目次

1. 背景及び概観 6
1.1 臨床的有効性の背景 6
1.1.1 作用機序 6
1.1.2 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 LEV の投与 7
1.2 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 LEV の臨床試験 7
1.2.1 EP0100 試験の概観 9
1.2.1.1 試験デザイン 9
1.2.1.2 治験薬の投与量及び投与方法 10
1.2.1.3 有効性の評価項目 10
1.2.1.4 解析方法 11
1.2.2 N01009 試験の概観 12
1.2.2.1 試験デザイン 12
1.2.2.2 治験薬の投与量及び投与方法 13
1.2.2.3 有効性の評価項目 13
1.2.2.4 解析方法 14
1.2.3 N01148 試験の概観 15
1.2.3.1 試験デザイン 15
1.2.3.2 治験薬の投与量及び投与方法 15
1.2.3.3 有効性の評価項目 15
1.2.3.4 解析方法 15
1.3 4～16 歳のてんかん患者の部分発作に対する LEV の臨床試験 16
1.3.1 有効性評価に用いた試験デザインの概要 16
1.3.1.1 国内 N01223 試験の第 1 期、外国 N159 試験 16
1.3.1.2 国内 N01223 試験の第 2 期（5.3.5.2.1、5.3.5.2.2：評価資料） 18
1.3.2 対象患者 18
1.3.2.1 国内 N01223 試験の第 1 期、外国 N159 試験 18
1.3.2.2 国内 N01223 試験の第 2 期 18
1.3.3 有効性の評価項目 18
1.3.3.1 国内 N01223 試験の第 1 期、外国 N159 試験 18
1.3.3.2 国内 N01223 試験の第 2 期 19
1.3.4 解析方法 19
1.3.4.1 有効性の解析対象集団 19
1.3.4.2 各評価項目の解析方法 20
2. 個々の試験結果の要約 21
2.1 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 LEV の臨床試験 21
2.1.1 EP0100 試験 21
2.1.1.1 被験者の内訳 21
2.1.1.2 被験者の人口統計学的及びその他の特性 21
2.1.1.3 有効性の結果 21
2.1.2 N01009 試験 24
2.1.2.1 被験者の内訳 24
2.1.2.2 人口統計学的及びその他の特性 24

2.1.2.3 有効性の結果 24
2.1.3 N01148 試験 27
2.1.3.1 被験者の内訳 27
2.1.3.2 被験者の人口統計学的及びその他の特性 27
2.1.3.3 有効性の結果 28
2.2 4～16 歳未満のてんかん患者の部分発作に対する LEV の臨床試験 31
2.2.1 N01223 試験 31
2.2.1.1 第 1 期（有効性の検証） 31
2.2.1.2 第 2 期（長期投与時の安全性及び有効性の検討） 32
2.2.2 N159 試験 32
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 33
3.1 国内 N01223 試験と外国 N159 試験の有効性の類似性 33
3.1.1 試験対象集団 33
3.1.1.1 被験者の内訳 33
3.1.1.2 被験者の人口統計学的及びその他の特性 34
3.1.1.3 試験対象集団のまとめ 36
3.1.2 全有効性試験の結果の比較検討 36
3.1.2.1 週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率（増量期間+評価期間） 36
3.1.2.2 50%レスポンダーレート（増量期間+評価期間） 37
3.1.2.3 部分発作消失被験者の割合（増量期間+評価期間） 38
3.1.3 まとめ 38
3.2 全有効性試験の結果の比較 38
3.2.1 LEV の有効性が EP0100 試験から得られなかった理由について 38
3.2.1.1 国内 EP0100 試験と外国 N01009 試験の人口統計学的及び疾患のベースライン特性の比較 38
3.2.1.2 年齢グループ別の有効性の違い 42
3.2.1.3 低年齢の被験者の発作型について 44
3.2.1.4 国内 EP0100 試験の中止割合が他の小児を対象とした臨床試験と比較して高くなった理由 45
3.2.1.5 検出力 48
3.2.1.6 被験者数 48
3.2.1.7 非盲検試験 48
3.2.1.8 プラセボ対照比較デザイン 48
3.2.1.9 発作回数の確認方法（ビデオ EEG、患者日誌） 48
3.2.1.10 Week 6 で効果が低かった被験者（閾値以下被験者）の特性 50
3.2.1.11 その他の追加解析 52
3.2.1.12 結論 52
3.2.2 LEV の有効性に対する主張 52
3.3 部分集団における結果の比較 54
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 54
4.1 経口投与での用法・用量の妥当性 54
4.2 静脈内投与での用法・用量の妥当性 55
5. 効果の持続、耐薬性 55
5.1 EP0100 試験：第 1 期・第 2 期併合期間 55

5.1.1 副次評価項目 55
5.1.1.1 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 55
5.1.1.2 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（6 段階に分類） 57
5.1.2 結論 58
5.2 N01148 試験 59
6. 付録 59
6.1 医薬品規制調和国際会議（ICH）-E11（R1）ガイドラインに対する説明 59
6.1.1 参照集団と小児集団の間に共通する疾患の病態生理学、自然経過並びに疾患経過が類似していることを支持するエビデンスは何か 59
6.1.2 参照集団における有効性のエビデンスの強さはどのようなものか 59
6.1.3 参照集団において、小児集団でも意義のあるバイオマーカー又は代替エンドポイントがあるか 60
6.1.4 参照集団と対象集団との間で曝露-反応関係が類似していることを支持するエビデンスは何か 60
6.1.5 既存のデータ（例：臨床試験若しくは観察研究データ、公表文献）に伴う不確実性及び/又は限界は何か、また、小児集団に関してどのような不確実性が残っているか 60
6.1.6 不確実性が残る場合、外挿のアプローチの許容可能性を判断できるようにするためには、どのような追加情報［例：Modeling and Simulation（M&S）、動物、成人又は他の小児サブグループにおける試験から得られる情報）を取得すべきか 61
6.2 医薬品規制調和国際会議（ICH）- E5 付録 D「ガイドラインに対する説明 61
6.3 海外 N01009 試験/N01148 試験を LEV の有効性評価に含める妥当性 62

表

表 1-1 生後 1 ヵ月～4 歳未満のてんかん患者を対象とした LEV の臨床的有効性試験の要約 8
表 1-2 有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目 （国内 N01223 試験の第 1 期、外国 N159 試験） 19
表 1-3 有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目（国内 N01223 試験の第 2 期） 19
表 2-1 Visit 6（Analysis Visit 3）における部分発作回数のベースラインからの減少率 （EP0100 試験、FAS_A） 21
表 2-2 Visit 4（Analysis Visit 1）及び Visit 5（Analysis Visit 2）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 （EP0100 試験、FAS_A） 23
表 2-3 観察期間及び維持期間における週あたりの部分発作回数（N01148 試験、ITT 集団） 28
表 2-4 部分発作に対する反応性が認められた被験者（レスポンダー）の割合 （N01148 試験、ITT 集団：生後 1 ヵ月～4 歳未満の年齢グループ） 29
表 3-1 被験者の内訳（国内 N01223 試験の第 1 期、外国 N159 試験） 33
表 3-2 人口統計学的特性（国内 N01223 試験の第 1 期、外国 N159 試験） 34
表 3-3 疾患の特性（国内 N01223 試験の第 1 期、外国 N159 試験） 35
表 3-4 併用抗てんかん薬（国内 N01223 試験の第 1 期、外国 N159 試験） 36
表 3-5 週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率（増量期間+評価期間） （国内 N01223 試験の第 1 期、外国 N159 試験） 37
表 3-6 50%レスポンダーレート（増量期間+評価期間） （国内 N01223 試験の第 1 期、外国 N159 試験） 38

表 3-7 人口統計学的特性（国内 EP0100 試験：SS_A、外国 N01009 試験：ITT 集団）.....39
表 3-8 てんかんの診断（国内 EP0100 試験：SS_A、外国 N01009 試験：ITT 集団）.....39
表 3-9 ILAE 発作分類による既往 （国内 EP0100 試験：SS_A、外国 N01009 試験：ITT 集団）.....40
表 3-10 過去の発作回数（国内 EP0100 試験：SS_A、外国 N01009 試験：ITT 集団）.....40
表 3-11 10%以上の被験者に認められた既往歴 （国内 EP0100 試験：SS_A、外国 N01009 試験：ITT 集団）.....40
表 3-12 10%以上の被験者に認められた現病歴 （国内 EP0100 試験：SS_A、外国 N01009 試験：ITT 集団）.....40
表 3-13 10%以上の被験者で過去に使用された抗てんかん薬 （国内 EP0100 試験：SS_A、外国 N01009 試験：ITT 集団）.....41
表 3-14 10%以上の被験者で併用された抗てんかん薬 （国内 EP0100 試験：SS_A、外国 N01009 試験：ITT 集団）.....41
表 3-15 年齢グループ別の 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 （第 1 期）（EP0100 試験、FAS_A）.....42
表 3-16 年齢グループ別の 50%レスポンダーレート（評価期間） （N01009 試験、mITT 集団）.....42
表 3-17 年齢グループ別の週あたりの部分発作回数及び部分発作回数のベースラインからの減少率（第 1 期、治療期間）（N01223 試験、FAS）.....43
表 3-18 年齢グループ別の 50%レスポンスレート（治療期間）（N159 試験、ITT 集団）.....43
表 3-19 ベースラインにおける週あたりの部分発作回数 （EP0100 試験、N01223 試験）.....45
表 3-20 閾値以下症例における部分発作回数減少率（%）.....51
表 5-1 Analysis Visit ごとの発作回数のベースラインからの減少率（EP0100 試験、FAS_A）.....56
表 5-2 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（6 段階に分類）（EP0100 試験、FAS_A）.....57
表 6-1 LEV に関する民族的要因の影響度の評価.....61

図

図 1-1 試験デザインの概要（国内 N01223 試験の第 1 期、外国 N159 試験）.....17
図 2-1 維持投与期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（中央値）の推移（N01148 試験、ITT 集団：生後 1 ヵ月～4 歳未満の年齢グループ）.....29
図 3-1 ベースラインでの部分発作回数に対する主要評価項目：Week 6 での部分発作回数減少率のプロット（EP0100 試験）.....46
図 3-2 ベースラインでの部分発作回数に対する主要評価項目：Week 14 までの減少率のプロット（N01223 試験、LOCF）.....46
図 3-3 試験参加期間の Kaplan-Meier プロットの試験間比較 ［EP0100 試験（FAS）及び N01223 試験（FAS）］.....47

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容	
CL/F	Apparent total body clearance	みかけの全身クリアランス
CRC	Crinical Research Coordinator	治験コーディネーター
CSR	Crinical Study Report	治験総括報告書
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
DRC	Daily record card	患者日誌
EEG	Electroencephalogram	脳波
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FAS_A	Full Analysis Set (adjunctive therapy)	併用療法の最大の解析対象集団
FAS_M	Full Analysis Set (monotherapy)	単剤療法の最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
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
Ka	Absorption rate constant	吸収速度定数
LEV	Levetiracetam	レベチラセタム
mITT	Modified ITT	-
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像
M&S	Modeling and Simulation	モデリングとシミュレーション
PBO	Placebo	プラセボ
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
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
Q1	First Quartile	第 1 四分位点
Q3	Third Quartile	第 3 四分位点
SFPW	Seizure frequency per week	週あたりの発作回数
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
SV2A	Synaptic vesicle protein 2A	シナプス小胞にあるタンパク質
V/F	Apparent volume of distribution	みかけの分布容積

1. 背景及び概観

1.1 臨床的有効性の背景

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（CSR）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。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。

本開発プログラムの目的は、本邦での LEV の適応を生後 1 ヵ月から 4 歳未満の患者に拡大することである。

1.1.1 作用機序

LEV の作用機序はまだ完全には解明されていないが、他の抗てんかん薬の作用機序とは異なる。*in vitro* 及び *in vivo* の研究からは、LEV が正常なニューロン特性及び正常なシナプス伝達を変化させないことが示されている。

in vitro の研究では、LEV は N 型 Ca^{2+}電流の部分的な抑制及び神経細胞内からの Ca^{2+}放出を減少させることにより、神経細胞内の Ca^{2+}レベルに作用することが示されている。また、亜鉛及びβカルボリンによって誘発された Gamma-amino butyric acid（GABA）電流及びグリシン電流の減少を部分的に逆転させた。更に、LEV は齧歯類の脳組織の特異的部位に結合することが *in vitro* の研究で明らかとなっている。この結合部位はシナプス小胞にあるタンパク質［Synaptic vesicle protein 2A（SV2A）］であり、小胞融合及び神経伝達物質の放出に関係すると考えられている。LEV 及びその類似体の SV2A へのアフィニティーの強弱が、聴原性てんかんモデルマウスでの抗痙攣作用と相関している。この知見より、LEV と SV2A との相互作用が抗てんかん作用の作用機序に寄与していることが示唆されている。

1.1.2 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 LEV の投与

本申請の目的は、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 LEV による治療の承認を取得することである。LEV は、部分発作の治療のために 4 歳以上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。

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。治験の目的は、LEV の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。EP0100 試験は当初、ビデオ脳波（EEG）によって記録された発作回数に基づいて、部分発作回数のベースラインからの減少率を主要な有効性評価項目として LEV の有効性を評価する設定で開始されたが、ビデオ EEG による被験者負担が重いため被験者の募集が非常に難しくなった。20[redacted] 年[redacted] 月に医薬品医療機器総合機構（PMDA）と協議した結果、発作の記録方法は従来の患者日誌に変更し、主要評価項目を患者日誌に基づく部分発作回数のベースラインからの減少率に変更した。

本試験のデザインは適応症及び患者集団に対して適切であり、質の高い方法で実施されたと考えられたが、有効性は主要解析では検証できなかった。しかしながら、それは LEV の有効性がないという意味ではなく、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 の有効性を否定するものではないと考える。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。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。

本試験の中間解析では、この年齢層の安全性と薬物動態に関する有用な情報を得ることができた。生後 1 ヵ月～4 歳未満の患者での LEV の推奨用量を支持するデータは臨床薬理試験の要約（Module 2.7.2）、安全性を支持するデータは臨床安全性の要約（Module 2.7.4）にも示した。

1.2 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 LEV の臨床試験

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

EP0100 試験は、生後 1 ヵ月～4 歳未満の日本人のてんかん患者を対象に、LEV の有効性、安全性、及び薬物動態を評価する第 III 相試験であった。EP0100 試験は、有効性を評価する第 1 期、並びに長期投与の安全性及び有効性を評価する第 2 期で構成されている。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、EP0100 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。

表 1-1　生後 1 ヵ月～4 歳未満のてんかん患者を対象とした LEV 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、剤型、 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	試験報告書 添付場所 報告書の種類
EP0100 (評価資料)	22 (日本)	20[redacted] 年[redacted] 月 ～ 実施中	非対照 非盲検	LEV ドライシロップ剤 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	5.3.5 2.1 第 1 回中間報告書 5.3 5.2.2 第 2 回中間報告書
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	5.3.5 1.1 完全な報告書
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	PED 5.3.5.2.4 完全な報告書

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、PED：小児（4～16 歳）の用法・用量の追加承認申請、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

外国での臨床試験は、国内試験（EP0100 試験）の根拠になる試験であり、有効性のピボタル試験である N01009 試験（部分発作を有する生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児てんかん患者を対象としたプラセボ対照、二重盲検試験）、及びその長期継続投与試験（N01148 試験）を本申請の有効性の評価に用いる。N01148 試験は有効性評価の参考資料として使用する。

海外 N01009 試験/N01148 試験を LEV の有効性評価に含める妥当性については、付録 6.3 項に記載した。

1.2.1 EP0100 試験の概観

1.2.1.1 試験デザイン

EP0100 試験は、生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児てんかん患者を対象に、単剤療法又は併用療法として LEV を投与し、部分発作の治療に対する LEV の有効性及び安全性を評価する非盲検、単群、多施設共同試験である。本試験は、第 1 期（LEV を 6 週間投与）及び第 2 期（LEV を長期継続投与）から構成され、LEV の用量は生後 1～6 ヵ月未満では 14～42mg/kg/日、生後 6 ヵ月～4 歳未満では 20～60mg/kg/日とした。

Visit 1 前 2 週間以内の発作回数を、Retrospective Baseline として使用した。適格と判断されたすべての被験者は、第 1 期（最大 9 日間の観察期間、6 週間の評価期間、最大 4 週間の減量期間、及び 2 週間の安全性追跡調査期間で構成される）に移行した。Visit 3（Week 0）から LEV の投与を開始した。患者日誌に基づき、発作消失が確認できない場合は原則として 2 週間間隔で増量した。ただし、増量により安全性に懸念があると治験責任医師が判断した場合には、その用量を維持することとした。群発発作を 1 日に数回発現する生後 1～12 ヵ月未満の被験者では、治験責任医師の判断により入院し、医師の管理下で 2 週間以内に増量することを可能とした。被験者が入院中で医師の管理下にある時は、急速な用量調整も実施可能とした。忍容できない有害事象が第 1 期に発現した場合は、Fallback オプションとして、1 段階の減量を可能とした。当該被験者では、第 1 期終了までこの投与量を維持し、再度の増量は不可とした。

被験者は Visit 6（Week 6）から第 2 期又は減量期間（第 2 期に移行しないすべての被験者）に移行した。減量期間に移行した被験者は LEV を減量し、その後、安全性追跡調査期間に移行した。生後 1～6 ヵ月未満の場合は 2 週間ごとに 14mg/kg/日ずつ、生後 6 ヵ月～4 歳未満の場合は 2 週間ごとに 20mg/kg/日ずつ、0mg/kg/日まで漸減した。

第 1 期を完了して第 2 期に移行した被験者は、Visit 3（第 1 期）から 6 ヵ月間は 4 週間（± 7 日）ごとに来院し、その後は 12 週間（± 14 日）ごとに来院した。治験責任医師の判断により、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/日の LEV を継続して投与した。

中止する場合は、少なくとも 2 週間の間隔をおいて減量することとし、最終の来院は LEV の投与最終から 2 週間（± 7 日）後とした。

EP0100 試験の主要目的は、部分発作を有する生後 1 ヵ月～4 歳未満の日本人てんかん患者を対象に、第 1 期における発作回数の減少率を Historical control と比較した時の有効性（併用療法での有効性）を評価することであった。単剤療法の主要目的は設定しなかった。

本試験開始時点では、有効性の評価は Visit 4 及び 6 における 48 時間ビデオ EEG に基づくこととしていたが、PMDA との協議の結果、患者日誌に基づく部分発作回数のベースラインからの減

少率を主要評価項目とすることが合意され、治験実施計画書が改訂された（治験実施計画書改訂第3版：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日改訂）。

主要評価項目（併用療法）は、ベースライン後の有効性評価データを1つ以上有する併用療法の最大の解析対象集団（FAS_A）に含まれるすべての被験者で解析した。治験実施計画書改訂第3版の前に登録された48時間ビデオEEGスクリーニング脱落者を含めるために、対応するAnalysis Visitを定義して解析した。したがって、主要評価項目の結果はベースラインからAnalysis Visit 3までの週あたりの部分発作回数減少率で示した。

有効性に関する副次評価項目及びその他の評価項目は、部分発作に対するLEVの有効性を更に検討することを目的としている。

1.2.1.2 治験薬の投与量及び投与方法

被験者に対して、LEVドライシロップが投与された。治験責任医師の判断により、LEV点滴静注（100mg/mL）により最長4.5日間連続して投与することも可能とした。

治験薬は、1日2回、同じ用量で経口投与した。治験薬の投与はVisit 3から開始した。治験責任医師の指示に従って治験薬が投与された。

生後1～6ヵ月未満の被験者では、Visit 3（Week 0）よりLEV 14mg/kg/日で投与を開始した。用量は2週間ごとに14mg/kg/日ずつ、最大42mg/kg/日まで増量することを可能とした。生後6ヵ月～4歳未満の被験者では、Visit 3（Week 0）からLEV 20mg/kg/日で投与を開始した。用量は2週間ごとに20mg/kg/日ずつ、最大60mg/kg/日まで増量することを可能とした。

評価期間終了後、第2期に移行した。第2期に移行しなかった場合は、減量期間に移行し、その後、安全性追跡調査期間に移行した。

第2期に移行した被験者で用量調整が必要になった場合は、治験責任医師は少なくとも2週間の間隔をおいて増量又は減量した。1回あたりのLEVの増量又は減量は、生後1～6ヵ月未満の場合は14mg/mg/日、生後6ヵ月～4歳未満の場合は20mg/kg/日までとした。

第2期を中止又は完了した被験者は減量期間に移行し、その後、安全性追跡調査期間に移行した。

1.2.1.3 有効性の評価項目

有効性の評価項目は、第1期、第1期・第2期併合期間、及び治療法（併用療法、単剤療法）によって個別に定義した。

主要評価項目は、併用療法の第1期でのVisit 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とした。併用療法の第1期・第2期併合期間では主要評価項目は設定しなかった。また、単剤療法についても主要評価項目は設定しなかった。

副次評価項目は、併用療法の第1期ではVisit 4及びVisit 5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とした。併用療法の第1期・第2期併合期間では、各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、及び各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（0%未満、0%～25%未満、25%～50%未満、50%以上、75%以上、及び100%の6段階に分類）とした。単剤療法の第1期では副次評価項目を設定しなかった。

単剤療法の第 1 期・第 2 期併合期間では、各 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、及び各 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（0%未満、0%～25%未満、25%～50%未満、50%以上、75%以上、及び 100%の 6 段階に分類）とした。

その他の評価項目は、併用療法及び単剤療法とも第 1 期では、治験実施計画書改訂第 3 版の前に記録された、48 時間ビデオ EEG に基づく Visit 4 及び Visit 6 における部分発作の 1 日平均回数のベースラインからの減少率、及び減少率分類（0%未満、0%～25%未満、25%～50%未満、50%以上、75%以上、及び 100%の 6 段階に分類）とした。第 1 期・第 2 期併合期間では、各 Visit における週あたりのすべての発作型（総発作）の発作回数のベースラインからの減少率、及び減少率分類（0%未満、0%～25%未満、25%～50%未満、50%以上、75%以上、及び 100%の 6 段階に分類）とした。更に、単剤療法だけのその他の評価項目として、第 1 期・第 2 期併合期間で 6 ヵ月間継続して発作消失となった被験者の割合を設定した。

本試験で適用した発作型分類は、1981 年に公表された ILAE のてんかん発作分類に従った。部分発作は単純部分発作（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［欠神発作（定型及び非定型）、ミオクロニー発作、間代発作、強直発作、強直間代発作、及び脱力発作］及び分類不能のてんかん発作といった発作型についても探索的に評価した。

1.2.1.4 解析方法

本試験では、正式な中間解析は計画されなかったが、薬事的事由により、6 ヵ月間の曝露データを取得する目的で、第 1 期を完了した最後の被験者が Visit 13 に到達した時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）でデータカットオフした。このカットオフデータに基づいて治験実施計画書に計画されたすべての有効性の解析を実施し、第 1 回中間報告書を作成した。続いて、12 ヵ月間の曝露データを取得する目的で、最後の被験者が 12 ヵ月間の投与を完了した時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）での追加データカットオフを実施し、第 2 回中間報告書を作成した。

試験登録時の年齢に基づいて、年齢グループ（生後 1～6 ヵ月未満、生後 6 ヵ月～1 歳未満、1～2 歳未満、及び 2～4 歳未満）を設定した。生後 1～6 ヵ月未満及び生後 6 ヵ月～1 歳未満の年齢グループに登録される被験者は少ないことが予測されたため、有効性主要評価項目の解析では、最も若い 2 つの年齢グループを 1 つにまとめた年齢グループ（生後 1 ヵ月～1 歳未満、1～2 歳未満、2～4 歳未満）も設定した。

カテゴリカル変数については被験者数及びその割合を示した。連続変数については、特に記載のない限り、被験者数、平均値、標準偏差、中央値、第 1 及び第 3 四分位点（Q1 及び Q3）、最小値及び最大値を含む記述統計量を算出した。有効性の主要評価項目及び一部の副次評価項目については 95%信頼区間も示した。

治験実施計画書改訂第 3 版よりも前に第 2 期に直接登録された被験者についても、解析時には第 1 期に登録された被験者の Visit 数に対応するように Visit 数を再マッピングして有効性の解析に含めた。

有効性評価項目（患者日誌で収集された部分発作回数を除く）のベースライン値は、治験薬初回投与前の直近の値と定義した。患者日誌による部分発作回数の減少率は、Retrospective Baseline 期間+観察期間からベースライン値を算出した。

登録データセットには、観察期間に登録されたすべての被験者（スクリーニングされたすべての被験者）を含めた。併用療法の安全性解析対象集団（SS_A）及び単剤療法の安全性解析対象集団（SS_M）には、それぞれ評価期間中に治験薬が 1 回以上投与されたすべての登録被験者を含めた。併用療法の最大の有効性解析対象集団（FAS_A）及び単剤療法の最大の有効性解析対象集団（FAS_M）には、それぞれ SS_A 及び SS_M のうちベースライン後に少なくとも 1 回有効性の評価が実施された被験者を含めた。

主要な有効性評価項目は、併用療法の Visit 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とした。治験実施計画書改訂第 3 版以前に登録された被験者では 48 時間ビデオ EEG によるスクリーニングで脱落した被験者を含めるために Analysis Visit を定義して解析した。したがって、主要評価項目の結果は Analysis Visit 3 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で示した。Visit 6（Analysis Visit 3）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は以下のように算出した。

100 ×［ベースラインにおける週あたりの部分発作回数−Visit 6（Analysis Visit 3）における週あたりの部分発作回数］/（ベースラインにおける週あたりの部分発作回数）

ベースラインにおける週あたりの部分発作回数は Retrospective Baseline（Visit 1 の前の 2 週間）+観察期間（Visit 1 及び Visit 2）の発作回数に基づいて算出し、Visit 6（Analysis Visit 3）における週あたりの部分発作回数は、Analysis Visit 2 から Analysis Visit 3 までの発作回数に基づいて算出した。

Visit 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の記述統計量（例数、平均値、標準偏差、中央値、Q1、Q3、最小値及び最大値）は、ベースラインの年齢グループ（生後 1 ヵ月～1 歳未満、1～2 歳未満、2～4 歳未満）別及び全被験者で算出した。Visit 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の中央値に対する 95%信頼区間は、年齢グループ（生後 1 ヵ月～1 歳未満、1～2 歳未満、2～4 歳未満）別及び全被験者で算出した。95%信頼区間は順序統計量に基づいて導出した。この 95%信頼区間の下限値が事前に規定した値である 15.0%より大きい場合、LEV の主要評価項目の解析結果は有意であるとした。Visit 6 の解析結果が有意であった場合、Visit 4（副次評価項目）についても解析を繰り返すこととした。Visit 4 の解析結果も有意であった場合には、Visit 5（副次評価項目）についても解析を繰り返すこととした。これらの解析ではアルファ値の調整は行っていないが、階層的な手順であるため 2 番目（Visit 4：副次評価項目）及び 3 番目（Visit 5：副次評価項目）の解析結果も検証的と見なすこととした。

1.2.2 N01009 試験の概観

1.2.2.1 試験デザイン

N01009 試験は、生後 1 ヵ月～4 歳未満の難治性小児てんかん患者を対象に、併用療法として LEV を投与して、部分発作に対する LEV の有効性（評価期間：5 日間）及び安全性を評価する多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較試験であった。

最大 9 日間の観察期間を設定し、入院下で 48 時間ビデオ EEG で検査した。約 5 日間の評価期間には LEV 又はプラセボ（PBO）の 40 又は 50mg/kg/日への増量期間を含め、評価期間の終了時に 48 時間入院下で 48 時間ビデオ EEG 検査を実施した。本試験終了後の長期継続投与試験（N01148

試験）に移行しない被験者は、14 日間の減量期間及び最大 4 日（+ 1 日）の後観察期間に移行した。

被験者は治験薬投与開始 1 日前～Day 6 の朝まで入院した。被験者を 4 つの年齢グループ（生後 1～6 ヵ月未満、生後 6 ヵ月～1 歳未満、1～2 歳未満、及び 2～4 歳未満）に層別化して、LEV 群と PBO 群に無作為に割り付けた。割付比率は 1：1 とした。

48 時間ビデオ EEG（観察期間、評価期間）に基づいて有効性を評価した。

治験責任医師により被験者に治療のベネフィットがあると判断され、被験者の親/法的保護者及び治験責任医師が治療の継続を希望する場合には、非盲検、長期継続投与試験（N01148 試験）に移行できることとした。N01148 試験に移行しない被験者は、Day 24（± 1 日）に最終来院した。

1.2.2.2 治験薬の投与量及び投与方法

本試験では二重盲検下で LEV 又は PBO の経口液剤を 1 日 2 回経口投与した。被験者の年齢及び用量調整スケジュールに応じて 20mg/kg/日、25mg/kg/日、40mg/kg/日、又は 50mg/kg/日の用量で投与した。生後 1～6 ヵ月未満の被験者には、Day 1 に治験薬 20mg/kg/日を投与した。その後、Day 2 から Day 6 の朝まで 40mg/kg/日を投与した。生後 6 ヵ月～4 歳未満の被験者には、Day 1 に治験薬 25mg/kg/日を投与した。その後、Day 2 から Day 6 の朝まで 50mg/kg/日を投与した。

1.2.2.3 有効性の評価項目

Electroclinical seizure 及び electrographical seizure のデータは、48 時間の観察期間のビデオ EEG 及び 48 時間の評価期間のビデオ EEG 検査で収集した。生後 1～6 ヵ月未満の被験者では、Day 1 の無作為化の前に実施した 48 時間ビデオ EEG 検査中に、2 回以上の部分発作（合計で 10 秒間以上）を発現することが予測された（二次性全般化発作の有無は問わない）。これらの発作については臨床症状を伴う必要はないこととした（electrographical seizure）。生後 6 ヵ月～4 歳未満の被験者でも、Day 1 の無作為化の前に実施した 48 時間ビデオ EEG 検査中に、2 回以上の部分発作（合計で 10 秒間以上）を発現することが予測された（二次性全般化発作の有無は問わない）。生後 6 ヵ月～4 歳未満の被験者については、臨床症状を伴う必要があることとした（electroclinical seizure：ビデオに記録されているか、又は医師若しくは神経学のトレーニング及び経験のある看護師等資格を有する者によって報告されていること）。

被験者が入院している間、発作回数も毎日収集され、症例報告書に記録された。被験者の親/法的保護者は、減量期間中（Day 6 の夕方から Day 20 の朝）の発作について記録するように指示された。この記録は、被験者が治験実施医療機関に来院した時［Day 24（± 1 日）］に治験責任医師が確認することとした。

治験責任医師等が確認した発作回数によって、本試験で無作為化される治験参加者の適格性が決定された。ただし、ビデオ EEG については、中央機関の読み取り担当者により評価が行われた。以下に示した発作カテゴリーの定義に従って評価され、この評価の結果に基づいて解析が行われた。

- Eelectroclinical seizure（B）：隣接電極を 2 つ以上用いた EEG で確認することのできる発作パターン。発作は、片側又は極めて非対称なてんかん型放電異常として始まり、持続時間は合計で

10 秒間以上続く。これらの発作については臨床症状を伴う必要があることとした（ビデオに記録されているか、又は医師若しくは神経学のトレーニング及び経験のある看護師等資格を有する者によって報告されていること）。

- Eelectrographical seizure（A）：隣接電極を 2 つ以上用いた EEG で確認することのできる発作パターン。発作は、片側又は極めて非対称なてんかん型放電異常として始まり、持続時間は合計で 10 秒間以上続く。これらの発作については臨床症状を伴う必要はないこととした。

＊有効性の主要評価項目は、生後 6 ヵ月以上の被験者では「B」、生後 6 ヵ月未満の被験者では「A＋B」に基づいて解析した。

- 群発発作：短期間に繰り返される一連の発作であり、非常に接近しているため、区別が困難である。

  一般的に、焦点性発作と焦点性スパズムの群発発作は稀である。それらは、部分発作重積、長期持続（継続的）、又は神経学的回復の間隔がほとんど又はまったくない反復再発性の部分発作として分類できる。群発発作はミオクロニー発作や欠神発作といった全般発作に関連していることがある。

  N01009 試験では、点頭てんかんについては、中央機関の読み取り担当者は症例報告書のデータフィールド「Number of clusters」に記録した。これらの点頭てんかんは「generalized onset seizures」（ILAE code II）として記録した。中央機関の読み取り担当者が部分発作を認めた場合には、臨床症状の有無に応じて症例報告書のデータフィールド「Partial onset seizure」の「A」又は「B」に発作回数 1 回として記録した。

  全般発作及び分類不能のてんかん発作は、それぞれ症例報告書のデータフィールド「Number of primary generalized seizures」及び「Number of unclassified epileptic seizures」に記録した。

- 臨床症状：被験者にいつも発現する発作と一致する行動所見。これらの症状は、定義した EEG の変化を伴う場合と伴わない場合がある。

1.2.2.4 解析方法

有効性の主要な解析対象集団は modified ITT（mITT）集団とした。ITT 集団（治療を意図した解析対象集団）のうち、観察期間のビデオ EEG 検査の評価可能時間が 24 時間以上（中央機関の読み取り担当者により判断された）であった被験者集団を mITT 集団とした。

50%レスポンダーレート及び中止率の群間比較には、Fisher の正確確率検定を用いた。50%レスポンダーレートを年齢グループで層別化した群間比較には、Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いた。部分発作（1 日平均回数）の減少数及び減少率の群間比較には Mann-Whitney 検定を用い、群間差の中央値の 95%信頼区間は Hodges-Lehmann 法で算出した。治験中止までの期間の群間比較には Log-rank 検定を用い、中央値及び 95%信頼区間は Kaplan-Meier 生存曲線から推定した。

無作為割付けでは 4 つの年齢グループ（生後 1～6 ヵ月未満、6～12 ヵ月未満、12～24 ヵ月未満、24～48 ヵ月未満）に層別化した。生後 1～6 ヵ月未満の被験者数が少ないことが予想されたため、年齢グループ別の 50%レスポンダーの解析では、生後 1～6 ヵ月未満と生後 6～12 ヵ月未満の被験者を 1 つの年齢グループとして、3 つの年齢グループ（生後 1～12 ヵ月未満、12～24 ヵ月未満、24～48 ヵ月未満）を用いた。

1.2.3 N01148 試験の概観

1.2.3.1 試験デザイン

N01148 試験は、部分発作を有する小児てんかん患者を対象に、併用療法として LEV を投与して、LEV の安全性及び有効性を評価する非盲検の長期継続投与試験であった。

本試験では、先行試験（N01009 試験、N01103 試験）に参加した（無作為割付けされた）被験者、先行試験の観察期間で中止（スクリーニング不適格）した被験者のほかに、本試験に直接登録して参加することも可能とした。

各被験者に対して、それぞれ個別の用量の LEV が 48 週間（12 ヵ月）投与され、必要に応じて既存の抗てんかん薬が併用された。非盲検の LEV による最大 8 週間の増量/移行期間の後、被験者は Visit 3 で維持期間に移行した。維持期間中は、最初の 6 ヵ月間は約 8～10 週間（± 4 日）ごとに来院し、その後は 12 週間隔で来院した。各来院に対して± 4 日の許容範囲があった。被験者、被験者の親/法的保護者、及び/又は治験責任医師が LEV による治療の中止を決定した場合、治験責任医師の判断により 10～20mg/kg の範囲で 7～14 日間ごとに LEV を減量した。最終の来院は LEV の最終投与から 2 週間（± 4 日）後、又は被験者が本試験完了後も LEV（かかりつけ医が市販のレベチラセタムを処方）の投与を継続する場合には早期に最終来院することとした。

1.2.3.2 治験薬の投与量及び投与方法

20～60mg/kg/日を 1 日 2 回に分割して投与した（1 回あたり 10～30mg/kg を 1 日 2 回投与）。本試験では 2 種類の LEV 製剤（LEV 経口液剤又は LEV 錠剤）を使用した。増量/移行期では二重盲検の治験薬から非盲検の LEV に切り替えた。先行する二重盲検試験の盲検性を維持するために、増量/移行期でも二重盲検の治験薬（LEV 又は PBO）を使用した。

本試験の増量/移行期では、先行する試験で使用された治験薬と同じ用量及び製剤を使用した。先行する試験で治験薬が投与されなかった被験者、又は本試験に直接登録した被験者は、20mg/kg/日から投与を開始した。治験責任医師が、より高い用量又はより低い用量の方がベネフィットは大きいと判断した場合には、維持期間中に LEV の用量を徐々に増量又は減量することを可能とした。80mg/kg/日を超える場合には、実施前に治験依頼者（申請者）と協議することとした。LEV 経口液剤を服用している被験者（欧州を除くすべての地域）では、体重の増加に伴って維持期間中に錠剤に変更することを可能とした。

1.2.3.3 有効性の評価項目

患者日誌は、被験者が来院した時に被験者の親/法的保護者に渡され、来院時に治験責任医師が確認した。被験者の親/法的保護者は、発作の日付、回数、期間、及びその他の情報（有害事象や併用薬等）を記録した。これらの情報は、治験責任医師がより正確な発作回数を記録するための原資料として使用された。治験責任医師、被験者（該当する場合）及び被験者の親/法的保護者は、来院時に患者日誌を確認した。

1.2.3.4 解析方法

ITT 集団は本試験で LEV が 1 回以上投与された被験者集団であり、すべての有効性の主要な評価項目の解析に用いた。

統計学的な仮説検定は行わなかったが、回帰モデルにおける傾きのパラメータの推定値に対して名目上の仮説検定を実施した。

観察期間の開始時の年齢に基づいて 2 つの年齢グループ（生後 1 ヵ月～4 歳未満、4～16 歳）に分類した。

本試験開始前の治験薬曝露に基づき、以下の 3 つの投与群に分類した。

- PBO/LEV 群：先行試験で PBO 群に割り付けられた被験者
- LEV/LEV 群：先行試験で LEV 群に割り付けられた被験者
- －/LEV 群：本試験に直接参加した被験者、又は先行試験の観察期間に中止したため先行試験で PBO 又は LEV が投与されなかった被験者

主要な有効性評価項目は、評価段階での週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率とした。発作回数の頻度は、発作回数及び群発発作の回数に基づいて算出した（1 回の群発発作は 1 発作としてカウントした）。

週あたりの部分発作回数のベースラインからの変化は、ベースラインからの減少回数として示した。ベースラインからの変化率は、ベースラインからの減少率（%Red_BL）として、次のように定義した。

%Red_BL = 100 ×（ベースライン SFPW–ベースライン後の SFPW）/ベースライン SFPW

*SFPW：週あたりの発作回数

発作頻度の主要な有効性評価には、週あたりの部分発作の頻度、週あたりの総発作の頻度、ベースラインからの減少、及びレスポンダー（ベースラインからの 50%以上の減少）を含めた。部分発作の頻度の場合は、日付、種類、及び発作頻度が分かっていれば、その日の評価は可能とした。これらのデータのいずれかが欠落している場合は、その日の評価は不能とした。総発作の頻度の場合は、日付と発作頻度が分かっていれば、その日の評価は可能とした。

副次評価項目では、発作関連の評価項目は、発作回数及び群発発作の回数に基づいて算出した（1 回の群発発作は 1 発作としてカウントした）。

治験実施計画書では規定されていない評価項目は N01148 試験の解析計画書に追加した：部分発作消失期間の要約、部分発作のない日の割合

1.3 4～16 歳のてんかん患者の部分発作に対する LEV の臨床試験

1.3.1 有効性評価に用いた試験デザインの概要

以下の記載は小児（4～16 歳）の用法・用量の追加承認申請の CTD Module 2.7.3.1.3 から 2.7.3.1.6 の記述に基づいている。

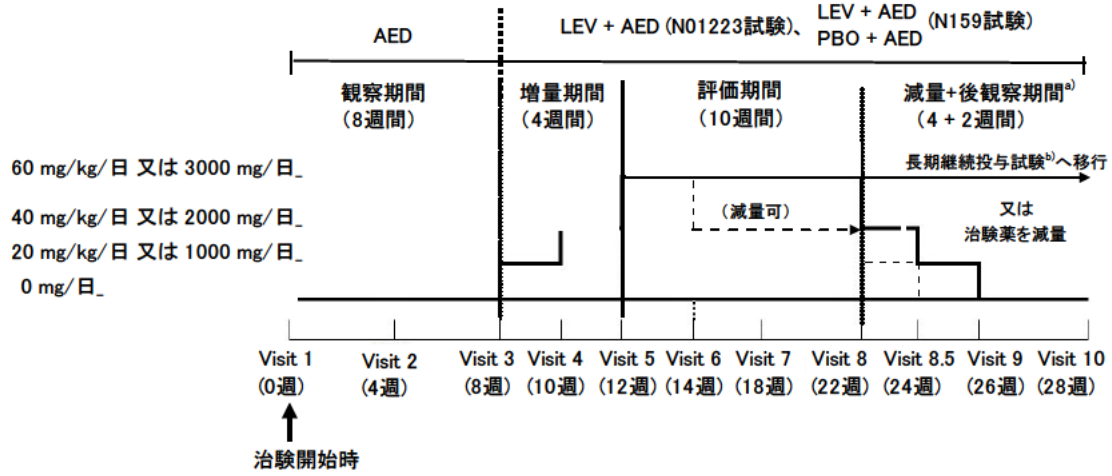
1.3.1.1 国内 N01223 試験の第 1 期、外国 N159 試験

国内 N01223 試験の第 1 期及び外国 N159 試験の試験デザインの概要を図 1-1 に示した。

国内 N01223 試験の第 1 期は非対照非盲検試験であり、試験デザインは外国人の小児（4～16 歳）の主要な有効性検証試験である外国 N159 試験（プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験）を基に計画された。LEV（剤形：ドライシロップ剤）を 1 日 2 回（朝・夕）経口投与した。初回投与量は 20mg/kg/日又は 1000mg/日とし、2 週間ごとに 20mg/kg/日又は 1000mg/日ずつ増量し、60mg/kg/日又は 3000mg/日まで増量した。評価期間では 60mg/kg/日又は 3000mg/日を投与し、忍容性に問題があった場合は 40mg/kg/日又は 2000mg/日まで減量可能とした。体重が 50kg 未満の被験者には 20～60mg/kg/日、体重が 50kg 以上の被験者には 1000～3000mg/日を投与した。第 1 期の評価期間を完了後、希望する被験者は第 2 期に移行し、LEV の投与を継続した。

外国 N159 試験はプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験である。LEV 又は PBO（剤形：いずれも錠剤）を 1 日 2 回（朝・夕）経口投与した。初回投与量は 20mg/kg/日とし、忍容性に問題がなければ 2 週間ごとに 20mg/kg/日ずつ増量し、最高投与量 60mg/kg/日まで増量した。評価期間は各被験者の最高投与量（60mg/kg/日まで）を投与し、忍容性に問題があった場合は 40mg/kg/日まで減量可能とした。希望する被験者は、外国 N157 試験に移行し、LEV の投与を継続した。なお、外国 N159 試験では錠剤（166mg 錠、166.5mg 錠、250mg 錠及び 500mg 錠）を使用するため、被験者を体重により 5 つに区分して、1 日投与量を設定した［詳細は小児（4～16 歳）の用法・用量の追加承認申請の CTD Module 2.7.6.3.1 参照］。

図 1-1　試験デザインの概要（国内 N01223 試験の第 1 期、外国 N159 試験）



AED：抗てんかん薬、LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ
a For the N159 study, the post-treatment period was included in the Withdrawal Period.
b Second Period in the N01223 study or overseas N157 study.

国内 N01223 試験の第 1 期と外国 N159 試験の試験デザインは、次の点で共通している。

1. 1 剤又は 2 剤の既存の抗てんかん薬による薬物治療に LEV を投与する併用療法で実施した。
2. 抗てんかん薬で一般に行われているように、LEV の投与開始時には段階的な増量期間を設けた。また、LEV の投与終了の時も、発作の悪化を防ぐために段階的な減量期間を設けた。

3. 長期継続投与試験が設定されており、国内 N01223 試験の第 1 期の被験者は第 2 期、外国 N159 試験の被験者は外国 N157 試験へ移行することにより、LEV の継続投与を可能とした。

1.3.1.2 国内 N01223 試験の第 2 期（5.3.5.2.1、5.3.5.2.2：評価資料）

国内 N01223 試験の第 2 期では、第 1 期の評価期間を完了した被験者を対象に、LEV を継続投与した。LEV（剤形：ドライシロップ剤又は錠剤）を 1 日 2 回（朝・夕）経口投与し、原則として第 1 期完了時の投与量を継続投与した。LEV の投与量は、治験責任医師の判断により、20～60mg/kg/日又は 1000～3000mg/日の範囲で調整可能とした。体重が 20kg 未満の被験者にはドライシロップ剤 20～60mg/kg/日、体重が 20～50kg 未満の被験者にはドライシロップ剤又は錠剤 20～60mg/kg/日、体重が 50kg 以上の被験者にはドライシロップ剤又は錠剤 1000～3000mg/日を投与した。

1.3.2 対象患者

1.3.2.1 国内 N01223 試験の第 1 期、外国 N159 試験

対象患者はいずれの試験でも他の抗てんかん薬の治療で発作のコントロールが得られていない部分発作を有する小児てんかん患者とした。対象年齢は、国内 N01223 試験では 4～16 歳未満、外国 N159 試験では 4～16 歳であった。

発作コントロールが得られていない部分発作を有するてんかん患者の選択に関しては、以下の共通の基準に従った。

1. 治験開始の 6 ヵ月以上前に、発作のコントロールが得られていない部分発作（二次性全般化発作の有無は問わない）を有するてんかんと診断された患者
2. てんかんの発作型が、本邦でも一般的に用いられている ILAE による「てんかん発作の臨床・脳波分類」（ILAE, 1981）及び「てんかん、てんかん症候群および関連発作性疾患の分類」（ILAE, 1989a）に則って分類が可能な患者
3. 初回来院前 4 週間、観察期間の前半 4 週間、後半 4 週間にそれぞれ 4 回以上の部分発作が発現した患者
4. 治験開始前から 1 剤又は 2 剤の他の抗てんかん薬による治療を受けていた患者（国内 N01223 試験の第 1 期は治験開始の 4 週以上前、外国 N159 試験は治験開始の 2 週以上前から）

1.3.2.2 国内 N01223 試験の第 2 期

国内 N01223 試験の第 2 期では第 1 期の評価期間を完了した被験者を対象とした。

1.3.3 有効性の評価項目

1.3.3.1 国内 N01223 試験の第 1 期、外国 N159 試験

有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目を表 1-2 に示した。すべての副次評価項目及びその他の評価項目は、小児（4～16 歳）の用法・用量の追加承認申請の CTD Module 2.7.6 に記載した。

国内 N01223 試験の第 1 期の主要評価項目は、日本人成人てんかん患者を対象とした国内 N01221 試験（二重盲検、プラセボ対照試験）の主要評価項目である「週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率」とし、評価対象期間は、外国 N159 試験に合わせて「増量期間+評価期間」とした。外国 N159 試験は、「週あたりの部分発作回数」を主要評価項目とした。

国内 N01223 試験の第 1 期の主な副次評価項目は、外国 N159 試験と同様に 50%レスポンダーレート及び部分発作消失被験者の割合とした。

表 1-2　有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目
（国内 N01223 試験の第 1 期、外国 N159 試験）

	N01223 試験	N159 試験
主要評価項目	増量期間 ＋ 評価期間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	増量期間+評価期間における週あたりの部分発作回数
主な副次評価項目	50%レスポンダーレート[a] 部分発作消失被験者の割合	増量期間+評価期間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 50%レスポンダーレート[a] 部分発作消失被験者の割合

a Proportion of study participants with 50% or more reduction from Baseline in partial onset seizure frequency per week.

1.3.3.2　国内 N01223 試験の第 2 期

有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目を表 1-3 に示した。すべての副次評価項目及びその他の評価項目は、小児（4～16 歳）の用法・用量の追加承認申請の CTD Module 2.7.6 に記載した。

国内 N01223 試験の第 2 期では、有効性の主要評価項目は設定しなかった。副次評価項目は「3 ヵ月間ごとの週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率（減量期間を除く）」とした。

表 1-3　有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目（国内 N01223 試験の第 2 期）

	N01223 試験
主要評価項目	・設定せず
主な副次評価項目	・3 ヵ月間ごとの週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率（減量期間を除く）
主なその他の評価項目	・50%レスポンダーレート[a] ・部分発作消失被験者の割合

a Proportion of study participants with 50% or more reduction from Baseline in partial onset seizure frequency per week.

1.3.4　解析方法

1.3.4.1　有効性の解析対象集団

1.3.4.1.1　国内 N01223 試験の第 1 期、外国 N159 試験

国内 N01223 試験の第 1 期では、主解析対象集団は Full Analysis Set（FAS）とした。解析結果の頑健性を確認するために、主要評価項目及び副次評価項目は Per Protocol Set（PPS）についても解析した。FAS 及び PPS の定義を以下に示した。

- FAS：治験薬を 1 回以上投与した被験者集団
- PPS：FAS のうち、有効性の主要評価項目の評価に影響を及ぼす重大な治験実施計画書からの逸脱のない被験者集団

外国 N159 試験では、主解析対象集団は ITT 集団とした。主要評価項目及び主な副次評価項目では PPS についても解析した。ITT 集団及び PPS の定義を以下に示した。

- ITT 集団：無作為割付け後に治験薬を 1 回以上投与した被験者からデータの信頼性が確保できなかった被験者を除いた被験者集団
- PPS：ITT 集団のうち、有効性の主要評価項目の評価に影響を及ぼす重大な治験実施計画書からの逸脱がない被験者集団

1.3.4.1.2 国内 N01223 試験の第 2 期

国内 N01223 試験の第 2 期では、FAS を解析対象集団とした。FAS の定義は第 1 期と同様に第 2 期で治験薬を 1 回以上投与した被験者集団とした。

1.3.4.2 各評価項目の解析方法

1.3.4.2.1 増量期間+評価期間における週あたりのベースラインからの部分発作回数減少率

国内 N01223 試験の第 1 期では週あたりの部分発作回数減少率の要約統計量を算出した。PMDA による医薬品対面助言に基づき、増量期間+評価期間における週あたりの部分発作回数減少率（中央値）の両側 95%信頼区間の下限値が 16.3%を上回った場合、臨床的に意義があると判断することとした。この基準は、外国 N159 試験の PBO 群の増量期間+評価期間における週あたりの部分発作回数減少率の中央値に基づいて決定した。

外国 N159 試験では、週あたりの部分発作回数減少率の要約統計量を算出し、群間比較には Kruskal-Wallis 検定を用いた。

国内 N01223 試験の第 2 期では、週あたりの部分発作回数減少率の要約統計量を算出した。

1.3.4.2.2 増量期間+評価期間における週あたりの部分発作回数

外国 N159 試験では、増量期間+評価期間における週あたりの部分発作回数を自然対数変換し、投与群を要因、観察期間における対数変換した週あたりの部分発作回数を共変量とする共分散分析にて解析した。有意水準は両側 5%とした。LEV 群と PBO 群の最小二乗平均値の差及び両側 95%信頼区間を算出し、PBO 群に対する LEV 群の週あたりの部分発作回数減少率として示した。

1.3.4.2.3 50%レスポンダーレート

50%レスポンダーレートは、週あたりの部分発作回数が観察期間に比べて 50%以上減少した被験者の割合と定義した。

国内 N01223 試験の第 1 期及び第 2 期では、50%レスポンダーレート及びその両側 95%信頼区間を算出した。

外国 N159 試験では、50%レスポンダーレートを算出し、投与群を因子とした Logistic 回帰分析モデルを用い、オッズ比及び両側 95%信頼区間を算出した。

1.3.4.2.4 発作消失被験者の割合

国内 N01223 試験の第 1 期及び第 2 期、並びに外国 N159 試験では、部分発作が消失した被験者の割合を算出した。

2. 個々の試験結果の要約

2.1 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 LEV の臨床試験

2.1.1 EP0100 試験

2.1.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳は Module 2.7.4 Section 1.2.2.1.1 に示した。

2.1.1.2 被験者の人口統計学的及びその他の特性

被験者の人口統計学的及びその他の特性は Module 2.7.4 Section 1.3.1.1.1 に示した。

2.1.1.3 有効性の結果

EP0100 試験の主要評価項目及び副次評価項目の結果を以下に示すと共に詳細はそれぞれ EP0100 CSR 2nd Interim Section 8.1 及び 8.2 に示した。その他の有効性の評価項目は EP0100 CSR 2nd Interim Section 8.3 に示した。

2.1.1.3.1 主要評価項目

主要評価項目は、併用療法の FAS（FAS_A）の 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とした。単剤療法の FAS（FAS_M）については、主要評価項目は設定しなかった。

FAS_A における、週あたりの部分発作回数の中央値は、ベースラインと比較して Visit 6（Analysis Visit 3）の方が低かった（表 2-1）。部分発作回数のベースラインからの減少率の中央値（95%信頼区間）は 24.24%（−25.48%～51.85%）であった。この 95%信頼区間の下限値は事前に規定した閾値 15%（1.2.1.4 項）よりも低く、LEV の主要評価項目について有効性を検証することができなかった。

Visit 6（Analysis Visit 3）における部分発作回数のベースラインからの減少率（FAS_A）を表 2-1 に示した。

表 2-1 Visit 6（Analysis Visit 3）における部分発作回数のベースラインからの減少率（EP0100 試験、FAS_A）

	FAS_A, N=32		
	ベースライン[a]での週あたりの部分発作回数 n=32	Visit 6（Analysis Visit 3）での週あたりの部分発作回数 n=28	部分発作回数のベースラインからの減少率 n=28
平均値 (標準偏差)	42.99 (72.99)	43.32 (109.18)	7.47 (74.31)
中央値	16.58	12.75	24.24
95%信頼区間	–	–	−25.48, 51.85
Q1 – Q3	7.51 – 35.68	5.00 – 40.00	−46.67 – 62.88
最小値 – 最大値	2.1 – 354.1	0.0 – 583.5	−157.4 – 100.0

	FAS A, N=32		
	ベースライン[a]での週あたりの部分発作回数 n=32	Visit 6（Analysis Visit 3）での週あたりの部分発作回数 n=28	部分発作回数のベースラインからの減少率 n=28

FAS_A：併用療法の最大の解析対象集団、Q1：第 1 四分位点、Q3：第 3 四分位点
Note: The reference threshold for primary analysis on all study participants in the FAS_A was 15% for the lower bound of the 95% CI of the median.
Note: Electroencephalogram failure study participants were included in the analysis based on the remapped analysis visit.
a Baseline represents the Retrospective Baseline + Selection Period.
Data source: EP0100 Second Interim CSR Table 8.1.1

感度分析として、有効性に影響を与えると考えられる重要な逸脱のあった被験者のデータについては、ベースライン後の値に対して Baseline Observation Carried Forward（BLOCF）を適用して解析した。その結果、部分発作回数のベースラインからの減少率の中央値（95%信頼区間）は、主解析の結果と同じであった（EP0100 CSR 2nd Interim Section 8.1.1）。

FAS_A の Visit 6（Analysis Visit 3）における部分発作回数のベースラインからの減少率について、年齢グループ別に解析した（EP0100 CSR 2nd Interim Section 8.1.2）。その結果、FAS_A のいずれの年齢グループ（生後 1 ヵ月～1 歳未満、1～2 歳未満、2～4 歳未満）でも、週あたりの部分発作回数の中央値は、ベースラインと比較して Visit 6（Analysis Visit 3）の方が低かった。各年齢グループ（生後 1 ヵ月～1 歳未満、1～2 歳未満、及び 2～4 歳未満）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、それぞれ 8.45%（−64.77% – 71.09%）、26.81%（−3.22% – 40.76%）、及び 34.52%（−67.54% – 100.00%）であった。

2.1.1.3.2 副次評価項目：各 Analysis Visit における部分発作回数のベースラインからの減少率

2.1.1.3.2.1 併用療法

併用療法での副次評価項目として、Visit 4（Analysis Visit 1）及び Visit 5（Analysis Visit 2）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を設定した。本試験では主要評価項目について有効性を確認することができなかったことから（2.1.1.3.1 項）、これらの副次評価項目については EP0100 CSR 2nd Interim Section 6.2.4 に記載されている階層的な手順に従った統計的な比較は行わなかった。

FAS_A における、週あたりの部分発作回数の中央値は、ベースラインと比較して Visit 4（Analysis Visit 1）及び Visit 5（Analysis Visit 2）の方が低かった。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（95%信頼区間）は、Visit 4（Analysis Visit 1）では 8.62%（−20.72%～41.96%）、Visit 5（Analysis Visit 2）では 16.79%（−7.64%～43.83%）であった（表 2-2）。

FAS_A の Visit 4（Analysis Visit 1）及び Visit 5（Analysis Visit 2）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を表 2-2 に示した。また、年齢グループ別の結果をそれぞれ EP0100 2nd Interim CSR Table 8.2.1 及び EP0100 2nd Interim CSR Table 8.2.2 に示した。

表 2-2　Visit 4（Analysis Visit 1）及び Visit 5（Analysis Visit 2）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（EP0100 試験、FAS_A）

	ベースライン[a]での週あたりの部分発作回数	Visit 4（Analysis Visit 1）での週あたりの部分発作回数	Visit 4（Analysis Visit 1）における部分発作回数のベースラインからの減少率	Visit 5（Analysis Visit 2）での週あたりの部分発作回数	Visit 5（Analysis Visit 2）における部分発作回数のベースラインからの減少率
	FAS_A, N=32				
例数	32	32	32	32	32
平均値 (標準偏差)	42.99 (72.99)	43.28 (86.88)	−4.44 (90.15)	43.70 (117.79)	1.86 (96.56)
中央値	16.58	13.77	8.62	13.25	16.79
95%信頼区間	–	–	−20.72, 41.96	–	−7.64, 43.83
Q1 – Q3	7.51 – 35.68	7.00 – 40.37	−29.26 – 51.58	5.05 – 32.50	−24.40 – 55.71
最小値 – 最大値	2.1 – 354.1	0.0 – 461.1	−343.1 – 100.0	0.0 – 671.0	−414.3 – 100.0

FAS_A：併用療法の最大の解析対象集団、Q1：第 1 四分位点、Q3：第 3 四分位点
Note: Electroencephalogram failure study participants were included in the analysis based on the remapped analysis visit.
a Baseline represents the Retrospective Baseline + Selection Period.
Data sources: EP0100 Second Interim CSR Table 8.2.1 and EP0100 Second Interim CSR Table 8.2.2

2.1.1.3.2.2 単剤療法

単剤療法では第 1 期における副次評価項目は設定しなかった。

2.1.1.3.3 有効性の結論

本試験での有効性の結論は以下のとおりである。

- FAS_A の Visit 6（Analysis Visit 3）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の中央値（95%信頼区間）は 24.24%（−25.48%～51.85%）であった。この 95%信頼区間の下限値は事前に規定した閾値 15%（1.2.2.4 項）よりも低く、LEV の主要評価項目について有効性を検証することができなかった。
- 第 1 期の FAS_A における、週あたりの部分発作回数の中央値は、ベースラインと比較して Visit 4（Analysis Visit 1）及び Visit 5（Analysis Visit 2）の方が低かった。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（95%信頼区間）は、Visit 4（Analysis Visit 1）では 8.62%（−20.72%～41.96%）、Visit 5（Analysis Visit 2）では 16.79%（−7.64%～43.83%）であった。
- 第 1 期の FAS_A での 48 時間ビデオ EEG に基づく Analysis Visit 1（Week 2）及び 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は、それぞれ 31.20%及び 39.91%であった。
    - FAS_A の 48 時間ビデオ EEG に基づく部分発作（1 日平均回数）のベースラインからの減少率が、50%以上、75%以上、及び 100%であった被験者の割合は、Analysis Visit 1（Week 2）では 46.7%、40.0%、及び 26.7%であり、Analysis Visit 3（Week 6）では 38.5%、38.5%、及び 30.8%であった。
    - FAS_M の 48 時間ビデオ EEG に基づく Analysis Visit 1（Week 2）又は Analysis Visit 3（Week 6）での部分発作（1 日平均回数）を評価した単剤療法の被験者はいなかった。

2.1.2 N01009 試験

2.1.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳は Module 2.7.4 Section 1.2.2.1.2 に示した。

2.1.2.2 人口統計学的及びその他の特性

被験者の人口統計学的及びその他の特性は Module 2.7.4 Section 1.3.1.1.2 に示した。

2.1.2.3 有効性の結果

N01009 試験の主要評価項目及び副次評価項目の結果を以下に示すと共に詳細はそれぞれ N01009 CSR Section 11.4.1.1 及び Section 11.4.1.2 に示した。

2.1.2.3.1 主要評価項目

主要評価項目は、mITT 集団での部分発作に対する 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）とした。部分発作（1 日平均回数）は観察期間の 48 時間 EEG（ベースライン）及び評価期間の 48 時間 EEG（ベースライン以降）より算出した。50%レスポンダーレートの群間比較には、Fisher の正確確率検定を用いた。

主要評価項目の結果は N01009 CSR Table 14.2.1:1 に示した。LEV 群の 50%レスポンダーレートは 43.1%（25/58 例）であり、PBO 群の 19.6%（10/51 例）に比べて高く、その差は統計学的に有意であった（p=0.013）。オッズ比（両側 95%信頼区間）は 3.11（1.22～8.26）であった。

2.1.2.3.2 副次評価項目

2.1.2.3.2.1 主要評価項目を支持する解析

（1） 事前に計画された解析

主要評価項目は PPS で解析した（N01009 CSR Table 14.2.2:1）。10%の基準は満たされていないが、mITT 集団と PPS の被験者数の違い（9.2%）は PPS について追加解析を行うこととした。この決定はデータベースロックの前に行われた。PPS の解析の結果は、mITT 集団の主要評価項目の解析と非常に類似していた。LEV 群の 50%レスポンダーレートは 44.2%（23/52 例）であり、PBO 群の 19.1%（9/47 例）に比べて高く、その差は統計学的に有意であった（p=0.010）。オッズ比（両側 95%信頼区間）は 3.35（1.25～9.42）であった。

いずれの年齢グループでも、臨床的に意味のある効果が認められた。各年齢グループの被験者数は少ないため、部分集団解析では統計学的に有意な群間差は認められなかった。PBO 群に対する LEV 群のオッズ比は、1～12 ヵ月未満では 4.80、12～24 ヵ月未満では 2.70、24～48 ヵ月未満では 2.92 であり、LEV 群で良好な効果が認められた（mITT 集団）（N01009 CSR Table 14.2.2:1）。年齢グループで層別化して調整した全体の年齢のオッズ比（両側 95%信頼区間）は 3.13（1.31～7.48）であり、調整しなかった値とほぼ同じであった。

年齢で調整した全体の解析及び年齢グループ別の解析とも PPS でも実施した。PPS を対象としたそれらの 50%レスポンダーレートの結果は、mITT 集団の結果と同様であった（N01009 CSR Table 14.2.2:10）。

（2） 探索的な事後解析

本試験では、投与群間でベースラインでの部分発作（1 日平均回数）の中央値に不均衡が認められた。ベースラインでの部分発作（1 日平均回数）の中央値（観察期間の 48 時間ビデオ EEG に基づく）は、PBO 群（6.8）と比較して LEV 群（15.2）の方が高かった。そのためベースラインでの部分発作（1 日平均回数）が主要評価項目に及ぼす影響を検討するために、探索的な事後解析を mITT 集団で実施した。Logistic 回帰分析を用いて、ベースラインでの部分発作（1 日平均回数）を自然対数変換したデータ[ln (Baseline 時の 1 日平均回数 + 1)]及び未変換データの両方について検討した。このモデルを用いて観察期間の部分発作（1 日平均回数）で調整したオッズ比の推定値（p 値）は、未変換データモデルで 3.43（p=0.006）、自然対数変換モデルで 3.72（p=0.005）であり、未調整の主要解析に比較していずれも大きかった。更に、投与群とベースラインでの部分発作（1 日平均回数）の交互作用を検討した結果、自然対数変換した場合でも未変換の場合でも統計学的に

有意な交互作用は認められなかった（自然対数変換モデル：p=0.755、未変換データモデル：p=0.929）。これらの解析結果は、N01009 CSR Table 14.2.1:3、N01009 CSR Table 14.2.1:4、及び N01009 CSR Appendix 16.1.9 に示した。

2.1.2.3.2.2 1 日平均発作回数の 50%レスポンダーレート

総発作は、すべての発作型（部分発症、全般発作、及び分類不能のてんかん発作）の合計として定義した。総発作（1 日平均回数）のレスポンダーレートを要約し、mITT 集団及び PPS について解析した。本試験では全般発作及び分類不能のてんかん発作の発作はほとんど報告されなかった。したがって、総発作の要約と解析の結果は、部分発作の結果と実質的に同じである。

2.1.2.3.2.3 1 日平均発作回数のベースラインからの減少数及び減少率

mITT 集団での部分発作（1 日平均回数）の減少数及び減少率をそれぞれ N01009 CSR Table 14.2.2:4 及び Table 14.2.2:6 に示した。部分発作（1 日平均回数）のベースラインからの減少数の中央値は LEV 群では 4.8 であり、PBO 群の 0.1 に比べて高く、その差は統計学的に有意であった（p<0.001）。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は LEV 群では 43.6%であり、PBO 群の 7.1%に比べて高く、その差は統計学的に有意であった（p<0.001）。

総発作（1 日平均回数）のベースラインからの減少率及び減少回数の結果は、部分発作の結果とほぼ同じであった（N01009 CSR Table 14.2.2:5 及び Table 14.2.2:7）。

PPS での部分発作（N01009 CSR Table 14.2.2:13 及び Table 14.2.2:15）及び総発作（N01009 CSR Table 14.2.2:14 及び Table 14.2.2:16）についても mITT 集団と同様の結果と結論が得られた。

2.1.2.3.2.4 評価期間中に症例報告書より収集された発作回数のデータ

Day 1～6 に症例報告書に記録された発作（医療機関のスタッフ又は家族によって観察された発作）は、発現日、種類、及び投与群ごとに要約した。Day 1（治験薬初回投与日）での部分発症回数の中央値は、PBO 群で 3.0、LEV 群で 9.0 であった。評価期間の最終日（Day 6）までの部分発作回数の中央値は、いずれの投与群でも 0 にまで低下した（1 日あたりの発作回数の平均値は、PBO 群で 3 回、LEV 群は 9 回であった）（(N01009 CSR Table 14.2.2:9）。

2.1.2.3.2.5 中止率

ITT 集団のうち、治験を中止した被験者は 5 例であり、内訳は PBO 群が 3 例、LEV 群が 2 例であった（N01009 CSR Table 14.2.3:1）。効果不十分により中止した被験者はいなかった。

2.1.2.3.2.6 評価期間での中止までの期間

評価期間での中止までの期間を Log-rank 検定で解析した。本試験の評価期間は 6 日のみであったため、中止例数は非常に少なかった。評価期間の中止までの期間は、統計学的に有意な群間差は認められなかった（p=0.585）（N01009 CSR Table 14.2.3:2 及び Figure 14.2.4:1）。

2.1.2.3.3 有効性の結論

生後 1 ヵ月～4 歳未満の被験者での部分発作の減少について、LEV は PBO に対する統計的な優越性を示した。LEV 群の 50%レスポンダーレートは 43.1%（25/58 例）であり、PBO 群の 19.6%（10/51 例）に比べて高く、その差は統計学的に有意であった（p=0.013）。

主要評価項目の結果は、年齢グループ別に解析しても頑健性があり（p=0.009）、年齢グループを通して一貫性が認められた。PBO 群に対する LEV 群のオッズ比は、生後 1～12 ヵ月未満（21 例）では 4.80、12～24 ヵ月未満（35 例）では 2.70、24～48 ヵ月未満（53 例）では 2.92 であり、LEV 群で良好な効果が認められた。

部分発作（1 日平均回数）の historical な中央値は、PBO 群（3.25）と比較して LEV 群（5.79）で高かった。更に、ベースラインでの部分発作（1 日平均回数）の中央値（観察期間の 48 時間ビデオ EEG に基づく）は、PBO 群（6.8）と比較して LEV 群（15.2）の方が高かった。ただし、事後の探索的 Logistic 回帰分析により、ベースラインでの部分発作（1 日平均回数）が主要評価項目の結果に影響を与えないことが確認された。Logistic 回帰分析モデルに共変量としてベースラインでの部分発作（1 日平均回数）を含めた場合でも、LEV は PBO よりも統計的に優れていた（未変換データモデル：p=0.006、自然対数変換モデル： p=0.005 であった）。更に、投与群とベースラインでの部分発作（1 日平均回数）の交互作用を検討した結果、統計学的に有意な交互作用は認められなかった。

部分発作（1 日平均回数）のベースラインからの減少数の中央値は LEV 群では 4.8 であり、PBO 群の 0.1 に比べて高く、その差は統計学的に有意であった（p<0.001）。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は LEV 群では 43.6%であり、PBO 群の 7.1%に比べて高く、その差は統計学的に有意であった（p<0.001）。

この試験では全般発作及び分類不能のてんかん発作の発作はほとんど報告されなかった。総発作の要約と解析の結果は、部分発作のみの結果と実質的に同じであったことから、本試験の LEV のコントロールについて得られた結論は、部分発作のみに適応できる。

治験を中止した被験者は 5 例であり、効果不十分により中止した被験者はいなかった。中止した被験者の割合及び評価期間の中止までの期間について、群間差は認められなかった。

本試験の結果は、この集団の発作のコントロールに対して LEV 投与 5 日後に PBO 群に対する LEV 群の有効性が示された。

2.1.3 N01148 試験

2.1.3.1 被験者の内訳

被験者の内訳は Module 2.7.4 Section 1.2.2.1.3 に示した。

2.1.3.2 被験者の人口統計学的及びその他の特性

被験者の人口統計学的及びその他の特性は Module 2.7.4 Section 1.3.1.1.3 に示した。

2.1.3.3 有効性の結果

N01148 試験の主要評価項目及び副次評価項目の結果を以下に示すと共に詳細はそれぞれ N01148 試験の CSR Section 11.4.1.1 及び 11.4.1.2 に示した。

2.1.3.3.1 主要評価項目

主要評価項目は、評価期間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とした。

生後 1 ヵ月～4 歳未満の年齢グループの被験者は、ベースラインでの発作頻度が高く、てんかんを適切にコントロールすることができない被験者で構成されていた。被験者の大多数は、2 種類の抗てんかん薬が投与されており、発育遅延等の神経学的障害の病歴を含む既知のてんかん病因を有していた。生後 1 ヵ月～4 歳未満の被験者の週あたりの部分発作回数の中央値は、観察期間の 17.25 から、維持期間では 6.39 に改善した（表 2-3）。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は 55.97%であった。漸増した被験者（PBO/LEV 群及び－/LEV）も漸増段階で改善した。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は、PBO/LEV 群で 47.38%、－/LEV 群で 54.10%であった。

表 2-3 観察期間及び維持期間における週あたりの部分発作回数（N01148 試験、ITT 集団）

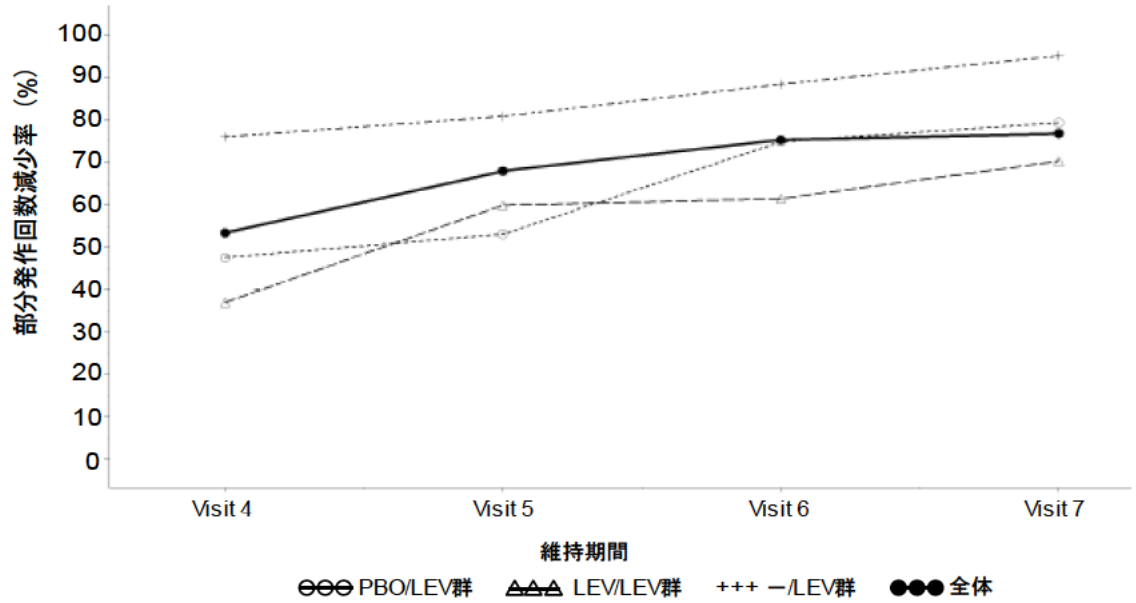
		生後 1 ヵ月～4 歳未満 (N=152)
観察期間[a]： 週あたりの部分発作回数	例数	148
	平均値（標準偏差）	47.90 (99.76)
	中央値	17.25
	Q1 – Q3	5.00 – 45.75
	最小値 – 最大値	0.0 – 1030.0
維持期間： 週あたりの部分発作回数	例数	138
	平均値（標準偏差）	88.06 (600.72)
	中央値	6.39
	Q1 – Q3	0.41 – 38.96
	最小値 – 最大値	0.0 – 7023.3
維持期間： 週あたりの部分発作回数減少数	例数	134
	平均値（標準偏差）	−35.41 (616.41)
	中央値	3.44
	Q1 – Q3	−1.07 – 18.61
	最小値 – 最大値	−7020.3 – 943.1
維持期間： 週あたりの部分発作回数減少率（%）[b]	例数	132
	平均値（標準偏差）	−1768.32 (20369.20)
	中央値	55.97
	Q1 – Q3	−10.93 – 92.84
	最小値 – 最大値	−234011.1 – 100.0

ITT：治療を意図した解析、Q1：第 1 四分位点、Q3：第 3 四分位点、SFPW：週あたりの発作回数
a Includes the combined Historical and Prospective Period baselines.
b 1m to <4y study participants 507/2001 and 515/1001 had a zero baseline SFPW; thus, their percent reduction from baseline could not be calculated.
Data source: N01148 CSR Table 14.2.1:1

維持投与期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（中央値）の推移を N01148 CSR Table 14.2.1:2 に示し、先行する投与群別の推移を図 2-1 に示した。週あたりの部分発

作回数のベースラインからの減少率は経時的に上昇したが、効果不十分/効果消失のため治験を中止した被験者について考慮する必要がある。

図 2-1　維持投与期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（中央値）の推移（N01148 試験、ITT 集団：生後 1 ヵ月～4 歳未満の年齢グループ）



ITT：治療を意図した解析、LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ
Data source: N01148 CSR Figure 14.2 1:3

選択基準は部分発作を伴う患者を対象としたため、全般発作及び分類不能のてんかん発作の頻度は低かった。したがって、すべての発作型（総発作）の集計結果は、部分発作の結果と非常に類似していた（N01148 CSR Table 14.2.2:1 及び Table 14.2.2:2）。

2.1.3.3.2　副次評価項目

2.1.3.3.2.1　投与期間中のレスポンダーレート

週あたりの部分発作回数が観察期間に比べ 50%以上減少した被験者の割合を 50%レスポンダーレートとした。

生後 1 ヵ月～4 歳未満の年齢グループのレスポンダーレートは投与期間中をとおして維持されていた。レスポンダーレートは経時的に（Visit ごとに）わずかに上昇した（表 2-4）。

表 2-4　部分発作に対する反応性が認められた被験者（レスポンダー）の割合（N01148 試験、ITT 集団：生後 1 ヵ月～4 歳未満の年齢グループ）

	生後 1 ヵ月～4 歳未満 (N=152) 例数 (%)
増量/移行期間	62/146 (42.5%)
維持期間	71/132 (53.8%)
Visits 3-4 [a]	71/131 (54.2%)
Visits 4-5 [b]	70/117 (59.8%)

	生後 1 ヵ月～4 歳未満 (N=152) 例数 (%)
Visits 5-6 (24～36 週)	68/105 (64.8%)
Visits 6-7 (36～48 週)	66/98 (67.3%)

ITT：治療を意図した解析
Note: A responder is a study participant with a ≥50% reduction in seizure weekly frequency from baseline.
Responder rate is calculated as number of responders divided by number of study participants with non-missing, non-zero baseline and nonmissing post-baseline seizure frequency/week.
a Visits 3-4 is either Weeks 4-14, 6-15, or 8-16, depending on the study participant's titration schedule.
b Visits 4-5 is either Weeks 14-24, 15-24, or 16-24, depending on the study participant's titration schedule.
Data source: N01148 CSR Table 14.2 2:3

2.1.3.3.2.2 部分発作消失期間

部分発作消失期間は、部分発作の消失が 28 日間以上続いた期間と定義した。曝露期間別（24 週間以下、24 週間超）の部分発作消失期間の割合及び発作消失日数の割合を要約した。

生後 1 ヵ月～4 歳未満の年齢グループでの部分発作消失期間の割合の平均値は、曝露期間 24 週間以下の被験者では 13.79%（中央値：0.00%）、24 週間超の被験者では 39.02%（中央値：31.08%）であった。部分発作消失日数の割合の中央値は 63.82%であった（N01148 CSR Table 14.2.2:7）。

2.1.3.3.2.3 すべての発作が消失した被験者の割合

生後 1 ヵ月～4 歳未満の年齢グループで、維持期間におけるすべての発作が消失した被験者の割合を N01148 CSR Table 14.2.2:9 に要約した。生命表法による、24 週間以上継続してすべての発作が消失した被験者（10 例）の累積確率は、生後 1 ヵ月～4 歳未満の年齢グループでは 8.6%であった。

2.1.3.3.2.4 発現した発作型

予想されたとおり、生後 1 ヵ月～4 歳未満の年齢グループで最も発現割合の高かった発作型は部分発作であり、96.7%の被験者に認められた。次いで全般発作が 19.1%、分類不能のてんかん発作が 10.5%の被験者に認められた（N01148 CSR Table 14.2.2:10）。部分発作の割合が高いことは、すべての発作型（総発作）の集計結果と部分発作の集計結果が非常に類似していることを裏付けている。

2.1.3.3.2.5 全般評価スケール

全般評価は、維持期間終了時（Visit 7：Week 48）に、治験責任医師、被験者の親/法的保護者、被験者（8 歳以上の場合）が評価した。全般評価は、観察期間（治験薬投与前）と比較した疾患の重症度の変化を 7 段階（顕著な改善、中等度の改善、軽微な改善、変化なし、軽微な悪化、中等度の悪化、顕著な悪化）で評価した。

維持期間終了時（Week 48）の全般評価スケールを N01148 CSR Table 14.2.2:11 に示した。全般評価スケールの結果はすべての評価者（治験責任医師、被験者の親/法的保護者）で一致していた。治験責任医師の 76.2%、被験者の親/法的保護者の 75.8%が「改善」と評価した。

2.1.3.3.2.6 有効性の結論

N01148 試験の有効性の目的は、生後 1 ヵ月～4 歳未満の部分発作（二次性全般化発作の有無は問わない）を有するてんかん患者に、LEV を個別の用量で長期投与した時の有効性のデータを得ることであった。

生後 1 ヵ月～4 歳未満の年齢グループの被験者において、観察期間の週あたりの部分発作回数の中央値は 17.25 であり、大多数の被験者が症候性/潜因性てんかんを有し、2 種類以上の抗てんかん薬が使用されていた。

併用療法として LEV を投与した結果、いくつかの有効性評価項目で示されたように、各 Visit において良好かつ持続的に発作がコントロールされた。週あたりの部分発作回数の中央値は、観察期間の 17.25 から、維持期間では 6.39 に改善した。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は 55.97%であった。更に生後 1 ヵ月～4 歳未満の年齢グループのレスポンダーレート（週あたりの部分発作回数が観察期間に比べ 50%以上減少した被験者の割合）は 53.8%（71/132 例）であった。

予想どおり、生後 1 ヵ月～4 歳未満の年齢グループで最も発現割合の高かった発作型は部分発作であり、96.7%の被験者に認められた。次いで全般化発作が 19.1%、分類不能のてんかん発作が 10.5%の被験者に認められた。部分発作の割合が高いことは、すべての発作型（総発作）の集計結果と部分発作の集計結果が非常に類似していることを裏付けている。

生後 1 ヵ月～4 歳未満の年齢グループで、部分発作消失期間（28 日間以上継続）の割合の平均値は、曝露期間 24 週間以下の被験者では 13.79%（中央値：0.00%）、24 週超の被験者では 39.02%（中央値：31.08%）であった。部分発作消失日数の割合の中央値は 63.82%であった。生命表法による、24 週間以上継続して発作が消失した被験者（10 例）の累積確率は、生後 1 ヵ月～4 歳未満の年齢グループでは 8.6%であった。

全般評価は、観察期間（治験薬投与前）と比較した疾患の重症度の変化を評価した。評価者が治験責任医師又は被験者の親/法的保護者のいずれであっても、大多数の被験者に改善が認められたことが示された。治験責任医師の 76.2%、被験者の親/法的保護者の 75.8%が「改善」と評価した。

2.2 4～16 歳未満のてんかん患者の部分発作に対する LEV の臨床試験

以下の記載は小児（4～16 歳）の用法・用量の追加承認申請の CTD Module 2.7.3.2.1 から 2.7.3.2.2 の記述に基づいている。

2.2.1 N01223 試験

2.2.1.1 第 1 期（有効性の検証）

1 剤又は 2 剤の他の抗てんかん薬での治療で発作コントロールが得られていない部分発作を有する 4～16 歳未満の日本人の小児てんかん患者を対象に、LEV ドライシロップ 20～60mg/kg/日又は 1000～3000mg/日を併用投与した時の有効性、安全性及び薬物動態を検討した。

本試験では 78 例が登録され、73 例に治験薬が投与された。73 例全例を FAS とした。第 1 期中に中止した被験者は 11 例（15.1%）であり、主な中止理由は効果不十分の 6 例（8.2%）及び有害事象の 4 例（5.5%）であった。

主要評価項目である増量期間+評価期間の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は 43.21%であり、観察期間に比べて週あたりの部分発作回数の減少が認められた。中央値の両側 95%信頼区間は 26.19%～52.14%であり、その下限値は外国 N159 試験での PBO 群の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である 16.3%を上回った。

副次評価項目である増量期間+評価期間の 50%レスポンダーレートは 38.4%（28/73 例）であり、増量期間+評価期間の部分発作が消失した被験者の割合は 2.7%（2/73 例）であった。

2.2.1.2 第 2 期（長期投与時の安全性及び有効性の検討）

治験責任医師が LEV の継続投与が有益と判断し、かつ継続投与を希望した被験者に LEV を継続投与した。同時に、第 1 期の評価期間を完了した被験者を対象に、LEV 20～60mg/kg/日又は 1000～3000mg/日の用量範囲での長期投与時の安全性、有効性及び薬物動態を検討した。本申請では、第 2 回中間解析結果（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に基づいて検討した。

第 2 期には 55 例が移行し、55 例全例を FAS とした。第 2 期の第 1 回データカットオフ日までに中止した被験者は 8 例（14.5%）であった。中止理由は効果不十分の 5 例（9.1%）、同意撤回の 2 例（3.6%）、及び有害事象の 1 例（1.8%）であった。

有効性に関する主要評価項目は設定しなかった。

有効性の副次評価項目である 3 ヵ月間ごとの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、1 日～3 ヵ月未満（例数：55 例、以下同様）では 46.91%（4.67% – 74.50%）、3～6 ヵ月未満（54 例）では 47.70%（21.70% – 82.89%）、6～9 ヵ月未満（53 例）では 39.00%（8.93% – 89.55%）であり、第 1 期の増量期間+評価期間の結果である 43.21%（2.08% – 63.26%）と同程度であった。9 ヵ月以降の結果は、9～12 ヵ月未満（29 例）では 35.82%（1.35% – 71.71%）、12～15 ヵ月未満（14 例）では 42.91%（11.80% – 87.89%）、15～18 ヵ月（1 例）では 33.19%であった。

その他の評価項目である 3 ヵ月間ごとの 50%レスポンダーレートは、第 1 期の増量期間+評価期間では 38.4%（28/73 例）に対して、1 日～3 ヵ月未満では 47.3%（26/55 例）、3～6 ヵ月未満では 46.3%（25/54 例）、6～9 ヵ月未満では 39.6%（21/53 例）であった。9 ヵ月以降は、9～12 ヵ月未満では 34.5%（10/29 例）、12～15 ヵ月未満では 42.9%（6/14 例）、15～18 ヵ月未満では 0%（0/1 例）であった。第 2 期開始時から 3 ヵ月以上部分発作が消失した被験者の割合は 3.6%（2/55 例）、6 ヵ月以上部分発作が消失した被験者の割合は 0%（0/55 例）であった。

2.2.2 N159 試験

1 剤又は 2 剤の他の抗てんかん薬で発作コントロールが得られていない部分発作を有する 4～16 歳の小児てんかん患者を対象に、LEV 20～60mg/kg/日を併用投与した時の有効性及び安全性についてプラセボを対照に検討した。

本試験では 282 例が登録され、PBO 群又は LEV 群に 216 例が割り付けられた。このうち、18 例を ITT 集団から除外し（治験薬未投与の 2 例、データの信頼性が確保できなかった被験者 16 例）、ITT 集団は 198 例（PBO 群 97 例、LEV 群 101 例）とした。治験を中止した被験者は PBO 群で 97 例中 14 例（14.4%）、LEV 群で 101 例中 7 例（6.9%）であった。主な中止理由は有害事象であり、PBO 群 9 例（9.3%）及び LEV 群 5 例（5.0%）であった。

主要評価項目である増量期間+評価期間における週あたりの部分発作回数の対数変換済最小二乗平均値（LSM）は、LEV 群では 1.57 であり、PBO 群の 1.88 と比較して低かった。LEV 群の PBO 群に対す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（両側 95%信頼区間）は 26.8%（14.0%～37.6%）であった（p=0.0002、共分散分析）。

副次評価項目である LEV 群の 50%レスポンダーレートは 44.6%であり、PBO 群の 19.6%と比較して統計学的に有意な差が認められた（p=0.0002、Logistic 回帰分析）。増量期間+評価期間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の中央値は、LEV 群では 43.3%であり、PBO 群の 16.3%と比較して高く、統計学的に有意な差が認められた（p<0.0001、Kruskal-Wallis 検定）。増量期間+評価期間の部分発作が消失した被験者の割合は、PBO 群で 1.0%（1/97 例）及び LEV 群で 6.9%（7/101 例）であった。

3.　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　国内 N01223 試験と外国 N159 試験の有効性の類似性

国内 N01223 試験と外国 N159 試験の有効性の結果の類似性は、小児（4～16 歳）の用法・用量の追加承認申請の CTD Module 2.7.3 に記載したものを以下に再掲する。

3.1.1　試験対象集団

3.1.1.1　被験者の内訳

国内 N01223 試験の第 1 期及び外国 N159 試験の被験者の内訳を表 3-1 に示した。

国内 N01223 試験の第 1 期では 73 例に治験薬が投与され、全例を FAS とした。治験を中止した被験者は 11 例（15.1%）であり、中止理由は効果不十分 6 例（8.2%）、有害事象 4 例（5.5%）及び同意撤回 1 例（1.4%）であった。

外国 N159 試験では 216 例が無作為割付され、そのうち 198 例（PBO 群 97 例、LEV 群 101 例）を ITT 集団とした。治験を中止した被験者は 21 例（PBO 群 14 例 14.4%、LEV 群 7 例 6.9%、以下同順）であり、中止理由は有害事象 14 例（9 例 9.3%、5 例 5.0%）、追跡不能 3 例（2 例 2.1%、1 例 1.0%）、効果不十分 2 例（2 例 2.1%、0 例）、その他 2 例（1 例 1.0%、1 例 1.0%）であった。

表 3-1　被験者の内訳（国内 N01223 試験の第 1 期、外国 N159 試験）

内訳、例数 (%)	N01223 試験	N159 試験		
	LEV 投与例	PBO 群	LEV 群	全体
登録例数	78	–	–	282
投与例数 [a]	73	107	109	216
FAS 又は ITT 集団	73 (100)	97 (100)	101 (100)	198 (100)
完了例数	62 (84.9)	83 (85.6)	94 (93.1)	177 (89.4)
中止例数	11 (15.1)	14 (14.4)	7 (6.9)	21 (10.6)
PPS	71 (97.3)	83 (85.6)	85 (84.2)	168 (84.8)

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、PPS：治験実施計画書に適合した対象集団

－: Not applicable

a Randomized participants for N159.

Data sources: N01223 CSR Table 1.1.1, N159 CSR Figure 10 1:1, N159 CSR Table 10:1 (partly modified), N159 CSR Table 10:2 (partly modified), N159 CSR Table 14.3.6:2

3.1.1.2　被験者の人口統計学的及びその他の特性

3.1.1.2.1　人口統計学的特性

国内 N01223 試験の第 1 期及び外国 N159 試験の人口統計学的特性を表 3-2 に示した。

国内 N01223 試験の第 1 期の人口統計学的特性では、性別は男性 41 例（56.2%）及び女性 32 例（43.8%）であった。年齢（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は 10.1 ± 3.4 歳、体重は 32.43 ± 13.20kg、身長は 134.55 ± 20.69cm であった。

外国 N159 試験の人口統計学的特性では、性別は男性 100 例（50.5%）及び女性 98 例（49.5%）であった。年齢（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は 10.02 ± 3.33 歳、体重は 36.86 ± 17.00kg、身長は 134.77 ± 19.46cm であった。男女比、年齢、体重、身長について PBO 群と LEV 群で大きな違いは認められなかった。

国内 N01223 試験の第 1 期と外国 N159 試験の人口統計学的特性を比較したところ、男女比、年齢、体重、及び身長については大きな違いは認められなかった。

表 3-2　人口統計学的特性（国内 N01223 試験の第 1 期、外国 N159 試験）

		N01223 試験	N159 試験		
		LEV 投与例 (N=73)	PBO 群 (N=97)	LEV 群 (N=101)	全体 (N=198)
年齢 (歳)	平均値 ± 標準偏差	10.1 ± 3.4	9.80 ± 3.43	10.23 ± 3.23	10.02 ± 3.33
	中央値	11.0	9.7	10.4	10.0
	Q1 – Q3	–	7.5 – 11.8	8.0 – 12.8	7.6 – 12.2
	最小値 – 最大値	4 – 15	3.3 – 17.2	4.1 – 17.0	3.3 – 17.2
年齢分類 例数 (%)	4 歳未満	0	2 (2.1)	0	2 (1.0)
	4～8 歳未満	22 (30.1)	30 (30.9)	25 (24.8)	55 (27.8)
	8～12 歳未満	22 (30.1)	42 (43.3)	46 (45.5)	88 (44.4)
	12～17 歳未満	29 (39.7)	20 (20.6)	30 (29.7)	50 (25.3)
	17 歳以上	0	3 (3.1)	0	3 (1.5)
性別 例数 (%)	男性	41 (56.2)	46 (47.4)	54 (53.5)	100 (50.5)
	女性	32 (43.8)	51 (52.6)	47 (46.5)	98 (49.5)
体重 (kg)	平均値 ± 標準偏差	32.43 ± 13.20	37.10 ± 17.23	36.64 ± 16.86	36.86 ± 17.00
	中央値	30.60	32.8	34.0	33.3
	Q1 – Q3	–	22.8 – 43.2	24.0 – 44.7	23.6 – 44.0
	最小値 – 最大値	14.6 – 68.5	11.8 – 83.0	12.5 – 86.9	11.8 – 86.9
身長 (cm)	例数	73	95	100	195
	平均値 ± 標準偏差	134.55 ± 20.69	133.69 ± 18.96	135.80 ± 19.96	134.77 ± 19.46
	中央値	136.10	134.1	135.3	134.6
	Q1 – Q3	–	118.5 – 147.1	118.6 – 151.0	118.5 – 148.0
	最小値 – 最大値	98.0 – 173.5	94.0 – 175.0	99.0 – 183.0	94.0 – 183.0

LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ、Q1：第 1 四分位点、Q3：第 3 四分位点
–: Not calculated
Data sources: N01223 CSR Table 3 1.1, N159 CSR Table 14.1.1:1

3.1.1.2.2　その他の特性

3.1.1.2.2.1　疾患の特性

国内 N01223 試験の第 1 期及び外国 N159 試験の疾患の特性を表 3-3 に示した。

国内 N01223 試験の第 1 期での被験者のてんかん発症年齢（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は 4.06 ± 3.37 歳、罹病期間は 6.46 ± 3.80 年であった。ベースラインの週あたりの部分発作回数の中央値（Q1 – Q3）は 7.67（2.50 – 18.71）であった。

外国 N159 試験での被験者のてんかん発症年齢（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は 2.96 ± 2.99 歳、罹病期間は 7.07 ± 3.60 年であった。ベースラインの週あたりの部分発作回数の中央値（Q1 – Q3）は、PBO 群で 5.3（2.5 – 14.1）、LEV 群で 4.7（2.6 – 12.2）であった。

国内 N01223 試験の第 1 期と外国 N159 試験の疾患特性を比較したところ、てんかん発症年齢、罹病期間及びベースラインの週あたりの部分発作回数に大きな違いは認められなかった。

表 3-3　疾患の特性（国内 N01223 試験の第 1 期、外国 N159 試験）

		N01223 試験	N159 試験		
		LEV 投与例 (N=73)	PBO 群 (N=97)	LEV 群 (N=101)	全体 (N=198)
発症年齢 (歳)	例数	73	96	101	197
	平均値 ± 標準偏差	4.06 ± 3.37	3.08 ± 3.08	2.85 ± 2.91	2.96 ± 2.99
	中央値	3.50	2.0	1.8	1.8
	Q1 – Q3	0.90 – 6.60	0.5 – 5.0	0.6 – 4.0	0.6 – 4.5
	最小値 – 最大値	0.00 – 12.40	0.0 – 12.8	0.0 – 12.5	0.0 – 12.8
罹病期間 (年)	平均値 ± 標準偏差	6.46 ± 3.80	6.75 ± 3.53	7.38 ± 3.65	7.07 ± 3.60
	中央値	6.10	6.7	6.7	6.7
	Q1 – Q3	3.90 – 8.20	4.0 – 8.8	4.6 – 10.1	4.2 – 9.4
	最小値 – 最大値	0.60 – 15.60	0.7 – 16.0	1.1 – 15.1	0.7 – 16.0
観察期間の週あたりの部分発作回数	平均値 ± 標準偏差	19.49 ± 30.99	18.5 ± 50.9	19.6 ± 71.7	–
	中央値	7.67	5.3	4.7	–
	Q1 – Q3	2.50 – 18.71	2.5 – 14.1	2.6 – 12.2	–
	最小値 – 最大値	1.0 – 170.9	0.0 – 466.6	0.0 – 696.1	–

LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ、Q1：第 1 四分位点、Q3：第 3 四分位点
–: Not calculated
Data sources: N01223 CSR Table 3.2.1, N01223 CSR Table 6.2 1, N159 CSR Table 14.1.1:6, N159 CSR Table 11:5

3.1.1.2.2.2　併用抗てんかん薬

国内 N01223 試験の第 1 期及び外国 N159 試験の併用抗てんかん薬を表 3-4 に示した。

国内 N01223 試験の第 1 期及び外国 N159 試験のいずれでも、併用抗てんかん薬数は 2 剤が最も多かったが、2 剤併用の被験者の割合は国内 N01223 試験で高かった。比較的多く併用された抗てんかん薬は、国内 N01223 試験の第 1 期ではバルプロ酸ナトリウム、カルバマゼピン、ラモトリギン及びクロバザムであり、外国 N159 試験ではカルバマゼピン、トピラマート、バルプロ酸ナトリウム及びラモトリギンであった。

国内 N01223 試験の第 1 期及び外国 N159 試験のいずれでも、治験実施計画書では併用抗てんかん薬を 1 剤又は 2 剤と規定した。国内 N01223 試験の第 1 期で併用抗てんかん薬を 3 剤以上投与された被験者は認められなかった。外国 N159 試験で併用抗てんかん薬を 3 剤以上投与された被験者では、治験実施計画書で必要に応じた使用が許容されたベンゾジアゼピン系薬剤が、連日投与されていた。

表 3-4　併用抗てんかん薬（国内 N01223 試験の第 1 期、外国 N159 試験）

		N01223 試験	N159 試験	
		LEV 投与例 (N=73)	PBO 群 (N=97)	LEV 群 (N=101)
併用抗てんかん薬数 [a]	増量期間 ＋ 評価期間 [b]			
	なし	0	0	0
	1 剤	5 (6.8)	34 (35.1)	30 (29.7)
	2 剤	68 (93.2)	53 (54.6)	63 (62.4)
	3 剤以上	0	10 (10.3)	8 (7.9)
併用抗てんかん薬名 [c]	増量期間 ＋ 評価期間			
	バルプロ酸ナトリウム	37 (50.7)	29 (29.9)	27 (26.7)
	カルバマゼピン	22 (30.1)	38 (39.2)	36 (35.6)
	ラモトリギン	19 (26.0)	21 (21.6)	24 (23.8)
	クロバザム	15 (20.5)	5 (5.2)	3 (3.0)
	フェニトイン	10 (13.7)	8 (8.2)	7 (6.9)
	トピラマート	10 (13.7)	34 (35.1)	31 (30.7)
	ゾニサミド	10 (13.7)	1 (1.0)	1 (1.0)
	クロナゼパム	9 (12.3)	5 (5.2)	4 (4.0)
	オクスカルバゼピン	0	12 (12.4)	13 (12.9)

AED：抗てんかん薬、LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ
a For N159, rescue AEDs (specified by UCB) administered for less than 7 days are not included.
b Entire period for the First Period in N01223.
c AEDs used by at least 10% of participants in either treatment group in First Period in N01223 or in N159 are shown.
Data sources: N01223 CSR Table 3.13.1d, N01223 CSR Table3.14.1, N159 CSR Table 14 3.7:6, N159 CSR Table 14.3.7:8

3.1.1.3　試験対象集団のまとめ

人口統計学的特性について、国内 N01223 試験の第 1 期及び外国 N159 試験で比較したところ、体重以外の年齢、性別、身長では試験間で大きな違いは認められなかった。疾患の特性でも、てんかん発症年齢、罹病期間及び観察期間の週あたりの部分発作回数に試験間で大きな違いは認められなかった。体重の値は、国内 N01223 試験の第 1 期の被験者では外国 N159 試験の被験者に比べてやや低かった。しかし、国内 N01223 試験及び外国 N159 試験では 1 日投与量を体重あたりで調整しているため、LEV の曝露量は同程度と考えられた。

併用抗てんかん薬数では、併用抗てんかん薬を 2 剤使用していた被験者の割合が国内 N01223 試験で高かったが、観察期間の週あたりの部分発作回数が似ていることを考慮すると、有効性評価への影響は小さいと考えられた。

以上より、国内 N01223 試験の第 1 期と外国 N159 試験の有効性の比較には問題ないと考えた。

3.1.2　全有効性試験の結果の比較検討

本項では国内 N01223 試験の第 1 期の主要評価項目である「増量期間+評価期間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」、国内 N01223 試験の第 1 期及び外国 N159 試験で共通の主な副次評価項目である「増量期間+評価期間における 50%レスポンダーレート」及び「増量期間+評価期間における部分発作消失被験者の割合」の結果を示した。

3.1.2.1　週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率（増量期間+評価期間）

国内 N01223 試験の第 1 期及び外国 N159 試験での増量期間+評価期間（14 週間）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を表 3-5 に示した。

国内 N01223 試験では、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の両側95%信頼区間の下限値は 26.19%であり、外国 N159 試験の PBO 群での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である 16.3%を上回った。そのため、LEV は臨床的に意義がある薬剤と判断された。更に、国内 N01223 試験での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は 43.21%であり、外国 N159 試験の LEV 群（43.3%）と同程度であった。

外国 N159 試験では、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は、LEV 群で 43.3%であり、PBO 群の 16.3%と比較して高く、統計学的に有意な差が認められた（p<0.0001）。

表 3-5　週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率（増量期間+評価期間）（国内 N01223 試験の第 1 期、外国 N159 試験）

	N01223 試験	N159 試験	
	LEV 投与例 (N=73)	PBO 群 (N=97)	LEV 群 (N=101)
観察期間			
週あたりの部分発作回数			
例数	73	97	101
平均値 ± 標準偏差	19.49 ± 30.99	18.5 ± 50.9	19.6 ± 71.6
中央値	7.67	5.3	4.7
Q1 – Q3	2.50 – 18.71	2.5 – 14.1	2.6 – 17.2
増量期間+評価期間			
週あたりの部分発作回数			
例数	73	97	101
平均値 ± 標準偏差	14.61 ± 25.29	12.5 ± 20.4	12.1 ± 40.2
中央値	3.92	4.5	2.9
Q1 – Q3	0.93 – 17.08	1.8 – 13.9	1.0 – 9.1
週あたりの部分発作回数減少率 (%)			
例数 [a]	73	96	100
平均値 ± 標準偏差	29.11 ± 56.29	7.0 ± 57.3	35.0 ± 49.4
中央値 [95%信頼区間]	43.21 [26.19, 52.14]	16.3 [–, –]	43.3 [–, –]
Q1 – Q3	2.08 – 63.26	–17.6 – 42.0	14.6 – 67.7
p 値 [b]	–	–	<0.0001

LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ、Q1：第 1 四分位点、Q3：第 3 四分位点
–: Not applicable/Not calculated
a Number of participants evaluable: Number of participants whose seizure data were collected at both baseline and the Titration period + Evaluation period, and the baseline POS frequency per week is >0.
b Comparison of the median between treatment groups using Kruskal-Wallis test
Data sources: N01223 CSR Table 5.1.1, N01223 CSR Table 6.2 1, N159 CSR Table 11:10, N159 CSR Table 11:11 (partly modified)

3.1.2.2　50%レスポンダーレート（増量期間+評価期間）

国内 N01223 試験の第 1 期及び外国 N159 試験での増量期間+評価期間の 50%レスポンダーレートを表 3-6 に示した。

国内 N01223 試験では、50%レスポンダーレートは 38.4%（28/73 例）であり、その両側 95%信頼区間の下限値（27.2%）は外国 N159 試験の PBO 群の 50%レスポンダーレート（19.6%）より高かった。

外国 N159 試験では、LEV 群の 50%レスポンダーレートは 44.6%（45/101 例）であり、PBO 群の 19.6%（19/97 例）と比較して高く、オッズ比は 3.30 であり、統計学的に有意な差が認められた（p=0.0002）。

表 3-6　50%レスポンダーレート（増量期間+評価期間）
（国内 N01223 試験の第 1 期、外国 N159 試験）

	N01223 試験	N159 試験	
	LEV 投与例 (N=73)	PBO 群 (N=97)	LEV 群 (N=73)
N [a]/合計 (%) [95%信頼区間]	28/73 (38.4) [27.2, 50.5]	19/97 (19.6) [–, –]	45/101 (44.6) [–, –]
オッズ比 [b] [95%信頼区間]	–	–	3.30 [1.75, 6.24]
p 値 [b]	–		0.0002

LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ
–: Not applicable/Not calculated.
a Number of participants who were 50% responders.
b From logistic regression analysis.
Data sources: N01223 CSR Table 6.4.1, N159 CSR Table 11:9

3.1.2.3　部分発作消失被験者の割合（増量期間+評価期間）

国内 N01223 試験の第 1 期では、増量期間+評価期間の部分発作が消失した被験者の割合は、2.7%（2/73 例）であった。

外国 N159 試験では、増量期間+評価期間の部分発作消失した被験者の割合は、PBO 群で 1.0%（1/97 例）及び LEV 群で 6.9%（7/101 例）であった。

3.1.3　まとめ

上述したように、4～16 歳の被験者の有効性は国内 N01223 試験と外国 N159 試験で類似していた。

3.2　全有効性試験の結果の比較

3.2.1　LEV の有効性が EP0100 試験から得られなかった理由について

EP0100 試験で LEV の有効性が検証できなかった理由について検討した。以下にその検討内容を示した。

EP0100 試験の試験デザインに関連する多くの側面が、N01009 試験結果を再現していない結果につながった可能性がある。ただし、これらの側面はいずれも個別に結果に影響したわけではなく、重なり合って結果に影響をもたらしたと考えられる。

3.2.1.1　国内 EP0100 試験と外国 N01009 試験の人口統計学的及び疾患のベースライン特性の比較

N01009 試験は、生後 1 ヵ月～4 歳未満の部分発作を有するてんかん患者を対象とした LEV の国際共同、プラセボ対照、二重盲検、無作為化、第 3 相試験であった。N01009 試験の結果はこの年齢層において本薬の有効性と安全性を示しており、そのため 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た。試験デザインや症例数等に違いはあるが、両試験の対象集団に関する選択/除外基準は同等である。そこで、両試験間で患者背景に差異があるかどうか、異なる要因があれば本薬の有効性に影響があったかどうかを検討した。

国内 EP0100 試験と外国 N01009 試験の人口統計学的及び疾患のベースライン特性の比較を以下の表 3-7（人口統計学的特性）、表 3-8（てんかんの診断）、表 3-9（ILAE 発作分類による既往）、表 3-10（過去の発作回数）、表 3-11（既往歴）、表 3-12（現病歴）、表 3-13（抗てんかん薬の使用歴）及び表 3-14（抗てんかん薬の併用状況）に示した。

N01009 試験ではてんかん症候群分類のデータは記録していなかったので、EP0100 試験と比較することはできなかった。早期産児については、EP0100 試験では 2 例、N01009 試験では 1 例しか登録されなかったため比較することはできなかった。

表 3-7　人口統計学的特性（国内 EP0100 試験：SS_A、外国 N01009 試験：ITT 集団）

		EP0100 試験 (N=32)	N01009 試験 (N=116)
年齢 (月齢)	平均値 (標準偏差)	14.7 (10.7)	23.43 (12.73)
	中央値	10.4	22.0
	最小値 – 最大値	2 – 35	1.0 – 47.0
年齢分類（月齢）			
生後 6 ヵ月未満	例数 (%)	8	8 (6.9)
生後 6～12 ヵ月未満	例数 (%)	9	15 (12.9)
生後 12～24 ヵ月未満	例数 (%)	9	38 (32.8)
生後 24～48 ヵ月未満	例数 (%)	6	55 (47.4)
性別			
男性	例数 (%)	17 (53.1)	57 (49.1)
女性	例数 (%)	15 (46.9)	59 (50.9)
体重 (kg)	平均値 (標準偏差)	9.00 (2.70)	11.45 (3.83)
	中央値	8.85	10.90
	最小値 – 最大値	4.4 – 14.3	4.7 – 24.0
身長 (cm)	例数 (%)	32	114
	平均値 (標準偏差)	73.23 (10.90)	83.41 (12.95)
	中央値	71.00	83.00
	最小値 – 最大値	55.2 – 91.9	48.0 – 110.0
体格指数 (kg/m^2)	例数 (%)	32	113
	平均値 (標準偏差)	16.46 (1.73)	15.91 (2.40)
	中央値	16.58	15.52
	最小値 – 最大値	13.3 – 19.8	11.6 – 25.0

ITT：治療を意図した解析、SS_A：併用療法の安全性解析対象集団
Data sources: EP0100 Second Interim CSR Table 3.1.1, N01009 CSR Table 14.1.2:1

表 3-8　てんかんの診断（国内 EP0100 試験：SS_A、外国 N01009 試験：ITT 集団）

		EP0100 試験 (N=32)	N01009 試験 (N=116)
発症年齢 (月齢)	平均値 (標準偏差)	7.86 (8.583)	6.28 (8.34)
	中央値	3.515	2.83
	最小値 – 最大値	0 – 33.18	0.0 – 36.9
てんかん罹病期間 (月)	平均値 (標準偏差)	6.89 (7.538)	17.42 (11.62)
	中央値	4.189	15.21
	最小値 – 最大値	0.49 – 34.04	1 – 44.6

ITT：治療を意図した解析、SS_A：併用療法の安全性解析対象集団
Data sources: EP0100 Second Interim CSR Table 4.2.1, N01009 CSR Table 14.1.3:1

表 3-9　ILAE 発作分類による既往
（国内 EP0100 試験：SS_A、外国 N01009 試験：ITT 集団）

ILAE 発作分類	EP0100 試験 (N=32)	N01009 試験 (N=116)
	例数 (%)	
部分発作		
合計	32 (100)	114 (98.3)
全般発作		
合計	3 (9.4)	21 (18.1)
分類不能のてんかん発作		
III	4 (12.5)	11 (9.5)

ILAE：国際抗てんかん連盟、ITT：治療を意図した解析、SS_A：併用療法の安全性解析対象集団
Note: More than 1 seizure classification history could have been reported.
Data sources: EP0100 Second Interim CSR Table 4.3.1, N01009 CSR Table 14.1.3:1

表 3-10　過去の発作回数（国内 EP0100 試験：SS_A、外国 N01009 試験：ITT 集団）

	EP0100 試験 (N=32)	N01009 試験 (N=116)
	例数 (%)	
過去の部分発作回数	週あたりの回数	1 日あたりの回数
平均値 (標準偏差)	87.8 (143.3)	7.64 (10.93)
中央値	34	4.00
最小値 – 最大値	4 – 579	0 – 82.9

ITT：治療を意図した解析、SS_A：併用療法の安全性解析対象集団
Data sources: EP0100 Second Interim CSR Table 4.5.1, N01009 CSR Table 14.1.3:3

表 3-11　10%以上の被験者に認められた既往歴
（国内 EP0100 試験：SS_A、外国 N01009 試験：ITT 集団）

器官別大分類	EP0100 試験 (N=32)	N01009 試験 (N=116)
	例数 (%)	
胃腸障害	0	15 (12.9)
感染症および寄生虫症	1 (3.1)	31 (26.7)
神経系障害	2 (6.3)	21 (18.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	16 (13.8)

ITT：治療を意図した解析、SS_A：併用療法の安全性解析対象集団
Data sources: EP0100 Second Interim CSR Table 5.1.1, N01009 CSR Table 14.1.2:3

表 3-12　10%以上の被験者に認められた現病歴
（国内 EP0100 試験：SS_A、外国 N01009 試験：ITT 集団）

器官別大分類	EP0100 試験 (N=32)	N01009 試験 (N=116)
	例数 (%)	
先天性、家族性および遺伝性障害	14 (43.8)	53 (45.7)
眼障害	3 (9.4)	23 (19.8)
胃腸障害	8 (25.0)	26 (22.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (6.3)	37 (31.9)
神経系障害	8 (25.0)	85 (73.3)
精神障害	1 (3.1)	20 (17.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (6.3)	13 (11.2)
皮膚および皮下組織障害	12 (37.5)	4 (3.4)

ITT：治療を意図した解析、SS_A：併用療法の安全性解析対象集団
Data sources: EP0100 Second Interim CSR Table 5.2.1, N01009 CSR Table 14.1.2:2

表 3-13　10%以上の被験者で過去に使用された抗てんかん薬
（国内 EP0100 試験：SS_A、外国 N01009 試験：ITT 集団）

	EP0100 試験 (N=32)	N01009 試験 (N=116)
	例数 (%)	
フェノバルビタール	7 (21.9)	40 (34.5)
クロナゼパム	2 (6.3)	12 (10.3)
カルバマゼピン	8 (25.0)	18 (15.5)
オクスカルバゼピン	0	22 (19.0)
トピラマート	0	37 (31.9)
バルプロ酸ナトリウム	4 (12.5)	0
バルプロ酸	1 (3.1)	46 (39.7)
Vigabatrin	0	19 (16.4)

ITT：治療を意図した解析、SS_A：併用療法の安全性解析対象集団
Data sources: EP0100 Second Interim CSR Table 6.1.1, N01009 CSR Table 14.1.5:2

表 3-14　10%以上の被験者で併用された抗てんかん薬
（国内 EP0100 試験：SS_A、外国 N01009 試験：ITT 集団）

	EP0100 試験 (N=32)	N01009 試験	
		PBO 群 (N=56)	LEV 群 (N=60)
	例数 (%)		
カルバマゼピン	12 (37.5)	12 (21.4)	5 (8.3)
クロバザム	4 (12.5)	2 (3.6)	6 (10.0)
クロナゼパム	3 (9.4)	6 (10.7)	4 (6.7)
レベチラセタム	11 (34.4)	0	0
ラコサミド	4 (12.5)	0	0
オクスカルバゼピン	0	7 (12.5)	10 (16.7)
フェノバルビタール	7 (21.9)	17 (30.4)	21 (35.0)
トピラマート	6 (18.8)	15 (26.8)	19 (31.7)
バルプロ酸ナトリウム	11 (34.4)	0	0
バルプロ酸	2 (6.3)	19 (33.9)	23 (38.3)
ビガバトリン	2 (6.3)	11 (19.6)	6 (10.0)
ゾニサミド	8 (25.0)	1 (1.8)	1 (1.7)

ITT：治療を意図した解析、SS_A：併用療法の安全性解析対象集団
Data sources: EP0100 Second Interim CSR Table 6.2.1, N01009 CSR Table 14.1.5:5

EP0100 試験と N01009 試験の間で、年齢分布とてんかんの罹病期間に関連する違いが認められた。EP0100 試験の 2～4 歳未満の年齢グループの割合（18.8%、6/32 例）は、N01009 試験の同じ年齢グループの被験者の割合（47.4%、55/116 例）よりも低かった（表 3-7）。しかし、年齢グループ別の有効性については 3.2.1.2 項で詳述するが、影響を及ぼした可能性は低かった。試験組入れ時のてんかん罹病期間の中央値は、EP0100 試験では 4.189 ヵ月、N01009 試験では 15.21 ヵ月であったが（表 3-8）、中央値で層別した有効性の結果は、EP0100 試験では 4.189 ヵ月以下の部分発作回数の減少率は 29.67%、4.189 ヵ月超では 19.05%、N01009 試験では 17.35 ヵ月以下の 50%レスポンダーレートは 48.3%、17.35 ヵ月超では 37.9%と大きな違いはなかった。

更に、併用てんかん薬や合併症について、両試験間に分布の偏りが確認された。いずれの試験でもフェノバルビタール（EP0100 試験では 21.9%、N01009 試験では PBO 群 30.4%及び LEV 群 35.0%、以下同順）、カルバマゼピン（37.5%、21.4%及び 8.3%）、及びバルプロ酸ナトリウム（EP0100 試験では 34.4%）又はバルプロ酸（6.3%、33.9%及び 38.3%）が多く使用されていた。これらは、小児の患者で使用される典型的な抗てんかん薬である。これらの薬剤は、いずれの集団で

あっても同様の治療効果をもたらすと考えられるため、LEV の有効性に影響を及ぼさないものと考えられた。

合併症は、EP0100 試験の被験者よりも N01009 試験の被験者に多く認められたため、LEV の有効性に影響を及ぼさないものと考えられた。

以上、国内 EP0100 試験と外国 N01009 試験の人口統計学的及び疾患のベースライン特性の比較を行ったが、低年齢層の小児の割合が N01009 試験と比べて EP0100 試験で高かったこと以外に、他の患者背景が LEV の有効性に影響を及ぼしたとは考えられなかった。

3.2.1.2　年齢グループ別の有効性の違い

次に、低年齢層の小児の発作型について、検討した。

EP0100 試験及び N01009 試験の被験者（生後 1 ヵ月～4 歳未満）並びに N01223 試験及び N159 試験の被験者（4～16 歳未満）の有効性の結果を表 3-15、表 3-16、表 3-17、及び表 3-18 に示した。

表 3-15　年齢グループ別の 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（第 1 期）（EP0100 試験、FAS_A）

	ベースラインでの週あたりの部分発作回数	Visit 6（Analysis Visit 3）での週あたりの部分発作回数	部分発作回数のベースラインからの減少率 (%)
生後 1 ヵ月～1 歳未満 (N=17)			
例数	17	15	15
中央値	14.78	12.50	8.45
Q1 – Q3	6.56 –56.33	5.00 – 53.00	−64.77 – 71.09
1～2 歳未満 (N=9)			
例数	9	8	8
中央値	19.00	13.25	26.81
Q1 – Q3	8.65 – 26.17	9.50 – 30.75	−3.22 – 40.76
2～4 歳未満 (N=6)			
例数	6	5	5
中央値	19.76	5.00	34.52
Q1 – Q3	7.64 – 30.74	0.00 – 51.50	−67.54 – 100.00

FAS_A：併用療法の最大の解析対象集団、LEV：レベチラセタム。PBO：プラセボ、Q1：第 1 四分位点、Q3：第 3 四分位点
Data source: EP0100Second Interim CSR Table 8.1.1

表 3-16　年齢グループ別の 50%レスポンダーレート（評価期間）（N01009 試験、mITT 集団）

	PBO 群 (N=51)	LEV 群 (N=58)	オッズ比 (95%信頼区間)	p 値 [b]
全体 [a]	10/51 (19.6)	25/58 (43.1)	3.13 (1.31, 7.48)	0.009
生後 1～12 ヵ月未満	2/10 (20.0)	6/11 (54.5)	4.80 (0.51, 62.31)	0.183
生後 12～24 ヵ月未満	4/16 (25.0)	9/19 (47.4)	2.70 (0.53, 15.43)	0.293
生後 24～48 ヵ月未満	4/25 (16.0)	10/28 (35.7)	2.92 (0.68, 14.71)	0.129

LEV：レベチラセタム。ITT：治療を意図した解析、mITT：modified ITT、PBO：プラセボ
n/Total (%)
n: The number of the 50% responder of each treatment groups.
a Odds ratio is derived from the stratified (by age group) model.
b P-value for the all age group analysis is from the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test (stratified by age group); p-values for the individual age groups are from Fisher's exact test.
Data source: N01009 CSR Table 14.2 2:1

表 3-17　年齢グループ別の週あたりの部分発作回数及び部分発作回数のベースラインからの減少率（第 1 期、治療期間）（N01223 試験、FAS）

	LEV 投与例 (N=73)		
	週あたりの部分発作回数		週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率 (%)
	観察期間	治療期間	
4～7 歳			
例数 [a]	22	22	22
平均値 ± 標準偏差	21.27 ± 27.45	16.76 ± 26.13	40.27 ± 48.39
中央値	10.43	3.89	45.88
Q1 – Q3	2.92 – 21.13	0.86 – 20.07	8.93 – 88.74
8～11 歳			
例数 [a]	22	22	22
平均値 ± 標準偏差	26.89 ± 41.40	21.71 ± 33.37	2.90 ± 76.73
中央値	9.72	11.07	26.62
Q1 – Q3	2.75 – 27.44	1.79 – 30.88	−36.71 – 56.02
12～15 歳			
例数 [a]	29	29	29
平均値 ± 標準偏差	12.51 ± 22.88	7.61 ± 14.26	40.52 ± 34.66
中央値	4.57	2.77	46.94
Q1 – Q3	2.43 – 11.71	0.87 – 5.33	20.35 – 63.26

FAS：最大の解析対象集団、LEV：レベチラセタム。PBO：プラセボ、Q1：第 1 四分位点、Q3：第 3 四分位点
a n = Number of participants whose partial onset seizure frequency per week were > 0 at baseline and ≥0 over Treatment Period
Data sources: N01223 CSR Table 5.2.1, N01223 CSR Table 5.3 1

表 3-18　年齢グループ別の 50%レスポンスレート（治療期間）（N159 試験、ITT 集団）

	PBO 群 (N=97)			LEV 群 (N=101)		
	8 歳未満	8～12 歳未満	12 歳以上	8 歳未満	8～12 歳未満	12 歳以上
例数 [a]/合計 (%)	9/32 (28.1)	9/42 (21.4)	1/23 (4.3)	7/25 (28.0)	25/46 (54.3)	13/30 (43.3)

ITT：治療を意図した解析、LEV：レベチラセタム。PBO：プラセボ
a Number of 50% responders during the Treatment Period
Data sources: N159 CSR Table 14.2.1:43, N159 CSR Listing 16.2.6:3

EP0100 試験では、各年齢グループの被験者数が少ないため、有効性の評価は限定的であるが、生後 1 ヵ月～1 歳未満の有効性が最も低く、2～4 歳未満の有効性が最も高かった。N01009 試験では、生後 1 ヵ月～1 歳未満の有効性が最も高く、2～4 歳未満の有効性が最も低く、EP0100 試験とは逆の傾向であった。N01223 試験では、8～11 歳の有効性が最も低かったが、N159 試験では、8 歳未満の有効性が最も低かった。これまでの国内外の臨床試験における LEV の有効性データでは、設定した年齢グループにより有効性データに差異が認められているものの、一貫した傾向は認められず、被験者数が少ないことによる偶発的なものと考えられた。

また、EP0100 試験の生後 1 ヵ月～1 年未満の 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は 8.45%と低かったが、各被験者の個々の減少率（EP0100 2nd Interim CSR, Listing 8.3.1）をみると、Visit 6 で 50%以上部分発作が減少（50%レスポンダー）した被験者は 15 例中 5 例に認められており、LEV の低年齢層における有効性を必ずしも否定しているものではなかった。

3.2.1.3 低年齢の被験者の発作型について

より低年齢の被験者（生後 24 ヵ月未満）では、てんかんの経過全体を通じて、最初から一貫して一種類の発作を起こすとは限らず、新生児及び乳児期にてんかんを発症した患者は、焦点発作に加えて、強直発作、ミオクロニー発作、間代発作及びてんかん性スパズムを含む他の発作を同時に発症する可能性がある。これは特に、患者が乳児期の発達性てんかん性脳症を患っている場合に当てはまる（Zuberi et. al. 2021）。このため、代謝性又は素因性に対する治療法、又は切除手術に適した構造異常がそれらの患者で特定されない限り、早期乳児の発達性てんかん性脳症などの症候群に関連するさまざまなタイプの発作は、利用可能な治療法に対して難治性になる傾向がある（Zuberi et. al. 2021）。

これらのことから、試験期間中に新たな発作が認められた被験者 10 例とそれ以外の被験者 22 例での LEV の有効性を比較した。試験期間中に新たな発作が認められた被験者の主要評価項目である投与 6 週後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の中央値は-8.27%で、それ以外の被験者の減少率の中央値は 28.95%であり、新たな発作が発現した被験者はそれ以外の被験者に比較して有効性が低くなる傾向が認められた。新たな発作が発現した被験者の年齢分布は 1～6 ヵ月未満が 5 例、6 ヵ月～1 歳未満が 3 例、1～2 歳未満が 1 例、2～4 歳未満が 1 例と 2 歳未満の被験者がほとんどあった。

しかしながら、6 週時以降の有効性は新たな発作が認められた被験者の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は 12 週時が 36.24%、18 週時が 76.87%、24 週時が 77.88%と、それ以外の被験者の 12 週時 71.61%、18 週時 84.37%、24 週時 96.53%と比較して、やや低い傾向にあったが、長期投与時においては有効性が示唆された。

以上のことより、EP0100 試験では、本試験の経過全体を通じて、新たな発作が認められる低年齢の被験者（生後 24 ヵ月未満）はより難治に進展する症例と考えられ、それらの被験者が多く登録されたことが本薬の主要有効性評価に影響を与えた可能性が考えられた。

3.2.1.4 国内 EP0100 試験の中止割合が他の小児を対象とした臨床試験と比較して高くなった理由

EP0100 試験で治験中止例の割合が高かった理由として、本試験を中止しても市販されている LEV が処方可能であるということが影響している可能性が考えられる。EP0100 試験において中止した 22 例のうち、11 例が中止後においても市販の LEV の投与が継続されていた。更に、N01009 試験との比較から考えられる原因として、試験期間の違いが示されたが、N01223 試験との比較から次のような原因が検討された。

EP0100 試験と N01223 試験のベースラインにおける週あたりの部分発作回数の分布に違いがあったことから、それぞれの試験における中止例及び非中止例の要約統計量を示した（表 3-19）。

表 3-19　ベースラインにおける週あたりの部分発作回数
（EP0100 試験、N01223 試験）

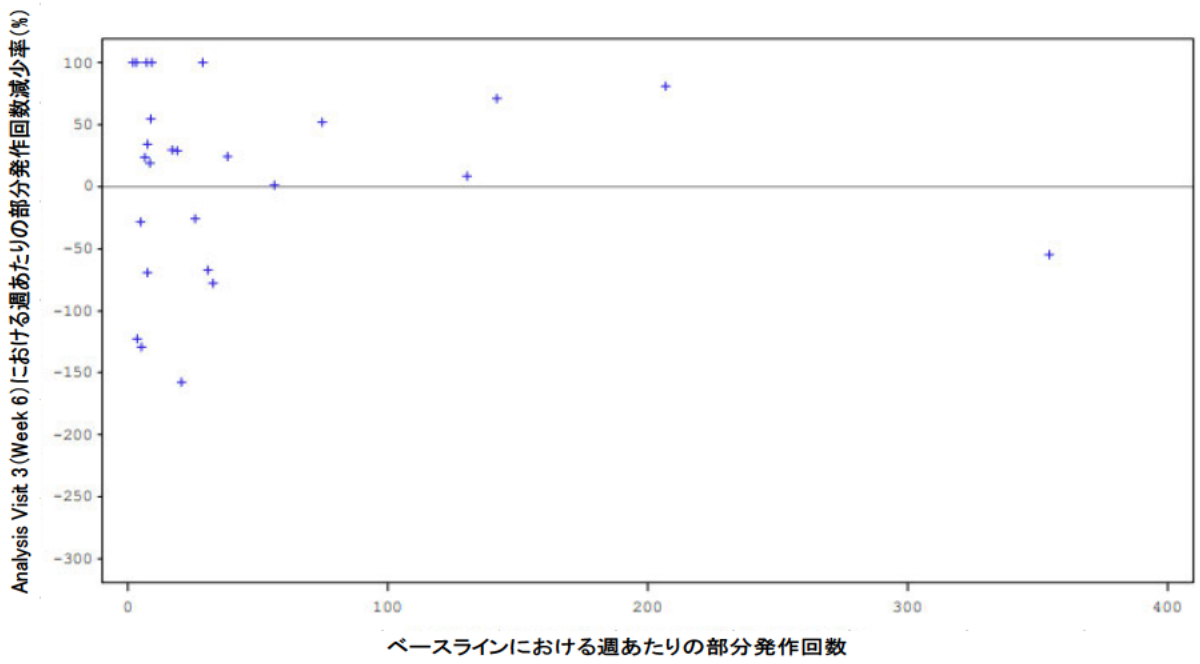
	EP0100 試験		N01223 試験	
	中止例	非中止例	中止例	非中止例
例数	22	10	26	47
平均値 (標準偏差)	47.80 (83.87)	32.41 (41.90)	28.81 (38.87)	14.33 (24.61)
中央値 (Q1 – Q3)	17.55 (7.64 – 32.87)	15.92 (7.39 – 38.50)	15.41 (4.75 – 36.00)	4.88 (1.94 – 12.00)
最小値 – 最大値	2.1 – 354.1	3.5 – 141.8	1.6 – 170.9	1.0 – 115.3

Q1：第 1 四分位点、Q3：第 3 四分位点
Data sources: PMDA-PED-Efficacy Table E.4, PMDA-PED-Efficacy Table E.5

両試験とも非中止例に比べ中止例のほうがベースラインの部分発作回数が大きい傾向が認められた。また、試験全体としては N01223 試験に比べ EP0100 試験のベースラインの部分発作回数が大きかったことから、ベースラインにおける週あたりの部分発作回数の大きさも EP0100 試験の中止割合が高かった一因ではないかと推察された。

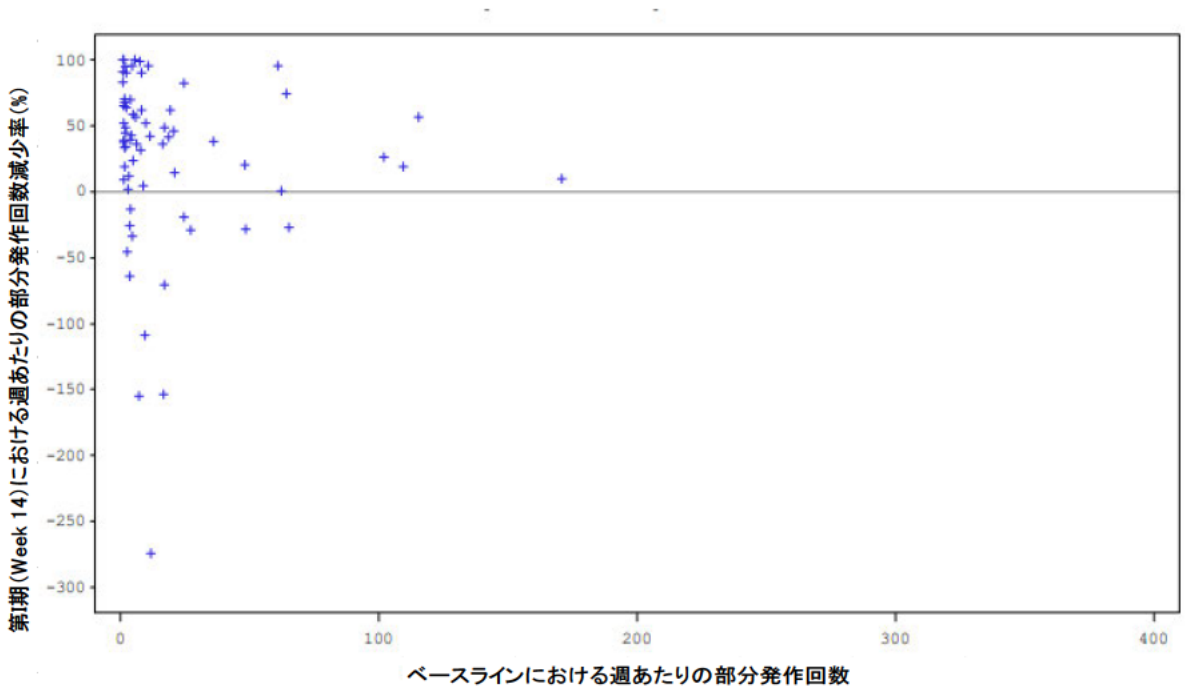
ベースラインにおける週あたりの部分発作回数に対して、主要評価時点における部分発作回数減少率をプロットすることにより、ベースラインにおける週あたりの部分発作回数が有効性に影響を与えたかどうかを検討した（EP0010 試験：図 3-1、N01223 試験：図 3-2）。その結果、いずれの試験においても、ベースラインにおける週あたりの部分発作回数と主要評価項目との間に明確な関連性は認められなかった。

図 3-1　ベースラインでの部分発作回数に対する主要評価項目：Week 6 での部分発作回数減少率のプロット（EP0100 試験）



Data source: PMDA-PED-Efficacy Figure E.3

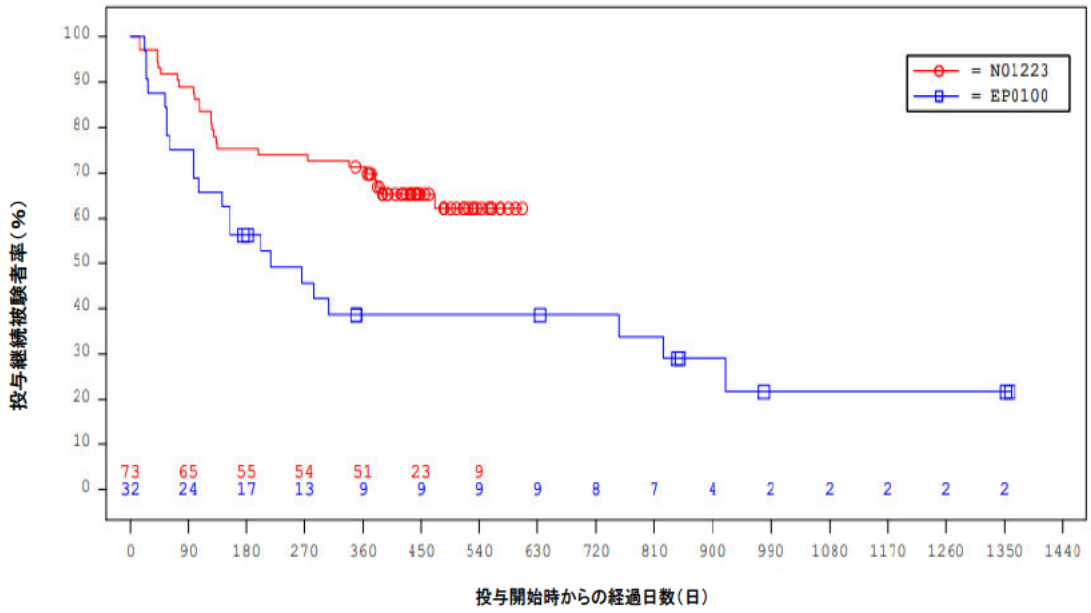
図 3-2　ベースラインでの部分発作回数に対する主要評価項目：Week 14 までの減少率のプロット（N01223 試験、LOCF）



LOCF：Baseline Observation Carried Forward
Data source: PMDA-PED-Efficacy Figure E.4

EP0100 試験での非中止被験者の累積確率は、N01223 試験と比較して投与開始早期から大きく下回っていた（図 3-3）。しかし、試験中止時の週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率によって示されているように、中止例の一部の被験者では一定の有効性が認められながら治験を中止し、中止後に市販の LEV を処方されていることが確認されている。これは治験薬（LEV）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、患者の症状に合わせて LEV 投与量が増減でき、また柔軟な併用抗てんかん薬及びその用量の選択を可能とするため、試験中止となったものと考えられる。

図 3-3　試験参加期間の Kaplan-Meier プロットの試験間比較
［EP0100 試験（FAS）及び N01223 試験（FAS）］



FAS：最大の解析対象集団
Note: Participants' time period of study was calculated as: date of last visit - date of first administration. A participant was considered as having an event if the participant discontinued from the study. All other participants were considered as not having an event and were censored at the date of study termination. Participants ongoing in the study were censored at the date of data cut off 18 Oct 2021 for EP0100, snapshot of 11 Nov 2011, performed for interim analysis 2, 21 Nov 2011 for N01223).
Note: The numbers inside the plot represent the number of participants at risk at the start of each 90-day period.
Note: The symbols represent censored participants.
Data source: PMDA-PED-Efficacy Figure E.5

特に、EP0100 試験では主要評価時点である治験薬投与 6 週までに 32 例中 4 例（12.5%）が中止されており、28 例で評価されている。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 1 ヵ月から 6 ヵ月の被験者 1 例で 77.8%、6 ヵ月から 1 歳の 1 例で 42.3%、1 歳から 2 歳の 1 例で 37.6%、ならびに 2 歳から 4 歳 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%より高い値を示した（3.2.1.10 項及び EP0100 2nd interim CSR Listing 8.2.1 参照）。そのうち 3 例は中止後に市販のレベチラセタムに切り替え投与されており、治験実施上の制約により中止として取り扱われた。これらの被験者が 6 週時点の解析に含まれなかったことも、有効性が検証できなかった要因の一つと考えられた。

3.2.1.5 検出力

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。

3.2.1.6 被験者数

被験者数は、N01009 試験（171 例）と EP0100 試験（38 例）では著しく異なる。ただし、それぞれの試験で、効果の大きさ、ばらつき、第一種の過誤、及び検出力を適切に推定することにより、必要な被験者数を算出しているため、被験者数の違いが EP0100 試験で有効性が認められなかった理由にはならない。

3.2.1.7 非盲検試験

EP0100 試験は非盲検試験であることから、LEV の有効性に対し有利なバイアスの影響を受けた可能性がある。盲検試験は、有効性を評価するための理想的な設定であり、どの群に割り付けられるかに関する情報とそのことによる結果に対する影響を最小限に抑えるため、非盲検試験よりもバイアスの影響を受けにくいと見なされている。非盲検単群試験は、有効性を評価するにはあまり適切ではないが、有用性に関するデータを客観的に収集するのにより理想的なデザインである。

実際には、非盲検試験デザインを使用した EP0100 試験でも、N01009 試験よりも高い有効性を示すことはできなかった。

3.2.1.8 プラセボ対照比較デザイン

プラセボは通常、治験薬の有効性を評価し、患者が治療結果に及ぼす可能性のある期待（バイアス）を排除するために使用される。プラセボ対照比較試験は、有効性を検証するための標準的なデザインである。一方 EP0100 試験は外部対照と有効性を比較することとしているが、生後 1 ヵ月～4 歳未満の日本人小児集団におけるプラセボに対する反応は実際は不明であるため、これが LEV の有効性評価に対して有利に働くのか、又は不利に働くのかは不明である。

3.2.1.9 発作回数の確認方法（ビデオ EEG、患者日誌）

PMDA の見解に基づいて治験実施計画書を改訂し、治験実施計画書 6.1 項の選択基準 1 を修正（選択基準 1a）し、下線部分の記載を追加した。

- 1a：患者の法的保護者が、治験審査委員会（IRB）/独立倫理委員会（IEC）の承認を受けた同意説明文書に同意日の記入及び署名をしている。
  治験責任医師又は治験分担医師の判断により、患者又は法的保護者あるいは介護者（法的に許容される場合）が、信頼でき、本治験実施計画書を遵守し（治験参加日誌の内容を理解し記入することができるなど）、来院スケジュール及び治験薬の服用を遵守する能力があると考えられること。

治験実施計画書の変更内容については、治験担当医師及び治験コーディネーター（CRC）に十分な説明を行い、本内容の意図も十分に伝えた。

治験依頼者（申請者）は、治験実施計画書の改訂後に EP0100 試験に登録されているすべての被験者について、上述した基準を満たし、発作記録の信頼性が担保できる法的保護者がいる患者が登録されるようにした。

発作記録の記載方法については、これまで同様に治験参加時に実施医療機関の治験担当医師や CRC から日誌記載方法について具体的に説明し、更に日誌内にも分かりやすく具体的な記載例を含めた記載方法の説明を記載した。

更に、患者日誌の信頼性を担保するために、治験実施医療機関及び臨床開発モニターが以下の措置を講じた。

- 治験実施計画書改訂時のトレーニングスライドに改訂内容を明記し、詳細な説明を行うことで実施医療機関の関係者に周知した。
- 実施医療機関の治験担当医師及び CRC が、患者日誌受領時に保護者と一緒に日誌の記載に不備がないか確認した。また、記載内容の不備が認められた場合には保護者に対して記載方法を再度説明した。
- 臨床開発モニターはモニタリング実施時に、すべての患者日誌を確認し、疑義がある場合には治験担当医師又は CRC に対して疑義内容を照会し確認した。

治験実施計画書の改訂に伴い、6.1 項の選択基準 2（選択基準 2a）及び選択基準 7（選択基準 7a）を修正し、下線部分の記載を追加した。

- 2a：部分発作を有するてんかんと診断された患者（二次性全般化発作の有無は問わない）。脳波（EEG）及び脳コンピュータ断層撮影（CT）又は磁気共鳴画像（MRI）による検査を受け、国際抗てんかん連盟による「てんかん、てんかん症候群及び関連発作性疾患の分類（1989）」（EP0100 試験実施計画書 17.2 項）、及び「てんかん発作の臨床・脳波分類（1981）」（EP0100 試験実施計画書 17.1 項）による部分発作を伴うてんかんの診断と一致した患者。EEG 及び脳 CT 又は MRI による検査をスクリーニング来院（Visit 1）前に実施していない場合は、Visit 3 までに実施し、結果が得られていること。
- 7a：Visit 1 前 2 週間で 7 日間ごとに 2 回以上の観察可能な部分発作を有する患者（二次性全般化発作の有無は問わない）。Visit 1 前の 2 週間を Retrospective Baseline 期間とし、発作に関する情報（種類、回数、発現日など）は、有効なデータとするため患者日誌（DRC）に記録されていなければならない。

部分発作を有するてんかんと診断された患者が正しく登録されることを担保するための記載として、EEG 及び CT 又は MRI による検査を治験薬投与前に実施し、EEG 及び画像所見も含めて部分発作を有するてんかんであることが確認された患者が登録されるように記載を追加し、脳波や画像診断の所見からも部分発作を有するてんかんであることの確定診断を受けた被験者が登録されるように設定を追加した。更に、観察可能な部分発作を患者日誌に記号と共に記載することで、正しく部分発作を特定してそれに基づいた発作の記録が行われるように治験実施計画書の記載を明確化した。

以上のことから、正確な識別及び日誌の記録が行われることで改めて発作日誌の信頼性が担保できるようになった。

Visit 6（Analysis Visit 3）におけるベースラインからの部分発作減少率について、試験計画変更前後で分けて結果を示した（PMDA-PED-Efficacy Table E.2）。試験計画変更による有効性に対する影響は認められなかった。

試験計画変更前に実施されたビデオ EEG による一日あたりの平均発作回数及びベースラインからの減少率を全体及び年齢層別に結果を示した（PMDA-PED-Efficacy Table E.3）。試験計画変更による有効性に対する影響は認められなかった。

以上より、試験計画変更後の患者日誌の信頼性に大きな問題はないと考えられる。中間解析の結果からも、試験計画変更前後で有効性主要評価項目である Visit 6（Analysis Visit 3）におけるベースラインからの部分発作減少率に違いは認められず、またビデオ EEG による一日あたりの平均発作回数のベースラインからの減少率においても、低年齢層に比べ高年齢層のほうが高い効果が認められる等、有効性プロファイルに違いは認められなかった。したがって、ビデオ EEG から患者日誌に試験計画を変更したことが試験成績に影響を及ぼした可能性はないと考えている。

3.2.1.10 Week 6 で効果が低かった被験者（閾値以下被験者）の特性

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が 15%以上の被験者を閾値超え被験者、その他のすべての被験者（Week 6 のデータが欠測の被験者も含む）を閾値以下被験者と定義して、被験者背景を比較した（PMDAPEDEfficacy Table E.1）。2 つの集団で意味のある違いは認められなかった。

なお、15%は主要評価項目が統計的に有意であるかどうかを判断するため、プラセボ効果を示す範囲の基準として試験実施計画書で予め規定した値である。EP0100 試験の有効性主要評価で期待された結果が得らなかったのかを考察する目的で、事後解析としてある一定以上の効果が認められた集団とそれ以外の集団に分類するため便宜的に設定した。

次に、閾値以下被験者について部分発作回数及びその変化率の推移を確認した（PMDA-PED-Efficacy Figure E.1、PMDA-PED-Efficacy Figure E.2）。被験者間および被験者内の変動が大きく、特筆すべき傾向は認められなかったが、中止被験者が多いものの Week 6 以降も一定期間継続投与があったことが確認された。

そこでより詳細に検討するため、被験者ごとの経時的な減少率%の値を表 3-20 に示した。この表には実際に閾値以下被験者 12 例のみを含め、Week 6 のデータが欠測の被験者 4 例は含めていない。中止例 10 例においては LEV 投与直後発作回数の増加が認められた。一方で、Analysis Visit 3（Week 6）では減少がそれほど認められないが、継続例 2 例では、投与を継続することにより発作回数の減少が認められるようになったものと考えられた。

表 3-20　閾値以下症例における部分発作回数減少率（%）

	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11	S12
	継続	中止	中止	中止	中止	継続	中止	中止	中止	中止	中止	中止
BL	**14.8**	**20.6**	**5.4**	**354.1**	**5.1**	**56.3**	**130.5**	3.8	25.9	7.7	30.7	32 9
AV1	30.5	-26.9	-45.7	-30.2	-343 1	-11	-46.6	51 1	-20.7	-9.6	-45.7	-108.7
AV2	18.8	-60.3	-102	-89.5	-414 3	14.8	3.5	-31	-12	-89.1	-4.1	-97.8
AV3	-8.3	-157.4	-129.6	-64.8	-28.6	1.5	8.4	-122.6	-25.5	-69.6	-67.5	-78
AV4	28.9		-129.6	-137.9	-8.8	37.9	0.8	60.7	-4.2	-115.2		
AV5	79.7		81.6	-138.2	-87 9	68	-0.4	60.7	-6.2	-95.7		
AV6	56		-129.6	-167.8	1.1	46.7	-1.5	34 5	-12	-69.6		
AV7	82		-10.2	-129.4	-97.8	62.1	54.3	47.6	11.2	0		
AV8	97.7		100		-18.7	59.2	63	12.7	-22.3	26 1		
AV9	100		100		-25 3	52.7	53.8	30 2	-44.1	17.4		
AV10	100				-97.8	58.6	46.1	21.4	-35.1	21.7		
AV11	97.7				34.1	41.4	63.7	-4.8		4 3		
AV12	100				14.3	54.4		-4.8		17.4		
AV13	100				-94 5	58.3		-39.7		19.6		
AV14	100				-28.4	4		36.7		22.7		
AV15	100					54.7		78 2				
AV16								69.4				
AV17								65 1				
AV18								78 2				
AV19								-48				

S( )：被験者を表す。
BL：ベースラインの部分発作回数
AV( )：Analysis Visit を表し、各被験者の減少率（%）が示されている
Data source: EP0100 Second Interim CSR Listing 8.2 1

Week 6 で閾値以上の被験者数（%）および閾値以下被験者（%）はそれぞれ 32 例中 16 例（50%）であり、半数の被験者にある一定の効果が認められたと考えられる。一方で、Week 6 で閾値以下被験者として分類された被験者が半数おり、そのうち 2 例のみが継続中であり、主要な評価ポイントとして設定した時点で期待された効果が得られなかった被験者における試験継続の難しさという試験デザインに起因する要因が示された。

また、継続されたうちの 2 例はそれぞれの減少率 63.7%（表 3-20 中 S7：AV11／Week 27）及び 22.7%（表 3-20 中 S10：AV14／Week 48）が得られていながら、効果不十分の理由でその後中止となった（EP0100 2nd Interim CSR Listing 1.5.1 及び EP0100 2nd Interim CSR Listing 8.2.1）。これらはその後の調査により、前者（減少率 63.7%）については「発作回数は多少減っていたかもしれないが、あまり変わっていないという印象が強かった」、後者（減少率 22.7%）については「投与開始をしても発作回数の減少の実感が乏しい」という情報が得られている。発作回数の減少という客観的なデータに加え、担当医や患者の親の印象という主観的な判断が臨床試験の有効性の評価に影響を与えてしまうことが改めて確認された。

また、1 例は Day 22 に治験薬と因果関係のない Infantile spasms が発現したため治験を中止したが、Week 4 での評価は減少率 77.8%であり、部分発作に対しては有効であった。別の 1 例は、治

験責任医師の判断で治験を中止したが、Week 4 での評価は減少率 42.3%であった。更に別の 1 例は Day 1 に軽度な傾眠を発現し、軽快したが消失せず、Day 25 に治験を中止したが、Week 4 での減少率は 52.4%であった。

3.2.1.11 その他の追加解析

閾値以下被験者に対し、試験実施計画通りの処方がなされたかどうかについて、LEV の投与量の推移を被験者ごとに確認した（PMDAPEDEfficacy Listing E.1）。特に問題は認められなかった。

3.2.1.12 結論

上述の考察に基づき、EP0100 試験で N01009 試験の結果を再現できなかった理由として、3.2.1.3 項、3.2.1.5 項及び 3.2.1.10 項に記載したいくつかの要因が重なり合って影響したと考えられたが、特に以下の点が主な原因であると考えられた。

- EP0100 試験では試験期間中に新たな発作が発現した、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。そのうち 3 例が治験実施上の制約により中止後に市販のレベチラセタムに切り替えられたが、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、EP0100 試験には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。

一方、3.2.1.1 項、3.2.1.2 項、3.2.1.4 項、3.2.1.6 項、3.2.1.7 項、3.2.1.8 項、3.2.1.9 項及び 3.2.1.11 項に記載した要因については有効性に影響を及ぼさなかったものと考えられた。

3.2.2 LEV の有効性に対する主張

これまで EP0100 試験で有効性主要評価がなぜ検証できなかったかについて考察してきたが、それでも本試験で LEV の 4 歳未満小児に対する本剤の有効性が否定されたものではなく、以下の理由により有効性が期待できるものと考える。

- Analysis Visit 1（Week 2）、Analysis Visit 2（Week 4）及び 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の中央値（Q1 – Q3）は、それぞれ 8.62%（−29.26% – 51.58%）、16.79%（−24.40% – 55.71%）及び 24.24%（−46.67% – 62.88%）であり、ランダムな変化だけでなく、経時的に減少率が大きくなる傾向が認められた。それらは、それぞれ低用量［20mg/kg/日（生後 6 ヵ月未満の被験者は 14mg/kg/日）］、中用量［40mg/kg/日（28mg/kg/日）］及び高用量［60mg/kg/日（42mg/kg/日）］を 2 週間投与した時点の評価に対応しているため、効果の大きさは十分ではないが、用量反応性の一定の評価が可能であることが示唆される結果であったこと。
- 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 1 ヵ月から 6 ヵ月の被験者 1 例で 77.8%、6 ヵ月から 1 歳の 1 例で 42.3%、1 歳から 2 歳の 1 例で 37.6%、ならびに 2 歳から 4 歳 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。したがって低年齢小児を対象とした倫理上・実施上の制限が大きい治験ではなく実診療であれば、より高い有効性が期待できると考えられること。

- 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（Week 6）で部分発作 50%以上減少している被験者の割合は 28.1%（9/32 例）であり、部分発作が消失している（100%）被験者の割合は 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られること。このことは、6.2 項に記載のように、本剤は民族的要因（内因性及び外因性）に影響される可能性が低いこと、また日本人と外国人の PK の比較では曝露に関連する違いは示されていないことから、これらの結果の類似性は本剤の有効性を支持するものと考えられること。

- 事後解析で、有効性主要評価において統計的に有意であるかどうかを判断するため、プラセボ効果を示す範囲の基準として設定した閾値 15%を用いて、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が閾値 15%以上であった被験者を集計した。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こと（3.2.1.10 項）。

- 一方、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 例存在すること（3.2.1.10 項）。

- 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ること（5.1 項）。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 例存在すること。

・ 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%）であったこと（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%）であったこと（EP0100 2nd Interim CSR Table 8.3.3 及び 8.3.4）。

3.3 部分集団における結果の比較

該当なし

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

4.1 経口投与での用法・用量の妥当性

LEV は、生後 1 ヵ月～4 歳未満のてんかん患者における部分発作に対する、抗てんかん薬との併用療法薬として開発された。欧州医薬品庁及び FDA は、それぞれ 2009 年 9 月及び 2011 年 12 月に、生後 1 ヵ月以上のてんかん患者における部分発作に対する、併用療法薬としての適応症を承認した。生後 1～6 ヵ月未満の小児に対して承認された用量は 14～42mg/kg/日であり、生後 6 ヵ月～4 歳未満の小児に対して承認された用量は 20～60mg/kg/日であった。これらの用量範囲は、N01288 解析の母集団薬物動態解析結果に基づいて決定された。この解析結果から、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～17 歳までの外国人の患者での吸収速度乗数（Ka）、みかけの全身クリアランス（CL/F）、みかけの分布容積（V/F）の個体間変動を含めた LEV の薬物動態は、1 コンパートメントモデルによって特徴づけられた。

個体間変動を説明する主な共変量は、CL/F 及び V/F に対する体重であり、CL/F に対する誘導性抗てんかん薬及び年齢に基づく腎機能成熟度並びに V/F に対する年齢も組み込まれた。LEV の用量はこのモデルの有意な共変量ではなく、薬物動態の用量比例性が確認された。生後 1 ヵ月～4 歳未満の患者の用量調整に有用な、ノモグラムが確立された。生後 1～6 ヵ月未満の患者に対しては、生後 6 ヵ月～4 歳未満の患者の 70%の用量への減量が示唆された。

外国人集団における薬物動態及び薬力学的シミュレーションでは、欧州及び米国で承認された用量で投与した時の 4 歳未満と 4 歳以上の被験者の LEV の曝露量、曝露量-反応関係、並びに用量-反応関係は一貫性を示していた。

外国人の小児の年齢範囲ごとの LEV の曝露量は日本人の小児と類似していることから、日本人の生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児の推奨用法・用量に適用することは可能と考えられる。

4.2 静脈内投与での用法・用量の妥当性

日本人の小児に対して LEV を静脈内投与した臨床試験のデータは得られていない。経口投与の薬物動態解析により、生後 1 ヵ月～4 歳未満の日本人と外国人の小児てんかん患者の薬物動態に一貫性が認められたこと［小児（4～16 歳）の用法・用量の追加承認申請の CTD Module 2.7.2.3.2.3 を参照］、4 歳以上の日本人と外国人の小児てんかん患者の薬物動態は同様であることから［小児（4～16 歳）の用法・用量の追加承認申請の CTD Module 2.7.2.3.4（2）を参照］、外国人の小児患者のデータに基づいて、日本人の小児患者の用法・用量を設定することは妥当である。生後 1 ヵ月～4 歳未満の外国人てんかん患者を対象とした試験結果は以下のとおりである。

- 外国人の小児てんかん患者における経口製剤（N01288）及び注射剤（CL0010）の母集団薬物動態解析では、体重あたり同一用量の LEV を経口及び静脈内投与した時の血漿中 LEV 濃度は両方とも同様の範囲になることが示された。したがって、投与経路を経口投与から静脈内投与に、又はその逆に切り替える場合に、投与量の調整は必要ないと結論付けられた［小児（4～16 歳）の用法・用量の追加承認申請の CTD Module 2.7.2.3.4 を参照］。
- LEV の静脈内投与が一時的に必要とされた 4 歳未満の外国人の小児てんかん患者を対象に、LEV を静脈内投与（15 分間かけて点滴静脈内投与）した N01275 試験では、忍容性は良好であることが確認された（Module 2.7.6.3.2 を参照）。
- 市販後の副作用データの評価では、4 歳未満の小児てんかん患者に対する LEV 投与について安全性上の懸念はないことが示された［小児（4～16 歳）の用法・用量の追加承認申請の CTD Module 2.7.4.6 を参照］。

結論として、生後 1 ヵ月～4 歳未満のてんかん患者では、注射剤の用法・用量は欧州及び米国と同様に経口製剤の用法・用量と同一にするべきである。LEV 注射液は経口製剤の代替法として使用可能であり、LEV 注射液使用時は、LEV 注射液を 100mL の生理食塩液、乳酸リンゲル液、又は 5%ブドウ糖注射液で希釈し、15 分かけて点滴静脈内投与する。

5. 効果の持続、耐薬性

5.1 EP0100 試験：第 1 期・第 2 期併合期間

5.1.1 副次評価項目

5.1.1.1 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

5.1.1.1.1 併用療法

第 1 期・第 2 期併合期間での併用療法の副次評価項目は、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とした。

併用療法の FAS_A での、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を表 5-1 に示した。

表 5-1　Analysis Visit ごとの発作回数のベースラインからの減少率（EP0100 試験、FAS_A）

Analysis Visit	Week	例数	中央値	(Q1 – Q3)
週あたりの発作回数				
Retrospective Baseline 期間 ＋ 観察期間		32	16.58	7.51 – 35.68
Analysis Visit 1	Week 2	32	8.62	−29.26 – 51.58
Analysis Visit 2	Week 4	32	16.79	−24.40 – 55.71
Analysis Visit 3	Week 6	28	24.24	−46.67 – 62.88
Analysis Visit 4	Week 8	25	35.53	0.62 – 77.92
Analysis Visit 5	Week 10	24	59.39	7.26 – 80.67
Analysis Visit 6	Week 12	22	50.90	1.10 – 100.00
Analysis Visit 7	Week 15	22	60.29	25.76 – 100.00
Analysis Visit 8	Week 18	20	82.74	46.25 – 100.00
Analysis Visit 9	Week 21	20	80.33	51.91 – 100.00
Analysis Visit 10	Week 24	19	88.44	46.12 – 100.00
Analysis Visit 11	Week 27	18	93.84	57.60 – 100.00
Analysis Visit 12	Week 30	17	98.05	53.23 – 100.00
Analysis Visit 13	Week 36	16	100.00	71.03 – 100.00
Analysis Visit 14	Week 48	16	98.70	62.09 – 100.00
Analysis Visit 15	Week 60	13	100.00	84.97 – 100.00
Analysis Visit 16	Week 72	11	100.00	86.80 – 100.00
Analysis Visit 17	Week 84	11	100.00	94.42 – 100.00
Analysis Visit 18	Week 96	10	99.57	96.58 – 100.00
Analysis Visit 19	Week 108	9	99.51	95.37 – 100.00
Analysis Visit 20	Week 120	8	100.00	96.56 – 100.00
Analysis Visit 21	Week 132	6	95.89	87.28 – 100.00
Analysis Visit 22	Week 144	5	98.55	97.56 – 100.00
Analysis Visit 23	Week 156	5	100.00	99.51 – 100.00
Analysis Visit 24	Week 168	3	99.47	97.07 – 100.00
Analysis Visit 25	Week 180	2	97.55	97.06 – 98.05
Analysis Visit 26	Week 192	2	98.02	96.53 – 99.51

Q1：第 1 四分位点、Q3：第 3 四分位点
Data source: EP0100 Second Interim CSR Table 8.3.1

FAS_A 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の中央値は、第 1 期から第 2 期までのいずれの Analysis Visit でも正の値であった。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の範囲は、8.62%（Analysis Visit 1：Week 2）から 100.00%（Analysis Visit 13：Week 36）であった。第 1 期終了時点（Analysis Visit 3、Week 6）では部分発作回数の減少率は 24.24%とやや低値であったが、第 2 期以降では投与期間が長くなる程、被験者数は経時的に減少したが、継続被験者における減少率の経時的傾向から、LEV の長期投与における有効性が示唆された。

5.1.1.1.2　単剤療法

第 1 期・第 2 期併合期間での単剤療法の副次評価項目は、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とした。

FAS_M 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の中央値は、−51.87%（Analysis Visit 1：Week 2）から 100.00%（Analysis Visit 9～13：Week 21～36）となった（EP0100 2nd Interim CSR Table 8.3.3）。

5.1.1.2 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（6 段階に分類）

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を 6 段階（0%未満、0%～25%未満、25%～50%未満、50%以上、75%以上、及び 100%の 6 段階）に分類して評価した。

5.1.1.2.1 併用療法

FAS_A の各 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を 6 段階（0%未満、0%～25%未満、25%～50%未満、50%以上、75%以上、及び 100%）に分類して表 5-2 に示した。

FAS_A 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が 50%以上、75%以上、及び 100%であった被験者の割合は、その時点まで継続された被験者集団で経時的に高くなる傾向が認められた。Analysis Visit 14（Week 48）までの期間で、週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率が 50%以上、75%以上、及び 100%であった被験者の割合が最も高かったのは、それぞれ Analysis Visit 9（Week 21）の 80.0%、Analysis Visit 14（Week 48）の 78.6%、及び Analysis Visit 13（Week 36）の 53.3%であった。第 1 期終了時点（Analysis Visit 3、Week 6）では週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率が 50%以上であった被験者の割合（50%レスポンダーレート）は 28.1%、発作が消失した（100%）被験者の割合は 15.6%であり、第 2 期以降では投与期間が長くなる程、その割合は増加した。特に発作が消失した被験者は第 2 期以降であっても 5～9 例と一定数認められたことから、LEV の長期投与における有効性が示唆された。

表 5-2 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（6 段階に分類）（EP0100 試験、FAS_A）

	Nobs	0%未満 例数 (%)	0%以上 25%未満 例数 (%)	25%以上 50%未満 例数 (%)	50%以上 例数 (%)	75%以上 例数 (%)	100% 例数 (%)
Analysis Visit 1, Week 2	32	14 (43.8)	6 (18.8)	3 (9.4)	9 (28.1)	4 (12.5)	3 (9.4)
Analysis Visit 2, Week 4	32	12 (37.5)	6 (18.8)	5 (15.6)	9 (28.1)	6 (18.8)	3 (9.4)
Analysis Visit 3, Week 6	32	10 (31.3)	5 (15.6)	4 (12.5)	9 (28.1)	6 (18.8)	5 (15.6)
Analysis Visit 4, Week 8	28	6 (21.4)	4 (14.3)	5 (17.9)	10 (35.7)	7 (25.0)	5 (17.9)
Analysis Visit 5, Week 10	25	6 (24.0)	3 (12.0)	2 (8.0)	13 (52.0)	7 (28.0)	5 (20.0)
Analysis Visit 6, Week 12	24	5 (20.8)	1 (4.2)	5 (20.8)	11 (45.8)	9 (37.5)	6 (25.0)
Analysis Visit 7, Week 15	22	3 (13.6)	2 (9.1)	3 (13.6)	14 (63.6)	8 (36.4)	6 (27.3)
Analysis Visit 8, Week 18	22	2 (9.1)	1 (4.5)	2 (9.1)	15 (68.2)	12 (54.5)	7 (31.8)
Analysis Visit 9, Week 21	20	2 (10.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	16 (80.0)	11 (55.0)	6 (30.0)
Analysis Visit 10, Week 24	20	2 (10.0)	2 (10.0)	1 (5.0)	14 (70.0)	11 (55.0)	8 (40.0)
Analysis Visit 11, Week 27	19	1 (5.3)	1 (5.3)	2 (10.5)	14 (73.7)	10 (52.6)	7 (36.8)
Analysis Visit 12, Week 30	18	1 (5.6)	2 (11.1)	1 (5.6)	13 (72.2)	10 (55.6)	8 (44.4)

	Nobs	0%未満 例数 (%)	0%以上 25%未満 例数 (%)	25%以上 50%未満 例数 (%)	50%以上 例数 (%)	75%以上 例数 (%)	100% 例数 (%)
Analysis Visit 13, Week 36	17	2 (11.8)	1 (5.9)	0	13 (76.5)	12 (75.0)	9 (52.9)
Analysis Visit 14, Week 48	16	1 (6.3)	2 (12.5)	1 (6.3)	12 (75.0)	12 (75.0)	7 (43.8)
EOS/EDV, Week 2	22	1 (4.5)	1 (4.5)	0	1 (4.5)	1 (4.5)	1 (4.5)
EOS/EDV, Week 4	9	2 (22.2)	1 (11.1)	1 (11.1)	2 (22.2)	1 (11.1)	0
安全性追跡調査期間	22	9 (40.9)	1 (4.5)	3 (13.6)	9 (40.9)	6 (27.3)	5 (22.7)

EDV：早期中止来院、EOS：最終来院、FAS_A：併用療法の最大の解析対象集団、Nobs：前回の Analysis Visit（X-1）でデータを有する被験者数
Note: Nobs was used as the denominator for percentage calculation.
Note: Electroencephalogram failure study participants were included in the analysis based on the remapped analysis visit.
Note: Results at visits after Analysis Visit 14 (Week 48) as of the data cutoff date are provided in the post-text table.
Data source: EP0100 Second Interim CSR Table 8.3.2

5.1.1.2.2 単剤療法

FAS_M の各 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を 6 段階（0%未満、0%～25%未満、25%～50%未満、50%以上、75%以上、及び 100%）に分類して EP0100 2nd Interim CSR Table 8.3.4 に示した。

FAS_M 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が 50%以上、75%以上、及び 100%であった被験者の割合は、その時点まで継続された被験者集団で経時的に高くなる傾向が認められた（EP0100 2nd Interim CSR Table 8.3.4）。Analysis Visit 14（Week 48）までの期間で、週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率が 50%以上であった被験者の割合が最も高かったのは、Analysis Visit 8～10（Week 18～24）の各 100%であった。75%以上であった被験者の割合が最も高かったのは、Analysis Visit 9 及び 10（Week 21 及び 24）の各 100%であった。また、100%であった被験者の割合が最も高かったのは、Analysis Visit 10 及び 11（Week 24 及び 27）の各 80.0%であった。

5.1.2 結論

EP0100 試験の中間解析（データカットオフ： 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の結果では、第 1 期・第 2 期併合期間での結論は以下のとおりであり、LEV 長期投与における有効性が期待される結果であった。

併用療法では、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は、第 1 期から第 2 期までのいずれの Analysis Visit でも正の値であり、その範囲は、8.62%（Analysis Visit 1：Week 2）から 100.00%（Analysis Visit 13：Week 36 等）であった。

- 単剤療法では、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は、−51.87%（Analysis Visit 1：Week 2）から 100.00%（Analysis Visit 9～13：Week 21～36 等）の範囲であった。
- 併用療法及び単剤療法では、週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率が 50%以上、75%以上、及び 100%であった被験者の割合は、その時点まで継続された被験者集団で経時的に高くなる傾向が認められた。

併用療法では、週あたりのすべての発作型（総発作）の発作回数のベースラインからの減少率（中央値）は第 1 期から第 2 期までのいずれの Analysis Visit でも正の値であり、その範囲は 8.62%（Analysis Visit 1：Week 2）から 100.00%（Analysis Visit 13：Week 36 等）であった。

- 単剤療法では、週あたりの総発作の発作回数のベースラインからの減少率の中央値は Analysis Visit 1（Week 2）の−51.87%から、100%（Analysis Visit 4：Week 8 等）の範囲であった。
- 併用療法及び単剤療法では、週あたりの総発作の発作回数のベースラインからの減少率が 50%以上、75%以上、及び 100%の被験者の割合は、その時点まで継続された被験者集団では各 Analysis Visit を通して経時的に高くなる傾向が認められた。

5.2 N01148 試験

部分発作を有する小児てんかん患者を対象に、LEV を非盲検下で長期継続投与（最大 48 週間）して安全性及び有効性を検討した N01148 試験の概観を 1.2.3 項及び 2.1.3 項に示した。

発作コントロールの不十分な部分発作を有する生後 1 ヵ月～4 歳未満のてんかん患者における LEV の長期併用療法は、いくつかの有効性評価項目の結果が示すように、発作の良好かつ持続的なコントロールを示した。

6. 付録

6.1 医薬品規制調和国際会議（ICH）-E11（R1）ガイドラインに対する説明

医薬品規制調和国際会議（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」に示されている 6 つの論点について評価した。以下に示すように、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外挿して補完することは可能であると考えられるため、LEV の小児（生後 1 ヵ月～4 歳未満）の開発では有効性の補強として利用した。

6.1.1 参照集団と小児集団の間に共通する疾患の病態生理学、自然経過並びに疾患経過が類似していることを支持するエビデンスは何か

てんかんは、大脳ニューロンの過剰な突発的発射に由来する反復性の発作を主徴とする慢性の脳疾患である。てんかんは全年齢で発症する疾患であり、疾患及び発作型の診断において基本的に成人集団と小児集団に違いはない。日本神経学会で発表している「てんかん診療ガイドライン 2018」においても、成人、小児での診断、検査及び治療の区別はなく、小児の定義として「小児てんかんでは、年齢が生後 1 ヵ月より 18 歳前後までを扱う」としている。したがって、対象集団である生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児と、参照集団である 4～16 歳未満の小児に大きな違いはない。

6.1.2 参照集団における有効性のエビデンスの強さはどのようなものか

外国における 4～16 歳未満の小児を対象としたプラセボ対照、無作為化、二重盲検試験（N159 試験）が実施されており、その結果、臨床用量範囲での LEV の有効性が確認されている。この試験結果により、本邦では外国 N159 試験の治験実施計画書に基づいて国内 N01223 試験を実施し、2015 年に既に試験の対象となる適応症に対する承認を得ており、本邦でも広く実臨床で使用され

ている。4～16 歳未満の小児の適応を取得した時の国内 N01223 試験及び外国 N159 試験の結果を 2.2 項に示した。

また、生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児を対象とした国内 EP0100 試験においても主要有効性評価期間を 6 週間ではなく、長期に評価することにより、国内 N01223 試験と同様の結果が得られている。

6.1.3 参照集団において、小児集団でも意義のあるバイオマーカー又は代替エンドポイントがあるか

参照集団である 4～16 歳未満の小児試験（N01223 試験）では、患者日誌を使用して収集した部分発作回数を有効性の評価に用いている。対象集団である生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児試験（EP0100 試験）においては、当初は代替エンドポイントとしてビデオ EEG を使用して 15 例の被験者からデータを収集したが、第 4 版の治験実施計画書から患者日誌を使用して収集した部分発作回数を有効性の副次評価から主要評価に変更しており、他のバイオマーカーや代替エンドポイントは用いていない。

6.1.4 参照集団と対象集団との間で曝露-反応関係が類似していることを支持するエビデンスは何か

曝露-反応関係が類似していることを支持するエビデンスは Module 2.7.2 に示した。

6.1.5 既存のデータ（例：臨床試験若しくは観察研究データ、公表文献）に伴う不確実性及び/又は限界は何か、また、小児集団に関してどのような不確実性が残っているか

LEV は外国において、ビデオ EEG を使用して収集した部分発作回数を有効性の評価に用いたプラセボ対照、無作為化、二重盲検試験（N01009 試験）の結果より生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児適応の承認を得ている。そのため、生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児における有効性及び安全性データが存在している。本試験では、患者日誌ではなくビデオ EEG を使用した理由は、ビデオ EEG が、より低年齢の小児の発作活動を検出及び測定するためのより感度の高いツールであると考えられたためである。ビデオ EEG は、臨床症状を伴う発作（electroclinical seizure）だけでなく、臨床症状を伴わない electrographical seizure も検出することが可能である。ビデオ EEG は生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児における発作回数のカウントの不確実性を減らすために使用した。

一方、申請者が実施したラコサミド（対象年齢：生後 1 ヵ月～4 歳未満）のプラセボ対照、無作為化、二重盲検試験では、ビデオ EEG に基づくエンドポイントを達成することはできなかった。また、4 歳以上の部分発作に対する承認を取得している他の抗てんかん薬においても、ビデオ EEG を使用して収集した部分発作回数を有効性の評価に用いたプラセボ対照無作為化二重盲検試験が実施されたが、明確な有効性は示されなかった。申請者が実施したラコサミドの詳細な検討からは、その原因はビデオ EEG の解釈が読影者間で大きく異なることが示された。

6.1.6　不確実性が残る場合、外挿のアプローチの許容可能性を判断できるようにするためには、どのような追加情報［例：Modeling and Simulation（M&S）、動物、成人又は他の小児サブグループにおける試験から得られる情報）を取得すべきか

申請者は小児てんかん研究コンソーシアム（Pediatric Epilepsy Research Consortium）の一員として、ILAE 小児科委員会（ILAE Pediatrics Committee）及び規制タスクフォースと合同で、新たな試験デザインを提案した。このデザインではビデオ EEG はあくまでも部分発作であることを確認する診断ツールとして使用され、治験開始前に実施し、発作のカウントはビデオ EEG により特定された部分発作を訓練された保護者が患者日誌に記録し、その記録に基づいて有効性を評価する。

EP0100 試験では、てんかんの診断には EEG（ビデオ EEG を含む）及び CT 又は MRI による検査にて診断を確実に行い、その中で事前に治験担当医師と保護者で確認した観察可能な部分発作のみを、訓練された保護者により患者日誌に記録することとしており、前述したデザインに近い方法で実施している。通常のてんかん診療においても徹底した診断の確実さと保護者による発作観察が抗てんかん薬による治療を評価する上での生命線となっており、一部観察不能な発作を記録することはできないが、ベースラインとの比較により治療薬の有効性判定は可能である。

しかしながら、FDA は部分発作に対する有効性の外挿可能年齢を 2 歳から生後 1 ヵ月まで引き下げることを決定した。このため、生後 1 ヵ月～4 歳未満のてんかん患者を対象に実施した SP0967 試験（72 時間ビデオ EEG で記録した発作回数を用いてラコサミドの有効性を評価した多施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験）の結果は主要有効性評価項目を満たしていなかったが、申請者はこのデータをもって 2020 年 12 月に外挿により適応症を追加申請した。また、申請者の開発品目であるブリーバラセタムにおいても Modeling and Simulation を用いた外挿戦略に基づき、2021 年 8 月に生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児に対する追加適応を FDA より取得している。

現時点では、申請者はビデオ EEG を用いた有効性を評価する小児の臨床試験は、新生児（生後 28 日未満）を除き、実施する予定はない。

6.2　医薬品規制調和国際会議（ICH）- E5 付録 D「ガイドラインに対する説明」

薬理学的特性をすべて考慮し、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」に基づき評価を行った結果、LEV は民族的要因に影響される可能性が低いと考えられた（表 6-1）。

表 6-1　LEV に関する民族的要因の影響度の評価

ICH ガイドライン E5 付録 D の基準	**LEV** の特性
薬物動態（PK）が線形である	経口または静脈内投与による単回及び反復投与時の曝露量は用量に比例し、分布容積及びクリアランスは変化せず、PK は線形である
推奨される用法・用量の範囲内で、有効性及び安全性の両方について薬力学的（PD）（作用–濃度）曲線が平坦である [a)]	成人で推奨用量（1000～3000 mg/日）の範囲内で、週あたりの部分発作回数減量率は明確な用量反応関係を示した
治療用量範囲が広い [a)]	成人で 1000～3000 mg/日，4 歳以上かつ体重 50kg 未満の小児で 20～60 mg/kg/日の用量で、良好な忍容性を示した

ICH ガイドライン E5 付録 D の基準	**LEV** の特性
代謝をほとんど受けないか、又は複数の経路で代謝される	LEV は 56～65%が未変化体として尿中排泄される。LEV は肝シトクロム P450 系代謝酵素では代謝されず、アセトアミド基の酵素的加水分解を受ける
遺伝子多型が知られる酵素による代謝を受けない	LEV は遺伝子多型が知られる肝シトクロム P450 系代謝酵素では代謝されない
生物学的利用率が高く、よって体内吸収への食事の影響が少ない	生物学的利用率が高く（ほぼ 100%）、食事の影響を受けない
民族により異なる酵素変換を受ける可能性のあるプロドラッグではない	プロドラッグではない（代謝物は薬理作用を示さない）
生物学的利用率の個体差が少ない	生物学的利用率が高く（ほぼ 100%）、個体差が少ない
蛋白質結合率が低い	血漿蛋白質結合率が低い（10%未満）
薬物–薬物、薬物–食事及び薬物–疾病間の相互作用の可能性が少ない。	臨床試験において臨床的に意味のある相互作用は見出されていない
複数の併用薬とともに使用される可能性が低い	複数の併用薬とともに使用される可能性がある（ただし薬物相互作用の可能性は低い）
作用機序が全身的でない	LEV の作用機序として、神経終末のシナプス小胞たん白質 2A（SV2A）との結合、N 型 Ca2+チャネル阻害、細胞内 Ca2+の遊離抑制、GABA 及びグリシン作動性電流に対するアロステリック阻害の抑制、神経細胞間の過剰な同期化の抑制などが確認されている。
不適切に使用される可能性がほとんどない	不適切に使用される可能性が極めて低い

LEV = levetiracetam、PK = 薬物動態
[a] 忍容性が良好であることを示す

6.3 海外 N01009 試験/N01148 試験を LEV の有効性評価に含める妥当性

国内 EP0100 試験、海外 N01009 試験及び海外 N01148 試験の主な試験デザインの異同を表 6-2 に示す。

表 6-2　試験デザインの比較

	EP0100	N01009	N01148
対象患者	・ 部分発作を有するてんかんと診断された患者（二次性全般化発作の有無は問わない） ・ 生後 1 ヵ月～4 歳未満の男女 ・ Visit 1 前 2 週間で 7 日間ごとに 2 回以上の観察可能な部分発作を有する患者（二次性全般化発作の有無は問わない） ・ 観察期間及び評価期間中、1 剤又は 2 剤の併用抗てんかん薬の用法・用量が一定の患者	・ Subject must have a diagnosis of epilepsy with refractory partial onset seizures (i.e., seizures of focal onset), whether or not secondarily generalized. ・ Subject must be male or female from 1 month to less than 4 years of age. ・ Subject must have experienced at least two partial onset seizures (i.e., seizures of focal onset as determined by EEG), with or without secondary generalization during each 7-day period during the 2 weeks prior to Day -1. ・ Subject must be on a stable regimen of one or a maximum of two other AEDs for the Selection and Evaluation periods of the study.	N01009 試験と同じ
併用薬・併用療法	・ 迷走神経刺激療法を受けている場合、Visit 1 の 6 ヵ月以上前から迷走神経刺激装置が埋め込まれた状態であり、かつ Visit 1 の 2 ヵ月以上前から設定が一定である患者 ・ ベンゾジアゼピン系薬剤、フェノバルビタール系薬剤、又はフェニトイン系薬剤の頓用は、Visit 1 前 2 週間及び治験期間中は、週 1 回以下の頻度での使用を可とする。なお、ベンゾジアゼピン系薬剤を週 1 回を超える頻度で投与する場合は、併用抗てんかん薬 1 剤として扱う	・ Subject may have Vagal Nerve Stimulation (VNS) which has been implanted for at least 6 months prior to Day -1; the settings must be stable for at least 2 months prior to Day -1. Activated VNS must be counted as one of the two AEDs. ・ The use of intermittent benzodiazepines is allowed as long as the frequency is not greater than one single administration per week for at least 2 weeks prior to Day -1 and throughout study participation. If benzodiazepines are used more than once a week, they must be considered as one of the AEDs.	N01009 試験と同じ
有効性評価項目	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（併用療法）	部分発作に対する 50%レスポンダーレート	週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率
発作の記録方法	患者日誌	ビデオ脳波計	患者日誌

	EP0100	N01009	N01148
用法・用量	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、42mg/kg/日まで増量 <生後 6 ヵ月以上> 20mg/kg/日、その後 2 週間ごとに、60mg/kg/日まで増量	LEV 又は PBO 経口液剤 1 日 2 回、経口 ＜生後 1～6 ヵ月未満＞ Day 1 に 20mg/kg/日、その後 Day 2 から Day 6 の朝まで 40mg/kg/日 ＜生後 6 ヵ月～4 歳未満＞ Day 1 に治験薬 25mg/kg/日、その後 Day 2 から Day 6 の朝まで 50mg/kg/日	LEV 錠剤又は経口液剤 1 日 2 回、経口 20～60mg/kg/日
評価期間	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	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。	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

LEV = levetiracetam

EP0100 試験は、N01009 試験の試験成績との比較を念頭において作成されたデザインであるため、多くの点で類似している。対象患者は両試験同様で、部分発作を有する生後 1 ヵ月～4 歳未満の患者で、過去 2 週間で 7 日間ごとに 2 回以上の部分発作の発現が確認されており、また、試験開始前より 1 剤又は 2 剤の抗てんかん薬を服用している患者を両試験に登録している。併用薬・併用療法の取り扱いについても同様であり、迷走神経刺激装置は治験開始 6 ヵ月以上から埋め込まれており、2 ヵ月以上前から設定が一定とし、ベンゾジアゼピン系薬剤などの併用薬の取り扱いも両試験で同様である。

異なる点としては、有効性評価項目及び評価期間が EP0100 試験では患者日誌により記録された部分発作回数をベースラインから 6 週後の減少率で評価しているのに対して、N01009 試験では治験薬投与前に Video EEG で記録された部分発作回数と 5.5 日間の投与後に同じく Video EEG で記録された部分発作回数が 50%以上減少した被験者の割合（50%レスポンダー）を評価している。評価期間が異なるため、治験薬の用法・用量も異なっており、EP0100 試験は生後 1～6 ヵ月未満の被験者は 14mg/kg/日の用量で開始し、その後 2 週間ごとに、42mg/kg/日まで増量し、生後 6 ヵ月～4 歳未満では 20mg/kg/日で開始し、その後 2 週間ごとに、60mg/kg/日まで増量する。一方、N01009 試験は生後 1～6 ヵ月未満の被験者は初日に 20mg/kg/日、その後 2 日目から 6 日目の朝まで 40mg/kg/日を服薬し、生後 6 ヵ月～4 歳未満の被験者は初日に 25mg/kg/日、その後 2 日目から 6 日目の朝まで 50mg/kg/日を服薬した。

N01148 試験は N01009 試験の継続試験であるため、対象患者、併用薬・併用療法の取り扱いは同様である。一方で、有効性評価項目は患者日誌にて集積された部分発作回数の週あたりのベースラインからの減少率であり、EP0100 試験と同じである。用法・用量は 20～60mg/kg/日の範囲内で 1 日 2 回服薬し、EP0100 試験の第 2 期とほぼ同様であり、維持期間は EP0100 よりも長く、42 週間であった。

N01009 試験の試験デザインを設計する上で、以下の点が考慮された（N01009 試験治験実施計画書、6.6 項）。

小児期の発作の症状は様々であるため、臨床現場では小児期の発作を正確に分類することは困難な場合がある。焦点性てんかんと全般性てんかんの両方、及び複雑な脳波パターンを特徴とする難治性発作のある幼児では、ビデオ脳波モニタリングによる発作症状と脳波パターンを繰り返し観察することにより、障害の本質を明らかにするのに役立つ。このような状況では、ビデオ EEG のビデオ部分の分析は、特に 6 ヵ月以上の子供の場合、付随する脳波パターンと同じかそれ以上に役立つと考えられた。ただし、生後 1 ヵ月～6 ヵ月未満の子供では、ビデオ脳波モニタリングは決定的なものではない。生後 6 ヵ月未満の場合、発作の臨床症状は必ずしも明らかではなく、まばたきや唇しゃぶりに限定されることもある。

発作分類を注意深く分析することで、根底にある発作の発現形式とその起始を知る最も有用な手がかりが得られるかもしれない。難治性てんかんの小児におけるガバペンチンの小児プラセボ対照試験では、ビデオ脳波モニタリングが使用された。この試験では、治験薬とプラセボの間に統計的に有意な差は示されなかったが、試験の方法論は適切であると考えられているものの、非常に幼いてんかんの子供を対象に十分に管理された試験を実施することは非常に困難であり、現在までに報告された研究はほとんどない。

N01052 試験の予備情報によると、生後 6 ヵ月～4 歳未満の小児の体重で正規化した LEV の見かけの血漿クリアランス（CL/f）は、成人よりも約 50%高いことが示唆されている。ただし、生後

1 ヵ月～6 ヵ月未満の小児の体重で正規化された CL/f は成人と同様である。この情報に基づいて、N01009 試験の投与量は年齢別に階層化されている。生後 1 ヵ月～6 ヵ月未満の小児には 20mg/kg/日～40 mg/kg/日に漸増し、生後 6 ヵ月～4 歳未満の小児には 25 mg/kg/日～50 mg/kg/日に漸増する用量で使用された。この用量は、成人の 1000 mg/日～2000 mg/日に漸増する用量と同様の血漿中濃度を提供するはずである。

幼児の部分発作の診断、分類、及び発作カウントは困難であるため、FDA はビデオ脳波を使用して部分発作のある乳児及び新生児を研究することを推奨した。この要求に応じて、選択期間と評価期間の両方で 48 時間のビデオ脳波が有効性評価に使用された。この試験に登録される患者の発作活動は、成人又は年長の小児の試験の患者ほど十分に制御されないことが予想された。したがって、これらの患者に 1 週間以上プラセボ治療を続けることは、実用的でも倫理的でもないと考えられた。

以前の薬物動態研究では、LEV の半減期は約 6～7 時間であることが実証されており、LEV を投与された患者は 48 時間以内に定常状態に達するはずである。したがって、有効性を示すには 5 日間の評価期間で十分であると予想された。患者の安全に対するリスクと有効性を示す可能性とのバランスを考慮して、この試験には 5 日間の評価期間が選択された。

要約すると、N01009 試験は、次の点を考慮して試験デザインを設計した。

- 選択時および試験治療中の発作に関するビデオ EEG データを取得する必要性
- 試験期間中、対象患者を入院させることにより、安全上のリスクを最小限に抑える必要性
- プラセボへの暴露期間を最小限にする必要性
- この対象集団における発作率の変動性を考慮する
- プラセボ対照試験で投薬の有効性を評価する必要性

以上のことを考慮して作成された N01009 試験の治験実施計画書に従い、実施された試験成績からは、生後 1 ヵ月～4 歳未満の外国人てんかん患者の部分発作に対する LEV の有効性はプラセボよりも統計学的に有意であることが検証された。

一方、EP0100 試験は選択・除外基準を N01009 試験と同様とし、LEV の有効性を評価する対象集団を同じとした。試験デザインは用量反応も併せて評価できるように、過去に実施された 4 歳以上の患者を対象とした試験と同様に、低用量から 2 週間間隔で増量し、高用量までの 3 用量を評価する 6 週間の試験（第 1 期）として計画された。ただし、ビデオ EEG や介護者の負担などを考慮し、臨床評価ガイドラインなどで提言されている 3 ヵ月ではなく 6 週間での評価を設定した。さらに、N01009 試験でもプラセボへの曝露期間を最小限にする必要性から有効性の評価期間を 5.5 日と設定したことから、本試験でもこの年齢層におけるプラセボ投与の倫理的配慮により非盲検試験を選択した。そして、当初、EP0100 試験は N01009 試験と同様に、48 時間ビデオ脳波モニタリングを行うデザインとしていたが、入院下で 3 回のビデオ脳波測定を伴う本試験は、患者又は介護者の負担が大きく、症例登録は困難を極め、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、発作記録を従来の患者日誌に変更した。ただし、この変更による影響は 3.2.1.9 項で説明したように、試験成績に影響を及ぼした可能性はないと考えている。

LEV は民族的な要因による影響を受けないこと、また、EP0100 試験の対象患者は N01009 試験と同様であることから、評価期間や用法・用量は異なるが、評価用量は重なっており（EP0100 試験は 14mg/kg/日～60mg/kg/日、N01009 試験は 20mg/kg/日～50mg/kg/日）、両試験から得られた薬物動態データも類似していることから、外国人を対象とした N01009 試験の試験成績は日本人の LEV の有効性を支持する結果と考える。

さらに、N01148 試験は対象患者、併用薬・併用療法、有効性評価項目、発作の記録方法、用法・用量、評価期間が EP0100 試験と同様であることから、外国人を対象とした N01148 試験の長期試験成績は日本人の LEV の長期有効性を支持する結果と考える。