表 2.7.6.4-32　中止に至った有害事象
（安全性解析対象集団，311試験：Core Study+継続投与期A）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	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	17 (11.4)	5 (16.1)	3 (5.6)	22 (12.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.7)	1 (3.2)	0	2 (1.1)
疲労	0	1 (3.2)	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	7 (4.7)	3 (9.7)	1 (1.9)	10 (5.6)
運動失調	2 (1.3)	0	1 (1.9)	2 (1.1)
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)
全身性強直性間代性発作	0	1 (3.2)	0	1 (0.6)
ラスムッセン脳炎	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
痙攣発作	1 (0.7)	1 (3.2)	0	2 (1.1)
精神障害	9 (6.0)	2 (6.5)	1 (1.9)	11 (6.1)
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)
幻視	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 5.3.5.2.7 の Table 14.3.2.3.1 を引用）

2.7.6.4.10.4.4 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 2.7.6.4-33 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 76/180 例（42.2%），部分発作コホートで 62/149 例（41.6%），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 14/31 例（45.2%）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 25 例（13.9%）であり，次いで，浮動性めまい 12 例（6.7%），攻撃性 9 例（5.0%），易刺激性 8 例（4.4%）が多かった。

表 2.7.6.4-33　減量又は休薬を要した有害事象
（安全性解析対象集団，311試験：Core Study+継続投与期A）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	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	62 (41.6)	14 (45.2)	22 (40.7)	76 (42.2)
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)	2 (6.5)	1 (1.9)	9 (5.0)
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)
絶叫	0	1 (3.2)	0	1 (0.6)
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	40 (26.8)	10 (32.3)	14 (25.9)	50 (27.8)
健忘	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
運動失調	4 (2.7)	1 (3.2)	2 (3.7)	5 (2.8)
平衡障害	3 (2.0)	1 (3.2)	1 (1.9)	4 (2.2)
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	10 (6.7)	2 (6.5)	4 (7.4)	12 (6.7)

表 2.7.6.4-33　減量又は休薬を要した有害事象
（安全性解析対象集団，311試験：Core Study+継続投与期A）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	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 (%)
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)
てんかん	1 (0.7)	0	1 (1.9)	1 (0.6)
筋緊張低下	1 (0.7)	0	0	1 (0.6)
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)
睡眠の質低下	0	1 (3.2)	0	1 (0.6)
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	22 (14.8)	3 (9.7)	8 (14.8)	25 (13.9)
精神障害	28 (18.8)	5 (16.1)	7 (13.0)	33 (18.3)
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)	2 (6.5)	1 (1.9)	9 (5.0)
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	2 (1.3)	0	2 (3.7)	2 (1.1)
上気道分泌増加	1 (0.7)	0	1 (1.9)	1 (0.6)
呼吸障害	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 5.3.5.2.7 の Table 14.3.2.4.1 を引用）

2.7.6.4.10.4.5 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，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。

2.7.6.4.10.4.6 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）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。

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値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。

心電図に関連した有害事象として，下気道うっ血及びウイルス性心筋炎が各 1 例（0.6%）に発現した。ウイルス性心筋炎の 1 例は死亡に至った（2.7.6.4.9.2.1 項参照）。

2.7.6.4.10.4.7 安全性に関連するその他の項目

2.7.6.4.10.4.7.1 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。

2.7.6.4.10.4.7.2 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（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。

2.7.6.4.10.4.7.3 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。

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。

2.7.6.4.10.4.7.4 成長に関するパラメータ

小児を対象としていることから，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。

臨床的に重要な成長に関するパラメータの変化はみられなかった。

2.7.6.4.10.4.7.5 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。

2.7.6.4.11 結論

4 歳以上 12 歳未満の小児に対する併用投与としてのペランパネル懸濁剤の 1 日 1 回投与の安全性及び忍容性が示された。重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象のほとんどは一過性かつ管理可能であった。ウイルス性心筋炎により 1 例が死亡したが，治験薬との因果関係はなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は低く，発作の種類，年齢及び Inducer 併用の有無にかかわらず同様であった。有害事象の発現率に関しても発作の種類，年齢及び Inducer 併用の有無にかかわらず同様であった。発現率の高かった有害事象は，傾眠，上咽頭炎，発熱，嘔吐，浮動性めまい，易刺激性，インフルエンザ，上気道感染及び攻撃性であった。

ABNAS，CBCL 及び LGPT の結果から，ペランパネルの 23 週及び 52 週併用投与により認知機能，行動及び視覚–運動連携性を要する手先の巧緻性に対して臨床的に重要な変化はみられなかった。

ペランパネルの 23 週及び 52 週間投与は，子どもの成長（身長，体重及び成長ホルモン濃度）に対して臨床的に重要な影響を示さなかった。

自殺に関連した新たな安全性上の懸念は認められなかった。

部分発作コホートにおける部分発作及び強直間代発作コホートにおける強直間代発作の総発作の発作頻度は，ベースラインに比較して減少した。発作頻度変化率は，発作の種類，年齢及び Inducer 併用の有無にかかわらず同様であった。

発作頻度 50%減少達成率は，発作の種類及び年齢にかかわらず同様であった。部分発作コホートにおいて，発作頻度 50%減少達成率は Inducer 併用の有無にかかわらず同様であった。

発作頻度 100%減少（seizure free）達成率は，年齢及び Inducer 併用の有無にかかわらず同様であった。

日本人集団において，治療期における部分発作コホートの部分発作の発作頻度変化率は，–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%）は適切に設定した閾値である 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%）を下回ったことから，ペランパネルの有効性が確認された。

ペランパネルの 23 週及び 52 週併用投与は，疾患，年齢及び Inducer 併用の有無にかかわらず，医師による全般改善度が多くの被験者で改善することが示された。

さらに，継続投与期 A において，Core Study で認められた発作コントロールに対する有効性は長期間にわたり維持された。ペランパネル長期投与の安全性及び忍容性が示され，新たなリスクは認められなかった。

以上，他剤併用時におけるペランパネルは，本治験で対象とした 4 歳以上 12 歳未満の小児てんかん患者に対して，ベネフィットリスクバランスに優れた薬剤であることが示された。

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］

……（添付資料 5.3.5.2.4，5.3.5.2.5）

2.7.6.5.1 治験方法

治験方法の概略を表 2.7.6.5-1 に示した。

表 2.7.6.5-1　治験方法の概略（232 試験）

項　　目	内　　容
治験実施計画書番号	E2007-G000-232
目的	主要目的： • 2 歳以上 12 歳未満の小児てんかん患者を対象に，他剤併用時におけるペランパネル懸濁剤の薬物動態を評価する 副次目的： • 2 歳以上 12 歳未満の小児てんかん患者を対象に，他剤併用時におけるペランパネル懸濁剤の短期及び長期安全性並びに忍容性を評価する • 小児てんかん患者におけるペランパネル懸濁剤の短期及び長期有効性を評価する • 子どもの成長に対するペランパネル懸濁剤の長期的な影響を評価する • 薬物動態/薬力学関係を探索する • 2 歳以上 12 歳未満の小児てんかん患者におけるペランパネル懸濁剤の嗜好性を評価する
治験方法	本治験は，多施設共同，用量漸増，オープンラベル，単群試験であり，Core Study と，それに続く継続投与期から成る。てんかんを有する 2 歳以上 12 歳未満の小児患者を対象に，他剤併用時のペランパネル懸濁剤の薬物動態の評価，予備的な安全性，忍容性及び有効性データを得ることを目的として実施した。被験者は，同意/アセント時点の年齢に基づき，7 歳以上 12 歳未満のコホート 1 及び 2 歳以上 7 歳未満のコホート 2 の 2 つのコホートに登録された。 Core Study： Core Study は投与前期及び治療期で構成された。投与前期（2 週間）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（7 週間），治療維持期（4 週間）及びフォローアップ期（4 週間；治療期完了後に継続投与期に移行しない被験者及び治験を中止した被験者のみ）から構成された。 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： 7 週間の治療漸増期において，1 日 1 回ペランパネル懸濁剤の投与を行った。0.015 mg/kg で投与を開始し，1 週間間隔（6 段階）で被験者の忍容性に基づき，最大 1 日用量の 0.18 mg/kg（最大 1 日総用量は 12 mg）又は最大耐量に達するまで漸増した。治療漸増期終了時点で治療維持期を開始した。 治療維持期/フォローアップ期： 4 週間の治療維持期では，治療漸増期終了時の用量で 1 日 1 回ペランパネル懸濁剤の投与を行った。 継続投与期に移行しなかった被験者又は治験を中止した被験者は，Core Study の治療期として，治験薬最終投与後 4 週間のフォローアップ期に移行した。

表 2.7.6.5-1　治験方法の概略（232 試験）

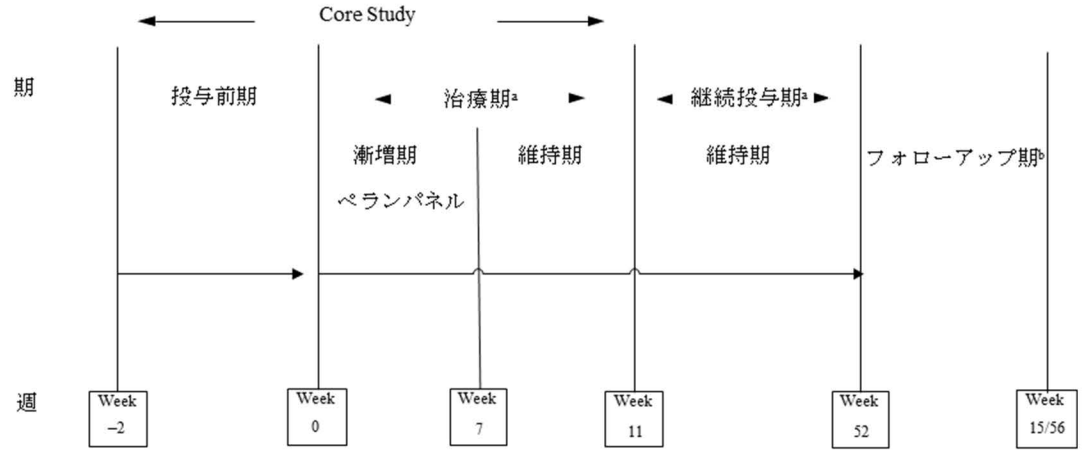
項　　目	内　　容
	継続投与期 治療期の全ての検査を完了した被験者が継続投与期の参加資格を有した。継続投与期は，治療維持期（41 週間）及びフォローアップ期（4 週間）から構成された。ペランパネル懸濁剤は，治療期終了時の用量で 1 日 1 回投与した。最大 1 日用量は 0.18 mg/kg（最大 1 日総用量は 12 mg）とした。継続投与期に移行した場合，Core Study の治療期の治療維持期における最終検査日を，継続投与期の最初の検査日とした。継続投与期の間，併用抗てんかん薬の変更（追加，削除又は用量調整）は許容されたが，変更した場合，特に CYP3A 誘導作用を有する抗てんかん薬（Inducer）と有さない抗てんかん薬（Non-Inducer）の切り替えが行われた場合，注意深く観察することとした。
	 a: 被験者は治療期の 0 週目から継続投与期の 52 週目まで治験薬の投与を受ける b: フォローアップ期の来院は，治療期を完了し，継続投与期に移行しない被験者，本治験を早期に中止した被験者及び継続投与期を完了した全ての被験者に対して実施する
対象	2 歳以上 12 歳未満のてんかん患者
選択基準	Core Study： (1)同意/アセント時の年齢が 2 歳以上 12 歳未満の男女 (2)本治験に関するあらゆる調査又は評価が実施される前に，保護者/代諾者から文書同意を取得する。7 歳以上 12 歳未満の被験者においては，書面，口頭又はそれに相当する手段（例えば手話）にて，被験者本人からアセントを取得すること (3)保護者/代諾者が信頼でき，治験期間中に発作記録及び有害事象報告が可能な者 (4)体重が 10 kg 以上 (5)国際抗てんかん連盟のてんかん発作分類（1981 年）に従い，いずれかの発作型の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検査にて Visit 1 前 6 ヵ月以内に確立していること。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 (6)Visit 1 の前の画像診断（CT 又は MRI）により，進行性のてんかん病因の存在が否定されている者 (7)Visit 1 の前 4 週間に 1 回以上の発作を有する者 (8)Visit 1 の少なくとも 4 週間前から治験期間を通じて 1～3 剤の抗てんかん薬を一定用量で使用している者。Inducer（カルバマゼピン，オクスカルバゼ

表 2.7.6.5-1　治験方法の概略（232 試験）

項　　目	内　　容
	ピン，フェニトイン）の使用は 3 剤のうち 1 剤のみ，各コホートの被験者の 3 分の 1 で許容され，2 分の 1 を超えないこととした。残りの被験者は Inducer を使用しない (9)併用抗てんかん薬の種類を 2 ヵ月以上変更しておらず，Visit 1 の 4 週間以上前から用量を変更していない者 (10)全ての併用禁止薬の使用を Visit 1 の 2 週間又は半減期の 5 倍（いずれか長い方）前に中止した者 (11)8 歳以上の女性又は妊娠の可能性がある女性は，Visit 1 に血清 β-hCG 妊娠検査，Visit 2 の治験薬の初回投与前に尿 β-hCG 妊娠検査を受ける。妊娠の可能性のある女性は，治験期間全体を通じて，かつ治験薬最終投与後 60 日間は禁欲又は医学的に適切な避妊（二重バリア法［コンドームと殺精子薬の併用，コンドームと殺精子薬を伴う避妊ペッサリーとの併用］等）を行うことに合意できる者 継続投与期： (1)Core Study の治療期の最終 Visit（Visit 8）を完了した者
除外基準	(1)Visit 1 前の 6 ヵ月間に入院を要するてんかん重積状態の既往歴がある者 (2)偽発作（心因性非てんかん発作）を有する又は出生時又は Visit 1 前のおよそ 5 年以内に偽発作の既往歴がある者 (3)代謝障害，毒性暴露又は活動性の感染症のような，治療可能な病因に起因する発作を有する者 (4)進行性の脳疾患又はその他の進行性の神経変性疾患の二次性の発作を有する者 (5)Visit 1 の前 1 年以内にてんかん手術を受けた者 (6)Visit 1 の後 6 ヵ月以内にてんかん手術を予定又は確認している者。ただし，過去の効果の得られなかったてんかん手術は許容される (7)Visit 1 の前 30 日以内にベンゾジアゼピン系薬剤をレスキュー薬として 2 回以上使用（24 時間に 2 回の使用であれば 1 回のレスキューとみなす）した者 (8)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，少なくとも 2 年にわたりフェルバメートを使用しており，かつ Visit 1 前 8 週以内に用量が変更されていないこと。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者，血小板数が 100,000/mm³ 未満に減少したことがある者，肝機能検査値が基準値上限の 3 倍を上回ったことがある者，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た者は本治験不適格とする。なお，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 (9)ビガバトリンを併用中の者。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 の約 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 (10)ケトン食療法を行った場合，Visit 1 の前 4 週間以内に内容が安定していること (11)中枢神経系に影響を及ぼすことが知られている他の薬剤を使用中で，Visit 1 の 4 週以上前に用量が一定になっていない者

表 2.7.6.5-1　治験方法の概略（232 試験）

項　　目	内　　容
	(12)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や自殺念慮］，精神障害，急性躁病を有する者） (13)Visit 1 において，治験の実施に影響を及ぼす可能性のある疾病/合併症を有する者 (14)被験者の安全性に影響する可能性がある又は治験の評価を妨げると治験担当医師が判断する臨床上問題となる疾病（心疾患，呼吸疾患，胃腸疾患，腎疾患等）のエビデンスが認められる者 (15)臨床的に問題となる臨床検査値異常，あるいは急性又は慢性疾患を有する者 (16)臨床的に問題となる活動性の肝疾患を有するエビデンスが示された者。ただし，併用薬による肝酵素（ALT 及び AST）の持続的な上昇は，基準値上限の 3 倍未満であれば不問とする (17)重大な活動性血液疾患を有するエビデンスが示された者（目安：白血球数 2500/μL 以下又は絶対好中球数 1000/μL 以下） (18)治験への参加に影響する，及び/又は治験薬の薬物動態に影響する可能性のある症状を有する者 (19)Visit 1 前 4 週間以内又は以前使用していた治験薬の半減期の 5 倍の期間のいずれか長い方の期間内に，他の治験薬又は治験機器を使用した者 (20)過去にペランパネルの治験に参加した者 (21)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者 (22)臨床上問題となる心電図異常（450 ms 超の QTc 延長を含む）が認められた者 (23)皮膚（スティーブンス・ジョンソン症候群等），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者
使用薬剤	ペランパネル 0.5 mg/mL 懸濁剤
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。最高用量は 0.18 mg/kg とした。 投与期間は，治療期（治療漸増期及び治療維持期）11 週間，継続投与期 41 週間
併用薬剤の規定	Core Study： Visit 1 の少なくとも 4 週間前から治験期間を通じて 1～3 剤の抗てんかん薬を一定用量で使用した。Inducer（カルバマゼピン，オクスカルバゼピン，フェニトイン）の使用は，3 剤のうち 1 剤のみ，各コホートの被験者の 3 分の 1 で許容され，2 分の 1 を超えないこととした。残りの被験者は，Inducer を使用しなかった。 併用抗てんかん薬は，Visit 1 の少なくとも 2 ヵ月前から種類を変更してはならない。 併用抗てんかん薬の用量は，ベースラインから治療期（治療漸増期及び治療維持期）を通して一定とし，治療期及び Visit 1 の前 4 週間以内に抗てんかん薬の用量を変更してはならないこととした。 緊急治療を要する場合（てんかん重積状態，コントロール不良の発作，群発発作等）にジアゼパム等の他の抗てんかん薬をレスキュー薬として使用することは可とした。以下の併用療法は禁止した。

表 2.7.6.5-1　治験方法の概略（232 試験）

項　　目	内　　容
	CYP3A 誘導作用のある治療薬（リファンピン，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，バルビツール酸塩［抗てんかん薬としての使用を除く］，グルココルチコイド［局所使用以外］，モダフィニル，ピオグリタゾン及びリファブチンを含むが，これらに限定されない）。 中枢神経系に影響を及ぼすことが知られている薬剤は，Core Study（観察期及び治療期）の間，並びに Visit 1 の 4 週間前から用量を一定に維持した。 治験期間中（フォローアップ期まで）の他の治験薬又は治験機器の使用は禁止した。
実施 スケジュール	表 2.7.6.5-2 及び表 2.7.6.5-3 参照
評価項目	有効性：発作数及び発作型（被験者日誌に基づく），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，身体及び神経学的検査，光線過敏性調査，C-SSRS（同意/アセント取得時 6 歳以上）。さらに，身長及び体重，甲状腺機能，インスリン様成長因子-2（IGF-2）により成長を評価した。 薬物動態：血漿中ペランパネル濃度
解析方法	有効性： • 治療期における 28 日間あたりのベースラインからの発作頻度変化率。主要解析では，ベースラインの 28 日間あたりの発作頻度は，観察期（2 週間）の被験者日誌のデータに基づき算出した。副次解析では，ベースラインの 28 日間あたりの発作頻度は，観察期（2 週間）及び Visit 1 の前 4 週間の被験者日誌データに基づき算出した。 • 発作頻度 50%減少達成率：上記のベースラインに基づき，治療維持期の 28 日間あたりの発作頻度が 50%以上減少した被験者の割合 • 治療維持期における 100%発作頻度減少（seizure free）例の割合 • 治療終了時の医師による全般改善度 薬物動態： 母集団薬物動態解析法により，血漿中ペランパネル濃度に関する薬物動態モデルを構築した。ペランパネルの薬物動態に影響する共変量（併用頻度の高い抗てんかん薬，人口統計学的特性）を探索的に評価した。
症例数の 設定根拠	ペランパネルの薬物動態プロファイルを各年齢集団で最初に検討するために，各コホート 24 例が妥当であると考えた。ただし，コホート 2 は小児の計画変更において，22 例が許容された。
目標症例数	48 例（Core Study）
実施施設	米国，15 施設
実施期間	2012 年 1 月～2014 年 5 月（Core Study） 2012 年 1 月～2015 年 2 月（継続投与期）

表 2.7.6.5-2　観察・検査項目及び実施スケジュール（232 試験，Core Study）

	観察期	治療期									
		治療漸増期					治療維持期		フォローアップ期[a]		
Visit	**1**	**2[b]**	**3[b]**	**4[c]**	**5[c]**	**6[c,d]**	**7[c]**	**8[c,e]**		**早期中止時**	**規定外検査**
週	**-2**	**0**	**1**	**3**	**5**	**7**	**9**	**11**	**15**		
Day	**-14**	**1**	**8**	**22**	**36**	**50**	**64**	**78**	**106**		
調査項目											
被験者背景	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，併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
てんかんに対する前治療，併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
神経学的検査[f]	X							X	X	X	
身体検査[f]	X							X	X	X	
バイタルサイン及び体重	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
IVRS への連絡	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
治験薬の処方		X	X	X	X	X	X	X[h]			X[i]
未使用治験薬の回収			X	X	X	X	X	X		X	X[i]
治験薬の服薬遵守状況			X	X	X	X	X	X		X	X
被験者日誌の配布	X[j]	X	X	X	X	X	X	X		X	X[k]
被験者日誌の回収及び内容確認		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[k]
臨床検査[l]	X					X		X	X	X	X[m]
甲状腺機能（TSH，fT3，fT4）及び IGF-2検査	X							X		X	
血清 β-hCG 検査[n]	X										
尿妊娠検査[n]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[m]
12 誘導心電図[o]	X			X		X		X	X	X	X[o,p]
治験薬の血漿中濃度[q]			X		X		X	X		X	X[m]
電話連絡[r]		X	X	X	X	X	X	X			
医師による全般改善度[s]		X						X		X	

表 2.7.6.5-2　観察・検査項目及び実施スケジュール（232 試験，Core Study）

	観察期	治療期									
		治療漸増期					治療維持期		フォローアップ期 [a]		
Visit	**1**	**2**[b]	**3**[b]	**4**[c]	**5**[c]	**6**[c,d]	**7**[c]	**8**[c,e]		**早期中止時**	**規定外検査**
週	**-2**	**0**	**1**	**3**	**5**	**7**	**9**	**11**	**15**		
Day	**-14**	**1**	**8**	**22**	**36**	**50**	**64**	**78**	**106**		
調査項目											
自殺スケール調査[t]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
光線過敏性調査								X		X	
嗜好性調査					X[u]					X[v]	
登録・完了・中止状況	X	X						X		X	

DBS = dried blood spot, fT3 = free triiodothyronine, fT4 = free thyroxine, IGF-2 = insulin-like growth factor-2, IVRS = interactive voice response system, TSH = thyroid-stimulating hormone, β-hCG = β-human chorionic gonadotropin.

a: 規定日の±7日以内に実施する。治療期を完了し，継続投与期に移行しない被験者及びVisit 2以降，Visit 8以前に治験を中止した被験者（中止理由は問わない）のみ実施する

b: 規定日の±2日以内に実施する

c: 規定日の±3日以内に実施する。Visit 3と4，Visit 4と5及びVisit 5と6の間には，少なくとも10日間の治療期間を設けること

d: Visit 6完了後，治療維持期を開始する

e: 継続投与期に移行する被験者は，Visit 8が継続投与期の初回Visitとなる

f: 脳神経，運動，感覚，脳幹，小脳及び自律機能の評価を含む，詳細な身体及び完全な神経学的検査。規定以外のVisitでは，被験者又は保護者/介護者から訴えがあった場合のみ実施する

g: 身長（裸足）の測定は2回行う

h: 継続投与期に移行した被験者のみ

i: 未使用治験薬の回収及び規定外来院時に増量が必要な被験者に対してのみ治験薬の配布を行う

j: 観察期4週前の発作回数及び発作型を含む

k: 必要に応じて実施する

l: 臨床検査（血液生化学検査，血液学的検査，尿検査）

m: 治験担当医師の判断により採取又は実施する

n: 8歳以上の女性又は妊娠可能な女性のみ

o: ベースライン時に心電図が正常で，それ以降のVisitで臨床的に問題となる異常が認められた場合，5～10分間隔で3回連続して心電図検査を実施し，異常の確認を行う

p: 規定外Visitにおいては，前回来院時の結果が治験担当医師により臨床的に重要と判断された場合のみ心電図検査を実施する

q: ペランパネルの濃度測定のため，規定のVisitに0.4 mL採取する。血液サンプルは，規定のVisit時であれば収集時間は問わず，2つの乾燥血液検体カード2枚（オリジナル1枚，予備1枚）に入れる。各カードには約20 μLで満たされる4つのスポットがあり，カード1枚で合計80 μLとなる。スポットごとの乾燥血液検体（20 μL）は，バリデートされたDBS micromethodにて測定する

r: 被験者及び/又は保護者/介護者との電話連絡は，Visit 2の約3日後，その後のVisit 8までの各Visitの約1週間後，Visit 8とVisit 9/フォローアップの中間あたりに実施し，被験者日誌の記載，有害事象，治験薬の服薬遵守状況，抗てんかん薬を含む併用薬について調査する。既定の電話連絡の前に減量した被験者は，今後の治験薬投与に関して相談するため，（既定の電話連絡に代わり）施設を受診することが強く求められる。施設は，今後の用量調整についてIVRSに連絡する。その後，被験者は規定のスケジュールに戻る
s: Visit 2では医師による全般印象度，それ以外のVisitでは医師による全般改善度
t: 同意/アセント取得時に6歳以上の被験者のみ
u: 治験実施計画書改訂1の前にVisit 5を完了した被験者に対し，次回Visitにおいて嗜好に関するアンケートを実施する
v: Visit 5以前に中止した被験者は，早期中止時検査時に嗜好に関するアンケートを実施する

表 2.7.6.5-3　観察・検査項目及び実施スケジュール（232 試験，継続投与期）

	継続投与期 [a]						
	継続維持期				フォローアップ期 [b]		
Visit	**9**	**10**	**11**	**12**		**早期中止時**	**規定外検査**
週	**16**	**28**	**40**	**52**	**56**		
Day	**113**	**197**	**281**	**365**	**393**		
調査項目							
併用薬	X	X	X	X	X	X	X
併用抗てんかん薬	X	X	X	X	X	X	X
有害事象	X	X	X	X	X	X	X
治験薬の服薬遵守状況	X	X	X	X		X	X
治験薬の処方	X	X	X				X[c]
未使用治験薬の回収	X	X	X	X		X	X[c]
被験者日誌の配布	X	X	X	X		X	X[d]
被験者日誌の回収及び内容確認	X	X	X	X	X	X	X[d]
身体検査 [e]		X		X		X	
神経学的検査 [e]		X		X		X	
バイタルサイン及び体重	X	X	X	X		X	X
身長 [f]		X		X		X	
臨床検査 [g]	X	X	X	X	X	X	X[h]
甲状腺機能（TSH，fT3，fT4）及び IGF-2 検査		X		X		X	
尿妊娠検査 [i]	X	X	X	X	X	X	X[j]
12 誘導心電図 [k]		X		X		X	X[l]
IVRS への連絡	X	X	X	X	X	X	X
電話連絡 [m]	X	X	X	X			
医師による全般改善度 [n]		X		X		X	
自殺スケール調査 [o]	X	X	X	X	X	X	X
光線過敏性調査				X		X	
登録・完了・中止状況				X		X	

fT3 = free triiodothyronine, fT4 = free thyroxine, IGF-2 = insulin-like growth factor-2, IVRS = interactive voice response system, TSH = thyroid-stimulating hormone.

a:　規定日の±7 日以内に実施する

b:　フォローアップ検査（治験薬最終投与後 4 週間±7 日）は，治験を完了した被験者及び継続投与期に早期中止となった被験者で実施する

c:　未使用治験薬の回収及び規定外来院時に増量が必要な被験者に対してのみ治験薬の配布を行う

d:　必要に応じて実施する

e: 脳神経，運動，感覚，脳幹，小脳及び自律機能の評価を含む，詳細な身体及び完全な神経学的検査。規定以外の Visit では，被験者又は保護者/介護者から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は，有害事象として報告する
f: 身長（裸足）の測定は 2 回行う
g: 臨床検査（血液生化学検査，血液学的検査，尿検査）
h: 前回 Visit において異常が認められた場合又は治験担当医師の判断により実施する
i: 8 歳以上の女性又は妊娠可能な女性のみ
j: 治験担当医師の判断により実施する
k: ベースライン時に心電図が正常な被験者が，それ以降の Visit で臨床的に問題となる異常が認められた場合，5~10 分間隔で 3 回連続して心電図検査を実施し，異常の確認を行う
l: 規定外 Visit においては，前回来院時の結果が治験担当医師により臨床的に問題になると判断された場合のみ心電図検査を実施する
m: 被験者及び/又は保護者/介護者との電話連絡は，Visit 9～Visit 12 の後 6 週±3 日に実施し，被験者日誌の記載，有害事象，治験薬の服薬遵守状況，抗てんかん薬を含む併用薬について調査する。既定の電話連絡の前に減量した被験者は，今後の治験薬投与に関して相談するため，（既定の電話連絡に代わり）施設を受診することが強く求められる。施設は，今後の用量調整について IVRS に連絡する。その後，被験者は規定のスケジュールに戻る
n: 全ての Visit で医師による全般改善度
o: 同意/アセント取得時に 6 歳以上の被験者のみ

2.7.6.5.2 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.5-1 に示した。

観察期に登録した 63 例のうち，50 例（79.4%）が Core Study の治験薬投与を受けた（2 歳以上 7 歳未満［コホート 2］22 例，7 歳以上 12 歳未満［コホート 1］28 例）。コホート 2 の 20 例（90.9%）及びコホート 1 の 22 例（78.6%）が Core Study を完了した。有害事象により Core Study を中止したのはコホート 1 の 2 例であった。

Core Study を完了した 42 例のうち，41 例（コホート 2：19 例，コホート 1：22 例）が継続投与期に移行した。継続投与期に移行した全ての被験者が安全性解析対象集団及び FAS に採用された。継続投与期中止例は，コホート 2 の 6 例（31.6%）及びコホート 1 の 8 例（36.4%）であった。主な中止理由は，有害事象（コホート 2：4 例［21.1%，歯肉退縮及び口腔粘膜変色が 1 例，思考散乱，嗜眠及び攻撃性各 1 例］，コホート 1：2 例［9.1%，攻撃性及び自殺念慮が 1 例，血中アルカリホスファターゼ増加，総胆汁酸増加及び尿中ビリルビン増加が 1 例］），次いでその他（コホート 2：0 例，コホート 1：3 例［13.6%］，治験実施計画書の不遵守 2 例，治験責任医師の異動 1 例）であった。

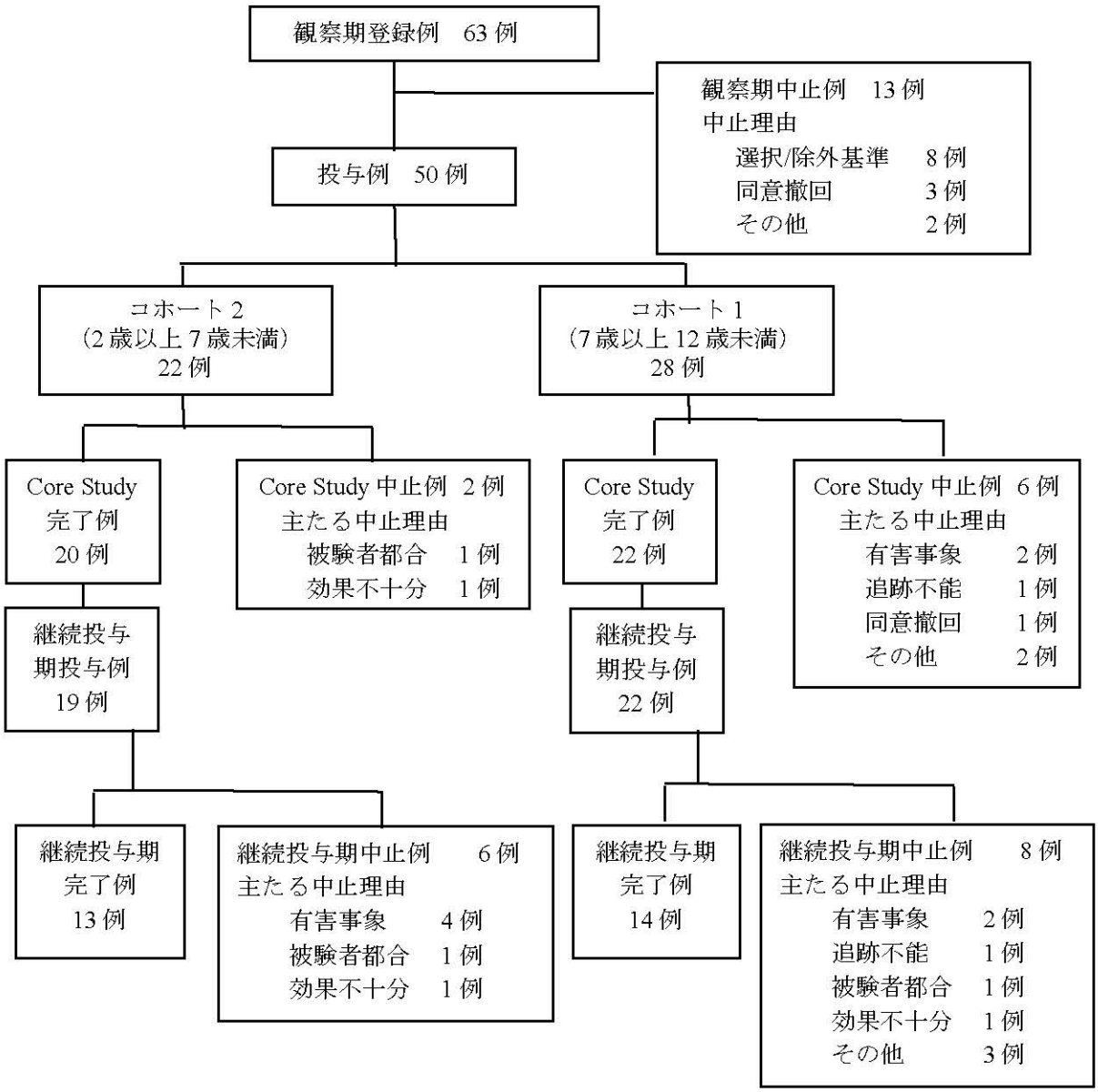


図 2.7.6.5-1　被験者の内訳（232 試験）

（添付資料 5.3.5.2.4 の Figure 2，添付資料 5.3.5.2.5 の Table 14.1.1.2 を引用）

2.7.6.5.3 有効性及び安全性の解析対象

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 50 例（コホート 2：22 例，コホート 1：28 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。継続投与期 FAS 及び継続投与期安全性解析対象集団には，継続投与期の投与を受けた 41 例全例が採用された。

2.7.6.5.4 被験者背景

安全性解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.5-4 及び表 2.7.6.5-5 に示した。多くの被験者は男性（34 例，68.0%），white（40 例，80.0%）であった。年齢の中央値はコホート 2（2 歳以上 7 歳未満）で 5.0 歳（範囲 2～6 歳），コホート 1（7 歳以上 12 歳未満）で 9.0 歳（範囲 7～11 歳）であった。

表 2.7.6.5-4　被験者背景（安全性解析対象集団，232試験）

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

a: 同意取得時の年齢

（添付資料 5.3.5.2.4 の Table 14.1.4.1.1 を引用）

表 2.7.6.5-5　被験者背景（安全性解析対象集団，232試験）

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

a: 診断から同意取得までの期間

（添付資料 5.3.5.2.4 の Table 14.1.4.1.2 を引用）

2.7.6.5.5 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 2.7.6.5-6 及び表 2.7.6.5-7 に示した。

安全性解析対象集団 50 例（コホート 2：22 例，コホート 1：28 例）において，いずれの被験者も抗てんかん薬を併用しており，1 剤併用例は 12 例（24.0%），2 剤併用例は 26 例（52.0%），3 剤併用例は 12 例（24.0%）であった。1 剤併用又は 2 剤併用の被験者の割合は 2 つのコホートで同様であったが，3 剤併用の被験者の割合は，コホート 2（18.2%）において，コホート 1（28.6%）よりやや低かった。また，Inducer（カルバマゼピン，オクスカルバゼピン又はフェニトイン）をベースライン時に使用していた被験者（Inducer 併用例）は，コホート 2 の 7 例（31.8%）及びコホート 1 の 11 例（39.3%）であり，コホート間で同様であった。Non-Inducer のみ併用していた被験者（Non-Inducer 併用例）は，コホート 2 で 15 例（68.2%）及びコホート 1 で 17 例（60.7%）であり，コホート間で同様であった。

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

表 2.7.6.5-6　ベースライン時における抗てんかん薬の併用状況の概要
（安全性解析対象集団，232試験）

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

Inducer: カルバマゼピン，オクスカルバゼピン，フェニトイン
a: ベースライン時に Inducer を併用していた被験者
b: ベースライン時に Non-Inducer のみ併用していた被験者

（添付資料 5.3.5.2.4 の Table 14.1.4.3.2 を引用）

表 2.7.6.5-7　ベースライン時に併用されていた個々の抗てんかん薬
（安全性解析対象集団，232試験）

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

（添付資料 5.3.5.2.4 の Table 14.1.4.3.3 を引用）

2.7.6.5.6 治験薬の暴露状況

Core Study における，治験薬の暴露期間及び用量を表 2.7.6.5-8 に示した。暴露状況は，コホート 2 とコホート 1 でおおむね同様であった。

表 2.7.6.5-8　Core Studyにおけるペランパネルの暴露期間及び用量
（安全性解析対象集団，232試験）

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

a: 暴露期間=治験薬の最終投与日 − 治験薬の初回投与日 +1

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

（添付資料 5.3.5.2.4 の Table 14 を引用）

2.7.6.5.7 有効性の結果

2.7.6.5.7.1 発作頻度変化率

表 2.7.6.5-9 に，FAS における，総発作，部分発作，全般発作及び未分類てんかん発作について，観察期及び Visit 1 の前 4 週間の発作頻度をベースラインとした場合の発作頻度変化率を示した。

治療期における発作頻度変化率の中央値は，総発作で–43.6%（コホート 2）及び–33.9%（コホート 1），部分発作で–82.5%（コホート 2）及び–46.8%（コホート 1），全般発作で–53.1%（コホート 2）及び 305.4%（コホート 1），未分類てんかん発作で–73.7%（コホート 2）及び–67.3%（コホート 1）であり，コホート 1 の全般発作を除き，発作頻度が減少した。コホート 1 の全般発作では，ほとんどの発作型（ミオクロニー発作，強直発作，強直間代発作及び脱力発作）において発作頻度の中央値は，治療期の方がベースラインより高かった。しかしながら，これらの発作型の被験者数は 3～4 例と少なく，ばらつきも大きかった。

表 2.7.6.5-9　治療期における発作頻度変化率（FAS，232試験）

	コホート2 2歳以上7歳未満 (N=22)		コホート1 7歳以上12歳未満 (N=28)		全体 (N=50)	
	実測値	変化率(%)	実測値	変化率(%)	実測値	変化率(%)
総発作						
ベースライン						
n	22	–	28	–	50	–
平均値±標準偏差	209.7±431.90	–	76.5±198.55	–	135.1±325.78	–
中央値	25.2	–	14.7	–	16.6	–
最小値，最大値	2.1, 1895.6	–	0.6, 935.6	–	0.6, 1895.6	–
治療期						
n	22	22	26	26	48	48
平均値±標準偏差	119.1±210.15	–36.9±54.13	223.3±845.38	130.5±342.45	175.5±634.53	53.7±266.07
中央値	10.5	–43.6	9.0	–33.9	10.2	–36.0
最小値，最大値	0.0, 889.6	–100.0, 95.4	0.0, 4326.0	–100.0, 1038.9	0.0, 4326.0	–100.0, 1038.9
部分発作						
ベースライン						
n	17	–	24	–	41	–
平均値±標準偏差	22.0±34.95	–	52.6±126.68	–	39.9±99.74	–
中央値	5.8	–	8.7	–	5.8	–
最小値，最大値	0.7, 112.8	–	0.6, 484.9	–	0.6, 484.9	–
治療期						
n	17	17	23	23	40	40
平均値±標準偏差	25.5±59.58	–47.8±63.02	77.8±292.47	62.0±378.24	55.6±224.49	15.4±292.16
中央値	2.2	–82.5	3.7	–46.8	3.1	–55.8
最小値，最大値	0.0, 220.4	–100.0, 95.4	0.0, 1414.0	–100.0, 1722.2	0.0, 1414.0	–100.0, 1722.2

表 2.7.6.5-9　治療期における発作頻度変化率（FAS，232試験）

	コホート2 2歳以上7歳未満 (N=22)		コホート1 7歳以上12歳未満 (N=28)		全体 (N=50)	
	実測値	変化率(%)	実測値	変化率(%)	実測値	変化率(%)
全般発作						
ベースライン						
n	13	–	10	–	23	–
平均値±標準偏差	323.2±538.12	–	80.5±135.07	–	217.7±424.91	–
中央値	43.0	–	37.4	–	43.0	–
最小値，最大値	0.7, 1895.6	–	2.0, 450.7	–	0.7, 1895.6	–
治療期						
n	13	13	9	9	22	22
平均値±標準偏差	159.4±256.37	–42.6±73.91	441.4±941.96	382.7±425.67	274.7±629.06	131.4±343.46
中央値	28.7	–53.1	63.3	305.4	32.7	–35.8
最小値，最大値	0.0, 889.6	–100.0, 188.7	5.4, 2912.0	–62.9, 1277.3	0.0, 2912.0	–100.0, 1277.3
未分類てんかん発作						
ベースライン						
n	3	–	2	–	5	–
平均値±標準偏差	12.5±19.90	–	37.3±28.54	–	22.4±24.18	–
中央値	1.4	–	37.3	–	17.1	–
最小値，最大値	0.7, 35.5	–	17.1, 57.4	–	0.7, 57.4	–
治療期						
n	3	3	2	2	5	5
平均値±標準偏差	37.7±64.95	14.5±176.10	18.8±26.57	–67.3±46.25	30.1±48.92	–18.2±134.35
中央値	0.4	–73.7	18.8	–67.3	0.4	–73.7
最小値，最大値	0.0, 112.7	–100.0, 217.3	0.0, 37.6	–100.0, -34.6	0.0, 112.7	–100.0, 217.3

（添付資料 5.3.5.2.4 の Table 11 を引用）

2.7.6.5.7.2 発作頻度 50%減少達成率

FAS の治療維持期 LOCF における，総発作，部分発作，全般発作及び未分類てんかん発作について，観察期及び Visit 1 の前 4 週間の発作頻度をベースラインとした場合の発作頻度 50%減少達成率を表 2.7.6.5-10 に示した。

発作頻度 50%減少達成率は，総発作 62.5%（コホート 2：72.7%，コホート 1：53.8%），部分発作 70.0%（コホート 2：82.4%，コホート 1：60.9%），全般発作 59.1%（コホート 2：76.9%，コホート 1：33.3%）及び未分類てんかん発作 80.0%（コホート 2：66.7%，コホート 1：100%）であった。

表 2.7.6.5-10　治療維持期LOCFにおける発作頻度50%減少達成率（FAS，232試験）

	コホート2 2歳以上7歳未満 (N=22) n (%)	コホート1 7歳以上12歳未満 (N=28) n (%)	全体 (N=50) n (%)
総発作			
発作頻度50%減少達成率	16 (72.7)	14 (53.8)	30 (62.5)
発作頻度50%減少非達成率	6 (27.3)	12 (46.2)	18 (37.5)
合計	22 (100)	26 (100)	48 (100)
部分発作			
発作頻度50%減少達成率	14 (82.4)	14 (60.9)	28 (70.0)
発作頻度50%減少非達成率	3 (17.6)	9 (39.1)	12 (30.0)
合計	17 (100)	23 (100)	40 (100)
全般発作			
発作頻度50%減少達成率	10 (76.9)	3 (33.3)	13 (59.1)
発作頻度50%減少非達成率	3 (23.1)	6 (66.7)	9 (40.9)
合計	13 (100)	9 (100)	22 (100)
未分類てんかん発作			
発作頻度50%減少達成率	2 (66.7)	2 (100)	4 (80.0)
発作頻度50%減少非達成率	1 (33.3)	0	1 (20.0)
合計	3 (100)	2 (100)	5 (100)

28 日間あたりの発作頻度がベースラインより 50%以上減少した被験者を発作頻度 50%減少達成とした。

（添付資料 5.3.5.2.4 の Table 12 を引用）

2.7.6.5.7.3 100%発作頻度減少（seizure free）達成例

Core Study において，100%発作頻度減少（seizure free）を達成した被験者は，全体で 9 例 21.4%（コホート 2：3 例 15.0%，コホート 1：6 例 27.3%）であった。

2.7.6.5.7.4 医師による全般改善度

治療期終了時，コホート 2 の 14 例（63.6%）及びコホート 1 の 15 例（60.0%）はベースラインに比較して，著明な改善又は改善であった。コホート 2 において，1 例（4.5%）が著明な悪化，コホート 1 で 1 例（4.0%）がやや悪化，1 例（4.0%）が悪化であった。コホート 2 の 2 例（9.1%）及びコホート 1 の 3 例（12.0%）は不変であった。

2.7.6.5.8 薬物動態の結果

本治験で得られたデータ並びにこれまでに実施した臨床第 2 相試験 1 試験（235 試験）及び臨床第 3 相試験 3 試験（304 試験，305 試験及び 306 試験）の青年期のデータと統合し，母集団薬物動態解析を行った結果，これまでに得られた結果と同様に，CYP3A の誘導作用を有する抗てんかん薬と併用した場合はクリアランスが高かった。CYP3A 誘導作用を有する抗てんかん薬を併用しなかった場合と比較して，オクスカルバゼピン又はフェニトインと併用した場合のクリアランスは 1.9 倍，カルバマゼピンと併用した場合は 2.6 倍であった。CYP3A の誘導作用を有する抗てんかん薬の併用・非併用にかかわらず，クリアランスは年齢及び体重に影響を受けなかった。

2.7.6.5.9 安全性の結果

2.7.6.5.9.1 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 10%以上であった PT）及びその副作用の発現率を表 2.7.6.5-11 に示した。

安全性解析対象集団における有害事象発現率は，コホート 2 で 100%（22/22 例），コホート 1 で 96.4%（27/28 例）であった。ほとんどの有害事象の重症度は，軽度又は中等度と判定され，高度な有害事象は各コホート 3 例，全体で 12.0%（6/50 例）であった。

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

表 2.7.6.5-11　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，232試験）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	コホート2 2歳以上7歳未満 (N=22) n (%)	コホート1 7歳以上12歳未満 (N=28) n (%)	全体 (N=50) n (%)	コホート2 2歳以上7歳未満 (N=22) n (%)	コホート1 7歳以上12歳未満 (N=28) n (%)	全体 (N=50) n (%)
	有害事象			副作用		
有害事象/副作用の総発現例数	22 (100)	27 (96.4)	49 (98.0)	19 (86.4)	22 (78.6)	41 (82.0)
重症度別　軽度	7 (31.8)	10 (35.7)	17 (34.0)			
中等度	12 (54.5)	14 (50.0)	26 (52.0)			
高度	3 (13.6)	3 (10.7)	6 (12.0)			
胃腸障害	6 (27.3)	11 (39.3)	17 (34.0)	4 (18.2)	5 (17.9)	9 (18.0)
嘔吐	3 (13.6)	5 (17.9)	8 (16.0)	1 (4.5)	1 (3.6)	2 (4.0)
上腹部痛	0	4 (14.3)	4 (8.0)	0	2 (7.1)	2 (4.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (59.1)	12 (42.9)	25 (50.0)	6 (27.3)	10 (35.7)	16 (32.0)
発熱	8 (36.4)	4 (14.3)	12 (24.0)	1 (4.5)	0	1 (2.0)
疲労	1 (4.5)	8 (28.6)	9 (18.0)	1 (4.5)	7 (25.0)	8 (16.0)
易刺激性	3 (13.6)	5 (17.9)	8 (16.0)	2 (9.1)	5 (17.9)	7 (14.0)
感染症および寄生虫症	9 (40.9)	8 (28.6)	17 (34.0)	1 (4.5)	0	1 (2.0)
上気道感染	3 (13.6)	2 (7.1)	5 (10.0)	0	0	0
臨床検査	4 (18.2)	7 (25.0)	11 (22.0)	3 (13.6)	3 (10.7)	6 (12.0)
体重増加	1 (4.5)	3 (10.7)	4 (8.0)	0	2 (7.1)	2 (4.0)
代謝および栄養障害	4 (18.2)	6 (21.4)	10 (20.0)	2 (9.1)	5 (17.9)	7 (14.0)
食欲亢進	0	3 (10.7)	3 (6.0)	0	2 (7.1)	2 (4.0)
神経系障害	15 (68.2)	14 (50.0)	29 (58.0)	12 (54.5)	13 (46.4)	25 (50.0)
傾眠	4 (18.2)	3 (10.7)	7 (14.0)	4 (18.2)	3 (10.7)	7 (14.0)
浮動性めまい	3 (13.6)	2 (7.1)	5 (10.0)	3 (13.6)	2 (7.1)	5 (10.0)
精神障害	9 (40.9)	12 (42.9)	21 (42.0)	8 (36.4)	10 (35.7)	18 (36.0)
攻撃性	3 (13.6)	1 (3.6)	4 (8.0)	2 (9.1)	0	2 (4.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	8 (36.4)	3 (10.7)	11 (22.0)	0	1 (3.6)	1 (2.0)
咳嗽	3 (13.6)	1 (3.6)	4 (8.0)	0	0	0

MedDRA Version 16.1

（添付資料 5.3.5.2.4 の Table 16 ， Table 14.3.1.4.1 及び Table 14.3.1.5.1 を引用）

2.7.6.5.9.2 死亡及び重篤な有害事象

死亡例はなかった。重篤な有害事象は，コホート 2 で 3 例（13.6%）に 3 件，コホート 1 で 5 例（17.9%）に 12 件報告された。複数例に認められた重篤な有害事象はなかった。いずれの重篤な有害事象も回復した。

表 2.7.6.5-12　重篤な有害事象（安全性解析対象集団，232 試験）

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 (%)
重篤な有害事象の総発現例数	3 (13.6)	5 (17.9)	8 (16.0)
先天性，家族性および遺伝性障害	1 (4.5)	0	1 (2.0)
発育性股関節形成不全	1 (4.5)	0	1 (2.0)
感染症および寄生虫症	1 (4.5)	3 (10.7)	4 (8.0)
胃腸炎	0	1 (3.6)	1 (2.0)
乳様突起炎	0	1 (3.6)	1 (2.0)
外耳炎	0	1 (3.6)	1 (2.0)
急性中耳炎	0	1 (3.6)	1 (2.0)
肺炎	0	1 (3.6)	1 (2.0)
RSウイルス細気管支炎	1 (4.5)	0	1 (2.0)
敗血症性ショック	0	1 (3.6)	1 (2.0)
代謝および栄養障害	0	1 (3.6)	1 (2.0)
低血糖症	0	1 (3.6)	1 (2.0)
神経系障害	0	1 (3.6)	1 (2.0)
痙攣発作	0	1 (3.6)	1 (2.0)
精神障害	1 (4.5)	1 (3.6)	2 (4.0)
異常行動	0	1 (3.6)	1 (2.0)
精神状態変化	1 (4.5)	0	1 (2.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	1 (3.6)	1 (2.0)
胸水	0	1 (3.6)	1 (2.0)
呼吸不全	0	1 (3.6)	1 (2.0)
血管障害	0	1 (3.6)	1 (2.0)
低血圧	0	1 (3.6)	1 (2.0)

MedDRA Version 16.1

（添付資料 5.3.5.2.4 の Table 17 を引用）

表 2.7.6.5-13　死亡以外の重篤な有害事象の一覧（安全性解析対象集団，232 試験）

被験者識別コード 年齢(歳)， 性別，人種	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
10010007 6，男性，O	治療期/ 漸増期	0.1 mg/kg	精神状態変化	29/32	高度/ なし	休薬	回復 4日間
10010009 2，男性，W	治療期/ 漸増期	0.16 mg/kg	RSウイルス細気管支炎	44/48	中等度/ なし	変更せず	回復 5日間
10010004 11，女性，W	治療期/ フォローアップ期	0.18 mg/kg	低血糖症	79/300	中等度/関連あるかもしれない	変更せず	回復 222日間
10020002 5，男性，W	治療期/ 維持期	0.17 mg/kg	発育性股関節形成不全	61/315	高度/ なし	変更せず	回復 255日間
10060001 11，男性，W	治療期/ 漸増期	0.01 mg/kg	異常行動	6/7	高度/関連あるかもしれない	中止	回復 2日間
10140002 7，男性，W	治療期/ 維持期	0.15 mg/kg	痙攣	61/66	中等度/ なし	変更せず	回復 6日間
		0.15 mg/kg	胃腸炎	64/66	中等度/ なし	変更せず	回復 3日間
10190003 8，男性，W	治療期/ 漸増期	0.08 mg/kg	肺炎	34/49	中等度/ なし	変更せず	回復 16日間
		0.08 mg/kg	呼吸不全	34/49	高度/ なし	変更せず	回復 16日間
		0.08 mg/kg	敗血症性ショック	35/38	中等度/ なし	変更せず	回復 4日間
		0.09 mg/kg	低血圧	36/49	中等度/ なし	変更せず	回復 14日間
		0.09 mg/kg	胸水	37/49	中等度/ なし	変更せず	回復 13日間
10230004 11，男性，W	治療期/ 漸増期	0.16 mg/kg	外耳炎	43/58	高度/ なし	変更せず	回復 16日間
		0.16 mg/kg	急性中耳炎	43/58	高度/ なし	変更せず	回復 16日間
		0.16 mg/kg	乳様突起炎	44/58	高度/ なし	変更せず	回復 15日間

MedDRA Version 16.1
年齢は，同意/アセント取得時の年齢
W=White，O=Other

（添付資料 5.3.5.2.4 の Table 14.3.2.2.2 を引用）

2.7.6.5.9.3 中止に至った有害事象

安全性解析対象集団で認められた治験又は投与中止に至った有害事象（以下，中止に至った有害事象）を表 2.7.6.5-14 に示した。また，被験者ごとの中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.5-15 に示した。

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

表 2.7.6.5-14　中止に至った有害事象（安全性解析対象集団，232 試験）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	コホート2 2歳以上7歳未満 (N=22) n (%)	コホート1 7歳以上12歳未満 (N=28) n (%)	全体 (N=50) n (%)
中止に至った有害事象の総発現例数	1 (4.5)	2 (7.1)	3 (6.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (3.6)	1 (2.0)
歩行障害	0	1 (3.6)	1 (2.0)
易刺激性	0	1 (3.6)	1 (2.0)
神経系障害	1 (4.5)	1 (3.6)	2 (4.0)
大発作痙攣	1 (4.5)	0	1 (2.0)
精神運動亢進	0	1 (3.6)	1 (2.0)
振戦	0	1 (3.6)	1 (2.0)
精神障害	0	2 (7.1)	2 (4.0)
異常行動	0	1 (3.6)	1 (2.0)
感情的苦悩	0	1 (3.6)	1 (2.0)

MedDRA Version 16.1

（添付資料 5.3.5.2.4 の Table 19 を引用）

表 2.7.6.5-15　中止に至った有害事象の一覧（安全性解析対象集団，232試験）

被験者識別コード 年齢(歳), 性別，人種	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
10060001 11，男性, W	治療期/漸増期	0.01 mg/kg	異常行動	6/7	高度/関連あるかもしれない	中止	回復 2日間
10090003 7，男性, W	治療期/漸増期	0.02 mg/kg	感情的苦悩	3/6	中等度/おそらく関連あり	中止	回復 4日間
		0.02 mg/kg	精神運動亢進	3/8	中等度/おそらく関連あり	中止	回復 6日間
		0.02 mg/kg	易刺激性	3/10	中等度/おそらく関連あり	中止	回復 8日間
		0.02 mg/kg	振戦	3/10	中等度/おそらく関連あり	中止	回復 8日間
		0.02 mg/kg	歩行障害	4/5	軽度/おそらく関連あり	中止	回復 2日間
10210001 6，男性, W	治療期/漸増期	0.05 mg/kg	大発作痙攣	23/42	軽度/関連あるかもしれない	中止	回復 20日間

MedDRA Version 16.1
年齢は，同意/アセント取得時の年齢
W = White

（添付資料 5.3.5.2.4 の Table 14.3.2.3.2 を引用）

2.7.6.5.9.4 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（以下，用量調整を要した有害事象）を表 2.7.6.5-16 に示した。

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

表 2.7.6.5-16　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）

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

（添付資料 5.3.5.2.4 の Table 20 を引用）

2.7.6.5.9.5 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。

2.7.6.5.9.6 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，体温，呼吸数）は，ベースライン時と最終評価時で同様であった。

ベースラインから最終評価時の変化率（平均値）は，コホート 2 及びコホート 1 で，身長が 3.7%及び 1.7%，体重が–0.5%及び 1.5%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。

2.7.6.5.9.7 安全性に関連するその他の項目

2.7.6.5.9.7.1 成長に関するパラメータ

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 17.5±8.44 nmol/L 及び 19.3±8.57 nmol/L であり，コホート 1 の 27.1±14.26 nmol/L 及び 30.2±15.78 nmol/L に比較して低かった。ただし，成長について意味のある評価をするには Core Study の期間は十分ではなかった。

2.7.6.5.9.7.2 コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）

C-SSRS を用いて自殺の危険性を検討したが，着目すべき所見は認められなかった。

2.7.6.5.9.7.3 光線過敏性

光線過敏性アンケートにおいて，2 例（各コホート 1 例）が「いずれかのタイプの皮膚発疹，反応，色素沈着の変化，皮膚の異常を経験したか？」の質問に陽性であった。コホート 2 の 1 例は，関連する病歴は有さず，関連する有害事象の発現もなかった。コホート 1 の 1 例は，季節性アレルギーの病歴を有し，治験期間中も継続しており，フォローアップ期間中に軽度の丘疹性皮疹を発現した。

光線過敏性に関連した重篤な有害事象又は中止に至った有害事象の発現はなかった。

2.7.6.5.9.7.4 治験薬の嗜好性

治験薬であるペランパネル懸濁剤に関して，「味，におい及び口の中でどのように感じたかに基づき，この薬を毎日服用することは，あなた/あなたの子どもにとって，どのくらい簡単又は難しいですか？」の質問に対し，25/33 例（75.8%）の被験者/保護者が「非常に簡単」又は「簡単」，2/33 例（6.1%）が「難しい」又は「非常に難しい」と回答した。

2.7.6.5.10 継続投与期の結果

2.7.6.5.10.1 被験者背景

安全性解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.5-17 に示した。

Core Study と継続投与期で被験者背景に大きな違いはなかった。また，Inducer 併用の有無においても被験者背景は同様であった。

表 2.7.6.5-17　被験者背景（継続投与期安全性解析対象集団，232試験）

	コホート2 2歳以上7歳未満 (N=19)	コホート1 7歳以上12歳未満 (N=22)	全体 (N=41)
年齢 [a]（歳）			
平均値±標準偏差	4.5±1.17	9.1±1.36	7.0±2.65
最小値，最大値	2, 6	7, 11	2, 11
性別, n (%)			
男性	13 (68.4)	15 (68.2)	28 (68.3)
女性	6 (31.6)	7 (31.8)	13 (31.7)
体重 (kg)			
平均値±標準偏差	20.07±6.277	38.08±15.432	29.73±15.014
最小値，最大値	12.3, 40.3	19.2, 85.7	12.3, 85.7
身長 (cm)			
平均値±標準偏差	107.49±16.625	136.20±13.025	123.36±20.508
最小値，最大値	53.5, 126.0	111.5, 152.8	53.5, 152.8
BMI (kg/m^2)			
平均値±標準偏差	19.629±12.0216	19.309±4.8607	19.452±8.6771
最小値，最大値	14.63, 64.98[b]	14.76, 36.73	14.63, 64.98
人種, n (%)			
White	11 (57.9)	20 (90.9)	31 (75.6)
Black or African American	4 (21.1)	2 (9.1)	6 (14.6)
Other	4 (21.1)	0	4 (9.8)
てんかん発作の種類（2年以上のもの）, n (%)			
部分発作	15 (78.9)	19 (86.4)	34 (82.9)
全般発作	12 (63.2)	6 (27.3)	18 (43.9)
未分類てんかん発作	1 (5.3)	1 (4.5)	2 (4.9)

a: 同意/アセント取得時の年齢

b: コホート2のBMI（最大値64.98 kg/m^2）は，ベースライン時の身長が53.5 cm，次の来院日（Visit 8）の身長が93.9 cmと記録されている3歳の男性被験者を含む

（添付資料5.3.5.2.5のTable 1を引用）

2.7.6.5.10.2 抗てんかん薬の併用状況

Core Study の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 2.7.6.5-18 及び表 2.7.6.5-19 に示した。

継続投与期安全性解析対象集団 41 例（コホート 2：19 例，コホート 1：22 例）において，いずれの被験者も抗てんかん薬を併用しており，1 剤併用例は 10 例（24.4%），2 剤併用例は 24 例（58.5%），3 剤併用例は 7 例（17.1%）であった。2 剤併用の被験者の割合は 2 つのコホートで同様であったが，1 剤併用の割合はコホート 2（31.6%）において，コホート 1（18.2%）よりやや高く，3 剤併用の被験者の割合は，コホート 2（10.5%）において，コホート 1（22.7%）よりやや低かった。また，Inducer（カルバマゼピン，オクスカルバゼピン又はフェニトイン）を Core Study のベースライン時に使用していた被験者（Inducer 併用例）は，コホート 2 で 6 例（31.6%），コホート 1 で 10 例（45.5%）であった。Non-Inducer 併用例はコホート 2 で 13 例（68.4%），コホート 1 で 12 例（54.5%）であった。

多く併用された抗てんかん薬（いずれかのコホートで 10%以上）は，レベチラセタム，バルプロ酸，オクスカルバゼピン，トピラマート，ラモトリギン，ゾニサミド，クロバザム及びフェノバルビタールであった。

表 2.7.6.5-18　Core Studyの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
（継続投与期安全性解析対象集団，232試験）

	コホート2 2歳以上7歳未満 (N=19) n (%)	コホート1 7歳以上12歳未満 (N=22) n (%)	全体 (N=41) n (%)
Inducer併用例[a]	6 (31.6)	10 (45.5)	16 (39.0)
1剤併用	2 (10.5)	0	2 (4.9)
2剤併用	4 (21.1)	6 (27.3)	10 (24.4)
3剤併用	0	4 (18.2)	4 (9.8)
Non-Inducer併用例[b]	13 (68.4)	12 (54.5)	25 (61.0)
1剤併用	4 (21.1)	4 (18.2)	8 (19.5)
2剤併用	7 (36.8)	7 (31.8)	14 (34.1)
3剤併用	2 (10.5)	1 (4.5)	3 (7.3)
抗てんかん薬併用例	19 (100.0)	22 (100.0)	41 (100.0)
1剤併用	6 (31.6)	4 (18.2)	10 (24.4)
2剤併用	11 (57.9)	13 (59.1)	24 (58.5)
3剤併用	2 (10.5)	5 (22.7)	7 (17.1)

Inducer: カルバマゼピン，オクスカルバゼピン，フェニトイン

a: ベースライン時に Inducer を併用していた被験者

b: ベースライン時に Non-Inducer のみ併用していた被験者

（添付資料 5.3.5.2.5 の Table 14.1.4.3.2 を引用）

表 2.7.6.5-19　Core Studyのベースライン時に併用されていた個々の抗てんかん薬
（継続投与期安全性解析対象集団，232試験）

	コホート2 2歳以上7歳未満 (N=19) n (%)	コホート1 7歳以上12歳未満 (N=22) n (%)	全体 (N=41) n (%)
カルバマゼピン	1 (5.3)	2 (9.1)	3 (7.3)
クロバザム	2 (10.5)	2 (9.1)	4 (9.8)
クロナゼパム	1 (5.3)	0	1 (2.4)
フェルバメート	0	1 (4.5)	1 (2.4)
ラコサミド	0	2 (9.1)	2 (4.9)
ラモトリギン	4 (21.1)	3 (13.6)	7 (17.1)
レベチラセタム	6 (31.6)	10 (45.5)	16 (39.0)
オクスカルバゼピン	5 (26.3)	8 (36.4)	13 (31.7)
フェノバルビタール	2 (10.5)	0	2 (4.9)
Retigabine	1 (5.3)	0	1 (2.4)
トピラマート	4 (21.1)	4 (18.2)	8 (19.5)
バルプロ酸	5 (26.3)	10 (45.5)	15 (36.6)
ゾニサミド	3 (15.8)	3 (13.6)	6 (14.6)

（添付資料 5.3.5.2.5 の Table 14.1.4.3.3 を引用）

2.7.6.5.10.3 治験薬の暴露状況

Core Study 及び継続投与期における治験薬の暴露期間及び用量を表 2.7.6.5-20 に示した。

Core Study 及び継続投与期間中におけるペランパネルの平均 1 日用量は 0.145 mg/kg，平均最大用量は 0.174 mg/kg であった。Core Study 及び継続投与期における平均暴露期間は 50.41 週（範囲 13.4～107.0 週）であった。19 例（46.3%）が暴露期間 52 週を超えていた。これらのうち，6 例は，FDA によりペランパネルが承認されるまでの期間をカバーするために予定外の治験薬供給を受けた。6 例のうち，4 例はコホート 2（52 週を超える暴露期間の範囲：90～160 日），2 例はコホート 1（52 週を超える暴露期間はそれぞれ 202 及び 243 日）であった。

表 2.7.6.5-20　Core Study及び継続投与期におけるペランパネルの暴露期間及び用量
（継続投与期安全性解析対象集団，232試験）

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

a: 暴露期間 = 治験薬の最終投与日 − 治験薬の初回投与日 +1

（添付資料5.3.5.2.5のTable 3を引用）

2.7.6.5.10.4 有効性の結果

2.7.6.5.10.4.1 発作頻度

発作頻度変化率，発作頻度 50%減少達成率及び発作頻度 100%減少（seizure free）達成率を表 2.7.6.5-21 に示した。

Core Study の結果同様，発作頻度は，1 週～13 週におけるコホート 1 の全般発作を除き，全ての発作型で 13 週間隔においてベースラインより減少した。コホート 1 の未分類てんかん発作の 27 週～39 週は 1 例のみであった。両コホートにおいて，全発作の発作頻度の中央値は，いずれの期間においても Core Study の治療期よりも低かった。

全ての発作型において，発作頻度 50%減少達成率はコホート 2 がコホート 1 よりも高かった。発作頻度 100%減少（seizure free）達成率の範囲は，コホート 2 で 13.3%（27～39 週）から 27.3%（40～52 週），コホート 1 で 22.7%（1～13 週）から 36.4%（40～52 週）であった。

表 2.7.6.5-21　発作頻度変化率及び発作頻度減少達成率（継続投与期FAS，232試験）

発作型	コホート2 2歳以上7歳未満 (N=19)	コホート1 7歳以上12歳未満 (N=22)	全体 (N=41)
総発作			
ベースライン，n	19	22	41
発作頻度中央値	15.47	14.86	15.47
1～13週，n	19	22	41
変化率中央値	–58.74	–39.59	–50.17
発作頻度50%減少達成率，n (%)	11 (57.9)	10 (45.5)	21 (51.2)
発作頻度100%減少達成率，n (%)	4 (21.1)	5 (22.7)	9 (22.0)
14～26週，n	19	22	41
変化率中央値	–76.89	–39.19	–69.28
発作頻度50%減少達成率，n (%)	16 (84.2)	10 (45.5)	26 (63.4)
発作頻度100%減少達成率，n (%)	4 (22.2)	6 (30.0)	10 (26.3)
27～39週，n	18	20	38
変化率中央値	–80.93	–45.60	–68.60
発作頻度50%減少達成率，n (%)	14 (77.8)	9 (45.0)	23 (60.5)
発作頻度100%減少達成率，n (%)	2 (13.3)	5 (33.3)	7 (23.3)
40～52週，n	15	15	30
変化率中央値	–77.58	–47.25	–68.11
発作頻度50%減少達成率，n (%)	12 (80.0)	7 (46.7)	19 (63.3)
発作頻度100%減少達成率，n (%)	3 (27.3)	4 (36.4)	7 (31.8)
部分発作			
ベースライン，n	19	22	41
発作頻度中央値	4.00	4.90	4.67
1～13週，n	14	19	33
変化率中央値	–79.62	–56.04	–61.94
発作頻度50%減少達成率，n (%)	9 (64.3)	11 (57.9)	20 (60.6)
14～26週，n	14	19	33
変化率中央値	–78.69	–67.30	–69.96
発作頻度50%減少達成率，n (%)	12 (85.7)	11 (57.9)	23 (69.7)
27～39週，n	14	17	31
変化率中央値	–89.49	–53.57	–86.08
発作頻度50%減少達成率，n (%)	13 (92.9)	9 (52.9)	22 (71.0)
40～52週，n	14	14	28
変化率中央値	–89.89	–39.46	–71.04
発作頻度50%減少達成率，n (%)	10 (71.4)	6 (42.9)	16 (57.1)