2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

本邦では、レベチラセタムの経口製剤として、イーケプラ錠 250 mg、同錠 500 mg、同ドライシロップ 50%、注射剤としてイーケプラ点滴静注 500 mg が既に承認されている。これらの生物薬剤学及び関連する分析法の概要は、初回承認申請（初回承認申請資料）、小児用量の追加及び剤形追加（ドライシロップ剤）に係る承認申請（一部変更承認申請資料［小児用量］）並びに注射剤の承認申請（注射剤承認申請資料）の際に、提示している。

今回の承認申請において、新たな製剤の申請はなく、新たな試験も実施していないことから、本項は割愛した。

目次

2.7.2 臨床薬理試験 3
2.7.2.1 背景及び概観 3
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 3
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 5
2.7.2.4 特別な試験 5
2.7.2.5 付録 5

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容
CTD	Common Technical Document：コモン・テクニカル・ドキュメント
PK-PPS	Pharmacokinetics Per Protocol Set：薬物動態解析のための治験実施計画書に適合した解析対象集団

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

レベチラセタムの臨床薬理試験の総括的な概要は、初回承認申請（初回承認申請資料）、小児用量の追加及び剤形追加（ドライシロップ剤）に係る承認申請（一部変更承認申請資料［小児用量］）並びに注射剤の承認申請（注射剤承認申請資料）の際に、提示している。

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。

N01159試験の概要を表2.7.2.1-1に示した。

表2.7.2.1-1　N01159試験の概要

試験番号	試験の目的	実施地域	試験デザイン	対象被験者 解析対象例数	レベチラセタムの用法・用量	評価/参考 (CTD No.)
N01159	有効性及び安全性の評価	日本 中国	二重盲検 プラセボ対照 無作為化 並行群間比較	日本人及び中国人 成人てんかん患者 120例	レベチラセタム錠 1日2回反復投与 1000 mg/日 a)、又は 1000→2000→3000 mg/日へ増量 a)	評価 (5.3.5.1.1)

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/日へ増量後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

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

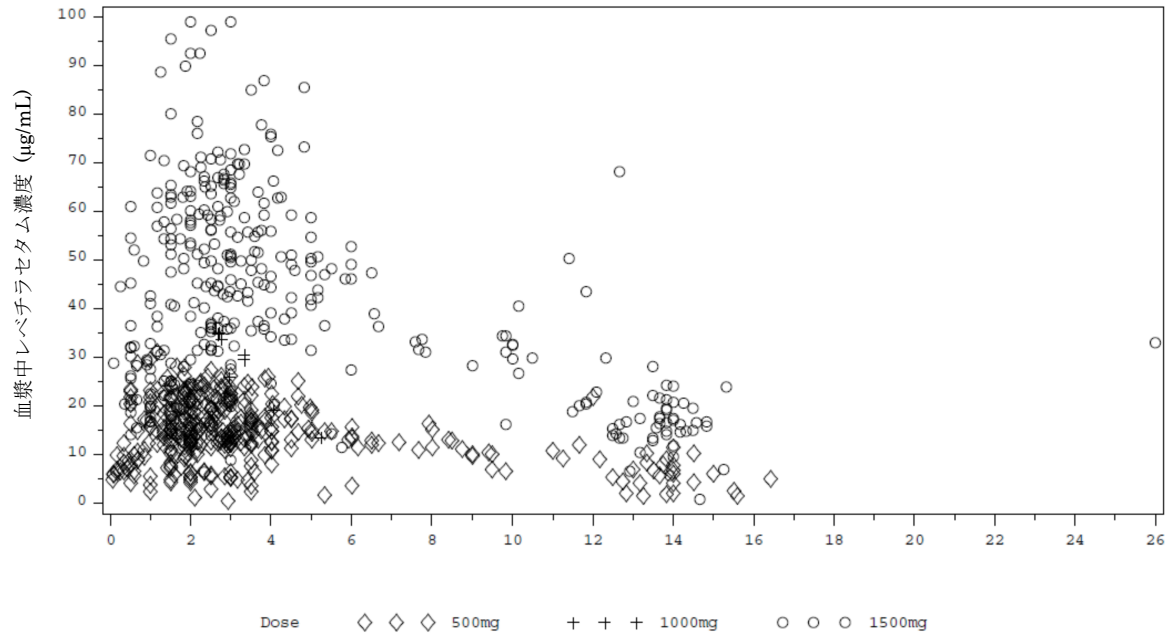
（1）　日本人及び中国人成人てんかん患者におけるレベチラセタム反復投与時の薬物動態（N01159試験：5.3.5.1.1）

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251例を対象に、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た。薬物動態評価のための採血は、治験薬投与開始後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。

スパースサンプリングによる評価であり、正式な薬物動態解析は実施していない。血漿中レベチラセタム濃度の要約統計量を算出するとともに、実測値及びレベチラセタム投与量500 mgで標準化した血漿中濃度 - 投与後時間プロファイルを図示することにより、レベチラセタムの薬物動態を評価した。

薬物動態解析対象集団（PK-PPS）は、レベチラセタム群に割り付けられた被験者のうち、薬物動態を1回以上測定され、薬物動態学的評価に影響する治験実施計画書からの重要な逸脱のない被験者集団とし、120例（日本人20例、中国人100例）が含まれた。

レベチラセタム投与後の投与量別の血漿中濃度を図2.7.2.2-1に、投与後時間ごとの血漿中濃度を表2.7.2.2-1に示した。レベチラセタム500 mg、1000 mg及び1500 mg（1日2回投与）の各投与後時点の血漿中レベチラセタム濃度は、低用量投与後に比べ高用量投与後で高かった。



N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Figure 9-1

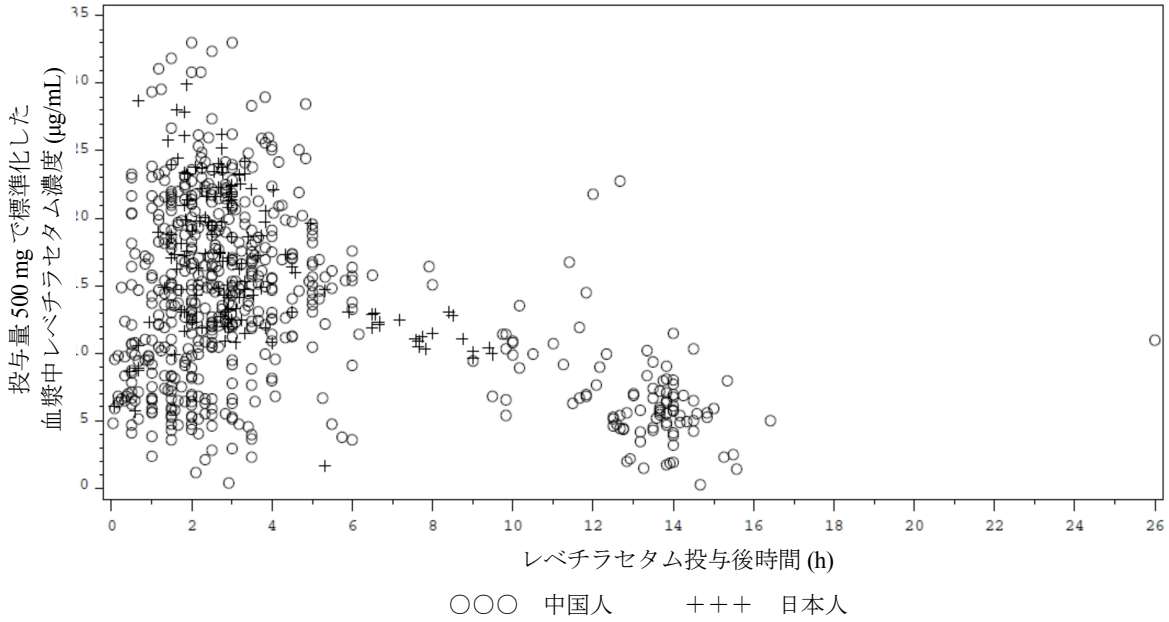
図 2.7.2.2-1　投与量別の血漿中レベチラセタム濃度-投与後時間プロット：N01159 試験（PK-PPS)

表 2.7.2.2-1　投与後時間ごとの血漿中レベチラセタム濃度：N01159 試験（PK-PPS）

投与量	0～< 1 時間	1～< 2 時間	2～< 4 時間	4～< 8 時間	8～< 12 時間	12～< 26 時間
500 mg	10.353 (65.9)	14.275 (49.1)	14.138 (63.2)	13.715 (51.9)	10.603 (30.7)	4.904 (70.0)
1000 mg	—	—	31.353 (11.9)	—	—	—
1500 mg	28.363 (42.3)	39.807 (61.9)	45.998 (49.1)	42.578 (39.3)	28.640 (32.2)	15.706 (66.0)

幾何平均 (変動係数%)
投与後 12～< 26 時間では、定量限界（0.1 μg/mL）未満の測定値を定量下限値の 1/2 とみなした
N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 9-1

投与量 500 mg で標準化した血漿中レベチラセタム濃度を民族別に図 2.7.2.2-2 に示した。日本人被験者数は中国人被験者数より少なく、得られた血漿中濃度データ数にも約 4 倍の違いがあったものの、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両民族で同様であった。



N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Figure 9-2

図 2.7.2.2-2　投与量 500 mg で標準化した血漿中レベチラセタム濃度-投与後時間プロット：N01159 試験（PK-PPS）

以上、日本人及び中国人成人てんかん患者の血漿中レベチラセタム濃度には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。

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

2.7.2.4　特別な試験

該当なし。

2.7.2.5　付録

該当なし。

目次

2.7.3 臨床的有効性 2
2.7.3.1 背景及び概観 2
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 17
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 19
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 49
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 67
2.7.3.6 付録 73

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容
BMI	body mass index：体格指数
CI	confidence interval：信頼区間
CTD	Common Technical Document：コモン・テクニカル・ドキュメント
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
IGE	idiopathic generalized epilepsy：特発性全般てんかん
ITT	Intention-to-Treat：治療意図
LEV	levetiracetam：レベチラセタム
LSM	least squares mean：最小二乗平均
OV	optional visit：規定外来院
PBO	placebo：プラセボ
Q1	first quartile：第 1 四分位点
Q3	third quartile：第 3 四分位点
SD	standard deviation：標準偏差
SGE	symptomatic generalized epilepsy：症候性全般てんかん
SS	Safety Set：安全性解析対象集団

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 臨床的有効性の背景

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。

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。

本承認申請の目的は、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強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法に係る適応拡大を行うことである。

2.7.3.1.2　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を表 2.7.3.1-1 に示した。

本承認申請の臨床データパッケージは、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]）に基づき構築した。

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、2.7.3 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。

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。

表 2.7.3.1-1　臨床的有効性試験の概要

試験番号 （資料区分）	施設数 a) （実施地域）	試験期間 登録例数 /目標例数	試験 デザイン	治験薬、剤形、 用法・用量	割付例数 b) /完了例数 c)	試験の 目的	試験期間	対象患者	有効性の 主要評価項目	CTD No. 報告書の 種類
N01159 (評価資料)	115 (日本/中国)	2010 年 10 月 ～ 2014 年 5 月 251 例/232 例	プラセボ対照 二重盲検 無作為化 並行群間比較	PBO 又は LEV 錠剤 1 日 2 回、経口 1000 mg/日、又は 1000→2000→3000 mg/日へ増量 d)	PBO 群： 125 例/60 例 LEV 群： 126 例/81 例	有効性及び 安全性の評価	併合観察期間：8 週間 用量調整期間： 12 週間 評価期間：16 週間 移行期間 (4 週間) 又は 減量中止期間 e) (6 週間)	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 歳以上のてんかん患者 (日本人/中国人)	治療期間 (用量調整期間＋評価期間) 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	5.3.5.1.1 完全な 報告書
N01363 (評価資料)	26 (日本)	2011 年 2 月 ～ 2013 年 6 月 13 例/15 例	非対照 非盲検	LEV ドライシロップ剤 1 日 2 回、経口 <u>体重 50 kg 未満：</u> 20→40→60 mg/kg/日へ増量 f) <u>体重 50 kg 以上：</u> 1000→2000→3000 mg/日へ増量 f)	LEV： 13 例/11 例	有効性及び 安全性の評価	併合観察期間：8 週間 増量期間：4 週間 評価期間：20 週間 減量中止期間 e)： 6 週間	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	治療期間 (増量期間＋評価期間) 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	5.3.5.2.1 完全な 報告書

LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ

a)　契約医療機関数

b)　N01363 試験、N01361 試験及び N167 試験は、治験薬投与例数

c)　N01361 試験は中間解析のデータカットオフ時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の継続例数

d)　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/日へ増量後 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

e)　減量期間及び 2 週間の後観察期間から成る

f)　強直間代発作発現の有無に関わらず、3000 mg/日又は 60 mg/kg/日まで増量した。3000 mg/日又は 60 mg/kg/日へ増量後、評価期間中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 2000 mg/日又は 40 mg/kg/日への減量を可とした

g)　本承認申請では、中間解析結果（データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を提示した

h)　先行試験（N01159 試験又は N01363 試験）を完了した日本人被験者、及び N01159 試験を効果不十分のため早期中止した日本人被験者の合計

i)　N01361 試験では「強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法」に係る承認時又は開発中止まで、N167 試験では「全般発作」に係る承認時又は開発中止まで

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

k)　ITT 集団（N01057/N166 試験）

l)　N129 試験：複数の治験又は未承認薬の例外的使用から移行した小児及び成人てんかん患者を対象とした、多施設共同、非盲検、長期継続投与試験（治験実施地域：欧州）

m)　N164 試験：欠神発作を有する小児欠神てんかん及び若年欠神てんかん患者（4～17 歳）を対象とした、多施設共同、非盲検、N162 試験の長期継続投与試験（治験実施地域：欧州）

表 2.7.3.1-1　臨床的有効性試験の概要（続き）

試験番号 （資料区分）	施設数 [a] （実施地域）	試験期間 登録例数 /目標例数	試験 デザイン	治験薬、剤形、 用法・用量	割付例数 [b] /完了例数 [c]	試験の 目的	試験期間	対象患者	有効性の 主要評価項目	CTD No. 報告書の 種類
N01361 [g] (評価資料)	36 (日本)	2011 年 6 月 ～ 2014 年 6 月 44 例/— [h]	非対照 非盲検 長期継続投与	LEV 錠剤、ドライシロップ剤 1 日 2 回、経口 体重 20 kg 未満： ドライシロップ剤 20～60 mg/kg/日 16 歳未満かつ体重 20～50 kg 未満： ドライシロップ剤又は錠剤 20～60 mg/kg/日 16 歳未満かつ体重 50 kg 以上又は 16 歳以上： ドライシロップ剤又は錠剤 1000～3000 mg/日	LEV： 44 例/35 例	長期投与時の 安全性及び 有効性の評価	評価期間：承認まで [i] 減量中止期間 [e]：6 週間	先行試験 (N01159 試験又は N01363 試験) を完了した、又は N01159 試験を効果不十分で早期中止した日本人被験者 [j]	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	5.3.5.2.2 中間 報告書

LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ

a) 契約医療機関数

b) N01363 試験、N01361 試験及び N167 試験は、治験薬投与例数

c) N01361 試験は中間解析のデータカットオフ時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の継続例数

d) 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/日へ増量後 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

e) 減量期間及び 2 週間の後観察期間から成る

f) 強直間代発作発現の有無に関わらず、3000 mg/日又は 60 mg/kg/日まで増量した。3000 mg/日又は 60 mg/kg/日へ増量後、評価期間中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 2000 mg/日又は 40 mg/kg/日への減量を可とした

g) 本承認申請では、中間解析結果（データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を提示した

h) 先行試験（N01159 試験又は N01363 試験）を完了した日本人被験者、及び N01159 試験を効果不十分のため早期中止した日本人被験者の合計

i) N01361 試験では「強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法」に係る承認時又は開発中止まで、N167 試験では「全般発作」に係る承認時又は開発中止まで

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

k) ITT 集団（N01057/N166 試験）

l) N129 試験：複数の治験又は未承認薬の例外的使用から移行した小児及び成人てんかん患者を対象とした、多施設共同、非盲検、長期継続投与試験（治験実施地域：欧州）

m) N164 試験：欠神発作を有する小児欠神てんかん及び若年欠神てんかん患者（4～17 歳）を対象とした、多施設共同、非盲検、N162 試験の長期継続投与試験（治験実施地域：欧州）

表 2.7.3.1-1　臨床的有効性試験の概要（続き）

試験番号 （資料区分）	施設数 a) （実施地域）	試験期間 登録例数 /目標例数	試験 デザイン	治験薬、剤形、 用法・用量	割付例数 b) /完了例数 c)	試験の 目的	試験期間	対象患者	有効性の 主要評価項目	CTD No. 報告書の 種類
N01057 (参考資料)	57 (外国)	2001 年 9 月 ～ 2005 年 6 月 164 例/154 例	プラセボ対照 二重盲検 無作為化 並行群間比較	PBO 又は LEV 錠剤 1 日 2 回、経口 16 歳未満かつ体重 50 kg 未満： 20→40→60 mg/kg/日へ増量 f) 16 歳未満かつ体重 50 kg 以上又は 16 歳以上： 1000→2000→3000 mg/日へ増量 f)	PBO 群： 84 例/64 例 LEV 群： 80 例/69 例	有効性及び 安全性の評価	併合観察期間：8 週間 増量期間：4 週間 評価期間：20 週間 移行期間 (6 週間) 又は減量中止期間 e) (6 週間)	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 歳の特発性全般てんかん患者	治療期間 (増量期間＋評価期間) 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	5.3.5.1.2 完全な 報告書
N167 (参考資料)	69 (外国)	2001 年 11 月 ～ 2007 年 7 月 217 例 k)/300 例	非対照 非盲検 長期継続投与	LEV 錠剤 1 日 2 回、経口 被験者ごとの至適用量 (最大用量：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)	LEV k)： 217 例/125 例	長期投与時の 安全性及び 有効性の評価	評価期間：承認まで i) 減量中止期間 e)	先行試験 (N01057 試験、N166 試験、N129 試験 l) 又は N164 試験 m)) に参加した被験者	発作が 6 ヵ月以上消失した被験者数及びその割合	5.3.5.2.3 完全な 報告書

LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ

a)　契約医療機関数

b)　N01363 試験、N01361 試験及び N167 試験は、治験薬投与例数

c)　N01361 試験は中間解析のデータカットオフ時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の継続例数

d)　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/日へ増量後 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

e)　減量期間及び 2 週間の後観察期間から成る

f)　強直間代発作発現の有無に関わらず、3000 mg/日又は 60 mg/kg/日まで増量した。3000 mg/日又は 60 mg/kg/日へ増量後、評価期間中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 2000 mg/日又は 40 mg/kg/日への減量を可とした

g)　本承認申請では、中間解析結果（データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を提示した

h)　先行試験（N01159 試験又は N01363 試験）を完了した日本人被験者、及び N01159 試験を効果不十分のため早期中止した日本人被験者の合計

i)　N01361 試験では「強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法」に係る承認時又は開発中止まで、N167 試験では「全般発作」に係る承認時又は開発中止まで

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

k)　ITT 集団（N01057/N166 試験）

l)　N129 試験：複数の治験又は未承認薬の例外的使用から移行した小児及び成人てんかん患者を対象とした、多施設共同、非盲検、長期継続投与試験（治験実施地域：欧州）

m)　N164 試験：欠神発作を有する小児欠神てんかん及び若年欠神てんかん患者（4～17 歳）を対象とした、多施設共同、非盲検、N162 試験の長期継続投与試験（治験実施地域：欧州）

2.7.3.1.3　有効性評価に用いた試験の試験デザインの概要

2.7.3.1.3.1　日中共同試験及び国内試験（評価資料）

（1）　日中共同第 III 相試験（N01159 試験：5.3.5.1.1）

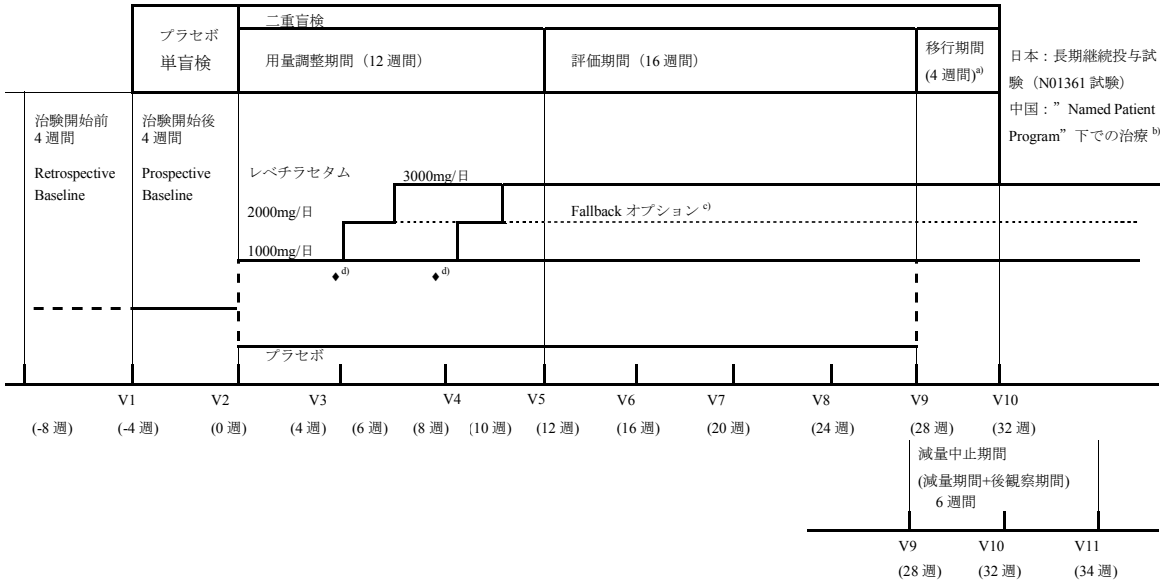
N01159 試験の試験デザインの概要を図 2.7.3.1-1 に示した。

N01159 試験は日本及び中国で実施された二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験である。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を対象として、レベチラセタム併用投与時の有効性及び安全性を評価した。

試験開始前 4 週間を Retrospective Baseline、試験開始後 4 週間を Prospective Baseline とした[注4)]。Prospective Baseline では単盲検下でプラセボ錠を投与し、その後、被験者をレベチラセタム群又はプラセボ群に割り付け、二重盲検下でレベチラセタム錠又はプラセボ錠を 1 日 2 回（朝・夕）経口投与した。初回投与量をレベチラセタム 1000 mg/日又はプラセボとし、12 週間の用量調整期間では、最初の 8 週間に強直間代発作が認められない被験者は 1000 mg/日を継続投与し、強直間代発作が 1 回でも認められた被験者は 2 週ごとに 1000 mg/日ずつ 3000 mg/日まで増量した。3000 mg/日の投与開始後 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。減量後、3000 mg/日への再増量は不可とした。16 週間の評価期間では、用量調整期間終了時の用量を継続して投与した。

評価期間を完了した被験者は、非盲検下のレベチラセタム継続投与［日本人被験者は長期継続投与試験（N01361 試験）、中国人被験者は“Named Patient Program”］へ移行できることとした。更に、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。N01361 試験（又は Named Patient Program）への移行期間では、レベチラセタム群の被験者は評価期間と同じ用量を継続投与し、プラセボ群の被験者は盲検性を維持したままプラセボからレベチラセタムに切り替えた。試験を中止する被験者及び N01361 試験（又は Named Patient Program）に移行しない被験者は、減量中止期間に移行し、治験薬を漸減中止した。被験者は最終投与日の 2 週間後に後観察のために最終来院することとした。

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



Retrospective Baseline：試験開始前 4 週間

Prospective Baseline：試験開始後の観察期間 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

a) 二重盲検下でレベチラセタムを継続又はプラセボからレベチラセタムに切り替えた

b) 日本人被験者は長期継続投与試験（N01361 試験）へ移行し、中国人被験者は“Named Patient Program”下のレベチラセタムによる治療へと移行できることとした。レベチラセタムによる継続投与を希望しない被験者は、減量中止期間を経て試験を終了した

c) Fallback オプションで減量が行えるのは、3000 mg/日投与開始後 2 週間以内（投与開始 6～8 週又は投与開始 10～12 週）とした

d) Visit 3 及び Visit 4 にレベチラセタム投与量の維持又は増量を決定した：
・Visit 2 以降、強直間代発作が認められない被験者は 1000 mg/日を継続して投与した
・Visit 3 又は Visit 4 までに強直間代発作が 1 回でも認められた被験者は 3000 mg/日まで増量した

図 2.7.3.1-1　試験デザインの概要：N01159 試験

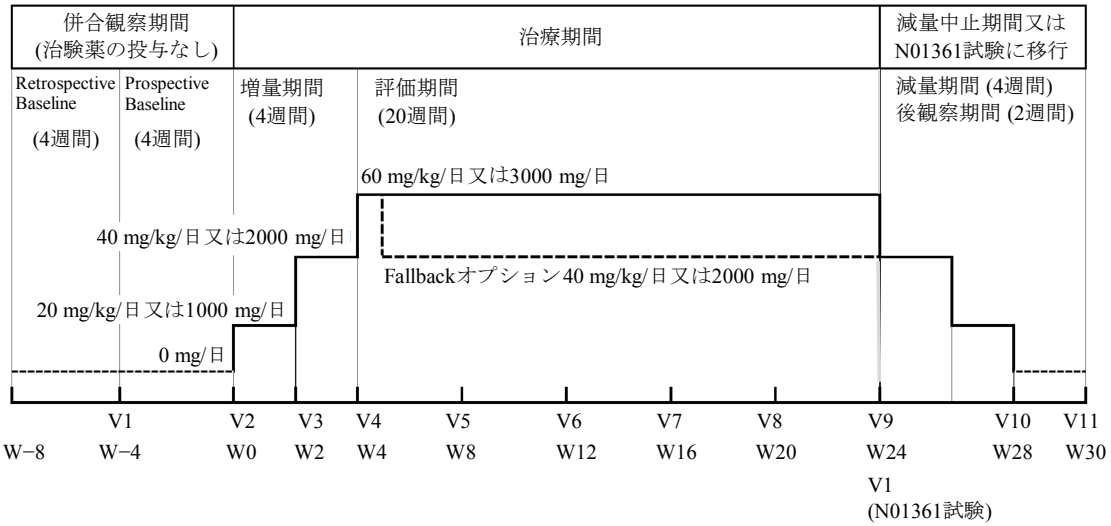
（2） 国内第 III 相試験（N01363 試験：5.3.5.2.1）

N01363 試験の試験デザインの概要を図 2.7.3.1-2 に示した。

N01363 試験は、国内で実施した非盲検非対照試験である。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を対象として、レベチラセタム併用投与時の有効性及び安全性を評価した。

試験開始前 4 週間を Retrospective Baseline、試験開始後 4 週間を Prospective Baseline とした[注5)]。レベチラセタムドライシロップ 50%を 1 日 2 回（朝・夕）経口投与した。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、20 週間の評価期間に継続して投与した。評価期間中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 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長期継続投与試験（N01361 試験）へ移行できることとし、評価期間完了時と同用量（60 mg/kg/日又は 3000 mg/日、Fallback オプションで減量した被験者は 40 mg/kg/日又は 2000 mg/日）のレベチラセタムを継続投与した。試験を中止する被験者及び N01361 試験に移行しない被験者は、減量中止期間に移行し、レベチラセタムを漸減中止することとした。被験者は最終投与日の 2 週間後に後観察のために最終来院した。



Retrospective Baseline：試験開始前 4 週間
Prospective Baseline：試験開始後の観察期間 4 週間。ただし、Retrospective Baseline に発作の記録がない被験者は Prospective Baseline を 8 週間とした

図 2.7.3.1-2　試験デザインの概要：N01363 試験

注5) Retrospective Baselineに発作の記録がない被験者は、Prospective Baselineを8週間とした。

（3） 国内長期継続投与試験（N01361 試験：5.3.5.2.2）

N01361 試験は国内で現在実施中の非盲検非対照試験であり、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を対象として、レベチラセタム長期投与時の安全性及び有効性を評価している。

レベチラセタム（剤形：錠剤及びドライシロップ剤）を 1 日 2 回（朝・夕）経口投与した。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。評価期間は、強直間代発作に係る承認取得まで又は開発中止／終了までとした。試験を中止する被験者は、減量中止期間へ移行し、治験薬を漸減中止した。被験者は最終投与日の 2 週間後に後観察のために最終来院することとした。

2.7.3.1.3.2 外国試験（参考資料）

（1） 外国第 III 相試験（N01057 試験：5.3.5.1.2）

N01057 試験の試験デザインの概要を図 2.7.3.1-3 に示した。

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。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を対象として、レベチラセタム併用投与時の有効性及び安全性を評価した。

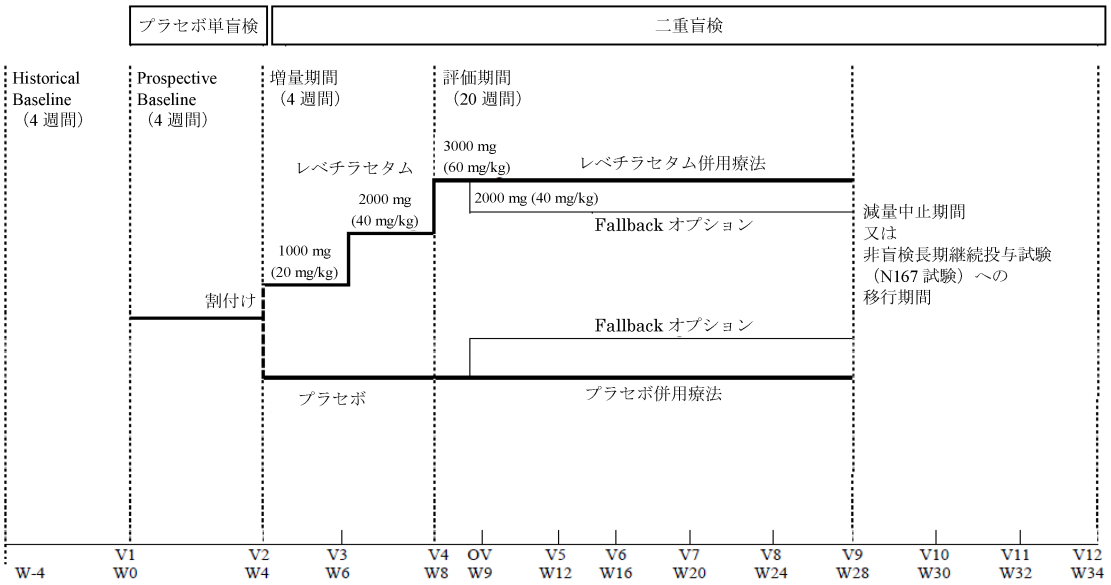
試験開始前 4 週間を Historical Baseline、試験開始後 4 週間を Prospective Baseline とした[注7)]。Prospective Baseline では単盲検下でプラセボ錠を投与し、その後、被験者をレベチラセタム群又はプラセボ群に割り付け、二重盲検下でレベチラセタム錠又はプラセボ錠を 1 日 2 回（朝・夕）経口投与した。初回投与量をレベチラセタム 1000 mg/日（16 歳未満かつ体重 50 kg 未満の場合は 20 mg/kg/日、以下同様）又はプラセボとし、強直間代発作発現の有無に関わらず 2 週ごとに 1000 mg/日（20 mg/kg/日）ずつ 3000 mg/日（60 mg/kg/日）まで増量し、20 週間の評価期間に継続して投与した。評価期間中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 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は長期継続投与試験（N167 試験）へ移行できることとした。更に、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。N167 試験への移行期間では、レベチラセタム群の被験者は評価期間と同じ用量を継続投与し、プラセボ群の被験

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

者は盲検性を維持したままプラセボからレベチラセタムに切り替えた。試験を中止する被験者又はN167試験に移行しない被験者は、減量中止期間に移行し、治験薬を漸減中止した。被験者は最終投与日の2週間後に後観察のために最終来院することとした。



OV：Fallback オプションとしてレベチラセタムを減量する被験者の規定外来院
Historical Baseline：試験開始前 4 週間
Prospective Baseline：試験開始後の観察期間 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

図 2.7.3.1-3　試験デザインの概要：N01057 試験

（2）　外国長期継続投与試験（N167 試験：5.3.5.2.3）

N167 試験は外国で実施した非盲検非対照試験であり、先行試験（N01057 試験、N166 試験、N129 試験[注8)] 又は N164 試験[注9)]）から移行した被験者を対象に、継続してレベチラセタムを併用投与した時の安全性及び有効性を評価した。

レベチラセタム錠を 1 日 2 回（朝・夕）経口投与した。レベチラセタムの用量は、被験者ごとに決定し、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）[注10)]とした。評価期間は、全般発作に係る承認又は開発中止までとした。試験を中止する被験者は、減量中止期間へ移行し、治験薬を漸減中止した。最終投与日の 2 週間後に後観察のために最終来院することとした。

注8) N129試験：[redacted]長期継続投与試験（治験実施地域：[redacted]

注9) N164試験：[redacted]長期継続投与試験（治験実施地域：[redacted]

注10) イタリアの治験実施医療機関では、N166試験からN167試験に移行した被験者しかいなかったため、イタリアの治験実施計画書を改訂し、最大用量をN166試験と同じ3000 mg/日とした。

2.7.3.1.4　対象患者

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

N01159 試験、N01363 試験及び N01057 試験の対象患者を表 2.7.3.1-2 に示した。

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（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）。

また、対象年齢として、N01057 試験では 4～65 歳以下の小児及び成人患者を対象としたのに対し、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。

表 2.7.3.1-2　対象患者：N01159 試験、N01363 試験、N01057 試験

	N01159 試験	N01363 試験	N01057 試験
主な選択基準	・強直間代発作を有するてんかん患者 ・8 週間の併合観察期間 [a]に少なくとも 3 回の強直間代発作があり、かつ、併合観察期間の 4 週間ごとにそれぞれ 1 回以上の強直間代発作がある患者 ・併合観察期間開始時の 4 週間前から併合観察期間を通して用法・用量を変更することなく、1～2 剤の抗てんかん薬を服用している患者	・強直間代発作を有するてんかん患者 ・8 週間の併合観察期間 [a]に少なくとも 3 回の強直間代発作があり、かつ、併合観察期間の 4 週間ごとにそれぞれ 1 回以上の強直間代発作がある患者 ・併合観察期間開始時の 4 週間前から併合観察期間を通して用法・用量を変更することなく、1～2 剤の抗てんかん薬を服用している患者	・強直間代発作を有する特発性全般てんかん患者 ・8 週間の併合観察期間 [a]に少なくとも 3 回の強直間代発作があり、かつ、併合観察期間の 4 週間ごとにそれぞれ 1 回以上の強直間代発作がある患者 ・初回来院前 4 週間及び Prospective Baseline の 4 週間を通して用法・用量を変更することなく、1～2 剤の抗てんかん薬を服用している患者
年齢	16 歳以上	4 歳以上 16 歳未満	4 歳以上 65 歳以下
人種/民族	日本人、中国人	日本人	主に白人及びヒスパニック
てんかん症候群	規定なし	規定なし	若年ミオクロニーてんかん 小児/若年欠神てんかん 覚醒時大発作てんかん その他の特発性全般てんかん [b]

a)　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

b)　強直間代発作を有することを示す適切な文書記録があることを条件に、患者ごとに選択基準への適格性を判断し、その他の特発性全般てんかん患者も対象とした

（2）　長期継続投与試験（N01361 試験、N167 試験）

N01361 試験は、先行試験（N01159 試験又は N01363 試験）から移行した被験者（日本人被験者のみ）を対象とし、N167 試験は、先行試験（N01057 試験、N166 試験、N129 試験[注11)] 又は N164 試験[注12)]）から移行した被験者を対象とした。

注11) N129試験：[redacted]長期継続投与試験（治験実施地域：[redacted]

注12) N164試験：[redacted]長期継続投与試験（治験実施地域：[redacted]

2.7.3.1.5　治験薬の用法・用量

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

N01159 試験、N01363 試験及び N01057 試験における治験薬の用法・用量を表 2.7.3.1-3 に示した。試験中止時の減量期間及び長期継続投与試験への移行期間の用法・用量は 2.7.6 項に記載した。

レベチラセタムの増量方法について、N01363 試験及び N01057 試験では、強直間代発作発現の有無に関わらず、2 週ごとに 1000 mg/日（又は 20 mg/kg/日）ずつ 3000 mg/日（又は 60 mg/kg/日）まで増量した。一方、N01159 試験では、投与開始後 8 週間に強直間代発作が発現した場合は 2 週ごとに 1000 mg/日ずつ 3000 mg/日まで増量することとし、強直間代発作が発現しなかった場合は初回投与量 1000 mg/日を継続して投与した（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）。いずれの試験でも、3000 mg/日（又は 60 mg/kg/日）に増量後、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（又は 40 mg/kg/日）への減量を可とした。

表 2.7.3.1-3　治験薬の用法・用量：N01159 試験、N01363 試験、N01057 試験

	N01159 試験	N01363 試験	N01057 試験
治験薬	レベチラセタム錠 プラセボ錠	レベチラセタム　ドライシロップ剤	レベチラセタム錠 プラセボ錠
レベチラセタム 1 日用量	1000～3000 mg/日	体重 50 kg 未満：20～60 mg/kg/日 体重 50 kg 以上：1000～3000 mg/日	16 歳未満かつ体重 50 kg 以上又は 16 歳以上：1000～3000 mg/日 16 歳未満かつ体重 50 kg 未満：20～60 mg/kg/日
レベチラセタム 開始用量	1000 mg/日	20 mg/kg/日（体重 50 kg 以上の場合は 1000 mg/日、以下同様）	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）
レベチラセタム 増量方法	・用量調整期間（12 週間） 最初の 8 週間に強直間代発作が認められない被験者は、1000 mg/日の投与を継続した。最初の 8 週間に強直間代発作が認められた被験者は 2 週ごとに 1000 mg/日ずつ 3000 mg/日まで増量した。 ・評価期間（16 週間） 用量調整期間終了時の用量を継続して投与した。	・増量期間（4 週間） 20 mg/kg/日（1000 mg/日）を 2 週間投与後、40 mg/kg/日（2000 mg/日）を 2 週間投与した。 ・評価期間（20 週間） 60 mg/kg/日（3000 mg/日）を投与した。	・増量期間（4 週間） 1000 mg/日（20 mg/kg/日）を 2 週間投与後、2000 mg/日（40 mg/kg/日）を 2 週間投与した。 ・評価期間（20 週間） 3000 mg/日（60 mg/kg/日）を投与した。
Fallback オプション	用量調整期間中、3000 mg/日の投与開始後 2 週間以内に忍容性に問題が認められた場合は、1 回に限り 2000 mg/日への減量を可とした。減量後、3000 mg/日への再増量は不可とした。	評価期間中、忍容性に問題が認められた場合は、40 mg/kg/日（2000 mg/日）への減量を可とした。	評価期間中、忍容性に問題が認められた場合は、2000 mg/日（40 mg/kg/日）への減量を可とした。

（2） 長期継続投与試験（N01361 試験、N167 試験）

N01361 試験における初回投与量は、先行試験（N01159 試験又は N01363 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13)]から投与を開始した。N01361 試験では、試験期間中の用量は治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合にレベチラセタムの増量及び減量を行った。用量調整は、2 週間以上の間隔で 1000 mg/日（16 歳未満かつ体重 50 kg 未満の被験者は 20 mg/kg/日）ずつ行うこととした。N167 試験では、レベチラセタムの用量は被験者ごとに決定し、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）[注14)]とした。

2.7.3.1.6 有効性の評価項目

（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を表 2.7.3.1-4 に示した。すべての副次評価項目及びその他の評価項目は 2.7.6 項に記載した。

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。

表 2.7.3.1-4　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）	・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）	・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）
主なその他の評価項目	・全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）	－

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

注13) 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14) イタリアの治験実施医療機関では、N166試験からN167試験に移行した被験者しかいなかったため、イタリアの治験実施計画書を改訂し、最大用量をN166試験と同じ3000 mg/日とした。

（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を表 2.7.3.1-5 に示した。その他の有効性評価項目は 2.7.6 項に記載した。

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。

表 2.7.3.1-5　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）

2.7.3.1.7　解析方法

2.7.3.1.7.1　有効性の解析対象集団

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

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。FAS 及び ITT 集団の定義を以下に記載した。

- N01159 試験の 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、重大な医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）違反のない被験者集団
- N01363 試験の 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
- N01057 試験の 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

（2）　長期継続投与試験（N01361 試験、N167 試験）

有効性の解析対象集団として、N01361 試験では FAS を用いた。FAS の定義を以下に記載した。

- N01361 試験の 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

N167 試験は、4 つの先行試験（N01057 試験、N166 試験、N129 試験[注 15)] 又は N164 試験[注 16)]）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、2.7.3 項では GTC 集団を解析対象集団とした。GTC 集団の定義を以下に記載した。

- N167 試験の GTC 集団：先行試験の N01057 試験又は N166 試験の GTC 集団[注 17)]から移行した被験者集団

（3） 成人患者集団、小児患者集団

2.7.3 項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、N01057 試験の ITT 集団は試験開始時の年齢で、N01361 試験の FAS 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。それぞれ、16 歳以上の成人患者集団を「成人 ITT 集団」、「成人 FAS」及び「成人 GTC 集団」、16 歳未満の小児患者集団を「小児 ITT 集団」、「小児 FAS」及び「小児 GTC 集団」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、それぞれ FAS を有効性の解析対象集団として用いた。

2.7.3.1.7.2 各有効性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。

注15) N129試験：[redacted]長期継続投与試験（治験実施地域：[redacted]

注16) N164試験：[redacted]長期継続投与試験（治験実施地域：[redacted]

注17) 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

（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。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

有効性を検討した試験の結果の一覧を 2.7.3.6 付録に示した。

2.7.3.2.1 日中共同試験及び国内試験

（1） 日中共同第 III 相試験（N01159 試験：5.3.5.1.1）

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を対象に、レベチラセタム併用投与時の有効性を検討した結果について要約した。

本試験では 251 例がレベチラセタム群（126 例）又はプラセボ群（125 例）に無作為に割り付けられ、全例に治験薬が投与された。251 例中 141 例（56.2%）が試験を完了し、110 例（43.8%）が試験を中止した。試験完了又は中止後もレベチラセタムを継続投与した被験者は 208 例（82.9%）であり、そのうち日本人被験者 35 例は国内長期継続投与試験（N01361 試験）へ、中国人被験者 173 例は Named Patient Program へ移行した[注 18)]。

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、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。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）。また、レベチラセタム 1000 mg/日投与時及び 3000 mg/日投与時では、強直間代発作回数減少率の中央値（Q1～Q3）がそれぞれ 100.00%（81.20%～100.00%）及び 66.42%（35.17%～79.87%）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 77.8%（91/117 例）であり、プラセボ群の 28.4%（31/109 例）と比較して高かった。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）。評価期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）と比較して高かった。プラセボ群に対するレベチラセタム群のオッズ比は、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）。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）と比較して高かった。

注18) 移行期間中に3例（日本人2例、中国人1例）が試験を中止し、N01361試験又はNamed Patient Programには移行しなかった。

（2）　国内第 III 相試験（N01363 試験：5.3.5.2.1）

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を対象に、レベチラセタム併用投与時の有効性を検討した結果について要約した。

本試験では 13 例が登録され、全例にレベチラセタムが投与された。13 例中 11 例（84.6%）が試験を完了し、2 例（15.4%）が試験を中止した。試験を完了した 11 例全例が国内長期継続投与試験（N01361 試験）へ移行した。

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、その中央値（Q1～Q3）は 56.52%（1.01%～89.08%）であった。

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）　国内長期継続投与試験（N01361 試験：5.3.5.2.2）

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を対象に、非盲検下でレベチラセタムを継続投与した時の有効性を検討した中間解析結果について要約した。

本試験には、先行試験（N01159 試験又は N01363 試験）から移行した 44 例が登録され、44 例全例が本試験でレベチラセタムを 1 回以上投与された。

評価期間における先行試験（N01159 試験又は N01363 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。

評価期間における 12 週ごとの 50%レスポンダーレートは、67.4%～100%であった。また、本試験で 12 週間以上の全発作消失が認められた被験者の割合は 55.8%（24/43 例）であった。

2.7.3.2.2　　外国試験

（1）　外国第 III 相試験（N01057 試験：5.3.5.1.2）

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を対象に、レベチラセタム併用投与時の有効性を検討した結果について要約した。

本試験では 229 例がスクリーニングされ、164 例がレベチラセタム群（80 例）又はプラセボ群（84 例）に無作為に割り付けられ、全例に治験薬が投与された。そのうち 163 例[注 19)]（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。164 例中 133 例（81.1%）が試験を完了し、31 例（18.9%）が試験を中止した。試験を完了した被験者のうち 124 例（93.2%）が外国長期継続投与試験（N167 試験）へ移行し、更に、試験を中止したプラセボ群の 5 例が N167 試験へ移行した。

注19) レベチラセタム群の1例（被験者番号[redacted]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[redacted]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。

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、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。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（レベチラセタム群－プラセボ群）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 72.2%（57/79 例）であり、プラセボ群の 45.2%（38/84 例）と比較して高かった。プラセボ群に対するレベチラセタム群のオッズ比は 3.28［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）と比較して高かった（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は、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）と比較して高かった。

（2） 外国長期継続投与試験（N167 試験：5.3.5.2.3）

先行試験（N01057 試験又は N166 試験）から移行した被験者を対象に、非盲検下でレベチラセタムを継続投与した時の有効性を検討した結果について要約した。

本試験では、先行試験である N01057 試験又は N166 試験から移行した被験者は 217 例であり、全例が本試験でレベチラセタムを 1 回以上投与された。2.7.3 項の有効性解析対象集団である GTC 集団は 152 例であり、そのうち、79 例は先行試験でレベチラセタム群に割り付けられ、73 例は先行試験でプラセボ群に割り付けられた。

GTC 集団において、評価期間中に 6 ヵ月以上の強直間代発作消失が認められた被験者は 152 例中 95 例（62.5%）であった。試験開始 144～169 週までは曝露期間が長くなるにつれて、強直間代発作消失被験者の割合は高くなる傾向があった。また、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 87.71%（55.32%～100.00%）であった。評価期間の 50%レスポンダーレートは、試験開始 1～13 週から 92～117 週まで 79.2%～86.5%の間を推移しており、ほぼ一定であった。いずれの評価項目も先行試験の投与群間で大きな違いはみられなかった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

強直間代発作に対するレベチラセタムの有効性は、日中共同第 III 相試験（N01159 試験）及び国内第 III 相試験（N01363 試験）の結果で検討した。外国第 III 相試験（N01057 試験）は、対象患者（2.7.3.1.4 項参照）及び治験薬の増量方法（2.7.3.1.5 項参照）に関して N01159 試験及び N01363 試験と違いがあるため、参考データとして成人患者集団と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。

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　成人患者集団

（1）　被験者の内訳

N01159 試験及び N01057 試験の成人患者集団における被験者の内訳を表 2.7.3.3-1 に示した。

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。試験を中止した被験者は、レベチラセタム群が 45 例（35.7%）及びプラセボ群が 65 例（52.0%）であり、両投与群共に最も多かった中止理由は効果不十分で、それぞれ 27 例（21.4%）及び 40 例（32.0%）であった。本試験では、盲検性担保に関わる問題が発生し、この問題が特定された時点までに登録された 16 例（全例が日本人被験者）を FAS から除外することとした。更に、日本人被験者 1 例は強直間代発作を有していないことが治験薬投与開始後に確認されたため、FAS から除外された。また、中国人被験者 8 例は割付け後（Visit 2 以降）の発作データが収集されなかったために FAS から除外された。その結果、治験薬を投与された 251 例のうち 25 例が FAS 除外となり、226 例が FAS（レベチラセタム群 117 例、プラセボ群 109 例）となった。

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、全例が成人 ITT 集団となった。試験を中止した被験者は、レベチラセタム群が 9 例（12.7%）及びプラセボ群が 18 例（23.7%）であり、最も多かった中止理由はそれぞれ同意撤回（4 例 5.6%）及び有害事象（7 例 9.2%）であった。

表 2.7.3.3-1　被験者の内訳：N01159 試験、N01057 試験（成人患者集団）

	N01159 試験				N01057 試験	
	PBO 群	LEV 群			PBO 群	LEV 群
		1000 mg/日 a)	3000 mg/日 b)	全体		
割付例数	125 (100)	53 (100)	73 (100)	126 (100)	76 (100)	71 (100)
完了例数	60 (48.0)	40 (75.5)	41 (56.2)	81 (64.3)	58 (76.3)	62 (87.3)
中止例数	65 (52.0)	13 (24.5)	32 (43.8)	45 (35.7)	18 (23.7)	9 (12.7)
中止理由の内訳						
有害事象	8 (6.4)	3 (5.7)	1 (1.4)	4 (3.2)	7 (9.2)	2 (2.8)
効果不十分	40 (32.0)	4 (7.5)	23 (31.5)	27 (21.4)	3 (3.9)	0
追跡不能	4 (3.2)	1 (1.9)	2 (2.7)	3 (2.4)	1 (1.3)	3 (4.2)
同意撤回	5 (4.0)	0	1 (1.4)	1 (0.8)	1 (1.3)	4 (5.6)
治験実施計画書からの逸脱	6 (4.8)	3 (5.7)	2 (2.7)	5 (4.0)	0	0
その他	2 (1.6)	2 (3.8)	3 (4.1)	5 (4.0)	6 (7.9)	0

例数 (%)、%は割付例数（N01057 試験では 16 歳以上の割付例数）を分母として算出した
LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ
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 1.1、Table 1.2

（2）　人口統計学的及びその他の特性

N01159 試験及び N01057 試験の成人患者集団の人口統計学的特性及びその他の特性について、N01159 試験では Safety Set（SS：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）の結果、N01057 試験では成人 ITT 集団（無作為化され、治験薬が 1 回以上投与された 16 歳以上のすべての被験者集団）の結果を示した。

1）　人口統計学的特性

N01159 試験及び N01057 試験の成人患者集団における人口統計学的特性を表 2.7.3.3-2 に示した。

いずれの試験でも、人口統計学的特性に両投与群間で大きな違いは認められなかった。

表 2.7.3.3-2　人口統計学的特性：N01159 試験（SS）、N01057 試験（成人 ITT 集団）

		N01159 試験				N01057 試験	
		PBO 群 (N=125)	LEV 群			PBO 群 (N=76)	LEV 群 (N=71)
			1000 mg/日 a) (N=53)	3000 mg/日 b) (N=73)	全体 (N=126)		
年齢 (歳)	平均値 ± 標準偏差	32.8 ± 12.5	30.7 ± 11.9	32.1 ± 10.9	31.5 ± 11.3	32.1 ± 10.9	28.6 ± 10.0
	中央値	30.0	27.0	30.0	28.5	31.0	27.0
	最小値 – 最大値	16 – 70	16 – 66	17 – 64	16 – 66	16 – 60	16 – 62
年齢分類 例数 (%)	18 歳以下	11 (8.8)	5 (9.4)	5 (6.8)	10 (7.9)	2 (2.6)	5 (7.0)
	18～65 歳未満	113 (90.4)	47 (88.7)	68 (93.2)	115 (91.3)	74 (97.4)	66 (93.0)
	65 歳以上	1 (0.8)	1 (1.9)	0	1 (0.8)	0	0
性別 例数 (%)	男性	76 (60.8)	36 (67.9)	43 (58.9)	79 (62.7)	36 (47.4)	29 (40.8)
	女性	49 (39.2)	17 (32.1)	30 (41.1)	47 (37.3)	40 (52.6)	42 (59.2)
人種/民族 例数 (%)	日本人	21 (16.8)	13 (24.5)	9 (12.3)	22 (17.5)	0	0
	中国人	104 (83.2)	40 (75.5)	64 (87.7)	104 (82.5)	0	0
	非アジア人（主に白人及びヒスパニック）	0	0	0	0	76 (100)	71 (100)
体重 (kg)	平均値 ± 標準偏差	63.6 ± 12.4	65.7 ± 14.2	63.9 ± 11.7	64.6 ± 12.8	75.71 ± 18.38	72.17 ± 19.18
	中央値	64.0	64.5	64.0	64.0	72.4	70.9
	最小値 – 最大値	41 – 108	45 – 117	41 – 89	41 – 117	46.9 – 130.0	44.0 – 140.6
身長 (cm)	平均値 ± 標準偏差	165.9 ± 7.6	165.5 ± 7.7	166.2 ± 7.8	165.9 ± 7.7	169.52 ± 10.23	167.53 ± 9.36
	中央値	166.0	167.0	167.0	167.0	169.0	167.0
	最小値 – 最大値	150 – 182	151 – 180	150 – 180	150 – 180	138 – 194	147 – 194
BMI (kg/m^2)	平均値 ± 標準偏差	23.0 ± 3.8	23.9 ± 4.6	23.0 ± 3.4	23.4 ± 4.0	26.3 ± 5.5	25.6 ± 6.1
	中央値	22.3	22.7	22.6	22.6	25.1	24.7
	最小値 – 最大値	16 – 35	17 – 40	17 – 32	17 – 40	17 – 44	16 – 49

LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ

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 3.1、N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 3.0、N01057 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 11.1

2）　てんかんの疾患特性

N01159 試験及び N01057 試験の成人患者集団におけるてんかんの疾患特性を表 2.7.3.3-3 に示した。いずれの試験でも、てんかんの疾患特性に両投与群間で大きな違いは認められなかった。

表 2.7.3.3-3　てんかんの疾患特性：N01159 試験（SS）、N01057 試験（成人 ITT 集団）

		N01159 試験				N01057 試験	
		PBO 群 (N=125)	LEV 群			PBO 群 (N=76)	LEV 群 (N=71)
			1000 mg/日 a) (N=53)	3000 mg/日 b) (N=73)	全体 (N=126)		
発症年齢 c) (歳)	平均値 ± 標準偏差	16.88 ± 12.14	15.11 ± 9.06	15.03 ± 10.00	15.07 ± 9.58	13.32 ± 5.87	11.22 ± 6.10
	中央値	14.80	14.70	14.60	14.65	13.76	12.48
	最小値 – 最大値	0.1 – 70.5	0.8 – 36.8	0.1 – 45.3	0.1 – 45.3	1.5 – 37.0	0.0 – 24.2
罹病期間 (年)	平均値 ± 標準偏差	16.32 ± 12.08	16.12 ± 13.24	17.62 ± 10.59	16.99 ± 11.75	19.24 ± 12.96	17.86 ± 11.31
	中央値	13.95	11.60	16.00	14.40	16.07	16.26
	最小値 – 最大値	0.1 – 52.8	1.1 – 48.1	1.1 – 48.2	1.1 – 48.2	1.0 – 54.5	1.1 – 49.5
てんかん症候群の分類、例数 (%)							
局在関連性てんかん及び症候群		1 (0.8)	0	0	0	1 (1.3)	0
特発性		0	0	0	0	1 (1.3)	0
症候性		1 (0.8)	0	0	0	0	0
全般てんかん及び症候群		120 (96.0)	50 (94.3)	70 (95.9)	120 (95.2)	—	—
特発性（IGE）		58 (46.4)	23 (43.4)	36 (49.3)	59 (46.8)	74 (97.4)	66 (93.0)
小児欠神てんかん		0	0	0	0	2 (2.6)	1 (1.4)
若年欠神てんかん		0	0	0	0	11 (14.5)	7 (9.9)
若年ミオクロニーてんかん		3 (2.4)	1 (1.9)	2 (2.7)	3 (2.4)	30 (39.5)	23 (32.4)
覚醒時大発作てんかん		6 (4.8)	1 (1.9)	1 (1.4)	2 (1.6)	23 (30.3)	22 (31.0)
その他の特発性全般てんかん d)		49 (39.2)	21 (39.6)	33 (45.2)	54 (42.9)	8 (10.5)	13 (18.3)
症候性（SGE）		62 (49.6)	27 (50.9)	34 (46.6)	61 (48.4)	0	0
非特異病因		60 (48.0)	27 (50.9)	34 (46.6)	61 (48.4)	0	0
その他の症候性全般てんかん e)		60 (48.0)	27 (50.9)	34 (46.6)	61 (48.4)	0	0
特異症候群		2 (1.6)	0	0	0	0	0
焦点性か全般性か決定できないてんかん及び症候群		4 (3.2)	3 (5.7)	3 (4.1)	6 (4.8)	0	0
全般発作と焦点発作を併有するてんかん		4 (3.2)	2 (3.8)	2 (2.7)	4 (3.2)	0	0
明確な全般性あるいは焦点性のいずれの特徴も欠くてんかん		0	1 (1.9)	1 (1.4)	2 (1.6)	0	0
不明		0	0	0	0	1 (1.3)	5 (7.0)

LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ

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)　N01159 試験では初めてでてんかんと診断された時の年齢、N01057 試験では初めて発作を発現した時の年齢

d)　以下のいずれにも該当しない特発性全般てんかん：
良性家族性新生児けいれん、良性新生児けいれん、乳児良性ミオクロニーてんかん、小児欠神てんかん（ピクノレプシー）、若年欠神てんかん、若年ミオクロニーてんかん（衝撃小発作）、覚醒時大発作てんかん、特異な発作誘発様態を持つてんかん

e)　以下のいずれにも該当しない非特異病因の症候性全般てんかん：
早期ミオクロニー脳症、サプレッション・バーストを伴う早期乳児てんかん性脳症

再解析（5.3.5.4.1）Table 4.1、Table 4.13、N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 4.0.1、Table 4.0.4

3)　併用抗てんかん薬数

N01159 試験及び N01057 試験の成人患者集団における併用抗てんかん薬数を表 2.7.3.3-4 に示した。

いずれの試験でも、併用抗てんかん薬数に両投与群間で大きな違いは認められなかった。

表 2.7.3.3-4　併用抗てんかん薬数：N01159 試験（SS）、N01057 試験（成人 ITT 集団）

		N01159 試験				N01057 試験	
		PBO 群 (N=125)	LEV 群			PBO 群 (N=76)	LEV 群 (N=71)
			1000 mg/日 a) (N=53)	3000 mg/日 b) (N=73)	全体 (N=126)		
併用抗てんかん薬数 例数 (%)	1 剤	56 (44.8)	25 (47.2)	42 (57.5)	67 (53.2)	39 (51.3)	29 (40.8)
	2 剤	69 (55.2)	27 (50.9)	31 (42.5)	58 (46.0)	34 (44.7)	35 (49.3)
	3 剤以上	0	0	0	0	3 (3.9)	5 (7.0)

LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ

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 5.1、Table 5.2

2.7.3.3.1.2　　小児患者集団

（1）　被験者の内訳

N01363 試験及び N01057 試験の小児患者集団における被験者の内訳を表 2.7.3.3-5 に示した。

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。試験を中止した被験者は 2 例（15.4%）であり、中止理由は、有害事象（頭痛、傾眠）及びその他の理由（発作をコントロールするために抗てんかん薬の追加投与が必要となった）であった。

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、全例が小児 ITT 集団となった。試験を中止した被験者は、レベチラセタム群が 2 例（22.2%）及びプラセボ群が 2 例（25.0%）であり、中止理由はレベチラセタム群で追跡不能が 2 例（22.2%）、プラセボ群で治験実施計画書からの逸脱及びその他が各 1 例（12.5.%）であった。

表 2.7.3.3-5　被験者の内訳：N01363 試験、N01057 試験（小児患者集団）

	N01363 試験	N01057 試験	
	LEV 投与例	PBO 群	LEV 群
割付例数	13	8	9
完了例数	11 (84.6)	6 (75.0)	7 (77.8)
中止例数	2 (15.4)	2 (25.0)	2 (22.2)
中止理由の内訳			
有害事象	1 (7.7)	0	0
追跡不能	0	0	2 (22.2)
治験実施計画書からの逸脱	0	1 (12.5)	0
その他	1 (7.7)	1 (12.5)	0

例数 (%)、%は割付例数（N01057 試験では 16 歳未満の割付例数）を分母として算出した

LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ

N01363 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 1.3、再解析（5.3.5.4.1）Table 1.3

（2） 人口統計学的及びその他の特性

N01363 試験及び N01057 試験の小児患者集団の人口統計学的特性及びその他の特性について、N01363 試験では SS（治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者集団）の結果、N01057 試験では小児 ITT 集団（無作為化され、治験薬が 1 回以上投与された 16 歳未満のすべての被験者集団）の結果を示した。

1） 人口統計学的特性

N01363 試験及び N01057 試験の小児患者集団における人口統計学的特性を表 2.7.3.3-6 に示した。

N01363 試験では、平均年齢は 9.7 歳（範囲 4～15 歳）、平均体重は 32.22 kg であった。男性と女性の割合は 69.2%と 30.8%であった。

N01057 試験の小児患者集団では、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 44.24 kg 及び 41.61 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。人口統計学的特性に両投与群間で大きな違いは認められなかった。

表 2.7.3.3-6　人口統計学的特性：N01363 試験（SS）、N01057 試験（小児 ITT 集団）

		N01363 試験	N01057 試験	
		LEV 投与例 (N=13)	PBO 群 (N=8)	LEV 群 (N=9)
年齢 (歳)	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値	9.7 ± 4.1 12.0 4 – 15	11.4 ± 2.7 12.0 7 – 15	9.8 ± 3.0 10.0 5 – 14
年齢分類 例数 (%)	4～8 歳未満 8～12 歳未満 12～16 歳未満	4 (30.8) 2 (15.4) 7 (53.8)	1 (12.5) 2 (25.0) 5 (62.5)	3 (33.3) 3 (33.3) 3 (33.3)
性別 例数 (%)	男性 女性	9 (69.2) 4 (30.8)	3 (37.5) 5 (62.5)	5 (55.6) 4 (44.4)
体重 (kg)	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値	32.22 ± 16.56 27.10 11.7 – 60.7	41.61 ± 10.93 43.10 21.8 – 57.0	44.24 ± 19.44 44.40 22.0 – 90.0
身長 (cm)	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値	129.36 ± 26.32 132.10 85.0 – 160.8	142.70 ± 15.25 147.50 122.0 – 162.0	141.67 ± 17.80 146.00 110.0 – 164.0
BMI (kg/m^2)	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値	17.89 ± 3.75 17.70 12.8 – 25.0	20.41 ± 5.12 20.43 14.6 – 31.6	21.56 ± 6.95 19.15 16.4 – 37.9

LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ
N01363 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 3、再解析（5.3.5.4.1）Table 3.2

2）　てんかんの疾患特性

N01363 試験及び N01057 試験の小児患者集団におけるてんかんの疾患特性を表 2.7.3.3-7 に示した。

N01363 試験では、てんかんの平均発症年齢は 5.7 歳、平均罹病期間は 4.58 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。

N01057 試験の小児患者集団では、レベチラセタム群及びプラセボ群のてんかんの平均発症年齢はそれぞれ 6.15 歳及び 5.32 歳、平均罹病期間はそれぞれ 4.10 年及び 6.53 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。てんかんの疾患特性に両投与群間で大きな違いは認められなかった。

表 2.7.3.3-7　てんかんの疾患特性：N01363 試験（SS）、N01057 試験（小児 ITT 集団）

		N01363 試験	N01057 試験	
		LEV 投与例 (N=13)	PBO 群 (N=8)	LEV 群 (N=9)
発症年齢 [a] (歳)	平均値 ± 標準偏差	5.7 ± 5.5	5.32 ± 4.33	6.15 ± 4.04
	中央値	3.8	5.02	6.66
	最小値 – 最大値	0 – 15	0.1 – 11.3	0.8 – 12.6
罹病期間 (年)	平均値 ± 標準偏差	4.58 ± 3.65	6.53 ± 5.00	4.10 ± 3.93
	中央値	4.30	6.25	3.64
	最小値 – 最大値	0.2 – 11.8	0.8 – 12.7	0.4 – 13.4
てんかん症候群の分類、例数 (%)				
全般てんかん及び症候群		11 (84.6)	8 (100)	9 (100)
特発性全般てんかん		4 (30.8)	8 (100)	9 (100)
小児欠神てんかん		0	2 (25.0)	2 (22.2)
若年欠神てんかん		0	0	1 (11.1)
若年ミオクロニーてんかん		0	0	1 (11.1)
覚醒時大発作てんかん		0	4 (50.0)	0
その他の特発性全般てんかん [b]		4 (30.8)	2 (25.0)	5 (55.6)
症候性全般てんかん		7 (53.8)	0	0
非特異病因		7 (53.8)	0	0
その他の症候性全般てんかん [c]		7 (53.8)	0	0
焦点性か全般性か決定できないてんかん及び症候群		2 (15.4)	0	0
全般発作と焦点発作を併有するてんかん		2 (15.4)	0	0

LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ

a) N01363 試験では初めてのてんかんと診断された時の年齢、N01057 試験では初めて発作を発現した時の年齢

b) 以下のいずれにも該当しない特発性全般てんかん：
良性家族性新生児けいれん、良性新生児けいれん、乳児良性ミオクロニーてんかん、小児欠神てんかん（ピクノレプシー）、若年欠神てんかん、若年ミオクロニーてんかん（衝撃小発作）、覚醒時大発作てんかん、特異な発作誘発様態を持つてんかん

c) 以下のいずれにも該当しない非特異病因の症候性全般てんかん：
早期ミオクロニー脳症、サプレッション･バーストを伴う早期乳児てんかん性脳症

N01363 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 4.1、Table 4.5、再解析（5.3.5.4.1）Table 4.2、Table 4.14

3)　併用抗てんかん薬数

N01363 試験及び N01057 試験の小児患者集団における併用抗てんかん薬数を表 2.7.3.3-8 に示した。

N01363 試験では、併用抗てんかん薬数が 2 剤の被験者が 8/13 例（61.5%）で、1 剤の被験者（5/13 例 38.5%）より多かった。

N01057 試験の小児患者集団では、レベチラセタム群及びプラセボ群共に、ほとんどの被験者は併用抗てんかん薬数が 1 剤であり、それぞれ 7/9 例（77.8%）及び 7/8 例（87.5%）であった。

表 2.7.3.3-8　併用抗てんかん薬数：N01363 試験（SS）、N01057 試験（小児 ITT 集団）

		N01363 試験	N01057 試験	
		LEV 投与例 (N=13)	PBO 群 (N=8)	LEV 群 (N=9)
併用抗てんかん薬数 例数 (%)	1 剤 2 剤 3 剤以上	5 (38.5) 8 (61.5) 0	7 (87.5) 1 (12.5) 0	7 (77.8) 2 (22.2) 0

LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ
再解析（5.3.5.4.1）Table 5.3、Table 5.4

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

本項では、「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」、「50%レスポンダーレート」及び「発作消失被験者の割合」の結果を、N01159 試験及び N01057 試験の成人患者集団、並びに N01363 試験及び N01057 試験の小児患者集団でそれぞれ検討した。

2.7.3.3.2.1　成人患者集団の結果の比較検討

N01159 試験及び N01057 試験の成人患者集団の結果を示した。

(1)　治験薬の曝露状況

N01159 試験の治験薬投与期間（平均値 ± 標準偏差）は、レベチラセタム群 172.1 ± 48.5 日及びプラセボ群で 164.2 ± 47.9 日であり、N01057 試験の成人患者集団ではそれぞれ 158.4 ± 36.5 日及び 126.9 ± 69.1 日であった。

N01159 試験のレベチラセタムの平均 1 日投与量（平均値 ± 標準偏差）は、1857.0 ± 751.1 mg/日であり、N01057 試験の成人患者集団では 2601.9 ± 427.4 mg/日であった。

N01159 試験では、12 週間の用量調整期間の初めの 8 週間に強直間代発作を発現せず、評価期間にレベチラセタム 1000 mg/日の投与を継続した被験者は 126 例中 53 例（42.1%）であり、用量調整期間の初めの 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 126 例中 73 例（57.9%）であった。

Fallback オプションにより治験薬を減量した被験者は、N01159 試験ではレベチラセタム群 2 例及びプラセボ群 3 例、N01057 試験の成人患者集団では各 1 例であった。

（2） 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）

N01159 試験及び N01057 試験の成人患者集団を対象とした、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を表 2.7.3.3-9 に示した。

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）。また、レベチラセタム 1000 mg/日を継続投与した被験者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、有効性が認められた。更に、1000 mg/日の投与開始後 8 週間に強直間代発作が認められた被験者を対象に 3000 mg/日まで増量した場合でも、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、有効性が認められた。

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。

以上より、N01159 試験の結果からレベチラセタムの強直間代発作抑制効果が認められ、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 試験のレベチラセタム用量別の結果から、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、3000 mg/日に増量した被験者においても同様にプラセボと比較して高い強直間代発作抑制効果が認められた。レベチラセタム 3000 mg/日投与に比べ 1000 mg/日投与において良好な結果が認められたが、これは用量調整期間（12 週間）のうち初めの 8 週間に 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 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。

表 2.7.3.3-9　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：N01159 試験（FAS）、N01057 試験（成人 ITT 集団）

	N01159 試験				N01057 試験	
	PBO 群 (N=109)	LEV 群			PBO 群 (N=76)	LEV 群 (N=71)
		1000 mg/日 a) (N=49)	3000 mg/日 b) (N=68)	全体 (N=117)		
併合観察期間の週あたりの強直間代発作回数						
例数	109	49	68	117	76	69
平均値 ± 標準偏差	1.25 ± 1.96	1.09 ± 3.15	2.33 ± 2.80	1.81 ± 3.00	0.88 ± 0.80	0.86 ± 0.75
中央値	0.83	0.51	1.35	0.89	0.59	0.62
Q1 – Q3	0.51 – 1.19	0.38 – 0.76	0.87 – 2.53	0.50 – 1.72	0.37 – 1.00	0.38 – 0.99
最小値 – 最大値	0.34 – 16.16	0.34 – 22.53	0.36 – 16.41	0.34 – 22.53	0.17 – 5.07	0.25 – 3.96
治療期間の週あたりの強直間代発作回数						
例数	109	49	68	117	76	69
平均値 ± 標準偏差	1.16 ± 2.67	0.27 ± 1.29	1.10 ± 1.91	0.75 ± 1.72	0.73 ± 0.89	0.40 ± 0.63
中央値	0.65	0.00	0.52	0.16	0.35	0.13
Q1 – Q3	0.38 – 1.10	0.00 – 0.11	0.15 – 1.21	0.03 – 0.81	0.14 – 1.00	0.00 – 0.49
最小値 – 最大値	0.00 – 25.29	0.00 – 9.00	0.03 – 12.44	0.00 – 12.44	0.00 – 3.68	0.00 – 3.83
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 (%)						
例数	109	49	68	117	76	69
平均値 ± 標準偏差	13.19 ± 55.54	88.35 ± 18.77	53.72 ± 36.78	68.22 ± 34.95	28.55 ± 68.57	55.53 ± 59.02
中央値	19.64	100.00	66.42	76.98	45.80	77.31
Q1 – Q3	−8.37 – 52.75	81.20 – 100.00	35.17 – 79.87	53.55 – 99.03	−2.10 – 68.34	45.17 – 100.00
最小値 – 最大値	−165.54 – 100.00	33.66 – 100.00	−65.69 – 99.03	−65.69 – 100.00	−363.00 – 100.00	−147.38 – 100.00
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最小二乗平均 (%)						
平均値 ± 標準誤差	12.62 ± 4.41	87.67 ± 6.45	54.76 ± 5.52	68.75 ± 4.25	28.65 ± 7.33	55.42 ± 7.69
[両側 95%信頼区間]	[3.93, 21.31]	[74.95, 100.38]	[43.88, 65.64]	[60.36, 77.13]	[14.16, 43.15]	[40.21, 70.63]
群間差（LEV 群 – PBO 群）	—	74.83 ± 7.72	41.92 ± 7.03	56.13 ± 6.15	—	26.76 ± 10.63
[両側 95%信頼区間]		[59.61, 90.04]	[28.06, 55.78]	[44.02, 68.24]		[5.76, 47.77]
p 値 c)	—	<0.0001	<0.0001	<0.0001	—	—

LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ

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)　共分散分析

再解析（5.3.5.4.1）Table 6.1、Table 6.2、Table 6.17、N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 8.0.1.1.1、Table 8.0.1.2.1、Table 8.0.3.1.1

（3）　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（評価期間）

N01159 試験及び N01057 試験の成人患者集団を対象とした、評価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表 2.7.3.3-10 に示した。

N01159 試験では、評価期間（16 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 86.08%（50.96%～100.00%）及びプラセボ群で 29.49%（−6.51%～61.54%）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 68.51%及び 4.16%であり、その群間差（レベチラセタム群 – プラセボ群）は 64.35%［両側 95%信頼区間：33.49%, 95.21%］であった（p<0.0001、共分散分析）。また、レベチラセタム 1000 mg/日を継続投与した被験者の強直間代発作回数減少率の中央値（Q1～Q3）は 100.00%（85.59%～100.00%）、最小二乗平均は 86.08%であり、プラセボ群との差は 81.42%［両側 95%信頼区間：40.83%, 122.00%］で、有効性が認められた。更に、1000 mg/日の投与開始後 8 週間に強直間代発作が認められた被験者を対象に 3000 mg/日まで増量した場合でも、強直間代発作回数減少率の中央値（Q1～Q3）は 71.96%（37.83%～93.11%）、最小二乗平均は 56.59%であり、プラセボ群との差は 51.93%［両側 95%信頼区間：15.60%, 88.25%］で、有効性が認められた。

N01057 試験の成人患者集団では、評価期間（20 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 76.95%（42.49%～100.00%）

及びプラセボ群で 48.09%（−6.69%～72.71%）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 57.10%及び 23.63%であり、その群間差（レベチラセタム群 − プラセボ群）は 33.47%［両側 95%信頼区間：6.39%, 60.55%］であった。

以上より、評価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は、主要評価項目（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）の結果と同様に、レベチラセタムの有効性を支持するものであった。

表 2.7.3.3-10　評価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：N01159 試験（FAS）、N01057 試験（成人 ITT 集団）

	N01159 試験				N01057 試験	
	PBO 群 (N=109)	LEV 群			PBO 群 (N=76)	LEV 群 (N=71)
		1000 mg/日 a) (N=49)	3000 mg/日 b) (N=68)	全体 (N=117)		
併合観察期間の週あたりの強直間代発作回数						
例数	97	42	66	108	72	66
平均値 ± 標準偏差	1.11 ± 1.40	0.60 ± 0.29	2.37 ± 2.83	1.68 ± 2.37	0.90 ± 0.82	0.87 ± 0.76
中央値	0.79	0.50	1.39	0.89	0.59	0.62
Q1 – Q3	0.51 – 1.17	0.38 – 0.76	0.89 – 2.58	0.50 – 1.82	0.37 – 1.06	0.38 – 0.99
最小値 – 最大値	0.34 – 12.85	0.34 – 1.53	0.38 – 16.41	0.34 – 16.41	0.21 – 5.07	0.25 – 3.96
評価期間の週あたりの強直間代発作回数						
例数	97	42	66	108	72	66
平均値 ± 標準偏差	0.97 ± 1.59	0.07 ± 0.13	1.08 ± 2.13	0.69 ± 1.73	0.78 ± 1.04	0.42 ± 0.70
中央値	0.57	0.00	0.50	0.13	0.39	0.15
Q1 – Q3	0.31 – 1.14	0.00 – 0.12	0.06 – 1.29	0.00 – 0.67	0.10 – 1.00	0.00 – 0.55
最小値 – 最大値	0.00 – 13.19	0.00 – 0.51	0.00 – 14.38	0.00 – 14.38	0.00 – 5.25	0.00 – 4.34
評価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 (%)						
例数	97	42	66	108	72	66
平均値 ± 標準偏差	4.44 ± 153.82	85.84 ± 26.03	57.08 ± 47.31	68.27 ± 42.63	23.50 ± 97.48	57.25 ± 56.45
中央値	29.49	100.00	71.96	86.08	48.09	76.95
Q1 – Q3	−6.51 – 61.54	85.59 – 100.00	37.83 – 93.11	50.96 – 100.00	−6.69 – 72.71	42.49 – 100.00
最小値 – 最大値	−1375.00 – 100.00	0.00 – 100.00	−140.00 – 100.00	−140.00 – 100.00	−525.16 – 100.00	−119.72 – 100.00
評価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最小二乗平均 (%)						
平均値 ± 標準誤差 [両側 95%信頼区間]	4.16 ± 11.30 [−18.13, 26.45]	86.08 ± 17.45 [51.67, 120.49]	56.59 ± 14.21 [28.58, 84.61]	68.51 ± 10.71 [47.40, 89.63]	23.63 ± 9.47 [4.91, 42.36]	57.10 ± 9.89 [37.55, 76.66]
群間差（LEV 群 – PBO 群） [両側 95%信頼区間]	—	81.42 ± 20.58 [40.83, 122.00]	51.93 ± 18.42 [15.60, 88.25]	64.35 ± 15.65 [33.49, 95.21]	—	33.47 ± 13.69 [6.39, 60.55]
p 値 c)	—	<0.0001	0.0053	<0.0001	—	—

LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ

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)　共分散分析

再解析（5.3.5.4.1）Table 6.4、Table 6.5、Table 6.19、N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 8.0.2.1.1、Table 8.0.2.2.1、Table 8.0.3.3.1

（4） 50%レスポンダーレート（治療期間）

N01159 試験及び N01057 試験の成人患者集団を対象とした、治療期間の 50%レスポンダーレートを表 2.7.3.3-11 に示した。

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）。また、レベチラセタム 1000 mg/日を継続投与した被験者の 50%レスポンダーレートは 93.9%（46/49 例）、プラセボ群に対するオッズ比は 31.476［両側 95%信頼区間：11.169, 120.198］であり、有効性が認められた。更に、1000 mg/日の投与開始後 8 週間に強直間代発作が認められた被験者を対象に 3000 mg/日まで増量した場合でも、50%レスポンダーレートは 66.2%（45/68 例）、プラセボ群に対するオッズ比は 5.266［両側 95%信頼区間：2.727, 10.482］であり、有効性が認められた。

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。

以上より、50%レスポンダーレートは、主要評価項目（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）の結果と同様に、レベチラセタムの有効性を支持するものであった。

表 2.7.3.3-11　治療期間の 50%レスポンダーレート
：N01159 試験（FAS）、N01057 試験（成人 ITT 集団）

	N01159 試験				N01057 試験	
	PBO 群 (N=109)	LEV 群			PBO 群 (N=76)	LEV 群 (N=71)
		1000 mg/日 a) (N=49)	3000 mg/日 b) (N=68)	全体 (N=117)		
頻度分布						
n c) / Total d) (%) [95%信頼区間]	31/109 (28.4) [20.2, 37.9]	46/49 (93.9) [83.1, 98.7]	45/68 (66.2) [53.7, 77.2]	91/117 (77.8) [69.2, 84.9]	36/76 (47.4) [35.8, 59.2]	51/69 (73.9) [61.9, 83.7]
Logistic 回帰分析						
オッズ比 e)	—	31.476	5.266	9.222	—	3.241
[両側 Wald 95%信頼区間]	—	[11.169, 120.198]	[2.727, 10.482]	[5.070, 17.362]	—	[1.585, 6.625]
p 値 f)	—	<0.0001	<0.0001	<0.0001	—	—

LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ
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) 50%レスポンダーの被験者数
d) 評価可能例数：発作データが収集された被験者数
e) プラセボ群に対するオッズ比
f) Wald カイ二乗検定
再解析（5.3.5.4.1）Table 6.22、N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 8.0.2.4.1

（5） 強直間代発作消失被験者の割合（評価期間）

N01159 試験及び N01057 試験の成人患者集団を対象とした、評価期間の強直間代発作消失被験者の割合を表 2.7.3.3-12 に示した。

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）。また、レベチラセタム 1000 mg/日を継続投与した被験者の強直間代発作消失被験者の割合は 57.1%（24/42 例）、プラセボ群に対するオッズ比は 31.469［両側 95%信頼区間：10.134, 128.578］であり、有効性が認められた。更に、1000 mg/日の投与開始後 8 週間に強直間代発作が認められた被験者を対象に 3000 mg/日まで増量した場合でも、強直間代発作消失被験者の割合は 12.1%（8/66 例）、プラセボ群に対するオッズ比は 4.977［両側 95%信頼区間：1.367, 21.910］であり、有効性が認められた。

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。

以上より、強直間代発作消失被験者の割合は、主要評価項目（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）の結果と同様に、レベチラセタムの有効性を支持するものであった。

表 2.7.3.3-12　評価期間の強直間代発作消失被験者の割合
：N01159 試験（FAS）、N01057 試験（成人 ITT 集団）

	N01159 試験				N01057 試験	
	PBO 群 (N=109)	LEV 群			PBO 群 (N=76)	LEV 群 (N=71)
		1000 mg/日 a) (N=49)	3000 mg/日 b) (N=68)	全体 (N=117)		
頻度分布						
n c) / Total d) (%) [両側 95%信頼区間] p 値 e)	3/97 (3.1) [0.6, 8.8] —	24/42 (57.1) [41.0, 72.3] <0.0001	8/66 (12.1) [5.4, 22.5] 0.0515	32/108 (29.6) [21.2, 39.2] <0.0001	7/72 (9.7) — —	24/66 (36.4) — —
Logistic 回帰分析						
オッズ比 f) [両側 Wald 95%信頼区間] p 値 g)	— — —	31.469 [10.134, 128.578] <0.0001	4.977 [1.367, 21.910] 0.0168	14.237 [5.057, 54.585] <0.0001	— — —	— — —

LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ
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) 発作消失被験者数：週あたりの強直間代発作回数が 0 の被験者数
d) 評価可能例数：発作データが収集された被験者数
e) Fisher の両側正確確率検定
f) プラセボ群に対するオッズ比
g) Wald カイ二乗検定
再解析（5.3.5.4.1）Table 6.28、N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 8.0.2.6.1

（6） 全発作消失被験者の割合（評価期間）

N01159 試験及び N01057 試験の成人患者集団を対象とした、評価期間の全発作消失被験者の割合を表 2.7.3.3-13 に示した。

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。また、レベチラセタム 1000 mg/日を継続投与した被験者の全発作消失被験者の割合は 52.4%（22/42 例）であった。更に、1000 mg/日の投与開始後 8 週間に強直間代発作が認められた被験者を対象に 3000 mg/日まで増量した場合の全発作消失被験者の割合は、9.1%（6/66 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。

以上より、全発作消失被験者の割合は、主要評価項目（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）の結果と同様に、レベチラセタムの有効性を支持するものであった。

表 2.7.3.3-13　評価期間の全発作消失被験者の割合
：N01159 試験（FAS）、N01057 試験（成人 ITT 集団）

	N01159 試験				N01057 試験	
	PBO 群 (N=109)	LEV 群			PBO 群 (N=76)	LEV 群 (N=71)
		1000 mg/日 a) (N=49)	3000 mg/日 b) (N=68)	全体 (N=117)		
n c) / Total d) (%)	2/97 (2.1)	22/42 (52.4)	6/66 (9.1)	28/108 (25.9)	5/72 (6.9)	16/66 (24.2)

LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ
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) 発作消失被験者数：週あたりのすべての発作回数が 0 の被験者数
d) 評価可能例数：発作データが収集された被験者数
再解析（5.3.5.4.1）Table 6.34、Table 6.35、N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 8.0.3.18

（7） 成人患者集団の結果のまとめ

N01159 試験の結果から、成人患者に対してレベチラセタムの強直間代発作抑制効果が認められ、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。N01159 試験でレベチラセタム用量別に有効性を評価した結果、レベチラセタムの発作抑制効果は 1000 mg/日から認められ、3000 mg/日に増量した被験者においても同様にプラセボと比較して高い強直間代発作抑制効果が認められた。

2.7.3.3.2.2 小児患者集団の結果の比較検討

N01363 試験及び N01057 試験の小児患者集団の結果を示した。

（1） 治験薬の曝露状況

N01363 試験の治験薬投与期間（平均値 ± 標準偏差）は 149.8 ± 52.6 日であり、N01057 試験の小児患者集団ではレベチラセタム群で 155.8 ± 46.8 日及びプラセボ群で 75.7 ± 80.1 日であった。

N01363 試験のレベチラセタムの平均 1 日投与量（平均値 ± 標準偏差）は 1561.9 ± 801.0 mg/日であり、N01057 試験の小児患者集団では 2138.7 ± 622.3 mg/日であった。

いずれの試験でも、Fallback オプションにより治験薬を減量した被験者はいなかった。

（2） 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）

N01363 試験及び N01057 試験の小児患者集団を対象とした、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を表 2.7.3.3-14 に示した。

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）が 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、N01363 試験の結果からレベチラセタムの強直間代発作抑制効果が示唆され、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。

表 2.7.3.3-14　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：N01363 試験（FAS）、N01057 試験（小児 ITT 集団）

	N01363 試験	N01057 試験	
	LEV 投与例	PBO 群	LEV 群
併合観察期間の週あたりの強直間代発作回数			
例数	13	8	9
平均値 ± 標準偏差	5.52 ± 10.09	4.25 ± 4.92	4.57 ± 6.39
中央値	1.63	2.42	0.82
Q1 – Q3	0.75 – 3.69	0.52 – 6.96	0.73 – 8.11
最小値 – 最大値	0.5 – 36.9	0.37 – 13.87	0.13 – 17.71
治療期間の週あたりの強直間代発作回数			
例数	13	8	9
平均値 ± 標準偏差	5.33 ± 12.10	4.22 ± 4.99	2.22 ± 5.30
中央値	0.83	2.46	0.39
Q1 – Q3	0.08 – 2.50	0.10 – 7.43	0.08 – 0.67
最小値 – 最大値	0.0 – 42.7	0.00 – 13.74	0.00 – 16.29
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 (%)			
例数	13	8	9
平均値 ± 標準偏差	45.47 ± 50.34	25.90 ± 55.21	62.84 ± 35.92
中央値	56.52	21.68	77.97
Q1 – Q3	1.01 – 89.08	−16.74 – 71.97	34.29 – 89.18
最小値 – 最大値	−45.4 – 100.0	−46.62 – 100.00	8.01 – 100.00
中央値の 95%信頼区間	−15.74, 98.18	−34.42, 100.00	17.47, 98.92
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最小二乗平均 (%)			
平均値 ± 標準誤差 [両側 95%信頼区間]	—	25.45 ± 15.85 [−8.55, 59.45]	63.24 ± 14.94 [31.18, 95.29]
群間差（LEV 群 – PBO 群） [両側 95%信頼区間]	—	—	37.78 ± 21.79 [−8.95, 84.52]

LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ
N01363 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 8.1、再解析（5.3.5.4.1）Table 6.3、Table 6.18

（3） 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（評価期間）

N01363 試験及び N01057 試験の小児患者集団を対象とした、評価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表 2.7.3.3-15 に示した。

N01363 試験では、評価期間（20 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）が 64.70%（−8.29%～92.38%）であった。

N01057 試験の小児患者集団では、評価期間（20 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 89.50%（43.05%～100.00%）及びプラセボ群で 41.26%（1.44%～100.00%）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 72.81%及び 36.38%であり、その群間差（レベチラセタム群 − プラセボ群）は 36.44%［両側 95%信頼区間：−11.06%, 83.93%］であった。

以上より、評価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は、主要評価項目（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）の結果を支持するものであった。

表 2.7.3.3-15　評価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：N01363 試験（FAS）、N01057 試験（小児 ITT 集団）

	N01363 試験	N01057 試験	
	LEV 投与例	PBO 群	LEV 群
併合観察期間の週あたりの強直間代発作回数			
例数	12 [a)]	7	8
平均値 ± 標準偏差	5.50 ± 10.54	4.22 ± 5.31	5.04 ± 6.67
中央値	1.25	2.24	0.88
Q1 – Q3	0.75 – 3.56	0.37 – 9.45	0.55 – 9.82
最小値 – 最大値	0.5 – 36.9	0.37 – 13.87	0.13 – 17.71
評価期間の週あたりの強直間代発作回数			
例数	12 [a)]	7	8
平均値 ± 標準偏差	5.77 ± 12.86	3.91 ± 5.31	2.40 ± 5.73
中央値	0.64	1.53	0.18
Q1 – Q3	0.07 – 2.39	0.00 – 8.74	0.00 – 1.18
最小値 – 最大値	0.0 – 43.0	0.00 – 13.67	0.00 – 16.50
評価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 (%)			
例数	12 [a)]	7	8
平均値 ± 標準偏差	44.93 ± 51.86	37.89 ± 54.27	71.49 ± 36.49
中央値	64.70	41.26	89.50
Q1 – Q3	−8.29 – 92.38	1.44 – 100.00	43.05 – 100.00
最小値 – 最大値	−36.0 – 100.0	−46.58 – 100.00	6.79 – 100.00
中央値の 95%信頼区間	−16.74, 97.81	−46.58, 100.00	32.78, 100.00
評価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最小二乗平均 (%)			
平均値 ± 標準誤差 [両側 95%信頼区間]	—	36.38 ± 15.90 [1.73, 71.02]	72.81 ± 14.87 [40.41, 105.21]
群間差（LEV 群 – PBO 群） [両側 95%信頼区間]	—	—	36.44 ± 21.80 [−11.06, 83.93]

LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ

a)　1 例（被験者番号[redacted]）が増量期間に試験を中止したため、評価期間の評価可能例数は 12 例となった

N01363 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 8.2、再解析（5.3.5.4.1）Table 6.6、Table 6.20