表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた臨床試験

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

a)　本承認申請では中間報告書（データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を提示した
b)　N01159 試験に参加した中国人被験者の場合は、N01361 試験ではなく、中国で実施された“Named Patient Program”に移行した
c)　2.7.4 項では、強直間代発作を有する被験者集団の解析結果を提示した
d)　2.7.4 項では、N01057 試験又は N166 試験からの移行例のうち、強直間代発作を有する被験者集団の解析結果を提示した

（2）　安全性評価に用いた臨床試験の概要

本承認申請の安全性評価に用いた臨床試験の概要を表 2.7.4.1-2 に示した。

表 2.7.4.1-2　安全性評価に用いた臨床試験の概要

試験番号 (資料区分)	実施 地域	試験 デザイン	治験薬、剤形、 用法・用量	安全性解析 対象例数	試験期間	CTD No. 報告書の 種類
N01159 (評価資料)	日本 中国	二重盲検 プラセボ対照 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 [a]、又は 1000→2000→3000 mg/日へ増量 [a]	PBO 群：125 例 LEV 群：126 例 1000 mg/日：53 例 3000 mg/日 [b]：73 例	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 [c] (6 週間)	5.3.5.1.1 完全な 報告書
N01363 (評価資料)	日本	非対照 非盲検	LEV ドライシロップ剤 1 日 2 回、経口 体重 50 kg 未満 20→40→60 mg/kg/日へ増量 [d] 体重 50 kg 以上 1000→2000→3000 mg/日へ増量 [d]	13 例	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 [c]：6 週間	5.3.5.2.1 完全な 報告書
N01361 [e] (評価資料)	日本	非対照 非盲検 長期継続投与	LEV ドライシロップ剤又は錠剤 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	44 例	評価期間：承認まで [f] 減量中止期間 [c]：6 週間	5.3.5.2.2 中間報告書
N01057 (参考資料)	外国	二重盲検 プラセボ対照 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 [d] 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 [d]	PBO 群：84 例 LEV 群：80 例	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 [c] (6 週間)	5.3.5.1.2 完全な 報告書
N166 (参考資料)	外国	二重盲検 プラセボ対照 無作為化 並行群間比較	PBO 又は LEV 錠剤 1 日 2 回、経口 1000→2000→3000 mg/日へ増量 [d]	PBO 群：20 例 [g] LEV 群：22 例 [g]	観察期間：8 週間 増量期間：4 週間 評価期間：12 週間 移行期間 (6 週間)又は 減量中止期間 [c] (6 週間)	5.3.5.1.3 完全な 報告書
N167 (参考資料)	外国	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)	162 例 [g]	評価期間：承認まで [f] 減量中止期間 [c]	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) 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

b) Fallback オプションによる 2000 mg/日投与も含む

c) 減量期間及び 2 週間の後観察期間から成る

d) 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（N166 試験は評価期間開始後 1 週間以内に医学的に正当な理由がある場合）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

e) 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

f) 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

g) GTC 集団の例数

(3)　安全性の観察・検査項目

臨床試験で収集した安全性の観察・検査項目を表 2.7.4.1-3 に示した。

表 2.7.4.1-3　安全性の観察・検査項目

実施地域	試験の種類	試験番号	観察・検査項目
日本/中国	第 III 相試験	N01159	有害事象、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）、体重、12 誘導心電図
日本	第 III 相試験	N01363	有害事象、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）、体重、身長、12 誘導心電図
日本	長期継続投与試験	N01361	有害事象、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）、体重、身長、12 誘導心電図
外国	第 III 相試験	N01057	有害事象、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、バイタルサイン（血圧、脈拍数）、体重、身長（16 歳未満の被験者のみ）、12 誘導心電図、身体的所見、神経学的検査
外国	第 III 相試験	N166	有害事象、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、バイタルサイン（血圧、脈拍数）、体重、12 誘導心電図、身体的所見、神経学的検査
外国	長期継続投与試験	N167	有害事象、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、バイタルサイン（血圧、脈拍数）、体重、身長（小児及び若年者のみ）、12 誘導心電図、身体的所見、神経学的検査

(4)　安全性の評価方法

1)　有害事象

i)　有害事象の定義

有害事象とは、医薬品（治験薬を含む）が投与された患者又は被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事であり、当該医薬品との因果関係の有無は問わないものとした。

ii)　有害事象の重症度の分類

治験責任医師又は治験分担医師は、有害事象の重症度を表 2.7.4.1-4 に示す重症度分類に従って判定した。

表 2.7.4.1-4　有害事象の重症度分類

重症度	判定基準
軽度	発現した有害事象が被験者の日常生活へ影響がない、あるいは臨床的に重大でない（特別に注意を要さない）場合
中等度	発現した有害事象が被験者の日常生活に多少の影響を及ぼす、あるいは臨床的にやや重大である場合
高度	発現した有害事象が被験者の日常生活に困難をきたす、あるいは臨床的に明らかに重大である場合

iii) 有害事象の因果関係の分類

日中共同第 III 相試験（N01159 試験）及び国内試験（N01363 試験及び N01361 試験）では、治験薬との因果関係は、治験責任医師又は治験分担医師が「関連なし、関連あり」の 2 分類で評価した。治験薬との因果関係が「関連あり」であった有害事象を「治験薬との因果関係が否定できない有害事象」と定義し、副作用として扱った。

外国試験（N01057 試験、N166 試験及び N167 試験）では、治験薬との因果関係は、治験責任医師又は治験分担医師が「関連なし、おそらく関連なし、どちらともいえない、おそらく関連あり、関連あり」の 5 分類で評価した。治験薬との因果関係が「どちらともいえない」、「おそらく関連あり」、「関連あり」であった有害事象を治験薬との因果関係が否定できない有害事象と定義し、副作用として扱った。

iv) 重篤な有害事象

重篤な有害事象の定義は、表 2.7.4.1-5 に示す有害事象の重篤度分類に従って判定した。

表 2.7.4.1-5　有害事象の重篤度分類

1. 死に至るもの
2. 生命を脅かすもの
3. 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
4. 先天異常を来すもの
5. 治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの
6. その他の医学的に重要な状態と判断される事象又は反応

v) その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象として、治験薬の投与中止に至った有害事象を検討した。

vi) 有害事象名の表記に使用した用語集

2.7.4 項では、すべての試験の有害事象を ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 17.0 を用いて、分類・表記した。

vii) 有害事象の集計方法

2.7.4 項では、以下の方法に従って有害事象を集計した。

- 第 III 相試験（N01159 試験、N01363 試験、N01057 試験及び N166 試験）では、治療期間[注4)]及び減量中止期間に発現した有害事象を集計の対象とし、長期継続投与試験（N01361 試験及び N167 試験）では、評価期間及び減量中止期間に発現した有害事象を集計の対象とした。
  N01159 試験、N01057 試験及び N166 試験では移行期間に発現した有害事象も収集していたが、2.7.4 項では当該有害事象は集計の対象外とした。

注4) N01159試験では治療期間は用量調整期間と評価期間を合計した期間とし、N01363試験、N01057試験及びN166試験では、治療期間は増量期間及び評価期間を合計した期間とした。

- 2.7.6 項に記載したように、重症度別の集計において同一被験者に重症度の異なる同一事象が複数件発現した場合、日中共同第 III 相試験（N01159 試験）及び国内試験（N01363 試験及び N01361 試験）では、それぞれの重症度に 1 例ずつカウントし、外国試験（N01057 試験、N166 試験及び N167 試験）では最も高い重症度に対して 1 例とカウントした。2.7.4 項では、試験間の比較を可能とするため、それぞれの重症度に 1 例ずつカウントした。

2）　臨床検査値、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図

臨床検査値、バイタルサイン及び体重では、測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。12 誘導心電図では医師による正異判定の変化を評価した。

（5）　安全性の解析対象集団

1）　第 III 相試験（N01159 試験、N01363 試験、N01057 試験、N166 試験）

N01159 試験及び N01363 試験では Safety Set（SS）、N01057 試験では Intention-to-Treat（ITT）集団を安全性の解析対象集団として用いた。SS 及び ITT 集団の定義を以下に示した。

- N01159 試験の SS、N01057 試験の ITT 集団：無作為割付け後に治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者集団
- N01363 試験の SS：治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者集団

N166 試験の ITT 集団は、ミオクロニー発作に加えて強直間代発作も有する被験者が含まれているため、2.7.4 項では ITT 集団の部分集団である GTC 集団を安全性の解析対象集団として用いた。GTC 集団の定義を以下に示した。

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

2）　長期継続投与試験（N01361 試験、N167 試験）

N01361 試験では SS を用いた。SS の定義を以下に示した。

- N01361 試験の SS：本試験で治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者集団

N167 試験は、4 つの先行試験（N01057 試験、N166 試験、N129 試験[注 5)] 又は N164 試験[注 6)]）からの移行例を対象としており、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、2.7.4 項では GTC 集団を安全性の解析対象集団として用いた。GTC 集団の定義を以下に示した。

- N167 試験の GTC 集団：先行試験の N01057 試験又は N166 試験の GTC 集団［2.7.4.1.1（5）1）項参照］から移行した被験者集団

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

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

3)　成人患者集団、小児患者集団

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

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

(6)　有害事象の発現時期別解析

2.7.4 項では、レベチラセタムを長期投与した場合の有害事象を発現時期別に評価するために、レベチラセタム曝露期間中に発現した有害事象について、先行試験と継続試験の投与期間を合計して、解析した。レベチラセタムの曝露期間は、先行試験で被験者がプラセボ群又はレベチラセタム群のいずれかに割り付けられたかに基づいて、以下のとおりとした。

- 先行試験でプラセボ群に割り付けられ、継続投与試験に移行した被験者は、先行試験の移行期間のレベチラセタム曝露期間と継続投与試験のレベチラセタム曝露期間を合計した。
- 先行試験でプラセボ群に割り付けられ、継続投与試験に移行しなかった被験者は、解析の対象にしなかった。
- 先行試験でレベチラセタム群に割り付けられ、継続投与試験に移行した被験者は、先行試験のレベチラセタム曝露期間と継続投与試験のレベチラセタムの曝露期間を合計した。
- 先行試験でレベチラセタム群に割り付けられ、継続投与試験に移行しなかった被験者は、先行試験のレベチラセタムの曝露期間を用いた。

2.7.4 項では、以下の集団を用いて有害事象の発現時期別解析を実施した。レベチラセタムを投与しなかった被験者（先行試験でプラセボ群に割り付けられ、継続投与試験に移行しなかった被験者）は解析から除外した。

- 成人患者集団
  - －日中共同試験及び国内試験：N01159 試験の SS 及び N01361 試験の成人 SS
  - －外国試験：N01057 試験の成人 ITT 集団、N166 試験の成人 GTC 集団及び N167 試験の成人 GTC 集団
- 小児患者集団
  - －国内試験：N01363 試験の SS 及び N01361 試験の小児 SS
  - －外国試験：N01057 試験の小児 ITT 集団、N166 試験の小児 GTC 集団及び N167 試験の小児 GTC 集団

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

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

（1）　成人患者集団

1）　日中共同第 III 相試験（N01159 試験）

N01159 試験の治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-6 に示した。

レベチラセタムの平均 1 日投与量（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は、レベチラセタム群では 1857.0 ± 751.1 mg/日であり、用量別では 1000 mg/日投与で 998.9 ± 8.4 mg/日及び 3000 mg/日投与で 2480.0 ± 209.0 mg/日であった。

治験薬の投与期間は、レベチラセタム群では 172.1 ± 48.5 日であり、用量別では 1000 mg/日投与で 167.3 ± 64.6 日及び 3000 mg/日投与で 175.5 ± 32.1 日であった。プラセボ群では 164.2 ± 47.9 日であった。

表 2.7.4.1-6　治験薬の曝露状況：N01159 試験（SS）

	プラセボ群 (N=125)	レベチラセタム群		
		1000 mg/日 a) (N=53)	3000 mg/日 b) (N=73)	全体 (N=126)
レベチラセタムの平均 1 日投与量 (mg/日)				
例数	—	53	73	126
平均値 ± 標準偏差	—	998.9 ± 8.4	2480.0 ± 209.0	1857.0 ± 751.1
中央値	—	1000.0	2523.8	2244.6
最小値 – 最大値	—	939 – 1000	1784 – 2659	939 – 2659
治験薬の投与期間 (日)				
例数	119 c)	53	73	126
平均値 ± 標準偏差	164.2 ± 47.9	167.3 ± 64.6	175.5 ± 32.1	172.1 ± 48.5
中央値	194.0	196.0	196.0	196.0
最小値 – 最大値	8 – 259	2 – 206	91 – 238	2 – 238

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、レベチラセタムを 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)　6 例（被験者番号[redacted]）はプラセボ群に割り付けられ、音声自動応答システム（IVRS）上でプラセボの処方が確認されたが、割付け後の服薬情報が得られなかったため、曝露状況の集計には含まれていない

再解析（5.3.5.4.1）Table 7.1、Table 7.10

2）　外国第 III 相試験（N01057 試験）

N01057 試験の成人患者集団を対象とした治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-7 に示した。

レベチラセタム群の平均 1 日投与量（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は、2601.9 ± 427.4 mg/日であった。

治験薬の投与期間（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は、レベチラセタム群では 158.4 ± 36.5 日、プラセボ群では 126.9 ± 69.1 日であった。

表 2.7.4.1-7　治験薬の曝露状況：N01057 試験（成人 ITT 集団）

	プラセボ群 (N=76)	レベチラセタム群 (N=71)
レベチラセタムの平均 1 日投与量 (mg/日)		
例数	—	70 [a)]
平均値 ± 標準偏差	—	2601.9 ± 427.4
中央値	—	2745.9
最小値 – 最大値	—	719 – 2789
治験薬の投与期間 (日)		
例数	76	70 [a)]
平均値 ± 標準偏差	126.9 ± 69.1	158.4 ± 36.5
中央値	166.8	168.0
最小値 – 最大値	1 – 189	17 – 198

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

再解析（5.3.5.4.1）Table 7.2、Table 7.11

3）　外国第 III 相試験（N166 試験）

N166 試験の成人患者集団を対象とした治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-8 に示した。

レベチラセタム群の平均 1 日投与量（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は、2618.3 ± 38.2 mg/日であった。

治験薬の投与期間（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は、レベチラセタム群では 113.1 ± 3.7 日、プラセボ群では 102.6 ± 30.0 日であった。

表 2.7.4.1-8　治験薬の曝露状況：N166 試験（成人 GTC 集団）

	プラセボ群 (N=18)	レベチラセタム群 (N=20)
レベチラセタムの平均 1 日投与量 (mg/日)		
例数	—	20
平均値 ± 標準偏差	—	2618.3 ± 38.2
中央値	—	2622.2
最小値 – 最大値	—	2523 - 2701
治験薬の投与期間 (日)		
例数	18	20
平均値 ± 標準偏差	102.6 ± 30.0	113.1 ± 3.7
中央値	112.0	112.0
最小値 – 最大値	18 – 132	107 – 123

再解析（5.3.5.4.1）Table 7.4、Table 7.14

4)　国内長期継続投与試験（N01361 試験）

N01361 試験の成人患者集団を対象としたレベチラセタムの曝露状況を表 2.7.4.1-9 に示した。

レベチラセタムの平均 1 日投与量（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は 2232.2 ± 880.2 mg/日、投与期間は 557.3 ± 347.6 日であった。

表 2.7.4.1-9　レベチラセタムの曝露状況：N01361 試験（成人 SS）

	先行試験 (N01159 試験) の投与群		
	プラセボ群 (N=15)	レベチラセタム群 (N=18)	全体 (N=33)
平均 1 日投与量（mg/日）			
例数	15	18	33
平均値 ± 標準偏差	2540.6 ± 740.1	1975.2 ± 923.8	2232.2 ± 880.2
中央値	2983.6	2185.7	2701.6
最小値 – 最大値	850 – 3000	997 – 3000	850 – 3000
投与期間（日）			
例数	15	18	33
平均値 ± 標準偏差	578.1 ± 369.2	540.1 ± 338.4	557.3 ± 347.6
中央値	497.0	455.0	490.0
最小値 – 最大値	50 – 1015	35 – 1092	35 – 1092

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

5)　外国長期継続投与試験（N167 試験）

N167 試験の成人患者集団を対象とした、レベチラセタムの曝露状況を表 2.7.4.1-10 に示した。

レベチラセタムの平均 1 日投与量（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は、3001.0 ± 411.9 mg/日、投与期間は 776.5 ± 370.4 日であった。

表 2.7.4.1-10　レベチラセタムの曝露状況：N167 試験（成人 GTC 集団）

	先行試験 (N01057 又は N166 試験) の投与群				
	N01057 試験 プラセボ群 (N=57)	N01057 試験 レベチラセタム群 (N=58)	N166 試験 プラセボ群 (N=12)	N166 試験 レベチラセタム群 (N=18)	全体 (N=145)
平均 1 日投与量（mg/日）					
例数	55	58	12	17	142
平均値 ± 標準偏差	2946.1 ± 473.9	3035.6 ± 350.6	3070.8 ± 449.2	3011.2 ± 377.1	3001.0 ± 411.9
中央値	2996.4	2996.9	2998.4	2995.8	2996.8
最小値 – 最大値	788 – 3993	1999 – 3966	2198 – 3890	2352 – 3930	788 – 3993
投与期間（日）					
例数	55	58	12	17	142
平均値 ± 標準偏差	690.7 ± 345.7	832.5 ± 351.7	964.7 ± 386.5	730.1 ± 444.1	776.5 ± 370.4
中央値	721.0	758.0	1107.5	643.0	748.5
最小値 – 最大値	4 – 1582	53 – 1668	222 – 1417	59 – 1424	4 – 1668

再解析（5.3.5.4.1）Table 7.8、Table 7.18

（2） 小児患者集団

1） 国内第 III 相試験（N01363 試験）

N01363 試験のレベチラセタムの曝露状況を表 2.7.4.1-11 に示した。

レベチラセタムの平均 1 日投与量（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は、1561.9 ± 801.0 mg/日、投与期間は 149.8 ± 52.6 日であった。

表 2.7.4.1-11　レベチラセタムの曝露状況：N01363 試験（SS）

	レベチラセタム投与例 (N=13)
平均 1 日投与量 (mg/日)	
例数	13
平均値 ± 標準偏差	1561.9 ± 801.0
中央値	1234.0
最小値 – 最大値	644 – 2717
投与期間 (日)	
例数	13
平均値 ± 標準偏差	149.8 ± 52.6
中央値	169.0
最小値 – 最大値	4 – 176

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

2） 外国第 III 相試験（N01057 試験）

N01057 試験の小児患者集団を対象とした治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-12 に示した。

レベチラセタム群の平均 1 日投与量（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は、2138.7 ± 622.3 mg/日であった。

治験薬の投与期間（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は、レベチラセタム群では 155.8 ± 46.8 日、プラセボ群では 75.7 ± 80.1 日であった。

表 2.7.4.1-12　治験薬の曝露状況：N01057 試験（小児 ITT 集団）

	プラセボ群 (N=8)	レベチラセタム群 (N=9)
レベチラセタムの平均 1 日投与量 (mg/日)		
例数	–	9
平均値 ± 標準偏差	–	2138.7 ± 622.3
中央値	–	2511.4
最小値 – 最大値	–	1356 – 2744
治験薬の投与期間 (日)		
例数	8	9
平均値 ± 標準偏差	75.7 ± 80.1	155.8 ± 46.8
中央値	48.8	174.0
最小値 – 最大値	1 – 174	41 – 188

再解析（5.3.5.4.1）Table 7.3、Table 7.12

3)　外国第 III 相試験（N166 試験）

N166 試験の小児患者集団を対象とした治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-13 に示した。

レベチラセタム群の平均 1 日投与量（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は、2580.7 ± 17.4 mg/日であった。

治験薬の投与期間（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は、レベチラセタム群では 115.0 ± 2.8 日、プラセボ群では 29.3 ± 40.7 日であった。

表 2.7.4.1-13　治験薬の曝露状況：N166 試験（小児 GTC 集団）

	プラセボ群 (N=2)	レベチラセタム群 (N=2)
レベチラセタムの平均 1 日投与量 (mg/日)		
例数	—	2
平均値 ± 標準偏差	—	2580.7 ± 17.4
中央値	—	2580.7
最小値 – 最大値	—	2568 – 2593
治験薬の投与期間 (日)		
例数	2	2
平均値 ± 標準偏差	29.3 ± 40.7	115.0 ± 2.8
中央値	29.3	115.0
最小値 – 最大値	1 – 58	113 – 117

再解析（5.3.5.4.1）Table 7.5、Table 7.15

4)　国内長期継続投与試験（N01361 試験）

N01361 試験の小児患者集団を対象とした、レベチラセタムの曝露状況を表 2.7.4.1-14 に示した。

レベチラセタムの平均 1 日投与量（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は 1683.9 ± 744.7 mg/日、投与期間は 617.5 ± 279.0 日であった。

表 2.7.4.1-14　レベチラセタムの曝露状況：N01361 試験（小児 SS）

	全体 (N=11)
平均 1 日投与量（mg/日）	
例数	11
平均値 ± 標準偏差	1683.9 ± 744.7
中央値	1505.3
最小値 – 最大値	767 – 2912
投与期間（日）	
例数	11
平均値 ± 標準偏差	617.5 ± 279.0
中央値	508.0
最小値 – 最大値	98 – 1004

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

5)　外国長期継続投与試験（N167 試験）

N167 試験の小児患者集団を対象とした、レベチラセタムの曝露状況を表 2.7.4.1-15 に示した。

レベチラセタムの平均 1 日投与量（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は 2531.5 ± 808.6 mg/日、投与期間は 779.2 ± 391.8 日であった。

表 2.7.4.1-15　レベチラセタムの曝露状況：N167 試験（小児 GTC 集団）

	先行試験 (N01057 又は N166 試験) の投与群				
	N01057 試験 プラセボ群 (N=7)	N01057 試験 レベチラセタム群 (N=7)	N166 試験 プラセボ群 (N=1)	N166 試験 レベチラセタム群 (N=2)	全体 (N=17)
平均 1 日投与量（mg/日）					
例数	7	7	1	2	17
平均値 ± 標準偏差	2199.9 ± 906.4	2568.8 ± 732.4	2994.9	3329.6 ± 215.9	2531.5 ± 808.6
中央値	1986.5	2996.7	2994.9	3329.6	2996.3
最小値 – 最大値	1142 – 3577	1496 – 2999	2995 – 2995	3177 – 3482	1142 – 3577
投与期間（日）					
例数	7	7	1	2	17
平均値 ± 標準偏差	833.9 ± 376.7	739.4 ± 490.4	874.0	679.5 ± 317.5	779.2 ± 391.8
中央値	713.0	807.0	874.0	679.5	807.0
最小値 – 最大値	455 – 1408	187 – 1639	874 – 874	455 – 904	187 – 1639

再解析（5.3.5.4.1）Table 7.9、Table 7.19

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

（1）　成人患者集団

1）　日中共同第 III 相試験（N01159 試験）

N01159 試験の人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4.1-16 に示した。

レベチラセタム群では、年齢（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は 31.5 ± 11.3 歳であり、体重は 64.6 ± 12.8 kg であった。男女の割合は男性が 62.7%（79 例）及び女性が 37.3%（47 例）であり、日本人及び中国人の割合はそれぞれ 17.5%（22 例）及び 82.5%（104 例）であった。てんかんの発症年齢は 15.07 ± 9.58 歳、罹病期間は 16.99 ± 11.75 年であった。

プラセボ群でも同様の傾向であり、レベチラセタム群とプラセボ群との間に大きな違いはみられなかった。

レベチラセタム群の用量別では、1000 mg/日投与と 3000 mg/日投与との間に大きな違いはみられなかった。

表 2.7.4.1-16　人口統計学的特性及びその他の特性：N01159 試験（SS）

		プラセボ群 (N=125)	レベチラセタム群		
			1000 mg/日 a) (N=53)	3000 mg/日 b) (N=73)	全体 (N=126)
年齢 (歳)	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値	32.8 ± 12.5 30.0 16 – 70	30.7 ± 11.9 27.0 16 – 66	32.1 ± 10.9 30.0 17 – 64	31.5 ± 11.3 28.5 16 – 66
年齢分類 例数 (%)	18 歳以下 18 歳超～65 歳未満 65 歳以上	11 (8.8) 113 (90.4) 1 (0.8)	5 (9.4) 47 (88.7) 1 (1.9)	5 (6.8) 68 (93.2) 0	10 (7.9) 115 (91.3) 1 (0.8)
性別 例数 (%)	男性 女性	76 (60.8) 49 (39.2)	36 (67.9) 17 (32.1)	43 (58.9) 30 (41.1)	79 (62.7) 47 (37.3)
民族 例数 (%)	日本人 中国人	21 (16.8) 104 (83.2)	13 (24.5) 40 (75.5)	9 (12.3) 64 (87.7)	22 (17.5) 104 (82.5)
体重 (kg)	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値	63.6 ± 12.4 64.0 41 – 108	65.7 ± 14.2 64.5 45 – 117	63.9 ± 11.7 64.0 41 – 89	64.6 ± 12.8 64.0 41 – 117
発症年齢 (歳)	例数 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値	125 16.88 ± 12.14 14.80 0.1 – 70.5	53 15.11 ± 9.06 14.70 0.8 – 36.8	73 15.03 ± 10.00 14.60 0.1 – 45.3	126 15.07 ± 9.58 14.65 0.1 – 45.3
罹病期間 (年)	例数 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値	124 16.32 ± 12.08 13.95 0.1 – 52.8	53 16.12 ± 13.24 11.60 1.1 – 48.1	73 17.62 ± 10.59 16.00 1.1 – 48.2	126 16.99 ± 11.75 14.40 1.1 – 48.2

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
N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 3.0、Table 4.0.1

2)　外国第 III 相試験（N01057 試験）

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を表 2.7.4.1-17 に示した。

レベチラセタム群では、年齢（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は 28.6 ± 10.0 歳であり、体重は 72.17 ± 19.18 kg であった。男女の割合は男性が 40.8%（29 例）及び女性が 59.2%（42 例）であった。てんかんの発症年齢は 11.22 ± 6.10 歳、罹病期間は 17.86 ± 11.31 年であった。

プラセボ群でも同様の傾向であり、レベチラセタム群とプラセボ群との間に大きな違いはみられなかった。

表 2.7.4.1-17　人口統計学的特性及びその他の特性：N01057 試験（成人 ITT 集団）

		プラセボ群 (N=76)	レベチラセタム群 (N=71)
年齢 (歳)	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値	32.1 ± 10.9 31.0 16 – 60	28.6 ± 10.0 27.0 16 – 62
年齢分類 例数 (%)	18 歳以下 18 歳超～65 歳未満 65 歳以上	2 (2.6) 74 (97.4) 0	5 (7.0) 66 (93.0) 0
性別 例数 (%)	男性 女性	36 (47.4) 40 (52.6)	29 (40.8) 42 (59.2)
体重 (kg)	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値	75.71 ± 18.38 72.35 46.9 – 130.0	72.17 ± 19.18 70.90 44.0 – 140.6
発症年齢 (歳)	例数 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値	76 13.32 ± 5.87 13.76 1.5 – 37.0	70 11.22 ± 6.10 12.48 0.0 – 24.2
罹病期間 (年)	例数 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値	76 19.24 ± 12.96 16.07 1.0 – 54.5	70 17.86 ± 11.31 16.26 1.1 – 49.5

再解析（5.3.5.4.1）Table 3.1、Table 4.1

3)　外国第 III 相試験（N166 試験）

N166 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を表 2.7.4.1-18 に示した。

レベチラセタム群では、年齢（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は 24.9 ± 8.3 歳であり、体重は 75.48 ± 17.65 kg であった。男女の割合は男性が 50.0%（10 例）及び女性が 50.0%（10 例）であった。てんかんの発症年齢は 14.26 ± 4.66 歳、罹病期間は 11.07 ± 10.82 年であった。

プラセボ群でも同様の傾向であり、レベチラセタム群とプラセボ群との間に大きな違いはみられなかった。

表 2.7.4.1-18　人口統計学的特性及びその他の特性：N166 試験（成人 GTC 集団）

		プラセボ群 (N=18)	レベチラセタム群 (N=20)
年齢 (歳)	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値	26.1 ± 9.6 23.0 17 – 52	24.9 ± 8.3 22.5 16 – 50
年齢分類 例数 (%)	18 歳以下 18 歳超～65 歳未満 65 歳以上	1 (5.6) 17 (94.4) 0	3 (15.0) 17 (85.0) 0
性別 例数 (%)	男性 女性	7 (38.9) 11 (61.1)	10 (50.0) 10 (50.0)
体重 (kg)	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値	70.28 ± 18.22 66.50 48.0 – 117.0	75.48 ± 17.65 68.00 57.0 – 113.0
発症年齢 (歳)	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値	11.91 ± 6.57 12.18 1.5 – 30.1	14.26 ± 4.66 14.00 0.1 – 21.1
罹病期間 (年)	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値	14.66 ± 13.25 10.19 2.3 – 50.9	11.07 ± 10.82 8.34 2.9 – 50.6

再解析（5.3.5.4.1）Table 3.3、Table 4.3

4）　国内長期継続投与試験（N01361 試験）

N01361 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を表 2.7.4.1-19 に示した。

年齢（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は 31.7 ± 11.2 歳であり、体重は 62.89 ± 13.25 kg であった。男女の割合は男性が 63.6%（21 例）及び女性が 36.4%（12 例）であった。てんかんの発症年齢は 13.20 ± 10.29 歳、罹病期間は 19.01 ± 12.36 年であった。

表 2.7.4.1-19　人口統計学的特性及びその他の特性：N01361 試験（成人 SS）

		先行試験 (N01159 試験) の投与群		
		プラセボ群 (N=15)	レベチラセタム群 (N=18)	全体 (N=33)
年齢 (歳)	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値	30.1 ± 7.9 29.0 17 – 45	33.1 ± 13.4 32.5 17 – 66	31.7 ± 11.2 30.0 17 – 66
年齢分類 例数 (%)	18 歳以下 18 歳超～65 歳未満 65 歳以上	1 (6.7) 14 (93.3) 0	3 (16.7) 14 (77.8) 1 (5.6)	4 (12.1) 28 (84.8) 1 (3.0)
性別 例数 (%)	男性 女性	11 (73.3) 4 (26.7)	10 (55.6) 8 (44.4)	21 (63.6) 12 (36.4)
体重 (kg)	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値	66.57 ± 11.64 68.60 44.9 – 82.5	59.82 ± 14.03 56.60 44.4 – 89.7	62.89 ± 13.25 64.00 44.4 – 89.7
発症年齢 (歳)	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値	14.43 ± 11.56 11.40 1.1 – 37.1	12.18 ± 9.31 13.75 0.1 – 28.4	13.20 ± 10.29 11.90 0.1 – 37.1
罹病期間 (年)	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値	16.13 ± 12.34 15.60 0.3 – 34.9	21.41 ± 12.20 19.40 3.7 – 43.8	19.01 ± 12.36 18.30 0.3 – 43.8

再解析（5.3.5.4.1） Table 3.5、Table 4.5

5)　外国長期継続投与試験（N167 試験）

N167 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を表 2.7.4.1-20 に示した。

年齢（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は 29.4 ± 10.9 歳であり、体重は 74.97 ± 19.41 kg であった。男女の割合は男性が 43.4%（63 例）及び女性が 56.6%（82 例）であった。てんかんの発症年齢は 12.47 ± 6.39 歳、罹病期間は 17.44 ± 12.95 年であった。

表 2.7.4.1-20　人口統計学的特性及びその他の特性：N167 試験（成人 GTC 集団）

		先行試験 (N01057 又は N166 試験) の投与群				
		N01057 試験 プラセボ群 (N=57)	N01057 試験 レベチラセタム群 (N=58)	N166 試験 プラセボ群 (N=12)	N166 試験 レベチラセタム群 (N=18)	全体 (N=145)
年齢 (歳)	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値	32.3 ±11.7 30.0 16 – 60	28.4 ± 10.4 26.5 16 – 62	26.4 ± 9.8 23.0 19 – 52	25.6 ± 8.5 24.0 16 – 50	29.4 ± 10.9 27.0 16 – 62
年齢分類 例数 (%)	18 歳以下 18 歳超～65 歳未満 65 歳以上	1 (1.8) 56 (98.2) 0	4 (6.9) 54 (93.1) 0	0 12 (100) 0	2 (11.1) 16 (88.9) 0	7 (4.8) 138 (95.2) 0
性別 例数 (%)	男性 女性	26 (45.6) 31 (54.4)	24 (41.4) 34 (58.6)	4 (33.3) 8 (66.7)	9 (50.0) 9 (50.0)	63 (43.4) 82 (56.6)
体重 (kg)	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値	77.01 ± 18.89 73.50 44.0 – 135.0	73.60 ± 20.28 72.25 41.4 – 136.3	72.55 ± 21.11 73.00 48.0 – 118.0	74.57 ± 18.05 68.00 55.0 – 112.5	74.97 ± 19.41 73.00 41.4 – 136.3
発症年齢 (歳)	例数 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値	57 13.38 ± 6.24 13.33 1.5 – 37.0	57 11.03 ± 6.50 12.45 0.0 – 24.2	12 12.13 ± 7.71 11.83 1.5 – 30.1	18 14.41 ± 4.90 14.43 0.1 – 21.1	144 12.47 ± 6.39 12.98 0.0 – 37.0
罹病期間 (年)	例数 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値	57 19.39 ± 13.84 15.40 1.5 – 54.5	57 17.90 ± 12.00 16.59 1.1 – 49.5	12 14.81 ± 13.78 10.19 3.5 – 50.9	18 11.58 ± 11.30 8.69 2.9 – 50.6	144 17.44 ± 12.95 14.79 1.1 – 54.5

再解析（5.3.5.4.1）Table 3.7、Table 4.7

（2） 小児患者集団

1） 国内第 III 相試験（N01363 試験）

N01363 試験の人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4.1-21 に示した。

年齢（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は 9.7 ± 4.1 歳であり、体重は 32.22 ± 16.56 kg であった。男女の割合は男性が 69.2%（9 例）及び女性が 30.8%（4 例）であった。てんかんの発症年齢は 5.7 ± 5.5 歳、罹病期間は 4.58 ± 3.65 年であった。

表 2.7.4.1-21　人口統計学的特性及びその他の特性：N01363 試験（SS）

		レベチラセタム投与例 (N=13)
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
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)
性別 例数 (%)	男性 女性	9 (69.2) 4 (30.8)
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
発症年齢 (歳)	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値	5.7 ± 5.5 3.8 0 – 15
罹病期間 (年)	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値	4.58 ± 3.65 4.30 0.2 – 11.8

N01363 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 7-2、Table 7-3

2)　外国第 III 相試験（N01057 試験）

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を表 2.7.4.1-22 に示した。

レベチラセタム群では、年齢（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は 9.8 ± 3.0 歳であり、体重は 44.24 ± 19.44 kg であった。男女の割合は男性が 55.6%（5 例）及び女性が 44.4%（4 例）であった。てんかんの発症年齢は 6.15 ± 4.04 歳、罹病期間は 4.10 ± 3.93 年であった。

プラセボ群でも同様の傾向であり、レベチラセタム群とプラセボ群との間に大きな違いはみられなかった。

表 2.7.4.1-22　人口統計学的特性及びその他の特性：N01057 試験（小児 ITT 集団）

		プラセボ群 (N=8)	レベチラセタム群 (N=9)
年齢 (歳)	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値	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	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	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	41.61 ± 10.93 43.10 21.8 – 57.0	44.24 ± 19.44 44.40 22.0 – 90.0
発症年齢 (歳)	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値	5.32 ± 4.33 5.02 0.1 – 11.3	6.15 ± 4.04 6.66 0.8 – 12.6
罹病期間 (年)	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値	6.53 ± 5.00 6.25 0.8 – 12.7	4.10 ± 3.93 3.64 0.4 – 13.4

再解析（5.3.5.4.1）Table 3.2、Table 4.2

3)　外国第 III 相試験（N166 試験）

N166 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を表 2.7.4.1-23 に示した。

レベチラセタム群では、年齢（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は 13.5 ± 0.7 歳であり、体重は 72.25 ± 10.96 kg であった。男女の割合は男性が 0 例及び女性が 100%（2 例）であった。てんかんの発症年齢は 4.25 ± 2.49 歳、罹病期間は 9.78 ± 2.16 年であった。

プラセボ群ではレベチラセタム群と比較して女性被験者（1 例）が登録されていること、発症年齢が高いこと、罹病期間が短いこと等の差異が認められたが、被験者数が少ないため、両群間の差について明確な結論を導くことはできなかった。

表 2.7.4.1-23　人口統計学的特性及びその他の特性：N166 試験（小児 GTC 集団）

		プラセボ群 (N=2)	レベチラセタム群 (N=2)
年齢 (歳)	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値	15.0 ± 0.0 15.0 15 – 15	13.5 ± 0.7 13.5 13 – 14
年齢分類 例数 (%)	4～8 歳未満 8～12 歳未満 12～16 歳未満	0 0 2 (100)	0 0 2 (100)
性別 例数 (%)	男性 女性	1 (50.0) 1 (50.0)	0 2 (100)
体重 (kg)	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値	61.00 ± 1.41 61.00 60.0 – 62.0	72.25 ±10.96 72.25 64.5 – 80.0
発症年齢 (歳)	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値	13.17 ± 1.87 13.17 11.8 – 14.5	4.25 ± 2.49 4.25 2.5 – 6.0
罹病期間 (年)	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値	2.13 ± 1.67 2.13 0.9 – 3.3	9.78 ± 2.16 9.78 8.2 – 11.3

再解析（5.3.5.4.1）Table 3.4、Table 4.4

4）　国内長期継続投与試験（N01361 試験）

N01361 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を表 2.7.4.1-24 に示した。

年齢（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は 9.2 ± 4.2 歳であり、体重は 29.61 ± 16.67 kg であった。男女の割合は男性が 63.6%（7 例）及び女性が 36.4%（4 例）であった。てんかんの発症年齢は 5.28 ± 5.72 歳、罹病期間は 4.45 ± 3.78 年であった。

表 2.7.4.1-24　人口統計学的特性及びその他の特性：N01361 試験（小児 SS）

		全体 (N=11)
年齢 (歳)	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値	9.2 ± 4.2 9.0 4 – 15
年齢分類 例数 (%)	4～8 歳未満 8～12 歳未満 12～16 歳未満	4 (36.4) 2 (18.2) 5 (45.5)
性別 例数 (%)	男性 女性	7 (63.6) 4 (36.4)
体重 (kg)	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値	29.61 ± 16.67 22.40 11.7 – 60.7
発症年齢 (歳)	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値	5.28 ± 5.72 1.81 0.1 – 15.3
罹病期間 (年)	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値	4.45 ± 3.78 4.30 0.2 – 11.8

再解析（5.3.5.4.1）Table 3.6、Table 4.6

5)　外国長期継続投与試験（N167 試験）

N167 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を表 2.7.4.1-25 に示した。

年齢（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は 11.1 ± 3.2 歳であり、体重は 48.40 ± 19.65 kg であった。男女の割合は男性が 41.2%（7 例）及び女性が 58.8%（10 例）であった。てんかんの発症年齢は 5.92 ± 4.14 歳、罹病期間は 5.60 ± 4.49 年であった。

表 2.7.4.1-25　人口統計学的特性及びその他の特性：N167 試験（小児 GTC 集団）

		先行試験 (N01057 又は N166 試験) の投与群				
		N01057 試験 プラセボ群 (N=7)	N01057 試験 レベチラセタム群 (N=7)	N166 試験 プラセボ群 (N=1)	N166 試験 レベチラセタム群 (N=2)	全体 (N=17)
年齢 (歳)	平均値 ± 標準偏差	11.4 ± 2.9	9.4 ± 3.2	15.0	13.5 ± 0.7	11.1 ± 3.2
	中央値	12.0	10.0	15.0	13.5	12.0
	最小値 – 最大値	7 – 15	5 – 14	15 – 15	13 – 14	5 – 15
年齢分類 例数 (%)	4～8 歳未満	1 (14.3)	3 (42.9)	0	0	4 (23.5)
	8～12 歳未満	1 (14.3)	2 (28.6)	0	0	3 (17.6)
	12～16 歳未満	5 (71.4)	2 (28.6)	1 (100)	2 (100)	10 (58.8)
性別 例数 (%)	男性	2 (28.6)	4 (57.1)	1 (100)	0	7 (41.2)
	女性	5 (71.4)	3 (42.9)	0	2 (100)	10 (58.8)
体重 (kg)	平均値 ± 標準偏差	41.13 ± 10.99	46.56 ± 23.74	65.00	72.00 ± 16.97	48.40 ± 19.65
	中央値	42.90	42.20	65.00	72.00	45.20
	最小値 – 最大値	23.0 – 57.0	22.0 – 95.0	65.0 – 65.0	60.0 – 84.0	22.0 – 95.0
発症年齢 (歳)	平均値 ± 標準偏差	6.02 ± 4.15	5.08 ±3.65	14.49	4.25 ± 2.49	5.92 ± 4.14
	中央値	6.52	6.43	14.49	4.25	6.43
	最小値 – 最大値	0.1 – 11.3	0.8 – 11.0	14.5 – 14.5	2.5 – 6.0	0.1 – 14.5
罹病期間 (年)	平均値 ± 標準偏差	5.85 ± 4.99	4.82 ± 4.22	0.95	9.78 ± 2.16	5.60 ± 4.49
	中央値	4.71	4.09	0.95	9.78	4.71
	最小値 – 最大値	0.8 – 12.7	0.4 – 13.4	0.9 – 0.9	8.2 – 11.3	0.4 – 13.4

再解析（5.3.5.4.1）Table 3.8、Table 4.8

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

2.7.4.2.1.1　比較的よくみられる有害事象

（1）　成人患者集団

1）　日中共同第 III 相試験（N01159 試験）

i)　有害事象発現例数の概要

N01159 試験で認められた有害事象発現例数の概要を表 2.7.4.2-1 に示した。

有害事象はレベチラセタム群及びプラセボ群でそれぞれ 126 例中 72 例（57.1%）及び 125 例中 66 例（52.8%）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 30 例（23.8%）及び 17 例（13.6%）に認められた。

死亡はレベチラセタム群では認められず、プラセボ群では 3 例（2.4%）が報告された。重篤な有害事象は、レベチラセタム群及びプラセボ群でそれぞれ 2 例（1.6%）及び 4 例（3.2%）、治験薬の投与中止に至った有害事象はそれぞれ 4 例（3.2%）及び 6 例（4.8%）に認められた［詳細は 2.7.4.2.1.3（1）1）、2.7.4.2.1.4（1）1）及び 2.7.4.2.1.5（1）1）項参照］。

レベチラセタムの用量別では、1000 mg/日投与と 3000 mg/日投与で有害事象発現例数の概要に大きな違いはみられなかった。

表 2.7.4.2-1　有害事象発現例数の概要：N01159 試験（SS）

	プラセボ群 (N=125)	レベチラセタム群		
		1000 mg/日 a) (N=53)	3000 mg/日 b) (N=73)	全体 (N=126)
有害事象発現例数	66 (52.8)	29 (54.7)	43 (58.9)	72 (57.1)
因果関係が否定できない有害事象	17 (13.6)	12 (22.6)	18 (24.7)	30 (23.8)
死亡	3 (2.4)	0	0	0
重篤な有害事象	4 (3.2)	1 (1.9)	1 (1.4)	2 (1.6)
治験薬の投与中止に至った有害事象	6 (4.8)	3 (5.7)	1 (1.4)	4 (3.2)

例数 (%)

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

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

再解析（5.3.5.4.1）Table 8.1、Table 8.2

ii)　有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象

N01159 試験の被験者のうち、プラセボ群又はレベチラセタム群全体に 2%以上の発現率で報告された有害事象を表 2.7.4.2-2 に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.4.2-3 に示した。すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 2.7.4.7 項付録に示した。

発現率 5%以上の有害事象は、レベチラセタム群では鼻咽頭炎（24 例、19.0%）、尿中蛋白陽性（10 例、7.9%）、発熱、血小板数減少（各 7 例、5.6%）であり、プラセボ群では鼻咽頭炎（21 例、16.8%）、浮動性めまい（9 例、7.2%）であった。

発現率 5%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、レベチラセタム群では尿中蛋白陽性（9 例、7.1%）であり、プラセボ群では認められなかった。

レベチラセタム群の用量別でみたところ、発現率 5%以上の有害事象は、1000 mg/日投与では鼻咽頭炎（11 例、20.8%）、下痢、発熱、尿中蛋白陽性、血小板数減少（各 3 例、5.7%）であり、

3000 mg/日投与では鼻咽頭炎（13 例、17.8%）、尿中蛋白陽性（7 例、9.6%）、発熱、血小板数減少、好中球数減少、体重減少、頭痛（各 4 例、5.5%）であった。発現率 5%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、1000 mg/日投与では認められず、3000 mg/日投与では尿中蛋白陽性（7 例、9.6%）であった。

表 2.7.4.2-2　プラセボ群又はレベチラセタム群全体で発現率 2%以上の有害事象：N01159 試験（SS）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=125)	レベチラセタム群		
		1000 mg/日 a) (N=53)	3000 mg/日 b) (N=73)	全体 (N=126)
すべての有害事象発現例数	66 (52.8)	29 (54.7)	43 (58.9)	72 (57.1)
胃腸障害				
下痢	3 (2.4)	3 (5.7)	3 (4.1)	6 (4.8)
便秘	1 (0.8)	2 (3.8)	3 (4.1)	5 (4.0)
嘔吐	3 (2.4)	1 (1.9)	0	1 (0.8)
胃炎	3 (2.4)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	5 (4.0)	3 (5.7)	4 (5.5)	7 (5.6)
感染症および寄生虫症				
鼻咽頭炎	21 (16.8)	11 (20.8)	13 (17.8)	24 (19.0)
上気道感染	5 (4.0)	2 (3.8)	3 (4.1)	5 (4.0)
胃腸炎	1 (0.8)	1 (1.9)	2 (2.7)	3 (2.4)
傷害、中毒および処置合併症				
過量投与	4 (3.2)	1 (1.9)	1 (1.4)	2 (1.6)
臨床検査				
尿中蛋白陽性	1 (0.8)	3 (5.7)	7 (9.6)	10 (7.9)
血小板数減少	4 (3.2)	3 (5.7)	4 (5.5)	7 (5.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	2 (3.8)	3 (4.1)	5 (4.0)
好中球数減少	0	1 (1.9)	4 (5.5)	5 (4.0)
体重減少	3 (2.4)	1 (1.9)	4 (5.5)	5 (4.0)
白血球数減少	1 (0.8)	1 (1.9)	3 (4.1)	4 (3.2)
尿蛋白	0	1 (1.9)	2 (2.7)	3 (2.4)
神経系障害				
頭痛	5 (4.0)	2 (3.8)	4 (5.5)	6 (4.8)
浮動性めまい	9 (7.2)	2 (3.8)	2 (2.7)	4 (3.2)
傾眠	1 (0.8)	1 (1.9)	3 (4.1)	4 (3.2)
痙攣	4 (3.2)	0	1 (1.4)	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
口腔咽頭痛	0	2 (3.8)	1 (1.4)	3 (2.4)

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

表 2.7.4.2-3　プラセボ群又はレベチラセタム群全体で発現率 2%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象：N01159 試験（SS）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=125)	レベチラセタム群		
		1000 mg/日 a) (N=53)	3000 mg/日 b) (N=73)	全体 (N=126)
因果関係が否定できないすべての有害事象発現例数	17 (13.6)	12 (22.6)	18 (24.7)	30 (23.8)
臨床検査				
尿中蛋白陽性	1 (0.8)	2 (3.8)	7 (9.6)	9 (7.1)
血小板数減少	2 (1.6)	2 (3.8)	3 (4.1)	5 (4.0)
好中球数減少	0	1 (1.9)	3 (4.1)	4 (3.2)
神経系障害				
傾眠	1 (0.8)	1 (1.9)	2 (2.7)	3 (2.4)

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

iii)　高度の有害事象

N01159 試験で認められた高度の有害事象を表 2.7.4.2-4 に示した。更に、2.7.4.7 項付録では、すべての有害事象を重症度別に示した。

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、レベチラセタム群及びプラセボ群でそれぞれ 126 例中 1 例（0.8%）及び 125 例中 4 例（3.2%）に認められた。

高度の有害事象として、レベチラセタム群では 1000 mg/日投与の被験者 1 例に妊娠及び人工流産が認められた。プラセボ群では溺死が 2 例（1.6%）、てんかんにおける原因不明の突然死、てんかんが各 1 例（0.8%）に認められた。

表 2.7.4.2-4　高度の有害事象：N01159 試験（SS）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=125)	レベチラセタム群		
		1000 mg/日 a) (N=53)	3000 mg/日 b) (N=73)	全体 (N=126)
高度の有害事象発現例数	4 (3.2)	1 (1.9)	0	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (2.4)	0	0	0
溺死	2 (1.6)	0	0	0
てんかんにおける原因不明の突然死	1 (0.8)	0	0	0
神経系障害	1 (0.8)	0	0	0
てんかん	1 (0.8)	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
妊娠	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
外科および内科処置	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
人工流産	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 17.0
a)　用量調整期間の投与開始後 8 週間に強直間代発作が認められず、レベチラセタム 1000 mg/日を継続投与した被験者
b)　用量調整期間の投与開始後 8 週間に強直間代発作が認められ、レベチラセタム 3000 mg/日まで増量した被験者。Fallback オプションにより 2000 mg/日へ減量した被験者も含む
再解析（5.3.5.4.1）Table 8.85、Table 8.86

2）　外国第 III 相試験（N01057 試験）

i)　有害事象発現例数の概要

N01057 試験の成人患者集団における有害事象発現例数の概要を表 2.7.4.2-5 に示した。

有害事象はレベチラセタム群及びプラセボ群でそれぞれ 71 例中 51 例（71.8%）及び 76 例中 54 例（71.1%）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 29 例（40.8%）及び 24 例（31.6%）に認められた。

死亡はレベチラセタム群で 1 例（1.4%）に報告され、プラセボ群では報告されなかった。重篤な有害事象は、レベチラセタム群及びプラセボ群でそれぞれ 4 例（5.6%）及び 9 例（11.8%）、治験薬の投与中止に至った有害事象はそれぞれ 2 例（2.8%）及び 5 例（6.6%）に認められた［詳細は 2.7.4.2.1.3（1）2）、2.7.4.2.1.4（1）2）及び 2.7.4.2.1.5（1）2）項参照］。

表 2.7.4.2-5　有害事象発現例数の概要：N01057 試験（成人 ITT 集団）

	プラセボ群 (N=76)	レベチラセタム群 (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	24 (31.6)	29 (40.8)
死亡	0	1 (1.4)
重篤な有害事象	9 (11.8)	4 (5.6)
治験薬の投与中止に至った有害事象	5 (6.6)[a)]	2 (2.8)

例数 (%)

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発現例としてカウントされなかった

再解析（5.3.5.4.1）Table 8.3

ii)　有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象

N01057 試験の成人患者集団のうち、いずれかの投与群に 2%以上の発現率で報告された有害事象を表 2.7.4.2-6 に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.4.2-7 に示した。すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 2.7.4.7 項付録に示した。

発現率 5%以上の有害事象は、レベチラセタム群では疲労、鼻咽頭炎、頭痛（各 8 例、11.3%）、下痢、浮動性めまい（各 7 例、9.9%）、インフルエンザ、傾眠（各 5 例、7.0%）であり、プラセボ群では頭痛（8 例、10.5%）、悪心、疲労、浮動性めまい（各 7 例、9.2%）、下痢、インフルエンザ、尿路感染、傾眠（各 6 例、7.9%）、挫傷、背部痛（各 5 例、6.6%）、鼻咽頭炎、靭帯捻挫、振戦、不眠症（各 4 例、5.3%）であった。

発現率 5%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、レベチラセタム群では疲労（8 例、11.3%）、浮動性めまい、頭痛、傾眠（各 4 例、5.6%）であり、プラセボ群では疲労（5 例、6.6%）、悪心、傾眠（各 4 例、5.3%）であった。

表 2.7.4.2-6　いずれかの投与群で発現率 2%以上の有害事象：N01057 試験（成人 ITT 集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=76)	レベチラセタム群 (N=71)
すべての有害事象発現例数	54 (71.1)	51 (71.8)
心臓障害		
動悸	2 (2.6)	0
眼障害		
複視	2 (2.6)	1 (1.4)
胃腸障害		
下痢	6 (7.9)	7 (9.9)
悪心	7 (9.2)	3 (4.2)
上腹部痛	1 (1.3)	2 (2.8)
便秘	1 (1.3)	2 (2.8)
腹部不快感	2 (2.6)	1 (1.4)
嘔吐	3 (3.9)	1 (1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	7 (9.2)	8 (11.3)
胸痛	1 (1.3)	3 (4.2)
発熱	0	2 (2.8)
感染症および寄生虫症		
鼻咽頭炎	4 (5.3)	8 (11.3)
インフルエンザ	6 (7.9)	5 (7.0)
尿路感染	6 (7.9)	3 (4.2)
膀胱炎	0	2 (2.8)
上気道感染	1 (1.3)	2 (2.8)
ウイルス性胃腸炎	2 (2.6)	1 (1.4)
ウイルス感染	2 (2.6)	1 (1.4)
胃腸炎	2 (2.6)	0
扁桃炎	2 (2.6)	0
傷害、中毒および処置合併症		
挫傷	5 (6.6)	3 (4.2)
裂傷	3 (3.9)	3 (4.2)
歯牙損傷	2 (2.6)	1 (1.4)
頭部損傷	2 (2.6)	0
靭帯捻挫	4 (5.3)	0
各種物質毒性	2 (2.6)	0
臨床検査		
体重増加	3 (3.9)	3 (4.2)
白血球数増加	0	2 (2.8)
体重減少	2 (2.6)	0
代謝および栄養障害		
食欲減退	3 (3.9)	2 (2.8)
筋骨格系および結合組織障害		
筋力低下	0	2 (2.8)
関節痛	3 (3.9)	1 (1.4)
背部痛	5 (6.6)	1 (1.4)
筋骨格痛	2 (2.6)	1 (1.4)
四肢痛	2 (2.6)	1 (1.4)
筋骨格系胸痛	2 (2.6)	0

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

表 2.7.4.2-6　いずれかの投与群で発現率 2%以上の有害事象：
N01057 試験（成人 ITT 集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=76)	レベチラセタム群 (N=71)
神経系障害		
頭痛	8 (10.5)	8 (11.3)
浮動性めまい	7 (9.2)	7 (9.9)
傾眠	6 (7.9)	5 (7.0)
振戦	4 (5.3)	3 (4.2)
感覚鈍麻	0	2 (2.8)
錯感覚	2 (2.6)	2 (2.8)
平衡障害	2 (2.6)	1 (1.4)
注意力障害	2 (2.6)	1 (1.4)
健忘	2 (2.6)	0
記憶障害	2 (2.6)	0
精神障害		
不眠症	4 (5.3)	3 (4.2)
易刺激性	2 (2.6)	3 (4.2)
気分変化	0	3 (4.2)
気分動揺	1 (1.3)	3 (4.2)
攻撃性	0	2 (2.8)
不安	1 (1.3)	2 (2.8)
うつ病	3 (3.9)	2 (2.8)
生殖系および乳房障害		
月経困難症	3 (3.9)	2 (2.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	1 (1.3)	3 (4.2)
口腔咽頭痛	2 (2.6)	2 (2.8)
皮膚および皮下組織障害		
ざ瘡	1 (1.3)	2 (2.8)
発疹	2 (2.6)	0

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

表 2.7.4.2-7　いずれかの投与群で発現率 2%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象：N01057 試験（成人 ITT 集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=76)	レベチラセタム群 (N=71)
因果関係が否定できないすべての有害事象発現例数	24 (31.6)	29 (40.8)
胃腸障害		
下痢	0	2 (2.8)
悪心	4 (5.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	5 (6.6)	8 (11.3)
感染症および寄生虫症		
鼻咽頭炎	2 (2.6)	1 (1.4)
傷害、中毒および処置合併症		
各種物質毒性	2 (2.6)	0
臨床検査		
体重増加	3 (3.9)	3 (4.2)
代謝および栄養障害		
食欲減退	2 (2.6)	0
神経系障害		
浮動性めまい	3 (3.9)	4 (5.6)
頭痛	3 (3.9)	4 (5.6)
傾眠	4 (5.3)	4 (5.6)
錯感覚	0	2 (2.8)
振戦	2 (2.6)	1 (1.4)
平衡障害	2 (2.6)	0
精神障害		
不眠症	2 (2.6)	3 (4.2)
易刺激性	1 (1.3)	3 (4.2)
攻撃性	0	2 (2.8)
うつ病	1 (1.3)	2 (2.8)
気分変化	0	2 (2.8)
気分動揺	1 (1.3)	2 (2.8)

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

iii) 高度の有害事象

N01057 試験の成人患者集団に認められた高度の有害事象を表 2.7.4.2-8 に示した。更に、2.7.4.7 項付録では、すべての有害事象を重症度別に示した。

有害事象のほとんどは重症度が軽度又は中等度であり、高度の有害事象はレベチラセタム群及びプラセボ群でそれぞれ 71 例中 4 例（5.6%）及び 76 例中 5 例（6.6%）に認められた。

両投与群共に、2 例以上に認められた高度の有害事象はなかった。

表 2.7.4.2-8　高度の有害事象：N01057 試験（成人 ITT 集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=76)	レベチラセタム群 (N=71)
高度の有害事象発現例数	5 (6.6)	4 (5.6)
心臓障害	0	1 (1.4)
心筋梗塞	0	1 (1.4)
胃腸障害	1 (1.3)	1 (1.4)
消化不良	0	1 (1.4)
小腸閉塞	1 (1.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (2.8)
疲労	0	1 (1.4)
突然死	0	1 (1.4)
感染症および寄生虫症	0	1 (1.4)
細菌性気管支炎	0	1 (1.4)
傷害、中毒および処置合併症	3 (3.9)	1 (1.4)
顎の骨折	1 (1.3)	0
裂傷	0	1 (1.4)
過量投与	1 (1.3)	0
熱傷	1 (1.3)	0
神経系障害	1 (1.3)	1 (1.4)
浮動性めまい	0	1 (1.4)
顔面不全麻痺	1 (1.3)	0
発作後状態	1 (1.3)	0
精神障害	1 (1.3)	2 (2.8)
攻撃性	0	1 (1.4)
激越	1 (1.3)	0
怒り	0	1 (1.4)
うつ病	1 (1.3)	1 (1.4)
血管障害	0	1 (1.4)
高血圧	0	1 (1.4)

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 17.0
再解析（5.3.5.4.1）Table 8.87

3)　外国第 III 相試験（N166 試験）

i)　有害事象発現例数の概要

N166 試験の成人患者集団における有害事象発現例数の概要を表 2.7.4.2-9 に示した。

有害事象はレベチラセタム群及びプラセボ群でそれぞれ 20 例中 17 例（85.0%）及び 18 例中 16 例（88.9%）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 6 例（30.0%）及び 9 例（50.0%）に認められた。

レベチラセタム群及びプラセボ群共に死亡の報告はなかった。重篤な有害事象はレベチラセタム群では 3 例（15.0%）に認められ、プラセボ群では認められなかった［詳細は 2.7.4.2.1.4（1）3）項参照］。治験薬の投与中止に至った有害事象は両投与群共に認められなかった。

表 2.7.4.2-9　有害事象発現例数の概要：N166 試験（成人 GTC 集団）

	プラセボ群 (N=18)	レベチラセタム群 (N=20)
有害事象発現例数	16 (88.9)	17 (85.0)
因果関係が否定できない有害事象	9 (50.0)	6 (30.0)
死亡	0	0
重篤な有害事象	0	3 (15.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0

例数 (%)
再解析（5.3.5.4.1）Table 8.5

ii)　有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象

N166 試験の成人患者集団に認められた有害事象を表 2.7.4.2-10 に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.4.2-11 に示した。

発現率の高い有害事象は、レベチラセタム群では頭痛（4 例、20.0%）、頚部痛（3 例、15.0%）、霧視、尿路感染、睡眠障害、鼻出血（各 2 例、10.0%）であり、プラセボ群では頭痛（6 例、33.3%）、疲労（4 例、22.2%）、神経過敏（3 例、16.7%）であった。

発現率の高い治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、レベチラセタム群では霧視（2 例、10.0%）であり、プラセボ群では疲労（3 例、16.7%）であった。

表 2.7.4.2-10　すべての有害事象：N166 試験（成人 GTC 集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=18)	レベチラセタム群 (N=20)
すべての有害事象発現例数	16 (88.9)	17 (85.0)
血液およびリンパ系障害	1 (5.6)	0
白血球減少症	1 (5.6)	0
耳および迷路障害	1 (5.6)	0
回転性めまい	1 (5.6)	0
眼障害	0	2 (10.0)
霧視	0	2 (10.0)
胃腸障害	5 (27.8)	5 (25.0)
腹痛	0	1 (5.0)
下痢	0	1 (5.0)
消化不良	1 (5.6)	1 (5.0)
悪心	1 (5.6)	1 (5.0)
嘔吐	1 (5.6)	1 (5.0)
セリアック病	1 (5.6)	0
食中毒	1 (5.6)	0
胃炎	1 (5.6)	0
口唇腫脹	1 (5.6)	0
歯の脱落	1 (5.6)	0
歯痛	2 (11.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (22.2)	1 (5.0)
疲労	4 (22.2)	1 (5.0)
肝胆道系障害	0	1 (5.0)
肝機能異常	0	1 (5.0)
感染症および寄生虫症	5 (27.8)	6 (30.0)
尿路感染	0	2 (10.0)
気管支炎	0	1 (5.0)
鼻咽頭炎	0	1 (5.0)
精巣炎	0	1 (5.0)
咽頭炎	0	1 (5.0)
鼻炎	0	1 (5.0)
上気道感染	2 (11.1)	1 (5.0)
インフルエンザ	1 (5.6)	0
膣感染	1 (5.6)	0
ウイルス感染	1 (5.6)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (5.6)	1 (5.0)
アルコール中毒	0	1 (5.0)
舌損傷	0	1 (5.0)
処置による疼痛	1 (5.6)	0
臨床検査	1 (5.6)	3 (15.0)
心雑音	0	1 (5.0)
肝機能検査異常	0	1 (5.0)
体重増加	1 (5.6)	1 (5.0)
代謝および栄養障害	1 (5.6)	1 (5.0)
食欲減退	1 (5.6)	1 (5.0)
筋骨格系および結合組織障害	3 (16.7)	3 (15.0)
頚部痛	1 (5.6)	3 (15.0)
筋骨格痛	0	1 (5.0)
背部痛	1 (5.6)	0
尾骨痛	1 (5.6)	0

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

表 2.7.4.2-10　すべての有害事象：N166 試験（成人 GTC 集団）（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=18)	レベチラセタム群 (N=20)
神経系障害	9 (50.0)	6 (30.0)
頭痛	6 (33.3)	4 (20.0)
注意力障害	0	1 (5.0)
浮動性めまい	1 (5.6)	1 (5.0)
傾眠	1 (5.6)	1 (5.0)
振戦	1 (5.6)	1 (5.0)
てんかん重積状態	1 (5.6)	0
失神	1 (5.6)	0
精神障害	6 (33.3)	3 (15.0)
睡眠障害	0	2 (10.0)
不眠症	1 (5.6)	1 (5.0)
精神緩慢	1 (5.6)	0
気分動揺	1 (5.6)	0
神経過敏	3 (16.7)	0
生殖系および乳房障害	0	1 (5.0)
月経困難症	0	1 (5.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	3 (15.0)
鼻出血	0	2 (10.0)
気管支痙攣	0	1 (5.0)
皮膚および皮下組織障害	2 (11.1)	3 (15.0)
脱毛症	0	1 (5.0)
発疹	0	1 (5.0)
顔面腫脹	0	1 (5.0)
ざ瘡	1 (5.6)	0
そう痒症	1 (5.6)	0
丘疹落屑性皮疹	1 (5.6)	0
血管障害	1 (5.6)	0
低血圧	1 (5.6)	0

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

表 2.7.4.2-11　治験薬との因果関係が否定できないすべての有害事象：N166 試験（成人 GTC 集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=18)	レベチラセタム群 (N=20)
因果関係が否定できないすべての有害事象発現例数	9 (50.0)	6 (30.0)
血液およびリンパ系障害	1 (5.6)	0
白血球減少症	1 (5.6)	0
耳および迷路障害	1 (5.6)	0
回転性めまい	1 (5.6)	0
眼障害	0	2 (10.0)
霧視	0	2 (10.0)
胃腸障害	1 (5.6)	2 (10.0)
腹痛	0	1 (5.0)
悪心	1 (5.6)	1 (5.0)
嘔吐	1 (5.6)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (16.7)	1 (5.0)
疲労	3 (16.7)	1 (5.0)
感染症および寄生虫症	0	1 (5.0)
気管支炎	0	1 (5.0)
代謝および栄養障害	1 (5.6)	1 (5.0)
食欲減退	1 (5.6)	1 (5.0)
神経系障害	4 (22.2)	2 (10.0)
注意力障害	0	1 (5.0)
浮動性めまい	1 (5.6)	1 (5.0)
頭痛	1 (5.6)	1 (5.0)
傾眠	1 (5.6)	1 (5.0)
失神	1 (5.6)	0
振戦	1 (5.6)	0
精神障害	4 (22.2)	1 (5.0)
不眠症	1 (5.6)	1 (5.0)
精神緩慢	1 (5.6)	0
気分動揺	1 (5.6)	0
神経過敏	1 (5.6)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (5.0)
鼻出血	0	1 (5.0)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (5.0)
脱毛症	0	1 (5.0)

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

iii)　高度の有害事象

N166 試験の成人患者集団に認められた高度の有害事象を表 2.7.4.2-12 に示した。2.7.4.7 項付録では、すべての有害事象を重症度別に示した。

有害事象のほとんどは重症度が軽度又は中等度であり、高度の有害事象はレベチラセタム群及びプラセボ群でそれぞれ 20 例中 2 例（10.0%）及び 18 例中 3 例（16.7%）に認められた。

両投与群共に、2 例以上に認められた高度の有害事象はなかった。

表 2.7.4.2-12　高度の有害事象：N166 試験（成人 GTC 集団）

器官別大分類 　基本語	プラセボ群 (N=18)	レベチラセタム群 (N=20)
高度の有害事象発現例数	3 (16.7)	2 (10.0)
胃腸障害	1 (5.6)	0
嘔吐	1 (5.6)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (5.0)
アルコール中毒	0	1 (5.0)
舌損傷	0	1 (5.0)
神経系障害	2 (11.1)	1 (5.0)
頭痛	0	1 (5.0)
てんかん重積状態	1 (5.6)	0
失神	1 (5.6)	0

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 17.0
再解析（5.3.5.4.1）Table 8.89

4)　国内長期継続投与試験（N01361 試験）

i)　有害事象発現例数の概要

N01361 試験の成人患者集団における有害事象発現例数の概要を表 2.7.4.2-13 に示した。

有害事象は 33 例中 30 例（90.9%）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 14 例（42.4%）に認められた。

死亡の報告はなかった。重篤な有害事象は 7 例（21.2%）、治験薬の投与中止に至った有害事象は 3 例（9.1%）に認められた［詳細は 2.7.4.2.1.4（1）4）及び 2.7.4.2.1.5（1）4）項参照］。

表 2.7.4.2-13　有害事象発現例数の概要：N01361 試験（成人 SS）

	先行試験 (N01159 試験) の投与群		
	プラセボ群 (N=15)	レベチラセタム群 (N=18)	全体 (N=33)
有害事象発現例数	13 (86.7)	17 (94.4)	30 (90.9)
因果関係が否定できない有害事象	7 (46.7)	7 (38.9)	14 (42.4)
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	3 (20.0)	4 (22.2)	7 (21.2)
治験薬の投与中止に至った有害事象	2 (13.3)	1 (5.6)	3 (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
再解析（5.3.5.4.1）Table 8.7

ii)　有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象

N01361 試験の成人患者集団に認められた有害事象を表 2.7.4.2-14 に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.4.2-15 に示した。

発現率の高い有害事象は、鼻咽頭炎（20 例、60.6%）、下痢、挫傷、頭痛、傾眠（各 6 例、18.2%）であった。

発現率の高い治験薬との因果関係が否定できない有害事象は傾眠（5 例、15.2%）であり、その他の事象は各 1 例に発現した。

表 2.7.4.2-14　すべての有害事象：N01361 試験（成人 SS）

器官別大分類 基本語	先行試験 (N01159 試験) の投与群		
	プラセボ群 (N=15)	レベチラセタム群 (N=18)	全体 (N=33)
すべての有害事象発現例数	13 (86.7)	17 (94.4)	30 (90.9)
眼障害	1 (6.7)	0	1 (3.0)
眼乾燥	1 (6.7)	0	1 (3.0)
胃腸障害	7 (46.7)	7 (38.9)	14 (42.4)
下痢	4 (26.7)	2 (11.1)	6 (18.2)
齲歯	2 (13.3)	3 (16.7)	5 (15.2)
便秘	2 (13.3)	2 (11.1)	4 (12.1)
口唇炎	1 (6.7)	1 (5.6)	2 (6.1)
腹痛	1 (6.7)	0	1 (3.0)
胃炎	0	1 (5.6)	1 (3.0)
歯肉増殖	0	1 (5.6)	1 (3.0)
過敏性腸症候群	0	1 (5.6)	1 (3.0)
口唇びらん	0	1 (5.6)	1 (3.0)
口内炎	0	1 (5.6)	1 (3.0)
嘔吐	1 (6.7)	0	1 (3.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (26.7)	2 (11.1)	6 (18.2)
発熱	2 (13.3)	0	2 (6.1)
胸痛	0	1 (5.6)	1 (3.0)
歩行障害	1 (6.7)	0	1 (3.0)
肉芽腫	1 (6.7)	0	1 (3.0)
局所腫脹	0	1 (5.6)	1 (3.0)
肝胆道系障害	0	1 (5.6)	1 (3.0)
肝機能異常	0	1 (5.6)	1 (3.0)
感染症および寄生虫症	9 (60.0)	13 (72.2)	22 (66.7)
鼻咽頭炎	9 (60.0)	11 (61.1)	20 (60.6)
インフルエンザ	1 (6.7)	2 (11.1)	3 (9.1)
胃腸炎	1 (6.7)	1 (5.6)	2 (6.1)
歯髄炎	1 (6.7)	1 (5.6)	2 (6.1)
結膜炎	0	1 (5.6)	1 (3.0)
毛包炎	0	1 (5.6)	1 (3.0)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (5.6)	1 (3.0)
神経合併症を伴う帯状疱疹感染	0	1 (5.6)	1 (3.0)
マイコプラズマ感染	0	1 (5.6)	1 (3.0)
口腔ヘルペス	0	1 (5.6)	1 (3.0)
中耳炎	0	1 (5.6)	1 (3.0)
歯周炎	0	1 (5.6)	1 (3.0)

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

表 2.7.4.2-14　すべての有害事象：N01361 試験（成人 SS）（続き）

器官別大分類 基本語	先行試験 (N01159 試験) の投与群		
	プラセボ群 (N=15)	レベチラセタム群 (N=18)	全体 (N=33)
感染症および寄生虫症（続き）			
咽頭炎	0	1 (5.6)	1 (3.0)
肺炎	1 (6.7)	0	1 (3.0)
ＲＳウイルス肺炎	0	1 (5.6)	1 (3.0)
鼻炎	1 (6.7)	0	1 (3.0)
上気道感染	1 (6.7)	0	1 (3.0)
ウイルス性上気道感染	0	1 (5.6)	1 (3.0)
傷害、中毒および処置合併症	6 (40.0)	9 (50.0)	15 (45.5)
挫傷	2 (13.3)	4 (22.2)	6 (18.2)
擦過傷	3 (20.0)	2 (11.1)	5 (15.2)
過量投与	2 (13.3)	0	2 (6.1)
創傷	0	2 (11.1)	2 (6.1)
節足動物咬傷	0	1 (5.6)	1 (3.0)
頚椎骨折	0	1 (5.6)	1 (3.0)
耳擦過傷	0	1 (5.6)	1 (3.0)
大腿骨頚部骨折	0	1 (5.6)	1 (3.0)
頭部損傷	1 (6.7)	0	1 (3.0)
人による咬傷	1 (6.7)	0	1 (3.0)
靱帯損傷	0	1 (5.6)	1 (3.0)
靱帯捻挫	0	1 (5.6)	1 (3.0)
四肢損傷	0	1 (5.6)	1 (3.0)
爪裂離	0	1 (5.6)	1 (3.0)
熱傷	0	1 (5.6)	1 (3.0)
臨床検査	2 (13.3)	5 (27.8)	7 (21.2)
体重増加	1 (6.7)	2 (11.1)	3 (9.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (5.6)	1 (3.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (5.6)	1 (3.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (5.6)	1 (3.0)
血中トリグリセリド増加	0	1 (5.6)	1 (3.0)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (5.6)	1 (3.0)
尿中ブドウ糖陽性	0	1 (5.6)	1 (3.0)
尿量減少	1 (6.7)	0	1 (3.0)
体重減少	0	1 (5.6)	1 (3.0)
代謝および栄養障害	0	1 (5.6)	1 (3.0)
脱水	0	1 (5.6)	1 (3.0)
筋骨格系および結合組織障害	2 (13.3)	3 (16.7)	5 (15.2)
四肢痛	1 (6.7)	1 (5.6)	2 (6.1)
強直性脊椎炎	0	1 (5.6)	1 (3.0)
筋痙縮	0	1 (5.6)	1 (3.0)
筋骨格硬直	0	1 (5.6)	1 (3.0)
斜頚	1 (6.7)	0	1 (3.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (6.7)	0	1 (3.0)
乳腺腺腫	1 (6.7)	0	1 (3.0)
神経系障害	8 (53.3)	6 (33.3)	14 (42.4)
頭痛	3 (20.0)	3 (16.7)	6 (18.2)
傾眠	5 (33.3)	1 (5.6)	6 (18.2)
痙攣	2 (13.3)	1 (5.6)	3 (9.1)
てんかん	1 (6.7)	0	1 (3.0)

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

表 2.7.4.2-14　すべての有害事象：N01361 試験（成人 SS）（続き）

器官別大分類 基本語	先行試験 (N01159 試験) の投与群		
	プラセボ群 (N=15)	レベチラセタム群 (N=18)	全体 (N=33)
神経系障害（続き）			
片頭痛	0	1 (5.6)	1 (3.0)
失神	1 (6.7)	0	1 (3.0)
振戦	1 (6.7)	0	1 (3.0)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	1 (5.6)	1 (3.0)
妊娠	0	1 (5.6)	1 (3.0)
精神障害	3 (20.0)	2 (11.1)	5 (15.2)
ストレス	1 (6.7)	1 (5.6)	2 (6.1)
適応障害	0	1 (5.6)	1 (3.0)
攻撃性	1 (6.7)	0	1 (3.0)
不眠症	1 (6.7)	0	1 (3.0)
易刺激性	1 (6.7)	0	1 (3.0)
言葉もれ	1 (6.7)	0	1 (3.0)
腎および尿路障害	1 (6.7)	1 (5.6)	2 (6.1)
夜間頻尿	1 (6.7)	0	1 (3.0)
蛋白尿	0	1 (5.6)	1 (3.0)
尿閉	1 (6.7)	0	1 (3.0)
生殖系および乳房障害	3 (20.0)	0	3 (9.1)
月経困難症	1 (6.7)	0	1 (3.0)
不規則月経	1 (6.7)	0	1 (3.0)
前立腺炎	1 (6.7)	0	1 (3.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (6.7)	3 (16.7)	4 (12.1)
咳嗽	1 (6.7)	2 (11.1)	3 (9.1)
鼻出血	0	1 (5.6)	1 (3.0)
アレルギー性鼻炎	1 (6.7)	0	1 (3.0)
皮膚および皮下組織障害	4 (26.7)	3 (16.7)	7 (21.2)
湿疹	2 (13.3)	1 (5.6)	3 (9.1)
皮膚びらん	1 (6.7)	2 (11.1)	3 (9.1)
皮膚嚢腫	1 (6.7)	0	1 (3.0)
紅斑	1 (6.7)	0	1 (3.0)
そう痒性皮疹	1 (6.7)	0	1 (3.0)
外科および内科処置	0	1 (5.6)	1 (3.0)
人工流産	0	1 (5.6)	1 (3.0)

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

表 2.7.4.2-15　治験薬との因果関係が否定できないすべての有害事象：N01361 試験（成人 SS）

器官別大分類 基本語	先行試験 (N01159 試験) の投与群		
	プラセボ群 (N=15)	レベチラセタム群 (N=18)	全体 (N=33)
因果関係が否定できないすべての有害事象発現例数	7 (46.7)	7 (38.9)	14 (42.4)
胃腸障害	2 (13.3)	1 (5.6)	3 (9.1)
便秘	1 (6.7)	0	1 (3.0)
下痢	1 (6.7)	0	1 (3.0)
歯肉増殖	0	1 (5.6)	1 (3.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (6.7)	1 (5.6)	2 (6.1)
胸痛	0	1 (5.6)	1 (3.0)
歩行障害	1 (6.7)	0	1 (3.0)
肝胆道系障害	0	1 (5.6)	1 (3.0)
肝機能異常	0	1 (5.6)	1 (3.0)
感染症および寄生虫症	0	1 (5.6)	1 (3.0)
神経合併症を伴う帯状疱疹感染	0	1 (5.6)	1 (3.0)
臨床検査	0	2 (11.1)	2 (6.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (5.6)	1 (3.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (5.6)	1 (3.0)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (5.6)	1 (3.0)
体重増加	0	1 (5.6)	1 (3.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (11.1)	2 (6.1)
強直性脊椎炎	0	1 (5.6)	1 (3.0)
筋痙縮	0	1 (5.6)	1 (3.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (6.7)	0	1 (3.0)
乳腺腺腫	1 (6.7)	0	1 (3.0)
神経系障害	5 (33.3)	2 (11.1)	7 (21.2)
傾眠	4 (26.7)	1 (5.6)	5 (15.2)
頭痛	0	1 (5.6)	1 (3.0)
失神	1 (6.7)	0	1 (3.0)
精神障害	2 (13.3)	0	2 (6.1)
攻撃性	1 (6.7)	0	1 (3.0)
易刺激性	1 (6.7)	0	1 (3.0)
言葉もれ	1 (6.7)	0	1 (3.0)
腎および尿路障害	0	1 (5.6)	1 (3.0)
蛋白尿	0	1 (5.6)	1 (3.0)

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

iii)　高度の有害事象

N01361 試験の成人患者集団に認められた高度の有害事象を表 2.7.4.2-16 に示した。2.7.4.7 項付録では、すべての有害事象を重症度別に示した。

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 33 例中 2 例（6.1%）に認められた。

高度の有害事象として、頚椎骨折、大腿骨頚部骨折が各 1 例（3.0%）に認められた。

表 2.7.4.2-16　高度の有害事象：N01361 試験（成人 SS）

器官別大分類 基本語	先行試験 (N01159 試験) の投与群		
	プラセボ群 (N=15)	レベチラセタム群 (N=18)	全体 (N=33)
高度の有害事象発現例数	0	2 (11.1)	2 (6.1)
傷害、中毒および処置合併症	0	2 (11.1)	2 (6.1)
頚椎骨折	0	1 (5.6)	1 (3.0)
大腿骨頚部骨折	0	1 (5.6)	1 (3.0)

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 17.0
データカットオフ時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の中間解析結果
再解析（5.3.5.4.1）Table 8.92

5)　外国長期継続投与試験（N167 試験）

i)　有害事象発現例数の概要

N167 試験の成人患者集団における有害事象発現例数の概要を表 2.7.4.2-17 に示した。

有害事象は 145 例中 111 例（76.6%）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 44 例（30.3%）に認められた。

死亡は 1 例（0.7%）に報告された。重篤な有害事象は 24 例（16.6%）、治験薬の投与中止に至った有害事象は 10 例（6.9%）に認められた［詳細は 2.7.4.2.1.3（1）5）、2.7.4.2.1.4（1）5）及び 2.7.4.2.1.5（1）5）項参照］。

表 2.7.4.2-17　有害事象発現例数の概要：N167 試験（成人 GTC 集団）

	先行試験 (N01057 又は N166 試験) の投与群				
	N01057 試験 プラセボ群 (N=57)	N01057 試験 レベチラセタム群 (N=58)	N166 試験 プラセボ群 (N=12)	N166 試験 レベチラセタム群 (N=18)	全体 (N=145)
有害事象発現例数	43 (75.4)	42 (72.4)	10 (83.3)	16 (88.9)	111 (76.6)
因果関係が否定できない有害事象	18 (31.6)	17 (29.3)	5 (41.7)	4 (22.2)	44 (30.3)
死亡	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)
重篤な有害事象	9 (15.8)	10 (17.2)	2 (16.7)	3 (16.7)	24 (16.6)
治験薬の投与中止に至った有害事象	3 (5.3)	6 (10.3)	0	1 (5.6)	10 (6.9)

例数 (%)
再解析（5.3.5.4.1）Table 8.9

ii)　有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象

N167 試験の成人患者集団のうち、2%以上の発現率で報告された有害事象を表 2.7.4.2-18 に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.4.2-19 に示した。すべての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 2.7.4.7 項付録に示した。

発現率 5%以上の有害事象は、頭痛（26 例、17.9%）、鼻咽頭炎（20 例、13.8%）、浮動性めまい、うつ病（各 15 例、10.3%）、インフルエンザ、体重増加（各 12 例、8.3%）、痙攣（11 例、7.6%）、嘔吐（10 例、6.9%）、尿路感染、振戦（各 9 例、6.2%）であった。

発現率 5%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、浮動性めまい、うつ病（各 8 例、5.5%）であった。