目次

臨床試験一覧表（表 1） 4

1. 患者における薬物動態及び初期忍容性試験報告書 6

1.1 N01052 試験［小児てんかん患者（生後 1 ヵ月～4 歳未満）において単回経口投与した時の薬物動態の検討］（5.3.3.2.1：参考資料） 6

2. 申請する適応症に関する比較対照試験報告書 17

2.1 N01009 試験［海外プラセボ対照並行群間二重盲検比較試験：併用療法、レベチラセタム 20～50mg/kg/日の検討］（5.3.5.1.1：評価資料） 17

3. 非対照試験報告書 45

3.1 EP0100 試験［日本人小児てんかん患者（生後 1 ヵ月～4 歳未満）を対象に部分発作に対するレベチラセタム単剤療法又は併用療法を評価する多施設共同、非盲検、非対照試験］（5.3.5.2.1：評価資料） 45

3.2 N01275 試験［小児てんかん患者（生後 1 ヵ月～4 歳未満）を対象にレベチラセタムを静脈内投与した時の薬物動態、安全性及び忍容性を評価する多施設共同、非盲検、非対照試験］（5.3.5.2.3：評価資料） 92

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容	
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC(0-t)	Area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration	最終定量時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BLOCF	Baseline Observation Carried Forward	-
BMI	Body mass index	体格指数
BUN	Blood urea nitrogen	尿素窒素
CL/F	Apparent total body clearance	みかけの全身クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CRP	C-reactive protein	C-反応性蛋白
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
CT	Computed Tomography	コンピュータ断層撮影
ECG	Electrocardiogram	心電図
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FAS_A	Full Analysis Set (adjunctive therapy)	併用療法の最大の解析対象集団
FAS_M	Full Analysis Set (monotherapy)	単剤療法の最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
γ-GTP	Gamma-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
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
mITT	modified Intention-to-Treat	-
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴画像
NOS	Not otherwise specified	他に特定されない
PCS	Possibly Clinically Significant	-
PK-ITT	Pharmacokinetics-ITT	薬物動態 ITT
PK-PPS	Pharmacokinetics-PPS	薬物動態 PPS
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PT	Preferred Term	基本語
Q1	1st Quartile	第 1 四分位点
Q3	3rd Quartile	第 3 四分位点
QT	-	心電図上の Q 波と T 波の間の時間
SD	Standard Deviation	標準偏差
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography	単光子放射型コンピュータ断層撮影法
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

略語（略称）	内容	
SS_M	Safety Set (monotherapy)	単剤療法の安全性解析対象集団
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に発現した有害事象
t_{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
V_z/F	Apparent volume of distribution	みかけの分布容積
λ_z	First order terminal elimination rate constant	終末相の一次消失速度定数

表 1　臨床試験一覧表

試験の種類、 (資料区分) 実施国	試験 番号	試験の 目的	試験デザイン	治験薬、剤形、 投与方法	ITT 集団又は FAS / 完了例 数	主要な選択基準	試験期間	試験報告書添付場所 報告書の種類
患者における薬物動態及び初期忍容性試験報告書								
第 II 相試験 (参考資料) 米国	N01052	薬物動態及び安全性の評価	多施設共同、単回投与、非盲検	LEV、経口液剤 単回 20mg/kg	LEV 13 例/13 例	小児てんかん患者 年齢：生後 1 ヵ月～4 歳未満	単回投与	5.3.3.2.1 完全な報告書
申請する適応症に関する比較対照試験報告書								
第 III 相試験 (評価資料) ベルギー、ブラジル、カナダ、チェコ、フランス、ドイツ、ハンガリー、イタリア、メキシコ、ポーランド、ルーマニア、ロシア、英国、米国	N01009	有効性及び安全性の評価	多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較	LEV 又は PBO、経口液剤 1 日 2 回、経口 20～50mg/kg/日	PBO 群 56 例/53 例 LEV 群 60 例/58 例	部分発作を有する小児てんかん患者 年齢：生後 1 ヵ月～4 歳未満	観察期間：約 9 日間 増量期間：1 日間 維持期間：4.5 日間 減量期間：14 日間 後観察期間 ＊増量期間及び維持期間を合計した期間を評価期間とした。	5.3.5.1.1 完全な報告書
非対照試験報告書								
第 III 相試験 (評価資料) 日本	EP0100	有効性、安全性及び薬物動態の評価	多施設共同、非対照、非盲検	LEV、ドライシロップ剤 1 日 2 回、経口 <生後 1～6 ヵ月未満> 14mg/kg/日、その後 2 週間ごとに、最大 42mg/kg/日まで増量可 <生後 6 ヵ月以上> 20mg/kg/日、その後 2 週間ごとに、最大 60mg/kg/日まで増量可	LEV 併用療法： 32 例/0 例 [a] 32 例/0 例 [b] 単剤療法： 6 例/0 例 [a] 6 例/0 例 [b]	部分発作を有する日本人の小児てんかん患者 年齢：生後 1 ヵ月～4 歳未満	Retrospective Baseline 期間：2 週間 第 1 期： 観察期間：最大 9 日間 評価期間：6 週間 減量期間：最大 4 週間 安全性追跡調査期間：2 週間 第 2 期： 維持期間：承認されるまで 減量期間：最大 4 週間 安全性追跡調査期間：2 週間	5.3.5.2.1 第 1 回中間報告書 5.3.5.2.2 第 2 回中間報告書
第 II 相試験 (評価資料) 米国、メキシコ、トルコ、ベルギー、ドイツ	N01275	安全性及び薬物動態の評価	多施設共同、非対照、非盲検	LEV、注射剤 1 日 2 回、静脈内 LEV 経口投与を受けていた被験者 <生後 1～6 ヵ月未満> 14～42mg/kg/日 <生後 6 ヵ月～4 歳未満> 20～60mg/kg/日 LEV 経口投与を受けていなかった被験者 <生後 1～6 ヵ月未満> 14mg/kg/日 <生後 6 ヵ月～4 歳未満> 20mg/kg/日	LEV 19 例/16 例	小児てんかん患者 年齢：生後 1 ヵ月～4 歳未満	スクリーニング期間：最長 7 日 評価期間：最長 4 日 追跡調査来院：LEV 最終投与後 1～2 週間以内	5.3.5.2.3 完全な報告書

FAS：最大の解析対象集団、ITT：治療を意図した解析、LEV：レベチラセタム、PBO：プラセボ

a 第 1 回中間報告書（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）のデータ

b 第 2 回中間報告書（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）のデータ

1. 患者における薬物動態及び初期忍容性試験報告書

1.1 N01052 試験［小児てんかん患者（生後 1 ヵ月～4 歳未満）において単回経口投与した時の薬物動態の検討］（5.3.3.2.1：参考資料）

1.1.1 試験方法の概略

試験方法の概略を表 1.1-1 に示した。

表 1.1-1　試験方法の概略：N01052 試験

項目	内容
標題	小児てんかん患者（生後 1 ヵ月～4 歳未満）を対象とした 10%レベチラセタム経口液剤 20 mg/kg の非盲検、単回投与、薬物動態検討試験
開発の相	第 II 相
目的	主要目的： 生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児てんかん患者を対象として、10%レベチラセタム経口液剤 20mg/kg を単回経口投与した時のレベチラセタム及びその代謝物 L057 の薬物動態を検討する
治験デザイン	多施設共同、単回投与、非盲検
治験方法	抗てんかん薬（2 剤まで）で治療中の患者を対象として、評価期間の Visit 2（Day 1）に 10%レベチラセタム経口液剤 20mg/kg を単回経口投与した。併用抗てんかん薬は、治験開始時から治験薬投与後 24 時間の薬物動態の最終測定時点まで、用法・用量を変更しないこととした。 治験期間は、観察期間（1 週間）、評価期間（2 日間）及び後観察期間（2 週間）からなり、治験薬投与後 24 時間までのすべての薬物動態用の検体が採取され治験を完了した被験者は、長期継続投与試験（N157 試験）への移行を可能とした。N157 試験に移行する被験者は Day 2 に N157 試験を開始し、N157 試験に移行しない被験者は後観察期間へ移行することとした。
被験者数	計画例数：12 例、完了例数：13 例 薬物動態解析対象例数：12 例、安全性解析対象例数：13 例 【被験者数設定の根拠】 本治験は探索的試験であるため、統計学的な被験者数設定は行わなかった。治験実施計画書では被験者数を約 12 例と計画し、その内訳は生後 1 ヵ月～2 歳未満のグループ 8 例（このうち生後 6 ヵ月未満の被験者を 2 例以上）、2～4 歳未満のグループ 4 例とした。薬物動態評価を完了しなかった被験者に対しては同じ年齢グループの代替被験者を組み入れることとした。
対象	小児てんかん患者（生後 1 ヵ月～4 歳未満）
主要な選択/除外基準	主要な選択基準： 1) いずれかのてんかん類型に分類されるてんかん患者 2) 治験開始時に生後 1 ヵ月～4 歳未満の男性及び女性 3) 治験開始時に体重が 5kg 以上である患者 4) 1 剤又は 2 剤の他の抗てんかん薬の治療を受けており、治験開始前 7 日間は、抗てんかん薬を新規追加又は投与中止していない患者（軽微な用量調整は可とした）。迷走神経刺激療法を受けている場合、治験開始の 6 ヵ月以上前から迷走神経刺激装置が埋め込まれた状態であり、かつ治験開始の 2 ヵ月間以上前から設定が一定である患者。なお、迷走神経刺激装置の使用は、併用抗てんかん薬 1 剤として扱う。

項目		内容
		除外基準： 1) 治療可能なてんかんの病因を有する患者 2) 進行性大脳疾患又は他の進行性神経変性疾患（Rasmussen 症候群、Landau-Kleffner 症候群）に伴うてんかんを有する患者 3) 治験開始前 2 週間以内にてんかん重積状態の既往を有する患者 4) 偽発作の合併又は既往を有する患者 5) 薬剤の吸収、分布、代謝及び排泄に影響を及ぼす可能性のある疾患又は症状を有する患者 6) 治験開始時に felbamate を投与していた場合、felbamate の投与期間が 18 ヵ月未満である患者 7) 治験期間中に併用抗てんかん薬又はレベチラセタムの代謝に影響を及ぼす可能性のある薬剤を併用する患者 8) ピロリジン誘導体に対するアレルギーを有する患者又は多剤に対するアレルギーの既往を有する患者 9) 臨床的に重要な急性又は慢性の疾患を有する患者 10) 治験参加を妨げる可能性のある病状を有する患者（重篤な感染、計画的な待機手術等） 11) 末期疾患を有する患者 12) 臨床検査値が基準範囲から逸脱しており、治験責任・分担医師が臨床的に重要と判断した患者 13) 治験期間中に中枢神経系に影響を与える薬剤（併用抗てんかん薬を除く）を併用する患者。ただし、治験開始の 1 ヵ月以上前から用法・用量が一定の場合は治験参加を可とする 14) 治験開始前 1 年以内にてんかんの外科手術を受けた患者 15) 過去にレベチラセタムの治験に参加したことがある患者 16) 治験開始前 30 日以内に治験薬又は治験機器の治療を受けた患者。ただし、小児適応となっていない市販の成人用抗てんかん薬は治験薬には該当しない 17) ケトン食療法を受けた患者（現在実施中又は治験開始前 30 日以内）
治験薬、投与量及び投与方法		1) 治験薬 10%レベチラセタム経口液剤：バッチ番号[redacted]、[redacted] ［バッチ番号[redacted]（ガラス製ボトル容器）は有効期限が 2003 年 3 月であったため、有効期限の前にバッチ番号[redacted]（高密度ポリエチレン製ボトル容器）（有効期限 2004 年 12 月）と交換した。］ 2) 投与量・投与方法 レベチラセタム投与量は 20mg/kg とし、Visit 2（Day 1）の被験者の体重からレベチラセタムの投与量を算出した。被験者は Day 1 の朝に 10%レベチラセタム経口液剤（1mL あたりレベチラセタム 100mg 含有）を内服し、その後 100mL の水を飲んだ。治験薬投与の前後 1 時間は絶食とした。
投与期間		単回投与：1 日
評価項目	薬物動態	1) 血漿中レベチラセタム濃度 測定時点： 投与前、投与後 1、2、4、9、12、16、及び 24 時間 算出パラメータ： C_{max}、t_{max}、AUC、AUC(0-t)、λ_z、$t_{1/2}$、CL/F、体重で補正した CL/F、体表面積で補正した CL/F、V_z/F、体重で補正した V_z/F 2) 血漿中 L057 濃度 測定時点： 投与前、投与後 1、2、4、9、12、16、及び 24 時間 算出パラメータ： C_{max}、t_{max}、AUC、AUC(0-t)、λ_z、$t_{1/2}$
	安全性	有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、血漿中併用抗てんかん薬濃度、身体的所見、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）、体重、身長、頭囲、神経学的検査、12 誘導心電図（ECG）

項目	内容
統計解析方法	1)　解析対象集団 薬物動態解析対象は Per Protocol Set（PPS）、安全性解析対象は Intention-to-Treat（ITT）集団とした。 ITT 集団：治験開始後に治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者 PPS：ITT 集団のうち、薬物動態評価が完了し、主要薬物動態パラメータに影響する治験実施計画書からの重大な逸脱のない被験者 2)　薬物動態 薬物動態パラメータの算出 解析ソフトウェア Kinetica（Version 3.0、InnaPhase Corp.、米国）のノンコンパートメントモデルを用い、C_{max}、t_{max} は実測値、AUC(0-t)は台形法、AUC は台形法及び外挿法［$AUC(0\text{-}t) + C_{last}/\lambda_Z$］、$t_{1/2}$ は消失相の傾き（$0.693/\lambda_Z$）により算出した。λ_Z は、最終相の血漿中薬物濃度データを用い、最小二乗法による線形回帰分析により算出した。CL/F は Dose/AUC、V_Z/F は $CL/F/\lambda_Z$ により算出した。
治験責任医師	[redacted]　他 6 名
治験実施医療機関	Cincinnati Children’s Hospital Medical Center　他 6 医療機関（米国）
公表文献	なし
治験実施期間	20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月

1.1.2　被験者の内訳

被験者の内訳を表 1.1-2 に示した。

本治験では 15 例の被験者から同意を取得し、観察期間に 2 例が治験を中止した。中止理由は選択・除外基準の不適合が 1 例であり、もう 1 例は該当する年齢グループが定員に達していたためであった。

本治験に組み入れられ、レベチラセタムの投与を受けた 13 例を ITT 集団とし、安全性解析対象とした。ITT 集団のうち、1 例は胃食道逆流性疾患、胃瘻管挿入、腎結石症及び膀胱尿管逆流の既往により、薬剤の吸収、分布、代謝及び排出に影響を及ぼす可能性があり、治験実施計画書からの重大な逸脱として PPS から除外した。PPS 12 例を薬物動態解析対象とした。

ITT 集団の 13 例全例が評価期間を完了し、長期継続投与試験（N157 試験）へ移行した。

表 1.1-2　被験者の内訳

組入れ例	治験薬投与例	完了例	薬物動態解析対象	安全性解析対象
13	13	13	12	13

例数
N01052 試験総括報告書（5.3.3.2 1）Section 10.1

1.1.3　被験者背景

ITT 集団 13 例の被験者背景を表 1.1-3 に示した。

性別は男性 7 例（53.8%）及び女性 6 例（46.2%）であった。被験者の年齢は 2.3～46.2 ヵ月（平均値 19.9 ヵ月）であり、年齢グループ別では 1～6 ヵ月未満が 3 例（23.1%）、6 ヵ月～2 歳未満が 6 例（46.2%）、2～4 歳未満が 4 例（30.8%）であった。人種は白人が 6 例（46.2%）、アフリカ系アメリカ人が 3 例（23.1%）、ヒスパニックが 4 例（30.8%）であった。身長の平均値は 78.9cm、体重の平均値は 10.2kg、頭囲の平均値は 43.2cm、体格指数（BMI）の平均値は 16.1kg/m^2 であった。

ITT 集団と PPS の被験者背景に違いは認められなかった。

てんかんの発症年齢及び罹患期間の平均値は、それぞれ 3.8 ヵ月及び 16.1 ヵ月であった。

表 1.1-3　被験者背景：ITT 集団

項目		レベチラセタム (N=13)
年齢 (ヵ月)	平均値 ± SD 最小値 – 最大値	19.9 ± 14.16 2.3 – 46.2
年齢分類 例数 (%)	1～6 ヵ月未満 6 ヵ月～2 歳未満 2～4 歳未満	3 (23.1) 6 (46.2) 4 (30.8)
性別 例数 (%)	男性 女性	7 (53.8) 6 (46.2)
人種 例数 (%)	白人 アフリカ系アメリカ人 ヒスパニック	6 (46.2) 3 (23.1) 4 (30.8)
身長 (cm)	平均値 ± SD	78.9 ± 12.57
体重 (kg)	平均値 ± SD	10.2 ± 3.40
頭囲 (cm)	平均値 ± SD	43.2 ± 4.16
BMI (kg/m^2)	平均値 ± SD	16.1 ± 1.76

項目		レベチラセタム (N=13)
体表面積 (m^2)	平均値 ± SD	0.5 ± 0.11
てんかんの発症年齢 (ヵ月)	平均値 ± SD 中央値 最小値 – 最大値	3.8 ± 5.16 1.5 0 – 17.7
てんかんの罹患期間 (ヵ月)	平均値 ± SD 中央値 最小値 – 最大値	16.1 ± 13.87 12.3 2.3 – 46.1

N01052 試験総括報告書（5.3 3.2.1）Table 11.1、Table 11.3

ITT 集団の併用抗てんかん薬を表 1.1-4 に示した。

最も多く併用されていた抗てんかん薬は、クロナゼパム（5 例 38.5%）であった。

表 1.1-4　併用抗てんかん薬：ITT 集団

併用抗てんかん薬	レベチラセタム (N=13)
副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 　コルチコトロピン	1 (7.7) 1 (7.7)
バルビツレート及びバルビツレート誘導体 　フェノバルビタール	4 (30.8) 4 (30.8)
ベンゾジアゼピン誘導体 　クロナゼパム 　ジアゼパム 　ロラゼパム	7 (53.8) 5 (38.5) 1 (7.7) 1 (7.7)
カルボキサミド誘導体 　オクスカルバゼピン	1 (7.7) 1 (7.7)
脂肪酸誘導体 　バルプロ酸ナトリウム 　ビガバトリン	4 (30.8) 3 (23.1) 1 (7.7)
ヒダントイン誘導体 　ホスフェニトインナトリウム水和物 　フェニトインナトリウム	1 (7.7) 1 (7.7) 1 (7.7)
その他の抗てんかん薬 　ガバペンチン 　ラモトリギン 　トピラマート 　ゾニサミド	6 (46.2) 2 (15.4) 2 (15.4) 3 (23.1) 1 (7.7)

例数 (%)
N01052 試験総括報告書（5.3 3.2.1）Table 14.1.3:1

1.1.4　薬物動態

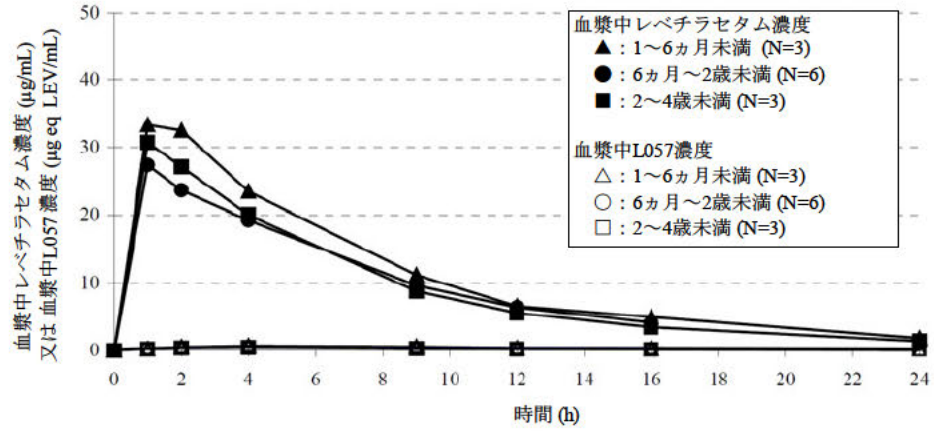
1 ヵ月～4 歳未満の男女の小児患者に 10%レベチラセタム経口液剤 20mg/kg を単回経口投与した時のレベチラセタム及びその代謝物 L057 の血漿中濃度推移（平均値、全体及び男女別）を図 1.1-1 に、薬物動態パラメータを表 1.1-5（男女別）及び表 1.1-6（年齢グループ別）に示した。

全体でレベチラセタムの C_{max} の平均値は 31.3μg/mL、t_{max} の中央値は 1.0 時間、$t_{1/2}$ の平均値は 5.3 時間であった。薬物動態パラメータに性差は認められなかった。

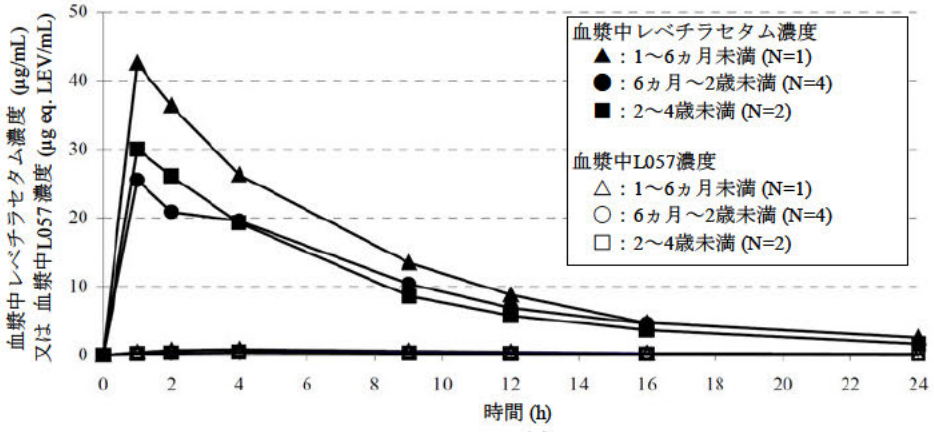
全体で L057 の C_{max} の平均値は 0.5μg eq. LEV/mL、t_{max} の中央値は 4.0 時間、$t_{1/2}$ の平均値は 6.9 時間であった。レベチラセタムと同様に性差は認められなかった。

図 1.1-1　10%レベチラセタム経口液剤 20mg/kg を単回経口投与した時のレベチラセタム及び L057 の血漿中濃度推移（平均値、全体及び男女別）：PPS

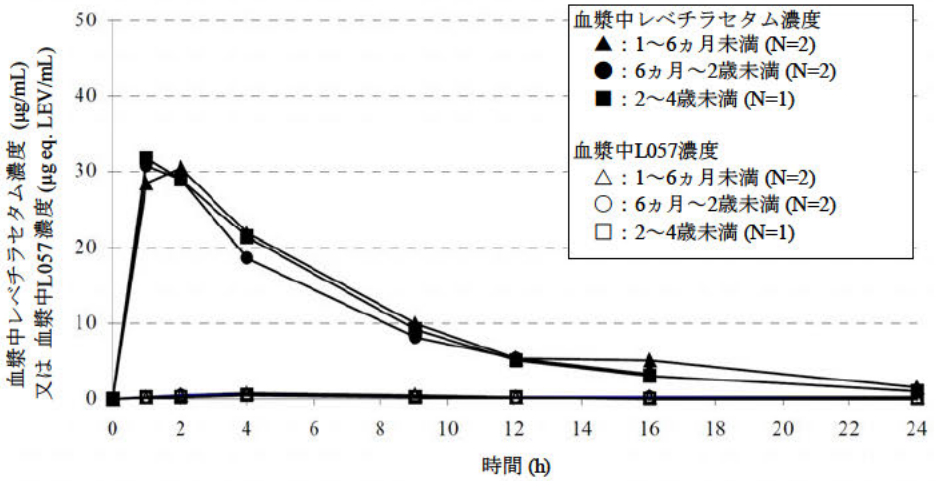
全体（N=12）



男性（N=7）



女性（N=5）



μg eq. LEV/mL：レベチラセタム当量に換算した血漿中 L057 濃度
N01052 試験総括報告書（5.3.3.2.1）Figure 11:1、Figure 11:2、Figure 11:3

表 1.1-5　10%レベチラセタム経口液剤 20mg/kg を単回経口投与した時のレベチラセタム及び L057 の薬物動態パラメータ（男女別）：PPS

パラメータ		男性 (N=7)	女性 (N=5)	全体 (N=12)
レベチラセタム				
C_{max}	(μg/mL)	30.5 ± 8.0	32.5 ± 4.9	31.3 ± 6.7
t_{max}	(h)	1.1 (1.0 – 4.0)	1.0 (1.0 – 2.1)	1.0 (1.0 – 4.0)
AUC	(μg·h/mL)	253 ± 92	240 ± 49	248 ± 75
$t_{1/2}$	(h)	5.5 ± 1.6	5.0 ± 1.0	5.3 ± 1.3
CL/F	(mL/分)	13.8 ± 5.5	15.4 ± 8.3	14.5 ± 6.5
	(mL/分/kg)	1.47 ± 0.52	1.44 ± 0.30	1.46 ± 0.42
	(mL/分/1.73m^2)	52.5 ± 18.01	53.7 ± 15.56	53.0 ± 16.29
V_z/F	(L/kg)	0.64 ± 0.10	0.61 ± 0.06	0.63 ± 0.08
L057				
C_{max}	(μg eq. LEV/mL) [a]	0.48 ± 0.23	0.53 ± 0.14	0.50 ± 0.19
t_{max}	(h)	4.0 (1.1 – 9.0)	4.0 (2.0 – 4.0)	4.0 (1.1 – 9.0)
AUC	(μg eq. LEV·h/mL) [b]	7.2 ± 5.4	7.9 ± 3.3	7.5 ± 4.5
$t_{1/2}$	(h)	6.6 ± 1.6	7.3 ± 2.3	6.9 ± 1.9

平均値 ± SD、t_{max}では中央値（最小値 – 最大値）
a μg eq. LEV/mL：レベチラセタム当量に換算した血漿 L057 中濃度
b μg eq. LEV·h/mL：レベチラセタム当量に換算した血漿中 L057 の AUC
N01052 試験総括報告書（5.3 3.2.1）Table 11:4

年齢グループ別のレベチラセタムの $t_{1/2}$ の平均値はいずれのグループでも約 5 時間であった。体重当たりのみかけの全身クリアランス（CL/F）の平均値 ± 標準偏差（SD）は、1～6 ヵ月未満で 1.23 ± 0.29mL/分/kg、6 ヵ月～2 歳未満で 1.57 ± 0.52mL/分/kg、2～4 歳未満で 1.46 ± 0.31mL/分/kg であった。これらの値は成人と比較してそれぞれ 28%、64%、52%高かった。

体表面積当たりの CL/F は 6 ヵ月～2 歳未満で 57.0mL/分/1.73m^2、2～4 歳未満で 58.5mL/分/1.73m^2 であり、成人の値と近かった。1～6 ヵ月未満では CL/F は他の年齢グループと比較して 30%低く、これは、出生時の糸球体ろ過率が、小児及び健康若年成人の値の 30%～40%であることと一致していた。

表 1.1-6　10%レベチラセタム経口液剤 20mg/kg を単回経口投与した時のレベチラセタム及び L057 の薬物動態パラメータ（年齢グループ別）：PPS

パラメータ		1～6 ヵ月未満 (N=3)	6 ヵ月～2 歳未満 (N=6)	2～4 歳未満 (N=3)
レベチラセタム				
C_{max}	(μg/mL)	37.1 ± 7.5	28.8 ± 6.4	30.6 ± 4.1
t_{max}	(h)	1.0 (1.0 – 2.1)	1.0 (1.0 – 4.0)	1.0 (1.0 – 1.2)
AUC	(μg·h/mL)	283 ± 61	237 ± 94	234 ± 48
$t_{1/2}$	(h)	5.4 ± 0.5	5.3 ± 1.7	5.2 ± 1.6
CL/F	(mL/分)	7.5 ± 1.7	14.8 ± 5.6	20.7 ± 4.3
	(mL/分/kg)	1.23 ± 0.29	1.57 ± 0.52	1.46 ± 0.31
	(mL/分/1.73m^2)	39.6 ± 8.3	57.0 ± 19.5	58.5 ± 8.9
V_z/F	(L/kg)	0.57 ± 0.08	0.65 ± 0.09	0.63 ± 0.08
L057				
C_{max}	(μg eq. LEV/mL) [a]	0.70 ± 0.14	0.45 ± 0.20	0.41 ± 0.05
t_{max}	(h)	4.0 (4.0 – 4.0)	3.0 (1.1 – 9.0)	4.0 (4.0 – 4.2)
AUC	(μg eq. LEV·h/mL) [b]	10.7 ± 2.6	6.9 ± 5.5	5.3 ± 1.7
$t_{1/2}$	(h)	8.2 ± 0.7	6.7 ± 2.4	6.1 ± 1.2

平均値 ± SD、t_{max}では中央値（最小値 – 最大値）
a μg eq. LEV/mL：レベチラセタム当量に換算した血漿中 L057 濃度
b μg eq. LEV·h/mL：レベチラセタム当量に換算した血漿中 L057 の AUC
N01052 試験総括報告書（5.3 3.2.1）Table 11:5

1.1.5　安全性

1）曝露状況

本治験では、組み入れた 13 例全例がレベチラセタムの投与を受け、その用量範囲は 19.51～20.34mg/kg であった。

2）有害事象

有害事象名は症例報告書の記載内容を ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 6.0 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）に読み替えた上で集計した。

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

i) 有害事象発現例数の概要

治験薬投与後に認められた有害事象発現例数の概要を表 1.1-7 に示した。

有害事象は 13 例中 3 例（23.1%）に認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。本治験では、死亡及び重篤な有害事象、並びに治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。なお、重症度が高度と判断された有害事象はなかった。

表 1.1-7　有害事象発現例数の概要

	レベチラセタム
例数	13
有害事象	3 (23.1)
因果関係が否定できない有害事象	0
死亡	0
重篤な有害事象	0
因果関係が否定できない重篤な有害事象	0
治験中止に至った有害事象	0

例数 (%)
N01052 試験総括報告書（5.3 3.2.1）Section 12.2 1、Section 12.3.1、Table 14.3.1:2

ii) すべての有害事象

治験薬投与後に認められたすべての有害事象を表 1.1-8 に示した。

治験薬投与後に認められた有害事象は下痢 NOS、嘔吐 NOS、嗜眠及び湿疹（各 1 例 7.7%）であった。

表 1.1-8　すべての有害事象

器官別大分類 　基本語	レベチラセタム (N=13)
すべての有害事象発現例数	3 (23.1)
胃腸障害	1 (7.7)
下痢 NOS	1 (7.7)
嘔吐 NOS	1 (7.7)
全身障害および投与局所様態	1 (7.7)
嗜眠	1 (7.7)
皮膚および皮下組織障害	1 (7.7)
湿疹	1 (7.7)

例数 (%)
NOS：Not otherwise specified（他に特定されない）
事象名：MedDRA Ver. 6.0
N01052 試験総括報告書（5.3 3.2.1）Table 14.3.1:2、Table 14.3.1:3

iii) 因果関係が否定できない有害事象

本治験では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

iv) 重症度別有害事象

治験薬投与後に認められた有害事象を重症度別に表 1.1-9 に示した。

重症度が高度と判断された有害事象はなく、軽度と判断された有害事象は下痢 NOS、嘔吐 NOS 及び湿疹であり、中等度と判断された有害事象は嗜眠であった。

表 1.1-9　重症度別有害事象

器官別大分類 基本語	軽度	中等度	高度	合計
胃腸障害	2	0	0	2
下痢 NOS	1	0	0	1
嘔吐 NOS	1	0	0	1
全身障害および投与局所様態	0	1	0	1
嗜眠	0	1	0	1
皮膚および皮下組織障害	1	0	0	1
湿疹	1	0	0	1

件数
NOS：Not otherwise specified（他に特定されない）
事象名：MedDRA Ver. 6.0
N01052 試験総括報告書（5.3 3.2.1）Table 14.3.1:6

v) 死亡及びその他の重篤な有害事象

本治験では、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

vi) 治験中止に至った有害事象

本治験では、治験中止に至った有害事象は認められなかった。

3）臨床検査値及びその他の安全性評価項目

臨床検査及びその他の安全性評価項目の評価は、治験開始時及び治験薬投与前に実施し、長期継続投与試験（N157 試験）に移行しない被験者では、更に治験薬投与後に実施することとした。本治験では、組入れられた 13 例全例が N157 試験に移行したため、治験薬投与後の安全性評価は実施されなかった。

治験開始時に実施された臨床検査で、1 例（被験者番号[redacted]）の被験者にγ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GTP）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の異常値が認められ臨床的に重要と判断されたが、これらの値は本被験者では継続的にみられる値であった。

1.1.6　結論

生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児てんかん患者 13 例を対象として、10%レベチラセタム経口液剤 20mg/kg を単回経口投与した時の薬物動態及び安全性を検討した。

その結果、レベチラセタムは単回経口投与後に速やかに吸収され、投与後約 1 時間に C_{max} に到達した。本治験の小児患者でのレベチラセタムの $t_{1/2}$ は 5.3 時間であり、成人の 7.2 時間と比較して短く、また、体重当たりの CL/F は 1.46mL/分/kg であり、成人の 0.96mL/分/kg と比較して値が大きか

った。本治験の結果は、5～12 歳の部分発作を有する小児てんかん患者での結果（N151 試験）と一致していた。薬物動態パラメータに性差は認められなかったが、年齢グループ別の比較では、1～6ヵ月未満の患者と他の年齢グループで差のあるパラメータが認められた。

レベチラセタムの投与量 1mg/kg 当たりの C_{max} 及び AUC で評価した結果、L057 の曝露は本治験の小児患者では成人よりも低かった。L057 の $t_{1/2}$ の平均値は 6～8 時間であった。

10%レベチラセタム経口液剤 20mg/kg の忍容性は良好であり、安全性の結果は今までに認められたレベチラセタムの安全性プロファイルと一致していた。

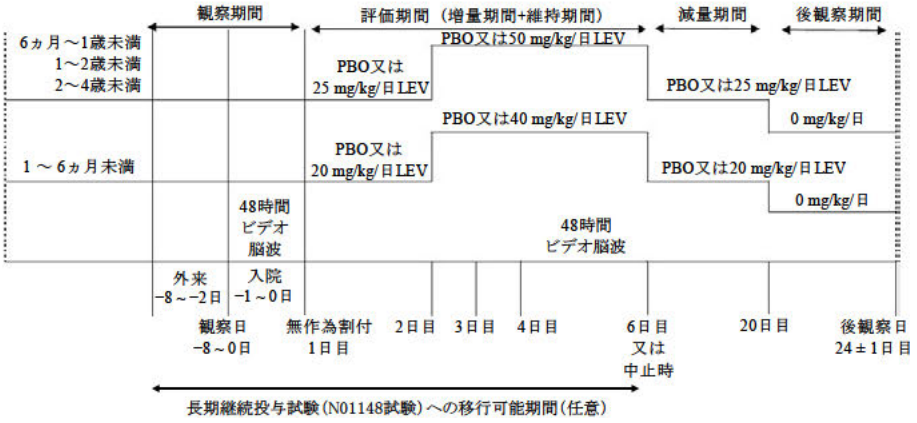
2. 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

2.1 N01009 試験［海外プラセボ対照並行群間二重盲検比較試験：併用療法、レベチラセタム 20～50mg/kg/日の検討］（5.3.5.1.1：評価資料）

2.1.1 試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.1-1 に示した。

表 2.1-1 試験方法の概略：N01009 試験

項目	内容
標題	部分発作を有する 1 ヵ月～4 歳未満の難治性小児てんかん患者を対象としたレベチラセタム経口液剤 20～50mg/kg/日の検証試験 ― プラセボ対照二重盲検比較試験 ―
開発の相	第 III 相
目的	部分発作を有する 1 ヵ月～4 歳未満の難治性小児てんかん患者を対象にレベチラセタムの併用投与の有効性及び安全性を評価する
治験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較試験
治験方法	1 剤又は 2 剤の抗てんかん薬で治療中の患者に対して、評価期間（増量期間 + 維持期間）及び減量期間に二重盲検下でレベチラセタム 20～50 mg/kg/日又はプラセボを下図の試験スケジュールに従って、1 日 2 回（朝・夕）併用投与した。被験者は治験薬投与開始 1 日前～治験薬投与開始 6 日目まで入院した。被験者を 4 つの年齢グループ（1～6 ヵ月未満、6 ヵ月～1 歳未満、1～2 歳未満、2～4 歳未満）に層別化して、レベチラセタム群とプラセボ群に無作為に割り付けた。割付比率は 1：1 とした。 本治験に無作為割付けされた被験者は、評価期間完了時に長期継続投与試験（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、減量期間及び後観察期間に移行した。また、観察期間に中止した被験者も、N01148 試験に移行できることとした。  PBO：プラセボ、LEV：レベチラセタム
被験者数	計画例数： 無作為割付例数 110 例（各投与群 55 例） 実施例数： 登録例数 175 例、無作為割付例数 116 例（プラセボ群 56 例、レベチラセタム群 60 例） 【被験者数設定の根拠】 目標被験者数は主要評価項目（部分発作の 50%レスポンダーレート）をもとに算出した。レベチラセタム群の 50%レスポンダーレートは 40%、プラセボ群は 13.5%と推定し、群間差 26.5%を検出するために被験者数を設定した。 レベチラセタム群の 50%レスポンダーレートは、N151 試験（小児てんかん患者を対象とした非盲検試験）の結果をもとに推定した。N151 試験の 50%レスポンダーレートは 53%であり、本治験ではより保守的に 40%と推定した。プラセボ群の 50%レスポンダーレートは、成人を対象としたプログラムの結果をもとに推定した。成人を対象としたプログラム

項目	内容
	では 50%レスポンダーレートは 12%であり、本治験の評価期間は短いため、ばらつきが大きくなると予想し、13.5%と推定した。 50%レスポンダーレートの群間差 26.5%を、両側有意水準 5%の Fisher の正確検定により検出力 80%で検出できる被験者数は各投与群約 49 例と算出した。また、観察期間のビデオ脳波検査について中央評価者と各治験実施医療機関のてんかん専門医との読影結果が異なる場合及び 5%と予想した脱落率から、目標被験者数を各投与群 55 例とした。
対象	部分発作を有する 1 ヵ月～4 歳未満の難治性小児てんかん患者
主要な選択/除外基準	主要な選択基準： 1) 部分発作を有する難治性てんかんと診断された患者（二次性全般化発作の有無は問わない） 2) 性別は不問。年齢は 1 ヵ月～4 歳未満。1 歳未満の早期産児は、妊娠期間により年齢を補正し、最適な推定値をもとに年齢グループに層別化した。妊娠期間による補正は UCB 社が行った。1 歳以上の早期産児は実際の出生日をもとに適切な年齢グループに層別化した 3) 有効性及び/又は安全性の観点から過去又は現在使用中の抗てんかん薬では十分な効果が得られないと、治験責任・分担医師が判断した患者 4) レベチラセタムによる併用療法が有用と判断された患者 5) 観察期間及び評価期間中、1 剤又は 2 剤の併用抗てんかん薬の用法・用量が一定の患者。治験開始前 2 週間は抗てんかん薬の新規追加又は投与中止を不可とする。抗てんかん薬の軽微な用量調整は、治験開始前のみ可とする 6) 体重が 4.0kg 以上の患者 7) 迷走神経刺激療法を受けている場合、治験開始の 6 ヵ月以上前から迷走神経刺激装置が埋め込まれた状態であり、かつ治験開始の 2 ヵ月以上前から設定が一定である患者。なお、迷走神経刺激装置の使用は、併用抗てんかん薬 1 剤として扱う 8) 治験開始前 2 週間に 7 日間ごと 2 回以上の部分発作を有する患者（二次性全般化発作の有無は問わない） 9) 年齢が 1～6 ヵ月未満の場合、観察期間の 48 時間ビデオ脳波検査の実施中に 2 回以上の部分発作が認められた患者（二次性全般化発作の有無は問わない）。これらの発作に対応する臨床症状は伴わなくてもよい 10) 年齢が 6 ヵ月～1 歳未満、1～2 歳未満及び 2～4 歳未満の場合、観察期間の 48 時間ビデオ脳波検査の実施中に 2 回以上の部分発作が認められた患者（二次性全般化発作の有無は問わない）。これらの発作に対応する臨床症状を伴っていることが、ビデオ又は報告書から確認できること 11) 治験開始前にてんかん外科手術を実施した場合、手術が治験開始の 4 週間以上前であり、かつ結果が無効であったことが記録により確認された患者 12) ベンゾジアゼピン系薬剤の頓用は、治験開始前 2 週間及び治験期間中は、週 1 回以下の頻度での使用を可とする。なお、ベンゾジアゼピン系薬剤を週 1 回を超える頻度で投与する場合は、併用抗てんかん薬 1 剤として扱う
	除外基準： 1) 中枢神経系に影響を与える薬剤（併用抗てんかん薬を除く）を併用する患者。ただし、治験開始の 1 ヵ月以上前から用法・用量が一定の場合は併用を可とする 2) 治験期間中、併用抗てんかん薬又はレベチラセタムの吸収、分布、代謝又は排泄に影響を及ぼす可能性のある薬剤の投与を受けている患者 3) 治験開始前 30 日以内に治験薬を投与又は医療機器の治験に参加した患者 4) 過去にレベチラセタムの投与を受けたことがある患者 5) felbamate 投与により臨床的に重要な白血球数、赤血球数、血小板数及び/又は肝機能の異常がみられ、かつ治験開始前 1 年以内に felbamate の投与を開始した患者 6) 治療可能な発作病因（熱性けいれん等）を有する患者 7) 治験開始前 1 ヵ月以内に入院を要したてんかん重積状態の既往を有する患者。ただし、生後 10 日間に発現したてんかん重積状態は除く 8) Lennox-Gastaut 症候群と診断されている患者 9) 治験開始前 30 日以内にケトン食療法を受けた患者 10) 進行性大脳疾患又は他の進行性神経変性疾患（Rasmussen 症候群、Landau-Kleffner 症候群等）に伴うてんかんを有する患者 11) 腎機能検査又は治験実施計画書で計画された他の臨床検査値が基準範囲から逸脱しており、治験責任・分担医師が臨床的に重要と判断した患者 12) 臨床的に重要な急性又は慢性疾患を有する患者 13) ピロリドン誘導体に対するアレルギーを有する患者又は多剤アレルギーの既往を有

項目		内容
		する患者 14) 末期疾患を有する患者 15) 薬剤の吸収、分布、代謝又は排泄に影響を及ぼす可能性のある疾患又は症状を有する患者 16) 偽発作の既往又は合併を有する患者 17) 治験参加を妨げる可能性のある病状を有する患者（重篤な感染、計画的な待機手術、高度な頭皮湿疹等）
治験薬、投与量及び投与方法		1) 治験薬： 10%レベチラセタム経口液剤：バッチ番号[redacted] プラセボ経口液剤：バッチ番号[redacted] 2) 投与量・投与方法： 二重盲検下でレベチラセタム経口液剤又はプラセボ経口液剤を 1 日 2 回（朝夕約 12 時間間隔）経口投与した。 ・観察期間（約 9 日間） 治験薬は投与せず、併用抗てんかん薬を投与した。 ・評価期間：増量期間（1 日間）＋維持期間（4.5 日間） 1～6 ヵ月未満の被験者では、投与 1 日目に治験薬 20mg/kg/日を投与した。その後、投与 2～6 日目の朝まで 40mg/kg/日を投与した。 6 ヵ月～4 歳未満の被験者では、投与 1 日目に治験薬 25mg/kg/日を投与した。その後、投与 2～6 日目の朝まで 50mg/kg/日を投与した。 ・減量期間（14 日間） 長期継続投与試験（N01148 試験）に移行しない被験者は、減量期間に移行した。ただし、最高投与量に増量する前に中止した被験者は減量期間への移行は不要とした。 1～6 ヵ月未満の被験者では、投与 6 日目の夕～20 日目の朝まで治験薬 20mg/kg/日を投与した。 6 ヵ月～4 歳未満の被験者では、投与 6 日目の夕～20 日目の朝まで治験薬 25mg/kg/日を投与した。 ・後観察期間 長期継続投与試験（N01148 試験）に移行しない被験者は、投与 24 日目（±1 日）に最終来院した。
投与期間		治験期間（最長 34 日間）は以下のように区分した。 ・観察期間（約 9 日間） ・増量期間（1 日間） ・維持期間（4.5 日間） ・減量期間（14 日間） ・後観察期間 増量期間及び維持期間を合計した期間を評価期間とした。
評価項目	有効性	1) 主要評価項目 部分発作に対する 50%レスポンダーレート（評価期間の 48 時間ビデオ脳波検査で記録された 1 日平均発作回数が、観察期間に比べて 50%以上減少した被験者の割合） 2) 副次評価項目 48 時間ビデオ脳波検査で記録された 1 日平均発作回数について以下の項目を、modified Intention-to-Treat（mITT）集団及び Per protocol set（PPS）を用いて解析した。 a) 年齢グループ別の 50%レスポンダーレート b) 観察期間の 1 日平均部分発作回数について調整した 50%レスポンダーレート（探索的な事後解析） c) すべての発作に対する 50%レスポンダーレート d) 評価期間における観察期間からの 1 日平均発作回数減少率（部分発作） e) 評価期間における観察期間からの 1 日平均発作回数減少率（すべての発作） f) 評価期間における観察期間からの 1 日平均発作回数減少数（部分発作） g) 評価期間における観察期間からの 1 日平均発作回数減少数（すべての発作） h) 年齢が 1～6 ヵ月未満の被験者を対象とした評価期間における観察期間からの 1 日平均発作回数減少率（電気臨床的な部分発作） 以下の項目を、ITT 集団を用いて解析した a) 中止率 b) 効果不十分又は効果の消失による中止率

項目		内容
		c)　治験中止までの期間
	安全性	1)　有害事象 2)　臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査） 3)　バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数、体温）、体重 4)　身体的所見、神経学的検査 5)　血漿中レベチラセタム濃度
統計解析方法		(1) 解析対象集団 解析対象集団を以下のように規定した。 ITT 集団：無作為割付後に治験薬を 1 回以上投与した被験者集団 mITT 集団：ITT 集団のうち、観察期間のビデオ脳波検査の評価可能時間が 24 時間以上、かつ以下のいずれかの基準を満たす被験者集団 ・評価期間のビデオ脳波検査の評価可能時間が 24 時間以上の被験者 ・評価期間のビデオ脳波検査の評価可能時間が 24 時間未満（評価可能時間なしも含む）、かつ効果不十分又は効果の消失に関連した理由で治験を中止した被験者。主要評価項目では、これら被験者は非レスポンダーとみなした PPS : mITT 集団のうち、主要評価項目の評価に影響する重大な治験実施計画書からの逸脱がない被験者集団 (2) 統計解析方法 被験者背景及び安全性評価項目では統計学的な仮説検定は行わなかった。特に記載のない限り、すべての仮説検定の有意水準は両側 5%とした。交互作用検定は有意水準 10%で行った。特に記載のない限り、信頼区間は、両側 95%信頼区間で算出した。 有効性の主要な解析対象集団は mITT 集団とした。 50%レスポンダーレート及び中止率の群間比較には、Fisher の正確検定を用いた。50%レスポンダーレートを年齢グループで層別化した群間比較には、Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いた。1 日平均発作回数の減少数及び減少率の群間比較には Mann-Whitney 検定を用い、群間差の中央値の 95%信頼区間は Hodges-Lehmann 方法で算出した。治験中止までの期間の群間比較には log-rank 検定を用い、中央値及び 95%信頼区間は Kaplan-Meier 生存曲線から推定した。 無作為化割付けでは 4 つの年齢グループ（1～6 ヵ月未満、6～12 ヵ月未満、12～24 ヵ月未満、24～48 ヵ月未満）に層別化した。1～6 ヵ月未満の被験者数が少ないことが予想されたため、年齢グループ別の 50%レスポンダーの解析では、1～6 ヵ月未満と 6～12 ヵ月未満の被験者を 1 つの年齢グループとして、3 つの年齢グループ（1～12 ヵ月未満、12～24 ヵ月未満、24～48 ヵ月未満）を用いた。 安全性の解析対象集団は ITT 集団とした。
治験責任医師		81 名（14 ヵ国）
治験実施医療機関		81 医療機関（14 ヵ国：米国、欧州 10 ヵ国、ブラジル、カナダ、メキシコ）
公表文献		Piña-Garza JE, Schiemann-Delgado J, Yang H, Duncan B, Hadac J, Hunter SJ　Adjunctive levetiracetam in patients aged 1 month to <4 years with partial-onset seizures: subpopulation analysis of a prospective, open-label extension study of up to 48 weeks. Clin Ther. 2010 Oct;32(11):1935-50.
治験実施期間		20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月

2.1.2　被験者の内訳

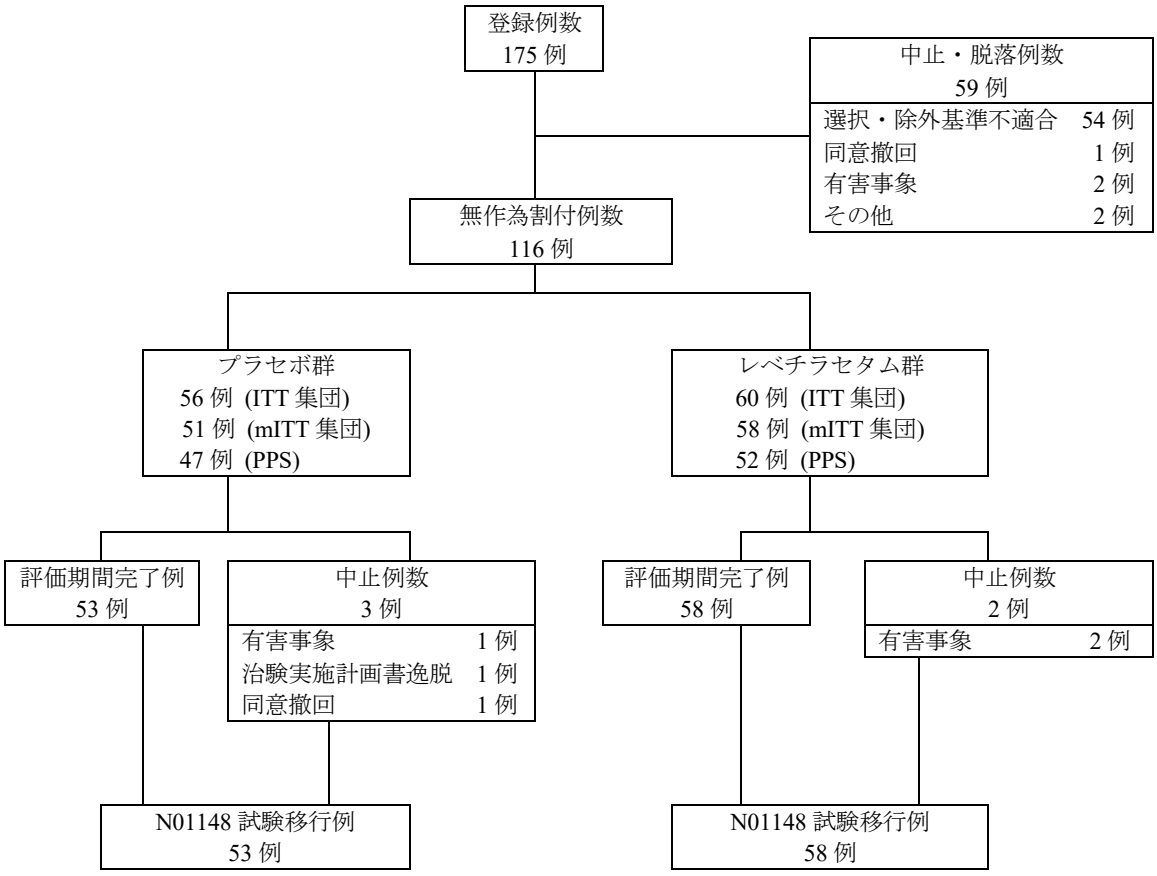
被験者の内訳を図 2.1-1 に、解析対象集団（ITT 集団、mITT 集団及び PPS）の内訳を表 2.1-2 に、中止理由の内訳を表 2.1-3 に示した。

本治験では 175 例が登録され、観察期間に 59 例が中止した。主な中止理由は選択・除外基準不適合の 54 例であり、その中で最も多かったのは観察期間の 48 時間ビデオ脳波検査に関する基準の不適合であった。

無作為割付けされた 116 例のうち、ITT 集団は 116 例全例、mITT 集団は 109 例、PPS は 99 例であった。

ITT 集団の 116 例中 111 例が評価期間を完了した。中止例は 5 例であり、主な中止理由は有害事象であった。プラセボ群の 1 例が、重篤な有害事象により治験を中止した。本事象は無作為割付前に発現したが、治験薬を 1 日間投与した後に治験を中止したため、治験薬の投与中止に至った有害事象として扱った。長期継続投与試験（N01148 試験）に移行した被験者は 111 例であった。

図 2.1-1　被験者の内訳



N01009 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Figure 10:1 一部改変

表 2.1-2　解析対象集団の内訳

	プラセボ群	レベチラセタム群	全体
割付例数	56	60	116
ITT 集団例数	56	60	116
mITT 集団例数	51 (91.1)	58 (96.7)	109 (94.0)
mITT 集団除外例数	5	2	7
PPS 例数	47 (83.9)	52 (86.7)	99 (85.3)
PPS 除外例数	9 (16.1)	8 (13.3)	17 (14.7)
除外理由 [a]			
治験開始前 2 週間及び治験期間中に抗てんかん薬を 3 剤以上投与	1 (1.8)	1 (1.7)	2 (1.7)
評価期間の 48 時間ビデオ脳波検査データ紛失のため、中央評価者による評価が未実施	1 (1.8)	0	1 (0.9)
選択基準 5 (1 剤又は 2 剤の他の抗てんかん薬の用法・用量が一定) に不適合 (UCB 社による許可なし)	1 (1.8)	0	1 (0.9)
選択基準 5 (1 剤又は 2 剤の他の抗てんかん薬の用法・用量が一定) に不適合 (UCB 社による許可あり)	1 (1.8)	0	1 (0.9)
観察期間の 48 時間ビデオ脳波検査データ誤削除のため、中央評価者による評価が未実施	1 (1.8)	0	1 (0.9)
無作為割付前 2 週間以内に併用抗てんかん薬を追加又は中止	2 (3.6)	4 (6.7)	6 (5.2)
評価期間の 48 時間ビデオ脳波検査で中央評価者による評価可能時間が合計 24 時間未満	1 (1.8)	0	1 (0.9)
観察期間の 48 時間ビデオ脳波検査で中央評価者による評価可能時間が合計 24 時間未満	1 (1.8)	1 (1.7)	2 (1.7)
観察期間の 48 時間ビデオ脳波検査で中央評価者による評価での部分発作回数の合計が「000」	1 (1.8)	4 (6.7)	5 (4.3)

例数 (%)
括弧内の%は各投与群の ITT 集団例数を分母とした割合
a 複数の除外理由に該当する重複例を含む
N01009 試験総括報告書（5.3.5.1 1）Table 10:1、Table 14.1.1:1、Table 14.1.1:3

表 2.1-3　中止理由の内訳：ITT 集団

	プラセボ群 (N=56)	レベチラセタム群 (N=60)	全体 (N=116)
完了例数	53 (94.6)	58 (96.7)	111 (95.7)
中止例数	3 (5.4)	2 (3.3)	5 (4.3)
中止理由			
有害事象	1 (1.8)	2 (3.3)	3 (2.6)
治験実施計画書逸脱	1 (1.8)	0	1 (0.9)
同意撤回 [a]	1 (1.8)	0	1 (0.9)

例数 (%)
a 個人的な理由（有害事象又は効果不十分以外の理由）による同意撤回
N01009 試験総括報告書（5.3.5.1 1）Table 14.1.1:1

2.1.3　被験者背景

ITT 集団の被験者背景を表 2.1-4 に示した。

全体の年齢の平均値 ± SD は 23.43 ± 12.73 ヵ月、性別は男性 57 例及び女性 59 例とほぼ同数であった。人種はほとんどが白人であった。全体の体重の平均値 ± SD は 11.45 ± 3.83kg、身長は 83.41 ± 12.95cm、BMI は 15.91 ± 2.40kg/m^2 であった。人種を除き、被験者背景で群間差は認められなかった。人種では、白人の割合がレベチラセタム群では 90.0%であったのに対し、プラセボ群では 69.6%であった。

表 2.1-4　被験者背景：ITT 集団

		プラセボ群 (N=56)	レベチラセタム群 (N=60)	全体 (N=116)
年齢 a) (ヵ月)	平均値 ± SD	23.46 ± 12.06	23.40 ± 13.43	23.43 ± 12.73
	中央値	22.50	21.00	22.00
	Q1 – Q3	13.00 – 33.50	12.50 – 33.50	13.00 – 33.50
	最小値 – 最大値	2.0 – 46.0	1.0 – 47.0	1.0 – 47.0
年齢分類 a 例数 (%)	6 ヵ月未満	4 (7.1)	4 (6.7)	8 (6.9)
	6～12 ヵ月未満	7 (12.5)	8 (13.3)	15 (12.9)
	12～24 ヵ月未満	18 (32.1)	20 (33.3)	38 (32.8)
	24～48 ヵ月未満	27 (48.2)	28 (46.7)	55 (47.4)
性別 例数 (%)	男性	27 (48.2)	30 (50.0)	57 (49.1)
	女性	29 (51.8)	30 (50.0)	59 (50.9)
人種 例数 (%)	白人	39 (69.6)	54 (90.0)	93 (80.2)
	アメリカ先住民/アラスカ先住民	2 (3.6)	4 (6.7)	6 (5.2)
	その他/混血	8 (14.3)	2 (3.3)	10 (8.6)
	黒人	6 (10.7)	0	6 (5.2)
	アジア人	1 (1.8)	0	1 (0.9)
体重 (kg)	平均値 ± SD	11.74 ± 4.05	11.17 ± 3.63	11.45 ± 3.83
	中央値	10.55	11.20	10.90
	Q1 – Q3	8.95 – 14.70	8.30 – 13.55	8.60 – 14.50
	最小値 – 最大値	4.7 – 24.0	5.0 – 20.0	4.7 – 24.0
身長 (cm)	平均値 ± SD	82.73 ± 12.90	84.02 ± 13.07	83.41 ± 12.95
	中央値	82.25	84.00	83.00
	Q1 – Q3	74.90 – 92.00	74.00 – 94.25	74.00 – 93.50
	最小値 – 最大値	48.0 – 108.0	54.0 – 110.0	48.0 – 110.0
BMI (kg/m^2) b	例数	53	60	113
	平均値 ± SD	16.37 ± 2.63	15.51 ± 2.12	15.91 ± 2.40
	中央値	15.84	15.16	15.52
	Q1 – Q3	14.44 – 17.54	14.07 – 17.14	14.18 – 17.27
	最小値 – 最大値	12.8 – 25.0	11.6 – 19.8	11.6 – 25.0

a 12 ヵ月未満の早期産児は年齢を補正した
b 1 例の BMI が 104 kg/m^2 であったため、このはずれ値を除いて算出した
N01009 試験総括報告書（5.3 5.1.1）Table 11:1、Table 14 1.2:1

ITT 集団のてんかん疾患特性を表 2.1-5 に示した。

全体のてんかんの発症年齢の中央値（最小値～最大値）は 2.83（0.0～36.9）ヵ月、診断時の年齢の中央値（最小値～最大値）は 4.30（0.0～42.0）ヵ月であり、罹病期間の中央値（最小値～最大値）は 15.21（1.0～44.6）ヵ月であった。被験者のほとんどが部分発作を有していた。

全般発作を有する被験者数を除き、発症年齢、診断年齢、罹病期間及び発作型は、投与群間で同様であった。全般発作は、レベチラセタム群では 16 例（26.7%）に認められ、プラセボ群の 5 例（8.9%）に比べて多かった。

最も多いてんかん病因は先天異常の 33 例（28.4%）であり、次いで周産期障害の 26 例（22.4%）であった。てんかん病因が不明の被験者は 30 例（25.9%）であった。

表 2.1-5　てんかん疾患特性：ITT 集団

		プラセボ群 (N=56)	レベチラセタム群 (N=60)	全体 (N=116)
発症年齢[a] (ヵ月)	平均値 ± SD	6.78 ± 8.31	5.82 ± 8.40	6.28 ± 8.34
	中央値	3.47	2.30	2.83
	Q1 – Q3	1.45 – 8.89	0.38 – 6.52	0.56 – 7.80
	最小値 – 最大値	0.0 – 34.1	0.0 – 36.9	0.0 – 36.9
診断年齢[a] (ヵ月)	平均値 ± SD	8.72 ± 8.27	7.76 ± 10.30	8.22 ± 9.35
	中央値	4.90	3.35	4.30
	Q1 – Q3	2.89 – 11.78	0.94 – 11.14	2.02 – 11.78
	最小値 – 最大値	0.0 – 34.1	0.0 – 42.0	0.0 – 42.0
罹病期間 (ヵ月)	平均値 ± SD	16.95 ± 10.84	17.86 ± 12.38	17.42 ± 11.62
	中央値	14.90	16.03	15.21
	Q1 – Q3	8.20 – 25.46	7.59 – 26.43	7.93 – 25.71
	最小値 – 最大値	1.0 – 41.6	1.6 – 44.6	1.0 – 44.6
発作型[c] 例数 (%)				
治験開始前 2 週間				
部分発作		56 (100.0)	58 (96.7)[b]	114 (98.3)
全般発作		5 (8.9)	16 (26.7)	21 (18.1)
分類不能のてんかん発作		8 (14.3)	3 (5.0)	11 (9.5)
てんかん病因[c] 例数 (%)				
不明		14 (25.0)	16 (26.7)	30 (25.9)
遺伝的要因 (家族性てんかん)		3 (5.4)	3 (5.0)	6 (5.2)
先天異常		17 (30.4)	16 (26.7)	33 (28.4)
周産期障害		8 (14.3)	18 (30.0)	26 (22.4)
頭蓋外傷		6 (10.7)	2 (3.3)	8 (6.9)
脳外科手術		1 (1.8)	0	1 (0.9)
原発性の退行性病変		1 (1.8)	1 (1.7)	2 (1.7)
脳血管発作		2 (3.6)	2 (3.3)	4 (3.4)
脳感染		4 (7.1)	4 (6.7)	8 (6.9)
その他		11 (19.6)	6 (10.0)	17 (14.7)

a 12 ヵ月未満の早期産児は、年齢を補正した
b レベチラセタム群の 2 例は、治験開始前 2 週間に部分発作が認められなかったが、観察期間の 48 時間ビデオ脳波検査で 2 回以上の部分発作が認められた。これら 2 例は mITT 集団及び PPS に含めた
c 発作型及びてんかん病因は、重複あり
N01009 試験総括報告書（5.3 5.1.1）Table 11:2、Table 11:3、Table 14.1 3:1

併用抗てんかん薬数を表 2.1-6 に、併用抗てんかん薬の使用状況を表 2.1-7 に示した。

全例に治験開始前 30 日以内は 1 剤以上の併用抗てんかん薬が投与されていた。

治験開始前 30 日以内及び治験期間中ともに、ほとんどの被験者で 2 剤の併用抗てんかん薬が投与されており、1 剤又は 3 剤以上の併用抗てんかん薬を投与されていた被験者は少なかった。治験開始前 30 日以内に 3 剤以上の併用抗てんかん薬を投与されていた被験者は、プラセボ群で 10 例（17.9%）及びレベチラセタム群で 13 例（21.7%）であった。

治験薬投与開始前、増量期間、維持期間及び減量期間のいずれの期間でも、最も多く併用された抗てんかん薬は、バルプロ酸ナトリウム及びフェノバルビタールであった。

表 2.1-6　併用抗てんかん薬数：ITT 集団

	治験開始前 30 日以内		治験薬投与 1 日目～治験終了まで	
	プラセボ群 (N=56)	レベチラセタム群 (N=60)	プラセボ群 (N=56)	レベチラセタム群 (N=60)
1 剤	10 (17.9)	11 (18.3)	12 (21.4)	13 (21.7)
2 剤	36 (64.3)	36 (60.0)	39 (69.6)	43 (71.7)
3 剤以上	10 (17.9)	13 (21.7)	5 (8.9)	4 (6.7)

例数 (%)
N01009 試験総括報告書（5.3 5.1.1）Table11:6

表 2.1-7　併用抗てんかん薬の使用状況：ITT 集団

	プラセボ群 (N=56)	レベチラセタム群 (N=60)	全体 (N=116)
治験薬投与開始前			
例数	56	60	116
カルバマゼピン	13 (23.2)	5 (8.3)	18 (15.5)
クロバザム	3 (5.4)	7 (11.7)	10 (8.6)
クロナゼパム	9 (16.1)	3 (5.0)	12 (10.3)
ジアゼパム	3 (5.4)	7 (11.7)	10 (8.6)
オクスカルバゼピン	8 (14.3)	14 (23.3)	22 (19.0)
フェノバルビタール	18 (32.1)	22 (36.7)	40 (34.5)
トピラマート	16 (28.6)	21 (35.0)	37 (31.9)
バルプロ酸ナトリウム	21 (37.5)	25 (41.7)	46 (39.7)
ビガバトリン	11 (19.6)	8 (13.3)	19 (16.4)
増量期間			
例数	56	60	－
カルバマゼピン	12 (21.4)	5 (8.3)	－
クロバザム	2 (3.6)	6 (10.0)	－
クロナゼパム	6 (10.7)	4 (6.7)	－
オクスカルバゼピン	7 (12.5)	10 (16.7)	－
フェノバルビタール	17 (30.4)	21 (35.0)	－
トピラマート	15 (26.8)	19 (31.7)	－
バルプロ酸ナトリウム	19 (33.9)	23 (38.3)	－
ビガバトリン	11 (19.6)	6 (10.0)	－
維持期間			
例数	56	60	－
カルバマゼピン	12 (21.4)	5 (8.3)	－
クロバザム	2 (3.6)	6 (10.0)	－
クロナゼパム	7 (12.5)	4 (6.7)	－
オクスカルバゼピン	7 (12.5)	10 (16.7)	－
フェノバルビタール	17 (30.4)	21 (35.0)	－
トピラマート	15 (26.8)	19 (31.7)	－
バルプロ酸ナトリウム	19 (33.9)	23 (38.3)	－
ビガバトリン	11 (19.6)	6 (10.0)	－

	プラセボ群 (N=56)	レベチラセタム群 (N=60)	全体 (N=116)
減量期間			
例数	2	0	－
レベチラセタム	1 (50.0)	0	－
オクスカルバゼピン	1 (50.0)	0	－
フェノバルビタール	2 (100.0)	0	－
バルプロ酸ナトリウム	1 (50.0)	0	－

例数 (%)
いずれかの投与群で 10%以上の被験者が使用した薬剤を表示
－：未集計
N01009 試験総括報告書（5.3 5.1.1）Table 14.1.5:2、Table 14.1.5:5

2.1.4　有効性

1）　主要評価項目

i)　50%レスポンダーレート（mITT 集団及び PPS）

評価期間に 48 時間ビデオ脳波検査で測定した 1 日平均部分発作回数が、観察期間に比べて 50%以上減少した被験者の割合を 50%レスポンダーレートとした。mITT 集団の 50%レスポンダーレートを表 2.1-8 に示した。

レベチラセタム群の 50%レスポンダーレートは 43.1%であり、プラセボ群の 19.6%に比べて高く、その差は統計学的に有意であった（p=0.013）。オッズ比（両側 95%信頼区間）は 3.11（1.22, 8.26）であった。

表 2.1-8　50%レスポンダーレート（評価期間）：mITT 集団

	プラセボ群 (N=51)	レベチラセタム群 (N=58)
n [a]/Total (%)	10/51 (19.6)	25/58 (43.1)
オッズ比 (両側 95%信頼区間) p 値 [b]	－ － －	3.11 (1.22, 8.26) 0.013

a 各投与群の 50%レスポンダーの被験者数
b Fisher の正確検定
N01009 試験総括報告書（5.3.5.1 1）Table 14.2.1:1

主要評価項目の解析は、PPS でも実施した。PPS を対象とした 50%レスポンダーレートを表 2.1-9 に示した。

PPS の結果は、mITT 集団の結果とほぼ同じであった。

表 2.1-9　50%レスポンダーレート（評価期間）：PPS

	プラセボ群 (N=47)	レベチラセタム群 (N=52)
n [a]/Total (%)	9/47 (19.1)	23/52 (44.2)
オッズ比 (両側 95%信頼区間) p 値 [b]	－ － －	3.35 (1.25, 9.42) 0.010

a 各投与群の 50%レスポンダーの被験者数
b Fisher の正確検定
N01009 試験総括報告書（5.3.5.1 1）Table 14.2.1:2

2）　副次評価項目

i)　年齢グループ別の 50%レスポンダーレート（mITT 集団及び PPS）

mITT 集団の年齢グループ別の 50%レスポンダーレートを表 2.1-10 に示した。

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

表 2.1-10　年齢グループ別の 50%レスポンダーレート（評価期間）：mITT 集団

年齢グループ	プラセボ群 (N=51)	レベチラセタム群 (N=58)	オッズ比 (95%信頼区間)	p 値 [b]
全体 [a]	10/51 (19.6)	25/58 (43.1)	3.13 (1.31, 7.48)	0.009
1～12 ヵ月未満	2/10 (20.0)	6/11 (54.5)	4.80 (0.51, 62.31)	0.183
12～24 ヵ月未満	4/16 (25.0)	9/19 (47.4)	2.70 (0.53, 15.43)	0.293
24～48 ヵ月未満	4/25 (16.0)	10/28 (35.7)	2.92 (0.68, 14.71)	0.129

n/Total (%)
n：各投与群の 50%レスポンダーの被験者数
a オッズ比は年齢グループで層別化して算出した
b 全体の p 値は、年齢グループで層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定、各年齢グループの p 値は Fisher の正確検定
N01009 試験総括報告書（5.3.5.1 1）Table 11:10

年齢グループ別の解析は、PPS でも実施した。PPS を対象とした年齢グループ別の 50%レスポンダーレートを表 2.1-11 に示した。

PPS の結果は、mITT 集団の結果と同様であった。

表 2.1-11　年齢グループ別の 50%レスポンダーレート（評価期間）：PPS

年齢グループ	プラセボ群 (N=47)	レベチラセタム群 (N=52)	オッズ比 (95%信頼区間)	p 値 [b]
全体 [a]	9/47 (19.1)	23/52 (44.2)	3.54 (1.40, 8.93)	0.007
1～12 ヵ月未満	2/10 (20.0)	5/8 (62.5)	6.67 (0.57, 96.61)	0.145
12～24 ヵ月未満	4/15 (26.7)	8/17 (47.1)	2.44 (0.45, 14.62)	0.291
24～48 ヵ月未満	3/22 (13.6)	10/27 (37.0)	3.73 (0.76, 23.94)	0.104

n/Total (%)
n：各投与群の 50%レスポンダーの被験者数
a オッズ比は年齢グループで層別化して算出した
b 全体の p 値は、年齢グループで層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定、各年齢グループの p 値は Fisher の正確検定
N01009 試験総括報告書（5.3.5.1 1）Table 14.2.2:10

ii) 観察期間の 1 日平均部分発作回数について調整した 50%レスポンダーレート（探索的な事後解析）（mITT 集団）

観察期間の 1 日平均部分発作回数の中央値はレベチラセタム群で 15.2 回であり、プラセボ群の 6.8 回よりも高かった。そのため、観察期間の 1 日平均部分発作回数が主要評価項目に与える影響を検討するために、探索的な事後解析を mITT 集団で行った。観察期間の 1 日平均部分発作回数の影響及び投与群と観察期間の 1 日平均部分発作回数の交互作用の影響を、Logistic 回帰分析を用い、観察期間の 1 日平均部分発作回数を自然対数変換したデータ及び未変換データで検討した。このモデルを用いて観察期間の 1 日平均部分発作回数で調整したオッズ比の推定値（p 値）は、未変換データモデルで 3.43（p=0.006）、自然対数変換モデルで 3.72（p=0.005）であり、未調整の主要解析に比較していずれも大きかった。投与群と観察期間の 1 日平均部分発作回数の交互作用を検討した結果では、統計学的に有意な交互作用は認められなかった。

iii) 1 日平均部分発作回数減少数及び減少率（mITT 集団）

1 日平均部分発作回数を表 2.1-12 に示した。

1 日平均部分発作回数減少数の中央値はレベチラセタム群では 4.77 回であり、プラセボ群の 0.13 回に比べて高く、その差は統計学的に有意であった（p<0.001）。1 日平均部分発作回数減少率の中央値はレベチラセタム群では 43.61%であり、プラセボ群の 7.12%に比べて高く、その差は統計学的に有意であった（p<0.001）。

表 2.1-12　1 日平均部分発作回数：mITT 集団

	プラセボ群 (N=51)	レベチラセタム群 (N=58)	中央値の差 [a] (95%信頼区間 [b])	p 値 [c]
観察期間				
例数	51	58	—	—
平均値 ± SD	15.37 ± 22.92	31.13 ± 46.09	—	—
中央値	6.82	15.20	NC	NC
Q1 – Q3	2.00 – 16.22	4.48 – 38.95	—	—
最小値 – 最大値	0.00 – 98.03	0.00 – 211.8	—	—
評価期間				
例数	51	58	—	—
平均値 ± SD	16.23 ± 24.16	22.60 ± 37.32	—	—
中央値	6.48	8.34	NC	NC
Q1 – Q3	1.51 – 16.99	0.51 – 24.97	—	—
最小値 – 最大値	0.00 – 106.4	0.00 – 184.3	—	—
観察期間からの 1 日平均部分発作回数減少数				
例数	51	58	—	—
平均値 ± SD	−0.86 ± 13.81	8.54 ± 25.67	—	—
中央値	0.13	4.77	4.99 (2.24 – 7.99)	<0.001
Q1 – Q3	−2.15 – 2.49	0.00 – 10.48	—	—
最小値 – 最大値	−56.89 – 41.27	−51.48 – 156.35	—	—
観察期間からの 1 日平均部分発作回数減少率 (%)				
例数 [d]	50	55	—	—
平均値 ± SD	−20.93 ± 111.47	24.98 ± 91.49	—	—
中央値	7.12	43.61	39.21 (17.52 – 62.23)	<0.001
Q1 – Q3	−42.29 – 35.14	11.72 – 85.71	—	—
最小値 – 最大値	−450.58 – 100.00	−400.69 – 100.00	—	—

NC：算出せず
a レベチラセタム群 − プラセボ群
b Hodges-Lehman 法を用いて信頼区間を算出した
c Mann-Whitney 検定
d プラセボ群の 1 例及びレベチラセタム群の 3 例は、観察期間の発作回数が 0 回であったため、1 日平均部分発作回数減少率の解析から除外した
N01009 試験総括報告書（5.3 5.1.1）Table 14.2.2:4、Table 14.2.2:6

iv)　中止率（ITT 集団）

ITT 集団のうち、治験を中止した被験者は 5 例（4.3%）であり、内訳はプラセボ群が 3 例（5.4%）、レベチラセタム群が 2 例（3.3%）であった。効果不十分により中止した被験者はいなかった。

v)　評価期間の中止までの期間（ITT 集団）

評価期間の中止までの期間を log-rank 検定で解析した。本治験の評価期間は 6 日のみであったため、中止例数は非常に少なかった。評価期間の中止までの期間は、統計学的に有意な群間差は認められなかった（p=0.585）。

2.1.5　安全性

安全性解析対象集団（SS）は ITT 集団とした。

1)　曝露状況

評価期間の曝露状況を表 2.1-13 に示した。

治験薬の投与はほとんどが治験実施医療機関で行われ、中止例も少なかった。平均 1 日投与量及び投与期間は、投与群間で同程度であった。

表 2.1-13　曝露状況（評価期間）

	プラセボ群 (N=56)	レベチラセタム群 (N=60)
平均 1 日投与量 (mg/kg/日) [a]		
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
最小値 – 最大値	24.7 – 57.4	25.9 – 90.9
投与期間 (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
最小値 – 最大値	1.0 – 5.5	1.5 – 5.5

a プラセボ群ではレベチラセタム相当量
N01009 試験総括報告書（5.3 5.1.1）Table 12:1、Table 14 3.7:1、Table 14.3.7:2

2)　有害事象

有害事象名は症例報告書の記載内容を UCB System Organ Class 及び MedDRA version 9.0 を用いて SOC 及び PT に読み替えた上で集計した。

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

i)　観察期間の有害事象

観察期間に認められた有害事象を、割付けられた投与群ごとに表 2.1-14 に示した。

観察期間の有害事象は、プラセボ群で 56 例中 16 例（28.6%）及びレベチラセタム群で 60 例中 20 例（33.3%）に認められた。観察期間に比較的よくみられた有害事象（いずれかの投与群で発現率 5%以上）は、便秘及び発熱であった。

観察期間に重篤な有害事象が、プラセボ群の 1 例（嚥下性肺炎）及びレベチラセタム群の 1 例（上気道感染）に認められた。

表 2.1-14　観察期間に認められた有害事象

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=56)	レベチラセタム群 (N=60)
すべての有害事象発現例数	16 (28.6)	20 (33.3)
血液およびリンパ系障害	0	1 (1.7)
好中球増加症	0	1 (1.7)

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (N=56)	レベチラセタム群 (N=60)
心臓障害	1 (1.8)	0
徐脈	1 (1.8)	0
耳および迷路障害	0	1 (1.7)
耳痛	0	1 (1.7)
胃腸障害	2 (3.6)	6 (10.0)
便秘	1 (1.8)	3 (5.0)
下痢	0	1 (1.7)
歯肉腫脹	1 (1.8)	0
嘔吐	1 (1.8)	2 (3.3)
全身障害および投与局所様態	5 (8.9)	7 (11.7)
疼痛	1 (1.8)	2 (3.3)
発熱	4 (7.1)	5 (8.3)
肝胆道系障害	1 (1.8)	1 (1.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.8)	1 (1.7)
感染症および寄生虫症	4 (7.1)	5 (8.3)
カンピロバクター感染	0	1 (1.7)
耳感染	1 (1.8)	0
中耳炎	0	1 (1.7)
咽頭炎	2 (3.6)	1 (1.7)
鼻炎	0	1 (1.7)
上気道感染	1 (1.8)	1 (1.7)
ウイルス感染	0	1 (1.7)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (1.7)
挫傷	0	1 (1.7)
擦過傷	0	1 (1.7)
代謝および栄養障害	0	1 (1.7)
食欲減退	0	1 (1.7)
神経系障害	1 (1.8)	2 (3.3)
頭痛	0	1 (1.7)
精神運動亢進	0	1 (1.7)
痙攣	1 (1.8)	0
精神障害	1 (1.8)	1 (1.7)
易刺激性	1 (1.8)	1 (1.7)
腎および尿路障害	1 (1.8)	0
血中クレアチニン増加	1 (1.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (5.4)	2 (3.3)
鼻閉	1 (1.8)	0
嚥下性肺炎	1 (1.8)	0
鼻漏	0	1 (1.7)
頻呼吸	0	1 (1.7)
上気道うっ血	1 (1.8)	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (1.7)
紅斑	0	1 (1.7)

例数 (%)
事象名：UCB SOC 及び MedDRA ver. 9.0
N01009 試験総括報告書（5.3 5.1.1）Table 14.3.1:1

ii)　有害事象発現例数の概要

治験薬投与開始後に認められた有害事象について、「評価期間（増量期間+維持期間）」、「増量期間」、「維持期間」、「減量期間」及び「後観察期間」ごとに集計した結果を以下に示した。

評価期間に認められた有害事象発現例数の概要を表 2.1-15 に示した。

評価期間に認められた有害事象は、プラセボ群及びレベチラセタム群でそれぞれ 56 例中 25 例（44.6%）及び 60 例中 33 例（55.0%）であった。また、因果関係が否定できない有害事象はそれぞ

れ 4 例（7.1%）及び 13 例（21.7%）であり、レベチラセタム群で発現率が高かった。死亡はいずれの投与群にも認められず、重篤な有害事象は各投与群で 1 例のみに認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象は 2 例に認められ、すべてレベチラセタム群の被験者であった。

表 2.1-15　有害事象発現例数の概要（評価期間）

	プラセボ群	レベチラセタム群
例数	56	60
有害事象	25 (44.6)	33 (55.0)
因果関係が否定できない有害事象	4 (7.1)	13 (21.7)
死亡	0	0
重篤な有害事象	1 (1.8)	1 (1.7)
因果関係が否定できない重篤な有害事象	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	2 (3.3)

例数 (%)
N01009 試験総括報告書（5.3 5.1.1）Table 12:2

iii)　比較的よくみられる有害事象

a)　評価期間（増量期間＋維持期間）

評価期間（増量期間＋維持期間）に認められた有害事象のうち、いずれかの投与群で発現率 5%以上の有害事象を表 2.1-16 に示した。

比較的よくみられた有害事象（以下、それぞれプラセボ群、レベチラセタム群）は、レベチラセタム群の発現率が高い順に、傾眠（1 例 1.8%、8 例 13.3%）及び易刺激性（0 例、7 例 11.7%）であった。いずれもプラセボ群に比べてレベチラセタム群で発現率が高かった。傾眠及び易刺激性は一過性の事象であり、レベチラセタムの急速な増量によるものと考えられた。その他の有害事象の発現率は、投与群間で同程度であった。

表 2.1-16　いずれかの投与群で発現率 5%以上の有害事象（評価期間）

器官別大分類 　基本語	プラセボ群 (N=56)	レベチラセタム群 (N=60)
すべての有害事象発現例数	25 (44.6)	33 (55.0)
胃腸障害		
便秘	3 (5.4)	2 (3.3)
嘔吐	3 (5.4)	2 (3.3)
全身障害および投与局所様態		
発熱	4 (7.1)	3 (5.0)
神経系障害		
傾眠	1 (1.8)	8 (13.3)
精神障害		
易刺激性	0	7 (11.7)
不眠症	3 (5.4)	1 (1.7)
皮膚および皮下組織障害		
発疹	3 (5.4)	1 (1.7)

例数 (%)
事象名：UCB SOC 及び MedDRA ver. 9.0
N01009 試験総括報告書（5.3 5.1.1）Table 12:2、Table 12:5

b) 増量期間

増量期間では、プラセボ群及びレベチラセタム群でそれぞれ 56 例中 9 例（16.1%）及び 60 例中 12 例（20.0%）に有害事象が認められた。

増量期間では、いずれの投与群でも発現率 5%以上の有害事象は認められなかった。

傾眠及び易刺激性は、レベチラセタム群の各 1 例（1.7%）のみに認められた。

c) 維持期間

維持期間に認められた有害事象のうち、いずれかの投与群で発現率 5%以上の有害事象を表 2.1-17 に示した。

比較的よくみられた有害事象（以下、それぞれプラセボ群、レベチラセタム群）は、レベチラセタム群の発現率が高い順に、傾眠（1 例 1.8%、7 例 11.7%）及び易刺激性（0 例、6 例 10.0%)であった。いずれもプラセボ群に比べてレベチラセタム群で発現率が高かった。その他の有害事象の発現率は、投与群間で同程度であった。

表 2.1-17　いずれかの投与群で発現率 5%以上の有害事象（維持期間）

器官別大分類 　基本語	プラセボ群 (N=55)	レベチラセタム群 (N=60)
すべての有害事象発現例数	19 (34.5)	27 (45.0)
胃腸障害 　便秘	 3 (5.5)	 2 (3.3)
神経系障害 　傾眠	 1 (1.8)	 7 (11.7)
精神障害 　易刺激性 　不眠症	 0 3 (5.5)	 6 (10.0) 1 (1.7)
皮膚および皮下組織障害 　発疹	 3 (5.5)	 1 (1.7)

例数 (%)
事象名：UCB SOC 及び MedDRA ver. 9.0
N01009 試験総括報告書（5.3 5.1.1）Table14.3.1:4

d) 減量期間

減量期間に認められた有害事象を表 2.1-18 に示した。

被験者のほとんどが長期継続投与試験（N01148 試験）に移行したため、減量期間及び後観察期間に移行した被験者は非常に少なかった。減量期間に移行した被験者は、プラセボ群の 2 例のみであった。

有害事象は 1 例に 1 件のみ認められた。

表 2.1-18　減量期間に認められた有害事象

器官別大分類 　基本語	プラセボ群 (N=2)	レベチラセタム群 (N=0)
すべての有害事象発現例数	1 (50.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 　嚥下性肺炎	1 (50.0) 1 (50.0)	0 0

例数 (%)
事象名：UCB SOC 及び MedDRA ver. 9.0
N01009 試験総括報告書（5.3 5.1.1）Table14.3.1:4

e)　後観察期間

後観察期間に移行した被験者は、プラセボ群の 3 例のみであった。

後観察期間では有害事象は認められなかった。

iv)　因果関係が否定できない有害事象

評価期間の因果関係が否定できない有害事象のうち、いずれかの投与群で発現率 5%以上の有害事象を表 2.1-19 に示した。

比較的よくみられた因果関係が否定できない有害事象（以下、それぞれプラセボ群、レベチラセタム群）は、レベチラセタム群の発現率が高い順に、傾眠（1 例 1.8%、5 例 8.3%）及び易刺激性（0 例、3 例 5.0%）であった。いずれもプラセボ群に比べてレベチラセタム群で発現率が高かった。傾眠及び易刺激性は一過性の事象であり、レベチラセタムの急速な増量によるものと考えられた。

表 2.1-19　いずれかの投与群で発現率 5%以上の因果関係が否定できない有害事象（評価期間）

器官別大分類 　基本語	プラセボ群 (N=56)	レベチラセタム群 (N=60)
すべての因果関係が否定できない有害事象発現例数	4 (7.1)	13 (21.7)
神経系障害 　傾眠	1 (1.8)	5 (8.3)
精神障害 　易刺激性	0	3 (5.0)

例数 (%)
事象名：UCB SOC 及び MedDRA ver. 9.0
N01009 試験総括報告書（5.3 5.1.1）Table 12:6

v)　重症度別有害事象

評価期間に認められた有害事象のうち、重症度別のいずれかの投与群で発現率 5%以上の有害事象を表 2.1-20 に示した。

プラセボ群では、高度の有害事象は認められなかった。

レベチラセタム群では高度の有害事象が 1 例に 1 件認められた（被験者番号[redacted]：食物嫌悪）。本事象は、治験薬投与 3 日目に発現し、本事象発現後 2 日目に治験薬の投与を中止した。治験薬の投与中止時点の転帰は未回復であり、治験薬との因果関係は関連ありであった（「vii) 他の重要な有害事象」参照）。

表 2.1-20　重症度別のいずれかの投与群で発現率 5%以上の有害事象（評価期間）

器官別大分類 基本語	プラセボ群			レベチラセタム群		
	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
すべての有害事象発現例数	21 (37.5)	4 (7.1)	0	21 (35.0)	11 (18.3)	1 (1.7)
胃腸障害						
嘔吐	3 (5.4)	0	0	2 (3.3)	0	0
全身障害および投与局所様態						
発熱	3 (5.4)	1 (1.8)	0	3 (5.0)	0	0
神経系障害						
傾眠	1 (1.8)	0	0	4 (6.7)	4 (6.7)	0
精神障害						
易刺激性	0	0	0	7 (11.7)	0	0
不眠症	3 (5.4)	0	0	1 (1.7)	0	0
皮膚および皮下組織障害						
発疹	3 (5.4)	0	0	0	1 (1.7)	0

例数 (%)
事象名：UCB SOC 及び MedDRA ver. 9.0
N01009 試験総括報告書（5.3 5.1.1）Table 12:7

vi)　重篤な有害事象

a)　死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

レベチラセタム群の 1 例（被験者番号[redacted]）が、治験薬投与 2 日目に中等度の間欠性痙攣を発現し、治験中止後 40 日目に死亡した。検視は行われなかったため、死因は確定できなかった。死亡と治験薬との因果関係は否定された。本事象は治験中止後 30 日を超えていたため、重篤な有害事象の基準には該当しなかったが、UCB 社 Global Safety Database に報告された。

b)　その他の重篤な有害事象

治験薬投与開始後に認められたすべての重篤な有害事象を表 2.1-21 に示した。

重篤な有害事象は 2 例 2 件（プラセボ群及びレベチラセタム群の各 1 例 1 件）に認められ、いずれも治験薬の投与中止には至らず、治験薬との因果関係は否定された。

プラセボ群の 1 例は尿路感染が重篤な有害事象として報告された。本事象は、発現後 8 日目の長期継続投与試験（N01148 試験）実施中に回復した。

レベチラセタム群の 1 例は発熱が重篤な有害事象として報告された。本事象は、発現後 5 日目の N01148 試験期間中に回復した。

表 2.1-21　重篤な有害事象

被験者番号	人種[a]/性別/年齢[b]	有害事象(基本語)	治験薬投与量[c](mg/kg/日)	発現までの日数[d](日)	持続期間[e](日)	重症度	転帰	因果関係	中止の有無
プラセボ群									
[redacted]	W/女/22.0	尿路感染	27.2	6	＞1	軽度	未回復	おそらく関連なし	無
レベチラセタム群									
[redacted]	W/女/8.0	発熱	48.4	5	＞1	軽度	未回復	関連なし	無

事象名：MedDRA ver. 9.0
a W：白人
b 単位（ヵ月）、12 ヵ月未満の早期産児は年齢を補正した
c 有害事象発現時の治験薬投与量（プラセボ群ではレベチラセタム相当量）
d 投与開始日を 1 日目とした有害事象発現時の日数
e 有害事象持続期間：「消失日」－「発現日」
N01009 試験総括報告書（5.3 5.1.1）Table 12.9、Listing 16.2.7:2

vii) 他の重要な有害事象

他の重要な有害事象として治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.1-22 に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、3 例 3 件（プラセボ群 1 例 1 件及びレベチラセタム群 2 例 2 件）が報告され、このうちプラセボ群の 1 例 1 件が観察期間の重篤な有害事象であった。

プラセボ群の 1 例（被験者番号[redacted]）は、無作為化割付前に嚥下性肺炎が発現し、重篤な有害事象として報告された。本事象は、無作為割付前に発現したため観察期間の有害事象として扱ったが、治験中止前に治験薬を 1 日間投与したため、治験薬の投与中止に至った有害事象として扱った。本事象は発現から 14 日目に消失した。

レベチラセタム群の 1 例（被験者番号[redacted]）は、治験薬投与 3 日目に食物嫌悪が発現し、本事象発現後 2 日目に治験薬の投与を中止した。治験薬の投与中止時点での転帰は未回復であった。

レベチラセタム群の 1 例（被験者番号[redacted]）は、治験薬投与 2 日目に痙攣が発現し、レベチラセタムを減量せずに、治験を中止した。本事象は同日回復した。被験者は、治験中止後 40 日目に死亡した（「vi) 重篤な有害事象 a) 死亡」参照」）。

表 2.1-22　治験薬の投与中止に至った有害事象

被験者番号	人種[a]/性別/年齢[b]	有害事象(基本語)	治験薬投与量[c](mg/kg/日)	発現までの日数[d](日)	持続期間[e](日)	重症度	転帰	因果関係	重篤/非重篤の別
プラセボ群									
[redacted]	W/男/25.0	嚥下性肺炎	－[f]	NA[f]	14	高度	回復	関連なし	重篤
レベチラセタム群									
[redacted]	W/女/6.0	食物嫌悪	50.7	3	>2	高度	未回復	関連あり	非重篤
	W/女/3.0	痙攣	20.4	2	<1	中等度	回復	どちらともいえない	非重篤

事象名：MedDRA ver. 9.0
a W：白人
b 単位（ヵ月）、12 ヵ月未満の早期産児は年齢を補正した
c 有害事象発現時の治験薬投与量（プラセボ群ではレベチラセタム相当量）
d 投与開始日を 1 日目とした有害事象発現時の日数
e 有害事象持続期間：「消失日」－「発現日」
f 治験薬の投与開始前に発現した有害事象のため、該当せず
N01009 試験総括報告書（5.3 5.1.1）Table 14.3.2:1

3)　臨床検査値

臨床検査値は、各検査時期の測定値及び観察期間（治験薬投与−8～−2 日目、又は実施した場合は治験薬投与−1～0 日目）からの変化量の要約統計量を算出し、評価した。

更に、臨床検査値は、米国食品医薬品局（FDA）Division of Neuropharmacologic Drug Products ガイドラインをもとに UCB 社が作成した基準（PCS：Possibly Clinically Significant）を用いて集計した。

i)　血液学的検査

血液学的検査では、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度、血小板数、白血球数、好中球数、好酸球数、好塩基球数、リンパ球数及び単球数を評価した。

血液学的検査について、評価期間終了時（治験薬投与 6 日目）の測定値及び観察期間からの変化量を表 2.1-23 に示した。

観察期間から評価期間終了時までの変化量において、両投与群とも臨床的に顕著な変動は認められなかった。

表 2.1-23　評価期間終了時の測定値及び観察期間からの変化量（血液学的検査）

検査項目 (単位)	投与群	観察期間		評価期間終了時 (治験薬投与 6 日目)				
		例数	測定値 (平均値)	例数	測定値 (平均値)	変化量		
						例数	平均値 ± SD	中央値
赤血球数 ($\times10^{12}$/L)	プラセボ群	49	4.3900	44	4.3909	42	−0.0386 ± 0.3151	−0.0100
	レベチラセタム群	51	4.4335	47	4.4664	45	0.0122 ± 0.2911	0.0500
ヘモグロビン (g/dL)	プラセボ群	49	120.4	45	120.3	42	−0.3 ± 8.4	−1.0
	レベチラセタム群	53	123.2	48	124.1	47	0.5 ± 7.9	0.0
ヘマトクリット	プラセボ群	49	0.3595	44	0.3603	42	−0.0012 ± 0.0256	−0.0010
	レベチラセタム群	52	0.3675	47	0.3704	46	0.0013 ± 0.0265	0.0000
MCV (fL)	プラセボ群	49	82.7	45	82.8	42	0.4 ± 2.4	0.0
	レベチラセタム群	52	83.3	48	83.5	46	0.1 ± 1.6	0.0
MCH (pg)	プラセボ群	49	27.73	45	27.74	42	0.10 ± 0.55	0.05
	レベチラセタム群	52	28.16	48	28.14	46	−0.05 ± 0.65	0.00
MCHC (g/L)	プラセボ群	49	335.4	45	335.2	42	−0.5 ± 8.4	0.0
	レベチラセタム群	52	337.1	48	336.8	46	−0.4 ± 9.1	0.0
血小板数 ($\times10^{9}$/L)	プラセボ群	47	349.2	44	317.5	41	−32.2 ± 120.6	−11.0
	レベチラセタム群	51	325.1	46	321.0	44	1.2 ± 84.1	9.5
白血球数 ($\times10^{9}$/ L)	プラセボ群	48	8.6340	43	8.4705	41	0.1595 ± 2.9157	0.0000
	レベチラセタム群	51	9.4553	46	8.6939	44	−0.6941 ± 4.3865	0.1400
好中球数 ($\times10^{9}$/L)	プラセボ群	46	3.1922	43	3.2459	38	0.1325 ± 1.9155	−0.1150
	レベチラセタム群	50	3.3987	43	2.8604	41	−0.5395 ± 3.2267	−0.0600
好酸球数 ($\times10^{9}$/L)	プラセボ群	46	0.2883	43	0.2720	39	0.0353 ± 0.1623	0.0100
	レベチラセタム群	50	0.2875	43	0.2687	41	−0.0166 ± 0.1718	0.0000
好塩基球数 ($\times10^{9}$/L)	プラセボ群	46	0.0315	43	0.0280	39	−0.0012 ± 0.0319	0.0000
	レベチラセタム群	50	0.0296	43	0.0318	41	0.0031 ± 0.0335	0.0000
リンパ球数 ($\times10^{9}$/L)	プラセボ群	46	4.4289	43	4.2755	39	0.0292 ± 1.7586	0.0100
	レベチラセタム群	50	5.0252	43	4.9036	41	−0.0974 ± 1.6983	−0.1020
単球数 ($\times10^{9}$/L)	プラセボ群	46	0.7337	43	0.6416	39	−0.0497 ± 0.4006	0.0000
	レベチラセタム群	50	0.7485	43	0.6165	41	−0.1409 ± 0.6855	−0.0500

MCV：平均赤血球容積、MCH：平均赤血球ヘモグロビン量、MCHC：平均赤血球ヘモグロビン濃度
N01009 試験総括報告書（5.3 5.1.1）Table 14.3.5:1

血液学的検査について、維持期間に PCS 基準による異常値が認められた被験者数を表 2.1-24 に示した。

維持期間に認められた PCS 基準による異常値は、ヘモグロビン低値、血小板数低値、白血球数低値、好中球数低値、好酸球数高値、リンパ球数高値及び単球数高値であった。

PCS 基準による異常値を認めた被験者は少なく、明らかな傾向は認められなかった。

表 2.1-24　維持期間の PCS 基準による異常値（血液学的検査）

検査項目	PCS の基準		プラセボ群 (N=55)	レベチラセタム群 (N=60)
ヘモグロビン	例数 [a]		47	46
	6 ヵ月未満：9.7 g/L 以下 6 ヵ月以上 12 歳未満：10.0 g/L 以下	低値	2 (4.3)	3 (6.5)
血小板数	例数 [a]		45	44
	75 × 10^9/L 以下又は 700 × 10^9/L 以上	低値	0	1 (2.3)
白血球数	例数 [a]		45	44
	17 歳未満：3.0 × 10^9/L 以下又は 20 × 10^9/L 以上	低値	1 (2.2)	0
好中球数	例数 [a]		45	41
	1.0 × 10^9/L 以下	低値	1 (2.2)	2 (4.9)
好酸球数	例数 [a]		45	41
	0.7 × 10^9/L 以下	高値	1 (2.2)	1 (2.4)
リンパ球数	例数 [a]		45	41
	1 ヵ月以上 6 ヵ月未満： 2.1 × 10^9/L 以下又は 8.5 × 10^9/L 以上 6 ヵ月以上 2 歳未満： 1.5 × 10^9/L 以下又は 7.5 × 10^9/L 以上 2 歳以上 12 歳未満： 1.0 × 10^9/L 以下又は 7.5 × 10^9/L 以上	高値	0	4 (9.8)
単球数	例数 [a]		45	41
	1.5 × 10^9/L 以下	高値	1 (2.2)	1 (2.4)

例数 (%)
a 評価可能例数：維持期間のデータを有する被験者数
N01009 試験総括報告書（5.3 5.1.1）Table 14.3.5:3、Appendix16.1.9.2 Table2:2

ii)　血液生化学的検査

血液生化学的検査では、総たん白、アルブミン、グロブリン、尿素窒素（BUN）、尿酸、クレアチニン、血糖、総ビリルビン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、リン、鉄、アルカリホスファターゼ（ALP）、AST、ALT、γ-GTP、クレアチニンクリアランスを評価した。

血液生化学的検査について、評価期間終了時の測定値及び観察期間からの変化量を表 2.1-25 に示した。

観察期間から評価期間終了時までの変化量において、両投与群とも臨床的に顕著な変動は認められなかった。

表 2.1-25　評価期間終了時の測定値及び観察期間からの変化量（血液生化学的検査）

検査項目 (単位)	投与群	観察期間		評価期間終了時 (治験薬投与 6 日目)				
		例数	測定値 (平均値)	例数	測定値 (平均値)	変化量		
						例数	平均値 ± SD	中央値
総たん白 (g/L)	プラセボ群	51	70.0	48	68.3	47	−1.6 ± 4.6	−2.0
	レベチラセタム群	52	67.7	54	67.3	50	−0.4 ± 5.0	−1.0
アルブミン (g/L)	プラセボ群	51	44.1	48	43.1	47	−1.0 ± 3.2	−2.0
	レベチラセタム群	52	43.8	54	43.3	50	−0.3 ± 3.3	−1.0
グロブリン (g/L)	プラセボ群	51	25.9	48	25.3	46	−0.8 ± 4.3	−1.0
	レベチラセタム群	52	23.9	54	23.9	50	−0.1 ± 2.5	0.0
尿素窒素 (µmol/L)	プラセボ群	51	3.775	47	3.844	46	0.034 ± 1.092	0.000
	レベチラセタム群	52	4.309	54	4.172	50	−0.119 ± 1.231	0.000
尿酸 (µmol/L)	プラセボ群	51	215.6	47	211.0	45	2.1 ± 64.5	11.9
	レベチラセタム群	52	240.9	54	208.9	50	−29.1 ± 256.2	0.0
クレアチニン (µmol/L)	プラセボ群	51	30.5	46	28.8	45	−2.0 ± 12.1	0.0
	レベチラセタム群	52	27.9	54	28.3	50	0.5 ± 5.2	0.0
血糖 (mmol/L)	プラセボ群	51	4.732	48	4.789	47	0.117 ± 1.108	−0.111
	レベチラセタム群	52	4.630	54	4.524	50	−0.079 ± 0.713	−0.028
総ビリルビン (µmol/L)	プラセボ群	51	4.0	48	4.2	47	−0.2 ± 2.7	0.0
	レベチラセタム群	52	3.5	54	3.3	50	−0.2 ± 1.9	0.0
ナトリウム (mmol/L)	プラセボ群	51	138.5	47	139.0	46	0.4 ± 2.4	0.0
	レベチラセタム群	52	139.1	54	138.7	50	−0.3 ± 3.1	−0.5
カリウム (mmol/L)	プラセボ群	50	4.574	47	4.604	45	0.020 ± 0.560	0.000
	レベチラセタム群	52	4.498	54	4.539	50	0.054 ± 0.503	0.100
カルシウム (mmol/L)	プラセボ群	50	2.522	49	2.502	47	−0.017 ± 0.127	0.000
	レベチラセタム群	52	2.471	54	2.498	50	0.026 ± 0.119	0.025
リン (mmol/L)	プラセボ群	51	1.804	47	1.818	45	0.001 ± 0.228	0.032
	レベチラセタム群	52	1.858	54	1.870	50	0.014 ± 0.177	0.016
鉄 (µmol/L)	プラセボ群	51	13.81	47	11.49	45	−2.06 ± 6.01	−1.79
	レベチラセタム群	52	14.44	54	14.29	50	0.13 ± 8.41	0.81
ALP (U/L)	プラセボ群	50	256.3	47	246.5	45	−15.1 ± 35.6	−15.0
	レベチラセタム群	52	261.7	54	260.1	50	−2.3 ± 32.0	−3.0
AST (U/L)	プラセボ群	51	30.6	49	34.0	48	1.2 ± 12.7	0.0
	レベチラセタム群	52	31.4	54	31.0	50	0.3 ± 9.8	−1.0
ALT (U/L)	プラセボ群	49	20.0	47	24.3	44	3.8 ± 13.4	−1.0
	レベチラセタム群	52	22.2	53	21.8	49	1.2 ± 8.1	0.0
γ-GTP (U/L)	プラセボ群	51	72.7	47	74.8	45	−4.0 ± 43.1	0.0
	レベチラセタム群	52	46.7	54	46.5	50	0.8 ± 12.2	0.0
クレアチニンクリアランス (mL/分)	プラセボ群	44	144.8	39	145.0	37	3.7 ± 35.6	7.3
	レベチラセタム群	49	152.7	49	148.0	44	−4.1 ± 21.8	0.0

N01009 試験総括報告書（5.3 5.1.1）Table 14.3.5:2

血液生化学的検査について、維持期間に PCS 基準による異常値が認められた被験者数を表 2.1-26 に示した。

維持期間に認められた PCS 基準による異常値は、グロブリン低値、血糖低値、γ-GTP 高値及びクレアチニンクリアランス低値であった。

PCS 基準による異常値を認めた被験者は少なく、明らかな傾向は認められなかった。

表 2.1-26　維持期間の PCS 基準による異常値（血液生化学的検査）

検査項目	PCS の基準		プラセボ群 (N=55)	レベチラセタム群 (N=60)
グロブリン	例数 [a]		49	52
	17 歳未満：1.2 g/dL 以下又は 5.0 g/dL 以上	低値	1 (2.0)	0
血糖	例数 [a]		49	52
	50 mg/dL 以下又は 180 mg/dL 以上	低値	0	1 (1.9)
γ-GTP	例数 [a]		48	52
	基準値上限の 3 倍以上 (観察期間の値が基準値上限の 3 倍以下の場合)	高値	3 (6.3)	1 (1.9)
クレアチニンクリアランス (Cockcroft/Schwartz)	例数 [a]		40	47
	12 歳未満：70 mL/分未満 (Schwartz)	低値	2 (5.0)	1 (2.1)

例数 (%)
a 評価可能例数：維持期間のデータを有する被験者数
N01009 試験総括報告書（5.3 5.1.1）Table 14.3.5:3、Appendix16.1.9.2 Table2:1

4)　その他の安全性評価項目

その他の安全性評価項目は、各検査時期の測定値及び観察期間（治験薬投与 1 日目の投与前）からの変化量の要約統計量を算出し、評価した。

更に、その他の安全性評価項目は PCS 基準を用いて集計した。

i)　バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、呼吸数、体温）

バイタルサインでは、収縮期/拡張期血圧、脈拍数、呼吸数及び体温を評価した。

バイタルサインについて、評価期間終了時の測定値及び観察期間からの変化量を表 2.1-27 に示した。

両投与群とも臨床的に顕著な観察期間からの変化は認められなかった。

表 2.1-27　評価期間終了時の測定値及び観察期間からの変化量（バイタルサイン）

検査項目 (単位)	投与群	観察期間		評価期間終了時 (治験薬投与 6 日目)				
		例数	測定値 (平均値)	例数	測定値 (平均値)	変化量		
						例数	平均値 ± SD	中央値
収縮期血圧 (mmHg)	プラセボ群	56	97.80	54	96.94	54	−1.02 ± 7.88	0.0
	レベチラセタム群	60	94.67	58	95.93	58	1.59 ± 9.92	0.0
拡張期血圧 (mmHg)	プラセボ群	56	59.41	54	59.74	54	−0.02 ± 10.75	0.0
	レベチラセタム群	60	55.82	58	58.33	58	2.43 ± 12.56	0.0
脈拍数 (拍/分)	プラセボ群	56	112.95	56	112.55	56	−0.39 ± 18.27	0.0
	レベチラセタム群	60	112.83	59	110.81	59	−1.90 ± 13.79	0.0
呼吸数 (回/分)	プラセボ群	54	26.28	55	28.56	54	2.13 ± 7.85	1.0
	レベチラセタム群	59	28.19	58	27.55	58	−0.57 ± 6.36	0.0
体温 (°C)	プラセボ群	56	36.68	55	36.66	55	−0.03 ± 0.69	0.0
	レベチラセタム群	60	36.67	56	36.63	56	−0.05 ± 0.54	0.0

N01009 試験総括報告書（5.3 5.1.1）Table 14.3.6:1

バイタルサインについて、維持期間に PCS 基準による異常値が認められた被験者数を表 2.1-28 に示した。

維持期間に認められた拡張期血圧の上昇は、プラセボ群 1 例（1.8%）及びレベチラセタム群 10 例（16.7%）であり、レベチラセタム群で多かった。本治験では、治験実施医療機関に入院中、毎日バイタルサインを評価したが、これらの被験者の拡張期血圧の変動は一定ではなかった。レベチラセタム群の 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観察期間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、いずれも有害事象として報告されなかった。

呼吸数では、高値が、37 例（プラセボ群 17 例 30.9%、レベチラセタム群 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、ほとんどの被験者は観察期間前に脈拍数の低値が認められた。呼吸数の高値は治験責任・分担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と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、投与群間で大きな違いは認められなかった。

表 2.1-28　維持期間の PCS 基準による異常値（バイタルサイン）

検査項目	PCS の基準		プラセボ群 (N=56)	レベチラセタム群 (N=60)
収縮期血圧	例数 [a]		55	60
	1 ヵ月以上 12 ヵ月未満： 60 mmHg 以下かつ観察期間から 20 mmHg 以上の低下、 又は 110 mmHg 以上かつ観察期間から 30 mmHg 以上の上昇 12 ヵ月以上 6 歳未満： 70 mmHg 以下かつ観察期間から 20 mmHg 以上の低下、 又は 120 mmHg 以上かつ観察期間から 30 mmHg 以上の上昇	低値	1 (1.8)	2 (3.3)
		高値	2 (3.6)	2 (3.3)
拡張期血圧	例数 [a]		55	60
	1 ヵ月以上 12 ヵ月未満： 40 mmHg 以下かつ観察期間から 15 mmHg 以上の低下、 又は 60 mmHg 以上かつ観察期間から 20 mmHg 以上の上昇 12 ヵ月以上 6 歳未満： 45 mmHg 以下かつ観察期間から 15 mmHg 以上の低下、 又は 80 mmHg 以上かつ観察期間から 20 mmHg 以上の上昇	低値	4 (7 3)	4 (6.7)
		高値	1 (1.8)	10 (16.7)
脈拍数	例数 [a]		56	60
	1 ヵ月以上 12 ヵ月未満： 110 拍/分以下かつ観察期間から 20 拍/分以上の減少、 又は 180 拍/分以上かつ観察期間から 20 拍/分以上の増加 12 ヵ月以上 3 歳未満： 90 拍/分以下かつ観察期間から 20 拍/分以上の減少、 又は 150 拍/分以上かつ観察期間から 20 拍/分以上の増加 3 歳以上 12 歳未満： 65 拍/分以下かつ観察期間から 20 拍/分以上の減少、 又は 130 拍/分以上かつ観察期間から 20 拍/分以上の増加	低値	7 (12.5)	13 (21.7)
		高値	3 (5.4)	1 (1.7)
呼吸数	例数 [a]		55	59
	1 ヵ月以上 12 歳未満：15 回/分未満又は 35 回/分以上 12 歳以上：10 回/分未満又は 25 回/分以上	低値	1 (1.8)	3 (5.1)
		高値	17 (30.9)	20 (33 9)
体温	例数 [a]		56	60
	17 歳未満： 38.3 C 以上かつ観察期間から 1.1 C 以上の上昇	低値	0	0
		高値	2 (3.6)	2 (3.3)

例数 (%)
a 評価可能例数：維持期間のデータを有する被験者数
N01009 試験総括報告書（5.3 5.1.1）Table 12:18、Appendix 16.1.9.2 Table 2:4

ii)　体重

体重について、評価期間終了時の測定値及び観察期間からの変化量を表 2.1-29 に示した。

両投与群とも臨床的に顕著な観察期間からの変化は認められなかった。

表 2.1-29　評価期間終了時の測定値及び観察期間からの変化量（体重）

検査項目 (単位)	投与群	観察期間		評価期間終了時 (治験薬投与 6 日目)				
		例数	測定値 (平均値)	例数	測定値 (平均値)	変化量		
						例数	平均値 ± SD	中央値
体重 (kg)	プラセボ群	56	11.92	55	11.77	55	−0.05 ± 0.39	0.0
	レベチラセタム群	60	11.26	58	11.34	58	0.01 ± 0.31	0.0

N01009 試験総括報告書（5.3 5.1.1）Table 14.3.6:1

体重について、維持期間に PCS 基準による異常値が認められた被験者数を表 2.1-30 に示した。

体重の低値は、プラセボ群 13 例（23.2%）及びレベチラセタム群 16 例（26.7%）に認められた。これらの体重の値は、観察期間の値と同程度であった。

体重の低値又は高値が認められた被験者数に、投与群間で大きな違いは認められなかった。

表 2.1-30　維持期間の PCS 基準による異常値（体重）

検査項目	PCS の基準		プラセボ群 (N=56)	レベチラセタム群 (N=60)
体重	例数 [a]		56	60
	17 歳未満： 各性別の年齢に対する体重成長曲線の基準範囲の 3%未満又は 97%超	低値	13 (23.2)	16 (26.7)
		高値	4 (7.1)	4 (6.7)

例数 (%)
a 評価可能例数：維持期間のデータを有する被験者数
N01009 試験総括報告書（5.3 5.1.1）Table 12:18、Appendix 16.1.9.2 Table 2:4

iii)　身体的所見

身体的所見では、プラセボ群 12 例（21.4%）及びレベチラセタム群 12 例（20.0%）が観察期間から悪化したと報告された。

身体的所見に観察期間からの悪化が認められた被験者は、MedDRA SOC 別のほとんどで 3 例未満であった。プラセボ群の 3 例は「皮膚および皮下組織障害」及び「外科および内科処置」に分類される身体的所見の悪化を認め、レベチラセタム群の 3 例は「臨床検査」に分類される身体的所見の悪化（心拍数増加、体重増加等）を認めた。

iv)　神経学的検査

神経学的検査では、プラセボ群 14 例（25.0%）及びレベチラセタム群 14 例（23.3%）が観察期間から悪化したと報告された。

観察期間から悪化した神経学的検査のほとんどが「神経系障害」に分類される事象であり、プラセボ群で 11 例（19.6%）及びレベチラセタム群で 10 例（16.7%）に認められた。次に多いのが「全身障害および投与局所様態」に分類される事象であり、プラセボ群の 1 例（1.8%）及びレベチラセタム群の 6 例（10.0%）に認められた。1 ヵ月～4 歳未満の小児てんかん患者は、一般に中等度から

高度の脳機能障害及び神経障害を有している。神経学的異常に、投与群間で大きな違いは認められなかった。

2.1.6　結論

本治験では、部分発作を有する 1 ヵ月～4 歳未満の難治性小児てんかん患者に対して、レベチラセタムを併用投与した時の有効性及び安全性を検討した。この結果、レベチラセタムの 5 日間投与は、プラセボ投与に比べて効果的に発作をコントロールできたことが示された。レベチラセタムを急速に増量しても安全性及び忍容性は良好であり、有害事象の種類は、成人で報告されていた所見と同様であった。

2.1.7　重篤な有害事象の詳細

2.1.7.1　死亡

該当被験者なし。

2.1.7.2　その他の重篤な有害事象

被験者番号：[redacted]

年齢（無作為割付時）、性別、人種	[redacted] ヵ月、女性、白人
重篤な有害事象（PT）［医師記載］	尿路感染［尿路感染］
重症度、持続期間、転帰	軽度、>1 日、未回復
投与群	プラセボ群
発現時期	維持期間
発現時投与量、投与開始から発現までの日数	27.2mg/日、6 日
治験参加状況	登録：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 無作為割付：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 投与開始：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日午前 最終投与：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日午前 治験完了：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（長期継続投与試験 N01148 試験へ移行）
てんかん病歴 既往症・合併症	てんかん病歴： 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から先天異常による症候性部分てんかん その他既往症・合併症： 脳性麻痺、視力低下、肺炎、大脳形成異常、小頭症、重症度不明の精神遅滞、ウエスト症候群、胃食道逆流、胃瘻チューブ造設術
本事象発現時の併用薬剤	orfiril long (valproic acid) (720mg/日)、sabril (vigabatrin) (1250 mg/日) antra (omeprazol)、biocarn (l-carnitin)、lebabarim (bismutamine)、infectotrimet (trimethoprim)
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は治験手順として脳波検査のため集中治療室に入院した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にプラセボ（1 日 2 回）の投与を開始した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（投与 6 日目）、被験者は一般病棟へ移り、同日に間欠性尿路感染を認めた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の尿検査の結果は pH7、白血球数 160/μL であった。カテーテル尿検査の結果は pH6.5、ウロビリノーゲン 2+、白血球数 20/μL であり、血液検査の結果はヘモグロビン 12g/dL、血小板数 136000/μL、白血球数 11300/μL、C-反応性蛋白（CRP）29.6μg/L であった。尿培養検査の結果、*Proteus vulgaris* が検出された。尿路感染の治療として抗生剤が投与された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（一般病棟へ移ってから 7 日後）に被験者は退院した。長期継続投与試験（N01148 試験）移行後の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（尿路感染の発現から 9 日後）に、本事象は消失した。 重篤な有害事象に対する処置及び治療：

	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日：Augmentan (augmentin) (1g/日)、静脈内投与 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 日：Augmentan (augmentin) (1g/日)、経口投与 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 日：amoxicillin/clavulin acid (1g/日)、経口投与
治験責任医師の因果関係評価	【おそらく関連なし】

被験者番号：[redacted]

年齢（無作為割付時）、性別、人種	[redacted] ヵ月、女性、白人
重篤な有害事象（PT） ［医師記載］	発熱［発熱］
重症度、持続期間、転帰	軽度、>1 日、未回復
投与群	レベチラセタム群
発現時期	維持期間
発現時投与量、 投与開始から発現までの日数	48.4mg/kg/日、5 日
治験参加状況	登録：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 無作為割付：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 投与開始：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日午前 最終投与：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日午前 治験完了：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（長期継続投与試験 N01148 試験へ移行）
てんかん病歴 既往症・合併症	てんかん病歴： 出生時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の新生児仮死による症候性部分てんかん その他既往症・合併症： 細気管支炎、小頭症、左半身麻痺、筋緊張低下、新生児仮死、発熱
本事象発現時の併用薬剤	rivotril (clonazepam)、valproic acid potassium chlorate、glucose (glucose serum)、sodium edetate NaCl 20% (sodium elorate)
重篤な有害事象の概要 （経過・処置等）	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に、被験者はレベチラセタム（1 日 2 回）投与を開始し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（投与 5 日目）に間欠的な発熱（39.1°C）を認めた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にも発熱を認めていた。肺及び胸部 X 線の結果では異常は認められず、被験者は透明な鼻汁を伴う鼻感冒と診断された。被験者は体温曲線のモニタリングのため入院し、発熱の治療を受けた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（入院から 2 日後）に被験者は退院した。長期継続投与試験（N01148 試験）移行後の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（発熱の発現から 5 日後）、本事象は消失した。治験薬の変更及び中止はなかった。 重篤な有害事象に関連する処置及び治療： 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 日：Dipirona (metamizole sodium)、potassium chlorate (KCl 19%)、glucose (Sg 5%)及び sodium edentate (NaCl 20%)
治験責任医師の因果関係評価	【関連なし】

3. 非対照試験報告書

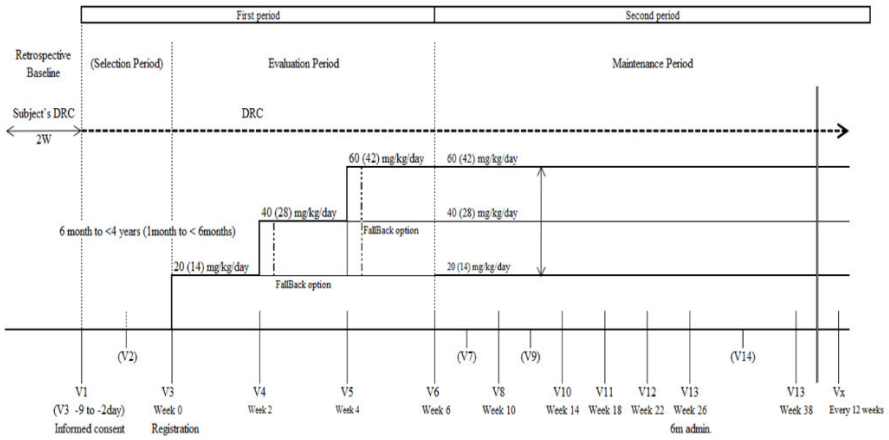
3.1 EP0100 試験［日本人小児てんかん患者（生後 1 ヵ月～4 歳未満）を対象に部分発作に対するレベチラセタム単剤療法又は併用療法を評価する多施設共同、非盲検、非対照試験］（第 2 回中間報告書）（5.3.5.2.2：評価資料）

3.1.1 試験方法の概略

試験方法の概略を表 3.1-1 に示した。

表 3.1-1　試験方法の概略：EP0100 試験

項目	内容
標題	生後 1 ヵ月～4 歳未満のてんかん患者を対象とした、部分発作に対する単剤療法又は併用療法としてのレベチラセタムの非盲検、単群、多施設共同試験
開発の相	第 III 相
目的	主要目的： ・ 部分発作を有する生後 1 ヵ月～4 歳未満の日本人てんかん患者を対象に、第 1 期における発作回数の減少率を Historical control と比較したときの併用療法でのレベチラセタム（LEV）の有効性を評価する 副次目的： ・ 第 1 期における、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、LEV の安全性及び忍容性を評価する ・ 第 1 期における、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、発作回数の減少率を Historical control と比較したときの単剤療法での LEV の有効性を評価する ・ 第 1 期・第 2 期併合期間における、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、個々の用量での LEV の長期安全性及び忍容性を評価する ・ 第 1 期・第 2 期併合期間における、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、単剤療法又は併用療法での LEV の有効性を評価する ・ 第 1 期及び第 2 期における、生後 1 ヵ月～4 歳未満のてんかん患者を対象とした、LEV の薬物動態を検討する
試験デザイン	多施設、非盲検、非対照

項目	内容
試験方法	試験デザインの概要を以下に示す。  6m admin.=6 months of administration; DRC=daily record card; V=Visit; W=weeks Note: The value in parentheses for dose was for study participants (also referred to as subjects) 1 month to <6 months of age. Source: EP0100 CSR Figure 3-1 本試験は、第 1 期（LEV を 6 週間投与）及び第 2 期（LEV を長期継続投与）から構成され、LEV 併用療法又は単剤療法での有効性及び安全性を評価した。 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。
対象	日本人てんかん患者（生後 1 ヵ月～4 歳未満）
被験者数	計画例数：併用療法 38 例、単剤療法 10 例 登録例数：併用療法 35 例（生後 1～6 ヵ月未満：8 例、生後 6 ヵ月～1 歳未満：12 例、1～2 歳未満：9 例、2～4 歳未満：6 例）、単剤療法 8 例（生後 1～6 ヵ月未満：0 例、生後 6 ヵ月～1 歳未満：0 例、1～2 歳未満：3 例、2～4 歳未満：5 例） 安全性解析対象集団（SS）：併用療法 32 例、単剤療法 6 例 最大の解析対象集団（FAS）：併用療法 32 例、単剤療法 6 例 治験実施計画書に適合した解析対象集団（薬物動態 PPS：PK-PPS）：併用療法 32 例、単剤療法 6 例
主な選択／除外基準	1. 生後 1 ヵ月～4 歳未満で体重が 3.0kg 以上の男女 2. 部分発作を有するてんかんと診断された患者（二次性全般化発作の有無は問わない） 脳波及び脳コンピュータ断層撮影（CT）又は磁気共鳴画像（MRI）による検査を受け、国際抗てんかん連盟による「てんかん、てんかん症候群及び関連発作性疾患の分類（1989）」、及び「てんかん発作の臨床・脳波分類（1981）」による部分発作を伴うてんかんの診断と一致した患者 3. Visit 1 前の 2 週間で 7 日間ごとに 2 回以上の観察可能な部分発作を有する患者（二次性全般化発作の有無は問わない） 4. 観察期間及び評価期間中、1 剤又は 2 剤の併用抗てんかん薬の用法・用量が一定の患者。併用抗てんかん薬の用量は、Visit 1 の前に限り若干の調整を可とした。単剤療法の患者とは、抗てんかん薬による治療がない、抗てんかん薬による一時的な治療しか受けていない、又は Visit 1 前に抗てんかん薬の切り替えをする患者とした。 5. ベンゾジアゼピン系薬剤、フェノバルビタール系薬剤、又はフェニトイン系薬剤の頓用は、Visit 1 前 2 週間及び試験期間中は、週 1 回以下の頻度での使用を可とした。なお、ベンゾジアゼピン系薬剤を週 1 回を超える頻度で投与する場合は、併用抗てんかん薬 1 剤として扱うこととした。 6. 試験開始前にてんかん外科手術を実施した場合、手術が Visit 1 の 4 週間以上前であり、かつ結果が無効であったことが記録により確認された患者

項目		内容
治験薬、投与量及び投与方法		被験薬： レベチラセタムドライシロップ 50% バッチ番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] レベチラセタム注射剤 100mg/mL バッチ番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 投与量及び投与方法： 体重（kg）測定後、水で溶解した LEV ドライシロップ 50%を朝夕 1 回ずつ、同用量で経口投与した。各来院時に測定した体重のデータは、治験薬の用量（mg/kg）を算出するために使用した。 第 1 期に絶食状態のために LEV ドライシロップ 50%を服用することができない被験者に対しては、治験責任医師の判断により、LEV 注射剤 100mg/mL を最長 4.5 日間連続して静脈内投与することを可とした。LEV 注射剤は 15 分以上かけて静脈内投与した。 <u>第 1 期</u> 生後 1～6 ヵ月未満の被験者では、Visit 3（Week 0）に LEV 14mg/kg/日で投与を開始した。その後、用量を 2 週間ごとに 14 mg/kg/日ずつ、最大 42mg/kg/日まで増量することを可とした。生後 6 ヵ月～4 歳未満の被験者では、Visit 3（Week 0）に LEV 20mg/kg/日で投与を開始した。その後、用量は 2 週間ごとに 20mg/kg/日ずつ、最大 60mg/kg/日まで増量することを可とした。 <u>第 2 期</u> 第 2 期に移行する被験者で用量調整の必要がある場合は、治験責任医師が 2 週間以上の間隔をおいて増減量した。1 回あたりの LEV の用量変更は、生後 1～6 ヵ月未満の場合は 14mg/mg/日まで、生後 6 ヵ月～4 歳未満の場合は 20mg/kg/日までとした。治験責任医師が各被験者のリスク・ベネフィットを検討したうえで、生後 1～6 ヵ月未満の場合は 14、28 及び 42mg/kg/日、生後 6 ヵ月～4 歳未満の場合は 20、40 及び 60mg/kg/日に用量調整することを可とした。試験登録時に生後 6 ヵ月未満の被験者で生後 6 ヵ月に達した場合は、最高 60mg/kg/日まで増量することを可とした。 第 2 期に移行しない場合、本試験を中止する場合又は第 2 期を完了した場合は、減量期間に移行した。減量期間中は、生後 1～6 ヵ月未満では 14mg/kg/日ずつ、生後 6 ヵ月～4 歳未満では 20mg/kg/日ずつ段階的（2 週間間隔）に 0mg/kg/日になるまで減量した。
試験期間		<u>Retrospective Baseline 期間</u> Visit 1 前 2 週間以内の発作回数を Retrospective Baseline として使用 <u>第 1 期</u> 観察期間（最大 9 日間） 評価期間（6 週間） 減量期間（最大 4 週間）* 安全性追跡調査期間（2 週間）* *第 2 期に移行せずに終了する被験者の場合 <u>第 2 期</u> 維持期間（本剤が承認を受けるまで、又は本試験が中止となるまで継続する） 減量期間（最大 4 週間） 安全性追跡調査期間（2 週間）
評価項目	有効性	主要評価項目 ・　併用療法の Visit 6 における部分発作のベースラインからの減少率 単剤療法では主要評価項目を設定しなかった。 副次評価項目 併用療法（第 1 期）： ・　Visit 4 及び Visit 5 における、週あたりの部分発作のベースラインからの減少率 併用療法（第 1 期・第 2 期併合期間）： ・　各 Visit における、週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率 ・　各 Visit における、週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率分類（0%未満、0%～25%未満、25%～50%未満、50%以上、75%以上、及び 100%の 6 段階に分類）

項目		内容
		単剤療法（第 1 期・第 2 期併合期間）： · 各 Visit における、週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率 · 各 Visit における、週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率分類（0%未満、0%～25%未満、25%～50%未満、50%以上、75%以上、及び 100%の 6 段階に分類） その他の評価項目 併用療法（第 1 期）： · 48 時間ビデオ脳波に基づく Visit 4 及び Visit 6 における部分発作（1 日平均回数）のベースラインからの減少率 · 48 時間ビデオ脳波に基づく評価期間の Visit 4 及び Visit 6 における部分発作（1 日平均回数）のベースラインからの減少率分類（0%未満、0%～25%未満、25%～50%未満、50%以上、75%以上、及び 100%の 6 段階に分類） 併用療法（第 1 期・第 2 期併合期間）： · 各 Visit における、週あたりのすべての発作型の発作回数のベースラインからの減少率 · 各 Visit における、週あたりのすべての発作型の発作回数のベースラインからの減少率分類（0%未満、0%～25%未満、25%～50%未満、50%以上、75%以上、及び 100%の 6 段階に分類） 単剤療法（第 1 期）： · 48 時間ビデオ脳波に基づく Visit 4 及び Visit 6 におけるベースラインからのすべての部分発作（1 日平均回数）の減少率 · 48 時間ビデオ脳波に基づく評価期間の Visit 4 及び Visit 6 におけるベースラインからのすべての部分発作（1 日平均回数）の減少率分類（0%未満、0%～25%未満、25%～50%未満、50%以上、75%以上、及び 100%の 6 段階に分類） 単剤療法（第 1 期・第 2 期併合期間）： · 各 Visit における、週あたりのすべての発作型の発作回数のベースラインからの減少率 · 各 Visit における、週あたりのすべての発作型の発作回数のベースラインからの減少率分類（0%未満、0%～25%未満、25%～50%未満、50%以上、75%以上、及び 100%の 6 段階に分類） · 6 ヵ月間継続して発作消失となった被験者の割合
	薬物動態	血漿中 LEV 濃度（未変化体のみ）
	安全性	副次評価項目 第 1 期： · 治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）の発現割合 · 重篤な有害事象の発現割合 · 治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合 第 1 期・第 2 期併合期間［データカットオフ時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）まで］： · TEAE の発現割合 · 重篤な有害事象の発現割合 · 治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合 その他の評価項目 · 有害事象（副次評価項目以外の評価項目） · 臨床検査値（血液生化学検査、血液学的検査） · バイタルサイン · 体重及び身長 · 身体検査所見及び神経学的検査所見
統計解析方法		解析対象集団の定義： SS：評価期間に治験薬を 1 回以上投与された被験者。併用療法の SS を SS_A、単剤療法の SS を SS_M とした。 FAS：SS のうち、ベースライン後の有効性評価データを 1 つ以上有する被験者。併用療法の FAS を FAS_A、単剤療法の FAS を FAS_M とした。 PK-PPS：SS のうち、有効な血漿中 LEV 濃度データ及び投与情報を 1 つ以上有する被験者。併用療法の PK-PPS を PK-PPS_A、単剤療法の PK-PPS を PK-PPS_M とした。 本試験では、正式な中間解析は計画されなかったが、薬事的事由により、6 ヵ月間の

項目	内容
	曝露データを取得するために、第 1 期を完了した最後の被験者が Visit 13 に到達した時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）でデータカットオフし、第 1 回中間報告書を作成した。その後、最後の被験者が Visit 16（12 ヵ月間の LEV 投与）を完了（又は早期中止）した時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）でデータカットオフし、第 2 回中間報告書を作成した。治験実施計画書に計画された有効性及び安全性の解析は、第 2 回中間報告書のデータを用いて実施した。 試験登録時の年齢に基づいて、年齢グループ（生後 1～6 ヵ月未満、生後 6 ヵ月～1 歳未満、1～2 歳未満、及び 2～4 歳未満）を設定した。生後 1～6 ヵ月未満及び生後 6 ヵ月～1 歳未満の年齢グループに登録される被験者は少ないことが予測されたため、有効性主要評価項目の解析では、最も若い 2 つの年齢グループを 1 つにまとめた年齢グループ（生後 1 ヵ月～1 歳未満、1～2 歳未満、2～4 歳未満）も設定した。 カテゴリカル変数は、被験者数及びその割合を示した。連続変数は、特に記載のない限り、被験者数、平均値、SD、中央値、第 1 及び第 3 四分位点（Q1 及び Q3）、最小値及び最大値を含む記述統計量を算出した。有効性の主要評価項目及び一部の副次評価項目については 95%信頼区間も示した。薬物動態パラメータについては、幾何平均値及び変動係数も示した。 治験実施計画書改訂 3 以前に第 2 期に直接登録された被験者も、有効性及び安全性解析に含めた。解析の際には第 1 期に登録された被験者の Visit 数に対応するように Visit 数を調整した。 有効性評価項目（患者日誌で収集された部分発作回数を除く）、安全性評価項目、臨床検査値（血液生化学検査値、血液学的検査値）、バイタルサイン及び体重については、ベースライン値を治験薬初回投与前の直近の測定値と定義した。患者日誌による部分発作回数の減少率は、Retrospective Baseline 期間+観察期間からベースライン値を算出した。 併用療法及び単剤療法の被験者のデータは、別々に要約表及び一覧に示した。 主要な有効性評価項目は、併用療法の被験者のベースラインから Visit 6 までの週あたりの部分発作回数の減少率とした。治験実施計画書改訂 3 以前に登録された被験者では 48 時間ビデオ脳波スクリーニング脱落者で、かつ第 2 期に直接登録された被験者を含めるために、対応する Analysis Visit を定義［Visit、Analysis Visit、及び Week の対応表については EP0100 試験の治験総括報告書（CSR）Table 6-1 を参照］し、解析した。主要評価項目の結果はベースラインから Analysis Visit 3 までの週あたりの部分発作回数減少率で示した。Visit 6 における部分発作回数のベースラインからの減少率は以下のように算出した： 100 ×［ベースラインにおける週あたりの部分発作回数−Visit 6（Analysis Visit 3）における週あたりの部分発作回数］/ベースラインにおける週あたりの部分発作回数 なお、ベースラインにおける週あたりの部分発作回数は、Retrospective Baseline（Visit 1 の前の 2 週間）における発作回数+観察期間（Visit 1 及び Visit 2）の発作回数に基づき、Visit 6（Analysis Visit 3）における週あたりの部分発作回数は、Analysis Visit 2 から Analysis Visit 3 までの発作回数に基づく。 Visit 6 における週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率の記述統計量（例数、平均値、SD、中央値、Q1、Q3、最小値、及び最大値）は、ベースラインの年齢グループ（生後 1 ヵ月～1 歳未満、1～2 歳未満、2～4 歳未満）及び全被験者別に算出した。Visit 6 における週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率の中央値に対する 95%信頼区間は、年齢グループ（生後 1 ヵ月～1 歳未満、1～2 歳未満、2～4 歳未満）及び全被験者別に算出した。95%信頼区間は順序統計量に基づいて導出した。この 95%信頼区間の下限値が事前に規定した値である 15.0%より大きい場合、LEV の主要評価項目の解析結果は有意であるとした。Visit 6 での解析結果が有意であった場合、Visit 4（副次評価項目）についても解析を繰り返すこととした。Visit 4 での解析結果も有意であった場合には、Visit 5（副次評価項目）についても解析を繰り返すこととした。この場合は、階層的な手順でありアルファ値の調整は行わないため、2 番目（Visit 4：副次評価項目）及び 3 番目（Visit 5：副次評価項目）の解析結果は確認分析と見なすこととした。なお、Visit 6 での主要評価項目の解析結果が有意でなかった場合、それ以降の検定は行わないこととした。 有害事象は、治験薬投与前に発現した有害事象及び TEAE に分けて分類した。TEAE は、治験薬初回投与日（及び初回投与時刻）以降に発現した事象、又は治験薬初回投与日（及び初回投与時刻）以降に悪化した有害事象と定義した。有害事象は、有

項目	内容
	害事象の発現時期によって分類した。また、本中間報告書には第 1 期のみの有害事象の集計は含めなかった。 臨床検査値、バイタルサイン、及び身体所見については、UCB 社が作成した基準（PCS）を用い、PCS 基準による臨床的に意味のある異常値も集計した。
治験責任医師	27 名（被験者を登録した治験実施医療機関の治験責任医師）
治験実施医療機関	21 医療機関（被験者を登録した治験実施医療機関）
公表文献	なし
治験実施期間	2017 年 11 月～20[redacted]年[redacted]月（データカットオフ時点）

3.1.2　被験者の構成

3.1.2.1　被験者の内訳

SS_A の被験者の内訳を表 3.1-2 に示した。

併用療法では文書同意が得られた 35 例が本試験に登録され、このうち 32 例（生後 1～6 ヵ月未満：8 例、生後 6 ヵ月～1 歳未満：9 例、1～2 歳未満：9 例、2～4 歳未満：6 例）が治験薬の投与を受けた。データカットオフ時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で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。主な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%）、同意撤回 2 例（6.3%）であった。

単剤療法では文書同意が得られた 8 例が本試験に登録され、このうち 6 例（生後 1～6 ヵ月未満：0 例、生後 6 ヵ月～1 歳未満：0 例、1～2 歳未満：3 例、2～4 歳未満：3 例）が治験薬の投与を受けた。データカットオフ時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で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、主な中止理由は有害事象であった（EP0100 試験 CSR Table 1.4.2）。

表 3.1-2　被験者の内訳−SS_A

Disposition	Age category				
	1m to <6m N=8	6m to <1y N=9	1y to <2y N=9	2y to <4y N=6	All participants N=32
	n (%)				
Started study	8 (100)	9 (100)	9 (100)	6 (100)	32 (100)
Completed study	0	0	0	0	0
Ongoing	4 (50.0)	2 (22.2)	3 (33.3)	1 (16.7)	10 (31.3)
Discontinued	4 (50.0)	7 (77.8)	6 (66.7)	5 (83.3)	22 (68.8)
Primary reason for discontinuation					
Adverse event	2 (25.0)	0	0	1 (16.7)	3 (9.4)
Lack of efficacy	2 (25.0)	4 (44.4)	4 (44.4)	2 (33.3)	12 (37.5)
Protocol violation	0	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0	0
Withdrawal by participant	0	0	1 (11.1)	1 (16.7)	2 (6.3)
Other	0	3 (33.3)	1 (11.1)	1 (16.7)	5 (15.6)

m=month(s); SS_A=Safety Set (Adjunctive therapy); y=year(s)
Source: Table 1.4.1

3.1.3　被験者背景

3.1.3.1　人口統計学的特性

SS_A の人口統計学的特性及びその他のベースライン特性を表 3.1-3 に示した。

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。体重、身長及び BMI の平均値は、それぞれ 9.00kg、78.23cm 及び 16.46kg/m^2 であった。試験デザインのとおり全被験者が日本人であった。併用療法では治験実施計画書改訂 3 以降に登録された被験者の人口統計学的特性は、治験実施計画書改訂 3 よりも前に登録された被験者の人口統計学的特性と同様であった。

SS_M 全体（N=6）の平均年齢は 32.4 ヵ月であった。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

ンのとおり全被験者が日本人であった。単剤療法では治験実施計画書改訂 3 以降に 1 例が登録されたが、当該被験者の人口統計学的特性は、治験実施計画書改訂 3 よりも前に登録された被験者の人口統計学的特性と意味のある違いはなかった。

表 3.1-3　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性−SS_A

	Age category				
	1m to <6m N=8	**6m to <1y N=9**	**1y to <2y N=9**	**2y to <4y N=6**	**All participants N=32**
Age, months					
Mean (SD)	3.5 (1.4)	8.8 (1.2)	18.9 (3.5)	32.4 (3.9)	14.7 (10.7)
Median (min, max)	3.3 (2, 6)	8.2 (7, 10)	20.0 (14, 24)	34.2 (25, 35)	10.4 (2, 35)
Gender, n (%)					
Male	4 (50.0)	5 (55.6)	5 (55.6)	3 (50.0)	17 (53.1)
Female	4 (50.0)	4 (44.4)	4 (44.4)	3 (50.0)	15 (46.9)
Weight, kg					
Mean (SD)	6.15 (1.33)	7.81 (1.05)	11.02 (2.13)	11.57 (1.71)	9.00 (2.70)
Median (min, max)	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)
Height, cm					
Mean (SD)	60.91 (4.17)	68.11 (3.73)	80.86 (7.10)	85.92 (4.66)	78.23 (10.90)
Median (min, max)	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					
Mean (SD)	16.42 (2.19)	16.81 (1.58)	16.73 (1.74)	15.61 (1.34)	16.46 (1.73)
Median (min, max)	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)
Race, n (%)					
Asian	8 (100)	9 (100)	9 (100)	6 (100)	32 (100)
Ethnic subgroup, n (%)					
Japan	8 (100)	9 (100)	9 (100)	6 (100)	32 (100)

BMI=body mass index; m=month(s); max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation; SS_A=Safety Set (Adjunctive therapy); y=year(s)
Source: Table 3.1.1

3.1.3.2　てんかん疾患特性及び併用抗てんかん薬の使用状況

SS_A のてんかん疾患特性及び併用抗てんかん薬の使用状況を表 3.1-4 に示した。

SS_A 全体（N=32）のてんかん罹病期間の平均値（SD）は 6.890 ヵ月（7.538 ヵ月）であり、年齢グループ別では生後 1～6 ヵ月未満で 1.310 ヵ月（0.685 ヵ月）、生後 6 ヵ月～1 歳未満で 6.224 ヵ月（1.743 ヵ月）、1～2 歳未満で 7.345 ヵ月（6.533 ヵ月）、2～4 歳未満で 14.648 ヵ月（12.445 ヵ月）であった。

選択基準で規定されているように、SS_A の全被験者に部分発作の既往歴があった。全被験者で最もよく認められた発作型は複雑部分発作（IB）であった（23 例、71.9%）。全般発作は 3 例（9.4%）に、分類不能のてんかん発作は 4 例（12.5%）に認められた。ほとんどの被験者（96.9%）が潜因性又は症候性に分類されるてんかん症候群を有していた（EP0100 試験 CSR Table 4.6.1）。

SS_A 全体では Retrospective Baseline 期間の部分発作回数の中央値は 34.0 回であり、部分発作の発作型別の発作回数の中央値は、単純部分発作（IA）が 0.0 回、複雑部分発作（IB）が 14.0 回、及び二次性全般化発作（IC）が 0.0 回であった。

治験実施計画書で規定されているように、Visit 1 に SS_A の全被験者は併用抗てんかん薬が投与された。Visit 1 で最も多く使用された併用抗てんかん薬はカルバマゼピン（34.4%）であり、次いでフェノバルビタール及びバルプロン酸ナトリウム（各 21.9%）であった。

表 3.1-4 てんかん疾患特性及び併用抗てんかん薬の使用状況−SS_A

	Age category				
	1m to <6m N=8	6m to <1y N=9	1y to <2y N=9	2y to <4y N=6	All participants N=32
Age at onset of epilepsy, months					
Mean (SD)	2.189 (1.109)	2.625 (2.030)	11.546 (6.442)	17.747 (11.810)	7.860 (8.583)
Median (min, max)	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)
Duration of epilepsy at study entry (months)					
Mean (SD)	1.310 (0.685)	6.224 (1.743)	7.345 (6.553)	14.648 (12.445)	6.890 (7.538)
Median (min, max)	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)
ILAE seizure classification history, n (%)					
Partial onset epileptic seizures					
Total	8 (100)	9 (100)	9 (100)	6 (100)	32 (100)
IA	2 (25.0)	3 (33.3)	3 (33.3)	2 (33.3)	10 (31.3)
IB	5 (62.5)	8 (88.9)	7 (77.8)	3 (50.0)	23 (71.9)
IC	5 (62.5)	2 (22.2)	3 (33.3)	3 (50.0)	13 (40.6)
Generalized seizures					
Total	1 (12.5)	1 (11.1)	1 (11.1)	0	3 (9.4)
Unclassified epileptic seizures					
III	0	2 (22.2)	2 (22.2)	0	4 (12.5)
Historical seizure counts in the Retrospective Baseline Period					
Any seizures					
Mean (SD)	130.9 (200.8)	123.4 (187.1)	50.1 (43.6)	33.7 (24.0)	87.8 (143.3)
Median (min, max)	30.5 (11, 501)	35.0 (6, 579)	44.0 (13, 154)	30.5 (4, 61)	34.0 (4, 579)
Partial seizures, any (I)					
Mean (SD)	130.9 (200.8)	123.4 (187.1)	50.1 (43.6)	33.7 (24.0)	87.8 (143.3)
Median (min, max)	30.5 (11, 501)	35.0 (6, 579)	44.0 (13, 154)	30.5 (4, 61)	34.0 (4, 579)
Number of past AEDs, n (%)					
0	5 (62.5)	4 (44.4)	3 (33.3)	2 (33.3)	14 (43.8)
≥1 to ≤3	3 (37.5)	5 (55.6)	5 (55.6)	3 (50.0)	16 (50.0)
≥4 to ≤6	0	0	1 (11.1)	1 (16.7)	2 (6.3)
AEDs (by PT) used by ≥3 study participants overall at Study Visit 1, n (%)					
Carbamazepine	2 (25.0)	1 (11.1)	5 (55.6)	3 (50.0)	11 (34.4)
Phenobarbital	4 (50.0)	3 (33.3)	0	0	7 (21.9)
Valproate sodium	0	3 (33.3)	2 (22.2)	2 (33.3)	7 (21.9)
Zonisamide	1 (12.5)	3 (33.3)	0	1 (16.7)	5 (15.6)
Topiramate	0	1 (11.1)	2 (22.2)	1 (16.7)	4 (12.5)

AED=antiepileptic drug; ILAE=International League Against Epilepsy (1981); m=month(s); max=maximum; min=minimum; PT=preferred term; SD=standard deviation; SS_A=Safety Set (Adjunctive therapy); y=year(s); IA=simple partial seizures; IB=complex partial seizures; IC=secondarily generalized tonic-clonic seizures

Note: Anti-epileptic drugs at Study Visit 1 were anti-epileptic medications with at least 1 day in common with Study Visit 1, ie, started on or before Study Visit 1 and were ongoing at Study Visit 1.

Source: Table 4.2.1, Table 4.3.1, Table 4.5.1, Table 6.5.1, Table 6.2.3

SS_M 全体（N=6）のてんかん罹病期間の平均値（SD）は 0.630 ヵ月（0.504 ヵ月）であり、年齢グループ別では 1～2 歳未満で 0.493 ヵ月（0.261 ヵ月）、2～4 歳未満で 0.767 ヵ月（0.714 ヵ月）であった（EP0100 試験 CSR Table 4.2.2）。

選択基準で規定されているように、SS_M の全被験者に部分発作の既往歴があった。全被験者で最もよく認められた発作型は複雑部分発作（IB）であった（5 例、83.3%）。全般発作は 1 例（16.7%）に認められたが、分類不能のてんかん発作は認められなかった。全被験者が潜因性又は症候性に分類されるてんかん症候群を有していた（EP0100 試験 CSR Table 4.3.2、Table 4.6.2）。

SS_M 全体では Retrospective Baseline 期間の部分発作回数の中央値は 10.0 回であり、部分発作の発作型別の発作回数の中央値は単純部分発作（IA）が 0.0 回、複雑部分発作（IB）が 8.0 回、及び、二次性全般化発作（IC）が 0.0 回であった（EP0100 試験 CSR Table 4.5.2）。

3.1.4　有効性

3.1.4.1　主要評価項目

FAS_A の Visit 6（Analysis Visit 3）における部分発作回数のベースラインからの減少率を表 3.1-5 に示した。

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

表 3.1-5　Visit 6（Analysis Visit 3）における部分発作回数のベースラインからの減少率−FAS_A

	FAS_A N=32		
	Baseline[a] partial seizure frequency per week n=32	**Partial seizure frequency per week at Visit 6 (Analysis Visit 3) n=28**	**Percent reduction from Baseline n=28**
Mean (SD)	42.99 (72.99)	43.32 (109.18)	7.47 (74.31)
Median	16.58	12.75	24.24
95% CI of median	-	-	(-25.48, 51.85)
Q1, Q3	7.51, 35.68	5.00, 40.00	-46.67, 62.88
Min, max	2.1, 354.1	0.0, 583.5	-157.4, 100.0

CI=confidence interval; FAS_A=Full Analysis Set (Adjunctive therapy); max=maximum; min=minimum; Q1=first quartile; Q3=third quartile; SD=standard deviation
Note: The reference threshold for primary analysis on all study participants in the FAS_A was 15% for the lower bound of the 95% CI of the median.
Note: Electroencephalogram failure study participants were included in the analysis based on the remapped analysis visit.
a Baseline represents the Retrospective Baseline + Selection Period.
Source: Table 8.1.1

3.1.4.1.1　主要評価項目に対する感度分析

有効性に影響を与えると考えられる重要な逸脱のあった被験者のデータについては、感度分析としてベースライン後の値に対して Baseline Observation Carried Forward（BLOCF）を適用して解析を行った。その結果、部分発作回数のベースラインからの減少率の中央値（95%信頼区間）は 24.24%（−25.48%～51.85%）であり、主解析の結果と同じであった（EP0100 試験 CSR Table 8.1.2）。

3.1.4.1.2　主要評価項目に対する年齢グループ別の解析

FAS_A の Visit 6（Analysis Visit 3）における部分発作回数のベースラインからの減少率（年齢グループ別解析）を表 3.1-6 に示した。

FAS_A のいずれの年齢グループ（生後 1 ヵ月～1 歳未満、1～2 歳未満、2～4 歳未満）でも、週あたりの部分発作回数の中央値は、ベースラインと比較して Visit 6（Analysis Visit 3）の方が低かった。各年齢グループ（生後 1 ヵ月～1 歳未満、1～2 歳未満、及び 2～4 歳未満）の部分発作回数のベ

ースラインからの減少率の中央値（Q1、Q3）は、それぞれ 8.45%（−64.77%、71.09%）、26.81%（−3.22%、40.76%）、及び 34.52%（−67.54%、100.00%）であった。

表 3.1-6　Visit 6（Analysis Visit 3）における部分発作回数のベースラインからの減少率（年齢グループ別解析）−FAS_A

Age category Statistic	Baseline [a] partial seizure frequency per week	Partial seizure frequency per week at Visit 6 (Analysis Visit 3)	Percent reduction from Baseline
1 month to <1 year (N=17)			
	n=17	n=15	n=15
Median	14.78	12.50	8.45
Q1, Q3	6.56, 56.33	5.00, 53.00	-64.77, 71.09
1 year to <2 years (N=9)			
	n=9	n=8	n=8
Median	19.00	13.25	26.81
Q1, Q3	8.65, 26.17	9.50, 30.75	-3.22, 40.76
2 years to <4 year (N=6)			
	n=6	n=5	n=5
Median	19.76	5.00	34.52
Q1, Q3	7.64, 30.74	0.00, 51.50	-67.54, 100.00

FAS_A=Full Analysis Set (Adjunctive therapy); Q1=first quartile; Q3=third quartile
Note: Electroencephalogram failure study participants were included in the analysis based on the remapped analysis visit.
a Baseline represents the Retrospective Baseline + Selection Period.
Source: Table 8.1.1

3.1.4.2　副次評価項目

3.1.4.2.1　週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率

3.1.4.2.1.1　併用療法

第 1 期

FAS_A の Visit 4（Analysis Visit 1）及び Visit 5（Analysis Visit 2）における、週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率を表 3.1-7 に示した。

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

表 3.1-7　Visit 4（Analysis Visit 1）及び Visit 5（Analysis Visit 2）における週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率−FAS_A

	Baseline [a] partial seizure frequency per week	Partial seizure frequency per week at Visit 4 (Analysis Visit 1)	Percent reduction from Baseline at Visit 4 (Analysis Visit 1)	Partial seizure frequency per week at Visit 5 (Analysis Visit 2)	Percent reduction from Baseline at Visit 5 (Analysis Visit 2)
	FAS_A N=32				
n	32	32	32	32	32
Mean (SD)	42.99 (72.99)	43.28 (86.88)	-4.44 (90.15)	43.70 (117.79)	1.86 (96.56)
Median	16.58	13.77	8.62	13.25	16.79
95% CI of median	-	-	(-20.72, 41.96)	-	(-7.64, 43.83)
Q1, Q3	7.51, 35.68	7.00, 40.37	-29.26, 51.58	5.05, 32.50	-24.40, 55.71
Min, max	2.1, 354.1	0.0, 461.1	-343.1, 100.0	0.0, 671.0	-414.3, 100.0

CI=confidence interval; FAS_A=Full Analysis Set (Adjunctive therapy); max=maximum; min=minimum; Q1=first quartile; Q3=third quartile; SD=standard deviation
Note: Electroencephalogram failure study participants were included in the analysis based on the remapped analysis visit.
a Baseline represents the Retrospective Baseline + Selection Period.
Sources: Table 8.2.1 and Table 8.2.2

第 1 期・第 2 期併合期間

FAS_A の第 1 期・第 2 期併合期間における、週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率を表 3.1-8 に示した。

FAS_A における、週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率の中央値は、第 1 期から第 2 期までのいずれの Analysis Visit でも正であった。週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率の中央値の範囲は、8.62%（Analysis Visit 1 : Week 2）から 100.00%（Analysis Visit 13 : Week 36）であった。

表 3.1-8 各 Analysis Visit における週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率 −FAS_A

	n	Median	Q1, Q3
Seizure frequency per week			
Retrospective Baseline + Selection Period	32	16.58	7.51, 35.68
Percent reduction from Baseline			
Analysis Visit 1, Week 2	32	8.62	-29.26, 51.58
Analysis Visit 2, Week 4	32	16.79	-24.40, 55.71
Analysis Visit 3, Week 6	28	24.24	-46.67, 62.88
Analysis Visit 4, Week 8	25	35.53	0.62, 77.92
Analysis Visit 5, Week 10	24	59.39	7.26, 80.67
Analysis Visit 6, Week 12	22	50.90	1.10, 100.00
Analysis Visit 7, Week 15	22	60.29	25.76, 100.00
Analysis Visit 8, Week 18	20	82.74	46.25, 100.00
Analysis Visit 9, Week 21	20	80.33	51.91, 100.00
Analysis Visit 10, Week 24	19	88.44	46.12, 100.00
Analysis Visit 11, Week 27	18	93.84	57.60, 100.00
Analysis Visit 12, Week 30	17	98.05	53.23, 100.00
Analysis Visit 13, Week 36	16	100.00	71.0, 100.00
Analysis Visit 14, Week 48	16	98.70	62.09, 100.00
EOS/EDV [a]	9	3.62	-5.47, 51.59
Safety Follow Up	22	36.99	-40.93, 88.40

EDV=Early Discontinuation Visit; EOS=End of Study; FAS_A=Full Analysis Set (Adjunctive therapy); Q1=first quartile; Q3=third quartile
Note: Electroencephalogram failure study participants were included in the analysis based on the remapped analysis visit.
Note: Results at visits after Analysis Visit 14 (Week 48) as of the data cutoff date are provided in the post-text table.
a Results for EOS/EDV were based on the last EDV, and calculation of the number of partial seizures per week was based on the period from the previous EDV. No statistics were presented for “EOS/EDV Week 0.”
Source: Table 8.3.1

3.1.4.2.1.2 単剤療法

単剤療法では第 1 期のみでの週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率は副次評価項目として設定しなかった。FAS_M の第 1 期・第 2 期併合期間における、週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率の中央値の範囲は、51.87%（Analysis Visit 1：Week 2）から 100.00%（Analysis Visit 4：Week 8、Analysis Visit 5：Week 10、Analysis Visit 7：Week 15、Analysis Visit 9：Week 21、Analysis Visit 13：Week 36）であった（EP0100 試験 CSR Table 8.3.3）。

3.1.4.2.2　週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率分類（6 段階に分類）

各 Analysis Visit における、週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率を 6 段階（0%未満、0%～25%未満、25%～50%未満、50%以上、75%以上、及び 100%の 6 段階）に分類して評価した。

3.1.4.2.2.1　併用療法

FAS_A の各 Analysis Visit における、週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率（6 段階に分類）を表 3.1-9 に示した。

FAS_A における、週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率が 50%以上、75%以上、及び 100%であった被験者の割合は、その時点まで継続された被験者集団で経時的に高くなる傾向が認められた。Analysis Visit 14（Week 48）までの期間で、週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率が 50%以上、75%以上、及び 100%であった被験者割合が最も高かったのは、それぞれ Analysis Visit 9（Week 21）の 80.0%、Analysis Visit 14（Week 48）の 75.0%、及び Analysis Visit 13（Week 36）の 52.9%であった。

表 3.1-9　各 Analysis Visit における週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率分類（6 段階に分類）−FAS_A

Time point	Nobs	<0% n (%)	0% to <25% n (%)	25% to <50% n (%)	≥50% n (%)	≥75% n (%)	100% n (%)
Analysis Visit 1, Week 2	32	14 (43.8)	6 (18.8)	3 (9.4)	9 (28.1)	4 (12.5)	3 (9.4)
Analysis Visit 2, Week 4	32	12 (37.5)	6 (18.8)	5 (15.6)	9 (28.1)	6 (18.8)	3 (9.4)
Analysis Visit 3, Week 6	32	10 (31.3)	5 (15.6)	4 (12.5)	9 (28.1)	6 (18.8)	5 (15.6)
Analysis Visit 4, Week 8	28	6 (21.4)	4 (14.3)	5 (17.9)	10 (35.7)	7 (25.0)	5 (17.9)
Analysis Visit 5, Week 10	25	6 (24.0)	3 (12.0)	2 (8.0)	13 (52.0)	7 (28.0)	5 (20.0)
Analysis Visit 6, Week 12	24	5 (20.8)	1 (4.2)	5 (20.8)	11 (45.8)	9 (37.5)	6 (25.0)
Analysis Visit 7, Week 15	22	3 (13.6)	2 (9.1)	3 (13.6)	14 (63.6)	8 (36.4)	6 (27.3)
Analysis Visit 8, Week 18	22	2 (9.1)	1 (4.5)	2 (9.1)	15 (68.2)	12 (54.5)	7 (31.8)
Analysis Visit 9, Week 21	20	2 (10.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	16 (80.0)	11 (55.0)	6 (30.0)
Analysis Visit 10, Week 24	20	2 (10.0)	2 (10.0)	1 (5.0)	14 (70.0)	11 (55.0)	8 (40.0)
Analysis Visit 11, Week 27	19	1 (5.3)	1 (5.3)	2 (10.5)	14 (73.7)	10 (52.6)	7 (36.8)
Analysis Visit 12, Week 30	18	1 (5.6)	2 (11.1)	1 (5.6)	13 (72.2)	10 (55.6)	8 (44.4)
Analysis Visit 13, Week 36	17	2 (11.8)	1 (5.9)	0	13 (76.5)	12 (70.6)	9 (52.9)
Analysis Visit 14, Week 48	16	1 6.3)	2 (12.5)	1 (6.3)	12 (75.0)	12 (75.0)	7 (43.8)
EOS/EDV, Week 2	22	1 (4.5)	1 (4.5)	0	1 (4.5)	1 (4.5)	1 (4.5)
EOS/EDV, Week 4	9	2 (22.2)	1 (11.1)	1 (11.1)	2 (22.2)	1 (11.1)	0
Safety Follow Up	22	9 (40.9)	1 (4.5)	3 (13.6)	9 (40.9)	6 (27.3)	5 (22.7)

EDV=Early Discontinuation Visit; EOS=End of Study; FAS_A=Full Analysis Set (Adjunctive therapy); Nobs=number of study participants at risk at each previous analysis visit (X-1)
Note: Nobs was used as the denominator for percentage calculation.
Note: Electroencephalogram failure study participants were included in the analysis based on the remapped analysis visit.

Note: Results at visits after Analysis Visit 14 (Week 48) as of the data cutoff date are provided in the post text table.
Source: Table 8.3.2

3.1.4.2.2.2 単剤療法

FAS_M における、週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率が 50%以上、75%以上、及び 100%であった被験者の割合は、その時点まで継続された被験者集団で経時的に高くなる傾向が認められた。Analysis Visit 14（Week 48）までの期間で、週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率が 50%以上であった被験者の割合が最も高かったのは、Analysis Visit 8～10（Week 18～24）の各 100.0%であった。75%以上であった被験者の割合が最も高かったのは、Analysis Visit 9 及び 10（Week 21 及び 24）の各 100%であった。また、100%であった被験者の割合が最も高かったのは、Analysis Visit 10 及び 11（Week 24 及び 27）の各 80.0%であった（EP0100 試験 CSR Table 8.3.4）。

3.1.4.3 その他の評価項目

3.1.4.3.1 48 時間ビデオ脳波に基づく部分発作の 1 日平均回数のベースラインからの減少率

3.1.4.3.1.1 併用療法

FAS_A の 48 時間ビデオ脳波に基づく Analysis Visit 1（Week 2）及び Analysis Visit 3（Week 6）における部分発作（1 日平均回数）のベースラインからの減少率の中央値は、それぞれ 31.20%及び 39.91%であった（EP0100 試験 CSR Table 8.4.1）。

3.1.4.3.1.2 単剤療法

FAS_M の 48 時間ビデオ脳波に基づく Analysis Visit 1（Week 2）又は Analysis Visit 3（Week 6）での部分発作（1 日平均回数）を評価した単剤療法の被験者はいなかった。

3.1.4.3.2 48 時間ビデオ脳波に基づく部分発作の 1 日平均回数のベースラインからの減少率分類（6 段階に分類）

3.1.4.3.2.1 併用療法

FAS_A の 48 時間ビデオ脳波に基づく部分発作（1 日平均回数）のベースラインからの減少率が、50%以上、75%以上、及び 100%であった被験者の割合は、Analysis Visit 1（Week 2）では 46.7%、40.0%、及び 26.7%であり、Analysis Visit 3（Week 6）では 38.5%、38.5%、及び 30.8%であった（EP0100 試験 CSR Table 8.4.3）。

3.1.4.3.2.2 単剤療法

FAS_M の 48 時間ビデオ脳波に基づく Analysis Visit 1（Week 2）又は Analysis Visit 3（Week 6）での部分発作（1 日平均回数）を評価した単剤療法の被験者はいなかった。

3.1.4.3.3 各 Analysis Visit における週あたりのすべての発作型の発作回数のベースラインからの減少率

3.1.4.3.3.1 併用療法

FAS_A における、週あたりのすべての発作型の発作回数のベースラインからの減少率（中央値）はいずれの Analysis Visit でも正であり、その範囲は 8.62%（Analysis Visit 1：Week 2）から 100.00%（Analysis Visit 13：Week 36）であった（EP0100 試験 CSR Table 8.5.1）。

3.1.4.3.3.2 単剤療法

FAS_M における、週あたりのすべての発作型の発作回数の中央値は Analysis Visit 1（Week 2）ではベースラインと比較して 51.87%高かった。Analysis Visit 2（Week 4）以降では発作回数はベースラインと比較して減少に転じた。Analysis Visit 4（Week 8）、Analysis Visit 5（Week 10）、Analysis Visit 7（Week 15）、及び Analysis Visit 9（Week 21）から Analysis Visit 13（Week 36）では、週あたりのすべての発作型の発作回数のベースラインからの減少率の中央値は 100%であった（EP0100 試験 CSR Table 8.5.2）。

3.1.4.3.4 各 Analysis Visit における週あたりのすべての発作型の発作回数のベースラインからの減少率分類（6 段階に分類）

3.1.4.3.4.1 併用療法

FAS_A における、週あたりのすべての発作型の発作回数のベースラインからの減少率が 50%以上、75%以上、及び 100%の被験者の割合は、その時点まで継続された被験者集団では各 Analysis Visit で経時的に高くなる傾向が認められた。Analysis Visit 14（Week 48）までの期間で、週あたりのすべての発作型の発作回数のベースラインからの減少率について、50%以上、75%以上及び 100%の被験者の割合が最も高かったのは Analysis Visit 13（Week 36）であり、それぞれ 76.5%、70.6%及び 52.9%であった（EP0100 試験 CSR Table 8.5.3）。

3.1.4.3.4.2 単剤療法

FAS_M における、週あたりのすべての発作型の発作回数のベースラインからの減少率が 50%以上、75%以上、及び 100%の被験者の割合は、その時点まで継続された被験者集団では各 Analysis Visit で経時的に高くなる傾向が認められた。Analysis Visit 14（Week 48）までの期間で週あたりのすべての発作型の発作回数のベースラインからの減少率について、50%以上の被験者の割合が最も高かったのは Analysis Visit 8～10（Week 18～24）の 100%であり、75%以上の被験者の割合が最も高かったのは Analysis Visit 9 及び 10（Week 21 及び 24）の 100%であり、100%の被験者の割合が最も高かったのは Analysis Visit 10 及び 11（Week 24 及び 27）の 80.0%であった（EP0100 試験 CSR Table 8.5.4）。

3.1.4.3.5 6 ヵ月間継続して発作消失となった被験者の割合（単剤療法のみ）

FAS_M では、データカットオフ時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）までに 6 ヵ月間継続して発作消失となった被験者は 2 例（33.3%）であった。この 2 例は試験期間を通して併用薬は投与されなかった（EP0100 試験 CSR 7.4.4.3.2 項、Listing 8.2.4、Listing 6.3.2）。

3.1.5　薬物動態

3.1.5.1　血漿中 LEV 濃度

各年齢グループ別の血漿中 LEV 濃度は投与量に伴って上昇した。単剤療法の被験者の血漿中 LEV 濃度と、併用療法の被験者の血漿中 LEV 濃度に一貫性が認められた（EP0100 試験 CSR Figure 9.1.1）。

LEV の各用量グループ（低用量、中用量、高用量）内では、併用抗てんかん薬及び年齢グループ別の血漿中 LEV 濃度の経時的な推移は相互に重なっており、それらに線形性が認められることから、LEV の投与量が様々な年齢に対して適切であることが示された（EP0100 試験 CSR Figure 9.2.1、Figure 9.3.1、Figure 9.4.1）。

3.1.6　安全性

3.1.6.1　曝露状況

SS_A 全体（N=32）の曝露期間（中央値）は 241.00 日であった。1 日平均投与量（中央値）は 40.04mg/kg/日であり、1 日最頻用量（中央値）は 40.00mg/kg/日であった（EP0100 試験 CSR Table 10.1.1、Table 10.2.1）。データカットオフ時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）までに LEV ドライシロップの代わりに静脈内投与した被験者はいなかった（EP0100 試験 CSR Listing 7.1.1）。

SS_M 全体（N=6）の曝露期間（中央値）は 749.00 日であった。1 日平均投与量（中央値）は 51.51mg/kg/日であり、1 日最頻用量（中央値）は 60.00mg/kg/日であった（EP0100 試験 CSR Table 10.1.2、Table 10.2.2）。データカットオフ時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）までは LEV ドライシロップの代わりに静脈内投与した被験者はいなかった（EP0100 試験 CSR Listing 7.1.2）。

3.1.6.2　有害事象

有害事象名は症例報告書の記載内容について MedDRA version 23.0 を用いて SOC 及び PT に読み替えた上で集計した。治験薬との因果関係は「関連なし（not related）」及び「関連あり（related）」の 2 分類で判定し、このうち治験責任医師が「関連あり」と判断した有害事象を「因果関係が否定できない有害事象」として取り扱った。

中間報告書では、特に断りのない限り TEAE の集計は治験薬投与開始からデータカットオフ時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）までの集計を示す。

3.1.6.2.1　有害事象発現例数の概要

SS_A の TEAE 発現例数の概要を表 3.1-10 に、SS_M の TEAE 発現例数の概要を表 3.1-11 に示した。

SS_A 全体（N=32）で TEAE は 31 例（96.9%）に認められた。重篤な有害事象は 16 例（50.0%）、因果関係が否定できない TEAE は 14 例（43.8%）、治験薬投与中止に至った TEAE は 3 例（9.4%）、高度の TEAE は 7 例（21.9%）に認められた。死亡は認められなかった。

SS_M 全体（N=6）で TEAE は 6 例（100%）に認められた。重篤な有害事象が 2 例（33.3%）、治験薬投与中止に至った TEAE が 1 例（16.7%）、因果関係が否定できない TEAE が 1 例（16.7%）に認められた。高度の TEAE 及び死亡は認められなかった。

表 3.1-10 TEAE 発現例数の概要−SS_A

	All participants N=32 n (%) [#]
Any TEAEs	31 (96.9) [376]
Serious TEAEs	16 (50.0) [29]
Participant discontinuations due to TEAEs	3 (9.4) [3]
Study medication-related TEAEs	14 (43.8) [21]
Severe TEAEs	7 (21.9) [8]
All deaths (AEs leading to death)	0
Deaths (TEAEs leading to death)	0

AE=adverse event; n=number of participants with at least 1 TEAE in the category; SS_A=Safety Set (Adjunctive therapy); TEAE=treatment-emergent adverse event
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: An AE with a missing intensity was assumed to be severe. An AE with a missing relationship to study medication per the investigator was assumed to be related.
Source: Table 11.1.1

表 3.1-11 TEAE 発現例数の概要−SS_M

	All participants N=6 n (%) [#]
Any TEAEs	6 (100) [57]
Serious TEAEs	2 (33.3) [5]
Participant discontinuations due to TEAEs	1 (16.7) [1]
Study medication-related TEAEs	1 (16.7) [2]
Severe TEAEs	0
All deaths (AEs leading to death)	0
Deaths (TEAEs leading to death)	0

AE=adverse event; n=number of participants with at least 1 TEAE in the category; SS_M=Safety Set (Monotherapy); TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: n=number of subjects reporting at least one TEAE in that category.
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE in that category.
Note: All Deaths was based on all subjects screened and refers to all deaths occurring on study.
Note: AE with missing intensity will be assumed to be severe. AE with missing relationship to study medication per the investigator will be assumed to be related.
Reference: Table 11.1.2

3.1.6.2.2 比較的よくみられる有害事象

SS_A 全体で 2 例以上に発現が認められた TEAE を表 3.1-12 に、SS_M 全体で 2 例以上に発現が認められた TEAE を表 3.1-13 に示した。

SS_A 全体（N=32）で最もよくみられた TEAE は、SOC 別では「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。PT 別では上咽頭炎（16 例、50.0%）であり、次いで発熱（12 例、37.5%）、下痢及び傾眠（各 7 例、21.9%）であった。

SS_M 全体（N=6）で最もよくみられた TEAE は、SOC 別では「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。PT 別では上咽頭炎（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 3.1-12 全被験者の 2 例以上に発現が認められた TEAE−SS_A

MedDRA version 23.0 SOC PT	All participants N=32 n (%) [#]
TEAE 発現例数	31 (96.9) [376]
眼障害	3 (9.4) [7]
アレルギー性結膜炎	2 (6.3) [3]
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]
免疫系障害	4 (12.5) [4]
食物アレルギー	2 (6.3) [2]
感染症および寄生虫症	22 (68.8) [146]
上咽頭炎	16 (50.0) [79]
結膜炎	5 (15.6) [13]
胃腸炎	5 (15.6) [7]
突発性発疹	5 (15.6) [5]
RS ウイルス感染	4 (12.5) [5]
インフルエンザ	3 (9.4) [4]
中耳炎	3 (9.4) [4]
気管支炎	3 (9.4) [3]
麦粒腫	2 (6.3) [4]
RS ウイルス気管支炎	2 (6.3) [3]
上気道感染	2 (6.3) [3]
RS ウイルス細気管支炎	2 (6.3) [2]
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]
代謝および栄養障害	5 (15.6) [6]
脱水	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]
精神障害	7 (21.9) [8]
激越	2 (6.3) [2]
易刺激性	2 (6.3) [2]
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]
咳嗽	3 (9.4) [7]
上気道の炎症	3 (9.4) [5]
鼻漏	2 (6.3) [2]
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]

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of participants with at least 1 TEAE in the category; PT=preferred term; SOC=system organ class; SS_A=Safety Set (Adjunctive therapy); TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE in the category.
Source: Table 11.2.1

表 3.1-13　全被験者の 2 例以上に発現が認められた TEAE−SS_M

MedDRA version 23.0 SOC PT	All participants N=6 n (%) [#]
TEAE 発現例数	6 (100) [50]
胃腸障害	2 (33.3) [2]
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]
臨床検査	2 (33.3) [3]
神経系障害	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]

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; n=number of participants with at least 1 TEAE in the category; PT=preferred term; SOC=system organ class; SS_M=Safety Set (Monotherapy); TEAE=treatment-emergent adverse event
Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE in the category.
Source: Table 11.2.2

3.1.6.2.3　因果関係が否定できない有害事象

SS_A 全体（N=32）のうち、因果関係が否定できない TEAE が 14 例に 21 件認められた。このうち 2 例以上に認められた TEAE は傾眠（7 例、21.9%）及び激越（2 例、6.3%）であった（EP0100 試験 CSR Table 11.7.1）。

SS_M 全体（N=6）のうち、因果関係が否定できない TEAE が 1 例（16.7%）に 2 件（激越及び頻尿）認められた（EP0100 試験 CSR Table 11.7.2）。

3.1.6.2.4　重症度別の有害事象

SS_A 全体（N=32）で、軽度の TEAE が 29 例（90.6%）、中等度の TEAE が 12 例（37.5%）に認められた。高度の TEAE は 7 例（21.9%）に認められた。2 例以上に認められた高度の TEAE は点頭てんかん（4 例、12.5%）のみであった（EP0100 試験 CSR Table 11.6.1）。

SS_M 全体（N=6）で、軽度の TEAE が 6 例（100%）、中等度の TEAE が 2 例（33.3%）に認められた。高度の TEAE は認められなかった（EP0100 試験 CSR Table 11.6.2）。

3.1.6.2.5　死亡

併用療法及び単剤療法とも死亡は認められなかった。

3.1.6.2.6　重篤な有害事象

重篤な有害事象の詳細は 3.1.8 項に示した。

SS_A 全体（N=32）で 16 例（50.0%）に重篤な有害事象が認められた。PT 別で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は点頭てんかん（3 例、9.4%）、気管支炎、RS ウイルス気管支炎、及びてんかん（各 2 例、6.3%）であった（EP0100 試験 CSR Table 11.9.1）。重篤な有害事象が認められた被験者のうち、点頭てんかん 1 例及びてんかん手術 1 例は、いずれも治験薬の投与中止に至ったが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象を発現した被験者のうち、4 例（12.5%）に認められた重篤な有害事象については治験薬との因果関係は否定できないと判断された。これらの重篤な有害事象の内訳は、てんかん、傾眠、点頭てんかん、及び脱水であり、いずれも 1 例（3.1%）に認められた（EP0100 試験 CSR Table 11.8.1、Listing 11.4.1）。

SS_M 全体（N=6）で 2 例（33.3%）に重篤な有害事象が認められた。PT 別で 2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。2 例のうち、群発発作が認められた 1 例は治験薬の投与が中止されたが、治験薬との因果関係は否定された。別の 1 例では、インフルエンザ、発熱、てんかん、及び胃腸炎が重篤な有害事象として認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された（EP0100 試験 CSR Table 11.3.2、Listing 11.4.2）。

3.1.6.2.7 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者はいずれも重篤な有害事象を発現したため、これら治験薬の投与中止に至った TEAE の詳細は重篤な有害事象の詳細（3.1.8 項）内に示した。

SS_A 全体（N=32）で 3 例（9.4%）に治験薬の投与中止に至った TEAE（点頭てんかん、てんかん手術、及び傾眠が各 1 例）が認められた。点頭てんかん及びてんかん手術はいずれも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た。傾眠は非重篤と判断されたが、治験薬との因果関係は否定できないと判断された（EP0100 試験 CSR Table 11.5.1、Listing 11.3.1）。

SS_M 全体（N=6）で 1 例（16.7%）に治験薬の投与中止に至った TEAE（群発発作）が認められた。本事象は重篤な有害事象と判断されたが、治験薬との因果関係は否定された（EP0100 試験 CSR Table 11.5.2、Listing 11.3.2）。

3.1.6.2.8 その他の注目すべき有害事象

その他の注目すべき有害事象は本試験では規定しなかった。

3.1.6.2.9 その他の安全性評価項目

3.1.6.2.9.1 臨床検査値

（1） 血液学的検査

SS_A 全体（N=32）では、血液学的検査値のベースラインからの一貫した変動又は臨床的に重要な変動は認められなかった（EP0100 試験 CSR Table 12.1.1）。

SS_A では、被験者の多くがベースライン及び最終評価時点の血液学的検査値は基準範囲内であった。最もよくみられた血液学的検査値の変動は、平均赤血球容積の変動（ベースライン「基準範囲内」から最終評価時点「基準範囲より高値」に変動）であり 8 例（25.0%）に認められた。次いでリンパ球/白血球比率の変動（ベースライン「基準範囲内」から最終評価時点「基準範囲より高値」に変動）が 6 例（18.8%）、好中球/白血球比率の変動（ベースライン「基準範囲内」から最終評価時点「基準範囲より低値」に変動）が 7 例（21.9%）に認められた（EP0100 試験 CSR Table 12.2.1）。

SS_A では、PCS 基準による血液学的検査値異常はほとんど認められなかった。最もよくみられた PCS 基準による血液学的検査値の変動は、好中球数の変動（ベースライン「PCS 基準値内」から最終評価時点「低値」に変動）であり 9 例（28.1%）に認められた。次いで好酸球/白血球比率の変動（ベースライン「PCS 基準値内」から最終評価時点「高値」に変動）が 7 例（21.9%）、白血球数の変動（ベースライン「PCS 基準値内」から最終評価時点「高値」に変動）が 3 例（9.4%）に認められた（EP0100 試験 CSR Table 12.3.1、Table 12.4.1）。

SS_A では、血液学的検査値異常に関連する TEAE は報告されなかった（EP0100 試験 CSR Table 11.2.1）。

SS_M 全体（N=6）では、血液学的検査値のベースラインからの一貫した変動又は臨床的に重要な変動は認められなかった（EP0100 試験 CSR Table 12.1.2）。

SS_M では、被験者の多くがベースライン及び最終評価時点の血液学的検査値は基準範囲内であった。血液学的検査値の変動（ベースライン「基準範囲内」から最終評価時点「基準範囲より低値」又は「基準範囲より高値」に変動）は 1 例（16.7%）のみに認められた（EP0100 試験 CSR Table 12.2.2）。

SS_M では、PCS に該当する血液学的検査値異常はほとんど認められなかった。血液学的検査値の変動として、白血球数の変動（ベースライン「PCS 基準値内」から最終評価時点「高値」に変動）が 2 例（33.3%）に認められた（EP0100 試験 CSR Table 12.3.2、Table 12.4.2）。

SS_M では、血液学的検査値異常に関連する TEAE は報告されなかった（EP0100 試験 CSR Table 11.2.2）。

（2） 血液生化学検査

SS_A 全体（N=32）では、血液生化学検査値のベースラインからの一貫した変動又は臨床的に重要な変動は認められなかった（EP0100 試験 CSR Table 13.1.1）。

SS_A では、被験者の多くがベースライン及び最終評価時点の血液生化学検査値は基準範囲内であった。最もよくみられた血液生化学検査値の変動は、クレアチニンクリアランスの変動（ベースライン「基準範囲内」から最終評価時点「基準範囲より低値」に変動）であり 6 例（18.8%）に認められた。次いでビリルビン値の変動（ベースライン「基準範囲内」から最終評価時点「基準範囲より低値」に変動）が 5 例（15.6%）に、γ-GTP の変動（ベースライン「基準範囲内」から最終評価時点「基準範囲より高値」に変動）が 5 例（15.6%）に、クレアチニンの変動（ベースライン「基準範囲内」から最終評価時点「基準範囲より高値」に変動）が 4 例（12.5%）に認められた（EP0100 試験 CSR Table 13.2.1）。

SS_A では、PCS 基準による血液生化学検査値異常はほとんど認められなかった。最もよくみられた血液生化学検査値の変動は、クレアチニンクリアランスの変動（ベースライン「PCS 基準値内」から最終評価時点「低値」に変動）であり 13 例（40.6%）に認められた。次いで ALP の変動（ベースライン「PCS 基準値内」から最終評価時点「高値」に変動）が 5 例（15.6%）に認められた（EP0100 試験 CSR Table 13.3.1、Table 13.4.1）。

SS_A では、血液生化学検査値に関連する TEAE として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%）が報告された。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（EP0100 試験 CSR Table 11.2.1、Table 11.3.1、Table 11.5.1、Table 11.7.1）。

SS_M 全体（N=6）では、血液生化学検査値のベースラインからの一貫した変動又は臨床的に重要な変動は認められなかった（EP0100 試験 CSR Table 13.1.2）。

SS_M では、被験者の多くがベースライン及び最終評価時点の血液生化学検査値は基準範囲内であった。最もよくみられた血液生化学検査値の変動は、アルブミン値の変動（ベースライン「基準範囲内」から最終評価時点「基準範囲より高値」に変動）であり 3 例（50.0%）に認められた。その他に 2 例以上に認められた血液生化学検査値の変動はなかった（EP0100 試験 CSR Table 13.2.2）。

SS_M では、PCS 基準による血液生化学検査値異常はほとんど認められなかったが、PCS 基準による ALP 値の異常が 5 例（83.3%）に認められた。報告された PCS 基準による血液生化学検査値の変動は、ALP の変動（ベースライン「PCS 基準値内」から最終評価時点「高値」に変動）が 3 例（50.0%）、ALT の変動（ベースライン「PCS 基準値内」から最終評価時点「高値」に変動）が 1 例（16.7%）であった（EP0100 試験 CSR Table 13.3.2、Table 13.4.2）。

SS_M では、血液生化学検査値に関連する TEAE として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（EP0100 試験 CSR Table 11.2.2、Table 11.3.2、Table 11.5.2、Table 11.7.2）。

（3） 薬物性肝障害の可能性に関する評価

薬物性肝障害の可能性に関する評価の結果、SS_A 及び SS_M のいずれでも治験薬の投与中止基準に該当した被験者は認められなかった（EP0100 試験 CSR Table 13.5.1、Table 13.5.2）。なお、治験薬の投与中止基準に該当しない肝酵素レベル上昇に関連する TEAE は前項に示したとおりである。

3.1.6.2.9.2　バイタルサイン

SS_A 全体（N=32）では、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、及び体温の各時点での平均値にベースラインからの一貫した変動は認められなかった（EP0100 試験 CSR Table 14.1.1）。

SS_A では、PCS 基準によるバイタルサイン検査値異常として、拡張期血圧上昇が 16 例（50.0%）、脈拍数低下が 14 例（43.8%）、拡張期血圧低下が 12 例（37.5%）、収縮期血圧上昇が 10 例（31.3%）、脈拍数上昇が 6 例（18.8%）、収縮期血圧低下が 2 例（6.3%）に認められた。その他に 2 例以上に認められた PCS 基準によるバイタルサイン検査値異常はなかった。また、PCS 基準による検査値異常が認められた被験者が経時的に増加するようなことはなかった（EP0100 試験 CSR Table 14.2.1）。

SS_A では、バイタルサインに関連する TEAE として血圧上昇が 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（EP0100 試験 CSR Table 11.2.1、Table 11.3.1、Table 11.7.1、Table 11.5.1）。

SS_M 全体（N=6）では、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、及び体温の各時点での平均値にベースラインからの一貫した変動は認められなかった（EP0100 試験 CSR Table 14.1.2）。

SS_M では、PCS 基準によるバイタルサイン検査値異常として、拡張期血圧低下が 4 例（66.7%）、拡張期血圧上昇が 2 例（33.3%）、脈拍数上昇が 2 例（33.3%）、及び収縮期血圧低下が 2 例（33.3%）に認められた。その他に 2 例以上に認められた PCS 基準によるバイタルサイン検査値異常はなかった。PCS 基準による検査値異常が認められた被験者が経時的に増加するようなことはなかった（EP0100 試験 CSR Table 14.2.2）。

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（EP0100 試験 CSR Table 11.2.2）。

3.1.6.2.9.3 12 誘導心電図

SS_A（N=32）では、12 誘導 ECG 所見がベースライン「正常」から各 Visit で「異常」（臨床的に重要ではない又は臨床的に重要である）に変動した被験者数は 0 又は 1 例（0%～11.1%）であった。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（EP0100 試験 CSR Table 15.2.1）。

SS_A では、ECG に関連する TEAE として心室性期外収縮が報告された。本事象は非重篤で、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（EP0100 試験 CSR Table 11.2.1、Table 11.3.1、Table 11.7.1、及び Table 11.5.1）。

SS_M（N=6）では、ECG 所見がベースライン「正常」から各 Visit で「異常」（臨床的に重要ではない又は臨床的に重要である）に変動した被験者、及びベースライン「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（EP0100 試験 CSR Table 15.2.2）。

SS_M では、ECG に関連する TEAE は認められなかった（EP0100 試験 CSR Table 11.2.2）。

3.1.6.2.9.4 身体所見

SS_A 全体（N=32）では、試験期間を通じて身長と体重はおおむね増加した（EP0100 試験 CSR Table 14.3.1）。

SS_A では、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が認められた被験者が経時的に増加するような傾向は認められなかった（EP0100 試験 CSR Table 14.4.1）。

SS_M 全体（N=6）では、試験期間を通じて身長と体重はおおむね増加した（EP0100 試験 CSR Table 14.3.2）。

SS_M 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が認められた被験者が経時的に増加するような傾向は認められなかった（EP0100 試験 CSR Table 14.4.2）。

3.1.7 結論

部分発作を有する生後 1 ヵ月～4 歳未満の日本人てんかん患者を対象に、第 1 期における発作回数の減少率を Histrical control と比較したときの併用療法での LEV の有効性を検証することはできなかった。しかし、全期間をとおして、併用療法及び単剤療法いずれの被験者でも、部分発作回数の数値的な減少が認められた。

安全性については、LEV の忍容性はおおむね良好であり、安全性プロファイルは許容できるものであることが示された。安全性の結果は、LEV の既知の安全性プロファイルと一致しており、この集団で予想されたとおりであった。

各年齢グループ別の血漿中 LEV 濃度は投与量に伴って上昇した。LEV の投与量グループ（低用量、中用量、高用量）別の血漿中 LEV 濃度の結果より、LEV の投与量が様々な年齢グループに対して適切であることが示された。

3.1.8　重篤な有害事象の詳細

3.1.8.1　死亡

該当被験者なし。

3.1.8.2　その他の重篤な有害事象

被験者番号：[redacted]

月齢、性別、人種	[redacted]ヵ月、女性、日本人
重篤な有害事象（PT） ［医師記載名］	てんかん手術［てんかん手術］
重症度、持続期間、転帰	高度、継続中、軽快
割り当てられた治療	併用療法、LEV 14mg/kg/日
発現時期	第 2 期（維持期間）
発現時投与量／ 投与開始から発現までの日数	42mg/kg/日／ 57 日
治験薬の処置	投与中止
治験責任医師の因果関係評価	関連なし
てんかんの病歴	2018 年 2 月 10 日にてんかんと初回診断され、発作型は複雑部分発作及び二次性全般化発作、発作頻度は 206.9 回/週であった。
その他の既往歴・合併症	既往歴：なし 合併症：結節性硬化症
被験者に発現したすべての有害事象	てんかん手術（重篤）、おむつ皮膚炎
本事象発現時の併用薬剤	phenobarbital、guaiazulene

重篤な有害事象の概要（経過・処置等）

被験者は自然分娩にて出生し、在胎期間は 38 週 1 日であった。出生時の体重は[redacted]g、身長は4[redacted].2cm、頭囲は3[redacted].2cm であった。在胎中及び分娩中に異常は認められなかった。20[redacted] 年[redacted]月（日付不明）、生後 2 週時に左上下肢に及ぶ強直発作が発現し、左方偏視を伴う左向反発作に進展した。被験者は日に数回の発作を発現した。20[redacted] 年[redacted]月（日付不明）、発作の頻度が徐々に増加した。生後 1.5 ヵ月頃、左上下肢では強直間代性痙攣よりも間代性痙攣の方が頻回に認められるようになった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は検査のため入院した。入院中、頭部 MRI 検査で複数の皮質結節、上衣結節、及び左前頭葉の巨大な腫瘍病変が見つかった。頭部 CT スキャンで病巣側に石灰化が認められた。心エコー像で右室に横紋筋腫が認められた。結節性硬化症と診断され、その症状として白斑及び右室の横紋筋腫が認められた。20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日、phenobarbital による治療が開始された。左上下肢の強直間代性痙攣の頻度は 1～2 回/日に減少した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は精査のため治験実施施設に入院した。

初回投与 2 日前*、被験者は本試験に参加した。試験参加時の体重は 5.83kg、BMI は 18.7kg/m^2 であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、治験薬（LEV）14mg/kg/日が経口投与（LEV 初回投与）された。投与 4 日目*、被験者は治験実施施設を退院した。投与 12 日目*～14 日目*、毎回の来院日に LEV の増量を行った。投与 16 日目*～30 日目*、LEV は 28mg/kg/日に増量された。投与 31 日目*～57 日目*、LEV は 42mg/kg/日（最高用量）に増量された。48 時間ビデオ脳波検査では、発作の持続時間は短縮していたものの、頻度は不変であることが確認された。疾患の経過から、経口薬によるてんかん治療は困難と考えられた。さらに、持続的な発作によって中枢神経の発育遅延を来すと考えられたことから、早期の外科治療が計画された。

投与 57 日目*、被験者はてんかん手術のため治験実施施設に入院した（重篤な有害事象発現）。LEV の投与は中止され、中止時検査が行われた。被験者の治療薬は市販の E Keppra（levetiracetam）に変更された。LEV の投与中止後もてんかん発作は消失しなかった。投与 65 日目*、焦点切除術（てんかん手術）が行われた。治療薬として famotidine、metoclopramide、cefazolin、osmosal、atropine、propofol、remifentanil、sevoflurane、lidocaine、xylocaine with epinephrine、及び paracetamol が投与された。投与 80 日目*、術後経過は良好であり、同日に被験者は退院した。投与 107 日目*、発作の発生はなく経過は良好であることを治験責任医師が外来で確認した。

被験者はてんかん手術を理由に本試験を中止した。LEV の最終投与日は投与 57 日目*、本試験の最終来院日は投与 107 日目*であった。

＊治験薬の投与日について、投与開始日を 1 日目と起算した日数表示に置き換え。

被験者番号：[redacted]

月齢、性別、人種	[redacted]ヵ月、男性、日本人
重篤な有害事象（PT） ［医師記載名］	てんかん［てんかん発作の増悪］
重症度、持続期間、転帰	軽度、4 日、回復
割り当てられた治療	併用療法、LEV 20mg/kg/日
発現時期	第 2 期（安全性追跡調査期間）
発現時投与量／ 投与開始から発現までの日数	非該当／ 112 日
治験薬の処置	非該当
治験責任医師の因果関係評価	関連あり
てんかんの病歴	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にてんかんと初回診断され、発作型は単純部分発作及び複雑部分発作、発作頻度は 74.8 回/週であった。
その他の既往歴及び合併症	既往歴：嚢胞腹腔シャント術、シャントチューブ再建術 合併症：先天性脳嚢胞、傾眠、膿疱
被験者に発現したすべての有害事象	てんかん（重篤）、平衡傷害、突発性発疹、易刺激性、傾眠、発疹
本事象発現時の併用薬剤	clobazam、zonisamide

重篤な有害事象の概要（経過・処置等）

初回投与 8 日前*、被験者は本試験に参加した。試験参加時の体重は 11.20kg、BMI は 17.9kg/m^2 であった。
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、LEV 20mg/kg/日が経口投与（LEV 初回投与）された。
投与 14 日目*、LEV 40mg/kg/日に増量された。
投与 29 日目*、LEV 60mg/kg/日に増量された。
投与 70 日目*、効果不十分を理由に LEV の投与中止が判断された。同日、LEV が 40mg/kg/日に漸減された。
投与 93 日目*、LEV が 20mg/kg/日へと更に減量された。
投与 105 日目*、LEV の最終投与が行われ、zonisamide が 20mg/kg/日から 30mg/kg/日へと増量された。本試験での治験薬曝露期間は報告されなかった。

投与 109 日目*、発作の頻度及び持続時間が増加した（発作回数で判断）。投与 110 日目*、被験者は長時間ぼーっとしていた。被験者は母親に伴われて治験実施施設を受診し、投与 111 日目にてんかん発作の増悪で入院した（重篤な有害事象発現）。被験者はこれまでに発作のトリガーや発作増悪のエピソードを経験したことはなかった。被験者の状態は LEV の投与を受けてから著明に改善した。発作のタイプ及び頻度に変化はなく、新たな随伴症状及び前駆症状はなかった。他に懸念される症状はなく、新たな種類の発作もなかった。処方されていた抗てんかん薬の使用は遵守されていた。治療薬として、てんかんに対する fosphenytoin、zonisamide 及び midazolam、補液、thiopental、並びに technetium-99m bicisate が投与された。入院中も発作は認められたが、被験者は規定された検査を受けたあと、投与 114 日目*に退院した。同日、本事象は回復した。治験責任医師は、発作の頻度増加は LEV 中止前の漸減によって発現した可能性があると判断した。

被験者は効果不十分を理由に本試験を中止した。LEV の最終投与日は投与 105 日目*、本試験の最終来院日は投与 116 日目*であった。

被験者番号：[redacted]

月齢、性別、人種	[redacted]ヵ月、男性、日本人
重篤な有害事象（PT） ［医師記載名］	傾眠［傾眠］ - 事象 1 群発発作［群発発作］ - 事象 2 停留精巣［両側停留精巣］ - 事象 3 誤嚥性肺炎［誤嚥性肺炎］ - 事象 4 嚥下障害［嚥下障害］ - 事象 5 RS ウイルス気管支炎［RS ウイルス気管支炎］ - 事象 6
重症度、持続期間、転帰	傾眠：高度、565 日、回復 群発発作：軽度、62 日、回復 停留精巣：軽度、3 日、回復 誤嚥性肺炎：軽度、87 日、回復 嚥下障害：中等度、継続中、軽快 RS ウイルス気管支炎：中等度、5 日、回復
割り当てられた治療	併用療法、LEV 14mg/kg/日

＊治験薬の投与日について、投与開始日を１日目と起算した日数表示に置き換え。

発現時期	いずれの事象も、第 2 期（維持期間）
発現時投与量／ 投与開始から発現までの日数	いずれの事象も、40mg/kg/日／ 傾眠：80 日 群発発作：162 日 停留精巣：778 日 誤嚥性肺炎：1219 日 嚥下障害：1273 日 RS ウイルス気管支炎：1322 日
治験薬の処置	傾眠：減量 傾眠以外の事象：変更なし
治験責任医師の因果関係評価	傾眠：関連あり 傾眠以外の事象：関連なし
てんかんの病歴	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にてんかんと初回診断され、発作型は複雑部分発作、発作頻度は 141.8 回/週であった。
その他の既往歴・合併症	既往歴：なし 合併症：弯足（先天性内反足）、便秘
被験者に発現したすべての有害事象	傾眠（事象 1）、群発発作（事象 2）、停留精巣（事象 3）、誤嚥性肺炎（事象 4）、嚥下障害（事象 5）、RS ウイルス気管支炎（事象 6）、 アトピー性皮膚炎、過小食、発熱 5 件、嘔吐、インフルエンザ、転倒、喘鳴 7 件、群発発作（非重篤）18 件、上気道の炎症 2 件、誤嚥性肺炎（非重篤）、嚥下障害（非重篤）、流涎過多、不眠症、便秘、疼痛
本事象発現時の併用薬剤	傾眠：phenobarbital、pyridoxine、alclometasone、white soft paraffin 群発発作：phenobarbital、pyridoxine、alclometasone、white soft paraffin、hydrocortisone、mucopolysaccharide polysulfuric acid ester 停留精巣：topiramate、pyridoxine、mosapride、famotidine、valisone-G、betamethasone with gentamicin、heparin、magnesium oxide 誤嚥性肺炎：topiramate、pyridoxine、mosapride、famotidine、valisone-G、heparin、betamethasone with gentamicin、Bio-three、L-carbocisteine、polygala senega syrup、magnesium oxide、ambroxol、salbutamol、movicol 嚥下障害：topiramate、pyridoxine、mosapride、famotidine、valisone-G、heparin、betamethasone with gentamicin、Soldem 3A、L-carbocisteine、ambroxol、salbutamol、movicol、glycerol、heparinoid、triclofos RS ウイルス気管支炎：topiramate、pyridoxine、mosapride、famotidine、valisone-G、heparin、betamethasone with gentamicin、gentamicin、mucopolysaccharide polysulfuric acid ester、hyoscine、alclometasone、movicol、glycerol、heparinoid、triclofos

重篤な有害事象の概要（経過・処置等）

初回投与 13 日前*、被験者は本試験に参加した。試験参加時の体重は 6.40kg、BMI は 15.6kg/m^2 であった。
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、LEV 14mg/kg/日が経口投与（LEV 初回投与）された。
20[redacted]年[redacted]月（日付不明）～[redacted]月（日付不明）にかけて、2 週間ごとに LEV は 14mg/kg/日から 28mg/kg/日に増量され、更に 42mg/kg/日へと増量された。LEV の投与開始後は被験者の睡眠時間がわずかに増加し、授乳困難を来していた。20～30 回/日あった部分発作の頻度は、数回/日へと減少した。20[redacted]年[redacted]月上旬、発作の頻度がわずかに増加した。投与 72 日目*、抗てんかん薬投与後 195 分の血中濃度は phenobarbital が 23.47μg/mL、LEV が 33.5μg/mL であった（いずれも基準範囲の報告なし）。投与 76 日目*、ビデオ脳波検査及び治療薬の減量を目的に被験者は入院した。投与 77 日目*、LEV が 60mg/kg/日に増量された。投与 78 日目*、被験者は治験実施施設を退院した。被験者の睡眠時間が増加したため、普段よりも授乳量が減少した。

投与 80 日目*、重篤な有害事象の傾眠（事象 1）が発現した。
3 時 00 分に授乳後、被験者は 10 時間以上眠り、十分な授乳ができなかった。被験者はモニタリングを受けるため入院した。血液検査の結果に特記すべき問題はなかったが、授乳が不十分であったため補液が行われた。同日 15 時 00 分の被験者の体重は[redacted]g であった。被験者の体重は 3 日間で 145g 減少していた。夕方に LEV を 40mg/kg/日に減量したが睡眠時間に変化はなく、被験者が覚醒していたのは短時間のみであった。発作の増悪はなかった。抗てんかん薬投与後 415 分の血中濃度は phenobarbital が 23.17μg/mL、LEV が 27.5μg/mL であった。投与 84 日目*、被験者の体重は[redacted]g であった（325g 増加）。投与 86 日目*の夕方、phenobarbital が 40mg/日から 30mg/日へと減量された。授乳量は日によって 300～500mL と変動したが、補液は中断された。投与 87 日目*、被験者の体重は[redacted]g であった（30g 減少）。被験者は覚醒していられる時間が長くなり、授乳量は約 600mL に増加した。発作の頻度は少なかった。投与 89 日目*、被験者は自宅で夜を過ごした。依然として授乳量は日によって変動していたが、被験者の覚醒時間は長くなった。投与 91 日目*、被験者の体重は[redacted]g であった（65g 減少）。被験者は退院した。治験責任医師は、眠気は LEV と関連しており、LEV と併用薬の薬物相互作用も関連していると判断した。

＊治験薬の投与日について、投与開始日を 1 日目と起算した日数表示に置き換え。

投与 92 日目*、被験者は治験実施施設を受診した。LEV は 40mg/kg/日で投与が継続された。抗てんかん薬投与後 405 分の血中濃度は phenobarbital が 13.43μg/mL、LEV が 21.1μg/mL であった。投与 106 日目*、被験者の体重はわずかに増加した。発作の頻度は 1～10 回/日であった。軽度の眠気が持続していたため、これを軽減できるか試みるために phenobarbital を 25mg/日に減量した。
投与 126 日目*、被験者は治験実施施設を受診した。被験者の体重は[redacted]g に増加した。抗てんかん薬投与後 255 分の血中濃度は phenobarbital が 12.22μg/mL、LEV が 20.5μg/mL であった。発作の頻度は 1～12 回/日であった。眠気が持続しており、phenobarbital は 15mg/日に減量された。LEV は 40mg/kg/日で投与が継続された。投与 154 日目*、被験者は規定来院日のため治験実施施設を受診した。被験者の体重は[redacted]kg であった（130g 増加）。抗てんかん薬投与後 190 分の血中濃度は phenobarbital が 7.18μg/mL、LEV が 16.1μg/mL であった。発作の頻度はおおよそ 1～13 回/日であった。規定来院日の時点で傾眠及び発作の頻度が不変であったため、治験責任医師は phenobarbital を 8mg/日に減量し、1 ヵ月後に投与を中止した。

投与 162 日目*、重篤な有害事象の群発発作（事象 2）が発現した。
投与 162 日目*の 12 時 00 分、両上肢に間代発作が発現し、発作が持続した。12 時 35 分に母親が治験コーディネータに架電し、朝 6 時 00 分に発作が発現したことを報告した。母親によると、普段の発作とは異なり約 5 分間持続した。diazepam が投与され、被験者は直ちに治験実施施設に運ばれた。13 時 45 分に診察及び血液検査が行われた。被験者は経過観察のため入院した。抗てんかん薬投与後 355 分の phenobarbital の血中濃度は 3.92μg/mL であった。投与 162 日目*、被験者は夕方の LEV を内服した。入院中、被験者は発作を発現したが、体が右に傾いた際に絶叫とともに始まる普段の発作であった。被験者の状態は日中に比べて安定し、夕食はほぼ完食した。
投与 163 日目*未明、普段と同じ発作が発現した。授乳と離乳食の摂取が十分であったため、補液を中止して静脈留置カテーテルを抜去した。（同日）17 時 30 分、発熱（38.8℃）があり、補液が再開された。冷罨法が行われたが、被験者の体温は下がらなかった。19 時 35 分、体温は 38.9℃ であり、acetaminophen が投与された。白血球数が 15500/μL、CRP が 0.10mg/dL（いずれも基準範囲の報告なし）であったが、同日の検査値と入院時検査値との間に大きな違いはなかった。このため、感染による発熱であればウイルス感染であると疑い、治療が行われた。
投与 164 日目*、脳波検査は以前の結果よりも良好であり、LEV が奏功していると考えられた。朝、発熱は解消した。投与 165 日目*、前日の発作が 2 回しか発生しなかったことから、静脈留置カテーテルは抜去され、被験者は退院した。退院時の呼吸音は正常で、酸素飽和度は安定していた（90%台）。治験責任医師は phenobarbital を減量中であると報告した。群発発作と LEV との間に因果関係があるかは不明であった。投与 189 日目*、発作の頻度は 2～19 回/日を推移したままであったが、群発発作は回復したと判断された。抗てんかん薬投与後 175 分の血中濃度は phenobarbital が 4.40μg/mL、LEV が 26μg/mL であった。白血球数は 11400/μL、CRP 値は 0.04mg/dL であった。同日（投与 189 日目*）、phenobarbital による治療は中止され、LEV は 40mg/kg/日で投与が継続された。
投与 217 日目*、被験者は規定来院日のため治験実施施設を受診した。phenobarbital の投与中止（投与 189 日目*）以降も、被験者の眠気は持続していた。発作の頻度は 0～20 回/日で推移していた。発作を制御するため、topiramate（10mg/日、朝夕分服）の投与が開始された。投与 218 日目、LEV が 328mg/日に減量された。phenobarbital の投与中止から 1 ヵ月が経過していたが、眠気は持続しており、発作の頻度は不変であった。
投与 223 日目*、群発発作は回復した。
投与 231 日目*、眠気が回復せず、発作の頻度に大きな変化がないことから、LEV は 40mg/kg/日で投与が継続された。同日（topiramate の投与開始から 2 週間後）、被験者は治験実施施設を受診した。発作の頻度はわずかに減少して 0～7 回/日となったが、眠気は持続していた。被験者は日中に眠っていることがしばしばであった。同日の夕方から、topiramate が 15mg/日に増量された。被験者は phenobarbital の減量中に群発発作を発現しており、治験責任医師は当初、LEV との薬物相互作用によるものと考えていた。topiramate の投与開始から 2 週間経過していたが、眠気はまだ回復しなかった。眠気は LEV に関連していると判断されたが、発作のため LEV の減量は行われず、眠気の転帰は軽快のままであった。
投与 266 日目*、被験者は規定来院日のため治験実施施設を受診した。topiramate の投与は 15mg/日（朝夕分服）で継続された。被験者の日中の覚醒時間が長くなり始め、眠気は回復しつつあった。投与 266 日目*、LEV は 332mg/日に増量された。白血球数は 16500/μL、CRP 値は 0.01mg/dL であった。治験責任医師は LEV 及び topiramate の投与を同じ用量で継続した。被験者が長時間、日中の覚醒を維持できるようになり始め、眠気は軽快していると報告された。
投与 279 日目*、傾眠は回復した。
投与 308 日目*、規定来院日に発作の確認が行われた。

投与 686 日目*の 10 時 18 分、ECG 検査の結果に異常が認められた（臨床的な意義はなかった）。投与 729 日目*、被験者は健康診査で停留精巣と診断され、外科手術を勧められた。経過観察からは、停留精巣は自然下降しないと考えられた。投与 778 日目*、病院の診察で両側の停留精巣（重篤な有害事象発現：事象 3）と確認され、被験者は泌尿器科を受診した。投与 779 日目*、全身麻酔下で両側の精巣固定術が行われた。治療薬として、piperacillin、Soldem 3A、Physio 140、rocuronium、fentanyl、nitrous oxide、remifentanil、sevoflurane、lidocaine、ropivacaine、paracetamol、oxygen、nitrogen、sugammadex、及び sodium chloride が投与された。術中及び術後に特記すべき変化及び合併症は認められなかった。投与 780 日目*、停留精巣は回復した。治験責任医師は、停留精巣を LEV に関連しないと判断した。被験者が外科手術によって肉体的な侵襲を受けた際も目立った発作は認められず、てんかん発作の増悪の可能性が考えられた。両側停留精巣は出生時から存在しており、1 歳半の健康診査で見つかったと考えられた。

＊治験薬の投与日について、投与開始日を 1 日目と起算した日数表示に置き換え。

投与 837 日目*、被験者の LEV 血中濃度は 8.5μg/L（基準範囲は報告なし）であった。投与 845 日目*、被験者は発熱、咳嗽、嘔吐、及び嚥下障害を発現した。投与 846 日目*、被験者は誤嚥性肺炎の疑いで入院し、治療として Bio-three、dexamethasone、heparin、Polygala Senega syrup、及び抗生物質の投与、並びに補液を受けた。
投与 853 日目*、重篤な有害事象の誤嚥性肺炎（事象 4）が発現した。
投与 853 日目*、被験者は経口摂取困難のため治験実施施設に転院した。酸素分圧が 94%以上に維持されるよう、酸素療法の調節が行われた。吸入を受けた後に被験者の湿性咳嗽が増悪し、吸引治療が行われた。発作が認められたので、経静脈的補液が行われ、経鼻胃管から電解質及び LEV が投与された。経鼻胃管を介した栄養補給が続けられ、発熱は認められなかった。被験者は絶食下におかれた。投与 868 日目*から投与 871 日目*まで、発熱及び白血球数増加が認められた。治療薬として ampicillin 及び cefotaxime が投与された。抗生物質の一時的な投与で肺炎症状は消失したが、被験者は経管栄養のために経鼻胃管を留置しており、肺炎が再発した。投与 881 日目*、食道 X 線透視ビデオ検査が行われた（結果の報告なし）。被験者は主に経鼻胃管から栄養摂取をしていたが、少量の食事も摂った。母親からゆっくりと食事を与えられた際には誤嚥が生じなかったが、普段のペースで与えられると誤嚥した。引き続き経鼻胃管が留置された。被験者は誤嚥のリスクを有していた。経管栄養を継続し、誤嚥の状態に応じて今後の治療計画を作成することとした。口腔咽頭分泌物の貯留に対し、吸引が毎日行われた。検査後、発熱のリスクに対して栄養投与が paracetamol with tramadol 50%に変更された。投与 882 日目*から投与 883 日目*にかけて、長時間脳波検査が行われた。食道 X 線透視ビデオ検査及び脳波検査を実施後、臨床経過に発熱や呼吸器の異常などの大きな異常は認められなかった。
投与 889 日目*、38°C の発熱が認められた。酸素飽和度を 94%に維持できず、ときに 80%前後まで低下した。酸素マスクで酸素投与（3L）が開始された。発作の群発が認められ、midazolam が 2 回投与された。被験者は 24 時間持続点滴（0.5mL/時間）で管理された。被験者の状態に応じて投与量を減量し、治療は投与 890 日目*に終了した。経鼻胃管による栄養投与が中止され、Soldem 3A の補液が 40mL/時間の速度で開始された。投与 889 日目*、後続治療を検討していたところ、肺炎が再発した。投与 991 日目*、解熱後に経鼻胃管による経管栄養が再開され、thickened formulation of higher density で 24 時間持続点滴が開始された。
投与 1003 日目*、造影検査にて胃の大部分が肋骨弓より上方にあることが確認された。このため、腹部縦切開による腹腔鏡補助下内視鏡的胃瘻造設術が計画された。腹腔鏡下で胃瘻造設部から鉗子を挿入し、胃を安全な位置まで誘導した。投与 1041 日目*、誤嚥性肺炎は回復した。

投与 1009 日目*、重篤な有害事象の嚥下障害（事象 5）が発現した。
投与 1009 日目*、腹腔鏡補助下内視鏡的胃瘻造設術が行われた。治療薬として、Physio 140、rocuronium、fentanyl、remifentanil、sevoflurane、lidocaine、ropivacaine、cefazolin、及び sugammadex が投与された。合併症として出血、多臓器障害、及び腹膜炎が発現した。術後、被験者は 1 週間の栄養投与を受けた。術後経過次第では、外科手術から 2 週間後に退院できる見込みであった。術中及び術後にてんかん発作は認められなかった。投与 1017 日目*、被験者の LEV 血中濃度は 11.3μg/L であった。Solita water（補液）及び栄養が投与された。腹腔鏡補助下内視鏡的胃瘻造設術の後、経鼻胃管の使用が中止されたことにより誤嚥のリスクは低減した。投与 1041 日目*、被験者は退院した。本報告時点で、嚥下障害は軽快していた。

投与 1051 日目*、38.8°C の発熱（非重篤な有害事象）が発現した。医師の指示にて、paracetamol 及び Solita water が投与され、paracetamol with tramadol の投与は中止された。投与 1053 日目*、acetaminophen が投与されたものの、発熱が持続した。呼吸器の状態に悪化はなかった。投与 1055 日目*、体温は 38°C 前後の範囲で推移し、冷罨法が行われた。

投与 1058 日目*、重篤な有害事象の RS ウイルス気管支炎（事象 6）が発現した。
投与 1058 日目*、被験者は入院した。体温は 36.2°C であった。同日、多量の気管分泌物が認められた。血液検査など、いくつかの検査が行われた（結果の報告なし）。被験者は RS ウイルス気管支炎と診断された。RS ウイルス気管支炎に対し、点滴治療が行われた。heparin 及び salbutamol（吸入）も投与された。投与 1059 日目*、配合経腸栄養剤（Racol NF liquid）が投与された。胃瘻をチューブ型からボタン型に変更し、栄養を配合経腸栄養剤に切り替えたが支障なく継続できた。
投与 1062 日目*、補液及び吸入治療によって発熱は認められなくなった。被験者は退院した。同日、RS ウイルス気管支炎は回復した。

被験者は本試験の参加を継続した。

臨床検査結果を以下に示す。

Date	Study Day [a]	Test	Result	Unit	Normal range
[redacted]20[redacted]	Day 1231	Alanine aminotransferase	16	U/L	4-43

＊治験薬の投与日について、投与開始日を 1 日目と起算した日数表示に置き換え。

		Aspartate aminotransferase	21	U/L	8-38
		Blood creatine phosphokinase	63	IU/L	32-187
		Blood lactate dehydrogenase	189	IU/L	106-211
		C-reactive protein	0.02	mg/dL	0-0.3
		Hemoglobin	12.1	g/dL	12-16
		Platelet count	570	x10^{3}µ/L	130-400
		Protein total	7.4	g/dL	6.7-8.3
		Red blood cell count	4.93	x10^{6}µ/L	3.8-4.8
		White blood cell count	7.2	x10^{3}µ/L	5-8.5
[redacted] 20[redacted]	Day 1273	Alanine aminotransferase	24	U/L	4-43
		Aspartate aminotransferase	25	U/L	8-38
		C-reactive protein	3.72	mg/dL	0-0.3
		Hemoglobin	11.8	g/dL	12-16
		Platelet count	427	x10^{3}µ/L	130-400
		Protein total	6.9	g/dL	6.7-8.3
		Red blood cell count	4.77	x10^{6}µ/L	3.8-4.8
		White blood cell count	8.3	x10^{3}µ/L	5-8.5
[redacted] 20[redacted]	Day 1293	Alanine aminotransferase	11	U/L	4-43
		Aspartate aminotransferase	20	U/L	8-38
		C-reactive protein	0.05	mg/dL	0-0.3
		Hemoglobin	12.3	g/dL	12-16
		Platelet count	499	x10^{3}µ/L	130-400
		Protein total	6.5	g/dL	6.7-8.3
		Red blood cell count	4.93	x10^{6}µ/L	3.8-4.8
		White blood cell count	7.8	x10^{3}µ/L	5-8.5
[redacted] 20[redacted]	Day 1334	Alanine aminotransferase	14	U/L	4-43
		Aspartate aminotransferase	18	U/L	8-38
		Blood creatine phosphokinase	29	IU/L	32-187
		Blood lactate dehydrogenase	264	IU/L	106-211
		C-reactive protein	1.62	mg/dL	0-0.3
		Hemoglobin	12.3	g/dL	12-16
		Platelet count	472	x10^{3}µ/L	130-400
		Protein total	6.9	g/dL	6.7-8.3
		Red blood cell count	4.9	x10^{6}µ/L	3.8-4.8
		White blood cell count	10.5	x10^{3}µ/L	5-8.5

a Study day is calculated from the informed consent date.
Data source(s): CIOMS# 2021027824, Listing 1.4.1

被験者番号：[redacted]

月齢、性別、人種	[redacted]ヵ月、女性、日本人
重篤な有害事象（PT） ［医師記載名］	てんかん［てんかん増悪］
重症度、持続期間、転帰	中等度、6 日、回復
割り当てられた治療	併用療法、LEV 20mg/kg/日
発現時期	第 1 期（評価期間）
発現時投与量／ 投与開始から発現までの日数	40mg/kg/日／ 30 日
治験薬の処置	増量
治験責任医師の因果関係評価	関連なし
てんかんの病歴	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にてんかんと初回診断され、発作型は複雑部分発作及び二次性全般化発作、発作頻度は 6.6 回/週であった。
その他の既往歴・合併症	既往歴：痙攣の増悪 合併症：なし
被験者に発現したすべての有害事象	てんかん（重篤）、皮脂欠乏症、易刺激性、上咽頭炎（13 件）、おむつ皮膚炎、発熱（2 件）、膿痂疹、転倒、悪心、食物アレルギー、鼻出血、突発性発疹、便秘、汗疹
本事象発現時の併用薬剤	phenobarbital

重篤な有害事象の概要（経過・処置等）
初回投与 2 日前*、被験者は本試験に参加した。試験参加時の体重は 8.10kg、BMI は 16.1kg/m^2 であった。
2019 年 6 月 13 日、LEV 20mg/kg/日が経口投与（LEV 初回投与）された。

＊治験薬の投与日について、投与開始日を 1 日目と起算した日数表示に置き換え。

ベースライン時の発作型は二次性全般化発作であり、LEV 投与開始時の発作頻度は 9 回/2 週間であった。某日（日付不明）、被験者は入院した。投与 5 日目*、てんかん発作は改善し、被験者は治験実施施設を退院した。投与 13 日目*、LEV が 40mg/kg/日に増量された。投与 26 日目*、てんかん発作の改善が認められていたので、LEV の投与は同用量で継続された。

投与 29 日目*、重篤な有害事象のてんかん増悪が発現した。
投与 29 日目*、発作が朝に 3 回、午後に 1 回発現した（てんかん増悪）。被験者は経過観察を受けるため入院した。投与後 225 分の phenobarbital の血中濃度は 18.12μg/mL（基準範囲：10～30μg/dL）であった。現用量では効果が不十分と判断され、LEV は 60mg/kg/日に増量された。
投与 30 日目*、てんかん発作（発作型：二次性全般化発作）が 1 回認められ、酸素飽和度が 59%に低下した。群発発作は認められなかった。投与 33 日目*、酸素飽和度は 59%まで低下しなかったが、てんかん発作（発作型：複雑部分発作）が 1 回認められた。群発発作は認められなかった。投与 34 日目*、酸素飽和度低下に伴うてんかん発作は認められず、被験者は同日に退院した。LEV の投与開始前後で phenobarbital の用量は変更されていないことから、治験責任医師はてんかん増悪と phenobarbital を関連なしと判断した。本事象は LEV の投与開始前から認められていたため、てんかん増悪と LEV は関連なしと判断された。処方されていた抗てんかん薬の使用は遵守されていた。被験者に最近、発作のトリガーや発作増悪の経験はなかった。発作のタイプ及び頻度に変化はなく、新たな随伴症状及び前駆症状はなかった。懸念される症状はなく、新たな種類の発作もなかった。投与 62 日目*、本事象は回復した。

被験者は本試験の参加を継続した。

被験者番号：[redacted]

月齢、性別、人種	[redacted]ヵ月、男性、日本人
重篤な有害事象（PT） ［医師記載名］	RS ウイルス気管支炎［RS ウイルス気管支炎］
重症度、持続期間、転帰	高度、27 日、回復
割り当てられた治療	併用療法、LEV 20mg/kg/日
発現時期	第 2 期（減量期間）
発現時投与量／ 投与開始から発現までの日数	40mg/kg/日／ 115 日
治験薬の処置	変更なし
治験責任医師の因果関係評価	関連なし
てんかんの病歴	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にてんかんと初回診断され、発作型は複雑部分発作、発作頻度は 354.1 回/週であった。
その他の既往歴・合併症	既往歴：甲状腺機能低下症 合併症：脳性麻痺、嚥下障害、知的能力障害、アトピー性皮膚炎、卵アレルギー
被験者に発現したすべての有害事象	RS ウイルス気管支炎（非重篤から重篤化）、上気道分泌増加（非重篤）、上咽頭炎
本事象発現時の併用薬剤	clonazepam、phenobarbital、clobetasone、heparinoid、dexamethasone、mucopolysaccharide polysulfuric acid ester、white soft paraffin、*Bacillus mesentericus*, *Clostridium butyricum*, and *Enterococcus faecalis*、carbocisteine、clarithromycin、dextromethorphan、tulobuterol

重篤な有害事象の概要（経過・処置等）

初回投与 8 日前*、被験者は本試験に参加した。試験参加時の体重は 6.50kg、BMI は 16.9kg/m^2 であった。
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、LEV 20mg/kg/日が経口投与（LEV 初回投与）された。
投与 13 日目*、LEV が 40mg/kg/日に増量された。
投与 23 日目*、非重篤な有害事象の上気道分泌増加が発現した。本事象に対し、ambroxol が投与された。投与 41 日目*、LEV が 60mg/kg/日へと更に増量された。
投与 97 日目*、LEV の効果不十分を理由に、漸減する目的で 40mg/kg/日に減量された。
投与 110 日目*、非重篤な有害事象の RS ウイルス気管支炎が発現した。本事象に対し、carbocisteine、clarithromycin、tulobuterol、及び dextromethorphan が投与された。
投与 110 日目*、39°C の発熱とともに気道症状が発現した。投与 111 日目*、被験者は近医を受診した。同日の CRP 値は 0.48mg/dL（基準範囲：0.3mg/dL 以下）であった。RS ウイルス気管支炎と診断され、clarithromycin 及び carbocisteine が投与された。てんかんの症状は普段と同様であり、治験責任医師は LEV を含む薬剤の使用が遵守されていることを確認した。
投与 112 日目*、被験者は飲水量減少のため市立病院に紹介された。同日の CRP 値は 0.16mg/dL であった。X 線

＊治験薬の投与日について、投与開始日を 1 日目と起算した日数表示に置き換え。

検査が行われ、被験者は外来にて静脈点滴注入を受けた。投与 113 日目*の CRP 値は 0.24mg/dL であった。

投与 114 日目*、RS ウイルス気管支炎は悪化し、重篤な有害事象に進展した。
投与 114 日目*、治験責任医師は被験者の母親から、連日外来で静脈点滴注入が行われていることを聴取した。しかし、発熱（38°C）の持続があり、水分摂取量が不十分であったため、被験者は入院となった。同日の CRP 値は 0.12mg/dL であった。入院中、被験者は就寝前に一時的な酸素投与を受けた。ambroxol も投与された。投与 121 日目*、被験者は退院した。投与 140 日目*、LEV が 20mg/kg/日に減量された。同日、RS ウイルス気管支炎は回復した。
投与 154 日目*、上気道分泌増加は回復した。LEV との因果関係は、関連ありと判断された。

被験者は効果不十分を理由に本試験を中止した。LEV の最終投与日は投与 154 日目*、本試験の最終来院日は投与 163 日目*であった。

被験者番号： [redacted]

月齢、性別、人種	[redacted]ヵ月、女性、日本人
重篤な有害事象（PT） ［医師記載名］	点頭てんかん［ウエスト症候群］ - 事象 1 血圧上昇［血圧上昇］ - 事象 2
重症度、持続期間、転帰	点頭てんかん：高度、継続中、未回復 血圧上昇：高度、30 日、回復
割り当てられた治療	併用療法、LEV 14mg/kg/日
発現時期	いずれの事象も、第 2 期（維持期間）
発現時投与量／ 投与開始から発現までの日数	いずれの事象も、42mg/kg/日／ 点頭てんかん：47 日 血圧上昇：99 日
治験薬の処置	いずれの事象も、変更なし
治験責任医師の因果関係評価	点頭てんかん：関連あり 血圧上昇：関連なし
てんかんの病歴	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にてんかんと初回診断され、発作型は複雑部分発作、発作頻度は 14.8 回/週であった。
その他の既往歴・合併症	既往歴：なし 合併症：臍ヘルニア、乳児湿疹、鉄欠乏性貧血
被験者に発現したすべての有害事象	点頭てんかん（重篤）、血圧上昇（非重篤から重篤化）、便秘（4 件）
本事象発現時の併用薬剤	点頭てんかん：carbamazepine、alclometasone、white soft paraffin、ferric pyrophosphate 血圧上昇：zonisamide、alclometasone、white soft paraffin

重篤な有害事象の概要（経過・処置等）

初回投与 4 日前*、被験者は本試験に参加した。試験参加時の体重は 4.40kg、BMI は 13.3kg/m^2 であった。
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、LEV 14mg/kg/日が経口投与（LEV 初回投与）された。
投与 11 日目*、LEV が 14mg/kg/日から 28mg/kg/日に増量された。投与 29 日目*、LEV が 42mg/kg/日へと更に増量された。
投与 43 日目*、治験責任医師は患者日誌の記載を読み、これまでに認められていない新たな発作が投与 39 日目*に始まったことを把握した。同日、抗てんかん薬投与後 290 分の血中濃度は carbamazepine が 4.02μg/mL、LEV が 20.3μg/mL であった。投与 45 日目*、ビデオ脳波検査のため被験者は治験実施施設に入院した。
投与 46 日目*、検査の結果から、点頭てんかん（ウエスト症候群）と診断された（重篤な有害事象）（事象 1）。
投与 49 日目*、治療薬として triclofos、pentazocine、hydroxyzine、及び midazolam が投与された。頭部 CT スキャンの所見は正常であった。頭部 MRI 検査で脳室拡張及び脳実質の信号異常は認められず、両側前頭部の所見は被験者の年齢相応で正常であったが、右前頭部に硬膜下腔が出現しており、小さな硬膜下出血が認められた。被験者は酸素療法（2L/分）を受け、酸素飽和度が 96%～97%で維持された。投与 50 日目*、治療薬として pentazocine、hydroxyzine、及び midazolam が投与された。単光子放射型コンピュータ断層撮影法（SPECT）による脳ラジオアイソトープ検査で、側頭葉に右側優位の脳血流増加が認められた。同検査には *N,N'*-ethylenebis-l-cysteine diethyl ester が使用された。輸液及び電解質補充療法として、電解質とともに glucose が投与された。
投与 51 日目*、ウエスト症候群に対し tetracosactide が隔日投与された。carbamazepine は 40mg/日に減量された。
投与 54 日目*、carbamazepine が 30mg/日へと更に減量された。投与 56 日目*、泣き及び数秒間の眼球回旋が発現した。頭部 CT スキャンでは、右前頭部の硬膜下出血の増大は認められず、以前の検査所見に比して減少していると考えられた（以前の検査報告は入手できず）。ビデオ脳波検査が行われた（結果の報告なし）。投与 57 日目*、carbamazepine が 15mg/日に減量された。
投与 59 日目*、carbamazepine の投与は中止された。投与 63 日目*、ウエスト症候群に対する tetracosactide の隔日

＊治験薬の投与日について、投与開始日を 1 日目と起算した日数表示に置き換え。

投与が終了した。ビデオ脳波検査が行われた（結果の報告なし）。頭部 CT スキャンでは、右前頭葉の硬膜下出血の増大は認められなかった。投与 65 日目*、頭部超音波スキャンで右前頭葉硬膜下腔の拡大が認められた。ウエスト症候群に対する tetracosactide の投与で血圧上昇の発現が懸念されるため、その予防薬として spironolactone の投与が開始された。投与 70 日目*、頭部超音波スキャンの所見に投与 65 日目*から目立った変化はなかった。投与 70 日目*、非重篤な有害事象の血圧上昇が発現した。血圧上昇に対し nifedipine の投与が開始された。投与 72 日目*、ウエスト症候群に対する tetracosactide の連日投与が終了した。血圧上昇に対し furosemide の投与が開始され、nifedipine も増量された。投与 73 日目*、治療薬として potassium gluconate の投与が開始された。投与 74 日目*、ウエスト症候群に対する tetracosactide の隔日投与が開始された。投与 77 日目、頭部超音波スキャンの所見に投与 70 日目*から目立った変化はなかった。同日、ウエスト症候群に対する zonisamide の投与が開始された。投与 78 日目*、tetracosactide の隔日投与が中止された。投与 81 日目*、tetracosactide の 1 日 1 回投与が開始された。投与 84 日目*、zonisamide が 28mg/日に増量された。投与 85 日目*及び投与 90 日目*、tetracosactide が投与された。投与 91 日目*、zonisamide が 40mg/日に増量された。投与 92 日目*、LEV の投与量が 294mg/日に変更された。投与 93 日目*、脳 SPECT 像で右側優位の前頭葉脳血流の減少が認められ、右側頭葉の焦点性てんかんを示す所見と考えられた。投与 98 日目*、発作は 0～2 回/日の頻度で持続しており、furosemide の投与は中止された。

投与 98 日目*、血圧上昇は悪化し重篤な有害事象に進展した（事象 2）。血圧上昇に対する治療薬を減量及び中止するため、予定されていた退院を延期し、入院期間を延長することになった。投与 100 日目*、spironolactone の投与が中止された。投与 102 日目*、血圧は安定しており被験者は退院した。

投与 121 日目*、被験者が治験実施施設に来院し、治験責任医師は nifedipine の投与を継続した。投与 127 日目*、LEV が 336mg/日に増量され、nifedipine の投与は中止された。同日、血圧上昇は回復した。ベースライン時にはウエスト症候群が認められていなかったことから、治験責任医師はウエスト症候群と LEV との因果関係を否定できないと判断した。しかし、LEV との関連を疑わせる所見はなかった。血圧上昇はウエスト症候群に対する tetracosactide の投与で発現したため、LEV は関連なしと判断された。

被験者は本試験の参加を継続した。

バイタルサインを以下に示す。

Date/Visit	Study Day [a]	LEV (mg/kg/day)	Blood pressure (mmHg)	Heart rate (bpm)
race> [redacted] 20[redacted] /Visit 1	Day 0	NA	90/39	140
race> [redacted] 20[redacted] /Baseline	Day 4	14	106/40	158
race> [redacted] 20[redacted] /Analysis Visit 1	Day 15	28	91/52	147
race> [redacted] 20[redacted] /Analysis Visit 2	Day 33	42	104/49	144
[redacted] 20[redacted] /Analysis Visit 3	Day 47	42	112/67	106
[redacted] 20[redacted] /Unknown Visit	Day 69	42	84/36	NAV
[redacted] 20[redacted] /Analysis Visit 5	Day 70	42	96/62	114
[redacted] 20[redacted] /Unknown Visit	Day 74	42	125/65	NAV
[redacted] 20[redacted] /Unknown Visit	Day 94	42	107/79	NAV
[redacted] 20[redacted] /Analysis Visit 6	Day 96	42	144/90	168
[redacted] 20[redacted] /Unknown Visit	Day 102	42	105/61	NAV
[redacted] 20[redacted] /Unknown Visit	Day 103	42	96/55	NAV
[redacted] 20[redacted] /Unknown Visit	Day 104	42	85/60	NAV
[redacted] 20[redacted] /Unknown Visit	Day 105	42	106/71	NAV
[redacted] 20[redacted] /Unknown Visit	Day 106	42	102/52	NAV
[redacted] 20[redacted] /Unknown Visit	Day 130	42	77/36	NAV
[redacted] 20[redacted] /Analysis Visit 8	Day 131	42	72/31	132
[redacted] 20[redacted] /Analysis Visit 9	Day 159	42	93/51	107
[redacted] 20[redacted] /Analysis Visit 10	Day 180	42	94/76	107

LEV=levetiracetam; NA=not applicable; NAV=not available
a The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): CIOMS# 2021027834, Listing 1.4.1, Listing 14.1.1

被験者番号： [redacted]

月齢、性別、人種	[redacted] ヵ月、女性、日本人
重篤な有害事象（PT）［医師記載名］	群発発作［群発発作］
重症度、持続期間、転帰	中等度、2 日、回復
割り当てられた治療	単剤療法、LEV 20mg/kg/日

＊治験薬の投与日について、投与開始日を 1 日目と起算した日数表示に置き換え。

発現時期	第 2 期（用量調整期間）
発現時投与量／ 投与開始から発現までの日数	60mg/kg/日／ 33 日
治験薬の処置	投与中止
治験責任医師の因果関係評価	関連なし
てんかんの病歴	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にてんかんと初回診断され、発作型は複雑部分発作、発作頻度は 7.4 回/週であった。
その他の既往歴・合併症	既往歴：治験開始前の 2 週間に 17 回の複雑部分発作があった。 合併症：なし
被験者に発現したすべての有害事象	群発発作（重篤）、咽頭炎、膿痂疹
本事象発現時の併用薬剤	なし

重篤な有害事象の概要（経過・処置等）

初回投与 3 日前*、被験者は本試験に参加した。試験参加時の体重は [redacted].80kg、BMI は 17.7kg/m^2 であった。
初回投与 2 日前*、被験者は 48 時間脳波検査を受けるため小児病棟に入院した（結果の報告なし）。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者は脳波検査の完了後に退院し、LEV 20mg/kg/日の投与が開始された（LEV 初回投与）。投与 14 日目*、複雑部分発作の頻度は 3～6 回/日であった。LEV が 40mg/kg/日に増量された。投与 28 日目*、複雑部分発作の頻度は 2～4 回/日であった。LEV が 60mg/kg/日に増量された。処方されていた抗てんかん薬の使用は遵守されていた。治療開始時、複雑部分発作の頻度は 5～12 回/週であり、発作増悪はなかった。発作のタイプ及び頻度に変化はなく、新たな随伴症状及び前駆症状はなかった。懸念される症状はなく、新たな種類の発作も経験したことがなかった。投与 30 日目*、非重篤な有害事象の咽頭炎が発現した。

投与 32 日目*、重篤な有害事象の群発発作が発現した。
投与 32 日目*、保育園で約 1 分間の発作が発現し、被験者は 15 分で呼名に応答できるようになった。被験者は救急車で病院に搬送された。診察中に発作が再発し、随伴症状として上下肢のこわばり、眼球の左上方偏位、及びチアノーゼが認められた。約 1 分半後に症状は消えた。39.6℃ の発熱があった。群発発作のため LEV の投与は中止され、被験者はそのまま入院した。fosphenytoin、電解質及び glucose が投与された。体温は 37.5℃ まで自然に低下した。投与 32 日目*、インフルエンザウイルス及びアデノウイルスの検査結果はいずれも陰性であった。某日（日付不明）、全血検査が行われた（検査名とその結果は報告なし）。
投与 33 日目*、発作はなく、同日に群発発作は回復した。発熱は回復した。同日、被験者は退院した。治験責任医師は、群発発作は基礎疾患に関連しており、咽頭炎による発熱で誘発されたと判断した。
投与 33 日目*、咽頭炎は回復した。咽頭炎は LEV とは関連しないと判断された。

被験者は群発発作を理由に本試験を中止した。LEV の最終投与日は投与 32 日目*、本試験の最終来院日は投与 70 日目*であった。

被験者番号：[redacted]

月齢、性別、人種	[redacted]ヵ月、男性、日本人
重篤な有害事象（PT） ［医師記載名］	RS ウイルス感染［RS ウイルス感染］
重症度、持続期間、転帰	中等度、12 日、回復
割り当てられた治療	併用療法、LEV 20mg/kg/日
発現時期	いずれの事象も、第 2 期（維持期間）
発現時投与量／ 投与開始から発現までの日数	40mg/kg/日／ 379 日
治験薬の処置	変更なし
治験責任医師の因果関係評価	関連なし
てんかんの病歴	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にてんかんと初回診断され、発作型は二次性全般化発作、発作頻度は 15 回/週であった。
その他の既往歴・合併症	既往歴：なし 合併症：乳アレルギー、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎
被験者に発現したすべての有害事象	RS ウイルス感染（重篤）、上気道の炎症（3 件）、傾眠、気分変化、便秘、上咽頭炎（7 件）、発疹、胃腸炎（2 件）、アナフィラキシー反応、喘息、小脳性運動失調、RS ウイルス細気管支炎、下痢、発熱（2 件）、咽頭炎、扁桃炎、結膜炎
本事象発現時の併用薬剤	magnesium oxide、betamethasone、hydrocortisone
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	

＊治験薬の投与日について、投与開始日を 1 日目と起算した日数表示に置き換え。

初回投与 22 日前*、被験者は本試験に参加した。試験参加時の体重は [redacted].80kg、BMI は 17.1kg/m^2 であった。
初回投与 20 日前*、上気道の炎症（非重篤な有害事象）が発現した。本事象に対して、cefcapene pivoxil、paracetamol、tipepidine、carbocisteine、tulobuterol、及び cefdinir が投与された。初回投与 6 日前*に上気道の炎症は回復した。上気道の炎症は LEV とは関連しないと判断された。
20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日、LEV 20mg/kg/日の投与が開始された（LEV 初回投与）。
投与 4 日目*から投与 97 日目*までに 3 件の上咽頭炎（非重篤な有害事象）が発現した。これらの事象に対して cefdinir、procaterol、tipepedine、carbocisteine、amoxicillin、tulobuterol、及び paracetamol が投与された。これら上咽頭炎は LEV とは関連しないと判断された。
投与 163 日目*、上気道の炎症（非重篤な有害事象）を発現した。本事象に対して、tulobuterol、tipepidine、carbocisteine、ketotifen、及び Pranlukast が投与された。投与 167 日目*に本事象は回復した。本事象は LEV とは関連しないと判断された。
投与 206 日目*、喘息（非重篤な有害事象）を発現した。本事象に対して、paracetamol、procaterol、tipepidine、carbocisteine、tulobuterol、及び Pranlukast が投与された。投与 216 日目*に本事象は回復した。本事象は LEV とは関連しないと判断された。
投与 223 日目* 、RS ウイルス細気管支炎（非重篤な有害事象）を発現した。本事象に対して、tulobuterol、procaterol、levocetrizine、tipepidine、carbocisteine、cromoglicate、及び dexamethasone が投与された。投与 234 日目*、本事象は回復した。本事象は LEV とは関連しないと判断された。
投与 296 日目*、上気道の炎症（非重篤な有害事象）が発現した。本事象に対して tranexamic acid 及び paracetamol が投与された。投与 302 日目*、上気道の炎症は回復した。上気道の炎症は LEV とは関連しないと判断された。
投与 310 日目*、咽頭炎（非重篤な有害事象）が発現した。本事象に対して tranexamic acid 及び paracetamol が投与された。投与 375 日目*、咽頭炎は回復した。咽頭炎は LEV とは関連しないと判断された。
投与 379 日目*、ビデオ脳波検査を受けるために 1 晩入院した（検査結果は報告されていない）。投与 380 日目*に退院した。
投与 382 日目*に RS ウイルス感染（重篤な有害事象）が発現した。RS ウイルス感染の重症度は中等度であり、LEV とは関連しないと判断された。投与 382 日目*、発熱、喘鳴、及び高度な咳嗽が発現し、地元の病院に入院した。この時点では、上気道の炎症と診断され、経口薬（詳細不明）が処方された。投与 383 日目*、息苦しさがあり別の病院に搬送された。RS ウイルス抗原陽性のため入院した。RS ウイルス感染に対して、tipepidine、amoxicillin、hydrocortisone、bronchodilators（詳細不明）、ribavirin、tulobuterol、carbocisteine、procaterol、montelukast、acetaminophen、piperacillin、salbutamol、cromoglicate、ampicillin、配合液剤（calcium chloride、glucose、potassium chloride、sodium acetate、sodium chloride）、配合液剤（glucose、magnesium、potassium chloride、potassium phosphate、sodium acetate、sodium chloride）が投与された。投与 387 日目*、被験者は退院した。RS ウイルス感染は、治験薬投与開始後 1 年以上経過後に発現したことから、LEV とは関連しないと判断された。

被験者番号：[redacted]

月齢、性別、人種	[redacted] ヵ月、男性、日本人
重篤な有害事象（PT） ［医師記載名］	てんかん重積状態［てんかん重積状態］ - 事象 1 てんかん重積状態［てんかん重積状態］ - 事象 2 てんかん重積状態［てんかん重積状態］ - 事象 3 てんかん重積状態［てんかん重積状態］ - 事象 4 てんかん重積状態［てんかん重積状態］ - 事象 5
重症度、持続期間、転帰	てんかん重積状態 - 事象 1：軽度、4 日、回復 てんかん重積状態 - 事象 2：軽度、5 日、回復 てんかん重積状態 - 事象 3：軽度、5 日、回復 てんかん重積状態 - 事象 4：軽度、3 日、回復 てんかん重積状態 - 事象 5：軽度、4 日、回復
割り当てられた治療	併用療法、LEV 20mg/kg/日
発現時期	いずれの事象も、第 2 期（維持期間）
発現時投与量／ 投与開始から発現までの日数	20mg/kg/日／ てんかん重積状態 - 事象 1：117 日 てんかん重積状態 - 事象 2：160 日 てんかん重積状態 - 事象 3：174 日 てんかん重積状態 - 事象 4：204 日 てんかん重積状態 - 事象 5：251 日
治験薬の処置	いずれの事象も、変更なし
治験責任医師の因果関係評価	いずれの事象も、関連なし
てんかんの病歴	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日にてんかんと初回診断され、発作型は複雑部分発作、発作頻度は 5.1 回/週であった。

＊治験薬の投与日について、投与開始日を 1 日目と起算した日数表示に置き換え。

その他の既往歴・合併症	既往歴：なし 合併症：鉄欠乏性貧血
被験者に発現したすべての有害事象	てんかん重積状態 - 事象 1～事象 5（いずれの事象も重篤）、上気道感染、発熱、下痢、無気肺、
本事象発現時の併用薬剤	てんかん重積状態 - 事象 1：lacosamide、valproate、clonazepam てんかん重積状態 - 事象 2：lacosamide、valproate てんかん重積状態 - 事象 3：lacosamide、valproate てんかん重積状態 - 事象 4：lacosamide、valproate てんかん重積状態 - 事象 5：lacosamide、valproate、clonazepam

重篤な有害事象の概要（経過・処置等）

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日（LEV 投与開始前）、被験者はてんかん重積状態のため入院した。当時の抗てんかん薬使用は遵守されていた。
初回投与 4 日前*、被験者は本試験に参加した。試験参加時の体重は 9.10kg、BMI は 18.1kg/m^2 であった。
20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日、LEV 20mg/kg/日が経口投与（LEV 初回投与）された。
投与 1 日目*、48 時間脳波検査で発作活動は認められなかった。投与 14 日目*、LEV が 40mg/kg/日に増量された。投与 17 日目*、発作の頻度（投与 14 日目*は 5 回、投与 15 日目*は 19 回、投与 16 日目*は 33 回、投与 17 日目*は 14 回）を理由に LEV が 20mg/kg/日に減量された。投与 94 日目*、まだ発作は認められたが（2～3 日/週）、症状が安定していたので clonazepam が 0.3mg から 0.2mg に減量された。投与 98 日目*、lacosamide 12.5mg/日が投与された。投与 113 日目*、まだ発作は認められたが（2～3 日/週）、症状が安定していたので clonazepam が 0.2mg から 0.1mg へと更に減量された。lacosamide は 25mg/日に減量された。

投与 117 日目*、重篤な有害事象のてんかん重積状態（事象 1）が発現した。
投与 117 日目*の 11 時 15 分、痙攣が発現した。被験者は救急車で治験実施施設に搬送された。救急治療室に到着時、被験者には眼の左上方偏位及び体肢に間代性痙攣が認められた。midazolam 10mg を点滴静脈内投与したが、投与後も右手の筋痙攣は持続した。phenobarbital 200mg を点滴注入し、発作は約 1 時間 15 分後に止まった。白血球数が 34700、CRP 値が 0.02（いずれも単位及び基準範囲の報告なし）であったため、被験者は入院となった。発熱（38.4°C）もあった。胸部X線検査で右肺上葉の無気肺が認められた。治験責任医師は、てんかん重積状態は基礎疾患の増悪による有害事象であると判断した。また、発熱がてんかん重積状態を誘導した可能性もあると考えた。てんかんの感染性病因の有無は不明であった。治験責任医師は細菌感染を疑い、抗生物質（ceftriaxone）を投与した。この他に Osmosal、Solita-T1、及び sodium chloride も投与された。投与 119 日目*、lacosamide が 50mg に増量された。投与 120 日目*、白血球数が 8800 に、CRP 値が 0.03 に改善し、ceftriaxone の投与は中止された。発熱及びてんかん重積状態（事象 1）は回復した。
投与 120 日目*、無気肺は回復した。無気肺は LEV に関連しないと判断された。
投与 121 日目*、状態が安定したため被験者は退院した。痙攣は認められなかった。被験者は LEV を問題なく内服できた。
投与 128 日目*、痙攣が止まらないため、被験者は救急車で治験実施施設に搬送された。救急治療室に到着した際にはもう痙攣が認められなかったため、被験者は帰宅した。投与 141 日目*、規定来院日に lacosamide が 75mg/日に増量された。投与 155 日目*、lacosamide が 100mg/日へと更に増量された。

投与 160 日目*、重篤な有害事象のてんかん重積状態（事象 2）が発現した。
投与 160 日目*の朝、痙攣（6 回）が長時間持続し、被験者は救急車で治験実施施設に搬送された。救急治療室に到着した際には痙攣が認められなかったため、被験者は帰宅した。自宅にて、更に 6 回の痙攣とともに発熱（37.7°C）が認められた。被験者は治験実施施設に再度来院し、経過観察のため入院となった。投与 161 日目*、約 10 分持続する痙攣が発現した。その直後に別の痙攣が始まった。痙攣コントロールのため midazolam 2.5mg が投与され、Osmosal も投与された。sodium valproate の血中濃度は 62（単位及び基準範囲の報告なし）であり、sodium valproate が 300mg/日に増量された。これらの治療後も小さな発作が認められ、体温は 38.9°C に上昇した。投与 162 日目*、頭部 MRI 検査で新規の病変は認められなかった。体温は 36.9°C に低下した。投与 163 日目*、体温は 37.1°C で被験者の状態は安定しており、痙攣は認められなかった。投与 164 日目*、被験者は治験実施施設を退院し、同日にてんかん重積状態（事象 2）は回復した。薬剤治療で発作をコントロールできていなかったため、LEV 及び併用されていた抗てんかん薬の投与量が調節された。投与 168 日目*、規定来院日の診察中に痙攣は認められなかった。

投与 174 日目*、重篤な有害事象のてんかん重積状態（事象 3）が発現した。
投与 174 日目*、てんかん重積状態のため被験者は救急車で治験実施施設に搬送され、施設到着時に全般間代性痙攣が認められた。midazolam 3mg を投与したところ、痙攣は止まった。この他に Solita-T1 も投与された。舌根沈下が認められたため、気道確保のため下顎を挙上させた。被験者はそのまま入院した。sodium valproate が 400mg/日に増量された。投与 175 日目*、強直痙攣が数回認められたが、いずれも数分で自然に消失した。投与 176 日目*、発作は認められなかった。投与 178 日目*、てんかん重積状態（事象 3）は回復した。sodium valproate の血中濃度は 101 に上昇した。lacosamide が 150mg/日に増量された。発作が認められず、状態が安定していたため、被験者は退院した。投与 189 日目*、発作が発現し、被験者は脳波検査の目的で入院した。入院中に発作が数回発現したが、長時間脳波検査で発作性発射は認められなかった。投与 191 日目*、状態は安定しており、被験者は退院

＊治験薬の投与日について、投与開始日を 1 日目と起算した日数表示に置き換え。

した。投与 202 日目*、約 10 分持続する痙攣性発作が発現した。被験者は救急治療室を受診したが到着時には発作は止まっており、帰宅した。投与 203 日目*、短い発作が 7 回発現した。

投与 204 日目*、重篤な有害事象のてんかん重積状態（事象 4）が発現した。
同日の朝、37～38°C の発熱があった。4 回目の発作は、両上下肢のこわばりを伴う間代性痙攣であり、約 5 分間持続した。被験者は救急車で治験実施施設に搬送され、到着時に発作は認められなかったが経過観察入院となった。投与 205 日目*、体温は 38.1°C であり、痙攣性発作は認められなかった。Osmosal 及び Solita-T1 が投与された。投与 206 日目*、痙攣が認められず状態も安定していたため被験者は退院し、同日にてんかん重積状態（事象 4）は回復した。sodium valproate が 450mg/日に増量された。投与 217 日目*、被験者は 2 日前（投与 215 日目*）に始まった群発発作のため治験実施施設を受診し、sodium valproate が 500mg/日に、lacosamide が 200mg/日に増量された。この他に Lactec G 及び diazepam も投与された。投与 231 日目*、被験者は 4 日前（投与 227 日目*）に群発発作が発現したため治験実施施設を受診した。lacosamide が 100mg/日に減量され、clonazepam 0.2mg の投与が開始された。投与 238 日目*、被験者の状態は安定しており発作は認められず、clonazepam が 0.3mg に増量された。

投与 251 日目*、重篤な有害事象のてんかん重積状態（事象 5）が発現した。
投与 251 日目*、群発発作が発現し、diazepam が投与されたが発作が頻発した。この他に Lactec G も投与された。発作が持続したため、更なる観察を目的に入院した。clonazepam が 0.5mg に増量された。投与 254 日目*、てんかん重積状態（事象 5）は回復し、被験者は治験実施施設を退院した。被験者の状態は安定しており、投与 253 日目*の 15 時から発作は発現していない。

被験者は効果不十分を理由に本試験を中止した。LEV の最終投与日は投与 308 日目*、本試験の最終来院日は投与 324 日目*であった。

被験者番号：[redacted]

月齢、性別、人種	[redacted] ヵ月、男性、日本人
重篤な有害事象（PT） ［医師記載名］	選択的摂食障害［新生児摂食障害］ - 事象 1 処置後瘻孔［胃瘻部位の不完全な瘻孔形成］ - 事象 2
重症度、持続期間、転帰	軽度、継続中、軽快 - 事象 1 軽度、22 日間、回復 - 事象 2
割り当てられた治療	併用療法、LEV 20mg/kg/日
発現時期	いずれの事象も、第 2 期（維持期間）
発現時投与量／ 投与開始から発現までの日数	60mg/kg/日／357 日 - 事象 1 60mg/kg/日／366 日 - 事象 2
治験薬の処置	いずれの事象も、変更なし
治験責任医師の因果関係評価	いずれの事象も、関連なし
てんかんの病歴	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にてんかんと初回診断され、発作型は間代発作、複雑部分発作、単純部分発作、及び分類不能のてんかん発作であり、発作頻度は 112 回/週であった。
その他の既往歴・合併症	既往歴：なし 合併症：カルニチン欠損症、甲状腺機能低下症、眼瞼炎、部分発作
被験者に発現したすべての有害事象	選択的摂食障害（重篤 1 件、非重篤 1 件）、処置後瘻孔（重篤）、咽頭炎（2 件）、発熱、下痢、便秘
本事象発現時の併用薬剤	いずれの事象も、sodium valproate、topiramate、mucopolysaccharide、levothyroxine、配合液剤（potassium chloride、sodium chloride、sodium lactate）、parenteral nutrition、levocarnitine、bacteria NOS with hydrocortisone、Clostridium butyricum、bisacodyl

重篤な有害事象の概要（経過・処置等）

初回投与 7 日前*、被験者は本試験に参加した。試験参加時の体重は 8.90kg、BMI は 19.5kg/m^2 であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、併用療法として LEV 20mg/kg/日の初回投与を受けた。
投与 14 日目*、効果不十分のため、治験薬を 40mg/kg/日に増量した。投与 28 日目*、効果不十分のため、治験薬を 60mg/kg/日に増量した。
投与 172 日目*、発熱を発現したが、発作の頻度は変わらなかった。解熱後、ミルクを飲むのを嫌がった。
投与 174 日目*、選択的摂食障害（非重篤な有害事象）が発現した。選択的摂食障害［新生児摂食障害］が持続して経口摂取が困難であったため、同日に経鼻胃チューブを留置した。配合液剤（potassium chloride、sodium chloride、sodium lactate 及び非経口栄養剤）が投与された。本事象は LEV とは関連しないと判断された。
投与 259 日目*、造影剤による嚥下機能検査を受けた（結果報告なし）。被験者は水様性のものを飲み込むことはできたが、それを口腔内に保つことはできなかった。時折、水が気管に流入することがあったが、咳反射は認められた。投与 266 日目*、嚥下する能力はあるものの十分な栄養を摂取することが困難であったため、経皮内視鏡的胃瘻造設術が計画された。

＊治験薬の投与日について、投与開始日を 1 日目と起算した日数表示に置き換え。

投与 356 日目*、上述した選択的摂食障害について重篤と判断された（事象 1）。本事象の重症度は軽度と判定された。本事象は LEV とは関連しないと判断された。
投与 356 日目*、経皮内視鏡的胃瘻造設術を受けるために入院した。カルニチン欠損症に対して levocarnitine、てんかんに対して topiramate、選択的摂食障害（新生児摂食障害）に対して配合液剤（potassium chloride、sodium chloride、sodium lactate 及び栄養剤）が投与された。投与 357 日目*に経皮内視鏡的胃瘻造設術を受けた。術前治療として glycerol の投与を受けた。被験者の身体の状態は施術後も変わらなかった。被験者は、sodium chloride、rocuronium、fentanyl、remifentanil、sevoflurane、paracetamol、sugammadex、及び Physio 140 輸液の投与を受けた。また、感染予防のため cefazolin が投与された。胃瘻チューブを介する点滴後に合併症は認められなかった。投与 359 日目*、術後の臨床経過中に合併症は認められず、症状も改善し退院した。選択的摂食障害（事象 1）はこの時点では軽快していると報告された。また、本事象（事象 1）は重篤な有害事象であったことから、治験薬の用量は変更しなかったと報告された。
投与 365 日目*、処置後瘻孔（胃瘻部位の不完全な瘻孔形成）（重篤な有害事象 - 事象 2）が発現した。本事象の重症度は軽度と判断された。本事象は LEV とは関連しないと判断された。
投与 365 日目*、胃瘻造設部位に皮膚の赤みが認められたため来院した。胃瘻造設部位の瘻孔形成が不完全であったため胃瘻チューブを交換した。被験者は経過観察のために入院した。造影剤による嚥下機能検査のため胃瘻チューブから造影剤を注入した。trafermin、boric acid with zinc oxide、thiamylal sodium、Solita T1、及び Lactec G が投与された。投与 366 日目*、胃瘻造設部位に軽度の漏出を認めたが、皮膚の状態は改善傾向であった。経口栄養剤の摂取を再開した。胃瘻造設部周囲に軟膏（詳細不明）を塗布した。投与 368 日目*、胃瘻チューブからの栄養剤の輸液を開始した。投与 369 日目*、被験者はてんかん発作中に嘔吐したが、その後は安定した。投与 370 日目*、経口及び胃瘻チューブの両方で栄養剤を注入し、注入量を徐々に増加した。胃瘻造設部位に皮膚発赤を認めたが、症状は改善傾向であった。投与 372 日目*、胃瘻周囲の皮膚が安定した後に退院した。その後（退院後）の臨床経過は順調であった。投与 386 日目*、胃瘻造設部位の瘻孔は安定し、胃瘻チューブの交換は問題なく終了した。
投与 386 日目*、処置後瘻孔（胃瘻部位の不完全な瘻孔形成）（事象 2）は回復した。本事象は LEV とは関連しないと判断された。なお、この被験者には微生物学的検査は実施しなかった。

被験者番号：[redacted]

月齢、性別、人種	[redacted]ヵ月、女性、日本人
重篤な有害事象（PT） ［医師記載名］	蜂巣炎［顔面の蜂巣炎］ - 事象 1 気管支炎［気管支炎］ - 事象 2
重症度、持続期間、転帰	蜂巣炎：中等度、10 日、回復 気管支炎：中等度、9 日、回復
割り当てられた治療	併用療法、LEV 20mg/kg/日
発現時期	いずれの事象も、第 2 期（維持期間）
発現時投与量／ 投与開始から発現までの日数	60mg/kg/日／ 蜂巣炎：134 日 気管支炎：266 日
治験薬の処置	いずれの事象も、変更なし
治験責任医師の因果関係評価	いずれの事象も、関連なし
てんかんの病歴	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にてんかんと初回診断され、発作型は複雑部分発作、発作頻度は 38.5 回/週であった。
その他の既往歴・合併症	既往歴：脳出血、脳脊髄液漏閉鎖術、開頭による頭蓋内血腫除去術、硬膜下血腫、頭蓋形成術、脳室ドレナージ、シャントカテーテル抜去 合併症：21 トリソミー（ダウン症候群）、出血後水頭症、筋緊張、乱視、乳アレルギー、嘔吐、便秘、脂漏性皮膚炎
被験者に発現したすべての有害事象	蜂巣炎（重篤）、気管支炎（重篤）
本事象発現時の併用薬剤	いずれの事象も、diazepam、lacosamide、dantrolene、famotidine、hydrophilic cream（isopropanol、paraffin、sodium with stearyl alcohol 混合剤）、prednisolone、magnesium oxide、Enevo

重篤な有害事象の概要（経過・処置等）
初回投与 6 日前*、被験者は本試験に参加した。試験参加時の体重は 1[redacted].50kg、BMI は 18.8kg/m^2 であった。
20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日、LEV 20mg/kg/日が経口投与（LEV 初回投与）され、投与 14 日目*まで同用量が投与された。
投与 14 日目*～投与 28 日目*、LEV が 40mg/kg/日投与された。投与 28 日目*からは、LEV が 60mg/kg/日投与された。

投与 133 日目*、重篤な有害事象の蜂巣炎（事象 1）が発現した。
投与 133 日目*、被験者の顔面右側及び右耳の後方が発赤していた。投与 134 日目*の朝に右頬部の発赤及び腫脹

＊治験薬の投与日について、投与開始日を 1 日目と起算した日数表示に置き換え。

が認められた。被験者は病院を受診し、血液検査の結果で白血球数増加が認められた。顔面の蜂巣炎と診断され、被験者は同日に入院した。治療薬として、cefazolin、ceftriaxone 及び white soft paraffin が投与された。投与 142 日目*、炎症症状は改善し、症状及び血液検査（結果は報告なし）から被験者の状態は回復したと判断された。治験責任医師は、顔面の蜂巣炎は皮膚細菌感染によるものであり、LEV に関連しないと判断した。同日、被験者は退院した。

投与 384 日目*、重篤な有害事象の気管支炎（事象 2）が発現した。
投与 384 日目*、鼻汁、喀痰増加及び酸素飽和度低下が発現した。投与 385 日目*、被験者は気管支炎の治療及び観察のため入院した。同日から投与 387 日目*まで、酸素飽和度低下に対し酸素療法が行われた。発熱はなかったが、軽度の湿性ラ音が聴取された。同日の胸部X線検査で右肺門部のコンソリデーション及び肺野透過性低下が認められた。臨床検査の結果はリンパ球が 65.8%（基準範囲 : 19%～59%）、好中球が 24%（基準範囲 : 27%～85%）であり、酸素飽和度（橈骨動脈）は 88%（基準範囲の報告なし）、呼吸器パネル 2.0 はいずれも陰性であった。
投与 388 日目*、酸素療法、並びに口腔及び鼻腔からの呼吸器分泌物吸引によって被験者の状態が安定したため、被験者は退院した。治療薬として acetylcysteine が投与された。投与 392 日目*、被験者は外来を受診し、症状の改善が認められた。同日、気管支炎は回復した。治験責任医師は、気管支炎は何らかのウイルス感染であった可能性が高いと判断した。LEV 投与と気管支炎発現の時間的経過を踏まえると、LEV と本事象に関連はなかった。

被験者は本試験の参加を継続した。

被験者番号：[redacted]

月齢、性別、人種	[redacted] ヵ月、女性、日本人
重篤な有害事象（PT） ［医師記載名］	インフルエンザ［A 型インフルエンザ］ - 事象 1 発熱［発熱］ - 事象 2 てんかん［てんかん増悪］ - 事象 3 胃腸炎［胃腸炎］ - 事象 4
重症度、持続期間、転帰	インフルエンザ：中等度、12 日、回復 発熱：軽度、5 日、回復 てんかん：中等度、継続中、軽快 胃腸炎：中等度、5 日、回復
割り当てられた治療	単剤療法、LEV 20mg/kg/日
発現時期	いずれの事象も、第 2 期（維持期間）
発現時投与量／ 投与開始から発現までの日数	インフルエンザ及び発熱は 40mg/kg/日、てんかん及び胃腸炎は 60mg/kg/日／ インフルエンザ：67 日 発熱：74 日 てんかん：306 日 胃腸炎：544 日
治験薬の処置	いずれの事象も、変更なし
治験責任医師の因果関係評価	いずれの事象も、関連なし
てんかんの病歴	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にてんかんと初回診断され、発作型は複雑部分発作、発作頻度は 3.2 回/週であった。
その他の既往歴・合併症	既往歴：なし 合併症：運動発達遅滞、乱視
被験者に発現したすべての有害事象	インフルエンザ（重篤）、発熱（重篤）、てんかん（重篤）、胃腸炎（重篤）、上咽頭炎（4 件）、便秘、湿疹、尿中ブドウ糖陽性
本事象発現時の併用薬剤	インフルエンザ：herbal preparation 発熱：herbal preparation、dextromethorphan with cresolsulfonate、pranlukast、paracetamol てんかん：diazepam、herbal preparation、glycerol、combination of macrogol with electrolytes、carbocisteine、pranlukast 胃腸炎：perampanel、diazepam、glycerol、combination of macrogol with electrolytes、betamethasone with gentamicin、hydrocortisone

重篤な有害事象の概要（経過・処置等）
初回投与 8 日前*、被験者は本試験に参加した。試験参加時の体重は 7.80kg、BMI は 13.7kg/m^2 であった。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日、LEV 20mg/kg/日が経口投与（LEV 初回投与）され、投与 29 日目*まで部分発作に対し同用量での投与が継続された。
投与 30 日目*、LEV が 40mg/kg/日に増量された。
投与 66 日目*、重篤な有害事象のインフルエンザ（事象 1）が発現した。
投与 66 日目*、発熱があり、発作の頻度も増加した。同日 16 時 00 分、他院で処方された解熱剤が使用された。

＊治験薬の投与日について、投与開始日を 1 日目と起算した日数表示に置き換え。

同日 23 時 00 分、被験者は治験実施施設を受診し、鼻腔スワブ検査で A 型インフルエンザ陽性が確認された。被験者は熱性けいれんを併発した疑いで入院した。体温は 40℃、白血球数は 9730/μL（基準範囲：3170～8400/μL）であった。治療薬として acetaminophen、electrolytes 及び peramivir が投与された。投与 69 日目*、鼻炎に対して pranlukast が、咳嗽に対して dextromethorphan with cresolsulfonate が投与された。投与 70 日目*、発熱があり、治療薬として acetaminophen が投与された。electrolytes の投与は中止された。投与 72 日目*、発熱がなかったため A 型インフルエンザは回復したと判断され、翌日退院することが予定された。

投与 73 日目*、重篤な有害事象の発熱（事象 2）が発現した。
投与 73 日目*の 2 時 7 分、体温が 37.8℃ に上昇し、退院は延期された。同日の胸部 X 線で肺炎は認められなかった。発熱がインフルエンザの関連症状なのか、新規の感染によるものなのかは不明であった。治療薬として acetaminophen が投与された。投与 74 日目*、体温上昇をコントロールするために冷罨法が行われた。投与 77 日目*、被験者は退院した。同日、インフルエンザ及び発熱は回復した。治験責任医師は、A 型インフルエンザ及び発熱は季節性の偶発的な有害事象であり、両事象に LEV 及び試験手順は関連していないと判断した。

投与 304 日目*、重篤な有害事象のてんかん増悪（事象 3）が発現した。
20[redacted] 年[redacted] 月から発作の頻度が数回/日に増加しており、直近の発作は感冒がトリガーであった。発作のタイプ及び頻度に変化はなく、新たな随伴症状及び前駆症状はなかった。他に懸念される症状はなく、新たな種類の発作もなかった。抗てんかん薬の最近の変更はなく、被験者はその使用を遵守していた。過去に発作増悪の報告はなかった。LEV の投与は継続された。投与 263 日目*、被験者は治験実施施設に来院し、LEV が 40mg/kg/日から 60mg/kg/日に増量された。外来診察中、長時間のてんかん発作（てんかん発作増悪）が認められた。投与 306 日目*、被験者はビデオ脳波検査のために入院した。投与 307 日目*、脳波検査の所見に悪化はなかった。同日、被験者は退院した。投与 340 日目*、湿疹に対し betamethasone with gentamicin 及び hydrocortisone が投与された。投与 375 日目*、てんかんに対し perampanel が投与された。

投与 542 日目*、重篤な有害事象の胃腸炎（事象 4）が発現した。
投与 535 日目*、被験者の家族 1 名がノロウイルスに感染した。投与 542 日目*の朝、被験者が下痢及び嘔吐を発現した。同日 9 時 00 分、38.7℃ の発熱があった。同日 12 時 50 分、顔面痙攣が認められ、diazepam が使用された。被験者が病院に搬送された後、痙攣は止まった。本事象に対し抗てんかん薬は不要と判断された。救急治療室にて酸素（最大 8L）が投与された。その後、酸素飽和度に改善が認められ、酸素の投与は中止された。胃腸炎に対し経過観察を受けるため、被験者は入院した。同日 16 時 00 分、体温上昇（39.2℃）が認められ、acetaminophen が投与された。冷罨法の後、解熱が得られた。投与 542 日目*、インフルエンザウイルス検査の結果は陽性、白血球数は 8330/μL（基準範囲：3170～8400/μL）、CRP 値は 4.48mg/dL（基準範囲：0.26mg/dL 以下）であった。ロタウイルス抗原、RS ウイルス抗原、アデノウイルス、ノロウイルス抗原、コロナウイルスについても検査したが、いずれも陰性であった。投与 546 日目*、発熱はなく、酸素飽和度は改善した。同日、被験者は退院した、胃腸炎は回復した。

被験者は本試験の参加を継続した。

被験者番号：[redacted]

月齢、性別、人種	[redacted] ヵ月、女性、日本人
重篤な有害事象（PT） ［医師記載名］	ノロウイルス性胃腸炎［ノロウイルス性胃腸炎］ - 事象 1 RS ウイルス細気管支炎［RS ウイルス細気管支炎］ - 事象 2
重症度、持続期間、転帰	いずれの事象も、中等度、20 日、回復
割り当てられた治療	併用療法、LEV 20mg/kg/日
発現時期	いずれの事象も、第 2 期（維持期間）
発現時投与量／ 投与開始から発現までの日数	いずれの事象も、60mg/kg/日／ いずれの事象も、168 日
治験薬の処置	いずれの事象も、変更なし
治験責任医師の因果関係評価	いずれの事象も、関連なし
てんかんの病歴	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にてんかんと初回診断され、発作型は複雑部分発作、発作頻度は 8.6 回/週であった。
その他の既往歴・合併症	既往歴：理学療法、副腎皮質刺激ホルモン療法、カルニチン欠損症 合併症：筋緊張低下、発育遅延、便秘、硬膜下血腫
被験者に発現したすべての有害事象	ノロウイルス性胃腸炎（重篤）、RS ウイルス細気管支炎（重篤）、上咽頭炎（2 件）、発熱
本事象発現時の併用薬剤	いずれの事象も、lamotrigine、topiramate、sodium picosulfate

＊治験薬の投与日について、投与開始日を 1 日目と起算した日数表示に置き換え。

重篤な有害事象の概要（経過・処置等）
初回投与 3 日前*、被験者は本試験に参加した。試験参加時の体重は 1[redacted].60kg、BMI は 14.8kg/m^2 であった。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、LEV 20mg/kg/日が経口投与（LEV 初回投与）された。
投与 14 日目*、LEV が 20mg/kg/日から 40mg/kg/日に増量された。

投与 167 日目*、重篤な有害事象のノロウイルス性胃腸炎（事象 1）及び RS ウイルス細気管支炎（事象 2）が発現した。
投与 167 日目*、被験者は嘔吐を発現し、病院を受診した。ノロウイルス性胃腸炎の検査の結果が陽性であった。嘔吐が高度であったため、持続点滴静脈注入及び domperidone の投与（抗てんかん薬投与の 30 分前）のため入院した。投与 169 日目*、咳嗽が発現し、L-carbocisteine 及び ambroxol が投与された。投与 170 日目*、抗てんかん薬投与の 1 時間後に嘔吐が発現した。RS ウイルス検査の結果が陽性であった。salbutamol、bromhexine、pranlukast、Solyugen G、及び Soldem 3A が投与された。投与 173 日目*、抗てんかん薬投与の直後に咳嗽とそれに続く嘔吐が発現した。投与 174 日目*、整腸剤（bifidobacterium）が投与された。投与 175 日目*、症状が回復しつつあったため、被験者は退院した。投与 186 日目*、いずれの事象も回復した。
治験責任医師は、本事象にみられた症状はノロウイルスと RS ウイルスの同時感染によるものであり、LEV には関連しないと判断した。

被験者は、治験責任医師の判断により本試験を中止した。LEV の最終投与日は投与 824 日目*、本試験の最終来院日は投与 837 日目*であった。

被験者番号：[redacted]

月齢、性別、人種	[redacted]ヵ月、女性、日本人
重篤な有害事象（PT） ［医師記載名］	ウイルス性肺炎［ウイルス性肺炎］
重症度、持続期間、転帰	中等度、16 日、回復
割り当てられた治療	併用療法、LEV 20mg/kg/日
発現時期	第 2 期（減量期間）
発現時投与量／ 投与開始から発現までの日数	40mg/kg/日／ 80 日
治験薬の処置	変更なし
治験責任医師の因果関係評価	関連なし
てんかんの病歴	20[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日にてんかんと初回診断され、発作型は複雑部分発作及び分類不能のてんかん発作、発作頻度は 19 回/週であった。
その他の既往歴・合併症	既往歴：先天性乳び胸、胸腔ドレナージ、動脈管開存症、新生児遷延性肺高血圧症、副腎皮質刺激ホルモン療法 合併症：網膜障害、弯足、先天性中枢神経系異常、おむつ皮膚炎、知的能力障害、頭蓋咽頭腫
被験者に発現したすべての有害事象	ウイルス性肺炎（重篤）、嘔吐、発熱（2 件）、悪心、湿疹、下痢
本事象発現時の併用薬剤	topiramate、white soft paraffin、guaiazulene

重篤な有害事象の概要（経過・処置等）
初回投与 7 日前*、被験者は本試験に参加した。試験参加時の体重は 6.40kg、BMI は 13.6kg/m^2 であった。
初回投与 2 日前*～投与 1 日目*、48 時間ビデオ脳波検査が行われた。単純部分発作が 2 回以上認められたため、被験者は本試験（第 1 期）に参加した。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、LEV 20mg/kg/日が経口投与（LEV 初回投与）された。
投与 13 日目*～投与 15 日目*、48 時間ビデオ脳波検査が行われた（結果の報告なし）。投与 15 日目*（Visit 4）、LEV が 40mg/kg/日に増量された。投与 29 日目*、LEV が 60mg/kg/日に増量された。投与 41 日目*～投与 43 日目*、48 時間ビデオ脳波検査が行われた（結果の報告なし）。投与 43 日目*（Visit 6）、LEV の投与は 60mg/kg/日で継続され、被験者は本試験第 2 期に移行した。投与 71 日目*、治験分担医師は 48 時間ビデオ脳波検査の結果及び患者日誌から、LEV が効果不十分であると判断した。このため、早期中止来院が決定され、LEV は 40mg/kg/日に減量された。

投与 14 日目*、非重篤な有害事象の発熱（1 件目）が発現した。本事象に対し paracetamol が投与された。投与 16 日目*、発熱（1 件目）は回復した。発熱（1 件目）は LEV に関連しないと判断された。

投与 80 日目*、重篤な有害事象のウイルス肺炎が発現した。
投与 80 日目*、ウイルス肺炎が発現し、症状として咳嗽及び喘鳴が認められた。投与 81 日目*、夕方の LEV 内服の 1 時間後に被験者は嘔吐した。投与 82 日目*、受診した病院にてヒトメタニューモウイルス抗原検査の結果が

＊治験薬の投与日について、投与開始日を 1 日目と起算した日数表示に置き換え。

陽性であり、肺炎が疑われた。被験者は加療目的で入院した。胸部 X 線検査で右下肺野に軽度の浸潤影が認められた。投与 83 日目*、入眠時の末梢毛細血管酸素飽和度が約 80%であたため、酸素療法が開始された。15 時過ぎに呼吸状態が悪化し、高流量鼻カニュラ酸素療法が開始された。投与 84 日目*、呼吸状態は改善したが、高流量鼻カニュラ酸素療法は継続された。左頬部（粘着テープで鼻カニュラを固定していた箇所）に発現した発赤に対し hydrocortisone butyrate ointment を外用した。同日（投与 84 日目*）、喀痰培養で臨床的に意味のある細菌の検出はなかった。胸部 X 線検査で右肺下葉に浸潤影／無気肺が認められた。投与 85 日目*、中心静脈注入ラインの刺入部に腫脹及び軽微な硬結が認められた。抗生物質の注入は中断された。抜針後、腫脹は軽快した。被験者の全身状態が良好になったため、静脈注入を終了した。抗生物質の投与経路が経静脈から経口に変更された。

投与 86 日目*、体温が 38.1°C であり冷罨法が行われた。多量の下痢が認められた。朝食後には下痢はなかった。下痢は発現と同日に回復し、LEV には関連しないと判断された。高流量鼻カニュラ酸素療法は中止したが、呼吸状態改善のため鼻カニュラからの酸素補充は継続された。静脈ルートを確保できたため、抗生物質の経静脈投与が再開された（経口抗生物質は中止した）。便検査では、ロタウイルス及びアデノウイルスはいずれも陰性であった。同日（投与 86 日目*）、LEV が 20mg/kg/日に減量された。投与 87 日目*、咳嗽が発現し、嘔吐が認められた。その後、嘔吐の再発はなかったが、喘鳴が認められた。投与 88 日目*、酸素療法及び抗生物質の投与は中止された。入院中の治療として、ambroxol、amoxicillin、acetylcysteine、salbutamol、ampicillin、及び酸素が投与された。投与 89 日目*、被験者の全身状態は改善し、胸部 X 線検査では右胸の無気肺／浸潤影の改善も認められた。投与 90 日目*、被験者は退院した。投与 91 日目*、38.6°C の発熱があった。治療薬として acetaminophen が投与され、発熱は回復した。投与 95 日目*、喘鳴がなくなり、ウイルス肺炎は回復したと判断された。

投与 98 日目*、非重篤な有害事象の発熱（2 件目）が発現し、同日に回復した。発熱（2 件目）は LEV に関連しないと判断された。

被験者は効果不十分を理由に本試験を中止した。LEV の最終投与日は投与 98 日目*、本試験の最終来院日は投与 114 日目*であった。

臨床検査結果を以下に示す。

Date	Study day [a]	LEV dose (mg/kg/day)	Test	Result	Units	Normal range
[redacted] 20[redacted]	Day 88	40	Aspartate aminotransferase	32	IU/L	13-30
			Alanine aminotransferase	27	IU/L	7-23
			Basophil count	0.4	%	0-2
			Blood albumin	4.2	g/dL	4.1-5.1
			Blood alkaline phosphatase	1022	IU/L	106-322
			Blood chloride	107	mEq/L	101-106
			Blood creatine phosphokinase	101	IU/L	41-153
			Blood creatinine	0.26	mg/dL	0.4-0.79
			Blood lactate dehydrogenase	258	IU/L	134-228
			Blood potassium	4.3	mEq/L	3.6-4.8
			Blood sodium	140	mEq/L	138-146
			Blood urea	12	mg/dL	8-20
			Eosinophil count	4	%	0-8
			Hematocrit	42.6	%	36.1-44.4
			Hemoglobin	14.4	g/dL	11.8-14.8
			Lymphocyte count	33.8	%	18-66
			Monocyte count	10.3	%	0-12
			Neutrophil count	51.5	%	30-70
			Platelet count	32.3	NAV	15.8-34.8
			Protein total	6.4	g/dL	6.6-8.1
			Red blood cell count	524	NAV	380-492
			White blood cell count	15840	/µL	3300-8600
[redacted] 20[redacted]	Day 90	40	Aspartate aminotransferase	32	IU/L	13-30
			Blood creatinine	0.21	mg/dL	0.4-0.79
			Red blood cell count	542	NAV	380-492
[redacted] 20[redacted]	Day 92	20	White blood cell count	11820	/µL	3300-8600
			Red blood cell count	514	NAV	380-492
			Blood creatinine	0.23	mg/dL	0.4-0.79

LEV=levetiracetam; NAV=not available
a Study day is calculated from the informed consent date
Data source: CIOMS# 2018017357, Listing 1.4.1

＊治験薬の投与日について、投与開始日を 1 日目と起算した日数表示に置き換え。

被験者番号：[redacted]

月齢、性別、人種	[redacted]ヵ月、男性、日本人
重篤な有害事象（PT） ［医師記載名］	点頭てんかん［ウエスト症候群］
重症度、持続期間、転帰	高度、継続中、未回復
割り当てられた治療	併用療法、LEV 20mg/kg/日
発現時期	第 2 期（維持期間）
発現時投与量／ 投与開始から発現までの日数	60mg/kg/日／ 190 日
治験薬の処置	変更なし
治験責任医師の因果関係評価	関連なし
てんかんの病歴	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にてんかんと初回診断され、発作型は複雑部分発作、発作頻度は 8.8 回/週であった。CIOMS #2019040323 で症候性てんかんが追加された。
その他の既往歴・合併症	既往歴：低出生体重児、早産児、新生児黄疸、光線療法、溶血性貧血 合併症：血中クレアチンホスホキナーゼ増加、裂脳症、おむつ皮膚炎、先天性白内障、湿疹
被験者に発現したすべての有害事象	点頭てんかん
本事象発現時の併用薬剤	lidocaine with prilocaine、mucopolysaccharide、hydrocortisone、phenylephrine、phenylephrine with tropicamide、tropicamide、bacteria with hydrocortisone、chloral hydrate

重篤な有害事象の概要（経過・処置等）

初回投与 9 日前*、被験者は本試験に参加した。試験参加時の体重は 6.50kg、BMI は 15.6kg/m^2 であった。
初回投与 2 日前*、被験者は 48 時間ビデオ脳波検査を受けるため入院し、同検査で部分発作が 2 回認められた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、LEV 132mg/日の投与が開始され（LEV 初回投与）、被験者は同日に退院した。投与 12 日目*、被験者は 48 時間ビデオ脳波検査を受けるため再度入院した。投与 14 日目*、同検査の完了後、LEV が 264mg/日に増量された。被験者は退院した。LEV は漸増され、投与 37 日目*は 402mg/日へ、投与 52 日目*は 420mg/日へ、投与 70 日目*は 432mg/日へ、投与 92 日目*は 444mg/日へ、投与 115 日目*は 450mg/へ、投与 148 日目*は 468mg/日へと増量された。
投与 170 日目*、保護者から治験実施施設に連絡があり、被験者がうなずくような動作をときどきしているとの訴えがあった。この動作がてんかん発作によるものかを評価するため、脳波検査が提案された。投与 175 日目*、脳波検査が行われ（結果の報告なし）、zonisamide が 50mg から 60mg に増量された。投与 181 日目*、被験者の母親と今後の治療方針について話し合いが行われ、最大用量の LEV 及び zonisamide の投与下で脳波検査を実施し発作の頻度を確認することが予定された。投与 185 日目*の 19 時頃、約 1 分間持続する発作が 7 分おきに 3 回発現した。普段の発作とは異なり、呼吸は停止しなかったが被験者はピクピクした動きを呈した。医師は母親からの報告に対し、被験者の状態を観察して発作の頻度が増えるようなら再度病院に連絡するよう指導した。その後、母親からの再連絡はなかった。

投与 199 日目*、重篤な有害事象の点頭てんかん（ウエスト症候群）が発現した。
投与 196 日目*、脳波検査で全般性の多棘徐波が頻繁に認められた。ウエスト症候群の可能性を除外しきれず、原疾患の悪化に関連した症状であると考えられた。LEV 及び zonisamide はいずれも最大用量で使用しているため、新たな治療が必要と考えられた。同日、LEV が 474mg/日に増量された。投与 197 日目*、被験者は長時間ビデオ脳波検査を受けるため入院した。脳波モニタリング時に、点頭てんかん及びヒプスアリスミアが認められた。投与 199 日目*、被験者はウエスト症候群と診断された。投与 200 日目*、ウエスト症候群の治療方針と COL4A1 遺伝子変異の特定について保護者に説明がなされ、vigabatrin による治療が選択された。vigabatrin の開始には時間を要すると考えられたため、当座の治療として sodium valproate が投与された。抗てんかん薬が 3 剤必要になるようであれば、治験の中止を検討することにした。
投与 203 日目*、sodium valproate が 160mg/日（1 日 2 回で分服）に増量された。投与 204 日目*、母親から sodium valproate 顆粒の投与が難しいと相談があった。このため、sodium valproate を細粒に変更したが、顆粒よりも細粒の方が投与しにくかった。投与 205 日目*、保護者から sodium valproate 顆粒に剤形を戻して欲しいとの希望があった。投与 206 日目*、頭部 MRI 検査が行われた（結果の報告なし）。sodium valproate が 240mg/日に増量された。投与 210 日目*、脳波検査が行われた（結果の報告なし）。投与 212 日目*、網膜電図検査が行われた（結果の報告なし）。
投与 213 日目*、治療方針について保護者と話し合い、vigabatrin による治療が開始された。併用する抗てんかん薬が増えたため、治験実施計画に基づいて用量調節を続けることは困難となった。被験者は試験を中止することとし、早期中止のため来院した。治験責任医師は、ウエスト症候群は LEV と関連せず、原疾患の悪化によるものと判断した。

被験者は「その他の理由」（中止基準）で本試験を中止した。LEV の最終投与日は投与 213 日目*、本試験の最終

＊治験薬の投与日について、投与開始日を 1 日目と起算した日数表示に置き換え。

来院日は投与 227 日目*であった。

臨床検査結果を抜粋し以下に示す。

Date	Study Day [a]	LEV dose (mg/day)	Test	Result	Unit	Normal range
[redacted] 20[redacted]	Day 198	474	ALT	32	U/L	10-42
			AST	45	U/L	13-30
			Basophil count	0.6	%	0-2
			Blood albumin	4.9	g/dL	4.1-5.1
			ALP	1768	U/L	106-322
			Blood bilirubin	0.4	mg/dL	0.4-1.5
			Blood chloride	110	mEq/L	101-108
			Blood creatine phosphokinase	468	U/L	59-248
			Blood creatinine	0.41	mg/dL	0.65-1.07
			LDH	253	U/L	124-222
			Blood potassium	4.7	mEq/L	3.6-4.8
			Blood sodium	140	mEq/L	138-145
			Blood urea	7	mg/dL	8-20
			Blood uric acid	3.7	mg/dL	3.7-7.8
			C-reactive protein	0.03	mg/dL	0-0.14
			Eosinophil count	4.1	%	0-8
			GGT	19	U/L	13-64
			Hematocrit	39.6	%	40.7-50.1
			Hemoglobin	13.1	g/dL	13.7-16.8
			Lymphocyte	66.6	%	18-55
			Monocyte count	4.2	%	0-12
			Neutrophil count	24.5	%	30-70
			Platelet count	39	$10^4/\mu L$	15.8-34.8
			Protein total	6.7	g/dL	6.6-8.1
			Red blood cell count	472	$10^4/\mu L$	435-565
			White blood cell count	15750	/μL	3300-8600
[redacted] 20[redacted]	Day 209	474	ALT	30	U/L	10-42
			AST	55	U/L	13-30
			Basophil count	0.7	%	0-2
			Blood albumin	4.5	g/dL	4.1-5.1
			ALP	1758	U/L	106-322
			Blood bilirubin	0.3	mg/dL	0.4-1.5
			Blood chloride	112	mEq/L	101-108
			Blood creatine phosphokinase	909	U/L	59-248
			Blood creatinine	0.36	mg/dL	0.65-1.07
			LDH	235	U/L	124-222
			Blood potassium	4.6	mEq/L	3.6-4.8
			Blood sodium	139	mEq/L	138-145
			Blood urea	9	mg/dL	8-20
			Blood uric acid	3.4	mg/dL	3.7-7.8
			C-reactive protein	0.03	mg/dL	0-0.14
			Eosinophil count	5.1	%	0-8
			GGT	16	U/L	13-64
			Hematocrit	39.7	%	40.7-50.1
			Hemoglobin	13.4	g/dL	13.7-16.8
			Lymphocyte	62	%	18-55
			Monocyte count	6.7	%	0-12
			Neutrophil count	25.5	%	30-70
			Platelet count	29.1	$10^4/\mu L$	15.8-34.8
			Protein total	6.2	g/dL	6.6-8.1
			Red blood cell count	480	$10^4/\mu L$	435-565
			White blood cell count	8110	/μL	3300-8600

ALP=alkaline phosphatase; ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; GGT=gamma glutamyltransferase; LEV=levetiracetam; LDH=lactate dehydrogenase
a The study day is calculated from the date of informed consent.
Data source(s): CIOMS# 2019040323, Listing 1.4.1

＊治験薬の投与日について、投与開始日を１日目と起算した日数表示に置き換え。

被験者番号：[redacted]

月齢、性別、人種	[redacted]ヵ月、男性、日本人
重篤な有害事象（PT） ［医師記載名］	点頭てんかん［症候性ウエスト症候群］
重症度、持続期間、転帰	高度、継続中、軽快
割り当てられた治療	併用療法、LEV 14mg/kg/日
発現時期	第 1 期（評価期間）
発現時投与量／ 投与開始から発現までの日数	28mg/kg/日／ 22 日
治験薬の処置	投与中止
治験責任医師の因果関係評価	関連なし
てんかんの病歴	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にてんかんと初回診断され、発作型は複雑部分発作及び二次性全般化発作、発作頻度は 7 回/週であった。
その他の既往歴・合併症	既往歴：なし 合併症：多小脳回、皮脂欠乏性湿疹
被験者に発現したすべての有害事象	点頭てんかん
本事象発現時の併用薬剤	phenobarbital、zinc oxide、hydrocortisone、white soft paraffin

重篤な有害事象の概要（経過・処置等）

初回投与 3 日前*、被験者は本試験に参加した。試験参加時の体重は 8.30kg、BMI は 19.8kg/m^2 であった。
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、LEV 14mg/kg/日が経口投与（LEV 初回投与）された。
投与 1 日目*～投与 14 日目*、LEV の投与量は 14mg/kg/日であった。
投与 14 日目*～投与 23 日目*、部分発作に対する LEV の投与量は 28mg/kg/日であった。

投与 21 日目*、重篤な有害事象の点頭てんかん（症候性ウエスト症候群）が発現した。
投与 20 日目*、強直発作が認められるようになった。体肢の硬直及び頭部の前傾が約 1 秒間続き、数秒から 10 秒程度の間にこれらの運動を繰り返した。普段とは発作の様式が異なっていたため、被験者の母親は治験責任医師に連絡し、翌日の受診予約を入れた。投与 21 日目*、治験実施施設で治験責任医師の診察を待つ間に被験者は発作を発現し、母親がその様子を動画撮影して治験責任医師に見せた。治験責任医師は録画の所見からウエスト症候群を疑い、直ちに脳波検査を行うことにした。被験者は入院した。投与 23 日目*、ビデオ脳波検査の結果から、ウエスト症候群と診断された。治験責任医師は、本事象は基礎疾患の進行であり、先天性の脳形成異常が原因ではないと判断された。治療薬として pyridoxine 及び tetracosactide with zinc chloride が投与された。同日（投与 23 日目*）、発作の頻度増加及び全身状態の悪化が認められたため、被験者の安全に配慮して LEV の投与は中止された。投与 65 日目*、発作の頻度が減少し、状態が安定したため、被験者は退院した。

被験者は点頭てんかんを理由に本試験を中止した。LEV の最終投与日は投与 23 日目*、本試験の最終来院日は投与 37 日目*であった。

被験者番号：[redacted]

月齢、性別、人種	[redacted]ヵ月、男性、日本人
重篤又は治験薬の投与中止に至った有害事象（PT） ［医師記載名］	傾眠［傾眠］ - 事象 1（治験薬の投与中止に至った有害事象、非重篤） 脱水［脱水］ - 事象 2（重篤）
重症度、持続期間、転帰	傾眠：軽度、継続中、軽快 脱水：軽度、8 日、回復
割り当てられた治療	併用療法、LEV 20mg/kg/日
発現時期	第 1 期（評価期間）
発現時投与量／ 投与開始から発現までの日数	傾眠：20mg/kg/日、脱水：40mg/kg/日／ 傾眠：1 日、脱水：14 日
治験薬の処置	傾眠：投与中止 脱水：減量
治験責任医師の因果関係評価	いずれの事象も、関連あり
てんかんの病歴	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にてんかんと初回診断され、発作型は二次性全般化発作、発作頻度は 10.7 回/週であった。
その他の既往歴・合併症	既往歴：ロタウイルス胃腸炎、高血圧、腎盂腎炎、尿路感染 合併症：発育遅延、神経発達障害（CIOMS# 2019030189 で追加）
被験者に発現したすべての有	傾眠（治験薬の投与中止に至った有害事象、非重篤）、脱水（重篤）、便秘、

＊治験薬の投与日について、投与開始日を 1 日目と起算した日数表示に置き換え。

害事象	悪心
本事象発現時の併用薬剤	いずれの事象も、valproate 及び diazepam

重篤及び治験薬の投与中止に至った有害事象の概要（経過・処置等）

初回投与 3 日前*、被験者は本試験に参加した。試験参加時の体重は 1[redacted].10kg、BMI は 14.0kg/m^2 であった。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、部分発作に対し LEV 20mg/kg/日が経口投与（LEV 初回投与）された。

投与 1 日目*、非重篤な有害事象の傾眠（事象 1）が発現した。重症度は軽度であった。LEV との因果関係は、関連ありと判断された。

投与 14 日目*、重篤な有害事象の脱水（事象 2）が発現した。
脱水の発現と同日（投与 14 日目*）、非重篤な有害事象の便秘及び悪心が発現した。便秘に対して glycerol が、悪心に対して domperidone が投与された。本報告時点の転帰は悪心が軽快、便秘は未回復であった。いずれの事象も、LEV との因果関係は関連なしと判断された。

LEV の投与開始前、経口摂取量は一定しておらず、被験者には自閉症（神経発達障害）があった。投与 11 日目*、血中 BUN 値は 17mg/dL（基準範囲：7～20mg/dL）であった。投与 13 日目*、LEV が 40mg/kg/日に増加されてから、傾眠がみられた。投与 14 日目*、被験者の経口摂取量が食事（常食）、飲水、服薬を含めて減少し、被験者は脱水と診断された。BUN 値が 23mg/dL であり、glucose-acetate Ringer's solution が投与された。退院が投与 15 日目*に予定されていたが、脱水の発現によって入院期間が延長した。治験責任医師は、X 線検査及び臨床検査の結果に問題となる所見はないと判断した。投与 15 日目*、LEV が 20mg/kg/日へと更に減量された。投与 17 日目*の BUN 値は 1mg/dL であった。投与 18 日目*、glucose-acetate Ringer's が他の輸液（glucose、potassium chloride、sodium chloride 及び sodium lactate）に変更された。投与 21 日目*、傾眠及び経口摂取が改善しつつあり、脱水は回復したと判断された。
投与 26 日目*、LEV の投与が中止された。

被験者は、傾眠及び経口摂取減少を理由に本試験を中止した。LEV の最終投与日は投与 26 日目*、本試験の最終来院日は投与 34 日目*であった。

被験者番号：[redacted]

月齢、性別、人種	[redacted] ヵ月、女性、日本人
重篤な有害事象（PT） ［医師記載名］	気管支炎［急性気管支炎］
重症度、持続期間、転帰	中等度、8 日、回復
割り当てられた治療	併用療法、LEV 20mg/kg/日
発現時期	第 2 期（維持期間）
発現時投与量／ 投与開始から発現までの日数	60mg/kg/日／ 453 日
治験薬の処置	変更なし
治験責任医師の因果関係評価	関連なし
てんかんの病歴	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にてんかんと初回診断され、発作型は単純部分発作及び複雑部分発作、発作頻度は 3.8 回/週であった。
その他の既往歴・合併症	既往歴：掻爬術 合併症：先天性メラノーシス、皮脂欠乏症、湿疹
被験者に発現したすべての有害事象	気管支炎（重篤）、上咽頭炎（8 件）、下痢（2 件）、突発性発疹、湿疹（2 件）、胃腸炎、てんかん、発熱（4 件）、麦粒腫
本事象発現時の併用薬剤	carbamazepine、phenobarbital、betamethasone with gentamicin、carbocisteine、clobetasone、diflucortolone、prednisolone、mucopolysaccharide polysulfuric acid ester、tipepidine、white soft paraffin

重篤な有害事象の概要（経過・処置等）

初回投与 8 日前*、被験者は本試験に参加した。試験参加時の体重は 7.55kg であった。BMI は 14.6kg/m^2 であった。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、LEV 20mg/kg/日が経口投与（LEV 初回投与）された。
投与 452 日目*、重篤な有害事象の気管支炎が発現した。
投与 422 日目*、被験者に感冒の症状が認められた。投与 452 日目*、急性気管支炎が発現し、体温は 40°C になった。被験者に解熱薬を内服させたが、体温は下がらなかった。投与 454 日目*、被験者は近医を受診し、総合病院に紹介された。臨床検査の結果は白血球数が 13.8x10^3/μL、CRP 値が 10.97mg/dL であった（いずれも基準範囲の報告なし）。いくつかの検査が行われた（結果の報告なし）。同日（投与 454 日目*）、被験者は急性気管支炎のため入院した。治療薬として ampicillin、dimemorfan 及び L-carbocisteine が投与された。投与 455 日目*、解熱が得られた。投与 459 日目*、臨床検査結果の数値は改善し、白血球数は 8.2x10^3/μL、CRP 値は 0.51mg/dL であった。

＊治験薬の投与日について、投与開始日を 1 日目と起算した日数表示に置き換え。

同日（投与 459 日目*）、被験者は退院し気管支炎は回復した。

被験者は、「その他の理由」（治験責任医師の判断）で本試験を中止した。LEV の最終投与日は投与 755 日目*、本試験の最終来院日は投与 769 日目*であった。

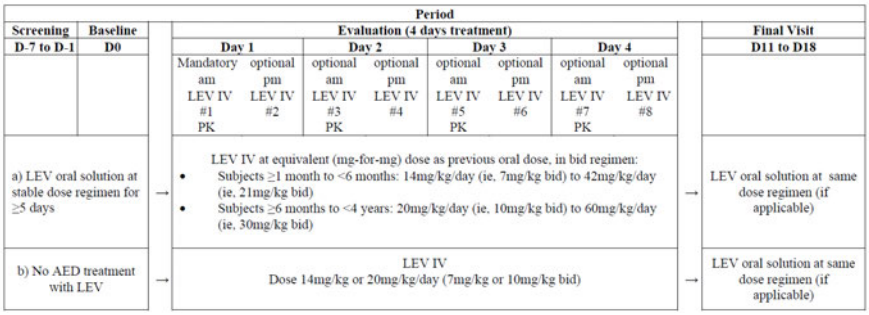
＊治験薬の投与日について、投与開始日を 1 日目と起算した日数表示に置き換え。

3.2 N01275 試験［小児てんかん患者（生後 1 ヵ月～4 歳未満）を対象にレベチラセタムを静脈内投与した時の薬物動態、安全性及び忍容性を評価する多施設共同、非盲検、非対照試験］（5.3.5.2.3：評価資料）

3.2.1 試験方法の概略

試験方法の概略を表 3.2-1 に示した。

表 3.2-1　試験方法の概略：N01275 試験

項目	内容
標題	小児てんかん患者（生後 1 ヵ月～4 歳未満）を対象にレベチラセタムを静脈内投与した時の薬物動態、安全性及び忍容性を評価する多施設共同、非盲検、非対照試験
開発の相	第 II 相
目的	主要目的： ・ 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 を投与する生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児てんかん患者（てんかん重積状態を有する患者は除く）に、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及び忍容性を評価する 副次目的： ・ 生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児てんかん患者に、LEV 注射剤を 12 時間ごとに 15 分間静脈内投与した時の薬物動態を評価する
試験デザイン	多施設、非盲検、非対照
試験方法	試験デザインの概要を以下に示す。  AED=antiepileptic drug; bid=twice daily; D=day; IV=intravenous; LEV=levetiracetam; PK=pharmacokinetic(s) Source: N01275 CSR Figure 3-1 本試験は、スクリーニング期間（最長 7 日）、評価期間（最長 4 日）及び安全性追跡調査来院（LEV の最終投与後 1～2 週間以内）から構成された。LEV 静脈内投与期間中、被験者は入院することとした。LEV 静脈内投与の最長曝露期間は 4 日、最長試験期間は 25 日とした。
対象	小児てんかん患者（生後 1 ヵ月～4 歳未満）
被験者数	計画例数：18 例 登録例数：19 例［生後 1 ヵ月～6 ヵ月未満：6 例、生後 6 ヵ月～2 歳未満：6 例、2～4 歳未満：7 例（高用量グループ*1：6 例、低用量グループ*2：13 例）］ ITT 集団：19 例 薬物動態 ITT（PK-ITT）集団：17 例 *1 高用量グループ：生後 1 ヵ月～6 ヵ月未満の被験者には LEV 注射剤 28mg/kg/日（14mg/kg を 1 日 2 回）以上、生後 6 ヵ月～4 歳未満の被験者には LEV 注射剤 40mg/kg/日（20mg/kg を 1 日 2 回）以上を投与する被験者集団 *2 低用量グループ：生後 1 ヵ月～6 ヵ月未満の被験者には LEV 注射剤 28mg/kg/日（14mg/kg を 1 日 2 回）未満、生後 6 ヵ月～4 歳未満の被験者には LEV 注射剤 40mg/kg/日（20mg/kg を 1 日 2 回）未満を投与する被験者集団 FDA の要求に基づき、薬物動態評価の対象例として 18 例を計画した。 薬物動態評価対象例は、Day 1 朝に投与され、投与後 1 日以内に薬物動態用検体を 4

項目		内容
		回以上採取された被験者、又は Day 1 朝に加えて、Day 1 夜以降も投与された場合は、薬物動態用検体を 5 回以上採取された被験者とした。 年齢グループ別の薬物動態評価対象例数は、以下のとおり計画した。 ・生後 1 ヵ月～6 ヵ月未満：6 例 ・生後 6 ヵ月～2 歳未満：6 例 ・2～4 歳未満：6 例 また、FDA の要求に基づき、以下の要件を設定した。 ・約半数の被験者に、LEV 注射剤を連続 3 回以上投与する ・1/3 以上の被験者に、高用量（生後 1 ヵ月～6 ヵ月未満の被験者には 28mg/kg/日以上、生後 6 ヵ月～4 歳未満の被験者には 40mg/kg/日以上）を投与する
主な選択／除外基準		1.　生後 1 ヵ月～4 歳未満の小児てんかん患者 2.　LEV 経口剤の使用有無にかかわらず、LEV 静脈内投与による短期治療が必要な患者（一時的に飲み込むことができない等）
治験薬、投与量及び投与方法		被験薬： レベチラセタム注射剤 5mL バイアル（レベチラセタム 100mg/mL） バッチ番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 投与量及び投与方法： <u>治験開始前に LEV 経口投与を受けていた被験者</u> 年齢及び体重に基づいて算出された以下の用量範囲内で、LEV 経口剤と同用量の LEV 注射剤の投与を 1 日 2 回実施した。 ・生後 1 ヵ月～6 ヵ月未満の被験者：14mg/kg/日（7mg/kg を 1 日 2 回）～42mg/kg/日（21mg/kg を 1 日 2 回） ・生後 6 ヵ月～4 歳未満の被験者：20mg/kg/日（10mg/kg を 1 日 2 回）～60mg/kg/日（30mg/kg を 1 日 2 回） LEV 注射剤初回投与の 5 日以上前から、他の抗てんかん薬との併用療法又は単剤療法として LEV 経口剤が一定用量で 1 日 2 回投与されていた場合、ウォッシュアウト期間は設定せず、LEV を経口剤から注射剤の 15 分間静脈内投与へ切り替えた。LEV 注射剤の用量は、スクリーニング期間の経口剤と同用量とし、1 日 2 回投与した。LEV 注射剤の初回投与時期は、LEV 経口剤の最終投与 12 時間後とした。 <u>治験開始前に LEV 経口投与を受けていなかった被験者</u> 以下の用量で LEV 注射剤の 15 分間静脈内投与を 1 日 2 回実施した。 ・生後 1 ヵ月～6 ヵ月未満の被験者：14mg/kg/日（7mg/kg を 1 日 2 回） ・生後 6 ヵ月～4 歳未満の被験者：20mg/kg/日（10mg/kg を 1 日 2 回） 被験者の安全性のため又は治験責任医師の判断により、LEV 注射剤の用量を変更する場合は、LEV 注射剤を 1 日間投与し、かつ薬物動態用の検体を採取した後に実施することとした（すなわち、薬物動態用検体の採取期間中は LEV 注射剤の用法・用量は一定とした）。 1 歳未満の早期産児の場合、用量の算出には補正妊娠期間を用いた。補正妊娠期間は暦年齢から妊娠 37 週より前の生まれた週数を引いて算出した。
試験期間		最長試験期間 25 日 ・　スクリーニング期間：最長 7 日 ・　評価期間：最長 4 日 ・　追跡調査来院：LEV 最終投与後 1～2 週間以内
評価項目	安全性	・　有害事象 ・　体重 ・　バイタルサイン ・　12 誘導 ECG ・　身体検査及び神経学的検査 ・　臨床検査（血液学的検査及び血液生化学検査）
	有効性	有効性の評価項目は設定せず
	薬物動態	・　血漿中 LEV 濃度

項目	内容
統計解析方法	解析対象集団の定義： ITT 集団：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者 PK-ITT 集団：ITT 集団のうち、治験薬投与後の有効な血漿中 LEV 濃度データを 1 つ以上有するすべての被験者 カテゴリカル変数は、各カテゴリーの被験者数及びその割合を用いて要約した。割合を算出する場合の分母は各解析対象集団の被験者数とした。 連続変数は、被験者数、平均値、中央値、SD、第一四分位数、第三四分位数、最小値及び最大値を含む記述統計量を算出した。 ベースライン値は、LEV 注射剤の初回投与前に測定した直近の値と定義した。 薬物動態： PK-ITT 集団を対象に薬物動態を解析した。 血漿中 LEV 濃度については、幾何平均値及び幾何変動係数を算出した。 安全性： ITT 集団を対象に安全性を解析した。 有害事象、身体的異常、薬剤の適応症、既往歴及び医学的処置は MedDRA ver. 9.0 を用いてコード化した。薬剤は世界保健機関 Drug dictionary Ver. 2006/Q2 を用いてコード化した。
症例登録した治験責任医師	12 名
治験実施医療機関	24 医療機関
公表文献	なし
治験実施期間	20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月

3.2.2 被験者の構成

3.2.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 3.2-2 に示した。

文書同意が得られた 23 例のうち、19 例（82.6%）が本試験に登録され、治験薬の投与を受けた。生後 1 ヵ月～6 ヵ月未満が 6 例、生後 6 ヵ月～2 歳未満が 6 例、2～4 歳未満が 7 例であった。16 例（84.2%）が試験を完了した。1 例（5.3%）［生後 6 ヵ月～2 歳未満 1 例（16.7%）］が有害事象のため試験を中止し、2 例（10.5%）［生後 6 ヵ月～2 歳未満 1 例（16.7%）及び 2～4 歳未満 1 例（14.3%）］がその他の理由で試験を中止した。

表 3.2-2 被験者の内訳

	Age			
	≥1 month to <6 months (N=7)	≥6 months to <2 years (N=8)	≥2 years to <4 years (N=8)	Overall (N=23)
	n (%)			
Screened	7 (100)	8 (100)	8 (100)	23 (100)
Enrolled	6 (85.7)	6 (75.0)	7 (87.5)	19 (82.6)
ITT population	6 (85.7)	6 (75.0)	7 (87.5)	19 (82.6)
Completed the study [a]	6 (100)	4 (66.7)	6 (85.7)	16 (84.2)
Discontinued from the study	0	2 (33.3)	1 (14.3)	3 (15.8)
Adverse event	0	1 (16.7)	0	1 (5.3)
Lost to follow-up	0	0	0	0
Withdrawal of consent for personal reasons not related to adverse event	0	0	0	0
Other	0	1 (16.7)	1 (14.3)	2 (10.5)
PK-ITT population	6 (85.7)	4 (50.0)	7 (87.5)	17 (73.9)

ITT=intent-to-treat; PK-ITT=pharmacokinetics-ITT
a All subjects received at least 1 IV infusion.
Data source: Table 1.1

3.2.3 被験者背景

3.2.3.1 人口統計学的特性

人口統計学的特性及びその他のベースライン特性を表 3.2-3 に示した。

ITT 集団全体（N=19）の年齢の範囲は 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。人種は半数以上（10 例、52.6%）がその他（ヒスパニック系、白人とラテンアメリカ先住民の混血、白人と黒人の混血）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（N01275 試験 CSR Table 3.1）。

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 ヵ月～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 ヵ月～6 ヵ月未満では白人及びその他が各 3 例（50.0%）であったが、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 ヵ月～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 試験 CSR Table 3.1）。

体重、身長及びBMIについても年齢グループ間で違いが認められたが、事前に予想されたとおりであった。

表 3.2-3　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性–ITT 集団

Characteristic	Descriptive Statistics	Age			
		≥1 month to <6 months (N=6)	≥6 months to <2 years (N=6)	≥2 years to <4 years (N=7)	Overall (N=19)
		n (%)			
Age (years)	n	6	6	7	19
	Mean (SD)	0.22 (0.10)	1.50 (0.52)	2.86 (0.77)	1.59 (1.24)
	Median	0.25	1.70	2.40	1.70
	Min – Max	0.1 – 0.3	0.5 – 1.9	2.1 – 3.9	0.1 – 3.9
Gender	n	6	6	7	19
Male	n (%)	5 (83.3)	3 (50.0)	4 (57.1)	12 (63.2)
Female	n (%)	1 (16.7)	3 (50.0)	3 (42.9)	7 (36.8)
Race	n	6	6	7	19
Black	n (%)	0	0	2 (28.6)	2 (10.5)
Caucasian	n (%)	3 (50.0)	2 (33.3)	2 (28.6)	7 (36.8)
Other	n (%)	3 (50.0)	4 (66.7)	3 (42.9)	10 (52.6)
Weight (kg)	n	6	6	7	19
	Mean (SD)	5.32 (1.89)	10.72 (2.96)	13.74 (2.90)	10.13 (4.38)
	Median	5.00	12.00	14.00	10.70
	Min – Max	3.0 – 7.7	6.0 – 13.8	10.3 – 17.4	3.0 – 17.4
Height (cm)	n	6	6	7	19
	Mean (SD)	54.33 (7.53)	75.67 (7.63)	89.29 (9.29)	73.95 (16.77)
	Median	54.00	72.50	87.00	74.00
	Min – Max	47.0 – 64.0	69.0 – 87.0	74.0 – 101.0	47.0 – 101.0
BMI (kg/m^2)	n	6	6	7	19
	Mean (SD)	17.50 (2.61)	18.77 (5.42)	17.80 (6.38)	18.01 (4.89)
	Median	17.15	17.30	15.00	16.70
	Min – Max	13.6 – 21.4	12.6 – 28.2	14.1 – 31.8	12.6 – 31.8

BMI=body mass index; ITT=intent-to-treat; max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation
Data source: Table 3.1

3.2.3.2　てんかん疾患特性

ITT集団全体（N=19）のてんかん罹病期間の平均値は0.74年（範囲：0.03～3.42年）であり、年齢グループ別では生後1ヵ月～6ヵ月未満で0.15年、生後6ヵ月～2歳未満で0.75年、2～4歳未満で1.23年であった（N01275試験CSR Table 3.4）。

病因が特定されている被験者が多く（ITT集団全体で13例、68.4%）、年齢グループ別では生後1ヵ月～6ヵ月未満で5例（83.3%）、生後6ヵ月～2歳未満で5例（83.3%）、2～4歳未満で3例（42.9%）であった（N01275試験CSR Table 3.4）。

部分発作を発現したことがある被験者が多く（ITT集団全体で15例、78.9%）、年齢グループ別では生後1ヵ月～6ヵ月未満で6例（100%）、生後6ヵ月～2歳未満で4例（66.7%）、2～4歳未満で5例（71.4%）であった。全般発作を発現したことがある被験者はITT集団全体で6例（31.6%）であり、年齢グループ別では生後1ヵ月～6ヵ月未満で1例（16.7%）、生後6ヵ月～2歳未満で2例（33.3%）、2～4歳未満で3例（42.9%）であった。分類不明のてんかん発作を発現したことがある被験者はITT全体で2例（10.5%）であった。強直間代発作（明確な起始部位なし）又は群発発作を発現したことのある被験者はいなかった（N01275試験CSR Table 3.5）。

ITT集団全体で14例（73.7%）がてんかん発作に関連した理由で入院した。5例（26.3%）が外科手術又は医学的処置及び症状により入院した（N01275試験CSR Listing 9.7）。

3.2.4 安全性

3.2.4.1 曝露状況

ITT 集団全体（N=19）で 6 例（31.6%）が高用量［生後 1 ヵ月～6 ヵ月未満の被験者には LEV 注射剤 28mg/kg/日（14mg/kg を 1 日 2 回）以上、生後 6 ヵ月～4 歳未満の被験者には LEV 注射剤 40mg/kg/日（20mg/kg を 1 日 2 回）以上］の LEV 注射剤の投与を受け、年齢グループ別では生後 1 ヵ月～6 ヵ月未満で 1 例（16.7%）、生後 6 ヵ月～2 歳未満で 3 例（50.0%）、2～4 歳未満で 2 例（28.6%）であった。ITT 集団全体の LEV 注射剤の連続投与回数の範囲は 1.0～6.0 回であり、曝露期間の範囲は 1.0～4.0 日であった（N01275 試験 CSR Table 5）。ITT 集団全体で 12 例が LEV 注射剤を 3 回以上投与された（N01275 試験 CSR Listing 5.4）。

3.2.4.2 有害事象

有害事象名は症例報告書の記載内容を UCB System Organ Class 及び MedDRA version 9.0 を用いて SOC 及び PT に読み替えた上で集計した。

治験薬との因果関係は、「関連なし（None）」、「おそらく関連なし（Unlikely）」、「どちらともいえない（Possible）」、「おそらく関連あり（Probable）」、「関連あり（Highly probable）」の 5 分類で判定した。このうち、治験責任医師が「関連あり」、「おそらく関連あり」、「どちらともいえない」と判断した有害事象を「因果関係が否定できない有害事象」として取り扱った。

3.2.4.2.1 有害事象発現例数の概要

TEAE の発現例数の概要を表 3.2-4 に示した。

ITT 集団全体（N=19）で 12 例（63.2%）に TEAE が認められた。年齢グループ別の TEAE 発現率は、生後 1 ヵ月～6 ヵ月未満及び生後 6 ヵ月～2 歳未満［いずれも 50.0%（各 3 例）］と比較して、2～4 歳未満［85.7%（6 例）］で高かった。生後 6 ヵ月～2 歳未満の 1 例（16.7%）に治験薬の投与中止に至った TEAE が認められた。

因果関係が否定できない TEAE の発現率は、生後 1 ヵ月～6 ヵ月未満（0%）及び 2～4 歳未満［14.3%（1 例）］と比較して、生後 6 ヵ月～2 歳未満［33.3%（2 例）］で高かった。

高度の TEAE が生後 1 ヵ月～6 ヵ月未満の 2 例（33.3%）及び 2～4 歳未満の 1 例（14.3%）に認められた。生後 6 ヵ月～2 歳未満では高度の TEAE は認められなかった。

重篤な有害事象が生後 1 ヵ月～6 ヵ月未満の 2 例（33.3%）及び 2～4 歳未満の 2 例（28.6%）に認められた。2～4 歳未満の 1 例に認められた重篤な有害事象は、因果関係が否定できない重篤な有害事象であった。生後 1 ヵ月～6 ヵ月未満の 2 例及び 2～4 歳未満の 1 例の死亡が報告された。死亡時期はいずれも治験薬最終投与後であり、2 例は治験薬最終投与後 30 日以内、1 例は治験薬最終投与後 30 日超であった（N01275 試験 CSR Listing 7.7）。

表 3.2-4　TEAE 発現例数の概要−ITT 集団

	Age (years)			
	≥1 month to <6 months (N=6)	≥6 months to <2 years (N=6)	≥2 years to <4 years (N=7)	Overall (N=19)
	n (%)			
Total number of TEAEs	14	8	11	33
Subjects with at least 1 TEAE	3 (50.0)	3 (50.0)	6 (85.7)	12 (63.2)
Subjects with AEs that led to permanent study drug discontinuation	0	1 (16.7)	0	1 (5.3)
Subjects with drug-related TEAEs	0	2 (33.3)	1 (14.3)	3 (15.8)
Subjects with at least 1 severe TEAE	2 (33.3)	0	1 (14.3)	3 (15.8)
Subjects with psychiatric TEAEs	0	0	1 (14.3)	1 (5.3)
Subjects with nonserious TEAEs	2 (33.3)	3 (50.0)	5 (71.4)	10 (52.6)
Subjects with serious TEAEs	2 (33.3)	0	2 (28.6)	4 (21.1)
Subjects with drug-related serious TEAEs	0	0	1 (14.3)	1 (5.3)
Deaths	2 (33.3)	0	1 (14.3)	3 (15.8)

AE=adverse event; ITT=intent-to-treat; TEAE=treatment-emergent adverse event
Data source: Table 7.1

3.2.4.2.2　比較的よくみられる有害事象

ITT 集団全体で 2 例以上に発現が認められた TEAE を表 3.2-5 に示した。

ITT 集団全体（N=19）で 12 例（63.2%）に 33 件の TEAE が認められた。最もよくみられた TEAE は、SOC 別では「全身障害および投与局所様態」（5 例、26.3%）であり、次いで「心臓障害」及び「神経系障害」（各 4 例、21.1%）であった。PT 別では発熱（3 例、15.8%）であり、次いで徐脈、肺炎、代謝性アシドーシス及び低血圧（各 2 例、10.5%）であった。2～4 歳未満の 1 例に注射部位に関連する TEAE（PT：穿刺部位疼痛）が認められた。年齢グループ別の TEAE 発現率に一定の傾向は認められなかった。

表 3.2-5　全被験者の 2 例以上に発現が認められた TEAE−ITT 集団

SOC PT	Age (years)			
	≥1 month to <6 months (N=6)	≥6 months to <2 years (N=6)	≥2 years to <4 years (N=7)	Overall (N=19)
	n (%)			
TEAE 発現例数	3 (50.0)	3 (50.0)	6 (85.7)	12 (63.2)
心臓障害	2 (33.3)	0	2 (28.6)	4 (21.1)
徐脈	2 (33.3)	0	0	2 (10.5)
全身障害および投与局所様態	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (28.6)	5 (26.3)
発熱	2 (33.3)	0	1 (14.3)	3 (15.8)
感染症および寄生虫症	2 (33.3)	0	0	2 (10.5)
肺炎	2 (33.3)	0	0	2 (10.5)
代謝および栄養障害	1 (16.7)	0	1 (14.3)	2 (10.5)
代謝性アシドーシス	1 (16.7)	0	1 (14.3)	2 (10.5)
神経系障害 [a]	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (28.6)	4 (21.1)
精神障害 [a]	0	1 (16.7)	1 (14.3)	2 (10.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 [a]	1 (16.7)	0	1 (14.3)	2 (10.5)
皮膚および皮下組織障害 [a]	1 (16.7)	0	1 (14.3)	2 (10.5)
血管障害	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (10.5)
低血圧	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (10.5)

ITT=intent-to-treat; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event
a. System organ class reported by ≥2 subjects overall. Preferred term reported by <2 subjects overall, and hence not cited in the table.
Data source: Table 7.2

3.2.4.2.2.1 用量カテゴリー別の比較的よくみられる有害事象

用量カテゴリー別でITT集団全体で2例以上に発現が認められたTEAEを表3.2-6に示した。

高用量グループでは全被験者（N=6）のうち5例（83.3%）に、低用量グループでは全被験者（N=13）のうち7例（53.8%）にTEAEが認められた。

高用量グループで最もよくみられたTEAEは発熱（2例、33.3%）であった。高用量グループで認められたその他のTEAEはいずれも1例（16.7%）のみに認められた。

低用量グループで最もよくみられたTEAEは徐脈及び肺炎（各2例、15.4%）であった。低用量グループで認められたその他のTEAEはいずれも1例（7.7%）のみに認められた。

表3.2-6 用量カテゴリー別で全被験者の2例以上に発現が認められたTEAE−ITT集団

SOC PT	Age (years)			
	≥1 month to <6 months (N=6)	≥6 months to <2 years (N=6)	≥2 years to <4 years (N=7)	Overall (N=19)
	n (%)			
High-dose	**(N=1)**	**(N=3)**	**(N=2)**	**(N=6)**
TEAE 発現例数	1 (100)	2 (66.7)	2 (100)	5 (83.3)
全身障害および投与局所様態	1 (100)	1 (33.3)	1 (50.0)	3 (50.0)
発熱	1 (100)	0	1 (50.0)	2 (33.3)
Low-dose	**(N=5)**	**(N=3)**	**(N=5)**	**(N=13)**
TEAE 発現例数	2 (40.0)	1 (33.3)	4 (80.0)	7 (53.8)
心臓障害	2 (40.0)	0	1 (20.0)	3 (23.1)
徐脈	2 (40.0)	0	0	2 (15.4)
全身障害および投与局所様態 [a]	1 (20.0)	0	1 (20.0)	2 (15.4)
感染症および寄生虫症	2 (40.0)	0	0	2 (15.4)
肺炎	2 (40.0)	0	0	2 (15.4)
神経系障害 [a]	1 (20.0)	1 (33.3)	2 (40.0)	4 (30.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 [a]	1 (20.0)	0	1 (20.0)	2 (15.4)

ITT=intent-to-treat; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event
a. System organ class reported by ≥2 subjects overall. Preferred term reported by <2 subjects overall, and hence not cited in the table.
Data source: Table 7.3.1, Table 7.3.2

3.2.4.2.2.2 過去のLEV使用経験別の比較的よくみられる有害事象

過去のLEV使用経験別でITT集団全体で2例以上に発現が認められたTEAEを表3.2-7に示した。

過去のLEV使用経験ありのグループでは全被験者（N=7）のうち6例（85.7%）に、過去のLEV使用経験なしのグループでは全被験者（N=12）のうち6例（50.0%）にTEAEが認められた。

過去のLEV使用経験ありのグループで最もよくみられたTEAEは発熱（2例、28.6%）であった。過去のLEV使用経験ありのグループで認められたその他のTEAEはいずれも1例（14.3%）のみに認められた。

過去のLEV使用経験なしのグループで最もよくみられたTEAEは徐脈及び肺炎（各2例、16.7%）であった。過去のLEV使用経験なしのグループで認められたその他のTEAEはいずれも1例（8.3%）のみに認められた。

表 3.2-7　過去の LEV 使用経験別で全被験者の 2 例以上に発現が認められた TEAE−ITT 集団

SOC PT	Age (years)			
	≥1 month to <6 months (N=6)	≥6 months to <2 years (N=6)	≥2 years to <4 years (N=7)	Overall (N=19)
	n (%)			
過去に LEV 使用経験あり	**(N=1)**	**(N=3)**	**(N=3)**	**(N=7)**
TEAE 発現例数	1 (100)	2 (66.7)	3 (100)	6 (85.7)
全身障害および投与局所様態	1 (100)	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (42.9)
発熱	1 (100)	0	1 (33.3)	2 (28.6)
精神障害 [a]	0	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (28.6)
過去に LEV 使用経験なし	**(N=5)**	**(N=3)**	**(N=4)**	**(N=12)**
TEAE 発現例数	2 (40.0)	1 (33.3)	3 (75.0)	6 (50.0)
心臓障害	2 (40.0)	0	1 (25.0)	3 (25.0)
徐脈	2 (40.0)	0	0	2 (16.7)
全身障害および投与局所様態 [a]	1 (20.0)	0	1 (25.0)	2 (16.7)
感染症および寄生虫症	2 (40.0)	0	0	2 (16.7)
肺炎	2 (40.0)	0	0	2 (16.7)
神経系障害 [a]	1 (20.0)	1 (33.3)	2 (50.0)	4 (33.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 [a]	1 (20.0)	0	1 (25.0)	2 (16.7)

ITT=intent-to-treat; LEV=levetiracetam; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event
a. System organ class reported by ≥2 subjects overall. Preferred term reported by <2 subjects overall, and hence not cited in the table.
Data source: Table 7.3.3, Table 7.3.4

3.2.4.2.3　因果関係が否定できない有害事象

ITT 集団全体（N=19）で 3 例（15.8%）に因果関係が否定できない TEAE が認められた。いずれの因果関係が否定できない TEAE も、発現が認められたのはそれぞれ 1 例（5.3%）のみであった。因果関係が否定できない TEAE は、生後 6 ヵ月～2 歳未満で 2 例（33.3%）及び 2～4 歳未満で 1 例（14.3%）に認められ、生後 6 ヵ月～2 歳未満の 1 例では脳波及び低血圧、1 例では傾眠、2～4 歳未満の 1 例では心電図 QT 延長が認められた。因果関係が否定できない TEAE の発現率は、年齢グループ間でおおむね同程度であった（N01275 試験 CSR Table 8.2）。

3.2.4.2.4　重症度別の有害事象

ITT 集団全体（N=19）で 6 例（31.6%）に軽度の TEAE が、3 例（15.8%）に中等度の TEAE が、3 例(15.8%)に高度の TEAE に認められた。高度の TEAE は、生後 1 ヵ月～6 ヵ月未満で 2 例(33.3%)及び 2～4 歳未満で 1 例（14.3%）に認められ、生後 1 ヵ月～6 ヵ月未満の 1 例では肺炎、腹部敗血症及び代謝性アシドーシス、1 例では呼吸不全、2～4 歳未満の 1 例では心停止及び代謝性アシドーシスが認められた。重症度別の TEAE の発現率は、年齢グループ間でおおむね同程度であった（N01275 試験 CSR Table 8.1）。

3.2.4.2.5　死亡

死亡に至った有害事象の詳細は 3.2.6.1 項に示した。

生後 1 ヵ月～6 ヵ月未満の 2 例及び 2～4 歳未満の 1 例の死亡が報告された。生後 1 ヵ月～6 ヵ月未満の 1 例は肺炎、腹部敗血症、徐脈及び代謝性アシドーシスにより死亡、1 例は呼吸不全により死亡、2～4 歳未満の 1 例は心停止及び代謝性アシドーシスにより死亡した。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

り、2 例は治験薬最終投与後 30 日以内、1 例は治験薬最終投与後 30 日超であった（死亡時に 2～4 歳未満の 1 例は市販の LEV を服用していたが、生後 1 ヵ月～6 ヵ月未満の 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（N01275 試験 CSR Table 7.1、Listing 7.7）。

3.2.4.2.6　重篤な有害事象

重篤な有害事象の詳細は 3.2.6.2 項に示した。

ITT 集団全体（N=19）で 4 例（21.1%）に 12 件の重篤な有害事象が認められた。重篤な有害事象は、生後 1 ヵ月～6 ヵ月未満で 2 例（33.3%）及び 2～4 歳未満で 2 例（28.6%）認められ、生後 1 ヵ月～6 ヵ月未満の 1 例では発熱、肺炎（2 回）、痙攣、腹部敗血症、徐脈及び代謝性アシドーシス、1 例では肺炎及び呼吸不全、2～4 歳未満の 1 例では心電図 QT 延長、1 例では心停止及び代謝性アシドーシスが認められた。重篤な有害事象が認められた 4 例のうち 3 例は死亡に至った。2～4 歳未満の 1 例に認められた心電図 QT 延長の重症度は中等度であり、転帰は回復で、治験薬との因果関係が否定できないと判断された（N01275 試験 CSR Table 9.1、Listing 7.4）。

3.2.4.2.7　治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の詳細は 3.2.7 項に示した。

生後 6 ヵ月～2 歳未満の 1 例（16.7%）に治験薬の投与中止に至った TEAE が認められた。他の 2 つの年齢グループでは、治験薬の投与中止に至った TEAE が認められた被験者はいなかった。

治験薬の投与中止に至った TEAE が認められた 1 例は、発作の評価、長時間脳波検査及び抗てんかん薬の調整のため入院し、中等度の有害事象として脳波（医師記載用語：脳波の相対的活性化）が認められ、治験薬の投与中止に至った。当該事象は治験薬との因果関係が否定できないと判断され、転帰は回復であった（N01275 試験 CSR Table 9.3、Listing 7.5）。

3.2.4.2.8　その他の注目すべき有害事象

生後 6 ヵ月～2 歳未満の 1 例及び 2～4 歳未満の 1 例に精神学的有害事象が認められた。生後 6 ヵ月～2 歳未満の 1 例には易刺激性が認められ、重症度は中等度、治験薬との因果関係は否定され、転帰は未回復であった。2～4 歳未満の 1 例には落ち着きのなさが認められ、重症度は軽度、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった（N01275 試験 CSR Table 9.4、Listing 7.6）。

3.2.4.2.9　その他の安全性評価項目

3.2.4.2.9.1　臨床検査値

（1）　血液学的検査

すべての血液学的検査項目で、各評価時点の平均値は基準範囲内であった（N01275 試験 CSR Table 10.1）。

ITT 集団全体（N=19）で、被験者の多くはベースラインの血液学的検査値は基準範囲内であり、最終評価時点まで基準範囲内のままであった。ITT 集団全体で、検査値がベースライン「基準範囲内」から最終評価時点「基準範囲より低値」に変動した検査項目は、血小板数（2 例、10.5%）、赤

血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、白血球数、リンパ球、リンパ球数及び好中球（各 1 例、5.3%）であった。ITT 集団全体で、検査値がベースライン「基準範囲内」から最終評価時点「基準範囲より高値」に変動した検査項目は、平均赤血球ヘモグロビン濃度、好中球及び血小板（各 1 例、5.3%）であった。検査値がベースライン「基準範囲」から最終評価時点「基準範囲より低値」又は「基準範囲より高値」に変動した検査項目に年齢グループによる傾向は認められなかった（N01275 試験 CSR Table 10.3）。

血液学的検査値の異常に関連する TEAE の報告はなかった（N01275 試験 CSR Listing 7.2）。

（2） 血液生化学検査

すべての血液生化学検査項目で、各評価時点の平均値は基準範囲内であった（N01275 試験 CSR Table 10.2）。

ITT 集団全体（N=19）で、被験者の多くはベースラインの血液生化学検査値は基準範囲内であり、最終評価時点まで基準範囲内のままであった。ITT 集団全体で、検査値がベースライン「基準範囲内」から最終評価時点「基準範囲より低値」に変動した検査項目は、蛋白質（2 例、10.5%）、カルシウム、ナトリウム及び尿酸（各 1 例、5.3%）であった。ITT 集団全体で、検査値がベースライン「基準範囲内」から最終評価時点「基準範囲より高値」に変動した検査項目は、AST 及び尿酸（各 2 例、10.5%）、ALT 及びカリウム（各 1 例、5.3%）であった。検査値がベースライン「基準範囲」から最終評価時点「基準範囲より低値」又は「基準範囲より高値」に変動した検査項目に年齢グループによる傾向は認められなかった（N01275 試験 CSR Table 10.4）。

血液生化学検査値の異常に関連する TEAE の報告はなかった（N01275 試験 CSR Listing 7.2）。

3.2.4.2.9.2 バイタルサイン

試験期間中に生後 1 ヵ月～6 ヵ月未満の 2 例に低血圧が認められた（N01275 試験 CSR Listing 7.2）。このうち 1 例は、ベースラインに臥位血圧が 90/50mmHg であり、試験を通して値が低いままであった。最終評価時点で臥位血圧は 74/48mmHg であった。もう 1 例は、ベースラインに臥位血圧が 95/55mmHg であり、Day 1 の朝の治験薬投与 60 分後の臥位血圧は 80/50mmHg であった（N01275 試験 CSR Listing 9.1）。

3.2.4.2.9.3 12 誘導心電図

ITT 集団全体（N=19）で、被験者の多くはベースラインの ECG 所見は正常であり、約半数（47.4%）は最終評価時点も正常であった（N01275 試験 CSR Table 12.1）。

2～4 歳未満の 1 例（5.3%）の ECG 所見が、ベースライン「正常」から最終評価時点「異常」に変動した（N01275 試験 CSR Table 12.2）。

生後 1 ヵ月～6 ヵ月未満の 2 例に徐脈、2～4 歳未満の 1 例に心電図 QT 延長が認められた。徐脈が認められた 2 例のうち 1 例は、代謝性アシドーシス、腹部敗血症及び肺炎に合併して治験薬最終投与 47 日後に徐脈を発現し、死亡した。もう 1 例は、徐脈の重症度は軽度で治験薬との因果関係が否定され、転帰は回復であった。心電図 QT 延長が認められた 1 例は、重症度は中等度で治験薬との因果関係が否定できないと判断され、転帰は回復であった（N01275 試験 CSR Listing 7.3）。

心電図 QT 延長が認められた 1 例は 3 歳の男性で、胃腸炎の経過観察及び胃腸炎に伴う経口摂取不良により 2009 年 2 月 11 日に入院した。入院時の ECG 所見は正常であった。当該被験者は 2009 年 2 月 12 日の夕方に LEV 注射剤の初回静脈内投与を受け、2009 年 2 月 13 日の朝に 2 回目の静脈内投与を受けた。治験薬投与約 1 時間後の ECG 検査で、QT 間隔の延長（QTcB：496ms）が認められた。被験者は無症状で洞調律であり、心拍数は 95bpm であった。3 日後に実施した ECG 検査では、QT 間隔の延長はベースライン値に回復が認められた（QTcB：435ms）。その後の心臓専門医による評価では、入院時及び退院時の QT 間隔は境界域正常であったと判定された。

3.2.4.2.9.4 身体所見

臨床的に重要と考えられる身体所見は認められなかった。

3.2.5 結論

解析結果から、一時的に経口投与が行えない小児てんかん患者に対し、発作治療として LEV 注射剤を 12 時間ごとに 15 分間静脈内投与することは、安全な代替療法であり、併用療法として忍容性も良好であることが示された。

3.2.6　重篤な有害事象の詳細

3.2.6.1　死亡

被験者番号：[redacted]

年齢、性別、人種	[redacted] 歳、女性、黒人
重篤な有害事象（PT） ［医師記載名］	心停止［心停止］ - 事象 1 代謝性アシドーシス［代謝性アシドーシス］ - 事象 2
重症度、持続期間、転帰	いずれの事象も、高度、2 日、死亡
発現時期	いずれの事象も、治験薬（LEV）最終投与後
発現時投与量／ 投与開始から発現までの日数	いずれの事象も、非該当／ いずれの事象も、8 日
治験薬の処置	いずれの事象も、非該当
治験責任医師の因果関係評価	いずれの事象も、関連なし
てんかんの病歴及び病因	病歴：最初のてんかん発作（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日） 病因：1a 型糖原貯蔵障害
その他の既往歴・合併症	既往歴：なし 合併症：1 型糖原貯蔵障害、鎌状赤血球形成傾向、胃瘻管挿入
被験者に発現したすべての有害事象	心停止、代謝性アシドーシス
本事象発現時の併用薬剤	いずれの事象も、levetiracetam（市販の経口剤）、midazolam 、allopurinol 、fentanyl、insulin、glucose/sodium chloride/potassium chloride、glucose、sodium chloride、vancomycin、cefotaxime、ketorolac、oseltamivir、ranitidine

重篤な有害事象の概要（経過・処置等）

事象 1（心停止）、事象 2（代謝性アシドーシス）：

初回投与 1 日前*、被験者は本試験に参加した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、LEV 350mg が静脈内投与（LEV 初回投与）された後、同日中に試験を中止した［中止理由：その他（不明）］。

投与 7 日目*の朝、被験者の様子がいつもと異なるので、母親が被験者を病院に連れて行った。病院到着時、被験者に低体温、徐脈、浅呼吸を伴う低血圧が認められた。心拍数 30 拍/分台から急に心肺停止となった。被験者は挿管され、小児集中治療室に入院した。胸部 X 線撮影では、両側の気道にびまん性の気管支透瞭像を伴う陰影が認められた。これは蘇生術セッティング時に既に存在していた肺水腫と考えられた。腸内ガスパターンは正常であり、腹腔内遊離ガスのエビデンスは認められなかった。骨折は認められなかった。同日（投与 7 日目*）、呼吸窮迫のために胸部 X 線撮影（正面）を実施したところ、新たな気胸（右側）及び気管支透瞭像を伴う気腔硬化が肺水腫と一致して認められた。腹部超音波検査では、原因不明の軽度な腹水と、胆石を伴わない胆嚢周囲液を伴った異常に肥厚及び虚脱した胆嚢壁が認められた。これらは浮腫に続発したことが疑われたが、感染症又は炎症が原因となっているかどうかを結論付けることはできなかった。脾臓は小さいことが確認された。同日の培養検査では中程度の白血球とわずかなグラム陽性球菌が認められた。呼吸器系培養検査ではコリネバクテリウムによる通常のコロニー形成（フローラ）が認められた。血液培養では細菌の増殖は認められなかった。臨床検査の結果、bicarbonate（sodium）が無効で重症度が高度な乳酸アシドーシスが認められた。完全な心ブロックであり、アシドーシスが悪化した。ビデオ脳波検査結果は異常であり活動はほとんど認められなかった。てんかん発作は認められなかった。被験者は臓器不全であると判断された。心臓血管系のサポートのために norephinephrine、potassium chloride、liothyronine、及び levothyroxine sodium、代謝性アシドーシスの治療のために sodium bicarbonate、蘇生のために calcium gluconate、dopamine、epinephrine、vasopressin、及び atropine、疼痛管理のために morphine、多臓器不全の治療のために hydrocortisone が投与された。

投与 8 日目*の 16 時 46 分に心停止及び代謝性アシドーシスにより死亡した。

ECG 検査結果と臨床的解釈を以下の表に示す。

Visit	Date	LEV IV dose (mg/day)	Interpretation	Clinically significant ECG item/ Significance
Screening	[redacted] 20[redacted]	N/A	Abnormal	Sinus tachycardia/ Not clinically significant
End of Treatment	[redacted] 20[redacted]	350	Abnormal	Sinus tachycardia/ Not clinically significant

ECG=electrocardiogram; IV=intravenous; LEV=levetiracetam (study drug); N/A=not applicable
Data source(s): Listing 5.4, Listing 9.6

＊治験薬の投与日について、投与開始日を 1 日目と起算した日数表示に置き換え。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の臨床検査結果を以下の表に示す。

Test	Results	Units	Normal range		Inference
			Low normal	High normal	
Bicarbonate	4.0	mmol/L	83	108	Depressed
Carbon dioxide tension	19	mmHg	31	47	Depressed
Base excess	−26	mmol/L	−4	2	Depressed
Calcium	8.7	mg/dL	8.7	127	NAV
Ionized calcium	1.17	mmol/L	1.21	1.37	Depressed
Magnesium	3.5	mg/dL	3.5	4.6	Elevated
Oxygen saturation	100	mmHg	95	99	Elevated
Oxygen tension	342	mmHg	83	108	Elevated
Phosphorus	9.0	mg/dL	3.8	6.5	Elevated
Potassium	3.0	mmol/L	3.8	5.0	Depressed
Sodium	118	mmol/L	136	142	Depressed
White blood cell count	27.2	Thou/uL	6	17	Elevated
Total carbon dioxide	<5	mmol/L	21	27	Depressed

NAV=not available
Data source(s): CIOMS #8052652

被験者番号：[redacted]

年齢、性別、人種	[redacted] 歳、男性、ヒスパニック
重篤な有害事象（PT） ［医師記載名］	発熱［発熱］ - 事象 1 肺炎［肺炎］（1 回目） - 事象 2 痙攣［コントロールできない発作］ - 事象 3 肺炎［肺炎］（2 回目） - 事象 4 腹部敗血症［腹部敗血症］ - 事象 5 徐脈［徐脈］ - 事象 6 代謝性アシドーシス［代謝性アシドーシス］ - 事象 7
重症度、持続期間、転帰	発熱：軽度、2 日、回復 肺炎（1 回目）：中等度、4 日、回復 痙攣：軽度、1 日、回復 肺炎（2 回目）：高度、14 日、死亡 腹部敗血症：高度、7 日、死亡 徐脈：軽度、2 日、死亡 代謝性アシドーシス：高度、1 日、死亡
発現時期	いずれの事象も、治験薬最終投与後
発現時投与量／ 投与開始から発現までの日数	いずれの事象も、非該当／ 発熱、肺炎（1 回目）、及び痙攣：15 日 肺炎（2 回目）：35 日 腹部敗血症：42 日 徐脈：47 日 代謝性アシドーシス：48 日
治験薬の処置	いずれの事象も、非該当
治験責任医師の因果関係評価	いずれの事象も、関連なし
てんかんの病歴及び病因	病歴：最初のてんかん発作（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日） 病因：脳感染
その他の既往歴・合併症	既往歴：新生児敗血症、神経系感染、貧血、脳炎、低酸素症 合併症：四肢不全麻痺、大脳委縮（大脳皮質萎縮症）、胃食道逆流性疾患

被験者に発現したすべての有害事象	発熱、肺炎（2 回）、痙攣、腹部敗血症、徐脈、代謝性アシドーシス
本事象発現時の併用薬剤	いずれの事象も、phenobarbital、cefotaxime、iron、ranitidine、cisapride

重篤な有害事象の概要（経過・処置等）

20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日、被験者は新生児敗血症及び脳感染のため入院した。
初回投与 4 日前*、被験者は本試験に参加した。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の 8 時 30 分及び 20 時 30 分に LEV 30mg 及び 28mg が静脈内投与（LEV 初回投与）された。
投与 2 日目*の 8 時 30 分～8 時 45 分まで LEV 29mg が静脈内投与（LEV 最終投与）された。同日、levetiracetam（市販の経口剤）120mg が投与された。
投与 12 日目*、被験者は退院した。
投与 15 日目*、発熱（事象 1）、肺炎 1 回目（事象 2）、及び痙攣（事象 3）を発現して入院した。投与 15 日目*～投与 16 日目*まで発熱に対して acetaminophen が投与された。投与 15 日目*の phenobarbital の血中濃度は 9.5（基準範囲：15～40μg/mL、単位の報告なし）であった。
投与 16 日目*、levetiracetam（市販の経口剤）は 200mg/日に増量され、投与 18 日目*に退院した。
投与 35 日目*、肺炎 2 回目（事象 4）を発現し、投与 36 日目*に入院した。投与 38 日目*に中心静脈カテーテルが留置された。投与 39 日目*、腹部 X 線撮影で腸内に異常なガスが認められた。投与 40 日目*、血中のヘモグロビン値は 9.1（単位及び基準範囲の報告なし）、白血球数は 4500（単位及び基準範囲の報告なし）、リンパ球分画は 49%（基準範囲の報告なし）、好中球分画は 41%（基準範囲の報告なし）であった。同日、輸血を受けた。
投与 42 日目*、胸部 X 線撮影で右肺に肺炎が認められた。同日、腹部敗血症（事象 5）を発現した。血中のカルシウムは 9.3（単位及び基準範囲の報告なし）、ナトリウムは 142（単位及び基準範囲の報告なし）、カリウムは 3.6（単位及び基準範囲の報告なし）、クロールは 117（単位及び基準範囲の報告なし）、ヘモグロビン値は 13.9（単位及び基準範囲の報告なし）、白血球数は 11,000（単位及び基準範囲の報告なし）、リンパ球分画は 18%（基準範囲の報告なし）、好中球分画は 62%（基準範囲の報告なし）であった。12 月 17 日、血中の乳酸値は 8.8（単位の報告なし、基準範囲上限値：2）であった。投与 46 日目*、血中の pH は 6.85、乳酸値は 16（単位の報告なし、基準範囲上限値：2）であった。
投与 47 日目*、徐脈（事象 6）を発現した。同日の血中ナトリウムは 126（単位及び基準範囲の報告なし）であった。
投与 48 日目*、代謝性アシドーシス（事象 7）を発現した。治療薬として cefotaxime、metronidazole、furosemide、buprenorphine、insulin、midazolam、及び bicarbonate が投与されたが、同日に心肺停止により死亡した。

ECG 検査結果と臨床的解釈を以下の表に示す。

Visit	Date	LEV IV dose (mg/day)	Interpretation	Clinically significant ECG item/ Significance
Screening	[redacted] 20[redacted]	N/A	Abnormal	Right ventricular hypertrophy/ Not clinically significant
End of Treatment	[redacted] 20[redacted]	29	Abnormal	Right ventricular hypertrophy/ Not clinically significant
Unscheduled	[redacted] 20[redacted]	N/A	Abnormal	Ventricular hypertrophy/ Not clinically significant

ECG=electrocardiogram; IV=intravenous; LEV=levetiracetam (study drug); N/A=not applicable
Data source(s): Listing 5.4, Listing 9.6

被験者番号：[redacted]

年齢、性別、人種	[redacted] 歳、男性、ヒスパニック
重篤な有害事象（PT）［医師記載名］	肺炎［肺炎］ - 事象 1 呼吸不全［死亡（呼吸不全）］ - 事象 2
重症度、持続期間、転帰	肺炎：軽度、12 日、回復したが後遺症あり 呼吸不全：高度、1 日、死亡
発現時期	いずれの事象も、治験薬最終投与後
発現時投与量／投与開始から発現までの日数	いずれの事象も、非該当／ 肺炎：16 日 呼吸不全：29 日
治験薬の処置	いずれの事象も、非該当
治験責任医師の因果関係評価	いずれの事象も、関連なし
てんかんの病歴及び病因	病歴：最初のてんかん発作（20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日） 病因：低酸素性虚血性脳症
その他の既往歴・合併症	既往歴：早産、呼吸不全、気管支吸引、無気肺、心停止 3 回、肺炎、上部消化管出血、全血輸血 2 回、敗血症、仮死

＊治験薬の投与日について、投与開始日を 1 日目と起算した日数表示に置き換え。

	合併症：吸入療法、非経口栄養、大脳委縮、胃食道逆流性疾患、筋緊張低下、神経系障害（中脳の壊死）、錐体路症候群、視床梗塞、気管支吸引（断続的な気管支吸引）、嚥下障害、視覚障害
被験者に発現したすべての有害事象	徐脈、低血圧、肺炎、呼吸不全
本事象発現時の併用薬剤	肺炎：valproic acid、chloramphenicol 呼吸不全：valproic acid

重篤な有害事象の概要（経過・処置等）

20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日、被験者は肺炎のために入院した。
初回投与 1 日前*、被験者は本試験に参加した。
20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日、LEV 60mg が静脈内投与（LEV 初回投与）された。
投与 2 日目*、LEV 30mg が静脈内投与（LEV 最終投与）された。
投与 14 日目*、被験者は退院した。
投与 16 日目*、被験者は肺炎（事象 1）を発現し、気管支吸引による急性呼吸不全のために緊急治療室（感染症対応エリア）に入院した。血中のヘモグロビン値は 12.6（単位及び基準範囲の報告なし）、白血球数は 13,000（単位及び基準範囲の報告なし）、リンパ球数は 627（単位及び基準範囲の報告なし）、血小板数は 192,000（単位及び基準範囲の報告なし）、及び好中球分画は 26%（基準範囲の報告なし）であった。胸部 X 線撮影で右肺の肺尖部に浸潤影が認められた。肺炎の治療のために vancomycin、ciprofloxacin、amikacin、ceftriaxone、及び dicloxacillin が投与された。また、栄養補給のためにビタミン E、ビタミン剤、及びマルチビタミン剤が投与された。
発作の治療のために胃瘻の造設が行われ､投与 16 日目*～投与 25 日目*までは levetiracetam（市販の経口剤）100mg/日が投与された。投与 26 日目*～投与 28 日目*までは levetiracetam（市販の経口剤）64mg/日が投与された。
投与 27 日目*、呼吸不全は認められなかったが、鼻汁が認められた。吸引器を携行して退院した。
投与 29 日目*、呼吸不全（事象 2）及び強直間代発作の発現により緊急治療室に入院した。発作の治療のために diazepam 2mg/日、midazolam 2μg/日、及び phenytoin（投与量不明）が投与された。血中のヘモグロビン値は 12（単位及び基準範囲の報告なし）、白血球数は 23,900（単位及び基準範囲の報告なし）、血小板数は 206,000（単位及び基準範囲の報告なし）、好中球分画は 60%（基準範囲の報告なし）であった。
投与 29 日目*の午後、呼吸不全が悪化し、心肺停止により死亡した。死因は呼吸不全であった。

ECG 検査結果と臨床的解釈を以下の表に示す。

Visit	Date	LEV IV dose (mg/day)	Interpretation	Clinically significant ECG item/ Significance
Screening	[redacted] 20[redacted]	60	Abnormal	Right ventricular hypertrophy/ Not clinically significant
End of Treatment	[redacted] 20[redacted]	30	Abnormal	Right ventricular hypertrophy/ Not clinically significant

ECG=electrocardiogram; IV=intravenous; LEV=levetiracetam (study drug)
Data source(s): Listing 5.4, Listing 9.6

3.2.6.2　その他の重篤な有害事象

被験者番号：[redacted]

年齢、性別、人種	[redacted]歳、男性、白人
重篤な有害事象（PT）［医師記載名］	心電図 QT 延長［心電図の QT 時間の延長］
重症度、持続期間、転帰	中等度、4 日、回復
発現時期	評価期間
発現時投与量／投与開始から発現までの日数	170mg/日（20mg/kg/日）／2 日
治験薬の処置	非該当
治験責任医師の因果関係評価	どちらともいえない
てんかんの病歴及び病因	病歴：最初のてんかん発作（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日） 病因：不明
その他の既往歴・合併症	既往歴：逆流性食道炎、包茎、胃腸感染 合併症：食物アレルギー、神経皮膚炎
被験者に発現したすべての有害事象	ミオクローヌス性てんかん、心電図 QT 延長、神経皮膚炎
本事象発現時の併用薬剤	oxcarbazepine

＊治験薬の投与日について、投与開始日を 1 日目と起算した日数表示に置き換え。

重篤な有害事象の概要（経過・処置等）

被験者には潜因性てんかんの病歴があった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日まで oxcarbazepine（360mg/日）が投与され、[redacted]月[redacted]日に 480mg/日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に 600mg/日、[redacted]月[redacted]日に 720mg/日へと増量された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者はてんかんの再評価のために入院した。嘔吐の繰返し及び嚥下困難な胃腸炎を発現した。LEV 投与前の ECG 検査の結果は正常であった。同日、ミオクローヌス性てんかんが認められた。oxcarbazepine 600mg/日が投与された。また、嘔吐の治療のため dimenhydrinate が投与された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、嘔吐及び下痢は回復した。本試験に参加することとし、21 時 00 分～21 時 15 分まで LEV 170mg が静脈内投与（LEV 初回投与）された。oxcarbazepine は 240mg/日に減量された。

投与 2 日目*、9 時 30 分～9 時 45 分まで LEV 170mg/日が静脈内投与（LEV 最終投与）された。被験者は飲食できるようになり、LEV で静脈内投与する必要がなくなったため、LEV の投与を終了した。oxcarbazepine が 480mg/日に増量された。48 時間の入院期間中、被験者は観察下にあり、循環状態は安定し、神経学的な状態は正常であった。無呼吸のエピソード、特に睡眠時無呼吸は認められなかった。また、酸素飽和度の低下や徐脈も認められなかった。ECG、心エコー検査、及び脳波検査の結果は、被験者の年齢では正常であった。長期間の心電図ではさまざまな上室性期外収縮及びブロックが認められた。また、心電図 QT 延長（重篤な有害事象）も認められた。これら ECG の異常に対して治療は行われなかったが、4 週間の追跡調査を行うことが推奨された。追加の臨床検査及び代謝系検査でも特に問題は認められなかった。以前に診断された胃食道逆流症について再検査し、睡眠ポリグラフ検査を実施して睡眠時無呼吸を調査することが推奨された。

投与 5 日目*、ECG の異常は回復したことが確認された。

投与 8 日目*に退院した。

被験者に対して、levetiracetam（市販の経口剤）が投与 2 日目*に 150mg/日、投与 3 日目*に 300mg/日、投与 4 日目*に 500mg/日、投与 5 日目*及び投与 6 日目*に 600mg/日、投与 7 日目*に 700mg/日、投与 8 日目*からは 800mg/日の用量で投与された。

なお、被験者の家族に頭蓋の疾患や意識消失の病歴はなかった。20[redacted]年（日付不明）に、被験者は睡眠時無呼吸の再発が強く疑われ検査のために入院していた。被験者の母親は、生後 3 ヵ月以降に睡眠中に呼吸が繰り返し停止し、最大で 15 秒間続くことに気が付いていたが、これらの事象が発現したときにチアノーゼに至ることはなく、呼吸刺激も必要なかった。

ECG 検査結果と臨床的解釈を以下の表に示す。

Date	ECG interpreter	LEV IV dose (mg/day)	QT interval (msec)	QTcB (msec)	QTcF (msec)	Heart rate (bpm)	Interpretation
[redacted]20	Hospital cardiologist	N/A	NAV	NAV	NAV	NAV	Normal
[redacted]20	External consultant	N/A	NAV	434	402	99	Slight left QRS axis deviation (−7°); short PR interval (110 msec); delayed upstroke of R wave in inferior leads; negative T waves in leads V1 to V3; borderline QTcB, normal QTcF; no signs of ischemia or ventricular hypertrophy; minimal ventricular pre-excitation could not be excluded
[redacted]20	Hospital cardiologist	170	360	494 – 568	NAV	80 – 110	Prolonged QT interval
[redacted]20	External consultant	170	377	496	NAV	95	Prolongation of the QT/QTc interval (lead II [beats no.6]); 1 blocked atrial premature beat with marked prolongation of QT/QTc; notching of T wave of the first postextrasystole beat
[redacted]20	Hospital cardiologist	N/A	NAV	NAV	NAV	NAV	Normal
[redacted]20	External consultant	N/A	NAV	435	410	85	Borderline QTcB; normal QTcF
[redacted]20	Hospital cardiologist	N/A	NAV	NAV	NAV	NAV	Normal
[redacted]20	Hospital cardiologist	N/A	NAV	421	401	79	Normal QTcB; normal QTcF

ECG=electrocardiogram; IV=intravenous; LEV=levetiracetam (study drug); N/A=not applicable; NAV=not available; QTcB=QT corrected using Bazett's formula; QTcF=QT corrected using Fridericia's formula

Data source(s): Listing 5.4, CIOMS #8043353

＊治験薬の投与日について、投与開始日を１日目と起算した日数表示に置き換え。

臨床検査結果を以下の表に示す。

Date	LEV IV dose (mg/day)	Test	Result (mmol/L)	Normal range (mmol/L)
[redacted] 20[redacted]	170	Calcium	2.34	2.14 – 2.62
[redacted] 20[redacted]	170	Calcium	2.28	
[redacted] 20[redacted]	170	Chloride	103	98 – 110
[redacted] 20[redacted]	170	Chloride	99	
[redacted] 20[redacted]	170	Potassium	4.1	3.5 – 5.3
[redacted] 20[redacted]	170	Potassium	4.1	
[redacted] 20[redacted]	170	Sodium	139	135 – 148
[redacted] 20[redacted]	170	Sodium	135	

IV=intravenous; LEV=levetiracetam (study drug)
Data source(s): Listing 5.4, Listing 8.2

3.2.7　治験薬の投与中止に至った有害事象の詳細

被験者番号：[redacted]

年齢、性別、人種	[redacted] 歳、女性、白人
中止に至った有害事象（PT）［医師記載名］	脳波［脳波の相対的活性化］
重症度、持続期間、転帰	中等度、2 日、回復
重篤性	非重篤
発現時期	評価期間
発現時投与量／投与開始から発現までの日数	120mg/日／1 日
治験薬の処置	中止
治験責任医師の因果関係評価	どちらともいえない
てんかんの病歴及び病因	病歴：最初のてんかん発作（20[redacted] 年[redacted] 月） 病因：出生時仮死
その他の既往歴・合併症	既往歴：新生児仮死、治療手技（胎盤包帯） 合併症：発育遅延、筋緊張低下、関節脱臼、デバイスによる治療（外転装具：surat type）
被験者に発現したすべての有害事象	脳波、低血圧
本事象発現時の併用薬剤	phenobarbital、clonazepam、vigabatrin、colecalciferol、pyridoxine、folic acid、iron

治験薬の投与中止に至った有害事象の概要（経過・処置等）

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日まで、被験者は発作の評価、長期間の脳波検査、及び抗てんかん薬の調整のために入院していた。
初回投与 3 日前*、被験者は本試験に参加した。
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、LEV 120mg が静脈内投与（LEV 初回投与）されたが、脳波（医師記載名：脳波の相対的活性化）により治験薬の投与が中止された。本事象の重症度は中等度と評価された。同日、重症度が軽度の低血圧も発現した。
投与 2 日目*、脳波（脳波の相対的活性化）の異常は回復したものと判断された。また、前日に発現した低血圧も回復した。

＊治験薬の投与日について、投与開始日を 1 日目と起算した日数表示に置き換え。