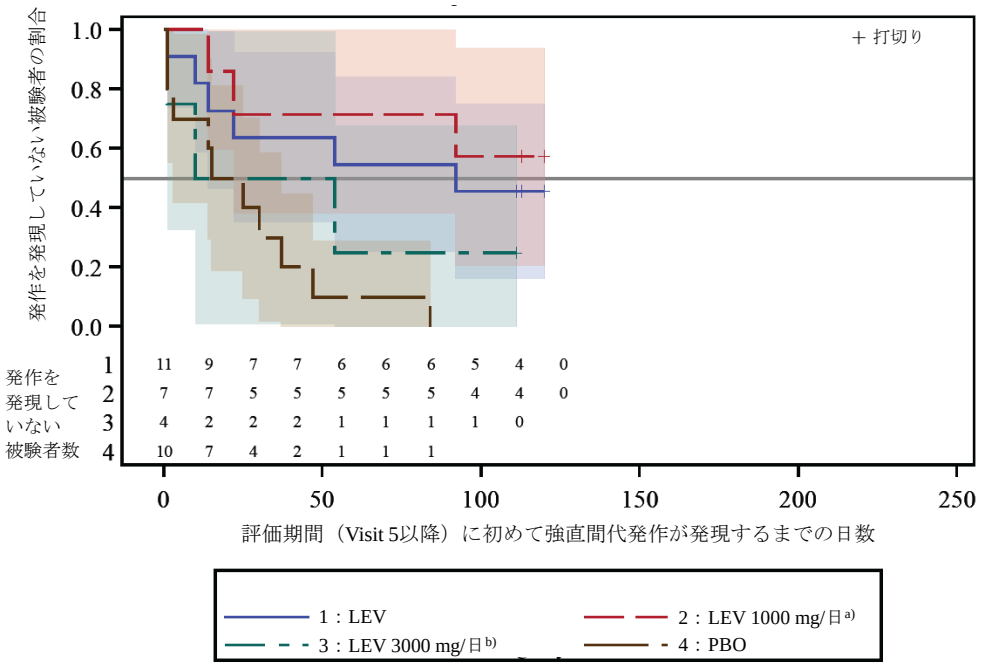


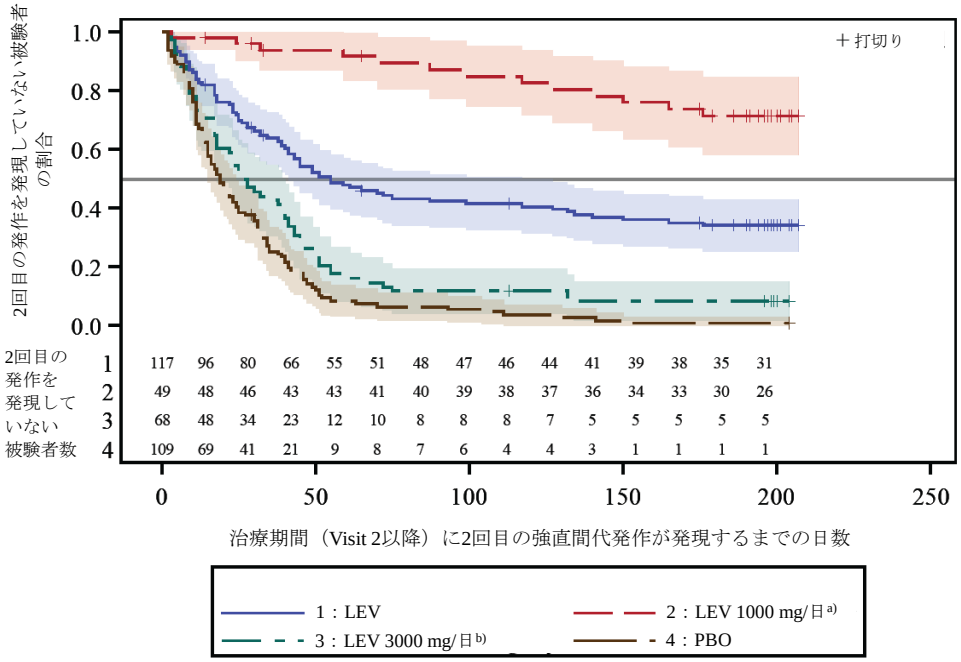

LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ
a) 用量調整期間の投与開始後 8 週間に強直間代発作が認められず、レベチラセタム 1000 mg/日を継続投与した被験者
b) 用量調整期間の投与開始後 8 週間に強直間代発作が認められ、レベチラセタム 3000 mg/日まで増量した被験者。Fallback オプションにより 2000 mg/日へ減量した被験者も含む
N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Figure 2.2.2

**図 2.7.6.1.1-4　評価期間に初めて強直間代発作が発現するまでの日数（日本人）（FAS）**

### vii) 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（FAS）

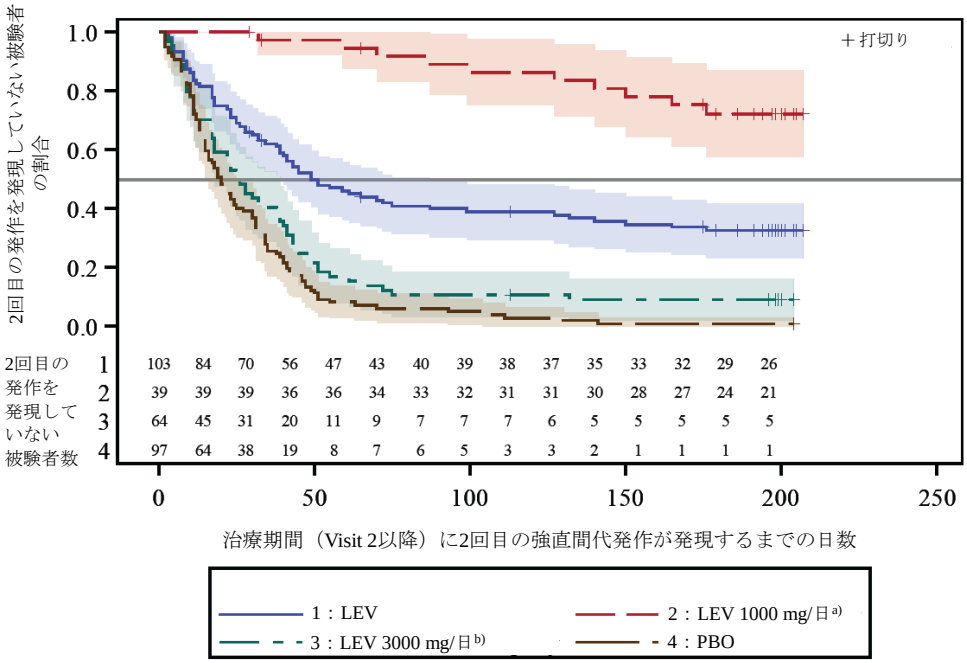
治療期間（Visit 2 以降）に 2 回目の強直間代発作が発現するまでの日数を示した Kaplan-Meier プロットを図 2.7.6.1.1-5（全体）、図 2.7.6.1.1-6（中国人）及び図 2.7.6.1.1-7（日本人）に示した。

全体では、治療期間に 2 回目の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 55 日及びプラセボ群で 19 日であり、レベチラセタム群の方が長かった。



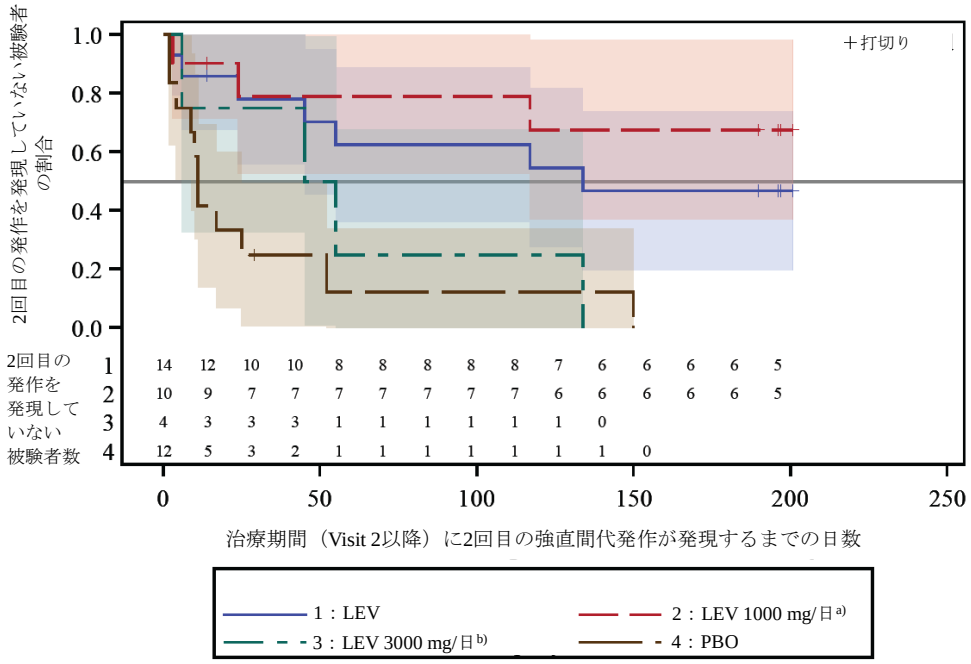

LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ
a)　用量調整期間の投与開始後 8 週間に強直間代発作が認められず、レベチラセタム 1000 mg/日を継続投与した被験者
b)　用量調整期間の投与開始後 8 週間に強直間代発作が認められ、レベチラセタム 3000 mg/日まで増量した被験者。Fallback オプションにより 2000 mg/日へ減量した被験者も含む
N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Figure 2.0.1

**図 2.7.6.1.1-5　治療期間に 2 回目の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 2.1.1

**図 2.7.6.1.1-6　治療期間に 2 回目の強直間代発作が発現するまでの日数（中国人）（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 2.2.1

**図 2.7.6.1.1-7　治療期間に 2 回目の強直間代発作が発現するまでの日数（日本人）（FAS）**

### viii）評価期間の全発作消失被験者の割合（FAS）

評価期間の全発作消失被験者の割合を表 2.7.6.1.1-25 に示した。

全体では、評価期間の全発作消失被験者の割合は、レベチラセタム群で 25.9%であり、プラセボ群の 2.1%と比較して高かった。

**表 2.7.6.1.1-25　全発作消失被験者の割合（評価期間）：FAS**

| 全発作 | 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) |
| n a) / Total b) (%) [95%CI] | 2/97 (2.1) [0.3, 7.3] | 28/108 (25.9) [18.0, 35.2] | 2/87 (2.3) [0.3, 8.1] | 24/97 (24.7) [16.5, 34.5] | 0/10 (0.0) [0.0, 30.8] | 4/11 (36.4) [10.9, 69.2] |

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：週あたりのすべての発作回数が 0 の被験者数
b)　評価可能例数：発作データが収集された被験者数
N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 8.0.3.18、Table 8.1.3.18、Table 8.2.3.18

### ix)　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（FAS）

治療期間（用量調整期間+評価期間）中に 3 ヵ月以上の強直間代発作消失が認められた被験者の割合を表 2.7.6.1.1-26 に示した。

全体では、治療期間中に 3 ヵ月以上の強直間代発作消失が認められた被験者の割合は、レベチラセタム群で 50.4%であり、プラセボ群の 11.9%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 10.206［両側 95%信頼区間：5.131, 21.566］であった（p<0.0001）。

**表 2.7.6.1.1-26　3 ヵ月以上の強直間代発作消失被験者の割合（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] | 13/109 (11.9) [6.5, 19.5] | 59/117 (50.4) [41.0, 59.8] | 11/97 (11.3) [5.8, 19.4] | 50/103 (48.5) [38.6, 58.6] | 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] | 10.206 [5.131, 21.566] <0.0001 | | 10.502 [5.025, 23.581] <0.0001 | | 7.839 [1.476, NE] 0.0276 | |

CI：信頼区間、LEV：レベチラセタム、NE：評価せず、PBO：プラセボ
a)　治療期間中に 3 ヵ月以上の強直間代発作消失が認められた被験者数
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 8.0.3.9、Table 8.1.3.9、Table 8.2.3.9

### x)　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（FAS）

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を、ミオクロニー発作発現日数の 50%レスポンダーレートとした。

Prospective Baseline にミオクロニー発作がレベチラセタム群 2 例（日本人 1 例、中国人 1 例）に認められた。日本人 1 例（被験者番号[redacted] の週あたりのミオクロニー発作発現日数は、Prospective Baseline では 1 日及び治療期間では 0.42 日であった。ミオクロニー発作発現日数減少率は 59.30%であり、本被験者はミオクロニー発作発現日数の 50%レスポンダーであった。中国人 1 例（被験者番号[redacted] は、Prospective Baseline の週あたりのミオクロニー発作発現日数が 3.25 日であったが、治療期間にミオクロニー発作は認められず、ミオクロニー発作消失被験者であった。

### 4)　部分集団解析

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、部分集団解析を実施した。

#### i)　性別

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を男女別に表 2.7.6.1.1-27 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減少率の中央値は、男性ではそれぞれ 83.08%及び 24.26%、女性ではそれぞれ 68.98%及び 12.92%であり、男女共にプラセボ群に比べてレベチラセタム群で週あたりの強直間代発作回数減少率は高かった。週あたりの強直間代発作回数減少率は、男女間で大きな違いはみられなかった。

**表 2.7.6.1.1-27　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（性別）：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) |
| 男性 | | | | | | |
| 例数 | 65 | 75 | 57 | 67 | 8 | 8 |
| 平均値 ± SD | 11.39 ± 54.41 | 72.12 ± 32.48 | 12.15 ± 51.92 | 70.08 ± 33.49 | 5.98 ± 73.96 | 89.23 ± 14.30 |
| 中央値 | 24.26 | 83.08 | 24.26 | 79.29 | 23.69 | 94.33 |
| [95%CI] | [1.79, 36.00] | [72.08, 91.84] | [0.26, 37.55] | [69.44, 90.60] | [−56.44, 85.97] | [78.95, 100.00] |
| Q1 – Q3 | −9.95 – 48.70 | 60.71 – 100.00 | −9.95 – 48.70 | 53.55 – 100.00 | −22.22 – 52.23 | 82.57 – 100.00 |
| 最小値 – 最大値 | −145.55 – 85.97 | −31.07 – 100.00 | −140.08 – 85.97 | −31.07 – 100.00 | −145.55 – 85.97 | 60.05 – 100.00 |
| 女性 | | | | | | |
| 例数 | 44 | 42 | 40 | 36 | 4 | 6 |
| 平均値 ± SD | 15.84 ± 57.68 | 61.26 ± 38.41 | 12.09 ± 57.91 | 63.57 ± 36.93 | 53.28 ± 45.15 | 47.40 ± 47.74 |
| 中央値 | 12.92 | 68.98 | 12.16 | 69.85 | 59.59 | 53.53 |
| [95%CI] | [3.33, 46.73] | [56.35, 80.45] | [2.78, 46.43] | [57.55, 88.63] | [−6.07, 100.00] | [−27.21, 100.00] |
| Q1 – Q3 | −6.65 – 58.28 | 44.15 – 94.84 | −7.80 – 55.12 | 46.25 – 94.96 | 20.33 – 86.22 | 13.96 – 90.60 |
| 最小値 – 最大値 | −165.54 – 100.00 | −65.69 – 100.00 | −165.54 – 100.00 | −65.69 – 100.00 | −6.07 – 100.00 | −27.21 – 100.00 |

CI：信頼区間、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 8.0.1.5、Table 8.1.1.5、Table 8.2.1.5

### ii)　年齢グループ

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を年齢グループ別に表 2.7.6.1.1-28 に示した。

年齢が 65 歳以上の被験者数が各群 1 例と少ないため、部分集団解析による評価はできなかった。

**表 2.7.6.1.1-28　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（年齢グループ別）：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) |
| 65 歳未満 | | | | | | |
| 例数 | 108 | 116 | 96 | 103 | 12 | 13 |
| 平均値 ± SD | 13.63 ± 55.60 | 67.95 ± 34.98 | 12.62 ± 54.24 | 67.80 ± 34.69 | 21.74 ± 67.67 | 69.10 ± 38.66 |
| 中央値 | 21.24 | 76.65 | 19.25 | 75.20 | 37.19 | 86.18 |
| [95%CI] | [9.54, 34.98] | [69.44, 86.39] | [4.76, 34.98] | [68.42, 84.10] | [−6.07, 72.45] | [52.38, 100.00] |
| Q1 – Q3 | −8.29 – 53.94 | 52.96 – 97.79 | −8.75 – 52.59 | 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 |
| 65 歳以上 | | | | | | |
| 例数 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 平均値 ± SD | −35.00 | 100.00 | −35.00 | — | — | 100.00 |
| 中央値 | −35.00 | 100.00 | −35.00 | — | — | 100.00 |
| [95%CI] | — | — | — | — | — | — |
| Q1 – Q3 | −35.00 – −35.00 | 100.00 – 100.00 | −35.00 – −35.00 | — | — | 100.00 – 100.00 |
| 最小値 – 最大値 | −35.00 – −35.00 | 100.00 – 100.00 | −35.00 – −35.00 | — | — | 100.00 – 100.00 |

CI：信頼区間、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 8.0.1.5、Table 8.1.1.5、Table 8.2.1.5

### iii) 体重グループ

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を体重グループ別に表 2.7.6.1.1-29 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中央値は、レベチラセタム群で 70.94%～77.88%及びプラセボ群で 3.33%～36.55%であり、いずれの体重グループでもプラセボ群に比べてレベチラセタム群で週あたりの強直間代発作回数減少率は高かった。週あたりの強直間代発作回数減少率は、体重グループ間で大きな違いはみられなかった。

**表 2.7.6.1.1-29　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（体重グループ別）：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) |
| 50 kg 未満 | | | | | | |
| 例数 | 14 | 9 | 11 | 6 | 3 | 3 |
| 平均値 ± SD | −0.43 ± 82.88 | 55.98 ± 42.88 | 13.57 ± 77.92 | 58.63 ± 33.11 | −51.75 ± 96.23 | 50.68 ± 67.46 |
| 中央値 | 36.55 | 70.94 | 46.43 | 55.69 | −56.44 | 88.66 |
| [95%CI] | [−56.44, 66.13] | [14.85, 90.60] | [−37.50, 79.55] | [14.85, 100.00] | [−145.55, 46.73] | [−27.21, 90.60] |
| Q1 – Q3 | −56.44 – 64.92 | 36.90 – 88.66 | −37.50 – 66.13 | 36.90 – 88.63 | −145.55 – 46.73 | −27.21 – 90.60 |
| 最小値 – 最大値 | −165.35 – 91.67 | −27.21 – 100.00 | −165.35 – 91.67 | 14.85 – 100.00 | −145.55 – 46.73 | −27.21 – 90.60 |
| 50～60 kg 未満 | | | | | | |
| 例数 | 25 | 31 | 23 | 28 | 2 | 3 |
| 平均値 ± SD | 10.11 ± 50.59 | 68.09 ± 36.78 | 2.90 ± 45.92 | 64.67 ± 37.12 | 92.98 ± 9.92 | 100.00 ± 0.00 |
| 中央値 | 3.33 | 76.98 | −2.56 | 70.31 | 92.98 | 100.00 |
| [95%CI] | [−26.24, 52.43] | [57.25, 96.56] | [−28.16, 14.85] | [50.04, 94.58] | [85.97, 100.00] | [100.00, 100.00] |
| Q1 – Q3 | −28.16 – 57.82 | 48.36 – 100.00 | −34.09 – 52.43 | 47.30 – 95.70 | 85.97 – 100.00 | 100.00 – 100.00 |
| 最小値 – 最大値 | −71.18 – 100.00 | −31.07 – 100.00 | −71.18 – 100.00 | −31.07 – 100.00 | 85.97 – 100.00 | 100.00 – 100.00 |
| 60～70 kg 未満 | | | | | | |
| 例数 | 41 | 37 | 36 | 33 | 5 | 4 |
| 平均値 ± SD | 6.14 ± 57.19 | 66.20 ± 38.12 | 3.15 ± 59.89 | 65.92 ± 38.43 | 27.64 ± 25.76 | 68.50 ± 40.95 |
| 中央値 | 19.64 | 77.88 | 16.55 | 77.88 | 27.84 | 80.02 |
| [95%CI] | [−4.63, 35.00] | [62.59, 91.84] | [−6.62, 35.00] | [62.59, 91.84] | [−6.07, 57.91] | [13.96, 100.00] |
| Q1 – Q3 | −12.38 – 39.50 | 47.93 – 96.03 | −25.51 – 39.27 | 47.93 – 95.08 | 11.99 – 46.55 | 37.00 – 100.00 |
| 最小値 – 最大値 | −165.54 – 88.21 | −65.69 – 100.00 | −165.54 – 88.21 | −65.69 – 100.00 | −6.07 – 57.91 | 13.96 – 100.00 |
| 70 kg 以上 | | | | | | |
| 例数 | 29 | 40 | 27 | 36 | 2 | 4 |
| 平均値 ± SD | 32.38 ± 35.86 | 72.94 ± 28.51 | 31.37 ± 36.27 | 73.49 ± 29.63 | 45.99 ± 37.41 | 68.05 ± 17.05 |
| 中央値 | 34.14 | 77.08 | 34.14 | 79.14 | 45.99 | 66.81 |
| [95%CI] | [18.85, 59.74] | [66.49, 90.60] | [13.10, 59.74] | [66.75, 94.04] | [19.54, 72.45] | [52.38, 86.18] |
| Q1 – Q3 | 2.94 – 61.90 | 59.92 – 99.51 | 2.78 – 61.90 | 62.39 – 100.00 | 19.54 – 72.45 | 53.53 – 82.57 |
| 最小値 – 最大値 | −75.71 – 81.31 | −19.27 – 100.00 | −75.71 – 81.31 | −19.27 – 100.00 | 19.54 – 72.45 | 52.38 – 86.18 |

CI：信頼区間、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 8.0.1.5、Table 8.1.1.5、Table 8.2.1.5

### iv) 併合観察期間の週あたりの強直間代発作回数

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を、併合観察期間の週あたりの強直間代発作回数別に表 2.7.6.1.1-30 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減少率の中央値は、併合観察期間の週あたりの強直間代発作回数が 1 回未満の被験者ではそれぞれ 91.84%及び 14.85%、1 回以上の被験者ではそれぞれ 64.99%及び 30.90%であり、併合観察期間の週あたりの強直間代発作回数に関わらず、プラセボ群に比べてレベチラセタム群で週あたりの強直間代発作回数減少率は高かった。レベチラセタム群では、併合観察期間の週あたりの強直間代発作回数が 1 回未満の被験者で、週あたりの強直間代発作回数減少率が高かった。

**表 2.7.6.1.1-30　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（併合観察期間の週あたりの強直間代発作回数別）：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) |
| 1 回未満 | | | | | | |
| 例数 | 63 | 63 | 55 | 53 | 8 | 10 |
| 平均値 ± SD | 9.18 ± 59.27 | 78.45 ± 34.62 | 5.69 ± 56.25 | 78.73 ± 34.06 | 33.11 ± 77.23 | 76.96 ± 39.43 |
| 中央値 | 14.85 | 91.84 | 11.59 | 91.84 | 52.32 | 89.63 |
| [95%CI] | [0.00, 27.84] | [83.08, 100.00] | [−3.57, 26.67] | [81.20, 100.00] | [19.54, 100.00] | [52.38, 100.00] |
| Q1 – Q3 | −19.54 – 57.91 | 70.94 – 100.00 | −26.24 – 51.86 | 70.94 – 100.00 | 23.69 – 79.21 | 78.95 – 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 – 100.00 | −27.21 – 100.00 |
| 1 回以上 | | | | | | |
| 例数 | 46 | 54 | 42 | 50 | 4 | 4 |
| 平均値 ± SD | 18.68 ± 50.08 | 56.29 ± 31.66 | 20.55 ± 50.76 | 56.22 ± 31.75 | −0.99 ± 42.93 | 57.17 ± 35.20 |
| 中央値 | 30.90 | 64.99 | 34.33 | 66.42 | 2.96 | 57.36 |
| [95%CI] | [7.35, 46.22] | [50.04, 70.11] | [7.35, 46.22] | [50.04, 70.95] | [−56.44, 46.55] | [13.96, 100.00] |
| Q1 – Q3 | −6.62 – 52.43 | 33.66 – 78.67 | −6.62 – 55.13 | 33.66 – 78.67 | −31.25 – 29.27 | 34.31 – 80.02 |
| 最小値 – 最大値 | −165.54 – 91.67 | −19.27 – 100.00 | −165.54 – 91.67 | −19.27 – 100.00 | −56.44 – 46.55 | 13.96 – 100.00 |

CI：信頼区間、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 8.0.1.5、Table 8.1.1.5、Table 8.2.1.5

### v)　併合観察期間の併用抗てんかん薬数

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を、併合観察期間の併用抗てんかん薬数別に表 2.7.6.1.1-31 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減少率の中央値は、併合観察期間の併用抗てんかん薬数が 1 剤の被験者ではそれぞれ 77.24%及び 13.10%、2 剤の被験者ではそれぞれ 76.65%及び 31.18%であり、併合観察期間の併用抗てんかん薬数に関わらず、プラセボ群に比べてレベチラセタム群で週あたりの強直間代発作回数減少率は高かった。レベチラセタム群では、週あたりの強直間代発作回数減少率に併合観察期間の併用抗てんかん薬数で大きな違いはみられなかった。

**表 2.7.6.1.1-31　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（併合観察期間の併用抗てんかん薬数別）：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) |
| 1 剤 | | | | | | |
| 例数 | 49 | 64 | 49 | 61 | 0 | 3 |
| 平均値 ± SD | 10.90 ± 53.12 | 68.12 ± 36.54 | 10.90 ± 53.12 | 66.77 ± 36.88 | — | 95.39 ± 7.98 |
| 中央値 | 13.10 | 77.24 | 13.10 | 72.12 | — | 100.00 |
| [95%CI] | [0.26, 25.71] | [68.42, 90.60] | [0.26, 25.71] | [66.35, 88.63] | — | [86.18, 100.00] |
| Q1 – Q3 | −8.21 – 51.86 | 53.20 – 95.56 | −8.21 – 51.86 | 50.04 – 94.84 | — | 86.18 – 100.00 |
| 最小値 – 最大値 | −140.08 – 91.67 | −65.69 – 100.00 | −140.08 – 91.67 | −65.69 – 100.00 | — | 86.18 – 100.00 |
| 2 剤 | | | | | | |
| 例数 | 60 | 52 | 48 | 41 | 12 | 11 |
| 平均値 ± SD | 15.05 ± 57.81 | 67.74 ± 33.31 | 13.38 ± 55.76 | 68.55 ± 31.62 | 21.74 ± 67.67 | 64.73 ± 40.60 |
| 中央値 | 31.18 | 76.65 | 31.09 | 76.31 | 37.19 | 78.95 |
| [95%CI] | [11.59, 46.43] | [63.64, 89.39] | [1.79, 46.22] | [66.49, 91.84] | [−6.07, 72.45] | [52.38, 100.00] |
| Q1 – Q3 | −9.16 – 53.94 | 52.96 – 100.00 | −11.17 – 52.59 | 53.55 – 100.00 | 2.96 – 65.18 | 52.38 – 100.00 |
| 最小値 – 最大値 | −165.54 – 100.00 | −27.21 – 100.00 | −165.54 – 100.00 | 0.62 – 100.00 | −145.55 – 100.00 | −27.21 – 100.00 |

CI：信頼区間、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 8.0.1.5、Table 8.1.1.5、Table 8.2.1.5

### vi)　てんかん症候群

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をてんかん症候群別に表 2.7.6.1.1-32 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減少率の中央値は、てんかん症候群が特発性と診断された被験者ではそれぞれ 73.92%及び 27.04%、症候性と診断された被験者ではそれぞれ 78.67%及び 13.79%であり、いずれのてんかん症候群でもプラセボ群に比べてレベチラセタム群で週あたりの強直間代発作回数減少率は高かった。レベチラセタム群では、週あたりの強直間代発作回数減少率にてんかん症候群別で大きな違いはみられなかった。

**表 2.7.6.1.1-32　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（てんかん症候群別）：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) |
| 特発性 | | | | | | |
| 例数 | 51 | 54 | 43 | 45 | 8 | 9 |
| 平均値 ± SD | 15.42 ± 58.92 | 68.88 ± 31.07 | 9.80 ± 61.22 | 66.98 ± 31.29 | 45.62 ± 32.73 | 78.38 ± 29.85 |
| 中央値 | 27.04 | 73.92 | 26.40 | 72.08 | 46.64 | 90.60 |
| [95%CI] | [10.21, 40.14] | [62.50, 88.63] | [2.94, 38.76] | [62.29, 86.39] | [19.54, 100.00] | [54.67, 100.00] |
| Q1 – Q3 | −7.23 – 57.91 | 54.67 – 94.84 | −26.24 – 57.82 | 53.55 – 94.04 | 23.69 – 65.18 | 60.05 – 100.00 |
| 最小値 – 最大値 | −165.54 – 100.00 | −31.07 – 100.00 | −165.54 – 88.21 | −31.07 – 100.00 | −6.07 – 100.00 | 13.96 – 100.00 |
| 症候性 | | | | | | |
| 例数 | 56 | 59 | 53 | 57 | 3 | 2 |
| 平均値 ± SD | 13.38 ± 52.46 | 68.69 ± 37.13 | 15.03 ± 48.18 | 67.96 ± 37.52 | −15.86 ± 118.24 | 89.48 ± 14.88 |
| 中央値 | 13.79 | 78.67 | 14.85 | 76.98 | 11.99 | 89.48 |
| [95%CI] | [0.00, 37.55] | [66.75, 92.30] | [0.00, 39.04] | [66.75, 92.30] | [−145.55, 85.97] | [78.95, 100.00] |
| Q1 – Q3 | −8.75 – 52.59 | 50.89 – 100.00 | −8.37 – 52.43 | 50.89 – 100.00 | −145.55 – 85.97 | 78.95 – 100.00 |
| 最小値 – 最大値 | −145.55 – 100.00 | −65.69 – 100.00 | −140.08 – 100.00 | −65.69 – 100.00 | −145.55 – 85.97 | 78.95 – 100.00 |

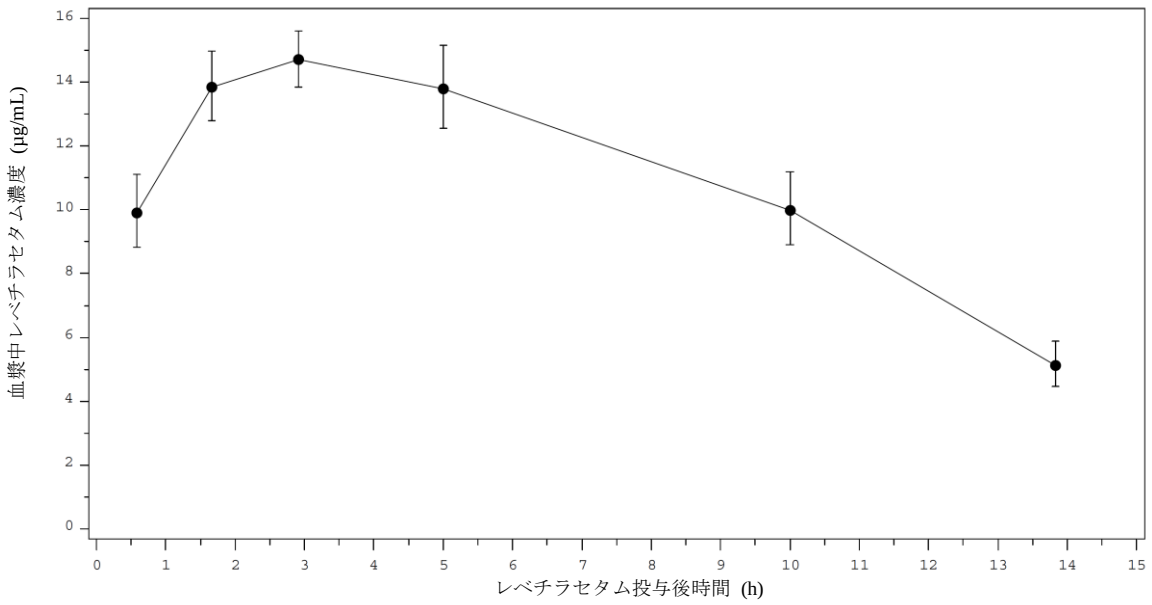
CI：信頼区間、LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ、SD：標準偏差
N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 8.0.1.5、Table 8.1.1.5、Table 8.2.1.5

## （4）　薬物動態

### 1）　血漿中レベチラセタム濃度

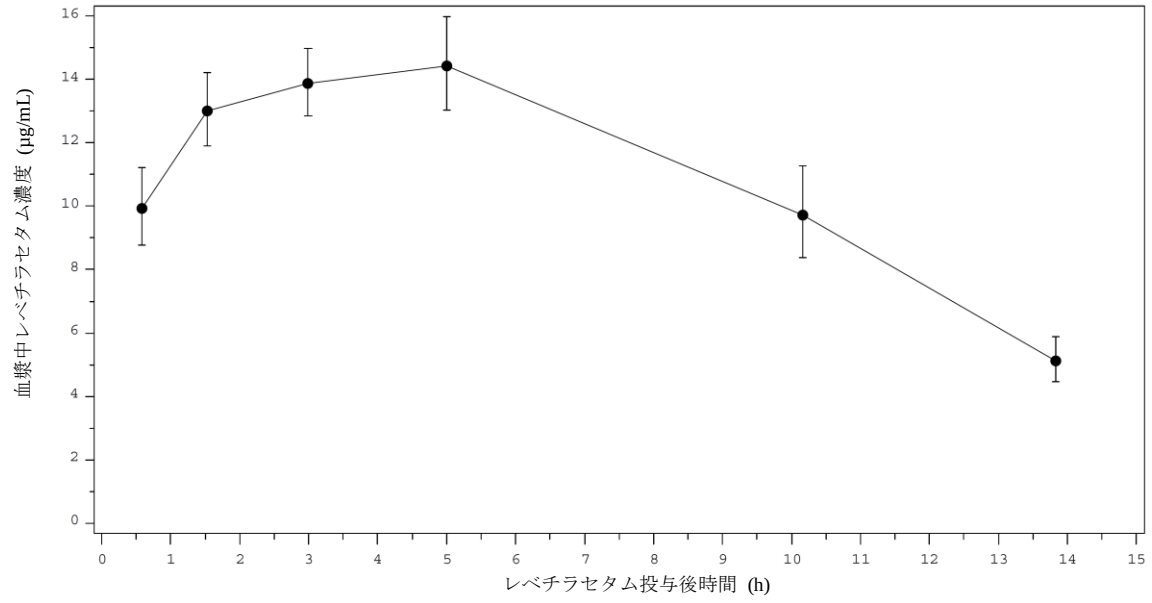
投与量 500 mg で標準化した血漿中レベチラセタム濃度を、レベチラセタム投与後の各規定経過時間（0～1 時間、1～2 時間、2～4 時間、4～8 時間、8～12 時間、12～26 時間）の中央値ごとに図 2.7.6.1.1-8（全体）、図 2.7.6.1.1-9（中国人）及び図 2.7.6.1.1-10（日本人）に示した。

血漿中レベチラセタム濃度の推移は、全体、中国人及び日本人で同様であり、レベチラセタムの薬物動態に民族による違いはみられなかった。



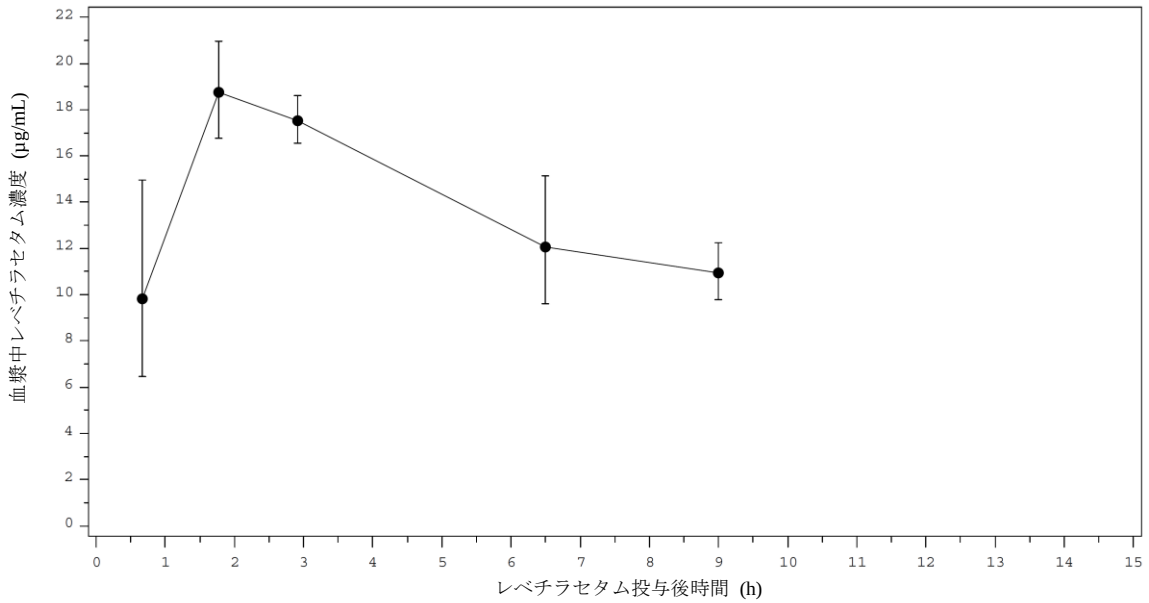

投与量 500 mg で標準化した血漿中レベチラセタム濃度の幾何平均 ± 95%CI
レベチラセタム投与後の規定経過時間：0～1 時間、1～2 時間、2～4 時間、4～8 時間、8～12 時間、12～26 時間
N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Figure 3.0.2

**図 2.7.6.1.1-8　血漿中レベチラセタム濃度推移（全体）（PK-PPS）**




投与量 500 mg で標準化した血漿中レベチラセタム濃度の幾何平均 ± 95%CI
レベチラセタム投与後の規定経過時間：0～1 時間、1～2 時間、2～4 時間、4～8 時間、8～12 時間、12～26 時間
N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Figure 3.1.2

**図 2.7.6.1.1-9　血漿中レベチラセタム濃度推移（中国人）（PK-PPS）**




投与量 500 mg で標準化した血漿中レベチラセタム濃度の幾何平均 ± 95%CI
レベチラセタム投与後の規定経過時間：0～1 時間、1～2 時間、2～4 時間、4～8 時間、8～12 時間、12～26 時間
N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Figure 3.2.2

**図 2.7.6.1.1-10　血漿中レベチラセタム濃度推移（日本人）（PK-PPS）**

### （5）　安全性

#### 1）　曝露状況

レベチラセタムの投与期間を表 2.7.6.1.1-33 に、レベチラセタムの平均 1 日投与量を表 2.7.6.1.1-34 に示した。

全体では、期間全体（用量調整期間+評価期間+移行期間+減量期間）のレベチラセタムの投与期間（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は、レベチラセタム群で 197.7 ± 55.5 日及びプラセボ群で 28.6 ± 5.5 日であった。期間全体におけるレベチラセタム群の平均 1 日投与量は 1898.8 ± 781.5 mg/日であった。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。

日本人被験者では、期間全体のレベチラセタムの投与期間は、レベチラセタム群で 176.5 ± 80.4 日及びプラセボ群で 31.0 ± 8.1 日であった。期間全体におけるレベチラセタム群の平均 1 日投与量は 1593.6 ± 752.3 mg/日であった。

中国人被験者では、期間全体のレベチラセタムの投与期間は、レベチラセタム群で 202.2 ± 48.0 日及びプラセボ群で 28.1 ± 4.8 日であった。期間全体におけるレベチラセタム群の平均 1 日投与量は 1963.3 ± 775.6 mg/日であった。

## 表 2.7.6.1.1-33　レベチラセタムの投与期間：SS

| | 全体 | | | 中国人 | | | 日本人 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | PBO 群 (N=125) | LEV 群 (N=126) | LEV 投与例 a) (N=216) | PBO 群 (N=104) | LEV 群 (N=104) | LEV 投与例 a) (N=179) | PBO 群 (N=21) | LEV 群 (N=22) | LEV 投与例 a) (N=37) |
| 期間全体 (用量調整期間+評価期間+移行期間+減量期間) b) | | | | | | | | | |
| 例数 | 90 | 126 | 216 | 75 | 104 | 179 | 15 | 22 | 37 |
| 平均値 ± SD | 28.6 ± 5.5 | 197.7 ± 55.5 | 127.2 ± 93.7 | 28.1 ± 4.8 | 202.2 ± 48.0 | 129.3 ± 93.6 | 31.0 ± 8.1 | 176.5 ± 80.4 | 117.5 ± 95.1 |
| 中央値 | 28.0 | 224.0 | 168.5 | 28.0 | 224.0 | 169.0 | 28.0 | 224.0 | 59.0 |
| 最小値 – 最大値 | 0 – 59 | 2 – 238 | 0 – 238 | 0 – 36 | 2 – 238 | 0 – 238 | 28 – 59 | 12 – 231 | 12 – 231 |
| 投与期間の合計 c) | 2573 | 24911 | 27484 | 2108 | 21028 | 23136 | 465 | 3883 | 4348 |
| 用量調整期間 b) | | | | | | | | | |
| 例数 | — | 126 | 126 | — | 104 | 104 | — | 22 | 22 |
| 平均値 ± SD | — | 81.5 ± 16.0 | 81.5 ± 16.0 | — | 83.6 ± 12.2 | 83.6 ± 12.2 | — | 71.9 ± 26.1 | 71.9 ± 26.1 |
| 中央値 | — | 84.0 | 84.0 | — | 84.0 | 84.0 | — | 84.0 | 84.0 |
| 最小値 – 最大値 | — | 2 – 98 | 2 – 98 | — | 2 – 98 | 2 – 98 | — | 12 – 91 | 12 – 91 |
| 合計 | — | 10271 | 10271 | — | 8690 | 8690 | — | 1581 | 1581 |
| 評価期間 | | | | | | | | | |
| 例数 | — | 114 | 114 | — | 97 | 97 | — | 17 | 17 |
| 平均値 ± SD | — | 99.4 ± 25.1 | 99.4 ± 25.1 | — | 98.6 ± 25.9 | 98.6 ± 25.9 | — | 104.4 ± 20.0 | 104.4 ± 20.0 |
| 中央値 | — | 112.0 | 112.0 | — | 112.0 | 112.0 | — | 112.0 | 112.0 |
| 最小値 – 最大値 | — | 35 – 156 | 35 – 156 | — | 35 – 156 | 35 – 156 | — | 56 – 119 | 56 – 119 |
| 合計 | — | 11335 | 11335 | — | 9560 | 9560 | — | 1775 | 1775 |
| 移行期間 | | | | | | | | | |
| 例数 | 90 | 111 | 201 | 75 | 93 | 168 | 15 | 18 | 33 |
| 平均値 ± SD | 28.0 ± 4.7 | 29.5 ± 3.3 | 28.8 ± 4.0 | 28.1 ± 4.8 | 29.5 ± 3.4 | 28.9 ± 4.1 | 27.5 ± 4.2 | 29.3 ± 3.0 | 28.5 ± 3.6 |
| 中央値 | 28.0 | 28.0 | 28.0 | 28.0 | 28.0 | 28.0 | 28.0 | 28.0 | 28.0 |
| 最小値 – 最大値 | 0 – 36 | 12 – 35 | 0 – 36 | 0 – 36 | 12 – 35 | 0 – 36 | 14 – 35 | 22 – 35 | 14 – 35 |
| 合計 | 2521 | 3270 | 5791 | 2108 | 2743 | 4851 | 413 | 527 | 940 |
| 減量期間 | | | | | | | | | |
| 例数 | 2 | 1 | 3 | 0 | 1 | 1 | 2 | 0 | 2 |
| 平均値 ± SD | 26.0 ± 7.1 | 35.0 | 29.0 ± 7.2 | — | 35.0 | 35.0 | 26.0 ± 7.1 | — | 26.0 ± 7.1 |
| 中央値 | 26.0 | 35.0 | 31.0 | — | 35.0 | 35.0 | 26.0 | — | 26.0 |
| 最小値 – 最大値 | 21 – 31 | 35 – 35 | 21 – 35 | — | 35 – 35 | 35 – 35 | 21 – 31 | — | 21 – 31 |
| 合計 | 52 | 35 | 87 | 0 | 35 | 35 | 52 | 0 | 52 |

単位：日

LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ、SD：標準偏差

a)　レベチラセタム群及びプラセボ群に関わらず、レベチラセタムを 1 回以上投与されたすべての被験者

b)　レベチラセタム群の 1 例（中国人、被験者番号[redacted] は、用量調整期間開始後の 1 日間、誤ってレベチラセタムではなく単盲検用プラセボが投与された。このプラセボが投与された 1 日は、レベチラセタムの投与期間の集計において考慮されなかった

c)　各投与群の被験者のレベチラセタム投与期間の合計

N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.0.1、Table 10.1.1、Table 10.2.1

## 表 2.7.6.1.1-34　レベチラセタムの平均 1 日投与量：SS

| | 全体 | | | 中国人 | | | 日本人 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | PBO 群 (N=125) | LEV 群 (N=126) | LEV 投与例 [a] (N=216) | PBO 群 (N=104) | LEV 群 (N=104) | LEV 投与例 [a] (N=179) | PBO 群 (N=21) | LEV 群 (N=22) | LEV 投与例 [a] (N=37) |
| 期間全体 (用量調整期間+評価期間+移行期間+減量期間) [b] | | | | | | | | | |
| 例数 | 89 | 126 | 215 | 74 | 104 | 178 | 15 | 22 | 37 |
| 平均値 ± SD | 1485.6 ± 110.3 | 1898.8 ± 781.5 | 1727.8 ± 635.1 | 1491.7 ± 101.6 | 1963.3 ± 775.6 | 1767.2 ± 639.3 | 1455.8 ± 146.3 | 1593.6 ± 752.3 | 1537.8 ± 585.8 |
| 中央値 | 1500.0 | 2335.1 | 1500.0 | 1500.0 | 2437.5 | 1500.0 | 1500.0 | 1000.0 | 1500.0 |
| 最小値 – 最大値 | 1000 – 1611 | 1000 – 2706 | 1000 – 2706 | 1000 – 1611 | 1000 – 2706 | 1000 – 2706 | 1000 – 1600 | 1000 – 2688 | 1000 – 2688 |
| 用量調整期間 [b] | | | | | | | | | |
| 例数 | – | 126 | 126 | – | 104 | 104 | – | 22 | 22 |
| 平均値 ± SD | – | 1594.8 ± 548.8 | 1594.8 ± 548.8 | – | 1640.9 ± 550.2 | 1640.9 ± 550.2 | – | 1377.0 ± 497.4 | 1377.0 ± 497.4 |
| 中央値 | – | 1509.3 | 1509.3 | – | 1713.0 | 1713.0 | – | 1000.0 | 1000.0 |
| 最小値 – 最大値 | – | 1000 – 2263 | 1000 – 2263 | – | 1000 – 2263 | 1000 – 2263 | – | 1000 – 2167 | 1000 – 2167 |
| 評価期間 | | | | | | | | | |
| 例数 | – | 114 | 114 | – | 97 | 97 | – | 17 | 17 |
| 平均値 ± SD | – | 2207.4 ± 970.9 | 2207.4 ± 970.9 | – | 2264.3 ± 960.9 | 2264.3 ± 960.9 | – | 1882.4 ± 992.6 | 1882.4 ± 992.6 |
| 中央値 | – | 3000.0 | 3000.0 | – | 3000.0 | 3000.0 | – | 1000.0 | 1000.0 |
| 最小値 – 最大値 | – | 1000 – 3000 | 1000 – 3000 | – | 1000 – 3000 | 1000 – 3000 | – | 1000 – 3000 | 1000 – 3000 |
| 移行期間 | | | | | | | | | |
| 例数 | 89 | 111 | 200 | 74 | 93 | 167 | 15 | 18 | 33 |
| 平均値 ± SD | 1488.6 ± 107.0 | 2189.2 ± 977.1 | 1877.4 ± 809.1 | 1491.7 ± 101.6 | 2236.6 ± 971.3 | 1906.5 ± 815.6 | 1473.3 ± 133.5 | 1944.4 ± 998.4 | 1730.3 ± 770.7 |
| 中央値 | 1500.0 | 3000.0 | 1500.0 | 1500.0 | 3000.0 | 1500.0 | 1500.0 | 1500.0 | 1500.0 |
| 最小値 – 最大値 | 1000 – 1611 | 1000 – 3000 | 1000 – 3000 | 1000 – 1611 | 1000 – 3000 | 1000 – 3000 | 1000 – 1600 | 1000 – 3000 | 1000 – 3000 |
| 減量期間 | | | | | | | | | |
| 例数 | 2 | 1 | 3 | 0 | 1 | 1 | 2 | 0 | 2 |
| 平均値 ± SD | 1000.0 ± 0.0 | 1400.0 | 1133.3 ± 230.9 | – | 1400.0 | 1400.0 | 1000.0 ± 0.0 | – | 1000.0 ± 0.0 |
| 中央値 | 1000.0 | 1400.0 | 1000.0 | – | 1400.0 | 1400.0 | 1000.0 | – | 1000.0 |
| 最小値 – 最大値 | 1000 – 1000 | 1400 – 1400 | 1000 – 1400 | – | 1400 – 1400 | 1400 – 1400 | 1000 – 1000 | – | 1000 – 1000 |

単位：mg/日

LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ、SD：標準偏差

a)　レベチラセタム群及びプラセボ群に関わらず、レベチラセタムを 1 回以上投与されたすべての被験者

b)　レベチラセタム群の 1 例（中国人、被験者番号[redacted]は、用量調整期間開始後の 1 日間、誤ってレベチラセタムではなく単盲検用プラセボが投与された。このプラセボが投与された 1 日は、レベチラセタムの平均 1 日投与量の集計において考慮されなかった

N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.0.3、Table 10.1.3、Table 10.2.3

### 2)　有害事象

有害事象名は、症例報告書の記載内容を MedDRA version 17.0 を用いて器官別大分類及び基本語に読み替えた上で集計した。なお、重症度別の集計では、同一被験者に重症度の異なる同一事象が複数件発現した場合は、それぞれの重症度に 1 例ずつカウントした。

治験薬との因果関係の判定は「関連なし（Not related）」、「関連あり（Related）」の 2 分類とした。このうち治験責任医師又は治験分担医師が、治験薬との因果関係を「関連あり」と判断した有害事象を「治験薬との因果関係が否定できない有害事象」として集計した。

#### i)　観察期間（Prospective Baseline）の有害事象

全体では、Prospective Baseline に有害事象が認められた被験者は、レベチラセタム群で 126 例中 29 例（23.0%）及びプラセボ群で 125 例中 27 例（21.6%）であった。発現率 5%以上の有害事象は、レベチラセタム群及びプラセボ群共に鼻咽頭炎（いずれも 7 例 5.6%）であった。

日本人被験者では、Prospective Baseline に有害事象が認められた被験者は、レベチラセタム群で 22 例中 7 例（31.8%）及びプラセボ群で 21 例中 9 例（42.9%）であった。発現率 5%以上の有害事象は、レベチラセタム群では下痢（2 例 9.1%）であり、プラセボ群では下痢、鼻咽頭炎及び痙攣（各 2 例 9.5%）であった。

中国人被験者では、Prospective Baseline に有害事象が認められた被験者は、レベチラセタム群で 104 例中 22 例（21.2%）及びプラセボ群で 104 例中 18 例（17.3%）であった。発現率 5%以上の有害事象は、レベチラセタム群では鼻咽頭炎（6 例 5.8%）であり、プラセボ群では浮動性めまい（6 例 5.8%）であった。

Prospective Baseline で 1 例が死亡した。本被験者（被験者番号[redacted]）は 16 歳の中国人女性であり、割付け前に死亡（溺死）した。溺死は重篤な有害事象であり、治験薬との因果関係は否定された。また、1 例が重篤な有害事象（痙攣）のため、割付け前に試験を中止した。その他に重篤な有害事象は認められなかった。

#### ii)　治験薬投与開始後の有害事象発現例数の概要

治験薬投与開始後（割付け後）の有害事象発現例数の概要を表 2.7.6.1.1-35（期間全体）及び表 2.7.6.1.1-36（期間別）に示した。

全体のレベチラセタム投与例 216 例のうち、治験薬投与開始後に有害事象が認められた被験者は 93 例（43.1%）であり、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 37 例（17.1%）であった。死亡は報告されず、重篤な有害事象は 2 例（0.9%）、治験薬の投与中止に至った有害事象は 6 例（2.8%）に認められた。治療期間（用量調整期間+評価期間）の有害事象発現例数の概要をレベチラセタム群とプラセボ群で比較した結果、有害事象発現率はほぼ同程度であり、治験薬との因果関係が否定できない有害事象発現率は、レベチラセタム群でプラセボ群より高かった。死亡はプラセボ群の 3 例（2.4%）に報告された。重篤な有害事象はレベチラセタム群及びプラセボ群でそれぞれ 1 例（0.8%）及び 4 例（3.2%）に、治験薬の投与中止に至った有害事象はそれぞれ 4 例（3.2%）及び 6 例（4.8%）に認められた。また、減量中止期間ではレベチラセタム群の 1 例に重篤な有害事象が発現し、移行期間ではプラセボ群の 2 例に治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した。

日本人被験者のレベチラセタム投与例 37 例のうち、治験薬投与開始後に有害事象が認められた被験者は 27 例（73.0%）であり、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 12 例（32.4%）であった。死亡は報告されず、重篤な有害事象は 1 例（2.7%）、治験薬の投与中止に至った有害事象は 4 例（10.8%）に認められた。治療期間の有害事象発現例数の概要をレベチラセタム群とプラセボ群で比較した結果、有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、レベチラセタム群でプラセボ群より高かった。死亡は報告されなかった。重篤な有害事象は、レベチラセタム群の 1 例（4.5%）に認められ、プラセボ群では報告されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、レベチラセタム群及びプラセボ群でそれぞれ 2 例（9.1%）及び 1 例（4.8%）に認められた。また、減量中止期間では、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められず、移行期間ではプラセボ群の 2 例に治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した。

中国人被験者のレベチラセタム投与例 179 例のうち、治験薬投与開始後に有害事象が認められた被験者は 66 例（36.9%）であり、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 25 例（14.0%）であった。死亡は報告されず、重篤な有害事象は 1 例（0.6%）、治験薬の投与中止に至った有害事象は 2 例（1.1%）に認められた。治療期間の有害事象発現例数の概要をレベチラセタム群とプラセボ群で比較した結果、有害事象発現率はほぼ同程度であり、治験薬との因果関係が否定できない有害事象発現率は、レベチラセタム群でプラセボ群より高かった。死亡はプラセボ群の 3 例（2.9%）に報告された。重篤な有害事象はプラセボ群の 4 例（3.8%）に、治験薬の投与中止に至った有害事象はそれぞれ 2 例（1.9%）及び 5 例（4.8%）に認められた。また、減量中止期間ではレベチラセタム群の 1 例に重篤な有害事象が発現し、移行期間では重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

**表 2.7.6.1.1-35　有害事象発現例数の概要（期間全体 [a]）：SS**

| | 全体 | | | 中国人 | | | 日本人 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | PBO 群 (N=125) | LEV 群 (N=126) | LEV 投与例 [b] (N=216) | PBO 群 (N=104) | LEV 群 (N=104) | LEV 投与例 [b] (N=179) | PBO 群 (N=21) | LEV 群 (N=22) | LEV 投与例 [b] (N=37) |
| 有害事象 | 65 (52.0) | 72 (57.1) | 93 (43.1) | 50 (48.1) | 52 (50.0) | 66 (36.9) | 15 (71.4) | 20 (90.9) | 27 (73.0) |
| 因果関係が否定できない有害事象 | 17 (13.6) | 30 (23.8) | 37 (17.1) | 12 (11.5) | 21 (20.2) | 25 (14.0) | 5 (23.8) | 9 (40.9) | 12 (32.4) |
| 死亡 | 3 (2.4) | 0 | 0 | 3 (2.9) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 重篤な有害事象 | 4 (3.2) | 1 (0.8) | 2 (0.9) | 4 (3.8) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (4.5) | 1 (2.7) |
| 治験薬の投与中止に至った有害事象 | 6 (4.8) | 4 (3.2) | 6 (2.8) | 5 (4.8) | 2 (1.9) | 2 (1.1) | 1 (4.8) | 2 (9.1) | 4 (10.8) |

例数 (%)

LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ

a)　プラセボ群及びレベチラセタム群では治療期間（用量調整期間+評価期間）の有害事象発現例数の概要を示し、LEV 投与例では治験薬投与開始後（用量調整期間+評価期間+移行期間/減量中止期間）の有害事象発現例数の概要を示した

b)　レベチラセタム群及びプラセボ群に関わらず、レベチラセタムを 1 回以上投与されたすべての被験者を対象とし、レベチラセタム投与中に発現した有害事象を示した

N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.0.1、Table 11.1.1、Table 11.2.1

**表 2.7.6.1.1-36　有害事象発現例数の概要（期間別）：SS**

| | 全体 | | 中国人 | | 日本人 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | PBO 群 (N=125) | LEV 群 (N=126) | PBO 群 (N=104) | LEV 群 (N=104) | PBO 群 (N=21) | LEV 群 (N=22) |
| 用量調整期間 | | | | | | |
| 例数 | 125 | 126 | 104 | 104 | 21 | 22 |
| 有害事象 | 51 (40.8) | 59 (46.8) | 38 (36.5) | 40 (38.5) | 13 (61.9) | 19 (86.4) |
| 因果関係が否定できない有害事象 | 14 (11.2) | 22 (17.5) | 9 (8.7) | 15 (14.4) | 5 (23.8) | 7 (31.8) |
| 死亡 | 1 (0.8) | 0 | 1 (1.0) | 0 | 0 | 0 |
| 重篤な有害事象 | 2 (1.6) | 0 | 2 (1.9) | 0 | 0 | 0 |
| 治験薬の投与中止に至った有害事象 | 4 (3.2) | 3 (2.4) | 3 (2.9) | 1 (1.0) | 1 (4.8) | 2 (9.1) |
| 評価期間 | | | | | | |
| 例数 | 105 | 114 | 89 | 97 | 16 | 17 |
| 有害事象 | 33 (31.4) | 43 (37.7) | 25 (28.1) | 30 (30.9) | 8 (50.0) | 13 (76.5) |
| 因果関係が否定できない有害事象 | 4 (3.8) | 13 (11.4) | 4 (4.5) | 10 (10.3) | 0 | 3 (17.6) |
| 死亡 | 2 (1.9) | 0 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 |
| 重篤な有害事象 | 2 (1.9) | 1 (0.9) | 2 (2.2) | 0 | 0 | 1 (5.9) |
| 治験薬の投与中止に至った有害事象 | 2 (1.9) | 1 (0.9) | 2 (2.2) | 1 (1.0) | 0 | 0 |
| 移行期間 | | | | | | |
| 例数 | 97 | 111 | 80 | 93 | 17 | 18 |
| 有害事象 | 14 (14.4) | 22 (19.8) | 7 (8.8) | 16 (17.2) | 7 (41.2) | 6 (33.3) |
| 因果関係が否定できない有害事象 | 3 (3.1) | 6 (5.4) | 1 (1.3) | 4 (4.3) | 2 (11.8) | 2 (11.1) |
| 死亡 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 重篤な有害事象 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 治験薬の投与中止に至った有害事象 | 2 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 2 (11.8) | 0 |
| 減量中止期間 | | | | | | |
| 例数 | 12 | 5 | 6 | 5 | 6 | 0 |
| 有害事象 | 4 (33.3) | 1 (20.0) | 0 | 1 (20.0) | 4 (66.7) | 0 |
| 因果関係が否定できない有害事象 | 1 (8.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 |
| 死亡 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 重篤な有害事象 | 0 | 1 (20.0) | 0 | 1 (20.0) | 0 | 0 |
| 治験薬の投与中止に至った有害事象 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

例数 (%)
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 11.0.2、Table 11.1.2、Table 11.2.2

### iii)　比較的よくみられる有害事象

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、全体のいずれかの投与群で発現率 2%以上の有害事象を表 2.7.6.1.1-37 に示した。

全体では、発現率 5%以上の有害事象は、レベチラセタム群では鼻咽頭炎（24 例 19.0%）、尿中蛋白陽性（10 例 7.9%）、発熱及び血小板数減少（各 7 例 5.6%）であり、プラセボ群では鼻咽頭炎（20 例 16.0%）及び浮動性めまい（9 例 7.2%）であった。レベチラセタム群で発現率 5%以上かつプラセボ群より発現率が 3%以上高かった有害事象は鼻咽頭炎及び尿中蛋白陽性であった。

日本人被験者では、発現率 5%以上の有害事象は、レベチラセタム群では鼻咽頭炎（6 例 27.3%）、発熱（4 例 18.2%）、便秘及び胃腸炎（各 3 例 13.6%）、挫傷、頭痛及び傾眠（各 2 例 9.1%）であり、プラセボ群では鼻咽頭炎（6 例 28.6%）、胃炎及び痙攣（各 3 例 14.3%）、擦過傷及び口腔内損傷（各 2 例 9.5%）であった。レベチラセタム群で発現率 5%以上かつプラセボ群より発現率が 3%以上高かった有害事象は便秘、発熱及び胃腸炎であった。

中国人被験者では、発現率 5%以上の有害事象は、レベチラセタム群では鼻咽頭炎（18 例 17.3%）、尿中蛋白陽性（10 例 9.6%）及び血小板数減少（6 例 5.8%）であり、プラセボ群では鼻咽頭炎（14 例 13.5%）及び浮動性めまい（8 例 7.7%）であった。レベチラセタム群で発現率 5%以上かつプラセボ群より発現率が 3%以上高かった有害事象は鼻咽頭炎及び尿中蛋白陽性であった。

**表 2.7.6.1.1-37　全体のいずれかの投与群で発現率 2%以上の有害事象（治療期間）：SS**

| 器官別大分類<br>基本語 | 全体 | | 中国人 | | 日本人 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | PBO 群<br>(N=125) | LEV 群<br>(N=126) | PBO 群<br>(N=104) | LEV 群<br>(N=104) | PBO 群<br>(N=21) | LEV 群<br>(N=22) |
| すべての有害事象発現例数 | 65 (52.0) | 72 (57.1) | 50 (48.1) | 52 (50.0) | 15 (71.4) | 20 (90.9) |
| 胃腸障害 | | | | | | |
| 便秘 | 1 (0.8) | 5 (4.0) | 0 | 2 (1.9) | 1 (4.8) | 3 (13.6) |
| 下痢 | 2 (1.6) | 6 (4.8) | 2 (1.9) | 5 (4.8) | 0 | 1 (4.5) |
| 嘔吐 | 3 (2.4) | 1 (0.8) | 2 (1.9) | 0 | 1 (4.8) | 1 (4.5) |
| 胃炎 | 3 (2.4) | 0 | 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 (4.0) | 7 (5.6) | 5 (4.8) | 3 (2.9) | 0 | 4 (18.2) |
| 感染症および寄生虫症 | | | | | | |
| 鼻咽頭炎 | 20 (16.0) | 24 (19.0) | 14 (13.5) | 18 (17.3) | 6 (28.6) | 6 (27.3) |
| 胃腸炎 | 1 (0.8) | 3 (2.4) | 1 (1.0) | 0 | 0 | 3 (13.6) |
| 上気道感染 | 5 (4.0) | 4 (3.2) | 5 (4.8) | 4 (3.8) | 0 | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | | | | | | |
| 過量投与 | 4 (3.2) | 2 (1.6) | 4 (3.8) | 2 (1.9) | 0 | 0 |
| 臨床検査 | | | | | | |
| 好中球数減少 | 0 | 5 (4.0) | 0 | 4 (3.8) | 0 | 1 (4.5) |
| 血小板数減少 | 4 (3.2) | 7 (5.6) | 4 (3.8) | 6 (5.8) | 0 | 1 (4.5) |
| 体重減少 | 3 (2.4) | 5 (4.0) | 3 (2.9) | 4 (3.8) | 0 | 1 (4.5) |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.8) | 5 (4.0) | 1 (1.0) | 5 (4.8) | 0 | 0 |
| 白血球数減少 | 1 (0.8) | 4 (3.2) | 1 (1.0) | 4 (3.8) | 0 | 0 |
| 尿蛋白 | 0 | 3 (2.4) | 0 | 3 (2.9) | 0 | 0 |
| 尿中蛋白陽性 | 1 (0.8) | 10 (7.9) | 1 (1.0) | 10 (9.6) | 0 | 0 |
| 神経系障害 | | | | | | |
| 痙攣 | 4 (3.2) | 1 (0.8) | 1 (1.0) | 0 | 3 (14.3) | 1 (4.5) |
| 頭痛 | 5 (4.0) | 6 (4.8) | 4 (3.8) | 4 (3.8) | 1 (4.8) | 2 (9.1) |
| 傾眠 | 1 (0.8) | 4 (3.2) | 0 | 2 (1.9) | 1 (4.8) | 2 (9.1) |
| 浮動性めまい | 9 (7.2) | 4 (3.2) | 8 (7.7) | 4 (3.8) | 1 (4.8) | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | | | | |
| 口腔咽頭痛 | 0 | 3 (2.4) | 0 | 2 (1.9) | 0 | 1 (4.5) |

例数 (%)
LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ
事象名：MedDRA ver. 17.0
N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.0.1、Table 11.0.20、Table 11.1.4、Table 11.2.4

### iv)　治験薬との因果関係が否定できない有害事象

治療期間（用量調整期間+評価期間）に認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、全体のいずれかの投与群で発現率 2%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.1.1-38 に示した。

全体では、発現率 5%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は尿中蛋白陽性のみであり、レベチラセタム群で 9 例（7.1%）及びプラセボ群で 1 例（0.8%）に認められた。

日本人被験者では、発現率 5%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は傾眠のみであり、レベチラセタム群で 2 例（9.1%）及びプラセボ群で 1 例（4.8%）に認められた。

中国人被験者では、発現率 5%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は尿中蛋白陽性のみであり、レベチラセタム群で 9 例（8.7%）及びプラセボ群で 1 例（1.0%）に認められた。

**表 2.7.6.1.1-38　全体のいずれかの投与群で発現率 2%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象（治療期間）：SS**

| 器官別大分類<br>基本語 | 全体 | | 中国人 | | 日本人 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | PBO 群<br>(N=125) | LEV 群<br>(N=126) | PBO 群<br>(N=104) | LEV 群<br>(N=104) | PBO 群<br>(N=21) | LEV 群<br>(N=22) |
| 因果関係が否定できないすべての有害事象発現例数 | 17 (13.6) | 30 (23.8) | 12 (11.5) | 21 (20.2) | 5 (23.8) | 9 (40.9) |
| 臨床検査 | | | | | | |
| 好中球数減少 | 0 | 4 (3.2) | 0 | 3 (2.9) | 0 | 1 (4.5) |
| 血小板数減少 | 2 (1.6) | 5 (4.0) | 2 (1.9) | 4 (3.8) | 0 | 1 (4.5) |
| 尿中蛋白陽性 | 1 (0.8) | 9 (7.1) | 1 (1.0) | 9 (8.7) | 0 | 0 |
| 神経系障害 | | | | | | |
| 傾眠 | 1 (0.8) | 3 (2.4) | 0 | 1 (1.0) | 1 (4.8) | 2 (9.1) |

例数 (%)
LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ
事象名：MedDRA ver. 17.0
N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.0.10、Table 11.0.21、Table 11.1.10、Table 11.1.21、Table 11.2.10、Table 11.2.21

### v)　重症度別の有害事象

全体では、治療期間（用量調整期間+評価期間）に重症度が高度の有害事象が、レベチラセタム群の 1 例（0.8%）及びプラセボ群の 4 例（3.2%）に認められた。

レベチラセタム群の 1 例は、33 歳の中国人被験者（被験者番号[redacted]）であり、レベチラセタム投与開始後 3 日目に妊娠が確認され、レベチラセタムの投与を中止した。投与中止後、人工流産した。妊娠及び人工流産は、いずれも重症度が高度の有害事象として報告され、人工流産は重篤な有害事象として報告された。いずれの事象も治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

プラセボ群の 4 例は、いずれも中国人被験者であった。重症度が高度の有害事象として溺死が 2 例（被験者番号[redacted]、[redacted]）、てんかんが 1 例（被験者番号[redacted]）、てんかんにおける原因不明の突然死が 1 例（被験者番号[redacted]）に認められ、いずれも重篤な有害事象として報告された。これらの有害事象はいずれもプラセボ投与中（用量調整期間又は評価期間）に発現した。

### vi) 移行期間、減量中止期間の有害事象

移行期間に認められた有害事象のうち、全体のいずれかの投与群で発現率 2%以上の有害事象を表 2.7.6.1.1-39 に示した。

全体では、移行期間に有害事象を発現した被験者はレベチラセタム群 111 例中 22 例（19.8%）及びプラセボ群 97 例中 14 例（14.4%）であった。発現率 5%以上の有害事象は、レベチラセタム群では鼻咽頭炎（8 例 7.2%）であり、プラセボ群では認められなかった。

日本人被験者では、移行期間に有害事象を発現した被験者はレベチラセタム群 18 例中 6 例（33.3%）及びプラセボ群 17 例中 7 例（41.2%）であった。

中国人被験者では、移行期間に有害事象を発現した被験者はレベチラセタム群 93 例中 16 例（17.2%）及びプラセボ群 80 例中 7 例（8.8%）であった。

**表 2.7.6.1.1-39　全体のいずれかの投与群で発現率 2%以上の有害事象（移行期間）：SS**

| 器官別大分類<br>基本語 | 全体 | | 中国人 | | 日本人 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | PBO 群<br>(N=97) | LEV 群<br>(N=111) | PBO 群<br>(N=80) | LEV 群<br>(N=93) | PBO 群<br>(N=17) | LEV 群<br>(N=18) |
| 移行期間のすべての有害事象発現例数 | 14 (14.4) | 22 (19.8) | 7 (8.8) | 16 (17.2) | 7 (41.2) | 6 (33.3) |
| 感染症および寄生虫症<br>鼻咽頭炎 | 2 (2.1) | 8 (7.2) | 1 (1.3) | 6 (6.5) | 1 (5.9) | 2 (11.1) |
| 神経系障害<br>頭痛 | 2 (2.1) | 2 (1.8) | 1 (1.3) | 2 (2.2) | 1 (5.9) | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害<br>発疹 | 2 (2.1) | 1 (0.9) | 1 (1.3) | 0 | 1 (5.9) | 1 (5.6) |

例数 (%)
LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ
事象名：MedDRA ver. 17.0
N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.0.5、Table 11.1.5、Table 11.2.5

減量中止期間に認められたすべての有害事象を表 2.7.6.1.1-40 に示した。

全体では、減量中止期間に有害事象を発現した被験者は、レベチラセタム群 5 例中 1 例（20.0%）及びプラセボ群 12 例中 4 例（33.3%）であった。

レベチラセタム群の 1 例（被験者番号[redacted] は 33 歳の中国人女性であり、減量中止期間に人工流産が報告された。プラセボ群の 4 例はすべて日本人被験者であり、有害事象はいずれも 1 例ずつに認められた。

**表 2.7.6.1.1-40　減量中止期間のすべての有害事象：SS**

| 器官別大分類<br>基本語 | 全体 | | 中国人 | | 日本人 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | PBO 群<br>(N=12) | LEV 群<br>(N=5) | PBO 群<br>(N=6) | LEV 群<br>(N=5) | PBO 群<br>(N=6) | LEV 群<br>(N=0) |
| 減量中止期間のすべての有害事象発現例数 | 4 (33.3) | 1 (20.0) | 0 | 1 (20.0) | 4 (66.7) | 0 |
| 胃腸障害 | 1 (8.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 |
| 　下痢 | 1 (8.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 2 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 2 (33.3) | 0 |
| 　鼻咽頭炎 | 1 (8.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 |
| 　肺炎 | 1 (8.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 (8.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 |
| 　挫傷 | 1 (8.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (8.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 |
| 　褥瘡性潰瘍 | 1 (8.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 0 |
| 外科および内科処置 | 0 | 1 (20.0) | 0 | 1 (20.0) | 0 | 0 |
| 　人工流産 | 0 | 1 (20.0) | 0 | 1 (20.0) | 0 | 0 |

例数 (%)
LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ
事象名：MedDRA ver. 17.0
N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.0.5、Table 11.1.5、Table 11.2.5

### vii) 重篤な有害事象

#### a) 死亡

治験薬投与開始後（割付け後）にプラセボ群の 3 例が死亡した。レベチラセタム群で死亡は報告されなかった。

死亡した 3 例はいずれも中国人被験者で、溺死が 2 例（被験者番号[redacted]及び[redacted]、てんかんにおける原因不明の突然死が 1 例（被験者番号[redacted]）であった。詳細は表 2.7.6.1.1-42 に示した。

### b) 重篤な有害事象

治験薬投与開始後（割付け後）に認められた重篤な有害事象の一覧（死亡を含む）を表 2.7.6.1.1-41 に、その詳細を表 2.7.6.1.1-42 に示した。

全体では重篤な有害事象がレベチラセタム群の 2 例に 2 件、プラセボ群の 4 例に 4 件報告された。プラセボ群 4 例の重篤な有害事象はいずれも用量調整期間又は評価期間に発現しており、移行期間にプラセボからレベチラセタムへ切り替えた後で発現した重篤な有害事象はなかった。

日本人被験者では、重篤な有害事象はレベチラセタム群の 1 例（肺炎）のみに認められた。本有害事象と治験薬との因果関係は関連なしであり、転帰は回復であった。

中国人被験者では、重篤な有害事象はレベチラセタム群の 1 例（人工流産）及びプラセボ群の 4 例（溺死が 2 例、てんかんが 1 例、てんかんにおける原因不明の突然死が 1 例）に認められた。レベチラセタム群 1 例の人工流産は、治験薬との因果関係は関連なしであり、転帰は回復であった。プラセボ群では、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、てんかんにおける原因不明の突然死の 1 例のみであった。プラセボ群 4 例に認められた重篤な有害事象はいずれも、治験薬の投与中止に至った。

**表 2.7.6.1.1-41　重篤な有害事象一覧：SS**

| 被験者番号 | 民族 a)/性別/年齢 b) | 期間 c) | 事象名 | レベチラセタム投与量 d) (mg/日) | 発現までの日数 e) (日) | 持続期間 f) (日) | 重症度 | 転帰 | 因果関係 | 中止の有無 g) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| プラセボ群 | | | | | | | | | | |
| [redacted] | C/男/19 | E | 溺死 | — | 106 | 1 | 高度 | 死亡 | 関連なし | 有 |
| [redacted] | C/男/32 | A | 溺死 | — | 28 | 1 | 高度 | 死亡 | 関連なし | 有 |
| [redacted] | C/男/56 | A | てんかん | — | 8 | 19 | 高度 | 回復 | 関連なし | 有 |
| [redacted] | C/男/16 | E | てんかんにおける原因不明の突然死 | — | 87 | 1 | 高度 | 死亡 | 関連あり | 有 |
| レベチラセタム群 | | | | | | | | | | |
| [redacted] | C/女/33 | W | 人工流産 | 0 | +39 | 1 | 高度 | 回復 | 関連なし | NA |
| [redacted] | J/男/17 | E | 肺炎 | 3000 | 171 | 27 | 中等度 | 回復 | 関連なし | 無 |

NA：該当せず
事象名：MedDRA ver. 17.0 基本語
a)　C：中国人、J：日本人
b)　Visit 1 の年齢
c)　有害事象発現時の期間。A：用量調整期間、E：評価期間、W：減量中止期間
d)　有害事象発現時のレベチラセタム投与量
e)　「有害事象発現日」－「Visit 2（割付け日）」＋1。ただし、接頭語「+」がある場合は、最終投与日からの日数
f)　有害事象持続期間：「転帰日」－「発現日」＋1
g)　治験薬投与中止の有無
N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Listing 7.4

## 表 2.7.6.1.1-42　重篤な有害事象の詳細
## 死亡例の詳細

| | |
|---|---|
| 被験者番号 | [redacted] |
| 年齢（本試験開始時）、<br>性別、民族 | 19 歳、男、中国人 |
| 重篤な有害事象（基本語）<br>［医師記載］ | 溺死［溺死］ |
| 重症度、持続期間、転帰 | 高度、1 日、死亡 |
| 投与群 | プラセボ群 |
| 発現時期 | 評価期間 |
| 発現時投与量、治験薬投与<br>開始から発現までの日数 | プラセボ、106 日 |
| 治験参加状況 | [redacted]年 3 月 12 日に本治験に参加し、 同年＊ 4 月 13 日にプラセボ群に割り付けられ、治験薬の投与を開始した。 |
| てんかん病歴<br>既往症・合併症 | てんかん病歴：[redacted]年にてんかんと診断された。<br>既往症・合併症：なし |
| 本事象発現時の併用薬剤 | phenobarbital、valproate sodium |
| 重篤な有害事象の概要<br>（経過・処置等） | 評価期間の 同年＊ 7 月 27 日に一人で釣りに出掛け、溺死した。目撃者はなく、詳しい情報は得られなかった。治験薬の最終投与は 同年＊ 7 月 27 日であった。 |
| 治験責任医師の因果関係評価 | 関連なし |

| | |
|---|---|
| 被験者番号 | [redacted] |
| 年齢（本試験開始時）、<br>性別、民族 | 32 歳、男、中国人 |
| 重篤な有害事象（基本語）<br>［医師記載］ | 溺死［溺死］ |
| 重症度、持続期間、転帰 | 高度、1 日、死亡 |
| 投与群 | プラセボ群 |
| 発現時期 | 用量調整期間 |
| 発現時投与量、治験薬投与<br>開始から発現までの日数 | プラセボ、28 日 |
| 治験参加状況 | [redacted]年 1 月 7 日に本治験に参加し、 同年＊ 2 月 1 日にプラセボ群に割り付けられ、治験薬の投与を開始した。 |
| てんかん病歴<br>既往症・合併症 | てんかん病歴：[redacted]年にてんかんと診断された。<br>既往症・合併症：なし |
| 本事象発現時の併用薬剤 | carbamazepine |
| 重篤な有害事象の概要<br>（経過・処置等） | 用量調整期間の 同年＊ 2 月 28 日、川沿いを一人で歩いていた時に突然発作を発現し、川に落ちて溺れた。近くの病院へ運ばれたが、救命治療は効果がなく、同日、死亡が確認された。剖検実施の有無は不明であり、詳細は得られなかった。治験薬の最終投与は 同年＊ 2 月 28 日であった。 |
| 治験責任医師の因果関係評価 | 関連なし |

＊新薬承認情報提供時に置換えた

| | |
|---|---|
| 被験者番号 | [redacted] |
| 年齢（本試験開始時）、<br>性別、民族 | 16 歳、男、中国人 |
| 重篤な有害事象（基本語）<br>［医師記載］ | てんかんにおける原因不明の突然死<br>［てんかん患者の予期せぬ突然死（SUDEP）］ |
| 重症度、持続期間、転帰 | 高度、1 日、死亡 |
| 投与群 | プラセボ群 |
| 発現時期 | 評価期間 |
| 発現時投与量、治験薬投与<br>開始から発現までの日数 | プラセボ、87 日 |
| 治験参加状況 | [redacted]年 5 月 3 日に本治験に参加し、 同年＊ 6 月 4 日にプラセボ群に割り付けられ、治験薬の投与を開始した。 |
| てんかん病歴<br>既往症・合併症 | てんかん病歴：[redacted]年 1 月にてんかんと診断された。<br>既往症・合併症：なし |
| 本事象発現時の併用薬剤 | valproate sodium |
| 重篤な有害事象の概要<br>（経過・処置等） | 同年＊ 5 月 3 日、脳電図検査結果に軽度の異常が認められたが、心電図検査結果は正常であった。Visit 2 に実施した臨床検査結果では、尿潜血が 3+、尿蛋白が 2+であり、“生活習慣”が原因の有害事象として報告された。Visit 3 の尿検査結果は正常であった。<br>同年＊ 5 月 21 日、CT スキャンの結果、上顎洞嚢の肥厚が認められた。<br>評価期間の 同年＊ 8 月 29 日に、てんかんにおける原因不明の突然死が認められた。同日午後に発作を発現し、その後浮動性めまいのため浴室で倒れた。発作の発現前、何も症状はなかった。ソファに座った時に再び発作を発現した。19 時頃、テレビを見ていた間に呼吸と心拍が停止し、最後の発作後に昏睡状態で死亡した。死亡前、抗てんかん薬（valproate 及び治験薬）以外の治療は受けていなかった。要請された剖検は実施されなかった。死亡証明書には、死因はてんかん発作と記載された。治験薬の最終投与は 同年＊ 8 月 29 日であった。 |
| 治験責任医師の因果関係評価 | 関連あり |

＊新薬承認情報提供時に置換えた

## 死亡以外の重篤な有害事象発現例の詳細

| | |
|---|---|
| 被験者番号 | [redacted] |
| 年齢（本試験開始時）、<br>性別、民族 | 56 歳、男、中国人 |
| 重篤な有害事象（基本語）<br>［医師記載］ | てんかん［てんかんの増悪］ |
| 重症度、持続期間、転帰 | 高度、19 日、回復 |
| 投与群 | プラセボ群 |
| 発現時期 | 用量調整期間 |
| 発現時投与量、治験薬投与<br>開始から発現までの日数 | プラセボ、8 日 |
| 治験参加状況 | [redacted]年 3 月 21 日に本治験に参加し、 同年＊ 4 月 19 日にプラセボ群に割り付けられ、治験薬の投与を開始した。 |
| てんかん病歴<br>既往症・合併症 | てんかん病歴：[redacted]年にてんかんと診断された。<br>既往症・合併症：髄膜炎、甲状腺機能亢進症、胃潰瘍、頭部損傷、外科手術 |
| 本事象発現時の併用薬剤 | phenytoin、valproate sodium |
| 重篤な有害事象の概要<br>（経過・処置等） | 用量調整期間の 同年＊ 4 月 26 日にてんかん（てんかんの増悪）が認められた。同日、大きな発作や意味不明な会話及び幻覚が頻繁に発現したため、地域の病院に入院した。治療薬として、midazolam、phenytoin、valproate sodium 及び phenobarbital が投与された。薬物治療は奏功せず、CT スキャン及び心電図検査が行われた（結果は不明）。臨床検査結果は、血小板数が $147\times10^9$ /L（基準範囲：100～$300\times10^9$ /L）、赤血球数が $3.99\times10^{12}$ /L（基準範囲：4～$5.5\times10^{12}$ /L）、白血球数が $8.48\times10^9$ /L（基準範囲：4～$10\times10^9$ /L）、ヘマトクリットが 38.5%（基準範囲：40～50%）、及び血球数が $147\times10^9$ /L（基準範囲：100～$300\times10^9$ /L）であった。<br>同年＊ 4 月 30 日に治験実施医療機関に転院し、valproate sodium、phenytoin 及び lamotrigine の用量が変更され、更に olanzapine が投与された。<br>同年＊ 5 月 14 日、容態が安定し、退院した。<br>本事象のため、治験薬の投与は中止となり、最終投与は 同年＊ 4 月 27 日であった。 |
| 治験責任医師の因果関係評価 | 関連なし |

＊新薬承認情報提供時に置換えた

| | |
|---|---|
| 被験者番号 | [redacted] |
| 年齢（本試験開始時）、<br>性別、民族 | 33 歳、女、中国人 |
| 重篤な有害事象（基本語）<br>［医師記載］ | 人工流産［治療的流産］ |
| 重症度、持続期間、転帰 | 高度、1 日、回復 |
| 投与群 | レベチラセタム群 |
| 発現時期 | 減量中止期間 |
| 発現時投与量、治験薬投与開始から発現までの日数 | 0 mg/日、42 日 |
| 治験参加状況 | [redacted]年 4 月 17 日に本治験に参加し、 同年＊ 5 月 15 日にレベチラセタム群に割り付けられ、治験薬の投与を開始した。 |
| てんかん病歴<br>既往症・合併症 | てんかん病歴：[redacted]年にてんかんと診断された。<br>既往症・合併症：なし |
| 本事象発現時の併用薬剤 | phenobarbital |
| 重篤な有害事象の概要<br>（経過・処置等） | 同年＊ 4 月 17 日に女性用の避妊法を用いるように指導されたが、本被験者は経口避妊薬を使用しなかった。<br>同年＊ 5 月 16 日に中央臨床検査でβヒト絨毛性ゴナドトロピン（β-HCG）陽性（基準値：陰性）が認められ、 同年＊ 5 月（日付不明）の尿検査でβ-HCG 陽性であった。<br>用量調整期間の 同年＊ 5 月 17 日（治験薬投与開始後 3 日目）に妊娠が確認され、高度の有害事象として報告された。妊娠が判明した時点でレベチラセタム 1000 mg/日を 3 日間服用していた。同日、治験薬の投与を中止した。<br>同年＊ 5 月 28 日に妊娠の終了を希望した。<br>減量中止期間の 同年＊ 6 月 25 日（治験薬投与開始後 42 日目）に人工流産した。人工流産は、治験薬投与中止から 39 日目であった。治験薬の最終投与は 同年＊ 5 月 17 日であった。 |
| 治験責任医師の因果関係評価 | 関連なし |

＊新薬承認情報提供時に置換えた

| | |
|---|---|
| 被験者番号 | [redacted] |
| 年齢（本試験開始時）、<br>性別、民族 | 17 歳、男、日本人 |
| 重篤な有害事象（基本語）<br>［医師記載］ | 肺炎［肺炎］ |
| 重症度、持続期間、転帰 | 中等度、27 日、回復 |
| 投与群 | レベチラセタム群 |
| 発現時期 | 評価期間 |
| 発現時投与量、治験薬投与<br>開始から発現までの日数 | 3000 mg/日、171 日 |
| 治験参加状況 | [redacted]年 4 月 20 日に本治験に参加し、 同年＊ 5 月 18 日にレベチラセタム群に割り付けられ、治験薬の投与を開始した。 |
| てんかん病歴<br>既往症・合併症 | てんかん病歴：[redacted]年 7 月にてんかんと診断された。<br>既往症・合併症：精神遅滞、リハビリテーション療法、湿疹、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、胃腸炎、鼻咽頭炎 |
| 本事象発現時の併用薬剤 | clonazepam、valproate sodium、pyridoxal phosphate calcium、Valisone-G |
| 重篤な有害事象の概要<br>（経過・処置等） | 評価期間の 同年＊ 11 月 4 日に肺炎を発現した。40℃の発熱が認められ、鼻水、咳及び下痢の症状を伴っていた。肺炎が認められた時、レベチラセタム 3000 mg/日を 129 日間服用中であった。<br>同年＊ 11 月 6 日、下痢（泥状便）が増悪し、 同年＊ 11 月 5 日から 6 日の間に 7 回の下痢が認められた。<br>同年＊ 11 月 7 日、下痢からは回復しつつあったが、発熱が続いていたため治験実施医療機関を受診（規定外来院）し、更なる検査と治療のために入院した。血液検査の結果、レンサ球菌陽性及びマイコプラズマ感染が確認された。血液検査と X 線検査の結果に基づき、肺炎と診断された。同日（ 同年＊ 11 月 7 日）、臨床検査の結果は C 反応性蛋白が 3.46 mg/dL（基準範囲：0～0.3 mg/dL）及び白血球数が 7300 /mcL（基準範囲：3500～8500 /mcL）であった。<br>同年＊ 11 月 9 日、発熱や鼻水はなく、回復が見られた。<br>同年＊ 11 月 11 日の検査ではレンサ球菌陰性であり、炎症反応は徐々に回復が認められ、臨床検査の結果、C 反応性蛋白は 0.39 mg/dL 及び白血球数は 9400 /mcL であった。 同年＊ 11 月 11 日に退院した。<br>治験薬の投与は継続され、本被験者は試験を完了した。治験薬の最終投与は 同年＊ 12 月 28 日であった。 |
| 治験責任医師の因果関係評価 | 関連なし<br>治験責任医師は、肺炎は溶血性レンサ球菌及びマイコプラズマ感染によるものであり、治験薬との因果関係はなしと判断した。 |

＊新薬承認情報提供時に置換えた

### viii) 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬投与開始後（割付け後）に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.1.1-43 に示した。

全体では、治験薬の投与中止に至った有害事象がレベチラセタム群で 4 例に 4 件、プラセボ群で 8 例に 8 件認められた。プラセボ群で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、各 1 例に発現した情動障害及び軽躁は、移行期間にプラセボからレベチラセタムへ切り替えた後に発現した。いずれもレベチラセタム 1000 mg/日投与中に発現し、治験薬との因果関係は関連ありと判断された。

日本人被験者では、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 2 例（てんかん、精神病性障害の各 1 例）及びプラセボ群で 3 例（情動障害、不安、軽躁の各 1 例）に認められた。レベチラセタム群 1 例のてんかん及びプラセボ群 1 例の不安を除き、日本人被験者に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれも、治験薬との因果関係は関連ありであった。

中国人被験者では、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 2 例（易刺激性、妊娠の各 1 例）及びプラセボ群で 5 例（溺死が 2 例、てんかん、血小板数減少、てんかんにおける原因不明の突然死が各 1 例）に認められた。治験薬との因果関係が否定できない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は易刺激性の 1 例、プラセボ群では血小板数減少、てんかんにおける原因不明の突然死の各 1 例であった。

**表 2.7.6.1.1-43　治験薬の投与中止に至った有害事象一覧：SS**

| 被験者番号 | 民族 a)/性別/年齢 b) | 期間 c) | 事象名 | レベチラセタム投与量 d) (mg/日) | 発現までの日数 e) (日) | 持続期間 f) (日) | 重症度 | 転帰 | 因果関係 | 重篤/非重篤 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| プラセボ群 | | | | | | | | | | |
| [redacted] | C/男/19 | E | 溺死 | — | 106 | 1 | 高度 | 死亡 | 関連なし | 重篤 |
| [redacted] | C/男/32 | A | 溺死 | — | 28 | 1 | 高度 | 死亡 | 関連なし | 重篤 |
| [redacted] | C/男/56 | A | てんかん | — | 8 | 19 | 高度 | 回復 | 関連なし | 重篤 |
| [redacted] | C/女/19 | A | 血小板数減少 | — | 57 | 8 | 中等度 | 回復 | 関連あり | 非重篤 |
| [redacted] | C/男/16 | E | てんかんにおける原因不明の突然死 | — | 87 | 1 | 高度 | 死亡 | 関連あり | 重篤 |
| [redacted] | J/男/18 | C | 情動障害 | 1000 | 202 | 73 | 中等度 | 回復 | 関連あり | 非重篤 |
| [redacted] | J/女/43 | A | 不安 | — | 68 | 44 | 中等度 | 回復 | 関連なし | 非重篤 |
| [redacted] | J/男/28 | C | 軽躁 | 1000 | 204 | 29 | 中等度 | 回復 | 関連あり | 非重篤 |
| レベチラセタム群 | | | | | | | | | | |
| [redacted] | C/男/30 | E | 易刺激性 | 3000 | 151 | 87 | 中等度 | 回復 | 関連あり | 非重篤 |
| [redacted] | C/女/33 | A | 妊娠 | 1000 | 3 | 40 | 高度 | 回復 | 関連なし | 非重篤 |
| [redacted] | J/男/25 | A | てんかん | 1000 | 22 | 2 | 軽度 | 回復 | 関連なし | 非重篤 |
| [redacted] | J/女/29 | A | 精神病性障害 | 1000 | 13 | 2 | 軽度 | 回復 | 関連あり | 非重篤 |

事象名：MedDRA ver. 17.0 基本語
a)　C：中国人、J：日本人
b)　Visit 1 の年齢
c)　有害事象発現時の期間。A：用量調整期間、E：評価期間、C：移行期間
d)　有害事象発現時のレベチラセタム投与量
e)　「有害事象発現日」－「Visit 2（割付け日）」＋1
f)　有害事象持続期間：「転帰日」－「発現日」＋1
N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Listing 7.3

### ix)　妊娠

本試験期間中、レベチラセタム群の 1 例（被験者番号[redacted]）に妊娠が報告された。本被験者は 33 歳の中国人であり、レベチラセタム 1000 mg/日の投与開始後 3 日目（用量調整期間）に妊

娠が確認され、レベチラセタムの投与を中止した。減量中止期間（治験薬投与中止後 39 日目）に人工流産した。妊娠は高度の有害事象として、人工流産は重篤な有害事象として報告された（詳細は「表 2.7.6.1.1-42　重篤な有害事象の詳細」参照）。

### 3)　臨床検査値

臨床検査値は、各検査時期の測定値及びベースライン（Visit 2）からの変化量の要約統計量を算出し、評価した。また、UCB 社が作成した PCS 判定基準[注5)]を用い、PCS 判定基準による異常値として集計した。

#### i)　血液学的検査

血液学的検査では、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、平均赤血球容積（MCV）、平均赤血球色素量（MCH）、平均赤血球血色素濃度（MCHC）、血小板数、白血球数、好中球数、白血球分画（好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球及び単球の割合）を評価した。

血液学的検査のベースラインと治療期間最終来院時の変化量を表 2.7.6.1.1-44 に示した。

全体では、血液学的検査のすべての検査項目において、ベースラインの平均値は投与群間で同程度であり、治療期間最終来院時のベースラインからの平均変化量に問題は認められなかった。

日本人被験者及び中国人被験者の結果は、全体の結果と同様であった。

注5) 社内資料：UCB Guidance Document. Clinical and laboratory possibly clinically significant treatment emergent criteria for clinical development programs in TA CNS (2012).

## 表 2.7.6.1.1-44　ベースラインと治療期間最終来院時の変化量（血液学的検査）：SS

| 検査項目 (単位) | | 全体 | | | | 中国人 | | | | 日本人 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | PBO 群 (N=125) | | LEV 群 (N=126) | | PBO 群 (N=104) | | LEV 群 (N=104) | | PBO 群 (N=21) | | LEV 群 (N=22) | |
| | | 例数 | 平均値 ± SD | 例数 | 平均値 ± SD | 例数 | 平均値 ± SD | 例数 | 平均値 ± SD | 例数 | 平均値 ± SD | 例数 | 平均値 ± SD |
| 赤血球数 ($10^{12}$/L) | | | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 124 | 4.63±0.48 | 124 | 4.64 ± 0.51 | 103 | 4.64 ± 0.49 | 102 | 4.66 ± 0.53 | 21 | 4.57 ± 0.40 | 22 | 4.56 ± 0.42 |
| 治療期間最終来院時 | 変化量 | 118 | −0.06 ±0.27 | 124 | 0.01 ± 0.30 | 97 | −0.09 ± 0.28 | 103 | 0.02 ± 0.31 | 21 | 0.06 ± 0.18 | 21 | −0.04 ± 0.26 |
| ヘモグロビン (g/L) | | | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 124 | 144.3 ± 15.0 | 124 | 142.1 ± 14.9 | 103 | 145.3 ± 15.3 | 102 | 142.3 ± 15.2 | 21 | 139.0 ± 13.1 | 22 | 141.4 ± 13.7 |
| 治療期間最終来院時 | 変化量 | 118 | −2.4 ± 7.6 | 124 | −0.4 ± 9.4 | 97 | −2.7 ± 8.1 | 103 | −0.1 ± 9.7 | 21 | −1.1 ± 4.6 | 21 | −2.2 ± 7.5 |
| ヘマトクリット値 (%) | | | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 124 | 42.8 ± 4.4 | 124 | 42.6 ± 4.2 | 103 | 43.1 ± 4.5 | 102 | 42.7 ± 4.3 | 21 | 41.3 ± 3.7 | 22 | 42.0 ± 3.9 |
| 治療期間最終来院時 | 変化量 | 118 | −0.5 ± 3.0 | 124 | −0.1 ± 3.3 | 97 | −0.6 ± 3.1 | 103 | 0.0 ± 3.5 | 21 | 0.0 ± 2.1 | 21 | −0.4 ± 2.4 |
| MCV (fL) | | | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 124 | 92.6 ± 6.0 | 124 | 92.0 ± 6.2 | 103 | 93.0 ± 5.9 | 102 | 91.9 ± 6.5 | 21 | 90.5 ± 6.2 | 22 | 92.5 ± 5.0 |
| 治療期間最終来院時 | 変化量 | 118 | 0.1 ± 4.9 | 124 | −0.3 ± 5.8 | 97 | 0.3 ± 5.1 | 103 | −0.3 ± 6.3 | 21 | −0.9 ± 3.2 | 21 | −0.3 ± 2.2 |
| MCH (pg/cell) | | | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 124 | 31.3 ± 2.0 | 124 | 30.8 ± 2.2 | 103 | 31.4 ± 2.0 | 102 | 30.7 ± 2.3 | 21 | 30.6 ± 1.9 | 22 | 31.3 ± 1.6 |
| 治療期間最終来院時 | 変化量 | 118 | −0.1 ± 1.0 | 124 | −0.2 ± 1.3 | 97 | 0.0 ± 1.0 | 103 | −0.1 ± 1.3 | 21 | −0.5 ± 1.3 | 21 | −0.4 ± 1.1 |
| MCHC (g/L) | | | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 124 | 337.9 ± 13.5 | 124 | 334.7 ± 14.5 | 103 | 337.7 ± 13.6 | 102 | 334.1 ± 14.8 | 21 | 339.0 ± 13.0 | 22 | 337.3 ± 12.8 |
| 治療期間最終来院時 | 変化量 | 118 | −1.0 ± 17.1 | 124 | −0.2 ± 20.1 | 97 | −0.5 ± 17.7 | 103 | 0.2 ± 21.3 | 21 | −3.3 ± 13.9 | 21 | −2.4 ± 13.0 |
| 血小板数 ($10^9$/L) | | | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 124 | 203.4 ± 61.3 | 124 | 202.7 ± 65.7 | 103 | 198.3 ± 60.6 | 102 | 198.2 ± 65.3 | 21 | 228.1 ± 59.9 | 22 | 223.3 ± 64.7 |
| 治療期間最終来院時 | 変化量 | 118 | −5.8 ± 49.3 | 124 | −10.4 ± 49.9 | 97 | −8.3 ± 49.6 | 103 | −10.7 ± 50.5 | 21 | 5.5 ± 47.3 | 21 | −9.2 ± 48.3 |
| 白血球数 ($10^9$/L) | | | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 124 | 5.916 ± 1.724 | 124 | 5.818 ± 1.706 | 103 | 5.851 ± 1.657 | 102 | 5.821 ± 1.645 | 21 | 6.233 ± 2.039 | 22 | 5.804 ± 2.006 |
| 治療期間最終来院時 | 変化量 | 118 | −0.404 ± 1.491 | 124 | −0.229 ± 1.786 | 97 | −0.448 ± 1.437 | 103 | −0.186 ± 1.798 | 21 | −0.203 ± 1.746 | 21 | −0.440 ± 1.753 |
| 好中球数 ($10^9$/L) | | | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 124 | 3.650 ± 1.413 | 124 | 3.550 ± 1.584 | 103 | 3.655 ± 1.390 | 102 | 3.636 ± 1.511 | 21 | 3.623 ± 1.554 | 22 | 3.153 ± 1.877 |
| 治療期間最終来院時 | 変化量 | 118 | −0.320 ± 1.326 | 124 | −0.213 ± 1.631 | 97 | −0.351 ± 1.311 | 103 | −0.173 ± 1.640 | 21 | −0.177 ± 1.421 | 21 | −0.408 ± 1.607 |
| 好中球 (%) | | | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 124 | 60.58 ± 9.36 | 124 | 59.34 ± 11.02 | 103 | 61.30 ± 9.08 | 102 | 60.94 ± 9.80 | 21 | 57.05 ± 10.12 | 22 | 51.90 ± 13.39 |
| 治療期間最終来院時 | 変化量 | 118 | −1.12 ± 8.91 | 124 | −0.76 ± 9.63 | 97 | −1.08 ± 8.73 | 103 | −0.54 ± 9.67 | 21 | −1.35 ± 9.92 | 21 | −1.82 ± 9.58 |

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 12.0.1、Table 12.1.1、Table 12.2.1

## 表 2.7.6.1.1-44　ベースラインと治療期間最終来院時の変化量（血液学的検査）：SS（続き）

| 検査項目 (単位) | | 全体 | | | | 中国人 | | | | 日本人 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | PBO 群 (N=125) | | LEV 群 (N=126) | | PBO 群 (N=104) | | LEV 群 (N=104) | | PBO 群 (N=21) | | LEV 群 (N=22) | |
| | | 例数 | 平均値 ± SD | 例数 | 平均値 ± SD | 例数 | 平均値 ± SD | 例数 | 平均値 ± SD | 例数 | 平均値 ± SD | 例数 | 平均値 ± SD |
| 好酸球数 ($10^9$/L) | | | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 124 | 0.118 ± 0.117 | 124 | 0.104 ± 0.152 | 103 | 0.107 ± 0.108 | 102 | 0.099 ± 0.164 | 21 | 0.173 ± 0.144 | 22 | 0.126 ± 0.072 |
| 治療期間最終来院時 | 変化量 | 118 | −0.011 ± 0.093 | 124 | −0.007 ± 0.111 | 97 | −0.006 ± 0.092 | 103 | −0.007 ± 0.119 | 21 | −0.033 ± 0.098 | 21 | −0.006 ± 0.049 |
| 好酸球 (%) | | | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 124 | 1.95 ± 1.57 | 124 | 1.81 ± 2.16 | 103 | 1.82 ± 1.55 | 102 | 1.70 ± 2.28 | 21 | 2.62 ± 1.53 | 22 | 2.30 ± 1.36 |
| 治療期間最終来院時 | 変化量 | 118 | −0.05 ± 1.49 | 124 | −0.05 ± 1.60 | 97 | −0.01 ± 1.45 | 103 | −0.08 ± 1.70 | 21 | −0.21 ± 1.69 | 21 | 0.09 ± 0.96 |
| 好塩基球数 ($10^9$/L) | | | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 124 | 0.045 ± 0.026 | 124 | 0.043 ± 0.021 | 103 | 0.047 ± 0.027 | 102 | 0.044 ± 0.021 | 21 | 0.040 ± 0.020 | 22 | 0.042 ± 0.022 |
| 治療期間最終来院時 | 変化量 | 118 | −0.006 ± 0.033 | 124 | −0.002 ± 0.029 | 97 | −0.006 ± 0.036 | 103 | −0.002 ± 0.030 | 21 | −0.004 ± 0.018 | 21 | −0.004 ± 0.023 |
| 好塩基球 (%) | | | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 124 | 0.77 ± 0.36 | 124 | 0.77 ± 0.40 | 103 | 0.79 ± 0.37 | 102 | 0.77 ± 0.39 | 21 | 0.67 ± 0.33 | 22 | 0.76 ± 0.44 |
| 治療期間最終来院時 | 変化量 | 118 | −0.04 ± 0.56 | 124 | 0.00 ± 0.54 | 97 | −0.03 ± 0.60 | 103 | 0.01 ± 0.57 | 21 | −0.08 ± 0.35 | 21 | −0.04 ± 0.39 |
| リンパ球数 ($10^9$/L) | | | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 124 | 1.757 ± 0.551 | 124 | 1.782 ± 0.565 | 103 | 1.715 ± 0.515 | 102 | 1.714 ± 0.519 | 21 | 1.965 ± 0.677 | 22 | 2.095 ± 0.673 |
| 治療期間最終来院時 | 変化量 | 118 | −0.046 ± 0.451 | 124 | 0.019 ± 0.476 | 97 | −0.056 ± 0.422 | 103 | 0.021 ± 0.473 | 21 | 0.000 ± 0.575 | 21 | 0.010 ± 0.502 |
| リンパ球 (%) | | | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 124 | 30.79 ± 8.79 | 124 | 32.06 ± 10.12 | 103 | 30.38 ± 8.48 | 102 | 30.77 ± 9.18 | 21 | 32.82 ± 10.16 | 22 | 38.07 ± 12.20 |
| 治療期間最終来院時 | 変化量 | 118 | 1.22 ± 8.37 | 124 | 1.16 ± 8.98 | 97 | 1.26 ± 8.37 | 103 | 0.98 ± 8.92 | 21 | 1.07 ± 8.56 | 21 | 2.09 ± 9.46 |
| 単球数 ($10^9$/L) | | | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 124 | 0.345 ± 0.144 | 124 | 0.340 ± 0.145 | 103 | 0.327 ± 0.126 | 102 | 0.329 ± 0.142 | 21 | 0.430 ± 0.193 | 22 | 0.388 ± 0.151 |
| 治療期間最終来院時 | 変化量 | 118 | −0.021 ± 0.138 | 124 | −0.029 ± 0.136 | 97 | −0.029 ± 0.141 | 103 | −0.027 ± 0.132 | 21 | 0.014 ± 0.122 | 21 | −0.034 ± 0.158 |
| 単球 (%) | | | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 124 | 5.90 ± 1.98 | 124 | 6.01 ± 2.13 | 103 | 5.70 ± 1.98 | 102 | 5.81 ± 2.13 | 21 | 6.86 ± 1.67 | 22 | 6.91 ± 1.90 |
| 治療期間最終来院時 | 変化量 | 118 | 0.00 ± 1.83 | 124 | −0.36 ± 2.15 | 97 | −0.12 ± 1.86 | 103 | −0.38 ± 2.25 | 21 | 0.56 ± 1.60 | 21 | −0.26 ± 1.59 |
| 異型リンパ球数 ($10^9$/L) | | | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | — | — | 1 | 0.050 | — | — | — | — | — | — | 1 | 0.050 |
| 治療期間最終来院時 | 変化量 | — | — | 0 | — | — | — | 0 | — | — | — | 0 | — |
| 異型リンパ球 (%) | | | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | — | — | 1 | 1.0 | — | — | — | — | — | — | 1 | 1.0 |
| 治療期間最終来院時 | 変化量 | — | — | 0 | — | — | — | 0 | — | — | — | 0 | — |

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 12.0.1、Table 12.1.1、Table 12.2.1

治療期間最終来院時に PCS 判定基準による血液学的検査の異常値が認められた被験者数を表 2.7.6.1.1-45 に示した。

全体では、2 例以上に認められた PCS 判定基準による異常値は、レベチラセタム群では好中球数低値（4 例 3.2%）及び血小板数低値（3 例 2.4%）であり、プラセボ群では血小板数低値（4 例 3.4%）、好中球数低値及び好酸球高値（各 2 例 1.7%）であった。

日本人被験者では、レベチラセタム群で 2 例以上に認められた PCS 判定基準による異常値は好中球数低値（2 例 9.5%）であり、プラセボ群では 2 例以上に認められた PCS 判定基準による異常値はなかった。

中国人被験者では、2 例以上に認められた PCS 判定基準による異常値は、レベチラセタム群では血小板数低値（3 例 2.9%）及び好中球数低値（2 例 1.9%）であり、プラセボ群では血小板数低値（4 例 4.1%）及び好酸球高値（2 例 2.1%）であった。

**表 2.7.6.1.1-45　治療期間最終来院時の PCS 判定基準による異常値（血液学的検査）：SS**

| 検査項目 | PCS 判定基準 | | 全体 | | 中国人 | | 日本人 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | PBO 群 (N=125) | LEV 群 (N=126) | PBO 群 (N=104) | LEV 群 (N=104) | PBO 群 (N=21) | LEV 群 (N=22) |
| 赤血球数 | 2 歳以上：3.5×10$^{12}$/L 未満 | 例数 a)<br>低値 | 118<br>1 (0.8) | 124<br>0 | 97<br>1 (1.0) | 103<br>0 | 21<br>0 | 21<br>0 |
| ヘモグロビン | 2～18 歳未満：<br>95 g/L 以下又は 160 g/L 超<br>18 歳以上：<br>正常値下限の 85%以下、<br>又は正常値上限の 115%以上 | 例数 a)<br>低値<br>高値 | 118<br>0<br>0 | 124<br>0<br>1 (0.8) | 97<br>0<br>0 | 103<br>0<br>1 (1.0) | 21<br>0<br>0 | 21<br>0<br>0 |
| ヘマトクリット値 | 2～18 歳未満：<br>29%以下又は 47%超<br>18 歳以上：<br>正常値下限の 85%以下、<br>又は正常値上限の 115%以上 | 例数 a)<br>低値<br>高値 | 118<br>0<br>1 (0.8) | 124<br>0<br>1 (0.8) | 97<br>0<br>1 (1.0) | 103<br>0<br>1 (1.0) | 21<br>0<br>0 | 21<br>0<br>0 |
| 血小板数 | 1 ヵ月超：100×10$^{9}$/L 以下、<br>又は 600×10$^{9}$/L 超 | 例数 a)<br>低値<br>高値 | 118<br>4 (3.4)<br>0 | 124<br>3 (2.4)<br>0 | 97<br>4 (4.1)<br>0 | 103<br>3 (2.9)<br>0 | 21<br>0<br>0 | 21<br>0<br>0 |
| 白血球数 | 12 歳以上：<br>3.0×10$^{9}$/L 未満、又は 12.0×10$^{9}$/L 超 | 例数 a)<br>低値<br>高値 | 118<br>1 (0.8)<br>0 | 124<br>1 (0.8)<br>0 | 97<br>0<br>0 | 103<br>0<br>0 | 21<br>1 (4.8)<br>0 | 21<br>1 (4.8)<br>0 |
| 好中球数 | 1 ヵ月超：1.5×10$^{9}$/L 未満 | 例数 a)<br>低値 | 118<br>2 (1.7) | 124<br>4 (3.2) | 97<br>1 (1.0) | 103<br>2 (1.9) | 21<br>1 (4.8) | 21<br>2 (9.5) |
| 好酸球 (%) | 1 ヵ月超：10.0%以上 | 例数 a)<br>高値 | 118<br>2 (1.7) | 124<br>0 | 97<br>2 (2.1) | 103<br>0 | 21<br>0 | 21<br>0 |
| 好塩基球 (%) | 1 ヵ月超：3.0%以上 | 例数 a)<br>高値 | 118<br>0 | 124<br>1 (0.8) | 97<br>0 | 103<br>1 (1.0) | 21<br>0 | 21<br>0 |
| リンパ球 (%) | 6～18 歳未満：<br>12.0%以下、又は 80.0%以上<br>18 歳以上：<br>10.0%以下、又は 80.0%以上 | 例数 a)<br>低値<br>高値 | 118<br>0<br>0 | 124<br>0<br>0 | 97<br>0<br>0 | 103<br>0<br>0 | 21<br>0<br>0 | 21<br>0<br>0 |
| 単球 (%) | 1 ヵ月超：20.0%以上 | 例数 a)<br>高値 | 118<br>0 | 124<br>0 | 97<br>0 | 103<br>0 | 21<br>0 | 21<br>0 |

例数 (%)
LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ
a)　治療期間最終来院時に測定値が得られた被験者数
N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 12.0.3、Table 12.1.3、Table 12.2.3

ii) 血液生化学的検査

血液生化学的検査では、総蛋白、アルブミン、尿素窒素、トリグリセライド、尿酸、総コレステロール、クレアチニン、総ビリルビン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、クロール、血清鉄、ALP、AST、ALT、γ-GTP、LDH 及びクレアチニンクリアランスを評価した。

血液生化学的検査のベースラインと治療期間最終来院時の変化量を表 2.7.6.1.1-46 に示した。

全体では、血液生化学的検査のすべての検査項目において、ベースラインの平均値は投与群間で同程度であり、治療期間最終来院時のベースラインからの平均変化量に問題は認められなかった。

日本人被験者及び中国人被験者の結果は、全体の結果と同様であった。

## 表 2.7.6.1.1-46　ベースラインと治療期間最終来院時の変化量（血液生化学的検査）：SS

| 検査項目 (単位) | | 全体 | | | | 中国人 | | | | 日本人 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | PBO 群 (N=125) | | LEV 群 (N=126) | | PBO 群 (N=104) | | LEV 群 (N=104) | | PBO 群 (N=21) | | LEV 群 (N=22) | |
| | | 例数 | 平均値 ± SD | 例数 | 平均値 ± SD | 例数 | 平均値 ± SD | 例数 | 平均値 ± SD | 例数 | 平均値 ± SD | 例数 | 平均値 ± SD |
| 総蛋白 (g/L) | | | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 124 | 72.7 ± 5.2 | 124 | 72.4 ± 4.6 | 103 | 73.0 ± 5.0 | 102 | 72.6 ± 4.5 | 21 | 71.5 ± 6.1 | 22 | 71.5 ± 4.9 |
| 治療期間最終来院時 | 変化量 | 118 | −0.1 ± 3.9 | 124 | 0.4 ± 4.0 | 97 | −0.3 ± 3.9 | 103 | 0.6 ± 4.1 | 21 | 1.0 ± 3.9 | 21 | −0.1 ± 3.2 |
| アルブミン (g/L) | | | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 124 | 43.4 ± 3.6 | 124 | 43.5 ± 3.5 | 103 | 43.9 ± 3.5 | 102 | 44.0 ± 3.3 | 21 | 40.9 ± 3.2 | 22 | 40.8 ± 2.9 |
| 治療期間最終来院時 | 変化量 | 118 | 0.3 ± 2.9 | 124 | 0.5 ± 2.8 | 97 | 0.3 ± 3.0 | 103 | 0.6 ± 2.9 | 21 | 0.3 ± 3.0 | 21 | 0.0 ± 1.9 |
| 尿素窒素 (mmol/L) | | | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 124 | 4.4827 ± 1.3391 | 124 | 4.6410 ± 1.5214 | 103 | 4.5058 ± 1.3800 | 102 | 4.7460 ± 1.5931 | 21 | 4.3690 ± 1.1396 | 22 | 4.1542 ± 1.0249 |
| 治療期間最終来院時 | 変化量 | 118 | −0.1271 ± 1.2787 | 124 | −0.1958 ± 1.2553 | 97 | −0.1325 ± 1.3301 | 103 | −0.2877 ± 1.3227 | 21 | −0.1020 ± 1.0356 | 21 | 0.2550 ± 0.7153 |
| トリグリセライド (mmol/L) | | | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 124 | 1.30971 ± 0.91885 | 124 | 1.26059 ± 0.67770 | 103 | 1.31409 ± 0.96815 | 102 | 1.26316 ± 0.67341 | 21 | 1.28820 ± 0.64145 | 22 | 1.24865 ± 0.71338 |
| 治療期間最終来院時 | 変化量 | 118 | 0.03524 ± 0.66902 | 124 | 0.03007 ± 0.71297 | 97 | 0.02877 ± 0.70473 | 103 | 0.02479 ± 0.73400 | 21 | 0.06511 ± 0.48307 | 21 | 0.05596 ± 0.61460 |
| 尿酸 (µmol/L) | | | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 124 | 293.0349 ± 82.9956 | 124 | 304.7391 ± 92.8956 | 103 | 294.3394 ± 86.7157 | 102 | 312.4449 ± 95.1559 | 21 | 286.6370 ± 62.9370 | 22 | 269.0118 ± 73.2843 |
| 治療期間最終来院時 | 変化量 | 118 | 5.9480 ± 51.5904 | 124 | 2.1585 ± 63.2137 | 97 | 5.8254 ± 54.2227 | 103 | 1.7902 ± 67.5246 | 21 | 6.5145 ± 38.1741 | 21 | 3.9653 ± 36.2942 |
| 総コレステロール (mmol/L) | | | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 124 | 4.59934 ± 1.03060 | 124 | 4.51203 ± 0.97882 | 103 | 4.55815 ± 1.03843 | 102 | 4.47384 ± 0.98786 | 21 | 4.80137 ± 0.99050 | 22 | 4.68908 ± 0.93720 |
| 治療期間最終来院時 | 変化量 | 118 | −0.07594 ± 0.58336 | 124 | −0.05577 ± 0.63122 | 97 | −0.09773 ± 0.60182 | 103 | −0.06035 ± 0.66767 | 21 | 0.02467 ± 0.48926 | 21 | −0.03330 ± 0.41988 |
| クレアチニン (µmol/L) | | | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 124 | 67.227 ± 14.819 | 124 | 69.009 ± 14.640 | 103 | 67.974 ± 14.648 | 102 | 70.807 ± 14.265 | 21 | 63.564 ± 15.468 | 22 | 60.675 ± 13.721 |
| 治療期間最終来院時 | 変化量 | 118 | 0.674 ± 8.185 | 124 | −0.927 ± 8.934 | 97 | 0.091 ± 8.120 | 103 | −1.287 ± 9.297 | 21 | 3.368 ± 8.139 | 21 | 0.842 ± 6.793 |
| 総ビリルビン (µmol/L) | | | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 124 | 6.96574 ± 3.49762 | 124 | 7.35196 ± 3.61668 | 103 | 7.48923 ± 3.56946 | 102 | 7.78064 ± 3.63132 | 21 | 4.39817 ± 1.38652 | 22 | 5.36444 ± 2.85695 |
| 治療期間最終来院時 | 変化量 | 118 | 0.33338 ± 2.78643 | 124 | 0.42760 ± 3.46656 | 97 | 0.29976 ± 2.91072 | 103 | 0.51478 ± 3.73223 | 21 | 0.48869 ± 2.17314 | 21 | 0.00000 ± 1.62263 |
| ナトリウム (mmol/L) | | | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 124 | 140.1 ± 3.0 | 124 | 140.2 ± 2.9 | 103 | 140.2 ± 3.2 | 102 | 140.6 ± 2.5 | 21 | 140.0 ± 1.8 | 22 | 138.4 ± 3.8 |
| 治療期間最終来院時 | 変化量 | 118 | −0.5 ± 2.4 | 124 | 0.0 ± 2.6 | 97 | −0.6 ± 2.5 | 103 | −0.4 ± 2.6 | 21 | 0.1 ± 2.3 | 21 | 1.5 ± 2.2 |
| カリウム (mmol/L) | | | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 124 | 4.12 ± 0.32 | 124 | 4.11 ± 0.36 | 103 | 4.13 ± 0.33 | 102 | 4.10 ± 0.38 | 21 | 4.08 ± 0.29 | 22 | 4.13 ± 0.30 |
| 治療期間最終来院時 | 変化量 | 118 | −0.07 ± 0.41 | 124 | −0.02 0 ± 0.38 | 97 | −0.08 ± 0.43 | 103 | −0.01 ± 0.40 | 21 | 0.01 ± 0.26 | 21 | −0.06 ± 0.28 |
| カルシウム (mmol/L) | | | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 124 | 2.3282 ± 0.1031 | 124 | 2.3375 ± 0.0943 | 103 | 2.3337 ± 0.1053 | 102 | 2.3414 ± 0.0950 | 21 | 2.3012 ± 0.0893 | 22 | 2.3193 ± 0.0906 |
| 治療期間最終来院時 | 変化量 | 118 | −0.0038 ± 0.0968 | 124 | −0.0002 ± 0.0918 | 97 | −0.0106 ± 0.0971 | 103 | −0.0007 ± 0.0913 | 21 | 0.0274 ± 0.0915 | 21 | 0.0024 ± 0.0965 |

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 12.0.2、Table 12.1.2、Table 12.2.2

## 表 2.7.6.1.1-46　ベースラインと治療期間最終来院時の変化量（血液生化学的検査）：SS（続き）

| 検査項目 (単位) | | 全体 | | | | 中国人 | | | | 日本人 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | PBO 群 (N=125) | | LEV 群 (N=126) | | PBO 群 (N=104) | | LEV 群 (N=104) | | PBO 群 (N=21) | | LEV 群 (N=22) | |
| | | 例数 | 平均値 ± SD | 例数 | 平均値 ± SD | 例数 | 平均値 ± SD | 例数 | 平均値 ± SD | 例数 | 平均値 ± SD | 例数 | 平均値 ± SD |
| クロール (mmol/L) | | | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 124 | 103.8 ± 3.7 | 124 | 103.5 ± 3.6 | 103 | 103.8 ± 3.8 | 102 | 104.0 ± 3.3 | 21 | 103.6 ± 3.5 | 22 | 101.2 ± 3.9 |
| 治療期間最終来院時 | 変化量 | 118 | −0.7 ± 3.0 | 124 | 0.1 ± 2.8 | 97 | −0.7 ± 3.1 | 103 | −0.1 ± 2.8 | 21 | −0.5 ± 2.4 | 21 | 1.1 ± 2.6 |
| 血清鉄 (µmol/L) | | | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 124 | 19.9296 ± 7.9234 | 124 | 18.8008 ± 8.8347 | 103 | 19.9959 ± 7.7430 | 102 | 18.7652 ± 8.9562 | 21 | 19.6048 ± 8.9553 | 22 | 18.9659 ± 8.4461 |
| 治療期間最終来院時 | 変化量 | 117 | 0.8705 ± 8.4526 | 124 | 1.4002 ± 10.5917 | 96 | 1.1206 ± 8.2167 | 103 | 1.4581 ± 10.7993 | 21 | −0.2728 ± 9.5927 | 21 | 1.1166 ± 9.7492 |
| ALP (U/L) | | | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 124 | 84.2 ± 32.5 | 124 | 78.5 ± 24.9 | 103 | 86.4 ± 32.9 | 102 | 79.9 ± 25.1 | 21 | 73.6 ± 29.3 | 22 | 72.0 ± 23.3 |
| 治療期間最終来院時 | 変化量 | 118 | −1.6 ± 14.0 | 124 | 0.8 ± 15.2 | 97 | −1.5 ± 14.9 | 103 | 2.0 ± 16.0 | 21 | −1.7 ± 9.0 | 21 | −5.1 ± 8.9 |
| AST (U/L) | | | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 124 | 21.7 ± 6.4 | 124 | 21.0 ± 8.7 | 103 | 22.1 ± 6.7 | 102 | 21.2 ± 9.3 | 21 | 20.1 ± 4.7 | 22 | 20.3 ± 5.8 |
| 治療期間最終来院時 | 変化量 | 118 | −0.6 ± 6.4 | 124 | −0.2 ± 12.3 | 97 | −0.7 ± 6.9 | 103 | 0.1 ± 13.4 | 21 | 0.1 ± 3.2 | 21 | −2.0 ± 3.9 |
| ALT (U/L) | | | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 124 | 22.6 ± 12.2 | 124 | 21.5 ± 19.1 | 103 | 22.9 ± 12.5 | 102 | 22.2 ± 20.7 | 21 | 21.1 ± 10.9 | 22 | 18.7 ± 8.6 |
| 治療期間最終来院時 | 変化量 | 118 | −1.0 ± 9.6 | 124 | −2.3 ± 15.5 | 97 | −1.2 ± 10.0 | 103 | −2.1 ± 16.9 | 21 | −0.2 ± 7.6 | 21 | −3.0 ± 6.0 |
| γ−GTP (U/L) | | | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 124 | 47.3 ± 47.0 | 124 | 40.6 ± 44.4 | 103 | 47.7 ± 48.2 | 102 | 35.5 ± 29.7 | 21 | 45.5 ± 41.5 | 22 | 64.4 ± 81.3 |
| 治療期間最終来院時 | 変化量 | 118 | 1.2 ± 18.8 | 124 | −1.5 ± 18.1 | 97 | 1.7 ± 20.4 | 103 | −1.3 ± 18.1 | 21 | −1.3 ± 7.9 | 21 | −2.5 ± 18.9 |
| LDH (U/L) | | | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 124 | 161.1 ± 27.6 | 124 | 163.5 ± 27.5 | 103 | 159.6 ± 28.3 | 102 | 161.9 ± 28.7 | 21 | 168.6 ± 23.4 | 22 | 170.8 ± 20.1 |
| 治療期間最終来院時 | 変化量 | 118 | −1.3 ± 18.6 | 124 | 2.7 ± 27.5 | 97 | −0.6 ± 19.5 | 103 | 5.2 ± 28.6 | 21 | −4.3 ± 14.1 | 21 | −9.6 ± 16.9 |
| クレアチニンクリアランス (mL/秒) | | | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 124 | 1.98515 ± 0.48909 | 124 | 1.98892 ± 0.49994 | 103 | 1.95633 ± 0.47622 | 102 | 1.97289 ± 0.51147 | 21 | 2.12647 ± 0.53784 | 22 | 2.06321 ± 0.44581 |
| 治療期間最終来院時 | 変化量 | 118 | −0.00085 ± 0.23443 | 124 | −0.00822 ± 0.25135 | 97 | 0.00844 ± 0.24504 | 103 | 0.00276 ± 0.26033 | 21 | −0.04374 ± 0.17590 | 21 | −0.06203 ± 0.19810 |

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 12.0.2、Table 12.1.2、Table 12.2.2

治療期間最終来院時に PCS 判定基準による血液生化学的検査の異常値が認められた被験者数を表 2.7.6.1.1-47 に示した。

全体では、2 例以上に認められた PCS 判定基準による異常値は、レベチラセタム群ではトリグリセライド高値（8 例 6.5%）及び尿酸高値（6 例 4.8%）であり、プラセボ群ではトリグリセライド高値（6 例 5.1%）、尿酸高値、クレアチニンクリアランス低値及びナトリウム低値（各 4 例 3.4%）、γ–GTP 高値（3 例 2.5%）、総コレステロール高値及びカルシウム低値（各 2 例 1.7%）であった。

日本人被験者では、レベチラセタム群及びプラセボ群共に、2 例以上に認められた PCS 判定基準による異常値はなかった。

中国人被験者では、2 例以上に認められた PCS 判定基準による異常値は、レベチラセタム群ではトリグリセライド高値（7 例 6.8%）及び尿酸高値（6 例 5.8%）であり、プラセボ群ではトリグリセライド高値（6 例 6.2%）、尿酸高値、クレアチニンクリアランス低値及びナトリウム低値（各 4 例 4.1%）、γ–GTP 高値（3 例 3.1%）、総コレステロール高値及びカルシウム低値（各 2 例 2.1%）であった。

**表 2.7.6.1.1-47　治療期間最終来院時の PCS 判定基準による異常値（血液生化学的検査）：SS**

| 検査項目 | PCS 判定基準 | | 全体 | | 中国人 | | 日本人 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | PBO 群 (N=125) | LEV 群 (N=126) | PBO 群 (N=104) | LEV 群 (N=104) | PBO 群 (N=21) | LEV 群 (N=22) |
| 総蛋白 | 1 歳以上：43 g/L 未満又は 100 g/L 超 | 例数 a) | 118 | 124 | 97 | 103 | 21 | 21 |
| | | 低値 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 高値 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| アルブミン | 1 歳以上：24 g/L 未満又は 70 g/L 超 | 例数 a) | 118 | 124 | 97 | 103 | 21 | 21 |
| | | 低値 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 高値 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 尿素窒素 | 1 歳以上：10.71 mmol/L 超 | 例数 a) | 118 | 124 | 97 | 103 | 21 | 21 |
| | | 高値 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| トリグリセライド | 1 歳以上：2.825 mmol/L 超 | 例数 a) | 118 | 124 | 97 | 103 | 21 | 21 |
| | | 高値 | 6 (5.1) | 8 (6.5) | 6 (6.2) | 7 (6.8) | 0 | 1 (4.8) |
| 尿酸 | 13～18 歳未満：<br>511.528 µmol/L 超<br>18 歳以上：<br>女性 404.464 µmol/L 超、<br>男性 571.008 µmol/L 超 | 例数 a) | 118 | 124 | 97 | 103 | 21 | 21 |
| | | 高値 | 4 (3.4) | 6 (4.8) | 4 (4.1) | 6 (5.8) | 0 | 0 |
| 総コレステロール | 1～18 歳未満：6.475 mmol/L 超<br>18 歳以上：7.77 mmol/L 超 | 例数 a) | 118 | 124 | 97 | 103 | 21 | 21 |
| | | 高値 | 2 (1.7) | 0 | 2 (2.1) | 0 | 0 | 0 |
| クレアチニン | 16 歳以上：141.44 µmol/L 超 | 例数 a) | 118 | 124 | 97 | 103 | 21 | 21 |
| | | 高値 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 総ビリルビン | 1 ヵ月超：25.656 µmol/L 以上 | 例数 a) | 118 | 124 | 97 | 103 | 21 | 21 |
| | | 高値 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ナトリウム | 1 ヵ月超：<br>130 mmol/L 以下、又は 150 mmol/L 以上 | 例数 a) | 118 | 124 | 97 | 103 | 21 | 21 |
| | | 低値 | 4 (3.4) | 0 | 4 (4.1) | 0 | 0 | 0 |
| | | 高値 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| カリウム | 1 歳以上：<br>3.0 mmol/L 未満、又は 5.8 mmol/L 超 | 例数 a) | 118 | 124 | 97 | 103 | 21 | 21 |
| | | 低値 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 高値 | 1 (0.8) | 0 | 1 (1.0) | 0 | 0 | 0 |
| カルシウム | 1～18 歳未満：<br>1.85 mmol/L 未満、又は 2.925 mmol/L 超<br>18 歳以上：<br>1.975 mmol/L 以下、<br>又は 2.775 mmol/L 以上 | 例数 a) | 118 | 124 | 97 | 103 | 21 | 21 |
| | | 低値 | 2 (1.7) | 0 | 2 (2.1) | 0 | 0 | 0 |
| | | 高値 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

例数 (%)
LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ
a)　治療期間最終来院時に測定値が得られた被験者数
N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 12.0.4、Table 12.1.4、Table 12.2.4

**表 2.7.6.1.1-47　治療期間最終来院時の PCS 判定基準による異常値（血液生化学的検査）：SS（続き）**

| 検査項目 | PCS 判定基準 | | 全体 | | 中国人 | | 日本人 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | PBO 群 (N=125) | LEV 群 (N=126) | PBO 群 (N=104) | LEV 群 (N=104) | PBO 群 (N=21) | LEV 群 (N=22) |
| ALP | 10～18 歳未満：1174 U/L 超<br>18 歳以上：<br>女性 432 U/L 超、<br>男性 933 U/L 超 | 例数 a)<br>高値 | 118<br>0 | 124<br>0 | 97<br>0 | 103<br>0 | 21<br>0 | 21<br>0 |
| AST | 14 歳以上：144 U/L 超 | 例数 a)<br>高値 | 118<br>0 | 124<br>0 | 97<br>0 | 103<br>0 | 21<br>0 | 21<br>0 |
| ALT | 1～18 歳未満：90 U/L 超<br>18 歳以上：123 U/L 超 | 例数 a)<br>高値 | 118<br>0 | 124<br>0 | 97<br>0 | 103<br>0 | 21<br>0 | 21<br>0 |
| γ-GTP | 13～18 歳未満：126 U/L 超<br>18 歳以上：255 U/L 超 | 例数 a)<br>高値 | 118<br>3 (2.5) | 124<br>1 (0.8) | 97<br>3 (3.1) | 103<br>0 | 21<br>0 | 21<br>1 (4.8) |
| クレアチニンクリアランス | 1.169 mL/秒未満 | 例数 a)<br>低値 | 118<br>4 (3.4) | 124<br>1 (0.8) | 97<br>4 (4.1) | 103<br>1 (1.0) | 21<br>0 | 21<br>0 |

例数 (%)
LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ
a)　治療期間最終来院時に測定値が得られた被験者数
N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 12.0.4、Table 12.1.4、Table 12.2.4

### iii)　尿検査

尿検査では、尿 pH、尿糖、尿中ケトン体、尿蛋白、尿潜血、ウロビリノーゲンを評価した。

治療期間最終来院時に PCS 判定基準による尿検査の異常値が認められた被験者数を表 2.7.6.1.1-48 に示した。

全体では、2 例以上に認められた PCS 判定基準による異常値は、レベチラセタム群では尿潜血高値（3 例 2.4%）及び尿蛋白高値（2 例 1.6%）であり、プラセボ群では尿潜血高値（4 例 3.4%）であった。

日本人被験者では、レベチラセタム群及びプラセボ群共に、PCS 判定基準による異常値は認められなかった。

中国人被験者では、2 例以上に認められた PCS 判定基準による異常値は、レベチラセタム群では尿潜血高値（3 例 2.9%）及び尿蛋白高値（2 例 1.9%）であり、プラセボ群では尿潜血高値（4 例 4.1%）であった。

**表 2.7.6.1.1-48　治療期間最終来院時の PCS 判定基準による異常値（尿検査）：SS**

| 検査項目 | PCS 判定基準 | | 全体 | | 中国人 | | 日本人 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | PBO 群 (N=125) | LEV 群 (N=126) | PBO 群 (N=104) | LEV 群 (N=104) | PBO 群 (N=21) | LEV 群 (N=22) |
| 尿糖 | 4 段階評価（0～3+）で、ベースラインより 2 段階以上の悪化 | 例数 a) | 118 | 124 | 97 | 103 | 21 | 21 |
| | | 高値 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 尿中ケトン体 | 4 段階評価（0～3+）で、ベースラインより 2 段階以上の悪化 | 例数 a) | 118 | 124 | 97 | 103 | 21 | 21 |
| | | 高値 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 尿蛋白 | 4 段階評価（0～3+）で、ベースラインより 2 段階以上の悪化 | 例数 a) | 118 | 124 | 97 | 103 | 21 | 21 |
| | | 高値 | 0 | 2 (1.6) | 0 | 2 (1.9) | 0 | 0 |
| 尿潜血 | 4 段階評価（0～3+）で、ベースラインより 2 段階以上の悪化 | 例数 a) | 118 | 124 | 97 | 103 | 21 | 21 |
| | | 高値 | 4 (3.4) | 3 (2.4) | 4 (4.1) | 3 (2.9) | 0 | 0 |
| ウロビリノーゲン | 4 段階評価（0～3+）で、ベースラインより 2 段階以上の悪化 | 例数 a) | 118 | 124 | 97 | 103 | 21 | 21 |
| | | 高値 | 1 (0.8) | 0 | 1 (1.0) | 0 | 0 | 0 |

例数 (%)
LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ
a)　本試験開始後に 1 回以上の測定値が得られ、かつベースラインが 0 又は 1+であった被験者数
N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 12.0.5、Table 12.1.5、Table 12.2.5

### 4）　その他の安全性評価項目

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（Visit 2）からの変化量の要約統計量を算出し、評価した。また、バイタルサイン及び体重では PCS 判定基準による異常値も集計した。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。

#### i)　バイタルサイン

バイタルサインでは、収縮期/拡張期血圧（座位）、脈拍数（座位）及び体温を評価した。

バイタルサインのベースラインと治療期間最終来院時の変化量を表 2.7.6.1.1-49 に示した。

全体では、バイタルサインのすべての検査項目において、ベースラインの平均値は投与群間で同程度であり、治療期間最終来院時のベースラインからの平均変化量に問題は認められなかった。

日本人被験者及び中国人被験者の結果は、全体の結果と同様であった。

## 表 2.7.6.1.1-49　ベースラインと治療期間最終来院時の変化量（バイタルサイン）：SS

| 検査項目 (単位) | | 全体 | | | | 中国人 | | | | 日本人 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | PBO 群 (N=125) | | LEV 群 (N=126) | | PBO 群 (N=104) | | LEV 群 (N=104) | | PBO 群 (N=21) | | LEV 群 (N=22) | |
| | | 例数 | 平均値 ± SD | 例数 | 平均値 ± SD | 例数 | 平均値 ± SD | 例数 | 平均値 ± SD | 例数 | 平均値 ± SD | 例数 | 平均値 ± SD |
| 収縮期血圧 (座位) (mmHg) | | | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 125 | 119.4 ± 11.6 | 126 | 117.4 ± 12.4 | 104 | 119.6 ± 11.1 | 104 | 117.2 ± 12.2 | 21 | 118.5 ± 14.4 | 22 | 118.2 ± 13.9 |
| 治療期間最終来院時 | 変化量 | 118 | 0.2 ± 10.5 | 125 | −1.0 ± 11.8 | 97 | −0.0 ± 8.7 | 103 | −0.9 ± 10.6 | 21 | 1.4 ± 16.7 | 22 | −1.6 ± 16.8 |
| 拡張期血圧 (座位) (mmHg) | | | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 125 | 76.1 ± 9.0 | 126 | 74.8 ± 7.7 | 104 | 76.8 ± 8.2 | 104 | 75.8 ± 7.0 | 21 | 72.9 ± 12.0 | 22 | 70.5 ± 9.2 |
| 治療期間最終来院時 | 変化量 | 118 | −0.5 ± 8.1 | 125 | −0.7 ± 7.8 | 97 | −0.5 ± 7.2 | 103 | −0.8 ± 6.9 | 21 | −0.7 ± 11.6 | 22 | −0.1 ± 11.3 |
| 脈拍数 (座位) (拍/分) | | | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 125 | 77.7 ± 11.1 | 126 | 76.0 ± 9.9 | 104 | 76.8 ± 9.8 | 104 | 75.2 ± 8.4 | 21 | 82.0 ± 15.7 | 22 | 79.5 ± 14.7 |
| 治療期間最終来院時 | 変化量 | 118 | −1.5 ± 9.5 | 125 | −2.5 ± 9.9 | 97 | −1.4 ± 9.4 | 103 | −1.9 ± 9.4 | 21 | −2.0 ± 9.9 | 22 | −5.3 ± 11.7 |
| 体温 (℃) | | | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 125 | 36.46 ± 0.28 | 126 | 36.41 ± 0.34 | 104 | 36.45 ± 0.27 | 104 | 36.40 ± 0.31 | 21 | 36.51 ± 0.33 | 22 | 36.50 ± 0.46 |
| 治療期間最終来院時 | 変化量 | 118 | −0.04 ± 0.37 | 125 | −0.07 ± 0.37 | 97 | −0.07 ± 0.35 | 103 | −0.07 ± 0.32 | 21 | 0.09 ± 0.41 | 22 | −0.05 ± 0.53 |

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 13.0.1、Table 13.1.1、Table 13.2.1

治療期間最終来院時に PCS 判定基準によるバイタルサインの異常値が認められた被験者数を表 2.7.6.1.1-50 に示した。

全体では、PCS 判定基準による異常値として、レベチラセタム群で収縮期血圧低値（1 例 0.8%）が、プラセボ群で拡張期血圧低値及び体温高値（各 1 例 0.8%）が認められた。

日本人被験者では、レベチラセタム群で PCS 判定基準による異常値は認められなかった。プラセボ群では拡張期血圧低値（1 例 4.8%）が認められた。

中国人被験者では、PCS 判定基準による異常値として、レベチラセタム群で収縮期血圧低値（1 例 1.0%）が、プラセボ群で体温高値（1 例 1.0%）が認められた。

**表 2.7.6.1.1-50　治療期間最終来院時の PCS 判定基準による異常値（バイタルサイン）：SS**

| 検査項目 | PCS 判定基準 | | 全体 | | 中国人 | | 日本人 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | PBO 群 (N=125) | LEV 群 (N=126) | PBO 群 (N=104) | LEV 群 (N=104) | PBO 群 (N=21) | LEV 群 (N=22) |
| 収縮期血圧 (座位) | 12～17 歳未満：<br>90 mmHg 未満又は 160 mmHg 超<br>17 歳以上：<br>90 mmHg 以下かつベースライン値から 20 mmHg 以上低下、又は 180 mmHg 以上かつベースライン値から 20 mmHg 以上上昇 | 例数 a)<br>低値<br>高値 | 118<br>0<br>0 | 125<br>1 (0.8)<br>0 | 97<br>0<br>0 | 103<br>1 (1.0)<br>0 | 21<br>0<br>0 | 22<br>0<br>0 |
| 拡張期血圧 (座位) | 12～17 歳未満：<br>50 mmHg 未満又は 105 mmHg 超<br>17 歳以上：<br>50 mmHg 未満かつベースライン値から 15 mmHg 以上低下、又は 105 mmHg 超かつベースライン値から 15 mmHg 以上上昇 | 例数 a)<br>低値<br>高値 | 118<br>1 (0.8)<br>0 | 125<br>0<br>0 | 97<br>0<br>0 | 103<br>0<br>0 | 21<br>1 (4.8)<br>0 | 22<br>0<br>0 |
| 脈拍数 (座位) | 12～17 歳未満：<br>50 拍/分未満又は 120 拍/分超<br>17 歳以上：<br>50 拍/分未満かつベースライン値から 15 拍/分以上減少、又は 120 拍/分超かつベースライン値から 15 拍/分以上増加 | 例数 a)<br>低値<br>高値 | 118<br>0<br>0 | 125<br>0<br>0 | 97<br>0<br>0 | 103<br>0<br>0 | 21<br>0<br>0 | 22<br>0<br>0 |
| 体温 | 1 ヵ月超：101°F (38.3°C) 超 | 例数 a)<br>高値 | 118<br>1 (0.8) | 125<br>0 | 97<br>1 (1.0) | 103<br>0 | 21<br>0 | 22<br>0 |

例数 (%)
LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ
a)　治療期間最終来院時に測定値が得られた被験者数
N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 13.0.2、Table 13.1.2、Table 13.2.2