目次

1. 医薬品への曝露 6
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
1.1.1 安全性評価に用いた試験 6
1.1.1.1 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対して LEV を投与した臨床試験 8
1.1.1.2 部分発作に対する LEV 治療の生後 1 ヵ月～4 歳未満の患者と 4～16 歳の患者の比較 8
1.1.2 安全性評価に用いた臨床試験の記述 8
1.1.2.1 生後 1 ヵ月～4 歳未満の患者を対象とした試験 8
1.1.2.2 4～16 歳の小児患者を対象とした試験 10
1.1.3 安全性の検査及び評価項目 11
1.1.3.1 有害事象 12
1.2 全般的な曝露状況 12
1.2.1 曝露状況 12
1.2.1.1 曝露状況（生後 1 ヵ月～4 歳未満） 12
1.2.1.2 曝露状況（4～16 歳） 15
1.2.2 被験者の内訳 16
1.2.2.1 被験者の内訳（生後 1 ヵ月～4 歳未満） 16
1.2.2.2 被験者の内訳（4～16 歳） 17
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 18
1.3.1.1 人口統計学的特性（生後 1 ヵ月～4 歳未満） 18
1.3.1.2 人口統計学的特性（4～16 歳） 23
1.4 曝露の全体の要約 25
1.4.1 曝露 25
1.4.1.1 生後 1 ヵ月～4 歳未満の被験者 25
1.4.1.2 4～16 歳の被験者 26
1.4.2 人口統計学的特性 26
2. 有害事象 26
2.1 有害事象の解析 26
2.1.1 有害事象の概要 27
2.1.1.1 有害事象の概要（生後 1 ヵ月～4 歳未満） 27
2.1.1.2 有害事象の概要（4～16 歳） 29
2.1.2 比較的よくみられる有害事象 30
2.1.2.1 比較的よくみられる有害事象（生後 1 ヵ月～4 歳未満） 30
2.1.2.2 比較的よくみられる有害事象（4～16 歳） 35
2.1.3 発現時期別の有害事象（治験薬投与後 3 ヵ月ごと） 37
2.1.3.1 発現時期別の有害事象の概要（治験薬投与後 3 ヵ月ごと） 37
2.1.3.2 発現時期別の比較的よくみられる有害事象（治験薬投与後 3 ヵ月ごと） 43
2.1.4 死亡 51
2.1.4.1 死亡（生後 1 ヵ月～4 歳未満） 51
2.1.4.2 死亡（4～16 歳） 55
2.1.5 その他の重篤な有害事象 55

2.1.5.1 その他の重篤な有害事象（生後 1 ヵ月～4 歳未満）.....55
2.1.5.2 その他の重篤な有害事象（4～16 歳）.....56
2.1.6 その他の重要な有害事象.....57
2.1.6.1 治験薬の投与中止に至った有害事象.....57
2.1.7 器官系別又は症状別の有害事象解析.....59
2.1.8 TEAE の全体の要約.....59
2.1.8.1 比較的よくみられる有害事象.....59
2.1.8.2 重篤な有害事象.....59
2.1.8.3 治験薬の投与中止に至った有害事象.....60
2.1.8.4 結論.....61
2.2 叙述.....61
3. 臨床検査値の評価.....61
3.1 臨床検査値の評価（生後 1 ヵ月～4 歳未満）.....61
3.1.1 EP0100 試験.....61
3.1.2 N01009 試験.....61
3.1.3 N01148 試験.....62
3.1.4 N01275 試験.....62
3.2 臨床検査値の評価（4～16 歳）.....62
3.2.1 N01223 試験.....62
3.2.2 N159 試験.....63
3.3 臨床検査値評価の全体の要約.....63
4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目.....63
4.1 バイタルサイン（生後 1 ヵ月～4 歳未満）.....63
4.1.1 EP0100 試験.....63
4.1.2 N01009 試験.....63
4.1.3 N01148 試験.....64
4.1.4 N01275 試験.....64
4.2 バイタルサイン（4～16 歳）.....64
4.2.1 N01223 試験.....65
4.2.2 N159 試験.....65
4.3 その他の安全性に関する観察項目.....65
4.3.1 12 誘導心電図の結果（生後 1 ヵ月～4 歳未満）.....65
4.3.1.1 EP0100 試験.....65
4.3.1.2 N01009 試験.....65
4.3.1.3 N01148 試験.....65
4.3.1.4 N01275 試験.....66
4.3.2 12 誘導心電図の結果（4～16 歳）.....66
4.3.2.1 N01223 試験.....66
4.3.2.2 N159 試験.....66
4.3.3 体重及び身長（生後 1 ヵ月～4 歳未満）.....66
4.3.3.1 EP0100 試験.....66
4.3.3.2 N01009 試験.....67
4.3.3.3 N01148 試験.....67
4.3.4 体重及び身長（4～16 歳）.....67

4.3.4.1　N01223 試験 67
4.3.4.2　N159 試験 67
4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性のその他の観察項目の全体の要約 68
5.　特別な患者集団及び状況下における安全性 68
5.1　内因性要因 68
5.1.1　年齢 68
5.1.1.1　EP0100 試験 68
5.1.1.2　N01223 試験 71
5.2　外因性要因 71
5.3　薬物相互作用 71
5.4　妊娠及び授乳時の使用 71
5.5　過量投与 71
5.6　薬物乱用 71
5.7　離脱症状及び反跳現象 71
5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 72
5.9　自殺傾向 72
6.　市販後データ 72
6.1　国内及び外国の市販後データ 72
6.2　国内の製造販売後調査から得られた安全性情報 73
6.2.1　国内使用成績調査（N01387 試験、N01390 試験） 73
6.2.2　国内使用成績調査（N01398 試験） 74
6.3　外国で実施された製造販売後非介入試験の安全性情報（N01357 試験） 75
7.　付録 77
7.1　EP0100 試験の有害事象 77
7.2　DATA ON CHILDREN AGED LESS THAN 4 YEARS FROM POSTMARKETING SURVEILLANCE IN JAPAN 80

表

表 1-1　LEV の安全性評価に用いた臨床試験 7
表 1-2　年齢グループ別の LEV の曝露期間、1 日平均投与量及び 1 日最頻用量　（EP0100 試験、SS_A） 12
表 1-3　治験薬の曝露期間及び 1 日平均投与量（N01009 試験、評価期間、ITT 集団） 13
表 1-4　投与時期別の LEV の曝露期間（日）　（N01148 試験、ITT 集団） 14
表 1-5　投与時期別の LEV の 1 日平均投与量（mg/kg/日）　（N01148 試験、ITT 集団） 14
表 1-6　全期間の LEV の曝露期間（日）　（N01223 試験、FAS） 15
表 1-7　全期間の LEV の 1 日平均投与量（mg/kg/日）　（N01223 試験、FAS） 15
表 1-8　治験薬の曝露期間及び 1 日平均投与量（N159 試験、ITT 集団） 16
表 1-9　年齢グループ別の人口統計学的特性（EP0100 試験、SS_A） 19
表 1-10　年齢グループ別のてんかん診断時の特性（EP0100 試験、SS_A） 20
表 1-11　人口統計学的特性及びベースライン特性（N01009 試験、ITT 集団） 20
表 1-12　年齢グループ別及び全体の人口統計学的特性及びベースライン特性　（N01148 試験、ITT 集団） 21

表 1-13 年齢グループ別の人口統計学的特性及びベースライン特性 （N01275 試験、ITT 集団） 23
表 1-14 人口統計学的特性及びベースライン特性（N01223 試験、FAS） 24
表 1-15 人口統計学的特性及びベースライン特性（N159 試験、ITT 集団） 24
表 2-1 TEAE 発現例数の概要（EP0100 試験、SS_A） 27
表 2-2 TEAE 発現例数の概要（EP0100 試験、SS_M） 27
表 2-3 TEAE 発現例数の概要（N01009 試験、ITT 集団） 28
表 2-4 TEAE 発現例数の概要（N01148 試験、ITT 集団 [a]） 28
表 2-5 TEAE 発現例数の概要（N01275 試験、ITT 集団） 29
表 2-6 TEAE 発現例数の概要（N01223 試験、FAS） 29
表 2-7 TEAE 発現例数の概要（N159 試験、ITT 集団） 30
表 2-8 発現割合 5%以上の TEAE（EP0100 試験、SS_A） 30
表 2-9 2 例以上に認められた TEAE（EP0100 試験、SS_M） 32
表 2-10 発現割合 5%以上の TEAE（N01009 試験、ITT 集団） 32
表 2-11 発現割合 5%以上の TEAE（N01148 試験、ITT 集団 [a]） 33
表 2-12 発現割合 10%以上の TEAE（N01275 試験、ITT 集団） 34
表 2-13 発現割合 5%以上の TEAE（N01223 試験、FAS） 35
表 2-14 発現割合 5%以上の TEAE（N159 試験、ITT 集団） 36
表 2-15 発現時期別の有害事象の概要（治験薬投与後 3 ヵ月ごと）（EP0100 試験、SS_A） 38
表 2-16 発現時期別の有害事象の概要（治験薬投与後 3 ヵ月ごと）（EP0100 試験、SS_M） 40
表 2-17 発現時期別の有害事象の概要（治験薬投与後 3 ヵ月ごと）（N01148 試験、ITT 集団） 42
表 2-18 いずれかの期間（3 ヵ月ごと）で発現割合が 5%以上であった TEAE（EP0100 試験、SS_A） 44
表 2-19 いずれかの期間（3 ヵ月ごと）で 2 例以上に認められた TEAE（EP0100 試験、SS_M） 47
表 2-20 いずれかの期間（3 ヵ月ごと）で発現割合が 5%以上であった TEAE（N01148 試験、ITT 集団） 49
表 2-21 死亡に至った有害事象（N01148 試験） 52
表 2-22 死亡に至った有害事象（N01275 試験） 54
表 5-1 年齢グループ別の TEAE の概要（EP0100 試験、SS_A） 68
表 5-2 年齢グループ別の TEAE の概要（EP0100 試験、SS_M） 69
表 5-3 いずれかの年齢グループで発現割合が 5%以上であった TEAE （EP0100 試験、SS_A） 69
表 6-1 4 歳未満の患者を対象とした有害事象の概要 （N01387 試験、N01390 試験） 74
表 6-2 4 歳未満の患者を対象とした有害事象の発現割合（N01387 試験、N01390 試験） 74
表 6-3 4 歳未満の患者を対象とした有害事象の概要（N01398） 75
表 6-4 4 歳未満の患者を対象とした有害事象の発現割合（N01398） 75
表 6-5 生後 12 ヵ月未満の患者を対象とした TEAE の概要（N01357 試験） 76
表 6-6 生後 12 ヵ月未満の患者で 2 例以上に発現した TEAE（N01357 試験） 76
表 7.1-1 すべての TEAE（EP0100 試験、SS_A） 77
表 7.1-2 すべての TEAE（EP0100 試験、SS_M） 79
表 7.2-1 Incidence of AEs in patients aged less than 4 years – overview (N01387 and N01390) 80
表 7.2-2 Incidence of AEs in patients aged less than 4 years – overview (N01398) 81
表 7.2-3 Incidence of AEs in patients aged less than 4 years (N01387 and N01390) 81
表 7.2-4 Incidence of AEs in patients aged less than 4 years (N01398) 81
表 7.2-5 AEs cases listing (N01398, N01387 and N01390) 82

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容	
BMI	Body mass index	体格指数
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
ILAE	International league against epilepsy	国際抗てんかん連盟
ITT	Intention-to-Treat	治療を意図した解析
LEV	Levetiracetam	レベチラセタム
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
PBO	Placebo	プラセボ
PCS	Possibly Clinically Significant	UCB 社が作成した基準
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
POS	Partial onset seizure	部分発作
PSUR	Periodic Safety Update Reports	定期的安全性最新報告
PT	Preferred Term	基本語
Q1	First Quartile	第 1 四分位点
Q3	Third Quartile	第 3 四分位点
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画書
SMQ	Standardized MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SS	Safety Set	安全性解析対象集団
SS_A	Safety Set (Adjunctive therapy)	併用療法の安全性解析対象集団
SS_M	Safety Set (Monotherapy)	単剤療法の安全性解析対象集団
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に発現した有害事象

1. 医薬品への曝露

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）。

本申請書で参照し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）を使用している。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）に変更された（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。評価し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。

国内での本開発プログラムの目的は、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 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 安全性評価に用いた試験

本申請で LEV の安全性評価に用いた臨床試験の要約を表 1-1 に示した。これらの試験は、生後 1 ヵ月～4 歳未満の被験者を対象として部分発作に対する LEV の併用療法又は単剤療法を用いた進行中又は完了した試験、及び既承認の 4～16 歳未満の被験者を対象とした国内外の第 III 相試験である。進行中の試験は EP0100 試験であり、本試験の結果として最初の被験者の初回来院からデータカットオフ日の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までのデータを含める。主要な臨床試験の記述は 1.1.2 項に示した。

表 1-1　LEV の安全性評価に用いた臨床試験

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

CSR：治験総括報告書、LEV：レベチラセタム、SCS：臨床的安全性の概要

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

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

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

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

LEV の適応を生後 1 ヵ月から 4 歳未満の患者に拡大するために、部分発作を有する生後 1 ヵ月～4 歳未満のてんかん患者を対象とした第 III 相試験である EP0100 試験が国内で実施されている。EP0100 試験は、有効性を評価する第 1 期、長期投与の安全性と有効性を評価する第 2 期で構成されている。製造販売承認が得られるまで、本申請に基づく用量の LEV を提供する予定である。前述のとおり、本試験の結果として最初の被験者の初回来院から最後の被験者が 12 ヵ月間の LEV 投与を完了した 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までのデータを含める（EP0100 CSR 2nd Interim CSR）。

1.1.1.1 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対して LEV を投与した臨床試験

EP0100 試験は、国内で進行中の非盲検、非対照、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 を投与した。本試験の目的は、LEV の有効性と安全性を評価することである。生後 1～6 ヵ月未満の被験者では LEV 14～42mg/kg/日、生後 6 ヵ月～4 歳未満の被験者では LEV 20～60mg/kg/日を投与した。

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

1.1.1.2 部分発作に対する LEV 治療の生後 1 ヵ月～4 歳未満の患者と 4～16 歳の患者の比較

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

1.1.2 安全性評価に用いた臨床試験の記述

安全性評価に用いた臨床試験の概要を以下の項に示した。生後 1 ヵ月～4 歳未満の患者を対象とした部分発作の治療としての LEV 使用を裏付ける試験の概要を 1.1.2.1 項に、4～16 歳の患者を対象とした LEV 使用を裏付ける 2 試験の概要を 1.1.2.2 項に示した。

1.1.2.1 生後 1 ヵ月～4 歳未満の患者を対象とした試験

1.1.2.1.1 EP0100 試験

EP0100 試験は、進行中の非盲検、非対照、多施設共同試験であり、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 を投与している。本試験の目的は、LEV の有効性及び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。

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、最も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。

最終の来院は LEV の最終投与から 2 週間（± 7 日）後、又は被験者が本試験完了後もレベチラセタム（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。

1.1.2.1.2 N01009 試験

N01009 試験は、1 又は 2 剤の抗てんかん薬治療を受けている小児患者を対象とした二重盲検試験であった。被験者は、本試験の評価期間（増量期間+維持期間）及び減量期間中、LEV 20～50mg/kg/日又はプラセボ（PBO）を 1 日 2 回（朝夕）経口投与された。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。本試験で無作為化された被験者は、評価期間の完了後に非盲検の長期継続投与試験（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減量期間及び追跡調査期間に移行した。観察期間中に脱落した被験者も N01148 試験に移行できることとした。

1.1.2.1.3 N01148 試験

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（かかりつけ医によって市販の LEV 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。

1.1.2.1.4 N01275 試験

N01275 試験は、LEV 経口投与から同一用量の LEV 静脈内投与への切替え、又は新たに LEV を投与する小児てんかん患者（生後 1 ヵ月～4 歳未満）（てんかん重積状態を有する患者は除く）を対象として、併用療法又は単剤療法として LEV 注射剤を 12 時間ごとに 15 分間静脈内投与した時の安全性、忍容性及び PK を評価する第 II 相、非盲検、非対照、多施設共同試験であった。

1.1.2.2 4～16 歳の小児患者を対象とした試験

1.1.2.2.1 N01223 試験

N01223 試験は、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とした、2 期で構成される非盲検、非対照、多施設試験であった。第 1 期は観察期間（8 週間）、増量期間（4 週間）、評価期間（10 週間）及び減量期間（6 週間）を含む 28 週間であった。第 2 期は、第 1 期を完了した被験者を対象として、製造販売承認時まで LEV の継続投与を可能とする目的で実施された。

Visit 3 で適格性が確認された後、被験者は LEV 20mg/kg/日又は 1000mg/日の投与を開始し、4 週間の増量期間（LEV 20mg/kg/日又は 1000mg/日を 2 週間、40mg/kg/日又は 2000mg/日を 2 週間）の後、評価期間に移行した。評価期間では 60mg/kg/日又は 3000mg/日を 10 週間投与した。各 visit の許容範囲は前後 7 日間とした。

10 週間の評価期間では、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。忍容性に問題があることのエビデンスとして、因果関係が否定できない治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）又は減量を必要とする TEAE が認められることとした。いずれの時点でも、治験責任医師により同意能力があると判断された被験者、被験者の親/法的保護者又は治験責任医師が LEV の投与中止を決定した場合、被験者は治験責任医師の判断により 2 週間毎に 20mg/kg/日又は 1000mg/日ずつ徐々に減量することとした。最終の来院は LEV の最終投与から 2 週間後に設定することとした。

評価期間の完了時に、臨床上のベネフィットに基づき LEV の継続投与の可否を治験責任医師が決定した。同意能力を有する被験者及び被験者の親/法的保護者が第 2 期への組入れを希望した場合、第 2 期の開始前に文書同意を再取得した。

第 2 期では来院は 12 週間毎（± 14 日）とした。Visit 8 に適格性が確定された後、被験者はそれぞれ第 1 期の評価期間完了時に投与された用量と同用量の LEV が非盲検で投与された。体重が 20kg 超の被験者では、第 2 期中のいずれの時点でも LEV の剤形はドライシロップ又は錠剤のいずれかを選択可とした。併用抗てんかん薬の投与方法及び用量が 4 週間にわたり一定である場合、治験責任医師が LEV の一日用量を増量又は減量することを可とした。

抗てんかん薬の新たな併用開始は不可とした。被験者は第 1 期に用いた抗てんかん薬を継続することとした。LEV の 1 日用量が 4 週間にわたって一定であり、以降も同じ用量を維持すると予測される場合、被験者の発作を減少させ忍容性を最適化するために、治験責任医師が抗てんかん薬を増量、減量、中止、又は再開することを可とした。

いずれの時点でも、治験責任医師により同意能力があると判断された被験者、被験者の親/法的保護者又は治験責任医師が LEV の投与中止を決定した場合、被験者は治験責任医師の判断により 2 週間毎に 10～20mg/kg/日又は 500～1000mg/日ずつ徐々に減量することとした。最終の来院は LEV の最終投与から 2 週間後に設定することとした。

1.1.2.2.2 N159 試験

N159 試験は、部分発作を有する 1 剤又は 2 剤の抗てんかん薬で治療中の難治性小児てんかん患者（4～16 歳）を対象とした、5 期で構成される無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験であった。

N159 試験は、適格性を決定するスクリーニング期間、8 週間の観察期間、増量期間（2 週間の用量漸増期間を 2 回）、評価期間（各被験者の最高投与量で最長 10 週間：最後の増量後に 8 週間）及び最長 6 週間の減量期間で構成され、被験者ごとの全体の試験期間は最長 28 週間であった。評価期間を完了した被験者は、治験責任医師が LEV 投与によりベネフィットが得られると判断するか又は被験者、被験者の親/法的保護者又は治験責任医師が投与継続を希望した場合、非盲検の長期継続投与試験（N157 試験）に移行できることとした。N157 試験への参加を選択した被験者は、N159 試験の Visit 8（Week 22）の完了後、減量期間を開始せず N157 試験に移行した。

N159 試験中、被験者は 2 剤まで抗てんかん薬を使用可能であった。抗てんかん薬の用量はスクリーニング期間の前に決定し、観察期間、増量期間、評価期間及び減量期間を通じて変更せず維持することとした。

Visit 3 で適格性が確定した後、被験者は LEV 20mg/kg/日の投与を開始して 2 週間継続した後、40mg/kg/日の投与を 2 週間受けた。忍容性が良好であった場合、60mg/kg/日に増量して 10 週間投与することとした。60mg/kg/日の投与で忍容でなかった被験者は、40mg/kg/日に減量することとした。減量期間では LEV 用量を徐々に減量した。60mg/kg/日の投与を維持した被験者では、40mg/kg/日に減量して 2 週間投与した後、20mg/kg/日で更に 2 週間投与した。40mg/kg/日の投与を維持した被験者では、20mg/kg/日に減量して 2 週間投与した。20mg/kg/日を 2 週間投与後に LEV を投与中止した。被験者の最終来院は LEV の最終投与から 2 週間後とした。

LEV の投与開始後に被験者、被験者の親/法的保護者又は治験責任医師が LEV の投与中止を決定した場合、被験者は治験薬の投与レジメンで構成される減量期間に移行した。増量期間中（Week 8～12）に中止する場合、その時点の用量が 60mg/kg/日であれば 4 週間、40mg/kg/日であれば 2 週間の減量期間を設けた。20mg/kg/日であれば減量手順は治験責任医師の判断とした。

1.1.3 安全性の検査及び評価項目

本申請では、臨床試験間の統合解析は実施しなかった。

各試験の評価項目の詳細は CSR の以下の項を参照のこと。

- EP0100 試験：EP0100 CSR 2nd Interim Section 4
- N01009 試験：N01009 CSR Section 9.5.1
- N01148 試験：N01148 CSR Section 9.5.1
- N01275 試験：N01275 CSR Section 4

- N01223 試験：N01223 CSR 2nd Interim Section 4
- N159 試験：N159 CSR Section 9.5.1

本 2.7.4 項では、各試験の CSR に記載された以下の安全性評価項目を安全性解析に含めた。

- 臨床検査値
- バイタルサイン
- 12 誘導心電図

1.1.3.1 有害事象

本 2.7.4 項では、TEAE は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver. 23.0 を用いて分類・表記した。TEAE の特定は各試験での定義に従い、再集計は実施しなかった。治験薬との因果関係、重篤性、並びに治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象の特定についても同様とした。

1.2 全般的な曝露状況

1.2.1 曝露状況

1.2.1.1 曝露状況（生後 1 ヵ月～4 歳未満）

1.2.1.1.1 EP0100 試験

EP0100 試験での治験薬の曝露状況を以下に示すと共に詳細は EP0100 CSR 2nd Interim Section 10.1 に示した。

1.2.1.1.1.1 併用療法

併用療法の安全性解析対象集団（SS）（SS_A）を対象とした年齢グループ別の LEV の曝露期間、1 日平均投与量及び 1 日最頻用量を表 1-2 に示した。SS_A では、32 例が治験薬を 1 回以上投与された。SS_A 全体の曝露期間の中央値は 241.00 日であった。1 日平均投与量の中央値は 40.04mg/kg/日であり、1 日最頻用量の中央値は 40.00mg/kg/日であった。

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

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

	生後 1～6 ヵ月未満 (N=8)	生後 6 ヵ月～1 歳未満 (N=9)	1～2 歳未満 (N=9)	2～4 歳未満 (N=9)	すべての被験者 N=32
曝露期間 (日)					
例数	8	9	9	6	32
平均値 (SD)	479.69 (537.68)	337.50 (304.07)	448.33 (478.39)	378.83 (438.52)	411.97 (427.33)
中央値	239.75	217.00	283.00	163.00	241.00
最小値 – 最大値	23.0 – 1441.0	28.5 – 925.0	26.0 – 1520.0	25.0 – 948.0	23.0 – 1520.0
1 日平均投与量 (mg/kg/日)					

	生後 1～6 ヵ月未満 (N=8)	生後 6 ヵ月～1 歳未満 (N=9)	1～2 歳未満 (N=9)	2～4 歳未満 (N=9)	すべての被験者 N=32
例数	8	9	9	6	32
平均値 (SD)	33.37 (8.35)	46.53 (15.73)	42.79 (11.92)	36.41 (9.39)	40.29 (12.60)
中央値	34.88	52.26	41.81	37.92	40.04
最小値 – 最大値	19.5 – 43.1	20.0 – 59.0	26.1 – 58.3	21.2 – 46.3	19.5 – 59.0
1 日最頻用量 (mg/kg/日)					
例数	8	9	9	6	32
平均値 (SD)	33.00 (12.65)	48.89 (17.64)	46.67 (17.32)	36.67 (8.16)	42.00 (15.85)
中央値	41.00	60.00	60.00	40.00	40.00
最小値 – 最大値	14.0 – 42.0	20.0 – 60.0	20.0 – 60.0	20.0 – 40.0	14.0 – 60.0

LEV：レベチラセタム、SD：標準偏差、SS_A：併用療法の安全性解析対象集団
Data sources: EP0100 Second Interim CSR Table 10.1.1, EP0100 Second Interim CSR Table 10.2.1

1.2.1.1.1.2　単剤療法

単剤療法の SS（SS_M）では、6 例が治験薬を 1 回以上投与された。SS_M 全体の曝露期間の中央値は 749.00 日であった。1 日平均投与量の中央値は 51.51mg/kg/日であり、1 日最頻用量の中央値は 60.00mg/kg/日であった。1 日投与量の範囲は 33.8～59.5mg/kg/日であった。

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

1.2.1.1.2　N01009 試験

N01009 試験での治験薬の曝露状況を以下に示すと共に詳細は N01009 CSR Section 12.1 に示した。

治療を意図した解析（ITT）集団を対象とした N01009 試験の評価期間での治験薬の曝露期間及び 1 日平均投与量を表 1-3 に示した。計 60 例が LEV を 1 回以上投与された。LEV の曝露期間の中央値は 5.50 日であり、1 日平均投与量の中央値は 45.35mg/kg/日であった。

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

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

ITT：治療を意図した解析、LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ、Q1：第 1 四分位点 (25 パーセンタイル)、Q3：第 3 四分位点 (75 パーセンタイル)、SD：標準偏差
Data sources: N01009 CSR Table 14.3.7:1, N01009 CSR Table 14 3.7:2

1.2.1.1.3　N01148 試験

N01148 試験での治験薬の曝露状況を以下に示すと共に詳細は N01148 CSR Section 12.1 に示した。

ITT 集団を対象とした投与時期別の LEV の曝露期間を表 1-4 に、1 日平均投与量を表 1-5 に示した。計 152 例に LEV が投与された。LEV の曝露期間の中央値は、増量/移行期間 41.50 日、維持期間 287.75 日、減量期間 20.00 日であった。1 日平均投与量の中央値は、増量/移行期間 48.79mg/kg/日、維持期間 56.69mg/kg/日、減量期間 33.89mg/kg/日であった。

表 1-4　投与時期別の LEV の曝露期間（日）（N01148 試験、ITT 集団）

		生後 1 ヵ月～4 歳未満 (N=152)
増量/移行期間 [a]	例数	152
	平均値 (SD)	39.80 (10.77)
	中央値	41.50
	Q1 – Q3	30.50 – 43.50
	最小値 – 最大値	4.0 – 85.0
維持期間	例数	138
	平均値 (SD)	238.50 (92.28)
	中央値	287.75
	Q1 – Q3	209.00 – 295.50
	最小値 – 最大値	1.0 – 333.5
減量期間	例数	23
	平均値 (SD)	27.89 (21.78)
	中央値	20.00
	Q1 – Q3	13.50 – 41.00
	最小値 – 最大値	0.5 – 89.5

ITT：治療を意図した解析、LEV：レベチラセタム、Q1：第 1 四分位点 (25 パーセンタイル)、Q3：第 3 四分位点 (75 パーセンタイル)、SD：標準偏差
a LEV/LEV study participants converted to open-label study medication, but their LEV doses were not changed (ie, no up-titration).
Data source: N01148 CSR Table 14.3.7:1

表 1-5　投与時期別の LEV の 1 日平均投与量（mg/kg/日）（N01148 試験、ITT 集団）

		生後 1 ヵ月～4 歳未満 (N=152)
増量/移行期間 [a]	例数	151
	平均値 (SD)	42.90 (14.99)
	中央値	48.79
	Q1 – Q3	30.96 – 50.86
	最小値 – 最大値	15.7 – 118.4
維持期間	例数	138
	平均値 (SD)	56.06 (16.15)
	中央値	56.69
	Q1 – Q3	48.19–66.95
	最小値 – 最大値	10.5 – 95.4
減量期間	例数	23
	平均値 (SD)	40.77 (24.54)
	中央値	33.89
	Q1 – Q3	24.35 – 51.15
	最小値 – 最大値	13.0 – 97.3

ITT：治療を意図した解析、LEV：レベチラセタム、Q1：第 1 四分位点 (25 パーセンタイル)、Q3：第 3 四分位点 (75 パーセンタイル)、SD：標準偏差
a LEV/LEV study participants converted to open-label study medication, but their LEV doses were not changed (ie, no up-titration).
Data source: N01148 CSR Table 14.3.7:2

1.2.1.1.4 N01275 試験

ITT 集団を対象とした N01275 試験での治験薬の曝露状況を以下に示すと共に詳細は N01275 CSR Section 8.1 に示した。

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

1.2.1.2 曝露状況（4～16 歳）

1.2.1.2.1 N01223 試験

最大の解析対象集団（FAS）を対象とした N01223 試験での治験薬の曝露状況の詳細は N01223 CSR 2nd Interim Section 10.1 に示した。

FAS を対象とした LEV の曝露期間を表 1-6 に、1 日平均投与量を表 1-7 に示した。全期間で計 73 例に LEV が 1 回以上投与された。LEV の曝露期間の中央値は 363.00 日であり、1 日平均投与量の中央値は 51.43mg/kg/日であった。

表 1-6 全期間の LEV の曝露期間（日）（N01223 試験、FAS）

	第 1 期 [a] (N=73)	第 2 期 [b] (N=55)	全体 (N=73)
平均値 (SD)	96.16 (21.96)	313.69 (77.67)	332.51 (159.02)
中央値	98.00	315.00	363.00
Q1 – Q3	97.00 – 105.00	252.00 – 371.00	196.00 – 434.00
最小値 – 最大値	14.0 – 133.0	98.0 – 490.0	14.0 – 589.0

FAS：最大の解析対象集団、LEV：レベチラセタム、Q1：第 1 四分位点 (25 パーセンタイル)、Q3：第 3 四分位点 (75 パーセンタイル)、SD：標準偏差
a Data from the Treatment + Down-Titration Period are presented.
b Data from the Evaluation + Down-Titration Period are presented.
Data sources: N01223 Second Interim CSR Table 8.2.1, N01223 Second Interim CSR Table 8.2.2, N01223 Second Interim CSR Table 8 2.3

表 1-7 全期間の LEV の 1 日平均投与量（mg/kg/日）（N01223 試験、FAS）

	第 1 期 [a] (N=73)	第 2 期 [b] (N=55)	全体 (N=73)
平均値 (SD)	45.92 (7.87)	52.71 (10.19)	48.14 (10.64)
中央値	48.87	57.10	51.43
Q1 – Q3	42.24 – 51.43	45.35 – 60.00	41.33 – 57.50
最小値 – 最大値	20.0 – 54.3	25.7 – 72.5	20.0 – 66.6

FAS：最大の解析対象集団、LEV：レベチラセタム、Q1：第 1 四分位点 (25 パーセンタイル)、Q3：第 3 四分位点 (75 パーセンタイル)、SD：標準偏差
a Data from the Treatment + Down-Titration Period are presented.
b Data from the Evaluation + Down-Titration Period are presented.
Data sources: N01223 Second Interim CSR Table 8.3.1, N01223 Second Interim CSR Table 8.3.2, N01223 Second Interim CSR Table 8 3.3

1.2.1.2.2 N159 試験

N159 試験での治験薬の曝露状況を以下に示すと共に詳細は N159 CSR Section 12.1 に示した。

ITT 集団の全被験者を対象とした治験薬の曝露期間及び 1 日平均投与量を表 1-8 に示した。計 101 例に LEV が 1 回以上投与された。LEV の曝露期間の中央値は 101.0 日であり、評価期間の LEV の 1 日平均投与量の中央値は 52.9mg/kg/日であった。

表 1-8　治験薬の曝露期間及び 1 日平均投与量（N159 試験、ITT 集団）

		PBO 群 N=97	LEV 群 N=101
曝露期間 (日)[a]	例数	97	101
	平均値 (SD)	94.96 (22.56)	99.76 (20.08)
	中央値	100.0	101.0
	Q1 – Q3	97.0 – 105.5	98.0 – 106.0
	最小値 – 最大値	20.0 – 131.0	13.0 – 147.0
1 日平均投与量[b] (mg/kg/日)	例数	91	97
	平均値 (SD)	51.39 (8.97)	51.60 (10.82)
	中央値	52.4	52.9
	Q1 – Q3	45.1 – 58.2	47.9 – 57.8
	最小値 – 最大値	29.6 – 71.2	16.5 – 79.2

ITT：治療を意図した解析、LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ、Q1：第 1 四分位点 (25 パーセンタイル)、Q3：第 3 四分位点 (75 パーセンタイル)、SD：標準偏差
a Treatment Period, includes Titration and Evaluation Periods.
b Includes the Evaluation Period.
Data sources: N159 CSR Table 14.3.7:5, N159 CSR Table 14.3.7:2

1.2.2　被験者の内訳

1.2.2.1　被験者の内訳（生後 1 ヵ月～4 歳未満）

1.2.2.1.1　EP0100 試験

EP0100 試験の被験者の内訳を以下に示すと共に詳細は EP0100 CSR 2nd Interim Section 7.1 に示した。

1.2.2.1.1.1　併用療法

併用療法では文書同意が得られた 35 例が登録され、このうち 32 例が SS_A に含まれた。スクリーニングで脱落した 3 例中 2 例は選択除外基準に不適格であり、1 例は同意撤回であった。本中間解析のデータカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点までに試験を完了した被験者はおらず、10 例が試験継続中であった。22 例（68.8%）が試験を中止した。中止理由は効果不十分 12 例（37.5%）、その他の理由 5 例（15.6%）、有害事象 3 例（9.4%）及び同意撤回 2 例（6.3%）であった。

1.2.2.1.1.2　単剤療法

単剤療法では文書同意が得られた 8 例が登録され、このうち 6 例が SS_M に含まれた。スクリーニングで脱落した 2 例はいずれも選択除外基準に不適格であった。本中間解析のデータカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点までに試験を完了した被験者はおらず、5 例が試験継続中であった。1 例（16.7%）が試験を中止し、中止理由は有害事象であった。

1.2.2.1.2 N01009 試験

N01009 試験の被験者の内訳を以下に示すと共に詳細は N01009 CSR Section 10.1 に示した。

175 例から文書同意が得られ、このうち 59 例がスクリーニングで脱落した。116 例が ITT 集団に無作為化された（PBO 群：56 例、LEV 群：60 例）。PBO 群では 53 例（94.6%）が試験を完了して N01148 試験に移行し、3 例（5.4%）が試験を中止した（N01009 CSR Table 14.1.1:1）。中止理由は有害事象、治験実施計画書からの逸脱及び同意撤回（各 1 例）であった。LEV 群では 58 例（96.7%）が試験を完了して N01148 試験に移行し、2 例が有害事象により中止した。

1.2.2.1.3 N01148 試験

N01148 試験の被験者の内訳を以下に示すと共に詳細は N01148 CSR Section 10.1 に示した。

256 例から文書同意が得られ、255 例が登録されて治験薬を投与された。このうち 152 例が生後 1 ヵ月～4 歳未満グループであり、103 例が 4～16 歳グループであった。255 例中 191 例（74.9%）が他の LEV 臨床試験（N01009 試験又は N01103 試験）から移行した被験者、34 例（13.3%）が N01009 試験又は N01103 試験に不適格とされた被験者（スクリーニング時脱落）であり、残りの 30 例（11.8%）は N01009 試験又は N01103 試験のスクリーニングを受けず本試験に直接登録された被験者であった。N01009 試験又は N01103 試験から移行した 191 例中 83 例は移行前の試験で PBO 群であり（PBO/LEV 群）、108 例は LEV 群であった（LEV/LEV 群）。全体で 188 例（70.6%）が試験を完了し、75 例（29.4%）が試験を中止した。

生後 1 ヵ月～4 歳未満グループの 152 例中 111 例（73.0%）が N01009 から移行した被験者、33 例（21.7%）が N01009 試験に不適格とされた被験者（スクリーニング時脱落）であり、残りの 8 例（5.3%）は本試験に直接登録された被験者であった。55 例（36.2%）が試験を中止した。中止理由は TEAE 13 例（8.6%）、効果不十分 23 例（15.1%）、同意撤回 6 例（3.9%）、その他の理由 9 例（5.9%）、治験実施計画書からの逸脱 2 例（1.3%）及び追跡不能 2 例（1.3%）であった。

1.2.2.1.4 N01275 試験

N01275 試験の被験者の内訳を以下に示すと共に詳細は N01275 CSR Section 7.1 に示した。

23 例から文書同意が得られ、19 例（82.6%）が登録されて治験薬を投与された。このうち 6 例が生後 1～6 ヵ月未満グループ、6 例が生後 6 ヵ月～2 歳未満グループ、7 例が 2～4 歳未満グループであった。16 例（84.2%）が試験を完了した。1 例（5.3%）が有害事象により試験を中止した。2 例（10.5%）がその他の理由で試験を中止し、このうち 1 例（16.7%）は生後 6 ヵ月～2 歳未満グループであり、1 例（14.3%）は 2～4 歳未満グループであった。

1.2.2.2 被験者の内訳（4～16 歳）

1.2.2.2.1 N01223 試験

N01223 試験の被験者の内訳を以下に示すと共に詳細は N01223 CSR 2nd Interim Section 7.1 に示した。

1.2.2.2.1.1 第 1 期

78 例から文書同意が得られた。このうち 73 例が第 1 期を開始して FAS に含まれ、4 例は選択基準に不適合となり、1 例は同意を撤回した。全体で 62 例（84.9%）が第 1 期を完了し、11 例（15.1%）が第 1 期中に試験を中止した。中止理由は有害事象 4 例（5.5%）、効果不十分 6 例（8.2%）及び同意撤回 1 例（1.4%）であった。第 1 期を完了した 62 例中 7 例が第 2 期に組み入れられなかった。理由は効果不十分 5 例及び被験者の意思 2 例であった。全体で 18 例（24.7%）が第 2 期の開始前に試験を中止して減量期間に移行した。この 18 例の全例が、第 2 期開始前に中止した場合に規定された減量期間及び追跡調査期間の来院を完了した。

1.2.2.2.1.2 第 2 期

第 1 期を完了した 62 例中 55 例が第 2 期を開始して FAS に含まれた。55 例中 47 例（85.5%）がデータカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点で試験を継続中であった。55 例中 8 例（14.5%）が試験を中止した。中止理由は効果不十分 5 例（9.1%）、同意撤回 2 例（3.6%）及び有害事象 1 例（1.8%）であった。

1.2.2.2.2 N159 試験

N159 試験の被験者の内訳を以下に示すと共に詳細は N159 CSR Section 10.1 に示した。

282 例から文書同意が得られ、このうち 66 例はスクリーニング時に脱落した。残りの 216 例が治験薬に無作為割付けされた。216 例中 18 例が ITT 集団から除外された。除外理由は、治験薬未投与が 2 例、データの信頼性が確保できなかった医療機関番号 55 の被験者が 16 例であった。

ITT 集団の 198 例（LEV 群 101 例、PBO 群 97 例）のうち 177 例（89.4%）が Visit 8（Week 22）までの評価期間を完了した。ほとんどの被験者が二重盲検試験を完了し、その例数及び割合は LEV 群（94 例、93.1%）で PBO 群（83 例、85.6%）と比較して多かった。全体で LEV 群 89 例（88.1%）、PBO 群 79 例（81.4%）が長期継続投与試験である N157 試験に移行した。

最も多かった中止理由は有害事象（14 例）であり、次いで追跡不能（3 例）、効果不十分（2 例）及びその他の理由（2 例）であった。中止理由が有害事象の被験者は、PBO 群（9 例、9.3%）で LEV 群（5 例、5.0%）より多かった。効果不十分で中止した 2 例はいずれも PBO 群であった。

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1.1 人口統計学的特性（生後 1 ヵ月～4 歳未満）

1.3.1.1.1 EP0100 試験

EP0100 試験の被験者の人口統計学的特性を以下に示すと共に詳細は EP0100 CSR 2nd Interim Section 7.4 に示した。

1.3.1.1.1.1 併用療法

SS_A 全体（N=32）の平均年齢は 14.7 ヵ月であった。性別は女性（46.9%）及び男性（53.1%）でほぼ同じ割合であった（表 1-9）。体重、身長及び体格指数（BMI）の平均値は、それぞれ

9.00kg、78.23cm 及び 16.46kg/m^2 であった。試験デザインに基づき、全被験者（100%）が日本人であった。

表 1-9 年齢グループ別の人口統計学的特性（EP0100 試験、SS_A）

	年齢グループ				
	生後 1～6 ヵ月未満 (N=8)	**生後 6 ヵ月～1 歳未満 (N=9)**	**1～2 歳未満 (N=9)**	**2～4 歳未満 (N=9)**	**すべての被験者 (N=32)**
年齢 (月齢)					
平均値 (SD)	3.5 (1.4)	8.8 (1.2)	18.9 (3.5)	32.4 (3.9)	14.7 (10.7)
中央値 (最小値 – 最大値)	3.3 (2 – 6)	8.2 (7 – 10)	20.0 (14 – 24)	34.2 (25 – 35)	10.4 (2 – 35)
性別 例数 (%)					
男性	4 (50.0)	5 (55.6)	5 (55.6)	3 (50.0)	17 (53.1)
女性	4 (50.0)	4 (44.4)	4 (44.4)	3 (50.0)	15 (46.9)
体重 (kg)					
平均値 (SD)	6.15 (1.33)	7.81 (1.05)	11.02 (2.13)	11.57 (1.71)	9.00 (2.70)
中央値 (最小値 – 最大値)	6.02 (4.4 – 8.3)	7.87 (6.5 – 9.1)	11.20 (6.4 – 14.3)	11.50 (8.8 – 14.0)	8.85 (4.4 – 14.3)
身長 (cm)					
平均値 (SD)	60.91 (4.17)	68.11 (3.73)	80.86 (7.10)	85.92 (4.66)	78.23 (10.90)
中央値 (最小値 – 最大値)	62.25 (55.2 – 65.5)	70.00 (62.0 – 72.0)	81.50 (68.5 – 91.9)	87.85 (78.1 – 89.6)	71.00 (55.2 – 91.9)
BMI (kg/m^2)					
平均値 (SD)	16.42 (2.19)	16.81 (1.58)	16.73 (1.74)	15.61 (1.34)	16.46 (1.73)
中央値 (最小値 – 最大値)	16.09 (13.3 – 19.8)	16.60 (14.6 – 19.5)	16.93 (13.6 – 18.8)	15.45 (14.0 – 17.4)	16.58 (13.3 – 19.8)
人種 例数 (%)					
アジア人	8 (100)	9 (100)	9 (100)	6 (100)	32 (100)
民族部分集団 例数 (%)					
日本	8 (100)	9 (100)	9 (100)	6 (100)	32 (100)

BMI：体格指数、SD：標準偏差、SS_A：併用療法の安全性解析対象集団
Note: The n for individual categories is equal to the total N unless otherwise stated.
Data source: EP0100 Second Interim CSR Table 3.1 1

てんかん診断時の特性を表 1-10 に要約した。全体で、平均てんかん発症年齢は 7.860 ヵ月、治験組入れ時の平均てんかん罹病期間は 6.890 ヵ月であった。

表 1-10　年齢グループ別のてんかん診断時の特性（EP0100 試験、SS_A）

	年齢グループ				
	生後 1～6 ヵ月未満 (N=8)	**生後 6 ヵ月～1 歳未満 (N=9)**	**1～2 歳未満 (N=9)**	**2～4 歳未満 (N=9)**	**すべての被験者 (N=32)**
てんかん発症年齢 (月齢)					
平均値 (SD)	2.189 (1.109)	2.625 (2.030)	11.546 (6.442)	17.747 (11.810)	7.860 (8.583)
中央値 (最小値 – 最大値)	2.366 (0.30 – 3.91)	1.938 (0.00 – 6.21)	12.583 (2.76 – 20.44)	18.037 (0.10 – 33.18)	3.515 (0.00 – 33.18)
てんかん罹病期間 (月)					
平均値 (SD)	1.310 (0.685)	6.224 (1.743)	7.345 (6.553)	14.648 (12.445)	6.890 (7.538)
中央値 (最小値 – 最大値)	1.216 (0.49 – 2.56)	6.505 (3.02 – 8.97)	4.172 (1.41 – 20.21)	11.598 (2.27 – 34.04)	4.189 (0.49 – 34.04)

SD：標準偏差、SS_A：併用療法の安全性解析対象集団
Note: The n for individual categories is equal to the total N unless otherwise stated.
Data source: EP0100 Second Interim CSR Table 4.2 1

1.3.1.1.1.2　単剤療法

SS_M 全体（N=6）の平均年齢は 32.4 ヵ月であった（EP0100 CSR 2nd Interim Section 7.4.1.2）。性別は女性の割合（83.3%）が高かった。体重、身長及び BMI の平均値は、それぞれ 12.27kg、84.88cm、及び 16.84kg/m^2 であった。試験デザインに基づき全被験者が日本人であった。

全体で、平均てんかん発症年齢は 31.962 ヵ月、治験組入れ時の平均てんかん罹病期間は 0.630 ヵ月であった。

1.3.1.1.2　N01009 試験

N01009 試験の被験者の人口統計学的特性を以下に示すと共に詳細は N01009 CSR Section 11.2 に示した。

ITT 集団全体の平均年齢は 23.43 ヵ月であった。性別は女性（50.9%）及び男性（49.1%）で、ほぼ同じ割合であった（表 1-11）。全体の体重、身長及び BMI の平均値は、それぞれ 11.45kg、83.41cm 及び 15.91kg/m^2 であった。LEV 群の 90.0%が白人であったのに対し、PBO 群では 69.6%であった。人種を除いて、被験者背景に投与群間で違いは認められなかった。

表 1-11　人口統計学的特性及びベースライン特性（N01009 試験、ITT 集団）

		PBO 群 N=56	**LEV 群 N=60**	**合計 N=116**
年齢 (月齢)	平均値 (SD)	23.46 (12.06)	23.40 (13.43)	23.43 (12.73)
	最小値 – 最大値	2.0 – 46.0	1.0 – 47.0	1.0 – 47.0
年齢グループ (月齢)				
生後 6 ヵ月未満	例数 (%)	4 (7.1%)	4 (6.7%)	8 (6.9%)
生後 6～12 ヵ月未満	例数 (%)	7 (12.5%)	8 (13.3%)	15 (12.9%)
生後 12～24 ヵ月未満	例数 (%)	18 (32.1%)	20 (33.3%)	38 (32.8%)
生後 24～48 ヵ月未満	例数 (%)	27 (48.2%)	28 (46.7%)	55 (47.4%)
性別				
男性	例数 (%)	27 (48.2%)	30 (50.0%)	57 (49.1%)
女性	例数 (%)	29 (51.8%)	30 (50.0%)	59 (50.9%)
人種				
白人	例数 (%)	39 (69.6%)	54 (90.0%)	93 (80.2%)

		PBO 群 N=56	LEV 群 N=60	合計 N=116
アメリカ先住民/アラスカ先住民	例数 (%)	2 (3.6%)	4 (6.7%)	6 (5.2%)
その他/混血	例数 (%)	8 (14.3%)	2 (3.3%)	10 (8.6%)
黒人	例数 (%)	6 (10.7%)	0	6 (5.2%)
アジア人	例数 (%)	1 (1.8%)	0	1 (0.9%)
民族				
ヒスパニック又はラテン系	例数 (%)	16 (28.6%)	22 (36.7%)	38 (32.8%)
非ヒスパニック又はラテン系	例数 (%)	40 (71.4%)	38 (63.3%)	78 (67.2%)
体重 (kg)	平均値 (SD)	11.74 (4.05)	11.17 (3.63)	11.45 (3.83)
	最小値 – 最大値	4.7 – 24.0	5.0 – 20.0	4.7 – 24.0
身長 (cm)	例数	54	60	114
	平均値 (SD)	82.73 (12.90)	84.02 (13.07)	83.41 (12.95)
	最小値 – 最大値	48.0 – 108.0	54.0 – 110.0	48.0 – 110.0
BMI (kg/m²)	例数	53	60	113
	平均値 (SD)	16.37 (2.63)	15.51 (2.12)	15.91 (2.40)
	最小値 – 最大値	12.8 – 25.0	11.6 – 19.8	11.6 – 25.0
てんかん発症年齢 [a]	平均値 (SD)	6.78 (8.31)	5.82 (8.40)	6.28 (8.34)
	最小値 – 最大値	0.0 – 34.1	0.0 – 36.9	0.0 – 36.9
てんかん罹病期間 (月)	平均値 (SD)	16.95 (10.84)	17.86 (12.38)	17.42 (11.62)
	最小値 – 最大値	1.0 – 41.6	1.6 – 44.6	1.0 – 44.6

BMI：体格指数、ITT：治療を意図した解析、LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ、SD：標準偏差
Note: The n for individual categories is equal to the total N unless otherwise stated.
a Corrected for pre-term infants less than 12 months of age.
Data sources: N01009 CSR Table 14.1 2:1, N01009 CSR Table 14.1.3:1

1.3.1.1.3 N01148 試験

N01148 試験の被験者の人口統計学的特性を以下に示すと共に詳細は N01148 CSR Section 11.2 に示した。

ITT 集団全体の平均年齢は 5.28 歳であった（表 1-12）。性別は男性 139 例（54.5%）及び女性 116 例（45.5%）であった。人種は多くが白人（65.5%）であった。

生後 1 ヵ月～4 歳未満の年齢グループでは、年齢の範囲は 1～47 ヵ月、平均年齢は 23.46 ヵ月であった。性別は男性 78 例（51.3%）及び女性 74 例（48.7%）であった。人種はほとんどが白人（117 例、77.0%）であった。体重の範囲は 4.7～24.0kg、平均値は 11.77kg であった。身長の範囲は 48～110cm、平均値は 83.98cm であった。BMI の範囲は 11.6～25.0kg/m^2、平均値は 16.24kg/m^2 であった。

表 1-12 年齢グループ別及び全体の人口統計学的特性及びベースライン特性（N01148 試験、ITT 集団）

		生後 1 ヵ月～ 4 歳未満 N=152	4～16 歳 N=103	全体 N=255
年齢 [a]	平均値 (SD)	23.46 ヵ月 (12.42)	10.14 歳 (3.64)	5.28 歳(4.69)
	最小値 – 最大値	1.0 ヵ月 – 47.0 ヵ月	4.1 歳 – 16.7 歳	0.1 歳 – 16.7 歳
年齢グループ [a]				
生後 1～6 ヵ月未満	例数 (%)	9 (5.9)	–	9 (3.5)
生後 6～12 ヵ月未満	例数 (%)	19 (12.5)	–	19 (7.5)
生後 12～24 ヵ月未満	例数 (%)	53 (34.9)	–	53 (20.8)
生後 24～48 ヵ月未満	例数 (%)	71 (46.7)	–	71 (27.8)
4～7 歳	例数 (%)	–	34 (33.0)	34 (13.3)

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

BMI：体格指数、ITT：治療を意図した解析、SD：標準偏差
Note: The n for individual categories is equal to the total N unless otherwise stated.
a Participant 634/1002 is corrected for 0.9 months pre-term.
b Participant 315/1001 (33 months old) is excluded from height and BMI statistics due to having a weight of 24kg and an implausible height of 48cm, which results in a BMI of 104kg/m².
c For participants enrolled in N01009 or N01103, first study entry is the prior study.
Data sources: N01148 CSR Table 14.1 2:1, N01148 CSR Table 14.1.3:1

1.3.1.1.4　N01275 試験

N01275 試験の被験者の人口統計学的特性を以下に示すと共に詳細は N01275 CSR Section 7.4 に示した。

ITT 集団全体で、年齢の範囲は 0.1～3.9 歳であった。性別は男性 12 例（63.2%）及び女性 7 例（36.8%）であった（表 1-13）。人種は過半数が「その他」（ヒスパニック、白人とラテンアメリカ先住民の混血、白人/黒人の混血）（10 例、52.6%）であった。過去に LEV 使用経験があった被験者は 7 例（36.8%）であった。体重の平均値は 10.13kg（範囲：3.0～17.4kg）、身長の平均値は 73.95cm（範囲：47.0～101.0cm）であった。

年齢グループ間の比較では、性別、人種及び過去の LEV 使用経験で違いが認められた。性別は、生後 1～6 ヵ月未満及び 2～4 歳未満では男性の割合が高かったが［それぞれ 5 例（83.3%）及び 4 例（57.1%）］、生後 6 ヵ月～2 歳未満では男女の割合は半々であった［各 3 例（50.0%）］。人種は、生後 1～6 ヵ月未満では白人及びその他が各 3 例（50.0%）であり、生後 6 ヵ月～2 歳未満ではその他が 4 例（66.7%）及び白人が 2 例（33.3%）、2～4 歳未満ではその他が 3 例（42.9%）並

びに白人及び黒人が各 2 例（28.6%）であった。過去の LEV 使用経験は、生後 6 ヵ月～2 歳未満では半数の 3 例（50.0%）、生後 1～6 ヵ月未満では 1 例（16.7%）、2～4 歳未満では 3 例（42.9%）が使用経験ありであった（N01275 CSR Table 3.1）。

体重、身長及び BMI にも年齢グループ間で違いが認められたが、事前に予測されたとおりであった。

表 1-13　年齢グループ別の人口統計学的特性及びベースライン特性
（N01275 試験、ITT 集団）

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

BMI：体格指数、ITT：治療を意図した解析、SD：標準偏差
Note: The n for individual categories is equal to the total N unless otherwise stated.
Data sources: N01275 CSR Table 3 1 – N01275 CSR Table 3.4

1.3.1.2　人口統計学的特性（4～16 歳）

1.3.1.2.1　N01223 試験

N01223 試験の被験者の人口統計学的特性を以下に示すと共に詳細は N01223 CSR 2nd Interim Section 7.3 に示した。

1.3.1.2.1.1　第 1 期

第 1 期の FAS 全体の平均年齢は 10.1 歳であった。性別は男性 41 例（56.2%）及び女性 32 例（43.8%）であった。73 例全例（100%）が日本人であり、外来患者であった（表 1-14）。

1.3.1.2.1.2　第 2 期

第 2 期へ移行した被験者の FAS 全体の平均年齢は 10.4 歳であった。性別は男性 30 例（54.5%）及び女性 25 例（45.5%）であった。全例（100%）が日本人であり、外来患者であった（表 1-14）。第 1 期と比べて 18 例減少したが、被験者背景は同様であった。

表 1-14　人口統計学的特性及びベースライン特性（N01223 試験、FAS）

		第 1 期	第 2 期
		N=73	N=55
年齢 (歳)	平均値 (SD)	10.1 (3.4)	10.4 (3.4)
	最小値 – 最大値	4 – 15	4 – 15
年齢グループ			
4～8 歳未満	例数 (%)	22 (30.1)	15 (27.3)
8～12 歳未満	例数 (%)	22 (30.1)	17 (30.9)
12～16 歳未満	例数 (%)	29 (39.7)	23 (41.8)
性別			
男性	例数 (%)	41 (56.2)	30 (54.5)
女性	例数 (%)	32 (43.8)	25 (45.5)
人種			
日本人	例数 (%)	73 (100)	55 (100)
外国人	例数 (%)	0	0
体重 (kg)	平均値 (SD)	32.43 (13.20)	34.46 (13.92)
	最小値 – 最大値	14.6 – 68.5	13.4 – 68.7
身長 (cm)	平均値 (SD)	134.55 (20.69)	137.53 (20.17)
	最小値 – 最大値	98.0 – 173.5	100.0 – 175.4
BMI (kg/m^2)	平均値 (SD)	17.15 (2.99)	17.42 (3.24)
	最小値 – 最大値	10.9 – 26.0	11.7 – 26.2
入院状況			
入院	例数 (%)	0	0
外来	例数 (%)	73 (100)	55 (100)
てんかん発症年齢 (歳)	平均値 (SD)	4.06 (3.37)	4.26 (3.30)
	最小値 – 最大値	0.00 – 12.40	0.00 – 12.40
てんかん罹病期間 (年)	平均値 (SD)	6.46 (3.80)	6.54 (3.71)
	最小値 – 最大値	0.60 – 15.60	0.80 – 15.60

BMI：体格指数、FAS：最大の解析対象集団、SD：標準偏差
Note: The n for individual categories is equal to the total N unless otherwise stated.
Data sources: N01223 Second Interim CSR Table 3.1.1, N01223 Second Interim CSR Table 3 1.2, N01223 Second Interim CSR Table 3.2.1, N01223 Second Interim CSR Table 3.2.2

1.3.1.2.2　N159 試験

N159 試験の人口統計学的特性を以下に示すと共に詳細は N159 CSR Section 11.2 に示した。

ITT 集団全体の平均年齢は 10.02 歳であった（表 1-15）。性別は男性 100 例（50.5%）及び女性 98 例（49.5%）であった。人種はほとんどが白人（70.2%）であった。全体の体重、身長及び BMI の平均値は、それぞれ 36.86kg、134.77cm 及び 19.34kg/m^2 であった。被験者背景に投与群間で大きな違いはみられなかった。

表 1-15　人口統計学的特性及びベースライン特性（N159 試験、ITT 集団）

		PBO 群 N=97	LEV 群 N=101	合計 N=198
年齢 (歳)	平均値 (SD)	9.80 (3.43)	10.23 (3.23)	10.02 (3.33)
	最小値 – 最大値	3.3 – 17.2	4.1 – 17.0	3.3 – 17.2
年齢グループ (歳)				
4 歳未満	例数 (%)	2 (2.1)	0 (0.0)	2 (1.0)
4～8 歳未満	例数 (%)	30 (30.9)	25 (24.8)	55 (27.8)
8～12 歳未満	例数 (%)	42 (43.3)	46 (45.5)	88 (44.4)
12～17 歳未満	例数 (%)	20 (20.6)	30 (29.7)	50 (25.3)
17 歳以上	例数 (%)	3 (3.1)	0 (0.0)	3 (1.5)
性別				
男性	例数 (%)	46 (47.4)	54 (53.5)	100 (50.5)

		PBO 群 N=97	LEV 群 N=101	合計 N=198
女性	例数 (%)	51 (52.6)	47 (46.5)	98 (49.5)
人種				
白人	例数 (%)	65 (67.0)	74 (73.3)	139 (70.2)
黒人/アフリカ系アメリカ人	例数 (%)	12 (12.4)	13 (12.9)	25 (12.6)
ヒスパニック	例数 (%)	11 (11.3)	9 (8.9)	20 (10.1)
アジア人/太平洋諸島住民	例数 (%)	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	例数 (%)	2 (2.1)	0 (0.0)	2 (1.0)
インド人/パキスタン人	例数 (%)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
その他/混血	例数 (%)	6 (6.2)	2 (2.0)	8 (4.0)
体重 (kg)	平均値 (SD)	37.10 (17.23)	36.64 (16.86)	36.86 (17.00)
	最小値 – 最大値	11.8 – 83.0	12.5 – 86.9	11.8 – 86.9
身長 (cm)	例数	95	100	195
	平均値 (SD)	133.69 (18.96)	135.80 (19.96)	134.77 (19.46)
	最小値 – 最大値	94.0 – 175.0	99.0 – 183.0	94.0 – 183.0
BMI (kg/m²)	例数	95	100	195
	平均値 (SD)	19.85 (5.03)	18.86 (4.68)	19.34 (4.87)
	最小値 – 最大値	10.6 – 35.0	11.7 – 35.7	10.6 – 35.7
てんかん発症年齢 (歳)	例数	96	101	197
	平均値 (SD)	3.08 (3.08)	2.85 (2.91)	2.96 (2.99)
	最小値 – 最大値	0.0 – 12.8	0.0 – 12.5	0.0 – 12.8
てんかん罹病期間 (年)	平均値 (SD)	6.75 (3.53)	7.38 (3.65)	7.07 (3.60)
	最小値 – 最大値	0.7 – 16.0	1.1 – 15.1	0.7 – 16.0

BMI：体格指数、ITT：治療を意図した解析、LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ、SD：標準偏差
Note: The n for individual categories is equal to the total N unless otherwise stated.
Data sources: N159 CSR Table 14.1.1:1, N159 CSR Table 14.1.1:6

1.4 曝露の全体の要約

生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児のてんかん患者を対象とした部分発作を適応とする併用療法及び単剤療法は、主に EP0100 試験に裏付けられており、更に裏付けとなる情報として生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児てんかん患者を対象とした外国試験（N01009 試験、N01148 試験、N01275 試験）のデータを示した。また、より年齢層の高い小児患者集団における LEV の既知かつ許容可能な安全性プロファイルとの比較のために、4～16 歳の小児患者を対象とした N01223 試験（国内試験）及び N159 試験（外国試験）のデータを示した。

1.4.1 曝露

1.4.1.1 生後 1 ヵ月～4 歳未満の被験者

EP0100 試験では、計 38 例の日本人被験者に LEV が投与された（併用療法：32 例、単剤療法：6 例）。LEV の曝露期間の中央値は併用療法 241.00 日間、単剤療法 749.00 日間であった。併用療法では、LEV の 1 日平均投与量の中央値は 40.04mg/kg/日、範囲は 19.5～59.0mg/kg/日であった。単剤療法では、LEV の 1 日平均投与量の中央値は 51.51mg/kg/日、範囲は 33.8～59.5mg/kg/日であった。

N01009 試験では、計 60 例が評価期間中に 1 回以上 LEV が投与された。LEV の曝露期間の中央値は 5.50 日であり、1 日平均投与量の中央値は 45.35mg/kg/日であった。

N01148 試験では、計 152 例に LEV が投与された。LEV の曝露期間の中央値は、増量/移行期間 41.50 日、維持期間 287.75 日、減量期間 20.00 日であった。1 日平均投与量の中央値は、増量/移行期間 48.79mg/kg/日、維持期間 56.69mg/kg/日、減量期間 33.89mg/kg/日であった。

N01275 試験では、計 19 例に LEV が 1 回以上投与された。19 例中 6 例（32%）に高用量の LEV が静脈内投与された。ITT 集団全体の静脈内投与回数の範囲は 1～6 回であり、曝露期間の範囲は 1～4 日であった。ITT 集団全体で 12 例に LEV が 3 回以上静脈内投与された。

1.4.1.2 4～16 歳の被験者

N01223 試験では、全期間で計 73 例の日本人被験者に LEV が 1 回以上投与された。LEV の曝露期間の中央値は 363.00 日であり、1 日平均投与量の中央値は 51.43mg/kg/日、範囲は 20.0～66.6mg/kg/日であった。

N159 試験では、計 101 例に LEV が 1 回以上投与された。LEV の曝露期間の中央値は 101.0 日であり、評価期間の LEV の 1 日平均投与量の中央値は 52.9mg/kg/日、範囲は 16.5～79.2mg/kg/日であった。

1.4.2 人口統計学的特性

EP0100 試験の被験者は前述のようにすべて日本人であり、併用療法での性別は女性（46.9%）及び男性（53.1%）でほぼ同じ割合であった（単剤療法の被験者は報告時点で 6 例のみ）。外国試験では、女性及び男性の割合はおおむね類似しており、N01275 試験を除きほとんどが白人であった。N01275 試験では、人種は過半数（半分以上）が「その他」（ヒスパニック、白人とラテンアメリカ先住民の混血、白人/黒人の混血）（10 例、52.6%）であり、性別は男性 12 例（63.2%）及び女性 7 例（36.8%）であった。

N01223 試験の被験者は前述のようにすべて日本人であり、男性と女性はほぼ同じ割合であった。N159 試験ではほとんどが白人であり、男性と女性はほぼ同じ割合であった。

2. 有害事象

2.1 有害事象の解析

EP0100 2nd Interim CSR では、TEAE は MedDRA ver. 23.0 を用いて分類・表記した。その他の試験の CSR では、以前の MedDRA version を用いていた。本 2.7.4 項では、MedDRA ver. 23.0 を用いて TEAE を再コーディングした。TEAE の特定は各試験での定義に従い、再集計は実施しなかった。治験薬との因果関係、重篤性、並びに治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象の特定についても同様とした。以降の各項では、いずれの試験でも MedDRA ver. 23.0 の基本語（PT）を用いた。詳細については原資料である各試験の CSR の図表を参照とする。

2.1.1 有害事象の概要

2.1.1.1 有害事象の概要（生後 1 ヵ月～4 歳未満）

2.1.1.1.1 EP0100 試験

2.1.1.1.1.1 併用療法

EP0100 試験の SS_A を対象とした TEAE 発現例数の概要を表 2-1 に示した。全体で、SS_A の 31 例（96.9%）に有害事象が認められた。重篤な有害事象及び因果関係が否定できない TEAE は、各 16 例（50.0%）に認められた。高度の TEAE が 7 例（21.9%）に認められた。治験薬の投与中止に至った TEAE が 3 例（9.4%）に認められた。試験期間中に死亡は認められなかった。

表 2-1 TEAE 発現例数の概要（EP0100 試験、SS_A）

	LEV 投与例
	N=32 n (%) [#]
TEAE	31 (96.9) [376]
重篤な有害事象	16 (50.0) [29]
治験薬の投与中止に至った TEAE	3 (9.4) [3]
因果関係が否定できない TEAE	14 (43.8) [21]
高度の TEAE	7 (21.9) [8]
すべての死亡（死亡に至った有害事象）	0
死亡（死亡に至った TEAE）	0

LEV：レベチラセタム、n：該当する分類の有害事象を 1 件以上発現した被験者数、SS_A：併用療法の安全性解析対象集団、
TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE in the category.
Note: “All deaths” was based on all participants screened and refers to all deaths during the study.
Note: The Treatment-Emergent Period is the combination of Evaluation, Maintenance, Down-Titration and Safety Follow-Up Periods.
Data source: EP0100 Second Interim CSR Table 10-2

2.1.1.1.1.2 単剤療法

EP0100 試験の SS_M を対象とした TEAE 発現例数の概要を表 2-2 に示した。SS_M のすべての被験者（100%）に TEAE が認められた。重篤な有害事象は 2 例（33.3%）に認められ、因果関係が否定できない TEAE は 1 例（16.7%）に認められた。治験薬の投与中止に至った TEAE は 1 例（16.7%）に認められた。SS_M では、試験期間中に高度の TEAE 及び死亡は認められなかった。

表 2-2 TEAE 発現例数の概要（EP0100 試験、SS_M）

分類	LEV 投与例
	N=6 n (%) [#]
TEAE	6 (100) [57]
重篤な有害事象	2 (33.3) [5]
治験薬の投与中止に至った TEAE	1 (16.7) [1]
因果関係が否定できない TEAE	1 (16.7) [2]
高度の TEAE	0
すべての死亡（死亡に至った有害事象）	0
死亡（死亡に至った TEAE）	0

LEV：レベチラセタム、n：該当する分類の有害事象を 1 件以上発現した被験者数、SS_M：単剤療法の安全性解析対象集団、
TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE in the category.
Note: “All deaths” was based on all participants screened and refers to all deaths during the study.
Note: The Treatment-Emergent Period is the combination of Evaluation, Maintenance, Down-Titration and Safety Follow-Up Periods.
Data source: EP0100 Second Interim CSR Table 11.1.2

2.1.1.1.2 N01009 試験

N01009 試験では、TEAE を 1 件以上発現した被験者の割合は、LEV 群で 55.0%、PBO 群で 44.6%であった（表 2-3）。各投与群の 1 例（LEV 群：1.7%、PBO 群：1.8%）に重篤な有害事象が認められた。治験薬の投与中止に至った TEAE は 2 例（3.3%）のみに認められ、いずれも LEV 群であった。LEV 群の 1 例（1.7%）に高度の TEAE が認められた。PBO 群では高度の TEAE は認められなかった。因果関係が否定できない TEAE は、LEV 群で 13 例（21.7%）、PBO 群で 4 例（7.1%）に認められた。本試験では死亡は認められなかった。

表 2-3 TEAE 発現例数の概要（N01009 試験、ITT 集団）

分類	PBO 群 N=56 n (%) [#]	LEV 群 N=60 n (%) [#]
TEAE	25 (44.6) [48]	33 (55.0) [65]
重篤な有害事象	1 (1.8) [1]	1 (1.7) [1]
治験薬の投与中止に至った TEAE	0	2 (3.3) [2]
因果関係が否定できない TEAE	4 (7.1) [6]	13 (21.7) [19]
高度の TEAE	0	1 (1.7) [1]
すべての死亡（死亡に至った有害事象）	0	0
死亡（死亡に至った TEAE）	0	0

ITT：治療を意図した解析、LEV：レベチラセタム、n：該当する分類の有害事象を 1 件以上発現した被験者数、PBO：プラセボ、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE in the category.
Note: “All deaths” is based on all participants screened and refers to all deaths during the study.
Note: The Treatment-Emergent Period is the combination of periods Up-Titration, Full Dose, Down-Titration, Post-Treatment.
Data source: SCS Table S.1.2

2.1.1.1.3 N01148 試験

N01148 試験では、TEAE を 1 件以上発現した被験者の割合は 94.1%であった（表 2-4）。重篤な有害事象が 42 例（27.6%）に認められ、因果関係が否定できない TEAE が 60 例（39.5%）に認められた。高度の TEAE が 26 例（17.1%）に認められた。治験薬の投与中止に至った TEAE が 10 例（6.6%）に認められた。本試験中に 3 例が死亡した（2.1.4.1.3 項）。

表 2-4 TEAE 発現例数の概要（N01148 試験、ITT 集団 [a]）

分類	LEV 投与例 N=152 n (%) [#]
TEAE	143 (94.1) [1168]
重篤な有害事象	42 (27.6) [97]
治験薬の投与中止に至った TEAE	10 (6.6) [10]
因果関係が否定できない TEAE	60 (39.5) [135]
高度の TEAE	26 (17.1) [60]
すべての死亡（死亡に至った有害事象）	3 (2.0) [4]
死亡（死亡に至った TEAE）	3 (2.0) [4]

ITT：治療を意図した解析、LEV：レベチラセタム、n：該当する分類の有害事象を 1 件以上発現した被験者数、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE in the category.
Note: “All deaths” is based on all participants screened and refers to all deaths during the study.
Note: The Treatment-Emergent Period is the combination of Up-titration/Conversion Phase, Maintenance Phase, Down-titration/Withdrawal Phase, and Post-treatment Phase.
a Only participants from N01148 aged 1 month to <4 years are included (participants are identified in SCS Listing S.1).
Data source: SCS Table S.1.3

2.1.1.1.4 N01275 試験

N01275 試験では、TEAE を 1 件以上発現した被験者の割合は 63.2%であった（表 2-5）。重篤な有害事象が 4 例（21.1%）に認められた。因果関係が否定できない TEAE が 3 例（15.8%）に認められた。高度の TEAE が 3 例（15.8%）に認められた。治験薬の投与中止に至った TEAE が 1 例（5.3%）に認められた。本試験中に 3 例が死亡した（2.1.4.1.4 項）。

表 2-5 TEAE 発現例数の概要（N01275 試験、ITT 集団）

分類	LEV 投与例 N=19 n (%) [#]
TEAE	12 (63.2) [33]
重篤な有害事象	4 (21.1) [12]
治験薬の投与中止に至った TEAE	1 (5.3) [1]
因果関係が否定できない TEAE	3 (15.8) [6]
高度の TEAE	3 (15.8) [6]
すべての死亡（死亡に至った有害事象）	3 (15.8) [7]
死亡（死亡に至った TEAE）	3 (15.8) [7]

ITT：治療を意図した解析、LEV：レベチラセタム、n：該当する分類の有害事象を 1 件以上発現した被験者数、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE in the category.
Note: “All deaths” is based on all participants screened and refers to all deaths during the study.
Note: Treatment-Emergent Period is the combination of the Evaluation and Follow-Up Periods.
Data source: SCS Table S.1.4

2.1.1.2 有害事象の概要（4～16 歳）

2.1.1.2.1 N01223 試験

N01223 試験では、TEAE を 1 件以上発現した被験者の割合は 94.5%であった（表 2-6）。重篤な有害事象が 3 例（4.1%）に認められた。因果関係が否定できない TEAE が 43 例（58.9%）に認められた。高度の TEAE が 1 例（1.4%）に認められ、治験薬の投与中止に至った TEAE が 5 例（6.8%）に認められた。本試験では死亡は認められなかった。

表 2-6 TEAE 発現例数の概要（N01223 試験、FAS）

分類	LEV 投与例 N=73 n (%) [#]
TEAE	69 (94.5) [428]
重篤な有害事象	3 (4.1) [4]
治験薬の投与中止に至った TEAE	5 (6.8) [6]
因果関係が否定できない TEAE	43 (58.9) [87]
高度の TEAE	1 (1.4) [1]
すべての死亡（死亡に至った有害事象）	0
死亡（死亡に至った TEAE）	0

FAS：最大の解析対象集団、LEV：レベチラセタム、n：該当する分類の有害事象を 1 件以上発現した被験者数、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE in the category.
Note: “All deaths” is based on all participants screened and refers to all deaths during the study.
Note: Treatment-Emergent Period is the combination of Treatment + Down-titration + Follow-up Periods for First Period, and Evaluation + Down-titration + Follow-up Periods for Second Period.
Data source: SCS Table S.1.5

2.1.1.2.2　N159 試験

N159 試験では、TEAE が 1 件以上発現した被験者の割合は LEV 群で 88.1%であったのに対し、PBO 群では 91.8%であった（表 2-7）。重篤な有害事象が、LEV 群で 8 例（7.9%）、PBO 群で 9 例（9.3%）に認められた。治験薬の投与中止に至った TEAE が、LEV 群で 5 例（5.0%）、PBO 群で 9 例（9.3%）に認められた。高度の TEAE が、LEV 群で 10 例（9.9%）、PBO 群で 11 例（11.3%）に認められた。因果関係が否定できない TEAE が、LEV 群で 56 例（55.4%）、PBO 群で 39 例（40.2%）に認められた。本試験では死亡は認められなかった。

表 2-7　TEAE 発現例数の概要（N159 試験、ITT 集団）

分類	PBO 群 N=97 n (%) [#]	LEV 群 N=101 n (%) [#]
TEAE	89 (91.8) [421]	89 (88.1) [462]
重篤な有害事象	9 (9.3) [15]	8 (7.9) [10]
治験薬の投与中止に至った TEAE	9 (9.3) [15]	5 (5.0) [12]
因果関係が否定できない TEAE	39 (40.2) [113]	56 (55.4) [153]
高度の TEAE	11 (11.3) [18]	10 (9.9) [15]
すべての死亡（死亡に至った有害事象）	0	0
死亡（死亡に至った TEAE）	0	0

ITT：治療を意図した解析、LEV：レベチラセタム、n：該当する分類の有害事象を 1 件以上発現した被験者数、PBO：プラセボ、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE in the category.
Note: “All deaths” is based on all participants screened and refers to all deaths during the study.
Note: The Treatment-Emergent Period covers the Titration, Evaluation and Withdrawal Periods.
Data source: SCS Table S.1.1

2.1.2　比較的よくみられる有害事象

2.1.2.1　比較的よくみられる有害事象（生後 1 ヵ月～4 歳未満）

2.1.2.1.1　EP0100 試験

2.1.2.1.1.1　併用療法

EP0100 試験の SS_A では、全体として、TEAE が最もよくみられた器官別大分類（SOC）は「感染症および寄生虫症」［22 例（68.8%）］であり、次いで「神経系障害」［16 例（50.0%）］であった（EP0100 CSR 2nd Interim Section 10.2.2.1）。最もよくみられた TEAE（PT）は上咽頭炎［16 例（50.0%）］であり、次いで発熱［12 例（37.5%）］並びに下痢及び傾眠［各 7 例（21.9%）］であった（表 2-8）。

表 2-8　発現割合 5%以上の TEAE（EP0100 試験、SS_A）

MedDRA v23.0 SOC PT	LEV 投与例 N=32 n (%) [#]
すべての TEAE	31 (96.9) [376]
感染症および寄生虫症	22 (68.8) [146]
上咽頭炎	16 (50.0) [79]
結膜炎	5 (15.6) [13]
胃腸炎	5 (15.6) [7]
突発性発疹	5 (15.6) [5]
RS ウイルス感染	4 (12.5) [5]
インフルエンザ	3 (9.4) [4]

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

LEV：レベチラセタム、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語、SOC：器官別大分類、SS_A：併用療法の安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within SOC/PT.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: The Treatment-Emergent Period is the combination of Evaluation, Maintenance, Down-Titration and Safety Follow-Up Periods.
Data sources: EP0100 Second Interim CSR Table 11.2.1

2.1.2.1.1.2 単剤療法

EP0100 試験の SS_M では、全体として、TEAE が最もよくみられた SOC は「感染症および寄生虫症」［6 例（100%）］であり、次いで「呼吸器、胸郭および縦隔障害」［4 例（66.7%）］、「皮膚および皮下組織障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」［各 3 例（50.0%）］

であった（EP0100 CSR 2nd Interim Section 10.2.2.2）。最もよくみられた TEAE（PT）は上咽頭炎［5 例（83.3%）］であり、次いで発熱（3 例、50.0%）、胃腸炎、手足口病、鼻出血及び上気道の炎症［各 2 例（33.3%）］であった（表 2-9）。他の PT はすべて各 1 例に認められた。

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

MedDRA v23.0 SOC PT	LEV 投与例 N=6 n (%) [#]
すべての TEAE	6 (100) [50]
感染症および寄生虫症	6 (100) [29]
上咽頭炎	5 (83.3) [18]
胃腸炎	2 (33.3) [2]
手足口病	2 (33.3) [2]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (66.7) [7]
鼻出血	2 (33.3) [3]
上気道の炎症	2 (33.3) [2]
皮膚および皮下組織障害	3 (50.0) [5]
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (50.0) [4]
発熱	3 (50.0) [4]
臨床検査	2 (33.3) [3]
胃腸障害	2 (33.3) [2]
神経系障害	2 (33.3) [2]

LEV：レベチラセタム、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語、SOC：器官別大分類、SS_M：単剤療法の安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within SOC/PT.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: Treatment-Emergent Period is the combination of Evaluation, Maintenance, Down-Titration, and Safety Follow-Up Period.
Note: SOCs with ≥2 participants with a TEAE are included regardless of whether any individual PT in the SOC reached ≥2 participants.
Data sources: EP0100 Second Interim CSR Table 11 2.2

2.1.2.1.2　N01009 試験

N01009 試験では、全体として、TEAE が最もよくみられた SOC は、LEV 群では「神経系障害」［13 例（21.7%）］であり、次いで「感染症および寄生虫症」及び「精神障害」［各 8 例（13.3%）］、並びに「皮膚および皮下組織障害」［6 例（10.0%）］であった。PBO 群では「感染症および寄生虫症」［9 例（16.1%）］であり、次いで「胃腸障害」［6 例（10.7%）］並びに「呼吸器、胸郭および縦隔障害」及び「皮膚および皮下組織障害」［各 5 例（8.9%）］であった（SCS Table S.3.2.1）。最もよくみられた TEAE（PT）は、LEV 群では傾眠［8 例（13.3%）］であり、次いで易刺激性［7 例（11.7%）］及び発熱［3 例（5.0%）］であった。PBO 群では発熱［4 例（7.1%）］であり、次いで便秘、嘔吐、不眠症及び発疹［各 3 例（5.4%）］であった（表 2-10）。

表 2-10　発現割合 5%以上の TEAE（N01009 試験、ITT 集団）

MedDRA v23.0 SOC PT	PBO 群 N=56 n (%) [#]	LEV 群 N=60 n (%) [#]
すべての TEAE	25 (44.6) [48]	33 (55.0) [65]
神経系障害	2 (3.6) [3]	13 (21.7) [14]
傾眠	1 (1.8) [1]	8 (13.3) [8]
感染症および寄生虫症	9 (16.1) [10]	8 (13.3) [8]
精神障害	3 (5.4) [4]	8 (13.3) [9]
易刺激性	0	7 (11.7) [7]

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

ITT：治療を意図した解析、LEV：レベチラセタム、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PBO：プラセボ、PT：基本語、SOC：器官別大分類、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within SOC/PT.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: Treatment-Emergent Period is the combination of periods Up-Titration, Full Dose, Down-Titration, Post-Treatment.
Note: SOCs with ≥5% of participants with a TEAE are included regardless of whether any individual PT in the SOC reached 5%.
Data sources: SCS Table S.3.2.1, SCS Table S.3.2.2

2.1.2.1.3　N01148 試験

N01148 試験では、全体として、TEAE が最もよくみられた SOC は「感染症および寄生虫症」［120 例（78.9%）］であり、次いで「胃腸障害」［79 例（52.0%）］、「一般・全身障害および投与部位の状態」［69 例（45.4%）］、「神経系障害」［61 例（40.1%）］であった（SCS Table S.3.3.1）。最もよくみられた TEAE（PT）は発熱［60 例（39.5%）］であり、次いで上気道感染［42 例（27.6%）］、嘔吐［28 例（18.4%）］、下痢及び上咽頭炎［各 25 例（16.4%）］、並びに痙攣発作［24 例（15.8%）］であった（表 2-11）。

表 2-11　発現割合 5%以上の TEAE（N01148 試験、ITT 集団 [a]）

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

MedDRA v23.0 SOC PT	LEV 投与例 N=152 n (%) [#]
神経系障害	61 (40.1) [117]
痙攣発作	24 (15.8) [32]
傾眠	16 (10.5) [20]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	54 (35.5) [104]
咳嗽	22 (14.5) [32]
精神障害	44 (28.9) [72]
易刺激性	20 (13.2) [24]
皮膚および皮下組織障害	39 (25.7) [58]
発疹	17 (11.2) [22]
代謝および栄養障害	23 (15.1) [30]
食欲減退	18 (11.8) [22]
傷害、中毒および処置合併症	21 (13.8) [36]
頭部損傷	11 (7.2) [14]
血液およびリンパ系障害	11 (7.2) [11]
臨床検査	8 (5.3) [12]

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

2.1.2.1.4　N01275 試験

N01275 試験では、全体として、TEAE が最もよくみられた SOC は「一般・全身障害および投与部位の状態」［5 例（26.3%）］であり、次いで「神経系障害」［4 例（21.1%）］であった（SCS Table S.3.4.1）。最もよくみられた TEAE（PT）は発熱［3 例（15.8%）］であった（表 2-12）。

表 2-12　発現割合 10%以上の TEAE（N01275 試験、ITT 集団）

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

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

2.1.2.2　比較的よくみられる有害事象（4～16 歳）

2.1.2.2.1　N01223 試験

N01223 試験では、全体として、TEAE が最もよくみられた SOC は「感染症および寄生虫症」［58 例（79.5%）］であり、次いで「神経系障害」［38 例（52.1%）］及び「胃腸障害」［23 例（31.5%）］であった（SCS Table S.3.5.1）。最もよくみられた TEAE（PT）は上咽頭炎［47 例（64.4%）］であり、次いで傾眠［33 例（45.2%）］及び上気道感染［10 例（13.7%）］であった（表 2-13）。

表 2-13　発現割合 5%以上の TEAE（N01223 試験、FAS）

MedDRA v23.0 **SOC** **PT**	**LEV 投与例** **N=73** **n (%) [#]**
すべての TEAE	69 (94.5) [428]
感染症および寄生虫症	58 (79.5) [186]
上咽頭炎	47 (64.4) [116]
上気道感染	10 (13.7) [20]
インフルエンザ	8 (11.0) [8]
胃腸炎	4 (5.5) [6]
神経系障害	38 (52.1) [60]
傾眠	33 (45.2) [41]
頭痛	5 (6.8) [5]
痙攣発作	4 (5.5) [5]
胃腸障害	23 (31.5) [35]
下痢	8 (11.0) [13]
皮膚および皮下組織障害	21 (28.8) [26]
そう痒症	4 (5.5) [5]
傷害、中毒および処置合併症	18 (24.7) [37]
皮膚擦過傷	5 (6.8) [6]
挫傷	4 (5.5) [5]
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (21.9) [23]
発熱	8 (11.0) [15]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (17.8) [16]
鼻出血	4 (5.5) [4]
鼻漏	4 (5.5) [4]
精神障害	11 (15.1) [13]
眼障害	5 (6.8) [7]
代謝および栄養障害	4 (5.5) [4]
食欲減退	4 (5.5) [4]
耳および迷路障害	4 (5.5) [4]
筋骨格系および結合組織障害	4 (5.5) [4]

FAS：最大の解析対象集団、LEV：レベチラセタム、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語、SOC：器官別大分類、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within SOC/PT.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: Treatment-Emergent Period is the combination of Treatment + Down-titration + Follow-up Periods for First Period, and Evaluation + Down-titration + Follow-up Periods for Second Period.
Note: SOCs with ≥5% of participants with a TEAE are included regardless of whether any individual PT in the SOC reached 5%.
Data sources: SCS Table S.3.5.1, SCS Table S.3.5.2

2.1.2.2.2　N159 試験

N159 試験では、全体として、TEAE が最もよくみられた SOC は LEV 群では「神経系障害」［47 例（46.5%）］であり、次いで「感染症および寄生虫症」［44 例（43.6%）］及び「精神障害」［38 例（37.6%）］であった。PBO 群では「神経系障害」［45 例（46.4%）］であり、次いで「感染症および寄生虫症」［43 例（44.3%）］、並びに「精神障害」及び「胃腸障害」［各 27 例（27.8%）］であった（SCS Table S.3.1.1）。最もよくみられた TEAE（PT）は、LEV 群では上気道感染及び嘔吐［各 15 例（14.9%）］であり、次いで頭痛及び傾眠［各 13 例（12.9%）］であった。PBO 群では上気道感染［17 例（17.5%）］であり、次いで頭痛及び痙攣発作［各 14 例（14.4%）］並びに嘔吐［13 例（13.4%）］であった（表 2-14）。

表 2-14　発現割合 5%以上の TEAE（N159 試験、ITT 集団）

MedDRA v23.0 **SOC** **PT**	**PBO 群** **N=97** **n (%) [#]**	**LEV 群** **N=101** **n (%) [#]**
すべての TEAE	89 (91.8) [421]	89 (88.1) [462]
神経系障害	45 (46.4) [106]	47 (46.5) [84]
頭痛	14 (14.4) [38]	13 (12.9) [24]
傾眠	8 (8.2) [8]	13 (12.9) [14]
浮動性めまい	2 (2.1) [2]	7 (6.9) [12]
嗜眠	1 (1.0) [3]	7 (6.9) [7]
痙攣発作	14 (14.4) [21]	3 (3.0) [3]
振戦	5 (5.2) [5]	3 (3.0) [3]
感染症および寄生虫症	43 (44.3) [79]	44 (43.6) [74]
上気道感染	17 (17.5) [22]	15 (14.9) [22]
上咽頭炎	9 (9.3) [13]	12 (11.9) [12]
副鼻腔炎	7 (7.2) [8]	6 (5.9) [7]
精神障害	27 (27.8) [44]	38 (37.6) [64]
易刺激性	1 (1.0) [1]	9 (8.9) [11]
攻撃性	4 (4.1) [5]	8 (7.9) [8]
激越 [a]	1 (1.0) [2]	5 (5.0) [5]
行動障害	5 (5.2) [8]	4 (4.0) [4]
胃腸障害	27 (27.8) [48]	30 (29.7) [43]
嘔吐	13 (13.4) [15]	15 (14.9) [18]
下痢	6 (6.2) [6]	7 (6.9) [7]
上腹部痛	8 (8.2) [11]	3 (3.0) [4]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18 (18.6) [29]	27 (26.7) [51]
咳嗽	5 (5.2) [5]	11 (10.9) [16]
口腔咽頭痛	5 (5.2) [6]	10 (9.9) [14]
鼻閉	3 (3.1) [3]	9 (8.9) [10]
傷害、中毒および処置合併症	11 (11.3) [14]	21 (20.8) [29]
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (18.6) [28]	17 (16.8) [29]
疲労	3 (3.1) [3]	9 (8.9) [12]
発熱	9 (9.3) [15]	8 (7.9) [12]
代謝および栄養障害	12 (12.4) [13]	16 (15.8) [17]

MedDRA v23.0 SOC PT	PBO 群 N=97 n (%) [#]	LEV 群 N=101 n (%) [#]
食欲減退	6 (6.2) [6]	12 (11.9) [13]
臨床検査	13 (13.4) [18]	10 (9.9) [14]
皮膚および皮下組織障害	10 (10.3) [12]	8 (7.9) [11]
眼障害	2 (2.1) [2]	8 (7.9) [11]
筋骨格系および結合組織障害	3 (3.1) [4]	7 (6.9) [8]

ITT：治療を意図した解析、LEV：レベチラセタム、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PBO：プラセボ、PT：基本語、SOC：器官別大分類、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within SOC/PT.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: Treatment-Emergent Period is the combination of Up-titration/Conversion Phase, Maintenance Phase, Down-titration/Withdrawal Phase, and Post-treatment Phase.
Note: SOCs with ≥5% of participants with a TEAE are included regardless of whether any individual PT in the SOC reached 5%.
a Agitation is included because it is a TEAE of relevance for LEV and was just below 5% incidence (without rounding).
Data sources: SCS Table S.3.1.1, SCS Table S.3.1.2

2.1.3 発現時期別の有害事象（治験薬投与後 3 ヵ月ごと）

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

2.1.3.1 発現時期別の有害事象の概要（治験薬投与後 3 ヵ月ごと）

2.1.3.1.1 EP0100 試験

2.1.3.1.1.1 併用療法

EP0100 試験の SS_A では、3 ヵ月ごとの各期間で TEAE を 1 件以上発現した被験者の割合は 42.9%～87.5%であり、因果関係が否定できない TEAE を 1 件以上発現した被験者の割合は 0%～40.6%であった（表 2-15）。TEAE の発現割合は、9 ヵ月超 12 ヵ月以下を除くすべての期間で同程度であり、9 ヵ月超 12 ヵ月以下は他の期間と比較して低かった。重篤な有害事象の発現割合は、投与開始後 6 ヵ月間で最も高かった（21.9%～29.2%）。因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、治験薬の投与開始後 3 ヵ月間が最も高かった（40.6%）。治験薬の投与中止に至った TEAE はすべて投与開始後 3 ヵ月間に認められた（9.4%）。死亡は認められなかった。

表 2-15　発現時期別の有害事象の概要（治験薬投与後 3 ヵ月ごと）（EP0100 試験、SS_A）

分類	LEV 投与例 N=32					
	3 ヵ月以下 Nrisk=32 n (%) [#]	3 ヵ月超 6 ヵ月以下 Nrisk=24 n (%) [#]	6 ヵ月超 9 ヵ月以下 Nrisk=17 n (%) [#]	9 ヵ月超 12 ヵ月以下 Nrisk=14 n (%) [#]	12 ヵ月超 Nrisk=11 n (%) [#]	全体 Nrisk=32 n (%) [#]
TEAE	27 (84.4) [90]	21 (87.5) [53]	13 (76.5) [26]	6 (42.9) [17]	9 (81.8) [156]	31 (96.9) [342]
重篤な有害事象	7 (21.9) [7]	7 (29.2) [10]	3 (17.6) [4]	0	2 (18.2) [5]	14 (43.8) [26]
治験薬の投与中止に至った TEAE	3 (9.4) [3]	0	0	0	0	3 (9.4) [3]
因果関係が否定できない TEAE	13 (40.6) [19]	1 (4.2) [1]	0	0	1 (9.1) [1]	14 (43.8) [21]
高度の TEAE	5 (15.6) [5]	2 (8.3) [2]	1 (5.9) [1]	0	0	7 (21.9) [8]
すべての死亡（死亡に至った有害事象）	0	0	0	0	0	0
死亡（死亡に至った TEAE）	0	0	0	0	0	0

LEV：レベチラセタム、SS_A：併用療法の安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象

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

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

Note: All deaths is based on all participants screened and refers to all deaths occurring on study.

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

Data sources: SCS Table S.2.3, SCS Table S.2.5

2.1.3.1.1.2 単剤療法

EP0100 試験の SS_M では、3 ヵ月ごとの各期間で TEAE を 1 件以上発現した被験者の割合は 40.0%～100%であり、特定の傾向は認められなかった（表 2-16）。有害事象の他の分類と比較して発現割合は低いものの、重篤な有害事象の発現割合（33.3%）及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合（16.7%）は治験薬の投与開始後 3 ヵ月間が最も高かった。死亡は認められなかった。

表 2-16　発現時期別の有害事象の概要（治験薬投与後 3 ヵ月ごと）（EP0100 試験、SS_M）

分類	LEV 投与例 N=6					
	3 ヵ月以下 Nrisk=6 n (%) [#]	3 ヵ月超 6 ヵ月以下 Nrisk=5 n (%) [#]	6 ヵ月超 9 ヵ月以下 Nrisk=5 n (%) [#]	9 ヵ月超 12 ヵ月以下 Nrisk=5 n (%) [#]	12 ヵ月超 Nrisk=5 n (%) [#]	全体 Nrisk=6 n (%) [#]
TEAE	5 (83.3) [13]	2 (40.0) [4]	4 (80.0) [9]	5 (100) [8]	5 (100) [16]	6 (100) [50]
重篤な有害事象	2 (33.3) [3]	0	0	1 (20.0) [1]	1 (20.0) [1]	2 (33.3) [5]
治験薬の投与中止に至った TEAE	1 (16.7) [1]	0	0	0	0	1 (16.7) [1]
因果関係が否定できない TEAE	0	0	1 (20.0) [1]	1 (20.0) [1]	0	1 (16.7) [2]
高度の TEAE	0	0	0	0	0	0
すべての死亡（死亡に至った有害事象）	0	0	0	0	0	0
死亡（死亡に至った TEAE）	0	0	0	0	0	0

LEV：レベチラセタム、SS_M：単剤療法の安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象

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

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

Note: All deaths is based on all participants screened and refers to all deaths occurring on study.

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

Data sources: SCS Table S.2.4, SCS Table S.2.6

2.1.3.1.2 N01148 試験

N01148 試験では、3 ヵ月ごとの各期間で TEAE を 1 件以上発現した被験者の割合は 13.3%～86.2%であり、因果関係が否定できない TEAE を 1 件以上発現した被験者の割合は 0%～32.9%であった（表 2-17）。TEAE 及び因果関係が否定できない TEAE の発現割合は投与開始後 3 ヵ月間が最も高く、その後は 3 ヵ月ごとに低下した。重篤な有害事象の発現割合は、投与開始後 9 ヵ月間が最も高く、同程度（11.8%～13.8%）であった。治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、投与開始後 3 ヵ月間で最も高く（3.9%）、時間の経過と共に徐々に低下した。報告された 3 例の死亡に特定の傾向は認められなかった。

表 2-17　発現時期別の有害事象の概要（治験薬投与後 3 ヵ月ごと）（N01148 試験、ITT 集団）

分類	LEV 投与例 N=152					
	3 ヵ月以下 Nrisk=152 n (%) [#]	3 ヵ月超 6 ヵ月以下 Nrisk=136 n (%) [#]	6 ヵ月超 9 ヵ月以下 Nrisk=116 n (%) [#]	9 ヵ月超 12 ヵ月以下 Nrisk=102 n (%) [#]	12 ヵ月超 Nrisk=15 n (%) [#]	全体 Nrisk=152 n (%) [#]
TEAE	131 (86.2) [630]	95 (69.9) [260]	70 (60.3) [187]	42 (41.2) [88]	2 (13.3) [3]	143 (94.1) [1168]
重篤な有害事象	18 (11.8) [39]	18 (13.2) [30]	16 (13.8) [26]	2 (2.0) [2]	0	42 (27.6) [97]
治験薬の投与中止に至った TEAE	6 (3.9) [6]	3 (2.2) [3]	1 (0.9) [1]	0	0	10 (6.6) [10]
因果関係が否定できない TEAE	50 (32.9) [88]	16 (11.8) [29]	11 (9.5) [14]	4 (3.9) [4]	0	60 (39.5) [135]
高度の TEAE	15 (9.9) [32]	8 (5.9) [13]	9 (7.8) [14]	1 (1.0) [1]	0	26 (17.1) [60]
すべての死亡（死亡に至った有害事象）	1 (0.7) [2]	0	1 (0.9) [1]	1 (1.0) [1]	0	3 (2.0) [4]
死亡（死亡に至った TEAE）	1 (0.7) [2]	0	1 (0.9) [1]	1 (1.0) [1]	0	3 (2.0) [4]

ITT：治療を意図した解析、LEV：レベチラセタム、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象

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

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

Note: All deaths is based on all participants screened and refers to all deaths occurring on study.

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

Data sources: SCS Table S.1.3.1, SCS Table S.1.3.2

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

2.1.3.2.1 EP0100 試験

2.1.3.2.1.1 併用療法

EP0100 試験の SS_A で、いずれかの期間（3 ヵ月ごと）で発現割合が 5%以上であった TEAE を表 2-18 に示した。3 ヵ月ごとの個々の TEAE の発現割合に特定の傾向は認められなかった。

表 2-18　いずれかの期間（3 ヵ月ごと）で発現割合が 5%以上であった TEAE（EP0100 試験、SS_A）

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

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

LEV：レベチラセタム、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語、SOC：器官別大分類、SS_A：併用療法の安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: n=number of participants reporting at least 1 TEAE in that category. Nrisk=number of participants at risk during that time category. Percentages are based on the number of participants in the SS_A during each time category.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: Treatment-Emergent Period is the combination of the Evaluation, Maintenance, Down-Titration and Safety Follow-up Period.
Note: SOCs with ≥5% of participants with a TEAE are included regardless of whether any individual PT in the SOC reached 5%.
Data sources: SCS Table S.4.3.1, SCS Table S.4.4.1

2.1.3.2.1.2 単剤療法

EP0100 試験の SS_M で、いずれかの期間（3 ヵ月ごと）で 2 例以上に認められた TEAE を表 2-19 に示した。3 ヵ月ごとの個々の TEAE の発現割合に特定の傾向は認められなかった。

表 2-19　いずれかの期間（3 ヵ月ごと）で 2 例以上に認められた TEAE（EP0100 試験、SS_M）

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

LEV：レベチラセタム、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語、SOC：器官別大分類、SS_M：単剤療法の安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: n=number of participants reporting at least 1 TEAE in that category. Nrisk=number of participants at risk during that time category. Percentages are based on the number of participants in the SS_M during each time category.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Note: Treatment-Emergent Period is the combination of the Evaluation, Maintenance, Down-Titration, and Safety Follow-up Periods.
Note: SOCs with at least 2 participants with a TEAE are included regardless of whether any individual PT in the SOC reached at least 2 participants.
Data sources: SCS Table S.4.3.2, SCS Table S.4.4.2

2.1.3.2.2 N01148 試験

N01148 試験で認められた、3 ヵ月ごとの各期間のいずれかの発現割合 5%以上の TEAE の概要を表 2-20 に示した。3 ヵ月ごとの各期間のすべての TEAE の要約は、SCS Table S.5.1.1 及び SCS Table S.5.1.2 に示した。すべての TEAE の発現割合は治験薬の投与開始後 3 ヵ月間で最も高く、その後は 3 ヵ月ごとに低下した。各 PT も同様の傾向を示した。3 ヵ月ごとの個々の TEAE の発現割合に、その他の傾向は認められなかった。

表 2-20　いずれかの期間（3 ヵ月ごと）で発現割合が 5%以上であった TEAE（N01148 試験、ITT 集団）

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

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

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

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

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

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

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

Data sources: SCS Table S.1.3.1, SCS Table S.5.2.1, SCS Table S.5.2.2

2.1.4 死亡

2.1.4.1 死亡（生後 1 ヵ月～4 歳未満）

2.1.4.1.1 EP0100 試験

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

2.1.4.1.2 N01009 試験

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

LEV 群の 1 例が、治験薬投与 2 日目に中等度の間欠性痙攣を発現し、試験の中止後 40 日目に死亡した。検視は行われなかったため、死亡理由は確定されなかった。治験責任医師は死亡と治験薬との因果関係を否定した。本事象は試験中止後 30 日以降に発現したため本試験の重篤な有害事象の基準には該当しなかったが、申請者の Global Safety Database に報告された（N01009 CSR Section 12.3.1.1）。

2.1.4.1.3 N01148 試験

N01148 試験で生後 1 ヵ月～4 歳未満の被験者に認められた、死亡に至った有害事象を SCS Table S.8.3 に示した。全体として、死亡に至った TEAE は 3 例に認められた。死亡に至った有害事象の一覧表を表 2-21 に示した。これらの事象は、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 2-21　死亡に至った有害事象（N01148 試験）

被験者番号	有害事象（PT [a]）	LEV 1 日用量 [b](mg)	発現日 [c]	期間（日）	重症度	転帰	治験薬との因果関係	治験薬の投与中止
[redacted]	閉塞性気道障害	該当せず	230	<1	高度	死亡	関連なし	なし
	気管支炎	600	8	2	中等度	死亡	おそらく関連なし	なし
	脳浮腫	該当せず	10	<1	高度	死亡	おそらく関連なし	該当せず
[redacted]	脳浮腫	該当せず	324	1	高度	死亡	おそらく関連なし	該当せず

CSR：治験総括報告書、LEV：レベチラセタム、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語
a PTs in MedDRA v9.0 in the N01148 CSR are consistent with MedDRA v23.0.
b Daily dose (mg) at onset.
c Days from N01148 Visit 1.
Data sources: N01148 CSR Listing 14.3.2:1, SCS Table S.8.3

2.1.4.1.4 N01275 試験

N01275 試験で死亡に至った有害事象を SCS Table S.8.4 に示した。全体として、死亡に至った有害事象は 3 例に 7 件認められた。死亡に至った有害事象の一覧を表 2-22 に示した。これらの事象は、いずれも治験薬との因果関係は否定された。これらの事象の発現時期は、いずれも治験薬最終投与後であった（死亡時に 1 例は市販の LEV を服用していたが、2 例は LEV の服用はしていなかった）。死亡した 3 例は、いずれも臨床的に重要な既往歴及び併存疾患を有していた。

表 2-22　死亡に至った有害事象（N01275 試験）

被験者番号	有害事象（PT [a]）	LEV 1 日用量 [b] (mg)	投与期間 [c]（日）	有害事象発現期間 [d]（日）	重症度	転帰	治験薬との因果関係	治験薬の投与中止
[redacted]	心停止	該当せず	8	2	重症度	死亡	関連なし	該当せず
	代謝性アシドーシス	該当せず	8	2	重症度	死亡	関連なし	該当せず
[redacted]	肺炎	該当せず	35	14	重症度	死亡	関連なし	該当せず
	腹部敗血症	該当せず	42	7	重症度	死亡	関連なし	該当せず
	徐脈	該当せず	47	2	軽度	死亡	関連なし	該当せず
	代謝性アシドーシス	該当せず	48	1	重症度	死亡	関連なし	該当せず
[redacted]	呼吸不全	該当せず	29	1	重症度	死亡	関連なし	該当せず

AE：有害事象、CSR：治験総括報告書、IV：静脈内投与、LEV：レベチラセタム、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語
a PTs in MedDRA v9.0 in the N01275 CSR are consistent with MedDRA v23.0
b Daily dose (mg) at onset
c Treatment Duration at AE onset (days) = Onset date − date of first LEV IV + 1 day
d Duration of AE (days) = outcome date − onset date + 1 day
Data sources: N01275 CSR Listing 7.7, SCS Table S.8.4

2.1.4.2 死亡（4～16 歳）

2.1.4.2.1 N01223 試験

N01223 試験では死亡は認められなかった（SCS Table S.8.5）

2.1.4.2.2 N159 試験

N159 試験では死亡は認められなかった（SCS Table S.8.1）

2.1.5 その他の重篤な有害事象

2.1.5.1 その他の重篤な有害事象（生後 1 ヵ月～4 歳未満）

2.1.5.1.1 EP0100 試験

2.1.5.1.1.1 併用療法

EP0100 試験の SS_A で認められた重篤な有害事象を以下に示すと共に詳細は EP0100 2nd Interim CSR Section 10.4.1 に示した。

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

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

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

2.1.5.1.1.2 単剤療法

EP0100 試験の SS_M で認められた重篤な有害事象を以下に示すと共に詳細は EP0100 2nd Interim CSR Section 10.4.2 に示した。

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

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

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

2.1.5.1.2 N01009 試験

N01009 試験の ITT 集団で認められた重篤な有害事象を以下に示すと共に詳細は N01009 CSR Section 12.3.3.2 に示した。

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

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

2.1.5.1.3 N01148 試験

N01148 試験の ITT 集団（N=255）で認められた重篤な有害事象の詳細を N01148 CSR Section 12.4.1.2 に示した。本 2.7.4 項では、ITT 集団（N=152）には N01148 試験の生後 1 ヵ月～4 歳未満の被験者のみを含めることとする。

N01148 試験で認められた重篤な有害事象を SCS Table S.6.3 に示した。42 例（27.6%）に重篤な有害事象が発現した。2 例以上に認められた重篤な有害事象（PT）は、痙攣発作［15 例（9.9%）］、肺炎及びてんかん重積状態［各 6 例（3.9%）］、ウイルス感染［5 例（3.3%）］、発熱［4 例（2.6%）］、並びに脳浮腫、誤嚥、誤嚥性肺炎、上気道感染、呼吸障害及び呼吸不全［各 2 例（1.3%）］であった。

死亡に至った重篤な有害事象が 3 例に認められた。これらの事象は 2.1.4.1.3 項に記載した。

2.1.5.1.4 N01275 試験

N01275 試験の ITT 集団で認められた重篤な有害事象を以下に示すと共に詳細は N01275 CSR Section 8.4 に示した。

N01275 試験で認められた重篤な有害事象を SCS Table S.6.4 に示した。4 例（21.1%）に重篤な有害事象が発現した。2 例以上に認められた重篤な有害事象（PT）は、肺炎及び代謝性アシドーシス［各 2 例（10.5%）］であった。

これら 4 例のうち 3 例に死亡に至った重篤な有害事象が認められた。これらの事象は 2.1.4.1.4 項に記載した。

2.1.5.2 その他の重篤な有害事象（4～16 歳）

2.1.5.2.1 N01223 試験

N01223 試験の FAS で認められた重篤な有害事象を以下に示すと共に詳細は N01223 2nd Interim CSR Section 10.4 に示した。

N01223 試験で認められた重篤な有害事象を SCS Table S.6.5 に示した。3 例（4.1%）に重篤な有害事象が認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象（PT）はなく、すべての重篤な有害事象が治験薬との因果関係を否定された（N01223 2nd Interim CSR Table 10-8）。

2.1.5.2.2 N159 試験

N159 試験の ITT 集団で認められた重篤な有害事象を以下に示すと共に詳細は N159 CSR Section 12.3.3 に示した。

N159 試験で認められた重篤な有害事象を SCS Table S.6.1 に示した。17 例［LEV 群 8 例（7.9%）、PBO 群 9 例（9.3%）］に重篤な有害事象が認められた。

2 例以上に認められた重篤な有害事象（PT）は、LEV 群では脱水［2 例（2.0%）］のみであり、PBO 群では肺炎［3 例（3.1%）］及びてんかん重積状態［2 例（2.1%）］のみであった。

PBO 群で発現した重篤な有害事象の痙攣発作 1 件が、治験責任医師により治験薬との因果関係を「おそらく関連あり」と判断された（以前に痙攣として報告された）（N159 CSR Table 14.3.2:2）。本事象は治験薬の投与中止に至った TEAE でもあった。LEV 群で発現した重篤な有害事象の自殺念慮（以前に COSTART PT のうつ病として報告された）も、治験薬の投与中止に至った TEAE でもあった。本事象は治験責任医師により治験薬との因果関係が否定された。

2.1.6 その他の重要な有害事象

2.1.6.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

2.1.6.1.1 治験薬の投与中止に至った有害事象（生後 1 ヵ月～4 歳未満）

2.1.6.1.1.1 EP0100 試験

（1） 併用療法

EP0100 試験の SS_A で認められた治験薬の投与中止に至った TEAE を以下に示すと共に詳細は EP0100 2nd Interim CSR Section 10.5.1 に示した。

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

（2） 単剤療法

EP0100 試験の SS_M で認められた治験薬の投与中止に至った TEAE を以下に示すと共に詳細は EP0100 2nd Interim CSR Section 10.5.2 に示した。

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

2.1.6.1.1.2 N01009 試験

N01009 試験の ITT 集団で認められた治験薬の投与中止に至った TEAE を以下に示すと共に詳細は N01009 CSR Section 12.3.3.3.1 に示した。

N01009 試験で認められた治験薬の投与中止に至った TEAE を SCS Table S.7.2 に示した。全体で、LEV 群の 2 例（3.3%）が治験薬の投与中止に至った TEAE を発現し、PT では食物嫌悪及び痙攣発作が各 1 例（1.7%）に認められた。

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

2.1.6.1.1.3 N01148 試験

N01148 試験の ITT 集団（N=255）で認められた、治験薬の投与中止に至った TEAE の詳細を N01148 CSR Section 12.4.1.3 に示した。本 2.7.4 項では、ITT 集団（N=152）には N01148 試験の生後 1 ヵ月～4 歳未満の被験者のみを含めることとした。

N01148 試験で認められた治験薬の投与中止に至った TEAE を SCS Table S.7.3 に示した。全体で 10 例（6.6%）が治験薬の投与中止に至った TEAE を発現し、PT では痙攣発作［4 例（2.6%）］、攻撃性［2 例（1.3%）］、並びにてんかん、点頭てんかん、易刺激性及び肺うっ血［各 1 例（0.7%）］が認められた。

2.1.6.1.1.4 N01275 試験

N01275 試験の ITT 集団で認められた治験薬の投与中止に至った TEAE を以下に示すと共に詳細は N01275 CSR Section 8.5 に示した。

N01275 試験で認められた治験薬の投与中止に至った TEAE を SCS Table S.7.4 に示した。全体で 1 例（5.3%）が脳波異常（以前は脳波の相対的活性化として報告された。N01275 CSR Listing 7.5）の TEAE のために治験薬の投与を中止した。

2.1.6.1.2 治験薬の投与中止に至った有害事象（4～16 歳）

2.1.6.1.2.1 N01223 試験

N01223 試験の FAS で認められた治験薬の投与中止に至った TEAE を以下に示すと共に詳細は N01223 2nd Interim CSR Section 10.5 に示した。

N01223 試験で認められた治験薬の投与中止に至った TEAE を SCS Table S.7.5 に示した。全体で 5 例（6.8%）が治験薬の投与中止に至った有害事象を発現、PT ではびくびく感［2 例（2.7%）］並びに痙攣発作、傾眠、攻撃性及びうつ病［各 1 例（1.4%）］が認められた。いずれの事象も治験薬と「おそらく関連あり」と判断された（N01223 2nd Interim CSR Table 10-9）。

2.1.6.1.2.2 N159 試験

N159 試験の ITT 集団で認められた治験薬の投与中止に至った TEAE を以下に示すと共に詳細は N159 CSR Section 12.3.3 に示した。

N159 試験で認められた治験薬の投与中止に至った TEAE を SCS Table S.7.1 に示した。全体で 14 例が治験薬の投与中止に至った TEAE を発現し、投与群別では LEV 群で 5 例（5.0%）、PBO 群で 9 例（9.3%）であった。

LEV 群では、SOC 別で「精神障害」の TEAE が 4 例（4.0%）、「神経系障害」が 3 例（3.0%）、並びに「免疫系障害」及び「感染症および寄生虫症」が各 1 例（1.0%）に認められた。治験薬の投与中止に至った TEAE で 2 例以上に認められた PT は、攻撃性［3 例（3.0%）］のみであった。

PBO 群では、SOC 別で「精神障害」の TEAE が 6 例（6.2%）、「神経系障害」が 5 例（5.2%）、及び「傷害、中毒および処置合併症」が 1 例（1.0%）に認められた。治験薬の投与中

止に至った TEAE で 2 例以上に認められた PT は、痙攣発作［3 例（3.1%）］及び失語症［2 例（2.1%）］であった。

各投与群で 1 例が自殺念慮により治験薬の投与を中止した。LEV 群で認められた自殺念慮は重篤な有害事象であったが、治験薬との因果関係を否定された。

治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象の一覧表を N159 CSR Table 12:10 に示した。

2.1.7 器官系別又は症状別の有害事象解析

各試験の SOC 及び PT 別の有害事象の結果は 2.1.2 項に記載した。LEV 群と PBO 群の間に、臨床的に意味のある SOC の違いは認められなかった。生後 1 ヵ月～4 歳未満の被験者集団で、特に考慮すべき TEAE は特定されなかった。

2.1.8 TEAE の全体の要約

2.1.8.1 比較的よくみられる有害事象

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

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

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

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

2.1.8.2 重篤な有害事象

LEV が投与された生後 1 ヵ月～4 歳未満の被験者での重篤な有害事象の発現割合は、1.7%（N01009 試験）～43.8%（EP0100 試験、併用療法）であった。LEV が投与された 4～16 歳の被験者での重篤な有害事象の発現割合は、4.1%（N01223 試験）～7.9%（N159 試験）であった。

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

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

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

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

N01223 試験（4～16 歳未満の日本人被験者）では、計 3 例（4.1%）が重篤な有害事象を発現した。2 名以上の被験者で報告された重篤な有害事象はなく、すべての重篤な有害事象が治験薬との因果関係を否定された。N159 試験（4～16 歳の被験者）では、計 17 例［LEV 群 8 例（7.9%）、PBO 群 9 例（9.3%）］が重篤な有害事象を発現した。LEV 群では、2 例以上で報告された重篤な有害事象は脱水（2.0%）のみであった。PBO 群では、2 例以上で報告された重篤な有害事象は肺炎（3.1%）及びてんかん重積状態（2.1%）であった。N0123 試験及び N159 試験では、死亡は報告されなかった。

2.1.8.3 治験薬の投与中止に至った有害事象

有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者の割合は、すべての試験で低かった。LEV が投与された生後 1 ヵ月～4 歳未満の被験者では、TEAE により治験薬の投与を中止した被験者の割合は、3.3%（N01009 試験）～16.7%（EP0100 試験、SS_M）であった。プラセボ対照試験の N01009 試験（生後 1 ヵ月～4 歳未満の被験者）では、TEAE により治験薬の投与を中止した被験者の割合は LEV 群で 3.3%、PBO 群で 0%であった。LEV が投与された 4～16 歳の被験者では、TEAE により治験薬の投与を中止した被験者の割合は、5.0%（N159 試験）～6.8%（N01223 試験）であった。プラセボ対照試験の N159 試験では、TEAE により治験薬の投与を中止した被験者の割合は LEV 群（5.0%）と PBO 群（9.3%）で類似していた。

2.1.8.4 結論

結論として、生後 1 ヵ月～4 歳未満の被験者を対象とした国内試験で認められた TEAE プロファイルは、同年齢の外国人被験者並びに本 2.7.4 項及び以前の申請で報告された 4 歳超の外国人及び日本人被験者で認められた TEAE プロファイルと一貫していた。加えて、3 ヵ月ごとの TEAE 解析及び PBO 群との比較で、臨床的に意味のあるパターン及び新たな安全性の懸念は認められなかった。

2.2 叙述

死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象の叙述は、EP0100 2nd Interim CSR、N01009 CSR、N01148 CSR、N01275 CSR、N01223 2nd Interim CSR 及び N159 CSR に示した。

3. 臨床検査値の評価

3.1 臨床検査値の評価（生後 1 ヵ月～4 歳未満）

3.1.1 EP0100 試験

EP0100 試験の臨床検査結果を以下に示すと共に詳細は EP0100 CSR 2nd Interim Section 10.7 に示した。

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

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

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

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

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

3.1.2 N01009 試験

N01009 試験の被験者の臨床検査結果を以下に示すと共に詳細は N01009 CSR Section 12.4 に示した。

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

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

3.1.3 N01148 試験

N01148 試験の臨床検査結果を以下に示すと共に詳細は N01148 CSR Section 12.5 に示した。

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

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

3.1.4 N01275 試験

N01275 試験の臨床検査結果を以下に示すと共に詳細は N01275 CSR Section 8.7 に示した。

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

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

3.2 臨床検査値の評価（4～16 歳）

3.2.1 N01223 試験

N01223 試験の臨床検査結果を以下に示すと共に詳細は N01223 CSR 2nd Interim Section 10.7 に示した。

血液学的検査値又は血液生化学検査値（平均値）に、ベースラインからの臨床的に意味のある変動は認められなかった。血液学的検査値では、白血球数及び好中球数の平均値がベースラインから減少したが、いずれも基準範囲内であった。PCS 基準による血液学的検査値又は血液生化学検査値の異常値の発現割合は低く、特定の傾向は認められなかった。

N01223 試験では、臨床検査値に関連する TEAE は、鉄欠乏性貧血、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症、好中球数減少、好中球百分率減少、白血球数増加及び蛋白尿が各 1 例（1.4%）に報告された（SCS Table S.3.5.1）。

3.2.2 N159 試験

N159 試験の臨床検査結果を以下に示すと共に詳細は N159 CSR Section 12.4 に示した。

血液学的検査値又は臨床的な血液生化学検査値に、ベースラインからの臨床的に意味のある変動は認められなかった。ベースラインから治験薬投与下の最後の評価時点までの変化量の平均値及び中央値は小さく、臨床検査のすべての項目が投与群間で類似していた。

N159 試験の LEV 群では、臨床検査値に関連する TEAE は蛋白尿及び尿中蛋白陽性が各 2 例（2.0%）に、好酸球増加症、尿中血陽性、血液学的検査異常、尿中ビリルビン増加、尿中ケトン体陽性、ケトン尿及び尿中白血球エステラーゼ陽性が各 1 例（1.0%）に報告された（SCS Table S.3.1.1）。

3.3 臨床検査値評価の全体の要約

生後 1 ヵ月～4 歳未満の被験者を対象とした国内試験（EP0100 試験）及び外国試験（N01009 試験、N01148 試験、N01275 試験）、並びに 4～16 歳の被験者を対象とした国内試験（N01223 試験）及び外国試験（N159 試験）の臨床検査所見を示した。

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

4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1 バイタルサイン（生後 1 ヵ月～4 歳未満）

体重及び身長の評価は別途 4.3.3 項に記載する。

4.1.1 EP0100 試験

EP0100 試験のバイタルサインの結果を以下に示すと共に詳細は EP0100 CSR 2nd Interim Section 10.8 に示した。

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

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

SS_M では、バイタルサインに関連する TEAE は報告されなかった。

4.1.2 N01009 試験

N01009 試験の被験者のバイタルサインの結果を以下に示すと共に詳細は N01009 CSR Section 12.5 に示した。

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

PCS 基準による拡張期血圧の上昇は、PBO 群 1 例（1.8%）及び LEV 群 10 例（16.7%）であり、LEV 群で多かった。LEV 群の 4 例には治験薬投与開始後の拡張期血圧の上昇が 2 回以上認められたが、ほとんどの被験者はベースライン前にばらつきはあるものの高値が認められた。PCS 基準による拡張期血圧の異常値は、いずれも TEAE として報告されなかった。

呼吸数では、高値が 37 例（PBO 群 17 例 30.9%、LEV 群 20 例 33.9%）に認められた。脈拍数では、5 例に治験薬投与開始後の減少が 2 回以上認められたが、この 5 例のほとんどはベースライン前のスクリーニング時に脈拍数が低値であった。呼吸数の高値は治験責任医師により有害事象と報告され、脈拍数の減少は有害事象として報告されなかった。拡張期血圧の上昇と脈拍数の減少の間に関連は認められなかった。

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

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

4.1.3 N01148 試験

N01148 試験のバイタルサインの結果を以下に示すと共に詳細は N01148 CSR Section 12.6 に示した。

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

PCS 基準によるバイタルサインの低値若しくは減少、又は高値若しくは増加の割合は、1 ヵ月～4 歳未満の年齢グループで 4～16 歳の年齢グループより高かった。しかし、PCS 基準によるバイタルサインの異常値の件数及び種類から、LEV 投与による影響は示唆されなかった。

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

4.1.4 N01275 試験

N01275 試験の臨床検査結果を以下に示すと共に詳細は N01275 CSR Section 8.8 に示した。

バイタルサインの解析で、臨床的に意味のある所見は認められなかった。

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

4.2 バイタルサイン（4～16 歳）

体重及び身長の評価は別途 4.3.4 項に記載する。

4.2.1 N01223 試験

N01223 試験のバイタルサインの結果を以下に示すと共に詳細は N01223 CSR 2nd Interim Section 10.8 に示した。

バイタルサインの結果（血圧、脈拍数、体温計）に、臨床的に意味のある変動は認められなかった。PCS 基準によるバイタルサインの異常値の発現割合は低く、特定の傾向は認められなかった。

バイタルサインに関連する TEAE は報告されなかった（SCS Table S.3.5.1）。

4.2.2 N159 試験

N159 試験のバイタルサインの結果を以下に示すと共に詳細は N159 CSR Section 12.5 に示した。

バイタルサインの結果に、臨床的に意味のある変動は認められなかった。ベースラインから治験薬投与下の最後の評価時点までの変化量の平均値及び中央値は小さく、バイタルサインのすべての項目が投与群間で類似していた。治験薬投与下の PCS 基準による異常値の種類及び発現割合は LEV 群と PBO 群で類似していた（N159 CSR Section 12.5、N159 CSR Section 12.6）。

LEV 群では、バイタルサインに関連する TEAE は、血圧上昇が 1 例（1.0%）に報告されたのみであった。PBO 群では血圧上昇は認められなかった（SCS Table S.3.1.1）。

4.3 その他の安全性に関する観察項目

4.3.1 12 誘導心電図の結果（生後 1 ヵ月～4 歳未満）

4.3.1.1 EP0100 試験

EP0100 試験の心電図の結果を以下に示すと共に詳細は EP0100 CSR 2nd Interim Section 10.8.2 に示した。

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

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

SS_M では、心電図に関連する TEAE は認められなかった。

4.3.1.2 N01009 試験

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

4.3.1.3 N01148 試験

N01148 試験の心電図の結果を以下に示すと共に詳細は N01148 CSR Section 12.6.3 に示した。

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

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

4.3.1.4 N01275 試験

N01275 試験の臨床検査結果を以下に示すと共に詳細は N01275 CSR Section 8.8.2 に示した。

心電図解析で、臨床的に意味のある所見は認められなかった。

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

4.3.2 12 誘導心電図の結果（4～16 歳）

4.3.2.1 N01223 試験

N01223 試験の心電図の結果を以下に示すと共に詳細は N01223 CSR 2nd Interim Section 10.8.2 に示した。

心電図の結果に、臨床的に意味のある変動は認められなかった。

心電図所見に関連する TEAE は報告されなかった（SCS Table S.3.5.1）。

4.3.2.2 N159 試験

N159 試験の心電図結果を以下に示すと共に詳細は N159 CSR Section 12.5.2 に示した。

心電図の結果から、臨床的に意味のある変動は示されなかった。ベースラインから治験薬投与下の最後の評価時点までの変化量の平均値及び中央値は小さく、心電図のすべての項目が投与群間で類似していた。

LEV 群では、バイタルサインに関連する TEAE は第一度房室ブロック、左室肥大、心電図 QT 延長、心電図 T 波振幅減少、心拍数不整が各 1 例（1.0%）に報告された。PBO 群では、これらの PT のうち心電図 T 波振幅減少が 1 例（1.0%）に報告された（SCS Table S.3.1.1）。

4.3.3 体重及び身長（生後 1 ヵ月～4 歳未満）

4.3.3.1 EP0100 試験

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

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

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

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

4.3.3.2 N01009 試験

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

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

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

4.3.3.3 N01148 試験

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

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

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

4.3.4 体重及び身長（4～16 歳）

4.3.4.1 N01223 試験

体重及び身長の平均値に、臨床的に意味のあるベースラインからの変動は認められなかった（N01223 2nd Interim CSR Section 10.8.3）。

治験薬投与開始後に、高い発現割合で PCS 基準による体重の低値が認められた（第 1 期：24.7%、第 2 期：30.9%）。しかし、これらの体重の低値は LEV 投与後の顕著な体重低下を示唆するものではなかった。

体重又は身長に関連する TEAE は認められなかった（SCS Table S.3.5.1）。

4.3.4.2 N159 試験

体重の測定結果に、臨床的に意味のある変動は認められなかった。バイタルサインのすべての項目で、ベースラインから治験薬投与下の最後の評価時点までの変化量の平均値及び中央値は小さく、投与群間で類似しており、その中に体重も含まれていた（N159 CSR Section 12.5.1、N159 CSR Section 12.6）。治験薬投与開始後に PCS 基準による体重の異常値が認められたが、その種類及び発現割合は LEV 群と PBO 群で類似していた。

LEV 群では、体重に関連する TEAE は体重増加が 1 例（1.0%）に報告されたのみであった。PBO 群では、体重増加が 2 例（2.1%）に報告された（SCS Table S.3.1.1）。

4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性のその他の観察項目の全体の要約

生後 1 ヵ月～4 歳未満の被験者を対象とした国内試験（EP0100 試験）及び外国試験（N01009 試験、N01148 試験、N01275 試験）、並びに 4～16 歳の被験者を対象とした国内試験（N01223 試験）及び外国試験（N159 試験）のバイタルサイン、身体的所見及びその他の安全性の観察項目の結果を示した。

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

5.　特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1　内因性要因

5.1.1　年齢

5.1.1.1　EP0100 試験

EP100 試験の被験者は、生後 1 ヵ月～4 歳未満の日本人患者である。全体集団の TEAE については 2.1.1.1.1 項及び 2.1.2.1.1 項に示した。

SS_A を対象とした年齢グループ別（生後 1～6 ヵ月未満、生後 6 ヵ月～4 歳未満）の TEAE の概要を表 5-1 に示した。高度の TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE の発現例数は少なかったが、発現割合は生後 1～6 ヵ月未満の年齢グループで生後 6 ヵ月～4 歳未満の年齢グループより高かった。その他の TEAE の分類では、発現割合は 2 つの年齢グループを通じて類似していた。

表 5-1　年齢グループ別の TEAE の概要（EP0100 試験、SS_A）

分類	LEV 投与例	
	生後 1～6 ヵ月未満 N=8 n (%) [#]	生後 6 ヵ月～4 歳未満 N=32 n (%) [#]
TEAE	8 (100) [116]	23 (95.8) [226]
重篤な有害事象	4 (50.0) [10]	10 (41.7) [16]
治験薬の投与中止に至った TEAE	2 (25.0) [2]	1 (4.2) [1]
因果関係が否定できない TEAE	3 (37.5) [3]	11 (45.8) [18]
高度の TEAE	4 (50.0) [5]	3 (12.5) [3]
すべての死亡（死亡に至った有害事象）	0	0
死亡（死亡に至った TEAE）	0	0

LEV：レベチラセタム、n：該当する分類の有害事象を 1 件以上発現した被験者数、SS_A：併用療法の安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE in the category.
Note: “All deaths” is based on all participants screened and refers to all deaths during the study.
Note: The Treatment-Emergent Period is the combination of Evaluation, Maintenance, Down-Titration, and Safety Follow-Up Periods.
Data source: SCS Table S.2.1

SS_M を対象とした年齢グループ別（生後 1～6 ヵ月未満、生後 6 ヵ月～4 歳未満）の TEAE の概要を表 5-2 に示した。ただし、SS_M の被験者は、すべて生後 6 ヵ月～4 歳未満であった。

表 5-2　年齢グループ別の TEAE の概要（EP0100 試験、SS_M）

分類	LEV 投与例	
	生後 1～6 ヵ月未満 N=0 n (%) [#]	生後 6 ヵ月～4 歳未満 N=6 n (%) [#]
TEAE	0	6 (100) [50]
重篤な TEAE	0	2 (33.3) [5]
治験薬の投与中止に至った TEAE	0	1 (16.7) [1]
因果関係が否定できない TEAE	0	1 (16.7) [2]
高度の TEAE	0	0
すべての死亡（死亡に至った有害事象）	0	0
死亡（死亡に至った TEAE）	0	0

LEV：レベチラセタム、n：該当する分類の有害事象を 1 件以上発現した被験者数、SS_M：単剤療法の安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE in the category.
Note: “All deaths” is based on all participants screened and refers to all deaths during the study.
Note: The Treatment-Emergent Period is the combination of Evaluation, Maintenance, Down-Titration, and Safety Follow-Up Periods.
Data source: SCS Table S.2.2

SS_A 全体で TEAE が最もよくみられた SOC は「感染症および寄生虫症」［21 例（65.6%）］であり、次いで「神経系障害」［16 例（50.0%）］であった。最もよくみられた TEAE（PT）は上咽頭炎［15 例（46.9%）］であり、次いで発熱［12 例（37.5%）］並びに下痢及び傾眠［各 7 例（21.9%）］であった（2.1.2.1.1 項）。

いずれかの年齢グループで発現割合が 5%以上であった TEAE を年齢グループ別（生後 1～6 ヵ月未満、生後 6 ヵ月～4 歳未満）に表 5-3 に要約した。TEAE の種類及び発現割合は、おおむね類似していた。いずれの年齢グループでも、よくみられた TEAE（PT）には上咽頭炎（生後 1～6 ヵ月未満：37.5%、生後 6 ヵ月～4 歳未満：50.0%）、発熱（生後 1～6 ヵ月未満：37.5%、生後 6 ヵ月～4 歳未満：37.5%）及び傾眠（生後 1～6 ヵ月未満：25.0%、生後 6 ヵ月～4 歳未満：20.8%）が含まれた。なお、てんかん、激越、易刺激性及び下痢は、生後 6 ヵ月～4 歳未満の年齢グループでは認められたが、生後 1～6 ヵ月未満の年齢グループでは報告されなかった。

表 5-3　いずれかの年齢グループで発現割合が 5%以上であった TEAE（EP0100 試験、SS_A）

MedDRA v23.0 SOC PT	LEV 投与例	
	生後 1～6 ヵ月未満 N=8 n (%) [#]	生後 6 ヵ月～4 歳未満 N=24 n (%) [#]
すべての TEAE 発現例数	8 (100) [68]	23 (95.8) [182]
眼障害		
アレルギー性結膜炎	0	2 (8.3) [3]
胃腸障害		
下痢	0	7 (29.2) [9]
便秘	2 (25.0) [5]	3 (12.5) [3]
嘔吐	1 (12.5) [1]	3 (12.5) [3]
悪心	0	3 (12.5) [3]
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	3 (37.5) [12]	9 (37.5) [32]
免疫系障害		
食物アレルギー	1 (12.5) [1]	1 (4.2) [1]
感染症および寄生虫症		
上咽頭炎	3 (37.5) [15]	12 (50.0) [52]
突発性発疹	2 (25.0) [2]	3 (12.5) [3]

MedDRA v23.0 SOC PT	LEV 投与例	
	生後 1～6 ヵ月未満 N=8 n (%) [#]	生後 6 ヵ月～4 歳未満 N=24 n (%) [#]
結膜炎	1 (12.5) [2]	3 (12.5) [8]
胃腸炎	2 (25.0) [3]	2 (8.3) [3]
気管支炎	0	3 (12.5) [3]
インフルエンザ	1 (12.5) [1]	2 (8.3) [3]
RS ウイルス感染	1 (12.5) [1]	2 (8.3) [2]
麦粒腫	0	2 (8.3) [4]
中耳炎	1 (12.5) [2]	1 (4.2) [1]
RS ウイルス細気管支炎	0	2 (8.3) [2]
RS ウイルス気管支炎	1 (12.5) [1]	1 (4.2) [2]
上気道感染	1 (12.5) [2]	1 (4.2) [1]
傷害、中毒および処置合併症		
節足動物咬傷	0	2 (8.3) [3]
転倒	1 (12.5) [1]	1 (4.2) [1]
皮膚擦過傷	0	2 (8.3) [2]
代謝および栄養障害		
脱水	1 (12.5) [1]	1 (4.2) [1]
神経系障害		
傾眠	2 (25.0) [3]	5 (20.8) [5]
点頭てんかん	2 (25.0) [2]	2 (8.3) [2]
てんかん	0	3 (12.5) [3]
精神障害		
激越	0	2 (8.3) [2]
易刺激性	0	2 (8.3) [2]
生殖系および乳房障害		
亀頭包皮炎	1 (12.5) [1]	1 (4.2) [1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	1 (12.5) [1]	2 (8.3) [6]
上気道の炎症	2 (25.0) [3]	1 (4.2) [2]
皮膚および皮下組織障害		
湿疹	1 (12.5) [3]	5 (20.8) [7]
おむつ皮膚炎	2 (25.0) [5]	2 (8.3) [3]
汗疹	0	2 (8.3) [2]
発疹	0	2 (8.3) [2]

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

SS_M を対象とした年齢グループ別（生後 1～6 ヵ月未満、生後 6 ヵ月～4 歳未満）の発現割合 5%以上の TEAE を SCS Table S.4.2.2 に示した。ただし、SS_M の被験者は、すべて生後 6 ヵ月～4 歳未満であった。

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

5.1.1.2 N01223 試験

N01223 試験の被験者は 4～16 歳未満の日本人患者であった。N01223 試験で認められた TEAE については 2.1.1.2.1 項に示した。N01223 試験で報告された TEAE の種類及び発現割合は、過去に 4 歳以上の被験者を対象とした外国試験で報告された TEAE 及び EP0100 試験のより年少の被験者の日本人集団で報告された TEAE と一貫していた。

全体として、最もよく TEAE が報告された SOC は「感染症および寄生虫症」［58 例（79.5%）］、「神経系障害」［38 例（52.1%）］及び「胃腸障害」［23 例（31.5%）］であった。最もよく報告された TEAE（PT）は上咽頭炎［47 例（64.4%）］であり、次いで傾眠［33 例（45.2%）］であった。発熱は、年齢の高い被験者集団では発現が少なかった。

5.2 外因性要因

該当なし。

5.3 薬物相互作用

in vitro の肝薬物代謝酵素阻害試験の結果に基づき、LEV は、治療用量範囲内の血漿中 LEV 濃度で肝薬物代謝酵素を阻害又は誘導する可能性は低いと考えられる（Module 2.7.2.3.3）。薬物相互作用を検討した臨床試験で、LEV は経口避妊薬（エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル）、ジゴキシン、ワルファリン及びプロベネシドの PK プロファイルに影響を及ぼさず、プロベネシド及びバルプロ酸ナトリウムは LEV の PK プロファイルに影響を及ぼさないことが示された。日本人の成人及び 4 歳以上の小児のてんかん患者を対象とした PK 解析で、LEV による補助療法は他の抗てんかん薬の PK プロファイルに影響を及ぼさないことが示された。日本人の 4 歳以上の小児及び成人てんかん患者を対象とした母集団 PK 解析の結果、酵素誘導性抗てんかん薬により、LEV のみかけのクリアランスが約 20%増加することが示唆された。これらの所見は臨床的に意味がある変化ではないと判断された。したがって用量調整は不要と考えられる。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

該当なし。

5.5 過量投与

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

5.6 薬物乱用

該当なし。

5.7 離脱症状及び反跳現象

該当なし。

5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

該当なし。

5.9　自殺傾向

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

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

生後 1 ヵ月～4 歳未満の被験者を対象とした国内試験（EP0100 試験）及び外国試験（N01009 試験、N01148 試験、N01275 試験）、並びに 4～16 歳未満の被験者を対象とした国内試験（N01223 試験）のいずれでも、自殺に関連する TEAE は報告されなかった（EP0100 2nd Interim CSR Table 11.2.2、SCS Table S.3.2.1、SCS Table S.3.3.1、SCS Table S.3.4.1、SCS Table S.3.5.1）。N159 試験（外国試験）では自殺念慮が 2 例に認められ、その内訳は PBO 群 1 例、LEV 群 1 例であった（SCS Table S.3.1.1）。詳細は N159 CSR Section 14.3.3 に示した。

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

6.　市販後データ

6.1　国内及び外国の市販後データ

以降のデータは、LEV の定期的安全性最新報告（PSUR）（調査期間：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～データロック時点 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）より得られた情報から要約した。

データロック時点で完了した試験及び進行中の試験で、計 11,146 例に LEV が投与されたと推定された。市販後の販売成績に基づき、LEV の曝露量は今回の調査期間で 4,372,565 人年、2000 年 4 月からの累積では 17,517,644 人年と推定される。

申請者は、48 ヵ国で LEV の販売承認を取得している。これらの地域の一部では、LEV は提携会社とのライセンス契約に基づいて異なる製品名で販売されている。

今回の調査期間では、安全性上の理由により以下の対応を実施した。

- PSUR EMEA/H/C/PSUSA/00001846/201811 の承認後、申請者は、MedDRA 標準検索式（SMQ）（狭域）「不整脈」及び「トルサード　ド　ポアント／QT 延長」に含まれる（LEV と関連性のある）事象が報告された症例並びに痙攣発作増悪症例に関する、安全性上の集積評価を提出することを規制当局より求められた。これらの対応については、2019 年 11 月及び 2019 年 10 月にそれぞれ完了して欧州医薬品庁（EMA）に申請した。その後、欧州製品概要を更新する際に、変更資料を申請し、承認された。

- 欧州委員会は、欧州製品概要に攻撃的行動に対する警告の追記を決定した。この決定は、PSUR EMEA/H/C/PSUSA/00001846/201811 が欧州医薬品委員会によって承認された後であった。米国添付文書には、既に同様の警告を記載している。
- 副作用として悪性症候群を追加することを EMA より求められた。EMA の要求に基づいて、添付文書に悪性症候群を副作用として追加した。
- ギリシャの LEV 経口液剤の添付文書について、最大投与量の誤記により過少量投与（効果不十分）のリスクがわずかにあったことから、追記及び修正した。Dear Healthcare Provider Letter がギリシャで配布された。

今回の調査期間中にシグナルとして検出された 11 事象のうち 6 事象［心臓障害（特に伝導障害）、LEV 誘導性無菌性髄膜炎、低血糖、新生児低血糖症、アニオンギャップ増加性代謝性アシドーシス、低カリウム血症］のリスクは否定された。

シグナルとして検出された痙攣発作増悪は、欧州連合（EU）-医薬品リスク管理計画書（RMP）において「重要な潜在リスク」から「重要な特定されたリスク」に再分類された。なお、本邦の RMP には、痙攣発作増悪は「重要な特定されてリスク」には分類しておらず、連用中の急激な減量や投与中止による離脱症状・反跳減少として「重要な潜在リスク」に分類している。

小児患者でシグナルとして検出された高アンモニア血症及び LEV 誘導性無菌性髄膜炎が評価され、「重要ではない潜在リスク」に分類された。LEV 誘導性無菌性髄膜炎は最初にリスクが否定され、その後「重要ではない潜在リスク」に確定された。しかし本事象は最新の評価では否定されている。なお、本邦の RMP には、いずれのシグナルも安全性検討事項には設定していない。

シグナルとして検出された残りの 2 事象（悪性症候群及びリスク因子を有する患者集団での QT 延長の可能性）も評価され、「重要でない特定されたリスク」に分類された。本邦の RMP には、悪性症候群は「重要な特定されたリスク」として分類しており、QT 延長の可能性は安全性検討事項には設定していない。

調査期間中の詳細モニタリング対象は、以下に示す 10 事象とした［血液障害（血小板減少症、異常出血、汎血球減少症、骨髄機能不全、無顆粒球症、再生不良性貧血を含む）、心臓障害（特に伝導障害）、長期間曝露後の骨密度低下、妊娠中の痙攣発作増加、腎機能障害、テモゾロミドとの薬物相互作用、抗凝固薬及び抗血小板薬との薬物相互作用及び出血、高アンモニア血症、低血糖（新生児低血糖症を含む）、経口液剤による投薬過誤（LEV 100mg/mL 経口液剤による予期しない過量投与を含む）］。調査期間中、低血糖（新生児低血糖症を含む）は詳細モニタリング対象から除外し、通常の医薬品安全性監視活動に含めた。

有効性及び安全性プロファイル並びに今回の PSUR の調査期間で得られたデータに基づき、LEV のリスク・ベネフィットは良好であった。

6.2 国内の製造販売後調査から得られた安全性情報

6.2.1 国内使用成績調査（N01387 試験、N01390 試験）

使用成績調査［部分発作を対象とした抗てんかん薬との併用療法（N01387 試験）及び N01387 試験の登録患者に対して LEV を 16 週間以上継続投与した長期特定使用成績調査（N01390 試験）］には、4 歳未満の患者が 27 例含まれていた。

4 歳未満の患者を対象とした有害事象の概要を表 6-1 に、すべての有害事象を表 6-2 に示した。10 例（37.0%）が有害事象を発現し、このうち 2 例（7.4%）が副作用を発現し、PT では気管支分泌増加及び気分変化が各 1 例（3.7%）に認められた。3 例（11.1%）が 5 件の重篤な有害事象（喘息、気管支炎、シャント機能不全、皮質異形成、神経膠腫）を発現した（表 7.2-5）。

表 6-1　4 歳未満の患者を対象とした有害事象の概要
（N01387 試験、N01390 試験）

	LEV 投与例 **N=27** **n (%)**
有害事象	10 (37.0)
重篤な有害事象	3 (11.1)
副作用	2 (7.4)
死亡	0

AE：有害事象、LEV：レベチラセタム
Note: n=number of patients who had at least 1 AE in that category.
Data source: 表 7.2-1

表 6-2　4 歳未満の患者を対象とした有害事象の発現割合（N01387 試験、N01390 試験）

MedDRA v22.1 **SOC** **PT**	**LEV 投与例** **N=27** **n (%)**
感染症および寄生虫症	2 (7.4)
気管支炎	1 (3.7)
上咽頭炎	1 (3.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (3.7)
神経膠腫	1 (3.7)
代謝および栄養障害	1 (3.7)
低ナトリウム血症	1 (3.7)
精神障害	3 (11.1)
不眠症	1 (3.7)
気分変化	1 (3.7)
睡眠障害	1 (3.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (11.1)
喘息	2 (7.4)
気管支分泌増加	1 (3.7)
肝胆道系障害	1 (3.7)
肝障害	1 (3.7)
皮膚および皮下組織障害	1 (3.7)
蕁麻疹	1 (3.7)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (3.7)
皮質異形成	1 (3.7)
傷害、中毒および処置合併症	1 (3.7)
シャント機能不全	1 (3.7)

AE：有害事象、LEV：レベチラセタム、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語、SOC：器官別大分類
Note: n=number of patients reporting at least 1 AE within SOC/PT.
Data source: 表 7.2-3

6.2.2　国内使用成績調査（N01398 試験）

特定使用成績調査（部分発作を対象とした抗てんかん薬との併用療法（N01398 試験））には、4 歳未満の患者が 18 例含まれていた。

4 歳未満の患者を対象とした有害事象の概要を表 6-3 に、すべての有害事象を表 6-4 に示した。8 例（44.4%）が有害事象を発現し、このうち 6 例（33.3%）が副作用を発現し、PT では痙攣発作が 2 例（11.1%）、易刺激性、認知障害発作、傾眠及び発疹が各 1 例（5.6%）に認められた。1 例（5.6%）が重篤な有害事象の認知障害発作を発現した（表 7.2-5）。

表 6-3　4 歳未満の患者を対象とした有害事象の概要（N01398）

	LEV 投与例 N=18 n (%)
有害事象	8 (44.4)
重篤な有害事象	1 (5.6)
副作用	6 (33.3)
死亡	0

AE：有害事象、LEV：レベチラセタム
Note: n=number of patients who had at least 1 AE in that category.
Data source: 表 7.2-2

表 6-4　4 歳未満の患者を対象とした有害事象の発現割合（N01398）

MedDRA v22.1 SOC PT	**LEV 投与例 N=18 n (%)**
感染症および寄生虫症	2 (11.1)
肺炎	1 (5.6)
上気道感染	1 (5.6)
精神障害	1 (5.6)
易刺激性	1 (5.6)
神経系障害	4 (22.2)
痙攣発作	2 (11.1)
傾眠	1 (5.6)
認知障害発作	1 (5.6)
皮膚および皮下組織障害	2 (11.1)
発疹	1 (5.6)
蕁麻疹	1 (5.6)

AE：有害事象、LEV：レベチラセタム、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語、SOC：器官別大分類
Note: n=number of patients reporting at least 1 AE within SOC/PT.
Data source: 表 7.2-4

6.3　外国で実施された製造販売後非介入試験の安全性情報（N01357 試験）

本項では、非介入、承認後安全性試験である N01357 試験の結果を要約した。N01357 試験の目的は、生後 1～11 ヵ月の患者を対象とした LEV の安全性及び有効性を裏付ける追加データを入手すること、並びに通常の臨床診療での LEV 使用の確立された安全性プロファイルの知識を拡大することであった。生後 12 ヵ月未満の患者を対象とした TEAE の概要を表 6-5 に、生後 12 ヵ月未満の患者の 2 例以上で認められた TEAE を表 6-6 に示した。

表 6-5　生後 12 ヵ月未満の患者を対象とした TEAE の概要（N01357 試験）

	LEV 投与例 N=101 n (%)
TEAE	55 (54.5)
重篤な有害事象	32 (31.7)
TEAE による投与中止	7 (6.9)
投与変更に至った TEAE	10 (9.9)
因果関係が否定できない TEAE	5 (5.0)
高度の TEAE	12 (11.9)
死亡	6 (5.9)

LEV：レベチラセタム、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: n=number of patients who had at least 1 TEAE in that category.
Data source: N01357 CSR Table 9 2

表 6-6　生後 12 ヵ月未満の患者で 2 例以上に発現した TEAE（N01357 試験）

MedDRA v16.1 SOC PT	**LEV 投与例 N=101 n (%)**
TEAE	**55 (54.5)**
胃腸障害	12 (11.9)
下痢	6 (5.9)
便秘	3 (3.0)
胃食道逆流性疾患	3 (3.0)
嘔吐	3 (3.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (14.9)
発熱	8 (7.9)
易刺激性	4 (4.0)
感染症および寄生虫症	28 (27.7)
気管支炎	10 (9.9)
胃腸炎	4 (4.0)
鼻咽頭炎	4 (4.0)
細気管支炎	3 (3.0)
耳感染	3 (3.0)
下気道感染	2 (2.0)
上気道感染	2 (2.0)
尿路感染	2 (2.0)
ウイルス感染	2 (2.0)
神経系障害	20 (19.8)
痙攣	10 (9.9)
てんかん	3 (3.0)
点頭てんかん	3 (3.0)
筋緊張低下	2 (2.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (6.9)
呼吸障害	2 (2.0)
呼吸窮迫	2 (2.0)

LEV：レベチラセタム、MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語、SOC：器官別大分類、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: n=number of patients reporting at least 1 TEAE within SOC/PT.
Data source: N01357 CSR Table 9 3

32 例（31.7%）が重篤な有害事象を 1 件以上発現した（N01357 CSR Section 8.4）。最もよくみられた重篤な有害事象は痙攣［10 例（9.9%）］であり、次いでてんかん［3 例（3.0%）］であった。重篤な痙攣 2 件は副作用と判断され、その他の重篤な有害事象は LEV との因果関係が否定された。

本試験中に、死亡に至った重篤な有害事象が 6 例に 8 件認められた。これらの死亡に至った TEAE の PT は、てんかん（1 名）、気管支炎及び呼吸窮迫（1 名、各 1 件）、呼吸窮迫（1 名）、呼吸障害（2 名）、並びに下気道感染及び呼吸不全（1 名、各 1 件）であった（N01357 CSR Section 8.4）。これらの死亡に至った TEAE は、いずれも担当医師により LEV との因果関係が否定された。

本非介入試験では、前頭葉てんかん又はウエスト症候群を含む潜在性又は症候性のてんかん症状を有する生後 12 ヵ月未満の幼児で、LEV 経口液剤について新たな安全性の懸念は特定されなかった。

7. 付録

7.1 EP0100 試験の有害事象

EP0100 試験のデータカットオフ時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）までのすべての TEAE を示した（併用療法：表 7.1-1、単剤療法：表 7.1-2）。

表 7.1-1 すべての TEAE（EP0100 試験、SS_A）

MedDRA version 23.0 **SOC** **PT**	**N=32** **n (%) [#]**
すべての TEAE	31 (96.9) [376]
心臓障害	1 (3.1) [1]
心室性期外収縮	1 (3.1) [1]
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (3.1) [1]
停留精巣	1 (3.1) [1]
眼障害	3 (9.4) [7]
アレルギー性結膜炎	2 (6.3) [3]
眼瞼炎	1 (3.1) [1]
霰粒腫	1 (3.1) [1]
眼そう痒症	1 (3.1) [1]
マイボーム腺機能不全	1 (3.1) [1]
胃腸障害	14 (43.8) [30]
下痢	7 (21.9) [9]
便秘	6 (18.8) [9]
嘔吐	4 (12.5) [4]
悪心	3 (9.4) [3]
齲歯	2 (6.3) [2]
嚥下障害	1 (3.1) [2]
流涎過多	1 (3.1) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (40.6) [47]
発熱	12 (37.5) [45]
泣き	1 (3.1) [1]
疼痛	1 (3.1) [1]
免疫系障害	4 (12.5) [4]
食物アレルギー	2 (6.3) [2]
アナフィラキシー反応	1 (3.1) [1]
季節性アレルギー	1 (3.1) [1]
感染症および寄生虫症	22 (68.8) [146]
上咽頭炎	16 (50.0) [79]
結膜炎	5 (15.6) [13]
胃腸炎	5 (15.6) [7]
突発性発疹	5 (15.6) [5]

MedDRA version 23.0 **SOC** **PT**	**N=32** **n (%) [#]**
RS ウイルス感染	4 (12.5) [5]
インフルエンザ	3 (9.4) [4]
中耳炎	3 (9.4) [4]
気管支炎	3 (9.4) [3]
麦粒腫	2 (6.3) [4]
RS ウイルス気管支炎	2 (6.3) [3]
上気道感染	2 (6.3) [3]
RS ウイルス細気管支炎	2 (6.3) [2]
β 溶血性レンサ球菌感染	1 (3.1) [2]
蜂巣炎	1 (3.1) [1]
ノロウイルス性胃腸炎	1 (3.1) [1]
ウイルス性胃腸炎	1 (3.1) [1]
手足口病	1 (3.1) [1]
膿痂疹	1 (3.1) [1]
メタニューモウイルス感染	1 (3.1) [1]
伝染性軟属腫	1 (3.1) [1]
咽頭炎	1 (3.1) [1]
ウイルス性肺炎	1 (3.1) [1]
鼻炎	1 (3.1) [1]
レンサ球菌感染	1 (3.1) [1]
扁桃炎	1 (3.1) [1]
傷害、中毒および処置合併症	8 (25.0) [9]
節足動物咬傷	2 (6.3) [3]
転倒	2 (6.3) [2]
皮膚擦過傷	2 (6.3) [2]
処置後瘻孔	1 (3.1) [1]
熱傷	1 (3.1) [1]
臨床検査	1 (3.1) [2]
血圧上昇	1 (3.1) [2]
代謝および栄養障害	5 (15.6) [6]
脱水	2 (6.3) [2]
食欲減退	1 (3.1) [1]
高ナトリウム血症	1 (3.1) [1]
高アルカリホスファターゼ血症	1 (3.1) [1]
過小食	1 (3.1) [1]
神経系障害	16 (50.0) [45]
傾眠	7 (21.9) [8]
点頭てんかん	4 (12.5) [4]
てんかん	3 (9.4) [3]
群発発作	1 (3.1) [21]
てんかん重積状態	1 (3.1) [5]
運動失調	1 (3.1) [1]
平衡障害	1 (3.1) [1]
小脳性運動失調	1 (3.1) [1]
痙攣発作	1 (3.1) [1]
精神障害	7 (21.9) [8]
激越	2 (6.3) [2]
易刺激性	2 (6.3) [2]
選択的摂食障害	1 (3.1) [2]
不眠症	1 (3.1) [1]
気分変化	1 (3.1) [1]
生殖系および乳房障害	2 (6.3) [2]
亀頭包皮炎	2 (6.3) [2]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (34.4) [31]

MedDRA version 23.0 **SOC** **PT**	**N=32** **n (%) [#]**
咳嗽	3 (9.4) [7]
上気道の炎症	3 (9.4) [5]
鼻漏	2 (6.3) [2]
喘鳴	1 (3.1) [7]
誤嚥性肺炎	1 (3.1) [2]
アレルギー性鼻炎	1 (3.1) [2]
アレルギー性気管支炎	1 (3.1) [1]
喘息	1 (3.1) [1]
無気肺	1 (3.1) [1]
鼻出血	1 (3.1) [1]
上気道分泌増加	1 (3.1) [1]
痰貯留	1 (3.1) [1]
皮膚および皮下組織障害	14 (43.8) [33]
湿疹	6 (18.8) [12]
おむつ皮膚炎	4 (12.5) [8]
汗疹	2 (6.3) [2]
発疹	2 (6.3) [2]
皮膚乾燥	1 (3.1) [2]
皮脂欠乏症	1 (3.1) [1]
皮膚炎	1 (3.1) [1]
アトピー性皮膚炎	1 (3.1) [1]
接触皮膚炎	1 (3.1) [1]
乳児湿疹	1 (3.1) [1]
脂漏性皮膚炎	1 (3.1) [1]
外科および内科処置	1 (3.1) [1]
てんかん手術	1 (3.1) [1]
血管障害	1 (3.1) [3]
内出血	1 (3.1) [3]

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

Note: n=number of subjects reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Source: Table 11.2.1

表 7.1-2 すべての TEAE（EP0100 試験、SS_M）

MedDRA version 23.0 **SOC** **PT**	**N=6** **n (%) [#]**
すべての TEAE	6 (100) [57]
眼障害	1 (16.7) [1]
アレルギー性結膜炎	1 (16.7) [1]
胃腸障害	2 (33.3) [2]
便秘	1 (16.7) [1]
嘔吐	1 (16.7) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (50.0) [4]
発熱	3 (50.0) [4]
感染症および寄生虫症	6 (100) [29]
上咽頭炎	5 (83.3) [18]
胃腸炎	2 (33.3) [2]
手足口病	2 (33.3) [2]
膿痂疹	1 (16.7) [1]
インフルエンザ	1 (16.7) [1]
伝染性軟属腫	1 (16.7) [1]

MedDRA version 23.0 SOC PT	N=6 n (%) [#]
咽頭炎	1 (16.7) [1]
レンサ球菌性咽頭炎	1 (16.7) [1]
RS ウイルス感染	1 (16.7) [1]
扁桃炎	1 (16.7) [1]
傷害、中毒および処置合併症	1 (16.7) [2]
口唇損傷	1 (16.7) [1]
口腔挫傷	1 (16.7) [1]
臨床検査	2 (33.3) [3]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (16.7) [1]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (16.7) [1]
尿中ブドウ糖陽性	1 (16.7) [1]
神経系障害	2 (33.3) [2]
てんかん	1 (16.7) [1]
群発発作	1 (16.7) [1]
精神障害	1 (16.7) [1]
激越	1 (16.7) [1]
腎および尿路障害	1 (16.7) [1]
頻尿	1 (16.7) [1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (66.7) [7]
鼻出血	2 (33.3) [3]
上気道の炎症	2 (33.3) [2]
アレルギー性気管支炎	1 (16.7) [1]
アレルギー性鼻炎	1 (16.7) [1]
皮膚および皮下組織障害	3 (50.0) [5]
皮膚炎	1 (16.7) [1]
アトピー性皮膚炎	1 (16.7) [1]
湿疹	1 (16.7) [1]
汗疹	1 (16.7) [1]
温熱蕁麻疹	1 (16.7) [1]

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、PT：基本語、SOC：器官別大分類、SS_M：単剤療法の安全性解析対象集団、TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象
Note: n=number of subjects reporting at least one TEAE within System Organ Class/Preferred Term.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.
Source: Table 11.2.2

7.2 DATA ON CHILDREN AGED LESS THAN 4 YEARS FROM POSTMARKETING SURVEILLANCE IN JAPAN

表 7.2-1 Incidence of AEs in patients aged less than 4 years – overview (N01387 and N01390)

Category	LEV N=27 n (%)
Any AEs	10 (37.0)
Serious AEs	3 (11.1)
Drug-related AEs	2 (7.4)
Deaths	0

AE=adverse event; LEV= levetiracetam
Note: n=number of patients who had at least 1 AE in that category.

表 7.2-2 Incidence of AEs in patients aged less than 4 years – overview (N01398)

Category	LEV N=18 n (%)
Any AEs	8 (44.4)
Serious AEs	1 (5.6)
Drug-related AEs	6 (33.3)
Deaths	0

AE=adverse event; LEV= levetiracetam
Note: n=number of patients who had at least 1 AE in that category.

表 7.2-3 Incidence of AEs in patients aged less than 4 years (N01387 and N01390)

MedDRA v22.1 SOC PT	LEV N=27 n (%)
Infections and infestations	2 (7.4)
Bronchitis	1 (3.7)
Nasopharyngitis	1 (3.7)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (3.7)
Glioma	1 (3.7)
Metabolism and nutrition disorders	1 (3.7)
Hyponatraemia	1 (3.7)
Psychiatric disorders	3 (11.1)
Insomnia	1 (3.7)
Mood altered	1 (3.7)
Sleep disorder	1 (3.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (11.1)
Asthma	2 (7.4)
Increased bronchial secretion	1 (3.7)
Hepatobiliary disorders	1 (3.7)
Liver disorder	1 (3.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (3.7)
Urticaria	1 (3.7)
Congenital, familial and genetic disorders	1 (3.7)
Cortical dysplasia	1 (3.7)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (3.7)
Shunt malfunction	1 (3.7)

AE=adverse event; LEV=levetiracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class
Note: n=number of patients reporting at least 1 AE within SOC/PT.

表 7.2-4 Incidence of AEs in patients aged less than 4 years (N01398)

MedDRA v22.1 SOC PT	LEV N=18 n (%)
Infections and infestations	2 (11.1)
Pneumonia	1 (5.6)
Upper respiratory tract infection	1 (5.6)
Psychiatric disorders	1 (5.6)
Irritability	1 (5.6)
Nervous system disorders	4 (22.2)
Seizure	2 (11.1)
Somnolence	1 (5.6)
Focal dyscognitive seizures	1 (5.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (11.1)
Rash	1 (5.6)
Urticaria	1 (5.6)

AE=adverse event; LEV=levetiracetam; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class
Note: n=number of patients reporting at least 1 AE within SOC/PT.

表 7.2-5 AEs cases listing (N01398, N01387 and N01390)

Pati-ent ID	Study No.	age	body weight (kg)	SOC	PT	Time to AE onset (day) (CRF)	Outcome (CRF)	Duration (days) (CRF)	Seriou-sness (CRF)	Causality (CRF)	Outcome (UCB)	Duration (days) (UCB)	Serious-ness (UCB)	Causality (UCB)	Daily average dose (mg)	Maximum dose (mg)	Dose at onset of AE (mg)
[redacted]	N01398	[redacted]	1[redacted]	Psychiatric disorders	Irritability	43	Not recovered	14	Non-serious	Related	Not recovered	14	Non-serious	Related	339 5mg	600mg	525mg
[redacted]	N01398	[redacted]	1[redacted]	Nervous system disorders	Focal dyscognitive seizures	39	Recovered	247	Serious	Related	Recovered	247	Serious	Related	217.7mg	375mg	375mg
[redacted]	N01398	[redacted]	1[redacted].3	Nervous system disorders	Seizure	4	unknown	1078	Non-serious	Related	unknown	1078	Non-serious	Related	375.0mg	375mg	375mg
[redacted]	N01398	[redacted]	1[redacted].8	Nervous system disorders	Seizure	56	Recovered	8	Non-serious	Related	Recovered	8	Non-serious	Related	101.0mg	150mg	150mg
[redacted]	N01398	[redacted]	1[redacted]	Nervous system disorders	Somnolence	57	Recovering	42	Non-serious	Related	Recovering	42	Non-serious	Related	135 1mg	200mg	200mg
[redacted]	N01398	[redacted]	8.8	Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash	6	Recovered	24	Non-serious	Not related	Recovered	24	Non-serious	Related	57.8mg	80mg	50mg
[redacted]	N01398	[redacted]	[redacted]	Skin and subcutaneous tissue disorders	Urticaria	84	Recovered	4	Non-serious	Not related	Recovered	4	Non-serious	Not related	197 3mg	300mg	200mg
[redacted]	N01398	[redacted]	[redacted]	Infections and infestations	Pneumonia	84	Recovered	4	Non-serious	Not related	Recovered	4	Non-serious	Not related	197 3mg	300mg	200mg
[redacted]	N01398	[redacted]	1[redacted]	Infections and infestations	Upper respiratory tract infection	51	Recovering	6	Non-serious	Not related	Recovering	6	Non-serious	Not related	688 3mg	750mg	750mg
[redacted]	N01387	[redacted]	1[redacted].3	Infections and infestations	Nasopharyng-itis	48	Recovered	7	Non-serious	Not related	Recovered	7	Non-serious	Not related	295.8mg	300mg	300mg
[redacted]	N01387	[redacted]	1[redacted].3	Psychiatric disorders	Insomnia	118	Recovering	52	Non-serious	Not related	Recovering	52	Non-serious	Not related	295.8mg	300mg	300mg
[redacted]	N01387	[redacted]	[redacted]	Hepatobiliary disorders	Liver disorder	1	Recovered	28	Non-serious	Not related	Recovered	28	Non-serious	Not related	328.0mg	540mg	135mg
[redacted]	N01387	[redacted]	[redacted]	Metabolism and nutrition disorders	Hyponatraem-ia	1	Recovering	136	Non-serious	Not related	Recovering	150	Non-serious	Not related	328.0mg	540mg	135mg

Patient ID	Study No.	age	body weight (kg)	SOC	PT	Time to AE onset (day) (CRF)	Outcome (CRF)	Duration (days) (CRF)	Seriousness (CRF)	Causality (CRF)	Outcome (UCB)	Duration (days) (UCB)	Seriousness (UCB)	Causality (UCB)	Daily average dose (mg)	Maximum dose (mg)	Dose at onset of AE (mg)
[redacted]	N01387	[redacted]	[redacted].6	Psychiatric disorders	Sleep disorder	82	Recovering	630	Non-serious	Not related	Recovering	630	Non-serious	Not related	675 5mg	700mg	700mg
[redacted]	N01390	[redacted]	9.5	Skin and subcutaneous tissue disorders	Urticaria	262	Recovered	110	Non-serious	Not related	Recovered	110	Non-serious	Not related	219.0mg	220mg	220mg
[redacted]	N01390	[redacted]	[redacted].5	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Asthma	254	Recovered	11	Serious	Not related	Recovered	11	Serious	Not related	392.7mg	400mg	400mg
[redacted]	N01390	[redacted]	[redacted].5	Infections and infestations	Bronchitis	254	Recovered	11	Serious	Not related	Recovered	11	Serious	Not related	392.7mg	400mg	400mg
[redacted]	N01390	[redacted]	9.11	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Asthma	436	Recovering	90	Non-serious	Not related	Recovering	90	Non-serious	Not related	593 1mg	1000mg	650mg
[redacted]	N01390	[redacted]	[redacted].0	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Increased bronchial secretion	231	Recovered	49	Non-serious	Related	Recovered	49	Non-serious	Related	137 9mg	200mg	200mg
[redacted]	N01390	[redacted]	[redacted].6	Injury, poisoning and procedural complications	Shunt malfunction	390	Recovered with sequelae	52	Serious	Not related	Recovered with sequelae	52	Serious	Not related	347.4mg	600mg	400mg
[redacted]	N01387	[redacted]	[redacted].5	Psychiatric disorders	Mood altered	4	Recovered	49	Non-serious	Related	Recovered	49	Non-serious	Related	330.0mg	330mg	330mg
[redacted]	N01390	[redacted]	[redacted].3	Congenital, familial and genetic disorders	Cortical dysplasia	161	Recovered	9	Serious	Not related	Recovered	9	Serious	Not related	272.0mg	600mg	600mg
[redacted]	N01390	[redacted]	[redacted].3	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Glioma	161	Recovered	9	Serious	Not related	Recovered	9	Serious	Not related	272.0mg	600mg	600mg

AE=adverse event; CRF=Case Report form; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class
Note: MedDRA v22.1 was applied.