表 2.7.6.1.2-41　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）：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
総蛋白 (g/L)					
ベースライン	測定値	84	75.0 ± 4.9	79	74.8 ± 4.6
治療期間最終来院時	変化量	80	0.6 ± 4.4	75	1.0 ± 5.1
アルブミン (g/L)					
ベースライン	測定値	84	45.1 ± 3.6	79	44.8 ± 3.0
治療期間最終来院時	変化量	80	0.2 ± 2.5	75	0.4 ± 2.8
尿素 (mmol/L)					
ベースライン	測定値	84	4.544 ± 1.541	79	4.711 ± 1.401
治療期間最終来院時	変化量	80	−0.211 ± 1.381	75	0.028 ± 1.243
尿素窒素 (mmol/L)					
ベースライン	測定値	84	4.535 ± 1.531	79	4.686 ± 1.416
治療期間最終来院時	変化量	80	−0.219 ± 1.379	75	0.043 ± 1.316
尿酸 (µmol/L)					
ベースライン	測定値	84	297.7 ± 96.9	79	286.7 ± 71.8
治療期間最終来院時	変化量	80	−4.1 ± 44.4	75	−0.5 ± 56.2
クレアチニン (µmol/L)					
ベースライン	測定値	84	86.9 ± 19.3	79	81.9 ± 15.6
治療期間最終来院時	変化量	80	0.1 ± 9.0	75	1.5 ± 8.1
血糖 (mmol/L)					
ベースライン	測定値	84	5.009 ± 0.778	79	5.023 ± 1.353
治療期間最終来院時	変化量	80	−0.104 ± 1.197	75	−0.180 ± 1.132
総ビリルビン (µmol/L)					
ベースライン	測定値	84	6.9 ± 3.1	79	7.2 ± 4.0
治療期間最終来院時	変化量	79	−0.3 ± 3.0	75	−0.1 ± 3.1
ナトリウム (mmol/L)					
ベースライン	測定値	84	141.4 ± 2.8	79	140.9 ± 3.1
治療期間最終来院時	変化量	80	−0.1 ± 4.0	75	0.9 ± 4.5
カリウム (mmol/L)					
ベースライン	測定値	84	4.288 ± 0.380	79	4.323 ± 0.349
治療期間最終来院時	変化量	79	−0.065 ± 0.405	75	0.023 ± 0.502
カルシウム (mmol/L)					
ベースライン	測定値	84	2.481 ± 0.123	79	2.466 ± 0.097
治療期間最終来院時	変化量	80	−0.006 ± 0.128	75	−0.016 ± 0.139
リン (mmol/L)					
ベースライン	測定値	84	1.225 ± 0.250	79	1.244 ± 0.228
治療期間最終来院時	変化量	79	0.006 ± 0.236	75	−0.004 ± 0.202
ALP (U/L)					
ベースライン	測定値	84	101.0 ± 65.0	79	109.3 ± 89.8
治療期間最終来院時	変化量	79	−4.0 ± 19.2	75	−7.5 ± 18.5
AST (U/L)					
ベースライン	測定値	84	20.4 ± 6.9	79	21.2 ± 9.0
治療期間最終来院時	変化量	79	5.6 ± 47.7	75	−1.1 ± 5.9
ALT (U/L)					
ベースライン	測定値	84	20.3 ± 11.1	79	20.9 ± 12.3
治療期間最終来院時	変化量	79	3.6 ± 31.6	75	−1.1 ± 8.4
γ-GTP (U/L)					
ベースライン	測定値	84	44.6 ± 54.5	79	41.6 ± 45.2
治療期間最終来院時	変化量	79	8.1 ± 62.0	75	4.1 ± 17.5
クレアチニンクリアランス (mL/分)					
ベースライン	測定値	84	106.2 ± 36.1	79	107.6 ± 31.0
治療期間最終来院時	変化量	80	0.4 ± 13.4	75	−1.4 ± 11.6

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 2.7.6.1.2-42 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クレアチニンクリアランス低値であり、レベチラセタム群で 14 例（18.4%）及びプラセボ群で 10 例（12.5%）に認められた。ほとんどが成人であり（最高齢は 62 歳）、レベチラセタム群の 2 例のみが小児であった。レベチラセタム群の 14 例はすべて女性であり、そのうち 9 例は割付け前の測定値がすでに 70 mL/分以下であった。残りの 5 例中 4 例は、観察期間に 80 mL/分を下回る測定値が 1 回以上認められた。その 4 例中 1 例は、治験薬投与開始後に 57 mL/分が 1 回認められ、3 例は治験薬投与開始後の値が 60～70 mL/分であった。プラセボ群の 10 例中 9 例は女性であり、割付け前の測定値がすでに 70 mL/分以下であった。

表 2.7.6.1.2-42　治療期間での PCS 判定基準による異常値（血液生化学的検査）：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)
総蛋白	6 ヵ月～17 歳未満：47 g/L 以下、又は 95 g/L 以上 17 歳以上：45 g/L 以下、又は 90 g/L 以上	例数 a) 高値	80 0	76 1 (1.3)
尿素窒素	10.71 mmol/L 以上	例数 a) 高値	80 0	76 1 (1.3)
尿酸	12 歳未満：475.84 µmol/L 以上 12 歳以上：475.84 µmol/L 以上 (女)、565.06 µmol/L 以上 (男)	例数 a) 高値	80 2 (2.5)	76 1 (1.3)
血糖	2.775 mmol/L 以下、又は 9.99 mmol/L 以上	例数 a) 低値 高値	80 1 (1.3) 1 (1.3)	76 0 0
ナトリウム	17 歳未満：120 mmol/L 以下、又は 155 mmol/L 以上 17 歳以上：115 mmol/L 以下、又は 155 mmol/L 以上	例数 a) 高値	80 0	76 2 (2.6)
カリウム	17 歳未満：3.0 mmol/L 以下、又は 6.5 mmol/L 以上 17 歳以上：3.0 mmol/L 以下、又は 5.8 mmol/L 以上	例数 a) 高値	79 1 (1.3)	76 1 (1.3)
カルシウム	17 歳未満：1.75 mmol/L 以下、又は 2.875 mmol/L 以上 17 歳以上：1.75 mmol/L 以下、又は 3.875 mmol/L 以上	例数 a) 低値	80 0	76 1 (1.3)
AST	基準値上限の 3 倍以上	例数 a) 高値	79 1 (1.3)	76 2 (2.6)
ALT	基準値上限の 3 倍以上	例数 a) 高値	79 1 (1.3)	76 1 (1.3)
γ-GTP	基準値上限の 3 倍以上、 かつベースラインが基準値上限の 3 倍以下	例数 a) 高値	79 2 (2.5)	76 4 (5.3)
クレアチニンクリアランス b)	12 歳未満：70 mL/分未満 (Schwartz) 12 歳以上：70 mL/分未満 (Cockcroft)	例数 a) 低値	80 10 (12.5)	76 14 (18.4)

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

b)　Cockcroft / Schwartz の式を用いて算出した。性別による補正のみを行い、BMI 及び人種による補正は行わなかった

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、血液生化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、カリウム高値 1 例であり、有害事象（基本語：高カリウム血症）として報告された。

iii) 尿検査

尿 pH、比重、尿糖、尿ビリルビン、尿中ケトン体、尿蛋白、尿潜血、尿亜硝酸塩及び尿白血球を評価した。尿蛋白、尿潜血又は尿白血球が検出された場合は、尿沈渣及び顕微鏡検査も実施した。

尿 pH 及び比重について、ベースラインと治療期間最終来院時の変化量を表 2.7.6.1.2-43 に示した。

尿 pH 及び比重の治療期間最終来院時のベースラインからの平均変化量は投与群間で同程度であった。

表 2.7.6.1.2-43　ベースラインと治療期間最終来院時の変化量（尿検査）：ITT 集団

検査項目		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
尿 pH					
ベースライン	測定値	84	5.86 ± 0.82	80	5.96 ± 0.82
治療期間最終来院時	変化量	80	0.00 ± 0.93	76	−0.01 ± 0.94
比重					
ベースライン	測定値	84	1.0234 ± 0.0067	80	1.0243 ± 0.0059
治療期間最終来院時	変化量	80	0.0007 ± 0.0085	76	0.0005 ± 0.0074

N01057 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 12:13、Table 14.3.5:5

治療期間に 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 2.7.6.1.2-44 に示した。

尿潜血、尿白血球エステラーゼ、尿中ケトン体、尿赤血球、尿白血球、無定形結晶、尿上皮細胞及び尿粘液は女性にのみ報告された。

表 2.7.6.1.2-44　治療期間での PCS 判定基準による異常値（尿検査）：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)
尿糖	4 段階評価（0～3+）で 2+以上	例数 a) 高値	80 2 (2.5)	76 0
尿ビリルビン	4 段階評価（0～3+）で 2+以上	例数 a) 高値	79 2 (2.5)	76 3 (3.9)
尿中ケトン体	4 段階評価（0～3+）で 2+以上	例数 a) 高値	80 0	76 1 (1.3)
尿蛋白	4 段階評価（0～3+）で 2+以上	例数 a) 高値	80 2 (2.5)	76 6 (7.9)
尿潜血	4 段階評価（0～3+）で 2+以上	例数 a) 高値	80 9 (11.3)	76 8 (10.5)
尿亜硝酸塩	4 段階評価（0～3+）で 2+以上	例数 a) 高値	80 18 (22.5)	76 10 (13.2)
尿白血球	4 段階評価（0～3+）で 2+以上	例数 a) 高値	34 3 (8.8)	33 3 (9.1)
尿白血球エステラーゼ	4 段階評価（0～3+）で 2+以上	例数 a) 高値	80 5 (6.3)	75 5 (6.7)
尿赤血球	4 段階評価（0～3+）で 2+以上	例数 a) 高値	34 5 (14.7)	33 4 (12.1)
尿円柱	4 段階評価（0～3+）で 2+以上	例数 a) 高値	34 2 (5.9)	35 0
結晶尿	4 段階評価（0～3+）で 2+以上	例数 a) 高値	34 2 (5.9)	35 2 (5.7)
無定形結晶	4 段階評価（0～3+）で 2+以上	例数 a) 高値	23 3 (13.0)	19 1 (5.3)
尿上皮細胞	4 段階評価（0～3+）で 2+以上	例数 a) 高値	34 5 (14.7)	33 8 (24.2)
細菌尿	4 段階評価（0～3+）で 2+以上	例数 a) 高値	34 13 (38.2)	33 12 (36.4)
尿粘液	4 段階評価（0～3+）で 2+以上	例数 a) 高値	16 0	13 1 (7.7)

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 12:15、Table 14.3.5:8

レベチラセタム群では、尿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、5 例の異常値が治験責任医師により臨床的に重要と判断された。そのうち 3 例の異常値が有害事象として報告され、有害事象名（基本語）はいずれも尿路感染であった。

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。身長は 16 歳未満の被験者のみを対象に測定し、ベースライン（Visit 1）からの変化量の要約統計量を算出した。12 誘導心電図では、治験責任医師又は心臓専門医がベースライン（Visit 1）からの変化を臨床的に評価し、更に測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出して評価した。また、バイタルサイン、体重及び 12 誘導心電図では、PCS 判定基準による異常値も集計した。

身体的所見及び神経学的検査では、治験薬投与開始後に認められた異常所見を集計した。

i)　バイタルサイン

収縮期/拡張期血圧（座位/立位/起立時）及び脈拍数（座位）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 2.7.6.1.2-45 に示した。

脈拍数のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、レベチラセタム群では−0.0 ± 10.5 拍/分と変化しなかったのに対し、プラセボ群では−2.4 ± 11.0 拍/分と減少した。その他の検査項目では、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。

表 2.7.6.1.2-45　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）：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
収縮期血圧（座位） (mmHg)					
ベースライン	測定値	84	116.4 ± 12.9	80	115.0 ± 13.0
治療期間最終来院時	変化量	82	−0.1 ± 11.7	78	−1.7 ± 12.3
収縮期血圧（立位） (mmHg)					
ベースライン	測定値	83	115.6 ± 14.4	80	112.9 ± 13.4
治療期間最終来院時	変化量	81	1.3 ± 13.2	78	0.6 ± 11.0
収縮期血圧（起立時） (mmHg)					
ベースライン	測定値	83	−0.7 ± 7.2	80	−2.1 ± 6.2
治療期間最終来院時	変化量	81	1.2 ± 8.5	78	2.4 ± 7.4
拡張期血圧（座位） (mmHg)					
ベースライン	測定値	84	75.6 ± 9.5	80	74.4 ± 8.6
治療期間最終来院時	変化量	82	0.4 ± 8.0	78	−1.0 ± 10.5
拡張期血圧（立位） (mmHg)					
ベースライン	測定値	83	76.4 ± 11.2	80	75.3 ± 9.4
治療期間最終来院時	変化量	81	−0.8 ± 12.9	78	−1.2 ± 10.1
拡張期血圧（起立時） (mmHg)					
ベースライン	測定値	83	0.7 ± 5.7	80	1.0 ± 6.0
治療期間最終来院時	変化量	81	−1.0 ± 10.8	78	−0.2 ± 8.8
脈拍数 (拍/分)					
ベースライン	測定値	84	75.1 ± 12.6	80	75.0 ± 9.3
治療期間最終来院時	変化量	82	−2.4 ± 11.0	78	−0.0 ± 10.5

N01057 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 12:16、Table 14.3.6:2

治療期間に 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 2.7.6.1.2-46 に示した。

治療期間に収縮期/拡張期血圧（座位/立位/起立時）の PCS 判定基準による異常値が認められた被験者数は、レベチラセタム群でプラセボ群と比較してわずかに多かった。PCS 判定基準による異常値のほとんどが血圧低値であった。レベチラセタム群では、拡張期血圧低値（起立時）が 6 例（7.7%）、収縮期血圧低値（起立時）が 4 例（5.1%）に認められた。脈拍数の PCS 判定基準による異常値はみられなかった。

表 2.7.6.1.2-46　治療期間での PCS 判定基準による異常値（バイタルサイン）：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)
収縮期血圧（座位）	12 ヵ月～6 歳未満： 70 mmHg 以下かつベースラインから 20 mmHg 以上の低下、 又は 120 mmHg 以上かつベースラインから 30 mmHg 以上の上昇 6～13 歳未満： 70 mmHg 以下かつベースラインから 20 mmHg 以上の低下、 又は 130 mmHg 以上かつベースラインから 30 mmHg 以上の上昇 13～17 歳未満： 90 mmHg 以下かつベースラインから 20 mmHg 以上の低下、 又は 140 mmHg 以上かつベースラインから 30 mmHg 以上の上昇 17 歳以上： 90 mmHg 以下かつベースラインから 30 mmHg 以上の低下、 又は 180 mmHg 以上かつベースラインから 40 mmHg 以上の上昇	例数 a) 低値 高値	82 1 (1.2) 0	78 5 (6.4) 0
収縮期血圧（立位）		例数 a) 低値 高値	82 3 (3.7) 0	78 4 (5.1) 0
収縮期血圧（起立時）	起立時に 20%以上の低下	例数 a) 低値	82 0	78 4 (5.1)
拡張期血圧（座位）	12 ヵ月～6 歳未満： 45 mmHg 以下かつベースラインから 15 mmHg 以上の低下、 又は 80 mmHg 以上かつベースラインから 20 mmHg 以上の上昇 6～13 歳未満： 50 mmHg 以下かつベースラインから 15 mmHg 以上の低下、 又は 85 mmHg 以上かつベースラインから 20 mmHg 以上の上昇 13～17 歳未満： 55 mmHg 以下かつベースラインから 20 mmHg 以上の低下、 又は 90 mmHg 以上かつベースラインから 30 mmHg 以上の上昇 17 歳以上： 50 mmHg 以下かつベースラインから 20 mmHg 以上の低下、 又は 105 mmHg 以上かつベースラインから 30 mmHg 以上の上昇	例数 a) 低値 高値	82 0 0	78 3 (3.8) 1 (1.3)
拡張期血圧（立位）		例数 a) 低値 高値	82 2 (2.4) 0	78 4 (5.1) 1 (1.3)
拡張期血圧（起立時）	起立時に 20%以上の低下	例数 a) 低値	82 4 (4.9)	78 6 (7.7)
脈拍数	3～12 歳未満： 65 拍/分以下かつベースラインから 20 拍/分以上の減少、 又は 130 拍/分以上かつベースラインから 20 拍/分以上の増加 12～17 歳未満： 60 拍/分以下かつベースラインから 20 拍/分以上の減少、 又は 120 拍/分以上かつベースラインから 20 拍/分以上の増加 17 歳以上： 50 拍/分以下かつベースラインから 30 拍/分以上の減少、 又は 120 拍/分以上かつベースラインから 30 拍/分以上の増加	例数 a) 低値 高値	82 0 0	78 0 0

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 12:17、Table 14.3.6:3

血圧の PCS 判定基準による異常値が認められた被験者では、血圧に関連する重篤な有害事象又は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。

ii)　体重、身長

体重及び身長のベースラインと治療期間最終来院時の変化量を表 2.7.6.1.2-47 に示した。

体重及び身長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。

表 2.7.6.1.2-47　ベースラインと治療期間最終来院時の変化量（体重、身長）：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
体重 (kg)					
ベースライン	測定値	84	72.4 ± 20.4	80	69.0 ± 21.0
治療期間最終来院時	変化量	80	0.8 ± 3.8	76	0.7 ± 3.5
身長 [a] (cm)					
ベースライン	測定値	8	142.7 ± 15.2	9	141.7 ± 17.8
治療期間最終来院時	変化量	8	3.5 ± 7.1	7	3.6 ± 2.5

a)　16 歳未満の被験者を対象にベースライン（Visit 1）、及び評価期間終了時（Visit 9）又は試験中止時に測定した
N01057 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 12:16、Table 14.3.6:2

治療期間に 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 2.7.6.1.2-48 に示した。

PCS 判定基準による体重高値がレベチラセタム群で 13 例（17.1%）に認められ、プラセボ群の 7 例（8.8%）と比較して多かった。

表 2.7.6.1.2-48　治療期間での PCS 判定基準による異常値（体重）：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)
体重	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 7%以上の変動	例数 [a] 低値 高値	80 6 (7.5) 7 (8.8)	76 4 (5.3) 13 (17.1)

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 12:17、Table 14.3.6:3

評価期間に、レベチラセタム群の 1 例で有害事象（基本語：体重増加）が報告され、プラセボ群の 1 例で有害事象（基本語：食欲減退及び体重減少）が報告された。

iii)　12 誘導心電図

12 誘導心電図について、治験責任医師又は心臓専門医がベースラインからの変化を臨床的に評価し、その結果を表 2.7.6.1.2-49 に示した。

治験責任医師又は心臓専門医による評価では、試験期間を通じて臨床的に重要な異常所見は認められず、ベースラインにみられた異常所見の臨床的に重要な悪化も認められなかった。

評価期間終了時（Visit 9）の心電図所見がベースラインに比べて「悪化」と判断された被験者の割合は、投与群間でほとんど違いがなかった。Visit 9 では洞性徐脈がレベチラセタム群及びプラセボ群で各 9 例認められたが、いずれも治験責任医師又は心臓専門医により臨床的に重要ではないと判断された。

表 2.7.6.1.2-49　ベースラインからの変化に対する臨床的評価（12 誘導心電図）：ITT 集団

Visit	プラセボ群 (N=84) n (%)	レベチラセタム群 (N=80) n (%)
Visit 9（評価期間終了時）		
評価実施例数	72	68
評価不能例数	0	2
評価可能例数 a)	72	66
改善	10 (13.9)	9 (13.6)
変化なし	56 (77.8)	48 (72.7)
悪化	6 (8.3)	9 (13.6)
Visit 12（移行期間終了時）		
評価実施例数	63	65
評価不能	1	0
評価可能例数 a)	62	65
改善	6 (9.7)	4 (6.2)
変化なし	50 (80.6)	53 (81.5)
悪化	6 (9.7)	8 (12.3)
Visit 12（試験中止時）		
評価実施例数	2	0
評価可能例数 a)	2	0
変化なし	1 (50.0)	0
悪化	1 (50.0)	0
Visit 12（後観察期間終了時）		
評価実施例数	10	4
評価可能例数 a)	10	4
改善	3 (30.0)	1 (25.0)
変化なし	4 (40.0)	1 (25.0)
悪化	3 (30.0)	2 (50.0)

a)　心電図検査を実施し、かつベースラインと比較した臨床評価が可能な被験者数。%は評価可能例数を分母として算出した
N01057 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 12:20

PR 間隔、QRS 間隔、QTc 間隔（QTcB、QTcF）、QT 間隔及び心拍数について、ベースラインと評価期間終了時（Visit 9）及び移行期間又は後観察期間終了時（Visit 12）の変化量を表 2.7.6.1.2-50 に、治療期間に PCS 判定基準による異常値が認められた被験者数を表 2.7.6.1.2-51 に示した。

PR 間隔について、評価期間終了時のベースラインからの平均変化量では、両投与群共に PR 間隔の延長が認められ、レベチラセタム群の方が大きかった。しかし、PCS 判定基準による PR 間隔延長が認められた被験者は、プラセボ群でレベチラセタム群より多かった。

QRS 間隔について、評価期間終了時のベースラインからの平均変化量では、両投与群共に QRS 間隔の短縮が認められ、レベチラセタム群の方が大きかった。しかし、PCS 判定基準では、両投与群共に QRS 間隔延長が認められ、その被験者数はレベチラセタム群の方が多かった。

QTc 間隔（QTcB、QTcF）について、評価期間終了時のベースラインからの平均変化量では、両投与群共に QTc 間隔の延長が認められ、レベチラセタム群の方が大きかった。同様に、PCS 判定基準による QTc 間隔延長が認められた被験者は、レベチラセタム群でプラセボ群より多かった。

QT 間隔について、評価期間終了時のベースラインからの平均変化量では、両投与群共に QT 間隔の延長が認められ、レベチラセタム群の方が大きかった。同様に、PCS 判定基準による QT 間隔延長が認められた被験者は、レベチラセタム群でプラセボ群より多かった。

心拍数について、評価期間終了時のベースラインからの平均変化量では、投与群間で違いはみられなかった。PCS 判定基準による心拍数高値が認められた被験者は、レベチラセタム群で 2 例であり、プラセボ群では認められなかった。

表 2.7.6.1.2-50　ベースラインからの変化量（12 誘導心電図）：ITT 集団

検査項目		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
PR 間隔 (msec)					
ベースライン [a]	測定値	83	146.7 ± 24.5	80	149.1 ± 23.2
Visit 9（評価期間終了時）	変化量	71	0.9 ± 20.8	68	5.0 ± 20.4
Visit 12（移行期間終了時）	変化量	62	5.7 ± 20.8	65	6.4 ± 24.5
Visit 12（後観察期間終了時）	変化量	10	−8.9 ± 18.6	4	10.0 ± 9.9
QRS 間隔 (msec)					
ベースライン [a]	測定値	83	84.9 ± 11.0	80	83.4 ± 28.4
Visit 9（評価期間終了時）	変化量	71	−0.9 ± 10.8	68	−3.7 ± 30.3
Visit 12（移行期間終了時）	変化量	62	−0.8 ± 10.1	65	−2.2 ± 30.3
Visit 12（後観察期間終了時）	変化量	10	4.7 ± 9.4	4	1.5 ± 1.9
QTc 間隔（QTcB）[b] (msec)					
ベースライン [a]	測定値	83	402.2 ± 34.6	80	393.8 ± 29.5
Visit 9（評価期間終了時）	変化量	71	0.4 ± 33.9	68	2.2 ± 43.6
Visit 12（移行期間終了時）	変化量	62	−1.2 ± 30.5	65	4.2 ± 32.9
Visit 12（後観察期間終了時）	変化量	10	11.5 ± 20.0	4	9.3 ± 21.4
QTc 間隔（QTcF）[c] (msec)					
ベースライン [a]	測定値	83	392.3 ± 32.2	80	385.3 ± 26.9
Visit 9（評価期間終了時）	変化量	71	1.0 ± 30.7	68	3.0 ± 37.5
Visit 12（移行期間終了時）	変化量	62	1.9 ± 28.0	65	4.8 ± 28.6
Visit 12（後観察期間終了時）	変化量	10	8.4 ± 15.0	4	−7.5 ± 11.4
QT 間隔 (msec)					
ベースライン [a]	測定値	83	374.4 ± 41.0	80	369.7 ± 32.7
Visit 9（評価期間終了時）	変化量	71	1.9 ± 33.0	68	4.4 ± 34.5
Visit 12（移行期間終了時）	変化量	62	8.0 ± 34.6	65	5.9 ± 31.9
Visit 12（後観察期間終了時）	変化量	10	3.0 ± 24.5	4	−38.0 ± 11.8
心拍数 (拍/分) [d]					
ベースライン [a]	測定値	83	70.9 ± 13.6	80	69.1 ± 11.0
Visit 9（評価期間終了時）	変化量	71	−0.9 ± 10.0	68	−1.0 ± 11.3
Visit 12（移行期間終了時）	変化量	62	−3.3 ± 11.6	65	−1.1 ± 11.3
Visit 12（後観察期間終了時）	変化量	10	3.2 ± 11.5	4	18.0 ± 13.2

a)　Visit 1（初回来院時）の測定値
b)　Bazett 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔
c)　Fridericia 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔
d)　レベチラセタム群の 1 例（被験者番号[redacted] では、Visit 9 及び Visit 12 の心拍数データが誤って入力されていたことがデータベースロックの後に判明した。症例報告書に記載された測定値はそれぞれ 35 拍/分及び 44 拍/分であり、両 Visit 共に心電図の所見欄に洞性徐脈と記載されていたにも関わらず、誤っていずれも 80 拍/分としてデータベースに入力され解析された

N01057 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 12:21、Table 12:27、Table 14.3.6:8

表 2.7.6.1.2-51　治療期間での PCS 判定基準による異常値（12 誘導心電図）：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)
PR 間隔	3～11 歳未満： 170 msec 以上又はベースラインから 25%以上の延長 11～17 歳未満： 175 msec 以上又はベースラインから 25%以上の延長 17 歳以上： 200 msec 以上又はベースラインから 25%以上の延長	例数 a) 高値	75 9 (12.0)	68 6 (8.8)
QRS 間隔	1 ヵ月～7 歳未満： 78 msec 以上又はベースラインから 25%以上の延長 7～17 歳未満： 88 msec 以上又はベースラインから 25%以上の延長 17 歳以上： 100 msec 以上又はベースラインから 25%以上の延長	例数 a) 高値	75 8 (10.7)	68 15 (22.1)
QTcB b)	17 歳未満： 440 msec 以上又はベースラインから 15%以上の延長	例数 a) 高値	75 3 (4.0)	68 5 (7.4) d)
QTcF c)	17 歳以上： 450 msec 以上又はベースラインから 60 msec 以上の延長	例数 a) 高値	75 3 (4.0)	68 5 (7.4) d)
QT 間隔	17 歳以上： 500 msec 以上又はベースラインから 15%以上の延長	例数 a) 高値	75 3 (4.0)	68 4 (5.9)
心拍数	3～12 歳未満： 65 拍/分以下かつベースラインから 20 拍/分以上の減少、 又は 130 拍/分以上かつベースラインから 20 拍/分以上の増加 12～17 歳未満： 60 拍/分以下かつベースラインから 20 拍/分以上の減少、 又は 120 拍/分以上かつベースラインから 20 拍/分以上の増加 17 歳以上： 60 拍/分以下かつベースラインから 20%の減少、 又は 100 拍/分以上かつベースラインから 20%の増加	例数 a) 低値 高値	75 4 (5.3) 0	68 3 (4.4) 2 (2.9)

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
b)　Bazett 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔
c)　Fridericia 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔
d)　レベチラセタム群の 1 例（被験者番号[redacted] では、Visit 9 及び Visit 12 の心拍数データが誤って入力されていたことがデータベースロックの後に判明した。誤って入力された心拍数で補正した QT 間隔（QTcB 及び QTcF）は PCS 判定基準による異常値であったが、症例報告書に記載された測定値で補正した値は異常値に該当しなかった
N01057 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 12:22、Table 12:27、Table 14.3.6:10

評価期間終了時に PCS 判定基準による QTc 間隔延長（QTcB 又は QTcF）を認めた被験者はレベチラセタム群で 6 例、プラセボ群で 3 例であった。これらの被験者の最終来院時の QTc 間隔はいずれも評価期間終了時に比べて短縮し、かつ 500 msec 未満であった。また、これらの被験者に対して、QTc 間隔延長に関連する有害事象は報告されなかった。

個々の被験者の詳細を確認した結果、QTc 間隔延長及び洞性徐脈の原因がレベチラセタムであることは示唆されなかった。

iv) 身体的所見

皮膚、眼、耳、鼻、咽喉、循環器系、呼吸器系、消化器系、泌尿生殖器系、筋骨格系、内分泌/代謝/栄養系及び血液/造血器官の評価を含む標準的な身体検査を実施し、治験薬投与開始後に認められた異常所見を MedDRA version 7.0 を用いて読み替え、集計した。

治療期間に認められた身体的所見異常を器官別大分類別に表 2.7.6.1.2-52 に示した。

治療期間に身体的所見異常が認められた被験者はレベチラセタム群で 23 例（29.1%）であり、プラセボ群の 31 例（36.9%）と比較して少なかった。

表 2.7.6.1.2-52　身体的所見の異常（治療期間）：ITT 集団

器官別大分類	プラセボ群 (N=84)	レベチラセタム群 (N=79)
すべての異常所見	31 (36.9)	23 (29.1)
血液およびリンパ系障害	1(1.2)	0
心臓障害	1(1.2)	0
耳および迷路障害	0	1 (1.3)
内分泌障害	0	1 (1.3)
眼障害	2 (2.4)	4 (5.1)
胃腸障害	3 (3.6)	2 (2.5)
全身障害および投与局所様態	2 (2.4)	0
感染症および寄生虫症	5 (6.0)	3 (3.8)
傷害、中毒および処置合併症	5 (6.0)	3 (3.8)
臨床検査	3 (3.6)	1 (1.3)
代謝および栄養障害	7 (8.3)	4 (5.1)
筋骨格系および結合組織障害	5 (6.0)	4 (5.1)
神経系障害	1 (1.2)	3 (3.8)
精神障害	1 (1.2)	1 (1.3)
生殖系および乳房障害	1 (1.2)	1 (1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (3.6)	0
皮膚および皮下組織障害	12 (14.3)	9 (11.4)
外科および内科処置	1 (1.2)	0
血管障害	0	1 (1.3)

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 7.0
% は治療期間における被験者数を分母として算出した
N01057 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 12:18

v)　神経学的検査

皮質機能、脳神経、運動機能、反射機能、感覚機能、歩行及び姿勢についての簡易検査を含む標準的な神経学的検査を実施した。精神状態は、精神症状、精神障害及び行動障害の有無を記録して評価した。治験薬投与開始後に認められた異常所見を MedDRA version 7.0 を用いて読み替え、集計した。

治療期間に認められた神経学的検査の異常所見を器官別大分類別に表 2.7.6.1.2-53 に示した。

治療期間に異常所見が認められた被験者は、レベチラセタム群で 13 例（16.5%）及びプラセボ群で 20 例（23.8%）であり、異常所見の多くが器官別大分類「神経系障害」に分類されていた。

表 2.7.6.1.2-53　神経学的検査の異常（治療期間）：ITT 集団

器官別大分類	プラセボ群 (N=84)	レベチラセタム群 (N=79)
すべての異常所見	20 (23.8)	13 (16.5)
眼障害	3 (3.6)	0
全身障害および投与局所様態	2 (2.4)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.2)	0
臨床検査	1 (1.2)	3 (3.8)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.2)	1 (1.3)
神経系障害	18 (21.4)	11 (13.9)
精神障害	0	1 (1.3)
読替え不能	1 (1.2)	0

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 7.0
% は治療期間における被験者数を分母として算出した
N01057 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 12:19

(5)　結論

本試験では、強直間代発作を有する特発性全般てんかん患者を対象にレベチラセタム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。

有効性の主要評価項目から、レベチラセタムによる強直間代発作の抑制効果はプラセボに比べて高く、その差は統計学的に有意であることが確認された。また、レベチラセタムの安全性プロファイルは、これまでに実施された部分発作を有するてんかん患者対象の臨床試験及びミオクロニー発作を有するてんかん患者対象の臨床試験と同様であり、レベチラセタムの良好な忍容性も確認された。

以上の結果から、特発性全般てんかん患者の強直間代発作に対する治療として、レベチラセタムは新しい有用な併用抗てんかん薬と考えられた。

2.7.6.1.3　N166 試験（ミオクロニー発作を有する 12 歳以上 65 歳以下の特発性全般てんかん患者を対象にレベチラセタム錠 3000 mg/日併用投与時の有効性及び安全性を検討した二重盲検プラセボ比較試験）（5.3.5.1.3：参考資料）

治験方法の概略（表 2.7.6.1.3-1）及び結果の要約を示した。

表 2.7.6.1.3-1　治験方法の概略

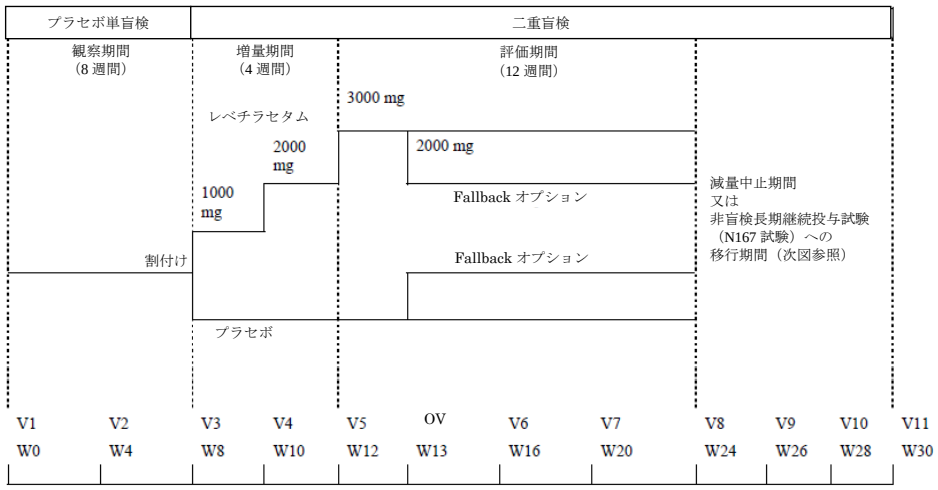
項目	内容
標題	ミオクロニー発作を有する若年及び成人（12～65 歳）の特発性全般てんかん患者を対象にレベチラセタム（500 mg 錠）3000 mg/日を併用療法として 1 日 2 回経口投与した時の有効性及び安全性を検討する多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検比較試験
開発の相	第 III 相
目的	若年及び成人（12～65 歳）の特発性全般てんかん患者を対象に、レベチラセタム 3000 mg/日併用投与時のミオクロニー発作の減少における有効性、安全性及び忍容性を評価する
治験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化（1：1）、プラセボ対照、並行群間比較
治験方法	対象は、1 剤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ミオクロニー発作を有する 12～65 歳の特発性全般てんかん患者とした。8 週間の観察期間後、被験者は無作為に割り付けられ、二重盲検下でレベチラセタム 1000～3000 mg/日又はプラセボを以下の試験スケジュールに従って、1 日 2 回（朝・夕）経口投与した。 評価期間を完了した被験者は非盲検長期継続投与試験（N167 試験）へ移行できることとした。 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：規定外来院

表 2.7.6.1.3-1　治験方法の概略（続き）

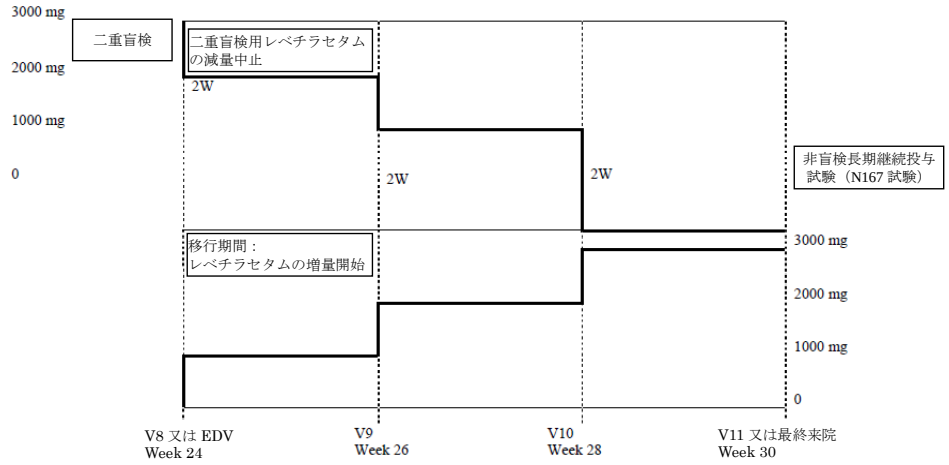
項目	内容
治験方法（続き）	上図に示した減量中止期間及び移行期間の投与スケジュールを以下に示した。  EDV：早期中止時
被験者数	計画例数：割付例として 116 例（各群 58 例） 無作為割付例数：122 例（レベチラセタム群 62 例、プラセボ群 60 例） 治験薬投与例数：121 例（レベチラセタム群 61 例、プラセボ群 60 例） 完了例数：104 例（レベチラセタム群 53 例、プラセボ群 51 例） 【被験者数設定の根拠】 目標被験者数は、2 群の連続性の補正を行ったカイ二乗検定を基に設定した。プラセボ群及びレベチラセタム群の 50%レスポンダーレートをそれぞれ 20%及び 50%と推定し、50%レスポンダーレートの群間差 30%を両側有意水準 5%及び検出力 90%で検出するために必要な被験者数として、無作為割付例数を 116 例（各群 58 例）とした。
対象	ミオクロニー発作を有する特発性全般てんかん患者（12～65 歳）
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、ミオクロニー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、若年欠神てんかん、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、ミオクロニー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、登録を可とした (2) 8 週間の観察期間にミオクロニー発作が 8 日以上認められた患者 (3) 観察期間又は初回来院前 5 年以内に実施した CT 又は MRI で脳病変が認められていない患者 (4) 観察期間又は初回来院前 1 年以内に実施した脳波測定で特発性全般てんかんに一致した所見が認められた患者 (5) 初回来院時の年齢が 12 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 40 kg 以上の患者 (8) 初回来院前 4 週間以上、用法・用量を変更することなく、1 剤の抗てんかん薬を服用している患者

表 2.7.6.1.3-1　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)　部分発作の既往のある患者 (5)　初回来院前 3 ヵ月以内に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 (6)　ベンゾジアゼピン製剤（適応問わず）を平均して週 1 回を超える頻度で服用している患者（併用抗てんかん薬である場合を除く） (7)　進行性の脳障害が疑われる臨床症状や画像所見がある患者 (8)　臨床的に重大な心電図異常がある患者 (9)　vigabatrin 又は 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、迷走神経刺激療法又はケトン食療法を受けている患者 (10)　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。ただし、経口投与、非経口投与及び直腸投与では、試験登録の 1 ヵ月以上前から用法・用量が一定で、試験期間を通して用法・用量の変更予定がない場合に投与可とし、その他の投与経路（吸入、経皮）では用法・用量の変更を可とする (11)　併用抗てんかん薬の代謝に影響を及ぼす可能性のある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観察期間に用法・用量が一定の場合は適格とする
治験薬、投与量及び投与方法	(1)　治験薬 レベチラセタム 500 mg 錠（フィルムコーティングされた錠剤） バッチ番号：10599、11566、11872、12180 プラセボ錠（フィルムコーティングされた錠剤） バッチ番号：10034、11406、12254、12349 (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。 ・観察期間（8 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/日又はプラセボを 2 週間投与後、レベチラセタム 2000 mg/日又はプラセボを 2 週間投与した。 ・評価期間（12 週間） 二重盲検下でレベチラセタム 3000 mg/日又はプラセボを投与した。評価期間開始後 1 週間以内に医学的に正当な理由がある場合、Fallback オプションとして 1 回に限り 2000 mg/日への減量を可とした。減量後、3000 mg/日への再増量は不可とした。 ・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。 ・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/日ずつ増量し、3000 mg/日まで増量した。
投与期間	試験期間は以下のように区分した。各被験者の試験期間は、最長 30 週間であった。 ・観察期間（8 週間） ・増量期間（4 週間） ・評価期間（12 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。

表 2.7.6.1.3-1　治験方法の概略（続き）

項目		内容
評価項目	有効性	(1)　主要評価項目 治療期間（増量期間＋評価期間）におけるミオクロニー発作発現日数の 50%レスポンダーレート（週あたりのミオクロニー発作発現日数が観察期間に比べて 50%以上減少した被験者の割合） (2)　副次評価項目 1)　治療期間におけるミオクロニー発作回数の 50%レスポンダーレート（週あたりのミオクロニー発作回数が観察期間に比べて 50%以上減少した被験者の割合） 2)　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)　治療期間における観察期間からの週あたりのミオクロニー発作発現日数減少数及び減少率 4)　治療期間における観察期間からの週あたりの全発作発現日数減少数及び減少率 5)　治療期間における観察期間からの週あたりの発作発現日数減少率分類（ミオクロニー発作及び全発作） 6)　評価期間における発作消失被験者の割合（ミオクロニー発作及び全発作） 7)　治療期間における観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率
	安全性	(1)　有害事象 (2)　臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査） (3)　バイタルサイン（血圧、脈拍数）、体重 (4)　12 誘導心電図 (5)　身体的所見、神経学的検査
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 Per-protocol（PP）集団： ITT 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。 ・50%レスポンダーレートでは、Logistic 回帰分析を用いて投与群間の比較を行い、オッズ比及び両側 95%信頼区間を算出した。 ・観察期間からの発作の減少数及び減少率では、要約統計量を算出し、投与群間差の中央値の Hodges Lehmann 推定値を両側 95%信頼区間と共に示した。Wilcoxon-Mann-Withney 検定を用いて、投与群間の比較を行った。 ・投与に対する反応では、順位に基づいた Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて、投与群間の比較を行った。 (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 Visit 3（割付け来院時）の値とした。
治験責任医師		53 名
治験実施医療機関		53 医療機関（欧州、米国、カナダ、メキシコ、オーストラリア、ニュージーランド）
公表文献		Noachtar S, et al. Levetiracetam for the treatment of idiopathic generalized epilepsy with myoclonic seizures. Neurology. 2008;70(8):607-16.
治験実施期間		2001 年 9 月～2004 年 12 月

注1) 社内資料：Lu S, Shoaf T, Callicott K. Possibly Clinically Significant Treatment-Emergent Criteria (PCST) for Levetiracetam PGS Program. March 2005.

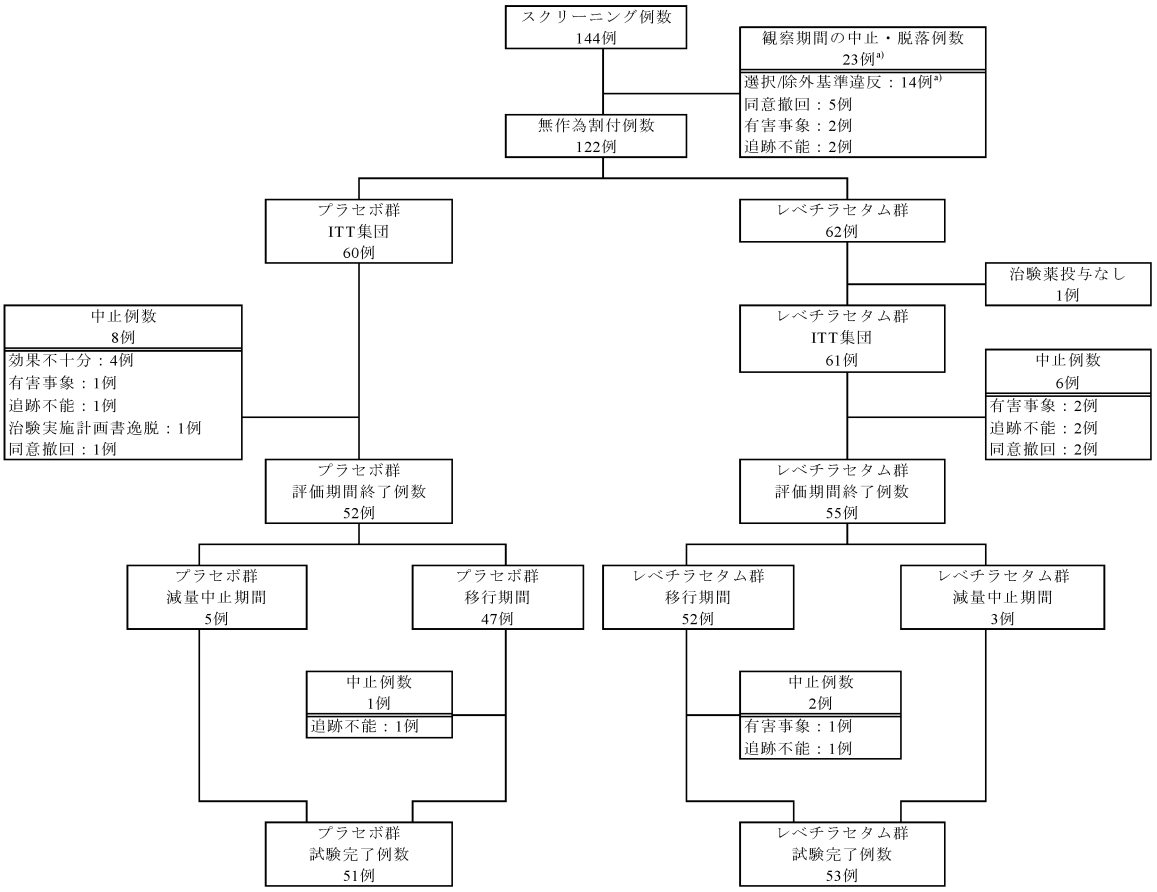
（1） 被験者の内訳

本試験での被験者の内訳を図 2.7.6.1.3-1 に示した。

本試験では 144 例がスクリーニングされ、そのうち 122 例がレベチラセタム群（62 例）又はプラセボ群（60 例）に割り付けられた。割付け後に選択/除外基準違反が判明したため治験薬を投与されなかったレベチラセタム群の 1 例を除く 121 例に治験薬が投与された。

121 例中 107 例（88.4%）が評価期間を終了し、そのうち 99 例が移行期間に、8 例が減量中止期間に移行した。移行期間中に 3 例が試験を中止したため、104 例（86.0%）が試験を完了した。

移行期間終了時に 7 例が N167 試験への移行を取り止めた一方、減量中止期間中に 3 例が N167 試験へ移行することとなり、全体で 92 例が N167 試験へ移行した。



a)　1 例（被験者番号[redacted] は選択/除外基準違反（抗てんかん薬を 2 剤併用）のため観察期間に脱落したが、併用抗てんかん薬 1 剤を治療用量未満に減量後、再度スクリーニングされ、プラセボ群に割り付けられた

N166 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Figure 10:1

図 2.7.6.1.3-1　被験者の内訳

ITT 集団は、治験薬が投与された 121 例（レベチラセタム群 61 例、プラセボ群 60 例[注2)]）とした。しかし、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及び安全性のデータが得られなかった。そのため、ITT 集団を対象とした有効性及び安全性の解析では、上記 1 例を除外した 120 例（レベチラセタム群 60 例、プラセボ群 60 例）を評価対象例とした。

ITT 集団の中止理由の内訳を表 2.7.6.1.3-2 に示した。

試験を中止した被験者は全体で 17 例（14.0%）であり、レベチラセタム群では 61 例中 8 例（13.1%）及びプラセボ群では 60 例中 9 例（15.0%）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」及び「有害事象」（各 3 例 4.9%）であり、プラセボ群では「効果不十分」（4 例 6.7%）であった。

表 2.7.6.1.3-2　中止理由の内訳：ITT 集団

	プラセボ群 (N=60)	レベチラセタム群 (N=61)	全体 (N=121)
完了例	51 (85.0)	53 (86.9)	104 (86.0)
中止例	9 (15.0)	8 (13.1)	17 (14.0)
中止理由			
追跡不能	2 (3.3)	3 (4.9)	5 (4.1)
有害事象	1 (1.7)	3 (4.9)	4 (3.3)
効果不十分	4 (6.7)	0	4 (3.3)
同意撤回	1 (1.7)	2 (3.3)	3 (2.5)
治験実施計画書逸脱	1 (1.7)	0	1 (0.8)

例数 (%)
N166 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 10:1

PP 集団除外例の内訳を表 2.7.6.1.3-3 に示した。

ITT 集団 121 例のうち、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 18 例（14.9%）であり、その内訳はレベチラセタム群 9 例（14.8%）及びプラセボ群 9 例（15.0%）であった。

表 2.7.6.1.3-3　PP 集団除外例の内訳：ITT 集団

	プラセボ群 (N=60)	レベチラセタム群 (N=61)	全体 (N=121)
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	9 (15.0)	9 (14.8)	18 (14.9)
逸脱の内訳 [b)]			
観察期間での併用禁止薬/治療の使用	5 (8.3)	3 (4.9)	8 (6.6)
観察期間での規定の検査の未実施又は不適格	1 (1.7)	4 (6.6)	5 (4.1)
観察期間でのスコアが基準値を逸脱	2 (3.3)	2 (3.3)	4 (3.3)
コンプライアンスの評価不能又は不明（来院せず）	1 (1.7)	1 (1.6)	2 (1.7)
服薬不遵守	0	2 (3.3)	2 (1.7)
治療期間での併用禁止薬/治療の使用	1 (1.7)	0	1 (0.8)

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
N166 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 10:2

注2) プラセボ群の1例（被験者番号[redacted] では、増量期間の最初の2週間に誤ってレベチラセタム1000 mg/日が投与されたが、ITT集団における有効性及び安全性の解析では、プラセボ群として取り扱われた。なお、本件は治験実施計画書の逸脱として取り扱われず、PP集団から除外されなかった。

（2） 被験者背景

ITT 集団の人口統計学的特性を表 2.7.6.1.3-4 に示した。

全体の年齢（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は 25.92 ± 8.53 歳、体重は 69.27 ± 14.78 kg、身長は 168.1 ± 10.1 cm、BMI は 24.46 ± 4.52 kg/m^2 であった。性別は男性が 44 例（36.4%）及び女性が 77 例（63.6%）で、女性の方が多かった。人種は白人（76.9%）が多かった。

人口統計学的特性は投与群間で同様であった。

表 2.7.6.1.3-4　人口統計学的特性：ITT 集団

		プラセボ群 (N=60)	レベチラセタム群 (N=61)	全体 (N=121)
年齢 (歳)	平均値 ± 標準偏差 中央値 Q1 – Q3 最小値 – 最大値	26.84 ± 9.48 24.38 19.59 – 31.83 14.2 – 52.4	25.01 ± 7.44 23.55 18.82 – 29.91 13.8 – 50.7	25.92 ± 8.53 24.08 19.19 – 31.27 13.8 – 52.4
年齢分類 例数 (%)	16 歳未満 16～65 歳未満	4 (6.7) 56 (93.3)	3 (4.9) 58 (95.1)	7 (5.8) 114 (94.2)
性別 例数 (%)	男性 女性	22 (36.7) 38 (63.3)	22 (36.1) 39 (63.9)	44 (36.4) 77 (63.6)
人種 例数 (%)	白人 ヒスパニック インド人/パキスタン人 不明	47 (78.3) 10 (16.7) 2 (3.3) 1 (1.7)	46 (75.4) 15 (24.6) 0 0	93 (76.9) 25 (20.7) 2 (1.7) 1 (0.8)
体重 (kg)	平均値 ± 標準偏差 中央値 Q1 – Q3 最小値 – 最大値	69.36 ± 14.67 66.00 59.50 – 79.00 44.5 – 117.0	69.19 ± 15.02 67.00 60.00 – 77.00 45.5 – 113.0	69.27 ± 14.78 66.00 60.00 – 78.00 44.5 – 117.0
身長 (cm)	平均値 ± 標準偏差 中央値 Q1 – Q3 最小値 – 最大値	168.3 ± 10.6 166.0 161.0 – 174.5 151 – 202	167.9 ± 9.6 168.0 160.0 – 174.0 150 – 197	168.1 ± 10.1 167.0 161.0 – 174.0 150 – 202
BMI (kg/m^2)	平均値 ± 標準偏差 中央値 Q1 – Q3 最小値 – 最大値	24.41 ± 4.22 23.97 20.71 – 27.76 18.2 – 33.8	24.52 ± 4.83 23.80 21.22 – 26.37 16.7 – 42.5	24.46 ± 4.52 23.92 20.76 – 27.08 16.7 – 42.5

N166 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 11:1、Table 14.1.2:1

ITT 集団のてんかん病歴を表 2.7.6.1.3-5 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 12.9 ± 4.9 歳であり、罹病期間は 12.9 ± 10.0 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 2.7.6.1.3-5　てんかん病歴：ITT 集団

		プラセボ群 (N=60)	レベチラセタム群 (N=61)	全体 (N=121)
発症年齢 a) (歳)	例数	60	59	119
	平均値 ± 標準偏差	12.7 ± 5.4	13.1 ± 4.3	12.9 ± 4.9
	中央値	13.3	13.8	13.6
	Q1 – Q3	8.7 – 15.4	10.9 – 16.0	10.5 – 15.7
	最小値 – 最大値	0 – 30	0 – 21	0 – 30
てんかん罹病期間 (年)	例数	60	61	121
	平均値 ± 標準偏差	14.1 ± 11.3	11.8 ± 8.5	12.9 ± 10.0
	中央値	11.8	10.1	10.1
	Q1 – Q3	6.1 – 18.2	5.8 – 16.5	5.9 – 17.2
	最小値 – 最大値	0 – 51	1 – 51	0 – 51

a)　初回発作を発現した時の年齢
N166 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 11:2、Table 14.1.3:3

ITT 集団のてんかんの疾患特性を表 2.7.6.1.3-6 に示した。

てんかん病因はすべての被験者が特発性（遺伝的要因又は家族歴）と診断された。

てんかん症候群では、すべての被験者が特発性全般てんかんと診断され、そのうち 113 例（93.4%）が若年ミオクロニーてんかん、8 例（6.6%）が若年欠神てんかんであった。てんかん症候群の分布は、投与群間で同様であった。

過去に経験したてんかん発作型分類では、すべての被験者がミオクロニー発作の発現を経験していた。強直間代発作及び欠神発作を経験した被験者は、全体でそれぞれ 81 例（66.9%）及び 49 例（40.5%）であり、過去に経験したてんかん発作型に投与群間で大きな違いはなかった。

表 2.7.6.1.3-6　てんかんの疾患特性：ITT 集団

	プラセボ群 (N=60)	レベチラセタム群 (N=61)	全体 (N=121)
てんかん病因 a)			
特発性（遺伝的要因、家族歴）	60 (100.0)	61 (100.0)	121 (100.0)
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	59 (98.3)	54 (88.5)	113 (93.4)
若年欠神てんかん	1 (1.7)	7 (11.5)	8 (6.6)
過去に経験したてんかん発作型分類 b)			
全般発作	60 (100.0)	61 (100.0)	121 (100.0)
ミオクロニー発作	60 (100.0)	61 (100.0)	121 (100.0)
強直間代発作	40 (66.7)	41 (67.2)	81 (66.9)
欠神発作	21 (35.0)	28 (45.9)	49 (40.5)
非定型欠神発作	0	1 (1.6)	1 (0.8)
脱力発作	0	1 (1.6)	1 (0.8)

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)　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
N166 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 11:2、Table 11:3、Table 14.1.3:1、Table 14.1.3:2、Table 14.1.3:5

観察期間の発作発現日数（発作回数）を発作型別に表 2.7.6.1.3-7 に示した。

観察期間におけるミオクロニー発作発現日数（発作回数）、全発作発現日数及び強直間代発作回数は、いずれも投与群間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.1.3-7　発作型別の観察期間の発作発現日数（発作回数）：ITT 集団、強直間代発作を有する患者集団

	プラセボ群 (N=60)	レベチラセタム群 (N=61)	全体 (N=121)
週あたりのミオクロニー発作発現日数：ITT 集団			
例数	60	61	121
平均値 ± 標準偏差	2.6 ± 2.0	2.3 ± 1.6	2.5 ± 1.8
中央値	1.6	1.8	1.7
Q1 – Q3	1.1 – 3.8	1.2 – 2.9	1.1 – 3.3
最小値 – 最大値	0 – 7	0 – 7	0 – 7
週あたりのミオクロニー発作回数：ITT 集団			
例数	60	61	121
平均値 ± 標準偏差	8.6 ± 15.3	6.3 ± 9.3	7.4 ± 12.6
中央値	3.7	2.7	2.8
Q1 – Q3	1.5 – 7.7	1.5 – 5.5	1.5 – 6.7
最小値 – 最大値	0 – 78	0 – 41	0 – 78
週あたりの全発作発現日数：ITT 集団			
例数	60	61	121
平均値 ± 標準偏差	2.8 ± 2.0	2.8 ± 1.8	2.8 ± 1.9
中央値	2.0	2.5	2.2
Q1 – Q3	1.2 – 3.8	1.3 – 3.7	1.2 – 3.8
最小値 – 最大値	0 – 7	1 – 7	0 – 7
週あたりの強直間代発作回数：強直間代発作を有する患者集団			
例数	20	22	42
平均値 ± 標準偏差	0.6 ± 1.0	0.4 ± 0.7	0.5 ± 0.9
中央値	0.2	0.2	0.2
Q1 – Q3	0.1 – 0.5	0.0 – 0.4	0.1 – 0.5
最小値 – 最大値	0 – 4	0 – 3	0 – 4

N166 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 11:6

ITT 集団の治療期間の併用抗てんかん薬を表 2.7.6.1.3-8 に示した。

両投与群共に、すべての被験者が治療期間中に 1 剤以上の抗てんかん薬を併用した。抗てんかん薬を 2 剤併用した被験者は、増量期間に 12 例（レベチラセタム群 7 例、プラセボ群 5 例）及び評価期間に 11 例（レベチラセタム群 6 例、プラセボ群 5 例）で、3 剤以上併用した被験者は評価期間に 1 例（プラセボ群）であり、いずれも治験実施計画書からの逸脱と判断された。両投与群において、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 36 例 60.0%、プラセボ群 33 例 55.0%）であり、次いでラモトリギン（レベチラセタム群 15 例 25.0%、プラセボ群 17 例 28.3%）が多かった。

治療期間中に併用抗てんかん薬の投与を中止した被験者はレベチラセタム群で 2 例（3.3%）及びプラセボ群で 1 例（1.7%）であり、新たに投与を開始した被験者はそれぞれ 3 例（5.0%）及び 1 例（1.7%）であった。増量期間又は評価期間中の併用抗てんかん薬の追加若しくは 20%を超える用量調整は、治験実施計画書からの重要な逸脱と判断された。

表 2.7.6.1.3-8　治療期間の併用抗てんかん薬：ITT 集団

		プラセボ群 (N=60)	レベチラセタム群 (N=60)
1 剤以上の抗てんかん薬を併用した被験者		60 (100.0)	60 (100.0)
併用抗てんかん薬の種類 [a]	バルプロ酸 [b]	33 (55.0)	36 (60.0)
	ラモトリギン	17 (28.3)	15 (25.0)
	フェノバルビタール	4 (6.7)	4 (6.7)
	トピラマート	3 (5.0)	3 (5.0)
	カルバマゼピン	3 (5.0)	2 (3.3)

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

b)　Ergenyl chrono（バルプロ酸及びバルプロ酸ナトリウム）及び Atemperator を含む。Ergenyl chrono は WHO Drug Dictionary ver. 2003Q4 に一般名として収載されている。Atemperator は、メキシコではバルプロ酸マグネシウムの商標名であるが、その他の国では bromazepam の商標名であるため、総括報告書 Table 14.1.5:3 では WHO Drug Dictionary ver. 2003Q4 に従い bromazepam に分類されている。本試験では、Atemperator はメキシコの医療機関で登録された被験者のみが使用した

N166 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 14.1.5:3

（3） 有効性

1） 主要評価項目

i) 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（ITT 集団）

治療期間（増量期間+評価期間）における週あたりのミオクロニー発作発現日数が観察期間に比べて 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 2.7.6.1.3-9 に示した。

レベチラセタム群の 50%レスポンダーレートは 58.3%であり、プラセボ群の 23.3%と比較して高かった。プラセボ群に対するレベチラセタム群のオッズ比［両側 95%信頼区間］は 4.77［2.12, 10.77］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=0.0002）。

表 2.7.6.1.3-9　週あたりのミオクロニー発作発現日数の 50%レスポンダーレート（治療期間）：ITT 集団

ミオクロニー発作	プラセボ群 (N=60)	レベチラセタム群 (N=61)
n [a] / Total [b] (%)	14/60 (23.3)	35/60 (58.3)
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]	4.77 [2.12, 10.77] 0.0002	

a)　50%レスポンダーの被験者数
b)　観察期間及び治療期間共に週あたりのミオクロニー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、観察期間の週あたりのミオクロニー発作発現日数を共変量とした Logistic 回帰分析
N166 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 11:10、Table 14.2.1:1

2)　副次評価項目

本承認申請に係る適応は「強直間代発作」であることから、本項では強直間代発作を有する患者集団を対象とした部分集団解析結果について記述した。

i)　治療期間における観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率（強直間代発作を有する患者集団）

強直間代発作を有する患者集団は、観察期間及び治療期間の両方又はいずれかにおいて 1 回以上の強直間代発作を発現したすべての患者集団と定義し、42 例（レベチラセタム群 22 例、プラセボ群 20 例）が含まれた。観察期間に強直間代発作を発現しなかった被験者、観察期間又は治療期間における発作回数が不明の被験者を除くと、強直間代発作回数減少率の評価可能なデータを有する被験者は、33 例（レベチラセタム群 15 例、プラセボ群 18 例）であった。

強直間代発作を有する患者集団を対象として、治療期間（増量期間+評価期間）における観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率を表 2.7.6.1.3-10 に示した。

治療期間における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 84.20%（50.42%～100.00%）及びプラセボ群で 48.34%（−37.67%～100.00%）であり、レベチラセタム群でプラセボ群よりも大きかったが、統計学的に有意な群間差は認められなかった（p=0.1228、Wilcoxon-Mann-Whitney 検定）。

表 2.7.6.1.3-10　週あたりの強直間代発作回数減少率（治療期間）：強直間代発作を有する患者集団

強直間代発作	プラセボ群 (N=20)	レベチラセタム群 (N=22)
観察期間における週あたりの発作回数		
例数	18	15
平均値 ± 標準偏差	0.68 ± 1.08	0.64 ± 0.77
中央値	0.25	0.25
Q1 – Q3	0.12 – 0.52	0.12 – 1.24
最小値 – 最大値	0.1 – 4.5	0.1 – 2.8
治療期間における週あたりの発作回数		
例数	18	15
平均値 ± 標準偏差	0.47 ± 0.80	0.20 ± 0.38
中央値	0.06	0.06
Q1 – Q3	0.00 – 0.45	0.00 – 0.25
最小値 – 最大値	0.0 – 2.9	0.0 – 1.4
治療期間における観察期間からの週あたりの発作回数減少率 (%)		
例数	18	15
平均値 ± 標準偏差	16.64 ± 104.55	75.21 ± 32.24
中央値	48.34	84.20
Q1 – Q3	−37.67 – 100.00	50.42 – 100.00
最小値 – 最大値	−279.2 – 100.0	−16.0 – 100.0
プラセボ群に対するレベチラセタム群の差の中央値 [a]	30.35	
[両側 95%信頼区間] [a]	[0.00, 78.47]	
p 値 [b]	0.1228	

a)　Hodges-Lehmann 推定値
b)　Wilcoxon-Mann-Whitney 検定
N166 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 14.2.2:11

（4） 安全性

1） 曝露状況

治験薬投与期間を表 2.7.6.1.3-11 に、レベチラセタムの平均 1 日投与量を表 2.7.6.1.3-12 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 107.4 ± 25.3 日及びプラセボ群で 108.2 ± 21.3 日であり、投与群間で同様であった。

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 2478.5 ± 382.4 mg/日であった。なお、プラセボ群の 1 例（被験者番号[redacted] では、増量期間の最初の 2 週間に誤ってレベチラセタム 1000 mg/日が投与された。その後はプラセボに切り替えて投与を継続し、試験を完了した。本被験者は安全性の解析でプラセボ群として取り扱われた。本被験者にはレベチラセタム投与期間中に有害事象として神経過敏が発現し、治験薬との因果関係はどちらともいえないと判断され、転帰は未回復であった。

Fallback オプションを適用した被験者はレベチラセタム群の 3 例で、そのうち 2 例は増量期間終了時に 3000 mg/日へ増量せず、1 例は 2500 mg/日から 2000 mg/日へ減量した。いずれも試験終了まで 2000 mg/日を継続して投与した。

表 2.7.6.1.3-11　治験薬投与期間：ITT 集団

		プラセボ群 (N=60)	レベチラセタム群 (N=61)
治療期間	例数	60	60
	平均値 ± 標準偏差	108.2 ± 21.3	107.4 ± 25.3
	中央値	112.5	113.0
	Q1 – Q3	108.0 – 119.0	112.0 – 117.5
	最小値 – 最大値	26 – 136	13 – 135
増量期間	例数	60	60
	平均値 ± 標準偏差	29.5 ± 3.7	28.9 ± 4.2
	中央値	29.0	28.0
	Q1 – Q3	28.0 – 31.0	28.0 – 30.0
	最小値 – 最大値	22 – 42	13 – 42
評価期間	例数	58	56
	平均値 ± 標準偏差	81.7 ± 14.8	84.3 ± 10.2
	中央値	84.0	85.0
	Q1 – Q3	81.0 – 89.0	84.0 – 88.0
	最小値 – 最大値	29 – 101	21 – 99
移行期間	例数	47	52
	平均値 ± 標準偏差	46.5 ± 9.7	44.6 ± 8.9
	中央値	44.0	42.5
	Q1 – Q3	42.0 – 51.0	41.5 – 48.0
	最小値 – 最大値	16 – 84	16 – 76
減量期間	例数	10	4
	平均値 ± 標準偏差	37.6 ± 15.6	44.8 ± 25.6
	中央値	33.5	34.5
	Q1 – Q3	28.0 – 40.0	28.0 – 61.5
	最小値 – 最大値	27 – 79	28 – 82
後観察期間	例数	11	5
	平均値 ± 標準偏差	20.4 ± 11.0	19.4 ± 13.3
	中央値	18.0	15.0
	Q1 – Q3	15.0 – 24.0	15.0 – 29.0
	最小値 – 最大値	2 – 46	2 – 36

単位：日
N166 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 12:1、Table 14.3.7:1

表 2.7.6.1.3-12　レベチラセタムの平均 1 日投与量：ITT 集団

		プラセボ群 (N=60)	レベチラセタム群 (N=61)
治療期間	例数	2 [a),b)]	60
	平均値 ± 標準偏差	986.1 ± 19.6	2478.5 ± 382.4
	中央値	986.1	2612.2
	Q1 – Q3	972.2 – 1000.0	2572.1 – 2632.0
	最小値 – 最大値	972 – 1000	1000 – 2713
増量期間	例数	1 [a)]	60
	平均値 ± 標準偏差	1000.0	1490.0 ± 111.2
	中央値	1000.0	1500.0
	Q1 – Q3	1000.0 – 1000.0	1468.0 – 1533.9
	最小値 – 最大値	1000 – 1000	1000 – 1692
評価期間	例数	1 [b)]	56
	平均値 ± 標準偏差	1000.0	2940.3 ± 225.7
	中央値	1000.0	3000.0
	Q1 – Q3	1000.0 – 1000.0	2992.1 – 3000.0
	最小値 – 最大値	1000 – 1000	2000 – 3000
移行期間	例数	46	52
	平均値 ± 標準偏差	1995.7 ± 97.6	2925.9 ± 243.8
	中央値	2000.0	3000.0
	Q1 – Q3	1956.5 – 2061.2	3000.0 – 3000.0
	最小値 – 最大値	1741 – 2190	2000 – 3000
減量期間	例数	1 [c)]	4
	平均値 ± 標準偏差	1630.8	1691.6 ± 212.0
	中央値	1630.8	1689.6
	Q1 – Q3	1630.8 – 1630.8	1509.1 – 1874.1
	最小値 – 最大値	1631 – 1631	1491 – 1896

単位：mg/日
本表ではレベチラセタムの総投与量を実際のレベチラセタム投与期間で除した数値を示す
a)　プラセボ群の 1 例（被験者番号[redacted]）は Visit 3（治験薬投与開始日）に誤ってレベチラセタムを受け取り、増量期間の最初の 2 週間はレベチラセタム 1000 mg/日を服用した。Visit 4 以降はプラセボを服用した
b)　プラセボ群の 1 例（被験者番号[redacted]）は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
c)　プラセボ群の 1 例（被験者番号[redacted]）は減量期間の途中で N167 試験へ移行することにしたため、減量期間にレベチラセタムへの切替えを行った
N166 試験総括報告書（5.3.5.1.3）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) 観察期間の有害事象

観察期間に有害事象が認められた被験者は、レベチラセタム群で 61 例中 29 例（47.5%）及びプラセボ群で 60 例中 25 例（41.7%）であった。観察期間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期間別に表 2.7.6.1.3-13 に示した。

有害事象発現率は、増量期間では両投与群で同程度であり、評価期間ではレベチラセタム群でプラセボ群よりわずかに高かった。プラセボ群の被験者がレベチラセタムの投与を開始する移行期間では、プラセボ群でレベチラセタム群より有害事象発現率が高かった。後観察期間に有害事象は報告されなかった。

死亡は報告されなかった。重篤な有害事象は、治療期間にレベチラセタム群及びプラセボ群でそれぞれ 3 例（5.0%）及び 0 例、移行期間にそれぞれ 1 例（1.9%）及び 1 例（2.1%）に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象は、治療期間にレベチラセタム群及びプラセボ群でそれぞれ 2 例（3.3%）及び 1 例（1.7%）、移行期間にそれぞれ 1 例（1.9%）及び 0 例に認められた。

表 2.7.6.1.3-13　有害事象発現例数の概要：ITT 集団

	プラセボ群 (N=60)	レベチラセタム群 (N=60)	全体 (N=120)
治療期間			
例数	60	60	120
有害事象	40 (66.7)	45 (75.0)	85 (70.8)
因果関係が否定できない有害事象	18 (30.0)	19 (31.7)	37 (30.8)
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	0	3 (5.0)	3 (2.5)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (1.7)	2 (3.3)	3 (2.5)
増量期間			
例数	60	60	120
有害事象	30 (50.0)	32 (53.3)	62 (51.7)
因果関係が否定できない有害事象	14 (23.3)	14 (23.3)	28 (23.3)
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	0	3 (5.0)	3 (2.5)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (1.7)	2 (3.3)	3 (2.5)
評価期間			
例数	58	56	114
有害事象	25 (43.1)	30 (53.6)	55 (48.2)
因果関係が否定できない有害事象	7 (12.1)	9 (16.1)	16 (14.0)
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0
移行期間			
例数	47	52	99
有害事象	24 (51.1)	13 (25.0)	37 (37.4)
因果関係が否定できない有害事象	13 (27.7)	7 (13.5)	20 (20.2)
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	1 (2.1)	1 (1.9)	2 (2.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	1 (1.9)	1 (1.0)
減量期間			
例数	10	4	14
有害事象	0	3 (75.0)	3 (21.4)
因果関係が否定できない有害事象	0	2 (50.0)	2 (14.3)
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0

例数 (%)
後観察期間に有害事象は認められなかった
N166 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 12:2、Table 14.3.1:3、Listing 16.2.7:2

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 2.7.6.1.3-14 に示した。

発現率 5%以上の有害事象は、レベチラセタム群では頭痛（13 例 21.7%）、傾眠（6 例 10.0%）、頚部痛（5 例 8.3%）、咽頭炎（4 例 6.7%）、回転性眩暈、疲労、インフルエンザ、うつ病（各 3 例 5.0%）であり、プラセボ群では頭痛（14 例 23.3%）、疲労（6 例 10.0%）、鼻咽頭炎、神経過敏（各 4 例 6.7%）及び浮動性めまい（3 例 5.0%）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、傾眠、頚部痛、咽頭炎、インフルエンザ及びうつ病であった。

表 2.7.6.1.3-14　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=60)	レベチラセタム群 (N=60)
すべての有害事象発現例数	40 (66.7)	45 (75.0)
耳および迷路障害		
回転性眩暈	2 (3.3)	3 (5.0)
眼障害		
霧視	0	2 (3.3)
胃腸障害		
上腹部痛	2 (3.3)	2 (3.3)
腹痛	0	2 (3.3)
下痢	0	2 (3.3)
悪心	2 (3.3)	2 (3.3)
歯痛	2 (3.3)	1 (1.7)
嘔吐	2 (3.3)	1 (1.7)
全身障害および投与局所様態		
疲労	6 (10.0)	3 (5.0)
感染症および寄生虫症		
咽頭炎	0	4 (6.7)
インフルエンザ	1 (1.7)	3 (5.0)
鼻咽頭炎	4 (6.7)	2 (3.3)
鼻炎	0	2 (3.3)
扁桃炎	0	2 (3.3)
尿路感染	0	2 (3.3)
上気道感染	2 (3.3)	1 (1.7)
代謝および栄養障害		
食欲不振	1 (1.7)	2 (3.3)
体重増加[a)]	2 (3.3)	1 (1.7)
筋骨格系および結合組織障害		
頚部痛	1 (1.7)	5 (8.3)
背部痛	2 (3.3)	0
神経系障害		
頭痛	14 (23.3)	13 (21.7)
傾眠	1 (1.7)	6 (10.0)
浮動性めまい	3 (5.0)	2 (3.3)
錯感覚	2 (3.3)	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
N166 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 14.3.1:3、Table 14.3.1:4

表 2.7.6.1.3-14　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=60)	レベチラセタム群 (N=60)
精神障害		
うつ病	1 (1.7)	3 (5.0)
神経過敏	4 (6.7)	2 (3.3)
不安	2 (3.3)	2 (3.3)
不眠症	1 (1.7)	2 (3.3)
攻撃性	0	2 (3.3)
睡眠障害	0	2 (3.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
鼻出血	0	2 (3.3)
皮膚および皮下組織障害		
脱毛症	0	2 (3.3)

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
N166 試験総括報告書（5.3.5.1.3）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 2.7.6.1.3-15 に示した。

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は頭痛（7 例 11.7%）、傾眠（4 例 6.7%）及び疲労（3 例 5.0%）であり、プラセボ群では疲労（5 例 8.3%）、頭痛（4 例 6.7%）及び浮動性めまい（3 例 5.0%）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%以上高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、頭痛及び傾眠であった。

表 2.7.6.1.3-15　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=60)	レベチラセタム群 (N=60)
因果関係が否定できないすべての有害事象発現例数	18 (30.0)	19 (31.7)
耳および迷路障害		
回転性眩暈	2 (3.3)	2 (3.3)
眼障害		
霧視	0	2 (3.3)
胃腸障害		
悪心	1 (1.7)	2 (3.3)
腹痛	0	2 (3.3)
嘔吐	2 (3.3)	0
全身障害および投与局所様態		
疲労	5 (8.3)	3 (5.0)
神経系障害		
頭痛	4 (6.7)	7 (11.7)
傾眠	1 (1.7)	4 (6.7)
浮動性めまい	3 (5.0)	1 (1.7)
精神障害		
不眠症	1 (1.7)	2 (3.3)
うつ病	0	2 (3.3)
皮膚および皮下組織障害		
脱毛症	0	2 (3.3)

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 7.0
N166 試験総括報告書（5.3.5.1.3）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、レベチラセタム群及びプラセボ群で各 3 例（5.0%）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、頭痛が 2 例、アルコール中毒及び舌損傷が 1 例であり、プラセボ群で認められた高度の有害事象は、失神、嘔吐及びてんかん重積状態が各 1 例であった。なお、レベチラセタム群のアルコール中毒は、重篤な有害事象として報告された。

移行期間にプラセボ群の 1 例で高度の有害事象（疲労）が認められた。

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 2.7.6.1.3-16 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 13 例（25.0%）及びプラセボ群 24 例（51.1%）であり、プラセボ群で有害事象発現率が高かった。

発現率 5%以上の有害事象は、レベチラセタム群では頭痛（4 例 7.7%）であり、プラセボ群では頭痛、傾眠（各 5 例 10.6%）、疲労、鼻咽頭炎、浮動性めまい（各 4 例 8.5%）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認められなかった。一方、プラセボ群で発現率 5%以上かつレベチラセタム群より発現率が 3%以上高かった有害事象は、傾眠、疲労、鼻咽頭炎及び浮動性めまいであった。

表 2.7.6.1.3-16　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=47)	レベチラセタム群 (N=52)
移行期間に認められたすべての有害事象発現例数	24 (51.1)	13 (25.0)
血液およびリンパ系障害		
血小板数減少 a)	1 (2.1)	0
耳および迷路障害		
回転性眩暈	1 (2.1)	0
胃腸障害		
悪心	1 (2.1)	0
全身障害および投与局所様態		
発熱	2 (4.3)	1 (1.9)
疲労	4 (8.5)	0
肝胆道系障害		
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 a)	1 (2.1)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 a)	1 (2.1)	0
感染症および寄生虫症		
尿路感染	1 (2.1)	2 (3.8)
咽頭炎	0	2 (3.8)
インフルエンザ	1 (2.1)	1 (1.9)
鼻咽頭炎	4 (8.5)	0
副鼻腔炎	1 (2.1)	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
N166 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 14.3.1:3、Table 14.3.1:4

表 2.7.6.1.3-16　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（続き）

UCB 器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=47)	レベチラセタム群 (N=52)
傷害、中毒および処置合併症		
偶発的過量投与	1 (2.1)	0
四肢損傷	1 (2.1)	0
サンバーン	1 (2.1)	0
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	1 (2.1)	0
筋痛	1 (2.1)	0
神経系障害		
頭痛	5 (10.6)	4 (7.7)
浮動性めまい	4 (8.5)	2 (3.8)
傾眠	5 (10.6)	1 (1.9)
眼振	1 (2.1)	0
錯感覚	1 (2.1)	0
精神障害		
不眠症	2 (4.3)	0
易刺激性	2 (4.3)	0
生殖系および乳房障害		
月経困難症	1 (2.1)	1 (1.9)
卵巣嚢胞	1 (2.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	1 (2.1)	0
副鼻腔うっ血	1 (2.1)	0
皮膚および皮下組織障害		
そう痒性皮疹	1 (2.1)	0
皮膚色素脱失	1 (2.1)	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
N166 試験総括報告書（5.3.5.1.3）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 2.7.6.1.3-17 に示した。後観察期間では、有害事象は認められなかった。

減量期間に有害事象を発現した被験者は、レベチラセタム群の 3 例（75.0%）のみであり、プラセボ群では認められなかった。レベチラセタム群で認められた有害事象は、真菌感染が 1 例、頭痛が 1 例、頭部損傷、頭痛及び浮動性めまいが 1 例であった。

表 2.7.6.1.3-17　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=10)	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	0	3 (75.0)
感染症および寄生虫症	0	1 (25.0)
真菌感染	0	1 (25.0)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (25.0)
頭部損傷	0	1 (25.0)
神経系障害	0	2 (50.0)
頭痛	0	2 (50.0)
浮動性めまい	0	1 (25.0)

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 7.0
N166 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 14.3.1:3、Table 14.3.1:4

vii) 重篤な有害事象

a) 死亡

本試験では、死亡は報告されなかった。

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を表 2.7.6.1.3-18 に示した。

重篤な有害事象がレベチラセタム群の 4 例（6.7%）に 5 件、プラセボ群の 1 例（1.7%）に 1 件報告された。重篤な有害事象はいずれも、転帰は回復で、治験薬との因果関係は否定され、治験薬の投与中止には至らなかった。

表 2.7.6.1.3-18　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/48.4	C	卵巣嚢胞 h)	1000	118.5	66	中等度	回復	おそらく関連なし	無
レベチラセタム群										
[redacted]	C/男/23.4	U	精巣炎	2000	24.5	7	中等度	回復	関連なし	無
[redacted]	C/男/27.0	U	アルコール中毒	1000	7.5	2	高度	回復	おそらく関連なし	無
[redacted]	C/男/50.6	U	顔面腫脹	1000	9.5	4	中等度	回復	おそらく関連なし	無
		U	頚部痛	1000	9.5	75	軽度	回復	おそらく関連なし	無
[redacted]	C/女/32.3	C	大発作痙攣	3000	134.5	2	中等度	回復	おそらく関連なし	無

事象名：MedDRA ver. 7.0 基本語
a)　C：白人
b)　Visit 3（割付け時）の年齢
c)　有害事象発現時の期間。U：増量期間、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 3（割付け日）」＋0.5
f)　有害事象持続期間：「転帰日」－「発現日」＋1
g)　治験薬投与中止の有無
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
N166 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 12:6、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 2.7.6.1.3-19 に示した。

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 3 例（5.0%）に 5 件、プラセボ群で 1 例（1.7%）に 1 件認められた。

レベチラセタム群の 2 例（被験者番号[redacted]の激越、被験者番号[redacted]のうつ病、不安、不眠症）及びプラセボ群の 1 例（被験者番号[redacted]の不安）の有害事象は、いずれも精神障害の有害事象であった。

表 2.7.6.1.3-19　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]	C/女/20.3	U	不安	3000	23.5	94	軽度	回復	おそらく関連なし	非重篤
レベチラセタム群										
[redacted]	H/女/33.0	U	過眠症	0 g)	16.5	4	軽度	回復	おそらく関連なし	非重篤
[redacted]	C/女/17.9	C	激越	3000	124.5	>2	中等度	継続	どちらともいえない	非重篤
[redacted]	C/女/29.9	U	うつ病 h)	2000	14.5	32	軽度	回復	どちらともいえない	非重篤
		U	不安	2000	14.5	37	軽度	回復	おそらく関連あり	非重篤
		U	不眠症	2000	14.5	41	軽度	回復	どちらともいえない	非重篤

事象名：MedDRA ver. 7.0 基本語
a)　C：白人、H：ヒスパニック
b)　Visit 3（割付け時）の年齢
c)　有害事象発現時の期間。U：増量期間、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 3（割付け日）」＋0.5
f)　有害事象持続期間：「転帰日」－「発現日」＋1
g)　割付け後にレベチラセタムを 1 回（500 mg/日）服用した後、有害事象（抑うつ気分）のため治験薬の投与を一時中断していた。16 日目に本有害事象（過眠症）が認められたため、治験責任医師は治験薬の投与中止を決定した
h)　主因となった有害事象
N166 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 12:7、Listing 14.3.2:2、Section 14.3.3

ix)　Fallback オプション時の有害事象

レベチラセタム群の 3 例に Fallback オプションが適用された。

1 例（被験者番号[redacted]）は、増量期間終了時に複視のため 3000 mg/日へ増量せず、試験終了まで 2000 mg/日を継続して投与した。

1 例（被験者番号[redacted]）は、増量期間終了時に神経過敏、不安及び易刺激性のため 3000 mg/日へ増量せず、試験終了まで 2000 mg/日を継続して投与した。

1 例（被験者番号[redacted]）は、Visit 5 に 2500 mg/日を投与していたが、傾眠のため 2000 mg/日へ減量し、試験終了まで継続して投与した。

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 3）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3)]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。

各検査項目のベースラインの平均値は投与群間で同程度であり、ベースラインからの平均変化量に顕著な傾向はみられなかった。

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 2.7.6.1.3-20 に示した。

PCS 判定基準による異常値のうち、プラセボ群の 1 例（被験者番号[redacted]）に認められた血小板数低値は有害事象（基本語：血小板数減少）として報告され、治験薬との因果関係はおそらく関連なしと判断された。その他の PCS 判定基準による異常値は、いずれも有害事象として報告されなかった。

PCS 判定基準による異常値以外で、プラセボ群の 1 例に血液学的検査に関連する有害事象が認められた。本被験者（被験者番号[redacted]）は Visit 5（評価期間開始時）に白血球数の低値及び好中球数の低値が認められ、有害事象（基本語：白血球減少症）として報告された。白血球数及び好中球数は評価期間中に正常値となった。治験薬との因果関係はどちらともいえないと判断された。

表 2.7.6.1.3-20　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=60)	レベチラセタム群 (N=60)
ヘマトクリット値	0.32 以下 (女)、0.37 以下 (男)	例数 a) 低値	60 1 (1.7)	60 1 (1.7)
血小板数	75×10^9/L 以下、又は 700×10^9/L 以上	例数 a) 低値	60 1 (1.7)	60 0
好酸球数	0.7×10^9/L 以上	例数 a) 高値	60 2 (3.3)	60 2 (3.3)
リンパ球数	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) 低値 高値	60 1 (1.7) 1 (1.7)	60 0 0
単球数	1.5×10^9/L 以上	例数 a) 高値	60 1 (1.7)	60 0

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
N166 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 14.3.5:3

注3) 社内資料：Lu S, Shoaf T, Callicott K. Possibly Clinically Significant Treatment-Emergent Criteria (PCST) for Levetiracetam PGS Program. March 2005.

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。

各検査項目のベースラインの平均値は投与群間で同程度であり、ベースラインからの平均変化量に顕著な傾向はみられなかった。

治療期間に 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 2.7.6.1.3-21 に示した。

PCS 判定基準による異常値のうち、レベチラセタム群の AST 高値（1 例）及び γ-GTP 高値（2 例）が有害事象として報告された。1 例（被験者番号[redacted] では、AST 高値及び γ-GTP 高値が肝機能異常の有害事象として報告され、治験薬との因果関係はおそらく関連なしと判断された。1 例（被験者番号[redacted] では、γ-GTP 高値が γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加の有害事象として報告され、治験薬との因果関係はどちらともいえないと判断された。その他の PCS 判定基準による異常値は、いずれも有害事象として報告されなかった。

PCS 判定基準による異常値以外で、レベチラセタム群の 1 例及びプラセボ群の 2 例に血液生化学的検査に関連する有害事象が認められた。その内訳は、レベチラセタム群では肝機能検査値異常が 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、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が 1 例であった。

表 2.7.6.1.3-21　治療期間での PCS 判定基準による異常値（血液生化学的検査）：ITT 集団

検査項目	PCS 判定基準		プラセボ群 (N=60)	レベチラセタム群 (N=60)
総ビリルビン	34.2 µmol/L 以上	例数 [a)] 高値	60 0	60 1 (1.7)
尿素窒素 [b)]	10.71 mmol/L 以上	例数 [a)] 高値	60 3 (5.0)	60 7 (11.7)
尿酸	475.84 µmol/L 以上 (女)、565.06 µmol/L 以上 (男)	例数 [a)] 高値	60 1 (1.7)	60 1 (1.7)
AST	基準値上限の 3 倍以上	例数 [a)] 高値	60 0	60 1 (1.7)
γ-GTP	基準値上限の 3 倍以上、 かつベースラインが基準値上限の 3 倍以下	例数 [a)] 高値	60 0	60 2 (3.3)
クレアチニンクリアランス [c)]	70 mL/分未満	例数 [a)] 低値	60 4 (6.7)	60 3 (5.0)

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

b)　尿素窒素の異常値が認められた被験者はいずれもメキシコの医療機関で登録されており、当該医療機関では尿素（単位：mg/dL）を測定したが、尿素の測定値を基にした尿素窒素（単位：mmol/L）の算出方法が不正確であった。尿素の測定値はすべて正常範囲内であった

c)　Cockcroft の式を用いて算出した

N166 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 14.3.5:3

iii) 尿検査

尿 pH、比重、尿糖、尿ビリルビン、尿中ケトン体、尿蛋白、尿潜血、尿亜硝酸塩及び尿白血球を評価した。尿蛋白、尿潜血又は尿白血球が検出された場合は、尿沈渣及び顕微鏡検査も実施した。

尿 pH 及び比重のベースラインの平均値は投与群間で同程度であり、ベースラインからの平均変化量に顕著な傾向はみられなかった。

治療期間に 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 2.7.6.1.3-22 に示した。

PCS 判定基準による異常値のうち、有害事象として報告されたものはなかった。

PCS 判定基準による異常値以外で、プラセボ群の 1 例（被験者番号[redacted]）に尿検査に関連する有害事象（基本語：蛋白尿）が認められた。その他、尿検査に関連する有害事象は報告されなかった。

表 2.7.6.1.3-22 治療期間での PCS 判定基準による異常値（尿検査）：ITT 集団

検査項目	PCS 判定基準		プラセボ群 (N=60)	レベチラセタム群 (N=60)
尿ビリルビン	4 段階評価（0～3+）で 2+以上	例数 a) 高値	59 2 (3.4)	59 2 (3.4)
尿潜血	4 段階評価（0～3+）で 2+以上	例数 a) 高値	58 6 (10.3)	58 5 (8.6)
尿亜硝酸塩	4 段階評価（0～3+）で 2+以上	例数 a) 高値	59 11 (18.6)	59 4 (6.8)

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
N166 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 14.3.5:8

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 3）からの変化量の要約統計量を算出し、評価した。12 誘導心電図では、治験責任医師又は心臓専門医がベースライン（Visit 3）からの変化を臨床的に評価し、更に測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出して評価した。また、バイタルサイン、体重及び 12 誘導心電図では、PCS 判定基準による異常値も集計した。

身体的所見及び神経学的検査では、治験薬投与開始後に認められた異常所見を集計した。

i) バイタルサイン

収縮期/拡張期血圧（座位/立位）及び脈拍数（座位）を評価した。

各検査項目のベースラインの平均値は投与群間で同程度であり、両投与群共にベースラインからの平均変化量に臨床的に重要な変化は認められなかった。

バイタルサインの PCS 判定基準による異常値は認められなかった。

ii)　体重

体重のベースラインの平均値は投与群間で同程度であり、両投与群共にベースラインからの平均変化量に臨床的に重要な変化は認められなかった。

治療期間に 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 2.7.6.1.3-23 に示した。

PCS 判定基準による異常値のうち、体重高値が有害事象としてレベチラセタム群の 1 例（基本語：肥満）及びプラセボ群の 2 例（基本語：体重増加）で報告され、いずれも治験薬との因果関係はおそらく関連なしと判断された。その他の PCS 判定基準による体重の異常値はすべて、治験責任医師により臨床的に重要ではないと判断された。

17 歳未満の 3 例（レベチラセタム群 2 例、プラセボ群 1 例）で、PCS 判定基準による体重高値が認められたが、いずれもベースライン時点で肥満であり、治験薬投与開始後の PCS 判定基準による異常値ではないと考えられた。

表 2.7.6.1.3-23　治療期間での PCS 判定基準による異常値（体重）：ITT 集団

検査項目	PCS 判定基準		プラセボ群 (N=60)	レベチラセタム群 (N=60)
体重	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 7%以上の変動	例数 a) 低値 高値	59 1 (1.7) 5 (8.5)	57 2 (3.5) 3 (5.3)

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
N166 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 14.3.6:3

iii)　12 誘導心電図

12 誘導心電図の各検査項目のベースラインにおける平均値及びベースラインからの平均変化量は、投与群間で同程度であった。

治験責任医師又は心臓専門医が心電図記録を臨床的に評価した結果、試験期間を通じて臨床的に重要な異常所見は認められず、ベースラインにみられた異常所見の臨床的に重要な悪化も認められなかった。

治療期間に PCS 判定基準による 12 誘導心電図の異常値が認められた被験者数を表 2.7.6.1.3-24 に示した。

治療期間に QTc 間隔（QTcB）の PCS 判定基準による異常値が認められた被験者は、レベチラセタム群で 51 例中 3 例（5.9%）及びプラセボ群で 52 例中 4 例（7.7%）であった。レベチラセタム群で認められた QTc 間隔の PCS 判定基準による異常値は、すべての被験者で 1 回のみ認められ、該当する心電図記録はいずれも心臓専門医により正常又は臨床的に重要な異常ではないと判断された。

12 誘導心電図検査に関連する有害事象は報告されなかった。

表 2.7.6.1.3-24　治療期間での PCS 判定基準による異常値（12 誘導心電図）：ITT 集団

検査項目	PCS 判定基準		プラセボ群 (N=60)	レベチラセタム群 (N=60)
PR 間隔	11～17 歳未満： 175 msec 以上又はベースラインから 25%以上の延長 17 歳以上： 200 msec 以上又はベースラインから 25%以上の延長	例数 [a] 高値	52 6 (11.5)	51 5 (9.8)
QRS 間隔	7～17 歳未満： 88 msec 以上又はベースラインから 25%以上の延長 17 歳以上： 100 msec 以上又はベースラインから 25%以上の延長	例数 [a] 高値	52 15 (28.8)	51 12 (23.5)
QTcB [b]	17 歳未満： 440 msec 以上又はベースラインから 15%以上の延長 17 歳以上： 450 msec 以上又はベースラインから 60 msec 以上の延長	例数 [a] 高値	52 4 (7.7)	51 3 (5.9)
QT 間隔	17 歳以上： 500 msec 以上又はベースラインから 15%以上の延長	例数 [a] 高値	52 4 (7.7)	51 8 (15.7)
心拍数	12～17 歳未満： 60 拍/分以下かつベースラインから 20 拍/分以上の減少、 又は 120 拍/分以上かつベースラインから 20 拍/分以上の増加 17 歳以上： 60 拍/分以下かつベースラインから 20%の減少 又は 100 拍/分以上かつベースラインから 20%の増加	例数 [a] 低値 高値	52 2 (3.8) 0	51 6 (11.8) 1 (2.0)

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

b)　Bazett 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔

N166 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 14.3.6:10

iv) 身体的所見

皮膚、眼、耳、鼻、咽喉、循環器系、呼吸器系、消化器系、泌尿生殖器系、筋骨格系、内分泌/代謝/栄養系、血液/造血器官及び免疫系の評価を含む標準的な身体検査を実施し、治験薬投与開始後に認められた異常所見を MedDRA version 7.0 を用いて読み替え、集計した。

治験薬投与開始後に認められた身体的所見異常を器官別大分類別に表 2.7.6.1.3-25 に示した。

治験薬投与開始後に身体的所見異常が認められた被験者は、レベチラセタム群で 61 例中 19 例（31.1%）及びプラセボ群で 60 例中 16 例（26.7%）で同程度であった。

表 2.7.6.1.3-25　身体的所見の異常（治験薬投与開始後）：ITT 集団

器官別大分類	プラセボ群 (N=60)	レベチラセタム群 (N=61)
すべての異常所見	16 (26.7)	19 (31.1)
心臓障害	0	1 (5.3)
耳および迷路障害	1 (6.3)	0
眼障害	0	2 (10.5)
感染症および寄生虫症	1 (6.3)	5 (26.3)
臨床検査	3 (18.8)	1 (5.3)
代謝および栄養障害	2 (12.5)	3 (15.8)
筋骨格系および結合組織障害	2 (12.5)	1 (5.3)
神経系障害	1 (6.3)	0
生殖系および乳房障害	1 (6.3)	0
皮膚および皮下組織障害	8 (50.0)	8 (42.1)

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 7.0
各器官別大分類の%は異常所見が認められたすべての被験者数を分母として算出した
N166 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 14.3.6:5

v) 神経学的検査

皮質機能、脳神経、運動機能、反射機能、感覚機能、歩行及び姿勢についての簡易検査を含む標準的な神経学的検査を実施した。精神状態は、精神症状、精神障害及び行動障害の有無を記録して評価した。治験薬投与開始後に認められた異常所見を MedDRA version 7.0 を用いて読み替え、集計した。

治験薬投与開始後に認められた神経学的検査の異常所見を器官別大分類別に表 2.7.6.1.3-26 に示した。

治験薬投与開始後に異常所見が認められた被験者は、レベチラセタム群で 61 例中 6 例（9.8%）及びプラセボ群で 60 例中 7 例（11.7%）で同程度であった。

表 2.7.6.1.3-26　神経学的検査の異常（治験薬投与開始後）：ITT 集団

器官別大分類	プラセボ群 (N=60)	レベチラセタム群 (N=61)
すべての異常所見	7 (11.7)	6 (9.8)
耳および迷路障害	1 (14.3)	0
眼障害	0	1 (16.7)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (16.7)
神経系障害	6 (85.7)	3 (50.0)
精神障害	0	1 (16.7)

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 7.0
各器官別大分類の%は異常所見が認められたすべての被験者数を分母として算出した
N166 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 14.3.6:6

（5）　結論

本試験では、ミオクロニー発作を有する特発性全般てんかん患者を対象にレベチラセタム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。

有効性の主要評価項目から、レベチラセタムによるミオクロニー発作の抑制効果はプラセボに比べて高く、その差は統計学的に有意であった。また、強直間代発作を有する被験者は少なく、統計学的な有意差は認められなかったが、強直間代発作回数減少率はレベチラセタムでプラセボよりも大きかった。レベチラセタムの安全性プロファイルは、これまでに実施された部分発作を有するてんかん患者対象の臨床試験と同様であり、レベチラセタムの良好な忍容性も確認された。

2.7.6.2　非対照試験報告書

2.7.6.2.1　N01363 試験（強直間代発作を有する小児てんかん患者を対象にレベチラセタム併用療法の有効性及び安全性を評価した非盲検非対照試験）（5.3.5.2.1：評価資料）

治験方法の概略（表 2.7.6.2.1-1）及び結果の要約を示した。

表 2.7.6.2.1-1　治験方法の概略

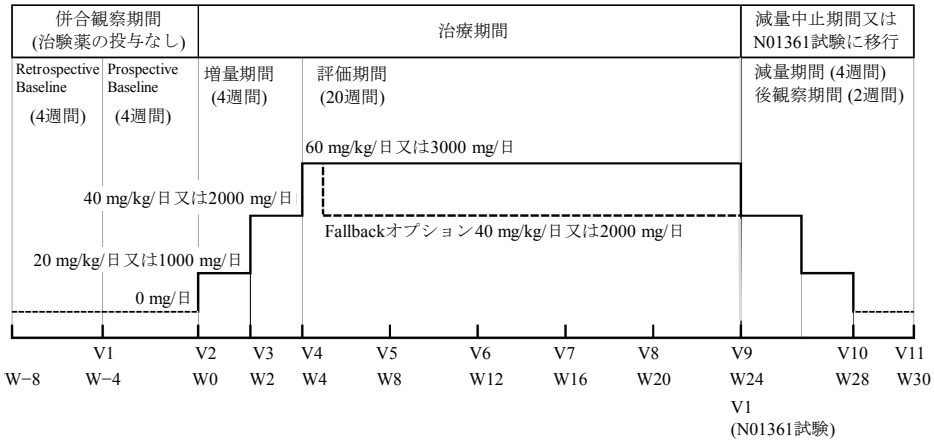
項目	内容
標題	1 剤又は 2 剤の抗てんかん薬での治療において発作コントロールが得られていない強直間代発作を有する 4～16 歳未満の日本人てんかん患者におけるレベチラセタム併用投与による有効性及び安全性に関する多施設共同、非盲検試験
開発の相	第 III 相
目的	抗てんかん薬 1 剤又は 2 剤による治療において十分な発作コントロールが得られない強直間代発作を有する 4～16 歳未満の日本人てんかん患者を対象に、レベチラセタムドライシロップを 60 mg/kg/日又は 3000 mg/日まで併用投与した時の有効性と安全性について検討する
治験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照
治験方法	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 4～16 歳未満の日本人てんかん患者とした。 8 週間の併合観察期間（Retrospective Baseline 4 週間+ Prospective Baseline 4 週間、又は Prospective Baseline 8 週間）後、被験者は非盲検下でレベチラセタム 20～60 mg/kg/日（体重 50 kg 以上の被験者は 1000～3000 mg/日）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長期継続投与試験（N01361 試験）へ移行できることとした。 本試験を中止する被験者及び N01361 試験に移行しない被験者は、減量中止期間に移行し、治験薬を漸減中止することとした。被験者は最終投与日の 2 週間後に最終来院した。 試験期間中は併用抗てんかん薬の用法・用量の変更を不可とした。ただし、被験者が治験薬の投与を中止する場合、被験者の安全性を考慮して減量期間中に変更することは可とした。 ＜試験スケジュール＞  Retrospective Baseline：試験開始前 4 週間 Prospective Baseline：試験開始後の観察期間 4 週間。Retrospective Baseline に発作の記録がない被験者は、Prospective Baseline を 8 週間とした

表 2.7.6.2.1-1　治験方法の概略（続き）

項目	内容
被験者数	計画例数：評価可能例数として 15 例 治験薬投与例数：13 例 完了例数：11 例 【被験者数設定の根拠】 評価可能例数 15 例は、施設調査から推測された実施可能例数を基に、独立行政法人医薬品医療機器総合機構と相談した結果から設定された。施設調査の結果からは、30 例の登録が可能であると推測されたが、①スクリーニング時の不適格、②参加の不同意、③本試験開始時に対象となり得る患者のレベチラセタム適応外使用などを考慮し、施設調査で推測された例数の半分である 15 例を組み入れ可能と考え、本試験における計画症例数とした。
対象	強直間代発作を有するてんかん患者（4～16 歳未満）
主要な選択/除外基準	主要な選択基準： (1) 国際抗てんかん連盟（ILAE）による「てんかん発作の臨床・脳波分類（1981）」で分類される強直間代発作が認められているてんかん患者 (2) 8 週間の併合観察期間（Retrospective Baseline 4 週間 + Prospective Baseline 4 週間）に、少なくとも 3 回の強直間代発作があり、かつ、併合観察期間の 4 週間ごとにそれぞれ 1 回以上の強直間代発作がある患者。ただし、Retrospective Baseline の 4 週間の発作については、発作型、頻度及び発現日が文書（通常診療で使用される発作日誌等）に記録されており、確認できること。Retrospective Baseline の 4 週間の発作の記録がない患者は、Prospective Baseline を 8 週間とし、前述の発作の条件を満たすこと (3) 初回来院前 1 年以内に脳波測定が実施されており、強直間代発作又は全般てんかんに一致した所見が認められていること。初回来院前 1 年以内に脳波測定を実施していない場合には Prospective Baseline 中に実施すること (4) 併合観察期間開始時の 4 週間前（臭化カリウム及び臭化ナトリウムの場合は、併合観察期間開始時の 12 週間前）から併合観察期間を通して用法・用量を変更することなく、1～2 剤の抗てんかん薬を服用している患者 (5) 初回来院時の年齢が 4～16 歳未満であること。性別は不問とする (6) 初回来院時の体重が 11 kg 以上 82 kg 未満の患者 (7) 妊娠の可能性がある女性の場合は、試験期間中に妊娠してはいけないことを理解し、医学的に認められた避妊方法により避妊すること。また、試験期間中のすべての規定来院時における尿妊娠検査の結果から妊娠が否定されること。ただし、妊娠の可能性がない女性の場合（初経前、両側卵巣摘出又は卵管結紮、子宮全摘出を実施している）はこの限りではない 主要な除外基準： (1) 妊娠又は授乳中の患者 (2) 過去にレベチラセタムの投与を受けたことのある患者 (3) レノックス・ガストー症候群と診断されている患者 (4) 進行性の脳障害又は脳疾患が疑われる臨床症状や画像所見がある患者。特に、てんかん発作を伴う進行性疾患（ILAE による「てんかん、てんかん症候群および関連発作性疾患の分類（1989）」の「Appendix I “symptomatic generalized epilepsies of specific etiologies”」に記載の進行性の特異症候群）がある患者。上記については、初回来院前 2 年以内に実施した CT 又は MRI により否定されていること。実施していない場合は、Prospective Baseline 中に CT 又は MRI（可能であれば、MRI）により確認を行う (5) 心因性の非てんかん発作が認められている患者 (6) てんかん治療を目的とした脳外科手術の既往のある患者 (7) 脳波、MRI 所見及び臨床症状（発作型）に基づき、局在関連性てんかんと診断されている患者 (8) 初回来院前 3 ヵ月以内に併用抗てんかん薬を服用しているにも関わらず、けいれん性又は非けいれん性のてんかん重積状態を認めた患者 (9) 臨床的に重大な心電図異常がある患者

表 2.7.6.2.1-1　治験方法の概略（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>主要な選択/除外基準（続き）</td><td>(10) 臨床検査値に臨床的に重大な基準値からの逸脱が認められた患者。又は、以下の基準値又は範囲に該当する患者
・AST 及び ALT：基準値上限の 3 倍以上
・クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）：80 mL/分/1.73 m^2 未満
12 歳未満の場合は、Schwartz の式、12 歳以上の場合は、Cockcroft-Gault の式を用いる
Schwartz の式：
$CL_{CR}\ (mL/分/1.73\ m^2) = \dfrac{身長\ (cm) \times 0.55}{血清クレアチニン\ (mg/dL)}$
Cockcroft-Gault の式：
（男性）
$CL_{CR}\ (mL/分/1.73\ m^2) = \dfrac{(140 - 年齢) \times 体重\ (kg)}{72 \times 血清クレアチニン\ (mg/dL)} \times \dfrac{1.73}{体表面積\ (m^2)}$
（女性）
$CL_{CR}\ (mL/分/1.73\ m^2) = \dfrac{(140 - 年齢) \times 体重\ (kg) \times 0.85}{72 \times 血清クレアチニン\ (mg/dL)} \times \dfrac{1.73}{体表面積\ (m^2)}$
・血小板数：12.0×10^4/μL 未満
・白血球数：3,500/μL 未満（6 歳超）、4,000/μL 未満（6 歳以下）
・好中球数：1,800/μL 未満（6 歳超）、1,500/μL 未満（6 歳以下）
ただし、上記の血液学的検査値が繰り返し認められ、かつ、その値が治験責任医師又は治験分担医師により、医学的に許容範囲内であると判断された患者はその限りではない
(11) ケトン食療法を、併合観察期間開始時前の 4 週間以内に受けていた患者
(12) 迷走神経刺激療法（VNS）による治療を、併合観察期間開始時の 4 週間以内に受けていた患者。VNS による治療を終了した日が併合観察期間開始時の 4 週間より前であり、原資料にその終了日が明確に記載されている場合は適格となる
(13) 併合観察期間開始時の 4 週間前から初回来院までの間に、てんかん適応のないベンゾジアゼピン製剤を含む中枢神経系に影響を及ぼす薬剤（併用抗てんかん薬を除く）の用法・用量を変更した、若しくは、週 1 回を超えて服用した患者。また、試験期間終了までの間に用法・用量の変更、若しくは週 1 回を超える服用が予想される患者
(14) 薬剤の吸収、分布、代謝若しくは排泄に影響を及ぼす可能性がある疾患又は状態にある患者</td></tr>
<tr><td>治験薬、投与量及び投与方法</td><td>(1) 治験薬
レベチラセタムドライシロップ 50%：バッチ番号 BX1004613、LV1363001

(2) 投与量・投与方法
非盲検下でレベチラセタムドライシロップ 50%を 1 日 2 回（朝・夕）経口投与した。各被験者の体重に基づき、下表に従い投与量を決定した。

被験者の体重ごとの 1 日投与量
<table><tr><th>体重</th><th>50 kg 未満</th><th>50 kg 以上</th></tr><tr><td>投与量
（レベチラセタムとして）</td><td>20～60 mg/kg/日</td><td>1000～3000 mg/日</td></tr></table>
・Prospective Baseline（4 週間又は 8 週間）
治験薬は投与せず。
・増量期間（4 週間）
レベチラセタムの初回投与量は 20 mg/kg/日（体重 50 kg 以上の場合は 1000 mg/日、以下同様）とし、2 週間ごとに 40 mg/kg/日（2000 mg/日）、60 mg/kg/日（3000 mg/日）と増量した。忍容性に問題があった場合は、試験を中止した。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.2.1-1　治験方法の概略（続き）

項目		内容
治験薬、投与量及び投与方法（続き）		・評価期間（20 週間） レベチラセタム 60 mg/kg/日（3000 mg/日）を投与した。忍容性に問題があった場合は、40 mg/kg/日（2000 mg/日）への減量を可とした（Fallback オプション）。 評価期間が完了し、N01361 試験に移行する被験者は、本試験と同じ用量（60 mg/kg/日又は 3000 mg/日）を投与した。Fallback オプションで減量した被験者も、同用量（40 mg/kg/日又は 2000 mg/日）を投与した。 ・減量中止期間（6 週間、本試験を中止又は N01361 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 N01361 試験に移行しない被験者は、2 週間ごとに 20 mg/kg/日（1000 mg/日）ずつ減量した。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。 (3) ドライシロップの服用方法 レベチラセタムドライシロップ 50%は、必要最少量の水に用時溶解して服用した。可能であれば、服用後に 1 杯の水を飲むこととした。
投与期間		試験期間は以下のように区分した。各被験者の試験期間は、Retrospective Baseline（4 週間）を除いて、最長 34 週間（Prospective Baseline 4 週間の場合）であった。 ・併合観察期間（8 週間：Retrospective Baseline 4 週間 + Prospective Baseline 4 週間、又は Prospective Baseline 8 週間） ・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） 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。
評価項目	有効性	(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（Retrospective Baseline 4 週間 + Prospective Baseline 4 週間）[注 1)]からの週あたりの強直間代発作回数減少率 (2) 副次評価項目 1) 評価期間における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率 2) 治療期間における強直間代発作回数の 50%レスポンダーレート（週あたりの強直間代発作回数が併合観察期間に比べて 50%以上減少した被験者の割合） 3) 評価期間における強直間代発作回数の 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） 4) 評価期間における強直間代発作消失被験者の割合 5) 治療期間における強直間代発作消失被験者の割合 (3) その他の主な評価項目 1) 増量期間における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率 2) Visit ごとの併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率 3) 増量期間の週あたりの強直間代発作回数 4) Visit ごとの週あたりの強直間代発作回数 5) 治療期間における強直間代発作回数の 75%レスポンダーレート（週あたりの強直間代発作回数が併合観察期間に比べて 75%以上減少した被験者の割合） 6) 評価期間における強直間代発作回数の 75%レスポンダーレート（週あたりの強直間代発作回数が併合観察期間に比べて 75%以上減少した被験者の割合） 7) 増量期間における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数の変化量 8) Visit ごとの併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数の変化量 9) 治療期間中（Visit 2 以降）に初めて強直間代発作が発現するまでの日数 10) 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 11) 評価期間における全発作消失被験者の割合
	安全性	(1) 有害事象 (2) 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査） (3) バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）、体重、身長 (4) 12 誘導心電図

注1) Retrospective Baselineに発作の記録がない被験者では、併合観察期間はProspective Baselineを8週間とした。

表 2.7.6.2.1-1　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。 Safety Set（SS）：治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者集団 Full Analysis Set（FAS）：SS のサブセットであり、有効性の主要評価項目として併合観察期間及び治療期間における評価可能な強直間代発作回数が得られ、かつ、重大な GCP 違反のない被験者集団 (2)　解析方法 要約統計量のうち、カテゴリカル変数は被験者数とその割合を計算し、連続変数は評価例数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値、第 1 四分位点（Q1）及び第 3 四分位点（Q3）を算出した。 1)　有効性 解析対象集団は FAS とした。 主要評価項目の主解析では要約統計量を用いた。主要評価項目の副次解析では、歪度を考慮して、平均値ではなく中央値の両側 95%信頼区間を算出した。 副次評価項目及びその他の評価項目は、要約統計量を用いて結果を要約した。更に、併合観察期間からの週あたりの発作回数減少数（減少率）の中央値、50%及び 75%レスポンダーレート、発作消失被験者の割合については両側 95%信頼区間も算出した。 治療期間中に初めて強直間代発作が発現するまでの日数は Kaplan-Meier 法を用いて解析した。 2)　安全性 解析対象集団は SS とした。 有害事象名は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 16.0 を用いて分類・表記した。 臨床検査値、バイタルサイン、体重及び身長では、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た。更に、臨床検査値、バイタルサイン及び体重では、UCB 社が作成した PCS（Possibly Clinically Significant）判定基準[注2)]を用いて評価した。12 誘導心電図では、治験責任医師又は治験分担医師が正異判定し、臨床的に問題があるとされた場合にはその内容を記録した。 ベースラインは、臨床検査値、バイタルサイン及び体重では Visit 2（治験薬投与開始日）の値とし、身長及び 12 誘導心電図では Visit 1（初回来院時）の値とした。
治験責任医師	8 名 [a)]
治験実施医療機関	8 医療機関 [a)]（日本）
公表文献	なし
治験実施期間	2011 年 2 月～2013 年 6 月

a)　被験者を登録した医師/医療機関数

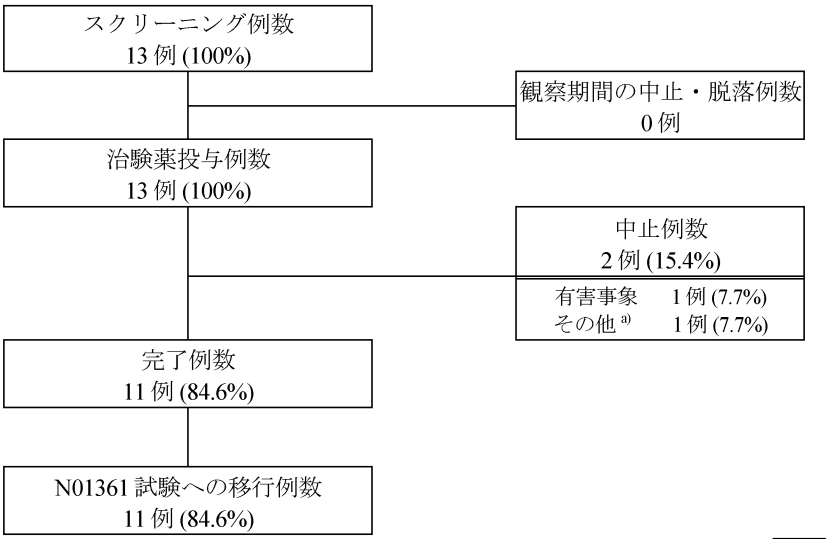
注2) 社内資料：UCB Guidance Document. Clinical and laboratory possibly clinically significant treatment emergent criteria for clinical development programs in Therapeutic Area Central Nervous System; 2012.

（1） 被験者の内訳

本試験での被験者の内訳を図 2.7.6.2.1-1 に示した。

本試験では 13 例がスクリーニングされ、全例が治験薬を投与された。観察期間（Prospective Baseline）に中止・脱落した被験者はいなかった。試験を完了した被験者は 11 例（84.6%）であり、11 例全例が N01361 試験に移行した。試験を中止した被験者は 2 例（15.4%）であった。1 例（被験者番号[redacted]）は有害事象（基本語：頭痛、傾眠）により増量期間に試験を中止した。1 例（被験者番号[redacted]）はその他の理由（発作をコントロールするために抗てんかん薬の追加投与が必要となった）により評価期間に試験を中止した。本被験者は、評価期間の最終日（治験薬の投与中止日）に、治験薬からレベチラセタム市販薬に切替え、併用抗てんかん薬であるバルプロ酸の投与を継続すると共に、発作コントロールのためにクロバザムが追加投与された。

13 例全例が、SS 及び FAS となった。



a)　その他の理由：抗てんかん薬の追加投与が必要となったため（被験者番号[redacted]）

N01363 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Figure 7-1

図 2.7.6.2.1-1　被験者の内訳

治験実施計画書からの重要な逸脱は 1 例（7.7%）に認められた。本被験者（被験者番号[redacted]）は、増量期間をレベチラセタム 20 mg/kg/日で開始せずに、40 mg/kg/日で開始した。本被験者は試験を継続し、完了した。増量期間中に有害事象として下痢（2 件）及び齲歯が発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、重症度は軽度であり、処置を必要としなかった。下痢は消失したが、齲歯は継続していた。

（2） 被験者背景

SS を対象とした人口統計学的特性を表 2.7.6.2.1-2 に示した。

年齢（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は 9.7 ± 4.1 歳であり、13 例中 7 例（53.8%）が 12～16 歳未満であった。性別は男性が 9 例（69.2%）及び女性が 4 例（30.8%）であった。体重は 32.22 ± 16.56 kg、身長は 129.36 ± 26.32 cm、BMI は 17.89 ± 3.75 kg/m^2 であった。13 例全例が日本人であっ

た。入院患者は 1 例（7.7%）であり、本被験者（被験者番号[redacted]）は、観察期間（Prospective Baseline）に重篤な有害事象（基本語：過剰肉芽組織）を発現した。

表 2.7.6.2.1-2　人口統計学的特性：SS

		レベチラセタム投与例 (N=13)
年齢 (歳)	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値	9.7 ± 4.1 12.0 4 – 15
年齢分類 例数 (%)	4～8 歳未満 8～12 歳未満 12～16 歳未満	4 (30.8) 2 (15.4) 7 (53.8)
性別 例数 (%)	男性 女性	9 (69.2) 4 (30.8)
人種 例数 (%)	日本人	13 (100)
体重 (kg)	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値	32.22 ± 16.56 27.10 11.7 – 60.7
身長 (cm)	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値	129.36 ± 26.32 132.10 85.0 – 160.8
BMI (kg/m^2)	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値	17.89 ± 3.75 17.70 12.8 – 25.0
入院・外来 例数 (%)	入院 外来	1 (7.7) 12 (92.3)

N01363 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 7-2

SS を対象としたてんかん病歴を表 2.7.6.2.1-3 に示した。

てんかんの発症年齢（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は 5.7 ± 5.5 歳であり、てんかん罹病期間は 4.58 ± 3.65 年であった。

表 2.7.6.2.1-3　てんかん病歴：SS

		レベチラセタム投与例 (N=13)
発症年齢 [a] (歳)	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値	5.7 ± 5.5 3.8 0 – 15
てんかん罹病期間 (年)	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値	4.58 ± 3.65 4.30 0.2 – 11.8

a)　てんかんと診断された時の年齢

N01363 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 7-3