目次

2.5 臨床に関する概括評価 3
2.5.1 製品開発の根拠 3
2.5.1.1 強直間代発作を有するてんかん患者の背景及び現状 3
2.5.1.2 強直間代発作に対するレベチラセタムの臨床的位置づけ 6
2.5.1.3 欧米におけるレベチラセタムの開発の経緯 7
2.5.1.4 国内における強直間代発作に対するレベチラセタムの開発の経緯 10
2.5.1.5 承認申請に用いる臨床データパッケージ 15
2.5.1.6 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守 16
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 17
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 17
2.5.4 有効性の概括評価 18
2.5.4.1 臨床的有効性の概観 18
2.5.4.2 試験デザイン 18
2.5.4.3 解析方法 20
2.5.4.4 試験対象集団の特性 23
2.5.4.5 臨床成績 24
2.5.4.6 有効性のまとめ 29
2.5.5 安全性の概括評価 31
2.5.5.1 安全性に用いた試験 31
2.5.5.2 安全性の解析対象集団 31
2.5.5.3 人口統計学的特性及びその他の特性 32
2.5.5.4 治験薬の曝露状況 33
2.5.5.5 比較的よくみられる有害事象 36
2.5.5.6 発現時期別の有害事象 50
2.5.5.7 死亡 53
2.5.5.8 その他の重篤な有害事象 54
2.5.5.9 その他の重要な有害事象 55
2.5.5.10 中枢神経系有害事象 56
2.5.5.11 臨床検査値、バイタルサイン、体重及び 12 誘導心電図の評価 58
2.5.5.12 特別な患者集団及び状況下における安全性 64
2.5.5.13 市販後データ 69
2.5.5.14 安全性のまとめ 70
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 72
2.5.6.1 レベチラセタムのベネフィット 72
2.5.6.2 レベチラセタムのリスク 80
2.5.6.3 ベネフィットとリスクに関する結論 82
2.5.7 参考文献 84

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容
AUC	area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	area under the plasma concentration-time curve from 0 to infinity：無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
C_{max}	maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
CTD	Common Technical Document：コモン・テクニカル・ドキュメント
CYP	cytochrome P450：チトクローム P450
FAS	Full Analysis Set：最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice：医薬品の臨床試験の実施の基準
GTC	generalized tonic-clonic：強直間代
ILAE	International League Against Epilepsy：国際抗てんかん連盟
ITT	Intention-to-Treat：治療意図
IVRS	interactive voice response system：音声自動応答システム
LEV	levetiracetam：レベチラセタム
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence：英国国立医療技術評価機構
PBO	placebo：プラセボ
PCS	Possibly Clinically Significant：UCB 社が作成した異常値判定基準
PSUR	Periodic Safety Update Report：定期的安全性最新報告
Q1	first quartile：第 1 四分位点
Q2	second quartile：第 2 四分位点（中央値）
Q3	third quartile：第 3 四分位点
SD	standard deviation：標準偏差
SS	Safety Set：安全性解析対象集団
TDM	therapeutic drug monitoring：血中濃度モニタリング

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

レベチラセタムは1980年代初期にUCB社（ベルギー）で発見された中枢作用物質で、従来の抗てんかん薬とは異なる作用機序を有する抗てんかん薬である。

本邦では、レベチラセタムは、成人患者（16歳以上）に対して「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」（剤形：錠剤）の効能・効果で2010年7月に承認を取得した。その後、2013年5月及び6月に錠剤における小児用量追加（4歳以上）及び剤形追加（ドライシロップ剤）に係る承認を、2014年7月に「経口投与ができない場合の一時的な代替製剤」として注射剤による部分発作に対する併用療法の承認も取得した。また、2015年2月には「部分発作に対する単剤療法」の適応も取得し、本邦では現在レベチラセタム経口製剤（錠剤、ドライシロップ剤）及び注射剤共に、成人及び小児（4歳以上）患者の部分発作に対して単剤及び併用療法の適応を有している。

本承認申請は、既承認のレベチラセタム経口製剤及び注射剤に対して、成人及び小児を対象に「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強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法」の効能・効果を取得するための承認事項一部変更承認申請である。

2.5.1.1　強直間代発作を有するてんかん患者の背景及び現状

てんかんは、「さまざまな原因でもたらされる慢性脳疾患で、脳ニューロンの過剰な発射に由来する反復性の発作を主徴とし、それに多種多様な臨床症状および検査所見を伴う」と定義されている[1)]。

てんかんは小児、成人及び高齢者を問わず発症する可能性がある。2011年の厚生労働省の患者調査[2)]によると、本邦のてんかん又はてんかん症候群を呈するてんかん総患者数[注1)]は21.6万人と推定されており、その分布は15歳未満で16.2%、15～65歳未満で64.4%、65歳以上で20.8%である[注2)]。一方、日本てんかん学会てんかん実態調査検討委員会の報告[3)]によると、厚生労働省の患者調査では集計する傷病名を取り上げる基準が決められておらず、てんかんが傷病名として把握されない可能性や、長期処方のために受診回数が少ない患者が把握されない可能性が指摘されている。当該委員会の報告によると、本邦におけるてんかんの推定患者数は約92～158万人であり、従来言われていた100万人との推定が妥当であると示唆されている。

（1）　てんかんの発作型及び症候群の分類

てんかんの治療は、抗てんかん薬を用いた薬物治療が中心である。薬物治療にあたっては、可能なかぎりてんかん診断を明確にしたうえで、その発作型及び症候群に応じた薬物を選択することが推奨されている。てんかんの発作型と症候群の分類は、国際抗てんかん連盟（ILAE）が作成した「てんかん発作の臨床・脳波分類（1981）」[4)]及び「てんかん、てんかん症候群及び関連発作性疾患の分類（1989）」[5)]によって行われている。

注1) 2011年の患者調査では全調査項目で宮城県の石巻医療圏、気仙沼医療圏及び福島県が含まれていない。

注2) 算出方法の違いにより、総患者数と年齢別の患者数の合計が総数と一致していない。

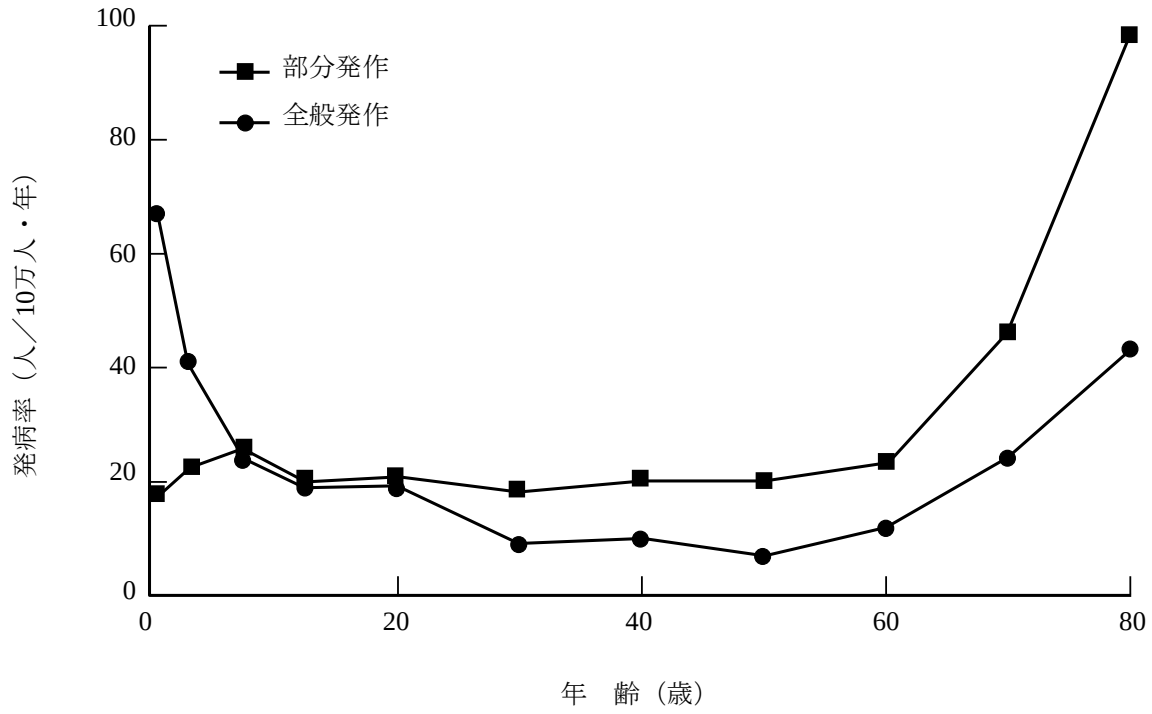
1981 年のてんかん発作の分類に基づくと、てんかん発作は「部分発作」、「全般発作」に大別され、全般発作は更に「欠神発作」、「非定型欠神発作」、「ミオクロニー発作」、「間代発作」、「強直発作」、「強直間代発作」及び「脱力発作」の 7 つの発作に分類される。

1989 年のてんかん症候群の分類では、「局在関連性てんかん及び症候群」、「全般てんかん及び症候群」、「焦点性か全般性か決定できないてんかん及び症候群」及び「特殊症候群」に大別される。全般発作である強直間代発作を有する患者は、主に「全般てんかん及び症候群」に分類され、てんかん病因により、更に「特発性全般てんかん」、「潜因性あるいは症候性全般てんかん」及び「症候性全般てんかん」に分類される[6)]。

（2） 強直間代発作を有するてんかん患者の現状

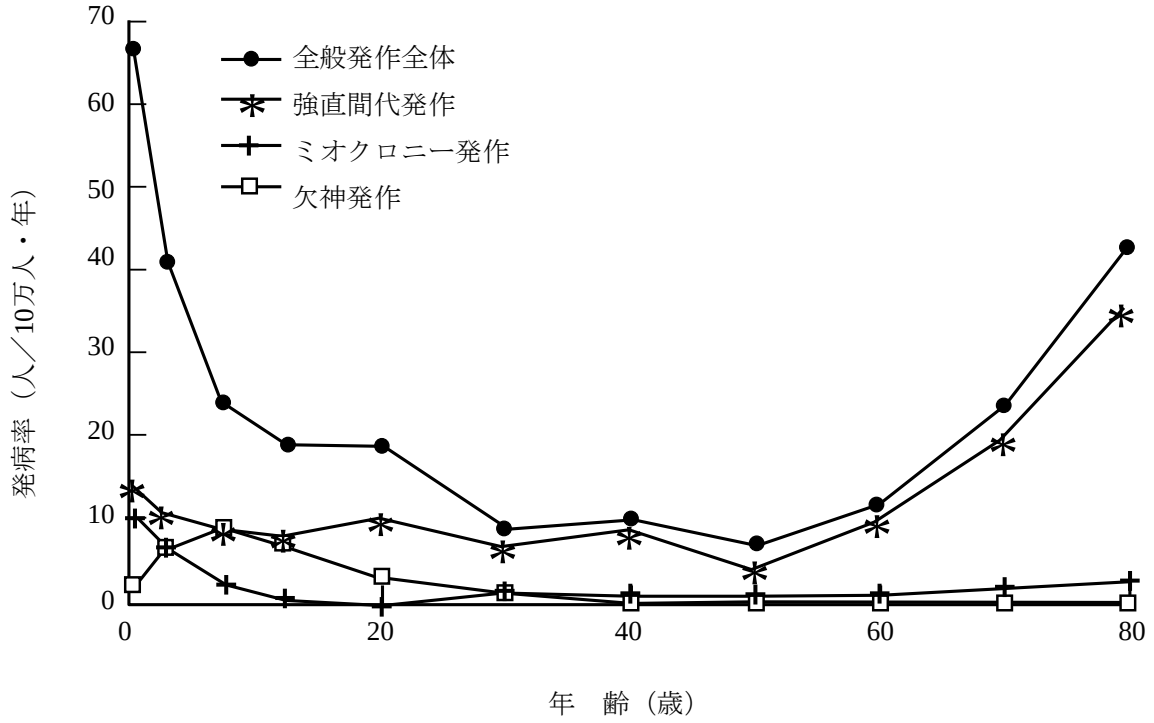
強直間代発作は、別名を大発作とも言われており、全般てんかんの中でも最も患者を衰弱させる発作型であるとされている[7)]。また、強直間代発作のような転倒を伴う発作は、他の転倒を伴わない発作と比較して重度の事故を起こしやすく、時に、骨折、外傷、熱傷、溺水などの事故につながることがあり、より危険な発作であると考えられている[8)]。

Hauser らの報告[9)]によれば、てんかん患者の経験した発作型を大別すると部分発作が 57%及び全般発作が 40%であり、全般発作のうち 23%は強直間代発作、6%は欠神発作、3%はミオクロニー発作を経験していると推定され、強直間代発作は全般発作の中で、最もその割合が高い。強直間代発作の発病率は、年齢によって異なるが、部分発作と同様に、小児、成人及び高齢者を問わず幅広く分布し、すべての年代に発症するてんかんであることが知られている（図 2.5.1-1 及び図 2.5.1-2）。



Hauser WA 1993[9)], Figure 4

図 2.5.1-1　てんかん発病率（1935～1984 年ミネソタ州ロチェスター）



Hauser WA 1993 [9], Figure 7

図 2.5.1-2　てんかん発病率（全般発作の発作型別）
（1935～1984 年ミネソタ州ロチェスター）

2002 年に発表された日本神経学会の「てんかん治療ガイドライン」[10]によると、てんかん患者の 41.7%は全般てんかん及び症候群と診断されており、特発性全般てんかんが 25.2%、症候性全般てんかんが 10.3%、潜因性あるいは症候性全般てんかんが 6.2%とされている。

てんかん症候群の分類別の予後（寛解率）は、特発性全般てんかんで 80%、症候性・潜因性全般てんかんで 20%との報告 [11]があり、特発性全般てんかんに比べて症候性・潜因性全般てんかんの寛解率は低かった（表 2.5.1-1）。寛解に至らない患者では発作自体が重篤化していき、てんかん重積状態の発現や突然死のリスク、社会生活への影響が懸念されることから、発作コントロールのため、他の抗てんかん薬への切り替えや多剤併用療法などが行われている。

表 2.5.1-1　てんかん症候群の分類別の寛解率

てんかん症候群の分類	寛解率
特発性局在関連性てんかん	100%
特発性全般てんかん	80%
症候性局在関連性てんかん	50%
症候性・潜因性全般てんかん	20%

兼本浩祐.てんかん学ハンドブック第 2 版 [11] 表 3 一部改変

2.5.1.2　強直間代発作に対するレベチラセタムの臨床的位置づけ

レベチラセタムの「特発性全般てんかん患者の強直間代発作に対する併用療法」は、2007 年 1 月に欧州で、同年 3 月に米国で承認を得たのち、2014 年 11 月現在、世界 80 以上の国又は地域で承認されている。

強直間代発作に対する薬物治療ガイドラインとして、外国では英国国立医療技術評価機構（NICE）がまとめた「てんかんの診断及び治療ガイドライン（2012 年）」[12]がある。本ガイドラインには強直間代発作治療時に推奨される抗てんかん薬が示されており、レベチラセタムは強直間代発作を有する成人、若年者及び小児における併用療法時に推奨される薬剤の一つとされている（表 2.5.1-2）。

表 2.5.1-2　強直間代発作治療時に推奨される抗てんかん薬

発作型	第一選択薬	併用療法に用いる薬剤	推奨されない （発作を悪化させる可能性がある）
強直間代発作	カルバマゼピン ラモトリギン oxcarbazepine バルプロ酸	クロバザム ラモトリギン レベチラセタム バルプロ酸 トピラマート	欠神発作若しくはミオクロニー発作を併有している場合、又は若年ミオクロニーてんかんが疑われる場合には、カルバマゼピン、ガバペンチン、oxcarbazepin、フェニトイン、プレガバリン、tiagabine、vigabatrin は推奨されない

NICE clinical guideline 2012 [12], Appendix E, Table 1

本邦では、日本てんかん学会がまとめた「成人てんかんにおける薬物治療ガイドライン（2005 年）」[13]があり、強直間代発作を含む全般発作治療時に推奨される抗てんかん薬が示されている。全般発作に対する第一選択薬としてバルプロ酸が推奨されており、第二選択薬として強直間代発作にはフェノバルビタールが推奨されている。その他、全般発作に対する候補薬剤としてクロバザム及びフェニトインが挙げられており、更に症候性全般てんかんにはクロナゼパム及びゾニサミドなども考慮するとされている。その後、2006 年以降にいくつかの新規抗てんかん薬が承認されたことを受けて、日本てんかん学会は「新規抗てんかん薬を用いたてんかんの薬物治療ガイドライン（2010 年）」[14]を公表した。その中では「ラモトリギン、トピラマート及びレベチラセタムは特発性全般てんかんの全般強直間代発作に併用治療法で有効である（推奨度[注3)] B）」とされている。

本邦における新規抗てんかん薬の承認状況については、部分発作に対する薬物療法として、2000 年以降にクロバザム、ガバペンチン、トピラマート、ラモトリギン及びレベチラセタムが承認され、その選択肢は欧米に近づいてきている。しかし、強直間代発作に関しては表 2.5.1-2 に提示した内容と比較すると、第一選択薬の oxcarbazepine は本邦では未承認であり、併用療法に用いる薬剤であるレベチラセタム及びトピラマートは本邦では強直間代発作の適応を有していない。このことから、本邦では、強直間代発作の治療に対する選択肢はまだ十分なものではなく、外国臨床試験の結果や使用状況から考慮すると、レベチラセタムは強直間代発作を有するてんかん患者に対して新たな治療の選択肢になりうると考えられる。

これらの背景から、厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に対し、日本てんかん学会及び日本小児神経学会から、レベチラセタムの「特発性全般てんかん患者に

[注3)] 勧告（推奨）の強さの分類：A. 行うよう強く勧められる、B. 行うよう勧められる、C. 行うよう勧めるだけの根拠が明確でない、D. 行わないよう勧められる

おける強直間代発作に対する併用療法」の適応取得に向けた開発要望が提出され[15]、当該検討会議にて「医療上の必要性が高い」という評価を得て、当該適応取得に向けた開発要請が2010年5月に行われた[16]。

2.5.1.3　欧米におけるレベチラセタムの開発の経緯

レベチラセタムの開発は欧米が先行している。欧米におけるレベチラセタム経口製剤及び注射剤の承認取得状況を表2.5.1-3に示した（詳細は1.6項参照）。

レベチラセタムは「成人てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する併用療法」（剤形：錠剤）を最初の適応として、米国では1999年11月に、欧州では2000年9月に承認された。初回承認以降もてんかん領域の適応拡大を進め、部分発作に対しては小児用量（対象年齢：生後1ヵ月以上）の追加及び単剤療法の適応（欧州のみ）を取得した。一方、全般発作に対しては、まず若年ミオクロニーてんかん患者のミオクロニー発作に対する併用療法の適応を取得し、次に特発性全般てんかん患者の強直間代発作に対する併用療法の適応を欧州及び米国でそれぞれ2007年1月及び2007年3月に取得している。レベチラセタムの剤形としては、初回申請時の錠剤の承認以降、内服液剤、徐放錠（米国のみ）及び注射剤の開発が行われ、それぞれ承認を取得している。

表2.5.1-3　欧米におけるレベチラセタム経口製剤[a]及び注射剤の承認取得状況

承認された効能・効果、用法・用量及び剤形の概略				米国承認年月	欧州承認年月
部分発作	併用療法	16歳以上	経口製剤	1999年11月	2000年9月
			注射剤	2006年7月	2006年3月
		4歳以上16歳未満	経口製剤	2005年6月	2005年9月
			注射剤	2014年10月	2006年3月
		1ヵ月以上4歳未満	経口製剤	2011年12月	2009年9月
			注射剤	2014年10月	－
	単剤療法	16歳以上	経口製剤	－	2006年8月
			注射剤		
若年ミオクロニーてんかん患者におけるミオクロニー発作	併用療法	12歳以上	経口製剤	2006年8月	2006年4月
			注射剤	2007年9月	
特発性全般てんかん患者における強直間代発作	併用療法	欧州：12歳以上 米国：6歳以上	経口製剤	2007年3月	2007年1月
			注射剤	2008年5月	

a)　経口製剤は錠剤、内服液剤及び徐放錠（米国のみ）があるが、承認年月は錠剤の承認年月を記載

（1）　強直間代発作に対するレベチラセタムの臨床開発の経緯

欧州及び米国において特発性全般てんかん患者の強直間代発作に対する併用療法の承認申請時に提示した臨床試験一覧を表2.5.1-4に示した。

欧州及び米国における臨床データパッケージは3試験で構成した。当該適応に係る臨床評価は、主要な有効性検証試験であるN01057試験及びその長期継続投与試験であるN167試験の結果に基づき実施した。N166試験はミオクロニー発作の有効性検証試験であるが、対象にはミオクロニー発作に加えて強直間代発作も有する被験者が含まれていたことから、強直間代発作に対する本剤の有効性を補足するデータとして、強直間代発作を有する被験者集団の解析結果を提示した。また、

N167 試験は、4 つの先行試験（N01057 試験、N166 試験、N129 試験[注4)] 又は N164 試験[注5)]）からの移行例を対象としており、強直間代発作以外の発作型を有する被験者も含まれていた。欧米の承認申請では、強直間代発作を有する被験者集団[注6)]の解析結果を提示した。

表 2.5.1-4　強直間代発作に対する併用療法の承認申請に用いた臨床試験の一覧（欧州及び米国）

試験番号	治験の概要	被験者数	レベチラセタム投与量及び投与期間
有効性及び安全性試験			
N01057	強直間代発作に対するプラセボ対照並行群間二重盲検比較試験 a)（有効性及び安全性）（4～65 歳）	プラセボ群：84 例 レベチラセタム群：80 例	3000 mg/日（16 歳未満かつ体重 50 kg 未満の場合は 60 mg/kg/日） 観察期間：4 週間 増量期間：4 週間 評価期間：20 週間
N166	ミオクロニー発作に対するプラセボ対照並行群間二重盲検比較試験 a)（有効性及び安全性）（12～65 歳）	強直間代発作を有する患者として、 プラセボ群：24 例 レベチラセタム群：26 例	3000 mg/日 観察期間：8 週間 増量期間：4 週間 評価期間：12 週間
N167	N01057 試験、N166 試験、N129 試験[注 4)] 又は N164 試験[注 5)] からの移行例を対象にした長期継続投与試験 a), b)	強直間代発作を有する患者として、135 例 N01057 試験から移行：95 例 N166 試験から移行：40 例	最大 4000 mg/日（体重 50 kg 未満の小児及び若年者は最大 80 mg/kg/日）まで 長期投与

a) いずれも経口製剤による臨床試験であり、当該適応追加のための注射剤の臨床試験は実施しなかった。欧州では経口製剤の承認と同時に注射剤が承認され、米国では経口製剤の承認後に、経口製剤のデータを基にして注射剤の適応を申請し、承認されている（注射剤承認申請資料参照）

b) 欧米の承認申請では、N01057 試験又は N166 試験からの移行例のうち強直間代発作を有する被験者集団の結果を提示した。欧米の承認申請時には N167 試験は継続中であったため中間報告書が用いられたが、本邦の承認申請資料には最終の総括報告書（N167 試験：CTD 5.3.5.2.3）を添付した。

N01057 試験は、抗てんかん薬 1 剤又は 2 剤を服用している 4～65 歳未満の特発性全般てんかん患者を対象に、強直間代発作に対するレベチラセタム 3000 mg/日[注7)]（16 歳未満かつ体重 50 kg 未満の場合は 60 mg/kg/日）併用投与時の有効性及び安全性を評価する目的で、2001 年 9 月から 2005 年 6 月に実施された。有効性の主要評価項目は、治療期間（24 週間）における併合観察期間からの週

注4) N129試験：[redacted]長期継続投与試験（治験実施地域：[redacted]

注5) N164試験：[redacted]長期継続投与試験（治験実施地域：[redacted]

注6) 強直間代発作を有する被験者集団は、N01057試験又はN166試験からの移行例が対象であり、N129試験又はN164試験からの移行例は含まれなかった。

注7) 以下の理由より、N01057試験では用量反応関係を検討せず、レベチラセタム群の用量を3000 mg/日（16歳未満かつ体重50 kg未満の場合は60 mg/kg/日、以下同様）として、プラセボ群と比較した。①[redacted]②[redacted]③[redacted]

あたりの強直間代発作回数減少率であり、その中央値（Q1～Q3）はレベチラセタム群で 77.58%（42.51%～100.00%）及びプラセボ群で 44.57%（−2.10%～68.34%）であった。週あたりの強直間代発作回数減少率の最小二乗平均はそれぞれ 56.49%及び 28.19%であり、その群間差は 28.31%［両側 95%信頼区間：8.97%, 47.64%］であった（p=0.004、共分散分析）。レベチラセタムによる強直間代発作の抑制効果はプラセボに比べて統計学的に有意に高いことが検証された。更に、レベチラセタムの良好な忍容性も確認された。

N166 試験は、12～65 歳の特発性全般てんかん患者を対象に、ミオクロニー発作に対するレベチラセタム 3000 mg/日併用投与時の有効性、安全性及び忍容性を評価する目的で、2001 年 9 月から 2004 年 12 月に実施された。有効性の主要評価項目は、治療期間（16 週間）における週あたりのミオクロニー発作発現日数の 50%レスポンダーレートであり、レベチラセタム群で 58.3%及びプラセボ群で 23.3%であった。プラセボ群に対するレベチラセタム群のオッズ比は 4.77［両側 95%信頼区間：2.12, 10.77］であった（p=0.0002、Logistic 回帰分析）。この結果に基づき、欧米では本剤のミオクロニー発作に対する併用療法の適応が承認された。また、強直間代発作を有する被験者集団では、治療期間（16 週間）における観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値（Q1～Q3）がレベチラセタム群で 84.20%（50.42%～100.00%）及びプラセボ群で 48.34%（−37.67%～100.00%）であり、レベチラセタム群でプラセボ群より大きかった。更に、レベチラセタムの良好な忍容性も確認された。

N167 試験[注8)]は、N01057 試験又は N166 試験からの移行例も含む長期継続投与試験であり、全般発作を有する 4 歳以上の小児、若年及び成人てんかん患者を対象に、レベチラセタムを各被験者の至適用量（最大 4000 mg/日、又は体重 50 kg 未満の小児及び若年者の場合は最大 80 mg/kg/日）で投与した時の安全性及び有効性を評価する目的で、2001 年 11 月から開始され、欧米の承認取得後となる 2007 年 7 月に終了した。強直間代発作を有する被験者集団では、強直間代発作が 6 ヵ月以上消失した被験者の割合は 152 例中 95 例（62.5%）であり、評価期間における先行試験ベースラインからの週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値（Q1～Q3）は 87.71%（55.32%～100.00%）であった。レベチラセタム長期投与による強直間代発作抑制効果は、試験期間中、維持されたことが確認された。更に、長期投与時の良好な忍容性も認められた。

（2） 強直間代発作に関する欧米の承認状況

欧米における本剤添付文書の「強直間代発作に対する併用療法」の「効能・効果」を表 2.5.1-5 に示す。

表 2.5.1-5　欧米の添付文書における「強直間代発作に対する併用療法」の「効能・効果」

欧州	米国
Keppra[a)]は、併用療法として使用される。 ・ 成人及び 12 歳以上の若年者の特発性全般てんかん患者における強直間代発作に対する治療	KEPPRA[a)]は、成人及び 6 歳以上の小児の特発性全般てんかん患者における強直間代発作に対し、併用療法として使用される。

a) 欧米におけるレベチラセタムの販売名

注8) 欧米の承認申請時ではN167試験は継続中であったため中間報告書が用いられた。本邦の承認申請資料では最終の総括報告書（N167試験：CTD 5.3.5.2.3）を添付した。

表 2.5.1-5 に示したとおり、「強直間代発作に対する併用療法」の適応年齢は、欧州では「12 歳以上」、米国では「6 歳以上」であり、欧州と米国で異なっている。

以下にその経緯を示す。

「強直間代発作に対する併用療法」について、主要な有効性検証試験である N01057 試験の対象患者が 4 歳以上であったこと、及びレベチラセタムで既承認の「部分発作に対する併用療法」が 4 歳以上で承認されていたことから、[redacted]欧州及び米国で承認申請を行った。

N01057 試験では、実際に組み入れられた小児患者（16 歳未満）のうち 6 歳未満が 1 例（5.5 歳）、6～12 歳未満が 8 例、12～16 歳未満が 8 例であり、12 歳未満の組入れ数が少なかった。欧州では、強直間代発作と同じ全般発作のひとつとして分類されるミオクロニー発作に対する併用療法が「12 歳以上」で承認されていたこと（表 2.5.1-3）も踏まえ、強直間代発作に対してもミオクロニー発作に対する適応年齢に合わせて「12 歳以上」で承認された。

米国では、[redacted]に基づき、「6 歳以上」の適応となった。

2.5.1.4　国内における強直間代発作に対するレベチラセタムの開発の経緯

本承認申請の目的である「強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法」の適応拡大に関し、国内の臨床開発の経緯を以下に示す。

（1）　強直間代発作に対する併用療法の開発計画に関する治験相談

本邦では、レベチラセタムの「強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法」の開発計画について、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構と略す）との医薬品対面助言（区分：[redacted]相談、受付日・番号：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日・[redacted]）を実施した。

当該対面助言では、[redacted]について協議を行った。

N01159 試験に関して、当該対面助言時に提示した主な検討事項を表 2.5.1-6 に示す。

表 2.5.1-6　対面助言時に提示した N01159 試験の主な検討事項

検討事項		設定に至った主な経緯及び根拠
N01159 試験		
試験デザイン	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
対象患者	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]

医薬品対面助言（区分：[redacted]相談、受付日・番号：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日・[redacted]）参照

N01159 試験の検討事項のうち、[redacted]については、[redacted]との機構意見を踏まえ、[redacted]

[redacted]、機構から合意を得た。

[redacted]については、[redacted]、機構から合意を得た。

[redacted]については、下記の機構意見と合わせて、機構から合意を得た。

[redacted]

[redacted]については、[redacted]との結論に至った。これに基づき[redacted]

その結果、下記の機構意見と合わせて、機構から合意を得た。

＜小児を対象とした「全般てんかん患者における強直間代発作」に対する臨床試験について＞

[redacted]注9)[redacted]ことから、小児の「全般てんかん患者における強直間代発作」に対する臨床試験を非盲検非対照試験として実施することは許容可能と考える。しかしながら、[redacted]本剤の小児の「全般てんかん患者における強直間代発作」に対する有効性及び安全性を評価可能とするためには、以下の条件を満たしていることが必要と考えるため、小児を対象とした臨床試験の試験デザインを適切に計画することが重要であり、また、[redacted]検討すべきと考える。

i) 成人の[redacted]が検証されること。
ii) 成人と[redacted]いないこと。
iii) 成人の[redacted]認められないこと。
iv) [redacted]結果は、[redacted]、承認申請時に同時に提出可能であること。

注9) [redacted]

[redacted]については、[redacted]との機構意見に基づき、[redacted]こととした。

その他、表 2.5.1-6 に提示した以外の事項として、[redacted]、機構からの助言を得た。また、[redacted]との機構意見を踏まえ、[redacted]こととした。

本承認申請に係る臨床データパッケージは、[redacted]、本邦の承認申請のために計画された N01159 試験、N01361 試験、N01363 試験の 3 試験を評価資料として、欧米の承認申請に用いた外国試験 3 試験（N01057 試験、N166 試験、N167 試験）を参考資料として構築することで機構から合意を得た。

（2） 強直間代発作に対する併用療法の開発計画に関するフォローアップ相談

4～16 歳未満の小児を対象とした N01363 試験については、先の対面助言（[redacted]）後のフォローアップ相談として、[redacted]医薬品対面助言（区分：[redacted]相談、受付日・番号：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日・[redacted]）を実施した。

[redacted]の結果、並びに先の対面助言（[redacted]）時の機構意見「可能な限り多くの症例を集積して検討すること」及び「全般てんかん患者における強直間代発作に対する臨床試験結果は、成人及び小児の両方について、承認申請時に同時に提出可能であること」を踏まえた結果、N01363 試験の目標被験者数は 15 例と設定する案を提示した。

その結果、機構からは［「小児全般てんかん患者における強直間代発作」に対するレベチラセタムの臨床試験（N01363 試験）の目標解析対象症例数を 15 例と設定することに、特に異論はない。］との意見を得た。

（3） 臨床試験実施中の機構からの助言

1） N01159 試験

N01159 試験開始後（[redacted]年[redacted]月より）、[redacted]、盲検性担保に関わる問題が発生した。本問題への対応を協議するため、[redacted]年[redacted]月に被験者の新規登録を一時的に中断し、機構との面談を実施した［事前面談（面談日：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）］。機構から、問題が特定された時点までに無作為化された 16 例全例（いずれも日本人被験者であった）を有効性の解析から除外することとの見解を得た。

再発防止策の対応を完了後、[redacted]年[redacted]月より登録を再開したが、中国人被験者の登録状況に比べ、日本人被験者の登録が非常に難渋した。そのため、日本人の目標被験者数の変更について機構と協議する目的で、医薬品対面助言（区分：[redacted]相談、受付日・番号：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日・[redacted]）を行った。その結果、日本人の目標被験者数（無作為化例数）を変更することについて機構から了解を得た。

2）　N01363 試験

N01363 試験の症例登録開始後（[redacted]年[redacted]月より）、様々な被験者登録の促進策を施行したにも関わらず、被験者の登録が進まず、2 年が経過した[redacted]年[redacted]月時点の被験者数は[redacted]例であった。以後の被験者登録について機構と協議するため、[redacted]面談（面談日：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を実施した。その結果、機構より、[redacted]との見解を得た。

（4）　各試験結果の概要

1）　N01159 試験

N01159 試験には、16 歳以上の成人患者 251 例が無作為割付され、141 例が試験を完了した。主要評価項目は、治療期間（28 週間）における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率であり、その中央値（Q1～Q3）はレベチラセタム群で 76.98%（53.55%～99.03%）及びプラセボ群で 19.64%（−8.37%～52.75%）であった。週あたりの強直間代発作回数減少率の最小二乗平均はそれぞれ 68.75%及び 12.62%であり、その群間差は 56.13%［両側 95%信頼区間：44.02%, 68.24%］であった（p<0.0001、共分散分析）。更に、成人患者におけるレベチラセタムの良好な忍容性も認められた。

2）　N01363 試験

N01363 試験には、4～16 歳未満の小児患者 13 例が登録され、11 例が試験を完了した。主要評価項目は、治療期間（24 週間）における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率であり、その中央値（Q1～Q3）は 56.52%（1.01%～89.08%）であった。少数例ではあるが臨床的に明らかな強直間代発作回数の減少が認められた。更に、小児患者におけるレベチラセタムの良好な忍容性も認められた。

3）　N01361 試験

N01361 試験には、先行試験（N01159 試験又は N01363 試験）から移行した成人及び 4 歳以上の小児患者 44 例が登録され、中間解析のデータカットオフ時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で 35 例が試験を継続していた。評価期間における先行試験の併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値（Q1～Q3）は、90.31%（53.23%～99.09%）であった。更に、レベチラセタム長期投与時の忍容性は良好であった。

2.5.1.5　承認申請に用いる臨床データパッケージ

本承認申請に係る臨床データパッケージの構成を表 2.5.1-7 に示した。

本臨床データパッケージは、これまでの開発経緯及び機構との医薬品対面助言等を基に構成した。

表 2.5.1-7　本承認申請における臨床データパッケージの構成

実施地域	試験の種類	試験の概要	剤形	試験番号 (CTD No.)	資料区分
日本/中国	第 III 相試験	プラセボ対照並行群間二重盲検比較試験 （強直間代発作を有する 16 歳以上の日本人及び中国人てんかん患者）	錠剤	N01159 (5.3.5.1.1)	評価
日本	第 III 相試験	非盲検非対照試験 （強直間代発作を有する 4～16 歳未満の日本人てんかん患者）	DS	N01363 (5.3.5.2.1)	評価
日本	長期継続投与試験	非盲検非対照長期継続投与試験 [a] （N01159 試験又は N01363 試験に参加した日本人てんかん患者 [b]）	錠剤 DS	N01361 (5.3.5.2.2)	評価
外国	第 III 相試験	プラセボ対照並行群間二重盲検比較試験 （強直間代発作を有する 4～65 歳の外国人特発性全般てんかん患者）	錠剤	N01057 (5.3.5.1.2)	参考
外国	第 III 相試験	プラセボ対照並行群間二重盲検比較試験 （ミオクロニー発作を有する 12～65 歳の外国人特発性全般てんかん患者 [c]）	錠剤	N166 (5.3.5.1.3)	参考
外国	長期継続投与試験	非盲検非対照長期継続投与試験 （N01057 試験、N166 試験、N129 試験[注10)]又は N164 試験[注11)]に参加した外国人てんかん患者 [d]）	錠剤	N167 (5.3.5.2.3)	参考

DS：ドライシロップ剤

a) 本承認申請では、中間報告書（データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を提示した

b) N01159 試験に参加した中国人被験者の場合は、N01361 試験ではなく、中国で実施された“Named Patient Program”に移行した

c) 本承認申請では、強直間代発作を有する被験者集団の解析結果を提示した

d) 本承認申請では、N01057 試験又は N166 試験からの移行例のうち強直間代発作を有する被験者集団の解析結果を提示した

（1）　生物薬剤学及び臨床薬理に関する資料

レベチラセタム経口製剤（錠剤及びドライシロップ剤）及び注射剤の生物薬剤学及び臨床薬理に関する資料は、本剤のこれまでの承認申請時に提出しており、新たな追加資料はない。

注10) N129試験：[redacted]長期継続投与試験（治験実施地域：[redacted]）

注11) N164試験：[redacted]長期継続投与試験（治験実施地域：[redacted]）

（2） 有効性及び安全性評価に関する資料

評価資料は、日本人被験者を含む3試験（N01159試験、N01363試験、N01361試験）とした。

N01159試験は日本人及び中国人成人てんかん患者を対象に強直間代発作に対するレベチラセタム併用投与時の有効性及び安全性を評価した試験であり、試験を完了後[注12)]、日本人被験者はN01361試験へ、中国人被験者は“Named Patient Program”へ移行できることとした。N01363試験は日本人小児てんかん患者を対象に強直間代発作に対するレベチラセタム併用投与時の有効性及び安全性を評価した試験であり、試験を完了した被験者はN01361試験へ移行できることとした。N01361試験は承認時まで継続される長期継続投与試験であり、N01159又はN01363試験から移行した日本人の成人及び小児てんかん患者を対象にレベチラセタム長期投与時の安全性、忍容性及び有効性を評価する。本承認申請には、中間報告書（データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を提出した。

参考資料は、欧米の承認申請に用いた外国試験3試験（N01057試験、N166試験、N167試験）とした。

N01057試験は成人及び小児の特発性全般てんかん患者を対象に、強直間代発作に対するレベチラセタム併用投与時の有効性及び安全性を評価した。N166試験はミオクロニー発作に対する有効性検証試験であるため、本承認申請では有効性評価の参考資料として用いなかったが、ミオクロニー発作に加えて強直間代発作も有する被験者が含まれていたことから、安全性評価の参考資料として用いた。N167試験は、4つの先行試験（N01057試験、N166試験、N129試験[注13)]又はN164試験[注14)]）からの移行例を対象としており、強直間代発作以外の発作型を有する被験者も含まれていた。本承認申請では、強直間代発作を有する被験者集団[注15)]に対するレベチラセタム長期投与時の有効性及び安全性を評価した。

2.5.1.6 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

国内及び外国臨床試験共に、ヘルシンキ宣言（改訂も含む）及びGCPに従って実施した。

注12) 治験薬の用量を固定してから8週間以上経過後（Visit 7以降）に効果不十分により試験を中止した被験者も、治験責任医師又は治験分担医師が当該被験者に非盲検下でのレベチラセタムによる治療を受ける機会を与えることが妥当であると判断し、かつ、被験者が引き続き服用を希望した場合はN01361試験（又はNamed Patient Program）への移行を可とした。

注13) N129試験：[redacted]長期継続投与試験（治験実施地域：[redacted]

注14) N164試験：[redacted]長期継続投与試験（治験実施地域：欧州）

注15) 強直間代発作を有する被験者集団は、N01057試験又はN166試験からの移行例が対象であり、N129試験又はN164試験からの移行例は含まれない

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

該当せず。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本承認申請にあたり、臨床薬理試験は実施していない。

強直間代発作を有する 16 歳以上の日本人及び中国人てんかん患者を対象にした日中共同第 III 相試験（N01159 試験：5.3.5.1.1）では、これまでの知見から想定される結果と大きな違いがないか、特に日本人及び中国人の間で大きな違いはないかを確認するため、血漿中レベチラセタム濃度を測定した。薬物動態の評価は、レベチラセタムを反復経口投与した時の血漿中レベチラセタム濃度として、スパースサンプリングにより実施した。

2.5.3.1 日本人及び中国人てんかん患者における薬物動態

強直間代発作を有する日本人及び中国人成人てんかん患者にレベチラセタム 1000～3000 mg/日又はプラセボを反復経口投与し、投与開始後 4 週、8 週、12 週、16 週、20 週、24 週、28 週、32 週及び早期中止時に薬物動態評価のための採血を行い、採血時刻及び採血直前の治験薬服薬時刻を症例報告書に記録した（N01159 試験：5.3.5.1.1）。

レベチラセタム 500 mg、1000 mg 及び 1500 mg（1 日 2 回）投与後の血漿中レベチラセタム濃度に用量比例性が認められた。日本人及び中国人の血漿中レベチラセタム濃度の範囲及び各測定値の分布は同様であり、強直間代発作を有する日本人及び中国人の間で、レベチラセタムの薬物動態に民族による違いは認められなかった。

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　臨床的有効性の概観

本承認申請でレベチラセタムの有効性評価に用いた臨床試験の概要は表 2.7.3.1-1 に示した。有効性評価に用いた臨床試験はいずれも経口製剤を用いて実施した。

評価資料は、強直間代発作を有する日本人及び中国人の成人てんかん患者を対象にした日中共同第 III 相試験（N01159 試験：5.3.5.1.1）、強直間代発作を有する日本人小児てんかん患者を対象にした国内第 III 相試験（N01363 試験：5.3.5.2.1）及びこれらの試験の国内長期継続投与試験（N01361 試験：5.3.5.2.2）とした。なお、N01361 試験は承認時まで継続される試験であるため、本承認申請では最終被験者が先行試験を終了した日、及び本試験に移行し投与を継続しているすべての被験者が投与 24 週を完了した日のいずれも経過した、[redacted]年[redacted]月[redacted]日をデータカットオフ日とした中間解析結果を提示した。

参考資料は、強直間代発作を有する外国人の特発性全般てんかん患者を対象にした外国第 III 相試験（N01057 試験：5.3.5.1.2）及び N01057 試験の外国長期継続投与試験（N167 試験：5.3.5.2.3）とした。N167 試験は、N01057 試験の他にも、3 つの先行試験（N166 試験、N129 試験[注1)] 又は N164 試験[注2)]）からの移行例を対象としており、強直間代発作以外の発作型を有する被験者も含まれていたことから、2.5.4 項では強直間代発作を有する被験者集団（以下、GTC 集団と示す）[注3)] の解析結果を提示した。

2.5.4.2　試験デザイン

（1）　第 III 相試験（N01159 試験：5.3.5.1.1、N01363 試験：5.3.5.2.1、N01057 試験：5.3.5.1.2）

N01159 試験は、日本及び中国で実施した二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験である。対象患者は、抗てんかん薬 1 剤又は 2 剤による治療において十分な発作コントロールが得られない強直間代発作を有する 16 歳以上の日本人及び中国人のてんかん患者であった。治験薬の剤形は錠剤であり、初回投与量は 1000 mg/日とした。投与開始後 12 週間を用量調整期間とし、そのうち初めの 8 週間に強直間代発作が認められない場合は 1000 mg/日を継続投与し、強直間代発作が 1 回でも認められた場合は 2 週ごとに 1000 mg/日ずつ 3000 mg/日まで増量した。3000 mg/日に増量後 2 週間以内に忍容性に問題が認められた場合は、Fallback オプションとして 1 回に限り 2000 mg/日への減量を可とした。次いで 16 週間の評価期間を設定し、初回投与から計 28 週間投与した。評価期間を完了した場合[注4)]は、日本人被験者は国内長期継続投与試験（N01361 試験）へ、中国人被験者は“Named Patient Program”へ移行できることとした。

注1) N129試験：[redacted]長期継続投与試験（治験実施地域：[redacted]）

注2) N164試験：[redacted]長期継続投与試験（治験実施地域：[redacted]）

注3) N167試験のGTC集団は、N01057試験又はN166試験からの移行例が対象であり、N129試験又はN164試験からの移行例は含まれない。N166試験（5.3.5.1.3）は、ミオクロニー発作に対する有効性検証試験であるため、本承認申請では有効性評価の参考資料として用いなかったが、N166試験にはミオクロニー発作に加えて強直間代発作も有する被験者が含まれていたことから、安全性評価の参考資料として用いた。

注4) 治験薬の用量を固定してから8週間以上経過後（Visit 7以降）に効果不十分により試験を中止した被験者も、治験責任医師又は治験分担医師が当該被験者に非盲検下でのレベチラセタムによる治療を受ける機会を与えることが妥当であると判断し、かつ、被験者が引き続き服用を希望した場合はN01361試験（又はNamed Patient Program）への移行を可とした。

N01363 試験は、国内で実施した非盲検非対照試験である。対象患者は、抗てんかん薬 1 剤又は 2 剤による治療において十分な発作コントロールが得られない強直間代発作を有する 4～16 歳未満の日本人てんかん患者であった。レベチラセタムの剤形はドライシロップ剤であり、初回投与量は 20 mg/kg/日（体重 50 kg 以上の場合は 1000 mg/日、以下同様）とした。強直間代発作発現の有無に関わらず 2 週ごとに 20 mg/kg/日（1000 mg/日）ずつ 60 mg/kg/日（3000 mg/日）まで増量して、初回投与から 24 週間（増量期間 4 週間＋評価期間 20 週間）投与した。評価期間中、忍容性に問題が認められた場合は、Fallback オプションとして 40 mg/kg/日（2000 mg/日）への減量を可とした。評価期間を完了した被験者は、国内長期継続投与試験（N01361 試験）へ移行できることとした。

N01057 試験は、外国で実施した二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験である。対象患者は、抗てんかん薬 1 剤又は 2 剤による治療において十分な発作コントロールが得られない強直間代発作を有する 4～65 歳の外国人特発性全般てんかん患者であった。治験薬の剤形は錠剤であり、初回投与量は 1000 mg/日（16 歳未満かつ体重 50 kg 未満の場合は 20 mg/kg/日、以下同様）とした。強直間代発作発現の有無に関わらず 2 週ごとに 1000 mg/日（20 mg/kg/日）ずつ 3000 mg/日（60 mg/kg/日）まで増量して、初回投与から 24 週間（増量期間 4 週間＋評価期間 20 週間）投与した。評価期間中、忍容性に問題が認められた場合は、Fallback オプションとして 2000 mg/日（40 mg/kg/日）への減量を可とした。評価期間を完了した被験者[注5)]は、外国長期継続投与試験（N167 試験）へ移行できることとした。

第 III 相試験の 3 試験は、対象集団及びレベチラセタムの増量方法を除き、同様の試験デザインであった。

対象集団については、N01057 試験では「強直間代発作を有する特発性全般てんかん患者」を対象としたのに対して、N01159 試験及び N01363 試験では「強直間代発作を有するてんかん患者」を対象としており、特発性全般てんかんに限定せず、強直間代発作（二次性全般化発作を除く）を有するすべてのてんかん患者を対象とした。また、対象年齢は N01057 試験では 4～65 歳の小児及び成人患者を対象としたのに対して、N01159 試験では 16 歳以上（上限なし）の成人患者、N01363 試験では 4～16 歳未満の小児患者を対象とした。なお、N01159 試験及び N01363 試験における対象患者の設定経緯は 2.5.1.4 項に示した。

増量方法については、N01057 試験及び N01363 試験では強直間代発作発現の有無に関わらずレベチラセタムを 3000 mg/日（又は 60 mg/kg/日）まで増量したが、N01159 試験では 1000 mg/日の投与開始後 8 週間に強直間代発作が発現した場合のみレベチラセタムを 3000 mg/日まで増量し、強直間代発作が発現しなかった場合は 1000 mg/日を継続投与した。なお、N01159 試験における増量方法の設定経緯は 2.5.1.4 項に示した。

N01057 試験は、参考データとして 16 歳以上の成人患者集団と 16 歳未満の小児患者集団に分けて再解析した結果を示した。再解析では、結果を記述的に評価した。

[注5)] 治験薬の用量を固定してから12週間以上経過後（Visit 7以降）に効果不十分により試験を中止した被験者についても、個別に検討し適切な場合はN167試験への移行を可とした。

（2）　長期継続投与試験（N01361 試験：5.3.5.2.2、N167 試験：5.3.5.2.3）

N01361 試験は国内で現在実施中の非盲検非対照の長期継続投与試験である。対象患者は、先行試験（N01159 試験又は N01363 試験）から移行した日本人の成人及び小児てんかん患者であった。レベチラセタムの剤形は錠剤及びドライシロップ剤であり、初回投与量は先行試験の評価期間完了時の用量とした。N01159 試験でプラセボ群であった被験者は、N01159 試験の移行期間にプラセボからレベチラセタムに切り替え、レベチラセタム 1000～3000 mg/日[注6)]から投与を開始した。試験期間中の用量は、治験責任医師又は治験分担医師の判断により 1000～3000 mg/日（又は 20～60 mg/kg/日）の範囲で調整した。ただし、用量調整は併用抗てんかん薬の用法・用量が 4 週間前から変更なく、以降も継続される場合に限ることとし、少なくとも 2 週間間隔で 1000 mg/日（又は 20 mg/kg/日）ずつ行った。本試験は、強直間代発作に係る承認取得まで又は開発中止／終了まで継続する予定であり、本承認申請資料では[redacted]年[redacted]月[redacted]日をデータカットオフ日とした中間解析結果を提示した。

N167 試験は、外国で実施した非盲検非対照の長期継続投与試験である。対象患者は、先行試験（N01057 試験、N166 試験、N129 試験[注7)] 又は N164 試験[注8)]）から移行した外国人の成人及び小児てんかん患者であった。レベチラセタムの剤形は錠剤であり、被験者ごとに用量を決定し、最大用量は 4000 mg/日（体重 50 kg 未満の小児及び若年者の場合は 80 mg/kg/日）とした。本試験は、欧米で全般発作に係る承認取得まで実施した。

2.5.4.3　解析方法

2.5.4.3.1　有効性評価項目及び解析対象集団

（1）　第 III 相試験（N01159 試験、N01363 試験、N01057 試験）

N01159 試験、N01363 試験及び N01057 試験の有効性の評価項目及び主解析対象集団を表 2.5.4-1 に示した。

N01159 試験、N01363 試験及び N01057 試験の主要評価項目は、治療期間における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率であり、治療期間は、N01159 試験では 28 週間、N01363 試験及び N01057 試験では 24 週間であった。

有効性の解析対象集団として、N01159 試験及び N01363 試験は Full Analysis Set（FAS）、N01057 試験は Intention-to-Treat（ITT）集団を用いた。更に、本申請資料ではレベチラセタムの有効性を成人及び小児のそれぞれで評価するために、N01057 試験の ITT 集団は、試験開始時の年齢で 16 歳以上の成人患者集団と 16 歳未満の小児患者集団に分けて、それぞれ「成人 ITT 集団」と「小児 ITT 集団」とした。

注6) 評価期間中にレベチラセタム3000 mg/日に対応するプラセボを服用していた場合は、移行期間の最初の2週間はレベチラセタム1000 mg/日を、その後の2週間はレベチラセタム2000 mg/日を服用し、N01361試験ではレベチラセタム3000 mg/日から投与を開始した。評価期間中にレベチラセタム2000 mg/日に対応するプラセボを服用していた場合は、移行期間の最初の2週間はプラセボ錠を、その後の2週間はレベチラセタム1000 mg/日を服用し、N01361試験ではレベチラセタム2000 mg/日から投与を開始した。評価期間中にレベチラセタム1000 mg/日に対応するプラセボを服用していた場合は、移行期間の4週間を通じてプラセボ錠のみを服用し、N01361試験ではレベチラセタム1000 mg/日から投与を開始した。

注7) N129試験：[redacted]長期継続投与試験（治験実施地域：[redacted]）

注8) N164試験：[redacted]長期継続投与試験（治験実施地域：[redacted]）

表 2.5.4-1　有効性の評価項目：N01159 試験、N01363 試験、N01057 試験

	N01159 試験	N01363 試験	N01057 試験
主要評価項目	28 週間の治療期間 a)における併合観察期間 b)からの週あたりの強直間代発作回数減少率	24 週間の治療期間 a)における併合観察期間 b)からの週あたりの強直間代発作回数減少率	24 週間の治療期間 a)における併合観察期間 b)からの週あたりの強直間代発作回数減少率
主な副次/その他の評価項目	・週あたりの強直間代発作回数減少率（評価期間） ・50%レスポンダーレート（治療期間、評価期間） ・強直間代発作消失被験者の割合（評価期間） ・全発作消失被験者の割合（評価期間）	・週あたりの強直間代発作回数減少率（評価期間） ・50%レスポンダーレート（治療期間、評価期間） ・強直間代発作消失被験者の割合（治療期間、評価期間） ・全発作消失被験者の割合（評価期間）	・週あたりの強直間代発作回数減少率（評価期間） ・50%レスポンダーレート（治療期間） ・強直間代発作消失被験者の割合（治療期間、評価期間） ・全発作消失被験者の割合（治療期間、評価期間）
主解析対象集団	FAS：無作為割付け後に治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者のうち、併合観察期間及び無作為割付け後における主要な有効性評価項目の評価可能な強直間代発作回数が 1 回以上得られ、かつ、重大な GCP 違反のない被験者集団	FAS：治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者のうち、併合観察期間及び治験薬投与開始後における主要な有効性評価項目の評価可能な強直間代発作回数が得られ、かつ、重大な GCP 違反のない被験者集団	ITT 集団：無作為化され、治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者集団

FAS：Full Analysis Set、GCP：医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令、ITT：Intention-to-Treat

a)　N01159 試験では用量調整期間＋評価期間（12＋16 週間）、N01363 試験及び N01057 試験では増量期間＋評価期間（4＋20 週間）

b)　Retrospective Baseline（Historical Baseline）4 週間＋Prospective Baseline 4 週間。Retrospective Baseline（Historical Baseline）に発作の記録がない被験者の場合は、併合観察期間は Prospective Baseline を 8 週間とした

（2）　長期継続投与試験（N01361 試験、N167 試験）

N01361 試験及び N167 試験の有効性の評価項目及び解析対象集団を表 2.5.4-2 に示した。

N01361 試験の有効性評価項目は、評価期間における先行試験の併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率等であり、N167 試験の強直間代発作に関する有効性の主要評価項目は、評価期間における 6 ヵ月以上の強直間代発作消失被験者数及びその割合であった。

有効性の解析対象集団として、N01361 試験は FAS、N167 試験は GTC 集団を用いた。これらの集団は、先行試験開始時の年齢で 16 歳以上の成人患者集団と 16 歳未満の小児患者集団に分けた。それぞれ、16 歳以上の成人患者集団を「成人 FAS」及び「成人 GTC 集団」、16 歳未満の小児患者集団を「小児 FAS」及び「小児 GTC 集団」とした。

表 2.5.4-2　有効性の評価項目：N01361 試験、N167 試験

	N01361 試験	N167 試験
評価項目	評価項目 ・評価期間における先行試験の併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率 主なその他の評価項目 ・12 週ごとの 50%レスポンダーレート（評価期間） ・12 週間以上の全発作消失被験者の割合	主要評価項目 ・評価期間における 6 ヵ月以上の強直間代発作消失被験者数及びその割合 主な副次評価項目 ・先行試験のベースラインからの週あたりの強直間代発作回数減少率（評価期間） ・50%レスポンダーレート（評価期間）
解析対象集団	FAS：治験薬が 1 回以上投与され、先行試験の併合観察期間及び評価期間において評価可能な強直間代発作回数が得られ、かつ、重大な GCP 違反のない被験者集団	GTC 集団：先行試験の N01057 試験又は N166 試験の GTC 集団 a) から移行した被験者集団

FAS：Full Analysis Set、GCP：医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令、GTC：強直間代発作

a)　N166 試験の GTC 集団：無作為割付け後に治験薬が 1 回以上投与された被験者のうち、観察期間又は治療期間で強直間代発作が 1 回以上発現した被験者集団

2.5.4.3.2　各評価項目の解析方法

（1）　併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率

有効性を評価したすべての試験で、週あたりの強直間代発作回数減少率の要約統計量を算出した。更に、N01159 試験及び N01057 試験では、共分散分析を用いて投与群間の比較を行い、投与群間の差の最小二乗平均とその両側 95%信頼区間及び p 値を示した。共分散分析には、併合観察期間の週あたりの強直間代発作回数を共変量、N01159 試験では投与群及び国、N01057 試験では投与群を要因として含めた。

（2）　50%レスポンダーレート

50%レスポンダーレートは、治療期間（又は評価期間）の週あたりの強直間代発作回数が併合観察期間に比べて 50%以上減少した被験者の割合と定義した。有効性を評価したすべての試験で、50%レスポンダーレートを算出した。更に、N01159 試験及び N01057 試験では、Logistic 回帰分析を用いて投与群間の比較を行い、オッズ比とその両側 95%信頼区間及び p 値を示した。Logistic 回帰分析には、N01159 試験では投与群、国及び併合観察期間における週あたりの強直間代発作回数を予測因子として含め、N01057 試験では併合観察期間の週あたりの強直間代発作回数を共変量、投与群を要因として含めた。

（3）　発作消失被験者の割合

N01159 試験、N01363 試験及び N01057 試験では、強直間代発作消失被験者の割合及びすべての発作が消失した被験者の割合（全発作消失被験者の割合）を算出した。更に、強直間代発作消失被験者の割合について、N01159 試験では Logistic 回帰分析及び Fisher の正確確率検定を用いて、N01057 試験では Fisher の正確確率検定を用いて投与群間の比較を行った。Logistic 回帰分析には、投与群、国及び併合観察期間における週あたりの強直間代発作回数を予測因子として含め、オッズ比とその両側 95%信頼区間及び p 値を示した。N01361 試験では 12 週間以上の全発作消失被験者の割合、N167 試験では 6 ヵ月以上の強直間代発作及び全発作の発作消失被験者数及びその割合を算出した。

2.5.4.4 試験対象集団の特性

（1） 成人患者集団

N01159 試験では、レベチラセタム群 126 例及びプラセボ群 125 例に治験薬が投与された。そのうち、FAS はそれぞれ 117 例及び 109 例であった。

治験薬投与例におけるレベチラセタム群及びプラセボ群の平均年齢は、それぞれ 31.5 歳（範囲 16～66 歳）及び 32.8 歳（範囲 16～70 歳）であり、平均体重はそれぞれ 64.6 kg 及び 63.6 kg であった。男性と女性の割合はそれぞれ 62.7%と 37.3%及び 60.8%と 39.2%であった。てんかんの平均発症年齢はそれぞれ 15.1 歳及び 16.9 歳、平均罹病期間はそれぞれ 17.0 年及び 16.3 年であった。てんかん症候群の分類は、レベチラセタム群 95.2%（120/126 例）及びプラセボ群 96.0%（120/125 例）が全般てんかんに分類され、そのうち特発性はそれぞれ 46.8%（59/126 例）及び 46.4%（58/125 例）、症候性はそれぞれ 48.4%（61/126 例）及び 49.6%（62/125 例）であった。

N01057 試験の成人患者集団では、レベチラセタム群 71 例及びプラセボ群 76 例に治験薬が投与され、全例を成人 ITT 集団とした。

成人 ITT 集団におけるレベチラセタム群及びプラセボ群の平均年齢は、それぞれ 28.6 歳（範囲 16～62 歳）及び 32.1 歳（範囲 16～60 歳）であり、平均体重はそれぞれ 72.2 kg 及び 75.7 kg であった。男性と女性の割合はそれぞれ 40.8%と 59.2%及び 47.4%と 52.6%であった。てんかんの平均発症年齢はそれぞれ 11.2 歳及び 13.3 歳、平均罹病期間はそれぞれ 17.9 年及び 19.2 年であった。てんかん症候群の分類はほとんどが特発性全般てんかんに分類され、レベチラセタム群では 71 例中 66 例（93.0%）及びプラセボ群では 76 例中 74 例（97.4%）であった。局在関連性てんかん及び症候群はプラセボ群 1 例、不明はレベチラセタム群 5 例及びプラセボ群 1 例であった。

（2） 小児患者集団

N01363 試験では、13 例に治験薬が投与され、全例が FAS の対象となった。

治験薬投与例における平均年齢は 9.7 歳（範囲 4～15 歳）であり、平均体重は 32.2 kg であった。男性と女性の割合は 69.2%と 30.8%であった。てんかんの平均発症年齢は 5.7 歳、平均罹病期間は 4.6 年であった。てんかん症候群の分類は、84.6%（11/13 例）が全般てんかんに分類され、そのうち特発性は 30.8%（4/13 例）、症候性は 53.8%（7/13 例）であった。残りの 2 例は、焦点性か全般性か決定できないてんかん及び症候群に分類された。

N01057 試験の小児患者集団では、レベチラセタム群 9 例及びプラセボ群 8 例に治験薬が投与され、全例を小児 ITT 集団とした。

小児 ITT 集団におけるレベチラセタム群及びプラセボ群の平均年齢は、それぞれ 9.8 歳（範囲 5～14 歳）及び 11.4 歳（範囲 7～15 歳）であり、平均体重はそれぞれ 44.2 kg 及び 41.6 kg であった。男性と女性の割合はそれぞれ 55.6%と 44.4%及び 37.5%と 62.5%であった。てんかんの平均発症年齢はそれぞれ 6.2 歳及び 5.3 歳、平均罹病期間はそれぞれ 4.1 年及び 6.5 年であった。てんかん症候群の分類は、全例が特発性全般てんかんに分類された。

2.5.4.5 臨床成績

2.5.4.5.1 成人患者集団

（1） 併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率（治療期間）

主要評価項目である、治療期間における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率を評価した。

N01159 試験では、治療期間（28 週間）における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値（Q1～Q3）は、レベチラセタム群で 76.98%（53.55%～99.03%）及びプラセボ群で 19.64%（−8.37%～52.75%）であった。強直間代発作回数減少率の最小二乗平均はそれぞれ 68.75%及び 12.62%であり、その群間差（レベチラセタム群 − プラセボ群）は 56.13%［両側 95%信頼区間：44.02%, 68.24%］であった（p<0.0001、共分散分析）。

N01057 試験の成人患者集団では、治療期間（24 週間）における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値（Q1～Q3）は、レベチラセタム群で 77.31%（45.17%～100.00%）及びプラセボ群で 45.80%（−2.10%～68.34%）であった。強直間代発作回数減少率の最小二乗平均はそれぞれ 55.42%及び 28.65%であり、その群間差（レベチラセタム群 − プラセボ群）は 26.76%［両側 95%信頼区間：5.76%, 47.77%］であった。

以上の N01159 試験の主要評価項目の結果から、レベチラセタム 1000～3000 mg/日を投与した時の強直間代発作に対する有効性が証明され、N01057 試験の成人患者集団の結果もそれを支持するものであった。

更に、N01159 試験では、レベチラセタム用量別に主要評価項目を評価した。

FAS のレベチラセタム群 117 例のうち、投与開始後 8 週間に強直間代発作が認められずレベチラセタム 1000 mg/日を継続投与した被験者は 49 例（41.9%）であり、投与開始後 8 週間に強直間代発作が認められたため 3000 mg/日へ増量した被験者は 68 例（58.1%）であった。

1000 mg/日を継続投与した被験者集団の週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値（Q1～Q3）は 100.00%（81.20%～100.00%）、最小二乗平均は 87.67%であり、プラセボ群との差は 74.83%［両側 95%信頼区間：59.61%, 90.04%］で、レベチラセタムの強直間代発作抑制効果は 1000 mg/日で認められた。

3000 mg/日へ増量投与した被験者集団の週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値（Q1～Q3）は 66.42%（35.17%～79.87%）、最小二乗平均は 54.76%であり、プラセボ群との差は 41.92%［両側 95%信頼区間：28.06%, 55.78%］で、レベチラセタムの強直間代発作抑制効果は 3000 mg/日でも認められた。

本試験では、レベチラセタム 3000 mg/日投与に比べて、レベチラセタム 1000 mg/日投与における週あたりの強直間代発作回数減少率は高かった。これは、用量調整期間（12 週間）のうち初めの 8 週間にレベチラセタム 1000 mg/日投与により強直間代発作が認められなかった被験者のみが 1000 mg/日を継続投与されたためであり、当該集団にはレベチラセタム 1000 mg/日で投与開始直後より十分な効果を示す被験者が多く含まれていたためと考えられた。

日中共同第 III 相試験である N01159 試験では、日本人 43 例及び中国人 208 例に治験薬が投与された。日本人及び中国人の人口統計学的特性及びその他の特性に大きな違いは認められず、治験薬

投与期間及びレベチラセタム平均 1 日投与量にも大きな違いはみられなかった。治療期間における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値（Q1～Q3）は、日本人ではレベチラセタム群で 87.42%（54.67%～100.00%）及びプラセボ群で 37.19%（2.96%～65.18%）であった。最小二乗平均はそれぞれ 71.17%及び 21.90%であり、その群間差（レベチラセタム群 – プラセボ群）は 49.27%［両側 95%信頼区間：5.80%, 92.74%］であった。中国人では、強直間代発作回数減少率の中央値（Q1～Q3）はレベチラセタム群で 75.20%（50.89%～96.56%）及びプラセボ群で 18.85%（−9.13%～52.43%）であった。最小二乗平均はそれぞれ 68.40%及び 11.49%であり、その群間差（レベチラセタム群－プラセボ群）は 56.92%［両側 95%信頼区間：44.16%, 69.68%］であった（詳細は 2.7.6.1 項参照）。

以上より、日本人及び中国人共に、レベチラセタムの強直間代発作抑制効果が認められ、その効果は日本人と中国人で同程度であった。

（2） 50%レスポンダーレート（治療期間）

N01159 試験では、治療期間（28 週間）の 50%レスポンダーレートは、レベチラセタム群で 77.8%（91/117 例）及びプラセボ群で 28.4%（31/109 例）であった。プラセボ群に対するレベチラセタム群のオッズ比は、9.222［両側 95%信頼区間：5.070, 17.362］であった（p<0.0001、Logistic 回帰分析）。更に、レベチラセタム用量別に 50%レスポンダーレートを評価した結果、1000 mg/日投与では 93.9%（46/49 例）、3000 mg/日投与では 66.2%（45/68 例）であった。また、民族別の比較では、レベチラセタム群の日本人で 85.7%（12/14 例）、中国人で 76.7%（79/103 例）であった。

N01057 試験の成人患者集団では、治療期間（24 週間）の 50%レスポンダーレートは、レベチラセタム群で 73.9%（51/69 例）及びプラセボ群で 47.4%（36/76 例）であった。プラセボ群に対するレベチラセタム群のオッズ比は 3.241［両側 95%信頼区間：1.585, 6.625］であった。

50%レスポンダーレートの結果は、主要評価項目の結果を支持するものであった。

（3） 強直間代発作消失被験者の割合（評価期間）

N01159 試験では、評価期間（16 週間）の強直間代発作消失被験者の割合は、レベチラセタム群で 29.6%（32/108 例）及びプラセボ群で 3.1%（3/97 例）であった（p<0.0001、Fisher の両側正確確率検定）。プラセボ群に対するレベチラセタム群のオッズ比は、14.237［両側 95%信頼区間：5.057, 54.585］であった（p<0.0001、Logistic 回帰分析）。更に、レベチラセタム用量別に強直間代発作消失被験者の割合を評価した結果、1000 mg/日投与では 57.1%（24/42 例）、3000 mg/日投与では 12.1%（8/66 例）であった。また、民族別の比較では、レベチラセタム群の日本人で 45.5%（5/11 例）、中国人で 27.8%（27/97 例）であった。

N01057 試験の成人患者集団では、評価期間（20 週間）の強直間代発作消失被験者の割合は、レベチラセタム群で 36.4%（24/66 例）及びプラセボ群で 9.7%（7/72 例）であった。

強直間代発作消失被験者の割合の結果は、主要評価項目の結果を支持するものであった。

（4） 全発作消失被験者の割合（評価期間）

N01159 試験では、評価期間（16 週間）の全発作消失被験者の割合は、レベチラセタム群で 25.9%（28/108 例）及びプラセボ群で 2.1%（2/97 例）であった。

N01057 試験の成人患者集団では、評価期間（20 週間）の全発作消失被験者の割合は、レベチラセタム群で 24.2%（16/66 例）及びプラセボ群で 6.9%（5/72 例）であった。

全発作消失被験者の割合の結果は、主要評価項目の結果を支持するものであった。

（5） 部分集団解析（てんかん症候群別の比較）

N01159 試験は「強直間代発作を有するてんかん患者」を対象としたため、特発性全般てんかん、症候性全般てんかん及びその他のてんかん患者が含まれていた。レベチラセタムの強直間代発作抑制効果をてんかん症候群別に評価するため、特発性全般てんかん患者と症候性全般てんかん患者の結果を比較した。N01057 試験は「強直間代発作を有する特発性全般てんかん患者」を対象としており、特発性全般てんかん患者の結果を参考として示した。

N01159 試験の治験薬投与例では、レベチラセタム群 126 例のうち特発性全般てんかん患者は 59 例（46.8%）、症候性全般てんかん患者は 61 例（48.4%）及びその他は 6 例（4.8%）であり、プラセボ群 125 例ではそれぞれ 58 例（46.4%）、62 例（49.6%）及び 5 例（4.0%）であった。N01057 試験の成人 ITT 集団では、レベチラセタム群 71 例のうち特発性全般てんかん患者は 66 例（93.0%）及びその他は 5 例（7.0%）であり、プラセボ群 76 例ではそれぞれ 74 例（97.4%）及び 2 例（2.6%）であった。N01057 試験の成人 ITT 集団では、症候性全般てんかん患者はいなかった。

N01159 試験では、治療期間における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値（Q1～Q3）は、レベチラセタム群では、特発性全般てんかん患者及び症候性全般てんかん患者でそれぞれ 73.92%（54.67%～94.84%）及び 78.67%（50.89%～100.00%）、プラセボ群ではそれぞれ 27.04%（−7.23%～57.91%）及び 13.79%（−8.75%～52.59%）であった。N01057 試験の成人患者集団の特発性全般てんかん患者では、治療期間における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値（Q1～Q3）は、レベチラセタム群で 77.31%（42.51%～100.00%）及びプラセボ群で 45.80%（0.30%～66.37%）であった。レベチラセタム群の特発性全般てんかん患者の結果は、両試験で大きな違いはみられなかった。

以上、レベチラセタムの強直間代発作抑制効果にてんかん症候群により臨床的に大きな違いはみられなかった。

2.5.4.5.2 小児患者集団

（1） 併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率（治療期間）

主要評価項目である、治療期間における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率を評価した。

N01363 試験では、治療期間（24 週間）における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値（Q1～Q3）は 56.52%（1.01%～89.08%）であった。

N01057 試験の小児患者集団では、治療期間（24 週間）における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値（Q1～Q3）は、レベチラセタム群で 77.97%（34.29%～89.18%）及びプラセボ群で 21.68%（−16.74%～71.97%）であった。強直間代発作回数減少率の最小二乗平均はそれぞれ 63.24%及び 25.45%であり、その群間差（レベチラセタム群 − プラセボ群）は 37.78%［両側 95%信頼区間：−8.95%, 84.52%］であった。

以上より、被験者数は少ないが、N01363 試験の主要評価項目の結果から、レベチラセタム 20～60 mg/kg/日（又は 1000～3000 mg/日）を投与した時の強直間代発作に対する有効性が示唆され、N01057 試験の小児患者集団の結果もそれを支持するものであった。

（2） 50%レスポンダーレート（治療期間）

N01363 試験では、治療期間（24 週間）の 50%レスポンダーレートは 53.8%（7/13 例）であった。

N01057 試験の小児患者集団では、治療期間（24 週間）の 50%レスポンダーレートは、レベチラセタム群で 66.7%（6/9 例）及びプラセボ群で 25.0%（2/8 例）であった。

50%レスポンダーレートの結果は、主要評価項目の結果を支持するものであった。

（3） 強直間代発作消失被験者の割合（評価期間）

N01363 試験では、評価期間（20 週間）の強直間代発作消失被験者の割合は 16.7%（2/12 例）であった。

N01057 試験の小児患者集団では、評価期間（20 週間）の強直間代発作消失被験者の割合は、レベチラセタム群で 37.5%（3/8 例）及びプラセボ群で 28.6%（2/7 例）であった。

（4） 全発作消失被験者の割合（評価期間）

N01363 試験では、評価期間（20 週間）の全発作消失被験者の割合は 16.7%（2/12 例）であった。

N01057 試験の小児患者集団では、評価期間（20 週間）の全発作消失被験者の割合は、レベチラセタム群で 37.5%（3/8 例）及びプラセボ群で 28.6%（2/7 例）であった。

（5） 部分集団解析（てんかん症候群別の比較）

N01363 試験は「強直間代発作を有するてんかん患者」を対象としたため、特発性全般てんかん、症候性全般てんかん及びその他のてんかん患者が含まれていた。レベチラセタムの強直間代発作抑制効果をてんかん症候群別に評価するため、特発性全般てんかん患者と症候性全般てんかん患者の結果を比較した。N01057 試験は「強直間代発作を有する特発性全般てんかん患者」を対象としており、特発性全般てんかん患者の結果を参考として示した。

N01363 試験で治験薬を投与された 13 例のうち、特発性全般てんかん患者は 4 例（30.8%）、症候性全般てんかん患者は 7 例（53.8%）であり、残りの 2 例（15.4%）は全般発作と焦点発作を併有するてんかんと診断された。N01057 試験の小児 ITT 集団では、17 例全例が特発性全般てんかん患者であった。

N01363 試験の治療期間における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値（Q1～Q3）は、特発性全般てんかん患者で 94.54%（66.27%～100.00%）及び症候性全般てんかん患者で 1.01%（−22.20%～69.52%）であった。N01057 試験の小児患者集団では全例が特発性全般てんかん患者であり、治療期間における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値（Q1～Q3）は、レベチラセタム群で 77.97%（34.29%～89.18%）及びプラセボ群で 21.68%（−16.74%～71.97%）であった。

以上より、特発性全般てんかん患者と症候性全般てんかん患者との間で強直間代発作回数減少率に違いが認められたが、各てんかん症候群の対象例数が少なかったため、小児患者集団においてレベチラセタムの強直間代発作抑制効果をてんかん症候群別に評価することは困難であった。

2.5.4.5.3　長期継続投与試験

（1） 成人患者集団

1） 国内長期継続投与試験（N01361 試験）

N01361 試験の成人患者集団におけるレベチラセタムの投与期間（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は 557.3 ± 347.6 日であり、投与期間が 24 週超及び 48 週超の被験者はそれぞれ 27/33 例（81.8%）及び 20/33 例（60.6%）であった。平均 1 日投与量は 2232.2 ± 880.2 mg/日であった。

Time Interval 別の平均 1 日投与量は、Time Interval が 1 日～12 週では 2225.7 ± 894.3 mg/日、12 週超～24 週では 2341.8 ± 875.2 mg/日、24 週超～48 週では 2427.4 ± 824.6 mg/日、48 週超～96 週では 2331.4 ± 863.0 mg/日、96 週超では 2371.7 ± 870.3 mg/日であった。

N01361 試験の成人患者集団を対象とした、評価期間における先行試験の併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値（Q1～Q3）は、Time Interval が 1 日～12 週では 87.02%（60.67%～100.00%）、12 週超～24 週では 89.81%（67.26%～100.00%）、24 週超～48 週では 92.63%（64.14%～100.00%）、48 週超～96 週では 97.95%（65.42%～100.00%）、96 週超では 100.00%（89.29%～100.00%）であった。中間解析のカットオフ時点で投与を継続しているすべての被験者が 6 ヵ月以上レベチラセタムを投与しており、投与継続中の被験者に対してレベチラセタムの強直間代発作抑制効果は維持されることが示された。

2） 外国長期継続投与試験（N167 試験）

N167 試験の成人 GTC 集団におけるレベチラセタムの投与期間（平均値 ± 標準偏差）は 776.5 ± 370.4 日であり、投与期間が 24 週超及び 48 週超の被験者はそれぞれ 125/145 例（86.2%）及び 117/145 例（80.7%）であった。平均 1 日投与量は 3001.0 ± 411.9 mg/日であった。

N167 試験の成人 GTC 集団を対象とした、評価期間における先行試験のベースラインからの週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値（Q1～Q3）は、Time Interval が 1 日～12 週では 100.00%（64.99%～100.00%）、12 週超～24 週では 100.00%（62.17%～100.00%）、24 週超～48 週では 94.83%（66.37%～100.00%）、48 週超～96 週では 96.46%（66.57%～100.00%）、96 週超では 96.85%（61.89%～100.00%）であった。レベチラセタムの強直間代発作抑制効果は、長期投与時にも維持された。

（2） 小児患者集団

1） 国内長期継続投与試験（N01361 試験）

N01361 試験の小児患者集団におけるレベチラセタムの投与期間（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は 617.5 ± 279.0 日であり、投与期間が 24 週超及び 48 週超の被験者はそれぞれ 10/11 例（90.9%）及び 9/11 例（81.8%）であった。平均 1 日投与量は 1683.9 ± 744.7 mg/日であった。

Time Interval 別の平均 1 日投与量は、Time Interval が 1 日～12 週では 1681.6 ± 740.2 mg/日、12 週超～24 週では 1567.6 ± 729.1 mg/日、24 週超～48 週では 1586.2 ± 748.8 mg/日、48 週超～96 週では 1651.1 ± 820.0 mg/日、96 週超では 1784.5 ± 934.7 mg/日であった。

N01361 試験の小児患者集団を対象とした、評価期間における先行試験の併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値（Q1～Q3）は、Time Interval が 1 日～12 週では 39.04%（−16.33%～100.00%）、12 週超～24 週では 56.25%（12.76%～100.00%）、24 週超～48 週では 66.45%（18.13%～100.00%）、48 週超～96 週では 61.93%（19.81%～100.00%）、96 週超では 84.29%（71.99%～100.00%）であった。中間解析のカットオフ時点で投与を継続しているすべての被験者が 6 ヵ月以上レベチラセタムを投与しており、投与継続中の被験者に対してレベチラセタムの強直間代発作抑制効果は維持されることが示された。

2） 外国長期継続投与試験（N167 試験）

N167 試験の小児 GTC 集団におけるレベチラセタムの投与期間（平均値 ± 標準偏差）は 779.2 ± 391.8 日であり、投与期間が 24 週超及び 48 週超の被験者はそれぞれ 16/17 例（94.1%）及び 13/17 例（76.5%）であった。平均 1 日投与量は 2531.5 ± 808.6 mg/日であった。

N167 試験の小児 GTC 集団を対象とした、評価期間における先行試験のベースラインからの週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値（Q1～Q3）は、Time Interval が 1 日～12 週では 100.00%（78.43%～100.00%）、12 週超～24 週では 100.00%（77.58%～100.00%）、24 週超～48 週では 85.48%（63.23%～100.00%）、48 週超～96 週では 100.00%（82.02%～100.00%）、96 週超では 100.00%（84.16%～100.00%）であった。レベチラセタムの強直間代発作抑制効果は、長期投与時にも維持された。

2.5.4.6　有効性のまとめ

（1） 成人患者集団

N01159 試験、N01361 試験の成人患者集団、N01057 試験の成人患者集団、N167 試験の成人 GTC 集団の結果から、強直間代発作に対するレベチラセタム併用療法の有効性について以下の結論が得られた。

- N01159 試験では、レベチラセタム 1000 又は 3000 mg/日（1 日 2 回分割）を併用療法として経口投与した結果、主要評価項目である治療期間（28 週間）における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率について、その中央値は、レベチラセタム群でプラセボ群よりも統計学的に有意に高く、レベチラセタムの強直間代発作抑制効果が検証された。また、50%レスポンダーレート、強直間代発作消失被験者の割合、全発作消失被験者の割合による評価においても、レベチラセタムの強直間代発作抑制効果が認められた。N01057 試験の成人患者集団の結果からも、N01159 試験の結果と同様に、レベチラセタムの強直間代発作抑制効果が確認された。
- N01159 試験で主要評価項目をレベチラセタム用量別に評価した結果、レベチラセタムの強直間代発作抑制効果は 1000 mg/日から認められ、更に 3000 mg/日へ増量した被験者においても同様にレベチラセタムの強直間代発作抑制効果が認められた。

- 日中共同第 III 相試験である N01159 試験では、主要評価項目を日本人及び中国人で評価した結果、日本人及び中国人共にレベチラセタムの強直間代発作抑制効果が認められ、その効果は日本人と中国人で同程度であった。
- N01159 試験では、主要評価項目をてんかん症候群（特発性全般てんかん、症候性全般てんかん）別に評価した結果、レベチラセタムの強直間代発作抑制効果にてんかん症候群により臨床的に大きな違いはみられなかった。特発性全般てんかん患者に対するレベチラセタムの強直間代発作抑制効果は、N01159 試験及び N01057 試験で同程度であった。
- N01361 試験では、データカットオフ時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で投与を継続しているすべての被験者がレベチラセタムを 6 ヵ月以上投与されており、長期投与時にレベチラセタムの強直間代発作抑制効果は維持された。N167 試験でも同様に、長期投与時にレベチラセタムの強直間代発作抑制効果は維持された。

（2） 小児患者集団

N01363 試験、N01361 試験の小児患者集団、N01057 試験の小児患者集団、N167 試験の小児 GTC 集団の結果から、強直間代発作に対するレベチラセタム併用療法の有効性について以下の結論が得られた。

- N01363 試験では、レベチラセタム 20～60 mg/kg/日（又は 1000～3000 mg/日、1 日 2 回分割）を併用療法として経口投与した結果、主要評価項目である治療期間（24 週間）における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率について、レベチラセタムの強直間代発作抑制効果が示唆された。また、50%レスポンダーレートの結果も強直間代発作回数減少率の結果を支持するものであった。N01057 試験の小児患者集団の結果からも、N01363 試験の結果と同様に、レベチラセタムの強直間代発作抑制効果が示唆された。
- N01363 試験では被験者数が少なかったため、レベチラセタムの有効性について、てんかん症候群別に意味のある結論は得られなかった。
- N01361 試験では、データカットオフ時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で投与を継続しているすべての被験者がレベチラセタムを 6 ヵ月以上投与されており、長期投与時にレベチラセタムの強直間代発作抑制効果は維持された。N167 試験でも同様に、長期投与時にレベチラセタムの強直間代発作抑制効果は維持された。

以上より、抗てんかん薬 1 剤又は 2 剤による治療において十分な発作コントロールが得られない強直間代発作を有する成人及び小児てんかん患者を対象に、レベチラセタム 1000～3000 mg/日（16 歳未満かつ体重 50 kg 未満の場合は 20～60 mg/kg/日、1 日 2 回分割）を併用療法として経口投与した時の有効性が確認された。

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　安全性に用いた試験

本承認申請でレベチラセタムの安全性評価に用いた臨床試験の概要を表 2.7.4.1-2 に示した。

評価資料は、強直間代発作を有する日本人及び中国人の成人てんかん患者を対象にした日中共同第 III 相試験（N01159 試験：5.3.5.1.1）、強直間代発作を有する日本人小児てんかん患者を対象にした国内第 III 相試験（N01363 試験：5.3.5.2.1）及びこれら試験の国内長期継続投与試験（N01361 試験：5.3.5.2.2）とした。なお、N01361 試験は承認時まで継続される試験であり、最終被験者が先行試験を終了した日、及び本試験に移行し投与を継続しているすべての被験者が投与 24 週を完了した日のいずれも経過した、[redacted]年[redacted]月[redacted]日をデータカットオフ日とした中間解析結果を提示した。

参考資料は、強直間代発作を有する特発性全般てんかん患者を対象にした外国第 III 相試験（N01057 試験：5.3.5.1.2）、ミオクロニー発作を有する特発性全般てんかん患者を対象にした外国第 III 相試験（N166 試験：5.3.5.1.3）及びこれら試験の外国長期継続投与試験（N167 試験：5.3.5.2.3）とした。

有害事象の分類･表記は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 17.0 を用いて統一した。

2.5.5.2　安全性の解析対象集団

（1）　第 III 相試験

安全性の解析対象集団として、N01159 試験及び N01363 試験では Safety Set（SS）、N01057 試験では Intention-to-Treat（ITT）集団を用いた。N01159 試験の SS 及び N01057 試験の ITT 集団の定義はいずれも「無作為割付け後に治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者集団」、N01363 試験の SS の定義は「治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者集団」であった。

N166 試験の ITT 集団は、ミオクロニー発作に加えて強直間代発作も有する被験者が含まれているため、2.5.5 項では ITT 集団の部分集団である強直間代発作を有する被験者集団（以下、GTC 集団と示す）を安全性の解析対象集団として用いた。GTC 集団の定義は「無作為割付け後に治験薬が 1 回以上投与された被験者のうち、観察期間又は治療期間で強直間代発作が 1 回以上発現した被験者集団」であった。

（2）　長期継続投与試験

N01361 試験では、安全性の解析対象集団は SS を用いた。SS の定義は「本試験で治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者集団」であった。

N167 試験は、4 つの先行試験（N01057 試験、N166 試験、N129 試験[注 1)]又は N164 試験[注 2)]）からの移行例を対象としており、強直間代発作以外の発作型を有する被験者も含まれていたことから、2.5.5 項では GTC 集団を安全性の解析対象集団として用いた。GTC 集団の定義は「先行試験の N01057 試験又は N166 試験の GTC 集団［2.5.5.2（1）項参照］から移行した被験者集団」であった。

注1) N129試験：[redacted]長期継続投与試験（治験実施地域：[redacted]）

注2) N164試験：[redacted]長期継続投与試験（治験実施地域：[redacted]）

（3） 成人患者集団、小児患者集団

本承認申請では、レベチラセタムの安全性を成人及び小児のそれぞれで評価するため、N01057試験のITT集団及びN166試験のGTC集団は、試験開始時の年齢で16歳以上の成人患者集団と16歳未満の小児患者集団に分け、N01361試験のSS及びN167試験のGTC集団は先行試験開始時の年齢で16歳以上の成人患者集団と16歳未満の小児患者集団に分けた。ITT集団、GTC集団及びSSの16歳以上の成人患者集団をそれぞれ「成人ITT集団」、「成人GTC集団」及び「成人SS」、16歳未満の小児患者集団をそれぞれ「小児ITT集団」、「小児GTC集団」及び「小児SS」とした。

N01159試験は16歳以上の患者が対象であり、N01363試験は16歳未満の患者が対象であるため、いずれもSSを安全性の解析対象集団として用いた。

2.5.5.3 人口統計学的特性及びその他の特性

（1） 成人患者集団

1） 第III相試験

N01159試験は16歳以上の成人患者を対象としており、SSはレベチラセタム群で126例及びプラセボ群で125例であった。レベチラセタム群の平均年齢は31.5歳、平均体重は64.6 kgであり、男性と女性の割合は62.7%と37.3%、日本人と中国人の割合は17.5%と82.5%であった。てんかんの平均発症年齢は15.07歳、平均罹病期間は16.99年であった。プラセボ群でも同様の傾向であり、レベチラセタム群とプラセボ群に大きな違いはみられなかった。レベチラセタム群の用量別では、1000 mg/日投与と3000 mg/日投与の間に大きな違いはみられなかった。

N01057試験の成人患者集団（成人ITT集団）は、レベチラセタム群で71例及びプラセボ群で76例であった。レベチラセタム群の平均年齢は28.6歳、平均体重は72.17 kgであり、男性と女性の割合は40.8%と59.2%であった。てんかんの平均発症年齢は11.22歳、平均罹病期間は17.86年であった。プラセボ群でも同様の傾向であり、レベチラセタム群とプラセボ群に大きな違いはみられなかった。

N166試験の成人患者集団（成人GTC集団）は、レベチラセタム群で20例及びプラセボ群で18例であった。レベチラセタム群の平均年齢は24.9歳、平均体重は75.48 kgであり、男性と女性の割合は50.0%と50.0%であった。てんかんの平均発症年齢は14.26歳、平均罹病期間は11.07年であった。プラセボ群でも同様の傾向であり、レベチラセタム群とプラセボ群に大きな違いはみられなかった。

2） 長期継続投与試験

N01361試験の成人患者集団（成人SS）は33例であった。平均年齢は31.7歳、平均体重は62.89 kgであり、男性と女性の割合は63.6%と36.4%であった。てんかんの平均発症年齢は13.20歳、平均罹病期間は19.01年であった。

N167試験の成人患者集団（成人GTC集団）は145例であった。平均年齢は29.4歳、平均体重は74.97 kgであり、男性と女性の割合は43.4%と56.6%であった。てんかんの平均発症年齢は12.47歳であり、平均罹病期間は17.44年であった。

（2） 小児患者集団

1） 第 III 相試験

N01363 試験は 4～16 歳未満の患者を対象としており、SS は 13 例であった。平均年齢は 9.7 歳、平均体重は 32.22 kg であり、男性と女性の割合は 69.2%と 30.8%であった。てんかんの平均発症年齢は 5.7 歳であり、平均罹病期間は 4.58 年であった。

N01057 試験の小児患者集団（小児 ITT 集団）は、レベチラセタム群で 9 例及びプラセボ群で 8 例であった。レベチラセタム群の平均年齢は 9.8 歳、平均体重は 44.24 kg であり、男性と女性の割合は 55.6%と 44.4%であった。てんかんの平均発症年齢は 6.15 歳、平均罹病期間は 4.10 年であった。プラセボ群でも同様の傾向であり、レベチラセタム群とプラセボ群に大きな違いはみられなかった。

N166 試験の小児患者集団（小児 GTC 集団）は、レベチラセタム群及びプラセボ群で各 2 例であった。レベチラセタム群の平均年齢は 13.5 歳、平均体重は 72.25 kg であり、男性と女性の割合は 0%と 100.0%であった。てんかんの平均発症年齢は 4.25 歳、平均罹病期間は 9.78 年であった。

2） 長期継続投与試験

N01361 試験の小児患者集団（小児 SS）は 11 例であった。平均年齢は 9.2 歳、平均体重は 29.61 kg であり、男性と女性の割合は 63.6%と 36.4%であった。てんかんの平均発症年齢は 5.28 歳であり、平均罹病期間は 4.45 年であった。

N167 試験の小児患者集団（小児 GTC 集団）は 17 例であった。平均年齢は 11.1 歳、平均体重は 48.40 kg であり、男性と女性の割合は 41.2%と 58.8%であった。てんかんの平均発症年齢は 5.92 歳であり、平均罹病期間は 5.60 年であった。

2.5.5.4　　治験薬の曝露状況

第 III 相試験（N01159 試験、N01363 試験、N01057 試験及び N166 試験）では治療期間＋減量期間の治験薬の曝露状況を、長期継続投与試験（N01361 試験及び N167 試験）では評価期間＋減量期間の治験薬の曝露状況を示した。

（1） 成人患者集団

1） 第 III 相試験

第 III 相試験の成人患者集団における治験薬の曝露状況を表 2.5.5-1 に示した。

N01159 試験では、レベチラセタム群の平均 1 日投与量（平均値、以下同様）は 1857.0 mg/日であった。治験薬の投与期間はレベチラセタム群で 172.1 日であり、用量別では 1000 mg/日投与で 167.3 日、3000 mg/日投与で 175.5 日であった。プラセボ群では 164.2 日であった。

N01057 試験の成人患者集団では、レベチラセタム群の平均 1 日投与量は 2601.9 mg/日であった。治験薬の投与期間はレベチラセタム群では 158.4 日であり、プラセボ群では 126.9 日であった。

N166 試験の成人患者集団では、レベチラセタム群の平均 1 日投与量は 2618.3 mg/日であった。治験薬の投与期間はレベチラセタム群では 113.1 日であり、プラセボ群では 102.6 日であった。

表 2.5.5-1　治験薬の曝露状況：N01159 試験（SS）、N01057 試験（成人 ITT 集団）、N166 試験（成人 GTC 集団）

	N01159 試験				N01057 試験		N166 試験	
	PBO 群 (N=125)	LEV 群			PBO 群 (N=76)	LEV 群 (N=71)	PBO 群 (N=18)	LEV 群 (N=20)
		1000 mg/日 [a] (N=53)	3000 mg/日 [b] (N=73)	全体 (N=126)				
レベチラセタムの平均 1 日投与量 (mg/日)								
例数	—	53	73	126	—	70 [c]	—	20
平均値 ± SD	—	998.9 ± 8.4	2480.0 ± 209.0	1857.0 ± 751.1	—	2601.9 ± 427.4	—	2618.3 ± 38.2
中央値	—	1000.0	2523.8	2244.6	—	2745.9	—	2622.2
最小値 – 最大値	—	939 – 1000	1784 – 2659	939 – 2659	—	719 – 2789	—	2523 – 2701
治験薬の投与期間 (日)								
例数	119 [d]	53	73	126	76	70 [c]	18	20
平均値 ± SD	164.2 ± 47.9	167.3 ± 64.6	175.5 ± 32.1	172.1 ± 48.5	126.9 ± 69.1	158.4 ± 36.5	102.6 ± 30.0	113.1 ± 3.7
中央値	194.0	196.0	196.0	196.0	166.8	168.0	112.0	112.0
最小値 – 最大値	8 – 259	2 – 206	91 – 238	2 – 238	1 – 189	17 – 198	18 – 132	107 – 123

LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ、SD：標準偏差

a) 用量調整期間の投与開始後 8 週間に強直間代発作が認められず、レベチラセタム 1000 mg/日を継続投与した被験者

b) 用量調整期間の投与開始後 8 週間に強直間代発作が認められ、レベチラセタム 3000 mg/日まで増量した被験者。Fallback オプションにより 2000 mg/日へ減量した被験者も含む

c) N01057 試験の 1 例（被験者番号 169/1243）はレベチラセタム群に割り付けられ、治験薬を投与されたが、割付け直後に追跡不能となり服薬情報が収集できなかった

d) N01159 試験の 6 例（被験者番号 008-00435、010-00347、012-00300、013-00376、013-00503、015-00515）はプラセボ群に割り付けられ、音声自動応答システム（IVRS）上でプラセボの処方が確認されたが、割付け後の服薬情報が得られなかったため、曝露状況の集計には含まれていない

再解析（5.3.5.4.1）Table 7.1、Table 7.2、Table 7.4、Table 7.10、Table 7.11、Table 7.14

2） 長期継続投与試験

長期継続投与試験の成人患者集団におけるレベチラセタムの曝露状況を表 2.5.5-2 に示した。

N01361 試験の成人患者集団では、レベチラセタムの平均 1 日投与量（平均値、以下同様）は 2232.2 mg/日であり、投与期間は 557.3 日であった。

N167 試験の成人患者集団では、レベチラセタムの平均 1 日投与量は 3001.0 mg/日であり、投与期間は 776.5 日であった。

表 2.5.5-2　レベチラセタムの曝露状況：N01361 試験（成人 SS）、N167 試験（成人 GTC 集団）

	N01361 試験			N167 試験				
	先行試験 (N01159 試験) の投与群			先行試験 (N01057 又は N166 試験) の投与群				
	PBO 群 (N=15)	LEV 群 (N=18)	全体 (N=33)	N01057 試験 PBO 群 (N=57)	N01057 試験 LEV 群 (N=58)	N166 試験 PBO 群 (N=12)	N166 試験 LEV 群 (N=18)	全体 (N=145)
平均 1 日投与量 (mg/日)								
例数	15	18	33	55	58	12	17	142
平均値 ± SD	2540.6 ± 740.1	1975.2 ± 923.8	2232.2 ± 880.2	2946.1 ± 473.9	3035.6 ± 350.6	3070.8 ± 449.2	3011.2 ± 377.1	3001.0 ± 411.9
中央値	2983.6	2185.7	2701.6	2996.4	2996.9	2998.4	2995.8	2996.8
最小値 – 最大値	850 – 3000	997 – 3000	850 – 3000	788 – 3993	1999 – 3966	2198 – 3890	2352 – 3930	788 – 3993
投与期間 (日)								
例数	15	18	33	55	58	12	17	142
平均値 ± SD	578.1 ± 369.2	540.1 ± 338.4	557.3 ± 347.6	690.7 ± 345.7	832.5 ± 351.7	964.7 ± 386.5	730.1 ± 444.1	776.5 ± 370.4
中央値	497.0	455.0	490.0	721.0	758.0	1107.5	643.0	748.5
最小値 – 最大値	50 – 1015	35 – 1092	35 – 1092	4 – 1582	53 – 1668	222 – 1417	59 – 1424	4 – 1668

LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ、SD：標準偏差
N01361 試験はデータカットオフ時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の中間解析結果を示す
再解析（5.3.5.4.1）Table 7.6、Table 7.8、Table 7.16、Table 7.18

（2）　小児患者集団

1）　第 III 相試験

第 III 相試験の小児患者集団における治験薬の曝露状況を表 2.5.5-3 に示した。

N01363 試験では、レベチラセタムの平均 1 日投与量（平均値、以下同様）は 1561.9 mg/日であり、投与期間は 149.8 日であった。

N01057 試験の小児患者集団では、レベチラセタム群の平均 1 日投与量は 2138.7 mg/日であった。治験薬の投与期間はレベチラセタム群では 155.8 日であり、プラセボ群では 75.7 日であった。

N166 試験の小児患者集団では、レベチラセタム群の平均 1 日投与量は 2580.7 mg/日であった。治験薬の投与期間はレベチラセタム群では 115.0 日であり、プラセボ群では 29.3 日であった。

表 2.5.5-3　治験薬の曝露状況：N01363 試験（SS）、N01057 試験（小児 ITT 集団）、N166 試験（小児 GTC 集団）

	N01363 試験	N01057 試験		N166 試験	
	レベチラセタム投与例 (N=13)	プラセボ群 (N=8)	レベチラセタム群 (N=9)	プラセボ群 (N=2)	レベチラセタム群 (N=2)
レベチラセタムの平均 1 日投与量 (mg/日)					
例数	13	–	9	–	2
平均値 ± 標準偏差	1561.9 ± 801.0	–	2138.7 ± 622.3	–	2580.7 ± 17.4
中央値	1234.0	–	2511.4	–	2580.7
最小値 – 最大値	644 – 2717	–	1356 – 2744	–	2568 – 2593
投与期間 (日)					
例数	13	8	9	2	2
平均値 ± 標準偏差	149.8 ± 52.6	75.7 ± 80.1	155.8 ± 46.8	29.3 ± 40.7	115.0 ± 2.8
中央値	169.0	48.8	174.0	29.3	115.0
最小値 – 最大値	4 – 176	1 – 174	41 – 188	1 – 58	113 – 117

N01363 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 9-1、再解析（5.3.5.4.1）Table 7.3、Table 7.5、Table 7.12、Table 7.13、Table 7.15

2）　長期継続投与試験

長期継続投与試験の小児患者集団におけるレベチラセタムの曝露状況を表 2.5.5-4 に示した。

N01361 試験の小児患者集団では、平均 1 日投与量（平均値、以下同様）は 1683.9 mg/日であり、投与期間は 617.5 日であった。

N167 試験の小児患者集団では、平均 1 日投与量は 2531.5 mg/日であり、投与期間は 779.2 日であった。

表 2.5.5-4　レベチラセタムの曝露状況：N01361 試験（小児 SS）、N167 試験（小児 GTC 集団）

	N01361 試験	N167 試験				
		先行試験 (N01057 又は N166 試験) の投与群				
	全体 (N=11)	N01057 試験 PBO 群 (N=7)	N01057 試験 LEV 群 (N=7)	N166 試験 PBO 群 (N=1)	N166 試験 LEV 群 (N=2)	全体 (N=17)
平均 1 日投与量 (mg/日)						
例数	11	7	7	1	2	17
平均値 ± SD	1683.9 ± 744.7	2199.9 ± 906.4	2568.8 ± 732.4	2994.9	3329.6 ± 215.9	2531.5 ± 808.6
中央値	1505.3	1986.5	2996.7	2994.9	3329.6	2996.3
最小値 – 最大値	767 – 2912	1142 – 3577	1496 – 2999	2995 – 2995	3177 – 3482	1142 – 3577
投与期間 (日)						
例数	11	7	7	1	2	17
平均値 ± SD	617.5 ± 279.0	833.9 ± 376.7	739.4 ± 490.4	874.0	679.5 ± 317.5	779.2 ± 391.8
中央値	508.0	713.0	807.0	874.0	679.5	807.0
最小値 – 最大値	98 – 1004	455 – 1408	187 – 1639	874 – 874	455 – 904	187 – 1639

LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ、SD：標準偏差
N01361 試験はデータカットオフ時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の中間解析結果を示す
再解析（5.3.5.4.1）Table 7.7、Table 7.9、Table 7.17、Table 7.19

2.5.5.5　比較的よくみられる有害事象

（1）　第 III 相試験

本項では、第 III 相試験（N01159 試験、N01363 試験、N01057 試験及び N166 試験）の治療期間[注3)]及び減量中止期間に発現した有害事象を集計した。

1）　成人患者集団

i)　日中共同第 III 相試験（N01159 試験）

N01159 試験のいずれかの投与群で発現率 5%以上の有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.5.5-5 に示した。すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 2.7.4.7 付録に示した。

有害事象はレベチラセタム群及びプラセボ群でそれぞれ 126 例中 72 例（57.1%）及び 125 例中 66 例（52.8%）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 30 例（23.8%）及び 17 例（13.6%）に認められた。レベチラセタム群で発現率 5%以上の有害事象は、鼻咽頭炎（24 例、19.0%）、尿中蛋白陽性（10 例、7.9%）、発熱、血小板数減少（各 7 例、5.6%）であった。これらの有害事象のうち、尿中蛋白陽性、発熱及び血小板数減少の発現率はレベチラセタム群でプラセボ

注3) N01159試験では治療期間は用量調整期間と評価期間を合計した期間とし、N01363試験、N01057試験及びN166試験では、治療期間は増量期間及び評価期間を合計した期間とした。

群に比べて高く（それぞれ 7.9% vs. 0.8%、5.6% vs. 4.0%、5.6% vs. 3.2%）、鼻咽頭炎は群間で大きな差はなかった。レベチラセタム群で発現率 5%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は尿中蛋白陽性（9 例、7.1%）であり、プラセボ群（1 例、0.8%）と比べて発現率は高かった。

高度の有害事象はレベチラセタム群では 1 例（0.8%）及びプラセボ群では 4 例（3.2%）に認められた。その内訳は、レベチラセタム群では妊娠及び人工流産の 1 例（1000 mg/日投与の被験者）であり、プラセボ群では溺死の 2 例、てんかんにおける原因不明の突然死、てんかんの各 1 例であった。

表 2.5.5-5　いずれかの投与群で発現率 5%以上の有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象：N01159 試験（SS）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=125)	レベチラセタム群		
		1000 mg/日 a) (N=53)	3000 mg/日 b) (N=73)	全体 (N=126)
すべての有害事象発現例数	66 (52.8)	29 (54.7)	43 (58.9)	72 (57.1)
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	5 (4.0)	3 (5.7)	4 (5.5)	7 (5.6)
感染症および寄生虫症				
鼻咽頭炎	21 (16.8)	11 (20.8)	13 (17.8)	24 (19.0)
臨床検査				
尿中蛋白陽性	1 (0.8)	3 (5.7)	7 (9.6)	10 (7.9)
血小板数減少	4 (3.2)	3 (5.7)	4 (5.5)	7 (5.6)
神経系障害				
浮動性めまい	9 (7.2)	2 (3.8)	2 (2.7)	4 (3.2)
因果関係が否定できないすべての有害事象発現例数	17 (13.6)	12 (22.6)	18 (24.7)	30 (23.8)
臨床検査				
尿中蛋白陽性	1 (0.8)	2 (3.8)	7 (9.6)	9 (7.1)

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 17.0
a) 用量調整期間の投与開始後 8 週間に強直間代発作が認められず、レベチラセタム 1000 mg/日を継続投与した被験者
b) 用量調整期間の投与開始後 8 週間に強直間代発作が認められ、レベチラセタム 3000 mg/日まで増量した被験者。Fallback オプションにより 2000 mg/日へ減量した被験者も含む
再解析（5.3.5.4.1）Table 8.1、Table 8.2、Table 8.65、Table 8.75

ii)　外国第 III 相試験（N01057 試験）

N01057 試験の成人患者集団のいずれかの投与群で発現率 5%以上の有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.5.5-6 に示した。すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 2.7.4.7 付録に示した。

有害事象はレベチラセタム群及びプラセボ群でそれぞれ 71 例中 51 例（71.8%）及び 76 例中 54 例（71.1%）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 29 例（40.8%）及び 24 例（31.6%）に認められた。レベチラセタム群で発現率 5%以上の有害事象は疲労、鼻咽頭炎、頭痛（各 8 例、11.3%）、下痢、浮動性めまい（各 7 例、9.9%）、インフルエンザ、傾眠（各 5 例、7.0%）であり、これらの有害事象の発現率はプラセボ群と比べて大きな違いはなかった。レベチラセタム群で発現率 5%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、疲労（8 例、11.3%）、浮動性めまい、頭痛、傾眠（各 4 例、5.6%）であり、これらの有害事象の発現率はプラセボ群と比べて大きな違いはなかった。

高度の有害事象はレベチラセタム群及びプラセボ群でそれぞれ 6 例（8.5%）及び 6 例（7.9%）に認められた。両投与群共に、2 例以上に認められた高度の有害事象はなかった。

表 2.5.5-6　いずれかの投与群で発現率 5%以上の有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象：N01057 試験（成人 ITT 集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=76)	レベチラセタム群 (N=71)
すべての有害事象発現例数	54 (71.1)	51 (71.8)
胃腸障害		
下痢	6 (7.9)	7 (9.9)
悪心	7 (9.2)	3 (4.2)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	7 (9.2)	8 (11.3)
感染症および寄生虫症		
鼻咽頭炎	4 (5.3)	8 (11.3)
インフルエンザ	6 (7.9)	5 (7.0)
尿路感染	6 (7.9)	3 (4.2)
傷害、中毒および処置合併症		
挫傷	5 (6.6)	3 (4.2)
靭帯捻挫	4 (5.3)	0
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	5 (6.6)	1 (1.4)
神経系障害		
頭痛	8 (10.5)	8 (11.3)
浮動性めまい	7 (9.2)	7 (9.9)
傾眠	6 (7.9)	5 (7.0)
振戦	4 (5.3)	3 (4.2)
精神障害		
不眠症	4 (5.3)	3 (4.2)
因果関係が否定できないすべての有害事象発現例数	24 (31.6)	29 (40.8)
胃腸障害		
悪心	4 (5.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	5 (6.6)	8 (11.3)
神経系障害		
浮動性めまい	3 (3.9)	4 (5.6)
頭痛	3 (3.9)	4 (5.6)
傾眠	4 (5.3)	4 (5.6)

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 17.0
再解析（5.3.5.4.1）Table 8.3、Table 8.66、Table 8.76

iii)　外国第 III 相試験（N166 試験）

N166 試験の成人患者集団のいずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.5.5-7 に示した。すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 2.7.4.2.1.1（1）3）ii)項に示した。

有害事象はレベチラセタム群及びプラセボ群でそれぞれ 20 例中 17 例（85.0%）及び 18 例中 16 例（88.9%）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 6 例（30.0%）及び 9 例（50.0%）に認められた。レベチラセタム群で最も発現率の高い有害事象は頭痛（4 例、20.0%）であり、その発現率はプラセボ群（6 例、33.3%）と大きな違いはみられなかった。レベチラセタム

群で最も発現率の高い治験薬との因果関係が否定できない有害事象は霧視（2 例、10.0%）であり、プラセボ群では本事象は認められなかった。

高度の有害事象はレベチラセタム群及びプラセボ群でそれぞれ 2 例（10.0%）及び 3 例（16.7%）に認められた。両投与群共に、2 例以上に認められた高度の有害事象はなかった。

表 2.5.5-7　いずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象：N166 試験（成人 GTC 集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=18)	レベチラセタム群 (N=20)
すべての有害事象発現例数	16 (88.9)	17 (85.0)
眼障害		
霧視	0	2 (10.0)
胃腸障害		
歯痛	2 (11.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	4 (22.2)	1 (5.0)
感染症および寄生虫症		
尿路感染	0	2 (10.0)
上気道感染	2 (11.1)	1 (5.0)
筋骨格系および結合組織障害		
頚部痛	1 (5.6)	3 (15.0)
神経系障害		
頭痛	6 (33.3)	4 (20.0)
精神障害		
睡眠障害	0	2 (10.0)
神経過敏	3 (16.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
鼻出血	0	2 (10.0)
因果関係が否定できないすべての有害事象発現例数	9 (50.0)	6 (30.0)
眼障害		
霧視	0	2 (10.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	3 (16.7)	1 (5.0)

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 17.0
再解析（5.3.5.4.1）Table 8.17、Table 8.43

iv)　成人患者集団における有害事象の考察

日中共同第 III 相試験（N01159 試験）のレベチラセタム群で発現率の高かった鼻咽頭炎、尿中蛋白陽性、発熱、血小板数減少について、外国第 III 相試験（N01057 試験及び N166 試験）の成人患者集団、及び部分発作に関する国内プラセボ対照比較試験（N165＋N01221 試験併合[注4)]）で得られた結果と比較して、以下のとおり考察した。

[注4)] 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした国内プラセボ対照比較試験2試験（N165試験及びN01221試験）の安全性併合解析。本項では増量期間＋評価期間＋減量中止期間の有害事象を示した[1)]。

a)　鼻咽頭炎

N01159 試験のレベチラセタム群における鼻咽頭炎の発現率は 19.0%（24/126 例）であり、プラセボ群の 16.8%（21/125 例）と同程度であった。鼻咽頭炎の発現率をレベチラセタム群の用量別でみた場合、1000 mg/日投与では 20.8%（11/53 例）、3000 mg/日投与では 17.8%（13/73 例）であった。

外国試験（N01057 試験及び N166 試験）の成人患者集団における鼻咽頭炎の発現率は、レベチラセタム群ではそれぞれ 11.3%（8/71 例）及び 5.0%（1/20 例）、プラセボ群ではそれぞれ 5.3%（4/76 例）及び 0%（0/18 例）であり、両群間で同程度であった。

部分発作に関する国内 N165＋N01221 試験併合では、レベチラセタム群における鼻咽頭炎の発現率は 34.2%（145/424 例）と高く、更にプラセボ群の 33.6%（47/140 例）と同程度であった。

以上より、N01159 試験におけるレベチラセタム群の鼻咽頭炎の発現率は外国試験に比べて高く、部分発作に関する国内 N165＋N01221 試験併合に比べて低かった。しかし、いずれの試験でもレベチラセタム群の発現率はプラセボ群と同程度であるため、鼻咽頭炎とレベチラセタム投与との関連性は低いと考えられた。

b)　尿中蛋白陽性

N01159 試験のレベチラセタム群における尿中蛋白陽性の発現率は 7.9%（10/126 例）であり、プラセボ群の 0.8%（1/125 例）に比べて高かった。レベチラセタム群の用量別でみた場合、尿中蛋白陽性の発現率は 1000 mg/日投与では 5.7%（3/53 例）、3000 mg/日投与では 9.6%（7/73 例）であった。レベチラセタム群の 1 例を除き、尿中蛋白陽性はすべて治験薬と関連ありと判断された（発現率はレベチラセタム群 7.1%、9/126 例；プラセボ群 0.8%、1/125 例）。尿中蛋白陽性はすべて中国人被験者に認められた。

外国試験（N01057 試験及び N166 試験）の成人患者集団では、尿中蛋白陽性は認められなかった。

部分発作に関する国内 N165＋N01221 試験併合では、レベチラセタム群における尿中蛋白陽性の発現率は 0.2%（1/424 例）であり、プラセボ群 2.1%（3/140 例）に比べて低かった。

以上より、N01159 試験のレベチラセタム群における尿中蛋白陽性は、部分発作の国内試験及び強直間代発作の外国試験に比べてその発現率は高く、その事象のほとんどは治験薬との因果関係は関連ありと判断された。しかし、N01159 試験で認められた尿中蛋白陽性は、いずれも重症度が軽度であり、治験薬の投与を中止せずに消失又は軽快したため、本事象に係わる安全性の懸念は低いと考えられた。

c)　発熱

N01159 試験のレベチラセタム群における発熱の発現率は 5.6%（7/126 例）であり、プラセボ群の 4.0%（5/125 例）に比べてやや高かった。レベチラセタム群の用量別でみた場合、発熱の発現率は 1000 mg/日投与では 5.7%（3/53 例）、3000 mg/日投与では 5.5%（4/73 例）であった。

外国試験（N01057 試験及び N166 試験）の成人患者集団では、発熱は N01057 試験のレベチラセタム群のみに認められ、その発現率は 2.8%（2/71 例）と低かった。

部分発作に関する国内 N165＋N01221 試験併合では、レベチラセタム群における発熱の発現率は 2.6%（11/424 例）であり、プラセボ群の 3.6%（5/140 例）と同程度であった。

以上より、N01159 試験におけるレベチラセタム群の発熱の発現率はプラセボ群に比べてやや高く、更に部分発作の国内試験及び強直間代発作の外国試験に比べて高かった。しかし、N01159 試験のレベチラセタム群に認められた発熱はいずれも重症度は軽度であり、治験薬の投与を中止せずに消失したため、本事象に係わる安全性の懸念は低いと考えられた。

d)　血小板数減少

N01159 試験のレベチラセタム群における血小板数減少の発現率は 5.6%（7/126 例）であり、プラセボ群の 3.2%（4/125 例）に比べてやや高かった。レベチラセタム群の用量別でみた場合、血小板数減少の発現率は 1000 mg/日投与では 5.7%（3/53 例）、3000 mg/日投与では 5.5%（4/73 例）であった。血小板数減少の多くは治験薬と関連ありと判断された（レベチラセタム群 4.0%、5/126 例；プラセボ群 1.6%、2/125 例）。血小板数減少は、日本人 1 例を除きすべて中国人に認められた。

外国試験（N01057 試験及び N166 試験）の成人患者集団では、血小板数減少は認められなかった。

部分発作に関する国内 N165＋N01221 試験併合では、レベチラセタム群における血小板数減少の発現率は 0.7%（3/424 例）であり、プラセボ群の 1.4%（2/140 例）と同程度であった。

以上より、N01159 試験におけるレベチラセタム群の血小板数減少の発現率はプラセボ群に比べてやや高く、更に部分発作の国内試験及び強直間代発作の外国試験と比べて高かった。N01159 試験のレベチラセタム群に認められた血小板数減少はいずれも重症度は軽度であり、日本人被験者 1 例を除き、治験薬の投与を中止せずに消失した。日本人被験者 1 例は、本試験終了時で未回復であったが、治験薬の投与は継続し、長期継続投与試験（N01361 試験）に移行した。N01361 試験のデータカットオフ時の転帰は未回復であった。血小板数減少については既に国内添付文書で注意喚起されていることから、更なる対応は不要と考えられた。

2）　小児患者集団

i)　国内第 III 相試験（N01363 試験）

N01363 試験で 2 例以上に認められた有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.5.5-8 に示した。すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 2.7.4.2.1.1（2）1）ii)項に示した。

有害事象は 13 例中 13 例（100%）に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 5 例（38.5%）に認められた。最も発現率の高い有害事象は鼻咽頭炎、痙攣及び傾眠（各 3 例、23.1%）であり、最も発現率の高い治験薬との因果関係が否定できない有害事象は傾眠（3 例、23.1%）であった。

有害事象はいずれも重症度が軽度又は中等度であった。

表 2.5.5-8　2 例以上に認められた有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象：N01363 試験（SS）

器官別大分類 　基本語	レベチラセタム投与例 (N=13)
すべての有害事象発現例数	13 (100)
胃腸障害 　下痢	 2 (15.4)
感染症および寄生虫症 　鼻咽頭炎	 3 (23.1)
神経系障害 　痙攣 　傾眠	 3 (23.1) 3 (23.1)
因果関係が否定できないすべての有害事象発現例数	5 (38.5)
神経系障害 　傾眠	 3 (23.1)

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 17.0
再解析（5.3.5.4.1）Table 8.19、Table 8.45

ii)　外国第 III 相試験（N01057 試験）

N01057 試験の小児患者集団のいずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.5.5-9 に示した。すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 2.7.4.2.1.1（2）2）ii)項に示した。

有害事象はレベチラセタム群及びプラセボ群でそれぞれ 9 例中 6 例（66.7%）及び 8 例中 5 例（62.5%）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 3 例（33.3%）及び 1 例（12.5%）に認められた。レベチラセタム群で最も発現率の高い有害事象は鼻咽頭炎（3 例、33.3%）であり、本事象はプラセボ群では認められなかった。両投与群共に、2 例以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象はなかった。

有害事象はいずれも重症度が軽度又は中等度であった。

表 2.5.5-9　いずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象：N01057 試験（小児 ITT 集団）

器官別大分類 　基本語	プラセボ群 (N=8)	レベチラセタム群 (N=9)
すべての有害事象発現例数	5 (62.5)	6 (66.7)
感染症および寄生虫症 　鼻咽頭炎	 0	 3 (33.3)
神経系障害 　頭痛	 2 (25.0)	 0
因果関係が否定できないすべての有害事象発現例数	1 (12.5)	3 (33.3)

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 17.0
再解析（5.3.5.4.1）Table 8.16、Table 8.42

iii)　外国第 III 相試験（N166 試験）

N166 試験の小児患者集団に認められたすべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 2.7.4.2.1.1（2）3）ii)項に示した。

プラセボ群 2 例に有害事象は認められなかった。

レベチラセタム群では有害事象は 2 例中 2 例（100%）に認められた。有害事象はいずれも 1 例ずつの発現であり、重症度は軽度であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は傾眠（1 例、50.0%）のみであった。

iv)　小児患者集団における有害事象の考察

国内第 III 相試験（N01363 試験）の被験者数は 13 例と少なかったため、明確な評価は困難であったが、最も発現率の高かった鼻咽頭炎、痙攣及び傾眠について、外国第 III 相試験（N01057 試験）の小児患者集団及び部分発作に関する国内非盲検試験（N01223 試験[注5)]）で得られた結果と比較して、以下のとおり考察した。

なお、外国第 III 相試験（N166 試験）では、レベチラセタム群及びプラセボ群の小児患者が各 2 例と少なかったため、考察の対象から除外した。

a)　鼻咽頭炎

N01363 試験の鼻咽頭炎の発現率は 23.1%（3/13 例）であり、N01057 試験のレベチラセタム投与小児患者（33.3%、3/9 例）及び部分発作に関する国内 N01223 試験（39.7%、29/73 例）よりも発現率は低かった。

N01363 試験で認められた鼻咽頭炎はいずれも治験薬との因果関係が否定され、重症度は軽度であり、治験薬の投与を中止せずに消失したことから、安全性に問題はないと考えられた。

b)　痙攣

N01363 試験の痙攣の発現率は 23.1%（3/13 例）であり、N01057 試験のレベチラセタム投与小児患者（0%、0/9 例）及び部分発作に関する国内 N01223 試験（1.4%、1/73 例）よりも発現率は高かった。

N01363 試験で認められた痙攣はいずれも治験薬との因果関係は否定され、重症度は軽度であり、治験薬の投与を中止せずに消失した。

c)　傾眠

N01363 試験の傾眠の発現率は 23.1%（3/13 例）であり、N01057 試験のレベチラセタム小児患者の発現率（0%、0/9 例）よりも高かったが、部分発作に関する国内 N01223 試験（43.8%、32/73 例）よりも発現率は低かった。

[注5)] 部分発作を有する4歳以上の小児てんかん患者を対象とした国内非盲検試験。本項では、第1期（増量期間4週間＋評価期間10週間＋減量中止期間6週間）の有害事象を示した[2)]。

N01363 試験で認められた傾眠はいずれも治験薬と関連ありと判断された。3 例中 2 例の傾眠は、重症度が軽度であり、転帰は未回復であったが、治験薬の投与は継続された。残り 1 例は、中等度の傾眠により治験薬の投与が中止され、試験終了後の追跡調査で回復が確認された。

傾眠は、既に国内添付文書において、最も頻度の高い区分（3%以上）に分類される副作用として明記しており、更なる対応は不要と考えられた。

（2） 長期継続投与試験

本項では、長期継続投与試験（N01361 試験及び N167 試験）の評価期間及び減量中止期間に発現した有害事象を集計した。

1） 成人患者集団

i) 国内長期継続投与試験（N01361 試験）

N01361 試験の成人患者集団で 2 例以上に認められた有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.5.5-10 に示した。すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 2.7.4.2.1.1（1）4）ii)項に示した。

有害事象は 33 例中 30 例（90.9%）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 14 例（42.4%）に認められた。最も発現率の高い有害事象は鼻咽頭炎（20 例、60.6%）、次いで下痢、挫傷、頭痛、傾眠（各 6 例、18.2%）であり、最も発現率の高い治験薬との因果関係が否定できない有害事象は傾眠（5 例、15.2%）であった。

高度の有害事象は 2 例（6.1%）に認められ、その内訳は頚椎骨折、大腿骨頚部骨折の各 1 例（3.0%）であった。

表 2.5.5-10　全体で 2 例以上に認められた有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象：N01361 試験（成人 SS）

器官別大分類 基本語	先行試験 (N01159 試験) の投与群		
	プラセボ群 (N=15)	レベチラセタム群 (N=18)	全体 (N=33)
すべての有害事象発現例数	13 (86.7)	17 (94.4)	30 (90.9)
胃腸障害			
下痢	4 (26.7)	2 (11.1)	6 (18.2)
齲歯	2 (13.3)	3 (16.7)	5 (15.2)
便秘	2 (13.3)	2 (11.1)	4 (12.1)
口唇炎	1 (6.7)	1 (5.6)	2 (6.1)
一般・全身障害および投与部位の状態			
発熱	2 (13.3)	0	2 (6.1)
感染症および寄生虫症			
鼻咽頭炎	9 (60.0)	11 (61.1)	20 (60.6)
インフルエンザ	1 (6.7)	2 (11.1)	3 (9.1)
胃腸炎	1 (6.7)	1 (5.6)	2 (6.1)
歯髄炎	1 (6.7)	1 (5.6)	2 (6.1)
傷害、中毒および処置合併症			
挫傷	2 (13.3)	4 (22.2)	6 (18.2)
擦過傷	3 (20.0)	2 (11.1)	5 (15.2)
過量投与	2 (13.3)	0	2 (6.1)
創傷	0	2 (11.1)	2 (6.1)
臨床検査			
体重増加	1 (6.7)	2 (11.1)	3 (9.1)
筋骨格系および結合組織障害			
四肢痛	1 (6.7)	1 (5.6)	2 (6.1)
神経系障害			
頭痛	3 (20.0)	3 (16.7)	6 (18.2)
傾眠	5 (33.3)	1 (5.6)	6 (18.2)
痙攣	2 (13.3)	1 (5.6)	3 (9.1)
精神障害			
ストレス	1 (6.7)	1 (5.6)	2 (6.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
咳嗽	1 (6.7)	2 (11.1)	3 (9.1)
皮膚および皮下組織障害			
湿疹	2 (13.3)	1 (5.6)	3 (9.1)
皮膚びらん	1 (6.7)	2 (11.1)	3 (9.1)
因果関係が否定できないすべての有害事象発現例数	7 (46.7)	7 (38.9)	14 (42.4)
神経系障害			
傾眠	4 (26.7)	1 (5.6)	5 (15.2)

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 17.0
データカットオフ時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の中間解析結果
再解析（5.3.5.4.1）Table 8.20、Table 8.46

ii)　外国長期継続投与試験（N167 試験）

N167 試験の成人患者集団で発現率 5%以上の有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.5.5-11 に示した。すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 2.7.4.7 付録に示した。

有害事象は 145 例中 111 例（76.6%）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 44 例（30.3%）に認められた。発現率 5%以上の有害事象は、頭痛（26 例、17.9%）、鼻咽頭炎（20 例、13.8%）、浮動性めまい、うつ病（各 15 例、10.3%）、インフルエンザ、体重増加（各 12 例、8.3%）、痙攣（11 例、7.6%）、嘔吐（10 例、6.9%）、尿路感染、振戦（各 9 例、6.2%）であり、