表 2.7.4-20　有害事象の概要（安全性解析対象集団，311 試験：Core Study）

	全集団		日本人集団	
	部分発作コホート (N=149) n (%)	全体 (N=180) n (%)	部分発作コホート (N=65) n (%)	全体 (N=65) n (%)
有害事象	134 (89.9)	160 (88.9)	58 (89.2)	58 (89.2)
副作用 [a]	95 (63.8)	120 (66.7)	32 (49.2)	32 (49.2)
高度な有害事象	10 (6.7)	14 (7.8)	3 (4.6)	3 (4.6)
重篤な有害事象	23 (15.4)	27 (15.0)	13 (20.0)	13 (20.0)
死亡	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
死亡以外の重篤な有害事象 [b]	22 (14.8)	26 (14.4)	13 (20.0)	13 (20.0)
生命を脅かす	0	0	0	0
入院又は入院期間の延長	21 (14.1)	25 (13.9)	13 (20.0)	13 (20.0)
永続的又は顕著な障害／機能不全	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
先天異常	0	0	0	0
その他の医学的に重要	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (1.5)	1 (1.5)
用量調整を要した有害事象	69 (46.3)	84 (46.7)	25 (38.5)	25 (38.5)
中止に至った有害事象	14 (9.4)	17 (9.4)	4 (6.2)	4 (6.2)
増量を要した有害事象	0	1 (0.6)	0	0
減量を要した有害事象	60 (40.3)	73 (40.6)	22 (33.8)	22 (33.8)
休薬を要した有害事象	0	0	0	0

a:　治験薬との因果関係が関連なし以外の有害事象

b:　死亡例において死亡以外の重篤な有害事象も認められた場合，死亡の集計のみに含めた

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 24，Table 14.3.1.2.1.1J を引用）

2.7.4.2.1.2.2 Core Study 及び継続投与期 A

有害事象の概要を表 2.7.4-21 に示した。

311 試験の Core Study 及び継続投与期 A の全集団の全体において，有害事象は 90.0%（162/180 例），副作用は 68.9%（124/180 例）に発現した。高度な有害事象は 11.7%（21/180 例），重篤な有害事象は 20.0%（36/180 例）に認められた。また，投与中止に至った有害事象は 12.2%（22/180 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 42.2%（76/180 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 92.3%（60/65 例），副作用は 52.3%（34/65 例）に発現した。高度な有害事象は 4.6%（3/65 例），重篤な有害事象は 24.6%（16/65 例）に認められた。また，投与中止に至った有害事象は 6.2%（4/65 例），減量を要した有害事象は 38.5%（25/65 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。

表 2.7.4-21　有害事象の概要（安全性解析対象集団，311 試験：Core Study+継続投与期 A）

	全集団		日本人集団	
	部分発作コホート (N=149) n (%)	全体 (N=180) n (%)	部分発作コホート (N=65) n (%)	全体 (N=65) n (%)
有害事象	136 (91.3)	162 (90.0)	60 (92.3)	60 (92.3)
副作用 [a]	99 (66.4)	124 (68.9)	34 (52.3)	34 (52.3)
高度な有害事象	15 (10.1)	21 (11.7)	3 (4.6)	3 (4.6)
重篤な有害事象	29 (19.5)	36 (20.0)	16 (24.6)	16 (24.6)
死亡	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
死亡以外の重篤な有害事象 [b]	28 (18.8)	35 (19.4)	16 (24.6)	16 (24.6)
生命を脅かす	0	0	0	0
入院又は入院期間の延長	27 (18.1)	34 (18.9)	16 (24.6)	16 (24.6)
永続的又は顕著な障害／機能不全	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
先天異常	0	0	0	0
その他の医学的に重要	1 (0.7)	2 (1.1)	1 (1.5)	1 (1.5)
用量調整を要した有害事象	73 (49.0)	91 (50.6)	28 (43.1)	28 (43.1)
中止に至った有害事象	17 (11.4)	22 (12.2)	4 (6.2)	4 (6.2)
増量を要した有害事象	0	1 (0.6)	0	0
減量を要した有害事象	62 (41.6)	76 (42.2)	25 (38.5)	25 (38.5)
休薬を要した有害事象	0	0	0	0

a:　治験薬との因果関係が関連なし以外の有害事象

b:　死亡例において死亡以外の重篤な有害事象も認められた場合，死亡の集計のみに含めた

（添付資料 5.3.5.2.7 の Table 14.3.1.2.1.1，Table 14.3.1.2.1.1J を引用）

2.7.4.2.1.3 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）

2.7.4.2.1.3.1 Core Study

有害事象の概要を表 2.7.4-22 に示した。

232 試験の Core Study において，有害事象は 98.0%（49/50 例），副作用は 82.0%（41/50 例）に発現した。高度な有害事象は 12.0%（6/50 例），重篤な有害事象は 16.0%（8/50 例）に認められた。また，投与中止に至った有害事象は 6.0%（3/50 例），増量を要した有害事象は 2.0%（1/50 例），減量を要した有害事象は 28.0%（14/50 例），休薬を要した有害事象は 2.0%（1/50 例）に認められた。

表 2.7.4-22　有害事象の概要（安全性解析対象集団，232 試験：Core Study）

	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 (%)
有害事象	22 (100.0)	27 (96.4)	49 (98.0)
副作用 [a]	19 (86.4)	22 (78.6)	41 (82.0)
高度な有害事象	3 (13.6)	3 (10.7)	6 (12.0)
重篤な有害事象	3 (13.6)	5 (17.9)	8 (16.0)
死亡	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象	3 (13.6)	5 (17.9)	8 (16.0)
生命を脅かす	0	0	0
入院又は入院期間の延長	3 (13.6)	4 (14.3)	7 (14.0)
永続的又は顕著な障害／機能不全	0	0	0
先天異常	0	0	0
その他の医学的に重要	0	2 (7.1)	2 (4.0)
用量調整を要した有害事象	9 (40.9)	8 (28.6)	17 (34.0)
中止に至った有害事象	1 (4.5)	2 (7.1)	3 (6.0)
増量を要した有害事象	1 (4.5)	0	1 (2.0)
減量を要した有害事象	8 (36.4)	6 (21.4)	14 (28.0)
休薬を要した有害事象	1 (4.5)	0	1 (2.0)

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 5.3.5.2.4 の Table 15 を引用）

2.7.4.2.1.3.2 Core Study 及び継続投与期

有害事象の概要を表 2.7.4-23 に示した。

Core Study 及び継続投与期での継続投与期安全性解析対象集団において，有害事象は 100.0%（41/41 例），副作用は 90.2%（37/41 例）に発現した。高度な有害事象は 26.8%（11/41 例），重篤な有害事象は 31.7%（13/41 例）に認められた。また，投与中止に至った有害事象は 12.2%（5/41 例），増量を要した有害事象は 2.4%（1/41 例），減量を要した有害事象は 34.1%（14/41 例），休薬を要した有害事象は 4.9%（2/41 例）に認められた。

表 2.7.4-23　有害事象の概要
（継続投与期安全性解析対象集団，232 試験：Core Study+継続投与期）

	コホート 2 2 歳以上 7 歳未満 (N=19) n (%)	コホート 1 7 歳以上 12 歳未満 (N=22) n (%)	全体 (N=41) n (%)
有害事象	19 (100.0)	22 (100.0)	41 (100.0)
副作用 [a]	16 (84.2)	21 (95.5)	37 (90.2)
高度な有害事象	6 (31.6)	5 (22.7)	11 (26.8)
重篤な有害事象	6 (31.6)	7 (31.8)	13 (31.7)
死亡	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象	6 (31.6)	7 (31.8)	13 (31.7)
生命を脅かす	0	0	0
入院又は入院期間の延長	6 (31.6)	7 (31.8)	13 (31.7)
永続的又は顕著な障害／機能不全	0	0	0
先天異常	0	0	0
その他の医学的に重要	0	1 (4.5)	1 (2.4)
用量調整を要した有害事象	10 (52.6)	7 (31.8)	17 (41.5)
中止に至った有害事象	3 (15.8)	2 (9.1)	5 (12.2)
増量を要した有害事象	1 (5.3)	0	1 (2.4)
減量を要した有害事象	8 (42.1)	6 (27.3)	14 (34.1)
休薬を要した有害事象	2 (10.5)	0	2 (4.9)

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 5.3.5.2.5 の Table 4 を引用）

2.7.4.2.1.4 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.4.1 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で認められた主な有害事象（発現率 2%以上の PT）及びその副作用の発現率を表 2.7.4-24 に示した。

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%），頭痛（12.4%）であった。

表 2.7.4-24　主な有害事象（発現率が 2%以上の PT）（安全性解析対象集団，342 試験）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	(N=89) n (%)	
	有害事象	副作用 [a]
有害事象/副作用の総発現例数	72 (80.9)	50 (56.2)
重症度別　軽度	49 (55.1)	41 (46.1)
中等度	21 (23.6)	8 (9.0)
高度	2 (2.2)	1 (1.1)
耳および迷路障害	6 (6.7)	2 (2.2)
回転性めまい	2 (2.2)	2 (2.2)
胃腸障害	13 (14.6)	1 (1.1)
下痢	3 (3.4)	0
口内炎	3 (3.4)	0
歯痛	3 (3.4)	0
腹痛	2 (2.2)	1 (1.1)
便秘	2 (2.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (13.5)	4 (4.5)
異常感	4 (4.5)	3 (3.4)
胸痛	2 (2.2)	0
倦怠感	2 (2.2)	1 (1.1)
感染症および寄生虫症	29 (32.6)	0
上咽頭炎	17 (19.1)	0
インフルエンザ	3 (3.4)	0
傷害，中毒および処置合併症	11 (12.4)	1 (1.1)
挫傷	3 (3.4)	0
靱帯捻挫	2 (2.2)	0
臨床検査	9 (10.1)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (4.5)	0
体重増加	2 (2.2)	0
筋骨格系および結合組織障害	9 (10.1)	0
背部痛	2 (2.2)	0
神経系障害	55 (61.8)	45 (50.6)
浮動性めまい	32 (36.0)	29 (32.6)
傾眠	12 (13.5)	10 (11.2)
頭痛	11 (12.4)	2 (2.2)
てんかん	6 (6.7)	2 (2.2)
健忘	2 (2.2)	1 (1.1)
過眠症	2 (2.2)	2 (2.2)
精神障害	10 (11.2)	8 (9.0)
易刺激性	3 (3.4)	3 (3.4)
不安	2 (2.2)	2 (2.2)
情動障害	2 (2.2)	1 (1.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	8 (9.0)	0
鼻出血	2 (2.2)	0

MedDRA Version 21.0

a:　治験薬との因果関係が否定できない有害事象

（表 2.7.6.3-14 を引用）

2.7.4.2.1.4.2 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）

2.7.4.2.1.4.2.1 Core Study

安全性解析対象集団で認められた主な有害事象（全集団又は日本人集団の部分発作コホート又は全体のいずれかで発現率 5%以上の PT）及びその副作用の発現率を表 2.7.4-25 に示した。

全集団の全体で発現率が高かった有害事象（発現率 10%以上）は，傾眠（26.1%），上咽頭炎（19.4%），浮動性めまい（12.8%），易刺激性（12.8%），発熱（12.8%）及び嘔吐（11.1%）であった。全集団の部分発作コホートで発現率が高かった有害事象（発現率 10%以上）は，傾眠（28.2%），上咽頭炎（21.5%），発熱（13.4%），浮動性めまい及び易刺激性（各 12.1%），嘔吐（10.7%），攻撃性及びインフルエンザ（各 10.1%）であった。

日本人集団において発現率が高かった有害事象（発現率 10%以上）は，傾眠及び上咽頭炎（各 27.7%），インフルエンザ（18.5%），易刺激性（16.9%），浮動性めまい（15.4%），上気道感染（12.3%）であった。上咽頭炎，インフルエンザ及び上気道感染は日本人集団で多かったが，いずれの事象も副作用は同程度であった。

表 2.7.4-25　主な有害事象（全集団又は日本人集団の部分発作コホート又は全体のいずれかで発現率5%以上のPT）（安全性解析対象集団，311試験：Core Study）

	全集団				日本人集団			
	有害事象		副作用		有害事象		副作用	
器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	部分発作コホート (N=149) n (%)	全体 (N=180) n (%)	部分発作コホート (N=149) n (%)	全体 (N=180) n (%)	部分発作コホート (N=65) n (%)	全体 (N=65) n (%)	部分発作コホート (N=65) n (%)	全体 (N=65) n (%)
有害事象/副作用の総発現例数	134 (89.9)	160 (88.9)	95 (63.8)	120 (66.7)	58 (89.2)	58 (89.2)	32 (49.2)	32 (49.2)
重症度　軽度	61 (40.9)	72 (40.0)			35 (53.8)	35 (53.8)		
中等度	63 (42.3)	74 (41.1)			20 (30.8)	20 (30.8)		
高度	10 (6.7)	14 (7.8)			3 (4.6)	3 (4.6)		
神経系障害	80 (53.7)	101 (56.1)	66 (44.3)	86 (47.8)	32 (49.2)	32 (49.2)	25 (38.5)	25 (38.5)
傾眠	42 (28.2)	47 (26.1)	36 (24.2)	40 (22.2)	18 (27.7)	18 (27.7)	18 (27.7)	18 (27.7)
浮動性めまい	18 (12.1)	23 (12.8)	17 (11.4)	22 (12.2)	10 (15.4)	10 (15.4)	10 (15.4)	10 (15.4)
頭痛	9 (6.0)	13 (7.2)	1 (0.7)	2 (1.1)	3 (4.6)	3 (4.6)	0	0
感染症および寄生虫症	81 (54.4)	92 (51.1)	1 (0.7)	1 (0.6)	44 (67.7)	44 (67.7)	1 (1.5)	1 (1.5)
上咽頭炎	32 (21.5)	35 (19.4)	1 (0.7)	1 (0.6)	18 (27.7)	18 (27.7)	1 (1.5)	1 (1.5)
インフルエンザ	15 (10.1)	15 (8.3)	0	0	12 (18.5)	12 (18.5)	0	0
胃腸炎	11 (7.4)	13 (7.2)	0	0	6 (9.2)	6 (9.2)	0	0
上気道感染	10 (6.7)	11 (6.1)	0	0	8 (12.3)	8 (12.3)	0	0
気管支炎	8 (5.4)	8 (4.4)	0	0	3 (4.6)	3 (4.6)	0	0
精神障害	55 (36.9)	66 (36.7)	50 (33.6)	61 (33.9)	18 (27.7)	18 (27.7)	16 (24.6)	16 (24.6)
易刺激性	18 (12.1)	23 (12.8)	15 (10.1)	20 (11.1)	11 (16.9)	11 (16.9)	10 (15.4)	10 (15.4)
攻撃性	15 (10.1)	16 (8.9)	14 (9.4)	15 (8.3)	2 (3.1)	2 (3.1)	2 (3.1)	2 (3.1)
激越	7 (4.7)	8 (4.4)	5 (3.4)	6 (3.3)	4 (6.2)	4 (6.2)	2 (3.1)	2 (3.1)

表 2.7.4-25　主な有害事象（全集団又は日本人集団の部分発作コホート又は全体のいずれかで発現率5%以上のPT）（安全性解析対象集団，311試験：Core Study）

	全集団				日本人集団			
	有害事象		副作用		有害事象		副作用	
器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	部分発作コホート (N=149) n (%)	全体 (N=180) n (%)	部分発作コホート (N=149) n (%)	全体 (N=180) n (%)	部分発作コホート (N=65) n (%)	全体 (N=65) n (%)	部分発作コホート (N=65) n (%)	全体 (N=65) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	34 (22.8)	40 (22.2)	15 (10.1)	17 (9.4)	6 (9.2)	6 (9.2)	1 (1.5)	1 (1.5)
発熱	20 (13.4)	23 (12.8)	1 (0.7)	1 (0.6)	5 (7.7)	5 (7.7)	0	0
疲労	8 (5.4)	9 (5.0)	8 (5.4)	9 (5.0)	0	0	0	0
歩行障害	8 (5.4)	8 (4.4)	6 (4.0)	6 (3.3)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)
胃腸障害	40 (26.8)	51 (28.3)	9 (6.0)	13 (7.2)	15 (23.1)	15 (23.1)	2 (3.1)	2 (3.1)
嘔吐	16 (10.7)	20 (11.1)	1 (0.7)	1 (0.6)	4 (6.2)	4 (6.2)	0	0
下痢	8 (5.4)	11 (6.1)	1 (0.7)	2 (1.1)	2 (3.1)	2 (3.1)	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	22 (14.8)	29 (16.1)	2 (1.3)	2 (1.1)	12 (18.5)	12 (18.5)	2 (3.1)	2 (3.1)
上気道の炎症	4 (2.7)	4 (2.2)	0	0	4 (6.2)	4 (6.2)	0	0

MedDRA Version 21.0

（表 2.7.6.4-17，添付資料 5.3.5.2.2 の Table 14.3.1.3.1.1，Table 14.3.1.3.1.1J，Table 14.3.1.4.1J，Table 14.3.1.5.1，Table 14.3.1.5.1J を引用）

2.7.4.2.1.4.2.2 Core Study 及び継続投与期 A

安全性解析対象集団で認められた主な有害事象（全集団又は日本人集団の部分発作コホート又は全体のいずれかで発現率 5%以上の PT）及びその副作用の発現率を表 2.7.4-26 に示した。

全集団の全体で発現率が高かった有害事象（発現率 10%以上）は，傾眠（27.2%），上咽頭炎（23.9%），発熱（16.1%），嘔吐（15.0%）浮動性めまい（13.3%），易刺激性（13.3%），インフルエンザ（12.8%），上気道感染（10.6%）及び攻撃性（10.0%）であった。全集団の部分発作コホートで発現率が高かった有害事象（発現率 10%以上）は，傾眠（29.5%），上咽頭炎（26.8%），発熱（16.8%），インフルエンザ（15.4%），嘔吐（14.1%），浮動性めまい及び易刺激性（各 12.8%），攻撃性及び上気道感染（各 10.7%）であった。

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

表 2.7.4-26　主な有害事象（全集団又は日本人集団の部分発作コホート又は全体のいずれかで発現率5%以上のPT）（安全性解析対象集団，311試験：Core Study+継続投与期A）

	全集団				日本人集団			
	有害事象		副作用		有害事象		副作用	
器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	部分発作コホート (N=149) n (%)	全体 (N=180) n (%)	部分発作コホート (N=149) n (%)	全体 (N=180) n (%)	部分発作コホート (N=65) n (%)	全体 (N=65) n (%)	部分発作コホート (N=65) n (%)	全体 (N=65) n (%)
有害事象/副作用の総発現例数	136 (91.3)	162 (90.0)	99 (66.4)	124 (68.9)	60 (92.3)	60 (92.3)	34 (52.3)	34 (52.3)
重症度　軽度	50 (33.6)	57 (31.7)			29 (44.6)	29 (44.6)		
中等度	71 (47.7)	84 (46.7)			28 (43.1)	28 (43.1)		
高度	15 (10.1)	21 (11.7)			3 (4.6)	3 (4.6)		
感染症および寄生虫症	98 (65.8)	111 (61.7)	1 (0.7)	1 (0.6)	48 (73.8)	48 (73.8)	1 (1.5)	1 (1.5)
上咽頭炎	40 (26.8)	43 (23.9)	1 (0.7)	1 (0.6)	21 (32.3)	21 (32.3)	1 (1.5)	1 (1.5)
インフルエンザ	23 (15.4)	23 (12.8)	0	0	17 (26.2)	17 (26.2)	0	0
胃腸炎	13 (8.7)	15 (8.3)	0	0	6 (9.2)	6 (9.2)	0	0
気管支炎	12 (8.1)	12 (6.7)	0	0	4 (6.2)	4 (6.2)	0	0
上気道感染	16 (10.7)	19 (10.6)	0	0	14 (21.5)	14 (21.5)	0	0
肺炎	5 (3.4)	5 (2.8)	0	0	4 (6.2)	4 (6.2)	0	0
神経系障害	86 (57.7)	107 (59.4)	70 (47.0)	90 (50.0)	34 (52.3)	34 (52.3)	26 (40.0)	26 (40.0)
傾眠	44 (29.5)	49 (27.2)	36 (24.2)	40 (22.2)	18 (27.7)	18 (27.7)	18 (27.7)	18 (27.7)
浮動性めまい	19 (12.8)	24 (13.3)	18 (12.1)	23 (12.8)	11 (16.9)	11 (16.9)	11 (16.9)	11 (16.9)
頭痛	10 (6.7)	15 (8.3)	1 (0.7)	2 (1.1)	3 (4.6)	3 (4.6)	0	0
運動失調	7 (4.7)	9 (5.0)	7 (4.7)	9 (5.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)
痙攣発作	7 (4.7)	12 (6.7)	2 (1.3)	5 (2.8)	2 (3.1)	2 (3.1)	0	0
精神障害	58 (38.9)	71 (39.4)	53 (35.6)	65 (36.1)	20 (30.8)	20 (30.8)	18 (27.7)	18 (27.7)
易刺激性	19 (12.8)	24 (13.3)	16 (10.7)	21 (11.7)	12 (18.5)	12 (18.5)	11 (16.9)	11 (16.9)
攻撃性	16 (10.7)	18 (10.0)	15 (10.1)	17 (9.4)	2 (3.1)	2 (3.1)	2 (3.1)	2 (3.1)
激越	7 (4.7)	9 (5.0)	5 (3.4)	6 (3.3)	4 (6.2)	4 (6.2)	2 (3.1)	2 (3.1)
胃腸障害	49 (32.9)	61 (33.9)	10 (6.7)	14 (7.8)	21 (32.3)	21 (32.3)	2 (3.1)	2 (3.1)
嘔吐	21 (14.1)	27 (15.0)	1 (0.7)	1 (0.6)	7 (10.8)	7 (10.8)	0	0
下痢	9 (6.0)	12 (6.7)	1 (0.7)	2 (1.1)	3 (4.6)	3 (4.6)	0	0
便秘	6 (4.0)	9 (5.0)	2 (1.3)	4 (2.2)	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	39 (26.2)	46 (25.6)	15 (10.1)	19 (10.6)	10 (15.4)	10 (15.4)	1 (1.5)	1 (1.5)
発熱	25 (16.8)	29 (16.1)	1 (0.7)	1 (0.6)	9 (13.8)	9 (13.8)	0	0
疲労	9 (6.0)	11 (6.1)	8 (5.4)	10 (5.6)	0	0	0	0
歩行障害	8 (5.4)	8 (4.4)	6 (4.0)	6 (3.3)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	29 (19.5)	37 (20.6)	3 (2.0)	3 (1.7)	15 (23.1)	15 (23.1)	3 (4.6)	3 (4.6)
上気道の炎症	5 (3.4)	5 (2.8)	0	0	5 (7.7)	5 (7.7)	0	0
皮膚および皮下組織障害	30 (20.1)	36 (20.0)	5 (3.4)	7 (3.9)	15 (23.1)	15 (23.1)	2 (3.1)	2 (3.1)
接触皮膚炎	4 (2.7)	4 (2.2)	0	0	4 (6.2)	4 (6.2)	0	0

MedDRA Version 21.0

（表 2.7.6.4-29，添付資料 5.3.5.2.7 の Table 14.3.1.3.1.1，Table 14.3 1.3.1.1J，Table 14.3.1.4.1J，Table 14.3.1.5.1，Table 14.3.1.5.1J を引用）

2.7.4.2.1.4.3 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）

2.7.4.2.1.4.3.1 Core Study

安全性解析対象集団で認められた主な有害事象（いずれかのコホートで発現率が 10%以上の PT）及びその副作用の発現率を表 2.7.4-27 に示した。

安全性解析対象集団における有害事象発現率は，コホート 2 で 100.0%（22/22 例），コホート 1 で 96.4%（27/28 例）であった。有害事象及び副作用の発現にコホート間で違いはなかった。両コホートにおいて，ほとんどの有害事象の重症度は，軽度又は中等度と判定され，高度な有害事象は各コホート 3 例，全体で 12.0%（6/50 例）であった。

発現率が高かった有害事象（全体で発現率 10%以上）は，発熱（24.0%），疲労（18.0%），嘔吐及び易刺激性（各 16.0%），傾眠（14.0%），上気道感染及び浮動性めまい（各 10.0%）であった。

コホート別では，発現率が高かった有害事象（発現率 10%以上）は，コホート 2 で発熱（36.4%），傾眠（18.2%），嘔吐，易刺激性，上気道感染，浮動性めまい，攻撃性及び咳嗽（各 13.6%），コホート 1 で疲労（28.6%），嘔吐及び易刺激性（各 17.9%），上腹部痛及び発熱（各 14.3%），体重増加，食欲亢進及び傾眠（各 10.7%）であった。コホート 2 でコホート 1 よりも発現率の高かった有害事象は発熱（コホート 2：36.4%，コホート 1：14.3%）であり，コホート 1 でコホート 2 よりも発現率の高かった有害事象は上腹部痛（コホート 2：0%，コホート 1：14.3%），疲労（コホート 2：4.5%，コホート 1：28.6%）及び食欲亢進（コホート 2：0%，コホート 1：10.7%）であった。

表 2.7.4-27　主な有害事象（いずれかのコホートで発現率10%以上のPT）
（安全性解析対象集団，232試験：Core Study）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	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 (%)	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 (%)
	有害事象			副作用		
有害事象/副作用の総発現例数	22 (100)	27 (96.4)	49 (98.0)	19 (86.4)	22 (78.6)	41 (82.0)
重症度別　軽度	7 (31.8)	10 (35.7)	17 (34.0)			
中等度	12 (54.5)	14 (50.0)	26 (52.0)			
高度	3 (13.6)	3 (10.7)	6 (12.0)			
胃腸障害	6 (27.3)	11 (39.3)	17 (34.0)	4 (18.2)	5 (17.9)	9 (18.0)
嘔吐	3 (13.6)	5 (17.9)	8 (16.0)	1 (4.5)	1 (3.6)	2 (4.0)
上腹部痛	0	4 (14.3)	4 (8.0)	0	2 (7.1)	2 (4.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (59.1)	12 (42.9)	25 (50.0)	6 (27.3)	10 (35.7)	16 (32.0)
発熱	8 (36.4)	4 (14.3)	12 (24.0)	1 (4.5)	0	1 (2.0)
疲労	1 (4.5)	8 (28.6)	9 (18.0)	1 (4.5)	7 (25.0)	8 (16.0)
易刺激性	3 (13.6)	5 (17.9)	8 (16.0)	2 (9.1)	5 (17.9)	7 (14.0)
感染症および寄生虫症	9 (40.9)	8 (28.6)	17 (34.0)	1 (4.5)	0	1 (2.0)
上気道感染	3 (13.6)	2 (7.1)	5 (10.0)	0	0	0
臨床検査	4 (18.2)	7 (25.0)	11 (22.0)	3 (13.6)	3 (10.7)	6 (12.0)
体重増加	1 (4.5)	3 (10.7)	4 (8.0)	0	2 (7.1)	2 (4.0)
代謝および栄養障害	4 (18.2)	6 (21.4)	10 (20.0)	2 (9.1)	5 (17.9)	7 (14.0)
食欲亢進	0	3 (10.7)	3 (6.0)	0	2 (7.1)	2 (4.0)
神経系障害	15 (68.2)	14 (50.0)	29 (58.0)	12 (54.5)	13 (46.4)	25 (50.0)
傾眠	4 (18.2)	3 (10.7)	7 (14.0)	4 (18.2)	3 (10.7)	7 (14.0)
浮動性めまい	3 (13.6)	2 (7.1)	5 (10.0)	3 (13.6)	2 (7.1)	5 (10.0)
精神障害	9 (40.9)	12 (42.9)	21 (42.0)	8 (36.4)	10 (35.7)	18 (36.0)
攻撃性	3 (13.6)	1 (3.6)	4 (8.0)	2 (9.1)	0	2 (4.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	8 (36.4)	3 (10.7)	11 (22.0)	0	1 (3.6)	1 (2.0)
咳嗽	3 (13.6)	1 (3.6)	4 (8.0)	0	0	0

MedDRA Version 16.1

（表 2.7.6.5-11 を引用）

2.7.4.2.1.4.3.2 Core Study 及び継続投与期

継続投与期安全性解析対象集団で認められた主な有害事象（発現率が 10%以上の PT）及びその副作用の発現率を表 2.7.4-28 に示した。

全ての被験者が有害事象を発現した。有害事象及び副作用の発現にコホート間で大きな違いはなかった。高度な有害事象は全体で 26.8%（11 例，コホート 2：6 例，コホート 1：5 例）に報告された。2 例以上に認められた高度な有害事象は，てんかん重積状態の 2 例（4.9%，いずれもコホート 1）のみであった。

発現率が高かった有害事象（全体で発現率 10%以上）は，発熱（36.6%），上気道感染（26.8%），嘔吐（24.4%），易刺激性（19.5%），疲労，耳感染，嗜眠及び攻撃性（各 17.1%），鼻咽頭炎，中耳炎，傾眠及び咳嗽（各 14.6%），上腹部痛，食欲亢進，体重増加，頭痛及び浮動性めまい（各 12.2%）であった。

表 2.7.4-28　主な有害事象（全体で発現率10%以上のPT）
（継続投与期安全性解析対象集団，232試験：Core Study+継続投与期）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	コホート2 2歳以上7歳未満 (N=19) n (%)	コホート1 7歳以上12歳未満 (N=22) n (%)	全体 (N=41) n (%)	コホート2 2歳以上7歳未満 (N=19) n (%)	コホート1 7歳以上12歳未満 (N=22) n (%)	全体 (N=41) n (%)
	有害事象			副作用		
有害事象/副作用の総発現例数	19 (100)	22 (100)	41 (100)	16 (84.2)	21 (95.5)	37 (90.2)
重症度別　軽度	1 (5.3)	5 (22.7)	6 (14.6)			
中等度	12 (63.2)	12 (54.5)	24 (58.5)			
高度	6 (31.6)	5 (22.7)	11 (26.8)			
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (63.2)	13 (59.1)	25 (61.0)	6 (31.6)	9 (40.9)	15 (36.6)
発熱	8 (42.1)	7 (31.8)	15 (36.6)	2 (10.5)	1 (4.5)	3 (7.3)
易刺激性	3 (15.8)	5 (22.7)	8 (19.5)	2 (10.5)	5 (22.7)	7 (17.1)
疲労	1 (5.3)	6 (27.3)	7 (17.1)	1 (5.3)	6 (27.3)	7 (17.1)
感染症および寄生虫症	12 (63.2)	17 (77.3)	29 (70.7)	1 (5.3)	1 (4.5)	2 (4.9)
上気道感染	5 (26.3)	6 (27.3)	11 (26.8)	0	0	0
耳感染	3 (15.8)	4 (18.2)	7 (17.1)	0	0	0
鼻咽頭炎	3 (15.8)	3 (13.6)	6 (14.6)	0	0	0
中耳炎	3 (15.8)	3 (13.6)	6 (14.6)	0	0	0
胃腸障害	11 (57.9)	10 (45.5)	21 (51.2)	8 (42.1)	6 (27.3)	14 (34.1)
嘔吐	4 (21.1)	6 (27.3)	10 (24.4)	1 (5.3)	2 (9.1)	3 (7.3)
上腹部痛	0	5 (22.7)	5 (12.2)	0	3 (13.6)	3 (7.3)
精神障害	9 (47.4)	9 (40.9)	18 (43.9)	8 (42.1)	7 (31.8)	15 (36.6)
攻撃性	5 (26.3)	2 (9.1)	7 (17.1)	4 (21.1)	2 (9.1)	6 (14.6)
神経系障害	13 (68.4)	15 (68.2)	28 (68.3)	10 (52.6)	13 (59.1)	23 (56.1)
嗜眠	4 (21.1)	3 (13.6)	7 (17.1)	3 (15.8)	3 (13.6)	6 (14.6)
傾眠	3 (15.8)	3 (13.6)	6 (14.6)	3 (15.8)	3 (13.6)	6 (14.6)
浮動性めまい	3 (15.8)	2 (9.1)	5 (12.2)	3 (15.8)	2 (9.1)	5 (12.2)
頭痛	2 (10.5)	3 (13.6)	5 (12.2)	2 (10.5)	2 (9.1)	4 (9.8)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	9 (47.4)	8 (36.4)	17 (41.5)	1 (5.3)	2 (9.1)	3 (7.3)
咳嗽	4 (21.1)	2 (9.1)	6 (14.6)	1 (5.3)	0	1 (2.4)
代謝および栄養障害	7 (36.8)	7 (31.8)	14 (34.1)	4 (21.1)	4 (18.2)	8 (19.5)
食欲亢進	1 (5.3)	4 (18.2)	5 (12.2)	1 (5.3)	2 (9.1)	3 (7.3)
臨床検査	13 (68.4)	15 (68.2)	28 (68.3)	5 (26.3)	6 (27.3)	11 (26.8)
体重増加	1 (5.3)	4 (18.2)	5 (12.2)	0	2 (9.1)	2 (4.9)

MedDRA Version 16.1
Core Studyに発現した有害事象を含む

（表2.7.6.5-22を引用）

2.7.4.2.1.5 用量別の有害事象

2.7.4.2.1.5.1 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）

342 試験における発現時用量別の有害事象発現率を表 2.7.4-29 に示した。

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

表 2.7.4-29　発現時用量別の主な有害事象（発現率が 2%以上の PT）
（安全性解析対象集団，342 試験）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	全体 (N=89) n (%)	2 mg (N=89) n (%)	4 mg (N=86) n (%)	6 mg (N=26) n (%)	8 mg (N=17) n (%)
有害事象の総発現例数	72 (80.9)	23 (25.8)	57 (66.3)	14 (53.8)	15 (88.2)
耳および迷路障害	6 (6.7)	0	6 (7.0)	0	0
回転性めまい	2 (2.2)	0	2 (2.3)	0	0
胃腸障害	13 (14.6)	0	11 (12.8)	1 (3.8)	1 (5.9)
下痢	3 (3.4)	0	3 (3.5)	0	0
口内炎	3 (3.4)	0	2 (2.3)	0	1 (5.9)
歯痛	3 (3.4)	0	3 (3.5)	0	0
腹痛	2 (2.2)	0	2 (2.3)	0	0
便秘	2 (2.2)	0	1 (1.2)	1 (3.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (13.5)	3 (3.4)	6 (7.0)	1 (3.8)	3 (17.6)
異常感	4 (4.5)	0	4 (4.7)	0	0
胸痛	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.2)	0	0
倦怠感	2 (2.2)	1 (1.1)	0	0	1 (5.9)
感染症および寄生虫症	29 (32.6)	4 (4.5)	20 (23.3)	4 (15.4)	7 (41.2)
上咽頭炎	17 (19.1)	3 (3.4)	13 (15.1)	2 (7.7)	3 (17.6)
インフルエンザ	3 (3.4)	0	0	1 (3.8)	2 (11.8)
傷害，中毒および処置合併症	11 (12.4)	2 (2.2)	5 (5.8)	2 (7.7)	2 (11.8)
挫傷	3 (3.4)	0	3 (3.5)	0	0
靭帯捻挫	2 (2.2)	0	0	0	2 (11.8)
臨床検査	9 (10.1)	0	7 (8.1)	0	2 (11.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (4.5)	0	3 (3.5)	0	1 (5.9)
体重増加	2 (2.2)	0	1 (1.2)	0	1 (5.9)
筋骨格系および結合組織障害	9 (10.1)	0	8 (9.3)	0	1 (5.9)
背部痛	2 (2.2)	0	2 (2.3)	0	0
神経系障害	55 (61.8)	18 (20.2)	33 (38.4)	8 (30.8)	8 (47.1)
浮動性めまい	32 (36.0)	8 (9.0)	18 (20.9)	3 (11.5)	7 (41.2)
傾眠	12 (13.5)	3 (3.4)	8 (9.3)	1 (3.8)	1 (5.9)
頭痛	11 (12.4)	2 (2.2)	9 (10.5)	1 (3.8)	0
てんかん	6 (6.7)	3 (3.4)	3 (3.5)	1 (3.8)	0
健忘	2 (2.2)	0	2 (2.3)	0	0
過眠症	2 (2.2)	1 (1.1)	0	0	1 (5.9)

表 2.7.4-29　発現時用量別の主な有害事象（発現率が 2%以上の PT）
（安全性解析対象集団，342 試験）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	全体 (N=89) n (%)	2 mg (N=89) n (%)	4 mg (N=86) n (%)	6 mg (N=26) n (%)	8 mg (N=17) n (%)
精神障害	10 (11.2)	0	6 (7.0)	3 (11.5)	1 (5.9)
易刺激性	3 (3.4)	0	2 (2.3)	1 (3.8)	0
不安	2 (2.2)	0	0	2 (7.7)	0
情動障害	2 (2.2)	0	1 (1.2)	0	1 (5.9)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	8 (9.0)	0	7 (8.1)	0	1 (5.9)
鼻出血	2 (2.2)	0	2 (2.3)	0	0

MedDRA Version 21.0

（表 2.7.6.3-14，添付資料 5.3.5.2.6 の Table 14.3.1.2 15 を引用）

2.7.4.2.1.5.2 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，Core Study）

311 試験の Core Study の部分発作コホートにおける発現時用量別の主な有害事象発現率を表 2.7.4-30 に示した。

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

表 2.7.4-30　発現時用量別の主な有害事象（部分発作コホートで発現率5%以上のPT）
（安全性解析対象集団，311試験：Core Study，部分発作コホート）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	部分発作コホート (N=149) n (%)	2 mg (N=122) n (%)	4 mg (N=145) n (%)	6 mg (N=133) n (%)	8 mg (N=111) n (%)	10 mg (N=79) n (%)	12 mg (N=47) n (%)	14 mg (N=14) n (%)	16 mg (N=5) n (%)
有害事象の総発現例数	134 (89.9)	39 (32.0)	56 (38.6)	54 (40.6)	61 (55.0)	44 (55.7)	24 (51.1)	8 (57.1)	3 (60.0)
神経系障害	80 (53.7)	19 (15.6)	27 (18.6)	18 (13.5)	24 (21.6)	11 (13.9)	9 (19.1)	3 (21.4)	1 (20.0)
傾眠	42 (28.2)	10 (8.2)	8 (5.5)	8 (6.0)	9 (8.1)	7 (8.9)	2 (4.3)	2 (14.3)	0
浮動性めまい	18 (12.1)	2 (1.6)	8 (5.5)	2 (1.5)	5 (4.5)	0	2 (4.3)	0	1 (20.0)
頭痛	9 (6.0)	1 (0.8)	5 (3.4)	2 (1.5)	2 (1.8)	1 (1.3)	0	1 (7.1)	1 (20.0)
感染症および寄生虫症	81 (54.4)	14 (11.5)	20 (13.8)	20 (15.0)	30 (27.0)	15 (19.0)	10 (21.3)	3 (21.4)	2 (40.0)
上咽頭炎	32 (21.5)	7 (5.7)	9 (6.2)	7 (5.3)	10 (9.0)	5 (6.3)	1 (2.1)	2 (14.3)	2 (40.0)
インフルエンザ	15 (10.1)	5 (4.1)	2 (1.4)	4 (3.0)	0	1 (1.3)	3 (6.4)	0	0
胃腸炎	11 (7.4)	1 (0.8)	2 (1.4)	0	3 (2.7)	3 (3.8)	2 (4.3)	2 (14.3)	0
上気道感染	10 (6.7)	0	5 (3.4)	1 (0.8)	3 (2.7)	1 (1.3)	0	0	0
気管支炎	8 (5.4)	2 (1.6)	0	2 (1.5)	2 (1.8)	1 (1.3)	2 (4.3)	0	0
精神障害	55 (36.9)	6 (4.9)	11 (7.6)	14 (10.5)	17 (15.3)	15 (19.0)	4 (8.5)	3 (21.4)	0
易刺激性	18 (12.1)	1 (0.8)	4 (2.8)	6 (4.5)	4 (3.6)	3 (3.8)	1 (2.1)	0	0
攻撃性	15 (10.1)	4 (3.3)	2 (1.4)	3 (2.3)	4 (3.6)	3 (3.8)	0	0	0

表 2.7.4-30　発現時用量別の主な有害事象（部分発作コホートで発現率5%以上のPT）
（安全性解析対象集団，311試験：Core Study，部分発作コホート）

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

MedDRA Version 21.0

（表 2.7.6.4-17，添付資料 5.3.5.3.1 の Table 2.3 を引用）

2.7.4.2.1.6 発現時期別の有害事象

2.7.4.2.1.6.1 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 試験における発現時期別の主な有害事象の発現率を表 2.7.4-31 に示した。

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

表 2.7.4-31　発現時期別の主な有害事象（発現率 2%以上の PT）
（安全性解析対象集団，342 試験）

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

表 2.7.4-31　発現時期別の主な有害事象（発現率 2%以上の PT）
（安全性解析対象集団，342 試験）

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

MedDRA Version 21.0

（表 2.7.6.3-14，添付資料 5.3.5.2.6 の Table 14.3 1.2.13 を引用）

2.7.4.2.1.6.2 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，Core Study 及び継続投与期 A）

Core Study 及び継続投与期 A の部分発作コホートにおける，発現時期別の主な有害事象の発現率を表 2.7.4-32 に示した。

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

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

表 2.7.4-32　発現時期別の主な有害事象（部分発作コホートで発現率が5%以上のPT）
（安全性解析対象集団，311試験：Core Study+継続投与期A，部分発作コホート）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	部分発作コホート (N=149) n (%)	Day 1～28 (N=149) n (%)	Day 29～84 (N=142) n (%)	Day 85～168 (N=131) n (%)	Day 169～252 (N=116) n (%)	Day 253～336 (N=109) n (%)	Day ≥337 (N=106) n (%)
有害事象の総発現例数	136 (91.3)	73 (49.0)	98 (69.0)	90 (68.7)	68 (58.6)	44 (40.4)	25 (23.6)
感染症および寄生虫症	98 (65.8)	16 (10.7)	45 (31.7)	55 (42.0)	36 (31.0)	23 (21.1)	13 (12.3)
上咽頭炎	40 (26.8)	8 (5.4)	16 (11.3)	17 (13.0)	13 (11.2)	6 (5.5)	4 (3.8)
インフルエンザ	23 (15.4)	1 (0.7)	4 (2.8)	11 (8.4)	4 (3.4)	2 (1.8)	2 (1.9)
胃腸炎	13 (8.7)	1 (0.7)	5 (3.5)	7 (5.3)	2 (1.7)	1 (0.9)	1 (0.9)
気管支炎	12 (8.1)	0	2 (1.4)	6 (4.6)	5 (4.3)	2 (1.8)	3 (2.8)
上気道感染	16 (10.7)	3 (2.0)	2 (1.4)	5 (3.8)	3 (2.6)	3 (2.8)	2 (1.9)
神経系障害	86 (57.7)	41 (27.5)	47 (33.1)	16 (12.2)	17 (14.7)	6 (5.5)	3 (2.8)
傾眠	44 (29.5)	23 (15.4)	20 (14.1)	4 (3.1)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
浮動性めまい	19 (12.8)	9 (6.0)	11 (7.7)	0	1 (0.9)	2 (1.8)	1 (0.9)
頭痛	10 (6.7)	4 (2.7)	3 (2.1)	4 (3.1)	4 (3.4)	0	0
精神障害	58 (38.9)	20 (13.4)	36 (25.4)	15 (11.5)	6 (5.2)	3 (2.8)	2 (1.9)
易刺激性	19 (12.8)	7 (4.7)	8 (5.6)	4 (3.1)	0	0	0
攻撃性	16 (10.7)	5 (3.4)	10 (7.0)	2 (1.5)	2 (1.7)	1 (0.9)	0
胃腸障害	49 (32.9)	17 (11.4)	19 (13.4)	18 (13.7)	7 (6.0)	8 (7.3)	1 (0.9)
嘔吐	21 (14.1)	3 (2.0)	7 (4.9)	8 (6.1)	3 (2.6)	2 (1.8)	0
下痢	9 (6.0)	4 (2.7)	3 (2.1)	2 (1.5)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	39 (26.2)	11 (7.4)	13 (9.2)	15 (11.5)	6 (5.2)	6 (5.5)	2 (1.9)
発熱	25 (16.8)	5 (3.4)	2 (1.4)	14 (10.7)	5 (4.3)	6 (5.5)	1 (0.9)
疲労	9 (6.0)	3 (2.0)	5 (3.5)	1 (0.8)	0	0	1 (0.9)
歩行障害	8 (5.4)	4 (2.7)	3 (2.1)	1 (0.8)	0	0	0

MedDRA Version 21.0

（添付資料 5.3.5.2.7 の Table 14.3.1.10.1.1 を引用）

2.7.4.2.1.7 死亡

311 試験の Core Study において，死亡例が 1 例（被験者識別コード 15011003）認められた（表 2.7.4-33）。当該症例は，4 歳，男性，部分発作コホートであり，Inducer（オクスカルバゼピン）併用例であった。ペランパネル（8 mg）の最終投与翌日に死亡し，死因はウイルス性心筋炎であった。治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

342 試験及び 232 試験において，死亡例はなかった。

表 2.7.4-33　死亡に至った有害事象の一覧（安全性解析対象集団，311試験）

被験者識別コード 年齢(歳)，性別，人種	コホート Inducer 併用有無	発現時期	直前の服薬用量（mg）	死因 MedDRA (PT)	発現日/死亡日 (Day)	重症度/治験薬との因果関係	最終投与から死亡までの日数
15011003 4，男性，不明	部分発作コホート 併用あり	治療漸増期	8	ウイルス性心筋炎	68/68	高度/なし	1

MedDRA Version 21.0

（表 2.7.6.4-18 を引用）

2.7.4.2.1.8 重篤な有害事象

2.7.4.2.1.8.1 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）

重篤な有害事象について，SOC/PT 別の発現率を表 2.7.4-34 に示した。

重篤な有害事象は 10/89 例（11.2%）に認められた。複数例に認められた重篤な有害事象は，てんかん（2 例）であった。全ての重篤な有害事象は回復又は軽快した。

表 2.7.4-34　重篤な有害事象（安全性解析対象集団，342 試験）

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

MedDRA Version 21.0

（表 2.7.6.3-15 を引用）

2.7.4.2.1.8.2 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）

2.7.4.2.1.8.2.1 Core Study

重篤な有害事象の SOC/PT 別の発現率を表 2.7.4-35 に示した。

全集団において，重篤な有害事象は全体で 27/180 例（15.0%），部分発作コホートで 23/149 例（15.4%）に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は，気管支炎，肺炎，てんかん及び痙攣発作が各 3 例（1.7%）であった。

日本人集団において，重篤な有害事象は 13/65 例（20.0%）に認められた。複数例に認められた重篤な有害事象は，肺炎 3 例（4.6%），気管支炎，胃腸炎，てんかん及び急性呼吸不全各 2 例（3.1%）であった。

表 2.7.4-35　重篤な有害事象（安全性解析対象集団，311試験：Core Study）

	全集団		日本人集団	
器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	部分発作コホート (N=149) n (%)	全体 (N=180) n (%)	部分発作コホート (N=65) n (%)	全体 (N=65) n (%)
重篤な有害事象の総発現例数	23 (15.4)	27 (15.0)	13 (20.0)	13 (20.0)
胃腸障害	2 (1.3)	2 (1.1)	1 (1.5)	1 (1.5)
齲歯	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (1.5)	1 (1.5)
びらん性胃炎	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.3)	2 (1.1)	0	0
歩行障害	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
高熱	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
感染症および寄生虫症	10 (6.7)	12 (6.7)	7 (10.8)	7 (10.8)
気管支炎	3 (2.0)	3 (1.7)	2 (3.1)	2 (3.1)
脳炎	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
胃腸炎	2 (1.3)	2 (1.1)	2 (3.1)	2 (3.1)
インフルエンザ	2 (1.3)	2 (1.1)	0	0
肺炎	3 (2.0)	3 (1.7)	3 (4.6)	3 (4.6)
ライノウイルス感染	0	1 (0.6)	0	0
シュードモナス性尿路感染	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
ウイルス感染	0	1 (0.6)	0	0
ウイルス性心筋炎	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
骨端離開	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
神経系障害	9 (6.0)	13 (7.2)	4 (6.2)	4 (6.2)
運動失調	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
構語障害	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
てんかん	2 (1.3)	3 (1.7)	2 (3.1)	2 (3.1)
認知障害発作	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
全身性強直性間代性発作	1 (0.7)	2 (1.1)	0	0
小発作てんかん	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
ラスムッセン脳炎	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (1.5)	1 (1.5)
痙攣発作	2 (1.3)	3 (1.7)	0	0
群発発作	1 (0.7)	2 (1.1)	1 (1.5)	1 (1.5)
傾眠	1 (0.7)	2 (1.1)	0	0

表 2.7.4-35　重篤な有害事象（安全性解析対象集団，311試験：Core Study）

	全集団		日本人集団	
器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	部分発作コホート (N=149) n (%)	全体 (N=180) n (%)	部分発作コホート (N=65) n (%)	全体 (N=65) n (%)
精神障害	2 (1.3)	2 (1.1)	0	0
攻撃性	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
躁病気分調節症	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	4 (2.7)	4 (2.2)	4 (6.2)	4 (6.2)
急性呼吸不全	2 (1.3)	2 (1.1)	2 (3.1)	2 (3.1)
喘息	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (1.5)	1 (1.5)
無気肺	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (1.5)	1 (1.5)
上気道の炎症	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (1.5)	1 (1.5)

MedDRA Version 21.0

（表 2.7.6.4-19，添付資料 5.3.5.2.2 の Table 14.3.2.2.1J を引用）

2.7.4.2.1.8.2.2 Core Study 及び継続投与期 A

重篤な有害事象の SOC/PT 別の発現率を表 2.7.4-36 に示した。

全集団において，重篤な有害事象は全体で 36/180 例（20.0%），部分発作コホートで 29/149 例（19.5%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は，痙攣発作が 5 例（2.8%），肺炎が 4 例（2.2%），気管支炎，てんかん及びインフルエンザが各 3 例（1.7%），急性呼吸不全，全身性強直性間代性発作，小発作てんかん，胃腸炎，群発発作，傾眠及び嘔吐が各 2 例（1.1%）であった。

日本人集団において，重篤な有害事象は 16/65 例（24.6%）に発現した。複数例に認められた重篤な有害事象は，肺炎が 4 例（6.2%），気管支炎，胃腸炎，てんかん及び急性呼吸不全が各 2 例（3.1%）であった。

表 2.7.4-36　重篤な有害事象
（安全性解析対象集団，311試験：Core Study+継続投与期A）

	全集団		日本人集団	
器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	部分発作コホート (N=149) n (%)	全体 (N=180) n (%)	部分発作コホート (N=65) n (%)	全体 (N=65) n (%)
重篤な有害事象の総発現例数	29 (19.5)	36 (20.0)	16 (24.6)	16 (24.6)
胃腸障害	4 (2.7)	5 (2.8)	2 (3.1)	2 (3.1)
便秘	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
齲歯	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (1.5)	1 (1.5)
びらん性胃炎	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (1.5)	1 (1.5)
嘔吐	1 (0.7)	2 (1.1)	1 (1.5)	1 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.3)	2 (1.1)	1 (1.5)	1 (1.5)
歩行障害	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
高熱	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0

表 2.7.4-36　重篤な有害事象
（安全性解析対象集団，311試験：Core Study+継続投与期A）

	全集団		日本人集団	
器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	部分発作コホート (N=149) n (%)	全体 (N=180) n (%)	部分発作コホート (N=65) n (%)	全体 (N=65) n (%)
感染症および寄生虫症	13 (8.7)	15 (8.3)	9 (13.8)	9 (13.8)
細気管支炎	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
気管支炎	3 (2.0)	3 (1.7)	2 (3.1)	2 (3.1)
脳炎	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
胃腸炎	2 (1.3)	2 (1.1)	2 (3.1)	2 (3.1)
インフルエンザ	3 (2.0)	3 (1.7)	1 (1.5)	1 (1.5)
肺炎	4 (2.7)	4 (2.2)	4 (6.2)	4 (6.2)
急性腎盂腎炎	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (1.5)	1 (1.5)
ライノウイルス感染	0	1 (0.6)	0	0
上気道感染	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (1.5)	1 (1.5)
シュードモナス性尿路感染	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
ウイルス感染	0	1 (0.6)	0	0
ウイルス性心筋炎	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
代謝および栄養障害	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (1.5)	1 (1.5)
脱水	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (1.5)	1 (1.5)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
骨端離開	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (1.3)	2 (1.1)	2 (3.1)	2 (3.1)
精巣の良性新生物	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (1.5)	1 (1.5)
脳血管腫	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (1.5)	1 (1.5)
神経系障害	9 (6.0)	16 (8.9)	4 (6.2)	4 (6.2)
運動失調	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
構語障害	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
てんかん	2 (1.3)	3 (1.7)	2 (3.1)	2 (3.1)
認知障害発作	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
全身性強直性間代性発作	1 (0.7)	2 (1.1)	0	0
小発作てんかん	1 (0.7)	2 (1.1)	0	0
ラスムッセン脳炎	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (1.5)	1 (1.5)
痙攣発作	2 (1.3)	5 (2.8)	0	0
群発発作	1 (0.7)	2 (1.1)	1 (1.5)	1 (1.5)
傾眠	1 (0.7)	2 (1.1)	0	0
製品の問題	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
医療機器機能不良	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
精神障害	3 (2.0)	3 (1.7)	0	0
攻撃性	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
重篤気分調節症	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
幻視	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0

表 2.7.4-36　重篤な有害事象
（安全性解析対象集団，311試験：Core Study+継続投与期A）

	全集団		日本人集団	
器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	部分発作コホート (N=149) n (%)	全体 (N=180) n (%)	部分発作コホート (N=65) n (%)	全体 (N=65) n (%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	5 (3.4)	5 (2.8)	4 (6.2)	4 (6.2)
急性呼吸不全	2 (1.3)	2 (1.1)	2 (3.1)	2 (3.1)
喘息	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (1.5)	1 (1.5)
無気肺	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (1.5)	1 (1.5)
呼吸窮迫	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
上気道の炎症	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (1.5)	1 (1.5)

MedDRA Version 21.0

（表 2.7.6.4-30，添付資料 5.3.5.2.7 の Table 14.3.2.2.1J を引用）

2.7.4.2.1.8.3 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）

2.7.4.2.1.8.3.1 Core Study

安全性解析対象集団において，重篤な有害事象は，コホート 2 で 3 例（13.6%），コホート 1 で 5 例（17.9%）に報告され，コホート間で同程度であった（表 2.7.4-37）。複数例に認められた重篤な有害事象はなかった。いずれの重篤な有害事象も回復した。

表 2.7.4-37　重篤な有害事象（安全性解析対象集団，232試験：Core Study）

	コホート2 2歳以上7歳未満	コホート1 7歳以上12歳未満	全体
器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	(N=22) n (%)	(N=28) n (%)	(N=50) n (%)
重篤な有害事象の総発現例数	3 (13.6)	5 (17.9)	8 (16.0)
先天性，家族性および遺伝性障害	1 (4.5)	0	1 (2.0)
発育性股関節形成不全	1 (4.5)	0	1 (2.0)
感染症および寄生虫症	1 (4.5)	3 (10.7)	4 (8.0)
胃腸炎	0	1 (3.6)	1 (2.0)
乳様突起炎	0	1 (3.6)	1 (2.0)
外耳炎	0	1 (3.6)	1 (2.0)
急性中耳炎	0	1 (3.6)	1 (2.0)
肺炎	0	1 (3.6)	1 (2.0)
RSウイルス細気管支炎	1 (4.5)	0	1 (2.0)
敗血症性ショック	0	1 (3.6)	1 (2.0)
代謝および栄養障害	0	1 (3.6)	1 (2.0)
低血糖症	0	1 (3.6)	1 (2.0)
神経系障害	0	1 (3.6)	1 (2.0)
痙攣発作	0	1 (3.6)	1 (2.0)
精神障害	1 (4.5)	1 (3.6)	2 (4.0)
異常行動	0	1 (3.6)	1 (2.0)
精神状態変化	1 (4.5)	0	1 (2.0)

表 2.7.4-37　重篤な有害事象（安全性解析対象集団，232試験：Core Study）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	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 (%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	1 (3.6)	1 (2.0)
胸水	0	1 (3.6)	1 (2.0)
呼吸不全	0	1 (3.6)	1 (2.0)
血管障害	0	1 (3.6)	1 (2.0)
低血圧	0	1 (3.6)	1 (2.0)

MedDRA Version 16.1

（表 2.7.6.5-12 を引用）

2.7.4.2.1.8.3.2 Core Study 及び継続投与期

継続投与期安全性解析対象集団において，Core Study 及び継続投与期で重篤な有害事象の発現は，コホート 2 で 6 例（31.6%），コホート 1 で 7 例（31.8%）であり，コホート間で同程度であった（表 2.7.4-38）。複数例に認められた重篤な有害事象は痙攣（コホート 2：2 例 10.5%，コホート 1：1 例 4.5%），てんかん重積状態（コホート 1 のみ 2 例 9.1%）及び精神状態変化（コホート 2 のみ 2 例 10.5%）であった。いずれの重篤な有害事象も回復した。

表 2.7.4-38　重篤な有害事象
（継続投与期安全性解析対象集団，232試験：Core Study+継続投与期）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	コホート2 2歳以上7歳未満 (N=19) n (%)	コホート1 7歳以上12歳未満 (N=22) n (%)	全体 (N=41) n (%)
重篤な有害事象の総発現例数	6 (31.6)	7 (31.8)	13 (31.7)
心臓障害	1 (5.3)	0	1 (2.4)
チアノーゼ	1 (5.3)	0	1 (2.4)
先天性，家族性および遺伝性障害	1 (5.3)	0	1 (2.4)
発育性股関節形成不全	1 (5.3)	0	1 (2.4)
胃腸障害	2 (10.5)	0	2 (4.9)
便秘	1 (5.3)	0	1 (2.4)
周期性嘔吐症候群	1 (5.3)	0	1 (2.4)
感染症および寄生虫症	1 (5.3)	3 (13.6)	4 (9.8)
胃腸炎	0	1 (4.5)	1 (2.4)
乳様突起炎	0	1 (4.5)	1 (2.4)
外耳炎	0	1 (4.5)	1 (2.4)
中耳炎	1 (5.3)	0	1 (2.4)
急性中耳炎	0	1 (4.5)	1 (2.4)
肺炎	0	1 (4.5)	1 (2.4)
敗血症性ショック	0	1 (4.5)	1 (2.4)
臨床検査	0	1 (4.5)	1 (2.4)
抗痙攣剤濃度増加	0	1 (4.5)	1 (2.4)
代謝および栄養障害	0	2 (9.1)	2 (4.9)
脱水	0	1 (4.5)	1 (2.4)
低血糖症	0	1 (4.5)	1 (2.4)

表 2.7.4-38　重篤な有害事象
（継続投与期安全性解析対象集団，232試験：Core Study+継続投与期）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	コホート2 2歳以上7歳未満 (N=19) n (%)	コホート1 7歳以上12歳未満 (N=22) n (%)	全体 (N=41) n (%)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (4.5)	1 (2.4)
足変形	0	1 (4.5)	1 (2.4)
筋拘縮	0	1 (4.5)	1 (2.4)
神経系障害	2 (10.5)	3 (13.6)	5 (12.2)
痙攣	2 (10.5)	1 (4.5)	3 (7.3)
てんかん重積状態	0	2 (9.1)	2 (4.9)
精神障害	2 (10.5)	0	2 (4.9)
精神状態変化	2 (10.5)	0	2 (4.9)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	1 (4.5)	1 (2.4)
胸水	0	1 (4.5)	1 (2.4)
呼吸不全	0	1 (4.5)	1 (2.4)
血管障害	0	1 (4.5)	1 (2.4)
低血圧	0	1 (4.5)	1 (2.4)

MedDRA Version 16.1
Core Studyに発現した有害事象を含む

（添付資料 5.3.5.2.5 の Table 14.3.2.2.1 を引用）

2.7.4.2.1.9 中止に至った有害事象

2.7.4.2.1.9.1 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）

中止に至った有害事象について，SOC/PT 別の発現率を表 2.7.4-39 に示した。

中止に至った有害事象は 9/89 例（10.1%）に認められた。複数例に認められた中止に至った有害事象は，浮動性めまい（4 例），てんかん及び傾眠（各 2 例）であった。

表 2.7.4-39　中止に至った有害事象（安全性解析対象集団，342 試験）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	(N=89) n (%)
中止に至った有害事象の総発現例数	9 (10.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.2)
異常感	1 (1.1)
歩行障害	1 (1.1)
神経系障害	8 (9.0)
浮動性めまい	4 (4.5)
てんかん	2 (2.2)
傾眠	2 (2.2)
頭痛	1 (1.1)
発作後状態	1 (1.1)
精神障害	1 (1.1)
易刺激性	1 (1.1)

MedDRA Version 21.0

（表 2.7.6.3-17 を引用）

2.7.4.2.1.9.2 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）

2.7.4.2.1.9.2.1 Core Study

中止に至った有害事象を表 2.7.4-40 に示した。全集団において，中止に至った有害事象は，全体で 17/180 例（9.4%），部分発作コホートで 14/149 例（9.4%）に認められた。複数例に認められた中止に至った有害事象は，攻撃性及び易刺激性が各 3 例，平衡障害及び痙攣発作が各 2 例であった。

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

表 2.7.4-40　中止に至った有害事象（安全性解析対象集団，311試験：Core Study）

	全集団		日本人集団	
器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	部分発作コホート (N=149) n (%)	全体 (N=180) n (%)	部分発作コホート (N=65) n (%)	全体 (N=65) n (%)
中止に至った有害事象の総発現例数	14 (9.4)	17 (9.4)	4 (6.2)	4 (6.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
歩行障害	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
感染症および寄生虫症	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
ウイルス性心筋炎	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
傷害，中毒および処置合併症	0	1 (0.6)	0	0
挫傷	0	1 (0.6)	0	0
神経系障害	5 (3.4)	7 (3.9)	1 (1.5)	1 (1.5)
平衡障害	1 (0.7)	2 (1.1)	0	0
認知障害	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
浮動性めまい	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (1.5)	1 (1.5)
構語障害	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
認知障害発作	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
ラスムッセン脳炎	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (1.5)	1 (1.5)
痙攣発作	1 (0.7)	2 (1.1)	0	0
精神障害	8 (5.4)	10 (5.6)	2 (3.1)	2 (3.1)
異常行動	0	1 (0.6)	0	0
攻撃性	3 (2.0)	3 (1.7)	1 (1.5)	1 (1.5)
怒り	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
不安	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
精神緩慢	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
重篤気分調節症	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
易刺激性	2 (1.3)	3 (1.7)	1 (1.5)	1 (1.5)
気分変化	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (1.5)	1 (1.5)
薬疹	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (1.5)	1 (1.5)

MedDRA Version 21.0

（表 2.7.6.4-21，添付資料 5.3.5.2.2 の Table 14.3.2.3.1J を引用）

2.7.4.2.1.9.2.2 Core Study 及び継続投与期 A

中止に至った有害事象を表 2.7.4-41 に示した。全集団において，中止に至った有害事象は，全体で 22/180 例（12.2%），部分発作コホートで 17/149 例（11.4%）に認められた。複数例に認められた中止に至った有害事象は，攻撃性及び易刺激性が各 3 例（1.7%），運動失調，平衡障害及び痙攣発作が各 2 例（1.1%）であった。

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

また，年齢別の中止に至った有害事象を表 2.7.4-A1 に示した。

表 2.7.4-41　中止に至った有害事象
（安全性解析対象集団，311試験：Core Study+継続投与期A）

	全集団		日本人集団	
器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	部分発作コホート (N=149) n (%)	全体 (N=180) n (%)	部分発作コホート (N=65) n (%)	全体 (N=65) n (%)
中止に至った有害事象の総発現例数	17 (11.4)	22 (12.2)	4 (6.2)	4 (6.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.7)	2 (1.1)	0	0
疲労	0	1 (0.6)	0	0
歩行障害	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
感染症および寄生虫症	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
ウイルス性心筋炎	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
傷害，中毒および処置合併症	0	1 (0.6)	0	0
挫傷	0	1 (0.6)	0	0
神経系障害	7 (4.7)	10 (5.6)	1 (1.5)	1 (1.5)
運動失調	2 (1.3)	2 (1.1)	0	0
平衡障害	1 (0.7)	2 (1.1)	0	0
認知障害	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
浮動性めまい	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (1.5)	1 (1.5)
構語障害	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
認知障害発作	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
全身性強直性間代性発作	0	1 (0.6)	0	0
ラスムッセン脳炎	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (1.5)	1 (1.5)
痙攣発作	1 (0.7)	2 (1.1)	0	0
精神障害	9 (6.0)	11 (6.1)	2 (3.1)	2 (3.1)
異常行動	0	1 (0.6)	0	0
攻撃性	3 (2.0)	3 (1.7)	1 (1.5)	1 (1.5)
怒り	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
不安	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
精神緩慢	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
重篤気分調節症	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
幻視	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
易刺激性	2 (1.3)	3 (1.7)	1 (1.5)	1 (1.5)
気分変化	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (1.5)	1 (1.5)
薬疹	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (1.5)	1 (1.5)

MedDRA Version 21.0

（表 2.7.6.4-32，添付資料 5.3.5.2.7 の Table 14.3.2.3.1J を引用）

表 2.7.4-A1　年齢別の中止に至った有害事象
（安全性解析対象集団，311試験：Core Study+継続投与期A）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	全体集団		日本人集団	
	4歳以上7歳未満 (N=46)	7歳以上12歳未満 (N=134)	4歳以上7歳未満 (N=16)	7歳以上12歳未満 (N=49)
中止に至った有害事象の総発現例数	7 (15.2)	15 (11.2)	1 (6.3)	3 (6.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.2)	1 (0.7)	0	0
疲労	0	1 (0.7)	0	0
歩行障害	1 (2.2)	0	0	0
感染症および寄生虫症	1 (2.2)	0	0	0
ウイルス性心筋炎	1 (2.2)	0	0	0
傷害，中毒および処置合併症	0	1 (0.7)	0	0
挫傷	0	1 (0.7)	0	0
神経系障害	3 (6.5)	7 (5.2)	0	1 (2.0)
運動失調	1 (2.2)	1 (0.7)	0	0
平衡障害	0	2 (1.5)	0	0
認知障害	0	1 (0.7)	0	0
浮動性めまい	0	1 (0.7)	0	1 (2.0)
構語障害	1 (2.2)	0	0	0
認知障害発作	1 (2.2)	0	0	0
全身性強直性間代性発作	1 (2.2)	0	0	0
ラスムッセン脳炎	0	1 (0.7)	0	1 (2.0)
痙攣発作	0	2 (1.5)	0	0
精神障害	3 (6.5)	8 (6.0)	1 (6.3)	1 (2.0)
異常行動	0	1 (0.7)	0	0
攻撃性	1 (2.2)	2 (1.5)	0	1 (2.0)
怒り	0	1 (0.7)	0	0
不安	0	1 (0.7)	0	0
精神緩慢	0	1 (0.7)	0	0
重篤気分調節症	0	1 (0.7)	0	0
幻視	0	1 (0.7)	0	0
易刺激性	2 (4.3)	1 (0.7)	1 (6.3)	0
気分変化	0	1 (0.7)	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.7)	0	1 (2.0)
薬疹	0	1 (0.7)	0	1 (2.0)

MedDRA Version 21.0

（添付資料 5.3.5.2.7 の Table 14.3.2.3.2，Table 14.3.2.3.2J を引用）

2.7.4.2.1.9.3 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）

2.7.4.2.1.9.3.1 Core Study

安全性解析対象集団で認められた中止に至った有害事象を表 2.7.4-42 に示した。

全体で 3 例（6.0%），コホート 2 で 1 例，コホート 1 で 2 例が有害事象により中止に至った。2 例以上に発現した中止に至った有害事象はなかった。

表 2.7.4-42　中止に至った有害事象（安全性解析対象集団，232試験：Core Study）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	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 (%)
中止に至った有害事象の総発現例数	1 (4.5)	2 (7.1)	3 (6.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (3.6)	1 (2.0)
歩行障害	0	1 (3.6)	1 (2.0)
易刺激性	0	1 (3.6)	1 (2.0)
神経系障害	1 (4.5)	1 (3.6)	2 (4.0)
大発作痙攣	1 (4.5)	0	1 (2.0)
精神運動亢進	0	1 (3.6)	1 (2.0)
振戦	0	1 (3.6)	1 (2.0)
精神障害	0	2 (7.1)	2 (4.0)
異常行動	0	1 (3.6)	1 (2.0)
感情的苦悩	0	1 (3.6)	1 (2.0)

MedDRA Version 16.1

（表 2.7.6.5-14 を引用）

2.7.4.2.1.9.3.2 Core Study 及び継続投与期

継続投与期安全性解析対象集団で認められた中止に至った有害事象を表 2.7.4-43 に示した。

中止に至った有害事象は，コホート 2 の 3 例（15.8%）及びコホート 1 の 2 例（9.1%）に認められた。2 例以上に認められた中止に至った有害事象は，攻撃性（2 例，各コホート 1 例）であった。

表 2.7.4-43　中止に至った有害事象
（継続投与期安全性解析対象集団，232試験：Core Study+継続投与期）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	コホート2 2歳以上7歳未満 (N=19) n (%)	コホート1 7歳以上12歳未満 (N=22) n (%)	全体 (N=41) n (%)
中止に至った有害事象の総発現例数	3 (15.8)	2 (9.1)	5 (12.2)
胃腸障害	1 (5.3)	0	1 (2.4)
歯肉退縮	1 (5.3)	0	1 (2.4)
口腔粘膜変色	1 (5.3)	0	1 (2.4)
臨床検査	0	1 (4.5)	1 (2.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (4.5)	1 (2.4)
総胆汁酸増加	0	1 (4.5)	1 (2.4)
尿中ビリルビン増加	0	1 (4.5)	1 (2.4)
神経系障害	1 (5.3)	0	1 (2.4)
嗜眠	1 (5.3)	0	1 (2.4)
精神障害	1 (5.3)	1 (4.5)	2 (4.9)
攻撃性	1 (5.3)	1 (4.5)	2 (4.9)
自殺念慮	0	1 (4.5)	1 (2.4)

MedDRA Version 16.1

Core Studyに発現した有害事象を含む

（表 2.7.6.5-25 を引用）

2.7.4.2.1.10 減量又は休薬を要した有害事象

2.7.4.2.1.10.1 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）

減量を要した有害事象を表 2.7.4-44 に示した。

減量を要した有害事象有害事象は，10/89 例（11.2%）に認められた。複数例に認められた減量を要した有害事象は，浮動性めまい（7 例，7.9%）及び傾眠（2 例，2.2%）であった。

休薬を要した有害事象として，浮動性めまいが 1 例（1.1%）に認められた。

表 2.7.4-44　減量を要した有害事象（安全性解析対象集団，342 試験）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	(N=89) n (%)
減量を要した有害事象の総発現例数	10 (11.2)
耳および迷路障害	1 (1.1)
回転性めまい	1 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.1)
倦怠感	1 (1.1)
傷害，中毒および処置合併症	1 (1.1)
転倒	1 (1.1)
神経系障害	8 (9.0)
浮動性めまい	7 (7.9)
傾眠	2 (2.2)
注意力障害	1 (1.1)
構語障害	1 (1.1)
過眠症	1 (1.1)

MedDRA Version 21.0

（表 2.7.6.3-19 を引用）

2.7.4.2.1.10.2 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）

2.7.4.2.1.10.2.1 Core Study

安全性解析対象集団で認められた減量又は休薬を要した有害事象を表 2.7.4-45 に示した。

全集団において，減量を要した有害事象は，全体で 73/180 例（40.6%），部分発作コホートで 60/149 例（40.3%）に認められた。発現率の高い（発現率 5%以上の）減量を要した有害事象は，傾眠 24 例（13.3%）及び浮動性めまい 10 例（5.6%）であった。

休薬を要した有害事象はなかった。

日本人集団において，減量を要した有害事象は 22/65 例（33.8%）に発現した。発現率の高い減量を要した有害事象は，傾眠 11 例（16.9%），浮動性めまい及び易刺激性各 6 例（9.2%）であった。

表 2.7.4-45　減量又は休薬を要した有害事象（安全性解析対象集団，311試験：Core Study）

	全集団		日本人集団	
器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	部分発作コホート (N=149) n (%)	全体 (N=180) n (%)	部分発作コホート (N=65) n (%)	全体 (N=65) n (%)
減量又は休薬[a]を要した有害事象の総発現例数	60 (40.3)	73 (40.6)	22 (33.8)	22 (33.8)
耳および迷路障害	1 (0.7)	4 (2.2)	0	0
回転性めまい	1 (0.7)	4 (2.2)	0	0
胃腸障害	2 (1.3)	2 (1.1)	1 (1.5)	1 (1.5)
流涎過多	2 (1.3)	2 (1.1)	1 (1.5)	1 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (4.7)	8 (4.4)	0	0
無力症	0	1 (0.6)	0	0
泣き	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
疲労	4 (2.7)	4 (2.2)	0	0
歩行障害	2 (1.3)	2 (1.1)	0	0
感染症および寄生虫症	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (1.5)	1 (1.5)
上咽頭炎	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (1.5)	1 (1.5)
傷害，中毒および処置合併症	1 (0.7)	2 (1.1)	0	0
挫傷	0	1 (0.6)	0	0
手首関節骨折	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
臨床検査	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
体重増加	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.6)	0	0
筋固縮	0	1 (0.6)	0	0
神経系障害	37 (24.8)	45 (25.0)	15 (23.1)	15 (23.1)
運動失調	4 (2.7)	5 (2.8)	0	0
平衡障害	2 (1.3)	3 (1.7)	0	0
不器用	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
協調運動異常	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
注意力障害	3 (2.0)	4 (2.2)	1 (1.5)	1 (1.5)
浮動性めまい	9 (6.0)	10 (5.6)	6 (9.2)	6 (9.2)
よだれ	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
起立障害	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
筋緊張低下	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
運動機能障害	1 (0.7)	2 (1.1)	0	0
小発作てんかん	1 (0.7)	2 (1.1)	0	0
精神運動亢進	2 (1.3)	3 (1.7)	0	0
鎮静	0	1 (0.6)	0	0
痙攣発作	1 (0.7)	3 (1.7)	0	0
傾眠	21 (14.1)	24 (13.3)	11 (16.9)	11 (16.9)
精神障害	28 (18.8)	32 (17.8)	10 (15.4)	10 (15.4)
適応障害	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
感情不安定	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
攻撃性	7 (4.7)	8 (4.4)	1 (1.5)	1 (1.5)
激越	4 (2.7)	5 (2.8)	2 (3.1)	2 (3.1)
怒り	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
不安	2 (1.3)	2 (1.1)	0	0
精神緩慢	4 (2.7)	4 (2.2)	0	0

表 2.7.4-45　減量又は休薬を要した有害事象（安全性解析対象集団，311試験：Core Study）

	全集団		日本人集団	
器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	部分発作コホート (N=149) n (%)	全体 (N=180) n (%)	部分発作コホート (N=65) n (%)	全体 (N=65) n (%)
反抗的行動	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
多幸気分	0	1 (0.6)	0	0
易刺激性	8 (5.4)	8 (4.4)	6 (9.2)	6 (9.2)
人格変化	0	1 (0.6)	0	0
落ち着きのなさ	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
睡眠障害	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (1.5)	1 (1.5)
自殺念慮	0	1 (0.6)	0	0
腎および尿路障害	2 (1.3)	2 (1.1)	2 (3.1)	2 (3.1)
尿失禁	2 (1.3)	2 (1.1)	2 (3.1)	2 (3.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (1.5)	1 (1.5)
上気道分泌増加	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (1.5)	1 (1.5)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
紅斑	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0

MedDRA Version 21.0

a:　休薬を要した有害事象の発現はなかった

（表 2.7.6.4-23，添付資料 5.3.5.2.2 の Table 14.3.2.4.1J を引用）

2.7.4.2.1.10.2.2 Core Study 及び継続投与期 A

安全性解析対象集団で認められた減量又は休薬を要した有害事象を表 2.7.4-46 に示した。

全集団において，減量を要した有害事象は，全体で 76/180 例（42.2%），部分発作コホートで 62/149 例（41.6%）に認められた。発現率の高い減量を要した有害事象は，傾眠 25 例（13.9%），浮動性めまい 12 例（6.7%），攻撃性 9 例（5.0%），易刺激性 8 例（4.4%）であった。

休薬を要した有害事象はなかった。

日本人集団において，減量を要した有害事象は，25/65 例（38.5%）に発現した。発現率の高い減量を要した有害事象は，傾眠 12 例（18.5%），浮動性めまい 7 例（10.8%）及び易刺激性 6 例（9.2%）であった。

また，年齢別の減量又は休薬に至った有害事象を表 2.7.4-A2 に示した。

表 2.7.4-46　減量又は休薬を要した有害事象
（安全性解析対象集団，311試験：Core Study+継続投与期A）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	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 (%)
減量又は休薬[a]を要した有害事象の総発現例数	62 (41.6)	76 (42.2)	25 (38.5)	25 (38.5)
耳および迷路障害	1 (0.7)	4 (2.2)	0	0
回転性めまい	1 (0.7)	4 (2.2)	0	0
胃腸障害	2 (1.3)	2 (1.1)	1 (1.5)	1 (1.5)
流涎過多	2 (1.3)	2 (1.1)	1 (1.5)	1 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (4.7)	9 (5.0)	0	0
無力症	0	1 (0.6)	0	0
泣き	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
疲労	4 (2.7)	4 (2.2)	0	0
歩行障害	2 (1.3)	2 (1.1)	0	0
絶叫	0	1 (0.6)	0	0
感染症および寄生虫症	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (1.5)	1 (1.5)
上咽頭炎	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (1.5)	1 (1.5)
傷害，中毒および処置合併症	1 (0.7)	2 (1.1)	0	0
挫傷	0	1 (0.6)	0	0
手首関節骨折	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
臨床検査	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
体重増加	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.6)	0	0
筋固縮	0	1 (0.6)	0	0
神経系障害	40 (26.8)	50 (27.8)	18 (27.7)	18 (27.7)
健忘	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
運動失調	4 (2.7)	5 (2.8)	1 (1.5)	1 (1.5)
平衡障害	3 (2.0)	4 (2.2)	1 (1.5)	1 (1.5)
不器用	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
協調運動異常	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
注意力障害	3 (2.0)	4 (2.2)	1 (1.5)	1 (1.5)
浮動性めまい	10 (6.7)	12 (6.7)	7 (10.8)	7 (10.8)
よだれ	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
起立障害	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
てんかん	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (1.5)	1 (1.5)
筋緊張低下	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
運動機能障害	1 (0.7)	2 (1.1)	0	0
小発作てんかん	1 (0.7)	2 (1.1)	0	0
睡眠の質低下	0	1 (0.6)	0	0
精神運動亢進	2 (1.3)	3 (1.7)	0	0
鎮静	0	1 (0.6)	0	0
痙攣発作	1 (0.7)	3 (1.7)	0	0
傾眠	22 (14.8)	25 (13.9)	12 (18.5)	12 (18.5)

表 2.7.4-46　減量又は休薬を要した有害事象
（安全性解析対象集団，311試験：Core Study+継続投与期A）

	全集団		日本人集団	
器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	部分発作コホート (N=149) n (%)	全体 (N=180) n (%)	部分発作コホート (N=65) n (%)	全体 (N=65) n (%)
精神障害	28 (18.8)	33 (18.3)	10 (15.4)	10 (15.4)
適応障害	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
感情不安定	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
攻撃性	7 (4.7)	9 (5.0)	1 (1.5)	1 (1.5)
激越	4 (2.7)	5 (2.8)	2 (3.1)	2 (3.1)
怒り	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
不安	2 (1.3)	2 (1.1)	0	0
精神緩慢	4 (2.7)	4 (2.2)	0	0
反抗的行動	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
多幸気分	0	1 (0.6)	0	0
易刺激性	8 (5.4)	8 (4.4)	6 (9.2)	6 (9.2)
人格変化	0	1 (0.6)	0	0
落ち着きのなさ	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
睡眠障害	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (1.5)	1 (1.5)
自殺念慮	0	1 (0.6)	0	0
腎および尿路障害	2 (1.3)	2 (1.1)	2 (3.1)	2 (3.1)
尿失禁	2 (1.3)	2 (1.1)	2 (3.1)	2 (3.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (1.3)	2 (1.1)	2 (3.1)	2 (3.1)
上気道分泌増加	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (1.5)	1 (1.5)
呼吸障害	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (1.5)	1 (1.5)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
紅斑	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0

MedDRA Version 21.0

a:　休薬を要した有害事象の発現はなかった

（表 2.7.6.4-33，添付資料 5.3.5.2.7 の Table 14.3.2.4.1J を引用）

表 2.7.4-A2　年齢別の減量又は休薬を要した有害事象
（安全性解析対象集団，311試験：Core Study+継続投与期A）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	全体集団		日本人集団	
	4歳以上7歳未満 (N=46)	7歳以上12歳未満 (N=134)	4歳以上7歳未満 (N=16)	7歳以上12歳未満 (N=49)
減量又は休薬[a]を要した有害事象の総発現例数	23 (50.0)	53 (39.6)	8 (50.0)	17 (34.7)
耳および迷路障害	1 (2.2)	3 (2.2)	0	0
回転性めまい	1 (2.2)	3 (2.2)	0	0
胃腸障害	2 (4.3)	0	1 (6.3)	0
流涎過多	2 (4.3)	0	1 (6.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (8.7)	5 (3.7)	0	0
無力症	0	1 (0.7)	0	0
泣き	0	1 (0.7)	0	0
疲労	2 (4.3)	2 (1.5)	0	0
歩行障害	2 (4.3)	0	0	0
絶叫	0	1 (0.7)	0	0
感染症および寄生虫症	0	1 (0.7)	0	1 (2.0)
上咽頭炎	0	1 (0.7)	0	1 (2.0)
傷害，中毒および処置合併症	1 (2.2)	1 (0.7)	0	0
挫傷	0	1 (0.7)	0	0
手首関節骨折	1 (2.2)	0	0	0
臨床検査	0	1 (0.7)	0	0
体重増加	0	1 (0.7)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.7)	0	0
筋固縮	0	1 (0.7)	0	0
神経系障害	15 (32.6)	35 (26.1)	6 (37.5)	12 (24.5)
健忘	0	1 (0.7)	0	0
運動失調	5 (10.9)	0	1 (6.3)	0
平衡障害	1 (2.2)	3 (2.2)	0	1 (2.0)
不器用	0	1 (0.7)	0	0
協調運動異常	0	1 (0.7)	0	0
注意力障害	1 (2.2)	3 (2.2)	0	1 (2.0)
浮動性めまい	2 (4.3)	10 (7.5)	1 (6.3)	6 (12.2)
よだれ	0	1 (0.7)	0	0
起立障害	0	1 (0.7)	0	0
てんかん	1 (2.2)	0	1 (6.3)	0
筋緊張低下	1 (2.2)	0	0	0
運動機能障害	0	2 (1.5)	0	0
小発作てんかん	0	2 (1.5)	0	0
睡眠の質低下	0	1 (0.7)	0	0
精神運動亢進	1 (2.2)	2 (1.5)	0	0
鎮静	1 (2.2)	0	0	0

表 2.7.4-A2　年齢別の減量又は休薬を要した有害事象
（安全性解析対象集団，311試験：Core Study+継続投与期A）

	全体集団		日本人集団	
器官別大分類（SOC）	4歳以上7歳未満	7歳以上12歳未満	4歳以上7歳未満	7歳以上12歳未満
基本語（PT）	(N=46)	(N=134)	(N=16)	(N=49)
痙攣発作	1 (2.2)	2 (1.5)	0	0
傾眠	8 (17.4)	17 (12.7)	4 (25.0)	8 (16.3)
精神障害	7 (15.2)	26 (19.4)	4 (25.0)	6 (12.2)
適応障害	0	1 (0.7)	0	0
感情不安定	0	1 (0.7)	0	0
攻撃性	2 (4.3)	7 (5.2)	0	1 (2.0)
激越	1 (2.2)	4 (3.0)	1 (6.3)	1 (2.0)
怒り	0	1 (0.7)	0	0
不安	0	2 (1.5)	0	0
精神緩慢	0	4 (3.0)	0	0
反抗的行動	0	1 (0.7)	0	0
多幸気分	0	1 (0.7)	0	0
易刺激性	3 (6.5)	5 (3.7)	2 (12.5)	4 (8.2)
人格変化	0	1 (0.7)	0	0
落ち着きのなさ	0	1 (0.7)	0	0
睡眠障害	1 (2.2)	0	1 (6.3)	0
自殺念慮	0	1 (0.7)	0	0
腎および尿路障害	0	2 (1.5)	0	2 (4.1)
尿失禁	0	2 (1.5)	0	2 (4.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	2 (1.5)	0	2 (4.1)
上気道分泌増加	0	1 (0.7)	0	1 (2.0)
呼吸障害	0	1 (0.7)	0	1 (2.0)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.7)	0	0
紅斑	0	1 (0.7)	0	0

MedDRA Version 21.0
a: 休薬を要した有害事象の発現はなかった

（添付資料 5.3.5.2.7 の Table 14.3.2.4.2，Table 14.3.2.4.2J を引用）

2.7.4.2.1.10.3 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）

2.7.4.2.1.10.3.1 Core Study

安全性解析対象集団で認められた減量，増量，休薬を要した，又は中止に至った有害事象（用量調整を要した有害事象）を表 2.7.4-47 に示した。

用量調整を要した有害事象は，全体で 17 例（34.0%），コホート 2 の 9 例，コホート 1 の 8 例に認められた。発現率 5%以上の用量調整を要した有害事象は，疲労 4 例（8.0%）及び易刺激性 3 例（6.0%）であった。