表 2.7.6.3-18　中止に至った有害事象の一覧（安全性解析対象集団，342 試験）

被験者識別コード	年齢[a] 性別 人種	発現日[b] (直前の用量)	有害事象 MedDRA (PT)	重篤性	重症度	転帰 持続期間	治験薬との因果関係
20011004	61 歳 男性 Korean	51 日目 (6 mg)	浮動性めまい	非重篤	軽度	回復 15 日間	関連あり

MedDRA Version 21.0
a: 同意取得時の年齢
b: 発現日は投与開始日を 1 日目として起算

（添付資料 5.3.5.2.6 の Table 32 を引用）

2.7.6.3.8.4 減量又は休薬を要した有害事象

減量を要した有害事象を表 2.7.6.3-19 に示した。

減量を要した有害事象及び休薬を要した有害事象は，それぞれ 10/89 例（11.2%）及び 1/89 例（1.1%）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），傾眠（2 例）であった。休薬を要した有害事象として，浮動性めまい（1 例）が認められた。

表 2.7.6.3-19　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）	ペランパネル (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

（添付資料 5.3.5.2.6 の Table 33 を引用）

2.7.6.3.8.5 臨床検査値

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，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。

2.7.6.3.8.6 バイタルサイン，心電図

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。

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。

2.7.6.3.9 結論

治療維持期 26 週間における完全発作消失（seizure free）割合の結果から，ペランパネル 4 mg 及び 8 mg の単剤療法は，部分発作を有する未治療のてんかん患者において有効であることが示された。また，ペランパネル 4 mg 及び 8 mg の単剤療法の安全性及び忍容性が示され，安全性に関する新たなシグナルは認められなかった。

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］

……（添付資料 5.3.5.2.2，5.3.5.2.7）

本 2.7.6.4 項は，Core Study（添付資料 5.3.5.2.2）及び継続投与期 A（添付資料 5.3.5.2.7）の報告書に基づき記載した。

2.7.6.4.1 治験方法

治験方法の概略を表 2.7.6.4-1 に示した。

表 2.7.6.4-1　治験方法の概略（311 試験）

項　　目	内　　容
治験実施計画書番号	E2007-G000-311
目的	主要目的 (1)コントロール不十分な部分発作又は強直間代発作を伴う小児てんかん患者（4 歳以上 12 歳未満）を対象に，他剤併用時におけるペランパネル経口懸濁剤の安全性及び忍容性を評価する 副次目的 (1)ペランパネルの薬物動態の特性及び血漿中ペランパネル濃度と有効性，安全性の関係を母集団薬物動態及び薬物動態/薬力学解析にて検討する (2)小児の認知機能，行動，視覚運動能並びに成長及び発育に対する短期間（23 週間）及び長期間（最長 52 週間）のペランパネルの有効性を評価する (3)52 週間の投与期間において，覚醒状態及び睡眠状態での脳波異常の発現頻度を評価する (4)52 週間の投与期間において，6 歳以上 12 歳未満の小児における自殺念慮及び自殺行動をコロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）を用いて評価する (5)28 日間あたりの発作頻度変化率の中央値，発作頻度 25%，50%，75%減少達成率並びに部分発作，強直間代発作及び全般強直間代発作が全くなかった被験者の割合を測定し，ペランパネルの有効性を評価する (6)日本人被験者において，部分発作に対するペランパネルの有効性を E2007-J000-335 試験のプラセボと比較して評価する (7)医師による全般印象度及び全般改善度に対するペランパネルの有効性を評価する
治験方法	本治験は，多施設共同，用量漸増，非対照のオープンラベル試験であり，Core Study と，それに続く継続投与期（継続投与期 A 及び継続投与期 B；継続投与期 A を完了した，日本及び extended access program（EAP）が適用されない国で組み入れられた被験者が対象）で構成される。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，被験者は年齢（4 歳以上 7 歳未満，7 歳以上 12 歳未満）により層別し，発作型ごとに，4 歳以上 7 歳未満の年齢集団を 30%以上（すなわち，部分発作 36 例以上，強直間代発作 12 例以上）登録することとした。 Core Study： Core Study は投与前期と治療期で構成される。投与前期（最長 4 週間±3 日）では被験者の本治験参加への適格性を評価した。治療期は，治療漸増期（最長 11 週間），治療維持期（最長 12 週間）及びフォローアップ期（最長 4 週間±7 日，継続投与期 A に移行しない被験者のみ）から成る。

表 2.7.6.4-1　治験方法の概略（311 試験）

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td></td><td>
治療期：
被験者は，治療漸増期及び治療維持期にペランパネル懸濁剤の投与を受けた。治療期の間，ベースライン時に受けていた抗てんかん薬による治療は継続し，抗てんかん薬の変更（追加，削除又は用量調整）は許容されなかった。
治療漸増期において，被験者は CYP3A 誘導作用のある抗てんかん薬（Inducer）併用の有無により層別され，それぞれの臨床反応及び忍容性に基づき，漸増投与を受けた。増量間隔は下記の投与スケジュールに従って 1～2 週間以上とした。Inducer 併用例では，日本においては 12 mg/日まで，日本以外においては 16 mg/日までの漸増投与を設定した。一方，Non-Inducer 併用例では，12 mg/日までの漸増投与を設定した。ただし，各被験者に最適な用量を確認するため，忍容性に基づいた用量調節を許容した。

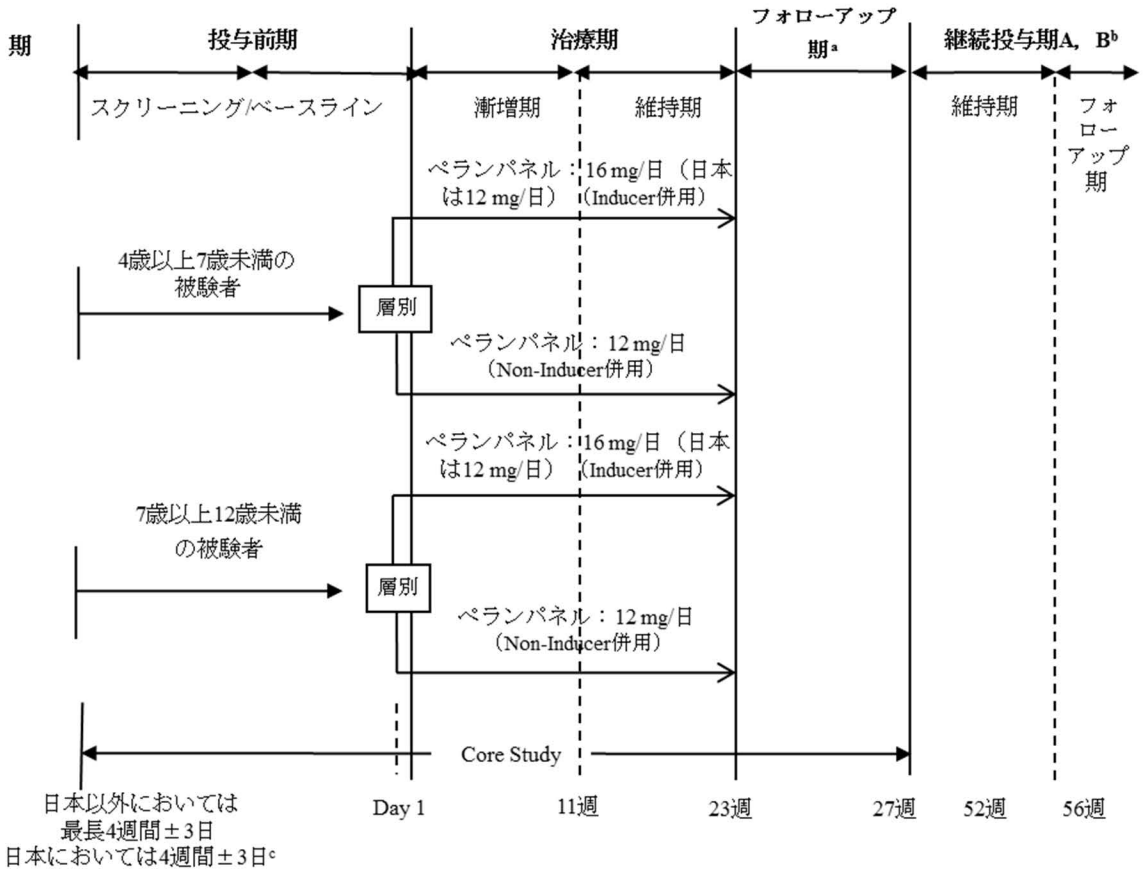
投与スケジュール（日本以外）
<table>
<tr><th>Week</th><th>Inducer 併用例
(mg/日)</th><th>Non-Inducer 併用例
(mg/日)</th></tr>
<tr><td>0</td><td>4</td><td>2</td></tr>
<tr><td>1</td><td>6</td><td>4</td></tr>
<tr><td>2</td><td>8</td><td>6</td></tr>
<tr><td>3</td><td>10</td><td>6</td></tr>
<tr><td>4</td><td>10</td><td>8</td></tr>
<tr><td>5</td><td>12</td><td>8</td></tr>
<tr><td>6</td><td>12</td><td>10</td></tr>
<tr><td>7</td><td>14</td><td>10</td></tr>
<tr><td>8</td><td>14</td><td>12</td></tr>
<tr><td>9</td><td>16</td><td>12</td></tr>
<tr><td>10</td><td>16</td><td>–</td></tr>
</table>
投与スケジュール　（日本）
<table>
<tr><th>Week</th><th>Inducer 併用例
(mg/日)</th><th>Non-Inducer 併用例
(mg/日)</th></tr>
<tr><td>0</td><td>2</td><td>2</td></tr>
<tr><td>1</td><td>4</td><td>4</td></tr>
<tr><td>2</td><td>6</td><td>6</td></tr>
<tr><td>3</td><td>6</td><td>6</td></tr>
<tr><td>4</td><td>8</td><td>8</td></tr>
<tr><td>5</td><td>8</td><td>8</td></tr>
<tr><td>6</td><td>10</td><td>10</td></tr>
<tr><td>7</td><td>10</td><td>10</td></tr>
<tr><td>8</td><td>12</td><td>12</td></tr>
<tr><td>9</td><td>12</td><td>12</td></tr>
<tr><td>10</td><td>–</td><td>–</td></tr>
</table>
治療維持期（最長 12 週間）においては，治療漸増期終了時の最終用量でペランパネル懸濁剤の 1 日 1 回投与を継続した。忍容できない有害事象が発現した場合，又は高用量にベネフィットがあると考えられる場合は，複数回の用量調節を許容した。治療漸増期及び治療維持期における用量調節は，増量又は減量のいずれについても 1 段階ずつ行い，最低用量である 2 mg を忍容できない被験者は，本治験を中止した。
継続投与期 A に移行しない又は早期中止した被験者は，治験薬最終投与後 4 週間（±7 日）のフォローアップ期に移行した。
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.4-1　治験方法の概略（311 試験）

項　　目	内　　容
	継続投与期 A： 継続投与期 A は，継続維持期（最長 29 週間）及びフォローアップ期（最長 4 週間±7 日；継続投与期 B へ移行しない被験者）から成る。治療期の予定された検査を完了した全ての被験者は，継続投与期 A への参加が適格とされた。 継続投与期 A の継続維持期において，全ての被験者は至適用量（すなわち，Core Study 終了時の用量）での投与を継続した。忍容できない有害事象が発現した又は高用量にベネフィットがあると考えられる場合は，複数回の用量調節が許容された。ペランパネルの最大用量は，Non-Inducer 併用例では 12 mg/日，Inducer 併用例では日本以外は 16 mg/日，日本では 12 mg/日とした。継続維持期において，併用抗てんかん薬の新たな投与開始，投与中止及び用量変更は許容された。発作のコントロールに適していると考えられる場合，治験担当医師の裁量でペランパネルの単剤投与を許容した。 継続投与期 B に移行しない被験者又は早期中止した被験者は 4 週間のフォローアップ期に移行した。 継続投与期 B： 継続投与期 B への参加は，継続投与期 A を完了した日本及び EAP が適用されない国で組み入れられた被験者のみを対象とした。 継続投与期 B の治療期では，治験担当医師の判断により，臨床的に適切と考えられる限り継続した。日本では，被験者は 12 歳に達するまで又はペランパネルが日本で 4 歳以上 12 歳未満の部分発作の適応を取得するまで継続投与期 B を継続可能とした。EAP が適用されない国では，治験担当医師の判断により臨床的に適切と考えられる限り，被験者は 12 歳に達するまで又はペランパネルの懸濁剤が市販されるまで継続投与期 B を継続可能とした。 早期中止した被験者又はペランパネル市販薬へ切り替えなかった被験者は，中止時来院から 4 週（±7 日）後にフォローアップ検査を実施した。

表 2.7.6.4-1　治験方法の概略（311 試験）

項　　目	内　　容



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

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

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

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

対象	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）

表 2.7.6.4-1　治験方法の概略（311 試験）

項　　目	内　　容
選択基準	(1)国際抗てんかん連盟のてんかん発作分類（1981 年）に従い，部分発作（二次性全般化発作の有無を問わない）又は強直間代発作を伴うてんかんと診断された者。診断は，てんかんに一致する既往歴及び脳波に基づき，Visit 1 の 6 ヵ月以上前に確定していること。なお，発作間の脳波が正常であっても，他の診断基準（既往歴）を満たしている場合は組み入れ可能とした (2)同意/アセント取得時の年齢が 4 歳以上 12 歳未満の男性又は女性 (3)体重 16 kg 以上 (4)Visit 1 前にてんかんの悪化原因を除外した脳画像診断（MRI 又は CT）を有する患者 (5)Visit 2 前 12 週間±3 日（日本のみ 4 週間±3 日）以内に 1 回以上の部分発作又は強直間代発作を発現した患者。なお，運動徴候を伴う単純部分発作，複雑部分発作及び二次性全般化発作のみを部分発作としてカウントした (6)1～3 種類の承認済み抗てんかん薬を一定の用法用量で使用中の患者。用量は Visit 1 前 4 週間以上一定であること；新規抗てんかん薬療法を開始する場合，用量は Visit 1 前 8 週間以上一定でなくてはならない。CYP3A 誘導作用のある抗てんかん薬（定義：カルバマゼピン，フェニトイン，オクスカルバゼピン又は eslicarbazepine のいずれか）は，抗てんかん薬最大 3 剤のうちの 1 剤のみ許容した（迷走神経刺激療法は，抗てんかん薬の 1 つとしてカウントした）
除外基準	(1)女性の場合には，スクリーニング時又はベースライン時に授乳中又は妊娠中の患者（検出感度が 25 IU/L 又はそれに相当する単位による β-hCG 検査［又は hCG 検査］で確認した）。スクリーニング時に陰性であっても，スクリーニングから治験薬の初回投与までの間が 72 時間以上経過している場合には，ベースライン時に再度，妊娠検査を実施した (2)下記の妊娠可能な女性： • 治験に組み入れられる 30 日前から避妊を実施しておらず，さらに本治験期間中及び治験薬投与中止後 28 日間を通じて，効果の高い避妊法（例えば，全禁欲，子宮内避妊用具，避妊用インプラント，経口避妊薬の使用，あるいはパートナーである男性が精管切除術を受けており無精子の状態であることが確認できる）に同意しない患者。効果の高い避妊方法が適切でない又は許容できない被験者の場合，医学的に許容される避妊方法（例えば，コンドームと殺精子剤併用子宮頸部キャップ等の二重バリア法）の使用に同意しなくてはならない • 禁欲によって現在避妊をしている場合であっても，治験中及び治験薬投与中止から 28 日後まで性交渉をしないことに同意しない患者，あるいは上記に示す二重バリア法による避妊を行うことに同意しない患者 • 経口避妊薬を使用している場合には，治験薬投与前 4 週間以上，同一薬剤を一定の用量にて使用していない，あるいは当該経口避妊薬を治験中及び治験薬投与中止から 28 日後まで継続することに同意しない患者 (3)心因性発作を有する又は Visit 1 の前約 5 年以内に既往がある (4)Visit 1 前 6 ヵ月以内に，入院を要するてんかん重積状態の既往がある (5)治験実施に影響を及ぼす又は規定された検査の実施を妨げるような精神状態が不安定な者（例えば，重要な自殺リスク［Visit 1 前 6 ヵ月以内の自殺行為及び自殺念慮を含む］，精神障害，急性躁病の現病歴を有する） (6)6 歳以上の患者において，Visit 2 の前 6 ヵ月以内に自殺念慮（自殺の具体的な計画の有無にかかわらず，自殺の意図がある）があった（すなわち，C-SSRS の自殺念慮に関する質問 4 又は 5 に対し「はい」と回答した患者） (7)Visit 1 後 6 ヵ月以内に，てんかんに対する外科的治療の予定がある又は既

表 2.7.6.4-1　治験方法の概略（311 試験）

項　　目	内　　容
	に実施が確定している者。ただし，当該外科的治療が過去に実施され，かつ奏効しなかったことを示す文書が残されている場合には，その患者の組み入れは可とした (8)被験者の安全性又は本治験の評価に影響を及ぼす可能性があると治験担当医師が判断した，臨床上問題となる疾病（例えば，心臓，呼吸器，消化管，腎臓の疾患）を有する (9)推算糸球体濾過量（eGFRs）がそれぞれ 31 mL/min 以上 60 mL/min 未満及び 30 mL/min 未満で定義される中等度又は高度の腎不全を有する (10)臨床上問題となる活動性の肝疾患を有する。併用薬による肝酵素（ALT 及び AST）の持続的な上昇は，基準値上限（ULN）の 3 倍未満であれば許容される (11)重大な活動性血液疾患を有する；白血球数 2500/μL 以下又は絶対好中球数 1000/μL 以下 (12)臨床上問題となる心電図異常（450 ms 超で定義される QTc 延長を含む）が認められる (13)進行性の中枢神経系疾患（変性中枢神経系疾患を含む）及び進行性の腫瘍が認められる (14)皮膚（例えば，スティーブンス・ジョンソン症候群），血液又は臓器毒性反応を含む多剤アレルギー又は抗てんかん薬に対する高度な薬物反応が認められたことがある (15)併用抗てんかん薬としてフェルバメートを使用する場合で，投与開始 2 年以内である，又は Visit 1 前 8 週以内に用量が変更された。フェルバメートの投与中に白血球数が 2500/μL 以下に減少したことがある，血小板数が 100,000/mm³ 未満に減少したことがある，肝機能検査値が ULN の 3 倍を上回ったことがある，あるいは肝臓又は骨髄機能障害を示すその他の徴候が認められる。過去にフェルバメートを使用したことがある場合，その使用は Visit 1 の 8 週前までに中止されていること (16)ビガバトリンを併用中：過去にビガバトリンを使用したことがある場合，その使用は Visit 1 の 5 ヵ月前までに中止され，さらに，ビガバトリンに関連する臨床的に重要な異常を示すエビデンスが視野検査で認められていないことが文書に記録されていること (17)カンナビノイドの併用 (18)てんかんの治療のためにベンゾジアゼピンを使用しその用量が Visit 1 の前 4 週間以上一定でなく，増量した患者。レスキュー薬としてのベンゾジアゼピンの使用に限って許容するが，他のいずれの目的（例えば，不安又は睡眠障害）でのベンゾジアゼピンの間欠的な使用は禁止した (19)Visit 1 前の 5 ヵ月以内の迷走神経刺激装置の植え込み，又は Visit 1 前 4 週間以内（及び治験期間を通して）に刺激パラメータの設定を変更した (20)Visit 1 の前 4 週間以上ケトン食療法が一定でない患者 (21)治験担当医師の判断により本治験の参加又は安全な治験の実施に影響する可能性があると判断された既往歴又は現病歴を有する (22)過去に治験又は 2 ヵ月以上の処方によりペランパネルの投与を受けた，あるいは有害事象により中止した (23)Visit 1 前の 4 週間以内又は当該治験薬の半減期のおよそ 5 倍の日数のいずれか長い方の期間内に他の治験に参加し治験薬又は治験機器を使用した患者 (24)遺伝疾患であるガラクトース不耐症，Lapp ラクターゼ欠乏症又はグルコース・ガラクトース吸収不良症を有する患者
使用薬剤	ペランパネル 0.5 mg/mL 懸濁剤

表 2.7.6.4-1　治験方法の概略（311 試験）

項　　目	内　　容
投与量 投与方法 投与期間	1 日 1 回就寝前に経口投与した。 最大用量は，Non-Inducer 併用例では 12 mg/日，Inducer 併用例では日本以外は 16 mg/日，日本では 12 mg/日とした。 投与期間 Core Study： • 投与前期（スクリーニング/ベースライン）最長 4 週間±3 日 • 治療期：治療漸増期（最長 11 週間），治療維持期（最長 12 週間），フォローアップ期（最長 4 週間±7 日；継続投与期 A へ移行しない被験者），計 27 週間（継続投与期 A に移行する場合は 23 週間） 継続投与期 A： • 継続維持期（最長 29 週間）及びフォローアップ期（最長 4 週間±7 日；継続投与期 B へ移行しない被験者），計最長 33 週間 継続投与期 B： • 継続維持期：治験担当医師が臨床的に適切であると判断した被験者に限り治験薬の投与を継続した。日本では，被験者は 12 歳に達するまで又はペランパネルが日本で 4 歳以上 12 歳未満の部分発作の適応を取得するまで継続投与期 B に参加することができる。EAP が適用されない国では，治験担当医師の判断により臨床的に適切と考えられる限り，被験者は 12 歳に達するまで又はペランパネルの懸濁剤が市販されるまで継続投与期 B に参加できることとした • 早期中止した被験者又はペランパネル市販薬へ切り替えなかった被験者は，中止時来院から 4 週（±7 日）後にフォローアップ検査を実施した
併用薬剤の規定	カルバマゼピン，オクスカルバゼピン，フェニトイン及び eslicarbazepine を除き，CYP3A 誘導剤であることが知られている以下の薬剤（これに限定されない）：リファンピシン，トログリタゾン，セント・ジョーンズ・ワート，エファビレンツ，ネビラピン，グルココルチコイド（局所使用を除く），モダフィニル，ピオグリタゾン及びリファブチンは併用禁止とし，Visit 1 の前 28 日以内に中止した。Visit 1 前の 5 ヵ月以内の迷走神経刺激装置の植え込み，又は Visit 1 前 4 週間以内（及び治験期間を通して）の刺激パラメータの設定の変更は禁止した。
実施スケジュール	表 2.7.6.4-2，表 2.7.6.4-3，表 2.7.6.4-4 参照
評価項目	有効性： 28 日間あたりの発作頻度変化率，発作頻度 25%減少達成率，発作頻度 50%減少達成率，発作頻度 75%減少達成率，発作頻度 100%減少達成（seizure free）率，医師による全般改善度 安全性： 有害事象，臨床検査（血液生化学検査，血液学的検査，尿検査），バイタルサイン（血圧，脈拍数，呼吸数，体温），12 誘導心電図，身体所見，神経学的検査，成長及び発育（体重，身長，甲状腺機能及びインスリン様成長因子-1［IGF-1］），認知機能検査，A-B neuropsychological assessment schedule（ABNAS），子どもの行動チェックリスト（CBCL）及び Lafayette Grooved Pegboard Test（LGPT）を用いた視覚運動能の検査，C-SSRS（同意/アセント時 6 歳以上の被験者），脳波（覚醒状態及び睡眠状態） 薬物動態： 血漿中ペランパネル濃度

表 2.7.6.4-1　治験方法の概略（311 試験）

項　　目	内　　容
解析方法	有効性の解析 Core Study： 28 日間あたりの発作頻度変化率の要約統計量を年齢区分（4 歳以上 7 歳未満，7 歳以上 12 歳未満），発作型（部分発作，強直間代発作，二次性全般化発作），Inducer 併用の有無ごとに FAS（治験薬が 1 回以上投与され，投与後に発作データが 1 つ以上得られた被験者の集団）を対象として算出した。 発作頻度 25%減少達成率，発作頻度 50%減少達成率，発作頻度 75%減少達成率，発作頻度 100%減少達成（seizure free）率及び医師による全般改善度について，年齢区分，発作型，Inducer 併用の有無ごとに FAS を対象として頻度集計を実施した。 日本での承認申請のため，日本において登録された被験者において，部分発作の発作頻度変化率の中央値の 95%信頼区間の上限値が適切に設定した閾値を下回る場合，ペランパネルの有効性が確認されると定義した。閾値は，E2007-J000-335 試験の治療期にプラセボの投与を受けた被験者における発作頻度変化率の中央値（–10.5%）とした。 継続投与期 A： 有効性評価項目について，年齢区分，発作型，Inducer 併用の有無ごとに要約統計量を算出し，頻度集計では例数及びその割合について，FAS を対象として集計した。
症例数の設定根拠	本治験の対象である小児（4 歳以上 12 歳未満）における安全性評価に十分と考えられる例数として，部分発作と強直間代発作を合計して少なくとも 160 例（強直間代発作は最大 40 例）と設定した。当該症例数は，部分発作及び強直間代発作の適応取得のために実施された 4 つの国際共同第 3 相試験（有効性及び安全性試験）に組み入れられた 12 歳以上の小児の被験者数と同程度である。 日本での承認申請のため，E2007-J000-335 試験のプラセボ群で認められた，ベースラインからの発作頻度変化率の中央値（–10.5%）を上回らない可能性を 80%の検出力で検出するため，日本における登録症例数は 65 例とした。
目標症例数	160 例以上（部分発作 120 例以上，強直間代発作最大 40 例） 発作型ごとに，4 歳以上 7 歳未満の年齢集団を 30%以上（すなわち，部分発作 36 例以上，強直間代発作 12 例以上）
実施施設	日本 22 施設，米国 15 施設，フランス 5 施設，スペイン 5 施設，ハンガリー4 施設，ポーランド 3 施設，ベルギー2 施設，韓国 1 施設，ラトビア 1 施設，計 58 施設
実施期間	2016 年 11 月～2019 年 2 月

表 2.7.6.4-2 実施スケジュール（311 試験：Core Study）

期	投与前期	治療期										
	スクリーニング /ベースライン	治療漸増期[a]				治療維持期[b]				フォローアップ期[b,c]		
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9		早期中止時[d]	規定外検査
週	最長−4 週±3 日～0 週（日本以外） −4 週±3 日～0 週（日本のみ）	0	2	5	8	11	15	19	23	27		
調査項目												
人口統計学的特性	X											
文書同意/アセント	X											
選択/除外基準	X	X										
既往歴	X											
てんかんの病歴	X											
前治療薬/併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
前治療/併用抗てんかん薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
神経学的検査[e]	X								X	X	X	
身体所見[e]	X								X	X	X	
バイタルサイン[f]及び体重[g]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
身長[g]		X							X		X	
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬の服薬遵守状況			X	X	X	X	X	X	X		X	X
治験薬の処方		X	X	X	X	X	X	X	X[h]			X[i]

表 2.7.6.4-2 実施スケジュール（311 試験：Core Study）

期	投与前期	治療期										
	スクリーニング /ベースライン	治療漸増期[a]				治療維持期[b]				フォローアップ期[b,c]		
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9		早期中止時[d]	規定外検査
週	最長−4 週±3 日～0 週（日本以外） −4 週±3 日～0 週（日本のみ）	0	2	5	8	11	15	19	23	27		
調査項目												
未使用治験薬の回収			X	X	X	X	X	X	X		X	X[i]
被験者日誌の配布	X	X	X	X	X	X	X	X	X[h]			X
被験者日誌の回収及び確認		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
臨床検査[j]	X[k]					X			X[k]	X	X	X

表 2.7.6.4-2 実施スケジュール（311 試験：Core Study）

期	投与前期	治療期										
	スクリーニング /ベースライン	治療漸増期[a]				治療維持期[b]				フォローアップ期[b,c]		
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9		早期中止時[d]	規定外検査
週	最長−4 週±3 日～0 週（日本以外） −4 週±3 日～0 週（日本のみ）	0	2	5	8	11	15	19	23	27		
調査項目												
甲状腺機能（TSH，fT3，fT4）及び IGF-1	X								X		X	
血清中 β-hCG（又は hCG）[l]	X											
尿妊娠検査[l]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
C-SSRS[m]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12 誘導心電図[n]	X								X	X	X	X[o]
脳波[p]	X								X		X	X[o]
治験薬の血漿中濃度[q]							X	X	X		X	X[r]
電話連絡[s]		X	X	X	X	X	X	X				
ABNAS[t]	X[u]	X					X		X		X[v]	
LGPT	X[u]	X					X		X		X[v]	
子どもの行動チェックリスト		X							X		X	
EQ-5D-Y		X							X		X	
臨床全般印象度		X							X		X	
被験者の内訳		X							X		X	

表 2.7.6.4-2 実施スケジュール（311 試験：Core Study）

期	投与前期	治療期										
	スクリーニング /ベースライン	治療漸増期[a]				治療維持期[b]				フォローアップ期[b,c]		
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9		早期中止時[d]	規定外検査
週	最長−4 週±3 日～0 週（日本以外） −4 週±3 日～0 週（日本のみ）	0	2	5	8	11	15	19	23	27		
調査項目												
IxRS への連絡	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

ABNAS=A-B neuropsychological assessment schedule, ß-hCG=beta-human chorionic gonadotropin (or hCG=human chorionic gonadotropin),
C-SSRS=Columbia-Suicide Severity Rating Scale, EQ-5D-Y=EuroQol 5 Dimensions – Youth,
fT3=free triiodothyronine, fT4=free thyroxine, IGF-1=insulin-like growth factor-1, IxRS=interactive voice and web response system,
LGPT=Lafayette Grooved Pegboard Test, TSH=thyroid-stimulating hormone

a: 全ての来院は規定された来院日の±3 日以内に実施する。各来院日は実際の前回の来院日に基づいて設定される（つまり，Visit 3 は Visit 2 の来院日から 2 週間±3 日，Visit 4 は Visit 3 の来院日から 3 週間±3 日，Visit 5 は Visit 4 の来院日から 3 週間±3 日の間に完了する）
b: 全ての来院は規定された来院日の±7 日以内に実施する。各来院日は実際の前回の来院日に基づいて設定される（つまり，Visit 6 は Visit 5 の来院日から 3 週間±7 日，Visit 7 は Visit 6 の来院日から 4 週間±7 日，Visit 8 は Visit 7 の来院日から 4 週間±7 日，Visit 9 は Visit 8 の来院日から 4 週間±7 日の間に完了する）
c: フォローアップ期の検査は，Core Study を完了（又は治験を早期中止）し，継続投与期 A に移行しない被験者のみ実施し，Visit 9 又は治験薬最終投与後 4 週に実施する
d: これらの検査は，Visit 2 の後に治験を早期中止（中止理由は問わない）した被験者で実施する
e: 身体所見及び神経学的検査は，Visit 1，Visit 9，フォローアップ期及び早期中止時（該当する場合）にのみ実施する。それ以外の来院時には，被験者からの訴えがあった場合のみ実施する。臨床的に問題となる異常所見がみられた場合には，有害事象として報告する
f: 血圧，脈拍数，呼吸数及び体温
g: 体重及び身長（裸足）。各来院時に 3 回測定する。各測定値は，別々の値として症例報告書に記録する
h: 継続投与期 A に移行した被験者のみ実施する
i: 未使用治験薬の回収及び治験薬の処方は，規定外来院時に漸増が必要な被験者のみ実施する
j: 臨床検査には，血液学的検査，脂質を含む生化学的検査及び尿検査が含まれる
k: 空腹時の脂質及び血糖用の検体は，ベースライン時並びに，終了時又は早期中止時に，2～4 時間の絶食後に採取する
l: 8 歳以上又は妊娠の可能性のある女性のみ。スクリーニング検査実施後であっても，妊娠検査用の尿検体が採取不可能だった場合は血清による妊娠検査を実施する
m: 同意/アセント時の年齢が 6 歳以上の被験者のみ
n: ベースライン時に正常で，その後のいずれかの検査時に QT が 450 ms 超となった場合，5–10 分間隔で 3 回連続測定を実施し，正異を確認する
o: 規定外来院時の心電図又は脳波検査は，直前の来院時の検査結果が臨床的に問題となる検査結果と治験担当医師が判断した場合のみ実施する
p: 脳波は全ての被験者で覚醒状態及び睡眠状態で実施する
q: 血漿中ペランパネル濃度測定用の血液検体（約 1 mL）は，規定の Visit のいずれかの時間に採取する
r: 重篤な有害事象又は予測できない高度の有害事象の初回報告時及びその回復時に可能であれば追加の血液検体（約 1 mL）を採取する
s: 被験者及び/又は介護者との電話連絡は，Visit 2，Visit 3，Visit 4，Visit 5，Visit 6 の 1 週間後；及び Visit 7，Visit 8 及び Visit 9 の間（±3 日）に実施し，被験者日誌の記録，有害事象，治験薬の服薬遵守状況及び抗てんかん薬を含む併用薬の確認を行う。規定の電話連絡の前に治験薬を減量している被験者には，規定の電話連絡の代わりに来院することを強く推奨し，今後の治験薬投与に関して相談する。実施医療機関は，IxRS に連絡し，今後の治験薬の処方情報を入手する。その後，被験者は規定のスケジュールに従う
t: ABNAS は被験者が自覚する認知機能に対する影響を評価する目的で，認知機能の 5 つのアスペクト（疲労，記憶，集中，行動スピード及び読み）について，0～3 点で評価する
u: Visit 1 では，2 回実施する（トレーニングのためのみ）
v: Week 12 以降に中止した被験者は，早期中止時検査を実施する

表 2.7.6.4-3 実施スケジュール（311 試験：継続投与期 A）

期	継続投与期 A[a]					
	継続維持期			フォローアップ期[b]		
Visit	10[c]	11	12		早期中止時	規定外検査
週	28	40	52	56		
調査項目						
前治療薬/併用薬	X	X	X	X	X	X
前治療/併用抗てんかん薬	X	X	X	X	X	X
神経学的検査[d]				X		X
身体所見[d]			X	X		X
バイタルサイン[e]及び体重[f]	X	X	X	X	X	X
身長[f]		X	X		X	
有害事象	X	X	X	X	X	X
IxRS への連絡	X	X		X	X	X
治験薬の服薬遵守状況	X	X	X		X	X
治験薬の処方	X	X				X[g]
未使用治験薬の回収	X	X	X		X	X[g]
被験者日誌の配布	X	X				X
被験者日誌の回収及び確認	X	X	X	X	X	X
臨床検査[h]		X	X[i]		X	X[j]
甲状腺機能（TSH，fT3，fT4）及び IGF-1			X		X	
尿妊娠検査[k]	X	X	X	X	X	X
C-SSRS[l]	X	X	X	X	X	X
12 誘導心電図[m]			X		X	X[n]
脳波[o]			X		X	X[n]
電話連絡[p]	X	X	X			
ABNAS[q]			X		X	
LGPT			X		X	
子どもの行動チェックリスト			X		X	
EQ-5D-Y			X		X	
臨床全般印象度			X		X	
被験者の内訳			X		X	

ABNAS=A-B neuropsychological assessment schedule, C-SSRS=Columbia-Suicide Severity Rating Scale, EQ-5D-Y=EuroQol 5 Dimensions – Youth, fT3=free triiodothyronine, fT4=free thyroxine, IGF-1=insulin-like growth factor-1, IxRS=interactive voice and web response system, LGPT=Lafayette Grooved Pegboard Test, TSH=thyroid-stimulating hormone.

a: 規定日±6 日以内に来院する

b: フォローアップ期の検査は，治験薬最終投与後 4 週（±7 日）に実施する（継続投与期 B へ移行する被験者を除く）

c: 全ての被験者は，Core Study の治療期を完了した直後に継続投与期 A に移行する。継続投与期 A に移行する被験者は，追加の検査を実施する

d: 治験期間中のいずれの来院時においても，身体所見及び神経学的検査は被験者からの訴えがあった場合のみ実施する臨床的に問題となる異常所見がみられた場合には，有害事象として報告する

e: 血圧及び脈拍数

f: 体重及び身長（裸足）。各来院時に 3 回測定する。各測定値は，別々の値として症例報告書に記録する

g: 未使用治験薬の回収及び治験薬の処方は，規定外来院時に漸増が必要な被験者のみ実施する

h: 臨床検査には，血液学的検査，脂質を含む生化学的検査及び尿検査が含まれる
i: 検体は空腹時に採取する
j: 直前の来院時の検査結果が異常の場合のみ実施する
k: 8 歳以上又は妊娠の可能性のある女性のみ
l: 同意/アセント時の年齢が 6 歳以上の被験者のみ
m: いずれかの検査時に QTc が 450 ms 超となった場合，5–10 分間隔で 3 回連続測定を実施し，正異を確認する
n: 規定外来院時の心電図又は脳波検査は，直前の来院時の検査結果が臨床的に問題となる検査結果と治験担当医師が判断した場合のみ実施する
o: 脳波は全ての被験者で覚醒状態及び睡眠状態で実施する
p: 被験者及び/又は介護者との電話連絡は，Visit 10～Visit 12 において，Visit の 2 週間後（±3 日）に実施し，被験者日誌の記録，有害事象，治験薬の服薬遵守状況及び抗てんかん薬を含む併用薬の確認を行う。規定の電話連絡の前に治験薬を減量している被験者には，規定の電話連絡の代わりに来院することを強く推奨し，今後の治験薬投与に関して相談する。実施医療機関は，IxRS に連絡し，今後の治験薬の処方情報を入手する。その後，被験者は規定のスケジュールに従う
q: ABNAS は被験者が自覚する認知機能に対する影響を評価する目的で，認知機能の 5 つのアスペクト（疲労，記憶，集中，行動スピード及び読み）について，0～3 点で評価する

表 2.7.6.4-4 実施スケジュール（311 試験：継続投与期 B）

期	継続投与期					
	継続維持期					
Visit	初回調査[a] (Day 1, Week 1)	規定された来院[b]（12 週間ごと）	規定外来院[c]	終了時	早期中止時[d]	フォローアップ期[e]（早期中止時から 4 週後）
調査項目						
ペランパネル投与継続に関するリスク/ベネフィット及び年齢の適切性の確認	X	X	X			
併用薬及び併用抗てんかん薬	X[f]	X	X	X	X	X
治験薬の服薬遵守状況	X[f]	X	X	X	X	
バイタルサイン	X[f]	X	X	X	X	X
体重	X[f]	X	X[g]	X	X	X
臨床検査	X[f]	X	X[g]	X	X	X
尿妊娠検査[h]	X[f]	X	X[g]	X	X	X
治験薬の処方	X	X	X[i]			
未使用治験薬の回収		X	X[i]	X	X	
有害事象	X[f]	X	X	X	X	X

a: 継続投与期 A の最終来院日（Visit 12）に実施する
b: 来院の許容期間は±6 日とする
c: 治験担当医師は，被験者の状態を考慮し必要に応じて規定外来院の調査を実施する
d: 被験者が 12 歳に達した場合又はペランパネルの市販薬が使用可能となった場合，被験者は速やかにペランパネル市販薬へ切り替え，終了時検査を実施する。市販薬へ切り替えない被験者は，中止時検査及びフォローアップ検査（4 週間［±7 日］後）を実施する
e: 被験者がペランパネル市販薬へ切り替え，終了時検査を実施した場合，フォローアップ検査は不要とする
f: 継続投与期 A の最終来院で収集したデータ（Visit 12）を参照する
g: 治験担当医師の判断による
h: 8 歳以上又は妊娠の可能性のある女性のみ
i: 必要に応じて，治験薬の処方又は未使用治験薬の回収を行う

2.7.6.4.2 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.4-1 に示した。

投与前期に登録した 180 例全例が Core Study の治験薬投与を受け，146 例（81.1%）が Core Study を完了，34 例（18.9%）が中止した。Core Study 中止例の主たる中止理由は，有害事象 14 例（7.8%），被験者都合 7 例（3.9%），効果不十分 8 例（4.4%），同意撤回 2 例（1.1%），その他 3 例（1.7%）であった。

Core Study を完了した 146 例のうち，136 例が継続投与期 A に登録され，136 例が継続投与期 A の投与を受けた。継続投与期 A の投与を受けた 136 例のうち，122 例（89.7%）が継続投与期 A を完了，14 例（10.3%）が中止であった。継続投与期 A 中止例の主たる中止理由は，有害事象 5 例（3.7%），効果不十分 4 例（2.9%），被験者都合 3 例（2.2%），同意撤回及びその他各 1 例（0.7%）であった。

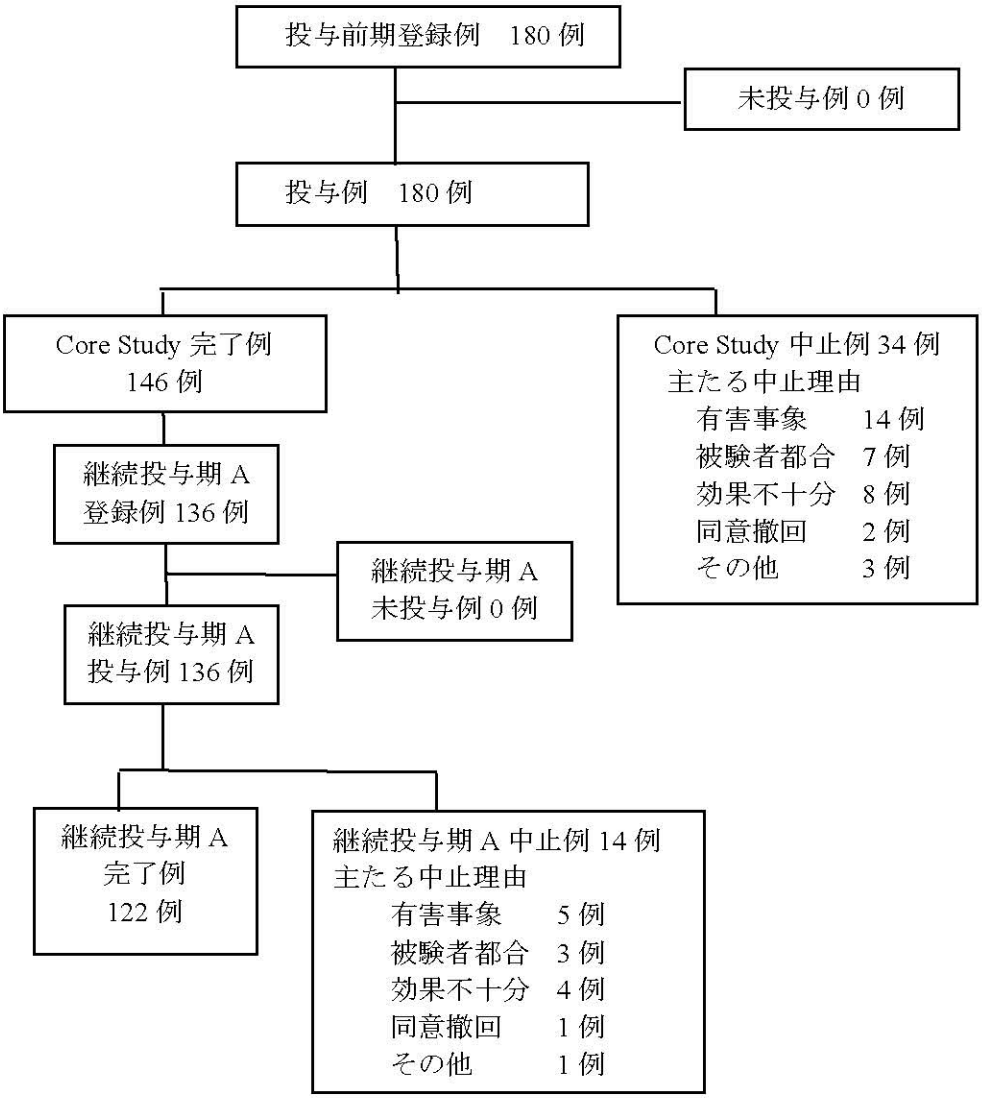


図 2.7.6.4-1　被験者の内訳（311 試験）

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

2.7.6.4.3 有効性及び安全性の解析対象集団

本治験の有効性解析の主たる解析対象集団である FAS には 180 例の投与例全例が採用された。安全性解析対象集団も同様に，投与例全例が採用された。

2.7.6.4.4 被験者背景

安全性解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.4-5 及び表 2.7.6.4-6 に示した。

安全性解析対象集団 180 例のうち，ほとんどは White（54.4%）又は日本人（38.0%）であり，7 歳以上 12 歳未満が 134 例（74.4%），4 歳以上 7 歳未満が 46 例（25.6%）であった。性別は男性が 92 例（51.1%），女性が 88 例（48.9%）であった。年齢（平均値±標準偏差）は 8.1±2.09 歳

であった。

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

なお，ベースライン時の発作に基づき，被験者を部分発作コホート又は強直間代発作コホートとして割り付け，さらに部分発作コホートのうち，二次性全般化発作が発現した被験者集団を二次性全般化発作サブセットとした。安全性解析対象集団において，部分発作コホート，強直間代発作コホート及び二次性全般化発作サブセットは，それぞれ 149 例，31 例及び 54 例であった。

表 2.7.6.4-5 被験者背景（安全性解析対象集団，311試験）

	部分発作コホート (N=149)	強直間代発作コホート (N=31)	二次性全般化発作サブセット (N=54)	全体 (N=180)
年齢[a]（歳）				
平均値±標準偏差	8.1±2.10	8.5±2.03	7.7±1.99	8.1±2.09
中央値	8.0	9.0	8.0	8.0
最小値，最大値	4, 11	5, 11	4, 11	4, 11
年齢区分, n (%)				
4 歳以上7歳未満	40 (26.8)	6 (19.4)	17 (31.5)	46 (25.6)
7歳以上12歳未満	109 (73.2)	25 (80.6)	37 (68.5)	134 (74.4)
性別, n (%)				
男性	72 (48.3)	20 (64.5)	25 (46.3)	92 (51.1)
女性	77 (51.7)	11 (35.5)	29 (53.7)	88 (48.9)
人種, n (%)				
White	70 (48.3)	23 (88.5)	19 (35.2)	93 (54.4)
Black or African American	2 (1.4)	1 (3.8)	1 (1.9)	3 (1.8)
Japanese	65 (44.8)	0	33 (61.1)	65 (38.0)
Other Asian	5 (3.4)	1 (3.8)	1 (1.9)	6 (3.5)
American Indian or Alaska Native	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
Other	2 (1.4)	1 (3.8)	0	3 (1.8)
不明	4	5	0	9
体重 (kg)				
平均値±標準偏差	28.09±10.649	30.43±11.299	24.70±8.748	28.49±10.768
中央値	24.80	26.30	22.05	25.00
最小値，最大値	16.1, 64.7	16.0, 59.0	16.1, 55.5	16.0, 64.7

表 2.7.6.4-5 被験者背景（安全性解析対象集団，311試験）

	部分発作コホート (N=149)	強直間代発作コホート (N=31)	二次性全般化発作サブセット (N=54)	全体 (N=180)
身長 (cm)				
n	149	29	54	178
欠測	0	2	0	2
平均値±標準偏差	126.65±14.293	131.08±13.311	122.21±11.960	127.37±14.197
中央値	125.50	129.00	122.60	126.00
最小値，最大値	89.6, 157.8	113.8, 157.0	89.6, 147.3	89.6, 157.8
BMI (kg/m^2)				
n	149	29	54	178
欠測	0	2	0	2
平均値±標準偏差	16.98±3.384	17.74±3.720	16.22±3.376	17.10±3.442
中央値	16.22	16.26	15.48	16.24
最小値，最大値	10.8, 27.9	13.7, 27.5	10.8, 27.9	10.8, 27.9

a: 同意取得時の年齢

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 8 を引用）

表 2.7.6.4-6 被験者背景（安全性解析対象集団，311試験）

	部分発作コホート (N=149)	強直間代発作コホート (N=31)	二次性全般化発作サブセット (N=54)	全体 (N=180)
てんかんの罹病期間（年）[a]				
平均値±標準偏差	5.744±2.7485	5.571±3.6046	5.742±2.4828	5.714±2.9031
中央値	5.582	5.369	5.566	5.566
最小値，最大値	0.53,11.90	0.53,11.59	0.53,11.27	0.53,11.90
病因（主要）[b], n (%)				
不明	60 (40.3)	19 (61.3)	27 (50.0)	79 (43.9)
頭部外傷/頭蓋外傷	6 (4.0)	1 (3.2)	2 (3.7)	7 (3.9)
中枢神経系感染	16 (10.7)	0	3 (5.6)	16 (8.9)
脳卒中	3 (2.0)	0	1 (1.9)	3 (1.7)
脳器質の異常又は奇形	31 (20.8)	1 (3.2)	8 (14.8)	32 (17.8)
脳血管の異常	1 (0.7)	0	1 (1.9)	1 (0.6)
周産期事象	14 (9.4)	1 (3.2)	7 (13.0)	15 (8.3)
遺伝	6 (4.0)	4 (12.9)	2 (3.7)	10 (5.6)
てんかんの家族歴	3 (2.0)	4 (12.9)	0	7 (3.9)
その他	9 (6.0)	1 (3.2)	3 (5.6)	10 (5.6)
てんかん原発領域の疑いのある部位, n (%)				
特発性	16 (11.9)	18 (72.0)	3 (6.3)	34 (21.3)
症候性[c]	119 (88.1)	7 (28.0)	45 (93.8)	126 (78.8)
側頭葉	48 (35.6)	2 (8.0)	17 (35.4)	50 (31.3)
前頭葉	49 (36.3)	4 (16.0)	23 (47.9)	53 (33.1)

表 2.7.6.4-6 被験者背景（安全性解析対象集団，311試験）

	部分発作コホート (N=149)	強直間代発作コホート (N=31)	二次性全般化発作サブセット (N=54)	全体 (N=180)
頭頂葉	21 (15.6)	1 (4.0)	12 (25.0)	22 (13.8)
後頭葉	18 (13.3)	0	9 (18.8)	18 (11.3)
その他	27 (20.0)	2 (8.0)	11 (22.9)	29 (18.1)
不明	14	6	6	20
てんかん発作の種類[c], n (%)				
部分発作	148 (99.3)	7 (22.6)	54 (100.0)	155 (86.1)
運動徴候を伴わない単純部分発作	19 (12.8)	5 (16.1)	6 (11.1)	24 (13.3)
運動徴候を伴う単純部分発作	46 (30.9)	5 (16.1)	16 (29.6)	51 (28.3)
複雑部分発作	116 (77.9)	4 (12.9)	35 (64.8)	120 (66.7)
二次性全般化発作	82 (55.0)	2 (6.5)	54 (100.0)	84 (46.7)
全般発作	24 (16.1)	31 (100.0)	9 (16.7)	55 (30.6)
欠神発作	9 (6.0)	16 (51.6)	2 (3.7)	25 (13.9)
ミオクロニー発作	12 (8.1)	17 (54.8)	3 (5.6)	29 (16.1)
間代発作	6 (4.0)	10 (32.3)	3 (5.6)	16 (8.9)
強直発作	5 (3.4)	11 (35.5)	4 (7.4)	16 (8.9)
強直間代発作	4 (2.7)	27 (87.1)	2 (3.7)	31 (17.2)
脱力発作	9 (6.0)	6 (19.4)	4 (7.4)	15 (8.3)
その他	9 (6.0)	2 (6.5)	2 (3.7)	11 (6.1)

a: 診断日からスクリーニング日までの期間
b: 主要な理由のみ
c: 重複集計

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 9 を引用）

2.7.6.4.5 抗てんかん薬の併用状況

ベースライン時における抗てんかん薬の併用状況の概要を表 2.7.6.4-7 及び表 2.7.6.4-8 に示した。

治験実施計画書の選択/除外基準が改訂され，併用抗てんかん薬の最大数の規定は治験期間中に 2 剤から 3 剤に変更された。安全性解析対象集団（180 例）において，全例が抗てんかん薬を併用しており，1 剤併用例は 35 例（19.4%），2 剤併用例は 100 例（55.6%），3 剤併用例は 45 例（25.0%）であった。Inducer（カルバマゼピン，フェニトイン，オクスカルバゼピン又は eslicarbazepine）をベースライン時に使用していた被験者（Induer 併用例）は，全体で 49 例（27.2%）であった。

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

表 2.7.6.4-7 ベースライン時における抗てんかん薬の併用状況の概要（安全性解析対象集団，311試験）

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

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

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

b: ベースライン時に Inducer を併用していた被験者

c: ベースライン時に Non-Inducer のみ併用していた被験者

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 10 を引用）

表 2.7.6.4-8 ベースライン時に併用されていた個々の抗てんかん薬
（安全性解析対象集団，311試験）

	部分発作コホート (N=149) n (%)	強直間代発作コホート (N=31) n (%)	二次性全般化発作サブセット (N=54) n (%)	全体 (N=180) n (%)
Inducer[a]	47 (31.5)	2 (6.5)	12 (22.2)	49 (27.2)
カルバマゼピン	26 (55.3)	0	8 (66.7)	26 (53.1)
オクスカルバゼピン	18 (38.3)	1 (50.0)	3 (25.0)	19 (38.8)
フェニトイン	3 (6.4)	1 (50.0)	1 (8.3)	4 (8.2)
Non-Inducer	136 (91.3)	29 (93.5)	50 (92.6)	165 (91.7)
アセタゾラミド	1 (0.7)	0	1 (2.0)	1 (0.6)
Brivaracetam	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
臭素	1 (0.7)	0	1 (2.0)	1 (0.6)
クロバザム	41 (30.1)	7 (24.1)	17 (34.0)	48 (29.1)
クロナゼパム	7 (5.1)	2 (6.9)	3 (6.0)	9 (5.5)
ジアゼパム	2 (1.5)	0	0	2 (1.2)
Ergenyl chrono	6 (4.4)	6 (20.7)	1 (2.0)	12 (7.3)
エトスクシミド	1 (0.7)	2 (6.9)	0	3 (1.8)
ガバペンチン	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
ラコサミド	10 (7.4)	0	1 (2.0)	10 (6.1)
ラモトリギン	35 (25.7)	10 (34.5)	14 (28.0)	45 (27.3)
レベチラセタム	45 (33.1)	13 (44.8)	17 (34.0)	58 (35.2)
ニトラゼパム	1 (0.7)	0	1 (2.0)	1 (0.6)
フェノバルビタール	12 (8.8)	0	6 (12.0)	12 (7.3)
プレガバリン	1 (0.7)	0	1 (2.0)	1 (0.6)
プリミドン	0	1 (3.4)	0	1 (0.6)
ルフィナミド	8 (5.9)	1 (3.4)	4 (8.0)	9 (5.5)
スルチアム	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
Tetracosactide	0	1 (3.4)	0	1 (0.6)
トピラマート	22 (16.2)	7 (24.1)	11 (22.0)	29 (17.6)
バルプロ酸	49 (36.0)	5 (17.2)	16 (32.0)	54 (32.7)
ゾニサミド	18 (13.2)	2 (6.9)	5 (10.0)	20 (12.1)

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

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 11 を引用）

2.7.6.4.6 治験薬の暴露状況

治験薬の暴露期間を表 2.7.6.4-9 に示した。

治療期において，治験薬の暴露期間の中央値は，全体で 22.9 週（範囲 0～27 週），部分発作コホートで 23.0 週，二次性全般化発作サブセットで 23.0 週，強直間代発作コホートで 22.4 週であった。また，治験薬の暴露期間（中央値）は，年齢別（4 歳以上 7 歳未満：22.8 週，7 歳以上 12

歳未満：22.9 週）及び Inducer 併用の有無別（いずれも 22.9 週）で同様であった。

表 2.7.6.4-9　Core Studyにおけるペランパネルの暴露期間
（安全性解析対象集団，311試験）

	部分発作コホート (N=149)	強直間代発作コホート (N=31)	二次性全般化発作サブセット (N=54)	全体 (N=180)
暴露期間別, n (%)	149 (100.0)	31 (100.0)	54 (100.0)	180 (100.0)
>1日	149 (100.0)	31 (100.0)	54 (100.0)	180 (100.0)
>1週	148 (99.3)	31 (100.0)	53 (98.1)	179 (99.4)
>2週	146 (98.0)	31 (100.0)	53 (98.1)	177 (98.3)
>3週	145 (97.3)	31 (100.0)	52 (96.3)	176 (97.8)
>4週	142 (95.3)	30 (96.8)	52 (96.3)	172 (95.6)
>8週	134 (89.9)	29 (93.5)	50 (92.6)	163 (90.6)
>10週	133 (89.3)	28 (90.3)	50 (92.6)	161 (89.4)
>12週	131 (87.9)	27 (87.1)	50 (92.6)	158 (87.8)
>14週	130 (87.2)	26 (83.9)	49 (90.7)	156 (86.7)
>16週	129 (86.6)	26 (83.9)	49 (90.7)	155 (86.1)
>18週	129 (86.6)	26 (83.9)	49 (90.7)	155 (86.1)
>20週	121 (81.2)	23 (74.2)	49 (90.7)	144 (80.0)
>22週	106 (71.1)	18 (58.1)	44 (81.5)	124 (68.9)
>24週	10 (6.7)	3 (9.7)	7 (13.0)	13 (7.2)
>26週	3 (2.0)	1 (3.2)	2 (3.7)	4 (2.2)
暴露期間[a] (週)				
n	149	31	54	180
平均値±標準偏差	20.6±5.89	20.2±5.76	21.6±5.25	20.5±5.86
中央値	23.0	22.4	23.0	22.9
最小値，最大値	0, 27	3, 26	0, 27	0, 27
Number of subject-weeks[b]	3071.6	626.3	1168.7	3697.9

a: 暴露期間=(治験薬の最終投与日–治験薬の初回投与日+1)/7
b: Number of subject-weeks = 全ての被験者の暴露期間の合計

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 20 を引用）

2.7.6.4.7 有効性の結果

2.7.6.4.7.1 発作頻度変化率

治療期における発作頻度変化率を表 2.7.6.4-10（年齢区分別）及び表 2.7.6.4-11（Inducer の併用有無別）に示した。

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

年齢区分別では，部分発作コホートの部分発作の発作頻度変化率は，4 歳以上 7 歳未満で–42.65%（95%信頼区間：–56.34%，–26.32%），7 歳以上 12 歳未満で–40.11%（95%信頼区間：–53.32%，–30.77%）であった。

Inducer 併用の有無別では，部分発作コホートの部分発作の発作頻度変化率は，Inducer 併用例で–34.01%（95%信頼区間：–59.53%，9.01%），Non-Inducer 併用例で–42.21%（95%信頼区間：–53.76%，–32.08%）であった。

表 2.7.6.4-10　治療期における発作頻度変化率–年齢区分別（FAS，311試験）

	4歳以上7歳未満 (N=46)		7歳以上12歳未満 (N=134)		全体 (N=180)	
	実測値	変化率(%)	実測値	変化率(%)	実測値	変化率(%)
【部分発作コホート】						
部分発作						
投与前期						
n	40	–	108	–	148	–
平均値±標準偏差	90.53±178.397	–	101.97±177.099	–	98.88±176.916	–
中央値	18.67	–	26.96	–	25.16	–
最小値，最大値	0.5, 932.6	–	0.5, 1028.5	–	0.5, 1028.5	–
治療期						
n	40	40	108	108	148	148
平均値±標準偏差	54.26±106.866	–31.82±47.981	61.99±100.022	–13.73±107.542	59.90±101.606	–18.62±95.363
中央値	13.16	–42.65	14.89	–40.11	14.70	–40.11
最小値，最大値	0.0,442.5	–100.0,79.1	0.0,635.5	–100.0, 549.0	0.0, 635.5	–100.0, 549.0
中央値の 95%信頼区間	–	–56.34, –26.32	–	–53.32, –30.77	–	–52.55, –31.38
複雑部分発作						
投与前期						
n	23	–	74	–	97	–
平均値±標準偏差	71.71±193.472	–	72.12±136.235	–	72.03±150.637	–
中央値	15.00	–	17.63	–	16.59	–
最小値，最大値	0.5, 932.6	–	0.3, 842.9	–	0.3, 932.6	–
治療期						
n	23	23	74	74	97	97
平均値±標準偏差	34.16±90.720	–26.72±72.935	56.47±92.711	–0.32±125.754	51.18±92.267	–6.58±115.637
中央値	10.86	–52.55	10.19	–31.29	10.68	–33.13
最小値，最大値	0.0, 442.5	–100.0, 198.0	0.0, 406.8	–100.0, 549.0	0.0, 442.5	–100.0, 549.0
中央値の 95%信頼区間	–	–69.93, –12.73	–	–49.33, 3.00	–	–52.55, –19.43

表 2.7.6.4-10　治療期における発作頻度変化率–年齢区分別（FAS，311試験）

	4歳以上7歳未満 (N=46)		7歳以上12歳未満 (N=134)		全体 (N=180)	
	実測値	変化率(%)	実測値	変化率(%)	実測値	変化率(%)
【強直間代発作コホート】						
強直間代発作						
投与前期						
n	3	–	19	–	22	–
平均値±標準偏差	1.81±1.935	–	9.35±13.938	–	8.32±13.187	–
中央値	1.08	–	3.11	–	3.11	–
最小値，最大値	0.3, 4.0	–	0.9, 50.2	–	0.3, 50.2	–
治療期						
n	3	3	19	19	22	22
平均値±標準偏差	5.31± 7.739	353.68± 748.463	8.89± 15.028	197.98± 1038.899	8.40± 14.173	219.21± 990.690
中央値	1.74	–56.52	0.85	–81.94	1.30	–69.23
最小値，最大値	0.0,14.2	–100.0, 1217.6	0.0,47.4	–100.0, 4470.6	0.0, 47.4	–100.0, 4470.6
中央値の 95%信頼区間	–	–100.00, 1217.57	–	–100.00, –17.68	–	–100.00, –17.68
【二次性全般化発作サブセット】						
二次性全般化発作						
投与前期						
n	17	–	37	–	54	–
平均値±標準偏差	64.23±96.391	–	55.13±102.025	–	57.99±99.466	–
中央値	10.77	–	10.37	–	10.57	–
最小値，最大値	1.0, 333.9	–	1.0, 483.3	–	1.0, 483.3	–
治療期						
n	17	17	37	37	54	54
平均値±標準偏差	34.96±70.144	–53.48±31.361	26.28±48.388	–51.05±45.266	29.01±55.609	–51.81±41.110
中央値	5.33	–56.34	4.58	–60.61	4.95	–58.65
最小値，最大値	0.2, 286.8	–91.6, 31.5	0.0, 211.3	–100.0, 118.0	0.0, 286.8	–100.0, 118.0
中央値の 95%信頼区間	–	–78.12, –39.13	–	–75.89, –42.54	–	–70.17, –48.85

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 12 を引用）

表 2.7.6.4-11　治療期における発作頻度変化率–Inducer併用有無別（FAS，311試験）

	Inducer併用例 (N=48)		Non-Inducer併用例 (N=132)		全体 (N=180)	
	実測値	変化率(%)	実測値	変化率(%)	実測値	変化率(%)
【部分発作コホート】						
部分発作						
投与前期						
n	46	–	102	–	148	–
平均値±標準偏差	48.34±83.218	–	121.67±201.943	–	98.88±176.916	–
中央値	9.50	–	31.62	–	25.16	–
最小値，最大値	0.5, 439.0	–	0.7, 1028.5	–	0.5, 1028.5	–
治療期						
n	46	46	102	102	148	148
平均値±標準偏差	44.39±108.635	2.69±133.290	66.90±98.023	–28.24±70.852	59.90±101.606	–18.62±95.363
中央値	4.55	–34.01	26.51	–42.21	14.70	–40.11
最小値，最大値	0.0, 635.5	–100.0, 549.0	0.0,442.5	–100.0, 300.0	0.0, 635.5	–100.0, 549.0
中央値の 95%信頼区間	–	–59.53, 9.01	–	–53.76, –32.08	–	–52.55, –31.38
複雑部分発作						
投与前期						
n	32	–	65	–	97	–
平均値±標準偏差	35.67±51.757	–	89.92±178.195	–	72.03±150.637	–
中央値	13.72	–	18.67	–	16.59	–
最小値，最大値	0.5, 249.0	–	0.3, 932.6	–	0.3, 932.6	–
治療期						
n	32	32	65	65	97	97
平均値±標準偏差	40.70±84.010	20.04±153.629	56.34±96.277	–19.69±89.982	51.18±92.267	–6.58±115.637
中央値	5.17	–27.72	14.59	–39.24	10.68	–33.13
最小値，最大値	0.0, 329.5	–100.0, 549.0	0.0, 442.5	–100.0, 459.3	0.0, 442.5	–100.0, 549.0
中央値の 95%信頼区間	–	–50.91, 19.62	–	–63.75, –20.18	–	–52.55, –19.43
【強直間代発作コホート】						
強直間代発作						
投与前期						
n	0	–	22	–	22	–
平均値±標準偏差	–	–	8.32±13.187	–	8.32±13.187	–
中央値	–	–	3.11	–	3.11	–
最小値，最大値	–	–	0.3,50.2	–	0.3, 50.2	–
治療期						
n	0	0	22	22	22	22
平均値±標準偏差	–	–	8.40±14.173	219.21±990.690	8.40±14.173	219.21±990.690
中央値	–	–	1.30	–69.23	1.30	–69.23
最小値，最大値	–	–	0.0, 47.4	–100.0, 4470.6	0.0, 47.4	–100.0, 4470.6

表 2.7.6.4-11　治療期における発作頻度変化率–Inducer併用有無別（FAS，311試験）

	Inducer併用例 (N=48)		Non-Inducer併用例 (N=132)		全体 (N=180)	
	実測値	変化率(%)	実測値	変化率(%)	実測値	変化率(%)
中央値の95%信頼区間	–	–	–	–100.00, –17.68	–	–100.00, –17.68
【二次性全般化発作サブセット】						
二次性全般化発作						
投与前期						
n	11	–	43	–	54	–
平均値±標準偏差	34.24±67.572	–	64.07±105.886	–	57.99±99.466	–
中央値	4.15	–	16.00	–	10.57	–
最小値，最大値	1.1, 190.4	–	1.0, 483.3	–	1.0, 483.3	–
治療期						
n	11	11	43	43	54	54
平均値±標準偏差	18.88±39.675	–52.15±30.086	31.60±59.107	–51.73±43.784	29.01±55.609	–51.81±41.110
中央値	3.33	–59.53	6.83	–57.77	4.95	–58.65
最小値，最大値	0.2, 126.3	–91.6, –8.4	0.0, 286.8	–100.0, 118.0	0.0, 286.8	–100.0, 118.0
中央値の95%信頼区間	–	–79.03, –9.30	–	–70.17, –47.83	–	–70.17, –48.85

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 13 を引用）

(1)日本人集団

本 311 試験においては，日本において登録された被験者において，部分発作の発作頻度変化率の中央値の 95%信頼区間の上限値が適切に設定した閾値を下回る場合，ペランパネルの有効性が確認されることとした。閾値は，E2007-J000-335 試験の治療期にプラセボの投与を受けた被験者における発作頻度変化率の中央値（–10.5%）とした。

日本人集団における治療期での発作頻度変化率を表 2.7.6.4-12 及び表 2.7.6.4-13 に示した。なお，日本においては強直間代発作を有する被験者の組み入れは行わなかったため，日本人集団は全て部分発作コホートであった。

日本人集団における部分発作コホートの部分発作について，発作頻度変化率の中央値は，–36.97%（95%信頼区間：–52.55%，–25.48%）であり，95%信頼区間の上限値（–25.48%）は –10.5%を下回った。

日本人集団における部分発作コホートの部分発作について，年齢区分別では，4 歳以上 7 歳未満で–32.75%（95%信頼区間：–59.53%，–2.17%），7 歳以上 12 歳未満で–39.24%（95%信頼区間：–53.32%，–22.24%）であった。同様に，Inducer 併用の有無別では，Inducer 併用例で –35.76%（95%信頼区間：–91.61%，52.68%），Non-Inducer 併用例で–38.11%（95%信頼区間：–53.32%，–25.37%）であった。

表 2.7.6.4-12　日本人集団における治療期の発作頻度変化率–年齢区分別（FAS，311試験）

	4歳以上7歳未満 (N=16)		7歳以上12歳未満 (N=49)		全体 (N=65)	
	実測値	変化率(%)	実測値	変化率(%)	実測値	変化率(%)
【部分発作コホート】						
部分発作						
投与前期						
n	16	–	49	–	65	–
平均値±標準偏差	121.98±232.561	–	128.70±165.978	–	127.05±182.609	–
中央値	36.62	–	80.00	–	69.07	–
最小値，最大値	2.1, 932.6	–	1.0, 874.2	–	1.0, 932.6	–
治療期						
n	16	16	49	49	65	65
平均値±標準偏差	69.62±120.753	–30.51±42.994	70.60±83.627	–6.54±113.671	70.36±93.074	–12.44±101.155
中央値	25.48	–32.75	45.23	–39.24	37.57	–36.97
最小値，最大値	0.2, 442.5	–91.6, 58.3	0.0, 406.8	–100.0, 549.0	0.0, 442.5	–100.0, 549.0
中央値の 95%信頼区間	–	–59.53, –2.17	–	–53.32, –22.24	–	–52.55, –25.48
複雑部分発作						
投与前期						
n	7	–	34	–	41	–
平均値±標準偏差	153.10±344.221	–	82.46±122.807	–	94.52±175.897	–
中央値	20.46	–	25.41	–	22.81	–
最小値，最大値	1.9, 932.6	–	1.0, 471.9	–	1.0, 932.6	–
治療期						
n	7	7	34	34	41	41
平均値±標準偏差	76.20±161.787	–30.35±47.587	58.73±90.224	14.54±139.636	61.71±103.375	6.88±129.299
中央値	15.63	–25.79	17.74	–28.34	15.63	–25.79
最小値，最大値	0.2, 442.5	–90.6, 58.3	0.0, 406.8	–100.0, 549.0	0.0, 442.5	–100.0, 549.0
中央値の 95%信頼区間	–	–90.58, 58.28	–	–48.27, 11.77	–	–48.27, 5.26
【二次性全般化発作サブセット】						
二次性全般化発作						
投与前期						
n	11	–	22	–	33	–
平均値±標準偏差	65.21±104.398	–	81.20±124.409	–	75.87±116.712	–
中央値	16.00	–	22.96	–	20.00	–
最小値，最大値	2.1, 333.9	–	1.0, 483.3	–	1.0, 483.3	–
治療期						
n	11	11	22	22	33	33
平均値±標準偏差	42.07±84.474	–50.18±37.900	39.78±59.012	–44.92±52.087	40.54±67.205	–46.67±47.283
中央値	5.33	–56.34	7.22	–57.02	6.86	–56.34
最小値，最大値	0.2, 286.8	–91.6, 31.5	0.0, 211.3	–100.0, 118.0	0.0, 286.8	–100.0, 118.0
中央値の 95%信頼区間	–	–83.64, –14.11	–	–68.36, –31.29	–	–68.36, –39.13

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 14 を引用）

表 2.7.6.4-13　日本人集団における治療期における発作頻度変化率–Inducer併用有無別（FAS，311試験）

	Inducer併用例 (N=13)		Non-Inducer併用例 (N=52)		全体 (N=65)	
	実測値	変化率(%)	実測値	変化率(%)	実測値	変化率(%)
【部分発作コホート】						
部分発作						
投与前期						
n	13	–	52	–	65	–
平均値±標準偏差	60.31±72.593	–	143.73±197.957	–	127.05±182.609	–
中央値	12.83	–	76.04	–	69.07	–
最小値，最大値	1.0, 220.6	–	1.9, 932.6	–	1.0, 932.6	–
治療期						
n	13	13	52	52	65	65
平均値±標準偏差	34.17±43.681	21.24±176.859	79.41±100.023	–20.86±71.550	70.36±93.074	–12.44±101.155
中央値	12.67	–35.76	43.44	–38.11	37.57	–36.97
最小値，最大値	0.0, 141.7	–100.0, 549.0	0.0, 442.5	–100.0, 255.9	0.0, 442.5	–100.0, 549.0
中央値の 95%信頼区間	–	–91.61, 52.68	–	–53.32, –25.37	–	–52.55, –25.48
複雑部分発作						
投与前期						
n	8	–	33	–	41	–
平均値±標準偏差	32.79±34.039	–	109.48±192.970	–	94.52±175.897	–
中央値	19.27	–	22.81	–	22.81	–
最小値，最大値	1.0, 80.5	–	1.9, 932.6	–	1.0, 932.6	–
治療期						
n	8	8	33	33	41	41
平均値±標準偏差	17.26±15.805	62.86±216.238	72.48±112.649	–6.69±98.468	61.71±103.375	6.88±129.299
中央値	14.07	–39.74	20.00	–25.48	15.63	–25.79
最小値，最大値	2.1, 41.6	–94.3, 549.0	0.0, 442.5	–100.0, 459.3	0.0, 442.5	–100.0, 549.0
中央値の 95%信頼区間	–	–65.47, 549.04	–	–49.33, 5.26	–	–48.27, 5.26

表 2.7.6.4-13　日本人集団における治療期における発作頻度変化率–Inducer併用有無別（FAS，311試験）

	Inducer併用例 (N=13)		Non-Inducer併用例 (N=52)		全体 (N=65)	
	実測値	変化率(%)	実測値	変化率(%)	実測値	変化率(%)
【二次性全般化発作サブセット】						
二次性全般化発作						
投与前期						
n	4	–	29	–	33	–
平均値±標準偏差	86.31±97.576	–	74.43±120.540	–	75.87±116.712	–
中央値	76.38	–	20.00	–	20.00	–
最小値，最大値	2.1, 190.4	–	1.0, 483.3	–	1.0, 483.3	–
治療期						
n	4	4	29	29	33	33
平均値±標準偏差	47.48±59.312	–51.12±31.651	39.58±69.116	–46.06±49.442	40.54±67.205	–46.67±47.283
中央値	31.74	–46.61	6.86	–56.34	6.86	–56.34
最小値，最大値	0.2, 126.3	–91.6, –19.6	0.0, 286.8	–100.0, 118.0	0.0, 286.8	–100.0, 118.0
中央値の 95%信頼区間	–	–91.61, –19.64	–	–68.36, –39.13	–	–68.36, –39.13

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 15 を引用）

2.7.6.4.7.2 発作頻度減少達成率

治療維持期（LOCF）における発作頻度減少達成率を表 2.7.6.4-14（年齢区分別）及び表 2.7.6.4-15（Inducer 併用有無別）に示した。

発作頻度 50%減少を達成した被験者は，部分発作コホートの部分発作で 69 例（46.6%），二次性全般化発作サブセットで 35 例（64.8%），強直間代発作コホートで 14 例（63.6%）であった。年齢区分別では，4 歳以上 7 歳未満及び 7 歳以上 12 歳未満でそれぞれ，部分発作コホートの部分発作で 18 例（45.0%）及び 51 例（47.2%），二次性全般化発作サブセットで 12 例（70.6%）及び 23 例（62.2%），強直間代発作コホートで 2 例（66.7%）及び 12 例（63.2%）であった。Inducer 併用有無別では，Inducer 併用例及び Non-Inducer 併用例でそれぞれ，部分発作コホートで 21 例（45.7%）及び 48 例（47.1%），二次性全般化発作サブセットで 6 例（54.5%）及び 29 例（67.4%）であった。強直間代発作コホートでは全例が Non-Inducer 併用例であった。

発作頻度 100%減少（seizure free）達成例は，部分発作コホートの部分発作で 17 例（11.5%），二次性全般化発作サブセットで 10 例（18.5%），強直間代発作コホートで 12 例（54.5%）であった。年齢区分別では，4 歳以上 7 歳未満及び 7 歳以上 12 歳未満でそれぞれ，部分発作コホートの部分発作で 3 例（7.5%）及び 14 例（13.0%），二次性全般化発作サブセットで 3 例（17.6%）及び 7 例（18.9%），強直間代発作コホートで 2 例（66.7%）及び 10 例（52.6%）であった。Inducer 併用有無別では，Inducer 併用例及び Non-Inducer 併用例でそれぞれ，部分発作コホートで 5 例（10.9%）及び 12 例（11.8%），二次性全般化発作サブセットで 1 例（9.1%）及び 9 例（20.9%）であった。

表 2.7.6.4-14　治療維持期（LOCF）における発作頻度減少達成率–年齢区分別（FAS，311試験）

	4歳以上7歳未満 (N=46)	7歳以上12歳未満 (N=134)	全体 (N=180)
【部分発作コホート】			
部分発作			
発作頻度25%減少達成率, n (%)	25 (62.5)	70 (64.8)	95 (64.2)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	18 (45.0)	51 (47.2)	69 (46.6)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	8 (20.0)	34 (31.5)	42 (28.4)
発作頻度100%減少達成率, n (%)	3 (7.5)	14 (13.0)	17 (11.5)
複雑部分発作			
発作頻度25%減少達成率, n (%)	13 (56.5)	41 (55.4)	54 (55.7)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	12 (52.2)	28 (37.8)	40 (41.2)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	7 (30.4)	24 (32.4)	31 (32.0)
発作頻度100%減少達成率, n (%)	3 (13.0)	12 (16.2)	15 (15.5)
【強直間代発作コホート】			
強直間代発作			
発作頻度25%減少達成率, n (%)	2 (66.7)	13 (68.4)	15 (68.2)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	2 (66.7)	12 (63.2)	14 (63.6)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	2 (66.7)	10 (52.6)	12 (54.5)
発作頻度100%減少達成率, n (%)	2 (66.7)	10 (52.6)	12 (54.5)
【二次性全般化発作サブセット】			
二次性全般化発作			
発作頻度25%減少達成率, n (%)	13 (76.5)	29 (78.4)	42 (77.8)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	12 (70.6)	23 (62.2)	35 (64.8)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	7 (41.2)	13 (35.1)	20 (37.0)
発作頻度100%減少達成率, n (%)	3 (17.6)	7 (18.9)	10 (18.5)

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 14.2.1.2.1 を引用）

表 2.7.6.4-15　治療維持期（LOCF）における発作頻度減少達成率–Inducer併用有無別（FAS，311試験）

	Inducer併用例 (N=48)	Non-Inducer併用例 (N=132)	全体 (N=180)
【部分発作コホート】			
部分発作			
発作頻度25%減少達成率, n (%)	27 (58.7)	68 (66.7)	95 (64.2)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	21 (45.7)	48 (47.1)	69 (46.6)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	13 (28.3)	29 (28.4)	42 (28.4)
発作頻度100%減少達成率, n (%)	5 (10.9)	12 (11.8)	17 (11.5)
複雑部分発作			
発作頻度25%減少達成率, n (%)	17 (53.1)	37 (56.9)	54 (55.7)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	14 (43.8)	26 (40.0)	40 (41.2)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	8 (25.0)	23 (35.4)	31 (32.0)
発作頻度100%減少達成率, n (%)	3 (9.4)	12 (18.5)	15 (15.5)
【強直間代発作コホート】			
強直間代発作			
発作頻度25%減少達成率, n (%)	0	15 (68.2)	15 (68.2)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	0	14 (63.6)	14 (63.6)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	0	12 (54.5)	12 (54.5)
発作頻度100%減少達成率, n (%)	0	12 (54.5)	12 (54.5)
【二次性全般化発作サブセット】			
二次性全般化発作			
発作頻度25%減少達成率, n (%)	9 (81.8)	33 (76.7)	42 (77.8)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	6 (54.5)	29 (67.4)	35 (64.8)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	4 (36.4)	16 (37.2)	20 (37.0)
発作頻度100%減少達成率, n (%)	1 (9.1)	9 (20.9)	10 (18.5)

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 17 を引用）

2.7.6.4.7.3 医師による全般改善度

FAS における医師による全般改善度の結果を表 2.7.6.4-16 に示した。

治療期終了時である 23 週時（OC）において，部分発作コホートの 52 例（42.6%），二次性全般化発作サブセットの 21 例（43.8%）及び強直間代発作コホートの 8 例（34.8%）で著明な改善又は改善が認められた。部分発作コホートの 47 例（38.5%），二次性全般化発作サブセットの 18 例（37.5%）及び強直間代発作コホートの 6 例（26.1%）がやや改善であった。部分発作コホート，二次性全般化発作サブセット及び強直間代発作コホートの 4 例（3.3%），0 例及び 3 例（13.0%）がやや悪化，18 例（14.8%），8 例（16.7%）及び 6 例（26.1%）が不変，1 例（0.8%），1 例（2.1%）及び 0 例が悪化であった。著明な悪化に至った被験者はなかった。

年齢区分別では，全体で，4 歳以上 7 歳未満の 18 例（47.4%），7 歳以上 12 歳未満の 42 例（39.3%）が著明な改善又は改善であった。4 歳以上 7 歳未満の 12 例（31.6%）及び 7 歳以上 12 歳未満の 41 例（38.3%）がやや改善であった。4 歳以上 7 歳未満の 2 例（5.3%）及び 7 歳以上

12 歳未満の 5 例（4.7%）がやや悪化，4 歳以上 7 歳未満の 1 例（2.6%）が悪化であった。

Inducer 併用有無別では，全体で，Inducer 併用例の 11 例（28.2%），Non-Inducer 併用例の 49 例（46.2%）が著明な改善又は改善であった。Inducer 併用例の 14 例（35.9%），Non-Inducer 併用例の 39 例（36.8%）がやや改善であった。Inducer 併用例の 1 例（2.6%）及び Non-Inducer 併用例の 6 例（5.7%）がやや悪化，Non-Inducer 併用例の 1 例（0.9%）が悪化であった。

表 2.7.6.4-16　医師による全般改善度評価（FAS，311試験）

	部分発作コホート (N=149)	強直間代発作コホート (N=31)	二次性全般化発作サブセット (N=54)	全体 (N=180)
0週（ベースライン）				
正常, n (%)	67 (45.0)	6 (19.4)	28 (51.9)	73 (40.6)
境界線上, n (%)	12 (8.1)	1 (3.2)	6 (11.1)	13 (7.2)
軽度, n (%)	12 (8.1)	8 (25.8)	2 (3.7)	20 (11.1)
中等度, n (%)	26 (17.4)	7 (22.6)	6 (11.1)	33 (18.3)
顕著, n (%)	21 (14.1)	5 (16.1)	8 (14.8)	26 (14.4)
高度, n (%)	10 (6.7)	4 (12.9)	3 (5.6)	14 (7.8)
至極, n (%)	1 (0.7)	0	1 (1.9)	1 (0.6)
合計, n (%)	149 (100.0)	31 (100.0)	54 (100.0)	180 (100.0)
23週（OC）				
著明な改善, n (%)	14 (11.5)	2 (8.7)	4 (8.3)	16 (11.0)
改善, n (%)	38 (31.1)	6 (26.1)	17 (35.4)	44 (30.3)
やや改善, n (%)	47 (38.5)	6 (26.1)	18 (37.5)	53 (36.6)
不変, n (%)	18 (14.8)	6 (26.1)	8 (16.7)	24 (16.6)
やや悪化, n (%)	4 (3.3)	3 (13.0)	0	7 (4.8)
悪化, n (%)	1 (0.8)	0	1 (2.1)	1 (0.7)
著明な悪化, n (%)	0	0	0	0
合計, n (%)	122 (100.0)	23 (100.0)	48 (100.0)	145 (100.0)
早期中止時				
著明な改善, n (%)	0	0	0	0
改善, n (%)	2 (8.0)	0	0	2 (6.5)
やや改善, n (%)	1 (4.0)	2 (33.3)	0	3 (9.7)
不変, n (%)	17 (68.0)	2 (33.3)	6 (100.0)	19 (61.3)
やや悪化, n (%)	0	2 (33.3)	0	2 (6.5)
悪化, n (%)	5 (20.0)	0	0	5 (16.1)
著明な悪化, n (%)	0	0	0	0
合計, n (%)	25 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	31 (100.0)

表 2.7.6.4-16　医師による全般改善度評価（FAS，311試験）

	部分発作コホート (N=149)	強直間代発作コホート (N=31)	二次性全般化発作サブセット (N=54)	全体 (N=180)
23週（LOCF）				
著明な改善, n (%)	16 (10.9)	2 (6.9)	6 (11.1)	18 (10.2)
改善, n (%)	46 (31.3)	4 (13.8)	21 (38.9)	50 (28.4)
やや改善, n (%)	45 (30.6)	9 (31.0)	15 (27.8)	54 (30.7)
不変, n (%)	31 (21.1)	9 (31.0)	11 (20.4)	40 (22.7)
やや悪化, n (%)	3 (2.0)	5 (17.2)	0	8 (4.5)
悪化, n (%)	6 (4.1)	0	1 (1.9)	6 (3.4)
著明な悪化, n (%)	0	0	0	0
合計, n (%)	147 (100.0)	29 (100.0)	54 (100.0)	176 (100.0)

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 19 を引用）

2.7.6.4.8 薬物動態の結果

本治験で得られた血漿中ペランパネル濃度は，他試験のデータと併合し，母集団薬物動態及び薬物動態／薬力学解析に利用した。

2.7.6.4.9 安全性の結果

本項には，Core Study における安全性の結果を示す。

2.7.6.4.9.1 有害事象

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 5%以上であった PT）及びその副作用の発現率を表 2.7.6.4-17 に示した。また，全ての有害事象及び副作用の発現率（SOC/PT 別）は付録 2.7.6-5 及び付録 2.7.6-6 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，全体で 88.9%（160/180 例），部分発作コホートで 89.9%（134/149 例），二次性全般化発作サブセットで 98.1%（53/54 例），強直間代発作コホートで 83.9%（26/31 例）であった。

発現率が高かった有害事象（全体の発現率 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。