表 2.7.3-52　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）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 又は 8 mg ペランパネル 52 週投与	
非完全発作消失例，n (%)	39 (60.0)
発作消失継続例，n (%)	6 (9.2) [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 又は 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 12 週後又は 18 週後 Visit まで発作の出現なし）
（添付資料 5.3.5.2.6 の Table 17 を引用）

2.7.3.5.2 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）
2.7.3.5.2.1 発作頻度変化率
2.7.3.5.2.1.1 全集団

311 試験の FAS の Core Study 及び継続投与期 A における発作頻度変化率を表 2.7.3-53（年齢区分別）に示した。

部分発作コホートの部分発作において，1～13 週，14～26 週，27～39 週及び 40～52 週での発作頻度変化率の中央値（95%信頼区間）は，それぞれ–43.00%（–54.15%，–33.24%），–47.23%（–58.56%，–39.29%），–61.91%（–78.75%，–51.62%）及び–69.44%（–78.46%，–56.98%）であった。

表 2.7.3-53　発作頻度変化率–年齢区分別（FAS，311試験：Core Study+継続投与期A）

	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	–
1～13週						
n	40	40	108	108	148	148
平均値±標準偏差	55.35±109.472	–38.74±42.573	63.32±98.667	–12.37±113.491	61.17±101.382	–19.50±99.972
中央値	12.99	–47.99	17.59	–40.97	15.23	–43.00
最小値，最大値	0.0, 458.2	–100.0, 79.1	0.0, 454.2	–100.0, 549.0	0.0, 458.2	–100.0, 549.0
中央値の 95%信頼区間	–	–60.44, –29.77	–	–55.84, –26.51	–	–54.15, –33.24
14～26週						
n	38	38	91	91	129	129
平均値±標準偏差	56.25±105.617	–21.65±67.271	56.40±115.792	–34.70±76.467	56.36±112.481	–30.85±73.859
中央値	18.46	–38.93	8.62	–50.77	11.38	–47.23
最小値，最大値	0.0, 458.2	–100.0, 175.0	0.0, 869.1	–100.0, 360.5	0.0, 869.1	–100.0, 360.5
中央値の 95%信頼区間	–	–58.19, –10.99	–	–68.13, –40.66	–	–58.56, –39.29
27～39週						
n	32	32	82	82	114	114
平均値±標準偏差	63.86±111.412	–25.33±96.533	43.74±76.425	–45.43±82.467	49.39±87.604	–39.79±86.681
中央値	13.85	–52.53	5.23	–67.30	8.62	–61.91
最小値，最大値	0.0, 425.8	–100.0, 344.2	0.0, 349.5	–100.0, 387.9	0.0, 425.8	–100.0, 387.9
中央値の 95%信頼区間	–	–74.66, –25.64	–	–83.05, –52.45	–	–78.75, –51.62
40～52週						
n	31	31	77	77	108	108
平均値±標準偏差	58.48±117.691	–27.56±111.577	45.50±84.036	–51.09±75.103	49.22±94.522	–44.34±87.242
中央値	7.08	–58.92	5.85	–70.33	6.05	–69.44
最小値，最大値	0.0, 512.3	–100.0, 482.7	0.0, 393.0	–100.0, 436.3	0.0, 512.3	–100.0, 482.7
中央値の 95%信頼区間	–	–85.61, –36.37	–	–81.62, –54.74	–	–78.46, –56.98

表 2.7.3-53　発作頻度変化率–年齢区分別（FAS，311試験：Core Study+継続投与期A）

	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(%)
【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	–
1～13週						
n	3	3	19	19	22	22
平均値±標準偏差	7.95 ±13.778	638.64 ±1279.356	10.12 ±18.615	321.03 ±1568.173	9.83 ±17.767	364.34 ±1508.703
中央値	0.00	–100.00	0.62	–70.33	0.47	–79.26
最小値，最大値	0.0, 23.9	–100.0, 2115.9	0.0, 71.4	–100.0, 6783.5	0.0, 71.4	–100.0, 6783.5
中央値の 95%信頼区間	–	–100.00, 2115.91	–	–100.00, –14.84	–	–100.00, –14.84
14～26週						
n	3	3	15	15	18	18
平均値±標準偏差	1.23±2.132	–69.23±53.294	6.45±14.519	9.86±250.038	5.58±13.347	–3.32±229.653
中央値	0.00	–100.00	0.62	–70.70	0.46	–83.62
最小値，最大値	0.0, 3.7	–100.0, –7.7	0.0, 54.6	–100.0, 879.1	0.0, 54.6	–100.0, 879.1
中央値の 95%信頼区間	–	–100.00, –7.69	–	–100.00, 8.75	–	–100.00, –7.69
27～39週						
n	2	2	13	13	15	15
平均値±標準偏差	0.77±1.088	–80.77±27.196	3.22±5.642	–20.17±122.725	2.89±5.302	–28.25±115.833
中央値	0.77	–80.77	1.23	–65.43	1.23	–65.43
最小値，最大値	0.0, 1.5	–100.0, –61.5	0.0, 20.9	–100.0, 315.4	0.0, 20.9	–100.0, 315.4
中央値の 95%信頼区間	–	–100.0, –61.54	–	–100.00, 23.08	–	–100.00, 18.68
40～52週						
n	2	2	11	11	13	13
平均値±標準偏差	0.00±0.000	–100.00±0.000	2.27±2.952	12.19±224.957	1.92±2.827	–5.07±209.634
中央値	0.00	–100.00	0.31	–96.54	0.00	–100.00
最小値，最大値	0.0, 0.0	–100.0, –100.0	0.0, 7.9	–100.0, 658.4	0.0, 7.9	–100.0, 658.4
中央値の 95%信頼区間	–	–100.00, –100.00	–	–100.00, 112.12	–	–100.00, 18.68

表 2.7.3-53　発作頻度変化率–年齢区分別（FAS，311試験：Core Study+継続投与期A）

	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	–
1～13週						
n	17	17	37	37	54	54
平均値±標準偏差	37.55±72.546	–50.52±28.759	29.31±56.087	–48.35±50.327	31.91±61.159	–49.03±44.398
中央値	6.15	–55.49	4.92	–60.22	5.54	–57.92
最小値，最大値	0.3, 285.2	–86.1, 31.5	0.0, 230.5	–100.0, 118.0	0.0, 285.2	–100.0, 118.0
中央値の 95%信頼区間	–	–68.13, –40.66	–	–74.35, –34.27	–	–70.33, –47.93
14～26週						
n	16	16	33	33	49	49
平均値±標準偏差	31.93±69.040	–62.09±35.201	22.46±38.462	–57.75±33.154	25.56±49.959	–59.16±33.530
中央値	4.55	–67.40	5.29	–64.22	5.09	–65.57
最小値，最大値	0.0, 277.5	–100.0, 22.7	0.0, 163.1	–100.0, 20.2	0.0, 277.5	–100.0, 22.7
中央値の 95%信頼区間	–	–85.16, –30.77	–	–72.12, –42.86	–	–72.12, –55.77
27～39週						
n	14	14	29	29	43	43
平均値±標準偏差	41.18±80.422	–70.36±31.723	19.74±35.373	–65.82±37.264	26.72±54.217	–67.30±35.240
中央値	1.54	–80.63	2.77	–80.77	2.77	–80.77
最小値，最大値	0.0, 300.3	–100.0, –1.9	0.0, 135.7	–100.0, 28.6	0.0, 300.3	–100.0, 28.6
中央値の 95%信頼区間	–	–92.31, –50.73	–	–96.72, –44.89	–	–90.48, –57.52
40～52週						
n	13	13	28	28	41	41
平均値±標準偏差	20.50±27.376	–55.55±66.623	20.22±37.474	–69.72±35.636	20.31±34.246	–65.23±47.259
中央値	3.29	–73.80	1.24	–72.97	2.33	–73.80
最小値，最大値	0.0, 80.9	–100.0, 145.7	0.0, 125.5	–100.0, 44.2	0.0, 125.5	–100.0, 145.7
中央値の 95%信頼区間	–	–100.00, –58.90	–	–100.00, –63.19	–	–91.25, –63.19

（添付資料 5.3.5.2.7 の Table 6 を引用）

2.7.3.5.2.1.2 日本人集団

311 試験の FAS の日本人集団の Core Study 及び継続投与期 A における発作頻度変化率を表 2.7.3-54（年齢区分別）に示した。

部分発作コホートの部分発作において，1～13 週，14～26 週，27～39 週及び 40～52 週での発作頻度変化率の中央値（95%信頼区間）は，それぞれ–35.25%（–54.15%，–20.88%），–47.23%（–58.56%，–29.82%），–51.62%（–62.29%，–35.71%）及び–58.13%（–69.24%，–34.62%）であった。

表 2.7.3-54　日本人集団の発作頻度変化率–年齢区分別
（FAS，311試験：Core Study+継続投与期A）

	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	–
1～13週						
n	16	16	49	49	65	65
平均値±標準偏差	68.44±119.287	–33.58±38.464	74.63±90.163	–2.91±116.363	73.11±97.156	–10.46±103.340
中央値	18.00	–42.93	45.23	–34.76	38.15	–35.25
最小値，最大値	0.3, 433.8	–85.2, 40.0	0.0, 427.1	–100.0, 549.0	0.0, 433.8	–100.0, 549.0
中央値の 95%信頼区間	–	–60.44, –8.62	–	–55.76, –12.72	–	–54.15, –20.88
14～26週						
n	15	15	42	42	57	57
平均値±標準偏差	76.93±125.784	–22.20±58.705	64.28±83.000	–40.31±56.569	67.61±95.030	–35.54±57.176
中央値	25.54	–28.85	36.00	–48.57	34.77	–47.23
最小値，最大値	0.0, 458.2	–100.0, 97.8	0.0, 380.3	–100.0, 167.0	0.0, 458.2	–100.0, 167.0
中央値の 95%信頼区間	–	–59.40, 12.50	–	–72.12, –33.49	–	–58.56, –29.82
27～39週						
n	12	12	41	41	53	53
平均値±標準偏差	96.71±131.952	20.25±133.249	64.70±84.087	–50.38±44.201	71.95±96.463	–34.39±78.418
中央値	45.08	–36.68	21.33	–55.94	26.46	–51.62
最小値，最大値	1.2, 425.8	–86.6, 344.2	0.0, 315.4	–100.0, 78.0	0.0, 425.8	–100.0, 344.2
中央値の 95%信頼区間	–	–57.35, 124.18	–	–76.81, –36.84	–	–62.29, –35.71
40～52週						
n	11	11	39	39	50	50
平均値±標準偏差	85.42±144.934	32.44±167.299	71.06±94.583	–48.33±56.831	74.22±106.116	–30.56±96.741
中央値	58.77	–45.07	26.15	–63.57	34.00	–58.13
最小値，最大値	0.3, 512.3	–94.7, 482.7	0.0, 393.0	–100.0, 215.8	0.0, 512.3	–100.0, 482.7
中央値の 95%信頼区間	–	–69.57,101.10	–	–70.76, –34.62	–	–69.24, –34.62

表 2.7.3-54　日本人集団の発作頻度変化率–年齢区分別
（FAS，311試験：Core Study+継続投与期A）

	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(%)
【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	–
1～13週						
n	11	11	22	22	33	33
平均値±標準偏差	43.85±84.305	–47.77±33.848	44.50±68.733	–41.21±58.069	44.28±72.948	–43.40±50.802
中央値	6.15	–55.49	7.54	–56.41	7.08	–55.49
最小値，最大値	0.3, 285.2	–85.2, 31.5	0.0, 230.5	–100.0, 118.0	0.0, 285.2	–100.0, 118.0
中央値の 95%信頼区間	–	–77.75, –14.58	–	–74.35, –26.15	–	–70.33, –33.68
14～26週						
n	10	10	20	20	30	30
平均値±標準偏差	40.69±86.232	–61.91±39.427	33.04±46.367	–56.70±35.552	35.59±61.072	–58.44±36.287
中央値	4.55	–64.22	6.77	–61.39	6.03	–63.54
最小値，最大値	0.0, 277.5	–100.0, 22.7	0.0, 163.1	–100.0, 20.2	0.0, 277.5	–100.0, 22.7
中央値の 95%信頼区間	–	–100.00, –16.89	–	–72.12, –40.66	–	–72.12, –55.77
27～39週						
n	8	8	19	19	27	27
平均値±標準偏差	56.80±102.524	–58.14±35.564	28.59±41.215	–60.26±39.241	36.95±64.640	–59.63±37.518
中央値	8.92	–66.72	5.23	–60.21	5.23	–60.21
最小値，最大値	0.6, 300.3	–92.3, –1.9	0.0, 135.7	–100.0, 28.6	0.0, 300.3	–100.0, 28.6
中央値の 95%信頼区間	–	–91.43, –1.92	–	–90.48, –40.00	–	–87.20, –40.66
40～52週						
n	7	7	18	18	25	25
平均値±標準偏差	20.00±23.962	–44.76±85.321	29.08±44.386	–69.82±32.343	26.54±39.451	–62.80±51.892
中央値	6.15	–69.57	3.08	–73.14	4.92	–69.57
最小値，最大値	0.0, 58.8	–100.0, 145.7	0.0, 125.5	–100.0, 14.3	0.0, 125.5	–100.0, 145.7
中央値の 95%信頼区間	–	–100.00, 145.71	–	–100.00, –49.39	–	–100.00, –58.90

（添付資料 5.3.5.2.7 の Table 9 を引用）

2.7.3.5.2.2 発作頻度減少達成率

2.7.3.5.2.2.1 全集団

311 試験の FAS の Core Study 及び継続投与期 A における発作頻度減少達成率を表 2.7.3-55（年齢区分別）に示した。

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 1～13 週，14～26 週，27～39 週及び 40～52 週で，それぞれ 68 例（45.9%），63 例（48.8%），71 例（62.3%）及び 67 例（62.0%）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（seizure free）を達成した被験者

は 1～13 週，14～26 週，27～39 週及び 40～52 週で，それぞれ 12 例（9.3%），16 例（14.0%），23 例（21.3%）及び 14 例（19.2%）であった。

表 2.7.3-55　発作頻度減少達成率–年齢区分別（FAS，311試験：Core Study+継続投与期A）

	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			
1～13週			
発作頻度25%減少達成率, n (%)	27/40 (67.5)	66/108 (61.1)	93/148 (62.8)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	19/40 (47.5)	49/108 (45.4)	68/148 (45.9)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	7/40 (17.5)	27/108 (25.0)	34/148 (23.0)
発作頻度100%減少達成率[a], n (%)	3/38 (7.9)	9/91 (9.9)	12/129 (9.3)
14～26週			
発作頻度25%減少達成率, n (%)	22/38 (57.9)	65/91 (71.4)	87/129 (67.4)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	17/38 (44.7)	46/91 (50.5)	63/129 (48.8)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	7/38 (18.4)	31/91 (34.1)	38/129 (29.5)
発作頻度100%減少達成率[a], n (%)	3/32 (9.4)	13/82 (15.9)	16/114 (14.0)
27～39週			
発作頻度25%減少達成率, n (%)	23/32 (71.9)	64/82 (78.0)	87/114 (76.3)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	17/32 (53.1)	54/82 (65.9)	71/114 (62.3)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	10/32 (31.3)	38/82 (46.3)	48/114 (42.1)
発作頻度100%減少達成率[a], n (%)	4/31 (12.9)	19/77 (24.7)	23/108 (21.3)
40～52週			
発作頻度25%減少達成率, n (%)	22/31 (71.0)	63/77 (81.8)	85/108 (78.7)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	19/31 (61.3)	48/77 (62.3)	67/108 (62.0)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	12/31 (38.7)	32/77 (41.6)	44/108 (40.7)
発作頻度100%減少達成率[a], n (%)	3/20 (15.0)	11/53 (20.8)	14/73 (19.2)
【強直間代発作コホート】–強直間代発作			
1～13週			
発作頻度25%減少達成率, n (%)	2/3 (66.7)	14/19 (73.7)	16/22 (72.7)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	2/3 (66.7)	11/19 (57.9)	13/22 (59.1)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	2/3 (66.7)	9/19 (47.4)	11/22 (50.0)
発作頻度100%減少達成率[a], n (%)	2/3 (66.7)	6/15 (40.0)	8/18 (44.4)
14～26週			
発作頻度25%減少達成率, n (%)	2/3 (66.7)	11/15 (73.3)	13/18 (72.2)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	2/3 (66.7)	9/15 (60.0)	11/18 (61.1)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	2/3 (66.7)	7/15 (46.7)	9/18 (50.0)
発作頻度100%減少達成率[a], n (%)	1/2 (50.0)	6/13 (46.2)	7/15 (46.7)
27～39週			
発作頻度25%減少達成率, n (%)	2/2 (100.0)	9/13 (69.2)	11/15 (73.3)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	2/2 (100.0)	8/13 (61.5)	10/15 (66.7)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	1/2 (50.0)	6/13 (46.2)	7/15 (46.7)
発作頻度100%減少達成率[a], n (%)	1/2 (50.0)	5/11 (45.5)	6/13 (46.2)
40～52週			
発作頻度25%減少達成率, n (%)	2/2 (100.0)	7/11 (63.6)	9/13 (69.2)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	2/2 (100.0)	6/11 (54.5)	8/13 (61.5)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	2/2 (100.0)	6/11 (54.5)	8/13 (61.5)
発作頻度100%減少達成率[a], n (%)	1/1 (100.0)	4/7 (57.1)	5/8 (62.5)

表 2.7.3-55　発作頻度減少達成率–年齢区分別（FAS，311試験：Core Study+継続投与期A）

	4歳以上7歳未満 (N=46)	7歳以上12歳未満 (N=134)	全体 (N=180)
【二次性全般化発作サブセット】–二次性全般化発作			
1～13週			
発作頻度25%減少達成率, n (%)	15/17 (88.2)	28/37 (75.7)	43/54 (79.6)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	10/17 (58.8)	24/37 (64.9)	34/54 (63.0)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	4/17 (23.5)	12/37 (32.4)	16/54 (29.6)
発作頻度100%減少達成率[a], n (%)	0/16	3/33 (9.1)	3/49 (6.1)
14～26週			
発作頻度25%減少達成率, n (%)	13/16 (81.3)	27/33 (81.8)	40/49 (81.6)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	12/16 (75.0)	22/33 (66.7)	34/49 (69.4)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	7/16 (43.8)	10/33 (30.3)	17/49 (34.7)
発作頻度100%減少達成率[a], n (%)	2/14 (14.3)	5/29 (17.2)	7/43 (16.3)
27～39週			
発作頻度25%減少達成率, n (%)	12/14 (85.7)	26/29 (89.7)	38/43 (88.4)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	12/14 (85.7)	20/29 (69.0)	32/43 (74.4)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	9/14 (64.3)	15/29 (51.7)	24/43 (55.8)
発作頻度100%減少達成率[a], n (%)	2/13 (15.4)	9/28 (32.1)	11/41 (26.8)
40～52週			
発作頻度25%減少達成率, n (%)	11/13 (84.6)	25/28 (89.3)	36/41 (87.8)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	11/13 (84.6)	22/28 (78.6)	33/41 (80.5)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	6/13 (46.2)	13/28 (46.4)	19/41 (46.3)
発作頻度100%減少達成率[a], n (%)	3/10 (30.0)	7/18 (38.9)	10/28 (35.7)

a:　各期間の完了例を対象に算出

（添付資料5.3.5.2.7のTable 14.2.1.2.1を引用）

2.7.3.5.2.2.2 日本人集団

311 試験の FAS の日本人集団の Core Study 及び継続投与期 A における発作頻度減少達成率を表 2.7.3-56（年齢区分別）に示した。

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 1～13 週，14～26 週，27～39 週及び 40～52 週で，それぞれ 27 例（41.5%），27 例（47.4%），29 例（54.7%）及び 27 例（54.0%）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（seizure free）を達成した被験者は 1～13 週，14～26 週，27～39 週及び 40～52 週で，それぞれ 3 例（5.3%），5 例（9.4%），5 例（10.0%）及び 3 例（8.1%）であった。

表 2.7.3-56　日本人集団の発作頻度減少達成率–年齢区分別
（FAS，311試験：Core Study+継続投与期A）

	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			
1～13週			
発作頻度25%減少達成率, n (%)	10/16 (62.5)	29/49 (59.2)	39/65 (60.0)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	7/16 (43.8)	20/49 (40.8)	27/65 (41.5)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	1/16 (6.3)	10/49 (20.4)	11/65 (16.9)
発作頻度100%減少達成率[a], n (%)	0/15	3/42 (7.1)	3/57 (5.3)
14～26週			
発作頻度25%減少達成率, n (%)	8/15 (53.3)	31/42 (73.8)	39/57 (68.4)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	7/15 (46.7)	20/42 (47.6)	27/57 (47.4)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	2/15 (13.3)	14/42 (33.3)	16/57 (28.1)
発作頻度100%減少達成率[a], n (%)	1/12 (8.3)	4/41 (9.8)	5/53 (9.4)
27～39週			
発作頻度25%減少達成率, n (%)	6/12 (50.0)	33/41 (80.5)	39/53 (73.6)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	5/12 (41.7)	24/41 (58.5)	29/53 (54.7)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	2/12 (16.7)	15/41 (36.6)	17/53 (32.1)
発作頻度100%減少達成率[a], n (%)	0/11	5/39 (12.8)	5/50 (10.0)
40～52週			
発作頻度25%減少達成率, n (%)	6/11 (54.5)	33/39 (84.6)	39/50 (78.0)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	5/11 (45.5)	22/39 (56.4)	27/50 (54.0)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	2/11 (18.2)	12/39 (30.8)	14/50 (28.0)
発作頻度100%減少達成率[a], n (%)	0/9	3/28 (10.7)	3/37 (8.1)
【二次性全般化発作サブセット】–二次性全般化発作			
1～13週			
発作頻度25%減少達成率, n (%)	9/11 (81.8)	17/22 (77.3)	26/33 (78.8)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	6/11 (54.5)	13/22 (59.1)	19/33 (57.6)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	3/11 (27.3)	6/22 (27.3)	9/33 (27.3)
発作頻度100%減少達成率[a], n (%)	0/10	3/20 (15.0)	3/30 (10.0)
14～26週			
発作頻度25%減少達成率, n (%)	8/10 (80.0)	16/20 (80.0)	24/30 (80.0)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	8/10 (80.0)	14/20 (70.0)	22/30 (73.3)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	4/10 (40.0)	5/20 (25.0)	9/30 (30.0)
発作頻度100%減少達成率[a], n (%)	1/8 (12.5)	4/19 (21.1)	5/27 (18.5)
27～39週			
発作頻度25%減少達成率, n (%)	6/8 (75.0)	17/19 (89.5)	23/27 (85.2)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	6/8 (75.0)	12/19 (63.2)	18/27 (66.7)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	4/8 (50.0)	8/19 (42.1)	12/27 (44.4)
発作頻度100%減少達成率[a], n (%)	0/7	5/18 (27.8)	5/25 (20.0)
40～52週			
発作頻度25%減少達成率, n (%)	6/7 (85.7)	16/18 (88.9)	22/25 (88.0)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	6/7 (85.7)	13/18 (72.2)	19/25 (76.0)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	3/7 (42.9)	9/18 (50.0)	12/25 (48.0)
発作頻度100%減少達成率[a], n (%)	1/6 (16.7)	4/12 (33.3)	5/18 (27.8)

a:　各期間の完了例を対象に算出

（添付資料5.3.5.2.7のTable 14.2.1.2.1Jを引用）

2.7.3.6 付録

該当せず

目次

2.7.4 臨床的安全性 3
2.7.4.1 医薬品への暴露 3
2.7.4.2 有害事象 26
2.7.4.3 臨床検査値の評価 73
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 75
2.7.4.5 心電図 76
2.7.4.6 成長に関する評価 76
2.7.4.7 その他の安全性評価項目 77
2.7.4.8 特別な患者集団及び状況下における安全性 79
2.7.4.9 市販後データ 84
2.7.4.10 付録 86

臨床的安全性の略号一覧表

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
ABNAS	A-B neuropsychological assessment schedule	–
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
CBCL	child behavior checklist	子どもの行動チェックリスト
CCDS	company core data sheet	企業中核データシート
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	–
C-SSRS	columbia-suicide severity rating scale	コロンビア自殺評価スケール
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DRESS	drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms	好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
IGF	insulin-like growth factor	インスリン様成長因子
LGPT	lafayette grooved pegboard test	–
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
PT	preferred term	基本語 （MedDRA における用語の一種）
QTc	corrected QT interval	補正 QT
QTcB	Heart rate corrected-QT using Bazett's formula	Bazett 式による補正 QT
QTcF	Heart rate corrected-QT using Fridericia's formula	Fridericia 式による補正 QT
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類 （MedDRA における用語の一種）
TEMAV	treatment-emergent markedly abnormal laboratory values	臨床上問題となる顕著な臨床検査値異常

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への暴露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

ペランパネル（以下，本薬）の安全性評価に用いた臨床試験一覧を表 2.7.4-1 に示した。

本薬の安全性は，単剤療法による未治療の部分てんかん患者を対象として日本を含む国際共同第 3 相試験（342 試験）並びに併用療法による 4 歳以上 12 歳未満の小児てんかん患者を対象とした日本を含む国際共同第 3 相試験（311 試験）の結果を中心に評価した。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 試験では 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，併用療法による 2 歳以上 12 歳未満の小児てんかん患者を対象とした外国第 2 相試験（232 試験），健康成人を対象として細粒剤と錠剤の生物学的同等性を検討した臨床薬理試験（053 試験）を実施し，完了している。

本 2.7.4 項に示した安全性データは，342 試験はカットオフ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(1)Core Study 及び(2)Core Study+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 2 つの期間のデータを，232 試験では(1)Core Study 及び(2)Core Study+継続投与期（継続投与期の投与を受けた被験者のみを対象）の 2 つの期間のデータを示した。

表 2.7.4-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧

試験	対象	試験デザイン	治験薬 投与方法・投与量	投与期間	被験者数	進行状況
単剤療法						
日本を含む国際共同試験第 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
外国試験第 2 相試験（232 試験）	2～11 歳てんかん患者	オープン非対照	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 継続投与期： ペランパネル最大 0.18 mg/kg 反復経口投与	Core Study： 反復（最長 11 週間） 継続投与期： 反復（最長 41 週間）	50	完了
臨床薬理試験						
国内試験細粒剤と錠剤の生物学的同等性試験（053 試験）	健康成人	オープンクロスオーバー無作為化	ペランパネル 4 mg（細粒 1%［0.4 g］，4 mg 錠 1 錠） 絶食下単回経口投与	単回	24	完了

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）

安全性評価に用いた解析対象集団を表 2.7.4-2 に示した。

342 試験は 89 例，311 試験は 180 例（日本人集団 65 例）を安全性解析対象集団とした。

311 試験では，投与前期の診断に基づき，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が，日本においては部分発作に限定して登録した。さらに部分発作コホー

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。安全性解析対象集団において，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（日本人集団 65 例），31 例（日本人集団 0 例）及び 54 例（日本人集団 33 例）であった。本 2.7.4 項においては，全体及び日本において対象とした部分発作コホートの結果を中心に記載した。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の結果の詳細に関しては，2.7.6.4 項に記載した。

表 2.7.4-2　安全性評価に用いた解析対象集団

試験		安全性解析対象例数	
		ペランパネル投与例	ペランパネル投与例の日本人集団
342 試験 （日本を含む国際共同試験）		89 例	43 例
311 試験 （日本を含む国際共同試験）		180 例 部分発作コホート：149 例 強直間代発作コホート：31 例 二次性全般化発作サブセット：54 例	65 例 部分発作コホート：65 例 強直間代発作コホート：0 例 二次性全般化発作サブセット：33 例
232 試験 （外国試験）	Core Study	50 例	0 例
	継続投与期	41 例	0 例
053 試験 （国内試験）		24 例	24 例

2.7.4.1.1.1 安全性の評価方法

各試験の安全性評価項目を表 2.7.4-3 に示した。

いずれの試験においても，安全性評価項目として有害事象，臨床検査（血液生化学検査，血液学的検査，尿検査），バイタルサイン，体重及び 12 誘導心電図を設定した。小児を対象とした 311 試験では，さらに成長及び発育（体重，身長，甲状腺機能及びインスリン様成長因子［IGF］-1），認知機能検査，A-B neuropsychological assessment schedule（ABNAS），子どもの行動チェックリスト，Lafayette Grooved Pegboard Test（LGPT）を用いた視覚運動能の検査，コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS，同意/アセント取得時 6 歳以上の被験者）について評価した。また，232 試験においては，成長及び発育（体重，身長，甲状腺機能及び IGF-2），C-SSRS（同意/アセント取得時 6 歳以上の被験者）について評価した。

表 2.7.4-3　各試験の安全性評価項目

342 試験	有害事象，臨床検査（血液生化学検査，血液学的検査，尿検査），バイタルサイン（血圧，脈拍数，呼吸数，体温），体重及び 12 誘導心電図
311 試験	有害事象，臨床検査（血液生化学検査，血液学的検査，尿検査），バイタルサイン（血圧，脈拍数，呼吸数，体温），12 誘導心電図，成長及び発育（体重，身長，甲状腺機能及び IGF-1），C-SSRS（同意/アセント取得時 6 歳以上の被験者），認知機能検査，ABNAS，子どもの行動チェックリスト，LGPT を用いた視覚運動能の検査
232 試験	有害事象，臨床検査（血液生化学検査，血液学的検査，尿検査），バイタルサイン（血圧，脈拍数，呼吸数，体温），12 誘導心電図，成長及び発育（体重，身長，甲状腺機能及び IGF-2），C-SSRS（同意/アセント取得時 6 歳以上の被験者）
053 試験	有害事象，臨床検査（血液生化学検査，血液学的検査，尿検査），バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温），体重及び 12 誘導心電図

IGF=インスリン様成長因子，ABNAS=A-B neuropsychological assessment schedule，LGPT=Lafayette Grooved Pegboard Test，C-SSRS=コロンビア自殺評価スケール

2.7.4.1.1.1.1 有害事象

(1)有害事象の定義及び収集方法

有害事象とは，被験者に生じたあらゆる好ましくない医学的事象である。有害事象は必ずしも治験薬との因果関係があるものに限らない。本治験における治験薬とはペランパネルのことである。

本治験における有害事象の定義は以下のとおりである。

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

治験薬又は治験の実施手順との因果関係の有無にかかわらず，同意取得時から最終来院時（053 試験は最終投与 21 日後）までに発現した全ての有害事象を症例報告書に記録した。重篤な有害事象については，治験薬最終投与から 28 日後（232 試験は 30 日後）までに発現した事象を収集した。

全ての有害事象について，治験薬最終投与から 28 日後（232 試験は 30 日後）又は回復するまで（いずれか早い方）追跡調査を行うこととした。ただし，重篤な有害事象については，回復するまで又は回復が認められそうもない場合には症状が安定するまで追跡調査を行うこととし

た。

(2)重症度

有害事象の重症度を 3 段階（軽度，中等度，高度）で評価した。その定義は以下のとおりである。

軽度:　不快感はあるが，通常の日常活動に支障がない程度

中等度:　不快感のため通常の日常活動に支障をきたす程度

高度:　就労不能若しくは通常の日常活動が不可能な状態

(3)治験薬との因果関係

有害事象と治験薬との因果関係を評価する際には，以下の点を考慮する。

- 有害事象の発現時期と治験薬投与開始時期との時間的関係
- 有害事象の経過，特に治験薬の投与中止，あるいは再投与された場合にはその影響
- 治験薬又は類薬投与により発現が知られている有害事象か否か
- 対象とする被験者において有害事象の発現を増加させる危険因子の有無
- 有害事象発現とは関連するが，治験薬とは無関係の交絡因子の有無

治験薬との因果関係の分類

関連あり:　治験薬投与と有害事象との間に合理的な因果関係の可能性が考えられる。

関連なし:　治験薬投与と有害事象との間に合理的な因果関係がない。

(4)重篤な有害事象及びその他の注目すべき事象

重篤な有害事象とは，治験薬の投与量にかかわらず認められた以下に示すあらゆる好ましくない医学的事象である。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの（「生命を脅かすもの」とは，被験者にその事象が起こった際に死に至るリスクを伴っていた場合であり，さらに重症だったら死に至ったかもしれない又は治験薬の投与を継続していた場合には死に至ったかもしれないという仮定的な意味を指すものではない。）
- 入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- 永続的又は顕著な障害／機能不全に陥るもの
- 先天異常を来すもの（治験薬が投与された被験者の子供の場合）

その他の医学的に重要な事象，すなわち直ちに生命を脅かしたり死亡又は入院には至らなくとも，適切な医学的判断の結果，被験者を危機にさらしたり，上記のような結果に至らぬように処置を必要とするような重大な医学的事象の場合には，それらも重篤とみなす。そのような状況においては，緊急報告を必要とするかどうかを医学的及び科学的根拠に基づいて判断する。

また，妊娠及び授乳についても重篤な有害事象と同様の手順で報告することとした。さらに，

過量投与，誤用，乱用及び投薬過誤に起因する有害事象についても重篤な有害事象と同様の手順で報告することとした。ただし，これらの事象については，上記の定義に該当する場合のみ重篤な有害事象として取り扱うこととした。

下記に示すような，有害事象を伴わない入院は重篤な有害事象として取り扱わない。
- 有害事象発現以外の理由による一時療養のための入院
- 入院することを，本治験実施計画書であらかじめ規定している場合
- 同意取得以前にあらかじめ計画していた入院（治験薬投与前から入院が必要な状態であり，治験薬投与後の状態に変化がみられない）
- 治験薬投与のための入院，あるいは治験薬投与経路確保のための処置を目的とした入院
- 治験薬投与前に使用を開始した医療機器を維持するための定期的な処置（例えばバッテリー交換）を目的とした入院（232 試験以外）

(5)有害事象の読み替え

いずれの試験においても，症例報告書に記載された有害事象名は Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）を用いて基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）へ読み替えを行った。

MedDRA のバージョンは，342 試験及び 311 試験は Version 21.0，053 試験は Version 20.1，232 試験では Version 16.1 を使用した。

2.7.4.1.1.1.2 臨床検査値

有害事象と判断された全ての臨床検査値異常を症例報告書に記録した。ただし，臨床検査値異常が，有害事象として報告されている臨床症状の一部と考えられる場合には，別個の有害事象として記録しなかった。全ての臨床検査値を確認し，臨床検査値異常が有害事象と考えられるかどうか判断することは，治験担当医師の責務とした。臨床検査値異常を独立した有害事象とすべきかどうかは，医学的及び科学的に判断して決定することとした。

2.7.4.1.1.1.3 心電図

心電図検査における QTc の評価に関しては，QTcF の測定値が 450 ms を超える値であり，かつ，ベースライン値から 60 ms（及び/又は 500 ms：232 試験のみ）を超える延長が認められ，その異常に関連する有害事象が別途挙げられていない場合には，有害事象とすることとした（342 試験，311 試験，232 試験）。また，治験担当医師が有害事象であると判断した心電図異常についても症例報告書に記録することとした。

2.7.4.1.1.1.4 成長に関する評価（311 試験，232 試験）

小児の成長に関する評価として，体重，身長，甲状腺機能及び IGF（311 試験：IGF-1，232 試験：IGF-2）値を測定し，ベースラインからの変化量を算出した。

2.7.4.1.1.1.5 コロンビア自殺評価スケール（311 試験，232 試験）

同意取得/アセント時の年齢が 6 歳以上の被験者を対象に，C-SSRS を用いて被験者の自殺念慮

及び自殺行動の評価を行った。C-SSRS の結果を確認し，有害事象として取り扱う必要があるかどうかについては，治験担当医師が医学的及び科学的に判断することとした。

2.7.4.1.1.1.6 その他の安全性評価項目

2.7.4.1.1.1.6.1 認知機能検査（311 試験）

ABNAS 評価は，認知機能の 5 つのアスペクト（疲労，記憶，集中，行動スピード及び読み）について，0～3 点で評価した。スコアが高い方が認知機能の悪化を示す。評価は，抗てんかん薬の投与を受けている被験者が自覚する認知機能に対する影響を測定するものであり，本検査は，被験者が自覚する薬物に関連した認知機能障害の評価を目的として実施した。

2.7.4.1.1.1.6.2 子どもの行動チェックリスト（311 試験）

子どもの行動チェックリスト（CBCL）は，被験者の社会的能力並びに不適応な行動及び情緒の問題に関して，介護者からの報告に基づき，子どもの行動及び情緒の問題を評価するためのアンケートであり，本検査は 2 歳から 18 歳の年齢において，不適応な行動及び情緒の問題を評価するために標準化されている。CBCL 1.5/5（1.5～5 歳用）では問題行動に関するアンケートを，CBCL 6/18（6～18 歳用）では，能力及び問題行動に関するアンケートを実施し，スコアを算出した。スコアが高い方が悪化を示す。

2.7.4.1.1.1.6.3 Lafayette Grooved Pegboard Test（LGPT）（311 試験）

Lafayette Grooved Pegboard Test（LGPT）は，複雑な視覚–運動連携性を要する手先の巧緻性を評価する検査である。8 歳以上の被験者は，25 本の杭，8 歳未満では 10 本の杭をそれぞれ片手で挿入するまでの時間を測定した。

2.7.4.1.1.1.6.4 脳波（311 試験）

覚醒状態及び睡眠状態で 1 時間～2 時間の脳波を記録し，Committee for Medicinal Products for Human Use（CHMP）Scientific Advice で推奨されているように，ペランパネルが臨床症状を悪化させるか否かを評価した。

2.7.4.1.2 全般的な暴露状況

2.7.4.1.2.1 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）

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 2.7.4-4 に，ペランパネルの 1 日あたりの暴露量を表 2.7.4-5 にそれぞれ示した。

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 2.7.4-4　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 2.7.6.3-6 を引用）

表 2.7.4-5　治療期及び継続投与期におけるペランパネルの 1 日あたりの暴露量
（安全性解析対象集団，342 試験）

	ペランパネル (N=89)
n	89
平均値±標準偏差	4.09±1.132
中央値	3.93
最小値，最大値	2.0, 7.2

単位は mg

（表 2.7.6.3-7 を引用）

2.7.4.1.2.2 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）

2.7.4.1.2.2.1 Core Study

Core Study の治療期における治験薬の暴露期間を表 2.7.4-6 に，治験薬の用量を表 2.7.4-7 に示した。

治療期において，治験薬の暴露期間の中央値は，全体で 22.9 週（範囲 0～27 週），部分発作コホートで 23.0 週（範囲 0～27 週）であった。治験薬の平均 1 日用量（平均値±標準偏差）は，全集団の全体で 7.0±2.64 mg/日，部分発作コホートで 6.9±2.68 mg/日であった。

表 2.7.4-6　Core Studyにおけるペランパネルの暴露期間（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)
>1日	149 (100.0)	180 (100.0)	65 (100.0)	65 (100.0)
>1週	148 (99.3)	179 (99.4)	65 (100.0)	65 (100.0)
>2週	146 (98.0)	177 (98.3)	64 (98.5)	64 (98.5)
>3週	145 (97.3)	176 (97.8)	63 (96.9)	63 (96.9)
>4週	142 (95.3)	172 (95.6)	63 (96.9)	63 (96.9)
>8週	134 (89.9)	163 (90.6)	58 (89.2)	58 (89.2)
>10週	133 (89.3)	161 (89.4)	58 (89.2)	58 (89.2)
>12週	131 (87.9)	158 (87.8)	57 (87.7)	57 (87.7)
>14週	130 (87.2)	156 (86.7)	57 (87.7)	57 (87.7)
>16週	129 (86.6)	155 (86.1)	57 (87.7)	57 (87.7)
>18週	129 (86.6)	155 (86.1)	57 (87.7)	57 (87.7)
>20週	121 (81.2)	144 (80.0)	56 (86.2)	56 (86.2)
>22週	106 (71.1)	124 (68.9)	52 (80.0)	52 (80.0)
>24週	10 (6.7)	13 (7.2)	5 (7.7)	5 (7.7)
>26週	3 (2.0)	4 (2.2)	1 (1.5)	1 (1.5)
暴露期間[a] (週)				
n	149	180	65	65
平均値±標準偏差	20.6±5.89	20.5±5.86	21.0±5.71	21.0±5.71
中央値	23.0	22.9	23.0	23.0
最小値，最大値	0, 27	0, 27	1, 27	1, 27
Number of subject-weeks [b]	3071.6	3697.9	1367.9	1367.9

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 2.7.6.4-9，添付資料 5.3.5.2.2 の Table 14.3.1.1.1J を引用）

表 2.7.4-7　Core Study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)
最頻用量[a]（mg/日）				
n	149	180	65	65
平均値±標準偏差	7.7±3.37	7.8±3.38	6.6±2.95	6.6±2.95
中央値	8.0	8.0	6.0	6.0
最小値，最大値	2, 16	2, 16	2, 12	2, 12
最頻用量（mg/日）の分布，n (%)				
4 mg未満	11 (7.4)	12 (6.7)	8 (12.3)	8 (12.3)
4 mg	24 (16.1)	30 (16.7)	13 (20.0)	13 (20.0)
>4 mg–8 mg	63 (42.3)	73 (40.6)	32 (49.2)	32 (49.2)
>8 mg–12 mg	42 (28.2)	55 (30.6)	12 (18.5)	12 (18.5)
>12 mg–16 mg	9 (6.0)	10 (5.6)	0	0

表 2.7.4-7　Core Study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	6.9±2.68	7.0±2.64	5.8±2.18	5.8±2.18
中央値	7.0	7.1	5.6	5.6
最小値，最大値	2, 14	2, 14	2, 10	2, 10
平均用量（mg/日）の分布，n (%)				
4 mg未満	25 (16.8)	27 (15.0)	18 (27.7)	18 (27.7)
4 mg	0	2 (1.1)	0	0
>4 mg–8 mg	79 (53.0)	94 (52.2)	37 (56.9)	37 (56.9)
>8 mg–12 mg	36 (24.2)	47 (26.1)	10 (15.4)	10 (15.4)
>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	7.5±3.67	7.5±3.70	6.6±3.22	6.6±3.22
中央値	8.0	8.0	6.0	6.0
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	22 (14.8)	27 (15.0)	12 (18.5)	12 (18.5)
4 mg	16 (10.7)	21 (11.7)	9 (13.8)	9 (13.8)
>4 mg–8 mg	61 (40.9)	71 (39.4)	27 (41.5)	27 (41.5)
>8 mg–12 mg	39 (26.2)	49 (27.2)	17 (26.2)	17 (26.2)
>12 mg–16 mg	11 (7.4)	12 (6.7)	0	0

a:　各被験者の Core Study で最も長い期間使用された用量

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 14.3.1.1.4，Table 14.3.1.1.4J を引用）

2.7.4.1.2.2.2 Core Study 及び継続投与期 A

Core Study 及び継続投与期 A における治験薬の暴露期間を表 2.7.4-8 に，治験薬の用量を表 2.7.4-9 に示した。

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），部分発作コホートで 51.9 週（範囲 0～64 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，部分発作コホートで 7.4±2.89 mg/日であった。

平均 1 日用量が>4～8 mg/日の区分の症例の割合は，全集団の全体で 46.1%，部分発作コホートで 45.0%であった。

表 2.7.4-8　Core Study及び継続投与期Aにおけるペランパネルの暴露期間
（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[a], 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2.7.6.4-24，添付資料5.3.5.2.7のTable 14.3.1.1.1Jを引用）

表 2.7.4-9　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)
最頻用量[a]（mg/日）				
n	149	180	65	65
平均値±標準偏差	7.8±3.33	7.8±3.33	6.8±3.04	6.8±3.04
中央値	8.0	8.0	6.0	6.0
最小値，最大値	2, 16	2, 16	2, 12	2, 12
最頻用量（mg/日）の分布，n (%)				
4 mg未満	12 (8.1)	13 (7.2)	9 (13.8)	9 (13.8)
4 mg	21 (14.1)	28 (15.6)	11 (16.9)	11 (16.9)
>4 mg–8 mg	62 (41.6)	72 (40.0)	27 (41.5)	27 (41.5)
>8 mg–12 mg	45 (30.2)	57 (31.7)	18 (27.7)	18 (27.7)
>12 mg–16 mg	9 (6.0)	10 (5.6)	0	0
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
>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

a:　各被験者の Core Study で最も長い期間使用された用量

（添付資料 5.3.5.2.7 の Table 14.3.1.1.7，Table 14.3.1.1.7J を引用）

2.7.4.1.2.3 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試験（232 試験）
2.7.4.1.2.3.1 Core Study

232 試験の Core Study における，治験薬の暴露期間及び用量を表 2.7.4-10 に示した。

暴露期間の中央値は 11.0 週（範囲 0.3～12.0 週）であった。暴露状況は，コホート 2 とコホート 1 でおおむね同様であった。

表 2.7.4-10　Core Studyにおけるペランパネルの暴露期間及び用量
（安全性解析対象集団，232試験）

	コホート2 2歳以上7歳未満 (N=22)	コホート1 7歳以上12歳未満 (N=28)	全体 (N=50)
暴露期間[a]（週）			
n	22	28	50
平均値±標準偏差	10.8±1.34	9.3±3.73	10.0±2.99
中央値	11.1	11.0	11.0
最小値，最大値	5.9, 12.0	0.3, 12.0	0.3, 12.0
Number of subject-weeks [b]	236.86	261.14	498.00
最大用量（mg/kg）			
n	22	28	50
平均値±標準偏差	0.149±0.0409	0.121±0.0654	0.133±0.0573
中央値	0.16	0.16	0.16
最小値，最大値	0.05, 0.19	0.01, 0.18	0.01, 0.19
最大用量の区分（mg/kg），n (%)			
≤0.03	0	4 (14.3)	4 (8.0)
>0.03~0.06	2 (9.1)	5 (17.9)	7 (14.0)
>0.06~0.12	4 (18.2)	4 (14.3)	8 (16.0)
>0.12~0.15	3 (13.6)	1 (3.6)	4 (8.0)
>0.15	13 (59.1)	14 (50.0)	27 (54.0)
治療維持期			
平均1日用量（mg/kg）			
n	20	22	42
平均値±標準偏差	0.144±0.0405	0.140±0.0537	0.142±0.0473
中央値	0.16	0.18	0.17
最小値，最大値	0.06, 0.18	0.02, 0.18	0.02, 0.18
平均1日用量の区分（mg/kg），n (%)			
≤0.03	0	1 (3.6)	1 (2.0)
>0.03~0.06	2 (9.1)	3 (10.7)	5 (10.0)
>0.06~0.12	5 (22.7)	3 (10.7)	8 (16.0)
>0.12~0.15	3 (13.6)	3 (10.7)	6 (12.0)
>0.15	10 (45.5)	12 (42.9)	22 (44.0)

a: 暴露期間=治験薬の最終投与日−治験薬の初回投与日+1

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

（表 2.7.6.5-8 を引用）

2.7.4.1.2.3.2 Core Study 及び継続投与期

232 試験の継続投与期における治験薬の暴露期間及び用量を表 2.7.4-11 に示した。

Core Study 及び継続投与期間中におけるペランパネルの平均 1 日用量は 0.145 mg/kg，平均最大用量は 0.174 mg/kg であった。Core Study 及び継続投与期における暴露期間の中央値は 52.00 週（範囲 13.4～107.0 週）であった。19 例（46.3%）が暴露期間 52 週を超えていた。

表 2.7.4-11　Core Study及び継続投与期におけるペランパネルの暴露期間及び用量
（継続投与期安全性解析対象集団，232試験）

	コホート2 2歳以上7歳未満 (N=19)	コホート1 7歳以上12歳未満 (N=22)	全体 (N=41)
暴露期間[a]（週）			
n	19	22	41
平均値±標準偏差	52.35±21.762	48.74±18.049	50.41±19.684
中央値	52.00	51.64	52.00
最小値，最大値	13.4, 107.0	16.9, 85.1	13.4, 107.0
最大用量（mg/kg）			
n	19	22	41
平均値±標準偏差	0.174±0.0335	0.174±0.0480	0.174±0.0414
中央値	0.190	0.189	0.190
最小値，最大値	0.10, 0.23	0.04, 0.24	0.04, 0.24
平均1日用量（mg/kg）			
n	19	22	41
平均値±標準偏差	0.146±0.0365	0.144±0.0494	0.145±0.0434
中央値	0.164	0.158	0.163
最小値，最大値	0.08, 0.19	0.03, 0.20	0.03, 0.20

a:　暴露期間=治験薬の最終投与日−治験薬の初回投与日+1

（表2.7.6.5-20を引用）

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性
2.7.4.1.3.1 被験者背景
2.7.4.1.3.1.1 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）

安全性解析対象集団における被験者背景を表 2.7.4-12 に示した。

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。

表 2.7.4-12　被験者背景（安全性解析対象集団，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)
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

表 2.7.4-12　被験者背景（安全性解析対象集団，342 試験）

	ペランパネル (N=89)
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[b]（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[c]，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: 診断からスクリーニング日までの期間
c: のべ例数及び解析対象集団に対する割合

（表 2.7.6.3-5 を引用）

2.7.4.1.3.1.2 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）

安全性解析対象集団の被験者背景を表 2.7.4-13 に示した。

安全性解析対象集団（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。

安全性解析対象集団における診断日からスクリーニング日までの期間の中央値は，5.6 年（範囲 0.53～11.90 年）であった。

表 2.7.4-13　被験者背景（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)
年齢[a]（歳）				
平均値±標準偏差	8.1±2.10	8.1±2.09	8.2±2.01	8.2±2.01
中央値	8.0	8.0	9.0	9.0
最小値，最大値	4, 11	4, 11	5, 11	5, 11
年齢区分, n (%)				
4歳以上7歳未満	40 (26.8)	46 (25.6)	16 (24.6)	16 (24.6)
7歳以上12歳未満	109 (73.2)	134 (74.4)	49 (75.4)	49 (75.4)
性別, n (%)				
男性	72 (48.3)	92 (51.1)	29 (44.6)	29 (44.6)
女性	77 (51.7)	88 (48.9)	36 (55.4)	36 (55.4)
人種, n (%)				
White	70 (48.3)	93 (54.4)	0	0
Black or African American	2 (1.4)	3 (1.8)	0	0
Japanese	65 (44.8)	65 (38.0)	65 (100.0)	65 (100.0)
Other Asian	5 (3.4)	6 (3.5)	0	0
American Indian or Alaska Native	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
Other	2 (1.4)	3 (1.8)	0	0
不明	4	9	0	0
体重 (kg)				
平均値±標準偏差	28.09±10.649	28.49±10.768	24.99±8.693	24.99±8.693
中央値	24.80	25.00	22.00	22.00
最小値，最大値	16.1, 64.7	16.0, 64.7	16.1, 49.7	16.1, 49.7
身長 (cm)				
n	149	178	65	65
欠測	0	2	0	0
平均値±標準偏差	126.65±14.293	127.37±14.197	123.87±12.776	123.87±12.776
中央値	125.50	126.00	121.90	121.90
最小値，最大値	89.6, 157.8	89.6, 157.8	89.6, 149.5	89.6, 149.5
BMI (kg/m^2)				
n	149	178	65	65
欠測	0	2	0	0
平均値±標準偏差	16.98±3.384	17.10±3.442	15.89±2.877	15.89±2.877
中央値	16.22	16.24	15.40	15.40
最小値，最大値	10.8, 27.9	10.8, 27.9	11.6, 24.4	11.6, 24.4
てんかんの罹病期間（年）[b]				
平均値±標準偏差	5.744±2.7485	5.714±2.9031	6.131±2.7462	6.131±2.7462
中央値	5.582	5.566	5.610	5.610
最小値，最大値	0.53,11.90	0.53,11.90	0.53, 11.27	0.53, 11.27

表 2.7.4-13　被験者背景（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)
病因（主要）[c]，n (%)				
不明	60 (40.3)	79 (43.9)	29 (44.6)	29 (44.6)
頭部外傷/頭蓋外傷	6 (4.0)	7 (3.9)	1 (1.5)	1 (1.5)
中枢神経系感染	16 (10.7)	16 (8.9)	11 (16.9)	11 (16.9)
脳卒中	3 (2.0)	3 (1.7)	0	0
脳器質の異常又は奇形	31 (20.8)	32 (17.8)	12 (18.5)	12 (18.5)
脳血管の異常	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
周産期事象	14 (9.4)	15 (8.3)	7 (10.8)	7 (10.8)
遺伝	6 (4.0)	10 (5.6)	1 (1.5)	1 (1.5)
てんかんの家族歴	3 (2.0)	7 (3.9)	0	0
その他	9 (6.0)	10 (5.6)	4 (6.2)	4 (6.2)
てんかん原発領域の疑いのある部位，n (%)				
特発性	16 (11.9)	34 (21.3)	2 (3.6)	2 (3.6)
症候性[d]	119 (88.1)	126 (78.8)	54 (96.4)	54 (96.4)
側頭葉	48 (35.6)	50 (31.3)	19 (33.9)	19 (33.9)
前頭葉	49 (36.3)	53 (33.1)	24 (42.9)	24 (42.9)
頭頂葉	21 (15.6)	22 (13.8)	12 (21.4)	12 (21.4)
後頭葉	18 (13.3)	18 (11.3)	11 (19.6)	11 (19.6)
その他	27 (20.0)	29 (18.1)	13 (23.2)	13 (23.2)
不明	14	20	9	9
てんかん発作の種類[c]，n (%)				
部分発作	148 (99.3)	155 (86.1)	65 (100.0)	65 (100.0)
運動徴候を伴わない単純部分発作	19 (12.8)	24 (13.3)	7 (10.8)	7 (10.8)
運動徴候を伴う単純部分発作	46 (30.9)	51 (28.3)	22 (33.8)	22 (33.8)
複雑部分発作	116 (77.9)	120 (66.7)	47 (72.3)	47 (72.3)
二次性全般化発作	82 (55.0)	84 (46.7)	40 (61.5)	40 (61.5)
全般発作	24 (16.1)	55 (30.6)	6 (9.2)	6 (9.2)
欠神発作	9 (6.0)	25 (13.9)	1 (1.5)	1 (1.5)
ミオクロニー発作	12 (8.1)	29 (16.1)	2 (3.1)	2 (3.1)
間代発作	6 (4.0)	16 (8.9)	1 (1.5)	1 (1.5)
強直発作	5 (3.4)	16 (8.9)	3 (4.6)	3 (4.6)
強直間代発作	4 (2.7)	31 (17.2)	1 (1.5)	1 (1.5)
脱力発作	9 (6.0)	15 (8.3)	1 (1.5)	1 (1.5)
その他	9 (6.0)	11 (6.1)	1 (1.5)	1 (1.5)

a: 同意取得時の年齢
b: 診断日からスクリーニング日までの期間
c: 主要な理由のみ
d: 重複集計

（表 2.7.6.4-5，表 2.7.6.4-6，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）

2.7.4.1.3.1.3 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試験（232 試験）

安全性解析対象集団の被験者背景を表 2.7.4-14 に示した。

安全性解析対象集団（50 例）のうち，多くは男性（34 例，68.0%），white（40 例，80.0%）であった。年齢の中央値はコホート 2（2 歳以上 7 歳未満）で 5.0 歳（範囲 2～6 歳），コホート 1（7 歳以上 12 歳未満）で 9.0 歳（範囲 7～11 歳）であった。

表 2.7.4-14　被験者背景（安全性解析対象集団，232試験）

	コホート2 2歳以上7歳未満 (N=22)	コホート1 7歳以上12歳未満 (N=28)	全体 (N=50)
年齢[a]（歳）			
平均値±標準偏差	4.5±1.26	9.3±1.38	7.1±2.74
中央値	5.0	9.0	7.5
最小値，最大値	2, 6	7, 11	2, 11
性別, n (%)			
男性	15 (68.2)	19 (67.9)	34 (68.0)
女性	7 (31.8)	9 (32.1)	16 (32.0)
人種, n (%)			
White	14 (63.6)	26 (92.9)	40 (80.0)
Black or African American	4 (18.2)	2 (7.1)	6 (12.0)
American Indian or Alaskan Native	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
Other	4 (18.2)	0	4 (8.0)
体重 (kg)			
平均値±標準偏差	19.66±6.074	36.03±14.378	28.82±14.038
中央値	18.60	34.15	24.90
最小値，最大値	11.9, 40.3	19.2, 85.7	11.9, 85.7
身長 (cm)			
n	19	27	46
欠測	3	1	4
平均値±標準偏差	107.09±16.791	134.99±12.347	123.47±19.843
中央値	110.00	136.00	121.70
最小値，最大値	53.5, 126.0	111.5, 152.8	53.5, 152.8
BMI (kg/m^2)			
n	19	27	46
欠測	3	1	4
平均値±標準偏差	19.15±11.430	18.70±4.474	18.88±7.992
中央値	16.12	16.82	16.58
最小値，最大値	14.0, 65.0	14.8, 36.7	14.0, 65.0

表 2.7.4-14　被験者背景（安全性解析対象集団，232試験）

	コホート2 2歳以上7歳未満 (N=22)	コホート1 7歳以上12歳未満 (N=28)	全体 (N=50)
てんかんの罹病期間（年）[b]			
平均値±標準偏差	3.9±1.55	5.7±2.80	4.9±2.48
中央値	3.9	5.7	4.5
最小値，最大値	0.9, 6.5	0.7, 10.5	0.7, 10.5
てんかん発作の種類（2年以上のもの），n (%)			
部分発作	18 (81.8)	24 (85.7)	42 (84.0)
運動徴候を伴わない単純部分発作	1 (4.5)	0	1 (2.0)
運動徴候を伴う単純部分発作	5 (22.7)	2 (7.1)	7 (14.0)
複雑部分発作	17 (77.3)	20 (71.4)	37 (74.0)
二次性全般化発作	9 (40.9)	14 (50.0)	23 (46.0)
全般発作	14 (63.6)	9 (32.1)	23 (46.0)
欠神発作	6 (27.3)	4 (14.3)	10 (20.0)
ミオクロニー発作	6 (27.3)	2 (7.1)	8 (16.0)
間代発作	2 (9.1)	0	2 (4.0)
強直発作	6 (27.3)	2 (7.1)	8 (16.0)
強直間代発作	6 (27.3)	4 (14.3)	10 (20.0)
脱力発作	3 (13.6)	3 (10.7)	6 (12.0)
未分類てんかん発作	1 (4.5)	1 (3.6)	2 (4.0)
脳波臨床症候群及びその他のてんかん			
レノックス・ガストー症候群	3 (13.6)	1 (3.6)	4 (8.0)
特発性焦点性てんかん	4 (18.2)	2 (7.1)	6 (12.0)
その他	2 (9.1)	4 (14.3)	6 (12.0)
なし	14 (63.6)	21 (75.0)	35 (70.0)

a:　同意取得時の年齢

b:　診断から同意取得までの期間

（表 2.7.6.5-4，表 2.7.6.5-5 を引用）

2.7.4.1.3.2 抗てんかん薬の併用状況

2.7.4.1.3.2.1 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）

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を表 2.7.4-15 及び表 2.7.4-16 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。安全性解析対象集団（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。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（Inducer 併用例）は，全体で 49 例（27.2%）であった。

部分発作コホートにおいて，最も多く併用された Non-Inducer の抗てんかん薬は，バルプロ酸 49 例（36.0%）であり，次いでレベチラセタム 45 例（33.1%）及びクロバザム 41 例（30.1%）が多かった。

表 2.7.4-15　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（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) 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]	47 (31.5)	49 (27.2)	14 (21.5)	14 (21.5)
1剤併用	13 (27.7)	15 (30.6)	3 (21.4)	3 (21.4)
2剤併用	27 (57.4)	27 (55.1)	9 (64.3)	9 (64.3)
3剤併用[a]	7 (14.9)	7 (14.3)	2 (14.3)	2 (14.3)
Non-Inducer併用例[c]	102 (68.5)	131 (72.8)	51 (78.5)	51 (78.5)
1剤併用	14 (13.7)	20 (15.3)	4 (7.8)	4 (7.8)
2剤併用	56 (54.9)	73 (55.7)	20 (39.2)	20 (39.2)
3剤併用[a]	32 (31.4)	38 (29.0)	27 (52.9)	27 (52.9)

Inducer: カルバマゼピン，フェニトイン，オクスカルバゼピン，eslicarbazepine

a: 治験実施計画書第 5 版の前までは，併用抗てんかん薬は最大 2 剤としていた

b: ベースライン時に Inducer 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

（表 2.7.6.4-7，添付資料 5.3.5.2.2 の Table 14.1.4.3.2.1J を引用）

表 2.7.4-16　ベースライン時に併用されていた個々の抗てんかん薬
（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) n (%)	全体 (N=180) n (%)	部分発作コホート (N=65) n (%)	全体 (N=65) n (%)
Inducer	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	136 (91.3)	165 (91.7)	62 (95.4)	62 (95.4)
アセタゾラミド	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (1.6)	1 (1.6)
Brivaracetam	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
臭素	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (1.6)	1 (1.6)
クロバザム	41 (30.1)	48 (29.1)	20 (32.3)	20 (32.3)
クロナゼパム	7 (5.1)	9 (5.5)	5 (8.1)	5 (8.1)
ジアゼパム	2 (1.5)	2 (1.2)	2 (3.2)	2 (3.2)
Ergenyl chrono	6 (4.4)	12 (7.3)	0	0
エトスクシミド	1 (0.7)	3 (1.8)	0	0
ガバペンチン	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
ラコサミド	10 (7.4)	10 (6.1)	1 (1.6)	1 (1.6)
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)
ニトラゼパム	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (1.6)	1 (1.6)
フェノバルビタール	12 (8.8)	12 (7.3)	10 (16.1)	10 (16.1)
プレガバリン	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
プリミドン	0	1 (0.6)	0	0
ルフィナミド	8 (5.9)	9 (5.5)	6 (9.7)	6 (9.7)
スルチアム	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
Tetracosactide	0	1 (0.6)	0	0
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)

Inducer: カルバマゼピン，フェニトイン，オクスカルバゼピン，eslicarbazepine

（表 2.7.6.4-8，添付資料 5.3.5.2.2 の Table 14.1.4.3.3.1J を引用）

2.7.4.1.3.2.2 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試験（232 試験）

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を表 2.7.4-17 及び表 2.7.4-18 に示した。

安全性解析対象集団 50 例（コホート 2：22 例，コホート 1：28 例）において，いずれの被験者も抗てんかん薬を併用しており，1 剤併用例は 12 例（24.0%），2 剤併用例は 26 例（52.0%），3 剤併用例は 12 例（24.0%）であった。1 剤併用又は 2 剤併用の被験者の割合は 2 つのコホートで同様であったが，3 剤併用の被験者の割合は，コホート 2（18.2%）において，コホート 1（28.6%）よりやや低かった。また，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）をベースライン時に使用していた被験者（Inducer 併用例）は，コホート 2 で 7 例

（31.8%）及びコホート 1 で 11 例（39.3%）であり，コホート間で同様であった。Non-Inducer 併用例は，コホート 2 で 15 例（68.2%），コホート 1 で 17 例（60.7%）であり，コホート間で同様であった。

多く併用された抗てんかん薬（いずれかのコホートで 10%以上）は，レベチラセタム，バルプロ酸，オクスカルバゼピン，ラモトリギン，トピラマート，ゾニサミド，クロバザム，カルバマゼピン，ラコサミド及びジアゼパムであった。

表 2.7.4-17　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
（安全性解析対象集団，232試験）

	コホート2 2歳以上7歳未満 (N=22) n (%)	コホート1 7歳以上12歳未満 (N=28) n (%)	全体 (N=50) n (%)
Inducer併用例[a]	7 (31.8)	11 (39.3)	18 (36.0)
1剤併用	2 (9.1)	0	2 (4.0)
2剤併用	5 (22.7)	7 (25.0)	12 (24.0)
3剤併用	0	4 (14.3)	4 (8.0)
Non-Inducer併用例[b]	15 (68.2)	17 (60.7)	32 (64.0)
1剤併用	4 (18.2)	6 (21.4)	10 (20.0)
2剤併用	7 (31.8)	7 (25.0)	14 (28.0)
3剤併用	4 (18.2)	4 (14.3)	8 (16.0)
抗てんかん薬併用例	22 (100)	28 (100)	50 (100)
1剤併用	6 (27.3)	6 (21.4)	12 (24.0)
2剤併用	12 (54.5)	14 (50.0)	26 (52.0)
3剤併用	4 (18.2)	8 (28.6)	12 (24.0)

Inducer:　カルバマゼピン，オクスカルバゼピン，フェニトイン

a:　ベースライン時に Inducer を併用していた被験者

b:　ベースライン時に Non-Inducer のみ併用していた被験者

（表 2.7.6.5-6 を引用）

表 2.7.4-18　ベースライン時に併用されていた個々の抗てんかん薬
（安全性解析対象集団，232試験）

	コホート2 2歳以上7歳未満 (N=22) n (%)	コホート1 7歳以上12歳未満 (N=28) n (%)	全体 (N=50) n (%)
カルバマゼピン	2 (9.1)	3 (10.7)	5 (10.0)
クロバザム	3 (13.6)	3 (10.7)	6 (12.0)
クロナゼパム	2 (9.1)	0	2 (4.0)
クロラゼプ酸	0	1 (3.6)	1 (2.0)
ジアゼパム	3 (13.6)	0	3 (6.0)
フェルバメート	0	1 (3.6)	1 (2.0)
ラコサミド	1 (4.5)	4 (14.3)	5 (10.0)
ラモトリギン	5 (22.7)	5 (17.9)	10 (20.0)
レベチラセタム	8 (36.4)	11 (39.3)	19 (38.0)
リスデキサンフェタミン	0	1 (3.6)	1 (2.0)
オクスカルバゼピン	5 (22.7)	8 (28.6)	13 (26.0)
フェノバルビタール	2 (9.1)	0	2 (4.0)
Retigabine	1 (4.5)	0	1 (2.0)
ルフィナミド	1 (4.5)	1 (3.6)	2 (4.0)
トピラマート	4 (18.2)	5 (17.9)	9 (18.0)
バルプロ酸	5 (22.7)	12 (42.9)	17 (34.0)
ゾニサミド	3 (13.6)	4 (14.3)	7 (14.0)

（表 2.7.6.5-7 を引用）

2.7.4.2 有害事象
2.7.4.2.1 有害事象の解析
2.7.4.2.1.1 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）

有害事象の概要を表 2.7.4-19 に示した。

342 試験の治療期及び継続投与期において，有害事象は 80.9%（72/89 例），副作用は 56.2%（50/89 例）に発現した。高度な有害事象は 2/89 例（2.2%），重篤な有害事象は 10/89 例（11.2%）に認められた。また，投与中止に至った有害事象は 9/89 例（10.1%），増量を要した有害事象は 2/89 例（2.2%），減量を要した有害事象は 10/89 例（11.2%），休薬を要した有害事象は 1/89 例（1.1%）に認められた。

表 2.7.4-19　有害事象の概要（安全性解析対象集団，342 試験：治療期及び継続投与期）

	(N=89) n (%)
有害事象	72 (80.9)
副作用 [a]	50 (56.2)
高度な有害事象	2 (2.2)
重篤な有害事象	10 (11.2)
死亡	0
死亡以外の重篤な有害事象	10 (11.2)
生命を脅かす	0
入院又は入院期間の延長	10 (11.2)
永続的又は顕著な障害／機能不全	0
先天異常	0
その他の医学的に重要	0
用量調整を要した有害事象	
中止に至った有害事象	9 (10.1)
増量を要した有害事象	2 (2.2)
減量を要した有害事象	10 (11.2)
休薬を要した有害事象	1 (1.1)

a:　治験薬との因果関係が関連なし以外の有害事象

（添付資料 5.3.5.2.6 の Table 24 を引用）

2.7.4.2.1.2 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）

2.7.4.2.1.2.1 Core Study

有害事象の概要を表 2.7.4-20 に示した。

311 試験の Core Study の全集団の全体において，有害事象は 88.9%（160/180 例），副作用は 66.7%（120/180 例）に発現した。高度な有害事象は 7.8%（14/180 例），重篤な有害事象は 15.0%（27/180 例）に認められた。また，投与中止に至った有害事象は 9.4%（17/180 例），増量を要した有害事象は 0.6%（1/180 例），減量を要した有害事象は 40.6%（73/180 例）に認められた。休薬を要した有害事象の発現はなかった。

日本人集団においては，有害事象は 89.2%（58/65 例），副作用は 49.2%（32/65 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 20.0%（13/65 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），減量を要した有害事象は 33.8%（22/65 例）に発現し，全集団と比較して大きな違いはみられなかった。休薬を要した有害事象及び増量を要した有害事象の発現はなかった。