ii)　体重

体重のベースラインと治療期間最終来院時の変化量を表 2.7.6.1.1-51 に示した。

全体では、体重のベースラインからの平均変化量は両投与群で同程度であった。

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 2.7.6.1.1-51　ベースラインと治療期間最終来院時の変化量（体重）：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
体重 (kg)												
ベースライン (測定値)	125	63.59 ± 12.35	126	64.64 ± 12.83	104	63.61 ± 12.29	104	65.43 ± 12.61	21	63.49 ± 12.98	22	60.90 ± 13.46
治療期間最終来院時 (変化量)	118	0.28 ± 3.10	125	−0.72 ± 3.20	97	0.26 ± 3.23	103	−0.76 ± 3.29	21	0.40 ± 2.45	22	−0.50 ± 2.81

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 判定基準による体重の異常値が認められた被験者数を表 2.7.6.1.1-52 に示した。

全体では、PCS 判定基準による体重低値はレベチラセタム群で 5 例（4.0%）に認められ、プラセボ群の 3 例（2.5%）と比較して同程度であった。PCS 判定基準による体重高値はレベチラセタム群で 2 例（1.6%）に認められ、プラセボ群の 4 例（3.4%）と比較して同程度であった。

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。プラセボ群では体重高値（1 例 4.8%）が認められた。

中国人被験者では、PCS 判定基準による体重低値がレベチラセタム群で 5 例（4.9%）に認められ、プラセボ群の 3 例（3.1%）と比較して同程度であった。PCS 判定基準による体重高値は、レベチラセタム群で 2 例（1.9%）に認められ、プラセボ群の 3 例（3.1%）と比較して同程度であった。

表 2.7.6.1.1-52　治療期間最終来院時の PCS 判定基準による異常値（体重）：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)
体重	1 ヵ月～17 歳未満： 各性別の年齢に対する体重成長曲線の基準範囲の 3%未満又は 97%超 17 歳以上： ベースラインから 10%以上の変動	例数 a) 低値 高値	118 3 (2.5) 4 (3.4)	125 5 (4.0) 2 (1.6)	97 3 (3.1) 3 (3.1)	103 5 (4.9) 2 (1.9)	21 0 1 (4.8)	22 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 13.0.2、Table 13.1.2、Table 13.2.2

iii) 12 誘導心電図

心電図検査結果のシフトテーブルを表 2.7.6.1.1-53 に示した。

すべての被験者の心電図正異判定は、ベースライン（Visit 1）及び治療期間最終来院時共に「正常」又は「異常であるが臨床的に重要ではない」であった。

表 2.7.6.1.1-53　心電図検査結果のシフトテーブル：SS

全体	PBO 群 (N=125)			LEV 群 (N=126)		
	ベースライン			ベースライン		
	正常	異常 a)	重要な異常 b)	正常	異常 a)	重要な異常 b)
治療期間最終来院時						
例数 c)	80	80	80	99	99	99
正常	54 (67.5)	8 (10.0)	0	64 (64.6)	10 (10.1)	0
異常 a)	11 (13.8)	7 (8.8)	0	8 (8.1)	17 (17.2)	0
重要な異常 b)	0	0	0	0	0	0
中国人	PBO 群 (N=104)			LEV 群 (N=104)		
	ベースライン			ベースライン		
	正常	異常 a)	重要な異常 b)	正常	異常 a)	重要な異常 b)
治療期間最終来院時						
例数 c)	59	59	59	77	77	77
正常	37 (62.7)	6 (10.2)	0	46 (59.7)	8 (10.4)	0
異常 a)	11 (18.6)	5 (8.5)	0	7 (9.1)	16 (20.8)	0
重要な異常 b)	0	0	0	0	0	0
日本人	PBO 群 (N=21)			LEV 群 (N=22)		
	ベースライン			ベースライン		
	正常	異常 a)	重要な異常 b)	正常	異常 a)	重要な異常 b)
治療期間最終来院時						
例数 c)	21	21	21	22	22	22
正常	17 (81.0)	2 (9.5)	0	18 (81.8)	2 (9.1)	0
異常 a)	0	2 (9.5)	0	1 (4.5)	1 (4.5)	0
重要な異常 b)	0	0	0	0	0	0

例数 (%)
LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ
a)　異常であるが臨床的に重要ではない
b)　臨床的に重要な異常
c)　評価可能例数：ベースラインと治療期間最終来院時の両方のデータを有する被験者数。%は評価可能例数を分母として算出した
N01159 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 14.0.2、Table 14.1.2、Table 14.2.2

（6）　結論

本試験では、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を対象に、レベチラセタム 1000～3000 mg/日を併用療法として投与した時の有効性及び安全性を評価した。

その結果、有効性の結果から、強直間代発作に対してレベチラセタムの発作減少効果が認められ、その効果は日本人及び中国人で同様であった。更に安全性の結果から、日本人及び中国人共に、レベチラセタムの良好な忍容性が認められ、新たな安全性の問題は認められなかった。

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）

治験方法の概略（表 2.7.6.1.2-1）及び結果の要約を示した。

表 2.7.6.1.2-1　治験方法の概略

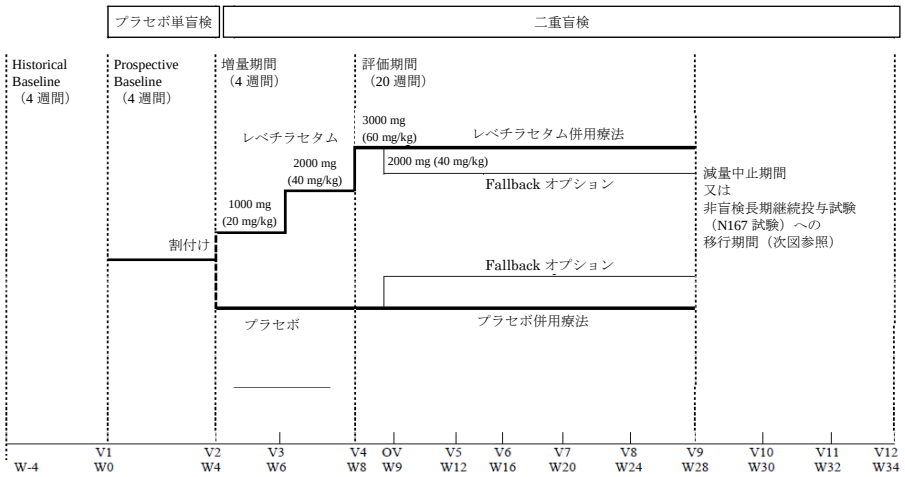
項目	内容
標題	強直間代発作を有する小児及び成人（4～65 歳）の特発性全般てんかん患者を対象にレベチラセタム（166、250 及び 500 mg 錠）3000 mg/日（小児用量は 60 mg/kg/日）を併用療法として経口投与した時の有効性及び安全性を検討する多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検比較試験
開発の相	第 III 相
目的	強直間代発作を有する小児及び成人（4～65 歳）の特発性全般てんかん患者を対象に、レベチラセタム（166、250 及び 500 mg 錠）3000 mg/日（小児用量は 60 mg/kg/日）を併用療法として 1 日 2 回経口投与した時の有効性、安全性及び忍容性を評価する
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 4～65 歳の特発性全般てんかん患者とした。8 週間の併合観察期間（Historical Baseline + Prospective Baseline）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［体重 50 kg 未満の小児（16 歳未満）の場合は 20～60 mg/kg/日、以下同様］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長期継続投与試験（N167 試験）へ移行できることとした。また、Visit 7 以降に効果不十分により試験を中止した被験者（12 週間以上一定量の治験薬を投与した被験者）についても、個別に検討し適切な場合は N167 試験への移行を可とした。 N167 試験への移行期間では、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、プラセボ群の被験者は盲検性を維持したままプラセボからレベチラセタムに切り替えた。 試験を中止する被験者又は N167 試験に移行しない被験者は、減量中止期間に移行し、治験薬を漸減中止した。被験者は最終投与日の 2 週間後に最終来院した。 ＜試験スケジュール＞  OV：Fallback オプションとしてレベチラセタムを減量する被験者の規定外来院 Historical Baseline：試験開始前 4 週間 Prospective Baseline：試験開始後の観察期間 4 週間。単盲検下でプラセボを投与した

表 2.7.6.1.2-1　治験方法の概略（続き）

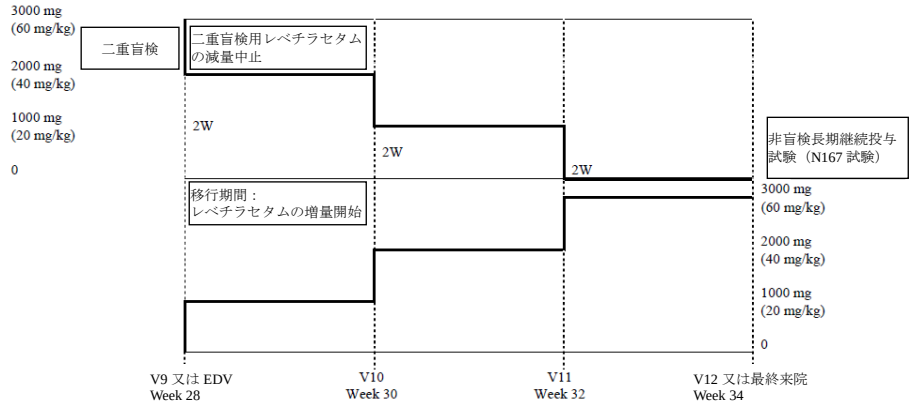
項目	内容
治験方法 （続き）	上図に示した減量中止期間及び移行期間の投与スケジュールを以下に示した。  EDV：早期中止時
被験者数	計画例数：154 例（各群 77 例） 無作為割付例数：164 例（レベチラセタム群 80 例、プラセボ群 84 例） 治験薬投与例数：164 例（レベチラセタム群 80 例、プラセボ群 84 例） 完了例数：133 例（レベチラセタム群 69 例、プラセボ群 64 例） 【被験者数設定の根拠】 有効性の主要評価項目において、共通の標準偏差を 0.55 及び二標本 t 検定による両側有意水準を 0.05 とし、レベチラセタム群でプラセボ群より 25%高い有効性を、検出力 80%で検出できる被験者数として、無作為割付例数を各群 77 例とした。近年、米国食品医薬品局（FDA）から強直間代発作の適応を承認された他の抗てんかん薬のデータを基に標準偏差を 0.55 と仮定した。標準偏差のデータは公表されていなかったため、−25%～100%の間で 25%ごとに変化率を示した度数分布を用いて、変化率を近似的に再構成し、標準偏差を推定した。
対象	強直間代発作を有する特発性全般てんかん患者（4～65 歳）
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）」で分類可能な、強直間代発作を有する特発性全般てんかんと診断された患者。特発性全般てんかん患者として、若年ミオクロニーてんかん、小児/若年欠神てんかん、及び覚醒時大発作てんかんと診断された患者を対象とした。その他の特発性全般てんかんについては、強直間代発作を有することを示す適切な文書記録があることを条件に、患者ごとに選択基準への適格性を判断した (2) 8 週間の併合観察期間（Historical 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、Historical Baseline の 4 週間の発作については、発作型、頻度及び発現日が発作日誌等に記録されており、確認できること。Historical Baseline の 4 週間の発作の記録がない患者は、UCB 社の承認があれば、Prospective Baseline を 8 週間とし、前述の発作の条件を満たすこと (3) CT 又は MRI で脳病変が認められていない患者。過去 5 年以内に CT 又は MRI を受けていない場合には、観察期間に CT を行うこと (4) 初回来院前 1 年以内に実施した脳波測定で強直間代発作又は特発性全般てんかんに一致した所見が認められた患者。初回来院前 1 年以内に脳波測定を実施していない場合は、観察期間に実施すること (5) 初回来院時の年齢が 4 歳以上 65 歳以下であること。性別は不問とする (6) 妊娠の可能性がない（初経前、閉経後 2 年経過、両側卵巣摘出又は卵管結紮、子宮全摘出をしている）女性。妊娠の可能性がある女性の場合は、医学的に認められた避妊方法により避妊すること (7) 体重が 20 kg 又は 44 lbs 以上の患者 (8) 初回来院前 4 週間及び Prospective Baseline の 4 週間を通して用法・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。初回来院前 4 週間以内に抗てんかん薬の増量又は新規追加をした場合は、増量又は新規追加後に 1 回以上のてんかん発作が発現した患者に限りスクリーニング可とした

表 2.7.6.1.2-1　治験方法の概略（続き）

項目	内容
主要な選択/除外基準（続き）	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) 過去 1 年以内に偽発作の既往又は合併のある患者 (4) 群発発作のみを有する患者（30 分未満の短時間に発作を繰り返す群発発作） (5) 部分発作の既往のある患者 (6) 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 (7) ベンゾジアゼピン製剤（適応問わず）を併合観察期間に平均して週 1 回を超える頻度で服用した患者（併用抗てんかん薬 2 剤のうちの 1 剤である場合を除く） (8) 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 (9) 臨床的に重大な心電図異常がある患者 (10) vigabatrin 若しくは tiagabine を服用している患者、felbamate の投与開始後 18 ヵ月未満の患者、又はケトン食療法を受けている患者。迷走神経刺激療法（VNS）は、治療を終了した日が初回来院の 4 週間以上前であり、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した。VNS を継続する場合は、併用抗てんかん薬 2 剤のうちの 1 剤としてカウントした (11) 初回来院前 4 週間に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）を服用しており、用法・用量が一定でない患者。併用抗てんかん薬の代謝に影響を及ぼす抗てんかん薬以外の薬剤を服用している患者（ただし、試験登録前の適切な期間及び Prospective Baseline に用法・用量が一定の場合は適格とした）
治験薬、投与量及び投与方法	(1) 治験薬 レベチラセタム錠（フィルムコーティングされた錠剤） LTW 166 mg：バッチ番号 10600、11563、11788、12307、12941、12942、12943 LTW 250 mg：バッチ番号 10601、11191、12053、12496 500 mg：バッチ番号 10059、11475、11566、12354、12538、12794 プラセボ錠（フィルムコーティングされた錠剤） LTW 166 mg/250 mg：バッチ番号 10531、11404、11474 500 mg：バッチ番号 1456、10034、10930、11405、12254、12559 *LTW：体重 40 kg 以下の小児に用いた小型錠剤 (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。実施国、年齢及び体重による層別割付けを行い、投与量を設定した（以下の表を参照）。 ・Prospective Baseline（4 週間） 単盲検下でプラセボを投与した。 ・増量期間（4 週間） 二重盲検下でレベチラセタム 1000 mg/日（体重 50 kg 未満の小児の場合は 20 mg/kg/日、以下同様）又はプラセボを 2 週間投与後、レベチラセタム 2000 mg/日（40 mg/kg/日）又はプラセボを 2 週間投与した。 ・評価期間（20 週間） 二重盲検下でレベチラセタム 3000 mg/日（60 mg/kg/日）又はプラセボを投与した。忍容性に問題があった場合は、Fallback オプションとして 2000 mg/日（40 mg/kg/日）への減量を可とした。 ・減量中止期間（6 週間、本試験を中止又は N167 試験に移行しない場合） 減量期間（4 週間）及び後観察期間（2 週間）から成る。 本試験を中止する被験者及び N167 試験に移行しない被験者は、評価期間中にレベチラセタムを服用していた場合、二重盲検下で 2 週間ごとに 1000 mg/日（20 mg/kg/日）ずつ減量した。プラセボを服用していた場合は、引き続き二重盲検下でプラセボを服用した。治験薬の最終投与から 2 週間後に最終来院日を設定した。

表 2.7.6.1.2-1　治験方法の概略（続き）

<table>
<tr><th colspan="2">項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td colspan="2">治験薬、投与量及び投与方法（続き）</td><td>・移行期間（6 週間、N167 試験に移行する場合）
評価期間中にレベチラセタムを服用していた場合は、評価期間と同じ用量を継続した。プラセボを服用していた場合は、2 週間ごとにレベチラセタムを 1000 mg/日（20 mg/kg/日）ずつ増量し、3000 mg/日（60 mg/kg/日）まで増量した。臨床的に必要と判断された場合は Fallback オプションとして 2000 mg/日（40 mg/kg/日）への減量を可とした。

層別割付け及び投与量
<table>
<tr><th>層</th><th>実施国</th><th>年齢</th><th>体重</th><th>治験薬</th><th>錠数/日</th><th>目標用量（mg/日）</th></tr>
<tr><td>1</td><td rowspan="4">米国/カナダ/メキシコ</td><td>成人（16 歳以上）</td><td></td><td>500 mg</td><td>6</td><td>3000</td></tr>
<tr><td>2</td><td>小児（16 歳未満）</td><td>>40 kg</td><td>500 mg</td><td>6</td><td>3000</td></tr>
<tr><td>3</td><td>小児（16 歳未満）</td><td>31～40 kg</td><td>166 mg</td><td>12</td><td>2000</td></tr>
<tr><td>4</td><td>小児（16 歳未満）</td><td>20～30 kg</td><td>250 mg</td><td>6</td><td>1500</td></tr>
<tr><td>5</td><td rowspan="4">英国/オーストラリア/ニュージーランド/ポーランド/ロシア/エストニア</td><td>成人（16 歳以上）</td><td></td><td>500 mg</td><td>6</td><td>3000</td></tr>
<tr><td>6</td><td>小児（16 歳未満）</td><td>>40 kg</td><td>500 mg</td><td>6</td><td>3000</td></tr>
<tr><td>7</td><td>小児（16 歳未満）</td><td>31～40 kg</td><td>166 mg</td><td>12</td><td>2000</td></tr>
<tr><td>8</td><td>小児（16 歳未満）</td><td>20～30 kg</td><td>250 mg</td><td>6</td><td>1500</td></tr>
</table>
体重は Visit 2 の値</td></tr>
<tr><td colspan="2">投与期間</td><td>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、Historical Baseline（4 週間）を除いて、最長 34 週間であった。
・　併合観察期間（8 週間：Historical Baseline 4 週間 + Prospective Baseline 4 週間）
・　増量期間（4 週間）
・　評価期間（20 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（6 週間）
増量期間及び評価期間を合計した期間を治療期間とした。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">評価項目</td><td>有効性</td><td>(1)　主要評価項目
治療期間（増量期間+評価期間）における併合観察期間（Historical Baseline 4 週間 + Prospective Baseline 4 週間）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)　治療期間における Prospective Baseline からの週あたりの全発作発現日数減少率
2)　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（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)　治療期間における全発作発現日数の 50%レスポンダーレート（週あたりの全発作発現日数が Prospective Baseline に比べて 50%以上減少した被験者の割合）
4)　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分類（−25%未満、−25%以上 25%未満、25%以上 75%未満、75%以上 100%）
5)　治療期間における Prospective Baseline からの週あたりの全発作発現日数減少率の分類（−25%未満、−25%以上 25%未満、25%以上 75%未満、75%以上 100%）
6)　治療期間及び評価期間における強直間代発作消失被験者の割合
7)　治療期間及び評価期間における全発作消失被験者の割合</td></tr>
<tr><td>安全性</td><td>(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）、体重、身長（16 歳未満の被験者のみ）
(4)　12 誘導心電図
(5)　身体的所見、神経学的検査</td></tr>
</table>

表 2.7.6.1.2-1　治験方法の概略（続き）

項目	内容
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。 Intention-to-Treat（ITT）集団： 　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 modified ITT（mITT）集団： 　ITT 集団のサブセットであり、部分発作の疑いのある被験者を除外した被験者集団 Per-protocol（PP）集団： 　mITT 集団のサブセットであり、治験実施計画書からの重要な逸脱のない被験者集団 (2)　有効性 主解析対象集団は ITT 集団とし、主要評価項目及び一部の副次評価項目（50%レスポンダーレート及び発作消失被験者の割合）では、mITT 集団についても解析を行った。また、ITT 集団の 10%以上が PP 集団から除外された場合には、主要評価項目に関して PP 集団を用いた感度解析を実施することとした。 1)　主要評価項目 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では、投与群を要因、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投与群間の比較を行った。レベチラセタム群とプラセボ群の平均値の差及び両側 95%信頼区間を算出した。更に、投与群を要因、順位付けした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、順位に基づく共分散分析を用いた感度解析も実施した。また、Wilcoxon-Mann-Whitney 検定及び Hodges-Lehmann 推定値により投与群間を比較した。 2)　副次評価項目 ・ 治療期間における Prospective Baseline からの週あたりの全発作発現日数減少率では、投与群を要因、Prospective Baseline における週あたりの全発作発現日数を共変量とする共分散分析を用いて投与群間の比較を行った。レベチラセタム群とプラセボ群の平均値の差及び両側 95%信頼区間を算出した。また、Wilcoxon-Mann-Whitney 検定及び Hodges-Lehmann 推定値により投与群間を比較した。 ・ 治療期間における強直間代発作回数及び全発作発現日数の 50%レスポンダーレートでは、投与群を要因、併合観察期間の週あたりの強直間代発作回数又は Prospective Baseline の週あたりの全発作発現日数を共変量とした Logistic 回帰分析を用いて投与群間の比較を行った。オッズ比及び両側 95%信頼区間を算出した。 ・ 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の経時的推移は、投与開始後 6 週間は 2 週ごと、評価期間は 4 週ごとに評価した。 ・ 治療期間における週あたりの強直間代発作回数減少率及び全発作発現日数減少率は、4 分類（−25%未満、−25%以上 25%未満、25%以上 75%未満、75%以上 100%）にカテゴリー化し、Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて投与群間の比較を行った。 ・ 評価期間及び治療期間における強直間代発作消失が認められた被験者の割合では、Fisher の正確確率検定を用いて投与群間の比較を行った。全発作消失が認められた被験者の割合も同様に解析した。 (3)　安全性 解析対象集団は ITT 集団とした。 有害事象名は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 7.0 を用いて分類・表記した。 臨床検査値、バイタルサイン、体重及び 12 誘導心電図では、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1)]を用いて評価した。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。

注1) N01057試験総括報告書（5.3.5.1.2）Appendix 16.1.9.2.2：Possibly Clinically Significant Treatment Emergent Criteria (PCST) For Levetiracetam PGS Program; 2005.

表 2.7.6.1.2-1 治験方法の概略（続き）

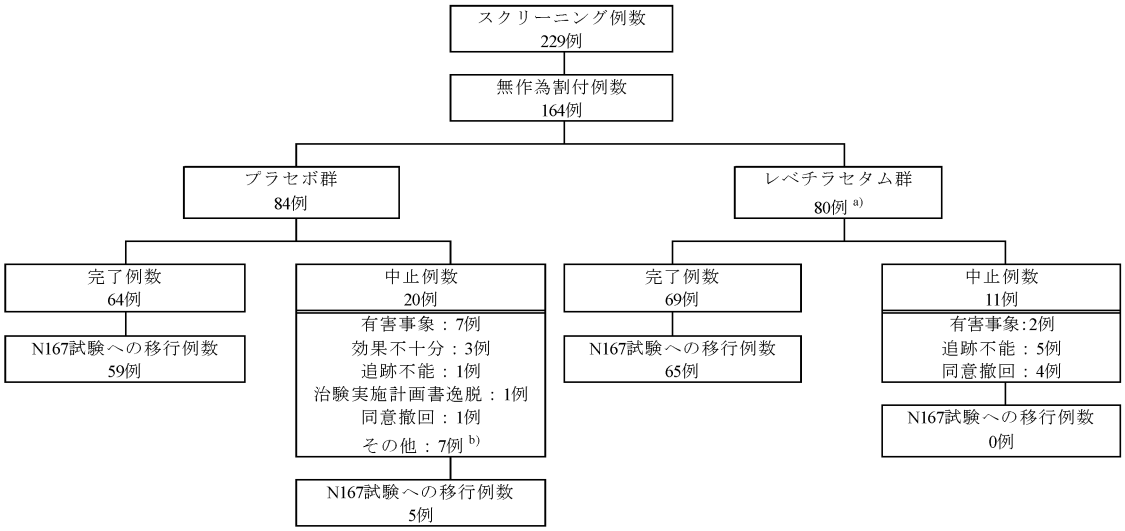
項目	内容
治験責任医師	52 名
治験実施医療機関	57 医療機関（オーストラリア、カナダ、エストニア、メキシコ、ニュージーランド、ポーランド、ロシア、英国、米国）
公表文献	Berkovic SF, et al. Placebo-controlled study of levetiracetam in idiopathic generalized epilepsy. Neurology. 2007;69(18):1751-60.
治験実施期間	2001 年 9 月～2005 年 6 月

（1） 被験者の内訳

本試験での被験者の内訳を図 2.7.6.1.2-1 に示した。

本試験では 229 例がスクリーニングされ、そのうち 164 例がレベチラセタム群（80 例）又はプラセボ群（84 例）に割り付けられた。164 例全例に治験薬が投与された。

164 例中 133 例（81.1%）が試験を完了し、31 例（18.9%）が試験を中止した。試験を完了した被験者のうち 124 例が N167 試験へ移行し、更に、試験を中止したプラセボ群の 5 例が N167 試験へ移行した。



a) 1 例（被験者番号[redacted] はレベチラセタム群に割り付けられ、治験薬を投与されたが、割付け直後に追跡不能となり有効性又は安全性のデータが収集できなかったため、評価項目によってレベチラセタム群は 80 例又は 79 例と示した

b) その他の理由：効果不十分による N167 試験への早期移行、UCB 社の許可による N167 試験への移行、休暇延長による出国、引越し、治験実施計画書の不遵守（規定の来院を拒否）、試験スケジュールの不遵守、結婚/妊娠予定が各 1 例

N01057 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Figure 10:1

図 2.7.6.1.2-1　被験者の内訳

ITT 集団は、治験薬が投与された 164 例（レベチラセタム群 80 例、プラセボ群 84 例）とした。ITT 集団の中止理由の内訳を表 2.7.6.1.2-2 に示した。

試験を中止した被験者は全体で 31 例（18.9%）であり、レベチラセタム群では 80 例中 11 例（13.8%）及びプラセボ群では 84 例中 20 例（23.8%）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「追跡不能」（5 例 6.3%）であり、プラセボ群では「有害事象」及び「その他」（各 7 例 8.3%）であった。

表 2.7.6.1.2-2　中止理由の内訳：ITT 集団

	プラセボ群 (N=84)	レベチラセタム群 (N=80)	全体 (N=164)
完了例	64 (76.2)	69 (86.3)	133 (81.1)
中止例	20 (23.8)	11 (13.8)	31 (18.9)
中止理由			
有害事象	7 (8.3)	2 (2.5)	9 (5.5)
追跡不能	1 (1.2)	5 (6.3)	6 (3.7)
同意撤回	1 (1.2)	4 (5.0)	5 (3.0)
効果不十分	3 (3.6)	0	3 (1.8)
治験実施計画書逸脱	1 (1.2)	0	1 (0.6)
その他 [a)]	7 (8.3)	0	7 (4.3)

例数 (%)

a)　その他の理由：効果不十分による N167 試験への早期移行、UCB 社の許可による N167 試験への移行、休暇延長による出国、引越し、治験実施計画書の不遵守（規定の来院を拒否）、試験スケジュールの不遵守、結婚/妊娠予定が各 1 例

N01057 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 14.1.1:1

本試験では実施国、年齢及び体重による層別割付けを行ったが、中央割付けシステムのプログラミング改訂時に生じたエラーにより 2004 年 5 月 24 日以降に登録された成人患者 57 例が、誤って体重 40 kg 超の小児患者（16 歳未満）として層別割り付けされた。しかし、投与群間及び層別の均衡は保たれており、体重 40 kg 超の小児患者への投与量（500 mg 錠を用いて 3000 mg/日）は成人患者と同一であったことから、規定通りに治験薬が投与された。このため、本エラーによる試験結果への影響はないと考えられた。

mITT 集団除外例の内訳を表 2.7.6.1.2-3 に、PP 集団除外例の内訳を表 2.7.6.1.2-4 に示した。

ITT 集団 164 例のうち、てんかん診断に係る治験実施計画書からの逸脱（部分発作の診断、又はてんかん病因の特定に関する逸脱）により mITT 集団から除外された被験者は 24 例（14.6%）であり、その内訳はレベチラセタム群 11 例（13.8%）及びプラセボ群 13 例（15.5%）であった。mITT 集団は上記 24 例を除いた 140 例であり、その内訳はレベチラセタム群 69 例及びプラセボ群 71 例であった。

ITT 集団 164 例のうち、てんかん診断に係る逸脱を含む治験実施計画書からの重要な逸脱により PP 集団から除外された被験者は 47 例（28.7%）であり、その内訳はレベチラセタム群 20 例（25.0%）及びプラセボ群 27 例（32.1%）であった。PP 集団は上記 47 例を除いた 117 例であり、その内訳はレベチラセタム群 60 例及びプラセボ群 57 例であった。

表 2.7.6.1.2-3　mITT 集団除外例の内訳：ITT 集団

	プラセボ群 (N=84)	レベチラセタム群 (N=80)	全体 (N=164)
てんかん診断に係る治験実施計画書からの逸脱 [a] による mITT 集団除外例	13 (15.5)	11 (13.8)	24 (14.6)
逸脱の内訳 [b]			
選択/除外基準違反	4 (4.8)	2 (2.5)	6 (3.7)
観察期間での規定の検査の未実施又は不適格	9 (10.7)	10 (12.5)	19 (11.6)

例数 (%)

a)　治験実施計画書からの重要な逸脱はデータベースロック及び盲検解除前のプレアナリシスミーティングにて個別に検討した

b)　レベチラセタム群の 1 例（被験者番号[redacted] が「選択/除外基準違反」及び「観察期間での規定の検査の未実施又は不適格」の両方の逸脱により mITT 集団から除外となったため、逸脱の内訳ではそれぞれ 1 例とカウントした

N01057 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 10:3

表 2.7.6.1.2-4　PP 集団除外例の内訳：ITT 集団

	プラセボ群 (N=84)	レベチラセタム群 (N=80)	全体 (N=164)
治験実施計画書からの重要な逸脱 [a] による PP 集団除外例	27 (32.1)	20 (25.0)	47 (28.7)
逸脱の内訳 [b]			
観察期間でのスコアが基準値を逸脱	4 (4.8)	1 (1.3)	5 (3.0)
コンプライアンスの評価不能又は不明（来院せず）	0	1 (1.3)	1 (0.6)
服薬不遵守	2 (2.4)	0	2 (1.2)
患者日誌の紛失又は観察期間での評価不能	1 (1.2)	0	1 (0.6)
患者日誌の紛失又は治療期間での評価不能	2 (2.4)	0	2 (1.2)
選択/除外基準違反	8 (9.5)	6 (7.5)	14 (8.5)
治療期間での併用禁止薬/治療の使用	4 (4.8)	3 (3.8)	7 (4.3)
観察期間での規定の検査の未実施又は不適格	9 (10.7)	11 (13.8)	20 (12.2)
治験薬の盲検解除/紛失	1 (1.2)	1 (1.3)	2 (1.2)

例数 (%)

a)　治験実施計画書からの重要な逸脱はデータベースロック及び盲検解除前のプレアナリシスミーティングにて個別に検討した

b)　重複例あり

N01057 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 10:4

（2） 被験者背景

ITT 集団の人口統計学的特性を表 2.7.6.1.2-5 に、年齢分類別の体重、身長及び BMI を表 2.7.6.1.2-6 に示した。

全体の年齢（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は 28.79 ± 11.80 歳、体重は 70.79 ± 20.73 kg、身長は 165.8 ± 13.3 cm、BMI は 25.44 ± 6.01 kg/m^2 であった。性別は男性が 73 例（44.5%）及び女性が 91 例（55.5%）で、女性の方が多かった。人種は白人（73.8%）が多かった。

年齢を除き、人口統計学的特性は投与群間で同様であった。プラセボ群の平均年齢（30.59 歳）は、レベチラセタム群（26.89 歳）よりわずかに高かった。

表 2.7.6.1.2-5　人口統計学的特性：ITT 集団

		プラセボ群 (N=84)	レベチラセタム群 (N=80)	全体 (N=164)
年齢 (歳)	平均値 ± 標準偏差	30.59 ± 12.12	26.89 ± 11.21	28.79 ± 11.80
	中央値	29.05	25.39	27.09
	Q1 – Q3	21.27 – 38.53	19.12 – 32.61	20.27 – 36.31
	最小値 – 最大値	7.3 – 60.1	5.5 – 62.1	5.5 – 62.1
年齢分類 例数 (%)	6 歳未満	0	1 (1.3)	1 (0.6)
	6～12 歳未満	3 (3.6)	5 (6.3)	8 (4.9)
	12～16 歳未満	5 (6.0)	3 (3.8)	8 (4.9)
	16～65 歳未満	76 (90.5)	71 (88.8)	147 (89.6)
性別 例数 (%)	男性	39 (46.4)	34 (42.5)	73 (44.5)
	女性	45 (53.6)	46 (57.5)	91 (55.5)
人種 例数 (%)	白人	64 (76.2)	57 (71.3)	121 (73.8)
	ヒスパニック	15 (17.9)	20 (25.0)	35 (21.3)
	アフリカ系アメリカ人	3 (3.6)	1 (1.3)	4 (2.4)
	アメリカ先住民/アラスカ先住民	0	2 (2.5)	2 (1.2)
	その他/混血	2 (2.4)	0	2 (1.2)
体重 (kg)	平均値 ± 標準偏差	72.46 ± 20.41	69.03 ± 21.05	70.79 ± 20.73
	中央値	71.75	68.75	70.00
	Q1 – Q3	59.50 – 89.65	52.75 – 81.50	57.00 – 83.00
	最小値 – 最大値	21.8 – 130.0	22.0 – 140.6	21.8 – 140.6
体重分類 例数 (%)	20～30 kg	1 (1.2)	2 (2.5)	3 (1.8)
	30～40 kg	2 (2.4)	1 (1.3)	3 (1.8)
	40 kg 超	81 (96.4)	77 (96.3)	158 (96.3)
身長 (cm)	平均値 ± 標準偏差	167.0 ± 13.3	164.6 ± 13.3	165.8 ± 13.3
	中央値	168.0	165.0	167.0
	Q1 – Q3	160.5 – 177.4	158.0 – 174.5	159.0 – 175.2
	最小値 – 最大値	122 – 194	110 – 194	110 – 194
BMI (kg/m^2)	平均値 ± 標準偏差	25.70 ± 5.74	25.17 ± 6.32	25.44 ± 6.01
	中央値	24.72	24.15	24.43
	Q1 – Q3	21.35 – 29.13	20.46 – 28.23	21.02 – 28.79
	最小値 – 最大値	14.6 – 43.9	15.6 – 48.7	14.6 – 48.7

N01057 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 11:1、Table 14.1.2:1

表 2.7.6.1.2-6　年齢分類別の体重、身長及び BMI

年齢分類		体重 (kg)		身長 (cm)		BMI (kg/m^2)	
		プラセボ群	レベチラセタム群	プラセボ群	レベチラセタム群	プラセボ群	レベチラセタム群
6 歳未満	例数	0	1	0	1	0	1
	平均値 ± SD	NA	22.0 ± NA	NA	110.0 ± NA	NA	18.2 ± NA
6～12 歳未満	例数	3	5	3	5	3	5
	平均値 ± SD	35.4 ± 14.95	50.0 ± 23.82	125.5 ± 3.07	140.0 ± 14.34	22.2 ± 8.60	24.7 ± 8.19
12～16 歳未満	例数	5	3	5	3	5	3
	平均値 ± SD	45.3 ± 7.16	42.0 ± 6.16	153.0 ± 6.96	155.0 ± 9.00	19.3 ± 2.22	17.4 ± 1.69
16～65 歳未満	例数	76	71	76	71	76	71
	平均値 ± SD	75.7 ± 18.38	72.2 ± 19.18	169.5 ± 10.23	167.5 ± 9.36	26.3 ± 5.54	25.6 ± 6.13

NA：該当せず、SD：標準偏差
N01057 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 11:2

ITT 集団のてんかん病歴を表 2.7.6.1.2-7 に示した。

全体のてんかん発症年齢（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は 11.6 ± 6.2 歳であり、罹病期間は 17.2 ± 12.3 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。

表 2.7.6.1.2-7　てんかん病歴：ITT 集団

		プラセボ群 (N=84)	レベチラセタム群 (N=80)	全体 (N=164)
発症年齢 a) (歳)	例数	84	79	163
	平均値 ± 標準偏差	12.6 ± 6.2	10.6 ± 6.1	11.6 ± 6.2
	中央値	13.3	11.9	12.5
	Q1 – Q3	8.6 – 16.1	6.4 – 14.6	7.0 – 15.4
	最小値 – 最大値	0 – 37	0 – 24	0 – 37
てんかん罹病期間 (年)	例数	84	79	163
	平均値 ± 標準偏差	18.0 ± 13.0	16.3 ± 11.6	17.2 ± 12.3
	中央値	14.8	14.9	14.8
	Q1 – Q3	7.4 – 28.2	7.0 – 22.2	7.3 – 26.3
	最小値 – 最大値	1 – 55	0 – 50	0 – 55

a)　初回発作を発現した時の年齢
N01057 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 11:5

ITT 集団のてんかんの疾患特性を表 2.7.6.1.2-8 に示した。

てんかん病因は、ほとんどの被験者（96.3%）が特発性（遺伝的要因又は家族歴）と診断された。てんかん病因は投与群間で同様であった。

てんかん症候群の診断では、ほとんどの被験者が特発性全般てんかんであった。そのうち最も多いのは若年ミオクロニーてんかん（54 例 32.9%）であり、次いで覚醒時大発作てんかん（49 例 29.9%）、若年欠神てんかん（19 例 11.6%）及び小児欠神てんかん（7 例 4.3%）の順であった。その他の特発性全般てんかんは 28 例（17.1%）であった。てんかん症候群の分布は、投与群間で同様であり、ほとんどの被験者が確定診断を受けていた。

過去に経験したてんかん発作型分類では、すべての被験者が強直間代発作の発現を経験していた。過去に欠神発作及びミオクロニー発作を経験した被験者は、全体でそれぞれ 78 例（47.6%）及び 62 例（37.8%）であった。過去に欠神発作及びミオクロニー発作を経験した被験者の割合はプラセボ群でそれぞれ 56.0%及び 41.7%であり、レベチラセタム群（それぞれ 38.8%及び 33.8%）に比べてわずかに高かった。

表 2.7.6.1.2-8　てんかんの疾患特性：ITT 集団

	プラセボ群 (N=84)	レベチラセタム群 (N=80)	全体 (N=164)
てんかん病因 [a]			
特発性（遺伝的要因、家族歴）	82 (97.6)	76 (95.0)	158 (96.3)
不明	2 (2.4)	4 (5.0)	6 (3.7)
てんかん症候群の分類 [a]			
特発性全般てんかん			
若年ミオクロニーてんかん	30 (35.7)	24 (30.0)	54 (32.9)
覚醒時大発作てんかん	27 (32.1)	22 (27.5)	49 (29.9)
若年欠神てんかん	11 (13.1)	8 (10.0)	19 (11.6)
小児欠神てんかん	4 (4.8)	3 (3.8)	7 (4.3)
その他の特発性全般てんかん [b),c)]	10 (11.9)	18 (22.5)	28 (17.1)
特発性局在関連性てんかん [c)]	1 (1.2)	0	1 (0.6)
不明	2 (2.4)	5 (6.3)	7 (4.3)
過去に経験したてんかん発作型分類 [d)]			
部分発作	2 (2.4)	3 (3.8)	5 (3.0)
単純部分発作	2 (2.4)	3 (3.8)	5 (3.0)
全般発作	84 (100.0)	80 (100.0)	164 (100.0)
欠神発作	47 (56.0)	31 (38.8)	78 (47.6)
非定型欠神発作	1 (1.2)	1 (1.3)	2 (1.2)
ミオクロニー発作	35 (41.7)	27 (33.8)	62 (37.8)
間代発作	1 (1.2)	0	1 (0.6)
強直発作	5 (6.0)	1 (1.3)	6 (3.7)
強直間代発作	84 (100.0) [e)]	80 (100.0)	164 (100.0) [f)]

例数 (%)

a)　確定又は疑いと診断されたてんかん病因及びてんかん症候群ごとにカウントした

b)　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、若年ミオクロニーてんかん（衝撃小発作）、覚醒時大発作てんかん、特異な発作誘発様態を持つてんかん

c)　プラセボ群の 1 例（被験者番号[redacted] は「特発性局在関連性てんかん」及び「その他の特発性全般てんかん」で 1 回ずつ、合計 2 回カウントされた

d)　試験開始時にこれまでに経験したてんかん発作型を確認した

e)　データベースロック後に 1 例（被験者番号[redacted] のてんかん発作型（強直間代発作）データの入力漏れが確認されたため、本表及び総括報告書 11 章では修正した。総括報告書 Table 14.1.3:5 では「83 (98.8)」のままである

f)　データベースロック後に 1 例（被験者番号[redacted] のてんかん発作型（強直間代発作）データの入力漏れが確認されたため、本表及び総括報告書 11 章では修正した。総括報告書 Table 14.1.3:5 では「163 (99.4)」のままである

N01057 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 11:3、Table 11:4、Table 11:7

ITT 集団における併合観察期間（Historical Baseline + Prospective Baseline）に発現したてんかんの分類を表 2.7.6.1.2-9 に示した。

Historical Baseline ではすべての被験者に、Prospective Baseline ではほとんどの被験者（97.0%）において、強直間代発作の発現が報告された。

表 2.7.6.1.2-9　てんかんの分類（併合観察期間）：ITT 集団

		プラセボ群 (N=84)	レベチラセタム群 (N=80)	全体 (N=164)
併合観察期間に発現したてんかんの分類 [a)]				
Historical Baseline	合計	84 (100.0)	80 (100.0)	164 (100.0)
	強直間代発作	84 (100.0)	80 (100.0)	164 (100.0)
	欠神発作	21 (25.0)	17 (21.3)	38 (23.2)
	ミオクロニー発作	16 (19.0)	13 (16.3)	29 (17.7)
	強直発作	4 (4.8)	2 (2.5)	6 (3.7)
	脱力発作	2 (2.4)	2 (2.5)	4 (2.4)
	その他	6 (7.1)	5 (6.3)	11 (6.7)
Prospective Baseline	合計	82 (97.6)	80 (100.0)	162 (98.8)
	強直間代発作	82 (97.6)	77 (96.3)	159 (97.0)
	欠神発作	29 (34.5)	23 (28.8)	52 (31.7)
	ミオクロニー発作	22 (26.2)	15 (18.8)	37 (22.6)
	強直発作	3 (3.6)	2 (2.5)	5 (3.0)
	脱力発作	1 (1.2)	3 (3.8)	4 (2.4)
	その他	3 (3.6)	5 (6.3)	8 (4.9)

例数 (%)
a)　該当する期間に発現したてんかん発作型ごとにカウントした
N01057 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 11:8

ITT 集団の治療期間の併用抗てんかん薬を表 2.7.6.1.2-10 に示した。

治療期間に 1 剤以上の抗てんかん薬を併用した被験者は、レベチラセタム群では 78 例（98.7%）、プラセボ群では 84 例全例（100%）であった。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（レベチラセタム群 42 例 53.2%、プラセボ群 44 例 52.4%、以下同順）であり、次いでラモトリギン（22 例 27.8%、23 例 27.4%）が多かった。

両投与群共に、ほとんどの被験者は治療期間中に 1 剤又は 2 剤の抗てんかん薬を併用した。評価期間に 3 剤以上の抗てんかん薬を併用した被験者は 11 例であった。レベチラセタム群の 1 例は、治療期間中に抗てんかん薬を併用しなかった。評価期間中に 1 剤以上の併用抗てんかん薬を中止した被験者はレベチラセタム群で 8 例及びプラセボ群で 10 例であり、評価期間中に併用抗てんかん薬を投与開始した被験者はレベチラセタム群で 8 例及びプラセボ群で 9 例であった。

表 2.7.6.1.2-10　治療期間の併用抗てんかん薬：ITT 集団

		プラセボ群 (N=84)	レベチラセタム群 (N=79)
1 剤以上の抗てんかん薬を併用した被験者		84 (100.0)	78 (98.7)
併用抗てんかん薬の種類 [a)]	バルプロ酸	44 (52.4)	42 (53.2)
	ラモトリギン	23 (27.4)	22 (27.8)
	カルバマゼピン	14 (16.7)	17 (21.5)
	フェニトイン	11 (13.1)	6 (7.6)
	トピラマート	8 (9.5)	11 (13.9)
	クロナゼパム	6 (7.1)	1 (1.3)
	ゾニサミド	6 (7.1)	1 (1.3)
	プリミドン	2 (2.4)	4 (5.1)

例数 (%)
a)　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
N01057 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 11:10、Table 14.1.5:3

（3）　有効性

レベチラセタム群の 1 例（被験者番号[redacted]）は割付け後に追跡不能となったため、有効性のデータが得られなかった。また、レベチラセタム群の 1 例（被験者番号[redacted]）では、発作発現データのみ得られ、発作回数を算出することが不可能であった。したがって、治験薬投与例は 164 例であったが、主要評価項目の解析では、上記 2 例を除外した 162 例（レベチラセタム群 78 例、プラセボ群 84 例）を評価対象例とした。副次評価項目（発作回数ではなく発作発現日数を基にした評価）の解析では、追跡不能となった 1 例を除外した 163 例（レベチラセタム群 79 例、プラセボ群 84 例）を評価対象例とした。

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（ITT 集団）

週あたりの強直間代発作回数及び併合観察期間からの強直間代発作回数減少率を表 2.7.6.1.2-11 に示した。

主要評価項目である治療期間（増量期間+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の中央値（Q1～Q3）は、レベチラセタム群で 77.58%（42.51%～100.00%）及びプラセボ群で 44.57%（−2.10%～68.34%）であった。

表 2.7.6.1.2-11　週あたりの強直間代発作回数及び発作回数減少率：ITT 集団

強直間代発作	プラセボ群 (N=84)	レベチラセタム群 (N=80)
併合観察期間における週あたりの発作回数		
例数	84	80
平均値 ± 標準偏差	1.20 ± 1.90	1.27 ± 2.46
中央値	0.62	0.62
Q1 – Q3	0.37 – 1.18	0.38 – 0.99
最小値 – 最大値	0.17 – 13.87	0.13 – 17.71
治療期間における週あたりの発作回数		
例数	84	78
平均値 ± 標準偏差	1.06 ± 1.97	0.61 ± 1.90
中央値	0.36	0.15
Q1 – Q3	0.14 – 1.14	0.00 – 0.58
最小値 – 最大値	0.00 – 13.74	0.00 – 16.29
治療期間における併合観察期間からの週あたりの発作回数減少率 (%)		
例数	84	78
平均値 ± 標準偏差	28.30 ± 67.13	56.37 ± 56.70
中央値	44.57	77.58
Q1 – Q3	−2.10 – 68.34	42.51 – 100.00
最小値 – 最大値	−363.00 – 100.00	−147.38 – 100.00
増量期間における併合観察期間からの週あたりの発作回数減少率 (%)		
例数	84	78
平均値 ± 標準偏差	22.32 ± 74.1	53.26 ± 74.86
中央値	32.75	81.73
Q1 – Q3	−6.44 – 100.00	36.22 – 100.00
最小値 – 最大値	−274.74 – 100.00	−362.50 – 100.00
評価期間における併合観察期間からの週あたりの発作回数減少率 (%)		
例数	79	74
平均値 ± 標準偏差	24.78 ± 94.30	58.79 ± 54.63
中央値	47.69	77.84
Q1 – Q3	−6.10 – 73.29	42.49 – 100.00
最小値 – 最大値	−525.16 – 100.00	−119.72 – 100.00

N01057 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 11:13、Table 14.2.1:1

主要評価項目を共分散分析で解析した結果を表 2.7.6.1.2-12 に示した。

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最小二乗平均値は、レベチラセタム群で 56.49%及びプラセボ群で 28.19%であった。最小二乗平均値の群間差（レベチラセタム群 – プラセボ群）は 28.31%であり、その差は統計学的に有意であった（p=0.004）。

表 2.7.6.1.2-12　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）：ITT 集団

強直間代発作	プラセボ群 (N=84)	レベチラセタム群 (N=80)
例数 週あたりの発作回数減少率 (%)（最小二乗平均値 ± 標準誤差）	84 28.19 ± 6.79	78 56.49 ± 7.05
群間差（レベチラセタム群 – プラセボ群） (%) [両側 95%信頼区間] p 値 [a)]	28.31 [8.97, 47.64] 0.004	

a)　強直間代発作回数減少率を反応、投与群を要因、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した共分散分析

N01057 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 11:14、Table 14.2.1:2

主要評価項目に対して、更に 2 つの解析を行った。順位に基づく共分散分析で解析した結果を表 2.7.6.1.2-13 に、Wilcoxon-Mann-Whitney 検定で解析した結果を表 2.7.6.1.2-14 に示した。

いずれも共分散分析による解析結果と同様に、レベチラセタム群とプラセボ群との差は統計学的に有意であった（いずれも p<0.001）。

表 2.7.6.1.2-13　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、順位に基づく共分散分析）：ITT 集団

強直間代発作	プラセボ群 (N=84)	レベチラセタム群 (N=80)
例数 週あたりの発作回数減少率 (%)（最小二乗平均値 ± 標準誤差）	84 67.77 ± 4.52	78 96.28 ± 4.69
群間差（レベチラセタム群 – プラセボ群） (%) [両側 95%信頼区間] p 値 [a)]	28.51 [15.66, 41.36] <0.001	

a)　順位付けした強直間代発作回数減少率を反応、投与群を要因、順位付けした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した共分散分析

N01057 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 11:15、Table 14.2.1:3

表 2.7.6.1.2-14　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（治療期間、Wilcoxon-Mann-Whitney 検定）：ITT 集団

強直間代発作	プラセボ群 (N=84)	レベチラセタム群 (N=80)
例数 週あたりの発作回数減少率の中央値 (%)	84 44.57	78 77.58
プラセボ群に対するレベチラセタム群の差の中央値 [a)] (%) [両側 95%信頼区間] p 値 [b)]	27.99 [11.96, 39.72] <0.001	

a)　Hodges-Lehmann 推定値

b)　Wilcoxon-Mann-Whitney 検定

N01057 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 11:16、Table 14.2.1:4

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減少率を共分散分析で解析した結果を表 2.7.6.1.2-15 に示した。

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率では、最小二乗平均値の群間差（レベチラセタム群 – プラセボ群）は 34.34%であった。

表 2.7.6.1.2-15　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）：ITT 集団

強直間代発作	プラセボ群 (N=84)	レベチラセタム群 (N=80)
例数 週あたりの発作回数減少率 (%)（最小二乗平均値 ± 標準誤差）	79 24.62 ± 8.75	74 58.96 ± 9.04
群間差（レベチラセタム群 – プラセボ群） (%) [両側 95%信頼区間] p 値 [a]	34.34 [9.48, 59.21] 0.007	

a)　強直間代発作回数減少率を反応、投与群を要因、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した共分散分析

N01057 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 11:17、Table 14.2.1:5

ii)　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（mITT 集団、PP 集団）

ITT 集団のうち 10%以上の被験者が PP 集団から除外となったことから、PP 集団を対象に主要評価項目の解析を行った。更に、mITT 集団を対象とした主要評価項目の解析も実施した。mITT 集団及び PP 集団を対象とした、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を共分散分析で解析した結果を表 2.7.6.1.2-16 に示した。

mITT 集団及び PP 集団を対象とした主要評価項目の解析結果は、いずれも ITT 集団を対象とした主解析結果と同様であった。

表 2.7.6.1.2-16　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）：mITT 集団、PP 集団

解析対象集団	群間差（レベチラセタム群 – プラセボ群）[a] (%) [両側 95%信頼区間]	p 値 [b]
mITT 集団	27.66 [5.91, 49.41]	0.013
PP 集団	24.17 [5.62, 42.72]	0.011

a)　最小二乗平均値

b)　強直間代発作回数減少率を反応、投与群を要因、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した共分散分析

N01057 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 11:18

2）　副次評価項目

i)　治療期間における Prospective Baseline からの週あたりの全発作発現日数減少率（ITT 集団）

週あたりの全発作発現日数及び Prospective Baseline からの全発作発現日数減少率を表 2.7.6.1.2-17 に示した。また、治療期間における Prospective Baseline からの週あたりの全発作発現日数減少率を共分散分析で解析した結果を表 2.7.6.1.2-18 に、Wilcoxon-Mann-Whitney 検定で解析した結果を表 2.7.6.1.2-19 に示した。

治療期間（増量期間+評価期間）における Prospective Baseline からの週あたりの全発作発現日数減少率に対して、Wilcoxon-Mann-Whitney 検定では群間差が統計学的に有意（p<0.001）であったが、共分散分析では有意ではなかった（p=0.075）。2 つの解析結果の違いは、レベチラセタム群の 1 例（被験者番号[redacted]）の患者日誌に発作回数の不明な日が多く、患者日誌に記載された 2 週間すべてが発作発現日としてカウントされたためであった。なお、本被験者を除いた共分散分析による感度解析では、統計学的に有意な群間差が認められた（p=0.0009）。

表 2.7.6.1.2-17　週あたりの全発作発現日数及び全発作発現日数減少率（治療期間）：ITT 集団

全発作	プラセボ群 (N=84)	レベチラセタム群 (N=80)
Prospective Baseline の週あたりの発作発現日数		
例数	84	80
平均値 ± 標準偏差	1.74 ± 1.87	1.78 ± 2.01
中央値	1.00	0.75
Q1 – Q3	0.48 – 2.44	0.42 – 2.49
最小値 – 最大値	0.00 – 6.88	0.19 – 7.00
治療期間の週あたりの発作発現日数		
例数	84	79
平均値 ± 標準偏差	1.43 ± 1.75	1.22 ± 1.94
中央値	0.71	0.29
Q1 – Q3	0.25 – 1.82	0.08 – 1.40
最小値 – 最大値	0.00 – 7.00	0.00 – 7.00
治療期間における Prospective Baseline からの週あたりの発作発現日数減少率 (%)		
例数	82	79
平均値 ± 標準偏差	9.12 ± 84.77	36.88 ± 110.11
中央値	24.66	62.83
Q1 – Q3	−11.83 – 61.01	13.04 – 87.47
最小値 – 最大値	−522.22 – 100.00	−800.00 – 100.00

N01057 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 11:19

表 2.7.6.1.2-18　Prospective Baseline からの週あたりの全発作発現日数減少率（治療期間、共分散分析）：ITT 集団

全発作	プラセボ群 (N=84)	レベチラセタム群 (N=80)
例数	82	79
週あたりの発作発現日数減少率 (%)（最小二乗平均値 ± 標準誤差）	9.13 ± 10.86	36.87 ± 11.06
群間差（レベチラセタム群 – プラセボ群） (%) [両側 95%信頼区間]	27.74 [−2.88, 58.35]	
p 値 a)	0.075	

a)　全発作発現日数減少率を反応、投与群を要因、Prospective Baseline の週あたりの全発作発現日数を共変量とした共分散分析

N01057 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 11:20、Table 14.2.2:3

表 2.7.6.1.2-19　Prospective Baseline からの週あたりの全発作発現日数減少率（治療期間、Wilcoxon-Mann-Whitney 検定）：ITT 集団

全発作	プラセボ群 (N=84)	レベチラセタム群 (N=80)
例数	82	79
週あたりの発作発現日数減少率の中央値 (%)	24.66	62.83
プラセボ群に対するレベチラセタム群の差の中央値 [a] (%) [両側 95%信頼区間] p 値 [b]	32.99 [14.52, 48.25] <0.001	

a)　Hodges-Lehmann 推定値
b)　Wilcoxon-Mann-Whitney 検定
N01057 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 11:21、Table 14.2.2:4

ii)　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（ITT 集団）

治療期間における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を 50%レスポンダーとし、その割合（50%レスポンダーレート）を表 2.7.6.1.2-20 に示した。

レベチラセタム群の 50%レスポンダーレートは 72.2%であり、プラセボ群の 45.2%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［両側 95%信頼区間］は 3.28［1.68, 6.38］であり、レベチラセタム群とプラセボ群との差は統計学的に有意であった（p<0.001）。

表 2.7.6.1.2-20　週あたりの強直間代発作回数の 50%レスポンダーレート（治療期間）：ITT 集団

強直間代発作	プラセボ群 (N=84)	レベチラセタム群 (N=80)
n [a] / Total [b] (%)	38/84 (45.2)	57/79 (72.2)
オッズ比（レベチラセタム群 vs プラセボ群）[c] [両側 95%信頼区間] p 値 [c]	3.28 [1.68, 6.38] <0.001	

a)　50%レスポンダーの被験者数
b)　併合観察期間及び治療期間共に週あたりの強直間代発作回数のデータが得られた被験者数
c)　投与群を要因、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した Logistic 回帰分析
N01057 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 11:22、Table 14.2.2:5

投与開始後 6 週間（2 週ごとに 1000→2000→3000 mg/日へと増量する期間）の 50%レスポンダーレートを 2 週ごとに表 2.7.6.1.2-21 に、評価期間（原則 3000 mg/日を投与する期間）の 50%レスポンダーレートを 4 週ごとに表 2.7.6.1.2-22 に示した。

投与開始 0～2 週（1000 mg/日）におけるレベチラセタム群の 50%レスポンダーレートはプラセボ群と比較して高く、その後の治療期間を通しても高かった。

表 2.7.6.1.2-21　週あたりの強直間代発作回数の 50%レスポンダーレート（投与開始後 6 週間）：ITT 集団

強直間代発作	プラセボ群 (N=84)	レベチラセタム群 (N=80)
例数	84	79
増量期間（投与開始 0～4 週）	31 (36.9)	48 (60.8)
増量期間 0～2 週（投与開始 0～2 週）	38 (45.2)	51 (64.6)
増量期間 2～4 週（投与開始 2～4 週）	37 (44.0)	56 (70.9)
評価期間 0～2 週（投与開始 4～6 週）	39 (46.4)	53 (67.1)

例数 (%)
N01057 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 11:23、Table 14.2.2:28

表 2.7.6.1.2-22　週あたりの強直間代発作回数の 50%レスポンダーレート（評価期間）：ITT 集団

強直間代発作	プラセボ群 (N=84)	レベチラセタム群 (N=80)
例数	84	79
評価期間	37 (44.0)	54 (68.4)
評価期間 0～4 週	36 (42.9)	49 (62.0)
評価期間 4～8 週	35 (41.7)	46 (58.2)
評価期間 8～12 週	33 (39.3)	50 (63.3)
評価期間 12～16 週	34 (40.5)	52 (65.8)
評価期間 16～20 週	37 (44.0)	48 (60.8)

例数 (%)
N01057 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 11:24、Table 14.2.2:29

iii) 治療期間における全発作発現日数の 50%レスポンダーレート（ITT 集団）

治療期間における週あたりの全発作発現日数が Prospective Baseline に比べて 50%以上減少した被験者を 50%レスポンダーとし、その割合（50%レスポンダーレート）を表 2.7.6.1.2-23 に示した。

レベチラセタム群の 50%レスポンダーレートは 59.5%であり、プラセボ群の 29.8%と比較して高く、プラセボ群に対するレベチラセタム群のオッズ比［両側 95%信頼区間］は 3.85［1.95, 7.59］であった。

表 2.7.6.1.2-23　週あたりの全発作発現日数の 50%レスポンダーレート（治療期間）：ITT 集団

全発作	プラセボ群 (N=84)	レベチラセタム群 (N=80)
n [a] / Total [b] (%)	25/84 (29.8)	47/79 (59.5)
オッズ比（レベチラセタム群 vs プラセボ群）[c] [両側 95%信頼区間] p 値 [c]	3.85 [1.95, 7.59] <0.001	

a)　50%レスポンダーの被験者数
b)　Prospective Baseline 及び治療期間共に週あたりの全発作発現日数のデータが得られた被験者数
c)　投与群を要因、Prospective Baseline の週あたりの全発作発現日数を共変量とした Logistic 回帰分析
N01057 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 11:25、Table 14.2.2:7

iv) 治療期間における週あたりの強直間代発作回数減少率及び全発作発現日数減少率の分類（ITT 集団）

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及び Prospective Baseline からの週あたりの全発作発現日数減少率の分類を表 2.7.6.1.2-24 に示した。

治療期間における週あたりの強直間代発作回数減少率及び全発作発現日数減少率の分類では、いずれも悪化例はプラセボ群に多く、有効例はレベチラセタム群に多かった。Cochran-Mantel-Haenszel 検定の結果、統計学的に有意な群間差が認められた（いずれも p<0.001）。

表 2.7.6.1.2-24　週あたりの強直間代発作回数減少率及び全発作発現日数減少率の分類（治療期間）：ITT 集団

	週あたりの強直間代発作回数減少率		週あたりの全発作発現日数減少率	
	プラセボ群 (N=84)	レベチラセタム群 (N=80)	プラセボ群 (N=84)	レベチラセタム群 (N=80)
例数	84	79	84	79
−25%未満	13 (15.5)	8 (10.1)	20 (23.8)	6 (7.6)
−25%以上 25%未満	19 (22.6)	11 (13.9)	25 (29.8)	18 (22.8)
25%以上 75%未満	35 (41.7)	19 (24.1)	25 (29.8)	28 (35.4)
75%以上 100%	17 (20.2)	41 (51.9)	14 (16.7)	27 (34.2)
p 値 [a]	<0.001		<0.001	

例数 (%)
a)　Cochran-Mantel-Haenszel 検定
N01057 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 11:26、Table 14.2.2:9、Table 14.2.2:10

v) 治療期間及び評価期間における強直間代発作消失及び全発作消失被験者の割合（ITT 集団）

治療期間及び評価期間における強直間代発作消失及び全発作消失被験者の割合を表 2.7.6.1.2-25 に示した。

治療期間及び評価期間共に、レベチラセタム群ではプラセボ群と比較して強直間代発作消失被験者の割合が高かった。Fisher の正確確率検定の結果、治療期間及び評価期間共に統計学的に有意な群間差が認められた（それぞれ p=0.004、p<0.001）。

全発作消失被験者の割合についても、治療期間及び評価期間共にレベチラセタム群ではプラセボ群と比較して高かった。Fisher の正確確率検定の結果、治療期間では統計学的に有意な群間差は認められなかったが、評価期間では統計学的に有意な群間差が認められた（それぞれ p=0.072、p=0.009）。

表 2.7.6.1.2-25　発作消失被験者の割合（治療期間及び評価期間）：ITT 集団

期間 発作消失	強直間代発作			全発作		
	プラセボ群 (N=84)	レベチラセタム群 (N=80)	p 値 [a]	プラセボ群 (N=84)	レベチラセタム群 (N=80)	p 値 [a]
治療期間、例数	84	79	0.004	84	79	0.072
発作消失／完了 [b]	6 (7.1)	19 (24.1)		5 (6.0)	12 (15.2)	
発作消失／中止 [c]	2 (2.4)	4 (5.1)		0	2 (2.5)	
発作発現 [d]	76 (90.5)	56 (70.9)		79 (94.0)	65 (82.3)	
評価期間、例数	84	79	<0.001	84	79	0.009
発作消失／完了 [b]	9 (10.7)	27 (34.2)		7 (8.3)	19 (24.1)	
発作消失／中止 [c]	0	2 (2.5)		0	1 (1.3)	
発作発現 [d]	75 (89.3)	50 (63.3)		77 (91.7)	59 (74.7)	

例数 (%)
a) Fisher の正確確率検定。発作消失／中止の被験者は、発作発現の被験者としてカウントした
b) 該当する期間中に一度も発作を発現せず、かつ該当する期間を完了した被験者
c) 該当する期間中に一度も発作を発現せず、かつ該当する期間中に試験を中止した被験者
d) 該当する期間中に発作を発現した被験者
N01057 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 11:27、Table 14.2.2:11、Table 14.2.2:12

3） 部分集団解析

i) てんかん症候群別の 50%レスポンダーレート

治療期間における週あたりの強直間代発作回数の 50%レスポンダーレートをてんかん症候群別に表 2.7.6.1.2-26 に示した。

いずれのてんかん症候群においても、主解析結果と同様の結果が認められた。

表 2.7.6.1.2-26　てんかん症候群別の週あたりの強直間代発作回数の 50%レスポンダーレート（治療期間）：ITT 集団

てんかん症候群	プラセボ群	レベチラセタム群
小児/若年欠神てんかん	9/15 (60.0)	9/11 (81.8)
覚醒時大発作てんかん	13/27 (48.1)	15/21 (71.4)
若年ミオクロニーてんかん	12/30 (40.0)	17/24 (70.8)
その他の特発性全般てんかん	3/10 (30.0)	12/18 (66.7)
不明又は特発性局在関連性てんかん	1/2 (50.0)	4/5 (80.0)

n / Total (%)。n = 50%レスポンダーの被験者数、Total = 併合観察期間及び治療期間共に週あたりの強直間代発作回数のデータが得られた被験者数
N01057 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 11:32、Table 14.2.2:21

ii)　小児被験者の年齢別の 50%レスポンダーレート

小児被験者を対象とした、治療期間における週あたりの強直間代発作回数の 50%レスポンダーレートを年齢分類（0～12 歳未満、12～16 歳未満）別に表 2.7.6.1.2-27 に示した。

0～12 歳未満及び 12～16 歳未満共に、レベチラセタム群の 50%レスポンダーレートはプラセボ群に比べて高かった。

評価対象例数が非常に少ないものの、ITT 集団全体と同様の結果が、0～12 歳未満及び 12～16 歳未満の小児被験者でも認められた。

表 2.7.6.1.2-27　小児被験者の年齢分類別の週あたりの強直間代発作回数の 50%レスポンダーレート（治療期間）：ITT 集団

強直間代発作	プラセボ群	レベチラセタム群
0～12 歳未満	3	6
50%レスポンダー	0	4 (66.7)
12～16 歳未満	5	3
50%レスポンダー	2 (40.0)	2 (66.7)

例数 (%)
N01057 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 11:35

iii)　性別の 50%レスポンダーレート

治療期間における週あたりの強直間代発作回数の 50%レスポンダーレートを性別に表 2.7.6.1.2-28 に示した。

男性及び女性共にレベチラセタムの発作抑制効果が認められ、その効果は女性の方が高かった。

表 2.7.6.1.2-28　性別の週あたりの強直間代発作回数の 50%レスポンダーレート（治療期間）：ITT 集団

強直間代発作	女性		男性	
	プラセボ群	レベチラセタム群	プラセボ群	レベチラセタム群
例数	45	46	39	33
50%レスポンダー	21 (46.7)	37 (80.4)	17 (43.6)	20 (60.6)

例数 (%)
N01057 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 11:36

（4） 安全性

1） 曝露状況

治験薬投与期間を表 2.7.6.1.2-29 に、レベチラセタムの平均 1 日投与量を表 2.7.6.1.2-30 に示した。

治療期間（増量期間+評価期間）の治験薬投与期間（平均値 ± 標準偏差）は、レベチラセタム群で 159.1 ± 37.2 日及びプラセボ群で 153.8 ± 43.5 日であった。

治療期間におけるレベチラセタム群の平均 1 日投与量（平均値 ± 標準偏差）は 2549.1 ± 472.5 mg/日であった。

Fallback オプションにより治験薬を減量した被験者は、レベチラセタム群及びプラセボ群で各 1 例であった。

表 2.7.6.1.2-29　治験薬投与期間：ITT 集団

		プラセボ群 (N=84)	レベチラセタム群 (N=80)
治療期間	例数	84	79 [a)]
	平均値 ± 標準偏差	153.8 ± 43.5	159.1 ± 37.2
	中央値	168.0	168.0
	Q1 – Q3	162.0 – 175.0	166.0 – 174.0
	最小値 – 最大値	5 – 196	20 – 198
増量期間	例数	84	79
	平均値 ± 標準偏差	28.5 ± 4.9	28.7 ± 3.3
	中央値	28.0	28.0
	Q1 – Q3	28.0 – 30.0	28.0 – 29.0
	最小値 – 最大値	5 – 45	20 – 43
評価期間	例数	79	74
	平均値 ± 標準偏差	133.3 ± 29.3	139.2 ± 14.2
	中央値	140.0	140.0
	Q1 – Q3	137.0 – 147.0	139.0 – 145.0
	最小値 – 最大値	4 – 168	61 – 162
移行期間	例数	71	67
	平均値 ± 標準偏差	41.9 ± 6.8	45.3 ± 6.9
	中央値	43.5	43.5
	Q1 – Q3	41.5 – 44.5	42.5 – 49.5
	最小値 – 最大値	14 – 57	13 – 60
減量期間	例数	6	4
	平均値 ± 標準偏差	27.5 ± 3.7	35.3 ± 12.2
	中央値	28.5	29.5
	Q1 – Q3	27.5 – 28.5	28.5 – 42.0
	最小値 – 最大値	21 – 32	29 – 54
後観察期間	例数	15	6
	平均値 ± 標準偏差	19.1 ± 10.2	43.2 ± 71.6
	中央値	15.0	14.0
	Q1 – Q3	14.0 – 28.0	13.0 – 21.0
	最小値 – 最大値	1 – 40	8 – 189

単位：日

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

N01057 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 14.3.7:1

表 2.7.6.1.2-30　レベチラセタムの平均 1 日投与量：ITT 集団

		プラセボ群 (N=84)	レベチラセタム群 (N=80)
治療期間	例数	15 [a)]	79 [b)]
	平均値 ± 標準偏差	3.0 ± 0.5	2549.1 ± 472.5
	中央値	3.0	2742.2
	Q1 – Q3	2.8 – 3.0	2685.7 – 2754.5
	最小値 – 最大値	2 – 4	719 – 2789
増量期間	例数	0	79
	平均値 ± 標準偏差	NA	1452.8 ± 173.4
	中央値	NA	1500.0
	Q1 – Q3	NA	1464.3 – 1520.0
	最小値 – 最大値	NA	719 – 1656
評価期間	例数	15 [a)]	74
	平均値 ± 標準偏差	3.5 ± 0.6	2887.2 ± 330.8
	中央値	3.6	3000.0
	Q1 – Q3	3.3 – 3.6	2969.6 – 3000.0
	最小値 – 最大値	2 – 5	1466 – 3021
移行期間	例数	69	67
	平均値 ± 標準偏差	1795.6 ± 346.1	2785.6 ± 326.3
	中央値	1927.7	2896.6
	Q1 – Q3	1876.5 – 1950.5	2867.3 – 2907.2
	最小値 – 最大値	462 – 2105	1411 – 2947
減量期間	例数	0	4
	平均値 ± 標準偏差	NA	1565.1 ± 241.2
	中央値	NA	1457.0
	Q1 – Q3	NA	1429.8 – 1700.3
	最小値 – 最大値	NA	1421 – 1925

NA：該当せず
単位：mg/日
本表ではレベチラセタムの総投与量を試験参加期間で除した数値を示す。
a) 移行期間開始日の朝の治験薬投与時（評価期間の最終投与に該当）からレベチラセタムの服用を開始し、評価期間中の投与としてカウントされた被験者
b) 1 例（被験者番号[redacted] はレベチラセタム群に割り付けられ、治験薬を投与されたが、割付け直後に追跡不能となり服薬情報が収集できなかった
N01057 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 14.3.7:3、Listing 16.2.5:3

2）　有害事象

有害事象名は症例報告書の記載内容を MedDRA version 7.0 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。その後、医師記載用語及び MedDRA 基本語をレビューし、一部の基本語は MedDRA のプライマリー器官別大分類から、抗てんかん薬の安全性プロファイルとして医学的により適切な UCB 器官別大分類として集計した。

因果関係の判定は「関連なし（None）」、「おそらく関連なし（Unlikely）」、「どちらともいえない（Possible）」、「おそらく関連あり（Probable）」、「関連あり（Highly probable）」の 5 分類とした。このうち治験責任医師が、治験薬との因果関係を「関連あり」、「おそらく関連あり」、「どちらともいえない」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」として取り扱った。治験薬との因果関係が不明の有害事象は「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。

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、最も高い重症度に対して 1 例とカウントした。重症度が不明の有害事象は高度として集計した。

i)　観察期間（Prospective Baseline）の有害事象

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 80 例中 18 例（22.5%）及びプラセボ群で 84 例中 27 例（32.1%）であった。

Prospective Baseline に重篤な有害事象がレベチラセタム群で 1 例及びプラセボ群で 3 例に認められた。その内訳は、レベチラセタム群では痙攣の 1 例であり、プラセボ群では心室性期外収縮、痙攣、気管支閉塞の各 1 例であった。

プラセボ群の 1 例（被験者番号[redacted]は、割付け前に妊娠していたことが、割付け後 5 日目に判明したため、治験薬の投与中止に至った。妊娠は Prospective Baseline の有害事象として報告された。受胎時には、被験者はプラセボを投与されておらず、胎児は 3.5 日間プラセボの曝露を受けたと推定された。本被験者は正常に健康児を出産した。

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期間別に表 2.7.6.1.2-31 に示した。

治療期間（増量期間+評価期間）における有害事象発現率は両投与群でほぼ同程度であった。移行期間、減量期間及び後観察期間でも同様の傾向が認められた。治療期間における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く、移行期間及び減量期間でも同様の傾向が認められた。

死亡はレベチラセタム群の 1 例（16.7%）に報告された。治療期間に、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 3 例（3.8%）及び 8 例（9.5%）に認められ、治験薬の投与中止に至った有害事象はそれぞれ 1 例（1.3%）及び 5 例（6.0%）に認められた。移行期間、減量期間及び後観察期間での重篤な有害事象発現率及び治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は、レベチラセタム群とプラセボ群で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.1.2-31　有害事象発現例数の概要：ITT 集団

	プラセボ群	レベチラセタム群
治療期間		
例数	84	79
有害事象	57 (67.9)	57 (72.2)
因果関係が否定できない有害事象	25 (29.8)	31 (39.2)
死亡	0	0
重篤な有害事象	8 (9.5)	3 (3.8)
治験薬の投与中止に至った有害事象	5 (6.0) [a)]	1 (1.3)
増量期間		
例数	84	79
有害事象	37 (44.0)	38 (48.1)
因果関係が否定できない有害事象	12 (14.3)	17 (21.5)
死亡	0	0
重篤な有害事象	0	1 (1.3)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (1.2)	0
評価期間		
例数	79	74
有害事象	50 (63.3)	46 (62.2)
因果関係が否定できない有害事象	15 (19.0)	21 (28.4)
死亡	0	0
重篤な有害事象	8 (10.1)	2 (2.7)
治験薬の投与中止に至った有害事象	4 (5.1) [a)]	1 (1.4)
移行期間		
例数	71	67
有害事象	31 (43.7)	31 (46.3)
因果関係が否定できない有害事象	9 (12.7)	18 (26.9)
死亡	0	0
重篤な有害事象	0	1 (1.5)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (1.4)	0
減量期間		
例数	6	4
有害事象	1 (16.7)	1 (25.0)
因果関係が否定できない有害事象	0	1 (25.0)
死亡	0	0
重篤な有害事象	1 (16.7)	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0
後観察期間		
例数	15	6
有害事象	3 (20.0)	2 (33.3)
因果関係が否定できない有害事象	0	0
死亡	0	1 (16.7)
重篤な有害事象	1 (6.7)	1 (16.7)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	1 (16.7)

例数 (%)

a)　被験者番号[redacted]の有害事象（人工流産）は、症例報告書に矛盾する情報があり（データクリーニング時にその矛盾は発見されなかった）、誤って「治験薬投与中止」ではなく「治験薬用量変更」としてデータベースに入力されたため、本表で修正した。総括報告書 Table 12:1 及び Table 14.3.1:3 では、本被験者は治験薬の投与中止に至った有害事象例としてカウントされていない

N01057 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 12:1、Table 14.3.1:3

iii) 比較的よくみられる有害事象

治療期間に認められた有害事象のうち、いずれかの投与群で発現率 2%以上の有害事象を表 2.7.6.1.2-32 に示した。

レベチラセタム群で最もよくみられた有害事象は鼻咽頭炎の 11 例（13.9%）であり、プラセボ群では 4 例（4.8%）に認められた。プラセボ群で最もよくみられた有害事象は頭痛の 10 例（11.9%）であり、レベチラセタム群では 8 例（10.1%）に認められた。

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（11 例 13.9%）、疲労、頭痛（各 8 例 10.1%）、下痢、浮動性めまい（各 6 例 7.6%）、インフルエンザ、傾眠、易刺激性（各 5 例 6.3%）及び気分動揺（4 例 5.1%）であり、プラセボ群では頭痛（10 例 11.9%）、浮動性めまい（8 例 9.5%）、疲労、悪心、傾眠（各 7 例 8.3%）、下痢、インフルエンザ、尿路感染、挫傷（各 6 例 7.1%）及び背部痛（5 例 6.0%）であった。

いずれかの投与群で発現率 5%以上の有害事象のうち、レベチラセタム群で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、易刺激性及び気分動揺であった。

表 2.7.6.1.2-32　いずれかの投与群で発現率 2%以上の有害事象（治療期間）：ITT 集団

UCB 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=84)	レベチラセタム群 (N=79)
すべての有害事象発現例数	57 (67.9)	57 (72.2)
血液およびリンパ系障害		
白血球数増加[a)]	0	2 (2.5)
心臓障害		
動悸	2 (2.4)	0
胃腸障害		
悪心	7 (8.3)	3 (3.8)
下痢	6 (7.1)	6 (7.6)
嘔吐	3 (3.6)	1 (1.3)
上腹部痛	1 (1.2)	2 (2.5)
便秘	1 (1.2)	2 (2.5)
全身障害および投与局所様態		
疲労	7 (8.3)	8 (10.1)
発熱	1 (1.2)	3 (3.8)
胸痛	1 (1.2)	2 (2.5)
無力症	0	2 (2.5)
感染症および寄生虫症		
インフルエンザ	6 (7.1)	5 (6.3)
尿路感染	6 (7.1)	3 (3.8)
鼻咽頭炎	4 (4.8)	11 (13.9)
ウイルス感染	3 (3.6)	2 (2.5)
ウイルス性胃腸炎	2 (2.4)	1 (1.3)
胃腸炎	2 (2.4)	0
扁桃炎	2 (2.4)	0
上気道感染	1 (1.2)	3 (3.8)
中耳炎	0	2 (2.5)
副鼻腔炎	0	2 (2.5)
膀胱炎	0	2 (2.5)

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 7.0
a)　本有害事象の UCB 器官別大分類は MedDRA のプライマリー器官別大分類と異なる
N01057 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 14.3.1:3、Table 14.3.1:4

表 2.7.6.1.2-32　いずれかの投与群で発現率 2%以上の有害事象（治療期間）：ITT 集団（続き）

UCB 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=84)	レベチラセタム群 (N=79)
傷害、中毒および処置合併症		
挫傷	6 (7.1)	3 (3.8)
皮膚裂傷	3 (3.6)	2 (2.5)
関節捻挫	3 (3.6)	0
歯牙損傷	2 (2.4)	1 (1.3)
薬物毒性	2 (2.4)	0
頭部損傷	2 (2.4)	0
代謝および栄養障害		
体重増加[a)]	3 (3.6)	3 (3.8)
食欲減退	2 (2.4)	2 (2.5)
体重減少[a)]	2 (2.4)	0
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	5 (6.0)	1 (1.3)
関節痛	3 (3.6)	2 (2.5)
四肢痛	3 (3.6)	1 (1.3)
胸壁痛	2 (2.4)	0
神経系障害		
頭痛	10 (11.9)	8 (10.1)
浮動性めまい	8 (9.5)	6 (7.6)
傾眠	7 (8.3)	5 (6.3)
振戦	4 (4.8)	3 (3.8)
錯感覚	3 (3.6)	2 (2.5)
平衡障害	2 (2.4)	1 (1.3)
複視[a)]	2 (2.4)	0
感覚減退	0	2 (2.5)
精神障害		
不眠症	4 (4.8)	3 (3.8)
うつ病	3 (3.6)	2 (2.5)
易刺激性	2 (2.4)	5 (6.3)
注意力障害[a)]	2 (2.4)	1 (1.3)
健忘[a)]	2 (2.4)	0
記憶障害[a)]	2 (2.4)	0
気分動揺	1 (1.2)	4 (5.1)
怒り	1 (1.2)	2 (2.5)
不安	1 (1.2)	2 (2.5)
攻撃性	0	3 (3.8)
気分変動	0	2 (2.5)
生殖系および乳房障害		
月経困難症	3 (3.6)	2 (2.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咽喉頭疼痛	3 (3.6)	2 (2.5)
咳嗽	1 (1.2)	3 (3.8)
皮膚および皮下組織障害		
発疹	2 (2.4)	0
ざ瘡	1 (1.2)	2 (2.5)
血管障害		
高血圧	1 (1.2)	2 (2.5)

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 7.0
a)　本有害事象の UCB 器官別大分類は MedDRA のプライマリー器官別大分類と異なる
N01057 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 14.3.1:3、Table 14.3.1:4

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、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 2.7.6.1.2-33 に示した。

両投与群で発現率 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疲労のみであり、レベチラセタム群で 8 例（10.1%）及びプラセボ群で 5 例（6.0%）に認められた。疲労以外では、いずれかの投与群で発現率 5%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象はレベチラセタム群で認められ、その内訳は頭痛、傾眠及び易刺激性（各 4 例 5.1%）であった。これらの 3 事象のうち、レベチラセタム群の頭痛及び易刺激性の発現率はプラセボ群と比較して高かった。

表 2.7.6.1.2-33　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）：ITT 集団

UCB 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=84)	レベチラセタム群 (N=79)
因果関係が否定できないすべての有害事象発現例数	25 (29.8)	31 (39.2)
胃腸障害		
悪心	4 (4.8)	0
下痢	0	2 (2.5)
全身障害および投与局所様態		
疲労	5 (6.0)	8 (10.1)
感染症および寄生虫症		
鼻咽頭炎	2 (2.4)	1 (1.3)
傷害、中毒および処置合併症		
薬物毒性	2 (2.4)	0
代謝および栄養障害		
体重増加[a)]	3 (3.6)	3 (3.8)
神経系障害		
傾眠	4 (4.8)	4 (5.1)
頭痛	3 (3.6)	4 (5.1)
浮動性めまい	3 (3.6)	3 (3.8)
振戦	2 (2.4)	1 (1.3)
平衡障害	2 (2.4)	0
錯感覚	0	2 (2.5)
精神障害		
不眠症	2 (2.4)	3 (3.8)
易刺激性	1 (1.2)	4 (5.1)
気分動揺	1 (1.2)	3 (3.8)
うつ病	1 (1.2)	2 (2.5)
攻撃性	0	3 (3.8)
気分変動	0	2 (2.5)

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 7.0
a)　本有害事象の UCB 器官別大分類は MedDRA のプライマリー器官別大分類と異なる
N01057 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 14.3.1:3、Table 14.3.1:6

v)　重症度別の有害事象

治療期間に認められた重症度が高度の有害事象は、レベチラセタム群の 3 例（3.8%）及びプラセボ群の 5 例（6.0%）に認められた。

治療期間にレベチラセタム群で認められた高度の有害事象は、怒り、細菌性気管支炎及び攻撃性が 1 例、浮動性めまい、疲労、裂傷、消化不良及びうつ病が 1 例、心筋梗塞及び高血圧が 1 例で

あった。プラセボ群で認められた高度の有害事象は、激越及びうつ病が 1 例、小腸閉塞が 1 例、熱傷が 1 例、顎の骨折、顔面不全麻痺及び発作後状態が 1 例、頭痛が 1 例であった。

レベチラセタム群では心筋梗塞、細菌性気管支炎、攻撃性が重篤な有害事象として報告され、そのうち攻撃性は治験薬の投与中止に至った。

vi) 移行期間、減量期間、後観察期間の有害事象

移行期間に認められた有害事象のうち、いずれかの投与群で発現率 2%以上の有害事象を表 2.7.6.1.2-34 に示した。

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 31 例（46.3%）及びプラセボ群 31 例（43.7%）であった。発現した有害事象及び発現率に投与群間で大きな違いは認められなかった。

両投与群共に発現率 5%以上の有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.1.2-34　いずれかの投与群で発現率 2%以上の有害事象（移行期間）：ITT 集団

UCB 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=71)	レベチラセタム群 (N=67)
移行期間に認められたすべての有害事象発現例数	31 (43.7)	31 (46.3)
血液およびリンパ系障害		
血小板数減少[a)]	0	2 (3.0)
胃腸障害		
上腹部痛	1 (1.4)	2 (3.0)
悪心	2 (2.8)	2 (3.0)
嘔吐	3 (4.2)	2 (3.0)
全身障害および投与局所様態		
疲労	3 (4.2)	2 (3.0)
感染症および寄生虫症		
鼻咽頭炎	3 (4.2)	2 (3.0)
尿路感染	1 (1.4)	2 (3.0)
傷害、中毒および処置合併症		
関節捻挫	2 (2.8)	0
臨床検査		
抗痙攣剤濃度減少	0	2 (3.0)
神経系障害		
失調	0	2 (3.0)
痙攣	2 (2.8)	0
浮動性めまい	3 (4.2)	3 (4.5)
頭痛	3 (4.2)	1 (1.5)
傾眠	2 (2.8)	0
振戦	2 (2.8)	1 (1.5)
精神障害		
うつ病	1 (1.4)	2 (3.0)

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 7.0
a)　本有害事象の UCB 器官別大分類は MedDRA のプライマリー器官別大分類と異なる
N01057 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 14.3.1:3、Table 14.3.1:4

減量期間に認められたすべての有害事象を表 2.7.6.1.2-35 に示した。

減量期間に有害事象を発現した被験者は、レベチラセタム群 1 例（25.0%）及びプラセボ群 1 例（16.7%）であった。レベチラセタム群では複視及び浮動性めまいが 1 例、プラセボ群ではアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 1 例であった。

表 2.7.6.1.2-35　すべての有害事象（減量期間）：ITT 集団

UCB 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=6)	レベチラセタム群 (N=4)
減量期間に認められたすべての有害事象発現例数	1 (16.7)	1 (25.0)
肝胆道系障害	1 (16.7)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 a)	1 (16.7)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 a)	1 (16.7)	0
神経系障害	0	1 (25.0)
複視 a)	0	1 (25.0)
浮動性めまい	0	1 (25.0)

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 7.0
a)　本有害事象の UCB 器官別大分類は MedDRA のプライマリー器官別大分類と異なる
N01057 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 14.3.1:3、Table 14.3.1:4

後観察期間に認められたすべての有害事象を表 2.7.6.1.2-36 に示した。

後観察期間に有害事象を発現した被験者はレベチラセタム群 2 例（33.3%）及びプラセボ群 3 例（20.0%）であった。その内訳は、レベチラセタム群では胸痛、突然死が各 1 例、プラセボ群では皮膚真菌感染、多剤過量投与、片頭痛が各 1 例であった。

表 2.7.6.1.2-36　すべての有害事象（後観察期間）：ITT 集団

UCB 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=15)	レベチラセタム群 (N=6)
後観察期間に認められたすべての有害事象発現例数	3 (20.0)	2 (33.3)
全身障害および投与局所様態	0	2 (33.3)
胸痛	0	1 (16.7)
突然死	0	1 (16.7)
感染症および寄生虫症	1 (6.7)	0
皮膚真菌感染	1 (6.7)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (6.7)	0
多剤過量投与	1 (6.7)	0
神経系障害	1 (6.7)	0
片頭痛	1 (6.7)	0

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 7.0
N01057 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 14.3.1:3、Table 14.3.1:4

vii) 重篤な有害事象

a) 死亡

試験期間中にレベチラセタム群の 1 例が死亡した。

死亡した 1 例（被験者番号[redacted] は 28 歳の白人女性で、治験薬投与開始から 201.5 日後（レベチラセタムを 197 日間投与）に突然死した。治験薬との因果関係はおそらく関連なしと判断された。剖検の結果、死因は大発作てんかんのコントロール不良と報告された。本被験者は、既往歴として、裂孔ヘルニア、耳感染、心雑音、皮膚乳頭腫、頭痛、発作後状態、うつ病、月経困難症及び湿疹を有していた。併用抗てんかん薬としてバルプロ酸 1500 mg/日を服用中であった。てんかん発作のコントロールは不良で、死亡する前の 4 日間は治験薬を服用した記録がなかった。死亡後の血中バルプロ酸濃度は治療域未満であり、血中レベチラセタム濃度は検出不能であった。

b) 重篤な有害事象

治験薬投与開始後に認められた重篤な有害事象の一覧（死亡を含む）を表 2.7.6.1.2-37 に示した。観察期間（Prospective Baseline）に認められた重篤な有害事象については「i) 観察期間（Prospective Baseline）の有害事象」を参照。

重篤な有害事象がレベチラセタム群の 5 例（6.3%）に 8 件、プラセボ群の 9 例（10.7%）に 13 件報告された。プラセボ群で報告された重篤な有害事象のうち、移行期間のレベチラセタム投与中に発現した事象はなかった。レベチラセタム群ではプラセボ群と比較して、重篤な有害事象を発現した被験者が少なかった。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、レベチラセタム群の 2 例（2.5%）に 3 件及びプラセボ群の 2 例（2.4%）に 2 件認められた。その内訳は、レベチラセタム群では攻撃性の 1 例、うつ病及び自殺企図の 1 例であり、プラセボ群では徐脈、大発作痙攣の各 1 例であった。

治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は、レベチラセタム群の 2 例（2.5%）に 2 件及びプラセボ群の 3 例（3.6%）に 4 件発現した。その内訳は、レベチラセタム群では攻撃性の 1 例（被験者番号[redacted] 及び突然死の 1 例（被験者番号[redacted] であり、プラセボ群ではうつ病及び転換性障害の 1 例（被験者番号[redacted] 、大発作痙攣の 1 例（被験者番号[redacted] 及び人工流産の 1 例（被験者番号[redacted] であった。

プラセボ群の 2 例（2.4%）に妊娠が認められ、そのうちの 1 例（被験者番号[redacted] は人工流産を選択し、重篤な有害事象として報告された。他の 1 例（被験者番号[redacted] の妊娠は Prospective Baseline の有害事象として報告された（詳細は「i) 観察期間（Prospective Baseline）の有害事象」参照）。

表 2.7.6.1.2-37　重篤な有害事象一覧：ITT 集団

被験者番号	人種[a]/性別/年齢[b]	期間[c]	事象名	治験薬投与量[d] (mg/日)	発現までの日数[e] (日)	持続期間[f] (日)	重症度	転帰	因果関係	中止の有無[g]
プラセボ群										
[redacted]	C/女/43.0	U/E	徐脈	3000	28.5	>130	軽度	継続	どちらともいえない	無
[redacted]	A/女/37.0	E	うつ病	1500	62.5	5	高度	後遺症	おそらく関連なし	有
		E	転換性障害	1500	62.5	5	中等度	後遺症	関連なし	有
[redacted]	C/男/38.6	E	大発作痙攣	3000	32.5	2	中等度	回復	どちらともいえない	有
[redacted]	C/女/32.9	E	人工流産	3000	166.5	9	軽度	回復	おそらく関連なし	有[h]
[redacted]	C/男/21.1	P	多剤過量投与	0	70.5	9	高度	回復	おそらく関連なし	無
[redacted]	C/男/23.7	E	小腸閉塞	3000	59.5	2	高度	回復	おそらく関連なし	無
[redacted]	C/女/55.7	E	熱傷	3000	137.5	20	高度	後遺症	おそらく関連なし	無
[redacted]	C/男/27.7	E	顎の骨折	1500	121.5	31	高度	回復	おそらく関連なし	無
		E	発作後状態	1500	130.5	3	高度	回復	おそらく関連なし	無
[redacted]	C/女/24.3	E	肺炎	3000	78.5	56	中等度	回復	おそらく関連なし	無
		E/D	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2000	161.5	42	中等度	回復	おそらく関連なし	無
		E/D	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2000	161.5	42	軽度	回復	おそらく関連なし	無
レベチラセタム群										
[redacted]	C/女/42.6	E	細菌性気管支炎	3000	60.5	2	高度	回復	おそらく関連なし	無
		E	攻撃性	3000	124.5	<1	高度	回復	どちらともいえない	有
[redacted]	C/男/22.4	C	うつ病	3000	172.5	33	高度	回復	関連あり	無
		C	自殺企図	3000	193.5	2	高度	回復	関連あり	無
[redacted]	C/男/25.4	E	顔面損傷	3000	101.5	47	中等度	回復	おそらく関連なし	無
		E	口腔内損傷	3000	101.5	47	中等度	回復	おそらく関連なし	無
[redacted]	C/男/46.9	U	心筋梗塞	0	26.5	<1	高度	後遺症	おそらく関連なし	無
[redacted]	C/女/28.0	P	突然死	NA	201.5	<1	高度	死亡	おそらく関連なし	有

事象名：MedDRA ver. 7.0 基本語

NA：該当せず

a)　A：アフリカ系アメリカ人、C：白人

b)　Visit 2（割付け時）の年齢

c)　有害事象発現時の期間。U：増量期間、E：評価期間、D：減量期間、P：後観察期間、C：移行期間

d)　有害事象発現時の治験薬投与量

e)　「有害事象発現日」－「Visit 2（割付け日）」＋0.5

f)　有害事象持続期間：「転帰日」－「発現日」＋1

g)　治験薬投与中止の有無

h)　被験者番号[redacted]の有害事象（人工流産）では、症例報告書に矛盾する情報があり（データクリーニング時にその矛盾は発見されなかった）、誤って「治験薬投与中止」ではなく「治験薬用量変更」としてデータベースに入力されたため、本表で修正した。総括報告書 Table 12:7 及び Listing 14.3.2:1 では治験薬投与中止例として扱われていない

N01057 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 12:7、Listing 14.3.2:1

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 2.7.6.1.2-38 に示した。観察期間（Prospective Baseline）に試験の中止に至った有害事象については「i) 観察期間（Prospective Baseline）の有害事象」を参照。

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 2 例（2.5%）に 2 件、プラセボ群で 6 例（7.1%）に 10 件認められた。そのうち、プラセボ群の 1 例（被験者番号[redacted]）は、移行期間のレベチラセタム投与中に発現した有害事象により試験を中止した。そのため、治験薬の投与中止に至った有害事象発現時に、レベチラセタムを投与していた被験者は 3 例及びプラセボを投与していた被験者は 5 例であった。

死亡例を除き、有害事象により治験薬の投与を中止した被験者のほとんどは回復した。1 例（被験者番号[redacted]）は、うつ病及び転換性障害の後遺症が残った。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち治験薬との因果関係が否定できない事象は、レベチラセタム群で 1 例 1 件及びプラセボ群で 4 例 6 件であった。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、プラセボ群の 1 例（被験者番号[redacted]）の不眠症が治験薬投与開始から 18.5 日後、プラセボ群の 1 例（被験者番号[redacted]）の大発作痙攣が 32.5 日後、プラセボ群の 1 例（被験者番号[redacted]）の激越、うつ病及び転換性障害が 62.5 日後に発現し、その他の 5 例に発現した事象は治験薬投与開始から 100 日以上経過後に発現した。

表 2.7.6.1.2-38　治験薬の投与中止に至った有害事象一覧：ITT 集団

被験者番号	人種 a)/性別/年齢 b)	期間 c)	事象名	治験薬投与量 d) (mg/日)	発現までの日数 e) (日)	持続期間 f) (日)	重症度	転帰	因果関係	重篤/非重篤
プラセボ群										
[redacted]	A/女/37.0	E	激越	1500	62.5	2	高度	回復	関連なし	非重篤
		E	うつ病	1500	62.5	5	高度	後遺症	おそらく関連なし	重篤
		E	転換性障害	1500	62.5	5	中等度	後遺症	関連なし	重篤
[redacted]	C/男/38.6	E	大発作痙攣	3000	32.5	2	中等度	回復	どちらともいえない	重篤
[redacted] g)	C/女/32.9	E	人工流産	3000	166.5	9	軽度	回復	おそらく関連なし	重篤
[redacted]	C/男/34.9	E	傾眠	2000	142.5	54	中等度	回復	どちらともいえない	非重篤
[redacted]	C/男/36.1	U	不眠症	3000	18.5	2	中等度	回復	どちらともいえない	非重篤
[redacted]	C/男/29.8	C	神経過敏 h)	500	178.5	5	高度	回復	関連あり	非重篤
		C	激越 h)	500	178.5	5	高度	回復	関連あり	非重篤
		C	聴覚過敏 h)	500	178.5	5	高度	回復	関連あり	非重篤
レベチラセタム群										
[redacted]	C/女/42.6	E	攻撃性	3000	124.5	<1	高度	回復	どちらともいえない	重篤
[redacted]	C/女/28.0	P	突然死	NA i)	201.5	<1	高度	死亡	おそらく関連なし	重篤

事象名：MedDRA ver. 7.0 基本語
NA：該当せず
a)　A：アフリカ系アメリカ人、C：白人
b)　Visit 2（割付け時）の年齢
c)　有害事象発現時の期間。U：増量期間、E：評価期間、P：後観察期間、C：移行期間
d)　有害事象発現時の治験薬投与量
e)　「有害事象発現日」－「Visit 2（割付け日）」＋0.5
f)　有害事象持続期間：「転帰日」－「発現日」＋1
g)　被験者番号[redacted]の有害事象（人工流産）では、症例報告書に矛盾する情報があり（データクリーニング時にその矛盾は発見されなかった）、誤って「治験薬投与中止」ではなく「治験薬用量変更」としてデータベースに入力されたため、総括報告書 Table 12:8 及び本表で修正した。総括報告書 Listing 14.3.2:2 では該当する有害事象は記載されていない
h)　移行期間のレベチラセタム投与中に発現した有害事象
i)　死亡前の 4 日間は治験薬投与に関する記録なし
N01057 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 12:8、Listing 14.3.2:2

ix)　Fallback オプション時の有害事象

レベチラセタム群及びプラセボ群の各 1 例が、Fallback オプションにより治験薬を減量した。

レベチラセタム群の 1 例（被験者番号[redacted] は、バルプロ酸及びカルバマゼピンを併用しており、割付けから約 2 ヵ月後に 1 日中続く妄想行為（有害事象名「妄想性障害、詳細不明」）のため治験薬を減量した。本被験者は試験を完了し、N167 試験に移行した。

プラセボ群の 1 例（被験者番号[redacted] は、ラモトリギンを併用しており、割付けから 2 ヵ月後に傾眠のため治験薬を減量した。本被験者は、レベチラセタム投与中の移行期間に、傾眠が消失しないことを理由に試験を中止した。既往歴として、疲労が報告されていた。

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2)]を用い、PCS 判定基準による異常値として集計した。臨床検査値に関連する有害事象も示した。

i)　血液学的検査

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、好酸球数、好塩基球数、リンパ球数及び単球数を評価した。

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 2.7.6.1.2-39 に示した。

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。

注2) N01057試験総括報告書（5.3.5.1.2） Appendix 16.1.9.2.2：Possibly Clinically Significant Treatment Emergent Criteria (PCST) For Levetiracetam PGS Program; 2005.

表 2.7.6.1.2-39　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）：ITT 集団

検査項目 (単位)		プラセボ群 (N=84)		レベチラセタム群 (N=80)	
		例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差
赤血球数 (10^{12}/L)					
ベースライン	測定値	84	4.5427 ± 0.4793	80	4.5895 ± 0.5104
治療期間最終来院時	変化量	80	0.0230 ± 0.2492	76	−0.0542 ± 0.2559
ヘモグロビン (g/L)					
ベースライン	測定値	84	141.9 ± 14.3	80	141.8 ± 13.2
治療期間最終来院時	変化量	80	1.0 ± 8.9	76	−0.8 ± 8.0
ヘマトクリット値					
ベースライン	測定値	84	0.4277 ± 0.0422	80	0.4232 ± 0.0403
治療期間最終来院時	変化量	80	0.0042 ± 0.0250	76	−0.0010 ± 0.0262
MCV (fL)					
ベースライン	測定値	84	94.0 ± 5.1	80	92.5 ± 6.2
治療期間最終来院時	変化量	80	0.6 ± 2.5	76	0.9 ± 3.5
MCH (pg)					
ベースライン	測定値	84	31.33 ± 2.08	80	31.04 ± 2.17
治療期間最終来院時	変化量	80	0.16 ± 0.88	76	0.22 ± 0.99
MCHC (g/L)					
ベースライン	測定値	84	332.8 ± 11.5	80	335.5 ± 10.3
治療期間最終来院時	変化量	80	−1.1 ± 11.9	76	−0.9 ± 12.7
血小板数 (10^9/L)					
ベースライン	測定値	82	233.4 ± 70.4	79	244.3 ± 70.2
治療期間最終来院時	変化量	78	2.3 ± 48.2	75	−8.9 ± 55.0
白血球数 (10^9/L)					
ベースライン	測定値	84	6.5927 ± 2.0510	80	6.4381 ± 2.1213
治療期間最終来院時	変化量	80	−0.0449 ± 1.8760	76	−0.1562 ± 1.9788
好中球数 (10^9/L)					
ベースライン	測定値	84	3.7454 ± 1.8856	80	3.6294 ± 1.5373
治療期間最終来院時	変化量	80	−0.0239 ± 1.7919	76	−0.1203 ± 1.6791
好酸球数 (10^9/L)					
ベースライン	測定値	84	0.1955 ± 0.2466	80	0.1553 ± 0.1892
治療期間最終来院時	変化量	80	−0.0199 ± 0.2072	76	−0.0179 ± 0.1641
好塩基球数 (10^9/L)					
ベースライン	測定値	84	0.0139 ± 0.0335	80	0.0133 ± 0.0269
治療期間最終来院時	変化量	80	−0.0034 ± 0.0263	76	−0.0051 ± 0.0256
リンパ球数 (10^9/L)					
ベースライン	測定値	84	2.2199 ± 0.6847	80	2.2094 ± 0.8826
治療期間最終来院時	変化量	80	−0.0051 ± 0.5599	76	0.0084 ± 0.5330
単球数 (10^9/L)					
ベースライン	測定値	84	0.3850 ± 0.2025	80	0.3808 ± 0.1570
治療期間最終来院時	変化量	80	−0.0035 ± 0.2081	76	−0.0232 ± 0.1630

N01057 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 12:13、Table 14.3.5:2

治療期間に 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 2.7.6.1.2-40 に示した。

いずれかの投与群で 5 例以上に認められた PCS 判定基準による異常値は好酸球数高値であり、プラセボ群で 6 例（7.5%）に認められ、レベチラセタム群では認められなかった。

表 2.7.6.1.2-40　治療期間での PCS 判定基準による異常値（血液学的検査）：ITT 集団

検査項目	PCS 判定基準		プラセボ群 (N=84)	レベチラセタム群 (N=79)
ヘモグロビン	6 ヵ月～12 歳未満：100 g/L 以下 12 歳以上：95 g/L 以下 (女)、115 g/L 以下 (男)	例数 a) 低値	80 1 (1.3)	76 0
ヘマトクリット値	4～12 歳未満：0.32 以下 (女)、0.35 以下 (男) 12 歳以上：0.32 以下 (女)、0.37 以下 (男)	例数 a) 低値	80 1 (1.3)	76 1 (1.3)
血小板数	75×10^9/L 以下、又は 700×10^9/L 以上	例数 a) 低値	80 1 (1.3)	75 2 (2.7)
白血球数	17 歳未満：3.0×10^9/L 以下、又は 20×10^9/L 以上 17 歳以上：2.8×10^9/L 以下、又は 16×10^9/L 以上	例数 a) 低値 高値	80 1 (1.3) 0	76 0 2 (2.6)
好酸球数	0.7×10^9/L 以上	例数 a) 高値	80 6 (7.5)	76 0
好中球数	1.0×10^9/L 以下	例数 a) 低値	80 1 (1.3)	76 0
リンパ球数	2～12 歳未満：1.0×10^9/L 以下、又は 7.5×10^9/L 以上 12～17 歳未満：0.5×10^9/L 以下、又は 5.5×10^9/L 以上 17 歳以上：0.5×10^9/L 以下、又は 4.5×10^9/L 以上	例数 a) 高値	80 3 (3.8)	76 2 (2.6)

例数 (%)
a)　治療期間に 1 回以上の測定値が得られた被験者数
N01057 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 12:14、Table 14.3.5:3

レベチラセタム群では、血液学的検査に関連する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報告されなかった。レベチラセタム群で認められた PCS 判定基準による異常値のうち、治験責任医師が臨床的に重要と判断したのは、血小板数低値 2 例及び白血球数高値 1 例であり、いずれも有害事象（基本語：血小板数減少及び白血球数増加）として報告された。

ii)　血液生化学的検査

総蛋白、アルブミン、尿素、尿素窒素、尿酸、クレアチニン、血糖、総ビリルビン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、リン、ALP、AST、ALT、γ-GTP 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 2.7.6.1.2-41 に示した。

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。