表 2.7.4.2-49　治験薬の投与中止に至った有害事象：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)
治験薬の投与中止に至った有害事象発現例数	6 (4.8)	3 (5.7)	1 (1.4)	4 (3.2)
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
臨床検査	1 (0.8)	0	0	0
血小板数減少	1 (0.8)	0	0	0
神経系障害	1 (0.8)	1 (1.9)	0	1 (0.8)
てんかん	1 (0.8)	1 (1.9)	0	1 (0.8)
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)
精神障害	1 (0.8)	1 (1.9)	1 (1.4)	2 (1.6)
易刺激性	0	0	1 (1.4)	1 (0.8)
精神病性障害	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
不安	1 (0.8)	0	0	0

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 8.54、Table 8.55

2)　外国第 III 相試験（N01057 試験）

N01057 試験の成人患者集団における治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-50 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 71 例中 2 例（2.8%）、プラセボ群で 76 例中 5 例（6.6%）に認められた。

いずれの投与群でも、2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

表 2.7.4.2-50　治験薬の投与中止に至った有害事象：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)
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)
一般・全身障害および投与部位の状態 突然死	0 0	1 (1.4) 1 (1.4)
神経系障害 大発作痙攣 傾眠	2 (2.6) 1 (1.3) 1 (1.3)	0 0 0
精神障害 攻撃性 激越 うつ病 不眠症 心因性発作	2 (2.6) 0 1 (1.3) 1 (1.3) 1 (1.3) 1 (1.3)	1 (1.4) 1 (1.4) 0 0 0 0
外科および内科処置 人工流産	1 (1.3) [a)] 1 (1.3) [a)]	0 0

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 17.0
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 8.56 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ず、人工流産も治験薬の投与中止に至った有害事象としてカウントされなかった
再解析（5.3.5.4.1）Table 8.56

3）　外国第 III 相試験（N166 試験）

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

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 2.7.4.2-51 に示した。

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

表 2.7.4.2-51　治験薬の投与中止に至った有害事象：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)
治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象発現例数	2 (13.3)	1 (5.6)	3 (9.1)
一般・全身障害および投与部位の状態 歩行障害	1 (6.7) 1 (6.7)	0 0	1 (3.0) 1 (3.0)
妊娠、産褥および周産期の状態 妊娠	0 0	1 (5.6) 1 (5.6)	1 (3.0) 1 (3.0)
精神障害 攻撃性 言葉もれ	1 (6.7) 1 (6.7) 1 (6.7)	0 0 0	1 (3.0) 1 (3.0) 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 8.61

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 2.7.4.2-52 に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 145 例中 10 例（6.9%）に認められた。そのうち、2 例以上に認められた有害事象は、妊娠（3 例、2.1%）、予定外妊娠（2 例、1.4%）であった。

表 2.7.4.2-52　治験薬の投与中止に至った有害事象：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)
治験薬の投与中止に至った すべての有害事象発現例数	3 (5.3)	6 (10.3)	0	1 (5.6)	10 (6.9)
神経系障害	0	1 (1.7)	0	0	1 (0.7)
痙攣	0	1 (1.7)	0	0	1 (0.7)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (1.8)	3 (5.2)	0	1 (5.6)	5 (3.4)
妊娠	0	3 (5.2)	0	0	3 (2.1)
予定外妊娠	1 (1.8)	0	0	1 (5.6)	2 (1.4)
流産	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)
精神障害	2 (3.5)	2 (3.4)	0	0	4 (2.8)
攻撃性	0	1 (1.7)	0	0	1 (0.7)
自殺既遂	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)
うつ病	0	1 (1.7)	0	0	1 (0.7)
精神病性障害	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 8.63

(2)　小児患者集団

1)　国内第 III 相試験（N01363 試験）

N01363 試験における治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-53 に示した。

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

表 2.7.4.2-53　治験薬の投与中止に至った有害事象：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)
治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象発現例数	1 (7.7)
神経系障害	1 (7.7)
頭痛	1 (7.7)
傾眠	1 (7.7)

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 17.0
再解析（5.3.5.4.1）Table 8.60

2)　外国第 III 相試験（N01057 試験）

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

3)　外国第 III 相試験（N166 試験）

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

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 2.7.4.2-54 に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象として、11 例中 1 例（9.1%）に攻撃性が認められた。

表 2.7.4.2-54　治験薬の投与中止に至った有害事象：N01361 試験（小児 SS）

器官別大分類 　基本語	全体 (N=11)
治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象発現例数	1 (9.1)
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 8.62

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 2.7.4.2-55 に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象として、17 例中 1 例（5.9%）に振戦が認められた。

表 2.7.4.2-55　治験薬の投与中止に至った有害事象：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)
治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象発現例数	1 (14.3)	0	0	0	1 (5.9)
神経系障害 　振戦	1 (14.3) 1 (14.3)	0 0	0 0	0 0	1 (5.9) 1 (5.9)

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 17.0
再解析（5.3.5.4.1）Table 8.64

2.7.4.2.1.6　器官別又は症候群別有害事象の解析

(1)　器官別大分類別の有害事象

1)　成人患者集団

i)　日中共同第 III 相試験（N01159 試験）

N01159 試験における器官別大分類別の有害事象を表 2.7.4.2-56 に示した。

発現率 20%以上の器官別大分類別の有害事象は、レベチラセタム群では「感染症および寄生虫症」（32 例、25.4%）、「臨床検査」（27 例、21.4%）であり、プラセボ群では「感染症および寄生虫症」（30 例、24.0%）であった。

レベチラセタム群の用量別では、発現率 20%以上の器官別大分類別の有害事象は、1000 mg/日投与では「感染症および寄生虫症」（14 例、26.4%）、「臨床検査」（11 例、20.8%）であり、3000 mg/日投与では「感染症および寄生虫症」（18 例、24.7%）、「臨床検査」（16 例、21.9%）であった。

表 2.7.4.2-56　器官別大分類別の有害事象：N01159 試験（SS）

器官別大分類	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)
血液およびリンパ系障害	0	1 (1.9)	3 (4.1)	4 (3.2)
心臓障害	0	0	1 (1.4)	1 (0.8)
耳および迷路障害	1 (0.8)	1 (1.9)	1 (1.4)	2 (1.6)
眼障害	1 (0.8)	1 (1.9)	2 (2.7)	3 (2.4)
胃腸障害	13 (10.4)	7 (13.2)	7 (9.6)	14 (11.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (7.2)	4 (7.5)	7 (9.6)	11 (8.7)
肝胆道系障害	0	1 (1.9)	1 (1.4)	2 (1.6)
感染症および寄生虫症	30 (24.0)	14 (26.4)	18 (24.7)	32 (25.4)
傷害、中毒および処置合併症	9 (7.2)	6 (11.3)	5 (6.8)	11 (8.7)
臨床検査	13 (10.4)	11 (20.8)	16 (21.9)	27 (21.4)
代謝および栄養障害	1 (0.8)	2 (3.8)	1 (1.4)	3 (2.4)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (1.9)	1 (1.4)	2 (1.6)
神経系障害	21 (16.8)	6 (11.3)	10 (13.7)	16 (12.7)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
精神障害	5 (4.0)	3 (5.7)	3 (4.1)	6 (4.8)
腎および尿路障害	1 (0.8)	1 (1.9)	2 (2.7)	3 (2.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.8)	3 (5.7)	2 (2.7)	5 (4.0)
皮膚および皮下組織障害	4 (3.2)	3 (5.7)	4 (5.5)	7 (5.6)
外科および内科処置	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)

例数 (%)

器官別大分類名：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 8.13、Table 8.14

ii)　外国第 III 相試験（N01057 試験）

N01057 試験の成人患者集団における器官別大分類別の有害事象を表 2.7.4.2-57 に示した。

発現率 20%以上の器官別大分類別の有害事象は、レベチラセタム群では「感染症および寄生虫症」（24 例、33.8%）、「神経系障害」（20 例、28.2%）、「精神障害」（19 例、26.8%）、「胃腸障害」（15 例、21.1%）であった。プラセボ群では「感染症および寄生虫症」（25 例、32.9%）、「神経系障害」（21 例、27.6%）、「胃腸障害」（18 例、23.7%）、「傷害、中毒および処置合併症」（17 例、22.4%）、「精神障害」（16 例、21.1%）であった。

表 2.7.4.2-57　器官別大分類別の有害事象：N01057 試験（成人 ITT 集団）

器官別大分類	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)
血液およびリンパ系障害	2 (2.6)	1 (1.4)
心臓障害	3 (3.9)	2 (2.8)
耳および迷路障害	1 (1.3)	2 (2.8)
眼障害	4 (5.3)	3 (4.2)
胃腸障害	18 (23.7)	15 (21.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (10.5)	14 (19.7)
肝胆道系障害	1 (1.3)	0
感染症および寄生虫症	25 (32.9)	24 (33.8)
傷害、中毒および処置合併症	17 (22.4)	10 (14.1)
臨床検査	8 (10.5)	6 (8.5)
代謝および栄養障害	5 (6.6)	3 (4.2)
筋骨格系および結合組織障害	9 (11.8)	9 (12.7)
神経系障害	21 (27.6)	20 (28.2)
精神障害	16 (21.1)	19 (26.8)
腎および尿路障害	3 (3.9)	1 (1.4)
生殖系および乳房障害	7 (9.2)	3 (4.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (7.9)	6 (8.5)
皮膚および皮下組織障害	7 (9.2)	5 (7.0)
外科および内科処置	1 (1.3)	0
血管障害	4 (5.3)	1 (1.4)

例数 (%)
器官別大分類名：MedDRA ver. 17.0
再解析（5.3.5.4.1）Table 8.15

iii)　外国第 III 相試験（N166 試験）

N166 試験の成人患者集団における器官別大分類別の有害事象を表 2.7.4.2-58 に示した。

発現率の高い器官別大分類別の有害事象は、レベチラセタム群では「感染症および寄生虫症」、「神経系障害」（各 6 例、30.0%）、「胃腸障害」（5 例、25.0%）であり、プラセボ群では「神経系障害」（9 例、50.0%）、「精神障害」（6 例、33.3%）、「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」（各 5 例、27.8%）であった。

表 2.7.4.2-58　器官別大分類別の有害事象：N166 試験（成人 GTC 集団）

器官別大分類	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)
血液およびリンパ系障害	1 (5.6)	0
耳および迷路障害	1 (5.6)	0
眼障害	0	2 (10.0)
胃腸障害	5 (27.8)	5 (25.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (22.2)	1 (5.0)
肝胆道系障害	0	1 (5.0)
感染症および寄生虫症	5 (27.8)	6 (30.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (5.6)	1 (5.0)
臨床検査	1 (5.6)	3 (15.0)
代謝および栄養障害	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)
神経系障害	9 (50.0)	6 (30.0)
精神障害	6 (33.3)	3 (15.0)
生殖系および乳房障害	0	1 (5.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	3 (15.0)
皮膚および皮下組織障害	2 (11.1)	3 (15.0)
血管障害	1 (5.6)	0

例数 (%)
器官別大分類名：MedDRA ver. 17.0
再解析（5.3.5.4.1）Table 8.17

iv)　国内長期継続投与試験（N01361 試験）

N01361 試験の成人患者集団における器官別大分類別の有害事象を表 2.7.4.2-59 に示した。

発現率の高い器官別大分類別の有害事象は「感染症および寄生虫症」（22 例、66.7%）、「傷害、中毒および処置合併症」（15 例、45.5%）、「胃腸障害」、「神経系障害」（各 14 例、42.4%）であった。

表 2.7.4.2-59　器官別大分類別の有害事象：N01361 試験（成人 SS）

器官別大分類	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)
眼障害	1 (6.7)	0	1 (3.0)
胃腸障害	7 (46.7)	7 (38.9)	14 (42.4)
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)
肝胆道系障害	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)
傷害、中毒および処置合併症	6 (40.0)	9 (50.0)	15 (45.5)
臨床検査	2 (13.3)	5 (27.8)	7 (21.2)
代謝および栄養障害	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)
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)
神経系障害	8 (53.3)	6 (33.3)	14 (42.4)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	1 (5.6)	1 (3.0)
精神障害	3 (20.0)	2 (11.1)	5 (15.2)
腎および尿路障害	1 (6.7)	1 (5.6)	2 (6.1)
生殖系および乳房障害	3 (20.0)	0	3 (9.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (6.7)	3 (16.7)	4 (12.1)
皮膚および皮下組織障害	4 (26.7)	3 (16.7)	7 (21.2)
外科および内科処置	0	1 (5.6)	1 (3.0)

例数 (%)
器官別大分類名：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

v)　外国長期継続投与試験（N167 試験）

N167 試験の成人患者集団における器官別大分類別の有害事象を表 2.7.4.2-60 に示した。

発現率 20%以上の器官別大分類別の有害事象は「神経系障害」（60 例、41.4%）、「感染症および寄生虫症」（59 例、40.7%）、「精神障害」（36 例、24.8%）、「傷害、中毒および処置合併症」（32 例、22.1%）、「臨床検査」（29 例、20.0%）であった。

表 2.7.4.2-60　器官別大分類別の有害事象：N167 試験（成人 GTC 集団）

器官別大分類	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)
血液およびリンパ系障害	1 (1.8)	1 (1.7)	1 (8.3)	1 (5.6)	4 (2.8)
心臓障害	1 (1.8)	1 (1.7)	0	0	2 (1.4)
内分泌障害	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)
眼障害	1 (1.8)	4 (6.9)	0	0	5 (3.4)
胃腸障害	11 (19.3)	9 (15.5)	4 (33.3)	4 (22.2)	28 (19.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (15.8)	6 (10.3)	2 (16.7)	0	17 (11.7)
免疫系障害	0	0	1 (8.3)	0	1 (0.7)
感染症および寄生虫症	24 (42.1)	23 (39.7)	7 (58.3)	5 (27.8)	59 (40.7)
傷害、中毒および処置合併症	13 (22.8)	12 (20.7)	4 (33.3)	3 (16.7)	32 (22.1)
臨床検査	9 (15.8)	10 (17.2)	5 (41.7)	5 (27.8)	29 (20.0)
代謝および栄養障害	3 (5.3)	3 (5.2)	0	0	6 (4.1)
筋骨格系および結合組織障害	7 (12.3)	12 (20.7)	3 (25.0)	1 (5.6)	23 (15.9)
神経系障害	20 (35.1)	20 (34.5)	8 (66.7)	12 (66.7)	60 (41.4)
妊娠、産褥および周産期の状態	2 (3.5)	3 (5.2)	0	1 (5.6)	6 (4.1)
精神障害	14 (24.6)	14 (24.1)	4 (33.3)	4 (22.2)	36 (24.8)
腎および尿路障害	0	2 (3.4)	0	1 (5.6)	3 (2.1)
生殖系および乳房障害	3 (5.3)	3 (5.2)	2 (16.7)	0	8 (5.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (3.5)	4 (6.9)	1 (8.3)	0	7 (4.8)
皮膚および皮下組織障害	3 (5.3)	3 (5.2)	0	1 (5.6)	7 (4.8)
外科および内科処置	0	1 (1.7)	0	0	1 (0.7)
血管障害	4 (7.0)	1 (1.7)	0	1 (5.6)	6 (4.1)

例数 (%)
器官別大分類名：MedDRA ver. 17.0
再解析（5.3.5.4.1）Table 8.22

2）　小児患者集団

i)　国内第 III 相試験（N01363 試験）

N01363 試験における器官別大分類別の有害事象を表 2.7.4.2-61 に示した。

発現率の高い器官別大分類別の有害事象は「神経系障害」（7 例、53.8%）、「感染症および寄生虫症」（5 例、38.5%）、「胃腸障害」、「傷害、中毒および処置合併症」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（各 3 例、23.1%）であった。

表 2.7.4.2-61　器官別大分類別の有害事象：N01363 試験（SS）

器官別大分類	レベチラセタム投与例 (N=13)
有害事象発現例数	13 (100)
胃腸障害	3 (23.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (7.7)
感染症および寄生虫症	5 (38.5)
傷害、中毒および処置合併症	3 (23.1)
臨床検査	1 (7.7)
代謝および栄養障害	1 (7.7)
筋骨格系および結合組織障害	1 (7.7)
神経系障害	7 (53.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (23.1)
皮膚および皮下組織障害	2 (15.4)

例数 (%)
器官別大分類名：MedDRA ver. 17.0
再解析（5.3.5.4.1）Table 8.19

ii)　外国第 III 相試験（N01057 試験）

N01057 試験の小児患者集団における器官別大分類別の有害事象を表 2.7.4.2-62 に示した。

発現率の高い器官別大分類別の有害事象は、レベチラセタム群では「感染症および寄生虫症」（5 例、55.6%）、「精神障害」（3 例、33.3%）、「皮膚および皮下組織障害」（2 例、22.2%）であり、プラセボ群では「神経系障害」（3 例、37.5%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（2 例、25.0%）であった。

表 2.7.4.2-62　器官別大分類別の有害事象：N01057 試験（小児 ITT 集団）

器官別大分類	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)
心臓障害	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)
免疫系障害	0	1 (11.1)
感染症および寄生虫症	1 (12.5)	5 (55.6)
傷害、中毒および処置合併症	1 (12.5)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (12.5)	0
神経系障害	3 (37.5)	0
精神障害	1 (12.5)	3 (33.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (12.5)	1 (11.1)
皮膚および皮下組織障害	0	2 (22.2)
血管障害	0	1 (11.1)

例数 (%)
器官別大分類名：MedDRA ver. 17.0
再解析（5.3.5.4.1）Table 8.16

iii)　外国第 III 相試験（N166 試験）

N166 試験の小児患者集団における器官別大分類別の有害事象を表 2.7.4.2-63 に示した。

レベチラセタム群では「神経系障害」が 2 例（100%）に認められ、その他は各 1 例に認められた。プラセボ群では有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-63　器官別大分類別の有害事象：N166 試験（小児 GTC 集団）

器官別大分類	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)
感染症および寄生虫症	0	1 (50.0)
神経系障害	0	2 (100)
精神障害	0	1 (50.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (50.0)

例数 (%)
器官別大分類名：MedDRA ver. 17.0
再解析（5.3.5.4.1）Table 8.18

iv)　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器官別大分類別の有害事象を表 2.7.4.2-64 に示した。

発現率の高い器官別大分類別の有害事象は「感染症および寄生虫症」（10 例、90.9%）、「胃腸障害」、「神経系障害」（各 7 例、63.6%）であった。

表 2.7.4.2-64　器官別大分類別の有害事象：N01361 試験（小児 SS）

器官別大分類	全体 (N=11)
有害事象発現例数	11 (100)
耳および迷路障害	1 (9.1)
眼障害	1 (9.1)
胃腸障害	7 (63.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (18.2)
感染症および寄生虫症	10 (90.9)
傷害、中毒および処置合併症	3 (27.3)
臨床検査	2 (18.2)
筋骨格系および結合組織障害	1 (9.1)
神経系障害	7 (63.6)
精神障害	1 (9.1)
腎および尿路障害	1 (9.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (27.3)
皮膚および皮下組織障害	2 (18.2)

例数 (%)
器官別大分類名：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

v)　外国長期継続投与試験（N167 試験）

N167 試験の小児患者集団における器官別大分類別の有害事象を表 2.7.4.2-65 に示した。

発現率の高い器官別大分類別の有害事象は「感染症および寄生虫症」（7 例、41.2%）、「神経系障害」（6 例、35.3%）、「精神障害」（5 例、29.4%）であった。

表 2.7.4.2-65　器官別大分類別の有害事象：N167 試験（小児 GTC 集団）

器官別大分類	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)
胃腸障害	2 (28.6)	1 (14.3)	0	0	3 (17.6)
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)
感染症および寄生虫症	2 (28.6)	3 (42.9)	1 (100)	1 (50.0)	7 (41.2)
臨床検査	1 (14.3)	3 (42.9)	0	0	4 (23.5)
代謝および栄養障害	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)
神経系障害	2 (28.6)	1 (14.3)	1 (100)	2 (100)	6 (35.3)
精神障害	3 (42.9)	2 (28.6)	0	0	5 (29.4)
腎および尿路障害	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)
皮膚および皮下組織障害	1 (14.3)	0	0	0	1 (5.9)

例数 (%)
器官別大分類名：MedDRA ver. 17.0
再解析（5.3.5.4.1）Table 8.23

（2）　中枢神経系有害事象（神経系及び精神障害）

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

1）　成人患者集団

i)　日中共同第 III 相試験（N01159 試験）

N01159 試験における中枢神経系有害事象を表 2.7.4.2-66 に示した。

「神経系障害」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 16 例（12.7%）及び 21 例（16.8%）に、「精神障害」の有害事象はそれぞれ 6 例（4.8%）及び 5 例（4.0%）に認められた。

発現率の高い中枢神経系の有害事象は、レベチラセタム群では頭痛（6 例、4.8%）、浮動性めまい、傾眠（各 4 例、3.2%）であり、プラセボ群では浮動性めまい（9 例、7.2%）、頭痛（5 例、4.0%）、痙攣（4 例、3.2%）であった。中枢神経系有害事象のうち、重篤な有害事象として報告されたのは、プラセボ群ではてんかんの 1 例であり、レベチラセタム群では認められなかった［詳細は 2.7.4.2.1.4（1）1）項参照］。

自殺関連の有害事象として、非重篤の自殺念慮がレベチラセタム群 1 例に認められた。本被験者は 20 歳の中国人男性であり、用量調整期間に自殺念慮を発現した。本有害事象の治験薬との因果関係は関連ありと判断され、重症度は軽度であり、治験薬の投与を中止せずに消失した。

表 2.7.4.2-66　中枢神経系有害事象：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)
神経系障害	21 (16.8)	6 (11.3)	10 (13.7)	16 (12.7)
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)
てんかん	1 (0.8)	1 (1.9)	0	1 (0.8)
知覚過敏	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
振戦	0	0	1 (1.4)	1 (0.8)
認知障害	1 (0.8)	0	0	0
小発作てんかん	1 (0.8)	0	0	0
発作後状態	1 (0.8)	0	0	0
緊張性頭痛	1 (0.8)	0	0	0
咬舌	1 (0.8)	0	0	0
精神障害	5 (4.0)	3 (5.7)	3 (4.1)	6 (4.8)
不眠症	2 (1.6)	0	2 (2.7)	2 (1.6)
易刺激性	0	1 (1.9)	1 (1.4)	2 (1.6)
精神病性障害	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
自殺念慮	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
不安	1 (0.8)	0	0	0
軽躁	1 (0.8)	0	0	0
社交恐怖症	1 (0.8)	0	0	0

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 8.13、Table 8.14

ii)　外国第 III 相試験（N01057 試験）

N01057 試験の成人患者集団における中枢神経系有害事象を表 2.7.4.2-67 に示した。

「神経系障害」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（28.2%）及び 21 例（27.6%）に、「精神障害」の有害事象はそれぞれ 19 例（26.8%）及び 16 例（21.1%）に認められた。

発現率 5%以上の中枢神経系の有害事象は、レベチラセタム群では頭痛（8 例、11.3%）、浮動性めまい（7 例、9.9%）、傾眠（5 例、7.0%）であり、プラセボ群では頭痛（8 例、10.5%）、浮動性めまい（7 例、9.2%）、傾眠（6 例、7.9%）、振戦、不眠症（各 4 例、5.3%）であった。中枢神経系有害事象のうち、重篤な有害事象として報告されたのは、レベチラセタム群では攻撃性の 1 例であり、プラセボ群では大発作痙攣、発作後状態の各 1 例、うつ病及び心因性発作の 1 例であった［詳細は 2.7.4.2.1.4（1）2）項参照］。

本試験では、治療期間及び減量中止期間に自殺関連の有害事象は認められなかったが、移行期間でレベチラセタム群の 1 例に自殺企図が発現し、重篤な有害事象として報告された。治験薬との因果関係は関連ありと判断され、重症度は高度であり、治験薬の投与を中止せずに消失した［詳細は 2.7.6.1.2 項参照］。

表 2.7.4.2-67　中枢神経系有害事象：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)
神経系障害	21 (27.6)	20 (28.2)
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)
嗜眠	0	1 (1.4)
片頭痛	1 (1.3)	1 (1.4)
発作後状態	1 (1.3)	1 (1.4)
失神	1 (1.3)	1 (1.4)
健忘	2 (2.6)	0
不器用	1 (1.3)	0
構語障害	1 (1.3)	0
顔面不全麻痺	1 (1.3)	0
大発作痙攣	1 (1.3)	0
記憶障害	2 (2.6)	0
ミオクロニーてんかん	1 (1.3)	0
小発作てんかん	1 (1.3)	0
発作後頭痛	1 (1.3)	0
咬舌	1 (1.3)	0
精神障害	16 (21.1)	19 (26.8)
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)
怒り	1 (1.3)	1 (1.4)
精神緩慢	0	1 (1.4)
錯乱状態	1 (1.3)	1 (1.4)
妄想性障害、詳細不明	0	1 (1.4)
恐怖	0	1 (1.4)
初期不眠症	0	1 (1.4)
激越	1 (1.3)	0
無感情	1 (1.3)	0
幻視	1 (1.3)	0
神経過敏	1 (1.3)	0
心因性発作	1 (1.3)	0
ストレス	1 (1.3)	0
涙ぐむ	1 (1.3)	0

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 17.0
再解析（5.3.5.4.1）Table 8.15

iii)　外国第 III 相試験（N166 試験）

N166 試験の成人患者集団における中枢神経系有害事象を表 2.7.4.2-68 に示した。

「神経系障害」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 6 例（30.0%）及び 9 例（50.0%）に、「精神障害」の有害事象はそれぞれ 3 例（15.0%）及び 6 例（33.3%）に認められた。

発現率の高い中枢神経系の有害事象は、レベチラセタム群では頭痛（4 例、20.0%）、睡眠障害（2 例、10.0%）であり、プラセボ群では頭痛（6 例、33.3%）、神経過敏（3 例、16.7%）であった。中枢神経系有害事象はいずれも非重篤であった。

表 2.7.4.2-68　中枢神経系有害事象：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)
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

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

iv)　国内長期継続投与試験（N01361 試験）

N01361 試験の成人患者集団における中枢神経系有害事象を表 2.7.4.2-69 に示した。

「神経系障害」の有害事象は 14 例（42.4%）に、「精神障害」の有害事象は 5 例（15.2%）に認められた。

発現率の高い中枢神経系の有害事象は頭痛、傾眠（各 6 例、18.2%）、痙攣（3 例、9.1%）であった。重篤な中枢神経系有害事象として、てんかんが 1 例に報告された。重症度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。本有害事象は、治験薬の投与を中止せずに消失した［詳細は 2.7.4.2.1.4（1）4）項参照］。

表 2.7.4.2-69　中枢神経系有害事象：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)
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)
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)
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)

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

v)　外国長期継続投与試験（N167 試験）

N167 試験の成人患者集団における中枢神経系有害事象を表 2.7.4.2-70 に示した。

「神経系障害」の有害事象は 60 例（41.4%）に、「精神障害」の有害事象は 36 例（24.8%）に認められた。

発現率 5%以上の中枢神経系の有害事象は頭痛（26 例、17.9%）、浮動性めまい、うつ病（各 15 例、10.3%）、痙攣（11 例、7.6%）、振戦（9 例、6.2%）であった。中枢神経系有害事象のうち、重篤な有害事象として報告されたのは、痙攣（5 例）、発作後状態及び痙攣（1 例）、てんかん重積状態及び昏睡（1 例）、精神病性障害及び自殺念慮（1 例）、統合失調症及び自殺既遂（1 例）、てんかん、大発作痙攣、頭痛、うつ病（各 1 例）であった［詳細は 2.7.4.2.1.4（1）5）項参照］。

自殺関連の有害事象として、2 例にそれぞれ自殺既遂及び自殺念慮が発現した。いずれも重篤な有害事象として報告され、重症度は高度であった。治験薬との因果関係について、自殺既遂の被験者は死亡時にレベチラセタムを服薬していなかった（未投与期間：85 日間）ことから、おそらく関連なしと判断された。自殺念慮は治験薬との因果関係が関連ありと判断された。自殺念慮が発現した被験者は、治験薬の投与を中止せずに回復した。

表 2.7.4.2-70　中枢神経系有害事象：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)
神経系障害	20 (35.1)	20 (34.5)	8 (66.7)	12 (66.7)	60 (41.4)
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)
健忘	1 (1.8)	1 (1.7)	0	0	2 (1.4)
運動失調	0	2 (3.4)	0	0	2 (1.4)
平衡障害	1 (1.8)	1 (1.7)	0	0	2 (1.4)
大発作痙攣	0	1 (1.7)	0	1 (5.6)	2 (1.4)
企図振戦	0	2 (3.4)	0	0	2 (1.4)
記憶障害	2 (3.5)	0	0	0	2 (1.4)
片頭痛	2 (3.5)	0	0	0	2 (1.4)
眼振	1 (1.8)	1 (1.7)	0	0	2 (1.4)
錯感覚	1 (1.8)	0	1 (8.3)	0	2 (1.4)
感覚障害	2 (3.5)	0	0	0	2 (1.4)
反射消失	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)
昏睡	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)
協調運動異常	0	1 (1.7)	0	0	1 (0.7)
注意力障害	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)
ジスキネジア	0	1 (1.7)	0	0	1 (0.7)
てんかん	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)
半盲	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)
不全片麻痺	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)
感覚鈍麻	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)
言語障害	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)
前兆を伴う片頭痛	0	1 (1.7)	0	0	1 (0.7)
神経学的無視症候群	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)
発作後頭痛	0	0	1 (8.3)	0	1 (0.7)
発作後状態	0	1 (1.7)	0	0	1 (0.7)
坐骨神経痛	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)
鎮静	0	1 (1.7)	0	0	1 (0.7)
てんかん重積状態	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)
トンネル状視野	0	1 (1.7)	0	0	1 (0.7)
精神障害	14 (24.6)	14 (24.1)	4 (33.3)	4 (22.2)	36 (24.8)
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)
精神緩慢	0	0	1 (8.3)	1 (5.6)	2 (1.4)
異常行動	0	1 (1.7)	0	0	1 (0.7)
感情不安定	0	0	0	1 (5.6)	1 (0.7)
怒り	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)
無感情	0	0	0	1 (5.6)	1 (0.7)
自殺既遂	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)
抑うつ気分	0	0	1 (8.3)	0	1 (0.7)
敵意	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)
せっかち	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)
易刺激性	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)
気分動揺	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)
悪夢	0	1 (1.7)	0	0	1 (0.7)
パニック発作	0	0	1 (8.3)	0	1 (0.7)
精神病性障害	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)
統合失調症	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)
自殺念慮	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)
思考異常	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 8.22

2)　小児患者集団

i)　国内第 III 相試験（N01363 試験）

N01363 試験における中枢神経系有害事象を表 2.7.4.2-71 に示した。

「神経系障害」の有害事象は 7 例（53.8%）に認められ、最も発現率の高い中枢神経系有害事象は、痙攣、傾眠（各 3 例、23.1%）であった。「精神障害」の有害事象は認められなかった。

中枢神経系障害の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、重篤な有害事象として報告されたものはなかった。

表 2.7.4.2-71　中枢神経系有害事象：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)
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)

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

ii)　外国第 III 相試験（N01057 試験）

N01057 試験の小児患者集団における中枢神経系有害事象を表 2.7.4.2-72 に示した。

「神経系障害」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 0 例及び 3 例（37.5%）に、「精神障害」の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。

レベチラセタム群で認められた中枢神経系有害事象はいずれも 1 例ずつの発現であった。プラセボ群では、中枢神経系有害事象として頭痛が 2 例（25.0%）に認められ、その他は各 1 例に認められた。中枢神経系有害事象はいずれも非重篤であった。

表 2.7.4.2-72　中枢神経系有害事象：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)
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

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

iii)　外国第 III 相試験（N166 試験）

N166 試験の小児患者集団における中枢神経系有害事象を表 2.7.4.2-73 に示した。

レベチラセタム群では「神経系障害」の有害事象は 2 例（100%）に、「精神障害」の有害事象は 1 例（50.0%）に認められた。プラセボ群では中枢神経系有害事象は認められなかった。

レベチラセタム群で認められた中枢神経系の有害事象はいずれも 1 例ずつの発現であり、重篤な有害事象として報告されたものはなかった。

表 2.7.4.2-73　中枢神経系有害事象：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)
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)

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

iv)　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中枢神経系有害事象を表 2.7.4.2-74 に示した。

「神経系障害」の有害事象は 7 例（63.6%）、「精神障害」の有害事象は 1 例（9.1%）に認められた。

最も発現率の高い中枢神経系有害事象は、痙攣（7 例、63.6%）であった。中枢神経系有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、重篤な有害事象として報告されたものはなかった。

表 2.7.4.2-74　中枢神経系有害事象：N01361 試験（小児 SS）

器官別大分類 　基本語	全体 (N=11)
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)

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

v)　外国長期継続投与試験（N167 試験）

N167 試験の小児患者集団における中枢神経系有害事象を表 2.7.4.2-75 に示した。

「神経系障害」の有害事象は 6 例（35.3%）に、「精神障害」の有害事象は 5 例（29.4%）に認められた。

中枢神経系有害事象として、痙攣、頭痛、てんかん重積状態、振戦、攻撃性、歯ぎしりが各 2 例（11.8%）に認められ、その他は各 1 例に認められた。中枢神経系有害事象のうち、重篤な有害事象として報告されたのは、痙攣、てんかん重積状態の各 1 例であった［詳細は 2.7.4.2.1.4（2）5）項参照］。

表 2.7.4.2-75　中枢神経系有害事象：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)
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)

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

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

安全性評価に用いた臨床試験で認められた死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象については、それぞれ該当試験の総括報告書に記述した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

（1） 成人患者集団

1） 日中共同第 III 相試験（N01159 試験）

N01159 試験のレベチラセタム群及びプラセボ群共に、ベースラインから治療期間最終来院時にかけて、臨床的に問題となる臨床検査値の変動は認められなかった（2.7.4.7 項付録）。

レベチラセタム群で 2 例以上に認められた臨床検査値に関連する有害事象は、尿中蛋白陽性（10/126 例、7.9%）、血小板数減少（7/126 例、5.6%）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、好中球数減少（各 5/126 例、4.0%）、白血球数減少（4/126 例、3.2%）、尿蛋白（3/126 例、2.4%）、貧血、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、腎クレアチニン・クリアランス減少、尿中ケトン体陽性（各 2/126 例、1.6%）であった。

プラセボ群で 2 例以上に認められた臨床検査値に関連する有害事象は、血小板数減少（4/125 例、3.2%）、尿中ブドウ糖陽性（2/125 例、1.6%）であった。

これらの有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。

尿中蛋白陽性の発現率はレベチラセタム群でプラセボ群に比べて顕著に高く（レベチラセタム群 10/126 例、7.9%；プラセボ群 1/125 例、0.8%）、レベチラセタム群の 1 例を除くすべてが治験薬と関連ありと判断された（9/126 例、7.1%；1/125 例、0.8%）。当該有害事象はいずれも非重篤、重症度は軽度であり、治験薬の投与を中止せずに消失又は軽快した。尿中蛋白陽性の有害事象のうち、PCS 判定基準[注7)]［4 段階評価（0～3+）で、ベースラインより 2 段階以上の悪化］に合致するものはなかった。なお、尿中蛋白陽性は中国人被験者のみに認められた。

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及びプラセボ群共に、ベースラインから治療期間最終来院時にかけて、臨床的に問題となる臨床検査値の変動は認められなかった（2.7.4.7 項付録）。

2 例以上に認められた臨床検査値に関連する有害事象は、レベチラセタム群では白血球数増加（2/71 例、2.8%）であり、重症度は軽度又は中等度であった。プラセボ群では、臨床検査値に関連する有害事象はいずれも 1 例ずつの発現であった。

3） 外国第 III 相試験（N166 試験）

N166 試験の成人患者集団では、レベチラセタム群及びプラセボ群共に、ベースラインから治療期間最終来院時にかけて、臨床的に問題となる臨床検査値の変動は認められなかった（2.7.4.7 項付録）。

両投与群共に、2 例以上に認められた臨床検査値に関連する有害事象はなかった。

注7) Possibly Clinically Significant：UCB社が作成した異常値判定基準

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、ベースラインから評価期間最終来院時にかけて、臨床的に問題となる臨床検査値の変動は認められなかった（2.7.4.7 項付録）。

2 例以上に認められた臨床検査値に関連する有害事象はなかった。

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、ベースラインから評価期間最終来院時にかけて、臨床的に問題となる臨床検査値の変動は認められなかった（2.7.4.7 項付録）。

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

（2）　小児患者集団

1）　国内第 III 相試験（N01363 試験）

N01363 試験では、ベースラインから治療期間最終来院時にかけて、臨床的に問題となる臨床検査値の変動は認められなかった（2.7.4.7 項付録）。

臨床検査値に関連する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、レベチラセタム群及びプラセボ群共に、ベースラインから治療期間最終来院時にかけて、臨床的に問題となる臨床検査値の変動は認められなかった（2.7.4.7 項付録）。

両投与群共に、臨床検査値に関連する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、レベチラセタム群及びプラセボ群共に、ベースラインから治療期間最終来院時にかけて、臨床的に問題となる臨床検査値の変動は認められなかった（2.7.4.7 項付録）。

両投与群共に、臨床検査値に関連する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では、ベースラインから評価期間最終来院時にかけて、臨床的に問題となる臨床検査値の変動は認められなかった（2.7.4.7 項付録）。

臨床検査値に関連する有害事象は認められなかった。

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、ベースラインから評価期間最終来院時にかけて、臨床的に問題となる臨床検査値の変動は認められなかった（2.7.4.7 項付録）。

2 例以上に認められた臨床検査値に関連する有害事象はなかった。

2.7.4.4 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

2.7.4.4.1 バイタルサイン

（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、レベチラセタム群及びプラセボ群共に、ベースラインから治療期間最終来院時にかけて、臨床的に問題となるバイタルサインの変動は認められなかった（2.7.4.7 項付録）。

2 例以上に認められたバイタルサインに関連する有害事象は、レベチラセタム群及びプラセボ群共に発熱（7/126 例、5.6%；5/125 例、4.0%）であり、重症度はいずれも軽度であった。

2） 外国第 III 相試験（N01057 試験）

N01057 試験の成人患者集団では、レベチラセタム群及びプラセボ群共に、ベースラインから治療期間最終来院時にかけて、臨床的に問題となるバイタルサインの変動は認められなかった（2.7.4.7 項付録）。

2 例以上に認められたバイタルサインに関連する有害事象は、レベチラセタム群では発熱（2/71 例、2.8%）であり、重症度はいずれも軽度であった。プラセボ群ではバイタルサインに関連する有害事象はいずれも 1 例ずつに認められた。

3） 外国第 III 相試験（N166 試験）

N166 試験の成人患者集団では、レベチラセタム群及びプラセボ群共に、ベースラインから治療期間最終来院時にかけて、臨床的に問題となるバイタルサインの変動は認められなかった（2.7.4.7 項付録）。

両投与群共に、2 例以上に認められたバイタルサインに関連する有害事象はなかった。

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、ベースラインから評価期間最終来院時にかけて、臨床的に問題となるバイタルサインの変動は認められなかった（2.7.4.7 項付録）。

バイタルサインに関連する有害事象として発熱（2/33 例、6.1%）が認められ、重症度はいずれも軽度であった。

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、ベースラインから評価期間最終来院時にかけて、臨床的に問題となるバイタルサインの変動は認められなかった（2.7.4.7 項付録）。

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

（2）　小児患者集団

1）　国内第 III 相試験（N01363 試験）

N01363 試験では、ベースラインから治療期間最終来院時にかけて、臨床的に問題となるバイタルサインの変動は認められなかった（2.7.4.7 項付録）。

2 例以上に認められたバイタルサインに関連する有害事象はなかった。

2）　外国第 III 相試験（N01057 試験）

N01057 試験の小児患者集団では、レベチラセタム群及びプラセボ群共に、ベースラインから治療期間最終来院時にかけて、臨床的に問題となるバイタルサインの変動は認められなかった（2.7.4.7 項付録）。

両投与群共に、2 例以上に認められたバイタルサインに関連する有害事象はなかった。

3）　外国第 III 相試験（N166 試験）

N166 試験の小児患者集団では、レベチラセタム群及びプラセボ群共に、ベースラインから治療期間最終来院時にかけて、臨床的に問題となるバイタルサインの変動は認められなかった（2.7.4.7 項付録）。

両投与群共に、バイタルサインに関連する有害事象は認められなかった。

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、ベースラインから評価期間最終来院時にかけて、臨床的に問題となるバイタルサインの変動は認められなかった（2.7.4.7 項付録）。

バイタルサインに関連する有害事象は認められなかった。

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、ベースラインから評価期間最終来院時にかけて、臨床的に問題となるバイタルサインの変動は認められなかった（2.7.4.7 項付録）。

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

2.7.4.4.2 体重

（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、レベチラセタム群及びプラセボ群共に、ベースラインから治療期間最終来院時にかけて、臨床的に問題となる体重の変動は認められなかった（2.7.4.7 項付録）。

体重に関連する有害事象として、レベチラセタム群では体重減少（5/126 例、4.0%）、プラセボ群では体重減少（3/125 例、2.4%）及び体重増加（2/125 例、1.6%）が認められた。重症度はいずれも軽度又は中等度であった。

2） 外国第 III 相試験（N01057 試験）

N01057 試験の成人患者集団では、レベチラセタム群及びプラセボ群共に、ベースラインから治療期間最終来院時にかけて、臨床的に問題となる変動は認められなかった（2.7.4.7 項付録）。

体重に関連する有害事象として、レベチラセタム群では体重増加（3/71 例、4.2%）、プラセボ群では体重増加（3/76 例、3.9%）及び体重減少（2/76 例、2.6%）が認められた。重症度はいずれも軽度又は中等度であった。

3） 外国第 III 相試験（N166 試験）

N166 試験の成人患者集団では、レベチラセタム群及びプラセボ群共に、ベースラインから治療期間最終来院時にかけて、臨床的に問題となる体重の変動は認められなかった（2.7.4.7 項付録）。

体重に関連する有害事象として、体重増加が各投与群 1 例に認められた。

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、ベースラインから評価期間最終来院時にかけて、臨床的に問題となる体重の変動は認められなかった（2.7.4.7 項付録）。

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

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、ベースラインから評価期間最終来院時にかけて、臨床的に問題となる体重の変動は認められなかった（2.7.4.7 項付録）。

体重に関連する有害事象として、体重増加（12/145 例、8.3%）及び体重減少（4/145 例、2.8%）が認められ、重症度はいずれも軽度又は中等度であった。

（2） 小児患者集団

1） 国内第 III 相試験（N01363 試験）

N01363 試験では、ベースラインから治療期間最終来院時にかけて、臨床的に問題となる体重の変動は認められなかった（2.7.4.7 項付録）。

体重に関連する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、レベチラセタム群及びプラセボ群共に、ベースラインから治療期間最終来院時にかけて、臨床的に問題となる体重の変動は認められなかった（2.7.4.7 項付録）。

両投与群共に、体重に関連する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、レベチラセタム群及びプラセボ群共に、ベースラインから評価期間最終来院時にかけて、臨床的に問題となる体重の変動は認められなかった（2.7.4.7 項付録）。

両投与群共に、体重に関連する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では、ベースラインから評価期間最終来院時にかけて、臨床的に問題となる体重の変動は認められなかった（2.7.4.7 項付録）。

体重に関連する有害事象は認められなかった。

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、ベースラインから評価期間最終来院時にかけて、臨床的に問題となる体重の変動は認められなかった（2.7.4.7 項付録）。

体重に関連する有害事象として、体重増加が 1 例に認められた。

2.7.4.4.3　12 誘導心電図

（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、レベチラセタム群及びプラセボ群共に、すべての被験者のベースライン及び治療期間最終来院時の心電図正異判定は、「正常」又は「異常であるが臨床的に重要ではない」と判定された（2.7.4.7 項付録）。

両投与群共に、心電図検査に関連する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 試験の成人患者集団では、治療期間最終来院時の心電図所見がベースラインに比べて「悪化」と判断された被験者は、レベチラセタム群で 62 例中 9 例（14.5%）及びプラセボ群で 67 例中 7 例（10.4%）であった（2.7.4.7 項付録）。

両投与群共に、心電図検査に関連する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 試験の成人患者集団では、治療期間最終来院時の心電図所見がベースラインに比べて「悪化」と判断された被験者は、レベチラセタム群で 19 例中 2 例（10.5%）及びプラセボ群で 17 例中 1 例（5.9%）であった（2.7.4.7 項付録）。

両投与群共に、心電図検査に関連する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 試験の成人患者集団では、すべての被験者のベースライン及び評価期間最終来院時の心電図正異判定は「正常」又は「異常であるが臨床的に重要ではない」と判定された（2.7.4.7 項付録）。

心電図検査に関連する有害事象は認められなかった。

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、評価期間最終来院時の心電図所見がベースラインに比べて「悪化」と判断された被験者は 133 例中 10 例（7.5%）であった（2.7.4.7 項付録）。

心電図検査に関連する有害事象として、洞性不整脈、心電図 ST-T 変化（各 1/145 例、0.7%）に認められた。

(2)　小児患者集団

1)　国内第 III 相試験（N01363 試験）

N01363 試験では、心電図正異判定がベースラインで「正常」から治療期間最終来院時に「臨床的に重要な異常」となった被験者は 13 例中 1 例（7.7%）であった（2.7.4.7 項付録）。本被験者の異常所見は QT 間隔の延長であり、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（基本語：心電図 QT 延長）として報告された。発現時はレベチラセタム 60 mg/kg/日を 145 日間投与していた。本有害事象は非重篤であり、重症度は軽度、本試験終了時の転帰は未回復であった。被験者は N01361 試験に移行し、N01361 試験のレベチラセタム投与中に本有害事象の消失が確認された。

上記以外では、心電図検査に関連する有害事象は認められなかった。

2） 外国第 III 相試験（N01057 試験）

N01057 試験の小児患者集団では、「評価不能」であったレベチラセタム群 1 例を除くすべての被験者は、治療期間最終来院時の心電図所見がベースラインに比べて「変化なし」と判断された（2.7.4.7 項付録）。

心電図検査に関連する有害事象として、レベチラセタム群の 1/9 例（11.1%）に伝導障害が認められた。

3） 外国第 III 相試験（N166 試験）

N166 試験の小児患者集団では、両投与群のすべての被験者は、治療期間最終来院時の心電図所見がベースラインに比べて「変化なし」と判断された（2.7.4.7 項付録）。

両投与群共に、心電図検査に関連する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では、すべての被験者のベースライン及び評価期間最終来院時の心電図正異判定は「正常」又は「異常であるが臨床的に重要ではない」と判定された（2.7.4.7 項付録）。

心電図検査に関連する有害事象として心電図 QT 延長（2/11 例、18.2%）が認められ、いずれも非重篤であり、治験薬と関連ありと判断された。2 例中 1 例の心電図 QT 延長は、本試験開始日（先行試験 N01363 試験の治療期間最終来院日と同日）に認められ、重症度は軽度であり、治験薬の投与を中止せずに消失した。残りの 1 例に認められた本有害事象は本試験開始後 169 日目に認められ、重症度は軽度であり、治験薬の投与を中止せずに消失した。

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、評価期間最終来院時の心電図所見がベースラインに比べて「悪化」と判断された被験者は 16 例中 1 例（6.3%）であった（2.7.4.7 項付録）。

心電図検査に関連する有害事象は認められなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

内因性要因として、民族による影響を検討するために、日中共同第 III 相試験（N01159 試験）に認められた有害事象を日本人と中国人で比較した。

性別、年齢及び体重による影響を検討するために、日中共同第 III 相試験（N01159 試験）及び国内第 III 相試験（N01363 試験）で認められた有害事象を部分集団別に要約した。

腎機能及び肝機能による影響は、国内の初回承認申請時に検討しており、本項ではその結果を記述した。

（1） 民族による影響

1） 日中共同第 III 相試験（N01159 試験）

2.7.6.1.1 項より日本人被験者と中国人被験者との間で、人口統計学的及びその他の特性に大きな違いは認められなかった。

i) 比較的よくみられる有害事象

中国人又は日本人のいずれかの投与群で発現率 5%以上を表 2.7.4.5-1 に示した。

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

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

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

表 2.7.4.5-1　中国人又は日本人のいずれかの投与群で発現率 5%以上の有害事象：N01159 試験（SS）

器官別大分類 基本語	中国人		日本人	
	プラセボ群 (N=104)	レベチラセタム群 (N=104)	プラセボ群 (N=21)	レベチラセタム群 (N=22)
すべての有害事象発現例数	50 (48.1)	52 (50.0)	15 (71.4)	20 (90.9)
胃腸障害				
便秘	0	2 (1.9)	1 (4.8)	3 (13.6)
胃炎	0	0	3 (14.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	5 (4.8)	3 (2.9)	0	4 (18.2)
感染症および寄生虫症				
鼻咽頭炎	14 (13.5)	18 (17.3)	6 (28.6)	6 (27.3)
胃腸炎	1 (1.0)	0	0	3 (13.6)
傷害、中毒および処置合併症				
挫傷	0	0	1 (4.8)	2 (9.1)
擦過傷	0	0	2 (9.5)	1 (4.5)
口腔内損傷	0	0	2 (9.5)	0
臨床検査				
尿中蛋白陽性	1 (1.0)	10 (9.6)	0	0
血小板数減少	4 (3.8)	6 (5.8)	0	1 (4.5)
神経系障害				
頭痛	4 (3.8)	4 (3.8)	1 (4.8)	2 (9.1)
浮動性めまい	8 (7.7)	4 (3.8)	1 (4.8)	0
傾眠	0	2 (1.9)	1 (4.8)	2 (9.1)
痙攣	1 (1.0)	0	3 (14.3)	1 (4.5)

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

ii)　血小板数減少、好中球数減少及び白血球数減少

[redacted]相談における独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構と略す）の意見[注8)]を踏まえ、血小板数減少、好中球数減少及び白血球数減少の有害事象については、N01159 試験の結果に基づき、日本人と中国人の異同を確認した。

N01159 試験で認められた血小板数減少、好中球数減少及び白血球数減少を日本人及び中国人別に表 2.7.4.5-2 に示した。

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

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

表 2.7.4.5-2　血小板数減少、好中球数減少及び白血球数減少（日本人及び中国人）：N01159 試験（SS）

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

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

注8)　詳細は、[redacted]後相談（受付番号[redacted]）の[redacted]を参照：

[redacted]

（2） 性別による影響

1） 日中共同第 III 相試験（N01159 試験）

いずれかの投与群で発現率 5%以上の有害事象を性別に表 2.7.4.5-3 に示した。

有害事象発現率は、レベチラセタム群では男性及び女性でそれぞれ 58.2%及び 55.3%、プラセボ群ではそれぞれ 51.3%及び 53.1%であり、両投与群共に男女間で同程度であった。

レベチラセタム群で発現率 5%以上の有害事象でみると、男性で女性に比べて 2 倍以上発現率の高い有害事象は尿中蛋白陽性及び血小板数減少であり、女性で男性に比べて 2 倍以上高かった有害事象は発熱であった。

表 2.7.4.5-3　性別の有害事象（発現率 5%以上）：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 (N=126)	
	男性 (N=76)	女性 (N=49)	男性 (N=79)	女性 (N=47)
すべての有害事象発現例数	39 (51.3)	26 (53.1)	46 (58.2)	26 (55.3)
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	4 (5.3)	1 (2.0)	3 (3.8)	4 (8.5)
感染症および寄生虫症				
鼻咽頭炎	9 (11.8)	11 (22.4)	13 (16.5)	11 (23.4)
臨床検査				
尿中蛋白陽性	1 (1.3)	0	9 (11.4)	1 (2.1)
血小板数減少	1 (1.3)	3 (6.1)	6 (7.6)	1 (2.1)
神経系障害				
浮動性めまい	3 (3.9)	6 (12.2)	2 (2.5)	2 (4.3)

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 17.0
治療期間（用量調整期間＋評価期間）に認められた有害事象のうち、いずれかの投与群で発現率 5%以上の有害事象を性別に示す
N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.0.7

2） 国内第 III 相試験（N01363 試験）

N01363 試験で認められた有害事象を性別に表 2.7.4.5-4 に示した。

被験者数が少ないため、性別の有害事象の評価は困難であった。しかし、男性及び女性の有害事象発現率はいずれも 100%であり、個々の有害事象の発現率についても男女間で特筆すべき違いは認められなかった。

表 2.7.4.5-4　性別の有害事象：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)	
	男性 (N=9)	女性 (N=4)
有害事象発現例数	9 (100)	4 (100)
胃腸障害	1 (11.1)	2 (50.0)
下痢	1 (11.1)	1 (25.0)
齲歯	1 (11.1)	0
口内炎	0	1 (25.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (11.1)	0
発熱	1 (11.1)	0
感染症および寄生虫症	2 (22.2)	3 (75.0)
鼻咽頭炎	1 (11.1)	2 (50.0)
膿痂疹	1 (11.1)	0
中耳炎	0	1 (25.0)
マイコプラズマ性肺炎	1 (11.1)	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (22.2)	1 (25.0)
節足動物刺傷	1 (11.1)	0
挫傷	0	1 (25.0)
裂傷	1 (11.1)	0
皮下血腫	1 (11.1)	0
臨床検査	0	1 (25.0)
心電図ＱＴ延長	0	1 (25.0)
代謝および栄養障害	0	1 (25.0)
食欲減退	0	1 (25.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (25.0)
四肢痛	0	1 (25.0)
神経系障害	4 (44.4)	3 (75.0)
痙攣	2 (22.2)	1 (25.0)
傾眠	1 (11.1)	2 (50.0)
運動緩慢	1 (11.1)	0
頭痛	1 (11.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (33.3)	0
鼻出血	1 (11.1)	0
気道出血	1 (11.1)	0
アレルギー性鼻炎	1 (11.1)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (22.2)	0
皮膚炎	1 (11.1)	0
過剰肉芽組織	1 (11.1)	0
発疹	1 (11.1)	0

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 17.0
再解析（5.3.5.4.1）Table 8.108

（3）　年齢による影響

1）　日中共同第 III 相試験（N01159 試験）

65 歳以上の被験者は、プラセボ群及びレベチラセタム群で各 1 例のみであったため、有害事象を年齢（65 歳未満、65 歳以上）別に評価することはできなかった。

なお、レベチラセタム群の 65 歳以上の被験者 1 例（被験者番号 [redacted]5、66 歳の日本人男性）では、治療期間に認められた有害事象は血小板数減少、好中球数減少及び尿中ブドウ糖陽性であり、プラセボ群の 1 例（被験者番号 [redacted]、70 歳の中国人女性）では有害事象は認められなかった。

2)　国内第 III 相試験（N01363 試験）

N01363 試験で認められた有害事象を年齢グループ（12 歳未満、12 歳以上）別に表 2.7.4.5-5 に示した。

被験者数が少ないため、年齢グループ別の有害事象の評価は困難であった。しかし、12 歳未満及び 12 歳以上の被験者の有害事象発現率はいずれも 100%であり、個々の有害事象の発現率についても年齢グループ間で特筆すべき違いは認められなかった。

表 2.7.4.5-5　年齢別の有害事象：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)	
	12 歳未満 (N=6)	12 歳以上 (N=7)
有害事象発現例数	6 (100)	7 (100)
胃腸障害	0	3 (42.9)
下痢	0	2 (28.6)
齲歯	0	1 (14.3)
口内炎	0	1 (14.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (14.3)
発熱	0	1 (14.3)
感染症および寄生虫症	2 (33.3)	3 (42.9)
鼻咽頭炎	1 (16.7)	2 (28.6)
膿痂疹	1 (16.7)	0
中耳炎	0	1 (14.3)
マイコプラズマ性肺炎	1 (16.7)	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (33.3)	1 (14.3)
節足動物刺傷	0	1 (14.3)
挫傷	1 (16.7)	0
裂傷	1 (16.7)	0
皮下血腫	0	1 (14.3)
臨床検査	0	1 (14.3)
心電図Ｑ Ｔ延長	0	1 (14.3)
代謝および栄養障害	1 (16.7)	0
食欲減退	1 (16.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (16.7)	0
四肢痛	1 (16.7)	0
神経系障害	2 (33.3)	5 (71.4)
痙攣	1 (16.7)	2 (28.6)
傾眠	1 (16.7)	2 (28.6)
運動緩慢	0	1 (14.3)
頭痛	0	1 (14.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (33.3)	1 (14.3)
鼻出血	0	1 (14.3)
気道出血	1 (16.7)	0
アレルギー性鼻炎	1 (16.7)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (33.3)	0
皮膚炎	1 (16.7)	0
過剰肉芽組織	1 (16.7)	0
発疹	1 (16.7)	0

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 17.0
再解析（5.3.5.4.1）Table 8.109

（4） 体重による影響

1） 日中共同第 III 相試験（N01159 試験）

被験者を体重別に四分位点を用いて 4 つのグループ（Q1 未満、Q1～Q2 未満、Q2～Q3 未満、Q3 以上）に分けて、いずれかの投与群で発現率 5%以上の有害事象を体重別に表 2.7.4.5-6 に示した。

レベチラセタム群では体重の軽いグループの方が有害事象発現率はやや高かった。一方、プラセボ群では体重別の有害事象発現率に一定の傾向は認められなかった。

有害事象別にみると、いずれの投与群でも各有害事象発現率と体重との間に一定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4.5-6　体重別の有害事象（発現率 5%以上）：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(N=126)			
	<Q1 (N=27)	≥Q1 – <Q2 (N=28)	≥Q2 – <Q3 (N=35)	≥Q3 (N=35)	<Q1 (N=25)	≥Q1 – <Q2 (N=30)	≥ Q2 – <Q3 (N=29)	≥Q3 (N=42)
すべての有害事象発現例数	15 (55.6)	17 (60.7)	14 (40.0)	19 (54.3)	17 (68.0)	18 (60.0)	15 (51.7)	22 (52.4)
一般・全身障害および投与部位の状態 発熱	0	1 (3.6)	0	4 (11.4)	2 (8.0)	0	3 (10.3)	2 (4.8)
感染症および寄生虫症 鼻咽頭炎	6 (22.2)	2 (7.1)	6 (17.1)	6 (17.1)	7 (28.0)	9 (30.0)	3 (10.3)	5 (11.9)
臨床検査 尿中蛋白陽性 血小板数減少	0 2 (7.4)	0 0	1 (2.9) 1 (2.9)	0 1 (2.9)	0 3 (12.0)	5 (16.7) 0	2 (6.9) 1 (3.4)	3 (7.1) 3 (7.1)
神経系障害 浮動性めまい	2 (7.4)	3 (10.7)	1 (2.9)	3 (8.6)	2 (8.0)	1 (3.3)	0	1 (2.4)

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 17.0
治療期間（用量調整期間＋評価期間）又は減量中止期間に認められた有害事象のうち、いずれかの投与群で発現率 5%以上の有害事象を体重別に示す
再解析（5.3.5.4.1）Table 8.106

2） 国内第 III 相試験（N01363 試験）

N01363 試験に認められた有害事象を体重グループ（50 kg 未満、50 kg 以上）別に表 2.7.4.5-7 に示した。

被験者数が少ないため、体重グループ別の有害事象の評価は困難であった。しかし、50 kg 未満と 50 kg 以上の被験者の有害事象発現率はいずれも 100%であり、個々の有害事象の発現率についても体重グループ間で特筆すべき違いは認められなかった。

表 2.7.4.5-7　体重別の有害事象：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)	
	<50kg (N=10)	≥50kg (N=3)
有害事象発現例数	10 (100)	3 (100)
胃腸障害	2 (20.0)	1 (33.3)
下痢	1 (10.0)	1 (33.3)
齲歯	1 (10.0)	0
口内炎	1 (10.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (10.0)	0
発熱	1 (10.0)	0
感染症および寄生虫症	4 (40.0)	1 (33.3)
鼻咽頭炎	3 (30.0)	0
膿痂疹	1 (10.0)	0
中耳炎	0	1 (33.3)
マイコプラズマ性肺炎	1 (10.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (30.0)	0
節足動物刺傷	1 (10.0)	0
挫傷	1 (10.0)	0
裂傷	1 (10.0)	0
皮下血腫	1 (10.0)	0
臨床検査	1 (10.0)	0
心電図ＱＴ延長	1 (10.0)	0
代謝および栄養障害	1 (10.0)	0
食欲減退	1 (10.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (10.0)	0
四肢痛	1 (10.0)	0
神経系障害	5 (50.0)	2 (66.7)
痙攣	3 (30.0)	0
傾眠	2 (20.0)	1 (33.3)
運動緩慢	0	1 (33.3)
頭痛	1 (10.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (20.0)	1 (33.3)
鼻出血	0	1 (33.3)
気道出血	1 (10.0)	0
アレルギー性鼻炎	1 (10.0)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (20.0)	0
皮膚炎	1 (10.0)	0
過剰肉芽組織	1 (10.0)	0
発疹	1 (10.0)	0

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 17.0
再解析（5.3.5.4.1）Table 8.107

（5）　腎機能による影響

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

本推奨用法・用量は、外国人の薬物動態データからのシミュレーション結果に基づくものであることから、正常腎機能を有する日本人被験者及び程度の異なる腎機能障害を有する被験者を対象

に推奨用法・用量を投与した際の血中濃度を確認する第 IV 相臨床試験（N01373 試験 [1)]）を実施し、その妥当性を確認している。以下に N01373 試験の計画の概略及び結果を記載した。

1） N01373 試験

i) 計画

N01373 試験では、正常腎機能を有する日本人被験者及び程度の異なる腎機能障害を有する日本人被験者を対象に、レベチラセタム 250 mg 又は 500 mg を単回投与したときのレベチラセタム及びその主代謝物（L057）の血漿中及び尿中薬物動態を評価した。

被験者は、クレアチニンクリアランス値を基準にして A～E 群の 5 群に分けられ、A 群及び B 群にはレベチラセタム 500 mg、C 群及び D 群にはレベチラセタム 250 mg を単回経口投与した。末期腎機能障害者からなる E 群では、レベチラセタム 500 mg を投与し、その 44 時間後（44～48 時間後）に 4 時間の血液透析を行い、血液透析終了 1 時間後に補充用量としてレベチラセタム 250 mg を経口投与した（表 2.7.4.5-8）。

表 2.7.4.5-8　レベチラセタムの投与計画

腎機能分類	クレアチニンクリアランス値	投与量
A 群（正常）	≥ 80 mL/min/1.73 m^2	500 mg
B 群（軽度低下）	50 – <80 mL/min/1.73 m^2	500 mg
C 群（中等度低下）	30 – <50 mL/min/1.73 m^2	250 mg
D 群（重度低下）	< 30 mL/min/1.73 m^2	250 mg
E 群（末期腎機能障害、血液透析）	―	500 mg + 250 mg

ii) 結果

本試験では各群 6 例の計 30 例の被験者が登録され、レベチラセタムが投与された。

レベチラセタムの血漿中及び尿中薬物動態は、腎機能障害を有する白人対象の外国試験から予測される範囲内であった。軽度から高度の腎機能障害を有する日本人被験者及び血液透析を必要とする末期腎機能障害を有する日本人被験者でも、レベチラセタムは速やかかつ完全に吸収された。クレアチニンクリアランス値が低下するに従い、レベチラセタム及び L057 の $t_{1/2}$ は延長し、レベチラセタム及び L057 の腎クリアランスは線形に減少した。血液透析を必要とする末期腎機能障害者のレベチラセタムクリアランスは腎機能正常者の約 20%であったが、4 時間の透析により、レベチラセタムの 64.89%が除去された。

軽度から重度の腎臓機能障害者と末期腎機能障害者でシミュレーションされたレベチラセタムの血漿中濃度－時間プロファイルは、腎機能正常者でシミュレーションされた値の範囲内にあった。このことから、国内添付文書で記載した腎機能障害患者に対するレベチラセタムの用量調節は、適切であることが確認できた。

更に、軽度から重度の腎臓機能障害又は末期腎機能障害を有する日本人被験者に対して、レベチラセタムは安全であり、良好な忍容性を有することが確認された。

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

（6） 肝機能による影響

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

2.7.4.5.2　外因性要因

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

2.7.4.5.3　薬物相互作用

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

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

以上より、現行添付文書に薬物相互作用に関する注意喚起は不要と判断した。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

妊娠中のレベチラセタム投与に関する安全性は確立していないこと、市販後臨床経験にてレベチラセタムがヒト母乳中に移行することが報告されていることから、妊娠及び授乳時の使用は推奨されていない（初回承認申請資料：CTD 2.7.4.5.4 項）。

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

安全性評価に用いた臨床試験でレベチラセタムを投与された被験者のうち、8 例に妊娠が認められ、有害事象として報告された。その内訳は、N01159 試験のレベチラセタム群 1 例、N01361 試験の 1 例及び N167 試験の 6 例であった。妊娠例の詳細は表 2.7.4.5-9 に記載した。

また、N01057 試験のプラセボ群の 1 例（被験者番号 129/826）に重篤な有害事象として人工流産が報告された。

表 2.7.4.5-9　妊娠例の詳細（レベチラセタム投与例）：
N01159 試験、N01361 試験、N167 試験

被験者番号	年齢 (歳)	関連する有害事象名	概要
N01159 試験			
[redacted]	33	妊娠 人工流産	本被験者は中国人の女性であり、投与開始後 1 及び 3 日目（1000 mg/日投与）に妊娠検査で陽性となり、非重篤な有害事象（妊娠）として報告された。妊娠により、投与開始後 3 日目に治験薬の投与を中止した。治験薬投与終了後 39 日目に人工流産し、重篤な有害事象として報告された。妊娠及び人工流産と治験薬との因果関係はいずれも関連なしであった。
N01361 試験			
[redacted]	18	妊娠 人工流産	本試験のレベチラセタム投与開始後 21 日目の評価期間に妊娠し、非重篤な有害事象（妊娠）として報告された。妊娠時点で 3000 mg/日を 21 日間投与していた。妊娠により、治験薬の投与を中止した。治験薬投与終了後 6 日目、人工流産し、重篤な有害事象として報告された。妊娠及び人工流産と治験薬との因果関係はいずれも関連なしであった。
N167 試験			
[redacted]	26.2	妊娠 未熟分娩	レベチラセタム投与開始後 936 日目に妊娠し、重篤な有害事象（妊娠）として報告された。妊娠により、減量期間を経ずに治験薬の投与を中止した。被験者は 36 週で未熟児を出産し、重篤な有害事象（未熟分娩）として報告された。新生児に奇形は認められなかった。出産時のレベチラセタム未投与期間は 210 日間であった。妊娠及び未熟分娩と治験薬との因果関係は否定された（それぞれ関連なし及びおそらく関連なし）。
[redacted]	17.2	予定外妊娠	レベチラセタム投与開始後 1067 日目に妊娠し、重篤な有害事象（予定外妊娠）として報告された。妊娠により、減量期間を経て治験薬の投与を中止した。被験者は健康児を出産した。妊娠と治験薬との因果関係は関連なしであった。
[redacted]	25.8	妊娠	レベチラセタム投与開始後 800 日目に妊娠し、重篤な有害事象（妊娠）として報告された。妊娠により、減量期間を経て治験薬の投与を中止した。被験者は健康児を出産した。妊娠と治験薬との因果関係は関連なしであった。
[redacted]	35.1	妊娠 胎児死亡	レベチラセタム投与開始後 187 日目の減量期間に妊娠し、非重篤の有害事象（妊娠）として報告された。その後、レベチラセタム投与開始後 221 日目に子宮内胎児死亡が認められ、重篤な有害事象（胎児死亡 ）として報告された。胎児死亡確認時には治験薬の投与は終了しており、未投与期間は 24 日間であった。妊娠と治験薬との因果関係はおそらく関連なし、胎児死亡と治験薬との因果関係はどちらともいえないであった。
[redacted]	19.8	妊娠	レベチラセタム投与開始後 741 目に妊娠し、非重篤の有害事象（妊娠）として報告された。妊娠により、減量期間を経ずに治験薬の投与を中止したが、治験責任医師の判断により、直後にレベチラセタム市販薬の投与を開始した。妊娠期間中、レベチラセタム市販薬は継続投与された。妊娠 36 週 4 日目、被験者に早期陣痛が発現し、子宮収縮、羊水過少、骨盤位及び痙攣発作の再発のために帝王切開により出産した。新生児は発育性股関節形成異常及び 3/6 度の収縮期心雑音が認められた以外は健康であった。妊娠と治験薬との因果関係は関連なしであった。
[redacted]	20.8	予定外妊娠 流産	レベチラセタム投与開始後 129 日目に妊娠し、その後 192 日目に人工流産した。これらの事象はいずれも重篤な有害事象（それぞれ予定外妊娠及び流産）として報告され、治験薬の投与中止に至った。予定外妊娠及び流産と治験薬との因果関係は関連なしであった。

有害事象名：MedDRA ver. 17.0 基本語

妊婦、産婦、授乳婦等への投与については、現行添付文書の「使用上の注意」に既に以下のように明記されていることから、新たな対応は不要と考えた。

5.　妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。［ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。］

2.7.4.5.5　過量投与

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

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

7.　過量投与

【イーケプラ錠250 mg、同錠500 mg、同ドライシロップ50%】

(1) 症状

外国の市販後報告において、レベチラセタムを一度に15～140 g服用した例があり、傾眠、激越、攻撃性、意識レベルの低下、呼吸抑制及び昏睡が報告されている。

(2) 処置

必要に応じて胃洗浄等を行うこと。また、本剤は血液透析により除去可能であり、発現している症状の程度に応じて血液透析の実施を考慮すること。（「薬物動態」の項参照）

【イーケプラ点滴静注500 mg】

(1) 症状

外国の市販後報告において、レベチラセタムを一度に15～140 g服用した例があり、傾眠、激越、攻撃性、意識レベルの低下、呼吸抑制及び昏睡が報告されている。

(2) 処置

本剤は血液透析により除去可能であり、発現している症状の程度に応じて血液透析の実施を考慮すること。（「薬物動態」の項参照）

2.7.4.5.6　薬物乱用

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

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

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

抗てんかん薬治療では、連用中の投与量の急激な減少又は投与の中止により、発作があらわれるとの報告があり、投与を中止する場合には徐々に減量することが推奨されている。

日中共同第 III 相試験（N01159 試験）及び国内第 III 相試験（N01363 試験）において、レベチラセタムを投与終了（又は中止）する場合に設定した減量中止期間［減量期間（原則、1000 mg/日又は 20 mg/kg/日を 2 週ごとに減量）＋後観察期間］に認められた有害事象について要約し、2.7.4.7 項付録に示した。減量中止期間中、てんかん発作の増悪やてんかん重積状態の発現は認められず、レベチラセタムは減量期間を設けることにより安全に投与を終了することができた。

したがって、服用の中止又は漸減時に予想される影響について注意喚起は必要と考えるが、現行添付文書の「使用上の注意」に既に以下のように明記されていることから、新たな対応は不要と判断した。

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

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

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響については試験を実施していない。

日中共同第 III 相試験（N01159 試験）では、治験薬との因果関係が否定できない傾眠の発現率はレベチラセタム群で 2.4%（3/126 例）であり、プラセボ群の 0.8%（1/125 例）に比べてやや高かった。国内第 III 相試験（N01363 試験）及び国内長期継続投与試験（N01361 試験）では、最も発現率の高い治験薬との因果関係が否定できない有害事象は傾眠であり、それぞれ 23.1%（3/13 例）及び 11.4%（5/44 例）であった。

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

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

2.7.4.6　市販後データ

国内の承認事項一部変更承認申請［小児用量］資料提出後、本承認申請までに作成した定期的安全性最新報告（PSUR）を 2.7.4.6.1 項に示した。なお、市販後データとしては、ほとんどの報告について発作型や症候群に関する患者背景の詳細情報が収集されていないため、発作型別又はてんかん症候群別の比較はできなかった。

更に、国内の安全性定期報告として、現在実施中の使用成績調査における副作用・感染症の発現状況を 2.7.4.6.2 項に示した。なお、当該使用成績調査で集積された報告には、強直間代発作を有する患者に対してレベチラセタムが使用された報告もあったことから、その症例の概要を合わせて提示した。

2.7.4.6.1　定期的安全性最新報告

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

各 PSUR の調査期間及び曝露状況を表 2.7.4.6-1 に示した。

表 2.7.4.6-1　各定期的安全性最新報告の対象期間とレベチラセタムの曝露状況

発行日	報告書の対象期間	推定延べ患者・年	CTD No.
2013 年 1 月 31 日発行	2011 年 12 月 1 日～2012 年 11 月 30 日	823,622	5.3.6.1
2014 年 1 月 27 日発行	2012 年 12 月 1 日～2013 年 11 月 30 日	813,933	5.3.6.2
2014 年 7 月 23 日発行	2013 年 12 月 1 日～2014 年 5 月 31 日	438,162	5.3.6.3

（1）　2013 年 1 月 31 日発行の定期的安全性最新報告（調査期間：2011 年 12 月 1 日～2012 年 11 月 30 日、5.3.6.1）

本調査期間中にシグナルとして検出された 7 事象（薬物乱用、急性汎発性発疹性膿疱症、先天異常リスク、骨障害、尿細管間質性腎炎、低血糖症、人種／遺伝子型に関連するスティーブンス・ジョンソン症候群／中毒性表皮壊死融解症）のリスクはすべて否定された。無顆粒球症は、調査期間中にシグナルとして検出され、PSUR 発行時点では評価中であった。

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

（2）　2014 年 1 月 27 日発行の定期的安全性最新報告（調査期間：2012 年 12 月 1 日～2013 年 11 月 30 日、5.3.6.2）

本調査期間中にシグナルとして検出された 10 事象［骨障害、尿細管間質性腎炎、無顆粒球症、低血糖症、人種／遺伝子型に関連するスティーブンス・ジョンソン症候群／中毒性表皮壊死融解症、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）並びに SIADH 及び低ナトリウム血症発現に対するレベチラセタムと他の抗てんかん薬（特にカルバマゼピン）との薬物相互作用、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）、横紋筋融解症／血中クレアチンホスホキナーゼ増加、低ナトリウム血症、血管浮腫］のうち、無顆粒球症及び DRESS はリスクとして認められたため、レベチラセタムの Company Core Data Sheet（CCDS）に追加し、国内添付文書への対応も行った。低ナトリウ

ム血症は 2013 年 9 月にリスクとして認められたため、本 PSUR のデータロック後、レベチラセタムの CCDS に追加された。血管性浮腫は評価中である。これら以外の 6 事象のリスクは否定された。

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

（3） 2014 年 7 月 23 日発行の定期的安全性最新報告（調査期間：2013 年 12 月 1 日～2014 年 5 月 31 日、5.3.6.3）

本調査期間中にシグナルとして検出された血管浮腫のリスクは否定された。

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

2.7.4.6.2　国内の安全性定期報告

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

使用成績調査（錠剤及びドライシロップ）における副作用・感染症の発現状況一覧表を表 2.7.4.6-2 に示した。

2014 年 5 月 29 日までの調査症例数は 2862 例であり、そのうち 390 例（13.63%）に 515 件の副作用が報告された。最も多く報告された副作用は傾眠（148 例、5.17%）であり、次いで浮動性めまい（45 例、1.57%）であった。

表 2.7.4.6-2　使用成績調査（錠剤及びドライシロップ）における副作用・感染症の発現状況一覧表（2011 年 4 月～2014 年 5 月 29 日）

調査施設数	531
調査症例数	2862
副作用等の発現症例数	390
副作用等の発現件数	515
副作用等の発現症例率	13.63%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)
感染症および寄生虫症	3 (0.10)
鼻咽頭炎	1 (0.03)
咽頭炎	1 (0.03)
肺炎	1 (0.03)
血液およびリンパ系障害	8 (0.28)
貧血	6 (0.21)
白血球減少症	2 (0.07)
代謝および栄養障害	13 (0.45)
糖尿病	1 (0.03)
低アルブミン血症	1 (0.03)
低クロール血症	1 (0.03)
低カリウム血症	1 (0.03)
低ナトリウム血症	1 (0.03)
食欲減退	10 (0.35)

表 2.7.4.6-2 使用成績調査（錠剤及びドライシロップ）における副作用・感染症の発現状況一覧表（2011 年 4 月～2014 年 5 月 29 日）（続き）

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)
精神障害	47 (1.64)
攻撃性	2 (0.07)
激越	8 (0.28)
怒り	2 (0.07)
不安	4 (0.14)
無感情	1 (0.03)
錯乱状態	1 (0.03)
活動性低下	3 (0.10)
妄想	2 (0.07)
うつ病	2 (0.07)
幻覚	3 (0.10)
幻聴	1 (0.03)
軽躁	1 (0.03)
衝動行為	1 (0.03)
不眠症	3 (0.10)
躁病	2 (0.07)
気分変化	7 (0.24)
気分動揺	1 (0.03)
神経過敏	1 (0.03)
被害妄想	3 (0.10)
落ち着きのなさ	1 (0.03)
自殺念慮	1 (0.03)
自殺企図	1 (0.03)
精神緩慢	1 (0.03)
抑うつ症状	1 (0.03)
異常行動	3 (0.10)
精神症状	2 (0.07)
自傷行動	1 (0.03)
神経系障害	214 (7.48)
運動失調	2 (0.07)
複雑部分発作	1 (0.03)
痙攣	2 (0.07)
意識レベルの低下	1 (0.03)
注意力障害	1 (0.03)
浮動性めまい	45 (1.57)
薬物離脱性痙攣	1 (0.03)
構語障害	1 (0.03)
構音障害	2 (0.07)
てんかん	12 (0.42)
頭痛	6 (0.21)
感覚鈍麻	3 (0.10)
嗜眠	1 (0.03)
記憶障害	1 (0.03)
小発作てんかん	1 (0.03)
精神運動亢進	2 (0.07)
鎮静	2 (0.07)
傾眠	148 (5.17)
会話障害	1 (0.03)
強直性痙攣	1 (0.03)
平衡障害	3 (0.10)
眼障害	4 (0.14)
複視	2 (0.07)
眼瞼浮腫	1 (0.03)
結膜充血	1 (0.03)

表 2.7.4.6-2 使用成績調査（錠剤及びドライシロップ）における副作用・感染症の発現状況一覧表（2011 年 4 月～2014 年 5 月 29 日）（続き）

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)
血管障害	2 (0.07)
高血圧	1 (0.03)
低血圧	1 (0.03)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (0.10)
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.03)
誤嚥性肺炎	2 (0.07)
いびき	1 (0.03)
胃腸障害	18 (0.63)
腹部不快感	1 (0.03)
腹痛	1 (0.03)
便秘	2 (0.07)
下痢	5 (0.17)
痔核	1 (0.03)
イレウス	1 (0.03)
悪心	6 (0.21)
嘔吐	3 (0.10)
肝胆道系障害	16 (0.56)
肝機能異常	13 (0.45)
肝障害	2 (0.07)
薬物性肝障害	1 (0.03)
皮膚および皮下組織障害	27 (0.94)
脱毛症	2 (0.07)
水疱	1 (0.03)
薬疹	6 (0.21)
皮膚乾燥	1 (0.03)
湿疹	5 (0.17)
紅斑	1 (0.03)
丘疹	1 (0.03)
そう痒症	1 (0.03)
発疹	7 (0.24)
皮膚障害	1 (0.03)
スティーブンス・ジョンソン症候群	1 (0.03)
蕁麻疹	1 (0.03)
筋骨格系および結合組織障害	4 (0.14)
関節痛	1 (0.03)
筋肉痛	1 (0.03)
関節リウマチ	1 (0.03)
筋骨格硬直	1 (0.03)
腎および尿路障害	4 (0.14)
失禁	1 (0.03)
急性腎不全	1 (0.03)
尿失禁	1 (0.03)
腎機能障害	1 (0.03)
一般・全身障害および投与部位の状態	54 (1.89)
無力症	4 (0.14)
胸痛	1 (0.03)
死亡	4 (0.14)
不快感	1 (0.03)
薬剤離脱症候群	1 (0.03)
顔面浮腫	1 (0.03)
疲労	2 (0.07)
異常感	2 (0.07)
びくびく感	1 (0.03)
歩行障害	2 (0.07)
易刺激性	16 (0.56)

表 2.7.4.6-2　使用成績調査（錠剤及びドライシロップ）における副作用・感染症の発現状況一覧表（2011 年 4 月～2014 年 5 月 29 日）（続き）

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）	
倦怠感	13 (0.45)
多臓器不全	1 (0.03)
発熱	6 (0.21)
突然死	1 (0.03)
臨床検査	40 (1.40)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.10)
アミラーゼ増加	1 (0.03)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.07)
血中アルブミン減少	1 (0.03)
血中クレアチニン増加	1 (0.03)
血中尿素減少	1 (0.03)
血中尿素増加	3 (0.10)
Ｃ－反応性蛋白増加	2 (0.07)
好酸球数増加	2 (0.07)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	9 (0.31)
肝機能検査異常	1 (0.03)
リンパ球数増加	1 (0.03)
好中球数減少	2 (0.07)
血小板数減少	7 (0.24)
総蛋白減少	1 (0.03)
総蛋白増加	1 (0.03)
赤血球数減少	1 (0.03)
白血球数減少	7 (0.24)
白血球数増加	2 (0.07)
トランスアミナーゼ上昇	2 (0.07)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (0.10)
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	1 (0.03)
外科および内科処置	1 (0.03)
人工流産	1 (0.03)

なお、当該使用成績調査（錠剤及びドライシロップ）2862 例中、強直間代発作を有する患者にレベチラセタムが使用された症例として、8 例（16 歳以上が 7 例、16 歳未満が 1 例）の報告が確認された。これら症例の概要を表 2.7.4.6-3 に示す。

強直間代発作に対する効果（全般改善度）は、著明改善 2 例、改善 3 例、並びに不変、悪化及び判定不能が各 1 例であった。8 例中 3 例に副作用が認められた。

強直間代発作に対してレベチラセタムが投与された 8 例をてんかん症候群で分類すると、特発性が 5 例及び症候性が 3 例であった。

表 2.7.4.6-3　使用成績調査 2862 例中、強直間代発作を有する患者に対して レベチラセタム投与が確認された 8 例の概要

症例登録番号	性別	年齢	てんかん症候群の分類	調査観察期間中の平均 1 日投与量 (mg)	調査観察期間終了時の 1 日投与量 (mg)	レベチラセタム投与状況	全般改善度 a)	副作用
[redacted]	男	72	特発性	500	500	継続	改善	なし
[redacted]	女	18	症候性	1000	1000	中止	不変	なし
[redacted]	男	46	特発性	858.4	1000	継続	著明改善	なし
[redacted]	女	23	特発性	778.4	1000	中止	判定不能	なし
[redacted]	女	14	症候性	1036.9	1000	継続	著明改善	傾眠
[redacted]	男	22	特発性	250	250	継続	改善	なし
[redacted]	女	42	症候性	250	250	中止	悪化	傾眠、 強直性痙攣、 小発作てんかん
[redacted]	女	16	特発性	300.9	250	継続	改善	傾眠

a)　全般改善度：著明改善、改善、不変、悪化又は判定不能で評価

2.7.4.7 付録

本剤の承認申請に際し、以下の表を添付する。

頁
1. 成人患者集団 3
1.1. N01159 試験 3
1.1.1. 有害事象 3
1.1.2. 治験薬との因果関係が否定できない有害事象 7
1.1.3. 重症度別の有害事象 9
1.1.4. 減量中止期間の有害事象 16
1.1.5. 臨床検査値の変化量 17
1.1.6. バイタルサインの変化量 19
1.1.7. 体重の変化量 20
1.1.8. 12 誘導心電図 20
1.2. N01057 試験の成人患者集団 21
1.2.1. 有害事象 21
1.2.2. 治験薬との因果関係が否定できない有害事象 26
1.2.3. 重症度別の有害事象 28
1.2.4. 減量中止期間の有害事象 33
1.2.5. 臨床検査値の変化量 34
1.2.6. バイタルサインの変化量 36
1.2.7. 体重の変化量 36
1.2.8. 12 誘導心電図 36
1.3. N166 試験の成人患者集団 37
1.3.1. 重症度別の有害事象 37
1.3.2. 減量中止期間の有害事象 38
1.3.3. 臨床検査値の変化量 39
1.3.4. バイタルサインの変化量 41
1.3.5. 体重の変化量 41
1.3.6. 12 誘導心電図 41
1.4. N01361 試験の成人患者集団 42
1.4.1. 重症度別の有害事象 42
1.4.2. 臨床検査値の変化量 47
1.4.3. バイタルサインの変化量 49
1.4.4. 体重の変化量 49
1.4.5. 12 誘導心電図 49
1.5. N167 試験の成人患者集団 50
1.5.1. 有害事象 50
1.5.2. 治験薬との因果関係が否定できない有害事象 55
1.5.3. 重症度別の有害事象 57
1.5.4. 臨床検査値の変化量 67
1.5.5. バイタルサインの変化量 69
1.5.6. 体重の変化量 69
1.5.7. 12 誘導心電図 69
2. 小児患者集団 70
2.1. N01363 試験 70
2.1.1. 重症度別の有害事象 70
2.1.2. 減量中止期間の有害事象 71
2.1.3. 臨床検査値の変化量 71
2.1.4. バイタルサインの変化量 73
2.1.5. 体重の変化量 74

2.1.6. 12 誘導心電図 74
2.2. N01057 試験の小児患者集団 75
2.2.1. 重症度別の有害事象 75
2.2.2. 減量中止期間の有害事象 76
2.2.3. 臨床検査値の変化量 76
2.2.4. バイタルサインの変化量 78
2.2.5. 体重の変化量 78
2.2.6. 12 誘導心電図 78
2.3. N166 試験の小児患者集団 79
2.3.1. 重症度別の有害事象 79
2.3.2. 減量中止期間の有害事象 79
2.3.3. 臨床検査値の変化量 80
2.3.4. バイタルサインの変化量 82
2.3.5. 体重の変化量 82
2.3.6. 12 誘導心電図 82
2.4. N01361 試験の小児患者集団 83
2.4.1. 重症度別の有害事象 83
2.4.2. 臨床検査値の変化量 84
2.4.3. バイタルサインの変化量 86
2.4.4. 体重の変化量 86
2.4.5. 12 誘導心電図 86
2.5. N167 試験の小児患者集団 87
2.5.1. 重症度別の有害事象 87
2.5.2. 臨床検査値の変化量 90
2.5.3. バイタルサインの変化量 92
2.5.4. 体重の変化量 92
2.5.5. 12 誘導心電図 92

1. 成人患者集団

1.1. N01159 試験

1.1.1. 有害事象：N01159 試験

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)
有害事象発現例数	66 (52.8)	29 (54.7)	43 (58.9)	72 (57.1)
血液およびリンパ系障害	0	1 (1.9)	3 (4.1)	4 (3.2)
貧血	0	0	2 (2.7)	2 (1.6)
鉄欠乏性貧血	0	0	1 (1.4)	1 (0.8)
血小板減少症	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
心臓障害	0	0	1 (1.4)	1 (0.8)
動悸	0	0	1 (1.4)	1 (0.8)
耳および迷路障害	1 (0.8)	1 (1.9)	1 (1.4)	2 (1.6)
耳痛	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
耳鳴	0	0	1 (1.4)	1 (0.8)
回転性めまい	1 (0.8)	0	0	0
眼障害	1 (0.8)	1 (1.9)	2 (2.7)	3 (2.4)
眼瞼浮腫	0	0	1 (1.4)	1 (0.8)
霧視	1 (0.8)	1 (1.9)	0	1 (0.8)
視力低下	0	0	1 (1.4)	1 (0.8)
胃腸障害	13 (10.4)	7 (13.2)	7 (9.6)	14 (11.1)
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)
上腹部痛	2 (1.6)	1 (1.9)	1 (1.4)	2 (1.6)
悪心	1 (0.8)	1 (1.9)	1 (1.4)	2 (1.6)
齲歯	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
口腔内潰瘍形成	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
歯の脱落	0	0	1 (1.4)	1 (0.8)
歯痛	1 (0.8)	0	1 (1.4)	1 (0.8)
嘔吐	3 (2.4)	1 (1.9)	0	1 (0.8)
腹痛	1 (0.8)	0	0	0
下腹部痛	1 (0.8)	0	0	0
胃炎	3 (2.4)	0	0	0
歯肉増殖	1 (0.8)	0	0	0
痔核	1 (0.8)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (7.2)	4 (7.5)	7 (9.6)	11 (8.7)
発熱	5 (4.0)	3 (5.7)	4 (5.5)	7 (5.6)
胸部不快感	0	0	1 (1.4)	1 (0.8)
医療機器の問題	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
歩行障害	0	0	1 (1.4)	1 (0.8)
倦怠感	0	0	1 (1.4)	1 (0.8)
無力症	1 (0.8)	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
肝胆道系障害	0	1 (1.9)	1 (1.4)	2 (1.6)
肝損傷	0	1 (1.9)	1 (1.4)	2 (1.6)

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 8.13、Table 8.14

有害事象：N01159 試験（SS）（続き）

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)
感染症および寄生虫症	30 (24.0)	14 (26.4)	18 (24.7)	32 (25.4)
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)
インフルエンザ	1 (0.8)	1 (1.9)	1 (1.4)	2 (1.6)
気管支炎	1 (0.8)	0	1 (1.4)	1 (0.8)
子宮筋層炎	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
口腔ヘルペス	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
歯周炎	0	0	1 (1.4)	1 (0.8)
咽頭炎	1 (0.8)	1 (1.9)	0	1 (0.8)
肺炎	1 (0.8)	0	1 (1.4)	1 (0.8)
歯肉炎	1 (0.8)	0	0	0
麦粒腫	1 (0.8)	0	0	0
爪真菌症	1 (0.8)	0	0	0
尿路感染	1 (0.8)	0	0	0
外陰腟真菌感染	1 (0.8)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	9 (7.2)	6 (11.3)	5 (6.8)	11 (8.7)
挫傷	2 (1.6)	2 (3.8)	0	2 (1.6)
過量投与	4 (3.2)	1 (1.9)	1 (1.4)	2 (1.6)
節足動物咬傷	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
擦過傷	2 (1.6)	1 (1.9)	0	1 (0.8)
腓骨骨折	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
熱射病	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
人による咬傷	0	0	1 (1.4)	1 (0.8)
損傷	0	0	1 (1.4)	1 (0.8)
裂傷	0	0	1 (1.4)	1 (0.8)
創傷	0	0	1 (1.4)	1 (0.8)
頭部損傷	1 (0.8)	0	0	0
靭帯捻挫	1 (0.8)	0	0	0
口腔内損傷	2 (1.6)	0	0	0
皮下血腫	1 (0.8)	0	0	0
臨床検査	13 (10.4)	11 (20.8)	16 (21.9)	27 (21.4)
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)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	1 (1.9)	1 (1.4)	2 (1.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	1 (1.9)	1 (1.4)	2 (1.6)
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (0.8)	0	2 (2.7)	2 (1.6)
尿中ケトン体陽性	0	0	2 (2.7)	2 (1.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	1 (1.4)	1 (0.8)
血中ナトリウム減少	0	0	1 (1.4)	1 (0.8)
尿中血	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
尿中血陽性	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 8.13、Table 8.14

有害事象：N01159 試験（SS）（続き）

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)
臨床検査（続き）				
腎クレアチニン・クリアランス増加	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
尿中ブドウ糖	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
尿中ブドウ糖陽性	2 (1.6)	1 (1.9)	0	1 (0.8)
総鉄結合能増加	0	0	1 (1.4)	1 (0.8)
リンパ球数減少	0	0	1 (1.4)	1 (0.8)
リンパ球数増加	0	0	1 (1.4)	1 (0.8)
平均赤血球容積増加	0	0	1 (1.4)	1 (0.8)
単球百分率増加	0	0	1 (1.4)	1 (0.8)
好中球数増加	1 (0.8)	0	1 (1.4)	1 (0.8)
赤血球数減少	0	0	1 (1.4)	1 (0.8)
血中コレステロール増加	1 (0.8)	0	0	0
好中球百分率増加	1 (0.8)	0	0	0
体重増加	2 (1.6)	0	0	0
白血球数増加	1 (0.8)	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (0.8)	2 (3.8)	1 (1.4)	3 (2.4)
食欲減退	0	0	1 (1.4)	1 (0.8)
高トリグリセリド血症	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
低血糖症	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
高脂血症	1 (0.8)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (1.9)	1 (1.4)	2 (1.6)
背部痛	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
頚部痛	0	0	1 (1.4)	1 (0.8)
神経系障害	21 (16.8)	6 (11.3)	10 (13.7)	16 (12.7)
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)
てんかん	1 (0.8)	1 (1.9)	0	1 (0.8)
知覚過敏	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
振戦	0	0	1 (1.4)	1 (0.8)
認知障害	1 (0.8)	0	0	0
小発作てんかん	1 (0.8)	0	0	0
発作後状態	1 (0.8)	0	0	0
緊張性頭痛	1 (0.8)	0	0	0
咬舌	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)
精神障害	5 (4.0)	3 (5.7)	3 (4.1)	6 (4.8)
不眠症	2 (1.6)	0	2 (2.7)	2 (1.6)
易刺激性	0	1 (1.9)	1 (1.4)	2 (1.6)
精神病性障害	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
自殺念慮	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
不安	1 (0.8)	0	0	0
軽躁	1 (0.8)	0	0	0
社交恐怖症	1 (0.8)	0	0	0
腎および尿路障害	1 (0.8)	1 (1.9)	2 (2.7)	3 (2.4)
腎結石症	0	0	1 (1.4)	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 8.13、Table 8.14

有害事象：N01159 試験（SS）（続き）

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)
腎および尿路障害（続き）				
蛋白尿	1 (0.8)	0	1 (1.4)	1 (0.8)
腎嚢胞	0	0	1 (1.4)	1 (0.8)
腎機能障害	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
血尿	1 (0.8)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.8)	3 (5.7)	2 (2.7)	5 (4.0)
口腔咽頭痛	0	2 (3.8)	1 (1.4)	3 (2.4)
咳嗽	1 (0.8)	1 (1.9)	1 (1.4)	2 (1.6)
呼吸困難	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
鼻漏	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	4 (3.2)	3 (5.7)	4 (5.5)	7 (5.6)
ざ瘡	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
脱毛症	0	0	1 (1.4)	1 (0.8)
円形脱毛症	0	0	1 (1.4)	1 (0.8)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
接触性皮膚炎	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
湿疹	1 (0.8)	0	1 (1.4)	1 (0.8)
そう痒症	1 (0.8)	0	1 (1.4)	1 (0.8)
脂漏性皮膚炎	0	0	1 (1.4)	1 (0.8)
褥瘡性潰瘍	1 (0.8)	0	0	0
皮膚乾燥	1 (0.8)	0	0	0
発疹	1 (0.8)	0	0	0
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 8.13、Table 8.14

1.1.2. 治験薬との因果関係が否定できない有害事象：N01159 試験

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有害事象発現例数	17 (13.6)	12 (22.6)	18 (24.7)	30 (23.8)
血液およびリンパ系障害	0	1 (1.9)	2 (2.7)	3 (2.4)
貧血	0	0	1 (1.4)	1 (0.8)
鉄欠乏性貧血	0	0	1 (1.4)	1 (0.8)
血小板減少症	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
耳および迷路障害	1 (0.8)	0	0	0
回転性めまい	1 (0.8)	0	0	0
眼障害	0	0	1 (1.4)	1 (0.8)
視力低下	0	0	1 (1.4)	1 (0.8)
胃腸障害	2 (1.6)	1 (1.9)	1 (1.4)	2 (1.6)
便秘	1 (0.8)	0	1 (1.4)	1 (0.8)
下痢	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
胃炎	1 (0.8)	0	0	0
嘔吐	1 (0.8)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.6)	1 (1.9)	0	1 (0.8)
発熱	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
無力症	1 (0.8)	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
肝胆道系障害	0	0	1 (1.4)	1 (0.8)
肝損傷	0	0	1 (1.4)	1 (0.8)
感染症および寄生虫症	3 (2.4)	1 (1.9)	1 (1.4)	2 (1.6)
上気道感染	2 (1.6)	1 (1.9)	1 (1.4)	2 (1.6)
気管支炎	1 (0.8)	0	0	0
胃腸炎	1 (0.8)	0	0	0
歯肉炎	1 (0.8)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.8)	1 (1.9)	0	1 (0.8)
熱射病	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
過量投与	1 (0.8)	0	0	0
臨床検査	4 (3.2)	7 (13.2)	10 (13.7)	17 (13.5)
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)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	1 (1.9)	1 (1.4)	2 (1.6)
尿蛋白	0	0	2 (2.7)	2 (1.6)
尿中ケトン体陽性	0	0	2 (2.7)	2 (1.6)
体重減少	0	1 (1.9)	1 (1.4)	2 (1.6)
白血球数減少	0	1 (1.9)	1 (1.4)	2 (1.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	1 (1.9)	0	1 (0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	1 (1.9)	0	1 (0.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
血中ナトリウム減少	0	0	1 (1.4)	1 (0.8)
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	0	1 (1.4)	1 (0.8)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.8)	1 (1.9)	0	1 (0.8)
リンパ球数減少	0	0	1 (1.4)	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 8.39、Table 8.40

治験薬との因果関係が否定できない有害事象：N01159 試験（SS）（続き）

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)
臨床検査（続き）				
リンパ球数増加	0	0	1 (1.4)	1 (0.8)
平均赤血球容積増加	0	0	1 (1.4)	1 (0.8)
単球百分率増加	0	0	1 (1.4)	1 (0.8)
好中球数増加	0	0	1 (1.4)	1 (0.8)
赤血球数減少	0	0	1 (1.4)	1 (0.8)
血中コレステロール増加	1 (0.8)	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (0.8)	0	0	0
高脂血症	1 (0.8)	0	0	0
神経系障害	6 (4.8)	2 (3.8)	3 (4.1)	5 (4.0)
傾眠	1 (0.8)	1 (1.9)	2 (2.7)	3 (2.4)
浮動性めまい	2 (1.6)	1 (1.9)	0	1 (0.8)
振戦	0	0	1 (1.4)	1 (0.8)
痙攣	2 (1.6)	0	0	0
小発作てんかん	1 (0.8)	0	0	0
精神障害	2 (1.6)	2 (3.8)	1 (1.4)	3 (2.4)
易刺激性	0	0	1 (1.4)	1 (0.8)
精神病性障害	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
自殺念慮	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
軽躁	1 (0.8)	0	0	0
社交恐怖症	1 (0.8)	0	0	0
腎および尿路障害	0	1 (1.9)	2 (2.7)	3 (2.4)
腎結石症	0	0	1 (1.4)	1 (0.8)
蛋白尿	0	0	1 (1.4)	1 (0.8)
腎嚢胞	0	0	1 (1.4)	1 (0.8)
腎機能障害	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
口腔咽頭痛	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.6)	0	2 (2.7)	2 (1.6)
湿疹	0	0	1 (1.4)	1 (0.8)
そう痒症	1 (0.8)	0	1 (1.4)	1 (0.8)
褥瘡性潰瘍	1 (0.8)	0	0	0

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 8.39、Table 8.40

1.1.3. 重症度別の有害事象：N01159 試験

重症度別の有害事象：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)		
	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
有害事象発現例数	54 (43.2)	18 (14.4)	4 (3.2)	27 (50.9)	5 (9.4)	1 (1.9)	37 (50.7)	12 (16.4)	0	64 (50.8)	17 (13.5)	1 (0.8)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1 (1.9)	0	0	2 (2.7)	1 (1.4)	0	3 (2.4)	1 (0.8)	0
貧血	0	0	0	0	0	0	2 (2.7)	0	0	2 (1.6)	0	0
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0
血小板減少症	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
心臓障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0	0
動悸	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0	0
耳および迷路障害	0	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.4)	0	0	2 (1.6)	0	0
耳痛	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
耳鳴	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0	0
回転性めまい	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	1 (0.8)	0	0	1 (1.9)	0	0	2 (2.7)	0	0	3 (2.4)	0	0
眼瞼浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0	0
霧視	1 (0.8)	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
視力低下	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0	0
胃腸障害	11 (8.8)	2 (1.6)	0	6 (11.3)	1 (1.9)	0	7 (9.6)	0	0	13 (10.3)	1 (0.8)	0
腹痛	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下腹部痛	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上腹部痛	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.4)	0	0	2 (1.6)	0	0
便秘	1 (0.8)	0	0	2 (3.8)	0	0	3 (4.1)	0	0	5 (4.0)	0	0
齲歯	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
下痢	2 (1.6)	1 (0.8)	0	2 (3.8)	1 (1.9)	0	3 (4.1)	0	0	5 (4.0)	1 (0.8)	0
胃炎	3 (2.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯肉増殖	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痔核	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
悪心	1 (0.8)	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.4)	0	0	2 (1.6)	0	0
歯の脱落	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0	0

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

重症度別の有害事象：N01159 試験（SS）（続き）

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)		
	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
胃腸障害（続き）												
歯痛	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0	0
嘔吐	2 (1.6)	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (4.8)	0	3 (2.4)	4 (7.5)	0	0	7 (9.6)	0	0	11 (8.7)	0	0
無力症	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0	0
医療機器の問題	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
溺死	0	0	2 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歩行障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0	0
倦怠感	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0	0
発熱	5 (4.0)	0	0	3 (5.7)	0	0	4 (5.5)	0	0	7 (5.6)	0	0
てんかんにおける原因不明の突然死	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.4)	0	0	2 (1.6)	0	0
肝損傷	0	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.4)	0	0	2 (1.6)	0	0
感染症および寄生虫症	25 (20.0)	7 (5.6)	0	12 (22.6)	3 (5.7)	0	17 (23.3)	3 (4.1)	0	29 (23.0)	6 (4.8)	0
気管支炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0	0
胃腸炎	1 (0.8)	0	0	1 (1.9)	0	0	2 (2.7)	0	0	3 (2.4)	0	0
歯肉炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
麦粒腫	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	1 (0.8)	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.4)	0	0	2 (1.6)	0	0
子宮筋層炎	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
鼻咽頭炎	17 (13.6)	6 (4.8)	0	9 (17.0)	2 (3.8)	0	12 (16.4)	1 (1.4)	0	21 (16.7)	3 (2.4)	0
爪真菌症	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
歯周炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0
咽頭炎	1 (0.8)	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
肺炎	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0
上気道感染	5 (4.0)	0	0	2 (3.8)	1 (1.9)	0	2 (2.7)	1 (1.4)	0	4 (3.2)	2 (1.6)	0

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

重症度別の有害事象：N01159 試験（SS）（続き）

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)		
	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
感染症および寄生虫症（続き）												
尿路感染	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外陰腟真菌感染	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	9 (7.2)	0	0	6 (11.3)	0	0	3 (4.1)	2 (2.7)	0	9 (7.1)	2 (1.6)	0
節足動物咬傷	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
挫傷	2 (1.6)	0	0	2 (3.8)	0	0	0	0	0	2 (1.6)	0	0
擦過傷	2 (1.6)	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
腓骨骨折	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
頭部損傷	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
熱射病	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
人による咬傷	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0	0
損傷	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0
裂傷	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0
靭帯捻挫	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔内損傷	2 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
過量投与	4 (3.2)	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.4)	0	0	2 (1.6)	0	0
皮下血腫	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
創傷	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0	0
臨床検査	9 (7.2)	6 (4.8)	0	11 (20.8)	1 (1.9)	0	15 (20.5)	2 (2.7)	0	26 (20.6)	3 (2.4)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	1 (1.4)	0	0	2 (1.6)	1 (0.8)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	1 (1.4)	0	0	2 (1.6)	1 (0.8)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
血中コレステロール増加	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0	0
血中ナトリウム減少	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0	0
尿中血	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
尿中血陽性	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (0.8)	0	0	0	0	0	2 (2.7)	0	0	2 (1.6)	0	0

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

重症度別の有害事象：N01159 試験（SS）（続き）

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)		
	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
臨床検査（続き）												
腎クレアチニン・クリアランス増加	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	0	0	2 (3.8)	0	0	3 (4.1)	0	0	5 (4.0)	0	0
尿中ブドウ糖	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
総鉄結合能増加	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0	0
リンパ球数減少	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0	0
リンパ球数増加	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0	0
平均赤血球容積増加	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0	0
単球百分率増加	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0	0
好中球数減少	0	0	0	1 (1.9)	0	0	4 (5.5)	0	0	5 (4.0)	0	0
好中球数増加	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0	0
好中球百分率増加	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血小板数減少	2 (1.6)	2 (1.6)	0	3 (5.7)	0	0	4 (5.5)	0	0	7 (5.6)	0	0
尿蛋白	0	0	0	1 (1.9)	0	0	2 (2.7)	0	0	3 (2.4)	0	0
尿中蛋白陽性	1 (0.8)	0	0	3 (5.7)	0	0	7 (9.6)	0	0	10 (7.9)	0	0
赤血球数減少	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0	0
尿中ケトン体陽性	0	0	0	0	0	0	2 (2.7)	0	0	2 (1.6)	0	0
体重減少	1 (0.8)	2 (1.6)	0	1 (1.9)	0	0	2 (2.7)	2 (2.7)	0	3 (2.4)	2 (1.6)	0
体重増加	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球数減少	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.9)	0	3 (4.1)	0	0	3 (2.4)	1 (0.8)	0
白血球数増加	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (0.8)	0	0	2 (3.8)	0	0	1 (1.4)	0	0	3 (2.4)	0	0
食欲減退	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0	0
高脂血症	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
低血糖症	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0

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

重症度別の有害事象：N01159 試験（SS）（続き）

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)		
	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.4)	0	0	2 (1.6)	0	0
背部痛	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
頚部痛	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0	0
神経系障害	20 (16.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	6 (11.3)	1 (1.9)	0	8 (11.0)	2 (2.7)	0	14 (11.1)	3 (2.4)	0
認知障害	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痙攣	4 (3.2)	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0
浮動性めまい	8 (6.4)	1 (0.8)	0	2 (3.8)	0	0	2 (2.7)	0	0	4 (3.2)	0	0
てんかん	0	0	1 (0.8)	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
頭痛	5 (4.0)	0	0	2 (3.8)	1 (1.9)	0	4 (5.5)	0	0	6 (4.8)	1 (0.8)	0
知覚過敏	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
小発作てんかん	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発作後状態	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傾眠	1 (0.8)	0	0	1 (1.9)	0	0	2 (2.7)	1 (1.4)	0	3 (2.4)	1 (0.8)	0
緊張性頭痛	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咬舌	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
振戦	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (0.8)
妊娠	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (0.8)
精神障害	2 (1.6)	3 (2.4)	0	2 (3.8)	1 (1.9)	0	1 (1.4)	2 (2.7)	0	3 (2.4)	3 (2.4)	0
不安	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
軽躁	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不眠症	2 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
易刺激性	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.4)	0	0	2 (1.6)	0
精神病性障害	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
社交恐怖症	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
自殺念慮	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
腎および尿路障害	1 (0.8)	0	0	1 (1.9)	0	0	2 (2.7)	0	0	3 (2.4)	0	0
血尿	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎結石症	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0	0

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

重症度別の有害事象：N01159 試験（SS）（続き）

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)		
	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
腎および尿路障害（続き）												
蛋白尿	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0	0
腎嚢胞	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0	0
腎機能障害	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.8)	0	0	1 (1.9)	2 (3.8)	0	2 (2.7)	0	0	3 (2.4)	2 (1.6)	0
咳嗽	1 (0.8)	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.4)	0	0	2 (1.6)	0	0
呼吸困難	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	2 (3.8)	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	2 (1.6)	0
鼻漏	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
皮膚および皮下組織障害	4 (3.2)	0	0	3 (5.7)	0	0	4 (5.5)	0	0	7 (5.6)	0	0
ざ瘡	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
脱毛症	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0	0
円形脱毛症	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0	0
褥瘡性潰瘍	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
接触性皮膚炎	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
皮膚乾燥	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0	0
そう痒症	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0	0
発疹	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (0.8)	0	0
外科および内科処置	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (0.8)
人工流産	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	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

1.1.4. 減量中止期間の有害事象：N01159 試験

減量中止期間の有害事象：N01159 試験（SS）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=12)	レベチラセタム群		
		1000 mg/日 a) (N=3)	3000 mg/日 b) (N=2)	全体 (N=5)
減量中止期間の有害事象発現例数	4 (33.3)	1 (33.3)	0	1 (20.0)
胃腸障害	1 (8.3)	0	0	0
下痢	1 (8.3)	0	0	0
感染症および寄生虫症	2 (16.7)	0	0	0
鼻咽頭炎	1 (8.3)	0	0	0
肺炎	1 (8.3)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (8.3)	0	0	0
挫傷	1 (8.3)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (8.3)	0	0	0
褥瘡性潰瘍	1 (8.3)	0	0	0
外科および内科処置	0	1 (33.3)	0	1 (20.0)
人工流産	0	1 (33.3)	0	1 (20.0)

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 17.0
N=減量中止期間に移行した被験者数
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
N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.0.5、再解析（5.3.5.4.1）Table 8.96

1.1.5. 臨床検査値の変化量：N01159 試験

臨床検査値の変化量：N01159 試験（SS）

検査項目 (単位)	プラセボ群 (N=125)			レベチラセタム群 (N=126)		
	例数	測定値	変化量	例数	測定値	変化量
		平均値 ± SD	平均値 ± SD		平均値 ± SD	平均値 ± SD
血液学的検査						
赤血球数 (10^{12}/L)						
ベースライン [a]	124	4.63±0.48	—	124	4.64 ± 0.51	—
最終来院時 [b]	118	4.56 ± 0.47	−0.06 ± 0.27	124	4.67 ± 0.55	0.01 ± 0.30
ヘモグロビン (g/L)						
ベースライン [a]	124	144.3 ± 15.0	—	124	142.1 ± 14.9	—
最終来院時 [b]	118	141.5 ± 15.2	−2.4 ± 7.6	124	142.0 ± 13.8	−0.4 ± 9.4
ヘマトクリット値 (%)						
ベースライン [a]	124	42.8 ± 4.4	—	124	42.6 ± 4.2	—
最終来院時 [b]	118	42.2 ± 4.4	−0.5 ± 3.0	124	42.6 ± 4.2	−0.1 ± 3.3
血小板数 (10^9/L)						
ベースライン [a]	124	203.4 ± ±61.3	—	124	202.7 ± 65.7	—
最終来院時 [b]	118	197.7 ± 67.1	−5.8 ± 49.3	124	192.3 ± 52.7	−10.4 ± 49.9
白血球数 (10^9/L)						
ベースライン [a]	124	5.916 ± 1.724	—	124	5.818 ± 1.706	—
最終来院時 [b]	118	5.512 ± 1.491	−0.404 ± 1.491	124	5.588 ± 1.557	−0.229 ± 1.786
好中球数 (10^9/L)						
ベースライン [a]	124	3.650 ± 1.413	—	124	3.550 ± 1.584	—
最終来院時 [b]	118	3.319 ± 1.156	−0.320 ± 1.326	124	3.341 ± 1.310	−0.213 ± 1.631
好塩基球 (%)						
ベースライン [a]	124	0.77 ± 0.36	—	124	0.77 ± 0.40	—
最終来院時 [b]	118	0.74 ± 0.44	−0.04 ± 0.56	124	0.79 ± 0.48	0.00 ± 0.54
好酸球 (%)						
ベースライン [a]	124	1.95 ± 1.57	—	124	1.81 ± 2.16	—
最終来院時 [b]	118	1.93 ± 1.87	−0.05 ± 1.49	124	1.80 ± 1.38	−0.05 ± 1.60
好中球 (%)						
ベースライン [a]	124	60.58 ± 9.36	—	124	59.34 ± 11.02	—
最終来院時 [b]	118	59.38 ± 8.29	−1.12 ± 8.91	124	58.68 ± 10.00	−0.76 ± 9.63
リンパ球 (%)						
ベースライン [a]	124	30.79 ± 8.79	—	124	32.06 ± 10.12	—
最終来院時 [b]	118	32.03 ± 7.94	1.22 ± 8.37	124	33.10 ± 9.48	1.16 ± 8.98
単球 (%)						
ベースライン [a]	124	5.90 ± 1.98	—	124	6.01 ± 2.13	—
最終来院時 [b]	118	5.92 ± 1.92	0.00 ± 1.83	124	5.63 ± 1.73	−0.36 ± 2.15
好塩基球数 (10^9/L)						
ベースライン [a]	124	0.045 ± 0.026	—	124	0.043 ± 0.021	—
最終来院時 [b]	118	0.041 ± 0.025	−0.006 ± 0.033	124	0.042 ± 0.027	−0.002 ± 0.029
好酸球数 (10^9/L)						
ベースライン [a]	124	0.118 ± 0.117	—	124	0.104 ± 0.152	—
最終来院時 [b]	118	0.109 ± 0.118	−0.011 ± 0.093	124	0.099 ± 0.089	−0.007 ± 0.111
リンパ球数 (10^9/L)						
ベースライン [a]	124	1.757 ± 0.551	—	124	1.782 ± 0.565	—
最終来院時 [b]	118	1.717 ± 0.496	−0.046 ± 0.451	124	1.795 ± 0.593	0.019 ± 0.476
単球数 (10^9/L)						
ベースライン [a]	124	0.345 ± 0.144	—	124	0.340 ± 0.145	—
最終来院時 [b]	118	0.326 ± 0.140	−0.021 ± 0.138	124	0.310 ± 0.113	−0.029 ± 0.136
平均赤血球容積 (MCV) (fL)						
ベースライン [a]	124	92.6 ± 6.0	—	124	92.0 ± 6.2	—
最終来院時 [b]	118	92.7 ± 6.3	0.1 ± 4.9	124	91.7 ± 6.9	−0.3 ± 5.8
平均赤血球色素量 (MCH) (pg/cell)						
ベースライン [a]	124	31.3 ± 2.0	—	124	30.8 ± 2.2	—
最終来院時 [b]	118	31.2 ± 2.2	−0.1 ± 1.0	124	30.6 ± 2.2	−0.2 ± 1.3

SD：標準偏差
a) Visit 2（割付け来院時）
b) 用量調整期間＋評価期間の最終来院時
c) Cockcroft−Gault 式
N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 12.0.1、Table 12.0.2

臨床検査値の変化量：N01159 試験（SS）（続き）

検査項目 (単位)	プラセボ群 (N=125)			レベチラセタム群 (N=126)		
	例数	測定値	変化量	例数	測定値	変化量
		平均値 ± SD	平均値 ± SD		平均値 ± SD	平均値 ± SD
平均赤血球色素濃度 (MCHC) (g/L)						
ベースライン [a]	124	337.9 ± 13.5	—	124	334.7 ± 14.5	—
最終来院時 [b]	118	337.0 ± 11.7	−1.0 ± 17.1	124	334.5 ± 12.5	−0.2 ± 20.1
異型リンパ球 (%)						
ベースライン [a]	0	—	—	1	1.0	—
最終来院時 [b]	0	—	—	4	1.0 ± 0.0	—
異型リンパ球数 (10^9/L)						
ベースライン [a]	0	—	—	1	0.050	—
最終来院時 [b]	0	—	—	4	0.050 ± 0.012	—
血液生化学的検査						
AST (U/L)						
ベースライン [a]	124	21.7 ± 6.4	—	124	21.0 ± 8.7	—
最終来院時 [b]	118	21.2 ± 6.8	−0.6 ± 6.4	124	21.1 ± 11.8	−0.2 ± 12.3
ALT (U/L)						
ベースライン [a]	124	22.6 ± 12.2	—	124	21.5 ± 19.1	—
最終来院時 [b]	118	21.7 ± 11.3	−1.0 ± 9.6	124	20.0 ± 13.6	−2.3 ± 15.5
γ-GTP (U/L)						
ベースライン [a]	124	47.3 ± 47.0	—	124	40.6 ± 44.4	—
最終来院時 [b]	118	49.2 ± 51.5	1.2 ± 18.8	124	40.4 ± 43.9	−1.5 ± 18.1
ALP (U/L)						
ベースライン [a]	124	84.2 ± 32.5	—	124	78.5 ± 24.9	—
最終来院時 [b]	118	82.6 ± 28.7	−1.6 ± 14.0	124	79.7 ± 25.7	0.8 ± 15.2
LDH (U/L)						
ベースライン [a]	124	161.1 ± 27.6	—	124	163.5 ± 27.5	—
最終来院時 [b]	118	160.6 ± 26.3	−1.3 ± 18.6	124	166.0 ± 32.7	2.7 ± 27.5
総ビリルビン (µmol/L)						
ベースライン [a]	124	6.96574 ± 3.49762	—	124	7.35196 ± 3.61668	—
最終来院時 [b]	118	7.30544 ± 3.29162	0.33338 ± 2.78643	124	7.73818 ± 3.65257	0.42760 ± 3.46656
トリグリセライド (mmol/L)						
ベースライン [a]	124	1.30971 ± 0.91885	—	124	1.26059 ± 0.67770	—
最終来院時 [b]	118	1.36041 ± 0.88782	0.03524 ± 0.66902	124	1.31754 ± 0.87173	0.03007 ± 0.71297
尿酸 (µmol/L)						
ベースライン [a]	124	293.0349 ±82.9956	—	124	304.7391 ± 92.8956	—
最終来院時 [b]	118	298.1561 ± 88.4441	5.9480 ± 51.5904	124	309.4399 ± 92.2161	2.1585 ± 63.2137
総コレステロール (mmol/L)						
ベースライン [a]	124	4.59934 ± 1.03060	—	124	4.51203 ± 0.97882	—
最終来院時 [b]	118	4.55686 ± 1.04938	−0.07594 ± 0.58336	124	4.46462 ± 0.88112	−0.05577 ± 0.63122
尿素窒素 (mmol/L)						
ベースライン [a]	124	4.4827 ± 1.3391	—	124	4.6410 ± 1.5214	—
最終来院時 [b]	118	4.3233 ± 1.4117	−0.1271 ± 1.2787	124	4.4481 ± 1.3353	−0.1958 ± 1.2553
クレアチニン (µmol/L)						
ベースライン [a]	124	67.227 ± 14.819	—	124	69.009 ± 14.640	—
最終来院時 [b]	118	67.648 ± 15.863	0.674 ± 8.185	124	68.367 ± 13.247	−0.927 ± 8.934
クレアチニンクリアランス [c] (mL/s)						
ベースライン [a]	124	1.98515 ± 0.48909	—	124	1.98892 ± 0.49994	—
最終来院時 [b]	118	2.01136 ± 0.55968	−0.00085 ± 0.23443	124	1.98595 ± 0.51426	−0.00822 ± 0.25135
ナトリウム (mmol/L)						
ベースライン [a]	124	140.1 ± 3.0	—	124	140.2 ± 2.9	—
最終来院時 [b]	118	139.6 ± 3.3	−0.5 ± 2.4	124	140.2 ± 2.2	0.0 ± 2.6
カリウム (mmol/L)						
ベースライン [a]	124	4.12 ± 0.32	—	124	4.11 ± 0.36	—
最終来院時 [b]	118	4.06 ± 0.38	−0.07 ± 0.41	124	4.08 ± 0.32	−0.02 ± 0.38
カルシウム (mmol/L)						
ベースライン [a]	124	2.3282 ± 0.1031	—	124	2.3375 ± 0.0943	—
最終来院時 [b]	118	2.3280 ± 0.1051	−0.0038 ± 0.0968	124	2.3359 ± 0.0892	−0.0002 ± 0.0918

SD：標準偏差
a) Visit 2（割付け来院時）
b) 用量調整期間＋評価期間の最終来院時
c) Cockcroft−Gault 式
N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 12.0.1、Table 12.0.2

臨床検査値の変化量：N01159 試験（SS）（続き）

検査項目 (単位)	プラセボ群 (N=125)			レベチラセタム群 (N=126)		
	例数	測定値	変化量	例数	測定値	変化量
		平均値 ± SD	平均値 ± SD		平均値 ± SD	平均値 ± SD
クロール (mmol/L)						
ベースライン [a)]	124	103.8 ± 3.7	—	124	103.5 ± 3.6	—
最終来院時 [b)]	118	103.1 ± 3.7	−0.7 ± 3.0	124	103.7 ± 3.1	0.1 ± 2.8
血清鉄 (µmol/L)						
ベースライン [a)]	124	19.9296 ± 7.9234	—	124	18.8008 ± 8.8347	—
最終来院時 [b)]	118	20.8175 ± 8.5983	0.8705 ± 8.4526	124	20.2977 ± 8.7726	1.4002 ± 10.5917
総蛋白 (g/L)						
ベースライン [a)]	124	72.7 ± 5.2	—	124	72.4 ± 4.6	—
最終来院時 [b)]	118	72.7 ± 4.6	−0.1 ± 3.9	124	72.8 ± 4.0	0.4 ± 4.0
アルブミン (g/L)						
ベースライン [a)]	124	43.4 ± 3.6	—	124	43.5 ± 3.5	—
最終来院時 [b)]	118	43.7 ± 4.0	0.3 ± 2.9	124	44.0 ± 3.6	0.5 ± 2.8

SD：標準偏差
a) Visit 2（割付け来院時）
b) 用量調整期間＋評価期間の最終来院時
c) Cockcroft−Gault 式
N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 12.0.1、Table 12.0.2

1.1.6. バイタルサインの変化量：N01159 試験

バイタルサインの変化量：N01159 試験（SS）

検査項目 (単位)	プラセボ群 (N=125)			レベチラセタム群 (N=126)		
	例数	測定値	変化量	例数	測定値	変化量
		平均値 ± SD	平均値 ± SD		平均値 ± SD	平均値 ± SD
収縮期血圧 (mmHg)						
ベースライン [a)]	125	119.4 ± 11.6	—	126	117.4 ± 12.4	—
最終来院時 [b)]	125 [c)]	119.6 ± 12.6	0.2 ± 10.5	126 [c)]	116.4 ± 10.5	−1.0 ± 11.8
拡張期血圧 (mmHg)						
ベースライン [a)]	125	76.1 ± 9.0	—	126	74.8 ± 7.7	—
最終来院時 [b)]	125 [c)]	75.6 ± 9.2	−0.5 ± 8.1	126 [c)]	74.2 ± 8.1	−0.7 ± 7.8
脈拍 (拍/分)						
ベースライン [a)]	125	77.7 ± 11.1	—	126	76.0 ± 9.9	—
最終来院時 [b)]	125 [c)]	76.3 ± 10.3	−1.5 ± 9.5	126 [c)]	73.5 ± 10.2	−2.5 ± 9.9
体温 (℃)						
ベースライン [a)]	125	36.46 ± 0.28	—	126	36.41 ± 0.34	—
最終来院時 [b)]	125 [c)]	36.42 ± 0.38	−0.04 ± 0.37	126 [c)]	36.34 ± 0.30	−0.07 ± 0.37

SD：標準偏差
a) Visit 2（割付け来院時）
b) 用量調整期間＋評価期間の最終来院時
c) 測定値に対する例数。変化量に対する例数は、プラセボ群では 118 例、レベチラセタム群では 125 例
N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 13.0.1

1.1.7. 体重の変化量：N01159 試験

体重の変化量：N01159 試験（SS）

検査項目 (単位)	プラセボ群 (N=125)			レベチラセタム群 (N=126)		
	例数	測定値	変化量	例数	測定値	変化量
		平均値 ± SD	平均値 ± SD		平均値 ± SD	平均値 ± SD
体重 (kg)						
ベースライン [a)]	125	63.59 ± 12.35	—	126	64.64 ± 12.83	—
最終来院時 [b)]	125 [c)]	63.86 ± 12.74	0.28 ± 3.10	126 [c)]	63.93 ± 12.76	−0.72 ± 3.20

SD：標準偏差
a) Visit 2（割付け来院時）
b) 用量調整期間＋評価期間の最終来院時
c) 測定値に対する例数。変化量に対する例数は、プラセボ群では 118 例、レベチラセタム群では 125 例
N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 13.0.1

1.1.8. 12 誘導心電図：N01159 試験

心電図検査結果のシフトテーブル：N01159 試験（SS）

	プラセボ群 (N=125)			レベチラセタム群 (N=126)		
	ベースライン [a)]			ベースライン [a)]		
	正常	異常(臨床的に重要ではない)	異常(臨床的に重要)	正常	異常(臨床的に重要ではない)	異常(臨床的に重要)
最終来院時 [b)]						
例数	80			99		
正常	54 (67.5)	8 (10.0)	0	64 (64.6)	10 (10.1)	0
異常(臨床的に重要ではない)	11 (13.8)	7 (8.8)	0	8 (8.1)	17 (17.2)	0
異常(臨床的に重要)	0	0	0	0	0	0

例数(%)
a) Visit 1（初回来院時）
b) 用量調整期間＋評価期間の最終来院時
N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 14.0.2

1.2. N01057 試験の成人患者集団

1.2.1. 有害事象：N01057 試験

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)
有害事象発現例数	54 (71.1)	51 (71.8)
血液およびリンパ系障害	2 (2.6)	1 (1.4)
リンパ節症	1 (1.3)	1 (1.4)
貧血	1 (1.3)	0
心臓障害	3 (3.9)	2 (2.8)
狭心症	0	1 (1.4)
心筋梗塞	0	1 (1.4)
徐脈	1 (1.3)	0
動悸	2 (2.6)	0
頻脈	1 (1.3)	0
耳および迷路障害	1 (1.3)	2 (2.8)
聴力低下	0	1 (1.4)
回転性めまい	0	1 (1.4)
耳の障害	1 (1.3)	0
眼障害	4 (5.3)	3 (4.2)
複視	2 (2.6)	1 (1.4)
眼刺激	0	1 (1.4)
眼充血	1 (1.3)	1 (1.4)
霧視	1 (1.3)	1 (1.4)
胃腸障害	18 (23.7)	15 (21.1)
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)
腹痛	0	1 (1.4)
消化不良	1 (1.3)	1 (1.4)
歯痛	0	1 (1.4)
嘔吐	3 (3.9)	1 (1.4)
下腹部痛	1 (1.3)	0
口内乾燥	1 (1.3)	0
放屁	1 (1.3)	0
食中毒	1 (1.3)	0
歯肉肥厚	1 (1.3)	0
口の感覚鈍麻	1 (1.3)	0
過敏性腸症候群	1 (1.3)	0
小腸閉塞	1 (1.3)	0
歯の障害	1 (1.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (10.5)	14 (19.7)
疲労	7 (9.2)	8 (11.3)
胸痛	1 (1.3)	3 (4.2)
発熱	0	2 (2.8)
歩行障害	0	1 (1.4)
炎症	0	1 (1.4)
浮腫	0	1 (1.4)
突然死	0	1 (1.4)
嚢胞	1 (1.3)	0

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 17.0
再解析（5.3.5.4.1）Table 8.15

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)
肝胆道系障害	1 (1.3)	0
肝障害	1 (1.3)	0
感染症および寄生虫症	25 (32.9)	24 (33.8)
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)
急性扁桃炎	0	1 (1.4)
細菌感染	0	1 (1.4)
細菌性気管支炎	0	1 (1.4)
ウイルス性胃腸炎	2 (2.6)	1 (1.4)
中耳炎	0	1 (1.4)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (1.3)	1 (1.4)
膿疱性皮疹	0	1 (1.4)
副鼻腔炎	0	1 (1.4)
歯膿瘍	0	1 (1.4)
歯感染	0	1 (1.4)
腟感染	0	1 (1.4)
ウイルス感染	2 (2.6)	1 (1.4)
気管支炎	1 (1.3)	0
真菌感染	1 (1.3)	0
皮膚真菌感染	1 (1.3)	0
胃腸炎	2 (2.6)	0
限局性感染	1 (1.3)	0
マイコプラズマ感染	1 (1.3)	0
爪囲炎	1 (1.3)	0
咽頭炎	1 (1.3)	0
肺炎	1 (1.3)	0
気道感染	1 (1.3)	0
鼻炎	1 (1.3)	0
扁桃炎	2 (2.6)	0
外陰部腟カンジダ症	1 (1.3)	0
外陰腟真菌感染	1 (1.3)	0
傷害、中毒および処置合併症	17 (22.4)	10 (14.1)
挫傷	5 (6.6)	3 (4.2)
裂傷	3 (3.9)	3 (4.2)
動物咬傷	0	1 (1.4)
節足動物刺傷	0	1 (1.4)
顔面損傷	0	1 (1.4)
手骨折	0	1 (1.4)
口腔内損傷	0	1 (1.4)
フューム吸引性呼吸障害	0	1 (1.4)
引っかき傷	0	1 (1.4)
歯牙損傷	2 (2.6)	1 (1.4)
鎖骨骨折	1 (1.3)	0
擦過傷	1 (1.3)	0
頭部損傷	2 (2.6)	0
顎の骨折	1 (1.3)	0
関節脱臼	1 (1.3)	0
靱帯損傷	1 (1.3)	0
靱帯捻挫	4 (5.3)	0

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 17.0
再解析（5.3.5.4.1）Table 8.15

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)
傷害、中毒および処置合併症（続き）		
四肢損傷	1 (1.3)	0
口唇損傷	1 (1.3)	0
過量投与	1 (1.3)	0
眼窩周囲挫傷	1 (1.3)	0
処置による疼痛	1 (1.3)	0
熱傷	1 (1.3)	0
各種物質毒性	2 (2.6)	0
創傷	1 (1.3)	0
臨床検査	8 (10.5)	6 (8.5)
体重増加	3 (3.9)	3 (4.2)
白血球数増加	0	2 (2.8)
抗痙攣剤濃度治療量以上	0	1 (1.4)
血中コレステロール増加	0	1 (1.4)
血中マグネシウム減少	0	1 (1.4)
好中球数増加	0	1 (1.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.3)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.3)	0
血中尿酸増加	1 (1.3)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.3)	0
尿中ブドウ糖陽性	1 (1.3)	0
体重減少	2 (2.6)	0
代謝および栄養障害	5 (6.6)	3 (4.2)
食欲減退	3 (3.9)	2 (2.8)
肥満	1 (1.3)	1 (1.4)
脱水	1 (1.3)	0
高血糖	1 (1.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	9 (11.8)	9 (12.7)
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)
筋痙縮	1 (1.3)	1 (1.4)
筋骨格痛	2 (2.6)	1 (1.4)
頚部痛	0	1 (1.4)
骨減少症	0	1 (1.4)
四肢痛	2 (2.6)	1 (1.4)
関節腫脹	1 (1.3)	0
筋骨格系胸痛	2 (2.6)	0
筋肉痛	1 (1.3)	0
腱炎	1 (1.3)	0
神経系障害	21 (27.6)	20 (28.2)
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)
嗜眠	0	1 (1.4)
片頭痛	1 (1.3)	1 (1.4)
発作後状態	1 (1.3)	1 (1.4)

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 17.0
再解析（5.3.5.4.1）Table 8.15

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（続き）		
失神	1 (1.3)	1 (1.4)
健忘	2 (2.6)	0
不器用	1 (1.3)	0
構語障害	1 (1.3)	0
顔面不全麻痺	1 (1.3)	0
大発作痙攣	1 (1.3)	0
記憶障害	2 (2.6)	0
ミオクロニーてんかん	1 (1.3)	0
小発作てんかん	1 (1.3)	0
発作後頭痛	1 (1.3)	0
咬舌	1 (1.3)	0
精神障害	16 (21.1)	19 (26.8)
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)
怒り	1 (1.3)	1 (1.4)
精神緩慢	0	1 (1.4)
錯乱状態	1 (1.3)	1 (1.4)
妄想性障害、詳細不明	0	1 (1.4)
恐怖	0	1 (1.4)
初期不眠症	0	1 (1.4)
激越	1 (1.3)	0
無感情	1 (1.3)	0
幻視	1 (1.3)	0
神経過敏	1 (1.3)	0
心因性発作	1 (1.3)	0
ストレス	1 (1.3)	0
涙ぐむ	1 (1.3)	0
腎および尿路障害	3 (3.9)	1 (1.4)
失禁	0	1 (1.4)
血尿	1 (1.3)	0
頻尿	1 (1.3)	0
蛋白尿	1 (1.3)	0
生殖系および乳房障害	7 (9.2)	3 (4.2)
月経困難症	3 (3.9)	2 (2.8)
無月経	0	1 (1.4)
乳房圧痛	0	1 (1.4)
月経遅延	1 (1.3)	0
多嚢胞性卵巣	1 (1.3)	0
月経前症候群	1 (1.3)	0
腟出血	1 (1.3)	0
外陰腟不快感	1 (1.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (7.9)	6 (8.5)
咳嗽	1 (1.3)	3 (4.2)
口腔咽頭痛	2 (2.6)	2 (2.8)
鼻閉	0	1 (1.4)
呼吸困難	1 (1.3)	0

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 17.0
再解析（5.3.5.4.1）Table 8.15

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)
呼吸器、胸郭および縦隔障害（続き）		
労作性呼吸困難	1 (1.3)	0
鼻出血	1 (1.3)	0
気道うっ血	1 (1.3)	0
皮膚および皮下組織障害	7 (9.2)	5 (7.0)
ざ瘡	1 (1.3)	2 (2.8)
冷汗	0	1 (1.4)
男性型多毛症	0	1 (1.4)
乾癬	0	1 (1.4)
斑状出血	1 (1.3)	0
汗疹	1 (1.3)	0
寝汗	1 (1.3)	0
発疹	2 (2.6)	0
皮膚障害	1 (1.3)	0
外科および内科処置	1 (1.3)	0
人工流産	1 (1.3)	0
血管障害	4 (5.3)	1 (1.4)
高血圧	1 (1.3)	1 (1.4)
血腫	1 (1.3)	0
ほてり	1 (1.3)	0
末梢冷感	1 (1.3)	0

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 17.0
再解析（5.3.5.4.1）Table 8.15

1.2.2. 治験薬との因果関係が否定できない有害事象：N01057 試験

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有害事象発現例数	24 (31.6)	29 (40.8)
心臓障害	1 (1.3)	0
徐脈	1 (1.3)	0
動悸	1 (1.3)	0
耳および迷路障害	0	1 (1.4)
回転性めまい	0	1 (1.4)
眼障害	1 (1.3)	2 (2.8)
複視	1 (1.3)	1 (1.4)
霧視	0	1 (1.4)
胃腸障害	4 (5.3)	4 (5.6)
下痢	0	2 (2.8)
上腹部痛	0	1 (1.4)
便秘	0	1 (1.4)
消化不良	0	1 (1.4)
悪心	4 (5.3)	0
嘔吐	1 (1.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (6.6)	9 (12.7)
疲労	5 (6.6)	8 (11.3)
歩行障害	0	1 (1.4)
胸痛	1 (1.3)	0
感染症および寄生虫症	4 (5.3)	3 (4.2)
鼻咽頭炎	2 (2.6)	1 (1.4)
副鼻腔炎	0	1 (1.4)
腟感染	0	1 (1.4)
胃腸炎	1 (1.3)	0
上気道感染	1 (1.3)	0
傷害、中毒および処置合併症	4 (5.3)	1 (1.4)
裂傷	1 (1.3)	1 (1.4)
歯牙損傷	1 (1.3)	0
各種物質毒性	2 (2.6)	0
臨床検査	4 (5.3)	4 (5.6)
体重増加	3 (3.9)	3 (4.2)
抗痙攣剤濃度治療量以上	0	1 (1.4)
体重減少	1 (1.3)	0
代謝および栄養障害	2 (2.6)	0
食欲減退	2 (2.6)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.3)	1 (1.4)
筋力低下	0	1 (1.4)
腱炎	1 (1.3)	0
神経系障害	9 (11.8)	10 (14.1)
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)
嗜眠	0	1 (1.4)
失神	0	1 (1.4)
振戦	2 (2.6)	1 (1.4)
健忘	1 (1.3)	0

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 17.0
再解析（5.3.5.4.1）Table 8.41

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）（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（続き）		
平衡障害	2 (2.6)	0
不器用	1 (1.3)	0
注意力障害	1 (1.3)	0
構語障害	1 (1.3)	0
大発作痙攣	1 (1.3)	0
記憶障害	1 (1.3)	0
ミオクロニーてんかん	1 (1.3)	0
精神障害	9 (11.8)	15 (21.1)
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)
不安	1 (1.3)	1 (1.4)
精神緩慢	0	1 (1.4)
錯乱状態	0	1 (1.4)
妄想性障害、詳細不明	0	1 (1.4)
恐怖	0	1 (1.4)
怒り	1 (1.3)	0
無感情	1 (1.3)	0
幻視	1 (1.3)	0
生殖系および乳房障害	0	1 (1.4)
月経困難症	0	1 (1.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.3)	0
呼吸困難	1 (1.3)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (1.3)	0
皮膚障害	1 (1.3)	0

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 17.0
再解析（5.3.5.4.1）Table 8.41

1.2.3. 重症度別の有害事象：N01057 試験

重症度別の有害事象：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)		
	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
有害事象発現例数	45 (59.2)	42 (55.3)	5 (6.6)	45 (63.4)	26 (36.6)	4 (5.6)
血液およびリンパ系障害	1 (1.3)	1 (1.3)	0	1 (1.4)	0	0
貧血	0	1 (1.3)	0	0	0	0
リンパ節症	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)	0	0
心臓障害	3 (3.9)	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
狭心症	0	0	0	1 (1.4)	0	0
徐脈	1 (1.3)	0	0	0	0	0
心筋梗塞	0	0	0	0	0	1 (1.4)
動悸	2 (2.6)	0	0	0	0	0
頻脈	1 (1.3)	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0
耳の障害	1 (1.3)	0	0	0	0	0
聴力低下	0	0	0	0	1 (1.4)	0
回転性めまい	0	0	0	1 (1.4)	0	0
眼障害	3 (3.9)	1 (1.3)	0	2 (2.8)	1 (1.4)	0
複視	2 (2.6)	0	0	0	1 (1.4)	0
眼刺激	0	0	0	1 (1.4)	0	0
眼充血	0	1 (1.3)	0	1 (1.4)	0	0
霧視	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)	0	0
胃腸障害	13 (17.1)	7 (9.2)	1 (1.3)	12 (16.9)	5 (7.0)	1 (1.4)
腹部不快感	0	2 (2.6)	0	1 (1.4)	0	0
腹痛	0	0	0	1 (1.4)	0	0
下腹部痛	0	1 (1.3)	0	0	0	0
上腹部痛	1 (1.3)	0	0	2 (2.8)	0	0
便秘	1 (1.3)	0	0	2 (2.8)	0	0
下痢	5 (6.6)	1 (1.3)	0	6 (8.5)	2 (2.8)	0
口内乾燥	1 (1.3)	0	0	0	0	0
消化不良	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)
放屁	1 (1.3)	0	0	0	0	0
食中毒	1 (1.3)	0	0	0	0	0
歯肉肥厚	0	1 (1.3)	0	0	0	0
口の感覚鈍麻	1 (1.3)	0	0	0	0	0
過敏性腸症候群	0	1 (1.3)	0	0	0	0
悪心	4 (5.3)	3 (3.9)	0	2 (2.8)	1 (1.4)	0
小腸閉塞	0	0	1 (1.3)	0	0	0
歯の障害	1 (1.3)	0	0	0	0	0
歯痛	0	0	0	1 (1.4)	0	0
嘔吐	3 (3.9)	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (9.2)	1 (1.3)	0	11 (15.5)	5 (7.0)	2 (2.8)
胸痛	1 (1.3)	0	0	2 (2.8)	1 (1.4)	0
嚢胞	1 (1.3)	0	0	0	0	0
疲労	6 (7.9)	1 (1.3)	0	5 (7.0)	4 (5.6)	1 (1.4)
歩行障害	0	0	0	1 (1.4)	0	0
炎症	0	0	0	0	1 (1.4)	0
浮腫	0	0	0	1 (1.4)	0	0
発熱	0	0	0	2 (2.8)	0	0
突然死	0	0	0	0	0	1 (1.4)

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

重症度別の有害事象：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)		
	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
肝胆道系障害	0	1 (1.3)	0	0	0	0
肝障害	0	1 (1.3)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	19 (25.0)	12 (15.8)	0	19 (26.8)	7 (9.9)	1 (1.4)
急性扁桃炎	0	0	0	0	1 (1.4)	0
細菌感染	0	0	0	1 (1.4)	0	0
気管支炎	0	1 (1.3)	0	0	0	0
細菌性気管支炎	0	0	0	0	0	1 (1.4)
膀胱炎	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0
真菌感染	1 (1.3)	0	0	0	0	0
皮膚真菌感染	1 (1.3)	0	0	0	0	0
胃腸炎	0	2 (2.6)	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	1 (1.3)	1 (1.3)	0	1 (1.4)	0	0
インフルエンザ	3 (3.9)	3 (3.9)	0	4 (5.6)	2 (2.8)	0
限局性感染	1 (1.3)	0	0	0	0	0
マイコプラズマ感染	1 (1.3)	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	3 (3.9)	2 (2.6)	0	8 (11.3)	0	0
中耳炎	0	0	0	1 (1.4)	0	0
爪囲炎	1 (1.3)	0	0	0	0	0
咽頭炎	1 (1.3)	0	0	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	1 (1.3)	1 (1.3)	0	1 (1.4)	0	0
肺炎	0	1 (1.3)	0	0	0	0
膿疱性皮疹	0	0	0	1 (1.4)	0	0
気道感染	0	1 (1.3)	0	0	0	0
鼻炎	1 (1.3)	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	1 (1.4)	0	0
扁桃炎	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0
歯膿瘍	0	0	0	0	1 (1.4)	0
歯感染	0	0	0	1 (1.4)	0	0
上気道感染	1 (1.3)	0	0	2 (2.8)	0	0
尿路感染	5 (6.6)	1 (1.3)	0	2 (2.8)	1 (1.4)	0
腟感染	0	0	0	1 (1.4)	0	0
ウイルス感染	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)	0
外陰部腟カンジダ症	1 (1.3)	0	0	0	0	0
外陰腟真菌感染	1 (1.3)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	10 (13.2)	11 (14.5)	3 (3.9)	6 (8.5)	5 (7.0)	1 (1.4)
動物咬傷	0	0	0	1 (1.4)	0	0
節足動物刺傷	0	0	0	1 (1.4)	0	0
鎖骨骨折	0	1 (1.3)	0	0	0	0
挫傷	4 (5.3)	1 (1.3)	0	2 (2.8)	1 (1.4)	0
擦過傷	1 (1.3)	0	0	0	0	0
顔面損傷	0	0	0	0	1 (1.4)	0
手骨折	0	0	0	1 (1.4)	0	0
頭部損傷	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0
顎の骨折	0	0	1 (1.3)	0	0	0
関節脱臼	1 (1.3)	0	0	0	0	0
裂傷	0	3 (3.9)	0	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)
靱帯損傷	0	1 (1.3)	0	0	0	0
靱帯捻挫	2 (2.6)	2 (2.6)	0	0	0	0
四肢損傷	1 (1.3)	0	0	0	0	0
口唇損傷	1 (1.3)	0	0	0	0	0
口腔内損傷	0	0	0	0	1 (1.4)	0

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

重症度別の有害事象：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)		
	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
傷害、中毒および処置合併症（続き）						
過量投与	0	0	1 (1.3)	0	0	0
眼窩周囲挫傷	1 (1.3)	0	0	0	0	0
処置による疼痛	0	1 (1.3)	0	0	0	0
フューム吸引性呼吸障害	0	0	0	0	1 (1.4)	0
引っかき傷	0	0	0	1 (1.4)	0	0
熱傷	0	0	1 (1.3)	0	0	0
歯牙損傷	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)	0
各種物質毒性	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0
創傷	0	1 (1.3)	0	0	0	0
臨床検査	5 (6.6)	5 (6.6)	0	3 (4.2)	3 (4.2)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.3)	0	0	0	0	0
抗痙攣剤濃度治療量以上	0	0	0	1 (1.4)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.3)	0	0	0	0
血中コレステロール増加	0	0	0	0	1 (1.4)	0
血中マグネシウム減少	0	0	0	0	1 (1.4)	0
血中尿酸増加	1 (1.3)	0	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.3)	0	0	0	0
尿中ブドウ糖陽性	1 (1.3)	0	0	0	0	0
好中球数増加	0	0	0	0	1 (1.4)	0
体重減少	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0
体重増加	1 (1.3)	2 (2.6)	0	1 (1.4)	2 (2.8)	0
白血球数増加	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0
代謝および栄養障害	4 (5.3)	2 (2.6)	0	2 (2.8)	1 (1.4)	0
食欲減退	3 (3.9)	0	0	2 (2.8)	0	0
脱水	0	1 (1.3)	0	0	0	0
高血糖	1 (1.3)	0	0	0	0	0
肥満	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)	0
筋骨格系および結合組織障害	6 (7.9)	5 (6.6)	0	7 (9.9)	2 (2.8)	0
関節痛	2 (2.6)	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)	0
背部痛	1 (1.3)	4 (5.3)	0	1 (1.4)	0	0
関節腫脹	1 (1.3)	0	0	0	0	0
筋痙縮	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)	0	0
筋力低下	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0
筋骨格系胸痛	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0
筋骨格痛	2 (2.6)	0	0	1 (1.4)	0	0
筋肉痛	1 (1.3)	0	0	0	0	0
頚部痛	0	0	0	1 (1.4)	0	0
骨減少症	0	0	0	1 (1.4)	0	0
四肢痛	1 (1.3)	1 (1.3)	0	1 (1.4)	0	0
腱炎	1 (1.3)	0	0	0	0	0
神経系障害	17 (22.4)	7 (9.2)	1 (1.3)	16 (22.5)	9 (12.7)	1 (1.4)
健忘	2 (2.6)	0	0	0	0	0
平衡障害	2 (2.6)	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)	0
不器用	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0
注意力障害	1 (1.3)	1 (1.3)	0	1 (1.4)	0	0
浮動性めまい	6 (7.9)	1 (1.3)	0	5 (7.0)	2 (2.8)	1 (1.4)
構語障害	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0
顔面不全麻痺	0	0	1 (1.3)	0	0	0
大発作痙攣	0	1 (1.3)	0	0	0	0
頭痛	6 (7.9)	3 (3.9)	0	5 (7.0)	4 (5.6)	0

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

重症度別の有害事象：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)		
	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
神経系障害（続き）						
感覚鈍麻	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0
嗜眠	0	0	0	1 (1.4)	0	0
記憶障害	2 (2.6)	0	0	0	0	0
片頭痛	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)	0	0
ミオクロニーてんかん	1 (1.3)	0	0	0	0	0
錯感覚	2 (2.6)	0	0	2 (2.8)	0	0
小発作てんかん	1 (1.3)	0	0	0	0	0
発作後頭痛	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0
発作後状態	0	0	1 (1.3)	1 (1.4)	0	0
傾眠	6 (7.9)	1 (1.3)	0	5 (7.0)	0	0
失神	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)	0	0
咬舌	1 (1.3)	0	0	0	0	0
振戦	3 (3.9)	2 (2.6)	0	2 (2.8)	2 (2.8)	0
精神障害	10 (13.2)	6 (7.9)	1 (1.3)	13 (18.3)	7 (9.9)	2 (2.8)
攻撃性	0	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)
激越	0	0	1 (1.3)	0	0	0
怒り	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.4)
不安	0	1 (1.3)	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0
無感情	1 (1.3)	0	0	0	0	0
精神緩慢	0	0	0	1 (1.4)	0	0
錯乱状態	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)	0	0
妄想性障害、詳細不明	0	0	0	0	1 (1.4)	0
うつ病	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.4)	2 (2.8)	1 (1.4)
恐怖	0	0	0	1 (1.4)	0	0
幻視	1 (1.3)	0	0	0	0	0
初期不眠症	0	0	0	0	1 (1.4)	0
不眠症	3 (3.9)	1 (1.3)	0	2 (2.8)	1 (1.4)	0
易刺激性	1 (1.3)	1 (1.3)	0	3 (4.2)	0	0
気分変化	0	0	0	2 (2.8)	1 (1.4)	0
気分動揺	1 (1.3)	0	0	2 (2.8)	1 (1.4)	0
神経過敏	1 (1.3)	0	0	0	0	0
心因性発作	0	1 (1.3)	0	0	0	0
ストレス	0	1 (1.3)	0	0	0	0
涙ぐむ	0	1 (1.3)	0	0	0	0
腎および尿路障害	2 (2.6)	1 (1.3)	0	1 (1.4)	0	0
血尿	1 (1.3)	0	0	0	0	0
失禁	0	0	0	1 (1.4)	0	0
頻尿	1 (1.3)	0	0	0	0	0
蛋白尿	0	1 (1.3)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	4 (5.3)	4 (5.3)	0	3 (4.2)	1 (1.4)	0
無月経	0	0	0	1 (1.4)	0	0
乳房圧痛	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0
月経困難症	1 (1.3)	3 (3.9)	0	2 (2.8)	0	0
月経遅延	0	1 (1.3)	0	0	0	0
多嚢胞性卵巣	0	1 (1.3)	0	0	0	0
月経前症候群	1 (1.3)	0	0	0	0	0
腟出血	1 (1.3)	0	0	0	0	0
外陰腟不快感	1 (1.3)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (7.9)	0	0	6 (8.5)	0	0
咳嗽	1 (1.3)	0	0	3 (4.2)	0	0

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

重症度別の有害事象：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)		
	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
呼吸器、胸郭および縦隔障害（続き）						
呼吸困難	1 (1.3)	0	0	0	0	0
労作性呼吸困難	1 (1.3)	0	0	0	0	0
鼻出血	1 (1.3)	0	0	0	0	0
鼻閉	0	0	0	1 (1.4)	0	0
口腔咽頭痛	2 (2.6)	0	0	2 (2.8)	0	0
気道うっ血	1 (1.3)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	7 (9.2)	1 (1.3)	0	3 (4.2)	2 (2.8)	0
ざ瘡	1 (1.3)	0	0	2 (2.8)	0	0
冷汗	0	0	0	0	1 (1.4)	0
斑状出血	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0
男性型多毛症	0	0	0	0	1 (1.4)	0
汗疹	1 (1.3)	0	0	0	0	0
寝汗	1 (1.3)	0	0	0	0	0
乾癬	0	0	0	1 (1.4)	0	0
発疹	2 (2.6)	0	0	0	0	0
皮膚障害	1 (1.3)	0	0	0	0	0
外科および内科処置	1 (1.3)	0	0	0	0	0
人工流産	1 (1.3)	0	0	0	0	0
血管障害	4 (5.3)	0	0	0	0	1 (1.4)
血腫	1 (1.3)	0	0	0	0	0
ほてり	1 (1.3)	0	0	0	0	0
高血圧	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.4)
末梢冷感	1 (1.3)	0	0	0	0	0

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

1.2.4. 減量中止期間の有害事象：N01057 試験

減量中止期間の有害事象：N01057 試験（成人 ITT 集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=14)	レベチラセタム群 (N=6)
減量中止期間のすべての有害事象発現例数	4 (28.6)	3 (50.0)
眼障害	0	1 (16.7)
複視	0	1 (16.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (33.3)
胸痛	0	1 (16.7)
突然死	0	1 (16.7)
感染症および寄生虫症	1 (7.1)	0
皮膚真菌感染	1 (7.1)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (7.1)	0
過量投与	1 (7.1)	0
臨床検査	1 (7.1)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.1)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.1)	0
神経系障害	1 (7.1)	1 (16.7)
浮動性めまい	0	1 (16.7)
片頭痛	1 (7.1)	0

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 17.0
N=減量中止期間に移行した被験者数
再解析（5.3.5.4.1）Table 8.97

1.2.5. 臨床検査値の変化量：N01057 試験

臨床検査値の変化量：N01057 試験（成人 ITT 集団）

検査項目 (単位)	プラセボ群 (N=76)			レベチラセタム群 (N=71)		
	例数	測定値	変化量	例数	測定値	変化量
		平均値 ± SD	平均値 ± SD		平均値 ± SD	平均値 ± SD
血液学的検査						
赤血球数 (10^{12}/L)						
ベースライン [a]	76	4.546 ± 0.495	—	71	4.602 ± 0.524	—
最終来院時 [b]	71	4.551 ± 0.506	0.021 ± 0.257	66	4.528 ± 0.533	−0.067 ± 0.253
ヘモグロビン (g/L)						
ベースライン [a]	76	142.8 ± 14.6	—	71	142.8 ± 13.1	—
最終来院時 [b]	71	143.2 ± 15.1	0.8 ± 9.3	66	141.4 ± 13.5	−1.2 ± 7.9
ヘマトクリット値 (%)						
ベースライン [a]	76	42.99 ± 4.29	—	71	42.70 ± 4.02	—
最終来院時 [b]	71	43.21 ± 4.58	0.42 ± 2.61	66	42.38 ± 3.92	−0.25 ± 2.67
血小板数 (10^9/L)						
ベースライン [a]	74	228.6 ± 69.1	—	70	235.0 ± 60.3	—
最終来院時 [b]	69	229.6 ± 62.7	0.2 ± 41.7	65	234.3 ± 74.3	−5.4 ± 53.7
白血球数 (10^9/L)						
ベースライン [a]	76	6.534 ± 2.075	—	71	6.405 ± 2.212	—
最終来院時 [b]	71	6.434 ± 1.890	−0.060 ± 1.908	66	6.378 ± 2.183	−0.055 ± 2.081
好中球数 (10^9/L)						
ベースライン [a]	76	3.761 ± 1.934	—	71	3.671 ± 1.600	—
最終来院時 [b]	71	3.655 ± 1.502	−0.054 ± 1.835	66	3.620 ± 1.668	−0.066 ± 1.757
好塩基球数 (10^9/L)						
ベースライン [a]	76	0.014 ± 0.034	—	71	0.013 ± 0.027	—
最終来院時 [b]	71	0.009 ± 0.022	−0.003 ± 0.025	66	0.008 ± 0.019	−0.005 ± 0.027
好酸球数 (10^9/L)						
ベースライン [a]	76	0.176 ± 0.236	—	71	0.137 ± 0.147	—
最終来院時 [b]	71	0.168 ± 0.186	−0.014 ± 0.213	66	0.132 ± 0.127	−0.008 ± 0.137
リンパ球数 (10^9/L)						
ベースライン [a]	76	2.152 ± 0.670	—	71	2.147 ± 0.886	—
最終来院時 [b]	71	2.168 ± 0.759	0.013 ± 0.574	66	2.211 ± 0.830	0.042 ± 0.535
単球数 (10^9/L)						
ベースライン [a]	76	0.397 ± 0.204	—	71	0.391 ± 0.155	—
最終来院時 [b]	71	0.391 ± 0.178	−0.012 ± 0.211	66	0.362 ± 0.150	−0.019 ± 0.146
平均赤血球容積 (MCV) (fL)						
ベースライン [a]	76	94.52 ± 5.00	—	71	93.07 ± 6.20	—
最終来院時 [b]	71	94.93 ± 4.86	0.52 ± 2.63	66	93.94 ± 6.99	0.87 ± 3.30
平均赤血球色素量 (MCH) (pg/cell)						
ベースライン [a]	76	31.52 ± 2.05	—	71	31.19 ± 2.21	—
最終来院時 [b]	71	31.63 ± 1.84	0.11 ± 0.86	66	31.43 ± 2.48	0.24 ± 0.96
平均赤血球色素濃度 (MCHC) (g/L)						
ベースライン [a]	76	332.9 ± 11.5	—	71	334.9 ± 10.5	—
最終来院時 [b]	71	332.2 ± 10.0	−1.1 ± 12.2	66	334.6 ± 13.2	−0.4 ± 13.0
血液生化学的検査						
AST (U/L)						
ベースライン [a]	76	20.2 ± 7.0	—	70	20.2 ± 8.3	—
最終来院時 [b]	71	26.9 ± 49.5	6.3 ± 50.3	65	19.4 ± 6.9	−0.6 ± 5.8
ALT (U/L)						
ベースライン [a]	76	20.8 ± 11.4	—	70	21.4 ± 12.8	—
最終来院時 [b]	71	24.4 ± 31.9	3.9 ± 33.3	65	20.0 ± 11.7	−1.0 ± 8.9
γ-GTP (U/L)						
ベースライン [a]	76	47.5 ± 56.5	—	70	44.6 ± 47.1	—
最終来院時 [b]	71	55.3 ± 99.3	8.6 ± 65.4	65	47.3 ± 50.8	4.7 ± 18.7
ALP (U/L)						
ベースライン [a]	76	84.8 ± 33.8	—	70	85.2 ± 40.5	—
最終来院時 [b]	71	81.3 ± 30.8	−3.0 ± 16.4	65	79.9 ± 33.9	−5.8 ± 15.3

SD：標準偏差
a) Visit 2（割付け来院時）
b) 増量期間＋評価期間の最終来院時
c) Cockcroft−Gault 式
再解析（5.3.5.4.1）Table 9.1、Table 10.1

臨床検査値の変化量：N01057 試験（成人 ITT 集団）（続き）

検査項目 (単位)	プラセボ群 (N=76)			レベチラセタム群 (N=71)		
	例数	測定値	変化量	例数	測定値	変化量
		平均値 ± SD	平均値 ± SD		平均値 ± SD	平均値 ± SD
総ビリルビン (µmol/L)						
ベースライン [a]	76	7.25975 ± 3.05034	—	70	7.43592 ± 4.21312	—
最終来院時 [b]	71	6.72596 ± 3.14245	−0.44201 ± 2.99303	65	7.49880 ± 4.02729	0.02424 ± 2.86107
尿酸 (µmol/L)						
ベースライン [a]	76	307.53477 ± 94.65259	—	70	287.42435 ± 72.95227	—
最終来院時 [b]	71	295.58243 ± 79.70142	−3.77254 ± 45.06233	65	287.31658 ± 91.49673	−0.04100 ± 57.43125
尿素窒素 (mmol/L)						
ベースライン [a]	76	4.5564 ± 1.5707	—	70	4.6869 ± 1.4875	—
最終来院時 [b]	71	4.3645 ± 1.2574	−0.2615 ± 1.3640	65	4.7069 ± 1.5079	−0.0055 ± 1.3631
クレアチニン (µmol/L)						
ベースライン [a]	76	89.53094 ± 17.69914	—	70	84.43589 ± 14.34811	—
最終来院時 [b]	71	88.23079 ± 17.67260	−0.52828 ± 8.62821	65	85.00898 ± 13.24688	0.80526 ± 7.86082
クレアチニンクリアランス [c] (mL/s)						
ベースライン [a]	76	2.12647 ± 0.73223	—	70	2.16352 ± 0.64165	—
最終来院時 [b]	71	2.18693 ± 0.70413	0.02748 ± 0.25146	65	2.13979 ± 0.65524	−0.01586 ± 0.23594
ナトリウム (mmol/L)						
ベースライン [a]	76	141.6 ± 2.8	—	70	141.1 ± 3.2	—
最終来院時 [b]	71	141.5 ± 2.8	−0.1 ± 4.0	65	141.6 ± 3.1	0.5 ± 4.4
カリウム (mmol/L)						
ベースライン [a]	76	4.28 ± 0.39	—	70	4.32 ± 0.34	—
最終来院時 [b]	71	4.25 ± 0.40	−0.05 ± 0.42	65	4.32 ± 0.48	−0.01 ± 0.48
カルシウム (mmol/L)						
ベースライン [a]	76	2.4849 ± 0.1272	—	70	2.4564 ± 0.0958	—
最終来院時 [b]	71	2.4685 ± 0.1159	−0.0176 ± 0.1294	65	2.4401 ± 0.1605	−0.0158 ± 0.1462
総蛋白 (g/L)						
ベースライン [a]	76	75.21 ± 4.94	—	70	74.66 ± 4.58	—
最終来院時 [b]	71	75.39 ± 5.36	0.19 ± 4.42	65	75.83 ± 5.29	1.19 ± 5.20
アルブミン (g/L)						
ベースライン [a]	76	45.03 ± 3.67	—	70	44.84 ± 3.08	—
最終来院時 [b]	71	45.02 ± 3.76	0.05 ± 2.48	65	45.37 ± 3.52	0.52 ± 2.88
血糖 (mmol/L)						
ベースライン [a]	76	5.00566 ± 0.79764	—	70	5.03718 ± 1.42299	—
最終来院時 [b]	71	4.86211 ± 1.01922	−0.10350 ± 1.24150	65	4.79503 ± 0.70554	−0.14225 ± 1.16238
リン (mmol/L)						
ベースライン [a]	76	1.17640 ± 0.19797	—	70	1.19963 ± 0.19546	—
最終来院時 [b]	71	1.19453 ± 0.23803	0.01798 ± 0.23467	65	1.18943 ± 0.17378	−0.00906 ± 0.20402
尿素 (mmol/L)						
ベースライン [a]	76	4.56591 ± 1.58205	—	70	4.71012 ± 1.47080	—
最終来院時 [b]	71	4.39186 ± 1.27767	−0.24156 ± 1.37139	65	4.71814 ± 1.49031	−0.01567 ± 1.29256

SD：標準偏差
a) Visit 2（割付け来院時）
b) 増量期間＋評価期間の最終来院時
c) Cockcroft−Gault 式
再解析（5.3.5.4.1）Table 9.1、Table 10.1

1.2.6. バイタルサインの変化量：N01057 試験

バイタルサインの変化量：N01057 試験（成人 ITT 集団）

検査項目 (単位)	プラセボ群 (N=76)			レベチラセタム群 (N=71)		
	例数	測定値	変化量	例数	測定値	変化量
		平均値 ± SD	平均値 ± SD		平均値 ± SD	平均値 ± SD
収縮期血圧 (mmHg)						
ベースライン [a)]	76	117.0 ± 12.6	—	71	116.9 ± 11.0	—
最終来院時 [b)]	73	116.9 ± 13.9	0.1 ± 11.3	69	114.5 ± 11.8	−2.2 ± 12.2
拡張期血圧 (mmHg)						
ベースライン [a)]	76	76.2 ± 8.8	—	71	74.5 ± 8.3	—
最終来院時 [b)]	73	76.4 ± 8.6	0.2 ± 8.2	69	74.1 ±9.4	−0.2± 10.1
脈拍 (拍/分)						
ベースライン [a)]	76	73.7 ± 11.3	—	71	74.5 ± 8.6	—
最終来院時 [b)]	73	71.3 ± 8.5	−2.4 ± 11.0	69	74.6 ± 10.7	0.1 ± 10.5

SD：標準偏差
a) Visit 2（割付け来院時）
b) 増量期間＋評価期間の最終来院時
再解析（5.3.5.4.1）Table 11.1

1.2.7. 体重の変化量：N01057 試験

体重の変化量：N01057 試験（成人 ITT 集団）

検査項目 (単位)	プラセボ群 (N=76)			レベチラセタム群 (N=71)		
	例数	測定値	変化量	例数	測定値	変化量
		平均値 ± SD	平均値 ± SD		平均値 ± SD	平均値 ± SD
体重 (kg)						
ベースライン [a)]	76	75.69 ± 18.40	—	71	72.17 ± 19.18	—
最終来院時 [b)]	70	76.63 ± 18.83	0.84 ± 3.98	67	72.51 ± 19.96	0.63 ± 3.67

SD：標準偏差
a) Visit 2（割付け来院時）
b) 増量期間＋評価期間の最終来院時
再解析（5.3.5.4.1）Table 11.1

1.2.8. 12 誘導心電図：N01057 試験

心電図検査結果（ベースライン [a)]との比較）：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)
最終来院時 [b)]		
例数	67	62
改善	11 (16.4)	9 (14.5)
変化なし	49 (73.1)	43 (69.4)
悪化	7 (10.4)	9 (14.5)
評価不能	0	1 (1.6)

例数(%)
a) Visit 1（初回来院時）
b) 増量期間＋評価期間の最終来院時
再解析（5.3.5.4.1）Table 12.1

1.3. N166 試験の成人患者集団

1.3.1. 重症度別の有害事象：N166 試験

重症度別の有害事象：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)		
	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
有害事象発現例数	13 (72.2)	8 (44.4)	3 (16.7)	12 (60.0)	7 (35.0)	2 (10.0)
血液およびリンパ系障害	1 (5.6)	0	0	0	0	0
白血球減少症	1 (5.6)	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	1 (5.6)	0	0	0	0	0
回転性めまい	1 (5.6)	0	0	0	0	0
眼障害	0	0	0	2 (10.0)	0	0
霧視	0	0	0	2 (10.0)	0	0
胃腸障害	3 (16.7)	3 (16.7)	1 (5.6)	3 (15.0)	2 (10.0)	0
腹痛	0	0	0	0	1 (5.0)	0
セリアック病	0	1 (5.6)	0	0	0	0
下痢	0	0	0	1 (5.0)	0	0
消化不良	0	1 (5.6)	0	0	1 (5.0)	0
食中毒	1 (5.6)	0	0	0	0	0
胃炎	0	1 (5.6)	0	0	0	0
口唇腫脹	1 (5.6)	0	0	0	0	0
悪心	0	1 (5.6)	0	1 (5.0)	0	0
歯の脱落	1 (5.6)	0	0	0	0	0
歯痛	1 (5.6)	1 (5.6)	0	0	0	0
嘔吐	0	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (5.0)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	4 (22.2)	0	0	1 (5.0)	0
疲労	0	4 (22.2)	0	0	1 (5.0)	0
肝胆道系障害	0	0	0	1 (5.0)	0	0
肝機能異常	0	0	0	1 (5.0)	0	0
感染症および寄生虫症	5 (27.8)	0	0	4 (20.0)	2 (10.0)	0
気管支炎	0	0	0	1 (5.0)	0	0
インフルエンザ	1 (5.6)	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	0	0	0	0	1 (5.0)	0
精巣炎	0	0	0	0	1 (5.0)	0
咽頭炎	0	0	0	1 (5.0)	0	0
鼻炎	0	0	0	0	1 (5.0)	0
上気道感染	2 (11.1)	0	0	1 (5.0)	0	0
尿路感染	0	0	0	2 (10.0)	0	0
腟感染	1 (5.6)	0	0	0	0	0
ウイルス感染	1 (5.6)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (5.0)
アルコール中毒	0	0	0	0	0	1 (5.0)
処置による疼痛	0	1 (5.6)	0	0	0	0
舌損傷	0	0	0	0	0	1 (5.0)
臨床検査	0	1 (5.6)	0	2 (10.0)	1 (5.0)	0
心雑音	0	0	0	1 (5.0)	0	0
肝機能検査異常	0	0	0	1 (5.0)	0	0
体重増加	0	1 (5.6)	0	0	1 (5.0)	0
代謝および栄養障害	1 (5.6)	0	0	1 (5.0)	0	0
食欲減退	1 (5.6)	0	0	1 (5.0)	0	0

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

重症度別の有害事象：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)		
	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
筋骨格系および結合組織障害	3 (16.7)	0	0	2 (10.0)	1 (5.0)	0
背部痛	1 (5.6)	0	0	0	0	0
尾骨痛	1 (5.6)	0	0	0	0	0
筋骨格痛	0	0	0	1 (5.0)	0	0
頚部痛	1 (5.6)	0	0	2 (10.0)	1 (5.0)	0
神経系障害	5 (27.8)	3 (16.7)	2 (11.1)	4 (20.0)	1 (5.0)	1 (5.0)
注意力障害	0	0	0	1 (5.0)	0	0
浮動性めまい	0	1 (5.6)	0	1 (5.0)	0	0
頭痛	4 (22.2)	2 (11.1)	0	3 (15.0)	0	1 (5.0)
傾眠	1 (5.6)	0	0	0	1 (5.0)	0
てんかん重積状態	0	0	1 (5.6)	0	0	0
失神	0	0	1 (5.6)	0	0	0
振戦	1 (5.6)	0	0	1 (5.0)	0	0
精神障害	4 (22.2)	2 (11.1)	0	2 (10.0)	1 (5.0)	0
精神緩慢	1 (5.6)	0	0	0	0	0
不眠症	1 (5.6)	0	0	1 (5.0)	0	0
気分動揺	0	1 (5.6)	0	0	0	0
神経過敏	2 (11.1)	1 (5.6)	0	0	0	0
睡眠障害	0	0	0	1 (5.0)	1 (5.0)	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	1 (5.0)	0	0
月経困難症	0	0	0	1 (5.0)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	3 (15.0)	0	0
気管支痙攣	0	0	0	1 (5.0)	0	0
鼻出血	0	0	0	2 (10.0)	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (11.1)	0	0	1 (5.0)	2 (10.0)	0
ざ瘡	1 (5.6)	0	0	0	0	0
脱毛症	0	0	0	0	1 (5.0)	0
そう痒症	1 (5.6)	0	0	0	0	0
発疹	0	0	0	1 (5.0)	0	0
丘疹落屑性皮疹	1 (5.6)	0	0	0	0	0
顔面腫脹	0	0	0	0	1 (5.0)	0
血管障害	1 (5.6)	0	0	0	0	0
低血圧	1 (5.6)	0	0	0	0	0

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

1.3.2. 減量中止期間の有害事象：N166 試験

減量中止期間の有害事象：N166 試験（成人 GTC 集団）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=5)	レベチラセタム群 (N=0)
減量中止期間の有害事象発現例数	0	0

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 17.0
N=減量中止期間に移行した被験者数
再解析（5.3.5.4.1）Table 8.99