表 2.7.4-47　減量，増量，休薬を要した又は中止に至った（用量調整を要した）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 (%)
用量調整を要した有害事象の総発現例数	9 (40.9)	8 (28.6)	17 (34.0)
眼障害	1 (4.5)	0	1 (2.0)
羞明	1 (4.5)	0	1 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (9.1)	5 (17.9)	7 (14.0)
疲労	1 (4.5)	3 (10.7)	4 (8.0)
歩行障害	0	1 (3.6)	1 (2.0)
易刺激性	1 (4.5)	2 (7.1)	3 (6.0)
臨床検査	0	1 (3.6)	1 (2.0)
体重増加	0	1 (3.6)	1 (2.0)
神経系障害	6 (27.3)	4 (14.3)	10 (20.0)
運動失調	0	1 (3.6)	1 (2.0)
平衡障害	1 (4.5)	1 (3.6)	2 (4.0)
浮動性めまい	1 (4.5)	0	1 (2.0)
大発作痙攣	1 (4.5)	0	1 (2.0)
嗜眠	1 (4.5)	0	1 (2.0)
精神運動亢進	0	1 (3.6)	1 (2.0)
鎮静	1 (4.5)	0	1 (2.0)
傾眠	1 (4.5)	1 (3.6)	2 (4.0)
振戦	0	1 (3.6)	1 (2.0)
精神障害	2 (9.1)	2 (7.1)	4 (8.0)
異常行動	0	1 (3.6)	1 (2.0)
攻撃性	1 (4.5)	0	1 (2.0)
感情的苦悩	0	1 (3.6)	1 (2.0)
精神状態変化	1 (4.5)	0	1 (2.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (4.5)	0	1 (2.0)
脱毛症	1 (4.5)	0	1 (2.0)

MedDRA Version 16.1

（表 2.7.6.5-16 を引用）

2.7.4.2.1.10.3.2 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 2.7.4-48 に示した。

治験薬の用量調整を要した有害事象は，コホート 2 の 10 例（52.6%），コホート 1 の 7 例（31.8%）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，嗜眠 4 例（9.8%），攻撃性及び疲労各 3 例（7.3%）であった。

表 2.7.4-48　減量，休薬を要した又は中止に至った（用量調整を要した）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 (%)
用量調整を要した有害事象の総発現例数	10 (52.6)	7 (31.8)	17 (41.5)
眼障害	1 (5.3)	0	1 (2.4)
羞明	1 (5.3)	0	1 (2.4)
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)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (10.5)	3 (13.6)	5 (12.2)
疲労	1 (5.3)	2 (9.1)	3 (7.3)
易刺激性	1 (5.3)	1 (4.5)	2 (4.9)
臨床検査	0	3 (13.6)	3 (7.3)
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)
体重減少	0	1 (4.5)	1 (2.4)
体重増加	0	1 (4.5)	1 (2.4)
筋骨格系および結合組織障害	1 (5.3)	0	1 (2.4)
姿勢異常	1 (5.3)	0	1 (2.4)
神経系障害	5 (26.3)	3 (13.6)	8 (19.5)
運動失調	0	1 (4.5)	1 (2.4)
平衡障害	1 (5.3)	0	1 (2.4)
浮動性めまい	1 (5.3)	0	1 (2.4)
嗜眠	3 (15.8)	1 (4.5)	4 (9.8)
鎮静	1 (5.3)	0	1 (2.4)
傾眠	0	1 (4.5)	1 (2.4)
精神障害	5 (26.3)	1 (4.5)	6 (14.6)
攻撃性	2 (10.5)	1 (4.5)	3 (7.3)
不安	1 (5.3)	0	1 (2.4)
精神状態変化	1 (5.3)	0	1 (2.4)
自殺念慮	1 (5.3)	1 (4.5)	2 (4.9)

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

（表 2.7.6.5-27 を引用）

2.7.4.2.1.11 関心のある有害事象

関心のある有害事象として，浮動性めまい（MedDRA PT「浮動性めまい」の事象），平衡障害（MedDRA PT「平衡障害」の事象），運動失調（MedDRA PT「運動失調」の事象），転倒及び傷害関連（standardised MedDRA queries［SMQ］で「事故および損傷」の狭域に含まれる事象），敵意及び攻撃性関連（SMQ で「敵意/攻撃性」並びに PT で不安，パニック発作，不眠症，アカシジア，悪夢，解離，強迫性障害，強迫性人格障害，全般性不安障害，退行行動，不安障害及び睡眠障害に含まれる事象），筋弛緩関連（MedDRA PT で筋緊張低下，無力症，筋無力症候群，筋力低下，脱力発作に該当する事象），自殺・自傷関連（SMQ で「自殺/自傷」に分類される事象）並びに血管・大動脈関連（MedDRA SOC で「心臓障害」「血管障害」に該当する事象並びに SOC「臨床検査」のうち HLGT で「心血管系検査（酵素検査を除く）」及び HLT「骨格筋および心筋検査」に該当する事象）を設定した。

なお，311 試験では，関心のある有害事象は Core Study 及び継続投与期 A のデータを示した。

2.7.4.2.1.11.1 浮動性めまい

342 試験における浮動性めまいの有害事象/副作用発現率を表 2.7.4-49 に示した。

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

表 2.7.4-49　浮動性めまいの有害事象/副作用（安全性解析対象集団，342 試験）

関心のある有害事象 基本語（PT）	(N=89) n (%)	
	有害事象	副作用
浮動性めまい	32 (36.0)	29 (32.6)
浮動性めまい	32 (36.0)	29 (32.6)

MedDRA Version 21.0

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 2.8，Table 2.9 を引用）

311 試験における浮動性めまいの有害事象/副作用発現率を表 2.7.4-50 に示した。

311 試験の Core Study 及び継続投与期 A では，全集団の全体での浮動性めまいの有害事象及び副作用の発現率は 13.3%（24/180 例）及び 12.8%（23/180 例）であった。全集団の部分発作コホートで浮動性めまいの有害事象及び副作用は 12.8%（19/149 例）及び 12.1%（18/149 例）に発現した。日本人集団における浮動性めまいの有害事象及び副作用の発現率は 16.9%（11/65 例）及び 16.9%（11/65 例）であった。

表 2.7.4-50　浮動性めまいの有害事象/副作用
（安全性解析対象集団，311試験：Core Study+継続投与期A）

関心のある有害事象 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 (%)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
浮動性めまい	19 (12.8)	18 (12.1)	24 (13.3)	23 (12.8)	11 (16.9)	11 (16.9)	11 (16.9)	11 (16.9)
浮動性めまい	19 (12.8)	18 (12.1)	24 (13.3)	23 (12.8)	11 (16.9)	11 (16.9)	11 (16.9)	11 (16.9)

MedDRA Version 21.0

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 2.6，Table 2.7，Table 4.1～Table 4.4 を引用）

2.7.4.2.1.11.2 平衡障害，運動失調，転倒及び傷害関連

342 試験における平衡障害，運動失調，転倒及び傷害関連の有害事象/副作用発現率を表 2.7.4-51 に示した。

342 試験において，平衡障害及び運動失調関連の有害事象の発現はなかった。転倒及び傷害関連の有害事象及び副作用は 11.2%（10/89 例）及び 1.1%（1/89 例）に発現した。

表 2.7.4-51　平衡障害，運動失調，転倒及び傷害関連の有害事象/副作用
（安全性解析対象集団，342 試験）

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

MedDRA Version 21.0

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 2.8，Table 2.9 を引用）

311 試験における平衡障害，運動失調，転倒及び傷害関連の有害事象/副作用発現率を表 2.7.4-52 に示した。

311 試験の Core Study 及び継続投与期 A では，全集団の全体での平衡障害，運動失調，転倒及び傷害関連の有害事象及び副作用発現率は平衡障害で 3.9%（7/180 例）及び 3.3%（6/180 例），運動失調で 5.0%（9/180 例）及び 5.0%（9/180 例），転倒及び傷害関連で 13.3%（24/180 例）及び 2.8%（5/180 例）であった。全集団の部分発作コホートの平衡障害，運動失調，転倒及び傷害関連の有害事象及び副作用発現率は平衡障害で 2.7%（4/149 例）及び 2.0%（3/149 例），運動失

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

表 2.7.4-52　平衡障害，運動失調，転倒及び傷害関連の有害事象/副作用
（安全性解析対象集団，311試験：Core Study+継続投与期A）

関心のある有害事象 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 (%)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
平衡障害	4 (2.7)	3 (2.0)	7 (3.9)	6 (3.3)	2 (3.1)	1 (1.5)	2 (3.1)	1 (1.5)
平衡障害	4 (2.7)	3 (2.0)	7 (3.9)	6 (3.3)	2 (3.1)	1 (1.5)	2 (3.1)	1 (1.5)
運動失調	7 (4.7)	7 (4.7)	9 (5.0)	9 (5.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)
運動失調	7 (4.7)	7 (4.7)	9 (5.0)	9 (5.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)
転倒及び傷害関連	17 (11.4)	3 (2.0)	24 (13.3)	5 (2.8)	9 (13.8)	1 (1.5)	9 (13.8)	1 (1.5)
挫傷	6 (4.0)	0	7 (3.9)	0	3 (4.6)	0	3 (4.6)	0
転倒	2 (1.3)	2 (1.3)	5 (2.8)	4 (2.2)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)
裂傷	3 (2.0)	0	6 (3.3)	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0
靱帯捻挫	2 (1.3)	0	2 (1.1)	0	2 (3.1)	0	2 (3.1)	0
鎖骨骨折	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
眼挫傷	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
眼外傷	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
足骨折	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0
前腕骨折	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
頭部損傷	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0
関節脱臼	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
関節損傷	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
熱傷	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0
外傷性血腫	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0
手首関節骨折	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
四肢損傷	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
爪裂離	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0

MedDRA Version 21.0

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 2.6，Table 2.7，Table 4.1～Table 4.4 を引用）

2.7.4.2.1.11.3 敵意及び攻撃性関連

342 試験における敵意及び攻撃性関連の有害事象/副作用発現率を表 2.7.4-53 に示した。

342 試験において，敵意及び攻撃性関連の有害事象及び副作用は 9.0%（8/89 例）及び 6.7%（6/89 例）に発現した。

表 2.7.4-53　敵意及び攻撃性関連の有害事象/副作用（安全性解析対象集団，342 試験）

関心のある有害事象 基本語（PT）	(N=89) n (%)	
	有害事象	副作用
敵意・攻撃性関連	8 (9.0)	6 (6.7)
易刺激性	3 (3.4)	3 (3.4)
健忘	2 (2.2)	1 (1.1)
不安	2 (2.2)	2 (2.2)
感情不安定	1 (1.1)	1 (1.1)
不眠症	1 (1.1)	1 (1.1)
裂傷	1 (1.1)	0

MedDRA Version 21.0

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 2.8，Table 2.9 を引用）

311 試験における敵意及び攻撃性関連の有害事象/副作用発現率を表 2.7.4-54 に示した。

311 試験の Core Study 及び継続投与期 A では，全集団の全体での敵意及び攻撃性関連の有害事象及び副作用発現率は 36.7%（66/180 例）及び 32.2%（58/180 例）であった。全集団の部分発作コホートの敵意及び攻撃性関連の有害事象及び副作用発現率 34.9%（52/149 例）及び 31.5%（47/149 例）であった。日本人集団における敵意及び攻撃性関連の有害事象及び副作用の発現率は 29.2%（19/65 例）及び 26.2%（17/65 例）であった。

表 2.7.4-54　敵意及び攻撃性関連の有害事象/副作用
（安全性解析対象集団，311試験：Core Study+継続投与期A）

関心のある有害事象	全集団				日本人集団			
	部分発作コホート (N=149) n (%)		全体 (N=180) n (%)		部分発作コホート (N=65) n (%)		全体 (N=65) n (%)	
基本語（PT）	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
敵意・攻撃性関連	52 (34.9)	47 (31.5)	66 (36.7)	58 (32.2)	19 (29.2)	17 (26.2)	19 (29.2)	17 (26.2)
易刺激性	19 (12.8)	16 (10.7)	24 (13.3)	21 (11.7)	12 (18.5)	11 (16.9)	12 (18.5)	11 (16.9)
攻撃性	16 (10.7)	15 (10.1)	18 (10.0)	17 (9.4)	2 (3.1)	2 (3.1)	2 (3.1)	2 (3.1)
激越	7 (4.7)	5 (3.4)	9 (5.0)	6 (3.3)	4 (6.2)	2 (3.1)	4 (6.2)	2 (3.1)
精神運動亢進	5 (3.4)	5 (3.4)	7 (3.9)	7 (3.9)	0	0	0	0
不眠症	5 (3.4)	1 (0.7)	6 (3.3)	2 (1.1)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)
不安	3 (2.0)	3 (2.0)	5 (2.8)	3 (1.7)	0	0	0	0
裂傷	3 (2.0)	0	6 (3.3)	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0
怒り	3 (2.0)	3 (2.0)	3 (1.7)	3 (1.7)	0	0	0	0
睡眠障害	3 (2.0)	2 (1.3)	3 (1.7)	2 (1.1)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)
落ち着きのなさ	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0	0	0
健忘	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0	0	0
異常行動	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
感情不安定	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
気分変化	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
悪夢	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
初期不眠症	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
人格変化	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
反抗的行動	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
重篤気分調節症	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
中期不眠症	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
反抗挑戦性障害	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
絶叫	0	0	1 (0.6)	1(0.6)	0	0	0	0

MedDRA Version 21.0

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 2.6，Table 2.7，Table 4.1～Table 4.4 を引用）

2.7.4.2.1.11.4 筋弛緩関連

342 試験において，筋弛緩関連の有害事象の発現はなかった。

311 試験における筋弛緩関連の有害事象/副作用発現率を表 2.7.4-55 に示した。

311 試験の Core Study 及び継続投与期 A では，全集団の全体の筋弛緩関連の有害事象及び副作用発現率は 2.8%（5/180 例）及び 1.1%（2/180 例）であった。全集団の部分発作コホートの筋弛緩関連の有害事象及び副作用発現率は 2.0%（3/149 例）及び 0.7%（1/149 例）であった。日本人集団において筋弛緩関連の有害事象の発現はなかった。

表 2.7.4-55　筋弛緩関連の有害事象/副作用
（安全性解析対象集団，311試験：Core Study+継続投与期A）

関心のある有害事象 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 (%)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
筋弛緩関連	3 (2.0)	1 (0.7)	5 (2.8)	2 (1.1)	0	0	0	0
筋緊張低下	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0	0	0
無力症	1 (0.7)	0	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0	0	0
脱力発作	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0

MedDRA Version 21.0

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 2.6，Table 2.7，Table 4.1～Table 4.4 を引用）

2.7.4.2.1.11.5 自殺・自傷関連

342 試験において，自殺・自傷関連の有害事象の発現はなかった。

311 試験における自殺・自傷関連の有害事象/副作用発現率を表 2.7.4-56 に示した。

311 試験において，部分発作コホートを対象とした集計においては，日本人集団も含め，自殺・自傷関連の有害事象の発現はなかった。

311 試験の 10 mg の投与を受けた，強直間代発作コホートの 1 例（被験者識別番号 28151001）が Core Study 期間に 2 件の自殺念慮を発現した。いずれも治験薬との因果関係は関連ありと判断されたが，軽度で非重篤であった。

表 2.7.4-56　自殺・自傷関連の有害事象/副作用
（安全性解析対象集団，311試験：Core Study+継続投与期A）

関心のある有害事象 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 (%)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
自殺・自傷関連	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0
自殺念慮	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0

MedDRA Version 21.0

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 2.6，Table 2.7，Table 4.1～Table 4.4 を引用）

また，232 試験では，自殺念慮はコホート 2 の 2 例 2 件（軽度及び重度各 1 例，いずれも治験薬との因果関係は関連あり）及びコホート 1 の 1 例 1 件（軽度，治験薬との因果関係は関連なし），計 3 例 3 件に発現したが，いずれも非重篤であった。

2.7.4.2.1.11.6 血管・大動脈関連

342 試験における血管・大動脈関連の有害事象/副作用発現率を表 2.7.4-57 に示した。

342 試験において，血管・大動脈関連の有害事象は 2.2%（2/89 例）に発現したが，副作用の発現はなかった。

表 2.7.4-57　血管・大動脈関連の有害事象/副作用（安全性解析対象集団，342 試験）

関心のある有害事象 基本語（PT）	(N=89) n (%)	
	有害事象	副作用
血管・大動脈関連	2 (2.2)	0
心電図QT延長	1 (1.1)	0
出血	1 (1.1)	0

MedDRA Version 21.0

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 2.8，Table 2.9 を引用）

311 試験における血管・大動脈関連の有害事象/副作用発現率を表 2.7.4-58 に示した。

311 試験の Core Study 及び継続投与期 A では，全集団の全体で血管・大動脈関連の有害事象は 1.1%（2/180 例）に発現したが，副作用の発現はなかった。全集団の部分発作コホートでは，血管・大動脈関連の有害事象は 1.3%（2/149 例）に発現したが，副作用の発現はなかった。日本人集団における血管・大動脈関連の有害事象の発現はなかった。

表 2.7.4-58　血管・大動脈関連の有害事象/副作用
（安全性解析対象集団，311試験：Core Study+継続投与期A）

関心のある有害事象 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 (%)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
血管・大動脈関連	2 (1.3)	0	2 (1.1)	0	0	0	0	0
収縮期血圧上昇	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0
末梢冷感	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0

MedDRA Version 21.0

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 2.6，Table 2.7，Table 4.1～Table 4.4 を引用）

2.7.4.2.1.12 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.12.1 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，SOC 別の有害事象を表 2.7.4-59 に示した。

最も多く認められた SOC は神経系障害 61.8%（55/89 例）であり，次いで，感染症および寄生虫症 32.6%（29/89 例），胃腸障害 14.6%（13/89 例），一般・全身障害および投与部位の状態 13.5%（12/89 例），傷害，中毒および処置合併症 12.4%（11/89 例），精神障害 11.2%（10/89 例），臨床検査及び筋骨格系および結合組織障害各 10.1%（9/89 例）の発現率が高かった。

表 2.7.4-59　SOC 別の有害事象（安全性解析対象集団，342 試験）

器官別大分類（SOC）	(N=89) n (%)
有害事象の総発現例数	72 (80.9)
心臓障害	1 (1.1)
耳および迷路障害	6 (6.7)
眼障害	1 (1.1)
胃腸障害	13 (14.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (13.5)
肝胆道系障害	1 (1.1)
免疫系障害	1 (1.1)
感染症および寄生虫症	29 (32.6)
傷害，中毒および処置合併症	11 (12.4)
臨床検査	9 (10.1)
代謝および栄養障害	3 (3.4)
筋骨格系および結合組織障害	9 (10.1)
神経系障害	55 (61.8)
精神障害	10 (11.2)
生殖系および乳房障害	1 (1.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	8 (9.0)
皮膚および皮下組織障害	3 (3.4)
外科および内科処置	1 (1.1)
血管障害	1 (1.1)

MedDRA Version 21.0

（添付資料 5.3.5.2.6 の Table 14.3.1.2.2.1 を引用）

2.7.4.2.1.12.2 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）

2.7.4.2.1.12.2.1 Core Study

311 試験の Core Study における，SOC 別の有害事象を表 2.7.4-60 に示した。

全集団の全体において最も多く認められた SOC は神経系障害 56.1%（101/180 例）であり，次いで，感染症および寄生虫症 51.1%（92/180 例），精神障害 36.7%（66/180 例），胃腸障害 28.3%（51/180 例），一般・全身障害および投与部位の状態 22.2%（40/180 例）の発現率が高かった。

全集団の部分発作コホートにおいて最も多く認められた SOC は感染症および寄生虫症 54.4%（81/149 例）であり，次いで，神経系障害　53.7%（80/149 例），精神障害 36.9%（55/149 例），胃腸障害 26.8%（40/149 例），一般・全身障害および投与部位の状態 22.8%（34/149 例）の発現率が高かった。

表 2.7.4-60　SOC別の有害事象（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）	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 (%)
有害事象の総発現例数	134 (89.9)	160 (88.9)	58 (89.2)	58 (89.2)
血液およびリンパ系障害	3 (2.0)	3 (1.7)	0	0
耳および迷路障害	3 (2.0)	6 (3.3)	1 (1.5)	1 (1.5)
眼障害	6 (4.0)	8 (4.4)	2 (3.1)	2 (3.1)
胃腸障害	40 (26.8)	51 (28.3)	15 (23.1)	15 (23.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	34 (22.8)	40 (22.2)	6 (9.2)	6 (9.2)
免疫系障害	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
感染症および寄生虫症	81 (54.4)	92 (51.1)	44 (67.7)	44 (67.7)
傷害，中毒および処置合併症	17 (11.4)	26 (14.4)	11 (16.9)	11 (16.9)
臨床検査	11 (7.4)	12 (6.7)	1 (1.5)	1 (1.5)
代謝および栄養障害	8 (5.4)	14 (7.8)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (2.0)	5 (2.8)	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）	1 (0.7)	1 (0.6)	1 (1.5)	1 (1.5)
神経系障害	80 (53.7)	101 (56.1)	32 (49.2)	32 (49.2)
精神障害	55 (36.9)	66 (36.7)	18 (27.7)	18 (27.7)
腎および尿路障害	4 (2.7)	7 (3.9)	3 (4.6)	3 (4.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	22 (14.8)	29 (16.1)	12 (18.5)	12 (18.5)
皮膚および皮下組織障害	21 (14.1)	26 (14.4)	8 (12.3)	8 (12.3)
血管障害	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0

MedDRA Version 21.0

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 14.3.1.3.1.1 及び Table 14.3.1.3.1.1J を引用）

2.7.4.2.1.12.2.2 Core Study 及び継続投与期 A

311 試験の Core Study 及び継続投与期 A における，SOC 別の有害事象を表 2.7.4-61 に示した。

全集団の全体において最も多く認められた SOC は感染症および寄生虫症 61.7%（111/180 例）であり，次いで，神経系障害 59.4%（107/180 例），精神障害 39.4%（71/180 例），胃腸障害 33.9%（61/180 例），一般・全身障害および投与部位の状態 25.6%（46/180 例）の発現率が高かった。

全集団の部分発作コホートにおいて最も多く認められた SOC は感染症および寄生虫症 65.8%（98/149 例）であり，次いで，神経系障害 57.7%（86/149 例），精神障害 38.9%（58/149 例），胃腸障害 32.9%（49/149 例），一般・全身障害および投与部位の状態 26.2%（39/149 例）の発現率が高かった。

表 2.7.4-61　SOC別の有害事象
（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）	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 (%)
有害事象の総発現例数	136 (91.3)	162 (90.0)	60 (92.3)	60 (92.3)
血液およびリンパ系障害	8 (5.4)	8 (4.4)	1 (1.5)	1 (1.5)
耳および迷路障害	4 (2.7)	7 (3.9)	1 (1.5)	1 (1.5)
眼障害	8 (5.4)	10 (5.6)	4 (6.2)	4 (6.2)
胃腸障害	49 (32.9)	61 (33.9)	21 (32.3)	21 (32.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	39 (26.2)	46 (25.6)	10 (15.4)	10 (15.4)
免疫系障害	2 (1.3)	2 (1.1)	0	0
感染症および寄生虫症	98 (65.8)	111 (61.7)	48 (73.8)	48 (73.8)
傷害，中毒および処置合併症	24 (16.1)	33 (18.3)	14 (21.5)	14 (21.5)
臨床検査	14 (9.4)	18 (10.0)	1 (1.5)	1 (1.5)
代謝および栄養障害	13 (8.7)	19 (10.6)	3 (4.6)	3 (4.6)
筋骨格系および結合組織障害	4 (2.7)	6 (3.3)	1 (1.5)	1 (1.5)
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）	3 (2.0)	3 (1.7)	3 (4.6)	3 (4.6)
神経系障害	86 (57.7)	107 (59.4)	34 (52.3)	34 (52.3)
製品の問題	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0
精神障害	58 (38.9)	71 (39.4)	20 (30.8)	20 (30.8)
腎および尿路障害	8 (5.4)	11 (6.1)	3 (4.6)	3 (4.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	29 (19.5)	37 (20.6)	15 (23.1)	15 (23.1)
皮膚および皮下組織障害	30 (20.1)	36 (20.0)	15 (23.1)	15 (23.1)
血管障害	1 (0.7)	1 (0.6)	0	0

MedDRA Version 21.0

（添付資料 5.3.5.2.7 の Table 14.3.1.3.1.1 及び Table 14.3.1.3.1.1J を引用）

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡を含む重篤な有害事象の叙述を各試験の総括報告書（14.3.3 項）に添付した。また，評価資料である 342 試験及び 311 試験については 2.7.6 項の付録 2.7.6-4，付録 2.7.6-7 及び付録 2.7.6-10 に示した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 要約統計量

2.7.4.3.1.1 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）

臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査）において，平均値及び中央値の推移に臨床的に問題となる変動は認められず，尿検査ではシフトテーブルにより個々の被験者の推移をみても臨床的に問題となる特別な傾向は認められなかった。

2.7.4.3.1.2 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）

Core Study では臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査）において，平均値及び中央値の推移に臨床的に問題となる変動は認められなかった。シフトテーブルにより個々の被験者の推移をみても臨床的に問題となる特別な傾向は認められなかった。

Core Study 及び継続投与期 A では臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査）において，52 週までの平均値及び中央値の推移に臨床的に問題となる変動は認められなかった。

2.7.4.3.1.3 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）

Core Study では臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査）において，平均値の推移に臨床的に問題となる変動は認められなかった。シフトテーブルにより個々の被験者の推移をみても臨床的に問題となる特別な傾向は認められなかった。

継続投与期では臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査）において，平均値の推移に臨床的に問題となる変動は認められなかった。シフトテーブルにより個々の被験者の推移をみても臨床的に問題となる特別な傾向は認められなかった。

2.7.4.3.2 臨床上問題となる顕著な臨床検査値異常（TEMAV）

342 試験，311 試験及び 232 試験において，治験薬投与後の Grade 2 以上（リン酸は Grade 3 以上）の悪化を臨床上問題となる顕著な臨床検査値異常（TEMAV）と定義した。

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

安全性解析対象集団において，2%以上に発現した TEMAV は，トリグリセリド（高値）12 例（13.8%），グルコース（高値）8 例（9.2%），好中球（低値）3 例（3.4%），ヘモグロビン（低値），白血球（低値），リンパ球（低値），カリウム（高値）及び γ-GTP（高値）が各 2 例（2.3%）であった。

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

Core Study において，TEMAV は好中球（低値）が 10 例（5.7%），γ-GTP（高値）が 5 例（2.8%），ヘモグロビン（低値）が 2 例（1.1%），カリウム（高値），ALT（高値），ナトリウム（低値）及びカルシウム（低値）が各 1 例（0.6%）に発現した。日本人集団では，TEMAV は γ-GTP（高値）が 3 例（4.6%），好中球（低値）が 2 例（3.1%），ヘモグロビン（低値）及び ALT（高値）が各 1 例（1.5%）に発現した。

Core Study 及び継続投与期 A では，TEMAV は好中球（低値）が 16 例（9.1%），γ-GTP（高値）が 5 例（2.8%），ヘモグロビン（低値）が 3 例（1.7%），ALT（高値）及びナトリウム（低値）が各 2 例（1.1%）カルシウム（低値），カリウム（高値）及び白血球数（低値）が各 1 例（0.6%）に認められた。日本人集団では，TEMAV は好中球（低値）が 5 例（7.7%），γ-GTP（高値）が 3 例（4.6%），ALT（高値）及びヘモグロビン（低値）が各 1 例（1.5%）に認められた。

2.7.4.3.2.3 小児てんかん患者（2 歳以上 12 歳未満）を対象とした併用療法試験（232 試験）

Core Study において，TEMAV は，好中球（低値）が 3 例（7.3%），重炭酸塩（低値）が 3 例（6.4%），トリグリセリド（高値）が 1 例（2.1%）に認められた。

Core Study 及び継続投与期において，TEMAV は，好中球（低値）が 7 例（19.4%），重炭酸塩（低値）が 4 例（9.8%），血小板（低値），グルコース（低値），グルコース（高値），カリウム（高値），ナトリウム（低値）及びトリグリセリド（高値）が各 1 例（2.4%）に認められた。

2.7.4.3.3 臨床検査値に関連した重篤又は中止に至った有害事象

342 試験及び 311 試験において，臨床検査値に関連した重篤又は中止に至った有害事象の発現はなかった。

232 試験の Core Study において，臨床検査値に関連した重篤な有害事象として，コホート 1 の 1 例に重篤な低血糖症（重症度：中等度，治験薬との因果関係：関連あるかもしれない）が，継続投与期において重篤な抗痙攣剤濃度増加（重症度：軽度，治験薬との因果関係：関連なし）が認められた。232 試験の継続投与期において，臨床検査値に関連した中止に至った有害事象として，コホート 1 の 1 例に血中アルカリホスファターゼ増加（重症度：軽度，治験薬との因果関係：関連あるかもしれない）及び総胆汁酸増加（重症度：軽度，治験薬との因果関係：関連あるかもしれない）が，コホート 1 の 1 例に尿中ビリルビン増加（重症度：軽度，治験薬との因果関係：関連あるかもしれない）が発現した。

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

2.7.4.4.1 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）

バイタルサイン（血圧［収縮期血圧，拡張期血圧］，脈拍数，呼吸数，体温）及び体重において，平均値及び中央値の推移に臨床的に問題となる変動は認められなかった。バイタルサインに関連する有害事象として，体重増加が 2 例（2.2%），発熱が 1 例（1.1%）に発現した。

2.7.4.4.2 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）

2.7.4.4.2.1 Core Study

バイタルサイン（血圧［収縮期血圧，拡張期血圧］，脈拍数，呼吸数，体温）について，平均値及び中央値の推移に臨床的に問題となる変動は認められなかった。

バイタルサインに関連する有害事象として，発熱 23 例（12.8%），体重増加 7 例（3.9%），体重減少 3 例（1.7%）及び高熱 1 例（0.6%）が認められた。

2.7.4.4.2.2 Core Study 及び継続投与期 A

バイタルサイン（血圧［収縮期血圧，拡張期血圧］，脈拍数，呼吸数，体温）について，平均値及び中央値の推移に臨床的に問題となる変動は認められなかった。

バイタルサインに関連する有害事象として，発熱 29 例（16.1%），体重増加 8 例（4.4%），体重減少 4 例（2.2%），収縮期血圧上昇，体温上昇及び高熱各 1 例（0.6%）が認められた。

2.7.4.4.3 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）

Core Study 及び継続投与期において，バイタルサイン（血圧［収縮期血圧，拡張期血圧］，脈

拍数，呼吸数，体温）は，ベースライン時と最終評価時で同様であった。

バイタルサインに関連する有害事象として，Core Study において，発熱が 12 例（24.0%），体重増加が 4 例（8.0%），体重減少，低血圧及び心拍数増加が各 1 例（2.0%）に発現した。Core Study 及び継続投与期においては，バイタルサインに関連する有害事象として発熱が 15 例（36.6%），体重増加が 5 例（12.2%），体重減少が 3 例（7.3%），低血圧が 2 例（4.9%），心拍数増加及び徐脈が各 1 例（2.4%）に発現した。

2.7.4.4.4 バイタルサインに関連する重篤又は中止に至った有害事象

342 試験において，バイタルサインに関連する重篤又は中止に至った有害事象の発現はなかった。

311 試験の Core Study 及び継続投与期 A において，バイタルサインに関連した重篤な有害事象として，1 例に高熱（重症度：軽度，治験薬との因果関係：関連なし）が発現した。バイタルサインに関連する中止に至った有害事象の発現はなかった。

232 試験において，バイタルサインに関連した重篤な有害事象として，コホート 1 の 1 例に低血圧（重症度：中等度，治験薬との因果関係：関連なし）が発現した。バイタルサインに関連する中止に至った有害事象の発現はなかった。

2.7.4.5 心電図

2.7.4.5.1 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）

心電図所見において，シフトテーブルにより個々の被験者の推移をみても臨床的に問題となる特別な傾向は認められなかった。

2.7.4.5.2 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 及び継続投与期 A において，心電図所見に関してシフトテーブルにより個々の被験者の推移をみても臨床的に問題となる特別な傾向は認められなかった。また，QTcF 及び QTcB の異常値について，臨床的に重要な結果は認められなかった。

2.7.4.5.3 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）

Core Study 及び継続投与期において，心電図所見に関してシフトテーブルにより個々の被験者の推移をみても臨床的に問題となる特別な傾向は認められなかった。また，QTcF 及び QTcB の異常値について，臨床的に重要な結果は認められなかった。

2.7.4.5.4 心電図に関連した重篤又は中止に至った有害事象

342 試験，311 試験及び 232 試験において，心電図に関連した重篤又は中止に至った有害事象の発現はなかった。

2.7.4.6 成長に関する評価

2.7.4.6.1 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）

Core Study 及び継続投与期 A において，小児において予想される成長に見合った身長及び体重の増加が認められた。ベースライン時（n=178）の身長（平均値±標準偏差）は 127.4±14.20 cm,

身長のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は 23 週（n=132），40 週（n=119）及び 52 週（n=121）でそれぞれ，2.5±1.85 cm，4.21±2.55 cm 及び 5.95±2.565 cm であった。ベースライン時（n=180）の体重（平均値±標準偏差）は 28.5±10.77 kg，体重のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は 23 週（n=138），40 週（n=124）及び 52 週（n=122）でそれぞれ，1.83±2.654 kg，2.7±3.597 kg 及び 3.75±4.373 kg であった。

IGF-1 は増加が認められ，ベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は 23 週（n=125）で 1.5±8.72 nmol/L，52 週（n=112）で 6.3±8.86 nmol/L であった。甲状腺刺激ホルモン，遊離サイロキシン及び遊離トリヨードチロニンのベースラインからの変化はわずかであった。

成長に関するパラメータに臨床的に重要な変化はみられなかった。

2.7.4.6.2 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）

Core Study 及び継続投与期において，成長に関するパラメータとして，甲状腺刺激ホルモン及び IGF-2 を測定した。ベースライン時及び最終評価時の IGF-2（平均値±標準偏差）はコホート 2 では 17.2±8.57 nmol/L 及び 19.3±8.96 nmol/L であり，コホート 1 の 26.1±15.16 nmol/L 及び 32.6±17.49 nmol/L に比較して低かった。最終評価時におけるベースラインからの IGF-2 の変化量（平均値±標準偏差）は，コホート 2 で 2.2±6.55 nmol/L，コホート 1 で 5.3±15.78 nmol/L であった。

2.7.4.7 その他の安全性評価項目

2.7.4.7.1 認知機能検査（311 試験）

Core Study において，ABNAS スコアの実測値及びベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は 15 週に 17.9±19.78 及び–1.4±15.42，23 週に 16.9±18.64 及び–0.5±12.78 であった。臨床的に重要な ABNAS スコアの変化はみられなかった。

Core Study 及び継続投与期 A において，ABNAS スコアのベースライン値（n=170）は 19.6±19.72 であり，ベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は 23 週（n=126）で –0.5±12.78，52 週（n=112）で–3.3±16.58 であった。臨床的に重要な ABNAS スコアの変化はみられなかった。

2.7.4.7.2 子どもの行動チェックリスト（311 試験）

Core Study において，ベースライン時の CBCL 1.5/5（1.5～5 歳用）の平均値±標準偏差は 36.5±27.95，23 週におけるベースラインからの変化量は–1.1±14.57 であった。臨床的に重要な CBCL 1.5/5 の変化はみられなかった。

ベースライン時の CBCL 6/18（6～18 歳用）の平均値±標準偏差は，能力スコアが 13.4±6.37，問題行動スコアが 35.4±23.67 であった。23 週におけるベースラインからの変化量は，能力スコア及び問題行動スコアでそれぞれ，–0.2±3.29 及び–0.9±14.33 であった。臨床的に重要な CBCL 6/18 の変化はみられなかった。

Core Study 及び継続投与期 A において，ベースライン時（n=26）の CBCL 1.5/5（1.5～5 歳用）の平均値±標準偏差は 36.5±27.95，23 週（n=16）及び 52 週（n=17）におけるベースラインからの変化量は–1.1±14.57 及び–6.0±13.96 であった。臨床的に重要な CBCL 1.5/5 の変化はみられな

かった。

CBCL 6/18（6～18 歳用）の能力スコアの平均値±標準偏差は，ベースライン時（n=110）に 13.4±6.37，ベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は 23 週（n=86）及び 52 週（n=74）でそれぞれ，–0.24±3.286 及び–0.45±3.577 であった。問題行動スコアの平均値±標準偏差は，ベースライン時（n=151）に 35.4±23.67，ベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は 23 週（n=114）及び 52 週（n=102）でそれぞれ，–0.9±14.33 及び–1.6±14.73 であった。臨床的に重要な CBCL 6/18 の変化はみられなかった。

2.7.4.7.3 Lafayette Grooved Pegboard Test を用いた視覚運動能の検査（311 試験）

Core Study において，23 週における LGPT のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は 8 歳未満で 11.5±47.62 秒，8 歳以上で–1.7±24.26 秒であった。臨床的に重要な LGPT の変化はみられなかった。

Core Study 及び継続投与期 A において，8 歳未満での LGPT のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は 23 週（n=39）及び 52 週（n=33）でそれぞれ，11.5±47.62 秒及び 5.3±48.02 秒であった。

8 歳以上での LGPT のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は 23 週（n=59）及び 52 週（n=51）でそれぞれ，–1.7±24.26 秒及び 0.4±23.24 秒であった。

いずれにおいても，臨床的に重要な LGPT の変化はみられなかった。

2.7.4.7.4 脳波（311 試験）

Core Study において，脳波に関するパラメータに，ベースラインと 23 週で有意な差は認められず，収集した脳波データからは，脳波の異常に関する安全性上の懸念は示唆されなかった。

2.7.4.7.5 コロンビア自殺評価スケール

2.7.4.7.5.1 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）

Core Study 及び継続投与期 A において，6 歳以上の被験者を対象に C-SSRS を用いて自殺の危険性を評価した結果，着目すべき所見は認められなかった。

2.7.4.7.5.2 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）

Core Study 及び継続投与 A において，6 歳以上の被験者を対象に C-SSRS を用いて自殺の危険性を検討した結果，着目すべき所見は認められなかった。

2.7.4.8 特別な患者集団及び状況下における安全性
2.7.4.8.1 内因性要因
2.7.4.8.1.1 年齢
2.7.4.8.1.1.1 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）

342 試験における，主な有害事象（全体で発現率 2%以上の PT）の年齢区分別の発現率を表 2.7.4-62 に示した。

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

表 2.7.4-62　年齢別の主な有害事象（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）	12 歳以上 18 歳未満 (N=7) n (%)	18 歳以上 65 歳未満 (N=71) n (%)	65 歳以上 (N=11) n (%)	全体 (N=89) n (%)
有害事象の総発現例数	6 (85.7)	57 (80.3)	9 (81.8)	72 (80.9)
耳および迷路障害	0	6 (8.5)	0	6 (6.7)
回転性めまい	0	2 (2.8)	0	2 (2.2)
胃腸障害	0	12 (16.9)	1 (9.1)	13 (14.6)
下痢	0	2 (2.8)	1 (9.1)	3 (3.4)
口内炎	0	3 (4.2)	0	3 (3.4)
歯痛	0	3 (4.2)	0	3 (3.4)
腹痛	0	2 (2.8)	0	2 (2.2)
便秘	0	2 (2.8)	0	2 (2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	11 (15.5)	1 (9.1)	12 (13.5)
異常感	0	4 (5.6)	0	4 (4.5)
胸痛	0	2 (2.8)	0	2 (2.2)
倦怠感	0	2 (2.8)	0	2 (2.2)
感染症および寄生虫症	4 (57.1)	22 (31.0)	3 (27.3)	29 (32.6)
上咽頭炎	4 (57.1)	10 (14.1)	3 (27.3)	17 (19.1)
インフルエンザ	1 (14.3)	2 (2.8)	0	3 (3.4)
傷害，中毒および処置合併症	3 (42.9)	8 (11.3)	0	11 (12.4)
挫傷	2 (28.6)	1 (1.4)	0	3 (3.4)
靱帯捻挫	1 (14.3)	1 (1.4)	0	2 (2.2)
臨床検査	1 (14.3)	8 (11.3)	0	9 (10.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	4 (5.6)	0	4 (4.5)
体重増加	1 (14.3)	1 (1.4)	0	2 (2.2)
筋骨格系および結合組織障害	0	7 (9.9)	2 (18.2)	9 (10.1)
背部痛	0	2 (2.8)	0	2 (2.2)
神経系障害	4 (57.1)	43 (60.6)	8 (72.7)	55 (61.8)
浮動性めまい	3 (42.9)	25 (35.2)	4 (36.4)	32 (36.0)
傾眠	0	11 (15.5)	1 (9.1)	12 (13.5)
頭痛	2 (28.6)	7 (9.9)	2 (18.2)	11 (12.4)
てんかん	0	6 (8.5)	0	6 (6.7)
健忘	0	1 (1.4)	1 (9.1)	2 (2.2)
過眠症	1 (14.3)	1 (1.4)	0	2 (2.2)
精神障害	1 (14.3)	6 (8.5)	3 (27.3)	10 (11.2)
易刺激性	0	3 (4.2)	0	3 (3.4)
不安	0	1 (1.4)	1 (9.1)	2 (2.2)
情動障害	0	1 (1.4)	1 (9.1)	2 (2.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	6 (8.5)	2 (18.2)	8 (9.0)
鼻出血	0	1 (1.4)	1 (9.1)	2 (2.2)

MedDRA Version 21.0

（表 2.7.6.3-14，添付資料 5.3.5 2.6 の Table 14.3.1.2.2.3 を引用）

2.7.4.8.1.1.2 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，Core Study）

311 試験の Core Study における，主な有害事象（全集団又は日本人集団の全体で発現率 5%以

上の PT）の年齢区分別の発現率を表 2.7.4-63 に示した。

全集団の全体における有害事象発現率は，4 歳以上 7 歳未満で 97.8%（45/46 例），7 歳以上 12 歳未満で 85.8%（115/134 例）であり，大きな違いはなかった。全体で 10%以上にみられた有害事象の発現率は，4 歳以上 7 歳未満及び 7 歳以上 12 歳未満において，それぞれ傾眠（34.8%及び 23.1%），上咽頭炎（26.1%及び 17.2%），浮動性めまい（13.0%及び 12.7%），易刺激性（19.6%及び 10.4%），発熱（23.9%及び 9.0%），嘔吐（10.9%及び 11.2%）であった。傾眠，上咽頭炎，易刺激性及び発熱の発現は，7 歳以上 12 歳未満に比較して 4 歳以上 7 歳未満で高かった。

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

表 2.7.4-63　年齢別の主な有害事象（全集団又は日本人集団の全体で発現率5%以上のPT）
発現率（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）	4歳以上 7歳未満 (N=46) n (%)	7歳以上 12歳未満 (N=134) n (%)	全体 (N=180) n (%)	4歳以上 7歳未満 (N=16) n (%)	7歳以上 12歳未満 (N=49) n (%)	全体 (N=65) n (%)
有害事象の総発現例数	45 (97.8)	115 (85.8)	160 (88.9)	16 (100.0)	42 (85.7)	58 (89.2)
神経系障害	32 (69.6)	69 (51.5)	101 (56.1)	10 (62.5)	22 (44.9)	32 (49.2)
傾眠	16 (34.8)	31 (23.1)	47 (26.1)	7 (43.8)	11 (22.4)	18 (27.7)
浮動性めまい	6 (13.0)	17 (12.7)	23 (12.8)	3 (18.8)	7 (14.3)	10 (15.4)
頭痛	1 (2.2)	12 (9.0)	13 (7.2)	0	3 (6.1)	3 (4.6)
感染症および寄生虫症	31 (67.4)	61 (45.5)	92 (51.1)	10 (62.5)	34 (69.4)	44 (67.7)
上咽頭炎	12 (26.1)	23 (17.2)	35 (19.4)	5 (31.3)	13 (26.5)	18 (27.7)
インフルエンザ	4 (8.7)	11 (8.2)	15 (8.3)	1 (6.3)	11 (22.4)	12 (18.5)
胃腸炎	5 (10.9)	8 (6.0)	13 (7.2)	2 (12.5)	4 (8.2)	6 (9.2)
上気道感染	4 (8.7)	7 (5.2)	11 (6.1)	3 (18.8)	5 (10.2)	8 (12.3)
精神障害	19 (41.3)	47 (35.1)	66 (36.7)	7 (43.8)	11 (22.4)	18 (27.7)
易刺激性	9 (19.6)	14 (10.4)	23 (12.8)	4 (25.0)	7 (14.3)	11 (16.9)
攻撃性	6 (13.0)	10 (7.5)	16 (8.9)	0	2 (4.1)	2 (3.1)
激越	1 (2.2)	7 (5.2)	8 (4.4)	1 (6.3)	3 (6.1)	4 (6.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (37.0)	23 (17.2)	40 (22.2)	3 (18.8)	3 (6.1)	6 (9.2)
発熱	11 (23.9)	12 (9.0)	23 (12.8)	2 (12.5)	3 (6.1)	5 (7.7)
疲労	2 (4.3)	7 (5.2)	9 (5.0)	0	0	0

表 2.7.4-63　年齢別の主な有害事象（全集団又は日本人集団の全体で発現率5%以上のPT）
発現率（安全性解析対象集団，311試験：Core Study）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	全集団			日本人集団		
	4歳以上 7歳未満 (N=46) n (%)	7歳以上 12歳未満 (N=134) n (%)	全体 (N=180) n (%)	4歳以上 7歳未満 (N=16) n (%)	7歳以上 12歳未満 (N=49) n (%)	全体 (N=65) n (%)
胃腸障害	17 (37.0)	34 (25.4)	51 (28.3)	5 (31.3)	10 (20.4)	15 (23.1)
嘔吐	5 (10.9)	15 (11.2)	20 (11.1)	1 (6.3)	3 (6.1)	4 (6.2)
下痢	5 (10.9)	6 (4.5)	11 (6.1)	0	2 (4.1)	2 (3.1)

MedDRA Version 21.0

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 14.3.1.3.1.2 及び Table 14.3.1.3.1.2J を引用）

2.7.4.8.1.1.3 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）

232 試験の Core Study における年齢区分別の有害事象及び副作用の発現率は 2.7.4.2.1.3.1 項に示した。

コホート 2（2 歳以上 7 歳以下）において，コホート 1（7 歳以上 12 歳未満）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（7 歳以上 12 歳未満）でコホート 2（2 歳以上 7 歳以下）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。

2.7.4.8.2 外因性要因

2.7.4.8.2.1 Inducer 併用の有無（311 試験 Core Study）

311 試験の Core Study における，主な有害事象（全集団又は日本人集団の全体で発現率 5%以上の PT）の Inducer 併用の有無別の発現率を表 2.7.4-64 に示した。

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

日本人集団における有害事象発現率は，Inducer 併用例で 76.9%（10/13 例），Non-Inducer 併用例で 92.3%（48/52 例）であり，Non-Inducer 併用例の方がやや多かった。日本人集団で 10%以上に認められた有害事象の Inducer 併用例及び Non-Inducer 併用例における発現率は，それぞれ上咽頭炎（23.1%及び 28.8%），傾眠（23.1%及び 28.8%），インフルエンザ（30.8%及び 15.4%），易刺激性（7.7%及び 19.2%），浮動性めまい（0%及び 19.2%），上気道感染（23.1%及び 9.6%）であった。インフルエンザ及び上気道感染は Inducer 併用例で多く，浮動性めまい及び易刺激性は Non-Inducer 併用例で多かった。

表 2.7.4-64　Inducer併用の有無別の主な有害事象（全集団又は日本人集団の全体で発現率5%以上のPT）発現率（安全性解析対象集団，311試験）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	全集団			日本人集団		
	Inducer 併用例 (N=48) n (%)	Non-Inducer 併用例 (N=132) n (%)	全体 (N=180) n (%)	Inducer 併用例 (N=13) n (%)	Non-Inducer 併用例 (N=52) n (%)	全体 (N=65) n (%)
有害事象の総発現例数	40 (83.3)	120 (90.9)	160 (88.9)	10 (76.9)	48 (92.3)	58 (89.2)
神経系障害	26 (54.2)	75 (56.8)	101 (56.1)	7 (53.8)	25 (48.1)	32 (49.2)
傾眠	12 (25.0)	35 (26.5)	47 (26.1)	3 (23.1)	15 (28.8)	18 (27.7)
浮動性めまい	5 (10.4)	18 (13.6)	23 (12.8)	0	10 (19.2)	10 (15.4)
頭痛	4 (8.3)	9 (6.8)	13 (7.2)	2 (15.4)	1 (1.9)	3 (4.6)
感染症および寄生虫症	22 (45.8)	70 (53.0)	92 (51.1)	7 (53.8)	37 (71.2)	44 (67.7)
上咽頭炎	11 (22.9)	24 (18.2)	35 (19.4)	3 (23.1)	15 (28.8)	18 (27.7)
インフルエンザ	5 (10.4)	10 (7.6)	15 (8.3)	4 (30.8)	8 (15.4)	12 (18.5)
胃腸炎	3 (6.3)	10 (7.6)	13 (7.2)	1 (7.7)	5 (9.6)	6 (9.2)
上気道感染	5 (10.4)	6 (4.5)	11 (6.1)	3 (23.1)	5 (9.6)	8 (12.3)
精神障害	16 (33.3)	50 (37.9)	66 (36.7)	2 (15.4)	16 (30.8)	18 (27.7)
易刺激性	3 (6.3)	20 (15.2)	23 (12.8)	1 (7.7)	10 (19.2)	11 (16.9)
攻撃性	3 (6.3)	13 (9.8)	16 (8.9)	0	2 (3.8)	2 (3.1)
激越	2 (4.2)	6 (4.5)	8 (4.4)	0	4 (7.7)	4 (6.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (27.1)	27 (20.5)	40 (22.2)	2 (15.4)	4 (7.7)	6 (9.2)
発熱	8 (16.7)	15 (11.4)	23 (12.8)	2 (15.4)	3 (5.8)	5 (7.7)
疲労	3 (6.3)	6 (4.5)	9 (5.0)	0	0	0
胃腸障害	17 (35.4)	34 (25.8)	51 (28.3)	5 (38.5)	10 (19.2)	15 (23.1)
嘔吐	9 (18.8)	11 (8.3)	20 (11.1)	2 (15.4)	2 (3.8)	4 (6.2)
下痢	3 (6.3)	8 (6.1)	11 (6.1)	0	2 (3.8)	2 (3.1)

MedDRA Version 21.0

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 14.3.1.3.1.3 及び Table 14.3.1.3.1.3J を引用）

2.7.4.8.3 薬物相互作用

Inducer 併用の有無別の有害事象については，2.7.4.8.2 項に示した。

2.7.4.8.4 妊娠及び授乳時の使用

342 試験，311 試験及び 232 試験においては，妊娠の可能性のある女性又はそのパートナーは治験期間中に適切な避妊を実施することを規定したため，いずれの試験においても妊婦又は授乳中の女性に対する使用経験はなかった。

2.7.4.8.5 過量投与

342 試験において，過量投与に起因する有害事象の発現はなかった。

311 試験において，強直間代発作コホートの 1 例（被験者識別番号 28061002，7 歳以上 12 歳未満，Non-Inducer 併用例）で Core Study 期間に偶発的過量投与が報告された。また，日本人被験者の 1 例（被験者識別番号 29051003，7 歳以上 12 歳未満，Non-Inducer 併用例）で Core Study において偶発的過量投与を発現した。いずれの事象も治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

232 試験の Core Study において，1 例（被験者識別番号 10030002）に偶発的過量投与が報告された。治験薬との因果関係は関連なしと判断された。当該被験者は，過量投与発現日に体重増加，傾眠，注意欠陥多動性障害及び異常行動が認められ，体重増加以外は治験薬との因果関係は関連ありと判断された。

2.7.4.8.6 薬物乱用

342 試験及び 311 試験について，MedDRA SMQ「薬物乱用，依存および離脱」に分類される有害事象を乱用・依存性関連の有害事象として集計した。

342 試験においては，該当する有害事象の発現はなかった。

311 試験における乱用・依存性関連の有害事象/副作用発現率を表 2.7.4-65 に示した。

311 試験の Core Study 及び継続投与期 A では，全集団の全体で乱用・依存性関連の有害事象として偶発的過量投与が 1.1%（2/180 例）に発現した。全集団の部分発作コホートでは，乱用・依存性関連の有害事象として偶発的過量投与が 0.7%（1/149 例）に発現した。日本人集団における乱用・依存性関連の有害事象は偶発的過量投与が 1.5%（1/65 例）に発現した。副作用の発現はなかった。

表 2.7.4-65　乱用・依存性関連の有害事象/副作用
（安全性解析対象集団，311試験：Core Study+継続投与期A）

関心のある有害事象 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 (%)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
乱用・依存性関連	1 (0.7)	0	2 (1.1)	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0
偶発的過量投与	1 (0.7)	0	2 (1.1)	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0

MedDRA Version 21.0

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 2.6，Table 2.7，Table 4.1～Table 4.4 を引用）

2.7.4.8.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状又は反跳現象の検討を目的とした臨床試験は実施していない。

2.7.4.8.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

ペランパネル投与後，神経系障害（SOC）の有害事象は 342 試験で 61.8%（55/89 例），311 試験（全集団の全体）の Core Study で 56.1%（101/180 例），Core Study 及び継続投与期 A において 59.4%（107/180 例）に発現した。ペランパネル投与中は危険を伴う機器の操作には従事させないように注意することが適切であると考えられる。

2.7.4.9 市販後データ

ペランパネルは，「12 歳以上のてんかん患者における部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する併用療法」を効能・効果として，欧州では 2012 年 7 月 23 日に，米国では 2012 年 10 月 22 日に承認されて以来，55 ヵ国以上で承認を取得している。また，「12 歳以上のてんかん患者における強直間代発作に対する併用療法」を効能・効果として，米国及び欧州において，それ

ぞれ 2015 年 6 月 19 日及び 2015 年 6 月 22 日に承認されて以降，50 ヵ国以上で承認を取得している（2019 年 1 月現在）。国内では，「12 歳以上のてんかん患者における部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する併用療法」及び「12 歳以上のてんかん患者における強直間代発作に対する併用療法」を効能・効果として 2016 年 3 月 28 日に承認を取得している。

本薬の最新の安全性情報定期報告（2018 年 7 月 23 日～2019 年 7 月 22 日）を検討した結果，ペランパネルのリスクベネフィット評価に影響を及ぼす可能性のある新たな安全性情報はなかった。

一方，企業中核データシート（CCDS）には，4.4 項（Special warnings and precautions for use）に好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）が追加された。本事象は 2017 年に米国の添付文書，2018 年に欧州の添付文書に記載を追加した。医薬品医療機器総合機構と協議の上，国内添付文書の変更は行わなかった。

2.7.4.10 付録

付録 2.7.4-1　日本人集団における SOC/PT 別の有害事象発現率（安全性解析対象集団，311 試験：Core Study）

付録 2.7.4-2　日本人集団における SOC/PT 別の副作用発現率（安全性解析対象集団，311 試験：Core Study）

付録 2.7.4-3　日本人集団における SOC/PT 別の有害事象発現率（安全性解析対象集団，311 試験：Core Study+継続投与期 A）

付録 2.7.4-4　日本人集団における SOC/PT 別の副作用発現率（安全性解析対象集団，311 試験：Core Study+継続投与期 A）

付録 2.7.4-1　日本人集団における SOC/PT 別の有害事象発現率
（安全性解析対象集団，311 試験：Core Study）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	部分発作コホート (N=65)	強直間代発作コホート (N=0)	二次性全般化発作サブセット (N=33)	全体 (N=65)
	58 (89.2)	0	33 (100.0)	58 (89.2)
耳および迷路障害	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
耳痛	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
眼障害	2 (3.1)	0	2 (6.1)	2 (3.1)
アレルギー性結膜炎	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
角膜障害	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
胃腸障害	15 (23.1)	0	11 (33.3)	15 (23.1)
腹痛	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
齲歯	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
下痢	2 (3.1)	0	2 (6.1)	2 (3.1)
悪心	3 (4.6)	0	1 (3.0)	3 (4.6)
流涎過多	2 (3.1)	0	2 (6.1)	2 (3.1)
口内炎	2 (3.1)	0	1 (3.0)	2 (3.1)
歯痛	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
嘔吐	4 (6.2)	0	3 (9.1)	4 (6.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (9.2)	0	2 (6.1)	6 (9.2)
歩行障害	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
発熱	5 (7.7)	0	2 (6.1)	5 (7.7)
感染症および寄生虫症	44 (67.7)	0	24 (72.7)	44 (67.7)
急性副鼻腔炎	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
気管支炎	3 (4.6)	0	3 (9.1)	3 (4.6)
結膜炎	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
ウイルス性腸炎	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
胃腸炎	6 (9.2)	0	5 (15.2)	6 (9.2)
麦粒腫	2 (3.1)	0	0	2 (3.1)
インフルエンザ	12 (18.5)	0	6 (18.2)	12 (18.5)
リンパ管炎	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
上咽頭炎	18 (27.7)	0	12 (36.4)	18 (27.7)
外耳炎	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
爪囲炎	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
咽頭炎	3 (4.6)	0	3 (9.1)	3 (4.6)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
肺炎	3 (4.6)	0	1 (3.0)	3 (4.6)
レンサ球菌感染	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
上気道感染	8 (12.3)	0	2 (6.1)	8 (12.3)
ウイルス性発疹	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)

付録 2.7.4-1　日本人集団における SOC/PT 別の有害事象発現率
（安全性解析対象集団，311 試験：Core Study）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	部分発作 コホート (N=65)	強直間代発作 コホート (N=0)	二次性全般化発作サブセット (N=33)	全体 (N=65)
傷害，中毒および処置合併症	11 (16.9)	0	5 (15.2)	11 (16.9)
偶発的過量投与	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
節足動物刺傷	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
挫傷	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
転倒	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
足骨折	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
頭部損傷	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
靭帯捻挫	2 (3.1)	0	1 (3.0)	2 (3.1)
つち指	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
皮膚擦過傷	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
熱傷	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
創傷	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
臨床検査	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
尿量減少	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
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）	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
皮膚乳頭腫	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
神経系障害	32 (49.2)	0	19 (57.6)	32 (49.2)
平衡障害	2 (3.1)	0	1 (3.0)	2 (3.1)
注意力障害	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
浮動性めまい	10 (15.4)	0	5 (15.2)	10 (15.4)
てんかん	2 (3.1)	0	2 (6.1)	2 (3.1)
認知障害発作	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
頭痛	3 (4.6)	0	0	3 (4.6)
持続性知覚性姿勢誘発ふらつき	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
ラスムッセン脳炎	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
痙攣発作	2 (3.1)	0	2 (6.1)	2 (3.1)
群発発作	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
傾眠	18 (27.7)	0	10 (30.3)	18 (27.7)
てんかん重積状態	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
精神障害	18 (27.7)	0	8 (24.2)	18 (27.7)
攻撃性	2 (3.1)	0	0	2 (3.1)
激越	4 (6.2)	0	1 (3.0)	4 (6.2)
不快気分	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
不眠症	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
易刺激性	11 (16.9)	0	6 (18.2)	11 (16.9)
睡眠障害	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
腎および尿路障害	3 (4.6)	0	1 (3.0)	3 (4.6)
尿失禁	3 (4.6)	0	1 (3.0)	3 (4.6)

付録 2.7.4-1　日本人集団における SOC/PT 別の有害事象発現率
（安全性解析対象集団，311 試験：Core Study）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	部分発作コホート (N=65)	強直間代発作コホート (N=0)	二次性全般化発作サブセット (N=33)	全体 (N=65)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	12 (18.5)	0	6 (18.2)	12 (18.5)
急性呼吸不全	2 (3.1)	0	1 (3.0)	2 (3.1)
喘息	2 (3.1)	0	1 (3.0)	2 (3.1)
無気肺	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
鼻出血	3 (4.6)	0	1 (3.0)	3 (4.6)
上気道分泌増加	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
湿性咳嗽	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
鼻漏	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
上気道の炎症	4 (6.2)	0	1 (3.0)	4 (6.2)
皮膚および皮下組織障害	8 (12.3)	0	5 (15.2)	8 (12.3)
ざ瘡	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
接触皮膚炎	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
薬疹	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
湿疹	2 (3.1)	0	0	2 (3.1)
汗疹	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
発疹	2 (3.1)	0	1 (3.0)	2 (3.1)
蕁麻疹	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)

MedDRA Version 21.0

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 14.3.1.3.1.1J を引用）

付録 2.7.4-2　日本人集団における SOC/PT 別の副作用発現率
（安全性解析対象集団，311 試験：Core Study）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	部分発作コホート (N=65)	強直間代発作コホート (N=0)	二次性全般化発作サブセット (N=33)	全体 (N=65)
副作用総発現例数	32 (49.2)	0	18 (54.5)	32 (49.2)
胃腸障害	2 (3.1)	0	2 (6.1)	2 (3.1)
流涎過多	2 (3.1)	0	2 (6.1)	2 (3.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
歩行障害	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
感染症および寄生虫症	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
上咽頭炎	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
傷害，中毒および処置合併症	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
転倒	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
神経系障害	25 (38.5)	0	14 (42.4)	25 (38.5)
平衡障害	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
注意力障害	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
浮動性めまい	10 (15.4)	0	5 (15.2)	10 (15.4)
持続性知覚性姿勢誘発ふらつき	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
傾眠	18 (27.7)	0	10 (30.3)	18 (27.7)
精神障害	16 (24.6)	0	7 (21.2)	16 (24.6)
攻撃性	2 (3.1)	0	0	2 (3.1)
激越	2 (3.1)	0	0	2 (3.1)
不眠症	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
易刺激性	10 (15.4)	0	6 (18.2)	10 (15.4)
睡眠障害	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
腎および尿路障害	3 (4.6)	0	1 (3.0)	3 (4.6)
尿失禁	3 (4.6)	0	1 (3.0)	3 (4.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (3.1)	0	2 (6.1)	2 (3.1)
上気道分泌増加	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
湿性咳嗽	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
皮膚および皮下組織障害	2 (3.1)	0	1 (3.0)	2 (3.1)
薬疹	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
湿疹	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)

MedDRA Version 21.0

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 14.3.1.5.1J を引用）

付録 2.7.4-3　日本人集団における SOC/PT 別の有害事象発現率
（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）	部分発作コホート (N=65)	強直間代発作コホート (N=0)	二次性全般化発作サブセット (N=33)	全体 (N=65)
有害事象総発現例数	60 (92.3)	0	33 (100.0)	60 (92.3)
血液およびリンパ系障害	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
鉄欠乏性貧血	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
耳および迷路障害	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
耳痛	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
眼障害	4 (6.2)	0	4 (12.1)	4 (6.2)
結膜充血	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
アレルギー性結膜炎	2 (3.1)	0	2 (6.1)	2 (3.1)
角膜障害	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
角膜炎	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
胃腸障害	21 (32.3)	0	15 (45.5)	21 (32.3)
腹痛	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
便秘	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
齲歯	2 (3.1)	0	2 (6.1)	2 (3.1)
下痢	3 (4.6)	0	2 (6.1)	3 (4.6)
機能性胃腸障害	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
胃食道逆流性疾患	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
悪心	3 (4.6)	0	1 (3.0)	3 (4.6)
がま腫	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
流涎過多	2 (3.1)	0	2 (6.1)	2 (3.1)
口内炎	3 (4.6)	0	1 (3.0)	3 (4.6)
歯痛	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
嘔吐	7 (10.8)	0	6 (18.2)	7 (10.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (15.4)	0	5 (15.2)	10 (15.4)
歩行障害	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
発熱	9 (13.8)	0	5 (15.2)	9 (13.8)
感染症および寄生虫症	48 (73.8)	0	26 (78.8)	48 (73.8)
急性副鼻腔炎	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
気管支炎	4 (6.2)	0	4 (12.1)	4 (6.2)
結膜炎	3 (4.6)	0	2 (6.1)	3 (4.6)
ウイルス性腸炎	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
胃腸炎	6 (9.2)	0	5 (15.2)	6 (9.2)
ウイルス性胃腸炎	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
帯状疱疹	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
麦粒腫	3 (4.6)	0	1 (3.0)	3 (4.6)
膿痂疹	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
インフルエンザ	17 (26.2)	0	8 (24.2)	17 (26.2)
リンパ管炎	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
上咽頭炎	21 (32.3)	0	14 (42.4)	21 (32.3)
口腔ヘルペス	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
外耳炎	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
爪囲炎	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
咽頭炎	3 (4.6)	0	3 (9.1)	3 (4.6)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)

付録 2.7.4-3　日本人集団における SOC/PT 別の有害事象発現率
（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）	部分発作コホート (N=65)	強直間代発作コホート (N=0)	二次性全般化発作サブセット (N=33)	全体 (N=65)
肺炎	4 (6.2)	0	2 (6.1)	4 (6.2)
急性腎盂腎炎	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
レンサ球菌感染	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
足部白癬	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
上気道感染	14 (21.5)	0	5 (15.2)	14 (21.5)
ウイルス性発疹	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
傷害，中毒および処置合併症	14 (21.5)	0	6 (18.2)	14 (21.5)
偶発的過量投与	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
節足動物刺傷	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
挫傷	3 (4.6)	0	1 (3.0)	3 (4.6)
転倒	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
足骨折	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
頭部損傷	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
熱射病	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
裂傷	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
靭帯捻挫	2 (3.1)	0	1 (3.0)	2 (3.1)
つち指	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
皮膚擦過傷	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
ストーマ部過剰肉芽	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
熱傷	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
外傷性血腫	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
創傷	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
臨床検査	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
尿量減少	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
代謝および栄養障害	3 (4.6)	0	3 (9.1)	3 (4.6)
食欲減退	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
脱水	2 (3.1)	0	2 (6.1)	2 (3.1)
低血糖	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
骨膜血腫	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
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）	3 (4.6)	0	1 (3.0)	3 (4.6)
精巣の良性新生物	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
脳血管腫	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
皮膚乳頭腫	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
神経系障害	34 (52.3)	0	21 (63.6)	34 (52.3)
運動失調	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
平衡障害	2 (3.1)	0	1 (3.0)	2 (3.1)
注意力障害	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
浮動性めまい	11 (16.9)	0	5 (15.2)	11 (16.9)
てんかん	3 (4.6)	0	3 (9.1)	3 (4.6)
認知障害発作	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
頭痛	3 (4.6)	0	0	3 (4.6)
持続性知覚性姿勢誘発ふらつき	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)

付録 2.7.4-3　日本人集団における SOC/PT 別の有害事象発現率
（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）	部分発作 コホート (N=65)	強直間代発作 コホート (N=0)	二次性全般化発作サブセット (N=33)	全体 (N=65)
ラスムッセン脳炎	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
痙攣発作	2 (3.1)	0	2 (6.1)	2 (3.1)
群発発作	2 (3.1)	0	2 (6.1)	2 (3.1)
単純部分発作	2 (3.1)	0	2 (6.1)	2 (3.1)
傾眠	18 (27.7)	0	10 (30.3)	18 (27.7)
てんかん重積状態	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
精神障害	20 (30.8)	0	9 (27.3)	20 (30.8)
攻撃性	2 (3.1)	0	0	2 (3.1)
激越	4 (6.2)	0	1 (3.0)	4 (6.2)
不快気分	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
遺尿	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
不眠症	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
易刺激性	12 (18.5)	0	6 (18.2)	12 (18.5)
睡眠障害	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
腎および尿路障害	3 (4.6)	0	1 (3.0)	3 (4.6)
尿失禁	3 (4.6)	0	1 (3.0)	3 (4.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	15 (23.1)	0	7 (21.2)	15 (23.1)
急性呼吸不全	2 (3.1)	0	1 (3.0)	2 (3.1)
喘息	2 (3.1)	0	1 (3.0)	2 (3.1)
無気肺	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
鼻出血	3 (4.6)	0	1 (3.0)	3 (4.6)
上気道分泌増加	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
湿性咳嗽	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
呼吸障害	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
鼻漏	2 (3.1)	0	1 (3.0)	2 (3.1)
上気道の炎症	5 (7.7)	0	1 (3.0)	5 (7.7)
皮膚および皮下組織障害	15 (23.1)	0	9 (27.3)	15 (23.1)
ざ瘡	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
血管浮腫	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
アトピー性皮膚炎	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
接触皮膚炎	4 (6.2)	0	4 (12.1)	4 (6.2)
薬疹	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
湿疹	2 (3.1)	0	0	2 (3.1)
汗疹	2 (3.1)	0	1 (3.0)	2 (3.1)
発疹	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
全身性皮疹	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
斑状丘疹状皮疹	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
皮膚びらん	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
蕁麻疹	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)

MedDRA Version 21.0

（添付資料 5.3.5.2.7 の Table 14.3.1.3.1.1J を引用）

付録 2.7.4-4　日本人集団における SOC/PT 別の副作用発現率
（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）	部分発作コホート (N=65)	強直間代発作コホート (N=0)	二次性全般化発作サブセット (N=33)	全体 (N=65)
副作用総発現例数	34 (52.3)	0	19 (57.6)	34 (52.3)
胃腸障害	2 (3.1)	0	2 (6.1)	2 (3.1)
流涎過多	2 (3.1)	0	2 (6.1)	2 (3.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
歩行障害	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
感染症および寄生虫症	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
上咽頭炎	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
傷害，中毒および処置合併症	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
転倒	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
神経系障害	26 (40.0)	0	15 (45.5)	26 (40.0)
運動失調	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
平衡障害	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
注意力障害	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
浮動性めまい	11 (16.9)	0	5 (15.2)	11 (16.9)
てんかん	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
持続性知覚性姿勢誘発ふらつき	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
単純部分発作	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
傾眠	18 (27.7)	0	10 (30.3)	18 (27.7)
精神障害	18 (27.7)	0	8 (24.2)	18 (27.7)
攻撃性	2 (3.1)	0	0	2 (3.1)
激越	2 (3.1)	0	0	2 (3.1)
遺尿	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
不眠症	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
易刺激性	11 (16.9)	0	6 (18.2)	11 (16.9)
睡眠障害	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
腎および尿路障害	3 (4.6)	0	1 (3.0)	3 (4.6)
尿失禁	3 (4.6)	0	1 (3.0)	3 (4.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3 (4.6)	0	3 (9.1)	3 (4.6)
上気道分泌増加	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
湿性咳嗽	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
呼吸障害	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
皮膚および皮下組織障害	2 (3.1)	0	1 (3.0)	2 (3.1)
薬疹	1 (1.5)	0	1 (3.0)	1 (1.5)
湿疹	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)

MedDRA Version 21.0

（添付資料 5.3.5.2.7 の Table 14.3.1.5.1J を引用）

2.7.5 参考文献

Arroyo S, Dodson WE, Privitera MD, Glauser TA, Naritoku DK, Dlugos DJ, et al., Randomized dose-controlled study of topiramate as first-line therapy in epilepsy. Acta Neurol Scand. 2005; 112: 214–22.

Chadwick D, Vigabatrin European Monotherapy Study Group. Safety and efficacy of vigabatrin and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy: a multicentre randomised double-blind study. The Lancet. 1999; 354: 13–9.

Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia. 2013; 54:551–63.

Heller AJ, Chesterman P, Elwes RD, Crawford P, Chadwick D, Johnson AL, et al. Phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed adult epilepsy: a randomised comparative monotherapy trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1995; 58: 44–50.

Mikkelsen B, Berggreen P, Joensen P, Kristensen O, Køhler O, Mikkelsen BO. Clonazepam (Rivotril®) and Carbamazepine (Tegretol®) in Psychomotor Epilepsy: A Randomized Multicenter Trial. Epilepsia. 1981; 22: 415–20.

Villanueva V, Garcés M, López-González FJ, Rodriguez-Osorio X, Toledo M, Salas-Puig J, et al. Safety, efficacy and outcome-related factors of perampanel over 12months in a real-world setting: The FYDATA study. Epilepsy Res. 2017; 129: 174–5.

日本てんかん学会. 成人てんかんにおける薬物治療ガイドライン. てんかん研究. 2005; 23(3): 249–53.

兼子 直, Chan R, 中津 智裕, 吉田 克己. 成人部分てんかんに対するレベチラセタム単剤療法の有効性と安全性–多施設共同無作為化非盲検第 3 相試験–. てんかん研究. 2015; 32(3): 519–31.

兼本 浩祐, 丸 栄一, 小国 弘量, 池田 昭夫, 川合 謙介. 臨床てんかん学. 東京: 医学書院; 2015. 459–61.

日本神経学会. てんかん診療ガイドライン 2018. 東京: 医学書院; 2018

目次

2.7.6.　個々の試験のまとめ 4
2.7.6.1 E2007-J081-053 試験［健康成人を対象とした細粒剤と錠剤の生物学的同等性試験］ 6
2.7.6.2 E2007-A001-048 試験［健康成人を対象とした懸濁剤と錠剤の生物学的同等性試験］ 11
2.7.6.3 E2007-J000-342 試験［部分発作を有する未治療のてんかん患者を対象とした単剤療法のオープン非対照試験］ 20
2.7.6.4 E2007-G000-311 試験［コントロール不十分な部分発作又は強直間代発作を伴う小児てんかん患者（4 歳以上 12 歳未満）を対象とした併用療法によるオープン非対照試験］ 50
2.7.6.5 E2007-G000-232 試験［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によるオープン非対照試験］ 123
2.7.6.6 付録 168

個々の試験のまとめの略号一覧表

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
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}t)}$	AUC from zero time to time of last quantifiable concentration	投与時から定量が可能であった最終採血時間（t）までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}inf)}$	AUC from zero time extrapolated to infinite time	投与時から投与後無限大までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}x)}$	AUC from zero time to fixed time point x	投与時から x 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（例：$AUC_{(0\text{-}168h)}$）
$\%AUC_{ex}$	percentage of $AUC_{(0\text{-}inf)}$ obtained by extrapolation	$AUC_{(0\text{-}inf)}$に対する時間 t から投与後無限大までの外挿面積率
BMI	body mass index	体格指数
β-hCG	beta-human chorionic gonadotropins	ヒト絨毛性ゴナドトロピンβサブユニット
CBCL	Child Behavior Checklist	子どもの行動チェックリスト
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	maximum observed concentration	最高濃度
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
CT	computerized tomography	コンピュータ断層撮影
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
EAP	extended access program	–
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GTC	generalized tonic-clonic	全般強直間代発作
IGF-1	insulin-like growth factor-1	インスリン様成長因子-1
IGF-2	insulin-like growth factor-2	インスリン様成長因子-2
ITT	intention to treat	–
IUD	intrauterine device	避妊リング
IUS	intrauterine hormone-releasing system	子宮内黄体ホルモン放出システム
IxRS	interactive voice and web reponse system	音声/Web 自動応答システム
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LGPT	Lafayette Grooved Pegboard Test	–
LOCF	last observation carried forward	–
mITT	modified intent to treat	–
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴断層撮影
NC	not calculated	算出不能

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）
OC	observed case	–
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
SOC	system organ class	器官別大分類（MedDRA における用語の一種）
$t_{½}$	terminal elimination phase half-life	最終消失半減期
t_{max}	time at which the highest drug concentration occurs	最高濃度到達時間
ULN	upper limit of normal	基準値上限

2.7.6. 個々の試験のまとめ

臨床試験一覧表

治験の種類	治験実施計画書番号	治験報告書を添付した場所	治験の目的	治験デザイン及び対照の種類	治験薬 投与方法 投与量，投与経路	被験者数[a]	対象被験者	投与期間	治験の進行状況 報告書の種類
国内第 1 相 生物学的同等性試験 （053 試験）	E2007-J081-053	5.3.1.2.1	薬物動態，安全性及び忍容性	オープン，2 期クロスオーバー	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	24	健康成人	単回	完了 完全な報告書
外国第 1 相 生物学的同等性試験 （048 試験）	E2007-A001-048	5.3.1.2.2	薬物動態，安全性及び忍容性	オープン，2 群（第 1 群：絶食下投与，第 2 群：摂食下投与），2 期クロスオーバー	ペランパネル 12 mg（懸濁剤 0.5 mg/mL［24 mL］，12 mg 錠 1 錠） 絶食下又は摂食下で単回経口投与	100	健康成人	単回	完了 完全な報告書
臨床第 3 相試験 （342 試験）	E2007-J000-342	5.3.5.2.6	有効性，安全性及び忍容性	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	89	部分発作を有するてんかん患者（12 歳以上 75 歳未満）	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）	継続中 中間報告書（カットオフ日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
臨床第 3 相試験 （311 試験）	E2007-G000-311	5.3.5.2.2 5.3.5.2.7	安全性，忍容性，有効性及び薬物動態	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	180	部分発作又は強直間代発作を伴う小児てんかん患者（4 歳以上 12 歳未満）	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）	Core Study： 完了 完全な報告書 継続投与期 A： 完了 完全な報告書

治験の種類	治験実施計画書番号	治験報告書を添付した場所	治験の目的	治験デザイン及び対照の種類	治験薬 投与方法 投与量，投与経路	被験者数[a]	対象被験者	投与期間	治験の進行状況 報告書の種類
臨床第 2 相試験 （232 試験）	E2007-G000-232	5.3.5.2.4 5.3.5.2.5	薬物動態，安全性，有効性	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	50	小児てんかん患者（2 歳以上 12 歳未満）	Core Study： 反復（最長 11 週間） 継続投与期： 反復（最長 41 週間）	Core Study： 完了 完全な報告書 継続投与期： 完了 完全な報告書

a: 治験薬が投与された被験者数

2.7.6.1 E2007-J081-053 試験［健康成人を対象とした細粒剤と錠剤の生物学的同等性試験］

……（添付資料 5.3.1.2.1）

2.7.6.1.1 治験方法

治験方法の概略を表 2.7.6.1-1 に示した。

表 2.7.6.1-1　治験方法の概略（053 試験）

項　　目	内　　容
治験実施計画書番号	E2007-J081-053
目的	主要目的：ペランパネル細粒 1% 0.4 g（以下，ペランパネル 4 mg 細粒）とペランパネル 4 mg 錠を単回投与した際の生物学的同等性を検証する。 副次目的：ペランパネル 4 mg 細粒の安全性及び忍容性をペランパネル 4 mg 錠との比較により評価する。
治験デザイン	単施設，無作為化，オープン，2 期クロスオーバー，単回投与試験 被験者を 2 つの投与順序（投与 A［1 期］→投与 B［2 期］，投与 B［1 期］→投与 A［2 期］）のいずれかに 1:1 の割合で無作為に割り付け，各期の Day 1 に治験薬を絶食下で単回投与した。 • 投与 A（標準製剤）：ペランパネル 4 mg 錠単回投与 • 投与 B（試験製剤）：ペランパネル 4 mg 細粒単回投与 1 期 Day 1 と 2 期 Day 1 の各投与間に 6 週以上の休薬期間を設けた。
主な組み入れ基準	BMI が 18.5 kg/m^2 以上 25.0 kg/m^2 未満の 20～45 歳の健康成人男女
使用薬剤 投与量 投与方法 投与期間	ペランパネル 4 mg 細粒（細粒 1%を 0.4 g 投与）又はペランパネル 4 mg 錠（1 錠）を単回経口投与した。
評価項目	薬物動態：血漿中ペランパネル濃度 安全性：有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査），バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，体温），体重，12 誘導心電図，身体所見
解析方法	血漿中ペランパネル濃度を用い，ノンコンパートメント解析により薬物動態パラメータを算出した。 線形混合効果モデル（薬物動態パラメータの対数値を応答変数とする）を用いて，ペランパネルの錠剤及び細粒剤の主要な薬物動態パラメータ（C_{max}，$AUC_{(0\text{-}168h)}$）を比較した。モデルでは，製剤，時期及び投与順序を固定効果として，被験者を変量効果として取り扱った。C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}168h)}$の幾何平均値の比（試験製剤/標準製剤）の両側 90%信頼区間を推定した。それぞれの両側 90%信頼区間が 80%～125%以内にあるときに，錠剤と細粒剤は生物学的に同等であると判断することとした。
症例数の設定根拠	試験製剤及び標準製剤の生物学的同等性評価パラメータ（C_{max}，$AUC_{(0\text{-}168h)}$）の幾何平均値の比（試験製剤/標準製剤）を 0.9，その変動係数（CV）を 15%と仮定した場合，C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}168h)}$の各パラメータを評価指標とする両製剤の生物学的同等性は，被験者数（完了例数）を 22 例と設定することで 81%の検出力で検証できる。また，被験者の中止・脱落を考慮し，本治験での被験者数（投与例数）は 24 例と設定した。 なお，本症例数の設定において，ペランパネル細粒剤と錠剤の生物学的同等性評

表 2.7.6.1-1　治験方法の概略（053 試験）

項　　目	内　　容
	価パラメータの差の標準偏差は利用できなかったものの，過去に実施したペランパネルの生物学的同等性試験（E2007-A001-016 試験，E2007-A001-028 試験）での残差分散に基づき CV を 15%と推定し，本症例数の設定に用いた。
目標症例数	24 例
実施施設	1 施設（日本）
実施期間	2017 年 12 月～2018 年 3 月