目次

1. 製品開発の根拠 5
1.1 はじめに 5
1.1.1 生後 1 ヵ月から 4 歳未満のてんかん患者の部分発作に対するレベチラセタムの投与 5
1.2 製品開発の背景 6
1.2.1 小児のてんかんの発現割合と分類 6
1.2.2 アンメットメディカルニーズ 6
1.2.3 健康上のリスクと生活の質（QoL） 7
1.3 小児集団でのレベチラセタムの適応症拡大を裏付ける試験の概要 8
2. 生物薬剤学に関する概括評価 10
3. 臨床薬理に関する概括評価 10
3.1 小児てんかん患者の薬物動態 10
3.1.1 吸収 10
3.1.2 分布 10
3.1.3 代謝及び排泄 10
3.2 レベチラセタムの薬物動態プロファイルに対する内因性要因（年齢及び民族）の影響 11
3.3 レベチラセタムの薬物動態プロファイルに対する外因性要因（薬物相互作用及び投与経路）の影響 11
3.4 4 歳未満の小児の推奨用量 12
4. 有効性の概括評価 12
4.1 臨床的有効性の概略 12
4.2 外挿に関する要約 16
5. 安全性の概括評価 17
5.1 安全性の解析対象集団 19
5.1.1 曝露状況 19
5.1.1.1 EP0100 試験 19
5.1.1.2 N01009 試験 20
5.1.1.3 N01148 試験 20
5.1.1.4 N01275 試験 20
5.1.2 人口統計学的特性 20
5.1.2.1 EP0100 試験 20
5.1.2.2 N01009 試験 21
5.1.2.3 N01148 試験 22
5.1.2.4 N01275 試験 23
5.2 有害事象 24
5.2.1 有害事象の解析 24
5.2.1.1 比較的よくみられる有害事象 24
5.2.2 発現時期別の有害事象（治験薬投与後 3 ヵ月ごと） 29
5.2.2.1 発現時期別の比較的よくみられる有害事象（治験薬投与後 3 ヵ月ごと） 29
5.2.3 死亡 37
5.2.3.1 EP0100 試験 37
5.2.3.2 N01009 試験 37
5.2.3.3 N01148 試験 37

5.2.3.4 N01275 試験 37
5.2.4 その他の重篤な有害事象 37
5.2.4.1 EP0100 試験 37
5.2.4.2 N01009 試験 38
5.2.4.3 N01148 試験 38
5.2.4.4 N01275 試験 38
5.2.5 その他の重要な有害事象 38
5.2.5.1 EP0100 試験 38
5.2.5.2 N01009 試験 38
5.2.5.3 N01148 試験 39
5.2.5.4 N01275 試験 39
5.2.6 器官系別又は症状別の有害事象解析 39
5.2.7 TEAE の全体の要約 39
5.2.7.1 比較的よくみられる有害事象 39
5.2.7.2 重篤な有害事象 39
5.2.7.3 治験薬の投与中止に至った有害事象 40
5.2.7.4 結論 40
5.3 臨床検査値の評価 41
5.3.1 EP0100 試験 41
5.3.2 N01009 試験 41
5.3.3 N01148 試験 41
5.3.4 N01275 試験 42
5.3.5 臨床検査値評価の全体の要約 42
5.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 42
5.4.1 バイタルサイン（生後 1 ヵ月～4 歳未満） 42
5.4.1.1 EP0100 試験 42
5.4.1.2 N01009 試験 42
5.4.1.3 N01148 試験 42
5.4.1.4 N01275 試験 43
5.4.2 12 誘導心電図の結果 43
5.4.2.1 EP0100 試験 43
5.4.2.2 N01009 試験 43
5.4.2.3 N01148 試験 43
5.4.2.4 N01275 試験 43
5.4.3 体重及び身長 44
5.4.3.1 EP0100 試験 44
5.4.3.2 N01009 試験 44
5.4.3.3 N01148 試験 44
5.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性のその他の観察項目の全体の要約 44
5.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 45
5.5.1 内因性要因 45
5.5.1.1 年齢 45
5.5.2 外因性要因 46
5.5.3 薬物相互作用 46

5.5.4　妊娠及び授乳時の使用 47
5.5.5　過量投与 47
5.5.6　薬物乱用 47
5.5.7　離脱症状及び反跳現象 47
5.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 47
5.5.9　自殺傾向 47
6. ベネフィットとリスクに関する結論 47
6.1　生後 1 ヵ月～4 歳未満のてんかん患者の部分発作に対するレベチラセタムによる治療のベネフィット 47
6.2　生後 1 ヵ月～4 歳未満のてんかん患者の部分発作に対するレベチラセタムによる治療のリスク 48
6.3　ベネフィット・リスク評価 48
7. 参考文献 49

表

表 4-1　生後 1 ヵ月～4 歳未満のてんかん患者を対象としたレベチラセタムの臨床的有効性試験の要約 15
表 5-1　LEV の安全性評価に用いた臨床試験 18
表 5-2　年齢グループ別の LEV の曝露期間、1 日平均投与量及び 1 日最頻用量 （EP0100 試験、SS_A） 19
表 5-3　治験薬の曝露期間及び 1 日平均投与量（N01009 試験、評価期間、ITT 集団） 20
表 5-4　年齢グループ別の人口統計学的特性（EP0100 試験、SS_A） 20
表 5-5　人口統計学的特性及びベースライン特性（N01009 試験、ITT 集団） 22
表 5-6　年齢グループ別及び全体の人口統計学的特性及びベースライン特性 （N01148 試験、ITT 集団） 23
表 5-7　年齢グループ別の人口統計学的特性及びベースライン特性（N01275 試験、ITT 集団） 24
表 5-8　発現割合 5%以上の TEAE（EP0100 試験、SS_A） 25
表 5-9　2 例以上に認められた TEAE（EP0100 試験、SS_M） 26
表 5-10　発現割合 5%以上の TEAE（N01009 試験、ITT 集団） 26
表 5-11　発現割合 5%以上の TEAE（N01148 試験、ITT 集団 [a]） 27
表 5-12　発現割合 10%以上の TEAE（N01275 試験、ITT 集団） 28
表 5-13　いずれかの期間（3 ヵ月ごと）で発現割合が 5%以上であった TEAE（EP0100 試験、SS_A） 30
表 5-14　いずれかの期間（3 ヵ月ごと）で 2 例以上に認められた TEAE（EP0100 試験、SS_M） 33
表 5-15　いずれかの期間（3 ヵ月ごと）で発現割合が 5%以上であった TEAE（N01148 試験、ITT 集団） 35
表 5-16　いずれかの年齢グループで発現割合が 5%以上であった TEAE （EP0100 試験、SS_A） 45

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容	
BMI	Body mass index	体格指数
CL	Total body clearance	全身クリアランス
CL/F	Apparent total body clearance	みかけの全身クリアランス
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
EEG	Electroencephalogram	脳波
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
ILAE	International league against epilepsy	国際抗てんかん連盟
ITT	Intention-to-Treat	治療を意図した解析
LEV	Levetiracetam	レベチラセタム
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
PBO	Placebo	プラセボ
PCS	Possibly clinically significant	UCB 社が作成した基準
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
POS	Partial onset seizure	部分発作
PT	Preferred Term	基本語
QoL	Quality of Life	生活の質
QT	–	心電図上の Q 波と T 波の間の時間
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SS	Safety Set	安全性解析対象集団
SS_A	Safety Set (Adjunctive therapy)	併用療法の安全性解析対象集団
SS_M	Safety Set (Monotherapy)	単剤療法の安全性解析対象集団
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に発現した有害事象
t_{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
V	Volume of distribution	分布容積
V/F	Apparent volume of distribution	みかけの分布容積
V_z/F	Apparent volume of distribution	みかけの分布容積（終末相）

1.　製品開発の根拠

1.1　はじめに

レベチラセタム（LEV）は、生後 1 ヵ月以上のてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する、抗てんかん薬との併用療法又は単剤療法として、48 ヵ国以上で承認されている（適応症は地域によって異なる）。

本申請書で参照されている治験実施計画書及び治験総括報告書では、その時点での最新の用語「部分発作」（英語名：partial onset seizures）が使用されている。2017 年に、国際抗てんかん連盟（ILAE）の分類（英語名）は、「部分発作」（partial onset seizures）から「焦点起始発作」（focal onset seizures）に変更されている（Scheffer et al, 2017）が、本申請書内では一部の例外を除いて「部分発作」（英語名：partial seizures、partial onset seizures 又は POS）を使用した。評価された被験者集団は用語に関係なく同じである。

国内では欧州及び米国での開発状況を踏まえて開発され、2010 年 7 月に LEV がイーケプラ®錠 250mg 及び 500mg として承認された。［効能・効果］は「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められていないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法」であり、［用法・用量］は「通常、成人には LEV として 1 日 1000mg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により 1 日 3000mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 2 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 1000mg 以下ずつ行うこと。」であった。

国内では、欧州及び米国での開発状況を参考に LEV が開発されており、2010 年 7 月に最初に承認されている。その後、4 歳以上のてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法（2013 年 5 月に承認）、成人及び 4 歳以上のてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する単剤療法（2015 年 2 月に承認）、並びに成人及び 4 歳以上のてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法（2016 年 2 月に承認）に適応を拡大した。更に、イーケプラドライシロップ（2013 年 6 月に承認）及びイーケプラ点滴静注（2014 年 7 月に承認）が承認された。これらの 2 つの製剤は小児てんかん患者の治療に有用である。

1.1.1　生後 1 ヵ月から 4 歳未満のてんかん患者の部分発作に対するレベチラセタムの投与

てんかん診療ガイドライン（CQ 4-5）で推奨されているように、小児・思春期発症のてんかんで発作型が部分発作か全般発作か不明な場合の第一選択薬として LEV も候補の一つとされている（Japanese Neurology Society, 2018）。また、小児・思春期の部分発作にカルバマゼピンを使用して、血中濃度が治療域であっても発作が再発した場合に使用する薬剤として LEV も選択薬の一つとして挙げられている。その解説中に書かれている欧州の National Institute for Clinical Excellence（NICE）の改訂ガイドライン（2012）においても、LEV は第一選択薬及び追加薬として記載されている。したがって、部分発作を有する生後 1 ヵ月～4 歳未満の患者の治療において想定される LEV の臨床的位置付けについては、診断が不明な場合には第一選択薬として、部分発作であることが診断で確定している場合には第二選択薬として、既存の抗てんかん薬との副作用プロファイルを考慮して使用されることが考えられる。そして、欧州のガイドラインを考慮すると、国内における臨床的位置付けは外国と同様な位置付けになると考えられる。

本申請の目的は、国内における生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児患者を対象とした部分発作の治療薬として LEV の承認を求めることである。LEV は部分発作の治療のために成人及び小児（4 歳以上）での使用が承認されており、その有効性は併用療法及び単剤療法として確立されている。

EP0100 試験は、国内で進行中の非盲検、単群、多施設共同試験であり、生後 1 ヵ月～4 歳未満の被験者を対象に単剤療法又は併用療法として LEV を使用している。本試験の目的は、有効性と安全性を評価することである。LEV の用量は、生後 1～6 ヵ月未満の被験者では 14～42mg/kg/日、生後 6 ヵ月～4 歳未満の被験者では 20～60mg/kg/日とした。

さらに、生後 1 ヵ月～4 歳未満の患者における LEV の有効性は、臨床薬理データ、臨床安全性データ、文献、市販後データ、及び 4～16 歳未満の小児の臨床データの外挿に基づいて補強されている。このうち、生後 1 ヵ月～4 歳未満の患者への外挿は、N01052 試験における生後 1 ヵ月～4 歳未満の被験者の薬物動態データ、並びに成人及び生後 1 ヵ月～16 歳の被験者の母集団薬物動態解析によっても裏付けられている。

また、生後 1 ヵ月～4 歳未満のてんかん患者での LEV の有効性を支持する臨床試験のデータとして、外国の試験である N01009 試験、及びその非盲検継続投与試験である N01148 試験も示した。

1.2 製品開発の背景

1.2.1 小児のてんかんの発現割合と分類

てんかんは、最もよくみられ、治療が難しい神経障害の一つである。てんかん患者は世界中で約 6,500 万人いると推定されている（Thurman et al, 2011）。国内における患者数は約 216,000 人（Ministry of Health, Labour and Welfare, 2011）、若しくは約 900,000 人（Akamatsu and Tanaka, 2020）と推定され、総人口に占める割合は 0.5%～1%である（Inoue, 2005）。国内における小児のてんかん有病率は人口 1,000 人あたり 5.3～8.8 人である。発現割合は年齢によって大きく異なり、小児期では発現割合が高く、成人初期になると一旦低下し、65 歳以上に二度目のピークがみられる。大抵は生涯にわたってんかんを患うことになるが、多くの場合、特に小児においては、症状が軽減することがある。罹患期間は、その根本的原因によって左右されることが多い。適切な治療を初期段階で施すことにより、予後及び精神発達に大きな影響を与えるとの報告もあり（Berg et al, 2014、Kwan and Brodie, 2001）、患者が自身の日常的・社会的な活動を長期にわたって維持できるようにするためには、早い段階で適切な薬物療法を施し、安全性の高い治療を行うことが重要である。

EP0100 試験の発作型分類は、1981 年に公表された ILAE のてんかん発作分類に従っている。同様に、てんかん症候群は 1989 年に公表された ILAE 分類に準じて分類している。EP0100 試験は主に部分発作を評価し、単純部分発作（意識状態の変化なし）、複雑部分発作（意識状態の変化あり）及び二次性全般化発作に分類し、全般発作の種類については、欠神発作（定型及び非定型）、ミオクロニー発作、間代発作、強直間代発作及び脱力発作等、あらゆる発作を探索的に評価する。なお、2017 年に ILAE 分類が部分発作から焦点性起始発作に変更された（Scheffer et al, 2017）が、本申請の治験総括報告書及びその他の要約文書には、試験デザイン策定時の用語をそのまま使用している。

1.2.2 アンメットメディカルニーズ

てんかんの一部は外科的治療に反応する場合もあれば、まったく治療を必要としない場合もある。しかし、ほとんどのてんかん患者は適切な薬物療法を必要とする（Abou-Khalil, 2019、Glauser et al, 2006、Perucca, 1996）。てんかんの内科的治療には、新規抗てんかん薬、迷走神経刺激療法、

応答性神経刺激療法等いくつかの選択肢が導入されている。新規抗てんかん薬は、作用機序、活性スペクトル、薬物動態等いくつかの重要な点で既存の抗てんかん薬とは異なる（Abou-Khalil, 2019）。

てんかんの薬物治療は通常、抗てんかん薬の単剤療法から始める。発作が適切にコントロールできないか、又は初期の単剤療法で忍容性のない副作用がある場合は、単剤療法で 2 剤目又は 3 剤目の異なる抗てんかん薬を用いることができる。代わりに併用療法を検討することもできる。併用療法では、作用機序の異なる薬剤を併用することが推奨されている。多くの既承認の抗てんかん薬が入手可能であるにも関わらず、30%以上の患者では発作の抑制が不十分であるか、又は重い副作用を発現している（Beghi et al, 2015）。したがって、有効性と忍容性が良好な抗てんかん薬は依然として必要とされている（Institute of Medicine, 2012、Sander, 1998）。

部分発作に対する新規の抗てんかん薬として、2005 年以降にガバペンチン、トピラマート、ラモトリギン、ペランパネル、ラコサミド及び LEV の 6 種類が国内で承認されている。LEV、ガバペンチン、トピラマート及びラモトリギンは、部分発作に対する併用療法薬として効果があると考えられている（Japan Epilepsy Society, 2018）。また、LEV は、青少年及び小児のいずれにおいても、標準的な併用療法薬として認識されている。

国内で承認されている抗てんかん薬は、LEV が 4 歳以上、ガバペンチンが 3 歳以上、トピラマートとラモトリギンが 2 歳以上、ペランパネルが 12 歳以上、ラコサミドが 4 歳以上の患者に対して承認されているが、2 歳未満のてんかん患者に対する使用が承認されている抗てんかん薬はない。また、4 歳未満の小児に汎用されている抗てんかん薬として、バルプロ酸、クロナゼパム、ラモトリギン等がある。

1.2.3 健康上のリスクと生活の質（QoL）

成人及び小児の両方にとって重大な健康リスクは、コントロール不良の発作と関連している。発作を繰り返すと、脳に非可逆的な障害が生じることがある。てんかん重積状態、発作による危険な転倒、意識消失等、生命を脅かす事象が起こりうる。更に、発作がコントロールされていない患者では、予測できない発作や発作に関する偏見により精神的な合併症を併発し生活の質（QoL）も低下していることが多い（Baker et al, 1997）。

てんかん患者では事故や事故死が多い（Ficker, 2000）。発作は、患者自身への直接的な身体的傷害や他者への傷害を引き起こすことがある。疫学調査では、てんかん患者の平均自殺率は一般の集団と比べて 5 倍程度高いとする複数の結果が報告されている（Gaitatzis and Sander, 2004）。気分障害を含む特定の精神障害は自殺のリスクを高める。てんかん患者では、精神医学的な合併症がよくみられ、気分障害、特に大うつ病の割合が一貫して高いことが報告されている。また、抗てんかん薬を慢性的に服用すると、骨髄抑制、肝不全、中毒性皮膚反応等、発現頻度は低いものの重篤な有害事象のリスクが高くなる。

更に、小児てんかん患者では、継続する発作及び行動合併症は、発達中の脳の認知作用に対してリスクとなる。重篤な精神障害は、成人てんかん患者と比較すると小児では少ないとされている（Pellock, 2004a）が、うつ病、不安、注意欠如・多動性障害、行動・発達障害等の精神疾患全体の有病率は、てんかんの小児患者の方が一般集団と比較して比べて高いことが報告されている（Lin et al, 2012、Pellock, 2004b、Gaitatzis and Sander, 2004）。ある研究では、てんかんを有する小児及びてんかんのない小児（以下同順）の有病率は、うつ病（8%及び 2%）、不安（17%及び 3%）、注意欠如・多動性障害（23%及び 6%）、素行障害（16%及び 3%）、発育遅延（51%及び 3%)、自閉

症スペクトラム障害（16%及び 1%）であり、てんかんを有する小児では社会問題の相対的リスクは 2.16（95%信頼区間：1.61, 2.90）、子育てのストレスの相対的リスクは 2.19（95%信頼区間：1.44, 3.32）と高いことが報告されている（Russ et al, 2012）。また、複数の研究から、健康な小児と比較して、合併症のないてんかんの小児では言語性知能指数及び全検査知能指数が低いことも明らかにされている（Rantanen et al, 2010）。

上述したことは、小児のてんかん患者に使用される抗てんかん薬の開発では特に重要な課題となっている。したがって、LEV のような抗てんかん薬は、部分発作を有する生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児のてんかん患者にとって価値のある治療選択肢を提供することができる。

1.3　小児集団でのレベチラセタムの適応症拡大を裏付ける試験の概要

N01009 試験は、小児患者（4 歳未満）における LEV の有効性を裏付ける主要な臨床試験であり、ビデオ脳波（EEG）を用いて発作を記録した。この試験はプラセボ対照二重盲検デザインであり、LEV 又はプラセボを 5.5 日間投与して有効性を比較した。

EP0100 試験の治験実施計画書は N01009 試験の治験実施計画書に基づいて作成され、生後 1 ヵ月～4 歳未満のてんかん患者に対する LEV の用法・用量を確認することを目的とした。EP0100 試験は、LEV の有効性及び安全性を非盲検で 6 週間評価し、用量を確認するデザインとした。48 時間ビデオ EEG に基づいて、有効性を評価することとした。

EP0100 試験の当初の計画では被験者登録を 20[redacted] 年[redacted] 月までとし、20[redacted] 年[redacted]月に適応追加申請を行う予定であった。[redacted]相談（オーファン以外）（受付番号：[redacted]、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び[redacted]相談（受付番号：[redacted]、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）を経て EP0100 試験を計画・開始し、20[redacted] 年[redacted] 月より被験者の登録を開始した。

この小児集団での開発計画は当初の再審査期間（2018 年 7 月）を超えていたことから、「新医薬品の再審査期間の延長について」（薬生薬審発 0607 第 5 号、2017 年 6 月 7 日付け）に従って 2 年の再審査期間延長が認められた。

EP0100 試験が実施されている間に、ビデオ EEG を用いて同様の年齢層の患者を対象に外国で実施されたプラセボ対照二重盲検試験では、登録時の発作の評価について、中央の読影者と治験責任/分担医師との間に明らかな差が認められた。欧州及び米国当局と協議の上、欧州での試験は終了したが、米国での試験は治験責任/分担医師の評価に基づき（中央読影者の評価なし）試験を継続し完了した。

EP0100 試験では、試験開始時から被験者（生後 1 ヵ月～4 歳未満）の登録が極めて困難であったが、[redacted]、被験者の登録を促すさまざまな対策を講じながら試験を継続してきた。一方、20[redacted] 年[redacted] 月時点で、併用療法の進捗は目標症例数 38 例に対して登録症例数は[redacted] 例であり、被験者登録は非常に困難であった。症例登録の問題を打開するため、また新たな知見（1 ヵ月～4 歳未満のてんかん患者を対象としたラコサミドの SP0967 試験で有効性評価にビデオ EEG の記録を使用する件について講じた対策）に基づき、EP0100 試験では発作頻度の記録はビデオ EEG の代わりに患者日誌を用いる等の治験実施計画書改訂を検討し、[redacted]（20[redacted] 年[redacted] 月実施）及び[redacted]相談（オーファン以外）（受付番号：[redacted]、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）において、実施計画書改訂案の受入可能性を独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）に相談した。PMDA の助言を踏まえ、治験実施計画書の改訂を 2020 年 1 月に実施し、これにより有効性評価項目に関する発作頻度の記録/収集方法をビデオ EEG

から患者日誌に切り替え、被験者登録の取り組みを継続した。EP0100 試験の治験実施計画書（第3版）は治験審査委員会による審査・承認を経て 20[redacted] 年[redacted] 月～[redacted] 月に施行された。

前述したような取り組みにも関わらず、COVID-19 パンデミックの影響により、被験者登録は想定より遅延した。目標症例数の[redacted]%に到達した時点で実施された中間解析において主要評価項目を達成することはできず、シミュレーションした結果、更なる被験者登録によって結果が変わることはないとの結論に至った。しかしながら、併用療法及び単剤療法における副次評価項目又はその他の評価項目の結果より LEV の有効性を否定するものではないこと（Module 2.7.3 Section 3.2.2）、さらに、以下の理由から、4 歳以上の日本人の小児患者の有効性データを 4 歳未満の日本人の小児患者に外挿して補完することが可能であると考えた。

- 外国で実施された第 III 相試験（N01009 試験）で有効性が検証されている。
- LEV の有効性（14 週間投与）は小児患者（4 歳以上）を対象に患者日誌に基づいて既に検証されている。
- 患者日誌に基づく有効性（部分発作回数減少率）は長期にわたって維持されることが示されている［N01148 試験（N01009 試験の長期継続投与試験）42 週間投与の結果より］。
- 日本人の小児（4 歳未満）を対象に実施された EP0100 試験（第 2 期以降）の有効性（部分発作回数減少率）は、外国人の小児（4 歳以上、4 歳未満）を対象とした試験結果と同程度であった。
- 医薬品規制調和国際会議（ICH）-E11 ガイドライン及び ICH ガイドライン E5 付録 D「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」に照らし十分なエビデンスがある。

EP0100 試験で、生後 1 ヵ月～4 歳未満の部分発作を有する日本人てんかん患者において、LEV の有効性が検証できなかった原因について、以下に示すような要因が考えられた。ただし、これらの要因はいずれも個別に試験結果に対して影響したわけではなく、重なり合って試験結果に影響をもたらしたと考えられる。

- EP0100 試験では試験期間中に新たな発作が発現した、より難治に進展すると考えられる低年齢層（2 歳未満）の小児が多く組み入れられたこと。
- EP0100 試験では投与 6 週までに 32 例中 4 例（12.5%）が効果不十分以外の理由で中止され、主要評価項目は 28 例で評価された。その 4 例の 4 週時点のベースラインからの発作回数減少率は、いずれも閾値として設定した 15%より高い値を示していたが、これらの被験者が主要評価の解析に含まれなかったこと。
- 閾値以下被験者の分析により、治験薬投与開始後から発作回数の増加が認められた被験者が一定数認められたこと。
- EP0100 試験の有効性（主要評価項目）の統計的な検出力は 80%である。したがって、治験実施計画の仮定が正しい場合でも、試験が失敗する可能性は 20%あった（Module 2.7.3 Section 3.2.1.5）。

2. 生物薬剤学に関する概括評価

生後 1 ヵ月～4 歳未満の患者では、既承認のドライシロップ及び静注用注射剤が使用可能であるため、今回の承認申請では新たな製剤の申請は行わない。

本申請では、生後 1 ヵ月～4 歳未満の被験者を対象とした試験、4～16 歳の被験者を対象とした試験、及び成人の被験者を対象とした試験の LEV 及び LEV の主要代謝物（ucb L057）の血漿中濃度を、バリデーション済みの分析法で測定した。4～16 歳及び成人の被験者を対象とした試験で得られたデータにより、生後 1 ヵ月～4 歳未満の被験者での LEV の薬物動態の評価をサポートした。

3. 臨床薬理に関する概括評価

生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児てんかん患者を対象に LEV の薬物動態及び代謝物を評価する 2 試験（N01052 試験及び N01275 試験）を実施した。N01052 試験では LEV の 10%経口液剤を経口投与し、N01275 試験では LEV を 15 分間静脈内持続投与した。また、N01009 試験、N01148 試験及び EP0100 試験でも、LEV 経口投与後の血漿中 LEV 濃度を測定した。

部分発作を有する生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児を対象とした LEV の臨床開発の一環として、2 つの母集団薬物動態解析［N01288 解析（経口投与）及び CL0010 解析（静脈内投与）］、薬力学解析［N01308 解析（経口投与）］及び薬物動態/薬力学解析［CL0444 解析（経口投与）］を実施した。

3.1 小児てんかん患者の薬物動態

3.1.1 吸収

錠剤及び経口液剤/ドライシロップいずれでも、LEV は、小児てんかん患者で経口投与後に急速かつ完全に吸収される。N01288 試験では、小児集団の平均 K_a は $4.24h^{-1}$ であった。最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は投与後 0.25～4 時間であり、用量に依存しない。

3.1.2 分布

LEV の分布容積（V）は、体内総水分量（0.6～0.7L/kg）に近く、経口での絶対的バイオアベイラビリティが 100%に近いことから、LEV のみかけの分布容積（V/F）は LEV の V とほぼ等しい。

4 歳未満の小児では、みかけの分布容積（終末相）［Vz/F（L/kg）］は 3 つの年齢グループ間（生後 1～6 ヵ月未満、6～24 ヵ月未満、24～48 ヵ月未満）で類似しており、また、4 歳以上の小児及び若年成人の Vz/F（L/kg）とも類似していた。生後 6 ヵ月未満の小児では、生後 6 ヵ月以上の小児と比較して Vz/F（L/kg）が小さく、N01288 解析の V/F の構造モデルに年齢因子が導入された。
N01288 解析の V/F（L）の構造モデルに体重及び年齢因子を含めたのに対し、CL0010 解析の V の構造モデルには体重のみを含めた。

3.1.3 代謝及び排泄

成人集団及び小児集団のいずれでも、LEV の主要代謝物（不活性）は ucb L057 であった。生後 6 ヵ月未満の小児は、高年齢の小児と比べて LEV のクリアランスが低く、V が小さいと考えられる

ため、LEV の曝露量が大きかった。すべての年齢層で、ucb L057 の半減期は親化合物の半減期よりわずかに長かった。

生後 6 ヵ月～4 歳未満の小児のみかけの全身クリアランス［CL/F（L/h/kg）］は 2 つのグループ間（生後 6～24 ヵ月未満、生後 24～48 ヵ月未満）で類似しており、4 歳以上の小児の CL/F とも類似していた。生後 1～6 ヵ月未満の小児では、腎機能の発達した高年齢小児と比べて CL/F が低く、N01288 解析及び CL0010 解析の CL/F 及び全身クリアランス（CL）の構造モデルに年齢に基づく腎機能成熟度を導入した。N01288 解析の CL/F の構造モデルに体重、腎機能成熟度及び酵素誘導性抗てんかん薬の併用投与を含めたのに対し、CL0010 解析の CL の構造モデルには体重及び腎機能成熟度を含めた。

3.2　レベチラセタムの薬物動態プロファイルに対する内因性要因（年齢及び民族）の影響

外国人小児を対象とした検討で、生後 6 ヵ月未満の被験者では、LEV のクリアランスが低く、分布容積が小さいため、LEV の曝露量は、より高年齢の小児に同じ用量を投与した時の曝露量よりも大きかった。体表面積あたりの LEV のクリアランスは、より高年齢の小児と比較して約 30%低く、部分的な尿細管吸収を伴う糸球体濾過である LEV の腎排泄メカニズムと一致した。4 歳未満の日本人と外国人の小児患者で、同様の LEV の薬物動態プロファイルが確認された。この類似性は、日本人小児の LEV の薬物動態プロファイルに対する年齢効果が外国人小児と同じであることを示している。

外国人小児を対象とした検討で、薬物動態及び薬力学シミュレーションに基づき、欧州及び米国で承認されている小児の用法・用量での LEV の曝露量、曝露量-反応関係及び用量反応関係が、4 歳未満と 4 歳以上の小児で一貫していることが示された（生後 1～6 ヵ月の小児では生後 6 ヵ月超の小児の 70%の用量に減量）。小児患者の用法・用量を投与した時の、4 歳未満と 4 歳以上の日本人患者の LEV の薬物動態プロファイルが類似することも確認された。

各国で承認された用法・用量の LEV を投与した日本人と外国人の 4～16 歳の小児及び成人てんかん患者集団で、同様の LEV の薬物動態プロファイルが確認された。

これらの結果は、小児及び成人の用法・用量を投与した生後 1 ヵ月以上の小児及び成人では、LEV の薬物動態プロファイルに民族差はなく、LEV の曝露量も類似することを示している。

3.3　レベチラセタムの薬物動態プロファイルに対する外因性要因（薬物相互作用及び投与経路）の影響

ヒト肝シトクロム P450 分子種を用いた肝薬物代謝酵素阻害試験、エポキシド加水分解酵素及び UDP-グルクロン酸抱合酵素阻害試験並びにヒト肝細胞を用いた肝薬物代謝酵素誘導試験の結果に基づき、LEV は、治療用量範囲内の血漿中 LEV 濃度で肝薬物代謝酵素を阻害又は誘導する可能性は低いと考えられる［初回承認申請の CTD 第 2.7.2.3.1（1）項］。

日本人の成人及び 4 歳以上の小児てんかん患児を対象とした薬物動態解析で、LEV による併用療法は他の抗てんかん薬の薬物動態プロファイルに影響を及ぼさないことが示された［初回承認申請時の CTD 第 2.7.2.3.4（2）項、一部変更承認申請［小児用量］の CTD 第 2.7.2.3.3（1）項］。日本人の 4 歳以上の小児及び成人てんかん患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果、酵素誘導性抗てんかん薬（カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール及びプリミドン等）により、LEV のみかけのクリアランスが約 20%増加することが示唆された［一部変更承認申請［小児

用量］の CTD 第 2.7.2.3.3（2）項］。これらの所見は臨床的に意味がある変化ではないと考えられた。生後 1 ヵ月～16 歳の外国人小児及び成人てんかん患者を対象とした母集団薬物動態及び薬物動態/薬力学解析（CL0444 解析）の結果、LEV の単剤療法と抗てんかん薬との併用療法とは同様に有効であると予測された。したがって、用量調整は不要と考えられる。

4 歳未満の小児患者の承認用法・用量で 4 歳未満の外国人小児患者に静脈内投与した時と経口投与した時で、同様の LEV の薬物動態プロファイルが確認された。これらの結果は、経口バイオアベイラビリティが 100%であることと一致している。

3.4　4 歳未満の小児の推奨用量

生後 1 ヵ月～4 歳までの小児での用量調整のためのノモグラムが確立され、生後 1 ヵ月～生後 6 ヵ月未満の小児の用量は、生後 6 ヵ月～4 歳未満の小児の用量の 70%への減量が示唆された。

外国人集団を対象とした薬物動態及び薬力学シミュレーションに基づき、欧州及び米国で承認されている小児の用法・用量での LEV の曝露量、曝露量-反応関係及び用量反応関係が、4 歳未満と 4 歳以上の小児で一貫していることが示された。

生後 6 ヵ月～4 歳未満の小児に対する推奨用量の範囲は 20～60mg/kg/日（4 歳以上の小児と同じ用量範囲、成人における 1000～3000mg/kg/日の曝露量に相当）であり、生後 1 ヵ月～6 ヵ月未満の小児に対する推奨用量の範囲は 14～42mg/kg/日（4 歳以上の小児の投与量の 70%）であることが示された。

生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児を対象に、静脈内投与後（CL0010 解析）と経口投与後（N012888 解析）の用量で正規化した血漿中 LEV 濃度を比較した結果、年齢区分別に同範囲内であった。これは、経口バイオアベイラビリティが 100%であり、静脈内と経口の投与経路を切り替える時に用量調整が不要であることを示唆している。

生後 1 ヵ月～4 歳未満の日本人小児と外国人小児の年齢区分別の LEV 曝露量が類似しているため、上述の推奨用法・用量を日本人小児にも適用することが可能と考える。

4.　有効性の概括評価

生後 1 ヵ月～4 歳未満の日本人てんかん患者に対する LEV の有効性は EP0100 試験の結果からも肯定的なデータが示されており、外国の試験である N01009 試験、及びその非盲検継続投与試験である N01148 試験からも LEV の有効性を支持するデータが得られている。

また、LEV は部分発作の治療のために成人及び小児（4～16 歳未満）の患者での使用が承認されており、その有効性は単剤療法及び併用療法で確立されている。さらに、生後 1 ヵ月～4 歳未満の患者における LEV の有効性は、臨床薬理データ、臨床安全性データ、文献、市販後データ、及び 4～16 歳未満の小児の臨床データの外挿に基づいて補強されている。このうち、生後 1 ヵ月～4 歳未満の患者への外挿は、N01052 試験における生後 1 ヵ月～4 歳未満の被験者の薬物動態データ、並びに成人及び生後 1 ヵ月～16 歳の被験者の母集団薬物動態解析によっても裏付けられている。

4.1　臨床的有効性の概略

EP0100 試験は、国内で進行中の非盲検、単群、多施設共同試験であり、生後 1 ヵ月～4 歳未満の被験者を対象に単剤療法又は併用療法として LEV の有効性と安全性を、第 1 期（6 週間）及び第 2

期（長期投与）で評価することである。LEV の用量は、生後 1～6 ヵ月未満の被験者では 14～42mg/kg/日、生後 6 ヵ月～4 歳未満の被験者では 20～60mg/kg/日とした。生後 1 ヵ月～4 歳未満の患者に対する製造販売承認が得られるまで試験を継続する予定である。本承認申請にあたり、EP100 試験では 2 回の中間解析を実施した。最後の治験参加者が 6 ヵ月間の LEV 投与を完了した 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日をデータカットオフとする中間解析の結果（EP0100 1st Interim CSR）を申請時に提出した。また、最後の治験参加者が 12 ヵ月間の LEV の投与を完了した 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日をデータカットオフ日とする中間解析の結果（EP0100 2nd Interim CSR）を承認審査中に提出し、承認申請資料を更新した。

本申請で LEV の有効性評価に用いた臨床試験の要約を表 4-1 に示した。

EP0100 試験は、有効性の主要評価項目を併用療法における Visit 6（Analysis Visit 3, Week 6）における部分発作回数のベースラインからの減少率とし、その信頼区間の下限値が事前に定義された閾値である 15%を超えた場合、LEV の有効性が有意であるとみなすと設定していた。結果は Visit 6 における部分発作回数のベースラインからの減少率の中央値が 24.24%、その時の 95%信頼区間は-25.48 – 51.85 であり、その下限値が 15%を下回ったため、LEV の有効性が有意であるとみなすことができなかった。

併用療法における主要評価項目の主要解析は 32 例中 6 週時にデータのある 28 例で行われ、6 週に満たず 4 週時点で中止になった 4 例は解析に含まれなかった。その 4 例の 4 週時点のベースラインからの発作回数減少率は、それぞれ生後 1 ヵ月から 6 ヵ月未満の被験者 1 例で 77.8%、6 ヵ月から 1 歳未満の 1 例で 42.3%、1 歳から 2 歳未満の 1 例で 37.6%、ならびに 2 歳から 4 歳未満の 1 例で 52.4%であり、どの年齢区分の被験者においても閾値として設定した 15%よりも高い値であった。また 4 例中 3 例は中止後に市販薬のレベチラセタムに投与が切り替えられ処方されていることが確認されており、これは治験薬及び抗てんかん薬の用法・用量が厳格に管理されている治験ではなく、患者の症例に合わせてレベチラセタムや他の抗てんかん薬の柔軟な用量選択を可能とするための中止と考えられた。本治験は、低年齢小児を対象とした倫理上・実施上の制限が大きい試験であることから、6 週時点で評価する主要評価においては目的を検証することはできなかった。しかしながら、以下に示す EP0100 試験成績から生後 1 ヵ月から 4 歳未満の日本人てんかん患者における部分発作に対する LEV の有効性を否定するものではないと考える。

- 副次評価項目である各 Analysis Visit における週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率分類において、Analysis Visit 3（Visit 6）で部分発作 50%以上減少している患者の割合は 28.1%（9/32 例）であり、部分発作が消失している（100%）患者の割合は 15.6%（5/32 例）であった（Module 2.7.6、表 3.1-9）。N159 試験におけるプラセボ群の 50%レスポンダーの割合は 19.6 %（19 例／97 例）、発作消失は 1.0%（1 例／97 例）、N01009 試験では、50%レスポンダーの割合は 19.6%（10 例／51 例）、発作消失は 5.9%（3 例／51 例）という結果であり、EP0100 試験で得られた結果は、これらに比べ数値的により高い値であった。
  50%レスポンダーの被験者割合は、欧州規制当局の臨床試験におけるてんかん薬効評価ガイドライン（2010）で推奨される評価項目であり、臨床試験で広く使われている評価項目であることから、N01009 試験で主要評価項目として設定された有効性評価項目である。また、発作消失（100%）は治療の究極のゴールであると考えられ、EP0100 試験では、部分発作回数減少率 15%までをプラセボ効果の範囲（無効域）と定義していたことを踏まえても、EP0100 試験で発作回数減少率のカットオフ値を 50%以上、あるいは 100%（発作消失）として得られた結果は、臨床的価値が高く、臨床的意味がみとめられるものと考えられること。

- その他の有効性評価項目である 48 時間ビデオ EEG に基づく Analysis Visit 3（Week 6）における、部分発作（1 日平均回数）のベースラインからの減少率の中央値（Q1-Q3）は 39.91%（-65.63 - 100）であった（EP0100 2nd Interim CSR Listing 8.4.1）。発作回数の分布は右に大きく裾が長い左右均等ではない分布のため、平均値ではなく中央値を分布の代表値として選択した。これは 32 例中データの取れた 13 例に基づく小数例での評価であり、そのため四分位範囲の精度が低いが、N01009 試験で得られた結果［中央値 43.61%（11.72 – 85.71）］と同様の結果が得られたと考えている。
- 事後解析で、有効性主要評価のために設定した閾値である Week 6 における週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率 15%以上／未満（及び Week 6 のデータが欠測）であった被験者をそれぞれ集計した。考察のために一定の効果が得られた被験者と効果が得られなかった被験者と区別して評価可能と考えたためである。閾値以上の被験者数（%）は 32 例中 16 例（50%）であり、半数の被験者に一定の効果が得られた被験者と考えられた（Module 2.7.3 Section 3.2.1.10）。
- また、Week 6 で閾値未満であっても、LEV 継続投与により、発作回数の減少がみとめられた被験者が 2 例存在する（Module 2.7.3 Section 3.2.1.10）。
- EP0100 試験の第 1 期・第 2 期併合期間の解析により、LEV 長期投与による一定の有効性が認められた（Module 2.7.3 Section 5.1）。また中間解析時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）においても、減少率 90%以上の発作回数減少が認められ、3 年以上継続投与されている被験者が 2 例存在する。
- 単剤療法においても、併用療法と同様に 15%の閾値を超えた被験者数（割合%）は、6 例中 4 例（66.7%）であり、一定の効果が示唆された。また、単剤療法にのみ計画した「6 ヵ月間継続して発作消失となった被験者の割合」は 6 例中 2 例（33.3%）であった（EP0100 2nd Interim CSR Table 8.6)。
- 単剤療法の副次評価項目である週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率の中央値（Q1-Q3）は Analysis Visit 3（Visit 6, N＝6）で 51.10%（-135.71 – 95.77）、週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率分類において、Analysis Visit 3（Visit 6）で部分発作 50%以上減少している患者の割合は 6 例中 3 例（50.0%）であった（EP0100 2nd InterimCSR Table 8.3.3 及び 8.3.4）。

また、海外二重盲検プラセボ対照比較試験 N01009 の試験成績は、主要評価項目である部分発作に対する 50%レスポンダーレート（評価期間の 48 時間ビデオ EEG 検査で記録された部分発作（1 日平均回数）が、ベースラインに比べて 50%以上減少した被験者の割合）は、LEV 群が 43.1%（25/58 例）、PBO 群が 19.6%（10/51 例）であり、統計学的な有意差（p=0.013）が示されており、生後 1 ヵ月から 4 歳未満の外国人てんかん患者における部分発作に対する LEV の有効性が検証されている（Module 2.7.3 Section 2.1.2.3.1）。

EP0100 試験の主要解析においては、事前に定義された有効性判定基準をみたすことができなかった。しかしながら、それは LEV の有効性がないということを意味するものではなく、副次評価項目、その他の有効性評価項目及び事後解析から得られた結果を総合的に評価すれば、LEV の有効性が否定されるものではないと考える。さらに N01009 試験及び N01148 試験から支持される LEV の有効性を示す結果を合わせて判断すると、生後 1 ヵ月から 4 歳未満の日本人てんかん患者における部分発作に対する LEV の有効性は認められていると考える。

表 4-1　生後 1 ヵ月～4 歳未満のてんかん患者を対象としたレベチラセタムの臨床的有効性試験の要約

試験番号 (資料区分)	試験実施医療機関数 (実施地域)	試験期間	試験デザイン	治験薬、剤形、投与方法	FAS 又は ITT 集団の例数 / 完了例数	試験の目的	試験期間	主要な選択基準	有効性の主要評価項目
EP0100 (評価資料)	22 (日本)	20[redacted] 年[redacted] 月 ～ 実施中	非対照 非盲検	LEV ドライシロップ 1 日 2 回、経口 <生後 1～6 ヵ月未満> 14mg/kg/日、その後 2 週間ごとに、最大 42mg/kg/日まで増量可 <生後 6 ヵ月以上> 20mg/kg/日、その後 2 週間ごとに、最大 60mg/kg/日まで増量可	LEV 併用療法: 32/0 [a]、32/0 [b] 単剤療法: 6/0 [a]、6/0 [b]	有効性、安全性及び薬物動態	Retrospective Baseline 期間: 2 週間 第 1 期: 観察期間: 最大 9 日間 評価期間: 6 週間 減量期間: 最大 4 週間 安全性追跡調査期間: 2 週間 第 2 期: 維持期間: 承認されるまで 減量期間: 最大 4 週間 安全性追跡調査期間: 2 週間	部分発作を有する日本人の小児てんかん患者 年齢: 生後 1 ヵ月～4 歳未満	併用療法: Visit 6 における部分発作回数のベースラインからの減少率 単剤療法: なし
N01009 (評価資料)	81 (外国)	2004 年 10 月 ～ 2007 年 1 月	プラセボ対照 二重盲検 無作為化	LEV 又は PBO 経口液剤 1 日 2 回、経口 20～50mg/kg/日	LEV 群: 60/58 PBO 群: 56/53	有効性及び安全性	観察期間: 約 9 日間 増量期間: 1 日間 維持期間: 4.5 日間 減量期間: 14 日間 後観察期間 ＊増量期間及び維持期間を合計した期間を評価期間とした。	部分発作を有する小児てんかん患者 年齢: 生後 1 ヵ月～4 歳未満	部分発作に対する 50%レスポンダーレート
N01148 (参考資料)	102 (外国)	2004 年 10 月 ～ 2008 年 6 月	非対照 非盲検 長期継続投与	LEV 錠剤又は経口液剤 1 日 2 回、経口 20～60mg/kg/日	LEV 255/180	長期投与時の安全性及び有効性	増量/移行期間: 最大 8 週間 維持期間: 42 週間 減量期間: 2 週間	部分発作を有する小児てんかん患者 年齢: 生後 1 ヵ月～16 歳	週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率

FAS：最大の解析対象集団、ITT：治療を意図した解析、LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ
a 第 1 回中間報告書（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）のデータ
b 第 2 回中間報告書（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）のデータ

4.2 外挿に関する要約

ICH-E11（R1）ガイドラインの「5.1.1 小児用医薬品開発における外挿の利用」の評価に基づき、4～16 歳の患者での LEV の有効性データを生後 1 ヵ月～4 歳未満の患者に対して補完することも可能であると考えられた。

本申請では、Module 2.7.2「臨床薬理試験」には推奨用量を裏付ける薬物動態、薬物動態/薬力学モデリング及びシミュレーションの結果、Module 2.7.4「臨床的安全性」には生後 1 ヵ月～4 歳未満の患者での安全性を裏付ける臨床試験における安全性データ及び市販後における安全性データを含めた。更に、生後 1 ヵ月～4 歳未満の患者での LEV の有効性は、N01009 試験及び N01148 試験の患者を対象とした臨床試験データによって裏付けられている。

5. 安全性の概括評価

本申請で LEV の安全性評価に用いた臨床試験の要約を表 5-1 に示した。

表 5-1　LEV の安全性評価に用いた臨床試験

実施地域	試験の種類	試験の概要		試験番号	投与方法	資料区分
外国	第 II/III 相試験	生後 1 ヵ月～4 歳未満の外国人小児てんかん患者を対象としたプラセボ対照試験		N01009	経口投与	評価資料
		4～16 歳の外国人小児てんかん患者を対象としたプラセボ対照試験		N159	経口投与	参考資料
	第 III 相、長期継続投与試験	N01009 試験及び N01103 [a] 試験後の長期継続投与試験		N01148 [b]	経口投与	参考資料
	第 II 相試験	外国人小児てんかん患者 (生後 1 ヵ月～4 歳未満) を対象とした非盲検非対照試験 (静脈内投与の薬物動態、安全性及び忍容性評価)		N01275	静脈内投与	評価資料
日本	第 III 相試験	非盲検試験 (4～16 歳未満の日本人てんかん患者)		N01223	経口投与	評価資料
		生後 1 ヵ月～4 歳未満の日本人小児てんかん患者を対象とした非盲検試験	中間解析 (6 ヵ月長期投与データを含む) [c]	EP0100	経口投与/静脈内投与	評価資料
			中間解析 (12 ヵ月長期投与データを含む) [d]		経口投与/静脈内投与	

CSR：治験総括報告書、LEV：レベチラセタム

a A randomized double-blind placebo-controlled study evaluating the cognitive/neuropsychiatric effects in pediatric study participants with epilepsy 4 to 16 years of age.

b N01148 directly enrolled non-Japanese pediatric study participants with epilepsy from 1 month to <4 years of age. Only data from non-Japanese pediatric study participants with epilepsy aged 1 month to <4 years are included in the safety evaluation.

c Interim analysis with the data cut-off on the day when the last participant completed 6-month treatment with LEV in EP0100 (data cut-off date [redacted] 20[redacted]), which are the data reported in the EP0100 First Interim CSR.

d Interim analysis with the data cut-off on the day when the last study participant completed 12-month treatment with LEV in EP0100 (data cut-off date [redacted] 20[redacted]), which are the data reported in the EP0100 Second Interim CSR.

LEV の適応を生後 1 ヵ月から 4 歳未満の患者に拡大するために、部分発作を有する生後 1 ヵ月～4 歳未満のてんかん患者を対象とした第 III 相試験である EP0100 試験が国内で実施されている。

加えて、N01009 試験及び N01148 試験には生後 1 ヵ月～4 歳未満の被験者が含まれることから、本申請ではこれらの試験の安全性データを要約した。更に、生後 1 ヵ月～4 歳未満の被験者を対象に LEV を静脈内投与した時の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する非盲検、非対照、多施設共同試験である N01275 試験のデータを静脈内投与の裏付けデータとして示した。

生後 1 ヵ月～4 歳未満の患者を 4 歳以上の患者と比較するために、部分発作を有する 4～16 歳の被験者を対象として国内で実施された N01223 試験、並びに米国及びカナダで実施された N159 試験のデータを Module 2.7.4 に含めた。

5.1　安全性の解析対象集団

5.1.1　曝露状況

5.1.1.1　EP0100 試験

5.1.1.1.1　併用療法

併用療法の安全性解析対象集団（SS_A）では、32 例が治験薬を 1 回以上投与された（表 5-2）。SS_A 全体の曝露期間の中央値は 241.00 日であった。

中間解析のデータカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点までに、LEV ドライシロップの代わりに静脈内投与を受けた被験者はいなかった。

表 5-2　年齢グループ別の LEV の曝露期間、1 日平均投与量及び 1 日最頻用量（EP0100 試験、SS_A）

	生後 1～6 ヵ月未満 (N=8)	生後 6 ヵ月～1 歳未満 (N=9)	1～2 歳未満 (N=9)	2～4 歳未満 (N=9)	全被験者 N=32
曝露期間 (日)					
例数	8	9	9	6	32
平均値 (SD)	479.69 (537.68)	337.50 (304.07)	448.33 (478.39)	378.83 (438.52)	411.97 (427.33)
中央値	239.75	217.00	283.00	163.00	241.00
最小値 – 最大値	23.0 – 1441.0	28.5 – 925.0	26.0 – 1520.0	25.0 – 948.0	23.0 – 1520.0
1 日平均投与量 (mg/kg/日)					
例数	8	9	9	6	32
平均値 (SD)	33.37 (8.35)	46.53 (15.73)	42.79 (11.92)	36.41 (9.39)	40.29 (12.60)
中央値	34.88	52.26	41.81	37.92	40.04
最小値 – 最大値	19.5 – 43.1	20.0 – 59.0	26.1 – 58.3	21.2 – 46.3	19.5 – 59.0

LEV：レベチラセタム、SD：標準偏差、SS_A：併用療法の安全性解析対象集団
Data sources: EP0100 Second Interim CSR Table 10.1 1, EP0100 Second Interim CSR Table 10.2 1

5.1.1.1.2　単剤療法

単剤療法の安全性解析対象集団（SS_M）では、6 例が治験薬を 1 回以上投与された。SS_M 全体の曝露期間の中央値は 749.00 日であった。1 日平均投与量の中央値は 51.51mg/kg/日で、1 日投与量の範囲は 33.8～59.5mg/kg/日であった。

中間解析のデータカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点までに LEV ドライシロップの代わりに静脈内投与を受けた被験者はいなかった。

5.1.1.2　N01009 試験

計 60 例が LEV を 1 回以上投与された（表 5-3）。LEV 群の曝露期間の中央値は 5.50 日であり、1 日平均投与量の中央値は 45.35mg/kg/日であった。

表 5-3　治験薬の曝露期間及び 1 日平均投与量（N01009 試験、評価期間、ITT 集団）

		PBO 群 N=56	LEV 群 N=60
曝露期間 (日)	例数	56	60
	平均値 (SD)	5.20 (0.81)	5.28 (0.56)
	中央値	5.50	5.50
	Q1 – Q3	5.00 – 5.50	5.00 – 5.50
1 日平均投与量 (mg/kg/日)	例数	56	60
	平均値 (SD)	44.52 (4.72)	45.69 (7.17)
	中央値	45.28	45.35
	Q1 – Q3	43.93 – 46.13	44.37 – 46.62

ITT：治療を意図した解析、LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ、Q1：第 1 四分位点 (25 パーセンタイル)、Q3：第 3 四分位点 (75 パーセンタイル)、SD：標準偏差
Data sources: N01009 CSR Table 14 3.7:1, N01009 CSR Table 14 3.7:2

5.1.1.3　N01148 試験

計 152 例に LEV が投与された。LEV の曝露期間の中央値は、増量/移行期間 41.50 日、維持期間 287.75 日、減量期間 20.00 日であった。1 日平均投与量の中央値は、増量/移行期間 48.79mg/kg/日、維持期間 56.69mg/kg/日、減量期間 33.89mg/kg/日であった。

5.1.1.4　N01275 試験

計 19 例に LEV が 1 回以上投与された。19 例中 6 例（31.6%）に高用量の LEV が静脈内投与された。ITT 集団全体の静脈内投与回数の範囲は 1～6 回であり、曝露期間の範囲は 1～4 日であった。ITT 集団全体で 12 例に LEV が 3 回以上静脈内投与された。

5.1.2　人口統計学的特性

5.1.2.1　EP0100 試験

5.1.2.1.1　併用療法

SS_A 全体の平均年齢は 14.7 ヵ月であった。性別は女性（46.9%）及び男性（53.1%）でほぼ同じ割合であった（表 5-4）。体重、身長及び体格指数（BMI）の平均値は、それぞれ 9.00kg、78.23cm 及び 16.46kg/m^2 であった。全被験者（100%）が日本人であった。

表 5-4　年齢グループ別の人口統計学的特性（EP0100 試験、SS_A）

	年齢グループ				
	生後 1～6 ヵ月未満 (N=8)	生後 6 ヵ月～1 歳未満 (N=9)	1～2 歳未満 (N=9)	2～4 歳未満 (N=9)	全被験者 (N=32)
年齢 (月齢)					
平均値 (SD)	3.5 (1.4)	8.8 (1.2)	18.9 (3.5)	32.4 (3.9)	14.7 (10.7)

	年齢グループ				
	生後 1～6 ヵ月未満 (N=8)	**生後 6 ヵ月～1 歳未満 (N=9)**	**1～2 歳未満 (N=9)**	**2～4 歳未満 (N=9)**	**全被験者 (N=32)**
中央値 (最小値 – 最大値)	3.3 (2 – 6)	8.2 (7 – 10)	20.0 (14 – 24)	34.2 (25 – 35)	10.4 (2 – 35)
性別 例数 (%)					
男性	4 (50.0)	5 (55.6)	5 (55.6)	3 (50.0)	17 (53.1)
女性	4 (50.0)	4 (44.4)	4 (44.4)	3 (50.0)	15 (46.9)
体重 (kg)					
平均値 (SD)	6.15 (1.33)	7.81 (1.05)	11.02 (2.13)	11.57 (1.71)	9.00 (2.70)
中央値 (最小値 – 最大値)	6.02 (4.4 – 8.3)	7.87 (6.5 – 9.1)	11.20 (6.4 – 14.3)	11.50 (8.8 – 14.0)	8.85 (4.4 – 14.3)
身長 (cm)					
平均値 (SD)	60.91 (4.17)	68.11 (3.73)	80.86 (7.10)	85.92 (4.66)	78.23 (10.90)
中央値 (最小値 – 最大値)	62.25 (55.2 – 65.5)	70.00 (62.0 – 72.0)	81.50 (68.5 – 91.9)	87.85 (78.1 – 89.6)	71.00 (55.2 – 91.9)
BMI (kg/m^2)					
平均値 (SD)	16.42 (2.19)	16.81 (1.58)	16.73 (1.74)	15.61 (1.34)	16.46 (1.73)
中央値 (最小値 – 最大値)	16.09 (13.3 – 19.8)	16.60 (14.6 – 19.5)	16.93 (13.6 – 18.8)	15.45 (14.0 – 17.4)	16.58 (13.3 – 19.8)
人種 例数 (%)					
アジア人	8 (100)	9 (100)	9 (100)	6 (100)	32 (100)
民族部分集団 例数 (%)					
日本	8 (100)	9 (100)	9 (100)	6 (100)	32 (100)

BMI：体格指数、SD：標準偏差、SS_A：併用療法の安全性解析対象集団
Note: The n for individual categories is equal to the total N unless otherwise stated.
Data source: EP0100 Second Interim CSR Table 3.1.1

SS_A 全体で、平均てんかん発症年齢は 7.860 ヵ月、治験組入れ時の平均てんかん罹病期間は 6.890 ヵ月であった（EP0100 CSR 2nd Interim Table 4.2.1）。

5.1.2.1.2　単剤療法

SS_M 全体の平均年齢は 32.4 ヵ月であった（EP0100 CSR 2nd Interim Table 3.1.2）。性別は女性の割合（83.3%）が高かった。体重、身長及び BMI の平均値は、それぞれ 12.27kg、84.88cm、及び 16.84kg/m^2 であった。全被験者が日本人であった。

SS_M 全体で、平均てんかん発症年齢は 31.962 ヵ月、治験組入れ時の平均てんかん罹病期間は 0.630 ヵ月であった（EP0100 CSR 2nd Interim Table 4.2.2）。

5.1.2.2　N01009 試験

ITT 集団全体の平均年齢は 23.43 ヵ月であった。性別は女性（50.9%）及び男性（49.1%）で、ほぼ同じ割合であった（表 5-5）。ITT 集団全体の体重、身長及び BMI の平均値は、それぞれ 11.45kg、83.41cm 及び 15.91kg/m^2 であった。LEV 群の 90.0%が白人であったのに対し、PBO 群では 69.6%であった。人種を除いて、被験者背景に投与群間で意味のある違いは認められなかった。

表 5-5　人口統計学的特性及びベースライン特性（N01009 試験、ITT 集団）

		PBO 群 N=56	LEV 群 N=60	全体 N=116
年齢 (月齢)	平均値 (SD)	23.46 (12.06)	23.40 (13.43)	23.43 (12.73)
	最小値 – 最大値	2.0 – 46.0	1.0 – 47.0	1.0 – 47.0
年齢グループ (月齢)				
生後 6 ヵ月未満	例数 (%)	4 (7.1%)	4 (6.7%)	8 (6.9%)
生後 6～12 ヵ月未満	例数 (%)	7 (12.5%)	8 (13.3%)	15 (12.9%)
生後 12～24 ヵ月未満	例数 (%)	18 (32.1%)	20 (33.3%)	38 (32.8%)
生後 24～48 ヵ月未満	例数 (%)	27 (48.2%)	28 (46.7%)	55 (47.4%)
性別				
男性	例数 (%)	27 (48.2%)	30 (50.0%)	57 (49.1%)
女性	例数 (%)	29 (51.8%)	30 (50.0%)	59 (50.9%)
人種				
白人	例数 (%)	39 (69.6%)	54 (90.0%)	93 (80.2%)
アメリカ先住民/アラスカ先住民	例数 (%)	2 (3.6%)	4 (6.7%)	6 (5.2%)
その他/混血	例数 (%)	8 (14.3%)	2 (3.3%)	10 (8.6%)
黒人	例数 (%)	6 (10.7%)	0	6 (5.2%)
アジア人	例数 (%)	1 (1.8%)	0	1 (0.9%)
民族				
ヒスパニック又はラテン系	例数 (%)	16 (28.6%)	22 (36.7%)	38 (32.8%)
非ヒスパニック又はラテン系	例数 (%)	40 (71.4%)	38 (63.3%)	78 (67.2%)
体重 (kg)	平均値 (SD)	11.74 (4.05)	11.17 (3.63)	11.45 (3.83)
	最小値 – 最大値	4.7 – 24.0	5.0 – 20.0	4.7 – 24.0
身長 (cm)	例数	54	60	114
	平均値 (SD)	82.73 (12.90)	84.02 (13.07)	83.41 (12.95)
	最小値 – 最大値	48.0 – 108.0	54.0 – 110.0	48.0 – 110.0
BMI (kg/m²)	例数	53	60	113
	平均値 (SD)	16.37 (2.63)	15.51 (2.12)	15.91 (2.40)
	最小値 – 最大値	12.8 – 25.0	11.6 – 19.8	11.6 – 25.0
てんかん発症年齢 [a]	平均値 (SD)	6.78 (8.31)	5.82 (8.40)	6.28 (8.34)
	最小値 – 最大値	0.0 – 34.1	0.0 – 36.9	0.0 – 36.9
てんかん罹病期間 (月)	平均値 (SD)	16.95 (10.84)	17.86 (12.38)	17.42 (11.62)
	最小値 – 最大値	1.0 – 41.6	1.6 – 44.6	1.0 – 44.6

BMI：体格指数、ITT：治療を意図した解析、LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ、SD：標準偏差
Note: The n for individual categories is equal to the total N unless otherwise stated.
a Corrected for pre-term infants less than 12 months of age.
Data sources: N01009 CSR Table 14 1.2:1, N01009 CSR Table 14 1.3:1

5.1.2.3　N01148 試験

ITT 集団全体の平均年齢は 5.28 歳であった（表 5-6）。性別は男性 139 例（54.5%）及び女性 116 例（45.5%）であった。人種は多くが白人（65.5%）であった。

生後 1 ヵ月～4 歳未満の年齢グループでは、年齢の範囲は 1～47 ヵ月、平均年齢は 23.46 ヵ月であった。性別は男性 78 例（51.3%）及び女性 74 例（48.7%）であった。人種はほとんどが白人（117 例、77.0%）であった。体重の平均値は 11.77kg であった。身長の平均値は 83.98cm であった。BMI の平均値は 16.24kg/m^2 であった。

表 5-6　年齢グループ別及び全体の人口統計学的特性及びベースライン特性（N01148 試験、ITT 集団）

		生後 1 ヵ月～4 歳未満 N=152	4～16 歳 N=103	全体 N=255
年齢 [a]	平均値 (SD)	23.46 ヵ月 (12.42)	10.14 歳 (3.64)	5.28 歳 (4.69)
	最小値 – 最大値	1.0 ヵ月 – 47.0 ヵ月	4.1 歳 – 16.7 歳	0.1 歳 – 16.7 歳
年齢グループ [a]				
生後 1～6 ヵ月未満	例数 (%)	9 (5.9)	–	9 (3.5)
生後 6～12 ヵ月未満	例数 (%)	19 (12.5)	–	19 (7.5)
生後 12～24 ヵ月未満	例数 (%)	53 (34.9)	–	53 (20.8)
生後 24～48 ヵ月未満	例数 (%)	71 (46.7)	–	71 (27.8)
4～7 歳	例数 (%)	–	34 (33.0)	34 (13.3)
8～12 歳	例数 (%)	–	42 (40.8)	42 (16.5)
13～16 歳	例数 (%)	–	27 (26.2)	27 (10.6)
性別				
男性	例数 (%)	78 (51.3)	61 (59.2)	139 (54.5)
女性	例数 (%)	74 (48.7)	42 (40.8)	116 (45.5)
人種				
白人	例数 (%)	117 (77.0)	50 (48.5)	167 (65.5)
アメリカ先住民/アラスカ先住民	例数 (%)	6 (3.9)	0	6 (2.4)
黒人	例数 (%)	15 (9.9)	18 (17.5)	33 (12.9)
アジア人	例数 (%)	1 (0.7)	25 (24.3)	26 (10.2)
その他/混血	例数 (%)	13 (8.6)	10 (9.7)	23 (9.0)
民族				
ヒスパニック又はラテン系	例数 (%)	44 (28.9)	8 (7.8)	52 (20.4)
非ヒスパニック又はラテン系	例数 (%)	108 (71.1)	95 (92.2)	203 (79.6)
体重 (kg)	平均値 (SD)	11.77 (3.75)	37.92 (18.83)	22.33 (17.78)
	最小値 – 最大値	4.7 – 24.0	10.4 – 95.4	4.7 – 95.4
身長 (cm) [b]	例数	151	103	254
	平均値 (SD)	83.98 (12.10)	137.23 (21.26)	105.58 (30.91)
	最小値 – 最大値	48.0 – 110.0	72.0 – 182.0	48.0 – 182.0
BMI (kg/m²) [b]	例数	150	103	253
	平均値 (SD)	16.24 (2.49)	18.96 (5.07)	17.35 (3.98)
	最小値 – 最大値	11.6 – 25.0	11.3 – 39.1	11.3 – 39.1
てんかん発症年齢	平均値 (SD)	6.22 ヵ月 (7.81)	4.47 歳 (3.64)	2.11 歳 (3.05)
	最小値 – 最大値	0.0 ヵ月 – 36.9 ヵ月	0.0 歳 – 14.1 歳	0.0 歳 – 14.1 歳
てんかん罹病期間 [c]	平均値 (SD)	17.56 ヵ月 (11.50)	5.65 年 (3.83)	3.15 年 (3.27)
	最小値 – 最大値	1.0 ヵ月 – 45.8 ヵ月	0.1 年 – 16.1 年	0.1 年 – 16.1 年

BMI：体格指数、ITT：治療を意図した解析、SD：標準偏差
Note: The n for individual categories is equal to the total N unless otherwise stated.
a Participant 634/1002 is corrected for 0.9 months pre-term.
b Participant 315/1001 (33 months old) is excluded from height and BMI statistics due to having a weight of 24kg and an implausible height of 48cm, which results in a BMI of 104kg/m².
c For participants enrolled in N01009 or N01103, first study entry is the prior study.
Data sources: N01148 CSR Table 14 1.2:1, N01148 CSR Table 14 1.3:1

5.1.2.4　N01275 試験

ITT 集団全体で、年齢の範囲は 0.1～3.9 歳であった。性別は男性 12 例（63.2%）及び女性 7 例（36.8%）であった（表 5-7）。人種は過半数が「その他」（ヒスパニック、白人とラテンアメリカ先住民の混血、白人/黒人の混血）（10 例、52.6%）であった。過去に LEV 使用経験があった被験者は 7 例（36.8%）であった。体重の平均値は 10.13kg であった。身長の平均値は 73.95cm であった。BMI の平均値は 18.01kg/m^2 であった。

年齢グループ間の比較では、性別、人種及び過去の LEV 使用経験で違いが認められた。体重、身長及び BMI にも年齢グループ間で違いが認められたが、事前に予測されたとおりであった。

表 5-7　年齢グループ別の人口統計学的特性及びベースライン特性（N01275 試験、ITT 集団）

		年齢グループ			
		生後 1～6 ヵ月未満 N=6	生後 6 ヵ月～2 歳未満 N=6	2～4 歳未満 N=7	全体 N=19
年齢 (歳)	平均値 (SD)	0.22 (0.10)	1.50 (0.52)	2.86 (0.77)	1.59 (1.24)
	最小値 – 最大値	0.1 – 0.3	0.5 – 1.9	2.1 – 3.9	0.1 – 3.9
性別					
男性	例数 (%)	5 (83.3)	3 (50.0)	4 (57.1)	12 (63.2)
女性	例数 (%)	1 (16.7)	3 (50.0)	3 (42.9)	7 (36.8)
人種					
黒人	例数 (%)	0	0	2 (28.6)	2 (10.5)
白人	例数 (%)	3 (50.0)	2 (33.3)	2 (28.6)	7 (36.8)
その他	例数 (%)	3 (50.0)	4 (66.7)	3 (42.9)	10 (52.6)
体重 (kg)	平均値 (SD)	5.32 (1.89)	10.72 (2.96)	13.74 (2.90)	10.13 (4.38)
	最小値 – 最大値	3.0 – 7.7	6.0 – 13.8	10.3 – 17.4	3.0 – 17.4
身長 (cm)	平均値 (SD)	54.33 (7.53)	75.67 (7.63)	89.29 (9.29)	73.95 (16.77)
	最小値 – 最大値	47.0 – 64.0	69.0 – 87.0	74.0 – 101.0	47.0 – 101.0
BMI ($kg/m^{2)}$	平均値 (SD)	17.50 (2.61)	18.77 (5.42)	17.80 (6.38)	18.01 (4.89)
	最小値 – 最大値	13.6 – 21.4	12.6 – 28.2	14.1 – 31.8	12.6 – 31.8
てんかん罹病期間 (年)	平均値 (SD)	0.145 (0.124)	0.752 (0.618)	1.226 (1.199)	0.735 (0.894)
	最小値 – 最大値	0.030 – 0.340	0.070 – 1.480	0.110 – 3.420	0.030 – 3.420

BMI：体格指数、ITT：治療を意図した解析、SD：標準偏差
Note: The n for individual categories is equal to the total N unless otherwise stated.
Data sources: N01275 CSR Table 3.1, N01275 CSR Table 3.4

5.2　有害事象

5.2.1　有害事象の解析

EP0100 CSR 2nd Interim では、治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver. 23.0 を用いて分類・表記した。その他の試験の治験総括報告書（CSR）では、CSR 作成時の MedDRA version が用いられていた。そこで、本申請では MedDRA ver. 23.0 を用いて TEAE を再コーディングした。TEAE の特定は各試験での定義に従い、再集計は実施しなかった。治験薬との因果関係、重篤性、並びに治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象の特定についても同様とした。

5.2.1.1　比較的よくみられる有害事象

5.2.1.1.1　EP0100 試験

5.2.1.1.1.1　併用療法

EP0100 試験の SS_A では、全体として、最もよくみられた TEAE［基本語（PT）］は上咽頭炎［16 例（50.0%）］であり、次いで発熱［12 例（37.5%）］並びに下痢及び傾眠［各 7 例（21.9%）］であった（表 5-8）。

表 5-8　発現割合 5%以上の TEAE（EP0100 試験、SS_A）

MedDRA v23.0 **SOC** **PT**	**LEV 投与例** **N=32** **n (%) [#]**
すべての TEAE	31 (96.9) [376]
感染症および寄生虫症	22 (68.8) [146]
上咽頭炎	16 (50.0) [79]
結膜炎	5 (15.6) [13]
胃腸炎	5 (15.6) [7]
突発性発疹	5 (15.6) [5]
RS ウイルス感染	4 (12.5) [5]
インフルエンザ	3 (9.4) [4]
中耳炎	3 (9.4) [4]
気管支炎	3 (9.4) [3]
麦粒腫	2 (6.3) [4]
RS ウイルス気管支炎	2 (6.3) [3]
上気道感染	2 (6.3) [3]
RS ウイルス細気管支炎	2 (6.3) [2]
神経系障害	16 (50.0) [45]
傾眠	7 (21.9) [8]
点頭てんかん	4 (12.5) [4]
てんかん	3 (9.4) [3]
皮膚および皮下組織障害	14 (43.8) [33]
湿疹	6 (18.8) [12]
おむつ皮膚炎	4 (12.5) [8]
汗疹	2 (6.3) [2]
発疹	2 (6.3) [2]
胃腸障害	14 (43.8) [30]
下痢	7 (21.9) [9]
便秘	6 (18.8) [9]
嘔吐	4 (12.5) [4]
悪心	3 (9.4) [3]
齲歯	2 (6.3) [2]
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (40.6) [47]
発熱	12 (37.5) [45]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (34.4) [31]
咳嗽	3 (9.4) [7]
上気道の炎症	3 (9.4) [5]
鼻漏	2 (6.3) [2]
傷害、中毒および処置合併症	8 (25.0) [9]
節足動物咬傷	2 (6.3) [3]
転倒	2 (6.3) [2]
皮膚擦過傷	2 (6.3) [2]
精神障害	7 (21.9) [8]
激越	2 (6.3) [2]
易刺激性	2 (6.3) [2]
代謝および栄養障害	5 (15.6) [6]
脱水	2 (6.3) [2]
免疫系障害	4 (12.5) [4]
食物アレルギー	2 (6.3) [2]
眼障害	3 (9.4) [7]
アレルギー性結膜炎	2 (6.3) [3]
生殖系および乳房障害	2 (6.3) [2]
亀頭包皮炎	2 (6.3) [2]

LEV：レベチラセタム、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語、SOC：器官別大分類、SS_A：併用療法の安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within SOC/PT.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: The Treatment-Emergent Period is the combination of Evaluation, Maintenance, Down-Titration and Safety Follow-Up Periods.
Data sources: EP0100 Second Interim CSR Table 11.2 1

5.2.1.1.1.2　単剤療法

EP0100 試験の SS_M では、全体として、最もよくみられた TEAE（PT）は上咽頭炎［5 例（83.3%）］であり、次いで発熱（3 例、50.0%）、胃腸炎、手足口病、鼻出血及び上気道の炎症［各 2 例（33.3%）］であった（表 5-9）。他の PT はすべて各 1 例に認められた。

表 5-9　2 例以上に認められた TEAE（EP0100 試験、SS_M）

MedDRA v23.0 SOC PT	LEV 投与例 N=6 n (%) [#]
すべての TEAE	6 (100) [50]
感染症および寄生虫症	6 (100) [29]
上咽頭炎	5 (83.3) [28]
胃腸炎	2 (33.3) [2]
手足口病	2 (33.3) [2]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (66.7) [7]
鼻出血	2 (33.3) [3]
上気道の炎症	2 (33.3) [2]
皮膚および皮下組織障害	3 (50.0) [5]
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (50.0) [4]
発熱	3 (50.0) [4]
臨床検査	2 (33.3) [3]
胃腸障害	2 (33.3) [2]
神経系障害	2 (33.3) [2]

LEV：レベチラセタム、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語、SOC：器官別大分類、SS_M：単剤療法の安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within SOC/PT.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: Treatment-Emergent Period is the combination of Evaluation, Maintenance, Down-Titration, and Safety Follow-Up Period.
Note: SOCs with ≥2 participants with a TEAE are included regardless of whether any individual PT in the SOC reached ≥2 participants.
Data sources: EP0100 Second Interim CSR Table 11.2.2

5.2.1.1.2　N01009 試験

N01009 試験では、全体として、最もよくみられた TEAE（PT）は、LEV 群では傾眠［8 例（13.3%）］であり、次いで易刺激性［7 例（11.7%）］及び発熱［3 例（5.0%）］であった。PBO 群では発熱［4 例（7.1%）］であり、次いで便秘、嘔吐、不眠症及び発疹［各 3 例（5.4%）］であった（表 5-10）。

表 5-10　発現割合 5%以上の TEAE（N01009 試験、ITT 集団）

MedDRA v23.0 SOC PT	PBO 群 N=56 n (%) [#]	LEV 群 N=60 n (%) [#]
すべての TEAE	25 (44.6) [48]	33 (55.0) [65]
神経系障害	2 (3.6) [3]	13 (21.7) [14]
傾眠	1 (1.8) [1]	8 (13.3) [8]
感染症および寄生虫症	9 (16.1) [10]	8 (13.3) [8]

MedDRA v23.0 SOC PT	PBO 群 N=56 n (%) [#]	LEV 群 N=60 n (%) [#]
精神障害	3 (5.4) [4]	8 (13.3) [9]
易刺激性	0	7 (11.7) [7]
不眠症	3 (5.4) [3]	1 (1.7) [1]
皮膚および皮下組織障害	5 (8.9) [5]	6 (10.0) [7]
発疹	3 (5.4) [3]	1 (1.7) [2]
胃腸障害	6 (10.7) [9]	5 (8.3) [6]
便秘	3 (5.4) [4]	2 (3.3) [2]
嘔吐	3 (5.4) [3]	2 (3.3) [3]
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (7.1) [4]	5 (8.3) [5]
発熱	4 (7.1) [4]	3 (5.0) [3]
代謝および栄養障害	0	4 (6.7) [4]
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.8) [1]	3 (5.0) [4]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (8.9) [11]	2 (3.3) [2]

ITT：治療を意図した解析、LEV：レベチラセタム、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PBO：プラセボ、PT：基本語、SOC：器官別大分類、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within SOC/PT.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: Treatment-Emergent Period is the combination of periods Up-Titration, Full Dose, Down-Titration, Post-Treatment.
Note: SOCs with ≥5% of participants with a TEAE are included regardless of whether any individual PT in the SOC reached 5%.
Data sources: SCS Table S.3.2.1, SCS Table S.3 2.2

5.2.1.1.3　N01148 試験

N01148 試験では、全体として、最もよくみられた TEAE（PT）は発熱［60 例（39.5%）］であり、次いで上気道感染［42 例（27.6%）］、嘔吐［28 例（18.4%）］、下痢及び上咽頭炎［各 25 例（16.4%）］、並びに痙攣発作［24 例（15.8%）］であった（表 5-11）。

表 5-11　発現割合 5%以上の TEAE（N01148 試験、ITT 集団 [a]）

MedDRA v23.0 SOC PT	LEV 投与例 N=152 n (%) [#]
すべての TEAE	143 (94.1) [1168]
感染症および寄生虫症	120 (78.9) [393]
上気道感染	42 (27.6) [65]
上咽頭炎	25 (16.4) [39]
気管支炎	17 (11.2) [24]
耳感染	16 (10.5) [27]
中耳炎	15 (9.9) [26]
咽頭炎	14 (9.2) [27]
鼻炎	14 (9.2) [20]
インフルエンザ	12 (7.9) [18]
肺炎	12 (7.9) [13]
ウイルス感染	10 (6.6) [13]
尿路感染	9 (5.9) [9]
扁桃炎	8 (5.3) [11]
胃腸障害	79 (52.0) [168]
嘔吐	28 (18.4) [47]
下痢	25 (16.4) [35]
便秘	18 (11.8) [24]
一般・全身障害および投与部位の状態	69 (45.4) [135]
発熱	60 (39.5) [107]
神経系障害	61 (40.1) [117]
痙攣発作	24 (15.8) [32]

MedDRA v23.0 SOC PT	LEV 投与例 N=152 n (%) [#]
傾眠	16 (10.5) [20]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	54 (35.5) [104]
咳嗽	22 (14.5) [32]
精神障害	44 (28.9) [72]
易刺激性	20 (13.2) [24]
皮膚および皮下組織障害	39 (25.7) [58]
発疹	17 (11.2) [22]
代謝および栄養障害	23 (15.1) [30]
食欲減退	18 (11.8) [22]
傷害、中毒および処置合併症	21 (13.8) [36]
頭部損傷	11 (7.2) [14]
血液およびリンパ系障害	11 (7.2) [11]
臨床検査	8 (5.3) [12]

ITT：治療を意図した解析、LEV：レベチラセタム、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語、SOC：器官別大分類、
TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within SOC/PT.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: Treatment-Emergent Period is the combination of Up-titration/Conversion Phase, Maintenance Phase, Down-titration/Withdrawal Phase, Post-treatment Phase.
Note: SOCs with ≥5% of participants with a TEAE are included regardless of whether any individual PT in the SOC reached 5%.
a Only participants from N01148 aged 1 month to <4 years are included (participants are identified in SCS Listing S.1).
Data sources: SCS Table S.3.3.1, SCS Table S.3 3.2

5.2.1.1.4　N01275 試験

N01275 試験では、全体として、最もよくみられた TEAE（PT）は発熱［3 例（15.8%）］であった（表 5-12）。

表 5-12　発現割合 10%以上の TEAE（N01275 試験、ITT 集団）

MedDRA v23.0 SOC PT	LEV 投与例 N=19 n (%) [#]
すべての TEAE	12 (63.2) [33]
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (26.3) [5]
発熱	3 (15.8) [3]
神経系障害	4 (21.1) [6]
心臓障害	3 (15.8) [3]
徐脈	2 (10.5) [2]
感染症および寄生虫症	2 (10.5) [4]
肺炎	2 (10.5) [3]
臨床検査	2 (10.5) [2]
代謝および栄養障害	2 (10.5) [2]
代謝性アシドーシス	2 (10.5) [2]
精神障害	2 (10.5) [2]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (10.5) [2]
皮膚および皮下組織障害	2 (10.5) [2]
血管障害	2 (10.5) [2]
低血圧	2 (10.5) [2]

ITT：治療を意図した解析、LEV：レベチラセタム、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語、SOC：器官別大分類、
TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within SOC/PT.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: Treatment-Emergent Period is the combination of the Evaluation and Follow-Up Periods.
Note: SOCs with ≥10% of participants with a TEAE are included regardless of whether any individual PT in the SOC reached 10%.
Data sources: SCS Table S.3.4.1, SCS Table S.3.4.2

5.2.2 発現時期別の有害事象（治験薬投与後 3 ヵ月ごと）

EP0100 試験及び N01148 試験では、治験薬投与後 3 ヵ月ごと（期間：3 ヵ月以下、3 ヵ月超 6 ヵ月以下、6 ヵ月超 9 ヵ月以下、9 ヵ月超 12 ヵ月以下、12 ヵ月超）の TEAE の発現割合を解析した。

5.2.2.1 発現時期別の比較的よくみられる有害事象（治験薬投与後 3 ヵ月ごと）

5.2.2.1.1 EP0100 試験

5.2.2.1.1.1 併用療法

EP0100 試験の SS_A で、いずれかの期間（3 ヵ月ごと）で発現割合が 5%以上であった TEAE を表 5-13 に示した。3 ヵ月ごとの個々の TEAE の発現割合に特定の傾向は認められなかった。

表 5-13　いずれかの期間（3 ヵ月ごと）で発現割合が 5%以上であった TEAE（EP0100 試験、SS_A）

MedDRA v23.0 SOC PT	LEV 投与例 N=32					
	3 ヵ月以下 Nrisk=32 n (%) [#]	3 ヵ月超 6 ヵ月以下 Nrisk=24 n (%) [#]	6 ヵ月超 9 ヵ月以下 Nrisk=17 n (%) [#]	9 ヵ月超 12 ヵ月以下 Nrisk=14 n (%) [#]	12 ヵ月超 Nrisk=11 n (%) [#]	全体 Nrisk=32 n (%) [#]
すべての TEAE	27 (84.4) [90]	21 (87.5) [53]	13 (76.5) [26]	6 (42.9) [17]	9 (81.8) [156]	31 (96.9) [342]
感染症および寄生虫症	13 (40.6) [18]	11 (45.8) [19]	8 (47.1) [11]	6 (42.9) [8]	9 (81.8) [69]	21 (65.6) [125]
気管支炎	0	0	1 (5.9) [1]	0	2 (18.2) [2]	3 (9.4) [3]
結膜炎	1 (3.1) [1]	1 (4.2) [1]	1 (5.9) [1]	0	3 (27.3) [7]	4 (12.5) [10]
突発性発疹	1 (3.1) [1]	0	1 (5.9) [1]	0	3 (27.3) [3]	5 (15.6) [5]
胃腸炎	0	1 (4.2) [1]	1 (5.9) [1]	2 (14.3) [2]	2 (18.2) [2]	4 (12.5) [6]
麦粒腫	0	0	0	0	2 (18.2) [4]	2 (6.3) [4]
インフルエンザ	0	0	0	1 (7.1) [1]	2 (18.2) [3]	3 (9.4) [4]
上咽頭炎	8 (25.0) [11]	8 (33.3) [9]	4 (23.5) [5]	3 (21.4) [4]	8 (72.7) [38]	15 (46.9) [67]
中耳炎	0	1 (4.2) [1]	0	0	1 (9.1) [2]	2 (6.3) [3]
RS ウイルス細気管支炎	0	1 (4.2) [1]	1 (5.9) [1]	0	0	2 (6.3) [2]
RS ウイルス気管支炎	0	1 (4.2) [2]	0	0	1 (9.1) [1]	2 (6.3) [3]
RS ウイルス感染	0	0	1 (5.9) [1]	1 (7.1) [1]	1 (9.1) [1]	3 (9.4) [3]
上気道感染	1 (3.1) [1]	0	0	0	1 (9.1) [2]	2 (6.3) [3]
神経系障害	11 (34.4) [13]	3 (12.5) [5]	3 (17.6) [4]	0	4 (36.4) [21]	16 (50.0) [43]
てんかん	1 (3.1) [1]	1 (4.2) [1]	0	0	1 (9.1) [1]	3 (9.4) [3]
点頭てんかん	3 (9.4) [3]	0	1 (5.9) [1]	0	0	4 (12.5) [4]
傾眠	7 (21.9) [8]	0	0	0	0	7 (21.9) [8]
皮膚および皮下組織障害	11 (34.4) [16]	3 (12.5) [3]	1 (5.9) [1]	1 (7.1) [1]	4 (36.4) [9]	14 (43.8) [30]
おむつ皮膚炎	3 (9.4) [3]	1 (4.2) [1]	1 (5.9) [1]	0	1 (9.1) [3]	4 (12.5) [8]
湿疹	4 (12.5) [4]	0	0	1 (7.1) [1]	3 (27.3) [5]	6 (18.8) [10]
汗疹	0	1 (4.2) [1]	0	0	1 (9.1) [1]	2 (6.3) [2]
発疹	1 (3.1) [1]	1 (4.2) [1]	0	0	0	2 (6.3) [2]
胃腸障害	8 (25.0) [14]	3 (12.5) [3]	3 (17.6) [4]	1 (7.1) [1]	3 (27.3) [6]	14 (43.8) [28]
便秘	3 (9.4) [6]	0	0	0	2 (18.2) [2]	5 (15.6) [8]
下痢	3 (9.4) [3]	1 (4.2) [1]	2 (11.8) [3]	1 (7.1) [1]	1 (9.1) [1]	7 (21.9) [9]
悪心	3 (9.4) [3]	0	0	0	0	3 (9.4) [3]
嘔吐	2 (6.3) [2]	2 (8.3) [2]	0	0	0	4 (12.5) [4]
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (15.6) [6]	7 (29.2) [9]	1 (5.9) [1]	2 (14.3) [5]	7 (63.6) [25]	13 (40.6) [46]
発熱	4 (12.5) [5]	7 (29.2) [9]	1 (5.9) [1]	2 (14.3) [5]	7 (63.6) [24]	12 (37.5) [44]

MedDRA v23.0 SOC PT	LEV 投与例 N=32					
	3 ヵ月以下 Nrisk=32 n (%) [#]	3 ヵ月超 6 ヵ月以下 Nrisk=24 n (%) [#]	6 ヵ月超 9 ヵ月以下 Nrisk=17 n (%) [#]	9 ヵ月超 12 ヵ月以下 Nrisk=14 n (%) [#]	12 ヵ月超 Nrisk=11 n (%) [#]	全体 Nrisk=32 n (%) [#]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (12.5) [6]	3 (12.5) [4]	2 (11.8) [2]	2 (14.3) [2]	4 (36.4) [15]	10 (31.3) [29]
咳嗽	1 (3.1) [1]	1 (4.2) [2]	0	1 (7.1) [1]	2 (18.2) [3]	3 (9.4) [7]
上気道の炎症	1 (3.1) [1]	1 (4.2) [1]	0	1 (7.1) [1]	1 (9.1) [2]	3 (9.4) [5]
傷害、中毒および処置合併症	1 (3.1) [1]	3 (12.5) [3]	1 (5.9) [1]	0	3 (27.3) [3]	7 (21.9) [8]
節足動物咬傷	0	0	1 (5.9) [1]	0	2 (18.2) [2]	2 (6.3) [3]
転倒	1 (3.1) [1]	0	0	0	1 (9.1) [1]	2 (6.3) [2]
皮膚擦過傷	0	2 (8.3) [2]	0	0	0	2 (6.3) [2]
代謝および栄養障害	5 (15.6) [6]	1 (4.2) [1]	0	0	0	6 (18.8) [7]
脱水	2 (6.3) [2]	0	0	0	0	2 (6.3) [2]
精神障害	5 (15.6) [5]	0	0	0	1 (9.1) [1]	6 (18.8) [6]
激越	2 (6.3) [2]	0	0	0	0	2 (6.3) [2]
易刺激性	2 (6.3) [2]	0	0	0	0	2 (6.3) [2]
眼障害	2 (6.3) [2]	2 (8.3) [2]	1 (5.9) [1]	0	1 (9.1) [2]	3 (9.4) [7]
アレルギー性結膜炎	1 (3.1) [1]	1 (4.2) [1]	1 (5.9) [1]	0	0	2 (6.3) [3]
免疫系障害	0	2 (8.3) [2]	1 (5.9) [1]	0	0	3 (9.4) [3]
食物アレルギー	0	2 (8.3) [2]	0	0	0	2 (6.3) [2]
生殖系および乳房障害	1 (3.1) [1]	1 (4.2) [1]	0	0	0	2 (6.3) [2]
亀頭包皮炎	1 (3.1) [1]	1 (4.2) [1]	0	0	0	2 (6.3) [2]

LEV：レベチラセタム、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語、SOC：器官別大分類、SS_A：併用療法の安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象

Note: n=number of participants reporting at least 1 TEAE in that category. Nrisk=number of participants at risk during that time category. Percentages are based on the number of participants in the SS_A during each time category.

Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.

Note: Treatment-Emergent Period is the combination of the Evaluation, Maintenance, Down-Titration and Safety Follow-up Period.

Note: SOCs with ≥5% of participants with a TEAE are included regardless of whether any individual PT in the SOC reached 5%.

Data sources: SCS Table S.4.3.1, SCS Table S.4.4.1

5.2.2.1.1.2 単剤療法

EP0100 試験の SS_M で、いずれかの期間（3 ヵ月ごと）で 2 例以上に認められた TEAE を表 5-14 に示した。3 ヵ月ごとの個々の TEAE の発現割合に特定の傾向は認められなかった。

表 5-14　いずれかの期間（3 ヵ月ごと）で 2 例以上に認められた TEAE（EP0100 試験、SS_M）

MedDRA v23.0 SOC PT	LEV 投与例 N=6					
	3 ヵ月以下 Nrisk=6 n (%) [#]	3 ヵ月超 6 ヵ月以下 Nrisk=5 n (%) [#]	6 ヵ月超 9 ヵ月以下 Nrisk=5 n (%) [#]	9 ヵ月超 12 ヵ月以下 Nrisk=5 n (%) [#]	12 ヵ月超 Nrisk=5 n (%) [#]	全体 Nrisk=6 n (%) [#]
すべての TEAE	5 (83.3) [13]	2 (40.0) [4]	4 (80.0) [9]	5 (100) [8]	5 (100) [16]	6 (100) [50]
感染症および寄生虫症	5 (83.3) [7]	1 (20.0) [3]	3 (60.0) [4]	2 (40.0) [3]	5 (100) [10]	6 (100) [27]
胃腸炎	0	0	0	0	2 (40.0) [2]	2 (33.3) [2]
上咽頭炎	2 (33.3) [2]	1 (20.0) [3]	3 (60.0) [4]	2 (40.0) [2]	4 (80.0) [6]	5 (83.3) [17]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (33.3) [2]	0	2 (40.0) [3]	0	1 (20.0) [2]	4 (66.7) [7]
鼻出血	1 (16.7) [1]	0	0	0	1 (20.0) [2]	2 (33.3) [3]
上気道の炎症	1 (16.7) [1]	0	1 (20.0) [1]	0	0	2 (33.3) [2]
皮膚および皮下組織障害	1 (16.7) [2]	0	0	3 (60.0) [3]	0	3 (50.0) [5]
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (16.7) [1]	0	1 (20.0) [1]	0	1 (20.0) [1]	2 (33.3) [3]
発熱	1 (16.7) [1]	0	1 (20.0) [1]	0	1 (20.0) [1]	2 (33.3) [3]
臨床検査	0	0	0	0	2 (40.0) [3]	2 (33.3) [3]
神経系障害	1 (16.7) [1]	0	0	1 (20.0) [1]	0	2 (33.3) [2]

LEV：レベチラセタム、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語、SOC：器官別大分類、SS_M：単剤療法の安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象

Note: n=number of participants reporting at least 1 TEAE in that category. Nrisk=number of participants at risk during that time category. Percentages are based on the number of participants in the SS_M during each time category.

Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.

Note: Treatment-Emergent Period is the combination of the Evaluation, Maintenance, Down-Titration, and Safety Follow-up Periods.

Note: SOCs with at least 2 participants with a TEAE are included regardless of whether any individual PT in the SOC reached at least 2 participants.

Data sources: SCS Table S.4.3.2, SCS Table S.4.4.2

5.2.2.1.2 N01148 試験

N01148 試験で認められた、3 ヵ月ごとの各期間のいずれかの発現割合が 5%以上の TEAE の概要を表 5-15 に示した。すべての TEAE の発現割合は治験薬の投与開始後 3 ヵ月間で最も高く、その後は 3 ヵ月ごとに低下した。各 PT も同様の傾向を示した。3 ヵ月ごとの個々の TEAE の発現割合に、その他の傾向は認められなかった。

表 5-15　いずれかの期間（3 ヵ月ごと）で発現割合が 5%以上であった TEAE（N01148 試験、ITT 集団）

MedDRA v23.0 SOC PT	LEV 投与例 N=152					
	3 ヵ月以下 Nrisk=152 n (%) [#]	3 ヵ月超 6 ヵ月以下 Nrisk=136 n (%) [#]	6 ヵ月超 9 ヵ月以下 Nrisk=116 n (%) [#]	9 ヵ月超 12 ヵ月以下 Nrisk=102 n (%) [#]	12 ヵ月超 Nrisk=15 n (%) [#]	全体 Nrisk=152 n (%) [#]
すべての TEAE	131 (86.2) [630]	95 (69.9) [260]	70 (60.3) [187]	42 (41.2) [88]	2 (13.3) [3]	143 (94.1) [1168]
感染症および寄生虫症	89 (58.6) [162]	55 (40.4) [80]	40 (34.5) [54]	22 (21.6) [29]	2 (13.3) [3]	113 (74.3) [328]
気管支炎	8 (5.3) [9]	8 (5.9) [8]	5 (4.3) [5]	2 (2.0) [2]	0	17 (11.2) [24]
耳感染	9 (5.9) [14]	5 (3.7) [6]	3 (2.6) [3]	4 (3.9) [4]	0	16 (10.5) [27]
インフルエンザ	7 (4.6) [10]	3 (2.2) [3]	2 (1.7) [2]	3 (2.9) [3]	0	12 (7.9) [18]
上咽頭炎	17 (11.2) [20]	4 (2.9) [4]	6 (5.2) [9]	3 (2.9) [5]	1 (6.7) [1]	25 (16.4) [39]
中耳炎	11 (7.2) [14]	5 (3.7) [5]	4 (3.4) [4]	2 (2.0) [3]	0	15 (9.9) [26]
咽頭炎	10 (6.6) [12]	3 (2.2) [8]	4 (3.4) [5]	2 (2.0) [2]	0	14 (9.2) [27]
肺炎	7 (4.6) [7]	4 (2.9) [4]	2 (1.7) [2]	0	0	12 (7.9) [13]
鼻炎	7 (4.6) [10]	4 (2.9) [4]	4 (3.4) [5]	1 (1.0) [1]	0	14 (9.2) [20]
扁桃炎	4 (2.6) [4]	3 (2.2) [3]	2 (1.7) [2]	2 (2.0) [2]	0	8 (5.3) [11]
上気道感染	30 (19.7) [38]	12 (8.8) [14]	7 (6.0) [9]	3 (2.9) [3]	1 (6.7) [1]	42 (27.6) [65]
尿路感染	3 (2.0) [3]	3 (2.2) [3]	1 (0.9) [1]	1 (1.0) [1]	1 (6.7) [1]	9 (5.9) [9]
ウイルス感染	6 (3.9) [6]	4 (2.9) [4]	2 (1.7) [3]	0	0	10 (6.6) [13]
胃腸障害	50 (32.9) [84]	22 (16.2) [33]	12 (10.3) [13]	5 (4.9) [5]	0	69 (45.4) [135]
便秘	13 (8.6) [13]	3 (2.2) [6]	2 (1.7) [3]	2 (2.0) [2]	0	18 (11.8) [24]
下痢	16 (10.5) [23]	8 (5.9) [8]	3 (2.6) [3]	1 (1.0) [1]	0	25 (16.4) [35]
嘔吐	22 (14.5) [31]	6 (4.4) [11]	4 (3.4) [4]	1 (1.0) [1]	0	28 (18.4) [47]
一般・全身障害および投与部位の状態	44 (28.9) [58]	20 (14.7) [25]	19 (16.4) [24]	7 (6.9) [7]	0	63 (41.4) [114]
発熱	43 (28.3) [55]	19 (14.0) [23]	17 (14.7) [22]	7 (6.9) [7]	0	60 (39.5) [107]
神経系障害	32 (21.1) [56]	15 (11.0) [20]	10 (8.6) [13]	1 (1.0) [1]	0	51 (33.6) [90]
痙攣発作	14 (9.2) [18]	10 (7.4) [11]	3 (2.6) [3]	0	0	24 (15.8) [32]
傾眠	12 (7.9) [15]	1 (0.7) [1]	3 (2.6) [3]	1 (1.0) [1]	0	16 (10.5) [20]
精神障害	32 (21.1) [38]	9 (6.6) [11]	3 (2.6) [5]	3 (2.9) [5]	0	42 (27.6) [59]
易刺激性	17 (11.2) [18]	3 (2.2) [3]	0	1 (1.0) [3]	0	20 (13.2) [24]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	22 (14.5) [34]	12 (8.8) [16]	9 (7.8) [12]	4 (3.9) [4]	0	37 (24.3) [66]
咳嗽	12 (7.9) [17]	6 (4.4) [7]	4 (3.4) [6]	2 (2.0) [2]	0	22 (14.5) [32]
皮膚および皮下組織障害	14 (9.2) [16]	4 (2.9) [5]	5 (4.3) [6]	6 (5.9) [6]	0	24 (15.8) [33]
発疹	10 (6.6) [10]	3 (2.2) [3]	3 (2.6) [4]	5 (4.9) [5]	0	17 (11.2) [22]
代謝および栄養障害	13 (8.6) [14]	2 (1.5) [2]	2 (1.7) [4]	1 (1.0) [2]	0	18 (11.8) [22]

MedDRA v23.0 **SOC** **PT**	**LEV 投与例** **N=152**					
	3 ヵ月以下 **Nrisk=152** **n (%) [#]**	**3 ヵ月超 6 ヵ月以下** **Nrisk=136** **n (%) [#]**	**6 ヵ月超 9 ヵ月以下** **Nrisk=116** **n (%) [#]**	**9 ヵ月超 12 ヵ月以下** **Nrisk=102** **n (%) [#]**	**12 ヵ月超** **Nrisk=15** **n (%) [#]**	**全体** **Nrisk=152** **n (%) [#]**
食欲減退	13 (8.6) [14]	2 (1.5) [2]	2 (1.7) [4]	1 (1.0) [2]	0	18 (11.8) [22]
傷害、中毒および処置合併症	11 (7.2) [13]	7 (5.1) [8]	1 (0.9) [1]	2 (2.0) [2]	0	15 (9.9) [24]
頭部損傷	6 (3.9) [7]	6 (4.4) [6]	0	1 (1.0) [1]	0	11 (7.2) [14]

ITT：治療を意図した解析、LEV：レベチラセタム、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語、SOC：器官別大分類、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象

Note: n=number of participants reporting at least 1 TEAE in that category. Nrisk=number of participants at risk during that time category. Percentages are based on the number of participants in the ITT Set during each time category.

Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.

Note: Treatment-Emergent Period is the combination of the Up-titration/Conversion Phase, Maintenance Phase, Down-titration/Withdrawal Phase, and Post-treatment Phase.

Note: SOCs with ≥5% of participants with a TEAE are included regardless of whether any individual PT in the SOC reached 5%.

Data sources: SCS Table S 1.3.1, SCS Table S.5.2.1, SCS Table S.5 2.2

5.2.3 死亡

5.2.3.1 EP0100 試験

EP0100 試験では死亡は認められなかった（EP0100 CSR 2nd Interim Section 10.3）。

5.2.3.2 N01009 試験

N01009 試験では死亡は認められなかった（SCS Table S.8.2）。

LEV 群の 1 例が、治験薬投与 2 日目に中等度の間欠性痙攣を発現し、試験の中止後 40 日目に死亡した（N01009 CSR Section 12.3.1.1）。

5.2.3.3 N01148 試験

全体として、死亡に至った TEAE は 3 例（脳浮腫 2 例、閉塞性気道障害 1 例）に認められた。これらの死亡に至った有害事象の治験薬との因果関係は、2 例で「おそらく関連なし」、残り 1 例では「関連なし」と判断された。これらの死亡に至った有害事象の詳細は N01148 CSR Section 12.4.3.1 に示した。

5.2.3.4 N01275 試験

全体として、死亡に至った有害事象は 3 例に 7 件（心停止及び代謝性アシドーシス：1 例、肺炎、腹部敗血症、徐脈及び代謝性アシドーシス：1 例、呼吸不全：1 例）認められた。これらの事象は、いずれも治験薬との因果関係は否定された。これらの死亡に至った有害事象の詳細は N01275 CSR Section 8.3 に示した。

5.2.4 その他の重篤な有害事象

5.2.4.1 EP0100 試験

5.2.4.1.1 併用療法

SS_A の 16 例（50.0%）に重篤な有害事象が認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象（PT）は、点頭てんかん［3 例（9.4%）］並びに気管支炎、RS ウイルス気管支炎及びてんかん［各 2 例（6.3%）］のみであった。

重篤な有害事象の点頭てんかん及びてんかん手術により、SS_A の各 1 例が治験薬の中止に至った。いずれの事象も治験薬との因果関係を否定された。

SS_A の 4 例（12.5%）に因果関係が否定できない重篤な有害事象が認められた。発現した有害事象（PT）は脱水、点頭てんかん、てんかん及び傾眠が各 1 例（3.1%）であった。

5.2.4.1.2 単剤療法

全体で、SS_M の 2 例（33.3%）に重篤な有害事象が認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象（PT）はなかった。

重篤な有害事象の群発発作により、SS_M の 1 例で治験薬の投与が中止された。本事象は治験薬との因果関係を否定された。

SS_M で認められた重篤な有害事象は、すべて治験薬との因果関係を否定された。

5.2.4.2 N01009 試験

N01009 試験で認められた重篤な有害事象を SCS Table S.6.2 に示した。各投与群の 1 例に重篤な有害事象が認められた。PBO 群の 1 例（1.8%）に尿路感染が認められ、LEV 群の 1 例（1.7%）に発熱が認められた。

いずれの重篤な有害事象も治験薬の投与中止に至らず、治験責任医師により治験薬との因果関係を否定された（N01009 CSR Listing 16.2.7.2）。

5.2.4.3 N01148 試験

42 例（27.6%）に重篤な有害事象が発現した。2 例以上に認められた重篤な有害事象（PT）は、痙攣発作［15 例（9.9%）］、肺炎及びてんかん重積状態［各 6 例（3.9%）］、ウイルス感染［5 例（3.3%）］、発熱［4 例（2.6%）］、並びに脳浮腫、誤嚥、誤嚥性肺炎、上気道感染、呼吸障害及び呼吸不全［各 2 例（1.3%）］であった（SCS Table S.6.3）。

5.2.4.4 N01275 試験

4 例（21.1%）に重篤な有害事象が発現した。2 例以上に認められた重篤な有害事象（PT）は、肺炎及び代謝性アシドーシス［各 2 例（10.5%）］であった（SCS Table S.6.4）。

5.2.5 その他の重要な有害事象

5.2.5.1 EP0100 試験

5.2.5.1.1 併用療法

SS_A 全体で、3 例（9.4%）が治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した。PT では点頭てんかん、傾眠及びてんかん手術が各 1 例に認められた。点頭てんかん及びてんかん手術は重篤な有害事象であり、治験薬との因果関係を否定された。一方、傾眠は非重篤であり、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。詳細は EP0100 CSR 2nd Interim Section 10.5.1 に示した。

5.2.5.1.2 単剤療法

SS_M 全体で、1 例（16.7%）が治験薬の投与中止に至った TEAE（群発発作）を発現した。本事象は重篤な有害事象であり、治験薬との因果関係を否定された。詳細は EP0100 CSR 2nd Interim Section 10.5.2 に示した。

5.2.5.2 N01009 試験

全体で、LEV 群の 2 例（3.3%）が治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した。PT では食物嫌悪及び痙攣発作が各 1 例（1.7%）に認められた（SCS Table S.7.2）。

治験責任医師は、食物嫌悪及び痙攣発作（以前は痙攣として報告された）と治験薬との因果関係をそれぞれ「関連あり」及び「おそらく関連あり」と判断した（N01009 CSR Listing 16.2.7:2）。

5.2.5.3 N01148 試験

全体で 10 例（6.6%）が治験薬の投与中止に至った TEAE を発現した。PT では痙攣発作［4 例（2.6%）］、攻撃性［2 例（1.3%）］、並びにてんかん、点頭てんかん、易刺激性及び肺うっ血［各 1 例（0.7%）］が認められた（SCS Table S.7.3）。

5.2.5.4 N01275 試験

全体で 1 例（5.3%）が脳波異常（以前は脳波の相対的活性化として報告された。N01275 CSR Listing 7.5）の TEAE のために治験薬の投与を中止した。

5.2.6 器官系別又は症状別の有害事象解析

生後 1 ヵ月～4 歳未満の被験者集団で、特に考慮すべき TEAE は特定されなかった。

5.2.7 TEAE の全体の要約

5.2.7.1 比較的よくみられる有害事象

全体として、TEAE の発現割合及び種類は、生後 1 ヵ月～4 歳未満の被験者と 4～16 歳の被験者及び国内試験と外国試験で類似していた。生後 1 ヵ月～4 歳未満の被験者を対象とした試験では、LEV が投与された被験者の TEAE の発現割合は、N01009 試験で 55%、EP0100 試験は併用療法で 96.9%、単剤療法で 100%であった。4～16 歳の被験者を対象とした試験では、LEV が投与された被験者の TEAE の発現割合は、N159 試験で 88.1%、N01223 試験で 94.5%であった。

EP0100 試験（生後 1 ヵ月～4 歳未満の日本人被験者）では、SS_A で TEAE が最もよくみられた器官別大分類（SOC）は「感染症および寄生虫症」（68.8%）であり、次いで「神経系障害」（50.0%）であった。最もよくみられた TEAE は上咽頭炎（50.0%）であり、次いで発熱（37.5%）、下痢及び傾眠（各 21.9%）であった。この TEAE プロファイルは、生後 1 ヵ月～4 歳未満の被験者を対象とした他の試験（N01009 試験、N01148 試験、N01275 試験）と類似していた。

4～16 歳の被験者を対象とした試験では、TEAE の発現割合が高かった SOC には「感染症および寄生虫症」及び「神経系障害」（N01223 試験、N159 試験）、並びに「胃腸障害」（N01223 試験）及び「精神障害」（N159 試験）が含まれ、生後 1 ヵ月～4 歳未満の被験者を対象とした試験と類似していた。N01223 試験では、最もよくみられた TEAE は上咽頭炎であり、次いで傾眠及び上気道感染であった。N159 試験では、最もよくみられた TEAE は上気道感染であり、次いで嘔吐、頭痛及び傾眠であった（Module 2.7.4 Section 2.1.2.2）。

EP0100 試験及び N01148 試験では、3 ヵ月ごとの TEAE の発現割合を解析した。N01148 試験では、おおむね TEAE の発現割合は治験薬の投与後に高く、経時的に減少した。その他には、EP0100 試験及び N01148 試験のいずれでも、3 ヵ月ごとの個々の PT の発現割合に特定の傾向は認められなかった。

5.2.7.2 重篤な有害事象

LEV が投与された生後 1 ヵ月～4 歳未満の被験者での重篤な有害事象の発現割合は、1.7%（N01009 試験）～43.8%（EP0100 試験、SS_A）であった。LEV が投与された 4～16 歳の被験者で

の重篤な有害事象の発現割合は、4.1%（N01223 試験）～7.9%（N159 試験）であった（Module 2.7.4 Section 2.1.5.2）。

EP0100 試験（生後 1 ヵ月～4 歳未満の日本人被験者）では、SS_A 全体で 16 例が重篤な有害事象を発現した。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、点頭てんかん（9.4%）並びに気管支炎、RS ウイルス気管支炎及びてんかん（各 6.3%）であった。重篤な有害事象のうち、点頭てんかん及びてんかん手術（各 1 例）が治験薬の投与中止に至った。これらの治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は、いずれも治験薬との因果関係を否定された。SS_A では、計 4 例（12.5%）が治験薬との因果関係が否定できないと判断された重篤な有害事象を発現した。SS_M では、計 2 例（33.3%）が重篤な有害事象を発現した。SS_M で 2 例以上に発現した重篤な有害事象はなかった。1 例の重篤な群発発作が治験薬の投与中止に至った。この群発発作は治験薬との因果関係を否定された。SS_M では、治験薬との因果関係が否定できないと判断された重篤な有害事象は報告されなかった。

N01148 試験及び N01275 試験（いずれも生後 1 ヵ月～4 歳未満の被験者）で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、N01148 試験では痙攣発作（9.9%）、肺炎及びてんかん重積状態（各 3.9%）、ウイルス感染（3.3%）、並びに発熱（2.6%）、脳浮腫、誤嚥、誤嚥性肺炎、上気道感染、呼吸障害及び呼吸不全（各 1.3%）であり、N01275 試験では肺炎及び代謝性アシドーシス（各 10.5%）であった。

プラセボ対照試験の N01009 試験では、重篤な有害事象の発現割合は LEV 群と PBO 群で類似していた。PBO 群の 1 例（1.8%）で尿路感染、LEV 群の 1 例（1.7%）で発熱がそれぞれ認められた。

生後 1 ヵ月～4 歳未満の被験者を対象とした 4 試験を通じて、LEV が投与された 269 例のうち 6 例［N01148 試験：3 例（2.0%）、N01275 試験：3 例（15.8%）］の重篤な有害事象が死亡に至った。

5.2.7.3 治験薬の投与中止に至った有害事象

有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者の割合は、すべての試験で低かった。LEV が投与された生後 1 ヵ月～4 歳未満の被験者では、TEAE により治験薬の投与を中止した被験者の割合は、3.3%（N01009 試験）～16.7%（EP0100 試験、SS_M）であった。プラセボ対照試験の N01009 試験（生後 1 ヵ月～4 歳未満の被験者）では、TEAE により治験薬の投与を中止した被験者の割合は LEV 群で 3.3%、PBO 群で 0%であった。

5.2.7.4 結論

結論として、生後 1 ヵ月～4 歳未満の被験者を対象とした国内試験で認められた TEAE プロファイルは、同年齢の外国人被験者並びに以前の申請で報告された 4 歳超の外国人及び日本人被験者で認められた TEAE プロファイルと一貫していた。加えて、3 ヵ月ごとの TEAE 解析及び PBO 群との比較で、臨床的に意味のあるパターン及び新たな安全性の懸念は認められなかった。

5.3 臨床検査値の評価

5.3.1 EP0100 試験

SS_A 及び SS_M のいずれでも、血液学的検査値又は血液生化学検査値のベースラインからの平均変化量に、一貫した変動又は臨床的に意味のある変動は認められなかった。UCB 社が作成した基準（PCS 基準）による血液学的検査値異常又は血液生化学検査値異常への変動は、SS_M の 50.0%でアルカリホスファターゼが「高値」に変動したことを除いて、ほとんどの被験者で認められなかった。

SS_A 及び SS_M のいずれでも、薬物性肝障害の基準に該当した被験者は認められなかった。

SS_A 及び SS_M のいずれでも、血液学的検査値異常に関連する TEAE は報告されなかった。

SS_A で報告された血液生化学検査値に関連する TEAE は、高ナトリウム血症及び高アルカリホスファターゼ血症（各 1 例、3.1%）のみであった。血液生化学検査値に関連する重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。TEAE として報告された高ナトリウム血症は治験薬との因果関係は否定できないと判断され、高アルカリホスファターゼ血症は治験薬との因果関係が否定された。

SS_M では、血液生化学検査値に関連する TEAE はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 1 例（16.7%）に報告された。血液生化学検査値に関連する重篤な有害事象、治験薬との因果関係が否定できない TEAE 又は治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

5.3.2 N01009 試験

血液学的検査値又は血液生化学検査値（平均値）に、ベースラインからの臨床的に意味のある変動は認められなかった。PCS 基準による血液学的検査値又は血液生化学検査値の異常の発現割合は低く、明らかな傾向は認められなかった。

N01009 試験では、臨床検査値に関連する TEAE は、LEV 群でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び血小板数増加が各 1 例（1.7%）に報告された。PBO 群ではこれらの PT は報告されなかった（SCS Table S.3.2.1）。

5.3.3 N01148 試験

血液学的検査値又は血液生化学検査値（平均値）に、ベースラインからの臨床的に意味のある変動は認められなかった。PCS 基準による血液学的検査値又は血液生化学検査値の異常値が認められた被験者は少なかった。報告された PCS 基準による異常値の件数及び種類から、LEV 投与による影響は認められなかった。

N01148 試験では、臨床検査値に関連する TEAE は、貧血［6 例（3.9%）］、低ナトリウム血症［3 例（2.0%）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び好中球減少症［各 2 例（1.3%）］、並びに好酸球増加症、血小板減少症、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、肝酵素上昇、血小板数減少、トランスアミナーゼ上昇、白血球数減少［各 1 例（0.7%）］が認められた（SCS Table S.3.3.1）。

5.3.4 N01275 試験

血液学的検査値又は臨床的な血液生化学検査値に、ベースラインからの臨床的に意味のある変動は認められなかった。平均値又は個々の被験者の解析結果について、年齢グループで異なる傾向は認められなかった。

臨床検査値に関連する TEAE は、代謝性アシドーシス［2 例（10.5%）］のみ報告された（SCS Table S.3.4.1）。

5.3.5 臨床検査値評価の全体の要約

臨床検査値に対する LEV 投与の一貫した影響又は臨床的に意味のある影響のエビデンスは認められなかった。したがって、これらの結果は、生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児患者の部分発作に対する LEV 治療の安全性を裏付けるものであった。

5.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

体重及び身長の評価は別途 5.4.3 項に記載する。

5.4.1 バイタルサイン（生後 1 ヵ月～4 歳未満）

5.4.1.1 EP0100 試験

全体として、SS_A 及び SS_M のいずれでも、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、及び体温の経時的な平均変化量に、ベースラインからの一貫した傾向は認められなかった。PCS 基準によるバイタルサインの異常は、SS_M の 66.7%で認められた拡張期血圧低下を除き、ほとんどの被験者で認められなかった。

バイタルサインに関連する TEAE は、SS_A で血圧上昇が 1 例（3.1%）に 2 件報告された。2 件のうち 1 件は重篤な有害事象と判断されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、治験薬の投与中止には至らなかった。

SS_M では、バイタルサインに関連する TEAE は報告されなかった。

5.4.1.2 N01009 試験

バイタルサインの平均値に、ベースラインからの臨床的に意味のある変動は認められなかった。

その他のバイタルサインでは、PCS 基準による異常値が認められた被験者数は、投与群間で意味のある違いは認められなかった。

LEV 群及び PBO 群のいずれでも、バイタルサインに関連する TEAE は報告されなかった（SCS Table S.3.2.1）。

5.4.1.3 N01148 試験

収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、呼吸数及び体温の平均値及び標準偏差に、ベースラインからの臨床的に意味のある変動は認められなかった。

PCS 基準によるバイタルサインの異常値の件数及び種類から、LEV 投与による影響は示唆されなかった。

バイタルサインに関連する TEAE は報告されなかった（SCS Table S.3.3.1）。

5.4.1.4 N01275 試験

バイタルサインの解析で、臨床的に意味のある所見は認められなかった。

バイタルサインに関連する TEAE は、低血圧のみが 2 例（10.5%）で報告された（SCS Table S.3.4.1）。

5.4.2 12 誘導心電図の結果

5.4.2.1 EP0100 試験

SS_A 及び SS_M のいずれでも、心電図所見に一貫した傾向又は臨床的に意味のある傾向は認められなかった。PCS 基準による心電図所見の変動は、ほとんどの被験者で認められなかった。SS_A 及び SS_M のいずれでも、すべての来院を通じて、ベースライン「臨床的に重要ではない」からベースライン以降に「臨床的に重要である」に変動した被験者は認められなかった。

SS_A で報告された心電図に関連する TEAE は、心室性期外収縮 1 件のみであった。本事象は非重篤であり、治験薬との因果関係は否定され、治験薬の投与中止には至らなかった。

SS_M では、心電図に関連する TEAE は認められなかった。

5.4.2.2 N01009 試験

N01009 試験では、心電図はスクリーニング時のみ評価した（N01009 CSR Section 9.5.1）。

5.4.2.3 N01148 試験

心電図項目の平均値に、臨床的に意味のあるベースラインからの変動は認められなかった。報告された PCS 基準による心電図異常の発現割合は低く、特定の傾向は認められなかった。

N01148 試験では、心電図に関連する TEAE は、左室肥大及び徐脈が各 1 例（0.7%）で報告された（SCS Table S.3.3.1）。

5.4.2.4 N01275 試験

心電図解析で、臨床的に意味のある所見は認められなかった。

心電図所見に関連する TEAE は、徐脈が 2 例（10.5%）に、心電図 QT 延長が 1 例（5.3%）に認められた（SCS Table S.3.4.1）。

5.4.3 体重及び身長

5.4.3.1 EP0100 試験

SS_A 及び SS_M のいずれでも、体重及び身長の平均値はおおむね経時的に増加した（EP0100 CSR 2nd Interim Section 10.8.3）。

SS_A 全体で、PCS 基準による体重の異常値として、体重低値が 9 例（30.0%）、体重高値が 3 例（10.0%）に認められた。PCS 基準による体重の異常値に、経時的な傾向は認められなかった。

SS_M 全体では、PCS 基準による体重の異常値として、体重低値が 1 例（16.7%）に認められた。PCS 基準による体重の異常値に、経時的な傾向は認められなかった。

SS_A 及び SS_M のいずれでも、体重及び身長に関連する TEAE は報告されなかった（EP0100 CSR 2nd Interim Table 11.2.1、EP0100 CSR 2nd Interim Table 11.2.2）。

5.4.3.2 N01009 試験

バイタルサインの各項目にベースラインからの臨床的に意味のある変動は認められず、その中に体重の平均値も含まれた（N01009 CSR Section 12.5）。

PCS 基準による体重の低値は、PBO 群 13 例（23.2%）及び LEV 群 16 例（26.7%）に認められた。しかし、これらの被験者の体重はベースラインの体重と同程度であった。

LEV 群では、体重に関連する TEAE は体重増加が 1 例（1.7%）に報告されたのみであった。この PT は PBO 群では報告されなかった（SCS Table S.3.2.1）。

5.4.3.3 N01148 試験

体重の平均値に、臨床的に意味のあるベースラインからの変動は認められなかった（N01148 CSR Section 12.6）。

PCS 基準による体重の異常値は、1 ヵ月～4 歳未満の年齢グループで 4～16 歳の年齢グループより多く認められた。しかし、PCS 基準による体重の異常値の件数及び種類から、LEV 投与による影響は示唆されなかった。

体重に関連する TEAE は、体重減少が 3 例（2.0%）に、過少体重が 1 例（0.7%）に報告された（SCS Table S.3.3.1）。

5.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性のその他の観察項目の全体の要約

バイタルサイン、身体的所見、心電図及びその他の観察項目に対する LEV 投与の一貫した影響又は臨床的に意味のある影響のエビデンスは認められなかった。したがって、これらの結果は、生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児患者の部分発作に対する LEV 治療の安全性を裏付けるものであった。

5.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

5.5.1　内因性要因

5.5.1.1　年齢

5.5.1.1.1　EP0100 試験

SS_A 全体で TEAE が最もよくみられた SOC は「感染症および寄生虫症」［21 例（65.6%）］であり、次いで「神経系障害」［16 例（50.0%）］であった。最もよくみられた TEAE（PT）は上咽頭炎［15 例（46.9%）］であり、次いで発熱［12 例（37.5%）］並びに下痢及び傾眠［各 7 例（21.9%）］であった（5.2.1.1.1 項）。

いずれかの年齢グループで発現割合が 5%以上であった TEAE を年齢グループ別（生後 1～6 ヵ月未満、生後 6 ヵ月～4 歳未満）に表 5-16 に要約した。TEAE の種類及び発現割合は、おおむね類似していた。いずれの年齢グループでも、よくみられた TEAE（PT）には上咽頭炎（生後 1～6 ヵ月未満：37.5%、生後 6 ヵ月～4 歳未満：50.0%）、発熱（生後 1～6 ヵ月未満：37.5%、生後 6 ヵ月～4 歳未満：37.5%）及び傾眠（生後 1～6 ヵ月未満：25.0%、生後 6 ヵ月～4 歳未満：20.8%）が含まれた。なお、てんかん、激越、易刺激性及び下痢は、生後 6 ヵ月～4 歳未満の年齢グループでは認められたが、生後 1～6 ヵ月未満の年齢グループでは報告されなかった。

表 5-16　いずれかの年齢グループで発現割合が 5%以上であった TEAE（EP0100 試験、SS_A）

MedDRA v23.0 SOC PT	LEV 投与例	
	生後 1～6 ヵ月未満 N=8 n (%) [#]	生後 6 ヵ月～4 歳未満 N=24 n (%) [#]
すべての TEAE	8 (100) [68]	23 (95.8) [182]
眼障害		
アレルギー性結膜炎	0	2 (8.3) [3]
胃腸障害		
下痢	0	7 (29.2) [9]
便秘	2 (25.0) [5]	3 (12.5) [3]
嘔吐	1 (12.5) [1]	3 (12.5) [3]
悪心	0	3 (12.5) [3]
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	3 (37.5) [12]	9 (37.5) [32]
免疫系障害		
食物アレルギー	1 (12.5) [1]	1 (4.2) [1]
感染症および寄生虫症		
上咽頭炎	3 (37.5) [15]	12 (50.0) [52]
突発性発疹	2 (25.0) [2]	3 (12.5) [3]
結膜炎	1 (12.5) [2]	3 (12.5) [8]
胃腸炎	2 (25.0) [3]	2 (8.3) [3]
気管支炎	0	3 (12.5) [3]
インフルエンザ	1 (12.5) [1]	2 (8.3) [3]
RS ウイルス感染	1 (12.5) [1]	2 (8.3) [2]
麦粒腫	0	2 (8.3) [4]
中耳炎	1 (12.5) [2]	1 (4.2) [1]
RS ウイルス細気管支炎	0	2 (8.3) [2]
RS ウイルス気管支炎	1 (12.5) [1]	1 (4.2) [2]
上気道感染	1 (12.5) [2]	1 (4.2) [1]
傷害、中毒および処置合併症		
節足動物咬傷	0	2 (8.3) [3]

MedDRA v23.0 SOC PT	LEV 投与例	
	生後 1～6 ヵ月未満 N=8 n (%) [#]	生後 6 ヵ月～4 歳未満 N=24 n (%) [#]
転倒	1 (12.5) [1]	1 (4.2) [1]
皮膚擦過傷	0	2 (8.3) [2]
代謝および栄養障害		
脱水	1 (12.5) [1]	1 (4.2) [1]
神経系障害		
傾眠	2 (25.0) [3]	5 (20.8) [5]
点頭てんかん	2 (25.0) [2]	2 (8.3) [2]
てんかん	0	3 (12.5) [3]
精神障害		
激越	0	2 (8.3) [2]
易刺激性	0	2 (8.3) [2]
生殖系および乳房障害		
亀頭包皮炎	1 (12.5) [1]	1 (4.2) [1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	1 (12.5) [1]	2 (8.3) [6]
上気道の炎症	2 (25.0) [3]	1 (4.2) [2]
皮膚および皮下組織障害		
湿疹	1 (12.5) [3]	5 (20.8) [7]
おむつ皮膚炎	2 (25.0) [5]	2 (8.3) [3]
汗疹	0	2 (8.3) [2]
発疹	0	2 (8.3) [2]

LEV：レベチラセタム、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語、SOC：器官別大分類、SS_A：併用療法の安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within SOC/PT.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: The selection of PTs is based on incidence and cut-off in the total analysis set, not the subgroups.
Note: The Treatment-Emergent Period is the combination of Evaluation, Maintenance, Down-Titration and Safety Follow-Up Periods.
Data source: SCS Table S.4.2.1

全体として、報告された TEAE は、4 歳以上の被験者を対象とした N01223 試験で報告された TEAE と一貫していた。発現割合の低い TEAE では多少の違いが認められたが、臨床的に意味があると判断された違い又は新たな安全性の懸念は認められなかった。

5.5.2　外因性要因

該当なし。

5.5.3　薬物相互作用

in vitro の肝薬物代謝酵素阻害試験の結果に基づき、LEV は、治療用量範囲内の血漿中 LEV 濃度で肝薬物代謝酵素を阻害又は誘導する可能性は低いと考えられる（Module 2.7.2 Section 3.3）。薬物相互作用を検討した臨床試験で、LEV は経口避妊薬（エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル）、ジゴキシン、ワルファリン及びプロベネシドの薬物動態プロファイルに影響を及ぼさず、プロベネシド及びバルプロ酸ナトリウムは LEV の薬物動態プロファイルに影響を及ぼさないことが示された。日本人の成人及び 4 歳以上の小児のてんかん患者を対象とした薬物動態解析で、LEV による併用療法は他の抗てんかん薬の薬物動態プロファイルに影響を及ぼさないことが示された。日本人の 4 歳以上の小児及び成人てんかん患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果、酵素誘導性抗てんかん薬により、LEV のみかけのクリアランスが約 20%増加することが示唆され

た。これらの所見は臨床的に意味がある変化ではないと判断された。したがって用量調整は不要と考えられる。

5.5.4 妊娠及び授乳時の使用

該当なし。

5.5.5 過量投与

LEV の過量投与に関する現時点の情報は、本邦の添付文書の 13 項に示されている。

5.5.6 薬物乱用

該当なし。

5.5.7 離脱症状及び反跳現象

該当なし。

5.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

該当なし。

5.5.9 自殺傾向

複数の適応症を有する抗てんかん薬の治療を受けた患者で、自殺念慮及び自殺行為が報告されている。抗てんかん薬の無作為化プラセボ対照比較試験のメタアナリシスでも、自殺念慮及び自殺行為のリスクのわずかな増加がみられた。自殺に関する現時点の LEV の製品情報は、本邦の添付文書の 8.3 項及び 8.4 項に示されている。

EP0100 試験では、SS_M の 2 例が年齢 6 歳に達していたため、コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）を用いて自殺傾向を評価した。いずれの被験者とも、C-SSRS のいずれの設問に対しても自殺傾向を示さなかった。

生後 1 ヵ月～4 歳未満の被験者で、現時点の添付文書に記載された情報を超える安全性上の懸念は特定されなかった。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 生後 1 ヵ月～4 歳未満のてんかん患者の部分発作に対するレベチラセタムによる治療のベネフィット

- てんかんは小児も含めて医薬品のベネフィット/リスク比が依然として課題となっている疾患である。日本人の生後 1 ヵ月～4 歳未満のてんかん患者における LEV の治療上のベネフィットは、EP0100 試験の結果からも肯定的なデータが示されており、外国の試験である N01009 試験、及びその非盲検継続投与試験である N01148 試験からも LEV の有効性を支持するデー

タが得られている。また、日本人の生後 1 ヵ月～4 歳未満のてんかん患者における LEV の治療上のベネフィットは、成人及び年長の小児（4～16 歳未満）での使用経験に基づいて予測され、この予測される治療上のベネフィットは十分なものであり、妥当な仮定に基づいて補完されている。そのため、生後 1 ヵ月～4 歳未満の日本人てんかん患者の部分発作に対する LEV の治療上のベネフィットは、薬物動態プロファイル及び安全性が確立されている日本人の小児患者（4～16 歳未満）と同様であると考えられる。

- 剤形は、小児における薬剤の送達において重要である。LEV では、既に適切な製剤（ドライシロップや静注用注射剤等）を利用することができるので、患者の状況に応じて最適な投与が可能である。
- LEV の有効性は成人及び小児（4～16 歳未満）で認められていることから、曝露量が同程度であれば、日本人の生後 1 ヵ月～4 歳未満のてんかん患者の部分発作においても同様の効果を得られることが期待できる。
- 生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児における LEV の安全性プロファイルは良好で、成人及び年長の小児で確立されている安全性プロファイルと一致しており、認知や発達への影響は認められなかった。
- 生後 6 ヵ月～4 歳未満の小児に対する推奨用量の範囲は 20～60mg/kg/日（4 歳以上の小児と同じ用量範囲、成人における 1000～3000mg/kg/日の曝露量に相当）であり、生後 1～6 ヵ月未満の小児に対する推奨用量の範囲は 14～42mg/kg/日（4 歳以上の小児の投与量の 70%）であることが示された。
- 生後 1 ヵ月～4 歳未満の日本人小児てんかん患者の部分発作の治療において、LEV は価値のある抗てんかん薬であると考えられる。

6.2 生後 1 ヵ月～4 歳未満のてんかん患者の部分発作に対するレベチラセタムによる治療のリスク

全体として、生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児患者での LEV の安全性プロファイルは、成人及び年長の小児患者（4～16 歳未満）の部分発作に対する LEV による治療で報告されている安全性プロファイルと同様である。成人集団で特徴づけられたリスクは、小児集団にも適用することが可能である。なお、以下に小児集団に特有なリスクを示す。

部分発作を有する小児の臨床試験の被験者において高頻度に報告された事象は、感染に関連する障害、神経系障害、胃腸障害、皮膚および皮下組織障害であり、発現割合は LEV 投与開始後 3 ヵ月間で最も高かった。これらの事象の大半は重症度が軽度又は中等度であり、重篤なものではなく、治験薬の投与中止に至るものではなかった。

6.3 ベネフィット・リスク評価

成人及び小児集団の両方にとって重要なリスクは、コントロール不良の発作と関連している。発作を繰り返すと脳に非可逆的な障害を生じることがある。てんかんによる突然の予期せぬ死亡、てんかん重積状態、発作による危険な転倒、意識消失等、生命を脅かす事象が起こりうる。小児てんかん患者における更なるリスクは、継続する発作及び行動障害による発達中の脳での認知障害の発症である。

小児集団における部分発作に対する治療の選択肢は、一般的に同じ障害を有する成人に対する治療の選択肢に準じている。臨床経験から、小児は従来の抗てんかん薬の投与により成人と同等の結果が得られる可能性があることが検証されている。これらの選択肢にも関わらず、小児患者の25%超は、現在入手可能な抗てんかん薬では発作のコントロールが不十分、又は重い副作用を発現している（Hadjiloizou and Bourgeois, 2007）。したがって、この小児集団では依然としてベネフィット・リスクプロファイルが良好で強力な抗てんかん薬が必要とされている。

4歳以上のてんかん患者の部分発作に対する治療における併用療法の適応を有するLEVは、生後1ヵ月～4歳未満の小児患者に対してもベネフィット・リスクバランスが良好であることから、本申請では部分発作に対する治療のための併用療法及び単剤療法としてLEVの使用を生後1ヵ月～4歳未満の小児患者に適応を拡大する。

7. 参考文献

Abou-Khalil BW. Update on Antiepileptic Drugs 2019. Continuum (Minneap, Minn). 2019;25(2):508-36.

Akamatsu N, Tanaka A. Epilepsy epidemiology. Epilepsy. 2020; 14;1:7-10 (in Japanese).

Baker GA, Jacoby A, Buck D, et al. Quality of life of people with epilepsy: a European study. Epilepsia. 1997;38(3):353-62.

Beghi E, Giussani G, Sander JW. The natural history and prognosis of epilepsy. Epileptic Disord. 2015;17(3):243-53.

Berg AT, Loddenkemper T, Baca CB. Diagnostic delays in children with early onset epilepsy: Impact, reasons, and opportunities to improve care. Epilepsia. 2014;55(1):123-32.

Ficker DM. Sudden unexplained death and injury in epilepsy. Epilepsia. 2000;41 Suppl 2:S7-S12.

Fujiwara T. Commission on Treatment Guidelines of the Japan Epilepsy Society. Report from Commission on Treatment Guidelines of the Japan Epilepsy Society. Guidelines for Epilepsy Pharmacotherapy with New Antiepileptic Drugs. Journal of the Japan Epilepsy Society. 2010;28(1):48-65.

Gaitatzis A, Sander JW. The mortality of epilepsy revisited. Epileptic Disord. 2004;6:3-13.

Glauser TA, Ayala R, Elterman RD, et al. On behalf of the N159 Study Group. Double-blind placebo-controlled trial of adjunctive levetiracetam in pediatric partial seizures. Neurology. 2006;66:1654-60.

Hadjiloizou SM, Bourgeois BF. Antiepileptic drug treatment in children. Expert Rev Neurother. 2007;7:179-93.

Inoue Y. Commission on Treatment Guidelines of the Japan Epilepsy Society. Report from Commission on Treatment Guidelines of the Japan Epilepsy Society. Guidelines for drug therapy in adult patients with epilepsy. J Japan Epilepsy Society. 2005;23:249-53.

Institute of Medicine. Epilepsy across the spectrum: promoting health and understanding. Washington, DC: The National Academies Press; 2012.

Japan Epilepsy Society. Treatment in children and adolescents (Chapter 4). Epilepsy Pharmacotherapy with New Antiepileptic Drugs. Japanese Society of Neurology. 2018 (in Japanese).

Kwan P, Brodie MJ. Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. Lancet. 2001;357:216-22.

Lin JJ, Mula M, Hermann BP. Uncovering the neurobehavioural comorbidities of epilepsy over the lifespan. Lancet. 2012;380:1180-92.

Ministry of Health, Labour and Welfare, Patient Survey, 2011.

Pellock JM. Defining the problem: psychiatric and behavioral comorbidity in children and adolescents with epilepsy. Epilepsy Behav. 2004a;5 Suppl 3:S3-9.

Pellock JM. Understanding co-morbidities affecting children with epilepsy. Neurology. 2004b;9;62(5 Suppl 2):S17-23.

Perucca E. Established antiepileptic drugs. Baillière's Clin Neurol. 1996;5:693-722.

Rantanen K, Nieminen P, Eriksson K. Neurocognitive functioning of preschool children with uncomplicated epilepsy. J Neuropsychol. 2010;4(Pt 1):71-87.

Russ SA, Larson K, Halfon N. A national profile of childhood epilepsy and seizure disorder. Pediatrics. 2012;129(2):256-64.

Sander JW. New drugs for epilepsy. Curr Opin Neurol. 1998;11:141-8.

Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia. 2017;58(4):512-21.

Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, et al. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. Epilepsia. 2011;52:2-26.

Ueda Y. A new era of anti-epileptic drug (AED): expectation for a new-type medicine and combination therapy with existing AED. Nihon Yakurigaku Zasshi. 2007;129:116-8.