表 2.7.4.2-18　全体で発現率 2%以上の有害事象：N167 試験（成人 GTC 集団）

器官別大分類 基本語	先行試験 (N01057 又は N166 試験) の投与群				
	N01057 試験 プラセボ群 (N=57)	N01057 試験 レベチラセタム群 (N=58)	N166 試験 プラセボ群 (N=12)	N166 試験 レベチラセタム群 (N=18)	全体 (N=145)
すべての有害事象発現例数	43 (75.4)	42 (72.4)	10 (83.3)	16 (88.9)	111 (76.6)
胃腸障害					
嘔吐	4 (7.0)	3 (5.2)	2 (16.7)	1 (5.6)	10 (6.9)
下痢	2 (3.5)	1 (1.7)	2 (16.7)	1 (5.6)	6 (4.1)
腹痛	1 (1.8)	1 (1.7)	1 (8.3)	2 (11.1)	5 (3.4)
悪心	3 (5.3)	2 (3.4)	0	0	5 (3.4)
上腹部痛	0	1 (1.7)	0	2 (11.1)	3 (2.1)
便秘	3 (5.3)	0	0	0	3 (2.1)
胃食道逆流性疾患	1 (1.8)	2 (3.4)	0	0	3 (2.1)
歯痛	1 (1.8)	0	2 (16.7)	0	3 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態					
疲労	3 (5.3)	1 (1.7)	1 (8.3)	0	5 (3.4)
胸痛	3 (5.3)	1 (1.7)	0	0	4 (2.8)
疼痛	2 (3.5)	1 (1.7)	0	0	3 (2.1)
感染症および寄生虫症					
鼻咽頭炎	10 (17.5)	5 (8.6)	4 (33.3)	1 (5.6)	20 (13.8)
インフルエンザ	4 (7.0)	4 (6.9)	2 (16.7)	2 (11.1)	12 (8.3)
尿路感染	4 (7.0)	5 (8.6)	0	0	9 (6.2)
上気道感染	2 (3.5)	2 (3.4)	0	1 (5.6)	5 (3.4)
歯膿瘍	3 (5.3)	1 (1.7)	0	0	4 (2.8)
気管支炎	0	0	2 (16.7)	1 (5.6)	3 (2.1)
歯感染	2 (3.5)	1 (1.7)	0	0	3 (2.1)
傷害、中毒および処置合併症					
靭帯捻挫	3 (5.3)	2 (3.4)	0	1 (5.6)	6 (4.1)
挫傷	3 (5.3)	1 (1.7)	0	1 (5.6)	5 (3.4)
擦過傷	2 (3.5)	2 (3.4)	0	0	4 (2.8)
臨床検査					
体重増加	4 (7.0)	3 (5.2)	2 (16.7)	3 (16.7)	12 (8.3)
体重減少	0	2 (3.4)	1 (8.3)	1 (5.6)	4 (2.8)
腎クレアチニン・クリアランス増加	0	2 (3.4)	0	1 (5.6)	3 (2.1)
筋骨格系および結合組織障害					
関節痛	1 (1.8)	3 (5.2)	1 (8.3)	0	5 (3.4)
背部痛	2 (3.5)	2 (3.4)	0	0	4 (2.8)
四肢痛	1 (1.8)	1 (1.7)	1 (8.3)	1 (5.6)	4 (2.8)
筋骨格痛	0	2 (3.4)	1 (8.3)	0	3 (2.1)
頚部痛	0	1 (1.7)	1 (8.3)	1 (5.6)	3 (2.1)
神経系障害					
頭痛	7 (12.3)	7 (12.1)	6 (50.0)	6 (33.3)	26 (17.9)
浮動性めまい	6 (10.5)	4 (6.9)	2 (16.7)	3 (16.7)	15 (10.3)
痙攣	4 (7.0)	4 (6.9)	1 (8.3)	2 (11.1)	11 (7.6)
振戦	2 (3.5)	5 (8.6)	1 (8.3)	1 (5.6)	9 (6.2)
傾眠	3 (5.3)	2 (3.4)	1 (8.3)	0	6 (4.1)
妊娠、産褥および周産期の状態					
妊娠	1 (1.8)	3 (5.2)	0	0	4 (2.8)
精神障害					
うつ病	7 (12.3)	6 (10.3)	1 (8.3)	1 (5.6)	15 (10.3)
不眠症	2 (3.5)	2 (3.4)	1 (8.3)	1 (5.6)	6 (4.1)
神経過敏	1 (1.8)	4 (6.9)	0	1 (5.6)	6 (4.1)
不安	1 (1.8)	1 (1.7)	0	2 (11.1)	4 (2.8)
ストレス	2 (3.5)	1 (1.7)	0	1 (5.6)	4 (2.8)
攻撃性	2 (3.5)	1 (1.7)	0	0	3 (2.1)
生殖系および乳房障害					
月経困難症	1 (1.8)	1 (1.7)	2 (16.7)	0	4 (2.8)
血管障害					
高血圧	2 (3.5)	0	0	1 (5.6)	3 (2.1)

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

表 2.7.4.2-19　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：N167 試験（成人 GTC 集団）

器官別大分類 基本語	先行試験 (N01057 又は N166 試験) の投与群				
	N01057 試験 プラセボ群 (N=57)	N01057 試験 レベチラセタム群 (N=58)	N166 試験 プラセボ群 (N=12)	N166 試験 レベチラセタム群 (N=18)	全体 (N=145)
因果関係が否定できないすべての有害事象 発現例数	18 (31.6)	17 (29.3)	5 (41.7)	4 (22.2)	44 (30.3)
一般・全身障害および投与部位の状態					
疲労	2 (3.5)	1 (1.7)	1 (8.3)	0	4 (2.8)
臨床検査					
体重増加	2 (3.5)	3 (5.2)	0	1 (5.6)	6 (4.1)
神経系障害					
浮動性めまい	3 (5.3)	3 (5.2)	2 (16.7)	0	8 (5.5)
頭痛	3 (5.3)	2 (3.4)	1 (8.3)	1 (5.6)	7 (4.8)
傾眠	2 (3.5)	2 (3.4)	1 (8.3)	0	5 (3.4)
精神障害					
うつ病	5 (8.8)	3 (5.2)	0	0	8 (5.5)

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

iii)　高度の有害事象

N167 試験の成人患者集団に認められた高度の有害事象を表 2.7.4.2-20 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 145 例中 23 例（15.9%）に認められた。

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

表 2.7.4.2-20　高度の有害事象：N167 試験（成人 GTC 集団）

器官別大分類 基本語	先行試験 (N01057 又は N166 試験)				
	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)
高度の有害事象発現例数	9 (15.8)	11 (19.0)	0	3 (16.7)	23 (15.9)
胃腸障害	1 (1.8)	1 (1.7)	0	1 (5.6)	3 (2.1)
上腹部痛	0	0	0	1 (5.6)	1 (0.7)
便秘	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)
消化不良	0	1 (1.7)	0	0	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.5)	1 (1.7)	0	0	3 (2.1)
胸痛	1 (1.8)	1 (1.7)	0	0	2 (1.4)
多臓器不全	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)
潰瘍	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)
感染症および寄生虫症	1 (1.8)	1 (1.7)	0	0	2 (1.4)
虫垂炎	0	1 (1.7)	0	0	1 (0.7)
耳感染	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)
副鼻腔炎	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	2 (3.5)	2 (3.4)	0	0	4 (2.8)
足骨折	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)
手骨折	0	1 (1.7)	0	0	1 (0.7)
関節損傷	0	1 (1.7)	0	0	1 (0.7)
肩甲骨骨折	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)
手首関節骨折	0	1 (1.7)	0	0	1 (0.7)
臨床検査	0	1 (1.7)	0	0	1 (0.7)
血中ブドウ糖増加	0	1 (1.7)	0	0	1 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	3 (5.2)	0	0	3 (2.1)
関節痛	0	1 (1.7)	0	0	1 (0.7)
側腹部痛	0	1 (1.7)	0	0	1 (0.7)
変形性関節症	0	1 (1.7)	0	0	1 (0.7)
四肢痛	0	1 (1.7)	0	0	1 (0.7)
側弯症	0	1 (1.7)	0	0	1 (0.7)
神経系障害	3 (5.3)	3 (5.2)	0	2 (11.1)	8 (5.5)
反射消失	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)
昏睡	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)
痙攣	1 (1.8)	2 (3.4)	0	0	3 (2.1)
浮動性めまい	0	1 (1.7)	0	0	1 (0.7)
大発作痙攣	0	0	0	1 (5.6)	1 (0.7)
頭痛	0	0	0	1 (5.6)	1 (0.7)
てんかん重積状態	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)
妊娠、産褥および周産期の状態	2 (3.5)	0	0	0	2 (1.4)
流産	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)
胎児死亡	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)
精神障害	3 (5.3)	2 (3.4)	0	0	5 (3.4)
攻撃性	1 (1.8)	1 (1.7)	0	0	2 (1.4)
自殺既遂	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)
うつ病	1 (1.8)	1 (1.7)	0	0	2 (1.4)
精神病性障害	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)
自殺念慮	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)
腎および尿路障害	0	1 (1.7)	0	0	1 (0.7)
腎結石症	0	1 (1.7)	0	0	1 (0.7)
血管障害	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)
深部静脈血栓症	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 17.0
再解析（5.3.5.4.1）Table 8.94

（2） 小児患者集団

1） 国内第 III 相試験（N01363 試験）

i) 有害事象発現例数の概要

N01363 試験で認められた有害事象発現例数の概要を表 2.7.4.2-21 に示した。

有害事象は 13 例中 13 例（100%）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 5 例（38.5%）に認められた。

死亡及び重篤な有害事象の報告はなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 1 例（7.7%）に認められた［詳細は 2.7.4.2.1.5（2）1）項参照］。

表 2.7.4.2-21　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)
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	5 (38.5)
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)

例数 (%)
N01363 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 9-3

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

N01363 試験で認められた有害事象を表 2.7.4.2-22 に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.4.2-23 に示した。

発現率の高い有害事象は鼻咽頭炎、痙攣、傾眠（各 3 例、23.1%）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（3 例、23.1%）であり、その他の事象は各 1 例に発現した。

表 2.7.4.2-22　すべての有害事象：N01363 試験（SS）

器官別大分類 基本語	レベチラセタム投与例 (N=13)
すべての有害事象発現例数	13 (100)
胃腸障害	3 (23.1)
下痢	2 (15.4)
齲歯	1 (7.7)
口内炎	1 (7.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (7.7)
発熱	1 (7.7)
感染症および寄生虫症	5 (38.5)
鼻咽頭炎	3 (23.1)
膿痂疹	1 (7.7)
中耳炎	1 (7.7)
マイコプラズマ性肺炎	1 (7.7)
傷害、中毒および処置合併症	3 (23.1)
節足動物刺傷	1 (7.7)
挫傷	1 (7.7)
裂傷	1 (7.7)
皮下血腫	1 (7.7)
臨床検査	1 (7.7)
心電図ＱＴ延長	1 (7.7)
代謝および栄養障害	1 (7.7)
食欲減退	1 (7.7)
筋骨格系および結合組織障害	1 (7.7)
四肢痛	1 (7.7)
神経系障害	7 (53.8)
痙攣	3 (23.1)
傾眠	3 (23.1)
運動緩慢	1 (7.7)
頭痛	1 (7.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (23.1)
鼻出血	1 (7.7)
気道出血	1 (7.7)
アレルギー性鼻炎	1 (7.7)
皮膚および皮下組織障害	2 (15.4)
皮膚炎	1 (7.7)
過剰肉芽組織	1 (7.7)
発疹	1 (7.7)

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

表 2.7.4.2-23　治験薬との因果関係が否定できないすべての有害事象：N01363 試験（SS）

器官別大分類 　基本語	レベチラセタム投与例 (N=13)
因果関係が否定できないすべての有害事象発現例数	5 (38.5)
胃腸障害	1 (7.7)
下痢	1 (7.7)
臨床検査	1 (7.7)
心電図ＱＴ延長	1 (7.7)
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
再解析（5.3.5.4.1）Table 8.45

iii)　高度の有害事象

N01363 試験で認められた有害事象は重症度別に 2.7.4.7 項付録に示した。

有害事象はいずれも重症度が軽度又は中等度であった。

2)　外国第 III 相試験（N01057 試験）

i)　有害事象発現例数の概要

N01057 試験の小児患者集団における有害事象発現例数の概要を表 2.7.4.2-24 に示した。

有害事象はレベチラセタム群及びプラセボ群でそれぞれ 9 例中 6 例（66.7%）及び 8 例中 5 例（62.5%）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 3 例（33.3%）及び 1 例（12.5%）に認められた。

レベチラセタム群及びプラセボ群共に、死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-24　有害事象発現例数の概要：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)
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	1 (12.5)	3 (33.3)
死亡	0	0
重篤な有害事象	0	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 8.4

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 試験の小児患者集団に認められた有害事象を表 2.7.4.2-25 に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.4.2-26 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鼻咽頭炎（3 例、33.3%）であり、プラセボ群では頭痛（2 例、25.0%）であった。

両投与群共に、2 例以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象はなかった。

表 2.7.4.2-25　すべての有害事象：N01057 試験（小児 ITT 集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=8)	レベチラセタム群 (N=9)
すべての有害事象発現例数	5 (62.5)	6 (66.7)
心臓障害	0	1 (11.1)
伝導障害	0	1 (11.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (25.0)	1 (11.1)
発熱	1 (12.5)	1 (11.1)
インフルエンザ様疾患	1 (12.5)	0
免疫系障害	0	1 (11.1)
季節性アレルギー	0	1 (11.1)
感染症および寄生虫症	1 (12.5)	5 (55.6)
鼻咽頭炎	0	3 (33.3)
中耳炎	0	1 (11.1)
副鼻腔炎	0	1 (11.1)
上気道感染	0	1 (11.1)
水痘	0	1 (11.1)
ウイルス感染	1 (12.5)	1 (11.1)
傷害、中毒および処置合併症	1 (12.5)	0
挫傷	1 (12.5)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (12.5)	0
四肢痛	1 (12.5)	0
神経系障害	3 (37.5)	0
浮動性めまい	1 (12.5)	0
頭痛	2 (25.0)	0
錯感覚	1 (12.5)	0
傾眠	1 (12.5)	0
精神障害	1 (12.5)	3 (33.3)
異常行動	1 (12.5)	1 (11.1)
攻撃性	0	1 (11.1)
怒り	0	1 (11.1)
易刺激性	0	1 (11.1)
気分動揺	0	1 (11.1)
拒絶症	0	1 (11.1)
自殺念慮	0	1 (11.1)
睡眠障害	1 (12.5)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (12.5)	1 (11.1)
上気道咳症候群	0	1 (11.1)
口腔咽頭痛	1 (12.5)	0
皮膚および皮下組織障害	0	2 (22.2)
貨幣状湿疹	0	1 (11.1)
ばら色粃糠疹	0	1 (11.1)
血管障害	0	1 (11.1)
高血圧	0	1 (11.1)

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

表 2.7.4.2-26　治験薬との因果関係が否定できないすべての有害事象：N01057 試験（小児 ITT 集団）

器官別大分類 　基本語	プラセボ群 (N=8)	レベチラセタム群 (N=9)
因果関係が否定できないすべての有害事象発現例数	1 (12.5)	3 (33.3)
心臓障害	0	1 (11.1)
伝導障害	0	1 (11.1)
精神障害	1 (12.5)	3 (33.3)
異常行動	1 (12.5)	1 (11.1)
攻撃性	0	1 (11.1)
怒り	0	1 (11.1)
易刺激性	0	1 (11.1)
気分動揺	0	1 (11.1)
拒絶症	0	1 (11.1)

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

iii)　高度の有害事象

N01057 試験の小児患者集団に認められた有害事象は、重症度別に 2.7.4.7 項付録に示した。

有害事象はいずれも重症度が軽度又は中等度であった。

3)　外国第 III 相試験（N166 試験）

i)　有害事象発現例数の概要

N166 試験の小児患者集団における有害事象発現例数の概要を表 2.7.4.2-27 に示した。

レベチラセタム群では、有害事象は 2 例中 2 例（100%）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 1 例（50.0%）に認められた。死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

プラセボ群の 2 例には、有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-27　有害事象発現例数の概要：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)
有害事象発現例数	0	2 (100)
因果関係が否定できない有害事象	0	1 (50.0)
死亡	0	0
重篤な有害事象	0	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 8.6

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 試験の小児患者集団に認められた有害事象を表 2.7.4.2-28 に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.4.2-29 に示した。

レベチラセタム群で認められた有害事象はいずれも 1 例ずつの発現であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、傾眠（1 例、50.0%）のみであった。

プラセボ群では有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-28　すべての有害事象：N166 試験（小児 GTC 集団）

器官別大分類 　基本語	プラセボ群 (N=2)	レベチラセタム群 (N=2)
すべての有害事象発現例数	0	2 (100)
感染症および寄生虫症	0	1 (50.0)
咽頭炎	0	1 (50.0)
神経系障害	0	2 (100)
頭痛	0	1 (50.0)
傾眠	0	1 (50.0)
緊張性頭痛	0	1 (50.0)
精神障害	0	1 (50.0)
攻撃性	0	1 (50.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (50.0)
咳嗽	0	1 (50.0)

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 17.0
再解析（5.3.5.4.1）Table 8.18

表 2.7.4.2-29　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（小児 GTC 集団）

器官別大分類 　基本語	プラセボ群 (N=2)	レベチラセタム群 (N=2)
因果関係が否定できないすべての有害事象発現例数	0	1 (50.0)
神経系障害	0	1 (50.0)
傾眠	0	1 (50.0)

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 17.0
再解析（5.3.5.4.1）Table 8.44

iii)　高度の有害事象

N166 試験の小児患者集団に認められた有害事象は、重症度別に 2.7.4.7 項付録に示した。

有害事象はいずれも重症度が軽度であった。

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 試験の小児患者集団における有害事象発現例数の概要を表 2.7.4.2-30 に示した。

有害事象は 11 例中 11 例（100%）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 3 例（27.3%）に認められた。

死亡の報告はなかった。重篤な有害事象は 2 例（18.2%）、治験薬の投与中止に至った有害事象は 1 例（9.1%）に認められた［詳細は 2.7.4.2.1.4（2）4）及び 2.7.4.2.1.5（2）4）項参照］。

表 2.7.4.2-30　有害事象発現例数の概要：N01361 試験（小児 SS）

	全体 (N=11)
有害事象発現例数	11 (100)
因果関係が否定できない有害事象	3 (27.3)
死亡	0
重篤な有害事象	2 (18.2)
治験薬の投与中止に至った有害事象	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
再解析（5.3.5.4.1）Table 8.8

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 試験の小児患者集団に認められた有害事象を表 2.7.4.2-31 に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.4.2-32 に示した。

発現率の高い有害事象は、鼻咽頭炎（8 例、72.7%）、痙攣（7 例、63.6%）、インフルエンザ（4 例、36.4%）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、心電図 QT 延長（2 例、18.2%）であった。

表 2.7.4.2-31　すべての有害事象：N01361 試験（小児 SS）

器官別大分類 　基本語	全体 (N=11)
すべての有害事象発現例数	11 (100)
耳および迷路障害	1 (9.1)
回転性めまい	1 (9.1)
眼障害	1 (9.1)
眼脂	1 (9.1)
胃腸障害	7 (63.6)
齲歯	3 (27.3)
嘔吐	3 (27.3)
便秘	1 (9.1)
腸炎	1 (9.1)
口内炎	1 (9.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (18.2)
発熱	2 (18.2)
感染症および寄生虫症	10 (90.9)
鼻咽頭炎	8 (72.7)
インフルエンザ	4 (36.4)
気管支炎	2 (18.2)
結膜炎	2 (18.2)
中耳炎	2 (18.2)
急性副鼻腔炎	1 (9.1)
ヘルペス性状湿疹	1 (9.1)
胃腸炎	1 (9.1)
咽頭扁桃炎	1 (9.1)
肺炎	1 (9.1)
副鼻腔炎	1 (9.1)
皮膚カンジダ	1 (9.1)
水痘	1 (9.1)
傷害、中毒および処置合併症	3 (27.3)
節足動物咬傷	1 (9.1)
足骨折	1 (9.1)
創傷出血	1 (9.1)
臨床検査	2 (18.2)
心電図ＱＴ延長	2 (18.2)
筋骨格系および結合組織障害	1 (9.1)
四肢痛	1 (9.1)
神経系障害	7 (63.6)
痙攣	7 (63.6)
頭痛	1 (9.1)
精神障害	1 (9.1)
攻撃性	1 (9.1)
腎および尿路障害	1 (9.1)
腎尿細管障害	1 (9.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (27.3)
アレルギー性鼻炎	1 (9.1)
睡眠時無呼吸症候群	1 (9.1)
喘息発作重積	1 (9.1)
上気道の炎症	1 (9.1)
皮膚および皮下組織障害	2 (18.2)
皮膚びらん	1 (9.1)
皮膚剥脱	1 (9.1)

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 17.0
データカットオフ時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の中間解析結果
再解析（5.3.5.4.1）Table 8.21

表 2.7.4.2-32　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（小児 SS）

器官別大分類 　基本語	全体 (N=11)
因果関係が否定できないすべての有害事象発現例数	3 (27.3)
臨床検査 　心電図ＱＴ延長	2 (18.2) 2 (18.2)
精神障害 　攻撃性	1 (9.1) 1 (9.1)

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 8.47

iii)　高度の有害事象

N01361 試験の小児患者集団に認められた高度の有害事象を表 2.7.4.2-33 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った。高度の有害事象として、喘息発作重積が 11 例中 1 例（9.1%）に認められた。

表 2.7.4.2-33　高度の有害事象：N01361 試験（小児 SS）

器官別大分類 　基本語	全体 (N=11)
高度の有害事象発現例数	1 (9.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 　喘息発作重積	1 (9.1) 1 (9.1)

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 8.93

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 試験の小児患者集団における有害事象発現例数の概要を表 2.7.4.2-34 に示した。

有害事象は 17 例中 10 例（58.8%）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 7 例（41.2%）に認められた。

死亡の報告はなかった。重篤な有害事象は 2 例（11.8%）、治験薬の投与中止に至った有害事象は 1 例（5.9%）に認められた［詳細は 2.7.4.2.1.4（2）5）及び 2.7.4.2.1.5（2）5）項参照］。

表 2.7.4.2-34　有害事象発現例数の概要：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)
有害事象発現例数	3 (42.9)	4 (57.1)	1 (100)	2 (100)	10 (58.8)
因果関係が否定できない有害事象	3 (42.9)	2 (28.6)	0	2 (100)	7 (41.2)
死亡	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	1 (14.3)	0	0	1 (50.0)	2 (11.8)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (14.3)	0	0	0	1 (5.9)

例数 (%)
再解析（5.3.5.4.1）Table 8.10

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 試験の小児患者集団に認められた有害事象を表 2.7.4.2-35 に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.4.2-36 に示した。

発現率の高い有害事象は発熱、インフルエンザ（各 3 例、17.6%）、痙攣、頭痛、てんかん重積状態、振戦、攻撃性、歯ぎしり（各 2 例、11.8%）であった。

発現率の高い治験薬との因果関係が否定できない有害事象は攻撃性（2 例、11.8%）であった。

表 2.7.4.2-35　すべての有害事象：N167 試験（小児 GTC 集団）

器官別大分類 基本語	先行試験 (N01057 又は N166 試験) の投与群				
	N01057 試験 プラセボ群 (N=7)	N01057 試験 レベチラセタム群 (N=7)	N166 試験 プラセボ群 (N=1)	N166 試験 レベチラセタム群 (N=2)	全体 (N=17)
すべての有害事象発現例数	3 (42.9)	4 (57.1)	1 (100)	2 (100)	10 (58.8)
胃腸障害	2 (28.6)	1 (14.3)	0	0	3 (17.6)
齲歯	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.9)
胃腸障害	1 (14.3)	0	0	0	1 (5.9)
歯痛	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.9)
嘔吐	1 (14.3)	0	0	0	1 (5.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (28.6)	1 (14.3)	0	0	3 (17.6)
発熱	2 (28.6)	1 (14.3)	0	0	3 (17.6)
顔面浮腫	1 (14.3)	0	0	0	1 (5.9)
疲労	1 (14.3)	0	0	0	1 (5.9)
歩行障害	1 (14.3)	0	0	0	1 (5.9)
感染症および寄生虫症	2 (28.6)	3 (42.9)	1 (100)	1 (50.0)	7 (41.2)
インフルエンザ	0	2 (28.6)	1 (100)	0	3 (17.6)
耳感染	1 (14.3)	0	0	0	1 (5.9)
鼻咽頭炎	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.9)
咽頭炎	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.9)
癜風	1 (14.3)	0	0	0	1 (5.9)
扁桃炎	1 (14.3)	0	0	0	1 (5.9)
上気道感染	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.9)
尿路感染	0	0	0	1 (50.0)	1 (5.9)
ウイルス感染	1 (14.3)	0	0	0	1 (5.9)
臨床検査	1 (14.3)	3 (42.9)	0	0	4 (23.5)
抗痙攣剤濃度減少	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.9)
血中カルシウム増加	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.9)
血中リン増加	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.9)
平均赤血球容積増加	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.9)
酸素飽和度低下	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.9)
血小板数増加	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.9)
総蛋白増加	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.9)
体重増加	1 (14.3)	0	0	0	1 (5.9)
代謝および栄養障害	1 (14.3)	0	0	0	1 (5.9)
低カルシウム血症	1 (14.3)	0	0	0	1 (5.9)
筋骨格系および結合組織障害	1 (14.3)	0	0	0	1 (5.9)
頚部痛	1 (14.3)	0	0	0	1 (5.9)
神経系障害	2 (28.6)	1 (14.3)	1 (100)	2 (100)	6 (35.3)
痙攣	1 (14.3)	0	0	1 (50.0)	2 (11.8)
頭痛	1 (14.3)	0	1 (100)	0	2 (11.8)
てんかん重積状態	0	1 (14.3)	0	1 (50.0)	2 (11.8)
振戦	2 (28.6)	0	0	0	2 (11.8)
浮動性めまい	0	0	0	1 (50.0)	1 (5.9)
企図振戦	1 (14.3)	0	0	0	1 (5.9)
傾眠	1 (14.3)	0	0	0	1 (5.9)
精神障害	3 (42.9)	2 (28.6)	0	0	5 (29.4)
攻撃性	2 (28.6)	0	0	0	2 (11.8)
歯ぎしり	1 (14.3)	1 (14.3)	0	0	2 (11.8)
異常行動	1 (14.3)	0	0	0	1 (5.9)
精神緩慢	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.9)
腎および尿路障害	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.9)
蛋白尿	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (14.3)	1 (14.3)	0	0	2 (11.8)
咳嗽	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.9)
鼻出血	1 (14.3)	0	0	0	1 (5.9)
鼻閉	1 (14.3)	0	0	0	1 (5.9)
鼻漏	1 (14.3)	0	0	0	1 (5.9)
皮膚および皮下組織障害	1 (14.3)	0	0	0	1 (5.9)
発疹	1 (14.3)	0	0	0	1 (5.9)

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

表 2.7.4.2-36　治験薬との因果関係が否定できないすべての有害事象：N167 試験（小児 GTC 集団）

器官別大分類 基本語	先行試験 (N01057 又は N166 試験) の投与群				
	N01057 試験 プラセボ群 (N=7)	N01057 試験 レベチラセタム群 (N=7)	N166 試験 プラセボ群 (N=1)	N166 試験 レベチラセタム群 (N=2)	全体 (N=17)
因果関係が否定できないすべての有害事象発現例数	3 (42.9)	2 (28.6)	0	2 (100)	7 (41.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (14.3)	0	0	0	1 (5.9)
歩行障害	1 (14.3)	0	0	0	1 (5.9)
臨床検査	1 (14.3)	2 (28.6)	0	0	3 (17.6)
抗痙攣剤濃度減少	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.9)
血中カルシウム増加	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.9)
血中リン増加	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.9)
平均赤血球容積増加	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.9)
血小板数増加	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.9)
総蛋白増加	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.9)
体重増加	1 (14.3)	0	0	0	1 (5.9)
神経系障害	2 (28.6)	0	0	2 (100)	4 (23.5)
痙攣	0	0	0	1 (50.0)	1 (5.9)
企図振戦	1 (14.3)	0	0	0	1 (5.9)
てんかん重積状態	0	0	0	1 (50.0)	1 (5.9)
振戦	1 (14.3)	0	0	0	1 (5.9)
精神障害	2 (28.6)	0	0	0	2 (11.8)
攻撃性	2 (28.6)	0	0	0	2 (11.8)
腎および尿路障害	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.9)
蛋白尿	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.9)

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

iii)　高度の有害事象

N167 試験の小児患者集団に認められた高度の有害事象を表 2.7.4.2-37 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った。高度の有害事象として、てんかん重積状態が 17 例中 2 例（11.8%）に認められた。

表 2.7.4.2-37　高度の有害事象：N167 試験（小児 GTC 集団）

器官別大分類 基本語	先行試験 (N01057 又は N166 試験) の投与群				
	N01057 試験 プラセボ群 (N=7)	N01057 試験 レベチラセタム群 (N=7)	N166 試験 プラセボ群 (N=1)	N166 試験 レベチラセタム群 (N=2)	全体 (N=17)
高度の有害事象発現例数	0	1 (14.3)	0	1 (50.0)	2 (11.8)
神経系障害	0	1 (14.3)	0	1 (50.0)	2 (11.8)
てんかん重積状態	0	1 (14.3)	0	1 (50.0)	2 (11.8)

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 17.0
再解析（5.3.5.4.1）Table 8.95

2.7.4.2.1.2　発現時期別の有害事象

（1）　成人患者集団

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

N01159 試験及び N01361 試験でレベチラセタムが投与された成人患者集団における発現率 2%以上の有害事象を発現時期別（12 週間ごと）に集計した。その結果を表 2.7.4.2-38 に示した。

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

表 2.7.4.2-38　発現時期別の有害事象（発現率 2%以上）：
N01159＋N01361 試験（成人患者集団）

器官別大分類 基本語	レベチラセタム投与例											
	≥1d, ≤12w (N=218)	>12w, ≤24w (N=130)	>24w, ≤36w (N=121)	>36w, ≤48w (N=29)	>48w, ≤60w (N=27)	>60w, ≤72w (N=25)	>72w, ≤84w (N=22)	>84w, ≤96w (N=17)	>96w, ≤108w (N=16)	>108w, ≤120w (N=14)	>120w, ≤132w (N=13)	>132w (N=11)
すべての有害事象発現例数	77 (35.3)	51 (39.2)	34 (28.1)	19 (65.5)	17 (63.0)	11 (44.0)	10 (45.5)	8 (47.1)	10 (62.5)	8 (57.1)	6 (46.2)	9 (81.8)
胃腸障害												
便秘	4 (1.8)	3 (2.3)	1 (0.8)	0	0	1 (4.0)	0	1 (5.9)	0	0	0	1 (9.1)
齲歯	1 (0.5)	0	0	1 (3.4)	0	1 (4.0)	1 (4.5)	0	0	0	1 (7.7)	1 (9.1)
下痢	6 (2.8)	3 (2.3)	1 (0.8)	2 (6.9)	1 (3.7)	0	0	1 (5.9)	1 (6.3)	1 (7.1)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態												
発熱	4 (1.8)	2 (1.5)	2 (1.7)	0	0	0	1 (4.5)	1 (5.9)	0	0	0	1 (9.1)
感染症および寄生虫症												
インフルエンザ	1 (0.5)	0	1 (0.8)	1 (3.4)	0	1 (4.0)	0	1 (5.9)	0	0	0	0
鼻咽頭炎	19 (8.7)	14 (10.8)	12 (9.9)	8 (27.6)	6 (22.2)	0	3 (13.6)	1 (5.9)	1 (6.3)	1 (7.1)	3 (23.1)	1 (9.1)
上気道感染	4 (1.8)	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	0	1 (4.5)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症												
挫傷	1 (0.5)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (6.9)	2 (7.4)	1 (4.0)	2 (9.1)	1 (5.9)	1 (6.3)	0	0	1 (9.1)
擦過傷	1 (0.5)	1 (0.8)	2 (1.7)	1 (3.4)	1 (3.7)	0	0	0	1 (6.3)	0	1 (7.7)	1 (9.1)
臨床検査												
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (1.4)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
好中球数減少	3 (1.4)	3 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血小板数減少	5 (2.3)	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	5 (2.3)	4 (3.1)	2 (1.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重減少	2 (0.9)	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (5.9)	0	0	0	0
神経系障害												
頭痛	8 (3.7)	3 (2.3)	3 (2.5)	2 (6.9)	1 (3.7)	1 (4.0)	1 (4.5)	0	0	0	0	0
傾眠	10 (4.6)	0	1 (0.8)	1 (3.4)	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害												
咳嗽	2 (0.9)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (4.0)	0	0	0	0	1 (7.7)	1 (9.1)

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 17.0
N＝各期間の被験者数
データカットオフ時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の中間解析結果
再解析（5.3.5.4.1）Table 8.102、Table 8.116

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

N01057/N166 試験及び N167 試験でレベチラセタムが投与された成人患者集団における発現率 2%以上の有害事象を発現時期別（12 週間ごと）に集計した。その結果を表 2.7.4.2-39 に示した。

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

表 2.7.4.2-39　発現時期別の有害事象（発現率 2%以上）：
N01057/N166＋N167 試験（成人患者集団）

器官別大分類 基本語	レベチラセタム投与例											
	≥1d, ≤12w (N=165)	>12w, ≤24w (N=152)	>24w, ≤36w (N=146)	>36w, ≤48w (N=134)	>48w, ≤60w, (N=130)	>60w, ≤72w (N=128)	>72w, ≤84w (N=125)	>84w, ≤96w (N=115)	>96w, ≤108w (N=110)	>108w, ≤120w (N=95)	>120w, ≤132w (N=80)	>132w (N=71)
すべての有害事象発現例数	99 (60.0)	64 (42.1)	59 (40.4)	39 (29.1)	47 (36.2)	28 (21.9)	35 (28.0)	17 (14.8)	23 (20.9)	13 (13.7)	10 (12.5)	28 (39.4)
眼障害												
霧視	1 (0.6)	2 (1.3)	0	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
胃腸障害												
腹痛	2 (1.2)	0	3 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.4)
上腹部痛	3 (1.8)	1 (0.7)	2 (1.4)	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.1)	0	0
便秘	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
下痢	9 (5.5)	2 (1.3)	1 (0.7)	0	2 (1.5)	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (1.3)	2 (2.8)
悪心	8 (4.8)	0	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	2 (2.8)
歯痛	2 (1.2)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.4)
嘔吐	4 (2.4)	1 (0.7)	3 (2.1)	0	2 (1.5)	0	0	1 (0.9)	2 (1.8)	0	0	2 (2.8)
一般・全身障害および投与部位の状態												
胸痛	2 (1.2)	1 (0.7)	0	0	0	0	2 (1.6)	0	1 (0.9)	1 (1.1)	0	0
疲労	13 (7.9)	3 (2.0)	2 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
疼痛	2 (1.2)	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症												
気管支炎	2 (1.2)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.8)
インフルエンザ	5 (3.0)	4 (2.6)	4 (2.7)	4 (3.0)	1 (0.8)	2 (1.6)	2 (1.6)	2 (1.7)	1 (0.9)	2 (2.1)	0	0
鼻咽頭炎	10 (6.1)	6 (3.9)	6 (4.1)	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (2.3)	3 (2.4)	1 (0.9)	4 (3.6)	2 (2.1)	0	2 (2.8)
咽頭炎	0	2 (1.3)	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)
副鼻腔炎	3 (1.8)	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)
歯膿瘍	0	3 (2.0)	0	0	0	1 (0.8)	2 (1.6)	0	0	0	0	1 (1.4)
歯感染	1 (0.6)	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)
上気道感染	3 (1.8)	0	1 (0.7)	0	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.4)
尿路感染	4 (2.4)	3 (2.0)	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.5)	1 (0.8)	0	1 (0.9)	2 (1.8)	0	0	1 (1.4)
傷害、中毒および処置合併症												
挫傷	2 (1.2)	2 (1.3)	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	1 (0.9)	0	1 (1.3)	0
擦過傷	0	0	1 (0.7)	0	2 (1.5)	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (1.3)	1 (1.4)
裂傷	4 (2.4)	0	2 (1.4)	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (1.4)
靭帯捻挫	2 (1.2)	1 (0.7)	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (1.4)
臨床検査												
体重減少	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (1.4)
体重増加	5 (3.0)	3 (2.0)	1 (0.7)	0	4 (3.1)	0	1 (0.8)	0	2 (1.8)	0	0	1 (1.4)
代謝および栄養障害												
食欲減退	2 (1.2)	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)
筋骨格系および結合組織障害												
関節痛	0	2 (1.3)	2 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.9)	0	0	0	0
背部痛	1 (0.6)	0	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0
筋痙縮	1 (0.6)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	1 (1.4)

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

表 2.7.4.2-39　発現時期別の有害事象（発現率 2%以上）：N01057/N166＋N167 試験（成人患者集団）（続き）

器官別大分類 基本語	レベチラセタム投与例											
	≥1d, ≤12w (N=165)	>12w, ≤24w (N=152)	>24w, ≤36w (N=146)	>36w, ≤48w (N=134)	>48w, ≤60w, (N=130)	>60w, ≤72w (N=128)	>72w, ≤84w (N=125)	>84w, ≤96w (N=115)	>96w, ≤108w (N=110)	>108w, ≤120w (N=95)	>120w, ≤132w (N=80)	>132w (N=71)
筋骨格系および結合組織障害 (続き)												
筋骨格痛	1 (0.6)	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	2 (2.8)
頚部痛	3 (1.8)	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (1.4)
四肢痛	1 (0.6)	0	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	2 (2.8)
神経系障害												
運動失調	0	0	2 (1.4)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (1.4)
痙攣	0	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (2.6)	1 (0.9)	0	1 (1.3)	2 (2.8)
浮動性めまい	10 (6.1)	6 (3.9)	8 (5.5)	2 (1.5)	2 (1.5)	1 (0.8)	2 (1.6)	0	2 (1.8)	0	0	0
頭痛	16 (9.7)	12 (7.9)	6 (4.1)	9 (6.7)	8 (6.2)	3 (2.3)	7 (5.6)	2 (1.7)	3 (2.7)	2 (2.1)	2 (2.5)	3 (4.2)
感覚鈍麻	3 (1.8)	0	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
錯感覚	2 (1.2)	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
傾眠	11 (6.7)	3 (2.0)	1 (0.7)	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
振戦	5 (3.0)	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.6)	1 (0.9)	0	1 (1.1)	0	1 (1.4)
妊娠、産褥および周産期の状態												
妊娠	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (1.1)	0	1 (1.4)
精神障害												
攻撃性	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (1.4)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
不安	2 (1.2)	1 (0.7)	2 (1.4)	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
精神緩慢	2 (1.2)	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
うつ病	1 (0.6)	4 (2.6)	4 (2.7)	4 (3.0)	1 (0.8)	0	0	2 (1.7)	1 (0.9)	0	2 (2.5)	1 (1.4)
不眠症	3 (1.8)	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (1.6)	1 (0.8)	0	0	0	0	0
易刺激性	4 (2.4)	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
気分動揺	3 (1.8)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経過敏	2 (1.2)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
ストレス	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0
生殖系および乳房障害												
月経困難症	4 (2.4)	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害												
咳嗽	3 (1.8)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0
血管障害												
高血圧	1 (0.6)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (1.1)	0	1 (1.4)

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

（2） 小児患者集団

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

N01363 試験及び N01361 試験でレベチラセタムが投与された小児患者集団における発現率 2%以上の有害事象を発現時期別（12 週間ごと）に集計した。その結果を表 2.7.4.2-40 に示した。

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

表 2.7.4.2-40　発現時期別の有害事象（発現率 2%以上）：
N01363＋N01361 試験（小児患者集団）

器官別大分類 基本語	レベチラセタム投与例											
	≥1d, ≤12w (N=13)	>12w, ≤24w (N=11)	>24w, ≤36w (N=11)	>36w, ≤48w (N=11)	>48w, ≤60w (N=10)	>60w, ≤72w (N=10)	>72w, ≤84w (N=10)	>84w, ≤96w (N=9)	>96w, ≤108w (N=6)	>108w, ≤120w (N=5)	>120w, ≤132w (N=5)	>132w (N=4)
すべての有害事象発現例数	11 (84.6)	6 (54.5)	9 (81.8)	7 (63.6)	4 (40.0)	4 (40.0)	5 (50.0)	5 (55.6)	4 (66.7)	2 (40.0)	3 (60.0)	1 (25.0)
耳および迷路障害												
回転性めまい	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害												
眼脂	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0
胃腸障害												
便秘	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
齲歯	1 (7.7)	0	2 (18.2)	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0
下痢	2 (15.4)	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0
口内炎	1 (7.7)	0	0	1 (9.1)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	0	0	0	2 (18.2)	0	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)
一般・全身障害および投与部位の状態												
発熱	1 (7.7)	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (20.0)	0
感染症および寄生虫症												
急性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0
気管支炎	0	0	0	1 (9.1)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0
結膜炎	0	0	1 (9.1)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0
ヘルペス性状湿疹	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (20.0)	0	0
膿痂疹	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	0	0	1 (9.1)	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (16.7)	0	0	0
鼻咽頭炎	2 (15.4)	1 (9.1)	4 (36.4)	2 (18.2)	1 (10.0)	1 (10.0)	4 (40.0)	3 (33.3)	2 (33.3)	2 (40.0)	3 (60.0)	1 (25.0)
中耳炎	0	1 (9.1)	0	1 (9.1)	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0
咽頭扁桃炎	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0
肺炎	0	0	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
マイコプラズマ性肺炎	0	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚カンジダ	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0
水痘	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症												
節足動物咬傷	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
節足動物刺傷	0	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
挫傷	0	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
足骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0
裂傷	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮下血腫	0	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
創傷出血	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 17.0
N＝各期間の被験者数
データカットオフ時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の中間解析結果
再解析（5.3.5.4.1）Table 8.103、Table 8.117

表 2.7.4.2-40　発現時期別の有害事象（発現率 2%以上）：
N01363＋N01361 試験（小児患者集団）（続き）

器官別大分類 基本語	レベチラセタム投与例											
	≥1d, ≤12w (N=13)	>12w, ≤24w (N=11)	>24w, ≤36w (N=11)	>36w, ≤48w (N=11)	>48w, ≤60w (N=10)	>60w, ≤72w (N=10)	>72w, ≤84w (N=10)	>84w, ≤96w (N=9)	>96w, ≤108w (N=6)	>108w, ≤120w (N=5)	>120w, ≤132w (N=5)	>132w (N=4)
臨床検査												
心電図ＱＴ延長	0	0	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害												
食欲減退	0	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害												
四肢痛	1 (7.7)	0	1 (9.1)	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0
神経系障害												
運動緩慢	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痙攣	3 (23.1)	2 (18.2)	4 (36.4)	2 (18.2)	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (11.1)	0	0	1 (20.0)	0
頭痛	1 (7.7)	0	0	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
傾眠	3 (23.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害												
攻撃性	0	0	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害												
腎尿細管障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害												
鼻出血	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気道出血	1 (7.7)	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0
喘息発作重積	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0
上気道の炎症	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害												
皮膚炎	0	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
過剰肉芽組織	0	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発疹	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚びらん	0	0	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚剥脱	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 17.0
N＝各期間の被験者数
データカットオフ時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の中間解析結果
再解析（5.3.5.4.1）Table 8.103、Table 8.117

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

N01057/N166 試験及び N167 試験でレベチラセタムを投与した小児患者集団における発現率 2%以上の有害事象を発現時期別（12 週間ごと）に集計した。その結果を表 2.7.4.2-41 に示した。

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

表 2.7.4.2-41　発現時期別の有害事象（発現率 2%以上）：N01057/N166＋N167 試験（小児患者集団）

器官別大分類 基本語	レベチラセタム投与例											
	≥1d, ≤12w (N=20)	>12w, ≤24w (N=18)	>24w, ≤36w (N=17)	>36w, ≤48w (N=17)	>48w, ≤60w (N=17)	>60w, ≤72w (N=17)	>72w, ≤84w (N=14)	>84w, ≤96w (N=14)	>96w, ≤108w (N=11)	>108w, ≤120w (N=10)	>120w, ≤132w (N=9)	>132w (N=7)
すべての有害事象発現例数	10 (50.0)	7 (38.9)	6 (35.3)	2 (11.8)	8 (47.1)	3 (17.6)	4 (28.6)	2 (14.3)	2 (18.2)	2 (20.0)	0	4 (57.1)
心臓障害												
伝導障害	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
右室肥大	0	0	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害												
齲歯	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0
胃腸障害	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0	0	0
嘔吐	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)
一般・全身障害および投与部位の状態												
顔面浮腫	0	0	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
疲労	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0	0	0	0
歩行障害	0	0	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発熱	1 (5.0)	1 (5.6)	0	0	1 (5.9)	0	1 (7.1)	1 (7.1)	0	0	0	1 (14.3)
免疫系障害												
季節性アレルギー	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症												
耳感染	0	0	0	0	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	0	0	0	0	2 (11.8)	0	2 (14.3)	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	3 (15.0)	0	0	1 (5.9)	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (10.0)	0	1 (14.3)
中耳炎	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咽頭炎	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	0	0	0	1 (14.3)
肺炎	0	0	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
癜風	0	0	0	0	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0
扁桃炎	0	0	0	0	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0
上気道感染	0	1 (5.6)	0	0	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)
尿路感染	0	0	0	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0	0
水痘	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス感染	0	1 (5.6)	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)
臨床検査												
抗痙攣剤濃度減少	0	0	2 (11.8)	0	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中カルシウム増加	0	0	0	0	0	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0
血中リン増加	0	0	0	0	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0
平均赤血球容積増加	0	0	0	0	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0
酸素飽和度低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)
血小板数増加	0	0	0	0	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0
総蛋白増加	0	0	0	0	0	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0
体重増加	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害												
低カルシウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)
筋骨格系および結合組織障害												
頚部痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0	0	0
神経系障害												
痙攣	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.9)	0	1 (7.1)	0	0	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0	0	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	1 (5.0)	1 (5.6)	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0	0	0	0
企図振戦	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
部分発作	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傾眠	1 (5.0)	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
てんかん重積状態	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0	0	0
緊張性頭痛	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
振戦	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0	1 (10.0)	0	0

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

表 2.7.4.2-41　発現時期別の有害事象（発現率 2%以上）：
N01057/N166＋N167 試験（小児患者集団）（続き）

器官別大分類 基本語	レベチラセタム投与例											
	≥1d, ≤12w (N=20)	>12w, ≤24w (N=18)	>24w, ≤36w (N=17)	>36w, ≤48w (N=17)	>48w, ≤60w (N=17)	>60w, ≤72w (N=17)	>72w, ≤84w (N=14)	>84w, ≤96w (N=14)	>96w, ≤108w (N=11)	>108w, ≤120w (N=10)	>120w, ≤132w (N=9)	>132w (N=7)
精神障害												
異常行動	1 (5.0)	2 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
攻撃性	1 (5.0)	1 (5.6)	1 (5.9)	0	1 (5.9)	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0
怒り	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神緩慢	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0	0	0	0
歯ぎしり	1 (5.0)	0	0	0	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0
易刺激性	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気分動揺	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
拒絶症	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経過敏	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ストレス	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
自殺念慮	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害												
蛋白尿	0	0	0	0	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害												
喘息	0	0	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咳嗽	1 (5.0)	0	0	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻出血	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	0	0	0	0
鼻閉	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)
鼻漏	0	0	0	0	0	1 (5.9)	1 (7.1)	0	0	0	0	0
上気道咳症候群	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害												
貨幣状湿疹	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ばら色粃糠疹	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発疹	0	0	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害												
高血圧	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

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

2.7.4.2.1.3　死亡

（1）　成人患者集団

1）　日中共同第 III 相試験（N01159 試験）

N01159 試験では、プラセボ群の 3 例に死亡が報告された。死亡した 3 例はいずれも中国人被験者であり、溺死が 2 例（被験者番号[redacted]及び[redacted]）、てんかんにおける原因不明の突然死が 1 例（被験者番号[redacted]）であった。レベチラセタム群では死亡は報告されなかった。

プラセボ群 3 例の死亡の詳細は 2.7.6 項に示した。

2）　外国第 III 相試験（N01057 試験）

N01057 試験の成人患者集団では、レベチラセタム群の 1 例に死亡（突然死）が報告された。死亡例について経過を以下に示した。

本被験者（被験者番号[redacted]）は 28 歳の白人女性で、レベチラセタム投与開始から 201.5 日後に突然死した。死亡前の 4 日間は治験薬の服用記録はなかった。治験薬との因果関係はおそらく関連なしと判断された。剖検の結果、死因は大発作てんかんのコントロール不良と報告された。本被験者は既往歴として、裂孔ヘルニア、耳感染、心雑音、皮膚乳頭腫、頭痛、発作後状態、うつ病、

月経困難症及び湿疹を有していた。併用抗てんかん薬としてバルプロ酸 1500 mg/日を服用中であった。死亡後の血中バルプロ酸濃度は治療域未満であり、血中レベチラセタム濃度は検出不能であった。

3） 外国第 III 相試験（N166 試験）

N166 試験の成人患者集団では、死亡は報告されなかった。

4） 国内長期継続投与試験（N01361 試験）

N01361 試験の成人患者集団では、データカットオフ（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに死亡は報告されなかった。

5） 外国長期継続投与試験（N167 試験）

N167 試験の成人患者集団では、1 例の死亡（統合失調症、自殺既遂）が報告された。死亡例について経過を以下に示した。

本被験者（被験者番号[redacted]）は 28.3 歳の白人男性であり、[redacted]年 5 月 4 日（先行試験の治験薬投与開始後 331 日目、本試験開始後 289 日目）に、新しいグループホームへの引越しによるストレスが原因で、統合失調症が悪化し入院した。本事象発現時はレベチラセタム 3000 mg/日を服用していた。[redacted]年 7 月 24 日（Visit 7）に治験責任医師の診察を受け、[redacted]年 1 月 23 日（Visit 6）から発作が消失していることが確認された。[redacted]年 10 月 17 日に橋から飛び降り自殺し、死亡した。死亡時はレベチラセタムを服用しておらず、未服薬期間は 85 日であった。自殺既遂と治験薬との因果関係はおそらく関連なしと判断された。

（2） 小児患者集団

1） 国内第 III 相試験（N01363 試験）

N01363 試験では、死亡は報告されなかった。

2） 外国第 III 相試験（N01057 試験）

N01057 試験の小児患者集団では、死亡は報告されなかった。

3） 外国第 III 相試験（N166 試験）

N166 試験の小児患者集団では、死亡は報告されなかった。

4） 国内長期継続投与試験（N01361 試験）

N01361 試験の小児患者集団では、データカットオフ（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに死亡は報告されなかった。

5)　外国長期継続投与試験（N167 試験）

N167 試験の小児患者集団では、死亡は報告されなかった。

2.7.4.2.1.4　その他の重篤な有害事象

（1）　成人患者集団

1)　日中共同第 III 相試験（N01159 試験）

N01159 試験で認められた重篤な有害事象（死亡を含む）を表 2.7.4.2-42 に示した。

重篤な有害事象は、レベチラセタム群の 126 例中 2 例（1.6%）に 2 件、プラセボ群の 125 例中 4 例（3.2%）に 4 件報告された。

レベチラセタム群では中国人被験者 1 例に人工流産が、日本人被験者 1 例に肺炎が認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。人工流産は減量中止期間に発現し、転帰は回復であった。肺炎は評価期間に発現し、治験薬の投与を中止せずに消失した。

プラセボ群では中国人被験者 4 例に重篤な有害事象が認められ、そのうち 2 例が溺死、1 例がてんかん、1 例がてんかんにおける原因不明の突然死であった。

表 2.7.4.2-42　重篤な有害事象：N01159 試験（SS）

被験者番号	民族/性別/年齢 a)	期間 b)	事象名	治験薬投与量 c) (mg/日)	発現までの日数 d) (日)	持続期間 e) (日)	重症度	転帰	因果関係	中止の有無 f)
プラセボ群										
[redacted]	中国人/男/19	E	溺死	–	106	1	高度	死亡	関連なし	有
[redacted]	中国人/男/32	A	溺死	–	28	1	高度	死亡	関連なし	有
[redacted]	中国人/男/56	A	てんかん	–	8	19	高度	回復	関連なし	有
[redacted]	中国人/男/16	E	てんかんにおける原因不明の突然死	–	87	1	高度	死亡	関連あり	有
レベチラセタム 1000 mg/日 g)										
[redacted]	中国人/女/33	W	人工流産	–	+39	1	高度	回復	関連なし	NA
レベチラセタム 3000 mg/日 h)										
[redacted]	日本人/男/17	E	肺炎	3000	171	27	中等度	回復	関連なし	無

事象名：MedDRA ver. 17.0 基本語
NA：該当せず
a)　Visit 1（初回来院時）の年齢
b)　有害事象発現時の期間。A：用量調整期間、E：評価期間、W：減量中止期間
c)　有害事象発現時のレベチラセタム投与量
d)　「発現日」－「Visit 2（割付け日）」＋1。ただし、接頭語「+」がある場合は、最終投与日からの日数
e)　有害事象持続期間：「転帰日」－「発現日」＋1
f)　治験薬投与中止の有無
g)　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
h)　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）Listing 7.4

2)　外国第 III 相試験（N01057 試験）

N01057 試験の成人患者集団に認められた重篤な有害事象（死亡を含む）を表 2.7.4.2-43 に示した。

重篤な有害事象は、レベチラセタム群の 71 例中 4 例（5.6%）に 6 件、プラセボ群の 76 例中 9 例（11.8%）に 13 件報告された。そのうち、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、

レベチラセタム群では 1 例（攻撃性が 1 例）に、プラセボ群では 2 例（徐脈が 1 例、大発作痙攣が 1 例）に認められた。

いずれの投与群でも 2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

表 2.7.4.2-43　重篤な有害事象：N01057 試験（成人 ITT 集団）

被験者番号	人種 a)/性別/年齢 b)	期間 c)	事象名	治験薬投与量 d) (mg/日)	発現までの日数 e) (日)	持続期間 f) (日)	重症度	転帰	因果関係	中止の有無 g)
プラセボ群										
[redacted]	C/女/43.0	U/E	徐脈	3000	28.5	>130	軽度	継続	どちらともいえない	無
[redacted]	A/女/37.0	E	うつ病	1500	62.5	5	高度	後遺症	おそらく関連なし	有
		E	心因性発作	1500	62.5	5	中等度	後遺症	関連なし	有
[redacted]	C/男/38.6	E	大発作痙攣	3000	32.5	2	中等度	回復	どちらともいえない	有
[redacted]	C/女/32.9	E	人工流産	3000	166.5	9	軽度	回復	おそらく関連なし	有 h)
[redacted]	C/男/21.1	P	過量投与	0	70.5	9	高度	回復	おそらく関連なし	無
[redacted]	C/男/23.7	E	小腸閉塞	3000	59.5	2	高度	回復	おそらく関連なし	無
[redacted]	C/女/55.7	E	熱傷	3000	137.5	20	高度	後遺症	おそらく関連なし	無
[redacted]	C/男/27.7	E	顎の骨折	1500	121.5	31	高度	回復	おそらく関連なし	無
		E	発作後状態	1500	130.5	3	高度	回復	おそらく関連なし	無
[redacted]	C/女/24.3	E	肺炎	3000	78.5	56	中等度	回復	おそらく関連なし	無
		E/D	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2000	161.5	42	中等度	回復	おそらく関連なし	無
		E/D	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2000	161.5	42	軽度	回復	おそらく関連なし	無
レベチラセタム群										
[redacted]	C/女/42.6	E	細菌性気管支炎	3000	60.5	2	高度	回復	おそらく関連なし	無
		E	攻撃性	3000	124.5	<1	高度	回復	どちらともいえない	有
[redacted]	C/男/25.4	E	顔面損傷	3000	101.5	47	中等度	回復	おそらく関連なし	無
		E	口腔内損傷	3000	101.5	47	中等度	回復	おそらく関連なし	無
[redacted]	C/男/46.9	U	心筋梗塞	0	26.5	<1	高度	後遺症	おそらく関連なし	無
[redacted]	C/女/28.0	P	突然死	NA	201.5	<1	高度	死亡	おそらく関連なし	有

事象名：MedDRA ver. 17.0 基本語
NA：該当せず
a) A：アフリカ系アメリカ人、C：白人
b) Visit 2（割付け時）の年齢
c) 有害事象発現時の期間。U：増量期間、E：評価期間、D：減量期間、P：後観察期間
d) 有害事象発現時の治験薬投与量
e) 「有害事象発現日」－「Visit 2（割付け日）」＋0.5
f) 有害事象持続期間：「転帰日」－「発現日」＋1
g) 治験薬投与中止の有無
h) 被験者番号[redacted]の有害事象（人工流産）では、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。総括報告書 Table 12:7 及び Listing 14.3.2:1 では治験薬投与中止例として扱われていない
N01057 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 12:7、Listing 14.3.2:1、再解析（5.3.5.4.1）Listing 1.2.1

3)　外国第 III 相試験（N166 試験）

N166 試験の成人患者集団に認められた重篤な有害事象を表 2.7.4.2-44 に示した。

重篤な有害事象は、レベチラセタム群で 20 例中 3 例（15.0%）に 4 件認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

プラセボ群では重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-44　重篤な有害事象：N166 試験（成人 GTC 集団）

被験者番号	人種 a)/性別/年齢 b)	期間 c)	事象名	治験薬投与量 d) (mg/日)	発現までの日数 e) (日)	持続期間 f) (日)	重症度	転帰	因果関係	中止の有無 g)
レベチラセタム群										
[redacted]	C/男/23.4	U	精巣炎	2000	24.5	7	中等度	回復	関連なし	無
[redacted]	C/男/27.0	U	アルコール中毒	1000	7.5	2	高度	回復	おそらく関連なし	無
[redacted]	C/男/50.6	U	顔面腫脹	1000	9.5	4	中等度	回復	おそらく関連なし	無
		U	頚部痛	1000	9.5	75	軽度	回復	おそらく関連なし	無

事象名：MedDRA ver. 17.0 基本語
a) C：白人
b) Visit 3（割付け時）の年齢
c) 有害事象発現時の期間。U：増量期間
d) 有害事象発現時の治験薬投与量
e) 「有害事象発現日」－「Visit 3（割付け日）」＋0.5
f) 有害事象持続期間：「転帰日」－「発現日」＋1
g) 治験薬投与中止の有無
N166 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 12:6、Listing 14.3.2:1、再解析（5.3.5.4.1）Listing 1.2.2

4)　国内長期継続投与試験（N01361 試験）

N01361 試験の成人患者集団に認められた重篤な有害事象を表 2.7.4.2-45 に示した。

重篤な有害事象は、33 例中 7 例（21.2%）に 15 件報告された。そのうち、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象として、1 例に乳腺腺腫が認められた。

人工流産を除くすべての重篤な有害事象は評価期間に認められ、治験薬の投与を中止せずにデータカットオフまでに消失又は軽快した。人工流産は後観察期間に発現し、転帰は回復であった。

2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

表 2.7.4.2-45　重篤な有害事象：N01361 試験（成人 SS）

被験者番号	民族/性別/年齢 a)	期間 b)	事象名	治験薬投与量 c) (mg/日)	発現までの日数 d) (日)	持続期間 e) (日)	重症度	転帰	因果関係	中止の有無 f)
先行試験：N01159 試験プラセボ群										
[redacted]	日本人/男/41	E	斜頚	3000	139	9	軽度	回復	関連なし	無
		E	斜頚	3000	230	2	軽度	回復	関連なし	無
		E	斜頚	3000	474	2	軽度	回復	関連なし	無
		E	斜頚	3000	532	2	軽度	回復	関連なし	無
		E	斜頚	3000	749	2	軽度	回復	関連なし	無
		E	斜頚	3000	840	2	軽度	回復	関連なし	無
		E	斜頚	—g)	958	2	軽度	回復	関連なし	無
[redacted]	日本人/女/45	E	乳腺腺腫	2000	551	72	中等度	回復	関連あり	無
[redacted]	日本人/男/37	E	てんかん	3000	131	2	軽度	回復	関連なし	無
		E	前立腺炎	3000	45	14	中等度	回復	関連なし	無
先行試験：N01159 試験レベチラセタム群										
[redacted]	日本人/男/41	E	大腿骨頚部骨折	3000	498	—	高度	軽快	関連なし	無
[redacted]	日本人/男/17	E	インフルエンザ	3000	401	10	中等度	回復	関連なし	無
		E	ＲＳウイルス肺炎	3000	547	22	中等度	回復	関連なし	無
[redacted]	日本人/女/18	P	人工流産	NA	+6	3	中等度	回復	関連なし	NA
[redacted]	日本人/男/54	E	頚椎骨折	—g)	259	79	高度	回復	関連なし	無

事象名：MedDRA ver. 17.0 基本語
NA：該当せず
データカットオフ時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の中間解析結果
a) 先行試験開始時の年齢
b) 有害事象発現時の期間。E：評価期間、P：後観察期間
c) 有害事象発現時の治験薬投与量
d) 「有害事象発現日」－「本試験の投与開始日」＋1。ただし、接頭語「+」がある場合は、最終投与日からの日数
e) 有害事象持続期間：「転帰日」－「発現日」＋1
f) 治験薬投与中止の有無
g) 治験薬の投与状況について、当該事象発現前（斜頚は[redacted]年 5 月 1 日、頚椎骨折は[redacted]年 4 月 10 日）までの情報しか入手できなかったため、発現時の治験薬投与量は不明であった
N01361 試験中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 7.4

5）　外国長期継続投与試験（N167 試験）

N167 試験の成人患者集団に認められた重篤な有害事象（死亡を含む）を表 2.7.4.2-46 に示した。

重篤な有害事象は、145 例中 24 例（16.6%）に 40 件報告された。そのうち、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 8 例（てんかん、胎児死亡、うつ病、手骨折及び手首関節骨折、精神病性障害及び自殺念慮、統合失調症、紅斑性皮疹、痙攣が各 1 例）に認められた。

2 例以上に認められた重篤な有害事象は痙攣（6 例）、妊娠（2 例）及び予定外妊娠（2 例）であった。

痙攣に関連する重篤な有害事象は 8 例に認められ、その内訳は痙攣（5 例）、てんかん重積状態（1 例）、発作後状態及び痙攣（1 例）、大発作痙攣（1 例）であった。そのうち 1 例（被験者番号[redacted]）の痙攣は治験薬の投与中止に至った。

表 2.7.4.2-46　重篤な有害事象：N167 試験（成人 GTC 集団）

被験者番号	人種 a)/性別/年齢 b)	期間 c)	事象名	治験薬投与量 d) (mg/日)	発現までの日数 e) (日)	持続期間 f) (日)	重症度	転帰	因果関係	中止の有無 g)
先行試験：N01057 試験										
[redacted]	C/女/26.2	92～117 週	妊娠	3000	936/721	253	軽度	回復	関連なし	有
		後観察	未熟分娩	0	979/973	<1	中等度	回復	おそらく関連なし	無
[redacted]	C/女/25.8	66～91 週	妊娠	3000	800/590	>133	NA	未回復	関連なし	有
[redacted]	C/女/47.2	170～195 週	てんかん	3000	1261/1212	7	中等度	回復	どちらともいえない	無
[redacted]	C/女/35.1	後観察	胎児死亡	0	221/208	<1	高度	回復	どちらともいえない	無
[redacted]	C/男/46.3	1～13 週	痙攣	3500	125/82	<1	高度	回復	おそらく関連なし	無
		1～13 週	発熱	3500	125/82	4	中等度	回復	おそらく関連なし	無
[redacted]	C/女/31.0	66～91 週	うつ病	3000	730/511	32	高度	後遺症	どちらともいえない	有
[redacted]	C/女/53.5	1～13 週	手骨折	3000	238/28	3	高度	回復	どちらともいえない	無
		1～13 週	手首関節骨折	3000	238/28	3	高度	回復	どちらともいえない	無
		92～117 週	変形性関節症	3000	960/750	57	高度	後遺症	関連なし	無
[redacted]	C/女/36.3	40～65 週	痙攣	3000	671/448	2	中等度	回復	おそらく関連なし	無
[redacted]	C/男/28.1	66～91 週	眼挫傷	2000	637/598	3	中等度	回復	関連なし	無
[redacted]	C/男/23.9	1～13 週	てんかん重積状態	3000	95/52	41	高度	回復	関連なし	無
		1～13 週	昏睡	3000	95/52	22	高度	後遺症	おそらく関連なし	無
		1～13 週	深部静脈血栓症	3000	95/52	93	高度	回復	おそらく関連なし	無
		1～13 週	多臓器不全	3000	95/52	41	高度	後遺症	関連なし	無
		1～13 週	潰瘍	3000	95/52	93	高度	回復	関連なし	無
		1～13 週	肩甲骨骨折	3000	95/52	41	高度	後遺症	関連なし	無
[redacted]	C/男/22.8	40～65 週	痙攣	3000	548/342	3	中等度	回復	おそらく関連なし	無
		40～65 週	痙攣	3250	651/445	4	高度	回復	関連なし	有
[redacted]	A/女/31.5	40～65 週	発作後状態	3000	542/326	2	中等度	回復	おそらく関連なし	無
		196～221 週	痙攣	3500	1695/1479	2	高度	回復	関連なし	無
[redacted]	C/女/44.7	1～13 週	精神病性障害	3000	46/3	5	高度	回復	関連あり	有
		1～13 週	自殺念慮	3000	46/3	5	高度	回復	関連あり	無
[redacted]	C/男/19.6	1～13 週	側弯症	3000	251/27	46	高度	後遺症	関連なし	無
[redacted]	C/男/28.3	40～65 週	統合失調症	3000	331/289	897	中等度	死亡	どちらともいえない	無
		170～195 週	自殺既遂	0	1142/1185	<1	高度	死亡	おそらく関連なし	有
[redacted]	C/男/17.0	40～65 週	虫垂炎	3000	581/354	<1	高度	回復	関連なし	無
[redacted]	H/女/38.7	66～91 週	頭痛	3000	568/526	3	軽度	回復	おそらく関連なし	無
[redacted]	H/女/25.8	14～39 週	紅斑性皮疹	3000	381/164	25	中等度	回復	どちらともいえない	無
[redacted]	C/女/20.8	1～13 週	予定外妊娠	3000	129/87	64	NA	回復	関連なし	有
		14～39 週	流産	3000	192/150	<1	高度	回復	関連なし	有
先行試験：N166 試験										
[redacted]	C/男/51.1	1～13 週	関節脱臼	3000	170/2	2	中等度	回復	関連なし	無
		14～39 週	痙攣	3000	318/150	9	中等度	回復	どちらともいえない	無
		後観察	痙攣	0	371/205	8	中等度	回復	関連なし	無
[redacted]	C/男/23.9	1～13 週	大発作痙攣	3000	261/72	4	高度	回復	おそらく関連なし	無
[redacted]	C/男/24.7	14～39 週	脳振盪	3500	172/130	2	中等度	回復	関連なし	無
[redacted]	C/女/22.0	92～117 週	痙攣	3500	702/660	2	中等度	回復	関連なし	無
[redacted]	C/女/17.2	118～143 週	予定外妊娠	3000	1067/917	209	NA	回復	関連なし	有

事象名：MedDRA ver. 17.0 基本語
NA：該当せず
a) A：アメリカ先住民/アラスカ先住民、C：白人、H：ヒスパニック
b) N167 試験開始時の年齢
c) 有害事象発現時の analysis interval
d) 有害事象発現時の治験薬投与量
e) 「有害事象発現日」－「先行試験の投与開始日」＋1／「有害事象発現日」－「N167 試験開始日」+1
f) 有害事象持続期間：「転帰日」－「発現日」＋1
g) 治験薬投与中止の有無
N167 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Listing 14.3.2:1、再解析（5.3.5.4.1）Listing 1.2.4

（2） 小児患者集団

1） 国内第 III 相試験（N01363 試験）

N01363 試験では、重篤な有害事象は認められなかった。

2）　外国第 III 相試験（N01057 試験）

N01057 試験の小児患者集団では、重篤な有害事象は認められなかった。

3）　外国第 III 相試験（N166 試験）

N166 試験の小児患者集団では、重篤な有害事象は認められなかった。

4）　国内長期継続投与試験（N01361 試験）

N01361 試験の小児患者集団に認められた重篤な有害事象を表 2.7.4.2-47 に示した。

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

2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

表 2.7.4.2-47　重篤な有害事象：N01361 試験（小児 SS）

被験者番号	民族/性別/年齢 a)	期間 b)	事象名	治験薬投与量 c) (mg/kg/日)	発現までの日数 d) (日)	持続期間 e) (日)	重症度	転帰	因果関係	中止の有無 f)
先行試験：N01363 試験										
[redacted]	日本人/男/4	E	咽頭扁桃炎	60	321	52	中等度	回復	関連なし	無
		—g)	睡眠時無呼吸症候群	—g)	366	4	軽度	回復	関連なし	無
[redacted]	日本人/男/9	P	気管支炎	NA	+36	17	中等度	回復	関連なし	NA
		P	インフルエンザ	NA	+36	5	中等度	回復	関連なし	NA
		E	喘息発作重積	60	192	5	高度	回復	関連なし	無
		E	喘息発作重積	60	251	6	高度	回復	関連なし	無

事象名：MedDRA ver. 17.0 基本語
NA：該当せず
データカットオフ時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の中間解析結果
a) 先行試験開始時の年齢
b) 有害事象発現時の期間。E：評価期間、P：後観察期間
c) 有害事象発現時の治験薬投与量
d) 「有害事象発現日」－「本試験の投与開始日」＋1。ただし、接頭語「+」がある場合は、最終投与日からの日数
e) 有害事象持続期間：「転帰日」－「発現日」＋1
f) 治験薬投与中止の有無
g) 評価期間に発現した有害事象。発現時投与量は 60 mg/kg/日。データカットオフ時点で、有害事象発現時の期間及び投与量等に関する詳細な情報は次回来院時に入手となるため、データベースでは「－」となっている
N01361 試験中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 7.4

5)　外国長期継続投与試験（N167 試験）

N167 試験の小児患者集団に認められた重篤な有害事象を表 2.7.4.2-48 に示した。

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

表 2.7.4.2-48　重篤な有害事象：N167 試験（小児 GTC 集団）

被験者番号	人種 a)/性別/年齢 b)	期間 c)	事象名	治験薬投与量 d) (mg/日)	発現までの日数 e) (日)	持続期間 f) (日)	重症度	転帰	因果関係	中止の有無 g)
先行試験：N01057 試験										
[redacted]	C/女/12.9	後観察	痙攣	0	583/567	3	中等度	回復	関連なし	無
先行試験：N166 試験										
[redacted]	H/女/14.2	66～91 週	てんかん重積状態	0	611/468	9	高度	回復	どちらともいえない	無

事象名：MedDRA ver. 17.0 基本語
a) C：白人、H：ヒスパニック
b) N167 試験開始時の年齢
c) 有害事象発現時の analysis interval
d) 有害事象発現時の治験薬投与量
e) 「有害事象発現日」－「先行試験の投与開始日」＋1／「有害事象発現日」－「N167 試験開始日」＋1
f) 有害事象持続期間：「転帰日」－「発現日」＋1
g) 治験薬投与中止の有無
N167 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Listing 14.3.2:1、再解析（5.3.5.4.1）Listing 1.2.4

2.7.4.2.1.5　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評価した。

（1）　成人患者集団

1)　日中共同第 III 相試験（N01159 試験）

N01159 試験における治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-49 に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象はレベチラセタム群で 126 例中 4 例（3.2%）、プラセボ群で 125 例中 6 例（4.8%）に認められた。

治験薬の投与中止に至った有害事象として、レベチラセタム群の 1000 mg/日投与の被験者では、てんかん、妊娠、精神病性障害が各 1 例に認められ、3000 mg/日投与の被験者では易刺激性が 1 例に認められた。プラセボ群では溺死が 2 例、てんかんにおける原因不明の突然死、血小板数減少、てんかん、不安が各 1 例に認められた。