表 2.7.3-25　医師による全般改善度評価（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)
23週（OC）			
著明な改善, n (%)	14 (11.5)	2 (8.7)	4 (8.3)
改善, n (%)	38 (31.1)	6 (26.1)	17 (35.4)
やや改善, n (%)	47 (38.5)	6 (26.1)	18 (37.5)
不変, n (%)	18 (14.8)	6 (26.1)	8 (16.7)
やや悪化, n (%)	4 (3.3)	3 (13.0)	0
悪化, n (%)	1 (0.8)	0	1 (2.1)
著明な悪化, n (%)	0	0	0
合計, n (%)	122 (100.0)	23 (100.0)	48 (100.0)
早期中止時			
著明な改善, n (%)	0	0	0
改善, n (%)	2 (8.0)	0	0
やや改善, n (%)	1 (4.0)	2 (33.3)	0
不変, n (%)	17 (68.0)	2 (33.3)	6 (100.0)
やや悪化, n (%)	0	2 (33.3)	0
悪化, n (%)	5 (20.0)	0	0
著明な悪化, n (%)	0	0	0
合計, n (%)	25 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)
23週（LOCF）			
著明な改善, n (%)	16 (10.9)	2 (6.9)	6 (11.1)
改善, n (%)	46 (31.3)	4 (13.8)	21 (38.9)
やや改善, n (%)	45 (30.6)	9 (31.0)	15 (27.8)
不変, n (%)	31 (21.1)	9 (31.0)	11 (20.4)
やや悪化, n (%)	3 (2.0)	5 (17.2)	0
悪化, n (%)	6 (4.1)	0	1 (1.9)
著明な悪化, n (%)	0	0	0
合計, n (%)	147 (100.0)	29 (100.0)	54 (100.0)

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 19 を引用）

2.7.3.3.2.2.3.2 日本人集団

311 試験の FAS の日本人集団における医師による全般改善度評価の結果を表 2.7.3-26 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 23 例（41.1%）及び二次性全般化発作サブセットの 14 例（46.7%）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 23 例（41.1%）及び二次性全般化発作サブセットの 11 例（36.7%）がやや改善であった。

表 2.7.3-26　日本人集団における医師による全般改善度評価（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)
23週（OC）		
著明な改善, n (%)	7 (12.5)	4 (13.3)
改善, n (%)	16 (28.6)	10 (33.3)
やや改善, n (%)	23 (41.1)	11 (36.7)
不変, n (%)	7 (12.5)	4 (13.3)
やや悪化, n (%)	2 (3.6)	0
悪化, n (%)	1 (1.8)	1 (3.3)
著明な悪化, n (%)	0	0
合計, n (%)	56 (100.0)	30 (100.0)
早期中止時		
著明な改善, n (%)	0	0
改善, n (%)	2 (22.2)	0
やや改善, n (%)	1 (11.1)	0
不変, n (%)	5 (55.6)	3 (100.0)
やや悪化, n (%)	0	0
悪化, n (%)	1 (11.1)	0
著明な悪化, n (%)	0	0
合計, n (%)	9 (100.0)	3 (100.0)
23週（LOCF）		
著明な改善, n (%)	7 (10.8)	4 (12.1)
改善, n (%)	19 (29.2)	10 (30.3)
やや改善, n (%)	24 (36.9)	12 (36.4)
不変, n (%)	11 (16.9)	6 (18.2)
やや悪化, n (%)	2 (3.1)	0
悪化, n (%)	2 (3.1)	1 (3.0)
著明な悪化, n (%)	0	0
合計, n (%)	65 (100.0)	33 (100.0)

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 14.2.1.3.1J を引用）

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 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 mITT における部分集団（年齢，性別，実施国，てんかん病歴）の治療維持期 26 週間における部分発作に対する完全発作消失（seizure free）割合を本項に示し，被験者背景の発作型別の結果は 2.7.3.3.2.1.2 項に示した。被験者数が少ない再発てんかん（3 例）を除き，いずれの部分集団においても，完全発作消失例（seizure free）は半数を超えていた。

2.7.3.3.3.1.1 年齢

mITT の 4 mg 及び 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年齢別の完全発作消失（seizure free）割合をそれぞれ表 2.7.3-27 及び表 2.7.3-28 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，12 歳以上 18 歳未満で 57.1%（4/7 例），18 歳以上 65 歳未満で 64.3%（36/56 例），65 歳以上 75 歳未満で 60.0%（6/10 例）であった。

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，

12 歳以上 18 歳未満で 85.7%（6/7 例），18 歳以上 65 歳未満で 73.2%（41/56 例），65 歳以上 75 歳未満で 70.0%（7/10 例）であった。

表 2.7.3-27　4 mg 治療維持期 26 週間における部分発作に対する年齢別の完全発作消失（Seizure Free）割合（mITT，342 試験）

	ペランパネル (N=73)
12 歳以上 18 歳未満	
4 mg 治療維持期 26 週間	
合計，n (%)	7 (100.0)
非完全発作消失例，n (%)	3 (42.9)
完全発作消失例 [a]，n (%)	4 (57.1)
95%信頼区間 [b]，%	18.4, 90.1
18 歳以上 65 歳未満	
4 mg 治療維持期 26 週間	
合計，n (%)	56 (100.0)
非完全発作消失例，n (%)	20 (35.7)
完全発作消失例 [a]，n (%)	36 (64.3)
95%信頼区間 [b]，%	50.4, 76.6
65 歳以上 75 歳未満	
4 mg 治療維持期 26 週間	
合計，n (%)	10 (100.0)
非完全発作消失例，n (%)	4 (40.0)
完全発作消失例 [a]，n (%)	6 (60.0)
95%信頼区間 [b]，%	26.2, 87.8

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 14.2.1.1.3 を引用）

表 2.7.3-28　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年齢別の完全発作消失（Seizure Free）割合（mITT，342 試験）

	ペランパネル (N=73)
12 歳以上 18 歳未満	
4 又は 8 mg 治療維持期 26 週間	
合計，n (%)	7 (100.0)
非完全発作消失例，n (%)	1 (14.3)
完全発作消失例 [a]，n (%)	6 (85.7)
95%信頼区間 [b]，%	42.1, 99.6
18 歳以上 65 歳未満	
4 又は 8 mg 治療維持期 26 週間	
合計，n (%)	56 (100.0)
非完全発作消失例，n (%)	15 (26.8)
完全発作消失例 [a]，n (%)	41 (73.2)
95%信頼区間 [b]，%	59.7, 84.2
65 歳以上 75 歳未満	
4 又は 8 mg 治療維持期 26 週間	
合計，n (%)	10 (100.0)
非完全発作消失例，n (%)	3 (30.0)
完全発作消失例 [a]，n (%)	7 (70.0)
95%信頼区間 [b]，%	34.8, 93.3

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 14.2.1.3.3 を引用）

2.7.3.3.3.1.2 性別

mITT の 4 mg 及び 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性別の完全発作消失（seizure free）割合をそれぞれ表 2.7.3-29 及び表 2.7.3-30 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，男性で 61.5%（24/39 例），女性で 64.7%（22/34 例）であった。

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，男性で 74.4%（29/39 例），女性で 73.5%（25/34 例）であった。

表 2.7.3-29　4 mg 治療維持期 26 週間における部分発作に対する性別の
完全発作消失（Seizure Free）割合（mITT，342 試験）

	ペランパネル (N=73)
男性	
4 mg 治療維持期 26 週間	
合計，n (%)	39 (100.0)
非完全発作消失例，n (%)	15 (38.5)
完全発作消失例 [a]，n (%)	24 (61.5)
95%信頼区間 [b]，%	44.6, 76.6
女性	
4 mg 治療維持期 26 週間	
合計，n (%)	34 (100.0)
非完全発作消失例，n (%)	12 (35.3)
完全発作消失例 [a]，n (%)	22 (64.7)
95%信頼区間 [b]，%	46.5, 80.3

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 14.2.1.1.5 を引用）

表 2.7.3-30　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性別の
完全発作消失（Seizure Free）割合（mITT，342 試験）

	ペランパネル (N=73)
男性	
4 又は 8 mg 治療維持期 26 週間	
合計，n (%)	39 (100.0)
非完全発作消失例，n (%)	10 (25.6)
完全発作消失例 [a]，n (%)	29 (74.4)
95%信頼区間 [b]，%	57.9, 87.0
女性	
4 又は 8 mg 治療維持期 26 週間	
合計，n (%)	34 (100.0)
非完全発作消失例，n (%)	9 (26.5)
完全発作消失例 [a]，n (%)	25 (73.5)
95%信頼区間 [b]，%	55.6, 87.1

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 14.2.1.3.5 を引用）

2.7.3.3.3.1.3 実施国

mITT の 4 mg 及び 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実施国別の完全発作消失（seizure free）割合をそれぞれ表 2.7.3-31 及び表 2.7.3-32 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，日本で 60.0%（21/35 例），韓国で 65.8%（25/38 例）であった。

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，日本で 68.6%（24/35 例），韓国で 78.9%（30/38 例）であった。

表 2.7.3-31　4 mg 治療維持期 26 週間における部分発作に対する実施国別の完全発作消失（Seizure Free）割合（mITT，342 試験）

	ペランパネル (N=73)
日本	
4 mg 治療維持期 26 週間	
合計，n (%)	35 (100.0)
非完全発作消失例，n (%)	14 (40.0)
完全発作消失例 [a]，n (%)	21 (60.0)
95%信頼区間 [b]，%	42.1, 76.1
韓国	
4 mg 治療維持期 26 週間	
合計，n (%)	38 (100.0)
非完全発作消失例，n (%)	13 (34.2)
完全発作消失例 [a]，n (%)	25 (65.8)
95%信頼区間 [b]，%	48.6, 80.4

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 14.2.1.1.4 を引用）

表 2.7.3-32　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実施国別の完全発作消失（Seizure Free）割合（mITT，342 試験）

	ペランパネル (N=73)
日本	
4 又は 8 mg 治療維持期 26 週間	
合計，n (%)	35 (100.0)
非完全発作消失例，n (%)	11 (31.4)
完全発作消失例 [a]，n (%)	24 (68.6)
95%信頼区間 [b]，%	50.7, 83.1
韓国	
4 又は 8 mg 治療維持期 26 週間	
合計，n (%)	38 (100.0)
非完全発作消失例，n (%)	8 (21.1)
完全発作消失例 [a]，n (%)	30 (78.9)
95%信頼区間 [b]，%	62.7, 90.4

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 14.2.1.3.4 を引用）

2.7.3.3.3.1.4 てんかん病歴

mITT の 4 mg 及び 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てんかん病歴別の完全発作消失（seizure free）割合をそれぞれ表 2.7.3-33 及び表 2.7.3-34 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，新たに診断されたてんかんで 64.3%（45/70 例），再発てんかんで 33.3%（1/3 例）であった。

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，

新たに診断されたてんかんで 75.7%（53/70 例），再発てんかんで 33.3%（1/3 例）であった。

表 2.7.3-33　4 mg 治療維持期 26 週間における部分発作に対するてんかん病歴別の完全発作消失（Seizure Free）割合（mITT，342 試験）

	ペランパネル (N=73)
新たに診断されたてんかん	
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 (%)	25 (35.7)
完全発作消失例 [a]，n (%)	45 (64.3)
95%信頼区間 [b]，%	51.9, 75.4
再発てんかん	
4 mg 治療維持期 26 週間	
合計，n (%)	3 (100.0)
非完全発作消失例，n (%)	2 (66.7)
完全発作消失例 [a]，n (%)	1 (33.3)
95%信頼区間 [b]，%	0.8, 90.6

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 14.2.1.1.2 を引用）

表 2.7.3-34　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てんかん病歴別の完全発作消失（Seizure Free）割合（mITT，342 試験）

	ペランパネル (N=73)
新たに診断されたてんかん	
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 (%)	17 (24.3)
完全発作消失例 [a]，n (%)	53 (75.7)
95%信頼区間 [b]，%	64.0, 85.2
再発てんかん	
4 又は 8 mg 治療維持期 26 週間	
合計，n (%)	3 (100.0)
非完全発作消失例，n (%)	2 (66.7)
完全発作消失例 [a]，n (%)	1 (33.3)
95%信頼区間 [b]，%	0.8, 90.6

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 14.2.1.3.2 を引用）

2.7.3.3.3.2 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）

311 試験の FAS の部分集団（年齢，CYP3A 誘導作用のある抗てんかん薬［Inducer］併用有無別，併用抗てんかん薬の数，併用抗てんかん薬の種類）での治療期における発作頻度変化率及び発作頻度減少達成率を本項に示した。いずれの部分集団においても，発作頻度変化率の中央値及び発作頻度減少達成率は，全集団又は日本人集団と同様の結果であった。

2.7.3.3.3.2.1 年齢

2.7.3.3.3.2.1.1 全集団

311 試験の FAS の治療期における年齢別の発作頻度変化率及び治療維持期（LOCF）における年齢別の発作頻度減少達成率をそれぞれ表 2.7.3-21 及び表 2.7.3-23 に示した。

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，4 歳以上 7 歳未満で–42.65%（95%信頼区間：–56.34%，–26.32%），7 歳以上 12 歳未満で–40.11%（95%信頼区間：–53.32%，–30.77%）であった。

部分発作コホートの部分発作において，発作頻度 50%減少を達成した被験者は，4 歳以上 7 歳未満で 18 例（45.0%），7 歳以上 12 歳未満で 51 例（47.2%）であった。

部分発作コホートの部分発作において，発作頻度 100%減少達成（seizure free）例は，4 歳以上 7 歳未満で 3 例（7.5%），7 歳以上 12 歳未満で 14 例（13.0%）であった。

2.7.3.3.3.2.1.2 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年齢別の発作頻度変化率及び治療維持期（LOCF）における年齢別の発作頻度減少達成率をそれぞれ表 2.7.3-22 及び表 2.7.3-24 に示した。

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，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。

日本人集団の部分発作コホートの部分発作において，発作頻度 50%減少を達成した被験者は，4 歳以上 7 歳未満で 7 例（43.8%），7 歳以上 12 歳未満で 20 例（40.8%）であった。

日本人集団の部分発作コホートの部分発作において，発作頻度 100%減少達成（seizure free）例は，4 歳以上 7 歳未満で 1 例（6.3%），7 歳以上 12 歳未満で 3 例（6.1%）であった。

2.7.3.3.3.2.2 CYP3A 誘導作用のある抗てんかん薬（Inducer）の併用有無別

2.7.3.3.3.2.2.1 全集団

311 試験の FAS の治療期における Inducer の併用有無別の発作頻度変化率及び治療維持期（LOCF）における Inducer の併用有無別の発作頻度減少達成率をそれぞれ表 2.7.3-35 及び表 2.7.3-36 に示した。

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，Inducer 併用例で–34.01%（95%信頼区間：–59.53%，9.01%），Non-Inducer 併用例（Inducer を併用していない被験者）で–42.21%（95%信頼区間：–53.76%，–32.08%）であった。

部分発作コホートの部分発作において，発作頻度 50%減少を達成した被験者は，Inducer 併用例で 21 例（45.7%），Non-Inducer 併用例で 48 例（47.1%）であった。

部分発作コホートの部分発作において，発作頻度 100%減少達成（seizure free）例は，Inducer 併用例で 5 例（10.9%），Non-Inducer 併用例で 12 例（11.8%）であった。

表 2.7.3-35　治療期における発作頻度変化率–Inducer併用有無別（FAS，311試験）

	Inducer併用例 (N=48)		Non-Inducer併用例 (N=132)		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	46	–	102	–	148	–
平均値±標準偏差	48.34±83.218	–	121.67±201.943	–	98.88±176.916	–
中央値	9.50	–	31.62	–	25.16	–
最小値，最大値	0.5, 439.0	–	0.7, 1028.5	–	0.5, 1028.5	–
治療期						
n	46	46	102	102	148	148
平均値±標準偏差	44.39±108.635	2.69±133.290	66.90±98.023	–28.24±70.852	59.90±101.606	–18.62±95.363
中央値	4.55	–34.01	26.51	–42.21	14.70	–40.11
最小値，最大値	0.0, 635.5	–100.0, 549.0	0.0, 442.5	–100.0, 300.0	0.0, 635.5	–100.0, 549.0
中央値の 95%信頼区間	–	–59.53, 9.01	–	–53.76, –32.08	–	–52.55, –31.38
【強直間代発作コホート】						
強直間代発作						
投与前期						
n	0	–	22	–	22	–
平均値±標準偏差	–	–	8.32±13.187	–	8.32±13.187	–
中央値	–	–	3.11	–	3.11	–
最小値，最大値	–	–	0.3, 50.2	–	0.3, 50.2	–
治療期						
n	0	0	22	22	22	22
平均値±標準偏差	–	–	8.40±14.173	219.21±990.690	8.40±14.173	219.21±990.690
中央値	–	–	1.30	–69.23	1.30	–69.23
最小値，最大値	–	–	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, –17.68	–	–100.00, –17.68
【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	–	43	–	54	–
平均値±標準偏差	34.24±67.572	–	64.07±105.886	–	57.99±99.466	–
中央値	4.15	–	16.00	–	10.57	–
最小値，最大値	1.1, 190.4	–	1.0, 483.3	–	1.0, 483.3	–
治療期						
n	11	11	43	43	54	54
平均値±標準偏差	18.88±39.675	–52.15±30.086	31.60±59.107	–51.73±43.784	29.01±55.609	–51.81±41.110
中央値	3.33	–59.53	6.83	–57.77	4.95	–58.65
最小値，最大値	0.2, 126.3	–91.6, –8.4	0.0, 286.8	–100.0, 118.0	0.0, 286.8	–100.0, 118.0
中央値の 95%信頼区間	–	–79.03, –9.30	–	–70.17, –47.83	–	–70.17, –48.85

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

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 13 を引用）

表 2.7.3-36　治療維持期（LOCF）における発作頻度減少達成率–Inducer併用有無別（FAS，311試験）

	Inducer併用例 (N=48)	Non-Inducer併用例 (N=132)	全体 (N=180)
【部分発作コホート】			
部分発作			
n	46	102	148
発作頻度25%減少達成率, n (%)	27 (58.7)	68 (66.7)	95 (64.2)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	21 (45.7)	48 (47.1)	69 (46.6)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	13 (28.3)	29 (28.4)	42 (28.4)
発作頻度100%減少達成率, n (%)	5 (10.9)	12 (11.8)	17 (11.5)
【強直間代発作コホート】			
強直間代発作			
n	0	22	22
発作頻度25%減少達成率, n (%)	0	15 (68.2)	15 (68.2)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	0	14 (63.6)	14 (63.6)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	0	12 (54.5)	12 (54.5)
発作頻度100%減少達成率, n (%)	0	12 (54.5)	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	11	43	54
発作頻度25%減少達成率, n (%)	9 (81.8)	33 (76.7)	42 (77.8)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	6 (54.5)	29 (67.4)	35 (64.8)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	4 (36.4)	16 (37.2)	20 (37.0)
発作頻度100%減少達成率, n (%)	1 (9.1)	9 (20.9)	10 (18.5)

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

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 17 を引用）

2.7.3.3.3.2.2.2 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 Inducer の併用有無別の発作頻度変化率及び治療維持期（LOCF）における Inducer の併用有無別の発作頻度減少達成率を表 2.7.3-37 及び表 2.7.3-38 に示した。

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，Inducer 併用例で–35.76%（95%信頼区間：–91.61%，52.68%），Non-Inducer 併用例で–38.11%（95%信頼区間：–53.32%，–25.37%）であった。

日本人集団の部分発作コホートの部分発作において，発作頻度 50%減少を達成した被験者は，Inducer 併用例で 5 例（38.5%），Non-Inducer 併用例で 22 例（42.3%）であった。

日本人集団の部分発作コホートの部分発作において，発作頻度 100%減少達成（seizure free）例は，Inducer 併用例で 2 例（15.4%），Non-Inducer 併用例で 2 例（3.8%）であった。

表 2.7.3-37　日本人集団の治療期における発作頻度変化率–Inducer併用有無別（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(%)
【部分発作コホート】						
部分発作						
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
【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	4	–	29	–	33	–
平均値±標準偏差	86.31±97.576	–	74.43±120.540	–	75.87±116.712	–
中央値	76.38	–	20.00	–	20.00	–
最小値，最大値	2.1, 190.4	–	1.0, 483.3	–	1.0, 483.3	–
治療期						
n	4	4	29	29	33	33
平均値±標準偏差	47.48±59.312	–51.12±31.651	39.58±69.116	–46.06±49.442	40.54±67.205	–46.67±47.283
中央値	31.74	–46.61	6.86	–56.34	6.86	–56.34
最小値，最大値	0.2, 126.3	–91.6, –19.6	0.0, 286.8	–100.0, 118.0	0.0, 286.8	–100.0, 118.0
中央値の95%信頼区間	–	–91.61, –19.64	–	–68.36, –39.13	–	–68.36, –39.13

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

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 15 を引用）

表 2.7.3-38　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
–Inducer併用有無別（FAS，311試験）

	Inducer併用例 (N=13)	Non-Inducer併用例 (N=52)	全体 (N=65)
【部分発作コホート】			
部分発作			
n	13	52	65
発作頻度25%減少達成率, n (%)	7 (53.8)	34 (65.4)	41 (63.1)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	5 (38.5)	22 (42.3)	27 (41.5)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	3 (23.1)	12 (23.1)	15 (23.1)
発作頻度100%減少達成率, n (%)	2 (15.4)	2 (3.8)	4 (6.2)
【二次性全般化発作サブセット】			
二次性全般化発作			
n	4	29	33
発作頻度25%減少達成率, n (%)	3 (75.0)	21 (72.4)	24 (72.7)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	2 (50.0)	19 (65.5)	21 (63.6)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	1 (25.0)	9 (31.0)	10 (30.3)
発作頻度100%減少達成率, n (%)	1 (25.0)	6 (20.7)	7 (21.2)

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

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 14.2.1.2.2J を引用）

2.7.3.3.3.2.3 併用抗てんかん薬の数

2.7.3.3.3.2.3.1 全集団

311 試験の FAS の治療期におけ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）における併用抗てんかん薬の数ごとの発作頻度減少達成率をそれぞれ表 2.7.3-39 及び表 2.7.3-40 に示した。

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，1 剤併用で–55.44%（95%信頼区間：–67.86%，10.14%），2 剤併用で–48.89%（95%信頼区間：–56.34%，–31.38%），3 剤併用で–31.21%（95%信頼区間：–48.85%，–15.76%）であった。

部分発作コホートの部分発作において，発作頻度 50%減少を達成した被験者は，1 剤併用で 15 例（55.6%），2 剤併用で 40 例（48.8%），3 剤併用で 14 例（35.9%）であった。

部分発作コホートの部分発作において，発作頻度 100%減少達成（seizure free）例は，1 剤併用で 3 例（11.1%），2 剤併用で 10 例（12.2%），3 剤併用で 4 例（10.3%）であった。

表 2.7.3-39　治療期における発作頻度変化率–併用抗てんかん薬の数ごと（FAS，311試験）

	1剤併用 (N=35)		2剤併用 (N=100)		3剤併用 (N=45)		全体 (N=180)	
	実測値	変化率(%)	実測値	変化率(%)	実測値	変化率(%)	実測値	変化率(%)
【部分発作コホート】								
部分発作								
投与前期								
n	27	–	82	–	39	–	148	–
平均値±標準偏差	84.16± 199.811	–	97.63± 169.549	–	111.68± 179.331	–	98.88± 176.916	–
中央値	18.67	–	31.62	–	26.92	–	25.16	–
最小値，最大値	1.0, 1028.5	–	0.5, 932.6	–	0.5, 874.2	–	0.5, 1028.5	–
治療期								
n	27	27	82	82	39	39	148	148
平均値±標準偏差	–48.65± 145.329	–3.74± 135.125	–35.19± 121.377	–23.66± 92.424	–40.23± 110.872	–18.34± 65.315	59.90± 101.606	–18.62± 95.363
中央値	–1.56	–55.44	–5.60	–48.89	–6.65	–31.21	14.70	–40.11
最小値，最大値	–728.8, 58.4	–100.0, 549.0	–738.2, 275.5	–100.0, 510.3	–631.1, 61.7	–100.0, 238.0	0.0, 635.5	–100.0, 549.0
中央値の 95%信頼区間	–	–67.86, 10.14	–	–56.34, –31.38	–	–48.85, –15.76	–	–52.55, –31.38
【強直間代発作コホート】								
強直間代発作								
投与前期								
n	5	–	12	–	5	–	22	–
平均値±標準偏差	1.39± 1.042	–	12.74± 16.526	–	4.64± 5.042	–	8.32± 13.187	–
中央値	1.04	–	4.63	–	1.08	–	3.11	–
最小値，最大値	0.3, 3.1	–	0.9, 50.2	–	0.9, 11.2	–	0.3, 50.2	–
治療期								
n	5	5	12	12	5	5	22	22
平均値±標準偏差	–0.87± 0.588	–72.36± 38.988	–3.33± 10.883	–22.79± 113.012	9.22± 22.284	1091.60± 1970.475	8.40± 14.173	219.21± 990.690
中央値	–1.00	–100.00	–2.13	–69.23	–0.90	–34.05	1.30	–69.23
最小値，最大値	–1.5, –0.2	–100.0, –17.7	–21.8, 22.3	–100.0, 247.8	–8.7, 46.4	–100.0, 4470.6	0.0, 47.4	–100.0, 4470.6
中央値の 95%信頼区間	–	–100.00, –17.68	–	–100.00, 6.06	–	–100.00, 4470.59	–	–100.00, –17.68

表 2.7.3-39　治療期における発作頻度変化率–併用抗てんかん薬の数ごと（FAS，311試験）

	1剤併用 (N=35)		2剤併用 (N=100)		3剤併用 (N=45)		全体 (N=180)	
	実測値	変化率(%)	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	11	–	29	–	14	–	54	–
平均値±標準偏差	45.94± 61.454	–	46.21± 65.337	–	91.86± 162.993	–	57.99± 99.466	–
中央値	26.07	–	8.30	–	13.38	–	10.57	–
最小値，最大値	1.1, 190.4	–	1.0, 197.0	–	2.2, 483.3	–	1.0, 483.3	–
治療期								
n	11	11	29	29	14	14	54	54
平均値±標準偏差	–24.74± 30.351	–67.17± 27.518	–27.57± 42.938	–55.96± 32.621	–35.22± 82.233	–31.16± 57.607	29.01± 55.609	–51.81± 41.110
中央値	–10.37	–74.64	–3.13	–59.53	–5.47	–49.70	4.95	–58.65
最小値，最大値	–91.1, –0.6	–100.0, –10.6	–121.1, 8.6	–100.0, 29.8	–272.0, 30.6	–100.0, 118.0	0.0, 286.8	–100.0, 118.0
中央値の 95%信頼区間	–	–87.80, –33.69	–	–78.12, –41.94	–	–62.14, 20.37	–	–70.17, –48.85

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 1.4.1～Table 1.4.3，添付資料 5.3.5.2.2 の Table 12 を引用）

表 2.7.3-40　治療維持期（LOCF）における発作頻度減少達成率–併用抗てんかん薬の数ごと（FAS，311試験）

	1剤併用 (N=35)	2剤併用 (N=100)	3剤併用 (N=45)	全体 (N=180)
【部分発作コホート】				
部分発作				
n	27	82	39	148
発作頻度25%減少達成率, n (%)	19 (70.4)	52 (63.4)	24 (61.5)	95 (64.2)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	15 (55.6)	40 (48.8)	14 (35.9)	69 (46.6)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	8 (29.6)	24 (29.3)	10 (25.6)	42 (28.4)
発作頻度100%減少達成率, n (%)	3 (11.1)	10 (12.2)	4 (10.3)	17 (11.5)
【強直間代発作コホート】				
強直間代発作				
n	5	12	5	22
発作頻度25%減少達成率, n (%)	4 (80.0)	7 (58.3)	4 (80.0)	15 (68.2)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	4 (80.0)	6 (50.0)	4 (80.0)	14 (63.6)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	3 (60.0)	6 (50.0)	3 (60.0)	12 (54.5)
発作頻度100%減少達成率, n (%)	3 (60.0)	6 (50.0)	3 (60.0)	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	11	29	14	54
発作頻度25%減少達成率, n (%)	10 (90.9)	23 (79.3)	9 (64.3)	42 (77.8)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	8 (72.7)	19 (65.5)	8 (57.1)	35 (64.8)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	6 (54.5)	10 (34.5)	4 (28.6)	20 (37.0)
発作頻度100%減少達成率, n (%)	3 (27.3)	5 (17.2)	2 (14.3)	10 (18.5)

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 1.8.1～Table 1.8.3，添付資料 5.3.5.2.2 の Table 16 を引用）

2.7.3.3.3.2.3.2 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）における併用抗てんかん薬の数ごとの発作頻度減少達成率を表 2.7.3-41 及び表 2.7.3-42 に示した。

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，1 剤併用で –35.76%（95%信頼区間：–100.00%，549.04%），2 剤併用で–52.55%（95%信頼区間：–64.85%，–22.24%），3 剤併用で–31.21%（95%信頼区間：–48.85%，–14.11%）であった。

日本人集団の部分発作コホートの部分発作において，発作頻度 50%減少を達成した被験者は，1 剤併用で 3 例（42.9%），2 剤併用で 15 例（51.7%），3 剤併用で 9 例（31.0%）であった。

日本人集団の部分発作コホートの部分発作において，発作頻度 100%減少達成（seizure free）例は，1 剤併用で 1 例（14.3%），2 剤併用で 1 例（3.4%），3 剤併用で 2 例（6.9%）であった。

表 2.7.3-41　日本人集団の治療期における発作頻度変化率–併用抗てんかん薬の数ごと（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(%)
【部分発作コホート】								
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
【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	5	–	15	–	13	–	33	–
平均値±標準偏差	64.63± 77.035	–	60.23± 67.282	–	98.24± 167.823	–	75.87± 116.712	–
中央値	28.00	–	28.93	–	16.00	–	20.00	–
最小値，最大値	8.3, 190.4	–	1.0, 185.6	–	2.2, 483.3	–	1.0, 483.3	–
治療期								
n	5	5	15	15	13	13	33	33
平均値±標準偏差	–31.42± 24.648	–75.85± 29.215	–34.74± 44.998	–52.38± 34.931	–37.51± 85.126	–28.86± 59.284	40.54± 67.205	–46.67± 47.283
中央値	–24.59	–87.80	–3.13	–59.53	–5.44	–48.85	6.86	–56.34
最小値，最大値	–64.1, –8.3	–100.0, –33.7	–113.3, 8.6	–100.0, 29.8	–272.0, 30.6	–100.0, 118.0	0.0, 286.8	–100.0, 118.0
中央値の 95%信頼区間	–	–100.00, –33.69	–	–81.17, –31.29	–	–83.23, 20.37	–	–68.36, –39.13

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 1.5.1～Table 1.5.3，添付資料 5.3.5.2.2 の Table 14 を引用）

表 2.7.3-42　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
–併用抗てんかん薬の数ごと（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)
【部分発作コホート】				
部分発作				
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)
【二次性全般化発作サブセット】				
二次性全般化発作				
n	5	15	13	33
発作頻度25%減少達成率, n (%)	5 (100.0)	11 (73.3)	8 (61.5)	24 (72.7)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	4 (80.0)	10 (66.7)	7 (53.8)	21 (63.6)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	3 (60.0)	4 (26.7)	3 (23.1)	10 (30.3)
発作頻度100%減少達成率, n (%)	3 (60.0)	2 (13.3)	2 (15.4)	7 (21.2)

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 1.8.4～Table 1.8.6，添付資料 5.3.5.2.2 の Table 18 を引用）

2.7.3.3.3.2.4 併用抗てんかん薬の種類

2.7.3.3.3.2.4.1 全集団

311 試験の FAS の治療期における併用抗てんかん薬の種類ごと（カルバマゼピン，クロバザム，ラモトリギン，レベチラセタム，トピラマート，バルプロ酸）の発作頻度変化率及び治療期時期（LOCF）における併用抗てんかん薬の種類ごと発作頻度減少達成率をそれぞれ表 2.7.3–43 及び表 2.7.3-44 に示した。なお，併用抗てんかん薬の種類は，使用頻度が高かった（25 例以上）上記 6 剤とした。

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，カルバマゼピン併用で –31.74%（95%信頼区間：–65.47%，19.62%），クロバザム併用で–49.88%（95%信頼区間：–56.34%，–19.75%），ラモトリギン併用で–34.48%（95%信頼区間：–63.04%，–2.17%），レベチラセタム併用で–47.83%（95%信頼区間：–59.53%，–24.23%），トピラマート併用で–49.40%（95%信頼区間：–63.04%，–18.97%），バルプロ酸併用で–35.38%（95%信頼区間：–58.43%，–26.32%）であった。

部分発作コホートの部分発作において，発作頻度 50%減少を達成した被験者は，カルバマゼピン併用で 11 例（42.3%），クロバザム併用で 21 例（52.5%），ラモトリギン併用で 15 例（42.9%），レベチラセタム併用で 22 例（48.9%），トピラマート併用で 12 例（54.5%），バルプロ酸併用で 19 例（39.6%）であった。

部分発作コホートの部分発作において，発作頻度 100%減少達成（seizure free）例は，カルバマゼピン併用で 3 例（11.5%），クロバザム併用で 3 例（7.5%），ラモトリギン併用で 3 例（8.6%），レベチラセタム併用で 6 例（13.3%），トピラマート併用で 3 例（13.6%），バルプロ酸併用で 8 例（16.7%）であった。

表 2.7.3–43　治療期における発作頻度変化率–併用抗てんかん薬の種類ごと（FAS，311試験）

	カルバマゼピン併用 (N=26)		クロバザム併用 (N=48)		ラモトリギン併用 (N=45)		レベチラセタム併用 (N=58)		トピラマート併用 (N=29)		バルプロ酸併用 (N=54)		全体 (N=180)	
	実測値	変化率(%)	実測値	変化率(%)	実測値	変化率(%)	実測値	変化率(%)	実測値	変化率(%)	実測値	変化率(%)	実測値	変化率(%)
【部分発作コホート】														
部分発作														
投与前期														
n	26	–	40	–	35	–	45	–	22	–	48	–	148	–
平均値±標準偏差	50.32± 90.626	–	127.91± 200.670	–	154.59± 228.103	–	100.34± 172.835	–	90.68± 193.895	–	117.06± 205.293	–	98.88± 176.916	–
中央値	15.11	–	34.62	–	54.00	–	21.47	–	18.17	–	31.02	–	25.16	–
最小値，最大値	0.9, 439.0	–	2.1, 1028.5	–	1.9, 874.2	–	0.5, 932.6	–	1.0, 874.2	–	0.7, 932.6	–	0.5, 1028.5	–
治療期														
n	26	26	40	40	35	35	45	45	22	22	48	48	148	148
平均値±標準偏差	11.30± 78.883	25.81± 169.042	–49.36± 134.578	–26.36± 68.729	–59.67± 186.427	–10.26± 108.057	–37.48± 88.433	–18.49± 88.995	–43.20± 140.979	–33.60± 58.142	–48.18± 136.564	–25.83± 76.182	59.90± 101.606	–18.62± 95.363
中央値	–0.90	–31.74	–5.32	–49.88	–6.32	–34.48	–9.16	–47.83	–5.36	–49.40	–7.51	–35.38	14.70	–40.11
最小値，最大値	–88.5, 275.5	–96.4, 549.0	–728.8, 148.6	–100.0, 238.0	–738.2, 275.5	–100.0, 510.3	–490.1, 129.1	–100.0, 300.0	–631.1, 129.1	–100.0, 117.0	–738.2, 61.7	–100.0, 255.9	0.0, 635.5	–100.0, 549.0
中央値の 95%信頼区間	–	–65.47, 19.62	–	–56.34, –19.75	–	–63.04, –2.17	–	–59.53, –24.23	–	–63.04, –18.97	–	–58.43, –26.32	–	–52.55, –31.38
【強直間代発作コホート】														
強直間代発作														
投与前期														
n	0	–	6	–	9	–	9	–	5	–	4	–	22	–
平均値±標準偏差	–	–	9.23± 15.770	–	4.41± 4.212	–	6.85± 7.212	–	14.05± 20.603	–	9.76± 9.793	–	8.32± 13.187	–
中央値	–	–	1.02	–	3.11	–	4.00	–	9.00	–	6.67	–	3.11	–
最小値，最大値	–	–	0.9, 40.3	–	0.9, 11.2	–	0.3, 23.7	–	1.0, 50.2	–	2.0, 23.7	–	0.3, 50.2	–
治療期														
n	0	0	6	6	9	9	9	9	5	5	4	4	22	22
平均値±標準偏差	–	–	4.53± 20.994	687.19± 1853.733	2.56± 9.626	127.37± 428.120	–4.12± 7.652	–36.80± 83.306	9.36± 24.683	903.14± 1999.112	–8.84± 9.271	–87.12± 20.747	8.40± 14.173	219.21± 990.690
中央値	–	–	–0.92	–57.99	–0.93	–44.10	–2.26	–56.52	–0.82	–24.65	–5.80	–95.97	1.30	–69.23
最小値，最大値	–	–	–12.7, 46.4	–100.0, 4470.6	–9.3, 22.3	–100.0, 1217.6	–21.8, 4.9	–100.0, 159.1	–12.4, 46.4	–96.1, 4470.6	–21.8, –2.0	–100.0, –56.5	0.0, 47.4	–100.0, 4470.6
中央値の 95%信頼区間	–	–	–	–100.00, 4470.59	–	–100.00, 247.83	–	–100.00, 6.06	–	–96.11, 4470.59	–	–100.00, –56.52	–	–100.00, –17.68

表 2.7.3–43　治療期における発作頻度変化率–併用抗てんかん薬の種類ごと（FAS，311試験）

	カルバマゼピン併用 (N=26)		クロバザム併用 (N=48)		ラモトリギン併用 (N=45)		レベチラセタム併用 (N=58)		トピラマート併用 (N=29)		バルプロ酸併用 (N=54)		全体 (N=180)	
	実測値	変化率(%)	実測値	変化率(%)	実測値	変化率(%)	実測値	変化率(%)	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	8	–	17	–	14	–	17	–	11	–	16	–	54	–
平均値±標準偏差	22.02±51.209	–	83.97±116.212	–	50.32±126.672	–	97.77±113.315	–	101.57±163.057	–	28.49±40.822	–	57.99±99.466	–
中央値	3.69	–	16.00	–	10.57	–	26.07	–	16.00	–	11.61	–	10.57	–
最小値，最大値	1.1, 148.6	–	1.0, 341.0	–	3.1, 483.3	–	1.0, 341.0	–	1.0, 483.3	–	2.2, 152.3	–	1.0, 483.3	–
治療期														
n	8	8	17	17	14	14	17	17	11	11	16	16	54	54
平均値±標準偏差	–12.76±30.632	–54.55±28.319	–38.08±56.374	–48.72±52.492	–27.30±73.966	–42.68±43.090	–43.99±55.124	–43.72±52.618	–56.96±90.464	–59.63±27.329	–13.95±33.398	–39.81±57.940	29.01±55.609	–51.81±41.110
中央値	–1.93	–60.07	–6.26	–56.34	–2.98	–49.19	–16.40	–57.77	–11.25	–61.11	–4.46	–46.24	4.95	–58.65
最小値，最大値	–88.5, –0.4	–91.6, –8.4	–166.6, 30.6	–100.0, 118.0	–272.0, 8.6	–100.0, 31.5	–166.6, 30.6	–100.0, 118.0	–272.0, –0.8	–100.0, –9.3	–104.1, 30.6	–100.0, 118.0	0.0, 286.8	–100.0, 118.0
中央値の95%信頼区間	–	–82.50, –8.36	–	–78.12, –48.85	–	–83.23, –7.14	–	–70.17, –47.83	–	–81.17, –26.09	–	–83.64, –8.94	–	–70.17, –48.85

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 1.6 1～Table 1.6.6，添付資料 5.3.5.2.2 の Table 12 を引用）

表 2.7.3-44　治療維持期（LOCF）における発作頻度減少達成率–併用抗てんかん薬の種類ごと（FAS，311試験）

	カルバマゼピン併用 (N=26)	クロバザム併用 (N=48)	ラモトリギン併用 (N=45)	レベチラセタム併用 (N=58)	トピラマート併用 (N=29)	バルプロ酸併用 (N=54)	全体 (N=180)
【部分発作コホート】							
部分発作							
n	26	40	35	45	22	48	148
発作頻度25%減少達成率, n (%)	15 (57.7)	27 (67.5)	20 (57.1)	28 (62.2)	15 (68.2)	30 (62.5)	95 (64.2)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	11 (42.3)	21 (52.5)	15 (42.9)	22 (48.9)	12 (54.5)	19 (39.6)	69 (46.6)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	7 (26.9)	13 (32.5)	11 (31.4)	13 (28.9)	7 (31.8)	13 (27.1)	42 (28.4)
発作頻度100%減少達成率, n (%)	3 (11.5)	3 (7.5)	3 (8.6)	6 (13.3)	3 (13.6)	8 (16.7)	17 (11.5)
【強直間代発作コホート】							
強直間代発作							
n	0	6	9	9	5	4	22
発作頻度25%減少達成率, n (%)	0	5 (83.3)	7 (77.8)	5 (55.6)	2 (40.0)	3 (75.0)	15 (68.2)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	0	4 (66.7)	7 (77.8)	5 (55.6)	2 (40.0)	3 (75.0)	14 (63.6)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	0	3 (50.0)	5 (55.6)	4 (44.4)	2 (40.0)	3 (75.0)	12 (54.5)
発作頻度100%減少達成率, n (%)	0	3 (50.0)	5 (55.6)	4 (44.4)	2 (40.0)	3 (75.0)	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	8	17	14	17	11	16	54
発作頻度25%減少達成率, n (%)	6 (75.0)	14 (82.4)	9 (64.3)	13 (76.5)	11 (100.0)	10 (62.5)	42 (77.8)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	4 (50.0)	13 (76.5)	7 (50.0)	12 (70.6)	9 (81.8)	9 (56.3)	35 (64.8)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	3 (37.5)	6 (35.3)	4 (28.6)	6 (35.3)	4 (36.4)	5 (31.3)	20 (37.0)
発作頻度100%減少達成率, n (%)	1 (12.5)	3 (17.6)	3 (21.4)	3 (17.6)	1 (9.1)	2 (12.5)	10 (18.5)

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 1 9 1～Table 1.9.6，添付資料 5.3.5.2.2 の Table 16 を引用）

2.7.3.3.3.2.4.2 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併用抗てんかん薬の種類ごと（カルバマゼピン，クロバザム，ラモトリギン，レベチラセタム，トピラマート，バルプロ酸）の発作頻度変化率及び治療維持期（LOCF）における併用抗てんかん薬の種類ごと発作頻度減少達成率をそれぞれ表 2.7.3–45 及び表 2.7.3-46 に示した。

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，カルバマゼピン併用で–31.21%（95%信頼区間：–65.47%，189.29%），クロバザム併用で–40.87%（95%信頼区間：–64.85%，–14.11%），ラモトリギン併用で–25.48%（95%信頼区間：–71.56%，21.96%），レベチラセタム併用で–48.85%（95%信頼区間：–59.53，–14.11%），トピラマート併用で–48.85%（95%信頼区間：–72.19%，58.28%），バルプロ酸併用で–31.91%（95%信頼区間：–53.32%，–2.17%）であった。

日本人集団の部分発作コホートの部分発作において，発作頻度 50%減少を達成した被験者は，カルバマゼピン併用で 4 例（36.4%），クロバザム併用で 9 例（45.0%），ラモトリギン併用で 8 例（38.1%），レベチラセタム併用で 12 例（52.2%），トピラマート併用で 6 例（54.5%），バルプロ酸併用で 9 例（34.6%）であった。

日本人集団の部分発作コホートの部分発作において，発作頻度 100%減少達成（seizure free）例は，カルバマゼピン併用で 1 例（9.1%），クロバザム併用で 1 例（5.0%），ラモトリギン併用で 1 例（4.8%），レベチラセタム併用で 2 例（8.7%），トピラマート併用で 1 例（9.1%），バルプロ酸併用で 1 例（3.8%）であった。

表 2.7.3–45　日本人集団の治療期における発作頻度変化率–併用抗てんかん薬の種類ごと（FAS，311試験）

	カルバマゼピン併用 (N=11)		クロバザム併用 (N=20)		ラモトリギン併用 (N=21)		レベチラセタム併用 (N=23)		トピラマート併用 (N=11)		バルプロ酸併用 (N=26)		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(%)	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	11	–	20	–	21	–	23	–	11	–	26	–	65	–
平均値±標準偏差	51.06± 57.712	–	127.40± 159.835	–	156.58± 206.016	–	137.03± 216.436	–	133.48± 268.238	–	125.07± 199.133	–	127.05± 182.609	–
中央値	19.38	–	34.62	–	80.00	–	26.92	–	7.26	–	51.67	–	69.07	–
最小値，最大値	1.0, 148.6	–	2.1, 456.3	–	1.9, 874.2	–	1.0, 932.6	–	1.9, 874.2	–	3.0, 932.6	–	1.0, 932.6	–
治療期														
n	11	11	20	20	21	21	23	23	11	11	26	26	65	65
平均値±標準偏差	–22.79± 38.664	33.54± 188.383	–44.53± 95.531	–25.75± 70.861	–77.96± 156.755	–18.61± 59.887	–58.60± 111.078	–12.35± 90.131	–81.70± 189.321	–31.12± 63.367	–47.50± 118.054	–8.38± 86.325	70.36± 93.074	–12.44± 101.155
中央値	–1.90	–31.21	–5.21	–40.87	–10.27	–25.48	–12.83	–48.85	–4.88	–48.85	–5.93	–31.91	37.57	–36.97
最小値，最大値	–88.5, 34.2	–94.3, 549.0	–300.8, 61.7	–88.2, 238.0	–631.1, 47.4	–100.0, 117.0	–490.1, 61.7	–100.0, 238.0	–631.1, 5.4	–84.3, 117.0	–490.1, 61.7	–88.2, 255.9	0.0, 442.5	–100.0, 549.0
中央値の 95%信頼区間	–	–65.47, 189.29	–	–64.85, –14.11	–	–71.56, 21.96	–	–59.53, –14.11	–	–72.19, 58.28	–	–53.32, –2.17	–	–52.55, –25.48
【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	4	–	11	–	8	–	11	–	6	–	13	–	33	–
平均値±標準偏差	39.52± 72.737	–	95.45± 131.406	–	81.89± 164.700	–	118.46± 126.150	–	152.76± 207.251	–	33.21± 44.161	–	75.87± 116.712	–
中央値	3.69	–	20.00	–	16.79	–	86.07	–	43.70	–	16.00	–	20.00	–
最小値，最大値	2.1, 148.6	–	1.0, 341.0	–	3.1, 483.3	–	2.1, 341.0	–	1.0, 483.3	–	2.2, 152.3	–	1.0, 483.3	–
治療期														
n	4	4	11	11	8	8	11	11	6	6	13	13	33	33
平均値±標準偏差	–23.29± 43.458	–57.85± 29.497	–35.97± 58.512	–34.75± 60.019	–44.95± 96.544	–41.05± 53.002	–47.26± 60.087	–31.53± 62.278	–80.63± 112.855	–65.16± 21.614	–15.86± 37.004	–31.56± 60.053	40.54± 67.205	–46.67± 47.283
中央値	–1.93	–60.07	–6.26	–50.55	–4.02	–53.41	–47.11	–56.34	–20.55	–59.21	–5.44	–41.94	6.86	–56.34
最小値，最大値	–88.5, –0.8	–91.6, –19.6	–166.6, 30.6	–100.0, 118.0	–272.0, 8.6	–100.0, 31.5	–166.6, 30.6	–100.0, 118.0	–272.0, –1.0	–100.0, –42.5	–104.1, 30.6	–100.0, 118.0	0.0, 286.8	–100.0, 118.0
中央値の 95%信頼区間	–	–91.61, –19.64	–	–68.36, 20.37	–	–92.54, 31.49	–	–61.03, 31.49	–	–100.00, –42.54	–	–83.64, 20.37	–	–68.36, –39.13

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 1.7 1～Table 1.7.6，添付資料 5.3.5.2.2 の Table 14 を引用）

表 2.7.3-46　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–併用抗てんかん薬の種類ごと（FAS，311試験）

	カルバマゼピン併用 (N=11)	クロバザム併用 (N=20)	ラモトリギン併用 (N=21)	レベチラセタム併用 (N=23)	トピラマート併用 (N=11)	バルプロ酸併用 (N=26)	全体 (N=65)
【部分発作コホート】							
部分発作							
n	11	20	21	23	11	26	65
発作頻度25%減少達成率, n (%)	5 (45.5)	13 (65.0)	11 (52.4)	14 (60.9)	8 (72.7)	15 (57.7)	41 (63.1)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	4 (36.4)	9 (45.0)	8 (38.1)	12 (52.2)	6 (54.5)	9 (34.6)	27 (41.5)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	2 (18.2)	5 (25.0)	7 (33.3)	5 (21.7)	4 (36.4)	5 (19.2)	15 (23.1)
発作頻度100%減少達成率, n (%)	1 (9.1)	1 (5.0)	1 (4.8)	2 (8.7)	1 (9.1)	1 (3.8)	4 (6.2)
【二次性全般化発作サブセット】							
二次性全般化発作							
n	4	11	8	11	6	13	33
発作頻度25%減少達成率, n (%)	3 (75.0)	8 (72.7)	5 (62.5)	7 (63.6)	6 (100.0)	8 (61.5)	24 (72.7)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	2 (50.0)	7 (63.6)	5 (62.5)	7 (63.6)	6 (100.0)	7 (53.8)	21 (63.6)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	1 (25.0)	2 (18.2)	3 (37.5)	2 (18.2)	2 (33.3)	3 (23.1)	10 (30.3)
発作頻度100%減少達成率, n (%)	1 (25.0)	1 (9.1)	2 (25.0)	2 (18.2)	1 (16.7)	1 (7.7)	7 (21.2)

（添付資料 5.3.5 3.1 の Table 1.10.1～Table 1.10.6，添付資料 5.3.5.2.2 の Table 18 を引用）

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 小児てんかん患者を対象とした併用療法試験における用量に関する結果

311 試験の用量は被験者により異なるため（表 2.7.3-2 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，日本人を対象に，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。

311 試験の FAS の日本人集団での治療期における Modal dose に基づく部分発作に対する発作頻度変化率を表 2.7.3-47 に，治療維持期（LOCF）における Modal dose に基づく発作頻度減少達成を表 2.7.3-48 に，Modal dose に基づく発作頻度変化率の分布を図 2.7.3-10 に示した。

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。

部分発作に対する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%，–36.97%，–39.24%，–32.90%，–59.53%及び–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 併用例では，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。なお，Modal dose が 2 mg の Inducer 併用例はいなかった。Non-Inducer 併用例では，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。

部分発作に対して発作頻度 50%減少を達成した被験者の割合は，2 mg，4 mg，6 mg，8 mg，10 mg 及び 12 mg でそれぞれ 37.5%（3/8 例），38.5%（5/13 例），46.7%（7/15 例），29.4%（5/17 例），80.0%（4/5 例）及び 42.9%（3/7 例）であった。

表 2.7.3-47　日本人集団の治療期における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)
治療期における投与前期からの発作頻度変化率(%)						
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	–46.96±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

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 1 1.1～Table 1.1.3 を引用）

表 2.7.3-48　日本人集団の治療維持期（LOCF）におけるModal doseに基づく部分発作に対する発作頻度減少達成率（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
発作頻度25%減少達成率, n (%)	4 (50.0)	9 (69.2)	10 (66.7)	10 (58.8)	4 (80.0)	4 (57.1)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	3 (37.5)	5 (38.5)	7 (46.7)	5 (29.4)	4 (80.0)	3 (42.9)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	0	3 (23.1)	5 (33.3)	3 (17.6)	2 (40.0)	2 (28.6)
発作頻度100%減少達成率, n (%)	0	2 (15.4)	0	1 (5.9)	0	1 (14.3)
Inducer併用例						
n	0	2	4	4	1	2
発作頻度25%減少達成率, n (%)	0	2 (100.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	1 (100.0)	0
発作頻度50%減少達成率, n (%)	0	2 (100.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (100.0)	0
発作頻度75%減少達成率, n (%)	0	2 (100.0)	1 (25.0)	0	0	0
発作頻度100%減少達成率, n (%)	0	2 (100.0)	0	0	0	0
Non-Inducer併用例						
n	8	11	11	13	4	5
発作頻度25%減少達成率, n (%)	4 (50.0)	7 (63.6)	8 (72.7)	8 (61.5)	3 (75.0)	4 (80.0)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	3 (37.5)	3 (27.3)	6 (54.5)	4 (30.8)	3 (75.0)	3 (60.0)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	0	1 (9.1)	4 (36.4)	3 (23.1)	2 (50.0)	2 (40.0)
発作頻度100%減少達成率, n (%)	0	0	0	1 (7.7)	0	1 (20.0)

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

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 1 2.1～Table 1.2.3 を引用）

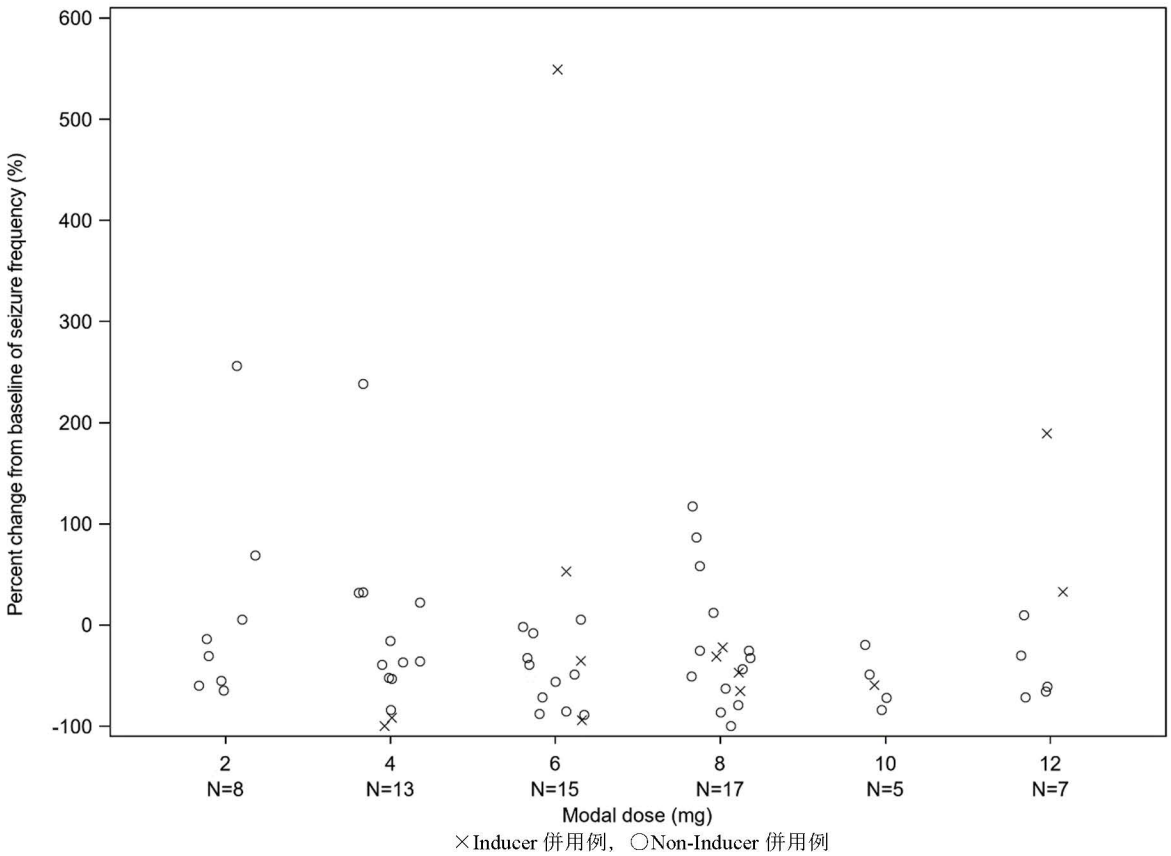


図 2.7.3-10　日本人集団の治療期における Modal dose に基づく発作頻度変化率の分布（FAS，311 試験）

（添付資料 5.3.5.3.1 の Figure 1.3.1 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。

311 試験の FAS の日本人集団で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を表 2.7.3-49 に，治療維持期（LOCF）における用量群（Modal dose）ごとの発作頻度減少達成率を表 2.7.3-50 に，用量群（Modal dose）ごとの発作頻度変化率の Box Plot を図 2.7.3-11 に示した。

各用量群（Modal dose）の発作頻度変化率の中央値は 2 mg 群，4，6 mg 群及び 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 2.7.3-49　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（FAS，311 試験）

	2 mg (N=8)	4, 6 mg (N=28)	8, 10, 12 mg (N=29)
投与前期の発作頻度			
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
治療期の発作頻度			
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
治療期における投与前期からの発作頻度変化率(%)			
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

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 1.1 を引用）

表 2.7.3-50　日本人集団の治療維持期（LOCF）における用量群（Modal dose）ごとの部分発作に対する発作頻度減少達成率（FAS，311 試験）

	2 mg (N=8)	4, 6 mg (N=28)	8, 10, 12 mg (N=29)
n	8	28	29
発作頻度 25%減少達成率, n (%)	4 (50.0)	19 (67.9)	18 (62.1)
発作頻度 50%減少達成率, n (%)	3 (37.5)	12 (42.9)	12 (41.4)
発作頻度 75%減少達成率, n (%)	0	8 (28.6)	7 (24.1)
発作頻度 100%減少達成率, n (%)	0	2 (7.1)	2 (6.9)

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 1.2 を引用）

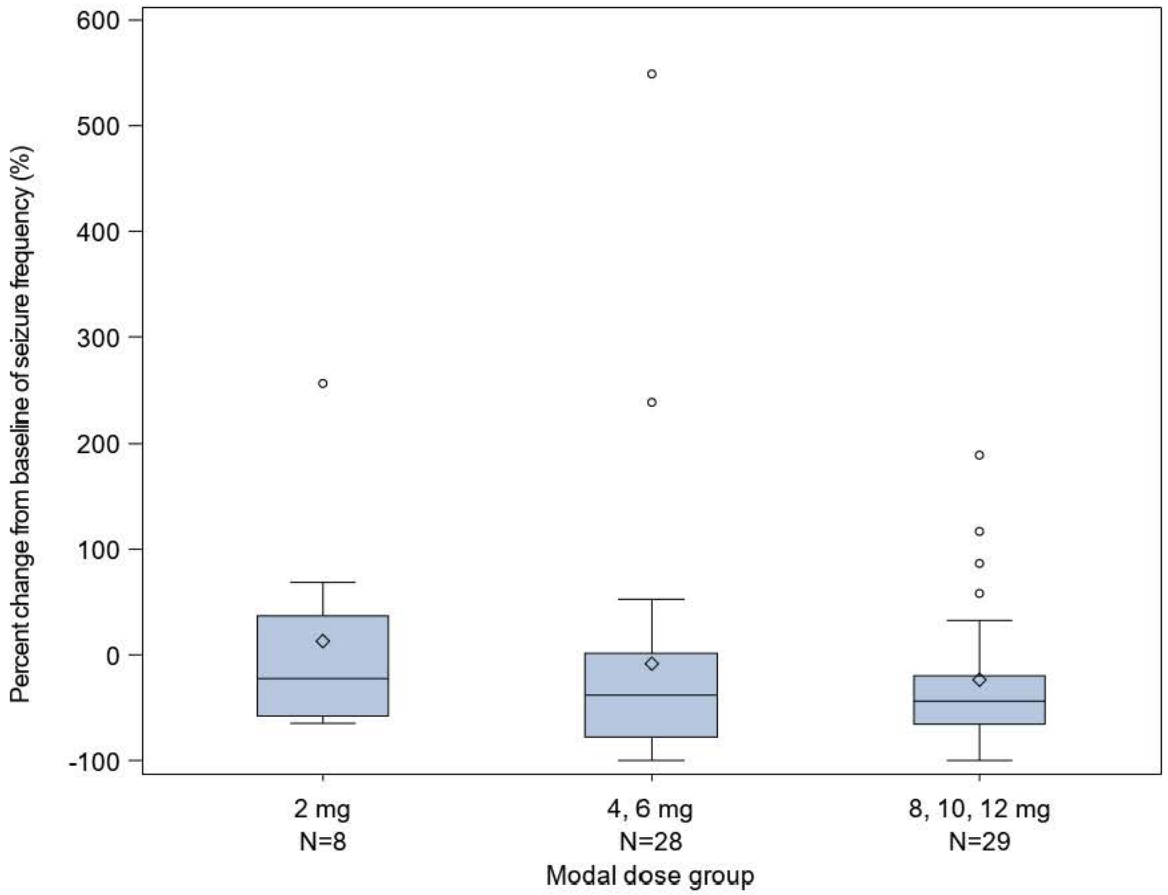


図 2.7.3-11　日本人集団の治療期における用量群（Modal dose）ごとの部分発作に対する発作頻度変化率（Box Plot）（FAS，311 試験）

（添付資料 5.3.5.3.1 の Figure 1.2 を引用）

2.7.3.4.2 小児てんかん患者を対象とした併用療法試験において結果的に単剤治療となった被験者の有効性に関する結果

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。また，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した。この結果，日本人以外で部分発作コホートの 3 例に Conversion to monotherapy（多剤併用療法からの単剤化）を実現した被験者が認められた。この 3 例の部分発作に対する継時的な発作頻度変化率の推移を図 2.7.3-12 に示した。

各被験者の併用抗てんかん薬の投与期間は下記のとおりであった（添付資料 5.3.5.2.3 の Listing 16.2.4.4）。

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。

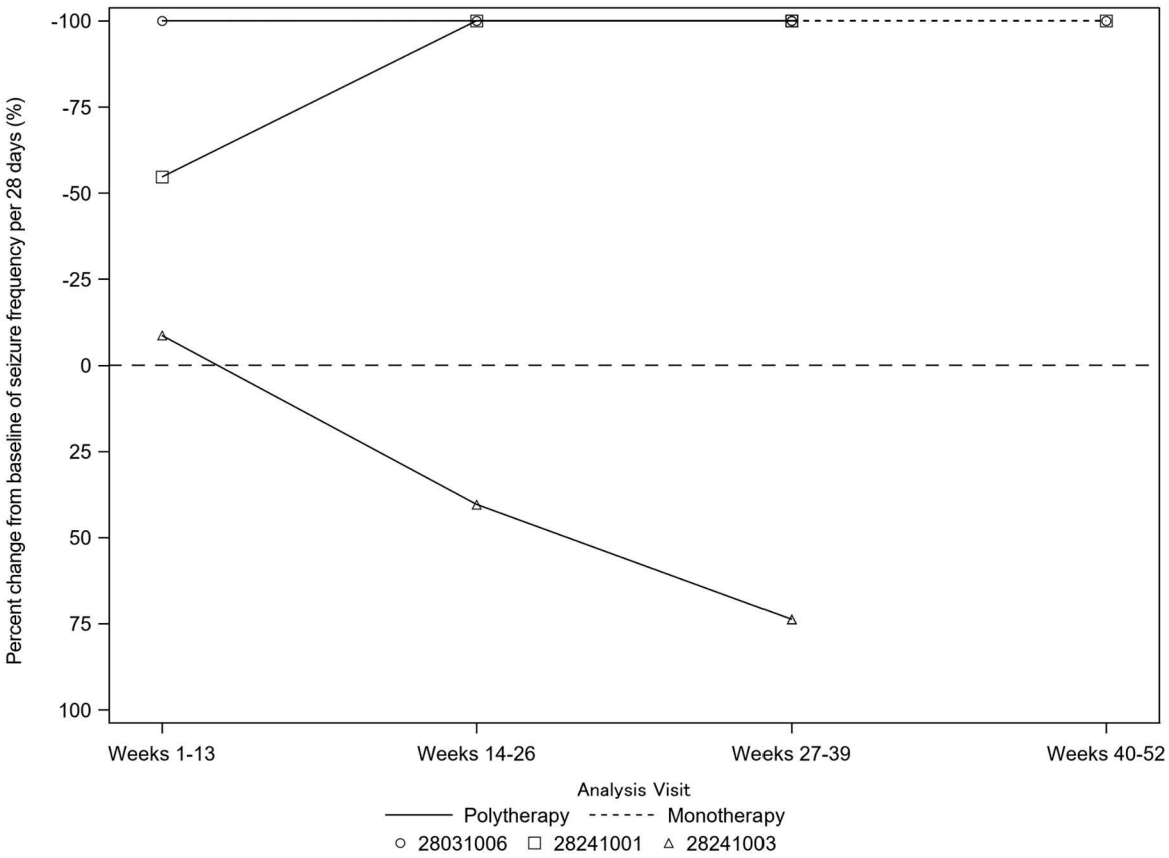


図 2.7.3-12　継続投与期 A での単剤移行例の部分発作に対する発作頻度変化率の推移

（添付資料 5.3.5.3.1 の Figure 1.3.2 を引用）

2.7.3.4.3 用法及び用量並びにその設定根拠

本薬の用法及び用量の案を以下に示す。

既承認の「フィコンパ®錠 2 mg，同錠 4 mg」の添付文書（2017 年 6 月改訂）の新記載要領様式を基に，本承認申請に伴い新たに追加・変更した箇所に下線を付した。

《フィコンパ錠 2 mg，同錠 4 mg，同細粒 1%》

【用法及び用量】
<部分発作（二次性全般化発作を含む）に用いる場合>
［単剤療法］
通常，成人及び 4 歳以上の小児にはペランパネルとして 1 日 1 回 2 mg の就寝前経口投与より開始し，その後 2 週間以上の間隔をあけて 2 mg ずつ漸増する。維持用量は 1 日 1 回 4～8 mg とする。
なお，症状により 2 週間以上の間隔をあけて 2 mg 以下ずつ適宜増減するが，1 日最高 8 mg までとする。
［併用療法］
通常，成人及び 12 歳以上の小児にはペランパネルとして 1 日 1 回 2 mg の就寝前経口投与より開始し，その後 1 週間以上の間隔をあけて 2 mg ずつ漸増する。
本剤の代謝を促進する抗てんかん薬を併用しない場合の維持用量は 1 日 1 回 4～8 mg，併用する場合の維持用量は 1 日 1 回 8～12 mg とする。
なお，症状により 1 週間以上の間隔をあけて 2 mg 以下ずつ適宜増減するが，1 日最高 12 mg までとする。
通常，4 歳以上 12 歳未満の小児にはペランパネルとして 1 日 1 回 2 mg の就寝前経口投与より開始し，その後 2 週間以上の間隔をあけて 2 mg ずつ漸増する。
本剤の代謝を促進する抗てんかん薬を併用しない場合の維持用量は 1 日 1 回 4～8 mg，併用する場合の維持用量は 1 日 1 回 8～12 mg とする。
なお，症状により 2 週間以上の間隔をあけて 2 mg 以下ずつ適宜増減するが，1 日最高 12 mg までとする。
<強直間代発作に用いる場合>
［併用療法］
通常，成人及び 12 歳以上の小児にはペランパネルとして 1 日 1 回 2 mg の就寝前経口投与より開始し，その後 1 週間以上の間隔をあけて 2 mg ずつ漸増する。
本剤の代謝を促進する抗てんかん薬を併用しない場合の維持用量は 1 日 1 回 8 mg，併用する場合の維持用量は 1 日 1 回 8～12 mg とする。
なお，症状により 1 週間以上の間隔をあけて 2 mg 以下ずつ適宜増減するが，1 日最高 12 mg までとする。

本薬では，342 試験の成績を踏まえて部分発作を有するてんかん患者に対する単剤療法に関する用法及び用量を，311 試験の成績を踏まえて部分発作を有する 4 歳以上 12 歳未満の小児てんかん患者に対する併用療法に関する用法及び用量を設定した。さらに臨床現場での使用性やこれまでの本薬の臨床試験の結果と併せて考慮した用法及び用量設定の変更案を 2.7.3.4.3.3 ，2.7.3.4.3.4 及び 2.7.3.4.3.5 項に記載した。

2.7.3.4.3.1 単剤療法に関する用法及び用量の設定根拠

342 試験の主要評価項目のうち，主要解析である 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%を上回り，本薬単剤療法での 4 mg の有効性が確認された（表 2.7.3-17）。

さらに，342 試験の重要な副次的解析である 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）。

以上より，342 試験では本薬 4 mg から 8 mg の有効性が確認された。

安全性解析対象集団における有害事象発現率は 80.9%（72/89 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。発現率が高かった有害事象（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。本薬の単剤療法で認められた事象及びその発現頻度について，これまでに実施した併用療法の試験成績と比べて新たな安全性上の懸念は認められなかった。

以上より，本薬 2 mg を開始用量として 4 mg から最大 8 mg までで単剤療法を行う用法及び用量は有効であり，忍容性及び安全性に新たな問題は認められなかったため，本薬の用法及び用量として適切であると考える。

また，漸増間隔に関して，342 試験においては 4 mg 治療維持期及び 8 mg 治療維持期開始前の漸増期間を，原則 2 週間ごとに 2 mg ずつ漸増とし，被験者の忍容性に応じて，4 mg 治療維持期開始前は最大 4 週間の間隔での漸増を可能とした。臨床現場では個々の患者の症状に応じて調整可能とするため，用法及び用量の記載としては漸増間隔「2 週間以上の間隔をあけること」が妥当と考える。

2.7.3.4.3.2 小児併用療法に関する用法及び用量の設定根拠

311 試験の日本人被験者に対する維持用量は，既承認の成人及び 12 歳以上の小児に対する維持用量と同じ設定を用いて試験を実施した。

311 試験の日本人小児患者 65 例を対象とした解析の結果，治療期における発作頻度変化率の中央値の 95%信頼区間の上限値は–25.48%であり，事前に設定した有効性評価の閾値（–10.5%）を下回ることが確認された（表 2.7.3-22）。このことから，日本人小児部分てんかん患者に対し，本薬 2 mg を開始用量として 12 mg まで漸増投与した際の有効性が確認された。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）に基づく有効性の解析の結果，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%，–36.97%，–39.24%，–32.90%，–59.53%及び–30.45%であった（表 2.7.3-47）。また，本薬は成人の維持用量である 8～12 mg だけでなく 4～6 mg も同様の有効性を示した（表 2.7.3-49）。以上より，本薬は 4 歳以上 12 歳未満の被験者で 4 mg から 12 mg の範囲で高い有効性を示した。

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における有害事象発現率は全体で 90.0%（162/180 例）であった。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。本試験の結果，本薬を小児部分てんかん患者に投与した際に新たな安全性上の懸念は認められなかった。

以上より，本薬の 2 mg を開始用量として最大 12 mg までで治療を行う用法及び用量は有効であり，忍容性及び安全性に新たな問題は認められなかった。

また，311 試験では，漸増間隔が 1～2 週間隔（日本人集団では 6 mg までは 1 週間以上，6 mg 以上では 2 週間以上の間隔をあけて漸増）の増量スケジュールを設けたが，被験者の忍容性に

応じて漸増間隔並びに用量調整を可能とした。本薬の漸増期には，傾眠及び浮動性めまいが多く発現するが，これらの有害事象の発現率は漸増間隔を長くすることで軽減されることが知られている（Villanueva, et al., 2016）。311 試験で設定した漸増間隔は一定でないため，服薬管理が難しく，臨床の使用実態に即さない可能性が高いことから，適正使用を徹底するために小児での漸増間隔は一律「2 週間以上の間隔をあけて 2 mg ずつ漸増する」設定とした。

2.7.3.4.3.3 Non-Inducer 併用に関する維持用量の変更

単剤療法の成績（342 試験）及び小児の併用療法の成績（311 試験）を踏まえ，現在の部分発作に対する併用療法における用法及び用量についても一部変更申請を行う。

12 歳以上のてんかん患者を対象とした 335 試験の結果，8 mg 群及び 12 mg 群はプラセボ群に対する有意差を示したものの，4 mg の発作頻度変化率の中央値は–17.32%であったが，プラセボ群に対する有意差を得られず（プラセボ群との中央値の差–5.09%，*P*=0.2330；rank ANCOVA）（1.13.1.1 の表 2.7.3-25），外国 306 試験結果（–13.71%，*P*=0.0026；rank ANCOVA）（1.13.1.1 の表 2.7.3-26）が再現されなかったことから，初回承認時の部分発作に対する併用療法の維持用量は Inducer，Non-Inducer 併用例共に維持用量は 8 mg 以上と設定された。

335 試験で 4 mg の併用療法に対する有効性が認められなかった要因は，335 試験実施時，特に国内ではカルバマゼピン等の Inducer 併用例が多かった（67.3%）ためと考えられた。

実際に 335 試験の 4 mg では，Inducer 併用例の発作頻度変化率におけるプラセボ群との中央値の差は–0.63%であった（Hodges-Lehmann 法）。一方で，Non-Inducer 併用例の発作頻度変化率におけるプラセボ群との中央値の差は–14.80%と外国 306 試験に近い成績であり，発作頻度 50%減少達成率もプラセボ群に比べ高かった（1.13.1.1 の表 2.7.3-59）。

単剤療法時のペランパネルの血漿中濃度は，併用療法の Non-Inducer 併用例により近いと考えられる。実際に今回本薬 4 mg で有効性が認められた 342 試験における被験者の 4 mg 治療期と 335 試験の Non-Inducer 併用例の 4 mg 維持投与時の血漿中濃度を比較すると，各々 395±375 ng/mL（投与開始後 20 週，n=50）及び 334±179 ng/mL（投与開始後 19 週，n=47）であり，近似した結果であった（初回申請時の 5.3.5.1.7 の Table 14.2.2.1.2.3）。

さらに，小児の併用療法を対象とした 311 試験では，日本人集団に対する実用量（Modal dose）ごとの有効性解析の結果，本薬は 4 mg 以上で十分な有効性を示していた（2.7.3.4.1 項）。特に Non-Inducer 併用例では，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 2.7.3-47）。

以上のことから，今回の 342 試験及び 311 試験の結果は，外国で承認を得ている本薬 4 mg の用量について，Non-Inducer 併用例における有効性を支持する結果であると判断した。

なお，成人てんかんにおける薬物治療ガイドライン（日本てんかん学会, 2005.）では，単剤療法を試行しても効果が不十分な場合には併用療法への移行を考慮することが示されている。本薬の単剤療法時も，本薬による一定の効果が認められるものの，完全発作消失には至らない際にはまずは 8 mg への増量を検討することとなる。しかし，増量によって忍容性の問題が認められた，又は増量による忍容性の問題が懸念され，本薬の増量が不可能と判断した場合は，一定の効果が認められる本薬をベース薬として他の作用機序を有する薬剤との併用療法への移行が

現行のガイドラインや教科書上適切であると考えられる（日本神経学会, 2018; 日本てんかん学会, 2005; 兼本 他, 2015）。この場合，本薬単剤療法後に Non-Inducer を併用する場合には，本薬 4 mg を継続し，Inducer を併用する場合は追加の薬剤による本薬の血漿中濃度の推移を考慮しつつ本薬を 8～12 mg へ増量することが推奨される。

以上より，部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する併用療法において「本剤の代謝を促進する抗てんかん薬を併用しない場合」の維持用量は 4～8 mg，「本剤の代謝を促進する抗てんかん薬を併用する場合」の維持用量は現在の用法及び用量のとおり 8～12 mg とすることが妥当と考え，今回一部変更申請を行う。

2.7.3.4.3.4 小児単剤療法における用法及び用量の設定根拠

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（1.13.1.1 の表 2.7.3-50，表 2.7.3-22）。また，単剤療法に関する 342 試験の結果，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（表 2.7.3-27，表 2.7.3-28）。

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。

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（表 2.7.3-41）。

また，342 試験では 335 試験と比較して忍容性及び安全性に新たな問題は認められなかったため，小児の単剤療法においても 311 試験で認められたもの以上の新たな安全性の問題は認められないと考えられる。

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。

実際，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ところ，海外で 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（2.7.3.4.2 項参照）。

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，小児 311 試験において，小児に特別な有害事象はみ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，社会生活に大きな影響を与える二次性全般化発作に著効する本薬を小児に対してもてんかんの確定診断後早期から開始可能とすることは，臨床のニーズに沿っており，大きな意義があると考える。

2.7.3.4.3.5 適宜漸減の用量調整幅の設定根拠

既承認の成人及び 12 歳以上の小児を対象とした臨床試験（E2007-G000-304，-305，-306 試験，335 試験及び E2007-G000-332 試験）並びに本申請の評価資料である 342 試験及び 311 試験全て

で，本薬は 2 mg ずつの幅で適宜増減した。

一方，本申請では細粒剤の剤形追加も行う。実臨床では個々の患者の症状に応じ，用量調整が行われる。特にてんかん専門医は，患者の有効性と安全性のバランスを考慮し，薬剤ごとに微調整を行っている。細粒剤の上市により，従来の錠剤による 2 mg ずつの増減から，より細かな用量調節が可能となる。以上の背景から，本薬の細粒剤の上市に伴い，より細かな用量調整幅を選択可能とすることは臨床的に意義が大きいと考え，症状により適宜増減する際の用量調整幅を「2 mg ずつ」から「2 mg 以下ずつ」へ表記を変更した。

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

2.7.3.5.1 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）

2.7.3.5.1.1 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

ペランパネル 52 週投与の期間は，治療維持期 26 週間及び継続投与期 26 週間とした。本評価項目の解析では，4 mg 治療維持期 26 週間とその後の継続投与期 26 週間に発作が出現しなかった被験者を 4 mg ペランパネル 52 週投与の完全発作消失例（seizure free）とした。上記の症例に加えて，8 mg 治療維持期 26 週間とその後の継続投与期 26 週間に発作が出現しなかった被験者を 4 又は 8 mg ペランパネル 52 週投与の完全発作消失例（seizure free）とした。

2.7.3.5.1.1.1 4 mg ペランパネル 52 週投与（4 mg 治療維持期 26 週間及び継続投与期 26 週間）

mITT の各被験者の 4 mg 治療期開始日からデータカットオフ日までの期間を考慮すると，4 mg ペランパネル 52 週投与を迎える可能性を有した被験者は 65 例であり，そのうち 20 例（30.8%）が部分発作に対する完全発作消失例（seizure free）であった（表 2.7.3-51）。

表 2.7.3-51　4 mg ペランパネル 52 週投与（4 mg 治療維持期 26 週間及び継続投与期 26 週間）の部分発作に対する完全発作消失（Seizure Free）割合
（mITT のうち 52 週投与を迎える可能性を有した被験者，342 試験）

	ペランパネル (N=65)
4 mg ペランパネル 52 週投与	
非完全発作消失例，n (%)	44 (67.7)
発作消失継続例，n (%)	1 (1.5) [c]
完全発作消失例 [a]，n (%)	20 (30.8)
95%信頼区間 [b]，%	19.9, 43.4

a: 4 mg 治療維持期 26 週間とその後の継続投与期 26 週間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
c: 継続投与期開始 26 週後 Visit の発作データなし（継続投与期開始 18 週後 Visit まで発作の出現なし）
（添付資料 5.3.5.2.6 の Table 16 を引用）

2.7.3.5.1.1.2 4 又は 8 mg ペランパネル 52 週投与（4 又は 8 mg 治療維持期 26 週間及び継続投与期 26 週間）

mITT の各被験者の 4 mg 治療期開始日からデータカットオフ日までの期間を考慮すると，4 又は 8 mg ペランパネル 52 週投与を迎える可能性を有した被験者は 65 例であり，そのうち 20 例（30.8%）が部分発作に対する完全発作消失例（seizure free）であった（表 2.7.3-52）。