果不十分」及び「その他」（いずれも 12.9%）であり、その他の特発性全般てんかん患者、局在関連性てんかん又は不明の患者では「有害事象」（それぞれ 22.7%及び 33.3%）であった。

先行試験の各投与群におけるてんかん症候群別の被験者の内訳は、全体的に同様であった。しかし、被験者数が少ないため比較は難しかった。

表 2.7.6.2.3-4　てんかん症候群別の被験者の内訳：ITT 集団（N01057/N166 試験）

てんかん症候群 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)
若年ミオクロニーてんかん			
例数	58	64	122
完了例	33 (56.9)	38 (59.4)	71 (58.2)
中止例	25 (43.1)	26 (40.6)	51 (41.8)
効果不十分	7 (12.1)	7 (10.9)	14 (11.5)
有害事象	4 (6.9)	7 (10.9)	11 (9.0)
同意撤回 a)	5 (8.6)	5 (7.8)	10 (8.2)
追跡不能	2 (3.4)	2 (3.1)	4 (3.3)
効果の消失	2 (3.4)	0	2 (1.6)
治験実施計画書逸脱	0	1 (1.6)	1 (0.8)
その他	5 (8.6)	4 (6.3)	9 (7.4)
若年/小児欠神てんかん			
例数	16	15	31
完了例	9 (56.3)	9 (60.0)	18 (58.1)
中止例	7 (43.8)	6 (40.0)	13 (41.9)
効果不十分	2 (12.5)	2 (13.3)	4 (12.9)
追跡不能	2 (12.5)	1 (6.7)	3 (9.7)
治験実施計画書逸脱	0	1 (6.7)	1 (3.2)
同意撤回 a)	0	1 (6.7)	1 (3.2)
その他	3 (18.8)	1 (6.7)	4 (12.9)
覚醒時大発作てんかん			
例数	21	15	36
完了例	16 (76.2)	5 (33.3)	21 (58.3)
中止例	5 (23.8)	10 (66.7)	15 (41.7)
効果不十分	2 (9.5)	3 (20.0)	5 (13.9)
追跡不能	2 (9.5)	1 (6.7)	3 (8.3)
有害事象	0	2 (13.3)	2 (5.6)
治験実施計画書逸脱	0	1 (6.7)	1 (2.8)
その他	1 (4.8)	3 (20.0)	4 (11.1)
その他の特発性全般てんかん			
例数	6	16	22
完了例	3 (50.0)	9 (56.3)	12 (54.5)
中止例	3 (50.0)	7 (43.8)	10 (45.5)
有害事象	2 (33.3)	3 (18.8)	5 (22.7)
効果不十分	1 (16.7)	1 (6.3)	2 (9.1)
その他	0	3 (18.8)	3 (13.6)
局在関連性てんかん又は不明			
例数	2	4	6
完了例	0	3 (75.0)	3 (50.0)
中止例	2 (100.0)	1 (25.0)	3 (50.0)
有害事象	2 (100.0)	0	2 (33.3)
効果不十分	0	1 (25.0)	1 (16.7)

例数 (%)

a)　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

N167 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 10:3

（2） 被験者背景

ITT 集団（N01057/N166 試験）を対象とした本試験開始時の人口統計学的特性を表 2.7.6.2.3-5 に示した。

全体の年齢（平均値 ± 標準偏差）は 27.99 ± 10.88 歳であり、ほとんどの被験者（91.7%）の年齢は 16～65 歳未満であった。N01057 試験から本試験に移行した最も若い被験者は 6 歳であり、N166 試験から移行した最も若い被験者は 14 歳であった。性別は男性が 91 例（41.9%）及び女性が 126 例（58.1%）であり、女性の方が多かった。ほぼすべての被験者は白人（74.2%）又はヒスパニック（23.0%）であった。全体の体重（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は 70.68 ± 19.40 kg、身長は 166.7 ± 11.5 cm、BMI は 25.19 ± 5.72 kg/m^2 であった。

本試験開始時の人口統計学的特性は、先行試験の投与群間で同様であった。

表 2.7.6.2.3-5　人口統計学的特性（本試験開始時）：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)
年齢 (歳)	平均値 ± 標準偏差	29.42 ± 11.61	26.71 ± 10.06	27.99 ± 10.88
	中央値	27.27	25.74	26.05
	Q1 – Q3	20.61 – 36.49	19.26 – 31.79	19.87 – 34.22
	最小値 – 最大値	7.9 – 60.7	6.1 – 62.7	6.1 – 62.7
年齢分類 例数 (%)	6～12 歳未満	2 (1.9)	5 (4.4)	7 (3.2)
	12～16 歳未満	7 (6.8)	4 (3.5)	11 (5.1)
	16～65 歳未満	94 (91.3)	105 (92.1)	199 (91.7)
性別 例数 (%)	男性	44 (42.7)	47 (41.2)	91 (41.9)
	女性	59 (57.3)	67 (58.8)	126 (58.1)
人種 例数 (%)	白人	77 (74.8)	84 (73.7)	161 (74.2)
	ヒスパニック	22 (21.4)	28 (24.6)	50 (23.0)
	インド人/パキスタン人	1 (1.0)	0	1 (0.5)
	アメリカ先住民/アラスカ先住民	0	2 (1.8)	2 (0.9)
	その他	2 (1.9)	0	2 (0.9)
	不明	1 (1.0)	0	1 (0.5)
体重 (kg)	平均値 ± 標準偏差	71.33 ± 19.06	70.08 ± 19.77	70.68 ± 19.40
	中央値	72.00	68.00	69.00
	Q1 – Q3	59.00 – 80.00	56.00 – 82.00	57.00 – 81.00
	最小値 – 最大値	23.0 – 135.0	22.0 – 136.3	22.0 – 136.3
身長 (cm)	平均値 ± 標準偏差	167.1 ± 12.0	166.3 ± 11.0	166.7 ± 11.5
	中央値	165.1	167.0	166.0
	Q1 – Q3	160.0 – 177.5	160.0 – 174.0	160.0 – 175.0
	最小値 – 最大値	126 – 194	114 – 191	114 – 194
BMI (kg/m^2)	平均値 ± 標準偏差	25.27 ± 5.31	25.12 ± 6.10	25.19 ± 5.72
	中央値	24.66	23.90	24.24
	Q1 – Q3	21.45 – 28.01	20.66 – 28.12	21.18 – 28.06
	最小値 – 最大値	14.5 – 45.5	15.2 – 47.2	14.5 – 47.2

N167 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 11:1

ITT 集団（N01057/N166 試験）を対象とした先行試験開始時のてんかんの疾患特性を表 2.7.6.2.3-6 に示した。

全体で最も多く診断されたてんかん症候群は若年ミオクロニーてんかん（122 例 56.2%）であった。過去に経験したてんかん発作型分類では、全例が全般発作を経験しており（本試験の選択基準）、そのうち、最も多く経験した発作型は強直間代発作（191 例 88.0%）であり、次いでミオクロニー発作（146 例 67.3%）及び欠神発作（112 例 51.6%）の順であった。

先行試験開始時のてんかんの疾患特性は、先行試験の投与群間で同様であった。

表 2.7.6.2.3-6　てんかんの疾患特性（先行試験開始時）：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)
てんかん症候群の分類 [a]			
特発性全般てんかん			
若年ミオクロニーてんかん	58 (56.3)	64 (56.1)	122 (56.2)
若年欠神てんかん	12 (11.7)	12 (10.5)	24 (11.1)
小児欠神てんかん	4 (3.9)	3 (2.6)	7 (3.2)
若年欠神てんかん + 小児欠神てんかん	16 (15.5)	15 (13.2)	31 (14.3)
覚醒時大発作てんかん	21 (20.4)	15 (13.2)	36 (16.6)
その他の特発性全般てんかん [b]	6 (5.8)	16 (14.0)	22 (10.1)
特発性局在関連性てんかん	0	0	0
不明	2 (1.9)	4 (3.5)	6 (2.8)
特発性局在関連性てんかん + 不明	2 (1.9)	4 (3.5)	6 (2.8)
過去に経験したてんかん発作型分類 [c]			
部分発作	2 (1.9)	3 (2.6)	5 (2.3)
単純部分発作	2 (1.9)	3 (2.6)	5 (2.3)
全般発作	103 (100.0)	114 (100.0)	217 (100.0)
欠神発作	60 (58.3)	52 (45.6)	112 (51.6)
非定型欠神発作	1 (1.0)	2 (1.8)	3 (1.4)
ミオクロニー発作	70 (68.0)	76 (66.7)	146 (67.3)
間代発作	1 (1.0)	0	1 (0.5)
強直発作	3 (2.9)	2 (1.8)	5 (2.3)
強直間代発作	89 (86.4)	102 (89.5)	191 (88.0)
脱力発作	0	4 (3.5)	4 (1.8)
分類不能のてんかん発作	2 (1.9)	2 (1.8)	4 (1.8)

例数 (%)

a) 確定又は疑いと診断されたてんかん症候群ごとにカウントした

b) 以下のいずれにも該当しない特発性全般てんかん：
良性家族性新生児けいれん、良性新生児けいれん、乳児良性ミオクロニーてんかん、小児欠神てんかん（ピクノレプシー）、若年欠神てんかん、若年ミオクロニーてんかん（衝撃小発作）、覚醒時大発作てんかん、特異な発作誘発様態を持つてんかん

c) 先行試験開始時にこれまでに経験したてんかん発作型を確認した

N167 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 11:3、Table 11:5

ITT 集団（N01057/N166 試験）を対象とした、先行試験のベースラインにおけるてんかんの分類及び発作発現日数（発作回数）を表 2.7.6.2.3-7 に示した。

全体で、先行試験のベースライン［N01057 試験は併合観察期間（8 週間）、N166 試験は観察期間（8 週間）］における週あたりの全発作発現日数の平均値（中央値）は 2.12 日（1.36 日）であった。発作型別では、週あたりの欠神発作発現日数の平均値（中央値）は 1.98 日（1.19 日）、週あたりのミオクロニー発作発現日数は 2.10 日（1.47 日）であり、週あたりの強直間代発作回数は 1.21 回（0.52 回）であった。

先行試験のベースラインにおけるてんかんの分類及び発作発現日数（発作回数）は、先行試験の投与群間で同様であった。

表 2.7.6.2.3-7　てんかんの分類及び発作発現日数／発作回数（先行試験ベースライン）：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)
発現したてんかんの分類 [a] (%)				
Historical Baseline [b]	全発作 (発作型を問わない)	100 (97.1)	108 (94.7)	208 (95.9)
	欠神発作 [c]	23 (22.3)	24 (21.1)	47 (21.7)
	ミオクロニー発作	46 (44.7)	53 (46.5)	99 (45.6)
	強直間代発作	68 (66.0)	78 (68.4)	146 (67.3)
Prospective Baseline [d]	全発作 (発作型を問わない)	102 (99.0)	114 (100.0)	216 (99.5)
	欠神発作 [c]	36 (35.0)	33 (28.9)	69 (31.8)
	ミオクロニー発作	55 (53.4)	62 (54.4)	117 (53.9)
	強直間代発作	73 (70.9)	79 (69.3)	152 (70.0)
先行試験のベースライン [e]の週あたりの発作発現日数又は発作回数				
全発作発現日数	例数	103	114	217
	平均値 ± 標準偏差	2.10 ± 1.95	2.14 ± 1.83	2.12 ± 1.89
	中央値	1.30	1.44	1.36
	Q1 – Q3	0.58 – 3.39	0.73 – 3.04	0.68 – 3.06
	最小値 – 最大値	0.2 – 7.0	0.2 – 6.9	0.2 – 7.0
欠神発作発現日数	例数	37	33	70
	平均値 ± 標準偏差	1.68 ± 1.93	2.32 ± 2.08	1.98 ± 2.01
	中央値	0.74	1.55	1.19
	Q1 – Q3	0.19 – 2.65	0.74 – 3.47	0.31 – 3.23
	最小値 – 最大値	0.1 – 6.9	0.1 – 6.9	0.1 – 6.9
ミオクロニー発作発現日数	例数	58	63	121
	平均値 ± 標準偏差	2.16 ± 1.95	2.05 ± 1.65	2.10 ± 1.79
	中央値	1.26	1.50	1.47
	Q1 – Q3	0.93 – 3.10	1.02 – 2.79	0.99 – 2.88
	最小値 – 最大値	0.1 – 7.0	0.1 – 6.9	0.1 – 7.0
強直間代発作回数	例数	73	79	152
	平均値 ± 標準偏差	1.14 ± 1.99	1.28 ± 2.48	1.21 ± 2.26
	中央値	0.48	0.62	0.52
	Q1 – Q3	0.37 – 1.01	0.37 – 1.08	0.37 – 1.01
	最小値 – 最大値	0.1 – 13.9	0.1 – 17.7	0.1 – 17.7

a) 該当する期間に発現したてんかん発作型ごとにカウントした
b) N01057 試験は試験開始前 4 週間、N166 試験は試験開始前 8 週間
c) 欠神発作 + 非定型欠神発作
d) 先行試験の初回来院時（Visit 1）から割付け日までの期間。N01057 試験は 4 週間、N166 試験は 8 週間
e) N01057 試験は併合観察期間（Historical Baseline 4 週間+Prospective Baseline 4 週間）、N166 試験は観察期間（Prospective Baseline 8 週間）

N167 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 11:7、Table 11:8

ITT 集団（N01057/N166 試験）を対象として、評価期間に併用した抗てんかん薬を表 2.7.6.2.3-8 に示した。

全体で、217 例中 216 例（99.5%）が、評価期間中に 1 剤以上の抗てんかん薬を併用した。多くの被験者は、1 剤（57.1%）又は 2 剤（29.5%）の抗てんかん薬を併用した。

最も多く併用された抗てんかん薬はバルプロ酸（132 例 60.8%）であり、次いでラモトリギン（65 例 30.0%）が多かった。

表 2.7.6.2.3-8　評価期間の併用抗てんかん薬：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)
抗てんかん薬の最大併用数	0	0	1 (0.9)	1 (0.5)
	1	62 (60.2)	62 (54.4)	124 (57.1)
	2	31 (30.1)	33 (28.9)	64 (29.5)
	3	6 (5.8)	12 (10.5)	18 (8.3)
	4	3 (2.9)	5 (4.4)	8 (3.7)
	5	1 (1.0)	0	1 (0.5)
	6	0	1 (0.9)	1 (0.5)
併用抗てんかん薬の種類 [a), b)]	1 剤以上の抗てんかん薬	103 (100.0)	113 (99.1)	216 (99.5)
	バルプロ酸	63 (61.2)	69 (60.5)	132 (60.8)
	ラモトリギン	31 (30.1)	34 (29.8)	65 (30.0)
	カルバマゼピン	14 (13.6)	16 (14.0)	30 (13.8)
	フェニトイン	12 (11.7)	9 (7.9)	21 (9.7)
	トピラマート	7 (6.8)	14 (12.3)	21 (9.7)
	クロバザム	4 (3.9)	11 (9.6)	15 (6.9)
	ロラゼパム	6 (5.8)	9 (7.9)	15 (6.9)
	フェノバルビタール	2 (1.9)	7 (6.1)	9 (4.1)
	クロナゼパム	5 (4.9)	3 (2.6)	8 (3.7)
	プリミドン	2 (1.9)	5 (4.4)	7 (3.2)
	Oxcarbazepine	4 (3.9)	2 (1.8)	6 (2.8)

例数 (%)

a)　全体で 2%以上の被験者が併用した抗てんかん薬を表示

b)　試験中止後に処方されたレベチラセタム市販薬は除外した

N167 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 14.1.5:3、Table 11:9

（3） 有効性

有効性は、ITT 集団（N01057/N166 試験）に加えて、本承認申請に係る適応である強直間代発作を有する患者集団の結果を示した。

1） 評価期間における発作消失期間

i) 6 ヵ月以上の発作消失被験者の割合（主要評価項目）

a) 全発作［ITT 集団（N01057/N166 試験）］

ITT 集団（N01057/N166 試験）を対象として、評価期間中に 6 ヵ月以上の全発作消失が認められた被験者数及びその割合を曝露期間グループ別に表 2.7.6.2.3-9 に示した。

全体で、評価期間中に 6 ヵ月以上の全発作消失が認められた被験者は 217 例中 122 例（56.2%）であった。曝露期間グループごとに 6 ヵ月以上の全発作消失被験者の割合を比較した結果、118～143 週までは曝露期間が長くなるにつれて、全発作消失被験者の割合は高くなる傾向があった。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。

評価期間における 6 ヵ月以上の全発作消失被験者の割合は、先行試験の投与群間で同様であった。

表 2.7.6.2.3-9　6 ヵ月以上の全発作消失被験者の割合（評価期間）：
ITT 集団（N01057/N166 試験）

全発作 曝露期間グループ	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	60/103 (58.3)	62/114 (54.4)	122/217 (56.2)
1～13 週 a)	0/3	0/3	0/6
14～39 週	1/11 (9.1)	0/6	1/17 (5.9)
40～65 週	2/6 (33.3)	4/13 (30.8)	6/19 (31.6)
66～91 週	7/13 (53.8)	5/13 (38.5)	12/26 (46.2)
92～117 週	15/23 (65.2)	13/23 (56.5)	28/46 (60.9)
118～143 週	17/24 (70.8)	15/23 (65.2)	32/47 (68.1)
144～169 週	9/10 (90.0)	8/12 (66.7)	17/22 (77.3)
170～195 週	5/8 (62.5)	7/9 (77.8)	12/17 (70.6)
196～221 週	4/4 (100.0)	8/9 (88.9)	12/13 (92.3)
>221 週	0/1	2/3 (66.7)	2/4 (50.0)

n/Total (%)。n=6 ヵ月以上の全発作消失が認められた被験者数、Total=各曝露期間グループの被験者数
a)　本試験開始後 3 ヵ月以内に試験を中止した被験者
N167 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 11:13

b)　強直間代発作［強直間代発作を有する患者集団（N01057/N166 試験）］

強直間代発作を有する患者集団（N01057/N166 試験）を対象として、評価期間中に 6 ヵ月以上の強直間代発作消失が認められた被験者数及びその割合を曝露期間グループ別に表 2.7.6.2.3-10 に示した。

全体で、評価期間中に 6 ヵ月以上の強直間代発作消失が認められた被験者は 152 例中 95 例（62.5%）であった。曝露期間グループごとに 6 ヵ月以上の強直間代発作消失被験者の割合を比較した結果、144～169 週までは曝露期間が長くなるにつれて、強直間代発作消失被験者の割合は高くなる傾向があった。170～195 週以降は被験者数が少ないため、評価は困難であった。

被験者数が少ないため、先行試験の投与群間の比較は難しかった。

表 2.7.6.2.3-10　6 ヵ月以上の強直間代発作消失被験者の割合（評価期間）：
強直間代発作を有する患者集団（N01057/N166 試験）

強直間代発作 曝露期間グループ	先行試験（N01057 又は N166 試験）		
	プラセボ群 (N=73)	レベチラセタム群 (N=79)	全体 (N=152)
評価期間全体	48/73 (65.8)	47/79 (59.5)	95/152 (62.5)
1～13 週 [a)]	0/2	0/2	0/4
14～39 週	0/7	0/5	0/12
40～65 週	1/3 (33.3)	4/7 (57.1)	5/10 (50.0)
66～91 週	6/9 (66.7)	4/10 (40.0)	10/19 (52.6)
92～117 週	17/21 (81.0)	15/21 (71.4)	32/42 (76.2)
118～143 週	10/14 (71.4)	11/17 (64.7)	21/31 (67.7)
144～169 週	7/7 (100.0)	5/6 (83.3)	12/13 (92.3)
170～195 週	3/5 (60.0)	1/3 (33.3)	4/8 (50.0)
196～221 週	4/4 (100.0)	5/5 (100.0)	9/9 (100.0)
>221 週	0/1	2/3 (66.7)	2/4 (50.0)

n/Total (%)。n=6 ヵ月以上の強直間代発作消失が認められた被験者数、Total=各曝露期間グループの被験者数
a)　本試験開始後 3 ヵ月以内に試験を中止した被験者
N167 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 11:16

ii) 最大発作消失期間

a) 全発作［ITT 集団（N01057/N166 試験）］

ITT 集団（N01057/N166 試験）を対象とした、評価期間における全発作の最大発作消失期間を表 2.7.6.2.3-11 に示した。

全体で、全発作の最大発作消失期間の平均値（中央値）は 371.7 日（272.0 日）であり、評価期間に対する全発作消失日数の割合の平均値（中央値）は 86.70%（97.71%）であった。

6 ヵ月以上の全発作消失被験者の割合、発作消失日数の割合及び最大発作消失期間は、先行試験の投与群間で同様であった。

表 2.7.6.2.3-11　全発作の最大発作消失期間（評価期間）：ITT 集団（N01057/N166 試験）

全発作	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)
最大発作消失期間が 6 ヵ月以上の被験者数 (%)	60 (58.3)	62 (54.4)	122 (56.2)
最大発作消失期間　例数 (%)			
0 日	2 (1.9)	0	2 (0.9)
1 日～3 ヵ月未満	32 (31.1)	34 (29.8)	66 (30.4)
3～6 ヵ月未満	9 (8.7)	18 (15.8)	27 (12.4)
6～9 ヵ月未満	8 (7.8)	6 (5.3)	14 (6.5)
9～12 ヵ月未満	7 (6.8)	13 (11.4)	20 (9.2)
12～15 ヵ月未満	6 (5.8)	8 (7.0)	14 (6.5)
15～18 ヵ月未満	3 (2.9)	3 (2.6)	6 (2.8)
18～21 ヵ月未満	6 (5.8)	4 (3.5)	10 (4.6)
21～24 ヵ月未満	9 (8.7)	6 (5.3)	15 (6.9)
24～27 ヵ月未満	6 (5.8)	6 (5.3)	12 (5.5)
27～30 ヵ月未満	7 (6.8)	3 (2.6)	10 (4.6)
30～33 ヵ月未満	4 (3.9)	6 (5.3)	10 (4.6)
33～36 ヵ月未満	1 (1.0)	3 (2.6)	4 (1.8)
36～39 ヵ月未満	1 (1.0)	2 (1.8)	3 (1.4)
39～42 ヵ月未満	1 (1.0)	0	1 (0.5)
42～45 ヵ月未満	1 (1.0)	1 (0.9)	2 (0.9)
45～48 ヵ月未満	0	0	0
48～51 ヵ月未満	0	0	0
51～54 ヵ月未満	0	1 (0.9)	1 (0.5)
54～57 ヵ月未満	0	0	0
最大発作消失期間 (日)			
例数	103	114	217
平均値 ± 標準偏差	379.1 ± 346.5	365.0 ± 359.1	371.7 ± 352.4
中央値	284.0	260.0	272.0
Q1 – Q3	55.0 – 706.0	62.0 – 632.0	55.0 – 675.0
最小値 – 最大値	0 – 1274	2 – 1573	0 – 1573
発作消失日数の割合 (%)			
例数	103	114	217
平均値 ± 標準偏差	86.15 ± 24.36	87.20 ± 20.32	86.70 ± 22.28
中央値	98.08	96.88	97.71
Q1 – Q3	82.79 – 99.86	81.82 – 99.70	82.46 – 99.77
最小値 – 最大値	0.0 – 100.0	2.0 – 100.0	0.0 – 100.0

N167 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 11:17

b) 強直間代発作［強直間代発作を有する患者集団（N01057/N166 試験）］

強直間代発作を有する患者集団（N01057/N166 試験）を対象とした、評価期間における強直間代発作の最大発作消失期間を表 2.7.6.2.3-12 に示した。

全体で、強直間代発作の最大発作消失期間の平均値（中央値）は 409.2 日（303.0 日）であり、評価期間に対する強直間代発作消失日数の割合の平均値（中央値）は 92.53%（98.69%）であった。

6 ヵ月以上の強直間代発作消失被験者の割合、強直間代発作の消失日数の割合及び最大発作消失期間は、先行試験の投与群間で同様であった。

表 2.7.6.2.3-12　強直間代発作の最大発作消失期間（評価期間）：
強直間代発作を有する患者集団（N01057/N166 試験）

強直間代発作	先行試験（N01057 又は N166 試験）		
	プラセボ群 (N=73)	レベチラセタム群 (N=79)	全体 (N=152)
最大発作消失期間が 6 ヵ月以上の被験者数 (%)	48 (65.8)	47 (59.5)	95 (62.5)
最大発作消失期間　例数 (%)			
0 日	0	0	0
1 日～3 ヵ月未満	18 (24.7)	17 (21.5)	35 (23.0)
3～6 ヵ月未満	7 (9.6)	15 (19.0)	22 (14.5)
6～9 ヵ月未満	6 (8.2)	7 (8.9)	13 (8.6)
9～12 ヵ月未満	7 (9.6)	7 (8.9)	14 (9.2)
12～15 ヵ月未満	1 (1.4)	6 (7.6)	7 (4.6)
15～18 ヵ月未満	3 (4.1)	2 (2.5)	5 (3.3)
18～21 ヵ月未満	5 (6.8)	5 (6.3)	10 (6.6)
21～24 ヵ月未満	9 (12.3)	6 (7.6)	15 (9.9)
24～27 ヵ月未満	6 (8.2)	6 (7.6)	12 (7.9)
27～30 ヵ月未満	6 (8.2)	0	6 (3.9)
30～33 ヵ月未満	1 (1.4)	3 (3.8)	4 (2.6)
33～36 ヵ月未満	2 (2.7)	2 (2.5)	4 (2.6)
36～39 ヵ月未満	1 (1.4)	0	1 (0.7)
39～42 ヵ月未満	0	0	0
42～45 ヵ月未満	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)
45～48 ヵ月未満	0	1 (1.3)	1 (0.7)
48～51 ヵ月未満	0	0	0
51～54 ヵ月未満	0	1 (1.3)	1 (0.7)
54～57 ヵ月未満	0	0	0
最大発作消失期間 (日)			
例数	73	79	152
平均値 ± 標準偏差	429.2 ± 339.4	390.7 ± 356.6	409.2 ± 347.9
中央値	333.0	280.0	303.0
Q1 – Q3	107.0 – 721.0	112.0 – 652.0	111.0 – 708.0
最小値 – 最大値	1 – 1274	13 – 1573	1 – 1573
発作消失日数の割合 (%)			
例数	73	79	152
平均値 ± 標準偏差	92.00 ± 15.88	93.03 ± 12.24	92.53 ± 14.07
中央値	99.25	98.37	98.69
Q1 – Q3	94.03 – 99.88	94.12 – 99.87	94.07 – 99.88
最小値 – 最大値	25.0 – 100.0	37.1 – 100.0	25.0 – 100.0

N167 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 11:21

iii) 本試験開始時から継続して 6 ヵ月以上の発作消失被験者の割合

a) 全発作［ITT 集団（N01057/N166 試験）］

ITT 集団（N01057/N166 試験）を対象として、評価期間中、本試験開始時から継続して 6 ヵ月以上の全発作消失が認められた被験者数及びその割合を曝露期間グループ別に表 2.7.6.2.3-13 に示した。

全体で、本試験開始時から継続して 6 ヵ月以上の全発作消失が認められた被験者は 217 例中 68 例（31.3%）であった。曝露期間グループごとに全発作消失被験者の割合を比較した結果、92～117 週までは曝露期間が長くなるにつれて、全発作消失被験者の割合は高くなり、それ以降は 118～143 週まで一定であった。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。

本試験開始時から継続して 6 ヵ月以上の全発作消失被験者の割合は、先行試験の投与群間で同様であった。

表 2.7.6.2.3-13　本試験開始時から継続して 6 ヵ月以上の全発作消失被験者の割合（評価期間）：ITT 集団（N01057/N166 試験）

全発作 曝露期間グループ	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	34/103 (33.0)	34/114 (29.8)	68/217 (31.3)
1～13 週 [a)]	0/3	0/3	0/6
14～39 週	1/11 (9.1)	0/6	1/17 (5.9)
40～65 週	0/6	3/13 (23.1)	3/19 (15.8)
66～91 週	5/13 (38.5)	3/13 (23.1)	8/26 (30.8)
92～117 週	12/23 (52.2)	9/23 (39.1)	21/46 (45.7)
118～143 週	12/24 (50.0)	8/23 (34.8)	20/47 (42.6)
144～169 週	2/10 (20.0)	6/12 (50.0)	8/22 (36.4)
170～195 週	2/8 (25.0)	4/9 (44.4)	6/17 (35.3)
196～221 週	0/4	0/9	0/13
>221 週	0/1	1/3 (33.3)	1/4 (25.0)

n/Total (%)。n=本試験開始時から継続して 6 ヵ月以上の全発作消失が認められた被験者数、Total=各曝露期間グループの被験者数

a)　本試験開始後 3 ヵ月以内に試験を中止した被験者

N167 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 11:22

b)　強直間代発作［強直間代発作を有する患者集団（N01057/N166 試験）］

強直間代発作を有する患者集団（N01057/N166 試験）を対象として、評価期間中、本試験開始時から継続して 6 ヵ月以上の強直間代発作消失が認められた被験者数及びその割合を曝露期間グループ別に表 2.7.6.2.3-14 に示した。

全体で、本試験開始時から継続して 6 ヵ月以上の強直間代発作消失が認められた被験者は 152 例中 58 例（38.2%）であった。曝露期間グループごとに強直間代発作消失被験者の割合を比較した結果、曝露期間が 144～169 週のグループが最も高かった。

被験者数が少ないため、先行試験の投与群間の比較は難しかった。

表 2.7.6.2.3-14　本試験開始時から継続して 6 ヵ月以上の強直間代発作消失被験者の割合（評価期間）：強直間代発作を有する患者集団（N01057/N166 試験）

強直間代発作 曝露期間グループ	先行試験（N01057 又は N166 試験）		
	プラセボ群 (N=73)	レベチラセタム群 (N=79)	全体 (N=152)
評価期間全体	31/73 (42.5)	27/79 (34.2)	58/152 (38.2)
1～13 週 [a)]	0/2	0/2	0/4
14～39 週	0/7	0/5	0/12
40～65 週	0/3	3/7 (42.9)	3/10 (30.0)
66～91 週	5/9 (55.6)	3/10 (30.0)	8/19 (42.1)
92～117 週	13/21 (61.9)	10/21 (47.6)	23/42 (54.8)
118～143 週	7/14 (50.0)	4/17 (23.5)	11/31 (35.5)
144～169 週	4/7 (57.1)	4/6 (66.7)	8/13 (61.5)
170～195 週	1/5 (20.0)	1/3 (33.3)	2/8 (25.0)
196～221 週	1/4 (25.0)	1/5 (20.0)	2/9 (22.2)
>221 週	0/1	1/3 (33.3)	1/4 (25.0)

n/Total (%)。n=本試験開始時から継続して 6 ヵ月以上の強直間代発作消失が認められた被験者数、Total=各曝露期間グループの被験者数

a)　本試験開始後 3 ヵ月以内に試験を中止した被験者

N167 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 11:25

iv) 本試験開始時から継続して発作が消失した期間

a) 全発作［ITT 集団（N01057/N166 試験）］

ITT 集団（N01057/N166 試験）を対象として、評価期間中、本試験開始時から継続して全発作が消失した期間を表 2.7.6.2.3-15 に示した。

217 例中 68 例（31.3%）は本試験開始時から継続して 6 ヵ月以上全発作が消失しており、49 例（22.6%）は評価期間中に一度も発作が発現しなかった。

全体で、本試験開始時から継続して全発作が消失した期間の平均値（中央値）は 236.5 日（51.0 日）であった。また、評価期間中に一度も発作が発現しなかった 49 例における本試験開始時から継続して全発作が消失した期間の平均値（中央値）は 752.73 日（744 日）であり、範囲は 29～1573 日であった。

本試験開始時から継続して全発作が消失した期間は、先行試験の投与群間で同様であった。

表 2.7.6.2.3-15　本試験開始時から継続して全発作が消失した期間（評価期間）：ITT 集団（N01057/N166 試験）

全発作	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)
本試験開始時から継続して 6 ヵ月以上発作が消失した被験者数 (%)	34 (33.0)	34 (29.8)	68 (31.3)
本試験開始時から継続して発作が消失した期間　例数 (%)			
0 日	14 (13.6)	16 (14.0)	30 (13.8)
1 日～3 ヵ月未満	44 (42.7)	52 (45.6)	96 (44.2)
3～6 ヵ月未満	11 (10.7)	12 (10.5)	23 (10.6)
6～9 ヵ月未満	4 (3.9)	2 (1.8)	6 (2.8)
9～12 ヵ月未満	3 (2.9)	9 (7.9)	12 (5.5)
12～15 ヵ月未満	0	1 (0.9)	1 (0.5)
15～18 ヵ月未満	0	1 (0.9)	1 (0.5)
18～21 ヵ月未満	4 (3.9)	3 (2.6)	7 (3.2)
21～24 ヵ月未満	8 (7.8)	5 (4.4)	13 (6.0)
24～27 ヵ月未満	2 (1.9)	4 (3.5)	6 (2.8)
27～30 ヵ月未満	7 (6.8)	1 (0.9)	8 (3.7)
30～33 ヵ月未満	2 (1.9)	4 (3.5)	6 (2.8)
33～36 ヵ月未満	1 (1.0)	1 (0.9)	2 (0.9)
36～39 ヵ月未満	1 (1.0)	2 (1.8)	3 (1.4)
39～42 ヵ月未満	1 (1.0)	0	1 (0.5)
42～45 ヵ月未満	1 (1.0)	0	1 (0.5)
45～48 ヵ月未満	0	0	0
48～51 ヵ月未満	0	0	0
51～54 ヵ月未満	0	1 (0.9)	1 (0.5)
54～57 ヵ月未満	0	0	0
評価期間中に一度も発作が発現しなかった被験者数 (%)	28 (27.2)	21 (18.4)	49 (22.6)
本試験開始時から継続して発作が消失した期間 (日)			
例数	103	114	217
平均値 ± 標準偏差	254.7 ± 354.4	220.0 ± 334.6	236.5 ± 343.8
中央値	57.0	44.0	51.0
Q1 – Q3	2.0 – 567.0	3.0 – 333.0	3.0 – 338.0
最小値 – 最大値	0 – 1274	0 – 1573	0 – 1573

N167 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 11:26

b) 強直間代発作［強直間代発作を有する患者集団（N01057/N166 試験）］

強直間代発作を有する患者集団（N01057/N166 試験）を対象として、評価期間中、本試験開始時から継続して強直間代発作が消失した期間を表 2.7.6.2.3-16 に示した。

152 例中 58 例（38.2%）は本試験開始時から継続して 6 ヵ月以上強直間代発作が消失しており、42 例（27.6%）は評価期間中に一度も強直間代発作が発現しなかった。

全体で、本試験開始時から継続して強直間代発作が消失した期間の平均値（中央値）は 279.3 日（98.5 日）であった。

本試験開始時から継続して強直間代発作が消失した期間は、先行試験の投与群間で同様であった。

表 2.7.6.2.3-16　本試験開始時から継続して強直間代発作が消失した期間（評価期間）：強直間代発作を有する患者集団（N01057/N166 試験）

強直間代発作	先行試験（N01057 又は N166 試験）		
	プラセボ群 (N=73)	レベチラセタム群 (N=79)	全体 (N=152)
本試験開始時から継続して 6 ヵ月以上発作が消失した被験者数 (%)	31 (42.5)	27 (34.2)	58 (38.2)
本試験開始時から継続して発作が消失した期間　例数 (%)			
0 日	4 (5.5)	3 (3.8)	7 (4.6)
1 日～3 ヵ月未満	29 (39.7)	38 (48.1)	67 (44.1)
3～6 ヵ月未満	9 (12.3)	11 (13.9)	20 (13.2)
6～9 ヵ月未満	2 (2.7)	3 (3.8)	5 (3.3)
9～12 ヵ月未満	5 (6.8)	3 (3.8)	8 (5.3)
12～15 ヵ月未満	1 (1.4)	2 (2.5)	3 (2.0)
15～18 ヵ月未満	0	0	0
18～21 ヵ月未満	3 (4.1)	4 (5.1)	7 (4.6)
21～24 ヵ月未満	8 (11.0)	6 (7.6)	14 (9.2)
24～27 ヵ月未満	4 (5.5)	4 (5.1)	8 (5.3)
27～30 ヵ月未満	5 (6.8)	0	5 (3.3)
30～33 ヵ月未満	0	3 (3.8)	3 (2.0)
33～36 ヵ月未満	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (1.3)
36～39 ヵ月未満	1 (1.4)	0	1 (0.7)
39～42 ヵ月未満	0	0	0
42～45 ヵ月未満	1 (1.4)	0	1 (0.7)
45～48 ヵ月未満	0	0	0
48～51 ヵ月未満	0	0	0
51～54 ヵ月未満	0	1 (1.3)	1 (0.7)
54～57 ヵ月未満	0	0	0
評価期間中に一度も発作が発現しなかった被験者数 (%)	23 (31.5)	19 (24.1)	42 (27.6)
本試験開始時から継続して発作が消失した期間 (日)			
例数	73	79	152
平均値 ± 標準偏差	305.1 ± 351.2	255.5 ± 336.4	279.3 ± 343.4
中央値	119.0	82.0	98.5
Q1 – Q3	13.0 – 675.0	17.0 – 432.0	14.5 – 569.0
最小値 – 最大値	0 – 1274	0 – 1573	0 – 1573

N167 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 11:29

v) 本試験開始時から継続して発作が消失した被験者の割合

a) 全発作［ITT 集団（N01057/N166 試験）］

ITT 集団（N01057/N166 試験）を対象として、評価期間中、本試験開始時から継続して全発作が消失した被験者の割合を発作消失期間別に表 2.7.6.2.3-17 に示した。

全体で、14～117 週までの試験継続被験者に対する全発作消失被験者の割合は 22.2%～32.1%であり、比較的一定に推移した。118 週以降は被験者数が少ないため、評価は困難であった。

表 2.7.6.2.3-17　本試験開始時から継続して全発作が消失した被験者の割合（評価期間）：ITT 集団（N01057/N166 試験）

全発作 発作消失期間 a)	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)		
	n b)/n c)	発作消失		n b)/n c)	発作消失		n b)/n c)	発作消失	
		% d)	% e)		% d)	% e)		% d)	% e)
1～13 週	97/44	45.4	42.7	111/46	41.4	40.4	208/90	43.3	41.5
1～39 週	85/29	34.1	28.2	105/32	30.5	28.1	190/61	32.1	28.1
1～65 週	80/26	32.5	25.2	90/22	24.4	19.3	170/48	28.2	22.1
1～91 週	66/22	33.3	21.4	77/18	23.4	15.8	143/40	28.0	18.4
1～117 週	44/13	29.5	12.6	55/9	16.4	7.9	99/22	22.2	10.1
1～143 週	21/4	19.0	3.9	32/4	12.5	3.5	53/8	15.1	3.7
1～169 週	11/2	18.2	1.9	22/1	4.5	0.9	33/3	9.1	1.4
1～195 週	4/0	–	–	12/1	8.3	0.9	16/1	6.3	0.5
1～221 週	1/0	–	–	3/1	33.3	0.9	4/1	25.0	0.5
評価期間中に一度も発作が発現しなかった被験者 f)	−/27	–	26.2	−/20	–	17.5	−/47	–	21.7

a) 各期間の最終日は、各 analysis interval の最終日に相当
b) 各期間の最終日時点で試験を継続していた被験者数
c) 本試験開始時から各期間の最終日時点まで、一度も発作が発現しなかった被験者数
d) 本試験開始時から各期間の最終日時点まで、一度も発作が発現しなかった被験者の割合（分母：各期間の最終日時点で試験を継続していた被験者数）
e) 本試験開始時から各期間の最終日時点まで、一度も発作が発現しなかった被験者の割合［分母：ITT 集団（N01057/N166 試験）］
f) 本試験開始時から 91 日以上（13 週以上）継続して発作が消失した被験者のみを集計
N167 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 11:30

b) 強直間代発作［強直間代発作を有する患者集団（N01057/N166 試験）］

強直間代発作を有する患者集団（N01057/N166 試験）を対象として、評価期間中、本試験開始から継続して強直間代発作が消失した被験者の割合を発作消失期間別に表 2.7.6.2.3-18 に示した。

全体で、14～91 週までの試験継続被験者に対する強直間代発作消失被験者の割合は 33.3%～38.6%であり、比較的一定に推移した。92 週以降は被験者数が少ないため、評価は困難であった。

表 2.7.6.2.3-18　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の割合（評価期間）：強直間代発作を有する患者集団（N01057/N166 試験）

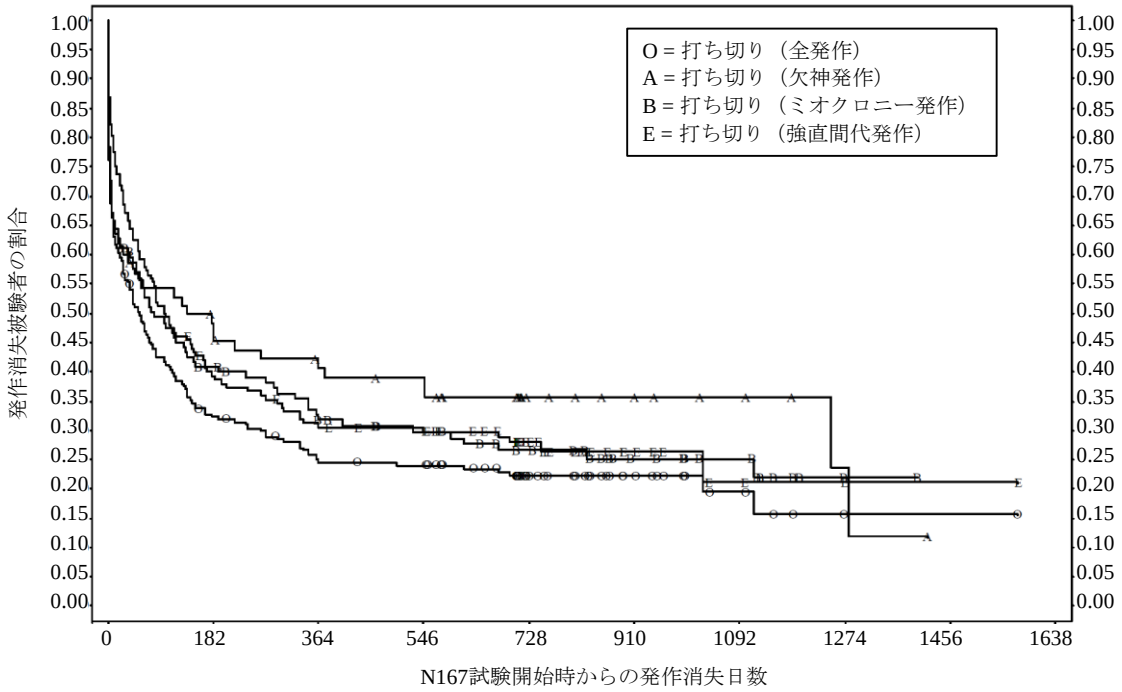
強直間代発作 発作消失期間 a)	先行試験（N01057 又は N166 試験）								
	プラセボ群 (N=73)			レベチラセタム群 (N=79)			全体 (N=152)		
	n b)/n c)	発作消失		n b)/n c)	発作消失		n b)/n c)	発作消失	
		% d)	% e)		% d)	% e)		% d)	% e)
1～13 週	68/38	55.9	52.1	77/38	49.4	48.1	145/76	52.4	50.0
1～39 週	60/27	45.0	37.0	72/24	33.3	30.4	132/51	38.6	33.6
1～65 週	58/22	37.9	30.1	64/19	29.7	24.1	122/41	33.6	27.0
1～91 週	48/19	39.6	26.0	54/15	27.8	19.0	102/34	33.3	22.4
1～117 週	28/8	28.6	11.0	34/5	14.7	6.3	62/13	21.0	8.6
1～143 週	15/3	20.0	4.1	17/2	11.8	2.5	32/5	15.6	3.3
1～169 週	8/1	12.5	1.4	12/1	8.3	1.3	20/2	10.0	1.3
1～195 週	4/0	−	−	8/1	12.5	1.3	12/1	8.3	0.7
1～221 週	1/0	−	−	3/1	33.3	1.3	4/1	25.0	0.7
評価期間中に一度も発作が発現しなかった被験者 f)	−/23	−	31.5	−/19	−	24.1	−/42	−	27.6

a) 各期間の最終日は各 analysis interval の最終日に相当
b) 各期間の最終日時点で試験を継続していた被験者数
c) 本試験開始時から各期間の最終日時点まで、一度も発作が発現しなかった被験者数
d) 本試験開始時から各期間の最終日時点まで、一度も発作が発現しなかった被験者の割合（分母：各期間の最終日時点で試験を継続していた被験者数）
e) 本試験開始時から各期間の最終日時点まで、一度も発作が発現しなかった被験者の割合［分母：強直間代発作を有する患者集団（N01057/N166 試験）］
f) 本試験開始時から 91 日以上（13 週以上）継続して発作が消失した被験者のみを集計
N167 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 11:33

vi)　評価期間中（本試験開始以降）に初めて発作が発現するまでの日数

ITT 集団（N01057/N166 試験）を対象とした評価期間中（本試験開始以降）に初めて発作が発現するまでの日数を、Kaplan-Meier 法を用いて図 2.7.6.2.3-2 に示した。

全発作消失被験者の割合の推移は、強直間代発作を含むいずれかのてんかん発作が発現した場合にその割合が低くなるため、強直間代発作消失被験者の割合に比べてわずかに低かった。



打ち切り=発作発現までに試験を完了又は中止した時点
6 ヵ月=182 日とした
N167 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Figure 11:1

図 2.7.6.2.3-2　発作型別の初回発作までの日数：ITT 集団（N01057/N166 試験）

2)　評価期間における週あたりの発作発現日数（発作回数）減少数及び減少率

i)　全発作［ITT 集団（N01057/N166 試験）］

ITT 集団（N01057/N166 試験）を対象とした、評価期間におけるベースラインからの週あたりの全発作発現日数減少数及び減少率を表 2.7.6.2.3-19 に示した。

全体で、ベースラインにおける週あたりの全発作発現日数の平均値（中央値）は、2.12 日（1.36 日）であった。評価期間におけるベースラインからの週あたりの全発作発現日数減少数の平均値（中央値）は 1.44 日（0.98 日）、週あたりの全発作発現日数減少率の平均値（中央値）は 73.06%（91.38%）であった。

ベースラインからの週あたりの全発作発現日数減少数及び減少率は、先行試験の投与群間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.2.3-19　ベースラインからの週あたりの全発作発現日数減少数及び減少率（評価期間）：ITT 集団（N01057/N166 試験）

全発作	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)
ベースライン [a] における週あたりの発作発現日数			
例数 [b]	103	114	217
平均値 ± 標準偏差	2.10 ± 1.95	2.14 ± 1.83	2.12 ± 1.89
中央値	1.30	1.44	1.36
Q1 – Q3	0.58 – 3.39	0.73 – 3.04	0.68 – 3.06
最小値 – 最大値	0.2 – 7.0	0.2 – 6.9	0.2 – 7.0
評価期間における週あたりの発作発現日数			
例数 [b]	103	114	217
平均値 ± 標準偏差	0.74 ± 1.52	0.64 ± 1.28	0.69 ± 1.40
中央値	0.07	0.12	0.12
Q1 – Q3	0.00 – 0.78	0.01 – 0.55	0.01 – 0.55
最小値 – 最大値	0.00 – 7.0	0.0 – 6.8	0.0 – 7.0
評価期間におけるベースラインからの週あたりの発作発現日数減少数			
例数 [b]	103	114	217
平均値 ± 標準偏差	1.36 ± 1.69	1.50 ± 1.69	1.44 ± 1.69
中央値	0.94	1.02	0.98
Q1 – Q3	0.38 – 1.69	0.48 – 2.34	0.42 – 1.87
最小値 – 最大値	−3.6 – 6.9	−3.2 – 6.9	−3.6 – 6.9
評価期間におけるベースラインからの週あたりの発作発現日数減少率 (%)			
例数 [b]	103	114	217
平均値 ± 標準偏差	73.78 ± 37.45	72.41 ± 41.64	73.06 ± 39.62
中央値	91.52	90.65	91.38
Q1 – Q3	63.31 – 100.00	60.44 – 98.91	62.78 – 99.54
最小値 – 最大値	−105.7 – 100.0	−119.8 – 100.0	−119.8 – 100.0

a) 先行試験（N01057 又は N166 試験）のベースライン
b) ベースライン及び評価期間で発作データが収集された被験者数
N167 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 14.2.2:3、Table 14.2.2:4

ii)　強直間代発作［強直間代発作を有する患者集団（N01057/N166 試験）］

強直間代発作を有する患者集団（N01057/N166 試験）を対象とした、評価期間におけるベースラインからの週あたりの強直間代発作回数減少数及び減少率を表 2.7.6.2.3-20 に示した。

全体で、ベースラインにおける週あたりの強直間代発作回数の平均値（中央値）は 1.21 回（0.52 回）であり、評価期間におけるベースラインからの週あたりの強直間代発作回数減少数の平均値（中央値）は 0.80 回（0.37 回）、週あたりの強直間代発作回数減少率の平均値（中央値）は 66.84%（87.71%）であった。

ベースラインからの週あたりの強直間代発作回数減少数及び減少率は、先行試験の投与群間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.2.3-20　ベースラインからの週あたりの強直間代発作回数減少数及び減少率（評価期間）：強直間代発作を有する患者集団（N01057/N166 試験）

強直間代発作	先行試験（N01057 又は N166 試験）		
	プラセボ群 (N=73)	レベチラセタム群 (N=79)	全体 (N=152)
ベースライン[a] における週あたりの発作回数			
例数[b]	73	79	152
平均値 ± 標準偏差	1.14 ± 1.99	1.28 ± 2.48	1.21 ± 2.26
中央値	0.48	0.62	0.52
Q1 – Q3	0.37 – 1.01	0.37 – 1.08	0.37 – 1.01
最小値 – 最大値	0.1 – 13.9	0.1 – 17.7	0.1 – 17.7
評価期間における週あたりの発作回数			
例数[b]	73	79	152
平均値 ± 標準偏差	0.44 ± 1.14	0.39 ± 1.36	0.41 ± 1.25
中央値	0.04	0.10	0.07
Q1 – Q3	0.00 – 0.33	0.00 – 0.36	0.00 – 0.35
最小値 – 最大値	0.0 – 7.0	0.0 – 11.9	0.0 – 11.9
評価期間におけるベースラインからの週あたりの発作回数減少数			
例数[b]	73	79	152
平均値 ± 標準偏差	0.70 ± 1.37	0.89 ± 1.63	0.80 ± 1.51
中央値	0.37	0.39	0.37
Q1 – Q3	0.32 – 0.71	0.27 – 0.80	0.27 – 0.77
最小値 – 最大値	−4.5 – 8.6	−1.1 – 11.5	−4.5 – 11.5
評価期間におけるベースラインからの週あたりの発作回数減少率 (%)			
例数[b]	73	79	152
平均値 ± 標準偏差	73.30 ± 43.83	60.87 ± 115.11	66.84 ± 88.31
中央値	92.79	84.56	87.71
Q1 – Q3	62.00 – 100.00	51.89 – 100.00	55.32 – 100.00
最小値 – 最大値	−177.5 – 100.0	−914.6 – 100.0	−914.6 – 100.0

a)　先行試験（N01057 又は N166 試験）のベースライン
b)　ベースライン及び評価期間で発作データが収集された被験者数
N167 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 11:38

3)　評価期間における週あたりの発作発現日数（発作回数）減少率の分類

i)　週あたりの発作発現日数（発作回数）減少率の分類

a)　全発作［ITT 集団（N01057/N166 試験）］

ITT 集団（N01057/N166 試験）を対象とした、評価期間におけるベースラインからの週あたりの全発作発現日数減少率の分類を表 2.7.6.2.3-21 に示した。

全体で、ベースラインからの週あたりの全発作発現日数減少率が 50%以上の被験者は 217 例中 173 例（79.7%）、100%の被験者は 52 例（24.0%）であった。

表 2.7.6.2.3-21　ベースラインからの週あたりの全発作発現日数減少率の分類（評価期間）：ITT 集団（N01057/N166 試験）

全発作 週あたりの発作発現日数減少率の分類	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)
例数 a)	103	114	217
−25%未満	4 (3.9)	4 (3.5)	8 (3.7)
−25%～25%未満	5 (4.9)	7 (6.1)	12 (5.5)
25%～50%未満	12 (11.7)	12 (10.5)	24 (11.1)
50%～75%未満	16 (15.5)	16 (14.0)	32 (14.7)
75%～100%未満	38 (36.9)	51 (44.7)	89 (41.0)
100%（発作消失）	28 (27.2)	24 (21.1)	52 (24.0)
50%～100%（50%レスポンダー）	82 (79.6)	91 (79.8)	173 (79.7)

例数 (%)
a)　評価期間に参加した被験者数
N167 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 11:40

b) 強直間代発作［強直間代発作を有する患者集団（N01057/N166 試験）］

強直間代発作を有する患者集団（N01057/N166 試験）を対象とした、評価期間におけるベースラインからの週あたりの強直間代発作回数減少率の分類を表 2.7.6.2.3-22 に示した。

全体で、ベースラインからの週あたりの強直間代発作回数減少率が 50%以上の被験者は 152 例中 126 例（82.9%）、100%の被験者は 45 例（29.6%）であった。

ベースラインからの週あたりの強直間代発作回数減少率の分類は、先行試験の投与群間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.2.3-22　ベースラインからの週あたりの強直間代発作回数減少率の分類（評価期間）：強直間代発作を有する患者集団（N01057/N166 試験）

強直間代発作 週あたりの発作回数減少率の分類	先行試験（N01057 又は N166 試験）		
	プラセボ群 (N=73)	レベチラセタム群 (N=79)	全体 (N=152)
例数 a)	73	79	152
−25%未満	3 (4.1)	1 (1.3)	4 (2.6)
−25%～25%未満	3 (4.1)	7 (8.9)	10 (6.6)
25%～50%未満	5 (6.8)	7 (8.9)	12 (7.9)
50%～75%未満	15 (20.5)	18 (22.8)	33 (21.7)
75%～100%未満	23 (31.5)	25 (31.6)	48 (31.6)
100%（発作消失）	24 (32.9)	21 (26.6)	45 (29.6)
50%～100%（50%レスポンダー）	62 (84.9)	64 (81.0)	126 (82.9)

例数 (%)
a) 評価期間に参加した被験者数
N167 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 11:43

ii) Analysis interval による 50%レスポンダーレート

a) 全発作［ITT 集団（N01057/N166 試験）］

ITT 集団（N01057/N166 試験）を対象として、評価期間中の analysis interval による全発作発現日数の 50%レスポンダーレートを表 2.7.6.2.3-23 に示した。

全体で、全発作発現日数の 50%レスポンダーレートは、1～13 週から 92～117 週まで 77.0%～85.8%の間を推移しており、ほぼ一定であった。118～143 週以降は被験者数が少ないため、評価は困難であった。

Analysis interval による全発作発現日数の 50%レスポンダーレートは、先行試験の投与群間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.2.3-23　Analysis interval による全発作発現日数の 50%レスポンダーレート（評価期間）：ITT 集団（N01057/N166 試験）

全発作 Analysis interval	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)	
	例数 a)	50%レスポンダー 例数 (%)	例数 a)	50%レスポンダー 例数 (%)	例数 a)	50%レスポンダー 例数 (%)
1～13 週	103	76 (73.8)	114	91 (79.8)	217	167 (77.0)
14～39 週	100	82 (82.0)	111	91 (82.0)	211	173 (82.0)
40～65 週	89	74 (83.1)	105	87 (82.9)	194	161 (83.0)
66～91 週	83	72 (86.7)	91	71 (78.0)	174	143 (82.2)
92～117 週	70	64 (91.4)	78	63 (80.8)	148	127 (85.8)
118～143 週	47	42 (89.4)	56	42 (75.0)	103	84 (81.6)
144～169 週	23	21 (91.3)	33	27 (81.8)	56	48 (85.7)
170～195 週	12	11 (91.7)	21	18 (85.7)	33	29 (87.9)
196～221 週	5	3 (60.0)	12	11 (91.7)	17	14 (82.4)
>221 週	1	0	3	3 (100.0)	4	3 (75.0)

a) 各 analysis interval に含まれる被験者数
N167 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 11:44

b) 強直間代発作［強直間代発作を有する患者集団（N01057/N166 試験）］

強直間代発作を有する患者集団（N01057/N166 試験）を対象として、評価期間中の analysis interval による強直間代発作回数の 50%レスポンダーレートを表 2.7.6.2.3-24 に示した。

全体で、強直間代発作回数の 50%レスポンダーレートは、1～13 週から 92～117 週まで 79.2%～86.5%の間を推移しており、ほぼ一定であった。118～143 週以降は被験者数が少ないため、評価は困難であった。

Analysis interval による強直間代発作回数の 50%レスポンダーレートは、先行試験の投与群間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.2.3-24　Analysis interval による強直間代発作回数の 50%レスポンダーレート（評価期間）：強直間代発作を有する患者集団（N01057/N166 試験）

強直間代発作 Analysis interval	先行試験（N01057 又は N166 試験）					
	プラセボ群 (N=73)		レベチラセタム群 (N=79)		全体 (N=152)	
	例数 a)	50%レスポンダー 例数 (%)	例数 a)	50%レスポンダー 例数 (%)	例数 a)	50%レスポンダー 例数 (%)
1～13 週	73	62 (84.9)	79	65 (82.3)	152	127 (83.6)
14～39 週	71	66 (93.0)	77	62 (80.5)	148	128 (86.5)
40～65 週	64	53 (82.8)	72	57 (79.2)	136	110 (80.9)
66～91 週	61	52 (85.2)	64	53 (82.8)	125	105 (84.0)
92～117 週	52	43 (82.7)	54	41 (75.9)	106	84 (79.2)
118～143 週	31	24 (77.4)	34	26 (76.5)	65	50 (76.9)
144～169 週	17	14 (82.4)	17	16 (94.1)	34	30 (88.2)
170～195 週	9	7 (77.8)	11	10 (90.9)	20	17 (85.0)
196～221 週	5	4 (80.0)	8	7 (87.5)	13	11 (84.6)
>221 週	1	1 (100.0)	3	3 (100.0)	4	4 (100.0)

a) 各 analysis interval に含まれる被験者数
N167 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 11:47

（4） 安全性

安全性は、ITT 集団（N01057/N166 試験）の結果を示した。

1） 曝露状況

評価期間のレベチラセタムの曝露状況を表 2.7.6.2.3-25 に示した。

全体で、N167 試験の評価期間におけるレベチラセタム投与期間の平均値（中央値）は 781.0 日（771.0 日）であり、先行試験（N01057 又は N166 試験）の初回投与から N167 試験の評価期間終了時までのレベチラセタム投与期間は 904.1 日（926.0 日）であった。N167 試験の評価期間におけるレベチラセタムの平均 1 日投与量の平均値（中央値）は 2917.53 mg/日（2996.73 mg/日）であった。

先行試験の投与群間の比較では、レベチラセタム投与期間はレベチラセタム群でプラセボ群に比べて長く、想定された結果であった。N167 試験におけるレベチラセタムの平均 1 日投与量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 2.7.6.2.3-25　レベチラセタムの曝露状況（評価期間）：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)
N167 試験 [a]			
レベチラセタムの投与期間 (日)			
例数	103	114	217
平均値 ± 標準偏差	741.5 ± 357.3	816.7 ± 390.8	781.0 ± 376.3
中央値	729.0	812.0	771.0
Q1 – Q3	550.0 – 965.0	527.0 – 1059.0	548.0 – 1023.0
最小値 – 最大値	4 – 1582	37 – 1668	4 – 1668
レベチラセタムの平均 1 日投与量 (mg/日)			
例数	103	114	217
平均値 ± 標準偏差	2914.79 ± 547.76	2920.01 ± 509.77	2917.53 ± 526.92
中央値	2996.61	2996.86	2996.73
Q1 – Q3	2983.05 – 3000.00	2989.13 – 2998.37	2983.70 – 2999.00
最小値 – 最大値	788.2 – 3993.0	998.0 – 3965.7	788.2 – 3993.0
N01057/N166 試験 + N167 試験 [b]			
レベチラセタムの投与期間 (日)			
例数	103	114	217
平均値 ± 標準偏差	787.3 ± 362.4	1009.6 ± 393.2	904.1 ± 394.0
中央値	771.0	1024.5	926.0
Q1 – Q3	588.0 – 1007.0	714.0 – 1247.0	624.0 – 1156.0
最小値 – 最大値	47 – 1631	198 – 1881	47 – 1881

a) N167 試験の投与開始日からのレベチラセタム曝露状況。減量期間は除外した
b) 先行試験（N01057 又は N166 試験）の投与開始日からのレベチラセタム曝露状況。N167 試験の減量期間は除外した
N167 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 12:1

2)　有害事象

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

因果関係の判定は「関連なし（None）」、「おそらく関連なし（Unlikely）」、「どちらともいえない（Possible）」、「おそらく関連あり（Probable）」、「関連あり（Highly probable）」の 5 分類とした。このうち治験責任医師により、治験薬との因果関係が「関連あり」、「おそらく関連あり」、「どちらともいえない」と判断された有害事象を「治験薬との因果関係が否定できない有害事象」として取り扱った。治験薬との因果関係が不明の有害事象は「治験薬との因果関係が否定できない有害事象」として取り扱った。

重症度別の集計では、同一被験者に重症度の異なる同一事象が複数件発現した場合は、最も高い重症度に対して 1 例とカウントした。重症度が不明の有害事象は高度として集計した。

i)　有害事象発現例数の概要

本試験開始後に認められた有害事象発現例数の概要を表 2.7.6.2.3-26 に示した。

本試験開始後に有害事象が認められた被験者は全体で 217 例中 165 例（76.0%）であり、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 66 例（30.4%）であった。

死亡は全体で 1 例に報告された。重篤な有害事象が認められた被験者は全体で 31 例（14.3%）であり、治験薬の投与中止に至った有害事象は 17 例（7.8%）であった。

有害事象発現例数の概要は、先行試験の投与群間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.2.3-26　有害事象発現例数の概要：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)
有害事象	79 (76.7)	86 (75.4)	165 (76.0)
因果関係が否定できない有害事象	32 (31.1)	34 (29.8)	66 (30.4)
死亡	1 (1.0)	0	1 (0.5)
重篤な有害事象	15 (14.6)	16 (14.0)	31 (14.3)
治験薬の投与中止に至った有害事象	7 (6.8)	10 (8.8)	17 (7.8)

例数 (%)
N167 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 12:3

ii)　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のうち、全体で発現率 2%以上の有害事象を表 2.7.6.2.3-27 に示した。

全体で最も発現率の高い有害事象は頭痛（40 例 18.4%）であり、次いで鼻咽頭炎（24 例 11.1%）が高かった。

先行試験の投与群間の比較では、頭痛、鼻咽頭炎及び疲労の有害事象発現率は、プラセボ群に比べてレベチラセタム群の方が低かった。レベチラセタム群及びプラセボ群の頭痛の発現率はそれ

ぞれ 16.7%及び 20.4%、鼻咽頭炎は 7.0%及び 15.5%、疲労は 1.8%及び 7.8%であった。その他の発現率 2%以上の有害事象の発現率は、先行試験の投与群間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.2.3-27　全体で発現率 2%以上の有害事象：ITT 集団（N01057/N166 試験）

UCB 器官別大分類 基本語	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)
すべての有害事象発現例数	79 (76.7)	86 (75.4)	165 (76.0)
胃腸障害			
嘔吐	7 (6.8)	6 (5.3)	13 (6.0)
下痢	6 (5.8)	4 (3.5)	10 (4.6)
腹痛	3 (2.9)	6 (5.3)	9 (4.1)
悪心	3 (2.9)	2 (1.8)	5 (2.3)
歯痛	3 (2.9)	2 (1.8)	5 (2.3)
全身障害および投与局所様態			
疲労	8 (7.8)	2 (1.8)	10 (4.6)
発熱	4 (3.9)	1 (0.9)	5 (2.3)
感染症および寄生虫症			
鼻咽頭炎	16 (15.5)	8 (7.0)	24 (11.1)
インフルエンザ	10 (9.7)	10 (8.8)	20 (9.2)
尿路感染	6 (5.8)	7 (6.1)	13 (6.0)
咽頭炎	4 (3.9)	4 (3.5)	8 (3.7)
上気道感染	3 (2.9)	5 (4.4)	8 (3.7)
傷害、中毒および処置合併症			
関節捻挫	4 (3.9)	3 (2.6)	7 (3.2)
挫傷	3 (2.9)	2 (1.8)	5 (2.3)
代謝および栄養障害			
体重増加 a)	8 (7.8)	9 (7.9)	17 (7.8)
体重減少 a)	1 (1.0)	4 (3.5)	5 (2.3)
筋骨格系および結合組織障害			
関節痛	3 (2.9)	5 (4.4)	8 (3.7)
神経系障害			
頭痛	21 (20.4)	19 (16.7)	40 (18.4)
浮動性めまい	8 (7.8)	10 (8.8)	18 (8.3)
振戦	9 (8.7)	6 (5.3)	15 (6.9)
痙攣	6 (5.8)	7 (6.1)	13 (6.0)
傾眠	5 (4.9)	4 (3.5)	9 (4.1)
妊娠、産褥および周産期の状態			
妊娠	4 (3.9)	4 (3.5)	8 (3.7)
精神障害			
うつ病	8 (7.8)	8 (7.0)	16 (7.4)
不眠症	4 (3.9)	5 (4.4)	9 (4.1)
神経過敏	2 (1.9)	6 (5.3)	8 (3.7)
不安	3 (2.9)	4 (3.5)	7 (3.2)
ストレス症状	2 (1.9)	4 (3.5)	6 (2.8)
攻撃性	4 (3.9)	1 (0.9)	5 (2.3)
生殖系および乳房障害			
月経困難症	3 (2.9)	2 (1.8)	5 (2.3)

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 7.0
a)　本有害事象の UCB 器官別大分類は MedDRA のプライマリー器官別大分類と異なる
N167 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 12:7、Table 14.3.1:1

iii) 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有害事象のうち、全体で発現率 2%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.2.3-28 に示した。

全体で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は頭痛（10 例 4.6%）であり、次いで浮動性めまい、うつ病（各 9 例 4.1%）が高かった。

発現率 2%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、先行試験の投与群間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.2.3-28　全体で発現率 2%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象：ITT 集団（N01057/N166 試験）

UCB 器官別大分類 基本語	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)
因果関係が否定できないすべての有害事象発現例数	32 (31.1)	34 (29.8)	66 (30.4)
全身障害および投与局所様態			
疲労	4 (3.9)	2 (1.8)	6 (2.8)
代謝および栄養障害			
体重増加 [a)]	3 (2.9)	5 (4.4)	8 (3.7)
神経系障害			
浮動性めまい	5 (4.9)	4 (3.5)	9 (4.1)
頭痛	5 (4.9)	5 (4.4)	10 (4.6)
傾眠	3 (2.9)	4 (3.5)	7 (3.2)
精神障害			
うつ病	5 (4.9)	4 (3.5)	9 (4.1)

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 7.0
a)　本有害事象の UCB 器官別大分類は MedDRA のプライマリー器官別大分類と異なる
N167 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 12:9、Table 14.3.1:1

iv) 重症度別の有害事象

本試験開始後に認められた重症度が高度の有害事象を表 2.7.6.2.3-29 に示した。

高度の有害事象は全体で 217 例中 29 例（13.4%）に認められた。先行試験レベチラセタム群では 114 例中 19 例（16.7%）及び先行試験プラセボ群では 103 例中 10 例（9.7%）であり、レベチラセタム群の方が発現率は高かった。

全体で最も発現率の高い高度の有害事象は、UCB 器官別大分類別では「神経系障害」（13 例 6.0%）であり、基本語別では痙攣、頭痛、てんかん重積状態（各 3 例 1.4%）、次いで胸痛、大発作痙攣、攻撃性、うつ病（各 2 例 0.9%）が高かった。

先行試験の投与群間の比較では、「神経系障害」に分類される高度の有害事象発現率はレベチラセタム群で 7.9%及びプラセボ群で 3.9%であり、レベチラセタム群の方が発現率は高かった。その他の UCB 器官別大分類及び基本語では、先行試験の投与群間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.2.3-29　高度の有害事象：ITT 集団（N01057/N166 試験）

UCB 器官別大分類 基本語	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)
高度の有害事象発現例数	10 (9.7)	19 (16.7)	29 (13.4)
心臓障害	0	1 (0.9)	1 (0.5)
不整脈	0	1 (0.9)	1 (0.5)
心房細動	0	1 (0.9)	1 (0.5)
胃腸障害	1 (1.0)	2 (1.8)	3 (1.4)
上腹部痛	0	1 (0.9)	1 (0.5)
便秘	1 (1.0)	0	1 (0.5)
消化不良	0	1 (0.9)	1 (0.5)
全身障害および投与局所様態	2 (1.9)	1 (0.9)	3 (1.4)
胸痛	1 (1.0)	1 (0.9)	2 (0.9)
多臓器不全	1 (1.0)	0	1 (0.5)
潰瘍	1 (1.0)	0	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	1 (1.0)	1 (0.9)	2 (0.9)
虫垂炎	0	1 (0.9)	1 (0.5)
耳感染	1 (1.0)	0	1 (0.5)
副鼻腔炎	1 (1.0)	0	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.9)	2 (1.8)	4 (1.8)
足骨折	1 (1.0)	0	1 (0.5)
手骨折	0	1 (0.9)	1 (0.5)
関節損傷	0	1 (0.9)	1 (0.5)
肩甲骨骨折	1 (1.0)	0	1 (0.5)
手首関節骨折	0	1 (0.9)	1 (0.5)
代謝および栄養障害	0	1 (0.9)	1 (0.5)
血中ブドウ糖増加 [a)]	0	1 (0.9)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	0	3 (2.6)	3 (1.4)
関節痛	0	1 (0.9)	1 (0.5)
側腹部痛	0	1 (0.9)	1 (0.5)
骨関節炎	0	1 (0.9)	1 (0.5)
四肢痛	0	1 (0.9)	1 (0.5)
側弯症	0	1 (0.9)	1 (0.5)

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 7.0
a)　本有害事象の UCB 器官別大分類は MedDRA のプライマリー器官別大分類と異なる
N167 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 12:10、Table 14.3.1:1

表 2.7.6.2.3-29　高度の有害事象：ITT 集団（N01057/N166 試験）（続き）

UCB 器官別大分類 基本語	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)
神経系障害	4 (3.9)	9 (7.9)	13 (6.0)
反射消失	1 (1.0)	0	1 (0.5)
昏睡	1 (1.0)	0	1 (0.5)
痙攣	1 (1.0)	2 (1.8)	3 (1.4)
浮動性めまい	0	1 (0.9)	1 (0.5)
大発作痙攣	1 (1.0)	1 (0.9)	2 (0.9)
頭痛	0	3 (2.6)	3 (1.4)
てんかん重積状態	1 (1.0)	2 (1.8)	3 (1.4)
妊娠、産褥および周産期の状態	2 (1.9)	0	2 (0.9)
流産	1 (1.0)	0	1 (0.5)
子宮内胎児死亡	1 (1.0)	0	1 (0.5)
精神障害	3 (2.9)	2 (1.8)	5 (2.3)
攻撃性	1 (1.0)	1 (0.9)	2 (0.9)
自殺既遂	1 (1.0)	0	1 (0.5)
うつ病	1 (1.0)	1 (0.9)	2 (0.9)
精神病性障害	1 (1.0)	0	1 (0.5)
自殺念慮	1 (1.0)	0	1 (0.5)
腎および尿路障害	0	1 (0.9)	1 (0.5)
腎結石症	0	1 (0.9)	1 (0.5)
血管障害	1 (1.0)	0	1 (0.5)
深部静脈血栓症	1 (1.0)	0	1 (0.5)

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 7.0
a)　本有害事象の UCB 器官別大分類は MedDRA のプライマリー器官別大分類と異なる
N167 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 12:10、Table 14.3.1:1

v)　レベチラセタム用量 3500 mg/日以上の被験者に認められた有害事象

レベチラセタムを 3500 mg/日以上の用量で 1 回以上投与された被験者を対象に、本試験開始後に 2 例以上に認められた有害事象を発現時の用量別に表 2.7.6.2.3-30 に示した。

全体で 43 例がレベチラセタムを 3500 mg/日以上の用量で 1 回以上投与された。レベチラセタム 3500 mg/日以上の投与期間の平均値（中央値）は 466.30 日（415.95 日）であった。本試験開始後の有害事象は 43 例中 38 例（88.4%）に認められた。43 例中、3500 mg/日未満投与時に有害事象が認められた被験者は 27 例（62.8%）、3500 mg/日以上投与時に有害事象が認められた被験者は 32 例（74.4%）であった。

レベチラセタム 3500 mg/日以上投与時に、最も多く認められた有害事象は頭痛（8 例 18.6%）であり、治験薬の投与中止に至った有害事象は振戦の 1 例のみであった。

ほとんどの有害事象の発現率は、発現時の用量間で大きな違いはみられなかった。発現率が発現時用量 3500 mg/日未満に比べて 3500 mg/日以上で 4%以上高かった有害事象は、頭痛（それぞれ 7.0%及び 18.6%）、嘔吐（それぞれ 0%及び 7.0%）、疲労（それぞれ 2.3%及び 9.3%）、発熱（それぞれ 2.3%及び 7.0%）、頚部痛、失調、不安（いずれも、それぞれ 0%及び 4.7%）であった。

表 2.7.6.2.3-30　レベチラセタム用量 3500 mg/日以上の被験者で 2 例以上に認められた有害事象：ITT 集団（N01057/N166 試験）

プライマリー器官別大分類 基本語	全体 [a] (N=43)		
	有害事象発現時のレベチラセタム用量		合計
	3500 mg/日未満	3500 mg/日以上	
有害事象発現例数	27 (62.8)	32 (74.4)	38 (88.4)
胃腸障害			
嘔吐	0	3 (7.0)	3 (7.0)
全身障害および投与局所様態			
疲労	1 (2.3)	4 (9.3)	5 (11.6)
発熱	1 (2.3)	3 (7.0)	3 (7.0)
感染症および寄生虫症			
鼻咽頭炎	3 (7.0)	3 (7.0)	5 (11.6)
上気道感染	1 (2.3)	2 (4.7)	2 (4.7)
尿路感染	2 (4.7)	3 (7.0)	4 (9.3)
臨床検査			
体重減少	1 (2.3)	2 (4.7)	3 (7.0)
体重増加	3 (7.0)	3 (7.0)	6 (14.0)
筋骨格系および結合組織障害			
頚部痛	0	2 (4.7)	2 (4.7)
神経系障害			
失調	0	2 (4.7)	2 (4.7)
痙攣	4 (9.3)	4 (9.3)	7 (16.3)
浮動性めまい	3 (7.0)	2 (4.7)	5 (11.6)
頭痛	3 (7.0)	8 (18.6)	9 (20.9)
傾眠	2 (4.7)	2 (4.7)	3 (7.0)
振戦	2 (4.7)	2 (4.7)	4 (9.3)
精神障害			
不安	0	2 (4.7)	2 (4.7)
うつ病	3 (7.0)	3 (7.0)	6 (14.0)

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 7.0
a)　レベチラセタム 3500 mg/日以上を 1 回以上投与された被験者
N167 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 12:11

vi) 発現までの期間

事前に 3 つの基準を設定し、いずれかの基準を満たす有害事象について、発現までの期間を生命表解析で評価した。

①全体の発現率 5%以上の有害事象

②以下の臨床的に注目すべき有害事象：
傾眠、浮動性めまい、痙攣、大発作痙攣、攻撃性、うつ病、神経過敏、不眠症

③全有害事象をレビューし、追加すべきと判断した有害事象[注4)]

上記の基準を満たす 15 事象の有害事象（攻撃性、痙攣、うつ病、浮動性めまい、大発作痙攣、頭痛、インフルエンザ、不眠症、鼻咽頭炎、神経過敏、傾眠、振戦、尿路感染、嘔吐、体重増加）について、発現までの期間を評価した。

これらの有害事象のほとんどが本試験開始後 65 週までに発現し、ハザード比から経時的な発現率の上昇は認められなかった。また、部分集団における log rank 検定から、上記 15 事象の有害事象発現までの期間に差は認められなかった。

vii) 重篤な有害事象

a) 死亡

1 例（被験者番号[redacted]）が、重篤な有害事象として統合失調症及び自殺既遂を発現し、死亡した。

本被験者は 28.3 歳の白人男性であり、[redacted]年 5 月 4 日（先行試験の治験薬投与開始後 331 日目、本試験開始後 289 日目）に、新しいグループホームへの引越しによるストレスが原因で統合失調症が悪化し、入院した。本事象発現時はレベチラセタム 3000 mg/日を服用していた。翌々年* 7 月 24 日（Visit 7）に治験責任医師の診察を受け、翌々年* 1 月 23 日（Visit 6）から発作が消失していることが確認された。翌々年* 10 月 17 日に橋から飛び降り自殺し、死亡した。死亡時は、レベチラセタムは服用しておらず、未投与期間は 85 日であった。

自殺既遂と治験薬との因果関係はおそらく関連なしと判断された。

注4) レビューの結果、有害事象は追加されなかった

＊新薬承認情報提供時に置換えた

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一覧（死亡を含む）を表 2.7.6.2.3-31 に示した。

重篤な有害事象は 217 例中 31 例（14.3%）に認められ、そのうち治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 10 例（4.6%）に認められた。

2 例以上に認められた重篤な有害事象は、痙攣が 7 例（3.2%）、妊娠が 4 例（1.8%）、てんかん重積状態、大発作痙攣、予定外妊娠が各 2 例（0.9%）であった。

全体で 12 例は痙攣に関連する重篤な有害事象を発現し、その内訳は痙攣が 6 例、てんかん重積状態が 2 例、大発作痙攣が 2 例、発作後状態及び痙攣が 1 例、てんかんが 1 例であった。痙攣に関連する重篤な有害事象の重症度はいずれも高度又は中等度であった。1 例（被験者番号[redacted]は重篤な有害事象の痙攣により治験薬の投与を中止した。

本試験期間中、妊娠が 6 例（被験者番号[redacted]）に報告され、重篤な有害事象（事象名：妊娠、予定外妊娠）として報告された。そのうち、1 例（被験者番号[redacted]は 36 週で未熟児を出産し、1 例（被験者番号[redacted]は人工流産を受けた。

上記の 6 例以外で、1 例（被験者番号[redacted]に子宮内胎児死亡が認められ、重篤な有害事象として報告された。更に、1 例（被験者番号[redacted]は人工流産を受け、重篤な有害事象（事象名：人工流産）として報告された。

表 2.7.6.2.3-31　重篤な有害事象一覧：ITT 集団（N01057/N166 試験）

被験者番号	人種 a)/性別/年齢 b)	期間 c)	事象名	治験薬投与量 d) (mg/日)	発現までの日数 e) (日)	持続期間 f) (日)	重症度	転帰	因果関係	中止の有無 g)
先行試験：N01057 試験										
[redacted]	C/女/26.2	92～117 週	妊娠	3000	936/721	253	軽度	回復	関連なし	有
		後観察	低出生体重児	0	979/973	<1	中等度	回復	おそらく関連なし	無
[redacted]	C/女/25.8	66～91 週	妊娠	3000	800/590	>133	NA	未回復	関連なし	有
[redacted]	C/女/47.2	170～195 週	てんかん	3000	1261/1212	7	中等度	回復	どちらともいえない	無
[redacted]	C/女/35.1	後観察	子宮内胎児死亡	0	221/208	<1	高度	回復	どちらともいえない	無
[redacted]	C/男/46.3	1～13 週	痙攣	3500	125/82	<1	高度	回復	おそらく関連なし	無
		1～13 週	発熱	3500	125/82	4	中等度	回復	おそらく関連なし	無
[redacted]	C/女/12.9	後観察	痙攣	0	583/567	3	中等度	回復	関連なし	無
[redacted]	C/女/31.0	66～91 週	うつ病	3000	730/511	32	高度	後遺症	どちらともいえない	有
[redacted]	C/女/53.5	1～13 週	手骨折	3000	238/28	3	高度	回復	どちらともいえない	無
		1～13 週	手首関節骨折	3000	238/28	3	高度	回復	どちらともいえない	無
		92～117 週	骨関節炎	3000	960/750	57	高度	後遺症	関連なし	無
[redacted]	C/女/36.3	40～65 週	痙攣	3000	671/448	2	中等度	回復	おそらく関連なし	無
[redacted]	C/男/28.1	66～91 週	眼外傷	2000	637/598	3	中等度	回復	関連なし	無
[redacted]	C/男/23.9	1～13 週	てんかん重積状態	3000	95/52	41	高度	回復	関連なし	無
		1～13 週	昏睡	3000	95/52	22	高度	後遺症	おそらく関連なし	無
		1～13 週	深部静脈血栓症	3000	95/52	93	高度	回復	おそらく関連なし	無
		1～13 週	多臓器不全	3000	95/52	41	高度	後遺症	関連なし	無
		1～13 週	潰瘍	3000	95/52	93	高度	回復	関連なし	無
		1～13 週	肩甲骨骨折	3000	95/52	41	高度	後遺症	関連なし	無
[redacted]	C/男/22.8	40～65 週	痙攣	3000	548/342	3	中等度	回復	おそらく関連なし	無
		40～65 週	痙攣	3250	651/445	4	高度	回復	関連なし	有
[redacted]	A/女/31.5	40～65 週	発作後状態	3000	542/326	2	中等度	回復	おそらく関連なし	無
		196～221 週	痙攣	3500	1695/1479	2	高度	回復	関連なし	無
[redacted]	C/女/44.7	1～13 週	精神病性障害	3000	46/3	5	高度	回復	関連あり	有
		1～13 週	自殺念慮	3000	46/3	5	高度	回復	関連あり	無
[redacted]	C/男/19.6	1～13 週	側弯症	3000	251/27	46	高度	後遺症	関連なし	無
[redacted]	C/男/28.3	40～65 週	統合失調症	3000	331/289	897	中等度	死亡	どちらともいえない	無
		170～195 週	自殺既遂	0	1142/1185	<1	高度	死亡	おそらく関連なし	有
[redacted]	C/男/17.0	40～65 週	虫垂炎	3000	581/354	<1	高度	回復	関連なし	無
[redacted]	H/女/38.7	66～91 週	頭痛	3000	568/526	3	軽度	回復	おそらく関連なし	無
[redacted]	H/女/25.8	14～39 週	紅斑性皮疹	3000	381/164	25	中等度	回復	どちらともいえない	無
[redacted]	C/女/20.8	1～13 週	予定外妊娠	3000	129/87	64	NA	回復	関連なし	有
		14～39 週	流産	3000	192/150	<1	高度	回復	関連なし	有
先行試験：N166 試験										
[redacted]	C/男/51.1	1～13 週	関節脱臼	3000	170/2	2	中等度	回復	関連なし	無
		14～39 週	痙攣	3000	318/150	9	中等度	回復	どちらともいえない	無
		後観察	痙攣	0	371/205	8	中等度	回復	関連なし	無
[redacted]	C/男/23.9	1～13 週	大発作痙攣	3000	261/72	4	高度	回復	おそらく関連なし	無
[redacted]	C/男/24.7	14～39 週	脳振盪	3500	172/130	2	中等度	回復	関連なし	無
[redacted]	C/女/22.0	92～117 週	痙攣	3500	702/660	2	中等度	回復	関連なし	無
[redacted]	C/女/33.3	後観察	人工流産	0	79/52	<1	中等度	回復	関連なし	無
[redacted]	C/男/31.7	1～13 週	心房細動	2000	186/25	<1	高度	回復	どちらともいえない	無
		1～13 週	不整脈	2000	192/31	<1	高度	回復	どちらともいえない	有
[redacted]	C/女/22.8	66～91 週	妊娠	2000	676/625	450	NA	回復	関連なし	有
[redacted]	C/女/17.2	118～143 週	予定外妊娠	3000	1067/917	209	NA	回復	関連なし	有
[redacted]	C/男/50.7	1～13 週	大発作痙攣	3000	50/7	2	高度	回復	おそらく関連なし	無
[redacted]	H/女/19.2	14～39 週	妊娠	2500	358/184	>101	NA	未回復	おそらく関連なし	有
[redacted]	H/女/14.2	66～91 週	てんかん重積状態	0	611/468	9	高度	回復	どちらともいえない	無

事象名：MedDRA ver. 7.0 基本語
NA：該当せず
a) A：アメリカ先住民/アラスカ先住民、C：白人、H：ヒスパニック
b) N167 試験開始時の年齢
c) 有害事象発現時の analysis interval
d) 有害事象発現時の治験薬投与量
e) 「有害事象発現日」－「先行試験の投与開始日」＋1／「有害事象発現日」－「N167 試験開始日」＋1
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
N167 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Listing 14.3.2:1

viii) 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一覧を表 2.7.6.2.3-32 に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 217 例中 17 例（7.8%）に認められた。このうち最も多かった有害事象は妊娠（7 例 3.2%）であり、次いで予定外妊娠（2 例 0.9%）が多かった。その他の治験薬の投与中止に至った有害事象は、いずれも 1 例のみに認められた。

表 2.7.6.2.3-32　治験薬の投与中止に至った有害事象一覧：ITT 集団（N01057/N166 試験）

被験者番号	人種 a)/性別/年齢 b)	期間 c)	事象名	治験薬投与量 d) (mg/日)	発現までの日数 e) (日)	持続期間 f) (日)	重症度	転帰	因果関係	重篤/非重篤
先行試験：N01057 試験										
[redacted]	C/女/26.2	92～117 週	妊娠	3000	936/721	253	軽度	回復	関連なし	重篤
[redacted]	C/女/25.8	66～91 週	妊娠	3000	800/590	>133	NA	未回復	関連なし	重篤
[redacted]	C/男/27.6	減量	攻撃性	2000	478/268	77	高度	後遺症	おそらく関連あり	非重篤
[redacted]	C/女/12.9	66～91 週	振戦	3500	561/543	40	中等度	回復	おそらく関連あり	非重篤
[redacted]	C/女/31.0	66～91 週	うつ病	3000	730/511	32	高度	後遺症	どちらともいえない	重篤
[redacted]	C/女/19.8	66～91 週	妊娠	3000	741/531	237	NA	回復	関連なし	非重篤
[redacted]	C/男/22.8	40～65 週	痙攣	3250	651/445	4	高度	回復	関連なし	重篤
[redacted]	C/女/44.7	1～13 週	精神病性障害	3000	46/3	5	高度	回復	関連あり	重篤
[redacted]	C/男/28.3	170～195 週	自殺既遂	0	1142/1185	<1	高度	死亡	おそらく関連なし	重篤
[redacted]	C/女/20.8	1～13 週	予定外妊娠	3000	129/87	64	NA	回復	関連なし	重篤
		14～39 週	流産	3000	192/150	<1	高度	回復	関連なし	重篤
先行試験：N166 試験										
[redacted]	C/女/33.3	1～13 週	妊娠	1500	51/1	>42	NA	未回復	関連なし	非重篤
[redacted]	C/男/31.7	1～13 週	不整脈	2000	192/31	<1	高度	回復	どちらともいえない	重篤
[redacted]	C/男/19.6	40～65 週	発疹	1000	621/452	31	軽度	回復	関連なし	非重篤
[redacted]	C/女/22.8	66～91 週	妊娠	2000	676/625	450	NA	回復	関連なし	重篤
[redacted]	C/女/17.4	66～91 週	妊娠	1500	579/530	<1	NA	未回復	関連なし	非重篤
[redacted]	C/女/17.2	118～143 週	予定外妊娠	3000	1067/917	209	NA	回復	関連なし	重篤
[redacted]	H/女/19.2	14～39 週	妊娠	2500	358/184	>101	NA	未回復	おそらく関連なし	重篤

事象名：MedDRA ver. 7.0 基本語
NA：該当せず
a) C：白人、H：ヒスパニック
b) N167 試験開始時の年齢
c) 有害事象発現時の analysis interval
d) 有害事象発現時の治験薬投与量
e) 「有害事象発現日」－「先行試験の投与開始日」＋1／「有害事象発現日」－「N167 試験開始日」＋1
f) 有害事象持続期間：「転帰日」－「発現日」＋1
N167 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Listing 14.3.2:2

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（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5)]を用い、PCS 判定基準による異常値を集計した。臨床検査値に関連する有害事象も示した。

i)　血液学的検査

赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、白血球数、好中球数、好酸球数、好塩基球数、リンパ球数、単球数、血小板数、平均赤血球容積（MCV）、平均赤血球色素量（MCH）及び平均赤血球血色素濃度（MCHC）を評価した。

各検査項目の平均値及び中央値の推移では、全体的にほとんど変化せず、顕著な傾向はみられなかった。また、各検査項目の最悪値及び最終値、並びにベースラインからの変化量を算出した結果、ほとんどの検査項目では、治験薬投与中（評価期間+減量期間）の最悪値及び最終値のベースラインからの変化量（平均値、中央値）は小さかった。

血小板数及び白血球数では、治験薬投与中の最悪値（平均値、中央値）はベースラインに比べて低下した。しかし、最悪値は基準範囲内であり、その後は回復し、治験薬投与中の最終値はベースラインとほぼ同じであった（表 2.7.6.2.3-33）。

このことから、レベチラセタムの長期投与は、血液学的検査の平均値及び中央値に持続的な影響を与えないことが示された。

表 2.7.6.2.3-33　血小板数及び白血球数の測定値及びベースラインからの変化量：ITT 集団（N01057/N166 試験）

検査項目 (単位)	全体 (N=217)				
	例数 a)	測定値		ベースラインからの変化量	
		平均値 ± 標準偏差	中央値	平均値 ± 標準偏差	中央値
血小板数 ($\times 10^9$/L)					
ベースライン b)	214	238.1 ± 67.0	237.5	—	—
治験薬投与中 c)の最悪値	214	206.1 ± 58.0	206.5	−32.1 ± 48.1	−27.0
治験薬投与中 c)の最終値	214	247.7 ± 71.7	248.0	9.6 ± 56.5	12.5
治験薬投与終了後 d)の最終値	36	267.7 ± 71.2	256.5	8.5 ± 33.7	6.5
白血球数 ($\times 10^9$/L)					
ベースライン b)	217	6.4546 ± 2.0670	6.1300	—	—
治験薬投与中 c)の最悪値	217	5.3207 ± 1.4197	5.0000	−1.1339 ± 1.5893	−0.9000
治験薬投与中 c)の最終値	217	6.4726 ± 2.0109	6.1000	0.0181 ± 1.8005	0.1000
治験薬投与終了後 d)の最終値	38	7.0218 ± 2.2306	6.6000	0.7224 ± 2.1284	0.4000

a)　ベースライン及び治験薬投与中（又は治験薬投与終了後）にそれぞれ 1 回以上の測定値が得られた被験者数
b)　先行試験（N01057 又は N166 試験）のベースライン
c)　評価期間+減量期間
d)　後観察期間
N167 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 12:19

[注5)] 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.

本試験開始後に PCS 判定基準による血液学的検査の異常値が認められた被験者数を表 2.7.6.2.3-34 に示した。

PCS 判定基準による異常値が認められた被験者は少なかった。全体で最も多く認められた PCS 判定基準による異常値は好酸球数高値の 8 例（3.7%）であり、次いでヘマトクリット値低値、リンパ球数高値、血小板数低値の各 4 例（1.8%）であった。

PCS 判定基準による血液学的検査の異常値が認められた被験者数は、先行試験の投与群間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.2.3-34　PCS 判定基準による異常値（血液学的検査）：ITT 集団（N01057/N166 試験）

検査項目	PCS 判定基準		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)
ヘモグロビン	6 ヵ月～12 歳未満：100 g/L 以下 12 歳以上：95 g/L 以下 (女)、115 g/L 以下 (男)	例数 a) 低値	103 1 (1.0)	114 1 (0.9)	217 2 (0.9)
ヘマトクリット値	4～12 歳未満：0.32 以下 (女)、0.35 以下 (男) 12 歳以上：0.32 以下 (女)、0.37 以下 (男)	例数 a) 低値	103 2 (1.9)	114 2 (1.8)	217 4 (1.8)
白血球数	17 歳未満：3.0×10^9/L 以下、又は 20×10^9/L 以上 17 歳以上：2.8×10^9/L 以下、又は 16×10^9/L 以上	例数 a) 低値 高値	103 1 (1.0) 1 (1.0)	114 1 (0.9) 0	217 2 (0.9) 1 (0.5)
好酸球数	0.7×10^9/L 以上	例数 a) 高値	103 5 (4.9)	114 3 (2.6)	217 8 (3.7)
リンパ球数	2～12 歳未満：1.0×10^9/L 以下、又は 7.5×10^9/L 以上 12～17 歳未満：0.5×10^9/L 以下、又は 5.5×10^9/L 以上 17 歳以上：0.5×10^9/L 以下、又は 4.5×10^9/L 以上	例数 a) 低値 高値	103 1 (1.0) 2 (1.9)	114 0 2 (1.8)	217 1 (0.5) 4 (1.8)
血小板数	75×10^9/L 以下、又は 700 ×10^9/L 以上	例数 a) 低値	103 1 (1.0)	114 3 (2.6)	217 4 (1.8)

例数 (%)
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
N167 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 14.3.5:6

血液学的検査に関連する有害事象を表 2.7.6.2.3-35 に示した。

血液学的検査に関連する有害事象を認めた被験者は少なく、全体で最も発現率の高い有害事象は貧血（3 例 1.4%）であった。その他の有害事象は、いずれも 1 例のみに認められた。

これらの有害事象は重篤な有害事象としては報告されなかった。

先行試験レベチラセタム群における血液学的検査に関連する有害事象の発現率は、先行試験プラセボ群に比べてわずかに高かった。

表 2.7.6.2.3-35　血液学的検査に関連する有害事象：ITT 集団（N01057/N166 試験）

基本語	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)
貧血	0	3 (2.6)	3 (1.4)
好酸球数増加	1 (1.0)	0	1 (0.5)
白血球減少症	0	1 (0.9)	1 (0.5)
平均赤血球ヘモグロビン減少	0	1 (0.9)	1 (0.5)
平均赤血球容積減少	0	1 (0.9)	1 (0.5)
平均赤血球容積増加	0	1 (0.9)	1 (0.5)
血小板数増加	0	1 (0.9)	1 (0.5)
赤血球数増加	0	1 (0.9)	1 (0.5)
白血球数増加	0	1 (0.9)	1 (0.5)

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 7.0
N167 試験総括報告書（5.3.5.2.3） Table 12:20

ii)　血液生化学的検査

総蛋白、アルブミン、尿素窒素、尿素、尿酸、クレアチニン、血糖、総ビリルビン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、リン、ALP、AST、ALT、γ-GTP 及びクレアチニンクリアランスを評価した。

各検査項目の平均値及び中央値の推移では、全体的にほとんど変化せず、顕著な傾向はみられなかった。また、各検査項目の最悪値及び最終値、並びにベースラインからの変化量を算出した結果、ほとんどの検査項目では、治験薬投与中（評価期間+減量期間）の最悪値及び最終値のベースラインからの変化量（平均値、中央値）は小さかった。

尿酸、総ビリルビン及び AST では、治験薬投与中の最悪値（平均値、中央値）はベースラインに比べて上昇した。しかし、最悪値は基準範囲内であり、その後は回復し、治験薬投与中の最終値はベースラインとほぼ同じであった。ALT 及びγ-GTP では、治験薬投与中の最悪値（平均値、中央値）はベースラインに比べて上昇したが、その後は回復し、治験薬投与中の最終値はベースラインとほぼ同じであった（表 2.7.6.2.3-36）。

このことから、レベチラセタムの長期投与は、血液生化学的検査値の平均値及び中央値に持続的な影響を与えないことが示された。

表 2.7.6.2.3-36　尿酸、総ビリルビン、AST、ALT 及びγ-GTP の測定値及びベースラインからの変化量：ITT 集団（N01057/N166 試験）

検査項目 (単位)	全体 (N=217)				
	例数 [a]	測定値		ベースラインからの変化量	
		平均値 ± 標準偏差	中央値	平均値 ± 標準偏差	中央値
尿酸 (μmol/L)					
ベースライン [b]	217	298.6 ± 80.9	297.4	—	—
治験薬投与中 [c] の最悪値	217	331.9 ± 90.9	325.8	33.3 ± 49.6	29.7
治験薬投与中 [c] の最終値	217	286.2 ± 81.6	279.8	−12.4 ± 56.5	−11.0
治験薬投与終了後 [d] の最終値	38	288.3 ± 72.3	294.8	5.3 ± 58.0	3.5
総ビリルビン (μmol/L)					
ベースライン [b]	217	7.7 ± 3.8	6.9	—	—
治験薬投与中 [c] の最悪値	217	10.4 ± 4.8	9.2	2.8 ± 3.7	2.3
治験薬投与中 [c] の最終値	217	7.8 ± 4.2	6.8	0.1 ± 3.6	0.0
治験薬投与終了後 [d] の最終値	38	6.6 ± 3.2	6.2	−1.7 ± 4.5	−0.9
AST (U/L)					
ベースライン [b]	217	21.4 ± 8.2	20.0	—	—
治験薬投与中 [c] の最悪値	217	28.0 ± 15.4	25.0	6.6 ± 14.3	4.0
治験薬投与中 [c] の最終値	217	22.0 ± 12.4	20.0	0.6 ± 12.5	0.0
治験薬投与終了後 [d] の最終値	38	21.5 ± 7.1	20.0	−0.2 ± 12.2	0.0
ALT (U/L)					
ベースライン [b]	217	20.7 ± 11.7	17.0	—	—
治験薬投与中 [c] の最悪値	217	31.2 ± 22.2	23.0	10.4 ± 20.4	5.0
治験薬投与中 [c] の最終値	217	22.9 ± 18.7	17.0	2.2 ± 18.3	1.0
治験薬投与終了後 [d] の最終値	38	23.4 ± 15.6	19.5	0.5 ± 18.3	0.0
γ-GTP (U/L)					
ベースライン [b]	217	37.3 ± 48.3	20.0	—	—
治験薬投与中 [c] の最悪値	217	56.0 ± 80.4	28.0	18.6 ± 50.3	6.0
治験薬投与中 [c] の最終値	217	40.0 ± 51.9	20.0	2.7 ± 32.3	1.0
治験薬投与終了後 [d] の最終値	38	41.1 ± 62.6	21.0	4.2 ± 23.9	1.0

a)　ベースライン及び治験薬投与中（又は治験薬投与終了後）にそれぞれ 1 回以上の測定値が得られた被験者数
b)　先行試験（N01057 又は N166 試験）のベースライン
c)　評価期間+減量期間
d)　後観察期間
N167 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 12:22

本試験開始後に PCS 判定基準による血液生化学的検査の異常値が認められた被験者数を表 2.7.6.2.3-37 に示した。

PCS 判定基準による異常値が認められた被験者は少なかった。全体で最も多く認められた PCS 判定基準による異常値はクレアチニンクリアランス低値の 23 例（10.6%）であり、次いでγ-GTP 高値の 13 例（6.0%）、血糖高値の 4 例（1.8%）、尿酸高値、カリウム高値、AST 高値の各 3 例（1.4%）の順であった。

本試験開始後に PCS 判定基準によるクレアチニンクリアランス低値が認められた 23 例のうち、ベースラインでは PCS 判定基準に該当しなかったが、評価期間中に PCS 判定基準による異常値となった被験者は 10 例であった。10 例のうち、5 例の異常値は一時的なものであり（異常値は 1 回又は 2 回のみ）、2 例の異常値は治験薬投与中の最終値のみに認められ、1 例の異常値は間欠的に発現し、2 例の異常値は持続的に発現した。PCS 判定基準によるクレアチニンクリアランス低値は有害事象として報告されなかった。

PCS 判定基準による血液生化学的検査の異常値が認められた被験者数は、先行試験の投与群間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.2.3-37　PCS 判定基準による異常値（血液生化学的検査）：ITT 集団（N01057/N166 試験）

検査項目	PCS 判定基準		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)
総蛋白	6 ヵ月～17 歳未満：47 g/L 以下、又は 95 g/L 以上 17 歳以上：45 g/L 以下、又は 90 g/L 以上	例数 a) 高値	103 0	114 1 (0.9)	217 1 (0.5)
尿素窒素	10.71 mmol/L 以上	例数 a) 高値	103 0	114 1 (0.9)	217 1 (0.5)
尿酸	12 歳未満：475.84 µmol/L 以上 12 歳以上：475.84 µmol/L 以上 (女)、565.06 µmol/L 以上 (男)	例数 a) 高値	103 3 (2.9)	114 0	217 3 (1.4)
血糖	2.775 mmol/L 以下、又は 9.99 mmol/L 以上	例数 a) 低値 高値	103 0 1 (1.0)	114 2 (1.8) 3 (2.6)	217 2 (0.9) 4 (1.8)
カリウム	17 歳未満：3.0 mmol/L 以下、又は 6.5 mmol/L 以上 17 歳以上：3.0 mmol/L 以下、又は 5.8 mmol/L 以上	例数 a) 高値	103 3 (2.9)	114 0	217 3 (1.4)
AST	基準値上限の 3 倍以上	例数 a) 高値	103 1 (1.0)	114 2 (1.8)	217 3 (1.4)
ALT	基準値上限の 3 倍以上	例数 a) 高値	103 1 (1.0)	114 1 (0.9)	217 2 (0.9)
γ-GTP	基準値上限の 3 倍以上、 かつベースラインが基準値上限の 3 倍以下	例数 a) 高値	103 3 (2.9)	114 10 (8.8)	217 13 (6.0)
クレアチニンクリアランス b)	12 歳未満：70 mL/分未満 (Schwartz) 12 歳以上：70 mL/分未満 (Cockcroft)	例数 a) 低値	103 11 (10.7)	114 12 (10.5)	217 23 (10.6)

例数 (%)
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
b)　Cockcroft/Schwartz の計算式を用いて算出
N167 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 14.3.5:6

血液生化学的検査に関連する有害事象を表 2.7.6.2.3-38 に示した。

血液生化学的検査に関連する有害事象を認めた被験者は少なく、全体で最も発現率の高い有害事象は血中リン増加、腎クレアチニン・クリアランス増加（各 3 例 1.4%）であり、次いでアスパ

ラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中カルシウム増加（各 2 例 0.9%）が高かった。その他の有害事象は、いずれも 1 例のみに認められた。

これらの有害事象は重篤な有害事象としては報告されなかった。

先行試験レベチラセタム群における血液生化学的検査に関連する有害事象の発現率は、先行試験プラセボ群に比べてわずかに高かった。

表 2.7.6.2.3-38　血液生化学的検査に関連する有害事象：ITT 集団（N01057/N166 試験）

基本語	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)
血中リン増加	0	3 (2.6)	3 (1.4)
腎クレアチニン・クリアランス増加	0	3 (2.6)	3 (1.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (1.8)	2 (0.9)
血中カルシウム増加	0	2 (1.8)	2 (0.9)
血中クレアチニン増加	1 (1.0)	0	1 (0.5)
鉄欠乏性貧血	1 (1.0)	0	1 (0.5)
高コレステロール血症	1 (1.0)	0	1 (0.5)
低カルシウム血症	1 (1.0)	0	1 (0.5)
低カリウム血症	1 (1.0)	0	1 (0.5)
肝機能検査値異常	1 (1.0)	0	1 (0.5)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.9)	1 (0.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.9)	1 (0.5)
血中ブドウ糖増加	0	1 (0.9)	1 (0.5)
総蛋白増加	0	1 (0.9)	1 (0.5)

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 7.0
N167 試験総括報告書（5.3.5.2.3） Table 12:23

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（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。12 誘導心電図では、治験責任医師又は心臓専門医が前回来院時からの変化を臨床的に評価し、更に測定値及びベースライン（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て評価した。また、バイタルサイン、体重及び 12 誘導心電図では、PCS 判定基準による異常値も集計した。

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

i)　バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）

収縮期/拡張期血圧（座位、立位）、脈拍数（座位）を評価した。

各検査項目の平均値及び中央値の推移では、収縮期/拡張期血圧（座位、立位）及び脈拍数はほとんど変化せず、顕著な傾向はみられなかった。収縮期/拡張期血圧（起立時）でも同様の結果が認められた。また、各検査項目の最悪値及び最終値、並びにベースラインからの変化量を算出した結果、収縮期/拡張期血圧（座位、立位、起立時）及び脈拍数では、治験薬投与中（評価期間+減量期間）の最悪値（平均値、中央値）はベースラインに比べて低下したが、その後は回復し、治験薬投与中の最終値はベースラインとほぼ同じであった（表 2.7.6.2.3-39）。

このことから、レベチラセタムの長期投与は、バイタルサインの検査値の平均値及び中央値に持続的な影響を与えないことが示された。

表 2.7.6.2.3-39　バイタルサインの測定値及びベースラインからの変化量：ITT 集団（N01057/N166 試験）

検査項目 (単位)	全体 (N=217)				
	例数 [a]	測定値		ベースラインからの変化量	
		平均値 ± 標準偏差	中央値	平均値 ± 標準偏差	中央値
収縮期血圧 (座位) (mmHg)					
ベースライン [b]	217	115.8 ± 12.7	118.0	—	—
治験薬投与中 [c]の最悪値	217	106.7 ± 10.9	110.0	−9.2 ± 11.4	−10.0
治験薬投与中 [c]の最終値	217	116.4 ± 13.5	115.0	0.6 ± 13.6	0.0
治験薬投与終了後 [d]の最終値	44	115.5 ± 15.0	118.0	0.0 ± 13.5	0.0
収縮期血圧 (立位) (mmHg)					
ベースライン [b]	212	114.6 ± 14.1	115.0	—	—
治験薬投与中 [c]の最悪値	212	106.5 ± 11.6	108.0	−8.0 ± 12.2	−10.0
治験薬投与中 [c]の最終値	212	117.1 ± 14.7	115.0	2.6 ± 15.0	0.0
治験薬投与終了後 [d]の最終値	42	112.9 ± 13.0	110.0	−0.1 ± 11.7	0.0
収縮期血圧 (起立時) [e] (mmHg)					
ベースライン [b]	212	−1.2 ± 6.7	0.0	—	—
治験薬投与中 [c]の最悪値	212	−6.6 ± 7.2	−5.0	−5.3 ± 9.5	−5.0
治験薬投与中 [c]の最終値	212	0.6 ± 6.9	0.0	1.8 ± 9.5	0.0
治験薬投与終了後 [d]の最終値	42	−3.3 ± 8.0	0.0	−1.7 ± 13.2	0.0
拡張期血圧 (座位) (mmHg)					
ベースライン [b]	217	74.7 ± 9.5	75.0	—	—
治験薬投与中 [c]の最悪値	217	67.4 ± 8.0	70.0	−7.2 ± 9.2	−8.0
治験薬投与中 [c]の最終値	217	74.3 ± 9.2	74.0	−0.4 ± 10.5	0.0
治験薬投与終了後 [d]の最終値	44	76.1 ± 9.5	80.0	1.1 ± 10.7	0.0
拡張期血圧 (立位) (mmHg)					
ベースライン [b]	212	75.6 ± 11.0	76.0	—	—
治験薬投与中 [c]の最悪値	212	67.9 ± 8.3	70.0	−7.7 ± 11.0	−5.5
治験薬投与中 [c]の最終値	212	75.7 ± 9.9	75.0	0.1 ± 11.5	0.0
治験薬投与終了後 [d]の最終値	42	74.1 ± 9.5	74.5	0.5 ± 10.7	0.0
拡張期血圧 (起立時) [e] (mmHg)					
ベースライン [b]	212	0.8 ± 6.5	0.0	—	—
治験薬投与中 [c]の最悪値	212	−4.9 ± 6.7	−5.0	−5.7 ± 9.6	−5.0
治験薬投与中 [c]の最終値	212	1.2 ± 6.6	0.0	0.4 ± 9.6	0.0
治験薬投与終了後 [d]の最終値	42	−2.3 ± 5.8	−1.0	−1.0 ± 7.3	0.0
脈拍数 (bpm)					
ベースライン [b]	217	74.8 ± 10.5	72.0	—	—
治験薬投与中 [c]の最悪値	217	66.3 ± 7.7	67.0	−8.5 ± 9.7	−8.0
治験薬投与中 [c]の最終値	217	73.2 ± 9.7	72.0	−1.6 ± 11.0	0.0
治験薬投与終了後 [d]の最終値	44	73.0 ± 8.5	73.5	−3.8 ± 12.4	−1.0

a) ベースライン及び治験薬投与中（又は治験薬投与終了後）にそれぞれ 1 回以上の測定値が得られた被験者数
b) 先行試験（N01057 又は N166 試験）のベースライン
c) 評価期間+減量期間
d) 後観察期間
e) 立位の拡張期血圧（又は収縮期血圧）－座位の拡張期血圧（又は収縮期血圧）
N167 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 12:25

本試験開始後に PCS 判定基準によるバイタルサインの異常値が認められた被験者数を表 2.7.6.2.3-40 に示した。

PCS 判定基準による異常値が認められた被験者は少なかった。全体で最も多く認められた PCS 判定基準による異常値は、拡張期血圧の体位変換による変動値低値の 10 例（4.7%）であり、次いで立位の収縮期血圧低値、収縮期血圧の体位変換による変動値低値の各 5 例（2.4%）が多かった。

PCS 判定基準によるバイタルサインの異常値が認められた被験者数は、先行試験の投与群間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.2.3-40　PCS 判定基準による異常値（バイタルサイン）：ITT 集団（N01057/N166 試験）

検査項目	PCS 判定基準		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)
収縮期血圧 (座位)	12 ヵ月～6 歳未満： 70 mmHg 以下かつベースラインから 20 mmHg 以上の低下、 又は 120 mmHg 以上かつベースラインから 30 mmHg 以上の上昇 6 歳～13 歳未満： 70 mmHg 以下かつベースラインから 20 mmHg 以上の低下、 又は 130 mmHg 以上かつベースラインから 30 mmHg 以上の上昇	例数[a)] 低値 高値	103 0 0	114 4 (3.5) 1 (0.9)	217 4 (1.8) 1 (0.5)
収縮期血圧 (立位)	13 ～17 歳未満： 90 mmHg 以下かつベースラインから 20 mmHg 以上の低下、 又は 140 mmHg 以上かつベースラインから 30 mmHg 以上の上昇 17 歳以上： 90 mmHg 以下かつベースラインから 30 mmHg 以上の低下、 又は 180 mmHg 以上かつベースラインから 40 mmHg 以上の上昇	例数[a)] 低値 高値	101 4 (4.0) 0	111 1 (0.9) 2 (1.8)	212 5 (2.4) 2 (0.9)
収縮期血圧 (起立時)[b)]	起立時に 20%以上の低下	例数[a)] 低値	101 4 (4.0)	111 1 (0.9)	212 5 (2.4)
拡張期血圧 (座位)	12 ヵ月～6 歳未満： 45 mmHg 以下かつベースラインから 15 mmHg 以上の低下、 又は 80 mmHg 以上かつベースラインから 20 mmHg 以上の上昇 6 ～13 歳未満： 50 mmHg 以下かつベースラインから 15 mmHg 以上の低下、 又は 85 mmHg 以上かつベースラインから 20 mmHg 以上の上昇	例数[a)] 低値 高値	103 1 (1.0) 0	114 2 (1.8) 1 (0.9)	217 3 (1.4) 1 (0.5)
拡張期血圧 (立位)	13～17 歳未満： 55 mmHg 以下かつベースラインから 20 mmHg 以上の低下、 又は 90 mmHg 以上かつベースラインから 30 mmHg 以上の上昇 17 歳以上： 50 mmHg 以下かつベースラインから 20 mmHg 以上の低下、 又は 105 mmHg 以上かつベースラインから 30 mmHg 以上の上昇	例数[a)] 低値 高値	101 1 (1.0) 1 (1.0)	111 1 (0.9) 2 (1.8)	212 2 (0.9) 3 (1.4)
拡張期血圧 (起立時)[b)]	起立時に 20%以上の低下	例数[a)] 低値	101 3 (3.0)	111 7 (6.3)	212 10 (4.7)
脈拍数	3～12 歳未満： 65 拍/分以下かつベースラインから 20 拍/分以上の減少、 又は 130 拍/分以上かつベースラインから 20 拍/分以上の増加 12～17 歳未満： 60 拍/分以下かつベースラインから 20 拍/分以上の減少、 又は 120 拍/分以上かつベースラインから 20 拍/分以上の増加 17 歳以上： 50 拍/分以下かつベースラインから 30 拍/分以上の減少、 又は 120 拍/分以上かつベースラインから 30 拍/分以上の増加	例数[a)] 低値	103 1 (1.0)	114 1 (0.9)	217 2 (0.9)

例数 (%)

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

b)　立位の拡張期血圧（又は収縮期血圧）－座位の拡張期血圧（又は収縮期血圧）

N167 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 12:27

バイタルサインに関連する有害事象を表 2.7.6.2.3-41 に示した。

バイタルサインに関連する有害事象を認めた被験者は少なく、全体で最も発現率の高い有害事象は発熱（5 例 2.3%）であり、次いで高血圧（4 例 1.8%）、体温上昇（2 例 0.9%）の順であった。その他の有害事象は、いずれも 1 例のみに認められた。

これらの有害事象のうち、1 例（被験者番号[redacted]）の発熱は重篤な有害事象として報告された（「2）vii) 重篤な有害事象」参照）。

バイタルサインに関連する有害事象の発現率は、先行試験の投与群間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.2.3-41　バイタルサインに関連する有害事象：ITT 集団（N01057/N166 試験）

基本語	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)
発熱	4 (3.9)	1 (0.9)	5 (2.3)
高血圧	2 (1.9)	2 (1.8)	4 (1.8)
体温上昇	2 (1.9)	0	2 (0.9)
徐脈	1 (1.0)	0	1 (0.5)
頻脈	1 (1.0)	0	1 (0.5)
拡張期高血圧	1 (1.0)	0	1 (0.5)
起立性低血圧	0	1 (0.9)	1 (0.5)

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 7.0
N167 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 12:26

ii)　体重

体重の平均値及び中央値の推移では、経時的な増加傾向がわずかに認められた。体重の平均値（中央値）は、ベースラインでは 69.9 kg（68.0 kg）、118～143 週では 72.7 kg（68.5 kg）であり、ベースラインから 2.9 kg（2.0 kg）増加した。それ以降は被験者数が少ないため、評価は困難であった。また、体重の最悪値及び最終値、並びにベースラインからの変化量を算出した結果、治験薬投与中（評価期間+減量期間）の最悪値はベースラインに比べて増加し、その後も回復せず、最終値もベースラインより高かった。治験薬投与中の最悪値におけるベースラインからの変化量の平均値（中央値）は 2.6 kg（2.7 kg）であり、治験薬投与中の最終値では 2.5 kg（2.0 kg）であった（表 2.7.6.2.3-42）。

表 2.7.6.2.3-42　体重の測定値及びベースラインからの変化量：ITT 集団（N01057/N166 試験）

検査項目 (単位)	全体 (N=217)				
	例数 a)	測定値		ベースラインからの変化量	
		平均値 ± 標準偏差	中央値	平均値 ± 標準偏差	中央値
体重 (kg)					
ベースライン b)	217	69.9 ± 18.8	68.0	—	—
治験薬投与中 c)の最悪値	217	72.5 ± 19.9	68.0	2.6 ± 9.2	2.7
治験薬投与中 c)の最終値	217	72.4 ± 19.3	69.0	2.5 ± 7.8	2.0
治験薬投与終了後 d)の最終値	42	73.5 ± 19.8	71.6	2.1 ± 5.7	1.1

a)　ベースライン及び治験薬投与中（又は治験薬投与終了後）にそれぞれ 1 回以上の測定値が得られた被験者数
b)　先行試験（N01057 又は N166 試験）のベースライン
c)　評価期間+減量期間
d)　後観察期間
N167 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 12:25

本試験開始後に PCS 判定基準による体重の異常値が認められた被験者数を表 2.7.6.2.3-43 に示した。

PCS 判定基準による体重の異常値は全体で 217 例中 125 例（57.6%）に認められ、その内訳は体重低値が 48 例（22.1%）、体重高値が 83 例（38.2%）であった。

PCS 判定基準による体重の異常値が認められた被験者数は、先行試験の投与群間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.2.3-43　PCS 判定基準による異常値（体重）：ITT 集団（N01057/N166 試験）

検査項目	PCS 判定基準		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)
体重	17 歳未満： 各性別の年齢に対する体重成長曲線の基準範囲の 3%未満又は 97%超 17 歳以上： ベースラインから 7%以上の変動	例数 a) 低値 高値	103 23 (22.3) 36 (35.0)	114 25 (21.9) 47 (41.2)	217 48 (22.1) 83 (38.2)

例数 (%)
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
N167 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 12:27

体重に関連する有害事象を表 2.7.6.2.3-44 に示した。

体重に関連する有害事象として、体重増加が 17 例（7.8%）及び体重減少が 5 例（2.3%）に認められた。これらの有害事象は重篤な有害事象としては報告されなかった。

体重に関連する有害事象の発現率は、先行試験の投与群間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.2.3-44　体重に関連する有害事象：ITT 集団（N01057/N166 試験）

基本語	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)
体重増加	8 (7.8)	9 (7.9)	17 (7.8)
体重減少	1 (1.0)	4 (3.5)	5 (2.3)

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 7.0
N167 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 12:26

iii)　12 誘導心電図

各 analysis interval の心電図結果を前回来院時と比較したところ、いずれの analysis interval でもほとんどの被験者（88.7%～100%）で「変化なし」と評価された。治験薬投与中（評価期間+減量期間）の最終来院時に 12 誘導心電図検査を実施した被験者は 202 例であり、そのうち 183 例（91.5%）が「変化なし」、12 例（6.0%）が「改善」、5 例（2.5%）が「悪化」と評価された。

「悪化」と評価された 5 例の異常所見は、被験者番号[redacted]は心筋虚血、ST 部分下降、洞性徐脈及びその他と評価され、被験者番号[redacted]は心室性期外収縮、被験者番号[redacted]は左房肥大（僧帽性 P 波）及び R 波上昇不良、被験者番号[redacted]は洞性徐脈、被験者番号[redacted]は洞性不整脈、垂直 QRS 軸及びその他と評価された。これらの異常所見は、すべて治験責任医師により臨床的に重要ではないと判断された。

PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTcB、QTcF 及び心拍数の測定値並びにベースラインからの変化量（平均値、中央値）の推移では、顕著な傾向はみられなかった。また、各検査項目の最悪値及び最終値、並びにベースラインからの変化量を算出した結果、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTcB 及び QTcF では、治験薬投与中（評価期間+減量期間）の最悪値はベースラインに比べて上昇したが、その後は回復し、治験薬投与中の最終値はベースラインとほぼ同じであった。心拍数では、治験薬投与中（評価期間+減量期間）の最悪値はベースラインに比べて減少したが、その後は回復し、治験薬投与中の最終値はベースラインとほぼ同じであった（表 2.7.6.2.3-45）。

表 2.7.6.2.3-45　12 誘導心電図検査の測定値及びベースラインからの変化量：ITT 集団（N01057/N166 試験）

検査項目 (単位)	全体 (N=217)				
	例数 a)	測定値		ベースラインからの変化量	
		平均値 ± 標準偏差	中央値	平均値 ± 標準偏差	中央値
PR 間隔 (msec)					
ベースライン b)	215	146.4 ± 24.3	145.0	—	—
治験薬投与中 c)の最悪値	215	160.6 ± 24.8	160.0	14.2 ± 23.4	10.0
治験薬投与中 c)の最終値	215	150.4 ± 24.7	150.0	4.0 ± 25.2	0.0
治験薬投与終了後 d)の最終値	39	146.8 ± 23.2	145.0	−2.0 ± 21.5	0.0
QRS 間隔 (msec)					
ベースライン b)	214	80.7 ± 22.7	80.0	—	—
治験薬投与中 c)の最悪値	214	91.5 ± 33.4	86.0	10.7 ± 37.0	4.0
治験薬投与中 c)の最終値	214	85.6 ± 33.7	80.0	4.9 ± 37.9	0.0
治験薬投与終了後 d)の最終値	39	83.0 ± 15.6	84.0	0.2 ± 19.0	0.0
QT 間隔 (msec)					
ベースライン b)	214	361.6 ± 40.9	360.0	—	—
治験薬投与中 c)の最悪値	214	387.9 ± 35.1	389.5	26.3 ± 31.9	21.5
治験薬投与中 c)の最終値	214	371.4 ± 39.9	372.0	9.8 ± 36.7	8.0
治験薬投与終了後 d)の最終値	39	371.1 ± 35.6	370.0	9.2 ± 29.9	8.0
QTcB e) (msec)					
ベースライン b)	214	390.1 ± 38.9	396.5	—	—
治験薬投与中 c)の最悪値	214	412.9 ± 35.1	414.0	22.9 ± 36.3	18.0
治験薬投与中 c)の最終値	214	397.7 ± 40.3	402.0	7.6 ± 38.4	3.5
治験薬投与終了後 d)の最終値	39	407.8 ± 31.8	408.0	7.1 ± 28.0	4.0
QTcF f) (msec)					
ベースライン b)	214	380.0 ± 36.2	385.8	—	—
治験薬投与中 c)の最悪値	214	402.0 ± 31.3	400.6	22.0 ± 31.6	18.5
治験薬投与中 c)の最終値	214	388.4 ± 36.5	393.2	8.4 ± 34.5	4.7
治験薬投与終了後 d)の最終値	39	394.9 ± 29.8	396.2	7.8 ± 24.1	6.8
心拍数 (拍/分)					
ベースライン b)	215	71.1 ± 12.7	71.0	—	—
治験薬投与中 c)の最悪値	215	63.1 ± 10.3	63.0	−8.0 ± 10.0	−8.0
治験薬投与中 c)の最終値	215	69.9 ± 12.8	68.0	−1.2 ± 12.3	−1.0
治験薬投与終了後 d)の最終値	39	73.5 ± 11.2	74.0	−1.0 ± 12.1	−2.0

a)　ベースライン及び治験薬投与中（又は治験薬投与終了後）にそれぞれ 1 回以上の測定値が得られた被験者数
b)　先行試験（N01057 又は N166 試験）のベースライン
c)　評価期間+減量期間
d)　後観察期間
e)　Bazett 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔
f)　Fridericia 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔
N167 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 12:29

本試験開始後に PCS 判定基準による 12 誘導心電図の異常値が認められた被験者数を表 2.7.6.2.3-46 に示した。

全体で最も多く認められた PCS 判定基準による異常値は QRS 間隔延長（86 例 40.0%）であり、次いで PR 間隔延長（46 例 21.3%）、QTcB 延長（42 例 19.5%）、QT 間隔延長（31 例 14.4%）、QTcF 延長（29 例 13.5%）、心拍数減少（10 例 4.7%）の順であった。

QRS 間隔延長について、本試験開始後に PCS 判定基準による異常値が認められた 86 例のうち、ベースラインでは PCS 判定基準に該当しなかったが、評価期間中に PCS 判定基準による異常値となった被験者は 62 例であった。62 例中 1 例に心電図検査関連の有害事象が認められたが、有害事象名（基本語）は心電図 ST-T 変化であり、QRS 関連の有害事象ではなかった。

QT 間隔延長（QTcB 延長、QTcF 延長も含む）について、ベースラインでは PCS 判定基準に該当しなかったが、評価期間中に PCS 判定基準による異常値となった被験者は 53 例であった。2 例では QTc 間隔が 500 msec 超となったが、心電図検査関連の有害事象として報告されなかった。その他の被験者の QT 間隔は 500 msec 未満であり、心電図検査関連の有害事象として報告されなかった。心電図検査関連の有害事象として、1 例（被験者番号[redacted] に洞性不整脈が、1 例（被験者番号[redacted] に心房細動及び不整脈が報告されたが、PCS 判定基準による心電図検査異常値は認められなかった。

PCS 判定基準による異常値が認められた被験者数は、先行試験プラセボ群に比べて先行試験レベチラセタム群でわずかに高かった。

表 2.7.6.2.3-46　PCS 判定基準による異常値（12 誘導心電図）：ITT 集団（N01057/N166 試験）

検査項目	PCS 判定基準		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)
PR 間隔	3～11 歳未満： 170 msec 以上又はベースラインから 25%以上の延長 11～17 歳未満： 175 msec 以上又はベースラインから 25%以上の延長 17 歳以上： 200 msec 以上又はベースラインから 25%以上の延長	例数[a)] 高値	103 19 (18.4)	113 27 (23.9)	216 46 (21.3)
QRS 間隔	1 ヵ月～7 歳未満： 78 msec 以上又はベースラインから 25%以上の延長 7～17 歳未満： 88 msec 以上又はベースラインから 25%以上の延長 17 歳以上： 100 msec 以上又はベースラインから 25%以上の延長	例数[a)] 高値	102 34 (33.3)	113 52 (46.0)	215 86 (40.0)
QT 間隔	17 歳以上： 500 msec 以上又はベースラインから 15%以上の延長	例数[a)] 高値	102 15 (14.7)	113 16 (14.2)	215 31 (14.4)
QTcB[b)]	17 歳未満： 440 msec 以上又はベースラインから 15%以上の延長	例数[a)] 高値	102 16 (15.7)	113 26 (23.0)	215 42 (19.5)
QTcF[c)]	17 歳以上： 450 msec 以上又はベースラインから 60 msec 以上の延長	例数[a)] 高値	102 12 (11.8)	113 17 (15.0)	215 29 (13.5)
心拍数	3～12 歳未満： 65 拍/分以下かつベースラインから 20 拍/分以上の減少、 又は 130 拍/分以上かつベースラインから 20 拍/分以上の増加 12～17 歳未満： 60 拍/分以下かつベースラインから 20 拍/分以上の減少、 又は 120 拍/分以上かつベースラインから 20 拍/分以上の増加 17 歳以上： 50 拍/分以下かつベースラインから 20%以上の減少 又は 120 拍/分以上かつベースラインから 20%以上の増加	例数[a)] 低値	101 4 (4.0)	114 6 (5.3)	215 10 (4.7)

例数 (%)
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
b)　Bazett 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔
c)　Fridericia 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔
N167 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 14.3.6:15

心電図検査に関連する有害事象を表 2.7.6.2.3-47 に示した。

心電図検査に関連する有害事象を認めた被験者は少なく、有害事象はいずれも 1 例のみに認められた。

これらの有害事象のうち、心房細動及び不整脈（被験者番号[redacted]）は重篤な有害事象として報告された。心房細動及び不整脈は先行試験の治験薬投与開始からそれぞれ 186 日目及び 192 日目に発現した。いずれもレベチラセタム 2000 mg/日投与時の発現であった。両有害事象の転帰は回復であり、治験薬との因果関係はどちらともいえないと判断された。本被験者は不整脈により治験薬の投与を中止した（「2）vii) 重篤な有害事象」参照）。

心電図 ST-T 変化（被験者番号[redacted]）は、先行試験の治験薬投与開始後 770 日目のレベチラセタム 3000 mg/日投与時に発現し、同日に消失した。重症度は軽度であり、治験薬との因果関係はおそらく関連なしと判断された。洞性不整脈（被験者番号[redacted]）は、先行試験の治験薬投与開始後 587 日目のレベチラセタム 3500 mg/日投与時に発現した。重症度は軽度であり、治験薬との因果関係はどちらともいえないと判断された。本有害事象は、発現後 364 日目に消失を確認した。洞性徐脈（被験者番号[redacted]）は先行試験の治験薬投与開始後 885 日目のレベチラセタム 3000 mg/日投与時に発現した。重症度は軽度であり、治験薬との因果関係はおそらく関連なしと判断された。本有害事象は、発現後 293 日目に消失を確認した。

先行試験レベチラセタム群の心電図検査に関連する有害事象の発現率は、先行試験プラセボ群に比べてわずかに高かった。

表 2.7.6.2.3-47　心電図検査に関連する有害事象：ITT 集団（N01057/N166 試験）

基本語	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)
不整脈	0	1 (0.9)	1 (0.5)
心房細動	0	1 (0.9)	1 (0.5)
心電図 ST-T 変化	1 (1.0)	0	1 (0.5)
洞性不整脈	0	1 (0.9)	1 (0.5)
洞性徐脈	0	1 (0.9)	1 (0.5)

例数 (%)
事象名：MedDRA ver. 7.0
N167 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 12:30

iv)　身体的所見

皮膚、眼、耳、鼻、咽喉、循環器系、呼吸器系、消化器系、血液/造血器官及びその他の器官の評価を含む標準的な身体検査を実施し、本試験開始後に認められた異常所見を MedDRA version 7.0 を用いて読み替え、集計した。

本試験開始後に身体的所見異常が認められた被験者は 217 例中 76 例（35.0%）であった。全体で最も多く認められた身体的所見異常は肥満（14 例 6.5%）であり、次いでざ瘡（8 例 3.7%）、体重増加、乾癬、近視（各 5 例 2.3%）の順であった。

v) 神経学的検査

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

本試験開始後に神経学的検査の異常所見が認められた被験者は 217 例中 39 例（18.0%）であった。全体で最も多く認められた異常所見は振戦（16 例 7.4%）であり、次いで眼振（9 例 4.1%）、認知障害（8 例 3.7%）、つぎ足歩行検査異常、失調、反射亢進、企図振戦（各 5 例 2.3%）の順であった。

（5） 結論

本試験では、先行試験に参加した全般発作を有する 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を長期併用投与した時の安全性及び有効性を評価した。

N01057 又は N166 試験から本試験に移行した被験者のレベチラセタムの平均投与期間は約 2.5 年であった。有効性の結果から、全発作及び強直間代発作に対するレベチラセタム長期投与により発作回数減少効果が認められ、本試験期間中はその効果は維持された。更に、レベチラセタム長期投与においても良好な忍容性が認められた。