表 2.7.6.4-17　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）
（安全性解析対象集団，311 試験）

	有害事象				副作用			
器官別分類（SOC） 基本語（PT）	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 (%)	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 (%)
有害事象/副作用の総発現例数	134 (89.9)	26 (83.9)	53 (98.1)	160 (88.9)	95 (63.8)	25 (80.6)	36 (66.7)	120 (66.7)
重症度　軽度	61 (40.9)	11 (35.5)	26 (48.1)	72 (40.0)				
中等度	63 (42.3)	11 (35.5)	23 (42.6)	74 (41.1)				
高度	10 (6.7)	4 (12.9)	4 (7.4)	14 (7.8)				
神経系障害	80 (53.7)	21 (67.7)	29 (53.7)	101 (56.1)	66 (44.3)	20 (64.5)	22 (40.7)	86 (47.8)
傾眠	42 (28.2)	5 (16.1)	17 (31.5)	47 (26.1)	36 (24.2)	4 (12.9)	15 (27.8)	40 (22.2)
浮動性めまい	18 (12.1)	5 (16.1)	7 (13.0)	23 (12.8)	17 (11.4)	5 (16.1)	7 (13.0)	22 (12.2)
頭痛	9 (6.0)	4 (12.9)	1 (1.9)	13 (7.2)	1 (0.7)	1 (3.2)	0	2 (1.1)
感染症および寄生虫症	81 (54.4)	11 (35.5)	35 (64.8)	92 (51.1)	1 (0.7)	0	1 (1.9)	1 (0.6)
上咽頭炎	32 (21.5)	3 (9.7)	16 (29.6)	35 (19.4)	1 (0.7)	0	1 (1.9)	1 (0.6)
インフルエンザ	15 (10.1)	0	8 (14.8)	15 (8.3)	0	0	0	0
胃腸炎	11 (7.4)	2 (6.5)	6 (11.1)	13 (7.2)	0	0	0	0
上気道感染	10 (6.7)	1 (3.2)	2 (3.7)	11 (6.1)	0	0	0	0
気管支炎	8 (5.4)	0	7 (13.0)	8 (4.4)	0	0	0	0
精神障害	55 (36.9)	11 (35.5)	17 (31.5)	66 (36.7)	50 (33.6)	11 (35.5)	14 (25.9)	61 (33.9)
易刺激性	18 (12.1)	5 (16.1)	8 (14.8)	23 (12.8)	15 (10.1)	5 (16.1)	7 (13.0)	20 (11.1)
攻撃性	15 (10.1)	1 (3.2)	2 (3.7)	16 (8.9)	14 (9.4)	1 (3.2)	2 (3.7)	15 (8.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	34 (22.8)	6 (19.4)	10 (18.5)	40 (22.2)	15 (10.1)	2 (6.5)	2 (3.7)	17 (9.4)
発熱	20 (13.4)	3 (9.7)	7 (13.0)	23 (12.8)	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
疲労	8 (5.4)	1 (3.2)	2 (3.7)	9 (5.0)	8 (5.4)	1 (3.2)	2 (3.7)	9 (5.0)
歩行障害	8 (5.4)	0	0	8 (4.4)	6 (4.0)	0	0	6 (3.3)
胃腸障害	40 (26.8)	11 (35.5)	19 (35.2)	51 (28.3)	9 (6.0)	4 (12.9)	6 (11.1)	13 (7.2)
嘔吐	16 (10.7)	4 (12.9)	7 (13.0)	20 (11.1)	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
下痢	8 (5.4)	3 (9.7)	3 (5.6)	11 (6.1)	1 (0.7)	1 (3.2)	0	2 (1.1)

MedDRA Version 21.0.

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 25，Table 14 3.1.3.1.1，Table 14.3.1.4.1 及び Table 14.3.1.5.1 を引用）

2.7.6.4.9.2 死亡及び重篤な有害事象

2.7.6.4.9.2.1 死亡に至った有害事象

本治験の Core Study において，死亡例が 1 例（被験者識別コード 15011003）認められた（表 2.7.6.4-18）。当該症例は，4 歳，男性，部分発作コホートであり，Inducer 併用例であった。ペランパネル（8 mg）の最終投与翌日に死亡し，死因はウイルス性心筋炎であった。治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.4-18　死亡に至った有害事象の一覧（安全性解析対象集団，311 試験）

被験者識別コード 年齢(歳)， 性別，人種	コホート Inducer併用有無	発現時期	直前の 服薬用量 (mg)	死因 MedDRA (PT)	発現日 /死亡日 (Day)	重症度/ 治験薬との 因果関係	最終投与から 死亡までの日数
150110034，男性，不明	部分発作 併用あり	治療漸増期	8	ウイルス性 心筋炎	68/68	高度/なし	1

MedDRA Version 21.0.

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 14.3.2.1，Table 14.3 2.2.4 を引用）

2.7.6.4.9.2.2 重篤な有害事象

死亡を含む重篤な有害事象の SOC/PT 別の発現率を表 2.7.6.4-19 に示した。重篤な有害事象は全体で 27/180 例（15.0%），部分発作コホートの 23/149 例（15.4%），二次性全般化発作サブセットの 13/54 例（24.1%），強直間代発作コホートの 4/31 例（12.9%）に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は，気管支炎，肺炎，てんかん及び痙攣発作が各 3 例（1.7%）であった。

表 2.7.6.4-19　重篤な有害事象（安全性解析対象集団，311試験）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	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 (%)
重篤な有害事象の総発現例数	23 (15.4)	4 (12.9)	13 (24.1)	27 (15.0)
胃腸障害	2 (1.3)	0	2 (3.7)	2 (1.1)
齲歯	1 (0.7)	0	1 (1.9)	1 (0.6)
びらん性胃炎	1 (0.7)	0	1 (1.9)	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.3)	0	1 (1.9)	2 (1.1)
歩行障害	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
高熱	1 (0.7)	0	1 (1.9)	1 (0.6)
感染症および寄生虫症	10 (6.7)	2 (6.5)	7 (13.0)	12 (6.7)
気管支炎	3 (2.0)	0	3 (5.6)	3 (1.7)
脳炎	1 (0.7)	0	1 (1.9)	1 (0.6)
胃腸炎	2 (1.3)	0	2 (3.7)	2 (1.1)
インフルエンザ	2 (1.3)	0	2 (3.7)	2 (1.1)
肺炎	3 (2.0)	0	1 (1.9)	3 (1.7)
ライノウイルス感染	0	1 (3.2)	0	1 (0.6)
シュードモナス性尿路感染	1 (0.7)	0	1 (1.9)	1 (0.6)
ウイルス感染	0	1 (3.2)	0	1 (0.6)
ウイルス性心筋炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
骨端離開	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)

表 2.7.6.4-19　重篤な有害事象（安全性解析対象集団，311試験）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	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 (%)
神経系障害	9 (6.0)	4 (12.9)	5 (9.3)	13 (7.2)
運動失調	1 (0.7)	0	1 (1.9)	1 (0.6)
構語障害	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
てんかん	2 (1.3)	1 (3.2)	2 (3.7)	3 (1.7)
認知障害発作	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
全身性強直性間代性発作	1 (0.7)	1 (3.2)	1 (1.9)	2 (1.1)
小発作てんかん	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
ラスムッセン脳炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
痙攣発作	2 (1.3)	1 (3.2)	1 (1.9)	3 (1.7)
群発発作	1 (0.7)	1 (3.2)	1 (1.9)	2 (1.1)
傾眠	1 (0.7)	1 (3.2)	0	2 (1.1)
精神障害	2 (1.3)	0	0	2 (1.1)
攻撃性	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
重篤気分調節症	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	4 (2.7)	0	2 (3.7)	4 (2.2)
急性呼吸不全	2 (1.3)	0	1 (1.9)	2 (1.1)
喘息	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
無気肺	1 (0.7)	0	1 (1.9)	1 (0.6)
上気道の炎症	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)

MedDRA Version 21.0

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 27 を引用）

表 2.7.6.4-20　死亡以外の重篤な有害事象の一覧（安全性解析対象集団，311試験）

被験者識別コード 年齢(歳)，性別，人種	コホート/サブセット Inducer併用有無	発現時期	直前の服薬用量	有害事象 MedDRA (PT)	発現日/終了日 (Day)	重症度/治験薬との因果関係	治験薬の処置	転帰/持続期間
120210025，男性，W	二次性全般化発作 併用あり	治療漸増期	8 mg	高熱	39/41	軽度/関連なし	変更せず	回復/3日間
		治療漸増期	10 mg	全身性強直性間代性発作	71/71	軽度/関連なし	変更せず	回復/1日間
		治療漸増期	10 mg	気管支炎	71/78	軽度/関連なし	変更せず	回復/8日間
		治療維持期	12 mg	インフルエンザ	149/153	中等度/なし	変更せず	回復/5日間
		治療維持期	12 mg	痙攣発作	158/159	軽度/関連なし	変更せず	回復/2日間
		治療維持期	12 mg	シュードモナス性尿路感染	160/169	中等度/関連なし	変更せず	回復/10日間

表 2.7.6.4-20　死亡以外の重篤な有害事象の一覧（安全性解析対象集団，311試験）

被験者識別コード 年齢(歳)，性別，人種	コホート/サブセット Inducer併用有無	発現時期	直前の服薬用量	有害事象 MedDRA (PT)	発現日/終了日 (Day)	重症度/治験薬との因果関係	治験薬の処置	転帰/持続期間
150110028，女性，不明	部分発作 併用なし	治療漸増期	2 mg	小発作てんかん	4/7	高度/関連あり	減量	回復/4日間
		治療漸増期	2 mg	傾眠	7/20	中等度/関連なし	変更せず	回復/14日間
		治療漸増期	6 mg	小発作てんかん	71/75	高度/関連なし	変更せず	回復/5日間
150310016，男性，不明	強直間代発作 併用なし	治療漸増期	2 mg	てんかん	2/5	中等度/関連あり	変更せず	回復/4日間
290410011，男性，J	部分発作 併用なし	治療漸増期	2 mg	ラスムッセン脳炎	31/–	中等度/関連なし	中止	未回復/–
290610019，女性，J	二次性全般化発作 併用なし	治療維持期	12 mg	てんかん	151/152	中等度/関連なし	変更せず	回復/2日間
290610046，男性，J	二次性全般化発作 併用なし	治療漸増期	4 mg	てんかん	20/22	軽度/関連なし	変更せず	回復/3日間
290810025，女性，J	二次性全般化発作 併用なし	治療維持期	10 mg	齲歯	134/184	中等度/関連なし	変更せず	回復/51日間
291010015，男性，J	部分発作 併用なし	治療漸増期	4 mg	急性呼吸不全	20/25	中等度/関連なし	変更せず	回復/6日間
		治療漸増期	4 mg	上気道の炎症	33/43	中等度/関連なし	変更せず	回復/11日間
		治療漸増期	6 mg	肺炎	57/65	中等度/関連なし	変更せず	回復/9日間
291010025，男性，J	二次性全般化発作 併用なし	治療維持期	12 mg	肺炎	123/134	軽度/関連なし	変更せず	回復/12日間
		治療維持期	12 mg	無気肺	141/156	軽度/関連なし	変更せず	回復/16日間
291210019，女性，J	二次性全般化発作 併用なし	治療維持期	10 mg	胃腸炎	131/134	軽度/関連なし	変更せず	回復/4日間
291410048，女性，J	二次性全般化発作 併用なし	治療維持期	8 mg	急性呼吸不全	128/139	高度/関連なし	変更せず	回復/12日間
291610010，女性，J	二次性全般化発作 併用なし	治療漸増期	4 mg	胃腸炎	14/36	高度/関連なし	変更せず	回復/23日間
		治療維持期	12 mg	胃腸炎	99/162	高度/関連なし	変更せず	回復/64日間

表 2.7.6.4-20　死亡以外の重篤な有害事象の一覧（安全性解析対象集団，311試験）

被験者識別コード 年齢(歳)，性別，人種	コホート/サブセット Inducer併用有無	発現時期	直前の服薬用量	有害事象 MedDRA (PT)	発現日/終了日 (Day)	重症度/治験薬との因果関係	治験薬の処置	転帰/持続期間
29181002 8，女性，J	部分発作 併用あり	治療維持期	4 mg	肺炎	83/98	中等度/関連なし	変更せず	回復/16日間
		治療維持期	6 mg	喘息	87/98	中等度/関連なし	変更せず	回復/12日間
		治療維持期	6 mg	肺炎	114/119	中等度/関連なし	変更せず	回復/6日間
29181004 7，女性，J	二次性全般化発作 併用なし	フォローアップ期	2 mg	群発発作	45/46	中等度/関連なし	該当せず	回復/2日間
29221001 8，女性，J	二次性全般化発作 併用なし	治療維持期	2 mg	気管支炎	138/148	軽度/関連なし	変更せず	回復/11日間
29221005 10，男性，J	二次性全般化発作 併用なし	治療維持期	6 mg	気管支炎	136/151	高度/関連なし	変更せず	回復/16日間
23011004 11，男性，W	部分発作 併用なし	治療漸増期	10 mg	攻撃性	46/50	中等度/関連なし	変更せず	回復/5日間
25021007 5，男性，W	強直間代発作 併用なし	治療維持期	6 mg	痙攣発作	130/141	中等度/関連あり	減量	回復/12日間
		治療維持期	6 mg	群発発作	133/133	高度/関連あり	変更せず	回復/1日間
27011007 6，男性，W	強直間代発作 併用なし	治療維持期	5 mg	全身性強直性間代性発作	115/117	高度/関連なし	変更せず	回復/3日間
		治療維持期	5 mg	ウイルス感染	115/117	中等度/関連なし	変更せず	回復/3日間
27041002 5，男性，W	部分発作 併用あり	治療維持期	16 mg	痙攣発作	143/145	中等度/関連なし	変更せず	回復/3日間
27041004 4，男性，W	二次性全般化発作 併用なし	治療維持期	12 mg	運動失調	99/–	軽度/関連あり	減量	未回復/–
		治療維持期	12 mg	脳炎	103/111	中等度/関連なし	変更せず	回復/9日間
		治療維持期	12 mg	インフルエンザ	103/111	中等度/関連なし	変更せず	回復/9日間
27051001 8，女性，W	部分発作 併用なし	治療漸増期	4 mg	骨端離開	20/89	高度/関連なし	変更せず	回復/70日間
27061001 4，男性，W	部分発作 併用なし	治療維持期	8 mg	認知障害発作	102/109	中等度/関連あり	中止	回復/8日間
		治療維持期	8 mg	歩行障害	102/127	中等度/関連あり	中止	回復/26日間
		治療維持期	8 mg	構語障害	102/127	中等度/関連あり	中止	回復/26日間

表 2.7.6.4-20　死亡以外の重篤な有害事象の一覧（安全性解析対象集団，311試験）

被験者識別コード 年齢(歳)，性別，人種	コホート/サブセット Inducer併用有無	発現時期	直前の服薬用量	有害事象 MedDRA (PT)	発現日/終了日 (Day)	重症度/治験薬との因果関係	治験薬の処置	転帰/持続期間
28081001 5，女性，B	二次性全般化発作 併用なし	治療維持期	10 mg	びらん性胃炎	108/121	高度/関連なし	変更せず	回復/14日間
28121003 8，男性，W	部分発作 併用あり	治療漸増期	12 mg	重篤気分調節症	38/72	高度/関連あり	中止	回復/35日間
28171003 11，男性，W	強直間代発作 併用なし	治療漸増期	4 mg	ライノウイルス感染	53/57	高度/関連なし	変更せず	回復/5日間
		治療漸増期	4 mg	傾眠	53/57	高度/関連あり	減量	回復/5日間

MedDRA Version 21.0
年齢は，同意/アセント取得時の年齢
B = Black or African American，J = Japanese，W = White

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 14.3.2.2.4 を引用）

2.7.6.4.9.3 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象を表 2.7.6.4-21 に示した。中止に至った有害事象は，全体で 17/180 例（9.4%），部分発作コホートの 14/149 例（9.4%），二次性全般化発作サブセットの 2/54 例（3.7%），強直間代発作コホートの 3/31 例（9.7%）に認められた。発現率の高かった中止に至った有害事象（SOC）は，精神障害 10 例（5.6%）及び神経系障害 7 例（3.9%）であった。

表 2.7.6.4-21　中止に至った有害事象（安全性解析対象集団，311試験）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	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 (%)
中止に至った有害事象の総発現例数	14 (9.4)	3 (9.7)	2 (3.7)	17 (9.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
歩行障害	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
感染症および寄生虫症	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
ウイルス性心筋炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
傷害，中毒および処置合併症	0	1 (3.2)	0	1 (0.6)
挫傷	0	1 (3.2)	0	1 (0.6)
神経系障害	5 (3.4)	2 (6.5)	0	7 (3.9)
平衡障害	1 (0.7)	1 (3.2)	0	2 (1.1)
認知障害	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
浮動性めまい	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
構語障害	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
認知障害発作	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
ラスムッセン脳炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)

表 2.7.6.4-21　中止に至った有害事象（安全性解析対象集団，311試験）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	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 (%)
痙攣発作	1 (0.7)	1 (3.2)	0	2 (1.1)
精神障害	8 (5.4)	2 (6.5)	1 (1.9)	10 (5.6)
異常行動	0	1 (3.2)	0	1 (0.6)
攻撃性	3 (2.0)	0	0	3 (1.7)
怒り	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
不安	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
精神緩慢	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
重篤気分調節症	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
易刺激性	2 (1.3)	1 (3.2)	1 (1.9)	3 (1.7)
気分変化	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.7)	0	1 (1.9)	1 (0.6)
薬疹	1 (0.7)	0	1 (1.9)	1 (0.6)

MedDRA Version 21.0

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 28 を引用）

表 2.7.6.4-22　中止に至った有害事象の一覧（安全性解析対象集団，311試験）

被験者識別コード 年齢(歳)，性別，人種	コホート/サブセット Inducer併用有無	発現時期	直前の服薬用量	有害事象 MedDRA (PT)	発現日/終了日 (Day)	重症度/治験薬との因果関係	治験薬の処置	転帰/持続期間
150110028，女性，不明	部分発作 併用なし	治療維持期	8 mg	平衡障害	78/130	高度/ 関連あり	中止	回復/ 53日間
150110034，男性，不明	部分発作 併用あり	治療漸増期	8 mg	ウイルス性心筋炎	68/68	高度/ 関連なし	中止	死亡/ 1日間
150510027，男性，不明	強直間代発作 併用なし	治療維持期	6 mg	異常行動	90/119	軽度/ 関連あり	中止	回復/ 30日間
		治療維持期	6 mg	平衡障害	90/119	軽度/ 関連あり	中止	回復/ 30日間
180110058，男性，W	部分発作 併用なし	治療漸増期	2 mg	攻撃性	2/14	中等度/ 関連あり	中止	回復/ 13日間
		治療漸増期	2 mg	怒り	2/14	中等度/ 関連あり	中止	回復/ 13日間
		治療漸増期	2 mg	不安	2/14	中等度/ 関連あり	中止	回復/ 13日間
290410011，男性，J	部分発作 併用なし	治療漸増期	4 mg	浮動性めまい	14/36	軽度/ 関連あり	中止	回復/ 23日間
		治療漸増期	2 mg	ラスムッセン脳炎	31/–	中等度/ 関連なし	中止	未回復/–

表 2.7.6.4-22　中止に至った有害事象の一覧（安全性解析対象集団，311試験）

被験者識別コード 年齢(歳)，性別，人種	コホート/サブセット Inducer併用有無	発現時期	直前の服薬用量	有害事象 MedDRA (PT)	発現日/終了日 (Day)	重症度/治験薬との因果関係	治験薬の処置	転帰/持続期間
29131002 8，女性，J	二次性全般化発作 併用なし	治療漸増期	4 mg	薬疹	34/69	中等度/関連あり	中止	回復/36日間
29171003 6，女性，J	二次性全般化発作 併用なし	治療漸増期	6 mg	易刺激性	37/45	軽度/関連あり	中止	回復/9日間
29201005 10，女性，J	部分発作 併用なし	治療漸増期	2 mg	攻撃性	44/–	軽度/関連あり	中止	未回復/–
23011006 8，男性，W	部分発作 併用あり	治療漸増期	14 mg	精神緩慢	64/151	軽度/関連あり	中止	回復/88日間
27021001 11，男性，OA	強直間代発作 併用なし	治療漸増期	6 mg	痙攣発作	72/79	中等度/関連あり	中止	回復/8日間
		治療漸増期	6 mg	挫傷	74/75	中等度/関連なし	中止	回復/2日間
27041001 6，女性，W	部分発作 併用なし	治療漸増期	6 mg	易刺激性	38/–	中等度/関連あり	中止	未回復/–
27061001 4，男性，W	部分発作 併用なし	治療維持期	8 mg	認知障害発作	102/109	中等度/関連あり	中止	回復/8日間
		治療維持期	8 mg	歩行障害	102/127	中等度/関連あり	中止	回復/26日間
		治療維持期	8 mg	構語障害	102/127	中等度/関連あり	中止	回復/26日間
28061002 11，男性，W	強直間代発作 併用なし	治療漸増期	4 mg	易刺激性	9/38	軽度/関連あり	中止	回復/30日間
28121003 8，男性，W	部分発作 併用あり	治療漸増期	12 mg	重篤気分調節症	38/72	高度/関連あり	中止	回復/35日間
28151003 10，女性，O	部分発作 併用あり	治療漸増期	8 mg	認知障害	22/86	軽度/関連あり	中止	回復/65日間
		治療漸増期	8 mg	気分変化	22/87	軽度/関連あり	中止	回復/66日間
28241002 11，女性，OA	部分発作 併用なし	治療漸増期	2 mg	痙攣発作	8/55	中等度/関連あり	中止	回復/48日間
28261006 6，女性，W	部分発作 併用あり	治療維持期	4 mg	攻撃性	104/–	軽度/関連あり	中止	未回復/–

MedDRA Version 21.0

年齢は，同意/アセント取得時の年齢

J = Japanese，O = Other，OA = Other Asian，W = White

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 14.3.2.3.4 を引用）

2.7.6.4.9.4 減量又は休薬を要した有害事象

安全性解析対象集団で認められた減量又は休薬を要した有害事象を表 2.7.6.4-23 に示した。

休薬を要した有害事象はなかった。

減量を要した有害事象は，全体で 73/180 例（40.6%），部分発作コホートで 60/149 例（40.3%），二次性全般化発作サブセットで 22/54 例（40.7%），強直間代発作コホートで 13/31 例（41.9%）に認められた。最も多く認められた減量を要した有害事象は傾眠 24 例（13.3%）であり，次いで，浮動性めまい 10 例（5.6%），攻撃性及び易刺激性各 8 例（4.4%）が多かった。

表 2.7.6.4-23　減量又は休薬を要した有害事象（安全性解析対象集団，311試験）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	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 (%)
減量又は休薬[a]を要した有害事象の総発現例数	60 (40.3)	13 (41.9)	22 (40.7)	73 (40.6)
耳および迷路障害	1 (0.7)	3 (9.7)	0	4 (2.2)
回転性めまい	1 (0.7)	3 (9.7)	0	4 (2.2)
胃腸障害	2 (1.3)	0	2 (3.7)	2 (1.1)
流涎過多	2 (1.3)	0	2 (3.7)	2 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (4.7)	1 (3.2)	1 (1.9)	8 (4.4)
無力症	0	1 (3.2)	0	1 (0.6)
泣き	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
疲労	4 (2.7)	0	1 (1.9)	4 (2.2)
歩行障害	2 (1.3)	0	0	2 (1.1)
感染症および寄生虫症	1 (0.7)	0	1 (1.9)	1 (0.6)
上咽頭炎	1 (0.7)	0	1 (1.9)	1 (0.6)
傷害，中毒および処置合併症	1 (0.7)	1 (3.2)	0	2 (1.1)
挫傷	0	1 (3.2)	0	1 (0.6)
手首関節骨折	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
臨床検査	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
体重増加	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (3.2)	0	1 (0.6)
筋固縮	0	1 (3.2)	0	1 (0.6)
神経系障害	37 (24.8)	8 (25.8)	14 (25.9)	45 (25.0)
運動失調	4 (2.7)	1 (3.2)	2 (3.7)	5 (2.8)
平衡障害	2 (1.3)	1 (3.2)	1 (1.9)	3 (1.7)
不器用	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
協調運動異常	1 (0.7)	0	1 (1.9)	1 (0.6)
注意力障害	3 (2.0)	1 (3.2)	0	4 (2.2)
浮動性めまい	9 (6.0)	1 (3.2)	4 (7.4)	10 (5.6)
よだれ	1 (0.7)	0	1 (1.9)	1 (0.6)
起立障害	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
筋緊張低下	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)

表 2.7.6.4-23　減量又は休薬を要した有害事象（安全性解析対象集団，311試験）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	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 (%)
運動機能障害	1 (0.7)	1 (3.2)	0	2 (1.1)
小発作てんかん	1 (0.7)	1 (3.2)	0	2 (1.1)
精神運動亢進	2 (1.3)	1 (3.2)	0	3 (1.7)
鎮静	0	1 (3.2)	0	1 (0.6)
痙攣発作	1 (0.7)	2 (6.5)	0	3 (1.7)
傾眠	21 (14.1)	3 (9.7)	8 (14.8)	24 (13.3)
精神障害	28 (18.8)	4 (12.9)	7 (13.0)	32 (17.8)
適応障害	1 (0.7)	0	1 (1.9)	1 (0.6)
感情不安定	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
攻撃性	7 (4.7)	1 (3.2)	1 (1.9)	8 (4.4)
激越	4 (2.7)	1 (3.2)	1 (1.9)	5 (2.8)
怒り	1 (0.7)	0	1 (1.9)	1 (0.6)
不安	2 (1.3)	0	2 (3.7)	2 (1.1)
精神緩慢	4 (2.7)	0	0	4 (2.2)
反抗的行動	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
多幸気分	0	1 (3.2)	0	1 (0.6)
易刺激性	8 (5.4)	0	3 (5.6)	8 (4.4)
人格変化	0	1 (3.2)	0	1 (0.6)
落ち着きのなさ	1 (0.7)	0	1 (1.9)	1 (0.6)
睡眠障害	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
自殺念慮	0	1 (3.2)	0	1 (0.6)
腎および尿路障害	2 (1.3)	0	1 (1.9)	2 (1.1)
尿失禁	2 (1.3)	0	1 (1.9)	2 (1.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (0.7)	0	1 (1.9)	1 (0.6)
上気道分泌増加	1 (0.7)	0	1 (1.9)	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
紅斑	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)

MedDRA Version 21.0

a: 休薬を要した有害事象の発現はなかった

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 14.3.2.4.1 を引用）

2.7.6.4.9.5 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。

2.7.6.4.9.6 バイタルサイン

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。

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。また，QTcF 及び QTcB について，臨床的に重要な異常は認められなかった。

2.7.6.4.9.7 安全性に関連するその他の項目

2.7.6.4.9.7.1 A-B neuropsychological assessment schedule（ABNAS）

ABNAS スコアにより，認知機能の 5 つのアスペクトである疲労，記憶，集中，行動スピード及び読みについて評価した。スコアが高い方が認知機能の悪化を示す。

全体で，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。

2.7.6.4.9.7.2 子どもの行動チェックリスト（CBCL）

CBCL は，主要な介護者による報告に基づき，子どもの行動及び情緒の問題を評価するためのアンケートである。CBCL 1.5/5（1.5～5 歳用）では問題行動に関するアンケートを，CBCL 6/18（6～18 歳用）では，能力及び問題行動に関するアンケートを実施し，スコアを算出した。スコアが高い方が悪化を示す。

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。

2.7.6.4.9.7.3 Lafayette Grooved Pegboard Test（LGPT）

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

全体で，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。

2.7.6.4.9.7.4 成長に関するパラメータ

IGF-1 の 23 週におけるベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は 1.6±8.71 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。

体重の 23 週におけるベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は 1.9±2.68 kg であった。

成長に関するパラメータの臨床的に重要な変化はみられなかった。

2.7.6.4.9.7.5 脳波

覚醒状態（154 例）及び睡眠状態（145 例）で脳波検査を実施した。検査時に部分発作又は強直間代発作が認められた被験者は，部分発作の 2 例のみであった。

欠神発作，非定型欠神発作，ミオクロニー発作，未分類てんかん発作，二次性全般化発作，てんかん波形様活動の頻度の変化については，以下のとおり要約された。

- 全般的に，観察された発作は少なく，ミオクロニー発作又は二次性全般化発作は確認されなかった。
- 覚醒状態又は睡眠状態において，6 例に欠神発作，3 例に非定型欠神発作が報告された。
- 覚醒状態又は睡眠状態において，13 例に未分類てんかん発作が報告された。
- 欠神発作，未分類てんかん発作又はてんかん波形様活動について，ベースラインから 23 週において有意な変化は認められなかった。

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。

2.7.6.4.9.7.6 コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）

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，新たな安全性の懸念は確認されなかった。

2.7.6.4.10 Core Study 及び継続投与期 A の結果

2.7.6.4.10.1 有効性及び安全性の解析対象集団

Core Study において，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。

Core Study 及び継続投与期 A の安全性解析対象集団には，Core Study 又は継続投与期 A において治験薬の投与を受けた 180 例全例が採用された。Core Study 及び継続投与期 A の有効性解析には Core Study の FAS を使用した。

2.7.6.4.10.2 治験薬の暴露状況

Core Study 及び継続投与期 A における治験薬の暴露期間を表 2.7.6.4-24 に示した。

治験薬の暴露期間の中央値は，全体で 51.7 週（範囲 0～64 週），部分発作コホートで 51.9 週，二次性全般化発作サブセットで 52.0 週，強直間代発作コホートで 43.4 週であった。

Core Study 及び継続投与期 A を通じて，ペランパネルの平均 1 日用量（平均値±標準偏差）は，全体で 7.4±2.86 mg/日，部分発作コホートで 7.4±2.89 mg/日，二次性全般化発作サブセットで 7.1±2.92 mg/日，強直間代発作コホートで 7.3±2.73 mg/日であった，また，年齢別では 4 歳以上 7 歳未満では 6.7±2.35 mg/日，7 歳以上 12 歳未満では 7.6±2.99 mg/日であった。

平均 1 日用量が>4～8 mg/日の区分の症例の割合は，全体で 46.1%，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で，それぞれ 45.0%，37.0%及び 51.6%，年齢別では 4 歳以上 7 歳未満で 50.0%，7 歳以上 12 歳未満で 44.8%であった。

Inducer の併用有無別でみた場合，平均 1 日用量は，Inducer 併用例（9.1±3.06 mg/日）の方が，Non-Inducer 併用例（6.7±2.50 mg/日）に比べて高かった。Non-Inducer 併用例では，ほとんどの被験者が平均 1 日用量>4～8 mg/日（52.3%）又は>8～12 mg/日（28.8%）であり，>12 mg/日の投与を受けた被験者はなかった。Inducer 併用例では，>4～8 mg/日（29.2%）及び>8～12 mg/日（43.8%）が多く，10 例（20.8%）が>12～16 mg/日の投与を受けており，これは，最大用量の規定を Inducer 併用例で 16 mg/日，Non-Inducer 併用例で 12 mg/日としたことを反映していた。

表 2.7.6.4-24　ペランパネルの暴露期間
（安全性解析対象集団，311試験：Core Study+継続投与期A）

	部分発作コホート (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)
>20週	125 (83.9)	25 (80.6)	49 (90.7)	150 (83.3)
>22週	123 (82.6)	23 (74.2)	48 (88.9)	146 (81.1)
>24週	116 (77.9)	22 (71.0)	43 (79.6)	138 (76.7)
>26週	115 (77.2)	21 (67.7)	43 (79.6)	136 (75.6)
>28週	114 (76.5)	20 (64.5)	43 (79.6)	134 (74.4)
>30週	114 (76.5)	20 (64.5)	43 (79.6)	134 (74.4)
>32週	111 (74.5)	20 (64.5)	42 (77.8)	131 (72.8)
>34週	109 (73.2)	19 (61.3)	41 (75.9)	128 (71.1)
>36週	109 (73.2)	19 (61.3)	41 (75.9)	128 (71.1)
>38週	109 (73.2)	19 (61.3)	41 (75.9)	128 (71.1)
>40週	109 (73.2)	18 (58.1)	41 (75.9)	127 (70.6)
>42週	109 (73.2)	18 (58.1)	41 (75.9)	127 (70.6)
>44週	108 (72.5)	18 (58.1)	41 (75.9)	126 (70.0)
>46週	108 (72.5)	17 (54/8)	41 (75.9)	125 (69.4)
>48週	106 (71.1)	16 (51.6)	40 (74.1)	122 (67.8)
>50週	99 (66.4)	15 (48.4)	38 (70.4)	114 (63.3)
>52週	52 (34.9)	9 (29.0)	18 (33.3)	61 (33.9)
暴露期間[a] (週)				
n	149	31	54	180
平均値±標準偏差	42.2±17.16	38.2±17.88	43.8±15.63	41.5±17.30
中央値	51.9	48.4	52.0	51.7
最小値，最大値	0, 64	3, 61	0, 58	0, 64
Number of subject-weeks[b]	6290.1	1185.0	2367.4	7475.1

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

（添付資料 5.3.5.2.7 の Table 14.3.1.1.1 を引用）

2.7.6.4.10.3 有効性の結果

2.7.6.4.10.3.1 発作頻度変化率

Core Study 及び継続投与期 A における発作頻度変化率を表 2.7.6.4-25（年齢区分別）及び表 2.7.6.4-26（Inducer の併用有無別）に示した。

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

二次性全般化発作サブセットの二次性全般化発作において，1～13 週，14～26 週，27～39 週及び 40～52 週における，発作頻度変化率の中央値（95%信頼区間）は，それぞれ–57.92%（–70.33%，–47.93%），–65.57%（–72.12%，–55.77%），–80.77%（–90.48%，–57.52%）及び–73.80%（–91.25%，–63.19%）であった。

強直間代発作コホートの強直間代発作について，1～13 週，14～26 週，27～39 週及び 40～52 週における，発作頻度変化率の中央値（95%信頼区間）は，それぞれ–79.26%（–100.00%，–14.84%），–83.62%（–100.00%，–7.69%），–65.43%（–100.00%，18.68%）及び–100.00%（–100.00%，18.68%）であった。

表 2.7.6.4-25　発作頻度変化率–年齢区分別（FAS，311試験：Core Study+継続投与期A）

	4歳以上7歳未満 (N=46)		7歳以上12歳未満 (N=134)		全体 (N=180)	
	実測値	変化率(%)	実測値	変化率(%)	実測値	変化率(%)
【部分発作コホート】–部分発作						
投与前期						
n	40	–	108	–	148	–
平均値±標準偏差	90.53±178.397	–	101.97±177.099	–	98.88±176.916	–
中央値	18.67	–	26.96	–	25.16	–
最小値，最大値	0.5, 932.6	–	0.5, 1028.5	–	0.5, 1028.5	–
1～13週						
n	40	40	108	108	148	148
平均値±標準偏差	55.35±109.472	–38.74±42.573	63.32±98.667	–12.37±113.491	61.17±101.382	–19.50±99.972
中央値	12.99	–47.99	17.59	–40.97	15.23	–43.00
最小値，最大値	0.0, 458.2	–100.0, 79.1	0.0, 454.2	–100.0, 549.0	0.0, 458.2	–100.0, 549.0
中央値の95%信頼区間	–	–60.44, –29.77	–	–55.84, –26.51	–	–54.15, –33.24
14～26週						
n	38	38	91	91	129	129
平均値±標準偏差	56.25±105.617	–21.65±67.271	56.40±115.792	–34.70±76.467	56.36±112.481	–30.85±73.859
中央値	18.46	–38.93	8.62	–50.77	11.38	–47.23
最小値，最大値	0.0, 458.2	–100.0, 175.0	0.0, 869.1	–100.0, 360.5	0.0, 869.1	–100.0, 360.5
中央値の95%信頼区間	–	–58.19, –10.99	–	–68.13, –40.66	–	–58.56, –39.29

表 2.7.6.4-25　発作頻度変化率–年齢区分別（FAS，311試験：Core Study+継続投与期A）

	4歳以上7歳未満 (N=46)		7歳以上12歳未満 (N=134)		全体 (N=180)	
	実測値	変化率(%)	実測値	変化率(%)	実測値	変化率(%)
27～39週						
n	32	32	82	82	114	114
平均値±標準偏差	63.86±111.412	–25.33±96.533	43.74±76.425	–45.43±82.467	49.39±87.604	–39.79±86.681
中央値	13.85	–52.53	5.23	–67.30	8.62	–61.91
最小値，最大値	0.0, 425.8	–100.0, 344.2	0.0, 349.5	–100.0, 387.9	0.0, 425.8	–100.0, 387.9
中央値の 95%信頼区間	–	–74.66, –25.64	–	–83.05, –52.45	–	–78.75, –51.62
40～52週						
n	31	31	77	77	108	108
平均値±標準偏差	58.48±117.691	–27.56±111.577	45.50±84.036	–51.09±75.103	49.22±94.522	–44.34±87.242
中央値	7.08	–58.92	5.85	–70.33	6.05	–69.44
最小値，最大値	0.0, 512.3	–100.0, 482.7	0.0, 393.0	–100.0, 436.3	0.0, 512.3	–100.0, 482.7
中央値の 95%信頼区間	–	–85.61, –36.37	–	–81.62, –54.74	–	–78.46, –56.98
【二次性全般化発作サブセット】–二次性全般化発作						
投与前期						
n	17	–	37	–	54	–
平均値±標準偏差	64.23±96.391	–	55.13±102.025	–	57.99±99.466	–
中央値	10.77	–	10.37	–	10.57	–
最小値，最大値	1.0, 333.9	–	1.0, 483.3	–	1.0, 483.3	–
1～13週						
n	17	17	37	37	54	54
平均値±標準偏差	37.55±72.546	–50.52±28.759	29.31±56.087	–48.35±50.327	31.91±61.159	–49.03±44.398
中央値	6.15	–55.49	4.92	–60.22	5.54	–57.92
最小値，最大値	0.3, 285.2	–86.1, 31.5	0.0, 230.5	–100.0, 118.0	0.0, 285.2	–100.0, 118.0
中央値の 95%信頼区間	–	–68.13, –40.66	–	–74.35, –34.27	–	–70.33, –47.93
14～26週						
n	16	16	33	33	49	49
平均値±標準偏差	31.93±69.040	–62.09±35.201	22.46±38.462	–57.75±33.154	25.56±49.959	–59.16±33.530
中央値	4.55	–67.40	5.29	–64.22	5.09	–65.57
最小値，最大値	0.0, 277.5	–100.0, 22.7	0.0, 163.1	–100.0, 20.2	0.0, 277.5	–100.0, 22.7
中央値の 95%信頼区間	–	–85.16, –30.77	–	–72.12, –42.86	–	–72.12, –55.77

表 2.7.6.4-25　発作頻度変化率–年齢区分別（FAS，311試験：Core Study+継続投与期A）

	4歳以上7歳未満 (N=46)		7歳以上12歳未満 (N=134)		全体 (N=180)	
	実測値	変化率(%)	実測値	変化率(%)	実測値	変化率(%)
27～39週						
n	14	14	29	29	43	43
平均値±標準偏差	41.18±80.422	–70.36±31.723	19.74±35.373	–65.82±37.264	26.72±54.217	–67.30±35.240
中央値	1.54	–80.63	2.77	–80.77	2.77	–80.77
最小値，最大値	0.0, 300.3	–100.0, –1.9	0.0, 135.7	–100.0, 28.6	0.0, 300.3	–100.0, 28.6
中央値の 95%信頼区間	–	–92.31, –50.73	–	–96.72, –44.89	–	–90.48, –57.52
40～52週						
n	13	13	28	28	41	41
平均値±標準偏差	20.50±27.376	–55.55±66.623	20.22±37.474	–69.72±35.636	20.31±34.246	–65.23±47.259
中央値	3.29	–73.80	1.24	–72.97	2.33	–73.80
最小値，最大値	0.0, 80.9	–100.0, 145.7	0.0, 125.5	–100.0, 44.2	0.0, 125.5	–100.0, 145.7
中央値の 95%信頼区間	–	–100.00, –58.90	–	–100.00, –63.19	–	–91.25, –63.19
【強直間代発作コホート】–強直間代発作						
投与前期						
n	3	–	19	–	22	–
平均値±標準偏差	1.81±1.935	–	9.35±13.938	–	8.32±13.187	–
中央値	1.08	–	3.11	–	3.11	–
最小値，最大値	0.3, 4.0	–	0.9, 50.2	–	0.3, 50.2	–
1～13週						
n	3	3	19	19	22	22
平均値±標準偏差	7.95 ±13.778	638.64 ±1279.356	10.12 ±18.615	321.03 ±1568.173	9.83 ±17.767	364.34 ±1508.703
中央値	0	–100.00	0.62	–70.33	0.47	–79.26
最小値，最大値	0.0, 23.9	–100.0, 2115.9	0.0, 71.4	–100.0, 6783.5	0.0, 71.4	–100.0, 6783.5
中央値の 95%信頼区間	–	–100.00, 2115.91	–	–100.00, –14.84	–	–100.00, –14.84
14～26週						
n	3	3	15	15	18	18
平均値±標準偏差	1.23±2.132	–69.23±53.294	6.45±14.519	9.86±250.038	5.58±13.347	–3.32±229.653
中央値	0	–100.00	0.62	–70.70	0.46	–83.62
最小値，最大値	0.0, 3.7	–100.0, –7.7	0.0, 54.6	–100.0, 879.1	0.0, 54.6	–100.0, 879.1
中央値の 95%信頼区間	–	–100.00, –7.69	–	–100.00, 8.75	–	–100.00, –7.69

表 2.7.6.4-25　発作頻度変化率–年齢区分別（FAS，311試験：Core Study+継続投与期A）

	4歳以上7歳未満 (N=46)		7歳以上12歳未満 (N=134)		全体 (N=180)	
	実測値	変化率(%)	実測値	変化率(%)	実測値	変化率(%)
27～39週						
n	2	2	13	13	15	15
平均値±標準偏差	0.77±1.088	–80.77±27.196	3.22±5.642	–20.17±122.725	2.89±5.302	–28.25±115.833
中央値	0.77	–80.77	1.23	–65.43	1.23	–65.43
最小値，最大値	0.0, 1.5	–100.0, –61.5	0.0, 20.9	–100.0, 315.4	0.0, 20.9	–100.0, 315.4
中央値の 95%信頼区間	–	–100.0, –61.54	–	–100.00, 23.08	–	–100.00, 18.68
40～52週						
n	2	2	11	11	13	13
平均値±標準偏差	0.00±0.000	–100.00±0.000	2.27±2.952	12.19±224.957	1.92±2.827	–5.07±209.634
中央値	0.00	–100.00	0.31	–96.54	0.00	–100.00
最小値，最大値	0.0, 0.0	–100.0, –100.0	0.0, 7.9	–100.0, 658.4	0.0, 7.9	–100.0, 658.4
中央値の 95%信頼区間	–	–100.00, –100.00	–	–100.00, 112.12	–	–100.00, 18.68

（添付資料 5.3.5.2.7 の Table 6 を引用）

表 2.7.6.4-26　発作頻度変化率–Inducer併用有無別
（FAS，311試験：Core Study+継続投与期A）

	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	–
1～13週						
n	46	46	102	102	148	148
平均値±標準偏差	39.89±85.582	–1.16±134.315	70.77±106.756	–27.76±79.286	61.17±101.382	–19.50±99.972
中央値	5.50	–42.72	24.62	–45.10	15.23	–43.00
最小値，最大値	0.0, 445.5	–100.0, 549.0	0.0, 458.2	–100.0, 475.3	0.0, 458.2	–100.0, 549.0
中央値の 95%信頼区間	–	–65.26, –8.66	–	–55.76, –33.24	–	–54.15, –33.24

表 2.7.6.4-26　発作頻度変化率–Inducer併用有無別
（FAS，311試験：Core Study+継続投与期A）

	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(%)
14～26週						
n	39	39	90	90	129	129
平均値±標準偏差	46.69±146.553	–17.38±94.157	60.54±94.694	–36.69±62.819	56.36±112.481	–30.85±73.859
中央値	2.46	–42.86	19.23	–50.33	11.38	–47.23
最小値，最大値	0.0, 869.1	–100.0, 360.5	0.0, 458.2	–100.0, 240.5	0.0, 869.1	–100.0, 360.5
中央値の 95%信頼区間	–	–68.13, –20.51	–	–64.71, –39.29	–	–58.56, –39.29
27～39週						
n	33	33	81	81	114	114
平均値±標準偏差	16.76±29.386	–56.64±54.362	62.68±99.382	–32.92±96.260	49.39±87.604	–39.79±86.681
中央値	2.46	–72.31	12.62	–57.90	8.62	–61.91
最小値，最大値	0.0, 104.9	–100.0, 78.0	0.0, 425.8	–100.0, 387.9	0.0, 425.8	–100.0, 387.9
中央値の 95%信頼区間	–	–100.00, –52.45	–	–76.81, –40.66	–	–78.75, –51.62
40～52週						
n	32	32	76	76	108	108
平均値±標準偏差	14.11±28.251	–63.88±41.479	64.01±108.022	–36.11±99.578	49.22±94.522	–44.34±87.242
中央値	1.23	–80.04	13.44	–64.29	6.05	–69.44
最小値，最大値	0.0, 114.8	–100.0, 33.3	0.0, 512.3	–100.0, 482.7	0.0, 512.3	–100.0, 482.7
中央値の 95%信頼区間	–	–94.65, –43.22	–	–74.03, –49.43	–	–78.46, –56.98
【二次性全般化サブセット】–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	–
1～13週						
n	11	11	43	43	54	54
平均値±標準偏差	20.70±44.046	–52.71±32.795	34.77±64.938	–48.09±47.190	31.91±61.159	–49.03±44.398
中央値	1.85	–56.31	6.77	–58.69	5.54	–57.92
最小値，最大値	0.3, 140.6	–89.7, 7.6	0.0, 285.2	–100.0, 118.0	0.0, 285.2	–100.0, 118.0
中央値の 95%信頼区間	–	–79.03, –1.54	–	–70.33, –40.66	–	–70.33, –47.93

表 2.7.6.4-26　発作頻度変化率–Inducer併用有無別
（FAS，311試験：Core Study+継続投与期A）

	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(%)
14～26週						
n	10	10	39	39	49	49
平均値±標準偏差	19.71±38.659	–49.60±36.123	27.05±52.796	–61.62±32.876	25.56±49.959	–59.16±33.530
中央値	3.16	–50.31	6.77	–66.15	5.09	–65.57
最小値，最大値	0.0, 115.4	–100.0, 22.7	0.0, 277.5	–100.0, 20.2	0.0, 277.5	–100.0, 22.7
中央値の 95%信頼区間	–	–85.16, –16.76	–	–77.35, –55.77	–	–72.12, –55.77
27～39週						
n	6	6	37	37	43	43
平均値±標準偏差	28.51±45.069	–68.32±38.356	26.43±56.095	–67.13±35.275	26.72±54.217	–67.30±35.240
中央値	1.38	–78.67	2.77	–80.77	2.77	–80.77
最小値，最大値	0.0, 104.9	–100.0, –7.7	0.0, 300.3	–100.0, 28.6	0.0, 300.3	–100.0, 28.6
中央値の 95%信頼区間	–	–100.00, –7.69	–	–90.48, –57.90	–	–90.48, –57.52
40～52週						
N	6	6	35	35	41	41
平均値±標準偏差	25.85±44.203	–73.79±22.625	19.36±32.955	–63.76±50.369	20.31±34.246	–65.23±47.259
中央値	0.77	–70.34	2.45	–74.83	2.33	–73.80
最小値，最大値	0.0, 108.3	–100.0, –43.1	0.0, 125.5	–100.0, 145.7	0.0, 125.5	–100.0, 145.7
中央値の 95%信頼区間	–	–100.00, –43.12	–	–94.70, –63.19	–	–91.25, –63.19
【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	–
1～13週						
n	0	0	22	22	22	22
平均値±標準偏差	–	–	9.83 ±17.767	364.34 ±1508.703	9.83 ±17.767	364.34 ±1508.703
中央値	–	–	0.47	–79.26	0.47	–79.26
最小値，最大値	–	–	0.0, 71.4	–100.0, 6783.5	0.0, 71.4	–100.0, 6783.5
中央値の 95%信頼区間	–	–	–	–100.00, –14.84	–	–100.00, –14.84

表 2.7.6.4-26　発作頻度変化率–Inducer併用有無別
（FAS，311試験：Core Study+継続投与期A）

	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(%)
14～26週						
n	0	0	18	18	18	18
平均値±標準偏差	–	–	5.58±13.347	3.32±229.653	5.58±13.347	3.32±229.653
中央値	–	–	0.46	–83.62	0.46	–83.62
最小値，最大値	–	–	0.0, 54.6	–100.0, 879.1	0.0, 54.6	–100.0, 879.1
中央値の 95%信頼区間	–	–	–	–100.00, –7.69	–	–100.00, –7.69
27～39週						
n	0	0	15	15	15	15
平均値±標準偏差	–	–	2.89±5.302	–28.25±115.833	2.89±5.302	–28.25±115.833
中央値	–	–	1.23	–65.43	1.23	–65.43
最小値，最大値	–	–	0.0, 20.9	–100.0, 315.4	0.0, 20.9	–100.0, 315.4
中央値の 95%信頼区間	–	–	–	–100.00, 18.68	–	–100.00, 18.68
40～52週						
n	0	0	13	13	13	13
平均値±標準偏差	–	–	1.92±2.827	–5.07±209.634	1.92±2.827	–5.07±209.634
中央値	–	–	0.00	–100.00	0.00	–100.00
最小値，最大値	–	–	0.0, 7.9	–100.0, 658.4	0.0, 7.9	–100.0, 658.4
中央値の 95%信頼区間	–	–	–	–100.00, 18.68	–	–100.00, 18.68

NC=算出不能

（添付資料 5.3.5.2.7 の Table 7 を引用）

2.7.6.4.10.3.2 発作頻度減少達成率

Core Study 及び継続投与期 A における発作頻度減少達成率を表 2.7.6.4-27（年齢区分別）及び表 2.7.6.4-28（Inducer 併用有無別）に示した。

・部分発作コホートの部分発作

発作頻度 50%減少を達成した被験者は 1～13 週，14～26 週，27～39 週及び 40～52 週で，それぞれ 68 例（45.9%），63 例（48.8%），71 例（62.3%）及び 67 例（62.0%）であった。

発作頻度 100%減少（seizure free）を達成した被験者は 1～13 週，14～26 週，27～39 週及び 40～52 週で，それぞれ 12 例（9.3%），16 例（14.0%），23 例（21.3%）及び 14 例（19.2%）であった。

・二次性全般化発作サブセットの二次性全般化発作

発作頻度 50%減少を達成した被験者は 1～13 週，14～26 週，27～39 週及び 40～52 週で，それぞれ 34 例（63.0%），34 例（69.4%），32 例（74.4%）及び 33 例（80.5%）であった。

発作頻度 100%減少（seizure free）を達成した被験者は 1～13 週，14～26 週，27～39 週及び 40～52 週で，それぞれ 3 例（6.1%），7 例（16.3%），11 例（26.8%）及び 10 例（35.7%）であった。

・強直間代発作コホートの強直間代発作

発作頻度 50%減少を達成した被験者は 1～13 週，14～26 週，27～39 週及び 40～52 週で，それぞれ 13 例（59.1%），11 例（61.1%），10 例（66.7%）及び 8 例（61.5%）であった。

発作頻度 100%減少（seizure free）を達成した被験者は 1～13 週，14～26 週，27～39 週及び 40～52 週で，それぞれ 8 例（44.4%），7 例（46.7%），6 例（46.2%）及び 5 例（62.5%）であった。

表 2.7.6.4-27　発作頻度減少達成率–年齢区分別（FAS，311試験：Core Study+継続投与期A）

	4歳以上7歳未満 (N=46)	7歳以上12歳未満 (N=134)	全体 (N=180)
【部分発作コホート】–部分発作			
1～13週			
発作頻度25%減少達成率, n (%)	27/40 (67.5)	66/108 (61.1)	93/148 (62.8)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	19/40 (47.5)	49/108 (45.4)	68/148 (45.9)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	7/40 (17.5)	27/108 (25.0)	34/148 (23.0)
発作頻度100%減少達成率[a], n (%)	3/38 (7.9)	9/91 (9.9)	12/129 (9.3)
14～26週			
発作頻度25%減少達成率, n (%)	22/38 (57.9)	65/91 (71.4)	87/129 (67.4)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	17/38 (44.7)	46/91 (50.5)	63/129 (48.8)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	7/38 (18.4)	31/91 (34.1)	38/129 (29.5)
発作頻度100%減少達成率[a], n (%)	3/32 (9.4)	13/82 (15.9)	16/114 (14.0)
27～39週			
発作頻度25%減少達成率, n (%)	23/32 (71.9)	64/82 (78.0)	87/114 (76.3)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	17/32 (53.1)	54/82 (65.9)	71/114 (62.3)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	10/32 (31.3)	38/82 (46.3)	48/114 (42.1)
発作頻度100%減少達成率[a], n (%)	4/31 (12.9)	19/77 (24.7)	23/108 (21.3)
40～52週			
発作頻度25%減少達成率, n (%)	22/31 (71.0)	63/77 (81.8)	85/108 (78.7)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	19/31 (61.3)	48/77 (62.3)	67/108 (62.0)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	12/31 (38.7)	32/77 (41.6)	44/108 (40.7)
発作頻度100%減少達成率[a], n (%)	3/20 (15.0)	11/53 (20.8)	14/73 (19.2)
【二次性全般化発作サブセット】–二次性全般化発作			
1～13週			
発作頻度25%減少達成率, n (%)	15/17 (88.2)	28/37 (75.7)	43/54 (79.6)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	10/17 (58.8)	24/37 (64.9)	34/54 (63.0)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	4/17 (23.5)	12/37 (32.4)	16/54 (29.6)
発作頻度100%減少達成率[a], n (%)	0/16	3/33 (9.1)	3/49 (6.1)

表 2.7.6.4-27　発作頻度減少達成率–年齢区分別（FAS，311試験：Core Study+継続投与期A）

	4歳以上7歳未満 (N=46)	7歳以上12歳未満 (N=134)	全体 (N=180)
14～26週			
発作頻度25%減少達成率, n (%)	13/16 (81.3)	27/33 (81.8)	40/49 (81.6)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	12/16 (75.0)	22/33 (66.7)	34/49 (69.4)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	7/16 (43.8)	10/33 (30.3)	17/49 (34.7)
発作頻度100%減少達成率[a], n (%)	2/14 (14.3)	5/29 (17.2)	7/43 (16.3)
27～39週			
発作頻度25%減少達成率, n (%)	12/14 (85.7)	26/29 (89.7)	38/43 (88.4)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	12/14 (85.7)	20/29 (69.0)	32/43 (74.4)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	9/14 (64.3)	15/29 (51.7)	24/43 (55.8)
発作頻度100%減少達成率[a], n (%)	2/13 (15.4)	9/28 (32.1)	11/41 (26.8)
40～52週			
発作頻度25%減少達成率, n (%)	11/13 (84.6)	25/28 (89.3)	36/41 (87.8)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	11/13 (84.6)	22/28 (78.6)	33/41 (80.5)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	6/13 (46.2)	13/28 (46.4)	19/41 (46.3)
発作頻度100%減少達成率[a], n (%)	3/10 (30.0)	7/18 (38.9)	10/28 (35.7)
【強直間代発作コホート】–強直間代発作			
1～13週			
発作頻度25%減少達成率, n (%)	2/3 (66.7)	14/19 (73.7)	16/22 (72.7)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	2/3 (66.7)	11/19 (57.9)	13/22 (59.1)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	2/3 (66.7)	9/19 (47.4)	11/22 (50.0)
発作頻度100%減少達成率[a], n (%)	2/3 (66.7)	6/15 (40.0)	8/18 (44.4)
14～26週			
発作頻度25%減少達成率, n (%)	2/3 (66.7)	11/15 (73.3)	13/18 (72.2)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	2/3 (66.7)	9/15 (60.0)	11/18 (61.1)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	2/3 (66.7)	7/15 (46.7)	9/18 (50.0)
発作頻度100%減少達成率[a], n (%)	1/2 (50.0)	6/13 (46.2)	7/15 (46.7)
27～39週			
発作頻度25%減少達成率, n (%)	2/2 (100.0)	9/13 (69.2)	11/15 (73.3)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	2/2 (100.0)	8/13 (61.5)	10/15 (66.7)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	1/2 (50.0)	6/13 (46.2)	7/15 (46.7)
発作頻度100%減少達成率[a], n (%)	1/2 (50.0)	5/11 (45.5)	6/13 (46.2)
40～52週			
発作頻度25%減少達成率, n (%)	2/2 (100.0)	7/11 (63.6)	9/13 (69.2)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	2/2 (100.0)	6/11 (54.5)	8/13 (61.5)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	2/2 (100.0)	6/11 (54.5)	8/13 (61.5)
発作頻度100%減少達成率[a], n (%)	1/1 (100.0)	4/7 (57.1)	5/8 (62.5)

a:　各期間の完了例を対象に算出

（添付資料 5.3.5.2.7 の Table 14.2.1.2.1 を引用）

表 2.7.6.4-28　発作頻度減少達成率–Inducer併用有無別
（FAS，311試験：Core Study+継続投与期A）

	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			
1～13週			
発作頻度25%減少達成率, n (%)	27/46 (58.7)	66/102 (64.7)	93/148 (62.8)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	21/46 (45.7)	47/102 (46.1)	68/148 (45.9)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	12/46 (26.1)	22/102 (21.6)	34/148 (23.0)
発作頻度100%減少達成率[a], n (%)	4/39 (10.3)	8/90 (8.9)	12/129 (9.3)
14～26週			
発作頻度25%減少達成率, n (%)	25/39 (64.1)	62/90 (68.9)	87/129 (67.4)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	18/39 (46.2)	45/90 (50.0)	63/129 (48.8)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	10/39 (25.6)	28/90 (31.1)	38/129 (29.5)
発作頻度100%減少達成率[a], n (%)	4/33 (12.1)	12/81 (14.8)	16/114 (14.0)
27～39週			
発作頻度25%減少達成率, n (%)	25/33 (75.8)	62/81 (76.5)	87/114 (76.3)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	24/33 (72.7)	47/81 (58.0)	71/114 (62.3)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	16/33 (48.5)	32/81 (39.5)	48/114 (42.1)
発作頻度100%減少達成率[a], n (%)	11/32 (34.4)	12/76 (15.8)	23/108 (21.3)
40～52週			
発作頻度25%減少達成率, n (%)	27/32 (84.4)	58/76 (76.3)	85/108 (78.7)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	21/32 (65.6)	46/76 (60.5)	67/108 (62.0)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	16/32 (50.0)	28/76 (36.8)	44/108 (40.7)
発作頻度100%減少達成率[a], n (%)	7/23 (30.4)	7/50 (14.0)	14/73 (19.2)
【二次性全般化発作サブセット】–二次性全般化発作			
1～13週			
発作頻度25%減少達成率, n (%)	9/11 (81.8)	34/43 (79.1)	43/54 (79.6)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	8/11 (72.7)	26/43 (60.5)	34/54 (63.0)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	3/11 (27.3)	13/43 (30.2)	16/54 (29.6)
発作頻度100%減少達成率[a], n (%)	0/10	3/39 (7.7)	3/49 (6.1)
14～26週			
発作頻度25%減少達成率, n (%)	8/10 (80.0)	32/39 (82.1)	40/49 (81.6)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	5/10 (50.0)	29/39 (74.4)	34/49 (69.4)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	3/10 (30.0)	14/39 (35.9)	17/49 (34.7)
発作頻度100%減少達成率[a], n (%)	0/6	7/37 (18.9)	7/43 (16.3)
27～39週			
発作頻度25%減少達成率, n (%)	5/6 (83.3)	33/37 (89.2)	38/43 (88.4)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	4/6 (66.7)	28/37 (75.7)	32/43 (74.4)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	3/6 (50.0)	21/37 (56.8)	24/43 (55.8)
発作頻度100%減少達成率[a], n (%)	3/6 (50.0)	8/35 (22.9)	11/41 (26.8)

表 2.7.6.4-28　発作頻度減少達成率–Inducer併用有無別
（FAS，311試験：Core Study+継続投与期A）

	Inducer併用例 (N=48)	Non-Inducer併用例 (N=132)	全体 (N=180)
40～52週			
発作頻度25%減少達成率, n (%)	6/6 (100.0)	30/35 (85.7)	36/41 (87.8)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	5/6 (83.3)	28/35 (80.0)	33/41 (80.5)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	2/6 (33.3)	17/35 (48.6)	19/41 (46.3)
発作頻度100%減少達成率[a], n (%)	2/5 (40.0)	8/23 (34.8)	10/28 (35.7)
【強直間代発作コホート】–強直間代発作			
1～13週			
発作頻度25%減少達成率, n (%)	0	16/22 (72.7)	16/22 (72.7)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	0	13/22 (59.1)	13/22 (59.1)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	0	11/22 (50.0)	11/22 (50.0)
発作頻度100%減少達成率[a], n (%)	0	8/18 (44.4)	8/18 (44.4)
14～26週			
発作頻度25%減少達成率, n (%)	0	13/18 (72.2)	13/18 (72.2)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	0	11/18 (61.1)	11/18 (61.1)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	0	9/18 (50.0)	9/18 (50.0)
発作頻度100%減少達成率[a], n (%)	0	7/15 (46.7)	7/15 (46.7)
27～39週			
発作頻度25%減少達成率, n (%)	0	11/15 (73.3)	11/15 (73.3)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	0	10/15 (66.7)	10/15 (66.7)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	0	7/15 (46.7)	7/15 (46.7)
発作頻度100%減少達成率[a], n (%)	0	6/13 (46.2)	6/13 (46.2)
40～52週			
発作頻度25%減少達成率, n (%)	0	9/13 (69.2)	9/13 (69.2)
発作頻度50%減少達成率, n (%)	0	8/13 (61.5)	8/13 (61.5)
発作頻度75%減少達成率, n (%)	0	8/13 (61.5)	8/13 (61.5)
発作頻度100%減少達成率[a], n (%)	0	5/8 (62.5)	5/8 (62.5)

a:　各期間の完了例を対象に算出

（添付資料 5.3.5.2.7 の Table 14.2.1.2.2 を引用）

2.7.6.4.10.3.3 医師による全般改善度

継続投与期 A の 52 週（n=121）において，ほとんどの被験者で医師による全般改善度評価は改善しており，著明な改善が 16 例（13.2%），改善が 48 例（39.7%），やや改善が 42 例（34.7%）であった。11 例（9.1%）が不変，3 例（2.5%）がやや悪化，1 例（0.8%）が悪化であった。

2.7.6.4.10.4 安全性の結果

2.7.6.4.10.4.1 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 10%以上であった PT）及びその副作用の発現率を表 2.7.6.4-29 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 2.7.6-8 及び付録 2.7.6-9 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 90.0%（162/180 例），部分発作コホートで 91.3%（136/149 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（27.2%），上咽頭炎（23.9%），発熱（16.1%），嘔吐（15.0%），浮動性めまい（13.3%），易刺激性（13.3%），インフルエンザ（12.8%），上気道感染（10.6%）及び攻撃性（10.0%）であった。

表 2.7.6.4-29　主な有害事象（いずれかのコホートで発現率が10%以上であったPT）
（安全性解析対象集団，311試験：Core Study+継続投与期A）

	有害事象				副作用			
器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	部分発作コホート (N=149) n (%)	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 (%)	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 (%)
有害事象/副作用の総発現例数	136 (91.3)	26 (83.9)	53 (98.1)	162 (90.0)	99 (66.4)	25 (80.6)	37 (68.5)	124 (68.9)
重症度　軽度	50 (33.6)	7 (22.6)	19 (35.2)	57 (31.7)				
中等度	71 (47.7)	13 (41.9)	28 (51.9)	84 (46.7)				
高度	15 (10.1)	6 (19.4)	6 (11.1)	21 (11.7)				
感染症および寄生虫症	98 (65.8)	13 (41.9)	40 (74.1)	111 (61.7)	1 (0.7)	0	1 (1.9)	1 (0.6)
上咽頭炎	40 (26.8)	3 (9.7)	19 (35.2)	43 (23.9)	1 (0.7)	0	1 (1.9)	1 (0.6)
インフルエンザ	23 (15.4)	0	12 (22.2)	23 (12.8)	0	0	0	0
胃腸炎	13 (8.7)	2 (6.5)	7 (13.0)	15 (8.3)	0	0	0	0
上気道感染	16 (10.7)	3 (9.7)	5 (9.3)	19 (10.6)	0	0	0	0
気管支炎	12 (8.1)	0	9 (16.7)	12 (6.7)	0	0	0	0
神経系障害	86 (57.7)	21 (67.7)	31 (57.4)	107 (59.4)	70 (47.0)	20 (64.5)	23 (42.6)	90 (50.0)
傾眠	44 (29.5)	5 (16.1)	18 (33.3)	49 (27.2)	36 (24.2)	4 (12.9)	15 (27.8)	40 (22.2)
浮動性めまい	19 (12.8)	5 (16.1)	7 (13.0)	24 (13.3)	18 (12.1)	5 (16.1)	7 (13.0)	23 (12.8)
頭痛	10 (6.7)	5 (16.1)	1 (1.8)	15 (8.3)	1 (0.7)	1 (3.2)	0	2 (1.1)
精神障害	58 (38.9)	13 (41.9)	18 (33.3)	71 (39.4)	53 (35.6)	12 (38.7)	15 (27.8)	65 (36.1)
易刺激性	19 (12.8)	5 (16.1)	8 (14.8)	24 (13.3)	16 (10.7)	5 (16.1)	7 (13.0)	21 (11.7)
攻撃性	16 (10.7)	2 (6.5)	2 (3.7)	18 (10.0)	15 (10.1)	2 (6.5)	2 (3.7)	17 (9.4)
胃腸障害	49 (32.9)	12 (38.7)	24 (44.4)	61 (33.9)	10 (6.7)	4 (12.9)	6 (11.1)	14 (7.8)
嘔吐	21 (14.1)	6 (19.4)	11 (20.4)	27 (15.0)	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	39 (26.2)	7 (22.6)	14 (25.9)	46 (25.6)	15 (10.1)	4 (12.9)	2 (3.7)	19 (10.6)
発熱	25 (16.8)	4 (12.9)	11 (20.4)	29 (16.1)	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
代謝および栄養障害	13 (8.7)	6 (19.4)	6 (11.1)	19 (10.6)	6 (4.0)	2 (6.5)	2 (3.7)	8 (4.4)
食欲減退	2 (1.3)	4 (12.9)	1 (1.9)	6 (3.3)	0	2 (6.5)	0	2 (1.1)

MedDRA Version 21.0.

（添付資料 5.3.5.2.7 の Table 14.3.1.3.1.1，Table 14.3.1.4.1 及び Table 14.3.1.5.1 を引用）

2.7.6.4.10.4.2 死亡及び重篤な有害事象

2.7.6.4.10.4.2.1 死亡に至った有害事象

本治験の Core Study 及び継続投与期 A において，死亡した症例は，Core Study において認められた 1 例（被験者識別コード 15011003）のみであった（2.7.6.4.9.2.1 項参照）。

2.7.6.4.10.4.2.2 重篤な有害事象

死亡を含む重篤な有害事象の SOC/PT 別の発現率を表 2.7.6.4-30 に示した。

重篤な有害事象は全体で 36/180 例（20.0%），部分発作コホートの 29/149 例（19.5%），二次性全般化発作サブセットの 15/54 例（27.8%），強直間代発作コホートの 7/31 例（22.6%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は，痙攣発作が 5 例（2.8%），肺炎が 4 例（2.2%），気管支炎，てんかん及びインフルエンザが各 3 例（1.7%），急性呼吸不全，全身性強直性間代性発作，小発作てんかん，胃腸炎，群発発作，傾眠及び嘔吐が各 2 例（1.1%）であった。

因果関係の否定されない死亡以外の重篤な有害事象は，9 例報告され，部分発作コホートの 5 例（運動失調，重篤気分調節症，幻視及び小発作てんかん各 1 例，構語障害，認知障害発作及び歩行障害の 1 例），強直間代発作コホートの 4 例（痙攣発作及び群発発作の 1 例，痙攣発作の 1 例，てんかんの 1 例，傾眠の 1 例）であった。運動失調の 1 例は，二次性全般化発作サブセットに含まれる症例であった。

表 2.7.6.4-30　重篤な有害事象（安全性解析対象集団，311試験：Core Study+継続投与期A）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	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 (%)
重篤な有害事象の総発現例数	29 (19.5)	7 (22.6)	15 (27.8)	36 (20.0)
胃腸障害	4 (2.7)	1 (3.2)	4 (7.4)	5 (2.8)
便秘	1 (0.7)	0	1 (1.9)	1 (0.6)
齲歯	1 (0.7)	0	1 (1.9)	1 (0.6)
びらん性胃炎	1 (0.7)	0	1 (1.9)	1 (0.6)
胃食道逆流性疾患	1 (0.7)	0	1 (1.9)	1 (0.6)
嘔吐	1 (0.7)	1 (3.2)	1 (1.9)	2 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.3)	0	1 (1.9)	2 (1.1)
歩行障害	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
高熱	1 (0.7)	0	1 (1.9)	1 (0.6)
感染症および寄生虫症	13 (8.7)	2 (6.5)	9 (16.7)	15 (8.3)
細気管支炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
気管支炎	3 (2.0)	0	3 (5.6)	3 (1.7)
脳炎	1 (0.7)	0	1 (1.9)	1 (0.6)
胃腸炎	2 (1.3)	0	2 (3.7)	2 (1.1)
インフルエンザ	3 (2.0)	0	3 (5.6)	3 (1.7)
肺炎	4 (2.7)	0	2 (3.7)	4 (2.2)
急性腎盂腎炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)

表 2.7.6.4-30　重篤な有害事象（安全性解析対象集団，311試験：Core Study+継続投与期A）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	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 (%)
ライノウイルス感染	0	1 (3.2)	0	1 (0.6)
上気道感染	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
シュードモナス性尿路感染	1 (0.7)	0	1 (1.9)	1 (0.6)
ウイルス感染	0	1 (3.2)	0	1 (0.6)
ウイルス性心筋炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
代謝および栄養障害	1 (0.7)	0	1 (1.9)	1 (0.6)
脱水	1 (0.7)	0	1 (1.9)	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
骨端離開	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (1.3)	0	1 (1.9)	2 (1.1)
精巣の良性新生物	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
脳血管腫	1 (0.7)	0	1 (1.9)	1 (0.6)
神経系障害	9 (6.0)	7 (22.6)	5 (9.3)	16 (8.9)
運動失調	1 (0.7)	0	1 (1.9)	1 (0.6)
構語障害	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
てんかん	2 (1.3)	1 (3.2)	2 (3.7)	3 (1.7)
認知障害発作	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
全身性強直性間代性発作	1 (0.7)	1 (3.2)	1 (1.9)	2 (1.1)
小発作てんかん	1 (0.7)	1 (3.2)	0	2 (1.1)
ラスムッセン脳炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
痙攣発作	2 (1.3)	3 (9.7)	1 (1.9)	5 (2.8)
群発発作	1 (0.7)	1 (3.2)	1 (1.9)	2 (1.1)
傾眠	1 (0.7)	1 (3.2)	0	2 (1.1)
製品の問題	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
医療機器機能不良	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
精神障害	3 (2.0)	0	0	3 (1.7)
攻撃性	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
重篤気分調節症	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
幻視	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	5 (3.4)	0	3 (5.6)	5 (2.8)
急性呼吸不全	2 (1.3)	0	1 (1.9)	2 (1.1)
喘息	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
無気肺	1 (0.7)	0	1 (1.9)	1 (0.6)
呼吸窮迫	1 (0.7)	0	1 (1.9)	1 (0.6)
上気道の炎症	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)

MedDRA Version 21.0

（添付資料 5.3.5.2.7 の Table 14.3.2.2.1 を引用）

表 2.7.6.4-31　死亡以外の重篤な有害事象の一覧
（安全性解析対象集団，311試験：継続投与期A）

被験者識別コード 年齢(歳)， 性別，人種	コホート/ サブセット Inducer併用 有無	発現 時期	直前の 服薬用量	有害事象 MedDRA (PT)	発現日 /終了日 (Day)	重症度/治験薬との 因果関係	治験薬の 処置	転帰/ 持続期間
治療期								
12021002 5，男性，W	二次性全般化 発作 併用あり	治療 漸増期	8 mg	高熱	39/41	軽度/関連 なし	変更せず	回復/ 3日間
		治療 漸増期	10 mg	全身性強直性間 代性発作	71/71	軽度/関連 なし	変更せず	回復/ 1日間
		治療 漸増期	10 mg	気管支炎	71/78	軽度/関連 なし	変更せず	回復/ 8日間
		治療 維持期	12 mg	インフルエンザ	149/153	中等度/ 関連なし	変更せず	回復/ 5日間
		治療 維持期	12 mg	痙攣発作	158/159	軽度/関連 なし	変更せず	回復/ 2日間
		治療 維持期	12 mg	シュードモナス 性尿路感染	160/169	中等度/ 関連なし	変更せず	回復/ 10日間
15011002 8，女性， 不明	部分発作 併用なし	治療 漸増期	2 mg	小発作てんかん	4/7	高度/関連 あり	減量	回復/ 4日間
		治療 漸増期	2 mg	傾眠	7/20	中等度/ 関連なし	変更せず	回復/ 14日間
		治療 漸増期	6 mg	小発作てんかん	71/75	高度/関連 なし	変更せず	回復/ 5日間
15031001 6，男性， 不明	強直間代 発作 併用なし	治療 漸増期	2 mg	てんかん	2/5	中等度/ 関連あり	変更せず	回復/ 4日間
29041001 11，男性，J	部分発作 併用なし	治療 漸増期	2 mg	ラスムッセン 脳炎	31/–	中等度/ 関連なし	中止	未回復/–
29061001 9，女性，J	二次性全般化 発作 併用なし	治療 維持期	12 mg	てんかん	151/152	中等度/ 関連なし	変更せず	回復/ 2日間
29061004 6，男性，J	二次性全般化 発作 併用なし	治療 漸増期	4 mg	てんかん	20/22	軽度/ 関連なし	変更せず	回復/ 3日間
29081002 5，女性，J	二次性全般化 発作 併用なし	治療 維持期	10 mg	齲歯	134/184	中等度/ 関連なし	変更せず	回復/ 51日間
29101001 5，男性，J	部分発作 併用なし	治療 漸増期	4 mg	急性呼吸不全	20/25	中等度/ 関連なし	変更せず	回復/ 6日間
		治療 漸増期	4 mg	上気道の炎症	33/43	中等度/ 関連なし	変更せず	回復/ 11日間
		治療 漸増期	6 mg	肺炎	57/65	中等度/ 関連なし	変更せず	回復/ 9日間

表 2.7.6.4-31　死亡以外の重篤な有害事象の一覧
（安全性解析対象集団，311試験：継続投与期A）

被験者識別コード 年齢(歳)，性別，人種	コホート/サブセット Inducer併用有無	発現時期	直前の服薬用量	有害事象 MedDRA (PT)	発現日/終了日 (Day)	重症度/治験薬との因果関係	治験薬の処置	転帰/持続期間
291010025，男性，J	二次性全般化発作 併用なし	治療維持期	12 mg	肺炎	123/134	軽度/関連なし	変更せず	回復/12日間
		治療維持期	12 mg	無気肺	141/156	軽度/関連なし	変更せず	回復/16日間
291210019，女性，J	二次性全般化発作 併用なし	治療維持期	10 mg	胃腸炎	131/134	軽度/関連なし	変更せず	回復/4日間
291410048，女性，J	二次性全般化発作 併用なし	治療維持期	8 mg	急性呼吸不全	128/139	高度/関連なし	変更せず	回復/12日間
291610010，女性，J	二次性全般化発作 併用なし	治療漸増期	4 mg	胃腸炎	14/36	高度/関連なし	変更せず	回復/23日間
		治療維持期	12 mg	胃腸炎	99/162	高度/関連なし	変更せず	回復/64日間
291810028，女性，J	部分発作 併用あり	治療維持期	4 mg	肺炎	83/98	中等度/関連なし	変更せず	回復/16日間
		治療維持期	6 mg	喘息	87/98	中等度/関連なし	変更せず	回復/12日間
		治療維持期	6 mg	肺炎	114/119	中等度/関連なし	変更せず	回復/6日間
291810047，女性，J	二次性全般化発作 併用なし	フォローアップ期	2 mg	群発発作	45/46	中等度/関連なし	該当せず	回復/2日間
292210018，女性，J	二次性全般化発作 併用なし	治療維持期	2 mg	気管支炎	138/148	軽度/関連なし	変更せず	回復/11日間
292210051，男性，J	二次性全般化発作 併用なし	治療維持期	6 mg	気管支炎	136/151	高度/関連なし	変更せず	回復/16日間
230110041，男性，W	部分発作 併用なし	治療漸増期	10 mg	攻撃性	46/50	中等度/関連なし	変更せず	回復/5日間
250210075，男性，W	強直間代発作 併用なし	治療維持期	6 mg	痙攣発作	130/141	中等度/関連あり	減量	回復/12日間
		治療維持期	6 mg	群発発作	133/133	高度/関連あり	変更せず	回復/1日間
270110076，男性，W	強直間代発作 併用なし	治療維持期	5 mg	全身性強直性間代性発作	115/117	高度/関連なし	変更せず	回復/3日間
		治療維持期	5 mg	ウイルス感染	115/117	中等度/関連なし	変更せず	回復/3日間
270410025，男性，W	部分発作 併用あり	治療維持期	16 mg	痙攣発作	143/145	中等度/関連なし	変更せず	回復/3日間

表 2.7.6.4-31　死亡以外の重篤な有害事象の一覧
（安全性解析対象集団，311試験：継続投与期A）

被験者識別コード 年齢(歳), 性別，人種	コホート/サブセット Inducer併用有無	発現時期	直前の服薬用量	有害事象 MedDRA (PT)	発現日/終了日 (Day)	重症度/治験薬との因果関係	治験薬の処置	転帰/持続期間
27041004 4, 男性, W	二次性全般化発作 併用なし	治療維持期	12 mg	運動失調	99/324	軽度/関連あり	中止	回復/226日間
		治療維持期	12 mg	脳炎	103/111	中等度/関連なし	変更せず	回復/9日間
		治療維持期	12 mg	インフルエンザ	103/111	中等度/関連なし	変更せず	回復/9日間
27051001 8, 女性, W	部分発作 併用なし	治療漸増期	4 mg	骨端離開	20/89	高度/関連なし	変更せず	回復/70日間
27061001 4, 男性, W	部分発作 併用なし	治療維持期	8 mg	認知障害発作	102/109	中等度/関連あり	中止	回復/8日間
		治療維持期	8 mg	歩行障害	102/127	中等度/関連あり	中止	回復/26日間
		治療維持期	8 mg	構語障害	102/127	中等度/関連あり	中止	回復/26日間
28081001 5, 女性, B	二次性全般化発作 併用なし	治療維持期	10 mg	びらん性胃炎	108/121	高度/関連なし	変更せず	回復/14日間
28121003 8, 男性, W	部分発作 併用あり	治療漸増期	12 mg	重篤気分調節症	38/72	高度/関連あり	中止	回復/35日間
28171003 11, 男性, W	強直間代発作 併用なし	治療漸増期	4 mg	ライノウイルス感染	53/57	高度/関連なし	変更せず	回復/5日間
		治療漸増期	4 mg	傾眠	53/57	高度/関連あり	減量	回復/5日間
継続投与期A								
12021002 5, 男性, W	二次性全般化発作 併用あり	継続維持期	12 mg	気管支炎	179/187	軽度/関連なし	変更せず	回復/9日間
		継続維持期	12 mg	呼吸窮迫	288/290	中等度/関連なし	変更せず	回復/3日間
		継続維持期	12 mg	便秘	334/338	高度/関連なし	変更せず	回復/5日間
		継続維持期	12 mg	気管支炎	337/348	高度/関連なし	変更せず	回復/12日間
15031002 9, 男性, 不明	強直間代発作 併用なし	継続維持期	8 mg	痙攣発作	185/207	中等度/関連あり	変更せず	回復/23日間
18021003 6, 女性, W	部分発作 併用あり	継続維持期	12 mg	細気管支炎	186/198	高度/関連なし	変更せず	回復/13日間
18041004 11, 男性, W	部分発作 併用なし	継続維持期	10 mg	幻視	211/213	中等度/関連あり	中止	回復/3日間
29011006 9, 女性, J	二次性全般化発作 併用なし	継続維持期	4 mg	脳血管腫	215/372	中等度/関連なし	変更せず	回復/158日間
29011009 6, 男性, J	部分発作 併用なし	継続維持期	4 mg	精巣の良性新生物	219/278	中等度/関連なし	変更せず	回復/60日間

表 2.7.6.4-31　死亡以外の重篤な有害事象の一覧
（安全性解析対象集団，311試験：継続投与期A）

被験者識別コード 年齢(歳), 性別，人種	コホート/サブセット Inducer併用有無	発現時期	直前の服薬用量	有害事象 MedDRA (PT)	発現日/終了日 (Day)	重症度/治験薬との因果関係	治験薬の処置	転帰/持続期間
29061001 9, 女性, J	二次性全般化発作 併用なし	継続維持期	12 mg	てんかん	168/169	中等度/関連なし	変更せず	回復 /2日間
		継続維持期	12 mg	てんかん	192/193	中等度/関連なし	変更せず	回復 /2日間
		継続維持期	12 mg	てんかん	262/263	中等度/関連なし	変更せず	回復 /2日間
29081002 5, 女性, J	二次性全般化発作 併用なし	継続維持期	10 mg	インフルエンザ	183/191	中等度/関連なし	変更せず	回復 /9日間
29101001 5, 男性, J	部分発作 併用なし	継続維持期	10 mg	急性腎盂腎炎	181/189	軽度/関連なし	変更せず	回復 /9日間
		継続維持期	10 mg	上気道感染	191/206	軽度/関連なし	変更せず	回復 /16日間
29101002 5, 男性, J	二次性全般化発作 併用なし	継続維持期	10 mg	肺炎	166/175	軽度/関連なし	変更せず	回復 /10日間
		継続維持期	8 mg	肺炎	267/349	中等度/関連なし	変更せず	回復 /83日間
29141004 8, 女性, J	二次性全般化発作 併用なし	継続維持期	12 mg	肺炎	321/334	中等度/関連なし	変更せず	回復 /14日間
29161001 10, 女性, J	二次性全般化発作 併用なし	継続維持期	12 mg	嘔吐	187/220	高度/関連なし	変更せず	回復 /34日間
		継続維持期	12 mg	胃食道逆流性疾患	281/-	軽度/関連なし	変更せず	未回復/–
		継続維持期	12 mg	嘔吐	294/302	高度/関連なし	変更せず	回復 /9日間
29181002 8, 女性, J	部分発作 併用あり	継続維持期	10 mg	喘息	345/347	中等度/関連なし	変更せず	回復 /3日間
29221001 8, 女性, J	二次性全般化発作 併用なし	継続維持期	2 mg	気管支炎	201/232	中等度/関連なし	変更せず	回復 /32日間
29221005 10, 男性, J	二次性全般化発作 併用なし	継続維持期	8 mg	気管支炎	267/284	中等度/関連なし	変更せず	回復 /18日間
29221006 10, 女性, J	二次性全般化発作 併用なし	継続維持期	4 mg	脱水	340/348	中等度/関連なし	変更せず	回復 /9日間
27011007 6, 男性, W	強直間代発作 併用なし	継続維持期	10 mg	全身性強直性間代性発作	195/203	高度/関連なし	中止	回復 /9日間
		継続維持期	10 mg	嘔吐	195/203	中等度/関連なし	該当せず	回復 /9日間
28051002 7, 女性, W	強直間代発作 併用なし	継続維持期	8 mg	痙攣発作	355/356	中等度/関連なし	変更せず	回復 /2日間

表 2.7.6.4-31　死亡以外の重篤な有害事象の一覧
（安全性解析対象集団，311試験：継続投与期A）

被験者識別コード 年齢(歳)，性別，人種	コホート/サブセット Inducer併用有無	発現時期	直前の服薬用量	有害事象 MedDRA (PT)	発現日/終了日 (Day)	重症度/治験薬との因果関係	治験薬の処置	転帰/持続期間
28131007 9，女性，W	部分発作 併用あり	継続維持期	16 mg	医療機器機能不良	226/227	高度/関連なし	変更せず	回復 /2日間
28251001 5，男性，W	強直間代発作 併用なし	継続維持期	12 mg	小発作てんかん	351/371	中等度/関連なし	変更せず	回復 /21日間

MedDRA Version 21.0
年齢は，同意/アセント取得時の年齢
J = Japanese，W = White

（添付資料 5.3.5.2.7 の Table 14.3.2.2.4）

2.7.6.4.10.4.3 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象を表 2.7.6.4-32 に示した。中止に至った有害事象は，全体で 22/180 例（12.2%），部分発作コホートの 17/149 例（11.4%），二次性全般化発作サブセットの 3/54 例（5.6%），強直間代発作コホートの 5/31 例（16.1%）に認められた。発現率の高かった中止に至った有害事象は，攻撃性及び易刺激性各 3 例（1.7%），運動失調，平衡障害及び痙攣発作各 2 例（1.1%）であった。