<table>
<tr><td>被験者番号</td><td>[redacted]（続き）</td></tr>
<tr><td>重篤な有害事象の概要
（経過・処置等）（続き）</td><td>てんかんにより治験薬の用量は変更されなかった。

被験者の臨床検査結果を以下に示す。

<table>
<tr><th>日付</th><th>検査項目</th><th>結果</th><th>単位</th></tr>
<tr><td>同年*/10/5</td><td>好塩基球 (%)</td><td>0.2</td><td>%</td></tr>
<tr><td></td><td>尿ビリルビン</td><td>Negative</td><td>NA</td></tr>
<tr><td></td><td>ALP</td><td>172</td><td>IU/L</td></tr>
<tr><td></td><td>クレアチニン</td><td>0.85</td><td>mg/dL</td></tr>
<tr><td></td><td>血糖</td><td>101</td><td>mg/dL</td></tr>
<tr><td></td><td>尿潜血</td><td>3+</td><td>NA</td></tr>
<tr><td></td><td>CRP</td><td>18.7</td><td>mg/dL</td></tr>
<tr><td></td><td>尿糖</td><td>Negative</td><td>g/日</td></tr>
<tr><td></td><td>リンパ球 (%)</td><td>6.5</td><td>%</td></tr>
<tr><td></td><td>好中球 (%)</td><td>89.7</td><td>%</td></tr>
<tr><td></td><td>尿亜硝酸塩</td><td>Negative</td><td>NA</td></tr>
<tr><td></td><td>血小板数</td><td>9.1</td><td>$\times 10^4/\mu L$</td></tr>
<tr><td></td><td>総蛋白</td><td>6.9</td><td>g/dL</td></tr>
<tr><td></td><td>尿蛋白</td><td>4+</td><td>g/日</td></tr>
<tr><td></td><td>尿比重</td><td>1.03</td><td>NA</td></tr>
<tr><td></td><td>尿ケトン体</td><td>1+</td><td>NA</td></tr>
<tr><td></td><td>尿ウロビリノーゲン</td><td>0.1</td><td>NA</td></tr>
<tr><td></td><td>白血球数</td><td>11880</td><td>/μL</td></tr>
<tr><td></td><td>尿白血球</td><td>1+</td><td>NA</td></tr>
<tr><td></td><td>尿 pH</td><td>6</td><td>NA</td></tr>
<tr><td>同年*/10/7</td><td>リンパ球 (%)</td><td>15.5</td><td>%</td></tr>
<tr><td></td><td>好中球 (%)</td><td>66.2</td><td>%</td></tr>
<tr><td>同年*/10/9</td><td>ALP</td><td>249</td><td>IU/L</td></tr>
<tr><td></td><td>CRP</td><td>1.9</td><td>mg/dL</td></tr>
<tr><td></td><td>血小板数</td><td>18.7</td><td>$\times 10^4/\mu L$</td></tr>
<tr><td></td><td>白血球数</td><td>6650</td><td>/μL</td></tr>
<tr><td>同年*/10/10</td><td>尿白血球</td><td>2+</td><td>NA</td></tr>
<tr><td>同年*/10/17</td><td>CRP</td><td><0.2</td><td>mg/dL</td></tr>
<tr><td></td><td>白血球数</td><td>9960</td><td>/μL</td></tr>
<tr><td>不明</td><td>体重</td><td>67.8</td><td>kg</td></tr>
</table>
NA：該当せず

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。</td></tr>
<tr><td>治験責任医師の因果関係評価</td><td>いずれの事象も、関連なし</td></tr>
</table>

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	4 歳、男性、日本人
重篤な有害事象（基本語） ［医師記載］	咽頭扁桃炎［咽頭扁桃炎］－ 事象 1 睡眠時無呼吸症候群［睡眠時無呼吸症候群］－ 事象 2
重症度、持続期間、転帰	中等度、52 日、回復－ 事象 1（咽頭扁桃炎） 軽度、4 日、回復－ 事象 2（睡眠時無呼吸症候群）
先行試験	N01363 試験
発現時期	評価期間－ 事象 1（咽頭扁桃炎） 評価期間 a)－ 事象 2（睡眠時無呼吸症候群）
発現時投与量、治験薬投与開始から発現までの日数 b)	60 mg/kg、496 日/321 日－ 事象 1（咽頭扁桃炎） 60 mg/kg a)、541 日/366 日－ 事象 2（睡眠時無呼吸症候群）
治験参加状況	先行試験（N01363 試験）では[redacted]年 12 月 11 日に治験薬の投与が開始された。N01363 試験を完了し、当該試験の最終投与日は 翌年* 6 月 4 日であった。 翌年* 6 月 4 日に N01361 試験の参加を同意し、同日にレベチラセタムの投与が開始された。
てんかん病歴 既往症・合併症	てんかん病歴：[redacted]年 1 月 5 日にてんかんと診断された。 既往症・合併症：脳性麻痺、小頭症、下垂体機能低下症、精神遅滞、てんかん重積状態、細菌性髄膜炎、てんかん重積状態、接触性皮膚炎、便秘、齲歯、歯肉炎、カルニチン欠損症
本事象発現時の併用薬剤	valproate sodium、lamotrigine、valproic acid Ensure、levothyroxine sodium、glycerol、lactulose、sodium gualenate、zinc oxide、levocarnitine、hydrocortisone、Pranlukast、levofloxacin、bifonazole 更に、咽頭扁桃炎の発現日に amoxicillin trihydrate が追加投与された。
重篤な有害事象の概要 （経過・処置等）	翌々年*4 月 18 日、被験者に鼻閉及び閉塞様の呼吸が認められた。4 月 20 日朝、発熱（39.4°C）が認められた。冷却のみで一度は解熱したが、夜に再度発熱（38°C）を認め、その後は持続した。同日に咽頭扁桃炎も認められた。4 月 21 日に CRP 上昇と顕著な上気道閉塞音を認めたため、被験者は入院した。臨床検査及び胸部 X 線では異常所見（詳細不明）を示した。被験者に cefotaxime、Rehydron、tyloxapol、epinephrine、dexamethasone sodium phosphate、salbutamol sulfate 及び procaterol hydrochloride が投与された。 4 月 28 日夜に閉塞性睡眠時無呼吸症候群検査を実施し、睡眠時無呼吸症候群を指摘された。4 月 29 日に被験者は退院した。 5 月 13 日、症状は持続していたため、継続的にフォローアップすることが決定された。 6 月 4 日に再び睡眠時無呼吸症候群が発現したため、被験者は入院し、二相性気道陽圧療法を受けた。6 月 7 日に被験者は退院した。 咽頭扁桃炎及び睡眠時無呼吸症候群により、治験薬の用量は変更されなかった。 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	事象 1（咽頭扁桃炎）：関連なし 事象 2（睡眠時無呼吸症候群）：関連なし。治験責任医師は睡眠時無呼吸症候群は細菌感染が原因で発現したと考えた。

a) データベース上では「－」になっている（データカットオフ時点で、重篤な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っていたため）

b) N01363 試験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	9 歳、男性、日本人
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	喘息発作重積［気管支喘息重積発作］ － 事象 1 喘息発作重積［気管支喘息重積発作］ － 事象 2 気管支炎［喘息様気管支炎］ － 事象 3 インフルエンザ［インフルエンザ］ － 事象 4
重症度、持続期間、転帰	高度、5 日、回復－ 事象 1（喘息発作重積） 高度、6 日、回復－ 事象 2（喘息発作重積） 中等度、17 日、回復－ 事象 3（気管支炎） 中等度、5 日、回復－ 事象 4（インフルエンザ）
先行試験	N01363 試験
発現時期	評価期間－ 事象 1（喘息発作重積） 評価期間－ 事象 2（喘息発作重積） 後観察期間－ 事象 3（気管支炎） 後観察期間－ 事象 4（インフルエンザ）
発現時投与量、治験薬投与開始から発現までの日数 a)	60 mg/kg、360 日/192 日－ 事象 1（喘息発作重積） 60 mg/kg、419 日/251 日－ 事象 2（喘息発作重積） 該当せず、695 日/527 日（+36 日 b)）－ 事象 3（気管支炎） 該当せず、695 日/527 日（+36 日 b)）－ 事象 4（インフルエンザ）
治験参加状況	先行試験（N01363 試験）では[redacted]年 2 月 28 日に治験薬の投与が開始された。N01363 試験を完了し、当該試験の最終投与日は 同年＊ 8 月 14 日であった。 同年＊ 8 月 14 日に N01361 試験の参加を同意し、同日にレベチラセタム 960 mg/日で投与が開始された。
てんかん病歴 既往症・合併症	てんかん病歴：[redacted]年 8 月 17 日にてんかんと診断された。 既往症・合併症：停留精巣、脳性麻痺、喘息、嚥下障害、乾皮症
本事象発現時の併用薬剤	事象 1（喘息発作重積）、事象 2（喘息発作重積）： clobazam、carbamazepine cromoglicate sodium、procaterol hydrochloride、Ensure Liquid、budesonide、montelukast sodium、white soft paraffin 更に、喘息発作重積（事象 1）の発現日に piperacillin sodium が追加投与された。 事象 3（気管支炎）、事象 4（インフルエンザ）： clobazam、carbamazepine、levetiracetam cromoglicate sodium、procaterol hydrochloride、Ensure Liquid、budesonide、montelukast sodium、white soft paraffin
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	事象 1（喘息発作重積）： 翌年＊ 2 月 21 日の 2 時頃、被験者は喘息発作を発現した。5 時 30 分頃、喘息発作が持続していたため、被験者は治験実施医療機関を受診した。同日、小児科に入院した。白血球数は 11710/μL（基準範囲：3500～9500/μL）、CRP は 0.95 mg/dL（基準範囲：0.00～0.30 mg/dL）であった。喘息発作重積の治療として、被験者に hydrocortisone sodium succinate、Solita T1 及び Soldem 3A が投与された。同日に、持続酸素療法が開始された。治験責任医師の所見では、気温が下がると被験者は喘息発作を発現する傾向が治験参加前からあったとのことであった。1 月 24 日（喘息発作重積の発現前）の規定来院時では、気管支喘息は経口剤（詳細不明）によってコントロールされていた。2 月 24 日に持続酸素療法が中止された。2 月 25 日にルームエアー下でも、SpO_2 の低下はなく喘息症状の消失が確認されたため、被験者は退院した。入院時の臨床検査では、重度の炎症所見はみられなかったため、追跡調査は不要と判断された。喘息発作重積により、治験薬の用量は変更されなかった。 事象 2（喘息発作重積）： 翌年＊ 4 月 21 日の夜から、被験者は喘息発作重積を発現した。被験者は自宅で経口剤を服用したが、症状は改善しなかった。4 月 22 日の朝から、酸素吸入（3 L/分）を実施したが、症状は改善しなかった。そのため、15 時頃に治験実施医療機関を受診した。同日、被験者は小児科に入院した。白血球数は 13140/μL、CRP は 3.22 mg/dL であった。喘息発作重積の治療として、被験者に

a) N01363 試験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]（続き）
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）（続き）	hydrocortisone sodium succinate、Solita T1 及び Soldem 3A が投与された。持続酸素療法後、酸素流量を 2 L/分にすることにより、SpO_2 は 92%～96%を維持した。軽度の喘鳴が確認された。SpO_2 が 99%まで上昇したため、酸素流量を 1 L/分に減少させた。4 月 23 日、酸素療法を中断したところ、SpO_2 は 93%～95%を維持した。その後、徐々に SpO_2 が低下したため、持続酸素療法を再開し、酸素流量を 0.5 L/分にした。SpO_2 は 99%まで回復したため、21 時 30 分に持続酸素療法は終了した。4 月 26 日に、ルームエアー下で、SpO_2 の低下はなく喘音はみられなかった。同日、被験者は退院した。入院時の臨床検査では、重度の炎症所見はみられなかったため、追跡調査は不要と判断された。喘息発作重積により、治験薬の用量は変更されなかった。 事象 3（気管支炎）、事象 4（インフルエンザ）： 翌々年*1 月 22 日夕方の早い時間に、被験者に発熱が認められ、病院を受診した。同日、インフルエンザ及び喘息様気管支炎により入院した。白血球数は 19990/μL、CRP は 0.65 mg/dL であった。SpO_2 が低下したため、2 L/分の流量で持続酸素療法を開始した。被験者に対して、喘息様気管支炎の治療として piperacillin sodium 及び prednisolone が、インフルエンザの治療として peramivir、Soldem 3A 及び Solita T1 が投与された。1 月 23 日に酸素療法が断続的に行われた。22 時時点で体温は 36.8℃ まで低下した。1 月 26 日に酸素療法は終了した。肺雑音は軽度であり、症状は消失したと判断された。同日、被験者は退院した。入院時の臨床検査では、重度の炎症所見はみられなかったため、追跡調査は不要と判断された。1 月 29 日の外来受診の際に、被験者は退院後も発熱があることを報告した。白血球数は 9000/μL、CRP は 1.10 mg/dL であった。 被験者は同意撤回し、N01361 試験を中止した。治験薬の最終投与日は 翌年*12 月 17 日、最終来院日は翌々年*2 月 7 日であった。
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) N01363 試験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

ix)　治験薬の投与中止に至った有害事象

本試験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 2.7.6.2.2-17 に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、全体で 44 例中 4 例（9.1%）に 5 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 3 例（9.1%）に 4 件、N01363 試験から移行した被験者で 11 例中 1 例（9.1%）に 1 件であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、N01159 試験から移行した被験者で 2 例（攻撃性及び言葉もれが 1 例、歩行障害が 1 例）、N01363 試験から移行した被験者で 1 例（攻撃性）に認められた。これらの重症度はいずれも中等度であり、そのうち 1 例の攻撃性及び言葉もれは、転帰が未回復であった。

表 2.7.6.2.2-17　治験薬の投与中止に至った有害事象一覧：SS

被験者番号	民族 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
先行試験：N01159 試験レベチラセタム群										
[redacted]	J/女/18	E	妊娠	3000 mg	21	23	軽度	回復	関連なし	非重篤
先行試験：N01159 試験プラセボ群										
[redacted]	J/男/30	E	攻撃性	3000 mg	695	–	中等度	未回復	関連あり	非重篤
		E	言葉もれ	3000 mg	512	–	中等度	未回復	関連あり	非重篤
[redacted]	J/男/27	E	歩行障害	1000 mg	4	46	中等度	回復	関連あり	非重篤
先行試験：N01363 試験										
[redacted]	J/男/15	E	攻撃性	60 mg/kg	5	95	中等度	回復	関連あり	非重篤

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
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
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
f) 有害事象持続期間：「転帰日」－「発現日」＋1
N01361 試験中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 7.3

x)　妊娠

本試験期間中、1 例（被験者番号[redacted]）の妊娠が報告された。本被験者は N01159 試験から移行した 18 歳の日本人女性であり、N01159 試験ではレベチラセタム群に割り付けられていた。本試験では被験者はレベチラセタム 3000 mg/日で投与を開始し、21 日後に妊娠が有害事象として報告された。被験者は治験薬の投与を中止し、その後人工流産した。詳細は表 2.7.6.2.2-16 に示した。

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（先行試験のベースライン）からの変化量の要約統計量を算出し、評価した。また、UCB 社が作成した PCS 判定基準[注2)]を用い、PCS 判定基準による異常値を集計した。

[注2)] 社内資料：UCB Guidance Document. Clinical and laboratory possibly clinically significant treatment emergent criteria for clinical development programs in TA CNS (2012).

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。

全体では、すべての検査項目で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。先行試験別でも同様であり、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。

本試験開始後に 2 例以上に認められた PCS 判定基準による異常値は、全体では好中球数低値、リンパ球低値（各 4 例 9.1%）及び白血球数高値（3 例 6.8%）であり、N01159 試験から移行した被験者では好中球数低値（4 例 12.1%）及びリンパ球低値（2 例 6.1%）、N01363 試験から移行した被験者では白血球数高値、リンパ球低値（各 2 例 18.2%）であった（表 2.7.6.2.2-18）。

表 2.7.6.2.2-18　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		先行試験 N01159 試験 (N=33)	先行試験 N01363 試験 (N=11)	全体 (N=44)
赤血球数	2 歳以上：3.5×10^{12}/L 未満	例数 a)	33	11	44
		高値	0	0	0
ヘモグロビン	2～18 歳未満：95 g/L 以下又は 160 g/L 超 18 歳以上：正常値下限の 85%以下、 又は正常値上限の 115%以上	例数 a)	33	11	44
		低値	1 (3.0)	0	1 (2.3)
		高値	0	0	0
ヘマトクリット値	2～18 歳未満：29%以下又は 47%超 18 歳以上：正常値下限の 85%以下、 又は正常値上限の 115%以上	例数 a)	33	11	44
		低値	1 (3.0)	0	1 (2.3)
		高値	0	0	0
血小板数	1 ヵ月超：100×10^9/L 以下、又は 600×10^9/L 超	例数 a)	33	11	44
		低値	0	0	0
		高値	0	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)	33	11	44
		低値	1 (3.0)	0	1 (2.3)
		高値	1 (3.0)	2 (18.2)	3 (6.8)
好中球数	1 ヵ月超：1.5×10^9/L 未満	例数 a)	33	11	44
		低値	4 (12.1)	0	4 (9.1)
好酸球 (%)	1 ヵ月超：10.0%以上	例数 a)	33	11	44
		高値	0	0	0
好塩基球 (%)	1 ヵ月超：3.0%以上	例数 a)	33	11	44
		高値	0	0	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 18 歳以上：10.0%以下、又は 80.0%以上	例数 a)	33	11	44
		低値	2 (6.1)	2 (18.2)	4 (9.1)
		高値	0	0	0
単球 (%)	1 ヵ月超：20.0%以上	例数 a)	33	11	44
		高値	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
a)　本試験開始後に 1 回以上の測定値が得られた被験者数
N01361 試験中間報告書（5.3.5.2.2）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。

全体では、すべての検査項目で、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。先行試験別でも同様であり、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。

本試験開始後に 2 例以上に認められた PCS 判定基準による異常値は、全体ではトリグリセライド高値（9 例 20.5%）及びγ-GTP 高値（3 例 6.8%）であり、N01159 試験から移行した被験者ではトリグリセライド高値（7 例 21.2%）及びγ-GTP 高値（3 例 9.1%）、N01363 試験から移行した被験者ではトリグリセライド高値（2 例 18.2%）であった（表 2.7.6.2.2-19）。

表 2.7.6.2.2-19　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		先行試験 N01159 試験 (N=33)	先行試験 N01363 試験 (N=11)	全体 (N=44)
総蛋白	1 歳以上：43 g/L 未満又は 100 g/L 超	例数 a)	33	11	44
		低値	0	0	0
		高値	0	0	0
アルブミン	1 歳以上：24 g/L 未満又は 70 g/L 超	例数 a)	33	11	44
		低値	0	0	0
		高値	0	0	0
尿素窒素	1 歳以上：10.71 mmol/L 超	例数 a)	33	11	44
		高値	0	0	0
トリグリセライド	1 歳以上：2.825 mmol/L 超	例数 a)	33	11	44
		高値	7 (21.2)	2 (18.2)	9 (20.5)
尿酸	1～13 歳未満：386.62 µmol/L 超 13～18 歳未満：511.528 µmol/L 超 18 歳以上：女性 404.464 µmol/L 超、男性 571.008 µmol/L 超	例数 a)	33	11	44
		高値	0	0	0
総コレステロール	1～18 歳未満：6.475 mmol/L 超 18 歳以上：7.77 mmol/L 超	例数 a)	33	11	44
		高値	1 (3.0)	0	1 (2.3)
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 16 歳以上：141.44 µmol/L 超	例数 a)	33	11	44
		高値	0	0	0
総ビリルビン	1 ヵ月超：25.656 µmol/L 以上	例数 a)	33	11	44
		高値	0	0	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)	33	11	44
		低値	1 (3.0)	0	1 (2.3)
		高値	0	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)	33	11	44
		低値	0	1 (9.1)	1 (2.3)
		高値	0	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 18 歳以上：1.975 mmol/L 以下、又は 2.775 mmol/L 以上	例数 a)	33	11	44
		低値	0	0	0
		高値	0	0	0
ALP	4～10 歳未満：834 U/L 超 10～18 歳未満：1174 U/L 超 18 歳以上：女性 432 U/L 超、男性 933 U/L 超	例数 a)	33	11	44
		高値	0	0	0
AST	14 歳未満：180 U/L 超 14 歳以上：144 U/L 超	例数 a)	33	11	44
		高値	0	0	0
ALT	1～18 歳未満：90 U/L 超 18 歳以上：123 U/L 超	例数 a)	33	11	44
		高値	0	0	0
γ-GTP	1～13 歳未満：66 U/L 超 13～18 歳未満：126 U/L 超 18 歳以上：255 U/L 超	例数 a)	33	11	44
		高値	3 (9.1)	0	3 (6.8)

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)　本試験開始後に 1 回以上の測定値が得られた被験者数
N01361 試験中間報告書（5.3.5.2.2）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、尿潜血及びウロビリノーゲンを評価した。

本試験開始後に 2 例以上に認められた PCS 判定基準による異常値は、全体では尿潜血高値（4 例 9.1%）及び尿糖高値（3 例 6.8%）であり、N01159 試験から移行した被験者では尿糖高値、尿潜血高値（各 2 例 6.1%）、N01363 試験から移行した被験者では尿蛋白高値、尿潜血高値（各 2 例 18.2%）であった（表 2.7.6.2.2-20）。

表 2.7.6.2.2-20　PCS 判定基準による異常値（尿検査）：SS

検査項目	PCS 判定基準		先行試験 N01159 試験 (N=33)	先行試験 N01363 試験 (N=11)	全体 (N=44)
尿糖	4 段階評価（0～3+）で、ベースラインより 2 段階以上の悪化	例数 a)	33	11	44
		高値	2 (6.1)	1 (9.1)	3 (6.8)
尿中ケトン体	4 段階評価（0～3+）で、ベースラインより 2 段階以上の悪化	例数 a)	33	11	44
		高値	1 (3.0)	0	1 (2.3)
尿蛋白	4 段階評価（0～3+）で、ベースラインより 2 段階以上の悪化	例数 a)	33	11	44
		高値	0	2 (18.2)	2 (4.5)
尿潜血	4 段階評価（0～3+）で、ベースラインより 2 段階以上の悪化	例数 a)	33	11	44
		高値	2 (6.1)	2 (18.2)	4 (9.1)
ウロビリノーゲン	4 段階評価（0～3+）で、ベースラインより 2 段階以上の悪化	例数 a)	33	11	44
		高値	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
a)　本試験開始後に 1 回以上の測定値が得られ、かつベースラインが 0 又は 1+であった被験者数
N01361 試験中間報告書（5.3.5.2.2）Table 13.3

4）　その他の安全性評価項目

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

i)　バイタルサイン

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

全体では、すべての検査項目で、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。先行試験別でも同様であり、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。

本試験開始後に 2 例以上に認められた PCS 判定基準による異常値は、全体では収縮期血圧低値、拡張期血圧低値（各 6 例 13.6%）であり、N01159 試験から移行した被験者では収縮期血圧低値（3 例 9.1%）、N01363 試験から移行した被験者では拡張期血圧低値（5 例 45.5%）及び収縮期血圧低値（3 例 27.3%）であった（表 2.7.6.2.2-21）。

表 2.7.6.2.2-21　PCS 判定基準による異常値（バイタルサイン）：SS

検査項目	PCS 判定基準		先行試験 N01159 試験 (N=33)	先行試験 N01363 試験 (N=11)	全体 (N=44)
収縮期血圧	3～12 歳未満：80 mmHg 未満、又は 140 mmHg 超 12～17 歳未満：90 mmHg 未満、又は 160 mmHg 超 17 歳以上： 90 mmHg 以下かつベースライン値から 20 mmHg 以上低下、 又は 180 mmHg 以上かつベースライン値から 20 mmHg 以上上昇	例数 a) 低値 高値	33 3 (9.1) 0	11 3 (27.3) 0	44 6 (13.6) 0
拡張期血圧	3～12 歳未満：50 mmHg 未満、又は 80 mmHg 超 12～17 歳未満：50 mmHg 未満又は 105 mmHg 超 17 歳以上： 50 mmHg 未満かつベースライン値から 15 mmHg 以上低下、 又は 105 mmHg 超かつベースライン値から 15 mmHg 以上上昇	例数 a) 低値 高値	33 1 (3.0) 0	11 5 (45.5) 1 (9.1)	44 6 (13.6) 1 (2.3)
脈拍数	3～12 歳未満：60 拍/分未満、又は 130 拍/分超 12～17 歳未満：50 拍/分未満、又は 120 拍/分超 17 歳以上： 50 拍/分未満かつベースライン値から 15 拍/分以上低下、 又は 120 拍/分超かつベースライン値から 15 拍/分以上上昇	例数 a) 低値 高値	33 0 1 (3.0)	11 0 0	44 0 1 (2.3)
体温	1 ヵ月超：38.3°C (101°F) 超	例数 a) 高値	33 0	11 0	44 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
a)　本試験開始後に 1 回以上の測定値が得られた被験者数
N01361 試験中間報告書（5.3.5.2.2）Table 14.3

ii)　体重及び身長

全体では、体重及び身長の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。

N01159 試験から移行した被験者では、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。一方、N01363 試験の被験者では、試験期間を通じて体重及び身長の増加が認められたが、これは成長に伴うものであると考えられた。

本試験開始後の PCS 判定基準による体重の異常値として、全体では体重低値が 11 例（25.0%）及び体重高値が 4 例（9.1%）に認められた。N01159 試験から移行した被験者ではそれぞれ 5 例（15.2%）及び 4 例（12.1%）に認められ、N01363 試験から移行した被験者ではそれぞれ 6 例（54.5%）及び 0 例に認められた（表 2.7.6.2.2-22）。

表 2.7.6.2.2-22　PCS 判定基準による異常値（体重）：SS

検査項目	PCS 判定基準		先行試験 N01159 試験 (N=33)	先行試験 N01363 試験 (N=11)	全体 (N=44)
体重	1 ヵ月～17 歳未満： 各性別の年齢に対する体重成長曲線の基準範囲の 3%未満又は 97%超 17 歳以上：ベースラインから 10%以上の変動	例数 a) 低値 高値	33 5 (15.2) 4 (12.1)	11 6 (54.5) 0	44 11 (25.0) 4 (9.1)

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)　本試験開始後に 1 回以上の測定値が得られた被験者数
N01361 試験中間報告書（5.3.5.2.2）Table 14.3

iii)　12 誘導心電図

心電図検査結果のシフトテーブルを 12 週ごとに表 2.7.6.2.2-23 に示した。

N01363 試験から移行した 2 例の被験者（被験者番号[redacted]、[redacted]）では、心電図検査の所見がベースラインで「正常」からベースライン後に「臨床的に重要な異常」と判定された。これらの被験者に認められた異常所見は、いずれも有害事象（基本語：心電図 QT 延長）として報告された。両有害事象共に治験薬との因果関係は関連ありと判断され、重症度は軽度、非重篤であり、治験薬の投与中止せずに消失した。

表 2.7.6.2.2-23　12 週ごとの 12 誘導心電図検査結果のシフトテーブル：SS

	先行試験 N01159 試験 (N=33)			先行試験 N01363 試験 (N=11)			全体 (N=44)		
	ベースライン			ベースライン			ベースライン		
	正常	異常 a)	重要な異常 b)	正常	異常 a)	重要な異常 b)	正常	異常 a)	重要な異常 b)
1 日									
例数 c)	33			11			44		
正常	28 (84.8)	1 (3.0)	0	10 (90.9)	0	0	38 (86.4)	1 (2.3)	0
異常 a)	0	4 (12.1)	0	0	0	0	0	4 (9.1)	0
重要な異常 b)	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (2.3)	0	0
1 日超～12 週以下									
例数 c)	2			1			3		
正常	1 (50.0)	1 (50.0)	0	1 (100)	0	0	2 (66.7)	1 (33.3)	0
異常 a)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重要な異常 b)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12 週超～24 週以下									
例数 c)	30			10			40		
正常	26 (86.7)	1 (3.3)	0	9 (90.0)	0	0	35 (87.5)	1 (2.5)	0
異常 a)	1 (3.3)	2 (6.7)	0	0	0	0	1 (2.5)	2 (5.0)	0
重要な異常 b)	0	0	0	1 (10.0)	0	0	1 (2.5)	0	0
36 週超～48 週以下									
例数 c)	23			10			33		
正常	19 (82.6)	1 (4.3)	0	9 (90.0)	0	0	28 (84.8)	1 (3.0)	0
異常 a)	1 (4.3)	2 (8.7)	0	1 (10.0)	0	0	2 (6.1)	2 (6.1)	0
重要な異常 b)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
60 週超～72 週以下									
例数 c)	17			9			26		
正常	14 (82.4)	1 (5.9)	0	8 (88.9)	0	0	22 (84.6)	1 (3.8)	0
異常 a)	0	2 (11.8)	0	1 (11.1)	0	0	1 (3.8)	2 (7.7)	0
重要な異常 b)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
84 週超～96 週以下									
例数 c)	14			5			19		
正常	11 (78.6)	1 (7.1)	0	5 (100)	0	0	16 (84.2)	1 (5.3)	0
異常 a)	0	2 (14.3)	0	0	0	0	0	2 (10.5)	0
重要な異常 b)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
96 週超～108 週以下									
例数 c)	1			0			1		
正常	1 (100)	0	0	—	—	—	1 (100)	0	0
異常 a)	0	0	0	—	—	—	0	0	0
重要な異常 b)	0	0	0	—	—	—	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
本試験では 24 週ごとに心電図を測定する計画になっており、24 週超～36 週、48 週超～60 週、72 週超～84 週、120 週超～132 週に心電図を測定した被験者は 0 例のため、これらのデータは省略した
a)　異常であるが臨床的に重要ではない
b)　臨床的に重要な異常
c)　ベースライン及び当該期間で 1 回以上の測定値が得られた被験者数
N01361 試験中間報告書（5.3.5.2.2）Table 15.2

表 2.7.6.2.2-23　12 週ごとの 12 誘導心電図検査結果のシフトテーブル：SS（続き）

	先行試験 N01159 試験 (N=33)			先行試験 N01363 試験 (N=11)			全体 (N=44)		
	ベースライン			ベースライン			ベースライン		
	正常	異常 a)	重要な異常 b)	正常	異常 a)	重要な異常 b)	正常	異常 a)	重要な異常 b)
108 週超～120 週以下									
例数 c)	11			3			14		
正常	7 (63.6)	1 (9.1)	0	2 (66.7)	0	0	9 (64.3)	1 (7.1)	0
異常 a)	1 (9.1)	2 (18.2)	0	1 (33.3)	0	0	2 (14.3)	2 (14.3)	0
重要な異常 b)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
132 週超～144 週以下									
例数 c)	7			2			9		
正常	4 (57.1)	1 (14.3)	0	1 (50.0)	0	0	5 (55.6)	1 (11.1)	0
異常 a)	0	2 (28.6)	0	1 (50.0)	0	0	1 (11.1)	2 (22.2)	0
重要な異常 b)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
後観察来院時									
例数 c)	7			2			9		
正常	5 (71.4)	1 (14.3)	0	2 (100)	0	0	7 (77.8)	1 (11.1)	0
異常 a)	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0
重要な異常 b)	0	0	0	0	0	0	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
本試験では 24 週ごとに心電図を測定する計画になっており、24 週超～36 週、48 週超～60 週、72 週超～84 週、120 週超～132 週に心電図を測定した被験者は 0 例のため、これらのデータは省略した
a)　異常であるが臨床的に重要ではない
b)　臨床的に重要な異常
c)　ベースライン及び当該期間で 1 回以上の測定値が得られた被験者数
N01361 試験中間報告書（5.3.5.2.2）Table 15.2

（4） 有効性

1） 評価期間における先行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

評価期間における先行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を表 2.7.6.2.2-24 に示した。

全体では、評価期間における先行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の中央値（Q1～Q3）は 90.31%（53.23%～99.09%）、中央値の 95%信頼区間は 65.96%～95.57%であり、強直間代発作回数の減少が認められた。

N01159 試験から移行した被験者では、評価期間における先行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の中央値（Q1～Q3）は 92.87%（65.30%～99.54%）、中央値の 95%信頼区間は 74.58%～95.71%であり、強直間代発作回数の減少が認められた。

N01363 試験から移行した被験者では、評価期間における先行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の中央値（Q1～Q3）は 62.33%（0.00%～98.17%）、中央値の 95%信頼区間は 0.00%～99.63%であり、強直間代発作回数の減少が認められた。

表 2.7.6.2.2-24　先行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（評価期間）：FAS

強直間代発作	先行試験 N01159 試験 (N=32)	先行試験 N01363 試験 (N=11)	全体 (N=43)
先行試験の併合観察期間における週あたりの発作回数			
例数	32	11	43
平均値 ± 標準偏差	0.76 ± 0.51	5.94 ± 10.94	2.08 ± 5.82
中央値 [95%信頼区間]	0.60 [0.51, 0.76]	1.63 [0.75, 13.74]	0.64 [0.51, 0.86]
Q1 – Q3	0.48 – 0.76	0.75 – 3.69	0.50 – 1.19
最小値 – 最大値	0.38 – 2.67	0.50 – 36.88	0.38 – 36.88
評価期間における週あたりの発作回数			
例数	32	11	43
平均値 ± 標準偏差	0.26 ± 0.47	6.39 ± 15.78	1.82 ± 8.17
中央値 [95%信頼区間]	0.04 [0.02, 0.18]	0.88 [0.01, 11.87]	0.07 [0.03, 0.32]
Q1 – Q3	0.00 – 0.31	0.01 – 1.74	0.01 – 0.60
最小値 – 最大値	0.00 – 2.03	0.00 – 52.83	0.00 – 52.83
評価期間における先行試験の併合観察期間からの週あたりの発作回数減少率 (%)			
例数	32	11	43
平均値 ± 標準偏差	75.88 ± 33.24	47.85 ± 51.20	68.71 ± 39.91
中央値 [95%信頼区間]	92.87 [74.58, 95.71]	62.33 [0.00, 99.63]	90.31 [65.96, 95.57]
Q1 – Q3	65.30 – 99.54	0.00 – 98.17	53.23 – 99.09
最小値 – 最大値	−19.33 – 100.00	−43.26 – 100.00	−43.26 – 100.00

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 8.1.1

2） その他の評価項目

i） 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

評価期間における先行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を 12 週ごとに表 2.7.6.2.2-25 に示した。

12 週ごとの週あたりの強直間代発作回数減少率の中央値は 83.63%～100%で推移した。

表 2.7.6.2.2-25　12 週ごと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	全体 (N=43)		
	週あたりの発作回数		週あたりの発作回数減少率 (%)
	先行試験の併合観察期間	評価期間	
1 日～12 週以下			
例数	43	43	43
中央値 [95%信頼区間]	0.64 [0.51, 0.86]	0.08 [0.00, 0.33]	83.63 [67.26, 100.00]
Q1 – Q3	0.50 – 1.19	0.00 – 0.75	36.79 – 100.00
12 週超～24 週以下			
例数	41	41	41
中央値 [95%信頼区間]	0.64 [0.51, 0.86]	0.08 [0.00, 0.33]	83.63 [67.26, 100.00]
Q1 – Q3	0.50 – 1.15	0.00 – 0.42	50.89 – 100.00
24 週超～36 週以下			
例数	38	38	38
中央値 [95%信頼区間]	0.64 [0.51, 0.76]	0.08 [0.00, 0.25]	88.99 [65.97, 100.00]
Q1 – Q3	0.50 – 1.15	0.00 – 0.33	62.59 – 100.00
36 週超～48 週以下			
例数	36	36	36
中央値 [95%信頼区間]	0.64 [0.51, 0.86]	0.00 [0.00, 0.33]	100.00 [64.10, 100.00]
Q1 – Q3	0.50 – 1.17	0.00 – 0.46	48.21 – 100.00
48 週超～60 週以下			
例数	32	32	32
中央値 [95%信頼区間]	0.64 [0.51, 0.91]	0.04 [0.00, 0.42]	93.10 [64.29, 100.00]
Q1 – Q3	0.50 – 1.18	0.00 – 0.71	53.34 – 100.00
60 週超～72 週以下			
例数	29	29	29
中央値 [95%信頼区間]	0.63 [0.51, 0.86]	0.00 [0.00, 0.20]	100.00 [80.24, 100.00]
Q1 – Q3	0.50 – 0.91	0.00 – 0.50	67.32 – 100.00
72 週超～84 週以下			
例数	22	22	22
中央値 [95%信頼区間]	0.69 [0.51, 1.15]	0.00 [0.00, 0.33]	100.00 [72.45, 100.00]
Q1 – Q3	0.50 – 1.15	0.00 – 0.33	65.70 – 100.00
84 週超～96 週以下			
例数	19	19	19
中央値 [95%信頼区間]	0.63 [0.50, 1.63]	0.00 [0.00, 0.75]	100.00 [75.69, 100.00]
Q1 – Q3	0.50 – 1.63	0.00 – 0.75	68.39 – 100.00
96 週超～108 週以下			
例数	19	19	19
中央値 [95%信頼区間]	0.63 [0.50, 1.63]	0.00 [0.00, 0.33]	100.00 [84.62, 100.00]
Q1 – Q3	0.50 – 1.63	0.00 – 0.33	84.20 – 100.00
108 週超～120 週以下			
例数	16	16	16
中央値 [95%信頼区間]	0.69 [0.51, 1.63]	0.00 [0.00, 0.25]	100.00 [89.09, 100.00]
Q1 – Q3	0.50 – 1.39	0.00 – 0.17	86.85 – 100.00
120 週超～132 週以下			
例数	12	12	12
中央値 [95%信頼区間]	0.69 [0.50, 1.15]	0.00 [0.00, 0.50]	100.00 [72.91, 100.00]
Q1 – Q3	0.50 – 1.03	0.00 – 0.33	79.18 – 100.00
132 週超～144 週以下			
例数	11	11	11
中央値 [95%信頼区間]	0.63 [0.50, 1.63]	0.00 [0.00, 0.83]	100.00 [81.80, 100.00]
Q1 – Q3	0.50 – 1.15	0.00 – 0.30	81.80 – 100.00
144 週超～156 週以下			
例数	5	5	5
中央値 [95%信頼区間]	0.50 [0.38, 1.15]	0.00 [0.00, 0.00]	100.00 [100.00, 100.00]
Q1 – Q3	0.38 – 0.63	0.00 – 0.00	100.00 – 100.00
156 週超～168 週以下			
例数	1	1	1
中央値 [95%信頼区間]	0.63	0.00	100.00
Q1 – Q3	0.63 – 0.63	0.00 – 0.00	100.00 – 100.00

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 8.1.2

ii)　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を 50%レスポンダーレートとした。

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を 12 週ごとに表 2.7.6.2.2-26 に示した。

12 週ごとの強直間代発作回数の 50%レスポンダーレートは 67.4%～100%で推移した。

表 2.7.6.2.2-26　12 週ごとの強直間代発作回数の 50%レスポンダーレート（評価期間）：FAS

強直間代発作	先行試験 N01159 試験 (N=32)	先行試験 N01363 試験 (N=11)	全体 (N=43)
1 日～12 週以下			
n/Total (%) [95%信頼区間]	25/32 (78.1) [60.0, 90.7]	4/11 (36.4) [10.9, 69.2]	29/43 (67.4) [51.5, 80.9]
12 週超～24 週以下			
n/Total (%) [95%信頼区間]	25/30 (83.3) [65.3, 94.4]	6/11 (54.5) [23.4, 83.3]	31/41 (75.6) [59.7, 87.6]
24 週超～36 週以下			
n/Total (%) [95%信頼区間]	23/28 (82.1) [63.1, 93.9]	6/10 (60.0) [26.2, 87.8]	29/38 (76.3) [59.8, 88.6]
36 週超～48 週以下			
n/Total (%) [95%信頼区間]	20/26 (76.9) [56.4, 91.0]	7/10 (70.0) [34.8, 93.3]	27/36 (75.0) [57.8, 87.9]
48 週超～60 週以下			
n/Total (%) [95%信頼区間]	18/22 (81.8) [59.7, 94.8]	7/10 (70.0) [34.8, 93.3]	25/32 (78.1) [60.0, 90.7]
60 週超～72 週以下			
n/Total (%) [95%信頼区間]	18/20 (90.0) [68.3, 98.8]	6/9 (66.7) [29.9, 92.5]	24/29 (82.8) [64.2, 94.2]
72 週超～84 週以下			
n/Total (%) [95%信頼区間]	13/15 (86.7) [59.5, 98.3]	5/7 (71.4) [29.0, 96.3]	18/22 (81.8) [59.7, 94.8]
84 週超～96 週以下			
n/Total (%) [95%信頼区間]	12/14 (85.7) [57.2, 98.2]	5/5 (100) [47.8, 100]	17/19 (89.5) [66.9, 98.7]
96 週超～108 週以下			
n/Total (%) [95%信頼区間]	13/14 (92.9) [66.1, 99.8]	5/5 (100) [47.8, 100]	18/19 (94.7) [74.0, 99.9]
108 週超～120 週以下			
n/Total (%) [95%信頼区間]	11/12 (91.7) [61.5, 99.8]	4/4 (100) [39.8, 100]	15/16 (93.8) [69.8, 99.8]
120 週超～132 週以下			
n/Total (%) [95%信頼区間]	9/10 (90.0) [55.5, 99.7]	1/2 (50.0) [1.3, 98.7]	10/12 (83.3) [51.6, 97.9]
132 週超～144 週以下			
n/Total (%) [95%信頼区間]	8/9 (88.9) [51.8, 99.7]	2/2 (100) [15.8, 100]	10/11 (90.9) [58.7, 99.8]
144 週超～156 週以下			
n/Total (%) [95%信頼区間]	5/5 (100) [47.8, 100]	— —	5/5 (100) [47.8, 100]
156 週超～168 週以下			
n/Total (%) [95%信頼区間]	1/1 (100) [2.5, 100]	— —	1/1 (100) [2.5, 100]

n：50%レスポンダーの被験者数、Total：評価期間に発作データが収集された被験者数
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 8.1.3

iii)　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を 75%レスポンダーレートとした。

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を 12 週ごとに表 2.7.6.2.2-27 に示した。

12 週ごとの強直間代発作回数の 75%レスポンダーレートは 58.5%～100%で推移した。

表 2.7.6.2.2-27　12 週ごとの強直間代発作回数の 75%レスポンダーレート（評価期間）：FAS

強直間代発作	先行試験 N01159 試験 (N=32)	先行試験 N01363 試験 (N=11)	全体 (N=43)
1 日～12 週以下			
n/Total (%) [95%信頼区間]	22/32 (68.8) [50.0, 83.9]	4/11 (36.4) [10.9, 69.2]	26/43 (60.5) [44.4, 75.0]
12 週超～24 週以下			
n/Total (%) [95%信頼区間]	20/30 (66.7) [47.2, 82.7]	4/11 (36.4) [10.9, 69.2]	24/41 (58.5) [42.1, 73.7]
24 週超～36 週以下			
n/Total (%) [95%信頼区間]	20/28 (71.4) [51.3, 86.8]	5/10 (50.0) [18.7, 81.3]	25/38 (65.8) [48.6, 80.4]
36 週超～48 週以下			
n/Total (%) [95%信頼区間]	19/26 (73.1) [52.2, 88.4]	4/10 (40.0) [12.2, 73.8]	23/36 (63.9) [46.2, 79.2]
48 週超～60 週以下			
n/Total (%) [95%信頼区間]	15/22 (68.2) [45.1, 86.1]	4/10 (40.0) [12.2, 73.8]	19/32 (59.4) [40.6, 76.3]
60 週超～72 週以下			
n/Total (%) [95%信頼区間]	16/20 (80.0) [56.3, 94.3]	5/9 (55.6) [21.2, 86.3]	21/29 (72.4) [52.8, 87.3]
72 週超～84 週以下			
n/Total (%) [95%信頼区間]	11/15 (73.3) [44.9, 92.2]	4/7 (57.1) [18.4, 90.1]	15/22 (68.2) [45.1, 86.1]
84 週超～96 週以下			
n/Total (%) [95%信頼区間]	11/14 (78.6) [49.2, 95.3]	3/5 (60.0) [14.7, 94.7]	14/19 (73.7) [48.8, 90.9]
96 週超～108 週以下			
n/Total (%) [95%信頼区間]	10/14 (71.4) [41.9, 91.6]	5/5 (100) [47.8, 100]	15/19 (78.9) [54.4, 93.9]
108 週超～120 週以下			
n/Total (%) [95%信頼区間]	11/12 (91.7) [61.5, 99.8]	2/4 (50.0) [6.8, 93.2]	13/16 (81.3) [54.4, 96.0]
120 週超～132 週以下			
n/Total (%) [95%信頼区間]	9/10 (90.0) [55.5, 99.7]	0/2 (0) [0, 84.2]	9/12 (75.0) [42.8, 94.5]
132 週超～144 週以下			
n/Total (%) [95%信頼区間]	8/9 (88.9) [51.8, 99.7]	1/2 (50.0) [1.3, 98.7]	9/11 (81.8) [48.2, 97.7]
144 週超～156 週以下			
n/Total (%) [95%信頼区間]	5/5 (100) [47.8, 100]	— —	5/5 (100) [47.8, 100]
156 週超～168 週以下			
n/Total (%) [95%信頼区間]	1/1 (100) [2.5, 100]	— —	1/1 (100) [2.5, 100]

n：75%レスポンダーの被験者数、Total：評価期間に発作データが収集された被験者数
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 8.1.4

iv) 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

発作消失被験者の累積率は、本試験開始後 12 週で 34.73%（評価例数 14 例）、24 週で 27.29%（評価例数 10 例）、36 週及び 48 週で各 18.19%（いずれも評価例数 6 例）であり、60 週以降は 15.16%（評価例数 5 例以下）を維持した。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でも、同様の結果が認められた。

v) 本試験における 12 週間以上の全発作消失被験者の割合

本試験における 12 週間以上の全発作消失被験者の割合を表 2.7.6.2.2-28 に示した。

全体では、本試験で 12 週間以上の全発作消失が認められた被験者の割合は 55.8%（24/43 例）であり、95%信頼区間は 39.9%～70.9%であった。

N01159 試験から移行した被験者では、本試験で 12 週間以上の全発作消失が認められた被験者の割合は 62.5%（20/32 例）であり、95%信頼区間は 43.7%～78.9%であった。

N01363 試験から移行した被験者では、本試験で 12 週間以上の全発作消失が認められた被験者の割合は 36.4%（4/11 例）であり、95%信頼区間は 10.9%～69.2%であった。

表 2.7.6.2.2-28　12 週間以上の全発作消失被験者の割合（試験期間）：FAS

全発作	先行試験 N01159 試験 (N=32)	先行試験 N01363 試験 (N=11)	全体 (N=43)
n/Total (%) [95%信頼区間]	20/32 (62.5) [43.7, 78.9]	4/11 (36.4) [10.9, 69.2]	24/43 (55.8) [39.9, 70.9]

n：12 週間以上の全発作消失が認められた被験者数、Total：本試験で発作データが収集された被験者数
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 8.1.6

（5） 結論

本試験では、先行試験（N01159 試験又は N01363 試験）に参加した強直間代発作を有する 4 歳以上の日本人てんかん患者を対象に、レベチラセタムを 20～60 mg/kg/日又は 1000～3000 mg/日の範囲で長期併用投与した時の安全性、忍容性及び有効性を評価した。

安全性の結果から、レベチラセタムを長期投与しても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。更に、有効性の結果から、レベチラセタム長期投与による強直間代発作の抑制効果が示唆された。

2.7.6.2.3　N167 試験（外国長期継続投与試験：先行試験 N01057 試験、N166 試験、N129 試験及び N164 試験）（5.3.5.2.3：参考資料）

治験方法の概略（表 2.7.6.2.3-1）及び結果の要約を示した。

表 2.7.6.2.3-1　治験方法の概略

項目	内容
標題	全般発作を有する 4 歳以上の小児、若年及び成人てんかん患者を対象にレベチラセタム（166 mg 錠、250 mg 錠又は 500 mg 錠）を各被験者の至適用量（最大 4000 mg/日、又は体重 50 kg 未満の小児及び若年者の場合は最大 80 mg/kg/日）で 1 日 2 回経口投与した時の安全性及び有効性を検討した多施設共同、非盲検、長期継続投与試験
開発の相	第 III 相
目的	全般発作を有する小児、若年及び成人てんかん患者を対象に、レベチラセタムを各被験者の至適用量（最大 4000 mg/日、又は体重 50 kg 未満の小児及び若年者の場合は最大 80 mg/kg/日）で投与した時の発作減少における安全性及び有効性を評価する
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、先行試験（N01057 試験、N166 試験、N129 試験[注1)] 又は N164 試験[注2)]）に参加した被験者とした。 本試験の初回来院日は、先行試験の最終来院日と同日とした。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、各被験者の至適用量を 1 日 2 回経口投与することとし、最大用量はレベチラセタム 4000 mg/日（体重 50 kg 未満の小児及び若年者の場合は 80 mg/kg/日）とした。評価期間中は、被験者は 6 ヵ月ごとに来院した。治験薬の投与を中止する場合は、減量中止期間へ移行した。 最終来院日は、治験薬最終投与の 2 週間後とした。 試験期間中は併用抗てんかん薬の用法・用量の変更は不可とした。ただし、治験責任医師が、安全性及び有効性の面で必要と判断した場合は変更可とした。併用抗てんかん薬の数は制限しなかった。
被験者数	計画例数：300 例 実施例数：Intention-to-Treat（ITT）集団 237 例（そのうち先行試験が N01057 又は N166 試験の被験者は 217 例、N129 又は N164 試験の被験者は 20 例） 【被験者数設定の根拠】 本試験は非盲検長期継続投与試験であるため、目標被験者数の統計学的な算出は行わなかった。
対象	全般発作を有する 4 歳以上のてんかん患者
主要な選択/除外基準	主要な選択基準： (1)　二重盲検試験（N166 試験）の最終来院、二重盲検試験（N01057 試験）の最終来院、非盲検長期継続投与試験（N164 試験）の 2 年目評価来院又は非盲検長期継続投与試験（N129 試験）の最終来院を完了した小児、若年及び成人被験者。性別は不問 (2)　国際抗てんかん連盟（ILAE）による「てんかん及びてんかん症候群の分類（1989 年）」で、全般てんかんと診断された被験者。レベチラセタムの長期投与が有効性又は忍容性の面で有益であると治験責任医師により判断された被験者 (3)　初経前の女性、閉経後 2 年経過した女性、不妊手術（両側卵巣摘出又は卵管結紮、子宮全摘出）を実施した女性、又は医学的に認められた避妊方法により避妊する女性

注1) N129試験：[redacted]長期継続投与試験（治験実施地域：[redacted]）

注2) N164試験[redacted]長期継続投与試験（治験実施地域：[redacted]）

表 2.7.6.2.3-1　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)　妊娠又は授乳中の女性、若しくは妊娠の可能性のある場合は医学的に認められた避妊法を実施していない女性 (2)　中枢神経系に影響を及ぼす薬剤を服用しており、用法・用量が一定でない被験者 (3)　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（ホルモン療法及び被験者が通常使用している抗てんかん薬は除外）を服用している被験者。ただし、試験登録前の適切な期間に用法・用量が一定の場合は適格とした
治験薬、投与量及び投与方法		(1)　治験薬 レベチラセタム 166 mg 錠：バッチ番号 10600、11788、12942 レベチラセタム 250 mg 錠：バッチ番号 11789、12053、12496、13440 レベチラセタム 500 mg 錠：バッチ番号 10033、10794、11475、11566、11716、11872、12180、12354、12538、13187、13388、13438、13441、13300、13389、13439、13564、13999、14716 (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。 レベチラセタムの用量は被験者ごとに決定し、最大用量は 4000 mg/日（体重 50 kg 未満の小児及び若年者の場合は 80 mg/kg/日）とした。ただし、イタリアの治験実施医療機関では最大用量は 3000 mg/日とした [a]。
投与期間		試験期間は以下のように区分した。 ・評価期間（全般発作に係る承認時又は開発中止まで） ・減量中止期間（減量期間及び 2 週間の後観察期間から成る）
評価項目	有効性	(1)　主要評価項目 発作が 6 ヵ月以上消失した被験者数及びその割合（ITT 集団、強直間代発作を有する患者集団、ミオクロニー発作を有する患者集団、欠神発作を有する患者集団） (2)　副次評価項目 1)　本試験開始時から評価期間の最終来院時まで継続して発作が消失した被験者数及びその割合（ITT 集団、強直間代発作を有する患者集団、ミオクロニー発作を有する患者集団、欠神発作を有する患者集団） 2)　先行試験（N01057 又は N166 試験）のベースラインからの週あたりの発作回数減少数及び減少率（強直間代発作を有する患者集団） 3)　先行試験（N01057 又は N166 試験）のベースラインからの週あたりの発作発現日数減少数及び減少率（ITT 集団、ミオクロニー発作を有する患者集団、欠神発作を有する患者集団） 4)　週あたりの発作発現日数減少率分類（ITT 集団、ミオクロニー発作を有する患者集団、欠神発作を有する患者集団）、週あたりの発作回数減少率分類（強直間代発作を有する患者集団）
	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、身長（小児及び若年者のみ） (4)　12 誘導心電図 (5)　身体的所見、神経学的検査

a)　イタリアの治験実施医療機関では、N166 試験から本試験に移行した被験者しかいなかったため、イタリアの治験実施計画書を改訂し、最大用量を N166 試験と同じ 3000 mg/日とした

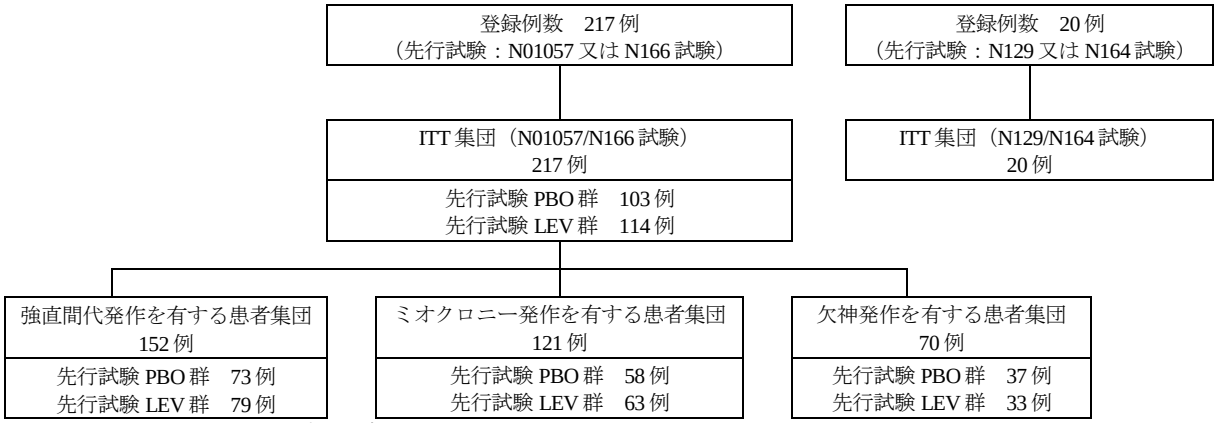
表 2.7.6.2.3-1　治験方法の概略（続き）

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。 ITT 集団： 本試験で治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者集団。 なお、ITT 集団を先行試験別に 2 つに分け、先行試験が N01057 又は N166 試験であった患者集団を ITT 集団（N01057/N166 試験）、先行試験が N129 又は N164 試験であった患者集団を ITT 集団（N129/N164 試験）とした。 強直間代発作を有する患者集団： ITT 集団（N01057/N166 試験）のうち、先行試験のベースラインで週あたりの強直間代発作回数が 0 を超える患者集団 ミオクロニー発作を有する患者集団： ITT 集団（N01057/N166 試験）のうち、先行試験のベースラインで週あたりのミオクロニー発作発現日数が 0 を超える患者集団 欠神発作を有する患者集団： ITT 集団（N01057/N166 試験）のうち、先行試験のベースラインで週あたりの欠神発作発現日数が 0 を超える患者集団 (2)　解析方法 ・すべての有効性、安全性、人口統計学的及びその他の特性については、要約統計量を算出した。カテゴリカル変数は観測数とその割合を計算し、連続変数は評価可能例数、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。 ・ITT 集団（N01057/N166 試験）と ITT 集団（N129/N164 試験）に分けて、結果を示した。 ・本試験のベースラインは、先行試験のベースラインを使用した。ITT 集団（N01057/N166 試験）における有効性のベースラインは、N01057 試験の併合観察期間（Historical Baseline 4 週間+Prospective Baseline 4 週間）又は N166 試験の観察期間（8 週間）であった。 ・評価期間を 6 ヵ月ごとに分けた analysis interval（最初の analysis interval は 3 ヵ月）ごと、及び被験者を曝露期間ごとに分けた曝露期間グループごとの集計も実施した。 1)　有効性 解析対象集団は、ITT 集団及び ITT 集団（N01057/N166 試験）の 3 つの部分集団（強直間代発作を有する患者集団、ミオクロニー発作を有する患者集団、欠神発作を有する患者集団）とした。 すべての有効性評価項目は、要約統計量を用いて解析した。初発発作までの期間は Kaplan-Meier 法を用いて解析した。 2)　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た。更に、UCB 社が作成した PCS（Possibly Clinically Significant）判定基準[注3)]を用いて評価した。12 誘導心電図では、治験責任医師が前回来院時と比較して評価し、その結果を示した。
治験責任医師	69 名
治験実施医療機関	69 医療機関（オーストラリア、オーストリア、ベルギー、カナダ、エストニア、フランス、ドイツ、アイルランド、イタリア、メキシコ、ニュージーランド、ポーランド、ロシア、スペイン、英国、米国）
公表文献	Delanty N, et al. Adjunctive levetiracetam in children, adolescents, and adults with primary generalized seizures: open-label, noncomparative, multicenter, long-term follow-up study. Epilepsia. 2012;53(1):111-9.
治験実施期間	2001 年 11 月～2007 年 7 月

注3) N167試験総括報告書（5.3.5.2.3）Appendix 16.1.9.2：Possibly Clinically Significant Treatment Emergent Criteria (PCST) for Clinical Development Programs in CNS TA; 2006.

本試験では、被験者背景及び安全性は ITT 集団（N01057/N166 試験）及び ITT 集団（N129/N164 試験）を用いて評価し、有効性は上記の解析対象集団に加えて、ITT 集団（N01057/N166 試験）の部分集団（強直間代発作を有する患者集団、ミオクロニー発作を有する患者集団、欠神発作を有する患者集団）についても評価した（解析対象集団の内訳は図 2.7.6.2.3-1 参照）。

なお、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 ITT 集団（N01057/N166 試験）及び強直間代発作を有する患者集団の結果について記述した。



LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ
N167 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 10:1、Table 11:8、Table 14.4.2:1

図 2.7.6.2.3-1　解析対象集団の内訳（N167 試験）

（1） 被験者の内訳

ITT 集団（N01057/N166 試験）は 217 例であり、そのうち 114 例は先行試験でレベチラセタム群に割り付けられ、103 例は先行試験でプラセボ群に割り付けられた。217 例全例が本試験でレベチラセタムを 1 回以上投与された。ITT 集団（N01057/N166 試験）のうち、強直間代発作を有する患者集団（N01057/N166 試験）は 152 例であり、そのうち 79 例は先行試験でレベチラセタム群に割り付けられ、73 例は先行試験でプラセボ群に割り付けられた（図 2.7.6.2.3-1 参照）。

ITT 集団（N01057/N166 試験）の中止理由の内訳を表 2.7.6.2.3-2 に示した。

217 例中 125 例（57.6%）が試験を完了し、92 例（42.4%）が試験を中止した。最も多かった中止理由は「効果不十分」（26 例 12.0%）であり、次いで「有害事象」（20 例 9.2%）が多かった。中止理由が「その他」の被験者は 20 例であり、そのうち 7 例が治験実施医療機関の閉鎖のため、8 例がレベチラセタム市販薬を使用するために試験を中止した。

被験者の内訳は、先行試験の投与群間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.2.3-2　中止理由の内訳：ITT 集団（N01057/N166 試験）

	先行試験（N01057 又は N166 試験）		
	プラセボ群 (N=103)	レベチラセタム群 (N=114)	全体 (N=217)
完了例	61 (59.2)	64 (56.1)	125 (57.6)
中止例	42 (40.8)	50 (43.9)	92 (42.4)
中止理由			
効果不十分	12 (11.7)	14 (12.3)	26 (12.0)
有害事象 a)	8 (7.8)	12 (10.5)	20 (9.2)
同意撤回 b)	5 (4.9)	6 (5.3)	11 (5.1)
追跡不能	6 (5.8)	4 (3.5)	10 (4.6)
治験実施計画書逸脱	0	3 (2.6)	3 (1.4)
効果の消失	2 (1.9)	0	2 (0.9)
その他 c)	9 (8.7)	11 (9.6)	20 (9.2)

例数 (%)

a) 3 例（被験者番号[redacted]、[redacted]、[redacted]）は本試験開始前の有害事象により試験を中止した

b) 個人的な理由（有害事象及び効果不十分以外の理由）による同意撤回

c) 中止理由「その他」の 20 例のうち、7 例が治験実施医療機関の閉鎖のため、8 例がレベチラセタム市販薬の使用のため試験を中止した

N167 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 10:1

ITT 集団（N01057/N166 試験）の被験者の内訳を analysis interval ごとに表 2.7.6.2.3-3 に示した。

試験を中止した被験者の割合は、1～13 週では全体で 2.8%（6/217 例）であり、14～39 週から 118～143 週までは比較的一定であった（14～39 週：8.1%、118～143 週：7.8%）。144～169 週以降は被験者数が少ないため、評価は困難であった。

先行試験の投与群別の結果も同様であった。

表 2.7.6.2.3-3　Analysis interval ごとの被験者の内訳：ITT 集団（N01057/N166 試験）

Analysis interval 被験者の内訳	先行試験（N01057 又は N166 試験）		
	プラセボ群 (N=103)	レベチラセタム群 (N=114)	全体 (N=217)
評価期間全体			
例数	103	114	217
中止例	42 (40.8)	50 (43.9)	92 (42.4)
1～13 週			
例数	103	114	217
中止例	3 (2.9)	3 (2.6)	6 (2.8)
14～39 週			
例数	100	111	211
中止例	11 (11.0)	6 (5.4)	17 (8.1)
40～65 週			
例数	89	105	194
中止例	6 (6.7)	13 (12.4)	19 (9.8)
66～91 週			
例数	83	92	175
中止例	11 (13.3)	11 (12.0)	22 (12.6)
92～117 週			
例数	70	79	149
中止例	2 (2.9)	6 (7.6)	8 (5.4)
118～143 週			
例数	47	56	103
中止例	6 (12.8)	2 (3.6)	8 (7.8)
144～169 週			
例数	23	33	56
中止例	2 (8.7)	5 (15.2)	7 (12.5)
170～195 週			
例数	13	21	34
中止例	1 (7.7)	3 (14.3)	4 (11.8)
196～221 週			
例数	5	12	17
中止例	0	1 (8.3)	1 (5.9)
>221 週			
例数	1	3	4
中止例	0	0	0

例数 (%)
N167 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 10:2

ITT 集団（N01057/N166 試験）の被験者の内訳をてんかん症候群別に表 2.7.6.2.3-4 に示した。

てんかん症候群別の試験完了例の割合は 50.0%～58.3%であり、てんかん症候群の間で同程度であった。最も多かった試験中止理由は、若年ミオクロニーてんかん患者及び覚醒時大発作てんかん患者は「効果不十分」（それぞれ 11.5%及び 13.9%）であり、若年/小児欠神てんかん患者では「効