目次

2.5 臨床に関する概括評価 4
2.5.1 製品開発の根拠 4
2.5.1.1 緒言 4
2.5.1.2 臨床開発計画の概要 7
2.5.1.3 海外の承認状況 11
2.5.1.4 対面助言の経緯及び主な医薬品医療機器総合機構の見解 13
2.5.1.5 承認申請の概要 14
2.5.1.6 承認申請に用いた臨床データパッケージ 15
2.5.1.7 本邦におけるその他の適応症に関する開発状況 19
2.5.1.8 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）の遵守 19
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 20
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 20
2.5.3.1 薬物動態の特性 20
2.5.3.2 LCM の薬物動態に及ぼす内因性要因の影響 21
2.5.3.3 LCM の薬物動態に及ぼす外因性要因の影響 23
2.5.3.4 薬力学 24
2.5.3.5 臨床薬理に関する概要 25
2.5.4 有効性の概括評価 26
2.5.4.1 治験デザイン及び被験者の選択 26
2.5.4.2 統計学的手法 27
2.5.4.3 試験間の結果の比較 28
2.5.4.4 長期投与の成績 30
2.5.4.5 有効性のまとめ 31
2.5.5 安全性の概括評価 32
2.5.5.1 安全性評価に用いた試験 32
2.5.5.2 有害事象の収集方法 32
2.5.5.3 被験者集団と安全性併合データ 33
2.5.5.4 曝露量 34
2.5.5.5 有害事象 34
2.5.5.6 臨床検査 42
2.5.5.7 12 誘導心電図 42
2.5.5.8 バイタルサイン 43
2.5.5.9 患者集団ごとの有害事象 43
2.5.5.10 過量投与 45
2.5.5.11 依存性及び乱用の可能性 45
2.5.5.12 各国での使用経験 45
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 47
2.5.6.1 LCM のベネフィット 47
2.5.6.2 LCM のリスク 49
2.5.6.3 結論 51
2.5.7 参考文献 53

表

表 2.5.1.1-1 本邦における部分発作における薬物療法.....5
表 2.5.1.2-1 二重盲検プラセボ対照第 II/III 相臨床試験の概略.....9
表 2.5.1.3-1 部分発作に対する欧米の効能・効果及び用法・用量の比較.....12
表 2.5.1.5-1 本承認申請の概要.....15
表 2.5.1.6-1 本承認申請における臨床データパッケージの構成［生物薬剤学及び臨床薬理に関する資料］.....16
表 2.5.1.6-2 本承認申請における臨床データパッケージの構成［臨床的有効性及び安全性評価に関する資料］.....18
表 2.5.1.7-1 日本人被験者を対象とした LCM のその他の臨床試験.....19
表 2.5.4.2-1 有効性の主要評価項目［EP0008 試験、SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験］.....27
表 2.5.4.2-2 有効性の主な副次評価項目［EP0008 試験、SP667 試験、SP754 試験、SP755 試験及び EP0009 試験］.....28
表 2.5.4.3-1 観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量の統計解析［EP0008 試験（FAS）及び Pool E1］.....29
表 2.5.5.5-1 治療期間における有害事象発現例数の概要［EP0008 試験（SS）］.....34
表 2.5.5.5-2 治療期間における有害事象発現例数の概要［Pool S1］.....35
表 2.5.5.5-3 治療期間に EP0008 試験のいずれかの LCM 投与群で 2%以上発現した有害事象［EP0008 試験（SS）及び Pool S1］.....37
表 2.5.5.5-4 治療期間における有害事象発現例数の概要［EP0009 試験（SS）］.....38

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容
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 from zero to infinity：無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BMI	Body mass index：体格指数
CBZ-CR	Carbamazepine controlled release：カルバマゼピン徐放剤
CCDS	Company core data sheet：企業中核データシート
CL/F	Apparent total body clearance：みかけの全身クリアランス
CL_R	Renal clearance：腎クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450：シトクロム P450
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
FAS	Full Analysis Set：最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice：医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
IBD	International birth date：国際誕生日
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use：日米 EU 医薬品規制調和国際会議
ISE	Integrated Summary of ：有効性統合概要
ISS	Integrated Summary of Safety：安全性統合概要
ITT	Intention to treat
LCM	Lacosamide：ラコサミド
MES	Maximal electroshock seizures：最大電気ショック発作
NICE	National Institute for Health and Care Excellence：英国国立医療技術評価機構
NINDS	The US National Institute of Neurological Disorders and Stroke：米国の国立神経疾患・脳卒中研究所
OCT2	Organic cation transporter 2：有機カチオントランスポーター2
PGP	P-glycoprotein：P-糖たん白
PPS	Per Protocol Set：治験実施計画書に適合した解析対象集団
PR	－：心電図上の P 波と R 波の間の時間
PSUR	Periodic Safety Update Reports：定期的安全性最新報告
QOL	Quality of life：生活の質
QT	－：心電図上の Q 波と T 波の間の時間
QTc	QT interval corrected for heart rate：心拍数で補正した QT 間隔
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life：終末相の消失半減期
TEAE	Treatment-emergent adverse event：治験薬投与後に発現した有害事象
UGT	Uridine diphosphate glucuronosyl transferase：ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
VNS	Vagus nerve stimulation：迷走神経刺激療法
V_z	Volume of distribution during terminal phase：終末相の分布容積
V_z/F	Apparent volume of distribution：みかけの分布容積

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 緒言

2.5.1.1.1 てんかんの薬物療法の現状

てんかんは、「（1）24 時間以上の間隔で 2 回以上の非誘発性（または反射性）発作が生じる、（2）1 回の非誘発性（または反射性）発作が生じ、その後 10 年間の発作再発率が 2 回の非誘発性発作後の一般的な再発リスク（60%以上）と同程度である、(3) てんかん症候群と診断されている。」のいずれかの状態により定義付けられる脳の疾患である [1)]。世界の人口の約 5%が、生涯において発作を経験し、そのうち 10%～20%が発作を繰り返すてんかんとなる。世界では 6500 万人を超える人々がてんかんに罹患していると推定されている [2)]。

てんかんは、小児、成人及び高齢者又は男女を問わず幅広く発症し、発症率は年齢によって異なる。世界のてんかんの有病率は人口 1000 人あたり 2.7～40 人と、調査によって異なる数値が報告されている [3)]。2011 年の厚生労働省の患者調査によれば、本邦のてんかん患者数は 21.6 万人と推定されており、その分布は、15 歳未満が 16.2%、15～65 歳未満が 64.4%、65 歳以上が 20.8%と報告[注 1)] されている [4)]。一方、日本てんかん学会の「成人てんかんにおける薬物治療ガイドライン」によれば、てんかんの有病率は 0.5%～1%とされており [5)]、日本のてんかん罹患患者総数は 60～100 万人と推定する報告もある [6)]。

てんかん発作は、後天的傷害や遺伝子異常などの多岐にわたる病理学的な状態に加えて、脳の様々な生理学的機能異常によって引き起こされる [7)]。てんかん発作の症状として意識障害、不随意運動、自律神経障害あるいは精神的又は感覚的経験が挙げられる [8)]。てんかん発作は臨床症状に基づき、全般発作、部分発作（二次性全般化発作に移行することもある）及び分類不能のてんかん発作という 3 つの主要なタイプに分類される。部分発作は最も高頻度に発現し、全症例の約 60%を占める発作であり、脳の局所的障害を伴う。全般発作は約 30%の患者に認められ、残りの 10%の患者の発作は分類不能である [9)]。

外科治療が有効であったり、治療を必要としないてんかんも一部にはあるが、大部分のてんかん患者は長期的な薬物療法を必要とする [10)]。過去 10 年間で、既存の薬物療法に加え、新規の抗てんかん薬や迷走神経刺激療法（VNS）など、てんかん治療の新しい選択肢が導入された。そして、新規の抗てんかん薬は、作用機序、活性スペクトラム及び薬物動態など、いくつかの重要な点で従来の抗てんかん薬と異なっている [11)]。しかし、現在使用可能な抗てんかん薬においても、30%を超えるてんかん患者で発作コントロールが不十分であったり重大な副作用の発現が報告されている [12)]。

本邦における部分発作に対する抗てんかん薬としては、表 2.5.1.1-1 に示したようにカルバマゼピン、フェニトイン、ゾニサミド等が標準的に用いられており、新規抗てんかん薬であるラモトリギン、ガバペンチン、レベチラセタム、トピラマート等も他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作に対する併用療法として承認を取得している [13)]。また、ラモトリギンとレベチラセタムは単剤療法についても承認を取得している。

注1) 算出方法の違いにより、年齢別の患者数の割合の合計が100%とならない。

表 2.5.1.1-1　本邦における部分発作における薬物療法

てんかん部分発作		推奨グレード
第 1 選択	部分てんかんでの諸部分発作に対して、カルバマゼピンが第一選択薬として推奨される	A
第 2 選択	第 2 選択薬はフェニトイン、ゾニサミドであり、バルプロ酸も候補となり得る	A
新規抗てんかん薬	新規抗てんかん薬（クロバザム、ガバペンチン、トピラマート、ラモトリギン、レベチラセタム）の中では、ラモトリギン、次いでカルバマゼピンと同等にレベチラセタム、次いでトピラマートが推奨される	B
高齢発症での部分発作		
合併症なし	合併症のない高齢者の部分発作には、カルバマゼピン、ラモトリギン、レベチラセタム、ガバペンチンの順に推奨される	B
合併症あり	合併症のある場合の部分発作では、レベチラセタム、ラモトリギン、ガバペンチンの順で推奨される	B

推奨グレード：

A：行うよう強く勧められる［少なくとも一つのエビデンスレベル I（無作為化比較対照試験もしくは無作為化比較対照試験のメタアナリシス）の結果］

B：行うように勧められる［少なくとも一つのエビデンスレベル II（よくデザインされた比較研究もしくは準実験的研究）の結果］

日本神経学会 てんかん治療ガイドライン 2010 より抜粋

てんかんの薬物治療は、標準的な治療薬の中から適切な薬剤を選択し、単剤で治療を開始する。最初の単剤治療で発作が抑制されない場合には、薬剤の種類を変更し 2 ないし 3 剤目の単剤治療が試みられるが、それでも発作が抑制されない場合にはこれらを組み合わせた多剤併用療法が行われる。併用療法では、異なる作用機序を持つ薬剤を組み合わせることが推奨される。現在本邦で使用可能な抗てんかん薬を単剤又は併用により多数使用してもてんかん発作を抑制し得ない患者は、てんかん患者全体の 20%～30%存在する[5)]。更に、新規の抗てんかん薬でも、中毒性表皮壊死融解症や Stevens-Johnson 症候群等の重篤な皮膚障害や、他の抗てんかん薬との薬剤相互作用を注意深く観察する必要がある。したがって、新規の抗てんかん薬が導入されているものの、未だに有効で忍容性の高い新規の抗てんかん薬が必要とされている。

抗てんかん薬の治療により十分な効果が得られないてんかん患者に対しては、外科治療も考慮される。しかし、外科治療には種々の限界があり、外科治療で効果が期待できない発作を有する患者や、術後に生活の問題を残すことが推定される場合は、外科治療を行うことはできない[14)]。

発作が抑制されない患者は、多くの合併症を伴う。反復する発作により脳へ不可逆性の障害が起こり進行性の経過をとる可能性がある。てんかん重積状態、発作が原因の危険な転倒及び意識消失などの、生命に危険を及ぼす事象も起こり得る。更に、発作を有することで日常生活、学業、就労、結婚などに障害を来たすこと、発作がいつ起こるかわからないことによる心理的・精神的障害を持つことなど QOL が低下することが挙げられる[15)]。

2.5.1.1.2 ラコサミド開発の背景

ラコサミド（LCM）は、米国の国立神経疾患・脳卒中研究所（NINDS）のプログラムにより、抗けいれん薬候補化合物として合成された機能性アミノ酸の一種である。1996 年にユタ大学を中心とする抗けいれん薬開発のための抗けいれん薬スクリーニングプロジェクトにより抗けいれん作用を見出されて開発に至った。スクリーニングプロジェクトでは、複数のてんかんモデルで効力を示すことを指標として候補化合物が選択され、LCM は最大電気ショック発作（MES）モデル、海馬キンドリングモデル、聴原性発作モデルを含む複数のてんかん動物モデルで有効性が認められたことから開発が進められた。初期の開発は Harris FRC corporation が実施したが、その後 SCHWARZ BIOSCIENCES 社（現 UCB 社）が開発の権利を得た。

2.5.1.1.2.1 作用機序

Errington ら [16)]の研究により、LCM はナトリウムチャネルの緩徐な不活性化を促進して、静止膜電位を更に過分極側へシフトさせ、利用可能なナトリウムチャネルの割合を減少させて、その不活性化を持続させることが示された。緩徐な不活性化からの回復は急速な不活性化からの回復よりも長い時間を要する。LCM によるナトリウムチャネルの緩徐な不活性化は持続的脱分極によって強力に誘発されるため、LCM は、静止膜電位が軽度に脱分極しているてんかん病巣内のニューロンに存在するナトリウムチャネルに対して大きな作用を示し、活性化閾値を高め、てんかんの特徴であるニューロンの過剰興奮性を減少させることができる。

ナトリウムチャネル不活性化の促進を主作用とする抗てんかん薬としては、フェニトイン、カルバマゼピン、ラモトリギンなどの薬剤が発売されているが、いずれもナトリウムチャネルの急速な不活性化を促進させる作用を有しており、LCM とは作用機序が異なる。したがって、新規の作用機序を有する LCM は、ナトリウムチャネル不活性化促進作用を有するこれら既存薬が十分な効果を示さない患者、及びナトリウムチャネル抑制作用以外の作用機序を有する抗てんかん薬が十分な効果を示さない患者に対し、単剤又は併用時の有効性が期待される。

2.5.1.1.2.2 臨床薬理

LCM の薬物動態を、健康被験者、てんかん患者並びに肝機能及び腎機能低下者において検討した。LCM は経口投与後に、速やかにかつ完全に吸収され、初回通過効果はごくわずかである。経口投与時のバイオアベイラビリティは約 100%と高く、食事の影響は認められない。最高血漿中濃度には投与後 0.5～4 時間で到達する。血漿中濃度は用量に比例しており、被験者内及び被験者間変動は小さい。未変化体の血漿中半減期は約 13 時間であり、異なる用量で投与しても反復投与しても変化しない。LCM は血漿タンパクにほとんど結合しない。LCM の代謝物である O-脱メチル体（SPM 12809）は、ヒトにおける唯一の主要代謝物であり、全身性に認められる。この代謝物には薬理学的な作用は認められていない。

様々な非臨床試験及び第 I 相臨床試験により、LCM の忍容性は良好であり、薬物動態学的な薬物相互作用の可能性は低いことが示されている。健康成人被験者の大部分において、600 mg までの単回投与（SP587 試験）及び 400 mg までの 1 日 2 回反復投与（SP588 試験）の忍容性は良好であった。更に、既存の抗てんかん薬を含む他の薬剤との薬物相互作用の試験では、LCM がこれらの薬剤の薬物動態に影響を及ぼさないこと、及びこれらの薬物が LCM の薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。

2.5.1.1.2.3 LCM の臨床開発

（1） 部分発作を有するてんかん患者

部分発作を有するてんかん患者を対象とした LCM 併用療法の開発は、日本における開発に先行して海外で実施された。LCM の安全性及び有効性は、既に完了した第 II/III 相試験 3 試験（SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験）において主として検討された。これら 3 試験のデータに加え、本承認申請には日本人被験者を含む日中共同第 III 相試験 2 試験（EP0008 試験及びその長期継続投与試験である EP0009 試験）より得られた安全性及び有効性データも含めた。日本では、部分発作を有する成人てんかん患者への併用療法として LCM の早期承認を求めて、日本小児神経学会及び日本てんかん学会より厚生労働省へ要望書が提出された。この「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、LCM は「医療上の必要性が高い」と評価され、2012 年、ユーシービージャパン株式会社に対して当該適応に関する LCM の早期開発が要請された [17)]。

（2） その他の適応症

UCB 社は、部分発作（二次性全般化発作を含む）を有するてんかん患者への併用療法として、LCM を開発している。海外では、LCM を神経障害性疼痛の治療薬としても開発し、欧州医薬品庁（EMA）及び米国食品医薬品局（FDA）に承認申請を行ったが、製造販売承認の取得には至らなかった。欠測値の補完を直前の測定値で行う方法（LOCF 法）を適用した主解析では、LCM の糖尿病性神経障害性疼痛の痛みに対する有効性が示されたが、この推定は信頼性に欠けるものであり、そのことは有効性が認められた被験者における解析により更に確認された。したがって、LCM の糖尿病性神経障害性疼痛を有する被験者におけるリスク・ベネフィットバランスは好ましくないと考えられた。[redacted]

2.5.1.2 臨床開発計画の概要

海外では部分発作を有する成人てんかん患者に対する併用療法として、LCM の錠剤、シロップ剤及び点滴静注液の 3 剤形が開発された。部分発作に対する併用療法の適応は、欧州及び米国で 2008 年に承認を取得した。海外ではカプセル剤の開発も行われたが、現在は開発が中止されている。

本申請は、錠剤の承認を得ることを目的としており、[redacted]及び[redacted]も本邦において開発が進められているが、本承認申請には含まれていない。

2.5.1.2.1 第 I 相臨床試験の概要

第 I 相臨床試験を、静脈内単回投与漸増試験（SP834 試験）、経口単回投与漸増試験 2 試験（SP835 及び SP587 試験）及び経口反復投与漸増試験 2 試験（SP836 及び SP588 試験）より開始した。

全血中、血漿中及び糞尿中の親化合物及び主要代謝物の濃度を測定するために、^{14}C 標識 LCM を静脈内又は経口単回投与するマスバランス試験（SP619 試験）を実施した。LCM のバイオアベイラビリティ及び薬物動態に及ぼす食事併用の影響を、高脂肪朝食摂取後あるいは空腹時に錠剤を投与する食事の影響試験（SP600 試験）により検討した。

その他、様々な被験者集団を対象にした試験を実施した。LCM の薬物動態に及ぼす年齢と性別の影響を SP620 試験で検討し、CYP2C19 の遺伝子多型を低代謝能者と高代謝能者において SP643 試験で検討した。人種の影響はアジア人、黒人及び白人被験者を対象にして SP661 試験で検討した。また、日本人及び中国人被験者の薬物動態プロファイルは SP1046 試験で検討し、白人被験者における既知の薬物動態プロファイルと比較した。

LCM の薬物動態に及ぼす腎機能障害及び肝機能障害の影響は、SP641 試験及び SP642 試験でそれぞれ検討した。

外国人健康被験者を対象とした一連の臨床薬物相互作用試験を実施した。ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）阻害薬である抗てんかん薬のバルプロ酸（SP601 及び SP602 試験）、強いシトクロム P450（CYP）3A 誘導薬及び中程度の CYP2C9 誘導薬である抗てんかん薬のカルバマゼピン（SP603 及び SP618 試験）と LCM との薬物相互作用を検討した。また、有機カチオントランスポーター2（OCT2）基質薬である経口血糖降下薬のメトホルミンとの薬物相互作用（SP660 試験）、P-糖たん白（PGP）基質薬である強心配糖体のジゴキシンの薬物動態及び薬力学に LCM が及ぼす影響（SP644 試験）、経口避妊薬（エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル）の薬力学及び薬物動態に LCM が及ぼす影響（SP599 試験）を検討した。更に、CYP 分子種活性に対する LCM の影響を、CYP2C19 基質薬としてオメプラゾール（SP863 試験）、CYP3A 基質薬としてミダゾラム（SP940 試験）、S-ワルファリンが CYP2C9 基質であるワルファリン（EP0013 試験）を用いてそれぞれ検討した。弱い CYP2C19 阻害薬であるオメプラゾールが LCM の薬物動態に及ぼす影響についても検討した（SP863 試験）。

QT/QTc 評価試験において、健康男性及び女性被験者を対象に、LCM 400 及び 800 mg/日反復投与後の QT/QTc 間隔延長をモキシフロキサシン及びプラセボと比較した（SP640 試験）。

中枢神経抑制薬の娯楽的使用歴を有する健康成人被験者を対象に、LCM の乱用の可能性を検討した（SP903 試験）。また、健康成人被験者を対象に、睡眠に及ぼす LCM の影響を検討した（SP1031 試験）。

LCM の点滴静注液と海外臨床試験用錠の薬物動態を 2 試験（SP645 及び SP658 試験）において比較した。LCM 200 mg の 30 又は 60 分間の単回点滴静注と錠剤（LCM 100 mg 錠 2 錠）の単回経口投与の薬物動態を、日本人健康成人被験者で比較した（EP0036 試験）。本試験で、LCM 点滴静注液と国内申請予定錠の薬物動態プロファイルの類似性が示された。

初期の臨床開発で用いたカプセルと海外臨床試験用錠の溶出挙動を比較し、溶出挙動が同様であることが示された。また、海外臨床試験用錠と海外市販錠を比較する *in vivo* 生物学的同等性試験を実施した（SP955 試験）。更に、海外市販錠と国内申請予定錠及び含量の異なる国内申請予定錠間の生物学的同等性を溶出試験（q-17472 及び q-17473 試験）で確認した。

2.5.1.2.2 第 II/III 相臨床試験の概要

既存の抗てんかん薬では発作コントロールが得られていない二次性全般化発作を含む部分発作を有する成人被験者（16 歳以上）を対象とした第 II/III 相臨床試験において、他の抗てんかん薬との併用投与時における LCM の有効性及び安全性を検討した。非盲検の第 II 相臨床試験 2 試験（SP586 及び SP607 試験）により、本剤の投与方法として漸増法を採用した。

表 2.5.1.2-1 に、主な二重盲検プラセボ対照第 II/III 相臨床試験である EP0008 試験、SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験の試験デザイン、用量、LCM 又はプラセボを投与された被験者数、及び部分発作を有する被験者に対する LCM の投与期間を示した。

EP0009 試験は、先行する EP0008 試験から移行した被験者を対象とした、現在実施中の長期継続投与試験である。

表 2.5.1.2-1　二重盲検プラセボ対照第 II/III 相臨床試験の概略

試験番号	EP0008 試験	SP667 試験	SP754 試験	SP755 試験
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験			
てんかんの診断	国際抗てんかん連盟による「てんかん発作の臨床・脳波分類（1981）」により、二次性全般化発作を含む部分発作（単純部分発作及び／又は複雑部分発作）を有するてんかんと診断されている患者			
登録のための発作回数の基準	2 剤以上の抗てんかん薬による治療を過去に受けたにも関わらず、部分発作が過去 2 年以上認められており、更に観察期間開始前 8 週間に平均して 28 日あたり 4 回以上の部分発作が認められ、発作消失期間が 21 日以内である患者			
年齢	16 歳以上 70 歳以下	18 歳以上 65 歳以下	16 歳以上 70 歳以下	16 歳以上 70 歳以下
症例数	割付：548 例 （プラセボ：184 例、 200 mg/日：183 例、 400 mg/日：181 例）	割付：418 例 （プラセボ：97 例、 200 mg/日：107 例、 400 mg/日：108 例、 600 mg/日：106 例）	割付：405 例 （プラセボ：104 例、 400 mg/日：204 例、 600 mg/日：97 例）	割付：485 例 （プラセボ：163 例、 200 mg/日：163 例、 400 mg/日：159 例）
投与量及び投与期間	プラセボ、200 mg/日、400 mg/日 観察期間 8 週間、 治療期間 16 週間（増量期間 4 週間、維持期間 12 週間）、 移行期間 2 週間 又は減量期間 3 週間	プラセボ、200 mg/日、400 mg/日、600 mg/日 観察期間 8 週間、 治療期間 18 週間（増量期間 6 週間、維持期間 12 週間）、 移行期間 2 週間 又は減量期間 3 週間	プラセボ、400 mg/日、600 mg/日 観察期間 8 週間、 治療期間 18 週間（増量期間 6 週間、維持期間 12 週間）、 移行期間 2 週間 又は減量期間 3 週間	プラセボ、200 mg/日、400 mg/日 観察期間 8 週間、 治療期間 16 週間（増量期間 4 週間、維持期間 12 週間）、 移行期間 2 週間 又は減量期間 2 週間
併用抗てんかん薬	1～3 剤	1～2 剤	1～3 剤	1～3 剤
実施期間	2012 年 9 月～ 2014 年 8 月	[redacted] 年 [redacted] 月～ [redacted] 年 [redacted] 月	2004 年 3 月～ 2006 年 8 月	2004 年 6 月～ 2006 年 1 月
実施国及び施設数	中国及び日本の 72 医療機関	米国及び欧州の 68 医療機関	米国の 72 医療機関	欧州及びオーストラリアの 75 医療機関

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）、SP667 試験総括報告書（5.3.5.1.2）、SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）、SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）

2.5.1.2.2.1　日中共同第 III 相試験

EP0008 試験では、観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量を有効性の主要評価項目とした。推計的統計解析にあたっては、維持期間における 28 日あたりの部分発作回数

を自然対数変換し、投与群及び実施国を因子とし、対数変換した観察期間の 28 日あたりの平均部分発作回数を共変量とした共分散分析を実施した。

観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量（中央値）は、プラセボ群で−1.22、LCM 200 mg/日投与群（以下、LCM 200 mg 群）で−3.33、LCM 400 mg/日投与群（以下、LCM 400 mg 群）で−4.50 であり、LCM 400 mg 群から順に階層的にプラセボ群との比較を行ったところ、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群はいずれもプラセボに対して統計学的に有意であった（いずれも p<0.001）。また、観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数のプラセボ群に対する減少率[注 2)]は、LCM 200 mg 群 29.4%（95%信頼区間 : 18.7%～38.7%）、LCM 400 mg 群 39.6%（95%信頼区間 : 30.5%～47.6%）であった。副次評価項目である観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレート（観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率が 50%以上であった被験者の割合）は、プラセボ群 19.7%（36/183 例）、LCM 200 mg 群 38.5%（70/182 例）、LCM 400 mg 群 49.2%（88/179 例）であった。

EP0008 試験では、LCM の 200 mg/日及び 400 mg/日投与は、部分発作を有する被験者に対し優れた発作抑制効果を示した。また、アジア人被験者における LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群の安全性プロファイルは、海外試験で主として白人被験者において得られた安全性プロファイルと同様であり、臨床上問題となる新たな有害事象は認められず、LCM の忍容性は良好であった。

2.5.1.2.2.2　海外第 II/III 相試験

SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験では、類似の試験デザインと評価項目が採用された。FDA 及び EMA それぞれの申請用に異なる主要評価項目が設定された。FDA 申請用の主要評価項目は「観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量」とされ、統計学的解析にあたっては、維持期間における 28 日あたりの部分発作回数を自然対数変換し、SP667 試験では投与群及び地域、SP754 試験と SP755 試験では投与群及び併合した実施医療機関を因子とし、対数変換した観察期間の 28 日あたりの部分発作回数を共変量とした共分散分析を実施した。EMA 申請用の主要評価項目は「観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレート（維持期間の部分発作回数が観察期間に比べて 50%以上減少した被験者の割合）」とされ、それぞれの LCM 投与群とプラセボ群間のレスポンダーレートを、SP667 試験では投与群及び地域、SP754 試験と SP755 試験では投与群及び併合した実施医療機関を因子とするロジスティック回帰モデルを用いて解析した。

SP667 試験では、既承認の抗てんかん薬ではコントロール不十分の、二次性全般化発作を含む部分発作を有するてんかん患者に対し、LCM 400 mg/日及び 600 mg/日の投与が、有効な併用療法であることが示された。観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量（中央値）は、プラセボ群が−1、LCM 200 mg 群が−3、LCM 400 mg 群が−3 及び LCM 600 mg 群が−4 であった。LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg 群では、維持期間にプラセボに対して統計学的に有意な部分発作回数の減少が認められた（LCM 400 mg 群：p=0.0023、LCM 600 mg 群：p=0.0084）。部分発作回数のプラセボ群に対する減少率は、LCM 200 mg 群で 14.6 %（95%信頼区間：−3.2～29.4）、LCM 400 mg 群で 28.4 %（95%信頼区間：11.3～42.2）及び LCM 600 mg 群で 21.3 %（95%信頼区間：6.0～34.1）であった。発作抑制効果は多くの有効性評価で同様であった。本試験の結果から、LCM 400 mg/日及び 600 mg/日の投与が、部分発作を有するてんかん患者に対する有効な併用療法であることが示された。LCM 200 mg/日の投与では、部分発作回数の減少はみられたものの有意ではなかった。しかし、LCM 200 mg/日は他の臨床試験及び併合解析においては、プラセボに対する統計学的に有意な

注2) プラセボ群に対する減少率 (%)=100 × {1 − exp(LSMのLCM投与群とプラセボ群の差)}

差が認められている（2.7.3.2.1.1 (1)、2.7.3.2.1.2 (3)、2.7.3.3.2.1 (1)）。LCM の忍容性は良好であることが示唆されたが、LCM 400 mg/日投与の方が、600 mg/日投与より忍容性が高かった。

SP754 試験では、観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量（中央値）は、プラセボ群が−2.9、LCM 400 mg 群が−3.9 及び LCM 600 mg 群が−5.3 であり、LCM 投与群ではいずれもプラセボに対して統計学的に有意な部分発作回数の減少が認められた（LCM 400 mg 群：p=0.0078、LCM 600 mg 群：p=0.0061）。観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数のプラセボ群に対する減少率は、LCM 400 mg 群で 21.6 %（95%信頼区間：6.3%～34.5%）、LCM 600 mg 群で 24.6 %（95%信頼区間：7.8%～38.3%）であった。LCM 400 mg/日及び LCM 600 mg/日の投与は部分発作を有する成人てんかん患者に対する有効な併用療法であることが示された。また、LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg 群の忍容性に大きな問題は認められなかった。

SP755 試験では、観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量（中央値）は、プラセボ群が−2.6、LCM 200 mg 群が−3.6 及び LCM 400 mg 群が−3.4 であり、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群では、いずれもプラセボに対して統計学的に有意な部分発作回数の減少が認められた（LCM 200 mg 群：p=0.0223、LCM 400 mg 群：p=0.0325）。観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数のプラセボ群に対する減少率は、LCM 200 mg 群で 14.4 %（95%信頼区間：2.2%～25.1%）、LCM 400 mg 群で 15.0 %（95%信頼区間：1.4%～26.8%）であった。また、プラセボ群に比べ、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群の忍容性は良好であった。

2.5.1.2.2.3　日中共同第 III 相長期継続投与試験（EP0009 試験）

EP0008 試験の治療期間及び移行期間を終了した、二次性全般化発作を含む部分発作を有する日本人及び中国人の成人てんかん患者を対象として、LCM 100～400 mg/日長期投与時の安全性、忍容性及び有効性を検討するため、EP0009 試験を実施した。すべての日本人被験者が少なくとも 24 週間の LCM 投与を終了した時点（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で実施した第 1 回中間報告、及びすべての日本人被験者が少なくとも 48 週間の LCM 投与を終了した時点（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で実施した第 2 回中間報告の集計では、LCM 長期投与に伴う臨床的に重要な有害事象は認められず、長期投与時の忍容性は良好であった。

以上、LCM の長期使用は安全で、概して忍容性が高く、安全性プロファイルは先行試験である EP0008 試験で認められたものと一貫しており、LCM の長期併用投与により発作の減少が認められ、それが長期間維持されることが示唆された。

2.5.1.3　海外の承認状況

LCM は、2008 年 8 月に欧州、2008 年 10 月に米国において、二次性全般化発作を含む部分発作を有する成人てんかん患者に対する併用療法として承認を取得した。LCM の投与剤形として、経口製剤（錠剤及びシロップ剤）及び点滴静注液が承認されている。LCM は、二次性全般化発作を含む部分発作を有する成人てんかん患者に対する併用療法として、2015 年 1 月 31 日現在、世界 60 以上の国及び地域で承認されている。2014 年には二次性全般化発作を含む部分発作を有するてんかん患者の単剤療法の適応にて、米国で承認を取得した。

2.5.1.3.1　欧州及び米国の承認状況

米国及び欧州において承認されている効能・効果及び用法・用量を表 2.5.1.3-1 に示した。LCM 600 mg/日及び 400 mg/日での有効性に明確な差異は認められなかったが、600 mg/日投与において、浮動性めまい、悪心、嘔吐、PR 間隔延長などの副作用の発現率が増加した。更に、糖尿病性神経障害性疼痛の被験者において、失神の発現率に用量依存的増加が認められ、500 及び 600 mg/日で最も高かった。そのため、EMA 及び FDA はいずれも、600 mg/日投与におけるリスクはベネフィットに比べ好ましくないと判断し、推奨最大用量を 400 mg/日とした。主要な有効性検証試験では 16 歳以上の被験者を組み入れ、その結果、欧州では年齢下限が 16 歳となったが、米国では、FDA が成人を 17 歳以上と規定していることから、17 歳以上の患者に対する適応となった。

表 2.5.1.3-1　部分発作に対する欧米の効能・効果及び用法・用量の比較

米国の添付文書（2015 年 7 月）	欧州の製品特性概要（2015 年 7 月）
効能・効果 VIMPAT は、17 歳以上の患者における部分発作に対する単剤療法又は併用療法として適用される。 用法・用量 単剤療法：VIMPAT の推奨開始用量は 100 mg 1 日 2 回であり、患者の反応性と忍容性に応じて 1 週間に 50 mg 1 日 2 回ずつ増量する。推奨維持用量は 150～200 mg の 1 日 2 回投与である。 既に抗てんかん薬の投与を受けている患者では、その薬剤の減量を開始する少なくとも 3 日前には VIMPAT の推奨維持用量が維持されている必要がある。 併用療法：VIMPAT の推奨開始用量は 50 mg 1 日 2 回であり、患者の反応性と忍容性に応じて 1 週間に 50 mg 1 日 2 回ずつ増量することができる。推奨維持用量は 100～200 mg の 1 日 2 回投与である。	効能・効果 Vimpat は、二次性全般化の有無を問わず部分発作を有する成人及び若年（16～18 歳）のてんかん患者における併用療法として適用される。 用法・用量 LCM は 1 日 2 回投与する（通常は朝夕各 1 回）。推奨開始用量は 50 mg を 1 日 2 回、1 週間後に治療用量である 100 mg 1 日 2 回に増量する。 反応性と忍容性に応じて維持用量は 1 週間に 1 回 50 mg（1 日 2 回）ずつ、最大推奨 1 日用量の 400 mg（200 mg を 1 日 2 回）まで増量することができる。LCM の服用は食前食後を問わない。

データ出典：米国の添付文書 2015 年 7 月改訂版、欧州の製品特性概要 2015 年 7 月改訂版

2.5.1.3.2　LCM の部分発作治療薬としての臨床的位置づけ

LCM は海外において、新規作用機序を有すること、良好な有効性と安全性が認められていること、臨床的に重要な薬物相互作用が認められないこと、良好な薬物動態プロファイルを有すること、てんかん患者での服薬継続率が高いこと等、多くの利点を有する抗てんかん薬として位置づけられている [18)]。更に、LCM は多くの国々の治療ガイドラインに記載されている。例えば、ドイツの治療ガイドラインでは、LCM は第 1 若しくは第 2 選択の併用抗てんかん薬として推奨されており [19)]、また、ベルギーのガイドラインでは、LCM は二次性全般化発作を含む部分発作に対する併用療法として、第 1 選択薬に含まれている [20)]。英国国立医療技術評価機構（NICE）によるてんかんの診断及び治療ガイドラインでは、臨床試験のエビデンスレベル及び対費用効果を基に抗てんかん薬が評価されており、LCM はカルバマゼピン、ラモトリギン、レベチラセタム、トピラマート等による併用療法が有効でない又は忍容できなかった場合に使用する併用抗てんかん薬として位置づけられている [21)]。

本邦では、LCM は厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、医療上の必要性が高い薬剤と評価され、2012 年にユーシービージャパン株式会社に対して LCM の早期開発の要請が行われた[17)]。

2.5.1.4　対面助言の経緯及び主な医薬品医療機器総合機構の見解

部分発作を有する成人てんかん患者に対する併用療法の承認取得に関する LCM の開発戦略について、医薬品医療機器総合機構（以下、機構と略す）との医薬品対面助言（区分：医薬品[redacted]相談、実施日：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、番号：[redacted]）を実施した。

当該医薬品対面助言では、[redacted]を協議した。その結果、機構より[redacted]との見解を得た。

EP0008 試験の試験デザイン及び申請データパッケージに関する機構の主な助言を以下に示す。

[redacted]

[redacted]

これらの助言に基づき、発作のコントロールが得られない部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する日本人及び中国人の成人てんかん患者を対象に、LCM の有効性及び安全性を評価する EP0008 試験及び EP0009 試験を実施した。

上記対面助言後、[redacted]医薬品対面助言（実施日：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、番号：[redacted]）時に、[redacted]を次の様に設定することについて機構の了解を得た。

[redacted]

2.5.1.5 承認申請の概要

本申請は、LCM 錠について「てんかん患者の部分発作に対する併用療法」の効能・効果を取得することを目的としている。

今般、日中共同臨床試験（EP0008 試験）及び長期継続投与試験（EP0009 試験）において、他の抗てんかん薬で発作コントロールが得られていない二次性全般化発作を含む部分発作を有する成人（16 歳以上）患者における LCM の安全性及び有効性が示されたことから、本承認申請に至った。

今回の製造販売承認申請の概要を表 2.5.1.5-1 に示した。

表 2.5.1.5-1　本承認申請の概要

項目	内容
販売名	ビムパット錠 50 mg/100 mg
申請区分	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
効能・効果	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法
用法・用量	通常、成人にはラコサミドとして 1 日 100 mg より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて増量し、維持用量を 1 日 200 mg とするが、いずれも 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により 1 日 400 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 100 mg 以下ずつ行うこと。

2.5.1.6　承認申請に用いた臨床データパッケージ

本邦における承認申請の臨床データパッケージを本項に要約した。

2.5.1.6.1　生物薬剤学及び臨床薬理に関する資料（第 I 相試験及び臨床薬理試験）

本申請における生物薬剤学及び臨床薬理に関するデータパッケージを表 2.5.1.6-1 に示した。

表 2.5.1.6-1　本承認申請における臨床データパッケージの構成
［生物薬剤学及び臨床薬理に関する資料］

実施地域	治験の種類	治験の概要	試験番号 (CTD No.)	資料区分
海外	バイオアベイラビリティ試験	ラコサミドのバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響の検討	SP600 (5.3.1.1.1)	参考
		海外臨床試験用ラコサミド錠単回経口投与時とラコサミド点滴静注液 15 分間単回点滴静注時の薬物動態比較	SP645 (5.3.1.1.2)	
		海外臨床試験用ラコサミド錠単回経口投与とラコサミド点滴静注液30及び60分間単回点滴静注時の薬物動態比較	SP658 (5.3.1.1.3)	
		国内申請予定ラコサミド錠単回経口投与とラコサミド点滴静注液30及び60分間単回点滴静注時の薬物動態比較	EP0036 (5.3.1.1.4)	評価
	薬物動態試験	ラコサミド単回経口投与時の忍容性及び薬物動態の検討	SP835 (5.3.3.1.1)	参考
		ラコサミド単回経口投与時の忍容性及び薬物動態の検討	SP587 (5.3.3.1.2)	
		ラコサミド反復経口投与時の忍容性及び薬物動態の検討	SP836 (5.3.3.1.3)	
		ラコサミド反復経口投与時の忍容性及び薬物動態の検討	SP588 (5.3.3.1.4)	
		ラコサミド単回静脈内投与時の忍容性及び薬物動態の検討	SP834 (5.3.3.1.5)	
		^{14}C-ラコサミドを用いた経口及び静脈内投与時のマスバランスの検討	SP619 (5.3.3.1.6)	
	生物学的同等性試験	海外臨床試験用ラコサミド錠と海外市販ラコサミド錠の生物学的同等性の検討	SP955 (5.3.1.2.1)	
	特殊な集団	年齢差及び性差がラコサミド単回及び反復経口投与時の薬物動態に及ぼす影響の検討	SP620 (5.3.3.3.1)	
		CYP2C19 遺伝子型がラコサミドの薬物動態及びバイオアベイラビリティに及ぼす影響の検討	SP643 (5.3.3.3.2)	
		人種差がラコサミド反復経口投与時の薬物動態に及ぼす影響の検討	SP661 (5.3.3.3.3)	
		腎機能の低下がラコサミド単回経口投与時の薬物動態に及ぼす影響の検討	SP641 (5.3.3.3.4)	
		肝機能の低下がラコサミド反復経口投与時の薬物動態に及ぼす影響の検討	SP642 (5.3.3.3.5)	
		日本人及び中国人におけるラコサミド単回経口投与時の安全性、忍容性及び薬物動態の検討	SP1046 (5.3.3.3.6)	評価

表 2.5.1.6-1　本承認申請における臨床データパッケージの構成［生物薬剤学及び臨床薬理に関する資料］（続き）

実施地域	治験の種類	治験の概要	試験番号 (CTD No.)	資料区分
海外	薬物相互作用	ジゴキシンの薬物動態にラコサミドが及ぼす影響の検討	SP644 (5.3.3.4.1)	参考
		ラコサミド及びメトホルミンの薬物相互作用の検討	SP660 (5.3.3.4.2)	
		バルプロ酸の薬物動態にラコサミドが及ぼす影響の検討	SP601 (5.3.3.4.3)	
		ラコサミドの薬物動態にバルプロ酸が及ぼす影響の検討	SP602 (5.3.3.4.4)	
		ラコサミドの薬物動態にカルバマゼピンが及ぼす影響の検討	SP603 (5.3.3.4.5)	
		カルバマゼピンの薬物動態にラコサミドが及ぼす影響の検討	SP618 (5.3.3.4.6)	
		ラコサミド及びオメプラゾールの薬物相互作用の検討	SP863 (5.3.3.4.7)	
		経口避妊薬の薬力学及び薬物動態にラコサミドが及ぼす影響の検討	SP599 (5.3.3.4.8)	
		ミダゾラムの薬物動態にラコサミドが及ぼす影響の検討	SP940 (5.3.3.4.9)	
		ワルファリンの薬物動態及び薬力学にラコサミドが及ぼす影響の検討	EP0013 (5.3.3.4.10)	
	薬力学試験	心電図にラコサミドが及ぼす影響の検討	SP640 (5.3.4.1.1)	評価
		ラコサミドによる薬物乱用の可能性の検討	SP903 (5.3.4.1.2)	参考
		健康成人におけるラコサミドの睡眠への影響の検討	SP1031 (5.3.4.1.3)	

海外で実施した EP0036 試験では、日本人被験者における LCM 単回静脈内及び経口投与時の薬物動態を検討した。同様に、海外で実施した SP1046 試験では日本人及び中国人被験者における LCM 単回投与時の薬物動態を検討した。

海外の 10 試験（SP600、SP645、SP658、SP835、SP587、SP834、SP836、SP588、SP619 試験及び生物学的同等性試験である SP955 試験）で LCM の薬物動態を、5 試験（SP620、SP643、SP661、SP641 及び SP642 試験）で特殊な患者集団（高齢者、高／低代謝能者、腎及び肝機能低下者、人種）における LCM の薬物動態及び安全性を、10 試験（SP644、SP660、SP601、SP602、SP603、SP618、SP863、SP599、SP940 及び EP0013 試験）で薬物相互作用の可能性について検討した。臨床薬力学 3 試験（SP640、SP903 及び SP1031 試験）では、QT/QTc 間隔の延長作用、薬物乱用の可能性及び睡眠への影響を検討した。

2.5.1.6.2　臨床的有効性及び安全性評価に関する資料（第 II/III 相試験及び長期継続投与試験）

本申請における臨床的有効性及び安全性評価に関するデータパッケージを表 2.5.1.6-2 に示した。

表 2.5.1.6-2　本承認申請における臨床データパッケージの構成
［臨床的有効性及び安全性評価に関する資料］

実施地域	治験の種類	治験の概要	試験番号 (CTD No.)	資料区分
アジア（日本・中国）	第 III 相試験	発作コントロールが得られていない部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する日本人及び中国人の成人てんかん患者に対するラコサミド併用投与における有効性及び安全性を評価する二重盲検比較試験	EP0008 (5.3.5.1.1)	評価
		二次性全般化発作を含む部分発作を有する日本人及び中国人の成人てんかん患者に対するラコサミド併用投与における安全性及び有効性を評価するための長期継続投与試験	EP0009 (5.3.5.2.1、5.3.5.2.2)	
海外	第 II 相試験	部分発作（二次性全般化発作を含む）を有するてんかん患者に対するラコサミド併用投与における安全性及び有効性を検討する非盲検試験	SP586 (5.3.5.2.3)	参考
		部分発作（二次性全般化発作を含む）を有するてんかん患者に対するラコサミド併用投与における有効性及び安全性を検討する非盲検試験	SP607 (5.3.5.2.4)	
		部分発作（二次性全般化発作を含む）を有するてんかん患者に対するラコサミド併用投与における有効性及び安全性を検討する二重盲検比較試験	SP667 (5.3.5.1.2)	
	第 III 相試験	部分発作（二次性全般化発作を含む）を有するてんかん患者に対するラコサミド併用投与における有効性及び安全性を検討する二重盲検比較試験	SP754 (5.3.5.1.3)	
		部分発作（二次性全般化発作を含む）を有するてんかん患者に対するラコサミド併用投与における有効性及び安全性を検討する二重盲検比較試験	SP755 (5.3.5.1.4)	

日本及び中国で実施された主要な有効性評価試験である EP0008 試験及び EP0008 試験の継続投与試験である EP0009 試験[注3)] を評価資料とし、両試験の安全性に関する併合解析（Pool SJ-1）を 5.3.5.3.6 に添付した。

海外で実施された非盲検の 2 試験（SP586 及び SP607 試験）、及びプラセボ対照の 3 試験（SP667、SP754 及び SP755 試験）を参考資料とし、欧州の承認申請資料に含めたこれら 5 試験を含む海外の臨床試験を要約した有効性統合概要（ISE）及び安全性統合概要（ISS）を 5.3.5.3.1 及び 5.3.5.3.2 に添付した。

注3) 第1回中間報告書（5.3.5.2.1）に、登録されたすべての日本人被験者が第5回来院（24週、[redacted]年[redacted]月[redacted]日カットオフ時）を完了した後の結果を示し、第2回中間報告書（5.3.5.2.2）に、登録されたすべての日本人被験者が第7回来院（48週、[redacted]年[redacted]月[redacted]日カットオフ時）を完了した後の結果を示した。

海外における市販後安全性情報として、2008 年 8 月 29 日（欧州での承認日）から 2014 年 8 月 31 日までの PSUR を参考資料として 5.3.6.1 に添付した。

2.5.1.7 本邦におけるその他の適応症に関する開発状況

部分発作以外の適応症について、LCM に関して [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日現在、国内又は日本を含む国際共同で実施されている臨床試験を表 2.5.1.7-1 に示した。これらの試験は、[redacted] のために実施されている。

表 2.5.1.7-1 日本人被験者を対象とした LCM のその他の臨床試験

対象疾患	試験番号	試験の種類	試験の概要
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

LCM：ラコサミド

2.5.1.8 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）の遵守

臨床試験は、ヘルシンキ宣言（改訂も含む）及び医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）に従って実施した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

海外及び日本を含むアジアでの臨床試験で用い、海外及び日本での販売を目的としたLCMの経口製剤として、原薬封入カプセル、カプセル、海外臨床試験用錠（白色フィルムコート錠）、海外市販錠（レシチン含有有色フィルムコート錠）及び国内申請予定錠（レシチンなし有色フィルムコート錠）を開発した。

臨床開発で使用したLCMの経口固形製剤（カプセル、海外臨床試験用錠、海外市販錠及び国内申請予定錠）の *in vitro* 溶出試験を実施した。検討した各製剤は速やかに溶出し、15分間で表示量の85%以上が溶出した。これらの結果から、処方及び製造法の変更は、LCMの溶出特性に影響しないことが示された。

国内で申請予定の錠剤は、レシチンを含まない即放性の有色フィルムコート錠であり、LCMを50 mg又は100 mg含有している。海外市販錠及び国内申請予定錠は、臨床開発で使用した海外臨床試験用錠と溶出特性が類似していたことから、バイオアベイラビリティと製剤間の生物学的同等性は *in vivo* においても同様な成績が示されると判断した。

海外臨床試験用錠と海外市販錠の生物学的同等性について、生物学的同等性試験のSP955試験（2.7.1.2.2.1）で確認した。

海外市販錠（レシチン含有）と国内申請予定錠（レシチンなし）の生物学的同等性について、溶出試験［q-017472試験（2.7.1.2.1.4）］で確認した。含量が異なる国内申請予定錠の生物学的同等性について、溶出試験［q-017473試験（2.7.1.2.1.5）］で確認した。

バイオアベイラビリティ試験で、白人健康被験者を対象に海外臨床試験用錠のバイオアベイラビリティを検討した［SP600試験、SP645試験及びSP658試験（2.7.1.2.2）］。EP0036試験（2.7.1.2.2.3）では、国内申請予定錠（レシチンなし）と点滴静注液において同様の薬物動態プロファイルが示され、日本人健康被験者における国内申請予定錠の高い絶対バイオアベイラビリティが示された。

白人健康被験者を対象にLCMの海外臨床試験用錠を高脂肪朝食摂取後又は空腹時に投与し、食事がLCMのバイオアベイラビリティ及び薬物動態に及ぼす影響を検討する試験を実施した［SP600試験（2.7.1.2.2.2）］。本試験の結果、食事はLCMの薬物動態に影響を与えないことが示された。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態の特性

2.5.3.1.1 吸収

LCMは経口投与後、速やかにほぼ完全に吸収される（2.7.2.3.1）。LCMの錠剤としての絶対バイオアベイラビリティは約100%である（2.7.1.3.2）。経口投与後のLCMの t_{max} は、投与量、単回又は反復投与、人種に関わらず、約0.5～4時間であった（2.7.2.3.1）。食事はLCMのバイオアベイラビリティに影響しなかった（2.7.1.3.2）。LCMのAUC及び C_{max} は、単回又は反復経口投与時に投与量に比例して増加した（2.7.2.3.5）。

2.5.3.1.2 分布

白人健康男性にLCMを静脈内又は経口投与後の分布容積（V_z）又はみかけの分布容積（V_z/F）の平均値は、約40～60 Lであり、体内総水分量に近いためLCMは体液に分布すると考えられる。日本人健康男性及び女性の V_z 及び V_z/F の平均値は約30～40 Lであった（2.7.2.3.2）。

LCM の血漿たん白結合率は 15%未満であった（2.7.2.3.2）。

2.5.3.1.3 代謝

LCM を静脈内又は経口投与後、尿中に投与量の約 95%が LCM 未変化体及び代謝物として排泄された。尿中には主に LCM 未変化体（投与量の約 40%）及び主要代謝物の O-脱メチル体（投与量の約 30%）が排泄された。極性画分が尿中に投与量の約 20%認められた。その他、同定された代謝物（LCM の *p*-ヒドロキシ体、O-脱メチル-*p*-ヒドロキシ体、O-脱メチル-*m*-ヒドロキシ体及び脱アセチル体）が尿中にわずかに（投与量の 0.5%～2%）認められた（2.7.2.3.3）。

In vitro 試験から、O-脱メチル体の生成に関与する主要な CYP 分子種は CYP2C19、2C9 及び 3A4 であることが示唆された［NCD2005 試験（2.7.2.3.3）］。LCM の代謝に関与するその他の代謝酵素は見出されていない。反復経口投与後の O-脱メチル体の AUC は、LCM の AUC の約 10%～15%であった（2.7.2.3.3）。本主要代謝物は薬理学的活性を有しない。

2.5.3.1.4 排泄

LCM は体循環から主に尿中排泄及び代謝により消失する。静脈内及び経口投与後に、投与量の約 95%が尿中、約 0.5%が糞中に排泄された（2.7.2.3.4）。

健康被験者において、LCM の消失半減期（$t_{1/2}$）の幾何平均値は、投与量、単回又は反復投与、投与経路及び人種に関わらず、約 11～16 時間であった（2.7.2.3.4）。O-脱メチル体の $t_{1/2}$ の幾何平均値は、投与量及び、単回又は反復投与に関わらず、約 15～23 時間であった（2.7.2.3.5）。

白人健康男性に単回経口投与後の LCM のみかけの全身クリアランス（CL/F）の幾何平均値は、2.65～2.84 L/h、LCM の腎クリアランス（CL_R）の幾何平均値は、0.65～0.70 L/h であった。日本人及び中国人健康男性では、LCM の CL/F の幾何平均値は 1.76～1.82 L/h、CL_R の幾何平均値は 0.55～0.57 L/h であった（2.7.2.3.4）。

2.5.3.1.5 反復投与

1 日 2 回の反復経口投与後、血漿中 LCM 濃度は 3 日後に定常状態に到達した。血漿中 LCM 濃度の累積係数は約 2.3 であった（2.7.2.3.5）。

2.5.3.2 LCM の薬物動態に及ぼす内因性要因の影響

内因性要因として、年齢、性別、人種、体重及び他の共変量、遺伝子多型、腎機能及び肝機能の低下について、LCM の薬物動態に対する影響を評価した。

2.5.3.2.1 年齢及び性別

65 歳以上の白人健康高齢男性及び女性において、反復経口投与後の LCM の AUC は、健康若年男性に比べ、それぞれ約 30%及び 50%高かった。AUC を体重で基準化後の差は、それぞれ 26%及び 23%であった。また、体重で基準化した LCM の AUC について、高齢男性と高齢女性との間に大きな差はなかった［SP620 試験（2.7.2.2.3.1）］。海外の QT/QTc 評価試験では、投与量及び体重で

基準化した LCM の薬物動態パラメータについて、若年男性と若年女性との間に大きな差はなかった［SP640 試験（2.7.2.2.2.6）］。

以上の結果から、体重で基準化した LCM の AUC は、若年者に比べて高齢者では約 25%高いが、男性と女性とでは同程度であり、年齢又は性別に基づく用量調節は不要と考えられる。

2.5.3.2.2　人種

アジア人及び黒人健康男性の反復経口投与後の LCM の AUC は、白人健康男性に比べて約 10%高かったが、体重で基準化した AUC に差はみられなかった。一方、O-脱メチル体の AUC については、白人に比べアジア人及び黒人で低かった［SP661 試験（2.7.2.2.3.3）］。日本人と中国人健康男性の単回経口投与後の LCM の薬物動態パラメータは同程度であった［SP1046 試験（2.7.2.2.3.4）］。

母集団薬物動態解析から、アジア人の LCM の CL/F は、アジア人以外に比べ 17%低いと推定された［CL0261 解析（2.7.2.2.5.2）］。アジア人で CL/F がやや低く推定された要因として、アジア人における CYP2C19 低代謝能者の割合が白人に比べて高いことが考えられる [22)]。

以上の結果から、人種に基づく用量調節は不要と考えられる。

2.5.3.2.3　体重及び他の共変量

母集団薬物動態解析から、LCM の V_z/F 及び CL/F は、体重の増加に伴い増加すると推定された［CL0261 解析（2.7.2.2.5.2）］。

LCM の AUC はクレアチニンクリアランスの上昇に伴い増加し、クレアチニンクリアランスと LCM の CL_R との間に強い相関が認められた［SP641 試験（2.7.2.2.3.5）］。

2.5.3.2.4　遺伝子多型

In vitro 試験及び臨床試験の結果から、LCM の代謝及び O-脱メチル体の生成に CYP2C19 が寄与していることが示唆された（2.7.2.3.3）。投与量及び体重で基準化した LCM の AUC は、CYP2C19 高代謝能者に比べ、CYP2C19 低代謝能者及び中間代謝能者で、それぞれ 24%及び 10%高かった。また、CYP2C19 遺伝子変異により、O-脱メチル体の AUC は低下し、$t_{1/2}$ は延長した［SP1046 試験（2.7.2.2.3.4）］。

以上の結果から、CYP2C19 低代謝能者において LCM の AUC は 24%高いが、CYP2C19 低代謝能者における用量調節は不要と考えられる。

2.5.3.2.5　腎機能低下者

単回経口投与後の LCM の AUC は、健康被験者に比べ、軽度及び中等度腎機能低下者で約 30%、重度腎機能低下者及び透析を必要とする末期腎機能低下者で約 60%増加したが、C_{max} には影響がみられなかった。中等度及び重度腎機能低下者では、O-脱メチル体の AUC は健康被験者に比べ数倍高かった［白人、SP641 試験（2.7.2.2.3.5）］。

LCM は血液透析によって血漿から効率的に除去され、4 時間の透析により、LCM 及び O-脱メチル体の AUC は約 50%低下した。

以上の結果から、軽度及び中等度腎機能低下者（CL_{CR}>30 mL/min）では LCM の用量調節は不要と考えられる。重度腎機能低下者（CL_{CR}≤30 mL/min）及び透析を必要とする末期腎機能低下者での推奨最高用量は 300 mg/日と考えられる。血液透析実施後には、1 回投与量の最大 50%の補充投与の検討が必要と考えられる。腎機能低下者（CL_{CR}<80 mL/min）では LCM の用量調節に特に注意が必要と考えられる。末期腎機能低下者に対しては、LCM の治療に関する臨床経験は少なく、また、代謝物の蓄積に関するデータも少ないため注意する必要がある。全体として、腎障害を持つ被験者の増量方法にも注意する必要がある。

2.5.3.2.6　肝機能低下者

中等度肝機能低下者（Child-Pugh 分類 B）では、健康被験者に比べ LCM の AUC は 61%高く、体重で基準化した AUC は 47%高かった［白人、SP642 試験（2.7.2.2.3.6）］。中等度肝機能低下者において、LCM 及び O-脱メチル体の消失半減期は延長し、尿中排泄量は減少した。本試験に参加した肝機能低下者に腎機能の低下が認められたことが、AUC 増加の一因と考えられた。本肝機能低下者では、LCM の腎外クリアランスの減少に比べて、LCM の腎クリアランスの減少がやや大きかった（2.7.2.3.6.6）。

以上の結果から、軽度及び中等度肝機能低下者では用量調節は不要と考えられる。肝機能低下者では腎機能低下が随伴することを考慮し、特に注意しながら用量調節を行う必要があると考えられる。なお、重度肝機能低下者を対象とした LCM の薬物動態の検討は行っていない。

2.5.3.3　LCM の薬物動態に及ぼす外因性要因の影響

2.5.3.3.1　薬物相互作用

2.5.3.3.1.1　CYP による相互作用：LCM に及ぼす CYP 阻害薬又は誘導薬の影響

LCM の代謝過程において、O-脱メチル体の生成には CYP2C9、2C19 及び 3A4 が主に寄与する（2.7.2.3.3）。臨床薬物相互作用試験において、弱い CYP2C19 阻害薬であるオメプラゾール並びに、強い CYP3A 誘導薬及び中程度の CYP2C9 誘導薬であるカルバマゼピンの反復投与の併用は、LCM の AUC 及び C_{max} に影響を及ぼさなかった［白人、SP863 試験（2.7.2.2.4.5）及び SP603 試験（2.7.2.2.4.4）］。てんかん患者を対象とした母集団薬物動態解析から、CYP を誘導する抗てんかん薬（カルバマゼピン、フェニトイン又はフェノバルビタール）の併用により LCM の CL/F は 34%増加し、定常状態下の AUC は 25%低下すると推定された［CL0261 解析（2.7.2.2.5.2）］。

以上の結果から、LCM と CYP2C9、2C19 及び 3A の阻害薬又は誘導薬の併用による薬物相互作用のリスクは低いことが示唆された。

2.5.3.3.1.2　CYP による相互作用：CYP の基質薬に及ぼす LCM の影響

In vitro 試験から、LCM は治療濃度域で CYP1A2、2B6、2C9、2C19 及び 3A4 の酵素活性を誘導せず、CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2D6、2E1 及び 3A4/5 の酵素活性を阻害しないことが示唆されたが、CYP2C19 に対しては、25 μg/mL の濃度で阻害作用が認められた［2.7.2.3.7.1 (2)］。

臨床薬物相互作用試験において、LCM 反復投与は、S 及び R-ワルファリンの AUC 及び C_{max} 並びに薬力学的作用（S-ワルファリン：CYP2C9 基質）、CYP2C19 基質薬であるオメプラゾールの AUC

及び C_{max}、CYP3A 基質薬であるミダゾラムの AUC に影響しなかった［外国人、EP0013 試験（2.7.2.2.4.8）、SP863 試験（2.7.2.2.4.5）及び SP940 試験（2.7.2.2.4.7）］。

更に、臨床薬物相互作用試験において、LCM 反復投与は、カルバマゼピン（CYP3A 基質薬）の AUC 及び C_{max}、エチニルエストラジオール（CYP3A 基質薬）及びレボノルゲストレルの AUC 及び薬力学的作用に影響しなかった［白人、SP618 試験（2.7.2.2.4.4）及び外国人、SP599 試験（2.7.2.2.4.6）］。

2.5.3.3.1.3　トランスポーターによる相互作用

In vitro 試験から、LCM は PGP の典型的な基質ではなく、PGP 基質薬であるジゴキシンの輸送に影響しないことが示された［2.7.2.3.7.1（3）］。臨床薬物相互作用試験において、LCM 反復投与は、ジゴキシンの AUC 及び C_{max} に影響しなかった［白人、SP644 試験（2.7.2.2.4.1）］。

臨床薬物相互作用試験において、LCM 反復投与の併用は、OCT2 基質薬であるメトホルミンの AUC 及び C_{max} に影響せず、メトホルミン反復投与の併用は、LCM の AUC 及び C_{max} に影響しなかった［白人、SP660 試験（2.7.2.2.4.2）］。

2.5.3.3.1.4　その他の相互作用

臨床薬物相互作用試験において、LCM 反復投与の併用は、UGT 阻害薬であるバルプロ酸の AUC 及び C_{max} に影響せず、バルプロ酸反復投与の併用は、LCM の AUC 及び C_{max} に影響しなかった［白人、SP601 試験及び SP602 試験（2.7.2.2.4.3）］。

LCM の血漿たん白結合率は 15%未満であることから、血漿たん白結合部位の競合による他剤との相互作用の可能性は低いと考えられる［2.7.2.3.7.1（4）］。

2.5.3.3.1.5　てんかん患者における薬物相互作用の検討

海外の部分発作を有するてんかん患者を対象とした第 II/III 相試験では、LCM の併用は、いずれの投与量においても、レベチラセタム、カルバマゼピン、カルバマゼピンエポキシド、ラモトリギン、トピラマート、oxcarbazepine のモノヒドロキシ体、フェニトイン、バルプロ酸、フェノバルビタール、ガバペンチン、クロナゼパム及びゾニサミドの定常状態の血漿中濃度に影響しなかった［SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験、2.7.2.3.7.1（5）］。

2.5.3.4　薬力学

2.5.3.4.1　心臓電気生理学

QT/QTc 評価試験において、LCM は QT/QTc 延長作用を有しないことが示された［外国人、SP640 試験（2.7.2.2.2.6）］。

第 I 相試験において、PR 間隔の平均値に軽度の用量依存的な延長が認められた。定常状態下で、平均 PR 間隔が最大値となった時間は、LCM の t_{max} と一致した。第 I 相試験では、その他の心電図パラメータの系統的な変化は認められなかった（2.7.2.3.8.1）。

海外の第 II/III 相試験において、血漿中 LCM 濃度の増加に伴う PR 間隔の軽度の延長が認められたが、QT 間隔の延長は認められなかった［SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験（2.7.2.3.8.1）］。

日中共同第 III 相試験では、血漿中 LCM 濃度と心電図パラメータとの間に相関関係は認められなかった［EP0008 試験（2.7.2.3.8.1）］。

2.5.3.4.2 その他の薬力学

第 I 相試験において、LCM は用量依存的な軽度の鎮静を示し、錐体外路作用を示さず、中枢神経系への作用の指標である衝動性眼球運動に影響しないことが示された［白人、SP588 試験（2.7.2.2.2.3）及び SP603 試験（2.7.2.2.4.4）］。

LCM の薬物乱用の可能性を検討した第 I 相試験において、LCM の薬物乱用のリスクは小さいことが示された［外国人、SP903 試験（2.7.2.2.2.7）］。

LCM の睡眠に対する影響を検討した第 I 相試験において、LCM は睡眠に影響しないことが示された［外国人、SP1031 試験（2.7.2.2.2.8）］。

2.5.3.4.3 薬物動態－薬力学解析

海外の第 II/III 相試験から得られた 1 日あたりの発作回数データに基づき、薬物動態－薬力学モデルを構築した［CL0161 解析（2.7.2.3.9）］。このモデルから 200～400 mg/日の用量範囲でプラトーを示す用量－反応曲線が得られた。

2.5.3.5 臨床薬理に関する概要

臨床薬理試験において、LCM の薬物動態及び薬力学的特性を検討した。LCM は尿中排泄及び代謝の 2 つの主要な消失経路を有し、血漿中 LCM 濃度は投与量に比例して増加し、個体内及び個体間変動は比較的小さい。LCM は薬物動態学的な薬物相互作用の可能性が低く、軽度から中等度の腎機能及び肝機能の低下では投与量の調節を必要としない。また、LCM は QT/QTc 延長作用を持たず、薬物乱用のリスクは小さく、睡眠に影響しない。したがって、LCM は、他の抗てんかん薬と比較して優れた特性を有する。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 治験デザイン及び被験者の選択

本承認申請では、部分発作を有する成人てんかん患者に対する LCM 併用投与の有効性を、日本人及び中国人の成人てんかん患者を対象としたプラセボ対照、二重盲検比較試験 1 試験（EP0008 試験）、及び EP0008 試験から移行する日本人及び中国人の成人てんかん患者を対象とした非盲検の長期継続投与試験 1 試験（EP0009 試験）を用いて評価した。また、海外のプラセボ対照、二重盲検比較試験 3 試験（SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験）を参考として用いた。

EP0008 試験は、発作コントロールが得られていない部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する日本人及び中国人の成人てんかん患者に対する LCM（200 mg/日及び 400 mg/日）併用投与における有効性及び安全性を検討した第 III 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験である。

海外試験の SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験は同様のデザインであり、いずれも部分発作を有する成人てんかん患者に対する LCM 200 mg/日（SP667 試験及び SP755 試験）、400 mg/日及び 600 mg/日（SP667 試験及び SP754 試験）併用投与における有効性及び安全性を検討した多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験である。SP667 試験では、被験者はプラセボ群、LCM 200 mg 群、400 mg 群及び 600 mg 群のいずれかの投与群に 1：1：1：1 の割合で、SP755 試験では、被験者はプラセボ群、LCM 200 mg 群及び 400 mg 群のいずれかの投与群に 1：1：1 の割合で無作為に割り付けられた。一方、SP754 試験では、被験者はプラセボ群、LCM 400 mg 群及び 600 mg 群のいずれかの投与群に 1：2：1 の割合で無作為に割り付けられた。

EP0009 試験は、現在、治験実施中の第 III 相、多施設共同、非盲検、非対照の長期継続投与試験であり、本試験に参加することを選択し、EP0008 試験の治療期間及び移行期間を完了した二次性全般化発作を含む部分発作を有する日本人及び中国人の成人てんかん患者を対象として、LCM 400 mg/日までの用量における長期投与の安全性、忍容性及び有効性を検討することを目的とした。

2.5.4.1.1 適格性基準

各試験の選択基準及び除外基準を 2.7.3.3.1.1 に示した。第 1 回来院時に適格性基準を満たした被験者が EP0008 試験及び海外試験（SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験）に登録された。これらの試験における適格性基準は同様であった。

2.5.4.1.2 用量の漸増

EP0008 試験、SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験では、すべての被験者はそれぞれ割り付けられた用量まで増量した。EP0008 試験の増量方法は 2.7.3.1.2.1（1）項に、SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験の増量方法については 2.7.3.1.2.1（2）項に記載した。

2.5.4.1.3 用量の減量

EP0008 試験、SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験では、試験期間中に 1 段階の減量が認められた。減量方法については、EP0008 試験は 2.7.3.1.2.1（1）項に、SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験は 2.7.3.1.2.1（2）項に記載した。

2.5.4.2 統計学的手法

有効性主要評価項目について LCM 投与群とプラセボ群の対比較は、あらかじめ定めた逐次棄却型の階層的検定手順に従って行った。帰無仮説はすべて、LCM 投与群とプラセボ群の間に差がないと定義し、両側 5%の有意水準で検定した。階層的検定手順は、LCM 600 mg 群（SP667 試験）又は LCM 400 mg 群（EP0008 試験、SP754 試験及び SP755 試験）とプラセボ群の比較から開始した。統計学的な有意差が認められなかった場合は、手順を中止し、プラセボ群と差がある LCM 投与群はないとした。統計学的に有意であった場合には、その LCM 投与群はプラセボ群とは差があるとみなし、あらかじめ定めた次の LCM 投与群での検定に進んだ。この検定手順は、各検定における名目上の有意水準（5%）の調整を行うことなく、多重比較における有意水準を保つ閉検定手順である。

推計的統計解析は、$\ln(x + 1)$（x は部分発作回数）で対数変換した部分発作回数を用い、EP0008 試験では投与群及び実施国、SP667 試験では投与群及び地域、SP754 試験及び SP755 試験では投与群及び併合した実施医療機関を因子とする共分散分析を行った。観察期間中の平均部分発作回数を対数変換した値を共変量とした。LCM 投与群とプラセボ群の部分発作回数を最小二乗平均（LSM）を用いて比較した。プラセボ群に対する各投与群の減少率は、LCM 投与群とプラセボ群の差を d として、$\{1 - \exp(d)\} \times 100$ から求めた。

主要評価項目の評価において、維持期間に移行する前（増量期間中）に中止した被験者では、増量期間の有効性データを繰り越して維持期間の解析に用いた（直前の測定値で欠測値を補完する LOCF 法を使用）。維持期間中に中止した被験者では、維持期間中に得られたすべてのデータを用いて部分発作回数を算出した。

2.5.4.2.1 主要評価項目

有効性の評価は部分発作回数に基づいて行った。EP0008 試験の主要評価項目は、表 2.5.4.2-1 に示したように、観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量とした。海外試験（SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験）でも FDA への申請では、同じ評価項目が主要評価項目であった。なお、EMA への申請では、観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレートが主要評価項目であった。

表 2.5.4.2-1 有効性の主要評価項目［EP0008 試験、SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験］

試験番号	主要評価項目	
EP0008 試験	観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量	
SP667 試験 SP754 試験 SP755 試験	米国における申請	欧州における申請
	観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量	観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレート (観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率が 50%以上であった 50%レスポンダーの割合)

2.5.4.2.2 副次評価項目

主な副次評価項目を表 2.5.4.2-2 に示した。

表 2.5.4.2-2　有効性の主な副次評価項目［EP0008 試験、SP667 試験、SP754 試験、SP755 試験及び EP0009 試験］

<table>
<tr><td>試験番号</td><td colspan="2">主な副次評価項目</td></tr>
<tr><td>EP0008 試験</td><td colspan="2">・　観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレート (観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率が 50%以上であった 50%レスポンダーの割合)
・　観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率
・　観察期間に対する治療期間 (増量期間+維持期間) の 28 日あたりの部分発作回数の変化量</td></tr>
<tr><td rowspan="4">SP667 試験
SP754 試験
SP755 試験</td><td>米国における申請</td><td>欧州における申請</td></tr>
<tr><td>観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレート</td><td>観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量</td></tr>
<tr><td colspan="2">米国及び欧州における申請</td></tr>
<tr><td colspan="2">・　観察期間に対する治療期間 (増量期間+維持期間) の 28 日あたりの部分発作回数の変化量
・　観察期間に対する治療期間 (増量期間+維持期間) の 50%レスポンダーレート
・　観察期間に対する維持期間及び観察期間に対する治療期間 (増量期間+維持期間) の 28 日あたりの部分発作回数の減少率
・　維持期間における発作消失被験者の割合</td></tr>
<tr><td>EP0009 試験</td><td colspan="2">・　観察期間 (EP0008 試験の観察期間) に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率
・　観察期間 (EP0008 試験の観察期間) に対する治療期間の 50%レスポンダーレート</td></tr>
</table>

2.5.4.2.3　試験成績の併合及び取扱い

部分集団の検討のため、海外の二重盲検試験である SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験の有効性のデータを併合した（Pool E1）。試験成績の併合及び取扱いについては、2.7.3.1.2.3（2）項に記載した。

2.5.4.2.4　部分集団解析

EP0008 試験の部分集団解析により、実施国、性別、併用抗てんかん薬の薬剤数、治験開始までに使用した抗てんかん薬の薬剤数及び抗てんかん薬の併用の有無が、観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率に及ぼす影響について、記述的に検討した。

2.5.4.3　試験間の結果の比較

2.5.4.3.1　主要有効性評価項目の結果

EP0008 試験及び Pool E1 の観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量の解析結果を表 2.5.4.3-1 に示した。

表 2.5.4.3-1　観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量の統計解析［EP0008 試験（FAS）及び Pool E1］

	LCM 200 mg 群	LCM 400 mg 群	LCM 600 mg 群
EP0008 試験	N=182	N=179	—
p 値 [a)]	<0.001*	<0.001*	—
プラセボ群に対する減少率 (%) [b)]	29.4	39.6	—
減少率の 95%信頼区間	18.7, 38.7	30.5, 47.6	—
Pool E1	N=267	N=466	N=202
p 値 [c)]	0.0090	<0.0001	<0.0001
プラセボ群に対する減少率 (%) [b)]	13.6	20.8	23.1
減少率の 95%信頼区間	3.6, 22.6	12.4, 28.5	12.5, 32.3

LCM：ラコサミド

注：維持期間の部分発作回数の変化量は維持期間開始前に中止した被験者の増量期間のデータを含めて算出した

*：有意水準 p<0.05

a)　対数変換した維持期間の 28 日あたりの部分発作回数について、投与群及び実施国を固定因子とし、対数変換した観察期間の 28 日あたりの平均部分発作回数を共変量とした共分散分析を実施した

b)　プラセボ群に対する減少率 (%)=100 × {1 − exp(LSM の LCM 投与群とプラセボ群の差)}

c)　対数変換した維持期間の 28 日あたりの部分発作回数について、投与群、試験及び併合した実施医療機関を固定因子とし、対数変換した観察期間の 28 日あたりの平均部分発作回数を共変量とした共分散分析を実施した

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 7.3.1.1、ISE（5.3.5.3.1）Additional Analyses Table 10.1.1

EP0008 試験では、観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量において、すべての LCM 投与群でプラセボ群に比べて統計学的に有意な減少が認められた。Pool E1 でも同様の結果であった。また、LCM 200 mg 群及び 400 mg 群のプラセボ群に対する減少率は、Pool E1 よりも EP0008 試験で高かった。

LCM 200 mg/日及び 400 mg/日投与は、成人の部分発作を有する被験者に対する併用療法として有効である。

2.5.4.3.2　副次有効性評価項目の結果

副次有効性評価項目の結果は、主要有効性評価項目の結果を支持するものであった。有効性は、用量の増加に伴い高くなった。

観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレートは、EP0008 試験ではプラセボ群、LCM 200 mg 群及び 400 mg 群でそれぞれ 19.7%、38.5%及び 49.2%、Pool E1 では 22.6%、34.1%及び 39.7%であった。EP0008 試験の 50%レスポンダーレートは LCM 400 mg 群が Pool E1 に比べて高く、LCM 200 mg 群は同様であった。

観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率の中央値は、プラセボ群では EP0008 試験が Pool E1 よりも低く（EP0008 試験 10.10%、Pool E1 18.4%）、LCM 200 mg 群では EP0008 試験と Pool E1 は同様であり（EP0008 試験 36.75%、Pool E1 33.3%）、LCM 400 mg 群では EP0008 試験が Pool E1 よりも高かった（EP0008 試験 48.78%、Pool E1 36.8%）。

維持期間を完了した被験者のうち、維持期間を通じて発作が消失した被験者は、EP0008 試験の LCM 投与群では 320 例中 16 例、Pool E1 の LCM 投与群では 715 例中 24 例であった。EP0008 試験のプラセボ群では維持期間を通じて発作が消失した被験者はいなかった。全般的に、EP0008 試験の LCM 投与群での発作消失被験者の割合は Pool E1 に比べてわずかに高かった（EP0008 試験及び Pool E1 でそれぞれ LCM 200 mg 群 4.7%及び 2.7%、LCM 400 mg 群 5.4%及び 3.3%）。

観察期間に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量の解析結果は、主要解析（観察期間に対する維持期間）で認められた結果と同様であり、EP0008 試験では、すべての LCM 投与群において、プラセボ群に比べて統計学的に有意な部分発作回数の減少が認められた。Pool E1 でも同様の結果であった。また、LCM 200 mg 群及び 400 mg 群のプラセボ群に対する減少率は、Pool E1（LCM 200 mg 群 11.1%及び LCM 400 mg 群 17.7%）よりも EP0008 試験（LCM 200 mg 群 31.4%及び LCM 400 mg 群 36.4%）で高かった。

2.5.4.3.3 EP0008 試験における部分集団解析の結果

EP0008 試験の観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率の中央値において、日本人の LCM 200 mg 群及び 400 mg 群は中国人に比べて低く、プラセボ群は中国人に比べてわずかに高かった。日本人の平均罹病期間は中国人よりも長く、観察期間の 28 日あたりの部分発作回数の中央値は、いずれの投与群も中国人に比べて高かった。更に、治験開始までに使用した抗てんかん薬及び治験開始時の抗てんかん薬の薬剤数にも差がみられた。日本人では、80%以上の被験者が治験開始までに抗てんかん薬を 3～4 剤以上使用しており、90%以上の被験者が治験開始時に抗てんかん薬を 2～3 剤併用していた。日本人は中国人に比べて重症なてんかん患者が組み入れられたと考えられた。疾患特性の比較では、日本人被験者集団の疾患の重症度はより海外試験の被験者集団に近いものと考えられた。

治験開始までに使用した抗てんかん薬の薬剤数別の部分集団では、LCM 投与群における部分発作回数の減少率の中央値が 1 剤使用に比べて 2～4 剤以上使用で低くなる傾向があり、また、治験開始時の併用抗てんかん薬の薬剤数別の部分集団でも、LCM 投与群が 1 剤併用に比べて 2～3 剤併用で低かった。部分集団における有効性の結果は、てんかん患者の疾患特性の違いによるものであり、人種差によるものではないと考えられた。

抗てんかん薬の併用の有無別の部分集団では、いずれの投与群も観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率の中央値に部分集団間の差を示すような傾向はみられなかった。したがって、LCM はいずれの抗てんかん薬との併用投与に対しても有効であることが示唆された。

2.5.4.4 長期投与の成績

長期継続投与試験である EP0009 試験では、473 例の被験者が登録された。第 2 回データカットオフ（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点での曝露期間の中央値は 404.0 日（範囲：1～767 日）であった。最大 1 日投与量の中央値は 400.0 mg/日であり、最頻投与量の中央値は 300.0 mg/日であった。

FAS では、EP0008 試験の観察期間に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率の中央値は 55.23%であった。治療期間における 28 日あたりの部分発作回数は、0～6 ヵ月（51.59%）及び 6 ヵ月超～12 ヵ月（59.66%）で臨床的に重要な減少がみられ、その後も治療期間を通じて減少率は維持された。

FAS では、EP0008 試験の観察期間に対する治療期間の 50%レスポンダーレートは 56.3%であった。治療期間が 0～6 ヵ月の 50%レスポンダーレートは 52.2%、6 ヵ月超～12 ヵ月の 50%レスポンダーレートは 62.4%であり、その後も治療期間を通じて 50%レスポンダーレートは維持された。

6 ヵ月投与完了例の EP0008 試験の観察期間に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率の中央値は 54.17%であり、12 ヵ月投与完了例の EP0008 試験の観察期間に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率の中央値は 55.74%であった。

また、6 ヵ月投与完了例の EP0008 試験の観察期間に対する治療期間の 50%レスポンダーレートは 55.0%であり、12 ヵ月投与完了例の EP0008 試験の観察期間に対する治療期間の 50%レスポンダーレートは 59.2%であった。

EP0009 試験の第 2 回データカットオフ（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で LCM を 6 ヵ月以上投与した被験者のうち、6 ヵ月間発作が消失した被験者の割合は、4.8%であった。また、LCM を 12 ヵ月以上投与した被験者では、2.5%が 12 ヵ月間発作が消失した。

これらの結果から、EP0009 試験では治療期間を 6 ヵ月間以上完了した被験者では、部分発作回数に減少がみられ、その後も LCM により部分発作回数の減少が維持されることが示唆された。

EP0009 試験の有効性データより、二次性全般化発作を含む部分発作を有する日本人及び中国人の成人てんかん患者に対する併用療法として、LCM の長期投与（12 ヵ月以上）の有効性が認められた。

2.5.4.5 有効性のまとめ

544 例の成人てんかん患者を解析対象（FAS）とした多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験（EP0008 試験）により、部分発作を有するてんかん患者の併用療法として LCM の有効性が検証された。また、1294 例の成人てんかん患者を解析対象（FAS）とした多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験 3 試験（SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験）でも同様の結果が得られた。なお、これら 4 試験は、規制当局のガイダンス及び専門家の意見に従いデザインされた。

EP0008 試験のすべての LCM 投与群において、プラセボ群に比べ、観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数に、統計学的に有意な減少が認められ、Pool E1 においても同様の減少が認められた。EP0008 試験の被験者がコントロールの困難なてんかんを有している、すなわち、約 3 分の 1 以上（35.3%）の被験者が治験開始時に併用していた抗てんかん薬を除いて 4 剤以上の市販の抗てんかん薬を過去に使用しており、現在も 1～3 剤の抗てんかん薬を併用しているにも関わらず、発作が十分にはコントロールされていないことを考慮すると、EP0008 試験で得られた有効性の成績は頑健なものである。EP0008 試験では、日本人は中国人に比べて重症なてんかん患者が組み入れられたと考えられた。

EP0008 試験の有効性評価項目の解析結果を総合すると、海外試験同様、日本人においても LCM 200 mg/日及び 400 mg/日投与は、1～3 剤までの抗てんかん薬との併用により、部分発作を有する成人てんかん患者への併用療法として有効であることが示された。更に、EP0008 試験の LCM 400 mg 群では、LCM 200 mg 群に比べ部分発作の減少効果が大きいことが示され、EP0009 試験からは長期投与時の有効性が示された。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価に用いた試験

本項では、部分発作を有する成人てんかん患者の主要な安全性データを中心に提示した。これには、アジア人被験者及び外国人被験者の両者における LCM の安全性プロファイルの解析を含めた。

日本人及び中国人被験者を対象として実施した以下の 2 つの日中共同試験を評価資料とする。

- EP0008 試験：部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する成人てんかん患者を対象として、LCM 錠の有効性及び安全性を評価するために実施された第 III 相試験
- EP0009 試験：部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する成人てんかん患者を対象として、LCM 錠の安全性及び有効性を評価するため、現在実施中の第 III 相長期継続投与試験。なお、今回の承認申請に添付したデータは、すべての日本人被験者が少なくとも 24 週間の LCM 投与を完了した時点をカットオフとした第 1 回中間報告書（データカットオフ日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、及びすべての日本人被験者が少なくとも 48 週間の LCM 投与を完了した時点をカットオフとして作成した第 2 回中間報告書（データカットオフ日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）である。

また、以下の海外試験を評価資料とする。

- SP640 試験 : 健康被験者を対象に LCM が心電図に及ぼす影響を評価する第 I 相プラセボ・実薬対照試験

以下の海外試験を参考資料とする。

- SP620 試験 : 健康高齢男性及び女性を対象に、LCM を投与した時の性差及び薬物動態を健康若年男性と比較して検討する第 I 相プラセボ対照、並行群間比較試験
- SP641 試験 : 腎機能障害を有する被験者及び健康被験者を対象に、LCM を投与した時の安全性、忍容性及び薬物動態を検討する第 I 相非盲検試験
- SP642 試験 : 肝機能障害を有する被験者及び健康被験者を対象に、LCM を投与した時の安全性、忍容性及び薬物動態を検討する第 I 相非盲検試験
- SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験：部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する成人てんかん患者を対象に LCM の有効性及び安全性の評価を目的として実施された第 II/III 相試験

また、海外で市販されている LCM の製造販売後安全性データも資料に含めた。

2.5.5.2 有害事象の収集方法

すべての試験において、各来院時に自発報告又は治験責任医師の所見として有害事象を収集した。治験責任医師は、試験参加中に被験者に発現したあらゆる有害事象を報告し、回復するか又は安定するまで有害事象を追跡することとした。治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE、以後、「有害事象」と表記）は、治験薬の初回投与日以降に発現した又は治験薬の初回投与日以降に重症度が悪化した事象と定義した。有害事象は治験薬の最終投与後 30 日まで、また、実施中の EP0009 試験については [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点まで評価した。

本製造承認申請に用いたすべての第 II 相及び第 III 相臨床試験の有害事象データは、本申請資料の臨床的安全性（2.7.4.2）に要約した。すべての治験総括報告書及び臨床的安全性において、有害事象の表記・分類は医学用語集を用いて要約した。

LCM の臨床試験の安全性データ及び全般的な安全性評価に基づき、別途定義した有害事象を「その他の重要な有害事象」とした。医学的評価後、このリストに更に項目を追加した。「その他の重要な有害事象」と定義した有害事象を 2.7.4.2.1.10 項に示した。また、EP0008 試験で「その他の重要な有害事象」を発現した被験者の詳細な叙述を EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）13 項に示し、Pool S1 のすべての被験者の詳細な叙述を、SP667 試験総括報告書（5.3.5.1.2）14 項、SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）14 項及び SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）14 項に示した。

更に、てんかんに関連した有害事象についても別途定義した。これらを「てんかんに関連する有害事象」とし、てんかん患者を対象とした臨床試験におけるこれらの有害事象を臨床的安全性（2.7.4.2.1.11）に要約した。

すべての臨床試験において、治験実施計画書に規定された来院時に臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）、心電図検査、バイタルサイン、身体的所見及び神経学的検査を実施した。治験責任医師の判断により、規定外来院時の検査も実施した。本申請資料に添付した添付文書案は、これらのすべての検査結果を考慮に入れて作成した。

2.5.5.3 被験者集団と安全性併合データ

2.5.5.3.1 安全性併合データ

長期安全性の併合データ（Pool SJ-1）は、EP0008 試験のデータと現在実施中の非盲検長期継続投与試験である EP0009 試験のデータを併合したものである。この併合解析データでは、EP0008 試験及び EP0009 試験で LCM を 1 回以上投与した全被験者を対象とした。Pool SJ-1 の安全性データは臨床的安全性（2.7.4）に示した。

海外試験の安全性併合データ（Pool S1）では、二重盲検プラセボ対照試験である SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験において、治験薬（LCM 及びプラセボ）を 1 回以上投与した全被験者を対象とし、各試験で無作為割り付けされた群別に要約した。併合データの収集及びその取扱いに関する情報を ISS（5.3.5.3.2）4 項に要約した。

2.5.5.3.2 被験者集団

EP0008 試験に組み入れられた被験者は、日本人又は中国人で性別は不問、年齢が 16 歳から 70 歳、体重が 40 kg 以上とした。被験者は、脳波及び脳コンピュータ断層撮影又は磁気共鳴画像の所見が、「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することを適格条件とした。被験者は、2 剤以上の抗てんかん薬（併用又は順次投与）による治療を過去に受けたにも関わらず、部分発作が 2 年以上認められており、更に観察期間開始前 8 週間に平均して 28 日あたり 4 回以上の部分発作が認められ、発作消失期間が 21 日以内であることとした。また、観察期間開始 4 週間以上前から一定の用法・用量で 1～3 剤の抗てんかん薬（VNS の併用は抗てんかん薬の数に含めない）による治療を受けている被験者を対象とした。

Pool S1 を構成する試験の被験者の選択基準は、人種を除き、EP0008 試験と同様であった（2.5.4.1.1）。Pool S1 の被験者は大部分が白人（91.6%）であった。

2.5.5.4　曝露量

安全性評価に用いた健康被験者［223 例：第 I 相試験（SP620 試験、SP640 試験、SP641 試験及び SP642 試験）］及び部分発作を有するてんかん患者［527 例：アジア人を対象とした第 III 相試験（EP0008 試験及び EP0009 試験）、924 例： Pool S1（SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験）］を対象とした臨床試験において、1674 例の成人被験者に LCM が経口投与された。これら全被験者の安全性データは、臨床的安全性（2.7.4）及び個々の治験総括報告書に要約した。

2.5.5.5　有害事象

2.5.5.5.1　有害事象の解析

（1）　EP0008 試験

EP0008 試験で認められた有害事象は、海外臨床試験で認められた有害事象と一致しており、同様の作用機序を持つ抗てんかん薬の有害事象とも一致していた。LCM のようなナトリウムチャネルに作用する抗てんかん薬は、中枢神経系及び胃腸系の有害事象に用量依存的に関連する可能性がある。これらの事象は、一般的に薬剤の初期曝露時に生じるものであり、通常、投与を中止することにより回復する。EP0008 試験の治療期間における有害事象発現例数の概要を表 2.5.5.5-1 に示す。

表 2.5.5.5-1　治療期間における有害事象発現例数の概要［EP0008 試験（SS）］

分類	プラセボ群 N=184	LCM 200 mg 群 N=183	LCM 400 mg 群 N=180	LCM 合計 N=363
	例数 (%)			
有害事象	128 (69.6)	119 (65.0)	143 (79.4)	262 (72.2)
重篤な有害事象	3 (1.6)	2 (1.1)	9 (5.0)	11 (3.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	12 (6.5)	8 (4.4)	28 (15.6)	36 (9.9)
因果関係が否定できない有害事象	47 (25.5)	64 (35.0)	109 (60.6)	173 (47.7)
高度の有害事象	5 (2.7)	1 (0.5)	8 (4.4)	9 (2.5)
死亡例 a)	0	0	0	0

LCM：ラコサミド

a)　無作為割り付け後の死亡例は認められなかったが、観察期間中に 1 例（症例番号：[redacted]）が死亡した（2.5.5.5.2 項参照）

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.2.1.4

EP0008 試験において、LCM 400 mg 群における有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、LCM 200 mg 群及びプラセボ群と比較して高かった。LCM 400 mg 群における高度の有害事象の発現率は、LCM 200 mg 群と比較して高く、プラセボ群と同程度であった。LCM 200 mg 群では、いずれの発現率もプラセボ群と同程度であるか、低かった。無作為割り付け後に被験者の死亡は認められなかったが、観察期間中に 1 例の死亡が認められた（2.5.5.5.2）。

EP0008 試験の治療期間中に高頻度に報告された有害事象の器官別大分類は、「神経系障害」、「感染症および寄生虫症」、及び「胃腸障害」であった。LCM 200 mg 群又は LCM 400 mg 群で 2%以上発現した有害事象のうち、プラセボ群よりも発現率が高かった（差が 2%以上）有害事象は、浮動性めまい（プラセボ群：9.2%、LCM 200 mg 群：16.4%、LCM 400 mg 群：35.6%、以下同順）、傾眠（3.8%、9.8%、10.6%）、頭痛（6.0%、8.2%、10.6%）、嘔吐（1.6%、1.6%、7.8%）、複視（0.5%、2.2%、7.2%）、悪心（2.7%、3.3%、5.6%）、白血球数減少（0.5%、4.4%、5.0%）、下痢（1.6%、3.8%、4.4%）、霧視（0.5%、2.2%、4.4%）及び便秘（0%、2.2%、0.6%）であった。

EP0008 試験では、治療期間中に LCM 200 mg 群又は LCM 400 mg 群で 3%以上の被験者に認められ、かつプラセボ群の 2 倍以上発現した有害事象を LCM に特徴的な有害事象と定義した。この定義に該当した有害事象は 8 事象で、複視、霧視、嘔吐、悪心、下痢、白血球数減少、浮動性めまい及び傾眠であった。

Pool S1 の治療期間における有害事象発現例数の概要を表 2.5.5.5-2 に示す。

表 2.5.5.5-2　治療期間における有害事象発現例数の概要［Pool S1］

分類	プラセボ群 N=364	LCM 200 mg 群 N=270	LCM 400 mg 群 N=471	LCM 600 mg 群 N=203	LCM 合計 N=944
	例数 (%)				
有害事象	235 (64.6)	188 (69.6)	387 (82.2)	190 (93.6)	765 (81.0)
重篤な有害事象	14 (3.8)	21 (7.8)	34 (7.2)	6 (3.0)	61 (6.5)
治験薬の投与中止に至った有害事象	18 (4.9)	22 (8.1)	81 (17.2)	58 (28.6)	161 (17.1)
因果関係が否定できない有害事象	141 (38.7)	119 (44.1)	295 (62.6)	162 (79.8)	576 (61.0)
高度の有害事象	17 (4.7)	19 (7.0)	43 (9.1)	36 (17.7)	98 (10.4)
死亡例	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)

LCM：ラコサミド

ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Table EP.6.1.1、Table EP.6.25.1、Table EP.6.29.1、Table EP.6.24.1、Table EP.6.23.1、Table EP.6.58.1

Pool S1 では、LCM 400 mg 群における有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象及び高度の有害事象の発現率は、LCM 200 mg 群及びプラセボ群と比較して高かった。LCM 400 mg 群における重篤な有害事象の発現率は、LCM 200 mg 群と同程度であり、プラセボ群と比較すると高かった。LCM 200 mg 群で死亡が 1 例（0.1%）報告された（2.5.5.5.2）。

高頻度に報告された有害事象の器官別大分類は、「神経系障害」及び「胃腸障害」であった。LCM 200 mg 群又は LCM 400 mg 群で 2%以上発現した有害事象のうち、プラセボ群よりも発現率が高かった（差が 2%以上）有害事象は、浮動性めまい（プラセボ群：8.0%、LCM 200 mg 群：15.9%、LCM 400 mg 群：29.1%、以下同順）、頭痛（8.8%、10.4%、13.4%）、悪心（4.4%、7.4%、11.0%）、嘔吐（2.5%、5.9%、8.5%）、複視（1.9%、6.3%、10.4%）、霧視（2.5%、1.9%、8.5%）、傾眠（4.7%、4.8%、7.6%）、運動失調（1.4%、3.3%、6.4%）、平衡障害（0%、1.1%、5.3%）、回転性めまい（0.8%、4.8%、3.0%）、そう痒症（0.5%、3.0%、1.9%）、うつ病（0.3%、2.6%、2.1%）及び鼓腸（0%、2.6%、1.7%）であった。

Pool S1 では、治療期間中に LCM 200 mg 群又は LCM 400 mg 群で 3%以上の被験者に認められ、かつプラセボ群の 2 倍以上発現した有害事象を LCM に特徴的な有害事象と定義した。この定義に該当した有害事象は、回転性めまい、複視、霧視、悪心、嘔吐、裂傷、浮動性めまい、運動失調、平衡障害及びそう痒症であった。

（2） EP0008 試験と Pool S1 の安全性データの比較

EP0008 試験及び Pool S1 で認められた有害事象のうち、EP0008 試験のいずれかの LCM 投与群で 2%以上に発現した有害事象を表 2.5.5.5-3 に示す。

表 2.5.5.5-3　治療期間に EP0008 試験のいずれかの LCM 投与群で 2%以上発現した有害事象［EP0008 試験（SS）及び Pool S1］

MedDRA 基本語	EP0008			Pool S1			
	プラセボ群 N=184	LCM 200 mg 群 N=183	LCM 400 mg 群 N=180	プラセボ群 N=364	LCM 200 mg 群 N=270	LCM 400 mg 群 N=471	LCM 600 mg 群 N=203
	例数 (%)						
浮動性めまい	17 (9.2)	30 (16.4)	64 (35.6)	29 (8.0)	43 (15.9)	137 (29.1)	107 (52.7)
鼻咽頭炎	23 (12.5)	25 (13.7)	27 (15.0)	21 (5.8)	18 (6.7)	34 (7.2)	9 (4.4)
傾眠	7 (3.8)	18 (9.8)	19 (10.6)	17 (4.7)	13 (4.8)	36 (7.6)	14 (6.9)
頭痛	11 (6.0)	15 (8.2)	19 (10.6)	32 (8.8)	28 (10.4)	63 (13.4)	23 (11.3)
上気道感染	22 (12.0)	9 (4.9)	16 (8.9)	12 (3.3)	9 (3.3)	10 (2.1)	7 (3.4)
嘔吐	3 (1.6)	3 (1.6)	14 (7.8)	9 (2.5)	16 (5.9)	40 (8.5)	32 (15.8)
複視	1 (0.5)	4 (2.2)	13 (7.2)	7 (1.9)	17 (6.3)	49 (10.4)	33 (16.3)
悪心	5 (2.7)	6 (3.3)	10 (5.6)	16 (4.4)	20 (7.4)	52 (11.0)	35 (17.2)
白血球数減少	1 (0.5)	8 (4.4)	9 (5.0)	1 (0.3)	0	2 (0.4)	3 (1.5)
下痢	3 (1.6)	7 (3.8)	8 (4.4)	11 (3.0)	7 (2.6)	23 (4.9)	8 (3.9)
霧視	1 (0.5)	4 (2.2)	8 (4.4)	9 (2.5)	5 (1.9)	40 (8.5)	33 (16.3)
上腹部痛	4 (2.2)	4 (2.2)	6 (3.3)	7 (1.9)	8 (3.0)	8 (1.7)	2 (1.0)
インフルエンザ	2 (1.1)	3 (1.6)	5 (2.8)	7 (1.9)	6 (2.2)	11 (2.3)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (2.7)	5 (2.7)	4 (2.2)	1 (0.3)	6 (2.2)	1 (0.2)	1 (0.5)
発熱	4 (2.2)	5 (2.7)	3 (1.7)	3 (0.8)	4 (1.5)	6 (1.3)	2 (1.0)
咳嗽	5 (2.7)	3 (1.6)	4 (2.2)	9 (2.5)	7 (2.6)	13 (2.8)	8 (3.9)
腹痛	1 (0.5)	3 (1.6)	4 (2.2)	6 (1.6)	4 (1.5)	5 (1.1)	2 (1.0)
口腔咽頭痛	5 (2.7)	2 (1.1)	4 (2.2)	7 (1.9)	2 (0.7)	8 (1.7)	6 (3.0)
便秘	0	4 (2.2)	1 (0.6)	3 (0.8)	3 (1.1)	7 (1.5)	8 (3.9)
肝機能異常	2 (1.1)	3 (1.6)	4 (2.2)	0	0	0	0
好中球数減少	1 (0.5)	4 (2.2)	3 (1.7)	3 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.4)	2 (1.0)

LCM：ラコサミド

注：治療期間には増量期間及び維持期間が含まれる。

注：表に示した有害事象は、EP0008 試験の治療期間にいずれかの LCM 投与群で被験者の 2%以上に発現が認められた有害事象である。

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.3.1.3 及び ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Table EP 6.1.1

治療期間中にEP0008試験のいずれかのLCM投与群で2%以上に発現した有害事象の発現傾向は、概ねEP0008試験とPool S1間で同様であった。EP0008試験の各LCM投与群の被験者では、Pool S1の各LCM投与群の被験者と比較して、鼻咽頭炎、傾眠及び上気道感染の発現率がわずかに高かった。Pool S1の各LCM投与群の被験者では、EP0008試験の各LCM投与群の被験者と比較して、複視及び悪心の発現率がわずかに高かったが、これらの差に臨床的意味はないと考えた。

また、表2.5.5.5-3に示した比較的よくみられる有害事象のうち、鼻咽頭炎、頭痛、上気道感染、上腹部痛、インフルエンザ、発熱、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、咳嗽、口腔咽頭痛、腹痛、便秘、肝機能異常及び好中球数減少は、LCMに特徴的な有害事象ではなかった。

EP0008試験とPool S1との最も顕著な差異は、EP0008試験の被験者がPool S1の被験者に比べ、白血球数減少の発現率が高かった点である。EP0008試験で白血球数減少が発現した被験者は、プラセボ群0.5%、LCM 200 mg群4.4%、LCM 400 mg群5.0%であり、Pool S1では、プラセボ群0.3%、LCM 200 mg群0%、LCM 400 mg群0.4%であった。EP0008試験において白血球数減少が発現した被験者では、観察期間と比較した場合には試験期間中の白血球数に顕著な変動は認められなかった。また、EP0008試験及びPool S1において、増量期間の有害事象の発現率は維持期間より高かった。

（3） EP0009試験

EP0009試験の治療期間における有害事象発現例数の概要を表2.5.5.5-4に示す。

表2.5.5.5-4　治療期間における有害事象発現例数の概要［EP0009試験（SS）］

分類	EP0008試験の投与群			合計
	プラセボ群 N=164	LCM 200 mg群 N=163	LCM 400 mg群 N=146	N=473
	例数 (%)			
有害事象	129 (78.7)	120 (73.6)	108 (74.0)	357 (75.5)
重篤な有害事象	11 (6.7)	17 (10.4)	7 (4.8)	35 (7.4)
治験薬の投与中止に至った有害事象	8 (4.9)	14 (8.6)	9 (6.2)	31 (6.6)
因果関係が否定できない有害事象	70 (42.7)	73 (44.8)	60 (41.1)	203 (42.9)
高度の有害事象	6 (3.7)	9 (5.5)	2 (1.4)	17 (3.6)
死亡例	2 (1.2)	2 (1.2)	1 (0.7)	5 (1.1)

LCM：ラコサミド

EP0009試験第2回中間報告書（5.3.5.2.2）　Table 7.1.1.1

EP0009試験において、データカットオフ（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点までに1件以上の有害事象を発現した被験者は357例（75.5%）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は203例（42.9%）、治験薬の投与中止に至った有害事象は31例（6.6%）、重篤な有害事象は35例（7.4%）及び高度の有害事象は17例（3.6%）の被験者でそれぞれ認められた。データカットオフ時点までに5例の被験者（いずれも中国人）が死亡した（2.5.5.5.2）。EP0008試験の投与群間で、いずれの発現率にも顕著な差異は認められなかった。

高頻度に報告された有害事象の器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」（39.3%）、「神経系障害」（37.8%）及び「胃腸障害」（26.8%）であった。治療期間中に全被験者の3%以上で報告

された有害事象が 15 事象あり、このうち、鼻咽頭炎（21.8%）、浮動性めまい（21.1%）、上気道感染（12.1%）、頭痛（9.7%）及び傾眠（7.0%）の発現率が高かった。

2.5.5.5.2 死亡

EP0008 試験では、無作為割り付け後の試験期間中の死亡はなかったが、治験薬投与前の観察期間に 1 例の死亡が認められた。本被験者の死因は、ウイルス性肝炎及びアナフィラキシーショックであった。

EP0009 試験では、[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点までに 5 例の被験者の死亡が報告された（てんかん重積状態が 3 例、脳梗塞及び熱射病が各 1 例）。2 例の死亡に至った有害事象（てんかん重積状態の 1 例及び脳梗塞）は、治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された。ただし、てんかん重積状態は治験薬との関連ありと記載されているが、EP0009 試験第 1 回中間報告書（5.3.5.2.1）12 項の被験者の叙述によると、治験責任医師は本事象について治験薬との関連性は判断できないと報告している。残る 3 例の死亡に至った有害事象（てんかん重積状態の 2 例及び熱射病）は、治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された。これらの事象について、臨床的安全性（2.7.4.2.1.8）及び EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）8.3 項で考察し、被験者の叙述は EP0009 試験第 1 回中間報告書（5.3.5.2.1）12 項、及び EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）12 項に記載した。

Pool S1 では、1 例の被験者の死亡が報告された。死亡に至った有害事象（自殺既遂）は、治験責任医師により治験薬との因果関係なしと判定された。本事象は、ISS（5.3.5.3.2）6.9 項で考察し、被験者の詳細な叙述は SP667 試験総括報告書（5.3.5.1.2）14 項に示した。

これら 6 例の死亡例について臨床的安全性（2.7.4.2.1.8）表 2.7.4.2-18 に示した。

2.5.5.5.3 その他の重篤な有害事象

EP0008 試験の治療期間中に、LCM 投与群の 11 例（3%：LCM 200 mg 群 2 例、LCM 400 mg 群 9 例）に 14 件の重篤な有害事象が発現し、プラセボ群では 3 例に 3 件の重篤な有害事象が発現した。その他に、プラセボ群の 1 例が移行期間中に重篤な有害事象を発現した。重篤な有害事象の発現率は、LCM 400 mg 群（5.0%）が LCM 200 mg 群（1.1%）及びプラセボ群（1.6%）よりもわずかに高かった。

Pool S1 において、重篤な有害事象の発現率は、LCM 200 mg 群（7.8%）及び LCM 400 mg 群（7.2%）で同等であり、プラセボ群（3.8%）よりも高かった。発現率が最も高かった重篤な有害事象の器官別大分類は「神経系障害」（プラセボ群：1.6%、LCM 200 mg 群：2.2%、LCM 400 mg 群：2.5%）であった。最も多く発現した重篤な有害事象は痙攣（LCM 200 mg 群、LCM 400 mg 群共に 1.1%）であり、次いでてんかんが LCM 200 mg 群（0.7%）及びプラセボ群（0.3%）で発現した。

EP0009 試験の治療期間中に 35 例に重篤な有害事象が発現し（7.4%）、最も多く報告された重篤な有害事象の器官別大分類は「神経系障害」（3.4%）であった。2 例以上に発現した重篤な有害事象は、てんかん重積状態［7 例（1.5%）］、てんかん［3 例（0.6%）］及び脳出血［2 例（0.4%）］であった。

2.5.5.5.4 治験薬の投与中止に至った有害事象

EP0008 試験及び Pool S1 において、LCM 投与量の増加に伴い発現した有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者の割合が高くなった。

EP0008 試験において、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、LCM 400 mg 群（15.6%）の方が LCM 200 mg 群（4.4%）及びプラセボ群（6.5%）に比べて高かった。発現頻度が最も高かった中止に至った有害事象の器官別大分類は「神経系障害」（プラセボ群：1.6%、LCM 200 mg 群：2.7%、LCM 400 mg 群：10.0%、以下同順）であり、次いで「眼障害」（0.5%、0%、4.4% ）及び「胃腸障害」（1.6%、0.5%、2.8% ）であった。中止に至った有害事象のうち、LCM 400 mg 群の発現率が LCM 200 mg 群よりも 1%以上高かった事象は、浮動性めまい（LCM 200 mg 群：2.2%、LCM 400 mg 群：8.9%、以下同順）、複視（0%、2.8%）、悪心（0%、1.7%）、傾眠（0.5%、1.7%）並びに霧視、嘔吐及び AST 上昇（それぞれ 0%、1.1%）であった。浮動性めまいによる中止には用量依存性が認められた。

Pool S1 において、発現頻度が高かった治験薬の投与中止に至った有害事象の器官別大分類は「神経系障害」及び「胃腸障害」であった。いずれの器官別大分類でも、中止に至った有害事象の発現率は用量依存的に増加していた。「神経系障害」の発現率は、プラセボ群 2.2%に対し、LCM 200 mg 群 2.2%及び LCM 400 mg 群 9.1%であった。「胃腸障害」の発現率は、プラセボ群 0.8%に対し、LCM 200 mg 群 1.1%及び LCM 400 mg 群 3.2%であった。LCM 投与群で中止に至った有害事象で最も頻度が多かった事象は浮動性めまいであった（LCM 200 mg 群 0.4%及び LCM 400 mg 群 4.2%）。中止に至った有害事象の発現率が最も高かった投与群は、LCM 400 mg 群であった。浮動性めまいと悪心による中止には、用量依存性が認められた。

EP0009 試験では、治験薬の投与中止に至った有害事象は LCM 投与群の 6.6%に発現し、最も発現頻度が高かった中止に至った有害事象の器官別大分類は「神経系障害」（3.6%）であった。2 例以上に発現した中止に至った有害事象は浮動性めまい［7 例（1.5%）］、てんかん重積状態［3 例（0.6%）］、記憶障害、上腹部痛、悪心及び嘔吐［各 2 例（0.4%）］であった［EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.7.1.1］。

2.5.5.5.5 その他の重要な有害事象

2.5.5.2 項に記載した様に、その他の重要な有害事象は LCM の臨床試験より得られた安全性情報及び抗てんかん薬に関連した安全性を考慮して定義した。その他の重要な有害事象には、肝毒性に関連する有害事象、自殺に関連する有害事象、心臓及び心電図に関連する有害事象、失神及び意識消失の有害事象が含まれる。これらの有害事象に関する詳細なデータは臨床的安全性［2.7.4.2.1.10（2）］及び各試験総括報告書に示した。また、これらの有害事象を発現した被験者の叙述を各試験総括報告書に示した。

全体では、EP0008 試験、Pool S1 及び EP0009 試験におけるその他の重要な有害事象の発現率は低く、各投与群間で同様であった。

EP0008 試験、Pool S1 及び EP0009 試験において、肝毒性に関連する有害事象は報告されなかった。

EP0008 試験、Pool S1 及び EP0009 試験における自殺関連有害事象の発現率は低かった。EP0008 試験では、LCM 投与群の自殺関連有害事象の発現率はプラセボ群と同様で、LCM 投与群では治療期間中に 5 例［LCM 200 mg 群 3 例（1.6%）、LCM 400 mg 群 2 例（1.1%）］に 7 件の自殺関連有害事象が発現し（自殺念慮が 6 件、自殺企図が 1 件）、プラセボ群では 3 例（1.6%）に 3 件の自殺

関連有害事象（自殺念慮）が発現した。Pool S1 では、治療期間中にプラセボ群では報告されず、LCM 400 mg 群では、2 例（0.4%）報告された（希死念慮を有するうつ病及び自殺企図）。EP0009 試験では、治療期間中に 3 例（中国人被験者 1 例及び日本人被験者 2 例）に 4 件の自殺念慮の有害事象が報告された。

EP0008 試験、Pool S1 及び EP0009 試験における心臓及び心電図に関連する有害事象の発現率は、いずれも低かった。EP0008 試験では、心臓及び心電図に関連する有害事象として、LCM 200 mg 群の 1 例（0.5%）に徐脈が、LCM 400 mg 群の 2 例（1.1%）に洞性徐脈及び徐脈が報告された。いずれも非重篤であり、試験を継続した。LCM 200 mg 群の 1 例は治験薬投与との因果関係は否定できないと判断された。なお、いずれの被験者も、試験期間を通して PR 間隔が 200 msec 超となることはなかった。EP0008 試験では第二度以上の房室ブロックは認められなかったが、第一度房室ブロックの有害事象が 4 例の被験者に発現した。第一度房室ブロックは「その他の重要な有害事象」には含めなかったが、これら 4 例の被験者の詳細を 2.7.4.2.1.10（2）3）項に記載した。Pool S1 では、心臓及び心電図に関連する有害事象として、プラセボ群の 1 例（0.3%）で徐脈が報告され、LCM 200 mg 群の 1 例（0.4%）及び LCM 400 mg 群の 2 例（0.4%）で洞性徐脈が報告された。プラセボ群の徐脈は重篤な有害事象と判断されたが、試験中止には至ることなく、試験を継続した。LCM 投与群の洞性徐脈は LCM 400 mg 群の 1 例が重篤な有害事象と判断され、試験を中止した。LCM 200 mg 群の 1 例及び 400 mg 群の別の 1 例は非重篤な有害事象と判断され、いずれも試験中止に至ることなく、試験を継続した。EP0009 試験では、心臓及び心電図に関連した有害事象は報告されなかった。

EP0008 試験、Pool S1 及び EP0009 試験における失神及び意識消失の有害事象の発現率は、いずれも低く、LCM 投与群やプラセボ群間で同様であった。EP0008 試験では、治療期間中に、失神はプラセボ群に 1 例（0.5%）及び LCM 400 mg 群に 1 例（0.6%）発現した。その他に、LCM 400 mg 群の 1 例（0.7%）が、移行期間中に失神を発現した。LCM 投与群の 2 例の被験者の詳細を 2.7.4.2.1.10（2）4）項に記載した。Pool S1 では、治療期間中に、失神はプラセボ群に 1 例（0.3%）、LCM 200 mg 群に 1 例（0.4%）認められた。EP0009 試験では、失神の有害事象は報告されなかった。

EP0008 試験及び EP0009 試験では、意識消失の有害事象は報告されなかった。Pool S1 では、プラセボ群に意識消失の有害事象は発現しなかったが、LCM 400 mg 群では 1 例（0.2%）に意識消失の有害事象が発現した。

2.5.5.5.6 てんかんに関連するその他の有害事象

2.5.5.2 項に記載した様に、てんかんに関連した有害事象について検討した。これらの有害事象は、てんかん及び抗てんかん薬に関連した安全性を考慮しており、痙攣発作に関連する有害事象、記憶障害及び健忘、精神病性障害並びに体重変化が含まれる。これらのデータの詳細を臨床的安全性［2.7.4.2.1.11（1）］及び個々の治験総括報告書に示した。

EP0008 試験及び Pool S1 において、痙攣発作に関連する有害事象の発現頻度の上昇は認められなかった。同様に、記憶障害及び健忘、精神病性障害並びに体重変化についても、LCM の使用に関連した重要なリスクとは認められなかった。

てんかんに関連する有害事象（痙攣発作、記憶障害、精神病及び体重変化）を解析したところ、大半の有害事象で発現率は低く、概ねプラセボと同程度であることが示された。

2.5.5.6 臨床検査

本申請資料中に記載したすべての臨床試験において、治験実施計画書に規定された時点で臨床検査を実施した。得られたデータを臨床的安全性（2.7.4.3）及び個々の治験総括報告書及び中間報告書に要約した。臨床検査結果の総合的な評価により、第 I 相試験に参加した被験者又は部分発作を有する被験者に対する臨床上の懸念はないことが示された。

2.5.5.7 12 誘導心電図

本申請資料中のすべての臨床試験において治験実施計画書に規定された時点で、12 誘導心電図検査を実施した。心電図から得られたデータを臨床的安全性（2.7.4.4.2）及び個々の治験総括報告書に要約した。

心電図データの全般的評価により、LCM は QTc 間隔を延長しないことが示された。更にいくつかの分析法を用いた評価により、LCM（200 mg/日～600 mg/日）は心拍数又は QRS 間隔に対して臨床的に重要な又は用量依存的な影響を及ぼさないことが示された。

LCM の投与と関連する心電図所見は、EP0008 試験及び Pool S1 の LCM 投与群で観察された、軽度で用量に依存した平均 PR 間隔の延長のみであった。EP0008 試験では、プラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群がそれぞれ−2.2 msec、0.6 msec 及び 4.0 msec であった。Pool S1 では、維持期間の終了時に PR 間隔のベースラインからの平均変化量は、プラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群でそれぞれ−0.3 msec、1.4 msec 及び 4.4 msec であった。

部分発作を有する被験者を対象としたプラセボ対照試験（EP0008 試験及び Pool S1）の部分集団解析の結果、PR 間隔延長作用を有する抗てんかん薬であるカルバマゼピン又はラモトリギンを併用した被験者で PR 間隔延長は認められなかった。

PR 間隔延長により、第一度房室ブロックのリスクが増大する可能性がある。しかし、第一度房室ブロックは心電図異常所見として頻繁に観察されたわけではなく、EP0008 試験では、第一度房室ブロックは LCM 200 mg 群（2.4%）及び LCM 400 mg 群（5.2%）で同様の頻度で観察された。Pool S1 においても、プラセボ群（2.4%、プラセボ群の移行期間の所見は除外した）、LCM 200 mg 群（2.5%）及び LCM 400 mg 群（2.3%）で同様の頻度で観察された。EP0008 試験及び Pool S1 のいずれでも、第二度以上の房室ブロックは認められなかった。

最大 LCM 400 mg/日を投与しても QRS 間隔に対する影響は認められなかった。Pool S1 では、完全右脚ブロックが LCM 400 mg 群に 1 例（0.6%）認められ、EP0008 試験では左脚ブロックが LCM 400 mg 群に 1 例（0.6%）認められた。

上記臨床試験の結果から、PR 間隔の延長は、健康被験者及び部分発作を有する被験者の心電図データの詳細な解析によって確認された唯一のリスクであると考えられた。

心電図の中央読影による評価では、部分発作を有する被験者集団及び健康被験者集団において、第一度房室ブロックの報告はプラセボ群よりも LCM 群の方が少なかったが、LCM に関連する第一度房室ブロックのリスクの増大を考慮しなければならないと考えられた。第一度房室ブロックは、心電図検査による所見であり、通常、症状とは関連しない。

以上より、LCM に関連する PR 間隔の用量依存的でわずかな延長は、軽度な房室ブロックの出現に限られ、心伝導障害や重度の心疾患の既往をもつ患者以外には、ほとんどあるいは全く影響を及ぼさないと考えられた。

2.5.5.8 バイタルサイン

バイタルサイン測定は、本申請資料に記載されたすべての臨床試験において、治験実施計画書に規定された時点で実施した。これらのデータは臨床的安全性（2.7.4.4.1）及び個々の治験総括報告書に要約した。バイタルサイン測定結果の総合評価により、第 I 相試験に参加した被験者及び部分発作を有する被験者に対する臨床上の問題はないことが示された。

2.5.5.9 患者集団ごとの有害事象

2.5.5.9.1 内因性要因

検討した主な内因性要因は、年齢、性別、BMI、体重、合併症及び人種である。これらのデータを臨床的安全性（2.7.4.5.1）に要約した。有害事象は、BMI 別及び合併症（肝障害及び腎障害）別に解析した。心電図及びバイタルサインを除き、解析はプラセボ対照試験（EP0008 試験及び Pool S1）でのみ実施した。

2.5.5.9.1.1 年齢

部分発作を有する被験者を対象にした第 II/III 相試験では、70 歳超の被験者は組み入れられなかった。第 II/III 相試験に用いた選択／除外基準は、部分発作を有する成人被験者を対象とした併用療法試験で一般的に用いられている基準である。

LCM の薬物動態を、高齢被験者 23 例（65～79 歳の女性 12 例、65～87 歳の男性 11 例）と若年男性被験者 12 例（22～45 歳）を比較する SP620 試験において評価した。単回及び反復投与（LCM 100 mg 1 日 2 回投与を 4 日間）後の AUC 及び C_{max} は、いずれも高齢男性被験者の方が若年男性被験者よりも約 30%高値であったが、観察された差は治療用量範囲において、臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

異なる試験のデータを用いて、高齢被験者（SP620 試験）及び若年女性被験者（SP640 試験：49 例、18～45 歳の避妊薬を服用していない被験者）の薬物動態パラメータを比較した。反復投与後の高齢被験者及び若年女性被験者の薬物動態パラメータ（AUC、C_{max} 及び $t_{1/2}$）に、大きな差はみられなかった。

高齢被験者及び若年女性被験者間の体重で基準化した薬物動態パラメータの差は約 15～20%であり、SP620 試験の高齢被験者及び若年男性被験者間の差（$AUC_{\tau,ss,norm}$ 及び $C_{max,ss,norm}$ いずれも約 20～25%；2.7.2.3.6.1）と同程度であることが示された。AUC 及び C_{max} は男女とも若年被験者と比較して高齢被験者の方が高いが、これは高齢被験者では生理的に腎機能が低下していること及び体内総水分量が減少していることに関連している可能性があると考えられた。

上記の薬物動態結果に基づき、年齢に基づいた用量調節は不要であると考えられる。

EP0008 試験及び Pool S1 では、65 歳以上の登録被験者数は少数であった（EP0008 試験：3 例、Pool S1：16 例）。

Pool S1 では、最も多く報告された LCM に特徴的な有害事象（浮動性めまい、悪心及び複視）については、65 歳未満と 65 歳以上の被験者に発現率の差はほとんどみられなかった。

2.5.5.9.1.2 性別

EP0008 試験の日本人集団及び中国人集団の男女別の有害事象を Additional Analyses（5.3.5.4.1）Table 7.7.2 及び Table 7.7.3 に示した。

EP0008 試験では、プラセボ群及び LCM 投与群いずれでも、女性の方が男性より有害事象（特に、浮動性めまい、悪心、嘔吐、白血球数減少、霧視、下痢及び傾眠）の発現率が高かった。

Pool S1 では、プラセボ群及び LCM 投与群いずれでも、女性の方が男性より LCM に特徴的な有害事象（特に、浮動性めまい、悪心、嘔吐、運動失調、眼振及び霧視）の発現率が高かった。また、LCM 400 mg 群では、女性の方が LCM に特徴的な有害事象のため治験の中止に至った症例が多かった。

2.5.5.9.1.3 BMI

プラセボ群及び LCM 投与群の部分発作を有する被験者では、BMI カテゴリー間で LCM に特徴的な有害事象の全発現率は同程度であった。

2.5.5.9.1.4 体重

EP0008 試験及び Pool S1 において、有害事象の全発現率は、体重カテゴリーに関わらず LCM 投与量の増加に伴い上昇した。EP0008 試験では、LCM 投与群における LCM に特徴的な有害事象の発現率は、40～51.5 kg のカテゴリーで浮動性めまい及び傾眠の発現率が高値であったことを除き、体重カテゴリー間で同程度であった。Pool S1 では、LCM 投与群において、LCM に特徴的な有害事象の発現率は、体重カテゴリー間で差がなかった。

2.5.5.9.1.5 合併症

中等度の肝障害を有する被験者を対象に LCM の影響を検討した試験では、肝臓が LCM の代謝に関与し、中等度の肝障害を有する被験者では血漿中 LCM 濃度が高かったことが示された。安全性に関しては、肝障害を有する被験者の方が健康被験者より有害事象の発現件数は少なかった。

腎障害を有する被験者を対象に LCM の影響を検討した試験の結果では、高度の腎機能障害を有する被験者での LCM の AUC は、腎機能が正常な被験者に比べ約 60%高くなる結果が得られた。さまざまな有害事象が認められたが、最も発現率の高かった有害事象は、器官別大分類では消化管障害及び中枢・末梢神経系障害の有害事象であった。

2.5.5.9.1.6 人種

EP0008 試験において、中国人及び日本人被験者の有害事象プロファイルは類似していた。EP0008 試験の全集団の有害事象プロファイルは、Pool S1 と類似していた（2.7.4.2.1.12）。EP0008 試験の全集団、日本人集団及び中国人集団の詳細な有害事象プロファイルを 2.7.6 項に示した。

2.5.5.9.2 外因性要因

検討した主な外因性要因は、併用抗てんかん薬の使用である。これらのデータを臨床的安全性（2.7.4.5.2.1）に要約した。

部分発作を有する被験者を対象とした EP0008 試験及び Pool S1 では、併用抗てんかん薬が異なっていても、治療期間中の有害事象の全発現率に差はなかった。

2.5.5.10 過量投与

LCM の過量投与に対する特異的な解毒薬はない。そのため、LCM を急速に除去する必要がある場合には胃洗浄又は活性炭による未吸収薬剤の除去を試みるべきであり、実施時には気道が確保されていることに注意すべきである。また、患者のバイタルサインの確認及び臨床状態の観察を含む一般的な対症療法を行う。

最大 1200 mg/日までの LCM 過量投与が報告されており、多くの場合、中枢神経系や消化器系の副作用を惹き起こしたが、用量調節又は投与中止により回復した。1 例の被験者が 12 g の LCM を意図的に服用し、群発発作後に昏睡（グラスゴー昏睡尺度 3）に陥り入院に至った。本被験者は支持療法を受け、後遺症なく回復した。偶発的又は意図的な過量投与により、永続的又は生命を脅かす有害事象は認められなかった。

本剤の添付文書の使用上の注意欄には以下の情報を記載する。

過量投与

（1）症状

過量投与（最大 12000mg）により認められた主な症状は、浮動性めまい、悪心、発作（全般性強直間代発作、てんかん重積状態）、心伝導障害及び昏睡であった。また、ラコサミド 7000mg を一度に服用した例で死亡が報告されている。

（2）処置

胃洗浄等の対症療法を行うこと。また、本剤は血液透析により除去可能であり、発現している症状の程度に応じて血液透析の実施を考慮すること。（「薬物動態」の項参照）

2.5.5.11 依存性及び乱用の可能性

化学的データ並びに非臨床及び臨床データにより、LCM には依存性及び乱用の可能性はないことが示されている。乱用の可能性についての包括的な評価は、2.7.4.5.6 項に記載した。

2.5.5.12 各国での使用経験

LCM は、成人及び若年（16～18 歳）のてんかん患者の部分発作に対する併用療法として、2008 年 8 月 29 日［国際誕生日（IBD）］、EMA により初めて承認された（錠剤、シロップ剤及び点滴静注液）。9 報の定期的安全性最新報告（PSUR）が作成された（5.3.6.1）。製造販売後調査期間中に行われた企業中核データシート（CCDS）中の安全性に関する重要な変更を 2.7.4.6.2 項に要約した。

販売承認の条件であったため、欧州での LCM の製造販売開始 6 ヵ月以内に、医薬品安全性監視計画の一環として、承認後の前向き非介入安全性試験を開始した（SP942 試験）。SP942 試験では、現在の治療法では発作コントロールが不十分な部分発作を有する患者 1005 例（LCM 投与群：511 例、他の抗てんかん薬投与群：494 例）を対象として、併用療法としての LCM 長期投与時の安全性及び忍容性を評価した。本試験の主要な目的は、発作コントロールが不十分な部分発作を有するてんかん患者における、LCM 併用時及び非併用時の心血管系及び精神障害の有害事象の発現率を比較することであった。

IBD（2008 年 8 月 29 日）から PSUR Nr.9 のデータロックポイント（2014 年 8 月 31 日）までの製造販売後使用成績より得られた全世界の LCM 投与患者数は 538,841 患者・年と推定された。

2008 年 8 月 29 日から 2014 年 8 月 31 日までの期間を対象とした定期的な PSUR の枠組みの中で、全世界の製造販売後報告から得られた LCM のすべての安全性データを評価した。これらのデータに基づき、LCM の安全性プロファイルを更に特徴付けるべく、LCM の CCDS を適宜更新してきた。LCM のリスク・ベネフィットバランスは、部分発作を有するてんかん患者における各既承認適応症において良好であると判断された。

EMA による初回承認の 5 年後に行った販売承認更新の申請において、EMA の CHMP は、臨床試験、製造販売後調査、自発報告及び科学文献により集積された利用可能な有効性及び安全性データを調査した結果、LCM を承認適応症に使用した際の既知の LCM のベネフィット及び安全性上の懸念に変更はないと結論付けた。したがって、CHMP は、部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する成人及び若年（16～18 歳）てんかん患者の併用療法として、LCM のリスク・ベネフィットバランスは良好であり、2013 年に使用制限を解除する承認に変更することを推奨する決定を下した [23)]。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 LCM のベネフィット

2.5.6.1.1 コントロール不良の部分発作を有する患者に対しLCMの併用療法は有効である

EP0008 試験（日中共同第 III 相試験）の結果から、海外試験（SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験）と同様に、LCM の 200 mg/日及び 400 mg/日投与は、1～3 剤の抗てんかん剤の併用によっても発作コントロールが得られていない二次性全般化発作を含む部分発作を有するてんかん患者への併用療法として有効であることが示された。

EP0008 試験では、1～3 剤の抗てんかん薬と併用して、LCM 200 mg/日、400 mg/日又はプラセボを経口投与した。主要評価項目である、観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量の中央値は、プラセボ群−1.22、LCM 200 mg 群−3.33 及び LCM 400 mg 群−4.50 であり、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群のいずれも、プラセボ群に対する優越性が検証された。観察期間に対する維持期間の 28 日あたりのプラセボ群に対する部分発作回数の減少率の中央値は、LCM 200 mg 群 29.4%及び LCM 400 mg 群 39.6%であった。副次的評価項目である観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレートは、プラセボ群 19.7%（36/183 例）、LCM 200 mg 群 38.5%（70/182 例）及び LCM 400 mg 群 49.2%（88/179 例）であった。安全性プロファイルは、発作コントロールが得られていない部分発作を有するてんかん患者を対象とした海外試験（SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験）で認められた安全性プロファイルと概ね一致していた。

この海外 3 試験は、合計 1308 例の被験者を対象に実施され、LCM 200 mg/日～600 mg/日を 1～3 剤の抗てんかん薬と併用した時の、部分発作に対する有効性が示された。LCM 400 mg 群では、海外 3 試験すべてで、観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの発作回数の変化量について、プラセボ群に対する優越性が示された。LCM 200 mg/日の用量が検討された 2 試験（SP667 試験及び SP755 試験）のうち 1 試験（SP755 試験）で、観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの発作回数の変化量について、プラセボ群に対する優越性が示された。また、2 試験（SP667 試験及び SP755 試験）の PPS 解析において、いずれも LCM 200 mg/日群のプラセボ群に対する有意な発作回数の減少が認められ、その頑健性が示された。

EP0009 試験では、EP0008 試験の治療期間及び移行期間を完了した、部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する日本人及び中国人の成人てんかん患者を対象として、LCM 併用療法の長期投与の安全性、忍容性及び有効性を検討した。すべての日本人被験者が少なくとも 48 週間の LCM 投与を完了した [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点のカットオフデータでは、EP0008 試験の観察期間に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率の中央値は 55.23%であり、50%レスポンダーレートは 56.3%（265/471 例）であった。この結果から、LCM の有効性が長期間にわたり維持されることが示された。

2.5.6.1.2 LCM は発作コントロールが得られていない部分発作を有する患者において、併用抗てんかん薬の種類に関わらず部分発作を有効にコントロールする

LCM は、ナトリウムチャネルの緩徐な不活性化を促進する新規の作用機序により、生理学的活性を損なうことなく、病態生理学的過興奮性に特異的に働くことが期待されている。

EP0008 試験では、いずれの投与群においても、観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率の中央値に、抗てんかん薬（レベチラセタム、カルバマゼピン、ラモトリギン、トピラマート、oxcarbazepine、フェニトイン製剤、バルプロ酸製剤及びフェノバルビタール製剤）の併用の有無の違いを示すような傾向はみられなかった。いずれの抗てんかん薬との併用でも LCM

200 mg 群及び LCM 400 mg 群は、プラセボ群と比較して維持期間における 28 日あたりの部分発作回数の減少率の中央値が高かった（2.7.3.3.3.5）。

海外第 II/III 相試験の併合解析（Pool E1）では、観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率の中央値は、1～3 剤の抗てんかん薬を併用しているそれぞれの被験者集団において概ね同様であり、併用する抗てんかん薬に関わらず LCM の有効性が認められた [24)]。

これらの結果から、いずれの抗てんかん薬との併用によっても、LCM が有効性を示すことが示唆された。

2.5.6.1.3 優れた薬物動態プロファイルを有し血漿中濃度のモニタリングは不要である

LCM は経口投与後、速やかにかつ完全に吸収され、初回通過効果はごくわずかである。経口バイオアベイラビリティはほぼ 100%と高く、食事の影響は受けない。LCM は血漿たん白にほとんど結合せず、尿中排泄及び代謝により消失する。LCM の主要代謝物である O-脱メチル体の血漿中濃度は、血漿中未変化体濃度の約 10%～15%であり、O-脱メチル体に薬理学的活性は認められていない（2.7.2.3.1、2.7.2.3.2、2.7.2.3.3 及び 2.7.2.3.4）。

未変化体の消失半減期は約 13 時間であり、用量、投与経路（経口若しくは静注）又は反復投与によって変化しない。LCM の 1 日 2 回投与で、血漿中 LCM 濃度は 3 日後に定常状態に到達する。

単回及び反復投与後の LCM の t_{max} は、0.5～4 時間である。LCM の単回及び反復投与後の AUC と C_{max} は、用量に比例して増加する。単回投与後の AUC と反復投与後の $AUC_{\tau,ss}$ はほぼ等しく、LCM の薬物動態は反復投与中も変化しないことが示されている。したがって、LCM の投与量により LCM の血漿中濃度を予測することは可能であり、LCM の投与中に LCM の血漿中濃度をモニタリングする必要はない。

2.5.6.1.4 薬物相互作用がなく使いやすい

LCM は、他の抗てんかん薬及び抗てんかん薬以外の薬剤との相互作用の可能性が低いため、併用療法として使用可能である。

臨床薬物相互作用試験において、LCM とカルバマゼピン、バルプロ酸、経口避妊薬（エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル）、ジゴキシン、メトホルミン、オメプラゾール、ワルファリン及びミダゾラムとの相互作用は認められなかった。

部分発作を有するてんかん患者を対象とした試験において、LCM は既存の抗てんかん薬（レベチラセタム、カルバマゼピン、カルバマゼピンエポキシド、ラモトリギン、トピラマート、oxcarbazepine のモノヒドロキシ体、フェニトイン、バルプロ酸、フェノバルビタール、ガバペンチン、クロナゼパム及びゾニサミド）の血漿中濃度に影響を与えなかった。

LCM の血漿たん白結合率は 15%未満と低いことから、血漿たん白結合部位での競合による他剤との相互作用は起こり難いと考えられる。

2.5.6.2 LCM のリスク

EP0008 試験及び海外試験（SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験）では、LCM 投与により最も多く認められた有害事象は中枢神経関連及び胃腸系関連の有害事象（浮動性めまい、悪心、嘔吐、運動失調、眼振、複視、協調運動異常、霧視及び振戦）であった。しかし、これらの有害事象の維持期間中の発現は、増量期間中より少なく、維持期間においては明確な用量相関関係は認められなかった。また、LCM の長期投与による新たな有害事象の発現は認められなかった。

EP0008 試験における治療期間中の有害事象の発現率は、プラセボ群 69.6%（128/184 例）、LCM 200 mg 群 65.0%（119/183 例）及び LCM 400 mg 群 79.4%（143/180 例）であった。LCM 200 mg 群又は LCM 400 mg 群で 2%以上発現した有害事象のうち、プラセボ群よりも発現率が高かった（差が 2%以上）有害事象は、浮動性めまい（プラセボ群：9.2%、LCM 200 mg 群：16.4%、LCM 400 mg 群：35.6%、以下同順）、傾眠（3.8%、9.8%、10.6%）、頭痛（6.0%、8.2%、10.6%）、嘔吐（1.6%、1.6%、7.8%）、複視（0.5%、2.2%、7.2%）、悪心（2.7%、3.3%、5.6%）、白血球数減少（0.5%、4.4%、5.0%）、下痢（1.6%、3.8%、4.4%）、霧視（0.5%、2.2%、4.4%）及び便秘（0%、2.2%、0.6%）であった。浮動性めまいは、維持期間に比べ増量期間において発現率が高かった［LCM 投与群全体：増量期間 22.6%（82/363 例）維持期間 7.9%（27/343 例）］。更に、傾眠、「胃腸障害」の最も一般的な有害事象である嘔吐、悪心及び上腹部痛、並びに「眼障害」の有害事象である複視及び霧視については、LCM 投与群、特に LCM 400 mg 群で、維持期間に比べ増量期間の発現率が高かった。白血球数減少は LCM 200 mg 群では増量期間の方が維持期間より発現率が高かったが、LCM 400 mg 群では両投与期間で同程度であった。

EP0008 試験で認められた有害事象の大半は、重症度が軽度及び中等度であった。高度の有害事象の発現率は、LCM 400 mg 群（4.4%：8/180 例）が、プラセボ群（2.7%：5/184 例）及び LCM 200 mg 群（0.5%：1/183 例）より高かった。2 例以上に発現した高度の有害事象は認められなかった。

EP0008 試験で有害事象により治験薬の投与を中止した被験者は、プラセボ群 6.5%（12/184 例）、LCM 200 mg 群 4.4%（8/183 例）及び LCM 400 mg 群 15.6%（28/180 例）であり、プラセボ群に比べ、LCM 400 mg 群で多かった。投与中止に至った有害事象のうち、浮動性めまいは最も発現率が高く、用量依存性で、プラセボ群 0.5%（1/184 例）、LCM 200 mg 群 2.2%（4/183 例）及び LCM 400 mg 群 8.9 %（16/180 例）であった。

海外臨床試験（Pool S1）では、治療期間中の有害事象の発現率は、LCM の用量の増加に伴い増加した（LCM 200 mg 群：69.6%、LCM 400 mg 群：82.2 %、LCM 600 mg 群：93.6%）。LCM 200 mg 群又は LCM 400 mg 群で 2%以上発現した有害事象のうち、プラセボ群よりも発現率が高かった（差が 2%以上）有害事象は、浮動性めまい（プラセボ群：8.0%、LCM 200 mg 群：15.9%、LCM 400 mg 群：29.1%、以下同順）、頭痛（8.8%、10.4%、13.4%）、悪心（4.4%、7.4%、11.0%）、嘔吐（2.5%、5.9%、8.5%）、複視（1.9%、6.3%、10.4%）、霧視（2.5%、1.9%、8.5%）、傾眠（4.7%、4.8%、7.6%）、運動失調（1.4%、3.3%、6.4%）、平衡障害（0%、1.1%、5.3%）、回転性めまい（0.8%、4.8%、3.0%）、そう痒症（0.5%、3.0%、1.9%）、うつ病（0.3%、2.6%、2.1%）及び鼓腸（0%、2.6%、1.7%）であった。ほとんどの有害事象は維持期間よりも増量期間の方が発現率が高く、特に浮動性めまいは、増量期間の発現率が高く LCM 400 mg 群では増量期間 24.4%、維持期間 8.1%であった。

Pool S1 における高度の有害事象の発現率は、LCM 200 mg 群（7.0%：19/270 例）と LCM 400 mg 群（9.1%：43/471 例）で同程度であった。

上記のとおり、LCM の忍容性は良好であったが、安全性上の懸念として PR 間隔の延長及びナトリウムチャネル変調を伴う心臓関連有害事象、自殺関連有害事象並びに浮動性めまいが挙げられる。

2.5.6.2.1 心臓関連有害事象

男性及び女性の健康成人被験者及び部分発作を有するてんかん患者において検討された 12 誘導心電図の評価では、心拍数、Bazett 及び Fridericia の補正式を用いた QTc 間隔、並びに QRS 間隔の所見に違いは認められなかった。LCM の投与と関連した所見は、用量に依存した PR 間隔のわずかな延長のみであった。EP0008 試験の LCM 200 mg 群と LCM 400 mg 群における PR 間隔のベースラインからの最大平均変化量のプラセボ群との差は、それぞれ 3.4 msec 及び 6.7 msec であった。海外の臨床試験では、LCM 400 mg 群における PR 間隔のベースラインからの最大平均変化量のプラセボ群との差は部分発作を有する患者（SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験）では 3.1 msec で、健康成人（SP640 試験）では 7.3 msec であった。EP0008 試験及び Pool S1 において、PR 間隔延長作用を有する抗てんかん薬のカルバマゼピンやラモトリギンとの併用の有無で PR 間隔のベースラインからの変化量に差は認められなかった（2.7.4.5.3）。

PR 間隔延長から最も予想される結果は、第一度房室ブロックのリスクの増大である。第一度房室ブロックは心電図検査による所見であり、通常は症状は伴わず臨床的に問題となるものではない。部分発作を有するてんかん患者（Pool S1）及び健康成人被験者（SP640 試験）における第一度房室ブロックの発現率は、プラセボ群［それぞれ 2.4%（6/252 例）及び 5.6%（3/54 例）］の方が、LCM 400 mg 群［それぞれ 2.3%（8/355 例）及び 3.6%（2/56 例）］よりも高かった。EP0008 試験では、有害事象として報告された第一度房室ブロックの発現率は、プラセボ群 0%（0/184 例）、LCM 200 mg 群 0.5%（1/183 例）及び LCM 400 mg 群 1.7%（3/180 例）であった。

以上より、LCM による心臓関連のリスクは用量依存的な PR 間隔のわずかな延長であり、この PR 間隔延長は心血管系の有害事象や第二度／第三度の房室ブロックとは関連していない。

心臓関連有害事象のリスクへの対応として、以下の記載を添付文書の「使用上の注意」重要な基本的注意の項に加える。

PR 間隔の延長があらわれることがあるので、本剤の投与中は第二度以上の房室ブロック等に関連する症状（頻脈、脈拍数減少、脈拍不整、頭部ふらふら感、失神、動悸、息切れ等）の発現に注意すること。本剤の投与中にそのような症状があらわれた場合には、医師の診察を受けるよう患者及びその家族等に指導すること。心伝導障害や重度の心疾患（心筋梗塞又は心不全等）の既往のある患者、ナトリウムチャネル異常（ブルガダ症候群等）のある患者、PR 間隔の延長を起こすおそれのある薬剤を併用している患者等では、本剤投与開始時及び本剤投与中は心電図検査を行うなど、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。

2.5.6.2.2 自殺関連有害事象

EP0008 試験では、治療期間に 5 例［LCM 200 mg 群 3 例（1.6%）、LCM 400 mg 群 2 例（1.1%）］に 7 件の自殺関連有害事象が発現した（自殺念慮が 6 件、自殺企図が 1 件）。プラセボ群では 3 例（1.6%）に 3 件の自殺関連有害事象（自殺念慮）が発現した。

海外試験の Pool S1 では、プラセボ群及び LCM 200 mg 群では自殺関連有害事象の発現は認められなかった（それぞれ 0/364 例、0/270 例）。LCM 400 mg 群では、自殺関連有害事象の発現率は 0.4%（2/471 例）であった（希死念慮を有するうつ病及び自殺企図）。

自殺関連有害事象のリスクへの対応として、以下の記載を添付文書の「使用上の注意」重要な基本的注意の項に加える。

- 易刺激性、興奮、攻撃性等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることもあるので、本剤投与中は患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。
- 患者及びその家族等に攻撃性、自殺企図等の精神症状発現の可能性について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。

2.5.6.2.3 浮動性めまい

EP0008 試験の治療期間における浮動性めまいの発現率は、プラセボ群 9.2%（17/184 例）、LCM 200 mg 群 16.4%（30/183 例）、LCM 400 mg 群 35.6%（64/180 例）であった。

海外試験の Pool S1 では、浮動性めまいが最も多く発現した有害事象であった。LCM を投与された被験者では、用量に比例して浮動性めまいの発現が増加し、発現率はプラセボ群 8.0%（29/364 例）、LCM 200 mg 群 15.9%（43/270 例）、LCM 400 mg 群 29.5%（139/471 例）であった。このうち、重篤な有害事象と判断された浮動性めまいの発現率は、プラセボ群 0%（0/364 例）、LCM 200 mg 群 1.9%（5/270 例）、LCM 400 mg 群 2.3%（11/471 例）であり、LCM 200 mg 群と LCM 400 mg 群における重篤な浮動性めまいの発現率に大きな差は認められなかった。

浮動性めまいのリスクへの対応として、以下の記載を添付文書の「使用上の注意」重要な基本的注意の項に加える。

浮動性めまい、霧視、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

2.5.6.3 結論

LCM のリスク・ベネフィットバランスは良好であった。

てんかんには健康上の大きなリスクが伴い、てんかん患者の死亡率は一般人より 2〜3 倍高く、死亡率と発作回数には関連性があるとする多くの報告がある [25), 26), 27)]。てんかん患者では事故や事故死が多い [28)]。発作が直接的な肉体的傷害を起こしたり、他人に危害を及ぼすこともある。てんかん患者では、精神疾患の合併が一般的で、気分障害、特に大うつ病の頻度が一貫して高まることが報告されている。

外科治療が有効であったり、治療を必要としないてんかんも一部にはあるが、ほとんどのてんかん患者は長期的な薬物療法を必要とする [10)]。過去 10 年間で、新規の抗てんかん薬や VNS など、てんかん治療の新しい選択肢が導入された。そして、新規の抗てんかん薬は、作用機序、活性スペクトラム及び薬物動態など、いくつかの重要な点で従来の抗てんかん薬と異なっている [11)]。しかし、現在使用可能な抗てんかん薬においても、30%を超えるてんかん患者で発作コントロールが不十分であったり重大な副作用の発現が報告されている [12)]。したがって、依然としてより有効性が高く、忍容性の高い抗てんかん薬が望まれている。厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、LCM の併用療法は、適応疾病の重篤性及び医療上の有用性の観点から議論され、「部分発作は（てんかん患者の）日常生活に著しい影響を及ぼす」こと、「LCM は米国、英国、独国、仏国、加国、豪州において承認されており、既存の抗てんかん薬（ラモトリギン、レベチラセタム、トピラマート等）で十分な効果が認められない患者にも有用性が期待できる」ことから、医療上の必要性の高い薬剤と評価され、早期開発が要請された [17)]。

EP0008 試験及び海外試験（SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験）では、LCM 200～400 mg/日を 1～3 剤の抗てんかん薬と併用することにより、発作頻度の減少がみられ、安全性プロファイルも良好であった。有害事象は概ね増量期間の用量に依存して発現したが、予測可能なものであり、忍容性を考慮しながら増量することにより軽減可能と考えられる。LCM のリスクの一つとして、用量に依存した PR 間隔のわずかな延長があるが、心電図所見以外に PR 間隔の延長に関連する副作用は認められていない。

LCM の開始用量は 100 mg/日（50 mg を 1 日 2 回）とし、1 週間あたりの増量幅を最大 100 mg/日とすることが推奨される。LCM の有効用量は 200 mg/日であるが、個々の患者の状態に基づき、用量を最大 400 mg/日まで増量することができる。てんかん患者の有効用量への増量に際し、多くの患者は LCM 200 mg/日の用量で効果が認められる可能性がある。一方、LCM 400 mg/日を忍容できる患者では、400 mg/日まで増量することでより高い有効性が得られる可能性がある。

なお、添付文書においては、連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止によるてんかん発作の増悪又はてんかん重積状態、浮動性めまい、心臓関連有害事象（PR 間隔の延長、第二度以上の房室ブロック、心房細動及び心房粗動）、自殺念慮及び自殺企図について、重要な基本的注意の項に記載し、注意喚起を行う。また、重要な不足情報として、添付文書の使用上の注意において、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」及び「小児等への投与」に関する注意喚起を行う。

以上、発作コントロールが得られていない部分発作は精神疾患の罹患率や死亡率の上昇とも関連するため、新たな抗てんかん薬が必要とされている。LCM は、タイプの異なる複数の抗てんかん薬を投与しても十分な効果が得られていない患者の部分発作のコントロールに改善をもたらす。LCM は、優れた薬物動態プロファイルを有し、薬物相互作用のリスクが低いため使いやすく、発作消失の可能性を含む発作コントロールの改善というベネフィットをもたらす。このベネフィットは、LCM 併用療法で認められるリスクを上回るものである。

2.5.7 参考文献

1) Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia. 2014;55(4):475-82.

2) Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, Berg AT, Buchhalter JR, Ding D, et al. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. Epilepsia. 2011;52 Suppl 7:2-26.

3) Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. Epilepsia. 1991;32(4):429-45

4) 厚生労働省大臣官房統計情報部編. 平成 23 年患者調査 上巻 第 63 表 総患者数, 性・年齢階級×傷病小分類別. 2011. p. 644-85.

5) 井上有史. 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会. 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会報告 成人てんかんにおける薬物治療ガイドライン. てんかん研究. 2005;23(3):249-53

6) 大塚頌子, 赤松直樹, 加藤天美, 木下真幸子, 久保田英幹, 小西徹, 他. 日本におけるてんかんの実態 日本のてんかん患者数の推定. てんかん研究. 2010;27(3):408-11.

7) Dichter MA. Basic mechanisms of epilepsy: targets for therapeutic intervention. Epilepsia. 1997;38 Suppl 9:S2-6.

8) Pedley TA. The Epilepsies. In: Bennett JC, Plum F, editors. Cecil Textbook of Medicine. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1996. p. 2113-25.

9) Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. Epilepsia. 1993;34(3):453-68.

10) Perucca E. Established antiepileptic drugs. Baillière's Clin Neurol. (England) 1996;5(4):693-722.

11) Herman ST, Pedley TA. New options for the treatment of epilepsy. JAMA. 1998;280(8):693-4.

12) Kobau R, Zahran H, Thurman DJ, Zack MM, Henry TR, Schachter SC, et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Epilepsy surveillance among adults-19 states, Behavioral Risk Factor Surveillance System, 2005. MMWR Surveill Summ. 2008;57(6):1-20.

13) 「てんかん治療ガイドライン」作成委員会. てんかん治療ガイドライン 2010 成人てんかんの薬物治療. 2010;24-39

14) 兼子直. てんかんの外科治療. てんかん教室. 2003. p. 128-38.

15) 粟屋豊, 武田明夫, 兼子直, 和田一丸. てんかんに伴う社会的問題. 臨床精神医学講座 9 てんかん. 1998. p. 500-30.

16) Errington AC, Stöhr T, Heers C, Lees G. The investigational anticonvulsant lacosamide selectively enhances slow inactivation of voltage-gated sodium channels. Mol Pharmacol. 2008;73(1):157–69.

17) 厚生労働省. 平成 24 年 4 月 6 日医政研発 0406 第 1 号薬食審査発 0406 第 1 号 未承認薬・適応外薬の開発の要請について. 2012.

18) Panayiotopoulos CP. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment based on the ILAE classifications and practice parameter guidelines. (revised. 2nd ed.). Springer, 2010. p. 487-8.

19) Diener HC, Weimar C, and the Guidelines Committee of the German Society of Neurology. Guideline first epileptic seizure and epilepsies in adulthood. 5., updated and extended edition. 2012.

20) Boon P, Engelborghs S, Hauman H, Jansen A, Lagae L, Legros B, et al. Recommentdations for the treatment of epilepsy in adult patients in general practice in Belgium: an update. Acta Neurol Belg. 2012;112(2):119-31.

21) National Institute for Health and Care Excellence. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. NICE clinical guideline 137. 2012 (last modified: 2015).

22) Myrand SP, Sekiguchi K, Man MZ, Lin X, Tzeng RY, Teng CH, et al. Pharmacokinetics/genotype associations for major cytochrome P450 enzymes in native and first- and third-generation Japanese populations: comparison with Korean, Chinese, and Caucasian populations. Clin Pharmacol Ther. 2008;84(3):347-61.

23) EMA/11788/2015 Vimpat Procedural steps taken and scientific information after authorization 31 Jul 2013. p. 3-4. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000863/WC500050342.pdf

24) Chung S, Ben-Menachem E, Sperling MR, Rosenfeld W, Fountain NB, Benbadis S, et al. Examining the clinical utility of lacosamide: pooled analyses of three phase II/III clinical trials. CNS Drugs. 2010;24(12):1041-54.

25) Jones JE, Hermann BP, Barry JJ, Gilliam FG, Kanner AM, Meador KJ. Rates and risk factors for suicide, suicidal ideation, and suicide attempts in chronic epilepsy. Epilepsy Behav. 2003;4 Suppl 3:S31-8.

26) Nilsson L, Tomson T, Farahmand BY, Diwan V, Persson PG. Cause-specific mortality in epilepsy: a cohort study of more than 9,000 patients once hospitalized for epilepsy. Epilepsia. 1997;38(10):1062-8.

27) Cockerell OC, Johnson AL, Sander JW, Hart YM, Goodridge DM, Shorvon SD. Mortality from epilepsy: results from a prospective population-based study. Lancet. 1994;344(8927):918-21.

28) Ficker DM. Sudden unexplained death and injury in epilepsy. Epilepsia. 2000;41 Suppl 2:S7-12.