SS を対象としたてんかん疾患特性を表 2.7.6.2.1-4 に示した。

てんかん病因は、13 例中 11 例（84.6%）が不明であった。てんかん病因が特定された被験者は 2 例であり、1 例が先天異常（小頭症）、1 例が脳感染であった。

てんかん症候群の分類では、症候性全般てんかんが 7 例（53.8%）、特発性全般てんかんが 4 例（30.8%）、全般発作と焦点発作を併有するてんかんが 2 例（15.4%）であった。

過去に経験したてんかん発作型分類では、13 例全例が強直間代発作の発現を経験していた。過去に部分発作を経験した被験者は 3 例（23.1%）であった。

表 2.7.6.2.1-4　てんかん疾患特性：SS

	レベチラセタム投与例 (N=13)
てんかん病因	
不明	11 (84.6)
先天異常	1 (7.7)
脳感染	1 (7.7)
てんかん症候群の分類	
全般てんかん及び症候群	
特発性全般てんかん	4 (30.8)
その他の特発性全般てんかん [a)]	4 (30.8)
症候性全般てんかん	7 (53.8)
非特異病因	7 (53.8)
その他の症候性全般てんかん [b)]	7 (53.8)
焦点性か全般性か決定できないてんかん及び症候群	2 (15.4)
全般発作と焦点発作を併有するてんかん	2 (15.4)
過去に経験したてんかん発作型分類 [c)]	
部分発作	3 (23.1)
複雑部分発作	3 (23.1)
二次性全般化発作	1 (7.7)
全般発作	13 (100)
欠神発作	2 (15.4)
ミオクロニー発作	2 (15.4)
間代発作	1 (7.7)
強直発作	5 (38.5)
強直間代発作	13 (100)
脱力発作	1 (7.7)

例数 (%)

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

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

c)　重複例あり

N01363 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 7-3、Table 4.3

SS を対象とした併合観察期間のてんかんの分類及び発作回数を表 2.7.6.2.1-5 に示した。

すべての被験者において、併合観察期間に強直間代発作の発現が報告された。

併合観察期間の強直間代発作回数の中央値は 13.0、範囲は 4～295 であった。併合観察期間の全発作回数の中央値は 15.0、範囲は 4～295 であった。

表 2.7.6.2.1-5　てんかんの分類及び発作回数（併合観察期間）：SS

		レベチラセタム投与例 (N=13)
併合観察期間 [a] に発現したてんかんの分類 [b]、例数 (%)		
部分発作		1 (7.7)
複雑部分発作		1 (7.7)
全般発作		13 (100)
強直発作		3 (23.1)
強直間代発作		13 (100)
脱力発作		1 (7.7)
併合観察期間 [a] の発作回数		
強直間代発作回数	平均値 ± 標準偏差	43.3 ± 80.6
	中央値	13.0
	最小値 – 最大値	4 – 295
全発作回数	平均値 ± 標準偏差	47.2 ± 80.4
	中央値	15.0
	最小値 – 最大値	4 – 295

a)　Retrospective Baseline + Prospective Baseline
b)　重複例あり
N01363 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 7-4

SS を対象として、治験薬投与期間中に併用した抗てんかん薬を表 2.7.6.2.1-6 に示した。

13 例全例が 1 剤以上の抗てんかん薬を併用しており、そのうち 5 例が 1 剤の抗てんかん薬を、8 例が 2 剤の抗てんかん薬を併用していた。最も多く併用された抗てんかん薬はバルプロ酸（9 例 69.2%）であり、次いでラモトリギン（5 例 38.5%）、クロバザム（4 例 30.8%）及びカルバマゼピン（3 例 23.1%）の順であった。

2 例を除き、すべての被験者は、試験期間を通じて併用抗てんかん薬の種類は変更しなかった。1 例（被験者番号[redacted]）は、増量期間及び評価期間に併用抗てんかん薬としてバルプロ酸が投与されていたが、評価期間の最終日（治験薬の投与中止日）にクロバザムが追加投与され、更に治験薬からレベチラセタム市販薬へ切り替えられた。後観察期間ではこれら 3 剤の抗てんかん薬が投与された。1 例（被験者番号[redacted]）は併用抗てんかん薬としてカルバマゼピン及びラモトリギンが投与されていたが、増量期間に有害事象により試験を中止し、併用抗てんかん薬の用量調節を行ったため、評価期間へは移行しなかった。

表 2.7.6.2.1-6　併用抗てんかん薬：SS

		レベチラセタム投与例 (N=13)
1 剤以上の抗てんかん薬を併用した被験者		13 (100)
併用抗てんかん薬の種類	バルプロ酸	9 (69.2)
	ラモトリギン	5 (38.5)
	クロバザム	4 (30.8)
	カルバマゼピン	3 (23.1)
	レベチラセタム [a)]	1 (7.7)
	トピラマート	1 (7.7)

例数 (%)

a) 1 例（被験者番号[redacted] が、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り替えた

N01363 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 7-5

治験薬の服薬遵守率の平均値 ± 標準偏差は 98.33% ± 4.54%であり、範囲は 83.6%～100%であった。1 例を除き、すべての被験者の服薬遵守率は試験期間を通じて 90%以上で維持された。1 例（被験者番号[redacted] の服薬遵守率は増量期間で 73.2%、Visit 4 で 60.7%、Visit 5 で 71.4%であったが、その他の Visit 及び全試験期間を通じた服薬遵守率は 80%以上であった。

（3） 有効性

1） 主要評価項目

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

治療期間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表 2.7.6.2.1-7 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中央値（Q1～Q3）は 56.52%（1.01%～89.08%）であり、強直間代発作回数の減少が認められた。また、週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値の 95%信頼区間は、−15.74%～98.18%であった。

表 2.7.6.2.1-7　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）：FAS

強直間代発作	レベチラセタム投与例 (N=13)
併合観察期間における週あたりの発作回数	
例数	13
平均値 ± 標準偏差	5.52 ± 10.09
中央値	1.63
Q1 – Q3	0.75 – 3.69
最小値 – 最大値	0.5 – 36.9
治療期間における週あたりの発作回数	
例数	13
平均値 ± 標準偏差	5.33 ± 12.10
中央値	0.83
Q1 – Q3	0.08 – 2.50
最小値 – 最大値	0.0 – 42.7
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	13
平均値 ± 標準偏差	45.47 ± 50.34
中央値	56.52
Q1 – Q3	1.01 – 89.08
最小値 – 最大値	−45.4 – 100.0
中央値の 95%信頼区間	−15.74, 98.18
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数	
例数	13
平均値 ± 標準偏差	0.18 ± 2.37
中央値	0.60
Q1 – Q3	0.03 – 0.79
最小値 – 最大値	−5.8 – 3.3
中央値の 95%信頼区間	−0.39, 2.24

N01363 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 8-1

2)　副次評価項目

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

評価期間における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率を表 2.7.6.2.1-8 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の中央値（Q1～Q3）は 64.70%（−8.29%～92.38%）であり、治療期間と同様に、評価期間でも強直間代発作回数の減少が認められた。また、週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値の 95%信頼区間は、−16.74%～97.81%であった。

表 2.7.6.2.1-8　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）：FAS

強直間代発作	レベチラセタム投与例 (N=13)
併合観察期間における週あたりの発作回数	
例数	12
平均値 ± 標準偏差	5.50 ± 10.54
中央値	1.25
Q1 – Q3	0.75 – 3.56
最小値 – 最大値	0.5 – 36.9
評価期間における週あたりの発作回数	
例数	12
平均値 ± 標準偏差	5.77 ± 12.86
中央値	0.64
Q1 – Q3	0.07 – 2.39
最小値 – 最大値	0.0 – 43.0
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	12
平均値 ± 標準偏差	44.93 ± 51.86
中央値	64.70
Q1 – Q3	−8.29 – 92.38
最小値 – 最大値	−36.0 – 100.0
中央値の 95%信頼区間	−16.74, 97.81
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数	
例数	12
平均値 ± 標準偏差	−0.27 ± 2.60
中央値	0.54
Q1 – Q3	−0.12 – 0.70
最小値 – 最大値	−6.2 – 2.3
中央値の 95%信頼区間	−0.24, 0.75

N01363 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 8-3

ii)　強直間代発作回数の 50%レスポンダーレート（FAS）

週あたりの強直間代発作回数が併合観察期間に比べて 50%以上減少した被験者の割合を 50%レスポンダーレートとした。治療期間及び評価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表 2.7.6.2.1-9 に示した。

週あたりの強直間代発作回数の 50%レスポンダーレートは、治療期間では 53.8%（7/13 例、95%信頼区間：25.1%, 80.8%）、評価期間では 58.3%（7/12 例、95%信頼区間：27.7%, 84.8%）であった。

なお、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（75%レスポンダー）は、治療期間及び評価期間共に 4 例認められた。強直間代発作回数の 75%レスポンダーレートは、治療期間では 30.8%（4/13 例、95%信頼区間：9.1%, 61.4%）、評価期間では 33.3%（4/12 例、95%信頼区間：9.9%, 65.1%）であった。

表 2.7.6.2.1-9　週あたりの強直間代発作回数の 50%レスポンダーレート：FAS

期間	レベチラセタム投与例 (N=13)	
	n/Total (%)	95%信頼区間
治療期間	7/13 (53.8)	25.1, 80.8
評価期間	7/12 (58.3)	27.7, 84.8

n=50%レスポンダー、Total=発作データが収集された被験者数
1 例（被験者番号[redacted]）が増量期間に試験を中止したため、評価期間の Total は 12 例となった
N01363 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 8-4 一部改変

iii)　強直間代発作消失被験者の割合（FAS）

治療期間又は評価期間に一度も強直間代発作が発現しなかった被験者の割合を表 2.7.6.2.1-10 に示した。

強直間代発作消失被験者の割合は、治療期間では 15.4%（2/13 例、95%信頼区間：1.9%, 45.4%）、評価期間では 16.7%（2/12 例、95%信頼区間：2.1%, 48.4%）であった。

なお、治療期間中に 3 ヵ月以上の強直間代発作消失が認められた被験者は 3 例（23.1%）であった。これら 3 例は全発作に対しても 3 ヵ月以上の発作消失が認められ、そのうち 2 例は治療期間中に一度も発作が発現しなかった。残りの 1 例は 104 日目に強直発作が 2 回発現し、127 日目に強直間代発作が 1 回発現した。

表 2.7.6.2.1-10　強直間代発作消失被験者の割合：FAS

期間	レベチラセタム投与例 (N=13)	
	n/Total (%)	95%信頼区間
治療期間	2/13 (15.4)	1.9, 45.4
評価期間	2/12 (16.7)	2.1, 48.4

n=各期間の週あたりの発作回数が 0 の被験者数、Total=発作データが収集された被験者数
1 例（被験者番号[redacted]）が増量期間に試験を中止したため、評価期間の Total は 12 例となった
N01363 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 8-4 一部改変

3)　その他の主な評価項目

i)　増量期間の週あたりの強直間代発作回数及び強直間代発作回数減少率（FAS）

週あたりの強直間代発作回数の中央値（Q1～Q3）は、併合観察期間では 1.63（0.75～3.69）、増量期間では 0.23（0～2.50）であり、強直間代発作回数の減少が認められた。

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の中央値（Q1～Q3）は 74.19%（15.52%～100%）であり、中央値の 95%信頼区間は 5.21%～100%であった。

ii)　Visit ごとの週あたりの強直間代発作回数及び強直間代発作回数減少率（FAS）

Visit ごとの週あたりの強直間代発作回数、及び併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少数を表 2.7.6.2.1-11 に示した。

週あたりの強直間代発作回数の中央値は、併合観察期間の 1.63 に対して、Visit 3～Visit 9 では 0.00～1.25 であり、いずれの Visit でも併合観察期間からの強直間代発作回数の減少が認められた。最終来院時の週あたりの強直間代発作回数の中央値は 1.25 であった。また、Visit 3～Visit 9 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数の中央値は 0.38～0.75 と一定であり、最終来院時での中央値は 0.50 であった。

Visit ごとの併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値は、Visit 3 及び Visit 4 ではいずれも 100%、Visit 5 では 86.45%であり、Visit 6～Visit 9 では 42.86%～71.43%であった。最終来院時での強直間代発作回数減少率の中央値は 55.73%であった。

表 2.7.6.2.1-11　Visit ごとの週あたりの強直間代発作回数及び強直間代発作回数減少数：FAS

	例数	週あたりの強直間代発作回数				週あたりの強直間代発作回数減少数			
		平均値 ± SD	中央値	Q1 – Q3	最小値 – 最大値	平均値 ± SD	中央値	Q1 – Q3	最小値 – 最大値
併合観察期間	13	5.52 ± 10.09	1.63	0.75 – 3.69	0.5 – 36.9	—	—	—	—
Visit 3	13	3.90 ± 10.50	0.00	0.00 – 2.50	0.0 – 38.5	1.61 ± 2.69	0.75	0.50 – 2.29	−1.6 – 8.9
Visit 4	12	4.56 ± 12.23	0.00	0.00 – 3.00	0.0 – 43.0	0.94 ± 3.44	0.75	−0.45 – 1.96	−6.1 – 8.8
Visit 5	12	4.46 ± 10.58	0.13	0.00 – 1.98	0.0 – 36.3	1.04 ± 0.76	0.71	0.60 – 1.28	0.4 – 2.7
Visit 6	12	4.37 ± 8.80	0.81	0.13 – 2.79	0.0 – 29.3	1.12 ± 2.33	0.50	−0.19 – 1.52	−1.2 – 7.6
Visit 7	11	6.44 ± 14.25	0.25	0.00 – 2.50	0.0 – 45.8	−0.50 ± 3.51	0.75	−0.04 – 1.63	−8.9 – 2.3
Visit 8	11	7.90 ± 16.34	1.22	0.00 – 4.00	0.0 – 51.4	−1.95 ± 5.79	0.38	−0.57 – 0.75	−14.5 – 2.1
Visit 9	11	7.43 ± 15.83	1.25	0.00 – 4.38	0.0 – 51.0	−1.49 ± 5.08	0.50	−0.95 – 0.75	−14.1 – 2.4
最終来院時 [a)]	13	6.51 ± 14.63	1.25	0.22 – 2.55	0.0 – 51.0	−1.00 ± 4.83	0.50	−0.50 – 0.75	−14.1 – 3.2
後観察期間	2	1.48 ± 1.51	1.48	0.41 – 2.55	0.4 – 2.5	1.68 ± 2.15	1.68	0.16 – 3.20	0.2 – 3.2

SD：標準偏差

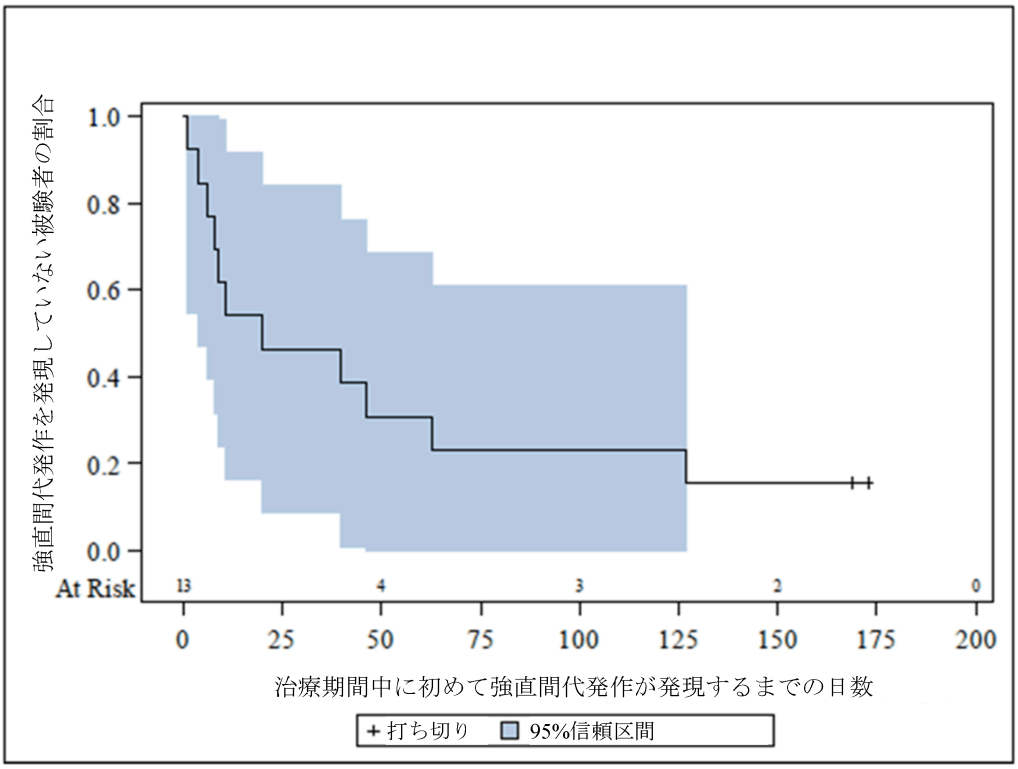
a)　治療期間の最終来院時

N01363 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 8-5

iii)　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（FAS）

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を示した Kaplan-Meier プロットを図 2.7.6.2.1-2 に示した。

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、1 日（治験薬投与開始日）～173 日であった。治療期間中に一度も強直間代発作を発現せず、N01361 試験に移行した 2 例は、集計上、169 日及び 173 日でそれぞれ打ち切り例とした。1 日目（治験薬投与開始日）に強直間代発作を発現した 1 例は、治験薬投与開始前に発作を発現した。



2 例（被験者番号[redacted]、[redacted]）は、治療期間中に一度も強直間代発作を発現しなかったため、それぞれ 169 日及び 173 日で打ち切りとした
N01363 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Figure 8-1

図 2.7.6.2.1-2　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（FAS）

iv)　評価期間における全発作消失被験者の割合（FAS）

評価期間中に一度も発作が発現しなかった被験者は 2 例（16.7%；被験者番号[redacted]、[redacted]）であった。

4）　部分集団解析

主要評価項目である、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部分集団解析結果を表 2.7.6.2.1-12 に示した。

すべての部分集団で、治療期間における週あたりの強直間代発作回数は併合観察期間に比べて減少した。また、いくつかの部分集団間で週あたりの強直間代発作回数減少率に違いが認められたが、被験者数が少ないため、意味のある比較はできなかった。

表 2.7.6.2.1-12　主要評価項目の部分集団解析：FAS

	例数	週あたりの強直間代発作回数減少率 (治療期間)			
		平均値 ± 標準偏差	中央値	Q1 – Q3	最小値 – 最大値
年齢					
12 歳未満	6	28.90 ± 63.56	26.89	−22.20 – 89.08	−45.4 – 98.2
12 歳以上	7	59.67 ± 34.53	56.52	43.46 – 100.00	1.0 – 100.0
性別					
男性	9	33.45 ± 49.10	48.72	−15.74 – 68.00	−45.4 – 98.2
女性	4	72.52 ± 47.95	94.54	45.05 – 100.00	1.0 – 100.0
てんかん症候群：特発性					
No	9	28.73 ± 50.05	48.72	−15.74 – 68.00	−45.4 – 98.2
Yes	4	83.14 ± 26.95	94.54	66.27 – 100.00	43.5 – 100.0
てんかん症候群：潜因性又は症候性					
No	13	45.47 ± 50.34	56.52	1.01 – 89.08	−45.4 – 100.0
Yes	0	—	—	—	—
てんかん症候群：症候性					
No	6	72.96 ± 26.27	72.80	48.72 – 100.00	43.5 – 100.0
Yes	7	21.91 ± 55.59	1.01	−22.20 – 69.52	−45.4 – 98.2
併合観察期間における週あたりの発作回数					
1 回未満	6	59.19 ± 55.66	78.54	43.46 – 100.00	−45.4 – 100.0
1 回以上	7	33.71 ± 46.23	48.72	−15.74 – 69.52	−22.2 – 98.2
併合観察期間における抗てんかん薬数					
1 剤	5	74.01 ± 21.75	69.52	68.00 – 89.08	43.5 – 100.0
2 剤	8	27.63 ± 55.94	24.86	−18.97 – 77.35	−45.4 – 100.0

N01363 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 8-2

（4） 安全性

1） 曝露状況

レベチラセタムの曝露状況を期間別に表 2.7.6.2.1-13 に示した。

期間全体（増量期間+評価期間+減量期間）のレベチラセタム投与期間（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は 149.8 ± 52.6 日であり、範囲は 4～176 日であった。期間別では、増量期間は 26.9 ± 7.1 日、評価期間は 134.1 ± 30.7 日であった。レベチラセタムの投与期間が 8 週間以上の被験者は 13 例中 12 例（92.3%）、20 週間は 11 例（84.6%）、24 週間以上は 10 例（76.9%）であった。

期間全体のレベチラセタムの平均 1 日投与量（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は 51.0 ± 9.8 mg/kg/日、範囲は 20～57 mg/kg/日であった。期間別では、増量期間は 29.1 ± 4.9 mg/kg/日、評価期間は 59.0 ± 2.5 mg/kg/日であった。

治療期間（増量期間+評価期間）のレベチラセタムの曝露状況は、本試験を中止した 2 例が減量期間を経ずに後観察期間に移行したため、期間全体と同じであった。

表 2.7.6.2.1-13　レベチラセタムの曝露状況：SS

	レベチラセタム投与例 (N=13)			
	期間全体 a)	治療期間 b)	増量期間	評価期間
投与期間 (日)				
例数	13	13	13	12
平均値 ± 標準偏差	149.8 ± 52.6	149.8 ± 52.6	26.9 ± 7.1	134.1 ± 30.7
中央値	169.0	169.0	29.0	141.5
最小値 – 最大値	4 – 176	4 – 176	4 – 32	37 – 148
平均 1 日投与量 (mg/kg/日)				
例数	13	13	13	12
平均値 ± 標準偏差	51.0 ± 9.8	51.0 ± 9.8	29.1 ± 4.9	59.0 ± 2.5
中央値	54.9	54.9	30.0	60.0
最小値 – 最大値	20 – 57	20 – 57	20 – 40	51 – 60

a)　増量期間+評価期間+減量期間。減量期間へ移行した被験者はいなかった
b)　増量期間+評価期間
N01363 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 9-1、Table 9-2

2） 有害事象

有害事象名は、症例報告書の記載内容を MedDRA version 16.0 を用いて器官別大分類及び基本語に読み替えた上で集計した。なお、重症度別の集計では、同一被験者に重症度の異なる同一事象が複数件発現した場合は、それぞれの重症度に 1 例ずつカウントした。

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

i)　観察期間（Prospective Baseline）の有害事象

Prospective Baseline に有害事象が認められた被験者は、13 例中 3 例（23.1%）であった。その内訳は、痙攣、胃腸炎及び鼻咽頭炎が 1 例、過剰肉芽組織及び鼻咽頭炎が 1 例、鼻咽頭炎が 1 例であった。

そのうち、1 例（被験者番号[redacted]）の過剰肉芽組織は重篤な有害事象として報告された。本有害事象により被験者は入院したが、試験は継続した。重症度は軽度であり、発現後 101 日目に本有害事象は消失した。

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（増量期間+評価期間+減量期間+後観察期間）の有害事象発現例数の概要を期間別に表 2.7.6.2.1-14 に示した。

治験薬投与開始後に有害事象が認められた被験者は 13 例全例（100%）であり、期間別では増量期間で 8 例（61.5%）及び評価期間で 11 例（91.7%）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象が認められた被験者は 5 例（38.5%）であり、期間別では増量期間で 4 例（30.8%）及び評価期間で 2 例（16.7%）であった。減量期間に移行した被験者はいなかった。後観察期間に移行した被験者は 2 例（被験者番号[redacted]、[redacted]）であり、これらの被験者では後観察期間に有害事象は認められなかった。

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は増量期間で 1 例（7.7%）に認められた。

表 2.7.6.2.1-14　有害事象発現例数の概要：SS

	レベチラセタム投与例 (N=13)		
	期間全体 a)	増量期間	評価期間
例数	13	13	12
有害事象	13 (100)	8 (61.5)	11 (91.7)
因果関係が否定できない有害事象	5 (38.5)	4 (30.8)	2 (16.7)
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	1 (7.7)	1 (7.7)	0

例数 (%)

a)　増量期間+評価期間+減量期間+後観察期間。減量期間へ移行した被験者はいなかった。後観察期間に有害事象は認められなかった

N01363 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 9-3

iii) 比較的よくみられる有害事象

治験薬投与開始後に認められた有害事象のうち、期間全体で 2 例以上に認められた有害事象を期間別に表 2.7.6.2.1-15 に示した。

治験薬投与開始後の有害事象のうち、最も発現率の高い有害事象は鼻咽頭炎、痙攣、傾眠（各 3 例 23.1%）であり、次いで下痢（2 例 15.4%）が高かった。

増量期間の有害事象のうち、最も発現率の高い有害事象は傾眠（3 例 23.1%）であり、次いで痙攣（2 例 15.4%）が高かった。

評価期間の有害事象のうち、最も発現率の高い有害事象は下痢、鼻咽頭炎、痙攣（各 2 例 16.7%）であった。評価期間では傾眠は発現しなかった。

表 2.7.6.2.1-15　期間全体で 2 例以上に認められた有害事象：SS

器官別大分類 基本語	レベチラセタム投与例 (N=13)		
	期間全体 a) (N=13)	増量期間 (N=13)	評価期間 (N=12)
すべての有害事象発現例数	13 (100)	8 (61.5)	11 (91.7)
胃腸障害	3 (23.1)	1 (7.7)	3 (25.0)
下痢	2 (15.4)	1 (7.7)	2 (16.7)
感染症および寄生虫症	5 (38.5)	2 (15.4)	4 (33.3)
鼻咽頭炎	3 (23.1)	1 (7.7)	2 (16.7)
神経系障害	7 (53.8)	6 (46.2)	2 (16.7)
痙攣	3 (23.1)	2 (15.4)	2 (16.7)
傾眠	3 (23.1)	3 (23.1)	0

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 16.0
a)　増量期間+評価期間+減量期間+後観察期間。減量期間へ移行した被験者はいなかった。後観察期間に有害事象は認められなかった
N01363 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 9-4

iv) 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

治験薬投与開始後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を期間別に表 2.7.6.2.1-16 に示した。

治験薬投与開始後の治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、最も発現率の高い有害事象は傾眠（3 例 23.1%）であった。

増量期間の治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、最も発現率の高い有害事象は傾眠（3 例 23.1%）であった。

評価期間の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、下痢及び心電図 QT 延長が各 1 例に発現した。

表 2.7.6.2.1-16　治験薬との因果関係が否定できない有害事象：SS

器官別大分類 基本語	レベチラセタム投与例 (N=13)		
	期間全体 a) (N=13)	増量期間 (N=13)	評価期間 (N=12)
因果関係が否定できないすべての有害事象発現例数	5 (38.5)	4 (30.8)	2 (16.7)
胃腸障害	1 (7.7)	0	1 (8.3)
下痢	1 (7.7)	0	1 (8.3)
臨床検査	1 (7.7)	0	1 (8.3)
心電図 QT 延長	1 (7.7)	0	1 (8.3)
神経系障害	4 (30.8)	4 (30.8)	0
傾眠	3 (23.1)	3 (23.1)	0
運動緩慢	1 (7.7)	1 (7.7)	0
頭痛	1 (7.7)	1 (7.7)	0

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 16.0
a)　増量期間+評価期間+減量期間+後観察期間。減量期間へ移行した被験者はいなかった。後観察期間に有害事象は認められなかった
N01363 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 9-5

v) 重症度別の有害事象

治験薬投与開始後に認められた有害事象は、いずれも重症度は軽度又は中等度であり、それぞれ 13 例中 11 例（84.6%）に 38 件及び 2 例（15.4%）に 3 件であった。高度の有害事象は認められなかった。

vi) 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

本試験では重篤な有害事象は認められなかった。

vii) 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象一覧を表 2.7.6.2.1-17 に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 13 例中 1 例（7.7%）に認められた。

本被験者（被験者番号[redacted]）は 13 歳の男性であり、レベチラセタムの投与を開始した日に頭痛及び傾眠を発現し、4 日目に治験薬の投与を中止した。いずれの有害事象も重篤な有害事象として報告されず、重症度は中等度、治験薬との因果関係は関連ありと判断された。中止時点では未回復であったが、追跡調査を行い、その後の回復が確認された。

表 2.7.6.2.1-17　治験薬の投与中止に至った有害事象一覧：SS

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/kg/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
[redacted]	A/男/13	U	頭痛	20	1	–	中等度	未回復 g)	関連あり	非重篤
		U	傾眠	20	1	–	中等度	未回復 g)	関連あり	非重篤

事象名：MedDRA ver. 16.0 基本語
a)　A：アジア人（日本人）
b)　試験開始時の年齢
c)　有害事象発現時の期間。U：増量期間
d)　有害事象発現時の治験薬投与量
e)　「有害事象発現日」－「治験薬投与開始日」＋1
f)　有害事象持続期間：「転帰日」－「発現日」＋1
g)　追跡調査で回復を確認
N01363 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Listing 7.2

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

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

血液学的検査のほとんどの検査項目において、ベースラインからの変化量（平均値、中央値）に一定の傾向は認められず、臨床的に重要な問題も認められなかった。

治験薬投与開始後に最も多く認められた PCS 判定基準による異常値は好中球数低値の 2 例（15.4%）であった（表 2.7.6.2.1-18）。

また、ベースラインは PCS 判定基準に該当しなかったが、治験薬投与開始後に PCS 判定基準による異常値となったのは、ヘマトクリット値高値が 1 例（7.7%）、白血球数高値が 1 例（7.7%）及び好中球数低値が 2 例（15.4%）であった。いずれも有害事象としては報告されなかった。

注3) 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.

表 2.7.6.2.1-18　PCS 判定基準による異常値（血液学的検査）：SS

検査項目	PCS 判定基準		レベチラセタム投与例 (N=13)
赤血球数	2 歳以上：3.5×10^{12}/L 未満	例数 a) 低値	13 0
ヘモグロビン	2～18 歳未満：95 g/L 以下、又は 160 g/L 超	例数 a) 低値 高値	13 0 0
ヘマトクリット値	2～18 歳未満：29%以下、又は 47%超	例数 a) 低値 高値	13 0 1 (7.7)
血小板数	1 ヵ月超：100×10^{9}/L 以下、又は 600×10^{9}/L 超	例数 a) 低値 高値	13 0 0
白血球数	12 歳未満：3.5×10^{9}/L 未満、又は 15.0×10^{9}/L 超 12 歳以上：3.0×10^{9}/L 未満、又は 12.0×10^{9}/L 超	例数 a) 低値 高値	13 0 1 (7.7)
好中球数	1 ヵ月超：1.5×10^{9}/L 未満	例数 a) 低値	13 2 (15.4)
好酸球 (%)	1 ヵ月超：10.0%以上	例数 a) 高値	13 1 (7.7)
好塩基球 (%)	1 ヵ月超：3.0%以上	例数 a) 高値	13 0
リンパ球 (%)	6 ヵ月～6 歳未満：22.0%以下 6～18 歳未満：12.0%以下、又は 80.0%以上	例数 a) 低値 高値	13 0 0
単球 (%)	1 ヵ月超：20.0%以上	例数 a) 高値	13 0

例数 (%)
a)　治験薬投与開始後に 1 回以上の測定値が得られた被験者数
N01363 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 11.3

ii)　血液生化学的検査

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

血液生化学的検査のほとんどの検査項目において、ベースラインからの変化量（平均値、中央値）に一定の傾向は認められず、臨床的に重要な問題も認められなかった。

治験薬投与開始後に認められた PCS 判定基準による異常値はトリグリセライド高値の 2 例（15.4%）及び尿酸高値の 1 例（7.7%）であった（表 2.7.6.2.1-19）。

また、ベースラインは PCS 判定基準に該当しなかったが、治験薬投与開始後に PCS 判定基準による異常値となったのは、トリグリセライド高値の 1 例（7.7%）及び尿酸高値の 1 例（7.7%）であった。いずれも有害事象としては報告されなかった。

表 2.7.6.2.1-19　PCS 判定基準による異常値（血液生化学的検査）：SS

検査項目	PCS 判定基準		レベチラセタム投与例 (N=13)
総蛋白	1 歳以上：43 g/L 未満、又は 100 g/L 超	例数 a) 低値 高値	13 0 0
アルブミン	1 歳以上：24 g/L 未満、又は 70 g/L 超	例数 a) 低値 高値	13 0 0
尿素窒素	1 歳以上：10.71 mmol/L 超	例数 a) 高値	13 0
トリグリセライド	1 歳以上：2.825 mmol/L 超	例数 a) 高値	13 2 (15.4)
尿酸	1～13 歳未満：386.62 µmol/L 超 13～18 歳未満：511.528 µmol/L 超	例数 a) 高値	13 1 (7.7)
総コレステロール	1～18 歳未満：6.475 mmol/L 超	例数 a) 高値	13 0
クレアチニン	1～10 歳未満：79.56 µmol/L 超 10～16 歳未満：123.76 µmol/L 超	例数 a) 高値	13 0
総ビリルビン	1 ヵ月超：25.656 µmol/L 以上	例数 a) 高値	13 0
ナトリウム	1 ヵ月超： 130 mmol/L 以下、又は 150 mmol/L 以上	例数 a) 低値 高値	13 0 0
カリウム	1 歳以上： 3.0 mmol/L 未満、又は 5.8 mmol/L 超	例数 a) 低値 高値	13 0 0
カルシウム	1～18 歳未満： 1.85 mmol/L 未満、又は 2.925 mmol/L 超	例数 a) 低値 高値	13 0 0
ALP	4～10 歳未満：834 U/L 超 10～18 歳未満：1174 U/L 超	例数 a) 高値	13 0
AST	14 歳未満：180 U/L 超 14 歳以上：144 U/L 超	例数 a) 高値	13 0
ALT	1～18 歳未満：90 U/L 超	例数 a) 高値	13 0
γ-GTP	1～13 歳未満：66 U/L 超 13～18 歳未満：126 U/L 超	例数 a) 高値	13 0
クレアチニンクリアランス	1.169 mL/秒未満	例数 a) 低値	13 0

例数 (%)
a)　治験薬投与開始後に 1 回以上の測定値が得られた被験者数
N01363 試験総括報告書（5.3.5.2.1）Table 12.3

iii)　尿検査

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

個々の被験者の尿検査の結果に、試験期間を通じてベースラインからの臨床的に重要な変化は認められなかった。

尿検査について、治験薬投与開始後に PCS 判定基準による異常値は認められなかった。

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、身長では各検査時期の測定値及びベースライン（Visit 1）からの変化量の要約統計量を算出し、評価した。また、バイタルサイン及び体重ではPCS判定基準による異常値も集計した。12誘導心電図では、治験責任医師又は治験分担医師が正異判定し、臨床的に問題があるとされた場合にはその内容を記録した。

i)　バイタルサイン

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

バイタルサインのほとんどの検査項目において、ベースラインからの変化量（平均値、中央値）に一定の傾向は認められず、臨床的に重要な問題も認められなかった。

ベースラインのPCS判定基準による異常低値から、治験薬投与開始後にPCS判定基準による異常高値となったのは、収縮期血圧の1例（7.7%）であった。また、ベースラインではPCS判定基準に該当しなかったが、治験薬投与開始後にPCS判定基準による異常値となったのは、拡張期血圧低値の6例（46.2%）、拡張期血圧高値の2例（15.4%）、収縮期血圧低値の1例（7.7%）、脈拍数高値の1例（7.7%）であった。これらのベースラインからの変動は治験責任医師又は治験分担医師により臨床的に重要ではないと判断された。

ii)　体重、身長

体重及び身長の平均値は、試験期間を通じて増加したが、これは被験者の成長に伴うものであった。

iii)　12誘導心電図

12誘導心電図の正異判定について、1例を除く全例はすべての評価時期で「正常」と判断された。

1例（被験者番号[redacted]）は、Visit 1では「正常」と判断されたが、Visit 9（評価期間終了時）で「臨床的に重要な異常」と判断された。異常所見はQT間隔の延長であり、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（基本語：心電図QT延長）として報告された。発現時はレベチラセタム60 mg/kg/日を145日間投与していた。本有害事象は非重篤であり、重症度は軽度、本試験終了時の転帰は未回復であった。被験者はN01361試験に移行し、N01361試験Visit 5のレベチラセタム投与中に本有害事象の消失が確認された。

(5)　結論

本試験では、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、レベチラセタムを最大 60 mg/kg/日又は 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は、レベチラセタムの効果が認められた。更に安全性の結果から、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。

2.7.6.2.2　N01361 試験（中間解析、国内長期継続投与試験：先行試験 N01159 試験、N01363 試験）（5.3.5.2.2：評価資料）

治験方法の概略（表 2.7.6.2.2-1）及び結果の要約を示した。

表 2.7.6.2.2-1　治験方法の概略

項目	内容
標題	強直間代発作を有するてんかん患者に対するレベチラセタム併用投与時における安全性、忍容性及び有効性を評価するための多施設共同、非盲検、長期継続投与試験
開発の相	第 III 相
目的	主要目的： 本邦において、本試験の対象となる被験者で、治験責任医師又は治験分担医師によりレベチラセタムによる治療を継続することが有益と判断され、かつ、その継続治療を希望するてんかん患者に対し、レベチラセタムによる治療を受ける機会を提供する 本邦において、先行試験（N01159 試験、N01363 試験）を完了した被験者、及び N01159 試験を効果不十分のため早期中止した被験者を対象に、レベチラセタム 60 mg/kg/日又は 3000 mg/日までの長期投与時の安全性及び忍容性について検討する 副次目的： 本邦において、先行試験（N01159 試験、N01363 試験）を完了した被験者、及び N01159 試験を効果不十分のため早期中止した被験者を対象に、レベチラセタム 60 mg/kg/日又は 3000 mg/日までの長期投与時の有効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、長期継続投与
治験方法	対象は、本邦で、先行試験（N01159 試験又は N01363 試験）を完了した又は N01159 試験を効果不十分のため早期中止した日本人被験者とした。 試験期間は、評価期間及び減量中止期間で構成された。 評価期間では、先行試験の評価期間完了時の用量でレベチラセタムを 1 日 2 回（朝・夕）経口投与することとし、治験責任医師又は治験分担医師の判断により、レベチラセタムを 20～60 mg/kg/日又は 1000～3000 mg/日の範囲で調整した。用量調整は少なくとも 2 週間隔で 20 mg/kg/日又は 1000 mg/日を超えない範囲で行った。評価期間は、強直間代発作に係る承認取得まで又は開発中止までとした。 本試験を中止する被験者は、減量中止期間へ移行し、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。 併用抗てんかん薬は、先行試験で用いられていた薬剤を継続投与した。レベチラセタムが同一用量で 4 週間継続して投与され、治験責任医師又は治験分担医師が同一用量での投与継続を妥当と判断した場合、その時点で行われる併用抗てんかん薬の用法・用量の変更、投与中止及び中止後の再投与を可とした。併用抗てんかん薬の種類の変更及び追加は、前述の条件に加え、24 週間に一度の頻度を超えない範囲で可とした。なお、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行う併用抗てんかん薬の変更はこの限りではない。
被験者数	計画例数： 本邦で、先行試験（N01159 試験又は N01363 試験）を完了した又は N01159 試験を効果不十分のため早期中止した日本人被験者の合計 実施例数： 44 例（N01159 試験からの移行例数 33 例、N01363 試験からの移行例数 11 例） 【被験者数設定の根拠】 本試験は、先行試験（N01159 試験又は N01363 試験）から引き続き治療を継続する意思を持つ被験者のためのフォローアップ試験であるため、必要被験者数に関して統計的な計算は実施しなかった。
対象	強直間代発作を有する日本人てんかん患者（4 歳以上）

表 2.7.6.2.2-1　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</td><td>主要な選択基準：
(1)　本邦において、先行試験（N01159 試験、N01363 試験）を完了した被験者、又は、N01159 試験を効果不十分で、早期中止した被験者
(2)　レベチラセタムによる治療を継続することが有益であると、治験責任医師又は治験分担医師により判断された被験者
(3)　妊娠の可能性がある場合は、治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、治験期間中のすべての規定来院時の尿妊娠検査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（初潮前、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)　先行試験（N01159 試験、N01363 試験）参加中に、規定の来院や服薬に対する不遵守が、繰り返し認められ、治験責任医師又は治験分担医師により不遵守の改善の見込みがなく治験を実施する上で不適切であると判断された被験者</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 BX1004616、LV1361001、LV1361002、LV1361003
レベチラセタム 250 mg 錠：
該当なし（データカットオフ日までに 250 mg 錠を投与された被験者はいなかった）
レベチラセタム 500 mg 錠：
バッチ番号 18809/1、18809/2、58862/1、58862/2

(2)　投与量・投与方法
非盲検下でレベチラセタムを 1 日 2 回（朝・夕）経口投与した。
・評価期間
初回投与量は、先行試験の評価期間完了時の用量とした。
治験責任医師又は治験分担医師がレベチラセタムの用量を調整する必要があると判断した場合は、表 1 に従い用量を決定した。ただし、レベチラセタムの用量調整は、併用抗てんかん薬の用法・用量が 4 週間前から変更がなく、以降も継続される場合に限ることとした。レベチラセタムの用量変更の間隔は 2 週間以上とし、変更の用量範囲は 20 mg/kg/日又は 1000 mg/日を超えないものとした。

使用する剤形は以下のとおりとした。
・N01159 試験から移行した被験者は、錠剤又はドライシロップのいずれかを投与した。
・N01363 試験から移行し、かつ体重が 20 kg 未満の被験者は、ドライシロップを継続投与した。
・N01363 試験から移行し、かつ体重が 20 kg 以上の被験者は、ドライシロップ又は錠剤のいずれかを投与した。

ドライシロップを投与する場合には、各来院時に測定された体重に基づき、表 1 に従い用量を決定した。ドライシロップから錠剤へ剤形を変更する場合は表 2 の換算表に従い用量を決定した。

表 1　被験者の体重ごとの用量
<table>
<tr><th>年齢</th><th>体重</th><th>用量</th></tr>
<tr><td>16 歳以上</td><td>－</td><td>1000 mg/日、2000 mg/日、又は 3000 mg/日</td></tr>
<tr><td rowspan="2">4～16 歳未満</td><td>50 kg 以上</td><td>1000 mg/日、2000 mg/日、又は 3000 mg/日</td></tr>
<tr><td>50 kg 未満</td><td>20 mg/kg/日、40 mg/kg/日、又は 60 mg/kg/日</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.2.2-1　治験方法の概略（続き）

<table>
<tr><th colspan="2">項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験薬、投与量及び投与方法（続き）</td><td></td><td>表 2　ドライシロップから錠剤への剤形変更時の 1 日用量変換表（1 日 2 回服用）
<table>
<tr><th>体重／相当用量</th><th>20 mg/kg/日</th><th>40 mg/kg/日</th><th>60 mg/kg/日</th></tr>
<tr><td>20～30 kg 未満</td><td>250 mg 錠×2</td><td>250 mg 錠×4
又は
500 mg 錠×2</td><td>250 mg 錠×6
又は
250 mg 錠×2、500 mg 錠×2</td></tr>
<tr><td>30～40 kg 未満</td><td>250 mg 錠×2</td><td>250 mg 錠×6
又は
250 mg 錠×2、500 mg 錠×2</td><td>250 mg 錠×8
又は
500 mg 錠×4</td></tr>
<tr><td>40～50 kg 未満</td><td>250 mg 錠×4
又は
500 mg 錠×2</td><td>250 mg 錠×8
又は
500 mg 錠×4</td><td>250 mg 錠×10
又は
250 mg 錠×2、500 mg 錠×4</td></tr>
<tr><td>50 kg 以上</td><td>250 mg 錠×4
又は
500 mg 錠×2</td><td>250 mg 錠×8
又は
500 mg 錠×4</td><td>250 mg 錠×12
又は
500 mg 錠×6</td></tr>
</table>
・減量中止期間（6 週間）
減量期間（4 週間）及び後観察期間（2 週間）から成る。
試験を中止する被験者は 2 週間ごとに 20 mg/kg/日又は 1000 mg/日ずつ減量した。治験薬の最終投与から 2 週間後に後観察のための最終来院日を設定した。

(3)　ドライシロップの服用方法
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、可能であれば、服用後にコップ 1 杯の水を飲むようにした。</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。
・評価期間（強直間代発作に係る承認時又は開発中止まで）
・減量中止期間（6 週間：減量期間 4 週間 + 後観察期間 2 週間）</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>安全性</td><td>(1)　主要評価項目
治験期間（評価期間 + 減量中止期間）における有害事象の発現率
(2)　副次評価項目
治験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の発現率
(3)　その他の評価項目
1)　有害事象（重症度、治験薬との因果関係、重篤度、中止に至った有害事象、発現期間）
2)　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（重症度、重篤度、中止に至った治験薬との因果関係が否定できない有害事象、発現期間）
3)　臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）
4)　12 誘導心電図
5)　バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）、体重、身長</td></tr>
<tr><td></td><td>有効性</td><td>(1)　評価項目
評価期間における先行試験（N01159 試験、N01363 試験）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
(2)　その他の評価項目
1)　評価期間における 12 週ごとの週あたりの強直間代発作回数
2)　評価期間における先行試験の併合観察期間からの 12 週ごとの、週あたりの強直間代発作回数減少率
3)　評価期間における 12 週ごとの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先行試験の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 12 週ごとの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先行試験の併合観察期間に比べて 75%以上減少した被験者の割合）
5)　本試験開始時から継続して発作が消失した被験者数の、評価期間における 12 週ごとの累積率
6)　本試験における 12 週間以上の全発作消失被験者の割合</td></tr>
</table>

表 2.7.6.2.2-1　治験方法の概略（続き）

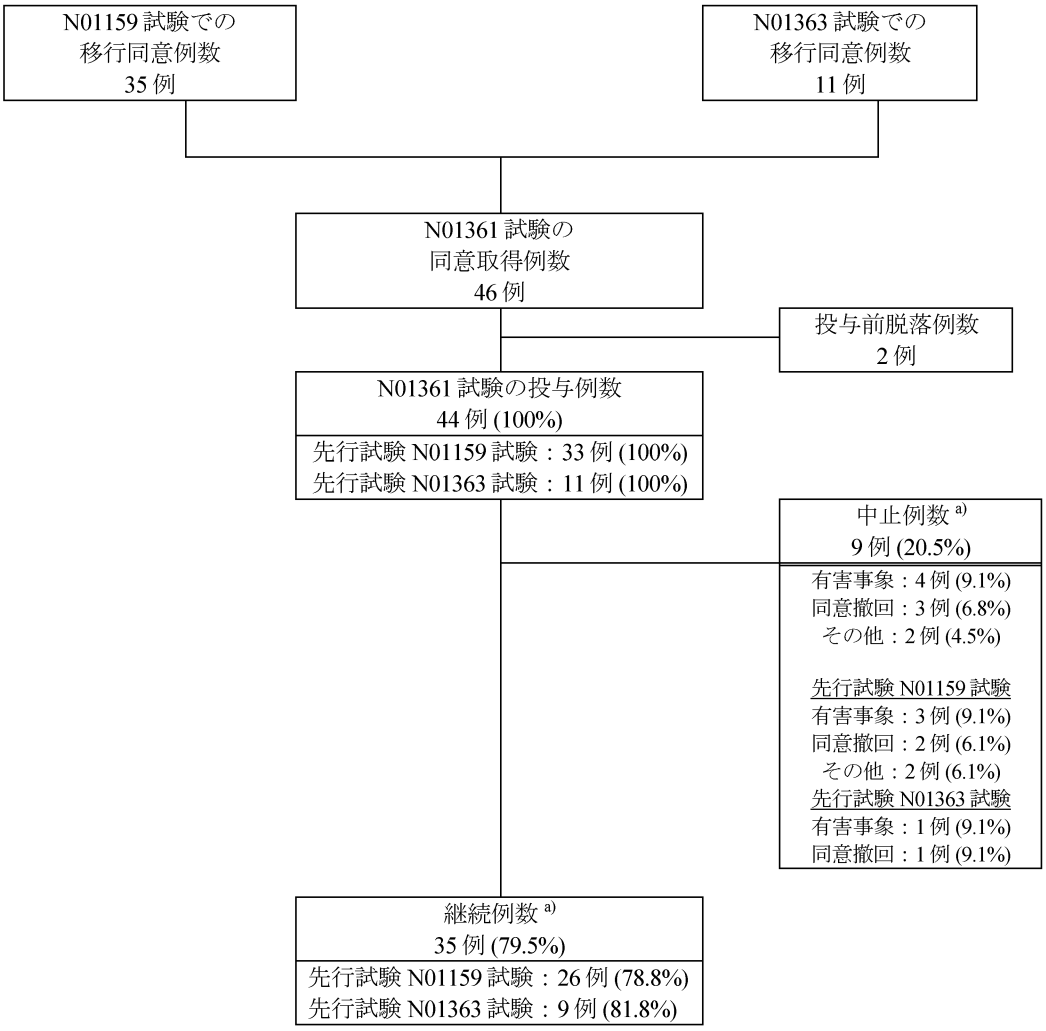
項目	内容
統計解析方法	(1)　解析対象集団 解析対象集団を以下のように定義した。 Safety Set（SS）：本試験で治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者集団 Full Analysis Set（FAS）：SS のサブセットであり、有効性解析として先行試験の併合観察期間及び評価期間で評価可能な強直間代発作回数が得られ、かつ、重大な GCP 違反のない被験者集団 (2)　解析方法 ・カテゴリカル変数は被験者数とその割合を計算し、連続変数は要約統計量［評価例数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値、第 1 四分位点（Q1）及び第 3 四分位点（Q3）］を算出した。 ・本試験のベースラインは、先行試験（N01159 試験及び N01363 試験）のベースラインを使用した。 1)　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 17.0 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1)]を用いて評価した。12 誘導心電図では、治験責任医師又は治験分担医師が正異判定し、臨床的に問題がある場合にはその内容を記録した。 2)　有効性 解析対象集団は FAS とした。 すべてのカテゴリカル変数は被験者数とその割合を計算し、連続変数は要約統計量を算出した。更に、週あたりの強直間代発作回数の中央値、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、レスポンダーレート及び全発作消失被験者の割合では 95%信頼区間も算出した。いずれの場合も、評価期間を通じて 12 週間隔で解析した。 本試験開始時から継続して強直間代発作が消失した被験者数の累積率は、Kaplan-Meier 法を用いて、12 週間隔で推定した。
治験責任医師	34 名
治験実施医療機関	34 医療機関（日本）
公表文献	なし
治験実施期間	2011 年 6 月～継続中 本報告内容は[redacted]年[redacted]月[redacted]日をデータカットオフ日とした中間解析に拠る。

注1) 社内資料：UCB Guidance Document. Clinical and laboratory possibly clinically significant treatment emergent criteria for clinical development programs in TA CNS (2012).

（1） 被験者の内訳

本試験の被験者の内訳を図 2.7.6.2.2-1 に示した。

本試験の同意取得は 46 例（N01159 試験での移行同意例数は 35 例、N01363 試験での移行同意例数は 11 例）から得られた。そのうち 2 例（それぞれ 2 例、0 例）は先行試験完了前に有害事象により先行試験を中止し、本試験の参加同意を撤回したため、本試験の治験薬投与には至らなかった。本試験で治験薬が投与された被験者は 44 例（それぞれ 33 例、11 例）であり、そのうちデータカットオフ時点で 9 例（それぞれ 7 例、2 例）が試験を中止し、35 例（それぞれ 26 例、9 例）が継続中であった。



a) データカットオフ時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の例数
N01361 試験中間報告書（5.3.5.2.2）Figure 7-1

図 2.7.6.2.2-1 被験者の内訳

本試験の中止理由の内訳を表 2.7.6.2.2-2 に示した。

試験を中止した被験者は全体で 44 例中 9 例（20.5%）であった。最も多かった中止理由は「有害事象」（4 例 9.1%）であり、次いで「同意撤回」（3 例 6.8%）が多かった。

N01159 試験から移行した被験者では、試験を中止した被験者は 33 例中 7 例（21.2%）であった。最も多かった中止理由は「有害事象」（3 例 9.1%）であり、次いで「同意撤回」（2 例 6.1%）であった。その他の中止理由が 2 例に認められ、その内訳は 1 例が中止基準（治験開始後に被験者が有効性及び安全性の観点から不適格であることが判明した場合、試験を中止すること）に該当したため、もう 1 例が転居のためであった。

N01363 試験から移行した被験者では、試験を中止した被験者は 11 例中 2 例（18.2%）であり、中止理由は「有害事象」及び「同意撤回」（各 1 例 9.1%）であった。

表 2.7.6.2.2-2　中止理由の内訳：SS

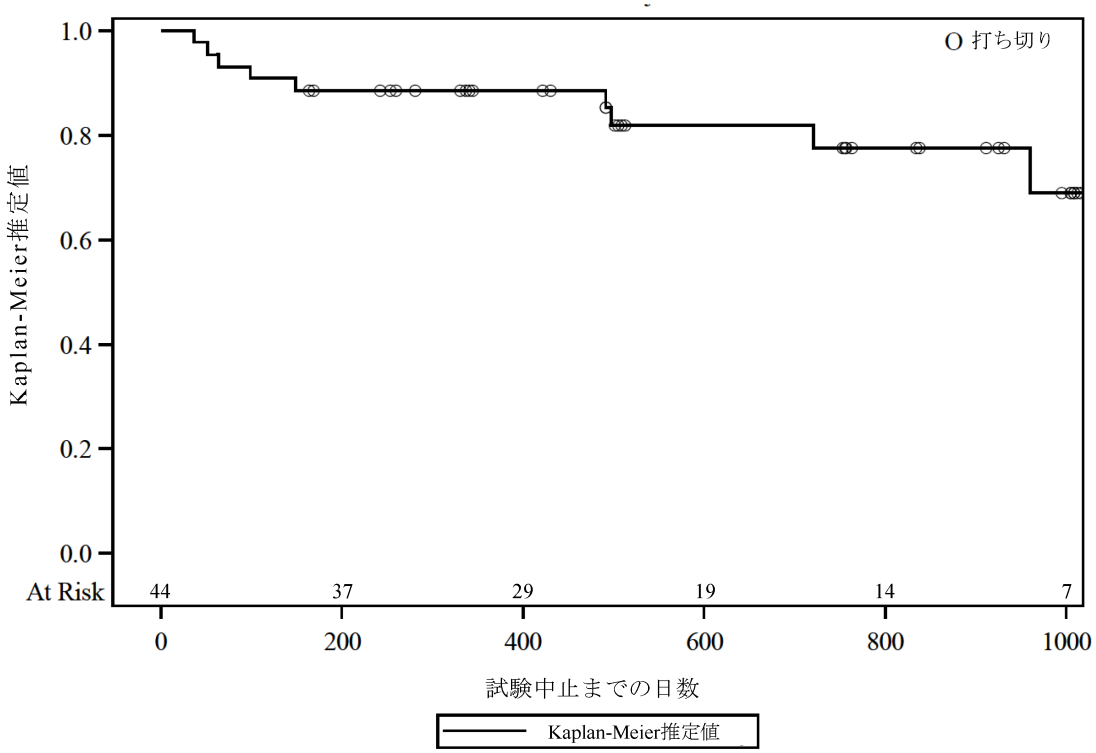
	先行試験 N01159 試験 (N=33)	先行試験 N01363 試験 (N=11)	全体 (N=44)
中止例	7 (21.2)	2 (18.2)	9 (20.5)
中止理由			
有害事象	3 (9.1)	1 (9.1)	4 (9.1)
同意撤回	2 (6.1)	1 (9.1)	3 (6.8)
その他 [a)]	2 (6.1)	0	2 (4.5)
Week 24 完了例	31 (93.9)	11 (100)	42 (95.5)
Week 48 完了例	24 (72.7)	10 (90.9)	34 (77.3)
継続例	26 (78.8)	9 (81.8)	35 (79.5)

例数 (%)
データカットオフ時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の中間解析結果
a)　その他の中止理由の内訳：中止基準に該当（1 例）、転居（1 例）
N01361 試験中間報告書（5.3.5.2.2）Table 1.3、Listing 1.3

同意取得例 46 例を対象に試験中止までの日数を示した Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.2.2-2（全体）及び図 2.7.6.2.2-3（先行試験別）に示した。

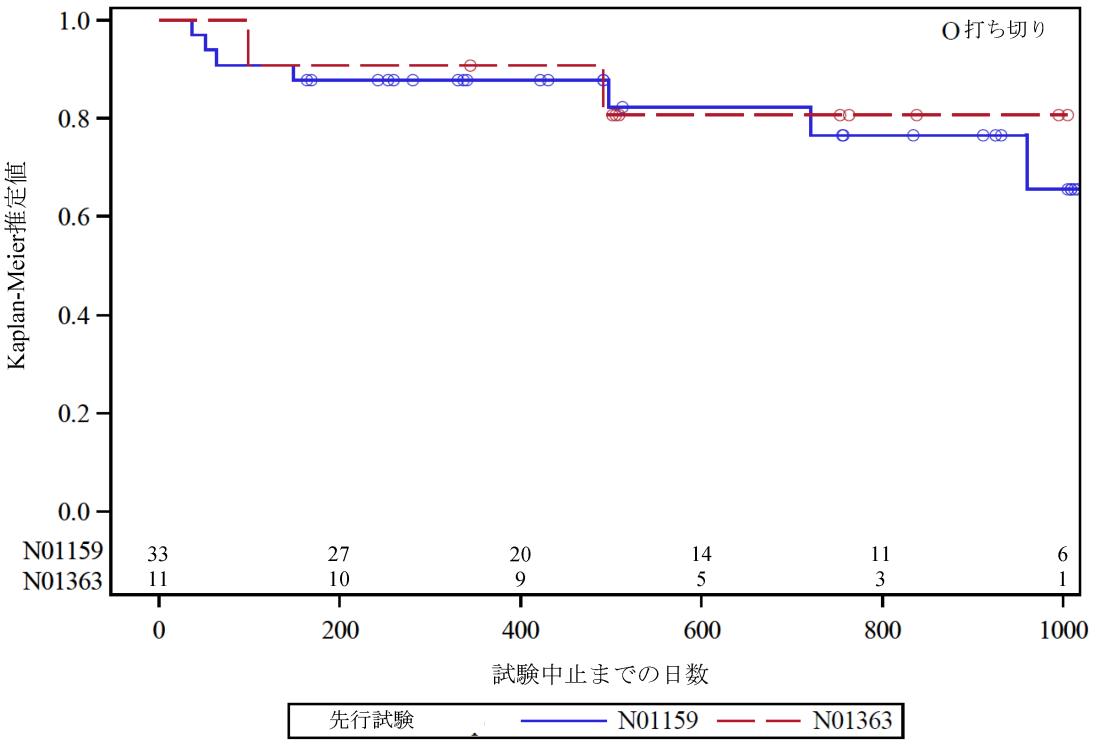
本試験でレベチラセタムが投与された被験者の 1 年時点での Kaplan-Meier 推定値（試験継続率）は約 90%であった。7 例の被験者はデータカットオフ日までのレベチラセタム投与期間が 1000 日を超えており、1000 日時点での Kaplan-Meier 推定値は約 70%であった。

N01159 試験から移行した被験者及び N01363 試験から移行した被験者の結果は、全体の結果と同様であった。



データカットオフ時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の中間解析結果
同意取得例 46 例のうち 2 例は本試験で治験薬が投与されなかったため、本図から除外した
N01361 試験中間報告書（5.3.5.2.2）Figure 1.1

図 2.7.6.2.2-2　試験中止までの日数（同意取得例）



データカットオフ時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の中間解析結果
同意取得例 46 例のうち 2 例は本試験で治験薬が投与されなかったため、本図から除外した
N01361 試験中間報告書（5.3.5.2.2）Figure 1.2

図 2.7.6.2.2-3　先行試験別の試験中止までの日数（同意取得例）

登録された 44 例全例を SS とした。FAS は 43 例であり、1 例が除外された。この 1 例（被験者番号[redacted] では、先行試験（N01159 試験）の併合観察期間で認められた発作が強直間代発作でなかったことが N01361 試験開始後に判明したため、FAS から除外された。なお、本被験者は中止基準の 1 つ（試験開始後に被験者が有効性及び安全性の観点から不適格であることが判明した場合、試験を中止すること）に該当したため、試験を中止した。

本試験の選択基準の 1 つに「先行試験（N01159 試験、N01363 試験）を完了した被験者、又は、N01159 試験を効果不十分で、早期中止した被験者」とあるが、5 例が N01159 試験を完了せず、N01361 試験に移行した。これら 5 例の被験者は、N01159 試験で盲検性担保に関わる問題が発生したため、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の意見に従った、N01159 試験の有効性解析から除外された被験者であった。しかし、UCB 社は、N01159 試験の盲検性担保に関わる問題が本試験の実施や評価の妨げにはならず、治験実施計画書からの重要な逸脱ではないと判断したため、これら 5 例の本試験への参加は適格と判断した。

（2） 被験者背景

SS を対象とした人口統計学的特性を表 2.7.6.2.2-3 に示した。

全体の年齢（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は 26.1 ± 13.9 歳、体重は 54.57 ± 20.19 kg、身長は 154.04 ± 22.79 cm、BMI は 21.88 ± 4.58 kg/m^2 であった。性別は男性が 28 例（63.6%）及び女性が 16 例（36.4%）であった。

N01159 試験から移行した被験者の年齢は 31.7 ± 11.2 歳（範囲：17～66 歳）、体重は 62.89 ± 13.25 kg、身長は 164.02 ± 9.46 cm、BMI は 23.25 ± 3.91 kg/m^2 であった。性別は男性 21 例（63.6%）及び女性が 12 例（36.4%）であった。

N01363 試験から移行した被験者の年齢は 9.2 ± 4.2 歳（範囲：4～15 歳）、体重は 29.61 ± 16.67 kg、身長は 124.10 ± 25.14 cm、BMI は 17.77 ± 4.08 kg/m^2 であった。性別は男性が 7 例（63.6%）及び女性が 4 例（36.4%）であった。

表 2.7.6.2.2-3　人口統計学的特性（先行試験開始時）：SS

		先行試験 N01159 試験 (N=33)	先行試験 N01363 試験 (N=11)	全体 (N=44)
年齢 (歳)	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値	31.7 ± 11.2 30.0 17 – 66	9.2 ± 4.2 9.0 4 – 15	26.1 ± 13.9 26.0 4 – 66
年齢分類 例数 (%)	16 歳未満 16～65 歳未満 65 歳以上	0 32 (97.0) 1 (3.0)	11 (100) 0 0	11 (25.0) 32 (72.7) 1 (2.3)
性別 例数 (%)	男性 女性	21 (63.6) 12 (36.4)	7 (63.6) 4 (36.4)	28 (63.6) 16 (36.4)
民族 例数 (%)	日本人	33 (100)	11 (100)	44 (100)
体重 (kg)	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値	62.89 ± 13.25 64.00 44.4 – 89.7	29.61 ± 16.67 22.40 11.7 – 60.7	54.57 ± 20.19 57.70 11.7 – 89.7
身長 (cm)	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値	164.02 ± 9.46 163.00 150.6 ± 181.5	124.10 ± 25.14 122.70 85 ± 157.3	154.04 ± 22.79 157.70 85 ± 181.5
BMI (kg/m^2)	平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値	23.25 ± 3.91 23.14 16.8 – 31.5	17.77 ± 4.08 17.00 12.8 – 25.0	21.88 ± 4.58 21.21 12.8 – 31.5

N01361 試験中間報告書（5.3.5.2.2）Table 3.1

SS を対象としたてんかん病歴を表 2.7.6.2.2-4 に示した。

全体では、てんかんの発症年齢（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は 11.22 ± 9.92 歳であり、てんかん罹病期間は 15.37 ± 12.56 年であった。

N01159 試験から移行した被験者のてんかんの発症年齢は 13.20 ± 10.29 歳であり、てんかん罹病期間は 19.01 ± 12.37 年であった。

N01363 試験から移行した被験者のてんかんの発症年齢は 5.28 ± 5.72 歳であり、てんかん罹病期間は 4.44 ± 3.76 年であった。

表 2.7.6.2.2-4　てんかん病歴（先行試験開始時）：SS

		先行試験 N01159 試験 (N=33)	先行試験 N01363 試験 (N=11)	全体 (N=44)
発症年齢 a) (歳)	例数 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値	33 13.20 ± 10.29 11.93 0.1 – 37.1	11 5.28 ± 5.72 1.81 0.1 – 15.3	44 11.22 ± 9.92 10.02 0.1 – 37.1
てんかん罹病期間 (年)	例数 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値	33 19.01 ± 12.37 18.29 0.3 – 43.8	11 4.44 ± 3.76 4.30 0.2 – 11.8	44 15.37 ± 12.56 12.33 0.2 – 43.8

a)　てんかんと診断された時の年齢

N01361 試験中間報告書（5.3.5.2.2）Table 4.1

SS を対象としたてんかんの疾患特性を表 2.7.6.2.2-5 に示した。

全体では、ほとんどの被験者（41 例 93.2%）のてんかん病因は不明であった。てんかん病因が特定された被験者は 3 例（先天異常、頭部外傷、脳感染の各 1 例 2.3%）であった。てんかん症候群

の分類では、全般てんかん及び症候群が 36 例（81.8%）であり、そのうち 24 例（54.5%）が特発性全般てんかん、12 例（27.3%）が症候性全般てんかんであった。てんかん発作型分類では、N01159 試験から移行した 1 例（被験者番号[redacted] を除く全例が先行試験開始前に強直間代発作の発現を経験していた。

N01159 試験から移行した被験者では、ほとんどの被験者（32 例 97.0%）のてんかん病因は不明であった。てんかん病因が特定された被験者は 1 例（頭部外傷の 1 例 3.0%）であった。てんかん症候群の分類では、全般てんかん及び症候群が 26 例（78.8%）であり、そのうち 21 例（63.6%）が特発性全般てんかん、5 例（15.2%）が症候性全般てんかんであった。てんかん発作型分類では、1 例（被験者番号[redacted] を除く全例が先行試験開始前に強直間代発作の発現を経験していた。

N01363 試験から移行した被験者では、ほとんどの被験者（9 例 81.8%）のてんかん病因は不明であった。てんかん病因が特定された被験者は 2 例（先天異常、脳感染の各 1 例 9.1%）であった。てんかん症候群の分類では、全般てんかん及び症候群が 10 例（90.9%）であり、そのうち 3 例（27.3%）が特発性全般てんかん、7 例（63.6%）が症候性全般てんかんであった。てんかん発作型分類では、全例が先行試験開始前に強直間代発作の発現を経験していた。

表 2.7.6.2.2-5　てんかんの疾患特性（先行試験開始時）：SS

	先行試験 N01159 試験 (N=33)	先行試験 N01363 試験 (N=11)	全体 (N=44)
てんかん病因			
不明	32 (97.0)	9 (81.8)	41 (93.2)
先天異常	0	1 (9.1)	1 (2.3)
頭部外傷	1 (3.0)	0	1 (2.3)
脳感染	0	1 (9.1)	1 (2.3)
てんかん症候群の分類			
局在関連性（焦点性、局所性、部分性）てんかん及び症候群	1 (3.0)	0	1 (2.3)
症候性	1 (3.0)	0	1 (2.3)
全般てんかん及び症候群	26 (78.8)	10 (90.9)	36 (81.8)
特発性	21 (63.6)	3 (27.3)	24 (54.5)
症候性	5 (15.2)	7 (63.6)	12 (27.3)
焦点性か全般性か決定できないてんかん及び症候群	6 (18.2)	1 (9.1)	7 (15.9)
全般発作と焦点発作を併有するてんかん	4 (12.1)	1 (9.1)	5 (11.4)
明確な全般性あるいは焦点性のいずれの特徴も欠くてんかん	2 (6.1)	0	2 (4.5)
過去に経験したてんかん発作型分類			
部分発作	7 (21.2)	2 (18.2)	9 (20.5)
単純部分発作	1 (3.0)	0	1 (2.3)
複雑部分発作	7 (21.2)	2 (18.2)	9 (20.5)
二次性全般化発作	4 (12.1)	1 (9.1)	5 (11.4)
全般発作	32 (97.0)	11 (100)	43 (97.7)
欠神発作	2 (6.1)	1 (9.1)	3 (6.8)
非定型欠神発作	3 (9.1)	0	3 (6.8)
ミオクロニー発作	8 (24.2)	2 (18.2)	10 (22.7)
間代発作	6 (18.2)	0	6 (13.6)
強直発作	8 (24.2)	4 (36.4)	12 (27.3)
強直間代発作	32 (97.0)	11 (100)	43 (97.7)
脱力発作	4 (12.1)	1 (9.1)	5 (11.4)
分類不能のてんかん発作	3 (9.1)	0	3 (6.8)

例数 (%)

N01361 試験中間報告書（5.3.5.2.2）Table 4.2、Table 4.3、Table 4.4

SS を対象とした先行試験の併合観察期間におけるてんかんの発作回数及び分類を表 2.7.6.2.2-6 に示した。

全体では、N01159 試験から移行した 1 例（被験者番号[redacted]）を除く全例が、先行試験の併合観察期間に強直間代発作を発現した。先行試験の併合観察期間における全発作回数の中央値は 6.5 回、範囲は 3～295 回であった。

N01159 試験から移行した被験者では、1 例（被験者番号[redacted]）を除く全例の先行試験の併合観察期間における全発作回数の中央値は 5.0 回、範囲は 3～61 回であった。

N01363 試験から移行した被験者では、先行試験の併合観察期間における全発作回数の中央値は 15.0 回、範囲は 4～295 回であった。

表 2.7.6.2.2-6　てんかんの発作回数及び分類（先行試験の併合観察期間）：SS

	先行試験 N01159 試験 (N=33)	先行試験 N01363 試験 (N=11)	全体 (N=44)
先行試験の併合観察期間の全発作回数			
例数	33	11	44
平均値 ± 標準偏差	9.1 ± 10.6	51.0 ± 86.9	19.5 ± 46.7
中央値	5.0	15.0	6.5
最小値 – 最大値	3 – 61	4 – 295	3 – 295
先行試験の併合観察期間に発現したてんかんの分類 [a]　例数 (%)			
全般発作	32 (97.0)	11 (100)	43 (97.7)
欠神発作	2 (6.1)	0	2 (4.5)
非定型欠神発作	1 (3.0)	0	1 (2.3)
ミオクロニー発作	2 (6.1)	0	2 (4.5)
間代発作	0	0	0
強直発作	5 (15.2)	3 (27.3)	8 (18.2)
強直間代発作	32 (97.0)	11 (100)	43 (97.7)
脱力発作	2 (6.1)	1 (9.1)	3 (6.8)
その他	5 (15.2)	0	5 (11.4)

a)　重複例あり
N01361 試験中間報告書（5.3.5.2.2）Table 4.5

SS を対象として、治験薬投与期間中に併用した抗てんかん薬を表 2.7.6.2.2-7 に示した。

44 例全例が 1 剤以上の抗てんかん薬を併用した。

全体では、最も多く併用された抗てんかん薬はバルプロ酸（バルプロ酸ナトリウム 27 例 61.4%、バルプロ酸 3 例 6.8%）であり、次いでラモトリギン（11 例 25.0%）が多かった。

N01159 試験から移行した被験者では、最も多く併用された抗てんかん薬はバルプロ酸（バルプロ酸ナトリウム 21 例 63.6%）であり、次いでカルバマゼピン及びフェニトイン（各 7 例 21.2%）が多かった。

N01363 試験から移行した被験者では、最も多く併用された抗てんかん薬はバルプロ酸（バルプロ酸ナトリウム 6 例 54.5%、バルプロ酸 3 例 27.3%）であり、次いでラモトリギン（5 例 45.5%）が多かった。

表 2.7.6.2.2-7　治験薬投与期間の併用抗てんかん薬：SS

	先行試験 N01159 試験 (N=33)	先行試験 N01363 試験 (N=11)	全体 (N=44)
1 剤以上の抗てんかん薬を併用した被験者	33 (100)	11 (100)	44 (100)
併用抗てんかん薬の種類			
バルプロ酸			
バルプロ酸ナトリウム	21 (63.6)	6 (54.5)	27 (61.4)
バルプロ酸	0	3 (27.3)	3 (6.8)
ラモトリギン	6 (18.2)	5 (45.5)	11 (25.0)
カルバマゼピン	7 (21.2)	2 (18.2)	9 (20.5)
クロバザム	4 (12.1)	3 (27.3)	7 (15.9)
フェニトイン	7 (21.2)	0	7 (15.9)
フェノバルビタール	6 (18.2)	0	6 (13.6)
クロナゼパム	5 (15.2)	0	5 (11.4)
レベチラセタム[a)]	4 (12.1)	1 (9.1)	5 (11.4)
トピラマート	4 (12.1)	1 (9.1)	5 (11.4)
ゾニサミド	4 (12.1)	1 (9.1)	5 (11.4)

例数 (%)
データカットオフ時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の中間解析結果
a)　治験薬投与中止後の後観察期間にレベチラセタム市販薬が投与された
N01361 試験中間報告書（5.3.5.2.2）Table 6.2

（3）　安全性

1）　曝露状況

レベチラセタムの投与期間を表 2.7.6.2.2-8 に、レベチラセタムの平均 1 日投与量を表 2.7.6.2.2-9 に示した。

全体では、期間全体（評価期間＋減量期間）のレベチラセタム投与期間（平均値±標準偏差、以下同様）は 572.4±329.7 日であり、平均 1 日投与量は 2095.14±873.62 mg/日であった。総期間は 69.1 患者年であった。

N01159 試験から移行した被験者では、期間全体（評価期間＋減量期間）のレベチラセタム投与期間は 557.3±347.6 日であり、平均 1 日投与量は 2232.22±880.19 mg/日であった。総期間は 50.4 患者年であった。

N01363 試験から移行した被験者では、期間全体（評価期間＋減量期間）のレベチラセタム投与期間は 617.5±279.0 日であり、平均 1 日投与量は 1683.92±744.73 mg/日であった。総期間は 18.6 患者年であった。

表 2.7.6.2.2-8　レベチラセタムの投与期間：SS

		先行試験 N01159 試験 (N=33)	先行試験 N01363 試験 (N=11)	全体 (N=44)
期間全体 (評価期間＋減量期間)	例数 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値 総期間 (患者年)	33 557.3 ± 347.6 490.0 35 – 1092 50.4	11 617.5 ± 279.0 508.0 98 – 1004 18.6	44 572.4 ± 329.7 502.0 35 – 1092 69.1
評価期間	例数 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値 総期間 (患者年)	33 557.1 ± 347.9 490.0 28 – 1092 50.4	11 616.5 ± 281.1 508.0 87 – 1004 18.6	44 572.0 ± 330.4 502.0 28 – 1092 69.0
減量期間	例数 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値 総期間 (患者年)	1 7.0 7.0 7 – 7 0.0	1 11.0 11.0 11 – 11 0.0	2 9.0 ± 2.8 9.0 7 – 11 0.1

単位：日
データカットオフ時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の中間解析結果
N01361 試験中間報告書（5.3.5.2.2）Table 9.1

表 2.7.6.2.2-9　レベチラセタムの平均 1 日投与量：SS

		先行試験 N01159 試験 (N=33)	先行試験 N01363 試験 (N=11)	全体 (N=44)
期間全体 (評価期間＋減量期間)	例数 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値	33 2232.22 ± 880.19 2701.60 850 – 3000	11 1683.92 ± 744.73 1505.30 766.7 – 2911.6	44 2095.14 ± 873.62 2351.50 766.7 – 3000
評価期間	例数 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値	33 2242.61 ± 883.90 2714.30 850 – 3000	11 1699.23 ± 760.93 1505.30 766.7 – 2911.6	44 2106.76 ± 879.05 2480.10 766.7 – 3000
減量期間	例数 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値 – 最大値	1 1000.00 1000.00 1000 – 1000	1 1000.00 1000.00 1000 – 1000	2 1000.00 1000.00 1000 – 1000

単位：mg/日。N01363 試験から移行した被験者の平均 1 日投与量の単位を mg/kg/日から mg/日に変換した
データカットオフ時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の中間解析結果
N01361 試験中間報告書（5.3.5.2.2）Table 9.3

2）　有害事象

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

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