（4） 50%レスポンダーレート（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、治療期間の 50%レスポンダーレートを表 2.7.3.3-16 に示した。

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

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

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）の結果を支持するものであった。

表 2.7.3.3-16　治療期間の 50%レスポンダーレート
：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
n [a] / Total [b] (%)	7/13 (53.8)	2/8 (25.0)	6/9 (66.7)

LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ
a) 50%レスポンダーの被験者数
b) 評価可能例数：発作データが収集された被験者数
N01363 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 8.3、再解析（5.3.5.4.1）Table 6.26

（5） 強直間代発作消失被験者の割合（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、評価期間の強直間代発作消失被験者の割合を表 2.7.3.3-17 に示した。

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

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

表 2.7.3.3-17　評価期間の強直間代発作消失被験者の割合
：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
n [a] / Total [b] (%)	2/12 [c] (16.7)	2/7 (28.6)	3/8 (37.5)

LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ
a) 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
b) 評価可能例数：発作データが収集された被験者数
c) 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 Total は 12 例となった
N01363 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 8.3、再解析（5.3.5.4.1）Table 6.29

（6） 全発作消失被験者の割合（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、評価期間の全発作消失被験者の割合を表 2.7.3.3-18 に示した。

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

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

表 2.7.3.3-18 評価期間の全発作消失被験者の割合
：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
n [a] / Total [b] (%)	2/12 [c] (16.7)	2/7 (28.6)	3/8 (37.5)

LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ
a) 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
b) 評価可能例数：発作データが収集された被験者数
c) 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 Total は 12 例となった
N01363 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 8.16、再解析（5.3.5.4.1）Table 6.36

（7） 小児患者集団の結果のまとめ

N01363 試験の結果から、小児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示唆され、N01057 試験の小児患者集団の結果もそれを支持するものであった。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

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」について、民族（日本人、中国人）及びてんかん症候群（特発性全般てんかん、症候性全般てんかん）別にサブグループ化して検討した。

2.7.3.3.3.1 民族別の比較（N01159 試験）

日本及び中国の共同試験である N01159 試験では、日本人 43 例及び中国人 208 例が組み入れられ、全例に治験薬が投与された。日本人及び中国人の人口統計学的特性及びその他の特性に大きな違いは認められず、治験薬投与期間及びレベチラセタム平均 1 日投与量にも大きな違いはみられなかった（詳細は 2.7.6.1 項参照）。

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、日本人ではレベチラセタム群で 87.42%（54.67%～100.00%）及びプラセボ群で 37.19%（2.96%～65.18%）であった。最小二乗平均はそれぞれ 71.17%及び 21.90%であり、その群間差（レベチラセタム群－プラセボ群）は 49.27%［両側 95%信頼区間：5.80%, 92.74%］であった。中国人では、強直間代発作回数減少率の中央値（Q1～Q3）はレベチラセタム群で 75.20%（50.89%～96.56%）及びプラセボ群で 18.85%（−9.13%～52.43%）であった。最小二乗平均はそれぞれ 68.40%及び 11.49%であり、その群間差（レベチラセタム群－プラセボ群）は 56.92%［両側 95%信頼区間：44.16%, 69.68%］であった。

治療期間の 50%レスポンダーレートは、日本人ではレベチラセタム群で 85.7%であり、プラセボ群の 33.3%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 8.856［両側 95%信頼区間：1.725, 62.244］であった。中国人では、50%レスポンダーレートはレベチラセタム群で 76.7%であり、プラセボ群の 27.8%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 9.409［両側 95%信頼区間：4.961, 18.546］であった。

評価期間の強直間代発作消失被験者の割合は、日本人ではレベチラセタム群で 45.5%であり、プラセボ群の 0%と比較して高く、プラセボ群に対するレベチラセタム群のオッズ比は 13.332［両側 95%信頼区間：1.159, 4799.877］であった。中国人では、強直間代発作消失被験者の割合はレベチラセタム群で 27.8%であり、プラセボ群の 3.4%と比較して高く、プラセボ群に対するレベチラセタム群のオッズ比は 12.676［両側 95%信頼区間：4.401, 49.253］であった。

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

2.7.3.3.3.2 てんかん症候群別の比較

（1） 成人患者集団（N01159 試験、N01057 試験）

1） 被験者背景及び曝露状況

N01159 試験及び N01057 試験の成人患者集団を対象とした、てんかん症候群別の被験者背景及び曝露状況を表 2.7.3.3-19 に示した。

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

N01159 試験のいずれの投与群でも、被験者背景及び曝露状況は特発性全般てんかん患者と症候性全般てんかん患者の間で大きな違いはみられなかった。更に、N01159 試験の特発性全般てんかん患者の被験者背景及び曝露状況は、N01057 試験の成人患者集団の特発性全般てんかん患者との間に大きな違いはみられなかった。

表 2.7.3.3-19　被験者背景及び曝露状況（てんかん症候群別）：N01159 試験（SS）、N01057 試験（成人 ITT 集団）

		N01159 試験								N01057 試験					
		PBO 群				LEV 群				PBO 群			LEV 群		
		IGE (N=58)	SGE (N=62)	その他 a) (N=5)	全体 (N=125)	IGE (N=59)	SGE (N=61)	その他 b) (N=6)	全体 (N=126)	IGE (N=74)	その他 c) (N=2)	全体 (N=76)	IGE (N=66)	その他 d) (N=5)	全体 (N=71)
年齢 (歳)	平均値 ± SD	34.9 ± 12.9	31.2 ± 12.3	29.2 ± 8.1	32.8 ± 12.5	31.7 ± 11.5	31.7 ± 11.5	28.3 ± 9.7	31.5 ± 11.3	32.0 ± 11.0	35.5 ± 12.0	32.1 ± 10.9	28.2 ± 9.9	33.2 ± 11.1	28.6 ± 10.0
	中央値	36.5	27.0	31.0	30.0	30.0	28.0	25.0	28.5	31.0	35.5	31.0	27.0	35.0	27.0
	最小値 – 最大値	16 – 70	16 – 61	18 – 37	16 – 70	16 – 64	17 – 66	21 – 47	16 – 66	16 – 60	27 – 44	16 – 60	16 – 62	19 – 46	16 – 62
年齢分類 例数 (%)	18 歳未満	6 (10.3)	4 (6.5)	1 (20.0)	11 (8.8)	7 (11.9)	3 (4.9)	0	10 (7.9)	2 (2.7)	0	2 (2.6)	5 (7.6)	0	5 (7.0)
	18～<65 歳	51 (87.9)	58 (93.5)	4 (80.0)	113 (90.4)	52 (88.1)	57 (93.4)	6 (100)	115 (91.3)	72 (97.3)	2 (100)	74 (97.4)	61 (92.4)	5 (100)	66 (93.0)
	65 歳以上	1 (1.7)	0	0	1 (0.8)	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
性別 例数 (%)	男性	36 (62.1)	35 (56.5)	5 (100)	76 (60.8)	36 (61.0)	41 (67.2)	2 (33.3)	79 (62.7)	35 (47.3)	1 (50.0)	36 (47.4)	27 (40.9)	2 (40.0)	29 (40.8)
	女性	22 (37.9)	27 (43.5)	0	49 (39.2)	23 (39.0)	20 (32.8)	4 (66.7)	47 (37.3)	39 (52.7)	1 (50.0)	40 (52.6)	39 (59.1)	3 (60.0)	42 (59.2)
体重 (kg)	平均値 ± SD	65.88 ± 12.93	61.69 ± 11.16	60.62 ± 17.57	63.59 ± 12.35	65.73 ± 11.66	64.10 ± 13.69	59.60 ± 15.36	64.65 ± 12.82	74.91 ± 17.91	105.10 ± 12.16	75.71 ± 18.38	72.17 ± 19.49	72.24 ± 16.21	72.17 ± 19.18
	中央値	65.50	61.00	68.00	64.00	65.00	61.00	57.25	64.00	72.00	105.10	72.35	70.45	71.80	70.90
	最小値 – 最大値	43.0 – 108.0	42.0 – 102.0	41.2 – 77.6	41.2 – 108.0	45.0 – 100.0	40.5 – 116.5	44.7 – 78.6	40.5 – 116.5	46.9 – 130.0	96.5 – 113.7	46.9 – 130.0	44.0 – 140.6	53.0 – 95.4	44.0 – 140.6
発症年齢 e) (歳)	平均値 ± SD	17.63 ± 13.54	16.86 ± 10.62	8.28 ± 11.62	16.88 ± 12.14	15.31 ± 9.42	15.66 ± 9.55	6.62 ± 8.99	15.07 ± 9.58	13.07 ± 5.23	22.92 ± 19.94	13.32 ± 5.87	11.43 ± 5.99	8.50 ± 7.61	11.22 ± 6.10
	中央値	14.30	16.10	1.50	14.80	14.60	15.40	2.90	14.65	13.76	22.92	13.76	12.47	13.21	12.48
	最小値 – 最大値	0.1 – 70.5	0.4 – 52.9	0.9 – 27.9	0.1 – 70.5	0.6 – 45.3	0.2 – 36.8	0.1 – 23.7	0.1 – 45.3	1.5 – 32.9	8.8 – 37.0	1.5 – 37.0	0.0 – 24.2	0.0 – 15.5	0.0 – 24.2
罹病期間 f) (年)	平均値 ± SD	17.78 ± 12.59	14.50 ± 11.60	21.52 ± 9.95	16.32 ± 12.08	16.84 ± 11.26	16.61 ± 12.11	22.30 ± 13.69	16.99 ± 11.75	19.41 ± 13.06	13.05 ± 8.34	19.24 ± 12.96	17.31 ± 11.31	25.00 ± 9.54	17.86 ± 11.31
	中央値	15.15	11.10	21.90	13.95	14.50	13.50	20.95	14.40	16.07	13.05	16.07	15.54	28.21	16.26
	最小値 – 最大値	0.1 – 52.8	0.2 – 47.1	8.6 – 35.9	0.1 – 52.8	1.1 – 48.1	1.1 – 48.2	1.1 – 43.8	1.1 – 48.2	1.0 – 54.5	7.1 – 18.9	1.0 – 54.5	1.1 – 49.5	12.0 – 35.3	1.1 – 49.5

AED：抗てんかん薬、IGE：特発性全般てんかん、LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ、SD：標準偏差、SGE：症候性全般てんかん

a)　局在関連性てんかん及び症候群、焦点性か全般性か決定できないてんかん及び症候群

b)　焦点性か全般性か決定できないてんかん及び症候群

c)　局在関連性てんかん及び症候群、不明

d)　不明

e)　N01159 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

f)　N01159 試験 PBO 群の SGE は n=61

g)　N01057 試験 LEV 群の IGE は n=65 及び全体は n=70

再解析（5.3.5.4.1）Table 3.9、Table 3.10、Table 4.9、Table 4.10、Table 5.5、Table 5.6、Table 7.22、Table 7.23

表 2.7.3.3-19　被験者背景及び曝露状況（てんかん症候群別）：N01159 試験（SS）、N01057 試験（成人 ITT 集団）（続き）

		N01159 試験								N01057 試験					
		PBO 群				LEV 群				PBO 群			LEV 群		
		IGE (N=58)	SGE (N=62)	その他 a) (N=5)	全体 (N=125)	IGE (N=59)	SGE (N=61)	その他 b) (N=6)	全体 (N=126)	IGE (N=74)	その他 c) (N=2)	全体 (N=76)	IGE (N=66)	その他 d) (N=5)	全体 (N=71)
併用 AED 数 例数 (%)	1 剤	26 (44.8)	29 (46.8)	1 (20.0)	56 (44.8)	30 (50.8)	35 (57.4)	2 (33.3)	67 (53.2)	39 (52.7)	0	39 (51.3)	28 (42.4)	1 (20.0)	29 (40.8)
	2 剤	32 (55.2)	33 (53.2)	4 (80.0)	69 (55.2)	28 (47.5)	26 (42.6)	4 (66.7)	58 (46.0)	32 (43.2)	2 (100)	34 (44.7)	31 (47.0)	4 (80.0)	35 (49.3)
	3 剤以上	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (4.1)	0	3 (3.9)	5 (7.6)	0	5 (7.0)
LEV 投与量 g) (mg/日)	平均値 ± SD	—	—	—	—	1913.8 ± 752.4	1832.8 ± 763.0	1545.0 ± 623.4	1857.0 ± 751.1	—	—	—	2618.0 ± 389.5	2391.8 ± 815.4	2601.9 ± 427.4
	中央値	—	—	—	—	2357.1	2265.3	1391.8	2244.6	—	—	—	2744.7	2760.4	2745.9
	最小値 – 最大値	—	—	—	—	939 – 2659	1000 – 2655	1000 – 2343	939 – 2659	—	—	—	719 – 2789	933 – 2765	719 – 2789

AED：抗てんかん薬、IGE：特発性全般てんかん、LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ、SD：標準偏差、SGE：症候性全般てんかん

a)　局在関連性てんかん及び症候群、焦点性か全般性か決定できないてんかん及び症候群

b)　焦点性か全般性か決定できないてんかん及び症候群

c)　局在関連性てんかん及び症候群、不明

d)　不明

e)　N01159 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

f)　N01159 試験 PBO 群の SGE は n=61

g)　N01057 試験 LEV 群の IGE は n=65 及び全体は n=70

再解析（5.3.5.4.1）Table 3.9、Table 3.10、Table 4.9、Table 4.10、Table 5.5、Table 5.6、Table 7.22、Table 7.23

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、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、治療期間及び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てんかん症候群別に表 2.7.3.3-20 に示した。

N01159 試験のレベチラセタム群における治療期間の強直間代発作回数減少率の中央値（Q1～Q3）は、特発性全般てんかん患者及び症候性全般てんかん患者でそれぞれ 73.92%（54.67%～94.84%）及び 78.67%（50.89%～100.00%）、プラセボ群ではそれぞれ 27.04%（−7.23%～57.91%）及び 13.79%（−8.75%～52.59%）であり、両投与群共にてんかん症候群による大きな違いはみられなかった。更に、特発性全般てんかん患者における治療期間の強直間代発作回数減少率を N01159 試験と N01057 試験の成人患者集団で比較したところ、レベチラセタム群の中央値（Q1～Q3）はそれぞれ 73.92%（54.67%～94.84%）及び 77.31%（42.51%～100.00%）、プラセボ群ではそれぞれ 27.04%（−7.23%～57.91%）及び 45.80%（0.30%～66.37%）であり、レベチラセタム群では試験間で大きな違いはみられなかった。

N01159 試験のレベチラセタム群における評価期間の強直間代発作回数減少率の中央値（Q1～Q3）は、特発性全般てんかん患者及び症候性全般てんかん患者でそれぞれ 84.62%（51.47%～100.00%）及び 87.71%（56.29%～100.00%）、プラセボ群ではそれぞれ 27.75%（−16.95%～60.40%）及び 34.20%（−2.28%～62.40%）であり、治療期間同様、両投与群共にてんかん症候群による大きな違いはみられなかった。更に、特発性全般てんかん患者における評価期間の強直間代発作回数減少率を N01159 試験と N01057 試験の成人患者集団で比較したところ、レベチラセタム群の中央値（Q1～Q3）はそれぞれ 84.62%（51.47%～100.00%）及び 76.95%（32.74%～100.00%）、プラセボ群ではそれぞれ 27.75%（−16.95%～60.40%）及び 48.09%（−6.10%～73.29%）であり、レベチラセタム群では試験間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.3.3-20　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（てんかん症候群別）：N01159 試験（FAS）、N01057 試験（成人 ITT 集団）

	N01159 試験								N01057 試験					
	PBO 群				LEV 群				PBO 群			LEV 群		
	IGE (N=51)	SGE (N=56)	その他 a) (N=2)	全体 (N=109)	IGE (N=54)	SGE (N=59)	その他 b) (N=4)	全体 (N=117)	IGE (N=74)	その他 c) (N=2)	全体 (N=76)	IGE (N=66)	その他 d) (N=5)	全体 (N=71)
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	51	56	2	109	54	59	4	117	74	2	76	65	4	69
平均値 ± SD	15.42 ± 58.92	13.38 ± 52.46	−49.29 ± 10.11	13.19 ± 55.54	68.88 ± 31.07	68.69 ± 37.13	52.47 ± 56.44	68.22 ± 34.95	28.58 ± 69.13	27.77 ± 61.37	28.55 ± 68.57	53.68 ± 60.23	85.61 ± 16.76	55.53 ± 59.02
中央値	27.04	13.79	−49.29	19.64	73.92	78.67	70.52	76.98	45.80	27.77	45.80	77.31	86.99	77.31
Q1 – Q3	−7.23 – 57.91	−8.75 – 52.59	−56.44 – −42.14	−8.37 – 52.75	54.67 – 94.84	50.89 – 100.00	12.59 – 92.35	53.55 – 99.03	0.30 – 66.37	−15.62 – 71.16	−2.10 – 68.34	42.51 – 100.00	71.23 – 100.00	45.17 – 100.00
最小値 – 最大値	−165.54 – 100.00	−145.55 – 100.00	−56.44 – −42.14	−165.54 – 100.00	−31.07 – 100.00	−65.69 – 100.00	−27.21 – 96.03	−65.69 – 100.00	−363.00 – 100.00	−15.62 – 71.16	-363.00 – 100.00	−147.38 – 100.00	68.47 – 100.00	−147.38 – 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 (%)														
例数	44	52	1	97	47	57	4	108	70	2	72	62	4	66
平均値 ± SD	12.64 ± 66.41	−1.27 ± 201.61	−59.92	4.44 ± 153.82	72.69 ± 31.19	68.12 ± 42.34	18.37 ± 113.18	68.27 ± 42.63	23.41 ± 98.59	26.57 ± 62.49	23.50 ± 97.48	55.46 ± 57.67	85.04 ± 17.78	57.25 ± 56.45
中央値	27.75	34.20	−59.92	29.49	84.62	87.71	56.73	86.08	48.09	26.57	48.09	76.95	87.61	76.95
Q1 – Q3	−16.95 – 60.40	−2.28 – 62.40	−59.92 – −59.92	−6.51 – 61.54	51.47 – 100.00	56.29 – 100.00	−63.27 – 100.00	50.96 – 100.00	−6.10 – 73.29	−17.62 – 70.76	−6.69 – 72.71	32.74 – 100.00	70.08 – 100.00	42.49 – 100.00
最小値 – 最大値	−203.78 – 100.00	−1375.00 – 100.00	−59.92 – −59.92	−1375.00 – 100.00	−20.78 – 100.00	−54.55 – 100.00	−140.00 – 100.00	−140.00 – 100.00	−525.16 – 100.00	−17.62 – 70.76	−525.16 – 100.00	−119.72 – 100.00	64.94 – 100.00	−119.72 – 100.00

IGE：特発性全般てんかん、LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ、SD：標準偏差、SGE：症候性全般てんかん

a)　局在関連性てんかん及び症候群、焦点性か全般性か決定できないてんかん及び症候群

b)　焦点性か全般性か決定できないてんかん及び症候群

c)　局在関連性てんかん及び症候群、不明

d)　不明

再解析（5.3.5.4.1）Table 6.7、Table 6.8、Table 6.11、Table 6.12

3） 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てんかん症候群別に表 2.7.3.3-21 に示した。

N01159 試験のレベチラセタム群における治療期間の 50%レスポンダーレートは、特発性全般てんかん患者及び症候性全般てんかん患者でそれぞれ 77.8%（42/54 例）及び 78.0%（46/59 例）、プラセボ群ではそれぞれ 29.4%（15/51 例）及び 28.6%（16/56 例）であり、両投与群共にてんかん症候群による大きな違いはみられなかった。更に、特発性全般てんかん患者における治療期間の 50%レスポンダーレートを N01159 試験と N01057 試験の成人患者集団で比較したところ、レベチラセタム群ではそれぞれ 77.8%（42/54 例）及び 72.3%（47/65 例）、プラセボ群ではそれぞれ 29.4%（15/51 例）及び 47.3%（35/74 例）であり、レベチラセタム群では試験間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.3.3-21　治療期間の 50%レスポンダーレート（てんかん症候群別）：N01159 試験（FAS）、N01057 試験（成人 ITT 集団）

	N01159 試験								N01057 試験					
	PBO 群				LEV 群				PBO 群			LEV 群		
	IGE (N=51)	SGE (N=56)	その他 a) (N=2)	全体 (N=109)	IGE (N=54)	SGE (N=59)	その他 b) (N=4)	全体 (N=117)	IGE (N=74)	その他 c) (N=2)	全体 (N=76)	IGE (N=66)	その他 d) (N=5)	全体 (N=71)
n e) / Total f) (%)	15/51 (29.4)	16/56 (28.6)	0/2 (0)	31/109 (28.4)	42/54 (77.8)	46/59 (78.0)	3/4 (75.0)	91/117 (77.8)	35/74 (47.3)	1/2 (50.0)	36/76 (47.4)	47/65 (72.3)	4/4 (100.0)	51/69 (73.9)

IGE：特発性全般てんかん、LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ、SGE：症候性全般てんかん
a) 局在関連性てんかん及び症候群、焦点性か全般性か決定できないてんかん及び症候群
b) 焦点性か全般性か決定できないてんかん及び症候群
c) 局在関連性てんかん及び症候群、不明
d) 不明
e) 50%レスポンダーの被験者数
f) 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 6.24、Table 6.25

4） 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てんかん症候群別に表 2.7.3.3-22 に示した。

N01159 試験のレベチラセタム群における評価期間の強直間代発作消失被験者の割合は、特発性全般てんかん患者及び症候性全般てんかん患者でそれぞれ 21.3%（10/47 例）及び 35.1%（20/57 例）、プラセボ群では 0%（0/44 例）及び 5.8%（3/52 例）であり、両投与群共に症候性全般てんかん患者で高かった。更に、特発性全般てんかん患者における評価期間の強直間代発作消失被験者の割合を N01159 試験と N01057 試験の成人患者集団で比較したところ、レベチラセタム群ではそれぞれ 21.3%（10/47 例）及び 35.5%（22/62 例）、プラセボ群では 0%（0/44 例）及び 10.0%（7/70 例）であり、両投与群共に N01057 試験で高かった。

表 2.7.3.3-22　評価期間の強直間代発作消失被験者の割合（てんかん症候群別）：N01159 試験（FAS）、N01057 試験（成人 ITT 集団）

	N01159 試験								N01057 試験					
	PBO 群				LEV 群				PBO 群			LEV 群		
	IGE (N=51)	SGE (N=56)	その他 [a] (N=2)	全体 (N=109)	IGE (N=54)	SGE (N=59)	その他 [b] (N=4)	全体 (N=117)	IGE (N=74)	その他 [c] (N=2)	全体 (N=76)	IGE (N=66)	その他 [d] (N=5)	全体 (N=71)
n [e] / Total [f] (%)	0/44 (0)	3/52 (5.8)	0/1 (0)	3/97 (3.1)	10/47 (21.3)	20/57 (35.1)	2/4 (50.0)	32/108 (29.6)	7/70 (10.0)	0/2 (0)	7/72 (9.7)	22/62 (35.5)	2/4 (50.0)	24/66 (36.4)

IGE：特発性全般てんかん、LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ、SGE：症候性全般てんかん
a)　局在関連性てんかん及び症候群、焦点性か全般性か決定できないてんかん及び症候群
b)　焦点性か全般性か決定できないてんかん及び症候群
c)　局在関連性てんかん及び症候群、不明
d)　不明
e)　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
f)　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 6.30、Table 6.31

5)　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てんかん症候群別に表 2.7.3.3-23 に示した。

N01159 試験のレベチラセタム群における評価期間の全発作消失被験者の割合は、特発性全般てんかん患者及び症候性全般てんかん患者でそれぞれ 17.0%（8/47 例）及び 31.6%（18/57 例）、プラセボ群ではそれぞれ 0%（0/44 例）及び 3.8%（2/52 例）であり、両投与群共に症候性全般てんかん患者で高かった。特発性全般てんかん患者における評価期間の全発作消失被験者の割合を N01159 試験と N01057 試験の成人患者集団で比較したところ、レベチラセタム群ではそれぞれ 17.0%（8/47 例）及び 24.2%（15/62 例）、プラセボ群ではそれぞれ 0%（0/44 例）及び 7.1%（5/70 例）であり、両投与群共に N01057 試験で高かった。

表 2.7.3.3-23　評価期間の全発作消失被験者の割合（てんかん症候群別）：N01159 試験（FAS）、N01057 試験（成人 ITT 集団）

	N01159 試験								N01057 試験					
	PBO 群				LEV 群				PBO 群			LEV 群		
	IGE (N=51)	SGE (N=56)	その他 [a] (N=2)	全体 (N=109)	IGE (N=54)	SGE (N=59)	その他 [b] (N=4)	全体 (N=117)	IGE (N=74)	その他 [c] (N=2)	全体 (N=76)	IGE (N=66)	その他 [d] (N=5)	全体 (N=71)
n [e] / Total [f] (%)	0/44 (0)	2/52 (3.8)	0/1 (0)	2/97 (2.1)	8/47 (17.0)	18/57 (31.6)	2/4 (50.0)	28/108 (25.9)	5/70 (7.1)	0/2 (0)	5/72 (6.9)	15/62 (24.2)	1/4 (25.0)	16/66 (24.2)

IGE：特発性全般てんかん、LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ、SGE：症候性全般てんかん
a)　局在関連性てんかん及び症候群、焦点性か全般性か決定できないてんかん及び症候群
b)　焦点性か全般性か決定できないてんかん及び症候群
c)　局在関連性てんかん及び症候群、不明
d)　不明
e)　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
f)　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 6.38、Table 6.39

6)　成人患者集団のてんかん症候群別の比較のまとめ

N01159 試験の結果から、成人患者に対するレベチラセタムの強直間代発作抑制効果は、特発性全般てんかん患者及び症候性全般てんかん患者で臨床的に大きな違いはみられなかった。また、レベチラセタムの強直間代発作抑制効果は、N01159 試験及び N01057 試験の成人患者集団の特発性全般てんかん患者で大きな違いはなかった。

（2） 小児患者集団（N01363 試験、N01057 試験）

1） 被験者背景及び曝露状況

N01363 試験及び N01057 試験の小児患者集団を対象とした、てんかん症候群別の被験者背景及び曝露状況を表 2.7.3.3-24 に示した。

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

N01363 試験の特発性全般てんかん患者及び症候性全般てんかん患者の平均年齢は、それぞれ 11.8 歳（範囲 8～14 歳）及び 7.7 歳（範囲 4～15 歳）であり、平均体重はそれぞれ 42.50 kg 及び 25.54 kg であった。男性と女性の割合はそれぞれ 25.0%と 75.0%及び 85.7%と 14.3%であった。てんかんの平均発症年齢はそれぞれ 9.35 歳及び 3.42 歳、平均罹病期間はそれぞれ 2.83 年及び 4.86 年であった。レベチラセタムの平均 1 日投与量はそれぞれ 2210.4 mg/日及び 1295.1 mg/日であった。

N01057 試験の小児患者集団では、レベチラセタム群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。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。レベチラセタム群における平均 1 日投与量は 2138.7 mg/日であった。

このように、N01363 試験では、特発性全般てんかん患者と症候性全般てんかん患者の間で、被験者背景及び曝露状況に違いが認められ、更に、N01363 試験の特発性全般患者と N01057 試験の小児患者集団との間では発症年齢及び罹病期間に違いが認められた。しかし、いずれの試験も被験者数が少なく、ばらつきが大きいことから、これらの差が結果に及ぼした影響について明確な結論を導くことはできなかった。

表 2.7.3.3-24　被験者背景及び曝露状況（てんかん症候群別）：N01363 試験（SS）、N01057 試験（小児 ITT 集団）

		N01363 試験				N01057 試験	
		LEV 投与例				PBO 群	LEV 群
		IGE (N=4)	SGE (N=7)	その他 a) (N=2)	全体 (N=13)	IGE (N=8)	IGE (N=9)
年齢 (歳)	平均値 ± 標準偏差	11.8 ± 2.6	7.7 ± 4.4	12.5 ± 0.7	9.7 ± 4.1	11.4 ± 2.7	9.8 ± 3.0
	中央値	12.5	6.0	12.5	12.0	12.0	10.0
	最小値 – 最大値	8 – 14	4 – 15	12 – 13	4 – 15	7 – 15	5 – 14
年齢分類 例数 (%)	4～8 歳未満	0	4 (57.1)	0	4 (30.8)	1 (12.5)	3 (33.3)
	8～12 歳未満	1 (25.0)	1 (14.3)	0	2 (15.4)	2 (25.0)	3 (33.3)
	12～16 歳未満	3 (75.0)	2 (28.6)	2 (100)	7 (53.8)	5 (62.5)	3 (33.3)
性別 例数 (%)	男性	1 (25.0)	6 (85.7)	2 (100)	9 (69.2)	3 (37.5)	5 (55.6)
	女性	3 (75.0)	1 (14.3)	0	4 (30.8)	5 (62.5)	4 (44.4)
体重 (kg)	平均値 ± 標準偏差	42.50 ± 13.47	25.54 ± 17.66	35.00 ± 11.17	32.22 ± 16.56	41.61 ± 10.93	44.24 ± 19.44
	中央値	48.70	17.20	35.00	27.10	43.10	44.40
	最小値 – 最大値	22.4 – 50.2	11.7 – 60.7	27.1 – 42.9	11.7 – 60.7	21.8 – 57.0	22.0 – 90.0
発症年齢 b) (歳)	平均値 ± 標準偏差	9.35 ± 3.99	3.42 ± 5.37	6.06 ± 6.93	5.65 ± 5.46	5.32 ± 4.33	6.15 ± 4.04
	中央値	10.05	1.34	6.06	3.81	5.02	6.66
	最小値 – 最大値	4.4 – 12.9	0.1 – 15.3	1.2 – 11.0	0.1 – 15.3	0.1 – 11.3	0.8 – 12.6
罹病期間 (年)	平均値 ± 標準偏差	2.83 ± 3.66	4.86 ± 2.89	7.15 ± 6.58	4.58 ± 3.65	6.53 ± 5.00	4.10 ± 3.93
	中央値	1.50	4.90	7.15	4.30	6.25	3.64
	最小値 – 最大値	0.2 – 8.1	0.6 – 8.5	2.5 – 11.8	0.2 – 11.8	0.8 – 12.7	0.4 – 13.4
併用 AED 数 例数 (%)	1 剤	3 (75.0)	2 (28.6)	0	5 (38.5)	7 (87.5)	7 (77.8)
	2 剤	1 (25.0)	5 (71.4)	2 (100)	8 (61.5)	1 (12.5)	2 (22.2)
	3 剤以上	0	0	0	0	0	0
LEV 投与量 (mg/日)	平均値 ± 標準偏差	2210.4 ± 661.7	1295.1 ± 786.3	1198.5 ± 481.5	1561.9 ± 801.0	—	2138.7 ± 622.3
	中央値	2485.3	957.2	1198.5	1234.0	—	2511.4
	最小値 – 最大値	1234 – 2637	644 – 2717	858 – 1539	644 – 2717	—	1356 – 2744

AED：抗てんかん薬、IGE：特発性全般てんかん、LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ、SGE：症候性全般てんかん

a)　焦点性か全般性か決定できないてんかん及び症候群

b)　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

再解析（5.3.5.4.1）Table 3.11、Table 3.12、Table 4.11、Table 4.12、Table 5.7、Table 5.8、Table 7.24、Table 7.25

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、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、治療期間及び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てんかん症候群別に表 2.7.3.3-25 に示した。

N01363 試験における治療期間の強直間代発作回数減少率の中央値（Q1～Q3）は、特発性全般てんかん患者（4 例）及び症候性全般てんかん患者（7 例）でそれぞれ 94.54%（66.27%～100.00%）及び 1.01%（−22.20%～69.52%）であり、N01057 試験の小児患者集団（17 例全例が特発性全般てんかん患者）では、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。

N01363 試験における評価期間の強直間代発作回数減少率の中央値（Q1～Q3）は、特発性全般てんかん患者（4 例）及び症候性全般てんかん患者（7 例）でそれぞれ 93.47%（76.46%～100.00%）及び 0.15%（−27.96%～66.67%）であり、N01057 試験の小児患者集団（15 例）では、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。

表 2.7.3.3-25　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（てんかん症候群別）：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
	IGE (N=4)	SGE (N=7)	その他 a) (N=2)	全体 (N=13)	IGE (N=8)	IGE (N=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 (%)						
例数	4	7	2	13	8	9
平均値 ± 標準偏差	83.14 ± 26.95	21.91 ± 55.59	52.62 ± 5.52	45.47 ± 50.34	25.90 ± 55.21	62.84 ± 35.92
中央値	94.54	1.01	52.62	56.52	21.68	77.97
Q1 – Q3	66.27 – 100.00	−22.20 – 69.52	48.72 – 56.52	1.01 – 89.08	−16.74 – 71.97	34.29 – 89.18
最小値 – 最大値	43.46 – 100.00	−45.41 – 98.18	48.72 – 56.52	−45.41 – 100.00	−46.62 – 100.00	8.01 – 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 (%)						
例数	4	7	1	12	7	8
平均値 ± 標準偏差	88.23 ± 16.06	21.06 ± 53.68	38.90	44.93 ± 51.86	37.89 ± 54.27	71.49 ± 36.49
中央値	93.47	0.15	38.90	64.70	41.26	89.50
Q1 – Q3	76.46 – 100.00	−27.96 – 66.67	38.90 – 38.90	−8.29 – 92.38	1.44 – 100.00	43.05 – 100.00
最小値 – 最大値	65.97 – 100.00	−35.97 – 97.81	38.90 – 38.90	−35.97 – 100.00	−46.58 – 100.00	6.79 – 100.00

IGE：特発性全般てんかん、LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ、SGE：症候性全般てんかん
a)　焦点性か全般性か決定できないてんかん及び症候群
再解析（5.3.5.4.1）Table 6.9、Table 6.10、Table 6.13、Table 6.14

3） 50%レスポンダーレート（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、治療期間の 50%レスポンダーレートをてんかん症候群別に表 2.7.3.3-26 に示した。

N01363 試験における治療期間の 50%レスポンダーレートは、特発性全般てんかん患者及び症候性全般てんかん患者でそれぞれ 75.0%（3/4 例）及び 42.9%（3/7 例）であり、N01057 試験の小児患者集団では、レベチラセタム群で 66.7%（6/9 例）及びプラセボ群で 25.0%（2/8 例）であった。

表 2.7.3.3-26　治療期間の 50%レスポンダーレート（てんかん症候群別）：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
	IGE (N=4)	SGE (N=7)	その他 a) (N=2)	全体 (N=13)	IGE (N=8)	IGE (N=9)
n b) / Total c) (%)	3/4 (75.0)	3/7 (42.9)	1/2 (50.0)	7/13 (53.8)	2/8 (25.0)	6/9 (66.7)

IGE：特発性全般てんかん、LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ、SGE：症候性全般てんかん
a)　焦点性か全般性か決定できないてんかん及び症候群
b)　50%レスポンダーの被験者数
c)　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 6.26、Table 6.27

4） 強直間代発作消失被験者の割合（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、評価期間の強直間代発作消失被験者の割合をてんかん症候群別に表 2.7.3.3-27 に示した。

N01363 試験における評価期間の強直間代発作消失被験者の割合は、特発性全般てんかん患者及び症候性全般てんかん患者でそれぞれ 50.0%（2/4 例）及び 0%（0/7 例）であり、N01057 試験の小児患者集団では、レベチラセタム群で 37.5%（3/8 例）及びプラセボ群で 28.6%（2/7 例）であった。

表 2.7.3.3-27　評価期間の強直間代発作消失被験者の割合（てんかん症候群別）：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
	IGE (N=4)	SGE (N=7)	その他 a) (N=2)	全体 (N=13)	IGE (N=8)	IGE (N=9)
n b) / Total c) (%)	2/4 (50.0)	0/7 (0)	0/1 (0)	2/12 (16.7)	2/7 (28.6)	3/8 (37.5)

IGE：特発性全般てんかん、LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ、SGE：症候性全般てんかん
a)　焦点性か全般性か決定できないてんかん及び症候群
b)　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
c)　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 6.32、Table 6.33

5） 全発作消失被験者の割合（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、評価期間の全発作消失被験者の割合をてんかん症候群別に表 2.7.3.3-28 に示した。

N01363 試験における評価期間の全発作消失被験者の割合は、特発性全般てんかん患者及び症候性全般てんかん患者でそれぞれ 50.0%（2/4 例）及び 0%（0/7 例）であり、N01057 試験の小児患者集団では、レベチラセタム群で 37.5%（3/8 例）及びプラセボ群で 28.6%（2/7 例）であった。

表 2.7.3.3-28　評価期間の全発作消失被験者の割合（てんかん症候群別）：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
	IGE (N=4)	SGE (N=7)	その他 a) (N=2)	全体 (N=13)	IGE (N=8)	IGE (N=9)
n b) / Total c) (%)	2/4 (50.0)	0/7 (0)	0/1 (0)	2/12 (16.7)	2/7 (28.6)	3/8 (37.5)

IGE：特発性全般てんかん、LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ、SGE：症候性全般てんかん
a) 焦点性か全般性か決定できないてんかん及び症候群
b) 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
c) 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 6.40、Table 6.41

6） 小児患者集団のてんかん症候群別の比較のまとめ

N01363 試験の結果から、特発性全般てんかん患者と症候性全般てんかん患者との間で有効性の結果に数値的には違いが認められたが、各てんかん症候群の対象例数が少なかったため、レベチラセタムの強直間代発作抑制効果をてんかん症候群別に評価することは困難であった。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1　用法・用量（案）

本承認申請における用法・用量（案）を以下に示した。強直間代発作に対するレベチラセタムの用法・用量は、部分発作に対する併用療法と同一とした。

【イーケプラ錠 250 mg、同錠 500 mg】
成人：通常、成人にはレベチラセタムとして 1 日 1000 mg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により 1 日 3000 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 2 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 1000 mg 以下ずつ行うこと。
小児：通常、4 歳以上の小児にはレベチラセタムとして 1 日 20 mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により 1 日 60 mg/kg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 2 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 20 mg/kg 以下ずつ行うこと。ただし、体重 50 kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

【イーケプラドライシロップ 50%】
成人：通常、成人にはレベチラセタムとして 1 日 1000 mg（ドライシロップとして 2 g）を 1 日 2 回に分けて用時溶解して経口投与する。なお、症状により 1 日 3000 mg（ドライシロップとして 6 g）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 2 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 1000 mg（ドライシロップとして 2 g）以下ずつ行うこと。
小児：通常、4 歳以上の小児にはレベチラセタムとして 1 日 20 mg/kg（ドライシロップとして 40 mg/kg）を 1 日 2 回に分けて用時溶解して経口投与する。なお、症状により 1 日 60 mg/kg（ドライシロップとして 120 mg/kg）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 2 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 20 mg/kg（ドライシロップとして 40 mg/kg）以下ずつ行うこと。ただし、体重 50 kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。

【イーケプラ点滴静注 500 mg】
レベチラセタムの経口投与から本剤に切り替える場合：
通常、レベチラセタム経口投与と同じ 1 日用量及び投与回数にて、1 回量を 15 分かけて点滴静脈内投与する。
レベチラセタムの経口投与に先立ち本剤を投与する場合：
成人：通常、成人にはレベチラセタムとして 1 日 1000 mg を 1 日 2 回に分け、1 回量を 15 分かけて点滴静脈内投与する。
小児：通常、4 歳以上の小児にはレベチラセタムとして 1 日 20 mg/kg を 1 日 2 回に分け、1 回量を 15 分かけて点滴静脈内投与する。ただし、体重 50 kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。
いずれの場合においても、症状により適宜増減できるが、1 日最高投与量及び増量方法は以下のとおりとすること。
成人：成人では 1 日最高投与量は 3000 mg を超えないこととし、増量は 2 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 1000 mg 以下ずつ行う。
小児：4 歳以上の小児では 1 日最高投与量は 60 mg/kg を超えないこととし、増量は 2 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 20 mg/kg 以下ずつ行う。ただし、体重 50 kg 以上の小児では、成人と同じ投与量を用いること。

2.7.3.4.2 用法・用量（案）の設定根拠

2.7.3.4.2.1 成人の用法・用量（案）の設定根拠

（1） 設定根拠となる臨床試験成績

「強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法」に係る適応拡大にあたり、成人の用法・用量の設定根拠となる試験は、日中共同第 III 相試験（N01159 試験）及び N01159 試験の試験計画の参考とした外国の主要な有効性検証試験（N01057 試験）の 2 試験とした。以下に両試験の成績を示す。

1） N01159 試験成績

N01159 試験は、抗てんかん薬 1 剤又は 2 剤による治療において十分な発作コントロールが得られない強直間代発作を有する 16 歳以上の日本人及び中国人のてんかん患者を対象に、レベチラセタム併用投与時の有効性及び安全性を評価した二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験である。

本試験におけるレベチラセタムの用法・用量として、初回投与量 1000 mg/日から投与を開始し、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。

N01159 試験の結果を表 2.7.3.4-1 に示した。

主要評価項目は、治療期間（28 週間）における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率であり、その中央値（Q1～Q3）はレベチラセタム群で 76.98%（53.55%～99.03%）及びプラセボ群で 19.64%（−8.37%～52.75%）であった。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）。副次評価項目である治療期間の 50%レスポンダーレートは、レベチラセタム群では 77.8%（91/117 例）であり、プラセボ群の 28.4%（31/109 例）と比べて高かった。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）と比べて高かった。

有害事象発現率は、レベチラセタム群で 57.1%（72/126 例）及びプラセボ群で 52.8%（66/125 例）であった。発現率の高い有害事象（発現率 5%以上）は、レベチラセタム群では鼻咽頭炎（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%）であり、プラセボ群では鼻咽頭炎（21/125 例、16.8%）、浮動性めまい（9/125 例、7.2%）であった。有害事象のほとんどは重症度が軽度又は中等度であり、高度の有害事象発現率はレベチラセタム群で 0.8%（1/126 例）、プラセボ群で 3.2%（4/125 例）であった。重篤な有害事象はレベチラセタム群で人工流産、肺炎が各 1 例（0.8%）に、プラセボ群で溺死が 2 例（1.6%）、てんかん、てんかんにおける原因不明の突然死が各 1 例（0.8%）に認められた。全体として、レベチラセタム群の有害事象プロファイルに新たな安全性の問題は認められず、強直間代発作を有する成人患者に対してレベチラセタムの良好な忍容性が確認された。

表 2.7.3.4-1　N01159 試験成績

	N01159 試験	
	PBO 群	LEV 群
有効性の結果 (FAS)	N=109	N=117
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 (%)		
平均値 ± 標準偏差	13.19 ± 55.54	68.22 ± 34.95
中央値	19.64	76.98
Q1 – Q3	−8.37 – 52.75	53.55 – 99.03
最小値 – 最大値	−165.54 – 100.00	−65.69 – 100.00
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]	12.62 ± 4.41 [3.93, 21.31]	68.75 ± 4.25 [60.36, 77.13]
群間差 (LEV 群 – PBO 群) [両側 95%信頼区間]	—	56.13 ± 6.15 [44.02, 68.24]
p 値 [a)]	—	<0.0001
安全性の結果 (SS)	N=125	N=126
有害事象発現例数 (%)	66 (52.8)	72 (57.1)
因果関係が否定できない有害事象発現例数 (%)	17 (13.6)	30 (23.8)
死亡	3 (2.4)	0
重篤な有害事象発現例数 (%)	4 (3.2)	2 (1.6)
治験薬の投与中止に至った有害事象発現例数 (%)	6 (4.8)	4 (3.2)

FAS：Full Analysis Set、LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ、SS：Safety Set
a)　共分散分析
再解析（5.3.5.4.1）Table 8.2、N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 8.0.1.1.1

2）　N01057 試験成績

N01057 試験では、抗てんかん薬 1 剤又は 2 剤による治療において十分な発作コントロールが得られない強直間代発作を有する 4～65 歳の外国人特発性全般てんかん患者を対象に、レベチラセタム併用投与時の有効性及び安全性を評価した二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験である。

本試験の 16 歳以上の被験者（成人患者集団）におけるレベチラセタムの用法・用量は、N01159 試験とは異なり、初回投与量 1000 mg/日から投与を開始し、強直間代発作発現の有無に関わらず、2 週ごとに 1000 mg/日ずつ 3000 mg/日まで増量した。評価期間では 3000 mg/日を継続して投与した。

N01057 試験の成人患者集団の結果を表 2.7.3.4-2 に示した。

主要評価項目は、治療期間（24 週間）における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率であり、その中央値（Q1～Q3）は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。副次評価項目である治療期間の 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）と比べて高かった。また、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 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。N01057 試験の成人患者集団の結果は、N01159 試験の結果と同様に、レベチラセタムの有効性を支持するものであった。

有害事象発現率は、レベチラセタム群で 71.8%（51/71 例）及びプラセボ群で 71.1%（54/76 例）であった。発現率の高い有害事象（発現率 10%以上）は、レベチラセタム群では疲労、鼻咽頭炎、頭痛（各 8/71 例、11.3%）であり、プラセボ群では頭痛（8/76 例、10.5%）であった。有害事象のほとんどは、重症度が軽度又は中等度であり、高度の有害事象発現率は、レベチラセタム群で 5.6%（4/71 例）及びプラセボ群で 6.6%（5/76 例）であった。重篤な有害事象は、レベチラセタム群で 4 例（5.6%）及びプラセボ群で 9 例（11.8%）に認められた。全体として、レベチラセタム群

の有害事象プロファイルに新たな安全性の問題は認められず、強直間代発作を有する成人患者に対して、レベチラセタムの良好な忍容性が確認された。

表 2.7.3.4-2　N01057 試験成績

	N01057 試験	
	PBO 群	LEV 群
有効性の結果 (成人 ITT 集団)	N=76	N=71
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	76	69
平均値 ± 標準偏差	28.55 ± 68.57	55.53 ± 59.02
中央値	45.80	77.31
Q1 – Q3	−2.10 – 68.34	45.17 – 100.00
最小値 – 最大値	−363.00 – 100.00	−147.38 – 100.00
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]	28.65 ± 7.33 [14.16, 43.15]	55.42 ± 7.69 [40.21, 70.63]
群間差 (LEV 群 – PBO 群) [両側 95%信頼区間]	—	26.76 ± 10.63 [5.76, 47.77]
安全性の結果 (成人 ITT 集団)	N=76	N=71
有害事象発現例数 (%)	54 (71.1)	51 (71.8)
因果関係が否定できない有害事象発現例数 (%)	24 (31.6)	29 (40.8)
死亡	0	1 (1.4)
重篤な有害事象発現例数 (%)	9 (11.8)	4 (5.6)
治験薬の投与中止に至った有害事象発現例数 (%)	5 (6.6) [a)]	2 (2.8)

ITT：Intention-to-Treat、LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ

a)　プラセボ群の 1 例（被験者番号[redacted] に認められた有害事象（人工流産）について、症例報告書に矛盾する情報があり（データクリーニング時にその矛盾は発見されなかった）、誤って「治験薬投与中止」ではなく「治験薬用量変更」としてデータベースに入力されたため、本表で修正した。再解析 Table 8.3 では、本被験者は治験薬の投与中止に至った有害事象例としてカウントされていない

再解析（5.3.5.4.1）Table 6.17、Table 8.3

（2）　成人の用法・用量（案）の妥当性について

1）　推奨 1 日用量及び 1 日最高用量の妥当性

前項に記載のとおり、N01159 試験及び N01057 試験の結果から、成人の強直間代発作に対する併用療法としてのレベチラセタム 1000～3000 mg/日の有効性が確認され、忍容性は良好であった。

N01159 試験では用法・用量として「1000 mg/日から投与開始し、強直間代発作発現の有無に基づき、1000 mg/日を継続投与又は 3000 mg/日へ増量する」試験デザインを採用し、部分発作に対する併用療法と同様に、推奨 1 日用量を 1000 mg/日、1 日最高用量を 3000 mg/日と設定することが適切であるかを検討した。

推奨 1 日用量については、以下の結果に基づき、1000 mg/日と設定することが適切であると判断した。

- ✓ 投与開始後 8 週間に強直間代発作が認められず 1000 mg/日を継続投与した被験者は、レベチラセタム群の SS では 126 例中 53 例（42.1%）であり、FAS では 117 例中 49 例（41.9%）であった。
- ✓ 1000 mg/日投与の被験者集団では、治療期間における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値（Q1～Q3）が 100.00%（81.20%～100.00%）であり、強直間代発作回数の顕著な減少が認められた。

- ✓ 同様に、1000 mg/日投与の被験者集団では、治療期間の 50%レスポンダーレートは 93.9%（46/49 例）であり、評価期間の強直間代発作消失被験者の割合は 57.1%（24/42 例）であった。
- ✓ 1000 mg/日投与の被験者集団では、有害事象発現率は 54.7%（29/53 例）であり、重篤な有害事象発現率は 1.9%（1/53 例）であった。最も発現率の高い有害事象は、鼻咽頭炎（11 例、20.8%）であり、次いで下痢、発熱、血小板数減少、尿中蛋白陽性（各 3 例、5.7%）であった。有害事象のほとんどは重症度が軽度又は中等度であり、高度の有害事象は妊娠及び人工流産（同一症例）が 1 例であった。重篤な有害事象は、人工流産が 1 例認められた。全体として、有害事象プロファイルに新たな安全性の問題は認められず、レベチラセタム 1000 mg/日の良好な忍容性が確認された。

1 日最高用量については、以下の結果に基づき、3000 mg/日と設定することが適切であると判断した。

- ✓ 投与開始後 8 週間に強直間代発作が認められ 3000 mg/日へ増量した被験者は、レベチラセタム群の SS では 126 例中 73 例（57.9%）であり、FAS では 117 例中 68 例（58.1%）であった。
- ✓ 3000 mg/日投与の被験者集団では、治療期間における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値（Q1～Q3）は 66.42%（35.17%～79.87%）であり、プラセボ群の 19.64%（−8.37%～52.75%）より高かった。
- ✓ 3000 mg/日投与の被験者集団では、治療期間の 50%レスポンダーレートは 66.2%（45/68 例）、評価期間の強直間代発作消失被験者の割合は 12.1%（8/66 例）であり、それぞれプラセボ群の 28.4%（31/109 例）及び 3.1%（3/97 例）と比較して高かった。
- ✓ 3000 mg/日投与の被験者集団では、有害事象発現率は 58.9%（43/73 例）であり、重篤な有害事象発現率は 1.4%（1/73 例）であった。最も発現率の高い有害事象は、鼻咽頭炎（13 例、17.8%）であり、次いで尿中蛋白陽性（7 例、9.6%）であった。有害事象はすべて重症度が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。重篤な有害事象は、肺炎が 1 例認められた。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く、増量に伴う安全性上のリスクは低いと考えられた。

以上、レベチラセタムの強直間代発作抑制効果は 1000 mg/日から認められ、更に 3000 mg/日へ増量した被験者においても同様にレベチラセタムの強直間代発作抑制効果が認められた。更に、1000 mg/日投与及び 3000 mg/日投与で安全性に新たな問題は認められなかったことから、部分発作に対する併用療法と同様に、強直間代発作に対する併用療法においても 1000～3000 mg/日の用量範囲を設定し、推奨 1 日用量は 1000 mg/日、1 日最高用量は 3000 mg/日とすることが適切であると判断した。

2） 開始用量

本邦で既承認の、部分発作に対する併用療法の開始用量は 1000 mg/日である。強直間代発作に対する併用療法でも開始用量を 1000 mg/日とすることの妥当性について、N01159 試験の成績から検討した。

N01159 試験の投与開始後 4 週間（1000 mg/日投与）における有効性及び安全性の結果を表 2.7.3.4-3 に示した。

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、レベチラセタム群の投与開始 0～2 週で 100.00%（70.90%～100.00%）、投与開始 2～4 週で 100.00%（38.93%～100.00%）であり、プラセボ群の投与開始 0～2 週の 28.57%（−28.57%～100.00%）及び投与開始 2～4 週の 14.29%（−31.80%～100.00%）と比較してレベチラセタム群では投与開始早期から高い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。

以上のことから、部分発作に対する併用療法と同様に、強直間代発作に対する併用療法においても開始用量は 1000 mg/日と設定することが適切であると考えた。

表 2.7.3.4-3　投与開始後 4 週間における有効性及び安全性の結果：N01159 試験

	PBO 群	LEV 群
有効性の結果 (FAS)：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 (%)		
投与開始 0～2 週 (1000 mg/日投与)		
例数	109	117
平均値 ± 標準偏差	12.49 ± 90.13	79.94 ± 35.50
中央値	28.57	100.00
Q1 – Q3	−28.57 – 100.00	70.90 – 100.00
最小値 – 最大値	−278.57 – 100.00	−38.10 – 100.00
投与開始 2～4 週 (1000 mg/日投与)		
例数	108	115
平均値 ± 標準偏差	1.57 ± 112.49	60.48 ± 64.64
中央値	14.29	100.00
Q1 – Q3	−31.80 – 100.00	38.93 – 100.00
最小値 – 最大値	−489.29 – 100.00	−180.61 – 100.00
安全性の結果 (SS)：有害事象発現例数の概要		
投与開始 0～2 週 (1000 mg/日投与)		
例数	125	126
有害事象発現例数 (%)	18 (14.4)	31 (24.6)
因果関係が否定できない有害事象発現例数 (%)	1 (0.8)	12 (9.5)
死亡	0	0
重篤な有害事象発現例数 (%)	1 (0.8)	0
治験薬の投与中止に至った有害事象発現例数 (%)	1 (0.8)	2 (1.6)
投与開始 2～4 週 (1000 mg/日投与)		
例数	123	123
有害事象発現例数 (%)	12 (9.8)	12 (9.8)
因果関係が否定できない有害事象発現例数 (%)	4 (3.3)	2 (1.6)
死亡	1 (0.8)	0
重篤な有害事象発現例数 (%)	1 (0.8)	0
治験薬の投与中止に至った有害事象発現例数 (%)	1 (0.8)	1 (0.8)

FAS：Full Analysis Set、LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ、SS：Safety Set
再解析（5.3.5.4.1）Table 6.21、Table 8.11

3)　増量方法

本邦で既承認の、部分発作に対する併用療法では、増量時には 2 週ごとに 1000 mg/日ずつと設定されている。強直間代発作に対する併用療法でも同様に、2 週ごとに 1000 mg/日ずつの増量方法とすることについて、N01159 試験の成績から妥当性を検討した。

N01159 試験では、1000 mg/日から投与を開始し、最初の 8 週間に強直間代発作がみられなければ 1000 mg/日を継続して投与した。投与開始 0～4 週に強直間代発作がみられた場合は、投与開始 0～4 週に 1000 mg/日を投与後、投与開始 4～6 週は 2000 mg/日、投与開始 6～12 週は 3000 mg/日を投与した。投与開始 4～8 週に強直間代発作がみられた場合は、投与開始 0～8 週に 1000 mg/日を投与後、投与開始 8～10 週は 2000 mg/日、投与開始 10～12 週は 3000 mg/日を投与した。

N01159 試験の投与開始後 12 週間の有害事象発現例数の概要を表 2.7.3.4-4 に示した。

レベチラセタム群で投与開始 0～4 週に強直間代発作を発現し増量した被験者は 126 例中 58 例であった。これらの被験者集団における有害事象発現率は、投与開始 2～4 週（1000 mg/日投与）では 8.6%（5/58 例）、投与開始 4～6 週（2000 mg/日投与）では 13.8%（8/58 例）、投与開始 6～8 週（3000 mg/日投与）では 6.9%（4/58 例）であった。投与開始 4～8 週に強直間代発作を発現し増量した被験者は 126 例中 15 例であり、これらの被験者集団における有害事象発現率は、投与開始 6～8 週（1000 mg/日投与）では 20.0%（3/15 例）、投与開始 8～10 週（2000 mg/日投与）では 13.3%（2/15 例）、投与開始 10～12 週（3000 mg/日投与）では 20.0%（3/15 例）であった。いずれの場合も、1000 mg/日から 2000 mg/日及び 2000 mg/日から 3000 mg/日へ増量した時の有害事象発現率は、1000 mg/日を継続して投与した場合の有害事象発現率（4.4%～24.5%）と大きな違いはみられなかった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象発現率でも同様の傾向が認められた。

以上のことから、部分発作に対する併用療法と同様に、強直間代発作に対する併用療法においても 2 週ごとに 1000 mg/日ずつの増量方法で安全性に問題がないと考えられた。

表 2.7.3.4-4　有害事象発現例数の概要（投与開始 0～12 週）：N01159 試験（SS）

	PBO 群 (N=125)	LEV 群		
		1000 mg/日 a) (N=53)	3000 mg/日 b) (N=73)	
		発作の発現なし	投与開始 0～4 週で発作発現し増量	投与開始 4～8 週で発作発現し増量
投与開始 0～2 週				
LEV 投与量	0 mg/日	1000 mg/日	1000 mg/日	1000 mg/日
例数	125	53	58	15
有害事象発現例数 (%)	18 (14.4)	13 (24.5)	13 (22.4)	5 (33.3)
因果関係が否定できない有害事象発現例数 (%)	1 (0.8)	4 (7.5)	6 (10.3)	2 (13.3)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象発現例数 (%)	1 (0.8)	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象発現例数 (%)	1 (0.8)	2 (3.8)	0	0
投与開始 2～4 週				
LEV 投与量	0 mg/日	1000 mg/日	1000 mg/日	1000 mg/日
例数	123	50	58	15
有害事象発現例数 (%)	12 (9.8)	5 (10.0)	5 (8.6)	2 (13.3)
因果関係が否定できない有害事象発現例数 (%)	4 (3.3)	0	2 (3.4)	0
死亡	1 (0.8)	0	0	0
重篤な有害事象発現例数 (%)	1 (0.8)	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象発現例数 (%)	1 (0.8)	1 (2.0)	0	0
投与開始 4～6 週				
LEV 投与量	0 mg/日	1000 mg/日	2000 mg/日	1000 mg/日
例数	120	48	58	15
有害事象発現例数 (%)	16 (13.3)	5 (10.4)	8 (13.8)	1 (6.7)
因果関係が否定できない有害事象発現例数 (%)	5 (4.2)	1 (2.1)	3 (5.2)	0
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象発現例数 (%)	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象発現例数 (%)	0	0	0	0
投与開始 6～8 週				
LEV 投与量	0 mg/日	1000 mg/日	3000 mg/日	1000 mg/日
例数	119	47	58	15
有害事象発現例数 (%)	12 (10.1)	9 (19.1)	4 (6.9)	3 (20.0)
因果関係が否定できない有害事象発現例数 (%)	4 (3.4)	3 (6.4)	0	0
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象発現例数 (%)	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象発現例数 (%)	1 (0.8)	0	0	0
投与開始 8～10 週				
LEV 投与量	0 mg/日	1000 mg/日	3000 mg/日	2000 mg/日
例数	117	46	58	15
有害事象発現例数 (%)	6 (5.1)	7 (15.2)	7 (12.1)	2 (13.3)
因果関係が否定できない有害事象発現例数 (%)	3 (2.6)	3 (6.5)	2 (3.4)	0
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象発現例数 (%)	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象発現例数 (%)	1 (0.9)	0	0	0
投与開始 10～12 週				
LEV 投与量	0 mg/日	1000 mg/日	3000 mg/日	3000 mg/日
例数	112	45	58	15
有害事象発現例数 (%)	10 (8.9)	2 (4.4)	7 (12.1)	3 (20.0)
因果関係が否定できない有害事象発現例数 (%)	2 (1.8)	1 (2.2)	4 (6.9)	1 (6.7)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象発現例数 (%)	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象発現例数 (%)	0	0	0	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 8.12

以上、N01159 試験及び N01057 試験の成人患者集団の結果から、成人の強直間代発作に対する併用療法として、レベチラセタムの有効性が検証された。成人患者に対する強直間代発作の用法・

用量については、N01159 試験の結果から既承認の部分発作と同一の用法・用量とすることが適切であると考えた。

2.7.3.4.2.2　小児の用法・用量（案）の設定根拠

（1）　強直間代発作を有する小児を対象とした国内試験についての機構の見解

本邦で実施した非盲検非対照試験（N01363 試験）の結果から小児の強直間代発作に対するレベチラセタムの有効性及び安全性の評価をすることについて、機構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]）における見解を踏まえ、以下の条件を満たしているかを検討した（2.5.1 項参照）。

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

各項に対する検討結果の概要を以下に示す。

1）　成人の[redacted]が検証されること。

[redacted]の成人患者集団の結果から、成人患者の[redacted]が検証された[redacted]。

2）　成人と[redacted]いないこと。

[redacted]にあたって、[redacted]を実施した。その結果、[redacted]と判断され、[redacted]した。

成人[redacted]した結果、[redacted]報告されている[redacted]。

3）　**成人の[redacted]認められないこと。**

成人の[redacted]検討した[redacted]。その結果、成人の[redacted]を設定した。

4）　**[redacted]結果は、[redacted]、承認申請時に同時に提出可能であること。**

本承認申請にあたり、[redacted]で実施した。[redacted]承認申請時に同時に提出した。

（2）　設定根拠となる臨床試験成績

前項の条件をすべて満たしていることを踏まえ、「強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法」に係る適応拡大にあたり、小児の用法・用量の設定根拠となる試験は、国内第 III 相試験（N01363 試験）及び外国の主要な有効性検証試験（N01057 試験）の 2 試験とした。以下に両試験の成績を示す。

1）　N01363 試験成績

N01363 試験は、抗てんかん薬 1 剤又は 2 剤による治療において十分な発作コントロールが得られない強直間代発作を有する 4～16 歳未満の日本人てんかん患者を対象に、レベチラセタム併用投与時の有効性及び安全性を評価した非盲検非対照試験である。

本試験の用法・用量は、部分発作を有する小児てんかん患者対象の国内第 III 相試験（N01223 試験[注 20)]）を基に計画され、初回投与量 20 mg/kg/日（体重 50 kg 以上の場合は 1000 mg/日、以下同様）から投与を開始し、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。評価期間では 60 mg/kg/日（3000 mg/日）を継続して投与した。

本試験で治験薬が投与された被験者の年齢は 4～15 歳であり、内訳は、4～8 歳未満が 4 例、8～12 歳未満が 2 例、12～16 歳未満が 7 例であった。

本試験の結果を表 2.7.3.4-5 に示した。

主要評価項目は、治療期間（24 週間）における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率であり、その中央値（Q1～Q3）は 56.52%（1.01%～89.08%）であった。また、増量ごと

注20) N01223試験（一部変更承認申請資料［小児用量］：CTD 5.3.5.2.1）：日本人小児てんかん患者を対象とした有効性、安全性及び薬物動態を検討する第III相試験

の週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値（Q1～Q3）は、投与開始 0～2 週（20 mg/kg/日又は 1000 mg/日）では 100.00%（52.94%～100.00%）、投与開始 2～4 週（40 mg/kg/日又は 2000 mg/日）では 100.00%（−23.93%～100.00%）、投与開始 4～8 週（60 mg/kg/日又は 3000 mg/日）では 86.45%（22.76%～100.00%）であり、投与開始早期から強直間代発作抑制効果が確認された。副次評価項目である治療期間の 50%レスポンダーレートは 53.8%（7/13 例）であった。また、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）であった。

N01363 試験における有害事象発現率は 100.0%（13/13 例）であり、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。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%）が高かった。有害事象の重症度はすべて軽度又は中等度であり、高度の有害事象は認められなかった。

以上より、日本人小児てんかん患者にレベチラセタム 20～60 mg/kg/日（1000～3000 mg/日）を併用投与した時の強直間代発作に対する有効性及び良好な忍容性が確認された。

表 2.7.3.4-5　N01363 試験成績

	レベチラセタム投与例
有効性の結果 (FAS)	N=13
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
平均値 ± 標準偏差	45.47 ± 50.34
中央値	56.52
Q1 – Q3	1.01 – 89.08
最小値 – 最大値	−45.4 – 100.0
中央値の 95%信頼区間	−15.74, 98.18
安全性の結果 (SS)	N=13
有害事象発現例数 (%)	13 (100)
因果関係が否定できない有害事象発現例数 (%)	5 (38.5)
死亡	0
重篤な有害事象発現例数 (%)	0
治験薬の投与中止に至った有害事象発現例数 (%)	1 (7.7)

FAS：Full Analysis Set、SS：Safety Set
N01363 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 8.1、Table 10.1

2)　N01057 試験成績

本試験の 16 歳未満の被験者（小児患者集団）におけるレベチラセタムの用法・用量は、N01363 試験と同様であり、初回投与量 20 mg/kg/日（体重 50 kg 以上の場合は 1000 mg/日、以下同様）から投与を開始し、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。評価期間では 60 mg/kg/日（3000 mg/日）を継続して投与した。

本試験で治験薬が投与された被験者（小児患者集団）の年齢は 5～15 歳であり、内訳は、4～8 歳未満がレベチラセタム群 3 例及びプラセボ群 1 例、8～12 歳未満がレベチラセタム群 3 例及びプラセボ群 2 例、12～16 歳未満がレベチラセタム群 3 例及びプラセボ群 5 例であった。

本試験の小児患者集団の結果を表 2.7.3.4-6 に示した。

主要評価項目は、治療期間（24 週間）における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率であり、その中央値（Q1～Q3）は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。副次評価項目である治療期間の 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。また、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 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。N01057 試験の小児患者集団の結果は、N01363 試験の結果を支持するものであった。

有害事象発現率は、レベチラセタム群で 66.7%（6/9 例）及びプラセボ群で 62.5%（5/8 例）であり、両投与群共に重篤な有害事象は認められなかった。最も発現率の高い有害事象は、レベチラセタム群では鼻咽頭炎（3/9 例、33.3%）であり、プラセボ群では頭痛（2/8 例、25.0%）であった。両投与群共に有害事象はすべて、重症度が軽度又は中等度であった。全体として、レベチラセタム群の有害事象プロファイルに新たな安全性の問題は認められず、強直間代発作を有する小児患者に対してレベチラセタムの良好な忍容性が確認された。

表 2.7.3.4-6　N01057 試験成績

	N01057 試験	
	PBO 群	LEV 群
有効性の結果 (小児 ITT 集団)	N=8	N=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 (%)		
例数	8	9
平均値 ± 標準偏差	25.90 ± 55.21	62.84 ± 35.92
中央値	21.68	77.97
Q1 – Q3	−16.74 – 71.97	34.29 – 89.18
最小値 – 最大値	−46.62 – 100.00	8.01 – 100.00
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]
安全性の結果 (小児 ITT 集団)	N=8	N=9
有害事象発現例数 (%)	5 (62.5)	6 (66.7)
因果関係が否定できない有害事象発現例数 (%)	1 (12.5)	3 (33.3)
死亡	0	0
重篤な有害事象発現例数 (%)	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象発現例数 (%)	0	0

ITT：Intention-to-Treat、LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ
再解析（5.3.5.4.1）Table 6.18、Table 8.4

（3）　小児の用法・用量（案）の妥当性について

1）　推奨 1 日用量の妥当性

前項に記載のとおり、N01363 試験及び N01057 試験の結果から、小児患者に対して 20 mg/kg/日を開始用量として、60 mg/kg/日まで併用投与（体重 50 kg 以上の場合は 1000 mg/日を開始用量として、3000 mg/日まで投与）した時の有効性が確認され、更に良好な忍容性が確認された。

推奨 1 日用量について、N01363 試験の試験デザインでは、20 mg/kg/日を継続的に投与した時の有効性を厳密に評価することはできないが、投与開始後の週あたりの強直間代発作回数減少率の推移を探索的に検討した。以下の結果に基づき、20 mg/kg/日投与による本剤の有効性が示唆された。

- ✓ N01363 試験の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/日投与）及び投与開始 2～4 週（40 mg/kg/日又は 2000 mg/日投与）

ではいずれも 100.00%であり、投与開始 4～8 週（60 mg/kg/日又は 3000 mg/日投与）では 86.45%であった。投与開始 8～12 週から投与開始 20～24 週（60 mg/kg/日又は 3000 mg/日投与）は、42.86%～71.43%の範囲であった。

以上の結果に加え、成人では N01159 試験の結果に基づき、推奨 1 日用量を 1000 mg/日、1 日最高用量を 3000 mg/日と設定することを勘案すると、強直間代発作を有する小児においても、部分発作に対する用法・用量と同様に、20 mg/kg/日を推奨 1 日用量と設定し、臨床症状に応じ 1 日最高用量 60 mg/kg/日まで増量することが適切であると判断した。

2)　増量方法

本邦で既承認の、部分発作に対する併用療法では、増量は 2 週ごとに 20 mg/kg/日ずつと設定されている。強直間代発作に対する併用療法でも同様に、2 週ごとに 20 mg/kg/日ずつの増量方法とすることについて、妥当性を検討した。

N01363 試験の増量期間における有害事象発現例数の概要を表 2.7.3.4-7 に示した。

増量期間（2 週ごとに 20 mg/kg/日ずつ、40 mg/kg/日まで増量する期間）における有害事象発現状況を確認した結果、増量期間に有害事象は 8 例（61.5%）に認められ、そのうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 4 例（30.8%）に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の内訳は傾眠が 3 例（23.1%）、運動緩慢、頭痛が各 1 例（7.7%）であり、重症度はすべて軽度又は中等度であった。13 歳の男性被験者 1 例が治験薬の投与中止に至った。本被験者はレベチラセタムの投与開始日に頭痛及び傾眠を発現し、4 日目に治験薬の投与を中止した。いずれも重篤な有害事象ではなかった。傾眠は、部分発作を有する成人及び小児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。

以上のことから、部分発作に対する併用療法と同様に、強直間代発作に対する併用療法においても、2 週ごとに 20 mg/kg/日ずつの増量方法が適切であると判断した。

表 2.7.3.4-7　増量期間の有害事象発現例数の概要：N01363 試験（SS）

	レベチラセタム投与例 (N=13)
例数	13
有害事象	8 (61.5)
因果関係が否定できない有害事象	4 (30.8)
死亡	0
重篤な有害事象	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (7.7)
因果関係が否定できない有害事象の内訳	
神経系障害	4 (30.8)
傾眠	3 (23.1)
運動緩慢	1 (7.7)
頭痛	1 (7.7)

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 17.0
N01363 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 10.2、Table 10.9

以上、N01363 試験及び N01057 試験の小児患者集団の結果から、強直間代発作に対する併用療法としてのレベチラセタムの有効性及び良好な忍容性が認められ、小児患者に対する用法・用量については、N01363 試験の結果から既承認の部分発作と同一の用法・用量が適応可能であると考えた。

2.7.3.4.2.3 強直間代発作に対するレベチラセタムの臨床研究に関する公表文献調査

前述のとおり、国内外第 III 相試験成績に基づき、本邦における強直間代発作に対するレベチラセタム併用療法は、てんかん症候群を特発性全般てんかんに限定せず、症候性全般てんかんも含めた「強直間代発作を有する成人及び小児てんかん患者」に適用できると判断した。

本妥当性を補完するため、以下の公表文献調査を実施した。

（1） てんかん症候群別に係るレベチラセタムの有効性について

2.5.1.4 項に記載したとおり、本承認申請で評価資料とした有効性を検討した試験（N01159 試験、N01363 試験及び N01361 試験）では対象集団を特発性全般てんかんに限定せず、症候性全般てんかん患者も含めた強直間代発作（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ており、外国の主要な有効性検証試験（N01057 試験）の対象集団（特発性全般てんかん患者のみ）とは異なった。そこで、症候性全般てんかん患者も含めた全般てんかん患者に対するレベチラセタムの有効性に関し、てんかん症候群別の知見を補完するため、公表文献調査を実施した。

UCB の文献検索システムにより下記の条件で検索を行った。

- 特発性全般てんかん患者と症候性全般てんかん患者を対象にレベチラセタムの有効性を検討した臨床研究
- 2005 年以降の 10 年間に公表された文献
- 公表論文

その結果、72 報が該当し、そのうち特発性全般てんかん患者と症候性全般てんかん患者の患者数とそれぞれに対するレベチラセタムの有効性が記載されている論文は 4 報が該当した。これらに 2004 年の 1 報を加えた 5 報から得られた、特発性全般てんかん患者と症候性全般てんかん患者に対するレベチラセタムの有効性を表 2.7.3.4-8 に示した。

表 2.7.3.4-8　てんかん症候群別のレベチラセタムの有効性に係る文献情報

著者	患者数 年齢	てんかん症候群別の 患者数	特発性全般てんかんと症候性全般てんかん に対するレベチラセタムの有効性
Tan [2)]	26 例 14 ヵ月～ 10 歳	West 症候群: 1 Lennox-Gastaut 症候群: 4 症候性全般てんかん: 10 特発性全般てんかん: 0 潜因性部分てんかん: 2 症候性部分てんかん: 9	全発作に対する 50%レスポンダーレートは、全体で 61%（16/26 例）であった。 症候性全般てんかん患者の全発作に対する 50%レスポンダーレートは 60%（6/10 例）であり、West 症候群の患者では 100%（1/1 例）、Lennox-Gastaut 症候群の患者では 50%（2/4 例）であった。 [強直間代発作に対する有効性] 50%レスポンダーレートは 55%（5/9 例）であった。
Obeid [3)]	32 例 1～19 歳	特発性全般てんかん: 6 特発性部分及び全般てんかん: 5 症候性全般てんかん: 5 症候性部分及び全般てんかん: 5 特発性部分てんかん: 5 症候性部分てんかん: 6	特発性全般てんかん患者 6 例の全発作に対する 50%レスポンダーレートは 50%（3/6 例）、症候性全般てんかん患者 5 例では 20%（1/5 例）であった。発作消失が認められた患者は、症候性全般てんかん患者の 50%レスポンダー1 例であった。 [強直間代発作に対する有効性] 50%レスポンダーレートは 50%（1/2 例）であった（特発性全般てんかん又は症候性全般てんかんかの詳細は不明）。
Bilo [4)]	202 例 7～93 歳	特発性全般てんかん: 48 症候性全般てんかん: 8 特発性部分てんかん: 2 潜因性部分てんかん: 57 症候性部分てんかん: 87	特発性全般てんかん患者 48 例のうち、レベチラセタムによる治療を 6 ヵ月以上受けており、既存の抗てんかん薬にレベチラセタムを追加した、又はレベチラセタムに切り替えた患者 26 例の全発作に対する 50%レスポンダーレートは 69.2%（18/26 例）であった。また、発作消失例の割合は 42.3%（11/26 例）であった。 症候性全般てんかん患者 8 例のうち、レベチラセタムによる治療を 6 ヵ月以上受けており、既存の抗てんかん薬にレベチラセタムを追加した、又はレベチラセタムに切り替えた患者 6 例の全発作に対する 50%レスポンダーレートは 16.7%（1/6 例）であった。 [強直間代発作に対する有効性] 記載なし
Callenbach [5)]	33 例 4.2～ 15.6 歳	症候性部分てんかん: 11 潜因性部分てんかん: 8 若年欠神てんかん: 1 特発性全般てんかん: 2 ミオクロニー失立発作てんかん: 1 症候性全般てんかん: 8 焦点性か全般性か決定できないてんかん: 1 不明: 1	特発性全般てんかん患者 2 例の全発作に対する 50%レスポンダーレートは、50.0%（1/2 例）であった。 症候性全般てんかん患者 8 例の全発作に対する 50%レスポンダーレートは 62.5%（5/8 例）であり、このうち 2 例は発作消失例であった。 [強直間代発作に対する有効性] 強直間代発作を有する患者 2 例は、いずれも 50%レスポンダーであった。

50%レスポンダーレート：発作回数が 50%以上又は 50%超減少した患者の割合

表 2.7.3.4-8　てんかん症候群別のレベチラセタムの有効性に係る文献情報（続き）

著者	患者数 年齢	てんかん症候群別の 患者数	特発性全般てんかんと症候性全般てんかん に対するレベチラセタムの有効性
Ng [6)]	30 例 6 ヵ月～ 15 歳未満	特発性全般てんかん: 8 症候性全般てんかん: 9 潜因性全般てんかん: 4 特発性部分てんかん: 1 症候性部分てんかん: 5 部分てんかん: 2 非てんかん性の単発作: 1	〔注射剤による検討〕 特発性全般てんかん患者 8 例のうち、レベチラセタム投与前 24 時間以内に発作が認められた 7 例の全発作に対する投与後 24 時間の 50%レスポンダーレートは 100%（7/7 例）であり、このうち 4 例は発作消失例であった。 症候性全般てんかん患者 9 例のうち、レベチラセタム投与前 24 時間以内に発作が認められた 8 例の全発作に対する投与後 24 時間の 50%レスポンダーレートは 100%（8/8 例）であり、このうち 3 例は発作消失例であった。 [強直間代発作に対する有効性] ベースラインの発作型が強直間代発作のみであった特発性全般てんかん患者 2 例では、いずれもレベチラセタム投与前 24 時間以内に発作が認められ、レベチラセタム投与 24 時間後に 1 例が発作消失例、1 例が 50%レスポンダーであった。 ベースラインの発作型が強直間代発作のみであった症候性全般てんかん患者 4 例のうち、レベチラセタム投与前 24 時間以内に発作が認められた 3 例はいずれも 50%レスポンダーであり、そのうち 1 例は発作消失例であった。

50%レスポンダーレート：発作回数が 50%以上又は 50%超減少した患者の割合

公表文献では、特発性全般てんかん及び症候性全般てんかんに対するレベチラセタムの有効性は、様々なてんかん症候群と共に検討されていたため、参考となる症例は少数例であり、発作型別の評価は少なく、全発作に対する抑制効果が主に評価されていた。症候性全般てんかん患者に比べて特発性全般てんかん患者で高い有効性を示す文献が多かったが、症候性全般てんかんに対する発作抑制効果はすべての文献で認められていた。また、強直間代発作に対する有効性の検討は、少数例であったが、発作消失及び 50%以上の発作回数の減少が報告されており、強直間代発作に対するレベチラセタムの発作抑制効果が認められた。

これらの結果は、学会で発表された抄録又はポスターでも同様であった [7～17)]。

以上から、全般てんかん患者の全般発作（強直間代発作を含む）に対し、レベチラセタムは、特発性のみならず、症候性と他の全般てんかんにおいても有効であると考えられた。

（2）　小児集団におけるレベチラセタムの有効性について

2.5.1.1 項に記載のとおり、強直間代発作は、部分発作と同様に、小児、成人及び高齢者を問わず幅広くすべての年代に発現するてんかん発作であることが知られているが、国内外臨床試験では強直間代発作を有する小児集団におけるレベチラセタムの使用実績が少ないことから、本剤の小児集団における有効性に関する知見を補完するため、公表文献調査を実施した。

UCB の文献検索システムにより下記の条件で検索を行った。

- 強直間代発作を有する小児を対象にレベチラセタムの有効性を検討した臨床研究
- 2005 年以降の 10 年間に公表された文献

・　公表論文

その結果、91 報が該当し、そのうち強直間代発作を有する患者数とレベチラセタムの有効性が記載されている論文は 5 報が該当した。これらの文献から得られた、強直間代発作を有する小児集団におけるレベチラセタムの有効性を表 2.7.3.4-9 に示した。

表 2.7.3.4-9　強直間代発作を有する小児集団におけるレベチラセタムの有効性に係る文献情報

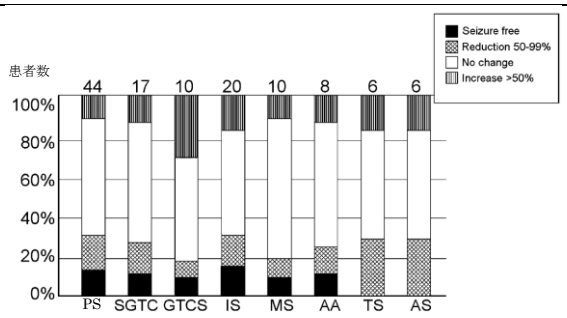
著者	患者数 年齢	発作型別の患者数	レベチラセタムの有効性
Grosso [18]	81 例 2～ 46 ヵ月	部分発作: 44 二次性全般化発作: 17 強直間代発作: 10 Infantile spasms: 20 ミオクロニー発作: 10 非定型欠神発作: 8 強直発作: 6 脱力発作: 6	 PS：部分発作、SGTC：二次性全般化発作、GTCS：強直間代発作、IS：Infantile spasms、MS：ミオクロニー発作、AA：非定型欠神発作、TS：強直発作、AS：脱力発作 患者数：重複あり レベチラセタムの発作型別の有効性
Krief [19]	28 例 2 週～ 22 ヵ月	強直間代発作: 11 ミオクロニー発作: 2 Infantile spasms: 5 強直発作: 1 Mixed type (Lennox-Gastaut): 1 部分発作: 8	強直間代発作を有する患者 11 例では、発作消失が 3 例、発作減少が 6 例、改善せずが 1 例、評価不明が 1 例であった。
Callenbach [5]	33 例 4.2～ 15.6 歳	単純部分発作: 2 複雑部分発作: 19 二次性全般化発作: 10 強直間代発作: 2 強直発作: 4 脱力発作: 1 ミオクロニー発作: 4 欠神発作: 6 分類不能: 1	強直間代発作を有する患者 2 例には、いずれも 50%超の発作回数減少が認められた。
Tonekaboni [20]	46 例 0.6～15 歳	全般発作: 17 部分発作: 9 Mixed type: 16 不明: 4	全般発作のうち強直間代発作を有する患者 5 例の発作回数減少率は、75%～99%が 3 例、50%～74%が 1 例であった。また、悪化が 1 例認められた。

表 2.7.3.4-9　強直間代発作を有する小児集団におけるレベチラセタムの有効性に係る文献情報（続き）

著者	患者数 年齢	発作型別の患者数	レベチラセタムの有効性
Elberry [21)]	22 例 4～19 歳	強直間代発作: 13 強直発作: 6 ミオクロニー発作: 2 部分発作: 1	強直間代発作を有する患者 13 例における有効性は以下のとおりであった。 1. 4 歳/女、発作消失（1 年以上、脳波正常） 2. 6 歳/女、発作消失（脳波正常） 3. 9 歳/男、発作消失（1 年以上、脳波正常） 4. 9 歳/男、発作消失（7 ヵ月以上、脳波正常） 5. 9 歳/男、発作消失（1 年以上、脳波正常） 6. 10 歳/男、発作残存 7. 11 歳/女、発作消失（1 年以上、脳波正常） 8. 14 歳/女、発作回数減少 9. 14 歳/女、発作回数減少 10. 18 歳/男、発作回数減少 11. 18 歳/男、発作消失（8 ヵ月以上） 12. 18 歳/男、発作回数減少 13. 19 歳/男、発作消失（8 ヵ月以上、脳波正常）

強直間代発作を有する小児集団におけるレベチラセタムの有効性は、公表文献ではいずれも少数例を対象に、様々なてんかん発作型と一緒に検討されていた。低年齢層の患者を含む小児を対象に検討されたこれらの文献では、多くの患者で強直間代発作の消失及び 50%以上の発作回数減少が認められた。

以上から、強直間代発作を有する小児に対し、レベチラセタムは成人と同様に有効であると考えられた。

2.7.3.4.2.4　注射剤における用法・用量（案）の設定根拠

レベチラセタム注射剤を用いた強直間代発作に対する有効性検証試験は実施していない。しかし、レベチラセタム注射剤はレベチラセタム経口製剤の代替療法であり、その用法・用量として、既承認の部分発作ではレベチラセタム経口製剤と同じ 1 日用量及び投与回数が設定されている。そのため、強直間代発作に対しても、レベチラセタム注射剤の用法・用量は、経口製剤と同一とすることが適切であると考えた。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

長期継続投与試験（N01361 試験及び N167 試験）の結果から効果の持続、耐薬性について検討した。

以下に述べるように、強直間代発作抑制効果は持続し、耐薬性がないことが示唆された。

（1）　成人患者集団

1）　国内長期継続投与試験（N01361 試験）

N01361 試験では、先行試験（N01159 試験又は N01363 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中間解析結果を提示した。

N01361 試験の成人患者集団におけるレベチラセタムの曝露状況を表 2.7.3.5-1 に示した。

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

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

表 2.7.3.5-1　レベチラセタムの曝露状況：N01361 試験（成人 SS）

		レベチラセタム投与例 (N=33)
投与期間 (日)		
全体	例数	33
	平均値 ± 標準偏差	557.3 ± 347.6
	中央値	490.0
	最小値 – 最大値	35 – 1092
平均 1 日投与量（mg/日）		
全体	例数	33
	平均値 ± 標準偏差	2232.2 ± 880.2
	中央値	2701.6
	最小値 – 最大値	850 – 3000
1 日～12 週	例数	33
	平均値 ± 標準偏差	2225.7 ± 894.3
	中央値	2737.5
	最小値 – 最大値	850 – 3000
12 週超～24 週	例数	30
	平均値 ± 標準偏差	2341.8 ± 875.2
	中央値	2965.5
	最小値 – 最大値	1000 – 3000
24 週超～48 週	例数	27
	平均値 ± 標準偏差	2427.4 ± 824.6
	中央値	2988.1
	最小値 – 最大値	1000 – 3000
48 週超～96 週	例数	20
	平均値 ± 標準偏差	2331.4 ± 863.0
	中央値	2966.5
	最小値 – 最大値	999 – 3000
96 週超	例数	14
	平均値 ± 標準偏差	2371.7 ± 870.3
	中央値	2997.7
	最小値 – 最大値	1000 – 3018

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 7.6、Table 7.16、Table 7.20

N01361 試験の成人患者集団における被験者の内訳及び中止理由を表 2.7.3.5-2 に示した。

N01361 試験の成人患者集団では、先行試験（N01159 試験）から 33 例が移行し、全例にレベチラセタムが投与された。中間解析のデータカットオフ時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに 33 例中 7 例（21.2%）が試験を中止し、26 例（78.8%）が試験を継続中であった。中止理由は有害事象が 3 例（9.1%）、同意撤回及びその他が各 2 例（6.1%）であった。

表 2.7.3.5-2　被験者の内訳：N01361 試験（成人 SS）

	N01361 試験
登録例数	33
データカットオフ時点の継続例数	26 (78.8)
データカットオフ時点までの中止例数	7 (21.2)
中止理由の内訳	
有害事象	3 (9.1)
同意撤回	2 (6.1)
その他 [a)]	2 (6.1)

例数 (%)
データカットオフ時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の中間解析結果
a)　その他の中止理由の内訳：中止基準に該当（1 例）、転居（1 例）
N01361 試験中間報告書（5.3.5.2.2）Table 1.3、Listing 1.3

N01361 試験の成人患者集団を対象とした、評価期間における先行試験の併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率を表 2.7.3.5-3 に示した。

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

全体の有害事象発現率は 90.9%（30/33 例）であり、N01159 試験から移行後に増加した有害事象は認められなかった。

表 2.7.3.5-3　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：N01361 試験（成人 FAS）

		レベチラセタム投与例 （N=32）
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 (%)		
Time Interval		
1 日～12 週	例数	32
	平均値 ± 標準偏差	74.34 ± 33.53
	中央値	87.02
	Q1 – Q3	60.67 – 100.00
	最小値 – 最大値	−10.48 – 100.00
12 週超～24 週	例数	30
	平均値 ± 標準偏差	76.38 ± 32.73
	中央値	89.81
	Q1 – Q3	67.26 – 100.00
	最小値 – 最大値	−21.29 – 100.00
24 週超～48 週	例数	28
	平均値 ± 標準偏差	80.11 ± 26.85
	中央値	92.63
	Q1 – Q3	64.14 – 100.00
	最小値 – 最大値	17.14 – 100.00
48 週超～96 週	例数	22
	平均値 ± 標準偏差	76.08 ± 36.56
	中央値	97.95
	Q1 – Q3	65.42 – 100.00
	最小値 – 最大値	−15.56 – 100.00
96 週超	例数	14
	平均値 ± 標準偏差	81.82 ± 42.97
	中央値	100.00
	Q1 – Q3	89.29 – 100.00
	最小値 – 最大値	−62.02 – 100.00

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 6.15

2） 外国長期継続投与試験（N167 試験）

N167 試験の成人 GTC 集団では、先行試験（N01057 試験又は N166 試験）から 145 例が移行し、全例にレベチラセタムが投与された。145 例中 81 例（55.9%）が試験を完了し、試験を中止した被験者は 64 例（44.1%）であった。最も多かった中止理由は効果不十分で 23 例（15.9%）であった。レベチラセタムの投与期間（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は 776.5 ± 370.4 日であり、投与期間が 24 週超及び 48 週超の被験者はそれぞれ 125/145 例（86.2%）及び 117/145 例（80.7%）であった。平均 1 日投与量は 3001.0 ± 411.9 mg/日であった。

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

有害事象発現率は 76.6%（111/145 例）であり、先行試験から移行後に増加した有害事象は認められなかった。

（2） 小児患者集団

1） 国内長期継続投与試験（N01361 試験）

N01361 試験の小児患者集団におけるレベチラセタムの曝露状況を表 2.7.3.5-4 に示した。

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

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

表 2.7.3.5-4　レベチラセタムの曝露状況：N01361 試験（小児 SS）

		レベチラセタム投与例 (N=11)
投与期間 (日)		
全体	例数 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値	11 617.5 ± 279.0 508.0 98 – 1004
平均 1 日投与量（mg/日）		
全体	例数 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値	11 1683.9 ± 744.7 1505.3 767 – 2912
1 日～12 週	例数 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値	11 1681.6 ± 740.2 1488.0 762 – 2810
12 週超～24 週	例数 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値	11 1567.6 ± 729.1 1422.0 750 – 2949
24 週超～48 週	例数 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値	10 1586.2 ± 748.8 1493.2 696 – 2932
48 週超～96 週	例数 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値	9 1651.1 ± 820.0 1551.0 725 – 2924
96 週超	例数 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値	5 1784.5 ± 934.7 2111.0 772 – 2888

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 7.7、Table 7.17、Table 7.21

N01361 試験の小児患者集団における被験者の内訳及び中止理由を表 2.7.3.5-5 に示した。

N01361 試験の小児患者集団では、先行試験（N01363 試験）から 11 例が移行し、全例にレベチラセタムが継続投与された。中間解析のデータカットオフ時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに 11 例中 2 例（18.2%）が試験を中止し、9 例（81.8%）が試験を継続中であった。中止理由は有害事象及び同意撤回が各 1 例（9.1%）であった。

表 2.7.3.5-5　被験者の内訳：N01361 試験（小児 SS）

	N01361 試験
登録例数	11
データカットオフ時点の継続例数	9 (81.8)
データカットオフ時点までの中止例数	2 (18.2)
中止理由の内訳 　有害事象 　同意撤回	 1 (9.1) 1 (9.1)

例数 (%)
データカットオフ時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の中間解析結果
N01361 試験中間報告書（5.3.5.2.2）Table 1.3

N01361 試験の小児患者集団を対象とした、評価期間における先行試験の併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率を表 2.7.3.5-6 に示した。

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

全体の有害事象発現率は 100%（11/11 例）であり、N01363 試験から移行後に増加した有害事象は認められなかった。

表 2.7.3.5-6　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：N01361 試験（小児 FAS）

		レベチラセタム投与例 （N=11）
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 (%)		
Time Interval		
1 日～12 週	例数	11
	平均値 ± 標準偏差	38.73 ± 52.77
	中央値	39.04
	Q1 – Q3	−16.33 – 100.00
	最小値 – 最大値	−38.53 – 100.00
12 週超～24 週	例数	11
	平均値 ± 標準偏差	40.52 ± 63.91
	中央値	56.25
	Q1 – Q3	12.76 – 100.00
	最小値 – 最大値	−100.00 – 100.00
24 週超～48 週	例数	10
	平均値 ± 標準偏差	53.05 ± 50.78
	中央値	66.45
	Q1 – Q3	18.13 – 100.00
	最小値 – 最大値	−48.02 – 100.00
48 週超～96 週	例数	10
	平均値 ± 標準偏差	53.90 ± 51.09
	中央値	61.93
	Q1 – Q3	19.81 – 100.00
	最小値 – 最大値	−44.55 – 100.00
96 週超	例数	5
	平均値 ± 標準偏差	85.11 ± 14.73
	中央値	84.29
	Q1 – Q3	71.99 – 100.00
	最小値 – 最大値	69.25 – 100.00

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 6.16

2） 外国長期継続投与試験（N167 試験）

N167 試験の小児 GTC 集団では、先行試験（N01057 試験又は N166 試験）から 17 例が移行し、全例にレベチラセタムが投与された。17 例中 10 例（58.8%）が試験を完了し、試験を中止した被験者は 7 例（41.2%）であった。中止理由は有害事象が 3 例（17.6%）、追跡不能が 2 例（11.8%）、効果不十分及び治験実施計画書からの逸脱が各 1 例（5.9%）であった。レベチラセタムの投与期間（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は 779.2 ± 391.8 日であり、投与期間が 24 週超及び 48 週超の被験者はそれぞれ 16/17 例（94.1%）及び 13/17 例（76.5%）であった。平均 1 日投与量は 2531.5 ± 808.6 mg/日であった。

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

有害事象発現率は 58.8%（10/17 例）であり、先行試験から移行後に増加した有害事象は認められなかった。

2.7.3.6 付録

有効性を評価した試験の結果を表 2.7.3.6-1（個々の臨床試験結果）、表 2.7.3.6-2（成人患者集団の結果）及び表 2.7.3.6-3（小児患者集団の結果）に示した。

表 2.7.3.6-1　有効性を評価した個々の臨床試験結果

試験番号(資料区分)	投与群	解析対象例数/完了例数 [a]	週あたりの強直間代発作回数				治療期間 [b]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 (%)		治療期間 [b]における週あたりの強直間代発作回数減少率の群間差			治療期間 [b]の50%レスポンダーレート n[e] / Total [f] (%)	評価期間の強直間代発作消失被験者の割合 n[g] / Total [f] (%)	評価期間の全発作消失被験者の割合 n[h] / Total [i] (%)
			併合観察期間		治療期間 [b]									
			例数	中央値 (Q1 – Q3)	例数	中央値 (Q1 – Q3)	例数	中央値 [両側 95%CI] (Q1 – Q3)	LSM [c]	プラセボに対する減少率 [両側 95%CI] [c]	p 値 [d]			
N01159 (評価)	PBO 群	109 (FAS) /60	109	0.83 (0.51 – 1.19)	109	0.65 (0.38 – 1.10)	109	19.64 [9.54, 34.98] (−8.37 – 52.75)	12.62	–	–	31/109 (28.4)	3/97 (3.1)	2/97 (2.1)
	LEV 群	117 (FAS) /81	117	0.89 (0.50 – 1.72)	117	0.16 (0.03 – 0.81)	117	76.98 [69.44, 86.39] (53.55 – 99.03)	68.75	56.13 [44.02, 68.24]	<0.0001	91/117 (77.8)	32/108 (29.6)	28/108 (25.9)
N01363 (評価)	LEV 投与例	13 (FAS) /11	13	1.63 (0.75 – 3.69)	13	0.83 (0.08 – 2.50)	13	56.52 [−15.74, 98.18] (1.01 – 89.08)	–	–	–	7/13 (53.8)	2/12 (16.7)	2/12 (16.7)
N01361 (評価)	LEV 投与例	43 (FAS) /35	43	0.64 (0.50 – 1.19)	43	0.07 (0.01 – 0.60)	43	90.31 [65.96, 95.57] (53.23 – 99.09)	–	–	–	67.4～100 [j]	–	–

CI：信頼区間、FAS：Full Analysis Set、ITT：Intention-to-Treat、LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ、－：該当せず/算出せず

a)　N01361 試験では、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

b)　長期継続投与試験（N01361 試験及び N167 試験）では、評価期間

c)　対数化調整済平均値（週あたりの強直間代発作回数を自然対数変換し、共分散分析により算出した最小二乗平均）

d)　共分散分析

e)　50%レスポンダーの被験者数

f)　N01159 試験、N01363 試験及び N01057 試験では評価可能例数、N167 試験では GTC 集団

g)　N01159 試験、N01363 試験及び N01057 試験では評価期間の強直間代発作回数が 0 の被験者数、N167 試験では試験開始から 91 日以上（13 週以上）継続して強直間代発作が消失した被験者数

h)　N01159 試験、N01363 試験及び N01057 試験では評価期間のすべての発作回数が 0 の被験者数、N167 試験では試験開始から 91 日以上（13 週以上）継続してすべての発作が消失した被験者数

i)　N01159 試験、N01363 試験及び N01057 試験では評価可能例数、N167 試験では ITT 集団（N01057/N166 試験）

j)　12 週ごとの 50%レスポンダーレート

k)　ITT 集団（N01057/N166 試験）：治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者で、先行試験が N01057 又は N166 試験であった被験者集団

N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 8.0.3.1.1、Table 8.0.1.1.1（週あたりの強直間代発作回数/発作回数減少率）、Table 8.0.2.4.1（50%レスポンダーレート）、Table 8.0.2.6.1（強直間代発作消失被験者の割合）、Table 8.0.3.18（全発作消失被験者の割合）

N01363 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 8-1（週あたりの強直間代発作回数/発作回数減少率）、Table 8-4（50%レスポンダーレート/強直間代発作消失被験者の割合）、Table 8.16（全発作消失被験者の割合）

N01361 試験中間報告書（5.3.5.2.2）Table 8.1.1（週あたりの強直間代発作回数/発作回数減少率）、Table 8.1.3（50%レスポンダーレート）

N01057 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 11:13（週あたりの強直間代発作回数/発作回数減少率）、Table 11:22（50%レスポンダーレート）、Table 11:27（強直間代発作/全発作消失被験者の割合）

N167 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 11:38（週あたりの強直間代発作回数/発作回数減少率）、Table 11:43（50%レスポンダーレート）、Table 11:33（強直間代発作消失被験者の割合）、Table 11:30（全発作消失被験者の割合）

表 2.7.3.6-1　有効性を評価した個々の臨床試験結果（続き）

試験番号(資料区分)	投与群	解析対象例数/完了例数 [a]	週あたりの強直間代発作回数				治療期間 [b]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 (%)		治療期間 [b]における週あたりの強直間代発作回数減少率の群間差			治療期間 [b]の50%レスポンダーレート n[e] / Total [f] (%)	評価期間の強直間代発作消失被験者の割合 n[g] / Total [f] (%)	評価期間の全発作消失被験者の割合 n[h] / Total [i] (%)
			併合観察期間		治療期間 [b]		例数	中央値 [両側 95%CI] (Q1 – Q3)	LSM [c]	プラセボに対する減少率 [両側 95%CI] [c]	p 値 [d]			
			例数	中央値 (Q1 – Q3)	例数	中央値 (Q1 – Q3)								
N01057 (参考)	PBO 群	84 (ITT) /64	84	0.62 (0.37 – 1.18)	84	0.36 (0.14 – 1.14)	84	44.57 [–, –] (−2.10 – 68.34)	28.19	–	–	38/84 (45.2)	9/84 (10.7)	7/84 (8.3)
	LEV 群	80 (ITT) /69	80	0.62 (0.38 – 0.99)	78	0.15 (0.00 – 0.58)	78	77.58 [–, –] (42.51 – 100.00)	56.49	28.31 [8.97, 47.64]	0.004	57/79 (72.2)	27/79 (34.2)	19/79 (24.1)
N167 (参考)	LEV 投与例	217 (ITT) [k] /125	152	0.52 (0.37 – 1.01)	152	0.07 (0.00 – 0.35)	152	87.71 [–, –] (55.32 – 100.00)	–	–	–	126/152 (82.9)	42/152 (27.6)	47/217 (21.7)

CI：信頼区間、FAS：Full Analysis Set、ITT：Intention-to-Treat、LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ、－：該当せず/算出せず

a)　N01361 試験では、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

b)　長期継続投与試験（N01361 試験及び N167 試験）では、評価期間

c)　対数化調整済平均値（週あたりの強直間代発作回数を自然対数変換し、共分散分析により算出した最小二乗平均）

d)　共分散分析

e)　50%レスポンダーの被験者数

f)　N01159 試験、N01363 試験及び N01057 試験では評価可能例数、N167 試験では GTC 集団

g)　N01159 試験、N01363 試験及び N01057 試験では評価期間の強直間代発作回数が 0 の被験者数、N167 試験では試験開始から 91 日以上（13 週以上）継続して強直間代発作が消失した被験者数

h)　N01159 試験、N01363 試験及び N01057 試験では評価期間のすべての発作回数が 0 の被験者数、N167 試験では試験開始から 91 日以上（13 週以上）継続してすべての発作が消失した被験者数

i)　N01159 試験、N01363 試験及び N01057 試験では評価可能例数、N167 試験では ITT 集団（N01057/N166 試験）

j)　12 週ごとの 50%レスポンダーレート

k)　ITT 集団（N01057/N166 試験）：治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者で、先行試験が N01057 又は N166 試験であった被験者集団

N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 8.0.3.1.1、Table 8.0.1.1.1（週あたりの強直間代発作回数/発作回数減少率）、Table 8.0.2.4.1（50%レスポンダーレート）、Table 8.0.2.6.1（強直間代発作消失被験者の割合）、Table 8.0.3.18（全発作消失被験者の割合）

N01363 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 8-1（週あたりの強直間代発作回数/発作回数減少率）、Table 8-4（50%レスポンダーレート/強直間代発作消失被験者の割合）、Table 8.16（全発作消失被験者の割合）

N01361 試験中間報告書（5.3.5.2.2）Table 8.1.1（週あたりの強直間代発作回数/発作回数減少率）、Table 8.1.3（50%レスポンダーレート）

N01057 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 11:13（週あたりの強直間代発作回数/発作回数減少率）、Table 11:22（50%レスポンダーレート）、Table 11:27（強直間代発作/全発作消失被験者の割合）

N167 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 11:38（週あたりの強直間代発作回数/発作回数減少率）、Table 11:43（50%レスポンダーレート）、Table 11:33（強直間代発作消失被験者の割合）、Table 11:30（全発作消失被験者の割合）

表 2.7.3.6-2　有効性を評価した臨床試験結果（成人患者集団）

試験番号 (資料区分)	投与群	解析対象例数/完了例数 [a]	週あたりの強直間代発作回数				治療期間 [b]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 (%)		治療期間 [b]における週あたりの強直間代発作回数減少率の群間差			治療期間 [b]の50%レスポンダーレート n[e] / Total [f] (%)	評価期間の強直間代発作消失被験者の割合 n[g] / Total [f] (%)	評価期間の全発作消失被験者の割合 n[h] / Total [f] (%)
			併合観察期間		治療期間 [b]		例数	中央値 [両側 95%CI] (Q1 – Q3)	LSM [c]	プラセボに対する減少率 [両側 95%CI] [c]	p 値 [d]			
			例数	中央値 (Q1 – Q3)	例数	中央値 (Q1 – Q3)								
N01159 (評価)	PBO 群	109/60	109	0.83 (0.51 – 1.19)	109	0.65 (0.38 – 1.10)	109	19.64 [9.54, 34.98] (−8.37 – 52.75)	12.62	–	–	31/109 (28.4)	3/97 (3.1)	2/97 (2.1)
	LEV 群	117/81	117	0.89 (0.50 – 1.72)	117	0.16 (0.03 – 0.81)	117	76.98 [69.44, 86.39] (53.55 – 99.03)	68.75	56.13 [44.02, 68.24]	<0.0001	91/117 (77.8)	32/108 (29.6)	28/108 (25.9)
N01361 [i] (評価)	LEV 投与例	32/26	14～32	0.56～0.60	14～32	0.00～0.08	14～32	87.02～100.00	–	–	–	–	–	–
N01057 (参考)	PBO 群	76/58	76	0.59 (0.37 – 1.00)	76	0.35 (0.14 – 1.00)	76	45.80 [25.55, 61.00] (−2.10 – 68.34)	28.65	–	–	36/76 (47.4)	7/72 (9.7)	5/72 (6.9)
	LEV 群	71/62	69	0.62 (0.38 – 0.99)	69	0.13 (0.00 – 0.49)	69	77.31 [65.18, 86.39] (45.17 – 100.00)	55.42	26.76 [5.76, 47.77]	–	51/69 (73.9)	24/66 (36.4)	16/66 (24.2)
N167 [j] (参考)	LEV 投与例	145/81	89～135	0.50～0.55	88～135	0.00～0.04	88～135	94.83～100.00	–	–	–	–	–	–

CI：信頼区間、LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ、－：該当せず/算出せず

a)　N01361 試験では、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

b)　長期継続投与試験（N01361 試験及び N167 試験）では、評価期間

c)　対数化調整済平均値（週あたりの強直間代発作回数を自然対数変換し、共分散分析により算出した最小二乗平均）

d)　共分散分析

e)　50%レスポンダーの被験者数

f)　評価可能例数

g)　評価期間の強直間代発作回数が 0 の被験者数

h)　評価期間のすべての発作回数が 0 の被験者数

i)　データカットオフ時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の中間解析結果。いずれも投与期間別（1 日～12 週、12 週超～24 週、24 週超～48 週、48 週超～96 週、96 週超）の中央値

j)　いずれも投与期間別（1 日～12 週、12 週超～24 週、24 週超～48 週、48 週超～96 週、96 週超）の中央値

N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 8.0.3.1.1、Table 8.0.1.1.1（週あたりの強直間代発作回数/発作回数減少率）、Table 8.0.2.4.1（50%レスポンダーレート）、Table 8.0.2.6.1（強直間代発作消失被験者の割合）、Table 8.0.3.18（全発作消失被験者の割合）

再解析（5.3.5.4.1）Table 6.15（N01361 試験：週あたりの強直間代発作回数/発作回数減少率）、Table 6.2、Table 6.17（N01057 試験：週あたりの強直間代発作回数/発作回数減少率）、Table 6.22（N01057 試験：50%レスポンダーレート）、Table 6.28（N01057 試験：強直間代発作消失被験者の割合）、Table 6.35（N01057 試験：全発作消失被験者の割合）、Table 6.42（N167 試験：週あたりの強直間代発作回数/発作回数減少率）

表 2.7.3.6-3　有効性を評価した臨床試験結果（小児患者集団）

試験番号 (資料区分)	投与群	解析対象例数/完了例数 [a]	週あたりの強直間代発作回数				治療期間 [b] における観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率 (%)		治療期間 [b] における週あたりの強直間代発作回数減少率の群間差			治療期間 [b] の 50%レスポンダーレート n [e] / Total [f] (%)	評価期間の強直間代発作消失被験者の割合 n [g] / Total [f] (%)	評価期間の全発作消失被験者の割合 n [h] / Total [f] (%)
			観察期間		治療期間 [b]		例数	中央値 [両側 95%CI] (Q1 – Q3)	LSM [c]	プラセボに対する減少率 [両側 95%CI] [c]	p 値 [d]			
			例数	中央値 (Q1 – Q3)	例数	中央値 (Q1 – Q3)								
N01363 (評価)	LEV 投与例	13/11	13	1.63 (0.75 – 3.69)	13	0.83 (0.08 – 2.50)	13	56.52 [−15.74, 98.18] (1.01 – 89.08)	–	–	–	7/13 (53.8)	2/12 (16.7)	2/12 (16.7)
N01361 [i] (評価)	LEV 投与例	11/9	5～11	1.63～2.29	5～11	0.46～0.94	5～11	39.04～84.29	–	–	–	–	–	–
N01057 (参考)	PBO 群	8/6	8	2.42 (0.52 – 6.96)	8	2.46 (0.10 – 7.43)	8	21.68 [−34.42, 100.00] (−16.74 – 71.97)	25.45	–	–	2/8 (25.0)	2/7 (28.6)	2/7 (28.6)
	LEV 群	9/7	9	0.82 (0.73 – 8.11)	9	0.39 (0.08 – 0.67)	9	77.97 [17.47, 98.92] (34.29 – 89.18)	63.24	37.78 [−8.95, 84.52]	–	6/9 (66.7)	3/8 (37.5)	3/8 (37.5)
N167 [j] (参考)	LEV 投与例	17/10	10～17	0.88～1.90	10～17	0.00～0.08	10～17	85.48～100.00	–	–	–	–	–	–

CI：信頼区間、LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ、－：該当せず/算出せず

a)　N01361 試験では、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

b)　長期継続投与試験（N01361 試験及び N167 試験）では、評価期間

c)　対数化調整済平均値（週あたりの強直間代発作回数を自然対数変換し、共分散分析により算出した最小二乗平均）

d)　共分散分析

e)　50%レスポンダーの被験者数

f)　評価可能例数

g)　評価期間の強直間代発作回数が 0 の被験者数

h)　評価期間のすべての発作回数が 0 の被験者数

i)　データカットオフ時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の中間解析結果。いずれも投与期間別（1 日～12 週、12 週超～24 週、24 週超～48 週、48 週超～96 週、96 週超）の中央値

j)　いずれも投与期間別（1 日～12 週、12 週超～24 週、24 週超～48 週、48 週超～96 週、96 週超）の中央値

N01363 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 8-1（週あたりの強直間代発作回数/発作回数減少率）、Table 8-4（50%レスポンダーレート/強直間代発作消失被験者の割合）、Table 8.16（全発作消失被験者の割合）

再解析（5.3.5.4.1）Table 6.16（N01361 試験：週あたりの強直間代発作回数/発作回数減少率）、Table 6.3、Table 6.18（N01057 試験：週あたりの強直間代発作回数/発作回数減少率）、Table 6.23（N01057 試験：50%レスポンダーレート）、Table 6.36（N01057 試験：強直間代発作消失被験者の割合）、Table 6.40（N01057 試験：全発作消失被験者の割合）、Table 6.43（N167 試験：週あたりの強直間代発作回数/発作回数減少率）

目次

2.7.4 臨床的安全性 2
2.7.4.1 医薬品への曝露 2
2.7.4.2 有害事象 25
2.7.4.3 臨床検査値の評価 93
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 95
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 101
2.7.4.6 市販後データ 114
2.7.4.7 付録 120

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容
CCDS	Company Core Data Sheet：企業中核データシート
CTD	Common Technical Document：コモン・テクニカル・ドキュメント
DRESS	drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms：好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応
GTC	generalized tonic-clonic：強直間代
ITT	Intention-to-Treat：治療意図
IVRS	interactive voice response system：音声自動応答システム
L057	ucb L057：レベチラセタムの主代謝物（カルボキシル体）
LEV	levetiracetam：レベチラセタム
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
NA	not applicable：該当せず
PBO	placebo：プラセボ
PSUR	Periodic Safety Update Report：定期的安全性最新報告
Q1	first quartile：第 1 四分位点
Q2	second quartile：第 2 四分位点（中央値）
Q3	third quartile：第 3 四分位点
SIADH	syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone：抗利尿ホルモン不適合分泌症候群
SS	Safety Set：安全性解析対象集団
$t_{1/2}$	terminal half-life：消失半減期

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

（1）　安全性評価に用いた試験

本承認申請でレベチラセタムの安全性評価に用いた臨床試験を表 2.7.4.1-1 に示した。

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

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

N166 試験は、ミオクロニー発作に対する有効性検証試験であるが、ミオクロニー発作に加えて強直間代発作も有する被験者が含まれていたことから、安全性評価の参考資料に含め、2.7.4 項では強直間代発作を有する被験者集団（以下、GTC 集団と示す）の解析結果を提示した。N167 試験は、4 つの先行試験（N01057 試験、N166 試験、N129 試験[注1)]又は N164 試験[注2)]）からの移行例を対象としており、強直間代発作以外の発作型を有する被験者も含まれていることから、2.7.4 項では GTC 集団[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。