2.7.3.3.4　部分集団における結果の比較

（1）　性別

N165 及び N01221 試験における男女別の週あたりの部分発作回数減少率を投与群別に表 2.7.3.3-43 に示した。

両試験とも一定の傾向は見られておらず、部分発作回数減少率において性別の影響はないと考えられた。

表 2.7.3.3-43　男女別の週あたりの部分発作回数減少率

		プラセボ群	レベチラセタム群			
			500 mg/日	1000 mg/日	2000 mg/日	3000 mg/日
N165		(N=70)	–	(N=72)	–	(N=71)
男性	例数 a)	32	–	34	–	33
	中央値	8.63	–	18.76	–	28.50
	Q1– Q3	−13.32 – 42.82	–	3.22 – 50.17	–	−6.30 – 59.29
女性	例数 a)	33	–	30	–	30
	中央値	−7.30	–	26.56	–	26.52
	Q1– Q3	−31.55 – 28.99	–	1.64 – 63.38	–	−2.96 – 38.21
N01221		(N=70)	(N=71)	(N=70)	(N=70)	(N=70)
男性	例数 a)	35	34	29	34	33
	中央値	8.33	7.92	8.33	4.17	30.12
	Q1– Q3	−9.88 – 25.93	−13.55 – 42.16	−12.50 – 30.77	−27.59 – 37.80	−1.94 – 52.07
女性	例数 a)	34	34	39	34	33
	中央値	13.85	15.63	20.69	15.47	31.75
	Q1– Q3	−1.20 – 33.25	−13.58 – 41.67	−11.11 – 47.37	−9.52 – 40.38	0.00 – 51.22

a) 部分発作回数が観察期間（> 0）かつ評価期間（≥ 0）の被験者

（2） 年齢

N165 及び N01221 試験における年齢を四分位点にて 4 カテゴリー化した週あたりの部分発作回数減少率を投与群別に表 2.7.3.3-44 に示した。また、各被験者の年齢に対する部分発作回数減少率の散布図を図 2.7.3.3-14 及び図 2.7.3.3-15 に示した。

両試験とも一定の傾向は見られず、部分発作回数減少率において年齢の影響はないと考えられた。

表 2.7.3.3-44　年齢別の評価期間における週あたりの部分発作回数減少率

		プラセボ群	レベチラセタム群			
			500 mg/日	1000 mg/日	2000 mg/日	3000 mg/日
N165		(N=70)	—	(N=72)	—	(N=71)
<= 24.65 歳	例数 a)	14	—	16	—	21
	中央値	7.79	—	23.30	—	19.70
	Q1– Q3	−37.56 – 37.46	—	−1.26 – 61.82	—	−15.97 – 53.49
> 24.65, <= 32.46 歳	例数 a)	14	—	16	—	12
	中央値	−7.32	—	19.20	—	31.07
	Q1– Q3	−27.68 – 12.30	—	−3.17 – 32.98	—	−9.87 – 52.07
> 32.46, <= 41.10 歳	例数 a)	20	—	13	—	15
	中央値	9.88	—	54.01	—	25.15
	Q1– Q3	−15.51 – 33.21	—	8.96 – 75.86	—	4.17 – 55.29
> 41.10 歳	例数 a)	17	—	19	—	15
	中央値	6.11	—	5.87	—	31.24
	Q1– Q3	−16.07 – 43.19	—	1.64 – 61.31	—	4.92 – 71.37
N01221		(N=70)	(N=71)	(N=70)	(N=70)	(N=70)
<= 23.03 歳	例数 a)	14	16	15	24	18
	中央値	6.44	16.49	28.57	25.61	34.29
	Q1– Q3	−10.09 – 33.25	−17.80 – 55.40	−4.35 – 39.29	−1.08 – 48.35	−8.70 – 45.28
> 23.03, <= 31.61 歳	例数 a)	20	15	16	18	16
	中央値	13.43	13.33	−10.00	4.17	30.18
	Q1– Q3	0.00 – 27.96	−13.58 – 33.60	−24.79 – 35.04	−29.59 – 25.71	10.64 – 69.17
> 31.61, <= 40.96 歳	例数 a)	11	24	22	14	14
	中央値	13.82	25.04	16.05	−11.14	9.85
	Q1– Q3	−5.81 – 28.99	−6.00 – 41.89	−7.69 – 44.44	−26.67 – 13.04	−11.11 – 43.75
> 40.96 歳	例数 a)	24	13	15	12	18
	中央値	8.47	0.00	21.21	13.92	50.00
	Q1– Q3	−8.61 – 37.65	−25.93 – 14.29	13.32 – 47.37	−16.24 – 38.93	10.00 – 69.23

a) 部分発作回数が観察期間（> 0）かつ評価期間（≥ 0）の被験者

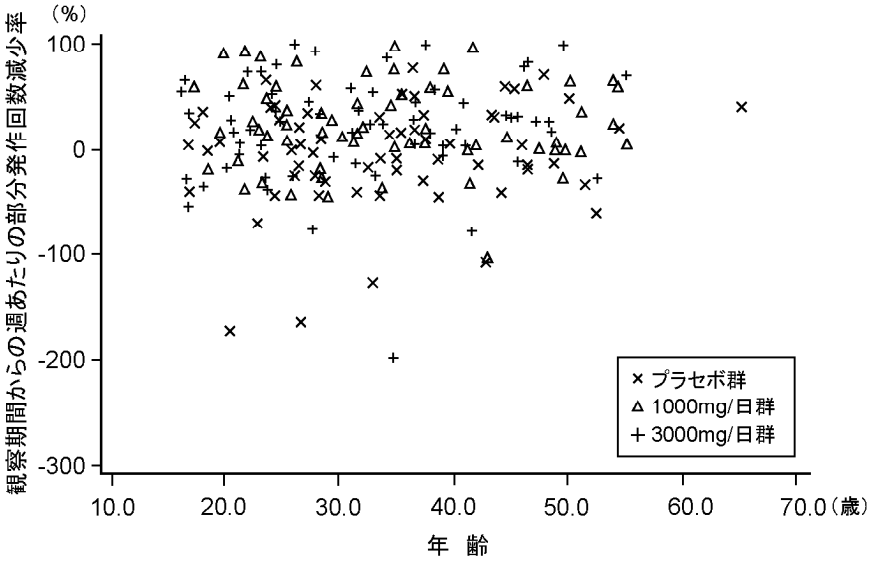


図 2.7.3.3-14　各被験者の年齢に対する部分発作回数減少率：N165 試験

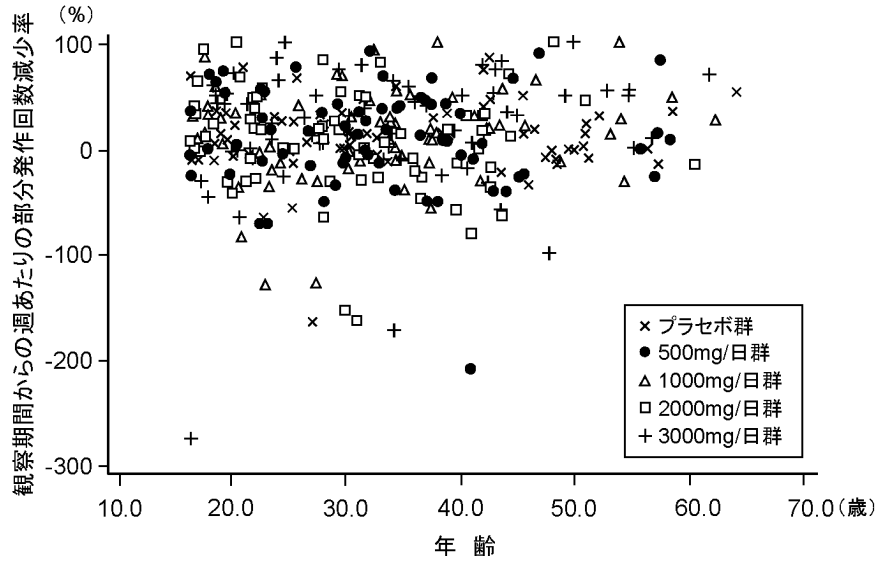


図 2.7.3.3-15　各被験者の年齢に対する部分発作回数減少率：N01221 試験

（3） 体重

N165 及び N01221 試験における体重を四分位点にて 4 カテゴリー化した週あたりの部分発作回数減少率を投与群別に表 2.7.3.3-45 に示した。また、各被験者の体重に対する部分発作回数減少率の散布図を図 2.7.3.3-16 及び図 2.7.3.3-17 に示した。

一定の傾向は見られず、部分発作回数減少率において体重の影響はないと考えられた。

表 2.7.3.3-45　体重別の評価期間における週あたりの部分発作回数減少率

		プラセボ群	レベチラセタム群			
			500 mg/日	1000 mg/日	2000 mg/日	3000 mg/日
N165		(N=70)	—	(N=72)	—	(N=71)
<= 50.00 kg	例数 a)	18	—	14	—	16
	中央値	4.64	—	32.98	—	28.39
	Q1– Q3	−22.53 – 28.99	—	5.79 – 63.38	—	−3.71 – 56.37
> 50.00, <= 57.00 kg	例数 a)	13	—	17	—	17
	中央値	6.11	—	27.39	—	18.03
	Q1– Q3	−16.07 – 18.75	—	2.55 – 66.47	—	−2.96 – 33.98
> 57.00, <= 66.60 kg	例数 a)	19	—	14	—	14
	中央値	20.96	—	38.04	—	31.45
	Q1– Q3	−14.43 – 43.19	—	3.22 – 54.91	—	−6.30 – 71.37
> 66.60 kg	例数 a)	15	—	19	—	16
	中央値	−12.2	—	8.96	—	31.42
	Q1– Q3	−57.86 – 52.10	—	1.90 – 19.52	—	−2.21 – 52.09
N01221		(N=70)	(N=71)	(N=70)	(N=70)	(N=70)
<= 51.00 kg	例数 a)	21	13	15	16	19
	中央値	10.26	17.93	8.22	−0.02	31.75
	Q1– Q3	−1.82 – 33.77	−9.90 – 35.19	−30.77 – 54.10	−29.12 – 37.00	−1.94 – 49.83
> 51.00, <= 59.00 kg	例数 a)	15	18	14	20	18
	中央値	13.82	21.00	18.00	12.36	22.71
	Q1– Q3	−14.29 – 25.00	−5.48 – 38.67	−11.11 – 40.54	−17.97 – 35.11	2.17 – 51.22
> 59.00, <= 68.30 kg	例数 a)	16	20	20	14	13
	中央値	24.14	−0.54	24.72	19.88	52.07
	Q1– Q3	13.43 – 48.08	−12.59 – 42.13	0.43 – 41.15	−12.77 – 44.44	6.25 – 75.00
> 68.30 kg	例数 a)	17	17	19	18	16
	中央値	−1.20	13.33	8.33	12.40	23.62
	Q1– Q3	−9.88 – 12.50	−25.93 – 41.67	−18.75 – 29.55	−9.09 – 45.45	1.72 – 48.96

a) 部分発作回数が観察期間（> 0）かつ評価期間（≥ 0）の被験者

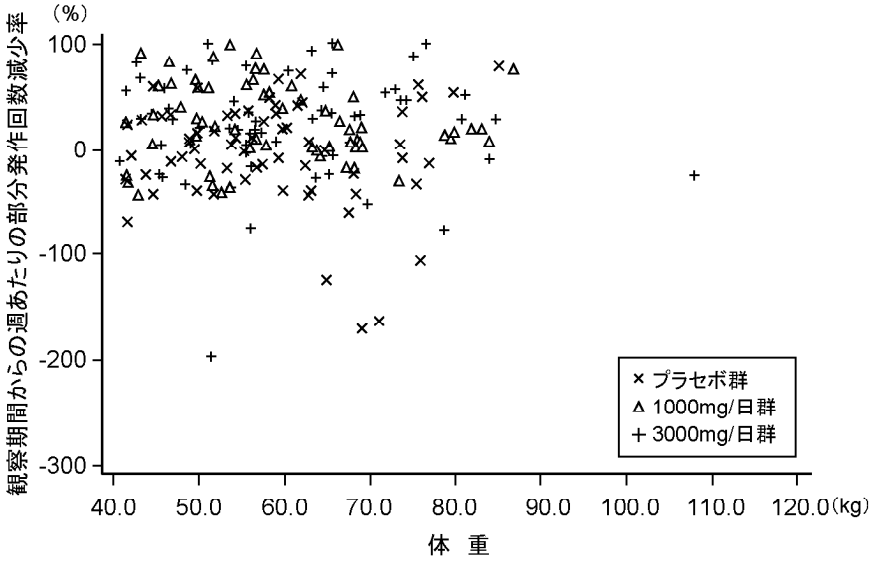


図 2.7.3.3-16　各被験者の体重に対する部分発作回数減少率：N165 試験

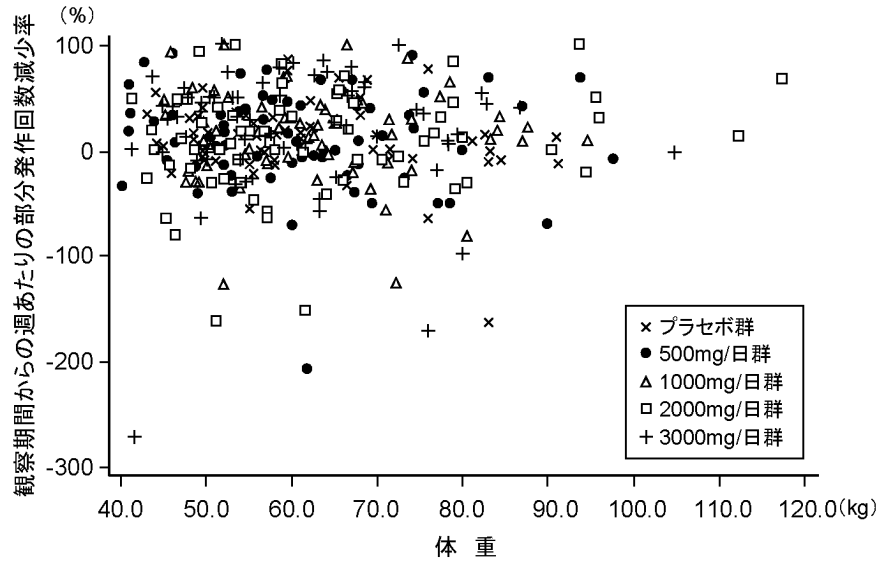


図 2.7.3.3-17　各被験者の体重に対する部分発作回数減少率：N01221 試験

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1　用法・用量（案）

通常、成人にはレベチラセタムとして 1 日 1000mg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により 1 日 3000mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 2 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 1000mg 以下ずつ行うこと。

［用法・用量に関連する使用上の注意］

1. 本剤は他の抗てんかん薬と併用して使用すること。［国内臨床試験において、本剤単独投与での使用経験はない。］

2. 腎機能障害患者に本剤を投与する場合は、下表に示すクレアチニンクリアランス値を参考として本剤の投与量及び投与間隔を調節すること。また、血液透析を受けている患者では、クレアチニンクリアランス値に応じた 1 日用量に加えて、血液透析を実施した後に本剤の追加投与を行うこと。なお、ここで示している用法・用量はシミュレーション結果に基づくものであることから、各患者ごとに慎重に観察しながら、用法・用量を調節すること。［「薬物動態」の項参照］

クレアチニンクリアランス (mL/min)	≥80	≥50-<80	≥30-<50	<30	透析中の腎不全患者	血液透析後の補充用量
1日投与量	1000～3000 mg	1000～2000mg	500～1500mg	500～1000mg	500～1000mg	
通常投与量	1回500 mg 1日2回	1回500mg 1日2回	1回250mg 1日2回	1回250mg 1日2回	1回500mg 1日1回	250mg
最高投与量	1回1500mg 1日2回	1回1000mg 1日2回	1回750mg 1日2回	1回500mg 1日2回	1回1000mg 1日1回	500mg

3. 重度の肝機能障害のある患者では、肝臓でのクレアチン産生が低下しており、クレアチニンクリアランス値からでは腎機能障害の程度を過小評価する可能性があることから、より低用量から開始するとともに、慎重に症状を観察しながら用法・用量を調節すること。

2.7.3.4.2　用法・用量の設定根拠

用法・用量（案）は、国内臨床試験成績を中心として、既に外国で得られている知見も参考に、設定した。

（1）　推奨 1 日用量及び 1 日最高用量

1）　国内臨床試験成績（プラセボ対照比較試験）

本邦において、既存の抗てんかん薬（1～3 剤）による治療にもかかわらず、発作のコントロールが不十分な部分発作を有するてんかん患者を対象に、本剤を 1 日 2 回併用投与するプラセボ対照並行群間比較試験（N165 及び N01221 試験）を実施した。

i)　N165 試験成績（表 2.7.3.4-1 参照）

N165 試験では、1000 mg/日及び 3000 mg/日の有効性及び安全性について検討した。

主要評価項目の解析である対数変換した評価期間における週あたりの部分発作回数の共分散分析において、レベチラセタム 1000 mg/日群とプラセボ群との比較では統計学的有意差を認めた（p=0.006）。レベチラセタム 1000 mg/日群及び 3000 mg/日群の週あたりの部分発作回数の対数化調整済平均値はそれぞれ 1.354、1.302 であり、プラセボ群の 1.563 に比べ低い値を示した。なお、レベチラセタム 1000 mg/日群及び 3000 mg/日群のプラセボ群に対する減少率（95 %信頼区間）はそれぞれ 18.8（6.0, 29.9）%及び 23.0（10.7, 33.6）%であった。

副次評価項目である評価期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率の中央値（Q1 – Q3）は、プラセボ群、1000 mg/日群及び 3000 mg/日群で、それぞれ 6.11（−22.53 – 34.61）%、19.61（2.74 – 60.14）%及び 27.72（−6.30 – 55.29）%であり、1000 mg/日群及び 3000 mg/日群は、プラセボ群と比較していずれも統計学的有意差が認められ（p=0.005、p=0.007）、主要評価項目と同様に有効性が確認された。

50 %レスポンダーレート（評価期間における週あたりの部分発作回数が観察期間に比べ 50 %以上改善した被験者の割合）は、プラセボ群、1000 mg/日群及び 3000 mg/日群でそれぞれ 13.8 %（9/65 例）、31.3 %（20/64 例）、28.6 %（18/63 例）であり、1000 mg/日群及び 3000 mg/日群は、プラセボ群と比較していずれも統計学的有意差が認められ（p=0.021、p=0.045）、主要評価項目と同様に有効性が確認された。

発作消失被験者はプラセボ群では認められなかったが、1000 mg/日群で 2 例（2.8 %）、3000 mg/日群で 3 例（4.2 %）認められた。

増量期間+評価期間における有害事象の発現率は、プラセボ群、1000 mg/日群及び 3000 mg/日群で、それぞれ 81.4 %（57/70 例）、83.3 %（60/72 例）及び 84.5 %（60/71 例）であり、プラセボ群と、レベチラセタム各投与群の間に大きな違いは認められなかった。なお、重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群、1000 mg/日群及び 3000 mg/日群で、それぞれ 1.4 %（1/70 例）、6.9 %（5/72 例）及び 1.4 %（1/71 例）であり、プラセボ群と比較して、1000 mg/日群でやや高く、3000 mg/日群では同程度であった。

いずれかの投与群で発現率 5 %以上の有害事象のうち、プラセボ群に比べ、レベチラセタム群全体で発現率が高かった有害事象は、鼻咽頭炎、好中球数減少、関節痛、浮動性めまい、傾眠、咽喉頭疼痛、上気道の炎症及び挫傷であった。

以上、N165 試験の結果から、1000 mg/日及び 3000 mg/日の有効性及び忍容性が確認された。なお、1000 mg/日及び 3000 mg/日の間に、明らかな有効性の違いは認められなかった。

表 2.7.3.4-1　週あたりの部分発作回数：FAS（N165 試験）

	プラセボ群 (N=70)	レベチラセタム群	
		1000 mg/日 (N=72)	3000 mg/日 (N=71)
例数 a)	65	64	63
観察期間 (回)			
中央値	2.73	3.58	3.44
Q1 – Q3	1.99 – 5.38	1.75 – 5.76	1.93 – 6.63
評価期間 (回)			
中央値	2.67	2.25	2.08
Q1 – Q3	1.50 – 5.39	1.04 – 5.38	1.21 – 6.57
週あたりの部分発作回数の対数化調整済平均値			
LSM b)	1.563	1.354	1.302
プラセボ群に対する減少率 (%)	—	20.9	
(95 %信頼区間)	—	(10.2, 30.4)	
p 値 c)	—	< 0.001	
プラセボ群に対する減少率 (%)	—	18.8	23.0
(95 %信頼区間)	—	(6.0, 29.9)	(10.7, 33.6)
p 値 c)	—	0.006	< 0.001
評価期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率			
部分発作回数減少率 (%)			
中央値	6.11	19.61	27.72
Q1 – Q3	−22.53 – 34.61	2.74 – 60.14	−6.30 – 55.29
プラセボ群との中央値の差	—	21.4	21.6
(95 %信頼区間)	—	(7.0, 36.6)	(6.2, 37.5)
p 値 d)	—	0.005	0.007
50 %レスポンダーレート			
n e) / Total a) (%)	9 / 65 (13.8)	20 / 64 (31.3)	18 / 63 (28.6)
プラセボ群に対するオッズ比	—	2.8	2.5
(95 %信頼区間)	—	(1.2, 6.8)	(1.0, 6.1)
p 値 f)	—	0.021	0.045

a)　評価可能例数：週あたりの部分発作回数が観察期間（> 0）、評価期間（≥ 0）である被験者数
b)　評価期間における週あたりの部分発作回数の自然対数変換後の共分散分析における最小二乗平均値
c)　プラセボ群との比較：共分散分析
d)　プラセボ群との比較：Wilcoxon 順位和検定
e)　50 %レスポンダーの被験者数
f)　プラセボ群との比較：Logistic 回帰分析

ii)　N01221 試験成績（表 2.7.3.4-2 参照）

N01221 試験では、1000 mg/日及び 3000 mg/日に加え、500 mg/日及び 2000 mg/日についても、有効性及び安全性を検討した。

主要評価項目である観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率の中央値（Q1 – Q3）は、プラセボ群 12.50（−5.81 – 31.25）%、レベチラセタム 500 mg/日群 12.92（−13.56 – 41.89）%、1000 mg/日群 18.00（−12.25 – 39.91）%、2000 mg/日群 11.11（−19.64 – 39.09）%、3000 mg/日群 31.67（0.00 – 52.07）%であった。

検定の多重性を考慮し、事前に計画した閉手順による解析手法にしたがって、Kruskal-Wallis 検定（有意水準両側 5 %）によりプラセボ群、レベチラセタム 1000 mg/日群、3000 mg/日群の比較を実施したが、投与群間に統計学的有意差は認められなかった（p=0.067）。そのため、閉手順の第 2、第 3 の解析であった Wilcoxon 順位和検定によるレベチラセタム 1000 mg/日群とプラセボ群との比較及びレベチラセタム 3000 mg/日群とプラセボ群との比較を探索的な目的で実施した。その結果、レベチラセタム 1000 mg/日群とプラセボ群の比較では、中央値の差（95 %信頼区間）は 2.27（−9.23, 14.44）%であった（p=0.700）が、レベチラセタム 3000 mg/日群とプラセボ群の比較では中央値の差（95 %信頼区間）は 14.93（1.98, 27.64）%であった（p=0.025）。

また、同様にレベチラセタム 500 mg/日群とプラセボ群との比較及びレベチラセタム 2000 mg/日群とプラセボ群との比較を実施したが、中央値の差（95 %信頼区間）はそれぞれ 0.43（−12.35, 13.21）%、−2.12（−15.30, 10.33）%であり、いずれも統計学的有意差は認められなかった（p=0.918、p=0.745）。

本試験結果の特徴として、プラセボ効果が高いことや 2000 mg/日群の効果が低い傾向にあったことなどが挙げられ、1 日用量を統計学的な観点から検証するには至らなかった。

しかしながら、発作消失被験者は、プラセボ群及び 500 mg/日群では認められなかったが、1000 mg/日群で 2 例（2.9 %）、2000 mg/日群で 2 例（2.9 %）及び 3000 mg/日群で 2 例（3.0 %）認められた。

増量期間+評価期間における有害事象の発現率は、プラセボ群、500 mg/日群、1000 mg/日群、2000 mg/日群及び 3000 mg/日群でそれぞれ 81.4 %（57/70 例）、78.9 %（56/71 例）、81.4 %（57/70 例）、75.7 %（53/70 例）、78.6 %（55/70 例）であり、プラセボ群とレベチラセタム各投与群の間に大きな違いは認められなかった。また、重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群、500 mg/日群、1000 mg/日群、2000 mg/日群及び 3000 mg/日群でそれぞれ 4.3 %（3/70 例）、2.8 %（2/71 例）、2.9 %（2/70 例）、1.4 %（1/70 例）、5.7 %（4/70 例）であり、プラセボ群とレベチラセタム各投与群の間に大きな違いは認められなかった。

いずれかの投与群で発現率 5 %以上の有害事象のうち、プラセボ群に比べレベチラセタム群全体で発現率が高かった有害事象は、齲歯、鼻咽頭炎、挫傷、好中球数減少、浮動性めまい、傾眠及び咽喉頭疼痛であった。

以上、N01221 試験の結果、主目的である 1000 mg/日及び 3000 mg/日の有効性の検証においてプラセボと比較して統計学的有意差は認められなかった。しかしながら、発作消失被験者は、プラセボ群及び 500 mg/日群で認められなかったのに対し、1000 mg/日、2000 mg/日及び 3000 mg/日群で 2 例ずつ認められたことから、1000 mg/日以上で本剤の有効性が示唆された。また、安全性においては、500～3000 mg/日の用量範囲において、本剤の忍容性は良好であった。

表 2.7.3.4-2　週あたりの部分発作回数：FAS（N01221 試験）

	プラセボ群 (N=70)	レベチラセタム群			
		500 mg/日 (N=71)	1000 mg/日 (N=70)	2000 mg/日 (N=70)	3000 mg/日 (N=70)
例数 [a]	69	68	68	68	66
観察期間 (回)					
中央値	3.00	2.58	2.75	3.25	2.65
Q1 – Q3	1.42 – 6.50	1.50 – 6.13	1.71 – 5.17	1.58 – 7.00	1.33 – 5.50
評価期間 (回)					
中央値	2.45	2.13	2.33	2.60	2.00
Q1 – Q3	1.17 – 5.25	1.13 – 5.21	1.04 – 4.04	1.13 – 6.50	0.92 – 4.67
週あたりの部分発作回数の対数化調整済平均値					
LSM [b]	1.384	1.363	1.351	1.387	1.268
プラセボ群に対する減少率 (%)	—	2.1	3.2	−0.3	10.9
(95 %信頼区間)	—	(−11.6, 14.0)	(−10.2, 15.0)	(−14.3, 11.9)	(−1.6, 21.8)
p 値 [c]	—	0.754	0.619	0.958	0.084
評価期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率					
部分発作回数減少率 (%)					
中央値	12.50	12.92	18.00	11.11	31.67
Q1 – Q3	−5.81 – 31.25	−13.56 – 41.89	−12.25 – 39.91	−19.64 – 39.09	0.00 – 52.07
プラセボ群との中央値の差	—	0.43	2.27	−2.12	14.93
(95 %信頼区間)	—	(−12.35, 13.21)	(−9.23, 14.44)	(−15.30, 10.33)	(1.98, 27.64)
p 値 [d]	—	0.918	0.700	0.745	0.025
50 %レスポンダーレート					
n [e] / Total [a] (%)	8 / 69 (11.6)	13 / 68 (19.1)	12 / 68 (17.6)	11 / 68 (16.2)	22 / 66 (33.3)
プラセボ群に対するオッズ比	—	1.8	1.6	1.5	3.8
(95 % 信頼区間)	—	(0.7, 4.7)	(0.6, 4.3)	(0.6, 3.9)	(1.6, 9.4)
p 値 [f]	—	0.226	0.319	0.440	0.003

a)　評価可能例数：週あたりの部分発作回数が観察期間（> 0）、評価期間（≥ 0）である被験者数
b)　評価期間における週あたりの部分発作回数の自然対数変換後の共分散分析における最小二乗平均値
c)　プラセボ群との比較：共分散分析
d)　プラセボ群との比較：Wilcoxon 順位和検定
e)　50 %レスポンダーの被験者数
f)　プラセボ群との比較：Logistic 回帰分析

iii)　国内プラセボ対照比較試験の併合解析（表 2.7.3.4-3 参照）

N165及びN01221試験におけるプラセボ群、レベチラセタム1000 mg/日群及び3000 mg/日群の成績を併合した結果、併合した1000 mg/日群及び3000 mg/日群は、いずれの解析においても、併合したプラセボ群に対し、統計学的有意差が認められ、その有効性が示唆された（評価項目：週あたりの部分発作回数の対数化調整済平均値、評価期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率、50 %レスポンダーレート）。

表 2.7.3.4-3　週あたりの部分発作回数：FAS（N165 及び N01221 試験の併合）

	プラセボ群 (N=140)	レベチラセタム群	
		1000 mg/日 (N=142)	3000 mg/日 (N=141)
例数 a)	134	132	129
観察期間 (回)			
中央値	2.94	3.23	2.75
Q1 – Q3	1.50 – 6.08	1.75 – 5.58	1.83 – 6.30
評価期間 (回)			
中央値	2.58	2.30	2.00
Q1 – Q3	1.33 – 5.33	1.04 – 4.96	1.00 – 4.83
週あたりの部分発作回数の対数化調整済平均値			
LSM b)	1.456	1.340	1.273
プラセボ群に対する減少率 (%)	-	10.9	16.7
(95 %信頼区間)	-	(1.8 19.2)	(8.2, 24.5)
p 値 c)	-	0.020	< 0.001
評価期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率			
部分発作回数減少率 (%)			
中央値	8.06	18.76	28.64
Q1 – Q3	−12.20 – 33.25	−6.02 – 47.76	−1.94 – 53.49
プラセボ群との中央値の差		11.11	17.64
(95 %信頼区間)		(1.90, 20.22)	(8.03, 27.62)
p 値 d)	-	0.020	< 0.001
50 %レスポンダーレート			
n e) / Total a) (%)	17 / 134 (12.7)	32 / 132 (24.2)	40 / 129 (31.0)
プラセボ群に対するオッズ比	-	2.2	3.1
(95 % 信頼区間)	-	(1.2, 4.2)	(1.6, 5.8)
p 値 f)	-	0.016	< 0.001

a)　評価可能例数：週あたりの部分発作回数が観察期間（> 0）、評価期間（≥ 0）である被験者数
b)　評価期間における週あたりの部分発作回数の自然対数変換後の共分散分析における最小二乗平均値
c)　プラセボ群との比較：共分散分析
d)　プラセボ群との比較：Wilcoxon 順位和検定
e)　50 %レスポンダーの被験者数
f)　プラセボ群との比較：投与群（プラセボ群、1000 mg/日群、3000 mg/日群）、試験（N165、N01221 試験）を因子とした Logistic 回帰分析

2)　外国臨床試験における有効性成績（参考資料）

外国臨床試験のうち、レベチラセタムの 1 日用量として 2 用量の比較が可能なプラセボ対照比較試験である欧州 N051 試験（1000 mg/日及び 2000 mg/日）及び米国 N132 試験（1000 mg/日及び 3000 mg/日）の結果を参考として示した。

i)　N051 試験成績（表 2.7.3.4-4 参照）

N051 試験は、プラセボ対照クロスオーバー試験で、レベチラセタム 1000 mg/日、2000 mg/日投与時の有効性をプラセボと比較・検討した試験であるが、本試験の最初の期間（期間 A：観察期間 8～12 週、増量期間 4 週及び評価期間 A 12 週で構成）を並行群間比較試験として、3 群の有効性を検討した。

主要評価項目の解析である対数変換した評価期間 A における週あたりの部分発作回数の共分散分析において、1000 mg/日群及び 2000 mg/日群は、プラセボ群と比較していずれも統計学的有意差が認められた（p=0.006、p=0.003）。1000 mg/日群及び 2000 mg/日群の週あたりの部分発作回数の対数化調整済平均値（LSM）はそれぞれ 1.274、1.258 であり、プラセボ群の 1.453 に比べ低い値を示した。なお、1000 mg/日群及び 2000 mg/日群のプラセボ群に対する減少率（98 %信頼区間）はそれぞれ 16.4（2.7, 28.1）%及び 17.7（4.1, 29.4）%であり、1000 mg/日群と 2000 mg/日群の有効性の比較では、統計学的有意差は認められなかった。

評価期間Aにおける観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率の中央値は、プラセボ群、1000 mg/日群及び2000 mg/日群で、それぞれ6.08 %、17.71 %及び26.53 %であり、1000 mg/日群及び2000 mg/日群は、主要評価項目の評価と同様に、プラセボ群と比較して統計学的有意差が認められた（p=0.004、p<0.001）。

評価期間Aにおける50 %レスポンダーレートは、プラセボ群、1000 mg/日群及び2000 mg/日群でそれぞれ10.4 %（11/106例）、22.8 %（23/101例）、31.6 %（30/95例）であった。1000 mg/日群及び2000 mg/日群は、プラセボ群と比較していずれも統計学的有意差が認められ（p=0.019、p<0.001）、主要評価項目の評価と同様に有効性が確認された。

評価期間Aにおける発作消失被験者は、プラセボ群1例（0.94 %）に対し、1000 mg/日群で5例（4.95 %）、2000 mg/日群で2例（2.08 %）認められた。

表 2.7.3.4-4　週あたりの部分発作回数：ITT（N051試験：参考資料）

評価期間A（並行群間比較試験）における結果	プラセボ群 (N=112)	レベチラセタム群	
		1000 mg/日 (N=106)	2000 mg/日 (N=106)
例数[a]	106	101	95
週あたりの部分発作回数の対数化調整済平均値			
LSM[b]	1.453	1.274	1.258
プラセボ群に対する減少率 (%)	—	16.4	17.7
(98 %信頼区間)	—	(2.7, 28.1)	(4.1, 29.4)
p 値[c] (プラセボ群との比較)	—	0.006	0.003
p 値[c] (1000 mg/日群と 2000 mg/日群の比較)	—	—	0.804
評価期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率			
部分発作回数減少率 (%)			
中央値	6.08	17.71	26.53
最小値 – 最大値[d]	−315.38 – 100.00	−185.71 – 100.00	−315.58 – 100.00
プラセボ群との中央値の差	—	17.96	25.92
(98 %信頼区間)	—	(3.13, 34.38)	(9.08, 41.90)
p 値[e]	—	0.004	<0.001
50 %レスポンダーレート			
n[f] / Total[a] (%)	11/106 (10.4)	23/101 (22.8)	30/95 (31.6)
プラセボ群に対するオッズ比	—	2.6	4.0
(98%信頼区間)	—	(1.0, 6.4)	(1.6, 9.8)
p 値[g]	—	0.019	<0.001

a)　評価可能例数：週あたりの部分発作回数が観察期間（> 0）、評価期間A（≥ 0）である被験者数
b)　評価期間Aにおける週あたりの部分発作回数の自然対数変換後の共分散分析における最小二乗平均値
c)　共分散分析
d)　Q1及びQ3が算出されていないため、最小値及び最大値を示した
e)　プラセボ群との比較：Wilcoxon順位和検定
f)　50 %レスポンダーの被験者数
g)　プラセボ群との比較：Logistic回帰分析

ii) N132 試験成績（表 2.7.3.4-5 参照）

N132 試験は、プラセボ対照並行群間比較試験であり、N165 試験と同様に 1000 mg/日及び 3000 mg/日の有効性を検討した。

主要評価項目の解析である対数変換した評価期間における週あたりの部分発作回数の共分散分析において、1000 mg/日群及び 3000 mg/日群はプラセボ群と比較していずれも統計学的有意差を認めた（p=0.001、p<0.001）。1000 mg/日群及び 3000 mg/日群の週あたりの部分発作回数の対数化調整済平均値（LSM）はそれぞれ 1.131、1.041 であり、プラセボ群の 1.366 に比べ低い値を示した。なお、レベチラセタム 1000 mg/日群及び 3000 mg/日群のプラセボ群に対する減少率（95 – 98 %信頼区間）はそれぞれ 20.9（6.8, 32.9）%及び 27.7（15.1, 38.5）%であり、1000 mg/日群及び 3000 mg/日群の有効性の比較では、統計学的有意差は認められなかった。

評価期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率の中央値（Q1 – Q3）は、プラセボ群、1000 mg/日群及び 3000 mg/日群で、それぞれ 6.83（−27.04 – 29.79）%、32.45（8.16 – 59.22）%及び 37.08（4.38 – 69.94）%であり、1000 mg/日群及び 3000 mg/日群は、主要評価項目の評価と同様に、プラセボ群と比較していずれも統計学的有意差を認めた（いずれも p<0.001）。

50 %レスポンダーレートは、プラセボ群、1000 mg/日群及び 3000 mg/日群でそれぞれ 10.8 %（10/93 例）、33.0 %（31/94 例）、39.8%（39/98 例）であった。1000 mg/日群及び 3000 mg/日群は、プラセボ群と比較していずれも統計学的有意差が認められ（いずれも p<0.001）、主要評価項目の評価と同様に有効性が確認された。

発作消失被験者はプラセボ群では認められなかったが、1000 mg/日群で 3 例（3.2 %）、3000 mg/日群で 9 例（9.2 %）認められた。

表 2.7.3.4-5　週あたりの部分発作回数：ITT（N132 試験：参考資料）

	プラセボ群 (N=95)	レベチラセタム群	
		1000 mg/日 (N=98)	3000 mg/日 (N=101)
例数 [a]	93	94	98
週あたりの部分発作回数の対数化調整済平均値			
LSM [b]	1.366	1.131	1.041
プラセボ群に対する減少率 (%)		20.9	27.7
(95 – 98 %信頼区間)	—	(6.8, 32.9)	(15.1, 38.5)
p 値 [c](プラセボ群との比較)	—	0.001	<0.001
p 値 [c](1000 mg/日群と 3000 mg/日群の比較)	—	—	0.195
評価期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率			
部分発作回数減少率 (%)			
中央値	6.83	32.45	37.08
Q1 – Q3	(−27.04 – 29.79)	(8.16 – 59.22)	(4.38 – 69.94)
プラセボ群との中央値の差	—	26.83	30.98
(98 %信頼区間)	—	(12.18, 41.80)	(15.57, 47.29)
p 値 [d]	—	<0.001	<0.001
50 %レスポンダーレート			
n [e] / Total [a] (%)	10/93 (10.8)	31/94 (33.0)	39/98 (39.8)
プラセボ群に対するオッズ比	—	4.1	5.5
(98 %信頼区間)	—	(1.7, 10.6)	(2.4, 14.1)
p 値 [f]	—	<0.001	<0.001

a) 評価可能例数：週あたりの部分発作回数が観察期間（>0）、評価期間（≥0）である被験者数
b) 評価期間における週あたりの部分発作回数の自然対数変換後の共分散分析における最小二乗平均値
c) 共分散分析
d) プラセボ群との比較：Wilcoxon 順位和検定
e) 50 %レスポンダーの被験者数
f) プラセボ群との比較：Logistic 回帰分析

3)　外国における使用状況

「成人てんかん患者の部分発作に対する他の抗てんかん薬との併用療法」における欧州連合及び米国の承認用法・用量を表 2.7.3.4-6 に示した。欧州及び米国での承認用法・用量に違いはなく、いずれも、治療開始用量は 1000 mg/日とされた。また、最高用量は 3000 mg/日とされた。

これらの承認用量に基づき、実際の臨床診療で使用されている 1 日用量に関する情報として、WHO の定める 1 日用量（DDD：Defined Daily Dose）があげられるが、これによるとレベチラセタムの現在の DDD は、1500 mg とされている（1.6 項参照）。

表 2.7.3.4-6　「成人てんかん患者の部分発作に対する他の抗てんかん薬との併用療法」における欧米での承認用法・用量

国又は地域	用法・用量
欧州連合 [a)]	18 歳以上の成人及び体重 50 kg 以上の 12～17 歳の若年者 治療開始用量は 500 mg の 1 日 2 回投与とする。治療初日からこの用量で開始できる。 1 日用量は、臨床効果及び忍容性に応じて、最大 1500 mg の 1 日 2 回まで増量できる。なお、用量変更は、2～4 週ごとに 500 mg の 1 日 2 回を単位として、増量又は減量できる。
米国 [b)]	16 歳以上の成人 臨床試験において、1 日用量として 1000 mg、2000 mg 及び 3000 mg（1 日 2 回分割投与）が有効であることが示された。用量が高くなるに従って効果が高くなる傾向が示された試験もあるが、用量の増加に一貫した反応の増加は認められていない。 治療は 1 日 1000 mg、1 日 2 回投与（500 mg を 1 日 2 回）から開始すること。推奨 1 日最高用量の 3000 mg まで増量できる（2 週ごとに 1000 mg/日ずつ追加）。非盲検試験において、3000 mg/日を超える用量が 6 ヵ月以上投与されたが、3000 mg/日を超える用量において、より大きなベネフィットが得られる根拠データはない。

a)　1.6.1 項　欧州連合（EU）における製品特性概要　参照
b)　1.6.2 項　米国添付文書　参照

その他臨床使用実態に近い条件における本剤の有効性及び安全性データを得るため、外国において市販後臨床試験がいくつか実施されており、その結果を以下に示した。

i)　The KEEPER study [6)]

他の抗てんかん薬（1～2 剤）で治療しているにもかかわらず 1～14 回/月（3～42 回/3 ヵ月）の部分発作を有する欧米人患者 1030 例を対象として、レベチラセタム 1000 mg/日から投与を開始し、発作消失を指標として、最初の 4 週間で用量調節後（最大 3000 mg/日まで可）、その用量を用いて 12 週間の投与を行った（評価期間：16 週間）。

その結果、評価期間（評価可能症例数：930 例）におけるレベチラセタムの 1 日用量の平均値（SD）は、1578（606.7）mg であり、最も多く使用された 1 日用量は 1000 mg であった（図 2.7.3.4-1）。

また、評価期間における 50 %レスポンダーは 513 例で、50 %レスポンダーの 1 日用量の平均値は 1447 mg であった。評価期間における発作消失被験者は 155 例で、発作消失被験者の 1 日用量の平均値は 1155 mg であった。

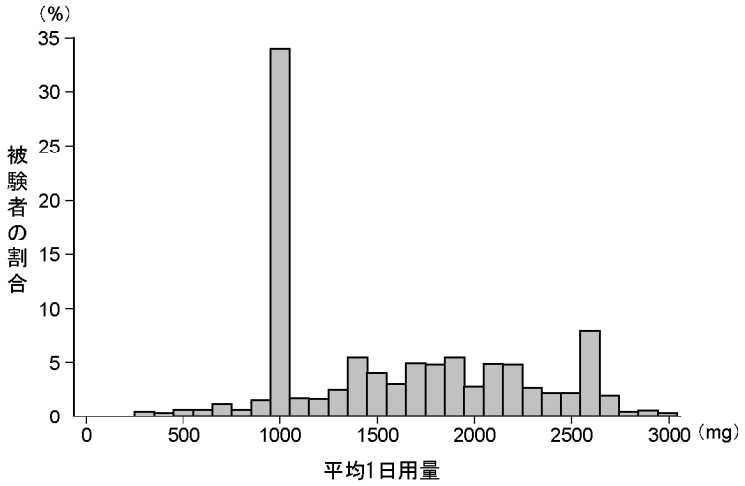


図 2.7.3.4-1　評価期間におけるレベチラセタム平均 1 日用量の分布

ii)　The SKATE II study（N01036 試験）[7)]

他の抗てんかん薬（1～2 剤）で治療しているにもかかわらず 1～14 回/月（3～42 回/3 ヵ月）の部分発作を有するアジア人 251 例を対象として、レベチラセタム 1000 mg/日（500 mg/日でも可）から投与を開始し、被験者ごとの有効性及び忍容性によって 1000～3000 mg/日の範囲で任意増減した（評価期間：16 週間）。

その結果、評価期間（評価可能症例数：251 例）における 1 日用量の平均値（SD）は、1352.9（578.3）mg であり、最も多く使用された 1 日用量は、1000 mg であった（図 2.7.3.4-2）。

評価期間における 50 %レスポンダーは 117 例で、50 %レスポンダーにおける 1 日用量の平均値は、1198.0 mg であった。評価期間における発作消失被験者は 49 例で、発作消失被験者における 1 日用量の平均値は、1027.4 mg であった。

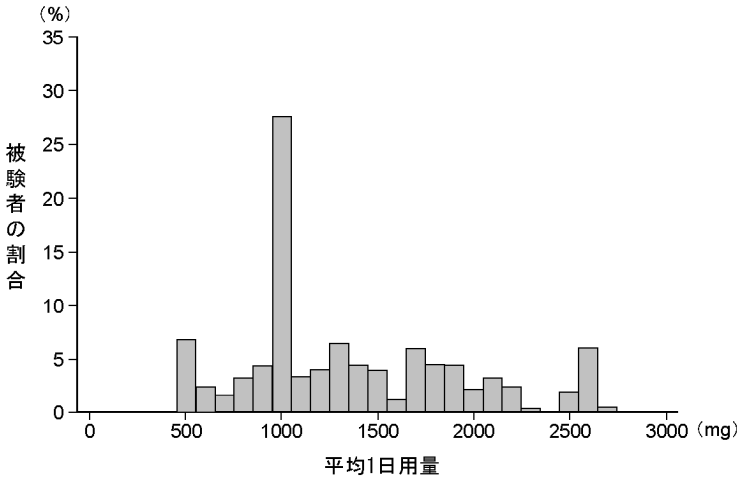


図 2.7.3.4-2　評価期間におけるレベチラセタム平均 1 日用量の分布

これらのことから、外国において、本剤の最も多く使用されている用量は 1000 mg/日と考えられた。

4)　推奨１日用量及び１日最高用量の設定根拠に関する総括

日本人におけるレベチラセタムの推奨1日用量は、以下のことから、1000 mg/日が適切であると判断し、設定した。

- 国内で実施した2つのプラセボ対照比較試験のうち、N165試験における1000 mg/日は、各評価項目において、プラセボに対して統計学的に有意に優れており、有効性が示唆された。一方、追加して実施したN01221試験における1000 mg/日は、各評価項目においてプラセボに対して統計学的有意差は認められなかったが、発作消失は1000 mg/日からみられており、1000 mg/日の有効性を支持する結果が得られた。
- N165及びN01221試験成績を併合した結果、1000 mg/日は、各評価項目（週あたりの部分発作回数の対数化調整済平均値、評価期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率、50 %レスポンダーレート）において、プラセボに対して統計学的に有意に優れており、有効性が示唆された。
- 外国プラセボ対照比較試験（N051及びN132試験）での1000 mg/日は、各評価項目において一貫してプラセボに対して統計学的に有意に優れており、有効性が示唆された。
- N165試験における1000 mg/日群と3000 mg/日群の有効性を比較した場合、明らかな有効性の違いは認められなかった。
- N051及びN132試験では、1000 mg/日と併せて2000 mg/日あるいは3000 mg/日についても有効性の検討を行った結果、いずれの用量もプラセボに対して統計学的に有意に優れていた。これら試験における2000 mg/日及び3000 mg/日の有効性は、1000 mg/日より高い傾向にはあるものの、明らかな差はなく、用量反応性を確認するには至らなかった。
- N165試験における増量期間+評価期間でみられた有害事象の発現率において、プラセボ群とレベチラセタム各投与群（1000 mg/日及び3000 mg/日）の間に大きな違いはみられなかった。N01221試験における増量期間+評価期間でみられた有害事象の発現率において、プラセボ群とレベチラセタム各投与群（500 mg/日、1000 mg/日、2000 mg/日及び3000 mg/日）の間に大きな違いはみられなかった。
- 外国において、本剤の最も多く使用されている用量は1000 mg/日と考えられた。

また、1000 mg/日を超える用量については、以下のことから、3000 mgを1日最高用量として設定した。

- 1000 mg/日と3000 mg/日の間に明確な有効性の差は確認できていないものの、個々の患者の臨床症状によっては、最高用量3000 mg/日まで増量することで、更なる有効性が得られる可能性がある。
- 3000 mg/日の安全性において、1000 mg/日と同様にプラセボ群と比較して有害事象の発現率に明らかな違いはなく、増量することに伴う安全性上のリスクは低いと考えられた。

（2） 開始用量

多くの抗てんかん薬では、短期間にその投与量を増量することにより急性の副作用を発現する患者が多く認められるため、投与開始にあたっては、効果が期待できない低用量から開始し、個々の抗てんかん薬の有効用量に達するまで徐々にその用量を増量する方法が使われている。

これに対し本剤は、欧米における承認用法・用量では、低用量からの増量は必要とせず、有効用量である 1000 mg/日から開始できる（表 2.7.3.4-6）。

そこで、本邦における開始用量について、国内プラセボ対照比較試験（N165 及び N01221 試験）の結果に基づき、以下の検討を行った。

1） 有効性（効果発現時期）に関する検討

i) N165 試験

N165 試験の増量期間は、1000 mg/日群では 500 mg/日を 4 週間投与し、3000 mg/日群では 1000 mg/日を 2 週間投与後、2000 mg/日を 2 週間投与した。

各投与群の増量期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率の推移を表 2.7.3.4-7 に示した。

500 mg/日投与（1000 mg/日群）、1000 mg/日投与（3000 mg/日群）の増量期間前期（2 週間）における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率の中央値（Q1 – Q3）は、それぞれ 42.51（−6.12 – 77.03）%及び 56.89（17.16 – 100.00）%であり、プラセボ群の−2.62（−39.29 – 33.49）%と比べ高く、早期にレベチラセタムの効果が認められた。

500 mg/日投与（1000 mg/日群）の増量期間全体における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率の中央値（Q1 – Q3）は、26.54（−6.61 – 60.31）%であり、プラセボ群の−6.51（−35.13 – 27.16）%と比べ高く、統計学的有意差が認められた（$p<0.001$）。なお、1000 mg/日投与（3000 mg/日群）については、1000 mg/日を 2 週間投与後、2000 mg/日を 2 週間投与する増量期間であったことから、増量期間全体において、500 mg/日投与との有効性の比較は行わなかった。

表 2.7.3.4-7　増量期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率の推移：FAS（N165 試験）

増量期間	プラセボ群 (N=70)	レベチラセタム群	
		1000 mg/日 (N=72)	3000 mg/日 (N=71)
増量期間前期 a)			
投与量	プラセボ	500 mg/日	1000 mg/日
例数	70	72	71
中央値	−2.62	42.51	56.89
Q1 – Q3	−39.29 – 33.49	−6.12 – 77.03	17.16 – 100.00
増量期間後期 b)			
投与量	プラセボ	500 mg/日	2000 mg/日
例数	65	68	63
中央値	−0.60	24.62	46.28
Q1 – Q3	−40.05 – 46.11	−15.75 – 59.25	−13.17 – 75.10
増量期間（全体）			
例数	70	72	71
中央値	−6.51	26.54	41.21
Q1 – Q3	−35.13 – 27.16	−6.61 – 60.31	4.20 – 78.42
プラセボ群との中央値の差	—	32.55	46.07
(95 %信頼区間)	—	(16.25, 49.21)	(29.13, 62.25)
p 値 c)	—	<0.001	<0.001

a)　規定来院時期：Visit 5（投与開始 2 週後）における評価
b)　規定来院時期：Visit 6（投与開始 4 週後）における評価
c)　プラセボ群との比較：Wilcoxon 順位和検定

ii)　N01221 試験

N01221 試験の増量期間は、500 mg/日群では 500 mg/日を 4 週間投与、1000 mg/日群では 1000 mg/日を 4 週間投与とし、あらかじめ開始用量を比較できるデザインとした。なお、2000 mg/日群及び 3000 mg/日群では、1000 mg/日を 2 週間投与後、2000 mg/日を 2 週間投与した。

各投与群の増量期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率の週ごとの推移を表 2.7.3.4-8 に示した。

500 mg/日群、1000 mg/日群、2000 mg/日群及び 3000 mg/日群の投与開始 1 週後における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率の中央値（Q1 – Q3）は、それぞれ 46.00（−17.33 – 100.00）%、46.02（−12.00 – 100.00）%、48.87（−13.42 – 100.00）%及び 52.61（2.61 – 100.00）%であり、プラセボ群の 20.97（−31.76 – 49.63）%と比べ高く、早期にレベチラセタムの効果がみられた。

増量期間全体における 500 mg/日群、1000 mg/日群、2000 mg/日群及び 3000 mg/日群の観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率の中央値（Q1 – Q3）は、それぞれ 18.07（−24.29 – 57.55）%、33.33（1.19 – 53.85）%、26.89（−3.64 – 58.42）%及び 29.50（−6.45 – 70.71）%であり、プラセボ群の 3.69（−20.00 – 23.88）%と比べ高かった。500 mg/日群及び 1000 mg/日群の有効性をプラセボ群と比較した結果、500 mg/日群では統計学的に有意に近い値（p=0.058）であったが、1000 mg/日群では統計学的有意差が認められた（p<0.001）。また、プラセボ群との中央値の差（95 %信頼区間）は、500 mg/日群で 17.01（−0.55, 33.33）%、1000 mg/日群で 27.65（13.69, 40.18）%であった。

表 2.7.3.4-8　増量期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率の推移：FAS（N01221 試験）

増量期間	プラセボ群 (N=70)	レベチラセタム群			
		500 mg/日 (N=71)	1000 mg/日 (N=70)	2000 mg/日 (N=70)	3000 mg/日 (N=70)
1 週					
投与量	プラセボ	500 mg/日	1000 mg/日	1000 mg/日	1000 mg/日
例数	70	71	70	70	70
中央値	20.97	46.00	46.02	48.87	52.61
Q1 – Q3	−31.76 – 49.63	−17.33 – 100.00	−12.00 – 100.00	−13.42 – 100.00	2.61 – 100.00
2 週					
投与量	プラセボ	500 mg/日	1000 mg/日	1000 mg/日	1000 mg/日
例数	70	71	70	70	70
中央値	−11.01	19.10	22.14	37.65	21.17
Q1 – Q3	−69.23 – 53.85	−25.71 – 78.57	−9.09 – 57.14	−26.32 – 100.00	−28.16 – 100.00
3 週					
投与量	プラセボ	500 mg/日	1000 mg/日	2000 mg/日	2000 mg/日
例数	69	69	70	69	70
中央値	11.36	36.00	36.28	36.84	52.57
Q1 – Q3	−39.53 – 44.74	−28.57 – 100.00	−7.69 – 87.37	−6.33 – 78.95	13.25 – 100.00
4 週					
投与量	プラセボ	500 mg/日	1000 mg/日	2000 mg/日	2000 mg/日
例数	69	69	70	69	69
中央値	15.15	21.31	45.50	7.69	33.33
Q1 – Q3	−33.33 – 55.56	−28.00 – 74.29	1.37 – 100.00	−50.00 – 47.83	−22.22 – 100.00
増量期間全体					
例数	70	71	70	70	70
中央値	3.69	18.07	33.33	26.89	29.50
Q1 – Q3	−20.00 – 23.88	−24.29 – 57.55	1.19 – 53.85	−3.64 – 58.42	−6.45 – 70.71
プラセボ群との中央値の差	—	17.01	27.65	25.03	30.32
(95 %信頼区間)	—	(−0.55, 33.33)	(13.69,40.18)	(9.79,40.34)	(14.96,45.96)
p 値 [a)]	—	0.058	<0.001	0.001	<0.001

a)　プラセボ群との比較：Wilcoxon 順位和検定

以上、N165 及び N01221 試験の増量期間における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率の推移から、500 mg/日及び 1000 mg/日で投与開始した場合、投与 1 又は 2 週間の早期から部分発作回数に対する効果がみられた。

また、N165 試験の増量期間全体における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率において、500 mg/日投与（1000 mg/日群）の有効性は、プラセボ群と比べ高く、統計学的有意差が認められた。

一方、N01221 試験の増量期間全体における観察期間からの週あたりの部分発作回数減少率において、1000 mg/日投与（1000 mg/日群）の有効性は、プラセボ群との中央値の差（95 %信頼区間）が 27.65（13.69, 40.18）%で、500 mg/日投与（500 mg/日群）の 17.01（−0.55, 33.33）%と比較して高かった。更に、プラセボ群との比較において 1000 mg/日群では統計学的有意差が認められた（p <0.001）が、500 mg/日群では認められなかった（p=0.058）。

これらのことから、1000 mg/日で投与を開始した方が 500 mg/日で開始するよりも発作抑制が高いことが示唆され、開始用量としては 1000 mg/日が推奨されると判断した。

2)　安全性に関する検討

N165 試験（1000 mg/日群）では 500 mg/日を 4 週間投与した後（増量期間）、1000 mg/日に移行したのに対し、N01221 試験（1000 mg/日群）では投与開始時（増量期間）から 1000 mg/日を投与した。

そこで、N165 及び N01221 試験の 1000 mg/日群における有害事象発現状況を比較することによって、安全性の観点から開始用量に関する検討を行った。

N165 及び N01221 試験の 1000 mg/日群の各投与期間別の有害事象の発現例数の概要を表 2.7.3.4-9 に示した。

N165 試験の増量期間における有害事象発現率は、プラセボ群 47.8 %（33/69 例）に対し、1000 mg/日群 54.2 %（39/72 例）であった。なお、いずれかの投与群で発現率 5 %以上の有害事象のうち、プラセボ群と比べ 1000 mg/日群で発現率が高かった有害事象は、浮動性めまい（プラセボ群 2 例 : 2.9 %、1000 mg/日群 5 例 : 6.9 %）及び傾眠（プラセボ群 2 例 : 2.9 %、1000 mg/日群 7 例 : 9.7 %）であった。

N01221 試験の増量期間における有害事象発現率は、プラセボ群 35.7 %（25/70 例）に対し、1000 mg/日群 41.4 %（29/70 例）であった。なお、いずれかの投与群で発現率 5 %以上の有害事象のうち、プラセボ群と比べ 1000 mg/日群で発現率が高かった有害事象は、鼻咽頭炎（プラセボ群 4 例 : 5.7 %、1000 mg/日群 7 例 : 10.0 %）及び傾眠（プラセボ群 2 例 : 2.9 %、1000 mg/日群 8 例 : 11.4 %）であった。

以上、N165 及び N01221 試験のいずれの増量方法を用いても、安全性に大きな問題はなかった。なお、両試験の増量期間における有害事象発現率は、500 mg/日を開始用量とした N165 試験（54.2 %）の方が、1000 mg/日を開始用量とした N01221 試験での発現率（41.4 %）より高かった。増量期間における両試験のプラセボ群の有害事象発現率も異なっているため、正確な比較とは言えないが、安全性の観点から 500 mg/日を開始用量とする意義は認められなかった。

表 2.7.3.4-9　N165 及び N01221 試験の 1000 mg/日群における増量期間と評価期間での有害事象発現率

	試験番号	増量期間 (1～4 週)	評価期間 (5～16 週)
有害事象発現率			
1000 mg/日群	N165	54.2 % (39/72)	75.0 % (48/64)
	N01221	41.4 % (29/70)	66.2 % (45/68)
プラセボ群	N165	47.8 % (33/69)	71.2 % (47/66)
	N01221	35.7 % (25/70)	71.0 % (49/69)
重篤な有害事象発現率			
1000 mg/日群	N165	1.4 % (1/72)	6.3 % (4/64)
	N01221	0 % (0/70)	2.9 % (2/68)
プラセボ群	N165	0 % (0/69)	1.5 % (1/66)
	N01221	1.4 % (1/70)	2.9 % (2/69)
因果関係の否定できない有害事象発現率			
1000 mg/日群	N165	30.6 % (22/72)	48.4 % (31/64)
	N01221	28.6 % (20/70)	48.5 % (33/68)
プラセボ群	N165	27.5 % (19/69)	39.4 % (26/66)
	N01221	25.7 % (18/70)	49.3 % (34/69)
因果関係の否定できない重篤な有害事象発現率			
1000 mg/日群	N165	1.4 % (1/72)	6.3 % (4/64)
	N01221	0 % (0/70)	1.5 % (1/68)
プラセボ群	N165	0 % (0/69)	0 % (0/66)
	N01221	1.4 % (1/70)	1.4 % (1/69)

以上、本剤の開始用量について、有効性及び安全性の観点から検討を行った結果、1000 mg/日が適切であると判断した。

これらのことから、日本人の「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法」に対する本剤の申請用法・用量を「通常、成人にはレベチラセタムとして 1 日 1000 mg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により 1 日 3000 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 2 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 1000 mg 以下ずつ行うこと。」と設定した。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

国内長期継続投与試験（N01020 試験）の結果から効果の持続、耐薬性について検討した。

本治験の中止例数及び中止理由の内訳を表 2.7.3.5-1 に示した。

N01020 試験において、FAS 対象例となった 151 例[注3)] 中、中止例は 63 例であり、本治験の完了例は 76 例であった。なお、これらの被験者は別に実施された長期継続投与試験である N01222 試験に移行した。

表 2.7.3.5-1　中止理由の内訳

項　目			FAS 対象例
症例数			151
中止例数			63 (41.7)
中止理由	有害事象		17 (11.3)
	効果不十分		34 (22.5)
	同意撤回（有害事象又は効果不十分以外の理由）		2 (1.3)
	その他の理由	効果が患者の期待を下回ったため同意撤回	2 (1.3)
		転院のため	1 (0.7)
		外科手術のため	3 (2.0)
		治療方針変更のため	1 (0.7)
		医師の指示遵守不良	2 (1.3)
		家族が中止を希望	1 (0.7)

例数 (%)
N01020（総括報告書 Table 14.1.1：1）

曝露期間別の中止例数及び中止理由の内訳を表 2.7.3.5-2 に示した。中止理由は効果不十分が 34 例（22.5 %）、次いで有害事象が 17 例（11.3 %）であった。効果不十分により中止した被験者のうち、先行試験から移行後 6 ヵ月以内に中止した被験者が 17 例みられたが、曝露期間が長くなるに従い効果不十分による中止は減少していた。

表 2.7.3.5-2　曝露期間別の中止理由の内訳

中止理由 / 曝露期間	有害事象	効果不十分	有害事象又は効果不十分以外の理由による同意撤回	その他の理由
症例数	17	34	2	10
期間≦6 ヵ月	4 (23.5)	17 (50.0)	1 (50.0)	3 (30.0)
6 ヵ月 ＜期間≦12 ヵ月	2 (11.8)	9 (26.5)	0 (0.0)	3 (30.0)
12 ヵ月＜期間≦24 ヵ月	5 (29.4)	7 (20.6)	1 (50.0)	3 (30.0)
24 ヵ月＜期間≦36 ヵ月	5 (29.4)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
36 ヵ月＜期間≦48 ヵ月	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)
48 ヵ月＜期間	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

例数 (%)
N01020（総括報告書：Table 14.1.1:1）

曝露期間 3 ヵ月間を一つの評価期間（Analysis Visit）と定義し、Analysis Visit に認められた部分発作回数を基に算出した週あたりの部分発作回数と先行試験（N165 試験）の観察期間における週あたりの部分発作回数と比較することとした。

注3) 施設番号[redacted]から本試験に登録された[redacted]12例は、2004年8月以降[redacted]のデータは今回の解析に含めず、それ以前のデータのみをFASに含めた。

また、曝露期間別の中止理由（表 2.7.3.5-2）に示したとおり、効果不十分による中止例は本試験移行後の曝露期間の短い期間に多くみられることから、効果の不十分な被験者は効果が認められている被験者に比較し早期に試験を中止し、効果の認められる被験者のみが長期間投与されていることが示された。

そのため、有効性の評価は曝露期間を考慮した上で実施する必要があると考え、曝露期間の類似している被験者を表 2.7.3.5-3 に基づきグループ化して解析を実施した。

表 2.7.3.5-3　曝露期間ごとの症例数

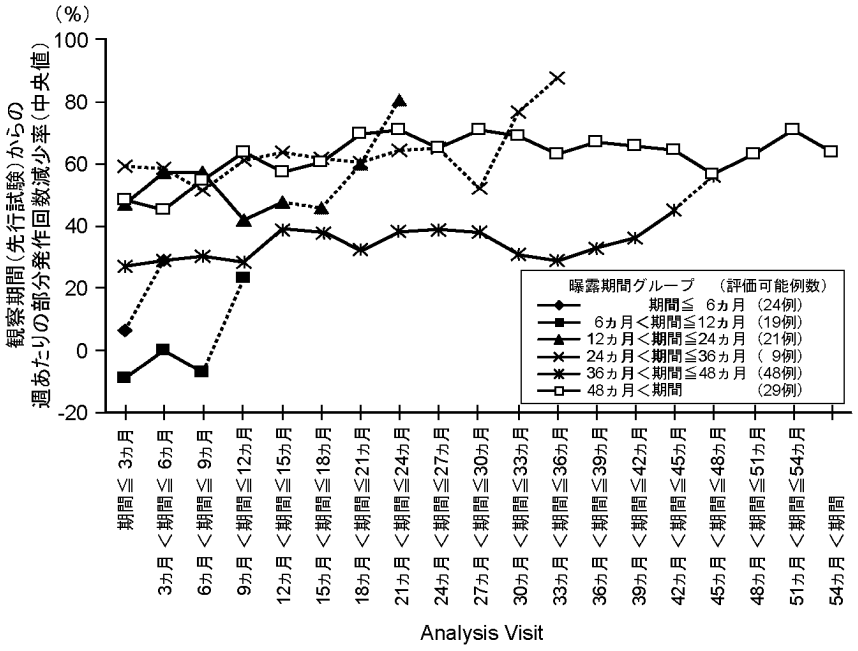
曝露期間 症例数	FAS 対象例 151
期間≦6 ヵ月	25 (16.6)
6 ヵ月 ＜期間≦12 ヵ月	19 (12.6)
12 ヵ月＜期間≦24 ヵ月	21 (13.9)
24 ヵ月＜期間≦36 ヵ月	9 (6.0)
36 ヵ月＜期間≦48 ヵ月	48 (31.8)
48 ヵ月＜期間	29 (19.2)

例数 (%)

N01020（総括報告書：Table 14.1.1:1）

曝露期間グループ（期間 ≦6 ヵ月、6 ヵ月< 期間 ≦12 ヵ月、12 ヵ月< 期間 ≦24 ヵ月、24 ヵ月< 期間 ≦36 ヵ月、36 ヵ月< 期間 ≦48 ヵ月、48 ヵ月< 期間）ごとに Analysis Visit における週あたりの部分発作回数減少率の中央値の推移を図 2.7.3.5-1 に示した。

先行試験の観察期間と比較した部分発作回数減少率（中央値）の推移より、長期投与においても効果が維持されていることが示唆された。



評価可能例数が 10 症例以下の場合は、点線で示した。

N01020（総括報告書：Figure 11:2）

図 2.7.3.5-1　曝露期間ごとの週あたりの部分発作回数減少率の推移

発作消失被験者について、治験期間中少なくとも 12 週間発作が発現しなかった被験者の割合は 11.3 %（17/151 例）であった。これらの被験者のうち、少なくとも 6 ヵ月間発作が発現しなかった被験者の割合は 6.6 %（10/151 例）、1 年間発作が発現しなかった被験者の割合は 2.0 %（3/151 例）であった。更に、本治験期間中に発作が一度も発現しなかった被験者は 2 例認められ、最長の発作消失期間は 1696.5 日（約 4.6 年）であった。

以上のことから、レベチラセタム 1000～3000 mg/日の投与により部分発作回数の増加は認められず、他の抗てんかん薬と長期併用した場合においてもその効果の持続と耐薬性が確認された。

2.7.3.6　付録

表 2.7.3.6-1　てんかん発作の臨床・脳波分類（1981）

1. 部分（焦点、局在）発作	
A 単純部分発作（意識減損［意識障害］はない） 1. 運動徴候を呈するもの (a) マーチを示さない焦点運動性 (b) マーチを示す焦点運動性（Jackson 型） (c) 偏向性［方向性］ (d) 姿勢性 (e) 音声性（発声あるいは言語制止［言語停止］） 2. 体性感覚あるいは特殊感覚症状を呈するもの（単純幻覚、例えば、ヒソヒソ、ピカピカ、ブンブン） (a) 体性感覚性 (b) 視覚性 (c) 聴覚性 (d) 嗅覚性 (e) 味覚性 (f) 眩暈性［めまい性］ 3. 自律神経症あるいは徴候を呈するもの（上腹部感覚、蒼白、発汗、紅潮、立毛、散瞳含む） 4. 精神症状（高次大脳機能障害）を呈するもの これらの症状はまれには意識減損［意識障害］を伴わずに起こることもあるが、多くは複雑部分発作として経験される。 (a) 言語障害性	(b) 記憶障害性（例えば既視感） (c) 認識性（例えば、夢様状態、時間感覚の変容） (d) 感情性（恐怖、怒り、等） (e) 錯覚性（例えば、巨視症） (f) 構造幻視性（例えば、音楽、光景） B 複雑部分発作（意識減損［意識障害］を伴う。時には単純部分発作をもって始まることもある） 1. 単純部分発作で始まり意識減損「意識障害］に移行するもの (a) 単純部分発作（A、1-A、4）で起こり、意識減損[意識障害]に移行するもの (b) 自動症を伴うもの 2. 意識減損［意識障害］で始まるもの (a) 意識減損［意識障害］のみのもの (b) 自動症を伴うもの C 部分発作から二次的に全般化するもの（これは全般強直－間代、強直、あるいは間代発作でありうる） 1. 単純部分発作（A）が全般発作に進展するもの 2. 複雑部分発作（B）が全般発作に進展するもの 3. 単純部分発作が複雑部分発作をへて全般発作へと進展するもの
2. 全般発作（痙攣性あるいは非痙攣性）	
A-1. 欠神発作 (a) 意識減損［意識障害］のみのもの (b)　軽度の間代要素を伴うもの (c)　脱力要素を伴うもの (d)　強直要素を伴うもの (e)　自動症を伴うもの (f)　自律神経要素を伴うもの （b から f は単独でも組み合わせでもありうる） A-2. 非定型欠神 (a) 筋緊張の変化は A-1 に比べよりはっきりしている	(b)　発作の起始及びもしくは終末は急激ではない B ミオクロニー発作 （単発あるいは連発） C 間代発作 D 強直発作 E 強直間代発作 F 脱力発作 （失立発作） （上記のものの重複、例えばＢとＦ、ＢとＤとの重複が起こりうる）
3. 上記の分類に含まれていないてんかん発作	
4. 付記	

（日本てんかん学会分類委員会）（てんかん研究 5:62, 1987）：（てんかん研究 13(1):94, 1995）

表 2.7.3.6-2　てんかん、てんかん症候群及び関連発作性疾患の分類（1989）

1. 局在関連性（焦点性、局在性、部分性）てんかん及び症候群	
1.1 特発性（年齢に関連して発病する） ●中心・側頭部に棘波をもつ良性小児てんかん ●後頭部に突発波をもつ小児てんかん ●原発性読書てんかん 1.2 症候性 ●小児の慢性進行性持続性部分てんかん	●特異な発作誘発様態をもつてんかん ●側頭葉てんかん ●前頭葉てんかん ●頭頂葉てんかん ●後頭葉てんかん 1.3 潜因性
2. 全般てんかん及び症候群	
2.1 特発性（年齢関連性に発症する。年齢順に記載） ●良性家族性新生児けいれん ●良性新生児けいれん ●乳児良性ミオクロニーてんかん ●小児欠神てんかん（ピクノレプシー） ●若年ミオクロニーてんかん（衝撃小発作） ●覚醒時大発作てんかん ●上記以外の特発性全般てんかん ●特異な発作誘発様態を持つてんかん 2.2 潜因性あるいは症候性（年齢順）	●West 症候群（infantile spasms、電撃・点頭・礼拝けいれん） ●Lennox-Gastaut 症候群 ●ミオクロニー失立発作てんかん ●ミオクロニー欠神てんかん 2.3 症候性 2.3.1 非特異病因 ●早期ミオクロニー脳症 ●サプレッション･バーストを伴う早期乳児てんかん性脳症 ●上記以外の症候性全般てんかん 2.3.2 特異的症候群
3. 焦点性か全般性か決定できないてんかん及び症候群	
3.1 全般発作と焦点発作を併有するてんかん ●新生児発作 ●乳児重症ミオクロニーてんかん ●徐波睡眠中に持続性棘徐波を示すてんかん	●獲得性てんかん性失語（Landau-Kleffner 症候群） ●上記以外の未決定てんかん 3.2 明確な全般性あるいは焦点性のいずれの特徴も欠くてんかん
4. 特殊症候群	
4.1 状況関連性発作（機会発作） ●熱性けいれん ●孤発発作、あるいは孤発のてんかん重積状態	●アルコール、薬物、子癇、非ケトン性高グリシン血症等による急性の代謝障害や急性中毒の際にのみ見られる発作

（日本てんかん学会分類委員会）（てんかん研究 9:84, 1991）:（てんかん研究 13(1):95, 1995）

表 2.7.3.6-3　併用抗てんかん薬リスト（N165 試験）

一般名	主要な商品名	メーカーまたは販売会社名
カルバマゼピン	テグレトール テレスミン レキシン	ノバルティス ウェルファイド 藤永・三共
フェニトイン	アレビアチン ヒダントール	大日本 藤永・三共
ゾニサミド	エクセグラン	大日本
バルプロ酸ナトリウム	デパケン ハイセレニン バレリン エピレナート セレニカ パトロス エスダブル サノテン セボトボル	協和発酵 鐘紡・オルガノン 大日本 藤永・三共 日研化学 東光薬品・ラクール薬品 東洋ファルマー 辰巳化学 共和薬品
フェノバルビタール	フェノバール ルミナール	藤永・三共 純生薬品
プリミドン	マイソリン プリムロン	大日本 藤永・三共
クロナゼパム	ランドセン リボトリール	住友製薬 ロシュ
ジアゼパム	オイホリン コンディション ジアゼパム ジアパックス セエルカム セルシン セレナミン セレンジン ソナコン パールキット ホリゾン リリーゼン リリバー	同仁医薬 オルガノン 日本アルツ・共和薬品、沢井、 東和薬品、東洋ファルマー 大鵬薬品 鶴原 武田薬品 旭化成 住友 中外 菱山 山之内 マルコ 模範薬品
ニトラゼパム	カルスミン チスボン ニトラゼパム ネムナミン ネルボン ネルロレン ノイクロニック ノイマックス ヒルスカミン ベンザリン	住友・日本アップジョン 鶴原 旭化成、堀田薬品、 進化・東和薬品、大蔵、 共和薬品、陽進堂・堀田薬品 北陸 三共 辰巳化学 大洋薬品 東洋ファルマー イセイ 塩野義
エトスクシミド	エピレオプチマル ザロンチン	エーザイ 三共
トリメタジオン	ミノ・アレビアチン	大日本
クロバザム	マイスタン	大日本・アズウェル

N165 試験　治験実施計画書より

表 2.7.3.6-4　併用抗てんかん薬リスト（N01221 試験）

（一般名と同一の商品名は省略）

一般名	主要な商品名	メーカーまたは販売会社名
アセタゾラミド	ダイアモックス	三和化学
アセチルフェネトライド	クランポール	大日本
エトスクシミド	エピレオプチマル ザロンチン	エーザイ 三共
エトトイン	アクセノン	大日本
ガバペンチン	ガバペン錠	ファイザー
カルバマゼピン	テグレトール テレスミン レキシン	ノバルティス 長生堂，－三菱ｳｪﾙﾌｧｰﾏ，吉富薬品 藤永―三共
クロナゼパム	ランドセン リボトリール	住友 東北ニプロ－，中外
クロバザム	マイスタン	大日本，－アルフレッサファーマ
スルチアム	オスポロット	共和薬品
ゾニサミド	エクセグラン エクセミド	大日本 共和薬品
トリメタジオン	ミノ・アレビアチン	大日本
ニトラゼパム	チスボン ネルボン ネルロレン ノイクロニック ヒルスカミン ベンザリン	鶴原 三共 辰巳化学 大洋薬品 イセイ 塩野義
バルプロ酸ナトリウム	デパケン、-R ハイセレニン バレリン エピレナート セレニカ R エスダブル サノテン セボトボル セレブ バルプラム R	協和発酵 日本オルガノン 大日本 藤永－三共 日研化学，－三菱ｳｪﾙﾌｧｰﾏ，吉富薬品 東洋ファルマー 辰巳化学 共和薬品 太田，－テイコク 小林製薬－共和薬品
フェニトイン，-ナトリウム	アレビアチン ヒダントール	大日本 藤永－三共
フェニトイン・フェノバルビタール （2 剤と数える）	複合アレビアチン	大日本
フェニトイン・フェノバルビタール・安息香酸ナトリウムカフェイン （2 剤と数える）	ヒダントール D ヒダントール E ヒダントール F	藤永－三共 藤永－三共 藤永－三共
フェノバルビタール	フェノバール 純正ルミナール	藤永－三共 純生薬品
プリミドン	プリミドン	大日本

N01221 試験　治験実施計画書　別紙Ⅲ

表 2.7.3.6-5　併用制限薬リスト：催眠鎮静剤・抗不安剤（N01221 試験）

注）　内服のみ併用を可能とする。頓用にて服用する場合には**2 回/週まで**とする。

一般名	一般名
≪抱水クロラール系製剤≫	フルニトラゼパム （内服のみ）
抱水クロラール経口剤	フルラゼパム
≪ベンゾジアゼピン系製剤≫	ブロチゾラム
アルプラゾラム	ブロマゼパム （内服のみ）
エスタゾラム	メキサゾラム
塩酸フルラゼパム	メダゼパム
オキサゾラム	ロフラゼプ酸エチル
クアゼパム	ロラゼパム
クロキサゾラム	ロルメタゼパム
クロラゼプ酸二カリウム	**≪その他≫**
クロルジアゼポキシド	塩酸リルマザホン
ジアゼパム （内服のみ）	クエン酸タンドスピロン
トリアゾラム	酒石酸ゾルピデム
ニメタゼパム	ゾピクロン
ハロキサゾラム	パッシーフローラエキス
プラゼパム	
フルジアゼパム	
フルタゾラム	
フルトプラゼパム	

N01221 試験　治験実施計画書　別紙 V-1

表 2.7.3.6-6　併用制限薬リスト：精神神経用剤（N01221 試験）

注）　内服のみ併用を可能とする。**頓用は治験期間を通じて禁止**とする。

一般名	一般名
≪クロルプロマジン製剤≫	塩酸ピパンペロン（塩酸フロロピパミド）
クロルプロマジン	塩酸ペロスピロン水和物
≪フェノチアジン系製剤≫	塩酸ミアンセリン
チオリダジン	塩酸ミルナシプラン
フルフェナジン	塩酸メチルフェニデート
プロクロルペラジン	塩酸モサプラミン
プロペリシアジン	塩酸モペロン
ペルフェナジン	オキシペルチン
マレイン酸トリフロペラジン	オランザピン
レボメプロマジン	カルピプラミン
≪イミプラミン系製剤≫	クロチアゼパム
塩酸イミプラミン	スピペロン
塩酸クロミプラミン	スルピリド
塩酸ロフェプラミン	ゾテピン
マレイン酸トリミプラミン	チミペロン
≪その他≫	ネモナプリド
アモキサピン エチゾラム	ハロペリドール パモ酸ヒドロキシジン
塩酸アミトリプチリン	ピモジド
塩酸クロカプラミン	フマル酸クエチアピン
塩酸スルトプリド	ブロムペリドール
塩酸チアプリド	マレイン酸セチプチリン
塩酸ドスレピン	マレイン酸フルボキサミン
塩酸トラゾドン	リスペリドン
塩酸ノルトリプチリン	レセルピン
塩酸パロキセチン水和物	**≪配合剤≫**
塩酸ヒドロキシジン	クロルプロマジン・プロメタジン配合剤

N01221 試験　治験実施計画書　別紙 V-2

参考文献

1) 久郷敏明. てんかんの治療予後. てんかん学の臨床. 東京: 星和書店; 1996. p. 190-210.

2) Commission on classification and ternimology of the Internanal League Against Epilepsy, Proposal for revised classification of epilepsies and epilptic syndromes. Epilepsia. 1989;30(4):389-99.

3) 馬場好一. てんかんの外科治療. 医薬ジャーナル. 2006;42(2):717-21.

4) 三原忠紘; 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会. てんかん外科の適応に関する指針（案）. http://square.umin.ac.jp/jes/.

5) 横田英典, 小黒恵司, 渡辺英寿. てんかん外科の術前診断の現状. 脳外誌. 2007;16(3):164-70.

6) 社内資料：Clinically Observed Average Daily Dose for Levetiracetam 3 Years DDD revision file, 報告書番号: RXCE03L2702. 20[redacted] 年 [redacted]月.

7) 社内資料：N01036 試験 総括報告書, 報告書番号：RRCE06E0301. 20[redacted] 年 [redacted]月.