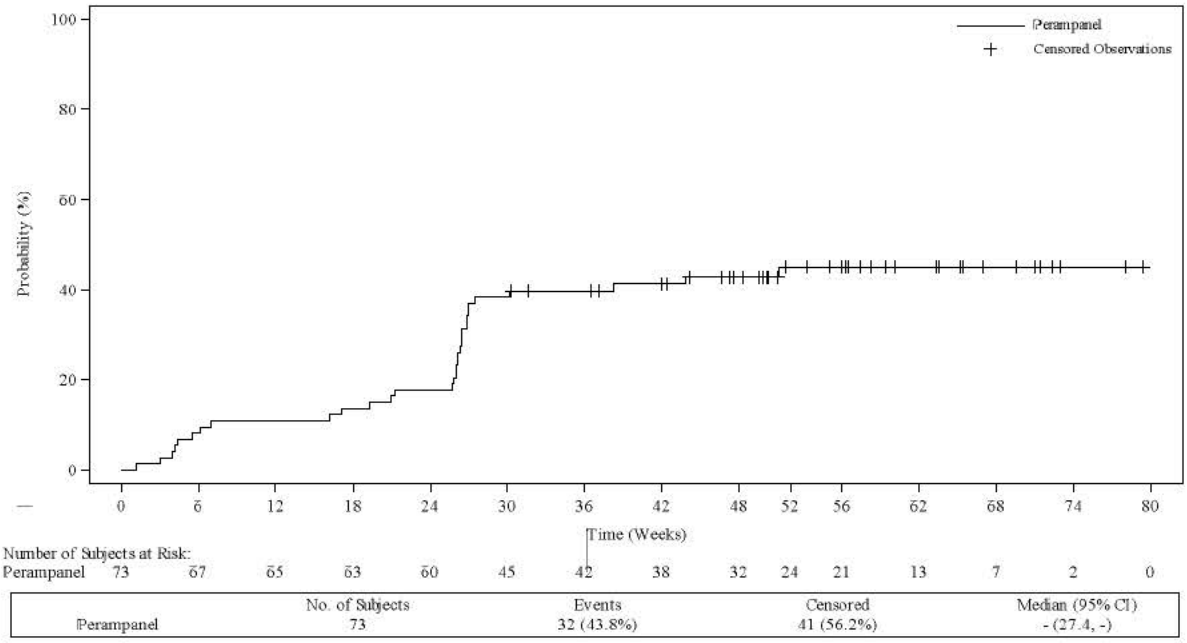


図 2.7.3-9　4 又は 8 mg 治療維持期開始から治験中止までの期間に関する Kaplan-Meier Plot（mITT，342 試験）

データカットオフ時点で本治験を継続中の被験者は，カットオフ時点で打ち切りとした

（添付資料 5.3.5.2.6 の Figure 6 を引用）

2.7.3.3.2.2 小児てんかん患者（4 歳以上 12 歳未満）を対象とした併用療法試験（311 試験）

2.7.3.3.2.2.1 発作頻度変化率

2.7.3.3.2.2.1.1 全集団

311 試験の FAS の治療期における発作頻度変化率を表 2.7.3-21（年齢区分別）に示した。

発作頻度変化率の中央値は，部分発作コホートの部分発作で–40.11%（95%信頼区間：–52.55%，–31.38%），二次性全般化発作サブセットの二次性全般化発作で–58.65%（95%信頼区間：–70.17%，–48.85%），強直間代発作コホートの強直間代発作で–69.23%（95%信頼区間：–100.00%，–17.68%）であった。

表 2.7.3-21　治療期における発作頻度変化率–年齢区分別（FAS，311試験）

	4歳以上7歳未満 (N=46)		7歳以上12歳未満 (N=134)		全体 (N=180)	
	実測値	変化率(%)	実測値	変化率(%)	実測値	変化率(%)
【部分発作コホート】						
部分発作						
投与前期						
n	40	–	108	–	148	–
平均値±標準偏差	90.53±178.397	–	101.97±177.099	–	98.88±176.916	–
中央値	18.67	–	26.96	–	25.16	–
最小値，最大値	0.5, 932.6	–	0.5, 1028.5	–	0.5, 1028.5	–
治療期						
n	40	40	108	108	148	148
平均値±標準偏差	54.26±106.866	–31.82±47.981	61.99±100.022	–13.73±107.542	59.90±101.606	–18.62±95.363
中央値	13.16	–42.65	14.89	–40.11	14.70	–40.11
最小値，最大値	0.0, 442.5	–100.0, 79.1	0.0, 635.5	–100.0, 549.0	0.0, 635.5	–100.0, 549.0
中央値の 95%信頼区間	–	–56.34, –26.32	–	–53.32, –30.77	–	–52.55, –31.38
複雑部分発作						
投与前期						
n	23	–	74	–	97	–
平均値±標準偏差	71.71±193.472	–	72.12±136.235	–	72.03±150.637	–
中央値	15.00	–	17.63	–	16.59	–
最小値，最大値	0.5, 932.6	–	0.3, 842.9	–	0.3, 932.6	–
治療期						
n	23	23	74	74	97	97
平均値±標準偏差	34.16±90.720	–26.72±72.935	56.47±92.711	–0.32±125.754	51.18±92.267	–6.58±115.637
中央値	10.86	–52.55	10.19	–31.29	10.68	–33.13
最小値，最大値	0.0, 442.5	–100.0, 198.0	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	–	–69.93, –12.73	–	–49.33, 3.00	–	–52.55, –19.43
【強直間代発作コホート】						
強直間代発作						
投与前期						
n	3	–	19	–	22	–
平均値±標準偏差	1.81±1.935	–	9.35±13.938	–	8.32±13.187	–
中央値	1.08	–	3.11	–	3.11	–
最小値，最大値	0.3, 4.0	–	0.9, 50.2	–	0.3, 50.2	–
治療期						
n	3	3	19	19	22	22
平均値±標準偏差	5.31± 7.739	353.68± 748.463	8.89± 15.028	197.98± 1038.899	8.40± 14.173	219.21± 990.690
中央値	1.74	–56.52	0.85	–81.94	1.30	–69.23
最小値，最大値	0.0, 14.2	–100.0, 1217.6	0.0, 47.4	–100.0, 4470.6	0.0, 47.4	–100.0, 4470.6
中央値の 95%信頼区間	–	–100.00, 1217.57	–	–100.00, –17.68	–	–100.00, –17.68

表 2.7.3-21　治療期における発作頻度変化率–年齢区分別（FAS，311試験）

	4歳以上7歳未満 (N=46)		7歳以上12歳未満 (N=134)		全体 (N=180)	
	実測値	変化率(%)	実測値	変化率(%)	実測値	変化率(%)
【二次性全般化発作サブセット】						
二次性全般化発作						
投与前期						
n	17	–	37	–	54	–
平均値±標準偏差	64.23±96.391	–	55.13±102.025	–	57.99±99.466	–
中央値	10.77	–	10.37	–	10.57	–
最小値，最大値	1.0, 333.9	–	1.0, 483.3	–	1.0, 483.3	–
治療期						
n	17	17	37	37	54	54
平均値±標準偏差	34.96±70.144	–53.48±31.361	26.28±48.388	–51.05±45.266	29.01±55.609	–51.81±41.110
中央値	5.33	–56.34	4.58	–60.61	4.95	–58.65
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	–	–78.12, –39.13	–	–75.89, –42.54	–	–70.17, –48.85

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 12 を引用）

2.7.3.3.2.2.1.2 日本人集団

311 試験の FAS の日本人集団での治療期における発作頻度変化率を表 2.7.3-22（年齢区分別）に示した。なお，日本においては強直間代発作を有する被験者の組み入れは行わなかったため，日本人集団は全て部分発作コホートであった。

日本人集団の部分発作コホートにおける部分発作の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%）は事前に規定した閾値である–10.5%を下回った。

また，日本人集団の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の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。

表 2.7.3-22　日本人集団における治療期の発作頻度変化率–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(%)
【部分発作コホート】						
部分発作						
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
複雑部分発作						
投与前期						
n	7	–	34	–	41	–
平均値±標準偏差	153.10±344.221	–	82.46±122.807	–	94.52±175.897	–
中央値	20.46	–	25.41	–	22.81	–
最小値，最大値	1.9, 932.6	–	1.0, 471.9	–	1.0, 932.6	–
治療期						
n	7	7	34	34	41	41
平均値±標準偏差	76.20±161.787	–30.35±47.587	58.73±90.224	14.54±139.636	61.71±103.375	6.88±129.299
中央値	15.63	–25.79	17.74	–28.34	15.63	–25.79
最小値，最大値	0.2, 442.5	–90.6, 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	–	–90.58, 58.28	–	–48.27, 11.77	–	–48.27, 5.26
【二次性全般化発作サブセット】						
二次性全般化発作						
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

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 14 を引用）

2.7.3.3.2.2.2 発作頻度減少達成率

2.7.3.3.2.2.2.1 全集団

311 試験の FAS の治療維持期（LOCF）における発作頻度減少達成率を表 2.7.3-23（年齢区分別）に示した。

発作頻度 50%減少を達成した被験者は，部分発作コホートの部分発作で 69 例（46.6%），二次性全般化発作サブセットの二次性全般化発作で 35 例（64.8%），強直間代発作コホートの強直間代発作で 14 例（63.6%）であった。

発作頻度 100%減少達成（seizure free）例は，部分発作コホートの部分発作で 17 例（11.5%），二次性全般化発作サブセットの二次性全般化発作で 10 例（18.5%），強直間代発作コホートの強直間代発作で 12 例（54.5%）であった。

表 2.7.3-23　治療維持期（LOCF）におけ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 (N=46)	7歳以上12歳未満 (N=134)	全体 (N=180)
【部分発作コホート】			
部分発作			
n	40	108	148
発作頻度25%減少達成率, n (%)	25 (62.5)	70 (64.8)	95 (64.2)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	18 (45.0)	51 (47.2)	69 (46.6)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	8 (20.0)	34 (31.5)	42 (28.4)
発作頻度100%減少達成率, n (%)	3 (7.5)	14 (13.0)	17 (11.5)
複雑部分発作			
n	23	74	97
発作頻度25%減少達成率, n (%)	13 (56.5)	41 (55.4)	54 (55.7)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	12 (52.2)	28 (37.8)	40 (41.2)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	7 (30.4)	24 (32.4)	31 (32.0)
発作頻度100%減少達成率, n (%)	3 (13.0)	12 (16.2)	15 (15.5)
【強直間代発作コホート】			
強直間代発作			
n	3	19	22
発作頻度25%減少達成率, n (%)	2 (66.7)	13 (68.4)	15 (68.2)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	2 (66.7)	12 (63.2)	14 (63.6)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	2 (66.7)	10 (52.6)	12 (54.5)
発作頻度100%減少達成率, n (%)	2 (66.7)	10 (52.6)	12 (54.5)
【二次性全般化発作サブセット】			
二次性全般化発作			
n	17	37	54
発作頻度25%減少達成率, n (%)	13 (76.5)	29 (78.4)	42 (77.8)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	12 (70.6)	23 (62.2)	35 (64.8)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	7 (41.2)	13 (35.1)	20 (37.0)
発作頻度100%減少達成率, n (%)	3 (17.6)	7 (18.9)	10 (18.5)

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 16 を引用）

2.7.3.3.2.2.2.2 日本人集団

311 試験の FAS の日本人集団での治療維持期（LOCF）における発作頻度減少達成率を表 2.7.3-24（年齢区分別）に示した。

日本人集団の発作頻度 50%減少を達成した被験者は，部分発作コホートの部分発作で 27 例（41.5%），二次性全般化発作サブセットの二次性全般化発作で 21 例（63.6%）であった。

発作頻度 100%減少達成（seizure free）例は，部分発作コホートの部分発作で 4 例（6.2%），二次性全般化発作サブセットの二次性全般化発作で 7 例（21.2%）であった。

表 2.7.3-24　日本人集団の治療維持期（LOCF）におけ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 (N=16)	7歳以上12歳未満 (N=49)	全体 (N=65)
【部分発作コホート】			
部分発作			
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)
複雑部分発作			
n	7	34	41
発作頻度25%減少達成率, n (%)	3 (42.9)	18 (52.9)	21 (51.2)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	3 (42.9)	8 (23.5)	11 (26.8)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	1 (14.3)	7 (20.6)	8 (19.5)
発作頻度100%減少達成率, n (%)	1 (14.3)	1 (2.9)	2 (4.9)
【二次性全般化発作サブセット】			
二次性全般化発作			
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)

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 18 を引用）

2.7.3.3.2.2.3 医師による全般改善度評価

2.7.3.3.2.2.3.1 全集団

311 試験の FAS における医師による全般改善度評価の結果を表 2.7.3-25 に示した。

治療期終了時である 23 週時（OC）において，部分発作コホートの 52 例（42.6%），二次性全般化発作サブセットの 21 例（43.8%）及び強直間代発作コホートの 8 例（34.8%）で著明な改善又は改善が認められた。部分発作コホートの 47 例（38.5%），二次性全般化発作サブセットの 18 例（37.5%）及び強直間代発作コホートの 6 例（26.1%）がやや改善であった。