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、浮動性めまい及びうつ病（各 8 例、5.5%）であった。

高度の有害事象は 23 例（15.9%）に認められ、2 例以上に認められた高度の有害事象は痙攣（3 例、2.1%）、胸痛、攻撃性、うつ病（各 2 例、1.4%）であった。

表 2.5.5-11　全体で発現率 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：N167 試験（成人 GTC 集団）

器官別大分類 基本語	先行試験 (N01057 又は N166 試験) の投与群				
	N01057 試験 プラセボ群 (N=57)	N01057 試験 レベチラセタム群 (N=58)	N166 試験 プラセボ群 (N=12)	N166 試験 レベチラセタム群 (N=18)	全体 (N=145)
すべての有害事象発現例数	43 (75.4)	42 (72.4)	10 (83.3)	16 (88.9)	111 (76.6)
胃腸障害					
嘔吐	4 (7.0)	3 (5.2)	2 (16.7)	1 (5.6)	10 (6.9)
感染症および寄生虫症					
鼻咽頭炎	10 (17.5)	5 (8.6)	4 (33.3)	1 (5.6)	20 (13.8)
インフルエンザ	4 (7.0)	4 (6.9)	2 (16.7)	2 (11.1)	12 (8.3)
尿路感染	4 (7.0)	5 (8.6)	0	0	9 (6.2)
臨床検査					
体重増加	4 (7.0)	3 (5.2)	2 (16.7)	3 (16.7)	12 (8.3)
神経系障害					
頭痛	7 (12.3)	7 (12.1)	6 (50.0)	6 (33.3)	26 (17.9)
浮動性めまい	6 (10.5)	4 (6.9)	2 (16.7)	3 (16.7)	15 (10.3)
痙攣	4 (7.0)	4 (6.9)	1 (8.3)	2 (11.1)	11 (7.6)
振戦	2 (3.5)	5 (8.6)	1 (8.3)	1 (5.6)	9 (6.2)
精神障害					
うつ病	7 (12.3)	6 (10.3)	1 (8.3)	1 (5.6)	15 (10.3)
因果関係が否定できないすべての有害事象発現例数	18 (31.6)	17 (29.3)	5 (41.7)	4 (22.2)	44 (30.3)
神経系障害					
浮動性めまい	3 (5.3)	3 (5.2)	2 (16.7)	0	8 (5.5)
精神障害					
うつ病	5 (8.8)	3 (5.2)	0	0	8 (5.5)

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 17.0
再解析（5.3.5.4.1）Table 8.22、Table 8.48

iii)　成人患者集団における長期投与時の有害事象の考察

国内長期継続投与試験（N01361 試験）の成人患者集団で最も発現率の高かった有害事象（鼻咽頭炎）、及び最も発現率の高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象（傾眠）について、外国長期継続投与試験（N167 試験）の成人患者集団、及び部分発作に関する国内長期継続投与試験（N01020＋N01222 試験併合[注6)]）で得られた結果と比較して、以下のとおり考察した。

a)　鼻咽頭炎

N01361 試験の成人患者集団における鼻咽頭炎の発現率は 60.6%（20/33 例）であり、N167 試験の成人患者集団の発現率（13.8%、20/145 例）より高く、部分発作に関する国内 N01020＋N01222 試験併合で得られた発現率（64.5%、354/549 例）と同程度であった。

注6) 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした国内長期継続投与試験2試験（N01020試験及びN01222試験）の安全性併合解析。本項では、当該試験開始後に認められた有害事象を示した[3)]。

N01361 試験の成人患者集団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、重症度は軽度であったことから、安全性に問題はないと考えられた。

b)　傾眠

N01361 試験の成人患者集団における傾眠の発現率は 18.2%（6/33 例）であり、N167 試験の成人患者集団の発現率（4.1%、6/145 例）より高く、部分発作に関する国内 N01020＋N01222 試験併合で得られた発現率（34.4%、189/549 例）より低かった。

N01361 試験の成人患者集団で認められた傾眠は、1 例を除きすべて治験薬と関連ありと判断されたが、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、安全性上の新たな問題はないと考えられた。なお、傾眠については、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）　小児患者集団

i)　国内長期継続投与試験（N01361 試験）

N01361 試験の小児患者集団で 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 2.5.5-12 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）4）ii)項に示した。

有害事象は 11 例中 11 例（100%）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 3 例（27.3%）に認められた。最も発現率の高い有害事象は鼻咽頭炎（8 例、72.7%）であり、次いで痙攣（7 例、63.6%）及びインフルエンザ（4 例、36.4%）であった。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心電図 QT 延長（2 例、18.2%）であった。

高度の有害事象として、喘息発作重積が 1 例（9.1%）に認められた。

表 2.5.5-12　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（小児 SS）

器官別大分類 基本語	全体 (N=11)
すべての有害事象発現例数	11 (100)
胃腸障害	
齲歯	3 (27.3)
嘔吐	3 (27.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	
発熱	2 (18.2)
感染症および寄生虫症	
鼻咽頭炎	8 (72.7)
インフルエンザ	4 (36.4)
気管支炎	2 (18.2)
結膜炎	2 (18.2)
中耳炎	2 (18.2)
臨床検査	
心電図ＱＴ延長	2 (18.2)
神経系障害	
痙攣	7 (63.6)
因果関係が否定できないすべての有害事象発現例数	3 (27.3)
臨床検査	
心電図ＱＴ延長	2 (18.2)

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 8.21、Table 8.47

ii)　外国長期継続投与試験（N167 試験）

N167 試験の小児患者集団で 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 2.5.5-13 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）5）ii)項に示した。

有害事象は 17 例中 10 例（58.8%）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 7 例（41.2%）に認められた。最も発現率の高い有害事象は発熱、インフルエンザ（各 3 例、17.6%）であり、次いで痙攣、頭痛、てんかん重積状態、振戦、攻撃性、歯ぎしり（各 2 例、11.8%）であった。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攻撃性（2 例、11.8%）であった。

高度の有害事象として、てんかん重積状態が 2 例（11.8%）に認められた。

表 2.5.5-13　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：N167 試験（小児 GTC 集団）

器官別大分類 基本語	先行試験 (N01057 又は N166 試験) の投与群				
	N01057 試験 プラセボ群 (N=7)	N01057 試験 レベチラセタム群 (N=7)	N166 試験 プラセボ群 (N=1)	N166 試験 レベチラセタム群 (N=2)	全体 (N=17)
すべての有害事象発現例数	3 (42.9)	4 (57.1)	1 (100)	2 (100)	10 (58.8)
一般・全身障害および投与部位の状態					
発熱	2 (28.6)	1 (14.3)	0	0	3 (17.6)
感染症および寄生虫症					
インフルエンザ	0	2 (28.6)	1 (100)	0	3 (17.6)
神経系障害					
痙攣	1 (14.3)	0	0	1 (50.0)	2 (11.8)
頭痛	1 (14.3)	0	1 (100)	0	2 (11.8)
てんかん重積状態	0	1 (14.3)	0	1 (50.0)	2 (11.8)
振戦	2 (28.6)	0	0	0	2 (11.8)
精神障害					
攻撃性	2 (28.6)	0	0	0	2 (11.8)
歯ぎしり	1 (14.3)	1 (14.3)	0	0	2 (11.8)
因果関係が否定できないすべての有害事象発現例数	3 (42.9)	2 (28.6)	0	2 (100)	7 (41.2)
精神障害					
攻撃性	2 (28.6)	0	0	0	2 (11.8)

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 17.0
再解析（5.3.5.4.1）Table 8.23、Table 8.49

iii)　小児患者集団における長期投与時の有害事象の考察

国内長期継続投与試験（N01361 試験）では小児被験者数が少なかったため、明確な評価は困難であったが、最も発現率の高かった有害事象（鼻咽頭炎）及び最も発現率の高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象（心電図 QT 延長）について、外国長期継続投与試験（N167 試験）の小児患者集団及び部分発作の国内非盲検試験（N01223 試験[注7)]）で得られた結果と比較して、以下のとおり考察した。

a)　鼻咽頭炎

N01361 試験の小児患者集団における鼻咽頭炎の発現率は 72.7%（8/11 例）であり、N167 試験の小児患者集団の発現率（5.9%、1/17 例）に比べて高く、部分発作に関する国内 N01223 試験で得られた発現率（76.4%、42/55 例）と同程度であった。

N01361 試験の小児患者集団で認められた鼻咽頭炎はいずれも治験薬との因果関係は否定され、重症度は軽度であったことから、安全性に問題はないと考えられた。

b)　心電図 QT 延長

N01361 試験の小児患者集団における心電図 QT 延長の発現率は 18.2%（2/11 例）であり、N167 試験の小児患者集団及び部分発作に関する国内 N01223 試験では認められなかった。

注7) 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2期（継続投与期間＋減量中止期間）の有害事象を示した[4)]。

N01361 試験の小児患者集団で認められた心電図 QT 延長は、いずれも治験薬と関連ありと判断されたが、重症度が軽度であり、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上の新たな問題はないと考えられた。心電図 QT 延長の詳細は 2.5.5.11.4（2）2）ii)項に記載した。

（3） 比較的よくみられる有害事象のまとめ

最もよくみられた有害事象は、成人被験者（N01159 試験）では鼻咽頭炎、尿中蛋白陽性、発熱、血小板数減少であり、小児被験者（N01363 試験）では鼻咽頭炎、痙攣及び傾眠であった。これらの有害事象について、部分発作に関する国内試験と比較した結果、安全性上の新たな問題は認められなかった。長期継続投与試験（N01361 試験）についても、成人被験者及び小児被験者共に安全性上の新たな問題は認められなかった。

2.5.5.6 発現時期別の有害事象

レベチラセタムの長期投与時の有害事象プロファイルを評価するため、先行試験と継続試験を合計したレベチラセタム曝露期間中 5%以上の被験者に発現した有害事象について、発現時期別（12 週間ごと）に解析した。

（1） 成人患者集団

1） 日中共同第 III 相試験（N01159 試験）及びその長期継続投与試験（N01361 試験）

N01159 試験及び N01361 試験でレベチラセタムが投与された成人患者集団で、発現率 5%以上の有害事象を発現時期別（12 週間ごと）に表 2.5.5-14 に示した。

有害事象発現率は 28.1%～81.8%であり、発現時期に一定の傾向は認められなかった。また、レベチラセタム長期投与により、特定の有害事象発現例数の増加や新たな有害事象の発現等の有害事象プロファイルの変化は認められなかった。

表 2.5.5-14 発現時期別の有害事象（発現率 5%以上）：N01159＋N01361 試験（成人患者集団）

器官別大分類 基本語	レベチラセタム投与例											
	≥1d, ≤12w (N=218)	>12w, ≤24w (N=130)	>24w, ≤36w (N=121)	>36w, ≤48w (N=29)	>48w, ≤60w (N=27)	>60w, ≤72w (N=25)	>72w, ≤84w (N=22)	>84w, ≤96w (N=17)	>96w, ≤108w (N=16)	>108w, ≤120w (N=14)	>120w, ≤132w (N=13)	>132w (N=11)
すべての有害事象発現例数	77 (35.3)	51 (39.2)	34 (28.1)	19 (65.5)	17 (63.0)	11 (44.0)	10 (45.5)	8 (47.1)	10 (62.5)	8 (57.1)	6 (46.2)	9 (81.8)
胃腸障害												
下痢	6 (2.8)	3 (2.3)	1 (0.8)	2 (6.9)	1 (3.7)	0	0	1 (5.9)	1 (6.3)	1 (7.1)	0	0
感染症および寄生虫症												
鼻咽頭炎	19 (8.7)	14 (10.8)	12 (9.9)	8 (27.6)	6 (22.2)	0	3 (13.6)	1 (5.9)	1 (6.3)	1 (7.1)	3 (23.1)	1 (9.1)
神経系障害												
頭痛	8 (3.7)	3 (2.3)	3 (2.5)	2 (6.9)	1 (3.7)	1 (4.0)	1 (4.5)	0	0	0	0	0
傾眠	10 (4.6)	0	1 (0.8)	1 (3.4)	0	0	0	0	0	0	0	0

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 17.0
N＝各期間の被験者数
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 8.24、Table 8.102、Table 8.116

2)　外国第 III 相試験（N01057/N166 試験）及びその長期継続投与試験（N167 試験）

N01057/N166 試験及び N167 試験でレベチラセタムが投与された成人患者集団で、発現率 5%以上の有害事象を発現時期別（12 週間ごと）に表 2.5.5-15 に示した。

有害事象発現率は投与開始後 1 日～12 週が最も高かった（60.0%、99/165 例）。レベチラセタム長期投与により、特定の有害事象発現例数の増加や新たな有害事象の発現等の有害事象プロファイルの変化は認められなかった。

表 2.5.5-15　発現時期別の有害事象（発現率 5%以上）：
N01057/N166＋N167 試験（成人患者集団）

器官別大分類 基本語	レベチラセタム投与例											
	≥1d, ≤12w (N=165)	>12w, ≤24w (N=152)	>24w, ≤36w (N=146)	>36w, ≤48w (N=134)	>48w, ≤60w (N=130)	>60w, ≤72w (N=128)	>72w, ≤84w (N=125)	>84w, ≤96w (N=115)	>96w, ≤108w (N=110)	>108w, ≤120w (N=95)	>120w, ≤132w (N=80)	>132w (N=71)
すべての有害事象発現例数	99 (60.0)	64 (42.1)	59 (40.4)	39 (29.1)	47 (36.2)	28 (21.9)	35 (28.0)	17 (14.8)	23 (20.9)	13 (13.7)	10 (12.5)	28 (39.4)
胃腸障害												
下痢	9 (5.5)	2 (1.3)	1 (0.7)	0	2 (1.5)	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (1.3)	2 (2.8)
悪心	8 (4.8)	0	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	2 (2.8)
嘔吐	4 (2.4)	1 (0.7)	3 (2.1)	0	2 (1.5)	0	0	1 (0.9)	2 (1.8)	0	0	2 (2.8)
一般・全身障害および投与部位の状態												
疲労	13 (7.9)	3 (2.0)	2 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症												
インフルエンザ	5 (3.0)	4 (2.6)	4 (2.7)	4 (3.0)	1 (0.8)	2 (1.6)	2 (1.6)	2 (1.7)	1 (0.9)	2 (2.1)	0	0
鼻咽頭炎	10 (6.1)	6 (3.9)	6 (4.1)	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (2.3)	3 (2.4)	1 (0.9)	4 (3.6)	2 (2.1)	0	2 (2.8)
尿路感染	4 (2.4)	3 (2.0)	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.5)	1 (0.8)	0	1 (0.9)	2 (1.8)	0	0	1 (1.4)
傷害、中毒および処置合併症												
挫傷	2 (1.2)	2 (1.3)	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	1 (0.9)	0	1 (1.3)	0
臨床検査												
体重増加	5 (3.0)	3 (2.0)	1 (0.7)	0	4 (3.1)	0	1 (0.8)	0	2 (1.8)	0	0	1 (1.4)
神経系障害												
痙攣	0	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (2.6)	1 (0.9)	0	1 (1.3)	2 (2.8)
浮動性めまい	10 (6.1)	6 (3.9)	8 (5.5)	2 (1.5)	2 (1.5)	1 (0.8)	2 (1.6)	0	2 (1.8)	0	0	0
頭痛	16 (9.7)	12 (7.9)	6 (4.1)	9 (6.7)	8 (6.2)	3 (2.3)	7 (5.6)	2 (1.7)	3 (2.7)	2 (2.1)	2 (2.5)	3 (4.2)
傾眠	11 (6.7)	3 (2.0)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
振戦	5 (3.0)	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.6)	1 (0.9)	0	1 (1.1)	0	1 (1.4)
精神障害												
うつ病	1 (0.6)	4 (2.6)	4 (2.7)	4 (3.0)	1 (0.8)	0	0	2 (1.7)	1 (0.9)	0	2 (2.5)	1 (1.4)
不眠症	3 (1.8)	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (1.6)	1 (0.8)	0	0	0	0	0

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 17.0
N = 各期間の被験者数
再解析（5.3.5.4.1）Table 8.26、Table 8.104、Table 8.118

(2)　小児患者集団

1)　国内第 III 相試験（N01363 試験）及びその長期継続投与試験（N01361 試験）

N01363 試験及び N01361 試験でレベチラセタムが投与された小児患者集団で 2 例以上に認められた有害事象を発現時期別（12 週間ごと）に表 2.5.5-16 に示した。

レベチラセタムを投与された被験者数が少なかったものの、有害事象発現率に一定の傾向は認められず、レベチラセタム長期投与により、特定の有害事象発現例数の増加や新たな有害事象の発現等の有害事象プロファイルの変化は認められなかった。

表 2.5.5-16　発現時期別の有害事象（2 例以上）：N01363＋N01361 試験（小児患者集団）

器官別大分類 基本語	レベチラセタム投与例											
	≥1d, ≤12w (N=13)	>12w, ≤24w (N=11)	>24w, ≤36w (N=11)	>36w, ≤48w (N=11)	>48w, ≤60w (N=10)	>60w, ≤72w (N=10)	>72w, ≤84w (N=10)	>84w, ≤96w (N=9)	>96w, ≤108w (N=6)	>108w, ≤120w (N=5)	>120w, ≤132w (N=5)	>132w (N=4)
すべての有害事象発現例数	11 (84.6)	6 (54.5)	9 (81.8)	7 (63.6)	4 (40.0)	4 (40.0)	5 (50.0)	5 (55.6)	4 (66.7)	2 (40.0)	3 (60.0)	1 (25.0)
胃腸障害												
齲歯	1 (7.7)	0	2 (18.2)	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0
下痢	2 (15.4)	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	1 (7.7)	0	0	1 (9.1)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	0	0	0	2 (18.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)
一般・全身障害および投与部位の状態												
発熱	1 (7.7)	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (20.0)	0
感染症および寄生虫症												
気管支炎	0	0	0	1 (9.1)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0
結膜炎	0	0	1 (9.1)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	0	0	1 (9.1)	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (16.7)	0	0	0
鼻咽頭炎	2 (15.4)	1 (9.1)	4 (36.4)	2 (18.2)	1 (10.0)	1 (10.0)	4 (40.0)	3 (33.3)	2 (33.3)	2 (40.0)	3 (60.0)	1 (25.0)
中耳炎	0	1 (9.1)	0	1 (9.1)	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0
臨床検査												
心電図ＱＴ延長	0	0	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害												
痙攣	3 (23.1)	2 (18.2)	4 (36.4)	2 (18.2)	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (11.1)	0	0	1 (20.0)	0
頭痛	1 (7.7)	0	0	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
傾眠	3 (23.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 17.0
N＝各期間の被験者数
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 8.25、Table 8.103、Table 8.117

2）　外国第 III 相試験（N01057/N166 試験）及びその長期継続投与試験（N167 試験）

N01057/N166 試験及び N167 試験でレベチラセタムを投与した小児患者集団で 2 例以上に認められた有害事象を発現時期別（12 週間ごと）に表 2.5.5-17 に示した。

レベチラセタムを投与された被験者数が少なかったものの、有害事象発現率に一定の傾向は認められず、レベチラセタム長期投与により、特定の有害事象発現例数の増加や新たな有害事象の発現等の有害事象プロファイルの変化は認められなかった。

表 2.5.5-17　発現時期別の有害事象（2 例以上）：N01057/N166＋N167 試験（小児患者集団）

器官別大分類 基本語	レベチラセタム投与例											
	≥1d, ≤12w (N=20)	>12w, ≤24w (N=18)	>24w, ≤36w (N=17)	>36w, ≤48w (N=17)	>48w, ≤60w (N=17)	>60w, ≤72w (N=17)	>72w, ≤84w (N=14)	>84w, ≤96w (N=14)	>96w, ≤108w (N=11)	>108w, ≤120w (N=10)	>120w, ≤132w (N=9)	>132w (N=7)
すべての有害事象発現例数	10 (50.0)	7 (38.9)	6 (35.3)	2 (11.8)	8 (47.1)	3 (17.6)	4 (28.6)	2 (14.3)	2 (18.2)	2 (20.0)	0	4 (57.1)
胃腸障害												
嘔吐	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)
一般・全身障害および投与部位の状態												
発熱	1 (5.0)	1 (5.6)	0	0	1 (5.9)	0	1 (7.1)	1 (7.1)	0	0	0	1 (14.3)
感染症および寄生虫症												
インフルエンザ	0	0	0	0	2 (11.8)	0	2 (14.3)	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	3 (15.0)	0	0	1 (5.9)	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (10.0)	0	1 (14.3)
咽頭炎	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	0	0	0	1 (14.3)
上気道感染	0	1 (5.6)	0	0	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)
ウイルス感染	0	1 (5.6)	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)
臨床検査												
抗痙攣剤濃度減少	0	0	2 (11.8)	0	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害												
痙攣	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.9)	0	1 (7.1)	0	0	0	0	0
頭痛	1 (5.0)	1 (5.6)	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0	0	0	0
傾眠	1 (5.0)	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
てんかん重積状態	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0	0	0
振戦	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0	1 (10.0)	0	0
精神障害												
異常行動	1 (5.0)	2 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
攻撃性	1 (5.0)	1 (5.6)	1 (5.9)	0	1 (5.9)	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0
歯ぎしり	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害												
咳嗽	1 (5.0)	0	0	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0	0

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 17.0
N＝各期間の被験者数
再解析（5.3.5.4.1）Table 8.27、Table 8.105、Table 8.119

2.5.5.7　死亡

（1）　成人患者集団

1）　第 III 相試験

N01159 試験では、プラセボ群で 3 例の死亡が報告され（いずれも中国人被験者）、その内訳は溺死が 2 例、てんかんにおける原因不明の突然死が 1 例であった。レベチラセタム群では死亡は報告されなかった。N01057 試験の成人患者集団では、レベチラセタム群の 1 例で死亡（突然死）が報告された。N166 試験の成人患者集団では死亡は報告されなかった。

N01159 試験のプラセボ群の死亡例の詳細は 2.7.6.1.1 項に、N01057 試験のレベチラセタム群の死亡例の詳細は 2.7.4.2.1.3（1）2）項に記載した。

2）　長期継続投与試験

N01361 試験の成人患者集団では、データカットオフ（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに死亡は報告されなかった。N167 試験の成人患者集団では、1 例の死亡（統合失調症、自殺既遂）が報告された。

死亡例の詳細は 2.7.4.2.1.3（1）5）項に記載した。

（2） 小児患者集団

1） 第 III 相試験

N01363 試験及び N01057 試験の小児患者集団、並びに N166 試験の小児患者集団では、死亡は報告されなかった。

2） 長期継続投与試験

N01361 試験の小児患者集団及び N167 試験の小児患者集団では、死亡は報告されなかった。

2.5.5.8 その他の重篤な有害事象

（1） 成人患者集団

1） 第 III 相試験

N01159 試験では、重篤な有害事象（死亡を含む）は、レベチラセタム群の 126 例中 2 例（1.6%）に 2 件、プラセボ群の 125 例中 4 例（3.2%）に 4 件報告され、プラセボ群の方が発現率は高かった。レベチラセタム群では中国人 1 例に人工流産が、日本人 1 例に肺炎が認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。人工流産は減量中止期間に発現し、転帰は回復であった。肺炎は評価期間に発現し、治験薬の投与を中止せずに消失した。プラセボ群では中国人 4 例に重篤な有害事象が認められ、そのうち 2 例が溺死、1 例がてんかん、1 例がてんかんにおける原因不明の突然死であった。

N01057 試験の成人患者集団では、重篤な有害事象（死亡を含む）は、レベチラセタム群の 71 例中 4 例（5.6%）に 6 件、プラセボ群の 76 例中 9 例（11.8%）に 13 件報告され、プラセボ群の方が発現率は高かった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、レベチラセタム群では 1 例（攻撃性が 1 例）に、プラセボ群では 2 例（徐脈が 1 例、大発作痙攣が 1 例）に認められた。レベチラセタム群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

N166 試験の成人患者集団では、重篤な有害事象はレベチラセタム群で 20 例中 3 例（15.0%）に 4 件認められ、その内訳は精巣炎が 1 例、アルコール中毒が 1 例、顔面腫脹及び頚部痛が 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。プラセボ群では重篤な有害事象は認められなかった。

2） 長期継続投与試験

N01361 試験の成人患者集団では、重篤な有害事象は 33 例中 7 例（21.2%）に 15 件報告された。その内訳は斜頚、乳腺腺腫、てんかん及び前立腺炎、大腿骨頚部骨折、インフルエンザ及び RS ウイルス肺炎、人工流産、頚椎骨折の各 1 例であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象として、1 例に乳腺腺腫が認められた。人工流産を除くすべての重篤な有害事象は評価期間に認められ、治験薬の投与を中止せずにデータカットオフまでに消失又は軽快した。人工流産は後観察期間に発現し、転帰は回復であった。

N167 試験の成人患者集団では、重篤な有害事象（死亡を含む）は 145 例中 24 例（16.6%）に 40 件報告された。そのうち治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 8 例（てんかん、胎児死亡、うつ病、手骨折及び手首関節骨折、精神病性障害及び自殺念慮、統合失調症、紅斑性皮疹、痙攣が各 1 例）に認められた。痙攣に関連する重篤な有害事象は 8 例に認められ、その内訳は痙攣

（5 例）、てんかん重積状態（1 例）、発作後状態及び痙攣（1 例）、大発作痙攣（1 例）であった。このうち 1 例（被験者番号 333/004）の痙攣は治験薬の投与中止に至った。

（2） 小児患者集団

1） 第 III 相試験

N01363 試験、N01057 試験の小児患者集団及び N166 試験の小児患者集団では、重篤な有害事象は認められなかった。

2） 長期継続投与試験

N01361 試験の小児患者集団では、重篤な有害事象は 11 例中 2 例（18.2%）に 6 件報告され、その内訳は咽頭扁桃炎及び睡眠時無呼吸症候群が 1 例、気管支炎、インフルエンザ及び喘息発作重積（2 件）が 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。気管支炎及びインフルエンザを除くすべての重篤な有害事象は評価期間に認められ、治験薬の投与を中止せずにデータカットオフまでに消失した。気管支炎及びインフルエンザは後観察期間に発現し、転帰は回復であった。

N167 試験の小児患者集団では、重篤な有害事象は 17 例中 2 例（11.8%）に 2 件報告された。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 1 例（てんかん重積状態）に認められた。

（3） 重篤な有害事象のまとめ

日本人を対象に含む 3 試験のうち、N01159 試験及び N01361 試験のレベチラセタム群（又はレベチラセタム投与例）に認められた重篤な有害事象は、いずれも転帰は回復又は軽快であり、治験薬の投与中止に至った事象はなかった。レベチラセタム群（又はレベチラセタム投与例）で認められた治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、乳腺腺種 1 例（N01361 試験の成人被験者）であった。N01363 試験では、重篤な有害事象は認められなかった。

外国試験 3 試験のうち、N01057 試験及び N167 試験のレベチラセタム群（又はレベチラセタム投与例）で認められた治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、成人被験者では攻撃性が 1 例（N01057 試験）、てんかん、胎児死亡、うつ病、手骨折及び手首関節骨折、精神病性障害及び自殺念慮、統合失調症、紅斑性皮疹、痙攣が各 1 例（N167 試験）であり、小児被験者ではてんかん重積状態（N167 試験の 1 例）であった。N166 試験では、成人被験者及び小児被験者共に治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は認められなかった。

2.5.5.9 その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象として、治験薬の投与中止に至った有害事象を以下に示した。

（1） 成人患者集団

1） 第 III 相試験

N01159 試験では、治験薬の投与中止に至った有害事象はレベチラセタム群で 126 例中 4 例（3.2%）、プラセボ群では 125 例中 6 例（4.8%）に認められ、発現率は同程度であった。その内訳は、レベチラセタム群ではてんかん、妊娠、精神病性障害、易刺激性が各 1 例であり、プラセボ群

では溺死が 2 例、てんかんにおける原因不明の突然死、血小板数減少、てんかん、不安が各 1 例であった。

N01057 試験の成人患者集団では、治験薬の投与中止に至った有害事象はレベチラセタム群で 71 例中 2 例（2.8%）、プラセボ群で 76 例中 5 例（6.6%）に認められた。レベチラセタム群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

N166 試験の成人患者集団では、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2） 長期継続投与試験

N01361 試験の成人患者集団では、治験薬の投与中止に至った有害事象は 33 例中 3 例（9.1%）に認められ、その内訳は歩行障害が 1 例、妊娠が 1 例、攻撃性及び言葉もれが 1 例であった。

N167 試験の成人患者集団では、治験薬の投与中止に至った有害事象は 145 例中 10 例（6.9%）に認められた。そのうち、2 例以上に認められた事象は妊娠（3 例、2.1%）及び予定外妊娠（2 例、1.4%）であった。

（2） 小児患者集団

1） 第 III 相試験

N01363 試験では、治験薬の投与中止に至った有害事象として、13 例中 1 例（7.7%）に頭痛及び傾眠が認められた。

N01057 試験の小児患者集団及び N166 試験の小児患者集団では、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2） 長期継続投与試験

N01361 試験の小児患者集団では、治験薬の投与中止に至った有害事象として 11 例中 1 例（9.1%）に攻撃性が認められた。

N167 試験の小児患者集団では、治験薬の投与中止に至った有害事象として 17 例中 1 例（5.9%）に振戦が認められた。

2.5.5.10　中枢神経系有害事象

注目すべき有害事象として、中枢神経系有害事象を検討した。中枢神経系有害事象は、MedDRA の器官別大分類で「神経系障害」及び「精神障害」に分類される有害事象と定義した。

（1） 成人患者集団

1） 第 III 相試験

N01159 試験では、レベチラセタム群で最も発現率の高い中枢神経系有害事象は頭痛（6/126 例、4.8%）であり、その他、2 例以上に認められたのは浮動性めまい、傾眠（各 4/126 例、3.2%）、不眠症、易刺激性（各 2/126 例、1.6%）であった。これらの有害事象の発現率はプラセボ群と同程度であった。レベチラセタム群の中枢神経系有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、重

篤な有害事象として報告されなかった。レベチラセタム群で認められた治験薬の投与中止に至った中枢神経系有害事象は、てんかん、易刺激性、精神病性障害の各 1 例であり、いずれも重症度は軽度又は中等度であり、転帰は回復であった。自殺関連の有害事象として、非重篤の自殺念慮がレベチラセタム群 1 例に認められた。本被験者は 20 歳の中国人男性であり、用量調整期間に本事象が発現した。治験薬との因果関係は関連ありと判断され、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。

N01057 試験の成人患者集団では、レベチラセタム群で最も発現率の高い中枢神経系有害事象は頭痛（8/71 例、11.3%）であり、次いで浮動性めまい（7/71 例、9.9%）、傾眠（5/71 例、7.0%）であった。これらの有害事象の発現率はプラセボ群と同程度であった。レベチラセタム群で認められた中枢神経系有害事象のうち、重篤な有害事象として報告されたのは攻撃性の 1 例であった。本試験では、治療期間及び減量中止期間に自殺関連の有害事象は認められなかったが、移行期間でレベチラセタム群の 1 例に自殺企図が発現し、重篤な有害事象として報告された。治験薬との因果関係は関連ありと判断され、重症度は高度であり、治験薬の投与を中止せずに消失した。

N166 試験の成人患者集団では、レベチラセタム群で最も発現率の高い中枢神経系有害事象は頭痛（4/20 例、20.0%）であり、次いで睡眠障害（2/20 例、10.0%）であった。これらの有害事象の発現率はプラセボ群と同程度であった。レベチラセタム群で認められた中枢神経系有害事象はいずれも非重篤であった。

2） 長期継続投与試験

N01361 試験の成人患者集団では、最も発現率の高い中枢神経系有害事象は頭痛、傾眠（各 6/33 例、18.2%）であり、次いで痙攣（3/33 例、9.1%）及びストレス（2/33 例、6.1%）であった。重篤な中枢神経系有害事象として、てんかんが 1 例に報告された。重症度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。本有害事象は、治験薬の投与を中止せずに消失した。

N167 試験の成人患者集団では、最も発現率の高い中枢神経系有害事象は頭痛（26/145 例、17.9%）であり、次いで浮動性めまい、うつ病（各 15/145 例、10.3%）、痙攣（11/145 例、7.6%）、振戦（9/145 例、6.2%）であった。中枢神経系有害事象のうち、重篤な有害事象として報告されたのは痙攣（5 例）、発作後状態及び痙攣（1 例）、てんかん重積状態及び昏睡（1 例）、精神病性障害及び自殺念慮（1 例）、統合失調症及び自殺既遂（1 例）、てんかん、大発作痙攣、頭痛、うつ病（各 1 例）であった。自殺関連の有害事象として、2 例にそれぞれ自殺既遂及び自殺念慮が発現した。いずれも重篤な有害事象として報告され、重症度は高度であった。治験薬との因果関係について、自殺既遂の被験者は死亡時にレベチラセタムを服薬していなかった（未投与期間：85 日間）ことから、おそらく関連なしと判断された。自殺念慮は、治験薬との因果関係を関連ありと判断された。自殺念慮を発現した被験者は、治験薬の投与を中止せずに回復した。

（2） 小児患者集団

1） 第 III 相試験

N01363 試験では、最も発現率が高い中枢神経系有害事象は痙攣、傾眠（各 3/13 例、23.1%）であった。中枢神経系有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、重篤な有害事象として報告されたものはなかった。治験薬の投与中止に至った中枢神経系有害事象として、頭痛及び傾眠が

1 例に認められた。いずれの有害事象も治験薬との因果関係は関連ありと判断され、試験中止後の追跡調査で消失が確認された。

N01057 試験の小児患者集団のレベチラセタム群では、中枢神経系有害事象として異常行動、攻撃性、怒り、易刺激性、気分動揺、拒絶症、自殺念慮が 9 例中各 1 例（11.1%）に発現し、いずれも重篤な有害事象として報告されなかった。

N166 試験の小児患者集団のレベチラセタム群では、中枢神経系有害事象として頭痛、傾眠、緊張性頭痛、攻撃性が 2 例中各 1 例（50.0%）に発現し、いずれも重篤な有害事象として報告されなかった。

2）　長期継続投与試験

N01361 試験の小児患者集団では、最も発現率の高い中枢神経系有害事象は痙攣（7/11 例、63.6%）であり、その他に頭痛、攻撃性（各 1/11 例、9.1%）が認められた。中枢神経系有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、重篤な有害事象として報告されたものはなかった。

N167 試験の小児患者集団では、最も発現率の高い中枢神経系有害事象は痙攣、頭痛、てんかん重積状態、振戦、攻撃性、歯ぎしり（各 2/17 例、11.8%）であった。中枢神経系有害事象のうち、重篤な有害事象として報告されたのは痙攣、てんかん重積状態の各 1 例であった。

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

2.5.5.11.1　臨床検査値

（1）　成人患者集団

1）　第 III 相試験

i)　要約統計量

N01159 試験、N01057 試験の成人患者集団及び N166 試験の成人患者集団では、ベースラインから治療期間最終来院時にかけて臨床的に問題となる臨床検査値の変動は認められなかった。

ii)　臨床検査値に関連する有害事象

N01159 試験では、レベチラセタム群で発現率 2%以上の臨床検査値に関連する有害事象は、尿中蛋白陽性（10/126 例、7.9%）、血小板数減少（7/126 例、5.6%）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、好中球数減少（各 5/126 例、4.0%）、白血球数減少（4/126 例、3.2%）、尿蛋白（3/126 例、2.4%）であり、重症度はいずれも軽度又は中等度であった。これらの有害事象のうち、尿中蛋白陽性の発現率はレベチラセタム群でプラセボ群に比べて顕著に高く（レベチラセタム群 10/126 例、7.9%；プラセボ群 1/125 例、0.8%）、レベチラセタム群の 1 例を除くすべてが治験薬と関連ありと判断された（9/126 例、7.1%；1/125 例、0.8%）。尿中蛋白陽性はいずれも中国人被験者に認められ、非重篤、重症度は軽度であり、治験薬の投与を中止せずに消失又は軽快した。尿中蛋白陽性の有害事象のうち、PCS 判定基準[注8)]［4 段階評価（0～3+）で、ベースラインより 2 段階以上の悪化］に合致するものはなかった。

注8) Possibly Clinically Significant：UCB社が作成した異常値判定基準

N01057 試験の成人患者集団では、レベチラセタム群で 2 例以上に認められた臨床検査値に関連する有害事象は白血球数増加（2/71 例、2.8%）であり、重症度は軽度又は中等度であった。

N166 試験の成人患者集団では、レベチラセタム群で 2 例以上に認められた臨床検査値に関連する有害事象はなかった。

2） 長期継続投与試験

i) 要約統計量

N01361 試験の成人患者集団及び N167 試験の成人患者集団では、ベースラインから評価期間最終来院時にかけて臨床的に問題となる臨床検査値の変動は認められなかった。

ii) 臨床検査値に関連する有害事象

N01361 試験の成人患者集団では、2 例以上に認められた臨床検査値に関連する有害事象はなかった。

N167 試験の成人患者集団では、2 例以上に認められた臨床検査値に関連する有害事象は腎クレアチニン・クリアランス増加（3/145 例、2.1%）、血中リン増加、尿中結晶陽性、臨床検査異常（各 2/145 例、1.4%）であり、重症度はいずれも軽度であった。

（2） 小児患者集団

1） 第 III 相試験

i) 要約統計量

N01363 試験、N01057 試験の小児患者集団及び N166 試験の小児患者集団では、ベースラインから治療期間最終来院時にかけて臨床的に問題となる臨床検査値の変動は認められなかった。

ii) 臨床検査値に関連する有害事象

N01363 試験、N01057 試験の小児患者集団及び N166 試験の小児患者集団では、臨床検査値に関連する有害事象は認められなかった。

2） 長期継続投与試験

i) 要約統計量

N01361 試験の小児患者集団及び N167 試験の小児患者集団では、ベースラインから評価期間最終来院時にかけて臨床的に問題となる臨床検査値の変動は認められなかった。

ii) 臨床検査値に関連する有害事象

N01361 試験の小児患者集団では、臨床検査値に関連する有害事象は認められなかった。

N167 試験の小児患者集団では、2 例以上に認められた臨床検査値に関連する有害事象はなかった。

2.5.5.11.2 バイタルサイン

（1） 成人患者集団

1） 第 III 相試験

i) 要約統計量

N01159 試験、N01057 試験の成人患者集団及び N166 試験の成人患者集団では、ベースラインから治療期間最終来院時にかけて臨床的に問題となるバイタルサインの変動は認められなかった。

ii) バイタルサインに関連する有害事象

N01159 試験では、レベチラセタム群で 2 例以上に認められたバイタルサインに関連する有害事象は発熱（7/126 例、5.6%）であり、重症度はいずれも軽度であった。

N01057 試験の成人患者集団では、レベチラセタム群で 2 例以上に認められたバイタルサインに関連する有害事象は発熱（2/71 例、2.8%）であり、重症度はいずれも軽度であった。

N166 試験の成人患者集団のレベチラセタム群では、バイタルサインに関連する有害事象は認められなかった。

2） 長期継続投与試験

i) 要約統計量

N01361 試験の成人患者集団及び N167 試験の成人患者集団では、ベースラインから評価期間最終来院時にかけて臨床的に問題となるバイタルサインの変動は認められなかった。

ii) バイタルサインに関連する有害事象

N01361 試験の成人患者集団では、バイタルサインに関連する有害事象として、発熱（2/33 例、6.1%）が認められ、重症度はいずれも軽度であった。

N167 試験の成人患者集団では、2 例以上に認められたバイタルサインに関連する有害事象は高血圧（3/145 例、2.1%）、体温上昇（2/145 例、1.4%）であり、重症度はいずれも軽度又は中等度であった。

（2） 小児患者集団

1） 第 III 相試験

i) 要約統計量

N01363 試験、N01057 試験の小児患者集団及び N166 試験の小児患者集団では、ベースラインから治療期間最終来院時にかけて臨床的に問題となるバイタルサインの変動は認められなかった。

ii) バイタルサインに関連する有害事象

N01363 試験では、2 例以上に認められたバイタルサインに関連する有害事象はなかった。

N01057 試験の小児患者集団では、レベチラセタム群で 2 例以上に認められたバイタルサインに関連する有害事象はなかった。

N166 試験の小児患者集団のレベチラセタム群では、バイタルサインに関連する有害事象は認められなかった。

2） 長期継続投与試験

i) 要約統計量

N01361 試験の小児患者集団及び N167 試験の小児患者集団では、ベースラインから評価期間最終来院時にかけて臨床的に問題となるバイタルサインの変動は認められなかった。

ii) バイタルサインに関連する有害事象

N01361 試験の小児患者集団では、バイタルサインに関連する有害事象は認められなかった。

N167 試験の小児患者集団では、バイタルサインに関連する有害事象として、発熱（3/17 例、17.6%）が認められ、重症度はいずれも軽度又は中等度であった。

2.5.5.11.3 体重

（1） 成人患者集団

1） 第 III 相試験

i) 要約統計量

N01159 試験、N01057 試験の成人患者集団及び N166 試験の成人患者集団では、ベースラインから治療期間最終来院時にかけて臨床的に問題となる体重の変動は認められなかった。

ii) 体重に関連する有害事象

N01159 試験のレベチラセタム群では、体重に関連する有害事象として体重減少（5/126 例、4.0%）が認められ、重症度はいずれも軽度又は中等度であった。

N01057 試験の成人患者集団のレベチラセタム群では、体重に関連する有害事象として体重増加（3/71 例、4.2%）が認められ、重症度はいずれも軽度又は中等度であった。

N166 試験の成人患者集団のレベチラセタム群では、体重に関連する有害事象として体重増加が 1 例に認められた。

2） 長期継続投与試験

i) 要約統計量

N01361 試験及び N167 試験の成人患者集団では、ベースラインから評価期間最終来院時にかけて臨床的に問題となる体重の変動は認められなかった。

ii)　体重に関連する有害事象

N01361 試験の成人患者集団では、体重に関連する有害事象として、体重増加（3/33 例、9.1%）及び体重減少（1/33 例、3.0%）が認められ、重症度はいずれも軽度であった。

N167 試験の成人患者集団では、体重増加（12/145 例、8.3%）及び体重減少（4/145 例、2.8%）が認められ、重症度はいずれも軽度又は中等度であった。

（2）　小児患者集団

1）　第 III 相試験

i)　要約統計量

N01363 試験、N01057 試験の小児患者集団及び N166 試験の小児患者集団では、ベースラインから治療期間最終来院時にかけて臨床的に問題となる体重の変動は認められなかった。

ii)　体重に関連する有害事象

N01363 試験では、体重に関連する有害事象は認められなかった。

N01057 試験の小児患者集団及び N166 試験の小児患者集団では、レベチラセタム群に体重に関連する有害事象は認められなかった。

2）　長期継続投与試験

i)　要約統計量

N01361 試験の小児患者集団及び N167 試験の小児患者集団では、ベースラインから評価期間最終来院時にかけて臨床的に問題となる体重の変動は認められなかった。

ii)　体重に関連する有害事象

N01361 試験の小児患者集団では、体重に関連する有害事象は認められなかった。

N167 試験の小児患者集団では、体重増加が 1 例に認められた。

2.5.5.11.4　　12 誘導心電図

（1）　成人患者集団

1）　第 III 相試験

i)　12 誘導心電図の所見

N01159 試験では、すべての被験者のベースライン及び治療期間最終来院時の心電図正異判定は、「正常」又は「異常であるが臨床的に重要ではない」と判定された。

N01057 試験の成人患者集団では、治療期間最終来院時の心電図所見がベースラインに比べて「悪化」と判断された被験者は、レベチラセタム群で 62 例中 9 例（14.5%）及びプラセボ群で 67 例中 7 例（10.4%）であり、N166 試験の成人患者集団ではそれぞれ 19 例中 2 例（10.5%）及び 17 例中 1 例（5.9%）であった。

ii) 心電図に関連する有害事象

N01159 試験、N01057 試験の成人患者集団及び N166 試験の成人患者集団では、レベチラセタム群で心電図検査に関連する有害事象は認められなかった。

2） 長期継続投与試験

i) 12 誘導心電図の所見

N01361 試験の成人患者集団では、すべての被験者のベースライン及び評価期間最終来院時の心電図正異判定は「正常」又は「異常であるが臨床的に重要ではない」と判定された。

N167 試験の成人患者集団では、評価期間最終来院時の心電図所見がベースラインに比べて「悪化」と判断された被験者は 133 例中 10 例（7.5%）であった。

ii) 心電図に関連する有害事象

N01361 試験の成人患者集団では、心電図検査に関連する有害事象は認められなかった。

N167 試験の成人患者集団では、心電図検査に関連する有害事象として、洞性不整脈、心電図 ST-T 変化（各 1/145 例、0.7%）が認められた。

（2） 小児患者集団

1） 第 III 相試験

i) 12 誘導心電図の所見

N01363 試験では、心電図正異判定がベースラインで「正常」から治療期間最終来院時に「臨床的に重要な異常」となった被験者は 13 例中 1 例（7.7%）であった。本被験者の異常所見は QT 間隔の延長であり、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（基本語：心電図 QT 延長）として報告された。発現時はレベチラセタム 60 mg/kg/日を 145 日間投与していた。本有害事象は非重篤であり、重症度は軽度、本試験終了時の転帰は未回復であった。被験者は N01361 試験に移行し、N01361 試験のレベチラセタム投与中に本有害事象の消失が確認された。

N01057 試験の小児患者集団では、「評価不能」であったレベチラセタム群 1 例を除くすべての被験者は、治療期間最終来院時の心電図所見がベースラインに比べて「変化なし」と判断された。N166 試験の小児患者集団では、すべての被験者は治療期間最終来院時の心電図所見がベースラインに比べて「変化なし」と判断された。

ii) 心電図に関連する有害事象

N01363 試験では、前項に記載した有害事象以外で、心電図検査に関連する有害事象は認められなかった。

N01057 試験の小児患者集団のレベチラセタム群では、心電図検査に関連する有害事象として伝導障害（1/9 例、11.1%）が認められた。

N166 試験の小児患者集団のレベチラセタム群では、心電図検査に関連する有害事象は認められなかった。

2）　長期継続投与試験

i)　12 誘導心電図の所見

N01361 試験の小児患者集団では、すべての被験者のベースライン及び評価期間最終来院時の心電図正異判定は「正常」又は「異常であるが臨床的に重要ではない」と判定された。

N167 試験の小児患者集団では、評価期間最終来院時の心電図所見がベースラインに比べて「悪化」と判断された被験者は 16 例中 1 例（6.3%）であった。

ii)　心電図に関連する有害事象

N01361 試験の小児患者集団では、心電図検査に関連する有害事象として、心電図 QT 延長が 11 例中 2 例（18.2%）に認められ、いずれも非重篤であり、治験薬と関連ありと判断された。2 例中 1 例の心電図 QT 延長は、本試験開始日（先行試験 N01363 試験の治療期間最終来院日と同日）に認められ、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。残りの 1 例に認められた本有害事象は本試験開始後 169 日目に認められ、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。

N167 試験の小児患者集団では、心電図検査に関連する有害事象は認められなかった。

2.5.5.12　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.12.1　内因性要因の検討

（1）　民族による影響

1）　比較的よくみられる有害事象

日中共同第 III 相試験（N01159 試験）で認められた有害事象を民族（日本人及び中国人）別に評価した。

レベチラセタム群及びプラセボ群の有害事象発現率は、日本人ではそれぞれ 90.9%（20/22 例）及び 71.4%（15/21 例）、中国人ではそれぞれ 50.0%（52/104 例）及び 48.1%（50/104 例）であり、日本人及び中国人共に、有害事象発現率は両群間で大きな違いは認められなかった。

日本人では、レベチラセタム群で 3 例以上に発現し、かつプラセボ群より発現例数の多かった有害事象は、発熱（レベチラセタム群 4/22 例、18.2%；プラセボ群 0/21 例）、便秘（3/22 例、13.6%；1/21 例、4.8%）及び胃腸炎（3/22 例、13.6%；0/21 例）であり、重症度はいずれも軽度又は中等度であった。これらの有害事象について、日本人のレベチラセタム群の発現率は、中国人のレベチラセタム群に比べて高かった。しかし、日本人の被験者数が少ないため、日本人と中国人で発現率が異なる原因について考察することは困難であった。

中国人では、レベチラセタム群で発現率 5%以上かつプラセボ群より 3%以上高かった有害事象は鼻咽頭炎（18/104 例、17.3%；14/104 例、13.5%）、尿中蛋白陽性（10/104 例、9.6%；1/104 例、1.0%）であり、重症度はいずれも軽度又は中等度であった。これらの有害事象のうち、鼻咽頭炎のレベチラセタム群の発現率は日本人の方が中国人に比べて高かった。一方、尿中蛋白陽性は中国人のみに認められた。尿中蛋白陽性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又は軽快した。

2）　血小板数減少、好中球数減少及び白血球数減少

[redacted]相談における独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構と略す）の意見[注9)]を踏まえ、血小板数減少、好中球数減少及び白血球数減少の有害事象については、N01159 試験で日本人と中国人の異同を確認した。

N01159 試験で認められた血小板数減少、好中球数減少及び白血球数減少を日本人及び中国人別に表 2.5.5-18 に示した。

レベチラセタム群及びプラセボ群共に、血小板数減少の発現率は日本人と中国人で大きな違いはみられなかった。中国人 10 例に認められた血小板数減少は 5 つの施設（施設 006、007、008 から各 1 例、施設 010 から 4 例、施設 014 から 3 例）から報告されており、特定の施設からの報告ではなかった。

好中球数減少及び白血球数減少について、両投与群共に日本人と中国人の発現率は低く、大きな違いはみられなかった。

表 2.5.5-18　血小板数減少、好中球数減少及び白血球数減少（日本人及び中国人）：N01159 試験（SS）

基本語	中国人		日本人	
	プラセボ群 (N=104)	レベチラセタム群 (N=104)	プラセボ群 (N=21)	レベチラセタム群 (N=22)
血小板数減少	4 (3.8)	6 (5.8)	0	1 (4.5)
好中球数減少	0	4 (3.8)	0	1 (4.5)
白血球数減少	1 (1.0)	4 (3.8)	0	0

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 17.0
治療期間（用量調整期間＋評価期間）に発現した有害事象を示す
N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.1.4、Table 11.2.4

注9) 詳細は、[redacted]相談（受付番号[redacted]）の[redacted]を参照：

[redacted]

（2） 性別、年齢、体重による影響

日中共同第 III 相試験（N01159 試験）及び国内第 III 相試験（N01363 試験）で認められた有害事象を部分集団（性別、年齢、体重）別に示した。

1） N01159 試験（成人被験者）

有害事象を性別で評価した結果、レベチラセタム群及びプラセボ群共に有害事象発現率は男女間で同程度であり、個々の有害事象発現率でも臨床的に問題となるような違いは認められなかった。

有害事象を年齢（65 歳未満、65 歳以上）別に評価する計画であったが、65 歳以上の被験者がいずれの投与群でも各 1 例のみであったため、評価することはできなかった。

有害事象について四分位法を用いた体重グループ（Q1 未満、Q1～Q2 未満、Q2～Q3 未満、Q3 以上）別に評価した結果、レベチラセタム群では体重の軽いグループの方が有害事象発現率はやや高かった。一方、プラセボ群では体重別の有害事象発現率に一定の傾向は認められなかった。有害事象別にみると、いずれの投与群でも各有害事象発現率と体重との間に一定の傾向は認められなかった。

2） N01363 試験（小児被験者）

N01363 試験の被験者数が 13 例と少ないため、有害事象を部分集団（性別、年齢、体重）別に評価することは困難であったものの、いずれの部分集団でも有害事象発現率は同程度であり、個々の有害事象の発現率についても特筆すべき違いは認められなかった。

（3） 腎機能による影響

腎機能による影響については、国内の初回承認申請時（部分発作に対する併用療法）に、軽度から重度の外国人腎機能低下者及び血液透析を受けている外国人末期腎機能障害者を対象に検討した。その結果、腎機能低下者に対するレベチラセタムの忍容性は良好であったが、レベチラセタムのみかけのクリアランスは、腎機能正常者と比較して低下が認められた。以上のことから、腎機能低下者に対しては投与量の調節が必要と判断し、腎機能障害患者に対する本剤の推奨用法・用量を添付文書に提示している（初回承認申請資料：CTD 2.7.2.3.3 (4) 項、CTD 2.7.4.5.1.1 項）。

本推奨用法・用量は、外国人の薬物動態データからのシミュレーション結果に基づくものであることから、正常腎機能を有する日本人被験者及び程度の異なる腎機能障害を有する被験者を対象に、推奨用法・用量を投与した際の血中濃度を確認する第 IV 相臨床試験（N01373 試験 [5)]）を実施した。その結果、日本人腎機能障害者のレベチラセタムの血漿中及び尿中薬物動態は、腎機能障害を有する白人対象の外国試験から予測される範囲内であり、日本人腎機能障害者でシミュレーションされたレベチラセタムの血漿中濃度－時間プロファイルは、腎機能正常者でシミュレーションされた値の範囲内にあった。更に、日本人腎機能障害者に対して、レベチラセタムは安全であり、良好な忍容性を有することが確認された。

以上のことから、腎機能低下者に対する投与量の調節は、現行の添付文書どおりで問題ないと判断した。

（4） 肝機能による影響

肝機能による影響については、国内の初回承認申請時に、肝機能低下者（Child-Pugh 分類 A、B、C）を対象に検討した。その結果、肝機能低下者に対するレベチラセタムの忍容性は良好であったが、重度の肝機能低下者に対するレベチラセタムのみかけのクリアランスが正常者と比較して低下しており、この低下の主な要因は腎クリアランスの低下と考えられた。以上のことから、重度の肝機能低下者に対しては、合併する腎機能低下の程度を慎重に評価したうえで、投与量を調整する必要があると判断した（初回承認申請資料：CTD 2.7.2.3.3 (5) 項、CTD 2.7.4.5.1.1 項）。

2.5.5.12.2　外因性要因の検討

食事による影響については、国内の初回承認申請時に日本人健康成人男性を対象に検討した結果から、安全性に及ぼす影響はほとんどないと考えられた（初回承認申請資料：CTD 2.7.4.5.2 項）。

2.5.5.12.3　薬物相互作用

レベチラセタムの薬物相互作用の影響については、これまでに得られた臨床試験及び母集団薬物動態解析の結果から、特に注意すべき事項がないことが確認されている（初回承認申請資料：CTD 2.7.4.5.3 項、一部変更承認申請資料［小児用量］：CTD 2.7.4.5.3 項）。

日本人を対象に含む 3 試験（N01159 試験、N01363 試験及び N01361 試験）では、薬物相互作用が疑われる有害事象は認められなかった。

外国試験 3 試験（N01057 試験、N166 試験及び N167 試験）では、抗痙攣剤濃度治療量以上が 1 例（N01057 試験の成人被験者）、抗痙攣剤濃度増加が 2 例（いずれも N167 試験の成人被験者）、抗痙攣剤濃度減少が 1 例（N167 試験の小児被験者）に認められ、いずれも併用抗てんかん薬であるバルプロ酸の血中濃度変化によるものであった。しかし、これらの有害事象は、長期にわたるレベチラセタム投与中に認められた孤発性のものであり、その方向性も一致しなかったことから、レベチラセタムに起因しないと判断した。

以上より、現行添付文書に薬物相互作用に関する注意喚起は不要と判断した。

2.5.5.12.4　妊娠及び授乳時の使用

安全性評価に用いた臨床試験では、「妊娠又は授乳中の女性」は対象から除外しており、また、妊娠する可能性のある女性には医学的に認められている避妊手段を講じる旨を規定した。

日本人を対象に含む 3 試験（N01159 試験、N01363 試験及び N01361 試験）では、レベチラセタムを投与された被験者のうち、N01159 試験のレベチラセタム群 1 例（中国人被験者）及び N01361 試験の 1 例に妊娠が報告され、2 例とも人工流産した。

外国試験 3 試験（N01057 試験、N166 試験及び N167 試験）では、レベチラセタムを投与された被験者のうち、N167 試験の 6 例に有害事象として妊娠が報告された（4 例は妊娠、2 例は予定外妊娠）。そのうち 2 例は健康児を出産した。1 例は未熟児を出産し、重篤な有害事象（未熟分娩）として報告されたが、新生児に奇形は認められなかった。1 例は妊娠 36 週 4 日目に早期陣痛が発現し、子宮収縮、羊水過少、骨盤位及び痙攣発作の再発のために帝王切開により出産した。新生児は発育性股関節形成異常及び 3/6 度の収縮期心雑音が認められた以外は健康であった。1 例は胎児死亡となり、1 例は人工流産した。

妊婦、産婦、授乳婦等への投与については、現行添付文書の「使用上の注意」で注意喚起されていることから、新たな対応は不要と考えた。

2.5.5.12.5　過量投与

日本人を対象に含む 3 試験のうち、N01159 試験の 2 例（いずれも中国人被験者）にレベチラセタム 3000 mg を超える用量が投与されたため有害事象（過量投与）として報告されたが、過量投与に伴う症状は認められなかった。外国試験 3 試験では、レベチラセタムの過量投与は報告されなかった。

過量投与については、現行添付文書の「使用上の注意」で注意喚起されていることから、新たな対応は不要と考えた。

2.5.5.12.6　薬物乱用

国内の初回承認申請時に、健康成人男性及び成人てんかん患者を対象にレベチラセタムに対する依存性を検討した結果、薬物乱用に関する特別な注意は必要ないことが確認された（初回承認申請資料：CTD 2.7.4.5.6 項）。

安全性を評価した臨床試験で乱用傾向が疑われる有害事象が認められなかったことからも、現行の添付文書に薬物乱用に関する注意喚起は不要と考えた。

2.5.5.12.7　離脱症状及び反跳現象

日中共同第 III 相試験（N01159 試験）及び国内第 III 相試験（N01363 試験）において、減量中止期間（減量期間＋後観察期間）中、てんかん発作の増悪やてんかん重積状態の発現は認められず、レベチラセタムは減量期間を設けることにより安全に投与を終了することができた。

服用の中止又は漸減時に予想される影響について、現行添付文書の「使用上の注意」で注意喚起されていることから、新たな対応は不要と考えた。

2.5.5.12.8　自動車運転及び機械操作に対する影響

自動車運転及び機械の操作への影響を検討する試験は実施していない。

日本人を対象に含む 3 試験のうち、N01159 試験では、治験薬との因果関係が否定できない傾眠の発現率はレベチラセタム群で 2.4%（3/126 例）であり、プラセボ群の 0.8%（1/125 例）に比べてやや高かった。N01363 試験及び N01361 試験では、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であり、それぞれ 23.1%（3/13 例）及び 11.4%（5/44 例）であった。

自動車運転又は機械操作に対する影響については、現行添付文書の「使用上の注意」で注意喚起されていることから、新たな対応は不要と考えた。

2.5.5.13　市販後データ

国内の承認事項一部変更承認申請［小児用量］資料提出後、本承認申請までに作成した定期的安全性最新報告（PSUR）を 2.5.5.13.1 項に示した。なお、市販後データとしては、ほとんどの報告について発作型や症候群に関する患者背景の詳細情報が収集されていないため、発作型別又はてんかん症候群別の比較はできなかった。

更に、国内の安全性定期報告として、現在実施中の使用成績調査における副作用・感染症の発現状況を 2.5.5.13.2 項に示した。なお、当該使用成績調査で集積された報告には、強直間代発作を有する患者に対してレベチラセタムが使用された報告もあったことから、その症例の概要を合わせて提示した。

2.5.5.13.1　定期的安全性最新報告

国内の承認事項一部変更承認申請［小児用量］資料提出後、本承認申請までに PSUR は 3 報作成されている。

各 PSUR の調査期間は 2011 年 12 月 1 日～2012 年 11 月 30 日、2012 年 12 月 1 日～2013 年 11 月 30 日及び 2013 年 12 月 1 日～2014 年 5 月 31 日であり、レベチラセタムの推定延べ患者・年は、それぞれ 823,622、813,933 及び 438,162 患者・年であった。

各 PSUR の安全性情報をレビューした結果、レベチラセタムのリスク・ベネフィットは良好であった。

2.5.5.13.2　国内の安全性定期報告

レベチラセタムの製造販売後の使用実態下における未知の副作用の検出、副作用の発生状況の把握及び安全性、有効性に影響を与えると考えられる要因を検討するため、目標症例数を 3000 例とした国内の使用成績調査（錠剤及びドライシロップ）が 2011 年 4 月に開始し、現在も進行中である。

2014 年 5 月 29 日までの調査症例数は 2862 例であり、そのうち 390 例（13.63%）に 515 件の副作用が報告された。最も多く報告された副作用は傾眠（148 例、5.17%）であり、次いで浮動性めまい（45 例、1.57%）であった。更に 2862 例中、強直間代発作を有する患者にレベチラセタムが使用された症例として 8 例（16 歳以上が 7 例、16 歳未満が 1 例）の報告が確認された。8 例中 5 例は特発性全般てんかん患者であり、3 例は症候性全般てんかん患者であった。強直間代発作に対する効果（全般改善度）は、著明改善 2 例、改善 3 例、並びに不変、悪化及び判定不能が各 1 例であり、副作用は 3 例（傾眠が 2 例、傾眠、強直性痙攣及び小発作てんかんが 1 例）に認められた。

2.5.5.14　安全性のまとめ

成人被験者に対するレベチラセタムの安全性を検討した結果を以下に示した。

- 評価資料である N01159 試験では、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、尿中蛋白陽性、発熱及び血小板数減少であり、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であった。尿中蛋白陽性は、レベチラセタム群での発現率がプラセボ群と比べて高く、更に外国試験や部分発作に関する国内試験と比べてもその発現率は高かった。しかし、重症度はいずれも軽度であり、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。
- N01159 試験のレベチラセタム群で最も発現率の高い中枢神経系有害事象は頭痛であり、その他、2 例以上に認められたのは浮動性めまい、傾眠、不眠症、易刺激性であった。これらの有害事象の発現率はプラセボ群と同程度であり、レベチラセタムで既に確認されている安全性プロファイルと同様であることから、新たな対応は不要と考えられた。
- N01159 試験のレベチラセタム 1000 mg/日投与と 3000 mg/日投与の被験者集団で発現した有害事象の種類及びその発現率に大きな違いはなかった。
- N01159 試験において、日本人と中国人の安全性プロファイルに、臨床的に問題となる違いは認められなかった。
- N01159 試験では、レベチラセタムの投与により臨床検査値、バイタルサイン、体重及び 12 誘導心電図に影響を及ぼす結果は認められなかった。性別、年齢及び体重の部分集団別に評価した結果、レベチラセタムの安全性に影響を及ぼす特別な集団はなかった。
- N01361 試験（N01159 試験の継続投与試験）では、レベチラセタムの有害事象プロファイルに安全性上の新たな問題は認められず、良好な忍容性が認められた。
- 外国第 III 相試験及びその長期継続投与試験（N01057/N166＋N167 試験）では投与初期の有害事象発現率が最も高かったが、日中共同第 III 相試験及びその長期継続投与試験（N01159＋N01361 試験）では有害事象発現率と発現時期との間に一定の傾向は認められなかった。更に、いずれの試験でもレベチラセタム長期投与により、特定の有害事象発現例数の増加や新たな有害事象の発現等の有害事象プロファイルの変化は認められなかった。
- 部分発作を有する被験者と強直間代発作を有する被験者の安全性プロファイルに、臨床的に問題となる違いは認められなかった。
- 参考資料である N01057 試験、N166 試験及び N167 試験の結果から、安全性上の新たな問題は認められなかった。

以上のことから、強直間代発作を有する成人てんかん患者を対象に、レベチラセタム 1000～3000 mg/日を併用療法として投与した時の忍容性は良好であり、長期投与も可能であると考えられた。

小児被験者に対するレベチラセタムの安全性を検討した結果を以下に示した。

- 評価資料である N01363 試験の有害事象発現率は 100%（13/13 例）であり、最も発現率の高い有害事象は鼻咽頭炎、痙攣及び傾眠であった。有害事象はいずれも重症度が軽度又は中等

度であり、重篤な有害事象として報告されたものはなかった。以上より、本試験のレベチラセタムの有害事象プロファイルに安全性上の新たな問題は認められなかった。

- N01363 試験では、レベチラセタムの投与により臨床検査値、バイタルサイン、体重及び 12 誘導心電図に影響を及ぼす結果は認められなかった。性別、年齢及び体重の部分集団別に評価した結果、レベチラセタムの安全性に影響を及ぼす特別な集団はなかった。
- N01361 試験（N01363 試験の継続投与試験）では、レベチラセタムの有害事象プロファイルに安全性上の新たな問題は認められず、良好な忍容性が認められた。
- 国内第 III 相試験及びその長期継続投与試験（N01363＋N01361 試験）、並びに外国第 III 相試験及びその長期継続投与試験（N01057/N166＋N167 試験）共に、有害事象発現率と発現時期との間に一定の傾向は認められなかった。更に、レベチラセタム長期投与により、特定の有害事象発現例数の増加や新たな有害事象の発現等の有害事象プロファイルの変化は認められなかった。
- 被験者数が少ないため明確な評価は困難であったものの、部分発作を有する被験者と強直間代発作を有する被験者の安全性プロファイルに、臨床的に問題となる違いは認められなかった。
- 参考資料である N01057 試験、N166 試験及び N167 試験の結果から、安全性上の新たな問題は認められなかった。

以上のことから、強直間代発作を有する小児てんかん患者を対象に、レベチラセタム 20～60 mg/kg/日又は 1000～3000 mg/日を併用療法として投与した時の忍容性は良好であり、長期投与も可能であると考えられた。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

レベチラセタムは、既存の抗てんかん薬とは異なる薬理作用プロファイル及び作用機序を有し、非臨床薬理試験では、部分発作だけでなく全般発作に対する有効性も示唆されている。全般発作の動物モデルとして、ストラスブール遺伝性欠神てんかんラット、ラットのペンチレンテトラゾール誘発棘徐波発射、聴原性発作感受性マウスを用い、レベチラセタムの作用を検討した結果、全般発作の抑制作用が認められた［初回承認申請資料：CTD 2.6.2.1 (1)項参照］。

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。

これまでの承認申請資料で述べたとおり、レベチラセタムは（1）部分発作を有する成人及び小児てんかん患者に対する抗てんかん薬との併用療法及び単剤療法として有効である、（2）良好な忍容性を有している、（3）有効用量から開始でき、良好な薬物動態プロファイルを有し、臨床的に問題となる薬物相互作用は認められておらず、血中濃度モニタリング（TDM）の必要性はない等の観点から使いやすい、（4）服用継続性が高い、などの利点を有する。更に、レベチラセタムについては剤形として錠剤、ドライシロップ及び注射剤の承認を取得していることから、（5）複数の剤形を有し、臨床上の様々な状況に対応できる利点も有する。

本邦では、強直間代発作に対する治療薬として、バルプロ酸ナトリウム、カルバマゼピン、ゾニサミド、クロバザムなどの従来の抗てんかん薬が主に使用されており、新規の抗てんかん薬の中で強直間代発作の承認を有する薬剤はラモトリギンのみである。そのため、本邦における強直間代発作の治療に対する選択肢は未だ十分なものではなく、また、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は、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」にて、医療上の必要性が高いという評価を得て、2010 年 5 月に開発要請を受けている[1)]。

本項では、強直間代発作に対する治療の現状を鑑み、以下にレベチラセタムの強直間代発作に対するベネフィットとリスクに関する結論を示す。

2.5.6.1　レベチラセタムのベネフィット

（1）　発作のコントロールが不十分な強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法として有効である

他の抗てんかん薬による治療にもかかわらず発作のコントロールが得られていない強直間代発作を有するてんかん患者において、本剤併用により強直間代発作に対する臨床的に意味のある抑制効果が認められている。

1）　日中共同第 III 相試験（N01159 試験）

日本人及び中国人の成人患者を対象にした日中共同第 III 相試験（N01159 試験）では、強直間代発作を有する 16 歳以上のてんかん患者を対象に、プラセボを対照としてレベチラセタム併用投与時の有効性及び安全性を無作為化二重盲検試験で検討した。N01159 試験には 361 例がスクリーニングされ、251 例（レベチラセタム群 126 例、プラセボ群 125 例）が無作為に割り付けられた。そのうち、226 例（レベチラセタム群 117 例、プラセボ群 109 例）を有効性の主要解析対象集団とした。

有効性の主要評価項目は治療期間（28 週間）における併合観察期間[注 1)]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）。同様に、有効性の副次評価項目である治療期間の 50%レスポンダーレート（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）は、レベチラセタム群では 77.8%（91/117 例）であり、プラセボ群の 28.4%（31/109 例）と比べて高く、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）。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）であり、プラセボ群の 3.1%（3/97 例）と比べて高かった（p<0.0001、Logistic 回帰分析）。また、評価期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）であり、プラセボ群の 2.1%（2/97 例）と比べて高かった。

2）　国内第 III 相試験（N01363 試験）

日本人小児患者を対象にした国内第 III 相試験（N01363 試験）では、強直間代発作を有する 4～16 歳未満のてんかん患者を対象に、レベチラセタム併用投与時の有効性及び安全性を非盲検非対照試験として検討した。N01363 試験には 13 例がスクリーニングされ、全例に治験薬が投与された。13 例全例を有効性の解析対象集団とした。

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[注 1)]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%）であり、強直間代発作回数の減少が認められた。治療期間の 50%レスポンダーレートは 53.8%（7/13 例）であった。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）であり、評価期間の全発作消失被験者の割合も 16.7%（2/12 例）と同じであった。

3）　外国第 III 相試験（N01057 試験）

外国の主要な有効性検証試験（N01057 試験）では、強直間代発作を有する 4～65 歳[注 2)]の特発性全般てんかん患者を対象に、プラセボを対照としてレベチラセタム併用投与時の有効性及び安全性を無作為化二重盲検試験で検討した。N01057 試験には 229 例がスクリーニングされ、164 例[注 3)]が無作為に割り付けられ、そのうち 163 例（プラセボ群 84 例、レベチラセタム群 79 例）から治験薬投与開始後のデータが得られた。

注1) Retrospective Baseline 4週間＋Prospective Baseline 4週間。Retrospective Baselineに発作の記録がない被験者は、Prospective Baselineを8週間とした。

注2) 最も年齢の低い被験者は、5.5歳であった。

注3) レベチラセタム群の1例（被験者番号169/1243）は治験薬を投与されたが、割付け直後に追跡不能となったため、有効性及び安全性のデータが得られなかった。また、レベチラセタム群の1例（被験者番号125/110）では、発作発現データのみ得られ、発作回数を算出することが不可能であった。したがって、有効性及び安全性の評価項目によりレベチラセタム群の評価対象例を78例、79例又は80例とした。

16歳以上の成人患者（147例、レベチラセタム群71例及びプラセボ群76例）では、治療期間（24週間）における併合観察期間[注4)]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、その群間差は26.76%［両側95%信頼区間：5.76%, 47.77%］であった。治療期間の50%レスポンダーレートは、レベチラセタム群では73.9%（51/69例）であり、プラセボ群の47.4%（36/76例）と比べて高く、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。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）であり、プラセボ群の9.7%（7/72例）と比べて高かった。また、評価期間の全発作消失被験者の割合についても、レベチラセタム群で24.2%（16/66例）であり、プラセボ群の6.9%（5/72例）と比べて高かった。

4～16歳未満の小児患者（17例、レベチラセタム群9例及びプラセボ群8例）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、その群間差は37.78%［両側95%信頼区間：−8.95%, 84.52%］であった。治療期間の50%レスポンダーレートは、レベチラセタム群では66.7%（6/9例）であり、プラセボ群の25.0%（2/8例）と比べて高かった。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）であり、プラセボ群の28.6%（2/7例）と比べて高かった。また、評価期間の全発作消失被験者の割合についても、レベチラセタム群で37.5%（3/8例）であり、プラセボ群の28.6%（2/7例）と比べて高かった。

4～65歳の全体（163例、レベチラセタム群79例及びプラセボ群84例）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77.58%（42.51%～100.00%）及びプラセボ群で44.57%（−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）。治療期間の50%レスポンダーレートは、レベチラセタム群では72.2%（57/79例）であり、プラセボ群の45.2%（38/84例）と比べて高く、プラセボ群に対するレベチラセタム群のオッズ比は3.28［両側95%信頼区間：1.68, 6.38］であった（p<0.001、Logistic回帰分析）。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34.2%（27/79例）であり、プラセボ群の10.7%（9/84例）と比べて高かった（p<0.001、Fisherの正確確率検定）。また、評価期間の全発作消失被験者の割合についても、レベチラセタム群で24.1%（19/79例）であり、プラセボ群の8.3%（7/84例）と比べて高かった。

以上、N01159試験、N01363試験及びN01057試験の結果から、発作のコントロールが不十分な強直間代発作を有する成人及び小児てんかん患者に対して、レベチラセタムは抗てんかん薬との併用療法として有効であると考えられた。

注4) Historical Baseline 4週間＋Prospective Baseline 4週間。Historical Baselineに発作の記録がない被験者は、Prospective Baselineを8週間とした。

（2） 良好な忍容性を有している

1） 日中共同第 III 相試験（N01159 試験）

N01159 試験では、有害事象はレベチラセタム群で 72/126 例（57.1%）及びプラセボ群で 66/125 例（52.8%）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（24/126 例、19.0%）、尿中蛋白陽性（10/126 例、7.9%）、発熱、血小板数減少（各 7/126 例、5.6%）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、レベチラセタム群で 30/126 例（23.8%）及びプラセボ群で 17/125 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（9/126 例、7.1%）であった。有害事象の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であり、高度の有害事象はレベチラセタム群で 1/126 例（0.8%）及びプラセボ群で 4/125 例（3.2%）に認められた。死亡はプラセボ群で 3 例（溺死 2 例、てんかんにおける原因不明の突然死 1 例）報告され、レベチラセタム群では認められなかった。重篤な有害事象（死亡を含む）は、レベチラセタム群の 2/126 例（1.6%）に 2 件及びプラセボ群の 4/125 例（3.2%）に 4 件報告された。新たな安全性の問題は認められず、レベチラセタムの良好な忍容性が認められた。

2） 国内第 III 相試験（N01363 試験）

N01363 試験では、有害事象は 13 例全例（100%）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、傾眠（各 3/13 例、23.1%）であり、次いで下痢（2/13 例、15.4%）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 5/13 例（38.5%）に認められ、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（3/13 例、23.1%）であった。有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、高度の有害事象は認められなかった。また、死亡及び重篤な有害事象は報告されなかった。被験者数が少ないため明確な評価は困難であるが、新たな安全性の問題は認められなかったことから、レベチラセタムの良好な忍容性が示されたと考える。

3） 外国第 III 相試験（N01057 試験）

16 歳以上の成人患者（147 例、レベチラセタム群 71 例及びプラセボ群 76 例）では、有害事象はレベチラセタム群で 51/71 例（71.8%）及びプラセボ群で 54/76 例（71.1%）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 8/71 例、11.3%）、下痢、浮動性めまい（各 7/71 例、9.9%）、インフルエンザ、傾眠（各 5/71 例、7.0%）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、レベチラセタム群で 29/71 例（40.8%）及びプラセボ群で 24/76 例（31.6%）に認められた。レベチラセタム群で発現率 5%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、疲労（8/71 例、11.3%）、浮動性めまい、頭痛、傾眠（各 4/71 例、5.6%）であった。有害事象の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であり、高度の有害事象はレベチラセタム群で 4/71 例（5.6%）及びプラセボ群で 5/76 例（6.6%）に認められた。死亡はレベチラセタム群で 1 例（突然死）報告され、治験薬との因果関係はおそらく関連なしと判断された。重篤な有害事象（死亡を含む）はレベチラセタム群の 4/71 例（5.6%）に 6 件、プラセボ群の 9/76 例（11.8%）に 13 件報告された。

4～16 歳未満の小児患者（17 例、レベチラセタム群 9 例及びプラセボ群 8 例）では、有害事象はレベチラセタム群で 6/9 例（66.7%）及びプラセボ群で 5/8 例（62.5%）に認められた。レベチラセタム群で 2 例以上に発現した有害事象は、鼻咽頭炎（3/9 例、33.3%）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、レベチラセタム群で 3/9 例（33.3%）及びプラセボ群で 1/8 例

（12.5%）に認められた。レベチラセタム群で 2 例以上に発現し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。有害事象の重症度は、すべて軽度又は中等度であり、高度の有害事象は両投与群共に認められなかった。いずれの投与群でも、死亡及び重篤な有害事象は報告されなかった。

4～65 歳の全体（163 例、レベチラセタム群 79 例及びプラセボ群 84 例）では、有害事象はレベチラセタム群で 57/79 例（72.2%）及びプラセボ群で 57/84 例（67.9%）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（11/79 例、13.9%）、疲労、頭痛（各 8/79 例、10.1%）、下痢、浮動性めまい（各 6/79 例、7.6%）、インフルエンザ、傾眠、易刺激性（各 5/79 例、6.3%）、気分動揺（4/79 例、5.1%）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、レベチラセタム群で 31/79 例（39.2%）及びプラセボ群で 25/84 例（29.8%）に認められた。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（8/79 例、10.1%）、頭痛、傾眠、易刺激性（各 4/79 例、5.1%）であった。有害事象の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であり、高度の有害事象はレベチラセタム群で 3/79 例（3.8%）及びプラセボ群で 5/84 例（6.0%）に認められた。死亡はレベチラセタム群で 1 例（突然死）報告され、治験薬との因果関係はおそらく関連なしと判断された。重篤な有害事象（死亡を含む）はレベチラセタム群の 5/79 例（6.3%）に 8 件、プラセボ群の 9/84 例（10.7%）に 13 件報告された。

以上、N01159 試験、N01363 試験及び N01057 試験の結果から、強直間代発作を有する成人及び小児患者集団に認められたレベチラセタム群の安全性プロファイルは、部分発作を有する患者対象の臨床試験で認められた安全性プロファイルと同様であり、新たな安全性の問題は認められず、レベチラセタムの良好な忍容性が示された。

（3） 使いやすい

1） 有効用量から投与を開始できる

N01159 試験では、初回投与量を 1000 mg/日とし、投与開始後 4 週間は全例に 1000 mg/日を投与し、その後は、投与開始後 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、発作が認められた場合は 2 週ごとに 1000 mg/日ずつ 3000 mg/日まで増量した。増量せずに 1000 mg/日を継続投与した被験者は 53/126 例（42.1%）であった。投与開始後 4 週間（1000 mg/日投与）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は、レベチラセタム群では投与開始 0～2 週及び 2～4 週でいずれも 100%であり、プラセボ群（それぞれ 28.57%及び 14.29%）と比較してレベチラセタム群では投与開始早期から強直間代発作抑制効果が確認された。また、有害事象発現率は投与開始 0～2 週ではレベチラセタム群 24.6%（31/126 例）及びプラセボ群 14.4%（18/125 例）、次の 2 週間（投与開始 2～4 週）ではいずれも 9.8%（12/123 例）と低下し、レベチラセタム群で発現率 5%以上の有害事象は認められず、忍容性は良好であった。

N01363 試験では、初回投与量を 20 mg/kg/日（体重 50 kg 以上の場合は 1000 mg/日、以下同様）とし、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）まで増量した。増量ごとの週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値は、投与開始 0～2 週（20 mg/kg/日又は 1000 mg/日）及び 2～4 週（40 mg/kg/日又は 2000 mg/日）ではいずれも 100%であり、投与開始 4～8 週（60 mg/kg/日又は 3000 mg/日）では 86.45%であった。また、増量期間に有害事象が認められた被験者は 8/13 例（61.5%）であり、最も発現率の高い有害事象は傾眠（3/13 例、23.1%）であった。傾眠は、部分発作を対象とした臨床試験でも増量期間で発現率が高

く、レベチラセタム投与開始後早期に発現する有害事象であり、強直間代発作を有する患者に特有の有害事象ではないと考えられた。

N01057 試験では、初回投与量を 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、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）まで増量した。投与開始後 6 週間の 50%レスポンダーレートは、投与開始 0～2 週（1000 mg/日又は 20 mg/kg/日）ではレベチラセタム群で 64.6%（51/79 例）及びプラセボ群で 45.2%（38/84 例）、投与開始 2～4 週（2000 mg/日又は 40 mg/kg/日）ではレベチラセタム群で 70.9%（56/79 例）及びプラセボ群で 44.0%（37/84 例）、投与開始 4～6 週（3000 mg/日又は 60 mg/kg/日）ではレベチラセタム群で 67.1%（53/79 例）及びプラセボ群で 46.4%（39/84 例）であり、投与開始 2 週以降、レベチラセタム群でプラセボ群と比べて高かった。また、増量期間における有害事象発現率はレベチラセタム群で 48.1%（38/79 例）及びプラセボ群で 44.0%（37/84 例）であり、同程度であった。増量期間にレベチラセタム群で認められた発現率 5%以上の有害事象は、疲労、鼻咽頭炎（各 6/79 例、7.6%）、頭痛（5/79 例、6.3%）であった。

以上、N01159 試験、N01363 試験及び N01057 試験の結果から、強直間代発作に対するレベチラセタム併用療法時の開始用量は、部分発作に対する併用療法時と同様に、有効用量である 1000 mg/日（20 mg/kg/日）から投与を開始することが可能であり、早期に効果が得られ、忍容性に大きな問題はないと判断した。

2） 良好な薬物動態プロファイルを有し、臨床的に問題となる薬物相互作用は認められず、血中濃度モニタリング（TDM）も必要としない

これまでの承認申請資料に提示したとおり、レベチラセタムは経口投与後、速やかかつほぼ完全に吸収される。食事により吸収速度はやや落ちるものの、吸収量に影響はなかった。分布では血漿たん白との結合率が 10%未満であり、分布容積はヒトの体内総水分量と同程度である。代謝ではチトクローム P450（CYP）は関与せず、体内に広く分布しているセリンエステラーゼと推測される酵素によって加水分解される。排泄の主な経路は腎であり、尿中からほとんどが回収される。また、C_{max} 及び AUC は 4000 mg までは投与量に比例して増加し、線形性が認められた（初回承認申請資料：CTD 2.5.3 項参照）。

レベチラセタムは、このような薬物動態プロファイルから、以下のようなベネフィットを持つ。

レベチラセタムは臨床用量を投与した時の血中濃度レベルでは CYP 分子種の阻害及び誘導を起こさないことが示されていることから、抗てんかん薬及び抗てんかん薬以外の薬剤（フェニトイン、バルプロ酸、ワルファリン、ジゴキシン、経口避妊薬及びプロベネシド等）と併用する際にもレベチラセタムとこれら薬剤との間に薬物動態学的又は薬力学的相互作用は認められなかった（初回承認申請資料：CTD 2.5.3.5 項参照）。そのため、レベチラセタムの薬物相互作用に関して特に注意を喚起する必要がない。また、レベチラセタムはたん白結合率が 10%未満と低く、高齢者や肝機能低下者に対しても、たん白置換に伴う未変化体濃度の上昇はわずかであると考えられるため、血漿たん白結合との置換に伴う薬物相互作用に関して特に注意を喚起する必要がない。

TDM に関しては、一部の抗てんかん薬では、薬物動態が線形性を示さず、投与量からの血中濃度の予測が困難であるため TDM を必要とするが、レベチラセタムは 4000 mg まで線形性を示すことから TDM を必要としない。また、CYP を誘導する薬剤や CYP を阻害する薬剤と併用して使用

する場合にもTDMを必要とするが、レベチラセタムは代謝過程にCYPが関与していないため、TDMを必要としない。

排泄の主な経路は腎であることから、腎障害又は腎不全を合併する場合を除いて、肝障害を合併する患者に用量調節をすることなく使用可能である。また、腎障害を合併する患者には用量調節をすることで使用可能である。

このように、レベチラセタムは、他剤を服用している部分発作を有するてんかん患者と同様に強直間代発作を有するてんかん患者に対しても、薬物動態に関する懸念を与えるようなことはなく、また、レベチラセタムを追加する時、若しくはレベチラセタム投与中に他の薬剤を追加又は中止する時に、TDMを行っての用量の調節を必要とせず、利便性の高い薬剤であると考えられる。

3)　強直間代発作に対する新たな治療法を提供できる

2.5.1.1項に記載したとおり、てんかん発作は「部分発作」及び「全般発作」に大別され、本承認申請に係る適応である「強直間代発作」は「全般発作」に分類される。

部分発作に対する薬物療法としては、2006年以降に新規抗てんかん薬であるガバペンチン、トピラマート、ラモトリギン及びレベチラセタムが本邦で承認されたが、そのうち強直間代発作に対しても適応を取得している新規抗てんかん薬はラモトリギンのみである。本邦の強直間代発作に対する治療薬は、バルプロ酸、カルバマゼピン、ゾニサミド、クロバザムなどの従来の抗てんかん薬が主に使用されており、本邦における強直間代発作の治療に対する選択肢は未だ十分なものではない。他の抗てんかん薬とは異なる作用機序を有するレベチラセタムが強直間代発作に対しても適応可能となることで、てんかん発作の治療に対する新たな選択肢となりうると考えられる。

(4)　服薬継続性が高い

継続中の国内長期継続投与試験（N01361試験）では、中間報告書のデータカットオフ時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で、N01361試験開始時からのレベチラセタム平均投与期間は、成人患者（16歳以上、33例）では557.3日（約1.5年）及び小児患者（16歳未満、11例）では617.5日（約1.7年）であった。投与期間が24週超の成人患者は27/33例（81.8%）及び小児患者は10/11例（90.9%）であり、48週超はそれぞれ20/33例（60.6%）及び9/11例（81.8%）であった。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は、成人患者ではTime Intervalが1日～12週で87.02%、12週超～24週で89.81%、24週超～48週で92.63%、48週超～96週で97.95%及び96週超で100.00%、小児患者ではそれぞれ39.04%、56.25%、66.45%、61.93%及び84.29%であり、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。発現率10%以上の有害事象は、成人患者では下痢、齲歯、便秘、鼻咽頭炎、挫傷、擦過傷、頭痛及び傾眠、小児患者では齲歯、嘔吐、発熱、鼻咽頭炎、インフルエンザ、気管支炎、結膜炎、中耳炎、心電図QT延長及び痙攣であった。長期投与に関連すると考えられる有害事象はなかった。

外国長期継続投与試験（N167 試験）には、4 つの先行試験（N01057 試験、N166 試験、N129 試験[注5)] 又は N164 試験[注6)]）からの移行例が含まれており、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患者集団における N167 試験開始時からのレベチラセタム平均投与期間は、成人患者（16 歳以上、145 例）では 776.5 日（約 2 年）及び小児患者（16 歳未満、17 例）では 779.2 日（約 2 年）であった。投与期間が 24 週超の成人患者は 125/145 例（86.2%）及び小児患者は 16/17 例（94.1%）であり、48 週超はそれぞれ 117/145 例（80.7%）及び 13/17 例（76.5%）であった。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は、成人患者では Time Interval 別に 1 日～12 週で 100.00%、12 週超～24 週で 100.00%、24 週超～48 週で 94.83%、48 週超～96 週で 96.46%及び 96 週超で 96.85%、小児患者ではそれぞれ 100.00%、100.00%、85.48%、100.00%及び 100.00%であり、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。発現率 10%以上の有害事象は、成人患者では鼻咽頭炎、頭痛、浮動性めまい及びうつ病であり、小児患者では発熱、インフルエンザ、痙攣、頭痛、てんかん重積状態、振戦、攻撃性及び歯ぎしりであった。長期投与に関連すると考えられる有害事象はなかった。

以上、N01361 試験及び N167 試験の結果から、レベチラセタムは長期投与においても強直間代発作抑制効果は維持され、忍容性は良好であり、新たな安全性の問題は認められず、服薬継続性の高い薬剤であると考えられる。

（5） 剤形として錠剤、ドライシロップ剤、注射剤を有し、臨床上の様々な状況に対応できる

レベチラセタムでは、患者の状況に応じて、剤形及び投与経路を選択できる。

ドライシロップ剤は、小児や錠剤の服用が困難な場合の飲みやすさを改善するとともに、すべての投与量に対応できる剤形である。更にシロップ剤に比べて携帯性及び保管性に優れており、ドライシロップ剤は多様なニーズを考慮した利便性の高い剤形であると考えられる。

注射剤は、一時的に経口投与ができない患者に対してもレベチラセタムによる治療を継続でき、てんかん発作の再発リスクを低減できる。本邦で近年承認されたガバペンチン、ラモトリギン、トピラマート等の他の新規抗てんかん薬には注射剤等の非経口製剤を有する製品はなく、汎用されているカルバマゼピンやバルプロ酸ナトリウムについても注射剤は本邦では承認されていない。レベチラセタムでは、合併症や手術等の理由で一時的に経口投与ができない場合にも、注射剤により治療を継続することが可能である。

注5) N129試験[redacted]長期継続投与試験（治験実施地域：[redacted]）

注6) N164試験：[redacted]長期継続投与試験（治験実施地域：[redacted]）

2.5.6.2　レベチラセタムのリスク

（1）　中枢神経系有害事象（神経系及び精神障害）

中枢神経系有害事象として、MedDRA の器官別大分類で「神経系障害」及び「精神障害」に分類される有害事象を集計した。

N01159 試験では、レベチラセタム群で発現率が最も高い中枢神経系有害事象は、頭痛（6/126 例、4.8%）であった。その他、2 例以上に認められた有害事象は、浮動性めまい、傾眠（各 4/126 例、3.2%）、不眠症、易刺激性（各 2/126 例、1.6%）であった。

N01363 試験では、発現率が最も高い中枢神経系有害事象は、痙攣、傾眠（各 3/13 例、23.1%）であった。

N01361 試験の成人患者（16 歳以上）では、発現率が最も高い中枢神経系有害事象は頭痛、傾眠（各 6/33 例、18.2%）であり、次いで痙攣（3/33 例、9.1%）、ストレス（2/33 例、6.1%）であった。小児患者（4～16 歳未満）では、発現率が最も高い中枢神経系有害事象は痙攣（7/11 例、63.6%）であり、その他に頭痛、攻撃性（各 1/11 例、9.1%）が認められた。

N01057 試験の成人患者（16 歳以上）では、レベチラセタム群で発現率が最も高い中枢神経系有害事象は頭痛（8/71 例、11.3%）であり、次いで浮動性めまい（7/71 例、9.9%）、傾眠（5/71 例、7.0%）であった。小児患者（4～16 歳未満）では、レベチラセタム群で異常行動、攻撃性、怒り、易刺激性、気分動揺、拒絶症、自殺念慮が各 1/9 例（11.1%）に発現した。

N167 試験では、先行試験が N01057 試験及び N166 試験で強直間代発作を有する患者集団において、成人患者（16 歳以上）で発現率が最も高い中枢神経系有害事象は頭痛（26/145 例、17.9%）であり、次いで浮動性めまい、うつ病（各 15/145 例、10.3%）であった。小児患者（4～16 歳未満）で発現率が最も高い中枢神経系有害事象は痙攣、頭痛、てんかん重積状態、振戦、攻撃性、歯ぎしり（各 2/17 例、11.8%）であった。

これらの試験で認められた中枢神経系有害事象は、レベチラセタムで既に確認されている安全性プロファイルと同様であり、新たな安全性の問題は認められなかった。なお、攻撃性については、医薬品リスク管理計画の安全性検討事項において、重要な特定されたリスクとして医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の対象としている。

（2）　投与の中止又は漸減期に予想される影響

一般に、抗てんかん薬連用中に急激な減量や投与中止により、てんかん発作の増悪の可能性があることが知られている。N01159 試験及び N01363 試験において、レベチラセタムを投与終了（又は中止）する場合に設定した減量期間［原則、2 週ごとに 1000 mg/日（16 歳未満かつ体重 50 kg 未満の場合は 20 mg/kg/日）ずつ減量］及び後観察期間に認められた有害事象を検討した結果、減量期間及び後観察期間にてんかん発作の増悪やてんかん重積状態の発現は認められず、レベチラセタムは減量期間を設けることにより安全に投与を終了することができた。

投与の中止又は漸減時に予想される影響についての注意喚起は必要と考えたが、現行の添付文書の［使用上の注意］では、既に以下のように明記されていることから、新たな対応は不要と考えた。

2. 重要な基本的注意
【イーケプラ錠 250 mg、同錠 500 mg、同ドライシロップ 50%】
(1) 連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、少なくとも 2 週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。

【イーケプラ点滴静注 500 mg】
(1) 連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、レベチラセタムの投与を中止する場合には、少なくとも 2 週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。

(3) 自殺、自殺企図、自殺念慮への影響

N01159 試験では自殺関連の有害事象として、レベチラセタム群の 126 例中 1 例（0.8%）に自殺念慮が発現した。本被験者は 20 歳の中国人男性であり、用量調整期間に自殺念慮が発現した。本事象の治験薬との因果関係は関連ありと判断され、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。N01363 試験及び N01361 試験では自殺関連の有害事象は認められなかった。

N01057 試験では、治療期間及び減量中止期間に自殺関連の有害事象は認められなかったが、移行期間でレベチラセタム群の 1 例（16 歳以上の成人）に自殺企図が発現し、重篤な有害事象として報告された。本事象の治験薬との因果関係は関連ありと判断され、重症度は高度であり、治験薬の投与を中止せずに消失した。N167 試験では、217 例中 2 例（0.9%）に自殺関連の有害事象が認められ、その内訳は自殺既遂、自殺念慮の各 1 例であった。2 例はいずれも 16 歳以上の成人であった。治験薬との因果関係について、自殺既遂の被験者は死亡時にレベチラセタムを服薬していなかった（未投与期間：85 日間）ことから、おそらく関連なしと判断された。自殺念慮は、治験薬との因果関係を関連ありと判断された。自殺既遂及び自殺念慮はいずれも重篤な有害事象として報告され、重症度は高度であった。自殺念慮が発現した被験者は、治験薬の投与を中止せずに回復した。

自殺、自殺企図、自殺念慮への影響についての注意喚起は必要と考えたが、現行の添付文書の［使用上の注意］では、既に以下のように明記されていることから、新たな対応は不要と考えた。なお、自殺行動・自殺念慮については、医薬品リスク管理計画の安全性検討事項において、重要な特定されたリスクとして医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の対象としている。

2. 重要な基本的注意
(3) 易刺激性、錯乱、焦燥、興奮、攻撃性等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることもあるので、本剤投与中は患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。
(4) 患者及びその家族等に攻撃性、自殺企図等の精神症状発現の可能性について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。
9. その他の注意
(1) 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした 199 のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約 2 倍高く（抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%）、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 1.9 人多いと計算された（95%信頼区間：0.6 － 3.9）。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ 1000 人あたり 2.4 人多いと計算されている。

（4） 自動車の運転又は機械操作に対する影響

N01159 試験では、治験薬との因果関係が否定できない傾眠の発現率はレベチラセタム群で 2.4%（3/126 例）であり、プラセボ群の 0.8%（1/125 例）に比べてやや高かった。N01363 試験及び N01361 試験では、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であり、それぞれ 23.1%（3/13 例）及び 11.4%（5/44 例）であった。

自動車の運転又は機械操作に対する影響については、現行の添付文書の［使用上の注意］で、既に以下のように明記されていることから、新たな対応は不要と考えた。

2. 重要な基本的注意
（2）眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

（5） 妊婦、産婦、授乳婦に対する影響

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないこと、外国市販後臨床経験にてレベチラセタムがヒト母乳中に移行することが報告されていることから、妊娠及び授乳時の使用は推奨されていない。そのため、妊婦、産婦、授乳婦等に対する影響についての注意喚起は必要と考えたが、現行の添付文書の［使用上の注意］では、既に以下のように明記されていることから、新たな対応は不要と考えた。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
（1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、ヒトにおいて、妊娠中にレベチラセタムの血中濃度が低下したとの報告があり、第 3 トリメスター期間に多く、最大で妊娠前の 60%となったとの報告がある。ラットにおいて胎児移行性が認められている。動物実験において、ラットではヒトへの曝露量と同程度以上の曝露で骨格変異及び軽度の骨格異常の増加、成長遅延、児の死亡率増加が認められ、ウサギでは、ヒトへの曝露量の 4～5 倍の曝露で胚致死、骨格異常の増加及び奇形の増加が認められている。］
（2）授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。［ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。］

2.5.6.3 ベネフィットとリスクに関する結論

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について、日本人を対象に含む N01159 試験、N01363 試験及び N01361 試験、外国で実施した N01057 試験及び N167 試験、並びに過去の承認申請のために実施した臨床試験の結果から、以下のことが示された。

- 強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法として発作抑制効果が認められ、強直間代発作を有する小児及び成人てんかん患者に有効である
- 良好な忍容性を有している
- 有効用量から投与を開始でき、服薬継続性も高い
- 薬物相互作用のリスクが低く、他剤との併用時に用量調節の必要がない
- 血中濃度モニタリングが不要のため、使いやすい

- 錠剤の他に、ドライシロップ剤、注射剤（点滴静注用）を有し、臨床上の様々な状況に対応可能である
- 新たな安全性の問題は認められず、安全性プロファイルは部分発作を有するてんかん患者の検討で既に報告されているものと同様であり、現行の添付文書の［使用上の注意］で既に注意喚起されていることから、新たな対応は不要であると考える

以上、今回追加申請した強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法として、レベチラセタムのベネフィットはリスクを上回り、更に、利便性の高い抗てんかん薬であると考えられた。外国では、レベチラセタムは強直間代発作に対する併用療法時に推奨される治療薬として既に位置づけられており、本邦でも同様に、強直間代発作に対する併用療法時の標準的な治療薬として期待される。

2.5.7　参考文献

（1）　2.5.1 項　参考文献

1）　鈴木二郎. てんかん. てんかん学用語事典. 東京:日本てんかん学会; 2006. p. 55-6.

2）　厚生労働省大臣官房統計情報部編. 第 63 表 総患者数，性・年齢階級×傷病小分類別. 平成 23 年患者調査上巻; 2011. p. 644-85.

3）　日本てんかん学会てんかん実態調査検討委員会. 日本におけるてんかんの実態 日本のてんかん患者数の推定. てんかん研究. 2010;27(3):408-11.

4）　日本てんかん学会分類委員会.「てんかん発作の臨床・脳波分類（1981）」訳. てんかん研究. 1995;13(1):94.

5）　日本てんかん学会分類委員会.「てんかん、てんかん症候群および関連発作性疾患の分類（1989）」訳. てんかん研究. 1995;13(1):95.

6）　岡鍒次. てんかんの分類とてんかん発作の分類. てんかん学用語事典. 東京: 日本てんかん学会; 2006. p. 34-5.

7）　Zifkin BG, Dravet C. Generalized tonic-clonic seizures. In: Engel J Jr, Pedley TA, editors. Epilepsy: a comprehensive textbook. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins; 2008. p. 553-62.

8）　栗屋豊. てんかんに伴う社会的問題［I］養育・教育. 鈴木二郎, 山内俊雄編. 臨床精神医学講座第 9 巻てんかん. 東京: 中山書店; 1998. p. 500-9.

9）　Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. Epilepsia. 1993; 34(3):453-68.

10）　てんかん治療ガイドライン作成小委員会. 日本神経学会治療ガイドライン. てんかん治療ガイドライン 2002.

11）　兼本浩祐. てんかん 4 大類型の予後と治療. てんかん学ハンドブック第 2 版. 東京: 医学書院; 2007. p. 5-10.

12）　National Institute for Health and Clinical Excellence. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. NICE Clinical Guideline 137. 2012.

13）　井上有史. 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会. 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会報告 成人てんかんにおける薬物治療ガイドライン. てんかん研究. 2005;23(3):249-53.

14）　藤原建樹. 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会. 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会報告 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. てんかん研究. 2010;28(1):48-65.

15）　厚生労働省. 第 3 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議資料 4-3 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班（WG）の評価. Available from: http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/04/dl/s0427-12i.pdf

16）　厚生労働省. 平成 22 年 5 月 21 日医政研発 0521 第 1 号・薬食審査発 0521 第 1 号未承認薬・適応外薬の開発の要請について

(2)　2.5.2 項　参考文献

該当せず。

(3)　2.5.3 項　参考文献

該当せず。

(4)　2.5.4 項　参考文献

参考文献なし。

(5)　2.5.5 項　参考文献

1)　社内資料：[redacted]

2)　社内資料：[redacted]

3)　社内資料：[redacted]

4)　社内資料：[redacted]

5)　社内資料：[redacted]

(6)　2.5.6 項　参考文献

1)　厚生労働省. 平成 22 年 5 月 21 日医政研発 0521 第 1 号・薬食審査発 0521 第 1 号未承認薬・適応外薬の開発の要請について