目次

頁
2.7.6 個々の試験のまとめ 3
臨床試験一覧表（表 2.7.6-1） 4
2.7.6.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書 6
2.7.6.1.1 N01159 試験（強直間代発作を有する成人てんかん患者を対象にレベチラセタム併用療法の有効性及び安全性を評価した二重盲検プラセボ対照比較試験）（5.3.5.1.1：評価資料） 6
2.7.6.1.2 N01057 試験（強直間代発作を有する 4 歳以上 65 歳以下の特発性全般てんかん患者を対象にレベチラセタム錠 3000 mg/日併用投与時の有効性及び安全性を検討した二重盲検プラセボ比較試験）（5.3.5.1.2：参考資料） 83
2.7.6.1.3 N166 試験（ミオクロニー発作を有する 12 歳以上 65 歳以下の特発性全般てんかん患者を対象にレベチラセタム錠 3000 mg/日併用投与時の有効性及び安全性を検討した二重盲検プラセボ比較試験）（5.3.5.1.3：参考資料） 134
2.7.6.2 非対照試験報告書 164
2.7.6.2.1 N01363 試験（強直間代発作を有する小児てんかん患者を対象にレベチラセタム併用療法の有効性及び安全性を評価した非盲検非対照試験）（5.3.5.2.1：評価資料） 164
2.7.6.2.2 N01361 試験（中間解析、国内長期継続投与試験：先行試験 N01159 試験、N01363 試験）（5.3.5.2.2：評価資料） 188
2.7.6.2.3 N167 試験（外国長期継続投与試験：先行試験 N01057 試験、N166 試験、N129 試験及び N164 試験）（5.3.5.2.3：参考資料） 235

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容
ALP	alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase：アラニン・アミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	body mass index：体格指数
CI	confidence interval：信頼区間
CL_{CR}	creatinine clearance：クレアチニンクリアランス
CT	computed tomography：コンピュータ断層撮影
EDV	early discontinuation visit：早期中止時
FAS	Full Analysis Set：最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase：γ グルタミルトランスペプチダーゼ
ILAE	International League Against Epilepsy：国際抗てんかん連盟
ITT	Intention-to-Treat：治療意図
LDH	lactate dehydrogenase：乳酸脱水素酵素
LEV	levetiracetam：レベチラセタム
LSM	least square mean：最小二乗平均
LTW	low tablet weight：体重 40 kg 以下の小児に用いた小型錠剤
MCH	mean corpuscular hemoglobin：平均赤血球色素量
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration：平均赤血球血色素濃度
MCV	mean corpuscular volume：平均赤血球容積
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
mITT	modified ITT：補正済みの治療意図
MRI	magnetic resonance imaging：核磁気共鳴映像法
NA	not applicable：該当せず
NE	not evaluated：評価せず
OV	optional visit：規定外来院
PBO	placebo：プラセボ
PCS	Possibly Clinically Significant：UCB 社が作成した異常値判定基準
PK-PPS	Pharmacokinetics Per Protocol Set：薬物動態解析のための治験実施計画書に適合した解析対象集団
PPS (PP)	Per Protocol Set (Per Protocol)：治験実施計画書に適合した解析対象集団
Q1	first quartile：第 1 四分位点
Q3	third quartile：第 3 四分位点
QTc	QT corrected for heart rate：心拍数で補正した QT 間隔
QTcB	QTc (Bazett)：Bazett 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QTc (Fridericia)：Fridericia 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔
SD	standard deviation：標準偏差
SE	standard error：標準誤差
SS	Safety Set：安全性解析対象集団
VNS	vagal nerve stimulation：迷走神経刺激療法

2.7.6 個々の試験のまとめ

臨床試験一覧表を表 2.7.6-1 に示した。

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表

試験の種類 （資料区分） 実施国	試験番号	試験の目的	試験デザイン	治験薬、剤形、用法・用量	登録例数 [a]/ 完了例数	被験者の種類	試験期間	試験報告書 添付場所 報告書の種類
第 III 相試験 （評価資料） 日本、中国	N01159	有効性及び安全性の評価	多施設共同、 プラセボ対照、 二重盲検、 無作為化、 並行群間比較	PBO 又は LEV 錠剤 1 日 2 回、経口 1000 mg/日、又は 1000→2000→3000 mg/日へ増量 [b]	PBO 群： 125 例/60 例 LEV 群： 126 例/81 例	強直間代発作を有するてんかん患者 (16 歳以上)	併合観察期間：8 週間 用量調整期間：12 週間 評価期間：16 週間 移行期間 (4 週間) 又は減量中止期間 [c] (6 週間)	5.3.5.1.1 完全な報告書
第 III 相試験 （参考資料） オーストラリア、カナダ、エストニア、メキシコ、ニュージーランド、ポーランド、ロシア、英国、米国	N01057	有効性及び安全性の評価	多施設共同、 プラセボ対照、 二重盲検、 無作為化、 並行群間比較	PBO 又は LEV 錠剤 1 日 2 回、経口 16 歳未満かつ体重 50 kg 未満： 20→40→60 mg/kg/日へ増量 [d] 16 歳未満かつ体重 50 kg 以上又は 16 歳以上： 1000→2000→3000 mg/日へ増量 [d]	PBO 群： 84 例/64 例 LEV 群： 80 例/69 例	強直間代発作を有する特発性全般てんかん患者 (4～65 歳)	併合観察期間：8 週間 増量期間：4 週間 評価期間：20 週間 移行期間 (6 週間) 又は減量中止期間 [c] (6 週間)	5.3.5.1.2 完全な報告書
第 III 相試験 （参考資料） 欧州、米国、カナダ、メキシコ、オーストラリア、ニュージーランド	N166	有効性及び安全性の評価	多施設共同、 プラセボ対照、 二重盲検、 無作為化、 並行群間比較	PBO 又は LEV 錠剤 1 日 2 回、経口 1000→2000→3000 mg/日へ増量 [d]	PBO 群： 60 例/51 例 LEV 群： 62 例/53 例	ミオクロニー発作を有する特発性全般てんかん患者 (12～65 歳)	観察期間：8 週間 増量期間：4 週間 評価期間：12 週間 移行期間 (6 週間) 又は減量中止期間 [c] (6 週間)	5.3.5.1.3 完全な報告書
第 III 相試験 （評価資料） 日本	N01363	有効性及び安全性の評価	多施設共同、 非対照、 非盲検	LEV ドライシロップ剤 1 日 2 回、経口 体重 50 kg 未満： 20→40→60 mg/kg/日へ増量 [d] 体重 50 kg 以上： 1000→2000→3000 mg/日へ増量 [d]	LEV： 13 例/11 例	強直間代発作を有するてんかん患者 (4～16 歳未満)	併合観察期間：8 週間 増量期間：4 週間 評価期間：20 週間 減量中止期間 [c]：6 週間	5.3.5.2.1 完全な報告書

LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ

a) N01159 試験、N01057 試験及び N166 試験は割付例数、N01363 試験は治験薬投与例数を示す

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ない場合は 1000 mg/日を継続投与し、強直間代発作が 1 回でも認められた場合は 2 週ごとに 1000 mg/日ずつ 3000 mg/日まで増量した。3000 mg/日へ増量後 2 週間以内に忍容性に問題が認められた場合は、Fallback オプションとして 1 回に限り 2000 mg/日への減量を可とした

c) 減量期間及び 2 週間の後観察期間から成る

d) 強直間代発作発現の有無に関わらず、3000 mg/日又は 60 mg/kg/日まで増量した。3000 mg/日又は 60 mg/kg/日へ増量後、評価期間中に忍容性に問題が認められた場合（N166 試験は評価期間開始後 1 週間以内に医学的に正当な理由がある場合）は、Fallback オプションとして 2000 mg/日又は 40 mg/kg/日への減量を可とした

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類 （資料区分） 実施国	試験番号	試験の目的	試験デザイン	治験薬、剤形、用法・用量	登録例数 [a]/ 完了例数	被験者の種類	試験期間	試験報告書 添付場所 報告書の種類
長期継続投与試験 （評価資料） 日本	N01361	長期投与時の安全性及び有効性の評価	多施設共同、 非対照、 非盲検、 長期継続投与	LEV 錠剤又はドライシロップ剤、 1 日 2 回、経口 体重 20 kg 未満： ドライシロップ剤 20～60 mg/kg/日 16 歳未満かつ体重 20～50 kg 未満： ドライシロップ剤又は錠剤 20～60 mg/kg/日 16 歳未満かつ体重 50 kg 以上又は 16 歳以上： ドライシロップ剤又は錠剤 1000～3000 mg/日	LEV： 44 例/35 例 [b]	先行試験 (N01159 又は N01363 試験) を完了した、又は N01159 試験を効果不十分のため早期中止した日本人被験者 [c]	評価期間：承認まで [d] 減量中止期間 [e]：6 週間	5.3.5.2.2 中間報告書 [f]
長期継続投与試験 （参考資料） オーストリア、オーストラリア、ベルギー、カナダ、エストニア、フランス、ドイツ、アイルランド、イタリア、メキシコ、ニュージーランド、ポーランド、ロシア、スペイン、英国、米国	N167	長期投与時の安全性及び有効性の評価	多施設共同、 非対照、 非盲検、 長期継続投与	LEV 錠剤 1 日 2 回、経口 被験者ごとの至適用量 (最大用量：4000 mg/日、体重 50 kg 未満の小児及び若年者の場合は 80 mg/kg/日)	LEV (N01057 又は N166 試験から移行)： 217 例/125 例	先行試験 (N166、N01057、N129 [g] 又は N164 [h] 試験) に参加した被験者	評価期間：承認まで [d] 減量中止期間 [e]	5.3.5.2.3 完全な報告書

LEV：レベチラセタム

a)　治験薬投与例数を示す

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

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

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

e)　減量期間及び 2 週間の後観察期間から成る

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

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

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

2.7.6.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書

2.7.6.1.1　N01159 試験（強直間代発作を有する成人てんかん患者を対象にレベチラセタム併用療法の有効性及び安全性を評価した二重盲検プラセボ対照比較試験）（5.3.5.1.1：評価資料）

治験方法の概略（表 2.7.6.1.1-1）及び結果の要約を示した。

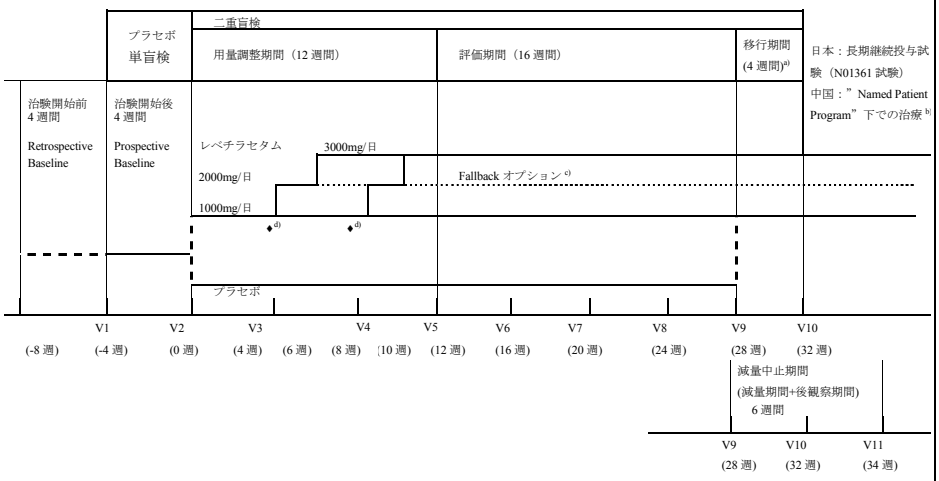
表 2.7.6.1.1-1　治験方法の概略

項目	内容
標題	強直間代発作を有する 16 歳以上のてんかん患者に対するレベチラセタム併用投与時における有効性及び安全性を評価するための多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検比較試験
開発の相	第 III 相
目的	主要目的： 抗てんかん薬 1 剤又は 2 剤による治療において十分な発作コントロールが得られない強直間代発作を有する 16 歳以上のてんかん患者（日本人/中国人）を対象に、レベチラセタム併用投与時の有効性を検討する 副次目的： レベチラセタムを併用投与した時の安全性を検討する
治験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較
治験方法	対象は、1 剤又は 2 剤の抗てんかん薬での治療にも関わらず、発作コントロールが得られていない強直間代発作を有する 16 歳以上の日本人及び中国人てんかん患者とした。 8 週間の併合観察期間（Retrospective Baseline 4 週間 + Prospective Baseline 4 週間、又は Prospective Baseline 8 週間）後、被験者は無作為に割り付けられ、二重盲検下でレベチラセタム 1000～3000 mg/日又はプラセボを以下の試験スケジュールに従って、1 日 2 回（朝・夕）経口投与した。 評価期間を完了した被験者は、非盲検下でのレベチラセタム継続投与［長期継続投与試験（N01361 試験）又は“Named Patient Program”］[注1)]へ移行できることとした。更に、治験薬の用量を固定してから 8 週間以上経過後（Visit 7 以降）に効果不十分により試験を中止した被験者も、治験責任医師又は治験分担医師が当該被験者に非盲検下でのレベチラセタムによる治療を受ける機会を与えることが妥当であると判断し、かつ、被験者が引き続き服用を希望した場合は N01361 試験（又は Named Patient Program）への移行を可とした。 本試験を中止する被験者及び N01361 試験（又は Named Patient Program）に移行しない被験者は、減量中止期間に移行し、治験薬を漸減中止することとした。被験者は最終投与日の 2 週間後に後観察のために最終来院することとした。 試験期間中は併用抗てんかん薬の用法・用量の変更を不可とした。ただし、被験者が治験薬の投与を中止する場合、被験者の安全性を考慮して減量期間中に変更することは可とした。

注1) 日本人被験者は日本で実施した長期継続投与試験（N01361試験）に、中国人被験者は中国で実施した“Named Patient Program”に移行した。

表 2.7.6.1.1-1　治験方法の概略（続き）

項目	内容
治験方法 （続き）	＜試験スケジュール＞



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

a) 二重盲検下でレベチラセタムを継続又はプラセボからレベチラセタムに切り替えた。移行期間におけるプラセボ群の投与スケジュールは次図参照

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

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

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

＜移行期間におけるプラセボ群の投与スケジュール＞

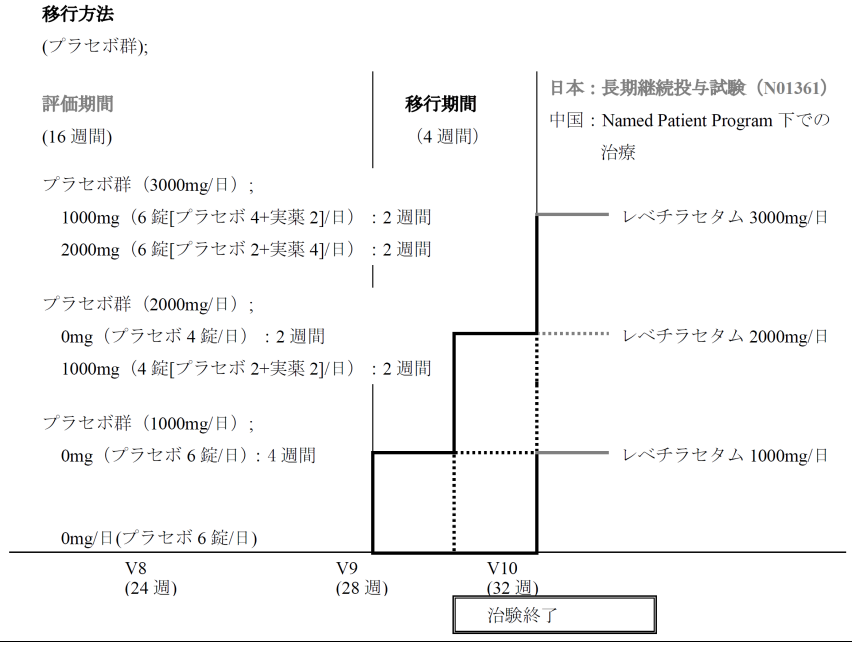


表 2.7.6.1.1-1　治験方法の概略（続き）

項目	内容
被験者数	計画例数：232 例（各投与群 116 例）（日本人 26 例、中国人 206 例） 無作為割付例数：251 例（レベチラセタム群 126 例、プラセボ群 125 例） （日本人 43 例、中国人 208 例） 治験薬投与例数：251 例（レベチラセタム群 126 例、プラセボ群 125 例） （日本人 43 例、中国人 208 例） 完了例数：141 例（レベチラセタム群 81 例、プラセボ群 60 例） （日本人 22 例、中国人 119 例） 【被験者数設定の根拠】 本試験は、日本人及び中国人におけるレベチラセタムの臨床的有効性を検証することが目的であり、目標被験者数は外国で実施した N01057 試験結果を基に算出した。併合観察期間からの強直間代発作回数変化率を 28.305%（プラセボ群：28.189%、レベチラセタム群：56.494%）、共通の標準偏差を 62.244%と仮定し、片側有意水準 2.5%（両側有意水準 5%）、検出力を 90%とし、当初の目標被験者数は各群 103 例ずつと設定した。 その後、当初の計画（N01057 試験と同様にレベチラセタム 3000 mg/日のみの有効性を検討）を変更し、レベチラセタム 3000 mg/日と低用量の 1000 mg/日の有効性を検討するために、レベチラセタム 1000 mg/日で強直間代発作を発現しなかった被験者は 1000 mg/日を維持するようにした。この変更により、レベチラセタム群全体として治療効果の減弱が予想されたことから、目標被験者数の算出には一定の減弱分を考慮することとした。増量の判定基準は、4 週又は 8 週間の発作の有無として保守的に定義したことにより、1000 mg/日での効果の減弱はそれ程大きくないと推測した。レベチラセタム 1000 mg/日投与を維持した時の効果の減弱の大きさは、3000 mg/日投与時の 10%と仮定した。また、N01057 試験の増量期間の結果から、約 30%の被験者が 1000 mg/日を維持すると予想された。 以上のことから、レベチラセタム群全体として 3%（10%×30%）の効果減弱を見込み、平均減少率を 54.799%とすると、レベチラセタム群とプラセボ群の差は 26.610%となり、90%の検出力でその差を検出するために目標被験者数は各群 116 例とした。 全体の被験者数を各群 116 例、有意水準を 0.05、検出力を 90%とし、日本と中国でレベチラセタムの効果は同一であると仮定して、80%～90%の確率で日本人集団において一貫した傾向を検出できる日本人被験者の割合及び被験者数を、Quan ら[注2)]の計算方法を用いて検討した。その結果、日本人の被験者数は各群 27～50 例と算出されたため、日本及び中国の実施可能性を考慮し、日本人の被験者数が全体の 3 分の 1 以上となる最少の被験者数として、日本人の目標被験者数を 78 例（各群 39 例）、中国人の目標被験者数を 154 例（各群 77 例）とした。設定した目標被験者数により、日本人集団において一貫した傾向を検出する確率は 86%であり、また、全体での有効性が検出できる確率も 77.4%以上となることから、日本人被験者数として妥当な人数であると考えられた。 本試験開始後、日本における試験の進捗状況から日本人被験者数変更の必要性が認められた。独立行政法人医薬品医療機器総合機構との合意のもと、日本での目標被験者数を再計算し、減少させることとした。有効性の検出力を維持するため、日本での被験者数の減少分を、中国での目標被験者数として追加し、全体の被験者数は変更しないこととした。この変更により、日本での目標被験者数は、初期の計画である 78 例（各群 39 例）から 26 例（各群 13 例）となり、中国での目標被験者数は 206 例（各群 103 例）に変更された。
対象	強直間代発作を有するてんかん患者（16 歳以上）

注2) Quan H, Zhao PL, Zhang J, Roessner M, Aizawa K. Sample size considerations for Japanese patients in a multi-regional trial based on MHLW guidance. Pharm Stat. 2010; 9(2):100-12.

表 2.7.6.1.1-1　治験方法の概略（続き）

項目	内容
主要な選択/除外基準	主要な選択基準： (1) 国際抗てんかん連盟（ILAE）による「てんかん発作の臨床・脳波分類（1981）」で分類される強直間代発作を有するてんかん患者 (2) 8 週間の併合観察期間（Retrospective Baseline 4 週間 + Prospective Baseline 4 週間）に少なくとも 3 回の強直間代発作があり、かつ、併合観察期間の 4 週間ごとにそれぞれ 1 回以上の強直間代発作がある患者。ただし、Retrospective Baseline の 4 週間の発作については、発作型、頻度及び発現日が文書（通常診療で使われる発作日誌等）に記録されており、確認できること。Retrospective Baseline の 4 週間の発作の記録がない患者は、Prospective Baseline を 8 週間とし、前述の発作の条件を満たすこと (3) 初回来院 1 年以内に脳波測定が実施されており、強直間代発作又は全般てんかんに一致した所見が認められていること。初回来院 1 年以内に脳波測定を実施していない場合には Prospective Baseline 中に実施すること (4) 併合観察期間開始時の 4 週前（臭化カリウム及び臭化ナトリウムの場合は、併合観察期間開始時の 12 週前）から併合観察期間を通して用法・用量を変更することなく、1～2 剤の抗てんかん薬を服用している患者 (5) 初回来院時の年齢が 16 歳以上であること。性別は不問とする (6) 体重が 40 kg 以上の患者 (7) 妊娠の可能性がある女性の場合は、試験期間中に妊娠してはいけないことを理解し、医学的に認められた避妊方法により避妊すること。また、試験期間中のすべての規定来院時における血液妊娠検査の結果から妊娠が否定されること。ただし、妊娠の可能性がない女性の場合（両側卵巣摘出又は卵管結紮、子宮全摘出を実施している）はこの限りではない 主要な除外基準： (1) 妊娠又は授乳中の患者 (2) 過去にレベチラセタムの投与を受けたことのある患者 (3) レノックス・ガストー症候群と診断されている患者 (4) 進行性の脳障害又は脳疾患が疑われる臨床症状や画像所見がある患者。特に、てんかん発作を伴う進行性疾患（ILAE による「てんかん、てんかん症候群及び関連発作性疾患の分類（1989）」の Appendix I “symptomatic generalized epilepsies of specific etiologies”に記載の進行性の特異症候群）がある患者。上記については、初回来院前 2 年以内に実施した CT 又は MRI により否定されていること。実施していない場合は、Prospective Baseline 中に CT 又は MRI（可能であれば、MRI）により確認を行う (5) 心因性の非てんかん発作を有する患者 (6) てんかん治療を目的とした脳外科手術の既往のある患者 (7) 脳波、MRI 所見及び臨床症状（発作型）に基づき、局在関連性てんかんと診断されている患者 (8) 初回来院前 3 ヵ月以内に併用抗てんかん薬を服用しているにも関わらず、けいれん性又は非けいれん性のてんかん重積状態を認めた患者 (9) 臨床的に重大な心電図異常がある患者 (10) 臨床検査値に臨床的に重大な基準値からの逸脱が認められた患者。又は、以下の基準値又は範囲に該当する患者 ・AST 及び ALT：基準値上限の 3 倍以上 ・クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）：80 mL/分/1.73 m^2 未満 ・白血球数：3,500/μL 未満及び好中球数：1,800/μL 未満 ・血小板数：12.0×10^4/μL 未満 ただし、上記の血液学的検査値が繰り返し認められ、かつ、その値が治験責任医師又は治験分担医師により医学的に許容範囲内であると判断された患者はその限りではない (11) ケトン食療法を、併合観察期間開始時の 4 週以内に受けていた患者 (12) 迷走神経刺激療法（VNS）による治療を、併合観察期間開始時の 4 週以内に受けていた患者。VNS による治療を終了した日が併合観察期間開始時の 4 週より前であり、原資料にその終了日が明確に記載されている場合は適格となる

表 2.7.6.1.1-1　治験方法の概略（続き）

項目	内容
主要な選択/除外基準（続き）	(13) 併合観察期間開始時の 4 週前から初回来院までの間に、てんかん適応のないベンゾジアゼピン製剤を含む中枢神経系に影響を及ぼす薬剤（併用抗てんかん薬を除く）の用法・用量を変更した、若しくは、週 1 回を超えて服用した患者。また、試験期間終了までの間に用法・用量の変更、若しくは週 1 回を超える服用が予想される患者 (14) 薬剤の吸収、分布、代謝、若しくは排泄に影響を及ぼす可能性がある疾患又は状態にある患者
治験薬、投与量及び投与方法	(1) 治験薬 レベチラセタム 500 mg 錠（フィルムコーティングされた錠剤） バッチ番号：11489、BX1005099、K2006、K2077、BX1007813 プラセボ錠（フィルムコーティングされた錠剤） バッチ番号：BX1003796、BX1004548、BX1004549、PBX1004798、PBX1006632、BX1007858 (2) 投与量・投与方法 レベチラセタム錠又はプラセボ錠を 1 日 2 回（朝・夕）経口投与した。 ・Prospective Baseline（4 週間又は 8 週間） 単盲検下でプラセボを投与した。 ・用量調整期間（12 週間） 二重盲検下でレベチラセタム又はプラセボを投与した。投与スケジュールは以下の通りとした。 ・投与開始 0～8 週に強直間代発作が発現しなかった場合は、用量調整期間の 12 週間は 1000 mg/日を継続投与した。 ・投与開始 0～4 週に強直間代発作が発現した場合は、投与開始 0～4 週は 1000 mg/日を、投与開始 4～6 週は 2000 mg/日を、投与開始 6～12 週は 3000 mg/日を投与した。 ・投与開始 4～8 週に強直間代発作が発現した場合は、投与開始 0～8 週は 1000 mg/日を、投与開始 8～10 週は 2000 mg/日を、投与開始 10～12 週は 3000 mg/日を投与した。 <Fallback オプション> 3000 mg/日の投与開始から 2 週間以内（投与開始 6～8 週又は投与開始 10～12 週）に忍容性に問題が認められた場合は、Fallback オプションとして 2000 mg/日への減量を可とした。Fallback オプションによる減量は 1 回限り認められ、減量後に再度 3000 mg/日へ増量することは不可とした。1000 mg/日又は 2000 mg/日投与中に忍容性に問題が認められた場合には、試験を中止することとした。 ・評価期間（16 週間） 二重盲検下で、用量調整期間終了時の投与量（レベチラセタム 1000～3000 mg/日又はプラセボ）を継続して投与した。 ・減量中止期間（6 週間、N01361 試験又は Named Patient Program に移行しない場合） 減量期間（4 週間）及び後観察期間（2 週間）から成り、二重盲検下で以下の通り治験薬を減量及び中止した。 ・レベチラセタム群の被験者のうち、評価期間中にレベチラセタム 3000 mg/日を服用していた場合は、最初の 2 週間は 2000 mg/日を、その後の 2 週間は 1000 mg/日を服用し、治験薬の投与を中止した。 ・レベチラセタム群の被験者のうち、評価期間中にレベチラセタム 2000 mg/日を服用していた場合は、最初の 2 週間は 1000 mg/日を、その後の 2 週間はプラセボ錠のみを服用し、治験薬の投与を中止した。 ・レベチラセタム群の被験者のうち、評価期間中にレベチラセタム 1000 mg/日を服用していた場合又はプラセボ群の被験者は、減量期間の 4 週間を通じてプラセボ錠のみを服用し、治験薬の投与を中止した。 治験薬の最終投与から 2 週間後に後観察のための最終来院日を設定した。

表 2.7.6.1.1-1　治験方法の概略（続き）

項目		内容
治験薬、投与量及び投与方法（続き）		・移行期間（4 週間、N01361 試験又は Named Patient Program に移行する場合） 盲検性を維持したまま、以下の通り治験薬を継続又は切り替えた。 ・レベチラセタム群の被験者は、評価期間と同じ用量を継続投与した。 ・プラセボ群の被験者のうち、評価期間中にレベチラセタム 3000 mg/日に対応するプラセボを服用していた場合は、最初の 2 週間はレベチラセタム 1000 mg/日を、その後の 2 週間はレベチラセタム 2000 mg/日を服用した。非盲検下でのレベチラセタムの投与は 3000 mg/日から開始した。 ・プラセボ群の被験者のうち、評価期間中にレベチラセタム 2000 mg/日に対応するプラセボを服用していた場合は、最初の 2 週間はプラセボ錠のみを、その後の 2 週間はレベチラセタム 1000 mg/日を服用した。非盲検下でのレベチラセタムの投与は 2000 mg/日から開始した。 ・プラセボ群の被験者のうち、評価期間中にレベチラセタム 1000 mg/日に対応するプラセボを服用していた場合は、移行期間の 4 週間を通じてプラセボ錠のみを服用した。非盲検下でのレベチラセタムの投与は 1000 mg/日から開始した。
投与期間		試験期間は以下のように区分した。各被験者の試験期間は、Retrospective Baseline（4 週間）を除いて、最長 38 週間（Prospective Baseline 4 週間の場合）であった。 ・ 併合観察期間（8 週間：Retrospective Baseline 4 週間 + Prospective Baseline 4 週間、又は Prospective Baseline 8 週間） ・ 用量調整期間（12 週間） ・ 評価期間（16 週間） ・ 減量中止期間（6 週間：減量期間 4 週間 + 後観察期間 2 週間）又は移行期間（4 週間） 用量調整期間及び評価期間を合計した期間を治療期間とした。
評価項目	有効性	(1) 主要評価項目 治療期間（用量調整期間+評価期間）における併合観察期間（Retrospective Baseline 4 週間 + Prospective Baseline 4 週間）[注3)]からの週あたりの強直間代発作回数減少率 (2) 副次評価項目 1) 評価期間における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率 2) 治療期間及び評価期間における強直間代発作回数の 50%レスポンダーレート（週あたりの強直間代発作回数が併合観察期間に比べて 50%以上減少した被験者の割合） 3) 評価期間における強直間代発作消失被験者の割合 (3) その他の主な評価項目 1) 治療期間における週あたりの強直間代発作回数 2) 治療期間における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数の変化量 3) 評価期間における週あたりの強直間代発作回数 4) 評価期間における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数の変化量 5) Visit ごとの併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率 6) 治療期間及び評価期間における強直間代発作回数の 75%レスポンダーレート（週あたりの強直間代発作回数が併合観察期間に比べて 75%以上減少した被験者の割合） 7) 治療期間及び評価期間における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率の分類（−25%未満、−25%以上 25%未満、25%以上 50%未満、50%以上 75%未満、75%以上 100%未満、100%） 8) 評価期間（Visit 5 以降）に初めて強直間代発作が発現するまでの日数 9) 治療期間（Visit 2 以降）に 2 回目の強直間代発作が発現するまでの日数 10) 評価期間における全発作消失被験者の割合 11) 治療期間における 3 ヵ月以上の強直間代発作消失被験者の割合 12) 治療期間におけるミオクロニー発作発現日数の 50%レスポンダーレート（週あたりのミオクロニー発作発現日数が Prospective Baseline に比べて 50%以上減少した被験者の割合）

注3) Retrospective Baselineに発作の記録がない被験者では、併合観察期間はProspective Baselineを8週間とした。

表 2.7.6.1.1-1　治験方法の概略（続き）

項目		内容
評価項目（続き）	薬物動態	血漿中レベチラセタム濃度
	安全性	(1)　有害事象 (2)　臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査） (3)　バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）、体重 (4)　12 誘導心電図
統計解析方法		(1)　解析対象集団 解析対象集団を以下のように定義した。 Safety Set（SS）：無作為化され、治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者集団 Full Analysis Set（FAS）：SS のサブセットであり、主要な有効性評価項目として併合観察期間及び治療期間における評価可能な強直間代発作回数が得られ、かつ、重大な GCP 違反のない被験者集団 Per Protocol Set（PPS）：FAS のサブセットであり、有効性主要評価項目に影響する治験実施計画書からの重要な逸脱のない被験者集団。逸脱が認められた場合、逸脱の内容により、当該被験者のデータを部分的に PPS に含めた。 Pharmacokinetics Per Protocol Set（PK-PPS）： SS のサブセットであり、レベチラセタム群に割り付けられた被験者のうち、薬物動態を 1 回以上測定され、薬物動態学的評価に影響する治験実施計画書からの重要な逸脱のない被験者集団 (2)　解析方法 カテゴリカル変数は被験者数とその割合を計算し、連続変数は要約統計量［評価例数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値、第 1 四分位点（Q1）及び第 3 四分位点（Q3）］を算出した。 1)　有効性 主解析対象集団は FAS とし、主要評価項目及び副次評価項目では PPS についても解析を行った。 ・　併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率は、要約統計量を用いて要約した。投与群間の比較は、強直間代発作回数減少率を応答変数、投与群及び国を因子、併合観察期間における週あたりの強直間代発作回数を共変量とする共分散分析を用いて行った。投与群の効果及びその差の最小二乗平均（LSM）を両側 95%信頼区間で示すと共に、F 検定により両側 p 値を算出した。投与群を 3 群（レベチラセタム 1000 mg/日、3000 mg/日及びプラセボ群）に分けた場合の群間比較も共分散分析を用いて行った。更に、ノンパラメトリック検定（van Elteren 検定）を用いて群間比較の感度分析を行った。 ・　50%及び 75%レスポンダーレートでは、レスポンダー数とその割合を投与群別に示した。更に、投与群、国及び併合観察期間における週あたりの強直間代発作回数を予測因子として Logistic 回帰分析を行った。 ・　発作消失被験者の割合では、発作消失被験者数とその割合を投与群別に示した。更に、Fisher の両側正確確率検定及び Logistic 回帰分析を用いて投与群間の比較を行った。Logistic 回帰分析には、投与群、国及び併合観察期間における週あたりの強直間代発作回数を予測因子として含めた。 ・　併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率は、6 分類（−25%未満、−25%以上 25%未満、25%以上 50%未満、50%以上 75%未満、75%以上 100%未満、100%）にカテゴリー化し、カテゴリー別の被験者数とその割合を投与群別に示した。 ・　強直間代発作が発現するまでの日数は Kaplan-Meier 法を用いて解析した。 2)　薬物動態 解析対象集団は PK-PPS とした。 投与量 500 mg で標準化した血漿中レベチラセタム濃度を、レベチラセタム投与後の各規定経過時間（0〜1 時間、1〜2 時間、2〜4 時間、4〜8 時間、8〜12 時間、12〜26 時間）の中央値ごとに示した。

表 2.7.6.1.1-1　治験方法の概略（続き）

項目	内容
統計解析方法 （続き）	3)　安全性 解析対象集団は SS とした。 治験薬投与期間及び平均 1 日投与量について、期間別の要約統計量はレベチラセタムの曝露状況のみ算出した。 有害事象名は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 17.0 を用いて分類・表記した。 臨床検査値、バイタルサイン及び体重では、各検査時期の測定値及びベースラインからの変化量について要約統計量を算出し、投与群別に示した。更に、UCB 社が作成した PCS（Possibly Clinically Significant）判定基準[注4)]を用いて評価した。12 誘導心電図では、治験責任医師又は治験分担医師が正異判定し、臨床的に問題がある場合にはその内容を記録した。ベースラインは、臨床検査値、バイタルサイン及び体重では Visit 2（割付け来院時）の値とし、12 誘導心電図では Visit 1（初回来院時）の値とした。
治験責任医師	115 名
治験実施医療機関	115 医療機関（日本、中国）
公表文献	なし
治験実施期間	2010 年 10 月～2014 年 5 月

注4) 社内資料：[redacted]

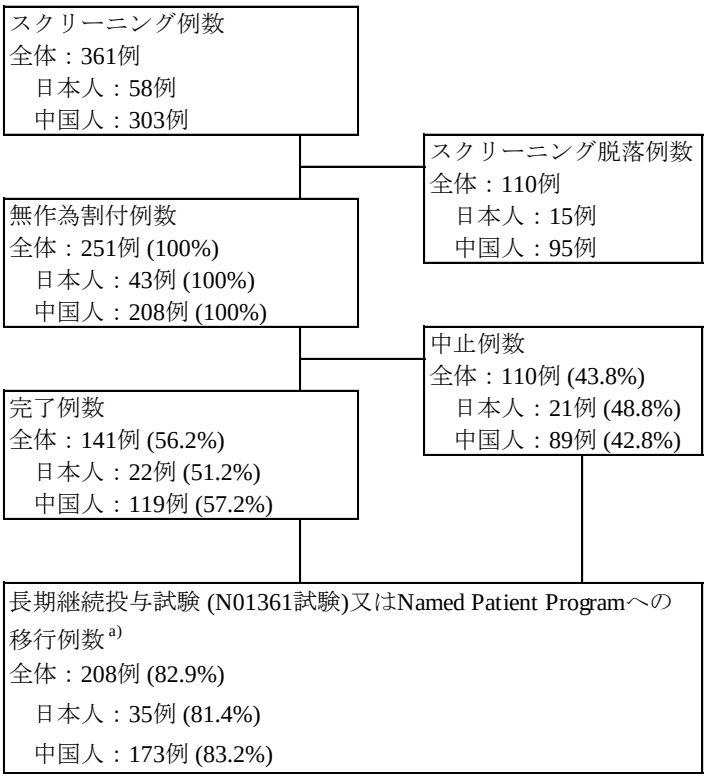
（1） 被験者の内訳

本試験での被験者の内訳を図 2.7.6.1.1-1 に示した。

本試験では 361 例がスクリーニングされ、そのうち 251 例がレベチラセタム群又はプラセボ群に割り付けられた。251 例全例に治験薬が投与され、試験を完了した被験者は 141 例（56.2%）、試験を中止した被験者は 110 例（43.8%）であった。試験完了又は中止後もレベチラセタムを継続投与した被験者は 208 例（82.9%）であり、日本人被験者は N01361 試験へ、中国人被験者は Named Patient Program へ移行した。

日本人被験者では、58 例がスクリーニングされ、そのうち 43 例が試験に組み入れられた。試験を完了した被験者は 22 例（51.2%）、試験を中止した被験者は 21 例（48.8%）であり、試験完了又は中止後もレベチラセタムを継続投与した被験者は 35 例（81.4%）であった。

中国人被験者では、303 例がスクリーニングされ、そのうち 208 例が試験に組み入れられた。試験を完了した被験者は 119 例（57.2%）、試験を中止した被験者は 89 例（42.8%）であり、試験完了又は中止後もレベチラセタムを継続投与した被験者は 173 例（83.2%）であった。



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

N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Figure 7-1、Table 1.0.3、Table 1.1.3、Table 1.2.3

図 2.7.6.1.1-1　被験者の内訳

本試験での投与群別の被験者の内訳を表 2.7.6.1.1-2 に示した。

全体で、試験を中止した被験者は、レベチラセタム群では 126 例中 45 例（35.7%）及びプラセボ群では 125 例中 65 例（52.0%）であった。最も多かった中止理由は、両群共に「効果不十分」であり、レベチラセタム群では 27 例（21.4%）、プラセボ群では 40 例（32.0%）であった。

日本人被験者では、試験を中止した被験者は、レベチラセタム群では 22 例中 8 例（36.4%）及びプラセボ群では 21 例中 13 例（61.9%）であった。最も多かった中止理由は、レベチラセタム群では「有害事象」で 2 例（9.1%）、プラセボ群では「効果不十分」で 5 例（23.8%）であった。

中国人被験者では、試験を中止した被験者は、レベチラセタム群では 104 例中 37 例（35.6%）及びプラセボ群では 104 例中 52 例（50.0%）であった。最も多かった中止理由は、両群共に「効果不十分」であり、レベチラセタム群では 26 例（25.0%）、プラセボ群では 35 例（33.7%）であった。

表 2.7.6.1.1-2　投与群別の被験者の内訳

	全体			中国人			日本人		
	PBO 群 (N=125)	LEV 群 (N=126)	全体 (N=251)	PBO 群 (N=104)	LEV 群 (N=104)	全体 (N=208)	PBO 群 (N=21)	LEV 群 (N=22)	全体 (N=43)
無作為割付例	125 (100.0)	126 (100.0)	251 (100.0)	104 (100)	104 (100)	208 (100)	21 (100)	22 (100)	43 (100)
完了例	60 (48.0)	81 (64.3)	141 (56.2)	52 (50.0)	67 (64.4)	119 (57.2)	8 (38.1)	14 (63.6)	22 (51.2)
中止例	65 (52.0)	45 (35.7)	110 (43.8)	52 (50.0)	37 (35.6)	89 (42.8)	13 (61.9)	8 (36.4)	21 (48.8)
中止理由									
効果不十分	40 (32.0)	27 (21.4)	67 (26.7)	35 (33.7)	26 (25.0)	61 (29.3)	5 (23.8)	1 (4.5)	6 (14.0)
有害事象	8 (6.4)	4 (3.2)	12 (4.8)	5 (4.8)	2 (1.9)	7 (3.4)	3 (14.3)	2 (9.1)	5 (11.6)
治験実施計画書逸脱	6 (4.8)	5 (4.0)	11 (4.4)	5 (4.8)	5 (4.8)	10 (4.8)	1 (4.8)	0	1 (2.3)
追跡不能	4 (3.2)	3 (2.4)	7 (2.8)	4 (3.8)	3 (2.9)	7 (3.4)	0	0	0
同意撤回	5 (4.0)	1 (0.8)	6 (2.4)	3 (2.9)	1 (1.0)	4 (1.9)	2 (9.5)	0	2 (4.7)
その他 [a)]	2 (1.6)	5 (4.0)	7 (2.8)	0	0	0	2 (9.5)	5 (22.7)	7 (16.3)

例数 (%)
LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ
a)　その他の理由：盲検性担保に関わる問題、服薬不遵守、転居
N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 1.1.3、Table 1.0.3、Table 1.2.3、Listing 1.4

治験実施計画書からの重要な逸脱の内訳を表 2.7.6.1.1-3 に示した。

全体では、治験実施計画書からの重要な逸脱は 251 例中 166 例（66.1%）に認められ、その内訳はレベチラセタム群 78 例（61.9%）及びプラセボ群 88 例（70.4%）であった。

日本人被験者では、治験実施計画書からの重要な逸脱は 43 例中 21 例（48.8%）に認められ、その内訳はレベチラセタム群 10 例（45.5%）及びプラセボ群 11 例（52.4%）であった。

中国人被験者では、治験実施計画書からの重要な逸脱は 208 例中 145 例（69.7%）に認められ、その内訳はレベチラセタム群 68 例（65.4%）及びプラセボ群 77 例（74.0%）であった。

表 2.7.6.1.1-3　治験実施計画書からの重要な逸脱の内訳（無作為割付例数）

	全体			中国人			日本人		
	PBO 群 (N=125)	LEV 群 (N=126)	全体 (N=251)	PBO 群 (N=104)	LEV 群 (N=104)	全体 (N=208)	PBO 群 (N=21)	LEV 群 (N=22)	全体 (N=43)
治験実施計画書からの重要な逸脱 a)を認めた被験者	88 (70.4)	78 (61.9)	166 (66.1)	77 (74.0)	68 (65.4)	145 (69.7)	11 (52.4)	10 (45.5)	21 (48.8)
逸脱の内訳 b)									
有効性評価に影響する重要な逸脱	36 (28.8)	28 (22.2)	64 (25.5)	26 (25.0)	18 (17.3)	44 (21.2)	10 (47.6)	10 (45.5)	20 (46.5)
選択基準違反	3 (2.4)	3 (2.4)	6 (2.4)	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (1.9)	2 (9.5)	0	2 (4.7)
除外基準違反	2 (1.6)	0	2 (0.8)	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (4.8)	0	1 (2.3)
中止基準違反	0	0	0	0	0	0	0	0	0
併用禁止薬の使用	7 (5.6)	5 (4.0)	12 (4.8)	3 (2.9)	3 (2.9)	6 (2.9)	4 (19.0)	2 (9.1)	6 (14.0)
治験薬又は用法用量の誤り	5 (4.0)	4 (3.2)	9 (3.6)	5 (4.8)	3 (2.9)	8 (3.8)	0	1 (4.5)	1 (2.3)
服薬不遵守	3 (2.4)	4 (3.2)	7 (2.8)	3 (2.9)	2 (1.9)	5 (2.4)	0	2 (9.1)	2 (4.7)
治験手順の逸脱	25 (20.0)	20 (15.9)	45 (17.9)	16 (15.4)	12 (11.5)	28 (13.5)	9 (42.9)	8 (36.4)	17 (39.5)
治験実施/患者管理に関連する重要な逸脱	88 (70.4)	78 (61.9)	166 (66.1)	77 (74.0)	68 (65.4)	145 (69.7)	11 (52.4)	10 (45.5)	21 (48.8)
選択基準違反	3 (2.4)	5 (4.0)	8 (3.2)	1 (1.0)	5 (4.8)	6 (2.9)	2 (9.5)	0	2 (4.7)
除外基準違反	10 (8.0)	9 (7.1)	19 (7.6)	9 (8.7)	9 (8.7)	18 (8.7)	1 (4.8)	0	1 (2.3)
中止基準違反	0	0	0	0	0	0	0	0	0
併用禁止薬の使用	9 (7.2)	7 (5.6)	16 (6.4)	5 (4.8)	5 (4.8)	10 (4.8)	4 (19.0)	2 (9.1)	6 (14.0)
治験薬又は用法用量の誤り	5 (4.0)	4 (3.2)	9 (3.6)	5 (4.8)	3 (2.9)	8 (3.8)	0	1 (4.5)	1 (2.3)
服薬不遵守	6 (4.8)	7 (5.6)	13 (5.2)	4 (3.8)	5 (4.8)	9 (4.3)	2 (9.5)	2 (9.1)	4 (9.3)
治験手順の逸脱	83 (66.4)	65 (51.6)	148 (59.0)	73 (70.2)	57 (54.8)	130 (62.5)	10 (47.6)	8 (36.4)	18 (41.9)

例数 (%)
LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ
a)　治験実施計画書からの重要な逸脱は盲検解除前の Data Evaluation Meeting にて個別に検討した
b)　重複例あり
N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 2.0、Table 2.1、Table 2.2

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.1.1-4 に示した。

治験薬が投与された 251 例全例を SS とした。

本試験では、盲検性担保に関わる問題が発生し、この問題が特定された時点までに無作為化された 16 例（全例が日本人被験者）を FAS から除外することとした。更に、日本人被験者 1 例（被験者番号[redacted]）は強直間代発作を有していないことが治験薬投与開始後に確認されたため、FAS から除外された。また、中国人被験者 8 例（被験者番号[redacted]）は割付け後（Visit 2 以降）の発作データが収集されなかったため FAS から除外された。その結果、FAS は 226 例（日本人 26 例、中国人 200 例）であり、レベチラセタム群では 117 例（日本人 14 例、中国人 103 例）、プラセボ群では 109 例（日本人 12 例、中国人 97 例）となった。

有効性評価に影響する治験実施計画書からの重要な逸脱は 64 例（日本人 20 例、中国人 44 例）に認められ（表 2.7.6.1.1-3）、そのうち 14 例は PPS から完全に除外された。そのため、PPS は 212 例（日本人 23 例、中国人 189 例）であり、レベチラセタム群では 110 例（日本人 12 例、中国人 98 例）、プラセボ群では 102 例（日本人 11 例、中国人 91 例）となった。

薬物動態学的評価に影響する治験実施計画書からの重要な逸脱は報告されず、PK-PPS は 120 例（日本人 20 例、中国人 100 例）であった。

表 2.7.6.1.1-4　解析対象集団の内訳（無作為割付例数）

	全体			中国人			日本人		
	PBO 群 (N=125)	LEV 群 (N=126)	全体 (N=251)	PBO 群 (N=104)	LEV 群 (N=104)	全体 (N=208)	PBO 群 (N=21)	LEV 群 (N=22)	全体 (N=43)
SS	125 (100)	126 (100)	251 (100)	104 (100)	104 (100)	208 (100)	21 (100)	22 (100)	43 (100)
FAS	109 (87.2)	117 (92.9)	226 (90.0)	97 (93.3)	103 (99.0)	200 (96.2)	12 (57.1)	14 (63.6)	26 (60.5)
PPS	102 (81.6)	110 (87.3)	212 (84.5)	91 (87.5)	98 (94.2)	189 (90.9)	11 (52.4)	12 (54.5)	23 (53.5)
PK-PPS	0	120 (95.2)	120 (47.8)	0	100 (96.2)	100 (48.1)	0	20 (90.9)	20 (46.5)

例数 (%)
FAS：Full Analysis Set、LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ、PK-PPS：Pharmacokinetics Per Protocol Set、PPS：Per Protocol Set、SS：Safety Set
N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 1.0.5、Table 1.1.5、Table 1.2.5

（2） 被験者背景

SS を対象とした人口統計学的特性を表 2.7.6.1.1-5 に示した。

全体の年齢（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は 32.2 ± 11.9 歳、体重は 64.1 ± 12.6 kg、身長は 165.9 ± 7.6 cm、BMI は 23.2 ± 3.9 kg/m^2 であった。性別は男性が 155 例（61.8%）及び女性が 96 例（38.2%）であった。全体の人口統計学的特性は投与群間で同様であった。

日本人被験者の年齢は 32.4 ± 11.4 歳、体重は 62.2 ± 13.1 kg、身長は 163.4 ± 9.3 cm、BMI は 23.2 ± 4.2 kg/m^2 であった。性別は男性が 26 例（60.5%）及び女性が 17 例（39.5%）であった。日本人被験者の人口統計学的特性は投与群間で同様であり、更に全体と同様であった。

中国人被験者の年齢は 32.1 ± 12.1 歳、体重は 64.5 ± 12.5 kg、身長は 166.4 ± 7.2 cm、BMI は 23.2 ± 3.8 kg/m^2 であった。性別は男性が 129 例（62.0%）及び女性が 79 例（38.0%）であった。中国人被験者の人口統計学的特性は投与群間で同様であり、更に全体と同様であった。

表 2.7.6.1.1-5　人口統計学的特性：SS

		全体			中国人			日本人		
		PBO 群 (N=125)	LEV 群 (N=126)	全体 (N=251)	PBO 群 (N=104)	LEV 群 (N=104)	全体 (N=208)	PBO 群 (N=21)	LEV 群 (N=22)	全体 (N=43)
年齢 (歳)	平均値 ± SD	32.8 ± 12.5	31.5 ± 11.3	32.2 ± 11.9	33.0 ± 13.1	31.3 ± 11.0	32.1 ± 12.1	32.0 ± 9.6	32.7 ± 13.1	32.4 ± 11.4
	中央値	30.0	28.5	29.0	29.5	28.0	29.0	30.0	30.0	30.0
	最小値 – 最大値	16 – 70	16 – 66	16 – 70	16 – 70	16 – 64	16 – 70	17 – 53	17 – 66	17 – 66
年齢分類 例数 (%)	18 歳以下	11 (8.8)	10 (7.9)	21 (8.4)	9 (8.7)	7 (6.7)	16 (7.7)	2 (9.5)	3 (13.6)	5 (11.6)
	18～65 歳未満	113 (90.4)	115 (91.3)	228 (90.8)	94 (90.4)	97 (93.3)	191 (91.8)	19 (90.5)	18 (81.8)	37 (86.0)
	65 歳以上	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	1 (4.5)	1 (2.3)
性別 例数 (%)	男性	76 (60.8)	79 (62.7)	155 (61.8)	62 (59.6)	67 (64.4)	129 (62.0)	14 (66.7)	12 (54.5)	26 (60.5)
	女性	49 (39.2)	47 (37.3)	96 (38.2)	42 (40.4)	37 (35.6)	79 (38.0)	7 (33.3)	10 (45.5)	17 (39.5)
民族 例数 (%)	日本人	21 (16.8)	22 (17.5)	43 (17.1)	0	0	0	21 (100)	22 (100)	43 (100)
	中国人	104 (83.2)	104 (82.5)	208 (82.9)	104 (100)	104 (100)	208 (100)	0	0	0
体重 (kg)	平均値 ± SD	63.6 ± 12.4	64.6 ± 12.8	64.1 ± 12.6	63.6 ± 12.3	65.4 ± 12.6	64.5 ± 12.5	63.5 ± 13.0	60.9 ± 13.4	62.2 ± 13.1
	中央値	64.0	64.0	64.0	63.3	64.5	64.0	65.0	60.8	64.0
	最小値 – 最大値	41 – 108	41 – 117	41 – 117	42 – 108	41 – 117	41 – 117	41 – 83	44 – 90	41 – 90
身長 (cm)	平均値 ± SD	165.9 ± 7.6	165.9 ± 7.7	165.9 ± 7.6	166.0 ± 7.4	166.9 ± 6.9	166.4 ± 7.2	165.3 ± 8.6	161.5 ± 9.8	163.4 ± 9.3
	中央値	166.0	167.0	167.0	166.5	168.0	167.0	163.6	156.9	161.8
	最小値 – 最大値	150 – 182	150 – 180	150 – 182	150 – 182	150 – 180	150 – 182	152 – 182	151 – 180	151 – 182
BMI (kg/m^2)	平均値 ± SD	23.0 ± 3.8	23.4 ± 4.0	23.2 ± 3.9	23.0 ± 3.7	23.4 ± 3.9	23.2 ± 3.8	23.2 ± 4.3	23.2 ± 4.1	23.2 ± 4.2
	中央値	22.3	22.6	22.5	22.3	22.7	22.5	23.0	21.9	22.0
	最小値 – 最大値	16 – 35	17 – 40	16 – 40	16 – 35	17 – 40	16 – 40	16 – 31	19 – 33	16 – 33
入院・外来 例数 (%)	入院	2 (1.6)	2 (1.6)	4 (1.6)	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (4.8)	2 (9.1)	3 (7.0)
	外来	123 (98.4)	124 (98.4)	247 (98.4)	103 (99.0)	104 (100)	207 (99.5)	20 (95.2)	20 (90.9)	40 (93.0)

LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ、SD：標準偏差
N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 3.0、Table 3.1、Table 3.2

SS を対象としたてんかん病歴を表 2.7.6.1.1-6 に示した。

全体で、てんかんの発症年齢（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は 15.97 ± 10.95 歳であり、てんかん罹病期間は 16.66 ± 11.90 年であった。いずれも、投与群間で大きな違いはみられなかった。

日本人被験者では、てんかんの発症年齢は 13.09 ± 11.24 歳であり、てんかん罹病期間は 19.78 ± 13.29 年であった。日本人被験者のてんかん病歴は投与群間で同様であった。全体と比較して、日本人被験者の方が発症年齢は若く、罹病期間は長かった。

中国人被験者では、てんかんの発症年齢は 16.56 ± 10.82 歳であり、てんかん罹病期間は 16.01 ± 11.52 年であった。中国人被験者のてんかん病歴は投与群間で同様であり、更に全体と同様であった。

表 2.7.6.1.1-6　てんかん病歴：SS

		全体			中国人			日本人		
		PBO 群 (N=125)	LEV 群 (N=126)	全体 (N=251)	PBO 群 (N=104)	LEV 群 (N=104)	全体 (N=208)	PBO 群 (N=21)	LEV 群 (N=22)	全体 (N=43)
発症年齢 a) (歳)	例数	125	126	251	104	104	208	21	22	43
	平均値 ± SD	16.88 ± 12.14	15.07 ± 9.58	15.97 ± 10.95	17.44 ± 11.82	15.68 ± 9.69	16.56 ± 10.82	14.07 ± 13.58	12.15 ± 8.68	13.09 ± 11.24
	中央値	14.80	14.65	14.70	16.05	14.85	15.05	10.80	13.20	11.90
	最小値 – 最大値	0.1 – 70.5	0.1 – 45.3	0.1 – 70.5	0.1 – 70.5	0.2 – 45.3	0.1 – 70.5	0.9 – 43.8	0.1 – 28.4	0.1 – 43.8
てんかん罹病期間 (年)	例数	124	126	250	103	104	207	21	22	43
	平均値 ± SD	16.32 ± 12.08	16.99 ± 11.75	16.66 ± 11.90	15.88 ± 11.59	16.14 ± 11.50	16.01 ± 11.52	18.49 ± 14.39	21.02 ± 12.35	19.78 ± 13.29
	中央値	13.95	14.40	14.10	13.40	13.45	13.40	17.40	19.40	18.30
	最小値 – 最大値	0.1 – 52.8	1.1 – 48.2	0.1 – 52.8	0.1 – 47.1	1.1 – 48.2	0.1 – 48.2	0.2 – 52.8	3.7 – 43.8	0.2 – 52.8

LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ、SD：標準偏差
a)　てんかんと診断された時の年齢
N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 4.0.1、Table 4.1.1、Table 4.2.1

SS を対象としたてんかん疾患特性を表 2.7.6.1.1-7 に示した。

全体では、ほとんどの被験者（227 例 90.4%）のてんかん病因は不明であり、特定されたてんかん病因は脳感染（9 例 3.6%）、遺伝的要因及び頭部外傷（各 5 例 2.0%）、先天異常（3 例 1.2%）、周産期の異常（2 例 0.8%）、脳外科手術及び脳血管障害（各 1 例 0.4%）であった。てんかん症候群の分類は、全般てんかん及び症候群が 240 例（95.6%）、焦点性か全般性か決定できないてんかん及び症候群が 10 例（4.0%）、局在関連性てんかん及び症候群が 1 例（0.4%）であった。全般てんかん及び症候群のうち、特発性全般てんかんは 117 例、症候性全般てんかんは 123 例であった。過去に経験したてんかん発作型分類は、プラセボ群の 1 例（被験者番号[redacted]）を除き全例が強直間代発作を経験していた。全体のてんかん疾患特性は、投与群間で同様であった。

日本人被験者では、ほとんどの被験者（40 例 93.0%）のてんかん病因は不明であり、特定されたてんかん病因は遺伝的要因、先天異常及び頭部外傷（各 1 例 2.3%）であった。てんかん症候群の分類は、全般てんかん及び症候群が 34 例（79.1%）、焦点性か全般性か決定できないてんかん及び症候群が 8 例（18.6%）、局在関連性てんかん及び症候群が 1 例（2.3%）であった。全般てんかん及び症候群のうち、特発性全般てんかんは 25 例、症候性全般てんかんは 9 例であった。過去に経験したてんかん発作型分類は、プラセボ群の 1 例（被験者番号[redacted]）を除き全例が強直間代発作を経験していた。日本人被験者のてんかん疾患特性は、投与群間で同様であった。全体と比較して、日本人被験者の全般てんかん及び症候群の割合は低く、焦点性か全般性か決定できないてんかん及び症候群の割合は高かった。また、全体と比較して、特発性全般てんかんの割合は高く、症候性全般てんかんの割合は低かった。

中国人被験者では、ほとんどの被験者（187 例 89.9%）のてんかん病因は不明であり、特定されたてんかん病因は脳感染（9 例 4.3%）、遺伝的要因及び頭部外傷（各 4 例 1.9%）、先天異常及び周産期の異常（各 2 例 1.0%）、脳外科手術及び脳血管障害（各 1 例 0.5%）であった。てんかん症候群の分類は、全般てんかん及び症候群が 206 例（99.0%）、焦点性か全般性か決定できないてんかん及び症候群が 2 例（1.0%）であった。全般てんかん及び症候群のうち、特発性全般てんかんは 92 例、症候性全般てんかんは 114 例であった。過去に経験したてんかん発作型分類は、すべての被験者が強直間代発作を経験していた。中国人被験者のてんかん疾患特性は投与群間で同様であり、更に全体と同様であった。

表 2.7.6.1.1-7　てんかんの疾患特性：SS

	全体			中国人			日本人		
	PBO 群 (N=125)	LEV 群 (N=126)	全体 (N=251)	PBO 群 (N=104)	LEV 群 (N=104)	全体 (N=208)	PBO 群 (N=21)	LEV 群 (N=22)	全体 (N=43)
てんかん病因									
不明	116 (92.8)	111 (88.1)	227 (90.4)	96 (92.3)	91 (87.5)	187 (89.9)	20 (95.2)	20 (90.9)	40 (93.0)
遺伝的要因	3 (2.4)	2 (1.6)	5 (2.0)	3 (2.9)	1 (1.0)	4 (1.9)	0	1 (4.5)	1 (2.3)
先天異常	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (1.2)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (4.8)	0	1 (2.3)
皮質形成異常症/発育不全	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0	0	0
その他	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (4.8)	0	1 (2.3)
周産期の異常	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0	0	0
出生時仮死	1 (0.8)	0	1 (0.4)	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0	0	0
その他	0	1 (0.8)	1 (0.4)	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
頭部外傷	1 (0.8)	4 (3.2)	5 (2.0)	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (1.9)	0	1 (4.5)	1 (2.3)
脳外科手術	0	1 (0.8)	1 (0.4)	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
脳血管障害	0	1 (0.8)	1 (0.4)	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	0
脳感染	2 (1.6)	7 (5.6)	9 (3.6)	2 (1.9)	7 (6.7)	9 (4.3)	0	0	0
てんかん症候群の分類									
局在関連性てんかん及び症候群	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (4.8)	0	1 (2.3)
症候性	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (4.8)	0	1 (2.3)
全般てんかん及び症候群	120 (96.0)	120 (95.2)	240 (95.6)	103 (99.0)	103 (99.0)	206 (99.0)	17 (81.0)	17 (77.3)	34 (79.1)
特発性全般てんかん	58 (46.4)	59 (46.8)	117 (46.6)	46 (44.2)	46 (44.2)	92 (44.2)	12 (57.1)	13 (59.1)	25 (58.1)
若年ミオクロニーてんかん	3 (2.4)	3 (2.4)	6 (2.4)	0	1 (1.0)	1 (0.5)	3 (14.3)	2 (9.1)	5 (11.6)
覚醒時大発作てんかん	6 (4.8)	2 (1.6)	8 (3.2)	4 (3.8)	2 (1.9)	6 (2.9)	2 (9.5)	0	2 (4.7)
その他の特発性全般てんかん [a)]	49 (39.2)	54 (42.9)	103 (41.0)	42 (40.4)	43 (41.3)	85 (40.9)	7 (33.3)	11 (50.0)	18 (41.9)
特異な発作誘発様態を持つてんかん	0	0	0	0	0	0	0	0	0
症候性全般てんかん	62 (49.6)	61 (48.4)	123 (49.0)	57 (54.8)	57 (54.8)	114 (54.8)	5 (23.8)	4 (18.2)	9 (20.9)
非特異病因	60 (48.0)	61 (48.4)	121 (48.2)	55 (52.9)	57 (54.8)	112 (53.8)	5 (23.8)	4 (18.2)	9 (20.9)
その他の症候性全般てんかん [b)]	60 (48.0)	61 (48.4)	121 (48.2)	55 (52.9)	57 (54.8)	112 (53.8)	5 (23.8)	4 (18.2)	9 (20.9)
特異症候群	2 (1.6)	0	2 (0.8)	2 (1.9)	0	2 (1.0)	0	0	0
焦点性か全般性か決定できないてんかん及び症候群	4 (3.2)	6 (4.8)	10 (4.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	3 (14.3)	5 (22.7)	8 (18.6)
全般発作と焦点発作を併有するてんかん	4 (3.2)	4 (3.2)	8 (3.2)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	3 (14.3)	3 (13.6)	6 (14.0)
明確な全般性あるいは焦点性のいずれの特徴も欠くてんかん	0	2 (1.6)	2 (0.8)	0	0	0	0	2 (9.1)	2 (4.7)
過去に経験したてんかん発作型分類 [c)]									
部分発作	5 (4.0)	6 (4.8)	11 (4.4)	0	1 (1.0)	1 (0.5)	5 (23.8)	5 (22.7)	10 (23.3)
単純部分発作	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (1.2)	0	0	0	2 (9.5)	1 (4.5)	3 (7.0)
複雑部分発作	5 (4.0)	5 (4.0)	10 (4.0)	0	1 (1.0)	1 (0.5)	5 (23.8)	4 (18.2)	9 (20.9)
二次性全般化発作	3 (2.4)	1 (0.8)	4 (1.6)	0	0	0	3 (14.3)	1 (4.5)	4 (9.3)
全般発作	124 (99.2)	126 (100)	250 (99.6)	104 (100)	104 (100)	208 (100)	20 (95.2)	22 (100)	42 (97.7)
欠神発作	5 (4.0)	5 (4.0)	10 (4.0)	4 (3.8)	3 (2.9)	7 (3.4)	1 (4.8)	2 (9.1)	3 (7.0)
非定型欠神発作	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)	0	0	0	1 (4.8)	2 (9.1)	3 (7.0)
ミオクロニー発作	5 (4.0)	6 (4.8)	11 (4.4)	0	1 (1.0)	1 (0.5)	5 (23.8)	5 (22.7)	10 (23.3)
間代発作	5 (4.0)	3 (2.4)	8 (3.2)	0	0	0	5 (23.8)	3 (13.6)	8 (18.6)
強直発作	5 (4.0)	8 (6.3)	13 (5.2)	0	0	0	5 (23.8)	8 (36.4)	13 (30.2)
強直間代発作	124 (99.2)	126 (100)	250 (99.6)	104 (100)	104 (100)	208 (100)	20 (95.2)	22 (100)	42 (97.7)
脱力発作	1 (0.8)	5 (4.0)	6 (2.4)	0	0	0	1 (4.8)	5 (22.7)	6 (14.0)
分類不能のてんかん発作	4 (3.2)	1 (0.8)	5 (2.0)	0	0	0	4 (19.0)	1 (4.5)	5 (11.6)

例数 (%)

LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ

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

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

c) 重複例あり

N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 4.0.2、Table 4.0.3、Table 4.0.4、Table 4.1.2、Table 4.1.3、Table 4.1.4、Table 4.2.2、Table 4.2.3、Table 4.2.4

SS を対象とした併合観察期間のてんかんの分類及び発作回数を表 2.7.6.1.1-8 に示した。

SS の 251 例中、プラセボ群の 1 例（日本人、被験者番号[redacted] を除く 250 例が併合観察期間に強直間代発作を発現した。

全体では、併合観察期間の全発作回数の中央値は 7.0 回、範囲は 3～259 回であった。投与群間で大きな違いは認められなかった。

日本人被験者では、併合観察期間の全発作回数の中央値は 6.0 回、範囲は 3～259 回であった。投与群間で大きな違いは認められなかった。更に全体の結果とも大きな違いは認められなかった。

中国人被験者では、併合観察期間の全発作回数の中央値は 8.0 回、範囲は 3～136 回であった。投与群間で大きな違いは認められなかった。更に全体の結果とも大きな違いは認められなかった。

表 2.7.6.1.1-8　てんかんの分類及び発作回数（併合観察期間）：SS

		全体			中国人			日本人		
		PBO 群 (N=125)	LEV 群 (N=126)	全体 (N=251)	PBO 群 (N=104)	LEV 群 (N=104)	全体 (N=208)	PBO 群 (N=21)	LEV 群 (N=22)	全体 (N=43)
併合観察期間 [a] に発現したてんかんの分類 [b]、例数 (%)										
全般発作		124 (99.2)	126 (100)	250 (99.6)	104 (100)	104 (100)	208 (100)	20 (95.2)	22 (100)	42 (97.7)
欠神発作		9 (7.2)	8 (6.3)	17 (6.8)	8 (7.7)	6 (5.8)	14 (6.7)	1 (4.8)	2 (9.1)	3 (7.0)
非定型欠神発作		4 (3.2)	2 (1.6)	6 (2.4)	4 (3.8)	1 (1.0)	5 (2.4)	0	1 (4.5)	1 (2.3)
ミオクロニー発作		0	3 (2.4)	3 (1.2)	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0	2 (9.1)	2 (4.7)
間代発作		2 (1.6)	0	2 (0.8)	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (4.8)	0	1 (2.3)
強直発作		6 (4.8)	5 (4.0)	11 (4.4)	1 (1.0)	0	1 (0.5)	5 (23.8)	5 (22.7)	10 (23.3)
強直間代発作		124 (99.2)	126 (100)	250 (99.6)	104 (100)	104 (100)	208 (100)	20 (95.2)	22 (100)	42 (97.7)
脱力発作		1 (0.8)	3 (2.4)	4 (1.6)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0	2 (9.1)	2 (4.7)
その他		5 (4.0)	5 (4.0)	10 (4.0)	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.4)	4 (19.0)	3 (13.6)	7 (16.3)
併合観察期間 [a] の発作回数										
全発作回数	平均値 ± SD	12.9 ± 26.4	16.1 ± 27.1	14.5 ± 26.8	10.9 ± 14.6	14.9 ± 19.7	12.9 ± 17.4	23.1 ± 55.5	22.1 ± 49.3	22.6 ± 51.8
	中央値	7.0	7.5	7.0	8.0	8.0	8.0	5.0	7.0	6.0
	最小値 – 最大値	3 – 259	3 – 230	3 – 259	3 – 109	3 – 136	3 – 136	3 – 259	3 – 230	3 – 259

LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ、SD：標準偏差

a)　Retrospective Baseline 4 週 + Prospective Baseline 4 週、又は Prospective Baseline 8 週

b)　重複例あり

N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 4.0.5、Table 4.1.5、Table 4.2.5

SS を対象として、治験薬投与期間中に併用した抗てんかん薬を表 2.7.6.1.1-9 に示した。

全体では、いずれの投与群でも、最も多く併用された抗てんかん薬はバルプロ酸ナトリウム（レベチラセタム群 45 例 35.7%、プラセボ群 50 例 40.0%、以下同順）であり、次いでカルバマゼピン（37 例 29.4%、42 例 33.6%）が多かった。

日本人被験者では、いずれの投与群でも、最も多く併用された抗てんかん薬はバルプロ酸ナトリウム（16 例 72.7%、12 例 57.1%）であり、次いでカルバマゼピン（4 例 18.2%、9 例 42.9%）、フェニトイン（5 例 22.7%、3 例 14.3%）が多かった。

中国人被験者では、レベチラセタム群で最も多く併用された抗てんかん薬はカルバマゼピン（33 例 31.7%、33 例 31.7%）であり、プラセボ群ではバルプロ酸ナトリウム（29 例 27.9%、38 例 36.5%）であった。

表 2.7.6.1.1-9　併用抗てんかん薬：SS

	全体			中国人			日本人		
	PBO 群 (N=125)	LEV 群 (N=126)	全体 (N=251)	PBO 群 (N=104)	LEV 群 (N=104)	全体 (N=208)	PBO 群 (N=21)	LEV 群 (N=22)	全体 (N=43)
1 剤以上の抗てんかん薬を併用した被験者	125 (100)	125 (99.2)	250 (99.6)	104 (100)	103 (99.0)	207 (99.5)	21 (100)	22 (100)	43 (100)
併用抗てんかん薬の種類 [a)]									
バルプロ酸									
バルプロ酸ナトリウム	50 (40.0)	45 (35.7)	95 (37.8)	38 (36.5)	29 (27.9)	67 (32.2)	12 (57.1)	16 (72.7)	28 (65.1)
バルプロ酸	8 (6.4)	8 (6.3)	16 (6.4)	7 (6.7)	8 (7.7)	15 (7.2)	1 (4.8)	0	1 (2.3)
バルプロ酸マグネシウム	1 (0.8)	3 (2.4)	4 (1.6)	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (1.9)	—	—	—
カルバマゼピン	42 (33.6)	37 (29.4)	79 (31.5)	33 (31.7)	33 (31.7)	66 (31.7)	9 (42.9)	4 (18.2)	13 (30.2)
ラモトリギン	18 (14.4)	22 (17.5)	40 (15.9)	16 (15.4)	20 (19.2)	36 (17.3)	2 (9.5)	2 (9.1)	4 (9.3)
トピラマート	16 (12.8)	20 (15.9)	36 (14.3)	13 (12.5)	17 (16.3)	30 (14.4)	3 (14.3)	3 (13.6)	6 (14.0)
フェノバルビタール	18 (14.4)	15 (11.9)	33 (13.1)	15 (14.4)	12 (11.5)	27 (13.0)	3 (14.3)	3 (13.6)	6 (14.0)
oxcarbazepine	16 (12.8)	12 (9.5)	28 (11.2)	16 (15.4)	12 (11.5)	28 (13.5)	—	—	—
フェニトイン	11 (8.8)	9 (7.1)	20 (8.0)	8 (7.7)	4 (3.8)	12 (5.8)	3 (14.3)	5 (22.7)	8 (18.6)

例数 (%)
LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ
a)　全体のいずれかの投与群で 5%以上の被験者が併用した抗てんかん薬を表示
N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 6.0.2、Table 6.1.2、Table 6.2.2

（3） 有効性

1） 主要評価項目

i) 治療期間における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率（FAS）

治療期間（用量調整期間+評価期間）における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率及び共分散分析による解析結果を表 2.7.6.1.1-10 に示した。

全体では、治療期間における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値（Q1～Q3）は、レベチラセタム群で 76.98%（53.55%～99.03%）及びプラセボ群で 19.64%（−8.37%～52.75%）であった。強直間代発作回数減少率の最小二乗平均はそれぞれ 68.75%及び 12.62%であり、その群間差（レベチラセタム群－プラセボ群）は 56.13%［両側 95%信頼区間：44.02%, 68.24%］であった（p<0.0001）。

日本人被験者では、治療期間における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値（Q1～Q3）は、レベチラセタム群で 87.42%（54.67%～100.00%）及びプラセボ群で 37.19%（2.96%～65.18%）であった。強直間代発作回数減少率の最小二乗平均はそれぞれ 71.17%及び 21.90%であり、その群間差は 49.27%［両側 95%信頼区間：5.80%, 92.74%］であった。

中国人被験者では、治療期間における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値（Q1～Q3）は、レベチラセタム群で 75.20%（50.89%～96.56%）及びプラセボ群で 18.85%（−9.13%～52.43%）であった。強直間代発作回数減少率の最小二乗平均はそれぞれ 68.40%及び 11.49%であり、その群間差は 56.92%［両側 95%信頼区間：44.16%, 69.68%］であった。

表 2.7.6.1.1-10　併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率（治療期間、共分散分析）：FAS

強直間代発作	全体		中国人		日本人	
	PBO 群 (N=109)	LEV 群 (N=117)	PBO 群 (N=97)	LEV 群 (N=103)	PBO 群 (N=12)	LEV 群 (N=14)
週あたりの発作回数減少率 (%)						
例数	109	117	97	103	12	14
平均値 ± SD	13.19 ± 55.54	68.22 ± 34.95	12.13 ± 54.17	67.80 ± 34.69	21.74 ± 67.67	71.30 ± 38.05
中央値	19.64	76.98	18.85	75.20	37.19	87.42
[95%CI]	[9.54, 34.98]	[69.44, 86.39]	[3.33, 34.52]	[68.42, 84.10]	[−6.07, 72.45]	[54.67, 100.00]
Q1 – Q3	−8.37 – 52.75	53.55 – 99.03	−9.13 – 52.43	50.89 – 96.56	2.96 – 65.18	54.67 – 100.00
最小値 – 最大値	−165.54 – 100.00	−65.69 – 100.00	−165.54 – 100.00	−65.69 – 100.00	−145.55 – 100.00	−27.21 – 100.00
共分散分析 [a)]						
LSM ± SE (%)	12.62 ± 4.41	68.75 ± 4.25	11.49 ± 4.61	68.40 ± 4.48	21.90 ± 15.42	71.17 ± 14.28
[95%CI]	[3.93, 21.31]	[60.36, 77.13]	[2.39, 20.59]	[59.58, 77.23]	[−10.00, 53.80]	[41.64, 100.70]
群間差 (LEV 群 – PBO 群)						
LSM ± SE (%)	56.13 ± 6.15		56.92 ± 6.47		49.27 ± 21.01	
[95%CI]	[44.02, 68.24]		[44.16, 69.68]		[5.80, 92.74]	
p 値	<0.0001		<0.0001		0.0280	

CI：信頼区間、LEV：レベチラセタム、LSM：最小二乗平均、PBO：プラセボ、SD：標準偏差、SE：標準誤差

a) 強直間代発作回数減少率を応答変数、投与群及び国を因子、併合観察期間における週あたりの強直間代発作回数を共変量とする共分散分析

N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 8.0.1.1.1、Table 8.1.1.1.1、Table 8.2.1.1.1

ii) レベチラセタム用量別の治療期間における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率（FAS）

治療期間（用量調整期間+評価期間）における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率及び共分散分析による解析結果をレベチラセタム用量別に表 2.7.6.1.1-11 に示した。

レベチラセタムの投与量について、全体では 49 例（日本人 10 例、中国人 39 例）が投与開始後 8 週間に強直間代発作を発現しなかったため 1000 mg/日を継続投与し、68 例（日本人 4 例、中国人 64 例）が投与開始後 8 週間に強直間代発作を発現したため 3000 mg/日に増量投与した。Fallback オプションにより治験薬を 3000 mg/日から 2000 mg/日に減量した被験者は、レベチラセタム群で 2 例（日本人 1 例、中国人 1 例）及びプラセボ群で 3 例（いずれも中国人）であった。

全体では、治療期間における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値（Q1～Q3）は、レベチラセタム 1000 mg/日投与で 100.00%（81.20%～100.00%）及び 3000 mg/日投与で 66.42%（35.17%～79.87%）であった。強直間代発作回数減少率の最小二乗平均はそれぞれ 87.67%及び 54.76%であり、プラセボ群との差はそれぞれ 74.83%［両側 95%信頼区間：59.61%, 90.04%］及び 41.92%［両側 95%信頼区間：28.06%, 55.78%］であった（いずれも $p<0.0001$）。

日本人被験者では、治療期間における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値（Q1～Q3）は、レベチラセタム 1000 mg/日投与で 95.30%（60.05%～100.00%）及び 3000 mg/日投与で 50.07%（−6.63%～87.42%）であった。強直間代発作回数減少率の最小二乗平均はそれぞれ 85.18%及び 36.06%であり、プラセボ群との差はそれぞれ 63.25%［両側 95%信頼区間：17.28%, 109.22%］及び 14.13%［両側 95%信頼区間：−48.18%, 76.44%］であった。

中国人被験者では、治療期間における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値（Q1～Q3）は、レベチラセタム 1000 mg/日投与で 100.00%（87.72%～100.00%）及び 3000 mg/日投与で 66.42%（42.29%～78.98%）であった。強直間代発作回数減少率の最小二乗平均はそれぞれ 89.54%及び 54.56%であり、プラセボ群との差はそれぞれ 77.42%［両側 95%信頼区間：61.00%, 93.85%］及び 42.43%［両側 95%信頼区間：27.90%, 56.96%］であった。

表 2.7.6.1.1-11　レベチラセタム用量別の併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率（治療期間、共分散分析）：FAS

強直間代発作	全体			中国人			日本人		
	PBO 群 (N=109)	LEV 群		PBO 群 (N=97)	LEV 群		PBO 群 (N=12)	LEV 群	
		1000 mg/日 a) (N=49)	3000 mg/日 b) (N=68)		1000 mg/日 a) (N=39)	3000 mg/日 b) (N=64)		1000 mg/日 a) (N=10)	3000 mg/日 b) (N=4)
週あたりの発作回数減少率 (%)									
例数	109	49	68	97	39	64	12	10	4
平均値 ± SD	13.19 ± 55.54	88.35 ± 18.77	53.72 ± 36.78	12.13 ± 54.17	89.55 ± 18.39	54.55 ± 35.68	21.74 ± 67.67	83.67 ± 20.50	40.40 ± 56.85
中央値	19.64	100.00	66.42	18.85	100.00	66.42	37.19	95.30	50.07
[95%CI]	[9.54, 34.98]	[92.30, 100.00]	[53.55, 70.95]	[3.33, 34.52]	[93.23, 100.00]	[56.35, 70.95]	[−6.07, 72.45]	[54.67, 100.00]	[−27.21, 88.66]
Q1 – Q3	−8.37 – 52.75	81.20 – 100.00	35.17 – 79.87	−9.13 – 52.43	87.72 – 100.00	42.29 – 78.98	2.96 – 65.18	60.05 – 100.00	−6.63 – 87.42
最小値 – 最大値	−165.54 – 100.00	33.66 – 100.00	−65.69 – 99.03	−165.54 – 100.00	33.66 – 100.00	−65.69 – 99.03	−145.55 – 100.00	52.38 – 100.00	−27.21 – 88.66
共分散分析 c)									
LSM ± SE (%)	12.84 ± 4.28	87.67 ± 6.45	54.76 ± 5.52	12.12 ± 4.47	89.54 ± 7.13	54.56 ± 5.70	21.93 ± 14.93	85.18 ± 16.39	36.06 ± 26.06
[95%CI]	[4.41, 21.28]	[74.95, 100.38]	[43.88, 65.64]	[3.30, 20.94]	[75.49, 103.60]	[43.31, 65.80]	[−9.04, 52.89]	[51.18, 119.18]	[−17.98, 90.09]
群間差 (LEV 群 – PBO 群)									
LSM ± SE (%)	—	74.83 ± 7.72	41.92 ± 7.03	—	77.42 ± 8.33	42.43 ± 7.37	—	63.25 ± 22.17	14.13 ± 30.04
[95%CI]	—	[59.61, 90.04]	[28.06, 55.78]	—	[61.00, 93.85]	[27.90, 56.96]	—	[17.28, 109.22]	[−48.18, 76.44]
p 値	—	<0.0001	<0.0001	—	<0.0001	<0.0001	—	0.0092	0.6428
[95%CI] d)	—	[57.52, 92.13]	[26.15, 57.68]	—	[58.72, 96.12]	[25.89, 58.98]	—	[10.46, 116.04]	[−57.42, 85.68]
p 値 d)	—	<0.0001	<0.0001	—	<0.0001	<0.0001	—	0.0179	0.8634

CI：信頼区間、LEV：レベチラセタム、LSM：最小二乗平均、PBO：プラセボ、SD：標準偏差、SE：標準誤差

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

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

c)　強直間代発作回数減少率を応答変数、投与群及び国を因子、併合観察期間における週あたりの強直間代発作回数を共変量とする共分散分析

d)　Dunnett 検定

N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 8.0.1.2.1、Table 8.1.1.2.1、Table 8.2.1.2.1

iii) 治療期間における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率（PPS）

PPS を対象とした、治療期間（用量調整期間+評価期間）における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率及び共分散分析による解析結果を表 2.7.6.1.1-12 に示した。

全体では、PPS を対象とした治療期間における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値（Q1～Q3）は、レベチラセタム群で 76.98%（53.55%～98.60%）及びプラセボ群で 22.83%（−8.21%～55.13%）であった。強直間代発作回数減少率の最小二乗平均はそれぞれ 68.64%及び 15.39%であり、その群間差（レベチラセタム群 − プラセボ群）は 53.25%［両側 95%信頼区間：41.08%, 65.43%］であった（p<0.0001）。PPS の解析結果は、FAS と同様であった。

日本人被験者では、PPS を対象とした治療期間における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値（Q1～Q3）は、レベチラセタム群で 89.63%（65.67%～100.00%）及びプラセボ群で 27.84%（−6.07%～57.91%）であった。強直間代発作回数減少率の最小二乗平均はそれぞれ 68.78%及び 19.91%であり、その群間差は 48.87%［両側 95%信頼区間：0.44%, 97.29%］であった。

中国人被験者では、PPS を対象とした治療期間における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値（Q1～Q3）は、レベチラセタム群で 75.20%（53.55%～96.03%）及びプラセボ群で 21.24%（−8.29%～53.94%）であった。強直間代発作回数減少率の最小二乗平均はそれぞれ 68.08%及び 15.43%であり、その群間差は 52.65%［両側 95%信頼区間：39.90%, 65.40%］であった。

表 2.7.6.1.1-12　併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率（治療期間、共分散分析）：PPS

強直間代発作	全体		中国人		日本人	
	PBO 群 (N=102)	LEV 群 (N=110)	PBO 群 (N=91)	LEV 群 (N=98)	PBO 群 (N=11)	LEV 群 (N=12)
週あたりの発作回数減少率 (%)						
例数	99	109	88	97	11	12
平均値 ± SD	15.80 ± 52.99	68.27 ± 35.03	15.94 ± 51.58	67.61 ± 34.43	14.63 ± 66.10	73.63 ± 40.85
中央値	22.83	76.98	21.24	75.20	27.84	89.63
[95%CI]	[10.21, 36.00]	[69.60, 86.18]	[7.35, 36.00]	[68.37, 83.15]	[−6.07, 72.45]	[52.38, 100.00]
Q1 – Q3	−8.21 – 55.13	53.55 – 98.60	−8.29 – 53.94	53.55 – 96.03	−6.07 – 57.91	65.67 – 100.00
最小値 – 最大値	−165.35 – 100.00	−65.69 – 100.00	−165.35 – 100.00	−65.69 – 100.00	−145.55 – 85.97	−27.21 – 100.00
共分散分析 a)						
LSM ± SE (%)	15.39 ± 4.47	68.64 ± 4.25	15.43 ± 4.66	68.08 ± 4.43	19.91 ± 16.40	68.78 ± 15.67
[95%CI]	[6.58, 24.19]	[60.25, 77.03]	[6.24, 24.61]	[59.33, 76.82]	[−14.29, 54.12]	[36.10, 101.46]
群間差 (LEV 群 – PBO 群)						
LSM ± SE (%)	53.25 ± 6.18		52.65 ± 6.46		48.87 ± 23.22	
[95%CI]	[41.08, 65.43]		[39.90, 65.40]		[0.44, 97.29]	
p 値	<0.0001		<0.0001		0.0481	

CI：信頼区間、LEV：レベチラセタム、LSM：最小二乗平均、PBO：プラセボ、SD：標準偏差、SE：標準誤差

a) 強直間代発作回数減少率を応答変数、投与群及び国を因子、併合観察期間の週あたりの強直間代発作回数を共変量とする共分散分析

N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 8.0.1.1.2、Table 8.1.1.1.2、Table 8.2.1.1.2

iv) ノンパラメトリック検定

主要評価項目である治療期間（用量調整期間+評価期間）における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率について、ノンパラメトリック検定（van Elteren 検定）を用いて感度分析を実施した。

主要評価項目に対して、ノンパラメトリック検定（van Elteren 検定）で解析した結果を表 2.7.6.1.1-13 に示した。

全体では、レベチラセタム群とプラセボ群を比較した時に有意な群間差（p<0.0001）が認められ、レベチラセタムの有効性が確認された。更に、レベチラセタム投与量別にプラセボ群と比較した場合でも、1000 mg/日投与又は 3000 mg/日投与とプラセボ群との群間差はいずれも有意であった（p<0.0001）。

日本人被験者では、被験者数が少ないため意味のある群間比較は困難であったが、レベチラセタム 1000 mg/日投与とプラセボ群との比較で有意な群間差が認められた（p=0.0024）。

中国人被験者では、全体の結果と同様に、レベチラセタム群及びレベチラセタムの各投与量とプラセボ群との比較でいずれも有意な群間差が認められた（p<0.0001）。

表 2.7.6.1.1-13　併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率（治療期間、van Elteren 検定）：FAS

強直間代発作	LEV 群 vs PBO 群	LEV 1000 mg/日 [a] vs PBO 群	LEV 3000 mg/日 [b] vs PBO 群
全体			
例数	226	158	177
Cochran-Mantel-Haenszel 統計量 [c]	67.8773	68.9246	25.3529
p 値 [c]	<0.0001	<0.0001	<0.0001
中国人			
例数	200	136	161
Cochran-Mantel-Haenszel 統計量 [c]	60.2627	59.8090	24.7880
p 値 [c]	<0.0001	<0.0001	<0.0001
日本人			
例数	26	22	16
Cochran-Mantel-Haenszel 統計量 [c]	7.6189	9.2404	0.7813
p 値 [c]	0.0058	0.0024	0.3768

LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ

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

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

c) 国（日本又は中国）及び併合観察期間の週あたりの強直間代発作回数（1 回以上又は 1 回未満）を割付け時の層別要因として補正した Cochran-Mantel-Haenszel 検定（van Elteren 検定）

N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 8.0.1.4、Table 8.1.1.4、Table 8.2.1.4

2） 副次評価項目

i) 評価期間における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率（FAS）

評価期間における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率及び共分散分析による解析結果を表 2.7.6.1.1-14 に示した。

全体では、評価期間における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値（Q1～Q3）は、レベチラセタム群で 86.08%（50.96%～100.00%）及びプラセボ群で 29.49%（−6.51%～61.54%）であった。強直間代発作回数減少率の最小二乗平均はそれぞれ 68.51%及び 4.16%であり、その群間差（レベチラセタム群 − プラセボ群）は 64.35%［両側 95%信頼区間：33.49%, 95.21%］であった（p<0.0001）。

日本人被験者では、評価期間における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値（Q1～Q3）は、レベチラセタム群で 88.35%（31.92%～100.00%）及びプラセボ群で 54.96%（47.27%～66.97%）であった。強直間代発作回数減少率の最小二乗平均はそれぞれ 59.42%及び 32.62%であり、その群間差は 26.81%［両側 95%信頼区間：−45.49%, 99.10%］であった。

中国人被験者では、評価期間における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値（Q1～Q3）は、レベチラセタム群で 85.59%（51.47%～100.00%）及びプラセボ群で 26.37%（−14.11%～61.08%）であった。強直間代発作回数減少率の最小二乗平均はそれぞれ 69.84%及び 0.56%であり、その群間差は 69.29%［両側 95%信頼区間：35.53%, 103.04%］であった。

表 2.7.6.1.1-14　併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率（評価期間、共分散分析）：FAS

強直間代発作	全体		中国人		日本人	
	PBO 群 (N=109)	LEV 群 (N=117)	PBO 群 (N=97)	LEV 群 (N=103)	PBO 群 (N=12)	LEV 群 (N=14)
週あたりの発作回数減少率 (%)						
例数	97	108	87	97	10	11
平均値 ± SD	4.44 ± 153.82	68.27 ± 42.63	1.04 ± 160.65	69.41 ± 38.32	33.99 ± 68.38	58.17 ± 72.30
中央値	29.49	86.08	26.37	85.59	54.96	88.35
[95%CI]	[10.38, 46.85]	[72.81, 94.64]	[9.37, 43.49]	[72.38, 94.64]	[7.95, 70.81]	[31.92, 100.00]
Q1 – Q3	−6.51 – 61.54	50.96 – 100.00	−14.11 – 61.08	51.47 – 100.00	47.27 – 66.97	31.92 – 100.00
最小値 – 最大値	−1375.00 – 100.00	−140.00 – 100.00	−1375.00 – 100.00	−54.55 – 100.00	−153.09 – 75.23	−140.00 – 100.00
共分散分析 a)						
LSM ± SE (%)	4.16 ± 11.30	68.51 ± 10.71	0.56 ± 12.34	69.84 ± 11.67	32.62 ± 23.96	59.42 ± 22.75
[95%CI]	[−18.13, 26.45]	[47.40, 89.63]	[−23.78, 24.90]	[46.81, 92.88]	[−17.72, 82.95]	[11.63, 107.22]
群間差 (LEV 群 – PBO 群)						
LSM ± SE (%)	64.35 ± 15.65		69.29 ± 17.11		26.81 ± 34.41	
[95%CI]	[33.49, 95.21]		[35.53, 103.04]		[−45.49, 99.10]	
p 値	<0.0001		<0.0001		0.4461	

CI：信頼区間、LEV：レベチラセタム、LSM：最小二乗平均、PBO：プラセボ、SD：標準偏差、SE：標準誤差

a) 強直間代発作回数減少率を応答変数、投与群及び国を因子、併合観察期間の週あたりの強直間代発作回数を共変量とする共分散分析

N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 8.0.2.1.1、Table 8.1.2.1.1、Table 8.2.2.1.1

ii)　治療期間及び評価期間における強直間代発作回数の 50%レスポンダーレート（FAS）

週あたりの強直間代発作回数が併合観察期間に比べて 50%以上減少した被験者の割合を 50%レスポンダーレートとした。

治療期間（用量調整期間+評価期間）における強直間代発作回数の 50%レスポンダーレートを表 2.7.6.1.1-15 に示した。

全体では、治療期間における強直間代発作回数の 50%レスポンダーレートは、レベチラセタム群で 77.8%であり、プラセボ群の 28.4%と比較して高かった。プラセボ群に対するレベチラセタム群のオッズ比は 9.222［両側 95%信頼区間：5.070, 17.362］であった（p<0.0001）。

日本人被験者では、治療期間における強直間代発作回数の 50%レスポンダーレートは、レベチラセタム群で 85.7%であり、プラセボ群の 33.3%と比較して高かった。プラセボ群に対するレベチラセタム群のオッズ比は 8.856［両側 95%信頼区間：1.725, 62.244］であった。

中国人被験者では、治療期間における強直間代発作回数の 50%レスポンダーレートは、レベチラセタム群で 76.7%であり、プラセボ群の 27.8%と比較して高かった。プラセボ群に対するレベチラセタム群のオッズ比は 9.409［両側 95%信頼区間：4.961, 18.546］であった。

表 2.7.6.1.1-15　強直間代発作回数の 50%レスポンダーレート（治療期間）：FAS

強直間代発作	全体		中国人		日本人	
	PBO 群 (N=109)	LEV 群 (N=117)	PBO 群 (N=97)	LEV 群 (N=103)	PBO 群 (N=12)	LEV 群 (N=14)
頻度分布						
n [a] / Total [b] (%) [95%CI]	31/109 (28.4) [20.2, 37.9]	91/117 (77.8) [69.2, 84.9]	27/97 (27.8) [19.2, 37.9]	79/103 (76.7) [67.3, 84.5]	4/12 (33.3) [9.9, 65.1]	12/14 (85.7) [57.2, 98.2]
Logistic 回帰分析 [c]						
オッズ比 (LEV 群 vs PBO 群) [両側 Wald 95%CI]	9.222 [5.070, 17.362]		9.409 [4.961, 18.546]		8.856 [1.725, 62.244]	
p 値 [d]	<0.0001		<0.0001		0.0198	

CI：信頼区間、LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ
a)　50%レスポンダーの被験者数
b)　評価可能例数：発作データが収集された被験者数
c)　投与群、国及び併合観察期間における週あたりの強直間代発作回数を予測因子とした Logistic 回帰分析
d)　Wald カイ二乗検定
N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 8.0.2.4.1、Table 8.1.2.4.1、Table 8.2.2.4.1

評価期間における強直間代発作回数の 50%レスポンダーレートを表 2.7.6.1.1-16 に示した。

全体では、評価期間における強直間代発作回数の 50%レスポンダーレートは、レベチラセタム群で 75.9%であり、プラセボ群の 34.0%と比較して高かった。プラセボ群に対するレベチラセタム群のオッズ比は 6.694［両側 95%信頼区間：3.609, 12.840］であった（p<0.0001）。

日本人被験者では、評価期間における強直間代発作回数の 50%レスポンダーレートは、レベチラセタム群で 72.7%であり、プラセボ群の 70.0%と同程度であった。プラセボ群に対するレベチラセタム群のオッズ比は 1.101［両側 95%信頼区間：0.149, 7.659］であった。

中国人被験者では、評価期間における強直間代発作回数の 50%レスポンダーレートは、レベチラセタム群で 76.3%であり、プラセボ群の 29.9%と比較して高かった。プラセボ群に対するレベチラセタム群のオッズ比は 8.391［両側 95%信頼区間：4.322, 16.961］であった。

表 2.7.6.1.1-16　強直間代発作回数の 50%レスポンダーレート（評価期間）：FAS

強直間代発作	全体		中国人		日本人	
	PBO 群 (N=109)	LEV 群 (N=117)	PBO 群 (N=97)	LEV 群 (N=103)	PBO 群 (N=12)	LEV 群 (N=14)
頻度分布						
n [a] / Total [b] (%) [95%CI]	33/97 (34.0) [25.0, 44.8]	82/108 (75.9) [66.7, 83.6]	26/87 (29.9) [20.8, 41.1]	74/97 (76.3) [66.6, 84.3]	7/10 (70.0) [34.8, 93.3]	8/11 (72.7) [39.0, 94.0]
Logistic 回帰分析 [c]						
オッズ比 (LEV 群 vs PBO 群) [両側 Wald 95%CI] p 値 [d]	6.694 [3.609, 12.840] <0.0001		8.391 [4.322, 16.961] <0.0001		1.101 [0.149, 7.659] 0.9260	

CI：信頼区間、LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ
a)　50%レスポンダーの被験者数
b)　評価可能例数：発作データが収集された被験者数
c)　投与群、国及び併合観察期間における週あたりの強直間代発作回数を予測因子とした Logistic 回帰分析
d)　Wald カイ二乗検定
N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 8.0.2.5.1、Table 8.1.2.5.1、Table 8.2.2.5.1

iii) 評価期間における強直間代発作消失被験者の割合（FAS）

評価期間における強直間代発作消失被験者の割合を表 2.7.6.1.1-17 に示した。

全体では、評価期間における強直間代発作消失被験者の割合は、レベチラセタム群で 29.6%であり、プラセボ群の 3.1%と比較して高かった（p<0.0001）。プラセボ群に対するレベチラセタム群のオッズ比は 14.237［両側 95%信頼区間：5.057, 54.585］であった（p<0.0001）。

日本人被験者では、評価期間における強直間代発作消失被験者の割合は、レベチラセタム群で 45.5%であり、プラセボ群の 0%と比較して高かった。プラセボ群に対するレベチラセタム群のオッズ比は 13.332［両側 95%信頼区間：1.159, 4799.877］であった。

中国人被験者では、評価期間における強直間代発作消失被験者の割合は、レベチラセタム群で 27.8%であり、プラセボ群の 3.4%と比較して高かった。プラセボ群に対するレベチラセタム群のオッズ比は 12.676［両側 95%信頼区間：4.401, 49.253］であった。

表 2.7.6.1.1-17　強直間代発作消失被験者の割合（評価期間）：FAS

強直間代発作	全体		中国人		日本人	
	PBO 群 (N=109)	LEV 群 (N=117)	PBO 群 (N=97)	LEV 群 (N=103)	PBO 群 (N=12)	LEV 群 (N=14)
頻度分布						
n [a] / Total [b] (%) [両側 95%CI] p 値 [c]	3/97 (3.1) [0.6, 8.8] —	32/108 (29.6) [21.2, 39.2] <0.0001	3/87 (3.4) [0.7, 9.7] —	27/97 (27.8) [19.2, 37.9] <0.0001	0/10 (0.0) [0.0, 30.8] —	5/11 (45.5) [16.7, 76.6] 0.0351
Logistic 回帰分析 [d]						
オッズ比 (LEV 群 vs PBO 群) [両側 Wald 95%CI] p 値 [e]	14.237 [5.057, 54.585] <0.0001		12.676 [4.401, 49.253] <0.0001		13.332 [1.159, 4799.877] 0.1072	

CI：信頼区間、LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ
a)　発作消失被験者数：週あたりの強直間代発作回数が 0 の被験者数
b)　評価可能例数：発作データが収集された被験者数
c)　Fisher の両側正確確率検定
d)　投与群、国及び併合観察期間における週あたりの強直間代発作回数を予測因子とした Logistic 回帰分析
e)　Wald カイ二乗検定
N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 8.0.2.6.1、Table 8.1.2.6.1、Table 8.2.2.6.1

3)　その他の主な評価項目

i)　治療期間における週あたりの強直間代発作回数及び強直間代発作回数の変化量（FAS）

治療期間（用量調整期間+評価期間）の週あたりの強直間代発作回数、併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少数及び共分散分析による解析結果を表 2.7.6.1.1-18 に示した。

全体では、レベチラセタム群及びプラセボ群の週あたりの強直間代発作回数の中央値（Q1～Q3）は、併合観察期間でそれぞれ 0.89（0.50～1.72）及び 0.83（0.51～1.19）であり、治療期間でそれぞれ 0.16（0.03～0.81）及び 0.65（0.38～1.10）であった。

治療期間における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少数の中央値（Q1～Q3）は、レベチラセタム群で 0.57（0.36～1.00）及びプラセボ群で 0.17（−0.09～0.44）であった。強直間代発作回数減少数の最小二乗平均はそれぞれ 0.98 及び 0.17 であり、その群間差（レベチラセタム群 − プラセボ群）は 0.80 であった（p<0.0001）。

表 2.7.6.1.1-18　週あたりの強直間代発作回数及び強直間代発作回数減少数（治療期間、共分散分析）：FAS

強直間代発作	全体		中国人		日本人	
	PBO 群 (N=109)	LEV 群 (N=117)	PBO 群 (N=97)	LEV 群 (N=103)	PBO 群 (N=12)	LEV 群 (N=14)
併合観察期間の週あたりの発作回数						
例数	109	117	97	103	12	14
平均値 ± SD	1.25 ± 1.96	1.81 ± 3.00	1.11 ± 1.38	1.75 ± 2.42	2.37 ± 4.43	2.25 ± 5.85
中央値	0.83	0.89	0.88	0.89	0.63	0.51
Q1 – Q3	0.51 – 1.19	0.50 – 1.72	0.51 – 1.17	0.50 – 1.98	0.56 – 2.37	0.47 – 1.19
最小値 – 最大値	0.34 – 16.16	0.34 – 22.53	0.34 – 12.85	0.34 – 16.41	0.50 – 16.16	0.38 – 22.53
治療期間の週あたりの発作回数						
例数	109	117	97	103	12	14
平均値 ± SD	1.16 ± 2.67	0.75 ± 1.72	0.95 ± 1.34	0.74 ± 1.63	2.88 ± 7.11	0.86 ± 2.37
中央値	0.65	0.16	0.69	0.20	0.42	0.07
Q1 – Q3	0.38 – 1.10	0.03 – 0.81	0.40 – 1.02	0.03 – 0.95	0.25 – 1.84	0.00 – 0.75
最小値 – 最大値	0.00 – 25.29	0.00 – 12.44	0.00 – 11.91	0.00 – 12.44	0.00 – 25.29	0.00 – 9.00
治療期間における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少数						
例数	109	117	97	103	12	14
平均値 ± SD	0.09 ± 1.06	1.05 ± 1.78	0.17 ± 0.59	1.01 ± 1.42	−0.51 ± 2.75	1.38 ± 3.51
中央値	0.17	0.57	0.17	0.62	0.31	0.42
Q1 – Q3	−0.09 – 0.44	0.36 – 1.00	−0.09 – 0.41	0.36 – 1.09	−0.00 – 0.46	0.35 – 0.56
最小値 – 最大値	−9.12 – 1.86	−1.45 – 13.53	−2.86 – 1.86	−1.45 – 9.55	−9.12 – 1.24	−0.17 – 13.53
共分散分析 a)						
LSM ± SE	0.17 (0.12)	0.98 (0.12)	0.29 (0.08)	0.90 (0.08)	−0.53 (0.88)	1.40 (0.82)
[95%CI]	[−0.07, 0.42]	[0.74, 1.21]	[0.12, 0.45]	[0.73, 1.06]	[−2.35, 1.30]	[−0.29, 3.09]
群間差 (LEV 群 – PBO 群)						
LSM ± SE	0.80 (0.17)		0.61 (0.12)		1.92 (1.20)	
[95%CI]	[0.47, 1.14]		[0.38, 0.84]		[−0.57, 4.41]	
p 値	<0.0001		<0.0001		0.1236	

CI：信頼区間、LEV：レベチラセタム、LSM：最小二乗平均、PBO：プラセボ、SD：標準偏差、SE：標準誤差

a)　強直間代発作回数減少数を応答変数、投与群及び国を因子、併合観察期間の週あたりの強直間代発作回数を共変量とする共分散分析

N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 8.0.3.1.1、Table 8.0.3.2.1、Table 8.1.3.1.1、Table 8.1.3.2.1、Table 8.2.3.1.1、Table 8.2.3.2.1

ii)　評価期間における週あたりの強直間代発作回数及び強直間代発作回数の変化量（FAS）

評価期間における週あたりの強直間代発作回数、併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少数及び共分散分析による解析結果を表 2.7.6.1.1-19 に示した。

全体では、レベチラセタム群及びプラセボ群の週あたりの強直間代発作回数の中央値（Q1～Q3）は、併合観察期間でそれぞれ 0.89（0.50～1.82）及び 0.79（0.51～1.17）であり、評価期間でそれぞれ 0.13（0.00～0.67）及び 0.57（0.31～1.14）であった。

評価期間における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少数の中央値（Q1～Q3）は、レベチラセタム群で 0.58（0.38～1.08）及びプラセボ群で 0.22（−0.14～0.50）であった。強直間代発作回数減少数の最小二乗平均はそれぞれ 0.90 及び 0.25 であり、その群間差（レベチラセタム群 − プラセボ群）は 0.65 であった（p<0.0001）。

表 2.7.6.1.1-19　週あたりの強直間代発作回数及び強直間代発作回数減少数（評価期間、共分散分析）：FAS

強直間代発作	全体		中国人		日本人	
	PBO 群 (N=109)	LEV 群 (N=117)	PBO 群 (N=97)	LEV 群 (N=103)	PBO 群 (N=12)	LEV 群 (N=14)
併合観察期間における週あたりの発作回数						
例数	97	108	87	97	10	11
平均値 ± SD	1.11 ± 1.40	1.68 ± 2.37	1.10 ± 1.44	1.80 ± 2.48	1.18 ± 0.94	0.62 ± 0.30
中央値	0.79	0.89	0.83	0.94	0.63	0.51
Q1 – Q3	0.51 – 1.17	0.50 – 1.82	0.51 – 1.17	0.51 – 1.98	0.60 – 2.07	0.38 – 0.64
最小値 – 最大値	0.34 – 12.85	0.34 – 16.41	0.34 – 12.85	0.34 – 16.41	0.50 – 2.80	0.38 – 1.21
評価期間における週あたりの発作回数						
例数	97	108	87	97	10	11
平均値 ± SD	0.97 ± 1.59	0.69 ± 1.73	1.00 ± 1.66	0.73 ± 1.82	0.71 ± 0.66	0.28 ± 0.48
中央値	0.57	0.13	0.60	0.13	0.29	0.06
Q1 – Q3	0.31 – 1.14	0.00 – 0.67	0.32 – 1.14	0.00 – 0.69	0.24 – 1.31	0.00 – 0.40
最小値 – 最大値	0.00 – 13.19	0.00 – 14.38	0.00 – 13.19	0.00 – 14.38	0.13 – 1.91	0.00 – 1.53
評価期間における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少数						
例数	97	108	87	97	10	11
平均値 ± SD	0.14 ± 0.90	1.00 ± 1.58	0.10 ± 0.91	1.07 ± 1.64	0.46 ± 0.72	0.34 ± 0.50
中央値	0.22	0.58	0.18	0.63	0.37	0.38
Q1 – Q3	−0.14 – 0.50	0.38 – 1.08	−0.17 – 0.50	0.38 – 1.09	0.26 – 0.51	0.32 – 0.47
最小値 – 最大値	−6.53 – 1.79	−1.00 – 11.64	−6.53 – 1.78	−1.00 – 11.64	−0.92 – 1.79	−0.89 – 1.21
共分散分析 [a)]						
LSM ± SE	0.25 ± 0.11	0.90 ± 0.11	0.23 ± 0.12	0.95 ± 0.12	0.30 ± 0.17	0.48 ± 0.16
[95%CI]	[0.02, 0.47]	[0.69, 1.11]	[−0.01, 0.47]	[0.72, 1.18]	[−0.04, 0.65]	[0.15, 0.81]
群間差 (LEV 群 – PBO 群)						
LSM ± SE	0.65 ± 0.15		0.72 ± 0.17		0.18 ± 0.24	
[95%CI]	[0.35, 0.96]		[0.39, 1.06]		[−0.32, 0.68]	
p 値	<0.0001		<0.0001		0.4540	

CI：信頼区間、LEV：レベチラセタム、LSM：最小二乗平均、PBO：プラセボ、SD：標準偏差、SE：標準誤差

a)　強直間代発作回数減少数を応答変数、投与群及び国を因子、併合観察期間の週あたりの強直間代発作回数を共変量とする共分散分析

N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 8.0.3.3.1、Table 8.0.3.4.1、Table 8.1.3.3.1、Table 8.1.3.4.1、Table 8.2.3.3.1、Table 8.2.3.4.1

iii) Visit ごとの併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率（FAS）

Visit ごとの併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率を表 2.7.6.1.1-20（全体）、表 2.7.6.1.1-21（中国人）及び表 2.7.6.1.1-22（日本人）に示した。

全体において、Visit ごとの併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値は、レベチラセタム群の Visit 3～Visit 9（治療期間）で 82.79%～100.00%であり、プラセボ群の 14.29%～46.72%より高かった。

表 2.7.6.1.1-20　Visit ごとの併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率（全体）：FAS

	PBO 群 (N=109)					LEV 群 (N=117)				
	例数	平均値 ± SD	中央値	Q1 – Q3	最小値 – 最大値	例数	平均値 ± SD	中央値	Q1 – Q3	最小値 – 最大値
週あたりの強直間代発作回数										
Visit 3	109	1.29 ± 2.97	0.70	0.25 – 1.25	0.00 – 26.75	117	0.81 ± 1.81	0.00	0.00 – 0.75	0.00 – 10.00
Visit 4	107	1.10 ± 2.49	0.58	0.25 – 1.17	0.00 – 23.33	111	0.81 ± 1.73	0.22	0.00 – 0.91	0.00 – 11.75
Visit 5	103	0.93 ± 1.18	0.58	0.25 – 1.40	0.00 – 9.03	108	0.68 ± 1.77	0.00	0.00 – 0.75	0.00 – 13.34
Visit 6	97	0.92 ± 1.66	0.50	0.23 – 1.08	0.00 – 14.84	108	0.76 ± 2.09	0.00	0.00 – 0.75	0.00 – 13.50
Visit 7	92	0.94 ± 1.43	0.50	0.25 – 1.24	0.00 – 11.25	107	0.65 ± 1.66	0.00	0.00 – 0.50	0.00 – 14.75
Visit 8	70	0.82 ± 1.25	0.56	0.00 – 1.17	0.00 – 9.80	85	0.36 ± 0.75	0.00	0.00 – 0.48	0.00 – 4.50
Visit 9	60	0.62 ± 0.67	0.50	0.22 – 0.98	0.00 – 3.50	79	0.29 ± 0.60	0.00	0.00 – 0.27	0.00 – 2.75
最終来院時 [a)]	109	0.77 ± 2.45	0.00	0.00 – 0.75	0.00 – 23.00	117	0.75 ± 2.03	0.00	0.00 – 0.72	0.00 – 16.71
併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少数										
Visit 3	109	−0.03 ± 1.39	0.13	−0.34 – 0.51	−10.59 – 3.21	117	1.00 ± 1.69	0.52	0.38 – 1.21	−1.92 – 13.53
Visit 4	107	0.16 ± 0.96	0.27	−0.12 – 0.55	−7.17 – 2.60	111	0.86 ± 1.20	0.51	0.38 – 1.02	−1.34 – 6.36
Visit 5	103	0.18 ± 0.75	0.26	−0.12 – 0.51	−1.69 – 3.82	108	1.00 ± 1.59	0.53	0.38 – 1.15	−3.63 – 10.64
Visit 6	97	0.19 ± 0.90	0.29	−0.10 – 0.62	−4.19 – 2.46	108	0.93 ± 1.73	0.55	0.38 – 1.14	−5.39 – 10.99
Visit 7	92	0.20 ± 0.78	0.25	−0.10 – 0.61	−2.61 – 1.96	107	1.03 ± 1.70	0.52	0.36 – 1.14	−1.61 – 11.99
Visit 8	70	0.12 ± 1.10	0.28	−0.16 – 0.56	−7.54 – 1.53	85	1.02 ± 1.72	0.63	0.38 – 1.02	−0.59 – 12.11
Visit 9	60	0.31 ± 0.61	0.26	0.00 – 0.65	−0.92 – 1.99	79	1.05 ± 1.68	0.56	0.38 – 1.15	−1.53 – 11.49
最終来院時 [a)]	109	0.49 ± 1.64	0.51	0.34 – 0.84	−7.54 – 10.85	117	1.06 ± 1.82	0.56	0.38 – 0.99	−0.86 – 12.49
併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率 (%)										
Visit 3	109	3.44 ± 77.82	14.29	−35.94 – 60.16	−334.52 – 100.00	117	68.87 ± 45.01	100.00	46.69 – 100.00	−128.11 – 100.00
Visit 4	107	18.41 ± 62.46	27.88	−17.86 – 60.71	−161.90 – 100.00	111	64.58 ± 49.02	82.79	39.56 – 100.00	−161.90 – 100.00
Visit 5	103	12.73 ± 86.33	33.57	−20.00 – 71.94	−433.33 – 100.00	108	71.30 ± 41.92	100.00	45.09 – 100.00	−96.43 – 100.00
Visit 6	97	8.78 ± 123.25	40.86	−9.62 – 65.43	−883.33 – 100.00	108	71.01 ± 47.54	100.00	53.30 – 100.00	−96.43 – 100.00
Visit 7	92	17.86 ± 79.12	38.02	−13.02 – 72.16	−292.86 – 100.00	107	66.87 ± 53.03	100.00	42.86 – 100.00	−214.29 – 100.00
Visit 8	70	17.21 ± 86.72	37.43	−23.78 – 100.00	−334.00 – 100.00	85	75.85 ± 41.09	100.00	69.44 – 100.00	−100.00 – 100.00
Visit 9	60	29.82 ± 71.99	46.72	−1.15 – 84.26	−237.50 – 100.00	79	78.99 ± 53.97	100.00	60.71 – 100.00	−328.57 – 100.00
最終来院時 [a)]	109	47.68 ± 113.16	100.00	34.52 – 100.00	−883.33 – 100.00	117	71.15 ± 41.23	100.00	48.95 – 100.00	−87.10 – 100.00

LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ、SD：標準偏差

a)　治療期間の最終来院時

N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 8.0.3.5、Table 8.0.3.6、Table 8.0.3.7

表 2.7.6.1.1-21　Visit ごとの併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率（中国人）：FAS

	PBO 群 (N=97)					LEV 群 (N=103)				
	例数	平均値 ± SD	中央値	Q1 – Q3	最小値 – 最大値	例数	平均値 ± SD	中央値	Q1 – Q3	最小値 – 最大値
週あたりの強直間代発作回数										
Visit 3	97	1.03 ± 1.68	0.66	0.25 – 1.25	0.00 – 14.44	103	0.81 ± 1.73	0.23	0.00 – 0.75	0.00 – 10.00
Visit 4	96	0.87 ± 1.23	0.54	0.25 – 1.11	0.00 – 10.25	100	0.87 ± 1.81	0.25	0.00 – 1.00	0.00 – 11.75
Visit 5	93	0.90 ± 1.16	0.58	0.25 – 1.30	0.00 – 9.03	97	0.74 ± 1.85	0.00	0.00 – 0.75	0.00 – 13.34
Visit 6	87	0.97 ± 1.74	0.52	0.25 – 1.09	0.00 – 14.84	97	0.82 ± 2.19	0.00	0.00 – 0.75	0.00 – 13.50
Visit 7	82	0.96 ± 1.49	0.50	0.25 – 1.25	0.00 – 11.25	96	0.69 ± 1.73	0.10	0.00 – 0.70	0.00 – 14.75
Visit 8	62	0.85 ± 1.32	0.74	0.00 – 1.17	0.00 – 9.80	75	0.39 ± 0.78	0.00	0.00 – 0.50	0.00 – 4.50
Visit 9	53	0.62 ± 0.68	0.50	0.22 – 0.97	0.00 – 3.50	69	0.28 ± 0.59	0.00	0.00 – 0.27	0.00 – 2.75
最終来院時 [a)]	97	0.59 ± 1.24	0.19	0.00 – 0.75	0.00 – 9.80	103	0.73 ± 1.87	0.00	0.00 – 0.75	0.00 – 16.71
併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少数										
Visit 3	97	0.08 ± 0.95	0.13	−0.34 – 0.51	−5.77 – 3.21	103	0.94 ± 1.28	0.60	0.37 – 1.29	−1.92 – 7.66
Visit 4	96	0.24 ± 0.64	0.27	−0.10 – 0.57	−1.65 – 2.60	100	0.91 ± 1.25	0.66	0.38 – 1.03	−1.34 – 6.36
Visit 5	93	0.20 ± 0.75	0.26	−0.10 – 0.51	−1.69 – 3.82	97	1.06 ± 1.67	0.63	0.38 – 1.15	−3.63 – 10.64
Visit 6	87	0.13 ± 0.89	0.26	−0.14 – 0.57	−4.19 – 2.46	97	0.98 ± 1.82	0.63	0.38 – 1.15	−5.39 – 10.99
Visit 7	82	0.17 ± 0.78	0.25	−0.13 – 0.58	−2.61 – 1.96	96	1.11 ± 1.77	0.62	0.36 – 1.15	−1.61 – 11.99
Visit 8	62	0.06 ± 1.14	0.26	−0.23 – 0.56	−7.54 – 1.53	75	1.09 ± 1.82	0.64	0.38 – 1.04	−0.59 – 12.11
Visit 9	53	0.27 ± 0.61	0.26	−0.10 – 0.65	−0.92 – 1.99	69	1.15 ± 1.76	0.63	0.38 – 1.15	−0.84 – 11.49
最終来院時 [a)]	97	0.53 ± 1.54	0.51	0.30 – 0.84	−7.54 – 10.85	103	1.02 ± 1.66	0.60	0.38 – 1.02	−0.86 – 12.49
併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率 (%)										
Visit 3	97	4.38 ± 78.69	18.73	−35.94 – 60.16	−334.52 – 100.00	103	67.38 ± 45.37	92.85	39.60 – 100.00	−128.11 – 100.00
Visit 4	96	19.35 ± 60.96	27.11	−9.69 – 58.93	−161.90 – 100.00	100	63.09 ± 50.04	78.72	40.16 – 100.00	−161.90 – 100.00
Visit 5	93	13.37 ± 86.14	33.57	−9.13 – 71.35	−433.33 – 100.00	97	69.88 ± 42.46	100.00	44.64 – 100.00	−96.43 – 100.00
Visit 6	87	3.72 ± 127.24	36.29	−15.45 – 60.71	−883.33 – 100.00	97	71.13 ± 47.53	100.00	56.43 – 100.00	−96.43 – 100.00
Visit 7	82	16.40 ± 80.29	36.17	−14.94 – 75.45	−292.86 – 100.00	96	67.81 ± 47.10	98.36	41.96 – 100.00	−180.61 – 100.00
Visit 8	62	12.32 ± 90.83	28.65	−33.33 – 100.00	−334.00 – 100.00	75	74.04 ± 41.87	100.00	50.89 – 100.00	−100.00 – 100.00
Visit 9	53	26.94 ± 75.66	43.43	−9.13 – 84.89	−237.50 – 100.00	69	83.79 ± 28.15	100.00	62.86 – 100.00	−44.05 – 100.00
最終来院時 [a)]	97	45.46 ± 118.59	91.07	33.33 – 100.00	−883.33 – 100.00	103	69.23 ± 42.35	100.00	43.75 – 100.00	−87.10 – 100.00

LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ、SD：標準偏差

a)　治療期間の最終来院時

N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 8.1.3.5、Table 8.1.3.6、Table 8.1.3.7

表 2.7.6.1.1-22　Visit ごとの併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率（日本人）：FAS

	PBO 群 (N=12)					LEV 群 (N=14)				
	例数	平均値 ± SD	中央値	Q1 – Q3	最小値 – 最大値	例数	平均値 ± SD	中央値	Q1 – Q3	最小値 – 最大値
週あたりの強直間代発作回数										
Visit 3	12	3.35 ± 7.51	0.88	0.38 – 1.63	0.00 – 26.75	14	0.84 ± 2.40	0.00	0.00 – 0.23	0.00 – 9.00
Visit 4	11	3.13 ± 6.82	1.00	0.25 – 2.75	0.00 – 23.33	11	0.18 ± 0.34	0.00	0.00 – 0.50	0.00 – 1.00
Visit 5	10	1.20 ± 1.34	0.75	0.00 – 1.75	0.00 – 3.75	11	0.15 ± 0.34	0.00	0.00 – 0.00	0.00 – 1.00
Visit 6	10	0.47 ± 0.54	0.34	0.00 – 1.00	0.00 – 1.50	11	0.20 ± 0.34	0.00	0.00 – 0.26	0.00 – 1.00
Visit 7	10	0.78 ± 0.85	0.36	0.23 – 1.17	0.00 – 2.75	11	0.27 ± 0.60	0.00	0.00 – 0.25	0.00 – 2.00
Visit 8	8	0.54 ± 0.54	0.30	0.23 – 0.92	0.00 – 1.45	10	0.13 ± 0.40	0.00	0.00 – 0.00	0.00 – 1.25
Visit 9	7	0.61 ± 0.59	0.50	0.25 – 1.00	0.00 – 1.75	10	0.30 ± 0.64	0.00	0.00 – 0.25	0.00 – 2.00
最終来院時 [a)]	12	2.21 ± 6.57	0.00	0.00 – 0.88	0.00 – 23.00	14	0.92 ± 3.05	0.00	0.00 – 0.20	0.00 – 11.50
併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少数										
Visit 3	12	−0.97 ± 3.17	−0.07	−0.52 – 0.51	−10.59 – 0.92	14	1.41 ± 3.51	0.49	0.38 – 0.64	−0.62 – 13.53
Visit 4	11	−0.59 ± 2.31	0.35	−0.68 – 0.51	−7.17 – 1.38	11	0.43 ± 0.29	0.38	0.19 – 0.51	0.14 – 1.21
Visit 5	10	−0.02 ± 0.78	0.18	−0.93 – 0.65	−1.15 – 0.92	11	0.47 ± 0.30	0.47	0.38 – 0.51	0.04 – 1.21
Visit 6	10	0.71 ± 0.86	0.63	0.31 – 1.07	−0.90 – 2.26	11	0.42 ± 0.38	0.47	0.26 – 0.52	−0.36 – 1.21
Visit 7	10	0.40 ± 0.83	0.30	0.21 – 0.76	−0.90 – 1.67	11	0.34 ± 0.63	0.38	0.26 – 0.64	−1.36 – 1.21
Visit 8	8	0.59 ± 0.49	0.32	0.27 – 0.94	0.24 – 1.47	10	0.49 ± 0.31	0.47	0.38 – 0.51	−0.06 – 1.21
Visit 9	7	0.61 ± 0.59	0.40	0.25 – 0.92	0.10 – 1.80	10	0.31 ± 0.70	0.41	0.38 – 0.51	−1.53 – 1.21
最終来院時 [a)]	12	0.16 ± 2.32	0.56	0.43 – 0.92	−6.84 – 2.80	14	1.33 ± 2.81	0.51	0.38 – 0.99	0.01 – 11.03
併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率 (%)										
Visit 3	12	−4.15 ± 73.03	−12.14	−48.22 – 47.98	−132.00 – 100.00	14	79.86 ± 42.18	100.00	60.05 – 100.00	−52.26 – 100.00
Visit 4	11	10.16 ± 77.19	51.50	−44.36 – 67.26	−107.14 – 100.00	11	78.05 ± 37.62	100.00	21.43 – 100.00	15.71 – 100.00
Visit 5	10	6.74 ± 92.55	25.83	−44.64 – 100.00	−190.00 – 100.00	11	83.77 ± 36.19	100.00	100.00 – 100.00	5.71 – 100.00
Visit 6	10	52.77 ± 75.63	71.68	51.79 – 100.00	−148.57 – 100.00	11	69.97 ± 49.95	100.00	43.81 – 100.00	−57.14 – 100.00
Visit 7	10	29.84 ± 71.43	52.24	32.50 – 62.59	−148.57 – 100.00	11	58.67 ± 93.05	100.00	50.89 – 100.00	−214.29 – 100.00
Visit 8	8	55.16 ± 19.69	50.26	45.29 – 57.82	34.52 – 100.00	10	89.46 ± 33.32	100.00	100.00 – 100.00	−5.36 – 100.00
Visit 9	7	51.70 ± 27.00	50.00	34.52 – 64.29	17.14 – 100.00	10	45.91 ± 133.68	100.00	50.89 – 100.00	−328.57 – 100.00
最終来院時 [a)]	12	65.64 ± 51.09	100.00	47.83 – 100.00	−42.29 – 100.00	14	85.26 ± 29.24	100.00	83.14 – 100.00	1.79 – 100.00

LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ、SD：標準偏差

a)　治療期間の最終来院時

N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 8.2.3.5、Table 8.2.3.6、Table 8.2.3.7

iv) 治療期間及び評価期間における強直間代発作回数の 75%レスポンダーレート（FAS）

週あたりの強直間代発作回数が併合観察期間に比べて 75%以上減少した被験者の割合を 75%レスポンダーレートとした。

治療期間（用量調整期間+評価期間）及び評価期間における強直間代発作回数の 75%レスポンダーレートを表 2.7.6.1.1-23 に示した。

全体では、治療期間における強直間代発作回数の 75%レスポンダーレートは、レベチラセタム群で 52.1%であり、プラセボ群の 10.1%と比較して高かった。プラセボ群に対するレベチラセタム群のオッズ比は 11.288［両側 95%信頼区間：5.624, 24.381］であった（p<0.0001）。

評価期間における強直間代発作回数の 75%レスポンダーレートは、レベチラセタム群で 58.3%であり、プラセボ群の 12.4%と比較して高かった。プラセボ群に対するレベチラセタム群のオッズ比は 10.417［両側 95%信頼区間：5.231, 22.143］であった（p<0.0001）。

表 2.7.6.1.1-23　強直間代発作回数の 75%レスポンダーレート：FAS

強直間代発作	全体		中国人		日本人	
	PBO 群 (N=109)	LEV 群 (N=117)	PBO 群 (N=97)	LEV 群 (N=103)	PBO 群 (N=12)	LEV 群 (N=14)
治療期間						
頻度分布						
n [a] / Total [b] (%) [95%CI]	11/109 (10.1) [5.1, 17.3]	61/117 (52.1) [42.7, 61.5]	9/97 (9.3) [4.3, 16.9]	52/103 (50.5) [40.5, 60.5]	2/12 (16.7) [2.1, 48.4]	9/14 (64.3) [35.1, 87.2]
Logistic 回帰分析 [c]						
オッズ比 (LEV 群 vs PBO 群) [両側 Wald 95%CI] p 値 [d]	11.288 [5.624, 24.381] <0.0001		11.736 [5.523, 27.310] <0.0001		7.852 [1.477, NE] 0.0276	
評価期間						
頻度分布						
n [a] / Total [b] (%) [95%CI]	12/97 (12.4) [6.6, 20.6]	63/108 (58.3) [48.5, 67.7]	11/87 (12.6) [6.5, 21.5]	56/97 (57.7) [47.3, 67.7]	1/10 (10.0) [0.3, 44.5]	7/11 (63.6) [30.8, 89.1]
Logistic 回帰分析 [c]						
オッズ比 (LEV 群 vs PBO 群) [両側 Wald 95%CI] p 値 [d]	10.417 [5.231, 22.143] <0.0001		10.153 [4.913, 22.510] <0.0001		6.628 [0.988, 69.068] 0.0872	

CI：信頼区間、LEV：レベチラセタム、NE：評価せず、PBO：プラセボ
a)　75%レスポンダーの被験者数
b)　評価可能例数：発作データが収集された被験者数
c)　投与群、国及び併合観察期間における週あたりの強直間代発作回数を予測因子とした Logistic 回帰分析
d)　Wald カイ二乗検定
N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 8.0.3.8、Table 8.0.3.11、Table 8.1.3.8、Table 8.1.3.11、Table 8.2.3.8、Table 8.2.3.11

v) 治療期間及び評価期間における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率の分類（FAS）

治療期間（用量調整期間+評価期間）及び評価期間における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率の分類を表 2.7.6.1.1-24 に示した。

全体では、週あたりの強直間代発作回数減少率の分類は、治療期間及び評価期間共に、悪化例がプラセボ群に多く、有効例がレベチラセタム群に多かった。

表 2.7.6.1.1-24　併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率の分類：FAS

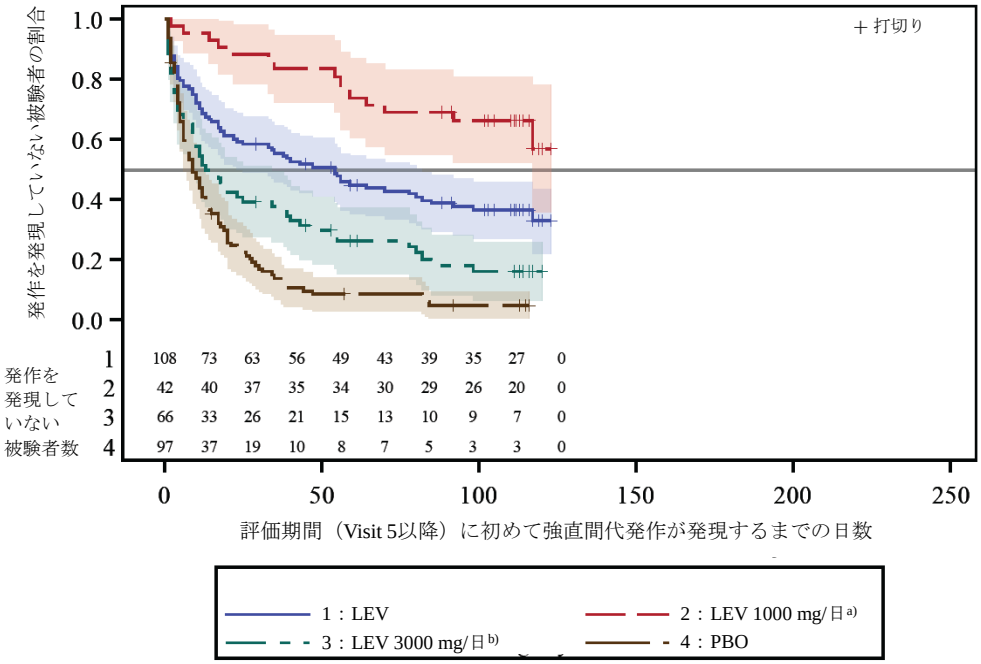
強直間代発作	全体		中国人		日本人	
	PBO 群 (N=109)	LEV 群 (N=117)	PBO 群 (N=97)	LEV 群 (N=103)	PBO 群 (N=12)	LEV 群 (N=14)
治療期間						
例数	109	117	97	103	12	14
−25%未満	23 (21.1)	3 (2.6)	21 (21.6)	2 (1.9)	2 (16.7)	1 (7.1)
−25%以上 25%未満	34 (31.2)	12 (10.3)	31 (32.0)	11 (10.7)	3 (25.0)	1 (7.1)
25%以上 50%未満	21 (19.3)	11 (9.4)	18 (18.6)	11 (10.7)	3 (25.0)	0
50%以上 75%未満	20 (18.3)	30 (25.6)	18 (18.6)	27 (26.2)	2 (16.7)	3 (21.4)
75%以上 100%未満	9 (8.3)	32 (27.4)	8 (8.2)	28 (27.2)	1 (8.3)	4 (28.6)
100%	2 (1.8)	29 (24.8)	1 (1.0)	24 (23.3)	1 (8.3)	5 (35.7)
評価期間						
例数	97	108	87	97	10	11
−25%未満	20 (20.6)	4 (3.7)	19 (21.8)	3 (3.1)	1 (10.0)	1 (9.1)
−25%以上 25%未満	23 (23.7)	9 (8.3)	22 (25.3)	8 (8.2)	1 (10.0)	1 (9.1)
25%以上 50%未満	20 (20.6)	13 (12.0)	19 (21.8)	12 (12.4)	1 (10.0)	1 (9.1)
50%以上 75%未満	21 (21.6)	19 (17.6)	15 (17.2)	18 (18.6)	6 (60.0)	1 (9.1)
75%以上 100%未満	6 (6.2)	24 (22.2)	5 (5.7)	22 (22.7)	1 (10.0)	2 (18.2)
100%	6 (6.2)	39 (36.1)	6 (6.9)	34 (35.1)	0	5 (45.5)

LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ
N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 8.0.3.10、Table 8.0.3.12、Table 8.1.3.10、Table 8.1.3.12、Table 8.2.3.10、Table 8.2.3.12

vi) 評価期間（Visit 5 以降）に初めて強直間代発作が発現するまでの日数（FAS）

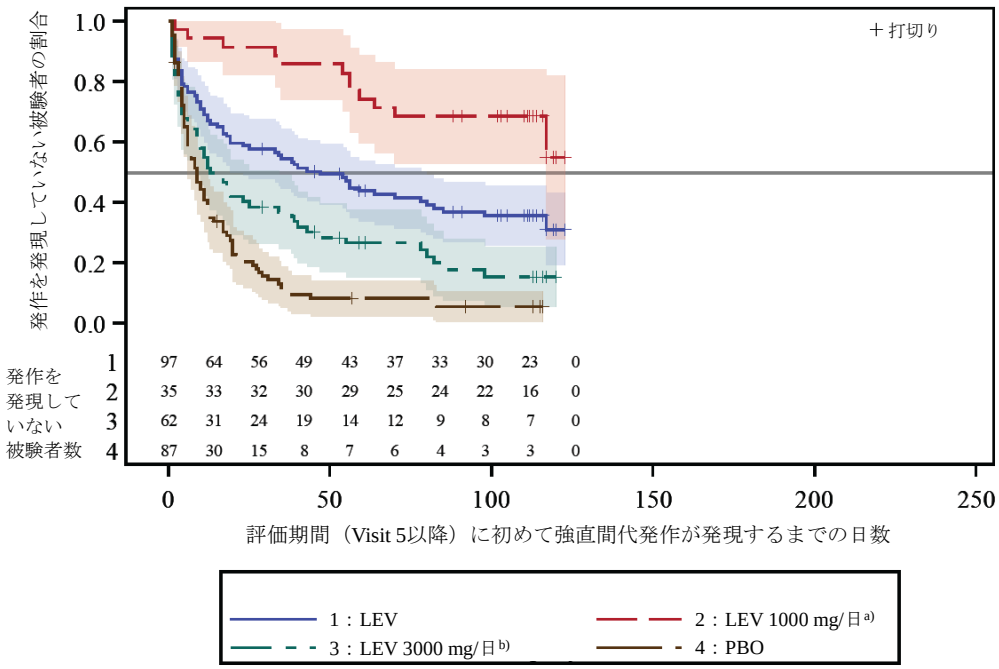
評価期間（Visit 5 以降）に初めて強直間代発作が発現するまでの日数を示した Kaplan-Meier プロットを図 2.7.6.1.1-2（全体）、図 2.7.6.1.1-3（中国人）及び図 2.7.6.1.1-4（日本人）に示した。

全体では、評価期間に初めて強直間代発作が発現するまでの日数の中央値は、レベチラセタム群で 54 日及びプラセボ群で 9 日であり、レベチラセタム群の方が長かった。



LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ
a)　用量調整期間の投与開始後 8 週間に強直間代発作が認められず、レベチラセタム 1000 mg/日を継続投与した被験者
b)　用量調整期間の投与開始後 8 週間に強直間代発作が認められ、レベチラセタム 3000 mg/日まで増量した被験者。Fallback オプションにより 2000 mg/日へ減量した被験者も含む
N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Figure 2.0.2

図 2.7.6.1.1-2　評価期間に初めて強直間代発作が発現するまでの日数（全体）（FAS）



LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ
a)　用量調整期間の投与開始後 8 週間に強直間代発作が認められず、レベチラセタム 1000 mg/日を継続投与した被験者
b)　用量調整期間の投与開始後 8 週間に強直間代発作が認められ、レベチラセタム 3000 mg/日まで増量した被験者。Fallback オプションにより 2000 mg/日へ減量した被験者も含む
N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Figure 2.1.2

図 2.7.6.1.1-3　評価期間に初めて強直間代発作が発現するまでの日数（中国人）（FAS）