### i) 本試験開始前の有害事象（先行試験で発現し、本試験の投与開始時点でも継続していた有害事象）

先行試験で発現し、本試験の投与開始時点でも継続していた有害事象を本試験開始前の有害事象とした。

本試験開始前の有害事象を表 2.7.6.2.2-10 に示した。

全体では、本試験開始前の有害事象は 44 例中 15 例（34.1%）に認められた。発現率 2%以上の有害事象は傾眠（4 例 9.1%）であった。

N01159 試験から移行した被験者では、本試験開始前の有害事象は 33 例中 11 例（33.3%）に認められた。発現率 2%以上の有害事象は傾眠（2 例 6.1%）であった。

N01363 試験から移行した被験者では、本試験開始前の有害事象は 11 例中 4 例（36.4%）に認められた。発現率 2%以上の有害事象は傾眠（2 例 18.2%）であった。

**表 2.7.6.2.2-10　有害事象（本試験開始前）[a)]：SS**

| 器官別大分類<br>基本語 | 先行試験<br>N01159 試験<br>(N=33) | 先行試験<br>N01363 試験<br>(N=11) | 全体<br>(N=44) |
|---|---|---|---|
| 本試験開始前の有害事象 [a)]発現例数 | 11 (33.3) | 4 (36.4) | 15 (34.1) |
| 眼障害 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 霧視 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 胃腸障害 | 2 (6.1) | 1 (9.1) | 3 (6.8) |
| 便秘 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 齲歯 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.3) |
| 胃炎 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 感染症および寄生虫症 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 鼻咽頭炎 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 臨床検査 | 3 (9.1) | 0 | 3 (6.8) |
| 薬物濃度増加 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 好中球数減少 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 血小板数減少 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 体重減少 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 神経系障害 | 3 (9.1) | 2 (18.2) | 5 (11.4) |
| 傾眠 | 2 (6.1) | 2 (18.2) | 4 (9.1) |
| 緊張性頭痛 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 精神障害 | 2 (6.1) | 0 | 2 (4.5) |
| 不眠症 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 社交恐怖症 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 腎および尿路障害 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 腎結石症 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 腎嚢胞 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 咳嗽 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (3.0) | 1 (9.1) | 2 (4.5) |
| ざ瘡 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 過剰肉芽組織 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.3) |

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 17.0
a)　先行試験で発現し、本試験の治験薬投与開始時点でも継続していた有害事象
N01361 試験中間報告書（5.3.5.2.2）Table 10.3

### ii)　本試験開始後の有害事象発現例数の概要

本試験開始後（評価期間＋減量期間＋後観察期間）に発現した有害事象発現例数の概要を期間別に表 2.7.6.2.2-11 に示した。

本試験開始後の有害事象は全体で 44 例中 41 例（93.2%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 17 例（38.6%）に認められた。死亡は報告されなかった。重篤な有害事象が認められた被験者は 9 例（20.5%）であり、治験薬の投与中止に至った有害事象は 4 例（9.1%）であった。

N01159 試験から移行した被験者では、本試験開始後の有害事象は 33 例中 30 例（90.9%）に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 14 例（42.4%）に認められた。死亡は報告されなかった。重篤な有害事象が認められた被験者は 7 例（21.2%）であり、治験薬の投与中止に至った有害事象は 3 例（9.1%）であった。

N01363 試験から移行した被験者では、本試験開始後の有害事象は 11 例全例に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 3 例（27.3%）に認められた。死亡は報告されなかった。重篤な有害事象が認められた被験者は 2 例（18.2%）であり、治験薬の投与中止に至った有害事象は 1 例（9.1%）であった。

**表 2.7.6.2.2-11　有害事象発現例数の概要（本試験開始後）：SS**

| | 先行試験<br>N01159 試験<br>(N=33) | 先行試験<br>N01363 試験<br>(N=11) | 全体<br>(N=44) |
|---|---|---|---|
| 期間全体 (評価期間＋減量期間＋後観察期間) | | | |
| 例数 | 33 | 11 | 44 |
| 有害事象 | 30 (90.9) | 11 (100) | 41 (93.2) |
| 因果関係が否定できない有害事象 | 14 (42.4) | 3 (27.3) | 17 (38.6) |
| 死亡 | 0 | 0 | 0 |
| 重篤な有害事象 | 7 (21.2) | 2 (18.2) | 9 (20.5) |
| 治験薬の投与中止に至った有害事象 | 3 (9.1) | 1 (9.1) | 4 (9.1) |
| 評価期間 | | | |
| 例数 | 33 | 11 | 44 |
| 有害事象 | 30 (90.9) | 11 (100) | 41 (93.2) |
| 因果関係が否定できない有害事象 | 14 (42.4) | 3 (27.3) | 17 (38.6) |
| 死亡 | 0 | 0 | 0 |
| 重篤な有害事象 | 6 (18.2) | 2 (18.2) | 8 (18.2) |
| 治験薬の投与中止に至った有害事象 | 3 (9.1) | 1 (9.1) | 4 (9.1) |
| 減量期間 | | | |
| 例数 | 1 | 1 | 2 |
| 有害事象 | 0 | 0 | 0 |
| 因果関係が否定できない有害事象 | 0 | 0 | 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 |
| 後観察期間 | | | |
| 例数 | 7 | 2 | 9 |
| 有害事象 | 4 (57.1) | 1 (50.0) | 5 (55.6) |
| 因果関係が否定できない有害事象 | 0 | 0 | 0 |
| 死亡 | 0 | 0 | 0 |
| 重篤な有害事象 | 1 (14.3) | 1 (50.0) | 2 (22.2) |
| 治験薬の投与中止に至った有害事象 | 0 | 0 | 0 |

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
N01361 試験中間報告書（5.3.5.2.2）Table 10.1、Table 10.2

### iii)　比較的よくみられる有害事象

本試験開始後に認められた有害事象を表 2.7.6.2.2-12 に示した。

全体で発現率 10%以上の有害事象は鼻咽頭炎（28 例 63.6%）、痙攣（10 例 22.7%）、齲歯（8 例 18.2%）、インフルエンザ、頭痛（各 7 例 15.9%）、下痢、挫傷、傾眠（各 6 例 13.6%）、便秘、擦過傷（各 5 例 11.4%）であった。

N01159 試験から移行した被験者では、最も発現率の高い有害事象は鼻咽頭炎（20 例 60.6%）であり、次いで下痢、挫傷、頭痛、傾眠（各 6 例 18.2%）が高かった。

N01363 試験から移行した被験者では、最も発現率の高い有害事象は鼻咽頭炎（8 例 72.7%）であり、次いで痙攣（7 例 63.6%）及びインフルエンザ（4 例 36.4%）の順であった。

**表 2.7.6.2.2-12　有害事象（本試験開始後）：SS**

| 器官別大分類<br>基本語 | 先行試験<br>N01159 試験<br>(N=33) | 先行試験<br>N01363 試験<br>(N=11) | 全体<br>(N=44) |
|---|---|---|---|
| 有害事象発現例数 | 30 (90.9) | 11 (100) | 41 (93.2) |
| 耳および迷路障害 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.3) |
| 回転性めまい | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.3) |
| 眼障害 | 1 (3.0) | 1 (9.1) | 2 (4.5) |
| 眼乾燥 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 眼脂 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.3) |
| 胃腸障害 | 14 (42.4) | 7 (63.6) | 21 (47.7) |
| 齲歯 | 5 (15.2) | 3 (27.3) | 8 (18.2) |
| 下痢 | 6 (18.2) | 0 | 6 (13.6) |
| 便秘 | 4 (12.1) | 1 (9.1) | 5 (11.4) |
| 嘔吐 | 1 (3.0) | 3 (27.3) | 4 (9.1) |
| 口唇炎 | 2 (6.1) | 0 | 2 (4.5) |
| 口内炎 | 1 (3.0) | 1 (9.1) | 2 (4.5) |
| 腹痛 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 腸炎 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.3) |
| 胃炎 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 歯肉増殖 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 過敏性腸症候群 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 口唇びらん | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 6 (18.2) | 2 (18.2) | 8 (18.2) |
| 発熱 | 2 (6.1) | 2 (18.2) | 4 (9.1) |
| 胸痛 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 歩行障害 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 肉芽腫 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 局所腫脹 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 肝胆道系障害 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 肝機能異常 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 感染症および寄生虫症 | 22 (66.7) | 10 (90.9) | 32 (72.7) |
| 鼻咽頭炎 | 20 (60.6) | 8 (72.7) | 28 (63.6) |
| インフルエンザ | 3 (9.1) | 4 (36.4) | 7 (15.9) |
| 結膜炎 | 1 (3.0) | 2 (18.2) | 3 (6.8) |
| 胃腸炎 | 2 (6.1) | 1 (9.1) | 3 (6.8) |
| 中耳炎 | 1 (3.0) | 2 (18.2) | 3 (6.8) |
| 気管支炎 | 0 | 2 (18.2) | 2 (4.5) |
| 肺炎 | 1 (3.0) | 1 (9.1) | 2 (4.5) |
| 歯髄炎 | 2 (6.1) | 0 | 2 (4.5) |

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
事象名：MedDRA ver. 17.0
N01361 試験中間報告書（5.3.5.2.2）Table 10.4

## 表 2.7.6.2.2-12　有害事象（本試験開始後）：SS（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | 先行試験<br>N01159 試験<br>(N=33) | 先行試験<br>N01363 試験<br>(N=11) | 全体<br>(N=44) |
|---|---|---|---|
| 感染症および寄生虫症 (続き) | | | |
| 急性副鼻腔炎 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.3) |
| ヘルペス性状湿疹 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.3) |
| 毛包炎 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| ウイルス性胃腸炎 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 神経合併症を伴う帯状疱疹感染 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| マイコプラズマ感染 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 口腔ヘルペス | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 歯周炎 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 咽頭炎 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 咽頭扁桃炎 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.3) |
| ＲＳウイルス肺炎 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 鼻炎 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 副鼻腔炎 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.3) |
| 皮膚カンジダ | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.3) |
| 上気道感染 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 水痘 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.3) |
| ウイルス性上気道感染 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 15 (45.5) | 3 (27.3) | 18 (40.9) |
| 挫傷 | 6 (18.2) | 0 | 6 (13.6) |
| 擦過傷 | 5 (15.2) | 0 | 5 (11.4) |
| 節足動物咬傷 | 1 (3.0) | 1 (9.1) | 2 (4.5) |
| 過量投与 | 2 (6.1) | 0 | 2 (4.5) |
| 創傷 | 2 (6.1) | 0 | 2 (4.5) |
| 頚椎骨折 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 耳擦過傷 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 大腿骨頚部骨折 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 足骨折 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.3) |
| 頭部損傷 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 人による咬傷 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 靱帯損傷 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 靱帯捻挫 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 四肢損傷 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 爪裂離 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 熱傷 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 創傷出血 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.3) |
| 臨床検査 | 7 (21.2) | 2 (18.2) | 9 (20.5) |
| 体重増加 | 3 (9.1) | 0 | 3 (6.8) |
| 心電図ＱＴ延長 | 0 | 2 (18.2) | 2 (4.5) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 血中トリグリセリド増加 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| Ｃ－反応性蛋白増加 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 尿量減少 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 体重減少 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 代謝および栄養障害 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 脱水 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |

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
事象名：MedDRA ver. 17.0
N01361 試験中間報告書（5.3.5.2.2）Table 10.4

## 表 2.7.6.2.2-12　有害事象（本試験開始後）：SS（続き）

| 器官別大分類<br>基本語 | 先行試験<br>N01159 試験<br>(N=33) | 先行試験<br>N01363 試験<br>(N=11) | 全体<br>(N=44) |
|---|---|---|---|
| 筋骨格系および結合組織障害 | 5 (15.2) | 1 (9.1) | 6 (13.6) |
| 四肢痛 | 2 (6.1) | 1 (9.1) | 3 (6.8) |
| 強直性脊椎炎 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 筋痙縮 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 筋骨格硬直 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 斜頸 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 乳腺腺腫 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 神経系障害 | 14 (42.4) | 7 (63.6) | 21 (47.7) |
| 痙攣 | 3 (9.1) | 7 (63.6) | 10 (22.7) |
| 頭痛 | 6 (18.2) | 1 (9.1) | 7 (15.9) |
| 傾眠 | 6 (18.2) | 0 | 6 (13.6) |
| てんかん | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 片頭痛 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 失神 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 振戦 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 妊娠、産褥および周産期の状態 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 妊娠 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 精神障害 | 5 (15.2) | 1 (9.1) | 6 (13.6) |
| 攻撃性 | 1 (3.0) | 1 (9.1) | 2 (4.5) |
| ストレス | 2 (6.1) | 0 | 2 (4.5) |
| 適応障害 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 不眠症 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 易刺激性 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 言葉もれ | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 腎および尿路障害 | 2 (6.1) | 1 (9.1) | 3 (6.8) |
| 夜間頻尿 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 蛋白尿 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 腎尿細管障害 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.3) |
| 尿閉 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 生殖系および乳房障害 | 3 (9.1) | 0 | 3 (6.8) |
| 月経困難症 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 不規則月経 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 前立腺炎 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 4 (12.1) | 3 (27.3) | 7 (15.9) |
| 咳嗽 | 3 (9.1) | 0 | 3 (6.8) |
| アレルギー性鼻炎 | 1 (3.0) | 1 (9.1) | 2 (4.5) |
| 鼻出血 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 睡眠時無呼吸症候群 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.3) |
| 喘息発作重積 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.3) |
| 上気道の炎症 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.3) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 7 (21.2) | 2 (18.2) | 9 (20.5) |
| 皮膚びらん | 3 (9.1) | 1 (9.1) | 4 (9.1) |
| 湿疹 | 3 (9.1) | 0 | 3 (6.8) |
| 皮膚嚢腫 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 紅斑 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| そう痒性皮疹 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 皮膚剥脱 | 0 | 1 (9.1) | 1 (2.3) |
| 外科および内科処置 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 人工流産 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |

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
事象名：MedDRA ver. 17.0
N01361 試験中間報告書（5.3.5.2.2）Table 10.4

### iv)　治験薬との因果関係が否定できない有害事象

本試験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表 2.7.6.2.2-13 に示した。

全体で発現率 10%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、傾眠（5 例 11.4%）であった。

N01159 試験から移行した被験者では、最も発現率の高い治験薬との因果関係が否定できない有害事象象は傾眠（5 例 15.2%）であり、その他はいずれも 1 例のみに認められた。

N01363 試験から移行した被験者では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象として認められたのは、心電図 QT 延長（2 例 18.2%）及び攻撃性（1 例 9.1%）のみであった。

**表 2.7.6.2.2-13　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（本試験開始後）：SS**

| 器官別大分類<br>基本語 | 先行試験<br>N01159 試験<br>(N=33) | 先行試験<br>N01363 試験<br>(N=11) | 全体<br>(N=44) |
|---|---|---|---|
| 因果関係が否定できない有害事象発現例数 | 14 (42.4) | 3 (27.3) | 17 (38.6) |
| 胃腸障害 | 3 (9.1) | 0 | 3 (6.8) |
| 便秘 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 下痢 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 歯肉増殖 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 (6.1) | 0 | 2 (4.5) |
| 胸痛 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 歩行障害 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 肝胆道系障害 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 肝機能異常 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 感染症および寄生虫症 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 神経合併症を伴う帯状疱疹感染 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 臨床検査 | 2 (6.1) | 2 (18.2) | 4 (9.1) |
| 心電図ＱＴ延長 | 0 | 2 (18.2) | 2 (4.5) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| Ｃ－反応性蛋白増加 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 体重増加 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 2 (6.1) | 0 | 2 (4.5) |
| 強直性脊椎炎 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 筋痙縮 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 乳腺腺腫 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 神経系障害 | 7 (21.2) | 0 | 7 (15.9) |
| 傾眠 | 5 (15.2) | 0 | 5 (11.4) |
| 頭痛 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 失神 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 精神障害 | 2 (6.1) | 1 (9.1) | 3 (6.8) |
| 攻撃性 | 1 (3.0) | 1 (9.1) | 2 (4.5) |
| 易刺激性 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 言葉もれ | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 腎および尿路障害 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |
| 蛋白尿 | 1 (3.0) | 0 | 1 (2.3) |

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
事象名：MedDRA ver. 17.0
N01361 試験中間報告書（5.3.5.2.2）Table 10.7

### v) 重症度別の有害事象

本試験開始後に認められた有害事象のほとんどの重症度は軽度又は中等度であった。高度の有害事象は全体で 3 例（6.8%）に認められ、そのうち N01159 試験から移行した被験者では 2 例（6.1%）に、N01363 試験から移行した被験者では 1 例（9.1%）に認められた。

N01159 試験から移行した被験者では、高度の有害事象として頚椎骨折（1 例）及び大腿骨頚部骨折（1 例）が認められ、N01363 試験から移行した被験者では喘息発作重積（1 例）が認められた。

### vi) 発現時期別の有害事象

発現率の高かった鼻咽頭炎及び痙攣、並びにレベチラセタム投与時に比較的よくみられる傾眠について、評価期間における発現時期別の有害事象発現率を表 2.7.6.2.2-14 に示した。

全体では、すべての有害事象発現率は評価期間を通じて一定の傾向は認められなかったが、投与開始後 1 日以上～12 週以下の発現率が 77.3%（34/44 例）と最も高かった。鼻咽頭炎及び痙攣の発現率に評価期間を通じて一定の傾向は認められなかった。傾眠は 1 日以上～12 週以下の発現率が 11.4%（5/44 例）と最も高く、その後はほとんど認められなかった。

N01159 試験から移行した被験者では、すべての有害事象発現率は評価期間を通じて一定の傾向は認められなかったが、投与開始後 1 日以上～12 週以下の発現率が 75.8%（25/33 例）と最も高かった。鼻咽頭炎及び痙攣の発現率は、評価期間を通じて一定の傾向は認められなかった。傾眠は 1 日以上～12 週以下の発現率が 15.2%（5/33 例）と最も高く、その後はほとんど認められなかった。

N01363 試験から移行した被験者では、すべての有害事象発現率は評価期間を通じて一定の傾向は認められなかったが、投与開始後 1 日以上～12 週以下の発現率が 81.8%（9/11 例）と最も高かった。鼻咽頭炎及び痙攣の発現率は、評価期間を通じて一定の傾向は認められなかった。評価期間を通じて、傾眠は認められなかった。

## 表 2.7.6.2.2-14　発現時期別の有害事象（評価期間）：SS

| 器官別大分類<br>基本語 | 先行試験<br>N01159 試験<br>(N=33) | 先行試験<br>N01363 試験<br>(N=11) | 全体<br>(N=44) |
|---|---|---|---|
| すべての有害事象 | | | |
| 1 日以上～12 週以下 | 75.8 (25/33) | 81.8 (9/11) | 77.3 (34/44) |
| 12 週超～24 週以下 | 51.6 (16/31) | 63.6 (7/11) | 54.8 (23/42) |
| 24 週超～36 週以下 | 50.0 (14/28) | 40.0 (4/10) | 47.4 (18/38) |
| 36 週超～48 週以下 | 53.8 (14/26) | 40.0 (4/10) | 50.0 (18/36) |
| 48 週超～60 週以下 | 50.0 (11/22) | 50.0 (5/10) | 50.0 (16/32) |
| 60 週超～72 週以下 | 55.0 (11/20) | 55.6 (5/9) | 55.2 (16/29) |
| 72 週超～84 週以下 | 62.5 (10/16) | 50.0 (4/8) | 58.3 (14/24) |
| 84 週超～96 週以下 | 42.9 (6/14) | 40.0 (2/5) | 42.1 (8/19) |
| 96 週超～108 週以下 | 50.0 (7/14) | 60.0 (3/5) | 52.6 (10/19) |
| 108 週超～120 週以下 | 50.0 (6/12) | 25.0 (1/4) | 43.8 (7/16) |
| 120 週超～132 週以下 | 20.0 (2/10) | 0 (0/2) | 16.7 (2/12) |
| 132 週超～144 週以下 | 44.4 (4/9) | 0 (0/2) | 36.4 (4/11) |
| 144 週超～156 週以下 | 20.0 (1/5) | —[a)] | 20.0 (1/5) |
| 156 週超～168 週以下 | 0 (0/1) | —[a)] | 0 (0/1) |
| 鼻咽頭炎 | | | |
| 1 日以上～12 週以下 | 24.2 (8/33) | 36.4 (4/11) | 27.3 (12/44) |
| 12 週超～24 週以下 | 16.1 (5/31) | 18.2 (2/11) | 16.7 (7/42) |
| 24 週超～36 週以下 | 10.7 (3/28) | 10.0 (1/10) | 10.5 (4/38) |
| 36 週超～48 週以下 | 19.2 (5/26) | 10.0 (1/10) | 16.7 (6/36) |
| 48 週超～60 週以下 | 13.6 (3/22) | 40.0 (4/10) | 21.9 (7/32) |
| 60 週超～72 週以下 | 0 (0/20) | 33.3 (3/9) | 10.3 (3/29) |
| 72 週超～84 週以下 | 6.3 (1/16) | 25.0 (2/8) | 12.5 (3/24) |
| 84 週超～96 週以下 | 14.3 (2/14) | 40.0 (2/5) | 21.1 (4/19) |
| 96 週超～108 週以下 | 14.3 (2/14) | 60.0 (3/5) | 26.3 (5/19) |
| 108 週超～120 週以下 | 8.3 (1/12) | 25.0 (1/4) | 12.5 (2/16) |
| 120 週超～132 週以下 | 10.0 (1/10) | 0 (0/2) | 8.3 (1/12) |
| 132 週超～144 週以下 | 11.1 (1/9) | 0 (0/2) | 9.1 (1/11) |
| 144 週超～156 週以下 | 0 (0/5) | —[a)] | 0 (0/5) |
| 156 週超～168 週以下 | 0 (0/1) | —[a)] | 0 (0/1) |
| 痙攣 | | | |
| 1 日以上～12 週以下 | 0 (0/33) | 45.5 (5/11) | 11.4 (5/44) |
| 12 週超～24 週以下 | 0 (0/31) | 18.2 (2/11) | 4.8 (2/42) |
| 24 週超～36 週以下 | 3.6 (1/28) | 20.0 (2/10) | 7.9 (3/38) |
| 36 週超～48 週以下 | 3.8 (1/26) | 10.0 (1/10) | 5.6 (2/36) |
| 48 週超～60 週以下 | 0 (0/22) | 10.0 (1/10) | 3.1 (1/32) |
| 60 週超～72 週以下 | 0 (0/20) | 11.1 (1/9) | 3.4 (1/29) |
| 72 週超～84 週以下 | 0 (0/16) | 0 (0/8) | 0 (0/24) |
| 84 週超～96 週以下 | 0 (0/14) | 0 (0/5) | 0 (0/19) |
| 96 週超～108 週以下 | 0 (0/14) | 20.0 (1/5) | 5.3 (1/19) |
| 108 週超～120 週以下 | 8.3 (1/12) | 0 (0/4) | 6.3 (1/16) |
| 120 週超～132 週以下 | 0 (0/10) | 0 (0/2) | 0 (0/12) |
| 132 週超～144 週以下 | 0 (0/9) | 0 (0/2) | 0 (0/11) |
| 144 週超～156 週以下 | 0 (0/5) | —[a)] | 0 (0/5) |
| 156 週超～168 週以下 | 0 (0/1) | —[a)] | 0 (0/1) |

% (発現例数/評価対象例数)
データカットオフ時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の中間解析結果
事象名：MedDRA ver. 17.0
a)　評価対象例数は 0 例
N01361 試験中間報告書（5.3.5.2.2）Table 10.15

**表 2.7.6.2.2-14　発現時期別の有害事象（評価期間）：SS（続き）**

| 器官別大分類<br>基本語 | 先行試験<br>N01159 試験<br>(N=33) | 先行試験<br>N01363 試験<br>(N=11) | 全体<br>(N=44) |
|---|---|---|---|
| 傾眠 | | | |
| 1 日以上～12 週以下 | 15.2 (5/33) | 0 (0/11) | 11.4 (5/44) |
| 12 週超～24 週以下 | 0 (0/31) | 0 (0/11) | 0 (0/42) |
| 24 週超～36 週以下 | 0 (0/28) | 0 (0/10) | 0 (0/38) |
| 36 週超～48 週以下 | 3.8 (1/26) | 0 (0/10) | 2.8 (1/36) |
| 48 週超～60 週以下 | 0 (0/22) | 0 (0/10) | 0 (0/32) |
| 60 週超～72 週以下 | 0 (0/20) | 0 (0/9) | 0 (0/29) |
| 72 週超～84 週以下 | 0 (0/16) | 0 (0/8) | 0 (0/24) |
| 84 週超～96 週以下 | 0 (0/14) | 0 (0/5) | 0 (0/19) |
| 96 週超～108 週以下 | 0 (0/14) | 0 (0/5) | 0 (0/19) |
| 108 週超～120 週以下 | 0 (0/12) | 0 (0/4) | 0 (0/16) |
| 120 週超～132 週以下 | 0 (0/10) | 0 (0/2) | 0 (0/12) |
| 132 週超～144 週以下 | 0 (0/9) | 0 (0/2) | 0 (0/11) |
| 144 週超～156 週以下 | 0 (0/5) | —[a)] | 0 (0/5) |
| 156 週超～168 週以下 | 0 (0/1) | —[a)] | 0 (0/1) |

% (発現例数/評価対象例数)
データカットオフ時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の中間解析結果
事象名：MedDRA ver. 17.0
a)　評価対象例数は 0 例
N01361 試験中間報告書（5.3.5.2.2）Table 10.15

### vii)　減量期間及び後観察期間の有害事象

減量期間へ移行した被験者は 2 例であり、そのうち 1 例は N01159 試験から移行した被験者、1 例は N01363 試験から移行した被験者であった。これらの被験者では、減量期間に有害事象は認められなかった。

後観察期間へ移行した被験者は 9 例であり、そのうち 7 例は N01159 試験から移行した被験者、2 例は N01363 試験から移行した被験者であった。全体で 2 例以上に認められた後観察期間の有害事象はインフルエンザ（2 例 22.2%）であり、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各 1 例に認められた。

後観察期間では重篤な有害事象として、N01159 試験から移行した被験者 1 例（被験者番号[redacted]）に人工流産が、N01363 試験から移行した被験者 1 例（被験者番号[redacted]）に気管支炎及びインフルエンザが認められた。いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定された（「viii) 重篤な有害事象」参照）。

### viii) 重篤な有害事象

#### a) 死亡

データカットオフ日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに死亡は報告されていない。

#### b) 重篤な有害事象

本試験開始後に認められた重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.2.2-15 に、その詳細を表 2.7.6.2.2-16 に示した。

重篤な有害事象は、全体で 44 例中 9 例（20.5%）に 21 件認められ、先行試験別では、N01159 試験から移行した被験者で 33 例中 7 例（21.2%）に 15 件、N01363 試験から移行した被験者で 11 例中 2 例（18.2%）に 6 件であった。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、1 例（乳腺腺腫）に認められ、N01159 試験から移行した被験者であった。本事象の重症度は中等度であり、治験薬の投与を中止せずに回復した。

全体で 2 例以上に認められた重篤な有害事象はインフルエンザ（2 例）であり、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各 1 例に認められた。

## 表 2.7.6.2.2-15　重篤な有害事象一覧：SS

| 被験者番号 | 民族[a]/性別/年齢[b] | 期間[c] | 事象名 | 治験薬投与量[d] | 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] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 先行試験：N01159 試験レベチラセタム群 | | | | | | | | | | |
| [redacted] | J/男/41 | E | 大腿骨頚部骨折 | 3000 mg | 498 | － | 高度 | 軽快 | 関連なし | 無 |
| [redacted] | J/男/17 | E | インフルエンザ | 3000 mg | 401 | 10 | 中等度 | 回復 | 関連なし | 無 |
| | | E | ＲＳウイルス肺炎 | 3000 mg | 547 | 22 | 中等度 | 回復 | 関連なし | 無 |
| [redacted] | J/女/18 | P | 人工流産 | NA | +6 | 3 | 中等度 | 回復 | 関連なし | NA |
| [redacted] | J/男/54 | E | 頚椎骨折 | －[h] | 259 | 79 | 高度 | 回復 | 関連なし | 無 |
| 先行試験：N01159 試験プラセボ群 | | | | | | | | | | |
| [redacted] | J/男/41 | E | 斜頚 | 3000 mg | 139 | 9 | 軽度 | 回復 | 関連なし | 無 |
| | | E | 斜頚 | 3000 mg | 230 | 2 | 軽度 | 回復 | 関連なし | 無 |
| | | E | 斜頚 | 3000 mg | 474 | 2 | 軽度 | 回復 | 関連なし | 無 |
| | | E | 斜頚 | 3000 mg | 532 | 2 | 軽度 | 回復 | 関連なし | 無 |
| | | E | 斜頚 | 3000 mg | 749 | 2 | 軽度 | 回復 | 関連なし | 無 |
| | | E | 斜頚 | 3000 mg | 840 | 2 | 軽度 | 回復 | 関連なし | 無 |
| | | E | 斜頚 | －[h] | 958 | 2 | 軽度 | 回復 | 関連なし | 無 |
| [redacted] | J/女/45 | E | 乳腺腺腫 | 2000 mg | 551 | 72 | 中等度 | 回復 | 関連あり | 無 |
| [redacted] | J/男/37 | E | てんかん | 3000 mg | 131 | 2 | 軽度 | 回復 | 関連なし | 無 |
| | | E | 前立腺炎 | 3000 mg | 45 | 14 | 中等度 | 回復 | 関連なし | 無 |
| 先行試験：N01363 試験 | | | | | | | | | | |
| [redacted] | J/男/4 | E | 咽頭扁桃炎 | 60 mg/kg | 321 | 52 | 中等度 | 回復 | 関連なし | 無 |
| | | －[i] | 睡眠時無呼吸症候群 | －[i] | 366 | 4 | 軽度 | 回復 | 関連なし | 無 |
| [redacted] | J/男/9 | P | 気管支炎 | NA | +36 | 17 | 中等度 | 回復 | 関連なし | NA |
| | | P | インフルエンザ | NA | +36 | 5 | 中等度 | 回復 | 関連なし | NA |
| | | E | 喘息発作重積 | 60 mg/kg | 192 | 5 | 高度 | 回復 | 関連なし | 無 |
| | | E | 喘息発作重積 | 60 mg/kg | 251 | 6 | 高度 | 回復 | 関連なし | 無 |

データカットオフ時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の中間解析結果
事象名：MedDRA ver. 17.0 基本語
NA：該当せず
a) J：日本人
b) 先行試験開始時の年齢
c) 有害事象発現時の期間。E：評価期間、P：後観察期間
d) 有害事象発現時の治験薬投与量
e) 「有害事象発現日」－「本試験の投与開始日」＋1。ただし、接頭語「+」がある場合は、最終投与日からの日数
f) 有害事象持続期間：「転帰日」－「発現日」＋1
g) 治験薬投与中止の有無
h) 治験薬の投与状況について、当該事象発現前（頚椎骨折は[redacted]年 4 月 10 日、斜頚は[redacted]年 5 月 1 日）までの情報しか入手できなかったため、発現時の治験薬投与量は不明であった
i) 評価期間に発現した有害事象。発現時投与量は 60 mg/kg/日。データカットオフ時点で、有害事象発現時の期間及び投与量等に関する詳細な情報は次回来院時に入手となるため、データベースでは「－」となっている
N01361 試験中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 7.4

**表 2.7.6.2.2-16　重篤な有害事象の詳細**

| | |
|---|---|
| 被験者番号 | [redacted] |
| 年齢（先行試験開始時）、性別、民族 | 41 歳、男性、日本人 |
| 重篤な有害事象（基本語）［医師記載］ | 大腿骨頚部骨折［左大腿骨頚部骨折］ |
| 重症度、持続期間、転帰 | 高度、－、軽快 |
| 先行試験 | N01159 試験レベチラセタム群 |
| 発現時期 | 評価期間 |
| 発現時投与量、治験薬投与開始から発現までの日数 a) | 3000 mg、722 日/498 日 |
| 治験参加状況 | 先行試験（N01159 試験）でレベチラセタム群に割り付けられ、[redacted]年 2 月 8 日に治験薬の投与が開始された。N01159 試験を完了し、当該試験の最終投与日は 同年＊ 9 月 20 日であった。<br>同年＊ 8 月 23 日に N01361 試験の参加を同意し、 同年＊ 9 月 20 日にレベチラセタム 3000 mg/日で投与が開始された。 |
| てんかん病歴<br>既往症・合併症 | てんかん病歴：[redacted]年にてんかんと診断された。<br>既往症・合併症：乱視、近視、筋骨格痛、大脳萎縮、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、血管腫 |
| 本事象発現時の併用薬剤 | phenobarbital、topiramate |
| 重篤な有害事象の概要（経過・処置等） | 翌々年＊1 月 29 日、被験者の運転するバイクが転倒した。大腿部に痛みがあったため、近くの病院に搬送され、左大腿骨頚部骨折と診断された。1 月 30 日に転院し、骨接合術を受けた。1 月 31 日にリハビリテーション療法が開始された。大腿骨頸部骨折の治療として、被験者は ropivacaine hydrochloride、atropine sulfate、epinephrine、mepivacaine hydrochloride、droperidol、fentanyl、bupivacaine hydrochloride、phenylephrine hydrochloride、理学療法、cefazolin sodium、Hetastarch、dextrose、sodium chloride injection、非経口栄養液、lidocaine 及び enoxaparin sodium を受けた。<br>翌々年＊4 月 8 日に被験者は退院した。<br>本被験者は、データカットオフ時点で N01361 試験を継続していた。 |
| 治験責任医師の因果関係評価 | 関連なし |

a) N01159 試験の無作為割付け後の治験薬投与開始から発現までの日数／N01361 試験の治験薬投与開始から発現までの日数

＊新薬承認情報提供時に置換えた

| | |
|---|---|
| 被験者番号 | [redacted] |
| 年齢（先行試験開始時）、性別、民族 | 17 歳、男性、日本人 |
| 重篤な有害事象（基本語）［医師記載］ | インフルエンザ［インフルエンザ A 型］－事象 1<br>RS ウイルス肺炎［RS ウイルス肺炎］－ 事象 2 |
| 重症度、持続期間、転帰 | 中等度、10 日、回復－ 事象 1（インフルエンザ）<br>中等度、22 日、回復－事象 2（RS ウイルス肺炎） |
| 先行試験 | N01159 試験レベチラセタム群 |
| 発現時期 | いずれの事象も、評価期間 |
| 発現時投与量、治験薬投与開始から発現までの日数 a) | 3000 mg、625 日/401 日－ 事象 1（インフルエンザ）<br>3000 mg、771 日/547 日－事象 2（RS ウイルス肺炎） |
| 治験参加状況 | 先行試験（N01159 試験）でレベチラセタム群に割り付けられ、[redacted]年 5 月 18 日に治験薬の投与が開始された。N01159 試験を完了し、当該試験の最終投与日は 同年＊ 12 月 28 日であった。<br>同年＊ 11 月 30 日に N01361 試験の参加を同意し、 同年＊ 12 月 28 日にレベチラセタム 3000 mg/日で投与が開始された。 |
| てんかん病歴<br>既往症・合併症 | てんかん病歴：[redacted]年 7 月にてんかんと診断された。<br>既往症・合併症：精神遅滞、湿疹、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、胃腸炎、鼻咽頭炎 |
| 本事象発現時の併用薬剤 | clonazepam、valproate sodium<br>cromoglicate sodium、pyridoxal phosphate calcium、Valisone-G |
| 重篤な有害事象の概要（経過・処置等） | 事象 1（インフルエンザ）：<br>翌々年＊1 月 31 日、被験者は鼻汁、くしゃみ、咳嗽及び 40℃ の発熱を認め、翌日に治験実施医療機関を受診した。インフルエンザテストの結果から、A 型インフルエンザウイルス感染と診断され、即入院した。同日の臨床検査では、CRP が 3.25 mg/dL（基準範囲：0～0.30 mg/dL）、白血球数が 8200/μL（基準範囲：3500～8500/μL）であった。インフルエンザの治療として、被験者に paracetamol、clarithromycin、Tyloxapol、cefotaxime sodium、peramivir、carbohydrates NOS w/potassium chloride/sodium、Veen D、salbutamol sulfate、tipepidine hibenzate、tulobuterol、carbocisteine 及び acetylcysteine が投与された。2 月 5 日に被験者は退院したが、炎症反応が持続しているため（CRP：2.25 mg/dL、白血球数：3700/μL）、退院時の転帰は軽快と判断された。2 月 9 日にインフルエンザは消失した。<br>インフルエンザにより、治験薬の用量は変更されなかった。<br><br>事象 2（RS ウイルス肺炎）：<br>翌々年＊6 月 26 日の朝、被験者に 40.5℃ の発熱を認め、更に咳嗽、咽頭痛及び鼻水を伴っていた。臨床検査にて RS ウイルス陽性となり、RS ウイルス肺炎と診断された。同日被験者は入院した。6 月 27 日、胸部 X 線検査で肺陰影が認められた。6 月 28 日に体温は 38℃ を持続していたが、活気はあった。6 月 30 日に解熱傾向であった。7 月 1 日に被験者は外泊した（自宅で過ごした）。臨床検査結果は、CRP が 4.93 mg/dL、白血球数が 7300/μL であった。7 月 4 日に帰院した。臨床検査結果は、CRP が 2.82 mg/dL、白血球数が 8300/μL であった。7 月 2 日の夜に 38℃ の発熱を認めたが、翌日回復したとのことであった。咳嗽と鼻汁は持続していた。臨床検査の結果では、わずかな炎症反応を示した。被験者は抗生物質の内服を継続し、症状が悪化した時は治験責任医師に受診することとし、同日退院となった。7 月 10 日に被験者は治験実施医療機関を外来受診した。発熱はなかった。咳と鼻汁は軽減したが、まだ持続していた。臨床検査では異常値は認められなかった（CRP：0.30 mg/dL、白血球数：5800/μL）。同日、胸部 X 線検査を実施し、肺陰影は認められなかった。RS ウイルス肺炎の治療として、被験者に tipepidine hibenzate、paracetamol、 carbocisteine、acetylcysteine、Tyloxapol、cefotaxime sodium、tulobuterol、Solita-T1、carbohydrates NOS w/potassium chloride/sodium、salbutamol sulfate、clarithromycin 及び montelukast sodium が投与された。8 月 7 日に被験者は治験実施医療機関を受診し、前回受診時に持続していた咳嗽と鼻汁が 7 月 17 日に消失したことが確認された。<br>RS ウイルス肺炎により、治験薬の用量は変更されなかった。<br><br>本被験者は、データカットオフ時点で N01361 試験を継続していた。 |
| 治験責任医師の因果関係評価 | いずれの事象も、関連なし |

a) N01159 試験の無作為割付け後の治験薬投与開始から発現までの日数／N01361 試験の治験薬投与開始から発現までの日数

＊新薬承認情報提供時に置換えた

| | |
|---|---|
| 被験者番号 | [redacted] |
| 年齢（先行試験開始時）、性別、民族 | 18 歳、女性、日本人 |
| 重篤な有害事象（基本語）［医師記載］ | 人工流産［堕胎］ |
| 重症度、持続期間、転帰 | 中等度、3 日、回復 |
| 先行試験 | N01159 試験レベチラセタム群 |
| 発現時期 | 後観察期間 |
| 発現時投与量、治験薬投与開始から発現までの日数 a) | 該当せず、168 日/42 日 （+6 日 b)) |
| 治験参加状況 | 先行試験（N01159 試験） レベチラセタム群に割り付けられ、[redacted]年 4 月 5 日に治験薬の投与が開始された。盲検性担保に関わる問題のため N01159 試験を中止し、当該試験の最終投与日は 同年＊ 8 月 9 日であった。<br>同年＊ 7 月 5 日に N01361 試験の参加を同意し、 同年＊ 8 月 9 日にレベチラセタム 3000 mg/日で投与が開始された。 |
| てんかん病歴<br>既往症・合併症 | てんかん病歴：[redacted]年 7 月にてんかんと診断された。<br>既往症・合併症：熱性痙攣、頭痛、皮膚障害 |
| 本事象発現時の併用薬剤 | valproate sodium、clonazepam |
| 重篤な有害事象の概要（経過・処置等） | 同年＊ 7 月 20 日に最終月経期が開始し、8 月 9 日の妊娠検査（血清 β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン：hCG）は陰性であった。被験者は経口避妊薬を服用していなかった。被験者が N01159 試験に登録された時、被験者の避妊方法がバリア法であることを確認した。8 月 29 日に、被験者は近くの病院を受診し、妊娠検査（尿 hCG）で陽性となり、妊娠が確認された。この時点で、N01159 試験の治験薬投与開始から 147 日（N01361 試験の治験薬投与開始から 21 日）が経過していた。妊娠時の薬物曝露のため、妊娠中絶が考慮された。妊娠により、治験薬の投与中止が決定され、8 月 29 日にレベチラセタムの投与量は 2000 mg/日に減量された。8 月 30 日に、被験者は総合病院を受診し、超音波検査の結果、妊娠 5 週 6 日と判明した。9 月 6 日にレベチラセタムの投与量は更に 1000 mg/日へ減量され、9 月 13 日に投与を中止した。9 月 19 日に妊娠中絶のために入院した。被験者は全身麻酔下で子宮内容除去術を受け、約 8 週で妊娠は終了した。人工流産のために、被験者に fentanyl、propofol、sevoflurane、dextrose と sodium chloride injection、diclofenac、ranitidine hydrochloride 及び zolpidem tartarate が投与され、人工流産と術後感染予防のために cefditoren pivoxil が投与され、更に人工流産と術後出血予防のために methylergometrine maleate が投与された。術後は順調に経過したため、9 月 21 日に被験者は退院した。<br>最終来院日は 9 月 27 日であった。<br>妊娠は非重篤な有害事象として報告され、重症度は軽度、治験薬との因果関係は関連なしであり、転帰は回復であった。 |
| 治験責任医師の因果関係評価 | 関連なし |

a) N01159 試験の無作為割付け後の治験薬投与開始から発現までの日数／N01361 試験の治験薬投与開始から発現までの日数
b) N01361 試験の治験薬最終投与から発現までの日数

＊新薬承認情報提供時に置換えた

| | |
|---|---|
| 被験者番号 | [redacted] |
| 年齢（先行試験開始時）、性別、民族 | 54 歳、男性、日本人 |
| 重篤な有害事象（基本語）［医師記載］ | 頚椎骨折［第 5、第 6 頚椎骨折］ |
| 重症度、持続期間、転帰 | 高度、79 日、回復 |
| 先行試験 | N01159 試験レベチラセタム群 |
| 発現時期 | 評価期間 |
| 発現時投与量、治験薬投与開始から発現までの日数 a) | 不明 b)、483 日/259 日 |
| 治験参加状況 | 先行試験（N01159 試験）レベチラセタム群に割り付けられ、[redacted]年 12 月 20 日に治験薬の投与が開始された。N01159 試験を完了し、当該試験の最終投与日は 翌年* 8 月 1 日であった。<br>翌年* 7 月 4 日に N01361 試験の参加を同意し、 翌年* 8 月 1 日にレベチラセタム 1000 mg/日で投与が開始された。 |
| てんかん病歴<br>既往症・合併症 | てんかん病歴：[redacted]年 9 月にてんかんと診断された。<br>既往症・合併症：関節リウマチ、ざ瘡、薬物過敏症、肺炎、熱性痙攣、虫垂炎、挫傷、全身性エリテマトーデス、乾癬性関節症、てんかん重積状態、脂質異常症、強直性脊椎炎、高尿酸血症、足部白癬、IgA 欠損性免疫不全症、肝機能異常、中耳炎、皮膚乳頭腫、異汗性湿疹、糖尿病、外耳炎 |
| 本事象発現時の併用薬剤 | valproate sodium、phenobarbital<br>cough and cold preparations、PA [sic]、dequalinium chloride、clemastine fumarate、benzbromarone、dimemorfan phosphate、diclofenac sodium、methotrexate、simvastatin、hydroxyzine、teprenone、betamethasone butyrate propionate、epinastine hydrochloride、maxacalcitol、hydrocortisone butyrate、luliconazole、Terra Cortril、nadifloxacin、ofloxacin、olopatadine hydrochloride、miconazole nitrate、celecoxib、terbinafine hydrochloride、dexchlorpheniramine maleate |
| 重篤な有害事象の概要（経過・処置等） | 翌々年*4 月 16 日の 6 時頃、被験者は脱衣所で上を向いて物を取ろうとしたところ、首が痛くて動けなくなり、床に転倒した。被験者の母親（失明者）は、物音に気づいて、被験者の姉に助けを求めた。被験者に意識はあったが、動くことはできなかった。その後、被験者は病院に搬送された。X 線と頚部 CT スキャンの結果、強直性脊椎炎並びに第 5 及び第 6 頚椎骨折が判明した。治療にはフィラデルフィア頚部カラーが用いられた。被験者は医師から自宅近くの他院への紹介状を受け取り、帰宅した。4 月 17 日に被験者は他院に転院した。頚椎骨折の治療として、被験者に Solacet F 及び diclofenac が投与された。5 月 31 日に被験者は退院した。同日、フィラデルフィア頚部カラーが外された。頚椎骨折の治療として、被験者に loxoprofen sodium 及び lansoprazole が投与された。<br>頚椎骨折により治験薬の用量は変更されなかった。<br><br>本被験者は、データカットオフ時点で N01361 試験を継続していた。 |
| 治験責任医師の因果関係評価 | 関連なし<br>治験責任医師は、被験者の転倒後の意識は清明であり、転倒は合併症（強直性脊椎炎）の悪化によるものであり、てんかん発作が原因ではないと考えた。 |

a) N01159 試験の無作為割付け後の治験薬投与開始から発現までの日数／N01361 試験の治験薬投与開始から発現までの日数
b) 治験薬の投与状況について、翌々年*4 月 10 日（本事象発現前）までの情報しか入手できなかったため、本事象発現時の治験薬投与量は不明であった

＊新薬承認情報提供時に置換えた

| | |
|---|---|
| 被験者番号 | [redacted] |
| 年齢（先行試験開始時）、<br>性別、民族 | 41 歳、男性、日本人 |
| 重篤な有害事象（基本語）<br>［医師記載］ | 斜頚［痙性斜頚］－事象 1<br>斜頚［痙性斜頚］－事象 2<br>斜頚［痙性斜頚］－事象 3<br>斜頚［痙性斜頚］－事象 4<br>斜頚［痙性斜頚］－事象 5<br>斜頚［痙性斜頚］－事象 6<br>斜頚［痙性斜頚］－事象 7 |
| 重症度、持続期間、転帰 | 軽度、9 日、回復－ 事象 1（斜頚）<br>軽度、2 日、回復－ 事象 2（斜頚）<br>軽度、2 日、回復－ 事象 3（斜頚）<br>軽度、2 日、回復－ 事象 4（斜頚）<br>軽度、2 日、回復－ 事象 5（斜頚）<br>軽度、2 日、回復－ 事象 6（斜頚）<br>軽度、2 日、回復－ 事象 7（斜頚） |
| 先行試験 | N01159 試験プラセボ群 |
| 発現時期 | いずれの事象も、評価期間 |
| 発現時投与量、治験薬投与開始から発現までの日数 [a)] | 3000 mg、363 日/139 日－ 事象 1（斜頚）<br>3000 mg、454 日/230 日－ 事象 2（斜頚）<br>3000 mg、698 日/474 日－ 事象 3（斜頚）<br>3000 mg、756 日/532 日－ 事象 4（斜頚）<br>3000 mg、973 日/749 日－ 事象 5（斜頚）<br>3000 mg、1064 日/840 日－ 事象 6（斜頚）<br>不明 [b)]、1182 日/958 日－ 事象 7（斜頚） |
| 治験参加状況 | 先行試験（N01159 試験）でプラセボ群に割り付けられ、[redacted]年 3 月 10 日に治験薬の投与が開始された。N01159 試験を完了し、当該試験の最終投与日は同年＊ 10 月 20 日であった。<br>同年＊ 9 月 22 日に N01361 試験の参加を同意し、 同年＊ 10 月 20 日にレベチラセタム 3000 mg/日で投与が開始された。 |
| てんかん病歴<br>既往症・合併症 | てんかん病歴：[redacted]年にてんかんと診断された。<br>既往症・合併症：季節性アレルギー、斜頚、精神遅滞、薬疹、てんかん重積状態、肝障害 |
| 本事象発現時の併用薬剤 | phenytoin、phenobarbital |
| 重篤な有害事象の概要<br>（経過・処置等） | 被験者は痙性斜頚を合併しており、過去に A 型ボツリヌス毒素を投与された経験があった。 同年＊ 1 月 19 日の受診時以降、痙性斜頚の悪化は認められなかった。 翌年＊ 3 月 6 日、被験者の要望により、痙性斜頚の治療として A 型ボツリヌス毒素を投与するために入院した。3 月 13 日に被験者の家族からの報告により、治験責任医師は、被験者が入院したことを知った。以前から存在する首から肩の違和感（痙性斜頚の症状）に対して、MRI 及び CT スキャンを用いて精密検査を実施した。本来、治療に対する入院の必要はなかったが、被験者は入院して検査を受けた。3 月 14 日に被験者は退院した。A 型ボツリヌス毒素投与のため、3～4 ヵ月に 1 度入院することが薦められた。<br>翌年＊ 6 月 5 日、痙性斜頚（2 回目）が発現し、A 型ボツリヌス毒素投与のために入院し、翌日退院した。<br>翌々年＊2 月 4 日、痙性斜頚（3 回目）の治療として A 型ボツリヌス毒素の投与を受けるために入院し、翌日退院した。<br>翌々年＊4 月 3 日、痙性斜頚（4 回目）が発現し、A 型ボツリヌス毒素投与のために入院し、翌日退院した。<br>被験者は、痙性斜頚（合併症）の治療として baclofen が投与された。<br>翌々年＊11 月 6 日、痙性斜頚（5 回目）が発現し、A 型ボツリヌス毒素投与のために入院し、翌日退院した。<br>三年後＊2 月 5 日、痙性斜頚（6 回目）が発現し、A 型ボツリヌス毒素投与のために入院し、翌日退院した。 |

a) N01159 試験の無作為割付け後の治験薬投与開始から発現までの日数／N01361 試験の治験薬投与開始から発現までの日数
b) 治験薬の投与状況について、三年後＊5 月 1 日（本事象発現前）までの情報しか入手できなかったため、本事象発現時の治験薬投与量は不明であった

＊新薬承認情報提供時に置換えた

| | |
|---|---|
| 被験者番号 | [redacted]（続き） |
| 重篤な有害事象の概要<br>（経過・処置等）（続き） | 三年後*6月3日、痙性斜頚（7回目）の治療としてA型ボツリヌス毒素の投与を受けるために入院し、翌日に退院した。<br><br>被験者は合併症治療のために、予定通り定期的に入院した。入院期間中は、痙性斜頚の症状に変化はなく、悪化もみられなかった。これらの痙性斜頚により治験薬の用量は変更されなかった。<br>本被験者は、データカットオフ時点でN01361試験を継続していた。 |
| 治験責任医師の因果関係評価 | いずれの事象も、関連なし |

a)　N01159試験の無作為割付け後の治験薬投与開始から発現までの日数／N01361試験の治験薬投与開始から発現までの日数
b)　治験薬の投与状況について、三年後*5月1日（本事象発現前）までの情報しか入手できなかったため、本事象発現時の治験薬投与量は不明であった

| | |
|---|---|
| 被験者番号 | [redacted] |
| 年齢（先行試験開始時）、<br>性別、民族 | 45歳、女性、日本人 |
| 重篤な有害事象（基本語）<br>［医師記載］ | 乳腺腺腫［右乳腺腫］ |
| 重症度、持続期間、転帰 | 中等度、72日、回復 |
| 先行試験 | N01159試験プラセボ群 |
| 発現時期 | 評価期間 |
| 発現時投与量、治験薬投与開始から発現までの日数[a)] | 2000 mg、718日/551日 |
| 治験参加状況 | 先行試験（N01159試験）でプラセボ群に割り付けられ、[redacted]年3月4日に治験薬の投与が開始された。効果不十分によりN01159試験を中止し、当該試験の最終投与日は 同年*8月18日であった。<br>同年*7月21日にN01361試験の参加を同意し、 同年*8月18日にレベチラセタム3000 mg/日で投与が開始された。 |
| てんかん病歴<br>既往症・合併症 | てんかん病歴：[redacted]年にてんかんと診断された。<br>既往症・合併症：乳腺腺腫、アレルギー性鼻炎、外陰腟そう痒症、子宮平滑筋腫、適応障害、生殖器系障害、睡眠障害、胃炎、振戦、鉄欠乏性貧血 |
| 本事象発現時の併用薬剤 | topiramate、valproate sodium<br>famotidine、flunitrazepam<br>更に、本有害事象発現日に、Valisone-G及びwhite soft paraffinが追加投与された。 |
| 重篤な有害事象の概要<br>（経過・処置等） | 翌年*1月15日、被験者はマンモグラフィーを受け、右乳房腫瘤が判明した。翌々年*1月15日、乳癌の一般健康診断を受け、異常は認められなかった。マンモグラフィーでは、右側に腫瘤陰影と石灰化像が、左側に腫瘤陰影が認められた。2月18日に被験者は治験実施医療機関の乳腺・内分泌外科を受診し、触診により右乳房の腫瘤が確認された。マンモグラフィーで腫瘤と石灰化が認められ、超音波検査で腫瘤が認められた。右乳腺腫瘍と診断され、針生検が行われた。同日、右乳房の生検結果は、正常かつ良性であった。3月29日に右乳腺腫瘍摘出術が施行された。3月30日に術後経過は問題なく、被験者は退院した。4月1日に術後疼痛と創部からの浸出液が認められた。治療薬として、被験者にCefaclor、midazolam、povidone-iodine、loxoprofen sodium、teprenone、Veen D、xylocaine-epinephrine、levofloxacin、diclofenac sodium及びlansoprazoleが投与された。4月30日に疼痛と創部からの浸出液は消失した。創部の状態は安定していた。<br>乳腺腺腫により治験薬の用量は変更されなかった。<br>本被験者は、データカットオフ時点でN01361試験を継続していた。 |
| 治験責任医師の因果関係評価 | 関連あり |

a)　N01159試験の無作為割付け後の治験薬投与開始から発現までの日数／N01361試験の治験薬投与開始から発現までの日数

＊新薬承認情報提供時に置換えた

| | |
|---|---|
| 被験者番号 | [redacted] |
| 年齢（先行試験開始時）、<br>性別、民族 | 37 歳、男性、日本人 |
| 重篤な有害事象（基本語）<br>［医師記載］ | 前立腺炎［急性前立腺炎］－ 事象 1<br>てんかん［てんかん発作］－ 事象 2 |
| 重症度、持続期間、転帰 | 中等度、14 日、回復－ 事象 1（前立腺炎）<br>軽度、2 日、回復－ 事象 2（てんかん） |
| 先行試験 | N01159 試験プラセボ群 |
| 発現時期 | 評価期間 |
| 発現時投与量、治験薬投与開始から発現までの日数 a) | 3000 mg、269 日/45 日－ 事象 1（前立腺炎）<br>3000 mg、335 日/131 日－ 事象 2（てんかん） |
| 治験参加状況 | 先行試験（N01159 試験）でプラセボ群に割り付けられ、[redacted]年 1 月 9 日に治験薬の投与が開始された。N01159 試験を完了し、当該試験の最終投与日は同年＊ 8 月 21 日であった。<br>同年＊ 7 月 24 日に N01361 試験の参加を同意し、 同年＊ 8 月 21 日にレベチラセタム 3000 mg/日で投与が開始された。 |
| てんかん病歴<br>既往症・合併症 | てんかん病歴：[redacted]年にてんかんと診断された。<br>既往症・合併症：軽度精神遅滞、肘部管症候群、多小脳回、アレルギー性鼻炎 |
| 本事象発現時の併用薬剤 | 事象 1（前立腺炎）：<br>valproate sodium、topiramate<br>loratadine、cefdinir、Huscode、PA、sofalcone、clarithromycin、lysozyme hydrochloride<br>事象 2（てんかん）：<br>valproate sodium、 topiramate<br>loratadine、cefdinir、Huscode、PA、sofalcone |
| 重篤な有害事象の概要<br>（経過・処置等） | 事象 1（前立腺炎）<br>同年＊ 10 月 4 日の 17 時頃、被験者に、全身倦怠及び 37.8℃ の発熱を伴う体熱感が認められた。安静にしていたが、胃液を少量吐き、熱が 39.0℃ まで上昇し、シバリングが発現した。10 月 5 日 1 時 13 分に、被験者は救急室に搬送された。被験者は悪心を認めており、体温は 40.2℃ であった。入院時（同日 1 時 13 分）に、被験者に saline、pyrinazin 及び ceftriaxone sodium が投与された。尿検査では明らかな異常は認められなかったが、全身性炎症がみられた。CT スキャンでは急性前立腺炎が疑われ、被験者に levofloxacin hydrate、iopamidol、glucose-acetate Ringer’s solution、thiamine disulfidephosphate/pyridoxine hydrochloride/cyanocobalamin、Veen D、Vitamedin が投与された。被験者は、泌尿器科専門医の診察を受けることとなった。被験者の易感染は亢進されることはなかった。10 月 7 日に解熱し、排尿は良好であった。10 月 11 日の血液検査の結果は炎症反応の改善を示し、被験者は退院した。10 月 17 日の検尿は Clear であった。<br>前立腺炎により治験薬の用量は変更されなかった。<br><br>事象 2（てんかん）<br>同年＊ 12 月 9 日、被験者は頭部外傷のため神経外科を受診し、意識障害を伴うてんかん発作の可能性が示唆された。頭部損傷は非重篤の有害事象として報告された。12 月 29 日に消失し、治験薬との因果関係は関連なしであった。12 月 29 日午後、被験者は自転車を走行中に、意識消失し転倒した。通行人に発見され、救急車で病院へ搬送された。左後頭部に挫傷があり、救急室で洗浄後縫合処置が施行された。被験者は軽度の頭痛を訴えたが、悪心や嘔吐はなかった。16 時 5 分に頭部 CT スキャンが実施され、出血等の新たな異常所見は認められなかった。短期間に発作が繰り返し認められたため、被験者は一晩の観察入院となった。頭部外傷の治療として、被験者に Eufusol、povidone-iodine、lidocaine、carbohydrates NOS with potassium chloride/sodium 及び chlorhexidine gluconate が投与された。12 月 30 日 14 時 12 分の診察では、発作及び症状に変化は認められなかった。同日、被験者は退院した。 翌年＊ 1 月 7 日 9 時 15 分、抜糸された。創部状態は問題なかった。同日、topiramate を 150 mg/日から 200 mg/日へ増量した。治験責任医師は、頭部損傷はてんかんの予想される結果と考えた。てんかんの増悪は認められなかった。 |

a) N01159 試験の無作為割付け後の治験薬投与開始から発現までの日数／N01361 試験の治験薬投与開始から発現までの日数

＊新薬承認情報提供時に置換えた