目次

2.7 臨床概要 4
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 8
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 20
2.7.1.4 付録：個々の試験の概要表 25

表

表 2.7.1.1-1 製剤情報 5
表 2.7.1.1-2 バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験で用いた 生体試料中薬物濃度分析法 8
表 2.7.1.2-1 LCM の経口固形製剤の *in vitro* 溶出（カプセル剤及び海外臨床試験用錠）［q-017379 試験及び q-017380 試験］ 8
表 2.7.1.2-2 白色海外市販錠（試験製剤）及び臨床開発で使用した海外臨床試験用錠 （標準製剤）の pH 1～6.8 における溶出比較試験（N=12）［q-016138 試験］ 10
表 2.7.1.2-3 50 mg 白色海外市販錠（標準製剤）及び 50 mg 有色海外市販錠（試験製剤）の pH 1～6.8 における溶出比較試験（N=12）［q-016140 試験］ 11
表 2.7.1.2-4 含量別の有色海外市販錠（試験製剤）の pH 1～6.8 における溶出比較試験（N=12）［q-016144 試験］ 12
表 2.7.1.2-5 白人健康男性に LCM 200 mg を海外市販錠又は海外臨床試験用錠として 単回投与した時の LCM の薬物動態パラメータ［SP955 試験］ 15
表 2.7.1.2-6 海外市販錠／海外臨床試験用錠の比較［SP955 試験］ 15
表 2.7.1.2-7 白人健康男性に LCM 300 mg を食後又は空腹時に単回投与した時の LCM の薬物動態パラメータ［SP600 試験］ 16
表 2.7.1.2-8 食後投与／空腹時投与の比較［SP600 試験］ 16
表 2.7.1.2-9 日本人健康被験者に LCM 200 mg を点滴静注液及び国内申請予定錠として 単回投与した時の LCM の薬物動態パラメータ［EP0036 試験］ 17
表 2.7.1.2-10 点滴静注液／国内申請予定錠の比較［EP0036 試験］ 18
表 2.7.1.2-11 白人健康男性に LCM 200 mg を点滴静注液及び海外臨床試験用錠として 単回投与した時の LCM の薬物動態パラメータ［SP645 試験及び SP658 試験］ 19
表 2.7.1.2-12 点滴静注液／海外臨床試験用錠の比較［SP645 試験及び SP658 試験］ 20
表 2.7.1.3-1 Caco-2 単層膜の頂端膜側から基底膜側への見かけの膜透過係数（Papp） 21
表 2.7.1.4-1 生体試料中薬物濃度分析法の概要表（分析試験報告書） 25
表 2.7.1.4-2 バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性試験の概要表 35
表 2.7.1.4-3 臨床試験で使用された LCM 製剤のバッチ番号 38

図

図 2.7.1.2-1 q-017472 試験及び q-017473 試験の試験デザインの概略 14
図 2.7.1.2-2 LCM 200 mg を点滴静注液として 30 及び 60 分間点滴静注並びに 海外臨床試験用錠として経口投与した時の LCM の平均血漿中濃度推移［SP658 試験］ 19

図 2.7.1.3-1　開発製剤の生物学的同等性 23

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容
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
BCS	Biopharmaceutics Classification System：生物薬剤学分類システム
C_{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products：欧州医薬品委員会
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
GC	Gas chromatography：ガスクロマトグラフィー
HPLC	High performance liquid chromatography：高速液体クロマトグラフィー
HPLC-UV	High performance liquid chromatography - ultraviolet：紫外吸収検出器付高速液体クロマトグラフィー
LCM	Lacosamide：ラコサミド
LC-MS	Liquid chromatography - mass spectrometry：高速液体クロマトグラフィー－質量分析
LC-MS/MS	Liquid chromatography - tandem mass spectrometry : 高速液体クロマトグラフィー－タンデム質量分析
LOQ	Lower limit of quantification：定量下限
RIA	Radioimmunoassay：ラジオイムノアッセイ法
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life：終末相の消失半減期
t_{max}	Time to maximum plasma concentration：最高血漿中濃度到達時間

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

ラコサミド（LCM）は、抗けいれん薬候補化合物として合成された一連の機能性アミノ酸の 1 つである。LCM は、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に対する併用療法として開発中である。

2.7.1.1.1 製剤の開発過程

LCM の初期の臨床試験では、主に 50、100 又は 200 mg の原薬を封入したカプセル剤を用いた。開発途中で、[redacted]機を用いた[redacted]工程に移行するため、カプセルに LCM 及び添加物の[redacted]製法に変更した。しかし、[redacted]特性により本カプセル剤は[redacted]には適さなかったため、臨床試験で使用することを目的として LCM 50 又は 100 mg を含有する即放性フィルムコート錠（以下、海外臨床試験用錠）を開発した。海外臨床試験用錠は、第 I 相から第 II/III 相までのほとんどの臨床試験で使用された。更に、静脈内投与の投与経路を追加するため点滴静注液を開発した。なお、本剤は日本以外の地域で部分発作を適応症として市販されている。海外で市販されている錠剤は即放性の有色フィルムコート錠であり、[redacted]処方で LCM を 50、100、150 又は 200 mg を含有する製剤である。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 又は 100 mg 含有し第 I 相臨床試験（SP1031 試験、EP0013 試験及び EP0036 試験）及び日本人及び中国人を対象とした第 III 相臨床試験（EP0008 試験及び EP0009 試験）で使用された。国内申請予定錠は部分発作を適応症とし、比例処方の製剤として 2 種類の含量（LCM 50 又は 100 mg）で販売する予定である。なお、LCM 含量が 200 mg の国内申請予定 200 mg 錠は、今回販売する予定はない。

最初の海外臨床試験（SP834 試験）では、LCM の非経口の凍結乾燥製剤を静脈内投与に使用した。

LCM の製剤名及び使用した臨床試験の概要を表 2.7.1.1-1 に示す。

表 2.7.1.1-1　製剤情報

製剤名	組成	使用された試験番号
原薬封入カプセル	有効成分：LCM 添加物含有せず	第 I 相： SP835、SP836 第 II 相： SP586
カプセル	有効成分：LCM 添加物：[redacted]	第 I 相： SP587、SP588、SP599、SP601、SP602、SP603、SP618
海外臨床試験用錠	有効成分：LCM 添加物：[redacted]	第 I 相： SP600、SP620、SP640、SP641、SP642、SP643、SP644、SP645、SP658、SP660、SP661、SP863 SP903、SP955、SP940、SP1046 a) 第 II/III 相： 部分発作：SP667、SP754、SP755、SP607
海外市販錠 (レシチン含有有色フィルムコート錠)	有効成分：LCM 添加物：[redacted]	第 I 相： SP955
国内申請予定錠 (レシチンなし有色フィルムコート錠)	有効成分：LCM 添加物：結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース・軽質無水ケイ酸、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム コーティング：ポリビニルアルコール (部分けん化物)、マクロゴール 4000、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、黒酸化鉄、青色 2 号アルミニウムレーキ	安定性試験 第 I 相：SP1031、EP0013、EP0036 a) 第 III 相：EP0008 a)、EP0009 a)
点滴静注液	有効成分：LCM 添加物：[redacted]	第 I 相： SP643、SP645、SP658、EP0036 a)
凍結乾燥点滴静注用	有効成分：LCM 添加物：[redacted]	第 I 相： SP834

LCM：ラコサミド

注：各試験で使用したバッチ番号は表 2.7.1.4-3 参照

a)　日本人を対象に含んだ試験

2.7.1.1.2 *in vitro* 及び *in vivo* での製剤特性

2.7.1.1.2.1 経口固形製剤の *in vitro* 溶出試験

製剤開発において、LCM の経口固形製剤である原薬封入カプセル、カプセル、ほとんどの臨床試験で使用した海外臨床試験用錠、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）の *in vitro* 溶出試験を実施して溶出挙動を調べ、これらの経口固形製剤の溶出挙動の類似性を確認した。

LCM は水に極めて溶けやすい。海外臨床試験用錠、海外市販錠及び国内申請予定錠について、pH 1～6.8 の 3 種類の溶媒で *in vitro* 溶出試験を実施し、12 個以上の製剤を評価した。原薬封入カプセル、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を対象に、10、15、20 及び 30 分間等の時点で LCM の各種製剤の溶出挙動の特徴を検討した。全製剤の 15 分間後の平均溶出率は、LCM 製剤の表示量の 85%以上であった。

溶出試験の条件及び結果は、3.2.P.2.2.1 製剤設計に示した。

2.7.1.1.2.2 *in vivo* バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性試験

LCM の各種製剤の薬物動態を比較するため、第 I 相試験を当初 3 試験実施した。その後、アジア諸国で LCM の開発を開始した際に、日本人を対象とした LCM の薬物動態を検討する第 I 相試験を 1 試験追加で実施した。

点滴静注液及び海外臨床試験用錠の薬物動態は、SP645 試験（5.3.1.1.2）及び SP658 試験（5.3.1.1.3）で比較した。海外臨床試験用錠及び海外市販錠の生物学的同等性を確認する第 I 相試験を 1 試験実施した［SP955 試験（5.3.1.2.1）］。更に、日本人被験者を対象として、国内申請予定錠と点滴静注液の LCM の薬物動態を比較する第 I 相試験を 1 試験実施した［EP0036 試験（5.3.1.1.4）］。

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（5.3.1.1.1）］。

LCM は経口投与後速やかに完全に吸収され、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約 100%と高く、食事の影響を受けない。C_{max} には、経口投与後 0.5～4 時間後に到達する。薬物動態には用量比例性がみられ、個体内変動及び個体間変動は小さい。未変化体の $t_{1/2}$ は約 13 時間であり、投与量又は反復投与の影響を受けない。LCM は大部分が血漿たん白に結合しない。投与量の約 40%が未変化体として腎排泄される。LCM の主要代謝経路は脱メチル化である。O-脱メチル化代謝物である O-脱メチル体は尿中に排泄され、投与量の約 30%に相当する。本代謝物に薬理活性はない。

2.7.1.1.3 生体試料中薬物濃度分析法の開発

臨床試験で LCM 及びその主要代謝物である O-脱メチル体を定量するため、特異度及び感度の高い高速液体クロマトグラフィー質量分析（LC-MS）法を開発し、適切な真度及び頑健性のために重水素化物内標準物質を使用して分析法バリデーションを実施した。

分析法バリデーションの一覧を表 2.7.1.4-1 に示す。

初期の LC-MS 法では、血漿中 LCM の定量に 1～1000 ng/mL の濃度範囲で約 80%の回収率が得られる固相抽出法を用いた［asi 0584-haav-hp 試験（5.3.1.4.1）、asi 0584-haav-hp-a1 試験（5.3.1.4.2）、asi 0699-haadv 試験（5.3.1.4.3）］。10～10000 ng/mL の濃度範囲でのヒト尿中 LCM の定量には、希

釈尿を LC-MS システムに直接注入する方法を用いた［asi 0584-haav-hu 試験（5.3.1.4.2）、asi 0584-haav-hu-a1 試験（5.3.1.4.2）］。その後開発した血漿中及び尿中 LCM の定量法［aai-ka215 試験（5.3.1.4.4）］は、初期の LC-MS 法の測定条件に基づくものであり、同様の試料調製手順及び LC-MS 条件、並びに同一の重水素化内標準物質を使用した。

血漿中及び尿中のいずれも主要代謝物は O-脱メチル体であると特定された時点で、上述の分析法を修正し、LCM 及び O-脱メチル体の同時定量法のバリデーションを行った［aai-la279-1 試験（5.3.1.4.5）、aai-la279-2 試験（5.3.1.4.6）、aai-oa308-la279-a1 試験（5.3.1.4.5）、aai-la279-a2 試験（5.3.1.4.5）］。代謝物の分析法を未変化体の分析法と同様に頑健なものとするため、O-脱メチル体の重水素化内標準物質を導入した。臨床試験で得られる試料の分析に十分な分析能力を得るため、LCM 及び O-脱メチル体定量に関し、確立した分析法について、分析機器の変更に伴い一連のバリデーション試験を実施した［血漿中：ikp094-04-05-he 試験（5.3.1.4.7）、ikp-037-05-05-s7 試験（5.3.1.4.8）、ba558-02 試験（5.3.1.4.9）、ba558-02-a1 試験（5.3.1.4.9）、ba558-02-a2 試験（5.3.1.4.9）、ba558-02-a3 試験（5.3.1.4.9）、ba583-03 試験（5.3.1.4.10）、747-03 試験（5.3.1.4.21）、776-03 試験（5.3.1.4.22）、747-03-am1 試験（5.3.1.4.21）、877-03 試験（5.3.1.4.23）、pc27528-1 試験（5.3.1.4.24）、947-03 試験（5.3.1.4.32）、952-03 試験（5.3.1.4.33）、SA088 試験（5.3.1.4.42）、CP105328 試験（5.3.1.4.43）、CP135407 試験（5.3.1.4.44）、CP125469 試験（5.3.1.4.45）、SH-U01-R1037 試験（5.3.1.4.47）、及び尿中：585-02 試験（5.3.1.4.11）、585-02-a1 試験（5.3.1.4.11）、585-02-a2 試験（5.3.1.4.11）、613-02 試験（5.3.1.4.12）、969-03 試験（5.3.1.4.34）、969-03-am1 試験（5.3.1.4.34）］。その他にも分析法に関するバリデーション試験をいくつか実施し、他剤の併用投与が分析法の妥当性を損なわないことを確認した［631-02 試験（5.3.1.4.13）、633-02 試験（5.3.1.4.14）、665-02 試験（5.3.1.4.15）、987-03 試験（5.3.1.4.35）、991-03 試験（5.3.1.4.36）、993-03 試験（5.3.1.4.37）］。

薬物動態試験に対応して、血漿及び尿以外の試料（唾液及び透析液等）中の LCM 及び O-脱メチル体の定量に関するバリデーション試験を実施した［675-02 試験（5.3.1.4.16）、697-02 試験（5.3.1.4.17）、697-02-a1 試験（5.3.1.4.17）、1004-03 試験（5.3.1.4.38）］。

LC-MS による分析法バリデーションのデータより、室温下での水溶液、緩衝液、移動相、尿及び血漿などの種々の環境及び試料においても、凍結保存条件（約−20°C）及び凍結融解の条件下でも、LCM 及び O-脱メチル体は極めて安定していた。すべての分析で重水素化内標準物質を使用したことから、試料調製手順は単純であり、低濃度範囲でも当該方法は妥当であった。生体試料中薬物濃度分析法は正確、頑健かつ信頼性のあるものであった。

LCM 及びその主要代謝物に関連した分析法の他、薬物動態相互作用試験から得られた試料を分析するため、エチニルエストラジオール［lab-da142 試験（5.3.1.4.26）］及びレボノルゲストレル［lab-fx034 試験（5.3.1.4.27）、lab-fx034-a1 試験（5.3.1.4.27）］、バルプロ酸［pc27528-2 試験（5.3.1.4.28）］、カルバマゼピン及びカルバマゼピンエポキシド［lab-ba233 試験（5.3.1.4.29）、aai-ba233-a1 試験（5.3.1.4.29）、aai-ba233-a2 試験（5.3.1.4.29）、aai-ba233-a3 試験（5.3.1.4.29）］、ジゴキシン［606-03 試験（5.3.1.4.19）、607-03 試験（5.3.1.4.18）、lx014 試験（5.3.1.4.20）、lx014-a1 試験（5.3.1.4.20）］、メトホルミン［ikp031-04-05.mn 試験（5.3.1.4.25）］、ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラム［SX005 試験（5.3.1.4.40）、SX005 Am1 試験（5.3.1.4.41）］、R-ワルファリン及び S-ワルファリン［CP115405 試験（5.3.1.4.46）］、並びにオメプラゾール［ikp040-05-05-so 試験（5.3.1.4.30）］の血漿中、血清中又は尿中濃度を定量する分析法のバリデーションを行った。部分発作を適応症とした第 II 相 SP667 試験のため、カルバマゼピン、カルバマゼピン-10, 11-エポキシド、ガバペンチン、ラモトリギン、felbamate、レベチラセタム、10-hydroxy oxcarbazepine、フェノバルビタール、フェニトイン、

トピラマート及びバルプロ酸の血漿中濃度を定量する分析法のバリデーションを行った［m2003-39 試験（5.3.1.4.31）］。

バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性試験で濃度データを定量するために使用した各生体試料中薬物濃度分析法を表 2.7.1.1-2 に示す。

表 2.7.1.1-2　バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験で用いた生体試料中薬物濃度分析法

試験番号	分析試料	分析試験報告書	測定物質	LOQ (μg/mL)	分析方法
SP645	血漿	pc27528-1 (5.3.1.4.24)	LCM	0.1	LC-MS/MS
SP658	血漿	ba583-03 (5.3.1.4.10)	LCM	0.01	
			O-脱メチル体	0.01	
SP600	血漿	aai-ka215 (5.3.1.4.4)	LCM	0.1	
	尿		LCM	5.0	
SP955	血漿	RRLE08G1802 (5.3.1.4.39)	LCM	0.005	
			O-脱メチル体	0.005	
EP0036	血漿	CP135407 (5.3.1.4.44)	LCM	0.005	
			O-脱メチル体	0.005	

LCM：ラコサミド

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1　経口固形製剤の *in vitro* 溶出試験

2.7.1.2.1.1　海外臨床試験用錠及びカプセル剤の *in vitro* 溶出試験

初期の臨床開発で使用したカプセル剤及びそれ以降のほとんどの臨床試験で使用した海外臨床試験用錠の溶出特性を比較した。

結果：表 2.7.1.2-1 に示すとおり、カプセル剤と海外臨床試験用錠は、*in vitro* において同様に速やかな溶出特性を示した。

表 2.7.1.2-1　LCM の経口固形製剤の *in vitro* 溶出（カプセル剤及び海外臨床試験用錠）［q-017379 試験及び q-017380 試験］

製剤名：	原薬封入カプセル	カプセル	海外臨床試験用錠	
含量：	100 mg	100 mg	50 mg	100 mg
バッチ番号：	[redacted] 平均値、N=6	[redacted] 平均値、N=6	[redacted] 平均値、N=6	[redacted] 平均値、N=6
薬剤溶出率 (%)				
10 分	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
20 分	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
30 分	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

LCM：ラコサミド

方法：[redacted]法、[redacted] mL [redacted] mol/L [redacted]、[redacted]±[redacted]℃、[redacted]回／分

3.2.P.2.2.2 臨床試験で使用した剤形及び市販錠剤の *in vitro* 溶出率

初期の一部の第 I 相試験でのみ使用したカプセル剤について、様々な pH での広範な溶出試験は実施しなかった。また、原薬封入カプセルの製造はバッチサイズが小規模であったため、保存サンプルでの追加試験を実施することは不可能であった。

結論:カプセル剤及び海外臨床試験用錠は、いずれも 10 分間で表示量の 85%以上が溶出し、*in vitro* 溶出データは同様であった。

2.7.1.2.1.2 海外臨床試験用錠及び海外市販錠の *in vitro* 溶出試験：q-016138 試験

FDA 及び EMA の最新のガイダンス [1), 2)]によると、試験製剤及び標準製剤の両方で、推奨される 3 種類の溶出溶媒のいずれにおいても薬物の表示量の 85%以上が 15 分以内に溶出する場合には、f_2 関数（2 つの溶出挙動の近似性を示す類似性関数）による判定を用いて試験製剤と標準製剤の溶出挙動を比較することは不要とされている。

また、海外市販錠の溶出速度が臨床開発で使用した海外臨床試験用錠と同様に速いこと、及びこれら 2 種類の錠剤の溶出挙動が同様であることを示すための *in vitro* 溶出試験を実施した。

このため、白色フィルムコーティングを施した含量 50 及び 100 mg の海外市販錠（試験製剤）を臨床開発で使用した含量 50 及び 100 mg の海外臨床試験用錠（標準製剤）と比較した。また、様々な色をコーティングした海外市販錠（試験製剤）と白色フィルムコーティングを施した含量 50 mg の海外市販錠（標準製剤）と比較した。3 種類の溶媒（pH 1.0、4.5 及び 6.8）で 12 錠の溶出試験を 4 時点（10、15、20 及び 30 分後）で実施した。

結果：pH 1.0、4.5 及び 6.8 における白色海外市販錠と臨床開発で使用した海外臨床試験用錠の溶出比較試験の結果を表 2.7.1.2-2 に示す。

表 2.7.1.2-2　白色海外市販錠（試験製剤）及び臨床開発で使用した海外臨床試験用錠（標準製剤）の pH 1～6.8 における溶出比較試験（N=12）［q-016138 試験］

	15 分経過時の薬剤溶出率 (%)		
	平均値	範囲	相対標準偏差
含量：LCM 50 mg			
試験製剤：バッチ番号 [redacted]			
pH 1.0 (0.1 mol/L 塩酸)	[redacted]	[redacted]－[redacted]	[redacted]
pH 4.5 (酢酸塩緩衝液)	[redacted]	[redacted]－[redacted]	[redacted]
pH 6.8 (リン酸塩緩衝液)	[redacted]	[redacted]－[redacted]	[redacted]
標準製剤：バッチ番号 [redacted]			
pH 1.0 (0.1 mol/L 塩酸)	[redacted]	[redacted]－[redacted]	[redacted]
pH 4.5 (酢酸塩緩衝液)	[redacted]	[redacted]－[redacted]	[redacted]
pH 6.8 (リン酸塩緩衝液)	[redacted]	[redacted]－[redacted]	[redacted]
含量：LCM 100 mg			
試験製剤：バッチ番号 [redacted]			
pH 1.0 (0.1 mol/L 塩酸)	[redacted]	[redacted]－[redacted]	[redacted]
pH 4.5 (酢酸塩緩衝液)	[redacted]	[redacted]－[redacted]	[redacted]
pH 6.8 (リン酸塩緩衝液)	[redacted]	[redacted]－[redacted]	[redacted]
標準製剤：バッチ番号 [redacted]			
pH 1.0 (0.1 mol/L 塩酸)	[redacted]	[redacted]－[redacted]	[redacted]
pH 4.5 (酢酸塩緩衝液)	[redacted]	[redacted]－[redacted]	[redacted]
pH 6.8 (リン酸塩緩衝液)	[redacted]	[redacted]－[redacted]	[redacted]

LCM：ラコサミド

方法：[redacted]法、[redacted] mL [redacted] mol/L [redacted]、[redacted]±[redacted]℃、[redacted]回／分

3.2.P.2.2.2 臨床試験で使用した剤形及び市販錠剤の *in vitro* 溶出率

白色海外市販錠と様々な色をコーティングした海外市販錠の溶出比較試験の結果を表 2.7.1.2-3 に示す。

表 2.7.1.2-3　50 mg 白色海外市販錠（標準製剤）及び 50 mg 有色海外市販錠（試験製剤）の pH 1～6.8 における溶出比較試験（N=12）［q-016140 試験］

	15 分経過時の薬剤溶出率 (%)		
	平均値	範囲	相対標準偏差
標準製剤：白色フィルムコート錠、バッチ番号			
pH 1.0 (0.1 mol/L 塩酸)		–	
pH 4.5 (酢酸塩緩衝液)		–	
pH 6.8 (リン酸塩緩衝液)		–	
試験製剤：ピンク色フィルムコート錠、バッチ番号			
pH 1.0 (0.1 mol/L 塩酸)		–	
pH 4.5 (酢酸塩緩衝液)		–	
pH 6.8 (リン酸塩緩衝液)		–	
試験製剤：黄色フィルムコート錠、バッチ番号			
pH 1.0 (0.1 mol/L 塩酸)		–	
pH 4.5 (酢酸塩緩衝液)		–	
pH 6.8 (リン酸塩緩衝液)		–	
試験製剤：鮭肉色フィルムコート錠、バッチ番号			
pH 1.0 (0.1 mol/L 塩酸)		–	
pH 4.5 (酢酸塩緩衝液)		–	
pH 6.8 (リン酸塩緩衝液)		–	
試験製剤：青色フィルムコート錠 [a]、バッチ番号			
pH 1.0 (0.1 mol/L 塩酸)		–	
pH 4.5 (酢酸塩緩衝液)		–	
pH 6.8 (リン酸塩緩衝液)		–	
試験製剤：緑色フィルムコート錠、バッチ番号			
pH 1.0 (0.1 mol/L 塩酸)		–	
pH 4.5 (酢酸塩緩衝液)		–	
pH 6.8 (リン酸塩緩衝液)		–	
試験製剤：赤色フィルムコート錠、バッチ番号			
pH 1.0 (0.1 mol/L 塩酸)		–	
pH 4.5 (酢酸塩緩衝液)		–	
pH 6.8 (リン酸塩緩衝液)		–	

方法：法、 mL mol/L 、 ± °C、 回／分

a)　青色錠の溶出試験結果は、有色フィルムコートの組成がわずかに異なるが淡青色錠の結果で代用可能である

3.2.P.2.2.2 臨床試験で使用した剤形及び市販錠剤の *in vitro* 溶出率

検討したすべての試験製剤及び溶媒において、15 分後の LCM の平均溶出率は表示量の 85%以上であった。

結論：含量 50 及び 100 mg の海外市販錠では、LCM は速やかに溶出し溶出挙動は同様であった。

2.7.1.2.1.3　含量が異なる海外市販錠の *in vitro* 溶出試験：q-016144 試験

50、100 及び 200 mg フィルムコート錠の溶出特性及び溶出挙動の類似性を、3 種類の溶媒（pH 1～6.8）において 4 時点で検討した（N=12）。各試験は、FDA 及び EMA の最新のガイダンス[1),2)]に従って実施した。いずれも、10 分以内に表示量の 85%以上が溶出した。

したがって、LCM 50、100 及び 200 mg 海外市販錠は、速やかな溶出特性を示した。検討した 3 種類の溶媒のいずれにおいても、試験製剤と標準製剤の溶出挙動は同様であった。

結果：pH 1.0、4.5 及び 6.8 での 3 種類の含量の海外市販錠の溶出比較試験の結果を表 2.7.1.2-4 に示す。

表 2.7.1.2-4　含量別の有色海外市販錠（試験製剤）の pH 1～6.8 における溶出比較試験（N=12）［q-016144 試験］

	15 分経過時の薬剤溶出率 (%)		
	平均値	範囲	相対標準偏差
試験製剤：50 mg ピンク色フィルムコート錠、バッチ番号 [redacted]			
pH 1.0 (0.1 mol/L 塩酸)	[redacted]	[redacted] – [redacted]	[redacted]
pH 4.5 (酢酸塩緩衝液)	[redacted]	[redacted] – [redacted]	[redacted]
pH 6.8 (リン酸塩緩衝液)	[redacted]	[redacted] – [redacted]	[redacted]
試験製剤：100 mg 黄色フィルムコート錠、バッチ番号 [redacted]			
pH 1.0 (0.1 mol/L 塩酸)	[redacted]	[redacted] – [redacted]	[redacted]
pH 4.5 (酢酸塩緩衝液)	[redacted]	[redacted] – [redacted]	[redacted]
pH 6.8 (リン酸塩緩衝液)	[redacted]	[redacted] – [redacted]	[redacted]
試験製剤：200 mg 青色フィルムコート錠、バッチ番号 [redacted]			
pH 1.0 (0.1 mol/L 塩酸)	[redacted]	[redacted] – [redacted]	[redacted]
pH 4.5 (酢酸塩緩衝液)	[redacted]	[redacted] – [redacted]	[redacted]
pH 6.8 (リン酸塩緩衝液)	[redacted]	[redacted] – [redacted]	[redacted]

方法：[redacted]法、[redacted] mL [redacted] mol/L [redacted]、[redacted] ± [redacted]℃、[redacted] 回転／分

q-016144 試験報告書（5.3.1.2.4）

結論：海外市販錠のいずれの含量においても、各溶媒で溶出試験開始後 15 分以内に表示量の 85%以上が溶出したため、f_2 関数値の算出は行わず、溶出挙動は類似していると判断した。

2.7.1.2.1.4　海外市販錠、国内申請予定錠及び両錠の内核錠の *in vitro* 溶出試験：q-017472 試験

海外市販 200 mg 錠及び国内申請予定 200 mg 錠の生物学的同等性を検討するため、*in vitro* 溶出試験を実施した。

本試験は、国内のガイドライン[3)]に従って実施した。

海外市販 200 mg 錠（レシチン含有フィルムコート錠）の 3 バッチを用いた予備的試験を実施し、標準製剤を選択した（バッチ番号 [redacted]）。

国内のガイドライン[3]では、海外市販錠と国内申請予定錠に使用したコーティング剤の組成の差は「[redacted]水準」に該当したため、フィルム層の溶出に対する影響を評価した。フィルムコーティングをしていない内核錠と、変更前後のフィルムコーティング錠の溶出試験を行った結果、溶出挙動は同等であり、フィルム層の影響はないと判断した。したがって、海外市販錠と国内申請予定錠の生物学的同等性試験は、「[redacted]水準」の区分で実施した。

標準製剤（海外市販 200 mg 錠：バッチ番号[redacted]）及び試験製剤（国内申請予定 200 mg 錠：バッチ番号[redacted]）を使用して溶出試験を実施した。標準製剤と試験製剤は、「[redacted]水準」の溶出挙動の同等性の基準を満たした。したがって、両製剤は生物学的に同等であると判断した（q-017472 試験、図 2.7.1.2-1）。

2.7.1.2.1.5 含量が異なる国内申請予定錠の *in vitro* 溶出試験：q-017473 試験

含量が異なる国内申請予定錠の生物学的同等性を検討するため、50、100 及び 200 mg 錠の *in vitro* 溶出試験を実施した。

本試験は、国内のガイドライン[4]に従って実施した。

本試験では、バッチ番号[redacted]（q-017472 試験で使用した 200 mg 錠）を標準製剤として使用した。

国内のガイドライン[4]では、含量が異なる国内申請予定錠（50 及び 100 mg）に使用したコーティング剤の組成の差は「[redacted]又は[redacted]水準」に該当したため、フィルム層の溶出に対する影響を評価した。フィルムコーティングをしていない内核錠と、変更前後のフィルムコーティング錠の溶出試験を行った結果、溶出挙動は同等でありフィルム層の影響はないと判断した。したがって、含量が異なる国内申請予定錠の生物学的同等性試験は、「[redacted]水準」の区分で実施した。

標準製剤（国内申請予定 200 mg 錠：バッチ番号[redacted]）及び試験製剤（国内申請予定 50 mg 錠：バッチ番号[redacted]及び国内申請予定 100 mg 錠：バッチ番号[redacted]）を使用して実施した。標準製剤と試験製剤はそれぞれ、「[redacted]水準」の溶出挙動の同等性の基準を満たした。したがって、含量が異なる国内申請予定錠は生物学的に同等であると判断した（q-017473 試験、図 2.7.1.2-1）。

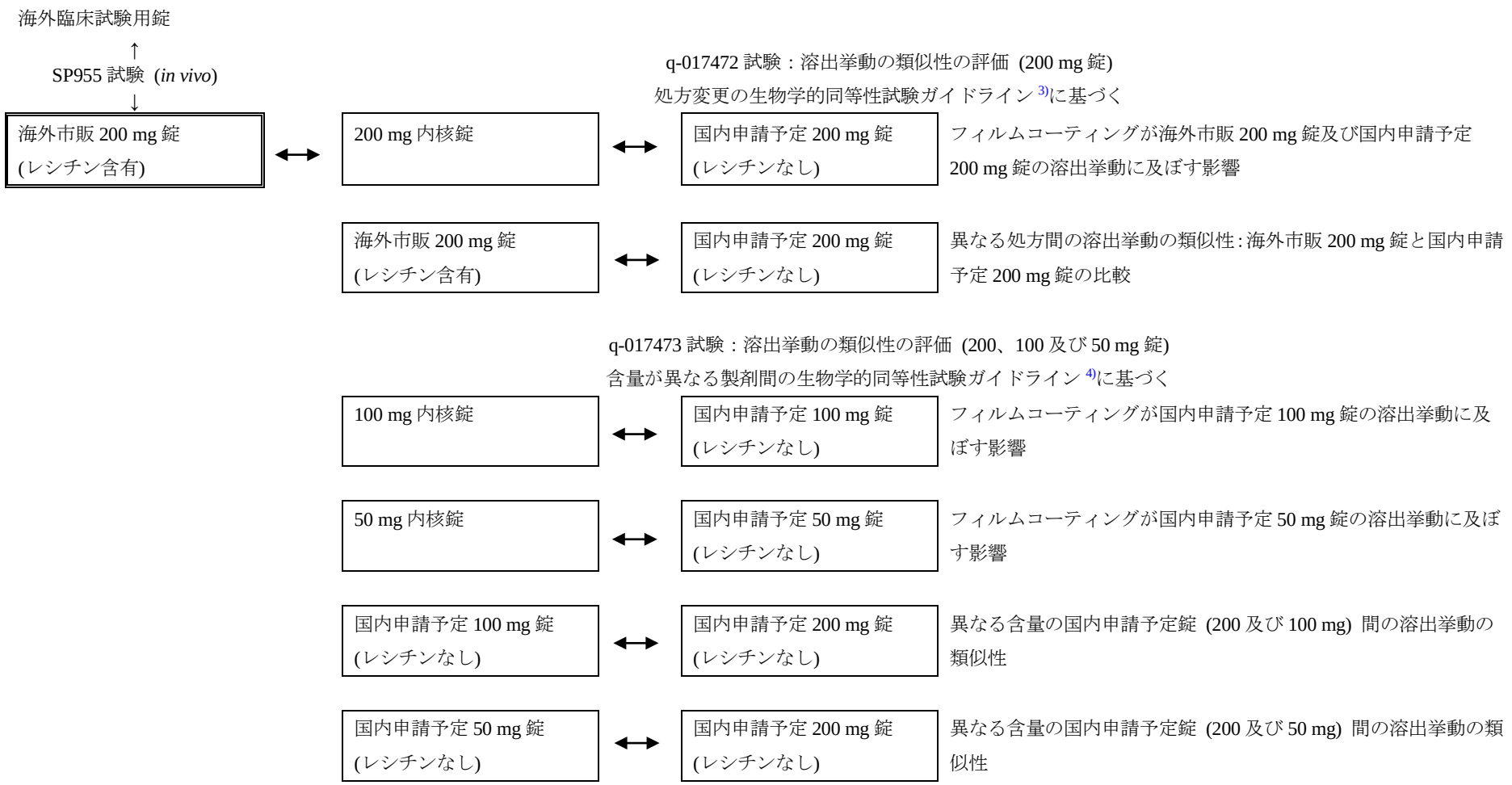


図 2.7.1.2-1　q-017472 試験及び q-017473 試験の試験デザインの概略

2.7.1.2.2　*in vivo* バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性試験

すべてのバイオアベイラビリティ及び生物学的同等性試験の概要表を表 2.7.1.4-2 に示す。

2.7.1.2.2.1　SP955 試験

目的：SP955 試験（5.3.1.2.1）の主要目的として、海外市販錠と海外臨床試験用錠の生物学的同等性を検討した。

試験デザイン：本試験は、白人健康男性を対象とした無作為化、非盲検、単回投与、単施設、2 期クロスオーバー試験であった。16 例の被験者を以下の単回投与を交互に行う、2 投与順群の 1 つに無作為に割り付けた。

- 海外市販 200 mg 錠 1 錠（LCM として 200 mg）
- 海外臨床試験用 100 mg 錠 2 錠（LCM として 200 mg）

結果：血漿中 LCM の薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-5 に示す。

表 2.7.1.2-5　白人健康男性に LCM 200 mg を海外市販錠又は海外臨床試験用錠として単回投与した時の LCM の薬物動態パラメータ［SP955 試験］

製剤名	例数	AUC(0-t) (μg·h/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)
		幾何平均値 (変動係数%)		中央値 (範囲)
海外市販錠	16	87.71 (15.0)	4.99 (11.6)	0.75 (0.5 – 2.0)
海外臨床試験用錠	16	88.82 (15.6)	5.50 (15.9)	0.75 (0.5 – 2.0)

LCM：ラコサミド

SP955 試験総括報告書（5.3.1.2.1）Table 3.3、Table 3.4

AUC(0-t)及び C_{max} の「海外市販錠（試験製剤）／海外臨床試験用錠（標準製剤）」の比及び 90%信頼区間を表 2.7.1.2-6 に示す。

表 2.7.1.2-6　海外市販錠／海外臨床試験用錠の比較［SP955 試験］

比較	薬物動態パラメータ	幾何平均の比	90%信頼区間
海外市販錠／海外臨床試験用錠	AUC(0-t)	0.9874	0.9646, 1.0109
	C_{max}	0.9074	0.8377, 0.9830

SP955 試験総括報告書（5.3.1.2.1）Table 3.5

AUC(0-t)及び C_{max} の「海外市販錠／海外臨床試験用錠」の比の 90%信頼区間は、生物学的同等性の基準（0.8～1.25）の範囲内であった。

結論：海外市販 200 mg 錠と海外臨床試験用 100 mg 錠は生物学的に同等であった。

2.7.1.2.2.2　SP600 試験

目的：SP600 試験（5.3.1.1.1）の目的として、食事が LCM の薬物動態に及ぼす影響を検討した。高脂肪朝食摂取後又は空腹時に LCM を投与した時の LCM のバイオアベイラビリティ及び薬物動態パラメータを検討した。

試験デザイン：本試験は、白人健康男性を対象とした無作為化、非盲検、単回投与、単施設、2 期クロスオーバー試験であった。LCM 300 mg（海外臨床試験用 100 mg 錠 3 錠）を、一方の投与期は空腹時、他方の投与期は高脂肪朝食摂取開始 30 分後にそれぞれ単回投与した。

結果：血漿中 LCM の薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-7 に示す。

表 2.7.1.2-7　白人健康男性に LCM 300 mg を食後又は空腹時に単回投与した時の LCM の薬物動態パラメータ［SP600 試験］

投与条件	例数	AUC(0-t) (μg·h/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)
		幾何平均値 (変動係数%)		中央値 (範囲)
食後投与	24	138.0 (13.2)	7.39 (16.9)	2.00 (0.50 – 4.00)
空腹時投与	24	140.8 (13.1)	7.65 (15.3)	1.50 (0.50 – 4.00)

LCM：ラコサミド

SP600 試験総括報告書（5.3.1.1.1）Table 12.1.3

AUC(0-t)、C_{max} 及び t_{max} は、食後投与と空腹時投与で極めて類似していた。

AUC(0-t)及び C_{max} の「食後投与／空腹時投与」の比及び 90%信頼区間を表 2.7.1.2-8 に示す。

表 2.7.1.2-8　食後投与／空腹時投与の比較［SP600 試験］

比較	薬物動態パラメータ	幾何平均の比	90%信頼区間
食後投与／空腹時投与	AUC(0-t)	0.9802	0.9625, 0.9982
	C_{max}	0.9659	0.9048, 1.0310

SP600 試験総括報告書（5.3.1.1.1）Table 12.3.2

AUC(0-t)及び C_{max} について、LCM の「食後投与／空腹時投与」の比の 90%信頼区間は生物学的同等性の基準（0.8～1.25）の範囲内であった。

結論：食事は LCM のバイオアベイラビリティに影響を及ぼさなかった。

2.7.1.2.2.3　EP0036 試験

目的：EP0036 試験（5.3.1.1.4）の目的として、日本人健康被験者を対象に、LCM 200 mg（点滴静注液）を 30 及び 60 分間かけて単回点滴静注した時の LCM の安全性、忍容性及び薬物動態を LCM 200 mg（国内申請予定 100 mg 錠 2 錠）の単回投与と比較した。

試験デザイン：本試験は、日本人健康被験者を対象に、国内申請予定 100 mg 錠 2 錠を単回経口投与及び点滴静注液（LCM 200 mg）を 30 及び 60 分間単回持続点滴静注した時の LCM の安全性、

忍容性及び薬物動態を比較する無作為化、非盲検、単施設、単回投与、3 期クロスオーバー試験であった。

結果：薬物動態パラメータの記述統計量を表 2.7.1.2-9 に示す。

表 2.7.1.2-9　日本人健康被験者に LCM 200 mg を点滴静注液及び国内申請予定錠として単回投与した時の LCM の薬物動態パラメータ［EP0036 試験］

投与条件	例数	AUC(0-t) (μg·h/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)
		幾何平均値 (変動係数%)		中央値 (範囲)
点滴静注液 (30 分間)	23	110 (15.6)	8.47 (25.3)	0.5167 (0.500 – 8.00 [a)])
点滴静注液 (60 分間)	24	111 (16.2)	7.99 (16.7)	1.00 (1.00 – 1.27)
国内申請予定錠	24	106 (15.7)	7.60 (28.6)	0.7500 (0.233 – 2.98)

LCM：ラコサミド

注：被験者 01-20715 は、30 分間点滴静注時に治験薬投与を中断したため、LCM 点滴静注液 (30 分間) の薬物動態解析対象から除外

a)　被験者 01-20728 は、投与後 8 時間に LCM の C_{max}（7.11 μg/mL）が認められたが、疑わしい値であるため除外して感度分析を追加［EP0036 試験総括報告書（5.3.1.1.4）Listing 6.2］

EP0036 試験総括報告書（5.3.1.1.4）Table 6.2.1

LCM 200 mg（点滴静注液）を 30 及び 60 分間点滴静注した時の C_{max} は、LCM 200 mg（国内申請予定錠）の経口投与時よりわずかに高かった（それぞれ、8.47 μg/mL、7.99 μg/mL 及び 7.60 μg/mL）。AUC(0-t)は、点滴静注時（110 及び 111 μg·h/mL）と経口投与時（106 μg·h/mL）で同程度であった。t_{max} の中央値は、30 分間点滴静注時が 0.517 時間、60 分間点滴静注時が 1.00 時間及び経口投与時が 0.75 時間であった。

AUC(0-t)及び C_{max} について、「点滴静注液／国内市販予定錠」の比及び 90%信頼区間を表 2.7.1.2-10 に示す。

表 2.7.1.2-10　点滴静注液／国内申請予定錠の比較［EP0036 試験］

比較	薬物動態パラメータ	幾何平均の比	90%信頼区間
点滴静注液 (30 分間) ／国内申請予定錠	AUC(0-t)	1.037	1.010, 1.064
	C_{max}	1.110	1.019, 1.209
点滴静注液 (60 分間) ／国内申請予定錠	AUC(0-t)	1.043	1.017, 1.070
	C_{max}	1.052	0.967, 1.145

注：被験者 01-20715 の点滴静注液 (30 分間) は薬物動態解析対象から除外

EP0036 試験総括報告書（5.3.1.1.4）Table 6.3.1

AUC(0-t)及び C_{max} について、LCM の「点滴静注液（30 分）／国内申請予定錠」及び「点滴静注液（60 分）／国内申請予定錠」の比の 90%信頼区間は、いずれも生物学的同等性の基準（0.8～1.25）の範囲内であった。

結論：LCM 200 mg を点滴静注液として 30 及び 60 分間かけて点滴静注した時の薬物動態プロファイルは、LCM 200 mg を国内申請予定錠として経口投与した時と同様であった。

2.7.1.2.2.4　SP645 試験及び SP658 試験

目的：SP645 試験（5.3.1.1.2）及び SP658 試験（5.3.1.1.3）の目的として、LCM 200 mg を点滴静注液で点滴静注した時と海外臨床試験用錠で経口投与した時の薬物動態を比較検討した。

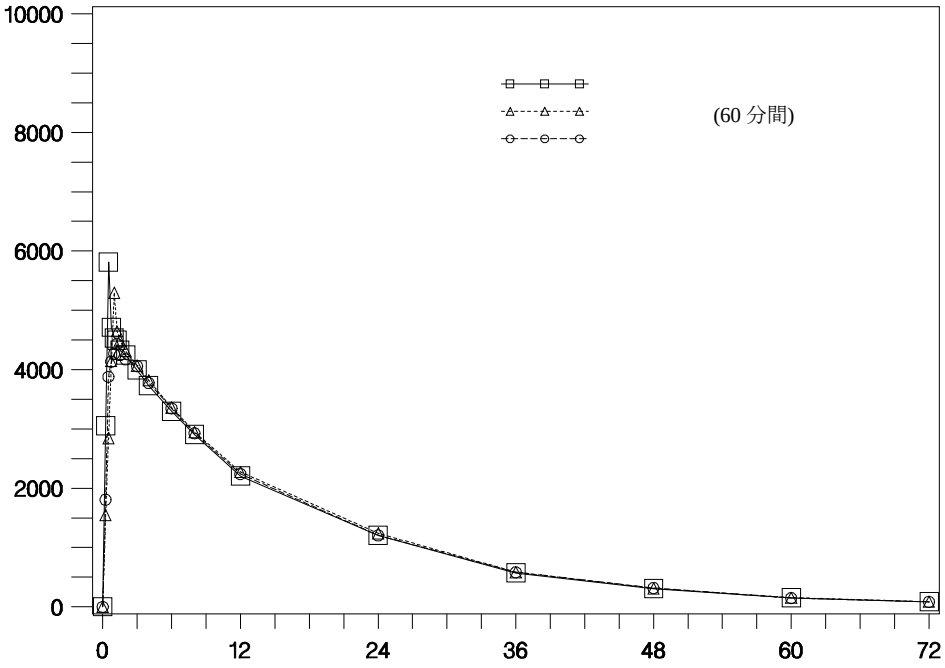
試験デザイン（SP645 試験）：本試験は、白人健康男性を対象とした無作為化、非盲検、単回投与、2 期クロスオーバー試験であった。被験者を以下の 2 つの投与を交互に行う 2 投与順群の 1 つに無作為に割り付けた。

- LCM 200 mg（点滴静注液）を 15 分間点滴静注
- LCM 200 mg（海外臨床試験用 100 mg 錠 2 錠）を経口投与

試験デザイン（SP658 試験）：本試験は、白人健康男性を対象とした無作為化、非盲検、単回投与、3 期クロスオーバー試験であった。被験者を以下の 3 つの投与を交互に行う 6 投与順群の 1 つに無作為に割り付けた。

- LCM 200 mg（点滴静注液）を 30 分間点滴静注
- LCM 200 mg（点滴静注液）を 60 分間点滴静注
- LCM 200 mg（海外臨床試験用 100 mg 錠 2 錠）を経口投与

結果：SP658 試験で LCM 200 mg を点滴静注及び経口投与時の LCM の平均血漿中濃度推移を図 2.7.1.2-2 に示す。



LCM：ラコサミド、平均値

例数：点滴静注液（30 分間）24 例、点滴静注液（60 分間）25 例、海外臨床試験用錠 23 例

SP658 試験総括報告書（5.3.1.1.3）Figure 11

図 2.7.1.2-2　LCM 200 mg を点滴静注液として 30 及び 60 分間点滴静注並びに海外臨床試験用錠として経口投与した時の LCM の平均血漿中濃度推移［SP658 試験］

LCM 200 mg を、点滴静注液として 30 及び 60 分間点滴静注並びに海外臨床試験用錠として経口投与した時の平均血漿中濃度推移に、大きな差は認められなかった。

SP645 試験及び SP658 試験での血漿中 LCM の薬物動態パラメータの記述統計量を表 2.7.1.2-11 に示す。

表 2.7.1.2-11　白人健康男性に LCM 200 mg を点滴静注液及び海外臨床試験用錠として単回投与した時の LCM の薬物動態パラメータ［SP645 試験及び SP658 試験］

試験番号	製剤名	例数	AUC(0-t) (μg·h/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)
			幾何平均値 (変動係数%)		中央値 (範囲)
SP645	点滴静注液 (15 分間)	16	72.3 (17.4)	5.7 (36.3)	0.25 (0.25 – 2.00)
	海外臨床試験用錠	16	73.6 (19.1)	4.8 (23.6)	0.75 (0.28 – 4.00)
SP658	点滴静注液 (30 分間)	24	78.3 (23.9)	5.8 (28.0)	0.50 (0.50 – 2.00)
	点滴静注液 (60 分間)	25	79.1 (24.8)	5.3 (22.5)	1.00 (1.00 – 3.00)
	海外臨床試験用錠	23	78.1 (24.0)	4.9 (27.9)	0.75 (0.25 – 4.00)

LCM：ラコサミド

SP645 試験総括報告書（5.3.1.1.2）Table 3.2、Table 3.3、SP658 試験総括報告書（5.3.1.1.3）Table 9.4

LCM の「点滴静注液／海外臨床試験用錠」の比及び 90%信頼区間を表 2.7.1.2-12 に示す。

表 2.7.1.2-12　点滴静注液／海外臨床試験用錠の比較［SP645 試験及び SP658 試験］

試験番号	比較	薬物動態パラメータ	幾何平均の比	90%信頼区間
SP645	点滴静注液 (15 分間) ／海外臨床試験用錠	AUC(0-t)	0.9823	0.9585, 1.0067
		C_{max}	1.2004	1.0430, 1.3815
SP658	点滴静注液 (30 分間) ／海外臨床試験用錠	AUC(0-t)	0.994	0.976, 1.013
		C_{max}	1.148	0.1077, 1.224
	点滴静注液 (60 分間) ／海外臨床試験用錠	AUC(0-t)	0.997	0.979, 1.016
		C_{max}	1.029	0.965, 1.097

SP645 試験総括報告書（5.3.1.1.2）Table 3.5、SP658 試験総括報告書（5.3.1.1.3）Table 9.6

SP658 試験では、AUC(0-t)及び C_{max} の LCM の「点滴静注液（30 分）／海外臨床試験用錠」の比及び「点滴静注液（60 分）／海外臨床試験用錠」の比の 90%信頼区間は生物学的同等性の基準（0.8～1.25）の範囲内であった。

SP645 試験の 15 分間点滴静注液と海外臨床試験用錠の比較では、AUC(0-t)の比の 90%信頼区間は生物学的同等性の基準（0.8～1.25）の範囲内であったが、C_{max} では基準の上限値をわずかに上回った。

いずれの試験でも、LCM の薬物動態特性は他の試験から得られた薬物動態特性と一致しており、海外臨床試験用錠の約 100%という高い絶対バイオアベイラビリティが確認された。

結論：LCM 200 mg を点滴静注液として 30 及び 60 分間点滴静注した時の薬物動態プロファイルは、LCM 200 mg を海外臨床試験用錠として経口投与した時と同様であった。15 分間点滴静注では、C_{max} が生物学的同等性の基準の上限値をわずかに上回った。

いずれの試験からも、海外臨床試験用錠の絶対バイオアベイラビリティは約 100%と高いことが示された。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1　原薬の溶解性及び吸収性/膜透過性

LCM 原薬は、Biopharmaceutics Classification System（BCS）のクラス 1 に分類される [2)]。

2.7.1.3.1.1　原薬の溶解性

BCS では、37±1°C で pH が 1 から 6.8 の範囲の 250 mL の緩衝液に最高 1 回用量の原薬が溶解するとき、原薬は高溶解度とされている。

LCM の原薬バッチには 2 種類の結晶型が認められる。結晶型 1 又は結晶型 2 の LCM 原薬の溶解度を、pH が 1 から 7.5 の範囲、かつ、25°C 及び 37°C で検討した。LCM 原薬の溶解度は、37°C で 22 から 34 mg/mL、25°C で 20 から 31 mg/mL を示した（3.2.S.1.3）。20 mg/mL の最小溶解度であっ

ても、20 mL の水に最高 1 回用量 400 mg の原薬が溶解するため、両結晶型共に高溶解度の基準を満足した。

2.7.1.3.1.2 原薬の吸収性/膜透過性

BCS では、マスバランス試験又はバイオアベイラビリティ試験において吸収量が投与量の 85%以上であれば完全吸収性とされている。完全吸収性は一般的に高膜透過性と関連し、標準的な物質を対照とする *in vitro* 透過性試験についても *in vivo* データに対する裏付けと考えられている。

マスバランス試験（SP619）では経口投与時の LCM の吸収量は約 94%であった。バイオアベイラビリティ試験（SP645、SP658 及び EP0036）では、LCM 錠の絶対バイオアベイラビリティは約 100%であった。

高膜透過性のプロプラノロールを対照物質として用い、Caco-2 単層膜の *in vitro* 膜透過性試験を行った。LCM とプロプラノロールの膜透過係数を表 2.7.1.3-1 に示す。

表 2.7.1.3-1 Caco-2 単層膜の頂端膜側から基底膜側への見かけの膜透過係数（Papp）

物質	平均 Papp (nm/s)	相対標準偏差 (%)
プロプラノロール	118.1	9.1
LCM (125 µmol/L) [a)]	163.9	8.9
LCM (1 mmol/L) [a)]	156.9	4.3

LCM：ラコサミド

a) LCM 125 µmol/L = 31 µg/mL; LCM 1 mmol/L = 250 µg/mL

651 試験報告書（4.2.2.6.1）

LCM の Caco-2 単層膜頂端膜側から基底膜側への見かけの膜透過係数は、プロプラノロールに比べて高い値が得られた。

以上の結果から LCM は完全吸収性及び高膜透過性を有することが示された。

2.7.1.3.2 経口固形製剤の溶出特性

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。

検討した各製剤はすべての緩衝液で、15 分間で表示量の 85%以上が溶出し、速放性を示した。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。

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。

2.7.1.3.3 バイオアベイラビリティ

LCM のバイオアベイラビリティ試験では、海外臨床試験用錠（SP600 試験、SP645 試験及び SP658 試験）、国内申請予定錠（EP0036 試験）及び点滴静注液（SP645 試験、SP658 試験及び EP0036 試験）を用いた。

SP645 試験及び SP658 試験（2.7.1.2.2.4）では、白人健康男性を対象にクロスオーバー法で試験を行い、海外臨床試験用錠は約 100%と高い絶対バイオアベイラビリティを示した。

EP0036 試験（2.7.1.2.2.3）では、日本人健康被験者において国内申請予定錠と点滴静注液の薬物動態プロファイルの類似性が示されたことから、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。

海外臨床試験用錠を用いた SP600 試験（2.7.1.2.2.2）の結果から、白人健康男性において食事は LCM のバイオアベイラビリティに影響しなかった。したがって、LCM は食事の摂取に関係なく投与することが可能である。

海外臨床試験用錠及び国内申請予定錠は *in vitro* の生物学的同等性試験結果から生物学的同等性が示されている（2.7.1.3.4）。LCM の原薬は BCS Class 1 に分類され、製剤は速放性を示し、LCM の吸収に影響する添加物は用いられておらず（表 2.7.1.1-1）、LCM は臨床用量で用量比例性のある薬物動態を示す。したがって、食事の影響に対して処方変更の影響はないと考えられることから、海外臨床試験用錠における食事の影響のデータは国内申請予定錠に外挿可能であり、SP600 試験の結果により国内申請予定錠も海外臨床試験用錠と同様に食事の影響を受けないものと判断した。

2.7.1.3.4 生物学的同等性

海外及び日本を含むアジアでの臨床試験、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。

各開発製剤間の生物学的同等性の関係を図 2.7.1.3-1 に示す。

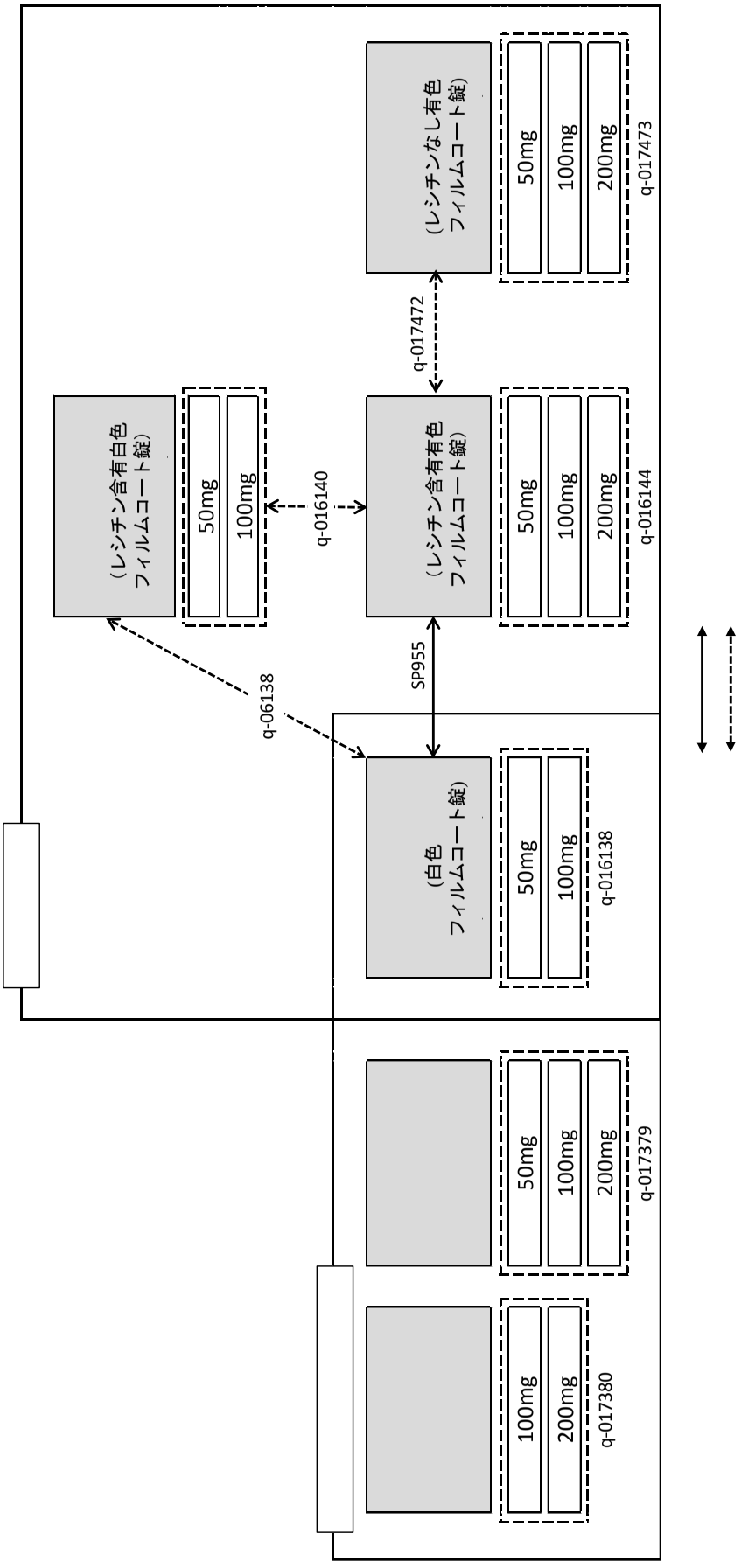


図 2.7.1.3-1　開発製剤の生物学的同等性

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（5.3.1.2.1）で確認した（2.7.1.2.2.1 参照）。

海外市販 200 mg 錠 1 錠又は海外臨床試験用 100 mg 錠 2 錠を投与した時の AUC(0-t)及び C_{max} の比の 90%信頼区間は、生物学的同等性の基準（0.8～1.25）の範囲内であった。

海外市販錠（レシチン含有）と日本で承認を得て市販する予定である国内申請予定錠（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（5.3.1.2.2）］で確認した。本試験では、フィルムコーティングはレシチンの有無を問わず錠剤溶出過程に影響を与えず、また、日本のガイドライン [3)]に基づき、両製剤間の溶出挙動は同等であることを確認した（2.7.1.2.1.4 参照）。

含量が異なる製剤間の生物学的同等性は、溶出挙動の比較により確認した。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は、日本のガイドライン [4)]に準じた溶出試験［q-017473 試験（5.3.1.2.3）］で確認した（2.7.1.2.1.4 及び 2.7.1.2.1.5 参照）。

2.7.1.4 付録：個々の試験の概要表

2.7.1.4.1 生体試料中薬物濃度分析法の概要表（分析試験報告書）

表 2.7.1.4-1 生体試料中薬物濃度分析法の概要表（分析試験報告書）

試験番号	分析試験報告書	測定物質	分析試料	LOQ (µg/mL) [a)]	分析方法	試験報告書添付場所
asi 0584-haav-hp	Analysis of ADD-234037 in Human Plasma by LC/MS/MS	LCM	血漿	0.001	LC-MS/MS	5.3.1.4.1
asi 0584-haav-hp-a1	Analysis of ADD-234037 in Human Plasma by LC/MS/MS (Addendum 1, long term frozen storage stability)	LCM	血漿	0.001	LC-MS/MS	5.3.1.4.1
asi 0584-haav-hu	Analysis of ADD-234037 in Human Urine by LC/MS/MS	LCM	尿	0.01	LC-MS/MS	5.3.1.4.2
asi 0584-haav-hu-a1	Analysis of ADD-234037 in Human Urine by LC/MS/MS (Addendum 1, long term frozen storage stability)	LCM	尿	0.01	LC-MS/MS	5.3.1.4.2
asi 0699-haadv	Analysis of ADD-234037 in Human Plasma by LC/MS/MS	LCM	血漿	0.001	LC-MS/MS	5.3.1.4.3
aai-ka215	Determination of Harkoseride (SPM 927) in Human Plasma and Urine with LC-MS/MS	LCM	血漿、尿	0.1 5.0	LC-MS/MS	5.3.1.4.4
aai-la279-1	Simultaneous Determination of Harkoseride and O-Desmethyl-Harkoseride in Human Plasma and Urine with LC-MS/MS (Part I Plasma)	LCM、O-脱メチル体	血漿	0.1 0.02	LC-MS/MS	5.3.1.4.5
aai-oa308-la279-a1	Simultaneous Determination of Harkoseride and O-Desmethyl-Harkoseride in Human Plasma and Urine with LC-MS/MS (Part I Plasma, Amendment 1 – Partial Validation for Long-term Stability in Human Plasma)	LCM、O-脱メチル体	血漿	0.1 0.02	LC-MS/MS	5.3.1.4.5

LCM：ラコサミド

a) 明記のない場合、LOQ の単位は µg/mL

注：ADD-234037、harkoseride 及び SPM 927 はラコサミド、O-desmethyl-harkoseride は O-脱メチル体

表 2.7.1.4-1　生体試料中薬物濃度分析法の概要表（分析試験報告書）（続き）

試験番号	分析試験報告書	測定物質	分析試料	LOQ (µg/mL) [a)]	分析方法	試験報告書添付場所
aai-la279-a2	Simultaneous Determination of Lacosamide and O-Desmethyllacosamide in Human Plasma and Urine with LC-MS/MS (Part I Plasma, Amendment 2 - Investigation on Anticoagulant Interaction in Human Plasma for the Determination of Lacosamide by LC-MS/MS)	LCM、O-脱メチル体	血漿	0.1 0.02	LC-MS/MS	5.3.1.4.5
aai-la279-2	Simultaneous Determination of Harkoseride and O-Desmethyl-Harkoseride in Human Plasma and Urine with LC-MS/MS (Part II Urine)	LCM、O-脱メチル体	尿	5.0 1.0	LC-MS/MS	5.3.1.4.6
ikp094-04-05-he	Determination of SPM 927 and desmethyl-SPM 927 concentrations in human plasma and urine	LCM、O-脱メチル体	血漿、尿	0.1, 0.02 5.29, 1.14	LC-MS/MS	5.3.1.4.7
ikp-037-05-05-s7	Determination of SPM 927 concentrations in human plasma (validation to study SP768)	LCM	血漿	0.1	LC-MS/MS	5.3.1.4.8
ba558-02	Validation of an Analytical Method for the Simultaneous Determination of Harkoseride and Desmethylharkoseride in Human Plasma by HPLC-Electrospray-MS in the Concentration Range 10 - 6000 ng/0.5 mL	LCM、O-脱メチル体	血漿	0.02 0.02	LC-MS	5.3.1.4.9
ba558-02-a1	Validation of a Method for the Determination of Harkoseride and Desmethylharkoseride in Human Plasma by HPLC-Electrospray-MS in the Concentration Range 10 - 6000 ng/0.5 mL - Amendment No 1 (long-term stability – 3 months)	LCM、O-脱メチル体	血漿	0.02 0.02	LC-MS	5.3.1.4.9

LCM：ラコサミド

a)　明記のない場合、LOQ の単位は µg/mL

注：ADD-234037、harkoseride 及び SPM 927 はラコサミド、O-desmethyl-harkoseride は O-脱メチル体

表 2.7.1.4-1　生体試料中薬物濃度分析法の概要表（分析試験報告書）（続き）

試験番号	分析試験報告書	測定物質	分析試料	LOQ (µg/mL) [a)]	分析方法	試験報告書添付場所
ba558-02-a2	Validation of a Method for the Determination of Harkoseride and Desmethylharkoseride in Human Plasma by HPLC-Electrospray-MS in the Concentration Range 10 - 6000 ng/0.5 mL - Amendment No 2 (long-term stability – 8 months)	LCM、 O-脱メチル体	血漿	0.02 0.02	LC-MS	5.3.1.4.9
ba558-02-a3	Validation of an Analytical Method for the Simultaneous Determination of Harkoseride and Desmethylharkoseride in Human Plasma by HPLC-Electrospray-MS in the Concentration Range 10 - 6000 ng/0.5 mL - Amendment No 3 (long-term stability – 15 months)	LCM、 O-脱メチル体	血漿	0.02 0.02	LC-MS	5.3.1.4.9
ba583-03	Validation of a Method for the Simultaneous Determination of SPM 927 and SPM 12809 in Human Plasma by HPLC-Electrospray-MS/MS	LCM、 O-脱メチル体	血漿	0.01 0.01	LC-MS/MS	5.3.1.4.10
585-02	Validation of a Method for the Simultaneous Determination of SPM 927 and SPM 12809 in Human Urine by HPLC-Electrospray MS	LCM、 O-脱メチル体	尿	0.2 0.2	LC-MS	5.3.1.4.11
585-02-a1	Validation of a Method for the Simultaneous Determination of SPM 927 and SPM 12809 in Human Urine by HPLC-Electrospray MS - Amendment No 1 (long-term stability – 4 months)	LCM、 O-脱メチル体	尿	0.2 0.2	LC-MS	5.3.1.4.11
585-02-a2	Validation of a Method for the Simultaneous Determination of SPM 927 and SPM 12809 in Human Urine by HPLC-Electrospray MS - Amendment No 1 (long-term stability – 11 months)	LCM、 O-脱メチル体	尿	0.2 0.2	LC-MS	5.3.1.4.11
613-02	Validation of a Method for the Simultaneous Determination of Harkoseride and Desmethylharkoseride in Human Plasma by HPLC-Electrospray MS/MS (API 3000)	LCM、 O-脱メチル体	血漿	0.01 0.01	LC-MS/MS	5.3.1.4.12

LCM：ラコサミド

a)　明記のない場合、LOQ の単位は µg/mL

注：ADD-234037、harkoseride 及び SPM 927 はラコサミド、O-desmethyl-harkoseride は O-脱メチル体

表 2.7.1.4-1　生体試料中薬物濃度分析法の概要表（分析試験報告書）（続き）

試験番号	分析試験報告書	測定物質	分析試料	LOQ (µg/mL) [a)]	分析方法	試験報告書添付場所
631-02	Examination of a Possible Influence of Digoxin on the Analytics of SPM 927 and SPM 12809 in Human Plasma by HPLC-Electrospray MS/MS	LCM、 O-脱メチル体	血漿	0.01 0.01	LC-MS/MS	5.3.1.4.13
633-02	Examination of a possible influence of simultaneously administered drugs on the quantitation of SPM 927 and SPM 12809 in human plasma and urine by HPLC Electrospray MS	LCM、 O-脱メチル体	血漿、 尿	0.02 0.02	LC-MS	5.3.1.4.14
665-02	Examination of a possible influence of metformin on the analytics of SPM 927 and SPM 12809 in human plasma by HPLC Electrospray MS/MS	LCM、 O-脱メチル体	血漿	0.01 0.01	LC-MS/MS	5.3.1.4.15
675-02	Validation of a method for the determination of SPM 927 and SPM 12809 in human saliva by HPLC Electrospray MS	LCM、 O-脱メチル体	唾液	0.02 0.02	LC-MS	5.3.1.4.16
697-02	Validation of a method for the determination of SPM 927 and SPM 12809 in dialysis fluid by HPLC Electrospray MS/MS	LCM、 O-脱メチル体	透析液	0.004 0.004	LC-MS/MS	5.3.1.4.17
697-02-a1	Validation of a method for the determination of SPM 927 and SPM 12809 in dialysis fluid by HPLC Electrospray MS/MS - Amendment No. 1 (long-term stability)	LCM、 O-脱メチル体	透析液	0.004 0.004	LC-MS/MS	5.3.1.4.17
607-03	Re-validation of a solid-phase radioimmunoassay for determination of digoxin in human urine	ジゴキシン	尿	1 ng/mL	RIA	5.3.1.4.18
606-03	Re-validation of a solid-phase radioimmunoassay for determination of digoxin in human serum	ジゴキシン	血清	0.5 ng/mL	RIA	5.3.1.4.19
lx014	Validation report - Validation of the Digoxin measurement in human serum by RIA	ジゴキシン	血清	0.1 ng/mL	RIA	5.3.1.4.20

LCM：ラコサミド

a)　明記のない場合、LOQ の単位は µg/mL

注：ADD-234037、harkoseride 及び SPM 927 はラコサミド、O-desmethyl-harkoseride は O-脱メチル体

表 2.7.1.4-1　生体試料中薬物濃度分析法の概要表（分析試験報告書）（続き）

試験番号	分析試験報告書	測定物質	分析試料	LOQ (µg/mL) [a)]	分析方法	試験報告書添付場所
lx014-a1	Amendment 1 to the validation report - Validation of the Digoxin measurement in human serum by RIA Amendment 1 (long-term stability)	ジゴキシン	血清	0.1 ng/mL	RIA	5.3.1.4.20
747-03	Validation of a LC-MS-MS-method for the determination of SPM 927 in human plasma in a concentration range of 0.05 to 20 µg/mL	LCM	血漿	0.05	LC-MS/MS	5.3.1.4.21
747-03-am1	Validation of a LC-MS/MS method for the determination of SPM 927 in human plasma in the concentration range between 0.05 µg/mL and 20 µg/mL – Amendment 1: Long-term stability in human EDTA plasma 12, 18, 24 months between -12°C and -30°C	LCM	血漿	0.05	LC-MS/MS	5.3.1.4.21
776-03	Partial revalidation of an analytical method for the determination of SPM 927 and SPM 12809 in human plasma by HPLC Electrospray MS	LCM、 O-脱メチル体	血漿	0.02 0.02	LC-MS	5.3.1.4.22
877-03	Partial validation for an LC-MS/MS method for the determination of SPM 927 in human plasma in the concentration range between 0.05 µg/mL and 20 µg/mL	LCM	血漿	0.05	LC-MS/MS	5.3.1.4.23
pc27528-1	Validation of a LC/MS/MS method for the determination of harkoseride in human plasma. LC/MS/MS determination of harkoseride in 80 human plasma samples collected during study SP601.	LCM	血漿	0.1	LC-MS/MS	5.3.1.4.24
ikp031-04-05.mn	Validation of a LC-MS/MS method for the determination of metformin concentrations in human plasma and human urine samples and application of the validated assay to routine analysis of plasma and urine samples of study SP660	メトホルミン	血漿、尿	10 ng/mL 0.4	LC-MS/MS	5.3.1.4.25

LCM：ラコサミド

a)　明記のない場合、LOQ の単位は µg/mL

注：ADD-234037、harkoseride 及び SPM 927 はラコサミド、O-desmethyl-harkoseride は O-脱メチル体

表 2.7.1.4-1　生体試料中薬物濃度分析法の概要表（分析試験報告書）（続き）

試験番号	分析試験報告書	測定物質	分析試料	LOQ (µg/mL) [a)]	分析方法	試験報告書添付場所
lab-da142	Determination of Ethinylestradiol in Human Plasma by Gas Chromatography/Mass Spectrometry (GC/MS)	エチニルエストラジオール	血漿	10 pg/mL	GC/MS	5.3.1.4.26
lab-fx034	Quantitative Determination of Levonorgestrel in Human Plasma by Positive Ion Chemical Ionization Gas Chromatography/Mass Spectrometry	レボノルゲストレル	血漿	250 pg/mL	GC/MS	5.3.1.4.27
lab-fx034-a1	Quantitative Determination of Levonorgestrel in Human Plasma by Positive Ion Chemical Ionization Gas Chromatography/Mass Spectrometry – Amendment 1 (Modification of the Calibration Range in View of Measuring Samples from Low Dose Administrations)	レボノルゲストレル	血漿	10 pg/mL	GC/MS	5.3.1.4.27
pc27528-2	Development and Validation of a GC/MS-Method for the Determination of Valproic acid in Human Plasma	バルプロ酸	血漿	100 ng/mL	GC/MS	5.3.1.4.28
lab-ba233	Determination of Carbamazepine in Human Plasma by High Performance Liquid Chromatography with UV detection	カルバマゼピン	血漿	50 ng/mL	HPLC	5.3.1.4.29
aai-ba233-a1	Amendment 1 to the Validation Study Report Determination of Carbamazepine in Human Plasma by High Performance Liquid Chromatography with UV detection	カルバマゼピン	血漿	50 ng/mL	HPLC	5.3.1.4.29
aai-ba233-a2	Amendment 2 to the Validation Study Report Determination of Carbamazepine in Human Plasma by High Performance Liquid Chromatography with UV detection	カルバマゼピンエポキシド	血漿	50 ng/mL	HPLC	5.3.1.4.29
aai-ba233-a3	Amendment 3 to the Validation Study Report Determination of Carbamazepine in Human Plasma by High Performance Liquid Chromatography with UV detection	カルバマゼピン	血漿	50 ng/mL	HPLC	5.3.1.4.29

LCM：ラコサミド

a)　明記のない場合、LOQ の単位は µg/mL

注：ADD-234037、harkoseride 及び SPM 927 はラコサミド、O-desmethyl-harkoseride は O-脱メチル体

表 2.7.1.4-1　生体試料中薬物濃度分析法の概要表（分析試験報告書）（続き）

試験番号	分析試験報告書	測定物質	分析試料	LOQ (µg/mL) [a)]	分析方法	試験報告書添付場所
ikp040-05-05-so	Determination of SPM 927 and desmethyl-SPM 927 Concentrations in Human Plasma and in Urine and Determination of Omeprazole Concentrations in Human Plasma	オメプラゾール	血漿	20 ng/mL	LC-MS/MS	5.3.1.4.30
m2003-39	Bioanalytical report: SP667 - A Multicenter, double-blind, randomized placebo-controlled, parallel Group Study to Investigate the Efficacy and Safety of SPM 927 (200 mg/day, 400 mg/day, 600 mg/day) as adjunctive Therapy in Subjects with partial Seizures with or without secondary Generalisation.	カルバマゼピン	血漿	0.7	HPLC-UV	5.3.1.4.31
		カルバマゼピン-10, 11-エポキシド		0.2	HPLC-UV	
		ガバペンチン		2.0	HPLC-UV	
		ラモトリギン		0.5	HPLC-UV	
		レベチラセタム		2.0	GC-FID	
		10-hydroxy oxcarbazepine		2.0	HPLC-UV	
		フェノバルビタール		1.1	FPIA	
		フェニトイン		2.5	EMIT	
		トピラマート		0.3	FPIA	
		バルプロ酸		0.7	FPIA	
		ゾニサミド		5.0	HPLC-UV	
947-03	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of SPM 927 and SPM 12809 in human plasma in the concentration range between 0.02 µg/mL and 10 µg/mL	LCM、 O-脱メチル体	血漿	0.02 0.02	LC-MS/MS	5.3.1.4.32
952-03	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of SPM 927 and SPM 12809 in human plasma in the concentration range between 0.02 µg/mL and 10 µg/mL using the LC-MS/MS system Quattro micro	LCM、 O-脱メチル体	血漿	0.02 0.02	LC-MS/MS	5.3.1.4.33

LCM：ラコサミド

a)　明記のない場合、LOQ の単位は µg/mL

注：ADD-234037、harkoseride 及び SPM 927 はラコサミド、O-desmethyl-harkoseride は O-脱メチル体

表 2.7.1.4-1　生体試料中薬物濃度分析法の概要表（分析試験報告書）（続き）

試験番号	分析試験報告書	測定物質	分析試料	LOQ (µg/mL) [a)]	分析方法	試験報告書添付場所
969-03	Validation of a method for the determination of SPM 927 and SPM 12809 in human urine by HPLC Electrospray MS/MS	LCM、O-脱メチル体	尿	0.02 0.02	LC-MS/MS	5.3.1.4.34
969-03-am1	Validation of a method for the determination of SPM 927 and SPM 12809 in human urine by HPLC Electrospray MS/MS – Amendment 1: Long-term stability in human urine for 185 days between -12°C and -30°C	LCM、O-脱メチル体	尿	0.02 0.02	LC-MS/MS	5.3.1.4.34
987-03	Examination of a possible influence of simultaneously administered drugs on the quantitation of SPM 927 and SPM 12809 in human plasma by HPLC Electrospray MS/MS	アルプラゾラム、アセトアミノフェン、アセチルサリチル酸、メキシレチン塩酸塩、カルバマゼピン、カルバマゼピン-10, 11-エポキシド、ガバペンチン、ラモトリギン、レベチラセタム、oxcarbazepine、フェノバルビタール、トピラマート、ゾニサミド、5,5-diphenyl hydantoin、及びバルプロ酸の併用下における、LCM及び O-脱メチル体	血漿	0.02 0.02	LC-MS/MS	5.3.1.4.35

LCM：ラコサミド

a)　明記のない場合、LOQ の単位は µg/mL

注：ADD-234037、harkoseride 及び SPM 927 はラコサミド、O-desmethyl-harkoseride は O-脱メチル体

表 2.7.1.4-1　生体試料中薬物濃度分析法の概要表（分析試験報告書）（続き）

試験番号	分析試験報告書	測定物質	分析試料	LOQ (μg/mL) [a)]	分析方法	試験報告書添付場所
991-03	Examination of a possible influence of simultaneously administered drugs on the quantitation of SPM 927 in human plasma using the LC-MS/MS system Quattro micro	アルプラゾラム、アセトアミノフェン、メキシレチン塩酸塩、カルバマゼピン、カルバマゼピン-10, 11-エポキシド、ガバペンチン、ラモトリギン、レベチラセタム、oxcarbazepine、フェノバルビタール、トピラマート、ゾニサミド、5,5-diphenyl hydantoin、アセチルサリチル酸及びバルプロ酸の併用下における LCM	血漿	0.02	LC-MS/MS	5.3.1.4.36
993-03	Examination of a possible influence of simultaneously administered drugs on the quantitation of SPM 927 and SPM 12809 in human plasma by HPLC Electrospray MS/MS	アルプラゾラム、アセトアミノフェン、メキシレチン塩酸塩、カルバマゼピン、カルバマゼピン-10, 11-エポキシド、ガバペンチン、ラモトリギン、レベチラセタム、oxcarbazepine、フェノバルビタール、トピラマート、ゾニサミド、5,5-diphenyl hydantoin、アセチルサリチル酸及びバルプロ酸の併用下における、LCM及び O-脱メチル体	血漿	0.02 0.02	LC-MS/MS	5.3.1.4.37
1004-03	Validation of a method for the determination of SPM 927 and SPM 12809 in human saliva by HPLC Electrospray MS/MS	LCM、 O-脱メチル体	唾液	0.02 0.02	LC-MS/MS	5.3.1.4.38

LCM：ラコサミド

a)　明記のない場合、LOQ の単位は μg/mL

注：ADD-234037、harkoseride 及び SPM 927 はラコサミド、O-desmethyl-harkoseride は O-脱メチル体

表 2.7.1.4-1　生体試料中薬物濃度分析法の概要表（分析試験報告書）（続き）

試験番号	分析試験報告書	測定物質	分析試料	LOQ (µg/mL) [a)]	分析方法	試験報告書添付場所
RRLE08G1802	Validation of an Analytical Method for the Determination of SPM 927 and SPM 12809 in Plasma	LCM、O-脱メチル体	血漿	0.005 0.005	LC-MS/MS	5.3.1.4.39
SX005	Validation of an analytical method for the determination of Midazolam and 1-Hydroxymidazolam in human EDTA plasma	ミダゾラム、1-ヒドロキシミダゾラム	血漿	0.0001 0.0001	LC-MS/MS	5.3.1.4.40
SX005 Am1	Validation of an analytical method for the determination of Midazolam and 1-Hydroxymidazolam in human EDTA plasma Amendment 01: Long term frozen stability and stability stock and working solutions	ミダゾラム、1-ヒドロキシミダゾラム	血漿	0.0001 0.0001	LC-MS/MS	5.3.1.4.41
SA088	Validation of an analytical method for the determination of SPM 927 and SPM 12809 in human EDTA plasma	LCM、O-脱メチル体	血漿	0.0500 0.0200	LC-MS/MS	5.3.1.4.42
CP105328	Development and validation of an LC-MS/MS method for the determination of lacosamide (SPM 927) and desmethyl-lacosamide (SPM 12809) in human plasma	LCM、O-脱メチル体	血漿	0.005 0.005	LC-MS/MS	5.3.1.4.43
CP135407	Partial validation of an LC-MS/MS method for the determination of lacosamide and desmethyl-lacosamide in Li-heparinated Human plasma	LCM、O-脱メチル体	血漿	0.005 0.005	LC-MS/MS	5.3.1.4.44
CP125469	Evaluation of the stability of Lacosamide in frozen human plasma stored at -75°C +/- 10°C for approximately 3 months	LCM	血漿	0.005	LC-MS/MS	5.3.1.4.45
CP115405	Development and validation of an LC-MS/MS method for the determination of (R)- and (S)-warfarin in human plasma.	R-ワルファリン、S-ワルファリン	血漿	0.002 0.002	LC-MS/MS	5.3.1.4.46
SH-U01-R1037	Validation report for method SHBTM-1093-R0: Determination of Lacosamide and SPM 12809 in Li-Heparin Human Plasma by LC-MS/MS	LCM、O-脱メチル体	血漿	0.005 0.005	LC-MS/MS	5.3.1.4.47

LCM：ラコサミド

a)　明記のない場合、LOQ の単位は µg/mL

注：ADD-234037、harkoseride 及び SPM 927 はラコサミド、O-desmethyl-harkoseride は O-脱メチル体

2.7.1.4.2　バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性試験の概要表

表 2.7.1.4-2　バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性試験の概要表

試験番号/ 実施国 又は地域	試験の目的	試験デザイン	被験薬/ 用法・用量/ 投与経路	投与期間	無作為化例数/ 性別/ 平均年齢 (範囲)	薬物動態パラメーターの平均値				試験報告書 添付場所
						AUC(0-t) (μg·h/mL) 幾何平均値 (変動係数%)	C_{max} (μg/mL) 幾何平均値 (変動係数%)	t_{max} (h) 中央値 (範囲)	$t_{1/2}$ (h) 幾何平均値 (変動係数%)	
SP658/ ドイツ 測定結果報告書： 608-03	1) 白人健康男性被験者にLCMの点滴静注液 (投与時間 30 及び 60 分間) 並びに海外臨床試験用錠を投与した時の生物学的同等性の評価 2) 安全性及び忍容性	無作為化、非盲検、単回投与、3期クロスオーバー、単施設	LCM/ 200 mg/ 点滴静注液及び経口錠	LCM 単回投与×3 期	27 例/ 男性/ 32.4 歳 (18 – 45)	点滴静注液 (30 分間)： 78.34 (23.9) 点滴静注液 (60 分間)： 79.07 (24.8) 海外臨床試験用錠： 78.09 (24.0)	点滴静注液 (30 分間)： 5.76 (28.0) 点滴静注液 (60 分間)： 5.26 (22.5) 海外臨床試験用錠： 4.93 (27.9)	点滴静注液 (30 分間)： 0.50 (0.50 – 2.00) 点滴静注液 (60 分間)： 1.00 (1.00 – 3.00) 海外臨床試験用錠： 0.75 (0.25 – 4.00)	点滴静注液 (30 分間)： 11.86 (15.7) 点滴静注液 (60 分間)： 11.85 (16.1) 海外臨床試験用錠： 11.88 (16.3)	5.3.1.1.3 測定結果報告書： 5.3.1.1.3： SP658 付録測定結果報告書
SP645/ ドイツ 測定結果報告書： Parexel 54012	1) 白人健康男性被験者にLCMの点滴静注液 (投与時間 15 分間) 及び海外臨床試験用錠を投与した時の生物学的同等性の評価 2) 安全性及び忍容性	無作為化、非盲検、単回投与、2期クロスオーバー	LCM/ 200 mg/ 点滴静注液及び経口錠	LCM 単回投与×2 期	24 例/ 男性/ 31.3 歳 (20 – 45)	点滴静注液 (15 分間)： 72.33 (17.4) 海外臨床試験用錠： 73.63 (19.1)	点滴静注液 (15 分間)： 5.72 (36.3) 海外臨床試験用錠： 4.76 (23.6)	点滴静注液 (15 分間)： 0.25 (0.25 – 2) 海外臨床試験用錠： 0.75 (0.283 – 4)	点滴静注液 (15 分間)： 12.63 (13.3) 海外臨床試験用錠： 12.66 (13.6)	5.3.1.1.2 測定結果報告書： 5.3.1.1.2

LCM：ラコサミド

表 2.7.1.4-2　バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性試験の概要表（続き）

試験番号/ 実施国 又は地域	試験の目的	試験デザイン	被験薬/ 用法・用量/ 投与経路	投与期間	無作為化例数/ 性別/ 平均年齢 (範囲)	薬物動態パラメーターの平均値				試験報告書 添付場所
						AUC(0-t) (μg·h/mL) 幾何平均値 (変動係数%)	C_{max} (μg/mL) 幾何平均値 (変動係数%)	t_{max} (h) 中央値 (範囲)	$t_{1/2}$ (h) 幾何平均値 (変動係数%)	
SP600/ ドイツ 測定結果報告書： ka193	白人健康男性被験者に高脂肪朝食摂取後及び空腹時にLCMを投与した時のバイオアベイラビリティ及び薬物動態パラメータの評価	無作為化、非盲検、単回投与、2期クロスオーバー	LCM/ 300 mg/ 経口錠	単回投与×2期	24 例/ 男性/ 30.5 歳 (19 – 39)	空腹時： 140.8 (13.1) 食後： 138.0 (13.2)	空腹時： 7.7 (15.3) 食後： 7.4 (16.9)	空腹時： 1.5 (0.5 – 4.0) 食後： 2.0 (0.5 – 4.0)	空腹時： 13.3 (15.1) 食後： 13.4 (11.5)	5.3.1.1.1 測定結果報告書： 5.3.1.1.1 SP600 Section 13.1.11
SP955/ ドイツ 測定結果報告書： NCD1972-SP955rep ba	1) 白人健康男性被験者にLCM海外市販錠及びLCM海外臨床試験用錠を投与した時の生物学的同等性の評価 2) LCMの薬物動態、安全性及び忍容性の評価	非盲検、無作為化、単回投与、2期クロスオーバー、単施設	LCM/ 200 mg/ 経口海外市販錠及び経口海外臨床試験用錠	LCM 単回投与×2 期間	16 例/ 男性/ 38.3 歳 (22 – 55)	海外市販錠： 87.71 (15.0) 海外臨床試験用錠： 88.82 (15.6)	海外市販錠： 4.99 (11.6) 海外臨床試験用錠： 5.50 (15.9)	海外市販錠： 0.75 (0.5 – 2) 海外臨床試験用錠： 0.75 (0.5 – 2)	海外市販錠： 13.74 (18.5) 海外臨床試験用錠： 13.68 (17.8)	5.3.1.2.1 測定結果報告書： 5.3.1.2.1

LCM：ラコサミド

表 2.7.1.4-2　バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性試験の概要表（続き）

試験番号/ 実施国 又は地域	試験の目的	試験デザイン	被験薬/ 用法・用量/ 投与経路	投与期間	無作為化例数/ 性別/ 平均年齢 (範囲)	薬物動態パラメーターの平均値				試験報告書 添付場所
						AUC(0-t) (μg·h/mL) 幾何平均値 (変動係数%)	C_{max} (μg/mL) 幾何平均値 (変動係数%)	t_{max} (h) 中央値 (範囲)	$t_{1/2}$ (h) 幾何平均値 (変動係数%)	
EP0036/ 英国 測定結果報告書： EP0036-CP135254rep val	日本人健康被験者に点滴静注液 (投与時間 30 及び 60 分間) 並びに国内申請予定錠を単回投与した時の安全性、忍容性及び薬物動態の比較	単施設、非盲検、無作為化、単回投与、3 期クロスオーバー	LCM/ 200 mg/ 点滴静注液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)	単回投与×3 期	安全性解析対象集団 (SS)：26 例 3 期完了 (薬物動態解析対象集団)：24 例 点滴静注液 (30 分間)：23 例 点滴静注液 (60 分間)：24 例 国内申請予定錠：24 例 男性 14 例/ 女性 12 例 (SS) 30.2 歳 (22 – 45) (SS)	点滴静注液 (30 分間)： 110 (15.6) 点滴静注液 (60 分間)： 111 (16.2) 国内申請予定錠： 106 (15.7)	点滴静注液 (30 分間)： 8.47 (25.3) 点滴静注液 (60 分間)： 7.99 (16.7) 国内申請予定錠： 7.60 (28.6)	点滴静注液 (30 分間)： 0.5167 (0.500 – 8.00 [a]) 点滴静注液 (60 分間)： 1.00 (1.00 – 1.27) 国内申請予定錠： 0.7500 (0.233 – 2.98)	点滴静注液 (30 分間)： 12.1 (16.6) 点滴静注液 (60 分間)： 12.3 (18.4) 国内申請予定錠： 12.3 (15.8)	5.3.1.1.4 測定結果報告書： 5.3.1.1.4

LCM：ラコサミド

a)　被験者 01-20728 では、投与後 8 時間に LCM の C_{max}（7.11 μg /mL）が認められたが、疑わしい値であるため除外して感度分析を追加［EP0036 試験総括報告書（5.3.1.1.4）Listing 6.2、Section 8.1.2.1］

2.7.1.4.3　臨床試験で使用された LCM 製剤のバッチ番号

表 2.7.1.4-3　臨床試験で使用された LCM 製剤のバッチ番号

試験番号	試験目的	LCM 用量	バッチ番号
第 I 相			
SP835	忍容性及び薬物動態	100 mg	[redacted]
		200 mg	[redacted]
SP836	忍容性及び薬物動態	100 mg	[redacted]
		200 mg	[redacted]
SP587	忍容性	100 mg	[redacted]
SP588	忍容性	100 mg	[redacted]
SP599	薬力学及び薬物動態 (Microgynon®との相互作用)	100 mg	[redacted]
SP601	薬物動態 (バルプロ酸との相互作用)	100 mg	[redacted]
SP602	薬物動態 (バルプロ酸との相互作用)	100 mg	[redacted]
SP603	薬物動態 (カルバマゼピンとの相互作用)	100 mg	[redacted]
SP618	薬物動態 (カルバマゼピンとの相互作用)	100 mg	[redacted]
SP600	バイオアベイラビリティ (食事の影響)	100 mg	[redacted]
SP620	薬物動態及び忍容性 (年齢差及び性差)	100 mg	[redacted]
SP640	QT-試験	50 mg	[redacted]
		100 mg	[redacted]
SP641	薬物動態、安全性及び忍容性 (腎機能低下者)	100 mg	[redacted]
SP642	薬物動態、安全性及び忍容性 (肝機能低下者)	100 mg	[redacted]
SP643	薬物動態及びバイオアベイラビリティ (低代謝能者及び高代謝能者)	100 mg	[redacted]
		20 mg/mL 点滴静注液	[redacted]
SP644	薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性 (ジゴキシンとの相互作用)	100 mg	[redacted]
SP645	LCM の点滴静注液及び経口錠	100 mg	[redacted]
		20 mg/mL 点滴静注液	[redacted]
SP658	薬物動態 (点滴静注液及び経口錠)	10 mg/mL 点滴静注液	[redacted]
		100 mg	[redacted]
SP660	薬物動態、安全性及び忍容性 (メトホルミンとの相互作用)	100 mg	[redacted]
SP661	薬物動態、安全性及び忍容性 (白人、黒人及びアジア人)	100 mg	[redacted]
SP863	薬物動態 (オメプラゾールとの相互作用)	100 mg	[redacted]
SP903	薬物乱用の可能性	100 mg	[redacted]

LCM：ラコサミド

表 2.7.1.4-3　臨床試験で使用された LCM 製剤のバッチ番号（続き）

試験番号	試験目的	LCM 用量	バッチ番号
SP955	海外臨床試験用錠及び海外市販錠の生物学的同等性	100 mg	[redacted]
		200 mg	[redacted]
SP940	薬物動態 (ミダゾラムとの相互作用)	100 mg	[redacted]
SP1046	日本人及び中国人健康男性被験者における LCM 錠の薬物動態	100 mg	[redacted]
SP1031	LCM の睡眠への薬力学的影響	50 mg	[redacted]
		100 mg	[redacted]
EP0013	薬物動態 (ワルファリンとの相互作用)	200 mg	[redacted]
EP0036	LCM の 30 及び 60 分間単回点滴静注並びに単回経口投与の生物学的同等性及び安全性	200 mg 点滴静注液 (10 mg/mL、20 mL ガラスバイアル)	[redacted]
		100 mg	[redacted]
第 II 相			
SP667	有効性及び安全性 (併用療法)	50 mg	[redacted]
		100 mg	[redacted]
SP586	安全性、忍容性及び適合性 (併用療法)	50 mg	[redacted]
		100 mg	[redacted]
		200 mg	[redacted]
SP607	最大耐用量及び有効性 (併用療法)	50 mg	[redacted]
		100 mg	[redacted]
第 III 相			
SP754	有効性及び安全性 (併用療法)	50 mg	[redacted]
		100 mg	[redacted]
SP755	有効性及び安全性 (併用療法)	50 mg	[redacted]
		100 mg	[redacted]
EP0008	有効性及び安全性 (併用療法)	50 mg	[redacted]
		100 mg	[redacted]
EP0009	LCM の長期投与における安全性及び有効性	50 mg	[redacted]
		100 mg	[redacted]

LCM：ラコサミド

目次

2.7.2 臨床薬理試験 7
2.7.2.1 背景及び概観 7
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 8
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 57
2.7.2.4 特別な試験 73
2.7.2.5 付録 74

表

表 2.7.2.2-1 健康男性に LCM 100、200、400 及び 600 mg を単回投与した時の LCM の薬物動態パラメータ［SP835 試験］ 11
表 2.7.2.2-2 健康男性に LCM 400、600 及び 800 mg を単回経口投与した時の LCM の薬物動態パラメータ［SP587 試験］ 13
表 2.7.2.2-3 健康男性に LCM 100 mg を 1 日 1 回、200 mg を 1 日 1 回又は 200 mg を 1 日 2 回反復投与した時の LCM の薬物動態パラメータ［SP836 試験］ 14
表 2.7.2.2-4 健康男性に LCM 300 又は 500 mg を単回及び反復投与した時の LCM の薬物動態パラメータ［SP588 試験］ 17
表 2.7.2.2-5 健康男性に ^{14}C-LCM 100 mg を単回経口又は静脈内投与した時の総放射能濃度の薬物動態パラメータ［SP619 試験］ 19
表 2.7.2.2-6 健康男性に ^{14}C-LCM 100 mg を経口又は静脈内に単回投与した時の累積放射能排泄率（投与量に対する%）［SP619 試験］ 19
表 2.7.2.2-7 定常状態である第 6 日目における LCM 及び O-脱メチル体の薬物動態パラメータ［SP640 試験（薬物動態解析対象集団）］ 20
表 2.7.2.2-8 健康高齢男性及び女性、並びに若年男性に LCM を単回及び反復投与した時の LCM の主要な薬物動態パラメータ［SP620 試験］ 24
表 2.7.2.2-9 定常状態における薬物動態パラメータの群間比［SP620 試験］ 25
表 2.7.2.2-10 定常状態における体重で基準化した薬物動態パラメータの群間比［SP620 試験］ 25
表 2.7.2.2-11 健康高齢男性及び女性、並びに若年男性に LCM を単回及び反復投与した時の O-脱メチル体の薬物動態パラメータ［SP620 試験］ 26
表 2.7.2.2-12 CYP2C19 の PM 及び EM に LCM 200 mg を静脈内又は経口投与した時の LCM の薬物動態パラメータ［SP643 試験］ 27
表 2.7.2.2-13 CYP2C19 の PM 及び EM に LCM 200 mg を経口投与した時の定常状態下の O-脱メチル体の薬物動態パラメータ［SP643 試験］ 28
表 2.7.2.2-14 アジア人、黒人及び白人に LCM 200 mg を反復投与した時の定常状態下の LCM 及び O-脱メチル体の薬物動態パラメータ［SP661 試験］ 29
表 2.7.2.2-15 日本人及び中国人に LCM 200 mg を単回経口投与した時の LCM 及び O-脱メチル体の薬物動態パラメータ［SP1046 試験］ 33
表 2.7.2.2-16 人種別及び CYP2C19 遺伝子型による代謝能別の、投与量及び体重で基準化した LCM の薬物動態パラメータ［SP1046 試験］ 35
表 2.7.2.2-17 LCM の主要な薬物動態パラメータの比較［SP641 試験］ 38
表 2.7.2.2-18 LCM 100 mg を 1 日 2 回投与した時の定常状態下の LCM 及び O-脱メチル体の薬物動態パラメータ［SP642 試験］ 41

表 2.7.2.2-19 投与条件別の LCM 及びメトホルミンの薬物動態パラメータ（グループ 1 及び 2 の併合データ）［SP660 試験］ 44
表 2.7.2.2-20 オメプラゾール併用・非併用時の LCM 及び O-脱メチル体の薬物動態パラメータ［SP863 試験］ 46
表 2.7.2.2-21 LCM 非併用時に対する併用時のエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の比較［SP599 試験］ 48
表 2.7.2.2-22 ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態パラメータ［SP940 試験］ 49
表 2.7.2.2-23 代謝比［1-ヒドロキシミダゾラムの AUC(0-t)／ミダゾラムの AUC(0-t)］［SP940 試験］ 49
表 2.7.2.2-24 LCM 非併用時に対する併用時の S-ワルファリン及び R-ワルファリンの薬物動態パラメータの比較［EP0013 試験］ 50
表 2.7.2.2-25 部分発作を有するてんかん患者における定常状態下の平均血漿中 LCM 濃度［SP667 試験、SP755 試験、SP754 試験及び EP0008 試験］ 52
表 2.7.2.2-26 CL0261 解析に用いた試験と被験者の背景 53
表 2.7.2.2-27 CL0261 解析における最終モデル 54
表 2.7.2.2-28 LCM 又はプラセボを投与している部分発作を有する外国人被験者における、併用抗てんかん薬の血漿中濃度のベースラインからの変化量［Pool S1］ 55
表 2.7.2.3-1 白人健康男性に LCM を単回経口投与した時のみかけの分布容積（V_z/F）［SP587 試験及び SP588 試験］ 58
表 2.7.2.3-2 白人健康男性に LCM を単回静脈内投与（10 分間点滴）した時の分布容積（V_z）［SP834 試験］ 58
表 2.7.2.3-3 単回経口又は静脈内投与後の LCM の血漿中及び尿中未変化体及び代謝物［SP619 試験］ 60
表 2.7.2.3-4 外国人被験者に LCM 200 mg を 1 日 2 回反復経口投与した時の定常状態下の血漿中 LCM 及び O-脱メチル体の比［SP640 試験、SP660 試験及び SP661 試験］ 61
表 2.7.2.3-5 LCM 経口投与時の消失半減期（$t_{1/2}$） 62
表 2.7.2.3-6 白人健康男性における定常状態の血漿中 LCM のトラフ濃度（C_{trough}）［SP603 試験及び SP661 試験］ 65
表 2.7.2.3-7 投与量及び体重で基準化した定常状態の LCM の薬物動態パラメータの年齢及び性別集団間の比較［SP620 試験及び SP640 試験］ 66
表 2.7.2.3-8 健康被験者及び腎機能低下者の LCM の累積係数［SP641 試験］ 68
表 2.7.2.3-9 健康被験者及び腎機能低下者に LCM 100 mg を 1 日 2 回反復投与した時の LCM の薬物動態パラメータの推定値［SP641 試験］ 68
表 2.7.2.3-10 健康被験者及び中等度肝機能低下者の LCM のクリアランス［SP642 試験］ 69
表 2.7.2.5-1 健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験の概要表 74
表 2.7.2.5-2 内因性要因を検討した薬物動態試験の概要表 77
表 2.7.2.5-3 外因性要因を検討した薬物動態試験の概要表 82
表 2.7.2.5-4 薬物動態試験における唾液データの概要表 90
表 2.7.2.5-5 健康被験者における薬力学試験及び薬物動態／薬力学試験の概要表 91
表 2.7.2.5-6 第 II/III 相試験における血漿中濃度データの概要表 93

図

図 2.7.2.2-1 LCM 400、600 及び 800 mg を単回経口投与した時の LCM の平均血漿中濃度推移［SP587 試験］ 12
図 2.7.2.2-2 LCM 300 又は 500 mg を単回投与した時の LCM の平均血漿中濃度推移［SP588 試験］ 15
図 2.7.2.2-3 LCM 300 又は 500 mg を 1 日 2 回投与した時の定常状態下の LCM の平均血漿中濃度推移［SP588 試験］ 16
図 2.7.2.2-4 第 6 日目の PR 間隔の時間を一致させた変化量［SP640 試験（薬力学解析対象集団）］ 21
図 2.7.2.2-5 日本人及び中国人の血漿中 LCM 濃度推移（線形スケール）［SP1046 試験］ 31
図 2.7.2.2-6 日本人及び中国人の血漿中 LCM 濃度推移（片対数スケール）［SP1046 試験］ 32
図 2.7.2.2-7 健康被験者及び軽度～重度腎機能低下者に LCM 100 mg を単回経口投与した時の LCM の平均血漿中濃度推移［SP641 試験］ 37
図 2.7.2.2-8 健康被験者及び軽度～重度腎機能低下者に LCM 100 mg を単回経口投与した時の O-脱メチル体の平均血漿中濃度推移［SP641 試験］ 39
図 2.7.2.2-9 定常状態の第 5 日目以降の LCM の平均血漿中濃度推移［SP642 試験］ 41
図 2.7.2.2-10 LCM 併用・非併用時の PT の推移［EP0013 試験］ 51
図 2.7.2.3-1 LCM のヒト代謝物 59
図 2.7.2.3-2 外国人健康被験者における LCM 単回投与後の AUC 及び C_{max} 並びに反復投与後の $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の用量比例性 64

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容
Ae	Amount of urinary excretion：尿中排泄量
Ae(0-6)	Amount of urinary excretion from zero to time 6：投与後 6 時間までの尿中排泄量
Ae(0-12)	Amount of urinary excretion from zero to time 12：投与後 12 時間までの尿中排泄量
Ae(0-24)	Amount of urinary excretion from zero to time 24：投与後 24 時間までの尿中排泄量
Ae(0-48)	Amount of urinary excretion from zero to time 48：投与後 48 時間までの尿中排泄量
$Ae_{\tau,ss}$	Amount of urinary excretion over a dosing interval at steady state:定常状態の投与間隔における尿中排泄量
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
AUC(0-12)	Area under the plasma concentration-time curve from zero to time 12：投与後 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC(0-24)	Area under the plasma concentration-time curve from zero to time 24：投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC(0-72)	Area under the plasma concentration-time curve from zero to time 72：投与後 72 時間までの血漿中濃度－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
$AUC(0\text{-}t)_{BW}$	Area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration normalized by body weight：体重で基準化した最終定量時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC(0\text{-}t)_{DBW}$	Area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration normalized by dose and body weight：投与量及び体重で基準化した最終定量時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{DBW}	Area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity normalized by dose and body weight：投与量及び体重で基準化した無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{\tau,ss}$	Area under the plasma concentration-time curve over a dosing interval at steady state：定常状態の投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{\tau,ss,BW}$	Area under the plasma concentration-time curve over a dosing interval at steady state normalized by body weight：体重で基準化した定常状態の投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{\tau,ss,DBW}$	Area under the plasma concentration-time curve over a dosing interval at steady state normalized by dose and body weight：投与量及び体重で基準化した定常状態の投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積
BID	bis in die：1 日 2 回
BMI	Body mass index：体格指数
CL	Total body clearance：全身クリアランス

略語（略称）	内容
CL/F	Apparent total body clearance：みかけの全身クリアランス
CL/F_{BW}	Apparent total body clearance per body weight：体重当たりのみかけの全身クリアランス
CL_{BW}	Total body clearance per body weight：体重当たりの全身クリアランス
CL_{CR}	Creatinine clearance：クレアチニンクリアランス
CL_{fm}/F	Apparent formation clearance of a metabolite：代謝物のみかけの生成クリアランス
$CL_{non\text{-}renal,BW}$	Non-renal clearance per body weight：体重当たりの腎外クリアランス
CL_R	Renal clearance：腎クリアランス
$CL_{R,BW}$	Renal clearance per body weight：体重当たりの腎クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
$C_{max,DBW}$	Maximum plasma concentration normalized by dose and body weight：投与量及び体重で基準化した最高血漿中濃度
$C_{max,ss}$	Maximum plasma concentration at steady state：定常状態の最高血漿中濃度
$C_{max,ss,BW}$	Maximum plasma concentration at steady state normalized by body weight：体重で基準化した定常状態の最高血漿中濃度
$C_{max,ss,DBW}$	Maximum plasma concentration at steady state normalized by dose and body weight：投与量及び体重で基準化した定常状態の最高血漿中濃度
C_{trough}	Trough concentration：トラフ濃度
CYP	Cytochrome P450：シトクロム P450
EEG	Electroencephalogram：脳波
EM	Extensive metabolizer：高代謝能者
ESS	Epworth sleepiness scale：エプワース眠気スケール
F	Absolute bioavailability：絶対バイオアベイラビリティ
f_e	Fraction excreted in urine：尿中排泄率
IC_{50}	Concentration of test substance which shows 50% of the maximum inhibition：50%阻害濃度
IM	Intermediate metabolizer：中間代謝能者
INR_{AUC}	Area under the INR versus time curve, computed from time zero to the last sampling time (nominally 168h)：最終測定時点（通常 168 時間後）までのプロトロンビン時間国際標準比の時間曲線下面積
INR_{max}	Maximum observed INR：測定されたプロトロンビン時間国際標準比の最高値
LCM	Lacosamide：ラコサミド
LOQ	Lower limit of quantification：定量下限
MDR1	Multidrug resistance protein 1：多剤耐性たん白質 1
OCT2	Organic cation transporter 2：有機カチオントランスポーター2
PGP	P-glycoprotein：P-糖たん白質
PM	Poor metabolizer：低代謝能者
PR	－：心電図上の P 波と R 波の間の時間
PSG	Polysomnography：睡眠ポリグラフ
PSQI	Pittsburgh sleep quality inventory：ピッツバーグ睡眠質問票

略語（略称）	内容
PT	Prothrombin time：プロトロンビン時間
PT_{AUC}	Area under the PT versus time curve, computed from time zero to the last sampling time (nominally 168h)：最終測定時点（通常 168 時間後）までのプロトロンビン時間の時間曲線下面積
PT_{max}	Maximum observed prothrombin time：プロトロンビン時間の最長値
QD	quaque die：1 日 1 回
QRS	－：心電図上の Q 波と S 波の間の時間
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
QTcB	QT interval corrected for heart rate using the Bazett method：Bazett 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using the Fridericia method：Fridericia 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔
QTcI	QT interval corrected for heart rate using the individual correction method：個別の被験者のデータを用いて心拍数で補正した QT 間隔
QTcP	QT interval corrected for heart rate using the population correction method：母集団補正法を用いて補正した QT 間隔
RR	－：心電図上の R 波と R 波の間の時間
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life：終末相の消失半減期
TID	ter in die：1 日 3 回
t_{max}	Time to maximum plasma concentration：最高血漿中濃度到達時間
$t_{max,ss}$	Time to maximum plasma concentration at steady state：定常状態の最高血漿中濃度到達時間
UGT	Uridine diphosphate glucuronosyl transferase：ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
UM	Ultra-rapid metabolizer：超急速代謝能者
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
V_z/F_{BW}	Apparent volume of distribution per body weight：体重当たりのみかけの分布容積

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

ラコサミド（LCM）は、抗けいれん薬候補化合物として合成された一連の機能性アミノ酸の 1 種である。電気生理学的試験から、LCM は、活性化可能なナトリウムチャネルの割合を時間及び電位依存的に減少させることにより、ナトリウムチャネルの緩徐な不活性化を促進させることが示されている。これが、ナトリウムチャネルの長期的な利用可能性を低下させることにつながり、活性化閾値を上昇させ、てんかんに特徴的な神経細胞の過興奮性を抑制する。ラモトリギン、フェニトイン及びカルバマゼピン等の抗てんかん薬は、急速な不活性化を促進させるが緩徐な不活性化への作用は認められないか、認められてもごくわずかであるため、LCM の有する作用は新規の作用機序である［2.6.2.2（3）1）及び 2.4.2.1（2）1）］。

LCM の薬物動態学的特性は、非臨床試験及び臨床試験で検討した。ヒト血漿たん白への結合は、*in vitro* 及び *in vivo* で検討した［699/016 試験及び 9827351 試験（2.7.2.2.1.1）］。LCM の *in vitro* 代謝は、ヒト血漿、組換えヒト CYP2C19、肝及び腎ミクロソーム、並びに肝細胞を用いて検討した［9818851 試験、688 試験及び 0699/025 試験（2.7.2.2.1.2）］。更に、ヒトでの主要代謝経路である LCM の脱メチル化（O-脱メチル体の生成）に関与するヒト肝酵素を検討する試験を実施した［NCD2005 試験（2.7.2.2.1.2）］。凍結保存ヒト肝細胞を用いて、LCM の CYP 分子種の誘導作用又は阻害作用を検討した［BA555-02 試験、732 試験及び M1999-057 試験（2.7.2.2.1.3）］。その他の組換えヒト酵素を用いた試験として、LCM 及びその主要代謝物である O-脱メチル体の CYP 阻害作用を検討した［BA481-03 試験及び 865 試験（2.7.2.2.1.3）］。Caco-2 細胞単層膜を用いて、LCM の輸送、P-糖たん白質（PGP）の関与及びジゴキシンの輸送に及ぼす影響を検討した［651 試験（2.7.2.2.1.4）］。

本申請資料に含めた LCM の臨床薬理を検討した第 I 相試験 30 試験では、計 823 例の被験者（健康被験者、肝機能低下者及び腎機能低下者）に LCM を投与した。また、本申請資料にはてんかん患者を対象とした第 II/III 相試験 5 試験を含めた。第 I 相試験 29 試験及び第 II/III 相試験 4 試験では、血漿中 LCM 濃度を測定するため血液検体を採取し、第 I 相試験 11 試験では主要代謝物 O-脱メチル体の血漿中濃度も測定した。てんかん患者を対象とした海外試験では、併用抗てんかん薬の濃度を測定するため血液検体も採取した。また、ほとんどの第 I 相試験では薬物動態評価用の尿検体を、第 I 相試験 1 試験では薬物動態評価用の唾液検体を採取した。外国人てんかん患者を対象とした SP754 試験及び SP755 試験、並びに日本人及び中国人てんかん患者を対象とした EP0008 試験で得られたデータに基づき、母集団薬物動態解析を実施した（2.7.2.3.6）。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）で得られたデータに基づき、薬物動態－薬力学解析を実施した（2.7.2.3.9）。

LCM の第 I 相試験は、海外において健康被験者を対象とした用量漸増単回静脈内投与試験の 1 試験［SP834 試験（2.7.2.2.2.4）］、用量漸増単回経口投与試験の 2 試験［SP835 試験及び SP587 試験（2.7.2.2.2.2）］、並びに用量漸増反復経口投与試験の 2 試験［SP836 試験及び SP588 試験（2.7.2.2.2.3）］より開始した。

未変化体及びその代謝物の全血、血漿、尿及び糞中濃度を測定するため、白人被験者を対象として ^{14}C-LCM を静脈内及び経口投与した時のマスバランス試験を実施した［SP619 試験（2.7.2.2.2.5）］。

異なる剤形の LCM の薬物動態を比較するため、ガイドライン [1), 2)]に従い第 I 相試験を実施した。LCM を錠剤として経口投与又は点滴静注液として静脈内投与した時の薬物動態を 3 試験で検討した［EP0036 試験（国内申請予定錠及び点滴静注液：日本人被験者）（2.7.1.2.2.3）、SP645 試験及

び SP658 試験（海外臨床試験用錠及び点滴静注液：白人被験者）（2.7.1.2.2.4）］。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は、白人被験者を対象として SP955 試験で検討した（2.7.1.2.2.1）。

LCM のバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を検討するため、SP600 試験では白人被験者を対象として高脂肪朝食摂取後又は空腹時に海外臨床試験用錠を投与した（2.7.1.2.2.2）。

白人被験者を対象として、年齢及び性別が LCM の薬物動態に及ぼす影響を SP620 試験で検討した（2.7.2.2.3.1）。CYP2C19 遺伝子型が LCM の薬物動態に及ぼす影響を、SP643 試験では白人被験者を対象として低代謝能者（PM）及び高代謝能者（EM）（2.7.2.2.3.2）で、SP1046 試験では中国人及び日本人被験者を対象として PM、中間代謝能者（IM）及び EM（2.7.2.2.3.4）で検討した。人種が LCM の薬物動態に及ぼす影響を、SP661 試験ではアジア人、黒人及び白人被験者（2.7.2.2.3.3）、SP1046 試験では中国人及び日本人被験者（2.7.2.2.3.4）で検討した。

腎機能低下及び肝機能低下が LCM の薬物動態に及ぼす影響を、白人被験者を対象として SP641 試験（2.7.2.2.3.5）及び SP642 試験（2.7.2.2.3.6）で検討した。

臨床現場で LCM と併用する可能性がある薬剤を用いて、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。

SP601 試験及び SP602 試験では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（2.7.2.2.4.3）、SP603 試験及び SP618 試験では強い CYP3A 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（2.7.2.2.4.4）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を SP660 試験（2.7.2.2.4.2）、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 が及ぼす影響を SP644 試験（2.7.2.2.4.1）、経口避妊薬［エチニルエストラジオール（CYP3A 基質）及びレボノルゲストレルを含有］の薬力学及び薬物動態に LCM が及ぼす影響を SP599 試験（2.7.2.2.4.6）で検討した。更に、CYP 分子種の活性に対する LCM の影響を、CYP2C19 基質薬としてオメプラゾール［SP863 試験（2.7.2.2.4.5）］、CYP3A 基質薬としてミダゾラム［SP940 試験（2.7.2.2.4.7）］、S-ワルファリンが CYP2C9 基質であるワルファリン［EP0013 試験（2.7.2.2.4.8）］を用いて検討した。SP863 試験では弱い CYP2C19 阻害薬としてオメプラゾールが LCM の薬物動態に及ぼす影響についても検討した（2.7.2.2.4.5）。

LCM の心臓に対する電気生理学的影響を検討するため、SP640 試験では外国人健康被験者を対象として、LCM 400 及び 800 mg/日の反復投与が QT/QTc 間隔に及ぼす影響をモキシフロキサシン及びプラセボを対照として評価した（2.7.2.2.2.6）。

その他の第 I 相試験では、中枢神経抑制薬の娯楽的使用の経験がある外国人健康被験者を対象として LCM の単回投与による薬物乱用の可能性を SP903 試験（2.7.2.2.2.7）、外国人健康被験者を対象として LCM の睡眠への影響を SP1031 試験（2.7.2.2.2.8）で検討した。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

LCM の薬物動態及び薬力学を検討した臨床薬理試験結果の概要を表 2.7.2.5-1～表 2.7.2.5-5 に示す。有効性及び安全性を主に評価した第 II/III 試験の薬物動態の結果についても表 2.7.2.5-6 に示した。

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

ヒト生体試料を用いた各 *in vitro* 試験の詳細を、2.6.4.4 項（分布）、2.6.4.5 項（代謝）及び 2.6.4.7 項（薬物動態学的薬物相互作用）に示す。

本概要では、各 *in vitro* 試験の LCM のモル濃度を、臨床試験の LCM 濃度測定値と比較するため、LCM の分子量（250.29）に基づき LCM の濃度 1 mmol/L を 250 µg/mL に換算した。臨床試験で LCM 200～600 mg/日を投与した時の LCM の最高血漿中濃度は、約 5～20 µg/mL（20～80 µmol/L に相当）の範囲であった。

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験には、ヒト血漿（たん白結合率）、ヒト尿（LCM の立体特異性）、並びにヒト肝、腎ミクロソーム及び肝細胞（LCM の *in vitro* 代謝）を用いた。他のヒト生体試料を用いた試験報告書（5.3.2.3）に該当する検討は行っていない。

2.7.2.2.1.1 血漿たん白結合率

ヒト血漿を用い、^{14}C-LCM の血漿たん白結合率を ^{14}C-LCM 1.5～60 µg/mL の濃度範囲で平衡透析法により *in vitro* で測定した。^{14}C-LCM の血漿たん白結合率の全体平均値は 6.1%であった。^{14}C-LCM の血球分配率の平均値は 54%であり、対応する血中－血漿中濃度比は 0.98 であった。本検討で、濃度依存性の傾向は認められなかった［699/016 試験（4.2.2.3.2）］。

9827351 試験（5.3.2.1.1）では、SP834 試験で被験者に LCM 50、100、150 又は 300 mg を静脈内投与した時に得られた血漿の限外濾過検体を用いて LCM のヒト血漿たん白結合を検討した。血漿中 LCM 濃度 0.7～5.5 µg/mL において、血漿たん白結合率は 15%未満であったことから、LCM の血漿たん白結合率は低いことを確認した。

2.7.2.2.1.2 LCM の *in vitro* 代謝

9818851 試験（4.2.2.4.5）では、肝ミクロソームを用いて LCM の *in vitro* 代謝を検討した。ヒト肝ミクロソームでは LCM の代謝は認められなかった。本検討からは LCM の肝クリアランスにおける CYP による酸化的代謝の寄与は低いことが示唆された。

0699/025 試験（4.2.2.4.6）では、ヒト肝細胞を用いて ^{14}C-LCM の代謝を検討した。ヒト肝細胞の代謝活性は低かった。ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験で、2 種類の主要代謝物［SPM 12809（O-脱メチル体）及び SPM 6912（脱アセチル体）］並びに微量の極性画分が検出された。

688 試験（4.2.2.4.7）では、ヒト肝及び腎ミクロソーム、ヒト血漿、並びに組換え CYP2C19 を用いて、^{14}C-LCM の代謝を検討した。いずれの *in vitro* モデルも代謝を受けた ^{14}C-LCM は 10%未満であった。組換え CYP2C19 を用いた結果から、CYP2C19 は LCM の代謝に寄与することが示された。

NCD2005 試験（4.2.2.4.8）では、ヒト肝ミクロソーム及び組換えヒト CYP 分子種に対する特定の阻害薬を用いて、LCM の *in vitro* 代謝に寄与する CYP 分子種を検討した。O-脱メチル体の生成に関与する主要な CYP 分子種は、CYP2C9、2C19 及び 3A4 であった。

2.7.2.2.1.3 CYP 分子種に対する *in vitro* 誘導作用及び阻害作用

BA555-02 試験（4.2.2.4.10）及び 732 試験（4.2.2.4.11）では、男性及び女性由来の凍結保存ヒト肝細胞を用いて CYP 酵素活性に対する LCM の誘導作用を検討した。BA555-02 試験では、LCM

50 µmol/L（12.5 µg/mL）及び 500 µmol/L（125 µg/mL）で CYP1A2 及び 3A4 活性の誘導作用について検討した。LCM はいずれの濃度でも CYP1A2 活性の誘導作用を示さず、50 µmol/L（12.5 µg/mL）では CYP3A4 活性の誘導作用を示さなかった。2 例からの検体のうちの 1 検体では、溶媒としてのアセトニトリルの存在下の LCM 500 µmol/L（125 µg/mL）で CYP3A4 に対する軽微な誘導作用が認められた。

732 試験では、ヒト肝細胞に LCM 50 µmol/L（12.5 µg/mL）及び 500 µmol/L（125 µg/mL）を添加し、検討した CYP 分子種（1A2、2B6、2C9、2C19 及び 3A4）に対して誘導作用を示さなかった。

M1999-057 試験（4.2.2.4.12）、BA481-03 試験（4.2.2.4.13）及び 865 試験（4.2.2.4.14）では、*in vitro* にて CYP 酵素活性に対する LCM の阻害作用を検討した。M1999-057 試験では、凍結保存ヒト肝細胞を用いて 7 種の CYP 分子種（1A2、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4）について LCM 100 µmol/L（25 µg/mL）の添加濃度で検討した結果、CYP2C19 に対しては阻害作用がみられ、阻害率は 59.9% ± 6.2%（平均値 ± 標準偏差）であったが、それ以外の CYP 分子種に対しては阻害作用を示さなかった。BA481-03 試験では、組換えヒト酵素を用いて、CYP 分子種に対する LCM 及び O-脱メチル体の阻害作用を検討した。LCM 及び O-脱メチル体の CYP1A2 及び 2D6 に対する阻害作用は、検出されないか、検出されてもわずかであった。CYP2C9、2C19 及び 3A4 は、LCM により阻害されたが O-脱メチル体では阻害されなかった。CYP2C9、2C19 及び 3A4 の 50%阻害濃度（IC50）の中央値はそれぞれ 10.2、1.8 及び 2.8 mmol/L（2550、450 及び 700 µg/mL）であり、ヒトに LCM 200 mg を 1 日 2 回反復経口投与した時の最高血漿中濃度約 12.0 µg/mL を大きく上回った（SP661 試験）。

更に、865 試験では組換えヒト酵素を用い、CYP1A1、2A6、2B6、2C8、2E1 及び 3A5 に対する阻害作用を検討した。LCM 又は O-脱メチル体の CYP2A6、2B6、2C8 及び 2E1 に対する阻害作用は検出されなかった。CYP1A1 は LCM により阻害され、IC50 は 47.8 mmol/L（11950 µg/mL）であったが、O-脱メチル体では阻害されなかった。CYP3A5 は LCM 及び O-脱メチル体により阻害され、IC50 はそれぞれ 3.31 及び 6.20 mmol/L（830 及び 1460 µg/mL）であった。IC50 は、ヒトに LCM 200 mg を 1 日 2 回経口反復経口投与した時の最高血漿中濃度約 12.0 µg/mL を大きく上回った（SP661 試験）。

2.7.2.2.1.4 *In vitro* 輸送過程

Caco-2 細胞単層膜における LCM の透過性、PGP の関与、及びジゴキシンの輸送に対する影響を検討した［651 試験（4.2.2.6.1）］。LCM は、PGP の基質ではないことが示唆され、*in vitro* で Caco-2 細胞単層膜におけるジゴキシンの輸送に影響を与えなかった。しかし、LCM はヒト MDR1（PGP）遺伝子を導入した形質転換細胞において、ヒト PGP の基質となることが示唆された [3)]。Caco-2 細胞単層膜における LCM の良好な膜透過性から、LCM の膜透過には受動拡散が大きく関与し、PGP による能動輸送の影響は低いことが示唆された。

2.7.2.2.2 健康被験者における LCM の薬物動態及び薬力学

2.7.2.2.2.1 SP955 試験、SP600 試験、EP0036 試験、SP645 試験及び SP658 試験 – 単回投与時のバイアベイラビリティ及び生物学的同等性試験

単回投与後のバイアベイラビリティ及び生物学的同等性試験の結果について、SP955 試験（海外臨床試験用錠及び海外市販錠）を 2.7.1.2.2.1 項、SP600 試験（海外臨床試験用錠）を 2.7.1.2.2.2 項、EP0036 試験（点滴静注液及び国内申請予定錠）を 2.7.1.2.2.3 項、並びに SP645 試験及び SP658 試験（点滴静注液及び海外臨床試験用錠）を 2.7.1.2.2.4 項に示した。

2.7.2.2.2.2　SP835 試験及び SP587 試験 – 単回投与

（1） SP835 試験

目的：SP835 試験（5.3.3.1.1）では、主要目的として外国人健康男性被験者を対象に LCM の用量を漸増し単回経口投与した時の安全性及び忍容性を検討した。副次目的として、LCM の薬物動態を検討した。

試験デザイン：本試験は、外国人健康男性被験者を対象に LCM 原薬封入カプセルを単回投与する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、第 I 相試験であった。28 例の被験者を、各群 7 例の 4 群とし、各群の 6 例を LCM 100、200、400 又は 600 mg、1 例をプラセボの単回経口投与に無作為に割り付けた。各投与量の投与間には 14 日間以上の間隔を空け、安全性所見及び予備的な薬物動態結果を検討し、次用量の試験が安全に実施できるかを判断した。

結果：LCM の薬物動態パラメータの記述統計量を表 2.7.2.2-1 に示す。

表 2.7.2.2-1　健康男性に LCM 100、200、400 及び 600 mg を単回投与した時の LCM の薬物動態パラメータ［SP835 試験］

薬物動態パラメータ (単位)	統計量	100 mg 群 N=6	200 mg 群 N=6	400 mg 群 N=6	600 mg 群 N=5 [a)]
AUC(0-t) (μg·h/mL)	中央値 (範囲)	41.98 (36.26 – 54.25)	85.87 (68.57 – 111.03)	180.46 (130.27 – 192.86)	255.87 (184.50 – 310.44)
AUC (μg·h/mL)		45.43 (39.35 – 65.23)	94.31 (72.20 – 124.27)	195.48 (136.50 – 217.70)	297.70 (190.49 – 356.36)
C_{max} (μg/mL)		2.26 (1.93 – 2.56)	4.55 (4.35 – 5.73)	8.63 (7.46 – 9.37)	11.50 (11.44 – 14.80)
$t_{1/2}$ (h)		13.31 (12.52 – 18.10)	12.93 (8.62 – 14.40)	12.36 (9.72 – 15.10)	14.99 (9.45 – 16.80)
t_{max} (h)		2.0 (1 – 4)	3.0 (2 – 4)	3.0 (3 – 4)	3.0 (3 – 3)

LCM：ラコサミド

a)　LCM 600 mg 群の 6 例のうち、1 例は治験薬を投与されなかった

SP835 試験総括報告書（5.3.3.1.1）Table 11.5.7:1

LCM の AUC(0-t)及び C_{max} は用量に比例して増加した［SP835 試験総括報告書（5.3.3.1.1）Figure 11.5.7:1 及び Figure 11.5.7:3］。LCM の t_{max} 及び $t_{1/2}$ では、投与量による差はみられなかった。

LCM の AUC(0-t)、AUC 及び C_{max} の平均値の群間比についても用量比例性がみられた（表 2.7.2.5-1）。

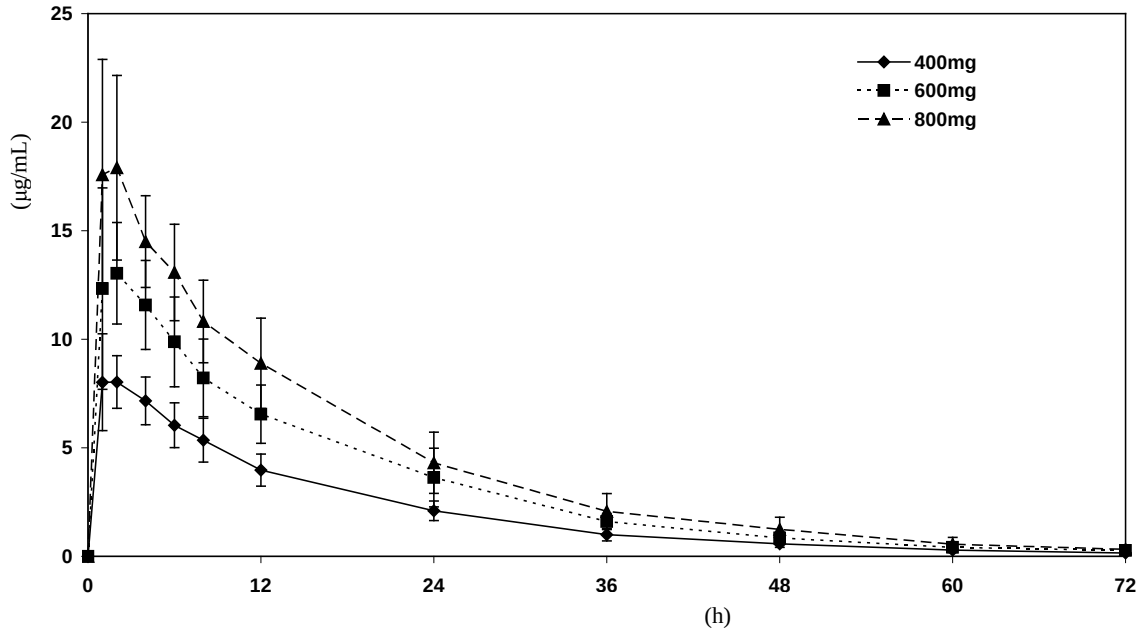
結論：LCM の C_{max} 及び AUC は 100～600 mg の範囲で用量に比例して増加した。C_{max} には投与後 1～4 時間で到達し、$t_{1/2}$ は用量に依存せず約 13 時間であった。

（2） SP587 試験

目的：SP587 試験（5.3.3.1.2）では、白人健康男性被験者を対象に LCM を単回経口投与した時の安全性、忍容性及び薬物動態を検討した。

試験デザイン：本試験は、白人健康男性被験者を対象に LCM カプセルを単回投与する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、第 I 相試験であった。16 例の被験者の 12 例を実薬、4 例をプラセボに無作為に割り付け、12 例には、第 1～3 期に LCM の用量を 400、600 及び 800 mg と漸増して単回経口投与した。600 mg の用量で有害事象を発現した被験者では、治験責任医師が不適切であると判断した場合は第 3 期で増量は行わず、600 mg 未満の用量を投与した。

結果：LCM 400、600 及び 800 mg の単回投与後 72 時間までの平均血漿中 LCM 濃度を図 2.7.2.2-1 に示す。



LCM：ラコサミド、平均値 ± 標準偏差

LOQ=0.10 μg/mL

SP587 試験総括報告書（5.3.3.1.2）Table 10.2.1

図 2.7.2.2-1　LCM 400、600 及び 800 mg を単回経口投与した時の LCM の平均血漿中濃度推移［SP587 試験］

LCM 400、600 及び 800 mg を単回経口投与した後の LCM の薬物動態パラメータの記述統計量を表 2.7.2.2-2 に示す。

表 2.7.2.2-2　健康男性に LCM 400、600 及び 800 mg を単回経口投与した時の LCM の薬物動態パラメータ［SP587 試験］

薬物動態パラメータ (単位)	統計量	400 mg N=12	600 mg N=12	800 mg N=9 [a)]
AUC(0-t) (μg·h/mL)	幾何平均値 (変動係数%) [b)]	137.36 (19.4)	221.64 (21.8)	288.09 (25.9)
AUC (μg·h/mL)		141.02 (19.0)	226.15 (22.0)	293.24 (26.5)
C_{max} (μg/mL)		8.53 (20.2)	14.16 (16.1)	18.43 (26.0)
$t_{1/2}$ (h)		13.04 (16.5)	13.10 (8.1)	12.20 (11.4)
t_{max} (h)	中央値 (範囲)	1.50 (1.0 – 4.0)	1.00 (1.0 – 4.0)	2.00 (1.0 – 2.0)
CL/F (L/h)	幾何平均値 (変動係数%) [b)]	2.84 (19.0)	2.65 (22.0)	2.73 (26.5)
Ae(0-48) (mg)	平均値 ± 標準偏差	84.92 ± 10.72	144.41 ± 27.50	198.52 ± 51.64
CL_R (L/h)		0.66 ± 0.16	0.70 ± 0.20	0.76 ± 0.31

LCM：ラコサミド

a)　第 3 期に 12 例中 3 例が減量し、1 例は 500 mg、2 例は 300 mg を投与

b)　幾何平均値の変動係数(%) は追加解析で算出

SP587 試験総括報告書（5.3.3.1.2）Section 13.2 Table 10.2.4、Table 10.2.7

LCM の AUC(0-t)、AUC、C_{max} 及び Ae(0-48)は投与量に比例して増加した［SP587 試験総括報告書（5.3.3.1.2）Figure 4.3 及び Figure 4.4］。LCM の t_{max}、$t_{1/2}$、CL/F 及び CL_R では、投与量による差はみられなかった。

結論：LCM は速やかに吸収され、t_{max} は投与後 1.0～4.0 時間、$t_{1/2}$ は約 13 時間であった。LCM の AUC 及び C_{max} は、400～800 mg の範囲で用量に比例して増加した（表 2.7.2.5-1）。

2.7.2.2.2.3　SP836 試験及び SP588 試験 – 反復投与

（1）　SP836 試験

目的：SP836 試験（5.3.3.1.3）では、主要目的として白人健康男性被験者を対象に LCM を反復経口投与した時の安全性及び忍容性を検討した。副次目的として、LCM を反復経口投与した時の LCM の薬物動態を検討した。

試験デザイン：本試験は、白人健康男性被験者を対象に LCM 原薬封入カプセルを投与する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、第 I 相試験であった。21 例の被験者を各群 7 例の 3 群とし、各群の 6 例を実薬、1 例をプラセボに無作為に割り付けた。各群の 6 例に LCM 100 mg 1 日 1 回 7 日間、200 mg 1 日 1 回 7 日間、又は 200 mg 1 日 2 回 6 日間及び 7 日目に 1 日 1 回投与し、各群の 1 例にプラセボを投与した。

結果：LCM の定常状態の薬物動態パラメータの記述統計量を表 2.7.2.2-3 に示す。

表 2.7.2.2-3　健康男性に LCM 100 mg を 1 日 1 回、200 mg を 1 日 1 回又は 200 mg を 1 日 2 回反復投与した時の LCM の薬物動態パラメータ［SP836 試験］

薬物動態パラメータ (単位)	統計量	100 mg QD 群 N=6	200 mg QD 群 N=6	200 mg BID 群 N=5 a)
AUC(0-72) (μg·h/mL)	中央値 (範囲)	57.13 (46.36 – 71.40)	100.25 (61.46 – 123.83)	180.54 (156.87 – 204.05)
AUC (μg·h/mL)		58.88 (47.22 – 73.62)	102.73 (61.90 – 127.01)	188.44 (159.51 – 209.13)
C_{max} (μg/mL)		2.83 (2.43 – 3.76)	5.25 (4.02 – 5.86)	8.28 (7.57 – 11.15)
$t_{1/2}$ (h)		14.20 (12.70 – 17.48)	13.50 (10.26 – 15.47)	13.81 (12.28 – 15.80)
t_{max} (h)		1.50 (0.5 – 2.0)	3.00 (2.0 – 6.0)	2.00 (2.0 – 3.0)

BID：1 日 2 回、LCM：ラコサミド、QD：1 日 1 回

a)　200 mg BID 群の 6 例のうち、1 例は有害事象のため治験を中止したため薬物動態解析から除外

SP836 試験総括報告書（5.3.3.1.3）Table 11.5.5:1

LCM の AUC(0-72)、AUC 及び C_{max} は、LCM の 1 日投与量 100、200 及び 400 mg に対し用量に比例して増加した［SP836 試験総括報告書（5.3.3.1.3）Figure 11.5.5.2、Figure 11.5.5.5 及び Figure 11.5.5.6］。LCM の t_{max} 及び $t_{1/2}$ には、投与量による差はみられなかった。

LCM の AUC(0-72)及び C_{max} の平均値の群間比についても用量比例性がみられた（表 2.7.2.5-1）。

1 日 2 回経口投与では 72 時間後に定常状態に達した［SP836 試験総括報告書（5.3.3.1.3）Figure 14.2.2.1］。

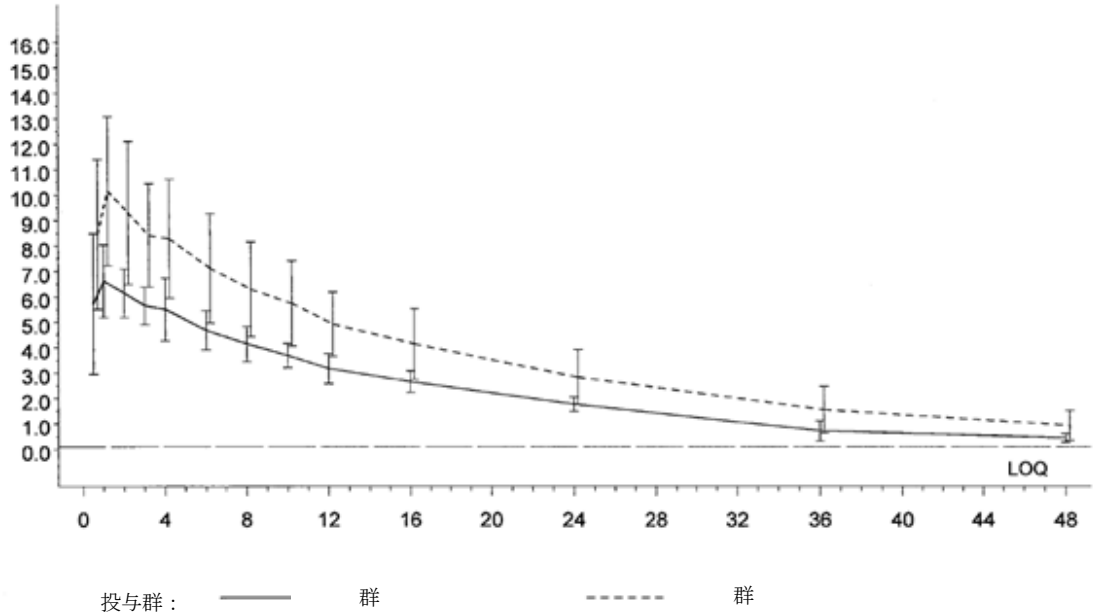
結論：LCM の AUC(0-72)、AUC 及び C_{max} は用量に比例して増加し、C_{max} には投与後 0.5～6 時間で達した。LCM の $t_{1/2}$ は約 13～14 時間であった。

（2）　SP588 試験

目的：SP588 試験（5.3.3.1.4）では、白人健康成人男性被験者を対象に LCM を反復経口投与した時の安全性、忍容性、薬力学的効果及び薬物動態を検討した。

試験デザイン：本試験は、LCM カプセルを白人健康成人男性被験者に単回及び反復投与する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、第 I 相試験であった。計 33 例の被験者を、用量を漸増する 2 つのグループに組み入れた。グループ II の高用量投与は、グループ I で得られた忍容性及び安全性データを検討した後で行った。グループ I には 16 例を組み入れて実薬又はプラセボに無作為に割り付け、12 例には LCM 300 mg を第 1 日目に単回投与及び第 3～16 日目の 13.5 日間に 1 日 2 回投与し、4 例にはプラセボを投与した。グループ II には 17 例を組み入れて実薬又はプラセボに無作為に割り付け、12 例には LCM 500 mg を第 1 日目に単回投与及び第 3～16 日目の 13.5 日間に 1 日 2 回投与し、5 例にプラセボを投与した。グループ II の用法・用量は、忍容性及び安全性に問題がある場合は試験期間中に変更可能とした。

薬物動態の結果:LCM 300 又は 500 mg の単回投与後 48 時間の平均血漿中 LCM 濃度を図 2.7.2.2-2 に示す。



LCM：ラコサミド、平均値 ± 標準偏差

LOQ=0.1 μg/mL

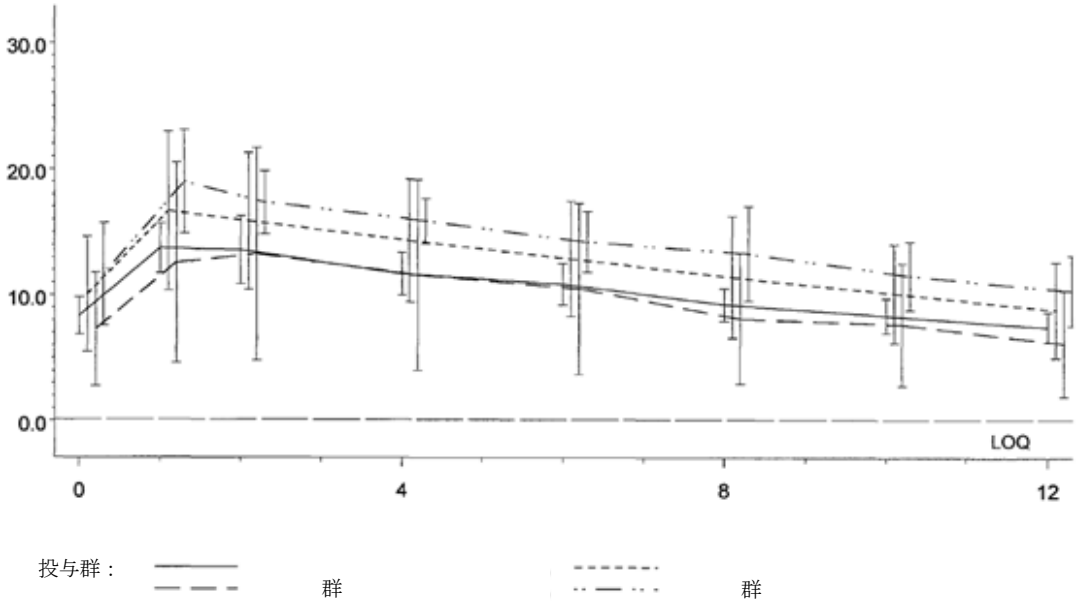
300 mg 群 (N=14)：グループ I の 12 例及び誤って 300 mg の投与を受けたグループ II の 2 例

500 mg 群 (N=10)：グループ II

SP588 試験総括報告書（5.3.3.1.4）Figure 3.1.1

図 2.7.2.2-2 LCM 300 又は 500 mg を単回投与した時の LCM の平均血漿中濃度推移［SP588 試験］

LCM 300 又は 500 mg の定常状態での投与後 12 時間の平均血漿中 LCM 濃度を図 2.7.2.2-3 に示す。



LCM：ラコサミド、平均値 ± 標準偏差

LOQ=0.1 μg/mL

300 mg 群 (N=12)：グループ I

500 mg 群（計画） (N=11)：グループ II で LCM 500 mg の投与が計画された被験者

500 mg 群 (N=4)：グループ II で計画通り LCM 500 mg の投与を受けた被験者

400 mg 群 (N=7)：グループ II で減量し LCM 400 mg の投与を受けた被験者

SP588 試験総括報告書（5.3.3.1.4）Figure 3.1.2

図 2.7.2.2-3 LCM 300 又は 500 mg を 1 日 2 回投与した時の定常状態下の LCM の平均血漿中濃度推移［SP588 試験］

LCM の単回投与後及び定常状態の LCM の薬物動態パラメータの記述統計量を表 2.7.2.2-4 に示す。

表 2.7.2.2-4　健康男性に LCM 300 又は 500 mg を単回及び反復投与した時の LCM の薬物動態パラメータ［SP588 試験］

薬物動態パラメータ (単位)	統計量	単回投与		反復投与 (第 16 日目)	
		300 mg 群 N=14 [a]	500 mg 群 N=10	300 mg BID 群 N=12	500 mg BID 群 N=4 [b]
AUC(0-t) (μg·h/mL)	幾何平均値 (変動係数%) [c]	104.05 (13.0)	159.26 (39.8)	—	—
AUC(0-12) (μg·h/mL)		—	—	124.87 (14.2)	130.39 (14.89 – 196.26) [d]
AUC (μg·h/mL)		110.81 (14.2)	177.35 (44.0)	—	—
C_{max} (μg/mL)		7.34 (26.0)	9.88 (37.4)	14.36 (11.5)	15.25 (1.78 – 21.80) [d]
$t_{1/2}$ (h)		11.30 (24.0)	13.35 (27.1)	12.01 (23.6)	8.73 (7.60 – 15.21) [d]
t_{max} (h)	中央値 (範囲)	1.00 (0.5 – 4.0)	1.00 (0.5 – 2.0)	1.00 (1.0 – 2.0)	1.50 (0.0 – 2.0) [d]
CL/F (L/h)	幾何平均値 (変動係数%) [c]	2.71 (14.2)	2.82 (44.1)	2.40 (14.2)	3.84 (2.55 – 33.58) [d]
Ae(0-48) (mg)	平均値 ± 標準偏差	167.30 ± 53.39 [e]	263.74 ± 132.70	237.66 ± 88.46 [f]	171.95 (31.81 – 383.30) [d]
CL_R (L/h)		1.48 ± 0.44 [e]	1.38 ± 0.42	1.82 ± 0.56 [f]	1.71 (1.18 – 2.14) [d]

BID：1 日 2 回、LCM：ラコサミド

a)　グループ I の 12 例及び誤って 300 mg の投与を受けたグループ II の 2 例

b)　グループ II で計画通り LCM 500 mg の投与を受けた被験者

c)　幾何平均値の変動係数(%) は追加解析で算出

d)　例数が 4 例と少ないため、中央値及び範囲を示した

e)　N=13

f)　N=11

SP588 試験総括報告書（5.3.3.1.4）Table 10.2.3.1、Table 10.2.3.3、Table 10.2.3.4、Table 10.2.10.1、Table 10.2.10.3

本試験で LCM 300 又は 500 mg を単回投与した時の薬物動態特性は、SP587 試験（LCM 400、600 及び 800 mg の単回投与）と同様であった。

LCM の単回投与及び反復投与（13 日間）において、t_{max}、$t_{1/2}$ 及び CL_R に大きな差は認められなかった。

トラフ濃度から、3 日以内に定常状態に達したことを確認した。

薬力学の結果 : 薬力学の評価のため、脳波（EEG）、振戦及び眼振の評価を実施した。EEG から、LCM 投与開始後に日常動作程度の活動によって抑制できる程度の軽度の鎮静状態が認められた。他の抗てんかん薬で認められる錐体外路系の有害事象に関連するような振戦又は眼振は認められなかった。

結論：本試験での LCM の薬物動態特性は、先行試験で得られた結果と一致した。AUC 及び C_{max} は投与量に比例して増加した。反復投与中、薬物動態特性に変化はみられず、反復投与時の薬物動態は単回投与データから推測が可能と考えられた。

用量依存的な軽度の鎮静傾向は認められたが、振戦及び眼振は認められなかった。

2.7.2.2.2.4 SP834 試験 – 静脈内投与

目的：最初の臨床試験である SP834 試験（5.3.3.1.5）では、主要目的として白人健康男性被験者を対象に LCM の用量を漸増し単回静脈内投与した時の安全性及び忍容性を検討した。副次目的として、LCM の薬物動態を検討した。

試験デザイン：本試験は、白人健康男性被験者を対象に LCM 凍結乾燥点滴静注用を単回投与する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、第 I 相試験であった。28 例の被験者を各群 7 例の 4 群とし、各群の 6 例を実薬、1 例をプラセボに無作為に割り付けた。各群の 6 例に LCM 50、100、150 又は 300 mg を単回で 10 分間点滴静脈内投与し、1 例にプラセボ（生理食塩液：実薬と同一容量）を投与した。各投与量の投与間には 14 日間以上の間隔を空け、次用量の試験を行う前に安全性所見及び予備的な薬物動態結果を検討した。

結果：LCM の AUC(0-t)、C_{max}、t_{max} 及び $t_{1/2}$ の記述統計量、並びに平均値の群間比を表 2.7.2.5-1 に示す。LCM の AUC(0-t)及び C_{max} は、用量に比例して増加した。LCM の t_{max} 及び $t_{1/2}$ は、投与量による影響を受けなかった。

2.7.2.2.2.5 SP619 試験 – マスバランス

目的：SP619 試験（5.3.3.1.6）では、白人健康男性被験者を対象に ^{14}C-LCM を経口液又は点滴静注液として経口又は静脈内投与した時の全血中、血漿中、尿中及び糞中の総放射能、LCM 及びその主要代謝物の濃度を測定し、薬物動態、血漿中、尿中及び糞中の代謝物、吸収量及びバイオアベイラビリティを検討した。

試験デザイン：本試験は、無作為化、非盲検、単一用量、単施設、並行群間比較、第 I 相試験であった。白人健康男性被験者を各群 5 例の 2 群に無作為に割り付けた。第 1 群の被験者には、^{14}C-LCM 100 mg（40 µCi）経口液を単回経口投与した。第 2 群の被験者には、^{14}C-LCM 100 mg（40 µCi）点滴静注液を 60 分間の点滴にて単回静脈内投与した。7 日間の入院期間中に全血、血漿、尿及び糞を採取した。

結果：全血及び血漿中 ^{14}C-LCM の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-5 に示す。

表 2.7.2.2-5　健康男性に ^{14}C-LCM 100 mg を単回経口又は静脈内投与した時の総放射能濃度の薬物動態パラメータ［SP619 試験］

検体	投与経路	例数	AUC (μg equiv·h/mL)	AUC(0-t) (μg equiv·h/mL)	C_{max} (μg equiv/mL)	$t_{1/2}$ (h)	t_{max} (h)
			平均値 (標準偏差)				中央値 (範囲)
血漿	経口投与	5	62.22 (10.01)	58.59 (10.76)	3.362 (0.6083)	15.04 (3.27)	0.50 (0.50 – 1.00)
	静脈内投与	5	71.78 (6.990)	68.46 (5.959)	3.384 (0.3269)	16.26 (2.03)	1.00 (1.00 – 2.00)
全血	経口投与	5	61.48 (10.96)	56.98 (11.52)	2.682 (0.2422)	16.03 (3.53)	0.50 (0.50 – 0.50)
	静脈内投与	5	73.34 (7.224)	67.61 (5.961)	2.730 (0.1840)	18.01 (1.80)	1.00 (1.00 – 1.25)

LCM：ラコサミド

SP619 試験総括報告書（5.3.3.1.6）Appendix: Section 14.1.16

本試験において、^{14}C-LCM は経口投与後速やかに吸収され、t_{max} はすべての被験者で 0.5 又は 1 時間であった。

経口投与時における ^{14}C-LCM の血漿中及び全血中の AUC は静脈内投与時と比較してわずかに低下し、静脈内投与時に対してそれぞれ 86.7%及び 83.8%であった。

尿中及び糞中の累積放射能排泄量を表 2.7.2.2-6 に示す。

表 2.7.2.2-6　健康男性に ^{14}C-LCM 100 mg を経口又は静脈内に単回投与した時の累積放射能排泄率（投与量に対する%）［SP619 試験］

投与経路	例数	時間 (h)	尿	糞	合計
			平均値 (標準偏差)		
経口投与	5	0～72	89.46 (2.82)	0.31 (0.20)	89.77 (2.82)
	5	0～168	94.19 (3.09)	0.38 (0.17)	94.57 (3.12)
静脈内投与	5	0～72	90.74 (3.13)	0.23 (0.07)	90.97 (3.16)
	5	0～168	96.82 (2.62)	0.30 (0.07)	97.13 (2.65)

LCM：ラコサミド

SP619 試験総括報告書（5.3.3.1.6）Appendix: Section 13.9、Section 13.10

^{14}C-LCM は経口投与後にほぼ完全に吸収され、放射能の尿中排泄率の平均値は約 94%、糞中排泄率の平均値は 0.5%未満であった。総放射能の投与量の約 90%が投与後 72 時間までに排泄された。血漿中及び尿中に検出された未変化体及び代謝物を表 2.7.2.3-3 に要約する。

結論：^{14}C-LCM を経口投与後、投与した放射能の 94%が尿中から回収され、LCM はほぼ完全に吸収された（表 2.7.2.5-1）。

2.7.2.2.2.6 SP640 試験 – QT/QTc 評価試験

目的：SP640 試験（5.3.4.1.1）では、主要目的として外国人健康被験者を対象に LCM が QT/QTc 間隔に及ぼす影響を評価した。副次目的として、血漿中 LCM 濃度と QTc 間隔の相関性及び LCM がその他の心電図パラメータに及ぼす影響の検討、並びに LCM の安全性及び忍容性を検討した。

試験デザイン：本試験は、外国人健康被験者を対象に海外臨床試験用錠を反復投与した時の無作為化、二重盲検（LCM 及びプラセボ）、プラセボ及び陽性対照、並行群間比較、第 I 相試験であった。本試験では 247 例の被験者を、LCM 400 mg/日、LCM 800 mg/日、プラセボ、及び陽性対照（モキシフロキサシン）の 4 群に無作為に割り付け、LCM 400 mg/日、LCM 800 mg/日若しくはプラセボを 6 日間、又はモキシフロキサシン 400 mg/日を 3 日間それぞれ投与した。

薬物動態の結果：定常状態である第 6 日目における LCM 及び O-脱メチル体の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-7 に示す。

表 2.7.2.2-7 定常状態である第 6 日目における LCM 及び O-脱メチル体の薬物動態パラメータ［SP640 試験（薬物動態解析対象集団）］

薬物動態パラメータ (単位)	統計量	LCM 400 mg/日 (N=57)		LCM 800 mg/日 (N=53)	
		LCM	O-脱メチル体	LCM	O-脱メチル体
$AUC_{\tau,ss}$ (μg·h/mL)	幾何平均値 (変動係数%)	100.321 (17.6)	14.076 (44.6)	195.667 (19.4)	26.170 (43.1)
$AUC_{\tau,ss,DBW}$ (μg·h/mL/mg·kg)		36.041 (16.8)	5.057 (43.4)	33.955 (16.6)	4.541 (50.2)
$C_{max,ss}$ (μg/mL)		10.925 (16.8)	1.278 (44.5)	21.318 (19.6)	2.408 (42.2)
$C_{max,ss,DBW}$ (μg/mL/mg·kg)		3.925 (16.3)	0.459 (43.2)	3.699 (15.7)	0.418 (48.9)
$t_{max,ss}$ (h)	中央値 (範囲)	1.000 (1.00 – 4.00)	3.000 (1.00 – 12.00)	1.000 (1.00 – 3.00)	1.000 (1.00 – 6.00)

LCM：ラコサミド

SP640 試験総括報告書（5.3.4.1.1）Table 20.3.1、Table 20.3.2

LCM 800 mg/日投与後の LCM の $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ は、400 mg/日と比較してほぼ 2 倍高く、この投与量の範囲で用量比例性を示し、投与量を因子とした分散分析による探索的な解析においても用量比例性を確認した。

女性被験者の LCM の $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の最小二乗平均は、男性被験者と比較して両投与群共に若干高かった。LCM の $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ を投与量及び体重で基準化すると、「男性／女性」の最小二乗平均の比は $AUC_{\tau,ss,DBW}$（投与量及び体重で基準化した $AUC_{\tau,ss}$）が 0.9741（90%信頼区間：0.9237, 1.0274）、$C_{max,ss,DBW}$（投与量及び体重で基準化した $C_{max,ss}$）が 0.9540（90%信頼区間：0.9069, 1.0036）と、いずれも 1 に近く、性差は体重の差によるものと考えられた。

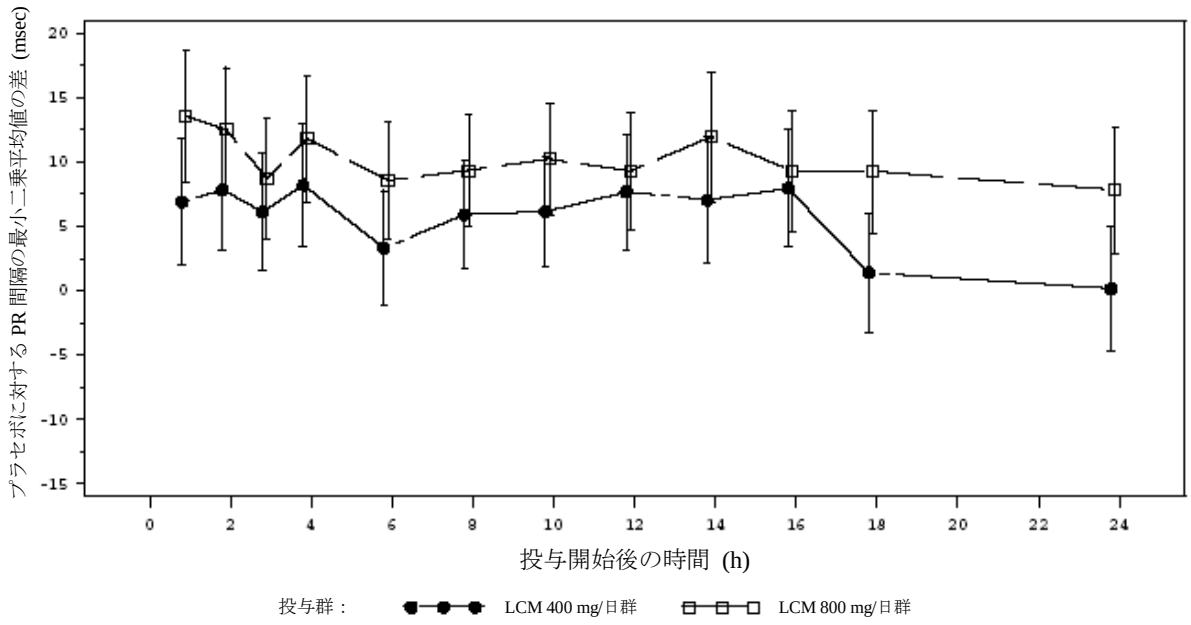
薬物動態の結論：LCM の $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ は用量に比例して増加した。LCM 及び O-脱メチル体の動態は先行試験と同様であり、本試験の対象集団は典型的な LCM の薬物動態特性を示した。

LCM の $AUC_{\tau,ss,DBW}$ 及び $C_{max,ss,DBW}$ に性差はみられず、性別は LCM の薬物動態パラメータに影響を与えないと考えられた。

薬力学の結果：QTcI（個別の被験者のデータを用いて心拍数で補正した QT 間隔）の、時間を一致させたベースラインからの最大変化量のプラセボ群との差は、LCM 400 mg/日群が−4.3 msec、LCM 800 mg/日群が−6.3 msec であった。いずれも 90%両側信頼区間の上限値は、LCM 400 mg/日群では−0.5 msec、LCM 800 mg/日群では−2.5msec と、10 msec 未満であり、LCM は QTcI 間隔を延長しないことを確認した。

QTcI 間隔と血漿中 LCM 濃度との間に相関は認められなかった。血漿中 LCM 濃度と QTcF 間隔（Fridericia 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔）、QTcB 間隔（Bazett 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔）及び未補正の QT 間隔との間の相関を検討した結果は、QTcI 間隔で認められた結果と同様であった。

LCM 400 mg/日群及び LCM 800 mg/日群における、第 6 日目の PR 間隔のプラセボとの差及び信頼区間を図 2.7.2.2-4 に示す。



LCM：ラコサミド、最小二乗平均値の差及び 95%両側信頼区間

SP640 試験総括報告書（5.3.4.1.1）Figure 1.5

図 2.7.2.2-4　第 6 日目の PR 間隔の時間を一致させた変化量
［SP640 試験（薬力学解析対象集団）］

すべての測定時点で、PR 間隔のベースラインからの変化量は LCM 群がプラセボ群より大きかった。定常状態において、PR 間隔のベースラインからの変化量のプラセボ群との差は、LCM 400 mg/日群が 0.2 msec（24 時間後）～8.2 msec（4 時間後）、LCM 800 mg/日群が 7.8 msec（24 時間後）～13.5 msec（1 時間後）の範囲であった［SP640 試験総括報告書（5.3.4.1.1）Table 12.1.3］。

測定時点全体を通して、LCM 群では PR 間隔がわずかに延長し、LCM 800 mg/日群での延長時間の方が大きかった。3 群共に、PR 間隔は投与後 1 時間が最大であった。いずれの LCM 群も、PR 間

隔の延長時間は 12 時間の投与間隔の間に徐々に減少し、14 時間後の測定時点（LCM 投与の 2 時間後）で延長時間は再び増加した。PR 間隔の延長時間は、プラセボ群が−7.2 msec（12 時間後）～5.9 msec（1 時間後）、LCM 400 mg/日群が 0.4 msec（12 時間後）～12.8 msec（1 時間後）、LCM 800 mg/日群が 2.1 msec（12 時間後）～19.4 msec（1 時間後）の範囲であった［SP640 試験総括報告書（5.3.4.1.1）Table 12.1.3］。

血漿中 LCM 濃度と PR 間隔の時間を一致させた変化量との間に、弱い正の相関が認められた。

心拍数は、時間を一致させたベースラインからの変化量及び時間平均化のベースラインからの変化量のいずれも、プラセボ群と LCM 400 mg/日群で同程度であった。LCM 800 mg/日群では、すべての測定時点でプラセボ群又は LCM 400 mg/日群と比較して数値的に高い心拍数の増加が認められた。血漿中 LCM 濃度と心拍数の時間を一致させた変化量との間に、正の相関が認められた。

QRS 間隔に、LCM の用量依存的な影響は認められなかった。血漿中 LCM 濃度と QRS 間隔の時間を一致させた変化量との間には、相関は認められなかった。

薬力学の結論：主要評価項目（QTcI 間隔の時間を一致させたベースラインからの最大変化量）の結果から、LCM には QT 延長作用はないことが示された。

本試験では、血漿中 LCM 濃度と時間を一致させた QTcI 間隔、QTcF 間隔、QTcB 間隔又は未補正の QT 間隔の変化量との間に相関は認められなかった。

LCM 濃度の上昇に伴い、PR 間隔にわずかな延長が認められた。

2.7.2.2.2.7 SP903 試験 – 薬物乱用の可能性

目的：SP903 試験（5.3.4.1.2）では、中枢神経抑制薬の娯楽的使用の経験がある外国人健康男性及び女性被験者を対象に主要目的として LCM の単回経口投与による薬物乱用の可能性を、プラセボ及び実薬対照と比較検討した。副次目的として、LCM の薬物動態、並びに安全性及び忍容性を検討した。

試験デザイン：本試験は、中枢神経抑制薬の娯楽的使用の経験がある外国人健康男性及び女性被験者を対象に LCM の薬物乱用の可能性を検討する単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、クロスオーバー、第 I 相試験であった。本試験は適格性確認期間及び処置期間で構成した。適格性確認期間では、76 例の被験者をプラセボ及びアルプラゾラム 2 mg（実薬対照）を連続した 2 日間で投与する二重盲検クロスオーバーに無作為に割り付けた。処置期間では、適格性確認期間に実薬対照とプラセボを適切に識別できた 38 例の被験者を、プラセボ、LCM 200 mg、LCM 800 mg、アルプラゾラム 1.5 mg 及びアルプラゾラム 3 mg の 5 期の二重盲検単回投与に無作為に割り付けた。処置期間の 5 期の各投与間には、5 日間以上 9 日間以下の休薬期間を設定した。

薬力学では、Visual analog scale 評価及び Addiction Research Centre Inventory 質問票を用いて薬物乱用の可能性を評価した。

薬物動態の結果及び結論：LCM 200 及び 800 mg 投与後の AUC(0-12)を表 2.7.2.5-5 に示す。

LCM 800 mg 投与時の LCM の AUC(0-12)の平均値は、LCM 200 mg 投与時の約 4 倍であり、用量比例性が示された。

薬力学の結果：本試験では、6 評価項目についてアルプラゾラムの両用量とプラセボ間の、嗜好性を示す最大効果（E_{max}）の差の 95%信頼区間は 0 を含んでおらず、減少傾向ではない用量依存性も認められたことから、本試験の妥当性が確認された。アルプラゾラムは、持続的な嗜好性（liking）

／陽性効果を示し、陰性効果は一過性であった。また、全体的な薬物嗜好性（overall drug liking）が高く、被験者は再使用（take the drug again）を希望した。

LCM 200 mg の陽性及び陰性効果は弱く一過性であり、アルプラゾラムに比べて低くプラセボとはほとんどの項目で差はみられなかった。全体的な薬物嗜好性は、LCM の両用量ともプラセボと同程度であった。LCM 800 mg では一過性の嗜好性／陽性効果がみられたが、これはアルプラゾラム 1.5 mg と比較して同程度以下であり、アルプラゾラム 3 mg と比較すると低かった。LCM 800 mg では投与後約 12 時間までの陰性効果／非嗜好性及び悪心が認められ、全体的な薬物嗜好性は低く、再使用の希望も少なかった。

薬力学の結論：LCM の薬物乱用の可能性は低いと考えられた。

2.7.2.2.2.8 SP1031 試験 – 睡眠への影響

目的：SP1031 試験（5.3.4.1.3）では、主要目的として外国人健康被験者を対象に LCM 300 mg/日が睡眠に及ぼす影響を検討した。副次目的として、LCM 300 mg/日の投与が健康被験者の客観的睡眠指標に及ぼす影響及び LCM 投与時の睡眠の質に関する被験者報告指標並びに忍容性を検討した。

試験デザイン：本試験は、外国人健康被験者を対象に、国内申請予定錠を用いた多施設共同、非盲検、第 I 相試験であった。27 例の被験者に、第−2 及び−1 日目に終夜睡眠ポリグラフ（PSG）を実施し、その他の評価を実施した。その後、LCM の初回投与量として 100 mg/日を第 1 日目から 7 日間投与し、目標用量の 300 mg/日に達するまで週当たり 100 mg/日ずつ増量した。300 mg/日を投与中、第 22 及び 23 日目に PSG を、第 24 日目には追加の評価を実施した。第 24 日目から 2 日間、LCM を 100 mg/日ずつ減量した。

薬力学評価には PSG 測定値に基づく薬力学パラメータ、並びに 2 つの質問表［エプワース眠気スケール（ESS）及びピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）］を含めた。第 23 日目の PSG 測定値に基づく薬力学パラメータをベースライン（第−1 日目）と比較した。

結果：LCM が睡眠に及ぼす影響は、薬力学パラメータである中途覚醒、睡眠効率及び総睡眠時間の投与期間終了時のベースラインからの変化量により評価した。その他の薬力学パラメータとして、各睡眠段階の時間の割合、レム睡眠潜時、睡眠潜時、持続性睡眠潜時、覚醒指数、無呼吸－低呼吸指数、周期性四肢運動指数、ESS 及び PSQI も評価した。これらの薬力学パラメータは、LCM 300 mg/日を投与してもほとんど変化しなかった。

結論：LCM 300 mg/日の投与は睡眠に影響しないことが示唆された。

2.7.2.2.3 特別な集団における LCM の薬物動態

2.7.2.2.3.1 SP620 試験 – 年齢及び性別

目的：SP620 試験（5.3.3.3.1）では、主要目的として LCM の単回投与後及び定常状態での白人健康高齢男性及び女性被験者における LCM の薬物動態を白人健康若年男性被験者と比較して検討し、性差についても検討した。副次目的として、安全性及び忍容性について検討した。

試験デザイン：本試験は、白人健康高齢男性及び女性（65 歳以上）並びに白人健康若年男性被験者を対象に海外臨床試験用錠を単回及び反復投与する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、第 I 相試験であった。各年齢及び性別群において、12 例の被験者を実薬、4 又は 5 例の被

験者をプラセボに無作為に割り付け、LCM 100 mg 又はプラセボを第 1 日目に単回投与、第 4～7 日目に 1 日 2 回投与、第 8 日目に単回投与した。

結果：LCM 単回投与時及び定常状態時の高齢者の平均血漿中 LCM 濃度推移は、若年男性に比べ高かった［SP620 試験総括報告書（5.3.3.3.1）Figure 13.2.1.5 及び Figure 13.2.1.8］。

高齢男性及び女性、並びに若年男性の薬物動態パラメータの記述統計量を表 2.7.2.2-8 に示す。

表 2.7.2.2-8　健康高齢男性及び女性、並びに若年男性に LCM を単回及び反復投与した時の LCM の主要な薬物動態パラメータ［SP620 試験］

薬物動態パラメータ (単位)	統計量	100 mg 単回投与			100 mg BID 反復投与		
		高齢男性 N=12	高齢女性 N=12	若年男性 N=12	高齢男性 N=11 [a]	高齢女性 N=12	若年男性 N=12
AUC (μg·h/mL)	幾何平均値 (変動係数%)	55.22 (24.0) [b]	60.46 (14.4)	40.76 (15.3)	—	—	—
$AUC_{\tau,ss}$ (μg·h/mL)		—	—	—	54.68 (23.0)	61.94 (14.0)	41.25 (13.6)
C_{max} (μg/mL)		2.77 (22.4)	3.40 (19.0)	2.16 (24.1)	6.20 (20.0)	7.36 (12.0)	4.82 (10.1)
$t_{1/2}$ (h)		16.66 (22.4) [b]	13.10 (16.6)	14.12 (22.5)	16.69 (21.5)	13.84 (21.6)	14.23 (11.0)
Ae(0-24) (mg)	平均値 ± 標準偏差	20.95 ± 6.22	24.15 ± 9.34	17.71 ± 6.63	50.49 ± 13.59	56.10 ± 27.07	46.05 ± 10.53

BID：1 日 2 回、LCM：ラコサミド

a)　12 例中 1 例が脱落

b)　1 例の消失速度定数が算出不能 (N=11)

SP620 試験総括報告書（5.3.3.3.1）Table 13.1.6.1、Table 13.1.6.2、Listing 14.2.9.2.1、Listing 14.2.9.2.2、Listing 14.2.9.2.3、Listing 14.2.9.2.4、Listing 14.2.9.2.5、Listing 14.2.9.2.6

高齢者の AUC、$AUC_{\tau,ss}$、C_{max} 及び Ae(0-24)は、若年男性に比べ高かったが、t_{max} 及び $t_{1/2}$ は、群間で大きな差はみられなかった（表 2.7.2.5-2）。

単回投与時の AUC 及び C_{max} について「高齢男性／若年男性」、「高齢女性／高齢男性」及び「高齢女性／若年男性」の比は 1 を上回り、年齢及び性別で差がみられた［SP620 試験総括報告書（5.3.3.3.1）Table 9-3］。

定常状態における $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の年齢及び性別群の群間比及び 90%信頼区間を表 2.7.2.2-9 に示す。

表 2.7.2.2-9　定常状態における薬物動態パラメータの群間比［SP620 試験］

薬物動態パラメータ	高齢男性／若年男性	高齢女性／高齢男性	高齢女性／若年男性
	幾何平均の比 (90%信頼区間)		
$AUC_{\tau,ss}$	1.33 (1.18, 1.50)	1.13 (1.00, 1.28)	1.50 (1.33, 1.69)
$C_{max,ss}$	1.29 (1.16, 1.43)	1.19 (1.07, 1.31)	1.53 (1.38, 1.69)

SP620 試験総括報告書（5.3.3.3.1）Table 9-6

定常状態の $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の比は、「高齢男性／若年男性」、「高齢女性／高齢男性」及び「高齢女性／若年男性」のいずれも 1 を上回った。年齢及び性別の $AUC_{\tau,ss}$ は群間で異なり、高齢男性は若年男性と比較し約 30%、高齢女性は高齢男性と比較し約 15%、高齢女性は若年男性と比較し約 50%それぞれ高かった。

$AUC_{\tau,ss,BW}$（体重で基準化した $AUC_{\tau,ss}$）及び $C_{max,ss,BW}$（体重で基準化した $C_{max,ss}$）の群間比及び 90%信頼区間を表 2.7.2.2-10 に示す。

表 2.7.2.2-10　定常状態における体重で基準化した薬物動態パラメータの群間比［SP620 試験］

薬物動態パラメータ	高齢男性／若年男性	高齢女性／高齢男性	高齢女性／若年男性
	幾何平均の比 (90%信頼区間)		
$AUC_{\tau,ss,BW}$	1.26 (1.08, 1.47)	0.98 (0.84, 1.14)	1.23 (1.06, 1.43)
$C_{max,ss,BW}$	1.22 (1.08, 1.38)	1.02 (0.90, 1.16)	1.25 (1.11, 1.41)

SP620 試験総括報告書（5.3.3.3.1）Table 9-8

$AUC_{\tau,ss,BW}$ 及び $C_{max,ss,BW}$ では、群間差は小さくなったが、「高齢男性／若年男性」及び「高齢女性／若年男性」の比は 1 より大きく、$AUC_{\tau,ss,BW}$ では 23%～26%の差が認められ、体重の群間差のみでは説明できなかった。なお、「高齢女性／高齢男性」の比は、基準化後は 1 に近かった。

O-脱メチル体の薬物動態パラメータの記述統計量を表 2.7.2.2-11 に示す。

表 2.7.2.2-11　健康高齢男性及び女性、並びに若年男性に LCM を単回及び反復投与した時の O-脱メチル体の薬物動態パラメータ［SP620 試験］

薬物動態パラメータ (単位)	統計量	100 mg 単回投与			100 mg BID 反復投与		
		高齢男性 N=12	高齢女性 N=12	若年男性 N=12	高齢男性 N=11 [a)]	高齢女性 N=12	若年男性 N=12
AUC (μg·h/mL)	幾何平均値 (変動係数%)	8.52 (23.31) [b)]	8.67 (33.88) [d)]	6.64 (27.03) [b)]	—	—	—
$AUC_{\tau,ss}$ (μg·h/mL)		—	—	—	5.51 (59.90)	6.76 (43.89)	5.43 (30.00)
C_{max} (μg/mL)		0.1273 (61.71)	0.2032 (41.63)	0.1363 (34.76)	0.5366 (56.28)	0.6557 (41.80)	0.5584 (31.03)
$t_{1/2}$ (h)		24.60 (30.07) [c)]	18.04 (22.43) [e)]	22.84 (34.15) [e)]	21.27 (19.10)	16.75 (29.49)	18.83 (20.03)
t_{max} (h)	中央値 (範囲)	18.0 (8 – 36)	12.0 (8 – 24)	12.0 (6 – 24)	3.00 (0 – 24)	7.00 (0 – 12)	1.55 (0 – 6)
CL/F (mL/min)	平均値 ± 標準偏差	189.03 ± 45.92 [b)]	190.93 ± 68.02 [d)]	243.04 ± 53.70 [b)]	333.92 ± 219.77	253.22 ± 112.94	302.61 ± 103.70
Ae(0-24) (mg)		5.87 ± 4.35 [e)]	9.09 ± 4.04	10.06 ± 3.67	32.21 ± 16.16	34.09 ± 16.03	44.66 ± 16.41
CL_R (mL/min)		36.29 ± 26.18 [e)]	38.89 ± 9.19	64.34 ± 18.79	48.02 ± 18.48	45.90 ± 11.02	77.22 ± 21.10

BID：1 日 2 回、LCM：ラコサミド

a)　12 例中 1 例が脱落

b)　N=6

c)　N=7

d)　N=10

e)　N=11

SP620 試験総括報告書（5.3.3.3.1）Listing 14.2.9.1.7、Listing 14.2.9.1.8、Listing 14.2.9.1.9、Listing 14.2.9.1.10、Listing 14.2.9.1.11、Listing 14.2.9.1.12、Listing 14.2.9.2.7、Listing 14.2.9.2.8、Listing 14.2.9.2.9、Listing 14.2.9.2.10、Listing 14.2.9.2.11、Listing 14.2.9.2.12

O-脱メチル体の AUC 及び C_{max} は、高齢者では若年男性と比べやや高かったが、$t_{1/2}$ は年齢及び性別で同程度であった。CL_R は高齢者で低下した。O-脱メチル体の単回投与時の t_{max} は 6～36 時間の範囲であり、t_{max} の中央値は年齢及び性別で同程度であった。反復投与後の t_{max} の中央値は単回投与後に比べ短かった。

結論：高齢女性の LCM の AUC 及び C_{max} は高齢男性よりも高かったが、これは高齢女性と高齢男性との体重差に起因し、パラメータを体重で基準化すると高齢者における性差は認められなかった。

高齢者の LCM の AUC 及び C_{max} は、若年男性に比べて高く、体重差のみでは説明できなかった。LCM の $AUC_{\tau,ss,BW}$ 及び $C_{max,ss,BW}$ は、高齢男性及び女性では若年男性に比べて 22%～26%高かった。LCM は水溶性が高く、その分布容積は体内総水分量に近いが、加齢に伴う体内総水分量の減少によって高齢者の血漿中 LCM 濃度が上昇した可能性があり、また、加齢に伴う腎機能の低下による影響も考えられた。

t_{max} 及び $t_{1/2}$ には、年齢及び性別で大きな差は認められなかった。

2.7.2.2.3.2 SP643 試験 – 低代謝能者及び高代謝能者（CYP2C19）

目的：SP643 試験（5.3.3.3.2）では、主要目的として白人健康男性被験者の CYP2C19 遺伝子型による PM 4 例及び EM 8 例（IM を含む）を対象に、LCM を静脈内及び経口投与した時の薬物動態及びバイオアベイラビリティを比較した。副次目的として、LCM の安全性及び忍容性を検討した。

試験デザイン：本試験は、CYP2C19 遺伝子型による PM 及び EM の白人健康男性被験者を対象に、LCM 点滴静注液を単回投与並びに海外臨床試験用錠を単回及び反復投与する無作為化、非盲検、2 期クロスオーバー、第 I 相試験であった。12 例の被験者を 2 投与順（A-B 又は B-A）のいずれかに無作為に割り付け、6 日間以上の休薬期間を設けて各投与を交互に行った。11 例（PM 3 例、EM 8 例）が本試験を完了した。

A：LCM 200 mg（50 mL 点滴静注液）を 60 分間かけて単回点滴静脈内投与

B：LCM 200 mg（海外臨床試験用 100 mg 錠 2 錠）単回経口投与及び 1 日 2 回 4.5 日間反復経口投与

結果：CYP2C19 遺伝子型による PM 及び EM における、LCM の単回投与時及び定常状態の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-12 に示す。

表 2.7.2.2-12　CYP2C19 の PM 及び EM に LCM 200 mg を静脈内又は経口投与した時の LCM の薬物動態パラメータ［SP643 試験］

薬物動態パラメータ (単位)	統計量	PM N=3		EM N=8	
		静脈内投与	経口投与	静脈内投与	経口投与
単回投与					
AUC(0-t) (μg·h/mL)	幾何平均値 (変動係数%)	101.7 (4.7)	106.6 (3.3)	95.84 (14.9)	96.87 (19.2)
AUC (μg·h/mL)		105.8 (5.4)	110.4 (5.1)	98.58 (14.9)	100.0 (19.4)
C_{max} (μg/mL)		5.604 (16.2)	6.882 (14.2)	5.720 (8.6)	6.209 (32.4)
$t_{1/2}$ (h)		15.04 (6.3)	14.40 (14.2)	13.63 (9.1)	13.78 (9.8)
F (%)		—	104.4 (4.4)	—	101.4 (7.2)
Ae(0-24) (mg)		61.87 (1.4)	56.28 (24.7)	46.38 (9.1)	45.33 (18.2)
定常状態					
$AUC_{\tau,ss}$ (μg·h/mL)	幾何平均値 (変動係数%)	—	98.68 (3.6)	—	94.64 (15.5)
$C_{max,ss}$ (μg/mL)		—	12.94 (7.6)	—	12.51 (15.2)
$t_{1/2}$ (h)		—	16.06 (5.0)	—	14.26 (11.0)
$Ae_{\tau,ss}$ (mg)		—	100.5 (18.5)	—	79.00 (19.6)

EM：高代謝能者、LCM：ラコサミド、PM：低代謝能者

SP643 試験総括報告書（5.3.3.3.2）Table 11.1、Table 11.3

LCM を単回経口投与及び単回静脈内投与した時の LCM の AUC(0-t)及び C_{max} は、PM と EM で同程度であった。経口投与後の LCM の絶対バイオアベイラビリティは、PM 及び EM のいずれも約 100%であった。LCM の $t_{1/2}$ は PM と EM で同程度であった。LCM の Ae(0-24)は EM で低下した。

定常状態での経口投与においても、PM と EM で同様の結果が認められた。

定常状態における O-脱メチル体の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-13 に示す。

表 2.7.2.2-13　CYP2C19 の PM 及び EM に LCM 200 mg を経口投与した時の定常状態下の O-脱メチル体の薬物動態パラメータ［SP643 試験］

薬物動態パラメータ (単位)	統計量	PM N=3	EM N=8
$AUC_{\tau,ss}$ (μg·h/mL)	幾何平均値 (変動係数%)	2.850 (24.7)	9.466 (34.4)
$C_{max,ss}$ (μg/mL)		0.3011 (21.9)	0.9380 (33.9)
$t_{1/2}$ (h)		21.56 (37.6)	17.91 (24.2)
$Ae_{\tau,ss}$ (mg)		11.82 (14.9)	37.15 (31.7)

EM：高代謝能者、LCM：ラコサミド、PM：低代謝能者

SP643 試験総括報告書（5.3.3.3.2）Table 11.2、Table 11.4

O-脱メチル体の定常状態の $AUC_{\tau,ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $Ae_{\tau,ss}$ は、PM では EM と比較して約 70%低下した。単回静脈内及び経口投与後の O-脱メチル体の薬物動態パラメータについても、同様の傾向が認められた［SP643 試験総括報告書（5.3.3.3.2）Table 11.2］。

結論：本試験では PM が 3 例、EM が 8 例と例数は少ないが、LCM を経口又は静脈内投与した時の LCM の薬物動態パラメータについては、PM と EM の差は小さく、CYP2C19 遺伝子多型は LCM の薬物動態パラメータに大きな影響を及ぼさないと考えられた。一方、O-脱メチル体の生成の差から、CYP2C19 は O-脱メチル体への代謝に寄与していると考えられた。

2.7.2.2.3.3　SP661 試験 – 人種差

目的：SP661 試験（5.3.3.3.3）では、3 人種の被験者を対象に、LCM 200 mg を 1 日 2 回 3.5 日間反復投与した時の LCM の薬物動態を検討した。薬物動態パラメータを比較し、人種差が LCM の薬物動態に及ぼす影響を評価した。また、安全性及び忍容性を検討した。

試験デザイン：本試験は、アジア人、黒人及び白人の健康男性被験者を対象に海外臨床試験用錠を反復投与する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、第 I 相試験であった。各人種 16 例の被験者を、12 例を実薬、4 例をプラセボに無作為に割り付け、LCM 200 mg 又はプラセボを 1 日 2 回 3.5 日間反復投与した。

薬物動態の結果：LCM 200 mg を 1 日 2 回反復投与した時の LCM 及び O-脱メチル体の薬物動態パラメータの記述統計量を表 2.7.2.2-14 に示す。

表 2.7.2.2-14　アジア人、黒人及び白人に LCM 200 mg を反復投与した時の定常状態下の LCM 及び O-脱メチル体の薬物動態パラメータ［SP661 試験］

薬物動態パラメータ (単位)	統計量	LCM			O-脱メチル体		
		アジア人 N=12	黒人 N=12	白人 N=12	アジア人 N=12	黒人 N=12	白人 N=12
$AUC_{\tau,ss}$ (μg·h/mL)	幾何平均値 (変動係数%)	105.87 (15.6)	104.79 (19.2)	94.95 (17.3)	5.30 (49.1)	5.69 (62.9)	8.35 (43.2)
$AUC_{\tau,ss,BW}$ (μg·h/mL·kg)		7358 (15.6)	7327 (18.3)	7322 (20.5)	368.6 (51.8)	397.5 (58.5)	643.8 (39.4)
$C_{max,ss}$ (μg/mL)		12.03 (16.8)	11.82 (22.6)	11.70 (16.2)	0.480 (47.7)	0.516 (62.5)	0.814 (43.7)
$C_{max,ss,BW}$ (μg/mL·kg)		836.27 (16.8)	826.41 (20.6)	902.36 (18.1)	33.35 (50.0)	36.10 (58.3)	62.73 (39.7)
$t_{1/2}$ (h)		15.82 (10.0)	15.99 (8.8)	15.97 (15.9)	20.26 (16.3)	20.44 (14.5)	20.21 (19.5)
t_{max} (h)	中央値 (範囲)	0.8 (0.5 – 4)	0.5 (0.5 – 4)	0.8 (0.5 – 1.5)	2.0 (0.5 – 4)	2.5 (1.5 – 6)	1.8 (0.5 – 6)
$Ae_{\tau,ss}$ (mg)	平均値 ± 標準偏差	82.45 a) ± 11.58	91.69 b) ± 30.20	81.59 ± 18.69	17.45 a) ± 6.96	24.07 b) ± 11.68	32.76 ± 13.61

LCM：ラコサミド

a)　N=8

b)　N=11

SP661 試験総括報告書（5.3.3.3.3）Table 3.2.1、Table 3.2.2、Table 3.3.1、Table 3.3.2

アジア人及び黒人被験者では、白人被験者と比べて LCM の $AUC_{\tau,ss}$ は約 10%高かった。LCM の $AUC_{\tau,ss,BW}$ は、3 人種で同程度であった。LCM の $C_{max,ss}$ について人種間で差はみられなかった。LCM の $AUC_{\tau,ss,BW}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{max,ss,BW}$ について、「アジア人／白人」及び「黒人／白人」の比の 90%信頼区間はいずれも 0.8～1.25 の範囲内であった。一方、$AUC_{\tau,ss}$ については、「アジア人／白人」の比の 90%信頼区間の上限値は 1.2562 であった。LCM の $t_{1/2}$、t_{max} 及び $Ae_{\tau,ss}$ は、人種間で大きな差はみられなかった。

O-脱メチル体については、$AUC_{\tau,ss}$、$AUC_{\tau,ss,BW}$、$C_{max,ss}$、$C_{max,ss,BW}$ 及び Ae(0-12)の平均値が、アジア人及び黒人被験者では白人被験者と比較して約 30%～50%低かった。O-脱メチル体の $t_{1/2}$ 及び t_{max} は、人種間で大きな差はみられなかった。

結論：LCM の薬物動態パラメータ $AUC_{\tau,ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $t_{1/2}$ については、人種間で大きな差は認められなかった。

アジア人及び黒人被験者は、白人被験者と比べて O-脱メチル体の $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ が低かった。

2.7.2.2.3.4　SP1046 試験 – 中国人及び日本人（CYP2C19 遺伝子型による影響）

目的：SP1046 試験（5.3.3.3.6）では、主要目的として日本人及び中国人健康男性被験者を対象に LCM 100、200 及び 400 mg を単回経口投与した時の安全性、忍容性及び薬物動態を検討した。副次

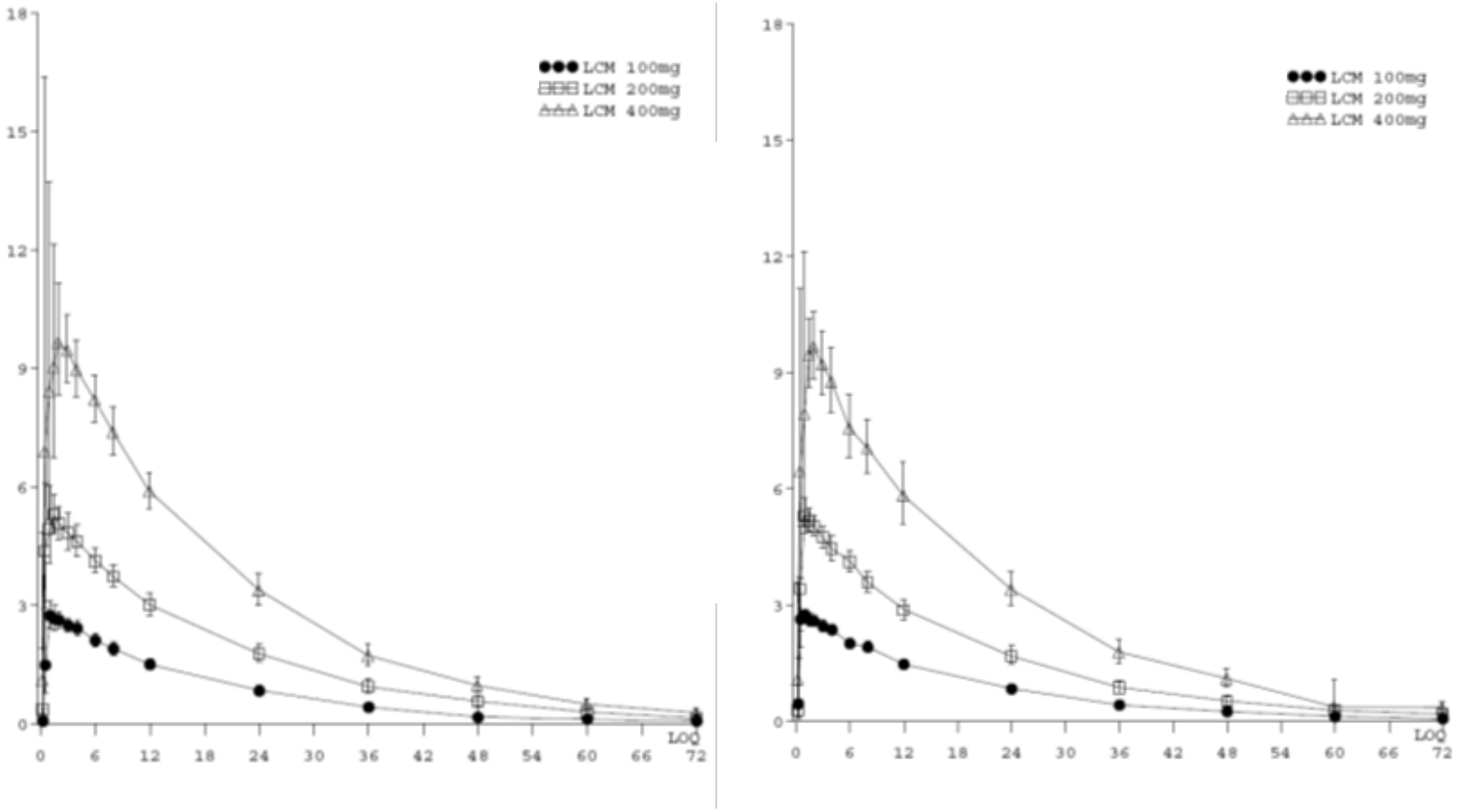
目的として、LCM 単回経口投与時の薬物動態パラメータを日本人及び中国人健康男性被験者で比較した。

試験デザイン：本試験は、日本人及び中国人健康男性被験者を対象に、海外臨床試験用錠を 3 用量（100、200 及び 400 mg）単回経口投与し、安全性、忍容性及び薬物動態を検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単施設、単回投与、3 期クロスオーバー、第 I 相試験であった。すべての被験者において、CYP2C19 の対立遺伝子として*2、*3 及び*17、CYP2C9 の対立遺伝子として*3 及び*13 を同定した。

日本人及び中国人健康男性各 18 例を、プラセボ 1 回並びに LCM 2 回（100、200 及び 400 mg のうち 2 用量）を投与する 18 通りの投与順のいずれかに無作為に割り付け、3 回の単回投与の間に 7 日間以上の休薬期間を設けて投与した。

結果：日本人及び中国人健康男性の血漿中 LCM 濃度の幾何平均値の推移を図 2.7.2.2-5（線形スケール）及び図 2.7.2.2-6（片対数スケール）に示す。

日本人　　中国人

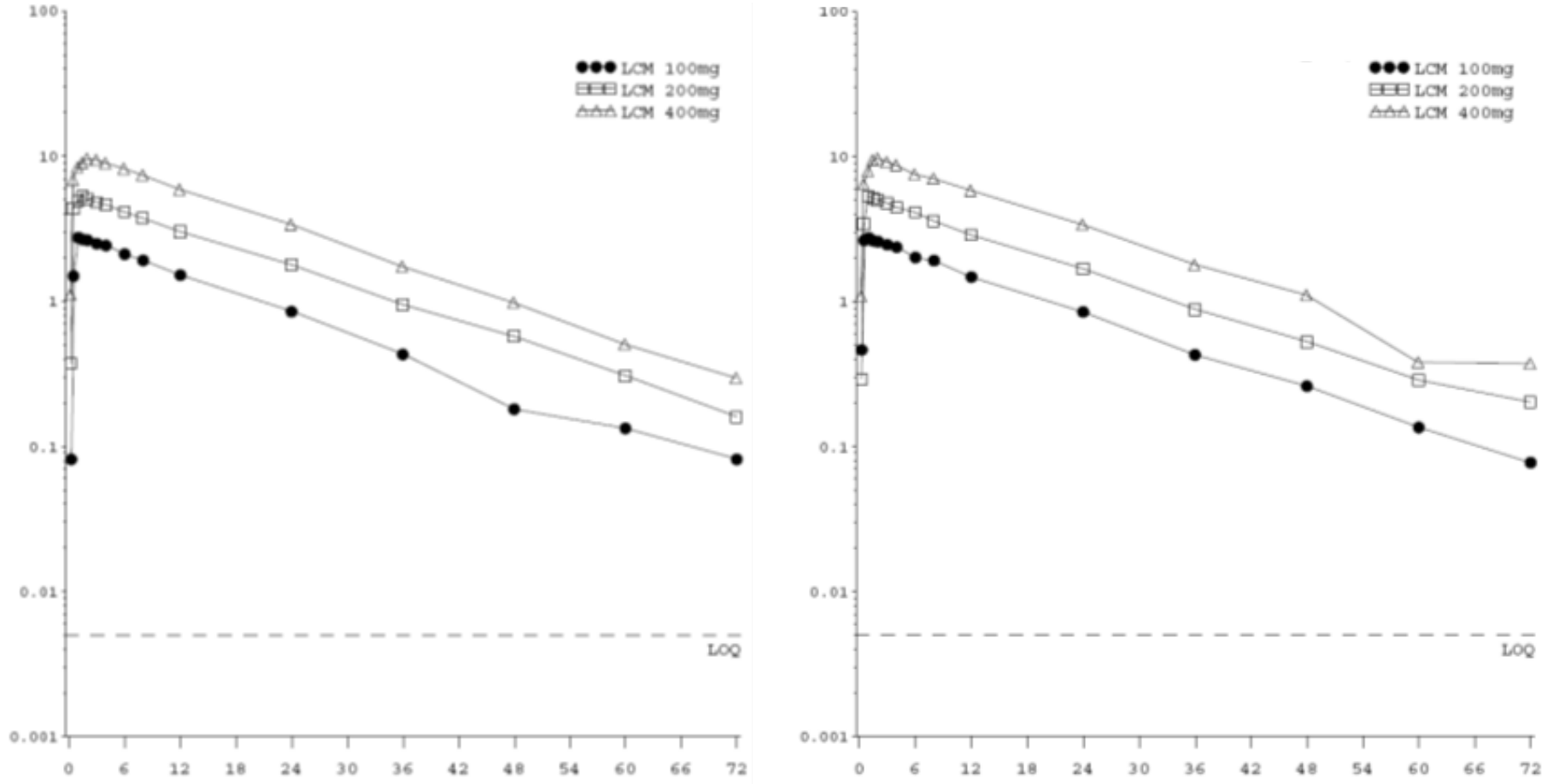


LCM：ラコサミド、幾何平均値及び 95%信頼区間

SP1046 試験総括報告書（5.3.3.3.6）Figure 1.3.2

図 2.7.2.2-5　日本人及び中国人の血漿中 LCM 濃度推移（線形スケール）［SP1046 試験］

日本人　　中国人



LCM：ラコサミド、幾何平均値

SP1046 試験総括報告書（5.3.3.3.6）Figure 1.3.2

図 2.7.2.2-6　日本人及び中国人の血漿中 LCM 濃度推移（片対数スケール）［SP1046 試験］

LCM 200 mg を単回経口投与した時の LCM 及び O-脱メチル体の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-15 に示す。

表 2.7.2.2-15　日本人及び中国人に LCM 200 mg を単回経口投与した時の LCM 及び O-脱メチル体の薬物動態パラメータ［SP1046 試験］

薬物動態パラメータ (単位)	統計量	LCM			O-脱メチル体		
		日本人 N=11	中国人 N=11	合計 N=22	日本人 N=11	中国人 N=11	合計 N=22
AUC (μg·h/mL)	幾何平均値 (変動係数%)	116.3755 (18.2)	111.3487 (16.7)	113.8343 (17.2)	8.2990 (61.0)	5.3146 (54.7)	6.6412 (62.3)
AUC(0-t) (μg·h/mL)		112.0585 (17.1)	106.7303 (15.1)	109.3619 (15.9)	7.6439 (64.8)	4.9130 (56.7)	6.1282 (64.8)
C_{max} (μg/mL)		5.8372 (25.0)	5.7862 (6.1)	5.8116 (17.7)	0.1926 (69.9)	0.1296 (62.1)	0.1580 (68.6)
$t_{1/2}$ (h)		14.6282 (13.0)	14.8689 (18.6)	14.7481 (15.7)	16.8839 (16.9)	16.2072 (14.5)	16.5421 (15.5)
CL/F (L/h) [a)]		1.7186 (18.2)	1.7962 (16.7)	1.7569 (17.2)	0.1786 (112.5)	0.1261 (81.6)	0.1501 (97.1)
CL_R (L/h)		0.4994 (46.4)	0.6175 (23.8)	0.5553 (37.4)	2.3648 (48.8)	2.4936 (34.9)	2.4283 (41.3)
V_z/F (L)		36.2688 (13.0)	38.5300 (11.5)	37.3823 (12.4)	—	—	—
f_e		0.2906 (36.4)	0.3438 (19.1)	0.3161 (29.6)	0.1039 (84.9)	0.0702 (67.9)	0.0854 (78.4)
t_{max} (h)	中央値 (範囲)	1.0000 (0.250 – 1.500)	1.0000 (0.500 – 2.000)	1.0000 (0.250 – 2.000)	12.0000 (8.000 – 24.000)	12.0000 (8.000 – 24.000)	12.0000 (8.000 – 24.000)

LCM：ラコサミド

注：被験者番号 03359、03396 及び 03397 は、誤った用量が投与されたため一部のデータを薬物動態解析集団から除外

a)　O-脱メチル体は CL_{fm}/F

SP1046 試験総括報告書（5.3.3.3.6）Table 3.3.1.1、Table 3.3.1.2、Listing 10.2

単回投与後の LCM の血漿中濃度推移は日本人及び中国人健康男性で同様であった。日本人及び中国人健康男性いずれも、LCM の平均血漿中濃度は投与後急速に上昇し、0.5～1 時間で C_{max} に到達し、同程度の $t_{1/2}$ で消失した。

LCM 投与後の $t_{1/2}$ は約 14 時間であり、LCM の用量に依存しなかった。LCM の CL/F 及び CL_R についても用量に関連する変化はみられなかった。C_{max} 及び AUC は、日本人及び中国人健康男性のいずれも用量比例性が示された。

全体的に、LCM の薬物動態パラメータは日本人及び中国人健康男性で同様であった（表 2.7.2.5-2）。

O-脱メチル体の薬物動態パラメータでは、日本人被験者と中国人被験者で若干差がみられた。この差は、CYP2C19 遺伝子型による PM の例数が日本人被験者より中国人被験者で多かったためと考えられた。

CYP2C9 遺伝子型による LCM の薬物動態に対する影響については、PM がおらず IM も少なかったため、評価できなかった。

投与量及び体重で基準化した LCM の薬物動態パラメータを人種別及び CYP2C19 遺伝子型による代謝能別に表 2.7.2.2-16 に示す。

表 2.7.2.2-16　人種別及び CYP2C19 遺伝子型による代謝能別の、投与量及び体重で基準化した LCM の薬物動態パラメータ［SP1046 試験］

人種及び遺伝子型による代謝能	AUC_{DBW} (μg·h/mL/mg·kg)	$AUC(0\text{-}t)_{DBW}$ (μg·h/mL/mg·kg)	$C_{max,DBW}$ (μg/mL/mg·kg)	CL/F_{BW} (L/h/kg)	V_z/F_{BW} (L/kg)	f_e	$CL_{R,BW}$ (L/h/kg)
合計							
EM (n=32)	35.4089	34.5801	1.9480	0.0283	0.5416	0.3063 a)	0.0090 a)
IM (n=20)	40.3853	38.4792	1.9535	0.0248	0.5304	0.3566 b)	0.0089 b)
PM (n=16)	42.5837	39.7277	1.9262	0.0235	0.5618	0.3270	0.0082
UM (n=2)	41.5693	39.8897	2.5732	0.0241	0.5309	0.1631	0.0039
日本人							
EM (n=19)	34.1251	33.6134	1.8350	0.0293	0.5496	0.3042 b)	0.0103 b)
IM (n=10)	36.1499	35.4049	1.7384	0.0277	0.5801	0.3584	0.0096
PM (n=4)	48.5681	45.3596	1.9573	0.0212	0.5370	0.3127	0.0069
UM (n=2)	41.5693	39.8897	2.5732	0.0241	0.5309	0.1631	0.0039
中国人							
EM (n=13)	38.0451	37.2403	2.0183	0.0263	0.5099	0.3063 b)	0.0087 b)
IM (n=10)	41.5781	39.9367	2.0027	0.0241	0.4853	0.3512 b)	0.0087 b)
PM (n=12)	42.5837	39.7277	1.9262	0.0235	0.5618	0.3417	0.0088

EM：高代謝能者、IM：中間代謝能者、LCM：ラコサミド、PM：低代謝能者、UM：超急速代謝能者

中央値

a)　2 例は投与後 12～24 時間の採尿が不完全であったため集計に含めず

b)　1 例は投与後 12～24 時間の採尿が不完全であったため集計に含めず

SP1046 試験総括報告書（5.3.3.3.6）Table 10.2.2.1

投与量及び体重で基準化した LCM の薬物動態パラメータは、被験者合計では、CYP2C19 遺伝子型による EM に比べて PM で CL/F_{BW}（体重当たりの CL/F）の中央値が 17.0%低下した。それに伴い AUC_{DBW}（投与量及び体重で基準化した AUC）及び $AUC(0\text{-}t)_{DBW}$（投与量及び体重で基準化した AUC(0-t)）の中央値はそれぞれ 16.8%及び 13.0%上昇し、$t_{1/2}$ は約 12 時間から約 18 時間に延長した。一方、$C_{max,DBW}$（投与量及び体重で基準化した C_{max}）及び f_e の中央値は EM 及び PM で同程度であり、LCM の吸収率には CYP2C19 遺伝子多型は影響を及ぼさないことが示唆された。

人種別に比較した結果でも、LCM の薬物動態に CYP2C19 遺伝子型による代謝能の影響がみられた。いずれも CYP2C19 遺伝子型による EM に比べて PM で CL/F_{BW} の低下及び $AUC(0\text{-}t)_{DBW}$ の上昇がみられ、$C_{max,DBW}$ は同程度であった。投与量及び体重で基準化した LCM の薬物動態パラメータは、CYP2C19 遺伝子型による代謝能が同じ分類の日本人被験者と中国人被験者では、いずれも同程度であった。

O-脱メチル体のいくつかの薬物動態パラメータに、CYP2C19 遺伝子型による代謝能の影響がみられ、CL_{fm}/F（代謝物のみかけの生成クリアランス）、AUC(0-t)及び C_{max} は低下し、$t_{1/2}$ は延長した。投与量及び体重で基準化した O-脱メチル体の薬物動態パラメータは、CYP2C19 遺伝子型による代謝能が同じ分類の日本人被験者と中国人被験者では、いずれも同程度であった。

LCM について、AUC_{DBW} の「IM／EM」及び「PM／EM」の比（90%信頼区間）はそれぞれ 1.10（0.99～1.23）及び 1.24（1.10～1.40）であり、C_{max} の「IM／EM」及び「PM／EM」の比（90%信頼区間）はそれぞれ 1.03（0.95～1.12）及び 1.00（0.92～1.10）であった。

結論：LCM の薬物動態パラメータは、日本人及び中国人健康男性で同程度であった。LCM の AUC は、CYP2C19 遺伝子型による EM に対して、それぞれ IM で 10%、PM で 24%高かった。

2.7.2.2.3.5 SP641 試験 – 腎機能低下者

目的：SP641 試験（5.3.3.3.4）のパート 1 では、主要目的として、白人の軽度～重度腎機能低下者（LCM 投与約 2～7 日前の Cockcroft-Gault 式を用いて算出した CL_{CR} に基づく層別）及び白人健康被験者（重度腎機能低下者に年齢、BMI 及び性別を個別につりあわせた被験者）を対象に、LCM 100 mg を単回投与した時の LCM の薬物動態を検討した。薬物動態パラメータを比較し、腎機能低下と薬物動態の変化との関連性を評価した。本試験のパート 2 では、主要目的として、血液透析を必要とする末期腎機能低下者を対象に、透析非実施時及び透析実施時に LCM 100 mg を単回投与した時の LCM の薬物動態を評価した。副次目的として、主要代謝物の薬物動態、並びに安全性及び忍容性を評価した。

試験デザイン：本試験は、白人の腎機能低下者及び健康被験者を対象に、海外臨床試験用錠の単回投与を 2 つのパートで検討した非盲検、非無作為化、非対照、第 I 相試験であった。

パート 1：

男性及び女性被験者 32 例（健康被験者及び腎機能低下者）を、CL_{CR} 推定値に基づき、各群 8 例の 4 群に割り付けた（グループ 1～4）。すべての被験者に LCM 100 mg を単回投与した。

パート 2：

透析を必要とする男性及び女性の末期腎機能低下者 8 例（グループ 5）に以下の投与を順に行った。

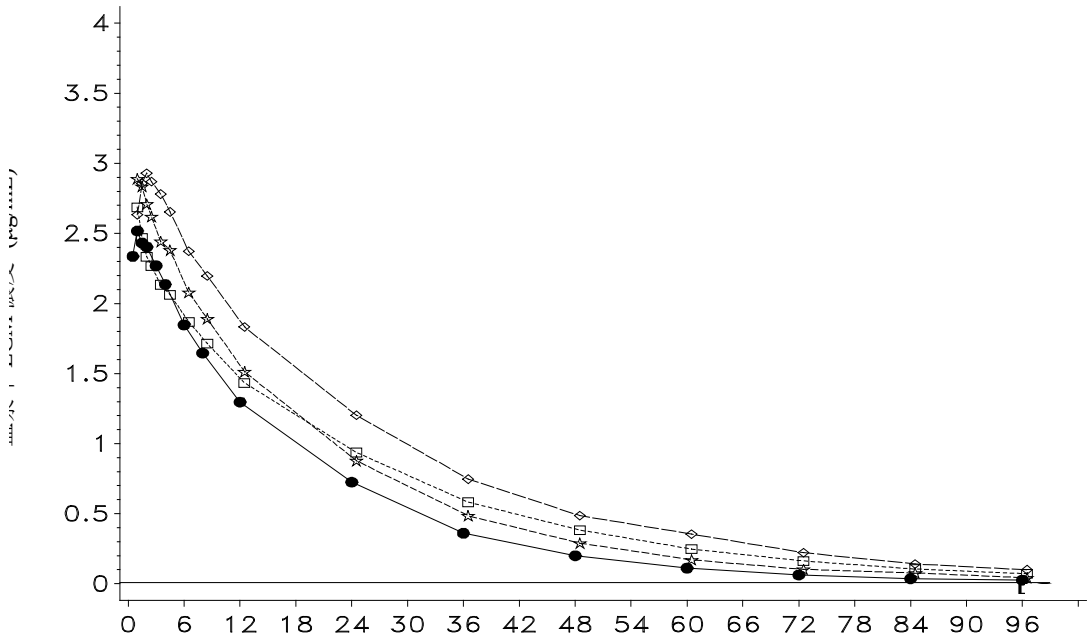
A：透析非実施時。透析 1 日前に LCM 100 mg を単回投与

B：透析実施時（透析時間：4 時間）。透析開始 2.5 時間前に LCM 100 mg を単回投与

結果：

パート 1：

健康被験者及び軽度～重度腎機能低下者の LCM の平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-7 に示す。



LCM：ラコサミド、平均値

LOQ=0.01 μg/mL

健康被験者：CL_{CR}≥80 mL/min

軽度腎機能低下者：80 mL/min>CL_{CR}≥50 mL/min

中等度腎機能低下者：50 mL/min>CL_{CR}≥30 mL/min

重度腎機能低下者：CL_{CR}<30 mL/min

SP641 試験総括報告書（5.3.3.3.4）Figure 2.1.4

図 2.7.2.2-7　健康被験者及び軽度～重度腎機能低下者に LCM 100 mg を単回経口投与した時の LCM の平均血漿中濃度推移［SP641 試験］

軽度～重度腎機能低下者では、健康被験者と比較して血漿中 LCM 濃度が高かった。

健康被験者及び軽度～末期腎機能低下者の薬物動態パラメータ（AUC(0-t)、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、CL/F 及び Ae(0-48)）を表 2.7.2.5-2 に示す。

健康被験者と比較して、腎機能の低下に応じて LCM の AUC(0-t)は増加し、CL_R、CL/F 及び Ae(0-48)は低下した。

LCM の AUC(0-t)及び C_{max} について、「軽度腎機能低下者／健康被験者」、「中等度腎機能低下者／健康被験者」及び「重度腎機能低下者／健康被験者」の比及び 90%信頼区間を算出した（表 2.7.2.2-17）。

表 2.7.2.2-17　LCM の主要な薬物動態パラメータの比較［SP641 試験］

薬物動態パラメータ		幾何平均の比	90%信頼区間
AUC(0-t)	軽度腎機能低下者／健康被験者	1.2682	1.0601, 1.5172
	中等度腎機能低下者／健康被験者	1.2247	1.0237, 1.4651
	重度腎機能低下者／健康被験者	1.5903	1.3293, 1.9025
C_{max}	軽度腎機能低下者／健康被験者	1.0955	0.8972, 1.3375
	中等度腎機能低下者／健康被験者	1.1356	0.9301, 1.3866
	重度腎機能低下者／健康被験者	1.1223	0.9192, 1.3703

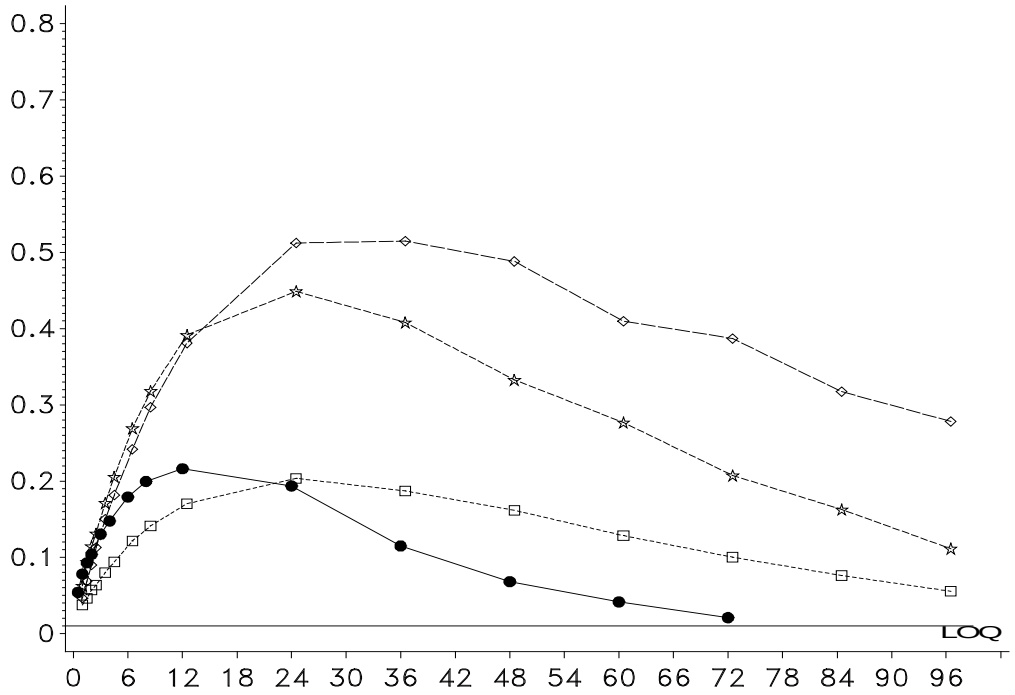
LCM：ラコサミド

SP641 試験総括報告書（5.3.3.3.4）Table 3.5.1.1

重度腎機能低下者では、LCM の AUC(0-t)が健康被験者と比較して約 60%高かった。体重で基準化すると、重度腎機能低下者と健康被験者間の LCM の $AUC(0\text{-}t)_{BW}$（体重で基準化した AUC(0-t)）の差は約 50%であった。軽度及び中等度腎機能低下者では、LCM の $AUC(0\text{-}t)_{BW}$ が健康被験者と比較して約 20%～30%高かった。C_{max} は、腎機能低下者での上昇はわずかであった。

個々の LCM の薬物動態パラメータと CL_{CR} 間の相関分析の結果から、CL_R と CL_{CR} 間及び Ae(0-48)と CL_{CR} 間に、強い正の相関が認められた（Spearman の順位相関係数>0.8）。

健康被験者及び軽度～重度腎機能低下者の O-脱メチル体の平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-8 に示す。



LCM：ラコサミド、平均値

LOQ=0.01 μg/mL

健康被験者：CL_{CR}≥80 mL/min

軽度腎機能低下者：80 mL/min>CL_{CR}≥50 mL/min

中等度腎機能低下者：50 mL/min>CL_{CR}≥30 mL/min

重度腎機能低下者：CL_{CR}<30 mL/min

SP641 試験総括報告書（5.3.3.3.4）Figure 2.3.4

図 2.7.2.2-8　健康被験者及び軽度～重度腎機能低下者に LCM 100 mg を単回経口投与した時の O-脱メチル体の平均血漿中濃度推移［SP641 試験］

血漿中 O-脱メチル体濃度は、腎機能の低下に応じて増加した。

腎機能の低下に応じて、O-脱メチル体の薬物動態パラメータ AUC(0-t)、C_{max}、$t_{1/2}$ 及び t_{max} は増加し、CL/F、CL_R 及び Ae(0-48)は低下した。相関分析の結果から、O-脱メチル体の AUC(0-t)と CL_{CR} 間、$AUC(0\text{-}t)_{BW}$ と CL_{CR} 間及び $t_{1/2}$ と CL_{CR} 間に強い負の相関が認められ（Spearman の順位相関係数<−0.8）、O-脱メチル体の CL_R と CL_{CR} 間及び CL/F と CL_{CR} 間に、強い正の相関が認められた（Spearman の順位相関係数>0.8）。

上述の腎機能低下者を対象とした LCM の単回投与後の LCM の薬物動態の検討に加えて、腎機能低下者に LCM を反復投与した時の薬物動態を予測するために、単回投与時の薬物動態データを用いた追加検討を実施した［SP641 試験 Pharmacokinetic Assessment Report（5.3.3.3.4）］。

パート 2：

末期腎機能低下者に LCM 100 mg を単回経口投与し、投与後 2.5 時間から 4 時間の血液透析を実施した時の LCM 及び O-脱メチル体の AUC(0-t)は、透析非実施時と比較して約 50%低下した。LCM

の C_{max} の平均値は透析実施時でわずかに低下したが、ほとんどの被験者が透析開始前に C_{max} に達しており、AUC に比べて透析の影響を受けなかった。

パート 1 の重度腎機能低下者とパート 2 の透析を必要とする末期腎機能低下者において LCM の薬物動態パラメータ AUC(0-24)、C_{max}、t_{max} 及び $t_{1/2}$ は類似した値を示した［SP641 試験総括報告書（5.3.3.3.4）10.1.3 項］。

結論：

パート 1：

重度腎機能低下者では健康被験者と比較して LCM の AUC(0-t)が 60%増加し、腎機能低下は LCM の薬物動態に影響した。O-脱メチル体では、腎機能低下の影響は顕著であった

パート 2：

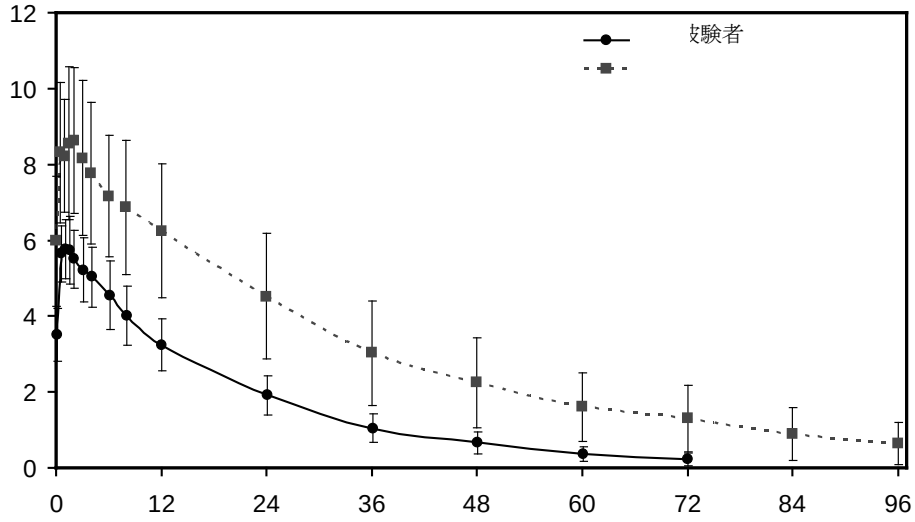
末期腎機能低下者では、LCM 及び O-脱メチル体の AUC(0-t)は 4 時間の血液透析により 50%低下した。したがって、LCM 及び O-脱メチル体はいずれも透析により除去することが可能である。

2.7.2.2.3.6 SP642 試験 – 肝臓機能低下者

目的：SP642 試験（5.3.3.3.5）では、肝機能低下者及び健康被験者（肝機能低下者に年齢、BMI 及び性別を個別につりあわせた被験者）を対象に、LCM 100 mg を 1 日 2 回反復投与した時の LCM の薬物動態を検討した。また、安全性及び忍容性を検討した。

試験デザイン：本試験は、白人の健康被験者及び中等度肝機能低下者（Child-Pugh 分類 B）を対象に、海外臨床試験用錠を反復投与する非盲検、非無作為化、非対照、並行群間比較、第 I 相試験であった。男性及び女性被験者 16 例（健康被験者 8 例及び中等度肝機能低下者 8 例、いずれも男性 6 例及び女性 2 例）を組み入れ、LCM 100 mg を 1 日 2 回 4.5 日間反復投与した。

結果：健康被験者及び中等度肝機能低下者の定常状態における LCM の平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-9 に示す。



LCM：ラコサミド、平均値 ± 標準偏差

SP642 試験総括報告書（5.3.3.3.5）Table 3.1.1

図 2.7.2.2-9　定常状態の第 5 日目以降の LCM の平均血漿中濃度推移［SP642 試験］

血漿中 LCM 濃度は、肝機能低下者では健康被験者と比較して約 50%～60%高かった。

健康被験者及び中等度肝機能低下者における LCM 及び O-脱メチル体の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-18 に示す。

表 2.7.2.2-18　LCM 100 mg を 1 日 2 回投与した時の定常状態下の LCM 及び O-脱メチル体の薬物動態パラメータ［SP642 試験］

薬物動態パラメータ (単位)	統計量	LCM		O-脱メチル体	
		健康被験者 N=8	中等度肝機能低下者 N=8	健康被験者 N=8	中等度肝機能低下者 N=8
$AUC_{\tau,ss}$ (μg·h/mL)	幾何平均値 (変動係数%)	53.25 (17.34)	85.89 (21.71)	4.64 (54.8)	2.64 (97.4)
$C_{max,ss}$ (μg/mL)		5.83 (13.27)	8.75 (18.70)	0.41 (54.4)	0.24 (97.8)
$t_{1/2}$ (h)		14.80 (19.73)	24.11 (23.49)	18.5 (17.4)	29.2 (39.1)
$t_{max,ss}$ (h)	中央値 (範囲)	1.5 (0.5 – 2)	1.5 (0.5 – 2)	6.0 (4.0 – 8.0)	5.0 (3.0 – 12.0)
$Ae_{\tau,ss}$ (mg)	平均値 ± 標準偏差	43.96 ± 13.24	35.51 ± 22.16	16.57 ± 6.13	4.85 ± 2.48

LCM：ラコサミド

SP642 試験総括報告書（5.3.3.3.5）Table 3.2.1.1、Table 3.2.1.2、Table 3.2.2.1、Table 3.2.2.2

中等度肝機能低下者では、LCM の $AUC_{\tau,ss}$ が健康被験者に比べて約 60%高かった。

$AUC_{\tau,ss,BW}$ は、健康被験者に比べ中等度肝機能低下者では約 50%高かった。肝機能低下者では、$t_{1/2}$ は延長し、$Ae_{\tau,ss}$ は約 20%～30%減少した。$t_{max,ss}$ は両被験者で同程度であった。

LCM の主要代謝物である O-脱メチル体の血漿中濃度は、肝機能低下者では健康被験者に比べ約 40%～50%低かった。

O-脱メチル体は、中等度肝機能低下者で $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ が健康被験者と比較して低下したが、血漿中 O-脱メチル体濃度が LOQ 付近であったため、薬物動態パラメータはおおよその推定値である。中等度肝機能低下者では、$t_{1/2}$ は延長し、$Ae_{\tau,ss}$ は約 70%減少し、t_{max} は同程度であった。

本試験では定常状態における CL_{CR} が 36～196 mL/min と推定されたことから、AUC と CL_{CR} との間の相関分析を実施し、腎機能が LCM の薬物動態に与える影響について追加検討を実施した。CL_{CR} の低かった肝機能低下者では、LCM の $AUC_{\tau,ss,BW}$ は高い傾向がみられた［SP642 試験総括報告書（5.3.3.3.5）10.1.4 項］。

LCM の AUC でみられた差について、体重及び腎機能低下が与える影響を検討するため、肝機能低下者における腎クリアランス及び腎外クリアランスを算出し、健康被験者と比較した［SP642 試験 Pharmacokinetic Assessment Report（5.3.3.3.5）］。

結論：中等度肝機能低下者では 50%～60%の $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の上昇が認められたことから、LCM の薬物動態は肝機能低下の影響を受けると考えられた。肝機能低下者では血漿中 O-脱メチル体濃度が低下したことから、肝機能低下によって LCM が代謝を受ける割合は低下すると考えられた。

中等度肝機能低下者の数例に腎機能の低下が認められており、肝機能の低下に加えて腎機能の低下についても血漿中 LCM 濃度の上昇に寄与していると考えられた。

2.7.2.2.4 臨床薬物相互作用試験

2.7.2.2.4.1 SP644 試験 – ジゴキシン（PGP 基質薬）との相互作用

目的：SP644 試験（5.3.3.4.1）では、主要目的として白人健康男性被験者を対象に LCM 併用時及び非併用時のジゴキシンの薬物動態を検討した。副次目的として、LCM 併用時及び非併用時のジゴキシンの薬力学、安全性及び忍容性を検討した。

試験デザイン：本試験は、白人健康男性被験者を対象に、海外臨床試験用錠及びジゴキシンカプセルを反復投与する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2 期クロスオーバー、第 I 相試験であった。23 例の被験者を 2 投与順（A-B 又は B-A）のいずれかに無作為に割り付けた（3 例は治験薬投与開始前に脱落）。7 日間のジゴキシン導入期間（ジゴキシン 0.25mg を第 1 日目は 1 日 3 回、第 2～7 日目は 1 日 1 回経口投与）に続けて、以下の 2 つの投与を実施した。

A：ジゴキシン 0.25 mg を 1 日 1 回投与+LCM 200 mg 1 日 2 回 3.5 日間投与

B：ジゴキシン 0.25 mg を 1 日 1 回投与+プラセボ 1 日 2 回 3.5 日間投与

A-B 間に 6 日間の LCM の休薬期間を設け、ジゴキシン 0.25mg の 1 日 1 回投与は継続した。

薬物動態の結果：ジゴキシン及び LCM の薬物動態パラメータ（$AUC_{\tau,ss}$、$C_{max,ss}$、$t_{max,ss}$ 及び $Ae_{\tau,ss}$）、並びに「ジゴキシン+LCM／ジゴキシン+プラセボ」の比及び 90%信頼区間を表 2.7.2.5-3 に示す。投与間隔 τ は、ジゴキシンが 24 時間、LCM が 12 時間である。

ジゴキシンの薬物動態パラメータは、LCM を併用しても大きな影響は認められなかった。ジゴキシンの $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の比はほぼ 1 であり、90%信頼区間はいずれも 0.8～1.25 の範囲内であった。したがって、LCM 反復投与の併用は、ジゴキシンの $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ に影響を与えなかった。また、ジゴキシンの $Ae_{\tau,ss}$ も、LCM の併用による影響を受けなかった。

薬力学の結果 : LCM の併用がジゴキシンの薬力学に及ぼす影響を検討するため、ジゴキシン投与第 8 日目の LCM 投与前の心電図パラメータと、「ジゴキシン+LCM」又は「ジゴキシン+プラセボ」投与後 1 時間の心電図パラメータと比較した。

心拍数、QRS、QT 及び QTc に大きな差は認められなかった。PR 間隔では、ジゴキシン+LCM 投与後に 10 msec 未満のわずかな延長がみられたが、ジゴキシン+プラセボ投与後には PR 間隔に与える影響はみられなかった。

結論：ジゴキシンの薬物動態は LCM の併用による影響を受けなかった。

LCM 400 mg/日の投与で認められた PR 間隔のわずかな延長は、ジゴキシンを併用しても変化しなかった。

2.7.2.2.4.2 SP660 試験 – メトホルミン（OCT2 基質薬）との相互作用

目的：SP660 試験（5.3.3.4.2）では、主要目的として白人健康男性被験者を対象に LCM 反復投与の併用がメトホルミン反復投与時の薬物動態に及ぼす影響、及びメトホルミン反復投与の併用が LCM 反復投与時の薬物動態に及ぼす影響を検討した。また、LCM（グループ 1）及びメトホルミン（グループ 2）の単回投与時の薬物動態を検討した。副次目的として、LCM 反復投与の併用がメトホルミン反復投与時の安全性及び忍容性に与える影響、及びメトホルミン反復投与の併用が LCM 反復投与時の安全性及び忍容性に与える影響を検討した。また、LCM 及びメトホルミンの単回投与時の安全性及び忍容性を検討した。

試験デザイン：本試験は、白人健康男性被験者を対象に、海外臨床試験用錠及びメトホルミン錠を単回及び反復投与する無作為化、非盲検、並行群間比較、第 I 相試験であった。

16 例の被験者を 2 グループ（各 8 例）に無作為に割り付けた。

グループ 1：第 1 日目に LCM 200 mg 単回投与、第 3～10 日目に LCM 200 mg 1 日 2 回反復投与、第 7～14 日目にメトホルミン 500 mg 1 日 3 回反復投与

グループ 2：第 1 日目にメトホルミン 500 mg 単回投与、第 3～10 日目にメトホルミン 500 mg 1 日 3 回反復投与、第 7～14 日目に LCM 200 mg 1 日 2 回反復投与

結果 : LCM 及びメトホルミンの定常状態の薬物動態パラメータは、いずれも単独投与時及び併用投与時で同程度であった（表 2.7.2.2-19）。

表 2.7.2.2-19 投与条件別の LCM 及びメトホルミンの薬物動態パラメータ（グループ 1 及び 2 の併合データ）［SP660 試験］

薬物動態パラメータ (単位)	統計量	LCM		メトホルミン	
		単独 N=16	+メトホルミン N=16	単独 N=16	+LCM N=16
$AUC_{\tau,ss}$ (μg·h/mL)	幾何平均値 (変動係数%)	76.69 (20.81)	81.41 (18.97)	4090 (22.18)	4163 (20.16)
$C_{max,ss}$ (μg/mL)		9.217 (17.40)	9.965 (14.12)	907.3 (26.59)	920.7 (22.02)
$t_{1/2}$ (h) [a)]		11.40 (22.76)	11.83 (26.56)	3.711 (11.44)	4.497 (35.35)
$t_{max,ss}$ (h)	中央値 (範囲)	0.5 (0.5 – 1.5)	0.5 (0.5 – 1.5)	2.0 (1.0 – 3.0)	2.0 (1.0 – 4.0)
$Ae_{\tau,ss}$ (mg)	平均値 ± 標準偏差	82.11 ± 25.21	69.68 ± 17.34	156.9 ± 48.34	177.2 ± 67.68

LCM：ラコサミド

a) LCM の $t_{1/2}$ はグループ 1 (N=8) のみ、メトホルミンの $t_{1/2}$ はグループ 2 (N=8) のみ算出

SP660 試験総括報告書（5.3.3.4.2）Table 3.4.2、Table 3.6.1、Table 3.6.2、Table 3.8.1、Table 3.8.2、Table 3.8.3、Table 3.10.1、Table 3.10.2、Table 3.10.3、Table 3.11.1、Table 3.11.3、Table 3.11.2

メトホルミンの $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ について、「LCM+メトホルミン／メトホルミン」の比の 90%信頼区間はいずれも 0.8～1.25 の範囲内であり、LCM の併用はメトホルミンの薬物動態に影響を与えなかった。

また、LCM の $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ について、「LCM+メトホルミン／LCM」の比の 90%信頼区間はいずれも 0.8～1.25 の範囲内であり、メトホルミンの併用は LCM の薬物動態に影響を与えなかった。

結論：メトホルミンの定常状態の薬物動態は LCM 併用時及び非併用時で同程度であり、LCM の定常状態の薬物動態はメトホルミン併用時及び非併用時で同程度であった。したがって、メトホルミンの併用は LCM の薬物動態に影響を与えず、LCM の併用はメトホルミンの薬物動態に影響を与えなかった。

2.7.2.2.4.3 SP601 試験及び SP602 試験 – バルプロ酸（UGT 阻害薬）との相互作用

目的：SP601 試験（5.3.3.4.3）では、主要目的として白人健康男性被験者を対象に LCM の併用がバルプロ酸の定常状態の薬物動態に及ぼす影響を検討した。SP602 試験（5.3.3.4.4）では、主要目的としてバルプロ酸の併用が LCM の定常状態の薬物動態に及ぼす影響を検討した。両試験の副次目的として、LCM 及びバルプロ酸の併用投与時の安全性及び忍容性を検討した。

試験デザイン：両試験は、白人健康男性被験者を対象に、LCM カプセル及びバルプロ酸徐放錠を反復投与する無作為化、非盲検、クロスオーバー、第 I 相試験であった。各試験でそれぞれ 16 例の被験者を組み入れ、バルプロ酸（SP601 試験）又は LCM（SP602 試験）の単独投与及び両剤併用投与を交互に行う 2 つの投与順の 1 つに無作為に割り付けた。SP601 試験では、バルプロ酸反復投与中に LCM 反復投与を併用し、SP602 試験では LCM 反復投与中にバルプロ酸反復投与を併用した。バルプロ酸は、150 mg 1 日 2 回 3 日間投与後に 300 mg 1 日 2 回の反復投与（SP601 試験が 13.5 日間、SP602 試験が 9.5 日間）を行い、LCM は、200 mg 1 日 2 回の反復投与（SP601 試験が 6 日間、SP602 試験が 21.5 日間。SP601 試験では最初の 3 回は 100 mg を投与）を行った。いずれも、最終投与日は朝の投与のみ実施した。

結果：バルプロ酸及びLCMの薬物動態パラメータ（$AUC_{\tau,ss}$、$C_{max,ss}$、$t_{max,ss}$、$t_{1/2}$及びCL/F）、並びに「バルプロ酸+LCM／バルプロ酸」（SP601試験）及び「LCM+バルプロ酸／LCM」（SP602試験）の比及び90%信頼区間を表 2.7.2.5-3 に示す。

バルプロ酸及びLCMの$AUC_{\tau,ss}$及び$C_{max,ss}$について、「バルプロ酸+LCM／バルプロ酸」及び「LCM+バルプロ酸／LCM」の比の90%信頼区間はいずれも0.8～1.25の範囲内であった。したがって、バルプロ酸はLCMの定常状態の薬物動態に影響を与えず、LCMはバルプロ酸の定常状態の薬物動態に影響を与えなかった。

結論：バルプロ酸はLCMの定常状態の薬物動態に影響を与えず、LCMはバルプロ酸の定常状態の薬物動態に影響を与えなかった。

2.7.2.2.4.4 SP603試験及びSP618試験 – カルバマゼピン（CYP2C9/3A誘導薬）との相互作用

目的：SP603試験（5.3.3.4.5）では、白人健康男性被験者を対象にカルバマゼピンの併用がLCMの定常状態の薬物動態に及ぼす影響を検討した。SP618試験（5.3.3.4.6）では、LCMの併用がカルバマゼピンの定常状態の薬物動態に及ぼす影響を検討した。両試験の副次目的として、LCM及びカルバマゼピンの併用投与時の安全性を検討した。

試験デザイン：両試験は、白人健康男性被験者を対象に、LCMカプセル及びカルバマゼピン徐放錠を反復投与する無作為化、非盲検、第I相試験であった。各試験でそれぞれ20例の被験者を組み入れ、LCM（SP603試験）又はカルバマゼピン（SP618試験）の単独投与及び両剤併用投与を交互に行う、2つの投与順の1つに無作為に割り付けた。SP603試験では、LCM反復投与中にカルバマゼピン反復投与を併用し、SP618試験ではカルバマゼピン反復投与中にLCM反復投与を併用した。カルバマゼピンは、100 mg 1日2回3日間投与後に200 mg 1日2回の反復投与（SP603試験が4.5日間、SP618試験が18.5日間）を行い、LCMは、200 mg 1日2回の反復投与（SP603試験が16.5日間、SP618試験が7.5日間。SP618試験では最初の2日間は100 mgを1日2回投与）を行った。

薬物動態の結果：カルバマゼピン及びLCMの薬物動態パラメータ（$AUC_{\tau,ss}$、$C_{max,ss}$、$t_{max,ss}$、$t_{1/2}$及びCL/F）、並びに「LCM+カルバマゼピン／LCM」（SP603試験）及び「カルバマゼピン+LCM／カルバマゼピン」（SP618試験）の比及び90%信頼区間を表 2.7.2.5-3 に示す。

カルバマゼピン及びLCMの$AUC_{\tau,ss}$及び$C_{max,ss}$について、「LCM+カルバマゼピン／LCM」及び「カルバマゼピン+LCM／カルバマゼピン」の比の90%信頼区間はいずれも0.8～1.25の範囲内であった。したがって、カルバマゼピンはLCMの定常状態の薬物動態に影響を与えず、LCMはカルバマゼピンの薬物動態に影響を与えなかった。

薬力学の結果：SP603試験では、中枢神経系への作用の指標として、衝動性眼球運動に対するLCM単独又はLCMとカルバマゼピン併用の影響を検討した［SP603試験総括報告書（5.3.3.4.5）8項］。LCM単独投与では、衝動性眼球運動の最大速度に大きな影響を与えず、LCM及びカルバマゼピン併用投与では、わずかに低下したが、カルバマゼピンの定常状態下にLCMの投与を開始した場合その低下は明白ではなかった。

結論：カルバマゼピンはLCMの定常状態の薬物動態に影響を与えず、LCMはカルバマゼピンの定常状態の薬物動態に影響を与えなかった。

LCMは中枢神経系への作用の指標である衝動性眼球運動に大きな影響を与えなかった。

2.7.2.2.4.5 SP863 試験 – オメプラゾール（CYP2C19 基質薬及び阻害薬）との相互作用

目的：SP863 試験（5.3.3.4.7）では、白人健康男性被験者を対象に LCM と CYP2C19 の基質薬でありかつ弱い阻害薬であるオメプラゾールとの薬物相互作用を検討した。本試験では、主要目的として白人健康男性被験者を対象に、LCM 反復投与がオメプラゾール単回投与の薬物動態に及ぼす影響、及びオメプラゾール反復投与が LCM 単回投与の薬物動態に及ぼす影響を検討した。副次目的として、安全性及び忍容性を検討した。

試験デザイン：本試験は、白人健康男性被験者を対象に、海外臨床試験用錠及びオメプラゾール腸溶性カプセルを単回及び反復投与する無作為化、非盲検、クロスオーバー、第 I 相試験であった。36 例の被験者を、2 投与順（A-B 又は B-A）のいずれかに無作為に割り付けた。

A：第 1 及び 8 日目にオメプラゾールを単回投与、第 3～8 日目に LCM を 6 日間反復投与

B：第 1 及び 8 日目に LCM を単回投与、第 3～9 日目にオメプラゾールを 7 日間反復投与

結果：オメプラゾールの AUC(0-t)及び C_{max} について、「オメプラゾール+LCM／オメプラゾール」の比の 90%信頼区間はいずれも 0.8～1.25 の範囲内であった（表 2.7.2.5-3）。したがって、LCM の併用は CYP2C19 基質薬であるオメプラゾールのバイオアベイラビリティを変化させなかったことから、LCM は CYP2C19 活性に影響しないと考えられた。

オメプラゾール併用又は非併用時の LCM 及び O-脱メチル体の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-20 に示す。

表 2.7.2.2-20　オメプラゾール併用・非併用時の LCM 及び O-脱メチル体の薬物動態パラメータ［SP863 試験］

薬物動態パラメータ (単位)	統計量	LCM		O-脱メチル体	
		LCM N=34	オメプラゾール +LCM N=34	LCM N=34	オメプラゾール +LCM N=34
AUC(0-t) (μg·h/mL)	幾何平均値 (変動係数%)	122.9 (20.5)	139.3 (20.1)	15.57 (41.5)	6.901 (45.5)
C_{max} (μg/mL)		7.366 (19.8)	7.335 (16.9)	0.4588 (44.4)	0.1940 (47.8)
AUC (μg·h/mL)		134.0 (22.1)	160.3 (22.4)	— a)	— a)
$t_{1/2}$ (h)		13.19 (12.7)	16.23 (13.5)	— a)	— a)
CL/F (L/h)		2.238 (22.1)	1.872 (22.4)	— a)	— a)
CL_R (L/h)		0.5950 (29.9)	0.5790 (29.0)	— a)	— a)
t_{max} (h)	中央値 (範囲)	1.00 (0.5 – 3.0)	1.00 (0.5 – 3.0)	12.00 (6.0 – 24.0)	24.00 (8.0 – 36.0)
Ae(0-48) (mg)	平均値 ± 標準偏差	82.67 ± 21.56	95.88 ± 23.36	51.34 ± 19.89	21.78 ± 8.80

LCM：ラコサミド

a)　消失推移が得られなかったため算出不可

SP863 試験総括報告書（5.3.3.4.7）Table 3.4.1、Table 3.4.2、Table 3.4.3、Table 3.4.4

オメプラゾール非併用時に比べ、オメプラゾール併用時の LCM の C_{max}、t_{max} 及び CL_R は同程度であったが、AUC(0-t)、$t_{1/2}$ 及び Ae(0-48)はわずかに増加した。LCM の AUC(0-t)及び C_{max} について、

「LCM+オメプラゾール／LCM」の比の 90%信頼区間はいずれも 0.8～1.25 の範囲内であった（表 2.7.2.5-3）。したがって、CYP2C19 の弱い阻害薬であるオメプラゾールの併用は、LCM のバイオアベイラビリティに影響を及ぼさなかった。

オメプラゾール非併用時に比べ、オメプラゾール併用時の O-脱メチル体の AUC(0-t)、C_{max} 及び Ae(0-48)は約 55%～60%低下し、t_{max} の中央値は 12 時間から 24 時間に延長した。CYP2C19 の弱い阻害薬であるオメプラゾールの併用は、O-脱メチル体の生成に影響を与えたことから、CYP2C19 は O-脱メチル体の生成に主に寄与していると考えられた。

結論 : LCM の反復投与は、オメプラゾール単回投与時のバイオアベイラビリティに影響を与えなかった。したがって、LCM は CYP2C19 活性を阻害しなかった。

オメプラゾールの反復投与は、LCM の単回投与時のバイオアベイラビリティに影響を与えなかった。オメプラゾールの反復投与により、O-脱メチル体の生成は約 60%低下したことから、CYP2C19 は O-脱メチル体の生成に主に寄与していることが示唆された。

2.7.2.2.4.6 SP599 試験 – 経口避妊薬との相互作用

目的 : SP599 試験（5.3.3.4.8）では、外国人健康女性被験者を対象に主要目的としてエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルを含有する経口避妊薬（Microgynon®）の排卵抑制作用に LCM が及ぼす影響を検討した。副次目的として、LCM の薬物動態、安全性及び忍容性を検討し、LCM が Microgynon®の薬物動態に及ぼす影響を検討した。

試験デザイン : 本試験は、外国人健康女性被験者を対象に、LCM カプセル及び Microgynon®糖衣錠を反復投与する非盲検、単群、第 I 相試験であった。40 例の被験者を組み入れ、31 例が試験を完了した。治験薬非投与のサイクル（サイクル 1）に続けて 2 つの投与サイクルを設定した。サイクル 2 及びサイクル 3 では、第 1～21 日目に Microgynon®（エチニルエストラジオール 0.03 mg 及びレボノルゲストレル 0.15 mg を含有）の 1 日 1 回投与を実施した。サイクル 3 では、Microgynon®に加えて第 3～12 日目に LCM 200 mg の 1 日 2 回投与（第 12 日目は朝投与のみ）を実施した。

薬力学の結果 : 主要評価項目は、サイクル 3 の第 21 日目の血清中プロゲステロン濃度であった。サイクル 2 及びサイクル 3 の血清中プロゲステロン濃度はいずれも 5.1 nmol/L 未満であり、排卵抑制作用を示した。

薬物動態の結果 : エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの定常状態下の平均血漿中濃度はいずれも、LCM 非併用時に比べ併用時にわずかに上昇した［SP599 試験総括報告書（5.3.3.4.8）Figure 1.1.3 及び Figure 2.1.3］。エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ は、いずれも LCM 併用時にわずかに増加した。エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ について、「Microgynon®+LCM／Microgynon®」の比と 90%信頼区間を表 2.7.2.2-21 に示す。

表 2.7.2.2-21 LCM 非併用時に対する併用時のエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の比較［SP599 試験］

薬物動態パラメータ	Microgynon®+LCM／Microgynon®	
	幾何平均の比	90%信頼区間
エチニルエストラジオール		
$AUC_{\tau,ss}$	1.113	1.052, 1.177
$C_{max,ss}$	1.205	1.106, 1.312
レボノルゲストレル		
$AUC_{\tau,ss}$	1.092	1.046, 1.140
$C_{max,ss}$	1.120	1.053, 1.192

LCM：ラコサミド

SP599 試験総括報告書（5.3.3.4.8）Table 3.7.2.2、Table 3.8.2.2

エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ について、「Microgynon®+LCM／Microgynon®」の比はいずれも 1 をわずかに上回ったが、90%信頼区間は、エチニルエストラジオールの $C_{max,ss}$ を除いて 0.8～1.25 の範囲内であった。エチニルエストラジオールの $C_{max,ss}$ については、比の 90%信頼区間の上限が 0.8～1.25 の範囲をわずかに逸脱した。

結論：LCM は Microgynon®の避妊抑制効果に影響を与えなかった。LCM は、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はほとんど影響を与えなかった。

2.7.2.2.4.7 SP940 試験 – ミダゾラム（CYP3A 基質薬）との相互作用

目的：SP940 試験（5.3.3.4.9）では、白人健康男性被験者を対象に主要目的として LCM の単回投与及び反復投与が CYP3A 活性に及ぼす影響を、ミダゾラムを基質薬に用い検討した。副次目的として、LCM 及びミダゾラムの併用投与時の安全性及び忍容性を検討した。

試験デザイン：本試験は、白人健康男性被験者を対象に、海外臨床試験用錠を用いた、単施設、非盲検、非無作為化、第 I 相試験であった。36 例の被験者を、第 1 期（1 日）及び第 2 期（14 日間）に組み入れた。

第 1 期：第 1 日目にミダゾラム 7.5 mg を単回投与

第 2 期：第 1～13 日目に LCM 200 mg を 1 日 2 回反復投与し、第 14 日目の朝に LCM 200 mg を単回投与。第 1、4 及び 14 日目の朝にミダゾラム 7.5 mg を単回併用投与

第 1 期及び第 2 期の間に、3 日間以上の休薬期間を設けた。

結果：ミダゾラムの C_{max} は LCM 非併用時に比べ併用時にわずかに増加したが、LCM 併用時のミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの血漿中濃度推移は、いずれも LCM 非併用時とあまり変化しなかった（表 2.7.2.5-3）。

ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態パラメータの記述統計量を表 2.7.2.2-22 に示す。

LCM 併用時の 3 時点（第 2 期：第 1、4 及び 14 日目）の AUC 及び AUC(0-t)は LCM 非併用時の値と同程度であった。

表 2.7.2.2-22　ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態パラメータ［SP940 試験］

薬物動態パラメータ a)(単位)		投与日			
		第 1 期第 1 日目 (LCM 非併用)	第 2 期第 1 日目 (LCM 併用)	第 2 期第 4 日目 (LCM 併用)	第 2 期第 14 日目 (LCM 併用)
AUC(0-t) (ng·h/mL)	ミダゾラム	94.066 (51.1)	101.578 (46.6)	98.365 (52.3)	91.446 (48.8)
	1-ヒドロキシミダゾラム	28.446 (41.9)	29.397 (35.3)	28.899 (32.6)	26.187 (32.6)
AUC (ng·h/mL)	ミダゾラム	96.906 (51.8)	104.260 (47.3)	100.651 (52.8)	93.639 (49.7)
	1-ヒドロキシミダゾラム	29.682 (41.6)	30.694 (35.2)	30.249 (32.5)	27.360 (32.5)
C_{max} (ng/mL)	ミダゾラム	33.863 (60.6)	35.948 (54.7)	39.660 (68.3)	43.990 (54.2)
	1-ヒドロキシミダゾラム	11.6468 (58.8)	11.6401 (73.9)	12.4881 (66.9)	13.5485 (53.9)
$t_{1/2}$ (h)	ミダゾラム	5.319 (27.3)	5.012 (26.5)	4.943 (26.0)	5.183 (25.5)
	1-ヒドロキシミダゾラム	5.0333 (51.4)	5.2410 (46.2)	5.4007 (51.6)	4.7930 (47.2)

LCM：ラコサミド

a)　幾何平均値 (変動係数%)

SP940 試験総括報告書（5.3.3.4.9）Table 3.3.1、Table 3.3.2

ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの AUC(0-t)について、「ミダゾラム+LCM／ミダゾラム」及び「1-ヒドロキシミダゾラム+LCM／1-ヒドロキシミダゾラム」の比の 90%信頼区間は、LCM 併用時の 3 時点いずれも 0.8～1.25 の範囲内であった。ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの C_{max} については、いずれも LCM 併用時の 2 時点（第 2 期：第 4、14 日目）において比の 90%信頼区間の上限が 0.8～1.25 の範囲を逸脱した［SP940 試験総括報告書（5.3.3.4.9）8.1.3 項］。また、ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの $t_{1/2}$ には、投与時点の違いによる変化はなく、1-ヒドロキシミダゾラムに代謝されるミダゾラムの割合を示す代謝比「1-ヒドロキシミダゾラムの AUC(0-t)／ミダゾラムの AUC(0-t)」についても投与時点による変化はなかった（表 2.7.2.2-23）。したがって、LCM は CYP3A 活性に大きな影響を及ぼさないことが示唆された。

表 2.7.2.2-23　代謝比［1-ヒドロキシミダゾラムの AUC(0-t)／ミダゾラムの AUC(0-t)］［SP940 試験］

薬物動態パラメータ	投与日			
	第 1 期第 1 日目 (LCM 非併用)	第 2 期第 1 日目 (LCM 併用)	第 2 期第 4 日目 (LCM 併用)	第 2 期第 14 日目 (LCM 併用)
1-ヒドロキシミダゾラムの AUC(0-t)／ミダゾラムの AUC(0-t)	0.30262 (34.4)	0.28940 (38.5)	0.29379 (38.4)	0.28637 (39.3)

LCM：ラコサミド

幾何平均値 (変動係数%)

SP940 試験総括報告書（5.3.3.4.9）Table 3.3.1

結論：ミダゾラムを CYP3A 基質薬として用いた時、LCM は CYP3A の活性に大きな影響を及ぼさないことが示唆された。

2.7.2.2.4.8 EP0013 試験 – ワルファリン（CYP2C9 基質薬）との相互作用

目的：EP0013 試験（5.3.3.4.10）では、主要目的として外国人健康男性被験者を対象に LCM の反復投与がワルファリンの単回投与時の薬物動態及び薬力学に及ぼす影響を検討した。副次目的として、ワルファリン及び LCM の併用投与時の安全性及び忍容性を検討した。

試験デザイン：本試験は、外国人健康男性被験者を対象に、国内申請予定 LCM 錠を用いた、単施設、非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー試験であった。本試験では、CYP2C9 の基質である S-ワルファリンを用いて LCM の CYP2C9 活性への影響を評価した。

16 例の被験者を、2 投与順（A-B 及び B-A）のいずれかに 8 例ずつ無作為に割り付けした。

A：ワルファリン 25 mg を単回経口投与

B：LCM 200 mg を 1 日 2 回 9 日間反復経口投与し、LCM 投与の 3 日目にワルファリン 25 mg を単回併用投与

ワルファリンの 2 回の単回投与の間に、3 週間以上の休薬期間を設けた。

薬物動態の結果：S-ワルファリン及び R-ワルファリンの AUC 及び C_{max} について、「ワルファリン+LCM／ワルファリン」の比及び 90%信頼区間を表 2.7.2.2-24 に示す。

表 2.7.2.2-24 LCM 非併用時に対する併用時の S-ワルファリン及び R-ワルファリンの薬物動態パラメータの比較［EP0013 試験］

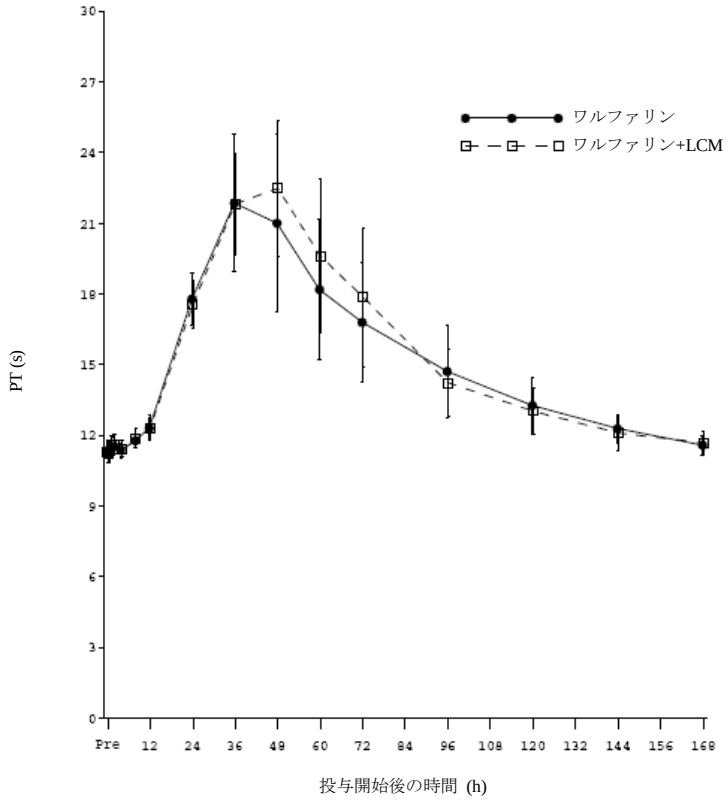
薬物動態パラメータ	例数	「ワルファリン+LCM」／「ワルファリン」	
		幾何平均の比	90%信頼区間
S-ワルファリン			
AUC	16	0.9690	0.9382, 1.001
AUC(0-t)	16	0.9710	0.9432, 0.9997
C_{max}	16	0.9837	0.9137, 1.059
R-ワルファリン			
AUC	16	1.052	1.017, 1.088
AUC(0-t)	16	1.034	1.006, 1.063
C_{max}	16	0.9751	0.9224, 1.031

LCM：ラコサミド

EP0013 試験総括報告書（5.3.3.4.10）Table 3.4.2

S-ワルファリン及び R-ワルファリン共に、AUC、AUC(0-t)及び C_{max} について、「ワルファリン+LCM／ワルファリン」の比は 1 に近く、90%信頼区間はいずれも 0.8～1.25 の範囲内であり、LCM はワルファリンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

薬力学の結果：PT（プロトロンビン時間）の推移を図 2.7.2.2-10 に示す。



LCM：ラコサミド、平均値及び 95%信頼区間、N=16

EP0013 試験総括報告書（5.3.3.4.10）Figure 2.2.1、Figure 2.2.2

図 2.7.2.2-10　LCM 併用・非併用時の PT の推移［EP0013 試験］

LCM 併用時の PT_{AUC}［最終測定時点（通常 168 時間後）までの PT の AUC］、INR_{AUC}［最終測定時点（通常 168 時間後）までのプロトロンビン時間国際標準比（INR）の AUC］、PT_{max}（PT の最長値）及び INR_{max}（INR の最高値）の平均値は、いずれも LCM 非併用時と同程度であった。結論：LCM の併用は、ワルファリンの薬物動態及び薬力学的効果に影響を与えなかった。

2.7.2.2.5　てんかん患者における LCM の経口投与後の薬物動態

部分発作を有するてんかん患者に LCM を経口投与した第 II/III 相試験、SP667 試験（5.3.5.1.2）、SP754 試験（5.3.5.1.3）、SP755 試験（5.3.5.1.4）及び EP0008 試験（5.3.5.1.1）において血漿中 LCM 濃度を測定した。

第 II/III 相試験の血漿中濃度データの概要を表 2.7.2.5-6 に示す。

2.7.2.2.5.1　定常状態下における血漿中 LCM 濃度

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（SP667 試験、SP754 試験、SP755 試験及び EP0008 試験）の維持期間終了時の血漿中 LCM 濃度の記述統計量を表 2.7.2.2-25 に示す。

表 2.7.2.2-25 部分発作を有するてんかん患者における定常状態下の平均血漿中 LCM 濃度［SP667 試験、SP755 試験、SP754 試験及び EP0008 試験］

試験番号	LCM の用量	測定時点	例数	血漿中 LCM 濃度 (μg/mL) 平均値 ± 標準偏差
SP667	200 mg/日	第 12 回来院時 (維持期間終了時)	71	5.26 ± 2.21
	400 mg/日		67	9.64 ± 4.16
	600 mg/日		41	13.63 ± 6.21
SP755	200 mg/日	第 8 回来院時 (維持期間終了時)	135	3.77 ± 1.90
	400 mg/日		98	7.35 ± 3.88
SP754	400 mg/日	第 9 回来院時 (維持期間終了時)	123	7.19 ± 2.92
	600 mg/日		35	9.50 ± 4.29
EP0008	200 mg/日	第 8 回来院時 (維持期間終了時)	155	5.48 ± 2.20
	400 mg/日		120	10.81 ± 3.74

LCM：ラコサミド

注：血漿中 LCM 濃度測定用の血液検体の採取時間は LCM 投与後の任意の時点

SP667 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 104、SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 10.1.1、SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 10.1.1、EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 8.1.1.1

いずれの試験においても、部分発作を有するてんかん患者の平均血漿中 LCM 濃度に用量比例性がみられた。平均血漿中 LCM 濃度は試験間で大きな違いはなく、日本人及び中国人被験者を対象とした EP0008 試験と、外国人被験者を対象とした試験（SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験）の平均血漿中 LCM 濃度はほぼ同程度であった。

2.7.2.2.5.2 母集団薬物動態解析

第 III 相試験（EP0008 試験、SP754 試験及び SP755 試験）においてアジア人（日本人、中国人）及び非アジア人（白人、黒人、ヒスパニック系、その他）の部分発作を有するてんかん患者から得られた血漿中 LCM 濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を実施した［CL0261 解析報告書（5.3.3.5.1）］。当該集団における LCM の薬物動態の評価並びに、被験者背景及び併用抗てんかん薬の LCM の薬物動態に対する影響を検討するため、906 例の被験者からの 4272 点（EP0008 試験から 1903 点、SP754 試験及び SP755 試験から 2369 点）の血漿中 LCM 濃度データを用いた。本解析に用いた試験と被験者の背景の概略を表 2.7.2.2-26 に示す。

表 2.7.2.2-26 CL0261 解析に用いた試験と被験者の背景

試験番号		EP0008	SP754	SP755	計
LCM の用量 (mg/日)		200 及び 400	400 及び 600	200 及び 400	—
被験者数 [a)]		342	277	287	906
血漿中濃度データ数 [b)]		1903	1342	1027	4272
性別 (例数)	男性	189	140	146	475
	女性	153	137	141	431
年齢 (歳)	平均値 ± 標準偏差	32.6 ± 11.9	38.3 ± 12.4	36.7 ± 12.0	35.6 ± 12.3
	中央値	30	38	36	35
	最小値 – 最大値	16 – 67	16 – 71	16 – 67	16 – 71
体重 (kg)	平均値 ± 標準偏差	61.5 ± 13.4	83.7 ± 21.5	73.6 ± 17.2	72.1 ± 19.7
	中央値	60.0	81.6	71.0	69.0
	最小値 – 最大値	39.8 – 119	39.0 – 188	39.0 – 149	39.0 – 188
CL_{CR} (mL/min) [c)]	平均値 ± 標準偏差	114 ± 25.4	123 ± 27.2	117 ± 25.5	118 ± 26.2
	中央値	113	129	116	118
	最小値 – 最大値	29.0 – 150	55.6 – 150	59.2 – 150	29.0 – 150
人種 (例数)	アジア人	342	4	2	348
	中国人	256	—	—	—
	日本人	86	—	—	—
	黒人	0	22	1	23
	白人	0	232	284	516
	ヒスパニック系	0	14	0	14
	その他	0	5	0	5

LCM：ラコサミド

a) 解析に用いた被験者数

b) 解析に用いた血漿中濃度データ数

c) CL_{CR} は Cockcroft Gault 式を用いて推定。150 mL/min を超えた場合は 150 mL/min とした

CL0261 解析報告書（5.3.3.5.1）Table 6、Table 7、Table 8

LCM の薬物動態モデルとして一次吸収過程及び一次消失過程を有する 1-コンパートメントモデルを用い、LCM の CL/F 及び V_z/F に対する体重の影響を組み込んだ。共変量として年齢、性別、人種、地域、ベースライン時の CL_{CR} 及び併用抗てんかん薬の影響を検討した。併用抗てんかん薬については、CYP 酵素に対する作用に基づき、酵素に対して影響を及ぼさない薬剤（ガバペンチン、クロナゼパム、ゾニサミド、ラモトリギン、レベチラセタム等）、酵素を誘導する薬剤（カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール等）及び酵素を阻害する薬剤（トピラマート、バルプロ酸製剤、oxcarbazepine 等）に分類した。酵素を誘導する薬剤と阻害する薬剤を併用した場合は、別のカテゴリーに分類した。また、カルバマゼピン、トピラマート、バルプロ酸製剤、フェニトイン、フェノバルビタール及び oxcarbazepine については、個別に併用効果を検討した。

共変量を組み込んだ最終モデル式を表 2.7.2.2-27 に示す。

表 2.7.2.2-27　CL0261 解析における最終モデル

薬物動態パラメータ	モデル式
ka (h^{-1})	$k_a = 1.74$
V_z/F (L)	$V_z/F = 59.5 \cdot \left(\frac{BW}{70}\right)^{0.625}$
CL/F (L/h)	$CL/F = 1.92 \cdot 0.827^{RACE} \cdot 1.34^{IND} \cdot \left(\frac{BW}{70}\right)^{0.375}$ アジア人、RACE = 1 非アジア人、RACE = 0 CYP 誘導抗てんかん薬の併用あり、IND = 1 CYP 誘導抗てんかん薬の併用なし、IND = 0
個体間変動	
V_z (変動係数%)	65.3
CL (変動係数%)	18.8
F (変動係数%)	14.2
残差変動	
比例誤差 (変動係数%)	16.0
絶対誤差 (μg/mL)	0.688

BW：体重 (kg)

個体間変動の変動係数%は、分散の平方根 × 100 として求めた

CL0261 解析報告書（5.3.3.5.1）Section 5.3

共変量の検討から、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）を少なくとも 1 剤併用した被験者の LCM の CL/F は、非併用の被験者に比べて 34%高く（$AUC_{\tau,ss}$ は 25%低く）、アジア人（日本人、中国人）の LCM の CL/F は非アジア人（白人、黒人、ヒスパニック系、その他）に比べて 17%低い（$AUC_{\tau,ss}$ は 21%高い）と推定された。

2.7.2.2.5.3　併用抗てんかん薬の血漿中濃度に及ぼす LCM の影響

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 及び O-脱メチル体の血漿中濃度に加え、併用抗てんかん薬の血漿中濃度を測定した。

部分発作を有するてんかん患者を対象とした二重盲検プラセボ対照試験 3 試験（SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験）から得られた、併用抗てんかん薬の血漿中濃度の併合データを表 2.7.2.2-28 に示す。

表 2.7.2.2-28　LCM 又はプラセボを投与している部分発作を有する外国人被験者における、併用抗てんかん薬の血漿中濃度のベースラインからの変化量［Pool S1］

併用抗てんかん薬		プラセボ N=364			LCM 200 mg/日 N=270			LCM 400 mg/日 N=471			LCM 600 mg/日 N=203		
		例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差
レベチラセタム (μg/mL)													
ベースライン	測定値	100	31.4	19.77	68	39.1	20.92	145	34.1	19.40	62	38.1	20.08
増量期間	変化量	94	1.2	12.73	63	1.4	13.90	128	1.2	12.76	53	−3.2	13.77
維持期間	変化量	90	2.9	12.24	60	−0.4	15.57	112	2.0	11.73	44	−2.7	14.19
カルバマゼピン (μg/mL)													
ベースライン	測定値	126	8.3	2.63	113	8.1	2.38	147	8.4	2.90	67	8.5	3.15
増量期間	変化量	113	0.4	2.08	107	0.0	2.09	120	0.0	2.39	44	−0.5	2.49
維持期間	変化量	110	0.4	2.01	94	0.2	2.16	106	0.0	2.33	36	−0.2	2.62
カルバマゼピンエポキシド (μg/mL)													
ベースライン	測定値	126	1.7	0.95	113	1.7	0.91	147	1.7	0.83	66	1.8	0.87
増量期間	変化量	113	0.0	0.74	107	0.1	0.51	120	0.0	0.60	44	−0.1	0.64
維持期間	変化量	110	0.1	0.78	94	0.1	0.83	106	0.0	0.54	36	−0.1	0.52
ラモトリギン (μg/mL)													
ベースライン	測定値	111	7.7	4.81	67	7.5	5.11	155	8.3	5.12	59	9.2	5.17
増量期間	変化量	105	0.4	2.34	62	0.1	1.42	131	−0.5	2.32	39	−0.4	2.24
維持期間	変化量	95	0.1	2.19	53	−0.4	1.79	114	−0.4	2.80	34	−0.4	2.58
トピラマート (μg/mL)													
ベースライン	測定値	81	8.3	5.30	67	7.7	5.29	106	8.9	5.30	32	8.8	5.36
増量期間	変化量	75	0.5	3.27	62	0.5	3.07	91	−0.2	2.17	26	0.0	2.58
維持期間	変化量	73	−0.5	4.29	55	0.1	3.75	83	−0.3	3.49	21	−0.3	3.48

LCM：ラコサミド

ISS（5.3.5.3.2）Table EP.10.1.1

表 2.7.2.2-28　LCM 又はプラセボを投与している部分発作を有する外国人被験者における、併用抗てんかん薬の血漿中濃度のベースラインからの変化量［Pool S1］（続き）

併用抗てんかん薬		プラセボ N=364			LCM 200 mg/日 N=270			LCM 400 mg/日 N=471			LCM 600 mg/日 N=203		
		例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差
oxcarbazepine のモノヒドロキシ体 (µg/mL)													
ベースライン	測定値	67	27.2	10.70	48	24.5	11.95	73	28.3	13.26	39	27.2	8.98
増量期間	変化量	62	0.0	6.35	45	1.9	6.79	56	−2.8	8.99	32	−0.9	6.44
維持期間	変化量	60	0.7	8.43	38	0.2	7.11	53	−1.3	8.83	19	−1.3	8.06
フェニトイン(µg/mL)													
ベースライン	測定値	44	13.6	9.61	30	10.7	6.45	74	12.8	6.26	34	15.1	7.74
増量期間	変化量	43	0.0	3.96	29	0.9	3.77	70	0.6	4.29	29	0.0	5.55
維持期間	変化量	41	0.8	6.29	27	1.0	4.54	68	0.6	5.14	27	−1.0	5.63
バルプロ酸 (µg/mL)													
ベースライン	測定値	91	59.9	22.60	72	66.4	29.67	95	72.7	27.86	38	81.1	36.95
増量期間	変化量	83	3.2	23.76	64	0.1	24.94	87	−4.9	23.05	24	2.4	29.19
維持期間	変化量	81	1.3	26.22	58	−0.3	21.69	76	−6.6	22.63	19	−11.7	51.24

LCM：ラコサミド

ISS（5.3.5.3.2）Table EP.10.1.1

各併用抗てんかん薬の平均血漿中濃度は、LCM の用量に関わらず LCM の併用投与による影響を受けなかった。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 吸収

LCM は速やかに吸収され、t_{max} は健康被験者を対象としたいずれの試験でも同程度で投与後約 0.5～4 時間であり、LCM の用量、単回又は反復投与による影響を受けなかった。

白人健康男性を対象としたマスバランス試験（SP619 試験）では、^{14}C-LCM 経口液を投与後に投与した放射能の 94%が尿中から回収され、^{14}C-LCM はほぼ完全に吸収された（2.7.2.2.2.5）。

被験者群間（5 例に経口、5 例に静脈内投与）の比較ではあるものの、^{14}C-LCM を経口投与した時の LCM の AUC は、^{14}C-LCM を静脈内投与した時より若干低く、「経口投与時／静脈内投与時」の AUC 比は 86.7%であった（2.7.2.2.2.5）。SP645 試験、SP658 試験及び EP0036 試験（2.7.1.3.2）ではクロスオーバーデザインを用いており、錠剤経口投与時の絶対バイオアベイラビリティを検討した。白人健康男性を対象としたバイオアベイラビリティ試験［SP658 試験（2.7.1.2.2.4）］では、錠剤として経口投与した時並びに点滴静注液として 30 及び 60 分間点滴静脈内投与した時の LCM の薬物動態を比較した。LCM の AUC(0-t)及び AUC は経口投与時と静脈内投与時でいずれも同程度であり、錠剤経口投与時の絶対バイオアベイラビリティは約 100%であることを確認した。

日本人健康男性及び女性を対象としたバイオアベイラビリティ試験［EP0036 試験（2.7.1.2.2.3）］においても、AUC(0-t)及び AUC はいずれも経口投与時と静脈内投与時で同程度であり、錠剤経口投与時の絶対バイオアベイラビリティはほぼ 100%であった。

日本人及び中国人健康男性から得られた LCM の吸収プロファイルは、白人被験者から得られたプロファイルと一致した。t_{max} の中央値は日本人では LCM 100、200 及び 400 mg の用量でいずれも 1.0 時間であり、中国人では LCM 100 mg が 0.5 時間、LCM 200 及び 400 mg が 1.0 時間であった［SP1046 試験（2.7.2.2.3.4）］。

白人健康男性を対象とした SP600 試験（2.7.1.2.2.2）では、食事は LCM のバイオアベイラビリティに影響しないことを確認した。したがって、LCM は食事に関係なく投与することができる。

2.7.2.3.2 分布

白人健康男性における LCM の単回経口投与時のみかけの分布容積（V_z/F）を表 2.7.2.3-1 に、LCM の単回静脈内投与後の分布容積（V_z）を表 2.7.2.3-2 に示す。

表 2.7.2.3-1　白人健康男性に LCM を単回経口投与した時のみかけの分布容積（V_z/F）［SP587 試験及び SP588 試験］

試験番号	LCM 300 mg	LCM 400 mg	LCM 500 mg	LCM 600 mg	LCM 800 mg
	V_z/F (L)：平均値 ± 標準偏差				
SP587	—	54.9 ± 14.1 (N=12)	—	51.2 ± 11.2 (N=12)	48.9 ± 10.1 (N=9)
SP588	45.1 ± 9.4 (N=14)	—	57.1 ± 22.7 (N=10)	—	—

LCM：ラコサミド

SP587 試験総括報告書（5.3.3.1.2）Table 10.2.4、SP588 試験総括報告書（5.3.3.1.4）Table 10.2.3.1

表 2.7.2.3-2　白人健康男性に LCM を単回静脈内投与（10 分間点滴）した時の分布容積（V_z）［SP834 試験］

試験番号	LCM 50 mg	LCM 100 mg	LCM 150 mg	LCM 300 mg
	V_z (L)：平均値 ± 標準偏差			
SP834	48.6 ± 6.8 (N=6)	39.4 ± 5.0 (N=6)	43.3 ± 5.1 (N=6)	48.5 ± 5.4 (N=5)

LCM：ラコサミド

SP834 試験総括報告書（5.3.3.1.5）Table 11.5.7:1

白人健康男性における LCM の経口投与時の V_z/F 及び静脈内投与時の V_z の平均値は約 40～60 L であり、体内総水分量に近く、LCM は体液に分布することが示唆された。

日本人健康男性及び女性に LCM 200 mg を静脈内及び経口投与した時の LCM の V_z 及び V_z/F の幾何平均値は、それぞれ 31.1 L（30 分間点滴）及び 32.8 L であった［EP0036 試験総括報告書（5.3.1.1.4）Table 6.2.1］。日本人及び中国人健康男性に LCM 100 mg、200 mg 及び 400 mg を単回経口投与した時の全被験者の LCM の V_z/F の幾何平均値は、それぞれ 35.5 L、37.4 L 及び 37.6 L であった［SP1046 試験総括報告書（5.3.3.3.6）Table 8:1］。日本人被験者の V_z/F の幾何平均値（各用量でそれぞれ 35.5 L、36.3 L 及び 36.2 L）は、中国人被験者の V_z/F の幾何平均値（各用量でそれぞれ 35.5 L、38.5 L 及び 39.0 L）と同程度であった。

アジア人（日本人、中国人）及び非アジア人（白人、黒人、ヒスパニック系、その他）の部分発作を有するてんかん患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果、V_z/F は体重の増加に伴い増加し、体重 70 kg での V_z/F は 59.5 L と推定された［CL0261 解析（2.7.2.2.5.2）］。

LCM 血漿たん白結合率は 15%未満であった［9827351 試験及び 699/016 試験（2.7.2.2.1.1）］。^{14}C-LCM の血中－血漿中濃度比は 0.98 であり、濃度依存的な傾向は認められなかった［699/016 試験（2.7.2.2.1.1）］。

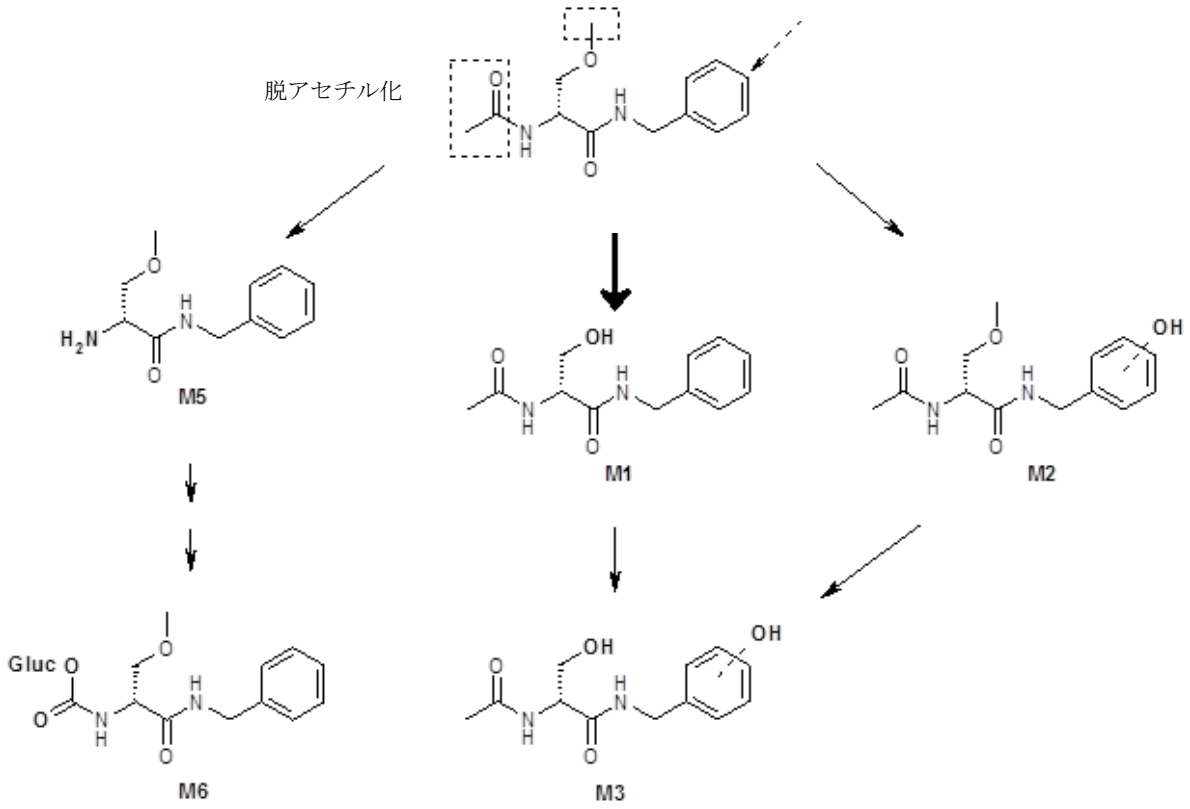
2.7.2.3.3　代謝

ヒト生体試料において、LCM が代謝される割合は低かった（2.7.2.2.1.2）。ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験［NCD2005 試験（4.2.2.4.8）］の結果から、O-脱メチル体の生成に関与する主要な CYP 分子種は、CYP2C9、2C19 及び 3A4 であることが示された。白人被験者を対象としたマ

スバランス試験（SP619 試験）では、^{14}C-LCM 100 mg（40 µCi）の経口投与後の血漿中に、LCM（血漿中総放射能の約 70%）、主要代謝物 O-脱メチル体（血漿中総放射能の約 2%）及び微量の極性画分が検出された。^{14}C-LCM 100 mg（40 µCi）の静脈内投与では、血漿中には LCM しか検出されなかった。

経口投与及び静脈内投与のいずれも、主要な尿中排泄物は LCM（投与量の約 40%）、O-脱メチル体（投与量の約 30%）及び極性画分（投与量の約 20%）であった。尿中には、その他の微量代謝物（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）についても、それぞれ投与量の 0.5%～2%が検出された。また、SP619 試験では脱アセチル体の N-カルバモイル-*O*-ß-D-グルクロニドが同定された。更に、このカルバモイルグルクロン酸抱合体の代謝生成を A&M 02-066 試験で検討した（4.2.2.7.1）。

LCM 及び同定された代謝物の分子構造を図 2.7.2.3-1 に示す。



LCM：ラコサミド

2.6.4 薬物動態試験の概要文 – *in vitro* 及び *in vivo* で確認された LCM の代謝物

図 2.7.2.3-1　LCM のヒト代謝物

SP619 試験において、LCM 単回経口又は静脈内投与後の血漿中及び尿中に検出された未変化体及び代謝物の概要を表 2.7.2.3-3 に示す。

表 2.7.2.3-3　単回経口又は静脈内投与後の LCM の血漿中及び尿中未変化体及び代謝物［SP619 試験］

化合物 (コード)	血漿中		尿中	
	経口投与 (N=5)	静脈内投与 (N=5)	経口投与 (N=5)	静脈内投与 (N=5)
	検体中放射能比率の中央値 (範囲) %			
LCM (SPM 927)	71.1 (61.2 – 100)	74.4 (71.2 – 81.2)	33.9 (30.0 – 45.6)	39.7 (31.2 – 46.0)
O-脱メチル体 (SPM 12809)	2.4 (0 – 7.6)	—	31.8 (21.3 – 42.5)	30.0 (25.3 – 35.2)
極性画分	0 (0 – 2.2)	—	18.1 (15.2 – 25.0)	19.6 (17.7 – 24.7)
p-ヒドロキシ体	—	—	0.8 (0 – 1.3)	0.8 (0 – 1.9)
O-脱メチル-*p*-ヒドロキシ体	—	—	1.6 (0 – 2.3)	0 (0 – 1.6)
O-脱メチル-*m*-ヒドロキシ体	—	—	2.0 (1.1 – 3.1)	2.1 (0 – 2.6)
脱アセチル体 (SPM 6912)	—	—	0.8 (0 – 2.4)	2.6 (0 – 2.9)

LCM：ラコサミド

SP619 試験総括報告書（5.3.3.1.6）Table 13.11、Table 13.12、Table 13.13、Table 13.14

尿検体について更に立体特異分析を行った結果、LCM のエナンチオマー間の相互変換は生じないことが示された［BA500-02 試験（5.3.2.2.1）］。

LCM の反復経口投与時の血漿中における O-脱メチル体の存在比は、未変化体の約 10%～15%であった（表 2.7.2.3-4）。

表 2.7.2.3-4　外国人被験者に LCM 200 mg を 1 日 2 回反復経口投与した時の定常状態下の血漿中 LCM 及び O-脱メチル体の比［SP640 試験、SP660 試験及び SP661 試験］

試験番号 (例数)	薬物動態パラメータ (単位)	統計量	LCM	O-脱メチル体	「O-脱メチル体／LCM」の比 (%) [d]
SP640 [a] (N=57)	$AUC_{\tau,ss}$ (μg·h/mL)	幾何平均値 (変動係数%)	100.32 (17.6)	14.08 (44.6)	14.87
	$C_{max,ss}$ (μg/mL)		10.92 (16.8)	1.28 (44.5)	12.41
SP660 [b] (N=16)	$AUC_{\tau,ss}$ (μg·h/mL)		76.69 (20.81)	11.17 (57.6)	15.43
	$C_{max,ss}$ (μg/mL)		9.22 (17.40)	0.99 (57.9)	11.38
SP661 [c] (N=12)	$AUC_{\tau,ss}$ (μg·h/mL)		94.95 (17.3)	8.35 (43.2)	9.31
	$C_{max,ss}$ (μg/mL)		11.70 (16.2)	0.81 (43.7)	7.33

LCM：ラコサミド

a)　LCM 400 mg/日群 (LCM 200 mg を 1 日 2 回投与) のデータ

b)　グループ 1 及び 2 の LCM 単独投与時の併合データ

c)　白人のデータ

d)　LCM 及び O-脱メチル体の分子量を考慮した (換算係数：250.3/236.3)

SP640 試験総括報告書（5.3.4.1.1）Table 20.3.1、Table 20.3.2、SP660 試験総括報告書（5.3.3.4.2）Table 3.10.1、Table 3.10.3、SP661 試験総括報告書（5.3.3.3.3）Table 3.2.1、Table 3.2.2

O-脱メチル体はヒトの全身循環血中で検出可能な LCM の唯一の主要代謝物である。本代謝物に薬理学的活性はない［2.6.2.2（1）3）ii)］。

肝機能低下者を対象とした SP642 試験において、肝臓が LCM の代謝に関与することが示唆された（2.7.2.2.3.6）。CYP2C19 の PM 及び EM を対象とした試験では PM で血漿中 O-脱メチル体濃度が低下したこと、並びに CYP2C19 の基質薬及び阻害薬との臨床薬物相互作用試験では CYP2C19 阻害薬併用時に血漿中 O-脱メチル体濃度が低下したことから、O-脱メチル体の生成には CYP2C19 が関与することが示唆された［SP643 試験（2.7.2.2.3.2）、SP1046 試験（2.7.2.2.3.4）及び SP863 試験（2.7.2.2.4.5）］。

2.7.2.3.4　排泄

健康被験者に LCM を経口投与した時の消失半減期（$t_{1/2}$）のデータを示す。

表 2.7.2.3-5　LCM 経口投与時の消失半減期（$t_{1/2}$）

試験番号	投与回数	例数	人種	LCM 用量	$t_{1/2}$ (h)			
					幾何平均値 (変動係数%)	平均値 (変動係数%)	中央値	範囲
SP641	単回	8	白人	100 mg	13.22 (17.6)	13.39 (16.9)	13.98	10.12 – 16.69
SP642	反復	8	白人	200 mg/日	14.80 (19.73)	15.05 (19.88)	15.21	11.36 – 20.76
SP658	単回	23	白人	200 mg	11.88 (16.3)	12.04 (17.5)	11.15	9.29 – 18.03
SP660	単回	8	白人	200 mg	11.40 (22.76)	11.65 (23.1)	11.16	8.68 – 16.12
SP661	反復	12	白人	400 mg/日	15.97 (15.9)	16.15 (15.6)	15.79	12.53 – 19.23
		12	アジア人	400 mg/日	15.82 (10.0)	15.89 (10.3)	15.69	13.07 – 20.18
		12	黒人	400 mg/日	15.99 (8.8)	16.04 (8.6)	16.096	13.11 – 18.46
SP1046	単回	12	日本人	100 mg	14.05 (20.2)	14.31 (—)	13.51	11.22 – 19.89
				200 mg [a)]	14.63 (13.0)	14.74 (—)	15.02	11.90 – 18.68
				400 mg	13.73 (15.3)	13.87 (—)	13.69	11.14 – 17.11
		12	中国人	100 mg	13.91 (17.0)	14.10 (—)	13.57	10.55 – 18.52
				200 mg [a)]	14.87 (18.6)	15.10 (—)	14.37	10.57 – 21.26
				400 mg	14.93 (13.3)	15.06 (—)	14.34	12.19 – 19.12

LCM：ラコサミド

a)　n=11

SP641 試験総括報告書（5.3.3.3.4）Table 3.2.1.1 (健康被験者のデータ)、SP642 試験総括報告書（5.3.3.3.5）Table 3.2.1.1 (健康被験者のデータ)、SP658 試験総括報告書（5.3.1.1.3）Table 9.4 (LCM 200 mg 錠経口投与時のデータ)、SP660 試験総括報告書（5.3.3.4.2）Table 3.8.1 (グループ 1 の LCM 200 mg 単回投与時のデータ)、SP661 試験総括報告書（5.3.3.3.3）Table 3.2.1、SP1046 試験総括報告書（5.3.3.3.6）Table 3.3.1.1

健康被験者において、LCM 経口投与後の $t_{1/2}$ の幾何平均値は約 11～16 時間であり、変動係数は約 20%であった。

LCM を健康被験者に静脈内投与（2.7.2.2.3.2 及び 2.7.1、表 2.7.1.4-2）又は健康高齢被験者（2.7.2.2.3.1）に経口投与した場合にも $t_{1/2}$ に変化はみられなかった。また、$t_{1/2}$ には LCM の用量、反復投与及び人種による変化はみられなかった。

日本人健康被験者において、LCM の $t_{1/2}$ の幾何平均値は、30 分間点滴静脈内投与時が 12.1 時間、60 分間点滴静脈内投与時が 12.3 時間、経口投与時が 12.3 時間であり、投与経路及び点滴投与時間に関わらず同程度であった［EP0036 試験（2.7.1.2.2.3）］。

白人健康男性に LCM 400、600 及び 800 mg を経口投与した時の CL/F 及び CL_R の幾何平均値は、それぞれ 2.65～2.84 L/h 及び 0.65～0.70 L/h であり、いずれの用量でも同程度であった［SP587 試験（2.7.2.2.2.2）］。白人健康男性に ^{14}C-LCM 100 mg を経口及び静脈内投与した時、投与した放射能の約 95%が尿中及び 0.5%未満が糞中に回収されたことから、LCM の主要排泄経路は腎排泄であることが示唆された［SP619 試験（2.7.2.2.2.5）］。定常状態では、LCM の投与量の約 30%～40%が未変化体、約 20%～30%が O-脱メチル体として尿中に排泄された［SP644 試験総括報告書（5.3.3.4.1）10.1.2.2 項］。また、投与量の約 20%が極性画分及びその他の微量代謝物として排泄された（2.7.2.3.3）。

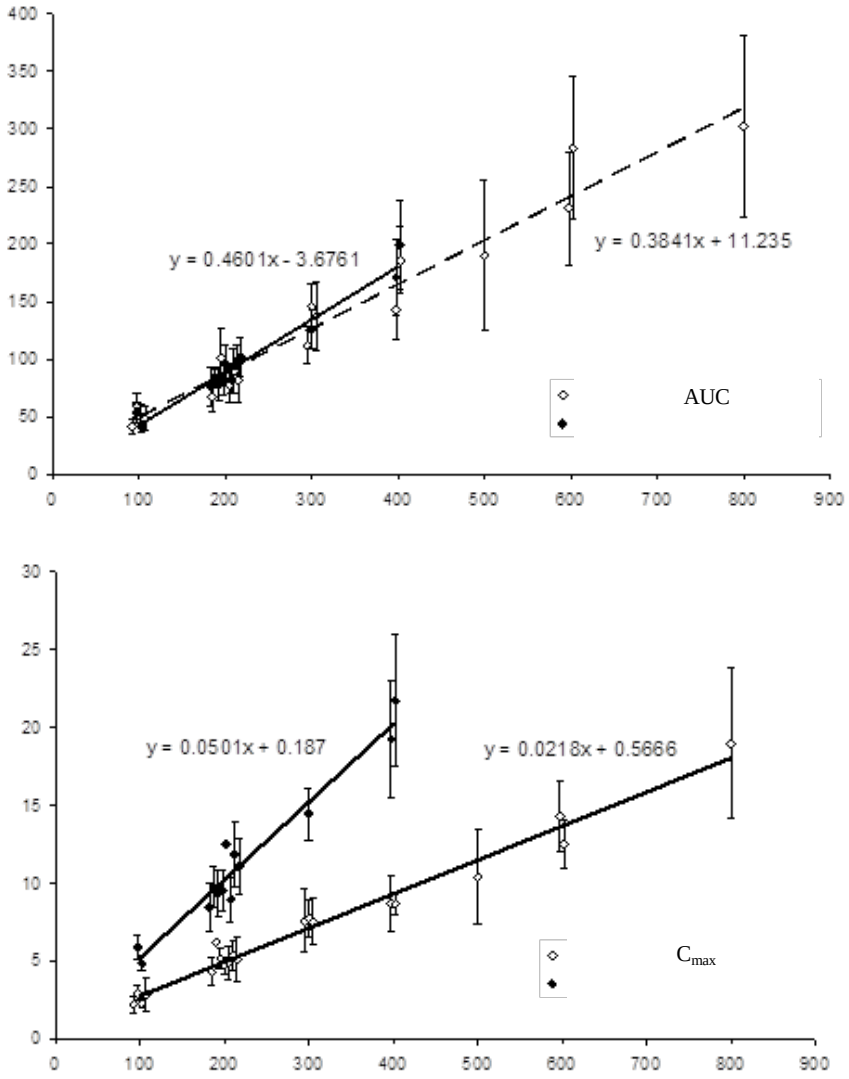
日本人及び中国人健康男性に、LCM 100、200 又は 400 mg を経口投与した時の LCM の CL/F、CL_R 及び尿中排泄率の幾何平均値は、それぞれ 1.76～1.82 L/h、0.55～0.57 L/h 及び 30.2%～31.9%であり、いずれの投与量でも同程度であった［SP1046 試験総括報告書（5.3.3.3.6）Table 8:1］。

アジア人（日本人、中国人）及び非アジア人（白人、黒人、ヒスパニック系、その他）のてんかん患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果から、体重 70 kg の被験者が 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）を併用しない場合の CL/F は、アジア人で 1.59 L/h、非アジア人で 1.92 L/h と推定された。また、CL/F は体重の増加に伴い上昇すると推定された［CL0261 解析（2.7.2.2.5.2）］。

2.7.2.3.5 単回及び反復投与時の薬物動態の比較検討

血漿中 LCM 濃度の被験者内及び被験者間変動は小さく、LCM を単回及び反復投与した時の t_{max} はいずれも投与後 0.5～4 時間であった（表 2.7.2.5-1）。

LCM の各用量を単回及び反復投与した時の AUC 及び C_{max} の平均値を図 2.7.2.3-2 に示す。



LCM：ラコサミド、平均値 ± 標準偏差

注：LCM の固形剤形 (カプセル剤又は錠剤) を単独経口投与し、他の併用薬剤を投与しなかった健康被験者のデータ。線形回帰は個々の試験で得られた平均値に基づき算出

SP587 試験総括報告書（5.3.3.1.2）Table 10.2.4、SP588 試験総括報告書（5.3.3.1.4）Table 10.2.3.1、Table 10.2.3.4、SP600 試験総括報告書（5.3.1.1.1）Listing 13.2.9.1、SP602 試験総括報告書（5.3.3.4.4）Table 10.2.3、SP603 試験総括報告書（5.3.3.4.5）Table 21、SP620 試験総括報告書（5.3.3.3.1）Listing 14.2.9.1.3、Listing 14.2.9.1.6、SP640 試験総括報告書（5.3.4.1.1）Table 20.3.1、SP641 試験総括報告書（5.3.3.3.4）Table 3.2.1.1、SP642 試験総括報告書（5.3.3.3.5）Table 3.2.1.1、SP643 試験総括報告書（5.3.3.3.2）Table 11.1、Table 11.2 (幾何平均値)、SP645 試験総括報告書（5.3.1.1.2）Table 3.2、SP658 試験総括報告書（5.3.1.1.3）Table 9.4、SP660 試験総括報告書（5.3.3.4.2）Table 3.8.1、Table 3.10.1、SP661 試験総括報告書（5.3.3.3.3）Table 3.2.1、SP835 試験総括報告書（5.3.3.1.1）Table 14.2.1.1、SP836 試験総括報告書（5.3.3.1.3）Table 11.5.5:1、SP863 試験総括報告書（5.3.3.4.7）Table 3.4.1

図 2.7.2.3-2 外国人健康被験者における LCM 単回投与後の AUC 及び C_{max} 並びに反復投与後の $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の用量比例性

LCM を単回及び反復投与した時の AUC 及び C_{max} はいずれも用量に比例して増加し、LCM の薬物動態に用量比例性が認められた。

単回投与後の AUC 及び反復投与後の $AUC_{\tau,ss}$ は同程度であり、LCM の薬物動態は反復投与時も変わらないことが示された。

単回投与後の C_{max} 及び反復投与後の $C_{max,ss}$ より、LCM の 1 日 2 回反復投与では血漿中 LCM 濃度の累積係数は約 2.3 であった（図 2.7.2.3-2）。

LCM の $t_{1/2}$ は約 13 時間であり、LCM の用量、投与経路（経口又は静脈内投与）、反復投与による違いはみられていない。また、血漿中 LCM 濃度は 1 日 2 回の反復投与により 3 日後に定常状態に到達した。

定常状態の血漿中 LCM のトラフ濃度（C_{trough}）を表 2.7.2.3-6 に示す。

表 2.7.2.3-6　白人健康男性における定常状態の血漿中 LCM のトラフ濃度（C_{trough}）［SP603 試験及び SP661 試験］

試験番号	LCM 用量	測定時点	例数	C_{trough} (μg/mL)	$C_{max,ss}$ (μg/mL)	「C_{trough}／$C_{max,ss}$」の比
				平均値 ± 標準偏差		(%)
SP603 [a)]	200 mg 1 日 2 回投与	第 9 日目	10	5.70 ± 0.83	9.78 ± 1.30	58.28
SP661 [b)]		第 4 日目	12	5.58 ± 1.07	11.85 ± 2.04	47.09

LCM：ラコサミド

a)　カルバマゼピン併用前の LCM 単独投与時のデータ

b)　白人のデータ

SP603 試験総括報告書（5.3.3.4.5）Table 5、SP661 試験総括報告書（5.3.3.3.3）Table 3.2.1

C_{trough} は、対応する $C_{max,ss}$ の約 50%～60%であった。

LCM 単回投与時の O-脱メチル体の t_{max} は、投与後約 12 時間（範囲：8～24 時間）であった。定常状態では、O-脱メチル体の t_{max} は単回投与時よりも短く、投与後 1.8～4 時間（範囲：0.5～12 時間）であった。O-脱メチル体の $t_{1/2}$ は約 15～23 時間であり、LCM の用量及び反復投与による違いはみられなかった。

2.7.2.3.6　LCM の薬物動態に及ぼす内因性要因の影響

2.7.2.3.6.1　年齢及び性別

LCM の薬物動態に及ぼす年齢及び性別の影響を SP620 試験（2.7.2.2.3.1）において検討した。本試験では、白人健康高齢男性及び女性（65 歳以上）、並びに白人若年男性（22～45 歳）における LCM の薬物動態を検討した。外国人若年女性（18～45 歳）については SP640 試験（2.7.2.2.2.6）のデータを用い、SP620 試験のデータと併合して追加解析を実施した［SP620 試験総括報告書（5.3.3.3.1）Summary of Clinical Pharmacology Table 1、Table 3 及び Table 4］。体重及び投与量で基準化した LCM の薬物動態パラメータについて年齢及び性別集団間で比較した結果を表 2.7.2.3-7 に示す。

表 2.7.2.3-7　投与量及び体重で基準化した定常状態の LCM の薬物動態パラメータの年齢及び性別集団間の比較［SP620 試験及び SP640 試験］

薬物動態パラメータ	高齢女性／若年女性	若年女性／若年男性
	幾何平均の比 (90%信頼区間)	
$AUC_{\tau,ss,DBW}$	1.1452 (1.0419, 1.2587)	1.0740 (0.9806, 1.1763)
$C_{max,ss,DBW}$	1.2344 (1.1337, 1.3440)	1.0131 (0.9347, 1.0981)

LCM：ラコサミド

高齢女性：SP620 試験の 12 例、若年女性：SP640 試験の経口避妊薬使用例を除いた 49 例、若年男性：SP620 試験の 12 例

SP620 試験総括報告書（5.3.3.3.1）Summary of Clinical Pharmacology Table 3、Table 4

基準化した薬物動態パラメータにおける高齢女性と若年女性間の差は約 15%～23%であり、これは SP620 試験の高齢男性と若年男性間で認められた差［$AUC_{\tau,ss,BW}$ 及び $C_{max,ss,BW}$ について約 22%～26%（2.7.2.2.3.1）］と同程度であった。高齢男性及び高齢女性の AUC 及び C_{max} が若年者と比較して高値であったことは、高齢者における腎機能の低下及び体液（除脂肪体重）の減少に起因した可能性が考えられる。なお、LCM の $t_{1/2}$ については高齢者と若年者との間に大きな差はなかった。

若年男性と若年女性間の比較では、体重及び投与量で基準化した LCM の AUC 及び C_{max} の性別集団間の比は 1 に近かった。SP620 試験においても高齢男性と高齢女性間の比較で同様の結果が認められた。このことから、AUC 及び C_{max} は男性と女性で同程度であると考えられた。

てんかん患者を対象とした母集団薬物動態解析では性別の影響はみられず、また、65 歳未満の被験者数（893 例）に比べ 65 歳以上の被験者数は 13 例と少ないものの、年齢の影響もみられなかった。

上述した薬物動態の結果に基づき、年齢又は性別に基づく用量調節は不要と考えられる。

2.7.2.3.6.2　人種

アジア人及び黒人の健康男性の LCM の AUC は、白人健康男性に比べて約 10%高かったが、C_{max} は人種別集団間で同程度であった［SP661 試験（2.7.2.2.3.3）］。体重で基準化した AUC は人種別集団間で同程度であったため、集団間の AUC の差は体重差に起因したものと考えられた。O-脱メチル体には集団間で差が認められ、黒人及びアジア人の O-脱メチル体の AUC は、白人に比べて低かった。しかし、本試験では遺伝子多型については検討しなかった。

LCM の薬物動態パラメータは、日本人と中国人の健康男性間で同程度であった［SP1046 試験（2.7.2.2.3.4）］。日本人及び中国人における LCM の薬物動態プロファイルは、白人における薬物動態プロファイルとほぼ一致した［Comparison of lacosamide pharmacokinetics in Asian and Caucasian subjects（5.3.5.3.4）］。

てんかん患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果から、アジア人（日本人、中国人）の LCM の CL/F は非アジア人（白人、黒人、ヒスパニック系、その他）に比べて 17%低いことが推定された［CL0261 解析（2.7.2.2.5.2）］。白人に比べ、日本人および中国人では CYP2C19 低代謝能者の割合は高いことが報告されている（日本人 19%、中国人 9%、白人 1%）[4]。したがって、アジア人で推定された少し低い CL/F は、CYP2C19 低代謝能者の高い割合に起因する可能性が考えられる。

以上の結果から、人種による用量調節は不要と考えられる。

2.7.2.3.6.3 体重及び他の共変量

本概要においては、LCM の C_{max} 又は AUC について被験者集団間で比較するために体重による基準化を用いているが、LCM は体液に分布し、LCM の V_z/F 又は V_z は体重に比例すると仮定している。母集団薬物動態解析の結果からも、LCM の V_z/F 及び CL/F は体重の増加と共に増加することが推定された［CL0261 解析（2.7.2.2.5.2）］。

LCM の薬物動態に対する腎機能の影響を SP641 試験において評価したが、LCM の AUC は CL_{CR} と共に増加し、CL_{CR} と LCM の CL_R との間に強い相関が認められた（2.7.2.2.3.5）。

2.7.2.3.6.4 遺伝子多型

組換え CYP2C19 を用いた *in vitro* 試験により、LCM の代謝には CYP2C19 が関与することが示唆された［688 試験（2.7.2.2.1.2）］。

白人健康男性を対象とした臨床薬理試験のデータから、LCM の代謝及び主要代謝物 O-脱メチル体の生成には CYP2C19 が関与することが示唆された［SP643 試験（2.7.2.2.3.2）及び SP863 試験（2.7.2.2.4.5）］。O-脱メチル体の血漿中濃度及び尿中排泄量は、CYP2C19 の PM において又は CYP2C19 阻害薬であるオメプラゾール等の併用により低下した。しかし、CYP2C19 阻害薬の併用は、血漿中 LCM 濃度には大きな影響を及ぼさなかった［SP643 試験（2.7.2.2.3.2）及び SP863 試験（2.7.2.2.4.5）］。

SP1046 試験では、日本人及び中国人健康男性を対象に CYP2C19 の遺伝子多型の影響を検討した（2.7.2.2.3.4）。投与量及び体重で基準化した後では、AUC_{DBW} の「IM／EM」及び「PM／EM」の比（90%信頼区間）はそれぞれ 1.10（0.99～1.23）及び 1.24（1.10～1.40）であり、$C_{max,DBW}$ の「IM／EM」及び「PM／EM」の比（90%信頼区間）はそれぞれ 1.03（0.95～1.12）及び 1.00（0.92～1.10）であった。CYP2C19 の変異は O-脱メチル体の薬物動態パラメータに影響し、AUC(0-t)及び C_{max} は低下し $t_{1/2}$ は延長した。LCM の薬物動態に及ぼす CYP2C9 の遺伝子多型の影響については、被験者に PM がおらず、IM が少数であったことから評価できなかった。

以上の結果より、CYP2C19 の PM において、LCM の用量調節は不要と考えられる。

2.7.2.3.6.5 腎機能低下者

SP641 試験では、白人被験者を対象に LCM を単回投与し、LCM の薬物動態に対する腎機能低下の影響を検討した（2.7.2.2.3.5）。

LCM の単回投与において、LCM 及びその主要代謝物 O-脱メチル体の消失に腎排泄は大きく寄与し、LCM 及び O-脱メチル体の AUC(0-t)は腎機能の低下に応じて増加した。

SP641 試験で得られた単回投与時の薬物動態データを用い、腎機能低下者に LCM を反復投与した時の薬物動態データを予測した［SP641 試験 Pharmacokinetic Assessment Report（5.3.3.3.4）］。血漿中 LCM 濃度の累積係数（推定値）を、表 2.7.2.3-8 に示した。

表 2.7.2.3-8　健康被験者及び腎機能低下者の LCM の累積係数［SP641 試験］

グループ	分類被験者	累積係数
1	健康被験者	2.163 ± 0.263
2	軽度腎機能低下者	2.757 ± 0.405
3	中等度腎機能低下者	2.424 ± 0.329
4	重度腎機能低下者	2.811 ± 0.604

LCM：ラコサミド、平均値 ± 標準偏差 (n=8)

SP641 試験 Pharmacokinetic Assessment Report（5.3.3.3.4）

健康被験者及び腎機能低下者における、LCM 100 mg 単回投与時の AUC(0-12)及び C_{max}、並びに LCM 100 mg 1 日 2 回反復投与時の $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の推定値を表 2.7.2.3-9 に示す。

表 2.7.2.3-9　健康被験者及び腎機能低下者に LCM 100 mg を 1 日 2 回反復投与した時の LCM の薬物動態パラメータの推定値［SP641 試験］

分類	C_{max} [a)] (μg/mL)	$C_{max,ss}$ [b)] (μg/mL)	AUC(0-12) [a)] (μg·h/mL)	$AUC_{\tau,ss}$ [b)] (μg·h/mL)
健康被験者	2.839 ± 1.032	6.098 ± 2.412	22.13 ± 4.72	47.52 ± 10.64
軽度腎機能低下者	3.003 ± 0.569	8.234 ± 1.813	22.41 ± 2.03	61.69 ± 9.97
中等度腎機能低下者	3.072 ± 0.303	7.393 ± 0.837	25.04 ± 3.67	60.54 ± 10.66
重度腎機能低下者	3.094 ± 0.709	8.620 ± 2.398	28.11 ± 6.52	78.66 ± 23.71

LCM：ラコサミド、平均値 ± 標準偏差 (n=8)

a)　SP641 試験 LCM 100 mg の単回投与で得られたデータ

b)　SP641 試験 Pharmacokinetic Assessment Report（5.3.3.3.4）の累積係数から推定

シミュレーション結果から、健康被験者と比較して、軽度腎機能低下者及び中等度腎機能低下者の LCM の $AUC_{\tau,ss}$ は約 30%、重度腎機能低下者の $AUC_{\tau,ss}$ は約 60%増加すると予測された。

以上より、軽度腎機能低下者及び中等度腎機能低下者（CL_{CR}：30 mL/min 超）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 以下）では LCM の $AUC_{\tau,ss}$ が健康被験者と比較して約 60%増加するため、重度腎機能低下者及び末期腎機能低下者での推奨最高用量は、LCM 300 mg/日と考えられる。

原則として、腎機能低下者（CL_{CR}：80 mL/min 未満）では LCM の用量調節に特に注意が必要と考えられる。

また、SP641 試験の結果から 4 時間の血液透析により LCM 及び O-脱メチル体が体循環から除去され、LCM 及び O-脱メチル体の AUC(0-24)が約 50%減少することが示された。したがって、透析実施日には、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。

2.7.2.3.6.6　肝機能低下者

SP642 試験では、白人被験者を対象に LCM の薬物動態に対する中等度肝機能低下の影響を検討した（2.7.2.2.3.6）。

中等度肝機能低下者では、健康被験者と比較して LCM の $AUC_{\tau,ss}$ は 61%、体重で基準化後の $AUC_{\tau,ss,BW}$ は 47%高かった。また、O-脱メチル体の $AUC_{\tau,ss}$ は 43%低下した。LCM 及び O-脱メチル体のいずれも、肝機能低下者では健康被験者と比較して $t_{1/2}$ は延長し、尿中排泄量は減少した（2.7.2.2.3.6）。

健康被験者及び肝機能低下者で認められた LCM の $AUC_{\tau,ss}$ の差のうち、14%は体重の差によると考えられた。また、中等度肝機能低下者の数例には、肝機能の低下に加えて腎機能の低下も認められた。

LCM の $AUC_{\tau,ss}$ の差について、体重及び腎機能低下の影響を検討するため、本試験の薬物動態データを用いて追加解析を実施した［SP642 試験 Pharmacokinetic Assessment Report（5.3.3.3.5）］。

健康被験者及び肝機能低下者で認められた $AUC_{\tau,ss}$ の差に対する腎機能低下の影響を検討するため、CL_{BW}（体重当たりの全身クリアランス）、$CL_{R,BW}$（体重当たりの腎クリアランス）及び $CL_{non\text{-}renal,BW}$（体重当たりの腎外クリアランス）を算出し、表 2.7.2.3-10 に示した。

表 2.7.2.3-10　健康被験者及び中等度肝機能低下者の LCM のクリアランス［SP642 試験］

	CL_{BW} (mL/min/kg)	$CL_{R,BW}$ (mL/min/kg)	$CL_{non\text{-}renal,BW}$ (mL/min/kg)
健康被験者 (N=8)	0.4562 ± 0.1154	0.1930 ± 0.0466	0.2632 ± 0.1100
中等度肝機能低下者 (N=8)	0.3069 ± 0.0532	0.1136 ± 0.0776	0.1933 ± 0.0637
健康被験者及び中等度肝機能低下者の差	0.1493 (33%)	0.0794 (41%)	0.0699 (27%)

LCM：ラコサミド、平均値 ± 標準偏差

注：CL=LCM 用量/$AUC_{\tau,ss}$

SP642 試験 Pharmacokinetic Assessment Report（5.3.3.3.5）Appendix 4

健康被験者及び中等度肝機能低下者の差は $CL_{R,BW}$ の方が $CL_{non\text{-}renal,BW}$（肝代謝及び胆汁排泄を含む）よりわずかに大きく、中等度肝機能低下者では、健康被験者と比較して $CL_{R,BW}$ は 41%及び $CL_{non\text{-}renal,BW}$ は 27%低かった。

したがって、中等度肝機能低下者における CL_{BW} の 33%の低下は、$CL_{R,BW}$ の 41%の低下及び $CL_{non\text{-}renal,BW}$ の 27%の低下によるものであった。

LCM の肝代謝低下、及び肝機能低下に随伴する腎機能の低下は、いずれも $t_{1/2}$ の延長及び血漿中 LCM 濃度の上昇の原因となる可能性がある。

以上より、LCM の用量調節は軽度及び中等度肝機能低下者では不要と考えられる。しかし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実施するべきであると考えられる。なお、重度肝機能低下者を対象とした LCM の薬物動態に関する検討は行っていない。

2.7.2.3.7 LCM の薬物動態に及ぼす外因性要因の影響

2.7.2.3.7.1 薬物相互作用

（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

白人健康男性では、LCM 及びその代謝物の大部分が尿中に排泄され、主要代謝物 O-脱メチル体の尿中排泄量は経口投与量又は静脈内投与量のいずれも約 30%に相当した（2.7.2.3.3）。CYP2C9、2C19 及び 3A4 は、ヒト肝ミクロソームでの O-脱メチル体の生成に関与する主要な CYP 分子種であることが示唆された（2.7.2.2.1.2）。

in vivo での LCM の薬物動態に及ぼす CYP の阻害薬又は誘導薬の影響を検討するため、白人健康男性を対象として強い CYP3A 誘導薬及び中程度の CYP2C9 誘導薬であるカルバマゼピン及び弱い CYP2C19 阻害薬であるオメプラゾールを用い臨床薬物相互作用試験を実施した。SP603 試験において、カルバマゼピンの反復投与の併用は LCM の定常状態下の $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ に影響を与えなかった（2.7.2.2.4.4）。また、SP863 試験においてオメプラゾールの反復投与の併用は LCM の単回投与後の AUC(0-t)及び C_{max} に影響を与えなかった（2.7.2.2.4.5）。

てんかん患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果から、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）を少なくとも 1 剤併用した被験者の LCM の CL/F は非併用の被験者に比べて 34%高く、LCM の定常状態下の $AUC_{\tau,ss}$ は 25%低いことが推定された［CL0261 解析（2.7.2.2.5.2）］。

以上より、CYP2C9、2C19 及び 3A の阻害薬又は誘導薬の併用投与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） CYP による相互作用：CYP の基質薬に及ぼす LCM の影響

CYP1A2、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4 に対する LCM の阻害作用を、LCM 100 µmol/L（25 µg/mL）の濃度でヒト肝細胞を用いて検討した（2.7.2.2.1.3）。CYP2C19 の阻害率は約 60%であったが、それ以外の分子種に対して阻害作用は認められなかった。組換えヒト酵素の CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 及び 3A5 を用いた試験において、LCM 及びその主要代謝物 O-脱メチル体は、阻害作用を示さないか、示されてもごくわずかであった。LCM の IC_{50} の中央値は、CYP1A1 で 47.8 mmol/L（11950 µg/mL）、CYP2C9 で 10.2 mmol/L（2550 µg/mL）、CYP2C19 で 1.8 mmol/L（450 µg/mL）、CYP3A4 で 2.8 mmol/L（700 µg/mL）及び CYP3A5 で 3.31 mmol/L（830 µg/mL）と算出された。O-脱メチル体の IC_{50} は、CYP3A5 で 6.20 mmol/L（1460 µg/mL）と算出された。

LCM 50 µmol/L（12.5 µg/mL）の濃度で凍結保存ヒト肝細胞を用いて検討した結果、LCM は CYP1A2、2B6、2C9、2C19 及び 3A4 の活性に対する誘導作用を示さなかった（2.7.2.2.1.3）。

in vitro 試験の結果から、*in vivo* において CYP 分子種の基質薬を併用した時の薬物相互作用のリスクは低いことが示唆された。*in vivo* における CYP2C9、2C19 及び 3A に対する LCM の阻害又は誘導作用を検討するため、外国人健康男性を対象に CYP2C9 基質薬としてワルファリン（S-ワルファリン）、CYP2C19 基質薬としてオメプラゾール及び CYP3A 基質薬としてミダゾラムを用いて臨床薬物相互作用試験を実施した。

EP0013 試験において、LCM 反復投与の併用は S-ワルファリン及び R-ワルファリンの単回投与後の AUC(0-t)及び C_{max} に影響を与えず、ワルファリンの薬力学的作用に大きな変化はなかった（2.7.2.2.4.8）。

SP863 試験において、LCM 反復投与の併用はオメプラゾールの単回投与後の AUC(0-t)及び C_{max} に影響を与えなかった（2.7.2.2.4.5）。

SP940 試験において、LCM 反復投与の併用は、ミダゾラムの単回投与後の AUC(0-t)及び 1-ヒドロキシミダゾラムのミダゾラムに対する AUC 比（代謝比）に影響を与えなかった（2.7.2.2.4.7）。

以上より、LCM は CYP2C9、2C19 及び 3A の活性を阻害又は誘導しないことが示された。

また、白人健康男性において、CYP3A 基質薬であるカルバマゼピンの定常状態下の $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ に、LCM の反復投与併用の影響は認められなかった［SP618 試験（2.7.2.2.4.4）］。外国人健康女性において、エチニルエストラジオール（CYP3A 基質）0.03 mg 及びレボノルゲストレル 0.15 mg を含有する経口避妊薬の薬力学及び薬物動態に及ぼす LCM の反復投与併用の影響は認められなかった［SP599 試験（2.7.2.2.4.6）］。

（3） トランスポーターによる相互作用

Caco-2 細胞単層膜及び MDR1 を導入した形質転換細胞を用いた *in vitro* 試験から、最高 3 mmol/L（750 µg/mL）の濃度までジゴキシン（PGP 基質薬）の輸送に影響を与えず、LCM は PGP の典型的な基質ではないことが示唆された（2.7.2.2.1.4）。*in vitro* 試験では PGP による相互作用のリスクは低いことが示されたが、白人健康男性を対象としてジゴキシンとの臨床薬物相互作用試験を実施し、PGP に対する LCM の阻害作用を検討した。

SP644 試験において、ジゴキシンの定常状態下の $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ に対する LCM の反復投与併用の影響は認められなかったことから（2.7.2.2.4.1）、LCM は PGP の活性を阻害しないことが示された。

また、SP660 試験の白人健康男性を対象とした OCT2 基質薬であるメトホルミンとの臨床薬物相互作用試験から、LCM の反復投与の併用はメトホルミンの定常状態下の $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ に影響を与えず、メトホルミンの反復投与の併用も LCM の定常状態下の $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ に影響を与えないことが示された（2.7.2.2.4.2）。

（4） その他の相互作用

白人健康男性を対象とした UGT 阻害薬であるバルプロ酸との臨床薬物相互作用試験から、LCM の反復投与の併用はバルプロ酸の定常状態下の $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ に影響を与えず、またバルプロ酸の反復投与の併用も LCM の定常状態下の $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ に影響を与えないことが示された［SP601 試験（2.7.2.2.4.3）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（2.7.2.2.1.1）、血漿たん白結合部位の競合による他剤との相互作用が生じる可能性は低い。

（5） てんかん患者における薬物相互作用の検討

SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験の部分発作を有するてんかん患者における抗てんかん薬の血漿中濃度の併合解析から、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は、LCM の併用投与による影響を LCM の用量に関わらず受けないことが示された（2.7.2.2.5.3）。

2.7.2.3.8 LCM の薬力学

白人健康男性を対象とした LCM の薬力学的検討から、用量依存的な軽度の鎮静があること、錐体外路作用を示すエビデンスがないこと［SP588 試験（2.7.2.2.2.3）］、また、中枢神経系への作用の指標である衝動性眼球運動に大きな影響がないこと［SP603 試験（2.7.2.2.4.4）］が示された。

LCM の乱用の可能性を検討した結果、乱用のリスクは低いことが示された［SP903 試験（2.7.2.2.2.7）、Abuse Potential Evaluation（5.3.5.3.3）］。

SP1031 試験で LCM の睡眠への影響を検討した結果、LCM は睡眠に影響しないことが示された（2.7.2.2.2.8）。

LCM の QT/QTc 評価試験（SP640 試験）において、LCM は QT/QTc 延長作用がないことを確認した（2.7.2.2.2.6）。

2.7.2.3.8.1 血漿中 LCM 濃度と心電図パラメータとの相関関係

第 I 相試験において、PR 間隔の用量依存的な延長が認められた。QT/QTc 評価試験（SP640 試験）では、PR 間隔の最大の平均変化量は第 6 日目（定常状態）の投与後 1 時間に認められ、プラセボ群 6.3 msec、LCM 400 mg/日群 13.6 msec、LCM 800 mg/日群 18.2 msec であった。したがって、プラセボ群の値を差し引いた最大の増加量は、LCM 400 mg/日群 7.3 msec、LCM 800 mg/日群 11.9 msec であった。上述のように、t_{max} の中央値は 1 時間であった（2.7.2.2.2.6）。LCM 400 mg/日投与による PR 間隔の軽度の延長の程度は、ジゴキシンとの併用投与によっても変化しなかった［SP644 試験（2.7.2.2.4.1）］。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。

海外の第 II/III 相試験における血漿中 LCM 濃度と心電図パラメータとの相関関係の解析結果については、各試験総括報告書に記載した［SP667 試験総括報告書（5.3.5.1.2）10.3 項、SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）10.4 項及び SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）10.4 項］。いずれの試験においても血漿中 LCM 濃度増加に伴う PR 間隔の軽度の延長がみられたが、QT 間隔［未補正 QT、QTcB、QTcF 及び QTcP（母集団補正法を用いて補正した QT 間隔）］についての延長はみられなかった。SP667 試験及び SP754 試験では、血漿中 LCM 濃度の増加に伴う QRS のわずかな延長がみられたが、SP755 試験ではみられなかった。

同様に、日本人及び中国人被験者を対象とした第 III 相試験（EP0008 試験）において、血漿中 LCM 濃度と心電図パラメータとの相関関係を検討した［EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）9.2 項］。血漿中 LCM 濃度と、心拍数、QT 間隔（未補正 QT、QTcB、QTcF 及び QTcP）、PR 間隔、RR 間隔又は QRS 間隔との間に相関関係はみられず、人種ごとの部分集団においても同様であった。

アジア人と非アジア人における LCM の薬物動態及び血漿中 LCM 濃度と ECG パラメータの相関関係の類似性から、QT/QTc 評価試験［SP640 試験（2.7.2.2.2.6）］の結果はアジア人集団に外挿可能と考えられた。

2.7.2.3.9 薬物動態－薬力学解析

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 3 試験（SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験）から得られた 1 日当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 解析報告書（5.3.5.3.5）］。各被験者の血漿中濃度については母集団薬物動態モデルを用いて推定し、各被験者の 1 日当たりの発作回数について、計数データに適合した各種モ

デルをあてはめた。最もあてはまりの良かったモデルは、ゼロ過剰の負の二項分布（zero-inflated negative binomial distribution）、マルコフ成分（Markov element）、LCM トラフ濃度についてのシグモイド E_{max} 関数（sigmoid E_{max} function）、混合分布関数（mixture function）を用いたものであった。発作回数が改善した被験者について、EC_{50} の代表値は 4.62 μg/mL、E_{max} の代表値は 60%と推定された。シミュレーション結果から、4.62 μg/mL のトラフ濃度に対応する LCM の投与量は 274 mg/日と推定された。

以上の解析結果から、部分発作を有するてんかん患者において、200 mg/日から 400 mg/日の LCM 投与量の範囲においてプラトーを示す用量－反応曲線が得られた。

2.7.2.4 特別な試験

該当せず。

2.7.2.5　付録

2.7.2.5.1　健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験の概要表

表 2.7.2.5-1　健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験の概要表

試験番号 (実施国) [試験報告書添付場所]	試験の目的	試験デザイン	組入れ例数/完了例数 (性別)	被験者 (年齢：平均値、範囲)	投与 (投与経路/用法用量)	LCM の薬物動態パラメータ (平均値 ± 標準偏差)						投与群間の平均値の比	
						C_{max} (µg/mL)	t_{max} [a] (h)	AUC [b] (µg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h)	Ae (mg)	C_{max}	AUC
SP835 (英国) [5.3.3.1.1]	健康成人男性に LCM を単回経口投与した時の安全性及び忍容性の評価	単施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、単回投与、用量漸増、並行群間	28/27 (男性)	健康被験者 (29 歳、 19 – 45)	LCM 経口/ 100 mg 単回投与	2.26 ± 0.30 (13.4) [c]	2.0 (1 – 4)	44.54 ± 7.98 (17.9) [c]	14.43 ± 2.28 (15.78) [c]	—	—	100:200 mg= 1:2.09 200:400 mg= 1:1.84 400:600 mg= 1:1.44	100:200 mg= 1:1.95 200:400 mg= 1:1.97 400:600 mg= 1:1.48
					LCM 経口/ 200 mg 単回投与	4.71 ± 0.52 (11.1) [c]	3.0 (2 – 4)	87.01 ± 13.8 (15.8) [c]	12.61 ± 2.13 (16.87) [c]	—	—		
					LCM 経口/ 400 mg 単回投与	8.66 ± 0.70 (8.1) [c]	3.0 (3 – 4)	171.2 ± 22.9 (13.4) [c]	12.37 ± 1.81 (14.64) [c]	—	—		
					LCM 経口/ 600 mg 単回投与	12.50 ± 1.52 (12.1) [c]	3.0 (3 – 3)	252.9 ± 46.8 (18.5) [c]	14.19 ± 2.87 (20.24) [c]	—	—		
SP587 (ドイツ) [5.3.3.1.2]	白人健康成人男性に LCM を単回経口投与した時の安全性、忍容性及び薬物動態の評価	単施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、単回投与、用量漸増	16/16 (男性)	健康被験者 (28.6 歳、 22 – 35)	LCM 経口/ 400 mg 単回投与	8.53 ± 1.22 [c]	1.50 (1.0 – 4.0)	137.4 ± 1.21 [c]	13.04 ± 1.18 [c]	2.84 ± 1.21 [c]	84.92 ± 10.72	—	—
					LCM 経口/ 600 mg 単回投与	14.16 ± 1.17 [c]	1.00 (1.0 – 4.0)	221.6 ± 1.24 [c]	13.10 ± 1.08 [c]	2.65 ± 1.24 [c]	144.41 ± 27.50		
					LCM 経口/ 800 mg 単回投与	18.43 ± 1.29 [c]	2.00 (1.0 – 2.0)	288.1 ± 1.29 [c]	12.20 ± 1.12 [c]	2.73 ± 1.30 [c]	198.52 ± 51.64		

BID：1 日 2 回、LCM：ラコサミド、QD：1 日 1 回

a)　t_{max} は中央値 (範囲)

b)　単回投与は AUC(0-t)、反復投与は $AUC_{\tau,ss}$（SP836 試験では $AUC(0\text{-}12)_{ss}$）

c)　SP835 試験、SP836 試験及び SP834 試験は平均値 ± 標準偏差（変動係数%）、SP587 試験及び SP588 試験は幾何平均値 ± 幾何標準偏差

d)　本群のうち数例は、治験期間中に忍容性の理由により用量を 500 mg 未満 1 日 2 回投与に減量した。表には治験期間を通じて 500 mg を 1 日 2 回投与された被験者でのデータを示した

表 2.7.2.5-1　健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験の概要表（続き）

試験番号 (実施国) [試験報告書添付場所]	試験の目的	試験デザイン	組入れ例数/完了例数 (性別)	被験者 (年齢：平均値、範囲)	投与 (投与経路/用法用量)	LCM の薬物動態パラメータ (平均値 ± 標準偏差)						投与群間の平均値の比	
						C_{max} (μg/mL)	t_{max} [a)] (h)	AUC [b)] (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h)	Ae (mg)	C_{max}	AUC
SP836 (英国) [5.3.3.1.3]	白人健康成人男性に LCM を反復経口投与した時の安全性、忍容性及び薬物動態の評価	単施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、反復投与、用量漸増、並行群間	21/20 (男性)	健康被験者 (32 歳、 25 – 41)	LCM 経口/ 100 mg QD × 7 日	2.94 ± 0.48 (16.2) [c)]	1.50 (0.5 – 2.0)	25.24 ± 3.53 (14.0) [c)]	14.47 ± 1.67 (11.54) [c)]	—	—	100 mg QD: 200 mg QD: 200 mg BID= 1:1.76:3.05	100 mg QD: 200 mg QD= 1:1.75 200 mg QD: 200 mg BID= 1:1.81
					LCM 経口/ 200 mg QD × 7 日	5.17 ± 0.65 (12.5) [c)]	3.00 (2.0 – 6.0)	45.47 ± 5.93 (13.0) [c)]	13.02 ± 1.80 (13.80) [c)]	—	—		
					LCM 経口/ 200 mg BID × 6.5 日	8.94 ± 1.43 (16.0) [c)]	2.00 (2.0 – 3.0)	81.37 ± 11.25 (13.8) [c)]	13.91 ± 1.25 (8.99) [c)]	—	—		
SP588 (ドイツ) [5.3.3.1.4]	白人健康成人男性に LCM を反復経口投与した時の安全性、忍容性、薬力学及び薬物動態の評価	単施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、反復投与、用量漸増、並行群間	33/31 (男性)	健康被験者 (34.1 歳、 22 – 45)	LCM 経口/ 300 mg 単回投与	7.34 ± 1.29 [c)]	1.00 (0.5 – 4.0)	104.1 ± 1.14 [c)]	11.30 ± 1.27 [c)]	2.71 ± 1.15 [c)]	167.3 ± 53.39	—	—
					LCM 経口/ 500 mg 単回投与	9.88 ± 1.44 [c)]	1.00 (0.5 – 2.0)	159.3 ± 1.47 [c)]	13.35 ± 1.31 [c)]	2.82 ± 1.52 [c)]	263.7 ± 132.7		
					LCM 経口/ 300 mg BID × 13.5 日	14.36 ± 1.12 [c)]	1.00 (1.0 – 2.0)	124.9 ± 1.15 [c)]	12.01 ± 1.26 [c)]	2.40 ± 1.15 [c)]	237.7 ± 88.46		
					LCM 経口/ 500 mg BID × 13.5 日 [d)]	9.74 ± 3.15 [c)]	1.50 (0.0 – 2.0)	83.91 ± 3.22 [c)]	9.66 ± 1.38 [c)]	5.96 ± 3.22 [c)]	189.8 ± 145.3		

BID：1 日 2 回、LCM：ラコサミド、QD：1 日 1 回

a)　t_{max} は中央値 (範囲)

b)　単回投与は AUC(0-t)、反復投与は $AUC_{\tau,ss}$（SP836 試験では $AUC(0\text{-}12)_{ss}$）

c)　SP835 試験、SP836 試験及び SP834 試験は平均値 ± 標準偏差（変動係数%）、SP587 試験及び SP588 試験は幾何平均値 ± 幾何標準偏差

d)　本群のうち数例は、治験期間中に忍容性の理由により用量を 500 mg 未満 1 日 2 回投与に減量した。表には治験期間を通じて 500 mg を 1 日 2 回投与された被験者でのデータを示した

表 2.7.2.5-1　健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験の概要表（続き）

試験番号 (実施国) [試験報告書添付場所]	試験の目的	試験デザイン	組入れ例数/完了例数 (性別)	被験者 (年齢：平均値、範囲)	投与 (投与経路/用法用量)	LCM の薬物動態パラメータ (平均値 ± 標準偏差)						投与群間の平均値の比	
						C_{max} (μg/mL)	t_{max} [a] (h)	AUC [b] (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h)	Ae (mg)	C_{max}	AUC
SP834 (英国) [5.3.3.1.5]	白人健康成人男性に LCM を単回静脈内投与した時の安全性、忍容性及び薬物動態の評価	単施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、単回投与、用量漸増、並行群間	28/28 (男性)	健康被験者 (29 歳、 20 – 42)	LCM 静脈内/ 50 mg 単回投与	1.43 ± 0.58 (40.8) [c]	0.250 (0.17 – 1.50)	14.25 ± 1.55 (10.9) [c]	13.52 ± 1.51 (11.19) [c]	2.50 ± 0.28 (11.4) [c]	—	50:100 mg= 1:2.67 100:150 mg= 1:1.52 150:300 mg= 1:2.03	50:100 mg= 1:2.76 100:150 mg= 1:1.47 150:300 mg= 1:1.79
					LCM 静脈内/ 100 mg 単回投与	3.81 ± 1.27 (33.4) [c]	0.170 (0.17 – 1.50)	39.27 ± 6.96 (17.7) [c]	12.15 ± 2.62 (21.60) [c]	2.30 ± 0.34 (14.9) [c]	—		
					LCM 静脈内/ 150 mg 単回投与	5.80 ± 1.87 (32.2) [c]	0.170 (0.17 – 1.50)	57.69 ± 10.45 (18.1) [c]	12.34 ± 2.25 (18.20) [c]	2.50 ± 0.50 (20.1) [c]	—		
					LCM 静脈内/ 300 mg 単回投与	11.80 ± 2.55 (21.6) [c]	0.170 (0.17 – 0.17)	103.46 ± 11.16 (10.8) [c]	12.34 ± 0.81 (6.56) [c]	2.73 ± 0.31 (11.2) [c]	—		
SP619 (英国) [5.3.3.1.6]	白人健康成人男性に ^{14}C-LCM を単回経口及び静脈内投与した時の吸収、代謝及び排泄の検討	単施設、非盲検、無作為化、単回投与、2 群	10 (静脈内投与 5 例、経口投与 5 例) /10 (男性)	健康被験者 (40.5 歳、 30 – 55)	^{14}C-LCM 経口/ 100 mg 単回投与	3.362 ± 0.61 μg eq./mL	0.50 (0.50 – 1.00)	58.59 ± 10.76 μg eq.h/mL	15.04 ± 3.27	—	—	—	—
					^{14}C-LCM 静脈内/ 100 mg 単回投与 (1 時間点滴)	3.384 ± 0.33 μg eq./mL	1.00 (1.00 – 2.00)	68.46 ± 5.96 μg eq.h/mL	16.26 ± 2.0	—	—		

BID：1 日 2 回、LCM：ラコサミド、QD：1 日 1 回

a)　t_{max} は中央値 (範囲)

b)　単回投与は AUC(0-t)、反復投与は $AUC_{\tau,ss}$（SP836 試験では $AUC(0\text{-}12)_{ss}$）

c)　SP835 試験、SP836 試験及び SP834 試験は平均値 ± 標準偏差（変動係数%）、SP587 試験及び SP588 試験は幾何平均値 ± 幾何標準偏差

d)　本群のうち数例は、治験期間中に忍容性の理由により用量を 500 mg 未満 1 日 2 回投与に減量した。表には治験期間を通じて 500 mg を 1 日 2 回投与された被験者でのデータを示した

2.7.2.5.2　内因性要因を検討した薬物動態試験の概要表

表 2.7.2.5-2　内因性要因を検討した薬物動態試験の概要表

試験番号 (実施国) [試験報告書添付場所]	試験の目的	試験デザイン	組入れ例数/完了例数 (性別) 被験者 (年齢：平均値、範囲)	投与 (投与経路/用法用量)	グループ	LCM の薬物動態パラメータ (幾何平均値及び変動係数%)						幾何平均値の比 (90%信頼区間)	
						C_{max} (μg/mL)	t_{max} [a)] (h)	AUC [b)] (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/min) [c)]	Ae [a)] (mg)	C_{max}	AUC
SP620 (ドイツ) [5.3.3.3.1]	白人健康高齢男性及び女性、並びに若年健康男性に LCM を単回及び反復経口投与した時の薬物動態の比較	単施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、単回及び反復投与、並行群間	51/47 (男性 69%、女性 31%) 高齢男性： (71.9 歳、65 – 87) 高齢女性： (68.9 歳、65 – 79) 若年男性： (36 歳、22 – 45)	LCM 経口/ 100 mg 単回投与	高齢男性	2.77 (22.38)	0.50 (0.5 – 1.5)	50.94 (24.14)	16.66 (22.44)	30.18 (23.99)	Ae(0-24)： 20.95 ± 6.22	高齢男性/若年男性：1.286 (1.101, 1.493)	高齢男性/若年男性：1.355 (1.193, 1.539)
					高齢女性	3.40 (18.98)	1.00 (0.5 – 2.0)	56.62 (13.71)	13.10 (16.59)	27.56 (14.41)	24.15 ± 9.34	高齢女性/高齢男性：1.226 (1.056, 1.424)	高齢女性/高齢男性：1.095 (0.9639, 1.244)
					若年男性	2.16 (24.13)	1.00 (0.5 – 20)	36.41 (14.67)	14.12 (22.49)	40.89 (15.31)	17.71 ± 6.63	高齢女性/若年男性：1.577 (1.357, 1.831)	高齢女性/若年男性：1.483 (1.310, 1.680)
				LCM 経口/ 100 mg BID × 4.5 日	高齢男性	6.20 (20.05)	0.50 (0.5 – 2.0)	54.68 (23.03)	16.69 (21.47)	30.48 (23.03)	50.49 ± 13.59	高齢男性/若年男性：1.287 (1.162, 1.425)	高齢男性/若年男性：1.326 (1.175, 1.496)
					高齢女性	7.36 (12.04)	0.75 (0.5 – 2.0)	61.94 (14.01)	13.84 (21.61)	26.91 (14.01)	56.10 ± 27.07	高齢女性/高齢男性：1.186 (1.071, 1.314)	高齢女性/高齢男性：1.133 (1.004, 1.278)
					若年男性	4.82 (10.15)	1.00 (0.5 – 3.0)	41.25 (13.55)	14.23 (11.00)	40.41 (13.55)	46.05 ± 10.53	高齢女性/若年男性：1.527 (1.382, 1.687)	高齢女性/若年男性：1.502 (1.335, 1.690)

BID：1 日 2 回、EM：CYP2C19 遺伝子型による高代謝能者、LCM：ラコサミド、PM：CYP2C19 遺伝子型による低代謝能者、QD：1 日 1 回

a)　t_{max} は中央値 (範囲)、Ae は SP620 試験、SP661 試験、SP641 試験、SP642 試験及び SP1046 試験は平均値 ± 標準偏差、SP643 試験は幾何平均値及び変動係数%

b)　単回投与は AUC(0-t)（SP620 試験、SP643 試験及び SP641 試験）、反復投与は $AUC_{\tau,ss}$（SP620 試験、SP643 試験、SP661 試験及び SP642 試験）

c)　CL の単位は SP620 試験及び SP643 試験は mL/min、その他の試験は L/h

表 2.7.2.5-2　内因性要因を検討した薬物動態試験の概要表（続き）

試験番号 (実施国) [試験報告書添付場所]	試験の目的	試験デザイン	組入れ例数/完了例数 (性別) 被験者 (年齢：平均値、範囲)	投与 (投与経路/用法用量)	グループ	LCM の薬物動態パラメータ (幾何平均値及び変動係数%)						幾何平均値の比 (90%信頼区間)	
						C_{max} (μg/mL)	t_{max} a) (h)	AUC b) (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/min) c)	Ae a) (mg)	C_{max}	AUC
SP643 (ドイツ) [5.3.3.3.2]	白人健康成人男性の EM 及び PM に LCM を静脈内及び経口投与した時の薬物動態及びバイオアベイラビリティの比較	単施設、非盲検、無作為化、単回及び反復投与、2 期クロスオーバー	12/11 (男性) PM (34.5 歳、25 – 44) EM (34.3 歳、26 – 42)	LCM 静脈内/ 200 mg 単回投与	PM	5.60 (16.2)	1.00 (1.0 – 1.25)	101.74 (4.7)	15.04 (6.3)	31.52 (5.4)	Ae(0-24)： 61.87 (1.4)	—	単回経口投与/単回静脈内投与： 1.0559 (0.8654, 1.2882)
				LCM 経口/ 200 mg 単回投与		6.88 (14.2)	0.50 (0.5 – 0.5)	106.64 (3.3)	14.40 (14.2)	30.19 (5.1)	56.28 (24.7)		
				LCM 経口/ 200 mg BID × 4.5 日		12.94 (7.6)	0.50 (0.5 – 0.5)	98.68 (3.6)	16.06 (5.0)	33.78 (3.6)	Ae(0-12)： 100.5 (18.5)		—
				LCM 静脈内/ 200 mg 単回投与	EM	5.72 (8.6)	1.00 (1.0 – 1.25)	95.84 (14.9)	13.63 (9.1)	33.81 (14.9)	46.38 (9.1)	—	単回経口投与/単回静脈内投与： 1.0108 (0.9716, 1.0514)
				LCM 経口/ 200 mg 単回投与		6.21 (32.4)	0.875 (0.25 – 2.00)	96.87 (19.2)	13.78 (9.8)	33.33 (19.4)	45.33 (18.2)		
				LCM 経口/ 200 mg BID × 4.5 日		12.51 (15.2)	0.50 (0.5 – 1.5)	94.64 (15.5)	14.26 (11.0)	35.22 (15.5)	79.00 (19.6)		—

BID：1 日 2 回、EM：CYP2C19 遺伝子型による高代謝能者、LCM：ラコサミド、PM：CYP2C19 遺伝子型による低代謝能者、QD：1 日 1 回

a)　t_{max} は中央値 (範囲)、Ae は SP620 試験、SP661 試験、SP641 試験、SP642 試験及び SP1046 試験は平均値 ± 標準偏差、SP643 試験は幾何平均値及び変動係数%

b)　単回投与は AUC(0-t)（SP620 試験、SP643 試験及び SP641 試験）、反復投与は $AUC_{\tau,ss}$（SP620 試験、SP643 試験、SP661 試験及び SP642 試験）

c)　CL の単位は SP620 試験及び SP643 試験は mL/min、その他の試験は L/h

表 2.7.2.5-2　内因性要因を検討した薬物動態試験の概要表（続き）

試験番号 (実施国) [試験報告書添付場所]	試験の目的	試験デザイン	組入れ例数/完了例数 (性別) 被験者 (年齢：平均値、範囲)	投与 (投与経路/用法用量)	グループ	LCM の薬物動態パラメータ (幾何平均値及び変動係数%)						幾何平均値の比 (90%信頼区間)	
						C_{max} (μg/mL)	t_{max} a) (h)	AUC b) (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h)	Ae a) (mg)	C_{max}	AUC
SP661 (南アフリカ) [5.3.3.3.3]	白人、黒人及びアジア人の健康男性に LCM を反復投与した時の薬物動態の比較	単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与、並行群間	48/48 (男性) アジア人 (28.4 歳、20 – 41) 黒人 (24.6 歳、19 – 39) 白人 (28.1 歳、19 – 45)	LCM 経口/ 200 mg BID × 3.5 日	アジア人	12.03 (16.8)	0.8 (0.5 – 4)	105.87 (15.6)	15.82 (10.0)	1.89 (15.6)	Ae(0-12)： 82.45 ± 11.58	アジア人/白人：1.0282 (0.9043, 1.1690) 黒人/白人： 1.0100 (0.8883, 1.1483)	アジア人/白人：1.1150 (0.9896, 1.2562) 黒人/白人： 1.1037 (0.9795, 1.2435)
					黒人	11.82 (22.6)	0.5 (0.5 – 4)	104.79 (19.2)	15.99 (8.8)	1.91 (19.2)	91.69 ± 30.20		
					白人	11.70 (16.2)	0.8 (0.5 – 1.5)	94.95 (17.3)	15.97 (15.9)	2.11 (17.3)	81.59 ± 18.69		
SP641 (ドイツ) [5.3.3.3.4]	透析を必要とする被験者を含む腎機能が低下した白人成人に、LCM を単回経口投与した時の薬物動態の健康成人との比較	2 施設、非盲検、非無作為化、単回投与、並行群間	パート 1： 32/32 (男性 56.3%、女性 48.8%) 健康被験者及び腎機能低下者 (53.2 歳、25 – 68)	LCM 経口/ 100 mg 単回投与	健康被験者 (群 1)	2.69 (35.0)	1.00 (0.5 – 2.0)	47.01 (20.8)	13.22 (17.6)	2.13 (20.8)	Ae(0-48)： 28.86 ± 7.72	群 2/1： 1.0955 (0.8972, 1.3375) 群 3/1： 1.1356 (0.9301, 1.3866) 群 4/1： 1.1223 (0.9192, 1.3703)	群 2/1： 1.2682 (1.0601, 1.5172) 群 3/1： 1.2247 (1.0237, 1.4651) 群 4/1： 1.5903 (1.3293, 1.9025)
					軽度腎機能低下者 (群 2)	2.95 (20.7)	0.50 (0.5 – 1.0)	59.62 (17.5)	18.17 (18.7)	1.68 (17.5)	22.89 ± 8.29		
					中等度腎機能低下者 (群 3)	3.06 (10.0)	0.50 (0.5 – 1.0)	57.57 (19.0)	15.39 (18.9)	1.74 (19.0)	15.93 ± 3.10		
					重度腎機能低下者 (群 4)	3.02 (23.3)	1.00 (0.5 – 1.5)	74.76 (26.9)	18.30 (27.8)	1.34 (26.9)	11.35 ± 2.70		

BID：1 日 2 回、EM：CYP2C19 遺伝子型による高代謝能者、LCM：ラコサミド、PM：CYP2C19 遺伝子型による低代謝能者、QD：1 日 1 回

a)　t_{max} は中央値 (範囲)、Ae は SP620 試験、SP661 試験、SP641 試験、SP642 試験及び SP1046 試験は平均値 ± 標準偏差、SP643 試験は幾何平均値及び変動係数%

b)　単回投与は AUC(0-t)（SP620 試験、SP643 試験及び SP641 試験）、反復投与は $AUC_{\tau,ss}$（SP620 試験、SP643 試験、SP661 試験及び SP642 試験）

c)　CL の単位は SP620 試験及び SP643 試験は mL/min、その他の試験は L/h

表 2.7.2.5-2　内因性要因を検討した薬物動態試験の概要表（続き）

試験番号 (実施国) [試験報告書添付場所]	試験の目的	試験デザイン	組入れ例数/完了例数 (性別) 被験者 (年齢：平均値、範囲)	投与 (投与経路/用法用量)	グループ	LCM の薬物動態パラメータ (幾何平均値及び変動係数%)						幾何平均値の比 (90%信頼区間)	
						C_{max} (μg/mL)	t_{max} a) (h)	AUC b) (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h)	Ae a) (mg)	C_{max}	AUC
SP641 (ドイツ) [5.3.3.3.4] （続き）			パート 2： 8/8 (男性 87.5%、女性 12.5%) 透析を必要とする末期腎機能低下者 (43.1 歳、27 – 54)	LCM 経口/ 100 mg 単回投与	透析非実施時	3.18 (22.4)	0.50 (0.5 – 4.0)	43.19 (20.2)	19.55 (19.4)	2.32 (20.2)	—	透析実施時/非実施時： 0.4540 (0.4009, 0.5142)	透析実施時/非実施時： 0.5175 (0.4071, 0.6579)
					透析実施時	2.79 (22.1)	0.75 (0.5 – 2.0)	23.19 (15.1)	19.24 (26.8)	4.31 (15.1)	—		
SP642 (ハンガリー) [5.3.3.3.5]	肝機能が低下した白人成人に LCM を反復経口投与した時の薬物動態の健康成人との比較	単施設、非盲検、非無作為化、反復投与、並行群間	16/16 (男性 75%、女性 25%) 健康被験者 (49.9 歳、42 – 55) 中等度肝機能低下者 (53.3 歳、49 – 63)	LCM 経口/ 100 mg BID × 4.5 日	健康被験者	5.83 (13.27)	1.5 (0.5 – 2)	53.25 (17.34)	14.80 (19.73)	—	Ae(0-12)： 43.96 ± 13.24	肝機能低下者/健康被験者： 1.5020 (1.3034, 1.7308)	肝機能低下者/健康被験者： 1.6128 (1.3589, 1.9142)
					中等度肝機能低下者	8.75 (18.70)	1.5 (0.5 – 2)	85.89 (21.71)	24.11 (23.49)	—	35.51 ± 22.16		

BID：1 日 2 回、EM：CYP2C19 遺伝子型による高代謝能者、LCM：ラコサミド、PM：CYP2C19 遺伝子型による低代謝能者、QD：1 日 1 回

a)　t_{max} は中央値 (範囲)、Ae は SP620 試験、SP661 試験、SP641 試験、SP642 試験及び SP1046 試験は平均値 ± 標準偏差、SP643 試験は幾何平均値及び変動係数%

b)　単回投与は AUC(0-t)（SP620 試験、SP643 試験及び SP641 試験）、反復投与は $AUC_{\tau,ss}$（SP620 試験、SP643 試験、SP661 試験及び SP642 試験）

c)　CL の単位は SP620 試験及び SP643 試験は mL/min、その他の試験は L/h

表 2.7.2.5-2　内因性要因を検討した薬物動態試験の概要表（続き）

試験番号 (実施国) [試験報告書添付場所]	試験の目的	試験デザイン	組入れ例数/完了例数 (性別) 被験者 (年齢：平均値、範囲)	投与 (投与経路/用法用量)	グループ	LCM の薬物動態パラメータ (幾何平均値及び変動係数%)						幾何平均値の比 (90%信頼区間)	
						C_{max} (μg/mL)	t_{max} a) (h)	AUC b) (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h)	Ae a) (mg)	C_{max}	AUC
SP1046 (ドイツ) [5.3.3.3.6]	日本人及び中国人の健康成人男性に LCM を単回経口投与した時の薬物動態の比較	単施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、単回投与、3 期クロスオーバー	36/36 (男性) 日本人 (30.3 歳、22 – 39) 中国人 (31.1 歳、26 – 42)	LCM 経口/ 100 mg 単回投与	日本人	2.9642 (15.2)	1.0000 (0.500 – 4.000)	57.0394 (20.4)	14.0471 (20.2)	1.7532 (20.4)	33.6107 ± 7.6452	—	—
					中国人	3.1074 (15.8)	0.5000 (0.500 – 1.500)	56.5362 (17.6)	13.9106 (17.0)	1.7688 (17.6)	32.0170 ± 8.3086		
				LCM 経口/ 200 mg 単回投与	日本人	5.8372 (25.0)	1.0000 (0.250 – 1.500)	116.3755 (18.2)	14.6282 (13.0)	1.7186 (18.2)	61.2231 ± 19.1781		
					中国人	5.7862 (6.1)	1.0000 (0.500 – 2.000)	111.3487 (16.7)	14.8689 (18.6)	1.7962 (16.7)	69.8496 ± 12.6585		
				LCM 経口/ 400 mg 単回投与	日本人	11.7617 (15.4)	1.0000 (0.500 – 4.0000)	219.1042 (16.1)	13.7256 (15.3)	1.8256 (16.1)	118.1743 ± 29.2145		
					中国人	10.4990 (13.0)	1.0000 (0.500 – 3.000)	220.7919 (19.7)	14.9334 (13.3)	1.8117 (19.7)	130.0997 ± 27.0257		

BID：1 日 2 回、EM：CYP2C19 遺伝子型による高代謝能者、LCM：ラコサミド、PM：CYP2C19 遺伝子型による低代謝能者、QD：1 日 1 回

a)　t_{max} は中央値 (範囲)、Ae は SP620 試験、SP661 試験、SP641 試験、SP642 試験及び SP1046 試験は平均値 ± 標準偏差、SP643 試験は幾何平均値及び変動係数%

b)　単回投与は AUC(0-t)（SP620 試験、SP643 試験及び SP641 試験）、反復投与は $AUC_{\tau,ss}$（SP620 試験、SP643 試験、SP661 試験及び SP642 試験）

c)　CL の単位は SP620 試験及び SP643 試験は mL/min、その他の試験は L/h

2.7.2.5.3　外因性要因を検討した薬物動態試験の概要表

注：LCM 以外の被相互作用薬（例：ジゴキシン、メトホルミン）の薬物動態パラメータは斜体で示す

表 2.7.2.5-3　外因性要因を検討した薬物動態試験の概要表

試験番号 (実施国) [試験報告書添付場所]	試験の目的	試験デザイン	組入れ例数/ 完了例数 (性別) 被験者 (年齢：平均値、範囲)	投与		被相互作用薬の薬物動態パラメータ (幾何平均値及び変動係数%)						幾何平均値の比 (90%信頼区間)	
				被相互作用薬	相互作用薬	C_{max} (μg/mL)	t_{max} [a)] (h)	AUC [b)] (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h)	Ae [a)] (mg)	C_{max}	AUC
SP644 (ドイツ) [5.3.3.4.1]	白人健康成人男性におけるジゴキシンの定常状態の薬物動態に LCM の反復投与が及ぼす影響の検討	単施設、二重盲検、プラセボ対照、無作為化、反復投与、2 期クロスオーバー	23/20 (男性) 健康被験者 (36.8 歳、26 – 44)	*ジゴキシン* 経口/ 0.25 mg QD × 3.5 日	LCM 経口/ 200 mg BID × 3.5 日	*1.12* *(14.8)*	*1.50* *(0.5 – 3.0)*	*11.96* *(18.1)*	—	—	—	*ジゴキシン +LCM／ジゴキシン+ プラセボ：* *1.0487* *(0.9592, 1.1465)*	*ジゴキシン +LCM／ジゴキシン+ プラセボ：* *1.0241* *(0.9792, 1.0709)*
				ジゴキシン 経口/ 0.25 mg QD × 3.5 日	プラセボ	*1.07* *(23.8)*	*1.00* *(0.5 – 3.0)*	*11.68* *(22.2)*	—	—	—		

BID：1 日 2 回、LCM：ラコサミド、QD：1 日 1 回、TID：1 日 3 回

a)　t_{max} は中央値 (範囲)、Ae は平均値 ± 標準偏差

b)　単回投与は AUC(0-t)、反復投与は $AUC_{\tau,ss}$

c)　SP599 試験、SP601 試験及び SP602 試験は、幾何平均値 ± 幾何標準偏差

d)　SP603 試験及び SP618 試験では幾何平均値のみ

表 2.7.2.5-3　外因性要因を検討した薬物動態試験の概要表（続き）

試験番号 (実施国) [試験報告書添付場所]	試験の目的	試験デザイン	組入れ例数/ 完了例数 (性別) 被験者 (年齢：平均値、範囲)	投与		被相互作用薬の薬物動態パラメータ (幾何平均値及び変動係数%)						幾何平均値の比 (90%信頼区間)	
				被相互作用薬	相互作用薬	C_{max} (μg/mL)	t_{max} [a)] (h)	AUC [b)] (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h)	Ae [a)] (mg)	C_{max}	AUC
SP660 (ドイツ) [5.3.3.4.2]	白人健康成人男性におけるメトホルミンの定常状態の薬物動態に LCM の反復投与が及ぼす影響、及び LCM の定常状態の薬物動態にメトホルミンの反復投与が及ぼす影響の検討	単施設、非盲検、無作為化、単回及び反復投与、並行群間、クロスオーバー	16/16 (男性) 健康被験者 (グループ 1：34.4 歳、23 – 44) (グループ 2：28.8 歳、20 – 44)	LCM 経口/ 200 mg BID × 7.5 日	—	9.22 (17.40)	0.5 (0.5 – 1.5)	76.69 (20.81)	—	2.61 (20.81)	Ae(0-12)： 82.11 ± 25.21	LCM+メトホルミン/LCM： 1.0811 (1.014, 1.152)	LCM+メトホルミン/LCM： 1.0616 (1.038, 1.086)
					メトホルミン経口/ 500 mg TID × 7.5 日	9.96 (14.12)	0.5 (0.5 – 1.5)	81.41 (18.97)	11.83 (26.56)	2.46 (18.97)	Ae(0-12)： 69.68 ± 17.34		
				メトホルミン 経口/ 500 mg TID × 7.5 日	—	*907.33* *(26.59)*	*2.0* *(1 – 3)*	*4090.1* *(22.18)*	—	*122.25* *(22.18)*	*Ae(0-6)：* *156.9 ± 48.34*	*LCM+メトホルミン/ メトホルミン：* *1.0147* *(0.923, 1.115)*	*LCM+メトホルミン/メトホルミン：* *1.0177* *(0.938, 1.104)*
					LCM 経口/ 200 mg BID × 7.5 日	*920.70* *(22.02)*	*2.0* *(1 – 4)*	*4162.5* *(20.16)*	*4.50* *(35.35)*	*120.12* *(20.16)*	*Ae(0-6)：* *177.2 ± 67.68*		
SP601 (ドイツ) [5.3.3.4.3]	白人健康成人男性におけるバルプロ酸の定常状態の薬物動態に LCM の反復投与が及ぼす影響の検討	単施設、非盲検、無作為化、反復投与、クロスオーバー	16/16 (男性) 健康被験者 (31.3 歳、22 – 43)	*バルプロ酸* 経口/ 150-300 mg BID × 16.5 日	—	*40.70* *± 1.22 [c)]*	*3.0* *(2 – 6)*	*425.37* *± 1.23 [c)]*	*30.08* *±2.26 [c)]*	*0.71* *± 1.23 [c)]*	—	*バルプロ酸+LCM／バルプロ酸：* *1.01* *(0.97, 1.07)*	*バルプロ酸+LCM／バルプロ酸：* *1.04* *(0.99, 1.09)*
					LCM 経口/ 100-200 mg BID × 6 日	*41.31* *± 1.22 [c)]*	*5.0* *(2 – 10)*	*440.70* *± 1.22 [c)]*	*19.37* *± 1.71 [c)]*	*0.68* *± 1.22 [c)]*	—		

BID：1 日 2 回、LCM：ラコサミド、QD：1 日 1 回、TID：1 日 3 回

a)　t_{max} は中央値 (範囲)、Ae は平均値 ± 標準偏差

b)　単回投与は AUC(0-t)、反復投与は $AUC_{\tau,ss}$

c)　SP599 試験、SP601 試験及び SP602 試験は、幾何平均値 ± 幾何標準偏差

d)　SP603 試験及び SP618 試験では幾何平均値のみ

表 2.7.2.5-3　外因性要因を検討した薬物動態試験の概要表（続き）

試験番号 (実施国) [試験報告書添付場所]	試験の目的	試験デザイン	組入れ例数/ 完了例数 (性別) 被験者 (年齢：平均値、範囲)	投与		被相互作用薬の薬物動態パラメータ (幾何平均値及び変動係数%)						幾何平均値の比 (90%信頼区間)	
				被相互作用薬	相互作用薬	C_{max} (μg/mL)	t_{max} [a] (h)	AUC [b] (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h)	Ae [a] (mg)	C_{max}	AUC
SP602 (ドイツ) [5.3.3.4.4]	白人健康成人男性における LCM の定常状態の薬物動態にバルプロ酸の反復投与が及ぼす影響の検討	単施設、非盲検、無作為化、反復投与、クロスオーバー	16/15 (男性) 健康被験者 (29.9 歳、21-44)	LCM 経口/ 200 mg BID × 21.5 日	—	9.46 ± 1.14 [c]	0.50 (0.5 – 1.0)	81.67 ± 1.17 [c]	14.52 ± 1.24 [c]	2.45 ± 1.17 [c]	—	LCM+バルプロ酸/LCM： 1.01 (0.96, 1.07)	LCM+バルプロ酸/LCM： 1.00 (0.98, 1.03)
					バルプロ酸経口/ 150-300 mg BID × 12.5 日	9.64 ± 1.13 [c]	0.75 (0.5 – 3.0)	81.90 ± 1.18 [c]	13.79 ± 1.25 [c]	2.44 ± 1.18 [c]	—		
SP603 (ドイツ) [5.3.3.4.5]	白人健康成人男性における LCM の定常状態の薬物動態にカルバマゼピンの反復投与が及ぼす影響の検討	単施設、非盲検、無作為化、反復投与、クロスオーバー	20/19 (男性) 健康被験者 (グループ 1： 33.2 歳、18 – 42) (グループ 2： 33.1 歳、23 – 40)	LCM 経口/ 200 mg BID × 16.5 日	カルバマゼピン経口/ 100-200 mg BID × 7.5 日	グループ 1：						LCM+カルバマゼピン/LCM： グループ 1： 1.096 (1.013, 1.186) グループ 2： 1.075 (0.988, 1.170) グループ 1+2： 1.086 (1.028, 1.146)	LCM+カルバマゼピン/LCM： グループ 1： 1.079 (1.002, 1.161) グループ 2： 1.011 (0.960, 1.065) グループ 1+2： 1.044 (1.000, 1.090)
						9.13 [d]	3.00 (0.5 – 4.0)	80.42 [d]	—	—	—		
						グループ 2：							
						10.44 [d]	2.00 (0.5 – 3.0)	84.16 [d]	12.68 [d]	0.04 [d]	—		
					—	グループ 1：							
						8.33 [d]	2.50 (1.0 – 4.0)	74.57 [d]	12.67 [d]	0.04 [d]	—		
						グループ 2：							
						9.71 [d]	2.00 (0.5 – 4.0)	83.25 [d]	—	—	—		

BID：1 日 2 回、LCM：ラコサミド、QD：1 日 1 回、TID：1 日 3 回

a)　t_{max} は中央値 (範囲)、Ae は平均値 ± 標準偏差

b)　単回投与は AUC(0-t)、反復投与は $AUC_{\tau,ss}$

c)　SP599 試験、SP601 試験及び SP602 試験は、幾何平均値 ± 幾何標準偏差

d)　SP603 試験及び SP618 試験では幾何平均値のみ

表 2.7.2.5-3　外因性要因を検討した薬物動態試験の概要表（続き）

試験番号 (実施国) [試験報告書添付場所]	試験の目的	試験デザイン	組入れ例数/ 完了例数 (性別) 被験者 (年齢：平均値、範囲)	投与		被相互作用薬の薬物動態パラメータ (幾何平均値及び変動係数%)						幾何平均値の比 (90%信頼区間)	
				被相互作用薬	相互作用薬	C_{max} (μg/mL)	t_{max} [a)] (h)	AUC [b)] (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h)	Ae [a)] (mg)	C_{max}	AUC
SP618 (ドイツ) [5.3.3.4.6]	白人健康成人男性におけるカルバマゼピンの定常状態の薬物動態に LCM の反復投与が及ぼす影響の検討	単施設、非盲検、無作為化、反復投与、クロスオーバー	20/18 (男性) 健康被験者 (グループ 1：33.9 歳、23 – 43) (グループ 2：33.8 歳、24 – 43)	*カルバマゼピン*経口/ 100-200 mg BID × 21.5 日	LCM 経口/ 200 mg BID × 7.5 日	グループ 1：						カルバマゼピン +LCM /カルバマゼピン： グループ 1：1.09 (1.04, 1.14) グループ 2：0.91 (0.87, 0.98) グループ 1+2：1.00 (0.97, 1.02)	カルバマゼピン +LCM /カルバマゼピン： グループ 1：1.07 (1.04, 1.11) グループ 2：0.88 (0.84, 0.92) グループ 1+2：0.97 (0.94, 1.00)
						5.04 [d)]	*3.0* *(2 – 4)*	*55.93* [d)]	—	—	—		
						グループ 2：							
						5.63 [d)]	*4.0* *(3 – 4)*	*60.94* [d)]	*28.83* [d)]	*0.05* [d)]	—		
					—	グループ 1：							
						4.62 [d)]	*4.0* *(3 – 6)*	*52.10* [d)]	*25.42* [d)]	*0.06* [d)]	—		
						グループ 2：							
						6.19 [d)]	*3.5* *(0.5 – 6)*	*69.31* [d)]	—	—	—		

BID：1 日 2 回、LCM：ラコサミド、QD：1 日 1 回、TID：1 日 3 回

a)　t_{max} は中央値 (範囲)、Ae は平均値 ± 標準偏差

b)　単回投与は AUC(0-t)、反復投与は $AUC_{\tau,ss}$

c)　SP599 試験、SP601 試験及び SP602 試験は、幾何平均値 ± 幾何標準偏差

d)　SP603 試験及び SP618 試験では幾何平均値のみ

表 2.7.2.5-3　外因性要因を検討した薬物動態試験の概要表（続き）

試験番号 (実施国) [試験報告書添付場所]	試験の目的	試験デザイン	組入れ例数/ 完了例数 (性別) 被験者 (年齢：平均値、範囲)	投与		被相互作用薬の薬物動態パラメータ (幾何平均値及び変動係数%)						幾何平均値の比 (90%信頼区間)	
				被相互作用薬	相互作用薬	C_{max} (μg/mL)	t_{max} [a)] (h)	AUC [b)] (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h)	Ae [a)] (mg)	C_{max}	AUC
SP863 (ドイツ) [5.3.3.4.7]	白人健康成人男性におけるオメプラゾールの単回投与時の薬物動態にLCM の反復投与が及ぼす影響、及びLCM の単回投与時の薬物動態にオメプラゾールの反復投与が及ぼす影響の検討	単施設、非盲検、無作為化、反復投与、2 期クロスオーバー	36/36 (男性) 健康被験者 (36.0 歳、19 – 45)	*オメプラゾール経口/* 40 mg 単回投与	—	*0.59* *(71.4)*	*2.00* *(1.0 – 5.0)*	*1.03* *(102.7)*	*0.87* *(31.7)*	*33.85* *(87.5)*	—	オメプラゾール+LCM /オメプラゾール： *1.1049* *(0.9793, 1.2466)*	オメプラゾール+LCM /オメプラゾール： *1.0976* *(0.9963, 1.2092)*
					LCM 経口/ 100-300 mg BID × 6 日	*0.65* *(61.1)*	*2.00* *(1.3 – 5.0)*	*1.13* *(83.1)*	*0.85* *(34.7)*	*29.85* *(70.6)*	—		
				LCM 経口/ 300 mg 単回投与	—	LCM: 7.37 (19.8) O-脱メチル体: 0.459 (44.4)	LCM: 1.00 (0.5 – 3.0) O-脱メチル体: 12.00 (6.0 – 24.0)	LCM: 122.93 (20.5) O-脱メチル体: 15.57 (41.5)	LCM: 13.19 (12.7) O-脱メチル体: —	LCM: 2.24 (22.1) O-脱メチル体: —	LCM: 82.67 ± 21.55 O-脱メチル体: 51.35 ± 19.89	LCM+オメプラゾール/LCM： 0.9958 (0.9474, 1.0467) O-脱メチル体+オメプラゾール/O-脱メチル体： 0.4228 (0.3909, 0.4573)	LCM+オメプラゾール/LCM： 1.1330 (1.1015, 1.1654) O-脱メチル体+オメプラゾール/O-脱メチル体： 0.4433 (0.4139, 0.4747)
					オメプラゾール経口/ 40 mg QD × 7 日	LCM: 7.34 (16.9) O-脱メチル体: 0.194 (47.8)	LCM: 1.00 (0.5 – 3.0) O-脱メチル体: 24.00 (8.0 – 36.0)	LCM: 139.28 (20.1) O-脱メチル体: 6.90 (45.5)	LCM: 16.23 (13.5) O-脱メチル体: —	LCM: 1.87 (22.4) O-脱メチル体: —	LCM: 95.88 ± 23.36 O-脱メチル体: 21.78 ± 8.80		

BID：1 日 2 回、LCM：ラコサミド、QD：1 日 1 回、TID：1 日 3 回

a)　t_{max} は中央値 (範囲)、Ae は平均値 ± 標準偏差

b)　単回投与は AUC(0-t)、反復投与は $AUC_{\tau,ss}$

c)　SP599 試験、SP601 試験及び SP602 試験は、幾何平均値 ± 幾何標準偏差

d)　SP603 試験及び SP618 試験では幾何平均値のみ

表 2.7.2.5-3　外因性要因を検討した薬物動態試験の概要表（続き）

試験番号 (実施国) [試験報告書添付場所]	試験の目的	試験デザイン	組入れ例数/完了例数 (性別) 被験者 (年齢：平均値、範囲)	投与		被相互作用薬の薬物動態パラメータ (幾何平均値及び変動係数%)						幾何平均値の比 (90%信頼区間)	
				被相互作用薬	相互作用薬	C_{max} (µg/mL)	t_{max} [a)] (h)	AUC [b)] (µg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h)	Ae [a)] (mg)	C_{max}	AUC
SP599 (ドイツ) [5.3.3.4.8]	健康成人女性において経口避妊薬の排卵抑制作用及び定常状態の薬物動態に LCM の反復投与が及ぼす影響の検討	単施設、非盲検、反復投与	サイクル 2+3：37/31 (女性) 健康被験者 (30.5 歳、20 – 40)	*エチニルエストラジオール* 経口/ 0.03mg QD × 21 日 (サイクル 2+3)	— (サイクル 2)	*109.67 ± 1.41 [c)]* *pg/mL*	*1.50* *(0.5 – 3.0)*	*1007.9 ± 1.39 [c)]* *pg·h/mL*	—	—	—	*エチニルエストラジオール +LCM／エチニルエストラジオール：* *1.205* *(1.106, 1.312)*	*エチニルエストラジオール +LCM／エチニルエストラジオール：* *1.113* *(1.052, 1.177)*
					LCM 経口/ 200 mg BID × 9.5 日 (サイクル 3)	*132.90 ± 1.23 [c)]* *pg/mL*	*1.00* *(0.5 – 4.0)*	*1130.6 ± 1.32 [c)]* *pg·h/mL*	—	—	—		
				レボノルゲストレル経口/ *0.15 mg QD × 21 日 (サイクル 2+3)*	— (サイクル 2)	*6.42 ± 1.33 [c)]* *ng/mL*	*1.00* *(0.0 – 6.0)*	*70.97 ± 1.36 [c)]* *ng·h/mL*	—	—	—	レボノルゲストレル+LCM／レボノルゲストレル： 1.120 (1.053, 1.192)	レボノルゲストレル+LCM／レボノルゲストレル： 1.092 (1.046, 1.140)
					LCM 経口/ 200 mg BID × 9.5 日 (サイクル 3)	*7.24 ± 1.25 [c)]* *ng/mL*	*1.00* *(0.5 – 3.0)*	*78.54 ± 1.29 [c)]* *ng·h/mL*	—	—	—		

BID：1 日 2 回、LCM：ラコサミド、QD：1 日 1 回、TID：1 日 3 回

a)　t_{max} は中央値 (範囲)、Ae は平均値 ± 標準偏差

b)　単回投与は AUC(0-t)、反復投与は $AUC_{\tau,ss}$

c)　SP599 試験、SP601 試験及び SP602 試験は、幾何平均値 ± 幾何標準偏差

d)　SP603 試験及び SP618 試験では幾何平均値のみ

表 2.7.2.5-3　外因性要因を検討した薬物動態試験の概要表（続き）

試験番号 (実施国) [試験報告書添付場所]	試験の目的	試験デザイン	組入れ例数/ 完了例数 (性別) 被験者 (年齢：平均値、範囲)	投与		被相互作用薬の薬物動態パラメータ (幾何平均値及び変動係数%)						幾何平均値の比 (90%信頼区間)	
				被相互作用薬	相互作用薬	C_{max} (μg/mL)	t_{max} [a)] (h)	AUC [b)] (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h)	Ae [a)] (mg)	C_{max}	AUC
SP940 (ドイツ) [5.3.3.4.9]	白人健康成人男性におけるミダゾラムの単回投与時の薬物動態に LCM の反復投与が及ぼす影響の検討	単施設、非盲検、非無作為化、単回及び反復投与	37/36 (男性) 健康被験者 (40.4 歳、22 – 50)	*ミダゾラム経口/* 7.5 mg 単回投与	—	*33.863* *(60.6)* *ng/mL*	*1.00* *(0.50 – 3.00)*	*94.066* *(51.1)* *ng·h/mL*	*5.319* *(27.3)*	*77.39* *(51.8)*	—	*ミダゾラム+LCM(第1 日目)/ミダゾラム*： 1.062 (0.9093, 1.2394) *ミダゾラム+LCM(第4 日目)/ミダゾラム*： 1.171 (1.0032, 1.3973) *ミダゾラム+LCM(第14 日目)/ミダゾラム*：1.299 (1.1127, 1.5166)	*ミダゾラム+LCM(第1 日目)/ミダゾラム*： 1.080 (1.0112, 1.1532) *ミダゾラム+LCM(第4 日目)/ミダゾラム*： 1.046 (0.9792, 1.1167) *ミダゾラム+LCM(第14 日目)/ミダゾラム*：0.972 (0.9103, 1.0382)
				ミダゾラム経口/ 7.5 mg 単回投与 (LCM 第 1 日目)	LCM 経口/ 200 mg BID × 14 日	*35.948* *(54.7)* *ng/mL*	*1.00* *(0.50 – 3.00)*	*101.578* *(46.6)* *ng·h/mL*	*5.012* *(26.5)*	*71.93* *(47.3)*	—		
				ミダゾラム経口/ 7.5 mg 単回投与 (LCM 第 4 日目)		*39.660* *(68.3)* *ng/mL*	*0.50* *(0.50 – 4.00)*	*98.365* *(52.3)* *ng·h/mL*	*4.943* *(26.0)*	*74.51* *(52.8)*	—		
				ミダゾラム経口/ 7.5 mg 単回投与 (LCM 第 14 日目)		*43.990* *(54.2)* *ng/mL*	*0.50* *(0.25 – 2.00)*	*91.446* *(48.8)* *ng·h/mL*	*5.183* *(25.5)*	*80.09* *(49.7)*	—		

BID：1 日 2 回、LCM：ラコサミド、QD：1 日 1 回、TID：1 日 3 回

a)　t_{max} は中央値 (範囲)、Ae は平均値 ± 標準偏差

b)　単回投与は AUC(0-t)、反復投与は $AUC_{\tau,ss}$

c)　SP599 試験、SP601 試験及び SP602 試験は、幾何平均値 ± 幾何標準偏差

d)　SP603 試験及び SP618 試験では幾何平均値のみ

表 2.7.2.5-3　外因性要因を検討した薬物動態試験の概要表（続き）

試験番号 (実施国) [試験報告書添付場所]	試験の目的	試験デザイン	組入れ例数/ 完了例数 (性別) 被験者 (年齢：平均値、範囲)	投与		被相互作用薬の薬物動態パラメータ (幾何平均値及び変動係数%)						幾何平均値の比 (90%信頼区間)	
				被相互作用薬	相互作用薬	C_{max} (μg/mL)	t_{max} [a)] (h)	AUC [b)] (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h)	Ae [a)] (mg)	C_{max}	AUC
EP0013 (オランダ) [5.3.3.4.10]	健康成人男性におけるワルファリンの単回投与時の薬物動態及び薬力学に LCM の反復投与が及ぼす影響の検討	単施設、非盲検、無作為化、単回及び反復投与、2 期クロスオーバー	53/16 (男性) (32.8 歳、19 – 53)	*ワルファリン* 経口/ 25 mg 単回投与	—	*S-ワルファリン：* *1.224* *(15.2)* *R-ワルファリン：* *1.214* *(12.7)*	*S-ワルファリン：* *2.000 (0.500 – 4.050)* *R-ワルファリン：* *2.000 (0.500 – 4.050)*	*S-ワルファリン：* *44.43* *(29.5)* *R-ワルファリン：* *65.53* *(15.8)*	*S-ワルファリン：* *40.67* *(26.3)* *R-ワルファリン：* *48.79* *(12.6)*	*S-ワルファリン：* *0.2649* *(33.7)* *R-ワルファリン：* *0.1727* *(18.1)*	—	*ワルファリン+LCM/ワルファリン (S-ワルファリン)：0.9837 (0.9137, 1.059)* *ワルファリン+LCM/ワルファリン (R-ワルファリン)：0.9751 (0.9224, 1.031)*	*ワルファリン+LCM/ワルファリン (S-ワルファリン)：0.9710 (0.9432, 0.9997)* *ワルファリン+LCM/ワルファリン (R-ワルファリン)：1.034 (1.006, 1.063)*
					LCM 経口/ 200 mg BID × 9 日	*S-ワルファリン：* *1.204* *(16.7)* *R-ワルファリン：* *1.184* *(13.8)*	*S-ワルファリン：* *1.508 (0.500 – 4.000)* *R-ワルファリン：* *1.508 (0.500 – 4.017)*	*S-ワルファリン：* *43.14* *(30.5)* *R-ワルファリン：* *67.78* *(17.2)*	*S-ワルファリン：* *39.39* *(30.9)* *R-ワルファリン：* *53.01* *(17.5)*	*S-ワルファリン：* *0.2734* *(35.0)* *R-ワルファリン：* *0.1641* *(19.8)*	—		

BID：1 日 2 回、LCM：ラコサミド、QD：1 日 1 回、TID：1 日 3 回

a)　t_{max} は中央値 (範囲)、Ae は平均値 ± 標準偏差

b)　単回投与は AUC(0-t)、反復投与は $AUC_{\tau,ss}$

c)　SP599 試験、SP601 試験及び SP602 試験は、幾何平均値 ± 幾何標準偏差

d)　SP603 試験及び SP618 試験では幾何平均値のみ

2.7.2.5.4　薬物動態試験における唾液データの概要表

表 2.7.2.5-4　薬物動態試験における唾液データの概要表

試験番号 (実施国) [試験報告書添付場所]	試験の目的	試験デザイン	組入れ例数/完了例数 (性別) 被験者 (年齢：平均値、範囲)	投与 (投与経路/用法用量)	LCM の薬物動態パラメータ (幾何平均値及び変動係数%)				
					C_{max} (µg/mL)	t_{max} [a)] (h)	AUC(0-t) (µg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)
SP660 (ドイツ) [5.3.3.4.2]	白人健康成人男性におけるメトホルミンの定常状態の薬物動態に LCM の反復投与が及ぼす影響、及び LCM の定常状態の薬物動態にメトホルミンの反復投与が及ぼす影響の検討	単施設、非盲検、無作為化、単回及び反復投与、並行群間、クロスオーバー	8/8 (グループ 1[b)]) (男性) 健康被験者(グループ 1、34.4 歳、23 – 44)	LCM 経口/ 200 mg 単回投与	6.01 (21.34)	0.8(0.5 – 1.5)	73.57 (14.79)	—	—

LCM：ラコサミド

注：唾液検体は薬物動態測定用の血液検体採取と同じ時点において採血直後に採取した。各時点で 1 mL 以上の唾液を採取した

a)　t_{max} は中央値及び範囲を示す

b)　グループ 1 (N=8) の第 1 日目の LCM 単回投与時からのみ唾液検体を採取した

2.7.2.5.5　健康被験者における薬力学試験及び薬物動態／薬力学試験の概要表

表 2.7.2.5-5　健康被験者における薬力学試験及び薬物動態／薬力学試験の概要表

試験番号 (実施国) [試験報告書添付場所]	試験の目的	試験デザイン	組入れ例数/完了例数 (性別) 被験者 (年齢：平均値、範囲)	投与 (投与経路/用法用量)	グループ	LCM の薬物動態パラメータ (幾何平均値及び変動係数%)					幾何平均値の比 (90%信頼区間)	
						$C_{max,ss}$ (μg/mL)	$t_{max,ss}$ [a)] (h)	AUC [b)] (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	$C_{max,ss}$	$AUC_{\tau,ss}$
SP640 (米国) [5.3.4.1.1]	健康成人における QT/QTc 間隔に LCM の反復投与が及ぼす影響の検討	単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、反復投与、並行群間	247/220 (男性 45.3%、女性 54.7%) 健康被験者 (24.7 歳、18 – 45)	LCM 経口/ 200 mg BID × 6 日	400 mg/日	10.925 (16.8)	1.0 (1 – 4)	100.321 (17.6)	—	3.987 (17.6)	「800 mg/日」/「400 mg/日」：1.9513 (1.8429, 2.0662) 男性/女性 (400 mg/日)： 0.8203 (0.7726, 0.8710) 男性/女性 (800 mg/日)： 0.7871 (0.7334, 0.8447)	「800 mg/日」/「400 mg/日」：1.9504 (1.8404, 2.0670) 男性/女性 (400 mg/日)： 0.8281 (0.7756, 0.8841) 男性/女性 (800 mg/日)： 0.8137 (0.7546, 0.8773)
				LCM 経口/ 200 及び 400 mg BID × 6 日	800 mg/日	21.318 (19.6)	1.0 (1 – 3)	195.667 (19.4)		4.089 (19.4)		
SP903 (カナダ) [5.3.4.1.2]	健康成人における LCM の単回投与による薬物乱用の可能性の評価	単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照 (アルプラゾラム)、単回投与、5 期クロスオーバー	76/73 (適格性確認期間) 38/38 (処置期間) (男性 73.7%、女性 26.3%) 中枢神経抑制薬の娯楽的使用歴のある健康被験者 (33.1 歳、20 – 44)	LCM 経口/ 200 mg 単回投与	200 mg	—	—	36.95 (14.0)	—	—	—	—
				LCM 経口/ 800 mg 単回投与	800 mg			150.18 (15.2)				

BID：1 日 2 回、LCM：ラコサミド

a)　t_{max} は中央値 (範囲)

b)　SP640 試験は反復投与の $AUC_{\tau,ss}$、SP903 試験は単回投与の AUC(0-12)

表 2.7.2.5-5　健康被験者における薬力学試験及び薬物動態／薬力学試験の概要表（続き）

試験番号 (実施国) [試験報告書添付場所]	試験の目的	試験デザイン	組入れ例数/完了例数 (性別) 被験者 (年齢：平均値、範囲)	投与 (投与経路/用法用量)	グループ	LCM の薬物動態パラメータ (幾何平均値及び変動係数%)					幾何平均値の比 (90%信頼区間)	
						$C_{max,ss}$ (μg/mL)	$t_{max,ss}$ a) (h)	AUC b) (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	$C_{max,ss}$	$AUC_{\tau,ss}$
SP1031 (米国) [5.3.4.1.3]	健康成人における睡眠に LCM の反復投与が及ぼす影響の検討	多施設、非盲検、反復投与	55/25 (男性 59%、女性 41%) 健康被験者 (29.1 歳、18 – 48)	LCM 経口/ 50～150 mg BID × 25 日	—	—	—	—	—	—	—	—

BID：1 日 2 回、LCM：ラコサミド

a)　t_{max} は中央値 (範囲)

b)　SP640 試験は反復投与の $AUC_{\tau,ss}$、SP903 試験は単回投与の AUC(0-12)

2.7.2.5.6 第 II/III 相試験における血漿中濃度データの概要表

表 2.7.2.5-6 第 II/III 相試験における血漿中濃度データの概要表

試験番号 (実施国) [試験報告書添付場所]	試験の目的 (デザイン)	治験薬/用法用量 (薬物動態評価)	サブグループ	投与量、測定時点/血漿中 LCM 濃度 a) (平均値 ± 標準偏差)	薬物動態の結果及び結論
申請する適応症に関連するてんかんの比較対照試験報告書					
EP0008 (日本、中国) [5.3.5.1.1]	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てんかん患者を対象に、併用療法としての LCM の有効性及び安全性の評価 (多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間)	LCM/ 200 mg/日又は 400 mg/日 (投与量及び体重で基準化した LCM 血漿中濃度)	性別 実施国別	第 8 回来院時 (維持期間終了時) : 200 mg/日 (N=155) : 5.475 ± 2.2007 µg/mL 400 mg/日 (N=120) : 10.814 ± 3.7431 µg/mL	・ 増量期間中、LCM の血漿中濃度は投与量に伴い上昇した。いずれの投与群も、LCM の血漿中濃度は増量期間後に定常状態に達した。維持期間中の濃度は一定であり、LCM の血漿中濃度に用量比例性がみられた ➢ 日本人及び中国人被験者の結果は、薬物動態解析対象集団全体での結果と同程度であった ・ 投与量及び体重で基準化した LCM 血漿中濃度は男性及び女性で同程度であった
SP667 (欧州、米国) [5.3.5.1.2]	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）を有するてんかん患者（迷走神経刺激療法併用の有無を問わない）を対象に、LCM を 1 又は 2 剤の抗てんかん薬と併用投与した時の有効性及び安全性の評価 (多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間)	LCM/ 200 mg/日、400 mg/日又は 600 mg/日 (LCM 及び併用抗てんかん薬の来院時期別の血漿中濃度及び併用抗てんかん薬の血漿中濃度の観察期間からの変化)	性別	第 12 回来院時 (維持期間終了時) : 200 mg/日 : 男性 (N=31) : 5.04 ± 2.38 µg/mL 女性 (N=40) : 5.42 ± 2.09 µg/mL 400 mg/日 : 男性 (N=40) : 8.61 ± 2.74 µg/mL 女性 (N=27) : 11.16 ± 5.36 µg/mL 600 mg/日 : 男性 (N=22) : 12.41 ± 3.85 µg/mL 女性 (N=19) : 15.05 ± 8.03 µg/mL	・ 増量期間では、血漿中 LCM 濃度の用量比例性が示された ・ 維持期間の平均血漿中 LCM 濃度は一定であった ・ 性差による影響：女性の血漿中 LCM 濃度は男性と比較して約 15～20%高かった ・ 併用抗てんかん薬の定常状態に LCM が及ぼす影響 : 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、フェニトイン及びバルプロ酸の血漿中濃度は、LCM のいずれの投与量の併用でも影響を受けなかった

LCM：ラコサミド

a) 血漿中 LCM 濃度測定用の血液検体の採取時間は、LCM 投与後任意とした

表 2.7.2.5-6　第 II/III 相試験における血漿中濃度データの概要表（続き）

試験番号 (実施国) [試験報告書添付場所]	試験の目的 (デザイン)	治験薬/用法用量 (薬物動態評価)	サブグループ	投与量、測定時点/血漿中 LCM 濃度 a) (平均値 ± 標準偏差)	薬物動態の結果及び結論
SP754 (米国) [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 LCM 400 又は 600 mg/日を投与した時の有効性及び安全性の評価 (多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間)	LCM/ 400 mg/日又は 600 mg/日 (LCM 及び併用抗てんかん薬の来院時期及び投与量ごとの血漿中濃度、LCM の体重及び投与量で基準化した血漿中濃度)	性別	第 9 回来院時 (維持期間終了時) : 400 mg/日 (N=123) : 7.19 ± 2.915 µg/mL 600 mg/日 (N=35) : 9.50 ± 4.288 µg/mL	・ 血漿中 LCM 濃度は投与量に比例することが示された ・ 性差による影響：体重及び投与量で基準化した平均血漿中 LCM 濃度は、ほとんどの来院時期で男性及び女性で同程度であった ・ 併用抗てんかん薬の定常状態に LCM が及ぼす影響：選択した併用抗てんかん薬 11 剤のうち 10 剤の平均血漿中濃度は、LCM の併用による影響を受けなかった。バルプロ酸の濃度は、LCM 600 mg/日群では低下したが LCM 400 mg/日群では低下しなかった
SP755 (欧州、オーストラリア) [5.3.5.1.4]	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 LCM 200 又は 400 mg/日を投与した時の有効性及び安全性の評価 (多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間)	LCM/ 200 mg/日又は 400 mg/日 (LCM 及び併用抗てんかん薬の来院時期及び投与量ごとの血漿中濃度、体重及び投与量で基準化した LCM の血漿中濃度)	性別	第 8 回来院時 (維持期間終了時) : 200 mg/日 (N=135) : 3.77 ± 1.898 µg/mL 400 mg/日 (N=98) : 7.35 ± 3.883 µg/mL	・ 血漿中 LCM 濃度は実投与量に比例することが示された ・ 性差による影響：体重及び実投与量で基準化した LCM の平均血漿中濃度は、ほとんどの来院時期で男性及び女性で同程度であった。 ・ 併用抗てんかん薬の定常状態に LCM が及ぼす影響：測定した併用抗てんかん薬 10 剤のうち 9 剤の平均血漿中濃度は、LCM の併用による影響を受けなかった。oxcarbazepine のモノヒドロキシ体の平均濃度が LCM 400 mg/日群では低下したが、LCM 200 mg/日群では低下しなかった

LCM：ラコサミド

a)　血漿中 LCM 濃度測定用の血液検体の採取時間は、LCM 投与後任意とした

目次

2.7.3 臨床的有効性 5
2.7.3.1 背景及び概観 5
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 23
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 44
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 65
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 69
2.7.3.6 付録 78

表

表 2.7.3.1-1 臨床的有効性試験の概要 6
表 2.7.3.1-2 増量期間の投与量［EP0008 試験］ 11
表 2.7.3.1-3 増量期間の投与量［SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験］ 15
表 2.7.3.1-4 有効性の主要評価項目［EP0008 試験、SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験］ 19
表 2.7.3.1-5 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］ 19
表 2.7.3.2-1 有効性試験の成績 24
表 2.7.3.2-2 長期継続投与試験の成績 26
表 2.7.3.2-3 観察期間の 28 日あたりの部分発作回数及び観察期間に対する維持期間の変化量［EP0008 試験（FAS）］ 28
表 2.7.3.2-4 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）］ 28
表 2.7.3.2-5 観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレートの統計解析 ［EP0008 試験（FAS）］ 30
表 2.7.3.2-6 観察期間の 28 日あたりの部分発作回数及び観察期間に対する維持期間の変化量［SP667 試験（FAS）］ 32
表 2.7.3.2-7 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［SP667 試験（FAS）］ 32
表 2.7.3.2-8 観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレートの統計解析 ［SP667 試験（FAS）］ 34
表 2.7.3.2-9 観察期間の 28 日あたりの部分発作回数及び観察期間に対する維持期間の変化量［SP754 試験（FAS）］ 36
表 2.7.3.2-10 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［SP754 試験（FAS）］ 36
表 2.7.3.2-11 観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレートの統計解析 ［SP754 試験（FAS）］ 38
表 2.7.3.2-12 観察期間の 28 日あたりの部分発作回数及び観察期間に対する維持期間の変化量［SP755 試験（FAS）］ 39
表 2.7.3.2-13 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［SP755 試験（FAS）］ 40
表 2.7.3.2-14 観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレートの統計解析 ［SP755 試験（FAS）］ 41

表 2.7.3.3-1 主な選択／除外基準［EP0008 試験、SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験］.....45
表 2.7.3.3-2 被験者及び中止理由の内訳［EP0008 試験（FAS）］.....48
表 2.7.3.3-3 被験者及び中止理由の内訳［Pool E1］.....48
表 2.7.3.3-4 人口統計学的特性［EP0008 試験（FAS）］.....49
表 2.7.3.3-5 人口統計学的特性［Pool E1］.....49
表 2.7.3.3-6 ベースラインの疾患特性［EP0008 試験（FAS）］.....50
表 2.7.3.3-7 ベースラインの疾患特性［Pool E1］.....51
表 2.7.3.3-8 治療期間にいずれかの投与群で 5%以上の被験者が併用した抗てんかん薬［EP0008 試験（FAS）］.....53
表 2.7.3.3-9 治療期間にいずれかの投与群で 5%以上の被験者が併用した抗てんかん薬［Pool E1］.....53
表 2.7.3.3-10 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］.....54
表 2.7.3.3-11 観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレート ［EP0008 試験（FAS）及び Pool E1］.....55
表 2.7.3.3-12 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 ［EP0008 試験（FAS）及び Pool E1］.....55
表 2.7.3.3-13 観察期間に対する維持期間の減少率カテゴリー別改善効果 ［EP0008 試験（FAS）及び Pool E1］.....56
表 2.7.3.3-14 維持期間における発作消失被験者の例数及び割合 ［EP0008 試験（FAS）及び Pool E1］.....57
表 2.7.3.3-15 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統計解析［EP0008 試験（FAS）及び Pool E1］.....58
表 2.7.3.3-16 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 ［EP0008 試験（FAS）及び Pool E1］.....58
表 2.7.3.3-17 観察期間に対する治療期間の減少率カテゴリー別改善効果 ［EP0008 試験（FAS）及び Pool E1］.....59
表 2.7.3.3-18 実施国別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［EP0008 試験（FAS）］.....61
表 2.7.3.3-19 実施国別のベースラインの疾患特性［EP0008 試験（FAS）］.....61
表 2.7.3.3-20 男女別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［EP0008 試験（FAS）］.....62
表 2.7.3.3-21 治験開始時の併用抗てんかん薬の薬剤数別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［EP0008 試験（FAS）］.....63
表 2.7.3.3-22 治験開始までに使用した抗てんかん薬の薬剤数別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［EP0008 試験（FAS）］.....63
表 2.7.3.3-23 抗てんかん薬の併用の有無別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［EP0008 試験（FAS）］.....64
表 2.7.3.5-1 被験者及び中止理由の内訳［EP0009 試験（SS）］.....69
表 2.7.3.5-2 人口統計学的特性［EP0009 試験（SS）］.....71
表 2.7.3.5-3 治療期間に 5%以上の被験者が併用した抗てんかん薬［EP0009 試験（SS）］.....72
表 2.7.3.5-4 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［EP0009 試験（FAS）］.....73

表 2.7.3.5-5　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 ［EP0009 試験（FAS）］ 75
表 2.7.3.5-6　6 及び 12 ヵ月投与完了例における 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［EP0009 試験（FAS）］ 76
表 2.7.3.5-7　6 及び 12 ヵ月投与完了例における 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［EP0009 試験（FAS）］ 76

図

図 2.7.3.1-1　試験デザインの概要［EP0008 試験］ 10
図 2.7.3.1-2　試験デザインの概要［SP667 試験及び SP754 試験］ 13
図 2.7.3.1-3　試験デザインの概要［SP755 試験］ 13
図 2.7.3.1-4　試験デザインの概要［EP0009 試験］ 17
図 2.7.3.2-1　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減少率［EP0008 試験（FAS）］ 29
図 2.7.3.2-2　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［SP667 試験（FAS）］ 33
図 2.7.3.2-3　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［SP754 試験（FAS）］ 37
図 2.7.3.2-4　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［SP755 試験（FAS）］ 41

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容
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
CL_{CR}	Creatinine clearance：クレアチニンクリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
CT	Computed tomography：コンピュータ断層撮影
CYP	Cytochrome P450：シトクロム P450
EEG	Electroencephalogram：脳波
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
ES	Enrolled Set：登録集団
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
ISE	Integrated Summary of Efficacy：有効性統合概要
ISS	Integrated Summary of Safety：安全性統合概要
LCM	Lacosamide：ラコサミド
LOCF	Last observation carried forward：最終観察期による欠測値補完
LSM	Least squares mean：最小二乗平均
MRI	Magnetic resonance imaging：磁気共鳴画像
PPS	Per Protocol Set：治験実施計画書に適合した解析対象集団
SS	Safety Set：安全性解析対象集団
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life：終末相の消失半減期
VNS	Vagus nerve stimulation：迷走神経刺激療法

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 緒言

ラコサミド（LCM）は、2008 年 8 月 29 日に欧州医薬品庁（EMA）により、成人及び青少年期（16～18 歳）のてんかん患者における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初めて承認された［剤形は錠剤、経口液剤（シロップ剤）及び点滴静注液剤］。LCM は、米国においても 17 歳以上のてんかん患者における部分発作に対する併用療法又は単剤療法として承認を得ている［剤形は錠剤、経口液剤（シロップ剤）及び点滴静注液剤］。更に、LCM は他の国や地域においても部分発作に対する併用療法として承認又は販売されている。

本承認申請では、有効性評価の臨床データパッケージとして、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た日中共同第 III 相試験である EP0008 試験、及び現在、治験実施中の非盲検の長期継続投与試験である EP0009 試験の第 2 回中間解析報告［データカットオフ（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）］を評価資料とし、海外で行われた有効性試験である SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験並びに用量漸増試験である SP586 試験及び SP607 試験を参考資料とした。本承認申請では、錠剤のみを申請する。

2.7.3.1.2 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした有効性試験の概観

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）並びに非盲検用量漸増試験 2 試験（SP586 試験及び SP607 試験）を参考として用いた。

これらの試験の概要を表 2.7.3.1-1 に示した。更に、第 5 部 5.2 項にも示した。

表 2.7.3.1-1　臨床的有効性試験の概要

試験番号 (資料区分)	施設数 (実施国)	試験期間 登録例数 /目標例数	試験デザイン	治験薬 用法・用量 剤形	無作為化例数 /完了例数	試験の目的	試験期間	対象患者 主な選択基準	有効性の 主要評価項目	CTD No. 報告書の 種類
EP0008 試験 (評価資料)	72 施設 (日本及び 中国)	2012 年 9 月 ～ 2014 年 8 月 (完了) 692 例/676 例	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	LCM 200 又は 400 mg/日 (100 又は 200 mg を 1 日 2 回) 錠剤	プラセボ群： 184 例/166 例 LCM 200 mg 群： 183 例/171 例 LCM 400 mg 群： 181 例/148 例	有効性及び 安全性の評価	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	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、部分発作を伴うてんかんと診断された患者 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 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 VNS の治療の有無に関わらず、観察期間開始 4 週間以上前から一定の用法・用量で 1～3 剤の抗てんかん薬による治療を受けている患者 年齢が 16 歳以上 70 歳以下	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	5.3.5.1.1 完全な 報告書

LCM：ラコサミド、VNS：迷走神経刺激療法

表 2.7.3.1-1　臨床的有効性試験の概要（続き）

試験番号 (資料区分)	施設数 (実施国)	試験期間 登録例数 /目標例数	試験デザイン	治験薬 用法・用量 剤形	無作為化例数 /完了例数	試験の目的	試験期間	対象患者 主な選択基準	有効性の 主要評価項目	CTD No. 報告書の 種類
SP667 試験 (参考資料)	68 施設 (欧州及び米国)	[redacted]年[redacted]月 ～ [redacted]年[redacted]月 (完了) 497 例/486 例	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	LCM 200、400 又は 600 mg/日 (100、200 又は 300 mg を 1 日 2 回) 錠剤	プラセボ群： 97 例/86 例 LCM 200 mg 群： 107 例/85 例 LCM 400 mg 群： 108 例/80 例 LCM 600 mg 群： 106 例/61 例	有効性及び安全性の検討	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	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、単純部分発作及び／又は複雑部分発作 (共に二次性全般化発作を含む) を伴うてんかんと診断された患者 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 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 VNS の治療の有無に関わらず、一定の用法・用量で 1～2 剤 (SP667 試験) 又は 1～3 剤 (SP754 試験及び SP755 試験) の抗てんかん薬による治療を受けている患者 年齢が 18 歳以上 65 歳以下 (SP667 試験) 又は 16 歳以上 70 歳以下 (SP754 試験及び SP755 試験)	米国における申請： 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 欧州における申請： 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 28 日あたりの部分発作回数が観察期間に比べて 50%以上減少した被験者の割合)	5.3.5.1.2 完全な 報告書
SP754 試験 (参考資料)	72 施設 (米国)	2004 年 3 月 ～ 2006 年 8 月 (完了) 489 例/500 例	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	LCM 400 又は 600 mg/日 (200 又は 300 mg を 1 日 2 回) 錠剤	プラセボ群： 104 例/90 例 LCM 400 mg 群： 204 例/161 例 LCM 600 mg 群： 97 例/65 例	有効性及び安全性の検討	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			5.3.5.1.3 完全な 報告書
SP755 試験 (参考資料)	75 施設 (欧州及びオーストラリア)	2004 年 6 月 ～ 2006 年 1 月 (完了) 546 例/577 例	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	LCM 200 又は 400 mg/日 (100 又は 200 mg を 1 日 2 回) 錠剤	プラセボ群： 163 例/141 例 LCM 200 mg 群： 163 例/136 例 LCM 400 mg 群： 159 例/122 例	有効性及び安全性の検討	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) 、移行期間又は減量期間 2 週間			5.3.5.1.4 完全な 報告書

LCM：ラコサミド、VNS：迷走神経刺激療法

表 2.7.3.1-1　臨床的有効性試験の概要（続き）

試験番号 (資料区分)	施設数 (実施国)	試験期間 登録例数 /目標例数	試験デザイン	治験薬 用法・用量 剤形	無作為化例数 /完了例数	試験の目的	試験期間	対象患者 主な選択基準	有効性の 主要評価項目	CTD No. 報告書の 種類
EP0009 試験 (評価資料)	67 施設 (日本及び中国)	2013 年 2 月 ～ [redacted] 年 [redacted] 月 (治験実施中) 473 例/378 例	多施設共同 非盲検 非対照 長期継続投与	LCM 100、200、300 又は 400 mg/日 (50、100、150 又は 200 mg を 1 日 2 回) 錠剤	473 例/351 例 [a]	長期投与時の安全性及び有効性の評価	予定される各被験者の治験実施期間は第 1 回来院から約 3 年間 [b]	EP0008 試験の治療期間及び移行期間を完了した患者	有効性の主要評価項目を設定していない	5.3.5.2.1 5.3.5.2.2 中間 報告書 [c]
SP586 (参考資料)	3 施設 (米国)	[redacted] 年 [redacted] 月 ～ [redacted] 年 [redacted] 月 (完了) 13 例/12 例	多施設共同 非盲検 用量漸増	LCM 200 mg/日から 1 週間に 200 mg/日ずつ漸増 (最大 600 mg/日) (1 日 2 回投与) 原薬封入カプセル	13 例/13 例 [d]	安全性、忍容性及び適合性の検討	観察期間 2～3 週間、治療期間 3 週間、減量期間 1 週間及び追跡期間 2 週間	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、単純部分発作又は複雑部分発作 (共に二次性全般化発作を含む) を伴うてんかんと診断された患者 2 年以上抗てんかん薬による治療を受けており、観察期間で週あたりの平均部分発作回数が 2 回以上認められる患者 一定の用法・用量で 1～2 剤の抗てんかん薬による治療を受けている患者 年齢が 18 歳以上 60 歳以下	週あたりの部分発作回数のベースライン期間からの変化量及び変化率	5.3.5.2.3 完全な 報告書

LCM：ラコサミド

a)　EP0009 試験は無作為化割付試験ではないので、登録例数とデータカットオフ（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点での治験継続例数を示した

b)　EP0009 試験の治験実施期間は、日本及び中国で LCM が部分発作の適応承認を受ける日まで、又は治験依頼者が部分発作の適応取得を目的とする LCM の開発を中止する日までとする

c)　中間報告書は、すべての日本人が第 5 回来院（第 24 週）を完了したデータカットオフ（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点での報告書と、すべての日本人が第 7 回来院（第 48 週）を完了したデータカットオフ（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点での報告書を作成

d)　SP586 試験及び SP607 試験は無作為化割付試験ではないので、登録例数と完了例数を示した

表 2.7.3.1-1　臨床的有効性試験の概要（続き）

試験番号 (資料区分)	施設数 (実施国)	試験期間 登録例数 /目標例数	試験デザイン	治験薬 用法・用量 剤形	無作為化例数 /完了例数	試験の目的	試験期間	対象患者 主な選択基準	有効性の 主要評価項目	CTD No. 報告書の 種類
SP607 (参考資料)	15 施設 (米国)	[redacted]年[redacted]月 ～ [redacted]年[redacted]月 (完了) 100 例/100 例	多施設共同 非盲検 用量漸増	LCM 100 mg/日から 1 週間に 100 mg/日ずつ漸増 (最大 600 mg/日) (1 日 2 回投与) 錠剤	100 例/70 例 [d)]	最大耐用量及び有効性の検討	観察期間 4 週間、治療期間最大 14 週間 (増量期間最大 8 週間、維持期間 4 週間、減量期間 1～2 週間)	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、単純部分発作及び／又は複雑部分発作 (共に二次性全般化発作を含む) を伴うてんかんと診断された患者 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 2 年以上認められており、更に観察期間開始前 4 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 VNS の治療の有無に関わらず、一定の用法・用量で最大 2 剤の抗てんかん薬による治療を受けている患者 年齢が 18 歳以上 65 歳以下	有効性の主要評価項目を設定していない (最大耐用量の評価)	5.3.5.2.4 完全な 報告書

LCM：ラコサミド、VNS：迷走神経刺激療法

d)　SP586 試験及び SP607 試験は無作為化割付試験ではないので、登録例数と完了例数を示した

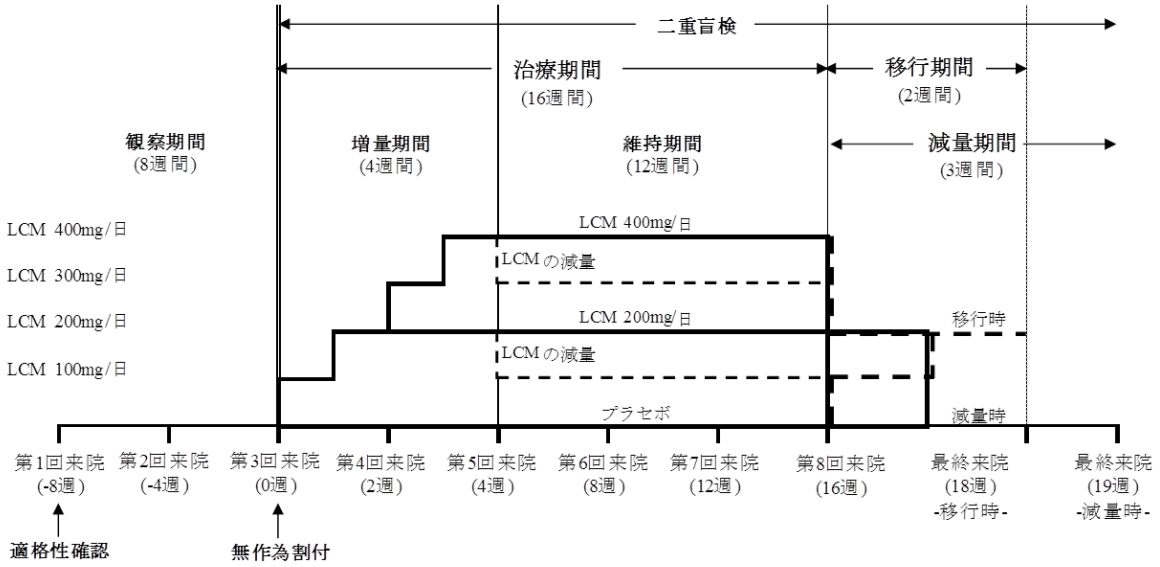
2.7.3.1.2.1 有効性試験

本申請において有効性の評価に用いた主たる試験の日中共同第Ⅲ相試験（EP0008 試験）及び日中共同長期継続投与試験（EP0009 試験）、並びに複数の用量群で有効性を評価した主要な海外第 II/III 相試験（SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験）の有効性の成績を以下に記載した。SP586 試験及び SP607 試験の有効性に関する結果は 2.7.6 項に記載した。

（1） 日中共同試験：EP0008 試験（評価資料）

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評価した第 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。

試験デザインの概要を図 2.7.3.1-1 に示した。



LCM：ラコサミド

図 2.7.3.1-1 試験デザインの概要［EP0008 試験］

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（EEG）及び脳コンピュータ断層撮影（CT）又は磁気共鳴画像（MRI）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と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［迷走神経刺激療法（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。

8 週間の観察期間完了後、被験者はプラセボ群、LCM 200 mg/日投与群（以下、LCM 200 mg 群）（100 mg を 1 日 2 回）又は 400 mg/日投与群（以下、LCM 400 mg 群）（200 mg を 1 日 2 回）のい

ずれかの投与群に、二重盲検下で 1：1：1 の割合で無作為に割り付けられた。4 週間の増量期間中に、割り付けられた用量まで LCM を増量した。増量期間を完了した被験者は 12 週間の維持期間に移行し、その用量を維持した。維持期間を完了した被験者は、LCM の治療継続を希望する場合、非盲検の長期継続投与試験である EP0009 試験に参加可能とした。EP0008 試験を完了し EP0009 試験への参加を選択した被験者には、2 週間の二重盲検下の移行期間を設けた。増量期間又は維持期間中に治験を中止した被験者、及び維持期間は完了したものの EP0009 試験への参加を選択しなかった被験者には、3 週間の減量期間を設けた。

4 週間の増量期間開始時（第 3 回来院時）に、適格性基準に合致した被験者にプラセボ又は LCM 100 mg/日のいずれかの投与を開始した。治験薬は 1 日 2 回（朝夕）、同じ用量を経口投与した。LCM 200 mg 群に割り付けられた被験者には、増量期間の最初の 1 週間は 100 mg/日、残りの 3 週間は 200 mg/日を投与した。LCM 400 mg 群に割り付けられた被験者には、4 週目の開始時に 400 mg/日に到達するように毎週 100 mg/日ずつ増量した。

割り付けられた用量で忍容性に問題があった場合は、増量期間終了時に 1 段階減量することが認められた（LCM 200 mg/日から 100 mg/日又は LCM 400 mg/日から 300 mg/日）。増量期間中に忍容性に問題があった被験者、又は 1 段階減量したにも関わらず忍容性に問題があった被験者は治験を中止した。一度減量した被験者は、維持期間において再度増量することを認めなかった。

各投与群における増量期間の投与量を表 2.7.3.1-2 に示した。

表 2.7.3.1-2　増量期間の投与量［EP0008 試験］

投与群	増量期間 (4 週間)			
	1 週目	2 週目	3 週目	4 週目
LCM 400 mg 群 a)	100 mg/日 (50 mg 1 日 2 回)	200 mg/日 (100 mg 1 日 2 回)	300 mg/日 (150 mg 1 日 2 回)	400 mg/日 (200 mg 1 日 2 回)
LCM 200 mg 群 a)	100 mg/日 (50 mg 1 日 2 回)	200 mg/日 (100 mg 1 日 2 回)	200 mg/日 (100 mg 1 日 2 回)	200 mg/日 (100 mg 1 日 2 回)
プラセボ群	プラセボ	プラセボ	プラセボ	プラセボ

LCM：ラコサミド

a)　忍容性に問題があった場合は、増量期間終了時に 1 段階（100 mg/日）減量することを認めた

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した。

副次評価項目は以下のとおりである。

- 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 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

その他の評価項目は以下のとおりである。

- 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

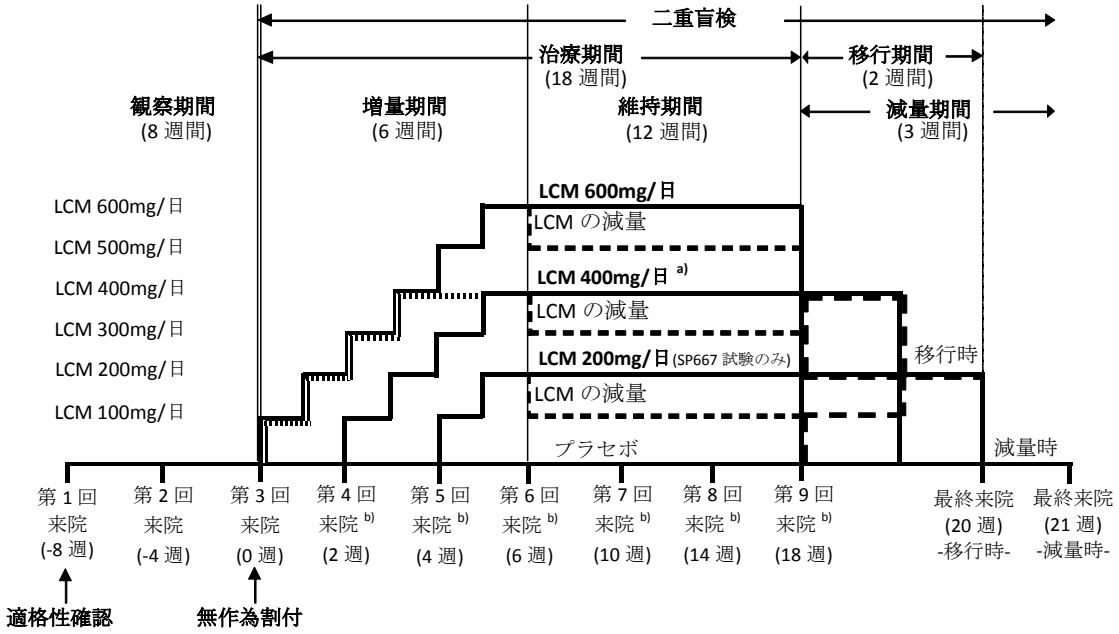
- 観察期間に対する治療期間（増量期間+維持期間）の 28 日あたりの部分発作回数の減少率（%）
- 観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率について、75%以上減少、50%以上 75%未満減少、25%以上 50%未満減少、不変（25%未満減少から 25%未満増加）又は増加（25%以上増加）した被験者の割合
- 観察期間に対する治療期間（増量期間+維持期間）の 28 日あたりの部分発作回数の減少率について、75%以上減少、50%以上 75%未満減少、25%以上 50%未満減少、不変（25%未満減少から 25%未満増加）又は増加（25%以上増加）した被験者の割合
- 観察期間に対する減量期間の離脱発作（観察期間に対する減量期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率が 100%以上増加した被験者の割合）
- 維持期間に移行した被験者の維持期間における発作消失日数の割合
- 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消失状態を達成した被験者の割合

（2） 海外有効性試験：SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験（参考資料）

海外の部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした LCM 併用投与における主要な有効性評価は、3 つの比較試験［SP667 試験（米国及び欧州で実施）、SP754 試験（米国で実施）及び SP755 試験（欧州及びオーストラリアで実施）］に基づいている。

これらの試験は、VNS の治療の有無に関わらず、1～2 剤（SP667 試験）又は 1～3 剤（SP754 試験及び SP755 試験）の抗てんかん薬による治療にも関わらず、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に対する LCM（200 mg/日、400 mg/日又は 600 mg/日）のプラセボに対する有効性及び安全性を検討した試験である。試験デザインは、この適応における標準的なプラセボ対照の併用療法による試験となっており、規制当局のガイダンス [1)]及び専門家の意見の双方を考慮してデザインされた。

これらの試験の試験デザインの概要を図 2.7.3.1-2（SP667 試験及び SP754 試験）及び図 2.7.3.1-3（SP755 試験）に示した。

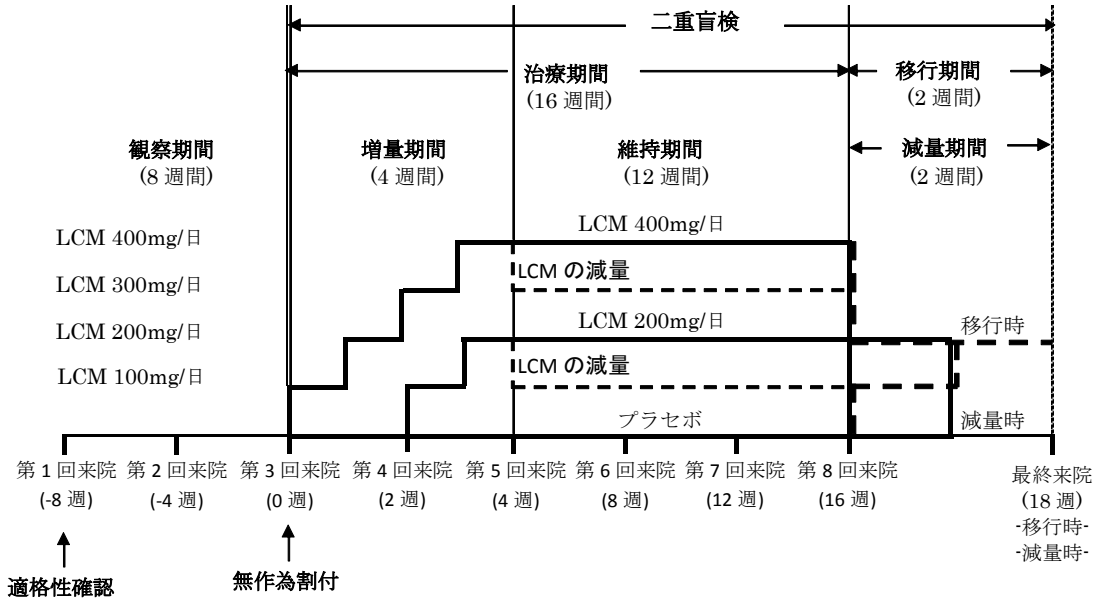


LCM：ラコサミド

a) SP667 試験及び SP754 試験の各試験でのスケジュールにて LCM 400 mg/日へ増量する（表 2.7.3.1-3）

b) 第 4 回来院から第 9 回来院は SP754 試験での来院スケジュール（SP667 試験は増量期間中、1 週間ごとに来院したので SP754 試験の第 6 回来院が SP667 試験では第 9 回来院であった。両試験共に維持期間中は 4 週間ごとに来院したので SP754 試験の第 9 回来院が SP667 試験では第 12 回来院であった）

図 2.7.3.1-2 試験デザインの概要［SP667 試験及び SP754 試験］



LCM：ラコサミド

図 2.7.3.1-3 試験デザインの概要［SP755 試験］

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/日投与群（以下、LCM 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。

被験者は、SP667 試験では 18 歳から 65 歳、SP754 試験及び SP755 試験では 16 歳から 70 歳の男性又は女性で、二次性全般化発作の有無を問わず、単純部分発作及び／又は複雑部分発作を有する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。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 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 日以内である被験者を対象とした。また、1～2 剤（SP667 試験）又は 1～3 剤（SP754 試験及び SP755 試験）の抗てんかん薬（VNS の治療の有無に関わらない）による治療を受けている被験者を対象とした。併用する抗てんかん薬の用法・用量は観察期間開始 4 週間以上前から試験期間終了時まで一定に保つこととした。

それぞれの試験で、被験者は登録された後、8 週間の観察期間に移行した。観察期間中、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 日以内であった被験者のみが無作為化された。無作為化後、被験者は、割り付けられた LCM の用量（200 mg/日、400 mg/日又は 600 mg/日）又はプラセボによる 4 週間（SP755 試験）又は 6 週間（SP667 試験及び SP754 試験）の強制的な増量期間［忍容できない有害事象が発現した被験者では、増量期間終了時に 1 段階（LCM 100 mg/日又はプラセボ）減量することを認めた］、割り付けられた（又は 1 段階減量した）用量を用いた 12 週間の維持期間、及び 2 週間の移行期間、又は 2 週間（SP755 試験）若しくは 3 週間（SP667 試験及び SP754 試験）の減量期間の治療を二重盲検下で受けた。維持期間を完了し、非盲検の長期継続投与試験への参加を選択した被験者は、2 週間の二重盲検下の移行期間へ移行し、LCM を 200 mg/日に調整した。増量期間又は維持期間中に治験を中止した被験者、及び非盲検の長期継続投与試験への参加を選択しなかった被験者は、2 又は 3 週間の減量期間に移行し、1 週あたり LCM を 200 mg/日ずつ減量した。

観察期間における 28 日あたり 4 回以上の発作頻度は、発作頻度の減少又は増加を検出するのに十分と考えられた。この被験者集団では、発作頻度が自然に変動することから、観察期間の発作回数を適切に評価するためには 8 週間の観察期間が必要と考えられた。更に、維持期間（12 週間）は、臨床効果の評価に 12 週間の維持期間が適切であるとする規制当局のガイダンス[1)]に基づき設定された。

これらの試験では割り付けられた用量まで、6 週間（SP667 試験及び SP754 試験）又は 4 週間（SP755 試験）かけて強制的に増量した。これらの試験はいずれも LCM の投与を 100 mg/日より開始し、目標用量まで 1 週あたり 100 mg/日ずつ増量した。SP667 試験の LCM 600 mg 群、SP754 試験の LCM 400 mg 群及び 600 mg 群並びに SP755 試験の LCM 400 mg 群に割り付けられた被験者は、1 週目より LCM を投与した。試験の盲検性を保つために、SP667 試験の LCM 200 mg 群及び 400 mg 群に割り付けられた被験者は、それぞれ最初の 4 又は 2 週間はプラセボを投与し、SP755 試験の LCM 200 mg 群に割り付けられた被験者は、最初の 2 週間はプラセボを投与した。

各投与群における増量期間の投与量を表 2.7.3.1-3 に示した。また、各試験の詳細な増量方法については、SP667 試験総括報告書（5.3.5.1.2）3.3.1 項、SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）3.3.1 項及び SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）3.3.1 項に示した。

表 2.7.3.1-3　増量期間の投与量［SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験］

投与群	増量期間 (最長 6 週間)					
	1 週目	2 週目	3 週目	4 週目	5 週目	6 週目
LCM 600 mg 群 [a)]						
SP667 試験	100 mg/日	200 mg/日	300 mg/日	400 mg/日	500 mg/日	600 mg/日
SP754 試験	100 mg/日	200 mg/日	300 mg/日	400 mg/日	500 mg/日	600 mg/日
LCM 400 mg 群 [a)]						
SP667 試験	プラセボ	プラセボ	100 mg/日	200 mg/日	300 mg/日	400 mg/日
SP754 試験	100 mg/日	200 mg/日	300 mg/日	400 mg/日	400 mg/日	400 mg/日
SP755 試験	100 mg/日	200 mg/日	300 mg/日	400 mg/日	—	—
LCM 200 mg 群 [a)]						
SP667 試験	プラセボ	プラセボ	プラセボ	プラセボ	100 mg/日	200 mg/日
SP755 試験	プラセボ	プラセボ	100 mg/日	200 mg/日	—	—
プラセボ群	プラセボ	プラセボ	プラセボ	プラセボ	プラセボ [b)]	プラセボ [b)]

LCM：ラコサミド

a)　忍容性に問題があった場合は、増量期間終了時に 1 段階（LCM 100 mg/日又はプラセボ）減量することを認めた

b)　SP755 試験は該当せず

これらの試験ではそれぞれ 2 つの主要評価項目が定義された。米国食品医薬品局（FDA）への申請では、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した。EMA への申請では、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とした。全 3 試験は、2 つの主要評価項目を考慮した部分発作を有する成人てんかん患者における LCM 併用投与を評価するのに十分な検出力を有する試験であった。

副次評価項目は以下のとおりである。

- 観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレート（FDA 申請用）
- 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（EMA 申請用）
- 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について、75%以上減少、50%以上 75%未満減少、25%以上 50%未満減少、25%以上減少、不変（25%未満減少から 25%未満増加）又は増加（25%以上増加）した被験者の割合（50%以上 75%未満減少及び 25%以上 50%未満減少は SP754 試験及び SP755 試験のみ、25%以上減少は SP667 試験のみ）
- 観察期間に対する減量期間の離脱発作（観察期間に対する減量期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率が 100%以上増加した被験者の割合）（SP754 試験及び SP755 試験のみ）

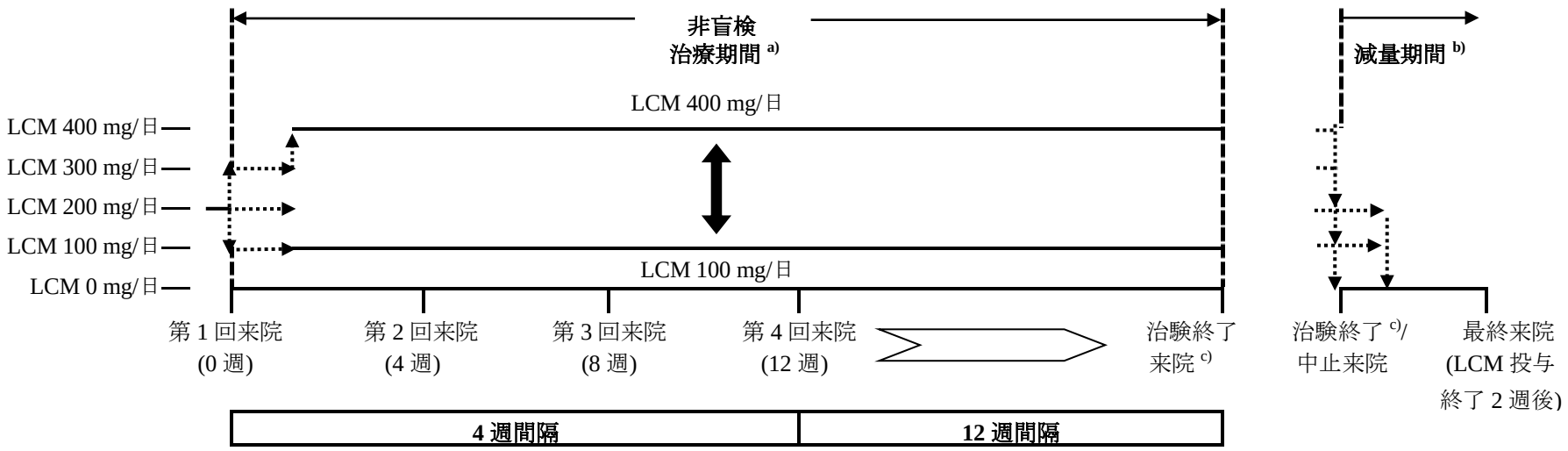
- 発作型別の、観察期間に対する維持期間及び観察期間に対する治療期間（増量期間+維持期間）の 28 日あたりの部分発作回数の変化量
- 観察期間に対する維持期間及び観察期間に対する治療期間（増量期間+維持期間）の 28 日あたりの部分発作回数の減少率
- 維持期間に移行した被験者における維持期間の発作消失日数の割合
- 維持期間を完了した被験者のうち、維持期間における発作消失被験者の割合

2.7.3.1.2.2 長期継続投与試験

（1） EP0009 試験（評価資料）

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評価するために計画された。

試験デザインの概要を図 2.7.3.1-4 に示した。



LCM：ラコサミド

a) すべての被験者の EP0008 試験終了時の投与量は、LCM 200 mg/日であった。本試験の治療期間中、LCM の用量は 100 mg/日まで減量、又は 1 週につき 100 mg/日ずつ、400 mg/日まで増量してもよいこととした

b) 治験終了来院／中止来院時に LCM 200 mg/日を超える用量を服用していた被験者は、1 週につき 200 mg/日（推奨減量速度）で漸減した。ただし、安全性を考慮し、より速やかに減量する必要があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合はこの限りではない。また、医学的に必要であれば、減量速度を下げてもよい（例えば 1 週あたり 100 mg/日の減量）ものとした。治験終了来院／中止来院時に LCM 200 mg/日以下の用量を服用していた被験者は、LCM の減量期間は実施しないこととした

c) 通常診療下での LCM による治療の継続を選択した被験者については、治験終了来院を最終来院とすることとした。治療期間を完了し、通常診療下での LCM による治療の継続を選択しなかった被験者は、減量期間に移行することとした

図 2.7.3.1-4　試験デザインの概要［EP0009 試験］

本試験では、治療期間及び該当する場合は減量期間を設けた。本試験の第 1 回来院は、EP0008 試験の最終来院日と同日とした。本試験の第 2 回来院から第 4 回来院までは、第 1 回来院日を基準とし、4 週間隔の来院とした。第 5 回来院以降、治験終了来院までは、第 1 回来院日を基準とし、12 週間隔の来院とした。治療期間終了時に、治験終了来院を実施することとし、被験者が本試験を治療期間の途中で中止した場合は、中止来院を実施することとした。治療期間を完了し、その後通常診療下で LCM による治療継続を選択しない被験者、又は治療期間中に治験を中止した被験者は減量期間に移行し、LCM の用量を減量することとした（治験終了来院／中止来院時の LCM の投与量が 200 mg/日以下の場合を除く）。LCM を減量するため、減量期間に移行した被験者は、LCM の最終投与の 2 週間後に最終来院を実施することとした。治療期間を完了し、その後通常診療下で LCM による治療継続を選択した被験者は、LCM を減量する必要はなく、最終来院も実施しないこととした。これらの被験者については、治験終了来院が最終来院となる。治験終了時に被験者の国において LCM が市販されていない場合は、各国の法令に従って LCM を提供することとした。

本試験への参加を選択したすべての被験者の EP0008 試験終了時の LCM の投与量は、200 mg/日とした。本試験の治療期間中、治験責任医師又は治験分担医師は、被験者の忍容性及び発作の発現状況に応じて、LCM を減量・増量する、又は抗てんかん薬を 3 剤まで併用することができることとした。LCM は 100 mg/日まで減量するか、又は 400 mg/日まで増量できることとした。併用抗てんかん薬の変更は、LCM の用量が 4 週間固定されている場合に限るものとし、併用抗てんかん薬を変更する際も、LCM の用量は固定されていなければならないこととした。

主要安全性評価項目は、被験者の自発的報告又は治験責任医師の観察により報告された有害事象、及び有害事象による治験中止例である。更に、有効性及びその他の安全性評価項目も検討する。

EP0009 試験では、安全性の評価が主要目的であるため有効性の主要評価項目を設定していない。

副次評価項目は以下のとおりである。

- 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（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が 50%以上であった 50%レスポンダーの割合）

その他の評価項目は以下のとおりである。

- 観察期間（EP0008 試験の観察期間）に対する治療期間の 75%レスポンダーレート
- 発作消失状態を達成した被験者の割合
- 発作消失日数の割合
- 6 ヵ月以上 LCM 単剤療法となった被験者の割合
- 12 ヵ月以上 LCM 単剤療法となった被験者の割合

2.7.3.1.2.3 有効性解析方法の概要

（1） 有効性評価項目

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 2.7.3.1-4 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。EMA への申請では、50%レスポンダーレートが主要評価項目であった。

表 2.7.3.1-4 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） 副次評価項目

各試験の主な副次評価項目を表 2.7.3.1-5 に示した。

表 2.7.3.1-5 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］

試験番号	主な副次評価項目	
EP0008 試験	・ 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	
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 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変化量

表 2.7.3.1-5 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］（続き）

試験番号	主な副次評価項目
SP667 試験 SP754 試験 SP755 試験 (続き)	米国及び欧州における申請
	・ 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 ・ 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) の部分発作回数の減少率カテゴリー別改善効果 [28 日あたりの部分発作回数の減少率について、75%以上減少、50%以上 75%未満減少、25%以上 50%未満減少、25%以上減少、不変 (25%未満減少から 25%未満増加) 又は増加 (25%以上増加) した被験者の割合] (50%以上 75%未満減少及び 25%以上 50%未満減少は SP754 試験及び SP755 試験のみ、25%以上減少は SP667 試験のみ) ・ 維持期間における発作消失被験者の割合
EP0009 試験	・ 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

（2） 試験成績の併合及び取扱い

海外のプラセボ対照、二重盲検比較試験である SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験は、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おける LCM の有効性及び安全性を検討するために実施した。LCM の有効性の検証は、個々の試験で行った。

部分集団の検討のため、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）。これらの試験では、いずれも 12 週間の維持期間を設定し、増量期間終了時に LCM 100 mg/日の減量を認めており、被験者の選択基準も同様であったことから、併合解析には当該試験を選択した。更に、当該試験では SP667 試験及び SP754 試験の LCM 600 mg/日投与を除き、申請予定と同様の用量、剤形及び投与スケジュールを用いた。本承認申請では、LCM 600 mg/日は最大推奨用量ではないが、LCM の有効性及び安全性プロファイルを考慮し、Pool E1 に LCM 600 mg/日の有効性のデータを含めた。Pool E1 の統合解析は、特に規定しない限り、個々の試験で無作為に割り付けた投与群に従って行った。

以上のことより、Pool E1 を有効性解析対象集団とした。

- Pool E1－海外の SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験の最大の解析対象集団（FAS）に含まれる二次性全般化発作を含む部分発作を有する被験者（FAS：無作為割り付け後に、治験薬を 1 回以上服用し、観察期間後の有効性評価を 1 回以上実施した被験者）

Pool E1 の二重盲検試験のデータの解析結果は無作為に割り付けた投与群別に示し、治療期間は増量期間+維持期間と定義した。

（3） 有効性解析

1） 主要評価項目の解析

観察期間及び維持期間における 28 日あたりの部分発作回数を算出した。28 日あたりの部分発作回数を求めるために、部分発作の観察を行った日数に基づき部分発作回数を標準化した。

28 日あたりの部分発作回数=(特定の期間内における部分発作回数/その期間の日数) × 28

観察期間における部分発作回数は各試験の定義に基づき要約されており、収集された部分発作回数のデータは観察期間の最後の 56 日間であった。なお、この 56 日間に第 3 回来院のデータは含まれていない。

群発発作が起こった場合は、その種類（発作型）を特定し、治療期間中に発現した同じ種類の発作が最も多い 1 日あたりの発作回数を群発発作の発作回数とした。ただし、群発発作と同じ種類の発作が治療期間中に発現していない場合は、その群発発作で数えられた発作回数を適用した。

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。

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。

海外の有効性試験では、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は、FDA への申請では主要評価項目、EMA への申請では副次評価項目として扱われた。観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレートは、EMA への申請では主要評価項目、FDA への申請では副次評価項目として扱われた。

レスポンダーレートは、部分発作回数の減少率に基づいた。観察期間（B）に対する適切な治療期間（T）における 28 日あたりの部分発作回数の減少率（PCH）は、SF_T を治療期間中の部分発作回数、SF_B を観察期間の部分発作回数とすると、

$PCH\ (\%) = \{(SF_T - SF_B) / SF_B\} \times 100$

と定義した。

両期間の発作回数は 28 日あたりの部分発作回数で標準化した。

観察期間に対する維持期間の部分発作回数の減少率が 50%以上の被験者をレスポンダーと分類した。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は、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ロジスティック回帰モデルを用いて解析した。

上記の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、両側有意水準 5%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。統計学的な有意差が認められた場合には、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、各検定の名目上の有意水準（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った。

2） EP0008 試験

すべての有効性解析は、無作為割り付け後に、治験薬を 1 回以上服用し、観察期間後の有効性評価を 1 回以上実施した FAS について行った。有効性の成績の頑健性を確認するため、感度分析として治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）についても主要評価項目及び副次評価項目を解析した。

主要評価項目（部分発作回数の変化量）並びに選択された副次評価項目及びその他の評価項目（50%レスポンダーレート、部分発作回数の減少率、部分発作回数の減少率カテゴリー別改善効果及び発作消失被験者）の概要と統計解析の結果を、投与群及び二重盲検期間（維持期間及び治療期間）別に示した。

更に、EP0008 試験では、観察期間からの部分発作回数の減少率を以下の部分集団解析について投与群別に示した。

- 実施国（日本、中国）
- 性別（男性、女性）
- 治験開始時の併用抗てんかん薬の薬剤数（1、2 及び 3 剤：緊急処置の抗てんかん薬の使用を除く）
- 治験開始までに使用した抗てんかん薬の薬剤数（0、1、2、3 及び 4 剤以上）
- 抗てんかん薬の併用の有無［抗てんかん薬は、治療期間にいずれかの投与群で 5%以上の被験者が併用した抗てんかん薬のうち、EP0008 試験と Pool E1 で共通している薬剤を選択した：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（フェニトイン及びフェニトインナトリウムを含む）、バルプロ酸製剤（バルプロ酸ナトリウム、バルプロ酸、バルプロ酸マグネシウム及び valpromide を含む）、フェノバルビタール製剤（フェノバルビタール及びプリミドンを含む）が含まれる］

3） Pool E1

海外の二重盲検比較試験である SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験よりそれぞれ得られた主要評価項目及び主な副次評価項目の結果を再構成して本概要に示した。

Pool E1 では、部分発作回数の変化量、50%レスポンダーレート、部分発作回数の減少率及び部分発作回数の減少率カテゴリー別改善効果の概要と統計解析の結果を、投与群別及び二重盲検期間（維持期間及び治療期間）別に示した。

EP0008 試験の主要評価項目と Pool E1 での同様の評価項目の結果を比較するため、Pool E1 で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について Pool E1 を構成する各試

験（SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験）の主要な解析と同様に、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。

Pool E1 では、維持期間における発作消失被験者の例数及び割合を、維持期間を完了した被験者について投与群別に要約した。発作消失は、維持期間を完了した被験者が、日誌にて維持期間の発作回数の報告を 80%以上行い、日誌から維持期間の発作回数の報告が得られたすべての日で発作が認められない場合とした。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

有効性試験結果の要約を表 2.7.3.2-1（EP0008 試験、SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験）に、長期継続投与試験結果の要約を表 2.7.3.2-2（EP0009 試験）に示した。

表 2.7.3.2-1　有効性試験の成績

試験番号 (資料区分)	投与群	無作為化例数 /FAS	主要評価項目			副次評価項目					主なその他の評価項目
			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			観察期間に対する治療期間の 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 28 日あたりの部分発作回数の減少率の中央値 (%)	観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダー n/N (%) [b]	維持期間における発作消失被験者 n/N (%) [c]
			中央値	p 値 [a]	プラセボ群に対する減少率 (%) (95%信頼区間) [a]	中央値	p 値 [a]	プラセボ群に対する減少率 (%) (95%信頼区間) [a]			
日中共同試験											
EP0008 試験	プラセボ群	184/183	−1.22	—	—	−1.10	—	—	10.10	36/183 (19.7)	0/168 (0)
(評価資料)	LCM 200 mg 群	183/182	−3.33	<0.001*	29.4 (18.7, 38.7)	−3.39	<0.001*	31.4 (22.0, 39.7)	36.75	70/182 (38.5)	8/171 (4.7)
	LCM 400 mg 群	181/179	−4.50	<0.001*	39.6 (30.5, 47.6)	−4.00	<0.001*	36.4 (28.2, 43.7)	48.78	88/179 (49.2)	8/149 (5.4)
海外試験											
SP667 試験	プラセボ群	97/96	−1	—	—	−1	—	—	10	21/96 (21.9)	0/88 (0)
(参考資料)	LCM 200 mg 群	107/107	−3	0.1010	14.6 (−3.2, 29.4)	−2	0.1650	10.8 (−4.9, 24.2)	26	35/107 (32.7)	1/88 (1)
	LCM 400 mg 群	108/107	−3	0.0023*	28.4 (11.3, 42.2)	−3	0.0100*	20.3 (5.3, 32.9)	39	44/107 (41.1)	5/83 (6)
	LCM 600 mg 群	106/105	−4	0.0084*	21.3 (6.0, 34.1)	−4	0.0033*	21.3 (7.8, 32.8)	40	40/105 (38.1)	1/62 (2)
SP754 試験	プラセボ群	104/104	−2.9	—	—	−2.2	—	—	20.8	19/104 (18.3)	0/95 (0)
(参考資料)	LCM 400 mg 群	204/201	−3.9	0.0078*	21.6 (6.3, 34.5)	−3.8	0.0043*	19.0 (6.4, 29.9)	37.3	77/ 201 (38.3)	4/160 (2.5)
	LCM 600 mg 群	97/97	−5.3	0.0061*	24.6 (7.8, 38.3)	−5.1	0.0086*	19.9 (5.5, 32.1)	37.8	40/97 (41.2)	5/62 (8.1)

LCM：ラコサミド

注：維持期間の部分発作回数の変化量、減少率及び 50%レスポンダーレート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。治療期間の部分発作回数の変化量は増量期間と維持期間の両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（又は治療期間）の 28 日あたりの部分発作回数について、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
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)}

b)　%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が 50%以上であった 50%レスポンダーの割合

c)　維持期間を通じて「発作消失状態」を達成した被験者。n=維持期間を通じて発作が消失した被験者、N=維持期間を完了した被験者

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 1.2.1、Table 7.1.1.1、Table 7.3.1.1、Table 7.5.1.1、Table 7.7.1.1、Table 7.9.1.1、Table 7.12.1、SP667 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 3、Table 4、Table 36、Table 46、Table 52、Table 58、Table 66、SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 2.2.1、Table 8.1.1、Table 8.7.1、Table 8.12.1、Table 8.17.1、Table 8.23.1、SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 2.2.1、Table 8.1.1、Table 8.7.1、Table 8.12.1、Table 8.17.1、Table 8.23.1

表 2.7.3.2-1　有効性試験の成績（続き）

試験番号 (資料区分)	投与群	無作為化例数 /FAS	主要評価項目			副次評価項目					主なその他の評価項目
			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			観察期間に対する治療期間の 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 28 日あたりの部分発作回数の減少率の中央値 (%)	観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダー n/N (%) [b]	維持期間における発作消失被験者 n/N (%) [c]
			中央値	p 値 [a]	プラセボ群に対する減少率 (%) (95%信頼区間) [a]	中央値	p 値 [a]	プラセボ群に対する減少率 (%) (95%信頼区間) [a]			
海外試験 (続き)											
SP755 試験 (参考資料)	プラセボ群	163/159	−2.6	—	—	−2.3	—	—	20.5	41/159 (25.8)	3/143 (2.1)
	LCM 200 mg 群	163/160	−3.6	0.0223*	14.4 (2.2, 25.1)	−3.1	0.0294*	12.3 (1.3, 22.1)	35.3	56/160 (35.0)	5/137 (3.6)
	LCM 400 mg 群	159/158	−3.4	0.0325*	15.0 (1.4, 26.8)	−3.3	0.0164*	15.1 (3.0, 25.7)	36.4	64/158 (40.5)	3/123 (2.4)

LCM：ラコサミド

注：維持期間の部分発作回数の変化量、減少率及び 50%レスポンダーレート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。治療期間の部分発作回数の変化量は増量期間と維持期間の両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（又は治療期間）の 28 日あたりの部分発作回数について、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
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)}

b)　%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が 50%以上であった 50%レスポンダーの割合

c)　維持期間を通じて「発作消失状態」を達成した被験者。n=維持期間を通じて発作が消失した被験者、N=維持期間を完了した被験者

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 1.2.1、Table 7.1.1.1、Table 7.3.1.1、Table 7.5.1.1、Table 7.7.1.1、Table 7.9.1.1、Table 7.12.1、SP667 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 3、Table 4、Table 36、Table 46、Table 52、Table 58、Table 66、SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 2.2.1、Table 8.1.1、Table 8.7.1、Table 8.12.1、Table 8.17.1、Table 8.23.1、SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 2.2.1、Table 8.1.1、Table 8.7.1、Table 8.12.1、Table 8.17.1、Table 8.23.1

表 2.7.3.2-2　長期継続投与試験の成績

試験番号 (資料区分)	EP0008 試験の 投与群	FAS	治療期間	例数	副次評価項目		主なその他の評価項目
					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 (%)	EP0008 試験の観察期間に対する 治療期間の 50%レスポンダー n/N (%) [a]	治療期間におけるコホート別の 発作消失被験者 n/N (%) [b]
日中共同試験							
EP0009 試験 (評価資料)	プラセボ群	164	0～6 ヵ月	164	48.85	79/164 (48.2)	6 ヵ月コホート：4/144 (2.8) 12 ヵ月コホート：1/111 (0.9) 18 ヵ月コホート：0/36 24 ヵ月コホート：0/4
			>6～12 ヵ月	144	58.88	92/144 (63.9)	
			>12～18 ヵ月	111	64.24	70/111 (63.1)	
			>18～24 ヵ月	36	70.60	25/36 (69.4)	
			>24～30 ヵ月	3	100.00	2/3 (66.7)	
			全治療期間	164	54.60	90/164 (54.9)	
	LCM 200 mg 群	162	0～6 ヵ月	162	53.94	91/162 (56.2)	6 ヵ月コホート：9/142 (6.3) 12 ヵ月コホート：4/108 (3.7) 18 ヵ月コホート：2/41 (4.9) 24 ヵ月コホート：0/4
			>6～12 ヵ月	143	62.34	91/143 (63.6)	
			>12～18 ヵ月	105	73.10	72/105 (68.6)	
			>18～24 ヵ月	38	58.72	25/38 (65.8)	
			>24～30 ヵ月	3	100.00	3/3 (100)	
			全治療期間	162	57.09	93/162 (57.4)	
	LCM 400 mg 群	145	0～6 ヵ月	145	52.15	76/145 (52.4)	6 ヵ月コホート：7/132 (5.3) 12 ヵ月コホート：3/95 (3.2) 18 ヵ月コホート：1/33 (3.0) 24 ヵ月コホート：0/5
			>6～12 ヵ月	131	58.33	78/131 (59.5)	
			>12～18 ヵ月	95	65.54	60/95 (63.2)	
			>18～24 ヵ月	32	81.80	25/32 (78.1)	
			>24～30 ヵ月	3	96.84	3/3 (100)	
			全治療期間	145	57.57	82/145 (56.6)	

LCM：ラコサミド

a)　%は EP0008 試験の観察期間に対する個々の治療期間の 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。%は個々の治療期間に部分発作回数の評価がある被験者数から算出した

b)　各コホートに該当する治療時期を通じて「発作消失状態」を達成した被験者。%は各コホートに該当する治療時期に発作回数の評価がある被験者数から算出した
n=各コホートに該当する治療時期を通じて発作が消失した被験者、N=各コホートに該当する治療時期で LCM を継続して服用した被験者

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 1.1.1、Table 12.1.1、Table 12.3.1、Table 12.6.1

2.7.3.2.1 有効性試験

2.7.3.2.1.1 日中共同試験

（1） EP0008 試験

本試験の詳細は EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）及び 2.7.6.7.1 項に記載した。

本試験は、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 併用投与における有効性及び安全性を評価するための多施設共同、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。

被験者は登録された後、8 週間の観察期間完了後、プラセボ群、LCM 200 mg 群（100 mg を 1 日 2 回）又は 400 mg 群（200 mg を 1 日 2 回）のいずれかの投与群に、二重盲検下で 1：1：1 の割合で無作為に割り付けられた。無作為化後、被験者は LCM 又はプラセボの割り付けられた用量まで強制的に増量する 4 週間の増量期間、割り付けられた用量を維持する 12 週間の維持期間、及び 2 週間の移行期間又は 3 週間の減量期間の最長 19 週間、治験を二重盲検化で受施した。割り付けられた用量で忍容性に問題があった場合は、増量期間終了時に 1 段階減量することが認められた（LCM 200 mg/日から 100 mg/日又は LCM 400 mg/日から 300 mg/日）。維持期間を完了し、LCM の治療継続を希望して非盲検の長期継続投与試験（EP0009 試験）への参加を選択した被験者は、2 週間の移行期間に移行した。増量期間又は維持期間中に治験を中止した被験者、及び EP0009 試験への参加を選択しなかった被験者は、3 週間の減量期間に移行した。

本試験では 692 例がスクリーニングされ、548 例が無作為化された（プラセボ群 184 例、LCM 200 mg 群 183 例、LCM 400 mg 群 181 例）。治験薬を 1 回以上服用した 547 例を安全性解析対象集団（SS）とし、このうち、488 例が 12 週間の維持期間を完了した。観察期間後の有効性評価が 1 回以上実施された 544 例を FAS とした。FAS の 544 例のうち、維持期間の有効性評価が 1 回以上実施され、かつ有効性に影響を及ぼすと考えられる治験実施計画書からの重大な逸脱がない 485 例を PPS とした。

FAS の 485 例（89.2%）が治験を完了し、59 例（10.8%）は早期に治験を中止した。最も多い中止理由は有害事象であった［合計 48 例：プラセボ群 183 例中 13 例（7.1%）、LCM 200 mg 群 182 例中 8 例（4.4%）、LCM 400 mg 群 179 例中 27 例（15.1%）］。

FAS での被験者の平均年齢は 32.5 歳（範囲：16～67 歳）であった。性別は 54.6%が男性、45.4%が女性であり、すべての被験者がアジア人であった［日本人 142 例（26.1%）、中国人 402 例（73.9%）］。患者背景は投与群間で同様であった。スクリーニング時における部分発作を有するてんかんと診断されてからの平均罹病期間は 17.66 年（範囲：0.4～59.0 年）であった。本試験の登録前に、合計 34.0%の被験者が単純部分発作を、29.0%の被験者が単純部分発作で始まり意識減損に移行する複雑部分発作を、67.5%の被験者が意識減損で始まる複雑部分発作を、64.3%の被験者が二次性全般化発作を有していた。

FAS では、プラセボ群、LCM 200 mg 群及び 400 mg 群における観察期間の 28 日あたりの部分発作回数の中央値はそれぞれ 10.5、11.0 及び 10.0 回であった。

FAS での治療期間で最も多く併用された抗てんかん薬はカルバマゼピン（47.6%）で、次いでバルプロ酸製剤（45.8%）、レベチラセタム（23.9%）及びラモトリギン（21.5%）であった。

主要評価項目である観察期間の 28 日あたりの部分発作回数及び観察期間に対する維持期間の変化量を表 2.7.3.2-3 に示した。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変化量の検証対象である主要解析の結果を表 2.7.3.2-4 に示した。

表 2.7.3.2-3 観察期間の 28 日あたりの部分発作回数及び観察期間に対する維持期間の変化量［EP0008 試験（FAS）］

投与群	観察期間の部分発作回数の測定値				観察期間に対する維持期間の変化量			
	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値 – 最大値	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値 – 最大値
プラセボ群	183	26.71 ± 57.90	10.50	3.6 – 707.6	183	−3.43 ± 15.86	−1.22	−93.0 – 39.8
LCM 200 mg 群	182	31.31 ± 89.91	11.00	3.7 – 1118.0	182	−10.75 ± 60.04	−3.33	−754.3 – 165.2
LCM 400 mg 群	179	20.70 ± 28.06	10.00	2.6 – 221.0	179	−8.78 ± 15.90	−4.50	−97.5 – 28.2

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

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 7.1.1.1

表 2.7.3.2-4 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）］

投与群	例数	p 値 [a)]	プラセボ群に対する減少率 (%) [a)]	減少率の 95%信頼区間
プラセボ群	183	—	—	—
LCM 200 mg 群	182	<0.001*	29.4	18.7, 38.7
LCM 400 mg 群	179	<0.001*	39.6	30.5, 47.6

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

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)}

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 7.3.1.1

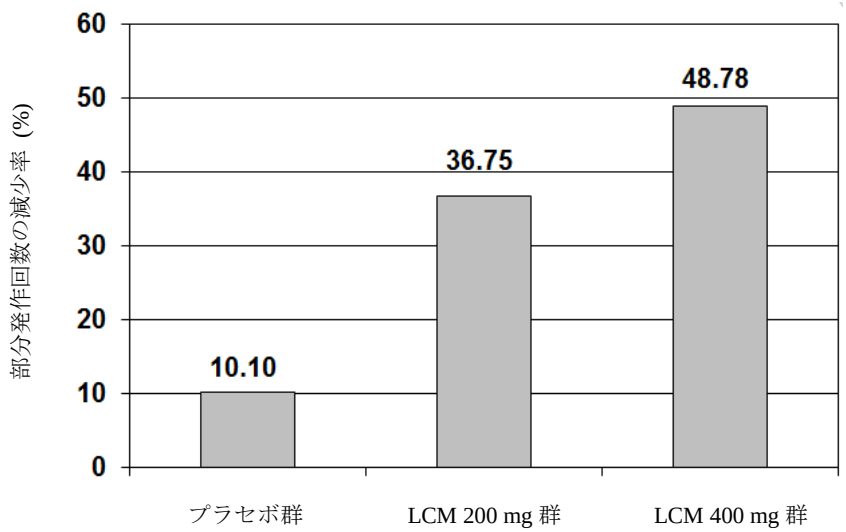
FAS では、プラセボ群、LCM 200 mg 群及び 400 mg 群の観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量の中央値はそれぞれ−1.22、−3.33 及び−4.50 であった。観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量において、LCM 200 mg 群及び 400 mg 群ではプラセボ群に比べて統計学的に有意な減少が認められた（いずれも p<0.001）。

PPS では、FAS の結果と同様に、LCM 200 mg 群及び 400 mg 群ではプラセボ群に比べて部分発作回数の減少が認められ、FAS による主要評価項目の結果の頑健性が確認された。プラセボ群に対する減少率は LCM 200 mg 群及び 400 mg 群でそれぞれ 27.3%（95%信頼区間：15.8%～37.2%）及び 38.3%（95%信頼区間：28.6%～46.6%）であった。

FAS では、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において、LCM 200 mg 群及び 400 mg 群ではプラセボ群に比べて部分発作回数の減少が認められた（いずれも p<0.001）。プラセボ群に対する減少率は LCM 200 mg 群が 31.4%（95%信頼区間：22.0%～39.7%）、LCM 400 mg 群が 36.4%（95%信頼区間：28.2%～43.7%）であった。

PPS でも FAS と同様の結果であった。プラセボ群に対する減少率は LCM 200 mg 群が 29.7%（95%信頼区間：19.7%～38.4%）、LCM 400 mg 群が 35.2%（95%信頼区間：26.6%～42.7%）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（中央値）を図 2.7.3.2-1 に示した。



LCM：ラコサミド

中央値、例数：プラセボ群 183 例、LCM 200 mg 群 182 例、LCM 400 mg 群 179 例

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 7.7.1.1 より作図

図 2.7.3.2-1 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減少率［EP0008 試験（FAS）］

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、プラセボ群が 10.10%であったのに対して LCM 200 mg 群及び 400 mg 群はそれぞれ 36.75%及び 48.78%であった。プラセボ群に比べて LCM 200 mg 群及び 400 mg 群の減少率は高く、LCM の用量の増加に伴い上昇がみられた。

表 2.7.3.2-5 に示したように、観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレートにおいても、同様に有効性を示す結果が認められた。

表 2.7.3.2-5　観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレートの統計解析
［EP0008 試験（FAS）］

投与群	50%レスポンダー、n/N (%) [a)]	プラセボ群との差	オッズ比 [b)]	オッズ比の p 値 [b)]
プラセボ群	36/183 (19.7)	—	—	—
LCM 200 mg 群	70/182 (38.5)	18.8	2.6	<0.001*
LCM 400 mg 群	88/179 (49.2)	29.5	4.1	<0.001*

LCM：ラコサミド

注：維持期間の 50%レスポンダーレート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)　%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が 50%以上であった 50%レスポンダーの割合

b)　投与群及び実施国を固定因子としたロジスティック回帰モデルを用いた

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 7.6.1.1

FAS での 50%レスポンダーレートは、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%であった。LCM 200 mg 群及び 400 mg 群ではプラセボ群に比べて 50%レスポンダーレートに有意な差が認められた（いずれも p<0.001）。

PPS での 50%レスポンダーレートは、プラセボ群、LCM 200 mg 群及び 400 mg 群でそれぞれ 21.0%、38.6%及び 50.3%であり、PPS でも FAS と同様の結果であった。

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の割合は、LCM 200 mg 群及び 400 mg 群でそれぞれ 4.7%及び 5.4%であった。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。

本試験の結果から、LCM 200 mg/日及び 400 mg/日の投与（それぞれ 100 mg 又は 200 mg を 1 日 2 回投与）は、1～3 剤の抗てんかん薬による治療にも関わらず、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 16 歳以上の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有効であることが示された。

日本人及び中国人による実施国別の部分集団解析については、2.7.3.3.3.1 項に示した。

2.7.3.2.1.2　海外有効性試験

（1）　SP667 試験

本試験の詳細は SP667 試験総括報告書（5.3.5.1.2）及び 2.7.6.7.2 項に記載した。

本試験は、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に対する LCM（200 mg/日、400 mg/日及び 600 mg/日）併用投与における有効性及び安全性を検討するための多施設共同、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。

被験者は登録された後、8 週間の観察期間完了後、プラセボ群、LCM 200 mg 群、400 mg 群又は 600 mg 群のいずれかの投与群に、二重盲検下で 1：1：1：1 の割合で無作為に割り付けられた。無作為化後、被験者は LCM 又はプラセボの割り付けられた用量まで強制的に増量する 6 週間の増量期間（増量期間終了時に 1 段階 100 mg/日の減量を認めた）、割り付けられた用量を維持する 12 週間の維持期間、及び 2 週間の移行期間又は 3 週間の減量期間の最長 21 週間の投与を二重盲検下で受けた。維持期間を完了し、LCM の長期投与の安全性データを収集することを主要目的とした非盲検

の長期継続投与試験（SP615 試験）への参加を選択した被験者は、2 週間の移行期間に移行した。増量期間又は維持期間中に治験を中止した被験者、及び SP615 試験への参加を選択しなかった被験者は、3 週間の減量期間に移行した。

本試験では 542 例がスクリーニングされ、497 例が登録された。このうち、421 例が無作為化され、治験薬の投与を受けた（プラセボ群 98 例、LCM 200 mg 群 107 例、LCM 400 mg 群 109 例、LCM 600 mg 群 107 例）。治験実施計画書不遵守が判明した 1 医療機関（Site 12）で無作為化され、治療を受けた 3 例が解析対象から除外されたため、418 例を SS とした。SS のうち、321 例が 12 週間の維持期間を完了した。観察期間後の有効性評価が 1 回以上実施された 415 例を FAS とした。FAS の 415 例のうち、維持期間の有効性評価が 1 回以上実施され、かつ有効性に影響を及ぼすと考えられる治験実施計画書からの重大な逸脱がない 311 例を PPS とした。

FAS の 312 例（75%）が治験を完了し、103 例（25%）は早期に治験を中止した。最も多い中止理由は有害事象であった［合計 72 例：プラセボ群 96 例中 5 例（5%）、LCM 200 mg 群 107 例中 16 例（15%）、LCM 400 mg 群 107 例中 19 例（18%）、LCM 600 mg 群 105 例中 32 例（30%）］。

FAS での被験者の平均年齢は 39.9 歳（範囲：18～68 歳）であった。性別は 46%が男性、54%が女性であり、ほとんどの被験者（93%）が白人であった。患者背景は投与群間で同様であった。スクリーニング時における部分発作を有するてんかんと診断されてからの平均罹病期間は 24.5 年（範囲：0.2～63.6 年）であった。本試験の登録前に、合計 41%の被験者が単純部分発作を、90%の被験者が複雑部分発作を、72%の被験者が二次性全般化発作を有していた。

FAS では、プラセボ群、LCM 200 mg 群、400 mg 群及び 600 mg 群における観察期間の 28 日あたりの部分発作回数の中央値はそれぞれ 11、13、13 及び 11 回であった。

FAS で最も多く併用された抗てんかん薬はカルバマゼピン（31%）で、次いでレベチラセタム（30%）及びラモトリギン（27%）であった。

観察期間の 28 日あたりの部分発作回数及び観察期間に対する維持期間の変化量を表 2.7.3.2-6 に示した。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変化量の解析結果を表 2.7.3.2-7 に示した。

表 2.7.3.2-6　観察期間の 28 日あたりの部分発作回数及び観察期間に対する維持期間の変化量［SP667 試験（FAS）］

投与群	観察期間の部分発作回数の測定値				観察期間に対する維持期間の変化量			
	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値 – 最大値	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値 – 最大値
プラセボ群	96	28.8 ± 50.34	11	4 – 366	96	1.2 ± 19.92	−1	−92 – 103
LCM 200 mg 群	107	44.9 ± 143.77	13	3 – 1303	107	−7.2 ± 61.52	−3	−505 – 245
LCM 400 mg 群	107	26.3 ± 36.62	13	3 – 228	107	−6.3 ± 23.20	−3	−121 – 59
LCM 600 mg 群	105	28.9 ± 71.74	11	3 – 568	105	−4.7 ± 58.10	−4	−385 – 421

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

SP667 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 36

表 2.7.3.2-7　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［SP667 試験（FAS）］

投与群	例数	p 値 [a)]	プラセボ群に対する減少率 (%) [a)]	減少率の 95%信頼区間
プラセボ群	96	—	—	—
LCM 200 mg 群	107	0.1010	14.6	−3.2, 29.4
LCM 400 mg 群	107	0.0023*	28.4	11.3, 42.2
LCM 600 mg 群	105	0.0084*	21.3	6.0, 34.1

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、投与群及び地域を固定因子とし、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

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)}

SP667 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 66

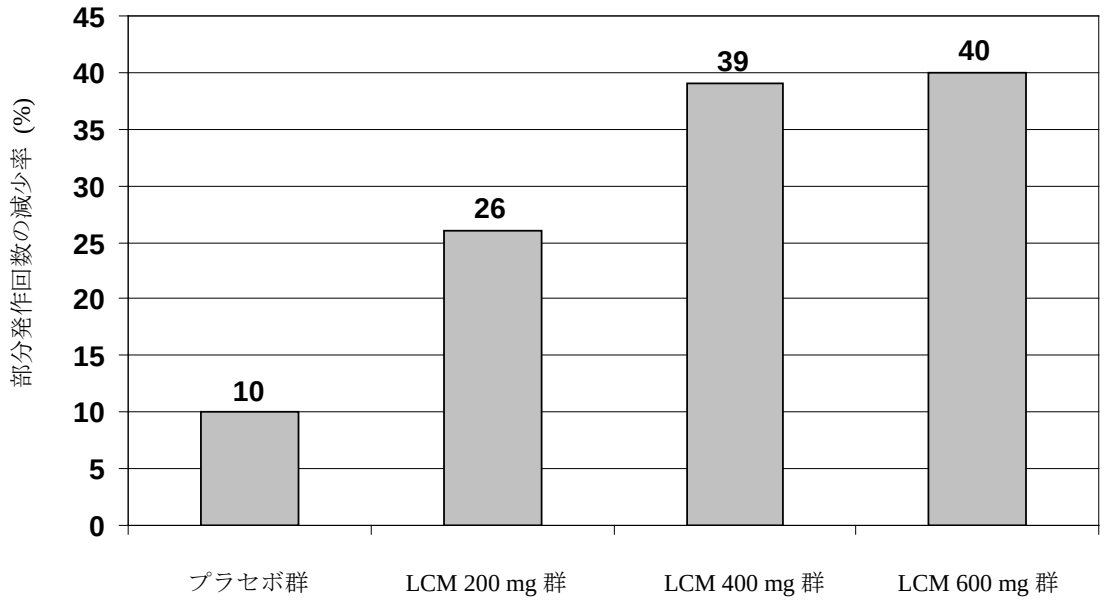
FAS では、プラセボ群、LCM 200 mg 群、400 mg 群及び 600 mg 群の観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量の中央値はそれぞれ−1、−3、−3 及び−4 であった。観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量において、LCM 400 mg 群及び 600 mg 群ではプラセボ群に比べて統計学的に有意な減少が認められた（それぞれ $p=0.0023$ 及び $p=0.0084$）。

PPS では、プラセボ群に対する治療効果の差は FAS と比べてすべての LCM 投与群で大きかった（プラセボ群に対する減少率：LCM 200 mg 群 21.5%、LCM 400 mg 群 39.3%、LCM 600 mg 群 31.6%）。PPS では、LCM 200 mg 群についてもプラセボ群に比べて部分発作回数の有意な減少が認められた（$p=0.0112$）。PPS での結果より、FAS による主要評価項目の結果の頑健性が確認された。

FAS では、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において、LCM 400 mg 群及び 600 mg 群ではプラセボ群に比べて部分発作回数の減少が認められた（それぞれ p=0.0100 及び p=0.0033）。プラセボ群に対する減少率は LCM 400 mg 群が 20.3%（95%信頼区間：5.3%～32.9%）、LCM 600 mg 群が 21.3%（95%信頼区間：7.8%～32.8%）であった。

PPS では、プラセボ群に対する治療効果の差は FAS と比べてすべての LCM 投与群で大きかった（プラセボ群に対する減少率：LCM 200 mg 群 17.6%、LCM 400 mg 群 30.8%、LCM 600 mg 群 31.8%）。PPS では、LCM 200 mg 群についてもプラセボ群に比べて部分発作回数の有意な減少が認められた（p=0.0096）。

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（中央値）を図 2.7.3.2-2 に示した。



LCM：ラコサミド

中央値、例数：プラセボ群 96 例、LCM 200 mg 群 107 例、LCM 400 mg 群 107 例、LCM 600 mg 群 105 例

SP667 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 52 より作図

図 2.7.3.2-2　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
［SP667 試験（FAS）］

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、プラセボ群に比べてすべての LCM 投与群で高かった。また、LCM 400 mg 群の減少率は 200 mg 群よりも高く、600 mg 群とは同程度であった。

表 2.7.3.2-8 に示したように、観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレートにおいても、同様に有効性を示す結果が認められた。

表 2.7.3.2-8　観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレートの統計解析［SP667 試験（FAS）］

投与群	50%レスポンダー、n/N (%) [a)]	プラセボ群との差	オッズ比 [b)]	オッズ比の p 値 [b)]
プラセボ群	21/96 (21.9)	—	—	—
LCM 200 mg 群	35/107 (32.7)	10.8	1.7	0.0899
LCM 400 mg 群	44/107 (41.1)	19.2	2.5	0.0038*
LCM 600 mg 群	40/105 (38.1)	16.2	2.2	0.0141*

LCM：ラコサミド

注：維持期間の 50%レスポンダーレート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)　%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が 50%以上であった 50%レスポンダーの割合

b)　投与群及び地域を固定因子としたロジスティック回帰モデルを用いた

SP667 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 70

FAS での 50%レスポンダーレートは、プラセボ群、LCM 200 mg 群、400 mg 群及び 600 mg 群でそれぞれ 21.9%、32.7%、41.1%及び 38.1%であった。LCM 400 mg 群及び 600 mg 群ではプラセボ群に比べて 50%レスポンダーレートに統計学的に有意な差が認められた（それぞれ p=0.0038 及び p=0.0141）。

PPS での 50%レスポンダーレートは、プラセボ群、LCM 200 mg 群、400 mg 群及び 600 mg 群でそれぞれ 21.2%、38.1%、49.4%及び 49.2%であった。PPS では、プラセボ群に対する治療効果の差は FAS と比べてすべての LCM 投与群で大きかった。PPS では、LCM 200 mg 群についてもプラセボ群に比べて 50%レスポンダーレートに有意な差が認められた（p=0.0214）。

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の割合は、LCM 200 mg 群、400 mg 群及び 600 mg 群でそれぞれ 1%、6%及び 2%であった。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。

本試験の結果から、LCM 400 mg/日及び 600 mg/日の投与により、被験者の部分発作回数が有意に減少することが示され、これらの用量が部分発作を有するてんかん患者に対する併用療法として有効であることが支持された。

主要評価項目の解析において、プラセボに比較して数値が改善していること及び PPS において統計学的に有意な結果が得られていることから、LCM 200 mg/日も有効な用量となり得ることが示唆された。

（2）　SP754 試験

本試験の詳細は SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）及び 2.7.6.7.3 項に記載した。

本試験は、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に対する LCM（400 mg/日及び 600 mg/日）併用投与における有効性及び安全性を検討するための多施設共同、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。

被験者は登録された後、8 週間の観察期間完了後、プラセボ群、LCM 400 mg 群又は 600 mg 群のいずれかの投与群に、二重盲検下で 1：2：1 の割合で無作為に割り付けられた。試験期間は、8 週間の観察期間と 21 週間の投与期間からなる最長 29 週間であった。投与期間は、LCM 又はプラセボ

の割り付けられた用量まで強制的に増量する 6 週間の増量期間（増量期間終了時に 1 段階 100 mg/日の減量を認めた）、割り付けられた用量を維持する 12 週間の維持期間、及び 2 週間の移行期間又は 3 週間の減量期間からなる。維持期間を完了し、非盲検の長期継続投与試験（SP756 試験）への参加を選択した被験者は、2 週間の移行期間に移行し、被験者の投与量を 200 mg/日に調整した。増量期間又は維持期間中に治験を中止した被験者、及び SP756 試験への参加を選択しなかった被験者は、3 週間の減量期間に移行した。

本試験では 556 例がスクリーニングされ、489 例が登録集団（ES）となった。スクリーニングで脱落した 54 例とスクリーニング基準に合致せず観察期間で脱落した 13 例が ES から除外された。ES の 489 例のうち、405 例が無作為化された（プラセボ群 104 例、LCM 400 mg 群 204 例、LCM 600 mg 群 97 例）。無作為化された全例が治験薬を 1 回以上服用したことから 405 例を SS とした。SS のうち、322 例が 12 週間の維持期間を完了した。観察期間後の有効性評価が 1 回以上実施された 402 例を FAS とした。FAS の 402 例のうち、維持期間の有効性評価が 1 回以上実施され、かつ有効性に影響を及ぼすと考えられる治験実施計画書からの重大な逸脱がない 280 例を PPS とした。

FAS の 316 例（78.6%）が治験を完了し、86 例（21.4%）は早期に治験を中止した。最も多い中止理由は有害事象であった［合計 64 例：プラセボ群 104 例中 5 例（4.8%）、LCM 400 mg 群 201 例中 33 例（16.4%）、LCM 600 mg 群 97 例中 26 例（26.8%）］。

FAS での被験者の平均年齢は 38.3 歳（範囲：16～71 歳）であった。性別は 49.0%が男性、51.0%が女性であり、ほとんどの被験者（81.8%）が白人であった。患者背景は投与群間で同様であった。スクリーニング時における部分発作を有するてんかんと診断されてからの平均罹病期間は 24.4 年（範囲：0.9～67.7 年）であった。本試験の登録前に、合計 46.3%の被験者が単純部分発作を、87.3%の被験者が複雑部分発作を、73.6%の被験者が二次性全般化発作を有していた。

FAS では、プラセボ群、LCM 400 mg 群及び 600 mg 群における観察期間の 28 日あたりの部分発作回数の中央値はそれぞれ 15.0、11.5 及び 16.5 回であった。

FAS で最も多く併用された抗てんかん薬はレベチラセタム（39.1%）で、次いでラモトリギン（36.1%）、カルバマゼピン（24.9%）及び oxcarbazepine（21.4%）であった。

観察期間の 28 日あたりの部分発作回数及び観察期間に対する維持期間の変化量を表 2.7.3.2-9 に示した。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変化量の解析結果を表 2.7.3.2-10 に示した。

表 2.7.3.2-9　観察期間の 28 日あたりの部分発作回数及び観察期間に対する維持期間の変化量［SP754 試験（FAS）］

投与群	観察期間の部分発作回数の測定値				観察期間に対する維持期間の変化量			
	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値 – 最大値	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値 – 最大値
プラセボ群	104	46.9 ± 109.52	15.0	3.5 – 840.5	104	−13.0 ± 63.81	−2.9	−422.4 – 154.0
LCM 400 mg 群	201	42.7 ± 124.78	11.5	3.5 – 1253.0	201	18.2 ± 405.67	−3.9	−426.8 – 5698.3
LCM 600 mg 群	97	27.9 ± 35.11	16.5	3.5 – 256.7	97	−5.0 ± 39.22	−5.3	−218.7 – 239.9

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

SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 8.1.1

表 2.7.3.2-10　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［SP754 試験（FAS）］

投与群	例数	p 値 [a)]	プラセボ群に対する減少率 (%) [a)]	減少率の 95%信頼区間
プラセボ群	104	—	—	—
LCM 400 mg 群	201	0.0078*	21.6	6.3, 34.5
LCM 600 mg 群	97	0.0061*	24.6	7.8, 38.3

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

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)}

SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 8.23.1

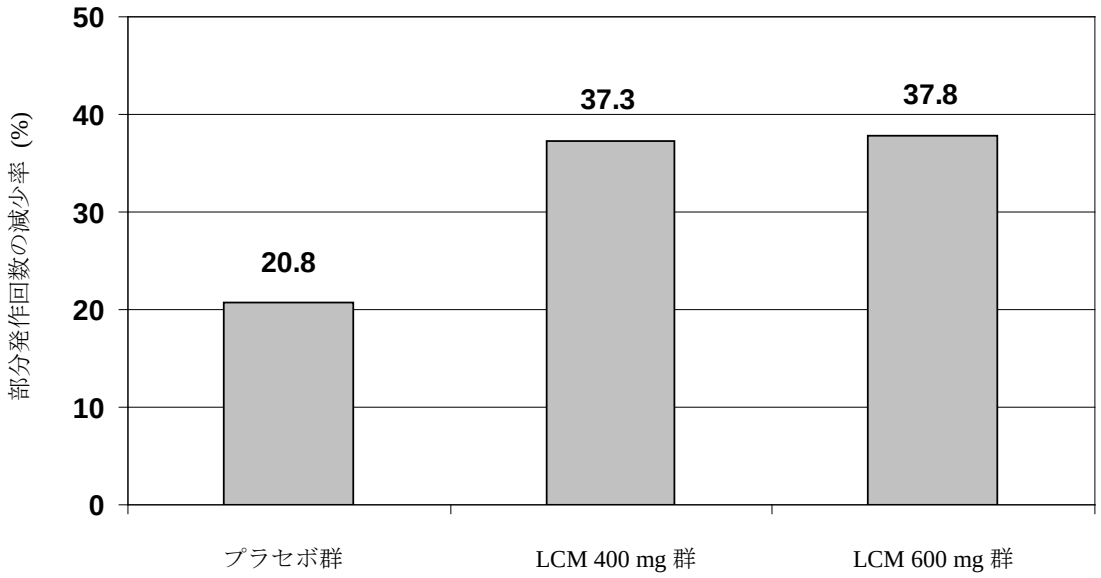
FAS では、プラセボ群、LCM 400 mg 群及び 600 mg 群の観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量の中央値はそれぞれ−2.9、−3.9 及び−5.3 であった。観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量において、LCM 400 mg 群及び 600 mg 群ではプラセボ群に比べて統計学的に有意な減少が認められた（それぞれ p=0.0078 及び p=0.0061）。

PPS では、プラセボ群に対する治療効果の差は FAS と比べて LCM 600 mg 群で大きく（プラセボ群に対する減少率:33.0%）、LCM 400 mg 群は同程度であった（プラセボ群に対する減少率:20.6%）。PPS での結果より、FAS による主要評価項目の結果の頑健性が確認された。

FAS では、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において、LCM 400 mg 群及び 600 mg 群ではプラセボ群に比べて部分発作回数の減少が認められた（それぞれ p=0.0043 及び p=0.0086）。プラセボ群に対する減少率は LCM 400 mg 群が 19.0%（95%信頼区間：6.4%～29.9%）、LCM 600 mg 群が 19.9%（95%信頼区間：5.5%～32.1%）であった。

PPS では、プラセボ群に対する治療効果の差は FAS と比べて LCM 600 mg 群でわずかに大きく（プラセボ群に対する減少率：22.6%）、LCM 400 mg 群は同程度であった（プラセボ群に対する減少率：18.5%）。FAS での結果と同様に、PPS でも LCM 400 mg 群及び 600 mg 群ではプラセボ群に比べて部分発作回数の有意な減少が認められた（それぞれ p=0.0064 及び p=0.0093）。

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（中央値）を図 2.7.3.2-3 に示した。



LCM：ラコサミド

中央値、例数：プラセボ群 104 例、LCM 400 mg 群 201 例、LCM 600 mg 群 97 例

SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 8.12.1 より作図

図 2.7.3.2-3 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
［SP754 試験（FAS）］

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、プラセボ群に比べてすべての LCM 投与群で高く、LCM 400 mg 群及び 600 mg 群の減少率は同程度であった。

表 2.7.3.2-11 に示したように、観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレートにおいても、同様に有効性を示す結果が認められた。

表 2.7.3.2-11　観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレートの統計解析
［SP754 試験（FAS）］

投与群	50%レスポンダー、n/N (%) [a)]	プラセボ群との差	オッズ比 [b)]	オッズ比の p 値 [b)]
プラセボ群	19/104 (18.3)	—	—	—
LCM 400 mg 群	77/201 (38.3)	20.0	2.8	0.0004*
LCM 600 mg 群	40/97 (41.2)	23.0	3.2	0.0005*

LCM：ラコサミド

注：維持期間の 50%レスポンダーレート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)　%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が 50%以上であった 50%レスポンダーの割合

b)　投与群及び併合した実施医療機関を固定因子としたロジスティック回帰モデルを用いた

SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 8.27.1

FAS での 50%レスポンダーレートは、プラセボ群、LCM 400 mg 群及び 600 mg 群でそれぞれ 18.3%、38.3%及び 41.2%であった。LCM 400 mg 群及び 600 mg 群ではプラセボ群に比べて 50%レスポンダーレートに統計学的に有意な差が認められた（それぞれ p=0.0004 及び p=0.0005）。

PPS での 50%レスポンダーレートは、プラセボ群、LCM 400 mg 群及び 600 mg 群でそれぞれ 18.4%、40.0%及び 50.9%であった。PPS では、プラセボ群に対する治療効果の差は FAS と比べて LCM 600 mg 群は大きく、LCM 400 mg 群は同程度であった。更に、50%レスポンダーレートは、LCM 400 mg 群と比較して LCM 600 mg 群でより大きかった。

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の割合は、LCM 400 mg 群及び 600 mg 群でそれぞれ 2.5%及び 8.1%であった。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。

本試験の結果から、LCM 400 mg/日及び 600 mg/日の投与により、被験者の部分発作回数が有意に減少することが示され、これらの用量が部分発作を有するてんかん患者に対する併用療法として有効であることが支持された。

（3）　SP755 試験

本試験の詳細は SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）及び 2.7.6.7.4 項に記載した。

本試験は、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するための多施設共同、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。

被験者は登録された後、8 週間の観察期間完了後、プラセボ群、LCM 200 mg 群又は 400 mg 群のいずれかの投与群に、二重盲検下で 1：1：1 の割合で無作為に割り付けられた。試験期間は、8 週間の観察期間と 18 週間の投与期間からなる 26 週間であった。投与期間は、LCM 又はプラセボの割り付けられた用量まで強制的に増量する 4 週間の増量期間（増量期間終了時に 1 段階 100 mg/日の減量を認めた）、割り付けられた用量を維持する 12 週間の維持期間、及び 2 週間の移行期間又は減量期間からなる。維持期間を完了し、非盲検の長期継続投与試験（SP774 試験）への参加を選択した被験者は、2 週間の移行期間に移行し、被験者の投与量を 200 mg/日に調整した。増量期間又は維

持期間中に治験を中止した被験者、及び SP774 試験への参加を選択しなかった被験者は、2 週間の減量期間に移行した。

本試験では 584 例がスクリーニングされ、546 例が登録された。このうち、485 例が無作為化された（プラセボ群 163 例、LCM 200 mg 群 163 例、LCM 400 mg 群 159 例）。無作為化された全例が治験薬を 1 回以上服用したことから 485 例を SS とした。SS のうち、403 例が 12 週間の維持期間を完了した。観察期間後の有効性評価が 1 回以上実施された 477 例を FAS とした。FAS の 477 例のうち、維持期間の有効性評価が 1 回以上実施され、かつ有効性に影響を及ぼすと考えられる治験実施計画書からの重大な逸脱がない 399 例を PPS とした。

FAS の 399 例（83.6%）が治験を完了し、78 例（16.4%）は早期に治験を中止した。最も多い中止理由は有害事象であった［合計 44 例：プラセボ群 159 例中 9 例（5.7%）、LCM 200 mg 群 160 例中 10 例（6.3%）、LCM 400 mg 群 158 例中 25 例（15.8%）］。

FAS での被験者の平均年齢は 37.8 歳（範囲：16～70 歳）であった。性別は 51.6%が男性、48.4%が女性であり、ほとんどの被験者（99.2%）が白人であった。患者背景は投与群間で同様であった。スクリーニング時における部分発作を有するてんかんと診断されてからの平均罹病期間は22.3年であった（範囲：1.8～61.9 年）。本試験の登録前に、合計 38.2%の被験者が単純部分発作を、88.3%の被験者が複雑部分発作を、78.8%の被験者が二次性全般化発作を有していた。

FAS では、プラセボ群、LCM 200 mg 群及び 400 mg 群における観察期間の 28 日あたりの部分発作回数の中央値はそれぞれ 9.9、11.5 及び 10.3 回であった。

FAS で最も多く併用された抗てんかん薬はカルバマゼピン（47.6%）で、次いでバルプロ酸製剤（33.1%）、ラモトリギン（30.6%）及びトピラマート（28.3%）であった。

観察期間の 28 日あたりの部分発作回数及び観察期間に対する維持期間の変化量を表 2.7.3.2-12 に示した。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変化量の解析結果を表 2.7.3.2-13 に示した。

表 2.7.3.2-12　観察期間の 28 日あたりの部分発作回数及び観察期間に対する維持期間の変化量［SP755 試験（FAS）］

投与群	観察期間の部分発作回数の測定値				観察期間に対する維持期間の変化量			
	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値 – 最大値	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値 – 最大値
プラセボ群	159	21.8 ± 31.18	9.9	3.6 – 220.0	159	−1.5 ± 22.40	−2.6	−84.8 – 218.5
LCM 200 mg 群	160	96.1 ± 651.61	11.5	4.0 – 8048.7	160	7.6 ± 116.42	−3.6	−200.5 – 1273.1
LCM 400 mg 群	158	42.0 ± 203.39	10.3	3.1 – 2415.8	158	2.7 ± 86.33	−3.4	−150.2 – 781.0

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

SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 8.1.1

表 2.7.3.2-13　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［SP755 試験（FAS）］

投与群	例数	p 値 [a)]	プラセボ群に対する減少率 (%) [a)]	減少率の 95%信頼区間
プラセボ群	159	—	—	—
LCM 200 mg 群	160	0.0223*	14.4	2.2, 25.1
LCM 400 mg 群	158	0.0325*	15.0	1.4, 26.8

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

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)}

SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 8.23.1

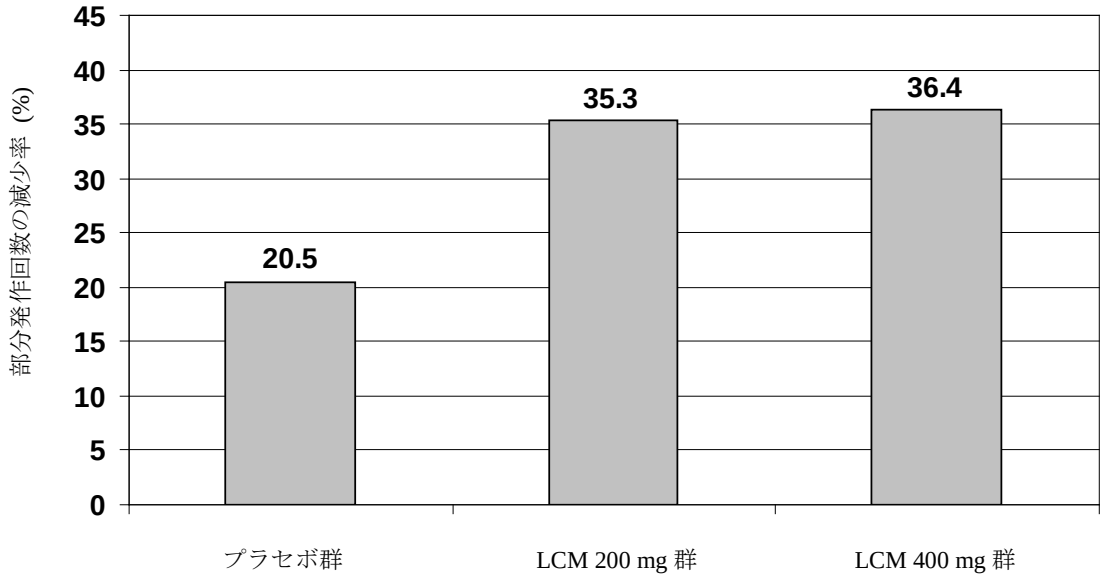
FAS では、プラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群の観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量の中央値はそれぞれ−2.6、−3.6 及び−3.4 であった。観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量において、LCM 200 mg 群及び 400 mg 群ではプラセボ群に比べて統計学的に有意な減少が認められた（それぞれ p=0.0223 及び p=0.0325）。

PPS では、プラセボ群に対する治療効果の差は FAS と比べて LCM 400 mg 群で大きく（プラセボ群に対する減少率:19.2%）、LCM 200 mg 群は同程度であった（プラセボ群に対する減少率:13.6%）。PPS での結果より、FAS による主要評価項目の結果の頑健性が確認された。

FAS では、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において、LCM 200 mg 群及び 400 mg 群ではプラセボ群に比べて部分発作回数の減少が認められた（それぞれ p=0.0294 及び p=0.0164）。プラセボ群に対する減少率は LCM 200 mg 群が 12.3%（95%信頼区間：1.3%～22.1%）、LCM 400 mg 群が 15.1%（95%信頼区間：3.0%～25.7%）であった。

PPS では、プラセボ群に対する治療効果の差は FAS と比べて LCM 400 mg 群で大きく（プラセボ群に対する減少率:18.7%）、LCM 200 mg 群は同程度であった（プラセボ群に対する減少率:11.8%）。FAS での結果と同様に、PPS でも LCM 200 mg 群及び 400 mg 群ではプラセボ群に比べて部分発作回数の有意な減少が認められた（それぞれ p=0.0467 及び p=0.0055）。

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（中央値）を図 2.7.3.2-4 に示した。



LCM：ラコサミド

中央値、例数：プラセボ群 159 例、LCM 200 mg 群 160 例、LCM 400 mg 群 158 例

SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 8.12.1 より作図

図 2.7.3.2-4 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
［SP755 試験（FAS）］

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、プラセボ群に比べてすべての LCM 投与群で高く、LCM 200 mg 群及び 400 mg 群の減少率は同程度であった。

表 2.7.3.2-14 に示したように、観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレートにおいても、同様に有効性を示す結果が認められた。

表 2.7.3.2-14 観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレートの統計解析
［SP755 試験（FAS）］

投与群	50%レスポンダー、n/N (%) [a)]	プラセボ群との差	オッズ比 [b)]	オッズ比の p 値 [b)]
プラセボ群	41/159 (25.8)	—	—	—
LCM 200 mg 群	56/160 (35.0)	9.2	1.6	0.0735
LCM 400 mg 群	64/158 (40.5)	14.7	2.0	0.0063*

LCM：ラコサミド

注：維持期間の 50%レスポンダーレート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) %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が 50%以上であった 50%レスポンダーの割合

b) 投与群及び併合した実施医療機関を固定因子としたロジスティック回帰モデルを用いた

SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 8.28.1

FAS での 50%レスポンダーレートは、プラセボ群、LCM 200 mg 群及び 400 mg 群でそれぞれ 25.8%、35.0%及び 40.5%であった。LCM 400 mg 群ではプラセボ群に比べて 50%レスポンダーレートに統計学的に有意な差が認められた（p=0.0063）。

PPS での 50%レスポンダーレートは、プラセボ群、LCM 200 mg 群及び 400 mg 群でそれぞれ 27.5%、35.0%及び 46.3%であった。PPS では、プラセボ群に対する治療効果の差は FAS と比べて LCM 400 mg 群は大きく、LCM 200 mg 群は同程度であった。

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の割合は、プラセボ群、LCM 200 mg 群及び 400 mg 群でそれぞれ 2.1%、3.6%及び 2.4%であった。

本試験の結果から、LCM 200 mg/日及び 400 mg/日の投与により、被験者の部分発作回数が有意に減少することが示され、これらの用量が部分発作を有するてんかん患者に対する併用療法として有効であることが支持された。

2.7.3.2.1.3 日中共同長期継続投与試験

（1） EP0009 試験

本試験の詳細は EP0009 試験第 2 回中間報告書[データカットオフ（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）]（5.3.5.2.2）及び 2.7.6.8.1 項に記載した。

本試験は、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 LCM 併用投与における安全性及び有効性を評価するための多施設共同、非盲検、非対照、長期継続投与試験である。本試験では、EP0008 試験の治療期間及び移行期間を完了し、本試験への参加を選択した被験者を対象とした。

本試験は、治療期間及び減量期間からなり、予定される各被験者の治験実施期間は、第 1 回来院から約 3 年間とした。

本試験の第 1 回来院は、EP0008 試験の最終来院日と同日とし、第 2 回来院から第 4 回来院までは、第 1 回来院日を基準として 4 週間隔の来院とした。第 5 回来院以降、治験終了来院までは、第 1 回来院日を基準とし、12 週間隔の来院とした。

本試験への参加を選択したすべての被験者の EP0008 試験終了時の LCM の投与量は、200 mg/日とした。本試験の治療期間中、治験責任医師又は治験分担医師は、被験者の忍容性及び発作の発現状況に応じて、LCM を 100 mg/日まで減量又は 1 週につき 100 mg/日ずつ、400 mg/日まで増量できることとした。また、抗てんかん薬を 3 剤まで併用することができることとした。併用抗てんかん薬の変更は、LCM の用量が 4 週間固定されている場合に限るものとし、併用抗てんかん薬を変更する際も、LCM の用量は固定されていなければならないこととした。新たな抗てんかん薬は、LCM の最大耐用量で最適な又は十分な効果が得られない場合にのみ追加することができることとした。

本試験では 473 例が登録され、全例が治験薬を 1 回以上服用したことから 473 例を SS とした［EP0008 試験の投与群（以下、同様）：プラセボ群 164 例、LCM 200 mg 群 163 例、LCM 400 mg 群 146 例］。SS のうち、日誌の記録が 1 日以上得られた 471 例を FAS とした。

データカットオフ（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で FAS の 351 例（74.5%）が治験実施中であり、120 例（25.5%）は早期に治験を中止した。最も多い中止理由は効果不十分であった［合計 45 例：プラセボ群 164 例中 14 例（8.5%）、LCM 200 mg 群 162 例中 17 例（10.5%）、LCM 400 mg 群 145 例中 14 例（9.7%）］。

SS での被験者の平均年齢は 32.7 歳（範囲：16～67 歳）であった。性別は 54.8%が男性、45.2%が女性であり、すべての被験者がアジア人であった［日本人 123 例（26.0%）、中国人 350 例（74.0%）］。部分発作を有するてんかんと診断されてからの平均罹病期間は 17.30 年（範囲：0.4～59.0 年）であった。EP0008 試験の登録前に、合計 34.9%の被験者が単純部分発作を、28.8%の被験者が単純部分発作で始まり意識減損に移行する複雑部分発作を、67.4%の被験者が意識減損で始まる複雑部分発作を、65.3%の被験者が二次性全般化発作を有していた。

本試験に移行した被験者における SS での EP0008 試験の観察期間の 28 日あたりの部分発作回数の中央値は、プラセボ群、LCM 200 mg 群及び 400 mg 群でそれぞれ 11.0、11.0 及び 10.0 回であった。

SS で最も多く併用された抗てんかん薬はカルバマゼピン（47.4%）で、次いでバルプロ酸製剤（46.3%）、レベチラセタム（25.4%）及びラモトリギン（23.0%）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。治療期間別における 28 日あたりの部分発作回数では 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。治療期間別の 50%レスポンダーレートは 0～6 ヵ月が 52.2%、6 ヵ月超～12 ヵ月が 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。

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%であり、LCM を 12 ヵ月以上投与した被験者のうち、12 ヵ月間発作が消失した被験者の割合は 2.5%であった。また、LCM を 18 ヵ月以上投与した被験者のうち、18 ヵ月間発作が消失した被験者の割合は 2.7%であった。

長期投与による有効性の評価項目の結果については、2.7.3.5.3 項に示した。

1） 追加解析

EP0009 試験第 2 回報告書に加えて、LCM の有効性を評価するために EP0009 試験の治療期間に併用抗てんかん薬を変更した被験者と EP0024 試験に参加した被験者について部分集団解析を行った。EP0024 試験は、二次性全般化発作を含む部分発作を有する日本人のてんかん患者に対する LCM 経口錠の代替療法としての LCM 静注液の安全性及び忍容性を評価するための第 III 相、多施設共同、非盲検試験である。本試験は、EP0009 試験に参加中の日本人で、LCM 経口錠を服用中の被験者を対象とし、LCM 静注液を 5 日間点滴静注した。

EP0009 試験の治療期間に併用抗てんかん薬を変更（種類や用法・用量の変更、及び中止／再投与）した被験者における 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 53.44%であった［Additional Analyses of EP0008 and EP0009（5.3.5.4.1）Table 9.2.1］。

EP0009 試験の治療期間中に EP0024 試験に参加した 9 例の被験者における 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 43.17%であった［Additional Analyses of EP0008 and EP0009（5.3.5.4.1）Table 9.3.1］。

いずれの部分集団の結果も、EP0009 試験の FAS での治療期間の結果（55.23%）と同様であった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 治験対象集団

2.7.3.3.1.1 適格性基準

EP0008 試験及び海外試験（SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験）の主な選択基準及び除外基準を表 2.7.3.3-1 に示した。

第 1 回来院時に下記の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。

表 2.7.3.3-1　主な選択／除外基準［EP0008 試験、SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験］

	日中共同試験	海外試験
	EP0008 試験	SP667 試験、SP754 試験、SP755 試験
選択基準	1. 16 歳以上 70 歳以下で性別は不問 2. 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、部分発作を伴うてんかんと診断され、EEG 及び脳 CT 又は MRI の所見と一致すること (EP0008 試験 治験実施計画書 17.1 項参照) 。EEG 及び脳 CT 又は MRI の検査をスクリーニング来院前に実施した場合は、結果が得られた時期を問わず、すべての結果を有効とし、スクリーニング来院前に実施していない場合は、観察期間の第 2 回来院前／来院時に実施し、結果が得られていること 3. 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 日以内である患者。単純部分発作の場合は、運動徴候を認める患者のみが選択基準を満たすものとする 4. VNS の治療の有無に関わらず、1～3 剤の抗てんかん薬による治療 (経口投与で、かつ連日投与に限る) を受けている患者。VNS の治療は治験参加の 6 ヵ月以上前に開始しており、併用する抗てんかん薬の用法・用量及び VNS の設定が、観察期間開始 4 週間以上前から一定に保たれている患者。ただし、観察期間開始前の緊急処置薬としてベンゾジアゼピン系薬剤の使用は可とする	1. SP667 試験では 18 歳以上 65 歳以下、SP754 試験及び SP755 試験では 16 歳以上 70 歳以下の男性又は女性 2. 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、単純部分発作及び／又は複雑部分発作 (共に二次性全般化発作を含む) を伴うてんかんと診断された患者 ・ EEG 及び CT 又は MRI の所見が、てんかんによる部分発作の診断と一致すること 3. 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 日以内である患者 ・ 単純部分発作の場合は、運動徴候を認める患者のみが選択基準を満たすものとする 4. VNS の治療の有無に関わらず、SP667 試験では 1～2 剤、SP754 試験及び SP755 試験では 1～3 剤の抗てんかん薬による治療を受けている患者。併用する抗てんかん薬の用法・用量及び VNS の設定が、観察期間開始 4 週間以上前から一定に保たれている患者

表 2.7.3.3-1　主な選択／除外基準［EP0008 試験、SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験］（続き）

<table>
<tr><th></th><th>日中共同試験</th><th>海外試験</th></tr>
<tr><th></th><th>EP0008 試験</th><th>SP667 試験、SP754 試験、SP755 試験</th></tr>
<tr><td>除外基準</td><td>
1. ペースメーカー非使用時に洞不全症候群が認められる、又は第二度、第三度房室ブロックが認められる若しくは他の臨床的に意味のある心電図異常が認められる患者
2. ブルガダ症候群等のナトリウムチャネル障害がある患者
3. 観察期間開始前 3 ヵ月以内に心筋梗塞の既往がある患者
4. ニューヨーク心臓協会のクラス III 又は IV に分類される心不全が認められる患者
<table>
<tr><th colspan="2">ニューヨーク心臓協会基準</th></tr>
<tr><td>クラス I</td><td>心疾患があるが、それにより身体活動が制限されない患者。通常の身体活動では、過度の疲労、動悸、呼吸困難又は狭心痛は生じない。</td></tr>
<tr><td>クラス II</td><td>心疾患を有し、それによりわずかに身体活動が制限される患者。安静時は安定しているが、通常の身体活動により、疲労、動悸、呼吸困難又は狭心痛が生じる。</td></tr>
<tr><td>クラス III</td><td>心疾患を有し、それにより著しく身体活動が制限される患者。安静時は安定しているが、通常未満の活動でも、疲労、動悸、呼吸困難又は狭心痛が生じる。</td></tr>
<tr><td>クラス IV</td><td>心疾患を有し、それにより苦痛を伴わずに身体活動を続けることができない患者。安静時でも心不全又は狭心症徴候がみられる場合がある。いかなる身体活動によっても苦痛が増強する。</td></tr>
</table>
出典：The criteria committee of the New York Heart Association, 1994
5. 現在又は過去に、偽発作、転換性障害、又はてんかん発作と混同されることがある他の非てんかん発作を有する患者
6. 観察期間開始前 8 週間以内に群発発作により数えられない回数の発作 (発作の持続が 30 分未満で、個々の発作の始まりと終わりが区別できないような頻度で数回の発作が起きる) が起きた患者
7. 全般発作の既往がある患者
</td><td>
1. 臨床的に重要な心電図異常が認められる患者 (男性では 450 msec 以上、女性では 470 msec 以上の QTc 間隔の延長等)
2. てんかん発作と混同されることがある心因性発作等の非てんかん発作を有する患者
3. 治験登録前 8 週間以内に群発発作により数えられない回数の発作 (発作の持続が 30 分未満で、個々の発作の始まりと終わりが区別できないような頻度で数回の発作が起きる) が起きた患者
4. 全般発作の既往がある患者
5. 治験登録前 12 ヵ月以内にてんかん重積状態の既往がある患者
6. 進行性の中枢神経系の構造的病変又は進行性の脳障害が認められる患者
7. 治験登録前 4 週間以内に中枢神経系に影響を及ぼす以下の薬剤のいずれかを定期的に服用していた患者：神経遮断薬、モノアミンオキシダーゼ阻害薬、麻薬性鎮痛薬。また、SP667 試験では抗不安薬、アンフェタミン、鎮静性抗ヒスタミン剤、精神安定薬、睡眠薬、SP754 試験及び SP755 試験ではバルビツール酸系薬 (抗けいれん薬としての併用療法は除く) を服用していた患者
</td></tr>
</table>

表 2.7.3.3-1　主な選択／除外基準［EP0008 試験、SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験］（続き）

	日中共同試験	海外試験
	EP0008 試験	SP667 試験、SP754 試験、SP755 試験
除外基準 (続き)	8. 観察期間開始前 12 ヵ月以内にてんかん重積状態の既往がある患者 9. 観察期間開始前 2 年以内にてんかん治療のための外科手術の既往がある患者 (VNS の植込手術は除く) 10. 観察期間開始前 4 週間以内にケトン食療法を受けていた患者 11. 観察期間開始前 4 週間以内に中枢神経系に影響を及ぼす以下の薬剤を定期的に服用していた患者：統合失調症治療薬、精神刺激薬、モノアミンオキシダーゼ阻害薬、バルビツール酸系薬 (抗けいれん薬としての併用療法は除く) 、麻薬性鎮痛薬、臭化カリウム、臭化ナトリウム、臭化カルシウム、プレガバリン、てんかんの適応を有する漢方薬	

2.7.3.3.1.2 解析対象集団及び内訳

被験者及び中止理由の内訳についてEP0008試験を表2.7.3.3-2に、Pool E1を表2.7.3.3-3に示した。

表 2.7.3.3-2 被験者及び中止理由の内訳［EP0008 試験（FAS）］

	プラセボ群 N=183	LCM 200 mg 群 N=182	LCM 400 mg 群 N=179	合計 N=544
	例数 (%)			
完了例	166 (90.7)	171 (94.0)	148 (82.7)	485 (89.2)
中止例	17 (9.3)	11 (6.0)	31 (17.3)	59 (10.8)
中止理由				
有害事象	13 (7.1)	8 (4.4)	27 (15.1)	48 (8.8)
効果不十分	0	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (0.4)
同意撤回	0	0	2 (1.1)	2 (0.4)
治験実施計画書逸脱	2 (1.1)	2 (1.1)	0	4 (0.7)
追跡不能	2 (1.1)	0	1 (0.6)	3 (0.6)
その他	0	0	0	0

LCM：ラコサミド

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 1.3.1.1

表 2.7.3.3-3 被験者及び中止理由の内訳［Pool E1］

	プラセボ群 N=359	LCM 200 mg 群 N=267	LCM 400 mg 群 N=466	LCM 600 mg 群 N=202	合計 N=1294
	例数 (%)				
完了例	317 (88.3)	221 (82.8)	363 (77.9)	126 (62.4)	1027 (79.4)
中止例	42 (11.7)	46 (17.2)	103 (22.1)	76 (37.6)	267 (20.6)
中止理由					
有害事象	19 (5.3)	26 (9.7)	77 (16.5)	58 (28.7)	180 (13.9)
効果不十分	5 (1.4)	3 (1.1)	3 (0.6)	2 (1.0)	13 (1.0)
同意撤回	11 (3.1)	10 (3.7)	13 (2.8)	9 (4.5)	43 (3.3)
治験実施計画書逸脱	4 (1.1)	2 (0.7)	3 (0.6)	5 (2.5)	14 (1.1)
コンプライアンス不良	2 (0.6)	4 (1.5)	7 (1.5)	3 (1.5)	16 (1.2)
追跡不能	1 (0.3)	0	0	0	1 (<0.1)
その他	2 (0.6)	2 (0.7)	3 (0.6)	0	7 (0.5)

LCM：ラコサミド

ISE（5.3.5.3.1）Table EP.1.1.1

試験を完了した被験者の割合は、EP0008 試験ではプラセボ群、LCM 200 mg 群及び 400 mg 群でそれぞれ 90.7%、94.0%及び 82.7%、Pool E1 ではプラセボ群、LCM 200 mg 群、400 mg 群及び 600 mg 群でそれぞれ 88.3%、82.8%、77.9%及び 62.4%であった。EP0008 試験及び Pool E1 において最も多い中止理由はいずれも有害事象であり、Pool E1 では LCM の用量の増加に伴い試験を中止した被験者の割合が増加した。その他の中止理由の割合は各投与群で同程度であった。

2.7.3.3.1.3 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

（1） 人口統計学的特性

人口統計学的特性の要約について EP0008 試験を表 2.7.3.3-4 に、Pool E1 を表 2.7.3.3-5 に示した。

表 2.7.3.3-4 人口統計学的特性［EP0008 試験（FAS）］

	プラセボ群 N=183	LCM 200 mg 群 N=182	LCM 400 mg 群 N=179	合計 N=544
年齢 (歳)				
平均値 ± 標準偏差	31.9 ± 12.0	33.3 ± 12.2	32.4 ± 11.9	32.5 ± 12.0
最小値 – 最大値	16 – 64	16 – 67	16 – 65	16 – 67
年齢グループ、例数 (%)				
16 歳未満	0	0	0	0
16 歳以上 65 歳未満	183 (100)	180 (98.9)	178 (99.4)	541 (99.4)
65 歳以上	0	2 (1.1)	1 (0.6)	3 (0.6)
性別、例数 (%)				
男性	101 (55.2)	93 (51.1)	103 (57.5)	297 (54.6)
女性	82 (44.8)	89 (48.9)	76 (42.5)	247 (45.4)
人種、例数 (%)				
アジア人	183 (100)	182 (100)	179 (100)	544 (100)
日本人	48 (26.2)	47 (25.8)	47 (26.3)	142 (26.1)
中国人	135 (73.8)	135 (74.2)	132 (73.7)	402 (73.9)

LCM：ラコサミド

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 3.1.1.1

表 2.7.3.3-5 人口統計学的特性［Pool E1］

	プラセボ群 N=359	LCM 200 mg 群 N=267	LCM 400 mg 群 N=466	LCM 600 mg 群 N=202	合計 N=1294
年齢 (歳)					
平均値 ± 標準偏差	38.5 ± 11.30	38.1 ± 11.76	39.2 ± 12.48	38.1 ± 11.21	38.6 ± 11.81
最小値 – 最大値	16.0 – 66.0	16.0 – 66.0	16.0 – 71.0	16.0 – 69.0	16.0 – 71.0
年齢グループ、例数 (%)					
65 歳未満	357 (99.4)	264 (98.9)	454 (97.4)	201 (99.5)	1276 (98.6)
65 歳以上	2 (0.6)	3 (1.1)	12 (2.6)	1 (0.5)	18 (1.4)
性別、例数 (%)					
男性	185 (51.5)	134 (50.2)	222 (47.6)	92 (45.5)	633 (48.9)
女性	174 (48.5)	133 (49.8)	244 (52.4)	110 (54.5)	661 (51.1)

LCM：ラコサミド

ISE（5.3.5.3.1）Table EP.1.2.1

表 2.7.3.3-5　人口統計学的特性［Pool E1］（続き）

	プラセボ群 N=359	LCM 200 mg 群 N=267	LCM 400 mg 群 N=466	LCM 600 mg 群 N=202	合計 N=1294
人種、例数 (%)					
白人	329 (91.6)	257 (96.3)	420 (90.1)	180 (89.1)	1186 (91.7)
白人以外	30 (8.4)	10 (3.7)	46 (9.9)	22 (10.9)	108 (8.3)
実施国、例数 (%)					
米国	158 (44.0)	60 (22.5)	261 (56.0)	154 (76.2)	633 (48.9)
欧州/オーストラリア	201 (56.0)	207 (77.5)	205 (44.0)	48 (23.8)	661 (51.1)

LCM：ラコサミド

ISE（5.3.5.3.1）Table EP.1.2.1

被験者の平均年齢は、EP0008 試験では 32.5 歳（範囲：16～67 歳）、Pool E1 では 38.6 歳（範囲：16～71 歳）であり、Pool E1 がわずかに高かった。65 歳以上の被験者は EP0008 試験及び Pool E1 のいずれも少なかった（EP0008 試験 0.6%、Pool E1 1.4%）。性別は、EP0008 試験では 54.6%が男性、45.4%が女性であり、Pool E1 では 48.9%が男性、51.1%が女性であった。EP0008 試験及び Pool E1 の患者背景は各投与群で同様であった。EP0008 試験ではすべての被験者がアジア人（日本人 26.1%、中国人 73.9%）であった。Pool E1 では 91.7%の被験者が白人であり、被験者の約 50%は米国で登録され、残りの約 50%は欧州とオーストラリアで登録された。

（2）　ベースラインの疾患特性

ベースラインの疾患特性について EP0008 試験を表 2.7.3.3-6 に、Pool E1 を表 2.7.3.3-7 に示した。

表 2.7.3.3-6　ベースラインの疾患特性［EP0008 試験（FAS）］

	プラセボ群 N=183	LCM 200 mg 群 N=182	LCM 400 mg 群 N=179	合計 N=544
罹病期間 (年) [a)]				
平均値 ± 標準偏差	16.80 ± 11.54	18.29 ± 10.88	17.91 ± 11.69	17.66 ± 11.37
最小値 – 最大値	1.2 – 59.0	1.3 – 53.5	0.4 – 56.4	0.4 – 59.0
観察期間の部分発作回数				
中央値	10.50	11.00	10.00	10.50

LCM：ラコサミド

a)　LCM 200 mg 群に割り付けられた 2 例の罹病期間は不明であったため集計から除外した

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 3.2.1.1、Table 5.7.1、Table 7.1.1.1、Additional Analyses of EP0008 and EP0009（5.3.5.4.1）Table 7.19.1

表 2.7.3.3-6 ベースラインの疾患特性［EP0008 試験（FAS）］（続き）

	プラセボ群 N=183	LCM 200 mg 群 N=182	LCM 400 mg 群 N=179	合計 N=544
治験開始までに使用した抗てんかん薬 (治験開始時に併用していた抗てんかん薬を除く)、例数 (%)				
0 剤	11 (6.0)	14 (7.7)	15 (8.4)	40 (7.4)
1 剤	25 (13.7)	30 (16.5)	34 (19.0)	89 (16.4)
2 剤	41 (22.4)	39 (21.4)	39 (21.8)	119 (21.9)
3 剤	36 (19.7)	37 (20.3)	31 (17.3)	104 (19.1)
4 剤以上	70 (38.3)	62 (34.1)	60 (33.5)	192 (35.3)
治験開始時の併用抗てんかん薬、例数 (%)				
1 剤	41 (22.4)	45 (24.7)	35 (19.6)	121 (22.2)
2 剤	71 (38.8)	79 (43.4)	81 (45.3)	231 (42.5)
3 剤	71 (38.8)	58 (31.9)	63 (35.2)	192 (35.3)

LCM：ラコサミド

a) LCM 200 mg 群に割り付けられた 2 例の罹病期間は不明であったため集計から除外した

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 3.2.1.1、Table 5.7.1、Table 7.1.1.1、Additional Analyses of EP0008 and EP0009（5.3.5.4.1）Table 7.19.1

表 2.7.3.3-7 ベースラインの疾患特性［Pool E1］

	プラセボ群 N=359	LCM 200 mg 群 N=267	LCM 400 mg 群 N=466	LCM 600 mg 群 N=202	合計 N=1294
罹病期間 (年) [a)]					
平均値 ± 標準偏差	23.4 ± 12.55	23.8 ± 12.51	23.9 ± 13.16	23.5 ± 12.97	23.7 ± 12.81
最小値 – 最大値	1.1 – 53.4	2.5 – 58.3	0.9 – 63.6	0.2 – 67.7	0.2 – 67.7
観察期間の部分発作回数					
中央値	11.0	12.2	11.0	13.5	11.5
治験開始までに使用した抗てんかん薬 (治験開始時に併用していた抗てんかん薬を除く)、例数 (%)					
1～3 剤	78 (21.7)	61 (22.8)	110 (23.6)	32 (15.8)	281 (21.7)
4～6 剤	118 (32.9)	82 (30.7)	149 (32.0)	68 (33.7)	417 (32.2)
7 剤以上	160 (44.6)	120 (44.9)	204 (43.8)	101 (50.0)	585 (45.2)
不明	3 (0.8)	4 (1.5)	3 (0.6)	1 (0.5)	11 (0.9)

LCM：ラコサミド

a) SP754 試験で LCM 400 mg 群に割り付けられた 1 例及び SP667 試験で LCM 600 mg 群に割り付けられた 1 例の罹病期間は不明であったため集計から除外した

b) SP667 試験の抗てんかん薬の併用薬剤数は 1～2 剤

ISE（5.3.5.3.1）Additional Analyses Table 10.1.2

表 2.7.3.3-7　ベースラインの疾患特性［Pool E1］（続き）

	プラセボ群 N=359	LCM 200 mg 群 N=267	LCM 400 mg 群 N=466	LCM 600 mg 群 N=202	合計 N=1294
治験開始時の併用 抗てんかん薬、例数 (%)					
1 剤	60 (16.7)	33 (12.4)	78 (16.7)	30 (14.9)	201 (15.5)
2 剤	211 (58.8)	168 (62.9)	279 (59.9)	150 (74.3)	808 (62.4)
3 剤 [b)]	88 (24.5)	66 (24.7)	109 (23.4)	22 (10.9)	285 (22.0)

LCM：ラコサミド

a)　SP754 試験で LCM 400 mg 群に割り付けられた 1 例及び SP667 試験で LCM 600 mg 群に割り付けられた 1 例の罹病期間は不明であったため集計から除外した

b)　SP667 試験の抗てんかん薬の併用薬剤数は 1～2 剤

ISE（5.3.5.3.1）Additional Analyses Table 10.1.2

平均罹病期間は、Pool E1 が 23.7 年（範囲 : 0.2～67.7 年）であったのに対して EP0008 試験は 17.66 年（範囲 : 0.4～59.0 年）であった。罹病期間が 2 年未満であった被験者は、EP0008 試験では 10 例、Pool E1 では 6 例（SP667 試験及び SP755 試験各 1 例、並びに SP754 試験 4 例）であった。

観察期間の 28 日あたりの部分発作回数の中央値は、EP0008 試験では 10～11 回、Pool E1 では 11～13.5 回であった。

治験開始までに使用した抗てんかん薬の薬剤数は、EP0008 試験では、35.3%の被験者が 4 剤以上、19.1%の被験者が 3 剤、21.9%の被験者が 2 剤、16.4%の被験者が 1 剤であり、Pool E1 では、45.2%の被験者が 7 剤以上、32.2%の被験者が 4～6 剤、21.7%の被験者が 1～3 剤であった。また、EP0008 試験及び Pool E1 のほとんどの被験者（EP0008 試験 77.8%、Pool E1 84.4%）は治験開始時に抗てんかん薬を 2～3 剤併用していた。各試験の治験実施計画書では、被験者は観察期間前 4 週間、観察期間及び治療期間を通じて、一定の用法・用量で抗てんかん薬の治療を受けることが規定されており、抗てんかん薬の用法・用量を変更した場合は、治験実施計画書からの重大な逸脱とした。

（3）　併用抗てんかん薬

治療期間にいずれかの投与群で 5%以上の被験者が併用した抗てんかん薬について EP0008 試験を表 2.7.3.3-8 に、Pool E1 を表 2.7.3.3-9 に示した。

表 2.7.3.3-8 治療期間にいずれかの投与群で 5%以上の被験者が併用した抗てんかん薬［EP0008 試験（FAS）］

薬剤名	プラセボ群 N=183	LCM 200 mg 群 N=182	LCM 400 mg 群 N=179	合計 N=544
	例数 (%)			
カルバマゼピン	86 (47.0)	91 (50.0)	82 (45.8)	259 (47.6)
バルプロ酸製剤	83 (45.4)	82 (45.1)	84 (46.9)	249 (45.8)
レベチラセタム	38 (20.8)	38 (20.9)	54 (30.2)	130 (23.9)
ラモトリギン	41 (22.4)	33 (18.1)	43 (24.0)	117 (21.5)
oxcarbazepine	31 (16.9)	30 (16.5)	25 (14.0)	86 (15.8)
トピラマート	33 (18.0)	26 (14.3)	24 (13.4)	83 (15.3)
クロナゼパム	24 (13.1)	18 (9.9)	19 (10.6)	61 (11.2)
フェニトイン	20 (10.9)	20 (11.0)	15 (8.4)	55 (10.1)
フェノバルビタール	13 (7.1)	17 (9.3)	19 (10.6)	49 (9.0)

LCM：ラコサミド

注：バルプロ酸製剤はバルプロ酸ナトリウム、バルプロ酸、バルプロ酸マグネシウム及び valpromide を含む

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 5.6.1.1

表 2.7.3.3-9 治療期間にいずれかの投与群で 5%以上の被験者が併用した抗てんかん薬［Pool E1］

薬剤名	プラセボ群 N=359	LCM 200 mg 群 N=267	LCM 400 mg 群 N=466	LCM 600 mg 群 N=202	合計 N=1294
	例数 (%)				
カルバマゼピン	125 (34.8)	114 (42.7)	147 (31.5)	69 (34.2)	455 (35.2)
ラモトリギン	116 (32.3)	69 (25.8)	158 (33.9)	61 (30.2)	404 (31.2)
レベチラセタム	103 (28.7)	69 (25.8)	143 (30.7)	60 (29.7)	375 (29.0)
バルプロ酸製剤	93 (25.9)	73 (27.3)	99 (21.2)	40 (19.8)	305 (23.6)
トピラマート	82 (22.8)	70 (26.2)	105 (22.5)	32 (15.8)	289 (22.3)
oxcarbazepine	68 (18.9)	49 (18.4)	74 (15.9)	39 (19.3)	230 (17.8)
フェニトイン製剤	44 (12.3)	30 (11.2)	74 (15.9)	34 (16.8)	182 (14.1)
フェノバルビタール製剤	31 (8.6)	23 (8.6)	36 (7.7)	14 (6.9)	104 (8.0)
ゾニサミド	21 (5.8)	6 (2.2)	38 (8.2)	16 (7.9)	81 (6.3)

LCM：ラコサミド

注：フェノバルビタール製剤はフェノバルビタール、フェノバルビタールナトリウム、メチルフェノバルビタール及びプリミドンを含む。フェニトイン製剤はフェニトイン、フェニトインナトリウム、ホスフェニトイン、ホスフェニトインナトリウム及び Zentronal を含む。バルプロ酸製剤はバルプロ酸、バルプロ酸セミナトリウム、バルプロ酸ナトリウム、Ergenyl chrono 及び valpromide を含む

ISE（5.3.5.3.1）Table EP.1.2.1

最も多く併用された抗てんかん薬は、EP0008 試験及び Pool E1 のいずれもカルバマゼピン（EP0008 試験 47.6%、Pool E1 35.2%）であった。次いで多かったのは、EP0008 試験ではバルプロ酸製剤（45.8%）及びレベチラセタム（23.9%）であり、Pool E1 ではラモトリギン（31.2%）及びレベチラセタム（29.0%）

であった。全般的に、EP0008 試験及び Pool E1 の治療期間での抗てんかん薬の併用状況は、各投与群で同様であった。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 EP0008 試験及び Pool E1 における有効性の主要評価項目の結果の比較検討

（1） 維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量

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 2.7.3.3-10 に示した。

表 2.7.3.3-10 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

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、EP0008 試験のすべての LCM 投与群では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。

2.7.3.3.2.2 EP0008 試験及び Pool E1 における有効性の副次評価項目及びその他の評価項目の結果の比較検討

（1） 維持期間の 50%レスポンダーレート

EP0008 試験及び Pool E1 の観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレートを表 2.7.3.3-11 に示した。

表 2.7.3.3-11　観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレート
［EP0008 試験（FAS）及び Pool E1］

	プラセボ群	LCM 200 mg 群	LCM 400 mg 群	LCM 600 mg 群
EP0008 試験 50%レスポンダー、n/N (%) [a)]	36/183 (19.7)	70/182 (38.5)	88/179 (49.2)	—
Pool E1 50%レスポンダー、n/N (%) [a)]	81/359 (22.6)	91/267 (34.1)	185/466 (39.7)	80/202 (39.6)

LCM：ラコサミド

注：維持期間の 50%レスポンダーレート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

a)　%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が 50%以上であった 50%レスポンダーの割合

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 7.5.1.1、ISE（5.3.5.3.1）Table EP.7.1.1

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 群は同程度であった。

（2）　維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率

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減少率（中央値）を表 2.7.3.3-12 に示した。

表 2.7.3.3-12　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
［EP0008 試験（FAS）及び Pool E1］

	プラセボ群	LCM 200 mg 群	LCM 400 mg 群	LCM 600 mg 群
EP0008 試験	N=183	N=182	N=179	—
中央値 (%)	10.10	36.75	48.78	—
Pool E1	N=359	N=267	N=466	N=202
中央値 (%)	18.4	33.3	36.8	39.4

LCM：ラコサミド

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 7.7.1.1、ISE（5.3.5.3.1）Table EP.7.3.1

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 は同程度であり（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%）。

（3）　維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率カテゴリー別改善効果

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減少率をカテゴリー別にした被験者の例数及び割合を表 2.7.3.3-13 に示した。

表 2.7.3.3-13 観察期間に対する維持期間の減少率カテゴリー別改善効果
［EP0008 試験（FAS）及び Pool E1］

	プラセボ群	LCM 200 mg 群	LCM 400 mg 群	LCM 600 mg 群
	例数 (%)			
EP0008 試験	N=183	N=182	N=179	—
≥75%	16 (8.7)	39 (21.4)	44 (24.6)	—
≥50%	36 (19.7)	70 (38.5)	88 (49.2)	—
≥50% – <75%	20 (10.9)	31 (17.0)	44 (24.6)	—
≥25% – <50%	32 (17.5)	33 (18.1)	41 (22.9)	—
不変 a)	80 (43.7)	61 (33.5)	38 (21.2)	—
増加 b)	35 (19.1)	18 (9.9)	12 (6.7)	—
Pool E1	N=359	N=267	N=466	N=202
≥75%	33 (9.2)	36 (13.5)	89 (19.1)	38 (18.8)
≥50%	81 (22.6)	91 (34.1)	185 (39.7)	80 (39.6)
≥50% – <75%	48 (13.4)	55 (20.6)	96 (20.6)	42 (20.8)
≥25% – <50%	81 (22.6)	63 (23.6)	97 (20.8)	49 (24.3)
不変 a)	131 (36.5)	74 (27.7)	110 (23.6)	38 (18.8)
増加 b)	66 (18.4)	39 (14.6)	74 (15.9)	35 (17.3)

LCM：ラコサミド

a) 28 日あたりの部分発作回数の減少率が 25%未満減少から 25%未満増加

b) 28 日あたりの部分発作回数の減少率が 25%以上増加

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 7.5.1.1、ISE（5.3.5.3.1）Table EP.7.1.1

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減少率において、50%以上減少した被験者の割合はプラセボ群に比べてすべての LCM 投与群で高かった。また、部分発作回数が増加した被験者の割合はプラセボ群と比べてすべての LCM 投与群で低かった。

全般的に、EP0008 試験と Pool E1 の結果は同様であった。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において、LCM 投与群では 75%以上減少した被験者の割合が Pool E1 よりも EP0008 試験で高く、部分発作回数が増加した被験者の割合が Pool E1 よりも EP0008 試験で低かった。

（4） 維持期間における発作消失被験者

EP0008 試験及び Pool E1 の維持期間における発作消失被験者の例数及び割合を表 2.7.3.3-14 に示した。

表 2.7.3.3-14　維持期間における発作消失被験者の例数及び割合
［EP0008 試験（FAS）及び Pool E1］

	プラセボ群	LCM 200 mg 群	LCM 400 mg 群	LCM 600 mg 群
	例数 (%)			
EP0008 試験	N=183	N=182	N=179	—
維持期間を完了した被験者	168 (91.8)	171 (94.0)	149 (83.2)	—
維持期間における発作消失被験者 a)	0	8 (4.7)	8 (5.4)	—
Pool E1	N=359	N=267	N=466	N=202
維持期間を完了した被験者	326 (90.8)	225 (84.3)	366 (78.5)	124 (61.4)
維持期間における発作消失被験者 a)	3 (0.9)	6 (2.7)	12 (3.3)	6 (4.8)

LCM：ラコサミド

a)　維持期間を完了した被験者のうち、維持期間を通じて「発作消失状態」を達成した被験者

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 7.12.1、ISE（5.3.5.3.1）Table EP.12.1.1

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%）。

（5）　治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量

EP0008 試験及び Pool E1 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変化量の解析結果を表 2.7.3.3-15 に示した。

表 2.7.3.3-15　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)]	31.4	36.4	—
減少率の 95%信頼区間	22.0, 39.7	28.2, 43.7	—
Pool E1	N=267	N=466	N=202
p 値 [c)]	0.0154	<0.0001	<0.0001
プラセボ群に対する減少率 (%) [b)]	11.1	17.7	20.8
減少率の 95%信頼区間	2.2, 19.1	10.4, 24.4	11.4, 29.1

LCM：ラコサミド

注：Pool E1 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変化量は、各試験の LCM 投与群に割り付けられた被験者のうち、SP667 試験の LCM 400 mg 群及び SP755 試験の LCM 200 mg 群は増量期間の最初の 2 週間にプラセボを投与し、SP667 試験の LCM 200 mg 群は増量期間の最初の 4 週間にプラセボを投与しているが、この期間を含めて算出した

*：有意水準 p<0.05

a)　対数変換した治療期間の 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)　対数変換した治療期間の 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 7.9.1.1、ISE（5.3.5.3.1）Additional Analyses Table 10.1.1

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において、EP0008 試験のすべての LCM 投与群ではプラセボ群に比べて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 よりも EP0008 試験で高かった。

（6）　治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率

EP0008 試験及び Pool E1 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（中央値）を表 2.7.3.3-16 に示した。

表 2.7.3.3-16　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［EP0008 試験（FAS）及び Pool E1］

	プラセボ群	LCM 200 mg 群	LCM 400 mg 群	LCM 600 mg 群
EP0008 試験	N=183	N=182	N=179	—
中央値 (%)	10.00	34.80	41.81	—
Pool E1	N=359	N=267	N=466	N=202
中央値 (%)	14.7	26.3	33.1	34.4

LCM：ラコサミド

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 7.7.1.1、ISE（5.3.5.3.1）Table EP.7.3.1

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、プラセボ群では EP0008 試験が Pool E1 よりも低く（EP0008 試験 10.00%、Pool E1 14.7%）、LCM 200 mg 群及び 400 mg 群では EP0008 試験が Pool E1 よりも高かった（EP0008 試験 34.80%及び 41.81%、Pool E1 26.3%及び 33.1%）。

（7） 治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率カテゴリー別改善効果

EP0008 試験及び Pool E1 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をカテゴリー別にした被験者の例数及び割合を表 2.7.3.3-17 に示した。

表 2.7.3.3-17　観察期間に対する治療期間の減少率カテゴリー別改善効果
［EP0008 試験（FAS）及び Pool E1］

	プラセボ群	LCM 200 mg 群	LCM 400 mg 群	LCM 600 mg 群
	例数 (%)			
EP0008 試験	N=183	N=182	N=179	—
≥75%	9 (4.9)	35 (19.2)	35 (19.6)	—
≥50%	28 (15.3)	69 (37.9)	82 (45.8)	—
≥50% – <75%	19 (10.4)	34 (18.7)	47 (26.3)	—
≥25% – <50%	32 (17.5)	38 (20.9)	42 (23.5)	—
不変 a)	82 (44.8)	55 (30.2)	42 (23.5)	—
増加 b)	41 (22.4)	20 (11.0)	13 (7.3)	—
Pool E1	N=359	N=267	N=466	N=202
≥75%	25 (7.0)	28 (10.5)	62 (13.3)	29 (14.4)
≥50%	68 (18.9)	69 (25.8)	167 (35.8)	69 (34.2)
≥50% – <75%	43 (12.0)	41 (15.4)	105 (22.5)	40 (19.8)
≥25% – <50%	84 (23.4)	67 (25.1)	102 (21.9)	54 (26.7)
不変 a)	146 (40.7)	94 (35.2)	126 (27.0)	45 (22.3)
増加 b)	61 (17.0)	37 (13.9)	71 (15.2)	34 (16.8)

LCM：ラコサミド

a)　28 日あたりの部分発作回数の減少率が 25%未満減少から 25%未満増加

b)　28 日あたりの部分発作回数の減少率が 25%以上増加

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 7.5.1.1、ISE（5.3.5.3.1）Table EP.7.1.1

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において、50%以上減少した被験者の割合はプラセボ群に比べてすべての LCM 投与群で高かった。また、部分発作回数が増加した被験者の割合はプラセボ群と比べてすべての LCM 投与群で低かった。

維持期間でみられたように、全般的に、治療期間においても EP0008 試験と Pool E1 の結果は同様であった。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において、LCM 投与群では 75%以上減少した被験者の割合が Pool E1 よりも EP0008 試験で高く、部分発作回数が増加した被験者の割合が Pool E1 よりも EP0008 試験で低かった。

2.7.3.3.2.3 EP0008 試験及び Pool E1 における有効性の評価項目の結果のまとめ

544 例の成人てんかん患者が参加した多施設共同、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が参加した多施設共同、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。

これらの試験では、1～3 剤までの抗てんかん薬による治療にも関わらず、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。治験開始までに使用した抗てんかん薬の薬剤数は、EP0008 試験では 3 分の 1 以上（35.3%）の被験者が 4 剤以上使用しており、海外試験では半数近く（45.2%）の被験者が 7 剤以上使用していた。平均罹病期間は海外試験が 23.7 年であったのに対して EP0008 試験は 17.66 年であった。観察期間の 28 日あたりの部分発作回数の中央値は海外試験が 11～13.5 回であったのに対して EP0008 試験では 10～11 回であった。

EP0008 試験では、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の 28 日あたりの部分発作回数の変化量において、LCM 200 mg 群及び 400 mg 群ではプラセボ群に対する優越性を示した。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でのプラセボ群に対する減少率の中央値は、LCM 200 mg 群及び 400 mg 群でそれぞれ 29.4%及び 39.6%であった。観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレートは、プラセボ群が 19.7%であったのに対して LCM 200 mg 群及び 400 mg 群はそれぞれ 38.5%及び 49.2%であった。

その他の有効性の解析結果からも、LCM 200 mg/日及び 400 mg/日投与の有効性が支持された。EP0008 試験では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が LCM 投与群で 320 例中 16 例に認められた（LCM 200 mg 群及び 400 mg 群各 8 例）。

海外試験でも同様に LCM 200 mg/日及び 400 mg/日投与の有効性が示された。

EP0008 試験及び海外試験の有効性評価項目の解析結果を総合すると、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。特に、LCM 400 mg/日投与は、200 mg/日と比べて部分発作回数の減少率が高く、発作消失被験者の割合も高かった。

2.7.3.3.3 部分集団の結果の比較検討

2.7.3.3.3.1 実施国別の結果

EP0008 試験における実施国別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を表 2.7.3.3-18 に示した。

表 2.7.3.3-18　実施国別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［EP0008 試験（FAS）］

実施国	プラセボ群 N=183		LCM 200 mg 群 N=182		LCM 400 mg 群 N=179	
	例数	中央値 (%)	例数	中央値 (%)	例数	中央値 (%)
日本人	48	12.94	47	20.00	47	40.00
中国人	135	9.93	135	42.86	132	53.37

LCM：ラコサミド

注 1：維持期間の部分発作回数の減少率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

注 2：部分発作回数の減少率 (%)={(維持期間中の部分発作回数−観察期間の部分発作回数) / 観察期間の部分発作回数} × 100

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 7.7.2.1、Table 7.7.3.1

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減少率の中央値は、日本人の LCM 200 mg 群及び 400 mg 群では中国人に比べて低く、プラセボ群では中国人に比べてわずかに高かった。

EP0008 試験における実施国別のベースラインの疾患特性を表 2.7.3.3-19 に示した。

表 2.7.3.3-19　実施国別のベースラインの疾患特性［EP0008 試験（FAS）］

	EP0008 試験	
	日本人 N=142	中国人 N=402
罹病期間 (年) [a)]		
平均値 ± 標準偏差	21.50 ± 13.00	16.29 ± 10.41
最小値 – 最大値	2.0 – 56.4	0.4 – 59.0
観察期間の部分発作回数の中央値		
プラセボ群	16.65 (n=48)	10.00 (n=135)
LCM 200 mg 群	23.00 (n=47)	8.81 (n=135)
LCM 400 mg 群	13.50 (n=47)	8.40 (n=132)
治験開始までに使用した抗てんかん薬 (治験開始時に併用していた抗てんかん薬を除く)、例数 (%)		
0 剤	2 (1.4)	38 (9.5)
1 剤	11 (7.7)	78 (19.4)
2 剤	13 (9.2)	106 (26.4)
3 剤	22 (15.5)	82 (20.4)
4 剤以上	94 (66.2)	98 (24.4)

LCM：ラコサミド

a)　中国人の 2 例の罹病期間は不明であったため集計から除外した

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 3.2.2.1、Table 3.2.3.1、Table 5.7.2、Table 5.7.3、Table 7.1.2.1、Table 7.1.3.1

表 2.7.3.3-19 実施国別のベースラインの疾患特性［EP0008 試験（FAS）］（続き）

	EP0008 試験	
	日本人 N=142	中国人 N=402
治験開始時の併用抗てんかん薬、例数 (%)		
1 剤	4 (2.8)	117 (29.1)
2 剤	58 (40.8)	173 (43.0)
3 剤	80 (56.3)	112 (27.9)

LCM：ラコサミド

a) 中国人の 2 例の罹病期間は不明であったため集計から除外した

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 3.2.2.1、Table 3.2.3.1、Table 5.7.2、Table 5.7.3、Table 7.1.2.1、Table 7.1.3.1

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併用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。

2.7.3.3.3.2 性別の結果

EP0008 試験における男女別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を表 2.7.3.3-20 に示した。

表 2.7.3.3-20 男女別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［EP0008 試験（FAS）］

性別	プラセボ群 N=183		LCM 200 mg 群 N=182		LCM 400 mg 群 N=179	
	例数	中央値 (%)	例数	中央値 (%)	例数	中央値 (%)
男性	101	11.20	93	36.11	103	51.20
女性	82	9.99	89	37.78	76	42.10

LCM：ラコサミド

注 1：維持期間の部分発作回数の減少率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

注 2：部分発作回数の減少率 (%)={(維持期間中の部分発作回数−観察期間の部分発作回数) / 観察期間の部分発作回数} × 100

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 7.8.1.1

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減少率の中央値では、性差を示すような傾向はみられなかった。

2.7.3.3.3.3 治験開始時の併用抗てんかん薬の薬剤数別の結果

EP0008 試験における治験開始時の併用抗てんかん薬の薬剤数別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を表 2.7.3.3-21 に示した。

表 2.7.3.3-21 治験開始時の併用抗てんかん薬の薬剤数別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［EP0008 試験（FAS）］

治験開始時の併用抗てんかん薬	プラセボ群 N=183		LCM 200 mg 群 N=182		LCM 400 mg 群 N=179	
	例数	中央値 (%)	例数	中央値 (%)	例数	中央値 (%)
1 剤	41	9.82	45	53.33	35	68.42
2 剤	71	15.79	79	37.78	81	50.00
3 剤	71	7.61	58	17.68	63	38.78

LCM：ラコサミド

注 1：維持期間の部分発作回数の減少率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

注 2：部分発作回数の減少率 (%)={(維持期間中の部分発作回数−観察期間の部分発作回数) / 観察期間の部分発作回数} × 100

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 7.8.3.1

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減少率の中央値は、LCM 投与群では 1 剤併用に比べて 2〜3 剤併用が低かった。プラセボ群では同様の傾向はみられなかった。

2.7.3.3.3.4 治験開始までに使用した抗てんかん薬の薬剤数別の結果

EP0008 試験における治験開始までに使用した抗てんかん薬の薬剤数別（治験開始時に併用していた抗てんかん薬を除く）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を表 2.7.3.3-22 に示した。

表 2.7.3.3-22 治験開始までに使用した抗てんかん薬の薬剤数別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［EP0008 試験（FAS）］

治験開始までに使用した抗てんかん薬 (治験開始時に併用していた抗てんかん薬を除く)	プラセボ群 N=183		LCM 200 mg 群 N=182		LCM 400 mg 群 N=179	
	例数	中央値 (%)	例数	中央値 (%)	例数	中央値 (%)
0 剤	11	1.51	14	37.81	15	65.00
1 剤	25	20.41	30	66.72	34	46.87
2 剤	41	14.94	39	37.78	39	56.52
3 剤	36	7.05	37	33.33	31	49.49
4 剤以上	70	9.99	62	28.27	60	41.30

LCM：ラコサミド

注 1：維持期間の部分発作回数の減少率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

注 2：部分発作回数の減少率 (%)={(維持期間中の部分発作回数−観察期間の部分発作回数) / 観察期間の部分発作回数} × 100

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 7.8.4.1

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減少率の中央値は、LCM 200 mg 群では 1 剤使用に比べて 2〜4 剤以上使用が低かった。プラセボ群及び LCM 400 mg 群では同様の傾向はみられなかった。

2.7.3.3.3.5 抗てんかん薬の併用の有無別の結果

EP0008 試験における抗てんかん薬の併用の有無別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を表 2.7.3.3-23 に示した。

表 2.7.3.3-23 抗てんかん薬の併用の有無別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［EP0008 試験（FAS）］

薬剤名	併用の有無	プラセボ群 N=183		LCM 200 mg 群 N=182		LCM 400 mg 群 N=179	
		例数	中央値 (%)	例数	中央値 (%)	例数	中央値 (%)
レベチラセタム	あり	38	21.30	38	35.45	54	43.40
	なし	145	8.33	144	37.58	125	50.85
カルバマゼピン	あり	86	11.67	91	18.91	82	46.27
	なし	97	10.05	91	50.00	97	52.00
ラモトリギン	あり	41	23.17	33	20.26	43	40.09
	なし	142	8.71	149	37.78	136	51.10
トピラマート	あり	33	6.04	26	62.72	24	54.52
	なし	150	10.87	156	33.73	155	47.76
oxcarbazepine	あり	31	6.49	30	19.12	25	57.83
	なし	152	10.87	152	37.58	154	46.35
フェニトイン製剤	あり	24	22.26	23	37.39	21	42.27
	なし	159	9.93	159	36.11	158	50.00
バルプロ酸製剤	あり	83	5.05	82	44.16	83	50.00
	なし	100	12.74	100	30.64	96	46.27
フェノバルビタール製剤	あり	15	6.25	18	23.15	19	48.78
	なし	168	10.87	164	37.85	160	48.63

LCM：ラコサミド

注 1：維持期間の部分発作回数の減少率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

注 2：部分発作回数の減少率 (%)={(維持期間中の部分発作回数−観察期間の部分発作回数) / 観察期間の部分発作回数} × 100

注 3：フェニトイン製剤はフェニトイン及びフェニトインナトリウムを含む。バルプロ酸製剤はバルプロ酸ナトリウム、バルプロ酸、バルプロ酸マグネシウム及び valpromide を含む。フェノバルビタール製剤はフェノバルビタール及びプリミドンを含む

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 7.8.5.1

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減少率の中央値は、いずれの投与群も抗てんかん薬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。LCM 200 mg 群のラモトリギンの併用を除き、いずれの抗てんかん薬との併用でも LCM 200 mg 群及び 400 mg 群で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。プラセボ群及び LCM 200 mg 群のラモトリギンの併用での減少率の中央値は同程度であった。併用抗てんかん薬によっては、被験者数が少ない場合もあったが、全般的に、LCM はてんかん患者においていずれの抗てんかん薬と併用した場合でも有効であることが示唆された。

2.7.3.3.3.6 EP0008 試験における部分集団解析のまとめ

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。EP0008 試験では、ベースラインの疾患特性により、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ことが示唆されたが、海外試験（SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験）の被験者の疾患特性とは類似していた［EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）11.1.1］。

男女別及び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に部分集団間の差を示すような傾向はみられなかった。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 投与群の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。

更に、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。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 用法・用量（案）

LCM の用法・用量は「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。」とした。

本邦での臨床推奨用量は、米国及び欧州と同様に国内及び海外で行われた第 I 相、第 II 相及び第 III 相試験での有効性、安全性、薬物動態及び薬力学的データに基づいている。

海外では部分発作の併用療法のための最初の第 II 相臨床試験（SP586 試験：非盲検、多施設共同試験）において、第 1 週目は 200 mg/日（100 mg×2 回）で投与を開始し、忍容性に問題が認められなければ、第 2 週目に 400 mg/日（200 mg×2 回）、第 3 週目に 600 mg/日（300 mg×2 回）となるよう、週あたり 200 mg/日ずつ増量を行う試験デザインで行われた。第 4 週目は減量期間とされた。増量する際に忍容性に問題が認められた場合は、それまでの投与量が維持された。第 1 週は、すべての被験者（13 例）で忍容性に問題は認められず、200 mg/日投与を 7 日間継続した。第 2 週（400 mg/日投与）及び第 3 週（600 mg/日投与）は、数例の被験者で忍容性に問題が認められ、用量維持又は減量を行ったため、第 2 週及び第 3 週の平均投与量はそれぞれ 384.1 mg/日及び 477.2 mg/日であった。第 3 週の終わりまで 600 mg/日を継続投与したのは 13 例中 6 例であり投与中止に至った被験者はいなかった。次の第 II 相試験（SP607 試験：最大耐用量を決定するための非盲検、多施設共同試験）では、漸増が必要な既存の抗てんかん薬の使用方法を前提とし、第 II 相及び第 III 相試験では漸増投与を推奨するという当時（2002 年）のアドバイザリーボードの見解を踏まえ、200 mg の 50%用量である 100 mg/日（50 mg×2 回）を漸増開始用量として設定し、1 週間ごとに 100 mg/日ずつ漸増する試験デザインを採用した。SP607 試験では被験者の 28%が 600 mg/日で最大耐用量となり、二次性全般化発作を含む部分発作を有する患者の AED の併用療法としてラコサミド（100～600 mg/日）は有効であることが示され、安全性の懸念は認められなかった。その後の LCM の臨床試験においても、100 mg/日から漸増していく同様のデザインが採用された。

部分発作の併用療法としての LCM の有効性について、第 II/III 相、無作為化、プラセボ対照、多施設共同の 12 週間の維持期間からなる 3 試験にて推奨用量（200 mg/日及び 400 mg/日）が確立された。これらの試験は、1～3 剤の抗てんかん薬による治療にも関わらず、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）を有するてんかん患者を対象に、有効性及び安全性を検討する目的で計画され、1294 例のてんかん患者（部分発作を有するてんかんと診断されてからの平均罹病期間：23 年）が参加した。これらの試験では割り付けられた用量まで、6 週間（SP667 試験及び SP754 試験）又は 4 週間（SP755 試験）かけて強制的に増量した。これらの試験ではいずれも LCM の投与を 100 mg/日より開始し、目標用量まで 1 週あたり 100 mg/日ずつ増量した。LCM 600 mg/日は有効性が確認されたが、400 mg/日と同程度の有効性であり、中枢神経系及び胃腸系の有害事象の発現率が高く、忍容性は低かった。したがって、LCM 600 mg/日は推奨されず、最大推奨用量は 400 mg/日とした。海外試験では、全体として、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がプラセボ群と比較して、LCM 200 mg 群では 13.6%、400 mg 群では 20.8%減少した（表 2.7.3.3-10）。

日本人及び中国人健康成人男性を対象とした第 I 相試験（SP1046 試験）において、LCM の薬物動態は日本人及び中国人の健康成人男性で同様であり、白人における既知の薬物動態プロファイルと一致していた。LCM 100 mg～400 mg の単回投与に対する安全性は日本人及び中国人で同様であり、有害事象プロファイルはこれまでの所見と一致していた［SP1046 試験総括報告書（5.3.3.3.6）］。

臨床薬理試験 11 試験の併合解析では、アジア人を対象とした 3 試験［SP1046 試験（日本人及び中国人）、SP952 試験（韓国人）及び SP661 試験（アジア人、黒人及び白人）］の LCM の AUC は、白人に比べてアジア人がわずかに高かった［Comparison of lacosamide pharmacokinetics in Asian and Caucasian subjects（5.3.5.3.4）］。

以上の第 I 相試験及び海外の第 II/III 相試験の結果に基づいて、日中共同試験を実施した。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 16 歳以上の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評価した第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であり、本試験により LCM の有効性が示された。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において、LCM 200 mg 群及び 400 mg 群では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。部分発作回数のプラセボ群に対する減少率は、LCM 200 mg 群及び 400 mg 群でそれぞれ 29.4%及び 39.6%であり、400 mg 群の減少率は 200 mg 群よりも高かった（表 2.7.3.3-10）。

EP0008 試験の治療期間で発現した有害事象の発現率は、プラセボ群 69.6%及び LCM 200 mg 群 65.0%で同程度であった。LCM 400 mg 群の発現率は 79.4%であり、LCM 200 mg 群よりも高かった。治療期間で多く認められた器官別大分類は「神経系障害」で浮動性めまい、傾眠及び頭痛が認められた。LCM 200 mg 群又は 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 LCM 200 mg 群及び 400 mg 群の両投与群で発現率が 2%以上高い有害事象は、浮動性めまい（プラセボ群 9.2%、LCM 200 mg 群 16.4%及び LCM 400 mg 群 35.6%、以下同順）、傾眠（3.8%、9.8%及び 10.6%）、頭痛（6.0%、8.2%及び 10.6%）、白血球数減少（0.5%、4.4%及び 5.0%）及び下痢（1.6%、3.8%及び 4.4%）であった。LCM 投与群別の有害事象の解析では、用量反応関係が確認されたものの、有害事象発現時の LCM 投与群別の有害事象の解析では浮動性めまいを除き、用量反応関係は認められなかった。EP0008 試験では治験薬投与後の死亡は認められなかった。2 例以上の被験者に認められた重篤な有害事象はてんかん重積状態（プラセボ群 2 例）及び肺炎（プラセボ群及び LCM 400 mg 群各 1 例）であった。全般的に、EP0008 試験の安全性プロファイルは、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を対象とした海外試験（Pool S1）の安全性プロファイルと同様であった。EP0008 試験及び Pool S1 での LCM 200 mg/日及び 400 mg/日投与は安全であり、忍容性が認められた。また、EP0009 試験の安全性プロファイルは、EP0008 試験の安全性プロファイルと同様であった（2.7.4）。

以上のことから、LCM 200 mg/日及び 400 mg/日を日本人の発作コントロールが得られていないてんかん患者に対する推奨用量と結論付けた。

2.7.3.4.2 疾患による影響

2.7.3.4.2.1 肝障害

LCM の肝代謝については 2.7.2.3.3 項に示した。

LCM の薬物動態について肝障害の影響を検討するため、健康被験者及び中等度肝機能低下者（Child-Pugh 分類 B）の各 8 例に LCM 200 mg/日を 4.5 日間投与した臨床試験（SP642 試験）を実施した。健康被験者に比べて肝機能低下者の LCM の AUC は約 60%高く、O-脱メチル体の AUC は約 40%低かった。また、LCM 及び O-脱メチル体の $t_{1/2}$ の延長及び尿中排泄量の減少が認められた（2.7.2.2.3.6）。

健康被験者と肝機能低下者で観察された LCM の AUC の差のうち、約 10%は体重の差によるものと考えられた。本試験の中等度肝機能低下者のうち、3 例で肝機能の低下に加えて腎機能の低下もみられ、事後解析の結果から、腎クリアランス及び腎外クリアランスの低下により中等度肝障害低下者では AUC が高くなったと考えられた。

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ことが必要であると考えられた。重度の肝障害を有する被験者を対象とした臨床試験は実施していない。

2.7.3.4.2.2 腎障害

腎機能低下者を対象とした臨床試験（SP641 試験）で、腎機能の低下に伴う LCM の AUC の増加が認められた。軽度及び中等度腎機能低下者に比べて重度腎機能低下者では更に AUC が増加した（2.7.2.2.3.5）。

健康被験者に比べて重度腎機能低下者では LCM の AUC は約 60%高く、$t_{1/2}$ は約 40%延長した。C_{max} は腎機能障害による影響を受けなかった。

軽度及び中等度腎機能低下者（CL_{CR} が 30 mL/min 超）では LCM の用量調節は不要と考えられた。重度腎機能低下者（CL_{CR} が 30 mL/min 以下）及び末期腎機能低下者では LCM 300 mg/日を最大用量とした。

透析を必要とする末期腎機能低下者では、透析非実施時に比べて透析実施時で LCM の AUC が約 50%減少した。このため、透析実施日は 1 回用量の最大 50%を補充投与する必要があると思われる。

2.7.3.4.3 薬物による影響

非臨床試験の *in vitro* 代謝試験では、LCM の治療濃度において、検査した多様な CYP の誘導又は阻害は示されず（2.7.2.2.1.3）、また、LCM は P-糖たん白質の典型的な基質ではなかったことから［2.7.2.3.7.1（3）］、LCM は薬物相互作用を示す可能性が低いことが示された。

2.7.3.4.3.1 抗てんかん薬

臨床薬物相互作用試験では、LCM はカルバマゼピン及びバルプロ酸の血漿中濃度に影響を与えなかった（2.7.2.2.4）。

SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験の部分発作を有する外国人のてんかん患者における抗てんかん薬の薬物濃度の併合解析では、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は LCM の用量に関わらず、LCM 併用投与による影響を受けなかった［ISS（5.3.5.3.2）10.3.1］。

2.7.3.4.3.2 経口避妊薬

臨床試験（SP599 試験）において、LCM と経口避妊薬（エチニルエストラジオール 0.03 mg 及びレボノルゲストレル 0.15 mg）との相互作用はみられなかった。

2.7.3.4.3.3 その他の薬剤

LCM とジゴキシン、メトホルミン、オメプラゾール、ミダゾラム又はワルファリンとの相互作用はみられなかった。更に、LCM のたん白結合は 15%未満と低いことから、その他の薬剤とのたん白結合部位の競合による臨床的に重要な相互作用を起こす可能性は低いと考えられる。

2.7.3.4.4 食事による影響

LCM の薬物動態に及ぼす食事の影響を SP600 試験にて検討した。本試験では健康成人男性被験者の 24 例に LCM 300 mg を単回経口投与した。高脂肪朝食摂取後又は空腹時に LCM を投与したときの薬物動態に食事の影響は認められなかった。食事は LCM のバイオアベイラビリティに影響を与えないことが示された（2.7.1.2.2.2）。

2.7.3.4.5 用法・用量（案）の設定根拠のまとめ

LCM の推奨開始用量は、初期用量として 100 mg/日（50 mg を 1 日 2 回）を経口投与し、その後 1 週間以上の間隔をあけて維持量である 200 mg/日（100 mg を 1 日 2 回）に増量することとした。個々の患者の症状により 1 週間以上の間隔をあけて 100 mg/日以下ずつ最大 400 mg/日まで増量することができることとした。

本邦では LCM の長期投与における 400 mg/日超の使用経験はない。海外の非盲検の長期継続投与試験では、LCM の維持用量を 800 mg/日の高用量で投与したが、600 mg/日超での長期継続投与の使用経験は限られていた。

LCM の薬物動態のデータから若年被験者と高齢被験者、男性と女性、並びにアジア人、黒人及び白人による差は認められなかった（2.7.2.3.6）。

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ことが必要であると考えられた。

軽度及び中等度腎機能低下者（CL_{CR} が 30 mL/min 超）では LCM の用量調節は不要と考えられた。重度腎機能低下者（CL_{CR} が 30 mL/min 以下）及び末期腎機能低下者では LCM 300 mg/日を最大用量とした。透析実施日は 1 回用量の最大 50%を補充投与する必要があると思われる。

てんかん患者による臨床試験では、LCM は一般的に用いられる抗てんかん薬（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［ISS（5.3.5.3.2）10.3.1］。

臨床試験において、LCM と経口避妊薬（エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル）との相互作用はみられなかった。更に、LCM とジゴキシン、メトホルミン、オメプラゾール、ミダゾラム又はワルファリンとの相互作用はみられなかった。LCM のたん白結合は 15%未満と低いことから、その他の薬剤とのたん白結合部位の競合による臨床的に重要な相互作用を起こす可能性は低いと考えられる。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

EP0009 試験第 2 回中間報告書では、大多数の日本人及び中国人に LCM が 12 ヵ月以上投与されていた［日本人：97 例（78.9%）、中国人：238 例（68.0%）］。

本承認申請での EP0009 試験第 2 回中間解析報告［データカットオフ（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）］では、473 例の被験者が LCM を投与されており、アジア人の 12 ヵ月間曝露データが含まれている。

2.7.3.5.1　被験者集団

EP0009 試験の被験者及び中止理由の内訳を表 2.7.3.5-1 に示した。

表 2.7.3.5-1　被験者及び中止理由の内訳［EP0009 試験（SS）］

	EP0008 試験の投与群			合計 N=473
	プラセボ群 N=164	LCM 200 mg 群 N=163	LCM 400 mg 群 N=146	
	例数 (%)			
治験開始時	164	163	146	473
治験実施中 a)	124 (75.6)	118 (72.4)	109 (74.7)	351 (74.2)
中止例	40 (24.4)	45 (27.6)	37 (25.3)	122 (25.8)
中止理由				
有害事象	11 (6.7)	14 (8.6)	10 (6.8)	35 (7.4)
効果不十分	14 (8.5)	17 (10.4)	14 (9.6)	45 (9.5)
治験実施計画書逸脱	2 (1.2)	0	0	2 (0.4)
追跡不能	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	3 (0.6)
同意撤回	5 (3.0)	9 (5.5)	5 (3.4)	19 (4.0)
その他	7 (4.3)	4 (2.5)	7 (4.8)	18 (3.8)

LCM：ラコサミド

a)　データカットオフ（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点の被験者数

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 1.2.1.1

データカットオフ（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で 473 例の被験者が LCM を投与されている［EP0008 試験の投与群（以下、同様）：プラセボ群 164 例、LCM 200 mg 群 163 例、LCM 400 mg 群 146 例］。EP0009 試験では 473 例が登録され、全例を SS とした。351 例（74.2%）が治験実施中であり、122 例（25.8%）は早期に治験を中止した。最も多い中止理由は効果不十分［合計 45 例（9.5%）］で、次いで有害事象［合計 35 例（7.4%）］、同意撤回［合計 19 例（4.0%）］及びその他「合計 18 例（3.8%）」であった。

2.7.3.5.2 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

2.7.3.5.2.1 人口統計学的特性

EP0009 試験の人口統計学的特性の要約を表 2.7.3.5-2 に示した。

表 2.7.3.5-2　人口統計学的特性［EP0009 試験（SS）］

	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
年齢 (歳)				
平均値 ± 標準偏差	32.2 ± 12.2	33.6 ± 12.5	32.2 ± 11.4	32.7 ± 12.0
最小値 – 最大値	16 – 64	16 – 67	16 – 61	16 – 67
年齢グループ、例数 (%)				
16 歳未満	0	0	0	0
16 歳以上 65 歳未満	164 (100)	161 (98.8)	146 (100)	471 (99.6)
65 歳以上	0	2 (1.2)	0	2 (0.4)
性別、例数 (%)				
男性	91 (55.5)	84 (51.5)	84 (57.5)	259 (54.8)
女性	73 (44.5)	79 (48.5)	62 (42.5)	214 (45.2)
人種、例数 (%)				
アジア人	164 (100)	163 (100)	146 (100)	473 (100)
日本人	45 (27.4)	43 (26.4)	35 (24.0)	123 (26.0)
中国人	119 (72.6)	120 (73.6)	111 (76.0)	350 (74.0)
EP0008 試験開始までに使用した抗てんかん薬 (EP0008 試験開始時に併用していた抗てんかん薬を除く)、例数 (%)				
0 剤	10 (6.1)	11 (6.7)	9 (6.2)	30 (6.3)
1 剤	23 (14.0)	30 (18.4)	30 (20.5)	83 (17.5)
2 剤	36 (22.0)	34 (20.9)	35 (24.0)	105 (22.2)
3 剤	34 (20.7)	33 (20.2)	27 (18.5)	94 (19.9)
4 剤以上	61 (37.2)	55 (33.7)	45 (30.8)	161 (34.0)
EP0008 試験開始時の併用抗てんかん薬、例数 (%)				
1 剤	38 (23.2)	42 (25.8)	32 (21.9)	112 (23.7)
2 剤	60 (36.6)	70 (42.9)	64 (43.8)	194 (41.0)
3 剤	66 (40.2)	51 (31.3)	50 (34.2)	167 (35.3)
EP0008 試験の観察期間の部分発作回数				
中央値	11.00	11.00	10.00	10.69

LCM：ラコサミド

注 1：年齢は EP0009 試験の同意取得時のデータに基づき、その他の人口統計学的特性は EP0008 試験の第 1 回来院時のデータに基づいた

注 2：EP0008 試験の観察期間の部分発作回数は、EP0009 試験の FAS を対象とした。各投与群の例数はプラセボ群 164 例、LCM 200 mg 群 162 例、LCM 400 mg 群 145 例及び合計 471 例であった

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 3.1.1

SS での被験者の平均年齢は 32.7 歳（範囲：16～67 歳）であった。性別は 54.8%が男性、45.2%が女性であり、すべての被験者がアジア人であった（日本人 26.0%、中国人 74.0%）。EP0008 試験開

始までに使用した抗てんかん薬の薬剤数は、34.0%の被験者が 4 剤以上、19.9%の被験者が 3 剤、22.2%の被験者が 2 剤、17.5%の被験者が 1 剤であり、6.3%の被験者は EP0008 試験開始までに抗てんかん薬を使用していなかった。EP0008 試験開始時の抗てんかん薬は、23.7%の被験者が 1 剤、41.0%の被験者が 2 剤、35.3%の被験者が 3 剤併用していた。EP0008 試験の観察期間の 28 日あたりの部分発作回数の中央値は、合計で 10.69 回であった。

EP0009 試験の人口統計学的特性は各投与群で同様であり、EP0008 試験の人口統計学的特性と同様であった（表 2.7.3.3-4 及び表 2.7.3.3-6）。

2.7.3.5.2.2 ベースラインの疾患特性

EP0009 試験で部分発作を有するてんかんと診断されてからの平均罹病期間は 17.30 年であり、EP0008 試験と同様であった（表 2.7.3.3-6）。

2.7.3.5.2.3 併用抗てんかん薬

EP0009 試験の治療期間に 5%以上の被験者が併用した抗てんかん薬を表 2.7.3.5-3 に示した。

表 2.7.3.5-3 治療期間に 5%以上の被験者が併用した抗てんかん薬［EP0009 試験（SS）］

	EP0008 試験の投与群			合計 N=473
	プラセボ群 N=164	LCM 200 mg 群 N=163	LCM 400 mg 群 N=146	
	例数 (%)			
カルバマゼピン	79 (48.2)	82 (50.3)	63 (43.2)	224 (47.4)
バルプロ酸製剤	74 (45.1)	74 (45.4)	71 (48.6)	219 (46.3)
レベチラセタム	40 (24.4)	39 (23.9)	41 (28.1)	120 (25.4)
ラモトリギン	39 (23.8)	35 (21.5)	35 (24.0)	109 (23.0)
トピラマート	31 (18.9)	25 (15.3)	21 (14.4)	77 (16.3)
oxcarbazepine	27 (16.5)	24 (14.7)	21 (14.4)	72 (15.2)
クロナゼパム	24 (14.6)	19 (11.7)	17 (11.6)	60 (12.7)
フェニトイン	20 (12.2)	16 (9.8)	13 (8.9)	49 (10.4)
フェノバルビタール	14 (8.5)	17 (10.4)	14 (9.6)	45 (9.5)
クロバザム	11 (6.7)	9 (5.5)	7 (4.8)	27 (5.7)

LCM：ラコサミド

注 1：バルプロ酸製剤はバルプロ酸ナトリウム、バルプロ酸、バルプロ酸マグネシウム及び valpromide を含む

注 2：併用抗てんかん薬は EP0009 試験開始時に併用していた薬剤及び EP0009 試験の治験薬初回投与日と同日以降に開始した薬剤と定義した

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 5.2.1

EP0009 試験で最も多く併用された抗てんかん薬はカルバマゼピン（47.4%）で、次いでバルプロ酸製剤（46.3%）、レベチラセタム（25.4%）及びラモトリギン（23.0%）であった。全般的に、治療期間での抗てんかん薬の併用状況は各投与群で同様であった。

治験責任医師又は治験分担医師は、被験者の忍容性及び発作の発現状況に応じて、併用抗てんかん薬の種類や用法・用量の変更、及び中止／再投与を行うことができることとした。各実施国（日本又は中国）で、てんかんの治療薬として承認されている抗てんかん薬は、本試験中に併用可能とした。併用抗てんかん薬の変更は、LCM の用量が 4 週間固定されている場合に限るものとし、併用抗てんかん薬を変更する際も、LCM の用量は固定されていなければならないこととした。新たな抗てんかん薬は、LCM の最大耐用量で最適な又は十分な効果が得られない場合にのみ追加することができることとした。ただし、新たな抗てんかん薬に切り換えるために一時的に（12 週間以内）抗てんかん薬を追加する必要がある場合（すなわち、新たな抗てんかん薬の増量中に、それまで使用していた抗てんかん薬を減量する場合）を除き、併用できる抗てんかん薬は 3 剤以下とした。

2.7.3.5.3 長期投与による有効性の評価項目の結果

2.7.3.5.3.1 治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率

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を表 2.7.3.5-4 に示した。

表 2.7.3.5-4 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［EP0009 試験（FAS）］

合計又は EP0008 試験の投与群 治療期間	例数	平均値 ± 標準偏差 (%)	中央値 (%)
合計	471		
全治療期間	471	43.03 ± 53.83	55.23
0～6 ヵ月	471	40.53 ± 56.73	51.59
>6～12 ヵ月	418	50.95 ± 45.04	59.66
>12～18 ヵ月	311	53.37 ± 65.75	66.67
>18～24 ヵ月	106	60.56 ± 45.48	72.02
>24～30 ヵ月	9	89.68 ± 22.48	100.00
プラセボ群	164		
全治療期間	164	44.13 ± 40.98	54.60
0～6 ヵ月	164	42.33 ± 41.31	48.85
>6～12 ヵ月	144	48.73 ± 46.02	58.88
>12～18 ヵ月	111	47.28 ± 86.61	64.24
>18～24 ヵ月	36	60.31 ± 42.09	70.60
>24～30 ヵ月	3	77.72 ± 38.59	100.00

LCM：ラコサミド

注 1：ベースラインは EP0008 試験の観察期間に記録した日誌データに基づく

注 2：ベースラインから個々の治療期間までの部分発作回数の減少率は以下の計算式を用いて算出した

{(個々の治験期間の 28 日あたりの部分発作回数−観察期間の 28 日あたりの部分発作回数) / 観察期間の 28 日あたりの部分発作回数} × 100

注 3：1 ヵ月は 28 日間とした

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 12.1.1

表 2.7.3.5-4 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［EP0009 試験（FAS）］（続き）

合計又は EP0008 試験の投与群 治療期間	例数	平均値 ± 標準偏差 (%)	中央値 (%)
LCM 200 mg 群	162		
全治療期間	162	45.75 ± 46.89	57.09
0～6 ヵ月	162	43.50 ± 47.78	53.94
>6～12 ヵ月	143	51.58 ± 46.40	62.34
>12～18 ヵ月	105	60.88 ± 50.64	73.10
>18～24 ヵ月	38	60.32 ± 38.74	58.72
>24～30 ヵ月	3	100.00 ± 0.00	100.00
LCM 400 mg 群	145		
全治療期間	145	38.76 ± 71.20	57.57
0～6 ヵ月	145	35.20 ± 77.31	52.15
>6～12 ヵ月	131	52.71 ± 42.63	58.33
>12～18 ヵ月	95	52.18 ± 50.34	65.54
>18～24 ヵ月	32	61.13 ± 56.71	81.80
>24～30 ヵ月	3	91.31 ± 12.42	96.84

LCM：ラコサミド

注 1：ベースラインは EP0008 試験の観察期間に記録した日誌データに基づく

注 2：ベースラインから個々の治療期間までの部分発作回数の減少率は以下の計算式を用いて算出した

{(個々の治験期間の 28 日あたりの部分発作回数−観察期間の 28 日あたりの部分発作回数) / 観察期間の 28 日あたりの部分発作回数} × 100

注 3：1 ヵ月は 28 日間とした

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 12.1.1

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。治療期間別における 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。なお、EP0008 試験でプラセボ群に割り付けられた被験者の治療期間別における 28 日あたりの部分発作回数でも、0～6 ヵ月（48.85%）及び 6 ヵ月超～12 ヵ月（58.88%）で減少がみられ、その後も治療期間を通じて減少率は維持された。

2.7.3.5.3.2 治療期間の 50%レスポンダーレート

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を表 2.7.3.5-5 に示した。

表 2.7.3.5-5 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［EP0009 試験（FAS）］

治療期間	EP0008 試験の投与群			合計 N=471
	プラセボ群 N=164	LCM 200 mg 群 N=162	LCM 400 mg 群 N=145	
	n/N (%)			
全治療期間	90/164 (54.9)	93/162 (57.4)	82/145 (56.6)	265/471 (56.3)
0～6 ヵ月	79/164 (48.2)	91/162 (56.2)	76/145 (52.4)	246/471 (52.2)
>6～12 ヵ月	92/144 (63.9)	91/143 (63.6)	78/131 (59.5)	261/418 (62.4)
>12～18 ヵ月	70/111 (63.1)	72/105 (68.6)	60/95 (63.2)	202/311 (65.0)
>18～24 ヵ月	25/36 (69.4)	25/38 (65.8)	25/32 (78.1)	75/106 (70.8)
>24～30 ヵ月	2/3 (66.7)	3/3 (100)	3/3 (100)	8/9 (88.9)

LCM：ラコサミド

注 1：50%レスポンダーレートは EP0008 試験の観察期間に対する個々の治療期間の部分発作回数の減少に基づいて算出した。部分発作回数の減少は「個々の治療期間の 28 日あたりの部分発作回数−観察期間の 28 日あたりの部分発作回数」により算出した

注 2：50%レスポンダーレートは EP0008 試験の投与群及び合計で個々の治療期間に部分発作回数の評価がある被験者数から算出した

注 3：1 ヵ月は 28 日間とした

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 12.3.1

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。治療期間別の 50%レスポンダーレートは 0～6 ヵ月が 52.2%、6 ヵ月超～12 ヵ月が 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。

2.7.3.5.3.3 6 及び 12 ヵ月投与完了例における 28 日あたりの部分発作回数の減少率

EP0009 試験の 6 及び 12 ヵ月投与完了例における 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を表 2.7.3.5-6 に示した。

表 2.7.3.5-6　6 及び 12 ヵ月投与完了例における 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［EP0009 試験（FAS）］

コホート	合計又は EP0008 試験の投与群	例数	平均値 ± 標準偏差 (%)	中央値 (%)
6 ヵ月コホート	合計	418	45.32 ± 47.93	54.17
	プラセボ群	144	45.30 ± 39.65	50.09
	LCM 200 mg 群	142	46.10 ± 45.49	55.17
	LCM 400 mg 群	132	44.51 ± 58.03	56.04
12 ヵ月コホート	合計	314	48.56 ± 38.38	55.74
	プラセボ群	111	46.89 ± 32.51	52.90
	LCM 200 mg 群	108	50.19 ± 41.49	59.77
	LCM 400 mg 群	95	48.67 ± 41.27	57.02

LCM：ラコサミド

注 1：各コホートは LCM を 6 又は 12 ヵ月以上投与されており、治療期間の 6 又は 12 ヵ月以上で日誌データがある被験者

注 2：ベースラインは EP0008 試験の観察期間に記録した日誌データに基づく

注 3：ベースラインから個々の治療期間までの部分発作回数の減少率は以下の計算式を用いて算出した

{(個々の治療期間の 28 日あたりの部分発作回数−観察期間の 28 日あたりの部分発作回数) / 観察期間の 28 日あたりの部分発作回数} × 100

注 4：1 ヵ月は 28 日間とした

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 12.2.1

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 6 ヵ月投与完了例が 54.17%、12 ヵ月投与完了例が 55.74%であり、6 ヵ月投与完了例及び 12 ヵ月投与完了例の結果は同様であった。

2.7.3.5.3.4　6 及び 12 ヵ月投与完了例における 50%レスポンダーレート

EP0009 試験の 6 及び 12 ヵ月投与完了例における 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を表 2.7.3.5-7 に示した。

表 2.7.3.5-7　6 及び 12 ヵ月投与完了例における 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［EP0009 試験（FAS）］

コホート	EP0008 試験の投与群			合計 N=471
	プラセボ群 N=164	LCM 200 mg 群 N=162	LCM 400 mg 群 N=145	
	n/N (%)			
6 ヵ月コホート	72/144 (50.0)	84/142 (59.2)	74/132 (56.1)	230/418 (55.0)
12 ヵ月コホート	61/111 (55.0)	68/108 (63.0)	57/95 (60.0)	186/314 (59.2)

LCM：ラコサミド

注 1：各コホートは LCM を 6 又は 12 ヵ月以上投与されており、治療期間の 6 又は 12 ヵ月以上で日誌データがある被験者

注 2：各コホートの 50%レスポンダーは 28 日あたりの部分発作回数が 50%以上減少した被験者とした

注 3：50%レスポンダーレートは治療期間の 6 又は 12 ヵ月以上で部分発作回数の評価がある被験者数から算出した

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 12.4.1

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 6 ヵ月投与完了例が 55.0%、12 ヵ月投与完了例が 59.2%であり、6 ヵ月投与完了例及び 12 ヵ月投与完了例の結果は同様であった。

2.7.3.5.3.5 6 及び 12 ヵ月投与完了例における発作消失被験者

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のうち、12 ヵ月間発作が消失した被験者の割合は、2.5%であった。

2.7.3.5.3.6 単剤療法への変更

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、8 例（1.9%）が 6 ヵ月以上 LCM の単剤療法を継続した。また、LCM を 12 ヵ月以上投与した被験者のうち、5 例（1.5%）が 12 ヵ月以上 LCM の単剤療法を継続した。

2.7.3.5.3.7 効果不十分による中止

データカットオフ（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で 45 例（9.5%）の被験者が効果不十分により試験を中止した。

2.7.3.5.3.8 最頻投与量及び曝露量

データカットオフ（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で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。

2.7.3.5.4 離脱症状

EP0008 試験で増量期間又は維持期間を完了できず治験を中止した被験者及び EP0009 試験への参加を選択しなかった被験者は、3 週間の減量期間に移行し、二重盲検下で LCM 又はプラセボを減量した。増量期間で治験を初期（2 週目まで）に中止した被験者は、治験薬の服用を直ちに中止し、2 週間の減量期間へ移行し、治験薬（プラセボ）を服用しなかった。

離脱症状は、観察期間に対する減量期間の 28 日あたりの部分発作回数及び減量期間に認められた有害事象により評価した。

EP0008 試験では、合計 58 例（プラセボ群 14 例、LCM 200 mg 群 16 例、LCM 400 mg 群 28 例）が減量期間に移行したが、離脱症状が認められた被験者はいなかった［EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 7.5.1.1］。減量期間に移行した被験者のうち、減量期間で有害事象を発現した被験者は、プラセボ群 2 例（14.3%）、LCM 200 mg 群 4 例（25.0%）、LCM 400 mg 群 9 例（31.0%）であった［EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.3.1.4］。減量期間に移行した被験者数は少なく、各投与群で認められた有害事象の発現率について意味のある結論を導くことはできなかった。また、減量期間ではてんかん発作に関する有害事象は認められなかった。

観察期間に対する減量期間の 28 日あたりの部分発作回数の結果及び減量期間に認められた有害事象からは LCM の減量及び中止と離脱症状との関連は示されなかった。

2.7.3.5.5 結論

EP0009 試験のデータカットオフ（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で 473 例の被験者が LCM を投与されており、最頻投与量の中央値は 300.0 mg/日であった。

EP0008 試験の観察期間に対する EP0009 試験の治療期間の 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。EP0008 試験の観察期間に対する EP0009 試験の治療期間の 50%レスポンダーレートは 56.3%であった。いずれの評価項目も 0～6 ヵ月及び 6 ヵ月超～12 ヵ月で減少がみられ、その後も治療期間を通じて維持された。EP0009 試験の減少率は EP0008 試験より若干高かったが、継続投与中に一部の被験者が効果不十分により治験を中止したため、見かけ上、減少率が増加した。

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%であり、LCM を 12 ヵ月以上投与した被験者のうち、12 ヵ月間発作が消失した被験者の割合は、2.5%であった。

EP0008 試験の観察期間に対する減量期間の 28 日あたりの部分発作回数の結果及び減量期間に認められた有害事象からは LCM の減量及び中止と離脱症状との関連は示されなかった。

総合すると、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。

2.7.3.6 付録

該当資料なし。

目次

2.7.4 臨床的安全性 7
2.7.4.1 医薬品への曝露 7
2.7.4.2 有害事象 58
2.7.4.3 臨床検査値の評価 128
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 161
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 203
2.7.4.6 製造販売後データ 237
2.7.4.7 付録 250

表

表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いた臨床試験 8
表 2.7.4.1-2 安全性評価に用いたその他の資料一覧 9
表 2.7.4.1-3 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした臨床的安全性に関する試験の概要（日中共同試験及び海外試験） 11
表 2.7.4.1-4 部分発作を有するてんかん患者を対象とした LCM の第 II/III 相試験における安全性評価の概要 14
表 2.7.4.1-5 有害事象の重症度分類 16
表 2.7.4.1-6 有害事象のコーディング方法の概要 17
表 2.7.4.1-7 バイタルサインの異常値の基準 21
表 2.7.4.1-8 併合解析データの概要 22
表 2.7.4.1-9 顕著な異常の基準 26
表 2.7.4.1-10 バイタルサインの異常値の基準 30
表 2.7.4.1-11 曝露状況［第 I 相試験（SP620、SP640、SP641、SP642）、Pool S1 及び Pool SJ-1］ 31
表 2.7.4.1-12 治療期間の曝露期間（日）［EP0008 試験（SS）］ 32
表 2.7.4.1-13 治療期間の 1 日あたりの平均投与量［EP0008 試験（SS）］ 32
表 2.7.4.1-14 治療期間における曝露期間（日）［Pool S1］ 33
表 2.7.4.1-15 治療期間の 1 日あたりの平均投与量（mg/日）［Pool S1］ 33
表 2.7.4.1-16 最頻投与量別の曝露期間（日）［EP0009 試験（SS）］ 34
表 2.7.4.1-17 曝露期間、最大 1 日投与量及び最頻投与量［EP0009 試験（SS）］ 35
表 2.7.4.1-18 曝露状況［Pool SJ-1］ 36
表 2.7.4.1-19 最頻投与量別の曝露状況［Pool SJ-1］ 37
表 2.7.4.1-20 治療期間における曝露期間、最大 1 日投与量及び最頻投与量［Pool SJ-1］ 38
表 2.7.4.1-21 被験者の内訳及び中止理由［EP0008 試験（SS）］ 39
表 2.7.4.1-22 被験者の内訳及び中止理由［Pool S1］ 40
表 2.7.4.1-23 被験者の内訳及び中止理由［EP0009 試験（SS）］ 41
表 2.7.4.1-24 人口統計学的特性［EP0008 試験（SS）］ 43
表 2.7.4.1-25 人口統計学的特性［Pool S1］ 44
表 2.7.4.1-26 人口統計学的特性［EP0009 試験（SS）］ 45
表 2.7.4.1-27 ベースライン特性［EP0008 試験（SS）］ 46
表 2.7.4.1-28 ベースライン特性［Pool S1］ 47

表 2.7.4.1-29 ベースライン特性［EP0009 試験（SS）］ 48
表 2.7.4.1-30 試験開始時に被験者の 5%以上に認められた合併症［EP0008 試験（SS）］ 49
表 2.7.4.1-31 試験開始時に被験者の 5%以上に認められた合併症［Pool S1］ 50
表 2.7.4.1-32 試験開始時に被験者の 5%以上に認められた合併症［EP0009 試験（SS）］ 51
表 2.7.4.1-33 治療期間にいずれかの投与群で被験者の 10%以上に使用された併用薬（抗てんかん薬を除く）［EP0008 試験（SS）］ 52
表 2.7.4.1-34 観察期間に使用された抗てんかん薬［EP0008 試験（SS）］ 53
表 2.7.4.1-35 治療期間にいずれかの LCM 投与群で被験者の 10%以上に使用された併用薬（抗てんかん薬を除く）［Pool S1］ 54
表 2.7.4.1-36 観察期間に使用された抗てんかん薬［Pool S1］ 55
表 2.7.4.1-37 治療期間に被験者の 10%以上に使用された併用薬（抗てんかん薬を除く）［EP0009 試験（SS）］ 56
表 2.7.4.1-38 治療期間に被験者の 10%以上に併用された抗てんかん薬［EP0009 試験（SS）］ 57
表 2.7.4.2-1 治療期間における有害事象発現例数の概要［EP0008 試験（SS）］ 59
表 2.7.4.2-2 治療期間における有害事象発現例数の概要［Pool S1］ 59
表 2.7.4.2-3 治療期間における有害事象発現例数の概要［EP0009 試験（SS）］ 60
表 2.7.4.2-4 治療期間に発現した比較的よくみられる有害事象［EP0008 試験（SS）］ 61
表 2.7.4.2-5 治療期間に発現した比較的よくみられる有害事象［Pool S1］ 62
表 2.7.4.2-6 治療期間に発現した比較的よくみられる有害事象［EP0009 試験（SS）］ 65
表 2.7.4.2-7 治療期間に発現した比較的よくみられる治験薬との因果関係が否定できない有害事象［EP0008 試験（SS）］ 68
表 2.7.4.2-8 治療期間に発現した比較的よくみられる治験薬との因果関係が否定できない有害事象［Pool S1］ 69
表 2.7.4.2-9 治療期間に発現した比較的よくみられる治験薬との因果関係が否定できない有害事象［EP0009 試験（SS）］ 71
表 2.7.4.2-10 治療期間における発現時の投与量別の LCM に特徴的な有害事象［EP0008 試験（SS）］ 72
表 2.7.4.2-11 増量期間における発現時の投与量別の LCM に特徴的な有害事象［EP0008 試験（SS）］ 73
表 2.7.4.2-12 治療期間における発現時の投与量別の LCM に特徴的な有害事象［Pool S1］ 74
表 2.7.4.2-13 増量期間における発現時の投与量別の LCM に特徴的な有害事象［Pool S1］ 75
表 2.7.4.2-14 増量期間及び維持期間に発現した LCM に特徴的な有害事象［EP0008 試験（SS）］ 77
表 2.7.4.2-15 増量期間及び維持期間に発現した LCM に特徴的な有害事象［Pool S1］ 79
表 2.7.4.2-16 治療期間において 2%以上の被験者 [a]に発現した LCM の曝露期間別有害事象［Pool SJ-1］ 82
表 2.7.4.2-17 LCM 200 mg 群及び／又は LCM 400 mg 群で 2 例以上に発現した高度の有害事象［Pool S1］ 86
表 2.7.4.2-18 死亡例の一覧 88
表 2.7.4.2-19 治療期間に発現した重篤な有害事象［EP0008 試験（SS）］ 91
表 2.7.4.2-20 重篤な有害事象発現例一覧［EP0008 試験（SS）］ 92
表 2.7.4.2-21 治療期間に発現した重篤な有害事象［Pool S1］ 96
表 2.7.4.2-22 治療期間に発現した重篤な有害事象［EP0009 試験（SS）］ 99

表 2.7.4.2-23 治療期間におけるいずれかの LCM 投与群で 1%以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象［EP0008 試験（SS）］ 103
表 2.7.4.2-24 LCM 200 mg 群又は LCM 400 mg 群の被験者において 1%以上に発現した治療期間に治験薬の投与中止に至った有害事象［Pool S1］ 104
表 2.7.4.2-25 痙攣発作に関連する有害事象［EP0008 試験（SS）］ 112
表 2.7.4.2-26 痙攣発作に関連する有害事象［Pool S1］ 114
表 2.7.4.2-27 痙攣発作に関連する有害事象［EP0009 試験（SS）］ 115
表 2.7.4.2-28 記憶障害又は健忘に関連する有害事象［EP0008 試験（SS）］ 117
表 2.7.4.2-29 記憶障害又は健忘に関連する有害事象［Pool S1］ 119
表 2.7.4.2-30 記憶障害又は健忘に関連する有害事象［EP0009 試験（SS）］ 120
表 2.7.4.2-31 体重変化に関連する有害事象［EP0008 試験（SS）］ 122
表 2.7.4.2-32 体重変化に関連する有害事象［Pool S1］ 124
表 2.7.4.2-33 体重変化に関連する有害事象［EP0009 試験（SS）］ 125
表 2.7.4.3-1 治療期間の血液学的検査値の変動［EP0008 試験（SS）］ 128
表 2.7.4.3-2 治療期間の血液学的検査値の変動［EP0009 試験（SS）］ 131
表 2.7.4.3-3 治療期間の血液生化学的検査値の変動［EP0008 試験（SS）］ 134
表 2.7.4.3-4 治療期間の血液生化学的検査値の変動［EP0009 試験（SS）］ 138
表 2.7.4.3-5 治療期間の血液学的検査値異常に関連した有害事象［EP0008 試験（SS）］ 147
表 2.7.4.3-6 治療期間に発現した顕著な血液学的検査値異常の試験期間別発現率［EP0008 試験（SS）］ 148
表 2.7.4.3-7 治療期間の血液学的検査値異常に関連した有害事象［EP0009 試験（SS）］ 151
表 2.7.4.3-8 治療期間の顕著な血液学的検査値異常の発現率［EP0009 試験（SS）］ 152
表 2.7.4.3-9 治療期間の血液生化学的検査値異常に関連した有害事象［EP0008 試験（SS）］ 154
表 2.7.4.3-10 治療期間に発現した顕著な血液生化学的検査値異常の試験期間別発現率［EP0008 試験（SS）］ 155
表 2.7.4.3-11 治療期間の血液生化学的検査値異常に関連した有害事象［EP0009 試験（SS）］ 159
表 2.7.4.3-12 治療期間に発現した顕著な血液生化学的検査値異常の発現率［EP0009 試験（SS）］ 160
表 2.7.4.4-1 治療期間のバイタルサイン測定［EP0008 試験（SS）］ 162
表 2.7.4.4-2 治療期間のバイタルサイン測定［Pool S1］ 164
表 2.7.4.4-3 治療期間のバイタルサイン測定［EP0009 試験（SS）］ 165
表 2.7.4.4-4 バイタルサイン測定値の顕著な起立性変化の基準［SP640 試験］ 166
表 2.7.4.4-5 バイタルサイン測定値のきわめて顕著な（高度の）起立性変化の基準［SP640 試験］ 166
表 2.7.4.4-6 治療期間にバイタルサインが異常値を示した被験者数［EP0008 試験（SS）］ 167
表 2.7.4.4-7 治療期間にバイタルサインが異常値を示した被験者数［Pool S1］ 168
表 2.7.4.4-8 治療期間にバイタルサインが異常値を示した被験者数［EP0009 試験（SS）］ 169
表 2.7.4.4-9 治療期間の体重の変化［EP0008 試験（SS）］ 170
表 2.7.4.4-10 来院日別の体重の変化［EP0009 試験（SS）］ 171
表 2.7.4.4-11 心電図のベースラインからの変化量［EP0008 試験（SS）］ 174
表 2.7.4.4-12 心電図のベースラインからの変化量［Pool S1］ 177
表 2.7.4.4-13 心電図のベースラインからの変化量［EP0009 試験（SS）］ 180
表 2.7.4.4-14 治療期間に QTc 間隔が延長した被験者数［EP0008 試験（SS）］ 185
表 2.7.4.4-15 治療期間に QTc 間隔が延長した被験者数［Pool S1］ 187

表 2.7.4.4-16 治療期間に QT 間隔が延長した被験者数［EP0009 試験（SS）］.....188
表 2.7.4.4-17 PR 間隔が外れ値を示した被験者数［SP640 試験（PDS）］.....190
表 2.7.4.4-18 治療期間に PR 間隔が延長した被験者数［EP0008 試験（SS）］.....191
表 2.7.4.4-19 治療期間に PR 間隔が延長した被験者数［Pool S1］.....192
表 2.7.4.4-20 治療期間に PR 間隔が延長した被験者数［EP0009 試験（SS）］.....193
表 2.7.4.4-21 治療期間に QRS 間隔が延長した被験者数［EP0008 試験（SS）］.....194
表 2.7.4.4-22 治療期間に QRS 間隔が延長した被験者数［Pool S1］.....195
表 2.7.4.4-23 治療期間に QRS 間隔が延長した被験者数［EP0009 試験（SS）］.....196
表 2.7.4.4-24 治療期間の心電図異常所見［EP0008 試験（SS）］.....197
表 2.7.4.4-25 治療期間の心電図異常に関連した有害事象［EP0008 試験（SS）］.....198
表 2.7.4.4-26 治療期間の心電図異常所見［EP0009 試験（SS）］.....200
表 2.7.4.4-27 治療期間の心電図異常に関連した有害事象［EP0009 試験（SS）］.....201
表 2.7.4.5-1 LCM に特徴的な有害事象の年齢別発現状況［EP0008 試験（SS）］.....203
表 2.7.4.5-2 LCM に特徴的な有害事象の年齢別発現状況［Pool S1］.....205
表 2.7.4.5-3 LCM に特徴的な有害事象の性別発現状況［EP0008 試験（SS）］.....207
表 2.7.4.5-4 LCM に特徴的な有害事象の性別発現状況［Pool S1］.....209
表 2.7.4.5-5 LCM に特徴的な有害事象の BMI 別発現状況［EP0008 試験（SS）］.....211
表 2.7.4.5-6 LCM に特徴的な有害事象の BMI 別発現状況［Pool S1］.....213
表 2.7.4.5-7 LCM に特徴的な有害事象の体重別発現状況［EP0008 試験（SS）］.....215
表 2.7.4.5-8 LCM に特徴的な有害事象の体重別発現状況［Pool S1］.....217
表 2.7.4.5-9 治療期間における LCM に特徴的な有害事象の併用抗てんかん薬別発現状況［EP0008 試験（SS）］.....223
表 2.7.4.5-10 治療期間の LCM に特徴的な有害事象の併用抗てんかん薬別発現状況［Pool S1］.....226
表 2.7.4.5-11 カルバマゼピン併用の有無別の観察期間からの PR 間隔変化の概要［EP0008 試験（SS）］.....229
表 2.7.4.5-12 ラモトリギン併用の有無別の観察期間からの PR 間隔変化の概要［EP0008 試験（SS）］.....230
表 2.7.4.5-13 カルバマゼピン併用の有無別のベースラインからの PR 間隔変化の概要［Pool S1］.....232
表 2.7.4.5-14 ラモトリギン併用の有無別の観察期間からの PR 間隔変化の概要［Pool S1］.....233
表 2.7.4.6-1 全世界の製造販売後の LCM 投与患者数の推定値.....239
表 2.7.4.6-2 CCDS 中の安全性に関する変更.....240

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 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
BUN	Blood urea nitrogen：血中尿素窒素
CCDS	Company Core Data Sheet：企業中核データシート
CRF	Case Report form：症例報告書
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
GGT	Gamma-glutamyl transferase：γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GOT	Glutamic oxaloacetic transaminase : グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	Glutamic pyruvic transaminase：グルタミン酸ピルビン酸転移酵素
HR	Heart rate：心拍数
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 Efficacy：有効性統合概要
ISS	Integrated Summary of Safety：安全性統合概要
LCM	Lacosamide：ラコサミド
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
MRHD	Maximum recommended human dose：最大臨床推奨用量
NA	Not applicable：該当せず
PND	Postnatal day：出生後日数
PR	—：心電図上の P 波と R 波の間の時間
PSUR	Periodic Safety Update Report：定期的安全性最新報告
QRS	—：心電図上の Q 波と S 波の間の時間
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
QTcB	QT interval corrected for heart rate using the Bazett method：Bazett 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using the Fridericia method：Fridericia 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔
QTcP	QT interval corrected for heart rate using the population correction method：母集団補正法を用いて補正した QT 間隔
RMP	Risk Management Plan：医薬品リスク管理計画書
RR	—：心電図上の R 波と R 波の間の時間

略語（略称）	内容
SS	Safety Set：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
WHO-ART	World Health Organization Adverse Reaction Terminology：世界保健機関の副作用用語集

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

ラコサミド（LCM）は、抗けいれん薬候補化合物として合成された一連の機能性アミノ酸の一つである。LCM は現在、部分発作の治療薬として錠剤、シロップ剤及び点滴静注液の 3 種類の剤形で開発が進められているが、今回は 1 剤形（錠剤）の製造販売承認申請を行う。部分発作を有する成人てんかん患者を対象とする LCM の臨床開発プログラムの概要を以下に示し、これらの臨床試験から得られた安全性データを本臨床的安全性で提示する。

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた試験

本製造販売承認申請にあたり、健康被験者及び部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした LCM の安全性評価に用いた臨床試験及びその他の資料一覧をそれぞれ表 2.7.4.1-1 及び表 2.7.4.1-2 に示した。

本臨床的安全性では、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提示した（主要及び長期試験）。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 つの日中共同試験及びその併合解析結果（Pool SJ-1）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［2.7.4.1.1.2（2）1）i)］。
- 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［2.7.4.1.1.2（2）1）ii)］。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［2.7.4.1.1.2（1）1）］

以下の海外 6 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［2.7.4.5.1.2（2）2）］
- 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［2.7.4.5.1.5（2）］
- 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［2.7.4.5.1.5（1）］

- 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 相試験及びその併合解析結果（Pool S1）［2.7.4.1.1.2（2）2）i)］

本臨床的安全性の 2.7.4.7 項には以下の付録を添付した。

- 付録 1：EP0008 試験における治療期間の全有害事象
- 付録 2：Pool S1 における治療期間の全有害事象
- 付録 3：EP0009 試験における治療期間の全有害事象
- 付録 4：Pool SJ-1 における治療期間の全有害事象
- 付録 5：Pool S1 における重篤な有害事象発現例一覧
- 付録 6：EP0009 試験における重篤な有害事象発現例一覧
- 付録 7：製造販売後における有害事象の発現状況

EP0008 試験で重篤な有害事象を発現した被験者は 2.7.4.2.1.9（1）1）項に示した。

本臨床的安全性には、海外で市販されている LCM 錠の製造販売後安全性データを添付した（2.7.4.6）。その他の製造販売後データの集計表を製造販売後臨床的安全性（2.7.4.7）付録 7 に示し、その中には、死亡に至った有害事象（付録 7.1）、重篤な心臓関連有害事象（付録 7.2）、重篤な自殺関連有害事象（付録 7.3）、重篤な浮動性めまい（付録 7.4）、重篤な肝胆道系有害事象（付録 7.5）、及び発作の悪化に関連した重篤な有害事象（付録 7.6）を含めた。また、製造販売後のデータを基に作成した重篤及び非重篤有害事象の累計表を 5.3.6.2 項に示した。

安全性評価に用いた試験を表 2.7.4.1-1 に示し、その他の資料一覧を表 2.7.4.1-2 に示した。

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた臨床試験

実施地域	開発の相	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	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 a)	EP0009 a) (5.3.5.2.1) (5.3.5.2.2)	

LCM：ラコサミド

a)　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

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた臨床試験（続き）

実施地域	開発の相	治験の概要	試験番号 (CTD No)	資料区分
海外	第 I 相	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
		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)	参考
		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)	
	第 II/III 相	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)	
		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)	

LCM：ラコサミド

a)　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

表 2.7.4.1-2　安全性評価に用いたその他の資料一覧

資料	概要
ISS EU 申請資料 (2007 年 2 月 28 日) (5.3.5.3.2)	EMA に申請した際に用いた安全性解析の統合概要であり、てんかん及び神経障害性疼痛を適応症とした第 II/III 相試験における LCM の安全性プロファイルを解析したものである。本解析では、部分発作を有する成人てんかん患者に焦点を当て、神経障害性疼痛を有する被験者から得た安全性データの解析は副次的な情報とした。
Abuse potential evaluation (5.3.5.3.3)	乱用の可能性に関する包括的な評価
製造販売後データ (5.3.6.1)	安全性の定期報告 (最新版) [2008 年 8 月～2014 年 8 月]

LCM：ラコサミド

2.7.4.1.1.2 安全性評価に用いた臨床試験の概要

LCM の安全性評価に用いた臨床試験の概要を表 2.7.4.1-3 に示した。各試験の詳細な試験方法は 2.7.6 項に述べた。

表 2.7.4.1-3　部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした臨床的安全性に関する試験の概要（日中共同試験及び海外試験）

実施地域	試験番号/資料区分	試験デザイン	治験薬、剤形、投与量	安全性解析対象集団	治験期間	CTD No 報告書の種類
アジア (日本・中国)	EP0008/評価	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	LCM、錠剤 200 mg/日 400 mg/日 (100 及び 200 mg を 1 日 2 回) プラセボ	200 mg/日：183 例 400 mg/日：180 例 プラセボ：184 例	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	5.3.5.1.1 試験総括報告書最終版
	EP0009/評価	多施設共同、非盲検、非対照、長期継続投与	LCM、錠剤 100～400 mg/日 (50、100、150 及び 200 mg を 1 日 2 回)	473 例	被験者の治験参加期間は第 1 回来院後約 3 年間と想定された [a)]	5.3.5.2.1 第 1 回中間報告書 [b)] 5.3.5.2.2 第 2 回中間報告書 [b)]
海外	SP667/参考	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	LCM、錠剤 200 mg/日 400 mg/日 600 mg/日 (100、200 及び 300 mg を 1 日 2 回) プラセボ	200 mg/日：107 例 400 mg/日：108 例 600 mg/日：106 例 プラセボ：97 例	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	5.3.5.1.2 試験総括報告書最終版
	SP754/参考	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	LCM、錠剤 400 mg/日 600 mg/日 (200 及び 300 mg を 1 日 2 回) プラセボ	400 mg/日：204 例 600 mg/日：97 例 プラセボ：104 例	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	5.3.5.1.3 試験総括報告書最終版

LCM：ラコサミド

a)　EP0009 試験は、それぞれの国で LCM が承認を取得する日まで、又は治験依頼者が部分発作の適応取得を目的とする LCM の開発を中止するまで継続する

b)　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

表 2.7.4.1-3　部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした臨床的安全性に関する試験の概要（日中共同試験及び海外試験）（続き）

実施地域	試験番号/資料区分	試験デザイン	治験薬、剤形、投与量	安全性解析対象集団	治験期間	CTD No 報告書の種類
海外 (続き)	SP755/参考	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	LCM、錠剤 200 mg/日 400 mg/日 (100 及び 200 mg を 1 日 2 回) プラセボ	200 mg/日：163 例 400 mg/日：159 例 プラセボ：163 例	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	5.3.5.1.4 試験総括報告書最終版

LCM：ラコサミド

a)　EP0009 試験は、それぞれの国で LCM が承認を取得する日まで、又は治験依頼者が部分発作の適応取得を目的とする LCM の開発を中止するまで継続する

b)　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

（1） 健康被験者における第 I 相試験

1） 海外試験

本申請では LCM の経口製剤に関する第 I 相試験の安全性データの概要を示し、その詳細は本申請に添付した各試験総括報告書に記載した。

本臨床的安全性に引用した第 I 相試験は、LCM の薬物動態に及ぼす年齢及び性別（SP620 試験）、腎機能障害（SP641 試験）、肝機能障害（SP642 試験）等の内因性要因の影響を評価した試験、更に、QT/QTc 間隔及び他の心電図パラメータに及ぼす LCM（400 mg/日又は 800 mg/日）、プラセボ及び陽性対照薬（モキシフロキサシン）の影響を検討した QT/QTc 評価試験（SP640 試験）である。

（2） 部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした LCM の第 II/III 相試験

1） 日中共同試験

i) EP0008 試験

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 併用投与における有効性及び安全性を評価する第 III 相試験であり、日本及び中国で実施した。EP0008 試験の治療期間及び移行期間を完了した被験者は、非盲検、長期継続投与試験である EP0009 試験への参加を可とした。EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）の安全性解析の詳細を本臨床的安全性に示した。EP0008 試験の日本人集団及び中国人集団に関して、LCM の曝露状況、被験者の内訳、人口統計学的特性及び有害事象プロファイルを 2.7.6.7.1 項に示した。EP0008 試験の全有害事象は 2.7.4.7 項付録 1 に添付した。

ii) EP0009 試験

EP0009 試験は、EP0008 試験に続く現在実施中の第 III 相、非盲検、長期継続投与試験である。本試験は、EP0008 試験の治療期間及び移行期間を完了した被験者を対象として、最大 400 mg/日の LCM を投与し、長期投与時の安全性及び忍容性を評価するための試験であり、現在も実施中である。本臨床的安全性では、EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）の安全性に関する解析結果の詳細を示した。本試験の全集団、日本人集団及び中国人集団について、LCM の曝露状況、被験者の内訳、人口統計学的特性及び有害事象プロファイルを 2.7.6.8.1 項に示した。また、全有害事象を 2.7.4.7 項付録 3 に添付した。

EP0009 試験では中間データ報告を 2 回実施し、部分発作の併用療法として LCM の製造販売が承認されるまで、本治験参加被験者に対し LCM の継続的な治療を提供することとした。第 1 回中間報告では、LCM を 6 ヵ月投与時の安全性及び有効性の評価、第 2 回中間報告では、LCM を 12 ヵ月投与時の安全性及び有効性の評価を行った。今回の承認申請には、すべての日本人被験者が 24 週間以上の 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 48 週間以上の LCM 投与を完了した時点をカットオフとした第 2 回中間報告書（データカットオフ日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）を添付した。

2）　海外試験

i)　SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験

海外第 II/III 相試験は、プラセボ対照二重盲検試験 3 試験であり、欧州及び米国で実施された SP667 試験、米国で実施された SP754 試験、並びに欧州及びオーストラリアで実施された SP755 試験で構成された。3 試験は類似のデザインで実施され、部分発作を有する成人てんかん患者を対象として、LCM の 200 mg/日（SP667 試験及び SP755 試験のみ）、400 mg/日及び 600 mg/日（SP667 試験及び SP754 試験のみ）の有効性及び安全性が検討された。

これらの二重盲検試験の要約を 2.7.3.1.2.1（2）項に示した。

2.7.4.1.1.3　第 II/III 相試験の測定及び評価

ISS（5.3.5.3.2）に提示した測定及び評価方法は、EP0008 試験及び EP0009 試験に全般的に適用可能である。安全性評価項目の測定及び評価方法の詳細については、EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）4 項及び EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）4 項に記載した。EP0009 試験第 2 回中間報告書に示した安全性データのカットオフ日は[redacted]年[redacted]月[redacted]日とした。

個々の海外臨床試験（SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験）の有害事象、臨床検査、心電図、バイタルサイン及び体重のデータ収集及びその取扱いに関する情報は、それぞれ ISS（5.3.5.3.2）の 3.1 項（有害事象）、3.2 項（臨床検査値評価）、3.3 項（心電図）及び 3.4 項（バイタルサイン及び体重測定）に示した。

部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした LCM の第 II/III 相試験の安全性評価の概要を表 2.7.4.1-4 に示した。

表 2.7.4.1-4　部分発作を有するてんかん患者を対象とした LCM の第 II/III 相試験における安全性評価の概要

実施地域	開発の相	試験番号	観察/検査項目
アジア（日本・中国）	第 III 相	EP0008、EP0009	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）、12 誘導心電図、バイタルサイン（血圧、脈拍数）、体重、身体的所見、神経学的検査
海外	第 IIb/III 相	SP667、SP754、SP755	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）、12 誘導心電図、バイタルサイン（血圧、脈拍数）、体重、身体的所見、神経学的検査

（1）　有害事象

1）　有害事象データの収集

日中共同試験及び海外試験では、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。EP0008 試験及び海外試験では、治験期間に発現した有害事象及び治験薬最終投与以降 30 日後までに発現した有害事象を示し、現在実施中の EP0009 試験では、第 2 回カットオフ日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までにユーシービー社に報告された有害事象を示した。

治験実施医療機関及び試験間で治験責任医師の評価を統一するため、重篤性、重症度、転帰及び因果関係の標準的な評価方法について説明した。これらの評価方法は、本申請中の各試験総括報告書に記載した。

i) 有害事象の定義

有害事象の定義は全試験間で一致していた。日中共同試験（EP0008 試験及び EP0009 試験）及び海外試験（SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験）に用いた有害事象の定義について、以下に詳述する。

治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）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有害事象と定義した。なお、本臨床的安全性では、TEAE を単に「有害事象」と記載した。

日中共同試験及び海外試験

有害事象とは、治験薬を投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事であり、必ずしも当該治験薬の投与との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。すなわち、有害事象とは、治験薬が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない又は意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は病気のことであり、当該治験薬との因果関係の有無は問わない。

同意取得後に発現した有害事象はすべて、治験薬が投与されていなくても特定の試験手順が実施されていれば症例報告書（CRF）によって報告された。これには、治験参加時には認められなかったすべての有害事象、再発又は悪化したすべての有害事象を含めた。また、治験薬の安全性を評価するための病態／疾患の徴候又は症状は、被験者の既往歴又は観察期間から治験責任医師が確認できる臨床的プロファイルと比べて、性質が大きく変化した場合、又は頻度若しくは重症度が臨床的に重要な程度になった場合のみ、有害事象として記録した。

以下の事象も有害事象として扱った。

- 基準値外で臨床的意味のある臨床検査値
- ベースライン値から変化し、臨床的意味のある臨床検査値
- ベースラインから臨床的に重要な変化がみられた身体的所見（バイタルサインの測定値を含む）

ii) 有害事象の重症度の分類

日中共同試験（EP0008 試験及び EP0009 試験）及び海外試験（SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験）では、治験責任医師は表 2.7.4.1-5 に示した重症度分類に従って有害事象の重症度を判定した。

表 2.7.4.1-5 有害事象の重症度分類

重症度	定義
軽度	被験者は徴候又は症状 (症候群) を認識しているが、日常の活動は阻害されず、臨床的に問題となるものではない
中等度	日常の活動が阻害される又は臨床的に問題となりうる有害事象
高度	通常通り働くことができない、日常の活動ができない、又は明らかに臨床的に問題がある有害事象

有害事象の重症度のデータがない場合には、治験薬投与開始前に発現していた事象であれば軽度、治験薬投与開始後に発現していた事象であれば高度とみなした。

iii) 有害事象の因果関係の分類

日中共同試験（EP0008 試験及び EP0009 試験）では、治験責任医師は有害事象と治験薬の因果関係を「関連なし」及び「関連あり」の 2 つのカテゴリーに従って評価した。

海外試験（SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験）では、治験責任医師は有害事象と治験薬の因果関係を「どちらともいえない」、「おそらく関連あり」、「明らかに関連あり」、「評価不能」、「関連なし」及び「おそらく関連なし」の 6 つのカテゴリーに従って評価した。有害事象の解析のため、治験責任医師の評価が「どちらともいえない」、「おそらく関連あり」、「明らかに関連あり」又は「評価不能」の場合は、治験薬と有害事象は「関連あり」と定義し、「関連なし」又は「おそらく関連なし」の場合は「関連なし」と定義した。

因果関係のデータがない場合には、治験薬との因果関係は「関連あり」とした。

iv) 重篤な有害事象

日中共同試験（EP0008 試験及び EP0009 試験）及び海外試験（SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験）では、重篤な有害事象の定義を以下の重篤性の基準に従って定めた。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの
- 治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 先天異常を来すもの（胎児に発現した場合を含む）
- その他の臨床的に重要と判断される事象又は反応（被験者を危機にさらすおそれがある又は上記に挙げられているような結果に至らないよう医学的処置を必要とする重要な医学的事象）

v) 有害事象収集のスケジュール

部分発作を有する成人てんかん患者を対象としたLCMの第II/III相試験

日中共同試験（EP0008試験及びP0009試験）及び海外試験（SP667試験、SP754試験及びSP755試験）では、各来院時に有害事象をモニタリングした。海外試験（SP667試験、SP754試験及びSP755試験）では、上記に加え定期的に電話連絡を行い、有害事象をモニタリングした。

2） 有害事象のコーディング

日中共同試験（EP0008試験及びEP0009試験）の有害事象のコーディングには、ICH国際医薬用語集（MedDRA）ver. 16.1を用いた。

海外試験（SP667試験、SP754試験及びSP755試験）については、各試験で用いたコーディング方法の経過を表2.7.4.1-6に示した。

表2.7.4.1-6 有害事象のコーディング方法の概要

試験番号	治験総括報告書作成時に用いた有害事象のコーディング辞書	併合データ解析：MedDRA ver. 9.0による再コーディング	臨床的安全性：MedDRA ver. 16.1による再コーディング
第II/III相、二重盲検、プラセボ対照試験			
SP667	1993年版WHO-ART	実施	実施
SP754	MedDRA ver. 9.0	該当せず	実施
SP755	MedDRA ver. 9.0	該当せず	実施

LCM：ラコサミド

なお、製造販売後に認められた有害事象のコーディングにはMedDRA ver. 17.1を用いた。

3） 有害事象に関するデータの取扱い

日中共同試験（EP0008試験及びEP0009試験）及び海外試験（SP667試験、SP754試験及びSP755試験）の有害事象をMedDRAの器官別大分類別及び基本語別に要約した。試験総括報告書に提示する有害事象の情報には、死亡、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その他の重要な有害事象を含む全有害事象の要約を含めた。

海外試験2試験（SP667試験及びSP755試験）では、増量期間の漸増手順に基づき低用量群の被験者に対して治験薬の投与開始時にはプラセボを投与した（SP667試験のLCM 200 mg群及び400 mg群、SP755試験のLCM 200 mg群）。例えば、SP755試験でLCM 200 mg群に無作為割り付けされた被験者は、最初の2週間はプラセボの投与を受け、SP667試験でLCM 200 mg群に無作為割り付けされた被験者は、増量期間の最初の4週間はプラセボの投与を受けた。したがって、SP667試験及びSP755試験の低用量群の投与期間全体及び増量期間に報告された有害事象のうち、投与開始から2～4週間はLCMとプラセボの両方の投与下で発現した有害事象が含まれている。例えば、SP667試験のLCM 200 mg群に無作為割り付けされた被験者で投与開始から4週間以内に報告された有害事象は、プラセボ投与期間中ではあるがLCM 200 mg群の有害事象とした。

日中共同試験及び海外試験では、各試験総括報告書に、1）該当する試験期間（例：観察期間、増量期間、維持期間）に有害事象を分類し、2）CRF に発現の月及び年しか記録されていない場合に、有害事象が発現した試験期間を決定するために用いる規定を示した。各試験のデータ収集カットオフ日までに報告された有害事象、又は治験薬最終投与から 30 日後までに発現し、各試験のデータ収集カットオフ日までに報告された有害事象を要約した。

（2） 臨床検査値の評価

1） 臨床検査データの収集

日中共同試験（EP0008 試験及び EP0009 試験）及び海外試験（SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験）では、各来院時（EP0008 試験及び海外試験の観察期間の第 2 回来院を除く）に、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査に用いる血液検体及び尿検体を被験者から採取した。また、規定来院日に、妊娠可能な女性を対象として尿又は血清による妊娠検査を実施した。検体の分析は中央検査機関で実施したが、尿による妊娠検査は各医療機関で実施した。

以下の臨床検査項目を評価した。

血液学的検査	血液生化学的検査		尿検査
RBC	カルシウム	BUN	尿比重
WBC	リン	クレアチニン	pH
白血球分画	血清電解質 (ナトリウム、カリウム、クロール、重炭酸塩)	ALP	アルブミン [a)]
血小板数		AST (GOT)	尿糖
ヘモグロビン		ALT (GPT)	尿ケトン体 [a)]
ヘマトクリット	血糖	GGT	尿沈渣の鏡検：血球又は円柱数/HPF
	アルブミン	総ビリルビン	
	血清総タンパク	総コレステロール [b)]	
	尿酸	トリグリセリド [b)]	

a) アセトン及びアルブミンは測定した臨床検査項目に含まれるが、部分発作を有する被験者を対象とした試験の各試験総括報告書の結果には、これらの項目をケトン体及び尿蛋白として示した

b) 海外試験でのみ評価した

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）、EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）、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）

基準値外で臨床的意味のある臨床検査値、又は被験者のベースラインから臨床的意味のある変動がみられた臨床検査値は、有害事象として記録した。

ユーシービー社が規定し、解析に適用した顕著な異常の基準を 2.7.4.1.1.4（4）2）項に示した。

2） 臨床検査のデータに関する取扱い

基準値外の臨床検査値はすべて、治験責任医師が臨床的重要性を評価することとした。

日中共同試験（EP0008 試験及び EP0009 試験）及び海外試験（SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験）では、来院ごとに臨床検査データの実測値及びベースラインからの変化量を算出した。臨床

検査値の基準値は、各試験総括報告書に示した。予め規定した顕著な異常の基準に該当した臨床検査値の解析も行った。

日中共同試験及び海外試験の第 II/III 相試験では、肝機能検査の異常に関して特に以下のように規定した。

総ビリルビンが正常で、トランスアミナーゼ［AST（GOT）、ALT（GPT）又はその両方］の基準値上限の 3 倍以上 5 倍未満の値が数日内に繰り返し認められ、再検査でも同様な異常が確認された場合には、その後回復（基準値上限の 3 倍未満になるか状態が安定）するまで、日中共同試験では週 1 回、海外試験では週 2 回、肝機能検査値のモニタリングを継続することとした。治験薬投与を中止するか否かは治験責任医師が判断することとした。

総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上（日中共同試験）又は 2 倍超（海外試験）かつトランスアミナーゼ［AST（GOT）又は ALT（GPT）］が基準値上限の 3 倍以上 5 倍未満、又はトランスアミナーゼ［AST（GOT）又は ALT（GPT）］が基準値上限の 5 倍以上であった場合は、当該被験者はただちに治験薬投与を中止し、試験を中止することとした。更に、可能な限り速やか（必ず 1 週間以内）に肝機能の再検査を実施した。

トランスアミナーゼ［AST（GOT）又は ALT（GPT）］が基準値上限の 3 倍以上となった全例で、A 型肝炎、B 型肝炎及び C 型肝炎の検査を行った。

専門医（肝臓専門医又は消化器専門医）への紹介は、治験責任医師の判断で行った。トランスアミナーゼの基準値上限の 3 倍を超える値が治験薬投与中止後も継続する場合は、専門医への紹介を推奨した。

（3） 心電図

1） 心電図データの収集

i) 日中共同試験

EP0008 試験及び EP0009 試験では、各来院時（第 2 回来院を除く）に 12 誘導心電図を実施した。第 1 回来院（スクリーニング）時には、時間を問わず 12 誘導心電図を 1 回実施し、試験参加の適格基準を判定した。EP0008 試験の第 3 回来院（ベースライン）時には、治験薬投与前に 12 誘導心電図を約 15 分間隔で 3 回実施した。その他すべての来院時には、治験薬投与後の任意の時点で 12 誘導心電図を 1 回実施した。EP0009 試験の第 3 回来院（ベースライン）及び第 4 回来院時には、治験薬投与後の任意の時点で 12 誘導心電図を 1 回実施した。第 4 回来院の後は、治験終了／中止来院まで 24 週間ごとに、治験薬投与後の任意の時点で 12 誘導心電図を 1 回実施することとした。心電図はすべて治験責任医師、治験分担医師又は指名された適格な判読者が評価し、中央心電図検査機関（eResearch Technology, Inc.）に送付されて評価された。

EP0008 試験及び EP0009 試験では、母集団補正法を用いて補正した QT 間隔を除き、心電図の定量的測定方法［心拍数、RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTcB 間隔（Bazett 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔）及び QTcF 間隔（Fridericia 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔）］は Pool S1 と同じである［2.7.4.1.1.4（5）2）i)］。

QTcP 間隔（母集団補正法を用いて補正した QT 間隔）は、全例の第 3 回来院の治験薬投与前の観察値及びプラセボ群に無作為割り付けされた被験者の治療期間のすべての値に基づいて算出し、以下のように定義した。

$QTcP = \frac{QT}{\sqrt[b]{RR}}$, where RR = 60/HR.

対数変換した QT の対数変換した RR への線形回帰の回帰係数が母集団に基づく係数 b であり、これを Bazett 補正法で用いられる 1/2（又は Fridericia 補正法の 1/3）の指数の代わりに代入した。この母集団補正 QT 間隔は、Bazett 法及び Fridericia 法による補正と同様に提示した。

ii) 海外試験

二重盲検プラセボ対照試験（SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験）では、各来院時（第 2 回来院を除く）に 12 誘導心電図を実施した。第 1 回来院（スクリーニング）時には、12 誘導心電図を 1 回実施し、試験参加の適格基準を判定した。SP667 試験の第 3 回来院（ベースライン）時には、治験薬投与前に 12 誘導心電図を約 15 分間隔で 3 回実施し、治験薬投与の 2～4 時間後に更に心電図を実施した。その他すべての来院時は、治験薬投与後の 2～4 時間後に 12 誘導心電図を 1 回実施した。SP754 試験及び SP755 試験の第 3 回来院（ベースライン）時には、治験薬投与前に 12 誘導心電図を約 15 分間隔で 3 回実施した。その他すべての来院時には、治験薬投与後の任意の時点で心電図を 1 回実施した。SP667 試験では中央心電図検査機関として [redacted] 社、SP754 試験及び SP755 試験では [redacted] を利用した。心電図評価に関する詳細は 2.7.4.1.1.4（5）項に示した。

（4） バイタルサイン及び体重の測定

1） バイタルサイン及び体重の測定データの収集

脈拍数は測定後に CRF のバイタルサインのページに記録した。

日中共同試験（EP0008 試験及び EP0009 試験）では、各来院時に脈拍数、収縮期血圧、拡張期血圧及び体重を測定した。海外試験（SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験）では、ベースラインの他、治験期間中に定期的にバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）及び体重を測定した。

2） バイタルサイン及び体重の測定値のデータに関する取扱い

i) 日中共同試験

EP0008 試験及び EP0009 試験では、治験実施計画書の規定来院日に、3 分間安静ののち、座位で脈拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧を測定した。各来院日及び最終来院日の測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を治療期間の最小値及び最大値と共に示した。

治験期間中の再測定及び規定外来院のバイタルサインは、各来院日ごとの要約には示さなかったが、治療期間の最終来院日の測定値、最小値及び最大値、並びに治験薬投与後の異常なバイタルサインを示す際には集計に含めた。バイタルサインの異常の基準に該当した被験者数及びその割合を EP0008 試験では投与群別に示し、EP0009 試験では LCM 投与の最初の 1 年間は 3 ヵ月間隔で示した。

バイタルサインの異常値の基準を表 2.7.4.1-7 に示した。

表 2.7.4.1-7 バイタルサインの異常値の基準

バイタルサイン	異常の基準
脈拍数 (拍/分)	120 以上かつベースラインから 15 以上の上昇 50 以下かつベースラインから 15 以上の低下
収縮期血圧 (mmHg)	180 以上かつベースラインから 20 以上の上昇 90 以下かつベースラインから 20 以上の低下
拡張期血圧 (mmHg)	105 以上かつベースラインから 15 以上の上昇 50 以下かつベースラインから 15 以上の低下

体重は治験実施計画書の規定来院日に、靴を脱ぎ、軽装で測定した。投与中のいずれかの来院時に、体重がベースラインから 10%以上変動（増加又は減少）した被験者数及びその割合を EP0008 試験については投与群別、EP0009 試験については全体で示した。

ii) 海外試験

SP667 試験では、心電図による心拍数を CRF のバイタルサインのページに記録した。しかし、試験の途中までは心電図を用いずに脈拍数を測定し、CRF のバイタルサインのページに記録していた。部分発作を有する成人てんかん患者を対象とした他の 2 試験（SP754 試験及び SP755 試験）におけるその他のデータに関する取扱いは 2.7.4.1.1.4（6）2）i)項に記載した。

2.7.4.1.1.4 併合解析

（1） 試験の併合

本臨床的安全性では、2 種類の併合データについて検討する（日中共同試験の Pool SJ-1 及び海外主要安全性解析の Pool S1）。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。EP0008 試験は承認申請の際に完了しているが、EP0009 試験は継続中である。EP0009 試験のカットオフ日は、すべての日本人被験者が少なくとも 48 週間の LCM 投与を完了した日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）とした。

海外試験（主要安全性解析の Pool S1）については、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。

EP0008 試験及び EP0009 試験については、併合データに加え、各試験データを解析し、その結果を本臨床的安全性の 2.7.4.1.2 項以降に示した。

安全性解析のために作成した併合データの概要を表 2.7.4.1-8 に示した。併合データの詳細な説明は、表以降の項に記載した。

表 2.7.4.1-8 併合解析データの概要

併合データ	定義	試験番号
部分発作を有する成人てんかん患者		
Pool SJ-1	EP0008 試験及び EP0009 試験の両試験を併せて、LCM を 1 回以上投与された被験者	EP0008、EP0009
Pool S1	二重盲検、プラセボ対照試験でプラセボ又は LCM を 1 回以上投与された被験者	SP667、SP754、SP755

LCM：ラコサミド

（2） 安全性解析

1） 日中共同試験

i) Pool SJ-1

曝露状況

データに関する取扱い

Pool SJ-1 では、LCM の曝露期間は EP0008 試験及び EP0009 試験の個々の曝露期間を合計したものとした。そのため、EP0008 試験の LCM 初回投与日から、EP0008 試験若しくは EP0009 試験（EP0009 試験で投与を継続した場合）の最終投与日まで、又はいずれかの試験終了時の最終来院日までが曝露期間となる。データカットオフ時に EP0009 試験で投与を継続している被験者は、曝露期間を算出するためにデータカットオフ日を曝露期間の最終日とした。

各被験者について以下の情報を示した。

- LCM 曝露期間の間に LCM に曝露した合計日数。LCM 曝露期間の合計日数は、治験薬の最終投与日から初回投与日を差し引き、その日数に 1 日加えて算出した
- LCM 曝露期間に被験者が服用した最大 1 日投与量
- LCM 曝露期間の最頻投与量
  - 最頻投与量は、EP0008 試験及び EP0009 試験を通じ、各被験者が LCM 曝露期間に最も長く服用した 1 日投与量である。最頻投与量が 50 mg/日と算出された場合、100 mg/日として示し、最頻投与量が連続する 2 つのカテゴリーの間の値である場合、連続するカテゴリーの低い方の値で示した。例えば、150 mg/日は 100 mg/日と 200 mg/日の間であり、100 mg/日として示した。

曝露状況の解析

被験者数及び患者・年（LCM 曝露期間合計日数/365.25）を LCM 曝露の累積期間（>0、>3、>6、>12、>18、>24、>30 及び>36 ヵ月）及び LCM 曝露期間の最頻投与量ごとに示した。いずれも EP0008 試験の投与群及び実施国ごとに全体の値を示した。

また、曝露期間、最大 1 日投与量及び最頻投与量を EP0008 試験の投与群及び実施国ごとに全体の値を示した。

2） 海外試験

Pool S1 の二重盲検データの併合解析結果を投与群別に示し、治療期間は増量期間と維持期間と定義した。

（3） 有害事象

1） 日中共同試験

i) Pool SJ-1

有害事象の情報として、治験責任医師が使用した報告用語、MedDRA（ver. 16.1）による基本語、対応する主な器官別大分類、発現日、回復日、有害事象が発現した試験期間、有害事象発現時点の投与量、有害事象の重症度、有害事象の重篤性、治験責任医師による治験薬との因果関係の判定、治験薬に関して講じた措置、有害事象の転帰が含まれ、有害事象の情報は以上の項目を用いて要約した。

Pool SJ-1 では、有害事象の情報は LCM 曝露の 3 ヵ月間隔及び全体として示した。不足している情報（発現日が不明又は一部欠落）は、各試験に適用されるデータの取扱い規則に従った。

Pool SJ-1 では、第 2 回カットオフ日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までの EP0008 試験及び EP0009 試験の有害事象のデータを要約した。

因果関係が不明の場合、当該有害事象は治験薬と「関連あり」とした。

併合解析では、全有害事象を MedDRA（ver. 16.1）を用いてコーディングし、器官別大分類別及び基本語別に表を作成した。治験薬投与後に発現した有害事象は、治験薬の初回投与日以降に発現したか、LCM の初回投与日以降、LCM の最終投与から 30 日後まで、又は第 2 回カットオフ日までに重症度が悪化した事象と定義した。

以下の表では、Pool SJ-1 全体を対象に、LCM の曝露期間（治療期間）に認められた有害事象の例数及びその割合、並びに有害事象発現時の投与量別の事象の発現頻度を示した。

- Pool SJ-1 の全被験者の 2%以上に発現した有害事象（MedDRA の器官別大分類及び基本語別、全被験者及び EP0008 試験の投与群別）
- 治験薬との因果関係別の有害事象（MedDRA の器官別大分類及び基本語別、全被験者及び EP0008 試験の投与群別）
- Pool SJ-1 の全被験者の 2%以上に発現した有害事象（LCM 曝露後の 3 ヵ月単位別、MedDRA の器官別大分類及び基本語別）
- 死亡、死亡以外の重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象（LCM 曝露後の 3 ヵ月単位別）
- 治験責任医師が使用した全報告用語を MedDRA の器官別大分類及び基本語でコーディングして用語集とした。これにより報告用語と基本語の対応関係がわかるため、基本語の用語集として使用した

表による要約の他、有害事象に関して以下の被験者データを一覧にした。

- 全有害事象
- 死亡

- 死亡以外の重篤な有害事象
- 治験薬の投与中止に至った有害事象

2） 海外試験

i) Pool S1

有害事象の情報として、治験責任医師が使用した報告用語、MedDRA（ver. 16.1）による基本語、対応する主な器官別大分類、発現日及び消失又は回復日、有害事象が発現した試験期間（観察期間、二重盲検期間、減量期間又は移行期間）、有害事象発現時点の処方量、有害事象の重症度、有害事象の重篤性、治験責任医師による治験薬との因果関係の判定、治験薬に関して講じた措置、有害事象の転帰が含まれ、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死亡に至った有害事象を含むすべての有害事象の情報は以上の項目を用いて要約した。不足している情報（発現日が不明又は一部欠落）は、各試験に適用されるデータの取扱い規則に従った。

Pool S1 では、以下のとおり、各試験で適用された試験期間を用い、その試験期間ごとに有害事象を集計した。

- 同意説明文書に署名後、治験薬初回投与前に発現した有害事象の発現時期は観察期間とした
- 治験薬初回投与日以降、増量期間終了日以前（増量期間最終来院日を含む）に発現した有害事象の発現時期は増量期間とした
- 増量期間終了日後、維持期間終了日以前に発現した有害事象の発現時期は維持期間とした
- 維持期間終了日後に発現した有害事象の発現時期は、被験者が維持期間終了後に組み入れられた期間（減量期間又は移行期間）とした。移行期間に続いて減量期間に参加した被験者では、移行期間終了日後に発現した有害事象の発現時期は減量期間とした
- 試験中止来院後、治験薬投与終了日以前に発現した有害事象の発現時期は減量期間とした

有害事象の重症度及び治験薬との因果関係の分類方法をそれぞれ 2.7.4.1.1.3（1）1）ii)項及び 2.7.4.1.1.3（1）1）iii)項に示した。

有害事象発現時の投与量が不明の場合、最後に報告された治験薬処方量を投与量とみなした。

併合解析では、EU 申請時の全有害事象のデータを MedDRA（ver. 16.1）を用いて再コーディングし［2.7.4.1.1.3（1）2）］、いずれのカテゴリー（無作為化割付時の投与群、有害事象発現時の投与量等）においても器官別大分類別及び基本語別に表を作成した。治験薬投与後に発現した有害事象は、治験薬の初回投与日以降に発現又は重症度が悪化した事象と定義した。

部分発作を有する被験者に認められた有害事象は、年齢のカテゴリー（65 歳未満、65 歳以上）、性別、BMI のカテゴリー（18.5 kg/m^2 未満、18.5 kg/m^2 以上 25 kg/m^2 未満、25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満、30 kg/m^2 以上）、並びに特定の抗てんかん薬の併用（あり、なし）［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（フェニトイン、フェニトインナトリウム、エトトイン、ホスフェニトイン、ホスフェニトインナトリウム、zentronal を含む）、バルプロ酸製剤（バルプロ、バルプロ酸ナトリウム、バルプロ酸セミナトリウム、バルプロ酸、valpromide、ergenyl chrono を含む）、フェノバルビタール製剤（フェノバルビタール、フェ

ノバルビタールナトリウム、プリミドン、メチルフェノバルビタールを含む）及びゾニサミド等］の部分集団別に示した。

更に、本申請では、EP0008 試験の有害事象のデータと比較するため、以下の Pool S1 の有害事象の発現率及び頻度の要約（MedDRA ver. 16.1 を使用）を作成した。

- 治療期間にいずれかの LCM 投与群の被験者の 2%以上に発現した有害事象
- Pool S1（統合した投与群）の被験者の体重別の治療期間に発現した有害事象。体重は各試験のベースラインの体重に基づくこととした

（4） 臨床検査値の評価

1） 日中共同試験

Pool SJ-1 については臨床検査値の評価を本臨床的安全性に示さなかったが、EP0008 試験及び EP0009 試験それぞれについて、臨床検査値評価のためのデータ収集及びその取扱いに関する情報を 2.7.4.1.1.3（2）項に示した。

2） 海外試験

ベースライン時及び以下の時点での臨床検査値並びに治療期間の最小値及び最大値を投与群別に解析した。

- 増量期間終了時（SP755 試験の第 5 回来院、SP754 試験の第 6 回来院、SP667 試験の第 9 回来院）
- 維持期間の 1 ヵ月目（SP755 試験の第 6 回来院、SP754 試験の第 7 回来院、SP667 試験の第 10 回来院）
- 維持期間の 2 ヵ月目（SP755 試験の第 7 回来院、SP754 試験の第 8 回来院、SP667 試験の第 11 回来院）
- 維持期間の 3 ヵ月目（SP755 試験の第 8 回来院、SP754 試験の第 9 回来院、SP667 試験の第 12 回来院）
- 移行期間終了時
- 減量期間終了時

Pool S1 では、試験中の再測定又は規定来院外の臨床検査値の評価は、測定時点ごとの要約では示さなかったが、ベースライン後の最小値及び最大値の決定時には考慮に入れた。治療期間の最小値及び最大値は、治療期間に報告されたすべての値（規定来院外の来院を含む）の最小値及び最大値と定義した。

各試験で利用した中央検査機関が異なるため、臨床検査値の基準値は機関ごと及び測定時点ごとに異なる可能性があるが、本安全性解析のてんかん患者集団に対しては、測定時点の基準値を適用した（すなわち、試験総括報告書で基準値外と報告された臨床検査値は、本臨床的安全性においても基準値外と報告する）。したがって、基準値の範囲に該当する臨床検査値が試験ごとに異なる可能性がある。臨床検査値は、ベースライン時（実測値のみ）及び上記のベースライン後の二重盲検

の時点での実測値及びベースラインからの変化量、並びに治療期間の最小値及び最大値の記述統計量を投与群別に示した。

尿検査のカテゴリカルパラメータ（尿糖、尿ケトン体及び尿蛋白）は、他の臨床検査値と同じ測定時点で（最大値及び最小値は該当しないため除く）、「陰性」、「検出下限」、「1+」、「2+」及び「3+」の各カテゴリーに該当する被験者数及びその割合を投与群別に示した。

更に、各臨床検査値について、「低値、基準値、高値及び欠測値」に基づくシフトテーブルをベースラインに対する Pool S1 の治療期間の最大値及び投与群別に示した。治療期間の最小値についても同様のシフトテーブルを示した。

ALT、AST、GGT、総ビリルビン及び ALP をはじめとする肝機能検査値のベースライン値と Pool S1 の治療期間のベースライン後における最大値との対比のクロステーブルを投与群別に示した。更に、肝機能検査値のベースライン値と Pool S1 の治療期間のベースライン後における最大値との対比について、基準値上限未満、基準値上限の 1 倍以上 2 倍未満、基準値上限の 2 倍以上 3 倍未満、基準値上限の 3 倍以上及び欠測値のカテゴリーでクロステーブルを Pool S1 の投与群別に示した。

治療期間（ベースライン時は除く）において、治験薬投与後に発現した臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学的検査）の顕著な異常値の発現率を要約した。部分発作を有する被験者における顕著な異常の基準を表 2.7.4.1-9 に定義した。

表 2.7.4.1-9　顕著な異常の基準

臨床検査項目	顕著な異常の基準
血液生化学的検査	
アルブミン (g/dL)	2.6 未満
ALP (U/L)	基準値上限の 3 倍以上
重炭酸塩 (mEq/L)	18 未満、38 超
総ビリルビン (mg/dL)	2.0 以上
BUN (mg/dL)	40 以上
カルシウム (mg/dL)	7.6 以下、11.0 以上
コレステロール (mg/dL)	250 超
クレアチニン (mg/dL)	2 以上
GGT (U/L)	基準値上限の 3 倍以上
ブドウ糖 (mg/dL)	50 未満、200 以上
リン (mg/dL)	2.0 以下、6.0 以上
カリウム (mEq/L)	3.0 以下、6.0 以上
AST (U/L)	基準値上限の 3 倍以上、基準値上限の 5 倍以上、基準値上限の 10 倍以上
ALT (U/L)	基準値上限の 3 倍以上、基準値上限の 5 倍以上、基準値上限の 10 倍以上
ナトリウム (mEq/L)	127 未満、151 超
尿酸 (mg/dL)	9.5 超
クロール (mEq/L)	90 以下、112 以上

表 2.7.4.1-9 顕著な異常の基準（続き）

臨床検査項目	顕著な異常の基準
血液学的検査	
ヘマトクリット (%)	基準値下限の 85%以下、基準値上限の 15%以上
ヘモグロビン (g/L)	基準値下限の 85%以下、基準値上限の 15%以上
白血球数 (G/L)	3.0 以下、16.0 以上
リンパ球数 (G/L)	0.6 未満、5.0 超
好塩基球 (%)	5.0 以上
好塩基球数 (G/L)	0.4 以上
好酸球 (%)	10 以上
好酸球数 (G/L)	1.0 以上
単球 (%)	20.0 以上
単球数 (G/L)	2.0 以上
好中球数 (G/L)	$1.5 \times 10^3/\mu L$ 未満 (1500 未満)
血小板数 (G/L)	100 以下、600 以上

特記しない限り、増量期間、維持期間及び治療期間の治験薬投与後に臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学的検査）が顕著な異常値を示した被験者数及びその割合を臨床検査項目及び投与群別に要約した。

（5） 心電図

1） 日中共同試験

i) Pool SJ-1

Pool SJ-1 については心電図の評価を本臨床的安全性に示さなかったが、EP0008 試験及び EP0009 試験それぞれについて、心電図評価のためのデータ収集及びその取扱いに関する情報を 2.7.4.1.1.3 （3）項に示した。

2） 海外試験

i) Pool S1

ベースライン時及び以下の時点での 12 誘導心電図の定量的測定値（心拍数、RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTcB 間隔及び QTcF 間隔）並びに治療期間の測定値の最小値及び最大値を投与群別に解析した。

- 増量期間終了時（SP755 試験の第 5 回来院、SP754 試験の第 6 回来院、SP667 試験の第 9 回来院）
- 維持期間の 1 ヵ月目（SP755 試験の第 6 回来院、SP754 試験の第 7 回来院、SP667 試験の第 10 回来院）
- 維持期間の 2 ヵ月目（SP755 試験の第 7 回来院、SP754 試験の第 8 回来院、SP667 試験の第 11 回来院）

- 維持期間の 3 ヵ月目（SP755 試験の第 8 回来院、SP754 試験の第 9 回来院、SP667 試験の第 12 回来院）
- 移行期間終了時
- 減量期間終了時

ベースラインは、二重盲検試験の第 3 回来院時に実施した投与前の全 3 回の測定値の平均値と定義した。試験中の心電図の再測定値及び規定来院外の測定値は来院ごとの要約には示さなかったが、ベースライン後の最小値及び最大値を決定する際には考慮に入れた。

QTcB 間隔は以下の式で算出した。

$\mathrm{QTcB} = \frac{\mathrm{QT}}{\sqrt{\mathrm{RR}}}$, where RR = 60/HR.

QTcF 間隔は以下の式で算出した。

$\mathrm{QTcF} = \frac{\mathrm{QT}}{\sqrt[3]{RR}}$, where RR = 60/HR.

QT 間隔、QTcB 間隔及び QTcF 間隔が 500 msec 以上について解析し、QT 間隔、QTcB 間隔及び QTcF 間隔のベースラインからの延長を 30 msec 未満、30 msec 以上 60 msec 未満、60 msec 以上に分類して示した。

QTcB 間隔及び QTcF 間隔は、更に性別ごとに解析した。男性は 450 msec 未満、450 msec 以上 500 msec 未満及び 500 msec 以上、女性は 470 msec 未満、470 msec 以上 500 msec 未満及び 500 msec 以上にそれぞれ分類した。

QT 間隔、QTcB 間隔及び QTcF 間隔の延長を以下に分類して示した。

- ベースライン後の QT 間隔、QTcB 間隔及び QTcF 間隔が 500 msec 以上
- ベースライン後の QT 間隔、QTcB 間隔及び QTcF 間隔の延長が 30 msec 未満、30 msec 以上 60 msec 未満、60 msec 以上
- ベースライン後の QT 間隔、QTcB 間隔及び QTcF 間隔が 500 msec 以上又はベースライン後の延長が 60 msec 以上
- ベースライン後の QT 間隔、QTcB 間隔及び QTcF 間隔が 500 msec 以上、並びにベースライン後の延長が 60 msec 以上

PR 間隔は 200 msec 超、220 msec 超及び 250 msec 超、QRS 間隔は 100 msec 超、120 msec 超及び 140 msec 超にそれぞれ分類して解析した。

心電図の測定値は各試験総括報告書に示した。

ベースライン時及び上記のベースライン後の二重盲検の時点に収集した心電図の定量的測定値（及びベースラインからの変化量）の記述統計量を投与群別に示した。また、ベースライン後の最小値及び最大値を示した。更に、本解析は SP667 試験では試験総括報告書に含めていなかったため、別途解析した。

ベースライン時及び上記のベースライン後の二重盲検の時点（最小値及び最大値は適用されないため表示しない）で、未補正 QT 間隔が 500 msec 以上、並びにベースラインからの変化量が 30 msec 未満、30 msec 以上 60 msec 未満及び 60 msec 以上の被験者数及びその割合を投与群別に示した。Pool

S1 では、ベースライン後に QT 間隔が上記の定義のように延長した被験者の割合を投与群別に示した。

また、未補正 QT 間隔対血漿中 LCM 濃度、及び未補正 QT 間隔のベースラインからの変化量対血漿中 LCM 濃度の散布図を示した。

QTcB 間隔及び QTcF 間隔について、上記のカテゴリーに分類し、ベースライン時及び上記のベースライン後の二重盲検の時点（最小値及び最大値は適用されないため表示しない）の被験者数及びその割合を投与群別に示した。

更に、QTc 間隔を性別ごとに分類した。男性は 450 msec 未満、450 msec 以上 500 msec 未満、及び 500 msec 以上、女性は 470 msec 未満、470 msec 以上 500 msec 未満、及び 500 msec 以上にそれぞれ分類し、ベースライン時及び上記のベースライン後の二重盲検の時点（最小値及び最大値は適用されないため表示しない）の被験者数及びその割合を投与群別に示した。

ベースライン後に QTc 間隔が上記の定義のように延長した被験者の割合を投与群別に示した。また、ベースライン後に QTc 間隔が延長した被験者の被験者番号を投与群別に示した。

PR 間隔は 200 msec 超、220 msec 超及び 250 msec 超、QRS 間隔は 100 msec 超、120 msec 超及び 140 msec 超にそれぞれ分類し、増量期間、維持期間及び治療期間の被験者数及びその割合を投与群別に示した。本解析は SP667 試験では試験総括報告書に含めていなかったため、別途解析した。ベースライン後の治療期間に発現したものを抽出し、観察期間に発現したものは含めなかった。Pool S1 では、治験薬投与後に PR 間隔及び／又は QRS 間隔が延長した被験者数を投与群別に示した。

ベースライン後に QTc 間隔が延長した被験者、治験薬投与後に PR 間隔又は QRS 間隔が延長した被験者について、詳細（年齢、性別、異常値発現の日時、心電図パラメータ、心電図測定値及びベースラインからの変化量）を各試験総括報告書の一覧に示した［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）］。

治験薬投与後に認められた心電図異常所見の発現率を投与群別に示した。SP667 試験では中央心電図検査機関が異なるため、本解析では SP754 試験及び SP755 試験のみで Pool S1 を構成した。更に、適切な医療関係者が定めた心電図所見の再分類に基づく心電図所見発現率の表を示した［ISS（5.3.5.3.2）Table EP.8.16.2］。

（6） バイタルサイン及び体重の測定

1） 日中共同試験

i) Pool SJ-1

Pool SJ-1 についてはバイタルサイン及び体重の評価を本臨床的安全性に示さなかったが、EP0008 試験及び EP0009 試験それぞれについて、バイタルサイン及び体重の評価のためのデータ収集及びその取扱いに関する情報を 2.7.4.1.1.3（4）項に示した。

2） 海外試験

i) Pool S1

ベースライン、治療期間の最小値及び最大値、並びに以下の時点で、バイタルサイン（脈拍数、SBP 及び DBP）及び体重のデータを投与群別に解析した。

- 増量期間終了時（SP755 試験の第 5 回来院、SP754 試験の第 6 回来院、SP667 試験の第 9 回来院）
- 維持期間の 1 ヵ月目（SP755 試験の第 6 回来院、SP754 試験の第 7 回来院、SP667 試験の第 10 回来院）
- 維持期間の 2 ヵ月目（SP755 試験の第 7 回来院、SP754 試験の第 8 回来院、SP667 試験の第 11 回来院）
- 維持期間の 3 ヵ月目（SP755 試験の第 8 回来院、SP754 試験の第 9 回来院、SP667 試験の第 12 回来院）
- 移行期間終了時
- 減量期間終了時

ベースラインは、二重盲検試験中の無作為化前（すなわち第 1、2 又は 3 回来院）に得られた最後の値と定義した。試験中の再測定又は規定来院外のバイタルサインの評価は、時点ごとの要約では示さなかったが、ベースライン後の最小値及び最大値の決定時には考慮に入れた。治療期間の最小値及び最大値は、治療期間に報告されたすべての値（規定来院外の来院を含む）の最大値及び最小値と定義した。

Pool S1 を対象に、増量期間、維持期間及び治療期間に認められたバイタルサインの異常を投与群別に示した。バイタルサインの異常の基準を表 2.7.4.1-10 に示した。

表 2.7.4.1-10　バイタルサインの異常値の基準

バイタルサイン	異常の基準
脈拍数 (拍/分)	120 以上かつベースラインから 15 以上の上昇 50 以下かつベースラインから 15 以上の低下
収縮期血圧 (mmHg)	180 以上かつベースラインから 20 以上の上昇 90 以下かつベースラインから 20 以上の低下
拡張期血圧 (mmHg)	105 以上かつベースラインから 15 以上の上昇 50 以下かつベースラインから 15 以上の低下

Pool S1 を対象に、投与中のいずれかの来院時に体重がベースラインから 10%以上変動（増加又は減少）した被験者数及びその割合を投与群別に示した。Pool S1 を対象に、投与中のいずれかの来院時に体重のベースラインからの変動が 10%以上の基準に該当した被験者番号を投与群別に示した。

2.7.4.1.2　曝露状況の概要

本承認申請に関わる全臨床試験において LCM に曝露した被験者は 1674 例であり、これには健康被験者における経口曝露（第 I 相試験）及び部分発作を有する成人てんかん患者［Pool S1（SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験）及び Pool SJ-1（EP0008 試験及び EP0009 試験）］が含まれる。このうち、1451 例は部分発作を有する成人てんかん患者であった。LCM 曝露のそれぞれの例数を表 2.7.4.1-11 に示した。

表 2.7.4.1-11 曝露状況［第 I 相試験（SP620、SP640、SP641、SP642）、Pool S1 及び Pool SJ-1］

剤形 / 対象集団	LCM に曝露された被験者総数
剤形 (錠剤)	
第 I 相：SP620、SP640、SP641、SP642	223
部分発作：Pool S1	924
部分発作：Pool SJ-1	527
LCM に曝露された被験者総数 [a)]	1674

LCM：ラコサミド

a) 健康被験者（第 I 相試験）に対する LCM 曝露及び部分発作を有する成人てんかん患者［Pool S1（SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験）及び Pool SJ-1（EP0008 試験及び EP0009 試験）］に対する LCM 曝露の総数

Pool S1 では、LCM の曝露期間は、無作為割付後の初回投与時から治療期間の最終投与時までの期間と定義し、増量期間のプラセボ投与期は曝露期間に含めなかった。

Pool S1 では、個別の被験者ごとに以下の情報を算出した。被験者が LCM に曝露された日数、投与期間中に被験者が投与を受けた LCM の平均 1 日投与量（累積投与量をその期間中の総投与期間で除した値）、投与期間中に被験者が投与を受けた LCM の最大 1 日投与量、最頻投与量（被験者が最も長期間にわたり実際に投与を受けた 1 日投与量）。

Pool SJ-1 では、曝露期間は EP0008 試験の LCM 初回投与日から、EP0008 試験若しくは EP0009 試験（EP0009 試験で投与を継続した場合）の最終投与日まで、又はいずれかの試験終了時の最終来院日までである。データカットオフ時点で EP0009 試験を継続中の被験者の曝露期間の計算については、第 2 回中間報告書の第 2 回カットオフ日（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）を曝露期間の最終日とした。

Pool SJ-1 での部分発作を有する成人てんかん患者における LCM への曝露状況を時間間隔別に Pool SJ-1（5.3.5.3.6）に示した。

Pool SJ-1 における LCM への曝露状況を EP0008 試験の投与群別に Pool SJ-1（5.3.5.3.6）Table 5.1.1 に示した。また、最頻投与量別に Pool SJ-1 Table 5.2.1 に示した。

2.7.4.1.2.1 日中共同試験

（1） EP0008 試験

1） 曝露期間

EP0008 試験の試験期間別の曝露期間を EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 9.1.1 に示し、治療期間における曝露期間を表 2.7.4.1-12 に要約した。

表 2.7.4.1-12 治療期間の曝露期間（日）［EP0008 試験（SS）］

	プラセボ群	LCM 200 mg 群	LCM 400 mg 群
例数	184	183	180
平均値 ± 標準偏差	106.8 ± 21.8	108.5 ± 20.3	101.7 ± 28.1
中央値 (最小値 – 最大値)	113.0 (3 – 120)	113.0 (2 – 120)	113.0 (2 – 121)

LCM：ラコサミド

注 1：治療期間(日)は、治験薬の最終投与日から初回投与日を差し引き、その日数に 1 日加えて算出した

注 2：治療期間は増量期間及び維持期間から構成される

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 9.1.1

治療期間中、3 投与群全体の曝露期間の中央値は 113.0 日間（範囲は、LCM 200 mg 群：2～120 日間、LCM 400 mg 群：2～121 日間、プラセボ群：3～120 日間）であった。

2） 治験薬の平均投与量

試験期間別の治験薬の平均投与量を EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 9.2.1 に示し、治療期間の 1 日あたりの平均投与量を表 2.7.4.1-13 に示した。

表 2.7.4.1-13 治療期間の 1 日あたりの平均投与量［EP0008 試験（SS）］

	LCM 200 mg 群	LCM 400 mg 群
例数	182	180
平均値 ± 標準偏差	184.76 ± 24.33	331.59 ± 52.06
中央値 (最小値 – 最大値)	193.81 (100.0 – 195.0)	360.43 (91.7 – 366.5)

LCM：ラコサミド

注 1：治療期間は増量期間及び維持期間から構成される

注 2：記述統計量は被験者ごとの 1 日あたりの平均投与量に基づき算出した

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 9.2.1

治療期間中、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群の被験者の平均投与量の中央値は、それぞれ 193.81 mg（範囲：100.0～195.0 mg）及び 360.43 mg（範囲：91.7～366.5 mg）であった。

2.7.4.1.2.2 海外試験

（1） Pool S1

1） 曝露期間

Pool S1 の治療期間における曝露期間を ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Table 11.1.1 に示し、投与群別に表 2.7.4.1-14 に要約した。

表 2.7.4.1-14 治療期間における曝露期間（日）［Pool S1］

	プラセボ群	LCM 200 mg 群	LCM 400 mg 群	LCM 600 mg 群
例数	360	268	471	203
平均値 ± 標準偏差	112.8 ± 26.8	106.2 ± 30.9	102.3 ± 39.7	92.0 ± 47.1
中央値 (最小値 – 最大値)	121.0 (1 – 142)	113.0 (4 – 147)	124.0 (1 – 141)	126.0 (1 – 141)

LCM：ラコサミド

注 1：治療期間（日）は、治験薬の最終投与日から初回投与日を差し引き、その日数に 1 日加えて算出した。平均 1 日投与量は、累積投与量を総曝露期間（日）で除した値と定義した

注 2：治療期間は増量期間及び維持期間から構成される

ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Table 11.1.1

治療期間における曝露期間の中央値は、LCM 200 mg 群が 113.0 日間（範囲：4～147 日間）、LCM 400 mg 群が 124.0 日間（範囲：1～141 日間）及びプラセボ群が 121.0 日間（範囲：1～142 日間）であった。

2） 1 日あたりの平均投与量

Pool S1 における治験薬の 1 日あたりの平均投与量を ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Table 11.2.1 に示し、表 2.7.4.1-15 に要約した。

表 2.7.4.1-15 治療期間の 1 日あたりの平均投与量（mg/日）［Pool S1］

	LCM 200 mg 群	LCM 400 mg 群	LCM 600 mg 群
例数	255	466	203
平均値 ± 標準偏差	179.76 ± 29.66	324.18 ± 68.37	403.92 ± 129.28
中央値 (最小値 – 最大値)	192.00 (64.0 – 200.0)	361.95 (100.0 – 379.9)	448.44 (100.0 – 525.0)

LCM：ラコサミド

注 1：1 日あたりの平均投与量は、累積（1 日）投与量を総曝露期間（日）で除した値と定義した

注 2：LCM 200 mg 群又は LCM 400 mg 群の被験者が増量期間にプラセボを服用した場合には、1 日あたりの平均投与量の算出に含めなかった

注 3：治療期間は増量期間及び維持期間から構成される（最長 126 日）

ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Table 11.2.1

1 日あたりの平均投与量は割付投与量より低いと予期されたが、これにはいくつかの要因が考えられる。

- 目標投与量まで増量した期間を含めて 1 日あたりの平均投与量が計算されていること
- 増量期間終了時には、投与量を 100 mg/日減少することが許容されていたこと
- LCM 投与群に割り付けられ、割付投与量に達する前に試験を中止した被験者では、1 日あたりの平均投与量が低かったこと

治療期間の 1 日あたりの平均投与量は、LCM 200 mg 群が 192.00 mg（範囲：64.0～200.0 mg）及び LCM 400 mg 群が 361.95 mg（範囲：100.0～379.9 mg）であった。

3)　最大 1 日投与量別の曝露状況

Pool S1 を対象に、最大 1 日投与量別及び曝露期間別の曝露状況を ISS（5.3.5.3.2）Table EP.1.7.1 に示した。LCM の最大 1 日投与量は被験者の約 98%で 200 mg/日以上 600 mg/日以下であった。LCM の最大 1 日投与量が 400 mg/日未満の被験者は 321 例（34.8%）であり、400 mg/日以上の被験者は 603 例（65.3%）であった。LCM の最大 1 日投与量が 500 mg/日以上 600 mg/日以下の被験者は 165 例（17.9%）であった。Pool S1 では、LCM の最大 1 日投与量が 400 mg/日以上 500 mg/日未満の被験者の割合が最も高かった（47.4%）。

2.7.4.1.2.3　日中共同長期試験

(1)　EP0009 試験

1)　最頻投与量別の曝露状況

EP0009 試験の曝露状況を EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 6.2.1 に示し、LCM の最頻投与量別の曝露状況を表 2.7.4.1-16 に要約した。

表 2.7.4.1-16　最頻投与量別の曝露期間（日）［EP0009 試験（SS）］

LCM 最頻投与量	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値 – 最大値
		日数		
100 mg/日	16	299.6 ± 194.1	362.0	1 – 582
200 mg/日	155	341.7 ± 176.4	359.0	8 – 767
300 mg/日	128	400.5 ± 150.2	397.5	43 – 681
400 mg/日	172	456.9 ± 135.1	460.0	106 – 761
全体	471	398.3 ± 163.6	409.0	1 – 767

LCM：ラコサミド

注 1：曝露期間（日）は、治験薬の最終投与日から初回投与日を差し引き、その日数に 1 日加えて算出した

注 2：曝露量の患者・年は、LCM の総曝露量を 365.25 で除した値と定義した

注 3：曝露量はデータカットオフ日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までの全来院データを用いて評価した

注 4：被験者 2 例（被験者番号[redacted]及び[redacted]）は第 1 回来院直後に試験を中止した。両被験者の曝露データを収集しなかったため、LCM の最頻投与量は算出できなかった

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 6.1.1

LCM 投与例における全体の曝露期間の中央値は、409.0 日間（範囲：1～767 日間）であった。LCM の最頻投与量別では、LCM 400 mg/日の曝露期間（中央値：460.0 日間）が、LCM 300 mg/日（中央値：397.5 日間）、LCM 200 mg/日（中央値：359.0 日間）及び LCM 100 mg/日（中央値：362.0 日間）と比べて長かった。

2)　曝露期間、最大 1 日投与量及び最頻投与量

EP0009 試験の曝露期間、最大 1 日投与量及び最頻投与量の記述統計量を EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 6.5.1 に示し、表 2.7.4.1-17 に要約した。

表 2.7.4.1-17　曝露期間、最大 1 日投与量及び最頻投与量［EP0009 試験（SS）］

	EP0008 試験の投与群			合計 N=473
	プラセボ群 N=164	LCM 200 mg 群 N=163	LCM 400 mg 群 N=146	
曝露期間 (日)、例数	164	163	146	473
平均値 ± 標準偏差	396.2 ± 165.0	398.7 ± 166.7	394.9 ± 165.1	396.6 ± 165.3
中央値	412.5	415.0	402.5	404.0
最小値 – 最大値	1 – 730	1 – 694	3 – 767	1 – 767
最大 1 日投与量 (mg/日)、例数	164	162	145	471
平均値 ± 標準偏差	349.1 ± 115.2	362.3 ± 416.0	341.4 ± 95.8	351.3 ± 258.4
中央値	400.0	375.0	400.0	400.0
最小値 – 最大値	100 – 1200	100 – 5500	200 – 600	100 – 5500
最頻投与量 (mg/日)、例数	164	162	145	471
平均値 ± 標準偏差	293.3 ± 91.4	296.9 ± 95.5	301.0 ± 85.9	296.9 ± 91.1
中央値	300.0	300.0	300.0	300.0
最小値 – 最大値	100 – 400	100 – 400	100 – 400	100 – 400

LCM：ラコサミド

注 1：曝露量はデータカットオフ日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までの全来院データを用いて評価した

注 2：被験者 2 例（被験者番号[redacted]及び[redacted]）は第 1 回来院直後に試験を中止した。両被験者の曝露データを収集しなかったため、LCM の最大 1 日投与量及び最頻投与量は算出できなかった

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 6.5.1

全被験者では、曝露期間の中央値は 404.0 日間（範囲：1～767 日間）であった。EP0008 試験の投与群別の曝露期間の中央値は、LCM 400 mg 群が 402.5 日間、LCM 200 mg 群が 415.0 日間及びプラセボ群が 412.5 日間であり、同程度であった。全被験者で、[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点における LCM の最大 1 日投与量の中央値は 400 mg/日であり、EP0008 試験の投与群別では最大 1 日投与量の中央値は LCM 400 mg 群及びプラセボ群が 400 mg/日、LCM 200 mg 群が 375 mg/日であった。全被験者で、第 2 回カットオフ時点における LCM の最頻投与量の中央値は 300 mg/日であり、EP0008 試験の投与群別でも最頻投与量の中央値は 3 群いずれも 300 mg/日であった。

（2）　Pool SJ-1

Pool SJ-1 の曝露状況を EP0008 試験の投与群別及び全体で Pool SJ-1（5.3.5.3.6）Table 5.1.1 に示し、表 2.7.4.1-18 に要約した。

表 2.7.4.1-18　曝露状況［Pool SJ-1］

LCM の曝露期間 (月)	EP0008 試験の投与群						合計 N=527	
	プラセボ群 N=164		LCM 200 mg 群 N=183		LCM 400 mg 群 N=180			
	例数 (%)	患者・年	例数 (%)	患者・年	例数 (%)	患者・年	例数 (%)	患者・年
>0	164 (100)	184.2	183 (100)	238.4	180 (100)	213.6	527 (100)	636.2
>3	154 (93.9)	182.6	174 (95.1)	237.8	154 (85.6)	210.7	482 (91.5)	631.2
>6	145 (88.4)	179.7	155 (84.7)	230.9	142 (78.9)	206.8	442 (83.9)	617.4
>12	120 (73.2)	160.7	142 (77.6)	222.7	125 (69.4)	194.8	387 (73.4)	578.1
>18	49 (29.9)	79.0	95 (51.9)	165.6	81 (45.0)	141.5	225 (42.7)	386.1
>24	6 (3.7)	11.5	31 (16.9)	62.3	25 (13.9)	51.4	62 (11.8)	125.2
>30	0	—	0	—	2 (1.1)	4.9	2 (0.4)	4.9
>36	0	—	0	—	0	—	0	—

LCM：ラコサミド

注：EP0009 試験に移行した被験者では、LCM の曝露状況は LCM の初回投与から [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点までの来院データに基づく。患者・年は LCM の総曝露量を 365.25 で除した値と定義した。1 ヵ月は 28 日とした

Pool SJ-1（5.3.5.3.6）Table 5.1.1

Pool SJ-1 の LCM の曝露例数は 527 例であり、636.2 患者・年に相当する。LCM の曝露期間は 3 ヵ月超が 482 例（91.5%）、6 ヵ月超が 442 例（83.9%）、12 ヵ月超が 387 例（73.4%）及び 18 ヵ月超が 225 例（42.7%）であった。

Pool SJ-1 の部分発作を有する被験者における LCM の最頻投与量別の曝露状況を Pool SJ-1（5.3.5.3.6）Table 5.2.1 に示し、表 2.7.4.1-19 に要約した。

表 2.7.4.1-19　最頻投与量別の曝露状況［Pool SJ-1］

	LCM の最頻投与量 (mg/日) N=526					
	100	200	300	400	400 超	全体
全被験者						
例数 (%)	27 (5.1)	180 (34.2)	123 (23.4)	196 (37.3)	0	526 (100)
患者・年	16.3	195.0	156.3	268.6	—	636.2
EP0008 試験の投与群						
プラセボ群						
例数 (%)	7 (1.3)	54 (10.3)	48 (9.1)	55 (10.5)	0	164 (31.2)
患者・年	5.7	47.8	58.6	72.1	—	184.2
LCM 200 mg 群						
例数 (%)	14 (2.7)	78 (14.8)	30 (5.7)	60 (11.4)	0	182 (34.6)
患者・年	9.1	85.2	45.3	98.8	—	238.4
LCM 400 mg 群						
例数 (%)	6 (1.1)	48 (9.1)	45 (8.6)	81 (15.4)	0	180 (34.2)
患者・年	1.5	62.1	52.3	97.7	—	213.6

LCM：ラコサミド

注 1：LCM の曝露状況は、LCM の初回投与から [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点までの来院データに基づく

注 2：患者・年は LCM の総曝露量（日）を 365.25 で除した値と定義した

注 3：最頻投与量は LCM の曝露期間中に最もよく投与された投与量と定義した

注 4：被験者番号 [redacted]（中国人）は EP0008 試験で LCM を服用していたが、試験中に投与量に関する記録を提供しなかったため、最頻投与量を算出できず、集計から除外した

Pool SJ-1（5.3.5.3.6）Table 5.2.1

LCM の最頻投与量別で最も患者・年が多かったのは LCM 400 mg/日（268.6 患者・年）であり、次いで LCM 200 mg/日（195.0 患者・年）、LCM 300 mg/日（156.3 患者・年）であった。LCM の最頻投与量が 400 mg/日超の被験者はいなかった。

1）　曝露期間、最大 1 日投与量及び最頻投与量

曝露期間、最大 1 日投与量及び最頻投与量の記述統計量を Pool SJ-1（5.3.5.3.6）Table 5.3.1 に示し、表 2.7.4.1-20 に要約した。

表 2.7.4.1-20 治療期間における曝露期間、最大 1 日投与量及び最頻投与量［Pool SJ-1］

	EP0008 試験の投与群			合計
	プラセボ群 N=164	LCM 200 mg 群 N=183	LCM 400 mg 群 N=180	N=527
曝露期間 (日)、例数	164	183	180	527
平均値 ± 標準偏差	410.3 ± 165.1	475.9 ± 211.2	433.4 ± 235.6	440.9 ± 208.6
中央値	426	508	483	477
最小値 – 最大値	15 – 744	2 – 820	2 – 891	2 – 891
最大 1 日投与量 (mg/日)、例数	164	182	180	526
平均値 ± 標準偏差	349.7 ± 114.1	345.1 ± 395.6	399.2 ± 55.8	365.0 ± 244.3
中央値	400	300	400	400
最小値 – 最大値	200 – 1200	100 – 5500	100 – 600	100 – 5500
最頻投与量 (mg/日)、例数	164	182	180	526
平均値 ± 標準偏差	292.1 ± 91.3	274.7 ± 100.4	311.9 ± 91.4	292.9 ± 95.7
中央値	300	200	300	300
最小値 – 最大値	100 – 400	100 – 400	100 – 400	100 – 400

LCM：ラコサミド

注 1：曝露期間(日)は、LCM の最終投与日（又は EP0009 試験のカットオフ日）から初回投与日を差し引き、その日数に 1 日加えて算出した

注 2：最頻投与量は LCM の曝露期間中に最もよく投与された投与量と定義した

注 3：被験者番号 [redacted]（中国人）は EP0008 試験で LCM を服用していたが、試験中に投与量に関する記録を提供しなかったため、最頻投与量及び最大 1 日投与量を算出できず、集計から除外した

Pool SJ-1（5.3.5.3.6）Table 5.3.1

全被験者では、曝露期間の中央値は 477 日間（範囲：2～891 日間）であった。EP0008 試験の投与群別の曝露期間の中央値は、LCM 投与群は同程度であったが、プラセボ群では短かった（プラセボ群：426 日間、LCM 200 mg 群：508 日間、LCM 400 mg 群：483 日間）。全被験者で、2015 年 5 月 1 日時点における LCM の最大 1 日投与量の中央値は 400 mg/日であった。EP0008 試験の投与群別では、最大 1 日投与量の中央値は LCM 400 mg 群及びプラセボ群が 400 mg/日並びに LCM 200 mg 群が 300 mg/日であった。全被験者で、2015 年 5 月 1 日時点における LCM の最頻投与量の中央値は 300 mg/日であった。EP0008 試験の投与群別では、最頻投与量の中央値は LCM 400 mg 群及びプラセボ群が 300 mg/日並びに LCM 200 mg 群が 200 mg/日であった。

2.7.4.1.2.4 曝露状況の要約

本臨床的安全性に関わる全臨床試験において LCM に曝露された成人被験者の例数は 1674 例であり、これには健康被験者［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成人てんかん患者［日中共同試験 PoolSJ-1（EP0008 試験及び EP0009 試験）及び Pool S1（SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験）］が含まれる。このうち、1451 例は部分発作を有する成人てんかん患者であった。

EP0008 試験の治療期間中、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群の被験者の 1 日あたりの平均投与量の中央値は、それぞれ 193.81 mg 及び 360.43 mg であった。全 3 群の曝露期間の中央値は 113.0 日間であった。

Pool S1 の治療期間の 1 日あたりの平均投与量の中央値は、LCM 200 mg 群が 192.00 mg（範囲：64.0～200.0 mg）及び LCM 400 mg 群が 361.95 mg（範囲：100.0～379.9 mg）であった。曝露期間の中央値は、LCM 200 mg 群が 113.0 日間及び LCM 400 mg 群が 124.0 日間であった。

EP0009 試験のデータカットオフ時点での全体の曝露期間の中央値は 404.0 日間であった。最大 1 日投与量の中央値は 400 mg/日であり、最頻投与量の中央値は 300 mg であった。

Pool SJ-1 の部分発作を有する成人てんかん患者において LCM の曝露例数は 527 例であり、636.2 患者・年に相当する。527 例のうち、442 例（83.9%）が 6 ヵ月超、387 例（73.4%）が 12 ヵ月超、225 例（42.7%）が 18 ヵ月超に渡って LCM を服用した。

Pool SJ-1 において、患者・年の曝露量が最も高かったのは、最頻投与量が LCM 400 mg/日（268.6 患者・年）の被験者で、次いで LCM 200 mg/日（195.0 患者・年）及び LCM 300 mg/日（156.3 患者・年）の被験者であった。LCM の最頻投与量が 400 mg/日超の被験者はいなかった。

Pool SJ-1 の被験者 527 例の曝露期間の中央値は 477 日間であった。最頻投与量の中央値は 300 mg/日であり、最大 1 日投与量の中央値は 400 mg/日であった。

2.7.4.1.2.5　被験者の内訳

（1）　日中共同試験

1）　EP0008 試験

EP0008 試験について、被験者の内訳及び中止理由を EP0008 試験の総括報告書（5.3.5.1.1）Table 1.3.1.2 に示し、投与群別に表 2.7.4.1-21 に要約した。

表 2.7.4.1-21　被験者の内訳及び中止理由［EP0008 試験（SS）］

	プラセボ群 N=184	LCM 200 mg 群 N=183	LCM 400 mg 群 N=180	合計 N=547
	例数 (%)			
完了例	166 (90.2)	171 (93.4)	148 (82.2)	485 (88.7)
中止例	18 (9.8)	12 (6.6)	32 (17.8)	62 (11.3)
中止理由				
有害事象	14 (7.6)	8 (4.4)	28 (15.6)	50 (9.1)
効果不十分	0	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (0.4)
治験実施計画書逸脱	2 (1.1)	2 (1.1)	0	4 (0.7)
追跡不能	2 (1.1)	0	1 (0.6)	3 (0.5)
同意撤回	0	1 (0.5)	2 (1.1)	3 (0.5)
その他	0	0	0	0

LCM：ラコサミド

注：完了例は第 8 回来院及び移行期間/減量期間を完了した被験者とした

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 1.3.1.2

LCM 400 mg 群 180 例､LCM 200 mg 群 183 例及びプラセボ群 184 例の計 547 例の被験者を EP0008 試験の安全性解析対象集団（SS）とした。SS では、全体で 62 例（11.3%）が試験を中止した。この割合は LCM 400 mg 群で最も高く（17.8%）、次いでプラセボ群（9.8%）、LCM 200 mg 群（6.6%）の順であった。中止理由で最も高頻度であったのは有害事象であり［50 例（9.1%）］、次いで治験実施計画書逸脱［4 例（0.7%）］、追跡不能［3 例（0.5%）］、同意撤回［3 例（0.5%）］であった。試験中止の主な理由は、有害事象による試験中止を除き投与群間で同様であった。中止の理由として、有害事象は LCM 400 mg 群（15.6%）で最も割合が高く、次いでプラセボ群（7.6%）、LCM 200 mg 群（4.4%）の順であった。

（2） 海外試験

1） Pool S1

Pool S1 の全体の被験者の内訳及び中止理由を ISS（5.3.5.3.2）Table EP.2.1.1 に示し、表 2.7.4.1-22 に要約した。

表 2.7.4.1-22 被験者の内訳及び中止理由［Pool S1］

	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	合計 N=1308
	例数 (%)				
完了例	317 (87.1)	221 (81.9)	363 (77.1)	126 (62.1)	1027 (78.5)
中止例	47 (12.9)	49 (18.1)	108 (22.9)	77 (37.9)	281 (21.5)
中止理由 [a)]					
有害事象	19 (5.2)	26 (9.6)	81 (17.2)	58 (28.6)	184 (14.1)
効果不十分	5 (1.4)	3 (1.1)	3 (0.6)	2 (1.0)	13 (1.0)
同意撤回	12 (3.3)	11 (4.1)	14 (3.0)	9 (4.4)	46 (3.5)
治験実施計画書逸脱	5 (1.4)	3 (1.1)	4 (0.8)	5 (2.5)	17 (1.3)
コンプライアンス不良	3 (0.8)	4 (1.5)	7 (1.5)	3 (1.5)	17 (1.3)
追跡不能	5 (1.4)	1 (0.4)	0	0	6 (0.5)
その他	2 (0.5)	2 (0.7)	3 (0.6)	1 (0.5)	8 (0.6)

LCM：ラコサミド

a) 重複集計

ISS（5.3.5.3.2）Table EP.2.1.1

Pool S1 における部分発作を有する成人てんかん患者 1308 例のうち、270 例に LCM 200 mg/日、471 例に LCM 400 mg/日を投与した。プラセボ群で試験を中止した被験者は 12.9%であり、LCM 200 mg 群（18.1%）及び LCM 400 mg 群（22.9%）と同程度であった。このうち、LCM 200 mg 群の 49 例（18.1%）及び LCM 400 mg 群の 108 例（22.9%）が試験（SP667 試験、SP754 試験、SP755 試験）を中止した。中止の理由で最も多かったのは有害事象であり、有害事象により中止した被験者の割合は投与量の増加に伴って増加した（LCM 200 mg 群 9.6%及び LCM 400 mg 群 17.2%であった

のに対し、プラセボ群では 5.2%）。同意撤回により中止した被験者は LCM 200 mg 群が 4.1%及び LCM 400 mg 群が 3.0%であった。

有害事象により試験を中止した被験者については 2.7.4.2.1.10（1）項に詳述した。

「その他」の理由で試験を中止した被験者の中止理由が有害事象ではないことを確認した。「その他」の理由の詳細な考察は、各試験総括報告書に記載した［SP667 試験総括報告書（5.3.5.1.2）7.2 項、SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）7.2 項、SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）7.2 項］。

（3）　日中共同長期試験

1）　EP0009 試験

EP0009 試験の被験者の内訳を EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 1.2.1.1 に示し、表 2.7.4.1-23 に要約した。

表 2.7.4.1-23　被験者の内訳及び中止理由［EP0009 試験（SS）］

	EP0008 試験の投与群			合計 N=473
	プラセボ群 N=164	LCM 200 mg 群 N=163	LCM 400 mg 群 N=146	
	例数（%）			
治験開始時	164 (100)	163 (100)	146 (100)	473 (100)
治験実施中	124 (75.6)	118 (72.4)	109 (74.7)	351 (74.2)
中止例	40 (24.4)	45 (27.6)	37 (25.3)	122 (25.8)
中止理由				
有害事象	11 (6.7)	14 (8.6)	10 (6.8)	35 (7.4)
効果不十分	14 (8.5)	17 (10.4)	14 (9.6)	45 (9.5)
治験実施計画書逸脱	2 (1.2)	0	0	2 (0.4)
追跡不能	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	3 (0.6)
同意撤回	5 (3.0)	9 (5.5)	5 (3.4)	19 (4.0)
その他	7 (4.3)	4 (2.5)	7 (4.8)	18 (3.8)

LCM：ラコサミド

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 1.2.1.1

EP0009 試験には、473 例の被験者が EP0008 試験の各投与群から組み入れられた（プラセボ群から 164 例、LCM 200 mg 群から 163 例、LCM 400 mg 群から 146 例）。EP0009 試験を開始した 473 例を SS とし、351 例（74.2%）が試験継続中であり、122 例（25.8%）がデータカットオフ時に試験を中止していた。最も多かった試験中止理由は、効果不十分［45 例（9.5%）］であり、次いで有害事象［35 例（7.4%）］及び同意撤回［19 例（4.0%）］であった。

（4）　被験者の内訳の要約

EP0008 試験の被験者 547 例中、11.3%が試験を中止した。中止例は LCM 400 mg 群（17.8%）で最も高く、次いでプラセボ群（9.8%）及び LCM 200 mg 群（6.6%）であった。

EP0008 試験の中止例で最も多かった中止理由は有害事象（9.1%）であった。有害事象により試験を中止した被験者の割合は投与量の増加に伴って増加し（LCM 200 mg 群 4.4%及び LCM 400 mg 群 15.6%）、プラセボ群では 7.6%であった。その他の中止理由の割合は、プラセボ群及び LCM 投与群で同様であった。

Pool S1 の被験者 1308 例中、21.5%が試験を中止した。試験を中止した被験者の割合は、プラセボ群が 12.9%であり、LCM 200 mg 群（18.1%）及び LCM 400 mg 群（22.9%）は同程度であった。Pool S1 では、試験を中止した被験者の割合は投与量の増加に伴って増加したが、EP0008 試験ではこの傾向は認められなかった。

Pool S1 では、最も多い中止理由は有害事象であった（14.1%）。いずれの中止理由も、プラセボ群と LCM 投与群との間で割合は同程度であった。有害事象により中止した被験者の割合は、LCM の投与量の増加に伴って増加し（LCM 200 mg 群：9.6%、LCM 400 mg 群：17.2%）、プラセボ群では 5.2%であった。この傾向は EP0008 試験では認められず、有害事象による中止例は LCM 200 mg 群の方がプラセボ群より少なかった。

EP0009 試験では、25.8%の被験者が試験を中止し、最も多い中止理由は効果不十分、有害事象及び同意撤回であった。有害事象により EP0009 試験を中止した被験者の割合は、二重盲検試験である EP0008 試験と同程度であった。したがって、LCM による曝露が長期間になっても、試験の中止に至る新たな有害事象の発現にはつながらないと考えられた。

効果不十分による試験中止の割合が、EP0009 試験（9.5%）では EP0008 試験（0.4%）及び Pool S1（1.0%）より多かった。これは発作コントロールが得られていない被験者を対象とした長期継続投与試験では予測されたものであった。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性

（1） 日中共同試験

1） EP0008 試験

EP0008 試験における人口統計学的特性及びベースライン特性を EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 3.1.1.2 に、日本人及び中国人の被験者集団における人口統計学的特性を 2.7.6.7.1 項に示し、投与群別の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-24 に要約した。

表 2.7.4.1-24 人口統計学的特性［EP0008 試験（SS）］

	プラセボ群 N=184	LCM 200 mg 群 N=183	LCM 400 mg 群 N=180	合計 N=547
	例数 (%)			
年齢 (歳)				
平均値 ± 標準偏差	31.8 ± 12.0	33.2 ± 12.2	32.3 ± 11.9	32.5 ± 12.0
最小値 – 最大値	16 – 64	16 – 67	16 – 65	16 – 67
16 歳未満	0	0	0	0
16 歳以上 65 歳未満	184 (100)	181 (98.9)	179 (99.4)	544 (99.5)
65 歳以上	0	2 (1.1)	1 (0.6)	3 (0.5)
性別				
男性	102 (55.4)	94 (51.4)	104 (57.8)	300 (54.8)
女性	82 (44.6)	89 (48.6)	76 (42.2)	247 (45.2)
人種				
アジア人	184 (100)	183 (100)	180 (100)	547 (100)
人種サブグループ				
中国人	136 (73.9)	136 (74.3)	133 (73.9)	405 (74.0)
日本人	48 (26.1)	47 (25.7)	47 (26.1)	142 (26.0)
BMI (kg/m^2)				
平均値 ± 標準偏差	23.31 ± 4.82	22.43 ± 3.76	22.28 ± 3.87	22.68 ± 4.19
18.5 未満	19 (10.3)	24 (13.1)	29 (16.1)	72 (13.2)
18.5～25 未満	112 (60.9)	118 (64.5)	112 (62.2)	342 (62.5)
25～30 未満	40 (21.7)	33 (18.0)	33 (18.3)	106 (19.4)
30 以上	13 (7.1)	8 (4.4)	6 (3.3)	27 (4.9)

LCM：ラコサミド

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 3.1.1.2

SS の被験者の平均年齢は 32.5 歳（範囲：16～67 歳）であり、男性の方が女性より多かった（それぞれ 54.8%及び 45.2%）。身長、BMI 及び体重の平均値はそれぞれ 164.41 cm、22.68 kg/m^2 及び 61.65 kg であった。全例がアジア人で、405 例（74.0%）が中国人、142 例（26.0%）が日本人であった。人口統計学的特性は各 LCM 投与群で同様であった。

（2） 海外試験

1） Pool S1

Pool S1 における人口統計学的特性を ISS（5.3.5.3.2）Table EP.3.1.1 に、これらのデータを地域別に ISS（5.3.5.3.2）Table EP.3.2.1 に示し、投与群別の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-25 に要約した。

表 2.7.4.1-25 人口統計学的特性［Pool S1］

	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	合計 N=1308
	例数 (%)				
年齢 (歳)					
平均値 ± 標準偏差	38.5 ± 11.25	38.1 ± 11.78	39.2 ± 12.44	38.1 ± 11.18	38.6 ± 11.79
最小値 – 最大値	16 – 66	16 – 66	16 – 71	16 – 69	16 – 71
65 歳未満	362 (99.5)	267 (98.9)	459 (97.5)	202 (99.5)	1290 (98.6)
65 歳以上	2 (0.5)	3 (1.1)	12 (2.5)	1 (0.5)	18 (1.4)
性別					
男性	187 (51.4)	136 (50.4)	226 (48.0)	92 (45.3)	641 (49.0)
女性	177 (48.6)	134 (49.6)	245 (52.0)	111 (54.7)	667 (51.0)
人種					
白人	334 (91.8)	260 (96.3)	423 (89.8)	181 (89.2)	1198 (91.6)
黒人	18 (4.9)	5 (1.9)	23 (4.9)	10 (4.9)	56 (4.3)
アジア人	2 (0.5)	2 (0.7)	5 (1.1)	1 (0.5)	10 (0.8)
その他	10 (2.7)	3 (1.1)	20 (4.2)	11 (5.4)	44 (3.4)
BMI (kg/m^2)					
平均値 ± 標準偏差	26.4 ± 5.64	25.6 ± 5.04	27.5 ± 6.76	27.3 ± 6.43	26.7 ± 6.12
18.5 未満	17 (4.7)	9 (3.3)	16 (3.4)	7 (3.4)	49 (3.7)
18.5～25 未満	141 (38.7)	126 (46.7)	174 (36.9)	72 (35.5)	513 (39.2)
25～30 未満	125 (34.3)	81 (30.0)	143 (30.4)	69 (34.0)	418 (32.0)
30 以上	81 (22.3)	53 (19.6)	135 (28.7)	54 (26.6)	323 (24.7)
データ欠損	0	1 (0.4)	3 (0.6)	1 (0.5)	5 (0.4)
地域					
米国	158 (43.4)	60 (22.2)	264 (56.1)	155 (76.4)	637 (48.7)
欧州/オーストラリア	206 (56.6)	210 (77.8)	207 (43.9)	48 (23.6)	671 (51.3)

LCM：ラコサミド

ISS（5.3.5.3.2）Table EP.3.1.1

Pool S1 では、LCM 200 mg 群の被験者の平均年齢は 38.1 歳（範囲：16～66 歳）であり、被験者の 1.1%が 65 歳以上であった。LCM 400 mg 群の被験者の平均年齢は 39.2 歳（範囲：16～71 歳）であり、被験者の 2.5%が 65 歳以上であった。LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群における男性（50.4%及び 48.0%）と女性（49.6%及び 52.0%）の被験者の分布は同様であった。LCM 200 mg 群では、260 例（96.3%）が白人、10 例（3.7%）が白人以外であり、LCM 400 mg 群では、423 例（89.8%）が白人、48 例（10.2%）が白人以外であった。年齢、性別、人種の分布はプラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群で同様であった。BMI は全体で 26.7 kg/m^2 であり、プラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群で同様であった。BMI のカテゴリーの分布もプラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群で同様であり、BMI が 30 kg/m^2 以上の被験者はプラセボ群 22.3%、LCM 200 mg 群 19.6%及び LCM 400 mg 群 28.7%であった。

全体としては、Pool S1 の投与群間でベースラインの人口統計学的特性に顕著な差は認められなかった。

（3） 日中共同長期試験

1） EP0009 試験

EP0009 試験における人口統計学的特性を EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 3.1.1 に示し、EP0008 試験の投与群別の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-26 に要約した。

表 2.7.4.1-26　人口統計学的特性［EP0009 試験（SS）］

	EP0008 試験の投与群			合計 N=473
	プラセボ群 N=164	LCM 200 mg 群 N=163	LCM 400 mg 群 N=146	
	例数 (%)			
年齢 (歳)				
平均値 ± 標準偏差	32.2 ± 12.2	33.6 ± 12.5	32.2 ± 11.4	32.7 ± 12.0
最小値 – 最大値	16 – 64	16 – 67	16 – 61	16 – 67
16 歳未満	0	0	0	0
16 歳以上 65 歳未満	164 (100)	161 (98.8)	146 (100)	471 (99.6)
65 歳以上	0	2 (1.2)	0	2 (0.4)
性別				
男性	91 (55.5)	84 (51.5)	84 (57.5)	259 (54.8)
女性	73 (44.5)	79 (48.5)	62 (42.5)	214 (45.2)
BMI (kg/m^2)				
平均値 ± 標準偏差	23.38 ± 4.92	22.42 ± 3.67	22.45 ± 3.90	22.76 ± 4.23
BMI カテゴリー (kg/m^2)				
18.5 未満	17 (10.4)	19 (11.7)	20 (13.7)	56 (11.8)
18.5～25 未満	98 (59.8)	109 (66.9)	94 (64.4)	301 (63.6)
25～30 未満	37 (22.6)	28 (17.2)	27 (18.5)	92 (19.5)
30 以上	12 (7.3)	7 (4.3)	5 (3.4)	24 (5.1)
人種				
中国人	119 (72.6)	120 (73.6)	111 (76.0)	350 (74.0)
日本人	45 (27.4)	43 (26.4)	35 (24.0)	123 (26.0)

LCM：ラコサミド

注：年齢を除いて EP0008 試験の第 1 来院日のデータを記載した。年齢は EP0009 試験の同意取得日のデータを用いた

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 3.1.1

SS の被験者の平均年齢は 32.7 歳（範囲：16～67 歳）で、被験者の 0.4%が 65 歳以上であり、男性は女性よりも多かった（それぞれ 54.8%及び 45.2%）。身長、BMI 及び体重の平均値は、それぞれ 164.67 cm、22.76 kg/m^2 及び 62.09 kg であった。全例がアジア人で、123 例（26.0%）が日本人、350 例（74.0%）が中国人であった。

2.7.4.1.3.2 ベースライン特性

（1） 日中共同試験

1） EP0008 試験

EP0008 試験のベースライン特性を EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 3.2.1.2 及び Table 5.7.1 に示し、表 2.7.4.1-27 に要約した。

表 2.7.4.1-27 ベースライン特性［EP0008 試験（SS）］

	プラセボ群 N=184	LCM 200 mg 群 N=183	LCM 400 mg 群 N=180	合計 N=547
	例数 (%)			
罹病期間 (年)				
例数	184	181	180	545
平均値 ± 標準偏差	16.81 ± 11.51	18.30 ± 10.85	17.84 ± 11.69	17.64 ± 11.35
中央値	14.35	16.61	15.44	15.44
最小値 – 最大値	1.2 – 59.0	1.3 – 53.5	0.4 – 56.4	0.4 – 59.0
治験開始までに使用した抗てんかん薬の薬剤数 (治験開始時に併用していた抗てんかん薬を除く)				
0 a)	11 (6.0)	14 (7.7)	15 (8.4)	40 (7.4)
1 a)	25 (13.7)	30 (16.5)	34 (19.0)	89 (16.4)
2	41 (22.4)	39 (21.4)	39 (21.8)	119 (21.9)
3	36 (19.7)	37 (20.3)	31 (17.3)	104 (19.1)
4 以上	70 (38.3)	62 (34.1)	60 (33.5)	192 (35.3)
併用抗てんかん薬				
1	41 (22.4)	45 (24.7)	35 (19.6)	121 (22.2)
2	71 (38.8)	79 (43.4)	81 (45.3)	231 (42.5)
3	71 (38.8)	58 (31.9)	63 (35.2)	192 (35.3)

LCM：ラコサミド

注：治験開始までに使用した抗てんかん薬の薬剤数及び併用抗てんかん薬は FAS を対象とした

a) 使用した抗てんかん薬が 0 又は 1 剤のみの被験者は、本治験に組み入れられた際に併用抗てんかん薬を 1～3 剤使用しており、発作コントロールの得られていないてんかんを有していた

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 3.2.1.2、Table 5.7.1

SS の被験者の初回診断からの平均罹病期間は 17.64 年（範囲：0.4～59.0 年）であった。

121 例（22.2%）が併用抗てんかん薬を 1 剤、231 例（42.5%）が併用抗てんかん薬を 2 剤、192 例（35.3%）が併用抗てんかん薬を 3 剤使用していた。抗てんかん薬を過去に 4 剤以上使用していた被験者は 192 例（35.3%）であった。併用抗てんかん薬の数は投与群間で同程度であった。

（2） 海外試験

1） Pool S1

Pool S1 におけるベースライン特性を ISS（5.3.5.3.2）Table EP.3.1.1 に、これらのデータを地域別に ISS（5.3.5.3.2）Table EP.3.2.1 に示し、Pool S1 の被験者のベースライン特性を表 2.7.4.1-28 に要約した。

表 2.7.4.1-28 ベースライン特性［Pool S1］

	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	合計 N=1308
罹病期間 (年)					
例数	364	270	470	202	1306
平均値 ± 標準偏差	23.3 ± 12.56	23.7 ± 12.56	24.0 ± 13.14	23.5 ± 12.97	23.7 ± 12.82
中央値	23.3	22.7	23.1	23.1	23.0
最小値 – 最大値	1.1 – 53.4	2.5 – 58.3	0.9 – 63.6	0.2 – 67.7	0.2 – 67.7
治験開始までに使用した抗てんかん薬の薬剤数 (治験開始時に併用していた抗てんかん薬を除く)、例数 (%)					
1～3	80 (22.0)	62 (23.0)	112 (23.8)	32 (15.8)	286 (21.9)
4～6	121 (33.2)	84 (31.1)	151 (32.1)	68 (33.5)	424 (32.4)
7 以上	160 (44.0)	120 (44.4)	205 (43.5)	102 (50.2)	587 (44.9)
データ欠損	3 (0.8)	4 (1.5)	3 (0.6)	1 (0.5)	11 (0.8)
併用抗てんかん薬、例数 (%)					
1	62 (17.0)	34 (12.6)	78 (16.6)	30 (14.8)	204 (15.6)
2	214 (58.8)	168 (62.2)	281 (59.7)	151 (74.4)	814 (62.2)
3[a)]	88 (24.2)	68 (25.2)	112 (23.8)	22 (10.8)	290 (22.2)

LCM：ラコサミド

a) SP667 試験では抗てんかん薬を 3 剤併用している被験者は組み入れなかった

ISS（5.3.5.3.2）Table EP.3.1.1

Pool S1 の被験者の診断からの平均期間は 23.7 年で、投与群間で同程度であった。

治験開始までに使用した抗てんかん薬の薬剤数の分布は、投与群間で同様であった。被験者の約 44%が治験開始までに 7 種類を超える抗てんかん薬の投与を受けていた。

登録時に 2～3 剤の併用抗てんかん薬を使用していた被験者の割合は、LCM 200 mg 群が約 87%であり、LCM 400 mg 群が約 83%であった。このうち、LCM 200 mg 群の 25.2%及び LCM 400 mg 群の 23.8%が併用抗てんかん薬を 3 剤使用しており、この集団におけるてんかんの重症度を反映していた。全体として、大半の被験者が併用抗てんかん薬を 2 剤使用していた（プラセボ群：58.8%、LCM 200 mg 群：62.2%、LCM 400 mg 群：59.7%）。併用抗てんかん薬の数の分布はプラセボ群と LCM 投与群間で同様であった。

（3） 日中共同長期試験

1） EP0009 試験

EP0009 試験のベースライン特性を EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）の Table 3.1.1 及び 3.2.1 に示し、全体及び EP0008 試験の投与群別に表 2.7.4.1-29 に要約した。

表 2.7.4.1-29　ベースライン特性［EP0009 試験（SS）］

	EP0008 試験の投与群			合計 N=473
	プラセボ群 N=164	LCM 200 mg 群 N=163	LCM 400 mg 群 N=146	
	例数 (%)			
罹病期間 (年)				
平均値 ± 標準偏差	16.96 ± 11.60	18.36 ± 10.82	16.52 ± 10.74	17.30 ± 11.08
中央値	14.44	16.53	14.46	15.01
最小値 – 最大値	1.2 – 59.0	1.3 – 53.5	0.4 – 50.7	0.4 – 59.0
治験開始までに使用した抗てんかん薬の薬剤数 (治験開始時に併用していた抗てんかん薬を除く)				
0 [a)]	10 (6.1)	11 (6.7)	9 (6.2)	30 (6.3)
1 [a)]	23 (14.0)	30 (18.4)	30 (20.5)	83 (17.5)
2	36 (22.0)	34 (20.9)	35 (24.0)	105 (22.2)
3	34 (20.7)	33 (20.2)	27 (18.5)	94 (19.9)
4 以上	61 (37.2)	55 (33.7)	45 (30.8)	161 (34.0)
併用抗てんかん薬				
1	38 (23.2)	42 (25.8)	32 (21.9)	112 (23.7)
2	60 (36.6)	70 (42.9)	64 (43.8)	194 (41.0)
3	66 (40.2)	51 (31.3)	50 (34.2)	167 (35.3)

LCM：ラコサミド

注：ベースラインのデータは、EP0008 試験の第 1 来院日のデータを用いた

a)　使用した抗てんかん薬が 0 又は 1 剤のみの被験者は、本治験に組み入れられた際に併用抗てんかん薬を 1～3 剤使用しており、発作コントロールの得られていないてんかんを有していた

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 3.1.1、Table 3.2.1

全体で、SS の被験者の初回診断からの平均罹病期間は 17.30 年（範囲：0.4～59.0 年）であった。

被験者の 23.7%が併用抗てんかん薬を 1 剤、41.0%が併用抗てんかん薬を 2 剤、35.3%が併用抗てんかん薬を 3 剤使用していた。また、治験開始までに使用した抗てんかん薬の薬剤数が 0 剤、1 剤、2 剤、3 剤及び 4 剤以上であった被験者の割合は、それぞれ 6.3%、17.5%、22.2%、19.9%及び 34.0%であった。

2.7.4.1.3.3 合併症

（1） 日中共同試験

1） EP0008 試験

EP0008 試験における合併症を MedDRA の器官別大分類別及び基本語別に EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 4.2.1.2 に示し、EP0008 試験の被験者の 5%以上に生じた合併症を投与群別に表 2.7.4.1-30 に要約した。合併症は EP0008 試験の第 1 回来院時に継続中のものとした。

表 2.7.4.1-30 試験開始時に被験者の 5%以上に認められた合併症［EP0008 試験（SS）］

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=184	LCM 200 mg 群 N=183	LCM 400 mg 群 N=180	合計 N=547
	例数 (%)			
神経系障害	29 (15.8)	27 (14.8)	27 (15.0)	83 (15.2)
頭痛	14 (7.6)	8 (4.4)	6 (3.3)	28 (5.1)
精神遅滞	11 (6.0)	6 (3.3)	9 (5.0)	26 (4.8)
免疫系障害	8 (4.3)	10 (5.5)	14 (7.8)	32 (5.9)
季節性アレルギー	4 (2.2)	8 (4.4)	10 (5.6)	22 (4.0)

LCM：ラコサミド

注：合併症は第 1 回来院日に認められた症状又は疾病と定義した

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 4.2.1.2

報告された合併症で最も多く認められた器官別大分類は「神経系障害」（LCM 200 mg 群：14.8%、LCM 400 mg 群：15.0%）で、次いで「免疫系障害」（LCM 200 mg 群：5.5%、LCM 400 mg 群：7.8%）であった。EP0008 試験の LCM 投与群で最も頻度が高かった合併症は季節性アレルギー（LCM 200 mg 群：4.4%、LCM 400 mg 群：5.6%）であり、次いで精神遅滞（LCM 200 mg 群：3.3%、LCM 400 mg 群：5.0%）及び頭痛（LCM 200 mg 群：4.4%、LCM 400 mg 群：3.3%）であった。被験者の 5%以上で報告された合併症は LCM 投与群全体で概ね同様であった。

（2） 海外試験

1） Pool S1

Pool S1 において被験者に生じた合併症を MedDRA の器官別大分類及び基本語別に ISS（5.3.5.3.2）Table EP.5.1.1 に、地域別に ISS（5.3.5.3.2）Table EP.5.2.1 に示し、Pool S1 の被験者の 5%以上に生じた合併症を投与群別に表 2.7.4.1-31 に要約した。合併症は、CRF の既往歴に記載され、試験参加時点で継続中のものとした。治験薬の初回投与日以降に発現した疾患は有害事象として報告された。

表 2.7.4.1-31 試験開始時に被験者の 5%以上に認められた合併症［Pool S1］

器官別大分類 基本語	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	合計 N=1308
	例数 (%)				
胃腸障害	13 (3.6)	4 (1.5)	24 (5.1)	12 (5.9)	53 (4.1)
胃食道逆流性疾患	13 (3.6)	4 (1.5)	24 (5.1)	12 (5.9)	53 (4.1)
免疫系障害	41 (11.3)	19 (7.0)	73 (15.5)	31 (15.3)	164 (12.5)
季節性アレルギー	21 (5.8)	16 (5.9)	39 (8.3)	21 (10.3)	97 (7.4)
薬物過敏症	24 (6.6)	5 (1.9)	43 (9.1)	19 (9.4)	91 (7.0)
代謝および栄養障害	21 (5.8)	8 (3.0)	23 (4.9)	9 (4.4)	61 (4.7)
高コレステロール血症	21 (5.8)	8 (3.0)	23 (4.9)	9 (4.4)	61 (4.7)
筋骨格系および結合組織障害	15 (4.1)	15 (5.6)	23 (4.9)	13 (6.4)	66 (5.0)
背部痛	15 (4.1)	15 (5.6)	23 (4.9)	13 (6.4)	66 (5.0)
神経系障害	100 (27.5)	49 (18.1)	157 (33.3)	82 (40.4)	388 (29.7)
頭痛	72 (19.8)	29 (10.7)	104 (22.1)	66 (32.5)	271 (20.7)
記憶障害	21 (5.8)	15 (5.6)	38 (8.1)	20 (9.9)	94 (7.2)
片頭痛	15 (4.1)	12 (4.4)	31 (6.6)	13 (6.4)	71 (5.4)
浮動性めまい	20 (5.5)	5 (1.9)	18 (3.8)	6 (3.0)	49 (3.7)
精神障害	63 (17.3)	28 (10.4)	92 (19.5)	53 (26.1)	236 (18.0)
うつ病	41 (11.3)	18 (6.7)	69 (14.6)	41 (20.2)	169 (12.9)
不眠症	20 (5.5)	10 (3.7)	22 (4.7)	13 (6.4)	65 (5.0)
不安	15 (4.1)	6 (2.2)	17 (3.6)	14 (6.9)	52 (4.0)
血管障害	27 (7.4)	14 (5.2)	48 (10.2)	18 (8.9)	107 (8.2)
高血圧	27 (7.4)	14 (5.2)	48 (10.2)	18 (8.9)	107 (8.2)

LCM：ラコサミド

注：いずれかの投与群で 5%以上の被験者に認められた合併症を MedDRA の基本語を用いて示した。同一の器官別大分類又は基本語を複数回認めた被験者は、それぞれ 1 例としてカウントした

ISS（5.3.5.3.2）Table EP.5.1.1

報告された合併症で最も多く認められた器官別大分類は「神経系障害」（LCM 200 mg 群：18.1%、LCM 400 mg 群：33.3%）で、次いで「精神障害」（LCM 200 mg 群：10.4%、LCM 400 mg 群：19.5%）であった。Pool S1 の被験者で最も頻度が高かった合併症は、頭痛（LCM 200 mg 群：10.7%、LCM 400 mg 群：22.1%）で、次いでうつ病（LCM 200 mg 群：6.7%、LCM 400 mg 群：14.6%）及び高血圧（LCM 200 mg 群：5.2%、LCM 400 mg 群：10.2%）であった。被験者の 5%以上で報告された合併症の分布は、プラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群で同様であった。

（3） 日中共同長期試験

1） EP0009 試験

EP0009 試験における合併症を MedDRA の器官別大分類及び基本語別に EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 4.2.1 に示し、EP0009 試験の被験者の 5%以上に生じた合併症を全体及び

EP0008 試験の投与群別に表 2.7.4.1-32 に要約した。合併症は EP0008 試験の第 1 回来院時に継続中のものとした。

表 2.7.4.1-32　試験開始時に被験者の 5%以上に認められた合併症［EP0009 試験（SS）］

器官別大分類 基本語	EP0008 試験の投与群			合計 N=473
	プラセボ群 N=164	LCM 200 mg 群 N=163	LCM 400 mg 群 N=146	
	例数 (%)			
免疫系障害	8 (4.9)	9 (5.5)	12 (8.2)	29 (6.1)
季節性アレルギー	4 (2.4)	7 (4.3)	9 (6.2)	20 (4.2)
神経系障害	28 (17.1)	27 (16.6)	20 (13.7)	75 (15.9)
頭痛	14 (8.5)	8 (4.9)	3 (2.1)	25 (5.3)
精神遅滞	10 (6.1)	6 (3.7)	7 (4.8)	23 (4.9)

LCM：ラコサミド

注 1：合併症は EP0008 試験の第 1 回来院日に認められた症状又は疾病と定義した

注 2：一つの器官別大分類内で複数の基本語に該当する場合にはそれぞれの基本語で集計した

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 4.2.1

最も多く認められた器官別大分類は「神経系障害」［75 例（15.9%）］であり、次いで「胃腸障害」［43 例（9.1%）］であった。最も頻度が高かった合併症は頭痛（5.3%）であり、次いで精神遅滞（4.9%）及び季節性アレルギー（4.2%）であった。合併症の所見は EP0008 試験の投与群の群間で概ね同様であった。

2.7.4.1.3.4　併用薬

（1）　日中共同試験

1）　EP0008 試験

i)　治療期間に使用された併用薬

治療期間に使用された併用薬（抗てんかん薬を除く）を EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 5.5.1.4 に示し、EP0008 試験の被験者の 10%以上で使用された併用薬を投与群別に表 2.7.4.1-33 に要約した。てんかん発作以外の適応症で使用された抗てんかん薬は CRF の併用薬のページに記録し、併用薬（抗てんかん薬以外）として集計した。

表 2.7.4.1-33　治療期間にいずれかの投与群で被験者の 10%以上に使用された併用薬（抗てんかん薬を除く）［EP0008 試験（SS）］

WHO-Drug Dictionary レベル 2	プラセボ群 N=184	LCM 200 mg 群 N=183	LCM 400 mg 群 N=180	合計 N=547
	例数 (%)			
併用薬を使用した被験者数	107 (58.2)	92 (50.3)	110 (61.1)	309 (56.5)
全身用抗菌薬	42 (22.8)	27 (14.8)	32 (17.8)	101 (18.5)
生薬及び伝統的薬剤	35 (19.0)	24 (13.1)	34 (18.9)	93 (17.0)
その他すべての治療用製剤	29 (15.8)	18 (9.8)	38 (21.1)	85 (15.5)
ビタミン	15 (8.2)	18 (9.8)	25 (13.9)	58 (10.6)
咳と感冒用製剤	21 (11.4)	16 (8.7)	18 (10.0)	55 (10.1)
抗炎症及び抗リウマチ製剤	22 (12.0)	12 (6.6)	17 (9.4)	51 (9.3)
鎮痛薬	10 (5.4)	17 (9.3)	18 (10.0)	45 (8.2)

LCM：ラコサミド

注：一つの分類に複数該当する被験者も 1 例として集計した

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 5.5.1.4

全体として、SS の被験者のうち治療期間に併用薬（抗てんかん薬を除く）を 1 剤以上使用した被験者の割合は 56.5%（LCM 200 mg 群：50.3%、LCM 400 mg 群：61.1%）であった。治療期間に最もよく使用された併用薬は、全身用抗菌薬（LCM 200 mg 群：14.8%、LCM 400 mg 群：17.8%）、生薬及び伝統的薬剤（LCM 200 mg 群：13.1%、LCM 400 mg 群：18.9%）及びその他すべての治療用製剤（LCM 200 mg 群：9.8%、LCM 400 mg 群：21.1%）であった。治療期間の併用薬に関して投与群間で顕著な差は認められなかった。

ii)　観察期間に使用された抗てんかん薬

観察期間に使用された抗てんかん薬を EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 5.4.1.2 に示し、表 2.7.4.1-34 に要約した。

表 2.7.4.1-34 観察期間に使用された抗てんかん薬［EP0008 試験（SS）］

抗てんかん薬 (WHO-Drug Dictionary Preferred term)	プラセボ群 N=184	LCM 200 mg 群 N=183	LCM 400 mg 群 N=180	合計 N=547
	例数 (%)			
カルバマゼピン	87 (47.3)	91 (49.7)	83 (46.1)	261 (47.7)
バルプロ酸	82 (44.6)	82 (44.8)	83 (46.1)	247 (45.2)
レベチラセタム	38 (20.7)	38 (20.8)	54 (30.0)	130 (23.8)
ラモトリギン	42 (22.8)	34 (18.6)	43 (23.9)	119 (21.8)
oxcarbazepine	31 (16.8)	30 (16.4)	25 (13.9)	86 (15.7)
トピラマート	33 (17.9)	26 (14.2)	25 (13.9)	84 (15.4)
フェニトイン	24 (13.0)	23 (12.6)	21 (11.7)	68 (12.4)
クロナゼパム	23 (12.5)	19 (10.4)	19 (10.6)	61 (11.2)
フェノバルビタール	15 (8.2)	18 (9.8)	19 (10.6)	52 (9.5)
クロバザム	7 (3.8)	9 (4.9)	7 (3.9)	23 (4.2)
ゾニサミド	8 (4.3)	5 (2.7)	2 (1.1)	15 (2.7)
ガバペンチン	2 (1.1)	3 (1.6)	4 (2.2)	9 (1.6)
スルチアム	1 (0.5)	2 (1.1)	1 (0.6)	4 (0.7)
ニトラゼパム	2 (1.1)	0	1 (0.6)	3 (0.5)
アセタゾラミド	2 (1.1)	0	1 (0.6)	3 (0.5)
その他の抗てんかん薬	0	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (0.4)

LCM：ラコサミド

注 1：一つの分類に複数該当する被験者も 1 例として集計した

注 2：フェニトインにはフェニトイン及びフェニトインナトリウムを含めた。バルプロ酸にはバルプロ酸ナトリウム、バルプロ酸、valpromide 及びバルプロ酸マグネシウムを含めた。フェノバルビタールにはフェノバルビタール及びプリミドンを含めた

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 5.4.1.2

観察期間に最もよく使用された抗てんかん薬は、カルバマゼピン（LCM 200 mg 群：49.7%、LCM 400 mg 群：46.1%）であり、次いでバルプロ酸（LCM 200 mg 群：44.8%、LCM 400 mg 群：46.1%）及びレベチラセタム（LCM 200 mg 群：20.8%、LCM 400 mg 群：30.0%）であった。観察期間に使用された抗てんかん薬に関して投与群間で差は認められなかった。

（2） 海外試験

1） Pool S1

治療期間に使用された併用薬（抗てんかん薬を除く）を ISS（5.3.5.3.2）Table EP.4.1.1 に示し、Pool S1 の被験者の 10%以上で使用された併用薬を投与群別に表 2.7.4.1-35 に要約した。てんかん発作以外の適応症で使用された抗てんかん薬は、CRF の投薬歴及び併用薬のページに記録し、併用薬（抗てんかん薬以外）として集計した。

表 2.7.4.1-35　治療期間にいずれかの LCM 投与群で被験者の 10%以上に使用された併用薬（抗てんかん薬を除く）［Pool S1］

ATC 分類 レベル 2 レベル 4	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	合計 N=1308
	例数 (%)				
鎮痛薬					
アニリド	75 (20.6)	47 (17.4)	118 (25.1)	58 (28.6)	298 (22.8)
抗炎症及び抗リウマチ製剤					
プロピオン酸誘導体	53 (14.6)	34 (12.6)	84 (17.8)	50 (24.6)	221 (16.9)
精神賦活薬					
選択的セロトニン再取り込み阻害薬	32 (8.8)	17 (6.3)	57 (12.1)	32 (15.8)	138 (10.6)
ビタミン					
マルチビタミン	21 (5.8)	14 (5.2)	54 (11.5)	20 (9.9)	109 (8.3)

LCM：ラコサミド

注：いずれかの LCM 投与群で 10%以上の被験者に使用された併用薬を ATC 分類（レベル 4）によって示した。一つの分類に複数該当する場合でも 1 例として集計した

ISS（5.3.5.3.2）Table EP.4.1.1

Pool S1 の被験者の 10%以上が使用した併用薬はごく少数であった。

治療期間において最もよく使用された併用薬（抗てんかん薬を除く）は、鎮痛薬［アニリド（LCM 200 mg 群：17.4%、LCM 400 mg 群：25.1%）］であり、次いで抗炎症及び抗リウマチ製剤［プロピオン酸誘導体（LCM 200 mg 群：12.6%、LCM 400 mg 群：17.8%）］、精神賦活薬［選択的セロトニン再取込み阻害薬（LCM 200 mg 群：6.3%、LCM 400 mg 群：12.1%）］及びビタミン［マルチビタミン（LCM 200 mg 群：5.2%、LCM 400 mg 群：11.5%）］であり、この分布はプラセボ群及び全 LCM 投与群で同様であった。併用抗てんかん薬には、治療期間（減量期間及び移行期間を含む）に使用されたもの及びレスキュー薬として使用されたものが含まれ、CRF の抗てんかん薬投与のページに記録された。

i)　観察期間に使用された抗てんかん薬

Pool S1 において観察期間に使用された抗てんかん薬を ISS（5.3.5.3.2）Table EP.3.1.1 に示し、表 2.7.4.1-36 に要約した。

表 2.7.4.1-36 観察期間に使用された抗てんかん薬［Pool S1］

	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	合計 N=1308
	例数 (%)				
カルバマゼピン	129 (35.4)	115 (42.6)	150 (31.8)	69 (34.0)	463 (35.4)
ラモトリギン	117 (32.1)	70 (25.9)	159 (33.8)	62 (30.5)	408 (31.2)
レベチラセタム	103 (28.3)	70 (25.9)	147 (31.2)	61 (30.0)	381 (29.1)
バルプロ酸	95 (26.1)	74 (27.4)	99 (21.0)	40 (19.7)	308 (23.5)
トピラマート	83 (22.8)	70 (25.9)	106 (22.5)	32 (15.8)	291 (22.2)
oxcarbazepine	68 (18.7)	49 (18.1)	75 (15.9)	39 (19.2)	231 (17.7)
フェニトイン	44 (12.1)	30 (11.1)	74 (15.7)	34 (16.7)	182 (13.9)
フェノバルビタール	31 (8.5)	24 (8.9)	37 (7.9)	14 (6.9)	106 (8.1)
ゾニサミド	21 (5.8)	6 (2.2)	38 (8.1)	16 (7.9)	81 (6.2)

LCM：ラコサミド
注：フェノバルビタールにはフェノバルビタール、フェノバルビタールナトリウム、メチルフェノバルビタール及びプリミドンを含めた。フェニトインにはフェニトイン、フェニトインナトリウム、エトトイン、ホスフェニトイン、ホスフェニトインナトリウム及び zentronal を含めた。バルプロ酸にはバルプロ酸、バルプロ酸セミナトリウム、バルプロ酸ナトリウム、ergenyl chrono 及び valpromide を含めた
ISS（5.3.5.3.2）Table EP.3.1.1

ベースラインの抗てんかん薬で最もよく使用されていたのはカルバマゼピン（LCM 200 mg 群：42.6%、LCM 400 mg 群：31.8%）であり、次いでラモトリギン（LCM 200 mg 群：25.9%、LCM 400 mg 群：33.8%）、レベチラセタム（LCM 200 mg 群：25.9%、LCM 400 mg 群：31.2%）であった。ベースラインの抗てんかん薬の使用は投与群間で同様であった。

（3） 日中共同長期試験

1） EP0009 試験

SS を対象に、治療期間に使用された併用薬（抗てんかん薬を除く）を全体及び EP0008 試験の投与群別に EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 5.1.1 に示し、EP0009 試験で被験者の 10%以上に使用された併用薬を表 2.7.4.1-37 に要約した。てんかん発作以外の適応症で使用された抗てんかん薬は、CRF の投薬歴及び併用薬のページに記録し、併用薬（抗てんかん薬以外）として集計した。

表 2.7.4.1-37　治療期間に被験者の 10%以上に使用された併用薬（抗てんかん薬を除く）［EP0009 試験（SS）］

WHO Drug Dictionary レベル 2	EP0008 試験の投与群			合計 N=473
	プラセボ群 N=164	LCM 200 mg 群 N=163	LCM 400 mg 群 N=146	
	例数 (%)			
併用薬を使用した被験者数	112 (68.3)	101 (62.0)	90 (61.6)	303 (64.1)
全身用抗菌薬	50 (30.5)	42 (25.8)	40 (27.4)	132 (27.9)
生薬及び伝統的薬剤	43 (26.2)	28 (17.2)	42 (28.8)	113 (23.9)
その他すべての治療用製剤	38 (23.2)	22 (13.5)	29 (19.9)	89 (18.8)
鎮痛薬	28 (17.1)	20 (12.3)	23 (15.8)	71 (15.0)
抗炎症及び抗リウマチ製剤	25 (15.2)	24 (14.7)	18 (12.3)	67 (14.2)
咳と感冒用製剤	25 (15.2)	19 (11.7)	15 (10.3)	59 (12.5)
全身用抗ヒスタミン薬	22 (13.4)	16 (9.8)	17 (11.6)	55 (11.6)
ビタミン	15 (9.1)	17 (10.4)	21 (14.4)	53 (11.2)
精神抑制薬	20 (12.2)	17 (10.4)	11 (7.5)	48 (10.1)
胃酸関連疾患用薬	18 (11.0)	19 (11.7)	10 (6.8)	47 (9.9)

LCM：ラコサミド

注：一つの分類に複数該当する被験者も 1 例として集計した

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 5.1.1

SS の 303 例（64.1%）が少なくとも 1 剤の併用薬（抗てんかん薬を除く）を使用した。最も使用された併用薬は、全身用抗菌薬［132 例（27.9%）］及び生薬及び伝統的薬剤［113 例（23.9%）］であった。併用薬の頻度や種類は EP0008 試験の投与群間で概ね同様であった。

SS を対象に、治療期間に被験者の 10%以上に使用された抗てんかん薬を EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 5.2.1 に示し、表 2.7.4.1-38 に要約した。

表 2.7.4.1-38 治療期間に被験者の 10%以上に併用された抗てんかん薬［EP0009 試験（SS）］

WHO Drug Dictionary Preferred term	EP0008 試験の投与群			合計 N=473
	プラセボ群 N=164	LCM 200 mg 群 N=163	LCM 400 mg 群 N=146	
	例数 (%)			
フェノバルビタール	14 (8.5)	17 (10.4)	14 (9.6)	45 (9.5)
クロナゼパム	24 (14.6)	19 (11.7)	17 (11.6)	60 (12.7)
カルバマゼピン	79 (48.2)	82 (50.3)	63 (43.2)	224 (47.4)
oxcarbazepine	27 (16.5)	24 (14.7)	21 (14.4)	72 (15.2)
バルプロ酸ナトリウム	63 (38.4)	47 (28.8)	50 (34.2)	160 (33.8)
バルプロ酸	9 (5.5)	17 (10.4)	15 (10.3)	41 (8.7)
フェニトイン	20 (12.2)	16 (9.8)	13 (8.9)	49 (10.4)
レベチラセタム	40 (24.4)	39 (23.9)	41 (28.1)	120 (25.4)
ラモトリギン	39 (23.8)	35 (21.5)	35 (24.0)	109 (23.0)
トピラマート	31 (18.9)	25 (15.3)	21 (14.4)	77 (16.3)

LCM：ラコサミド

注 1：一つの分類に複数該当する被験者も 1 例として集計した

注 2：薬剤は WHO Drug Dictionary（2013 年 9 月）を用いてコーディングした

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 5.2.1

最も併用された抗てんかん薬（全体で 20%以上の被験者に使用）は、カルバマゼピン［224 例（47.4%）］、バルプロ酸ナトリウム［160 例（33.8%）］、レベチラセタム［120 例（25.4%）］及びラモトリギン［109 例（23.0%）］であった。併用された抗てんかん薬は、EP0008 試験の投与群間で概ね同様であった。

2.7.4.1.3.5 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性の要約

EP0008 試験では、平均年齢は 32.5 歳（範囲：16～67 歳）であり、男性（54.8%）の方が女性（45.2%）より多かった。身長、BMI 及び体重の平均値はそれぞれ 164.41 cm、22.68 kg/m^2 及び 61.65 kg であった。被験者はすべてアジア人であり、405 例（74.0%）が中国人、142 例（26.0%）が日本人であった。以上の人口統計学的特性は LCM 投与群間で同様であった。

被験者の平均年齢は、Pool S1（LCM 200 mg 群：38.1 歳、LCM 400 mg 群：39.2 歳）が EP0008 試験（LCM 200 mg 群：33.2 歳、LCM 400 mg 群：32.3 歳）よりわずかに高かった。男女ともに十分に含まれていた。平均 BMI は想定範囲内であり、BMI の分布に特筆すべき点はなかった。

65 歳以上の部分発作を有する被験者の割合は低かった。健康高齢被験者及び若年被験者における薬物動態及び安全性を検討するために実施した第 I 相試験（SP620 試験）により、LCM の安全性に対する年齢の影響が検討されている。SP620 試験の結果は、2.7.4.5.1.1（2）2）項で特に考察した。

Pool S1 では、ベースライン特性は全投与群で概ね同様であった。1198 例（91.6%）の被験者は白人、110 例（8.4%）は白人以外であった。てんかんの診断からの期間は 23 年超であり、被験者の約 45%が生涯で 7 剤を超える抗てんかん薬を使用しており、これらの試験に登録された被験者が、長期間にわたり各自の部分発作の治療に難渋していることを反映している。EP0008 試験では、ベース

ライン特性は全ての投与群で概ね同様であった。てんかんの罹病期間は 17 年を超えており、被験者の約 35%は 4 剤以上の抗てんかん薬を試験開始までに使用していた。

EP0008 試験では、LCM 投与群で最もよくみられた合併症は季節性アレルギーであり、次いで精神遅滞及び頭痛であった。Pool S1 では、全投与群で最もよくみられた合併症は頭痛であり、次いでうつ病及び高血圧であった。EP0008 試験の頭痛を除き、EP0008 試験及び Pool S1 いずれも、合併症は LCM 400 mg 群の被験者で高率に認められた。

併用薬（抗てんかん薬を除く）の種類は、LCM 投与群全体では、EP0008 試験と Pool S1 とで差が認められた。EP0008 試験で治療期間に最もよく使用された併用薬は、全身用抗菌薬、生薬及び伝統的薬剤並びにその他すべての治療用製剤であった。Pool S1 で最もよく使用された併用薬は鎮痛薬、抗炎症及び抗リウマチ製剤並びに精神賦活薬であった。

併用抗てんかん薬の使用は本試験への登録のための必要条件であったが、EP0008 試験及び Pool S1 共に、全 LCM 投与群で併用抗てんかん薬は概ね同様であった。抗てんかん薬でよく使用されていたものは、カルバマゼピン、ラモトリギン、レベチラセタム、バルプロ酸、トピラマート及び oxcarbazepine であった。

2.7.4.2 有害事象

有害事象の項は、以下の構成とした。1）有害事象の概要、2）比較的よくみられる有害事象、3）比較的よくみられる有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象、4）発現時の投与量別の LCM に特徴的な有害事象、5）試験期間別の LCM に特徴的な有害事象、6）LCM の曝露期間別の有害事象、7）高度の有害事象、8）死亡、9）その他の重篤な有害事象、10）その他の重要な有害事象、11）器官別又は症候群別の有害事象及び 12）有害事象の要約。第 I 相試験の有害事象の情報は、ISS（5.3.5.3.2）15.2 項 Table 1 に示した。評価しやすくするため、本文中の表は MedDRA の基本語に従い、頻度の高い順に示した。

なお、本概要では大部分の Pool S1 の表に LCM 600 mg 群のデータも示しているが、本文では主に LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群について記載した。

有害事象については、「比較的よくみられる有害事象」として、LCM 200 mg 群又は LCM 400 mg 群で 2%以上の被験者に発現した有害事象、及び「LCM に特徴的な有害事象」として、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提示した。

なお、発現率で区切った有害事象の表（LCM 200 mg 群又は LCM 400 mg 群で 2%以上に発現した有害事象等）においても、すべての有害事象及び各器官別大分類の欄には、発現率で区切らない全体の数字を提示した。

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 有害事象の発現率の概要

（1） 日中共同試験

1） EP0008 試験

治療期間における有害事象発現例数の概要を表 2.7.4.2-1 に示した。

表 2.7.4.2-1　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 群の合計 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 a)	0	0	0	0

LCM：ラコサミド

a)　無作為割付後の死亡例は認められなかったが、観察期間に 1 例（被験者番号 [redacted]）が死亡した（2.7.4.2.1.8）

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

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、プラセボ群及び LCM 200 mg 群と比較して高かった。LCM 200 mg 群では、因果関係が否定できない有害事象を除き、いずれの発現率もプラセボ群と同程度であった。無作為割付後に被験者の死亡は認められなかったが、観察期間に 1 例の死亡が認められた（2.7.4.2.1.8）。

（2）　海外試験

1）　Pool S1

治療期間における有害事象発現例数の概要を表 2.7.4.2-2 に示した。

表 2.7.4.2-2　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 群の合計 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	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

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（2.7.4.2.1.8）。

（3） 日中共同長期試験

1） EP0009 試験

治療期間における有害事象発現例数の概要を表 2.7.4.2-3 に示した。

表 2.7.4.2-3　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 N=473
	プラセボ群 N=164	LCM 200 mg 群 N=163	LCM 400 mg 群 N=146	
	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	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。また、死亡例は 5 例（いずれも中国人）であった（2.7.4.2.1.8）。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。EP0009 試験の治療期間に、併用抗てんかん薬の用法用量を変更（減量、増量、新規追加又は中止）した被験者における有害事象の発現率は 84.8%で、有害事象の全発現率（75.5%）と比較して高かった［Additional Analyses of EP0008 and EP0009（5.3.5.4.1）Table 9.1.1］。

2.7.4.2.1.2　比較的よくみられる有害事象

（1） 日中共同試験

1） EP0008 試験

治療期間に、LCM 200 mg 群又は LCM 400 mg 群で 2%以上の被験者に発現した有害事象を表 2.7.4.2-4 に示した。また、治療期間に発現したすべての有害事象を 2.7.4.7 項付録 1 に示した。

表 2.7.4.2-4　治療期間に発現した比較的よくみられる有害事象［EP0008 試験（SS）］

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=184	LCM 200 mg 群 N=183	LCM 400 mg 群 N=180	LCM 群の合計 N=363
	例数 (%)			
すべての有害事象	128 (69.6)	119 (65.0)	143 (79.4)	262 (72.2)
眼障害	7 (3.8)	11 (6.0)	25 (13.9)	36 (9.9)
複視	1 (0.5)	4 (2.2)	13 (7.2)	17 (4.7)
霧視	1 (0.5)	4 (2.2)	8 (4.4)	12 (3.3)
胃腸障害	31 (16.8)	31 (16.9)	42 (23.3)	73 (20.1)
嘔吐	3 (1.6)	3 (1.6)	14 (7.8)	17 (4.7)
悪心	5 (2.7)	6 (3.3)	10 (5.6)	16 (4.4)
下痢	3 (1.6)	7 (3.8)	8 (4.4)	15 (4.1)
上腹部痛	4 (2.2)	4 (2.2)	6 (3.3)	10 (2.8)
腹痛	1 (0.5)	3 (1.6)	4 (2.2)	7 (1.9)
便秘	0	4 (2.2)	1 (0.6)	5 (1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (6.5)	11 (6.0)	13 (7.2)	24 (6.6)
発熱	4 (2.2)	5 (2.7)	3 (1.7)	8 (2.2)
肝胆道系障害	3 (1.6)	5 (2.7)	7 (3.9)	12 (3.3)
肝機能異常	2 (1.1)	3 (1.6)	4 (2.2)	7 (1.9)
感染症および寄生虫症	51 (27.7)	45 (24.6)	54 (30.0)	99 (27.3)
鼻咽頭炎	23 (12.5)	25 (13.7)	27 (15.0)	52 (14.3)
上気道感染	22 (12.0)	9 (4.9)	16 (8.9)	25 (6.9)
インフルエンザ	2 (1.1)	3 (1.6)	5 (2.8)	8 (2.2)
臨床検査	20 (10.9)	24 (13.1)	23 (12.8)	47 (12.9)
白血球数減少	1 (0.5)	8 (4.4)	9 (5.0)	17 (4.7)
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)	9 (2.5)
好中球数減少	1 (0.5)	4 (2.2)	3 (1.7)	7 (1.9)
神経系障害	38 (20.7)	60 (32.8)	92 (51.1)	152 (41.9)
浮動性めまい	17 (9.2)	30 (16.4)	64 (35.6)	94 (25.9)
傾眠	7 (3.8)	18 (9.8)	19 (10.6)	37 (10.2)
頭痛	11 (6.0)	15 (8.2)	19 (10.6)	34 (9.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (4.9)	4 (2.2)	12 (6.7)	16 (4.4)
咳嗽	5 (2.7)	3 (1.6)	4 (2.2)	7 (1.9)
口腔咽頭痛	5 (2.7)	2 (1.1)	4 (2.2)	6 (1.7)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

注：治療期間に、LCM 200 mg 群又は LCM 400 mg 群の被験者の 2%以上に発現した有害事象を集計した

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.3.1.3

治療期間に発現した全有害事象の発現率は、LCM 投与群全体（72.2%）（LCM 200 mg 群 : 65.0%、LCM 400 mg 群：79.4%）とプラセボ群（69.6%）で同程度であった。LCM 投与例において高頻度に

報告された有害事象の器官別大分類は「神経系障害」であり、LCM 投与群全体で 41.9%（LCM 200 mg 群：32.8%、LCM 400 mg 群： 51.1%）であったのに対し、プラセボ群では 20.7%であり、LCM の投与量増加に伴って発現率が上昇した。また「感染症および寄生虫症」も発現頻度が高く、LCM 投与群全体では 27.3%（LCM 200 mg 群：24.6%、LCM 400 mg 群：30.0%）であり、プラセボ群では 27.7%であった。「胃腸障害」は、LCM 投与群全体では 20.1%（LCM 200 mg 群 : 16.9%、LCM 400 mg 群：23.3%）であり、プラセボ群では 16.8%であった。「神経系障害」を除いては、LCM の投与量増加により発現率が上昇する傾向は認められなかった。

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。

LCM 200 mg 群と LCM 400 mg 群を比較すると、治療期間の有害事象の発現率は LCM 400 mg 群（79.4%）が LCM 200 mg 群（65.0%）より高かった。いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象のうち、LCM 400 mg 群の発現率が LCM 200 mg 群よりも高かった（差が 2%以上）有害事象は、浮動性めまい（LCM 200 mg 群 : 16.4%、LCM 400 mg 群 : 35.6%、以下同順）、頭痛（8.2%、10.6% ）、嘔吐（1.6%、7.8%）、複視（2.2%、7.2%）、悪心（3.3%、5.6%）及び霧視（2.2%、4.4%）であった。上気道感染も LCM 400 mg 群の発現率が LCM 200 mg 群よりも高かったが（LCM 200 mg 群 : 4.9%、LCM 400 mg 群 : 8.9%）、プラセボ群で認められた発現率（12.0%）よりも低かったことから、この差は臨床的に重要ではないと考えられた。

（2） 海外試験

1） Pool S1

治療期間に、LCM 200 mg 群又は LCM 400 mg 群の 2%以上の被験者に発現した有害事象を表 2.7.4.2-5 に示した。また、治療期間に発現したすべての有害事象を 2.7.4.7 項付録 2 に示した。

表 2.7.4.2-5　治療期間に発現した比較的よくみられる有害事象［Pool S1］

器官別大分類 基本語	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 群の合計 N=944
	例数 (%)				
すべての有害事象	235 (64.6)	188 (69.6)	387 (82.2)	190 (93.6)	765 (81.0)
血液およびリンパ系障害	13 (3.6)	11 (4.1)	12 (2.5)	5 (2.5)	28 (3.0)
好中球減少症	4 (1.1)	7 (2.6)	3 (0.6)	0	10 (1.1)
耳および迷路障害	13 (3.6)	15 (5.6)	33 (7.0)	13 (6.4)	61 (6.5)
回転性めまい	3 (0.8)	13 (4.8)	14 (3.0)	9 (4.4)	36 (3.8)
耳鳴	3 (0.8)	0	10 (2.1)	3 (1.5)	13 (1.4)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

注：治療期間に、LCM 200 mg 群又は LCM 400 mg 群の被験者の 2%以上に発現した有害事象を集計した

ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Table EP.6.1.1

表 2.7.4.2-5 治療期間に発現した比較的よくみられる有害事象［Pool S1］（続き）

器官別大分類 基本語	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 群の合計 N=944
	例数 (%)				
眼障害	21 (5.8)	29 (10.7)	96 (20.4)	67 (33.0)	192 (20.3)
複視	7 (1.9)	17 (6.3)	49 (10.4)	33 (16.3)	99 (10.5)
霧視	9 (2.5)	5 (1.9)	40 (8.5)	33 (16.3)	78 (8.3)
胃腸障害	52 (14.3)	56 (20.7)	126 (26.8)	73 (36.0)	255 (27.0)
悪心	16 (4.4)	20 (7.4)	52 (11.0)	35 (17.2)	107 (11.3)
嘔吐	9 (2.5)	16 (5.9)	40 (8.5)	32 (15.8)	88 (9.3)
下痢	11 (3.0)	7 (2.6)	23 (4.9)	8 (3.9)	38 (4.0)
上腹部痛	7 (1.9)	8 (3.0)	8 (1.7)	2 (1.0)	18 (1.9)
腹部不快感	4 (1.1)	5 (1.9)	10 (2.1)	2 (1.0)	17 (1.8)
鼓腸	0	7 (2.6)	8 (1.7)	1 (0.5)	16 (1.7)
消化不良	3 (0.8)	2 (0.7)	10 (2.1)	3 (1.5)	15 (1.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	49 (13.5)	42 (15.6)	91 (19.3)	57 (28.1)	190 (20.1)
疲労	20 (5.5)	19 (7.0)	33 (7.0)	30 (14.8)	82 (8.7)
歩行障害	1 (0.3)	1 (0.4)	10 (2.1)	9 (4.4)	20 (2.1)
感染症および寄生虫症	70 (19.2)	58 (21.5)	102 (21.7)	39 (19.2)	199 (21.1)
鼻咽頭炎	21 (5.8)	18 (6.7)	34 (7.2)	9 (4.4)	61 (6.5)
上気道感染	12 (3.3)	9 (3.3)	10 (2.1)	7 (3.4)	26 (2.8)
インフルエンザ	7 (1.9)	6 (2.2)	11 (2.3)	0	17 (1.8)
傷害、中毒および処置合併症	32 (8.8)	26 (9.6)	77 (16.3)	27 (13.3)	130 (13.8)
裂傷	6 (1.6)	6 (2.2)	16 (3.4)	6 (3.0)	28 (3.0)
挫傷	9 (2.5)	7 (2.6)	18 (3.8)	2 (1.0)	27 (2.9)
臨床検査	23 (6.3)	27 (10.0)	55 (11.7)	31 (15.3)	113 (12.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	6 (2.2)	1 (0.2)	1 (0.5)	8 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	35 (9.6)	24 (8.9)	49 (10.4)	26 (12.8)	99 (10.5)
背部痛	9 (2.5)	7 (2.6)	16 (3.4)	5 (2.5)	28 (3.0)
四肢痛	5 (1.4)	6 (2.2)	4 (0.8)	3 (1.5)	13 (1.4)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

注：治療期間に、LCM 200 mg 群又は LCM 400 mg 群の被験者の 2%以上に発現した有害事象を集計した

ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Table EP.6.1.1

表 2.7.4.2-5 治療期間に発現した比較的よくみられる有害事象［Pool S1］（続き）

器官別大分類 基本語	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 群の合計 N=944
	例数 (%)				
神経系障害	120 (33.0)	98 (36.3)	255 (54.1)	146 (71.9)	499 (52.9)
浮動性めまい	29 (8.0)	43 (15.9)	137 (29.1)	107 (52.7)	287 (30.4)
頭痛	32 (8.8)	28 (10.4)	63 (13.4)	23 (11.3)	114 (12.1)
運動失調	5 (1.4)	9 (3.3)	30 (6.4)	29 (14.3)	68 (7.2)
傾眠	17 (4.7)	13 (4.8)	36 (7.6)	14 (6.9)	63 (6.7)
振戦	14 (3.8)	9 (3.3)	27 (5.7)	23 (11.3)	59 (6.3)
眼振	14 (3.8)	6 (2.2)	21 (4.5)	22 (10.8)	49 (5.2)
平衡障害	0	3 (1.1)	25 (5.3)	12 (5.9)	40 (4.2)
痙攣	13 (3.6)	8 (3.0)	19 (4.0)	5 (2.5)	32 (3.4)
錯感覚	7 (1.9)	4 (1.5)	10 (2.1)	5 (2.5)	19 (2.0)
精神障害	25 (6.9)	23 (8.5)	68 (14.4)	30 (14.8)	121 (12.8)
うつ病	1 (0.3)	7 (2.6)	10 (2.1)	3 (1.5)	20 (2.1)
不眠症	5 (1.4)	6 (2.2)	11 (2.3)	2 (1.0)	19 (2.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	27 (7.4)	21 (7.8)	49 (10.4)	21 (10.3)	91 (9.6)
咳嗽	9 (2.5)	7 (2.6)	13 (2.8)	8 (3.9)	28 (3.0)
皮膚および皮下組織障害	34 (9.3)	22 (8.1)	50 (10.6)	24 (11.8)	96 (10.2)
発疹	10 (2.7)	2 (0.7)	14 (3.0)	8 (3.9)	24 (2.5)
そう痒症	2 (0.5)	8 (3.0)	9 (1.9)	5 (2.5)	22 (2.3)
血管障害	6 (1.6)	10 (3.7)	12 (2.5)	6 (3.0)	28 (3.0)
高血圧	2 (0.5)	6 (2.2)	5 (1.1)	0	11 (1.2)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

注：治療期間に、LCM 200 mg 群又は LCM 400 mg 群の被験者の 2%以上に発現した有害事象を集計した

ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Table EP.6.1.1

治療期間の全有害事象の発現率は、LCM の投与量増加に伴い上昇した（プラセボ群 64.6%、LCM 200 mg 群 69.6%、LCM 400 mg 群 82.2%）。最も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」であり、プラセボ群で 33.0%、LCM 200 mg 群で 36.3%、LCM 400 mg 群で 54.1%であった。「胃腸障害」も高頻度で報告され、プラセボ群で 14.3%、LCM 200 mg 群で 20.7%、LCM 400 mg 群で 26.8%であった。また、「眼障害」は、プラセボ群で 5.8%、LCM 200 mg 群で 10.7%、LCM 400 mg 群で 20.4%であった。これらの発現率は、LCM の投与量増加に伴い上昇した。

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。

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、LCM 400 mg 群の発現率が LCM 200 mg 群より高かった（差が 2%以上）有害事象は、浮動性めまい（LCM 200 mg 群：15.9%、LCM 400 mg 群：29.1%、以下同順）、頭痛（10.4%、13.4%）、悪心（7.4%、11.0%）、複視（6.3%、10.4%）、嘔吐（5.9%、8.5%）、霧視（1.9%、8.5%）、傾眠（4.8%、7.6%）、運動失調（3.3%、6.4%）、振戦（3.3%、5.7%）、平衡障害（1.1%、5.3%）、下痢（2.6%、4.9%）、眼振（2.2%、4.5%）、発疹（0.7%、3.0%）及び耳鳴（0%、2.1%）であった。

（3） 日中共同長期試験

1） EP0009 試験

EP0009 試験の治療期間に 2%以上の被験者で発現した有害事象を表 2.7.4.2-6 に示した。また、治療期間に発現したすべての有害事象を 2.7.4.7 項付録 3 に示した。

表 2.7.4.2-6　治療期間に発現した比較的よくみられる有害事象［EP0009 試験（SS）］

器官別大分類 基本語	EP0008 試験の投与群			合計 N=473
	プラセボ群 N=164	LCM 200 mg 群 N=163	LCM 400 mg 群 N=146	
	例数 (%)			
すべての有害事象	129 (78.7)	120 (73.6)	108 (74.0)	357 (75.5)
眼障害	13 (7.9)	17 (10.4)	10 (6.8)	40 (8.5)
霧視	6 (3.7)	9 (5.5)	3 (2.1)	18 (3.8)
複視	5 (3.0)	4 (2.5)	3 (2.1)	12 (2.5)
胃腸障害	38 (23.2)	54 (33.1)	35 (24.0)	127 (26.8)
嘔吐	5 (3.0)	11 (6.7)	8 (5.5)	24 (5.1)
悪心	9 (5.5)	7 (4.3)	6 (4.1)	22 (4.7)
下痢	7 (4.3)	5 (3.1)	8 (5.5)	20 (4.2)
上腹部痛	7 (4.3)	8 (4.9)	3 (2.1)	18 (3.8)
歯痛	3 (1.8)	10 (6.1)	3 (2.1)	16 (3.4)
便秘	5 (3.0)	6 (3.7)	2 (1.4)	13 (2.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (11.0)	11 (6.7)	24 (16.4)	53 (11.2)
発熱	8 (4.9)	4 (2.5)	9 (6.2)	21 (4.4)
歩行障害	4 (2.4)	1 (0.6)	5 (3.4)	10 (2.1)
感染症および寄生虫症	74 (45.1)	58 (35.6)	54 (37.0)	186 (39.3)
鼻咽頭炎	41 (25.0)	33 (20.2)	29 (19.9)	103 (21.8)
上気道感染	27 (16.5)	15 (9.2)	15 (10.3)	57 (12.1)
胃腸炎	7 (4.3)	4 (2.5)	5 (3.4)	16 (3.4)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

注： 治療期間に、被験者の 2%以上に発現した有害事象を集計した

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.2.1.1

表 2.7.4.2-6　治療期間に発現した比較的よくみられる有害事象［EP0009 試験（SS）］（続き）

器官別大分類 基本語	EP0008 試験の投与群			合計 N=473
	プラセボ群 N=164	LCM 200 mg 群 N=163	LCM 400 mg 群 N=146	
	例数 (%)			
インフルエンザ	2 (1.2)	4 (2.5)	4 (2.7)	10 (2.1)
傷害、中毒および処置合併症	23 (14.0)	21 (12.9)	24 (16.4)	68 (14.4)
挫傷	5 (3.0)	2 (1.2)	4 (2.7)	11 (2.3)
熱傷	4 (2.4)	2 (1.2)	4 (2.7)	10 (2.1)
代謝および栄養障害	11 (6.7)	6 (3.7)	7 (4.8)	24 (5.1)
食欲減退	2 (1.2)	4 (2.5)	5 (3.4)	11 (2.3)
筋骨格系および結合組織障害	11 (6.7)	8 (4.9)	13 (8.9)	32 (6.8)
背部痛	5 (3.0)	3 (1.8)	4 (2.7)	12 (2.5)
神経系障害	69 (42.1)	56 (34.4)	54 (37.0)	179 (37.8)
浮動性めまい	43 (26.2)	29 (17.8)	28 (19.2)	100 (21.1)
頭痛	14 (8.5)	11 (6.7)	21 (14.4)	46 (9.7)
傾眠	13 (7.9)	11 (6.7)	9 (6.2)	33 (7.0)
振戦	2 (1.2)	3 (1.8)	7 (4.8)	12 (2.5)
精神障害	8 (4.9)	9 (5.5)	11 (7.5)	28 (5.9)
不眠症	4 (2.4)	4 (2.5)	6 (4.1)	14 (3.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18 (11.0)	9 (5.5)	8 (5.5)	35 (7.4)
口腔咽頭痛	9 (5.5)	2 (1.2)	7 (4.8)	18 (3.8)
血管障害	6 (3.7)	3 (1.8)	2 (1.4)	11 (2.3)
高血圧	5 (3.0)	3 (1.8)	2 (1.4)	10 (2.1)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

注： 治療期間に、被験者の 2%以上に発現した有害事象を集計した

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.2.1.1

治療期間の全有害事象の発現率は、75.5%であった。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。浮動性めまい、頭痛及び傾眠は、治験薬との因果関係が否定できない有害事象としても最も高頻度に報告された事象であった［2.7.4.2.1.3（3）1）］。EP0008 試験の投与群でみると、浮動性めまいの発現率はプラセボ群では 26.2%であり、LCM 200 mg 群（17.8%）及び LCM 400 mg 群（19.2%）に比べて高かった。このことは期間別に示した 6 ヵ月以内の浮動性めまいの発現率（プラセボ群 23.2%、LCM 200 mg 群 14.1%、LCM 400 mg 群 13.0%）とも一致する［EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.2.2.1］。EP0008 試験でプラセボ群に割り付けられた被験者にみられた浮動性めまいの発現率の高さは、EP0008 試験で LCM 投与群に割り付けられた被験者が最長 18 週間 LCM を投与されたのに対し、プラセボ群に割り付けられた被験者は EP0009 試験に組み入れられる前に 2 週間（EP0008 試験の移行期）しか LCM を投与されなかったことに起因すると

考えられた。EP0008 試験の投与群間で、比較的よくみられる有害事象の発現率にその他の注目すべき差は認められなかった。

（4） 有害事象の概要の要約

成人てんかん患者における LCM 投与群の有害事象の発現率は、EP0008 試験（LCM 200 mg 群：65.0%、LCM 400 mg 群：79.4%、以下同順）及び Pool S1（69.6%、82.2%）間で同程度であった。プラセボ群の有害事象の発現率も、EP0008 試験（69.6%）と Pool S1（64.6%）間で同程度であった。EP0009 試験における有害事象の発現率（75.5%）も同程度であった。

EP0008 試験で最も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」であり、基本語では、浮動性めまい、傾眠及び頭痛であった。EP0008 試験同様、Pool S1 で最も高頻度に報告された有害事象の器官別大分類も「神経系障害」であり、基本語は浮動性めまい及び頭痛であった。また、EP0009 試験で最も高頻度に報告された有害事象の器官別大分類も「神経系障害」であった。すべての LCM 投与群を通じて、EP0009 試験での有害事象のパターンは EP0008 試験と類似していた。EP0008 試験及び Pool S1 では、LCM 400 mg/日まで用量に依存して浮動性めまい、頭痛及び傾眠の発現率が増加した。

EP0008 試験において認められた比較的よくみられる有害事象のうち、プラセボ群に比べて 2%以上発現率が高かった有害事象は、浮動性めまい、傾眠、頭痛、嘔吐、複視、悪心、白血球数減少、下痢、霧視及び便秘であった。Pool S1 において認められた比較的よくみられる有害事象のうち、プラセボ群に比べて 2%以上発現率が高かった有害事象は EP0008 試験と同様であり、浮動性めまい、頭痛、悪心、嘔吐、複視、霧視、傾眠、運動失調、平衡障害、回転性めまい、そう痒症、うつ病及び鼓腸であった。

2.7.4.2.1.3 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

（1） 日中共同試験

1） EP0008 試験

治験責任医師は、有害事象と治験薬との因果関係を「関連なし」又は「関連あり」の 2 カテゴリーに従って評価した［2.7.4.1.1.3（1）1）iii)］。

治療期間に、いずれかの LCM 投与群の被験者の 2%以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.4.2-7 に示した。また、治療期間に発現したすべての治験薬との因果関係が否定できない有害事象を 2.7.4.7 項付録 1 に示した。

表 2.7.4.2-7　治療期間に発現した比較的よくみられる治験薬との因果関係が否定できない有害事象［EP0008 試験（SS）］

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=184	LCM 200 mg 群 N=183	LCM 400 mg 群 N=180	LCM 群の合計 N=363
	例数 (%)			
すべての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)
眼障害	3 (1.6)	9 (4.9)	22 (12.2)	31 (8.5)
複視	1 (0.5)	4 (2.2)	12 (6.7)	16 (4.4)
霧視	1 (0.5)	4 (2.2)	7 (3.9)	11 (3.0)
胃腸障害	13 (7.1)	11 (6.0)	24 (13.3)	35 (9.6)
嘔吐	3 (1.6)	3 (1.6)	12 (6.7)	15 (4.1)
悪心	5 (2.7)	5 (2.7)	8 (4.4)	13 (3.6)
肝胆道系障害	1 (0.5)	3 (1.6)	7 (3.9)	10 (2.8)
肝機能異常	1 (0.5)	3 (1.6)	4 (2.2)	7 (1.9)
臨床検査	10 (5.4)	14 (7.7)	15 (8.3)	29 (8.0)
白血球数減少	0	6 (3.3)	6 (3.3)	12 (3.3)
神経系障害	26 (14.1)	42 (23.0)	76 (42.2)	118 (32.5)
浮動性めまい	15 (8.2)	25 (13.7)	58 (32.2)	83 (22.9)
傾眠	4 (2.2)	14 (7.7)	18 (10.0)	32 (8.8)
頭痛	6 (3.3)	8 (4.4)	7 (3.9)	15 (4.1)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.5.1.3

治療期間に発現し、治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと評価された有害事象は、LCM の投与量増加に伴い上昇した（プラセボ群 : 25.5%、LCM 200 mg 群 : 35.0%、LCM 400 mg 群 : 60.6%）。治験薬との因果関係が否定できない有害事象で発現率が高かった器官別大分類は「神経系障害」（プラセボ群：14.1%、LCM 200 mg 群：23.0%、LCM 400 mg 群：42.2%、以下同順）、「胃腸障害」（7.1%、6.0%、13.3%）、「臨床検査」（5.4%、7.7%、8.3%）及び「眼障害」（1.6%、4.9%、12.2%）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、治療期間に発現し、プラセボ群と比較して発現率が高かった（差が 2%以上）治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、浮動性めまい（プラセボ群：8.2%、LCM 200 mg 群：13.7%、LCM 400 mg 群：32.2%、以下同順）、傾眠（2.2%、7.7%、10.0%）、複視（0.5%、2.2%、6.7%）、嘔吐（1.6%、1.6%、6.7%）、霧視（0.5%、2.2%、3.9%）及び白血球数減少（0%、3.3%、3.3%）であった。

白血球数減少を除いて、比較的よくみられる治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、LCM の投与量増加に伴い上昇した。比較的よくみられる治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、LCM 400 mg 群の発現率が LCM 200 mg 群よりも高かった（差が 2%以上）有害事象は、浮動性めまい（LCM 200 mg 群 : 13.7%、LCM 400 mg 群 : 32.2%、以下同順）、傾眠（7.7%、10.0%）、複視（2.2%、6.7%）、嘔吐（1.6%、6.7%）であった。

（2） 海外試験

1） Pool S1

治験責任医師による因果関係の評価が「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「どちらともいえない」又は「評価不能」である場合を治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした［2.7.4.1.1.3（1）1）iii)］。

治療期間に、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群の被験者の 2%以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.4.2-8 に示した。また、治療期間に発現したすべての治験薬との因果関係が否定できない有害事象を 2.7.4.7 項付録 2 に示した。

表 2.7.4.2-8　治療期間に発現した比較的よくみられる治験薬との因果関係が否定できない有害事象［Pool S1］

器官別大分類 基本語	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 群の合計 N=944
	例数 (%)				
すべての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)
眼障害	16 (4.4)	24 (8.9)	85 (18.0)	62 (30.5)	171 (18.1)
複視	6 (1.6)	16 (5.9)	47 (10.0)	31 (15.3)	94 (10.0)
霧視	8 (2.2)	5 (1.9)	38 (8.1)	31 (15.3)	74 (7.8)
耳および迷路障害	4 (1.1)	11 (4.1)	24 (5.1)	10 (4.9)	45 (4.8)
回転性めまい	3 (0.8)	11 (4.1)	12 (2.5)	8 (3.9)	31 (3.3)
胃腸障害	26 (7.1)	32 (11.9)	78 (16.6)	53 (26.1)	163 (17.3)
悪心	12 (3.3)	14 (5.2)	42 (8.9)	30 (14.8)	86 (9.1)
嘔吐	5 (1.4)	10 (3.7)	28 (5.9)	27 (13.3)	65 (6.9)
下痢	5 (1.4)	3 (1.1)	10 (2.1)	1 (0.5)	14 (1.5)
鼓腸	0	7 (2.6)	4 (0.8)	0	11 (1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	28 (7.7)	26 (9.6)	64 (13.6)	43 (21.2)	133 (14.1)
疲労	20 (5.5)	17 (6.3)	29 (6.2)	27 (13.3)	73 (7.7)
神経系障害	87 (23.9)	80 (29.6)	219 (46.5)	134 (66.0)	433 (45.9)
浮動性めまい	24 (6.6)	39 (14.4)	127 (27.0)	101 (49.8)	267 (28.3)
頭痛	17 (4.7)	19 (7.0)	35 (7.4)	19 (9.4)	73 (7.7)
運動失調	5 (1.4)	8 (3.0)	27 (5.7)	29 (14.3)	64 (6.8)
傾眠	16 (4.4)	13 (4.8)	32 (6.8)	13 (6.4)	58 (6.1)
振戦	8 (2.2)	7 (2.6)	23 (4.9)	18 (8.9)	48 (5.1)
眼振	9 (2.5)	4 (1.5)	18 (3.8)	21 (10.3)	43 (4.6)
平衡障害	0	3 (1.1)	23 (4.9)	10 (4.9)	36 (3.8)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Table EP.6.24.1

治療期間に発現し、治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと評価された有害事象は、LCM の投与量増加に伴い上昇した（プラセボ群 : 38.7%、LCM 200 mg 群 : 44.1%、LCM 400 mg 群 : 62.6%）。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象で発現率が高かった器官別大分類は「神経系障害」（プラセボ群 : 23.9%、LCM 200 mg 群 : 29.6%、LCM 400 mg 群 : 46.5%、以下同順）、「胃腸障害」（7.1%、11.9%、16.6%）、「眼障害」（4.4%、8.9%、18.0%）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（7.7%、9.6%、13.6%）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、治療期間に発現し、プラセボ群と比較して発現率が高かった（差が 2%以上）治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、浮動性めまい（プラセボ群 : 6.6%、LCM 200 mg 群 : 14.4%、LCM 400 mg 群 : 27.0%、以下同順）、複視（1.6%、5.9%、10.0%）、悪心（3.3%、5.2%、8.9%）、霧視（2.2%、1.9%、8.1%）、頭痛（4.7%、7.0%、7.4%）、傾眠（4.4%、4.8%、6.8%）、運動失調（1.4%、3.0%、5.7%）、嘔吐（1.4%、3.7%、5.9%）、振戦（2.2%、2.6%、4.9%）、回転性めまい（0.8%、4.1%、2.5%）、鼓腸（0%、2.6%、0.8%）及び平衡障害（0%、1.1%、4.9%）であった。霧視と回転性めまいを除いて、比較的よくみられる治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、LCM の投与量増加に伴い上昇した。

比較的よくみられる治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、LCM 400 mg 群の発現率が LCM 200 mg 群よりも高かった（差が 2%以上）有害事象は、浮動性めまい（LCM 200 mg 群 : 14.4%、LCM 400 mg 群 : 27.0%、以下同順）、悪心（5.2%、8.9%）、傾眠（4.8%、6.8%）、複視（5.9%、10.0%）、霧視（1.9%、8.1%）、嘔吐（3.7%、5.9%）、運動失調（3.0%、5.7%）、振戦（2.6%、4.9%）、眼振（1.5%、3.8%）及び平衡障害（1.1%、4.9%）であった。

（3） 日中共同長期試験

1） EP0009 試験

治験責任医師は、有害事象と治験薬との因果関係を「関連なし」又は「関連あり」の 2 カテゴリーに従って評価した［2.7.4.1.1.3（1）1）iii)］。

EP0009 試験の治療期間に被験者の 2%以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.4.2-9 に示した。また、治療期間に発現したすべての治験薬との因果関係が否定できない有害事象を 2.7.4.7 項付録 3 に示した。

表 2.7.4.2-9　治療期間に発現した比較的よくみられる治験薬との因果関係が否定できない有害事象［EP0009 試験（SS）］

器官別大分類 基本語	EP0008 試験の投与群			合計 N=473
	プラセボ群 N=164	LCM 200 mg 群 N=163	LCM 400 mg 群 N=146	
	例数 (%)			
すべての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)
眼障害	8 (4.9)	12 (7.4)	6 (4.1)	26 (5.5)
複視	4 (2.4)	4 (2.5)	3 (2.1)	11 (2.3)
霧視	5 (3.0)	8 (4.9)	2 (1.4)	15 (3.2)
胃腸障害	12 (7.3)	15 (9.2)	12 (8.2)	39 (8.2)
悪心	7 (4.3)	3 (1.8)	5 (3.4)	15 (3.2)
嘔吐	4 (2.4)	5 (3.1)	6 (4.1)	15 (3.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (6.1)	7 (4.3)	10 (6.8)	27 (5.7)
歩行障害	4 (2.4)	1 (0.6)	5 (3.4)	10 (2.1)
神経系障害	50 (30.5)	41 (25.2)	37 (25.3)	128 (27.1)
浮動性めまい	35 (21.3)	26 (16.0)	23 (15.8)	84 (17.8)
頭痛	6 (3.7)	4 (2.5)	8 (5.5)	18 (3.8)
傾眠	7 (4.3)	11 (6.7)	9 (6.2)	27 (5.7)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.4.1.1

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%）に認められ、発現率が最も高かった有害事象の器官別大分類は「神経系障害」（27.1%）であった。治療期間に発現した比較的よくみられる治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、浮動性めまい（17.8%）、傾眠（5.7%）、頭痛（3.8%）、悪心、嘔吐及び霧視（各 3.2%）、複視（2.3%）並びに歩行障害（2.1%）の 8 事象であった。EP0008 試験でプラセボ群に割り付けられた被験者の浮動性めまいの治療期間の発現率は 21.3%であり、LCM 200 mg 群（16.0%）及び LCM 400 mg 群（15.8%）に割り付けられた被験者の発現率より高値を示した（差が 5%超）。このほかには比較的よくみられる治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率に、EP0008 試験の投与群による顕著な差は認められなかった。

（4）　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の要約

EP0008 試験及び Pool S1 共に、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、いずれの器官別大分類でも LCM の投与量増加に伴い上昇した。また、EP0008 試験及び Pool S1 において、発現率が最も高かった治験薬との因果関係を否定できない有害事象は浮動性めまいであった。浮動性めまいの発現率は、EP0008 試験（LCM 200 mg 群：13.7%、LCM 400 mg 群：32.2%、以下同順）及び Pool S1（14.4%、27.0%）でほぼ同程度であった。

2.7.4.2.1.4　発現時の投与量別の LCM に特徴的な有害事象

（1）　日中共同試験

1）　EP0008 試験

EP0008 試験の治療期間に発現した LCM に特徴的な有害事象（LCM 200 mg 群又は LCM 400 mg 群で被験者の 3%以上に認められ、かつプラセボ群の 2 倍以上発現した有害事象）を発現時の投与量別に表 2.7.4.2-10 に示した。

表 2.7.4.2-10　治療期間における発現時の投与量別の LCM に特徴的な有害事象［EP0008 試験（SS）］

器官別大分類 基本語	LCM 投与量 (mg/日)				
	0 N=184	>0～100 N=361	>100～200 N=355	>200～300 N=174	>300～400 N=174
	例数 (%)				
すべての有害事象	122 (66.3)	102 (28.3)	135 (38.0)	70 (40.2)	105 (60.3)
眼障害	7 (3.8)	9 (2.5)	8 (2.3)	9 (5.2)	14 (8.0)
複視	1 (0.5)	5 (1.4)	3 (0.8)	3 (1.7)	7 (4.0)
霧視	1 (0.5)	2 (0.6)	3 (0.8)	4 (2.3)	5 (2.9)
胃腸障害	30 (16.3)	19 (5.3)	29 (8.2)	19 (10.9)	23 (13.2)
嘔吐	3 (1.6)	3 (0.8)	3 (0.8)	6 (3.4)	7 (4.0)
悪心	4 (2.2)	3 (0.8)	7 (2.0)	7 (4.0)	2 (1.1)
下痢	3 (1.6)	1 (0.3)	7 (2.0)	3 (1.7)	5 (2.9)
臨床検査	16 (8.7)	18 (5.0)	20 (5.6)	10 (5.7)	14 (8.0)
白血球数減少	1 (0.5)	6 (1.7)	6 (1.7)	3 (1.7)	6 (3.4)
神経系障害	37 (20.1)	46 (12.7)	58 (16.3)	36 (20.7)	51 (29.3)
浮動性めまい	16 (8.7)	25 (6.9)	30 (8.5)	25 (14.4)	32 (18.4)
傾眠	7 (3.8)	17 (4.7)	9 (2.5)	6 (3.4)	5 (2.9)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

注 1：LCM 200 mg 群又は LCM 400 mg 群で 3%以上に発現し、かつプラセボ群の 2 倍以上発現した有害事象を集計した

注 2：異なる LCM 用量投与時に同じ有害事象が発現した場合は、それぞれの発現時の LCM 投与量別に集計した

注 3：治療期間に有害事象が発現したが、発現時に LCM 非投与 (プラセボ投与時及び治験薬非投与時を含む) であった場合は、LCM 0 mg/日のカテゴリーで集計した。治療期間に有害事象が発現したが、発現日の LCM 投与量が不明の場合は、集計から除外した

Additional Analyses of EP0008 and EP0009（5.3.5.4.1）Table 7.3.1

発現時の投与量別にみた治療期間における LCM に特徴的な有害事象の発現率は、LCM の投与量増加に伴い上昇した。LCM に特徴的な有害事象の発現率は、LCM 300 mg/日以下の投与量では同程度であり（範囲：28.3%～40.2%）、LCM 300 mg/日超～400 mg/日の投与量で高かった（60.3%）。また、LCM 0 mg/日の投与量における発現率も高かった（66.3%）。最も多く発現した LCM に特徴的な有害事象である浮動性めまいでも、同様の傾向が認められた。

増量期間に発現した LCM に特徴的な有害事象を発現時の投与量別に表 2.7.4.2-11 に示した。

表 2.7.4.2-11　増量期間における発現時の投与量別の LCM に特徴的な有害事象
［EP0008 試験（SS）］

器官別大分類 基本語	LCM 投与量 (mg/日)				
	0 N=184	>0～100 N=361	>100～200 N=355	>200～300 N=174	>300～400 N=174
	例数 (%)				
すべての有害事象	68 (37.0)	88 (24.4)	101 (28.5)	58 (33.3)	52 (29.9)
眼障害	3 (1.6)	8 (2.2)	5 (1.4)	7 (4.0)	8 (4.6)
複視	1 (0.5)	5 (1.4)	2 (0.6)	3 (1.7)	5 (2.9)
霧視	1 (0.5)	2 (0.6)	3 (0.8)	2 (1.1)	3 (1.7)
胃腸障害	20 (10.9)	12 (3.3)	17 (4.8)	13 (7.5)	8 (4.6)
嘔吐	2 (1.1)	1 (0.3)	3 (0.8)	6 (3.4)	2 (1.1)
悪心	3 (1.6)	2 (0.6)	6 (1.7)	5 (2.9)	1 (0.6)
下痢	0	1 (0.3)	4 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.6)
臨床検査	13 (7.1)	13 (3.6)	13 (3.7)	3 (1.7)	6 (3.4)
白血球数減少	1 (0.5)	6 (1.7)	6 (1.7)	1 (0.6)	2 (1.1)
神経系障害	22 (12.0)	43 (11.9)	44 (12.4)	31 (17.8)	29 (16.7)
浮動性めまい	11 (6.0)	23 (6.4)	29 (8.2)	21 (12.1)	22 (12.6)
傾眠	3 (1.6)	16 (4.4)	4 (1.1)	5 (2.9)	2 (1.1)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

注 1：治療期間に LCM 200 mg 群又は LCM 400 mg 群で 3%以上に発現し、かつプラセボ群の 2 倍以上発現した有害事象について、増量期間の発現状況を発現時の投与量別に集計した

注 2：異なる LCM 用量投与時に同じ有害事象が発現した場合は、それぞれの発現時の LCM 投与量別に集計した

注 3：増量期間に有害事象が発現したが、発現時に LCM 非投与 (プラセボ投与時及び治験薬非投与時を含む) であった場合は、LCM 0 mg/日のカテゴリーで集計した。増量期間に有害事象が発現したが、発現日の LCM 投与量が不明の場合は、集計から除外した

Additional Analyses of EP0008 and EP0009（5.3.5.4.1）Table 7.4.1

LCM に特徴的な有害事象の発現率を評価した結果、増量期間に発現した有害事象の発現時の LCM 投与量別のデータからは、用量依存性は概ね認められなかった。しかし、浮動性めまいの発現率は、LCM の投与量別に 0 mg/日：6.0%、0 mg/日超～100 mg/日以下：6.4%、100 mg/日超～200 mg/日以下：8.2%、200 mg/日超～300 mg/日以下：12.1%及び 300 mg/日超～400 mg/日以下：12.6%であり、用量依存性が認められた。

（2） 海外試験

1） Pool S1

治療期間に LCM 200 mg 群又は LCM 400 mg 群で被験者の 3%以上に認められ、かつプラセボ群の 2 倍以上発現した有害事象を、発現時の投与量別に表 2.7.4.2-12 に示した。「発現時の投与量」は、有害事象が発現した日に被験者に投与する予定であった投与量を用いた。

表 2.7.4.2-12　治療期間における発現時の投与量別の LCM に特徴的な有害事象［Pool S1］

器官別大分類 基本語	プラセボ [a)] N=781	LCM 100 mg/日 N=938	LCM 200 mg/日 N=897	LCM 300 mg/日 N=626	LCM 400 mg/日 N=603	LCM 500 mg/日 N=165	LCM 600 mg/日 N=155
	例数 (%)						
すべての有害事象	382 (48.9)	287 (30.6)	323 (36.0)	187 (29.9)	382 (63.3)	85 (51.5)	87 (56.1)
耳および迷路障害	19 (2.4)	9 (1.0)	16 (1.8)	17 (2.7)	19 (3.2)	1 (0.6)	1 (0.6)
回転性めまい	7 (0.9)	8 (0.9)	12 (1.3)	10 (1.6)	8 (1.3)	0	1 (0.6)
眼障害	33 (4.2)	34 (3.6)	44 (4.9)	39 (6.2)	70 (11.6)	15 (9.1)	16 (10.3)
複視	11 (1.4)	21 (2.2)	25 (2.8)	22 (3.5)	30 (5.0)	6 (3.6)	6 (3.9)
霧視	14 (1.8)	10 (1.1)	10 (1.1)	14 (2.2)	29 (4.8)	7 (4.2)	10 (6.5)
胃腸障害	97 (12.4)	65 (6.9)	57 (6.4)	33 (5.3)	85 (14.1)	22 (13.3)	22 (14.2)
悪心	31 (4.0)	19 (2.0)	21 (2.3)	19 (3.0)	28 (4.6)	11 (6.7)	6 (3.9)
嘔吐	18 (2.3)	18 (1.9)	16 (1.8)	10 (1.6)	23 (3.8)	15 (9.1)	10 (6.5)
傷害、中毒および処置合併症	43 (5.5)	13 (1.4)	30 (3.3)	14 (2.2)	57 (9.5)	10 (6.1)	10 (6.5)
裂傷	8 (1.0)	6 (0.6)	5 (0.6)	1 (0.2)	13 (2.2)	2 (1.2)	2 (1.3)
神経系障害	185 (23.7)	127 (13.5)	147 (16.4)	106 (16.9)	205 (34.0)	53 (32.1)	49 (31.6)
浮動性めまい	44 (5.6)	52 (5.5)	66 (7.4)	53 (8.5)	93 (15.4)	31 (18.8)	25 (16.1)
運動失調	7 (0.9)	8 (0.9)	14 (1.6)	17 (2.7)	20 (3.3)	7 (4.2)	7 (4.5)
平衡障害	0	3 (0.3)	4 (0.4)	13 (2.1)	16 (2.7)	1 (0.6)	6 (3.9)
皮膚および皮下組織障害	45 (5.8)	24 (2.6)	21 (2.3)	13 (2.1)	33 (5.5)	4 (2.4)	3 (1.9)
そう痒症	5 (0.6)	7 (0.7)	6 (0.7)	4 (0.6)	4 (0.7)	0	0

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

注 1：治療期間に LCM 200 mg 群又は LCM 400 mg 群で 3%以上に発現し、かつプラセボ群の 2 倍以上発現した有害事象について、発現時の投与量別に集計した

注 2：異なる LCM 用量投与時に同じ有害事象が発現した場合は、それぞれの発現時の LCM 投与量別に集計した

a)　試験のデザインにより、LCM 投与群に割り付けられた被験者の中には増量期間にプラセボの投与を受けた被験者もおり、その期間中の有害事象の発現はプラセボグループに含めた。同様に、LCM の高用量群に割り付けられた被験者における増量期間の有害事象の発現は、LCM 低用量のグループに含めた

ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Table EP.6.49.1

治療期間に発現した LCM に特徴的な有害事象を発現時の投与量別にみると、LCM の投与量の増加に伴って発現率が上昇した。また、LCM の投与量が 300 mg/日以下では発現率にほとんど差はなく（29.9%～36.0%）、400 mg/日で高かった（63.3%）が、プラセボ投与時でも発現率は高値であった（48.9%）。LCM に特徴的な有害事象のうち、複視、悪心及び運動失調の有害事象の発現率は、LCM 高用量群で高かった。

増量期間に発現した LCM に特徴的な有害事象を発現時の投与量別に表 2.7.4.2-13 に示した。

表 2.7.4.2-13　増量期間における発現時の投与量別の LCM に特徴的な有害事象［Pool S1］

器官別大分類 基本語	プラセボ[a)] N=781	LCM 100 mg/日 N=938	LCM 200 mg/日 N=897	LCM 300 mg/日 N=626	LCM 400 mg/日 N=603	LCM 500 mg/日 N=165	LCM 600 mg/日 N=155
	例数 (%)						
すべての有害事象	343 (45.0)	258 (28.0)	226 (25.3)	166 (26.5)	264 (43.9)	64 (38.8)	52 (33.5)
耳および迷路障害	15 (2.0)	7 (0.8)	12 (1.3)	15 (2.4)	10 (1.7)	0	0
回転性めまい	7 (0.9)	7 (0.8)	9 (1.0)	9 (1.4)	5 (0.8)	0	0
眼障害	25 (3.3)	32 (3.5)	31 (3.5)	34 (5.4)	47 (7.8)	15 (9.1)	9 (5.8)
複視	9 (1.2)	19 (2.1)	18 (2.0)	21 (3.4)	20 (3.3)	6 (3.6)	3 (1.9)
霧視	11 (1.4)	10 (1.1)	9 (1.0)	11 (1.8)	21 (3.5)	7 (4.2)	6 (3.9)
胃腸障害	81 (10.6)	58 (6.3)	41 (4.6)	28 (4.5)	50 (8.3)	16 (9.7)	11 (7.1)
悪心	29 (3.8)	17 (1.8)	16 (1.8)	15 (2.4)	17 (2.8)	8 (4.8)	5 (3.2)
嘔吐	15 (2.0)	15 (1.6)	11 (1.2)	10 (1.6)	11 (1.8)	12 (7.3)	9 (5.8)
傷害、中毒および処置合併症	29 (3.8)	10 (1.1)	14 (1.6)	6 (1.0)	22 (3.7)	6 (3.6)	2 (1.3)
裂傷	6 (0.8)	3 (0.3)	3 (0.3)	0	2 (0.3)	2 (1.2)	0
神経系障害	158 (20.7)	116 (12.6)	99 (11.1)	95 (15.2)	146 (24.3)	37 (22.4)	31 (20.0)
浮動性めまい	39 (5.1)	49 (5.3)	51 (5.7)	48 (7.7)	71 (11.8)	26 (15.8)	17 (11.0)
運動失調	6 (0.8)	7 (0.8)	10 (1.1)	13 (2.1)	18 (3.0)	5 (3.0)	4 (2.6)
平衡障害	0	2 (0.2)	3 (0.3)	12 (1.9)	9 (1.5)	0	3 (1.9)
皮膚および皮下組織障害	33 (4.3)	23 (2.5)	11 (1.2)	8 (1.3)	15 (2.5)	1 (0.6)	0
そう痒症	4 (0.5)	7 (0.8)	4 (0.4)	2 (0.3)	0	0	0

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

注 1：治療期間に LCM 200 mg 群又は LCM 400 mg 群で 3%以上に発現し、かつプラセボ群の 2 倍以上発現した有害事象について、増量期間における発現状況を発現時の投与量別に集計した

注 2：異なる LCM 用量投与時に同じ有害事象が発現した場合は、それぞれの発現時の LCM 投与量別に集計した

a)　試験のデザインにより、LCM 投与群に割り付けられた被験者の中には増量期間にプラセボの投与を受けた被験者もおり、その期間中の有害事象の発現はプラセボグループに含めた。同様に、LCM の高用量群に割り付けられた被験者における増量期間の有害事象の発現は、LCM 低用量のグループに含めた

ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Table EP.6.50.1

増量期間に発現した LCM に特徴的な有害事象を発現時の投与量別に評価したところ、LCM の投与量が 400 mg/日では発現率が高値を示したが（43.9%）、プラセボ投与時の方がさらに高い値を示した（45.0%）。増量期間の LCM の投与量が 100 mg/日、200 mg/日及び 300 mg/日では、有害事象の発現率にほとんど差はみられなかった（それぞれ 28.0%、25.3%及び 26.5%）。

LCM に特徴的な有害事象を評価した結果、増量期間に発現した有害事象の発現時の LCM の投与量別のデータからは、用量依存性は概ね認められなかった。しかし、浮動性めまいでは、プラセボ投与時（5.1%）に比較すると、LCM 200 mg/日（5.7%）、300 mg/日（7.7%）及び 400 mg/日（11.8%）投与時では、用量依存性が認められた。

（3） 有害事象発現時の投与量別有害事象の要約

EP0008 試験及び Pool S1 の被験者において発現した LCM に特徴的な有害事象を発現時の投与量別に評価したところ、浮動性めまいを除いて用量依存性は認められなかった。EP0008 試験［2.7.4.2.1.2（1）1）］及び Pool S1［2.7.4.2.1.2（2）1）］の投与群別のデータ評価では、高用量になるほど LCM に特徴的な有害事象の発現率が高くなることが示唆されたが、有害事象発現時の実際の投与量別の発現率を評価した結果、そのような傾向は認められなかった。

2.7.4.2.1.5 試験期間別の LCM に特徴的な有害事象

（1） 日中共同試験

1） EP0008 試験

治療期間、増量期間、維持期間、移行期間及び減量期間に認められた有害事象の発現率をそれぞれ EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.3.1.3、Table 10.3.1.1、Table 10.3.1.2、Table 10.3.1.5 及び Table 10.3.1.4 に示した。

i) 増量期間及び維持期間

EP0008 試験の増量期間及び維持期間に発現した LCM に特徴的な有害事象を表 2.7.4.2-14 に示した。

表 2.7.4.2-14　増量期間及び維持期間に発現した LCM に特徴的な有害事象［EP0008 試験（SS）］

器官別大分類 基本語	増量期間				維持期間			
	プラセボ群 N=184	LCM 200 mg 群 N=183	LCM 400 mg 群 N=180	LCM 群の合計 N=363	プラセボ群 N=176	LCM 200 mg 群 N=175	LCM 400 mg 群 N=168	LCM 群の合計 N=343
	例数 (%)							
すべての有害事象	70 (38.0)	94 (51.4)	112 (62.2)	206 (56.7)	90 (51.1)	78 (44.6)	105 (62.5)	183 (53.4)
眼障害	3 (1.6)	7 (3.8)	19 (10.6)	26 (7.2)	4 (2.3)	6 (3.4)	9 (5.4)	15 (4.4)
複視	1 (0.5)	3 (1.6)	11 (6.1)	14 (3.9)	0	2 (1.1)	3 (1.8)	5 (1.5)
霧視	1 (0.5)	4 (2.2)	6 (3.3)	10 (2.8)	0	1 (0.6)	4 (2.4)	5 (1.5)
胃腸障害	20 (10.9)	19 (10.4)	28 (15.6)	47 (12.9)	17 (9.7)	20 (11.4)	25 (14.9)	45 (13.1)
嘔吐	2 (1.1)	1 (0.5)	11 (6.1)	12 (3.3)	1 (0.6)	2 (1.1)	5 (3.0)	7 (2.0)
悪心	3 (1.6)	5 (2.7)	7 (3.9)	12 (3.3)	2 (1.1)	1 (0.6)	3 (1.8)	4 (1.2)
下痢	0	4 (2.2)	4 (2.2)	8 (2.2)	3 (1.7)	3 (1.7)	6 (3.6)	9 (2.6)
臨床検査	13 (7.1)	16 (8.7)	12 (6.7)	28 (7.7)	8 (4.5)	11 (6.3)	17 (10.1)	28 (8.2)
白血球数減少	1 (0.5)	8 (4.4)	5 (2.8)	13 (3.6)	0	2 (1.1)	6 (3.6)	8 (2.3)
神経系障害	22 (12.0)	48 (26.2)	75 (41.7)	123 (33.9)	23 (13.1)	22 (12.6)	41 (24.4)	63 (18.4)
浮動性めまい	11 (6.0)	29 (15.8)	53 (29.4)	82 (22.6)	9 (5.1)	6 (3.4)	21 (12.5)	27 (7.9)
傾眠	3 (1.6)	12 (6.6)	15 (8.3)	27 (7.4)	4 (2.3)	7 (4.0)	5 (3.0)	12 (3.5)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

注：治療期間に LCM 200 mg 群又は LCM 400 mg 群で 3%以上に発現し、かつプラセボ群の 2 倍以上発現した有害事象について、投与期間別に集計した

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.3.1.1、Table 10.3.1.2

プラセボ群では、増量期間と維持期間の LCM に特徴的な有害事象の発現率に特記すべき差は認められなかった。LCM 投与群ではいずれの投与群も、増量期間の方が維持期間より浮動性めまいの発現率が顕著に高い値を示した（LCM 投与群合計：増量期間 22.6%、維持期間 7.9%）。また、傾眠、嘔吐、悪心、複視及び霧視では、LCM 400 mg 群で増量期間の方が維持期間より発現率が概ね高値を示し、LCM 200 mg 群でもほぼ同様の結果であった。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高値であったが、LCM 400 mg 群では同程度であった。

ii)　移行期間

2 週間の移行期間における有害事象の発現率は、プラセボ群（23.2%）の方が LCM 200 mg 群（18.2%）及び LCM 400 mg 群（15.8%）より高い値を示したが、これはプラセボ群の被験者では LCM に初めて曝露されたためと考えられた。いずれかの投与群において 3 例以上にみられた LCM に特徴的な有害事象は、浮動性めまい（プラセボ群：3.7%、LCM 200 mg 群：1.8%）並びに複視及び悪心（プラセボ群：各 1.8%）であった［EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.3.1.5］。

iii) 減量期間

減量期間の被験者数は少なかったため、LCM に特徴的な有害事象の発現率について十分に検討することはできなかった［EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.3.1.4］。なお、減量期間には発作に関連する有害事象は認められなかった［EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Listing 17.4］。

（2） 海外試験

1） Pool S1

治療期間、増量期間、維持期間、移行期間及び減量期間に認められた有害事象の発現率を ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Table EP.6.1.1、Table EP.6.17.1、Table EP.6.18.1、Table EP.6.19.1 及び Table EP.6.21.1 に示した。

i) 増量期間及び維持期間

増量期間及び維持期間に発現した LCM に特徴的な有害事象を表 2.7.4.2-15 に示した。

表 2.7.4.2-15　増量期間及び維持期間に発現した LCM に特徴的な有害事象［Pool S1］

器官別大分類 基本語	増量期間					維持期間				
	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 群の 合計 N=944	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 群の 合計 N=944
	例数 (%)									
すべての有害事象	194 (53.3)	138 (51.1)	329 (69.9)	178 (87.7)	645 (68.3)	150 (44.5)	136 (55.3)	245 (62.3)	90 (63.4)	471 (60.3)
耳および迷路障害	8 (2.2)	11 (4.1)	25 (5.3)	11 (5.4)	47 (5.0)	5 (1.5)	8 (3.3)	12 (3.1)	2 (1.4)	22 (2.8)
回転性めまい	3 (0.8)	10 (3.7)	12 (2.5)	8 (3.9)	30 (3.2)	0	7 (2.8)	5 (1.3)	1 (0.7)	13 (1.7)
眼障害	12 (3.3)	19 (7.0)	72 (15.3)	63 (31.0)	154 (16.3)	10 (3.0)	17 (6.9)	34 (8.7)	8 (5.6)	59 (7.6)
複視	4 (1.1)	12 (4.4)	39 (8.3)	30 (14.8)	81 (8.6)	3 (0.9)	9 (3.7)	14 (3.6)	3 (2.1)	26 (3.3)
霧視	6 (1.6)	4 (1.5)	29 (6.2)	30 (14.8)	63 (6.7)	3 (0.9)	3 (1.2)	12 (3.1)	4 (2.8)	19 (2.4)
胃腸障害	36 (9.9)	43 (15.9)	99 (21.0)	62 (30.5)	204 (21.6)	26 (7.7)	27 (11.0)	54 (13.7)	18 (12.7)	99 (12.7)
悪心	13 (3.6)	15 (5.6)	39 (8.3)	33 (16.3)	87 (9.2)	4 (1.2)	5 (2.0)	17 (4.3)	4 (2.8)	26 (3.3)
嘔吐	7 (1.9)	12 (4.4)	29 (6.2)	30 (14.8)	71 (7.5)	3 (0.9)	10 (4.1)	16 (4.1)	5 (3.5)	31 (4.0)
傷害、中毒および処置合併症	19 (5.2)	11 (4.1)	33 (7.0)	17 (8.4)	61 (6.5)	19 (5.6)	18 (7.3)	50 (12.7)	14 (9.9)	82 (10.5)
裂傷	4 (1.1)	3 (1.1)	3 (0.6)	5 (2.5)	11 (1.2)	3 (0.9)	3 (1.2)	13 (3.3)	3 (2.1)	19 (2.4)
神経系障害	93 (25.5)	64 (23.7)	216 (45.9)	130 (64.0)	410 (43.4)	48 (14.2)	54 (22.0)	94 (23.9)	45 (31.7)	193 (24.7)
浮動性めまい	23 (6.3)	27 (10.0)	115 (24.4)	96 (47.3)	238 (25.2)	6 (1.8)	18 (7.3)	32 (8.1)	14 (9.9)	64 (8.2)
運動失調	4 (1.1)	4 (1.5)	25 (5.3)	26 (12.8)	55 (5.8)	1 (0.3)	5 (2.0)	6 (1.5)	7 (4.9)	18 (2.3)
平衡障害	0	2 (0.7)	18 (3.8)	8 (3.9)	28 (3.0)	0	2 (0.8)	8 (2.0)	4 (2.8)	14 (1.8)
皮膚および皮下組織障害	22 (6.0)	14 (5.2)	31 (6.6)	20 (9.9)	65 (6.9)	14 (4.2)	10 (4.1)	24 (6.1)	6 (4.2)	40 (5.1)
そう痒症	1 (0.3)	6 (2.2)	4 (0.8)	5 (2.5)	15 (1.6)	1 (0.3)	2 (0.8)	6 (1.5)	0	8 (1.0)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

注： 治療期間に LCM 200 mg 群又は LCM 400 mg 群で 3%以上に発現し、かつプラセボ群の 2 倍以上発現した有害事象について、投与期間別に集計した

ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Table EP.6.17.1、Table EP.6.18.1

プラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群では、増量期間と維持期間における LCM に特徴的な有害事象の発現率に特記すべき差は認められなかった。しかし、LCM 400 mg 群では増量期間における浮動性めまいの発現率が、維持期間と比較して顕著に高い値を示した（増量期間 : 24.4%、維持期間:8.1%）。また、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群では、全般的に増量期間の方が維持期間より発現率が高かった。なお、試験デザイン［詳細は ISS（5.3.5.3.2）2.1.1 項］に基づき、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群に割り付けられた被験者の中に、増量期間の有害事象発現時点ではプラセボを投与されていた被験者が含まれることに留意する必要がある。

ii) 移行期間

移行期間には、689 例の被験者が移行した。移行期間における有害事象の発現率はすべての投与群で概ね同様であったが、プラセボ群でやや高かった（プラセボ群 : 26.9%、LCM 200 mg 群 : 17.1%、LCM 400 mg 群 : 16.4%）。移行期間における有害事象の発現率は、維持期間における発現率（プラセボ群 : 44.5%、LCM 200 mg 群 : 55.3%、LCM 400 mg 群 : 62.3%）より大幅に低かった。プラセボ群において、被験者が初めて LCM に曝露された移行期間における有害事象の発現率（26.9%）は、プラセボを投与されていた維持期間における発現率（44.5%）より低かった。

更に、LCM 400 mg/日を投与されていた被験者において、LCM の投与量を週あたり 200 mg 減量することに伴う、発作に関連した有害事象の増加は認められなかった。

iii) 減量期間

試験を中止した被験者又は非盲検の長期継続試験への参加を選択しなかった被験者は、減量期間に移行した。減量期間では、週あたり 200 mg/日を減量した後、プラセボを投与した。154 例の被験者が減量期間に移行した（プラセボ群 : 37 例、LCM 200 mg 群 : 34 例、LCM 400 mg 群 : 83 例）。減量期間における有害事象の発現はわずかで、発現率はプラセボ群と LCM 投与群で同程度であった（プラセボ群 : 18.9%、LCM 200 mg 群 : 20.6%、LCM 400 mg 群 : 22.6%）。

減量期間において発作関連の有害事象が 3 例（すべて LCM 400 mg 群）に認められた。内訳は、痙攣（SP754 試験 : 被験者番号 [redacted]）、てんかん重積状態（SP755 試験 : 被験者番号 [redacted]）及びてんかん（SP755 試験 : 被験者番号 [redacted] : 報告事象名はてんかん発作）であった。これらの被験者に関する叙述は各試験総括報告書（5.3.5.1.3、5.3.5.1.4）に記載した。

（3） 投与期間別の有害事象の要約

増量期間の有害事象の発現率は、EP0008 試験と Pool S1 とでほとんど差がみられず、また、維持期間の有害事象の発現率も、EP0008 試験と Pool S1 とでほとんど差がみられなかった。

EP0008 試験及び Pool S1 いずれにおいても、増量期間の有害事象の発現率は維持期間より高かった。

EP0008 試験及び Pool S1 では、増量期間の LCM に特徴的な有害事象の発現率に用量依存性が認められたが、維持期間では用量依存性は増量期間ほど明確ではなかった。

移行期間では、EP0008 試験及び Pool S1 共に、LCM に特徴的な有害事象の発現率はプラセボ群の方が LCM 投与群より若干高い値を示した。移行期間に認められた有害事象は、内容の点で増量

期間に認められた有害事象とほとんど差はなく、LCM に初めて曝露した際の発現率を比べれば他の投与群とも差はなかった。

減量期間には、EP0008 試験及び Pool S1 共に、有害事象はほとんど認められず、プラセボ群と LCM 投与群の発現率はほぼ同程度であった。

2.7.4.2.1.6 LCM の曝露期間別有害事象

（1） Pool SJ-1

LCM の長期投与後に発現した有害事象を解析するため、投与開始～3 ヵ月、4～6 ヵ月、7～9 ヵ月、10～12 ヵ月、13～15 ヵ月及び 16～18 ヵ月後に発現した有害事象を評価した。

治療期間に 2%以上の被験者に発現した有害事象を LCM の曝露期間別に表 2.7.4.2-16 に示した。なお、治療期間に発現した Pool SJ-1 のすべての有害事象を 2.7.4.7 項付録 4 に示した。

表 2.7.4.2-16　治療期間において 2%以上の被験者 [a]に発現した LCM の曝露期間別有害事象［Pool SJ-1］

器官別大分類 基本語	LCM の曝露期間（月）										
	合計 N=527	>0 - ≤3 N=527	>3 - ≤6 N=482	>6 - ≤9 N=442	>9 - ≤12 N=418	>12 - ≤15 N=387	>15 - ≤18 N=321	>18 - ≤21 N=225	>21 - ≤24 N=140	>24 - ≤27 N=62	>27 - ≤30 N=20
	例数 (%)										
すべての有害事象	401 (76.1)	292 (55.4)	193 (40.0)	151 (34.2)	111 (26.6)	86 (22.2)	60 (18.7)	32 (14.2)	16 (11.4)	9 (14.5)	4 (20.0)
死亡	5 (0.9)	0	1 (0.2)	2 (0.5)	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象	42 (8.0)	11 (2.1)	9 (1.9)	4 (0.9)	5 (1.2)	5 (1.3)	7 (2.2)	3 (1.3)	1 (0.7)	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	70 (13.3)	41 (7.8)	14 (2.9)	6 (1.4)	4 (1.0)	2 (0.5)	5 (1.6)	1 (0.4)	0	0	0
耳および迷路障害	13 (2.5)	6 (1.1)	2 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.4)	0	0	0
回転性めまい	13 (2.5)	6 (1.1)	2 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.4)	0	0	0
眼障害	58 (11.0)	31 (5.9)	17 (3.5)	15 (3.4)	5 (1.2)	3 (0.8)	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0	0
霧視	31 (5.9)	12 (2.3)	12 (2.5)	8 (1.8)	4 (1.0)	2 (0.5)	0	0	0	0	0
複視	29 (5.5)	19 (3.6)	6 (1.2)	7 (1.6)	1 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0	0
胃腸障害	138 (26.2)	70 (13.3)	41 (8.5)	32 (7.2)	20 (4.8)	18 (4.7)	8 (2.5)	3 (1.3)	4 (2.9)	0	1 (5.0)
嘔吐	40 (7.6)	18 (3.4)	13 (2.7)	7 (1.6)	7 (1.7)	2 (0.5)	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0	0
悪心	37 (7.0)	23 (4.4)	10 (2.1)	5 (1.1)	2 (0.5)	3 (0.8)	2 (0.6)	1 (0.4)	0	0	0
下痢	35 (6.6)	14 (2.7)	6 (1.2)	8 (1.8)	3 (0.7)	5 (1.3)	3 (0.9)	0	1 (0.7)	0	0
上腹部痛	27 (5.1)	13 (2.5)	5 (1.0)	7 (1.6)	5 (1.2)	4 (1.0)	0	2 (0.9)	1 (0.7)	0	0
歯痛	21 (4.0)	4 (0.8)	5 (1.0)	5 (1.1)	1 (0.2)	4 (1.0)	1 (0.3)	0	0	0	1 (5.0)
便秘	16 (3.0)	5 (0.9)	6 (1.2)	4 (0.9)	2 (0.5)	1 (0.3)	3 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0
腹痛	14 (2.7)	8 (1.5)	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0	0	0

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

注：1 ヵ月は 28 日とした。3 ヵ月間の LCM の曝露期間は 84 日間に相当する

a)　EP0008 試験の LCM 投与群の合計で発現率 2%以上の有害事象

Pool SJ-1（5.3.5.3.6）Table 6.4.1、Table 6.3.1

表 2.7.4.2-16　治療期間において 2%以上の被験者 [a)]に発現した LCM の曝露期間別有害事象［Pool SJ-1］（続き）

器官別大分類 基本語	LCM の曝露期間（月）										
	合計 N=527	>0 - ≤3 N=527	>3 - ≤6 N=482	>6 - ≤9 N=430	>9 - ≤12 N=363	>12 - ≤15 N=256	>15 - ≤18 N=160	>18 - ≤21 N=68	>21 - ≤24 N=21	>24 - ≤27 N=62	>27 - ≤30 N=20
	例数 (%)										
一般・全身障害および投与部位の状態	39 (7.4)	10 (1.9)	10 (2.1)	13 (2.9)	6 (1.4)	8 (2.1)	4 (1.2)	1 (0.4)	0	0	0
発熱	28 (5.3)	7 (1.3)	7 (1.5)	9 (2.0)	3 (0.7)	5 (1.3)	3 (0.9)	1 (0.4)	0	0	0
歩行障害	11 (2.1)	3 (0.6)	3 (0.6)	4 (0.9)	3 (0.7)	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0	0	0
肝胆道系障害	13 (2.5)	6 (1.1)	4 (0.8)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.6)	0	0	0	0
肝機能異常	13 (2.5)	6 (1.1)	4 (0.8)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.6)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	214 (40.6)	99 (18.8)	78 (16.2)	63 (14.3)	47 (11.2)	42 (10.9)	35 (10.9)	16 (7.1)	6 (4.3)	7 (11.3)	2 (10.0)
鼻咽頭炎	133 (25.2)	59 (11.2)	49 (10.2)	37 (8.4)	32 (7.7)	27 (7.0)	25 (7.8)	8 (3.6)	3 (2.1)	2 (3.2)	1 (5.0)
上気道感染	78 (14.8)	29 (5.5)	19 (3.9)	21 (4.8)	12 (2.9)	13 (3.4)	7 (2.2)	6 (2.7)	1 (0.7)	2 (3.2)	1 (5.0)
胃腸炎	21 (4.0)	7 (1.3)	5 (1.0)	5 (1.1)	1 (0.2)	3 (0.8)	3 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.7)	1 (1.6)	0
インフルエンザ	17 (3.2)	9 (1.7)	5 (1.0)	3 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0	1 (0.7)	1 (1.6)	0
咽頭炎	14 (2.7)	6 (1.1)	3 (0.6)	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.4)	0	1 (1.6)	0
傷害、中毒および処置合併症	26 (4.9)	5 (0.9)	6 (1.2)	6 (1.4)	4 (1.0)	4 (1.0)	3 (0.9)	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0
挫傷	15 (2.8)	3 (0.6)	5 (1.0)	4 (0.9)	3 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
熱傷	12 (2.3)	2 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.5)	1 (0.2)	3 (0.8)	2 (0.6)	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0
臨床検査	54 (10.2)	36 (6.8)	20 (4.1)	3 (0.7)	6 (1.4)	3 (0.8)	3 (0.9)	3 (1.3)	1 (0.7)	0	0
白血球数減少	24 (4.6)	18 (3.4)	6 (1.2)	2 (0.5)	3 (0.7)	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	13 (2.5)	7 (1.3)	7 (1.5)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.4)	0	0	0
好中球数減少	13 (2.5)	8 (1.5)	3 (0.6)	2 (0.5)	1 (0.2)	0	1 (0.3)	0	1 (0.7)	0	0

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

注：1 ヵ月は 28 日とした。3 ヵ月間の LCM の曝露期間は 84 日間に相当する

a)　EP0008 試験の LCM 投与群の合計で発現率 2%以上の有害事象

Pool SJ-1（5.3.5.3.6）Table 6.4.1、Table 6.3.1

表 2.7.4.2-16　治療期間において 2%以上の被験者 [a]に発現した LCM の曝露期間別有害事象［Pool SJ-1］（続き）

器官別大分類 基本語	LCM の曝露期間（月）										
	合計 N=527	>0 - ≤3 N=527	>3 - ≤6 N=482	>6 - ≤9 N=430	>9 - ≤12 N=363	>12 - ≤15 N=256	>15 - ≤18 N=160	>18 - ≤21 N=68	>21 - ≤24 N=21	>24 - ≤27 N=62	>27 - ≤30 N=20
	例数 (%)										
代謝および栄養障害	14 (2.7)	4 (0.8)	1 (0.2)	5 (1.1)	2 (0.5)	2 (0.5)	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0
食欲減退	14 (2.7)	4 (0.8)	1 (0.2)	5 (1.1)	2 (0.5)	2 (0.5)	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	15 (2.8)	5 (0.9)	0	3 (0.7)	5 (1.2)	4 (1.0)	2 (0.6)	0	0	0	0
背部痛	15 (2.8)	5 (0.9)	0	3 (0.7)	5 (1.2)	4 (1.0)	2 (0.6)	0	0	0	0
神経系障害	240 (45.5)	178 (33.8)	74 (15.4)	57 (12.9)	41 (9.8)	31 (8.0)	15 (4.7)	10 (4.4)	3 (2.1)	2 (3.2)	1 (5.0)
浮動性めまい	166 (31.5)	124 (23.5)	45 (9.3)	33 (7.5)	26 (6.2)	20 (5.2)	13 (4.0)	2 (0.9)	1 (0.7)	1 (1.6)	0
頭痛	72 (13.7)	37 (7.0)	17 (3.5)	22 (5.0)	12 (2.9)	9 (2.3)	0	4 (1.8)	1 (0.7)	0	0
傾眠	66 (12.5)	44 (8.3)	16 (3.3)	9 (2.0)	4 (1.0)	5 (1.3)	1 (0.3)	2 (0.9)	1 (0.7)	1 (1.6)	1 (5.0)
振戦	17 (3.2)	7 (1.3)	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.2)	4 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.9)	0	0	0
記憶障害	11 (2.1)	3 (0.6)	4 (0.8)	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	0	0
精神障害	16 (3.0)	4 (0.8)	2 (0.4)	9 (2.0)	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	0	0
不眠症	16 (3.0)	4 (0.8)	2 (0.4)	9 (2.0)	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	34 (6.5)	14 (2.7)	11 (2.3)	8 (1.8)	5 (1.2)	5 (1.3)	5 (1.6)	0	0	0	0
口腔咽頭痛	22 (4.2)	7 (1.3)	7 (1.5)	5 (1.1)	4 (1.0)	4 (1.0)	5 (1.6)	0	0	0	0
咳嗽	15 (2.8)	8 (1.5)	4 (0.8)	3 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
血管障害	13 (2.5)	5 (0.9)	4 (0.8)	1 (0.2)	2 (0.5)	0	0	2 (0.9)	0	0	0
高血圧	13 (2.5)	5 (0.9)	4 (0.8)	1 (0.2)	2 (0.5)	0	0	2 (0.9)	0	0	0

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

注：1 ヵ月は 28 日とした。3 ヵ月間の LCM の曝露期間は 84 日間に相当する

a)　EP0008 試験の LCM 投与群の合計で発現率 2%以上の有害事象

Pool SJ-1（5.3.5.3.6）Table 6.4.1、Table 6.3.1

有害事象全体及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、LCM 投与 3 ヵ月以下に比べ LCM 投与後 3 ヵ月以降の方が低かったが、重篤な有害事象の発現率はいずれの曝露期間でもほぼ一定であった。治療期間に 2%以上の被験者に発現した有害事象の発現率は LCM 投与後期になるほど低下しており、発現率が上昇した有害事象はなかった。

有害事象の器官別大分類では「神経系障害」が最も多く、最も発現率が高かった有害事象は、浮動性めまい、鼻咽頭炎、上気道感染、頭痛及び傾眠であった。

（2） LCM の曝露期間別の有害事象の要約

Pool SJ-1 では、治療期間に 2%以上の被験者に発現した有害事象の発現率は、LCM 投与初期に比べ投与後期になるほど低下しており、発現率が上昇した有害事象はなかった。

2.7.4.2.1.7 重症度別有害事象

（1） 日中共同試験

1） EP0008 試験

重症度別有害事象を EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.4.1.3 に示した。

プラセボ群及びLCM 投与群全体のほとんどの有害事象の重症度は軽度ないし中等度であった（プラセボ群：軽度 55.4%、中等度 11.4%。LCM 200 mg 群：軽度 53.0%、中等度 11.5%。LCM 400 mg 群：軽度 52.2%、中等度 22.8%）。

LCM 400 mg 群における高度の有害事象の発現率（4.4%）は、プラセボ群（2.7%）と同程度であり、LCM 200 mg 群（0.5%）より高かった。最も多くの被験者に認められた高度の有害事象の器官別大分類は「臨床検査」であり、いずれも LCM 400 mg 群の被験者に認められたものであった［2 例（1.1%）］。これらの事象は、体重減少と好酸球数増加であった。試験期間を通じて、2 例以上の被験者に発現した高度の有害事象はなかった。

（2） 海外試験

1） Pool S1

重症度別有害事象を ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Table EP.6.23.1 に示した。

プラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群の被験者のほとんどの有害事象の重症度は軽度ないし中等度であった（プラセボ：軽度 38.5%、中等度 21.4%。LCM 200 mg 群：軽度 36.7%、中等度 25.9%。LCM 400 mg 群：軽度 31.6%、中等度 41.4%）。

治療期間に LCM 200 mg 群及び／又は LCM 400 mg 群で 2 例以上発現した高度の有害事象を表 2.7.4.2-17 に示した。

表 2.7.4.2-17　LCM 200 mg 群及び／又は LCM 400 mg 群で 2 例以上に発現した高度の有害事象［Pool S1］

器官別大分類 基本語	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 群の合計 N=944
	例数 (%)				
すべての高度の有害事象	17 (4.7)	19 (7.0)	43 (9.1)	36 (17.7)	98 (10.4)
耳および迷路障害	0	2 (0.7)	1 (0.2)	4 (2.0)	7 (0.7)
回転性めまい	0	2 (0.7)	0	4 (2.0)	6 (0.6)
眼障害	1 (0.3)	0	4 (0.8)	3 (1.5)	7 (0.7)
複視	1 (0.3)	0	3 (0.6)	1 (0.5)	4 (0.4)
胃腸障害	4 (1.1)	2 (0.7)	3 (0.6)	5 (2.5)	10 (1.1)
嘔吐	1 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.2)	4 (2.0)	6 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.3)	1 (0.4)	3 (0.6)	5 (2.5)	9 (1.0)
疲労	0	0	2 (0.4)	3 (1.5)	5 (0.5)
歩行障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	2 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.3)	1 (0.4)	4 (0.8)	3 (1.5)	8 (0.8)
背部痛	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.2)
筋痙縮	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.2)
神経系障害	10 (2.7)	10 (3.7)	25 (5.3)	27 (13.3)	62 (6.6)
浮動性めまい	0	5 (1.9)	11 (2.3)	19 (9.4)	35 (3.7)
運動失調	0	2 (0.7)	4 (0.8)	5 (2.5)	11 (1.2)
傾眠	1 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.2)	2 (1.0)	4 (0.4)
痙攣	5 (1.4)	1 (0.4)	1 (0.2)	0	2 (0.2)
精神障害	1 (0.3)	1 (0.4)	7 (1.5)	1 (0.5)	9 (1.0)
錯乱状態	1 (0.3)	0	3 (0.6)	0	3 (0.3)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Table EP.6.23.1

高度の有害事象の発現率は、LCM 200 mg 群（7.0%）及び LCM 400 mg 群（9.1%）の間にほとんど差はみられず、プラセボ群（4.7%）より高値であった。最も多く認められた高度の有害事象の器官別大分類は「神経系障害」（プラセボ群：2.7%、LCM 200 mg 群：3.7%、LCM 400 mg 群：5.3%）であった。1%超の被験者に発現した高度の有害事象は、痙攣［プラセボ群：5 例（1.4%）］及び浮動性めまい［LCM 200 mg 群：5 例（1.9%）、LCM 400 mg 群：11 例（2.3%）］であった。浮動性めまいを除いて、高度の有害事象の発現率はいずれも用量依存性を示さなかった。

（3）　日中共同長期試験

1）　EP0009 試験

重症度別有害事象を EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.3.1.1 に示した。

EP0009 試験では、有害事象のほとんどの重症度は軽度ないし中等度であった（軽度 53.7%、中等度 18.2%）。高度の有害事象は、治療期間に 17 例（3.6%）に発現した。2 例以上に発現した高度の有害事象は、てんかん重積状態［5 例（1.1%）］及びてんかん［2 例（0.4%）］であった。

（4） 重症度別有害事象の要約

EP0008 試験及び Pool S1 では、有害事象のほとんどの重症度は軽度ないし中等度であった。EP0008 試験では、高度の有害事象の発現率は、LCM 投与群では 2.5%（LCM 200 mg 群 : 0.5%、LCM 400 mg 群：4.4%）、プラセボ群では 2.7%であった。Pool S1 では、LCM 200 mg 群、LCM 400 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 7.0%、9.1%及び 4.7%であった。Pool S1 では、被験者の 1%超に認められた高度の有害事象は浮動性めまいであった。EP0008 試験では 2 例以上に認められた高度の有害事象はなかった。EP0009 試験では、高度の有害事象の発現率は EP0008 試験とほぼ同等であった（3.6%）。EP0008 試験及び Pool S1 のその他の有害事象の重症度を評価した結果、発現率が問題になるほど高値を示した有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.8 死亡

Pool S1 及び EP0009 試験における死亡例の一覧を表 2.7.4.2-18 に示した。

表 2.7.4.2-18　死亡例の一覧

被験者番号	人種	投与量 (mg/日)	性別	年齢	有害事象名 (基本語)	発現日 a)	発現期間	因果関係	重症度	重篤/ 非重篤	治験薬の 処置	転帰
SP667 試験												
[redacted]	白人	200	男性	62	自殺既遂	+21	1	関連なし	高度	重篤	有害事象による中止･脱落	死亡
					うつ病	99	—	おそらく関連なし	軽度	非重篤	用量変更なし	死亡
					下痢	16	7	どちらともいえない	軽度	非重篤	用量変更なし	回復
					頭痛	10	7	どちらともいえない	軽度	非重篤	用量変更なし	回復
EP0009 試験												
[redacted]	中国人	200	男性	38	脳梗塞	141	1	関連あり	高度	重篤	投薬中止	死亡
[redacted]	中国人	200	女性	48	てんかん重積状態	211	1	関連あり	高度	重篤	投薬中止	死亡
					四肢損傷	56	8	関連なし	軽度	非重篤	用量変更なし	回復
					てんかん	207	—	関連あり	高度	重篤	用量変更なし	未回復
[redacted]	中国人	200	女性	24	てんかん重積状態	314	6	関連なし	高度	重篤	投薬中止	死亡
					便秘	179	—	関連あり	中等度	非重篤	用量変更なし	未回復
					尿路感染	58	197	関連なし	軽度	非重篤	用量変更なし	回復
					ジストニー	23	—	関連あり	軽度	非重篤	用量変更なし	未回復
[redacted]	中国人	200	男性	29	てんかん重積状態	340	1	関連なし	高度	重篤	投薬中止	死亡
					貧血	248	90	関連あり	軽度	非重篤	用量変更なし	回復
					腹部不快感	74	206	関連なし	軽度	非重篤	用量変更なし	回復
					消化不良	56	19	関連なし	軽度	非重篤	用量変更なし	回復
					舌痛	51	24	関連なし	軽度	非重篤	用量変更なし	回復
					口腔内潰瘍形成	17	13	関連なし	軽度	非重篤	用量変更なし	回復
					口腔内潰瘍形成	36	6	関連なし	軽度	非重篤	用量変更なし	回復
					歩行障害	30	25	関連あり	軽度	非重篤	用量変更なし	回復
					歩行障害	66	1	関連あり	軽度	非重篤	用量変更なし	回復
					歩行障害	145	1	関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
					歩行障害	153	1	関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
					歩行障害	158	1	関連あり	軽度	非重篤	減量	回復

－：不明

事象名：MedDRA ver. 16.1

a)　　接頭語「+」がある場合は、治験薬最終投与日からの日数

ISS（5.3.5.3.2）Listing EP.1.1、Additional Analyses Table EP.6.58.1：EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 12.2、Listing 12.3

表 2.7.4.2-18　死亡例の一覧（続き）

被験者番号	人種	投与量 (mg/日)	性別	年齢	有害事象名 (基本語)	発現日 a)	発現期間	因果関係	重症度	重篤/ 非重篤	治験薬の 処置	転帰
[redacted] （続き）					歩行障害	159	1	関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
					白血球数減少	167	82	関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
					浮動性めまい	23	1	関連あり	軽度	非重篤	用量変更なし	回復
					浮動性めまい	30	25	関連あり	軽度	非重篤	用量変更なし	回復
					浮動性めまい	66	1	関連あり	軽度	非重篤	用量変更なし	回復
					浮動性めまい	79	1	関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
					浮動性めまい	86	1	関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
					浮動性めまい	145	1	関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
					浮動性めまい	153	1	関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
					浮動性めまい	158	1	関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
					浮動性めまい	159	1	関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
					浮動性めまい	23	1	関連あり	軽度	非重篤	用量変更なし	回復
					浮動性めまい	66	1	関連あり	軽度	非重篤	用量変更なし	回復
					てんかん	169	—	関連なし	軽度	非重篤	用量変更なし	未回復
					頭痛	44	11	関連あり	軽度	非重篤	用量変更なし	回復
					頭痛	145	15	関連あり	軽度	非重篤	減量	回復
[redacted]	中国人	200	女性	20	熱射病	108	6	関連なし	高度	重篤	投薬中止	死亡
					悪心	20	2	関連あり	軽度	非重篤	用量変更なし	回復
					嘔吐	20	2	関連あり	軽度	非重篤	用量変更なし	回復
					発熱	82	1	関連なし	軽度	非重篤	用量変更なし	回復
					四肢痛	1	2	関連なし	軽度	非重篤	用量変更なし	回復
					頭痛	3	2	関連あり	軽度	非重篤	用量変更なし	回復
					頭痛	20	8	関連あり	軽度	非重篤	用量変更なし	回復
					頭痛	59	6	関連なし	軽度	非重篤	用量変更なし	回復
					不安	59	5	関連なし	軽度	非重篤	用量変更なし	回復
					幻視	61	11	関連あり	軽度	非重篤	用量変更なし	回復
					発疹	5	2	関連あり	軽度	非重篤	用量変更なし	回復
					発疹	15	5	関連あり	軽度	非重篤	用量変更なし	回復
					発疹	43	2	関連あり	軽度	非重篤	用量変更なし	回復

—：不明

事象名：MedDRA ver. 16.1

a)　接頭語「+」がある場合は、治験薬最終投与日からの日数

ISS（5.3.5.3.2）Listing EP.1.1、Additional Analyses Table EP.6.58.1：EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 12.2、Listing 12.3

EP0008 試験では観察期間（治験薬投与開始前）に中国人の 35 歳男性（被験者番号：[redacted]）が、ウィルス肝炎（持続期間 46 日）及びアナフィラキシーショック（持続期間 1 日）の有害事象により死亡した［EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Listing 17.3］。

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。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録されているが、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、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断された。本事象は ISS（5.3.5.3.2）6.9 項で考察し、被験者の叙述は SP667 試験総括報告書（5.3.5.1.2）14 項に記載した。

2.7.4.2.1.9 その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を発現した被験者の叙述は、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）、EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）並びに EP0009 試験第 1 回中間報告書（5.3.5.2.1）及び EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）に記載した。「その他の重要な有害事象」と定義される重篤な有害事象及びてんかんと関連する有害事象については、それぞれ 2.7.4.2.1.10 項及び 2.7.4.2.1.11 項に記載した。

（1） 日中共同試験

1） EP0008 試験

治療期間に発現した重篤な有害事象を表 2.7.4.2-19 に示した。また、重篤な有害事象を発現した被験者に関する叙述を 2.7.6.7.1 に記載した。

表 2.7.4.2-19　治療期間に発現した重篤な有害事象［EP0008 試験（SS）］

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=184	LCM 200 mg 群 N=183	LCM 400 mg 群 N=180	LCM 群の合計 N=363
	例数 (%)			
すべての有害事象	3 (1.6)	2 (1.1)	9 (5.0)	11 (3.0)
胃腸障害	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
上部消化管出血	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
肝胆道系障害	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
薬物性肝障害	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	1 (0.5)	0	1 (0.6)	1 (0.3)
気管支炎	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
肺炎	1 (0.5)	0	1 (0.6)	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	3 (1.7)	3 (0.8)
粉砕骨折	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
手骨折	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
硬膜下血腫	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
代謝および栄養障害	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
糖尿病	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
乳癌	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
神経系障害	2 (1.1)	0	2 (1.1)	2 (0.6)
浮動性めまい	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
大発作痙攣	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
てんかん重積状態	2 (1.1)	0	0	0
精神障害	0	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (0.6)
てんかん精神病	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
自殺企図	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
外科および内科処置	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
人工流産	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.6.1.3

治験薬投与後に発現した重篤な有害事象を EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）の Listing 17.5 に示し、表 2.7.4.2-20 に要約した。

表 2.7.4.2-20　重篤な有害事象発現例一覧［EP0008 試験（SS）］

被験者番号	人種	投与量 (mg/日)	性別/年齢	重篤な有害事象/有害事象 (基本語)	発現日 a)	発現期間 (日)	重症度/因果関係	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
[redacted]	中国人	プラセボ	男性/22	てんかん重積状態	71	4	高度/関連なし	重篤	用量変更なし	回復
				血中カルシウム	89	27	軽度/関連なし	非重篤	用量変更なし	回復
				血中尿酸	89	27	軽度/関連なし	非重篤	用量変更なし	回復
				ヘマトクリット増加	89	27	軽度/関連なし	非重篤	用量変更なし	回復
				ヘモグロビン増加	89	27	軽度/関連なし	非重篤	用量変更なし	回復
				リンパ球数減少	57	59	軽度/関連なし	非重篤	用量変更なし	回復
				単球数増加	89	27	軽度/関連なし	非重篤	用量変更なし	回復
				好中球数増加	57	59	軽度/関連なし	非重篤	用量変更なし	回復
				白血球数増加	57	59	軽度/関連なし	非重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	中国人	プラセボ	女性/16	肺炎	98	15	高度/関連なし	重篤	用量変更なし	回復
				鼻出血	116	11	高度/関連なし	非重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	中国人	プラセボ	男性/26	回転性めまい	121	3	高度/関連なし	重篤	用量変更なし	回復
				複視	124	1	軽度/関連あり	非重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	中国人	プラセボ	男性/29	てんかん重積状態	21	8	中等度/関連あり	重篤	用量変更なし	回復
				体重減少	29	28	軽度/関連なし	非重篤	減量	回復
[redacted]	中国人	200	女性/33	自殺企図	96	1	中等度/関連あり	重篤	投薬中止	回復
				自殺念慮	+23	—	中等度/関連なし	非重篤	NA	未回復
[redacted]	日本人	200	女性/44	乳癌	61	—	中等度/関連なし	重篤	用量変更なし	軽快
				下痢	119	3	軽度/関連なし	非重篤	用量変更なし	回復
				副鼻腔炎	40	18	軽度/関連なし	非重篤	用量変更なし	回復
				処置後出血	101	24	軽度/関連あり	非重篤	投薬中断	回復

LCM：ラコサミド、—：不明

事象名：MedDRA ver. 16.1

a)　接頭語「+」がある場合は、治験薬最終投与日からの日数

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Listing 17.4、Listing 17.5

表 2.7.4.2-20　重篤な有害事象発現例一覧［EP0008 試験（SS）］（続き）

被験者番号	人種	投与量 (mg/日)	性別/年齢	重篤な有害事象/有害事象 (基本語)	発現日 a)	発現期間 (日)	重症度/因果関係	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
[redacted]	中国人	400	男性/24	上部消化管出血	52	6	中等度/関連あり	重篤	投薬中断	回復
				薬物性肝障害	54	11	高度/関連あり	重篤	投薬中止	回復
				気管支炎	+18	17	中等度/関連なし	重篤	NA	回復
				肺炎	54	11	中等度/関連あり	重篤	投薬中断	回復
[redacted]	中国人	400	女性/43	てんかん精神病	77	—	中等度/関連なし	重篤	投薬中止	未回復
[redacted]	中国人	400	女性/29	人工流産	109	1	高度/関連なし	重篤	用量変更なし	回復
				霧視	18	1	軽度/関連あり	非重篤	減量	回復
				上気道感染	29	7	中等度/関連なし	非重篤	用量変更なし	回復
				上気道感染	19	2	軽度/関連なし	非重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	中国人	400	女性/50	大発作痙攣	94	2	高度/関連なし	重篤	投薬中断	回復
				心室性期外収縮	1	15	軽度/関連なし	非重篤	用量変更なし	回復
				運動失調	6	1	軽度/関連なし	非重篤	用量変更なし	回復
				運動失調	11	1	軽度/関連なし	非重篤	減量	回復
				運動失調	36	1	中等度/関連あり	非重篤	用量変更なし	回復
				運動失調	44	1	中等度/関連あり	非重篤	用量変更なし	回復
				運動失調	49	1	中等度/関連あり	非重篤	用量変更なし	回復
				運動失調	55	5	中等度/関連あり	非重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	中国人	400	男性/26	糖尿病	18	9	中等度/関連なし	重篤	用量変更なし	回復
				上気道感染	30	3	軽度/関連なし	非重篤	用量変更なし	回復
				体重減少	113	15	高度/関連なし	非重篤	用量変更なし	回復
				体重増加	127	—	軽度/関連なし	非重篤	用量変更なし	軽快
				頭痛	4	1	軽度/関連なし	非重篤	用量変更なし	回復
				睡眠の質低下	3	2	軽度/関連なし	非重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	中国人	400	男性/22	硬膜下血腫	40	8	中等度/関連なし	重篤	用量変更なし	回復
				損傷	102	8	中等度/関連なし	非重篤	用量変更なし	回復

LCM：ラコサミド、—：不明

事象名：MedDRA ver. 16.1

a)　接頭語「+」がある場合は、治験薬最終投与日からの日数

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Listing 17.4、Listing 17.5

表 2.7.4.2-20　重篤な有害事象発現例一覧［EP0008 試験（SS）］（続き）

被験者番号	人種	投与量 (mg/日)	性別/ 年齢	重篤な有害事象/有害事象 (基本語)	発現日 a)	発現期間 (日)	重症度/因果関係	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
[redacted]	中国人	400	男性/27	手骨折	103	67	中等度/関連なし	重篤	用量変更なし	後遺症を伴う回復
				アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	85	38	軽度/関連あり	非重篤	用量変更なし	回復
				アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	85	38	軽度/関連あり	非重篤	用量変更なし	回復
				浮動性めまい	15	81	中等度/関連あり	非重篤	減量	回復
				浮動性めまい	15	81	中等度/関連あり	非重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	中国人	400	男性/46	粉砕骨折	62	—	高度/関連なし	重篤	用量変更なし	軽快
				動悸	122	—	軽度/関連あり	非重篤	用量変更なし	未回復
				好中球数減少	1	20	軽度/関連なし	非重篤	用量変更なし	回復
				白血球数減少	1	58	軽度/関連なし	非重篤	用量変更なし	回復
				振戦	122	—	軽度/関連あり	非重篤	用量変更なし	未回復
				湿疹	—	—	中等度/関連なし	非重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	日本人	400	女性/59	浮動性めまい	1	20	中等度/関連あり	重篤	投薬中止	回復

LCM：ラコサミド、—：不明

事象名：MedDRA ver. 16.1

a)　接頭語「+」がある場合は、治験薬最終投与日からの日数

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Listing 17.4、Listing 17.5

治療期間に、LCM 投与群の 11 例（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。

重篤な有害事象で最も多かった器官別大分類は、「傷害、中毒および処置合併症」（プラセボ群及び LCM 200 mg 群では 0%に対し、LCM 400 mg 群では 1.7%）であった。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、てんかん重積状態（プラセボ群 2 例）及び肺炎（プラセボ群及び LCM 400 mg 群各 1 例）であった。

LCM 投与群で報告された 14 件の重篤な有害事象のうち、5 件は治験薬との因果関係が否定できないと判定され、4 件が高度の事象であり、4 件が治験薬の投与中止に至った。そして、1 件（てんかん精神病）を除いて、これらの事象は回復、後遺症を伴う回復又は軽快の転帰となった。

治療期間に治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象の発現率は、LCM 投与群が 1.1%（LCM 200 mg 群 0.5%及び LCM 400 mg 群 1.6%）で、プラセボ群が 0%であった。最も多く中止に至った重篤な有害事象の器官別大分類は「精神障害」（0.5%）であった。EP0008 試験では、2 例以上に認められた中止に至った重篤な有害事象はなかった。EP0008 試験で認められた中止に至った重篤な有害事象は自殺企図（LCM 200 mg 群）、浮動性めまい、薬物性肝障害及びてんかん精神病（LCM 400 mg 群）が各 1 例（0.2%）であった［EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Listing 17.7］。

（2） 海外試験

1） Pool S1

治療期間に発現した重篤な有害事象を投与群別に表 2.7.4.2-21 に示し、重篤な有害事象発現例一覧を 2.7.4.7 項付録 5 に示した。また、重篤な有害事象を発現した被験者に関する叙述を、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）及び SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）に記載した。

表 2.7.4.2-21　治療期間に発現した重篤な有害事象［Pool S1］

器官別大分類 基本語	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 群の合計 N=944
	例数 (%)				
すべての重篤な有害事象	14 (3.8)	21 (7.8)	34 (7.2)	6 (3.0)	61 (6.5)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
血小板減少症	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
心臓障害	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
洞性徐脈	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
徐脈	1 (0.3)	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.1)
大腸腺腫性ポリポーシス	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.1)
耳および迷路障害	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.2)
鼓膜穿孔	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
前庭障害	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
眼障害	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.1)
複視	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.1)
胃腸障害	1 (0.3)	1 (0.4)	3 (0.6)	1 (0.5)	5 (0.5)
悪心	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	2 (0.2)
嘔吐	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	2 (0.2)
腹痛	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
膵炎	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
歯の脱落	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
腹部癒着	1 (0.3)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.4)	2 (0.4)	0	3 (0.3)
倦怠感	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
発熱	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
胸痛	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
肝胆道系障害	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
胆管結石	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
胆石症	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	1 (0.3)	0	3 (0.6)	2 (1.0)	5 (0.5)
虫垂炎	1 (0.3)	0	1 (0.2)	1 (0.5)	2 (0.2)
蜂巣炎	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.1)
迷路炎	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
鼻咽頭炎	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
腹膜炎	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
副鼻腔炎	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Table EP.6.25.1

表 2.7.4.2-21 治療期間に発現した重篤な有害事象［Pool S1］（続き）

器官別大分類 基本語	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 群の合計 N=944
	例数 (%)				
傷害、中毒および処置合併症	0	2 (0.7)	3 (0.6)	0	5 (0.5)
足関節部骨折	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
各種物質毒性	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
硬膜下血腫	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
寛骨臼骨折	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
脳振盪	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
臨床検査	1 (0.3)	3 (1.1)	2 (0.4)	0	5 (0.5)
薬物濃度増加	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
心電図ＰＲ延長	0	0	1 (0.2)	0	1(0.1)
心電図異常	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
肝酵素上昇	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
血中ブドウ糖増加	1 (0.3)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.2)	0	2 (0.2)
低ナトリウム血症	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
糖尿病	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
多飲症	1 (0.3)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.4)	0	1 (0.5)	2 (0.2)
関節可動域低下	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.1)
四肢痛	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.3)	3 (1.1)	0	0	3 (0.3)
線維腫症	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
唾液腺腫	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
小細胞肺癌	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
乏突起神経膠腫	1 (0.3)	0	0	0	0
神経系障害	6 (1.6)	6 (2.2)	12 (2.5)	3 (1.5)	21 (2.2)
痙攣	3 (0.8)	3 (1.1)	5 (1.1)	0	8 (0.8)
浮動性めまい	0	0	0	3 (1.5)	3 (0.3)
眼振	0	0	0	2 (1.0)	2 (0.2)
大発作痙攣	1 (0.3)	0	2 (0.4)	0	2 (0.2)
てんかん	1 (0.3)	2 (0.7)	0	0	2 (0.2)
運動失調	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.1)
安静時振戦	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.1)
他人の肢症候群	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
不全片麻痺	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Table EP.6.25.1

表 2.7.4.2-21　治療期間に発現した重篤な有害事象［Pool S1］（続き）

器官別大分類 基本語	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 群の合計 N=944
	例数 (%)				
意識消失	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
起立不耐性	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
てんかん重積状態	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
傾眠	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
複雑部分発作	1 (0.3)	0	0	0	0
片頭痛	1 (0.3)	0	0	0	0
部分発作	1 (0.3)	0	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
稽留流産	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
精神障害	0	1 (0.4)	6 (1.3)	0	7 (0.7)
精神病性障害	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.2)
希死念慮を有するうつ病	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
発作後精神病	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
幻聴	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
幻視	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
自殺企図	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
不眠症	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
腎および尿路障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	2 (0.2)
腎結石症	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
腎仙痛	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
生殖系および乳房障害	1 (0.3)	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
精索静脈瘤	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
月経過多	1 (0.3)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.2)	0	2 (0.2)
呼吸困難	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)
喘息	1 (0.3)	0	0	0	0
外科および内科処置	1 (0.3)	0	0	0	0
理学療法	1 (0.3)	0	0	0	0

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Table EP.6.25.1

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%）でのみ発現した。

治療期間に治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象の発現率は低かった（プラセボ群：1.1%、LCM 200 mg 群：3.3%、LCM 400 mg 群：4.0%）。中止に至った重篤な有害事象の発現率に、用量依存性の上昇は認められなかった。重篤な有害事象と同様に、中止に至った重篤な有害事象で最も発現率が高かった器官別大分類は「神経系障害」（プラセボ群：0.8%、LCM 200 mg 群：0.4%、LCM 400 mg 群：1.1%）であった。最も多く発現した中止に至った重篤な有害事象は痙攣（プラセボ群：0.3%、LCM 200 mg 群：0.4%、LCM 400 mg 群：0.4%）であった［ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Table EP.6.31.1］。

（3） 日中共同長期試験

1） EP0009 試験

治療期間に発現した重篤な有害事象を EP0008 試験の投与群別に表 2.7.4.2-22 に示し、重篤な有害事象が発現した被験者の一覧を 2.7.4.7 項付録 6 に示した。また、重篤な有害事象を発現した被験者に関する叙述を 2.7.6.8.1 項に記載した。

表 2.7.4.2-22　治療期間に発現した重篤な有害事象［EP0009 試験（SS）］

器官別大分類 基本語	EP0008 試験の投与群			合計 N=473
	プラセボ群 N=164	LCM 200 mg 群 N=163	LCM 400 mg 群 N=146	
	例数 (%)			
すべての重篤な有害事象	11 (6.7)	17 (10.4)	7 (4.8)	35 (7.4)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
過誤腫	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
胃腸障害	0	3 (1.8)	0	3 (0.6)
十二指腸炎	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
胃潰瘍	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
胃炎	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
萎縮性胃炎	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
直腸ポリープ	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
直腸脱	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
逆流性胃炎	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	0	2 (1.2)	1 (0.7)	3 (0.6)
肺感染	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
精巣炎	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
肺炎	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.6)	4 (2.5)	2 (1.4)	7 (1.5)
鎖骨骨折	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
顔面損傷	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
腓骨骨折	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
熱射病	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.5.1.1

表 2.7.4.2-22　治療期間に発現した重篤な有害事象［EP0009 試験（SS）］（続き）

器官別大分類 基本語	EP0008 試験の投与群			合計 N=473
	プラセボ群 N=164	LCM 200 mg 群 N=163	LCM 400 mg 群 N=146	
	例数 (%)			
顎の骨折	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
脊椎圧迫骨折	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
脛骨骨折	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
各種物質毒性	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
代謝および栄養障害	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
食欲減退	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	2 (1.2)	0	0	2 (0.4)
結腸新生物	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
遠隔転移を伴う神経膠腫	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
神経系障害	6 (3.7)	7 (4.3)	3 (2.1)	16 (3.4)
脳出血	0	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.4)
脳梗塞	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
複雑部分発作	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
てんかん	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	3 (0.6)
頭痛	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
群発発作	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
てんかん重積状態	4 (2.4)	3 (1.8)	0	7 (1.5)
側頭葉てんかん	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
避妊中の妊娠	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
精神障害	1 (0.6)	2 (1.2)	0	3 (0.6)
てんかん精神病	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
精神障害	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
自殺念慮	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
前立腺炎	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (0.4)
喘息	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
声帯白斑症	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
外科および内科処置	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
抜歯	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.5.1.1

治療期間に 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。

EP0009 試験において、治療期間に治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象の発現率は 2.5%であった。重篤な有害事象と同様に、中止に至った重篤な有害事象で最も発現率が高かった器官別大分類は「神経系障害」（1.3%）であった。12 例の被験者に 13 件の中止に至った重篤な有害事象が認められ、内訳は、てんかん重積状態（3 例）、十二指腸炎及び逆流性胃炎（1 例）、過誤腫、脳梗塞、遠隔転移を伴う神経膠腫、複雑部分発作、避妊中の妊娠、てんかん精神病、熱射病及び脳出血（各 1 例）であった。

（4） その他の重篤な有害事象の要約

EP0008 試験において、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%）やプラセボ群（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 群では 7.8%、LCM 400 mg 群では 7.2%で LCM 投与群間で同程度であり、プラセボ群では 3.8%の重篤な有害事象が報告された。EP0009 試験における重篤な有害事象の発現率は 7.4%であった。

EP0008 試験で重篤な有害事象の発現頻度が最も高かった器官別大分類は、「傷害、中毒および処置合併症」（0.8%）であり、次いで「神経系障害」及び「精神障害」（共に 0.6%）であった。Pool S1 で、重篤な有害事象の報告頻度が最も高かった器官別大分類は、「神経系障害」であり（LCM 200 mg 群 : 2.2%、LCM 400 mg 群 : 2.5%）、次いで「精神障害」（LCM 200 mg 群 : 0.4%、LCM 400 mg 群 : 1.3%）であった。EP0008 試験と同様に、EP0009 試験でも「神経系障害」が最も多く報告された（3.4%）。EP0008 試験及び Pool S1 とも器官別大分類のカテゴリーからみた重篤な有害事象の発現率に、投与量による影響は認められなかった。

EP0008 試験で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、てんかん重積状態（プラセボ群 2 例）及び肺炎（プラセボ群及び LCM 400 mg 群各 1 例）のみであった。Pool S1 では、最も多く報告された重篤な有害事象は痙攣（LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群各 1.1%）であった。EP0009 試験では、最も多く報告された重篤な有害事象はてんかん重積状態［7 例（1.5%）］であった。

EP0008 試験と EP0009 試験で認められた治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は、EP0009 試験のてんかん重積状態（3 例）を除いて、それぞれ 1 例ずつの発現であった。EP0008 試験で認められた中止に至った重篤な有害事象は自殺企図（LCM 200 mg 群）、浮動性めまい、薬物性肝障害及びてんかん精神病（LCM 400 mg 群）が各 1 例であった。EP0009 試験では、12 例の被験者に 13 件の中止に至った重篤な有害事象が認められ、内訳は、てんかん重積状態（3 例）、十二指腸炎及び逆流性胃炎（1 例）、過誤腫、脳梗塞、遠隔転移を伴う神経膠腫、複雑部分発作、避妊中の妊娠、てんかん精神病、熱射病及び脳出血（各 1 例）であった。Pool S1 で最も多く報告された中止に至った重篤な有害事象は痙攣（プラセボ群：0.3%、LCM 200 mg 群：0.4%、LCM 400 mg 群：0.4%）であった。

2.7.4.2.1.10 その他の重要な有害事象

（1） 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の叙述を、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）、EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）及び EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）に記載した。

1） 日中共同試験

i) EP0008 試験

治療期間に治験薬の投与中止に至った有害事象を投与群別に EP0008 試験の試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.8.1.3 に示した。

治療期間に、いずれかの LCM 投与群において 1%以上発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-23 に示した。

表 2.7.4.2-23　治療期間におけるいずれかの LCM 投与群で 1%以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象［EP0008 試験（SS）］

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=184	LCM 200 mg 群 N=183	LCM 400 mg 群 N=180	LCM 群の合計 N=363
	例数 (%)			
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)
眼障害	1 (0.5)	0	8 (4.4)	8 (2.2)
複視	0	0	5 (2.8)	5 (1.4)
霧視	0	0	2 (1.1)	2 (0.6)
胃腸障害	3 (1.6)	1 (0.5)	5 (2.8)	6 (1.7)
悪心	2 (1.1)	0	3 (1.7)	3 (0.8)
嘔吐	1 (0.5)	0	2 (1.1)	2 (0.6)
臨床検査	2 (1.1)	0	2 (1.1)	2 (0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	0	2 (1.1)	2 (0.6)
神経系障害	3 (1.6)	5 (2.7)	18 (10.0)	23 (6.3)
浮動性めまい	1 (0.5)	4 (2.2)	16 (8.9)	20 (5.5)
頭痛	1 (0.5)	2 (1.1)	2 (1.1)	4 (1.1)
傾眠	0	1 (0.5)	3 (1.7)	4 (1.1)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.8.1.3

LCM の投与量増加に伴い、治療期間の中止率が上昇した。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。中止に至った有害事象の発現頻度が最も高かった器官別大分類は「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。

2）　海外試験

i)　Pool S1

治療期間に治験薬の投与中止に至った有害事象を投与群別に ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Table EP.6.29.1 に示した。また、有害事象により治験を中止した被験者に関する叙述を 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）及び SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）に記載した。

治療期間に、LCM 200 mg 群又は LCM 400 mg 群の 1%以上の被験者に発現した中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-24 に示した。

表 2.7.4.2-24　LCM 200 mg 群又は LCM 400 mg 群の被験者において 1%以上に発現した治療期間に治験薬の投与中止に至った有害事象［Pool S1］

器官別大分類 基本語	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 群の合計 N=944
	例数 (%)				
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)
耳および迷路障害	0	3 (1.1)	5 (1.1)	5 (2.5)	13 (1.4)
回転性めまい	0	3 (1.1)	4 (0.8)	5 (2.5)	12 (1.3)
眼障害	1 (0.3)	5 (1.9)	13 (2.8)	10 (4.9)	28 (3.0)
複視	1 (0.3)	4 (1.5)	10 (2.1)	4 (2.0)	18 (1.9)
胃腸障害	3 (0.8)	3 (1.1)	15 (3.2)	12 (5.9)	30 (3.2)
嘔吐	1 (0.3)	1 (0.4)	11 (2.3)	6 (3.0)	18 (1.9)
悪心	1 (0.3)	1 (0.4)	8 (1.7)	8 (3.9)	17 (1.8)
神経系障害	8 (2.2)	6 (2.2)	43 (9.1)	44 (21.7)	93 (9.9)
浮動性めまい	1 (0.3)	1 (0.4)	20 (4.2)	35 (17.2)	56 (5.9)
運動失調	0	1 (0.4)	6 (1.3)	10 (4.9)	17 (1.8)
痙攣	4 (1.1)	2 (0.7)	8 (1.7)	0	10 (1.1)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Table EP.6.29.1

治療期間の中止例の割合は、プラセボ群が 4.9%であったのに比べ、LCM 投与群では投与量増加に伴い上昇した（LCM 200 mg 群：8.1%、LCM 400 mg 群：17.2%）。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度が高かった器官別大分類は、「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 投与群で治験薬の投与中止に至った有害事象で最も頻度が多かったの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%）。LCM 200 mg 群と LCM 400 mg 群に関して、中止に至った有害事象の発現率が最も高かったのは、LCM 400 mg 群に無作為割り付けされた被験者においてであった。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。

3） 日中共同長期試験

i) EP0009 試験

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、最も多かった器官別大分類は「神経系障害」であった（3.6%）。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%）］、上腹部痛、悪心、嘔吐及び記憶障害［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］。

4） 治験薬の投与中止に至った有害事象の要約

EP0008 試験及び Pool S1 では、LCM の投与量増加に伴い、治療期間に治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率が上昇した。EP0008 試験では、中止に至った有害事象の発現頻度が最も高かった器官別大分類は、「神経系障害」及び「眼障害」であった。Pool S1 では、「神経系障害」及び「胃腸障害」であった。EP0008 試験及び Pool S1 とも、最も多く発現した中止に至った有害事象は浮動性めまいであった。中止に至った有害事象の多くは、投与量の減量にも至っていた。EP0008 試験及び Pool S1 と同様に、EP0009 試験においても中止に至った有害事象は「神経系障害」が最も多く（3.6%）、次いで「胃腸障害」（1.1%）であり、最も多く発現した中止に至った有害事象は浮動性めまいであった。

EP0008 試験では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率（9.9%）が EP0009 試験の発現率（6.6%）より若干高い値を示しており、LCM を長期間投与しても治験薬の投与中止に至る有害事象の発現率は増加しなかった。

EP0008 試験及び Pool S1 について、全体として LCM に特徴的な有害事象により試験を中止した被験者はごく少数であるが、投与群別に評価した場合に中止の発現率が最も高かったのは、浮動性めまいであることが示された。LCM に特徴的な有害事象である浮動性めまい及び悪心の発現率は用量依存性を示した。

（2） 「その他の重要な有害事象」と定義された有害事象

LCM の安全性データに基づき、以下の用語を「その他の重要な有害事象」として定義し、医学的評価を行った後、更に用語を追加した。その他の重要な有害事象が発現した全被験者について、これらの事象の詳細な叙述を ISS（5.3.5.3.2）15.3.4 項に記載した。「その他の重要な有害事象」とみなされた有害事象を MedDRA ver. 16.1 の基本語別に以下に挙げる。なお、以下の事象名は、欧州申請時のものから更新されており、Pool S1 の帳票では、以下の事象名を用いている。

- 肝毒性に関連する有害事象

  中毒性肝炎及び肝毒性

- 自殺に関連する有害事象

  自殺既遂、希死念慮を有するうつ病、自殺行為、自殺念慮、自殺企図、故意の自傷行為、自傷行動、自傷念慮、企図的過量投与、企図的多剤過量投与及び故意の中毒

- 心臓及び心電図に関連する有害事象

  第二度房室ブロック、第三度房室ブロック、徐脈性不整脈、徐脈、心臓ペースメーカー挿入、心房細動、心房粗動、洞性徐脈、心室性頻脈、心室細動、心拍数減少、洞不全症候群［心

拍数低下が報告された徐脈、徐脈性不整脈、洞性徐脈、心拍数減少は全例で評価することとし、心拍数が 45 拍/分未満の顕著な徐脈（顕著な心拍数低下）が認められる症例のみ、その他の重要な有害事象としてリストに入れた］。

- 失神及び意識消失

1） 肝毒性関連

EP0008 試験、Pool S1 及び EP0009 試験において、肝毒性関連のその他の重要な有害事象は報告されなかった［EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.3.1.3、ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Table EP.6.1.1、EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.8.1.1］。

2） 自殺関連

i) 日中共同試験

EP0008 試験

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 件の自殺関連の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 件の自殺関連の有害事象（自殺念慮）が発現した［EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.3.1.3 及び Listing 17.4］。LCM 投与群で発現した 7 件の自殺関連有害事象のうち、4 件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。7 件のうち、1 件は重篤と判断されたが、高度の有害事象は認められず、1 件が投与中止に至り、1 件を除いて回復した。プラセボ群で発現した 3 件の自殺関連有害事象は、すべて治験責任医師により治験薬との因果関係が否定され、重篤、高度又は投与中止と判断された事象はなく、3 件とも転帰は回復であった。

ii) 海外試験

Pool S1

自殺関連の有害事象は、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）［ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Table EP.6.1.1 及び Table EP.6.2.1］。LCM 400 mg 群で発現した 2 例の有害事象は、いずれも増量期間における発現であった。希死念慮を有するうつ病の有害事象は LCM 投与と関連ありと判断され、自殺企図の有害事象は関連なしと判断された。また、いずれも重篤と判断され、試験中止に至った。なお、その他に治療期間外における自殺既遂が 1 例報告された（2.7.4.2.1.8）。

iii) 日中共同長期試験

EP0009 試験

治療期間に、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［EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.8.1.1 及び Listing 12.2］。このうち、2 例は LCM 200 mg 群、もう 1 例は LCM 400 mg 群であった。4 件の自殺念慮は、いずれも軽度であり、1 件は LCM 投与と関連ありと判断されたが、他の 3 件は関連なしと判断された。自殺念慮 4

件のうち、1 件は重篤と判断されたが、投与中止に至ったものはなかった。3 件の自殺念慮は回復したが、1 件はデータカットオフ（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で未回復であった。

3） 心臓及び心電図関連

i) 日中共同試験

EP0008 試験

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。LCM 200 mg 群の 1 例は治験薬との関連はありと判断された。LCM 400 mg 群の 2 例は、非重篤、治験薬との関連はなしと判断され、試験を継続した［EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.3.1.3 及び Listing 17.4］。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以下に記載する。

被験者番号[redacted]は LCM 400 mg 群の 38 歳の中国人男性で、LCM 初回投与の 83 日後に第一度房室ブロックの有害事象が発現した。本被験者の PR 間隔は、治療期間 83 及び 113 日目に 203 msec であり、投与前の第 3 回来院時の 3 回の平均値から 19 msec 増加したが、それ以外の来院時ではいずれも 200 msec 未満であった［EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Listing 21］。本有害事象は非重篤、軽度であり、治験責任医師により治験薬との関連ありと判断されたが、投与量は変更されず、治験中止には至らなかった［EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Listing 17.4］。本被験者は、抗てんかん薬としてバルプロ酸ナトリウムを併用していた。本有害事象は発現の 45 日後に回復し、移行期間の最終来院時の PR 間隔は 190 msec であり、この時の投与量は 200 mg/日であった。

被験者番号[redacted]は LCM 400 mg 群の 28 歳の中国人女性で、LCM 初回投与の 27 日後に第一度房室ブロックの有害事象が発現した。本被験者の PR 間隔は、治療期間 27 日目に 204 msec であり、投与前の第 3 回来院時の 3 回の平均値から 48.7 msec 増加したが、それ以外の来院時ではいずれも 200 msec 未満であった［EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Listing 21］。本有害事象は非重篤、軽度であり、治験責任医師により治験薬との関連ありと判断されたが、投与量は変更されず、治験中止には至らなかった［EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Listing 17.4］。本被験者は、抗てんかん薬としてバルプロ酸マグネシウム及びレベチラセタムを併用していた。本有害事象は発現の 29 日後に回復し、PR 間隔は 55 日目が 175 msec、90 日目が 180 msec、113 日目が 199 msec、127 日目が 160 msec であった。

被験者番号[redacted]は LCM 400 mg 群の 16 歳の日本人男性で、LCM 初回投与の 29 日後に第一度房室ブロックの有害事象が発現した。本被験者の PR 間隔は、治療期間 29 日目に 235 msec であり、投与前の第 3 回来院時の 3 回の平均値から 62 msec 増加したが、それ以外の来院時ではいずれも 200 msec 未満であった［EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Listing 21］。本有害事象は非重篤、軽度であり、治験責任医師により治験薬との関連ありと判断されたが、投与量は変更されず、治験中止には至らなかった［EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Listing 17.4］。65 日目に軽度の動悸の有害事象が発現したが、67 日目に消失した。本被験者は、抗てんかん薬としてバルプロ酸及びレベチラセタムを併用しており、また、治験期間を通してメキシレチン 250 mg/日も併用していた。本有

害事象は発現の 55 日後に回復し、PR 間隔は 57 日目が 199 msec、83 日目が 185 msec、111 日目が 170 msec、127 日目が 177 msec であった。

被験者番号 [redacted] は LCM 200 mg 群の 34 歳の日本人男性で、LCM 初回投与の 31 日後に第一度房室ブロックの有害事象が発現した［EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Listing 17.4］。本被験者の PR 間隔は、スクリーニングの第 1 回来院時に 201 msec であり、観察期間の第 3 回来院時の 3 回のうち 1 回は 211 msec、3 回の平均値は 201 msec であった。また、PR 間隔は、増量期間の 17 日目が 202 msec、31 日目が 213 msec、規定外来院の 45 日目が 218 msec、維持期間の 59 日目が 217 msec、87 日目が 195 msec、115 日目が 204 msec、最終来院（129 日目）が 194 msec であった［EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Listing 21］。本被験者は、抗てんかん薬としてカルバマゼピン及びレベチラセタムを併用していた。本有害事象は非重篤、軽度であり、治験責任医師により治験薬との関連ありと判断されたが、投与量は変更されず、治験中止には至らなかった［EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Listing 17.4］。本有害事象は EP0008 試験終了時には回復しなかった。

有害事象として報告されなかった PR 間隔延長（200 msec 超）の所見は 2.7.4.4.2.2（2）2）i)項に示した。

ii) 海外試験

Pool S1

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 の 1 例及び 400 mg 群のもう 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［ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Table EP.6.1.1 及び Table EP.6.2.1］。

iii) 日中共同長期試験

EP0009 試験

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［EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.8.1.1］。

4） 失神

i) 日中共同試験

EP0008 試験

治療期間に、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、移行期間に失神を発現した［EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.3.1.3 及び Table 10.3.1.5］。LCM 投与群の 2 例の被験者の詳細を以下に記載する。

被験者番号 [redacted] は LCM 400 mg 群の 43 歳の中国人女性で、LCM 初回投与の 26 日後の増量期間に中等度の失神及び複視の有害事象が発現したが、同日中に消失した。第 13 日目には中等度の傾眠及び軽度の蒼白が発現したが、22 日後に消失した。第 27 日目に軽度の自殺念慮の有害事象が発現したが、22 日後（LCM 最終投与日の 14 日後）に消失した。失神、複視、蒼白及び傾眠は、非重篤であったが、治験責任医師により治験薬との関連ありと判断され、27 日目に治験中止に至った［EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Listing 17.4］。本被験者の PR 間隔は、13 日目に観察期間から 14.7 msec 増加して 161 msec を示し、治療期間の 27 日目及び LCM 最終投与日の 14 日後に 156 msec を示した。13 及び 27 日目における収縮期及び拡張期血圧は、それぞれ 100 mmHg 及び 70 mmHg であり、収縮期及び拡張期血圧いずれも観察期から 10 mmHg 減少した［EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Listing 20］。

被験者番号 [redacted] は LCM 400 mg 群の 16 歳の中国人男性で、LCM 初回投与の 125 日後の移行期間に失神の有害事象が発現したが、翌日に消失した。本有害事象は、非重篤、軽度であったが、治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された［EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Listing 17.4］。23、83 及び 107 日目に、それぞれ頭痛、口腔咽頭痛及び浮動性めまいの有害事象が発現したが、1～2 日後に消失した。本被験者の PR 間隔は、LCM 初回投与の 117 日後に観察期間から 26 msec 増加して 175 msec を示し、移行期間前の最終来院日の 127 日目に 158 msec を示した。収縮期及び拡張期血圧は、117 日目にそれぞれ 119 mmHg 及び 67 mmHg、127 日目にそれぞれ 107 mmHg 及び 64 mmHg であり、観察期間（収縮期血圧：105 mmHg、拡張期血圧：77 mmHg）と比較して拡張期血圧は第 117 日目に 10 mmHg、第 127 日目に 13 mmHg 減少した［EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Listing 20］。

ii) 海外試験

Pool S1

治療期間に、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。プラセボ群の 1 例は、治験責任医師により治験薬との因果関係ありと判断された。いずれも非重篤であり、試験を中止することなく継続した［ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Table EP.6.1.1 及び Table EP.6.2.1］。

iii) 日中共同長期試験

EP0009 試験

EP0009 試験では、失神の有害事象は報告されなかった［EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.8.1.1］。

5） 意識消失

i) 日中共同試験

EP0008 試験

EP0008 試験において、意識消失の有害事象は報告されなかった［EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.3.1.3］。

ii) 海外試験

Pool S1

プラセボ群に意識消失は発現しなかった。LCM 400 mg 群では 1 例（0.2%）で意識消失が発現した。この事象は重篤であったが、試験中止には至らなかった。この被験者は、意識消失／失神が報告された同日中に完全に回復したが、減量期間にプラセボ投与下で 2 回目のエピソード（中等度の意識消失）が報告され、同日中に回復した［ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Table EP.6.1.1、Table EP.6.2.1］。

iii) 日中共同長期試験

EP0009 試験

EP0009 試験では、意識消失の有害事象は報告されなかった［EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.8.1.1］。

6） 「その他の重要な有害事象」と定義された有害事象の要約

EP0008 試験、Pool S1 及び EP0009 試験において、肝毒性の事象は報告されなかった。

最も多く報告された自殺関連の有害事象は自殺念慮であり、EP0008 試験の LCM 200 mg 群で 1.1%、LCM 400 mg 群で 1.1%（プラセボ投与群では 1.6%）、EP0009 試験で 3 例（0.6%）認められ、Pool S1 では報告されなかった。自殺企図は EP0008 試験の LCM 200 mg 群の 1 例（0.5%）、及び Pool S1 の LCM 400 mg 群に 1 例認められ、EP0009 試験では報告されなかった。

心臓及び心電図に関連する有害事象で最も頻度が高かったのは徐脈であり、EP0008 試験の LCM 200 mg 群の 1 例（0.5%）及び LCM400 mg 群の 1 例（0.6%）（プラセボ投与群では 0%）及び Pool S1 のプラセボ投与群の 1 例（0.3%）で発現した。EP0009 試験では心臓及び心電図に関連する有害事象は報告されなかった。平均 PR 間隔の延長は、第一度房室ブロック発現のリスクを増大させる。第一度房室ブロックは心電図検査による所見（PR 間隔 200 msec 超と定義）であり、通常、臨床症状を伴わない。EP0008 試験及び EP0009 試験では多数の異なった種類の心臓関連有害事象が報告されているが、概ねこれらの有害事象に房室ブロックが随伴することはなかった。

失神は、EP0008 試験の LCM 400 mg 群の 1 例（0.6%）（プラセボ投与群では 0.5%）及び Pool S1 の LCM200 mg 群の 1 例（0.4%）（プラセボ投与群では 0.3%）で発現した。EP0009 試験では失神は報告されなかった。意識消失は、Pool S1 の LCM400 mg 群の 1 例（0.2%）で発現し、EP0008 試験と EP0009 試験では報告されなかった。

EP0008 試験及び EP0009 試験において、失神及び（洞性）徐脈は、観察期間及び治療期間の PR 間隔が 200 msec 以下の被験者で認められた。

EP0008 試験及び Pool S1 において、プラセボ群と LCM 投与群で「その他の重要な有害事象」の発現率は同程度であった。「その他の重要な有害事象」は大半が非重篤であり、ほとんどの被験者は試験中止に至らなかった。

2.7.4.2.1.11 器官別又は症候群別の有害事象の解析

（1） てんかんに関連するその他の有害事象

てんかんに関連するその他の有害事象を以下の様に定義し、検討を加えた。

- 痙攣発作

  痙攣、大発作痙攣、てんかん、前兆、てんかんの前兆、単純部分発作、複雑部分発作、部分発作、ミオクローヌス、てんかん重積状態、二次性全般化を伴う部分発作*、低カルシウム血症性痙攣*、群発発作*、側頭葉てんかん*
  *これらの事象は、EP0008 試験［EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.3.1.3］及び EP0009 試験［EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.4.1.1］により追加された。

- 記憶障害

  記憶障害、健忘

- 精神病性障害

  精神病性障害、てんかん精神病、急性精神病

- 体重変化

  体重増加、体重減少

1） 痙攣発作

i) 日中共同試験

EP0008 試験

痙攣発作に関連する有害事象の発現率及び特徴の要約を表 2.7.4.2-25 に示した。

表 2.7.4.2-25　痙攣発作に関連する有害事象［EP0008 試験（SS）］

器官別大分類 基本語	プラセボ群				LCM 200 mg 群				LCM 400 mg 群			
	有害事象発現率	関連あり	重篤	有害事象による中止	有害事象発現率	関連あり	重篤	有害事象による中止	有害事象発現率	関連あり	重篤	有害事象による中止
	N=184				N=183				N=180			
	例数 (%)											
神経系障害												
痙攣	2 (1.1)	2 (1.1)	0	1 (0.5)	2 (1.1)	1 (0.5)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
大発作痙攣	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0
てんかん	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.6)
単純部分発作	0	0	0	0	2 (1.1)	1 (0.5)	0	0	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0
二次性全般化を伴う部分発作	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
てんかん重積状態	2 (1.1)	1 (0.5)	2 (1.1)	0	2 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.3.1.3、Table 10.5.1.3、Table 10.6.1.3、Table 10.8.1.3

LCM 投与群の 12 例［LCM 200 mg 群：6 例（3.3%）、LCM 400 mg 群：6 例（3.3%）］に痙攣発作関連の有害事象が認められ、プラセボ群では 5 例（2.7%）に痙攣発作関連の有害事象が認められた。最もよくみられた痙攣発作関連の有害事象は、痙攣［プラセボ群：2 例（1.1%）、LCM 200 mg 群：2 例（1.1%）、LCM 400 mg 群：1 例（0.6%）］、単純部分発作［LCM 200 mg 群：2 例（1.1%）、LCM 400 mg 群：2 例（1.1%）］及びてんかん重積状態［プラセボ群：2 例（1.1%）、LCM 200 mg 群：2 例（1.1%）］であった。

治療期間に発現した重篤な痙攣発作関連の有害事象は、大発作痙攣（プラセボ群：0%、LCM 200 mg 群：0%、LCM 400 mg 群：0.6%）及びてんかん重積状態（プラセボ群：1.1%、LCM 200 mg 群：0%、LCM 400 mg 群：0%）であった。これらの事象の発現率は低く、投与量との関連性は評価できなかった。

痙攣発作関連の有害事象により試験を中止した症例は少なく、治験薬の投与中止に至った痙攣発作関連の有害事象は痙攣（プラセボ群：0.5%、LCM 200 mg 群：0%、LCM 400 mg 群：0%）及びてんかん（プラセボ群：0 %、LCM 200 mg 群：0%、LCM 400 mg 群：0.6%）であった。

ii) 海外試験

Pool S1

痙攣発作に関連する有害事象の発現率及び特徴の要約を表 2.7.4.2-26 に示した。

表 2.7.4.2-26　痙攣発作に関連する有害事象［Pool S1］

器官別大分類 基本語	プラセボ群				LCM 200 mg 群				LCM 400 mg 群			
	有害事象発現率	関連あり	重篤	有害事象による中止	有害事象発現率	関連あり	重篤	有害事象による中止	有害事象発現率	関連あり	重篤	有害事象による中止
	N=364				N=270				N=471			
	例数 (%)											
神経系障害												
痙攣	13 (3.6)	7 (1.9)	3 (0.8)	4 (1.1)	8 (3.0)	3 (1.1)	3 (1.1)	2 (0.7)	19 (4.0)	9 (1.9)	5 (1.1)	8 (1.7)
大発作痙攣	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)
てんかん	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.7)	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0
前兆	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	0	0	0
単純部分発作	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
複雑部分発作	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
部分発作	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ミオクローヌス	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
てんかん重積状態	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.2)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

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

痙攣発作関連の有害事象はプラセボ群では 17 例（4.7%）、LCM 200 mg 群では 11 例（4.1%）、LCM 400 mg 群では 25 例（5.3%）に認められた。痙攣発作関連の有害事象で最もよく報告されたのは痙攣であり、プラセボ群（3.6%）、LCM 200 mg 群（3.0%）及び LCM 400 mg 群（4.0%）の発現率は同程度であった。痙攣発作に関連するその他の有害事象は、各投与群の 1～2 例のみで報告された。

治療期間に発現した重篤な痙攣発作関連の有害事象は、プラセボ群で 5 例（1.4%）、LCM 200 mg 群で 5 例（1.9%）、LCM 400 mg 群で 8 例（1.7%）に認められた。最もよくみられた重篤な有害事象は痙攣であり、プラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群で発現率は同程度であった（プラセボ群：0.8%、LCM 200 mg 群：1.1%、LCM 400 mg 群：1.1%）。

痙攣発作関連の有害事象による試験中止の発現率は低く、治験薬の投与中止に至った痙攣発作関連の有害事象で最も頻度が高かったのは痙攣であった（プラセボ群 : 1.1%、LCM 200 mg 群 : 0.7%、LCM 400 mg 群：1.7%）。

iii)　日中共同長期試験

EP0009 試験

痙攣発作に関連する有害事象の発現率及び特徴の要約を表 2.7.4.2-27 に示した。

表 2.7.4.2-27　痙攣発作に関連する有害事象［EP0009 試験（SS）］

器官別大分類 基本語	有害事象発現率	関連あり	重篤	有害事象による中止
	合計 N=473			
	例数 (%)			
神経系障害				
てんかん重積状態	8 (1.7)	2 (0.4)	7(1.5)	3 (0.6)
二次性全般化を伴う部分発作	5 (1.1)	1 (0.2)	0	0
単純部分発作	4 (0.8)	2 (0.4)	0	0
痙攣	4 (0.8)	1 (0.2)	0	0
てんかん	5 (1.1)	2 (0.4)	3 (0.6)	0
複雑部分発作	2 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
低カルシウム血症性痙攣	1 (0.2)	0	0	0
群発発作	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
側頭葉てんかん	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.4.1.1、Table 7.5.1.1、Table 7.7.1.1

EP0009 試験では、治療期間に痙攣発作に関連する有害事象は 28 例（5.9%）に 31 件認められた。最もよくみられた痙攣発作関連の有害事象（1%超）は、てんかん重積状態（1.7%）並びにてんかん及び二次性全般化発作を伴う部分発作（各 1.1%）であった。8 事象が治験薬との関連あり、12 事象が重篤と判断され、4 事象が治験薬の投与中止に至った。

2） 記憶障害又は健忘

i) 日中共同試験

EP0008 試験

記憶障害又は健忘に関連する有害事象の発現率及び特徴の要約を表 2.7.4.2-28 に示した。

表 2.7.4.2-28　記憶障害又は健忘に関連する有害事象［EP0008 試験（SS）］

器官別大分類 基本語	プラセボ群				LCM 200 mg 群				LCM 400 mg 群			
	有害事象発現率	関連あり	重篤	有害事象による中止	有害事象発現率	関連あり	重篤	有害事象による中止	有害事象発現率	関連あり	重篤	有害事象による中止
	N=184				N=183				N=180			
	例数 (%)											
神経系障害												
記憶障害	1 (0.5)	0	0	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
健忘	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.3.1.3、Table 10.5.1.3、Table 10.6.1.3、Table 10.8.1.3

EP0008 試験では、LCM 400 mg 群の 1 例（0.6%）及び LCM 200 mg 群の 2 例（1.1%）に、計 4 件の記憶障害が報告され、一方、プラセボ群では 1 例（0.5%）に 3 件の記憶障害が報告された。LCM 投与群に認められた 4 件に重篤なものはなく、いずれも治験薬との関連はありと判断された。記憶障害による中止例が LCM 200 mg 群の 1 例（0.5%）に認められた。プラセボ投与例では、記憶障害は治験薬との関連なしと判断され、重篤なものはなく又治験薬の投与中止に至ったものもなかった。

健忘の有害事象は報告されなかった。

ii) 海外試験

Pool S1

記憶障害又は健忘に関連する有害事象の発現率及び特徴の要約を表 2.7.4.2-29 に示した。

表 2.7.4.2-29　記憶障害又は健忘に関連する有害事象［Pool S1］

器官別大分類 基本語	プラセボ群				LCM 200 mg 群				LCM 400 mg 群			
	有害事象発現率	関連あり	重篤	有害事象による中止	有害事象発現率	関連あり	重篤	有害事象による中止	有害事象発現率	関連あり	重篤	有害事象による中止
	N=364				N=270				N=471			
	例数 (%)											
神経系障害												
記憶障害	6 (1.6)	6 (1.6)	0	0	3 (1.1)	2 (0.7)	0	1 (0.4)	6 (1.3)	6 (1.3)	0	0
健忘	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	3 (0.6)	3 (0.6)	0	0

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

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

記憶障害は、プラセボ群の 6 例（1.6%）、LCM 200 mg 群の 3 例（1.1%）及び LCM 400 mg 群の 6 例（1.3%）に認められた。LCM 投与例に認められた有害事象に重篤なものはなく、大半は治験薬との関連ありと判断された。LCM 200 mg 群の 1 例（0.4%）が、記憶障害により治験薬の投与中止に至った。プラセボ投与例では、記憶障害の有害事象はすべて治験薬との関連ありと判断され、重篤なものや中止に至ったものはなかった。

健忘は、プラセボ群の 2 例（0.5%）及び LCM 400 mg 群の 3 例（0.6%）に認められ、LCM 200 mg 群では認められなかった。LCM400 mg 群で認められた有害事象に重篤なものはなく、すべて治験薬との関連ありと判断され、重篤なものや、治験薬の投与中止に至ったものはなかった。プラセボ投与例では、健忘の有害事象の 1 例が治験薬との関連ありと判断され、重篤なものや、中止に至ったものはなかった。

iii)　日中共同長期試験

EP0009 試験

記憶障害又は健忘に関連する有害事象の発現率及び特徴の要約を表 2.7.4.2-30 に示した。

表 2.7.4.2-30　記憶障害又は健忘に関連する有害事象［EP0009 試験（SS）］

器官別大分類 基本語	有害事象発現率	関連あり	重篤	有害事象による中止
	合計 N=473			
	例数 (%)			
神経系障害				
記憶障害	9 (1.9)	7 (1.5)	0	2 (0.4)
健忘	0	0	0	0

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.4.1.1、Table 7.5.1.1、Table 7.7.1.1

治療期間に、9 例（1.9%）に記憶障害の有害事象が認められた。7 例は治験薬との関連ありと判断された。記憶障害の有害事象に重篤なものはなく、2 例が試験を中止した。

健忘は、試験期間中に報告されなかった。

3)　精神病性障害

i)　日中共同試験

EP0008 試験

精神病性障害の発現率及びこれらの事象の特徴は、EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.3.1.3、Table 10.5.1.3、Table 10.6.1.3 及び Table 10.8.1.3 から判断した。

EP0008 試験において、てんかん精神病が LCM 400 mg 群の 1 例（0.6%）に認められ、LCM 200 mg 群やプラセボ群では認められなかった。てんかん精神病は治験薬と関連なしと判断されたが、重篤であり治験薬の投与中止に至った。

ii) 海外試験

Pool S1

精神病性障害の発現率及びこれらの事象の特徴は、ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Table EP.6.24.1、Table EP.6.25.1、及び Table EP.6.29.1 から判断した。

精神病に関連する有害事象はプラセボ群及び LCM 200 mg 群では認められず、LCM 400 mg 群では 2 例（0.4%）に精神病に関連する有害事象（精神病性障害）が認められた。1 件は治験薬と関連ありと判断され、いずれも重篤であり、1 件は治験薬の投与中止に至った。

iii) 日中共同長期試験

EP0009 試験

精神病性障害の発現率及びこれらの事象の特徴は、EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.4.1.1、Table 7.5.1.1 及び Table 7.7.1.1 から判断した。

治療期間に、1 例（0.2%）にてんかん精神病が認められた。本症例は EP0008 試験では LCM 200 mg 群に割り付けられていた。有害事象は治験薬との関連あり、及び重篤と判断され、治験薬の投与中止に至った。

4） 体重増加又は体重減少

以下の項では、EP0008 試験、Pool S1 及び EP0009 試験の体重増加及び体重減少の有害事象の発現率について述べる。体重に関する追加の考察は、2.7.4.4.1.3 項に記載した。

i) 日中共同試験

EP0008 試験

体重変化に関連する有害事象の発現率及び特徴は、EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.3.1.3、Table 10.5.1.3、Table 10.6.1.3 及び Table10.8.1.3 から判断した。

体重変化に関連する有害事象の発現率及び特徴の要約を表 2.7.4.2-31 に示した。

表 2.7.4.2-31　体重変化に関連する有害事象［EP0008 試験（SS）］

器官別大分類 基本語	プラセボ群				LCM 200 mg 群				LCM 400 mg 群			
	有害事象発現率	関連あり	重篤	有害事象による中止	有害事象発現率	関連あり	重篤	有害事象による中止	有害事象発現率	関連あり	重篤	有害事象による中止
	N=184				N=183				N=180			
	例数 (%)											
臨床検査												
体重増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重減少	4 (2.2)	2 (1.1)	0	0	2 (1.1)	1 (0.5)	0	0	3 (1.7)	1 (0.6)	0	0

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.3.1.3、Table 10.5.1.3、Table 10.6.1.3、Table 10.8.1.3

EP0008 試験では、治療期間に体重増加の有害事象は報告されなかった。

治療期間に、LCM 200 mg 群の 2 例（1.1%）及び LCM 400 mg 群の 3 例（1.7%）に体重減少の有害事象が認められ、プラセボ群では 4 例（2.2%）に体重減少の有害事象が認められた。LCM 投与群の 5 例の体重減少の有害事象のうち、2 例（LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群各 1 例）は治験薬との関連ありと判断され、重篤なものや、治験薬の投与中止に至ったものはなかった。プラセボ群の 4 例の体重減少の有害事象のうち、2 例は治験薬との関連ありと判断され、重篤なものや、中止に至ったものはなかった。

ii) 海外試験

Pool S1

体重変化に関連する有害事象の発現率及び特徴の要約を表 2.7.4.2-32 に示した。

表 2.7.4.2-32　体重変化に関連する有害事象［Pool S1］

器官別大分類 基本語	プラセボ群				LCM 200 mg 群				LCM 400 mg 群			
	有害事象発現率	関連あり	重篤	有害事象による中止	有害事象発現率	関連あり	重篤	有害事象による中止	有害事象発現率	関連あり	重篤	有害事象による中止
	N=364				N=270				N=471			
	例数 (%)											
臨床検査												
体重増加	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0	7 (1.5)	5 (1.1)	0	1 (0.2)
体重減少	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	4 (0.8)	2 (0.4)	0	0

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

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

体重増加の有害事象は、プラセボ群の 2 例（0.5%）、LCM 200 mg 群の 2 例（0.7%）及び LCM 400 mg 群の 7 例（1.5%）に認められた。体重増加の有害事象が報告された LCM 200 mg 群の 2 例（0.7%）及び LCM 400 mg 群の 5 例（1.1%）は、治験薬との関連ありと判断され、重篤なものはなかった。LCM 400 mg 群の 1 例が有害事象により試験を中止した。プラセボ群の 2 例は、治験薬との関連ありと判断され、重篤なものはなく、治験薬の投与中止に至ったものもなかった。

体重減少の有害事象は、プラセボ群の 3 例（0.8%）、LCM 200 mg 群の 2 例（0.7%）及び LCM 400 mg 群の 4 例（0.8%）に認められた。重篤なものはなく、LCM 200 mg 群の 1 例（0.4%）が有害事象により試験を中止した。

iii)　日中共同長期試験

EP0009 試験

体重変化に関連する有害事象の発現率及び特徴の要約を表 2.7.4.2-33 に示した。

表 2.7.4.2-33　体重変化に関連する有害事象［EP0009 試験（SS）］

器官別大分類 基本語	有害事象発現率	関連あり	重篤	有害事象による中止
	合計 N=473			
	例数 (%)			
臨床検査				
体重増加	5 (1.1)	2 (0.4)	0	0
体重減少	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.4.1.1、Table 7.5.1.1、Table 7.7.1.1

治療期間に、全体で 5 例に体重増加の有害事象が認められた。2 例が治験薬との関連ありと判断され、重篤なものはなく、治験薬の投与中止に至ったものもなかった。

治療期間に、1 例に 2 件の体重減少の有害事象が認められた。1 件の体重減少の有害事象は治験薬との関連ありと判断されたが、重篤なものではなく、治験薬の投与中止に至ったものはなかった。

5)　てんかんに関連するその他の有害事象の要約

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明らかになった。

2.7.4.2.1.12　　有害事象の要約

LCM 投与例における有害事象の発現率は、EP0008 試験（LCM 200 mg 群：65.0%、LCM 400 mg 群：79.4%）と Pool S1（LCM 200 mg 群：69.6%、LCM 400 mg 群：82.2%）で同様であった。プラセボ群における有害事象の発現率も、EP0008 試験と Pool S1 で同様であった（69.6%及び 64.6%）。EP0009 試験における有害事象の発現率も同様であった（75.5%）。

EP0008 試験で最も多く発現した有害事象は、器官別大分類の「神経系障害」の有害事象（すなわち、浮動性めまい、傾眠及び頭痛）であった。同様に、Pool S1 で最も多く発現した有害事象は、「神経系障害」の有害事象（すなわち、浮動性めまい及び頭痛）であった。EP0009 試験において最も多く発現した有害事象も「神経系障害」の有害事象であった。いずれの LCM の投与量においても、EP0009 試験で認められた有害事象は EP0008 試験と同様であった。EP0008 試験と Pool S1 では、浮動性めまい、頭痛及び傾眠の発現率は、LCM 400 mg/日の投与量まで用量依存的に増加した。

EP0008 試験において、LCM 200 mg 群より LCM 400 mg 群でより多く認められた有害事象は、浮動性めまい（LCM 200 mg 群：16.4%、LCM 400 mg 群：35.6%、以下同順）、頭痛（8.2%、10.6%）、嘔吐（1.6%、7.8%）、複視（2.2%、7.2%）、悪心（3.3%、5.6%）及び霧視（2.2%、4.4%）であった。Pool S1 において、LCM 200 mg 群より LCM 400 mg 群でより多く認められた有害事象は、浮動性めまい（15.9%、29.1%）、頭痛（10.4%、13.4%）、嘔吐（5.9%、8.5%）、複視（6.3%、10.4%）、悪心（7.4%、11.0%）及び霧視（1.9%、8.5%）であった。

EP0008 試験及び Pool S1 共に、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、いずれの器官別大分類の有害事象においても用量依存的に増加した。EP0008 試験及び Pool S1 において最も多く発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、浮動性めまいであった。浮動性めまいの発現率は、EP0008 試験（LCM 200 mg 群：13.7%、LCM 400 mg 群：32.2%）と Pool S1（LCM 200 mg 群：14.4%、LCM 400 mg 群：27.0%）で同様であった。

EP0008 試験では、治療期間にいずれかの LCM 投与群で 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。Pool S1 では、治療期間に 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。

EP0008 試験では、この LCM に特徴的な有害事象の定義に、8 事象（基本語）が該当した。これらの有害事象は、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 では、同様の有害事象が LCM に特徴的な有害事象の定義に該当し、これらの有害事象は、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。

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。

EP0008 試験及び Pool S1 では、投与群別の有害事象の解析で LCM の用量反応関係が確認されたものの、有害事象発現時の投与量別の有害事象の解析では、浮動性めまいを除き LCM の用量反応関係は認められなかった。

増量期間と維持期間における有害事象の発現率は概ね同程度であった。しかし、LCM に特徴的な有害事象については、増量期間の方が維持期間よりも発現率が高かった。LCM の曝露期間別に有害事象を評価したところ、LCM の曝露期間が長くなるに伴い、LCM に特徴的な有害事象の発現率が低下することが示された。

Pool SJ-1 では、治療期間に 2%以上の被験者に発現した有害事象の発現率は、LCM 投与初期に比べ投与後期の方が低く、投与期間中に発現率が上昇した有害事象はなかった。

EP0008 試験及び Pool S1 共に、ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。EP0008 試験では、2 例以上に認められた高度の有害事象は認められなかった。Pool S1 では、被験者の 1%超に認められた高度の有害事象は浮動性めまいのみであった。EP0009 試験では、高度の有害事象の発現率は EP0008 試験と同様であった（3.6%）。EP0008 試験と Pool S1 のその他の有害事象の重症度の評価でも、懸念されるような高度な有害事象は認められなかった。

Pool S1 で 1 例、EP0009 試験（2015 年 5 月 1 日時点）で 5 例の死亡例が報告された。EP0008 試験では、無作為割付後の試験期間中の死亡例は認められなかったが、観察期間に 1 例が死亡した。

EP0008 試験では、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%）やプラセボ群（1.6%）に比べてわずかに高かった。Pool S1 では、重篤な有害事象の発現率は LCM 投与群間で同様であり、LCM 200 mg 群で 7.8%、LCM 400 mg 群で 7.2%及びプラセボ群で 3.8%であった。EP0009 試験の重篤な有害事象の発現率は、EP0008 試験と同様であった（7.4%）。

EP0008 試験で重篤な有害事象の報告頻度が最も高かった器官別大分類は、「傷害、中毒および処置合併症」（0.8%）であり、次いで「神経系障害」及び「精神障害」（共に 0.6%）であった。Pool S1 で、重篤な有害事象の報告頻度が最も高かった器官別大分類は、「神経系障害」であり（LCM 200 mg 群 : 2.2%、LCM 400 mg 群 : 2.5%）、次いで「精神障害」（LCM 200 mg 群 : 0.4%、LCM 400 mg 群 : 1.3%）であった。EP0008 試験で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、てんかん重積状態（プラセボ群 2 例）及び肺炎（プラセボ群及び LCM 400 mg 群各 1 例）のみであった。Pool S1 では、最も多く報告された重篤な有害事象は痙攣（LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群各 1.1%）であった。EP0009 試験では、最も多く報告された重篤な有害事象はてんかん重積状態［7 例（1.5%）］であった。

EP0008 試験で治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率（9.9%）は、EP0009 試験の発現率（6.6%）よりわずかに高かった。したがって、LCM を長期投与しても、試験中止の増加には至らなかった。

EP0008 試験及び Pool S1 では、LCM の投与量が増えると共に中止の増加が認められた。

EP0008 試験及び Pool S1 において、大半の「その他の重要な有害事象」の発現率は、プラセボ群と LCM 投与群で同様であった。「その他の重要な有害事象」は大半は非重篤であり、ほとんどは被験者の試験中止には至らなかった。

てんかんに関連する有害事象（すなわち、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、大半の事象で発現率は低く、概ねプラセボと同程度であった。したがって、これらの有害事象は LCM ではなく基礎疾患と関連している可能性が高い。

（1） 結論

LCM200 mg/日及び 400 mg/日の投与量及び投与期間（数ヵ月から数年）に関連する有害事象の種類は同様であった。有害事象（主として中枢神経関連、感染症関連及び胃腸関連）の発現に用量依存性の増加が認められた。

投与量に関連する有害事象は増量期間中に発現する傾向があり、投与を継続すると回復するようである。全般に、長期投与に伴って発現し、治験薬と関連すると考えられる新たな種類の有害事象は認められなかった。長期投与により LCM に関連する有害事象の発現率は低下した。

2.7.4.2.2 有害事象の叙述

重篤な有害事象が発現した被験者の叙述は、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）並びに EP0009 試験第 1 回中間報告書（5.3.5.2.1）及び EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）に記載した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 臨床検査値の経時的変化

2.7.4.3.1.1 血液学的検査

（1） 日中共同試験

1） EP0008 試験

血液学的検査値について、各時点の測定値及びベースラインからの変化量の平均値及び中央値並びにそれらの最小値及び最大値を EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.1.1 に示した［2.7.4.1.1.3（2）］。このうち、維持期間終了時（16 週時）の血液学的検査値（中央値）を表 2.7.4.3-1 に示した。

表 2.7.4.3-1 治療期間の血液学的検査値の変動［EP0008 試験（SS）］

検査項目	プラセボ群 N=184		LCM 200 mg 群 N=183		LCM 400 mg 群 N=180	
	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
赤血球数 (T/L)						
ベースライン [a)]	184	4.50	183	4.30	180	4.50
維持期間終了時の変化量	168	0	171	0	151	0
最小変化量 [b)]	182	−0.10	182	−0.10	179	−0.20
最大変化量 [b)]	182	0.20	182	0.20	179	0.10
ヘマトクリット (%)						
ベースライン [a)]	184	43.0	183	41.0	180	43.0
維持期間終了時の変化量	167	0	170	0	151	−1.0
最小変化量 [b)]	182	−1.0	182	−1.0	179	−2.0
最大変化量 [b)]	182	1.0	182	2.0	179	1.0
ヘモグロビン (g/L)						
ベースライン [a)]	184	139.0	183	136.0	180	140.5
維持期間終了時の変化量	168	−1.0	171	0	151	−1.0
最小変化量 [b)]	182	−5.0	182	−4.0	179	−4.0
最大変化量 [b)]	182	4.0	182	6.0	179	5.0

LCM：ラコサミド

a) 「ベースライン」は、無作為割付日前又は当日までの直近の測定値

b) ベースラインからの変化量の最小値及び最大値（規定外来院時も含む）

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.1.1

表 2.7.4.3-1 治療期間の血液学的検査値の変動［EP0008 試験（SS）］（続き）

検査項目	プラセボ群 N=184		LCM 200 mg 群 N=183		LCM 400 mg 群 N=180	
	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
白血球数 (G/L)						
ベースライン [a)]	183	5.60	183	5.70	179	5.40
維持期間終了時の変化量	166	0.15	171	−0.20	151	0
最小変化量 [b)]	182	−0.70	182	−0.90	179	−0.60
最大変化量 [b)]	182	0.90	182	0.80	179	0.80
好中球数 (G/L)						
ベースライン [a)]	183	3.360	183	3.400	179	3.120
維持期間終了時の変化量	166	0.040	171	−0.200	151	0.010
最小変化量 [b)]	182	−0.520	182	−0.685	179	−0.500
最大変化量 [b)]	182	0.690	182	0.640	179	0.750
好中球数／白血球数 (%)						
ベースライン [a)]	183	59.10	183	60.70	179	58.50
維持期間終了時の変化量	166	0.05	171	−2.30	151	−0.50
最小変化量 [b)]	182	−5.80	182	−6.05	179	−6.20
最大変化量 [b)]	182	5.60	182	5.15	179	6.30
好酸球数 (G/L)						
ベースライン [a)]	183	0.080	183	0.070	179	0.080
維持期間終了時の変化量	166	0	171	0	151	0
最小変化量 [b)]	182	−0.030	182	−0.020	179	−0.020
最大変化量 [b)]	182	0.030	182	0.030	179	0.030
好酸球数／白血球数比 (%)						
ベースライン [a)]	183	1.50	183	1.30	179	1.50
維持期間終了時の変化量	166	0	171	0.10	151	0
最小変化量 [b)]	182	−0.50	182	−0.40	179	−0.50
最大変化量 [b)]	182	0.55	182	0.65	179	0.60
リンパ球絶対数 (G/L)						
ベースライン [a)]	183	1.790	183	1.760	179	1.770
維持期間終了時の変化量	166	0.105	171	0	151	0.020
最小変化量 [b)]	182	−0.230	182	−0.280	179	−0.280
最大変化量 [b)]	182	0.280	182	0.260	179	0.280

LCM：ラコサミド

a) 「ベースライン」は、無作為割付日前又は当日までの直近の測定値

b) ベースラインからの変化量の最小値及び最大値（規定外来院時も含む）

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.1.1

表 2.7.4.3-1　治療期間の血液学的検査値の変動［EP0008 試験（SS）］（続き）

検査項目	プラセボ群 N=184		LCM 200 mg 群 N=183		LCM 400 mg 群 N=180	
	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
リンパ球数／白血球数比 (%)						
ベースライン [a)]	183	32.40	183	30.30	179	33.50
維持期間終了時の変化量	166	0.45	171	2.00	151	−0.10
最小変化量 [b)]	182	−4.55	182	−4.60	179	−5.70
最大変化量 [b)]	182	4.80	182	5.90	179	5.30
好塩基球絶対数 (G/L)						
ベースライン [a)]	183	0.020	183	0.020	179	0.020
維持期間終了時の変化量	166	0	171	0	151	0
最小変化量 [b)]	182	−0.010	182	−0.010	179	−0.010
最大変化量 [b)]	182	0.010	182	0.010	179	0.010
好塩基球数／白血球数比 (%)						
ベースライン [a)]	183	0.40	183	0.40	179	0.40
維持期間終了時の変化量	166	0	171	0	151	0
最小変化量 [b)]	182	−0.20	182	−0.20	179	−0.10
最大変化量 [b)]	182	0.20	182	0.20	179	0.20
単球数 (G/L)						
ベースライン [a)]	183	0.340	183	0.310	179	0.310
維持期間終了時の変化量	166	0	171	0	151	0.030
最小変化量 [b)]	182	−0.090	182	−0.090	179	−0.060
最大変化量 [b)]	182	0.100	182	0.090	179	0.100
単球数／白血球数比 (%)						
ベースライン [a)]	183	5.70	183	5.60	179	6.00
維持期間終了時の変化量	166	−0.10	171	0.20	151	0.40
最小変化量 [b)]	182	−1.40	182	−1.40	179	−1.20
最大変化量 [b)]	182	1.50	182	1.60	179	1.80
血小板数 (G/L)						
ベースライン [a)]	179	204.0	180	200.0	178	198.0
維持期間終了時の変化量	165	3.0	171	2.0	149	8.0
最小変化量 [b)]	181	−14.0	182	−18.0	178	−10.0
最大変化量 [b)]	181	22.0	182	21.0	178	23.0

LCM：ラコサミド

a)　「ベースライン」は、無作為割付日前又は当日までの直近の測定値

b)　ベースラインからの変化量の最小値及び最大値（規定外来院時も含む）

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.1.1

プラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群のいずれにおいても、ベースライン及び治験薬投与後の血液学的検査値の平均値及び中央値は基準値の範囲内であった。また、特記すべき群間差は認められなかった。

（2） 海外試験

1） Pool S1

血液学的検査値について、各時点の測定値及びベースラインからの変化量の平均値及び中央値並びにそれらの最小値及び最大値を ISS（5.3.5.3.2）Table EP.7.1.1 に示した［2.7.4.1.1.3（2）］。

LCM の投与期間中、すべての LCM 投与群の血液学的検査値の平均値及び中央値はいずれも基準値の範囲内であり、プラセボ群と差はなかった。ベースラインからの変化量はプラセボ群と同程度であり、用量比例性は示唆されなかった。いずれの血液学的検査値にも、LCM 投与に起因すると考えられる一定の傾向又はベースラインからの変化は認められなかった。

（3） 日中共同長期投与試験

1） EP0009 試験

血液学的検査値について、各時点の測定値及びベースラインからの変化量の平均値及び中央値並びにそれらの最小値及び最大値を EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 8.1.1 に示した［2.7.4.1.1.3（2）］。このうち、第 5 回来院時（24 週時）の血液学的検査値（中央値）を表 2.7.4.3-2 に示した。

表 2.7.4.3-2　治療期間の血液学的検査値の変動［EP0009 試験（SS）］

検査項目	EP0008 試験の投与群						合計 N=473	
	プラセボ群 N=164		LCM 200 mg 群 N=163		LCM 400 mg 群 N=146			
	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
赤血球数 (T/L)								
ベースライン [a)]	164	4.60	163	4.30	146	4.50	473	4.40
第 5 回来院時の変化量	146	0.10	146	0.10	134	0	426	0
最小変化量 [b)]	164	−0.20	162	−0.10	145	−0.20	471	−0.20
最大変化量 [b)]	164	0.20	162	0.20	145	0.20	471	0.20
ヘマトクリット (%)								
ベースライン [a)]	164	43.0	163	41.0	146	43.0	473	43.0
第 5 回来院時の変化量	145	0	146	0	134	−0.95	425	0
最小変化量 [b)]	164	−2.0	162	−2.0	145	−2.3	471	−2.0
最大変化量 [b)]	164	2.0	162	2.0	145	1.0	471	2.0
ヘモグロビン (g/L)								
ベースライン [a)]	164	139.0	163	136.0	146	141.0	473	139.0
第 5 回来院時の変化量	146	1.0	146	1.0	134	0.5	426	1.0
最小変化量 [b)]	164	−5.0	162	−4.0	145	−5.0	471	−5.0
最大変化量 [b)]	164	6.0	162	7.0	145	6.0	471	6.0

LCM：ラコサミド

a)　「ベースライン」は、無作為割付日前又は当日までの直近の測定値

b)　ベースラインからの変化量の最小値及び最大値（規定外来院時も含む）

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 8.1.1

表 2.7.4.3-2 治療期間の血液学的検査値の変動［EP0009 試験（SS）］（続き）

検査項目	EP0008 試験の投与群						合計 N=473	
	プラセボ群 N=164		LCM 200 mg 群 N=163		LCM 400 mg 群 N=146			
	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
白血球数 (G/L)								
ベースライン [a)]	164	5.65	163	5.70	146	5.50	473	5.60
第 5 回来院時の変化量	146	0	146	0.20	134	0.35	426	0.20
最小変化量 [b)]	164	−0.60	162	−0.80	145	−0.60	471	−0.70
最大変化量 [b)]	164	1.30	162	1.20	145	1.50	471	1.30
好中球絶対数 (G/L)								
ベースライン [a)]	164	3.385	163	3.410	146	3.130	473	3.360
第 5 回来院時の変化量	146	0.010	146	0.045	134	0.210	426	0.095
最小変化量 [b)]	164	−0.565	162	−0.675	145	−0.500	471	−0.590
最大変化量 [b)]	164	0.960	162	0.975	145	1.190	471	1.050
好中球数／白血球数 (%)								
ベースライン [a)]	164	59.10	163	60.60	146	58.15	473	59.10
第 5 回来院時の変化量	146	−1.80	146	−0.70	134	−0.55	426	−0.90
最小変化量 [b)]	164	−7.35	162	−7.20	145	−7.40	471	−7.30
最大変化量 [b)]	164	6.55	162	6.55	145	7.20	471	6.70
好酸球数 (G/L)								
ベースライン [a)]	164	0.085	163	0.070	146	0.080	473	0.080
第 5 回来院時の変化量	146	0	146	0	134	0.005	426	0
最小変化量 [b)]	164	−0.030	162	−0.030	145	−0.030	471	−0.030
最大変化量 [b)]	164	0.040	162	0.045	145	0.060	471	0.050
好酸球数／白血球数比 (%)								
ベースライン [a)]	164	1.40	163	1.30	146	1.50	473	1.40
第 5 回来院時の変化量	146	−0.05	146	0.10	134	0	426	0
最小変化量 [b)]	164	−0.60	162	−0.40	145	−0.60	471	−0.50
最大変化量 [b)]	164	0.80	162	0.95	145	0.90	471	0.90
リンパ球数 (G/L)								
ベースライン [a)]	164	1.775	163	1.800	146	1.795	473	1.790
第 5 回来院時の変化量	146	0.095	146	0.080	134	0.060	426	0.080
最小変化量 [b)]	164	−0.240	162	−0.270	145	−0.270	471	−0.260
最大変化量 [b)]	164	0.465	162	0.370	145	0.400	471	0.400

LCM：ラコサミド

a) 「ベースライン」は、無作為割付日前又は当日までの直近の測定値

b) ベースラインからの変化量の最小値及び最大値（規定外来院時も含む）

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 8.1.1

表 2.7.4.3-2 治療期間の血液学的検査値の変動［EP0009 試験（SS）］（続き）

検査項目	EP0008 試験の投与群						合計 N=473	
	プラセボ群 N=164		LCM 200 mg 群 N=163		LCM 400 mg 群 N=146			
	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
リンパ球数／白血球数比 (%)								
ベースライン [a)]	164	32.20	163	30.70	146	33.85	473	32.60
第 5 回来院時の変化量	146	1.50	146	0.90	134	0.50	426	0.90
最小変化量 [b)]	164	−5.30	162	−6.05	145	−7.10	471	−6.10
最大変化量 [b)]	164	6.65	162	6.85	145	5.70	471	6.40
好塩基球数 (G/L)								
ベースライン [a)]	164	0.020	163	0.020	146	0.020	473	0.020
第 5 回来院時の変化量	146	0	146	0	134	0	426	0
最小変化量 [b)]	164	−0.010	162	−0.010	145	−0.010	471	−0.010
最大変化量 [b)]	164	0.020	162	0.010	145	0.020	471	0.020
好塩基球数／白血球数 (%)								
ベースライン [a)]	164	0.40	163	0.40	146	0.40	473	0.40
第 5 回来院時の変化量	146	0	146	0	134	0	426	0
最小変化量 [b)]	164	−0.20	162	−0.20	145	−0.20	471	−0.20
最大変化量 [b)]	164	0.30	162	0.30	145	0.30	471	0.30
単球数 (G/L)								
ベースライン [a)]	164	0.340	163	0.310	146	0.310	473	0.320
第 5 回来院時の変化量	146	0	146	−0.010	134	0.010	426	0
最小変化量 [b)]	164	−0.095	162	−0.085	145	−0.090	471	−0.090
最大変化量 [b)]	164	0.130	162	0.110	145	0.130	471	0.130
単球数／白血球数 (%)								
ベースライン [a)]	164	5.80	163	5.60	146	5.85	473	5.70
第 5 回来院時の変化量	146	−0.20	146	−0.20	134	−0.15	426	−0.20
最小変化量 [b)]	164	−1.65	162	−1.40	145	−1.70	471	−1.50
最大変化量 [b)]	164	1.80	162	1.80	145	1.90	471	1.80
血小板数 (G/L)								
ベースライン [a)]	164	204.5	163	199.0	146	197.5	473	199.0
第 5 回来院時の変化量	146	−3.0	146	0	134	4.0	426	1.0
最小変化量 [b)]	164	−22.0	162	−23.5	145	−17.0	471	−21.0
最大変化量 [b)]	164	27.0	162	23.0	145	28.0	471	27.0

LCM：ラコサミド

a) 「ベースライン」は、無作為割付日前又は当日までの直近の測定値

b) ベースラインからの変化量の最小値及び最大値（規定外来院時も含む）

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 8.1.1

プラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群において、ベースライン及び治験薬投与後の血液学的検査値の平均値及び中央値はいずれも基準値の範囲内であった。治験薬投与開始後、LCM の投与に起因する、一定の傾向又は臨床的に重要なベースラインからの変動は認められなかった。

2.7.4.3.1.2　血液生化学的検査

（1）　日中共同試験

1）　EP0008 試験

血液生化学的検査値について、各時点の測定値及びベースラインからの変化量の平均値及び中央値並びにそれらの最小値及び最大値を EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.2.1 に示した［2.7.4.1.1.3（2）］。このうち、維持期間終了時（16 週時）の血液生化学的検査値（中央値）を表 2.7.4.3-3 に示した。

表 2.7.4.3-3　治療期間の血液生化学的検査値の変動［EP0008 試験（SS）］

検査項目	プラセボ群 N=184		LCM 200 mg 群 N=183		LCM 400 mg 群 N=180	
	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
ALT (U/L)						
ベースライン [a)]	183	16.0	180	14.0	179	17.0
維持期間終了時の変化量	167	0	170	1.0	150	0.5
最小変化量 [b)]	181	−2.0	182	−2.0	179	−2.0
最大変化量 [b)]	181	3.0	182	4.0	179	5.0
AST (U/L)						
ベースライン [a)]	183	18.0	179	18.0	178	19.0
維持期間終了時の変化量	166	1.0	170	0	150	1.0
最小変化量 [b)]	181	−2.0	182	−2.0	179	−2.0
最大変化量 [b)]	181	3.0	182	3.0	179	3.0
ALP (U/L)						
ベースライン [a)]	183	74.0	181	70.0	179	69.0
維持期間終了時の変化量	168	0	170	0	151	0
最小変化量 [b)]	181	−6.0	182	−6.0	179	−5.0
最大変化量 [b)]	181	6.0	182	5.0	179	5.0
GGT (U/L)						
ベースライン [a)]	183	37.0	181	34.0	179	38.0
維持期間終了時の変化量	168	0	170	−1.0	151	2.0
最小変化量 [b)]	181	−3.0	182	−3.0	179	−3.0
最大変化量 [b)]	181	4.0	182	3.0	179	6.0

LCM：ラコサミド

a)　「ベースライン」は、無作為割付日前又は当日までの直近の測定値

b)　ベースラインからの変化量の最小値及び最大値（規定外来院時も含む）

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.2.1

表 2.7.4.3-3 治療期間の血液生化学的検査値の変動［EP0008 試験（SS）］（続き）

検査項目	プラセボ群 N=184		LCM 200 mg 群 N=183		LCM 400 mg 群 N=180	
	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
ビリルビン (µmol/L)						
ベースライン [a)]	183	5.0	181	5.0	179	5.0
維持期間終了時の変化量	168	0	170	0	151	0
最小変化量 [b)]	181	−2.0	182	−2.0	179	−2.0
最大変化量 [b)]	181	2.0	182	2.0	179	2.0
たん白質 (g/L)						
ベースライン [a)]	183	72.0	181	72.0	179	71.0
維持期間終了時の変化量	168	1.0	170	0	151	0
最小変化量 [b)]	181	−2.0	182	−3.0	179	−2.0
最大変化量 [b)]	181	3.0	182	3.0	179	3.0
アルブミン (g/L)						
ベースライン [a)]	183	47.0	181	47.0	179	47.0
維持期間終了時の変化量	168	0	170	0	151	0
最小変化量 [b)]	181	−2.0	182	−2.0	179	−1.0
最大変化量 [b)]	181	2.0	182	2.0	179	2.0
尿素窒素 (mmol/L)						
ベースライン [a)]	183	4.280	181	4.280	179	4.280
維持期間終了時の変化量	168	0	170	0	151	0.350
最小変化量 [b)]	181	−0.720	182	−0.710	179	−0.710
最大変化量 [b)]	181	0.720	182	0.720	179	0.720
クレアチニン (µmol/L)						
ベースライン [a)]	183	65.0	181	63.0	179	66.0
維持期間終了時の変化量	168	0	170	−1.0	151	0
最小変化量 [b)]	181	−5.0	182	−5.0	179	−5.0
最大変化量 [b)]	181	6.0	182	5.0	179	5.0
重炭酸塩 (mmol/L)						
ベースライン [a)]	183	23.0	181	23.0	179	23.0
維持期間終了時の変化量	167	0	169	0	151	0
最小変化量 [b)]	181	−2.0	182	−2.0	179	−2.0
最大変化量 [b)]	181	2.0	182	3.0	179	2.0

LCM：ラコサミド

a) 「ベースライン」は、無作為割付日前又は当日までの直近の測定値

b) ベースラインからの変化量の最小値及び最大値（規定外来院時も含む）

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.2.1

表 2.7.4.3-3 治療期間の血液生化学的検査値の変動［EP0008 試験（SS）］（続き）

検査項目	プラセボ群 N=184		LCM 200 mg 群 N=183		LCM 400 mg 群 N=180	
	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
カルシウム (mmol/L)						
ベースライン [a)]	183	2.330	181	2.300	179	2.330
維持期間終了時の変化量	168	0.020	170	0.020	151	0.030
最小変化量 [b)]	181	−0.050	182	−0.060	179	−0.050
最大変化量 [b)]	181	0.100	182	0.075	179	0.080
クロール (mmol/L)						
ベースライン [a)]	183	103.0	181	102.0	179	102.0
維持期間終了時の変化量	168	−1.0	170	−1.0	151	0
最小変化量 [b)]	181	−2.0	182	−2.0	179	−2.0
最大変化量 [b)]	181	2.0	182	2.0	179	2.0
リン酸塩 (mmol/L)						
ベースライン [a)]	183	1.130	181	1.160	179	1.130
維持期間終了時の変化量	168	0	170	0	151	0.040
最小変化量 [b)]	181	−0.100	182	−0.100	179	−0.070
最大変化量 [b)]	181	0.100	182	0.130	179	0.130
カリウム (mmol/L)						
ベースライン [a)]	183	4.1000	180	4.2000	179	4.1000
維持期間終了時の変化量	168	0	170	0	151	0
最小変化量 [b)]	181	−0.2000	182	−0.2000	179	−0.2000
最大変化量 [b)]	181	0.2000	182	0.3000	179	0.3000
ナトリウム (mmol/L)						
ベースライン [a)]	183	142.0	181	142.0	179	142.0
維持期間終了時の変化量	168	0	170	0	151	0
最小変化量 [b)]	181	−2.0	182	−2.0	179	−2.0
最大変化量 [b)]	181	2.0	182	1.0	179	1.0
ブドウ糖 (mmol/L)						
ベースライン [a)]	183	4.80	181	4.80	179	4.80
維持期間終了時の変化量	168	0	170	0	151	0
最小変化量 [b)]	181	−0.40	182	−0.40	179	−0.40
最大変化量 [b)]	181	0.40	182	0.40	179	0.50

LCM：ラコサミド

a) 「ベースライン」は、無作為割付日前又は当日までの直近の測定値

b) ベースラインからの変化量の最小値及び最大値（規定外来院時も含む）

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.2.1

表 2.7.4.3-3　治療期間の血液生化学的検査値の変動［EP0008 試験（SS）］（続き）

検査項目	プラセボ群 N=184		LCM 200 mg 群 N=183		LCM 400 mg 群 N=180	
	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
尿酸塩 (μmol/L)						
ベースライン [a)]	183	280.0	181	262.0	179	280.0
維持期間終了時の変化量	168	0	170	0	151	0
最小変化量 [b)]	181	−24.0	182	−24.0	179	−24.0
最大変化量 [b)]	181	29.0	182	32.5	179	30.0

LCM：ラコサミド

a)　「ベースライン」は、無作為割付日前又は当日までの直近の測定値

b)　ベースラインからの変化量の最小値及び最大値（規定外来院時も含む）

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.2.1

プラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群のいずれにおいても、ベースライン及び治験薬投与後のほとんどの血液生化学的検査値の平均値及び中央値は基準値の範囲内であった。また、特記すべき群間差は認められなかった。治験薬投与開始後、LCM の投与に起因する、一定の傾向又は臨床的に重要なベースラインからの変動は認められなかった。

（2）　海外試験

1）　Pool S1

血液生化学的検査値について、各時点の測定値及びベースラインからの変化量の平均値及び中央値並びにそれらの最小値及び最大値を ISS（5.3.5.3.2）Table EP.7.2.1 に示した［2.7.4.1.1.3（2）］。

すべての LCM 投与群の血液生化学的検査値の平均値及び中央値は、いずれも基準値の範囲内であり、プラセボ群との差はなかった。ベースラインからの変化量はプラセボ群と同程度であり、用量比例性は示唆されなかった。また、いずれの検査値も、LCM の投与に起因すると考えられる一定の傾向又はベースラインからの変動を示さなかった。

（3）　日中共同長期投与試験

1）　EP0009 試験

血液生化学的検査値について、各時点の測定値及びベースラインからの変化量の平均値及び中央値並びにそれらの最小値及び最大値を EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 8.2.1 に示した［2.7.4.1.1.3（2）］。このうち、第 5 回来院時（24 週時）の血液生化学的検査値（中央値）を表 2.7.4.3-4 に示した。

表 2.7.4.3-4　治療期間の血液生化学的検査値の変動［EP0009 試験（SS）］

検査項目	EP0008 試験の投与群						合計 N=473	
	プラセボ群 N=164		LCM 200 mg 群 N=163		LCM 400 mg 群 N=146			
	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
ALT (U/L)								
ベースライン [a)]	164	16.0	163	14.0	146	18.0	473	16.0
第 5 回来院時の変化量	147	1.0	146	0	132	2.0	425	0
最小変化量 [b)]	164	−3.0	162	−3.0	145	−4.0	471	−3.0
最大変化量 [b)]	164	6.5	162	6.0	145	6.0	471	6.0
AST (U/L)								
ベースライン [a)]	164	18.0	163	18.0	146	19.0	473	18.0
第 5 回来院時の変化量	146	0	146	1.0	132	1.0	424	1.0
最小変化量 [b)]	164	−2.0	162	−2.0	145	−3.0	471	−2.0
最大変化量 [b)]	164	4.0	162	5.0	145	5.0	471	5.0
ALP (U/L)								
ベースライン [a)]	164	72.5	163	71.0	146	68.5	473	71.0
第 5 回来院時の変化量	147	1.0	146	0.5	134	−1.0	427	0
最小変化量 [b)]	164	−7.0	162	−7.0	145	−7.0	471	−7.0
最大変化量 [b)]	164	8.0	162	8.0	145	7.0	471	8.0
GGT (U/L)								
ベースライン [a)]	164	38.5	163	34.0	146	34.5	473	35.0
第 5 回来院時の変化量	147	1.0	146	−1.0	134	1.0	427	0
最小変化量 [b)]	164	−5.0	162	−5.0	145	−4.0	471	−5.0
最大変化量 [b)]	164	7.0	162	6.0	145	8.0	471	7.0
ビリルビン (μmol/L)								
ベースライン [a)]	164	5.0	163	5.0	146	7.0	473	5.0
第 5 回来院時の変化量	147	0	146	0	134	0	427	0
最小変化量 [b)]	164	−2.0	162	−2.0	145	−2.0	471	−2.0
最大変化量 [b)]	164	2.0	162	2.0	145	2.0	471	2.0
たん白質 (g/L)								
ベースライン [a)]	164	72.0	163	72.0	146	71.0	473	72.0
第 5 回来院時の変化量	147	1.0	146	1.0	134	1.0	427	1.0
最小変化量 [b)]	164	−2.0	162	−2.0	145	−2.0	471	−2.0
最大変化量 [b)]	164	4.0	162	4.0	145	4.0	471	4.0

LCM：ラコサミド

a)　「ベースライン」は、無作為割付日前又は当日までの直近の測定値

b)　ベースラインからの変化量の最小値及び最大値（規定外来院時も含む）

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 8.2.1

表 2.7.4.3-4 治療期間の血液生化学的検査値の変動［EP0009 試験（SS）］（続き）

検査項目	EP0008 試験の投与群						合計 N=473	
	プラセボ群 N=164		LCM 200 mg 群 N=163		LCM 400 mg 群 N=146			
	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
アルブミン (g/L)								
ベースライン [a)]	164	47.0	163	47.0	146	47.0	473	47.0
第 5 回来院時の変化量	147	0	146	0	134	0	427	0
最小変化量 [b)]	164	−3.0	162	−2.0	145	−2.0	471	−3.0
最大変化量 [b)]	164	2.0	162	2.0	145	2.0	471	2.0
尿素窒素 (mmol/L)								
ベースライン [a)]	164	4.280	163	4.280	146	4.280	473	4.280
第 5 回来院時の変化量	147	0	146	0	134	0	427	0
最小変化量 [b)]	164	−0.895	162	−0.710	145	−0.720	471	−0.720
最大変化量 [b)]	164	0.720	162	1.070	145	1.070	471	1.070
クレアチニン (µmol/L)								
ベースライン [a)]	164	65.0	163	63.0	146	66.0	473	65.0
第 5 回来院時の変化量	147	1.0	146	0	134	1.0	427	1.0
最小変化量 [b)]	164	−6.0	162	−5.0	145	−5.0	471	−5.0
最大変化量 [b)]	164	7.0	162	6.0	145	6.0	471	6.0
重炭酸塩 (mmol/L)								
ベースライン [a)]	164	23.0	163	23.0	146	23.0	473	23.0
第 5 回来院時の変化量	146	0	146	0	134	0	426	0
最小変化量 [b)]	164	−2.0	162	−2.0	145	−2.0	471	−2.0
最大変化量 [b)]	164	2.0	162	3.0	145	2.0	471	2.0
カルシウム (mmol/L)								
ベースライン [a)]	164	2.330	163	2.300	146	2.330	473	2.330
第 5 回来院時の変化量	147	0.050	146	0.070	134	0.050	427	0.050
最小変化量 [b)]	164	−0.050	162	−0.030	145	−0.050	471	−0.030
最大変化量 [b)]	164	0.130	162	0.120	145	0.130	471	0.130
クロール (mmol/L)								
ベースライン [a)]	164	102.0	163	103.0	146	102.0	473	102.0
第 5 回来院時の変化量	147	0	146	−1.0	134	0	427	0
最小変化量 [b)]	164	−3.0	162	−3.0	145	−3.0	471	−3.0
最大変化量 [b)]	164	2.0	162	2.0	145	3.0	471	2.0

LCM：ラコサミド

a) 「ベースライン」は、無作為割付日前又は当日までの直近の測定値

b) ベースラインからの変化量の最小値及び最大値（規定外来院時も含む）

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 8.2.1

表 2.7.4.3-4　治療期間の血液生化学的検査値の変動［EP0009 試験（SS）］（続き）

検査項目	EP0008 試験の投与群						合計 N=473	
	プラセボ群 N=164		LCM 200 mg 群 N=163		プラセボ群 N=164			
	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
リン酸塩 (mmol/L)								
ベースライン [a)]	164	1.130	163	1.160	146	1.160	473	1.160
第 5 回来院時の変化量	147	0	146	0.030	134	0.030	427	0.030
最小変化量 [b)]	164	−0.130	162	−0.130	145	−0.130	471	−0.130
最大変化量 [b)]	164	0.130	162	0.160	145	0.160	471	0.130
カリウム (mmol/L)								
ベースライン [a)]	164	4.10	163	4.10	146	4.10	473	4.10
第 5 回来院時の変化量	146	0.10	146	0.10	134	0.05	426	0.10
最小変化量 [b)]	164	−0.20	162	−0.20	145	−0.20	471	−0.20
最大変化量 [b)]	164	0.40	162	0.40	145	0.30	471	0.40
ナトリウム (mmol/L)								
ベースライン [a)]	164	142.0	163	142.0	146	142.0	473	142.0
第 5 回来院時の変化量	147	0	146	−1.0	134	0	427	0
最小変化量 [b)]	164	−2.0	162	−2.0	145	−2.0	471	−2.0
最大変化量 [b)]	164	2.0	162	2.0	145	2.0	471	2.0
ブドウ糖 (mmol/L)								
ベースライン [a)]	164	4.80	163	4.90	146	4.80	473	4.80
第 5 回来院時の変化量	147	0	146	0	134	0	427	0
最小変化量 [b)]	164	−0.40	162	−0.50	145	−0.40	471	−0.40
最大変化量 [b)]	164	0.40	162	0.55	145	0.60	471	0.50
尿酸塩 (μmol/L)								
ベースライン [a)]	164	280.0	163	262.0	146	280.0	473	274.0
第 5 回来院時の変化量	147	6.0	146	0	134	−6.0	427	0
最小変化量 [b)]	164	−35.0	162	−30.0	145	−35.0	471	−35.0
最大変化量 [b)]	164	42.0	162	36.0	145	30.0	471	36.0

LCM：ラコサミド

a)　「ベースライン」は、無作為割付日前又は当日までの直近の測定値

b)　ベースラインからの変化量の最小値及び最大値（規定外来院時も含む）

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 8.2.1

ベースライン及び治験薬投与後の血液生化学的検査値の平均値及び中央値は、いずれも基準値の範囲内であった。治験薬投与開始後、LCM の投与に起因すると考えられる、一定の傾向又は臨床的に重要なベースラインからの変動は認められなかった。

2.7.4.3.1.3 尿検査

（1） 日中共同試験

1） EP0008 試験

尿検査値について、各時点の測定値及びベースラインからの変化量の平均値及び中央値を EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.3.1.1 に示した。また、尿検査のカテゴリカルパラメータの値を EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.3.2.1 に示した。

プラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群のいずれにおいても、ベースライン及び治験薬投与後の尿検査値の平均値及び中央値は基準値の範囲内であった。また、特記すべき群間差は認められなかった。

尿検査のカテゴリカルパラメータは、プラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群のいずれでも、ほとんどの被験者のベースライン及び治験薬投与後の検査値が陰性を示した。また、特記すべき群間差は認められなかった。

（2） 海外試験

1） Pool S1

尿検査値について、各時点の測定値及びベースラインからの変化量の平均値及び中央値並びにそれらの最小値及び最大値を ISS（5.3.5.3.2）Table EP.7.3.1 及び Table EP.7.4.1 に示した［2.7.4.1.1.4（4）2）］。

LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群共、LCM の投与期間中、尿 pH の平均値及び中央値の変動はいずれも基準値の範囲内であり、臨床的に問題となるものはなかった。治験期間を通して、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群の尿比重値の変動はなく、プラセボ群との差は認められなかった。

LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群共に、尿検査のカテゴリカルパラメータ（尿糖、尿ケトン体及び尿蛋白）はいずれも、LCM 投与に起因すると考えられる一定の傾向又はベースラインからの変動を示さず、プラセボ群との差はなかった。

（3） 日中共同長期投与試験

1） EP0009 試験

尿検査値について、各時点の測定値及びベースラインからの変化量の平均値及び中央値を EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 8.3.1 に示した［2.7.4.1.1.3（2）］。

ベースライン及び治験薬投与後の尿検査値の平均値及び中央値はいずれも基準値の範囲内であった。

尿検査のカテゴリカルパラメータは、ほとんどの被験者のベースライン及び治験薬投与後の検査値が陰性であった。

2.7.4.3.2 個々の被験者の臨床検査値の変化

2.7.4.3.2.1 血液学的検査

（1） 日中共同試験

1） EP0008 試験

SS を対象にベースラインと治療期間終了時の血液学的検査値のシフトテーブルを EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.4.1 に示した。

プラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群のいずれにおいても、ほとんどの被験者の全検査項目は、ベースライン及び治験期間を通して基準値の範囲内であった。ベースラインが基準値内にあり、治療期間終了時に基準値外に変化したいずれかの投与群で 5%以上に認められた検査項目は以下のとおりである。

- 血小板数の減少：プラセボ群（6.0%）、LCM 200 mg 群（5.5%）
- ヘマトクリットの減少：LCM 200 mg 群（5.5%）
- 白血球数の減少：プラセボ群（5.4%）、LCM 200 mg 群（6.6%）、LCM 400 mg 群（6.7%）
- リンパ球数の減少：LCM 400 mg 群（5.0%）
- 白血球分画・リンパ球（%）の増加：LCM 400 mg 群（5.0%）
- 単球数の減少：プラセボ群（5.4%）
- 好中球数の減少：LCM 200 mg 群（9.3%）、LCM 400 mg 群（6.1%）

（2） 海外試験

1） Pool S1

ベースラインと治療期間の最大値との血液学的検査値のシフトテーブルを ISS（5.3.5.3.2） Table EP.7.5.1 に、最小値とのシフトテーブルを ISS Table EP.7.8.1 に示した。

Pool S1 では、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群いずれにおいても、ほとんどの被験者の全検査項目はベースライン及び治療期間を通して基準値の範囲内であった。LCM 投与群ごとにベースラインから最大値の変動を分析した結果、LCM 投与群の変動はプラセボ群と同様であった。

（3） 日中共同長期投与試験

1） EP0009 試験

ベースラインと治療期間終了時の血液学的検査のシフトテーブルを EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 8.4.1 に示した。

ほとんどの被験者の全検査項目は、ベースライン及び治療期間終了時に基準値の範囲内であった。また、いずれの検査項目にも注目すべき変動は認められなかった。ベースラインが基準値内にあり、投与後に基準値外に変化した、5%以上の被験者に認められた検査項目は、単球数の減少（5.9%）及び白血球分画・単球（%）の減少（5.3%）であった。

2.7.4.3.2.2 血液生化学的検査

（1） 日中共同試験

1） EP0008 試験

SS を対象にベースラインから治療期間終了時の血液生化学的検査値のシフトテーブルを EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.5.1 に示した。

プラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群のいずれにおいても、ほとんどの被験者の血液生化学的検査値は、ベースライン及び治験期間を通して基準値の範囲内であった。ベースラインが基準値内にあり、治療期間終了時に基準値外に変化した、いずれかの投与群の 5%以上に認められた検査項目は以下のとおりである。

- クロールの増加：LCM 200 mg 群（6.6%）
- クロールの減少：LCM 400 mg 群（5.6%）
- リン酸塩の増加：LCM 200 mg 群（5.5%）
- ALT の増加：LCM 400 mg 群（5.0%）［肝機能検査値については 2.7.4.3.2.2（1）1）i)項］
- GGT の増加：LCM 400 mg 群（7.2%）［肝機能検査値については 2.7.4.3.2.2（1）1）i)項］
- クレアチニンの減少：LCM 200 mg 群（6.6%）、LCM 400 mg 群（5.6%）
- 血糖の増加：プラセボ群（6.5%）、LCM 400 mg 群（7.2%）
- 血糖の減少：LCM 200 mg 群（5.5%）
- 尿酸の減少：LCM 200 mg 群（6.0%）

i) 肝機能検査

SS を対象に、ベースラインと治療期間の最大値とのシフトテーブルを EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.7.1 に、基準値上限別のシフトテーブルを EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.8.1 に示した。

プラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群のいずれにおいても、ほとんどの被験者の肝機能検査値は、ベースライン及び治療期間を通して基準値の範囲内であった。しかし、プラセボ群と比較して LCM 200 mg 群、特に LCM 400 mg 群では、ALT、AST 及び GGT がベースラインの基準値内から増加した被験者数の割合が若干高かった。

- ALT：プラセボ群（5.4%）、LCM 200 mg 群（8.2%）、LCM 400 mg 群（12.8%）
- AST：プラセボ群（6.5%）、LCM 200 mg 群（6.6%）、LCM 400 mg 群（10.0%）
- GGT：プラセボ群（7.6%）、LCM 200 mg 群（9.3%）、LCM 400 mg 群（11.7%）

以下に示したように、ベースラインの肝機能検査値が基準値上限未満で、治療期間の最大値が基準値上限の 3 倍以上を示した被験者はほとんどいなかった（概ね 1%未満）。

- ALT：LCM 400 mg 群［2 例（1.1%）］
- AST：プラセボ群［1 例（0.5%）］、LCM 400 mg 群［1 例（0.6%）］
- ALP：該当なし

- GGT：LCM 400 mg 群［1 例（0.6%）］
- ビリルビン：該当なし

ベースラインの肝機能検査値が基準値上限～基準値上限の 3 倍未満の被験者で、治療期間の最大値が基準値上限の 3 倍以上を示した被験者は以下のとおりであった。

- ALT：LCM 400 mg 群［1 例（0.6%）、ベースラインは基準値上限～2 倍未満］、プラセボ群［2 例（1.1%）、ベースラインは基準値上限～2 倍未満］
- AST：該当なし
- ALP：該当なし
- GGT：LCM 400 mg 群［2 例（1.1%）、ベースラインは基準値上限～2 倍未満；3 例（1.7%）、ベースラインは基準値上限の 2～3 倍未満］、LCM 200 mg 群［3 例（1.6%）、ベースラインは基準値上限の 2 倍～3 倍未満］、プラセボ群［6 例（3.3%）、ベースラインは基準値上限の 2 倍～3 倍未満］
- ビリルビン：該当なし

（2） 海外試験

1） Pool S1

血液生化学的検査値のベースラインから治療期間の最大値までの変化量を ISS （5.3.5.3.2）Table EP.7.6.1 に、最小値までの変化量を ISS Table EP.7.9.1 に示した。

Pool S1 では、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群共、ほとんどの被験者の全検査項目は、ベースライン及び治療期間を通して基準値の範囲内であった。LCM 投与群ごとにベースラインから最大値の変動を分析した結果、LCM 投与群の変動はプラセボ群と同様であった。

i） 肝機能検査

肝機能検査値のベースラインから治療期間の最大値までの変化量を ISS（5.3.5.3.2）Table EP.7.11.1 に、基準値上限別の変化量を ISS Table EP.7.12.1 に示した。

Pool S1 では、いずれの投与群においても、ほとんどの被験者の全肝機能検査値はベースライン及び治療期間を通して基準値の範囲内であった。

ALT の最大値が治療期間に基準値上限の 3 倍以上を示した被験者 7 例のうち、4 例［LCM 200 mg 群：2 例（0.7%）、LCM 400 mg 群：2 例（0.4%）］がベースライン時には基準値上限未満であった。プラセボ群には、ALT がベースライン時に基準値上限未満で、治療期間の最大値が基準値上限の 3 倍以上に達した被験者はいなかった。ALT がベースライン時に基準値上限未満で、治療期間に最大値が基準値上限の 3 倍以上に達した被験者は、被験者番号 [redacted]（SP755 試験）を除いて、いずれも LCM の投与を中止後（2 例）又は投与継続中（1 例）に基準値範囲内に回復した。

AST がベースライン時に基準値上限未満で、治療期間の最大値が基準値上限の 3 倍以上に達した被験者は少なかった。AST の最大値が治療期間に基準値上限の 3 倍以上を示した被験者 7 例のうち、5 例［プラセボ群：2 例（0.5%）、LCM 200 mg 群：2 例（0.7%）、LCM 400 mg 群：1 例（0.2%）］はベースライン時に基準値上限未満であった。AST がベースライン時に基準値上限未満で、治療期

間に最大値が基準値上限の 3 倍以上に達した被験者は、被験者番号 [redacted]（SP755 試験）を除いて、いずれも LCM の投与を中止後（2 例）に基準値範囲内に回復した。

総ビリルビンの最大値が治療期間に基準値上限の 2 倍以上を示した被験者は、いずれの投与群にもいなかった。

LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群の群間で、検査値の経時的な変動及び投与量による変動を分析した結果、明らかな傾向又は注目すべきデータは認められず、プラセボ群と同程度であった。

（3） 日中共同長期投与試験

1） EP0009 試験

SS を対象にベースラインから治療期間終了時までの血液生化学的検査値のシフトテーブルを EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 8.5.1 に示した。

ほとんどの被験者の血液生化学的検査値は、ベースライン及び治療期間終了時に基準値の範囲内であった。また、いずれの検査項目にも注目すべき変動は認められなかった。ベースラインが基準値内にあり、投与後に基準値外に変化した、5%以上の被験者に認められた検査項目は以下のとおりである。

- 重炭酸塩の減少：5.3%
- リン酸塩の減少：5.3%
- ブドウ糖の増加：5.3%

i） 肝機能検査値

SS を対象に、肝機能検査値のベースラインから治療期間の最大値までのシフトテーブルを EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 8.6.1 に示した。

全集団では、ほとんどの被験者の肝機能検査値は、ベースライン及び治療期間を通して基準値範囲内であった。いずれの検査値も特記すべき変動ではなかった（Table 8.6.1）。ベースラインが基準値内にあり、治療期間に最大値が高値を示した被験者の割合を以下に示した。

- ALT：12.5%
- ALP：5.9%
- AST：9.7%
- GGT：12.1%
- ビリルビン：1.9%

2.7.4.3.2.3 尿検査

（1） 日中共同試験

1） EP0008 試験

尿検査値のベースラインから治療期間の最大値までの変化量を EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.6.1 に示した。

プラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群のいずれにおいても、ほとんどの被験者の全尿検査値（尿比重及び pH）は、ベースライン及び治験期間を通して基準値の範囲内であった。なお、全集団、日本人集団及び中国人集団いずれにおいても、ベースラインが基準値内にあり、治療期間終了時に基準値外に変化した、いずれかの投与群の 5%以上に認められた検査項目はなかった。

（2） 海外試験

1） Pool S1

尿検査値（連続変数）のベースラインから治療期間の最大値までの変化量を ISS（5.3.5.3.2）Table EP.7.7.1 に、最小値までの変化量を ISS Table EP.7.10.1 に示した。

Pool S1 では、すべての投与群において、ほとんどの被験者の全検査項目はベースライン及び治療期間を通して基準値の範囲内であり、プラセボ群と同程度であった。

（3） 日中共同長期投与試験

1） EP0009 試験

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）では、尿検査値の変化量解析は行わなかった。

2.7.4.3.3 個々の臨床的に重要な臨床検査値異常

2.7.4.3.3.1 血液学的検査

（1） 日中共同試験

1） EP0008 試験

i) 個々の臨床的に重要な異常：血液学的検査

EP0008 試験で治療期間の有害事象として報告された血液学的検査値異常を表 2.7.4.3-5 に示した。

表 2.7.4.3-5　治療期間の血液学的検査値異常に関連した有害事象［EP0008 試験（SS）］

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=184	LCM 200 mg 群 N=183	LCM 400 mg 群 N=180	LCM 群の合計 N=363
	例数 (%)			
血液およびリンパ系障害				
血小板減少症	0	0	2 (1.1)	2 (0.6)
貧血	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
骨髄機能不全	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
好酸球増加症	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
白血球減少症	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
リンパ球増加症	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
リンパ球減少症	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
臨床検査				
白血球数減少	1 (0.5)	8 (4.4)	9 (5.0)	17 (4.7)
好中球数減少	1 (0.5)	4 (2.2)	3 (1.7)	7 (1.9)
血小板数減少	0	3 (1.6)	1 (0.6)	4 (1.1)
好酸球数増加	0	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (0.6)
単球数減少	0	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (0.6)
好中球数増加	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (0.6)
リンパ球数減少	1 (0.5)	0	1 (0.6)	1 (0.3)
リンパ球数増加	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
赤血球数減少	1 (0.5)	0	1 (0.6)	1 (0.3)
ヘマトクリット増加	1 (0.5)	0	0	0
ヘモグロビン増加	1 (0.5)	0	0	0
単球数増加	1 (0.5)	0	0	0
白血球数増加	1 (0.5)	0	0	0

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.3.1.3

血液学的検査値の異常に関連すると考えられる有害事象のうち、いずれかの投与群で複数の被験者に発現したものは、白血球数減少［プラセボ群：1 例（0.5%）、LCM 200 mg 群：8 例（4.4%）、LCM 400 mg 群：9 例（5.0%）］、好中球数減少［プラセボ群：1 例（0.5%）、LCM 200 mg 群：4 例（2.2%）、LCM 400 mg 群：3 例（1.7%）］、血小板数減少［LCM 200 mg 群：3 例（1.6%）、LCM 400 mg 群：1 例（0.6%）］及び血小板減少症［LCM 400 mg 群：2 例（1.1%）］であった。白血球数減少を含め、血液学的検査値に関連する有害事象に重篤なものはなく、治験薬の投与中止に至った有害事象もなかった。LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群の白血球数減少の重症度は、いずれも高度ではなかったが、プラセボ群の 1 例は高度と評価された。

ii)　血液学的検査値の異常

治療期間に認められた血液学的検査値の異常（表 2.7.4.1-9 に定義）の発現率を試験期間別に EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.9.1 に示した。

治療期間に発現した顕著な血液学的検査値異常の発現率を試験期間別に表 2.7.4.3-6 に示した。

表 2.7.4.3-6　治療期間に発現した顕著な血液学的検査値異常の試験期間別発現率
［EP0008 試験（SS）］

臨床検査項目 (単位) (顕著な異常の基準) 試験期間	プラセボ群	LCM 200 mg 群	LCM 400 mg 群	合計
	n/N (%)			
血小板数 (G/L) (100 以下又は 600 以上)				
増量期間	0/178	1/180 (0.6)	1/172 (0.6)	2/530 (0.4)
維持期間	0/178	3/180 (1.7)	2/172 (1.2)	5/530 (0.9)
赤血球数 (T/L) (3.5 未満)				
増量期間	2/181 (1.1)	2/180 (1.1)	1/178 (0.6)	5/539 (0.9)
維持期間	3/181 (1.7)	5/180 (2.8)	3/178 (1.7)	11/539 (2.0)
ヘマトクリット (%) (基準値下限の 85%以下又は基準値上限の 115%以上)				
増量期間	1/181 (0.6)	1/182 (0.5)	0/178	2/541 (0.4)
維持期間	0/181	2/182 (1.1)	0/178	2/541 (0.4)
ヘモグロビン (g/L) (基準値下限の 85%以下又は基準値上限の 115%以上)				
増量期間	1/180 (0.6)	1/182 (0.5)	1/179 (0.6)	3/541 (0.6)
維持期間	0/180	3/182 (1.6)	1/179 (0.6)	4/541 (0.7)
好塩基球数 (G/L) (0.4 以上)				
増量期間	0/182	0/182	0/180	0/544
維持期間	0/182	0/182	0/180	0/544
好塩基球数／白血球数比 (%) (5.0 以上)				
増量期間	0/182	0/182	0/180	0/544
維持期間	0/182	0/182	0/180	0/544
好酸球数 (G/L) (1.0 以上)				
増量期間	0/182	1/179 (0.6)	2/180 (1.1)	3/541 (0.6)
維持期間	0/182	2/179 (1.1)	2/180 (1.1)	4/541 (0.7)
好酸球数／白血球数比 (%) (10 以上)				
増量期間	2/178 (1.1)	2/174 (1.1)	3/177 (1.7)	7/529 (1.3)
維持期間	3/178 (1.7)	3/174 (1.7)	4/177 (2.3)	10/529 (1.9)
白血球数 (G/L) (3.0 以下又は 16.0 以上)				
増量期間	2/176 (1.1)	4/178 (2.2)	3/176 (1.7)	9/530 (1.7)
維持期間	2/176 (1.1)	3/178 (1.7)	4/176 (2.3)	9/530 (1.7)
リンパ球数 (G/L) (0.6 未満又は 5.0 超)				
増量期間	0/182	0/181	1/180 (0.6)	1/543 (0.2)
維持期間	1/182 (0.5)	1/181 (0.6)	3/180 (1.7)	5/543 (0.9)

LCM：ラコサミド

注：n は治療前に異常がなく、治療開始後に異常が報告された被験者の数で、N は治療前に異常がなく、治療開始前後の記録がある被験者の数

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.9.1

表 2.7.4.3-6 治療期間に発現した顕著な血液学的検査値異常の試験期間別発現率［EP0008 試験（SS）］（続き）

臨床検査項目 (単位) (顕著な異常の基準) 試験期間	プラセボ群	LCM 200 mg 群	LCM 400 mg 群	合計
	n/N (%)			
単球数 (G/L) (2.0 以上)				
増量期間	0/182	0/182	0/180	0/544
維持期間	0/182	0/182	0/180	0/544
単球数／白血球数 (%) (20.0 以上)				
増量期間	0/182	0/181	0/180	0/543
維持期間	0/182	0/181	0/180	0/543
好中球数 (G/L) (1.5 未満)				
増量期間	7/174 (4.0)	2/171 (1.2)	7/173 (4.0)	16/518 (3.1)
維持期間	5/174 (2.9)	7/171 (4.1)	4/173 (2.3)	16/518 (3.1)

LCM：ラコサミド

注：n は治療前に異常がなく、治療開始後に異常が報告された被験者の数で、N は治療前に異常がなく、治療開始前後の記録がある被験者の数

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.9.1

プラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群いずれにおいても、治験薬投与後に顕著な血液学的検査値異常はほとんど認められず（4%未満程度）、投与群間に特記すべき発現率の差は認められなかった。なお、顕著な血液学的検査値異常が、いずれかの投与群の 2%以上の被験者に認められた検査項目は以下のとおりであった。

- 赤血球数（維持期間）：LCM 200 mg 群［5 例（2.8%）］
- 好酸球数／白血球数（維持期間）：LCM 400 mg 群［4 例（2.3%）］
- 白血球数（増量期間）：LCM 200 mg 群［4 例（2.2%）］
- 白血球数（維持期間）：LCM 400 mg 群［4 例（2.3%）］
- 好中球数（増量期間）：プラセボ群及び LCM 400 mg 群［各 7 例（4.0%）］
- 好中球数（維持期間）：プラセボ群［5 例（2.9%）］、LCM 200 mg 群［7 例（4.1%）］、LCM 400 mg 群［4 例（2.3%）］

（2） 海外試験

1） Pool S1

i) 個々の臨床的に重要な異常：血液学的検査

治療期間の有害事象として報告された血液学的検査値異常及びその発現率に特別な傾向は認められなかった。

Pool S1（SP667 試験、SP754 試験、SP755 試験）では、4 例（プラセボ群：1 例、LCM 200 mg 群：2 例、LCM 400 mg 群：1 例）が血液学的検査値異常の有害事象のため試験を中止した［ISS（5.3.5.3.2）Table EP.6.29.1］。

- SP755 試験：被験者番号[redacted]（プラセボ群）は好中球数減少のため試験を中止した。被験者番号[redacted]及び[redacted]（両者とも LCM 200 mg 群）は好中球減少症のため試験を中止した。被験者番号[redacted]（LCM 400 mg 群）は血小板減少症［血小板数：113 G/L（基準値：140～450 G/L）］のため試験を中止した。

SP667 試験及び SP754 試験では血液学的検査値異常のため試験を中止した被験者はいなかった。

有害事象として報告され、治験薬の投与中止に至った血液学的検査値異常の叙述を ISS（5.3.5.3.2）15.3.3 項に記載した。

ii) 血液学的検査値の顕著な異常

Pool S1 の治療期間に認められた顕著な血液学的検査値異常の発現率を ISS（5.3.5.3.2）Table EP.7.13.1 に示した。また、顕著な血液学的検査値異常を判断する基準を表 2.7.4.1-9 に示した。

LCM 投与群ではいずれも、治験薬投与後に顕著な血液学的検査値異常を認めた被験者はごくわずかであり、その割合はプラセボ群と同程度であった。顕著な血液学的検査値異常のほとんどは、治療期間に一度だけ発現したものであった。

（3） 日中共同長期投与試験

1） EP0009 試験

i) 個々の臨床的に重要な異常：血液学的検査

EP0009 試験の治療期間に認められた血液学的検査値異常に関連した有害事象を表 2.7.4.3-7 に示した。

表 2.7.4.3-7　治療期間の血液学的検査値異常に関連した有害事象［EP0009 試験（SS）］

器官別大分類 基本語	EP0008 試験の投与群			合計 N=473
	プラセボ群 N=164	LCM 200 mg 群 N=163	LCM 400 mg 群 N=146	
	例数 (%)			
血液およびリンパ系障害	3 (1.8)	4 (2.5)	0	7 (1.5)
貧血	0	4 (2.5)	0	4 (0.8)
白血球減少症	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
リンパ節症	2 (1.2)	0	0	2 (0.4)
臨床検査	20 (12.2)	17 (10.4)	19 (13.0)	56 (11.8)
好酸球数増加	0	1 (0.6)	2 (1.4)	3 (0.6)
ヘマトクリット減少	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
ヘモグロビン減少	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
リンパ球数減少	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
単球数減少	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
単球数増加	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (0.4)
好中球数減少	1 (0.6)	3 (1.8)	2 (1.4)	6 (1.3)
好中球数増加	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
血小板数減少	1 (0.6)	2 (1.2)	2 (1.4)	5 (1.1)
白血球数減少	1 (0.6)	5 (3.1)	2 (1.4)	8 (1.7)
白血球数増加	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)

LCM：ラコサミド

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.2.1.1

血液学的検査値異常に関連すると考えられる有害事象のうち、複数の被験者に発現したものは、白血球数減少［8 例（1.7%）］、好中球数減少［6 例（1.3%）］、血小板数減少［5 例（1.1%）］、貧血［4 例（0.8%）］、好酸球数増加［3 例（0.6%）］、リンパ節症及び単球数増加［各 2 例（0.4%）］であった。白血球数減少を含め、血液学的検査値に関連する有害事象に重篤なものはなく、治験薬の投与中止に至った有害事象もなかった。

ii)　顕著な血液学的検査値異常

治療期間に認められた顕著な血液学的検査値異常の発現率を治療期間別に EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 8.8.1 に示した。また、SS を対象に、治療期間に顕著な血液学的検査値異常を示した被験者の被験者番号を EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 8.9.1 に示した。

治療期間に認められた顕著な血液学的検査値異常の発現率を表 2.7.4.3-8 に示した。

表 2.7.4.3-8 治療期間の顕著な血液学的検査値異常の発現率［EP0009 試験（SS）］

臨床検査項目 (単位) (顕著な異常の基準)	EP0008 試験の投与群			合計
	プラセボ群	LCM 200 mg 群	LCM 400 mg 群	
	n/N (%)			
血小板数 (G/L) (100 以下)	4/162 (2.5)	8/162 (4.9)	4/140 (2.9)	16/464 (3.4)
血小板数 (G/L) (600 以上)	0/164	0/162	0/145	0/471
赤血球数 (T/L) (3.5 未満)	7/164 (4.3)	1/160 (0.6)	3/145 (2.1)	11/469 (2.3)
ヘマトクリット (%) (基準値下限の 85% 以下)	1/164 (0.6)	1/162 (0.6)	0/144	2/470 (0.4)
ヘマトクリット (%) (基準値上限の 115% 以上)	0/164	0/162	0/145	0/471
ヘモグロビン (g/L) (基準値下限の 85% 以下)	3/163 (1.8)	3/162 (1.9)	0/145	6/470 (1.3)
ヘモグロビン (g/L) (基準値上限の 115% 以上)	0/164	0/162	0/145	0/471
好塩基球数 (G/L) (0.4 以上)	0/164	0/162	0/145	0/471
好塩基球数／白血球数比 (%) (5.0 以上)	0/164	0/162	0/145	0/471
好酸球数 (G/L) (1.0 以上)	1/164 (0.6)	3/161 (1.9)	6/145 (4.1)	10/470 (2.1)
好酸球数／白血球数比 (%) (10 以上)	4/161 (2.5)	7/160 (4.4)	7/143 (4.9)	18/464 (3.9)
白血球数 (G/L) (3.0 以下)	4/160 (2.5)	6/162 (3.7)	7/144 (4.9)	17/466 (3.6)
白血球数 (G/L) (16.0 以上)	1/164 (0.6)	0/162	2/145 (1.4)	3/471 (0.6)
リンパ球数 (G/L) (0.6 未満)	0/164	2/162 (1.2)	0/145	2/471 (0.4)
リンパ球数 (G/L) (5.0 超)	2/164 (1.2)	0/162	1/145 (0.7)	3/471 (0.6)
単球数 (G/L) (2.0 以上)	0/164	0/162	0/145	0/471
単球数／白血球数比 (%) (20.0 以上)	0/164	1/162 (0.6)	1/145 (0.7)	2/471 (0.4)
好中球数 (G/L) (1.5 未満)	5/160 (3.1)	9/159 (5.7)	7/142 (4.9)	21/461 (4.6)

LCM：ラコサミド

注：n は EP0008 試験のベースライン時に異常の報告がなく、治療期間（規定外来院も含む）に異常が報告された被験者の数で、N は EP0008 試験のベースライン時に異常の報告がなく、EP0008 試験のベースライン時及び EP0009 試験の治療期間の記録がある被験者の数

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 8.8.1

治験薬投与後に各臨床検査項目で顕著な血液学的検査値異常を示した被験者はほとんどいなかった。2%以上の被験者に顕著な血液学的検査値異常が認められた検査項目は以下のとおりであった。

- 血小板数（低値）：3.4%
- 赤血球数：2.3%
- 好酸球数：2.1%
- 好酸球数／白血球数比：3.9%
- 白血球数（低値）：3.6%
- 好中球数：4.6%

2.7.4.3.3.2 血液生化学的検査

（1） 日中共同試験

1） EP0008 試験

i) 個々の臨床的に重要な異常：血液生化学的検査

EP0008 試験で治療期間の有害事象として報告された血液生化学的検査値異常を表 2.7.4.3-9 に示した。

表 2.7.4.3-9　治療期間の血液生化学的検査値異常に関連した有害事象［EP0008 試験（SS）］

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=184	LCM 200 mg 群 N=183	LCM 400 mg 群 N=180	LCM 群の合計 N=363
	例数 (%)			
臨床検査				
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)	9 (2.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.1)	4 (1.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.6)	2 (1.1)	1 (0.6)	3 (0.8)
血中カルシウム減少	0	1 (0.5)	2 (1.1)	3 (0.8)
血中尿酸増加	1 (0.5)	2 (1.1)	0	2 (0.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
血中重炭酸塩減少	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
血中クロール減少	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
血中リン減少	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
血中カリウム減少	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
血中ナトリウム減少	1 (0.5)	0	1 (0.6)	1 (0.3)
肝機能検査異常	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.3)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
尿中ビリルビン増加	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
血中カルシウム	1 (0.5)	0	0	0
血中クレアチニン増加	1 (0.5)	0	0	0
血中尿酸	1 (0.5)	0	0	0
代謝および栄養障害				
低ナトリウム血症	0	1 (0.5)	2 (1.1)	3 (0.8)
糖尿病	0	0	2 (1.1)	2 (0.6)
高尿酸血症	2 (1.1)	2 (1.1)	0	2 (0.6)
低血糖症	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.3.1.3

血液生化学的検査に関連する有害事象は、各投与群で 1～2 例に発現した。いずれかの投与群で複数の被験者に発現した有害事象は、GGT 増加［プラセボ群：5 例（2.7%）、LCM 200 mg 群：5 例（2.7%）、LCM 400 mg 群：4 例（2.2%）］及び ALT 増加［プラセボ群：3 例（1.6%）、LCM 200 mg 群：2 例（1.1%）、LCM 400 mg 群：1 例（0.6%）］であった。また、重篤な有害事象は 1 件であった［LCM 400 mg 群の 1 例（0.6%）に発現した糖尿病］。治験薬の投与中止に至った有害事象は、

AST 増加［プラセボ群：1 例（0.5%）、LCM 400 mg 群：2 例（1.1%）］、肝機能異常及びトランスアミナーゼ上昇［LCM 400 mg 群：各 1 例（0.6%）］並びに ALT 増加及び GGT 増加［プラセボ群：各 1 例（0.5%）、LCM 400 mg 群：各 1 例（0.6%）］であった。

ii)　顕著な血液生化学的検査値異常

SS を対象として治療期間に発現した顕著な血液生化学的検査値異常の発現率を試験期間別に EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.11.1 に示した。また、顕著な血液生化学的検査値異常が認められた被験者の被験者番号を試験期間別に EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.12.1 に示した。

治療期間に発現した顕著な血液生化学的検査値異常の発現率を試験期間別に表 2.7.4.3-10 に示した。

表 2.7.4.3-10　治療期間に発現した顕著な血液生化学的検査値異常の試験期間別発現率［EP0008 試験（SS）］

臨床検査項目 (単位) (顕著な異常の基準) 試験期間	プラセボ群	LCM 200 mg 群	LCM 400 mg 群	合計
	n/N (%)			
重炭酸塩 (mmol/L) (18 未満又は 38 超)				
増量期間	5/172 (2.9)	11/171 (6.4)	5/172 (2.9)	21/515 (4.1)
維持期間	6/172 (3.5)	8/171 (4.7)	10/172 (5.8)	24/515 (4.7)
カルシウム (mmol/L) (1.9 以下又は 2.75 以上)				
増量期間	0/180	1/182 (0.5)	1/179 (0.6)	2/541 (0.4)
維持期間	0/180	3/182 (1.6)	0/179	3/541 (0.6)
クロール (mmol/L) (90 以下又は 112 以上)				
増量期間	2/181 (1.1)	3/178 (1.7)	2/177 (1.1)	7/536 (1.3)
維持期間	4/181 (2.2)	3/178 (1.7)	1/177 (0.6)	8/536 (1.5)
リン酸塩 (mmol/L) (0.646 以下又は 1.938 以上)				
増量期間	1/180 (0.6)	0/177	0/177	1/534 (0.2)
維持期間	1/180 (0.6)	0/177	3/177 (1.7)	4/534 (0.7)
カリウム (mmol/L) (3.0 以下又は 6.0 以上)				
増量期間	1/181 (0.6)	1/182 (0.5)	0/180	2/543 (0.4)
維持期間	1/181 (0.6)	0/182	0/180	1/543 (0.2)
ナトリウム (mmol/L) (127 未満又は 151 超)				
増量期間	0/181	1/181 (0.6)	0/179	1/541 (0.2)
維持期間	0/181	1/181 (0.6)	3/179 (1.7)	4/541 (0.7)

LCM：ラコサミド

注：n は治療前に異常がなく、治療開始後に異常が報告された被験者の数で、N は治療前に異常がなく、治療開始前後の記録がある被験者の数

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.11.1

表 2.7.4.3-10　治療期間に発現した顕著な血液生化学的検査値異常の試験期間別発現率［EP0008 試験（SS）］（続き）

臨床検査項目 (単位) (顕著な異常の基準) 試験期間	プラセボ群	LCM 200 mg 群	LCM 400 mg 群	合計
	n/N (%)			
ALT (U/L) (基準値上限の 3.0 倍以上)				
増量期間	0/179	0/182	0/180	0/541
維持期間	2/179 (1.1)	0/182	3/180 (1.7)	5/541 (0.9)
ALT (U/L) (基準値上限の 5.0 倍以上)				
増量期間	0/180	0/182	0/180	0/542
維持期間	0/180	0/182	3/180 (1.7)	3/542 (0.6)
ALT (U/L) (基準値上限の 10.0 倍以上)				
増量期間	0/180	0/182	0/180	0/542
維持期間	0/180	0/182	0/180	0/542
ALP (U/L) (基準値上限の 3.0 倍以上)				
増量期間	0/181	0/182	0/180	0/543
維持期間	0/181	0/182	0/180	0/543
AST (U/L) (基準値上限の 3.0 倍以上)				
増量期間	0/180	0/182	0/180	0/542
維持期間	1/180 (0.6)	0/182	1/180 (0.6)	2/542 (0.4)
AST (U/L) (基準値上限の 5.0 倍以上)				
増量期間	0/180	0/182	0/180	0/542
維持期間	0/180	0/182	1/180 (0.6)	1/542 (0.2)
AST (U/L) (基準値上限の 10.0 倍以上)				
増量期間	0/180	0/182	0/180	0/542
維持期間	0/180	0/182	0/180	0/542
GGT (U/L) (基準値上限の 3.0 倍以上)				
増量期間	2/169 (1.2)	0/174	1/166 (0.6)	3/509 (0.6)
維持期間	4/169 (2.4)	2/174 (1.1)	3/166 (1.8)	9/509 (1.8)
尿素窒素 (mmol/L) (14.28 以上)				
増量期間	0/181	0/182	0/180	0/543
維持期間	0/181	0/182	0/180	0/543
クレアチニン (μmol/L) (176.8 以上)				
増量期間	0/181	0/182	0/179	0/542
維持期間	0/181	0/182	1/179 (0.6)	1/542 (0.2)
ビリルビン (μmol/L) (34.208 以上)				
増量期間	0/181	0/182	0/180	0/543
維持期間	0/181	0/182	1/180 (0.6)	1/543 (0.2)

LCM：ラコサミド

注：n は治療前に異常がなく、治療開始後に異常が報告された被験者の数で、N は治療前に異常がなく、治療開始前後の記録がある被験者の数

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.11.1

表 2.7.4.3-10 治療期間に発現した顕著な血液生化学的検査値異常の試験期間別発現率［EP0008 試験（SS）］（続き）

臨床検査項目 (単位) (顕著な異常の基準) 試験期間	プラセボ群	LCM 200 mg 群	LCM 400 mg 群	合計
	n/N (%)			
ブドウ糖 (mmol/L) (2.775 未満又は 11.1 以上)				
増量期間	0/178	0/182	1/179 (0.6)	1/539 (0.2)
維持期間	2/178 (1.1)	1/182 (0.5)	0/179	3/539 (0.6)
尿酸塩 (μmol/L) (565.06 超)				
増量期間	1/181 (0.6)	1/181 (0.6)	2/178 (1.1)	4/540 (0.7)
維持期間	0/181	0/181	0/178	0/540
アルブミン (g/L) (26 未満)				
増量期間	0/181	0/182	0/180	0/543
維持期間	0/181	0/182	0/180	0/543
たん白質 (g/L) (43 未満又は 130 超)				
増量期間	0/181	0/182	0/180	0/543
維持期間	0/181	0/182	0/180	0/543

LCM：ラコサミド

注：n は治療前に異常がなく、治療開始後に異常が報告された被験者の数で、N は治療前に異常がなく、治療開始前後の記録がある被験者の数

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.11.1

プラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群いずれにおいても、治験薬投与後に顕著な血液生化学的検査値異常を示した被験者はほとんどいなかった。また、発現率に特記すべき群間差は認められなかった。なお、2%以上の被験者に顕著な血液生化学的検査値異常が認められた検査項目は以下のとおりである。

- 重炭酸塩（増量期間）：プラセボ群［5 例（2.9%）］、LCM 200 mg 群［11 例（6.4%）］、LCM 400 mg 群［5 例（2.9%）］
- 重炭酸塩（維持期間）：プラセボ群［6 例（3.5%）］、LCM 200 mg 群［8 例（4.7%）］、LCM 400 mg 群［10 例（5.8%）］
- クロール（維持期間）：プラセボ群［4 例（2.2%）］
- GGT（維持期間）：プラセボ群［4 例（2.4%）］

（2） 海外試験

1） Pool S1

i) 個々の臨床的に重要な異常：血液生化学的検査

治療期間の有害事象として報告された血液生化学的検査値異常及びその発現率に特別な傾向は認められなかった。

Pool S1（SP667 試験、SP754 試験、SP755 試験）では、5 例（LCM 200 mg 群：3 例、LCM 400 mg 群：2 例）が血液生化学的検査値異常に関連した有害事象のため試験を中止した。プラセボ群では有害事象のため試験を中止した被験者はいなかった［ISS（5.3.5.3.2）Table EP.6.29.1］。

- SP667 試験：被験者番号 [redacted]（LCM 200 mg 群）は、肝機能検査値の異常のため試験を中止した。被験者番号 [redacted]（LCM 400 mg 群）は、低ナトリウム血症のため試験を中止した。
- SP754 試験：被験者番号 [redacted]（LCM 400 mg 群）は、肝酵素上昇のため試験を中止した。
- SP755 試験：被験者番号 [redacted]（LCM 200 mg 群）は、肝酵素上昇のため試験を中止した。被験者番号 [redacted]（LCM 200 mg 群）は、トランスアミナーゼ上昇のため試験を中止した。

有害事象として報告され、治験薬の投与中止に至った血液生化学的検査値異常の叙述を ISS（5.3.5.3.2）15.3.3 項に記載した。

ii) 顕著な血液生化学的検査値異常

治験薬投与後の顕著な血液生化学的検査値異常の発現率を ISS（5.3.5.3.2）Table EP.7.15.1 に示した。また、顕著な血液生化学的検査値異常を判断する基準を 2.7.4.1.1.4（4）項に示した。

いずれの LCM 投与群でも、治験薬投与後に顕著な血液生化学的検査値異常を認めた被験者はごくわずかであり、総コレステロール（プラセボ群：7.6%、LCM 200 mg 群：11.8%、LCM 400 mg 群：11.4%）を除き、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群での発現率はプラセボ群と同程度であった。プラセボ群では、ALT が基準値上限の 3 倍以上を示した被験者はいなかった。ALT が基準値上限の 3 倍以上を示した被験者は、LCM 200 mg 群では 267 例中 2 例（0.7%）、LCM 400 mg 群では 466 例中 2 例（0.4%）であった。ALT が基準値上限の 5 倍以上を示した被験者は、LCM 200 mg 群では 267 例中 1 例（0.4%）、LCM 400 mg 群では 467 例中 1 例（0.2%）であった。ALT が基準値上限の 10 倍以上を示した被験者は、LCM 200 mg 群には認められず、LCM 400 mg 群では 468 例中 1 例（0.2%）であった。プラセボ群では、AST が基準値上限の 3 倍以上の値を示した被験者は 356 例中 2 例（0.6%）であったが、基準値上限の 5 倍以上又は 10 倍以上の値を示した被験者はいなかった。AST が基準値上限の 3 倍以上を示した被験者は、LCM 200 mg 群では 267 例中 2 例（0.7%）、LCM 400 mg 群では 467 例中 1 例（0.2%）であった。AST が基準値上限の 5 倍以上を示した被験者は、LCM 200 mg 群では 267 例中 1 例（0.4%）、LCM 400 mg 群では 468 例中 1 例（0.2%）であった。AST が基準値上限の 10 倍以上を示した被験者はいなかった。LCM 投与群では総ビリルビン値が 2.0 mg/dL 以上を示した被験者はいなかった。ALT が基準値上限の 3 倍以上かつ総ビリルビン値が 2.0 mg/dL 以上を示した被験者はいなかった。

（3） 日中共同長期投与試験

1） EP0009 試験

i) 個々の臨床的に重要な異常：血液生化学的検査

EP0009 試験の治療期間に有害事象として報告された血液生化学的検査値異常を表 2.7.4.3-11 に示した。

表 2.7.4.3-11　治療期間の血液生化学的検査値異常に関連した有害事象［EP0009 試験（SS）］

器官別大分類 基本語	EP0008 試験の投与群			LCM 群の合計 N=473
	プラセボ群 N=164	LCM 200 mg 群 N=163	LCM 400 mg 群 N=146	
	例数 (%)			
臨床検査	20 (12.2)	17 (10.4)	19 (13.0)	56 (11.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.2)	2 (1.2)	0	4 (0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (2.4)	1 (0.6)	0	5 (1.1)
血中クロール減少	0	0	2 (1.4)	2 (0.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
血中ブドウ糖減少	0	2 (1.2)	0	2 (0.4)
血中ナトリウム減少	1 (0.6)	0	2 (1.4)	3 (0.6)
血中尿酸増加	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (2.1)	5 (1.1)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.2)	2 (1.2)	0	4 (0.8)
肝機能検査異常	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (0.4)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
代謝および栄養障害	11 (6.7)	6 (3.7)	7 (4.8)	24 (5.1)
カルニチン欠損症	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
脂質異常症	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
高血糖	0	0	2 (1.4)	2 (0.4)
高脂血症	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
高尿酸血症	2 (1.2)	0	1 (0.7)	3 (0.6)
低ナトリウム血症	2 (1.2)	2 (1.2)	0	4 (0.8)
低リン酸血症	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.2.1.1

血液生化学的検査値異常に関連すると考えられる有害事象のうち、3 例以上の被験者に発現したものは、血中尿酸増加及び AST 増加［各 5 例（1.1%）］、ALT 増加、GGT 増加及び低ナトリウム血症［各 4 例（0.8%）］、並びに血中ナトリウム減少及び高尿酸血症［各 3 例（0.6%）］であった。血液生化学的検査値異常に関連する有害事象に重篤なものはなく、治験薬の投与中止に至った有害事象もなかった。

ii)　血液生化学的検査値の顕著な異常

SS を対象として治療期間に認められた顕著な血液生化学的検査値異常の発現率を試験期間別に EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 8.10.1 に示した。また、顕著な血液生化学的検査値異常を判断する基準を 2.7.4.1.1.4（4）項に示した。

治療期間に発現した顕著な血液生化学的検査値異常の発現率を表 2.7.4.3-12 に示した。

表 2.7.4.3-12　治療期間に発現した顕著な血液生化学的検査値異常の発現率
［EP0009 試験（SS）］

臨床検査項目 (単位) (顕著な異常の基準)	EP0008 試験の投与群			合計
	プラセボ群	LCM 200 mg 群	LCM 400 mg 群	
	n/N (%)			
重炭酸塩 (mmol/L) (18 未満)	16/158 (10.1)	10/154 (6.5)	15/142 (10.6)	41/454 (9.0)
重炭酸塩 (mmol/L) (38 超)	0/164	0/162	0/145	0/471
カルシウム (mmol/L) (1.9 以下)	0/163	0/162	1/144 (0.7)	1/469 (0.2)
カルシウム (mmol/L) (2.75 以上)	1/164 (0.6)	0/162	0/145	1/471 (0.2)
クロール (mmol/L) (90 以下)	3/164 (1.8)	2/162 (1.2)	1/142 (0.7)	6/468 (1.3)
クロール (mmol/L) (112 以上)	4/164 (2.4)	2/162 (1.2)	1/145 (0.7)	7/471 (1.5)
リン酸塩 (mmol/L) (0.646 以下)	4/164 (2.4)	0/159	1/145 (0.7)	5/468 (1.1)
リン酸塩 (mmol/L) (1.938 以上)	0/164	0/161	1/145 (0.7)	1/470 (0.2)
カリウム (mmol/L) (3.0 以下)	1/164 (0.6)	0/162	0/145	1/471 (0.2)
カリウム (mmol/L) (6.0 以上)	0/164	0/162	0/145	0/471
ナトリウム (mmol/L) (127 未満)	3/164 (1.8)	0/162	1/145 (0.7)	4/471 (0.8)
ナトリウム (mmol/L) (151 超)	1/164 (0.6)	0/162	0/145	1/471 (0.2)
ALT (U/L) (基準値上限の 3.0 倍以上)	3/164 (1.8)	0/162	0/145	3/471 (0.6)
ALT (U/L) (基準値上限の 5.0 倍以上)	1/164 (0.6)	0/162	0/145	1/471 (0.2)
ALT (U/L) (基準値上限の 10.0 倍以上)	0/164	0/162	0/145	0/471
ALP (U/L) (基準値上限の 3.0 倍以上)	0/164	0/162	0/145	0/471
AST (U/L) (基準値上限の 3.0 倍以上)	1/164 (0.6)	0/162	0/145	1/471 (0.2)
AST (U/L) (基準値上限の 5.0 倍以上)	1/164 (0.6)	0/162	0/145	1/471 (0.2)
AST (U/L) (基準値上限の 10.0 倍以上)	0/164	0/162	0/145	0/471
GGT (U/L) (基準値上限の 3.0 倍以上)	7/154 (4.5)	3/156 (1.9)	2/137 (1.5)	12/447 (2.7)
尿素窒素 (mmol/L) (14.28 以上)	0/164	0/162	0/145	0/471
クレアチニン (µmol/L) (176.8 以上)	0/164	0/162	0/144	0/470
ビリルビン (µmol/L) (34.208 以上)	0/164	0/162	0/145	0/471
ブドウ糖 (mmol/L) (2.775 未満)	0/163	1/162 (0.6)	2/145 (1.4)	3/470 (0.6)
ブドウ糖 (mmol/L) (11.1 以上)	0/162	1/162 (0.6)	1/144 (0.7)	2/468 (0.4)
尿酸塩 (µmol/L) (565.06 超)	1/164 (0.6)	1/161 (0.6)	6/145 (4.1)	8/470 (1.7)
アルブミン (g/L) (26 未満)	0/164	0/162	0/145	0/471
たん白質 (g/L) (43 未満)	0/164	0/162	0/145	0/471
たん白質 (g/L) (130 超)	0/164	0/162	0/145	0/471

LCM：ラコサミド

注：n は EP0008 試験のベースライン時に異常の報告がなく、治療期間（規定外来院も含む）に異常が報告された被験者の数で、N は EP0008 試験のベースライン時に異常の報告がなく、EP0008 試験のベースライン時及び EP0009 試験の治療期間の記録がある被験者の数

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 8.10.1

治験薬投与後に顕著な血液生化学的検査値異常を認めた被験者はほとんどいなかった。顕著な GGT 高値を示した被験者の割合は、EP0008 試験でプラセボ群［7 例（4.5%）］に割り付けられた

被験者の方が LCM 200 mg 群［3 例（1.9%）］及び LCM 400 mg 群［2 例（1.5%）］に割り付けられた被験者より若干高値を示した。その他の顕著な血液生化学的検査値異常の発現率に特記すべき群間差は認められなかった。なお、顕著な血液生化学的検査値異常が 2%以上の被験者に認められた検査項目は以下のとおりである。

- 重炭酸塩：9.0%
- GGT： 2.7%

（4） 臨床検査データの要約

すべての LCM 投与群で、臨床検査値の平均値及び中央値はいずれも基準値の範囲内であり、ベースラインからの変動に臨床的な問題はなかった。臨床検査値に群間差はなく、LCM 投与群間にも、LCM 投与群とプラセボ群間にも臨床的に重要な差は認められなかった。

Pool S1、EP0008 試験及び EP0009 試験では、血液生化学的検査値の変動で臨床的に重要かつ明確な傾向は認められなかった。

Pool S1 及び EP0008 試験では、ほとんどの被験者の肝機能検査値は、ベースライン及び試験期間を通して基準値の範囲内であった。ALT 及び AST のベースラインが基準値上限未満で、治療期間の最大値が基準値上限の 3 倍以上を示した被験者の割合は低く、肝機能検査値の大半が基準値範囲内に回復した。治験薬投与後に顕著な肝機能検査値異常を示した被験者の割合は、LCM の各投与群とプラセボ群とで同程度であった。LCM 投与群の被験者で ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上を示した被験者はほとんどいなかった。また、総ビリルビンが 2.0 mg/dL 以上を示した被験者はいなかった。LCM 投与群に、ALT が基準値上限の 3 倍以上かつ総ビリルビンが 2.0 mg/dL 以上を示した被験者はいなかった。

EP0009 試験では、血液生化学的検査値に明らかな傾向や特記すべき所見は認められなかった。また、ALT が基準値上限の 3 倍以上かつビリルビンが 2.0 mg/dL 以上を示した被験者はいなかった。

有害事象として報告された臨床検査値異常及びその発現率は、LCM 投与群間で差はなく、特別な傾向は認められなかった。また、どの試験でも、臨床検査値異常に関連する有害事象のため試験を中止した被験者はほとんどいなかった。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

2.7.4.4.1.1 バイタルサインの経時的変化

（1） 第 I 相 QT/QTc 評価試験

1） SP640 試験

第 I 相 QT/QTc 評価試験（SP640 試験）では、スクリーニング、ベースライン、第 1～6 日目、退院及び安全性追跡調査の時点で、仰臥位の収縮期血圧及び拡張期血圧、脈拍数の測定値及びベースラインからの変化量を要約した［SP640 試験総括報告書（5.3.4.1.1）Table 19.1.1～Table 19.1.3］。

収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数の起立性変化（仰臥位から立位への値の変化）を、ベースライン、第 4 及び 6 日目の時点で、立位 1 分後及び 3 分後の両者について、連続データの記述統計量

を用いて LCM 群及びプラセボ群について要約した。試験第 4 及び 6 日目の時点で、起立性変化のベースラインからの変化量を要約した［SP640 試験総括報告書（5.3.4.1.1）Table 19.3.1～Table 19.3.3］。

LCM 投与群（主として、LCM 800 mg 群）において、拡張期血圧及び収縮期血圧がベースラインから軽度に上昇した。LCM 800 mg 群では、脈拍数もベースラインから軽度に増加した。

起立後 1 分及び 3 分の起立時血圧（拡張期及び収縮期）及び脈拍数のベースラインから第 6 日目までの変化量は、投与群を通して同程度であった。

（2） 日中共同試験

1） EP0008 試験

SS を対象にバイタルサイン及びそのベースラインからの変化量を EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 12.1.1 に示した。増量期間（4 週時）及び維持期間終了時（16 週時）のバイタルサインの平均値及び標準偏差を表 2.7.4.4-1 に要約した。

表 2.7.4.4-1　治療期間のバイタルサイン測定［EP0008 試験（SS）］

パラメータ	プラセボ群 N=184			LCM 200 mg 群 N=183			LCM 400 mg 群 N=180		
	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差
収縮期血圧 (mmHg)									
ベースライン [a)]	184	116.2	13.3	183	115.6	13.9	180	115.4	13.6
増量期間終了時の変化量	179	0.9	10.8	176	−0.1	10.9	175	0.9	10.9
維持期間終了時の変化量	168	−0.3	12.7	173	0.8	12.1	151	1.0	11.8
最小変化量 [b)]	182	−7.3	9.6	182	−7.0	10.5	179	−6.5	10.5
最大変化量 [b)]	182	8.6	10.2	182	8.9	10.4	179	9.1	11.0
拡張期血圧 (mmHg)									
ベースライン [a)]	184	74.7	9.0	183	73.5	9.8	180	73.6	10.6
増量期間終了時の変化量	179	0.2	7.6	176	−0.1	8.5	175	1.5	8.8
維持期間終了時の変化量	168	−0.1	9.1	173	−0.5	9.2	151	0.5	8.8
最小変化量 [b)]	182	−6.0	7.2	182	−6.0	8.0	179	−5.0	7.7
最大変化量 [b)]	182	6.2	7.6	182	6.4	8.0	179	7.5	8.5
脈拍数 (拍/分)									
ベースライン [a)]	184	75.4	9.7	183	75.8	10.5	180	74.7	9.5
増量期間終了時の変化量	179	1.5	8.7	176	1.1	9.0	175	2.3	9.3
維持期間終了時の変化量	168	0.8	10.7	173	−0.1	10.3	151	1.5	9.9
最小変化量 [b)]	182	−5.6	8.3	182	−6.0	9.0	179	−4.4	7.6
最大変化量 [b)]	182	8.8	9.1	182	6.2	9.1	179	8.9	10.2

LCM：ラコサミド

a)　「ベースライン」は、無作為割付日前又は当日までの直近の測定値

b)　ベースラインからの変化量の最小値及び最大値（規定外来院時も含む）

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 12.1.1

プラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群共、ベースライン及び治験薬投与後のバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）の平均値及び中央値はいずれも基準値の範囲内であった。また、特記すべき群間差は認められなかった。治験薬投与開始後のベースラインからの変動で、LCM の投与に起因し、かつ一定の傾向を示す変動及び臨床的に重要な変動は認められなかった。

（3） 海外試験

1） Pool S1

Pool S1 のバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）について、治療期間の各時点の測定値及びベースラインからの変化量並びに最小変化量及び最大変化量を ISS（5.3.5.3.2）Table EP.9.1.1 に示した［2.7.4.1.1.3（4）］。増量期間終了時及び維持期間の 3 ヵ月目のバイタルサインの平均値及び標準偏差を表 2.7.4.4-2 に要約した。

表 2.7.4.4-2　治療期間のバイタルサイン測定［Pool S1］

パラメータ	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	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差
収縮期血圧 (mmHg)												
ベースライン [a)]	364	121.9	13.74	270	121.5	12.33	471	120.8	13.54	203	122.2	14.84
増量期間終了時の変化量	339	0.4	12.36	250	−0.3	11.66	412	1.3	12.34	157	2.4	12.20
維持期間終了時の変化量 [b)]	323	0.1	12.29	225	1.0	11.59	366	1.2	13.04	127	−0.3	14.79
最小変化量 [c)]	360	−8.7	10.65	268	−8.8	10.72	470	−8.1	10.87	203	−8.9	12.73
最大変化量 [c)]	360	10.1	11.90	268	9.5	10.54	470	10.3	12.25	203	11.7	12.08
拡張期血圧 (mmHg)												
ベースライン [a)]	364	76.4	8.83	270	76.5	8.99	471	76.1	9.42	203	76.3	8.73
増量期間終了時の変化量	339	0.1	8.12	250	0.0	8.27	412	1.1	9.12	157	1.6	8.63
維持期間終了時の変化量 [b)]	323	−0.4	8.94	225	1.1	8.54	366	0.6	9.26	127	1.1	9.06
最小変化量 [c)]	360	−6.7	7.35	268	−6.4	7.79	470	−6.0	7.86	203	−5.8	7.69
最大変化量 [c)]	360	6.7	7.73	268	7.1	7.24	470	7.1	8.17	203	8.8	7.98
脈拍数 (拍/分)												
ベースライン [a)]	364	71.9	10.29	270	71.2	9.39	471	72.5	10.09	203	73.0	9.75
増量期間終了時の変化量	339	0.6	9.93	250	1.8	9.18	412	1.1	9.14	157	1.5	9.46
維持期間終了時の変化量 [b)]	323	0.8	9.98	225	0.9	10.17	365	0.7	10.04	127	0.4	10.41
最小変化量 [c)]	360	−6.2	8.10	268	−5.2	8.16	470	−5.6	8.66	203	−6.5	8.06
最大変化量 [c)]	360	8.7	8.92	268	9.0	9.04	470	8.3	8.84	203	9.5	9.41

LCM：ラコサミド

a)　「ベースライン」は、無作為割付日前又は当日までの直近の測定値

b)　「維持期間終了時」は維持期間の 3 ヵ月目

c)　ベースラインからの変化量の最小値及び最大値（規定外来院時も含む）

ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Table EP.9.1.1

LCM 投与群はいずれも、血圧及び脈拍数の平均変化量が小さく、プラセボ群と差はなかった。バイタルサインについては、LCM 投与に起因すると考えられる一定の傾向又はベースラインからの変動は認められなかった。

（4） 日中共同長期投与試験

1） EP0009 試験

SS を対象に、バイタルサインの各時点での測定値及びベースラインからの変化量を EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 9.1.1 に示した。一部の測定時点に関して、バイタルサインの平均値及び標準偏差を表 2.7.4.4-3 に要約した。

表 2.7.4.4-3　治療期間のバイタルサイン測定［EP0009 試験（SS）］

パラメータ	EP0008 試験の投与群									合計 N=473		
	プラセボ群 N=164			LCM 200 mg 群 N=163			LCM 400 mg 群 N=146					
	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差
収縮期血圧 (mmHg)												
ベースライン a)	164	116.7	13.6	163	115.7	14.1	146	115.8	13.8	473	116.1	13.8
第 5 回来院時の変化量	148	3.0	11.6	146	1.3	13.6	134	1.1	13.6	428	1.9	12.9
最小変化量 b)	164	−7.7	12.1	162	−8.9	12.1	145	−8.6	11.6	471	−8.4	11.9
最大変化量 b)	164	11.2	12.1	162	9.8	12.9	145	9.7	12.2	471	10.2	12.4
拡張期血圧 (mmHg)												
ベースライン a)	164	74.8	9.2	163	73.3	9.8	146	74.1	10.9	473	74.1	9.9
第 5 回来院時の変化量	148	1.4	8.6	146	0.2	10.7	134	0.8	10.3	428	0.8	9.9
最小変化量 b)	164	−6.0	8.4	162	−7.2	9.3	145	−7.0	8.6	471	−6.7	8.8
最大変化量 b)	164	8.8	8.8	162	8.2	9.0	145	8.0	10.0	471	8.4	9.2
脈拍数 (拍/分)												
ベースライン a)	164	75.4	9.7	163	75.7	10.4	146	74.3	9.4	473	75.2	9.9
第 5 回来院時の変化量	148	0.8	11.1	146	−1.0	11.2	134	0.7	9.9	428	0.2	10.8
最小変化量 b)	164	−6.4	9.3	162	−7.3	10.3	145	−6.8	9.1	471	−6.8	9.6
最大変化量 b)	164	9.3	9.7	162	7.0	10.9	145	8.6	10.0	471	8.3	10.2

LCM：ラコサミド

a)　「ベースライン」は、無作為割付日前又は当日までの直近の測定値

b)　ベースラインからの変化量の最小値及び最大値（規定外来院時も含む）

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 9.1.1

ベースライン及び第 5 回来院時（24 週時）のバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）の平均値及び中央値はいずれも基準値の範囲内であった。治験薬投与開始後に、臨床的に重要なベースラインからの変動は認められなかった。

2.7.4.4.1.2 個々の被験者のバイタルサインの変動

（1） 第 I 相 QT/QTc 評価試験

1） SP640 試験

第 I 相 QT/QTc 試験（SP640 試験）において、仰臥位のバイタルサイン測定値のベースラインからの異常な変化の発現率を第 1～6 日目の各日及びベースライン後の全評価(ベースライン後のいずれかの評価で異常が認められた例数）について要約した［SP640 試験総括報告書（5.3.4.1.1）Table 19.2.1］。

起立性変化の基準（表 2.7.4.4-4）に該当する被験者の割合を第 4 及び 6 日目について要約した。

表 2.7.4.4-4 バイタルサイン測定値の顕著な起立性変化の基準［SP640 試験］

バイタルサイン	基準
脈拍数 (拍/分)	15 以上の低下又は 15 以上の上昇
収縮期血圧 (mmHg)	20 以上の低下
拡張期血圧 (mmHg)	10 以上の低下

高度の起立性変化の基準（表 2.7.4.4-5）に該当する被験者の割合を、第 4 及び 6 日目について要約した［SP640 試験総括報告書（5.3.4.1.1）Table 19.4.4～Table 19.4.6］。

表 2.7.4.4-5 バイタルサイン測定値のきわめて顕著な（高度の）起立性変化の基準［SP640 試験］

バイタルサイン	基準
脈拍数 (拍/分)	30 以上の低下又は 30 以上の上昇
収縮期血圧 (mmHg)	40 以上の低下
拡張期血圧 (mmHg)	20 以上の低下

いずれの投与群においても、投与開始後にバイタルサイン測定値が異常の基準に該当した被験者はほとんどいなかった。5 例（プラセボ群：3 例、LCM 400 mg 群：1 例、LCM 800 mg 群：1 例）で拡張期血圧が低下し、LCM 800 mg 群の 2 例で脈拍数増加（120 拍/分以上で、かつベースラインから 15 拍/分以上の増加）、プラセボ群及び LCM 800 mg 群の各 4 例で脈拍数減少（50 拍/分以下で、かつベースラインから 15 拍/分以上の減少）が認められた。

収縮期血圧の起立性変化の基準に該当した被験者数は、各投与群間で同程度であった［プラセボ群：11 例（17.7%）、LCM 400 mg 群：12 例（20.0%）、LCM 800 mg 群：15 例（21.1%）］。いずれの投与群でも、収縮期血圧の高度の起立性変化の基準に該当した被験者はいなかった。

拡張期血圧の起立性変化の基準に該当した被験者数は、各投与群間で同程度であった［プラセボ群：36 例（58.1%）、LCM 400 mg 群：36 例（60.0%）、LCM 800 mg 群：45 例（63.4%）］。拡張期血圧の高度の起立性変化の基準に該当した被験者数は、プラセボ群 19 例（30.6%）、LCM 400 mg 群 22 例（36.7%）及び LCM 800 mg 群 18 例（25.4%）であった。

脈拍数の起立性変化の基準に該当した被験者数は、各投与群間で同程度であった［プラセボ群：59 例（95.2%）、LCM 400 mg 群：58 例（96.7%）、LCM 800 mg 群：62 例（87.3%）］。脈拍数の

高度の起立性変化の基準に該当した被験者数は、プラセボ群 40 例（64.5%）、LCM 400 mg 群 39 例（65.0%）及び LCM 800 mg 群 39 例（54.9%）であった。

（2） 日中共同試験

1） EP0008 試験

治療期間にバイタルサインが異常値を示した被験者数［2.7.4.1.1.3（4）項の顕著な異常の基準により定義］及びその割合を表 2.7.4.4-6 に示した。

表 2.7.4.4-6 治療期間にバイタルサインが異常値を示した被験者数［EP0008 試験（SS）］

検査項目 (単位) 異常の基準	プラセボ群 N=184	LCM 200 mg 群 N=183	LCM 400 mg 群 N=180	合計 N=547
	例数 (%)			
収縮期血圧 (mmHg)				
180 以上かつベースラインから 20 以上の増加	0	1 (0.5)	0	1 (0.2)
90 以下かつベースラインから 20 以上の減少	3 (1.6)	5 (2.7)	2 (1.1)	10 (1.8)
拡張期血圧 (mmHg)				
105 以上かつベースラインから 15 以上の増加	1 (0.5)	0	2 (1.1)	3 (0.5)
50 以下かつベースラインから 15 以上の減少	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.1)	4 (0.7)
脈拍数 (拍/分)				
120 以上かつベースラインから 15 以上の増加	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
50 以下かつベースラインから 15 以上の減少	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (0.4)

LCM：ラコサミド

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 12.2.1

プラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群のいずれも、バイタルサインの異常値を示した被験者はほとんど認められず、LCM 投与に起因すると考えられる特別な傾向は認められなかった。いずれかの投与群の 2%以上の被験者に異常値が認められたバイタルサインの評価項目は、収縮期血圧が「90 以下かつベースラインから 20 以上の減少」のみであった［プラセボ群：3 例（1.6%）、LCM 200 mg 群：5 例（2.7%）、LCM 400 mg 群：2 例（1.1%）］。

血圧及び心拍数／脈拍数の異常に関連する有害事象は、高血圧［LCM 200 mg 群：1 例（0.5%）1 件、LCM 400 mg 群：3 例（1.7%）3 件］、徐脈［LCM 200 mg 群：1 例（0.5%）1 件、LCM 400 mg 群：1 例（0.6%）1 件］、洞性徐脈［LCM 400 mg 群：1 例（0.6%）1 件］及び起立性低血圧［LCM 400 mg 群：1 例（0.6%）1 件］であった［EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.3.1.3 及び Listing 17.4］。

高血圧の 4 件はいずれも非重篤であり、治験責任医師によって治験薬との因果関係は否定された。また、治験中止に至る有害事象ではなかった［EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Listing 17.4］。

徐脈の 2 件はいずれも非重篤であり、治験薬の投与中止に至る有害事象ではなかったが、1 件は治験責任医師によって治験薬との因果関係が否定できない有害事象と評価された。

洞性徐脈の 1 件は非重篤であり、治験責任医師によって治験薬との因果関係は否定された。また、本事象は治験終了時までに消失し、治験薬の投与中止に至る有害事象ではなかった。

起立性低血圧の 1 件は非重篤であり、治験責任医師によって治験薬との因果関係が否定できない有害事象と評価された。また、本事象は治験薬の投与中止に至る事象ではなかった。

バイタルサインの異常変動が有害事象として報告され、試験中止に至った被験者の叙述を ISS（5.3.5.3.2）15.3.3 項に記載した。

（3） 海外試験

1） Pool S1

治療期間にバイタルサインが異常値を示した被験者数［2.7.4.1.1.4（6）項の顕著な異常の基準により定義］及びその割合を ISS（5.3.5.3.2）Table EP.9.2.1 に示し、表 2.7.4.4-7 に要約した。

表 2.7.4.4-7　治療期間にバイタルサインが異常値を示した被験者数［Pool S1］

検査項目 異常の基準	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
	n/N (%)			
収縮期血圧 (mmHg)				
180 以上かつベースラインから 20 以上の増加	2/360 (0.6)	2/268 (0.7)	3/470 (0.6)	2/203 (1.0)
90 以下かつベースラインから 20 以上の減少	4/360 (1.1)	4/268 (1.5)	7/470 (1.5)	3/203 (1.5)
拡張期血圧 (mmHg)				
105 以上かつベースラインから 15 以上の増加	2/360 (0.6)	2/268 (0.7)	4/470 (0.9)	3/203 (1.5)
50 以下かつベースラインから 15 以上の減少	2/360 (0.6)	0/268	3/470 (0.6)	0/203
脈拍数 (拍/分)				
120 以上かつベースラインから 15 以上の増加	0/360	0/268	0/470	0/203
50 以下かつベースラインから 15 以上の減少	0/360	2/268 (0.7)	3/470 (0.6)	0/203

LCM：ラコサミド

ISS（5.3.5.3.2）Table EP.9.2.1

治験薬投与後にバイタルサインに異常が認められた被験者は少なく、投与群間に差はみられなかった。

ほとんどのバイタルサインの異常は、各被験者に一度限りの事象であった。有害事象と評価されたバイタルサインの異常が認められ、試験中止に至った被験者の叙述を ISS（5.3.5.3.2）15.3.3 項に記載した。

治療期間のいずれかの時点で、バイタルサインのベースラインからの変動の基準に該当した被験者数及びその割合を ISS（5.3.5.3.2）Table EP.9.4.1 に示した。脈拍数又は血圧に異常変動を認めた被験者の割合は、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群共、プラセボ群との差はなかった。バイタルサインのベースラインからの変動に LCM との用量反応性を示すデータはなく、明らかな傾向や注目すべきデータも認められなかった。バイタルサインの上昇又は低下を認めた被験者の割合に投与群間の差はなかった。

（4） 日中共同長期投与試験

1） EP0009 試験

SS を対象に、治療期間にバイタルサインが異常値を示した被験者数［2.7.4.1.1.3（4）項の顕著な異常の基準により定義］及びその割合を表 2.7.4.4-8 に示した。

表 2.7.4.4-8 治療期間にバイタルサインが異常値を示した被験者数［EP0009 試験（SS）］

検査項目 異常の基準	EP0008 試験の投与群			合計 N=473
	プラセボ群 N=164	LCM 200 mg 群 N=163	LCM 400 mg/群 N=146	
	n/N (%)			
収縮期血圧 (mmHg)				
180 以上かつベースラインから 20 以上の増加	0/164	1/162 (0.6)	0/145	1/471 (0.2)
90 以下かつベースラインから 20 以上の減少	4/164 (2.4)	9/162 (5.6)	7/145 (4.8)	20/471 (4.2)
拡張期血圧 (mmHg)				
105 以上かつベースラインから 15 以上の増加	2/164 (1.2)	1/162 (0.6)	3/145 (2.1)	6/471 (1.3)
50 以下かつベースラインから 15 以上の減少	1/164 (0.6)	8/162 (4.9)	0/145	9/471 (1.9)
脈拍数 (拍/分)				
120 以上かつベースラインから 15 以上の増加	0/164	0/162	0/145	0/471
50 以下かつベースラインから 15 以上の減少	0/164	1/162 (0.6)	0/145	1/471 (0.2)

LCM：ラコサミド

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 9.2.1

バイタルサインが異常値を示した被験者は 5%未満であった。LCM 投与に起因すると考えられる傾向は認められなかった。被験者の 2%以上に異常値が認められたバイタルサインは、収縮期血圧 90 mmHg 以下かつベースラインからの減少 20 mmHg 以上（4.2%）であった。

血圧及び心拍数／脈拍数の異常に関連する有害事象（高血圧及び血圧上昇）が 11 件認められた［EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.2.1.1 及び Listing 12.2］。いずれも非重篤であり、治験薬の投与中止に至るものではなかった。

2.7.4.4.1.3 体重の経時的変化

（1） 日中共同試験

1） EP0008 試験

体重の経時的変化を EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 14.1.1 に示し、表 2.7.4.4-9 に要約した。

表 2.7.4.4-9　治療期間の体重の変化［EP0008 試験（SS）］

検査項目	プラセボ群 N=184			LCM 200 mg 群 N=183			LCM 400 mg 群 N=180		
	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差
体重 (kg)									
ベースライン [a)]	184	63.36	15.12	183	61.29	13.48	180	61.04	13.39
増量期間終了時の変化 [b)]	179	−0.07	1.65	176	−0.13	1.42	175	0.03	1.29
維持期間終了時の変化 [b)]	168	0.10	2.22	173	0.08	2.39	151	0.08	2.48
ベースライン後の最小変化 [c)]	182	−1.01	1.76	182	−1.12	1.69	179	−1.03	1.79
ベースライン後の最大変化 [c)]	182	1.02	1.79	182	0.99	1.81	179	1.06	1.58

LCM：ラコサミド

a)　「ベースライン」は、無作為割付日前又は当日までの直近の測定値

b)　増量期間終了時は 4 週時、維持期間終了時は 16 週時

c)　「ベースライン後の最小（最大）変化」は、治療期間に報告された最小値（最大値）（規定外来院時も含む）

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 14.1.1

プラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群のいずれも、ベースラインの平均値及び中央値に差は認められなかった。また、ベースラインからの変動の平均値及び中央値に LCM 投与に起因する傾向は認められなかった。

有害事象として報告された体重の変動を 2.7.4.2.1.11（1）4）i)項に示した。

（2）　海外試験

1）　Pool S1

体重の経時的変化を ISS（5.3.5.3.2）Table EP.9.5.1 に示した。

いずれの投与群にも体重の平均変化量に用量依存性の傾向は認められず、プラセボ群と差はなかった。体重の増加及び減少に関しては 2.7.4.2.1.11（1）4）ii)項で考察した。

治療期間にベースラインからの変化量が 10%以上であった被験者数及びその割合を ISS（5.3.5.3.2）Table EP.9.6.1 に示した。

体重の増加又は減少が 10%以上を示した被験者の割合と投与量との間に明らかな相関関係は認められず、プラセボ群との差もなかった。

（3）　日中共同長期投与試験

1）　EP0009 試験

SS を対象に規定来院日別の体重を EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 11.1.1 に示し、表 2.7.4.4-10 に要約した。

表 2.7.4.4-10 来院日別の体重の変化［EP0009 試験（SS）］

検査項目	EP0008 試験の投与群									合計 N=473		
	プラセボ群 N=164			LCM 200 mg 群 N=163			LCM 400 mg 群 N=146					
	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差
体重 (kg)												
ベースライン	164	63.74	15.55	163	61.29	13.27	146	61.90	13.47	473	62.33	14.17
第 5 回来院時の変化	148	0.30	2.89	146	0.17	3.39	134	0.39	3.26	428	0.28	3.17
ベースライン後の最小変化	164	−1.56	2.85	162	−1.60	3.00	145	−1.38	2.72	471	−1.52	2.86
ベースライン後の最大変化	164	2.11	3.13	162	1.87	2.98	145	2.32	3.47	471	2.09	3.19

LCM：ラコサミド

注：ベースラインは、EP0008 試験の治験薬投与前の直近の測定値

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 11.1.1

EP0009 試験では、ベースラインから体重が 10%以上増加した被験者は 54 例（11.5%）であり、10%以上減少した被験者は 23 例（4.9%）であった［EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 11.2.1］。

有害事象として報告された体重の変動を 2.7.4.2.1.11（1）4）iii)項に示した。

2.7.4.4.1.4 バイタルサイン及び体重に関するデータの要約

（1） 第 I 相 QT/QTc 評価試験

SP640 試験では、LCM 投与群、特に LCM 800 mg 群の治験薬投与後の血圧（拡張期血圧及び収縮期血圧）がベースラインから若干上昇しており、LCM 800 mg 群では脈拍数にも若干の上昇が認められた。

起立後 1 分及び 3 分の時点での立位血圧（拡張期血圧及び収縮期血圧）及び脈拍数に関して、ベースラインから第 6 日目までの変化量に群間差はなかった。いずれの投与群にも、収縮期血圧の高度の起立時変化の基準に該当した被験者はいなかった。拡張期血圧の高度の起立時変化に関しては、プラセボ群、LCM 400 mg 群及び LCM 800 mg 群のそれぞれ 19 例（30.6%）、22 例（36.7%）及び 18 例（25.4%）が基準に該当した。脈拍数の高度の起立時変化に関しては、プラセボ群、LCM 400 mg 群及び LCM 800 mg 群のそれぞれ 40 例（64.5%）、39 例（65.0%）及び 39 例（54.9%）が基準に該当した。

（2） 日中共同及び海外第 II/III 相試験

EP0008 試験及び Pool S1 において、ほとんどのバイタルサインは基準値の範囲内であった。また、ベースラインからの変化量の平均値及び中央値は概ね低値を示した。バイタルサイン値は各群を通

して同程度であり、LCM 投与群間にも、LCM 投与群とプラセボ群間にも臨床的に重要な差は認められなかった。

EP0009 試験では、LCM の曝露期間が長くなっても、バイタルサインの中央値及び平均値に臨床的に重要な変動は認められなかった。

Pool S1 では、10%以上の体重増加又は減少を示した被験者の割合と、LCM の投与量との間に明確な関連性は認められなかった。EP0009 試験では、LCM の曝露期間が長くなっても、ベースラインからの体重の変化量の平均値、最大値及び最小値に明確な傾向は認められなかった。

2.7.4.4.2 心電図

有害事象として報告された心電図異常については 2.7.4.2.1.10（2）3）項で検討した。

2.7.4.4.2.1 心電図所見の経時的変化

（1） 海外試験

1） 第 I 相 QT/QTc 評価試験

i) SP640 試験

SP640 試験は、プラセボ及び陽性対照（モキシフロキサシン）の選択を含め、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）のガイドライン E14 の基準に従った QT/QTc 評価試験である。本試験の試験デザインは、患者を対象にした検討よりも頑健なものであり、QT/QTc 間隔へ LCM が及ぼす影響を評価することを主要目的としたものである。主な QT 補正の方法は、被験者ごとの補正 QT（QTcI）に基づくものであり、最新の規制ガイダンスに従えば心拍数の影響に対して QT を補正するものとして妥当である。QTcI は、$QTcI=QT/(RR)^{\beta}$ で算出し、β は被験者ごとの回帰モデルから得られた傾きである。このほか、副次的なものとして、QTcF 及び QTcB［SP640 試験総括報告書（5.3.4.1.1）で定義］を算出した。

SP640 試験では、心拍数に関して時間を一致させたベースラインからの変化量及びベースラインからの平均変化量は、プラセボ群と LCM 400 mg 群との間にほとんど差は認められなかった。LCM 800 mg 群では心拍数の増加が認められ、いずれの測定時点でもプラセボ群及び LCM 400 mg 群より高値であった［SP640 試験総括報告書（5.3.4.1.1）8.1.2.4.1 及び 8.1.2.4.2 項］。

QTcI 間隔の時間を一致させたベースラインからの最大変化量の、LCM 400 mg 群とプラセボ群との差は−4.3、LCM 800 mg 群とプラセボ群との差は−6.3 であった。いずれの場合も、両側 90%信頼区間の上限値（LCM 400 mg 群：−0.5、LCM 800 mg 群：−2.5）は 10 msec を下回っており、LCM 投与に起因する QTcI 間隔の延長は認められなかった［SP640 試験総括報告書（5.3.4.1.1）Table 8.1.3］。さらに、両 LCM 投与群で、投与最終日（第 6 日目）に、プラセボ群と比較して QTcI 間隔の平均値がベースラインから大きく短縮した。LCM 投与群とプラセボ群との差の信頼区間の上限値は、10 msec を上回る値ではなかった［SP640 試験総括報告書（5.3.4.1.1）8.1.1.3 項］。

QTcF、QTcB 及び未補正の QT に関して、時間を一致させたベースラインからの変化量及び平均変化量には LCM 投与群間の差はみられず、いずれも 10 msec を上回る値ではなかったため、臨床的に重要なものとは判断しなかった［SP640 試験総括報告書（5.3.4.1.1）8.1.2.1.1 及び 8.1.2.1.2 項］。

時間を一致させた変化量及び平均変化量の解析結果から、PR 間隔の明らかな用量に依存した延長が認められた。第 6 日目の最大平均変化量（定常状態）は投与 1 時間後に認められ、プラセボ群、

LCM 400 mg 群及び LCM 800 mg 群で、それぞれ 6.3 msec、13.6 msec 及び 18.2 msec であった［SP640 試験総括報告書（5.3.4.1.1）Table 12.1.1］。したがって、LCM 投与群からプラセボ群の値を減算した値は、LCM 400 mg 群が 7.3 msec、LCM 800 mg 群が 11.9 msec であった。12 時間後（通常の投与間隔の終了時）の PR 間隔の平均変化量は、LCM 400 mg 群が 2.3 msec、LCM 800 mg 群が 0.2 msec に低下した。

時間を一致させた QRS 間隔のベースラインからの変化量及びベースラインからの平均変化量はきわめて小さく、プラセボ群及び LCM 投与群との間に差は認められなかった［SP640 試験総括報告書（5.3.4.1.1）8.1.2.3.1 及び 8.1.2.3.2 項］。

（2） 日中共同試験

1） EP0008 試験

12 誘導心電図（心拍数、RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTcB 間隔、QTcF 間隔及び QTcP 間隔）の各時点での測定値及びベースラインからの変化量を投与群及び測定時点［2.7.4.1.1.3（3）1）i)項に定義］別に EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 13.1.1 に示し、表 2.7.4.4-11 に要約した。

表 2.7.4.4-11　心電図のベースラインからの変化量［EP0008 試験（SS）］

パラメータ	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群		
	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差
心拍数 (拍/分)									
ベースライン [a)]	184	72.8	11.49	183	72.2	11.24	180	70.5	10.28
増量期間終了時の変化量 [b)]	179	0.6	9.48	176	1.8	9.14	175	2.4	9.25
維持期間終了時の変化量 [b)]	168	0.3	10.98	172	0.2	10.96	151	2.0	10.46
ベースライン後の最小変化量 [c)]	182	−6.3	8.23	182	−6.4	8.50	179	−4.2	7.66
ベースライン後の最大変化量 [c)]	182	8.1	9.17	182	8.1	9.30	179	10.0	9.25
RR 間隔 (msec)									
ベースライン [a)]	184	844.7	127.27	183	852.8	134.01	180	870.5	130.73
増量期間終了時の変化量 [b)]	179	−11.0	103.89	176	−22.4	105.27	175	−28.7	104.44
維持期間終了時の変化量 [b)]	168	−3.3	119.48	172	−7.2	125.42	151	−22.9	121.26
ベースライン後の最小変化量 [c)]	182	−89.0	93.70	182	−91.6	101.68	179	−108.8	101.84
ベースライン後の最大変化量 [c)]	182	73.7	100.70	182	74.2	102.98	179	51.3	95.85
PR 間隔 (msec)									
ベースライン [a)]	184	159.2	19.55	183	160.6	19.93	180	158.7	19.62
増量期間終了時の変化量 [b)]	179	−2.3	10.68	176	0.5	9.88	175	5.3	15.40
維持期間終了時の変化量 [b)]	168	−2.2	9.70	172	0.6	12.90	151	4.0	12.86
ベースライン後の最小変化量 [c)]	182	−10.9	9.37	182	−8.6	11.24	179	−6.4	10.80
ベースライン後の最大変化量 [c)]	182	6.8	9.59	182	10.2	10.12	179	13.5	13.46
QRS 間隔 (msec)									
ベースライン [a)]	184	92.5	8.26	183	92.9	7.59	180	94.1	8.97
増量期間終了時の変化量 [b)]	179	−0.5	5.36	176	−0.8	6.13	175	−0.7	6.83
維持期間終了時の変化量 [b)]	168	−0.9	5.99	172	0	6.42	151	0.3	5.55
ベースライン後の最小変化量 [c)]	182	−5.7	4.66	182	−5.5	5.42	179	−5.1	6.00
ベースライン後の最大変化量 [c)]	182	4.5	4.61	182	5.3	5.88	179	5.1	4.99
QT 間隔 (msec)									
ベースライン [a)]	184	379.2	29.72	183	381.1	28.33	180	381.2	28.66
増量期間終了時の変化量 [b)]	179	−1.9	19.76	176	−5.2	20.08	175	−6.9	19.40
維持期間終了時の変化量 [b)]	168	−0.6	23.71	172	−2.6	23.69	150	−5.3	23.78
ベースライン後の最小変化量 [c)]	182	−17.5	17.80	182	−19.0	18.92	179	−21.7	19.45
ベースライン後の最大変化量 [c)]	182	14.0	20.06	182	14.0	18.96	179	10.0	19.09

LCM：ラコサミド

a)　ベースラインは第 3 回来院時の治験薬投与前に測定した 3 回の平均値

b)　増量期間終了時は 4 週時、維持期間終了時は 16 週時

c)　「ベースライン後の最小（最大）変化」は、治療期間に報告された最小値（最大値）（規定外来院時も含む）

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 13.1.1

表 2.7.4.4-11　心電図のベースラインからの変化量［EP0008 試験（SS）］（続き）

パラメータ	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群		
	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差
QTcF 間隔 (msec)									
ベースライン [a)]	184	402.0	19.61	183	402.9	18.72	180	400.0	20.69
増量期間終了時の変化量 [b)]	179	−0.3	12.43	176	−2.0	12.67	175	−2.8	13.19
維持期間終了時の変化量 [b)]	168	0	14.07	172	−1.7	13.82	150	−2.2	14.58
ベースライン後の最小変化量 [c)]	182	−11.2	10.19	182	−12.5	12.15	179	−11.9	13.07
ベースライン後の最大変化量 [c)]	182	11.0	12.01	182	10.8	10.99	179	9.4	13.26
QTcB 間隔 (msec)									
ベースライン [a)]	184	414.4	20.62	183	414.8	20.56	180	410.2	22.30
増量期間終了時の変化量 [b)]	179	0.4	15.36	176	−0.4	15.15	175	−0.6	16.29
維持期間終了時の変化量 [b)]	168	0.3	16.47	172	−1.4	16.97	150	−0.5	16.82
ベースライン後の最小変化量 [c)]	182	−13.1	12.36	182	−14.5	14.57	179	−12.1	14.76
ベースライン後の最大変化量 [c)]	182	14.0	12.99	182	13.9	14.38	179	14.2	16.52
QTcP 間隔 (msec)									
ベースライン [a)]	184	406.8	19.30	183	407.5	18.84	180	404.0	20.78
増量期間終了時の変化量 [b)]	179	−0.2	12.95	176	−1.4	13.13	175	−1.9	13.84
維持期間終了時の変化量 [b)]	168	0.2	14.32	172	−1.6	14.30	150	−1.6	14.69
ベースライン後の最小変化量 [c)]	182	−11.6	10.44	182	−12.8	12.73	179	−11.4	13.31
ベースライン後の最大変化量 [c)]	182	11.8	11.69	182	11.7	11.74	179	10.7	14.09

LCM：ラコサミド

a)　ベースラインは第 3 回来院時の治験薬投与前に測定した 3 回の平均値

b)　増量期間終了時は 4 週時、維持期間終了時は 16 週時

c)　「ベースライン後の最小（最大）変化」は、治療期間に報告された最小値（最大値）（規定外来院時も含む）

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 13.1.1

ベースラインの心電図パラメータは、プラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群間に特記すべき差は認められなかった。LCM 400 mg 群では、治験薬投与後のほとんどの測定時点で平均心拍数がベースラインから若干増加した（1～4 拍/分程度）。プラセボ群及び LCM 200 mg 群では、ベースラインからの増加は LCM 400 mg 群より小さいか、又は若干の減少が認められた。LCM 400 mg 群では、治験薬投与後のほとんどの測定時点で RR 間隔の平均値がベースラインから若干減少した（10～40 msec 程度）。プラセボ群及び LCM 200 mg 群でもベースラインからの減少がみられたが、その程度は LCM 400 mg 群より小さかった。

LCM 400 mg 群では、治験薬投与後のほとんどの測定時点で、PR 間隔の平均値がベースラインから若干延長した（1 msec 未満～6 msec 程度）。LCM 200 mg 群でもベースラインからの延長がみられたが、その程度は LCM 400 mg 群より小さく、プラセボ群では若干の短縮が認められた。維持期間終了時の 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−2.2 msec、0.6 msec 及び 4.0 msec であった。

LCM 400 mg/日までの投与量において、QRS 間隔への影響は認められなかった。

心電図パラメータのベースラインからの変動はいずれも小さかったため、臨床的に重要ではなく、LCM 投与に起因するものではないと考えられた。QRS 間隔、QT 間隔、QTcB 間隔、QTcF 間隔及び QTcP 間隔のベースラインからの平均変化量に、治験薬投与に関連した経時的傾向は認められなかった。

治験薬投与後のいずれの時点でも、LCM 200 mg/日又は LCM 400 mg/日投与後に QTcB 間隔［EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 13.2.1］、QTcF 間隔［EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 13.3.1］、QTcP 間隔［EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 13.4.1］並びに PR 間隔及び QRS 間隔［EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 13.14.1］の延長を示すデータは認められなかった。

また、血漿中 LCM 濃度と QT 間隔（QT 間隔、QTcB 間隔、QTcF 間隔及び QTcP 間隔）、心拍数、RR 間隔、PR 間隔及び QRS 間隔の延長との相関を示す傾向は認められなかった［それぞれ EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Figure 9-1、Figure 9-2、Figure 9-3、Figure 9-4、Figure 9-5、Figure 9-6、Figure 9-7 及び Figure 9-8］。

（3） 海外試験

1） Pool S1

12 誘導心電図（心拍数、RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTcB 間隔及び QTcF 間隔）の各時点での測定値及びベースラインからの変化量を、投与群及び測定時点［2.7.4.1.1.4（5）2）i) 項に定義］別に ISS（5.3.5.3.2）Table EP.8.1.1 に示した。SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験の試験結果を、それぞれ投与群及び測定時点別に ISS（5.3.5.3.2）Table EP.8.1.3、SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 14.1.1 及び SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 14.1.1 に示した。

増量期間及び維持期間終了時の心電図パラメータのベースラインからの変化量を表 2.7.4.4-12 に示した。

表 2.7.4.4-12　心電図のベースラインからの変化量［Pool S1］

パラメータ	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	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差
心拍数 (拍/分)												
ベースライン [a)]	361	67.9	9.78	267	67.8	9.48	465	68.6	10.02	203	69.4	10.21
増量期間終了時の変化量 [b)]	339	1.9	8.23	246	2.6	8.73	406	2.6	8.57	154	3.5	8.87
維持期間終了時の変化量 [b)]	323	1.6	8.53	219	2.3	9.51	363	1.6	8.85	126	1.1	7.94
ベースライン後の最小変化量 [c)]	354	−4.9	6.75	265	−4.8	6.90	464	−4.3	7.29	202	−4.7	6.40
ベースライン後の最大変化量 [c)]	354	9.3	8.14	265	10.4	8.59	464	9.3	8.57	202	9.7	8.27
PR 間隔 (msec)												
ベースライン [a)]	360	160.6	22.09	267	158.5	20.86	465	158.8	21.93	203	155.9	19.24
増量期間終了時の変化量 [b)]	338	−1.1	13.76	246	2.1	13.24	405	4.2	13.70	154	5.4	11.83
維持期間終了時の変化量 [b)]	322	−0.3	13.51	219	1.4	13.52	362	4.4	13.62	126	6.6	13.02
ベースライン後の最小変化量 [c)]	353	−13.2	11.38	265	−11.2	12.22	464	−8.6	12.00	202	−8.0	11.12
ベースライン後の最大変化量 [c)]	353	11.2	12.18	265	12.7	11.11	464	14.3	13.53	202	15.7	11.80
QRS 間隔 (msec)												
ベースライン [a)]	361	93.0	10.50	267	93.1	10.12	465	93.4	10.36	203	92.5	11.15
増量期間終了時の変化量 [b)]	339	−0.8	7.95	246	0.0	8.06	406	1.1	8.09	154	1.7	7.59
維持期間終了時の変化量 [b)]	323	0.0	7.71	219	−0.2	8.81	363	0.4	8.61	126	2.3	8.61
ベースライン後の最小変化量 [c)]	354	−7.6	7.36	265	−7.3	7.33	464	−7.4	8.33	202	−5.7	7.23
ベースライン後の最大変化量 [c)]	354	6.8	6.50	265	5.9	6.85	464	7.3	6.95	202	7.2	6.40

LCM：ラコサミド

a)　ベースラインは第 3 回来院時の治験薬投与前に測定した 3 回の平均値

b)　増量期間終了時は 4 週時、維持期間終了時は 16 週時

c)　「ベースライン後の最小（最大）変化」は、治療期間に報告された最小値（最大値）（規定外来院時も含む）

ISS（5.3.5.3.2）Table EP.8.1.1

表 2.7.4.4-12 心電図のベースラインからの変化量［Pool S1］（続き）

パラメータ	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	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差
QTcF 間隔 (msec)												
ベースライン [a)]	361	397.6	18.07	267	397.4	17.16	465	397.4	18.50	203	399.8	18.48
増量期間終了時の変化量 [b)]	339	−2.6	14.00	246	−1.2	13.58	406	−2.5	14.45	154	−1.6	12.69
維持期間終了時の変化量 [b)]	323	−2.0	13.17	219	−2.3	13.84	363	−2.4	15.21	126	−1.2	13.72
ベースライン後の最小変化量 [c)]	354	−14.1	12.79	265	−12.3	11.84	464	−14.4	14.51	202	−13.5	12.29
ベースライン後の最大変化量 [c)]	354	10.7	11.55	265	11.4	12.53	464	10.5	13.73	202	9.4	12.16
QTcB 間隔 (msec)												
ベースライン [a)]	361	405.0	19.30	267	404.6	17.72	465	405.5	19.56	203	408.4	18.50
増量期間終了時の変化量 [b)]	339	−0.7	16.32	246	1.1	16.23	406	−0.1	16.31	154	1.8	14.01
維持期間終了時の変化量 [b)]	323	−0.6	15.06	219	−0.2	16.57	363	−0.9	16.84	126	0.0	13.57
ベースライン後の最小変化量 [c)]	354	−13.8	14.88	265	−11.6	13.39	464	−14.3	16.40	202	−12.7	13.40
ベースライン後の最大変化量 [c)]	354	14.3	13.22	265	15.1	13.66	464	14.4	15.38	202	12.5	14.49

LCM：ラコサミド

a) ベースラインは第 3 回来院時の治験薬投与前に測定した 3 回の平均値

b) 増量期間終了時は 4 週時、維持期間終了時は 16 週時

c) 「ベースライン後の最小（最大）変化」は、治療期間に報告された最小値（最大値）（規定外来院時も含む）

ISS（5.3.5.3.2）Table EP.8.1.1

Pool S1 では、ベースライン時の心電図パラメータに特記すべき群間差はみられなかった。

また、Pool S1 では心拍数の経時的変化に LCM による影響はみられなかった。増量期間及び維持期間の終了時における心拍数の変化量の平均値はきわめて小さく、用量依存性はみられなかった。

Pool S1 の LCM 投与群では、PR 間隔のベースラインからの平均変化量に若干の用量依存性が認められた。維持期間の終了時には、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。最大変化量の平均値は、治療期間の PR 間隔の延長の最大値を表している。LCM 400 mg/日までの投与量において、QRS 間隔への影響は認められなかった。

Pool S1 では、いずれの投与群及び測定時点においても、LCM 投与に関連した QT 間隔、QTcF 間隔及び QTcB 間隔の延長は認められなかった。

PR 間隔のベースラインからの変化量と血漿中 LCM 濃度との関係を示した図からは、両者の間には明らかな関連性は認められず、弱い相関（r=0.2062）が示された［ISS（5.3.5.3.2）Figure EP.2.9］。

QRS 間隔のベースラインからの変化量と血漿中 LCM 濃度との関連性を示した図からは、QRS 間隔の測定時には両者の間に関連性は認められなかった［ISS（5.3.5.3.2）Figure EP.2.10］。

QTcF 間隔のベースラインからの変化量と血漿中 LCM 濃度との関連性を示した図からは、QTcF 間隔の測定時には両者の間に関連性は認められなかった［ISS（5.3.5.3.2）Figure EP.2.6］。

（4） 日中共同長期投与試験

1） EP0009 試験

12 誘導心電図（心拍数、RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTcB 間隔及び QTcF 間隔）の各時点での測定値及びベースラインからの変化量を、投与群及び測定時点別に EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 10.1.1 に示し、表 2.7.4.4-13 に要約した。

表 2.7.4.4-13　心電図のベースラインからの変化量［EP0009 試験（SS）］

パラメータ	EP0008 試験の投与群									合計 N=473		
	プラセボ群 N=164			LCM 200 mg 群 N=163			LCM 400 mg 群 N=146					
	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差
心拍数 (拍/分)												
ベースライン	164	73.15	11.68	163	72.32	11.06	146	70.56	10.84	473	72.06	11.24
第 12 週時の変化量	151	−0.67	10.14	147	0.49	11.19	134	1.31	10.08	432	0.34	10.50
第 36 週時の変化量	133	−0.90	9.57	134	−0.02	11.34	117	2.26	9.96	384	0.37	10.39
第 60 週時の変化量	77	1.28	10.85	78	2.67	12.85	65	1.30	8.41	220	1.78	10.95
ベースライン後の最小変化量	162	−5.42	8.98	161	−4.74	9.56	143	−3.35	9.16	466	−4.55	9.26
ベースライン後の最大変化量	162	4.16	9.86	161	5.03	11.26	143	5.79	10.64	466	4.96	10.60
RR 間隔 (msec)												
ベースライン	164	841.63	127.18	163	850.61	128.23	146	872.62	136.61	473	854.29	130.87
第 12 週時の変化量	151	4.84	111.02	147	−11.44	129.83	134	−16.56	118.43	432	−7.34	120.05
第 36 週時の変化量	133	7.18	105.54	134	−1.06	130.58	117	−24.15	120.55	384	−5.24	119.71
第 60 週時の変化量	77	−10.42	127.90	78	−32.78	150.76	65	−12.99	116.95	220	−19.11	133.30
ベースライン後の最小変化量	162	−47.58	105.35	161	−59.54	124.85	143	−68.07	120.46	466	−58.00	117.08
ベースライン後の最大変化量	162	62.62	102.19	161	54.60	122.80	143	43.50	119.07	466	53.98	114.87

LCM：ラコサミド

注 1：ベースラインは EP0008 試験の第 3 回来院時の治験薬投与前に測定した 3 回の平均値

注 2：最小／最大は、規定外来院時も含む治療期間に観察された最小値／最大値

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 10.1.1

表 2.7.4.4-13　心電図のベースラインからの変化量［EP0009 試験（SS）］（続き）

パラメータ	EP0008 試験の投与群									合計 N=473		
	プラセボ群 N=164			LCM 200 mg 群 N=163			LCM 400 mg 群 N=146					
	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差
PR 間隔 (msec)												
ベースライン	164	160.11	19.65	163	160.51	20.18	146	159.50	18.56	473	160.06	19.47
第 12 週時の変化量	151	3.66	12.17	147	2.60	12.80	134	2.56	12.80	432	2.96	12.56
第 36 週時の変化量	133	4.04	12.28	134	3.19	13.34	117	3.72	11.86	384	3.64	12.51
第 60 週時の変化量	77	2.38	11.89	78	2.68	12.51	65	1.75	11.33	220	2.30	11.90
ベースライン後の最小変化量	162	−2.75	10.85	161	−4.06	12.18	143	−3.73	11.74	466	−3.50	11.58
ベースライン後の最大変化量	162	9.49	10.93	161	8.90	12.04	143	9.73	11.54	466	9.36	11.49
QRS 間隔 (msec)												
ベースライン	164	92.82	8.53	163	92.81	7.15	146	94.37	7.37	473	93.30	7.74
第 12 週時の変化量	151	2.01	6.66	147	1.18	7.00	134	−0.07	7.80	432	1.08	7.18
第 36 週時の変化量	133	1.14	6.10	134	0.83	6.77	117	0.24	8.06	384	0.76	6.97
第 60 週時の変化量	77	0.19	6.53	78	1.59	5.52	65	0.27	7.08	220	0.71	6.37
ベースライン後の最小変化量	162	−1.78	5.91	161	−2.48	5.64	143	−3.70	6.86	466	−2.61	6.17
ベースライン後の最大変化量	162	4.63	5.85	161	4.79	6.00	143	3.77	7.03	466	4.42	6.28

LCM：ラコサミド

注 1：ベースラインは EP0008 試験の第 3 回来院時の治験薬投与前に測定した 3 回の平均値

注 2：最小／最大は、規定外来院時も含む治療期間に観察された最小値／最大値

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 10.1.1

表 2.7.4.4-13　心電図のベースラインからの変化量［EP0009 試験（SS）］（続き）

パラメータ	EP0008 試験の投与群									合計 N=473		
	プラセボ群 N=164			LCM 200 mg 群 N=163			LCM 400 mg 群 N=146					
	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差
QT 間隔 (msec)												
ベースライン	164	378.41	29.32	163	380.67	27.95	146	381.30	27.97	473	380.08	28.40
第 12 週時の変化量	151	−0.69	23.69	147	−5.38	24.06	134	−2.78	21.37	432	−2.93	23.16
第 36 週時の変化量	133	0.37	21.74	134	−1.37	24.58	117	−4.13	21.66	384	−1.61	22.76
第 60 週時の変化量	77	−3.38	24.73	78	−6.34	27.41	65	−5.32	21.64	220	−5.00	24.80
ベースライン後の最小変化量	162	−9.47	21.13	161	−13.74	23.78	143	−12.42	21.04	466	−11.85	22.08
ベースライン後の最大変化量	162	10.57	21.52	161	8.20	21.87	143	7.99	19.84	466	8.96	21.13
QTcF 間隔 (msec)												
ベースライン	164	401.78	19.06	163	402.78	18.80	146	400.17	19.53	473	401.62	19.11
第 12 週時の変化量	151	−1.37	15.93	147	−4.19	12.36	134	−0.37	13.83	432	−2.02	14.20
第 36 週時の変化量	133	−0.71	15.29	134	−1.34	15.40	117	−0.53	14.68	384	−0.88	15.11
第 60 週時の変化量	77	−1.48	14.31	78	−1.58	15.66	65	−3.49	15.17	220	−2.11	15.01
ベースライン後の最小変化量	162	−6.81	14.38	161	−9.91	13.05	143	−7.27	13.19	466	−8.02	13.61
ベースライン後の最大変化量	162	6.51	14.31	161	5.17	12.57	143	6.89	12.44	466	6.17	13.16

LCM：ラコサミド

注 1：ベースラインは EP0008 試験の第 3 回来院時の治験薬投与前に測定した 3 回の平均値

注 2：最小／最大は、規定外来院時も含む治療期間に観察された最小値／最大値

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 10.1.1

表 2.7.4.4-13　心電図のベースラインからの変化量［EP0009 試験（SS）］（続き）

パラメータ	EP0008 試験の投与群									合計 N=473		
	プラセボ群 N=164			LCM 200 mg 群 N=163			LCM 400 mg 群 N=146					
	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差
QTcB 間隔 (msec)												
ベースライン	164	414.50	20.23	163	414.77	20.51	146	410.42	21.99	473	413.33	20.93
第 12 週時の変化量	151	−1.87	17.83	147	−3.71	15.19	134	0.86	17.31	432	−1.65	16.87
第 36 週時の変化量	133	−1.38	17.83	134	−1.33	18.78	117	1.46	18.11	384	−0.50	18.25
第 60 週時の変化量	77	−0.44	16.87	78	0.87	19.66	65	−2.59	17.72	220	−0.61	18.12
ベースライン後の最小変化量	162	−9.01	16.48	161	−11.38	15.44	143	−8.22	16.08	466	−9.59	16.03
ベースライン後の最大変化量	162	7.62	17.07	161	6.95	15.93	143	9.77	16.00	466	8.05	16.36

LCM：ラコサミド

注 1：ベースラインは EP0008 試験の第 3 回来院時の治験薬投与前に測定した 3 回の平均値

注 2：最小／最大は、規定外来院時も含む治療期間に観察された最小値／最大値

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 10.1.1

治験薬投与後のほとんどの測定時点で、RR 間隔の平均値にベースラインからの若干の短縮（5～19 msec 程度）が認められた。また、PR 間隔の平均値にベースラインからの若干の延長（2～4 msec 程度）が認められた。ベースラインからの変動はいずれも小さかったため、臨床的に重要ではないと判断した。心拍数、QRS 間隔、QT 間隔、QTcB 間隔及び QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量に、治験薬投与に関連した経時的傾向は認められなかった。

治療期間には、いずれの被験者にも QTcB 間隔又は QTcF 間隔の延長を示す傾向は認められなかった。

2.7.4.4.2.2 個々の被験者の心電図所見の変化

（1） QTc 間隔

1） 海外第 I 相 QT/QTc 評価試験、SP640 試験

12 誘導ホルター（H-12）心電図に基づく QTc 間隔外れ値の解析結果を SP640 試験総括報告書に示した。QTcI 間隔、QTcB 間隔及び QTcF 間隔が 500 msec 以上を示した被験者はいなかった［SP640 試験総括報告書（5.3.4.1.1）Table 8.4.2、Table 10.4.2 及び Table 9.4.2］。また、LCM 投与群及びプラセボ群共に、QTcF 間隔が 60 msec 以上延長した被験者はいなかった［SP640 試験総括報告書（5.3.4.1.1）Table 9.1.1］。

プラセボ群には QTcI がベースラインから 60 msec 以上延長した被験者が 62 例中に 1 例認められたが、LCM 投与群（LCM 400 mg 群：60 例、LCM800 mg 群：71 例）には治験期間中、60 msec 以上延長した被験者はいなかった。QTcB 間隔がベースラインから 60 msec 以上延長した被験者の割合は、プラセボ群の方が LCM 投与群より高値であった（プラセボ群：13%、LCM 400 mg 群：5%、LCM 800 mg 群：4%）。

H-12 心電図の判読は中央心電図検査機関で実施し、治験実施医療機関では治験期間中にこのデータを確認できなかったため、異常値を示しても試験を中止した被験者はいなかった。

治験実施計画書に規定された心電図異常による中止基準を確認するため、治験実施医療機関では 12 誘導心電図を実施した。この検査では、QTcB が中止基準（500 msec 以上又はベースラインから 60 msec 以上延長）に該当した被験者はいなかった。

2） 日中共同試験

i) EP0008 試験

治験薬投与後に QTcB 間隔延長が認められた被験者数及びその割合を EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 13.5.1 に示した。QTcB 間隔延長が認められた被験者の被験者番号を EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 13.6.1 に示した。QTcF 間隔延長が認められた被験者数及びその割合を EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 13.7.1 に示した。

治療期間に QTc 間隔延長が認められた被験者数及びその割合を表 2.7.4.4-14 に示した。

表 2.7.4.4-14 治療期間に QTc 間隔が延長した被験者数［EP0008 試験（SS）］

パラメータ 基準値	プラセボ群 N=184	LCM 200 mg 群 N=183	LCM 400 mg 群 N=180	合計 N=547
	例数 (%)			
QTcB 間隔				
500 msec 以上	0	0	0	0
ベースラインからの延長の最大値が 30 msec 未満	154 (83.7)	154 (84.2)	153 (85.0)	461 (84.3)
ベースラインからの延長の最大値が 30 msec 以上 60 msec 未満	28 (15.2)	28 (15.3)	25 (13.9)	81 (14.8)
ベースラインからの延長の最大値が 60 msec 以上	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
欠測	2 (1.1)	1 (0.5)	1 (0.6)	4 (0.7)
最大値が 500 msec 以上又はベースラインからの延長の最大値が 60 msec 以上	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
最大値が 500 msec 以上かつベースラインからの延長の最大値が 60 msec 以上	0	0	0	0
QTcF 間隔				
500 msec 以上	0	0	0	0
ベースラインからの延長の最大値が 30 msec 未満	171 (92.9)	170 (92.9)	165 (91.7)	506 (92.5)
ベースラインからの延長の最大値が 30 msec 以上 60 msec 未満	10 (5.4)	12 (6.6)	13 (7.2)	35 (6.4)
ベースラインからの延長の最大値が 60 msec 以上	1 (0.5)	0	1 (0.6)	2 (0.4)
欠測	2 (1.1)	1 (0.5)	1 (0.6)	4 (0.7)
最大値が 500 msec 以上又はベースラインからの延長の最大値が 60 msec 以上	1 (0.5)	0	1 (0.6)	2 (0.4)
最大値が 500 msec 以上かつベースラインからの延長の最大値が 60 msec 以上	0	0	0	0
QTcP 間隔				
500 msec 以上	0	0	0	0
ベースラインからの延長の最大値が 30 msec 未満	169 (91.8)	167 (91.3)	165 (91.7)	501 (91.6)
ベースラインからの延長の最大値が 30 msec 以上 60 msec 未満	12 (6.5)	15 (8.2)	13 (7.2)	40 (7.3)
ベースラインからの延長の最大値が 60 msec 以上	1 (0.5)	0	1 (0.6)	2 (0.4)
欠測	2 (1.1)	1 (0.5)	1 (0.6)	4 (0.7)
最大値が 500 msec 以上又はベースラインからの延長の最大値が 60 msec 以上	1 (0.5)	0	1 (0.6)	2 (0.4)
最大値が 500 msec 以上かつベースラインからの延長の最大値が 60 msec 以上	0	0	0	0

LCM：ラコサミド

注：ベースラインは第 3 回来院時に測定した 3 回の平均値

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 13.5.1、Table 13.7.1、Table 13.9.1

治療期間に QTcB 間隔、QTcF 間隔及び QTcP 間隔が 500 msec 以上を示した被験者はいなかった。

QTcB 間隔のベースラインからの延長の最大値が 60 msec 以上を示した被験者は 1 例［LCM 400 mg 群：1 例（0.6%）］であった［EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Listing 21］。QTcF 間隔のベースラインからの延長の最大値が 60 msec 以上を示した被験者は 2 例［プラセボ群：1 例（0.5%）、LCM 400 mg 群：1 例（0.6%）］であった。この 2 例では、QTcP 間隔のベースラインからの延長の最大値も 60 msec 以上を示した［EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Listing 21］。これらの被験者については、EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）10.11.2.1 項で詳細に考察した。

3） 海外試験

i) Pool S1

QTcB 間隔がベースラインから 60 msec 以上延長した被験者又は QTcB 間隔の測定値が 500 msec 以上を示した被験者は、治験実施計画書に従って試験を中止した。有害事象により試験を中止したすべての被験者に関する叙述を記載した［ISS（5.3.5.3.2）15.3.3 項］。

QT 間隔の観察値が 500 msec 以上、QT 間隔のベースラインからの延長の最大値が 30 msec 未満、30 msec 以上 60 msec 未満、60 msec 以上の各カテゴリーに被験者を分類した。規定来院各時点において、各カテゴリーに属する被験者数及びその割合を、投与群別に ISS（5.3.5.3.2）Table EP.8.4.1（未補正 QT）、Table EP.8.6.1（QTcB）及び Table EP.8.10.1（QTcF）に示した。治験薬投与後の QTc 間隔が、規定外の来院を含めた任意の時点で延長した被験者数及びその割合を投与群別に ISS（5.3.5.3.2）Table EP.8.5.1（未補正 QT）、Table EP.8.7.1（QTcB）及び Table EP.8.11.1（QTcF）に示した。またその被験者の被験者番号を投与群別に ISS（5.3.5.3.2）Table EP.8.8.1（QTcB）及び Table EP.8.12.1（QTcF）に示した。

治療期間に QTc 間隔が延長した被験者数及びその割合を表 2.7.4.4-15 に示した。

表 2.7.4.4-15 治療期間に QTc 間隔が延長した被験者数［Pool S1］

パラメータ 基準値	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	合計 N=1308
	例数 (%)				
QTcB 間隔					
500 msec 以上	0	0	0	0	0
ベースラインからの延長の最大値が 30 msec 未満	318 (87.4)	230 (85.2)	402 (85.4)	180 (88.7)	1130 (86.4)
ベースラインからの延長の最大値が 30 msec 以上 60 msec 未満	34 (9.3)	34 (12.6)	61 (13.0)	22 (10.8)	151 (11.5)
ベースラインからの延長の最大値が 60 msec 以上	2 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.2)	0	4 (0.3)
最大値が 500 msec 以上又はベースラインからの延長の最大値が 60 msec 以上	2 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.2)	0	4 (0.3)
最大値が 500 msec 以上かつベースラインからの延長の最大値が 60 msec 以上	0	0	0	0	0
QTcF 間隔					
500 msec 以上	0	0	0	0	0
ベースラインからの延長の最大値が 30 msec 未満	340 (93.4)	248 (91.9)	429 (91.1)	191 (94.1)	1208 (92.4)
ベースラインからの延長の最大値が 30 msec 以上 60 msec 未満	14 (3.8)	16 (5.9)	34 (7.2)	11 (5.4)	75 (5.7)
ベースラインからの延長の最大値が 60 msec 以上	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	2 (0.2)
最大値が 500 msec 以上又はベースラインからの延長の最大値が 60 msec 以上	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	2 (0.2)
最大値が 500 msec 以上かつベースラインからの延長の最大値が 60 msec 以上	0	0	0	0	0

LCM：ラコサミド

注 1：ベースラインは第 3 回来院時の治験薬投与前の全測定値の平均

注 2：ベースライン後の値は、治療期間（規定外来院時も含む）に報告されたデータから算出

ISS（5.3.5.3.2）Table EP.8.7.1、Table EP.8.11.1

Pool S1 では、試験期間中に QTcB 間隔及び QTcF 間隔が 500 msec 以上を示した被験者はいなかった。QTcB 間隔がベースラインから 60 msec 以上延長した被験者は 4 例（プラセボ群：2 例、LCM 200 mg 群：1 例、LCM 400 mg 群：1 例）であった。

上記 4 例の被験者のうち LCM 投与群の 2 例では、QTcF 間隔もベースラインから 60 msec 以上の延長を示した。これらの被験者は、SP667 試験及び SP755 試験の各総括報告書［SP667 試験（5.3.5.1.2）11.5.2 項、SP755 試験（5.3.5.1.4）11.5.2 項］で詳細に考察した。

4）　日中共同長期投与試験

i)　EP0009 試験

QT 間隔の観察値が 500 msec 以上、QT 間隔のベースラインからの延長の最大値が 30 msec 未満、30 msec 以上 60 msec 未満、60 msec 以上の各カテゴリーに被験者を分類した。SS を対象に、規定来院日別の QTcB 間隔の分類結果を EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 10.2.1 に示した。治験薬投与後の QTcB 間隔が延長した被験者の被験者番号を EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 10.4.1 に示した。治験薬投与後に QTc 間隔が延長した被験者数及びその割合を表 2.7.4.4-16 に示した。

表 2.7.4.4-16　治療期間に QT 間隔が延長した被験者数［EP0009 試験（SS）］

パラメータ 基準値	EP0008 試験の投与群			合計 N=473
	プラセボ群 N=164	LCM 200 mg 群 N=163	LCM 400 mg 群 N=146	
	例数 (%)			
QTcB 間隔				
500 msec 以上	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
ベースラインからの延長の最大値が 30 msec 未満	159 (97.0)	161 (98.8)	141 (96.6)	461 (97.5)
ベースラインからの延長の最大値が 30 msec 以上 60 msec 未満	20 (12.2)	14 (8.6)	15 (10.3)	49 (10.4)
ベースラインからの延長の最大値が 60 msec 以上	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
最大値が 500 msec 超又はベースラインからの延長の最大値が 60 msec 以上	1 (0.6)	0	1 (0.7)	2 (0.4)
最大値が 500 msec 超かつベースラインからの延長の最大値が 60 msec 以上	0	0	0	0

LCM：ラコサミド

注：ベースラインは EP0008 試験の第 3 回来院時の治験薬投与前に測定した 3 回の平均値

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 10.3.1

表 2.7.4.4-16 治療期間に QT 間隔が延長した被験者数［EP0009 試験（SS）］（続き）

パラメータ 基準値	EP0008 試験の投与群			合計 N=473
	プラセボ群 N=164	LCM 200 mg 群 N=163	LCM 400 mg 群 N=146	
	例数 (%)			
QTcF 間隔				
500 msec 以上	0	0	0	0
ベースラインからの延長の最大値が 30 msec 未満	160 (97.6)	161 (98.8)	143 (97.9)	464 (98.1)
ベースラインからの延長の最大値が 30 msec 以上 60 msec 未満	12 (7.3)	3 (1.8)	6 (4.1)	21 (4.4)
ベースラインからの延長の最大値が 60 msec 以上	0	0	0	0
最大値が 500 msec 超又はベースラインからの延長の最大値が 60 msec 以上	0	0	0	0
最大値が 500 msec 超かつベースラインからの延長の最大値が 60 msec 以上	0	0	0	0

LCM：ラコサミド

注：ベースラインは EP0008 試験の第 3 回来院時の治験薬投与前に測定した 3 回の平均値

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 10.3.1

治療期間に 500 msec 超又はベースラインからの延長が 60 msec 以上であった被験者は、QTcF 間隔ではいなかったが、QTcB 間隔では 2 例（0.4%）であった。

（2） PR 間隔

1） 海外第 I 相 QT/QTc 評価試験、SP640 試験

治験薬投与後の PR 間隔が外れ値を示した被験者を表 2.7.4.4-17 に示した。

表 2.7.4.4-17　PR 間隔が外れ値を示した被験者数［SP640 試験（PDS）］

投与群 測定時点	観察された外れ値の基準 a)		
	200 msec 超	220 msec 超	250 msec 超
	例数 (%)		
プラセボ群 N=54			
第 1 日目	2 (3.7)	0	0
第 3 日目	1 (1.9)	0	0
第 6 日目	0	0	0
治療期間	2 (3.7)	0	0
LCM 400 mg 群 N=56			
第 1 日目	0	1 (1.8)	0
第 3 日目	1 (1.8)	1 (1.8)	0
第 6 日目	1 (1.8)	1 (1.8)	0
治療期間	2 (3.6)	1 (1.8)	0
LCM 800 mg 群 N=52			
第 1 日目	7 (13.5)	1 (1.9)	0
第 3 日目	8 (15.4)	2 (3.8)	0
第 6 日目	7 (13.5)	3 (5.8)	1 (1.9)
治療期間	12 (23.1)	3 (5.8)	1 (1.9)

LCM：ラコサミド

a)　時間を一致させたベースライン時には該当せず、ベースライン後の治療期間に該当した外れ値

SP640 試験総括報告書（5.3.4.1.1）Table 12.3.4

外れ値の解析結果では、PR 間隔の外れ値の発現率は LCM 800 mg 群で最も高く、LCM 400 mg 群とプラセボ群でほぼ同程度であった。LCM 800 mg 群の 1 例で PR 間隔 250 msec 超の有害事象が認められた。本被験者は、SP640 試験総括報告書（5.3.4.1.1）8.1.2.2.3 項で詳細に考察した。

2）　日中共同試験

i)　EP0008 試験

治験薬投与後の PR 間隔の変動を観察値が 200 msec 超、220 msec 超及び 240 msec 超のカテゴリーに分類した。SS を対象に、治験薬投与後の PR 間隔が延長した被験者の被験者番号を EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 13.16.1 に示した。治療期間のいずれかの時点で、PR 間隔が延長した被験者数及びその割合を表 2.7.4.4-18 に示した。

表 2.7.4.4-18　治療期間に PR 間隔が延長した被験者数［EP0008 試験（SS）］

パラメータ 基準値	プラセボ群 N=184	LCM 200 mg 群 N=183	LCM 400 mg 群 N=180	合計 N=547
	n/N (%)			
PR 間隔				
200 msec 超	5/177 (2.8)	4/169 (2.4)	9/172 (5.2)	18/518 (3.5)
220 msec 超	1/183 (0.5)	0/182	4/179 (2.2)	5/544 (0.9)
250 msec 超	0/184	0/183	1/180 (0.6)	1/547 (0.2)

LCM：ラコサミド、n：治療期間に上記区分に合致した被験者数、N：ベースライン及びベースライン後の評価があり、ベースラインでは上記区分に合致しない被験者数

注 1：ベースラインは第 3 回来院時の治験薬投与前に測定した 3 回の平均値

注 2：ベースライン時は上記区分に合致しても含めず、ベースライン後の治療期間のいずれかの時点に上記区分に合致した被験者を抽出

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 13.15.1

治験薬投与後の PR 間隔が 200 msec 超を示した被験者は 18 例（3.5%）であり、発現率は LCM 400 mg 群（5.2%）がプラセボ群（2.8%）及び LCM 200 mg 群（2.4%）より高値であった。また、PR 間隔が 220 msec 超の被験者は 5 例（0.9%）であり、発現率は LCM 400 mg 群（2.2%）がプラセボ群（0.5%）及び LCM 200 mg 群（0%）より高値であった。

PR 間隔が 250 msec 超を示した被験者は LCM 400 mg 群に 1 例（0.6%）認められた（被験者番号 [redacted]）。本被験者の PR 間隔は増量期間の第 4 週目に 295 msec であったが、これ以外の時点では 200 msec を下回っていた［EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Listing 21］。本被験者には第 4 週目に心電図異常（第一度房室ブロック）の記録があるが［EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Listing 22］、心電図に関連する有害事象は報告されなかった［EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Listing 17.4］。

有害事象として第一度房室ブロックが報告された被験者の詳細を 2.7.4.2.1.10（2）3）i)項に、失神を 2.7.4.2.1.10（2）4）i)項に示した。

3）　海外試験

i)　Pool S1

治験薬投与後の PR 間隔の変動を観察値が 200 msec 超、220 msec 超及び 250 msec 超の各カテゴリーに分類した。増量期間、維持期間及び治療期間において、各カテゴリーに分類された被験者数及びその割合を投与群別に ISS（5.3.5.3.2）Table EP.8.14.1 に示し、表 2.7.4.4-19 に要約した。治療期間に PR 間隔が延長した被験者の被験者番号を投与群別に ISS（5.3.5.3.2）Table EP.8.15.1 に示した。SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験の試験結果を投与群別に、それぞれ ISS（5.3.5.3.2）Table EP.8.14.3、SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 14.13.1 及び SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 14.13.1 に示した。

表 2.7.4.4-19　治療期間に PR 間隔が延長した被験者数［Pool S1］

パラメータ 基準値	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
	n/N (%)			
PR 間隔				
200 msec 超	15/336 (4.5)	29/260 (11.2)	40/446 (9.0)	14/198 (7.1)
220 msec 超	10/351 (2.8)	2/264 (0.8)	10/459 (2.2)	1/201 (0.5)
250 msec 超	0/353	0/264	3/464 (0.6)	1/202 (0.5)

LCM：ラコサミド、n：治療期間に上記区分に合致した被験者数、N：ベースライン及びベースライン後の評価があり、ベースラインでは上記区分に合致しない被験者数

注 1：ベースライン時は上記区分に合致しても含めず、ベースライン後の治療期間のいずれかの時点に上記区分に合致した被験者を抽出

注 2：ベースラインは第 3 回来院時の治験薬投与前の全測定値の平均値

ISS（5.3.5.3.2）Table EP.8.14.1

PR 間隔が 200 msec 超の発現率は、LCM 投与群がプラセボ群より高値を示したが、LCM 投与との関連性は認められなかった。また、治験薬投与後の PR 間隔が 220 msec 超を示した被験者は、プラセボ群が LCM 投与群より多かった（プラセボ群：2.8%、LCM 200 mg 群：0.8%、LCM 400 mg 群：2.2%）。

治験薬投与後の PR 間隔が 250 msec 超を示した被験者は、LCM 400 mg 群に 3 例認められた。このうち 1 例（SP755 試験：被験者番号 [redacted]）で、PR 間隔が 1 回 250 msec 超を示し、重篤な有害事象として報告され、試験中止に至った［SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）14 項］。

他の 2 例（SP667 試験の 1 例及び SP754 試験の 1 例）では、有害事象として報告されず、両被験者は治験を完了し、非盲検継続投与試験に移行した。SP667 試験の 1 例は PR 間隔が 250 msec 超を 5 回、SP754 試験の 1 例は 4 回示した。

有害事象として徐脈が報告された被験者の詳細を 2.7.4.2.1.10（2）3）ii)項に、失神を 2.7.4.2.1.10（2）4）ii)項に示した。

4）　日中共同長期投与試験

i)　EP0009 試験

治験薬投与後の PR 間隔の変動を観察値が 200 msec 超、220 msec 超及び 250 msec 超のカテゴリーに分類した。SS を対象に、規定来院日別の治療期間に PR 間隔が延長した被験者数及びその割合を EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 10.5.1 に示し、表 2.7.4.4-20 に要約した。SS を対象に治験薬投与後の PR 間隔が延長した被験者の被験者番号を EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 10.6.1 に示した。

表 2.7.4.4-20　治療期間に PR 間隔が延長した被験者数［EP0009 試験（SS）］

パラメータ 基準値	EP0008 試験の投与群			合計 N=473
	プラセボ群 N=164	LCM 200 mg 群 N=163	LCM 400 mg 群 N=146	
	n/N (%)			
PR 間隔				
200 msec 超	2/157 (1.3)	4/154 (2.6)	6/140 (4.3)	12/451 (2.7)
220 msec 超	1/161 (0.6)	0/160	1/143 (0.7)	2/464 (0.4)
250 msec 超	0/162	0/161	0/143	0/466

LCM：ラコサミド、n：治療期間に上記区分に合致した被験者数、N：ベースライン及びベースライン後の評価があり、ベースラインでは上記区分に合致しない被験者数

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 10.5.1

治療期間に PR 間隔が 200 msec 超を示した被験者は 12 例（2.7%）、220 msec 超を示した被験者は 2 例（0.4%）であり、250 msec 超を示した被験者はいなかった。

（3）　QRS 間隔

1）　海外第 I 相 QT/QTc 評価試験、SP640 試験

治療期間に QRS 間隔が 100 msec 超を示した被験者の割合は、プラセボ群が 30%、LCM 400 mg 群が 50%、LCM 800 mg 群が 42%であった。いずれの投与群でも、治療期間に QRS 間隔が 120 msec 超を示した被験者は認められず、QRS 間隔への影響はないと判断した。

2）　日中共同試験

i)　EP0008 試験

治験薬投与後の QRS 間隔の変動を観察値が 100 msec 超、120 msec 超及び 140 msec 超のカテゴリーに分類した。SS を対象に、治験薬投与後の QRS 間隔が延長した被験者の被験者番号を EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 13.16.1 に示した。治療期間のいずれかの時点で、QRS 間隔が延長した被験者数及びその割合を表 2.7.4.4-21 に示した。

表 2.7.4.4-21 治療期間に QRS 間隔が延長した被験者数［EP0008 試験（SS）］

パラメータ 基準値	プラセボ群 N=184	LCM 200 mg 群 N=183	LCM 400 mg 群 N=180	合計 N=547
	n/N (%)			
QRS 間隔				
100 msec 超	17/135 (12.6)	24/135 (17.8)	21/117 (17.9)	62/387 (16.0)
120 msec 超	2/182 (1.1)	2/181 (1.1)	0/178	4/541 (0.7)
140 msec 超	0/183	1/183 (0.5)	0/178	1/544 (0.2)

LCM：ラコサミド、N：ベースラインで上記区分に合致しない被験者数

注 1：ベースラインは第 3 回来院時の治験薬投与前に測定した 3 回の平均値

注 2：ベースライン時は上記区分に合致しても含めず、ベースライン後の治療期間のいずれかの時点に上記区分に合致した被験者を抽出

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 13.15.1

治験薬投与後の QRS 間隔が 100 msec 超を示した被験者は 62 例（16.0%）であり、発現率は LCM 200 mg 群（17.8%）及び LCM 400 mg 群（17.9%）共に、プラセボ群（12.6%）より高値であった。QRS 間隔が 120 msec 超を示した被験者は 4 例（0.7%）であった（プラセボ群：1.1%、LCM 200 mg 群：1.1%、LCM 400 mg 群：該当なし）。LCM 200 mg 群の 1 例（被験者番号 [redacted]）には 140 msec 超の QRS 間隔が認められた。本被験者は維持期間の第 16 週目に 151 msec の QRS 間隔を認めた。また、スクリーニング及び移行期間の最終来院日（第 18 週目）を含め、どの時点でも（ただし第 4 週目を除く）QRS 間隔は 100 msec 超又は 120 msec 超であった［EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Listing 21］。本被験者にはスクリーニング時及びベースライン時を含めた治験期間中に心電図異常が複数回記録されており（第 16 週目及びそれ以前の来院日に右脚ブロックを発現）［EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Listing 22］、増量期間には徐脈の有害事象が報告された［EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Listing 17.4］。徐脈は軽度で非重篤であったが、治験責任医師によって治験薬との因果関係ありと評価された。なお、本事象は治験期間終了時までに消失しなかった。

3） 海外試験

i) Pool S1

治験薬投与後の QRS 間隔の変動を、観察値が 100 msec 超、120 msec 超及び 140 msec 超の各カテゴリーに分類した。増量期間、維持期間及び治療期間において、各カテゴリーに分類された QRS 間隔が延長した被験者数及びその割合を投与群別に ISS（5.3.5.3.2）Table EP.8.14.1 に示し、表 2.7.4.4-22 に要約した。治療期間に QRS 間隔が延長した被験者の被験者番号を投与群別に ISS（5.3.5.3.2）Table EP.8.15.1 に示した。

表 2.7.4.4-22　治療期間に QRS 間隔が延長した被験者数［Pool S1］

パラメータ 基準値	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
	n/N (%)			
QRS 間隔				
100 msec 超	78/264 (29.5)	67/195 (34.4)	138/348 (39.7)	47/162 (29.0)
120 msec 超	5/351 (1.4)	0/263	12/458 (2.6)	7/201 (3.5)
140 msec 超	2/354 (0.6)	0/265	1/464 (0.2)	0/201

LCM：ラコサミド、N：ベースライン及びベースライン後の評価があり、ベースラインでは上記区分に合致しない被験者

注 1：ベースラインは第 3 回来院時の治験薬投与前に測定した 3 回の平均値

注 2：ベースライン時は上記区分に合致しても含めず、ベースライン後の治療期間のいずれかの時点（規定外来院時を含む）に上記区分に合致した被験者を抽出

ISS（5.3.5.3.2）Table EP.8.14.1

治験薬投与後の QRS 間隔 100 msec 超の発現率は、プラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群の間にほとんど差はなかった。QRS 間隔 120 msec 超の発現率は、LCM 400 mg 群（2.6%）がプラセボ群（1.4%）より若干高値を示した。

QRS 間隔が 140 msec 超を示した被験者はプラセボ群に 2 例、LCM 400 mg 群に 1 例認められた。3 例共、スクリーニング時又はベースライン時及び治療期間に心電図所見として右脚ブロックが認められた。SP755 試験の 2 例では、QRS 間隔が 140 msec 超の事象は有害事象として報告されなかった。SP754 試験の 1 例（被験者番号 [redacted]）では、ベースライン時に右脚ブロックが有害事象として報告され、治験終了時にも未回復であった［ISS（5.3.5.3.2）15.3.4 項の叙述］。3 例共、二重盲検試験を完了し、非盲検継続投与試験に移行した。

4）　日中共同長期投与試験

i)　EP0009 試験

治験薬投与後の QRS 間隔の変動を、観察値が 100 msec 超、120 msec 超及び 140 msec 超の各カテゴリーに分類した。SS を対象に、規定来院日別の LCM 投与期間中のいずれかの時点で、QRS 間隔が延長した被験者数及びその割合を、EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 10.5.1 に示し、表 2.7.4.4-23 に要約した。SS を対象に、治験薬投与後の QRS 間隔が延長した被験者の被験者番号を EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 10.7.1 に示した。

治療期間に QRS 間隔が延長した被験者数及びその割合を EP0008 試験の投与群別と全体で表 2.7.4.4-23 に示した。

表 2.7.4.4-23　治療期間に QRS 間隔が延長した被験者数［EP0009 試験（SS）］

パラメータ 基準値	EP0008 試験の投与群			合計 N=473
	プラセボ群 N=164	LCM 200 mg 群 N=163	LCM 400 mg 群 N=146	
	n/N (%)			
QRS 間隔				
100 msec 超	36/141 (25.5)	27/139 (19.4)	26/118 (22.0)	89/398 (22.4)
120 msec 超	1/160 (0.6)	3/161 (1.9)	1/142 (0.7)	5/463 (1.1)
140 msec 超	1/161 (0.6)	1/161 (0.6)	2/143 (1.4)	4/465 (0.9)

LCM：ラコサミド、n：治療期間に上記区分に合致した被験者数、N：来院時及びベースライン時の評価可能な心電図があり、ベースライン時には上記区分に合致していない被験者数

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 10.5.1

治療期間に QRS 間隔が 100 msec 超、120 msec 超及び 140 msec 超を示した被験者はそれぞれ 89 例（22.4%）、5 例（1.1%）、4 例（0.9%）であった。QRS 間隔が 140 msec 超を示した被験者を以下に記載する。

被験者番号 [redacted] は第 12 週目が 141 msec であり、ベースライン及び第 36 週目には両時点とも、133 msec、第 60 週目には 134 msec であった［EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 16］。

被験者番号 [redacted] は第 36 週目が 142 msec であり、ベースライン、第 12 週目及び第 60 週目にはそれぞれ 114、121 及び 121 msec であった［EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 16］。

被験者番号 [redacted] は第 36 週目が 142 msec であり、ベースライン並びに第 4、12、60、84 及び 108 週目には 84～99 msec であった［EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 16］。

被験者番号 [redacted] は第 36 週目が 146 msec、第 60 週目が 163 msec であり、ベースライン及び第 12 週目にはそれぞれ 139 及び 87 msec であった［EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 16］。

以上の被験者にはいずれも心電図異常（右脚ブロック）が認められ、このうち被験者番号 [redacted] には心房性期外収縮、被験者番号 [redacted] には洞性頻脈、被験者番号 [redacted] には洞性徐脈の心電図異常も認められた［EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 17］。これらの被験者の心電図所見は、いずれも有害事象と判断されなかった［EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 12.2］。

（4）　心電図異常の形態学的所見

1）　海外試験第 I 相 QT/QTc 評価試験、SP640 試験

心電図の異常所見を示した被験者数は、いずれの投与群もベースラインと治験薬投与後との間に概ね差はなく、投与群間にも差はほとんど認められなかった。最も多くの被験者に認められた形態学的異常所見は、調律、伝導及び T 波に関する異常であった。

調律に関する心電図所見のうち最もよくみられたのは洞性頻脈であり、プラセボ群、LCM 400 mg 群及び LCM 800 mg 群の被験者にそれぞれ 55.6%、48.2%及び 59.6%認められた［SP640 試験総括報告書（5.3.4.1.1）Table 15.10］。

伝導に関する所見のうち最もよくみられたのは第一度房室ブロックであった。本所見はプラセボ群（5.6%）及び LCM 400 mg 群（3.6%）に同程度の割合で発現したが、LCM 800 mg 群（21.2%）では発現割合が高値を示した［SP640 試験総括報告書（5.3.4.1.1）Table 15.10］。

T 波に関する異常所見は、二相性、平坦及び逆転が概ね等しい割合で発生した。二相性及び平坦の所見は投与群間で同程度に発生した。LCM 800 mg 群で T 波逆転を示した被験者の割合（28.8%）は、LCM 400 mg 群（10.7%）及びプラセボ群（13.0%）より高値を示したが、虚血の臨床的な徴候又は症状と関連するものではなかった［SP640 試験総括報告書（5.3.4.1.1）Table 15.10］。

2） 日中共同試験

i) EP0008 試験

SS を対象に初回来院日に特定の心電図異常所見がみられた被験者数及びその割合を EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 13.18.1 に示した。SS を対象に治験薬投与開始後に特定の心電図異常所見がみられた被験者数及びその割合を EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 13.19.1 に示した。SS を対象に治験薬投与後の 12 誘導心電図の異常所見発現率を表 2.7.4.4-24 に示した。

表 2.7.4.4-24 治療期間の心電図異常所見［EP0008 試験（SS）］

心電図所見	プラセボ群 N=184	LCM 200 mg 群 N=183	LCM 400 mg 群 N=180	合計 N=547
	n/N (%)			
心房細動	0/184	0/183	1/180 (0.6)	1/547 (0.2)
二相性	1/181 (0.6)	0/183	2/180 (1.1)	3/544 (0.6)
低下	4/182 (2.2)	5/180 (2.8)	3/178 (1.7)	12/540 (2.2)
異所性上室性調律	0/177	4/178 (2.2)	5/178 (2.8)	9/533 (1.7)
第一度房室ブロック	5/177 (2.8)	4/169 (2.4)	9/172 (5.2)	18/518 (3.5)
平坦	4/176 (2.3)	6/174 (3.4)	4/175 (2.3)	14/525 (2.7)
頻発性心室性期外収縮 (2 回超)	1/183 (0.5)	3/181 (1.7)	0/177	4/541 (0.7)
不完全右脚ブロック	0/183	1/180 (0.6)	0/180	1/543 (0.2)
心室内伝導障害	1/180 (0.6)	4/175 (2.3)	1/177 (0.6)	6/532 (1.1)
逆転	6/176 (3.4)	6/179 (3.4)	3/177 (1.7)	15/532 (2.8)
左脚前枝ヘミブロック	1/183 (0.5)	0/180	1/179 (0.6)	2/542 (0.4)
右脚ブロック	1/182 (0.5)	1/181 (0.6)	0/178	2/541 (0.4)
洞性頻脈	1/181 (0.6)	2/181 (1.1)	1/179 (0.6)	4/541 (0.7)
心室性期外収縮	0/184	1/183 (0.5)	0/179	1/546 (0.2)

LCM：ラコサミド、n：治療前に異常が認められず、治療後に少なくとも 1 回の異常が報告された被験者数、N：治療前後の心電図があり、治療前には異常所見が認められていない被験者数

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 13.20.1

初回来院日（スクリーニング）に心電図の異常所見が認められた被験者の割合は、プラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群でそれぞれ 9.8%、16.4%及び 6.1%であった［EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 13.18.1］。治験薬投与開始後に心電図の異常所見が認められた被験者の割合は、スクリーニング時と概ね同程度であった（プラセボ群：0%～12.6%、LCM 200 mg 群：9.8%～16.0%、LCM 400 mg 群：5.0%～10.8%）［EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 13.19.1］。

治療期間に認められた心電図の異常所見に関連した有害事象を表 2.7.4.4-25 に示した。

表 2.7.4.4-25　治療期間の心電図異常に関連した有害事象［EP0008 試験（SS）］

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=184	LCM 200 mg 群 N=183	LCM 400 mg 群 N=180	LCM 群の合計 N=363
	例数 (%)			
心臓障害				
第一度房室ブロック	0	1 (0.5)	3 (1.7)	4 (1.1)
徐脈	0	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (0.6)
左脚ブロック	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
心室内伝導障害	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
動悸	2 (1.1)	0	1 (0.6)	1 (0.3)
洞性徐脈	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
心室性期外収縮	1 (0.5)	0	1 (0.6)	1 (0.3)
臨床検査				
心電図ＳＴ部分下降	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
心電図異常Ｔ波	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
心電図Ｔ波振幅減少	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)

LCM：ラコサミド

注：上記区分の有害事象を少なくとも 1 回報告した被験者を抽出

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.3.1.3

いずれかの投与群で複数の被験者に認められた心電図の異常所見に関連する有害事象は、第一度房室ブロック［プラセボ群：該当なし、LCM 200 mg 群：1 例（0.5%）、LCM 400 mg 群：3 例（1.7%）］及び動悸［プラセボ群：2 例（1.1%）、LCM 200 mg 群：該当なし、LCM 400 mg 群：1 例（0.6%）］であった。心電図に関連する有害事象はいずれも非重篤［EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.6.1.3］であったが、2 件（プラセボ群の動悸及び心室性期外収縮）は治験薬の投与中止に至った［EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.8.1.3］。

3）　海外試験

i)　Pool S1

治験薬投与後に認められた心電図異常所見の発現率を ISS（5.3.5.3.2）Table EP.8.16.1 に示した。治験薬投与後に認められた特定の心電図異常所見の発現率を ISS（5.3.5.3.2）Table EP.8.16.2 に示した。いずれの表も増量期間、維持期間、移行期間及び減量期間に認められた所見を示したものである。

治験責任医師は必ずしも治療期間に発現した心電図異常を有害事象として報告したわけではない。また、治験責任医師は、中央心電図検査機関の報告書中の用語と若干異なる用語を用いて有害事象を報告した可能性がある。

SP754 試験及び SP755 試験では、共通の中央心電図検査機関（Covance Central Diagnostics）を用いており、このデータを併合して治験薬投与後の注目すべき心電図異常の発現率を解析した。この解析結果は、中央心電図検査機関の判読者による独立した所見に基づいており、治験責任医師による個々の臨床的判断を反映していない。SP667 試験では他の中央心電図検査機関を利用したため、本併合解析には含めなかった。

本解析では、スクリーニング来院時又はベースライン時の 3 時点の心電図検査では認められなかった異常で、治験薬投与期間に発現したものを治験薬投与後の心電図異常と規定した。

心電図異常所見の発現率はプラセボ群と LCM 投与群でほぼ同程度であり、また LCM 投与群間に概ね差は認められなかった。この傾向は「全所見」のほか、個々の心電図所見のカテゴリーにもみられた。

全般的な結論からの例外は、中央心電図検査機関の判読者の所見では LCM 600 mg 群で幅の広い QRS を示す心室内ブロック及び不完全右脚ブロックの発現率が高かった点である。ただし、完全右脚ブロックは LCM 投与群に 3 例の被験者のみで認められ、左脚ブロックは認められなかった。

前項に認められたように用量依存的な PR 間隔延長はわずかであったが、中央心電図検査機関の判読者による所見では第一度房室ブロックは多くなく、プラセボ群（2.8%）、LCM 200 mg 群（2.5%）及び LCM 400 mg 群（2.3%）での発現率はほぼ同程度であった。［注：移行期間ではプラセボ群に LCM を投与している。この解析に移行期間を含めない場合、第一度房室ブロックを発現したプラセボ群の被験者数は 6 例（2.4%）に減少した。］第二度以上の房室ブロックは認められなかった。

また、徐脈に関してプラセボ群と LCM 投与群との間に発現率の差はほとんどみられなかった。「心拍数 45 未満の洞性徐脈」が認められたプラセボ群 2 例（SP755 試験：被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）及び LCM 400 mg 群 4 例（SP754 試験：被験者番号 [redacted]、SP755 試験：被験者番号 [redacted]、[redacted] 及び [redacted]）を詳細に調査した結果、この 6 例のうち 5 例のベースラインの心拍数が 46～61 拍/分であった。残りの 1 例（SP755 試験：被験者番号 [redacted]）のベースラインの心拍数は 66～70 拍/分であった。6 例のうち 3 例には 45 拍/分未満の心拍数が一回ずつ記録されている。他の 3 例のうち 1 例（SP754 試験：被験者番号 [redacted]）には「心拍数 45 拍/分未満の洞性徐脈」の心電図所見が得られているが、本被験者には心拍数が 45 拍/分未満であったとの報告はない（心拍数の最小値は第 5 来院日の 45 拍/分であった）。残りの 2 例（SP755 試験：被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）には治療期間に心拍数 45 拍/分未満がそれぞれ 2 回及び 3 回認められた。以上の被験者にはいずれも、心拍数の低下が観察された際に PR 間隔の延長は認められなかった。

4） 日中共同長期投与試験

i） EP0009 試験

治療期間に認められた 12 誘導心電図の異常所見の発現率を EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 10.8.1 に示し、表 2.7.4.4-26 に要約した。

表 2.7.4.4-26　治療期間の心電図異常所見［EP0009 試験（SS）］

心電図所見	EP0008 試験の投与群			合計 N=473
	プラセボ群 N=164	LCM 200 mg 群 N=163	LCM 400 mg 群 N=146	
	n/N (%)			
二相性	1/161 (0.6)	2/161 (1.2)	1/143 (0.7)	4/465 (0.9)
低下	2/160 (1.3)	3/159 (1.9)	0/142	5/461 (1.1)
異所性上室性調律	2/155 (1.3)	1/156 (0.6)	1/142 (0.7)	4/453 (0.9)
上昇	0/162	1/161 (0.6)	0/143	1/466 (0.2)
第一度房室ブロック	2/155 (1.3)	3/148 (2.0)	4/136 (2.9)	9/439 (2.1)
平坦	1/154 (0.6)	2/152 (1.3)	1/139 (0.7)	4/445 (0.9)
頻発性心室性期外収縮 (2 回超)	1/161 (0.6)	1/159 (0.6)	0/140	2/460 (0.4)
不完全右脚ブロック	1/161 (0.6)	0/158	1/143 (0.7)	2/462 (0.4)
心室内伝導障害	1/158 (0.6)	5/154 (3.2)	3/140 (2.1)	9/452 (2.0)
逆転	3/155 (1.9)	2/158 (1.3)	0/141	5/454 (1.1)
左脚前枝ヘミブロック	1/161 (0.6)	0/159	1/142 (0.7)	2/462 (0.4)
左房異常	1/162 (0.6)	0/161	0/142	1/465 (0.2)
QTc 延長	0/162	0/161	1/143 (0.7)	1/466 (0.2)
右脚ブロック	1/160 (0.6)	2/160 (1.3)	1/142 (0.7)	4/462 (0.9)
洞性徐脈	0/161	0/161	1/142 (0.7)	1/464 (0.2)
洞性頻脈	1/159 (0.6)	0/159	0/142	1/460 (0.2)

LCM：ラコサミド、n：治療期間に異常所見を報告し、同一所見が EP0008 試験のベースラインでは認められなかった被験者数、N：EP0008 試験のベースライン時及び EP0009 試験の治療期間に心電図の測定がされ、EP0008 試験のベースライン時には異常所見が認められなかった被験者数

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 10.8.1

治療期間に 12 誘導心電図の異常所見が認められた被験者は 3%未満であった。被験者の 1%超に認められた異常所見は、第一度房室ブロック（2.1%）、心室内伝導障害（2.0%）並びに低下及び逆転（各 1.1%）であった。

治療期間に認められた心電図の異常所見に関連した有害事象の要約を表 2.7.4.4-27 に示した。

表 2.7.4.4-27　治療期間の心電図異常に関連した有害事象［EP0009 試験（SS）］

器官別大分類 基本語	EP0008 試験の投与群			合計 N=473
	プラセボ群 N=164	LCM 200 mg 群 N=163	LCM 400 mg 群 N=146	
	例数 (%)			
心臓障害				
不整脈	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	3 (0.6)
心室内伝導障害	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
動悸	0	0	2 (1.4)	2 (0.4)
洞性徐脈	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
上室性期外収縮	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
心室性期外収縮	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
臨床検査				
心電図 QT 延長	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
心電図 ST 部分上昇	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
心電図 T 波振幅減少	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
心電図 2 相性 T 波	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)

LCM：ラコサミド

注：上記区分の有害事象を少なくとも 1 回報告した被験者を抽出

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.2.1.1

心電図の異常所見に関連する有害事象のうち、いずれかの投与群で複数の被験者に発現したものは、不整脈［3 例（0.6%）］及び動悸［2 例（0.4%）］であった。心電図の異常所見に関連する有害事象に重篤なものはなかった［EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.5.1.1］。1 例が、心電図の異常所見に関連する有害事象（心電図 QT 延長）により治験薬の投与中止に至った［EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.7.1.1］。

2.7.4.4.2.3　心電図データの要約

電気生理学的試験により、LCM は利用可能なチャネルの割合を時間及び電位依存性に低下させることによって、ナトリウムチャネルの緩徐な不活性化を促進させることが明らかになっている。これにより、ナトリウムチャネルの長期利用性が低下して活性化閾値が増大し、てんかんにみられるニューロンの特徴であるてんかん性組織興奮の応答性亢進が減弱する。ラモトリギン、フェニトイン及びカルバマゼピン等の抗てんかん薬は速い不活性化を促進するものであり、緩徐不活性化に対する作用は皆無か小さいため、LCM の作用機序は新たなのものであると言える。

LCM はナトリウムイオン電流を一部阻害することによって、立ち上がり速度の低下、*in vitro* での活動電位時間の短縮及び心尖拍動の伝播速度低下を生じさせるものである。これは、臨床的には PR 間隔及び QRS 間隔の延長として現れる可能性がある。そのような作用は、健康被験者に LCM 600 mg/日を長期経口投与したときに到達する血漿中濃度（14.5 μg/mL）とほぼ同じ血漿中濃度とした麻酔下のイヌにおいて観察されている。

非臨床による以上の所見の臨床的重要性を評価するため、第 I 相 QT/QTc 評価試験［SP640 試験総括報告書（5.3.4.1.1）］及び第 II/III 相の全試験を通して詳細な心電図記録を行った。

（1） 第 I 相 QT/QTc 評価試験

SP640 試験は ICH E14 に従った第 I 相 QT/QTc 評価試験である。主要な QT 補正の方法は QTcI を用いたものであり、それ以外に用いた QTcF 及び QTcB については副次的なものとした。

LCM 800 mg 群で、プラセボ群及び LCM 400 mg 群では認められなかった心拍数のわずかな増加があった。本試験からは、血漿中 LCM 濃度と QTcI 間隔、QTcF 間隔、QTcB 間隔及び未補正 QT 間隔の時間を一致させた変化量との間の関連性は明らかでなかった。QTcI 間隔、QTcB 間隔及び QTcF 間隔が 500 msec 以上を示した被験者並びに QTcF 間隔がベースラインから 60 msec 以上延長した被験者はいなかった。プラセボ群には QTcI 間隔がベースラインから 60 msec 以上延長した被験者が 1 例認められた。QTcB 間隔がベースラインから 60 msec 以上延長した被験者の割合は、プラセボ群（13%）が LCM 投与群（LCM 400 mg 群：5%、LCM 800 mg 群：4%）より高かった。

時間を一致させた変化量及び平均変化量の解析結果から、PR 間隔には明らかな用量に依存した延長が認められた。プラセボ群の値を減算した PR 間隔の最大平均変化量は、LCM 400 mg 群では 7.3 msec、LCM 800 mg 群では 11.9 msec であった。PR 間隔の外れ値が最もよく認められたのは LCM 800 mg 群であり、LCM 400 mg 群とプラセボ群の発現率はほぼ同程度であった。PR 間隔が 250 msec 超を示した被験者は 1 例であった。LCM は QRS 間隔に特別な影響を与えず、治療期間に QRS 間隔が 120 msec 超を示した被験者はいなかった。

以上より、ICH E14 の基準に従い、本治験では LCM の QT/QTc 間隔への影響は陰性であると判断した。

（2） 日中共同及び海外第 II/III 相試験

部分発作を有する被験者を対象にした心電図データから、LCM は平均心拍数のベースラインからの変化量に対して用量依存的に影響しないことが示された。LCM 投与により QTcB 及び QTcF は延長しなかった。

EP0008 試験及び Pool S1 の LCM 投与群では、PR 間隔のベースラインからの平均変化量にわずかに用量依存的な延長が認められた。EP0008 試験において、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-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。

Pool S1 において、中央心電図検査機関の判読者による所見では第一度房室ブロックがあまりみられず、プラセボ群（移行期間の所見を除いて 2.4%）、LCM 200 mg 群（2.5%）及び LCM 400 mg 群（2.3%）の発現率はほぼ同程度であった。EP0008 試験でも、第一度房室ブロックは、LCM 200 mg 群（0.5%）及び LCM 400 mg 群（1.7%）で同程度に認められた。Pool S1 及び EP0008 試験で、第二度以上の房室ブロックは認められなかった。Pool S1 及び EP0008 試験で、徐脈の発現率はプラセボ群と LCM 投与群との間で同程度であった。

最大 LCM 400 mg/日を投与しても QRS 間隔に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 件（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。

EP0009 試験の LCM 長期投与による心拍数、QTc 間隔、PR 間隔及び QRS 間隔の評価では、EP0008 試験とほぼ同様の結果が得られた。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 年齢

（1） 日中共同試験

1） EP0008 試験

治療期間に発現した有害事象を年齢別に Additional Analyses of EP0008 and EP0009（5.3.5.4.1）Table 7.6.1 に示した。

EP0008 試験における LCM に特徴的な有害事象を年齢別に表 2.7.4.5-1 に示した。

表 2.7.4.5-1 LCM に特徴的な有害事象の年齢別発現状況［EP0008 試験（SS）］

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=184	LCM 200 mg 群 N=183	LCM 400 mg 群 N=180	LCM 群の合計 N=363
	例数 (%)			
年齢区分				
65 歳未満	184 (100)	181 (98.9)	179 (99.4)	360 (99.2)
65 歳以上	0	2 (1.1)	1 (0.6)	3 (0.8)
すべての器官分類別有害事象				
65 歳未満	128 (69.6)	119 (65.7)	142 (79.3)	261 (72.5)
65 歳以上	0	0	1 (100)	1 (33.3)
眼障害				
複視				
65 歳未満	1 (0.5)	4 (2.2)	12 (6.7)	16 (4.4)
65 歳以上	0	0	1 (100)	1 (33.3)
霧視				
65 歳未満	1 (0.5)	4 (2.2)	8 (4.5)	12 (3.3)
65 歳以上	0	0	0	0
胃腸障害				
嘔吐				
65 歳未満	3 (1.6)	3 (1.7)	13 (7.3)	16 (4.4)
65 歳以上	0	0	1 (100)	1 (33.3)
悪心				
65 歳未満	5 (2.7)	6 (3.3)	9 (5.0)	15 (4.2)
65 歳以上	0	0	1 (100)	1 (33.3)
下痢				
65 歳未満	3 (1.6)	7 (3.9)	8 (4.5)	15 (4.2)
65 歳以上	0	0	0	0

LCM：ラコサミド

注：年齢は EP0008 試験の同意書取得日現在

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 3.1.1.2、Additional Analyses of EP0008 and EP0009（5.3.5.4.1）Table 7.6.1

表 2.7.4.5-1　LCM に特徴的な有害事象の年齢別発現状況［EP0008 試験（SS）］（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=184	LCM 200 mg 群 N=183	LCM 400 mg 群 N=180	LCM 群の合計 N=363
	例数 (%)			
臨床検査				
白血球数減少				
65 歳未満	1 (0.5)	8 (4.4)	9 (5.0)	17 (4.7)
65 歳以上	0	0	0	0
神経系障害				
浮動性めまい				
65 歳未満	17 (9.2)	30 (16.6)	63 (35.2)	93 (25.8)
65 歳以上	0	0	1 (100)	1 (33.3)
傾眠				
65 歳未満	7 (3.8)	18 (9.9)	18 (10.1)	36 (10.0)
65 歳以上	0	0	1 (100)	1 (33.3)

LCM：ラコサミド

注：年齢は EP0008 試験の同意書取得日現在

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 3.1.1.2、Additional Analyses of EP0008 and EP0009（5.3.5.4.1）Table 7.6.1

LCM を投与した被験者で有害事象を発現した被験者の割合は、65 歳未満では 72.5%、65 歳以上では 33.3%であった。65 歳以上の被験者に認められた、LCM に特徴的な有害事象は 5 例に 5 件であった。本試験に登録された 65 歳以上の被験者が少数（プラセボ群：0 例、LCM 投与群：3 例）であったため、十分な検討ができなかった。

（2）　海外試験

1）　Pool S1

治療期間に発現した有害事象を年齢（及び投与群）別に ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Table EP.6.3.1 に示した。65 歳以上の登録被験者数（プラセボ群：2 例、LCM 投与群：16 例）が少なかったため、十分な検討ができなかった。

LCM に特徴的な有害事象を年齢別に表 2.7.4.5-2 に示した。

表 2.7.4.5-2 LCM に特徴的な有害事象の年齢別発現状況［Pool S1］

器官別大分類 基本語	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 群の合計 N=944
	例数 (%)				
年齢区分					
65 歳未満	362 (99.5)	267 (98.9)	459 (97.5)	202 (99.5)	928 (98.3)
65 歳以上	2 (0.5)	3 (1.1)	12 (2.5)	1 (0.5)	16 (1.7)
すべての器官分類別有害事象					
65 歳未満	234 (64.6)	186 (69.7)	376 (81.9)	189 (93.6)	751 (80.9)
65 歳以上	1 (50.0)	2 (66.7)	11 (91.7)	1 (100)	14 (87.5)
耳および迷路障害					
回転性めまい					
65 歳未満	3 (0.8)	12 (4.5)	13 (2.8)	9 (4.5)	34 (3.7)
65 歳以上	0	1 (33.3)	1 (8.3)	0	2 (12.5)
眼障害					
複視					
65 歳未満	7 (1.9)	17 (6.4)	46 (10.0)	33 (16.3)	96 (10.3)
65 歳以上	0	0	3 (25.0)	0	3 (18.8)
霧視					
65 歳未満	9 (2.5)	5 (1.9)	39 (8.5)	33 (16.3)	77 (8.3)
65 歳以上	0	0	1 (8.3)	0	1 (6.3)
傷害、中毒および処置合併症					
裂傷					
65 歳未満	6 (1.7)	6 (2.2)	15 (3.3)	6 (3.0)	27 (2.9)
65 歳以上	0	0	1 (8.3)	0	1 (6.3)
胃腸障害					
嘔吐					
65 歳未満	9 (2.5)	16 (6.0)	40 (8.7)	31 (15.3)	87 (9.4)
65 歳以上	0	0	0	1 (100)	1 (6.3)
悪心					
65 歳未満	16 (4.4)	20 (7.5)	51 (11.1)	35 (17.3)	106 (11.4)
65 歳以上	0	0	1 (8.3)	0	1 (6.3)
神経系障害					
浮動性めまい					
65 歳未満	29 (8.0)	43 (16.1)	134 (29.2)	106 (52.5)	283 (30.5)
65 歳以上	0	0	3 (25.0)	1 (100)	4 (25.0)
運動失調					
65 歳未満	5 (1.4)	8 (3.0)	30 (6.5)	29 (14.4)	67 (7.2)
65 歳以上	0	1 (33.3)	0	0	1 (6.3)

LCM：ラコサミド

ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Table EP.6.3.1

表 2.7.4.5-2 LCM に特徴的な有害事象の年齢別発現状況［Pool S1］（続き）

器官別大分類 基本語	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 群の合計 N=944
	例数 (%)				
平衡障害					
65 歳未満	0	3 (1.1)	22 (4.8)	12 (5.9)	37 (4.0)
65 歳以上	0	0	3 (25.0)	0	3 (18.8)
皮膚および皮下組織障害					
そう痒症					
65 歳未満	2 (0.6)	8 (3.0)	9 (2.0)	5 (2.5)	22 (2.4)
65 歳以上	0	0	0	0	0

LCM：ラコサミド

ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Table EP.6.3.1

LCM を投与した被験者で有害事象を発現した被験者の割合は、65 歳未満と 65 歳以上の被験者でほとんど差はなかった（プラセボ群では 65 歳未満が 64.6%、65 歳以上が 50%。LCM 200 mg 群では 65 歳未満が 69.7%、65 歳以上が 66.7%。LCM 400 mg 群では 65 歳未満が 81.9%、65 歳以上が 91.7%）。2.7.4.2.1.2（2）1）項から、有害事象のうち最も発現率が高かったものは、浮動性めまい、頭痛及び悪心であった。これらの有害事象の発現率は、65 歳未満及び 65 歳以上の被験者で同程度であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、65 歳以上の被験者で最も発現率の高かった有害事象は、複視（プラセボ群：0%、LCM 200 mg 群：0%、LCM 400 mg 群：16.7%）及び浮動性めまい（プラセボ群：0%、LCM 200 mg 群：0%、LCM 400 mg 群：4.1%）であった。また、65 歳未満の被験者では浮動性めまい（5.8%）であった。

2） SP620 試験

SP620 試験では、高齢男性と若年男性との間に有害事象の発現率に差はなかった。LCM を投与した高齢男性 17 例のうち 4 例に有害事象が計 11 件（被験者の 33.3%。予測される有害事象 5 件、予測できない有害事象 6 件、治験薬との因果関係が「どちらともいえない」有害事象 9 件）認められた。同様に、LCM を投与した若年男性 17 例のうち 5 例に有害事象が計 11 件（被験者の 41.7%。予測される有害事象 6 件、予測できない有害事象 5 件、治験薬との因果関係が「どちらともいえない」有害事象 10 件）認められた。LCM を投与した高齢女性でも有害事象の発現率はほぼ同程度であった［高齢女性 16 例のうち 7 例が計 15 件の有害事象を発現（被験者の 58.3%。予測される有害事象 5 件、予測できない有害事象 10 件、治験薬との因果関係が「どちらともいえない」有害事象 10 件）］。本治験では重篤な有害事象が 2 件（血圧上昇及び心房細動に二次的に発生した不整脈）発現し、いずれも高齢男性に認められた。重篤な有害事象に関する叙述を ISS（5.3.5.3.2）15.3.2 項に記載した。詳細は、SP620 試験総括報告書（5.3.3.3.1）に示した。

2.7.4.5.1.2　性別

（1）　日中共同試験

1）　EP0008 試験

治療期間に発現した有害事象を性別に Additional Analyses of EP0008 and EP0009（5.3.5.4.1）Table 7.7.1 に示した。

LCM に特徴的な有害事象を性別に表 2.7.4.5-3 に示した。

表 2.7.4.5-3　LCM に特徴的な有害事象の性別発現状況［EP0008 試験（SS）］

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=184	LCM 200 mg 群 N=183	LCM 400 mg 群 N=180	LCM 群の合計 N=363
	例数 (%)			
性別				
男性	102 (55.4)	94 (51.4)	104 (57.8)	198 (54.5)
女性	82 (44.6)	89 (48.6)	76 (42.2)	165 (45.4)
すべての器官分類別有害事象				
男性	67 (65.7)	53 (56.4)	79 (76.0)	132 (66.7)
女性	61 (74.4)	66 (74.2)	64 (84.2)	130 (78.8)
眼障害				
複視				
男性	1 (1.0)	3 (3.2)	9 (8.7)	12 (6.1)
女性	0	1 (1.1)	4 (5.3)	5 (3.0)
霧視				
男性	1 (1.0)	2 (2.1)	4 (3.8)	6 (3.0)
女性	0	2 (2.2)	4 (5.3)	6 (3.6)
胃腸障害				
嘔吐				
男性	2 (2.0)	2 (2.1)	10 (9.6)	12 (6.1)
女性	1 (1.2)	1 (1.1)	4 (5.3)	5 (3.0)
悪心				
男性	4 (3.9)	1 (1.1)	8 (7.7)	9 (4.5)
女性	1 (1.2)	5 (5.6)	2 (2.6)	7 (4.2)
下痢				
男性	2 (2.0)	4 (4.3)	4 (3.8)	8 (4.0)
女性	1 (1.2)	3 (3.4)	4 (5.3)	7 (4.2)
臨床検査				
白血球数減少				
男性	1 (1.0)	3 (3.2)	4 (3.8)	7 (3.5)
女性	0	5 (5.6)	5 (6.6)	10 (6.1)

LCM：ラコサミド

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 3.1.1.2、Additional Analyses of EP0008 and EP0009（5.3.5.4.1）Table 7.7.1

表 2.7.4.5-3　LCM に特徴的な有害事象の性別発現状況［EP0008 試験（SS）］（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=184	LCM 200 mg 群 N=183	LCM 400 mg 群 N=180	LCM 群の合計 N=363
	例数 (%)			
神経系障害				
浮動性めまい				
男性	10 (9.8)	10 (10.6)	36 (34.6)	46 (23.2)
女性	7 (8.5)	20 (22.5)	28 (36.8)	48 (29.1)
傾眠				
男性	5 (4.9)	10 (10.6)	7 (6.7)	17 (8.6)
女性	2 (2.4)	8 (9.0)	12 (15.8)	20 (12.1)

LCM：ラコサミド

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 3.1.1.2、Additional Analyses of EP0008 and EP0009（5.3.5.4.1）Table 7.7.1

プラセボ群及び LCM 投与群共、有害事象の発現率は女性の方が男性より高値を示した（プラセボ群：74.4%及び 65.7%、LCM 200 mg 群：74.2%及び 56.4%、LCM 400 mg 群：84.2%及び 76.0%）。女性の方が発現率が高かった有害事象は、浮動性めまい、悪心、白血球数減少、霧視、下痢及び傾眠であった。

（2）　海外試験

1）　Pool S1

治療期間に発現した有害事象を性別及び投与群別に ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Table EP.6.4.1 に示した。

LCM に特徴的な有害事象を性別に表 2.7.4.5-4 に示した。

表 2.7.4.5-4　LCM に特徴的な有害事象の性別発現状況［Pool S1］

器官別大分類 基本語	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 群の合計 N=944
	例数 (%)				
性別					
男性	187 (51.4)	136 (50.4)	226 (48.0)	92 (45.3)	454 (48.1)
女性	177 (48.6)	134 (49.6)	245 (52.0)	111 (54.7)	490 (51.9)
すべての器官分類別有害事象					
男性	109 (58.3)	88 (64.7)	179 (79.2)	85 (92.4)	352 (77.5)
女性	126 (71.2)	100 (74.6)	208 (84.9)	105 (94.6)	413 (84.3)
耳および迷路障害					
回転性めまい					
男性	0	6 (4.4)	6 (2.7)	3 (3.3)	15 (3.3)
女性	3 (1.7)	7 (5.2)	8 (3.3)	6 (5.4)	21 (4.3)
眼障害					
複視					
男性	5 (2.7)	7 (5.1)	26 (11.5)	12 (13.0)	45 (9.9)
女性	2 (1.1)	10 (7.5)	23 (9.4)	21 (18.9)	54 (11.0)
霧視					
男性	6 (3.2)	3 (2.2)	11 (4.9)	10 (10.9)	24 (5.3)
女性	3 (1.7)	2 (1.5)	29 (11.8)	23 (20.7)	54 (11.0)
傷害、中毒および処置合併症					
裂傷					
男性	2 (1.1)	2 (1.5)	7 (3.1)	5 (5.4)	14 (3.1)
女性	4 (2.3)	4 (3.0)	9 (3.7)	1 (0.9)	14 (2.9)
胃腸障害					
嘔吐					
男性	2 (1.1)	5 (3.7)	14 (6.2)	11 (12.0)	30 (6.6)
女性	7 (4.0)	11 (8.2)	26 (10.6)	21 (18.9)	58 (11.8)
悪心					
男性	3 (1.6)	5 (3.7)	13 (5.8)	12 (13.0)	30 (6.6)
女性	13 (7.3)	15 (11.2)	39 (15.9)	23 (20.7)	77 (15.7)
神経系障害					
浮動性めまい					
男性	15 (8.0)	15 (11.0)	56 (24.8)	38 (41.3)	109 (24.0)
女性	14 (7.9)	28 (20.9)	81 (33.1)	69 (62.2)	178 (36.3)
運動失調					
男性	2 (1.1)	4 (2.9)	11 (4.9)	12 (13.0)	27 (5.9)
女性	3 (1.7)	5 (3.7)	19 (7.8)	17 (15.3)	41 (8.4)

LCM：ラコサミド

ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Table EP 6.4.1

表 2.7.4.5-4　LCM に特徴的な有害事象の性別発現状況［Pool S1］（続き）

器官別大分類 基本語	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 群の合計 N=944
	例数 (%)				
平衡障害					
男性	0	1 (0.7)	12 (5.3)	6 (6.5)	19 (4.2)
女性	0	2 (1.5)	13 (5.3)	6 (5.4)	21 (4.3)
皮膚および皮下組織障害					
そう痒症					
男性	1 (0.5)	2 (1.5)	5 (2.2)	2 (2.2)	9 (2.0)
女性	1 (0.6)	6 (4.5)	4 (1.6)	3 (2.7)	13 (2.7)

LCM：ラコサミド

ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Table EP 6.4.1

プラセボ群及び LCM 投与群共、有害事象の発現率は女性の方が男性より高値を示した（プラセボ群：71.2%及び 58.3%、LCM 200 mg 群：74.6%及び 64.7%、LCM 400 mg 群：84.9%及び 79.2% ）。男性及び女性いずれにおいても、すべての器官別大分類で投与量と共に発現率が増加した。LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群において、概して女性での LCM に特徴的な有害事象の発現率が高かった。

2）　SP620 試験

SP620 試験では、高齢男性と高齢女性との間に有害事象の発現率に差はなかった。LCM を投与した高齢男性 4 例に有害事象が計 11 件（被験者の 33.3%。予測される有害事象 5 件、予測できない有害事象 6 件、治験薬との因果関係が「どちらともいえない」有害事象 9 件）認められた。LCM を投与した高齢女性 7 例に有害事象が計 15 件（被験者の 58.3%。予測される有害事象 5 件、予測できない有害事象 10 件、治験薬との因果関係が「どちらともいえない」有害事象 10 件）認められた。LCM を投与した若年男性においても有害事象の発現率はほぼ同程度であった［詳細は 2.7.4.5.1.1（2）2）項］。また、性別は重篤な有害事象発現の要因にはならないと考えられた（重篤な有害事象は 2 例に認められ、いずれも高齢男性であった）。

2.7.4.5.1.3　　BMI

（1）　日中共同試験

1）　EP0008 試験

治療期間に発現した有害事象を BMI 別に Additional Analyses of EP0008 and EP0009（5.3.5.4.1）Table 7.8.1 に示した。

LCM に特徴的な有害事象を BMI 別に表 2.7.4.5-5 に示した。

表 2.7.4.5-5 LCM に特徴的な有害事象の BMI 別発現状況［EP0008 試験（SS）］

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=184	LCM 200 mg 群 N=183	LCM 400 mg 群 N=180	LCM 群の合計 N=363
	例数 (%)			
BMI 区分				
<18.5 kg/m^2	19 (10.3)	24 (13.1)	29 (16.1)	53 (14.6)
18.5 - <25 kg/m^2	112 (60.9)	118 (64.5)	112 (62.2)	230 (63.3)
25 - <30 kg/m^2	40 (21.7)	33 (18.0)	33 (18.3)	66 (18.2)
≥30 kg/m^2	13 (7.1)	8 (4.4)	6 (3.3)	14 (3.9)
すべての器官分類別有害事象				
<18.5 kg/m^2	13 (68.4)	18 (75.0)	26 (89.7)	44 (83.0)
18.5 - <25 kg/m^2	76 (67.9)	75 (63.6)	87 (77.7)	162 (70.4)
25 - <30 kg/m^2	29 (72.5)	23 (69.7)	25 (75.8)	48 (72.7)
≥30 kg/m^2	10 (76.9)	3 (37.5)	5 (83.3)	8 (57.1)
眼障害				
複視				
<18.5 kg/m^2	0	1 (4.2)	1 (3.4)	2 (3.8)
18.5 - <25 kg/m^2	0	3 (2.5)	10 (8.9)	13 (5.7)
25 - <30 kg/m^2	1 (2.5)	0	2 (6.1)	2 (3.0)
≥30 kg/m^2	0	0	0	0
霧視				
<18.5 kg/m^2	0	2 (8.3)	4 (13.8)	6 (11.3)
18.5 - <25 kg/m^2	1 (0.9)	2 (1.7)	4 (3.6)	6 (2.6)
25 - <30 kg/m^2	0	0	0	0
≥30 kg/m^2	0	0	0	0
胃腸障害				
嘔吐				
<18.5 kg/m^2	0	1 (4.2)	2 (6.9)	3 (5.7)
18.5 - <25 kg/m^2	2 (1.8)	2 (1.7)	11 (9.8)	13 (5.7)
25 - <30 kg/m^2	0	0	1 (3.0)	1 (1.5)
≥30 kg/m^2	1 (7.7)	0	0	0
悪心				
<18.5 kg/m^2	0	2 (8.3)	3 (10.3)	5 (9.4)
18.5 - <25 kg/m^2	4 (3.6)	4 (3.4)	7 (6.3)	11 (4.8)
25 - <30 kg/m^2	1 (2.5)	0	0	0
≥30 kg/m^2	0	0	0	0

LCM：ラコサミド

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 3.1.1.2、Additional Analyses of EP0008 and EP0009（5.3.5.4.1）Table 7.8.1

表 2.7.4.5-5 LCM に特徴的な有害事象の BMI 別発現状況［EP0008 試験（SS）］（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=184	LCM 200 mg 群 N=183	LCM 400 mg 群 N=180	LCM 群の合計 N=363
	例数 (%)			
下痢				
<18.5 kg/m^2	0	0	0	0
18.5 - <25 kg/m^2	2 (1.8)	4 (3.4)	7 (6.3)	11 (4.8)
25 - <30 kg/m^2	1 (2.5)	3 (9.1)	1 (3.0)	4 (6.1)
≥30 kg/m^2	0	0	0	0
臨床検査				
白血球数減少				
<18.5 kg/m^2	0	1 (4.2)	1 (3.4)	2 (3.8)
18.5 - <25 kg/m^2	1 (0.9)	6 (5.1)	8 (7.1)	14 (6.1)
25 - <30 kg/m^2	0	1 (3.0)	0	1 (1.5)
≥30 kg/m^2	0	0	0	0
神経系障害				
浮動性めまい				
<18.5 kg/m^2	1 (5.3)	5 (20.8)	14 (48.3)	19 (35.8)
18.5 - <25 kg/m^2	10 (8.9)	22 (18.6)	35 (31.3)	57 (24.8)
25 - <30 kg/m^2	4 (10.0)	3 (9.1)	14 (42.4)	17 (25.8)
≥30 kg/m^2	2 (15.4)	0	1 (16.7)	1 (7.1)
傾眠				
<18.5 kg/m^2	1 (5.3)	1 (4.2)	4 (13.8)	5 (9.4)
18.5 - <25 kg/m^2	5 (4.5)	13 (11.0)	12 (10.7)	25 (10.9)
25 - <30 kg/m^2	1 (2.5)	4 (12.1)	3 (9.1)	7 (10.6)
≥30 kg/m^2	0	0	0	0

LCM：ラコサミド

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 3.1.1.2、Additional Analyses of EP0008 and EP0009（5.3.5.4.1）Table 7.8.1

プラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群での有害事象の全発現率は、BMI にかかわらず同程度であった。LCM 投与群において、LCM に特徴的な有害事象の発現率は、霧視、悪心及び浮動性めまいを除き、BMI 別の被験者間で同程度であった。

（2） 海外試験

1） Pool S1

治療期間に発現した有害事象を BMI 及び投与群別に ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Table EP.6.6.1 に示した。

LCM に特徴的な有害事象を BMI 別に表 2.7.4.5-6 に示した。

表 2.7.4.5-6 LCM に特徴的な有害事象の BMI 別発現状況［Pool S1］

器官別大分類 基本語	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 群の合計 N=944
	例数 (%)				
BMI 区分					
<18.5 kg/m^2	17 (4.7)	9 (3.3)	16 (3.4)	7 (3.4)	32 (3.4)
18.5 - <25 kg/m^2	141 (38.7)	126 (46.7)	174 (36.9)	72 (35.5)	372 (39.4)
25 - <30 kg/m^2	125 (34.3)	81 (30.0)	143 (30.4)	69 (34.0)	293 (31.0)
≥30 kg/m^2	81 (22.3)	53 (19.6)	135 (28.7)	54 (26.6)	242 (25.6)
不明	0	1 (0.4)	3 (0.6)	1 (0.5)	5 (0.5)
すべての器官分類別有害事象					
<18.5 kg/m^2	13 (76.5)	8 (88.9)	12 (75.0)	6 (85.7)	26 (81.3)
18.5 - <25 kg/m^2	81 (57.4)	90 (71.4)	141 (81.0)	66 (91.7)	297 (79.8)
25 - <30 kg/m^2	81 (64.8)	54 (66.7)	121 (84.6)	63 (91.3)	238 (81.2)
≥30 kg/m^2	60 (74.1)	35 (66.0)	110 (81.5)	54 (100)	199 (82.2)
不明	0	1 (100)	3 (100)	1 (100)	5 (100)
耳および迷路障害					
回転性めまい					
<18.5 kg/m^2	0	0	0	1 (14.3)	1 (3.1)
18.5 - <25 kg/m^2	1 (0.7)	8 (6.3)	8 (4.6)	5 (6.9)	21 (5.6)
25 - <30 kg/m^2	1 (0.8)	4 (4.9)	4 (2.8)	1 (1.4)	9 (3.1)
≥30 kg/m^2	1 (1.2)	1 (1.9)	2 (1.5)	2 (3.7)	5 (2.1)
眼障害					
複視					
<18.5 kg/m^2	1 (5.9)	2 (22.2)	0	1 (14.3)	3 (9.4)
18.5 - <25 kg/m^2	2 (1.4)	6 (4.8)	26 (14.9)	12 (16.7)	44 (11.8)
25 - <30 kg/m^2	3 (2.4)	6 (7.4)	14 (9.8)	12 (17.4)	32 (10.9)
≥30 kg/m^2	1 (1.2)	3 (5.7)	8 (5.9)	7 (13.0)	18 (7.4)
不明	0	0	1 (33.3)	1 (100)	2 (40.0)
霧視					
<18.5 kg/m^2	1 (5.9)	0	1 (6.3)	0	1 (3.1)
18.5 - <25 kg/m^2	2 (1.4)	1 (0.8)	13 (7.5)	17 (23.6)	31 (8.3)
25 - <30 kg/m^2	4 (3.2)	3 (3.7)	17 (11.9)	9 (13.0)	29 (9.9)
≥30 kg/m^2	2 (2.5)	1 (1.9)	9 (6.7)	7 (13.0)	17 (7.0)
傷害、中毒および処置合併症					
裂傷					
<18.5 kg/m^2	0	2 (22.2)	0	0	2 (6.3)
18.5 - <25 kg/m^2	4 (2.8)	0	4 (2.3)	3 (4.2)	7 (1.9)
25 - <30 kg/m^2	1 (0.8)	3 (3.7)	8 (5.6)	3 (4.3)	14 (4.8)
≥30 kg/m^2	1 (1.2)	1 (1.9)	4 (3.0)	0	5 (2.1)

LCM：ラコサミド

ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Table EP.6.6.1

表 2.7.4.5-6 LCM に特徴的な有害事象の BMI 別発現状況［Pool S1］（続き）

器官別大分類 基本語	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 群の合計 N=944
	例数 (%)				
胃腸障害					
嘔吐					
<18.5 kg/m^2	0	1 (11.1)	1 (6.3)	1 (14.3)	3 (9.4)
18.5 - <25 kg/m^2	5 (3.5)	4 (3.2)	15 (8.6)	10 (13.9)	29 (7.8)
25 - <30 kg/m^2	1 (0.8)	8 (9.9)	8 (5.6)	15 (21.7)	31 (10.6)
≥30 kg/m^2	3 (3.7)	3 (5.7)	15 (11.1)	5 (9.3)	23 (9.5)
不明	0	0	1 (33.3)	1 (100)	2 (40.0)
悪心					
<18.5 kg/m^2	1 (5.9)	1 (11.1)	1 (6.3)	1 (14.3)	3 (9.4)
18.5 - <25 kg/m^2	5 (3.5)	10 (7.9)	21 (12.1)	10 (13.9)	41 (11.0)
25 - <30 kg/m^2	6 (4.8)	8 (9.9)	16 (11.2)	16 (23.2)	40 (13.7)
≥30 kg/m^2	4 (4.9)	1 (1.9)	14 (10.4)	7 (13.0)	22 (9.1)
不明	0	0	0	1 (100)	1 (20.0)
神経系障害					
浮動性めまい					
<18.5 kg/m^2	2 (11.8)	2 (22.2)	1 (6.3)	3 (42.9)	6 (18.8)
18.5 - <25 kg/m^2	10 (7.1)	23 (18.3)	50 (28.7)	35 (48.6)	108 (29.0)
25 - <30 kg/m^2	7 (5.6)	14 (17.3)	44 (30.8)	41 (59.4)	99 (33.8)
≥30 kg/m^2	10 (12.3)	4 (7.5)	41 (30.4)	28 (51.9)	73 (30.2)
不明	0	0	1 (33.3)	0	1 (20.0)
運動失調					
<18.5 kg/m^2	0	0	1 (6.3)	0	1 (3.1)
18.5 - <25 kg/m^2	1 (0.7)	5 (4.0)	13 (7.5)	12 (16.7)	30 (8.1)
25 - <30 kg/m^2	2 (1.6)	2 (2.5)	7 (4.9)	9 (13.0)	18 (6.1)
≥30 kg/m^2	2 (2.5)	2 (3.8)	9 (6.7)	8 (14.8)	19 (7.9)
平衡障害					
<18.5 kg/m^2	0	0	1 (6.3)	0	1 (3.1)
18.5 - <25 kg/m^2	0	3 (2.4)	5 (2.9)	4 (5.6)	12 (3.2)
25 - <30 kg/m^2	0	0	9 (6.3)	2 (2.9)	11 (3.8)
≥30 kg/m^2	0	0	10 (7.4)	6 (11.1)	16 (6.6)
皮膚および皮下組織障害					
そう痒症					
<18.5 kg/m^2	0	0	0	0	0
18.5 - <25 kg/m^2	0	1 (0.8)	4 (2.3)	2 (2.8)	7 (1.9)
25 - <30 kg/m^2	1 (0.8)	4 (4.9)	2 (1.4)	1 (1.4)	7 (2.4)
≥30 kg/m^2	1 (1.2)	2 (3.8)	3 (2.2)	2 (3.7)	7 (2.9)
不明	0	1 (100)	0	0	1 (20.0)

LCM：ラコサミド

ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Table EP.6.6.1

有害事象の全発現率は、BMI にかかわらず、プラセボ群と LCM 投与群間でほとんど差はみられなかった。LCM 投与群において、LCM に特徴的な有害事象の発現率は、BMI 別の被験者間で差がなかった。

2.7.4.5.1.4　体重

（1）　日中共同試験

1）　EP0008 試験

治療期間に発現した有害事象を体重別に Additional Analyses of EP0008 and EP0009（5.3.5.4.1）Table 7.5.1 に示した。

LCM に特徴的な有害事象を体重別に表 2.7.4.5-7 に示した。

表 2.7.4.5-7　LCM に特徴的な有害事象の体重別発現状況［EP0008 試験（SS）］

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=184	LCM 200 mg 群 N=183	LCM 400 mg 群 N=180	LCM 群の合計 N=363
	例数 (%)			
すべての器官分類別有害事象				
体重の区分				
40 - 51.5 kg	29 (76.3)	39 (70.9)	42 (91.3)	81 (80.2)
>51.5 - 60 kg	36 (69.2)	28 (63.6)	40 (76.9)	68 (70.8)
>60 - 70 kg	34 (63.0)	23 (60.5)	33 (71.7)	56 (66.7)
>70 - 131.4 kg	29 (72.5)	29 (63.0)	28 (77.8)	57 (69.5)
眼障害				
複視				
40 - 51.5 kg	0	1 (1.8)	3 (6.5)	4 (4.0)
>51.5 - 60 kg	0	1 (2.3)	4 (7.7)	5 (5.2)
>60 - 70 kg	0	2 (5.3)	4 (8.7)	6 (7.1)
>70 - 131.4 kg	1 (2.5)	0	2 (5.6)	2 (2.4)
霧視				
40 - 51.5 kg	0	2 (3.6)	5 (10.9)	7 (6.9)
>51.5 - 60 kg	1 (1.9)	1 (2.3)	1 (1.9)	2 (2.1)
>60 - 70 kg	0	0	1 (2.2)	1 (1.2)
>70 - 131.4 kg	0	1 (2.2)	1 (2.8)	2 (2.4)
胃腸障害				
嘔吐				
40 - 51.5 kg	0	0	3 (6.5)	3 (3.0)
>51.5 - 60 kg	1 (1.9)	2 (4.5)	7 (13.5)	9 (9.4)
>60 - 70 kg	1 (1.9)	1 (2.6)	1 (2.2)	2 (2.4)
>70 - 131.4 kg	1 (2.5)	0	3 (8.3)	3 (3.7)

LCM：ラコサミド

Additional Analyses of EP0008 and EP0009（5.3.5.4.1）Table 7.5.1

表 2.7.4.5-7 LCM に特徴的な有害事象の体重別発現状況［EP0008 試験（SS）］（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=184	LCM 200 mg 群 N=183	LCM 400 mg 群 N=180	LCM 群の合計 N=363
	例数 (%)			
悪心				
40 - 51.5 kg	0	4 (7.3)	4 (8.7)	8 (7.9)
>51.5 - 60 kg	1 (1.9)	1 (2.3)	4 (7.7)	5 (5.2)
>60 - 70 kg	3 (5.6)	1 (2.6)	2 (4.3)	3 (3.6)
>70 - 131.4 kg	1 (2.5)	0	0	0
下痢				
40 - 51.5 kg	0	1 (1.8)	3 (6.5)	4 (4.0)
>51.5 - 60 kg	2 (3.8)	0	2 (3.8)	2 (2.1)
>60 - 70 kg	0	3 (7.9)	2 (4.3)	5 (6.0)
>70 - 131.4 kg	1 (2.5)	3 (6.5)	1 (2.8)	4 (4.9)
臨床検査				
白血球数減少				
40 - 51.5 kg	0	4 (7.3)	1 (2.2)	5 (5.0)
>51.5 - 60 kg	1 (1.9)	2 (4.5)	2 (3.8)	4 (4.2)
>60 - 70 kg	0	1 (2.6)	5 (10.9)	6 (7.1)
>70 - 131.4 kg	0	1 (2.2)	1 (2.8)	2 (2.4)
神経系障害				
浮動性めまい				
40 - 51.5 kg	2 (5.3)	13 (23.6)	21 (45.7)	34 (33.7)
>51.5 - 60 kg	7 (13.5)	9 (20.5)	16 (30.8)	25 (26.0)
>60 - 70 kg	4 (7.4)	5 (13.2)	13 (28.3)	18 (21.4)
>70 - 131.4 kg	4 (10.0)	3 (6.5)	14 (38.9)	17 (20.7)
傾眠				
40 - 51.5 kg	1 (2.6)	4 (7.3)	9 (19.6)	13 (12.9)
>51.5 - 60 kg	4 (7.7)	4 (9.1)	4 (7.7)	8 (8.3)
>60 - 70 kg	1 (1.9)	4 (10.5)	4 (8.7)	8 (9.5)
>70 - 131.4 kg	1 (2.5)	6 (13.0)	2 (5.6)	8 (9.8)

LCM：ラコサミド

Additional Analyses of EP0008 and EP0009（5.3.5.4.1）Table 7.5.1

いずれの有害事象の発現率も、体重別では 51.5 kg 超～60 kg（70.8%）、60 kg 超～70 kg（66.7%）及び 70 kg 超～131.4 kg（69.5%）の被験者で同程度であったが、40 kg～51.5 kg（80.2%）の被験者では高値を示した。LCM 投与群における LCM に特徴的な有害事象の発現率は、40 kg～51.5 kg の被験者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、体重にかかわらず同程度であった。

（2） 海外試験

1） Pool S1

治療期間に発現した有害事象を体重別に ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Table 8.2.1 に示した。

LCM に特徴的な有害事象を体重別に表 2.7.4.5-8 に示した。

表 2.7.4.5-8　LCM に特徴的な有害事象の体重別発現状況［Pool S1］

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=364	LCM 200 mg 群 N=269	LCM 400 mg 群 N=471	LCM 600 mg 群 N=203	LCM 群の合計 N=943
	例数 (%)				
すべての器官分類別有害事象					
体重の区分					
36 - 63.5 kg	57 (64.8)	53 (73.6)	97 (85.8)	51 (92.7)	201 (83.8)
>63.5 - 74.57 kg	62 (62.6)	59 (73.8)	85 (78.0)	36 (94.7)	180 (79.3)
>74.57 – 88 kg	62 (62.6)	35 (59.3)	98 (84.5)	51 (91.1)	184 (79.7)
>88 - 187.79 kg	54 (69.2)	40 (69.0)	107 (80.5)	52 (96.3)	199 (81.2)
耳および迷路障害					
回転性めまい					
36 - 63.5 kg	1 (1.1)	5 (6.9)	6 (5.3)	2 (3.6)	13 (5.4)
>63.5 - 74.57 kg	0	4 (5.0)	4 (3.7)	4 (10.5)	12 (5.3)
>74.57 – 88 kg	1 (1.0)	3 (5.1)	3 (2.6)	3 (5.4)	9 (3.9)
>88 - 187.79 kg	1 (1.3)	1 (1.7)	1 (0.8)	0	2 (0.8)
眼障害					
複視					
36 - 63.5 kg	2 (2.3)	5 (6.9)	17 (15.0)	9 (16.4)	31 (12.9)
>63.5 - 74.57 kg	1 (1.0)	6 (7.5)	14 (12.8)	8 (21.1)	28 (12.3)
>74.57 – 88 kg	3 (3.0)	2 (3.4)	6 (5.2)	8 (14.3)	16 (6.9)
>88 - 187.79 kg	1 (1.3)	4 (6.9)	12 (9.0)	8 (14.8)	24 (9.8)
霧視					
36 - 63.5 kg	3 (3.4)	0	12 (10.6)	15 (27.3)	27 (11.3)
>63.5 - 74.57 kg	0	2 (2.5)	9 (8.3)	6 (15.8)	17 (7.5)
>74.57 – 88 kg	3 (3.0)	3 (5.1)	10 (8.6)	8 (14.3)	21 (9.1)
>88 - 187.79 kg	3 (3.8)	0	9 (6.8)	4 (7.4)	13 (5.3)
胃腸障害					
嘔吐					
36 - 63.5 kg	3 (3.4)	2 (2.8)	15 (13.3)	14 (25.5)	31 (12.9)
>63.5 - 74.57 kg	2 (2.0)	7 (8.8)	9 (8.3)	7 (18.4)	23 (10.1)
>74.57 – 88 kg	3 (3.0)	4 (6.8)	5 (4.3)	7 (12.5)	16 (6.9)
>88 - 187.79 kg	1 (1.3)	3 (5.2)	11 (8.3)	4 (7.4)	18 (7.3)

LCM：ラコサミド

注：被験者番号 [redacted] はベースライン時の体重が不明なため、集計から除外した

ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Table 8.2.1

表 2.7.4.5-8　LCM に特徴的な有害事象の体重別発現状況［Pool S1］（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=364	LCM 200 mg 群 N=269	LCM 400 mg 群 N=471	LCM 600 mg 群 N=203	LCM 群の合計 N=943
	例数 (%)				
悪心					
36 - 63.5 kg	3 (3.4)	7 (9.7)	17 (15.0)	10 (18.2)	34 (14.2)
>63.5 - 74.57 kg	7 (7.1)	7 (8.8)	13 (11.9)	8 (21.1)	28 (12.3)
>74.57 – 88 kg	3 (3.0)	6 (10.2)	9 (7.8)	10 (17.9)	25 (10.8)
>88 - 187.79 kg	3 (3.8)	0	13 (9.8)	7 (13.0)	20 (8.2)
傷害、中毒および処置合併症					
裂傷					
36 - 63.5 kg	2 (2.3)	2 (2.8)	3 (2.7)	2 (3.6)	7 (2.9)
>63.5 - 74.57 kg	2 (2.0)	2 (2.5)	3 (2.8)	0	5 (2.2)
>74.57 – 88 kg	1 (1.0)	0	5 (4.3)	3 (5.4)	8 (3.5)
>88 - 187.79 kg	1 (1.3)	2 (3.4)	5 (3.8)	1 (1.9)	8 (3.3)
神経系障害					
浮動性めまい					
36 - 63.5 kg	6 (6.8)	10 (13.9)	38 (33.6)	29 (52.7)	77 (32.1)
>63.5 - 74.57 kg	8 (8.1)	19 (23.8)	32 (29.4)	24 (63.2)	75 (33.0)
>74.57 – 88 kg	5 (5.1)	9 (15.3)	30 (25.9)	28 (50.0)	67 (29.0)
>88 - 187.79 kg	10 (12.8)	5 (8.6)	37 (27.8)	26 (48.1)	68 (27.8)
運動失調					
36 - 63.5 kg	0	2 (2.8)	12 (10.6)	9 (16.4)	23 (9.6)
>63.5 - 74.57 kg	2 (2.0)	2 (2.5)	7 (6.4)	3 (7.9)	12 (5.3)
>74.57 – 88 kg	1 (1.0)	4 (6.8)	6 (5.2)	10 (17.9)	20 (8.7)
>88 - 187.79 kg	2 (2.6)	1 (1.7)	5 (3.8)	7 (13.0)	13 (5.3)
平衡障害					
36 - 63.5 kg	0	1 (1.4)	3 (2.7)	2 (3.6)	6 (2.5)
>63.5 - 74.57 kg	0	2 (2.5)	5 (4.6)	1 (2.6)	8 (3.5)
>74.57 – 88 kg	0	0	8 (6.9)	1 (1.8)	9 (3.9)
>88 - 187.79 kg	0	0	9 (6.8)	8 (14.8)	17 (6.9)
皮膚および皮下組織障害					
そう痒症					
36 - 63.5 kg	0	1 (1.4)	2 (1.8)	2 (3.6)	5 (2.1)
>63.5 - 74.57 kg	1 (1.0)	3 (3.8)	1 (0.9)	2 (5.3)	6 (2.6)
>74.57 – 88 kg	0	2 (3.4)	5 (4.3)	1 (1.8)	8 (3.5)
>88 - 187.79 kg	1 (1.3)	1 (1.7)	1 (0.8)	0	2 (0.8)

LCM：ラコサミド

注：被験者番号 [redacted] はベースライン時の体重が不明なため、集計から除外した

ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Table 8.2.1

体重にかかわらず、いずれの有害事象の全発現率も LCM 投与量と共に増加した。LCM 投与群において、LCM に特徴的な有害事象の発現率は、体重別の被験者で差がなかった。

2.7.4.5.1.5 合併症

（1） 肝機能障害

SP642 試験は、LCM の薬物動態、安全性及び忍容性に及ぼす肝機能障害の影響を検討するために計画された、LCM の反復経口投与による非盲検、非無作為化、非対照、並行群間試験であった。本治験には、健康被験者及び Child-Pugh 分類でグレード B の中等度肝機能障害を有する被験者を登録した。治療期間には LCM 200 mg/日を 5 日間投与した（第 1～4 日目には 100 mg を 1 日 2 回、第 5 日目には 100 mg を朝 1 回）。

薬物動態の結果から、肝機能障害を有する被験者での O-脱メチル体の血漿中濃度は健康被験者に比べ低下し、LCM の代謝に肝臓が寄与することが示唆された。肝機能障害を有する被験者において健康被験者より腎機能が低下しており、これについても血漿中 LCM 濃度が高値を示した要因となったと考えられる。

健康被験者 3 例に有害事象が 4 件認められ、肝機能障害を有する被験者 2 例には有害事象が 2 件認められた（1 件は安全性追跡調査期間に発現）。有害事象の発現数が少なかったため、その所見の解釈には注意が必要である。本治験では重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、その他の重要な有害事象及び死亡は認められなかった。

臨床検査の結果、健康被験者と肝機能障害を有する被験者との間にいくつかの差が認められたが、この差はわずかであり、多くは被験者の基礎疾患によるものであった。血液学検査値の評価の結果、肝機能障害を有する被験者では健康被験者より血小板数が少なく、プロトロンビン時間が短く、国際標準比が高いことが示された。一部の血液生化学的検査値では、健康被験者と中等度の肝機能障害を有する被験者との間に平均値の差が認められた。肝機能障害を有する被験者では健康被験者より総ビリルビン、肝酵素（AST、ALT、ALP 及び GGT）及びアミラーゼが高値を示した。これらのパラメータ以外には、2 群間の血液生化学的検査値に重要な差はなかった。健康被験者と中等度の肝機能障害を有する被験者との間には尿の pH 及び比重に重要な差はなかった。

バイタルサインの評価の結果、健康被験者及び肝機能障害を有する被験者で脈拍数の平均値は、ほぼ同程度であった。収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値は、肝機能障害を有する被験者の方が健康被験者より若干低値を示した。健康被験者と肝機能障害を有する被験者で、心電図パラメータ（心拍数、PQ/PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTcB 間隔及び QTcF 間隔）の平均値に大きな差は認められなかった。

詳細は SP642 試験総括報告書（5.3.3.3.5）及び臨床薬理試験（2.7.2）に記載した。

（2） 腎機能低下

SP641 試験は、腎機能が低下した男性及び女性被験者並びに健康男性及び女性被験者を対象とした、LCM 100 mg/日の単回経口投与による非盲検、非無作為化、非対照、逐次群比較試験であった。本治験は二つのパートから構成された。

本治験のパート 1 は、さまざまな病期の腎機能の低下が LCM の薬物動態に及ぼす影響を検討するために計画された、単回投与、非盲検、逐次群比較試験であった。LCM 投与 2～7 日前に測定し

たクレアチニンクリアランス値に応じて被験者を 4 つのグループ（健康被験者並びに軽度、中等度及び高度の腎機能低下者）に組み入れた。被験者に LCM 100 mg を単回投与後、96 時間にわたって LCM 及び主要代謝物である O-脱メチル体の薬物動態を評価した。

本治験のパート 2 は、血液透析による LCM の消失を評価するために計画された単回投与、非盲検試験であった。血液透析を 4 ヵ月以上実施した末期腎機能低下者に LCM を 2 回、休薬期間を 6 日以上設けて単回投与した。この単回投与は透析の 1 日前（投与 A）及び血液透析の開始 2.5 時間前（投与 B）に実施した。治験薬投与後 24 時間にわたって LCM 及び O-脱メチル体の薬物動態を評価した。

本治験の結果から、高度腎機能低下者での LCM の AUC は、腎機能が正常な被験者に比べ約 60%高くなることが示された。

安全性に関しては、腎機能低下の程度が高い被験者でも、有害事象の発現件数は健康被験者に比較して大きな差はなかった。投与群全体ではさまざまな有害事象が報告され、発現率が最も高い値を示した有害事象は器官別大分類で「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。パート 1 では、健康被験者 3 例に有害事象が 3 件、軽度の腎機能低下者 7 例に 16 件、中等度の腎機能低下者 4 例に 7 件、高度の腎機能低下者 3 例に 7 件認められた。パート 2 では、末期腎機能低下者 1 例に有害事象が 1 件認められた。本治験では、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その他の重要な有害事象は認められなかった。

パート 1 では、血液学検査値及び尿検査値のほか、血液生化学的検査値ほとんどについて、健康被験者と腎機能低下者との間に重要な差は認められなかった。クレアチニンキナーゼ及びトリグリセリドのベースラインからの平均変化量に関して健康被験者と高度腎機能低下者との間にみられた差は、例数が最大 6 例と少ないため、個々の被験者で認められた高値の影響を受けたものであった。また、バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）及び心電図パラメータ（心拍数、PQ/PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTc 間隔、RR 間隔）の測定値及びベースラインからの変化量に関しても、健康被験者と腎機能低下者との間に大きな差は認められなかった。

詳細は SP641 試験総括報告書（5.3.3.3.4）及び臨床薬理試験（2.7.2）に記載した。

2.7.4.5.1.6 内因性要因の概要

本項では内因性要因として、年齢、性別、BMI、体重及び人種を検討した。解析は、プラセボ対照試験（EP0008 試験及び Pool S1）のみを対象とした。また、肝機能障害（SP642 試験）及び腎機能障害（SP641 試験）の合併症についても検討した。

（1） 年齢

EP0008 試験及び Pool S1 では、第 III 相試験に登録された 65 歳以上の被験者は少なかったため（EP0008 試験：3 例、Pool S1：16 例）、本集団では年齢の影響について十分な検討ができなかった。

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どんどみられなかった。65 歳以上の被験者において、治験薬の投与中止に至った有害事象の中で最も多く報告されたものは、複視及び浮動性めまいであった（いずれも 12.5%）。65 歳未満の被験者では、浮動性めまい（5.8%）であった。

（2） 性別

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、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（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、女性の方が有害事象のため試験の中止に至った例が多かった。

（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 にかかわらず LCM に特徴的な有害事象の全発現率は同程度であった。

（4） 体重

EP0008 試験及び Pool S1 において、有害事象の全発現率は、体重にかかわらず 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、体重が 40～51.5 kg の被験者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、体重別の被験者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、体重別の被験者間で差がなかった。

（5） 合併症

中等度の肝機能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、中等度の肝機能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、肝機能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。

腎機能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、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。

（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。

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 併用抗てんかん薬

（1） 日中共同試験

1） EP0008 試験

併用抗てんかん薬別の有害事象を、Additional Analyses of EP0008 and EP0009（5.3.5.4.1）Table 7.9.1、Table 7.10.1、Table 7.11.1、Table 7.12.1、Table 7.13.1、Table 7.14.1 及び Table 7.15.1 に示した。EP0008 試験において、被験者は LCM 又はプラセボのほか、抗てんかん薬を 1～3 剤併用していた。

特定の併用抗てんかん薬を使用した被験者に関して、EP0008 試験の治療期間の LCM に特徴的な有害事象を併用抗てんかん薬別に表 2.7.4.5-9 に示した。

表 2.7.4.5-9　治療期間における LCM に特徴的な有害事象の併用抗てんかん薬別発現状況［EP0008 試験（SS）］

器官別大分類 基本語	投与群	全体の発現率 n/N (%)	併用した抗てんかん薬別の発現率 [a] n/N (%)						
			カルバマゼピン	ラモトリギン	レベチラセタム	バルプロ酸 [b]	トピラマート	oxcarbazepine	フェニトイン [c]
眼障害									
複視	LCM 200 mg 群	4/183 (2.2)	2/91 (2.2)	2/34 (5.9)	1/38 (2.6)	3/82 (3.7)	0/26	0/30	1/23 (4.3)
	LCM 400 mg 群	13/180 (7.2)	7/83 (8.4)	4/43 (9.3)	4/54 (7.4)	9/83 (10.8)	0/25	4/25 (16.0)	0/21
	プラセボ群	1/184 (0.5)	0/87	0/41	0/38	1/83 (1.2)	0/33	1/31 (3.2)	0/24
霧視	LCM 200 mg 群	4/183 (2.2)	4/91 (4.4)	0/34	0/38	1/82 (1.2)	0/26	1/30 (3.3)	0/23
	LCM 400 mg 群	8/180 (4.4)	2/83 (2.4)	7/43 (16.3)	0/54	5/83 (6.0)	0/25	0/25	0/21
	プラセボ群	1/184 (0.5)	1/87 (1.1)	0/41	0/38	0/83	1/33 (3.0)	0/31	0/24
胃腸障害									
嘔吐	LCM 200 mg 群	3/183 (1.6)	2/91 (2.2)	2/34 (5.9)	0/38	0/82	0/26	1/30 (3.3)	0/23
	LCM 400 mg 群	14/180 (7.8)	10/83 (12.0)	4/43 (9.3)	4/54 (7.4)	5/83 (6.0)	2/25 (8.0)	2/25 (8.0)	1/21 (4.8)
	プラセボ群	3/184 (1.6)	2/87 (2.3)	1/41 (2.4)	1/38 (2.6)	2/83 (2.4)	1/33 (3.0)	1/31 (3.2)	0/24
悪心	LCM 200 mg 群	6/183 (3.3)	3/91 (3.3)	2/34 (5.9)	1/38 (2.6)	4/82 (4.9)	1/26 (3.8)	0/30	1/23 (4.3)
	LCM 400 mg 群	10/180 (5.6)	5/83 (6.0)	2/43 (4.7)	3/54 (5.6)	5/83 (6.0)	1/25 (4.0)	1/25 (4.0)	1/21 (4.8)
	プラセボ群	5/184 (2.7)	5/87 (5.7)	0/41	0/38	0/83	0/33	1/31 (3.2)	0/24
下痢	LCM 200 mg 群	7/183 (3.8)	3/91 (3.3)	1/34 (2.9)	1/38 (2.6)	5/82 (6.1)	1/26 (3.8)	1/30 (3.3)	0/23
	LCM 400 mg 群	8/180 (4.4)	3/83 (3.6)	1/43 (2.3)	3/54 (5.6)	3/83 (3.6)	0/25	1/25 (4.0)	3/21 (14.3)
	プラセボ群	3/184 (1.6)	1/87 (1.1)	0/41	0/38	2/83 (2.4)	2/33 (6.1)	0/31	0/24

LCM：ラコサミド

a)　被験者は 3 剤までの抗てんかん薬を併用可能とされた

b)　「バルプロ酸」にはバルプロ酸、バルプロ酸マグネシウム、バルプロ酸ナトリウム、ergenyl chrono 及び valpromide が含まれる

c)　「フェニトイン」には、フェニトイン及びフェニトインナトリウムが含まれる

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.3.1.3、Additional Analyses of EP0008 and EP0009（5.3.5.4.1）Table 7.9.1、Table 7.10.1、Table 7.11.1、Table 7.12.1、Table 7.13.1、Table 7.14.1、Table 7.15.1

表 2.7.4.5-9　治療期間における LCM に特徴的な有害事象の併用抗てんかん薬別発現状況［EP0008 試験（SS）］（続き）

器官別大分類 基本語	投与群	全体の発現率 n/N (%)	併用した抗てんかん薬別の発現率 [a] n/N (%)						
			カルバマゼピン	ラモトリギン	レベチラセタム	バルプロ酸 [b]	トピラマート	oxcarbazepine	フェニトイン [c]
臨床検査									
白血球数減少	LCM 200 mg 群	8/183 (4.4)	6/91 (6.6)	3/34 (8.8)	1/38 (2.6)	3/82 (3.7)	1/26 (3.8)	1/30 (3.3)	0/23
	LCM 400 mg 群	9/180 (5.0)	1/83 (1.2)	2/43 (4.7)	2/54 (3.7)	3/83 (3.6)	0/25	3/25 (12.0)	0/21
	プラセボ群	1/184 (0.5)	0/87	0/41	0/38	1/83 (1.2)	0/33	1/31 (3.2)	0/24
神経系障害									
浮動性めまい	LCM 200 mg 群	30/183 (16.4)	19/91 (20.9)	7/34 (20.6)	4/38 (10.5)	10/82 (12.2)	4/26 (15.4)	7/30 (23.3)	5/23 (21.7)
	LCM 400 mg 群	64/180 (35.6)	36/83 (43.4)	20/43 (46.5)	23/54 (42.6)	26/83 (31.3)	7/25 (28.0)	12/25 (48.0)	7/21 (33.3)
	プラセボ群	17/184 (9.2)	7/87 (8.0)	5/41 (12.2)	1/38 (2.6)	12/83 (14.5)	3/33 (9.1)	4/31 (12.9)	3/24 (12.5)
傾眠	LCM 200 mg 群	18/183 (9.8)	11/91 (12.1)	2/34 (5.9)	3/38 (7.9)	9/82 (11.0)	2/26 (7.7)	3/30 (10.0)	5/23 (21.7)
	LCM 400 mg 群	19/180 (10.6)	14/83 (16.9)	3/43 (7.0)	7/54 (13.0)	6/83 (7.2)	1/25 (4.0)	1/25 (4.0)	1/21 (4.8)
	プラセボ群	7/184 (3.8)	5/87 (5.7)	2/41 (4.9)	1/38 (2.6)	3/83 (3.6)	0/33	1/31 (3.2)	3/24 (12.5)

LCM：ラコサミド

a)　被験者は 3 剤までの抗てんかん薬を併用可能とされた

b)　「バルプロ酸」にはバルプロ酸、バルプロ酸マグネシウム、バルプロ酸ナトリウム、ergenyl chrono 及び valpromide が含まれる

c)　「フェニトイン」には、フェニトイン及びフェニトインナトリウムが含まれる

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.3.1.3、Additional Analyses of EP0008 and EP0009（5.3.5.4.1）Table 7.9.1、Table 7.10.1、Table 7.11.1、Table 7.12.1、Table 7.13.1、Table 7.14.1、Table 7.15.1

いずれの抗てんかん薬と併用した場合でも、LCM の安全性プロファイルは類似していると考えられた。

（2） 海外試験

1） Pool S1

治療期間に発現した有害事象を以下の併用抗てんかん薬の使用別に ISS（5.3.5.3.2）に示した（レベチラセタム：Table EP.6.7.1、カルバマゼピン：Table EP.6.8.1、ラモトリギン：Table EP.6.9.1、トピラマート：Table EP.6.10.1、oxcarbazepine：Table EP.6.11.1、フェニトイン：Table EP.6.12.1、バルプロ酸：Table EP.6.13.1、フェノバルビタール：Table EP.6.14.1、ゾニサミド：Table EP.6.15.1）。以上の抗てんかん薬は本治験で最もよく用いられた薬剤であり、欧州及び米国で成人を対象に部分発作の治療に使用されている抗てんかん薬と一致していた。

被験者は LCM 又はプラセボのほか、抗てんかん薬を 1～3 剤併用していた。

Pool S1 の治療期間の LCM に特徴的な有害事象の発現率を併用抗てんかん薬別に表 2.7.4.5-10 に示した。

表 2.7.4.5-10　治療期間の LCM に特徴的な有害事象の併用抗てんかん薬別発現状況［Pool S1］

器官別大分類 基本語	投与群	全体の発現率 n/N (%)	併用した抗てんかん薬別の発現率 a) n/N (%)						
			カルバマゼピン	ラモトリギン	レベチラセタム	バルプロ酸 b)	トピラマート	oxcarbazepine	フェニトイン c)
耳および迷路障害									
回転性めまい	LCM 200 mg 群	13/270 (4.8)	3/115 (2.6)	7/70 (10.0)	3/70 (4.3)	4/74 (5.4)	3/70 (4.3)	5/49 (10.2)	0/30
	LCM 400 mg 群	14/471 (3.0)	8/150 (5.3)	4/159 (2.5)	1/147 (0.7)	2/99 (2.0)	4/106 (3.8)	3/75 (4.0)	0/74
	プラセボ群	3/364 (0.8)	1/129 (0.8)	2/117 (1.7)	0/103	2/95 (2.1)	0/83	0/68	0/44
眼障害									
複視	LCM 200 mg 群	17/270 (6.3)	7/115 (6.1)	4/70 (5.7)	3/70 (4.3)	5/74 (6.8)	3/70 (4.3)	8/49 (16.3)	1/30 (3.3)
	LCM 400 mg 群	49/471 (10.4)	21/150 (14.0)	20/159 (12.6)	12/147 (8.2)	10/99 (10.1)	12/106 (11.3)	9/75 (12.0)	6/74 (8.1)
	プラセボ群	7/364 (1.9)	2/129 (1.6)	4/117 (3.4)	3/103 (2.9)	0/95	1/83 (1.2)	5/68 (7.4)	0/44
霧視	LCM 200 mg 群	5/270 (1.9)	3/115 (2.6)	2/70 (2.9)	1/70 (1.4)	0/74	0/70	2/49 (4.1)	0/30
	LCM 400 mg 群	40/471 (8.5)	9/150 (6.0)	20/159 (12.6)	19/147 (12.9)	4/99 (4.0)	5/106 (4.7)	8/75 (10.7)	5/74 (6.8)
	プラセボ群	9/364 (2.5)	4/129 (3.1)	3/117 (2.6)	4/103 (3.9)	2/95 (2.1)	1/83 (1.2)	1/68 (1.5)	0/44
胃腸障害									
悪心	LCM 200 mg 群	20/270 (7.4)	6/115 (5.2)	2/70 (2.9)	4/70 (5.7)	9/74 (12.2)	5/70 (7.1)	9/49 (18.4)	0/30
	LCM 400 mg 群	52/471 (11.0)	15/150 (10.0)	18/159 (11.3)	16/147 (10.9)	9/99 (9.1)	7/106 (6.6)	13/75 (17.3)	8/74 (10.8)
	プラセボ群	16/364 (4.4)	3/129 (2.3)	2/117 (1.7)	5/103 (4.9)	1/95 (1.1)	4/83 (4.8)	4/68 (5.9)	4/44 (9.1)
嘔吐	LCM 200 mg 群	16/270 (5.9)	3/115 (2.6)	5/70 (7.1)	8/70 (11.4)	5/74 (6.8)	0/70	10/49 (20.4)	1/30 (3.3)
	LCM 400 mg 群	40/471 (8.5)	10/150 (6.7)	21/159 (13.2)	11/147 (7.5)	11/99 (11.1)	5/106 (4.7)	8/75 (10.7)	2/74 (2.7)
	プラセボ群	9/364 (2.5)	4/129 (3.1)	2/117 (1.7)	1/103 (1.0)	0/95	4/83 (4.8)	0/68	3/44 (6.8)

LCM：ラコサミド

注：Pool S1 の治療期間における LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群の被験者の 3%以上に発現し、発現率がプラセボ群の 2 倍以上である有害事象を示した

a)　被験者は 3 剤までの抗てんかん薬を併用可能とされた

b)　「バルプロ酸」にはバルプロ酸、バルプロ酸セミナトリウム、バルプロ酸ナトリウム、ergenyl chrono 及び valpromide が含まれる

c)　「フェニトイン」には、フェニトイン、フェニトインナトリウム、ethotoin、ホスフェニトイン、ホスフェニトインナトリウム及び zentronal が含まれる

ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Table EP.6.1.1、Table EP.6.7.1、Table EP.6.8.1、Table EP.6.9.1、Table EP.6.10.1、Table EP.6.11.1、Table EP.6.12.1、Table EP.6.13.1

表 2.7.4.5-10　治療期間の LCM に特徴的な有害事象の併用抗てんかん薬別発現状況［Pool S1］（続き）

器官別大分類 基本語	投与群	全体の発現率 n/N (%)	併用した抗てんかん薬別の発現率 a) n/N (%)						
			カルバマゼピン	ラモトリギン	レベチラセタム	バルプロ酸 b)	トピラマート	oxcarbazepine	フェニトイン c)
傷害、中毒および処置合併症									
裂傷	LCM 200 mg 群	6/270 (2.2)	2/115 (1.7)	1/70 (1.4)	4/70 (5.7)	1/74 (1.4)	0/70	2/49 (4.1)	0/30
	LCM 400 mg 群	16/471 (3.4)	3/150 (2.0)	6/159 (3.8)	3/147 (2.0)	1/99 (1.0)	3/106 (2.8)	1/75 (1.3)	6/74 (8.1)
	プラセボ群	6/364 (1.6)	2/129 (1.6)	2/117 (1.7)	1/103 (1.0)	1/95 (1.1)	0/83	0/68	3/44 (6.8)
神経系障害									
浮動性めまい	LCM 200 mg 群	43/270 (15.9)	17/115 (14.8)	10/70 (14.3)	12/70 (17.1)	8/74 (10.8)	8/70 (11.4)	14/49 (28.6)	7/30 (23.3)
	LCM 400 mg 群	137/471 (29.1)	42/150 (28.0)	64/159 (40.3)	46/147 (31.3)	21/99 (21.2)	25/106 (23.6)	32/75 (42.7)	20/74 (27.0)
	プラセボ群	29/364 (8.0)	7/129 (5.4)	9/117 (7.7)	13/103 (12.6)	7/95 (7.4)	6/83 (7.2)	12/68 (17.6)	1/44 (2.3)
運動失調	LCM 200 mg 群	9/270 (3.3)	4/115 (3.5)	2/70 (2.9)	1/70 (1.4)	3/74 (4.1)	1/70 (1.4)	4/49 (8.2)	1/30 (3.3)
	LCM 400 mg 群	30/471 (6.4)	7/150 (4.7)	13/159 (8.2)	8/147 (5.4)	7/99 (7.1)	5/106 (4.7)	8/75 (10.7)	5/74 (6.8)
	プラセボ群	5/364 (1.9)	1/129 (0.8)	2/117 (1.7)	0/103	1/95 (1.1)	1/83 (1.2)	1/68 (1.5)	1/44 (2.3)
平衡障害	LCM 200 mg 群	3/270 (1.1)	1/115 (0.9)	1/70 (1.4)	1/70 (1.4)	1/74 (1.4)	0/70	1/49 (2.0)	0/30
	LCM 400 mg 群	25/471 (5.3)	4/150 (2.7)	10/159 (6.3)	12/147 (8.2)	3/99 (3.0)	4/106 (3.8)	5/75 (6.7)	6/74 (8.1)
	プラセボ群	0/364	0/129	0/117	0/103	0/95	0/83	0/68	0/44
皮膚および皮下組織障害									
そう痒症	LCM 200 mg 群	8/270 (3.0)	1/115 (0.9)	0/70	5/70 (7.1)	2/74 (2.7)	3/70 (4.3)	1/49 (2.0)	0/30
	LCM 400 mg 群	9/471 (1.9)	3/150 (2.0)	2/159 (1.3)	4/147 (2.7)	0/99	3/106 (2.8)	2/75 (2.7)	1/74 (1.4)
	プラセボ群	2/364 (0.5)	0/129	0/117	1/103 (1.0)	0/95	1/83 (1.2)	2/68 (2.9)	0/44

LCM：ラコサミド

注：Pool S1 の治療期間における LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群の被験者の 3%以上に発現し、発現率がプラセボ群の 2 倍以上である有害事象を示した

a)　被験者は 3 剤までの抗てんかん薬を併用可能とされた

b)　「バルプロ酸」にはバルプロ酸、バルプロ酸セミナトリウム、バルプロ酸ナトリウム、ergenyl chrono 及び valpromide が含まれる

c)　「フェニトイン」には、フェニトイン、フェニトインナトリウム、ethotoin、ホスフェニトイン、ホスフェニトインナトリウム及び zentronal が含まれる

ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Table EP.6.1.1、Table EP.6.7.1、Table EP.6.8.1、Table EP.6.9.1、Table EP.6.10.1、Table EP.6.11.1、Table EP.6.12.1、Table EP.6.13.1

LCM をいずれの抗てんかん薬と併用しても、治療期間の LCM に特徴的な有害事象の発現率は変わらないと考えられた。oxcarbazepine 併用群では、浮動性めまい及び複視の発現率が他の抗てんかん薬群に比較して高くなる傾向があった。しかし、oxcarbazepine 併用群のこれらの有害事象のプラセボ群の発現率も全体の発現率に比較して高い傾向（浮動性めまい：2.0 倍、複視：3.9 倍）であった。したがって、oxcarbazepine を併用していた被験者では有害事象の発現率が高くみえるが、LCM のみが関連しているとは考えられなかった。

（3） 外因性要因の概要

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、治療期間の有害事象の全発現率に差はなかった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

健康被験者を対象にした薬物相互作用に関する臨床試験では、LCM とカルバマゼピン、バルプロ酸、ジゴキシン、メトホルミン、オメプラゾール、ミダゾラム、ワルファリンのほか、エチニルエストラジオールやレボノルゲストレル等の経口避妊薬との間に薬物相互作用は認められなかった。部分発作を有する患者を対象にしたプラセボ対照の臨床試験では、LCM と使用頻度の高い抗てんかん薬との間に薬物相互作用を示すデータは認められなかった。このことは、特に心臓刺激伝導系に影響を及ぼす薬物との間の薬力学的相互作用の可能性を排除するものではない。薬物相互作用に関する詳細は臨床薬理試験（2.7.2）に記載した。

カルバマゼピン及びラモトリギンは、PR 間隔延長作用を有する抗てんかん薬である。以下の項で、EP0008 試験及び Pool S1 における PR 間隔のベースラインからの変動を考察する。

2.7.4.5.3.1 日中共同試験

（1） EP0008 試験

1） カルバマゼピン併用に基づいた PR 間隔のベースラインからの変動の概要

EP0008 試験の被験者をベースライン時及び治療期間のカルバマゼピン併用の有無に基づいて 2 群に分けた。併用の有無別に、各投与量での PR 間隔の平均変化量（増量期間終了時、維持期間終了時、最大変化量、最小変化量）の記述統計量及び信頼区間を算出した。PR 間隔のベースラインからの変化量をベースライン時のカルバマゼピン併用別に、Additional Analyses of EP0008 and EP0009（5.3.5.4.1）Table 12.1.1 及び Table 12.2.1 に示した。PR 間隔のベースラインからの変化量をベースライン時のカルバマゼピン併用の有無別に表 2.7.4.5-11 に要約した。

表 2.7.4.5-11　カルバマゼピン併用の有無別の観察期間からの PR 間隔変化の概要［EP0008 試験（SS）］

	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群		
	例数	平均値 中央値	標準 偏差	例数	平均値 中央値	標準 偏差	例数	平均値 中央値	標準 偏差
	平均値の 95%信頼区間			平均値の 95%信頼区間			平均値の 95%信頼区間		
カルバマゼピンの併用：なし									
ベースライン	97	156.6 155.0	19.93	92	157.6 155.4	19.38	97	158.0 158.0	20.50
	152.6, 160.6			153.6, 161.6			153.8, 162.1		
増量期間終了時の変化量	94	−2.8 −2.8	11.79	86	1.8 3.0	10.93	96	8.2 6.7	18.50
	−5.2, −0.4			−0.5, 4.2			4.4, 11.9		
維持期間終了時の変化量	88	−1.3 −2.2	9.96	84	3.5 3.3	11.72	85	6.0 5.0	12.85
	−3.4, 0.8			0.9, 6.0			3.2, 8.8		
ベースライン後の最小変化量	96	−11.0 −9.7	9.54	91	−6.5 −7.0	11.99	97	−5.9 −5.3	11.24
	−12.9, −9.1			−9.0, −4.0			−8.1, −3.6		
ベースライン後の最大変化量	96	6.7 5.8	10.38	91	11.4 11.3	9.68	97	16.3 14.0	16.05
	4.6, 8.8			9.4, 13.4			13.1, 19.5		
カルバマゼピンの併用：あり									
ベースライン	87	162.2 161.0	18.73	91	163.7 162.7	20.03	83	159.5 159.7	18.55
	158.3, 166.3			159.5, 167.9			155.5, 163.6		
増量期間終了時の変化量	85	−1.6 −1.0	9.35	90	−0.7 −0.5	8.66	79	1.8 2.7	9.48
	−3.6, 0.4			−2.5, 1.1			−0.3, 4.0		
維持期間終了時の変化量	80	−3.1 −3.0	9.38	88	−2.2 −1.2	13.42	66	1.5 0.2	12.52
	−5.2, −1.0			−5.1, 0.6			−1.6, 4.6		
ベースライン後の最小変化量	86	−10.8 −10.8	9.23	91	−10.6 −9.0	10.09	82	−7.1 −6.0	10.28
	−12.8, −8.8			−12.7, −8.5			−9.4, −4.9		
ベースライン後の最大変化量	86	6.8 6.2	8.68	91	9.0 8.0	10.45	82	10.1 9.2	8.49
	5.0, 8.7			6.8, 11.2			8.3, 12.0		

LCM：ラコサミド

注 1：治験薬初回投与前に投与が開始されており、維持期間終了時の 3 日前まで以上の期間（維持期間終了時より前に試験中止した場合は中止時まで）併用された場合を併用ありとした

注 2：ベースラインは第 3 回来院時の治験薬投与前に測定した 3 回の平均値

注 3：「ベースライン後の最小（最大）変化」は、治療期間に報告された最小値（最大値）（規定外来院時も含む）

Additional Analyses of EP0008 and EP0009（5.3.5.4.1）Table 12.1.1、Table 12.2.1

カルマバゼピン併用群と非併用群間で、PR 間隔のベースラインからの変化量に差はないと判断された。

2）　ラモトリギン併用に基づいた PR 間隔のベースラインからの変動の概要

EP0008 試験の被験者をベースライン時及び治療期間のラモトリギン併用の有無に基づいて 2 群に分けた。ラモトリギン併用の有無別に、各投与量での PR 間隔の平均変化量（増量期間終了時、維持期間終了時、最大変化量、最小変化量）の記述統計量及び信頼区間を算出した。PR 間隔のベースラインからの変化量をベースライン時のラモトリギンの併用別に、Additional Analyses of EP0008 and EP0009（5.3.5.4.1）Table 12.1.2 及び Table 12.2.2 に示した。PR 間隔のベースラインからの変化量をベースライン時のラモトリギン併用の有無別に表 2.7.4.5-12 に要約した。

表 2.7.4.5-12　ラモトリギン併用の有無別の観察期間からの PR 間隔変化の概要
［EP0008 試験（SS）］

	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群		
	例数	平均値 中央値	標準 偏差	例数	平均値 中央値	標準 偏差	例数	平均値 中央値	標準 偏差
	平均値の 95%信頼区間			平均値の 95%信頼区間			平均値の 95%信頼区間		
ラモトリギンの併用：なし									
ベースライン	143	159.4 158.7	19.57	149	160.7 159.0	20.35	137	158.7 158.0	19.30
	156.2, 162.7			157.4, 164.0			155.4, 162.0		
増量期間終了時の変化量	139	−3.3 −2.3	9.90	144	1.1 1.5	9.46	132	5.6 4.0	16.68
	−4.9, −1.6			−0.5, 2.6			2.7, 8.4		
維持期間終了時の変化量	129	−2.1 −3.0	9.58	141	0.8 1.7	13.21	116	4.3 3.8	13.85
	−3.8, −0.4			−1.4, 3.0			1.7, 6.8		
ベースライン後の最小変化量	142	−11.3 −10.5	9.37	149	−8.1 −7.3	11.07	136	−6.0 −5.3	11.61
	−12.9, −9.8			−9.9, −6.3			−8.0, −4.1		
ベースライン後の最大変化量	142	6.2 5.7	8.88	149	10.8 9.7	10.39	136	14.2 12.8	14.64
	4.7, 7.7			9.1, 12.5			11.7, 16.6		

LCM：ラコサミド

注 1：治験薬初回投与前に投与が開始されており、維持期間終了時の 3 日前まで以上の期間（維持期間終了時より前に試験中止した場合は中止時まで）併用された場合を併用ありとした

注 2：ベースラインは第 3 回来院時の治験薬投与前に測定した 3 回の平均値

注 3：「ベースライン後の最小（最大）変化」は、治療期間に報告された最小値（最大値）（規定外来院時も含む）

Additional Analyses of EP0008 and EP0009（5.3.5.4.1）Table 12.1.2、Table 12.2.2

表 2.7.4.5-12　ラモトリギン併用の有無別の観察期間からの PR 間隔変化の概要［EP0008 試験（SS）］（続き）

	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群		
	例数	平均値 中央値	標準 偏差	例数	平均値 中央値	標準 偏差	例数	平均値 中央値	標準 偏差
	平均値の 95%信頼区間			平均値の 95%信頼区間			平均値の 95%信頼区間		
ラモトリギンの併用：あり									
ベースライン	41	158.6 161.0	19.55	34	160.2 157.2	18.03	43	158.8 156.0	20.71
	152.4, 164.8			153.9, 166.6			152.4, 165.1		
増量期間終了時の変化量	40	1.3 −0.7	12.55	32	−1.9 −0.7	11.44	43	4.5 5.0	10.64
	−2.7, 5.3			−6.0, 2.3			1.3, 7.8		
維持期間終了時の変化量	39	−2.5 −3.0	10.21	31	−0.7 0.3	11.51	35	3.3 2.3	8.95
	−5.8, 0.8			−5.0, 3.5			0.2, 6.3		
ベースライン後の最小変化量	40	−9.5 −10.0	9.34	33	−10.8 −9.3	11.90	43	−7.7 −7.0	7.68
	−12.4, −6.5			−15.0, −6.6			−10.0, −5.3		
ベースライン後の最大変化量	40	8.7 6.0	11.69	33	7.6 6.7	8.41	43	11.3 11.0	8.50
	5.0, 12.5			4.6, 10.5			8.7, 13.9		

LCM：ラコサミド

注 1：治験薬初回投与前に投与が開始されており、維持期間終了時の 3 日前まで以上の期間（維持期間終了時より前に試験中止した場合は中止時まで）併用された場合を併用ありとした

注 2：ベースラインは第 3 回来院時の治験薬投与前に測定した 3 回の平均値

注 3：「ベースライン後の最小（最大）変化」は、治療期間に報告された最小値（最大値）（規定外来院時も含む）

Additional Analyses of EP0008 and EP0009（5.3.5.4.1）Table 12.1.2、Table 12.2.2

ラモトリギン併用群と非併用群間で、PR 間隔のベースラインからの変化量に差はないと判断された。

2.7.4.5.3.2　海外試験

（1）　Pool S1

1）　カルバマゼピン併用に基づいた PR 間隔のベースラインからの変動の概要

Pool S1 の被験者をベースライン時及び治療期間のカルバマゼピン併用の有無に基づいて 2 群に分けた。併用の有無別に、LCM 各投与量での PR 間隔の平均変化量（増量期間終了時、維持期間終了時、最大変化量、最小変化量）の記述統計量及び信頼区間を算出した。PR 間隔のベースラインからの変化量をベースライン時のカルバマゼピンの併用別に、ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Table 12.3.1 及び Table 12.4.1 に示した。PR 間隔のベースラインからの変化量をベースライン時のカルバマゼピン併用の有無別に表 2.7.4.5-13 に要約した。

表 2.7.4.5-13　カルバマゼピン併用の有無別のベースラインからの PR 間隔変化の概要［Pool S1］

	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群			LCM 600 mg 群		
	例数	平均値 中央値	標準 偏差	例数	平均値 中央値	標準 偏差	例数	平均値 中央値	標準 偏差	例数	平均値 中央値	標準 偏差
	平均値の 95%信頼区間			平均値の 95%信頼区間			平均値の 95%信頼区間			平均値の 95%信頼区間		
カルバマゼピンの併用：なし												
ベースライン	236	159.4 157.8	22.92	157	156.7 154.0	20.37	326	158.4 155.3	22.30	137	154.3 154.3	18.88
	156.5, 162.4			153.5, 159.9			156.0, 160.8			151.1, 157.5		
増量期間終了時の変化量	234	−1.3 −1.0	13.65	156	3.2 3.8	13.23	326	3.7 3.0	14.22	136	5.9 6.0	11.67
	−3.0, 0.5			1.1, 5.3			2.1, 5.2			3.9, 7.9		
維持期間終了時の変化量	221	−1.4 −1.0	13.46	142	1.3 1.7	12.78	279	4.0 3.3	13.55	103	6.7 8.0	13.46
	−3.2, 0.4			−0.8, 3.5			2.4, 5.6			4.1, 9.3		
ベースライン後の最小変化量	234	−13.1 −13.2	10.66	156	−10.7 −11.0	11.56	326	−8.6 −7.7	12.01	136	−7.0 −6.5	10.88
	−14.5, −11.7			−12.5, −8.9			−9.9, −7.3			−8.8, −5.1		
ベースライン後の最大変化量	234	10.7 9.0	11.76	156	12.7 11.0	9.92	326	15.3 14.8	13.48	136	16.5 16.0	12.21
	9.1, 12.2			11.1, 14.2			13.8, 16.8			14.4, 18.5		
カルバマゼピンの併用：あり												
ベースライン	124	162.8 159.8	20.31	110	161.1 162.7	21.38	139	159.9 159.3	21.06	66	159.2 158.8	19.72
	159.2, 166.4			157.1, 165.2			156.4, 163.4			154.4, 164.1		
増量期間終了時の変化量	119	−1.3 −2.7	14.16	109	0.8 0.0	13.95	138	2.3 2.8	13.79	66	2.7 4.3	12.11
	−3.9, 1.3			−1.8, 3.5			−0.0, 4.6			−0.3, 5.6		
維持期間終了時の変化量	113	0.9 1.0	13.36	101	0.4 0.0	14.39	110	4.9 5.3	13.94	38	6.8 4.8	11.63
	−1.6, 3.3			−2.4, 3.3			2.3, 7.5			3.0, 10.6		
ベースライン後の最小変化量	119	−13.4 −11.7	12.72	109	−11.8 −10.3	13.13	138	−8.5 −7.3	12.01	66	−10.2 −8.0	11.40
	−15.7, −11.1			−14.3, −9.3			−10.5, −6.5			−12.9, −7.3		
ベースライン後の最大変化量	119	12.1 11.3	12.98	109	12.7 11.0	12.67	138	12.1 13.8	13.41	66	14.1 12.0	10.81
	9.8, 14.5			10.3, 15.1			9.8, 14.3			11.4, 16.8		

LCM：ラコサミド

注 1：治験薬初回投与前に投与が開始されており、維持期間終了時の 3 日前まで以上の期間（維持期間終了時より前に試験中止した場合は中止時まで）併用された場合を併用ありとした

注 2：「ベースライン後の最小（最大）変化」は、治療期間に報告された最小値（最大値）（規定外来院時も含む）

ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Table 12.3.1、Table 12.4.1.

カルバマゼピン併用群と非併用群間で、PR 間隔のベースラインからの変化量に差はないと判断された。

2） ラモトリギン併用に基づいた PR 間隔のベースラインからの変動の概要

Pool S1 の被験者をベースライン時及び治療期間のラモトリギン併用の有無に基づいて 2 群に分けた。ラモトリギン併用の有無別に、各 LCM 投与量での PR 間隔の平均変化量（増量期間終了時、維持期間終了時、最大変化量、最小変化量）の記述統計量及び信頼区間を算出した。PR 間隔のベースラインからの変化量をベースライン時のラモトリギンの併用別に、ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Table 12.3.2 及び Table 12.4.2 に示した。PR 間隔のベースラインからの変化量をベースライン時のラモトリギン併用の有無別に表 2.7.4.5-14 に要約した。

表 2.7.4.5-14 ラモトリギン併用の有無別の観察期間からの PR 間隔変化の概要［Pool S1］

	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群			LCM 600 mg 群		
	例数	平均値 中央値	標準 偏差	例数	平均値 中央値	標準 偏差	例数	平均値 中央値	標準 偏差	例数	平均値 中央値	標準 偏差
	平均値の 95%信頼区間			平均値の 95%信頼区間			平均値の 95%信頼区間			平均値の 95%信頼区間		
ラモトリギンの併用：なし												
ベースライン	245	159.7 158.7	22.23	201	157.6 156.0	20.81	315	158.2 156.3	22.25	144	156.1 155.0	19.82
	156.9, 162.5			154.7, 160.5			155.7, 160.6			152.8, 159.3		
増量期間終了時の変化量	240	−1.2 −1.0	14.62	199	1.5 1.7	14.19	314	4.0 3.7	13.60	144	5.1 5.0	12.01
	−3.1, 0.6			−0.4, 3.5			2.5, 5.5			3.1, 7.1		
維持期間終了時の変化量	228	−0.4 0.0	13.58	183	0.9 0.7	13.57	272	5.1 5.0	13.79	104	6.1 6.2	13.06
	−2.2, 1.4			−1.1, 2.9			3.4, 6.7			3.5, 8.6		
ベースライン後の最小変化量	240	−13.2 −11.8	12.08	199	−11.4 −11.0	11.85	314	−8.4 −7.0	12.51	144	−8.4 −7.0	11.23
	−14.7, −11.6			−13.0, −9.7			−9.8, −7.0			−10.2, −6.5		
ベースライン後の最大変化量	240	11.1 9.7	12.27	199	11.9 11.0	11.35	314	15.3 15.3	13.04	144	16.5 15.2	12.37
	9.5, 12.6			10.3, 13.5			13.8, 16.7			14.4, 18.5		

LCM：ラコサミド

注 1：治験薬初回投与前に投与が開始されており、維持期間終了時の 3 日前まで以上の期間（維持期間終了時より前に試験中止した場合は中止時まで）併用された場合を併用ありとした

注 2：「ベースライン後の最小（最大）変化」は、治療期間に報告された最小値（最大値）（規定外来院時も含む）

ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Table 12.3.2、Table 12.4.2

表 2.7.4.5-14　ラモトリギン併用の有無別の観察期間からの PR 間隔変化の概要［Pool S1］（続き）

	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群			LCM 600 mg 群		
	例数	平均値 中央値	標準 偏差	例数	平均値 中央値	標準 偏差	例数	平均値 中央値	標準 偏差	例数	平均値 中央値	標準 偏差
	平均値の 95%信頼区間			平均値の 95%信頼区間			平均値の 95%信頼区間			平均値の 95%信頼区間		
ラモトリギンの併用：あり												
ベースライン	115	162.4 161.0	21.77	66	161.3 163.3	20.96	150	160.3 156.0	21.23	59	155.6 154.3	17.91
	158.4, 166.4			156.1, 166.5			156.9, 163.7			150.9, 160.3		
増量期間終了時の変化量	113	−1.4 −2.0	11.93	66	4.2 4.8	11.30	150	1.7 1.5	14.99	58	4.1 4.5	11.63
	−3.6, 0.8			1.5, 7.0			−0.7, 4.1			1.1, 7.2		
維持期間終了時の変化量	106	−1.1 −1.2	13.21	60	1.2 2.5	13.19	117	2.5 2.0	13.19	37	8.6 8.7	12.63
	−3.6, 1.5			−2.2, 4.6			0.0, 4.9			4.4, 12.8		
ベースライン後の最小変化量	113	−13.2 −13.7	9.78	66	−10.6 −10.5	13.34	150	−8.9 −8.7	10.86	58	−7.1 −5.7	10.89
	−15.0, −11.4			−13.9, −7.3			−10.6, −7.1			−10.0, −4.3		
ベースライン後の最大変化量	113	11.3 10.3	12.06	66	15.0 11.8	10.07	150	12.4 12.7	14.35	58	13.8 13.3	10.09
	9.1, 13.6			12.5, 17.4			10.1, 14.7			11.1, 16.4		

LCM：ラコサミド

注 1：治験薬初回投与前に投与が開始されており、維持期間終了時の 3 日前まで以上の期間（維持期間終了時より前に試験中止した場合は中止時まで）併用された場合を併用ありとした

注 2：「ベースライン後の最小（最大）変化」は、治療期間に報告された最小値（最大値）（規定外来院時も含む）

ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Table 12.3.2、Table 12.4.2

ラモトリギン併用群と非併用群間で、PR 間隔のベースラインからの変化量に差はないと判断された。

2.7.4.5.3.3　薬物相互作用の要約

以上より、健康被験者を対象にした薬物相互作用に関する臨床試験では、薬物相互作用は認められなかった。また、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）のサブグループ解析の結果、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。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

2.7.4.5.4.1　妊娠

LCM はラット及びウサギを用いた試験では催奇形性を示さなかったが、mg/m^2 単位でそれぞれ最大臨床推奨用量（MRHD）の約 3.6 倍及び 1.9 倍の母性毒性用量で胎児毒性を示した。ラットの試

験では、LCM 及びその代謝物が胎盤関門を容易に通過することが示された。胎児組織と母体組織中の濃度に差は認められなかった。ラットでは、最大試験用量（mg/m^2 単位で MRHD の約 3.6 倍に相当）を投与しても雌雄の受胎能及び生殖能に対する有害作用は認められなかった。

LCM を用いた臨床試験における数例の妊娠を除き、妊婦での LCM の使用経験はない。臨床試験では、健康被験者に 2 件、部分発作を有するてんかん患者に 6 件の妊娠が報告された［ISS（5.3.5.3.2）11 項］。EP0008 試験及び EP0009 試験に参加している被験者及びそのパートナーの妊娠に関する情報は次項に記載する。

妊婦に対する LCM 投与は、その目的に適切に計画・実施されたものはないため、その安全性は現時点で確立されていない。予防措置として、LCM の有益性が胎児に対するリスクを上回る場合にかぎり妊婦に用いるべきである。

（1） EP0008 試験における妊娠

妊娠検査結果の一覧を EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Listing 26 に記載した。妊娠検査で陽性を示した被験者が 1 例（LCM 400 mg 群）認められた。本被験者に関する叙述を妊娠結果も含めて EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）13 項に記載した。

（2） EP0009 試験における妊娠

妊娠検査結果の一覧を EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 20 に記載した。妊娠検査で陽性を示した被験者が 4 例（非盲検の LCM を服用）認められた。本事象に関する詳細を EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）8.8 項に記載した。

2.7.4.5.4.2 授乳

ラットを用いた試験では、LCM 及びその代謝物の母乳中への移行が認められた。LCM がヒト母乳中に移行するかどうかは不明である。母乳栄養を中止するか、又は LCM を用いた治療を中止するかは、母乳栄養の子供への有益性及び LCM を用いた治療の女性への有益性を考慮に入れて決定すべきである。

2.7.4.5.5 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、嘔吐、胃洗浄又は活性炭による未吸収薬物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。

血液透析による LCM の除去を評価するために計画された第 I 相 SP641 試験の結果から、透析条件下では血漿中 LCM 濃度が低下することが示された。この試験結果は、例えば過量投与の際に、血液透析が血漿中 LCM 濃度を低下させるための有効な治療法であることを示唆するものである。本試験では、血液透析により LCM 及び O-脱メチル体の AUC は約 50%低下し、LCM 及び O-脱メチル体の血液透析による除去率は、それぞれ 57%及び 53%であった。臨床試験では過量投与のために血液透析を実施した症例はなかった。本試験の詳細は、臨床薬理試験（2.7.2）及び SP641 試験総括報告書（5.3.3.3.4）に記載した。

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。本被験者は対症療法を受け、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。

さらに、LCM の海外臨床試験で発生した過量投与の事例の詳細を ISS（5.3.5.3.2）6.14 項に記載した。

2.7.4.5.6 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。

LCM は、ナトリウムチャネルへの作用を通して、少なくともその効果の一部を発揮していることが知られている。ナトリウムチャネルへの作用を通して効果を発揮する、その他の既存の抗てんかん薬としては、フェニトイン、カルバマゼピン及びラモトリギンがある。これらの薬剤は、販売後長年にわたって乱用の報告はない。

LCM は既知のいかなる規制物質の直接の前駆物質でもなく、また、LCM の物理・化学的特性はいかなる規制物質とも類似していない。したがって、通常、このクラスの薬物は乱用又は娯楽的使用との関連はない。

In vitro の放射性リガンド結合試験、及びラットを用いた薬物弁別試験、場所嗜好性試験又は自己 iv 投与試験において、LCM の乱用の可能性を示す証拠は認められなかった。長期投与後、LCM の薬理作用に対する耐性は認められず、また、突然の休薬によって精神的又は身体的依存性の症状が発現することもなかった。

LCM を用いた臨床試験において、LCM の主観的効果、LCM の減量及び中止に伴う有害事象、投薬の遵守及び過量投与の 4 点から、乱用及び依存性の可能性が評価された。この試験の方法及び結果の詳細は、薬物乱用評価報告書（5.3.5.3.3）に記載した。

LCM の減量期間及び中止時の有害事象の評価の結果、LCM 群の被験者はプラセボ群と比較して、離脱症状に関連した有害事象の増加はなかった。

LCM の娯楽的使用は報告されていない。LCM は処方薬であり、各地域で定められ管理された経路で配布されるため、娯楽的使用の可能性は低い。

健康成人を対象として LCM の乱用の可能性を検討した結果、乱用のリスクは低いことが示された［臨床薬理試験（2.7.2）及び SP903 試験総括報告書（5.3.4.1.2）］。

以上より、LCM 乱用の可能性は高くないことが示された。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

二重盲検試験の維持期間に、部分発作を有する被験者に治験薬（LCM 又はプラセボ）を最大 12 週間投与した。維持期間を完了した被験者は、非盲検の継続試験に移行することができた。継続試験に移行する被験者には 2 週間の移行期間を設け、この間に共通用量の LCM 200 mg/日まで減量した。維持期間を完了しなかった被験者又は非盲検の継続試験に参加しない被験者では治験薬を LCM

200 mg/日に調節した。投与量が LCM 600 mg/日及び LCM 400 mg/日であった被験者の投与量は 1 週あたり 200 mg/日ずつ漸減し、LCM 200 mg/日を投与していた被験者では漸減せず投与を中止した。

2.7.4.5.7.1 反跳現象

EP0008 試験において、反跳現象を発現した被験者を、28 日あたりの部分発作の回数がベースラインから減量期間までに 100%以上増加した被験者と定義した。ベースラインから減量期間までに反跳現象を発現した被験者はいなかった［EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 7.5.1.1、Table 7.5.1.2、Table 7.5.2.1、Table 7.5.2.2、Table 7.5.3.1 及び Table 7.5.3.2］。

Pool S1 の部分発作を有する被験者集団に関して、移行期間及び減量期間に認められた発作に関連する有害事象を評価したところ、反跳現象を示すと考えられる有害事象の発現率は低いことが示された。移行期間では、LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg 群に、1 週あたり 200 mg/日ずつ減量したことによって生じた発作の有害事象発現率に増加はみられなかった。減量期間に認められた発作に関連する有害事象のうち、注目すべきものが 3 件［痙攣（SP754 試験：被験者番号 [redacted]）、てんかん重積状態（SP755 試験：被験者番号 [redacted]）及びてんかん（SP755 試験：被験者番号 [redacted]）］認められた。

部分発作集団において増量期間又は維持期間に試験を中止した被験者のうち、治験実施計画書に規定された方法で漸減しなかった被験者を評価した結果、いずれの被験者にも治験薬の投与中止後に発作に関連する有害事象（例：発作の増加）は認められなかった。

さらに、部分発作集団に関して、ベースラインに対する減量期間の 28 日あたりの発作回数が 100%以上増加した反跳現象に関する解析結果を SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）8.2.1.2 項及び SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）8.2.1.2 項に示した。また、SP667 試験に関して、ベースラインに対する減量期間の 28 日あたりの発作回数の変化量の解析結果を確認した。その結果、LCM を漸減しても、臨床的に意味のある発作回数の増加がないことが示された［ISE（5.3.5.3.1）6.2 項］。

以上のデータから、部分発作集団において、LCM の投与を中止した被験者に反跳現象の徴候は認められないことが示された。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

患者には LCM が浮動性めまいを惹き起こす可能性があることを伝えておく必要がある。そのため、自動車運転や複雑な機器の操作能力に及ぼす LCM の影響を熟知するまで、患者にはこのような行為を行わないよう助言する必要がある。

2.7.4.6 製造販売後データ

LCM は、成人及び若年者（16～18 歳）のてんかん患者の部分発作（二次性全般化の有無を問わず）に対する併用療法として、2008 年 8 月 29 日［国際誕生日（IBD）］、欧州医薬品庁（EMA）により初めて承認された（内服錠、シロップ剤及び静注液）。

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、現在の治療法ではコントロール不良の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 LCM 長期投与時の安全性及び忍容性

を評価することを目的とした。SP942 試験により、通常の臨床診療において確認されている LCM の安全性プロファイルの情報を拡大することができた。本試験の主要な目的は、コントロール不良の部分発作を有するてんかん患者を対象として、LCM の併用あり／なしの条件で、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。

後述の調査単位期間ごとに定期的安全性最新報告（PSUR）を計 9 報作成した。臨床介入試験の結果は既にこれまでの項（2.7.4.1～2.7.4.5）に記載したため、本項（2.7.4.6）のレビューは製造販売後報告に基づいて実施したものである。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重篤及び非重篤副作用の集計表を 5.3.6.2 項に示した。

- 2008 年 8 月 29 日から 2009 年 2 月 28 日までの期間を対象とした PSUR Nr.1（5.3.6.1）
- 2009 年 3 月 1 日から 2009 年 8 月 31 日までの期間を対象とした PSUR Nr.2（5.3.6.1）
- 2009 年 9 月 1 日から 2010 年 2 月 28 日までの期間を対象とした PSUR Nr.3（5.3.6.1）
- 2010 年 3 月 1 日から 2010 年 8 月 31 日までの期間を対象とした PSUR Nr.4（5.3.6.1）
- 2010 年 9 月 1 日から 2011 年 8 月 31 日までの期間を対象とした PSUR Nr.5（5.3.6.1）
- 2011 年 9 月 1 日から 2012 年 8 月 31 日までの期間を対象とした PSUR Nr.6（5.3.6.1）
- 2012 年 9 月 1 日から 2013 年 8 月 31 日までの期間を対象とした PSUR Nr.7（5.3.6.1）
- 2013 年 9 月 1 日から 2014 年 2 月 28 日までの期間を対象とした PSUR Nr.8（5.3.6.1）
- 2014 年 3 月 1 日から 2014 年 8 月 31 日までの期間を対象とした PSUR Nr.9（5.3.6.1）

2014 年に EMA 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、EMA は、部分発作を有する成人及び若年（16～18 歳）てんかん患者（二次性全般化発作の有無に関わらず）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、無条件で LCM の販売承認の更新を勧告すると結論した [1)]。

2.7.4.6.1 推定投与患者数

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。

各 PSUR より得られた製造販売後 LCM 投与患者数の推定値を表 2.7.4.6-1 に示した。

表 2.7.4.6-1　全世界の製造販売後の LCM 投与患者数の推定値

PSUR 番号 (報告期間)	患者数	患者・年
Nr.1 (6 ヵ月)	2464	1252
Nr.2 (6 ヵ月)	22,044	11,022
Nr.3 (6 ヵ月)	27,662	13,831
Nr.4 (6 ヵ月)	47,270	23,635
Nr.5 (12 ヵ月)	73,934	73,934
Nr.6 (12 ヵ月)	110,598	110,598
Nr.7 (12 ヵ月)	137,382	137,382
Nr.8 (6 ヵ月)	158,056	79,028
Nr.9 (6 ヵ月)	176,318	88,159
合計	755,728	538,841

LCM：ラコサミド

2.7.4.6.2　世界中の安全性に関連する措置

製造販売後調査期間中に世界中で所轄官庁が講じてきた重要な安全性措置を、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 9 報の PSUR 中に示した。また、PSUR は 5.3.6.1 項に含めた。

LCM に関する初回 CCDS は 2009 年 1 月 6 日に発行された（c2008-028）。この CCDS の発行に先立ち、自発報告症例を欧州製品概要に照らして評価し、臨床試験報告症例を治験薬概要書に照らして評価した。

製造販売後調査期間中に行われた CCDS 中の安全性に関する重要な変更を表 2.7.4.6-2 に示した。

表 2.7.4.6-2　CCDS 中の安全性に関する変更

変更日 （CCDS 参照番号）	変更内容
[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ([redacted])	[redacted]

LCM：ラコサミド

表 2.7.4.6-2　CCDS 中の安全性に関する変更（続き）

変更日 （CCDS 参照番号）	変更内容
[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ([redacted])	[redacted]

LCM：ラコサミド

表 2.7.4.6-2　CCDS 中の安全性に関する変更（続き）

変更日 （CCDS 参照番号）	変更内容
[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ([redacted])	[redacted]
[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ([redacted])	[redacted]
[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ([redacted])	[redacted]

LCM：ラコサミド

表 2.7.4.6-2　CCDS 中の安全性に関する変更（続き）

変更日 （CCDS 参照番号）	変更内容
[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ([redacted])	[redacted]
[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ([redacted])	[redacted]
[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ([redacted])	[redacted]
[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ([redacted])	[redacted]
[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ([redacted])	[redacted]

LCM：ラコサミド

表 2.7.4.6-2　CCDS 中の安全性に関する変更（続き）

変更日 （CCDS 参照番号）	変更内容
[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ([redacted])	[redacted]
[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ([redacted])	[redacted]

LCM：ラコサミド

2.7.4.6.3　　製造販売後において報告された有害事象

製造販売後に世界中で報告された有害事象を定期的な PSUR において評価した。2.7.4.6.3 項中の解析は製造販売後報告の評価に限定されている。製造販売後安全性データには、製造販売後において自発的に報告された重篤な副作用及び重篤でない副作用（世界中の医療専門家、消費者、科学文献及び所轄官庁からの報告を含む）並びに非介入試験（NIS）（ユーシービー社の後期第 III 相試験及び第 IV 相試験）及び非ユーシービー社依頼試験（文献報告）において報告された重篤な副作用が含まれる。

有害事象名のコーディングにはMedDRA ver. 17.1を使用した。自発的に報告された有害事象データは、自主的な報告に由来するものであり、信頼できる分母が欠けているため、定量的に評価することが困難である。シグナル検出、安全性シグナル評価、医薬品添付文書の改訂及び規制当局とのやり取りを通して、LCMの安全性プロファイルの継続的な監視を行う。評価の対象となり得る要因には、受領情報の適切性、当該事象の生物学的妥当性、基礎疾患、既往歴及び併用薬の役割が含まれる。通常の医薬品安全性監視活動により、特に小児、高齢者、妊婦・授乳婦、及び肝機能障害又は腎機能障害患者におけるLCMの使用状況を監視する。

2.7.4.6.3.1 死亡症例

製造販売後調査期間中に報告された、死亡に至った有害事象を2.7.4.7項付録7.1に示した。

累積すると、IBD以降、製造販売後の成績から、死亡に至った有害事象が206例に296件報告されている。死亡に至った有害事象のうち最も高頻度に報告されたもの（10例以上）は、MedDRAの基本語別に、死亡（65例）、自殺既遂（18例）、てんかんにおける原因不明の突然死（13例）及び肺炎（10例）であった。

累積有害事象報告件数及び投与患者数に基づくと、LCM投与後に死亡に至った有害事象のうち最も高頻度に報告された4事象の報告率は、死亡が1000患者・年あたり0.12件［（538,841例中65例）×1000、以下同様に計算］、自殺既遂が1000患者・年あたり0.03件、てんかんにおける原因不明の突然死が1000患者・年あたり0.02件、肺炎が1000患者・年あたり0.02件と推定される。

206例のうち47例については死因が報告されなかったか、評価不能であった。その他の159例のうち7例が妊娠中にLCMに曝露した胎児に関するもの、42例がNashefらの分類[2)]に基づくてんかんにおける原因不明の不測死と一致するもの、18例が患者による自殺であった。残りの92例は、心臓事象、てんかん、感染、基礎疾患である腫瘍若しくは新生物、又は特定されたその他の死因（例：ラフォラ病、交通事故、続発的な頭部外傷を伴う転倒、溺死、又は腎／肝不全）に伴う死亡であった。

2014年8月31日までの定期的なPSURの枠組みの中で、LCM投与に伴う死亡症例について入手し得たすべてのデータを解析したところ、関連のある新たな安全性情報は検出されなかった。

ユーシービー社は通常の医薬品安全性監視を通して今後も継続的に死亡症例を監視する。

2.7.4.6.3.2 心臓障害

潜在的にPR間隔延長及びナトリウムチャネル変調を伴う可能性のある心臓関連有害事象は現在、LCMの医薬品リスク管理計画書（RMP）において、特定されている重要なリスクとして分類されている。

MedDRAの基本語がMedDRAの器官別大分類の心臓障害にプライマリー及びセカンダリーとして含まれる重篤な有害事象で製造販売後調査期間中に報告されたものを2.7.4.7項付録7.2に示した。

累積すると、IBD以降、製造販売後情報源から、重篤な心臓関連有害事象が495件報告されている。重篤な心臓関連有害事象のうち最も高頻度に報告されたもの（20例以上）は、MedDRAの基本語別に、浮動性めまい（68例）、徐脈（43例）、失神（37例）、心房細動（31例）、不整脈（28例）及び呼吸困難（20例）であった。浮動性めまい（MedDRAの基本語の「浮動性めまい」にプラ

イマリー及びセカンダリーとして分類される重篤な有害事象）の累積解析結果を 2.7.4.6.3.4 項に示した。

重篤な心臓関連有害事象の製造販売後の報告率は製造販売後調査期間を通してやや低下している（2.7.4.7 項付録 7.2）。

累積有害事象報告件数及び投与患者数に基づくと、LCM 投与後に報告された重篤な心臓関連有害事象のうち最も高頻度であった 6 事象の報告率は、浮動性めまいが 1000 患者・年あたり 0.13 件［（538,841 例中 68 例）×1000、以下同様に計算］、徐脈が 1000 患者・年あたり 0.08 件、失神が 1000 患者・年あたり 0.07 件、心房細動が 1000 患者・年あたり 0.06 件、不整脈が 1000 患者・年あたり 0.05 件、呼吸困難が 1000 患者・年あたり 0.04 件と推定される。

1005 例（LCM 投与群：511 例、他の抗てんかん薬投与群：494 例）患者を対象とした SP942 試験において、あらかじめ規定した心血管系有害事象（房室ブロック、失神、徐脈及び PR 間隔延長）の発現率は低く、2 群間で同程度であった［各群 4 例（0.8%）］。複数の被験者で発現した有害事象は、洞性徐脈及び徐脈であった。あらかじめ規定した心血管系有害事象の重症度は、いずれも軽度又は中等度であった。

非介入の本 SP942 試験の全安全性データから、部分発作を有するてんかん患者における LCM 併用療法は安全であり、概して忍容性は良好であることが示唆された。あらかじめ規定した心血管系有害事象を包括的に評価した結果、LCM を投与した患者での全有害事象の発現率は、他の抗てんかん薬を投与した患者と比較して高値ではないことが示された。SP942 試験の結果は、既知の LCM の安全性プロファイルと一致したものであった。

2014 年 8 月 31 日までの定期的な PSUR の枠組みの中で、LCM 投与に伴う心臓関連有害事象について入手し得たすべてのデータを解析したところ、関連のある新たな安全性情報は検出されなかった。

添付文書の「使用上の注意」欄には、「重大な副作用」として、房室ブロック、失神及び徐脈が記載される。「重要な基本的注意」欄には、心伝導障害を有することが確認されている患者、心筋梗塞又は心不全の既往等の重度の心疾患を有する患者、PR 間隔を延長することが知られている薬剤を併用している患者、及びクラス I の抗不整脈薬を併用している患者での使用に注意すべき旨が記載される。

ユーシービー社は通常の医薬品安全性監視を通して今後も継続的に心臓関連有害事象を監視する。

2.7.4.6.3.3 自殺関連

製造販売後調査期間に報告された、MedDRA の基本語の自殺既遂、希死念慮を有するうつ病、企図的過量投与、故意の自傷行為、故意の中毒、自傷行動、自傷念慮、自殺行為、自殺企図、又は自殺念慮に分類される重篤な有害事象を 2.7.4.7 項付録 7.3 に示した。

累積すると、IBD 以降、製造販売後情報源から、自殺関連の重篤な有害事象が 202 件報告されている。有害事象のうち最も高頻度に報告されたもの（10 例以上）は、MedDRA の基本語別に、自殺念慮（107 例）、自殺企図（50 例）及び自殺既遂（18 例）であった。

自殺関連の有害事象の報告率は製造販売後調査期間を通してやや低下している（2.7.4.7 項付録 7.3）。

累積有害事象報告件数及び投与患者数に基づくと、LCM 投与後に報告された自殺関連の重篤な有害事象のうち最も高頻度であった 3 事象の報告率は、自殺念慮が 1000 患者・年あたり 0.20 件［（538,841 例中 107 例）×1000、以下同様に計算］、自殺企図が 1000 患者・年あたり 0.09 件、自殺既遂が 1000 患者・年あたり 0.03 件と推定される。

SP942 試験において、あらかじめ規定した精神障害系の有害事象（うつ病、自殺／自傷、薬物乱用、薬物依存、物質乱用及び企図的薬剤誤用）の全発現率は低く、2 群間で同程度であった［LCM 投与群：21 例（4.1%）、他の抗てんかん薬投与群：27 例（5.5%）］。自殺企図［LCM 投与群：2 例（0.4%）、他の抗てんかん薬投与群：0 例］を除き、あらかじめ規定した精神障害系の有害事象の中で、LCM 投与群での発現率が他の抗てんかん薬投与群より高いものはなかった。あらかじめ規定した精神障害系の有害事象の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。

非介入の SP942 試験の全安全性データから、部分発作を有するてんかん患者における LCM 併用療法は安全であり、概して忍容性は良好であることが示唆された。あらかじめ規定した精神障害系有害事象を包括的に評価した結果、LCM を投与した患者での全有害事象の発現率は、他の抗てんかん薬を投与した患者と比較して高値ではないことが示された。SP942 試験の結果は、既知の LCM の安全性プロファイルと一致したものであった。

2014 年 8 月 31 日までの定期的な PSUR の枠組みの中で、LCM 投与に伴う自殺傾向について入手し得たすべてのデータを解析したところ、関連のある新たな安全性情報は検出されなかった。

自殺関連の有害事象は抗てんかん薬のクラスエフェクトとみなされており、LCM の RMP において、特定されている重要なリスクとして記載されている。LCM の CCDS 最新版には自殺企図及び自殺念慮の有害事象が記載されている。

添付文書の「使用上の注意」欄には、「重大な副作用」として、自殺念慮及び自殺企図が記載される。「重要な基本的注意」欄には、患者及びその家族には自殺念慮及び自殺企図の可能性が高まることを十分に説明し、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すべき旨が記載される。

ユーシービー社は通常の医薬品安全性監視を通して今後も継続的に自殺関連の事象を監視する。

2.7.4.6.3.4 浮動性めまい

製造販売後調査期間中に報告された、MedDRA の基本語の「浮動性めまい」にプライマリー及びセカンダリーとして分類される重篤な有害事象を 2.7.4.7 項付録 7.4 に示した。

累積すると、IBD 以降、製造販売後情報源から、浮動性めまいの重篤な有害事象が 68 件報告されている。

浮動性めまいの製造販売後の報告率は製造販売後調査期間を通してやや低下している（2.7.4.7 項付録 7.4）。

累積 AE 報告件数及び投与患者数に基づくと、LCM 投与後に報告された浮動性めまいの報告率は、1000 患者・年あたり 0.13 件［（538,841 例中 68 例）×1000］と推定される。

浮動性めまいは LCM の RMP において、特定されている重要なリスクとして記載されている。2014 年 8 月 31 日までの定期的な PSUR の枠組みの中で、LCM 投与に伴う浮動性めまいについて入手し得たすべてのデータを解析したところ、関連のある新たな安全性情報は検出されなかった。

添付文書の「使用上の注意」欄には、「その他の副作用」として、浮動性めまいを記載する。「重要な基本的注意」欄には、浮動性めまいが発現した患者には自動車のような危険を伴う機械の操作をしないよう指導すべき旨を記載する。

ユーシービー社は通常の医薬品安全性監視を通して今後も継続的に浮動性めまいを監視する。

2.7.4.6.3.5 肝胆道系障害

製造販売後調査期間中に報告された、MedDRA の器官別大分類の肝胆道系障害にプライマリー及びセカンダリーとして分類される重篤な有害事象を 2.7.4.7 項付録 7.5 に示した。

累積すると、IBD 以降、製造販売後情報源から、重篤な有害事象が 39 件報告されている。有害事象のうち最も高頻度に報告されたもの（5 例以上）は、MedDRA の基本語別に、急性肝不全（7 例）及び肝不全（5 例）であった。

累積有害事象報告件数及び投与患者数に基づくと、LCM 投与後に報告された急性肝不全及び肝不全の報告率は、急性肝不全が 1000 患者・年あたり 0.01 件［（538,841 例中 7 例）×1000、以下同様に計算］、肝不全が 1000 患者・年あたり 0.01 件と推定される。

PSUR Nr.8 の対象期間中（2013 年 9 月 1 日から 2014 年 2 月 28 日）である 2013 年 10 月 18 日、ユーシービー社は米国食品医薬品局より、LCM 及びレベチラセタムを使用した 22 歳の女性患者における急性肝不全の文献症例 [3)]の医学的記述を提出し、急性肝不全の報告症例及び重篤な潜在的薬剤誘発性肝損傷の報告症例の解析を実施するよう要請された。当該レビューには 2013 年 10 月 23 日までの製造販売後症例、臨床試験症例及び公表文献症例の累積解析を含めた。このレビューについては PSUR Nr.6 において考察しており、PSUR Nr.6 の補遺 12a に記載されている。2014 年 7 月に、公表された当該症例に対する心臓専門医の評価において、「公表された症例記述及び入手し得た科学的データに基づくと、たこつぼ型心筋症は、薬物毒性によるものというより、認められた肝損傷によるものである可能性がはるかに高い」と結論付けられた。同専門医の意見を受けて、ユーシービー社は LCM との因果関係の評価を「どちらともいえない」から「おそらく関連なし」に変更した。

肝毒性の可能性は、現在、LCM の RMP において重要な潜在的リスクとして記載されている。2014 年 8 月 31 日までの定期的な PSUR の枠組みの中で、LCM 投与に伴う肝毒性について入手し得たすべてのデータを解析したところ、関連のある新たな安全性情報は検出されなかった。

ユーシービー社は通常の医薬品安全性監視を通して今後も継続的に潜在的な肝毒性に関連する事象を監視する。

2.7.4.6.3.6 痙攣発作の悪化

製造販売後調査期間中に報告された、MedDRA の基本語の全身性強直性間代性発作並びに下位語の複雑部分発作増悪、痙攣増悪、痙攣 NOS 増悪及びてんかん増悪に分類される重篤な有害事象を 2.7.4.7 項付録 7.6 に示した。

PSUR Nr.6 の対象期間中（2011 年 9 月 1 日から 2012 年 8 月 31 日まで）に、ユーシービー社は EMA からの要請に応えるため、痙攣、てんかん、大発作痙攣及びてんかん重積状態が報告された全症例の累積解析を実施した。この解析は痙攣発作の悪化が報告された症例に焦点を当てて実施し、2008 年 8 月 29 日から 2012 年 8 月 31 日までに入手し得た全データを網羅した累積的レビュー及び傾向分

析の結果を提示した。また、文献レビュー及び不均衡解析も実施した。解析の結果、2012 年 8 月 31 日までの LCM 投与後における痙攣発作の潜在的悪化に関連する全入手データのレビューで、痙攣発作の悪化が特定されている LCM のリスクであることを裏付ける、関連のある新たな安全性情報は検出されなかったと結論付けた。安全性シグナル評価報告書を PSUR Nr.6 の補遺 12b に掲載した。

累積すると、IBD 以降、製造販売後情報源から、特定の MedDRA 用語にコード化され、痙攣発作の悪化に関連している可能性のある重篤な有害事象が 433 件報告されている。有害事象のうち最も高頻度に報告されたもの（10 例以上）は、MedDRA の下位語別に、痙攣増悪（284 例）、大発作痙攣（82 例）、全身性強直性間代性発作（Generalized tonic-clonic seizure）（16 例）、てんかん増悪（12 例）、全身性強直性間代性発作（Generalised tonic-clonic seizure）（11 例）及び強直性間代性痙攣発作（11 例）であった。

累積有害事象報告件数及び投与患者数に基づくと、LCM 投与後に報告された痙攣発作の悪化に関連する重篤な有害事象のうち最も高頻度であった事象の報告率は、痙攣増悪が 1000 患者・年あたり 0.53 件［（538,841 例中 284 例）×1000、以下同様に計算］、大発作痙攣が 1000 患者・年あたり 0.15 件、全身性強直性間代性発作（Generalized tonic-clonic seizure）が 1000 患者・年あたり 0.03 件、てんかん増悪が 1000 患者・年あたり 0.02 件、全身性強直性間代性発作（Generalised tonic-clonic seizure）及び強直性間代性痙攣発作がそれぞれ 1000 患者・年あたり 0.02 件と推定される。

てんかん患者における痙攣発作の発生には自然変動が存在することがよく知られている。多くの場合、この変動は治療による介入とは無関連であり、ランダムである。このことは、いくつかの無作為化臨床試験の併合解析で十分に実証され、これらの試験ではプラセボ群の 40%を超える患者にある程度の痙攣発作増悪が発生したことが明らかになった [4)]。この解析では、プラセボ群の 14.5%～19%に 50%以上の増加がみられ、3%～9%に 2 倍以上の増加がみられた。

痙攣発作頻度に自然変動が生じることから、痙攣発作コントロールの改善又は悪化の可能性について確実に評価するためには、十分な期間にわたって追跡調査する必要がある。そのため、コントロールが不十分なてんかん患者を対象とした無作為化対照試験においてベースラインの痙攣発作頻度を記録するための標準的な追跡調査期間は 8 週間であり、このような試験において治療効果を評価する標準的な維持期間は 12 週間である。

LCM に伴う痙攣発作の悪化の製造販売後の報告症例の大多数には、十分な情報が含まれていなかったり、薬剤変更後に追跡調査が十分な期間にわたって実施されておらず、LCM 投与の開始に伴って本当に痙攣発作が悪化したのか、あるいは投与中止後に改善したのかを確実に判断することができない。さらに、一部の例では併用薬の投与内容が変更されており、LCM が痙攣発作の悪化に関与した可能性を評価することがさらに困難となっている。

ユーシービー社は、通常の医薬品安全性監視を通して、LCM の使用に伴う痙攣発作の悪化又はてんかん重積状態の報告症例を今後も引き続き監視する。

2.7.4.6.3.7 結論

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 の全安全性データを評価した。これらのデータに基づき、LCM の CCDS を適宜更新してきており、LCM の安全性プロファイルをさらに特徴づけた。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る。

2.7.4.7 付録

付録 1. EP0008 試験における治療期間の全有害事象 251
付録 2. Pool S1 における治療期間の全有害事象 266
付録 3. EP0009 試験における治療期間の全有害事象 299
付録 4. Pool SJ-1 における治療期間の全有害事象 318
付録 5. Pool S1 における重篤な有害事象発現例一覧 341
付録 6. EP0009 試験における重篤な有害事象発現例一覧 362
付録 7. 製造販売後における有害事象の発現状況 377
付録 7.1 死亡に至った有害事象 377
付録 7.2 重篤な心臓関連有害事象 384
付録 7.3 重篤な自殺関連有害事象 388
付録 7.4 重篤な浮動性めまい 389
付録 7.5 重篤な肝胆道系有害事象 390
付録 7.6 発作の悪化に関連した重篤な有害事象 392

付録 1.　EP0008 試験における治療期間の全有害事象

表 2.7.4.7-1　EP0008 試験の有害事象

投与群	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群			LCM 合計		
症例数	184			183			180			363		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
有害事象発現例数 (%)	47 (25.5)	102 (55.4)	128 (69.6)	64 (35.0)	91 (49.7)	119 (65.0)	109 (60.6)	100 (55.6)	143 (79.4)	173 (47.7)	191 (52.6)	262 (72.2)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	2 (1.1)	2 (1.1)	3 (1.7)	3 (1.7)	5 (2.8)	3 (0.8)	5 (1.4)	7 (1.9)
血小板減少症	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)
貧血	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
骨髄機能不全	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
好酸球増加症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
白血球減少症	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
リンパ球増加症	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
リンパ球減少症	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
心臓障害	2 (1.1)	1 (0.5)	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.5)	3 (1.6)	4 (2.2)	3 (1.7)	7 (3.9)	6 (1.7)	4 (1.1)	10 (2.8)
第一度房室ブロック	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	3 (1.7)	0	3 (1.7)	4 (1.1)	0	4 (1.1)
動悸	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.1)	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
徐脈	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)
心室性期外収縮	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
左脚ブロック	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
心室内伝導障害	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
洞性徐脈	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.5.1.3

表 2.7.4.7-1　EP0008 試験の有害事象（続き）

投与群	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群			LCM 合計		
症例数	184			183			180			363		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脳性麻痺	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	1 (0.5)	1 (0.5)	4 (2.2)	0	4 (2.2)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.1)	5 (1.4)	1 (0.3)	6 (1.7)
回転性めまい	0	0	0	2 (1.1)	0	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (0.8)	1 (0.3)	4 (1.1)
耳鳴	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.1)	0	2 (1.1)	0	0	0	2 (0.6)	0	2 (0.6)
内分泌障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
高プロラクチン血症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
眼障害	3 (1.6)	4 (2.2)	7 (3.8)	9 (4.9)	2 (1.1)	11 (6.0)	22 (12.2)	3 (1.7)	25 (13.9)	31 (8.5)	5 (1.4)	36 (9.9)
複視	1 (0.5)	0	1 (0.5)	4 (2.2)	0	4 (2.2)	12 (6.7)	1 (0.6)	13 (7.2)	16 (4.4)	1 (0.3)	17 (4.7)
霧視	1 (0.5)	0	1 (0.5)	4 (2.2)	0	4 (2.2)	7 (3.9)	1 (0.6)	8 (4.4)	11 (3.0)	1 (0.3)	12 (3.3)
眼瞼痙攣	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	2 (0.6)	0	2 (0.6)
結膜炎	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)
眼痛	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)
視力障害	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	0	2 (1.1)	2 (0.6)	0	2 (0.6)
眼乾燥	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
眼瞼浮腫	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
緑内障	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	13 (7.1)	21 (11.4)	31 (16.8)	11 (6.0)	22 (12.0)	31 (16.9)	24 (13.3)	21 (11.7)	42 (23.3)	35 (9.6)	43 (11.8)	73 (20.1)
悪心	5 (2.7)	0	5 (2.7)	5 (2.7)	1 (0.5)	6 (3.3)	8 (4.4)	2 (1.1)	10 (5.6)	13 (3.6)	3 (0.8)	16 (4.4)
嘔吐	3 (1.6)	0	3 (1.6)	3 (1.6)	1 (0.5)	3 (1.6)	12 (6.7)	3 (1.7)	14 (7.8)	15 (4.1)	4 (1.1)	17 (4.7)
下痢	0	3 (1.6)	3 (1.6)	2 (1.1)	5 (2.7)	7 (3.8)	2 (1.1)	6 (3.3)	8 (4.4)	4 (1.1)	11 (3.0)	15 (4.1)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.5.1.3

表 2.7.4.7-1　EP0008 試験の有害事象（続き）

投与群	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群			LCM 合計		
症例数	184			183			180			363		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
上腹部痛	1 (0.5)	4 (2.2)	4 (2.2)	1 (0.5)	3 (1.6)	4 (2.2)	2 (1.1)	4 (2.2)	6 (3.3)	3 (0.8)	7 (1.9)	10 (2.8)
腹痛	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	3 (1.6)	3 (1.6)	2 (1.1)	2 (1.1)	4 (2.2)	2 (0.6)	5 (1.4)	7 (1.9)
歯痛	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	4 (1.1)	4 (1.1)
便秘	0	0	0	1 (0.5)	3 (1.6)	4 (2.2)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.3)	4 (1.1)	5 (1.4)
口内炎	0	5 (2.7)	5 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部不快感	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.1)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (0.6)	2 (0.6)
齲歯	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	2 (0.6)	2 (0.6)
消化不良	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (0.6)	2 (0.6)
口腔内潰瘍形成	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.1)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
口内乾燥	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	2 (0.6)	0	2 (0.6)
胃炎	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
胃腸障害	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部膨満	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼気臭	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
口唇症	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
胃障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
舌炎	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
痔核	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
口腔嚢胞	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔扁平苔癬	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
流涎過多	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.3)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.5.1.3

表 2.7.4.7-1　EP0008 試験の有害事象（続き）

投与群	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群			LCM 合計		
症例数	184			183			180			363		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
舌障害	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
舌潰瘍	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯の磨耗	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
上部消化管出血	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (2.2)	8 (4.3)	12 (6.5)	4 (2.2)	7 (3.8)	11 (6.0)	9 (5.0)	4 (2.2)	13 (7.2)	13 (3.6)	11 (3.0)	24 (6.6)
発熱	0	4 (2.2)	4 (2.2)	1 (0.5)	4 (2.2)	5 (2.7)	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (1.7)	2 (0.6)	6 (1.7)	8 (2.2)
胸部不快感	1 (0.5)	0	1 (0.5)	2 (1.1)	1 (0.5)	3 (1.6)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	3 (0.8)	1 (0.3)	4 (1.1)
易刺激性	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.1)	0	0	0	2 (1.1)	0	2 (1.1)	2 (0.6)	0	2 (0.6)
倦怠感	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	2 (1.1)	0	2 (1.1)	2 (0.6)	0	2 (0.6)
胸痛	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (0.6)	2 (0.6)
疲労	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)
無力症	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
不快感	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
びくびく感	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歩行障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
局所腫脹	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
疼痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
穿刺部位疼痛	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口渇	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.5.1.3

表 2.7.4.7-1　EP0008 試験の有害事象（続き）

投与群	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群			LCM 合計		
症例数	184			183			180			363		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
肝胆道系障害	1 (0.5)	2 (1.1)	3 (1.6)	3 (1.6)	2 (1.1)	5 (2.7)	7 (3.9)	1 (0.6)	7 (3.9)	10 (2.8)	3 (0.8)	12 (3.3)
肝機能異常	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.1)	3 (1.6)	0	3 (1.6)	4 (2.2)	1 (0.6)	4 (2.2)	7 (1.9)	1 (0.3)	7 (1.9)
薬物性肝障害	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)
水腫性胆嚢炎	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
肝障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
肝損傷	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
免疫系障害	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
過敏症	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	1 (0.5)	51 (27.7)	51 (27.7)	1 (0.5)	45 (24.6)	45 (24.6)	2 (1.1)	53 (29.4)	54 (30.0)	3 (0.8)	98 (27.0)	99 (27.3)
鼻咽頭炎	0	23 (12.5)	23 (12.5)	0	25 (13.7)	25 (13.7)	0	27 (15.0)	27 (15.0)	0	52 (14.3)	52 (14.3)
上気道感染	0	22 (12.0)	22 (12.0)	0	9 (4.9)	9 (4.9)	1 (0.6)	15 (8.3)	16 (8.9)	1 (0.3)	24 (6.6)	25 (6.9)
インフルエンザ	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	3 (1.6)	3 (1.6)	0	5 (2.8)	5 (2.8)	0	8 (2.2)	8 (2.2)
咽頭炎	0	0	0	0	3 (1.6)	3 (1.6)	0	3 (1.7)	3 (1.7)	0	6 (1.7)	6 (1.7)
胃腸炎	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	4 (1.1)	4 (1.1)
気管支炎	0	0	0	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	4 (1.1)	4 (1.1)
歯肉炎	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.8)
肺炎	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.1)	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
細菌感染	0	0	0	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)
麦粒腫	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	2 (0.6)	2 (0.6)
鼻炎	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
急性扁桃炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.5.1.3

表 2.7.4.7-1　EP0008 試験の有害事象（続き）

投与群	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群			LCM 合計		
症例数	184			183			180			363		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
感染性結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
膀胱炎	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
感染性腸炎	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
丹毒	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
毛包炎	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
外耳炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
中耳炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
足部白癬	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
扁桃炎	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿路感染	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腟感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
ウイルス感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
ウイルス性上気道感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.5)	12 (6.5)	13 (7.1)	1 (0.5)	7 (3.8)	8 (4.4)	3 (1.7)	12 (6.7)	14 (7.8)	4 (1.1)	19 (5.2)	22 (6.1)
挫傷	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (1.7)	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.8)
頭部損傷	1 (0.5)	2 (1.1)	3 (1.6)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
熱傷	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (0.6)	2 (0.6)
四肢損傷	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.8)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.5.1.3

表 2.7.4.7-1　EP0008 試験の有害事象（続き）

投与群	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群			LCM 合計		
症例数	184			183			180			363		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
節足動物刺傷	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	2 (0.6)	2 (0.6)
骨折	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	2 (0.6)	2 (0.6)
手骨折	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
損傷	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (0.6)	2 (0.6)
靭帯捻挫	0	0	0	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)
口唇損傷	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
凍瘡	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
粉砕骨折	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
椎骨脱臼	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳部損傷	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
擦過傷	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
顔面損傷	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
転倒	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
腓骨骨折	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
処置後出血	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
引っかき傷	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
皮膚損傷	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
軟部組織損傷	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
硬膜下血腫	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.5.1.3

表 2.7.4.7-1　EP0008 試験の有害事象（続き）

投与群	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群			LCM 合計		
症例数	184			183			180			363		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
臨床検査	10 (5.4)	10 (5.4)	20 (10.9)	14 (7.7)	18 (9.8)	24 (13.1)	15 (8.3)	10 (5.6)	23 (12.8)	29 (8.0)	28 (7.7)	47 (12.9)
白血球数減少	0	1 (0.5)	1 (0.5)	6 (3.3)	5 (2.7)	8 (4.4)	6 (3.3)	3 (1.7)	9 (5.0)	12 (3.3)	8 (2.2)	17 (4.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (2.2)	1 (0.5)	5 (2.7)	1 (0.5)	4 (2.2)	5 (2.7)	3 (1.7)	1 (0.6)	4 (2.2)	4 (1.1)	5 (1.4)	9 (2.5)
体重減少	2 (1.1)	2 (1.1)	4 (2.2)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (1.7)	2 (0.6)	3 (0.8)	5 (1.4)
好中球数減少	1 (0.5)	0	1 (0.5)	2 (1.1)	3 (1.6)	4 (2.2)	2 (1.1)	1 (0.6)	3 (1.7)	4 (1.1)	4 (1.1)	7 (1.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (1.6)	3 (1.6)	0	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.1)	0	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.1)	0	2 (1.1)	2 (0.6)	2 (0.6)	4 (1.1)
血小板数減少	0	0	0	2 (1.1)	1 (0.5)	3 (1.6)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	3 (0.8)	1 (0.3)	4 (1.1)
血中カルシウム減少	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.1)	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.8)
血中尿酸増加	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.1)	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)
好中球数増加	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)
尿中赤血球陽性	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.8)
血中ナトリウム減少	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
好酸球数増加	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	2 (0.6)	0	2 (0.6)
肝機能検査異常	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
リンパ球数減少	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
単球数減少	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	2 (0.6)	0	2 (0.6)
尿中蛋白陽性	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.6)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.5.1.3

表 2.7.4.7-1　EP0008 試験の有害事象（続き）

投与群	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群			LCM 合計		
症例数	184			183			180			363		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
赤血球数減少	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
血中重炭酸塩減少	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
血中カルシウム	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中クロール減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
血中クレアチニン増加	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中リン減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
血中カリウム減少	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
血中尿酸	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中血陽性	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
心電図ＳＴ部分下降	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
心電図異常Ｔ波	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
心電図Ｔ波振幅減少	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
ヘマトクリット増加	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン増加	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ球数増加	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
単球数増加	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.5.1.3

表 2.7.4.7-1　EP0008 試験の有害事象（続き）

投与群	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群			LCM 合計		
症例数	184			183			180			363		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
尿蛋白	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
尿沈渣異常	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
白血球数増加	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中白血球	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	5 (2.7)	2 (1.1)	7 (3.8)	2 (1.1)	5 (2.7)	7 (3.8)	4 (2.2)	2 (1.1)	6 (3.3)	6 (1.7)	7 (1.9)	13 (3.6)
食欲減退	5 (2.7)	0	5 (2.7)	2 (1.1)	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	2 (1.1)	4 (1.1)	0	4 (1.1)
高尿酸血症	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)
低ナトリウム血症	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.1)	0	2 (1.1)	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.8)
糖尿病	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	2 (0.6)	2 (0.6)
痛風	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
低血糖症	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	5 (2.7)	5 (2.7)	1 (0.5)	4 (2.2)	5 (2.7)	5 (2.8)	4 (2.2)	9 (5.0)	6 (1.7)	8 (2.2)	14 (3.9)
背部痛	0	3 (1.6)	3 (1.6)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	3 (0.8)	3 (0.8)
関節痛	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.8)
筋肉痛	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)
四肢痛	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	2 (1.1)	0	2 (1.1)	2 (0.6)	0	2 (0.6)
筋力低下	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	2 (0.6)	0	2 (0.6)
運動性低下	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
顎関節症候群	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.5.1.3

表 2.7.4.7-1　EP0008 試験の有害事象（続き）

投与群	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群			LCM 合計		
症例数	184			183			180			363		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
乳癌	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
神経系障害	26 (14.1)	14 (7.6)	38 (20.7)	42 (23.0)	23 (12.6)	60 (32.8)	76 (42.2)	25 (13.9)	92 (51.1)	118 (32.5)	48 (13.2)	152 (41.9)
浮動性めまい	15 (8.2)	3 (1.6)	17 (9.2)	25 (13.7)	5 (2.7)	30 (16.4)	58 (32.2)	7 (3.9)	64 (35.6)	83 (22.9)	12 (3.3)	94 (25.9)
頭痛	6 (3.3)	5 (2.7)	11 (6.0)	8 (4.4)	7 (3.8)	15 (8.2)	7 (3.9)	13 (7.2)	19 (10.6)	15 (4.1)	20 (5.5)	34 (9.4)
傾眠	4 (2.2)	4 (2.2)	7 (3.8)	14 (7.7)	4 (2.2)	18 (9.8)	18 (10.0)	1 (0.6)	19 (10.6)	32 (8.8)	5 (1.4)	37 (10.2)
振戦	3 (1.6)	0	3 (1.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.1)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.8)
痙攣	2 (1.1)	0	2 (1.1)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.1)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.8)
運動失調	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	3 (1.7)	1 (0.6)	3 (1.7)	4 (1.1)	1 (0.3)	4 (1.1)
記憶障害	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.1)	0	2 (1.1)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	3 (0.8)	0	3 (0.8)
単純部分発作	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.1)	2 (0.6)	2 (0.6)	4 (1.1)
てんかん重積状態	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.1)	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)
構語障害	0	0	0	0	0	0	3 (1.7)	0	3 (1.7)	3 (0.8)	0	3 (0.8)
協調運動異常	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	0	2 (1.1)	2 (0.6)	0	2 (0.6)
てんかん	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
頭部不快感	2 (1.1)	0	2 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
失神	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
咬舌	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
失語症	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
平衡障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.3)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.5.1.3

表 2.7.4.7-1　EP0008 試験の有害事象（続き）

投与群	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群			LCM 合計		
症例数	184			183			180			363		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
注意力障害	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
夢幻状態	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
ジスキネジー	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
大発作痙攣	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
過眠症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
嗜眠	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
神経痛	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
二次性全般化を伴う部分発作	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
睡眠の質低下	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
血管性頭痛	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
精神障害	3 (1.6)	5 (2.7)	8 (4.3)	4 (2.2)	3 (1.6)	7 (3.8)	8 (4.4)	6 (3.3)	14 (7.8)	12 (3.3)	9 (2.5)	21 (5.8)
自殺念慮	0	3 (1.6)	3 (1.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.1)	2 (0.6)	2 (0.6)	4 (1.1)
不眠症	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.8)
激越	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)
不快気分	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	2 (0.6)	0	2 (0.6)
異常行動	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
攻撃性	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
不安障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
身体疾患による不安障害	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神緩慢	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.5.1.3

表 2.7.4.7-1　EP0008 試験の有害事象（続き）

投与群	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群			LCM 合計		
症例数	184			183			180			363		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
白日夢	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
抑うつ気分	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
てんかん精神病	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
表出性言語障害	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
恐怖	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
頭を激しくぶっつける	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
気力低下	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経過敏	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心因性発作	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
自殺企図	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
腎および尿路障害	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)
腎仙痛	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
遺尿	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頻尿	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	1 (0.5)	2 (1.1)	3 (1.6)	1 (0.5)	4 (2.2)	5 (2.7)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.1)	2 (0.6)	5 (1.4)	7 (1.9)
月経困難症	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不規則月経	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (0.6)	2 (0.6)
勃起不全	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
性器出血	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
月経過多	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.5.1.3

表 2.7.4.7-1　EP0008 試験の有害事象（続き）

投与群	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群			LCM 合計		
症例数	184			183			180			363		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
月経障害	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
月経遅延	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
不正子宮出血	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.5)	8 (4.3)	9 (4.9)	0	4 (2.2)	4 (2.2)	3 (1.7)	9 (5.0)	12 (6.7)	3 (0.8)	13 (3.6)	16 (4.4)
咳嗽	0	5 (2.7)	5 (2.7)	0	3 (1.6)	3 (1.6)	0	4 (2.2)	4 (2.2)	0	7 (1.9)	7 (1.9)
口腔咽頭痛	1 (0.5)	4 (2.2)	5 (2.7)	0	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.1)	4 (2.2)	2 (0.6)	4 (1.1)	6 (1.7)
咽喉乾燥	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
鼻閉	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
鼻閉塞	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
鼻漏	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
咽喉刺激感	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	4 (2.2)	4 (2.2)	8 (4.3)	3 (1.6)	3 (1.6)	6 (3.3)	8 (4.4)	4 (2.2)	12 (6.7)	11 (3.0)	7 (1.9)	18 (5.0)
発疹	2 (1.1)	2 (1.1)	4 (2.2)	0	0	0	2 (1.1)	0	2 (1.1)	2 (0.6)	0	2 (0.6)
そう痒症	0	0	0	2 (1.1)	0	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (0.8)	1 (0.3)	4 (1.1)
湿疹	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	2 (0.6)	2 (0.6)
脱毛症	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)
紅斑	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	0	2 (1.1)	2 (0.6)	0	2 (0.6)
アンドロゲン性脱毛症	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.5.1.3

表 2.7.4.7-1　EP0008 試験の有害事象（続き）

投与群	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群			LCM 合計		
症例数	184			183			180			363		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
水疱	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
薬疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
多汗症	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
全身性そう痒症	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
紅斑性皮疹	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
外科および内科処置	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
人工流産	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
血管障害	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.7)	4 (2.2)	7 (3.9)	3 (0.8)	5 (1.4)	8 (2.2)
高血圧	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	3 (1.7)	3 (1.7)	0	4 (1.1)	4 (1.1)
蒼白	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	0	2 (1.1)	2 (0.6)	0	2 (0.6)
血腫	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
起立性低血圧	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (0.3)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.5.1.3

付録 2.　Pool S1 における治療期間の全有害事象

表 2.7.4.7-2　Pool S1 における投与群別の有害事象

投与群	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群			LCM 600 mg 群			LCM 合計		
症例数	364			270			471			203			944		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
有害事象発現例数 (%)	141 (38.7)	183 (50.3)	235 (64.6)	119 (44.1)	147 (54.4)	188 (69.6)	295 (62.6)	280 (59.4)	387 (82.2)	162 (79.8)	117 (57.6)	190 (93.6)	576 (61.0)	544 (57.6)	765 (81.0)
血液およびリンパ系障害	4 (1.1)	10 (2.7)	13 (3.6)	5 (1.9)	6 (2.2)	11 (4.1)	6 (1.3)	8 (1.7)	12 (2.5)	2 (1.0)	3 (1.5)	5 (2.5)	13 (1.4)	17 (1.8)	28 (3.0)
好中球減少症	2 (0.5)	3 (0.8)	4 (1.1)	4 (1.5)	3 (1.1)	7 (2.6)	2 (0.4)	2 (0.4)	3 (0.6)	0	0	0	6 (0.6)	5 (0.5)	10 (1.1)
貧血	2 (0.5)	2 (0.5)	4 (1.1)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.3)
リンパ節症	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	3 (0.3)	3 (0.3)
血小板増加症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
白血球減少症	0	3 (0.8)	3 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
リンパ球減少症	0	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)
小球性貧血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
白血球障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
血小板減少症	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
骨髄機能不全	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
出血性貧血	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
リンパ球増加症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
単球増加症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
血小板障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
好酸球増加症	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
単球減少症	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

ISS（5.3.5.3.2）Table EP 6.24.1

表 2.7.4.7-2　Pool S1 における投与群別の有害事象（続き）

投与群	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群			LCM 600 mg 群			LCM 合計		
症例数	364			270			471			203			944		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
心臓障害	3 (0.8)	2 (0.5)	5 (1.4)	3 (1.1)	2 (0.7)	5 (1.9)	10 (2.1)	3 (0.6)	13 (2.8)	1 (0.5)	3 (1.5)	4 (2.0)	14 (1.5)	8 (0.8)	22 (2.3)
右脚ブロック	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.5)	0	0	0	3 (0.6)	0	3 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	4 (0.4)	1 (0.1)	5 (0.5)
動悸	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.4)	0	2 (0.4)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.3)	1 (0.1)	4 (0.4)
第一度房室ブロック	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.1)	3 (0.3)	4 (0.4)
洞性徐脈	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.4)	0	2 (0.4)	0	0	0	3 (0.3)	0	3 (0.3)
期外収縮	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
狭心症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
心室内伝導障害	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
頻脈	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
心筋症	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
徐脈	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
大腸腺腫性ポリポーシス	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
耳および迷路障害	4 (1.1)	9 (2.5)	13 (3.6)	11 (4.1)	5 (1.9)	15 (5.6)	24 (5.1)	11 (2.3)	33 (7.0)	10 (4.9)	3 (1.5)	13 (6.4)	45 (4.8)	19 (2.0)	61 (6.5)
回転性めまい	3 (0.8)	0	3 (0.8)	11 (4.1)	3 (1.1)	13 (4.8)	12 (2.5)	3 (0.6)	14 (3.0)	8 (3.9)	1 (0.5)	9 (4.4)	31 (3.3)	7 (0.7)	36 (3.8)
耳鳴	1 (0.3)	2 (0.5)	3 (0.8)	0	0	0	8 (1.7)	2 (0.4)	10 (2.1)	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (1.5)	10 (1.1)	3 (0.3)	13 (1.4)
耳痛	0	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	0	3 (0.6)	3 (0.6)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	4 (0.4)	4 (0.4)
耳不快感	0	3 (0.8)	3 (0.8)	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)
聴覚過敏	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)
中耳滲出液	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

ISS（5.3.5.3.2）Table EP 6.24.1

表 2.7.4.7-2　Pool S1 における投与群別の有害事象（続き）

投与群	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群			LCM 600 mg 群			LCM 合計		
症例数	364			270			471			203			944		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
鼓膜穿孔	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
前庭障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
耳垢栓塞	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
聴力低下	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
難聴	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
内分泌障害	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
甲状腺腫	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
甲状腺機能低下症	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
眼障害	16 (4.4)	8 (2.2)	21 (5.8)	24 (8.9)	8 (3.0)	29 (10.7)	85 (18.0)	15 (3.2)	96 (20.4)	62 (30.5)	10 (4.9)	67 (33.0)	171 (18.1)	33 (3.5)	192 (20.3)
複視	6 (1.6)	2 (0.5)	7 (1.9)	16 (5.9)	3 (1.1)	17 (6.3)	47 (10.0)	2 (0.4)	49 (10.4)	31 (15.3)	2 (1.0)	33 (16.3)	94 (10.0)	7 (0.7)	99 (10.5)
霧視	8 (2.2)	1 (0.3)	9 (2.5)	5 (1.9)	0	5 (1.9)	38 (8.1)	2 (0.4)	40 (8.5)	31 (15.3)	3 (1.5)	33 (16.3)	74 (7.8)	5 (0.5)	78 (8.3)
視力障害	2 (0.5)	1 (0.3)	3 (0.8)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.4)	3 (0.6)	3 (1.5)	0	3 (1.5)	6 (0.6)	2 (0.2)	7 (0.7)
結膜炎	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	4 (1.5)	4 (1.5)	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	0	0	6 (0.6)	6 (0.6)
眼刺激	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	3 (1.5)	3 (1.5)	0	4 (0.4)	4 (0.4)
眼痛	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (1.0)	0	2 (1.0)	3 (0.3)	1 (0.1)	4 (0.4)
眼そう痒症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
光視症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
変視症	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
深径覚の変化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
眼乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
瞬目過多	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.1)	1 (0.1)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

ISS（5.3.5.3.2）Table EP 6.24.1

表 2.7.4.7-2　Pool S1 における投与群別の有害事象（続き）

投与群	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群			LCM 600 mg 群			LCM 合計		
症例数	364			270			471			203			944		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
眼脂	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
眼運動障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
流涙増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
視力低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
眼の異常感	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
眼球突出症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
眼の障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
眼出血	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
光輪視	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
散瞳	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
斜視	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
眼球乾燥症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
眼部腫脹	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
調節障害	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
動揺視	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
全眼球炎	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
硝子体浮遊物	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	26 (7.1)	34 (9.3)	52 (14.3)	32 (11.9)	30 (11.1)	56 (20.7)	78 (16.6)	66 (14.0)	126 (26.8)	53 (26.1)	26 (12.8)	73 (36.0)	163 (17.3)	122 (12.9)	255 (27.0)
悪心	12 (3.3)	5 (1.4)	16 (4.4)	14 (5.2)	6 (2.2)	20 (7.4)	42 (8.9)	10 (2.1)	52 (11.0)	30 (14.8)	6 (3.0)	35 (17.2)	86 (9.1)	22 (2.3)	107 (11.3)
嘔吐	5 (1.4)	4 (1.1)	9 (2.5)	10 (3.7)	8 (3.0)	16 (5.9)	28 (5.9)	12 (2.5)	40 (8.5)	27 (13.3)	5 (2.5)	32 (15.8)	65 (6.9)	25 (2.6)	88 (9.3)
下痢	5 (1.4)	7 (1.9)	11 (3.0)	3 (1.1)	4 (1.5)	7 (2.6)	10 (2.1)	15 (3.2)	23 (4.9)	1 (0.5)	7 (3.4)	8 (3.9)	14 (1.5)	26 (2.8)	38 (4.0)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

ISS（5.3.5.3.2）Table EP 6.24.1

表 2.7.4.7-2　Pool S1 における投与群別の有害事象（続き）

投与群	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群			LCM 600 mg 群			LCM 合計		
症例数	364			270			471			203			944		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
便秘	2 (0.5)	1 (0.3)	3 (0.8)	0	3 (1.1)	3 (1.1)	2 (0.4)	5 (1.1)	7 (1.5)	2 (1.0)	6 (3.0)	8 (3.9)	4 (0.4)	14 (1.5)	18 (1.9)
上腹部痛	4 (1.1)	3 (0.8)	7 (1.9)	5 (1.9)	3 (1.1)	8 (3.0)	4 (0.8)	4 (0.8)	8 (1.7)	0	2 (1.0)	2 (1.0)	9 (1.0)	9 (1.0)	18 (1.9)
腹部不快感	0	4 (1.1)	4 (1.1)	0	5 (1.9)	5 (1.9)	5 (1.1)	6 (1.3)	10 (2.1)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	6 (0.6)	12 (1.3)	17 (1.8)
鼓腸	0	0	0	7 (2.6)	1 (0.4)	7 (2.6)	4 (0.8)	4 (0.8)	8 (1.7)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	11 (1.2)	6 (0.6)	16 (1.7)
消化不良	2 (0.5)	1 (0.3)	3 (0.8)	0	2 (0.7)	2 (0.7)	5 (1.1)	5 (1.1)	10 (2.1)	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (1.5)	7 (0.7)	8 (0.8)	15 (1.6)
歯痛	0	3 (0.8)	3 (0.8)	0	5 (1.9)	5 (1.9)	0	9 (1.9)	9 (1.9)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	15 (1.6)	15 (1.6)
口内乾燥	4 (1.1)	0	4 (1.1)	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (1.1)	6 (1.3)	0	6 (1.3)	3 (1.5)	0	3 (1.5)	11 (1.2)	1 (0.1)	12 (1.3)
腹痛	2 (0.5)	4 (1.1)	6 (1.6)	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (1.5)	1 (0.2)	4 (0.8)	5 (1.1)	0	2 (1.0)	2 (1.0)	2 (0.2)	9 (1.0)	11 (1.2)
腹部膨満	0	3 (0.8)	3 (0.8)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.6)	4 (0.8)	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (1.5)	2 (0.2)	6 (0.6)	8 (0.8)
口の感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0	4 (0.8)	2 (0.4)	5 (1.1)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	5 (0.5)	2 (0.2)	6 (0.6)
胃炎	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	2 (0.2)	2 (0.2)	4 (0.4)
口の錯感覚	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	2 (1.0)	0	2 (1.0)	3 (0.3)	0	3 (0.3)
胃食道逆流性疾患	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.3)
排便回数増加	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (0.2)	2 (0.2)
歯肉出血	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (0.2)	2 (0.2)
口内炎	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
下腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
歯肉肥厚	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
歯肉痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
過敏性腸症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
口腔知覚不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.1)	0	1 (0.1)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

ISS（5.3.5.3.2）Table EP 6.24.1

表 2.7.4.7-2　Pool S1 における投与群別の有害事象（続き）

投与群	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群			LCM 600 mg 群			LCM 合計		
症例数	364			270			471			203			944		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
直腸裂	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
歯肉の炎症	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
舌痛	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
歯の脱落	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
異常便	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
痔核	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
胃酸過多	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
口唇潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
口腔内出血	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
嚥下痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
食道炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
口腔内不快感	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
膵炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
歯の知覚過敏	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
歯肉腫脹	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
齲歯	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
小腸炎	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
食中毒	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
胃障害	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
腹部癒着	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
憩室	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

ISS（5.3.5.3.2）Table EP 6.24.1

表 2.7.4.7-2　Pool S1 における投与群別の有害事象（続き）

投与群	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群			LCM 600 mg 群			LCM 合計		
症例数	364			270			471			203			944		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
嚥下障害	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
消化管運動過剰	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血便排泄	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	28 (7.7)	23 (6.3)	49 (13.5)	26 (9.6)	20 (7.4)	42 (15.6)	64 (13.6)	32 (6.8)	91 (19.3)	43 (21.2)	19 (9.4)	57 (28.1)	133 (14.1)	71 (7.5)	190 (20.1)
疲労	20 (5.5)	0	20 (5.5)	17 (6.3)	2 (0.7)	19 (7.0)	29 (6.2)	4 (0.8)	33 (7.0)	27 (13.3)	3 (1.5)	30 (14.8)	73 (7.7)	9 (1.0)	82 (8.7)
無力症	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.5)	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (1.5)	6 (1.3)	3 (0.6)	9 (1.9)	5 (2.5)	3 (1.5)	8 (3.9)	14 (1.5)	7 (0.7)	21 (2.2)
歩行障害	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	9 (1.9)	1 (0.2)	10 (2.1)	8 (3.9)	1 (0.5)	9 (4.4)	18 (1.9)	2 (0.2)	20 (2.1)
易刺激性	2 (0.5)	2 (0.5)	4 (1.1)	2 (0.7)	0	2 (0.7)	7 (1.5)	1 (0.2)	8 (1.7)	3 (1.5)	1 (0.5)	4 (2.0)	12 (1.3)	2 (0.2)	14 (1.5)
発熱	0	3 (0.8)	3 (0.8)	0	4 (1.5)	4 (1.5)	1 (0.2)	5 (1.1)	6 (1.3)	0	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.1)	11 (1.2)	12 (1.3)
胸痛	1 (0.3)	3 (0.8)	4 (1.1)	1 (0.4)	4 (1.5)	5 (1.9)	0	4 (0.8)	4 (0.8)	0	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.1)	10 (1.1)	11 (1.2)
酩酊感	0	0	0	0	0	0	3 (0.6)	1 (0.2)	4 (0.8)	6 (3.0)	0	6 (3.0)	9 (1.0)	1 (0.1)	10 (1.1)
評価不能の事象	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.4)	4 (1.5)	5 (1.9)	2 (0.4)	2 (0.4)	4 (0.8)	0	0	0	3 (0.3)	6 (0.6)	9 (1.0)
疼痛	0	3 (0.8)	3 (0.8)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	5 (1.1)	5 (1.1)	0	2 (1.0)	2 (1.0)	0	8 (0.8)	8 (0.8)
異常感	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0	0	0	3 (0.6)	0	3 (0.6)	4 (2.0)	0	4 (2.0)	7 (0.7)	0	7 (0.7)
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	3 (1.5)	3 (1.5)	0	5 (0.5)	5 (0.5)
局所腫脹	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (1.1)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	2 (0.2)	3 (0.3)	5 (0.5)
泣き	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	3 (0.6)	1 (0.2)	4 (0.8)	0	0	0	4 (0.4)	1 (0.1)	5 (0.5)
倦怠感	0	0	0	0	0	0	3 (0.6)	1 (0.2)	4 (0.8)	0	0	0	3 (0.3)	1(0.1)	4 (0.4)
胸部不快感	0	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.3)
熱感	0	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.3)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

ISS（5.3.5.3.2）Table EP 6.24.1

表 2.7.4.7-2　Pool S1 における投与群別の有害事象（続き）

投与群	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群			LCM 600 mg 群			LCM 合計		
症例数	364			270			471			203			944		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
インフルエンザ様疾患	0	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	3 (0.3)	3 (0.3)
冷感	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
圧迫感	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
嚢胞	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
非心臓性胸痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
腫脹	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
医療機器機能不良	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
宿酔	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
口渇	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
埋込み部位疼痛	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
圧痛	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (1.5)	1 (0.1)	3 (0.3)	4 (0.4)
胆石症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (0.2)	2 (0.2)
胆道仙痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
黄疸	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
胆管結石	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
免疫系障害	0	0	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	6 (1.3)	6 (1.3)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	9 (1.0)	9 (1.0)
過敏症	0	0	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	4 (0.4)	4 (0.4)
季節性アレルギー	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.6)	3 (0.6)	0	0	0	0	3 (0.3)	3 (0.3)
薬物過敏症	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

ISS（5.3.5.3.2）Table EP 6.24.1

表 2.7.4.7-2　Pool S1 における投与群別の有害事象（続き）

投与群	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群			LCM 600 mg 群			LCM 合計		
症例数	364			270			471			203			944		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
感染症および寄生虫症	1 (0.3)	69 (19.0)	70 (19.2)	3 (1.1)	57 (21.1)	58 (21.5)	3 (0.6)	101 (21.4)	102 (21.7)	0	39 (19.2)	39 (19.2)	6 (0.6)	197 (20.9)	199 (21.1)
鼻咽頭炎	0	21 (5.8)	21 (5.8)	1 (0.4)	17 (6.3)	18 (6.7)	0	34 (7.2)	34 (7.2)	0	9 (4.4)	9 (4.4)	1 (0.1)	60 (6.4)	61 (6.5)
上気道感染	0	12 (3.3)	12 (3.3)	0	9 (3.3)	9 (3.3)	0	10 (2.1)	10 (2.1)	0	7 (3.4)	7 (3.4)	0	26 (2.8)	26 (2.8)
インフルエンザ	0	7 (1.9)	7 (1.9)	1 (0.4)	6 (2.2)	6 (2.2)	0	11 (2.3)	11 (2.3)	0	0	0	1 (0.1)	17 (1.8)	17 (1.8)
副鼻腔炎	1 (0.3)	9 (2.5)	10 (2.7)	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	9 (1.9)	9 (1.9)	0	2 (1.0)	2 (1.0)	0	13 (1.4)	13 (1.4)
尿路感染	0	4 (1.1)	4 (1.1)	0	4 (1.5)	4 (1.5)	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	4 (2.0)	4 (2.0)	0	10 (1.1)	10 (1.1)
気管支炎	0	0	0	0	4 (1.5)	4 (1.5)	0	5 (1.1)	5 (1.1)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	10 (1.1)	10 (1.1)
咽頭炎	0	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (1.5)	1 (0.2)	3 (0.6)	4 (0.8)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.2)	7 (0.7)	9 (1.0)
鼻炎	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	5 (1.1)	5 (1.1)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	7 (0.7)	7 (0.7)
ウイルス性胃腸炎	0	4 (1.1)	4 (1.1)	0	4 (1.5)	4 (1.5)	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	7 (0.7)	7 (0.7)
耳感染	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	5 (1.1)	5 (1.1)	0	0	0	0	7 (0.7)	7 (0.7)
ウイルス感染	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	4 (0.8)	4 (0.8)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	6 (0.6)	6 (0.6)
膀胱炎	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	3 (1.1)	3 (1.1)	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	6 (0.6)	6 (0.6)
歯感染	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	4 (0.8)	4 (0.8)	0	0	0	0	6 (0.6)	6 (0.6)
胃腸炎	0	0	0	0	3 (1.1)	3 (1.1)	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	0	0	5 (0.5)	5 (0.5)
歯膿瘍	0	3 (0.8)	3 (0.8)	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	2 (1.0)	2 (1.0)	0	4 (0.4)	4 (0.4)
蜂巣炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	0	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.1)	3 (0.3)	4 (0.4)
下気道感染	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	4 (0.4)	4 (0.4)
膣感染	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	0	0	4 (0.4)	4 (0.4)
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	3 (0.3)	3 (0.3)
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	3 (0.3)	3 (0.3)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

ISS（5.3.5.3.2）Table EP 6.24.1

表 2.7.4.7-2　Pool S1 における投与群別の有害事象（続き）

投与群	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群			LCM 600 mg 群			LCM 合計		
症例数	364			270			471			203			944		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
喉頭炎	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	0	0	3 (0.3)	3 (0.3)
ウイルス性上気道感染	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	0	0	3 (0.3)	3 (0.3)
肺炎	0	0	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	3 (0.3)	3 (0.3)
外陰腟真菌感染	0	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (0.2)	2 (0.2)
虫垂炎	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (0.2)	2 (0.2)
爪真菌症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (0.2)	2 (0.2)
皮下組織膿瘍	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (0.2)	2 (0.2)
足部白癬	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (0.2)	2 (0.2)
消化管感染	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
ウイルス性気道感染	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
皮膚感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
歯肉炎	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
感染性腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
眼感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
陰部ヘルペス	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Ｃ型肝炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
ライム病	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
外耳炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
ウイルス性筋炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
中耳炎	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

ISS（5.3.5.3.2）Table EP 6.24.1

表 2.7.4.7-2　Pool S1 における投与群別の有害事象（続き）

投与群	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群			LCM 600 mg 群			LCM 合計		
症例数	364			270			471			203			944		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
急性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
カンジダ感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
せつ	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
迷路炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
口腔カンジダ症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
口腔感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
歯周炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
腹膜炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
ブドウ球菌感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
トリコモナス性外陰部腟炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
急性扁桃炎	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
毛包炎	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
咬傷感染	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
真菌感染	0	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
扁桃炎	0	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外陰部腟カンジダ症	0	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌性関節炎	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
子宮頚管炎	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染性嚢腫	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
限局性感染	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

ISS（5.3.5.3.2）Table EP 6.24.1

表 2.7.4.7-2　Pool S1 における投与群別の有害事象（続き）

投与群	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群			LCM 600 mg 群			LCM 合計		
症例数	364			270			471			203			944		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
耳下腺炎	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気道感染	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ライノウイルス感染	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
創傷感染	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.3)	31 (8.5)	32 (8.8)	0	26 (9.6)	26 (9.6)	11 (2.3)	70 (14.9)	77 (16.3)	5 (2.5)	25 (12.3)	27 (13.3)	16 (1.7)	121 (12.8)	130 (13.8)
裂傷	0	6 (1.6)	6 (1.6)	0	6 (2.2)	6 (2.2)	2 (0.4)	14 (3.0)	16 (3.4)	1 (0.5)	5 (2.5)	6 (3.0)	3 (0.3)	25 (2.6)	28 (3.0)
挫傷	0	9 (2.5)	9 (2.5)	0	7 (2.6)	7 (2.6)	2 (0.4)	17 (3.6)	18 (3.8)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.3)	25 (2.6)	27 (2.9)
転倒	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.4)	7 (1.5)	9 (1.9)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.3)	10 (1.1)	13 (1.4)
擦過傷	0	4 (1.1)	4 (1.1)	0	5 (1.9)	5 (1.9)	0	6 (1.3)	6 (1.3)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.1)	12 (1.3)	13 (1.4)
頭部損傷	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	4 (1.5)	4 (1.5)	0	6 (1.3)	6 (1.3)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	11 (1.2)	11 (1.2)
肉離れ	0	0	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	4 (0.8)	4 (0.8)	0	4 (2.0)	4 (2.0)	0	10 (1.1)	10 (1.1)
靭帯捻挫	0	0	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	5 (1.1)	5 (1.1)	0	2 (1.0)	2 (1.0)	0	9 (1.0)	9 (1.0)
引っかき傷	0	2 (0.5)	2 (0.5)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	2 (0.2)	4 (0.4)	6 (0.6)
各種物質毒性	0	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.4)	3 (1.5)	0	3 (1.5)	5 (0.5)	0	5 (0.5)
処置による疼痛	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	2 (1.0)	2 (1.0)	0	5 (0.5)	5 (0.5)
節足動物咬傷	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	2 (1.0)	2 (1.0)	0	4 (0.4)	4 (0.4)
歯牙破折	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	3 (0.6)	3 (0.6)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.1)	3 (0.3)	4 (0.4)
口唇損傷	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	4 (0.4)	4 (0.4)
熱傷	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	3 (0.6)	3 (0.6)	0	0	0	0	4 (0.4)	4 (0.4)
関節損傷	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.3)
足骨折	0	2 (0.5)	2 (0.5)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	3 (0.3)	3 (0.3)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

ISS（5.3.5.3.2）Table EP 6.24.1

表 2.7.4.7-2　Pool S1 における投与群別の有害事象（続き）

投与群	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群			LCM 600 mg 群			LCM 合計		
症例数	364			270			471			203			944		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
背部損傷	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (0.2)	2 (0.2)
切開部位痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (0.2)	2 (0.2)
動物咬傷	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
肋骨骨折	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
損傷	0	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
手骨折	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
四肢損傷	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
眼の貫通性外傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
筋挫傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
サンバーン	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
交通事故	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
アルコール中毒	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
足関節部骨折	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
節足動物刺傷	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
鎖骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
感電	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
中毒	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
瘢痕	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
骨格損傷	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
硬膜下血腫	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
関節脱臼	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

ISS（5.3.5.3.2）Table EP 6.24.1

表 2.7.4.7-2　Pool S1 における投与群別の有害事象（続き）

投与群	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群			LCM 600 mg 群			LCM 合計		
症例数	364			270			471			203			944		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
多発性外傷	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
寛骨臼骨折	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
脳振盪	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
顔面損傷	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
外傷後疼痛	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
皮下血腫	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
口腔内損傷	0	3 (0.8)	3 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尾骨骨折	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下肢骨折	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	9 (2.5)	14 (3.8)	23 (6.3)	15 (5.6)	13 (4.8)	27 (10.0)	29 (6.2)	29 (6.2)	55 (11.7)	19 (9.4)	15 (7.4)	31 (15.3)	63 (6.7)	57 (6.0)	113 (12.0)
ロンベルグ試験陽性	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (0.8)	1 (0.2)	5 (1.1)	5 (2.5)	0	5 (2.5)	11 (1.2)	2 (0.2)	13 (1.4)
体重増加	2 (0.5)	0	2 (0.5)	2 (0.7)	0	2 (0.7)	5 (1.1)	2 (0.4)	7 (1.5)	2 (1.0)	0	2 (1.0)	9 (1.0)	2 (0.2)	11 (1.2)
体重減少	1 (0.3)	2 (0.5)	3 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	2 (0.4)	2 (0.4)	4 (0.8)	2 (1.0)	2 (1.0)	4 (2.0)	5 (0.5)	5 (0.5)	10 (1.1)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.3)	1 (0.3)	4 (1.5)	2 (0.7)	6 (2.2)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	4 (0.4)	4 (0.4)	8 (0.8)
血中トリグリセリド増加	2 (0.5)	0	2 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	3 (1.5)	3 (1.5)	1 (0.1)	5 (0.5)	6 (0.6)
白血球数減少	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (1.5)	0	3 (1.5)	4 (0.4)	1 (0.1)	5 (0.5)
好中球数減少	2 (0.5)	1 (0.3)	3 (0.8)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)	0	2 (0.4)	2 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.0)	4 (0.4)	2 (0.2)	5 (0.5)
肝酵素上昇	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.6)	0	0	0	3 (0.3)	2 (0.2)	5 (0.5)
血中重炭酸塩減少	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	3 (0.6)	0	3 (0.6)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	4 (0.4)	0	4 (0.4)
血中コレステロール増加	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.2)	2 (0.2)	4 (0.4)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

ISS（5.3.5.3.2）Table EP 6.24.1

表 2.7.4.7-2　Pool S1 における投与群別の有害事象（続き）

投与群	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群			LCM 600 mg 群			LCM 合計		
症例数	364			270			471			203			944		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
ヘマトクリット減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	2 (0.5)	3 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.3)
つぎ足歩行検査異常	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.3)
肝機能検査異常	0	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.7)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	3 (0.3)	0	3 (0.3)
血中ナトリウム減少	0	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (0.2)	2 (0.2)
好中球数異常	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	2 (0.2)	0	2 (0.2)
尿中白血球陽性	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (0.2)	2 (0.2)
血圧上昇	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
単球数減少	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
単球数増加	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
血中ブドウ糖減少	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
心拍数増加	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
白血球数増加	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
心電図ＱＴ間隔異常	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
尿蛋白	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
尿中赤血球陽性	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
神経学的検査	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
血中アルカリホスファターゼ異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.1)	1 (0.1)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

ISS（5.3.5.3.2）Table EP 6.24.1

表 2.7.4.7-2　Pool S1 における投与群別の有害事象（続き）

投与群	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群			LCM 600 mg 群			LCM 合計		
症例数	364			270			471			203			944		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
結腸内視鏡検査	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
心電図異常ＱＲＳ群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
心電図ＱＲＳ群延長	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
心電図ＱＴ延長	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
心電図異常Ｔ波	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
握力低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
心音異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
リンパ球数異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
単球数異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
血中尿素増加	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
リンパ球数減少	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
尿検査異常	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
血中ナトリウム異常	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
血中ナトリウム増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
血中尿酸増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
薬物濃度増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
心電図ＰＲ延長	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
好酸球数増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
ヘモグロビン異常	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
眼圧上昇	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

ISS（5.3.5.3.2）Table EP 6.24.1

表 2.7.4.7-2　Pool S1 における投与群別の有害事象（続き）

投与群	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群			LCM 600 mg 群			LCM 合計		
症例数	364			270			471			203			944		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
脂質増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
神経学的検査異常	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
白血球数異常	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
血中ブドウ糖増加	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
体温低下	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
心電図異常	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
尿中赤血球	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
抗痙攣剤濃度治療量以下	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中尿酸減少	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
好中球数増加	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血小板数増加	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿比重増加	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中ケトン体陽性	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	4 (1.1)	3 (0.8)	7 (1.9)	4 (1.5)	9 (3.3)	13 (4.8)	9 (1.9)	16 (3.4)	24 (5.1)	7 (3.4)	5 (2.5)	12 (5.9)	20 (2.1)	30 (3.2)	49 (5.2)
食欲減退	1 (0.3)	0	1 (0.3)	2 (0.7)	0	2 (0.7)	5 (1.1)	3 (0.6)	8 (1.7)	5 (2.5)	3 (1.5)	8 (3.9)	12 (1.3)	6 (0.6)	18 (1.9)
高コレステロール血症	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	3 (1.1)	3 (1.1)	1 (0.2)	5 (1.1)	6 (1.3)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	2 (0.2)	8 (0.8)	10 (1.1)
低ナトリウム血症	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.7)	0	2 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.6)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.3)	3 (0.3)	6 (0.6)
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.6)	0	0	0	1 (0.1)	3 (0.3)	4 (0.4)
高脂血症	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	3 (0.3)	3 (0.3)
食欲亢進	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	0	0	3 (0.3)	3 (0.3)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

ISS（5.3.5.3.2）Table EP 6.24.1

表 2.7.4.7-2　Pool S1 における投与群別の有害事象（続き）

投与群	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群			LCM 600 mg 群			LCM 合計		
症例数	364			270			471			203			944		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
低血糖症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
食欲障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
高カリウム血症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
高尿酸血症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
低カリウム血症	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
糖尿病	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
食物不耐性	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
低カルシウム血症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
多飲症	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	6 (1.6)	30 (8.2)	35 (9.6)	1 (0.4)	24 (8.9)	24 (8.9)	8 (1.7)	42 (8.9)	49 (10.4)	6 (3.0)	22 (10.8)	26 (12.8)	15 (1.6)	88 (9.3)	99 (10.5)
背部痛	0	9 (2.5)	9 (2.5)	0	7 (2.6)	7 (2.6)	1 (0.2)	16 (3.4)	16 (3.4)	0	5 (2.5)	5 (2.5)	1 (0.1)	28 (3.0)	28 (3.0)
関節痛	1 (0.3)	7 (1.9)	8 (2.2)	0	3 (1.1)	3 (1.1)	1 (0.2)	5 (1.1)	6 (1.3)	1 (0.5)	3 (1.5)	4 (2.0)	2 (0.2)	11 (1.2)	13 (1.4)
四肢痛	1 (0.3)	4 (1.1)	5 (1.4)	0	6 (2.2)	6 (2.2)	0	4 (0.8)	4 (0.8)	0	3 (1.5)	3 (1.5)	0	13 (1.4)	13 (1.4)
筋骨格痛	0	5 (1.4)	5 (1.4)	0	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.6)	0	5 (2.5)	5 (2.5)	1 (0.1)	9 (1.0)	10 (1.1)
筋痙縮	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (1.1)	2 (0.4)	2 (0.4)	4 (0.8)	0	3 (1.5)	3 (1.5)	3 (0.3)	7 (0.7)	10 (1.1)
頚部痛	0	0	0	0	3 (1.1)	3 (1.1)	1 (0.2)	4 (0.8)	5 (1.1)	0	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.1)	9 (1.0)	10 (1.1)
筋力低下	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.5)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.4)	4 (0.8)	2 (1.0)	2 (1.0)	4 (2.0)	4 (0.4)	5 (0.5)	9 (1.0)
筋肉痛	1 (0.3)	3 (0.8)	4 (1.1)	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.5)	3 (1.5)	4 (2.0)	1 (0.1)	7 (0.7)	8 (0.8)
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.6)	3 (0.6)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	4 (0.4)	4 (0.4)
腱炎	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	4 (0.4)	4 (0.4)
筋骨格不快感	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	3 (0.3)	3 (0.3)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

ISS（5.3.5.3.2）Table EP 6.24.1

表 2.7.4.7-2　Pool S1 における投与群別の有害事象（続き）

投与群	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群			LCM 600 mg 群			LCM 合計		
症例数	364			270			471			203			944		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
関節腫脹	0	3 (0.8)	3 (0.8)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	0	0	3 (0.3)	3 (0.3)
筋攣縮	0	0	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.3)
椎間板突出	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
肋軟骨炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
関節可動域低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
顎痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
骨障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
椎間板変性症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
関節硬直	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
四肢不快感	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
変形性関節症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
足底筋膜炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
関節リウマチ	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
尾骨痛	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
骨粗鬆症	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
関節炎	0	3 (0.8)	3 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋緊張	0	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重感	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格硬直	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

ISS（5.3.5.3.2）Table EP 6.24.1

表 2.7.4.7-2　Pool S1 における投与群別の有害事象（続き）

投与群	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群			LCM 600 mg 群			LCM 合計		
症例数	364			270			471			203			944		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (1.1)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	3 (0.3)	4 (0.4)
線維腫	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
線維腫症	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
唾液腺腫	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
小細胞肺癌	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
新生物	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乏突起神経膠腫	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腫瘍疼痛	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	87 (23.9)	52 (14.3)	120 (33.0)	80 (29.6)	36 (13.3)	98 (36.3)	219 (46.5)	83 (17.6)	255 (54.1)	134 (66.0)	31 (15.3)	146 (71.9)	433 (45.9)	150 (15.9)	499 (52.9)
浮動性めまい	24 (6.6)	5 (1.4)	29 (8.0)	39 (14.4)	6 (2.2)	43 (15.9)	127 (27.0)	13 (2.8)	137 (29.1)	101 (49.8)	7 (3.4)	107 (52.7)	267 (28.3)	26 (2.8)	287 (30.4)
頭痛	17 (4.7)	16 (4.4)	32 (8.8)	19 (7.0)	12 (4.4)	28 (10.4)	35 (7.4)	31 (6.6)	63 (13.4)	19 (9.4)	4 (2.0)	23 (11.3)	73 (7.7)	47 (5.0)	114 (12.1)
運動失調	5 (1.4)	0	5 (1.4)	8 (3.0)	1 (0.4)	9 (3.3)	27 (5.7)	4 (0.8)	30 (6.4)	29 (14.3)	1 (0.5)	29 (14.3)	64 (6.8)	6 (0.6)	68 (7.2)
傾眠	16 (4.4)	1 (0.3)	17 (4.7)	13 (4.8)	0	13 (4.8)	32 (6.8)	5 (1.1)	36 (7.6)	13 (6.4)	1 (0.5)	14 (6.9)	58 (6.1)	6 (0.6)	63 (6.7)
振戦	8 (2.2)	6 (1.6)	14 (3.8)	7 (2.6)	2 (0.7)	9 (3.3)	23 (4.9)	4 (0.8)	27 (5.7)	18 (8.9)	5 (2.5)	23 (11.3)	48 (5.1)	11 (1.2)	59 (6.3)
眼振	9 (2.5)	5 (1.4)	14 (3.8)	4 (1.5)	2 (0.7)	6 (2.2)	18 (3.8)	3 (0.6)	21 (4.5)	21 (10.3)	1 (0.5)	22 (10.8)	43 (4.6)	6 (0.6)	49 (5.2)
平衡障害	0	0	0	3 (1.1)	0	3 (1.1)	23 (4.9)	2 (0.4)	25 (5.3)	10 (4.9)	2 (1.0)	12 (5.9)	36 (3.8)	4 (0.4)	40 (4.2)
痙攣	7 (1.9)	6 (1.6)	13 (3.6)	3 (1.1)	5 (1.9)	8 (3.0)	9 (1.9)	10 (2.1)	19 (4.0)	3 (1.5)	2 (1.0)	5 (2.5)	15 (1.6)	17 (1.8)	32 (3.4)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

ISS（5.3.5.3.2）Table EP 6.24.1

表 2.7.4.7-2　Pool S1 における投与群別の有害事象（続き）

投与群	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群			LCM 600 mg 群			LCM 合計		
症例数	364			270			471			203			944		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
記憶障害	6 (1.6)	0	6 (1.6)	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (1.1)	6 (1.3)	0	6 (1.3)	8 (3.9)	2 (1.0)	10 (4.9)	16 (1.7)	3 (0.3)	19 (2.0)
錯感覚	5 (1.4)	2 (0.5)	7 (1.9)	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (1.5)	9 (1.9)	1 (0.2)	10 (2.1)	2 (1.0)	3 (1.5)	5 (2.5)	12 (1.3)	7 (0.7)	19 (2.0)
構語障害	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	5 (1.1)	1 (0.2)	6 (1.3)	5 (2.5)	0	5 (2.5)	11 (1.2)	1 (0.1)	12 (1.3)
感覚鈍麻	2 (0.5)	1 (0.3)	3 (0.8)	2 (0.7)	0	2 (0.7)	2 (0.4)	5 (1.1)	7 (1.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (1.5)	5 (0.5)	7 (0.7)	12 (1.3)
認知障害	0	0	0	0	0	0	6 (1.3)	1 (0.2)	7 (1.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (1.5)	8 (0.8)	2 (0.2)	10 (1.1)
注意力障害	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0	0	0	4 (0.8)	1 (0.2)	5 (1.1)	4 (2.0)	0	4 (2.0)	8 (0.8)	1 (0.1)	9 (1.0)
鎮静	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0	0	0	4 (0.8)	1 (0.2)	4 (0.8)	4 (2.0)	0	4 (2.0)	8 (0.8)	1 (0.1)	8 (0.8)
ジスキネジー	1 (0.3)	2 (0.5)	3 (0.8)	0	0	0	3 (0.6)	1 (0.2)	4 (0.8)	3 (1.5)	0	3 (1.5)	6 (0.6)	1 (0.1)	7 (0.7)
協調運動異常	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.5)	2 (0.7)	0	2 (0.7)	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.6)	2 (1.0)	0	2 (1.0)	6 (0.6)	1 (0.1)	7 (0.7)
健忘	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.5)	0	0	0	3 (0.6)	0	3 (0.6)	3 (1.5)	0	3 (1.5)	6 (0.6)	0	6 (0.6)
失語症	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	4 (0.8)	0	4 (0.8)	2 (1.0)	0	2 (1.0)	6 (0.6)	0	6 (0.6)
企図振戦	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.6)	2 (1.0)	0	2 (1.0)	3 (0.3)	2 (0.2)	5 (0.5)
過眠症	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.4)	0	2 (0.4)	2 (1.0)	0	2 (1.0)	5 (0.5)	0	5 (0.5)
運動障害	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	3 (1.5)	0	3 (1.5)	4 (0.4)	0	4 (0.4)
嗜眠	2 (0.5)	0	2 (0.5)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.4)	0	2 (0.4)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	4 (0.4)	0	4 (0.4)
小脳症候群	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	4 (0.4)
二次性全般化を伴う部分発作	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (1.5)	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.3)
精神的機能障害	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.4)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.3)
不全片麻痺	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.3)
反射異常	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.3)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	4 (1.1)	4 (1.1)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	0	0	3 (0.3)	3 (0.3)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

ISS（5.3.5.3.2）Table EP 6.24.1

表 2.7.4.7-2　Pool S1 における投与群別の有害事象（続き）

投与群	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群			LCM 600 mg 群			LCM 合計		
症例数	364			270			471			203			944		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
片頭痛	0	2 (0.5)	2 (0.5)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.3)
運動低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0	2 (1.0)	2 (0.2)	0	2 (0.2)
精神運動亢進	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
味覚異常	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	2 (0.2)	0	2 (0.2)
灼熱感	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)
大発作痙攣	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
姿勢時振戦	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)
感覚障害	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
緊張性頭痛	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
書字障害	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)
前兆	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
痙性歩行	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
咬舌	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
てんかん	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
睡眠の質低下	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
小脳性運動失調	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
脊髄症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
安静時振戦	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
群発発作	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
視野欠損	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
単純部分発作	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

ISS（5.3.5.3.2）Table EP 6.24.1

表 2.7.4.7-2　Pool S1 における投与群別の有害事象（続き）

投与群	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群			LCM 600 mg 群			LCM 合計		
症例数	364			270			471			203			944		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
不器用	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
複雑部分発作	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
異常感覚	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
神経圧迫	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
会話障害	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
他人の肢症候群	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
意識変容状態	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
脳底動脈型片頭痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
意識レベルの低下	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
体位性めまい	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
頭部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
反射亢進	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
筋緊張亢進	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
意識消失	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
筋痙直	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
ミオクローヌス	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
起立不耐性	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
嗅覚錯誤	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
睡眠時麻痺	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
てんかん重積状態	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

ISS（5.3.5.3.2）Table EP 6.24.1

表 2.7.4.7-2　Pool S1 における投与群別の有害事象（続き）

投与群	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群			LCM 600 mg 群			LCM 合計		
症例数	364			270			471			203			944		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
失神	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
運動緩慢	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
振動覚低下	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
顔面不全麻痺	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
下肢静止不能症候群	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
坐骨神経痛	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
無嗅覚	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
部分発作	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発作後頭痛	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第７脳神経麻痺	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
稽留流産	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
精神障害	15 (4.1)	11 (3.0)	25 (6.9)	11 (4.1)	12 (4.4)	23 (8.5)	44 (9.3)	26 (5.5)	68 (14.4)	25 (12.3)	7 (3.4)	30 (14.8)	80 (8.5)	45 (4.8)	121 (12.8)
うつ病	0	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (1.1)	4 (1.5)	7 (2.6)	5 (1.1)	5 (1.1)	10 (2.1)	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (1.5)	10 (1.1)	10 (1.1)	20 (2.1)
不眠症	3 (0.8)	2 (0.5)	5 (1.4)	3 (1.1)	3 (1.1)	6 (2.2)	5 (1.1)	7 (1.5)	11 (2.3)	2 (1.0)	0	2 (1.0)	10 (1.1)	10 (1.1)	19 (2.0)
錯乱状態	3 (0.8)	1 (0.3)	4 (1.1)	0	0	0	7 (1.5)	0	7 (1.5)	7 (3.4)	0	7 (3.4)	14 (1.5)	0	14 (1.5)
不安	4 (1.1)	2 (0.5)	6 (1.6)	0	0	0	4 (0.8)	3 (0.6)	7 (1.5)	5 (2.5)	0	5 (2.5)	9 (1.0)	3 (0.3)	12 (1.3)
気分動揺	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (1.1)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	2 (1.0)	0	2 (1.0)	5 (0.5)	1 (0.1)	6 (0.6)
激越	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.6)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	4 (0.4)	2 (0.2)	6 (0.6)
気分変化	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	2 (1.0)	0	2 (1.0)	4 (0.4)	0	4 (0.4)
精神緩慢	3 (0.8)	0	3 (0.8)	0	0	0	3 (0.6)	0	3 (0.6)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.3)	1 (0.1)	4 (0.4)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

ISS（5.3.5.3.2）Table EP 6.24.1

表 2.7.4.7-2　Pool S1 における投与群別の有害事象（続き）

投与群	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群			LCM 600 mg 群			LCM 合計		
症例数	364			270			471			203			944		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
神経過敏	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	2 (0.2)	2 (0.2)	4 (0.4)
抑うつ気分	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)	4 (0.4)
異常な夢	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.3)
失見当識	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	3 (0.6)	0	3 (0.6)	0	0	0	3 (0.3)	0	3 (0.3)
睡眠障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0	2 (1.0)	2 (0.2)	0	2 (0.2)
感情不安定	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	2 (0.2)	0	2 (0.2)
怒り	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
多幸気分	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	2 (0.2)	0	2 (0.2)
幻視	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
精神状態変化	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	2 (0.2)	0	2 (0.2)
緊張	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (0.2)	2 (0.2)
リビド消失	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
精神病性障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
異常行動	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
歯ぎしり	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
コミュニケーション障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
解離	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
妄想症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
涙ぐむ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
悪夢	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
ストレス	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

ISS（5.3.5.3.2）Table EP 6.24.1

表 2.7.4.7-2　Pool S1 における投与群別の有害事象（続き）

投与群	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群			LCM 600 mg 群			LCM 合計		
症例数	364			270			471			203			944		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
希死念慮を有するうつ病	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
情動障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
幻覚	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
幻聴	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
敵意	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
リビドー減退	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
中期不眠症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
パニック発作	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
パニック障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
発作後うつ病	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
発作後精神病	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
読字障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
自殺企図	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
思考異常	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
思考途絶	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
攻撃性	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
落ち着きのなさ	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
無感情	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
表出性言語障害	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
不相応な情動	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

ISS（5.3.5.3.2）Table EP 6.24.1

表 2.7.4.7-2　Pool S1 における投与群別の有害事象（続き）

投与群	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群			LCM 600 mg 群			LCM 合計		
症例数	364			270			471			203			944		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
夢遊症	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
早朝覚醒型不眠症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (0.3)	4 (1.1)	5 (1.4)	0	4 (1.5)	4 (1.5)	1 (0.2)	8 (1.7)	9 (1.9)	0	5 (2.5)	5 (2.5)	1 (0.1)	17 (1.8)	18 (1.9)
頻尿	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.5)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	3 (0.6)	3 (0.6)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	5 (0.5)	5 (0.5)
腎結石症	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	4 (0.4)	4 (0.4)
尿意切迫	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (0.2)	2 (0.2)
多尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
排尿躊躇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
膀胱拡大	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
膀胱痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
白血球尿	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
尿失禁	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
蛋白尿	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
腎仙痛	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
排尿困難	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎嚢胞	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	5 (1.4)	5 (1.4)	0	3 (1.1)	3 (1.1)	3 (0.6)	8 (1.7)	10 (2.1)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	4 (0.4)	12 (1.3)	15 (1.6)
外陰腟そう痒症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.6)	0	0	0	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.3)
乳房痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
月経困難症	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

ISS（5.3.5.3.2）Table EP 6.24.1

表 2.7.4.7-2　Pool S1 における投与群別の有害事象（続き）

投与群	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群			LCM 600 mg 群			LCM 合計		
症例数	364			270			471			203			944		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
頻発月経	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
精巣腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
腟出血	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
射精不能	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
線維嚢胞性乳腺疾患	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
不規則月経	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
前立腺腫大	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
前立腺炎	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
陰部そう痒症	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
精索静脈瘤	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
乳房腫瘤	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
月経過多	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
卵巣嚢胞	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.3)	26 (7.1)	27 (7.4)	0	21 (7.8)	21 (7.8)	5 (1.1)	45 (9.6)	49 (10.4)	1 (0.5)	20 (9.9)	21 (10.3)	6 (0.6)	86 (9.1)	91 (9.6)
咳嗽	0	9 (2.5)	9 (2.5)	0	7 (2.6)	7 (2.6)	0	13 (2.8)	13 (2.8)	0	8 (3.9)	8 (3.9)	0	28 (3.0)	28 (3.0)
口腔咽頭痛	0	7 (1.9)	7 (1.9)	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	8 (1.7)	8 (1.7)	0	6 (3.0)	6 (3.0)	0	16 (1.7)	16 (1.7)
鼻閉	0	5 (1.4)	5 (1.4)	0	4 (1.5)	4 (1.5)	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	6 (3.0)	6 (3.0)	0	12 (1.3)	12 (1.3)
副鼻腔うっ血	0	2 (0.5)	2 (0.5)	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	6 (1.3)	6 (1.3)	0	4 (2.0)	4 (2.0)	0	12 (1.3)	12 (1.3)
呼吸困難	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	3 (0.6)	3 (0.6)	6 (1.3)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	4 (0.4)	4 (0.4)	8 (0.8)
鼻出血	0	0	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.2)	5 (1.1)	5 (1.1)	0	0	0	1 (0.1)	7 (0.7)	7 (0.7)
鼻漏	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.6)	4 (0.8)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.1)	5 (0.5)	6 (0.6)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

ISS（5.3.5.3.2）Table EP 6.24.1

表 2.7.4.7-2　Pool S1 における投与群別の有害事象（続き）

投与群	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群			LCM 600 mg 群			LCM 合計		
症例数	364			270			471			203			944		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
発声障害	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.5)	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
しゃっくり	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
喘息	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
過換気	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
上気道分泌増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
アレルギー性鼻炎	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
無呼吸	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
鼻乾燥	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
上気道うっ血	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
上気道咳症候群	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
咽喉乾燥	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
胸膜炎	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
変色痰	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
上気道の炎症	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
鼻茸	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	15 (4.1)	19 (5.2)	34 (9.3)	7 (2.6)	17 (6.3)	22 (8.1)	22 (4.7)	31 (6.6)	50 (10.6)	9 (4.4)	17 (8.4)	24 (11.8)	38 (4.0)	65 (6.9)	96 (10.2)
発疹	6 (1.6)	4 (1.1)	10 (2.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	7 (1.5)	7 (1.5)	14 (3.0)	0	8 (3.9)	8 (3.9)	8 (0.8)	16 (1.7)	24 (2.5)
そう痒症	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.5)	3 (1.1)	5 (1.9)	8 (3.0)	3 (0.6)	7 (1.5)	9 (1.9)	3 (1.5)	2 (1.0)	5 (2.5)	9 (1.0)	14 (1.5)	22 (2.3)
脱毛症	2 (0.5)	0	2 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (1.1)	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	4 (0.4)	4 (0.4)	8 (0.8)
多汗症	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.6)	4 (2.0)	0	4 (2.0)	6 (0.6)	1 (0.1)	7 (0.7)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

ISS（5.3.5.3.2）Table EP 6.24.1

表 2.7.4.7-2　Pool S1 における投与群別の有害事象（続き）

投与群	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群			LCM 600 mg 群			LCM 合計		
症例数	364			270			471			203			944		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
皮膚乾燥	0	0	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	3 (0.6)	3 (0.6)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	6 (0.6)	6 (0.6)
ざ瘡	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	2 (0.2)	3 (0.3)	5 (0.5)
紅斑	0	0	0	1 (0.4)	2 (0.7)	2 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.1)	4 (0.4)	4 (0.4)
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	3 (0.6)	1 (0.2)	4 (0.8)	0	0	0	3 (0.3)	1 (0.1)	4 (0.4)
湿疹	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.1)	3 (0.3)	3 (0.3)
紅斑性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (1.0)	2 (1.0)	0	3 (0.3)	3 (0.3)
光線過敏性反応	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)
皮膚病変	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
寝汗	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
接触性皮膚炎	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
毛髪障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
汗疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
色素沈着障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
皮膚変色	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
斑状出血	0	3 (0.8)	3 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
冷汗	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
過角化	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
多毛症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
斑	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
全身性そう痒症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
全身性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

ISS（5.3.5.3.2）Table EP 6.24.1

表 2.7.4.7-2　Pool S1 における投与群別の有害事象（続き）

投与群	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群			LCM 600 mg 群			LCM 合計		
症例数	364			270			471			203			944		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
酒さ	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
アトピー性皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
毛質異常	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
爪ジストロフィー	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
爪破損	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
そう痒性皮疹	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
皮膚炎	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
薬疹	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
環状肉芽腫	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
手皮膚炎	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
手掌紅斑	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
丘疹	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
斑状皮疹	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚剥脱	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚臭異常	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚感作	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
顔面腫脹	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

ISS（5.3.5.3.2）Table EP 6.24.1

表 2.7.4.7-2　Pool S1 における投与群別の有害事象（続き）

投与群	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群			LCM 600 mg 群			LCM 合計		
症例数	364			270			471			203			944		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
社会環境	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
職場でのストレス	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
歩行障害者	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
外科および内科処置	0	4 (1.1)	4 (1.1)	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0	1(0.5)	1 (0.5)	0	5 (0.5)	5 (0.5)
抜歯	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1(0.5)	1 (0.5)	0	2 (0.2)	2 (0.2)
四肢手術	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
デンタルケア	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
インフルエンザ免疫	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
歯内療法	0	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
理学療法	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	3 (0.8)	3 (0.8)	6 (1.6)	1 (0.4)	9 (3.3)	10 (3.7)	5 (1.1)	8 (1.7)	12 (2.5)	3 (1.5)	3 (1.5)	6 (3.0)	9 (1.0)	20 (2.1)	28 (3.0)
高血圧	0	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.4)	5 (1.9)	6 (2.2)	1 (0.2)	4 (0.8)	5 (1.1)	0	0	0	2 (0.2)	9 (1.0)	11 (1.2)
ほてり	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (1.5)	1 (0.1)	3 (0.3)	4 (0.4)
末梢冷感	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0	0	0	3 (0.6)	0	3 (0.6)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.3)	1 (0.1)	4 (0.4)
血腫	0	0	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	3 (0.3)	3 (0.3)
潮紅	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
低血圧	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.1)	0	1 (0.1)
出血	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
血栓性静脈炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
静脈瘤	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

ISS（5.3.5.3.2）Table EP 6.24.1

表 2.7.4.7-2　Pool S1 における投与群別の有害事象（続き）

投与群	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群			LCM 600 mg 群			LCM 合計		
症例数	364			270			471			203			944		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
深部静脈血栓症	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
蒼白	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
静脈障害	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
虚血	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

ISS（5.3.5.3.2）Table EP 6.24.1

付録 3.　EP0009 試験における治療期間の全有害事象

表 2.7.4.7-3　EP0009 試験の有害事象

投与群	EP0008 試験の投与群									合計		
	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群					
症例数	164			163			146			473		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
有害事象発現例数 (%)	70 (42.7)	109 (66.5)	129 (78.7)	73 (44.8)	97 (59.5)	120 (73.6)	60 (41.1)	97 (66.4)	108 (74.0)	203 (42.9)	303 (64.1)	357 (75.5)
血液およびリンパ系障害	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (1.8)	1 (0.6)	3 (1.8)	4 (2.5)	0	0	0	2 (0.4)	5 (1.1)	7 (1.5)
貧血	0	0	0	1 (0.6)	3 (1.8)	4 (2.5)	0	0	0	1 (0.2)	3 (0.6)	4 (0.8)
白血球減少症	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
リンパ節症	0	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)
心臓障害	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (1.8)	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (1.8)	2 (1.4)	1 (0.7)	3 (2.1)	4 (0.8)	5 (1.1)	9 (1.9)
不整脈	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	3 (0.6)	3 (0.6)
心室内伝導障害	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
動悸	0	0	0	0	0	0	2 (1.4)	0	2 (1.4)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
洞性徐脈	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
上室性期外収縮	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
心室性期外収縮	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)
発育性股関節形成不全	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
過誤腫	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.4.1.1

表 2.7.4.7-3　EP0009 試験の有害事象（続き）

投与群	EP0008 試験の投与群									合計		
	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群					
症例数	164			163			146			473		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
耳および迷路障害	3 (1.8)	1 (0.6)	4 (2.4)	4 (2.5)	3 (1.8)	7 (4.3)	2 (1.4)	1 (0.7)	3 (2.1)	9 (1.9)	5 (1.1)	14 (3.0)
難聴	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
耳不快感	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
耳鳴	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.2)	0	2 (1.2)	2 (1.4)	0	2 (1.4)	4 (0.8)	1 (0.2)	5 (1.1)
回転性めまい	2 (1.2)	0	2 (1.2)	2 (1.2)	2 (1.2)	4 (2.5)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	4 (0.8)	3 (0.6)	7 (1.5)
眼障害	8 (4.9)	5 (3.0)	13 (7.9)	12 (7.4)	6 (3.7)	17 (10.4)	6 (4.1)	5 (3.4)	10 (6.8)	26 (5.5)	16 (3.4)	40 (8.5)
眼瞼炎	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
眼瞼痙攣	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
白内障	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
結膜炎	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (1.2)	2 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	4 (0.8)	4 (0.8)
アレルギー性結膜炎	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
角膜びらん	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
複視	4 (2.4)	1 (0.6)	5 (3.0)	4 (2.5)	0	4 (2.5)	3 (2.1)	0	3 (2.1)	11 (2.3)	1 (0.2)	12 (2.5)
眼痛	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
緑内障	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
角膜炎	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
流涙増加	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
夜盲	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
霧視	5 (3.0)	1 (0.6)	6 (3.7)	8 (4.9)	1 (0.6)	9 (5.5)	2 (1.4)	1 (0.7)	3 (2.1)	15 (3.2)	3 (0.6)	18 (3.8)
硝子体浮遊物	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.4.1.1

表 2.7.4.7-3　EP0009 試験の有害事象（続き）

投与群	EP0008 試験の投与群									合計		
	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群					
症例数	164			163			146			473		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
胃腸障害	12 (7.3)	28 (17.1)	38 (23.2)	15 (9.2)	42 (25.8)	54 (33.1)	12 (8.2)	26 (17.8)	35 (24.0)	39 (8.2)	96 (20.3)	127 (26.8)
腹部不快感	0	0	0	0	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)
腹部膨満	0	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.6)
腹痛	2 (1.2)	3 (1.8)	5 (3.0)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	2 (1.4)	1 (0.7)	3 (2.1)	5 (1.1)	4 (0.8)	9 (1.9)
上腹部痛	0	7 (4.3)	7 (4.3)	2 (1.2)	6 (3.7)	8 (4.9)	0	3 (2.1)	3 (2.1)	2 (0.4)	16 (3.4)	18 (3.8)
呼気臭	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
口唇炎	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
便秘	1 (0.6)	4 (2.4)	5 (3.0)	1 (0.6)	5 (3.1)	6 (3.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (0.6)	10 (2.1)	13 (2.7)
齲歯	0	2 (1.2)	2 (1.2)	0	2 (1.2)	2 (1.2)	0	3 (2.1)	3 (2.1)	0	7 (1.5)	7 (1.5)
下痢	1 (0.6)	6 (3.7)	7 (4.3)	2 (1.2)	3 (1.8)	5 (3.1)	1 (0.7)	7 (4.8)	8 (5.5)	4 (0.8)	16 (3.4)	20 (4.2)
口内乾燥	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
十二指腸炎	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
消化不良	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.2)	2 (1.2)	1 (0.6)	3 (1.8)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (0.6)	3 (0.6)	6 (1.3)
心窩部不快感	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
胃潰瘍	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
胃炎	0	2 (1.2)	2 (1.2)	2 (1.2)	3 (1.8)	4 (2.5)	0	0	0	2 (0.4)	5 (1.1)	6 (1.3)
萎縮性胃炎	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
歯肉痛	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	3 (0.6)	3 (0.6)
歯肉腫脹	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
舌痛	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.4.1.1

表 2.7.4.7-3　EP0009 試験の有害事象（続き）

投与群	EP0008 試験の投与群									合計		
	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群					
症例数	164			163			146			473		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
血便排泄	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
痔出血	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
痔核	0	3 (1.8)	3 (1.8)	0	4 (2.5)	4 (2.5)	0	2 (1.4)	2 (1.4)	0	9 (1.9)	9 (1.9)
大腸ポリープ	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)
口唇腫脹	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
口腔嚢胞	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
口腔内出血	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
口腔内潰瘍形成	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)
悪心	7 (4.3)	2 (1.2)	9 (5.5)	3 (1.8)	4 (2.5)	7 (4.3)	5 (3.4)	2 (1.4)	6 (4.1)	15 (3.2)	8 (1.7)	22 (4.7)
直腸ポリープ	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
直腸脱	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
逆流性胃炎	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
吐き戻し	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
歯の知覚過敏	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
口内炎	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (1.4)	2 (1.4)	0	4 (0.8)	4 (0.8)
舌腫脹	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
舌障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
舌潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
歯の障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
歯痛	0	3 (1.8)	3 (1.8)	0	10 (6.1)	10 (6.1)	0	3 (2.1)	3 (2.1)	0	16 (3.4)	16 (3.4)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.4.1.1

表 2.7.4.7-3　EP0009 試験の有害事象（続き）

投与群	EP0008 試験の投与群									合計		
	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群					
症例数	164			163			146			473		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
嘔吐	4 (2.4)	1 (0.6)	5 (3.0)	5 (3.1)	7 (4.3)	11 (6.7)	6 (4.1)	2 (1.4)	8 (5.5)	15 (3.2)	10 (2.1)	24 (5.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (6.1)	10 (6.1)	18 (11.0)	7 (4.3)	4 (2.5)	11 (6.7)	10 (6.8)	15 (10.3)	24 (16.4)	27 (5.7)	29 (6.1)	53 (11.2)
副作用	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
無力症	2 (1.2)	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (1.8)	0	3 (1.8)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	6 (1.3)	1 (0.2)	6 (1.3)
胸部不快感	2 (1.2)	0	2 (1.2)	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.6)
嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
不快感	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
滲出液	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
疲労	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	2 (1.4)	2 (1.4)	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.6)
異常感	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
冷感	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
歩行障害	4 (2.4)	0	4 (2.4)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	5 (3.4)	1 (0.7)	5 (3.4)	10 (2.1)	1 (0.2)	10 (2.1)
易刺激性	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)
局所腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
倦怠感	0	0	0	2 (1.2)	0	2 (1.2)	2 (1.4)	1 (0.7)	3 (2.1)	4 (0.8)	1 (0.2)	5 (1.1)
粘膜潰瘍	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
疼痛	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
発熱	1 (0.6)	7 (4.3)	8 (4.9)	0	4 (2.5)	4 (2.5)	1 (0.7)	8 (5.5)	9 (6.2)	2 (0.4)	19 (4.0)	21 (4.4)
肝胆道系障害	0	2 (1.2)	2 (1.2)	3 (1.8)	0	3 (1.8)	4 (2.7)	0	4 (2.7)	7 (1.5)	2 (0.4)	9 (1.9)
肝機能異常	0	2 (1.2)	2 (1.2)	2 (1.2)	0	2 (1.2)	2 (1.4)	0	2 (1.4)	4 (0.8)	2 (0.4)	6 (1.3)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.4.1.1

表 2.7.4.7-3　EP0009 試験の有害事象（続き）

投与群	EP0008 試験の投与群									合計		
	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群					
症例数	164			163			146			473		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
肝障害	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	2 (1.4)	0	2 (1.4)	3 (0.6)	0	3 (0.6)
免疫系障害	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.6)
過敏症	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)
季節性アレルギー	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	1 (0.6)	74 (45.1)	74 (45.1)	3 (1.8)	56 (34.4)	58 (35.6)	3 (2.1)	52 (35.6)	54 (37.0)	7 (1.5)	182 (38.5)	186 (39.3)
細菌感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
気管支炎	0	3 (1.8)	3 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	4 (0.8)	4 (0.8)
蜂巣炎	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
子宮頚管炎	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
慢性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
膀胱炎	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
丹毒	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
毛包炎	0	3 (1.8)	3 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.6)	3 (0.6)
胃腸炎	0	7 (4.3)	7 (4.3)	0	4 (2.5)	4 (2.5)	1 (0.7)	4 (2.7)	5 (3.4)	1 (0.2)	15 (3.2)	16 (3.4)
消化管感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
歯肉炎	0	0	0	0	2 (1.2)	2 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	3 (0.6)	3 (0.6)
帯状疱疹	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
麦粒腫	0	0	0	0	0	0	0	3 (2.1)	3 (2.1)	0	3 (0.6)	3 (0.6)
インフルエンザ	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.2)	0	4 (2.5)	4 (2.5)	0	4 (2.7)	4 (2.7)	1 (0.2)	9 (1.9)	10 (2.1)
喉頭炎	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (0.4)	2 (0.4)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.4.1.1

表 2.7.4.7-3　EP0009 試験の有害事象（続き）

投与群	EP0008 試験の投与群									合計		
	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群					
症例数	164			163			146			473		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
限局性感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
肺感染	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
鼻咽頭炎	0	41 (25.0)	41 (25.0)	1 (0.6)	33 (20.2)	33 (20.2)	1 (0.7)	28 (19.2)	29 (19.9)	2 (0.4)	102 (21.6)	103 (21.8)
爪真菌症	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
口腔ヘルペス	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
精巣炎	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
歯周炎	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
咽頭炎	0	5 (3.0)	5 (3.0)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	3 (2.1)	3 (2.1)	0	9 (1.9)	9 (1.9)
肺炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
気道感染	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
鼻炎	0	3 (1.8)	3 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.6)	3 (0.6)
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
足部白癬	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
扁桃炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
結核	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
上気道感染	0	27 (16.5)	27 (16.5)	2 (1.2)	13 (8.0)	15 (9.2)	2 (1.4)	14 (9.6)	15 (10.3)	4 (0.8)	54 (11.4)	57 (12.1)
尿路感染	0	3 (1.8)	3 (1.8)	0	2 (1.2)	2 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	6 (1.3)	6 (1.3)
ウイルス性上気道感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	0	23 (14.0)	23 (14.0)	4 (2.5)	18 (11.0)	21 (12.9)	1 (0.7)	23 (15.8)	24 (16.4)	5 (1.1)	64 (13.5)	68 (14.4)
動物咬傷	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.4.1.1

表 2.7.4.7-3　EP0009 試験の有害事象（続き）

投与群	EP0008 試験の投与群									合計		
	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群					
症例数	164			163			146			473		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
節足動物咬傷	0	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)
節足動物刺傷	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
鎖骨骨折	0	0	0	0	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)
挫傷	0	5 (3.0)	5 (3.0)	0	2 (1.2)	2 (1.2)	0	4 (2.7)	4 (2.7)	0	11 (2.3)	11 (2.3)
擦過傷	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
顔面損傷	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.4)	2 (1.4)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
顔面骨骨折	0	0	0	0	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)
転倒	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)
腓骨骨折	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
骨折	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
手骨折	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
頭部損傷	0	2 (1.2)	2 (1.2)	0	4 (2.5)	4 (2.5)	0	2 (1.4)	2 (1.4)	0	8 (1.7)	8 (1.7)
熱中症	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
熱射病	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
損傷	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	3 (0.6)	3 (0.6)
顎の骨折	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
裂傷	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	4 (2.5)	4 (2.5)	0	2 (1.4)	2 (1.4)	0	7 (1.5)	7 (1.5)
靭帯捻挫	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
四肢損傷	0	2 (1.2)	2 (1.2)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	4 (0.8)	4 (0.8)
口唇損傷	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.4.1.1

表 2.7.4.7-3　EP0009 試験の有害事象（続き）

投与群	EP0008 試験の投与群									合計		
	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群					
症例数	164			163			146			473		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
肉離れ	0	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	3 (0.6)	3 (0.6)
爪損傷	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
処置による疼痛	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
肋骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.4)	2 (1.4)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
引っかき傷	0	2 (1.2)	2 (1.2)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	4 (0.8)	4 (0.8)
皮膚損傷	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (2.1)	1 (0.2)	3 (0.6)	4 (0.8)
軟部組織損傷	0	2 (1.2)	2 (1.2)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	3 (0.6)	3 (0.6)
脊椎圧迫骨折	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
熱傷	0	4 (2.4)	4 (2.4)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.2)	0	4 (2.7)	4 (2.7)	1 (0.2)	9 (1.9)	10 (2.1)
脛骨骨折	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
各種物質毒性	0	0	0	2 (1.2)	0	2 (1.2)	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.4)
外傷性血腫	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
臨床検査	13 (7.9)	10 (6.1)	20 (12.2)	8 (4.9)	9 (5.5)	17 (10.4)	7 (4.8)	14 (9.6)	19 (13.0)	28 (5.9)	33 (7.0)	56 (11.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.2)	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	4 (0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.8)	1 (0.6)	4 (2.4)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	4 (0.8)	1 (0.2)	5 (1.1)
血中クロール減少	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.4)	2 (1.4)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
血中ブドウ糖減少	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.2)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.4.1.1

表 2.7.4.7-3　EP0009 試験の有害事象（続き）

投与群	EP0008 試験の投与群									合計		
	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群					
症例数	164			163			146			473		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
血圧上昇	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
血中ナトリウム減少	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	2 (1.4)	2 (1.4)	0	3 (0.6)	3 (0.6)
血中尿酸増加	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.7)	3 (2.1)	3 (2.1)	2 (0.4)	4 (0.8)	5 (1.1)
心電図 QT 延長	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
心電図 ST 部分上昇	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
心電図 T 波振幅減少	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
心電図 2 相性 T 波	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
好酸球数増加	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	2 (1.4)	2 (1.4)	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.2)	0	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.2)	0	0	0	3 (0.6)	1 (0.2)	4 (0.8)
ヘマトクリット減少	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
ヘモグロビン減少	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
肝機能検査異常	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.4)
リンパ球数減少	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
単球数減少	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
単球数増加	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)
好中球数減少	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	3 (1.8)	3 (1.8)	0	2 (1.4)	2 (1.4)	1 (0.2)	5 (1.1)	6 (1.3)
好中球数増加	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
血小板数減少	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	2 (1.2)	2 (1.2)	2 (1.4)	0	2 (1.4)	3 (0.6)	2 (0.4)	5 (1.1)
尿中蛋白陽性	3 (1.8)	2 (1.2)	5 (3.0)	0	0	0	0	2 (1.4)	2 (1.4)	3 (0.6)	4 (0.8)	7 (1.5)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.4.1.1

表 2.7.4.7-3　EP0009 試験の有害事象（続き）

投与群	EP0008 試験の投与群									合計		
	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群					
症例数	164			163			146			473		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
尿中赤血球陽性	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.6)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
体重減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
体重増加	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.4)	2 (0.4)	3 (0.6)	5 (1.1)
白血球数減少	1 (0.6)	0	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (1.8)	5 (3.1)	2 (1.4)	0	2 (1.4)	5 (1.1)	3 (0.6)	8 (1.7)
白血球数増加	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
代謝および栄養障害	4 (2.4)	7 (4.3)	11 (6.7)	4 (2.5)	2 (1.2)	6 (3.7)	4 (2.7)	4 (2.7)	7 (4.8)	12 (2.5)	13 (2.7)	24 (5.1)
カルニチン欠損症	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
食欲減退	2 (1.2)	0	2 (1.2)	4 (2.5)	0	4 (2.5)	3 (2.1)	2 (1.4)	5 (3.4)	9 (1.9)	2 (0.4)	11 (2.3)
脱水	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
脂質異常症	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
高血糖	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)
高脂血症	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
高尿酸血症	0	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	3 (0.6)	3 (0.6)
低ナトリウム血症	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.2)	0	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0	0	1 (0.2)	3 (0.6)	4 (0.8)
低リン酸血症	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.2)	9 (5.5)	11 (6.7)	2 (1.2)	6 (3.7)	8 (4.9)	2 (1.4)	11 (7.5)	13 (8.9)	6 (1.3)	26 (5.5)	32 (6.8)
関節痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
背部痛	1 (0.6)	4 (2.4)	5 (3.0)	0	3 (1.8)	3 (1.8)	0	4 (2.7)	4 (2.7)	1 (0.2)	11 (2.3)	12 (2.5)
外骨腫	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.4.1.1

表 2.7.4.7-3　EP0009 試験の有害事象（続き）

投与群	EP0008 試験の投与群									合計		
	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群					
症例数	164			163			146			473		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
足変形	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
関節強直	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
関節腫脹	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
筋力低下	1 (0.6)	0	1 (0.6)	2 (1.2)	0	2 (1.2)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.4)	4 (0.8)	1 (0.2)	5 (1.1)
筋骨格痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
筋骨格硬直	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
筋肉痛	0	3 (1.8)	3 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.6)	3 (0.6)
変形性関節症	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
四肢痛	0	0	0	0	0	0	0	3 (2.1)	3 (2.1)	0	3 (0.6)	3 (0.6)
関節周囲炎	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
関節リウマチ	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	4 (2.4)	4 (2.4)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.2)	5 (1.1)	6 (1.3)
結腸新生物	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
炎症性筋線維芽細胞性腫瘍	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
遠隔転移を伴う神経膠腫	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
新生物	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
皮膚の新生物	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
皮膚乳頭腫	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.4.1.1

表 2.7.4.7-3　EP0009 試験の有害事象（続き）

投与群	EP0008 試験の投与群									合計		
	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群					
症例数	164			163			146			473		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
神経系障害	50 (30.5)	32 (19.5)	69 (42.1)	41 (25.2)	25 (15.3)	56 (34.4)	37 (25.3)	30 (20.5)	54 (37.0)	128 (27.1)	87 (18.4)	179 (37.8)
失語症	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
運動失調	2 (1.2)	0	2 (1.2)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	3 (2.1)	0	3 (2.1)	6 (1.3)	0	6 (1.3)
平衡障害	2 (1.2)	0	2 (1.2)	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.4)
脳出血	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)
脳梗塞	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
複雑部分発作	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
痙攣	0	2 (1.2)	2 (1.2)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	3 (0.6)	4 (0.8)
協調運動異常	3 (1.8)	0	3 (1.8)	0	0	0	0	0	0	3 (0.6)	0	3 (0.6)
浮動性めまい	35 (21.3)	11 (6.7)	43 (26.2)	26 (16.0)	6 (3.7)	29 (17.8)	23 (15.8)	10 (6.8)	28 (19.2)	84 (17.8)	27 (5.7)	100 (21.1)
夢幻状態	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
構語障害	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.4)
味覚異常	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
ジスキネジー	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
ジストニー	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
てんかん	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	2 (1.2)	2 (1.2)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.4)	2 (0.4)	3 (0.6)	5 (1.1)
頭部不快感	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.6)
頭痛	6 (3.7)	8 (4.9)	14 (8.5)	4 (2.5)	8 (4.9)	11 (6.7)	8 (5.5)	15 (10.3)	21 (14.4)	18 (3.8)	31 (6.6)	46 (9.7)
反射亢進	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
過眠症	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0	1 (0.2)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.4.1.1

表 2.7.4.7-3　EP0009 試験の有害事象（続き）

投与群	EP0008 試験の投与群									合計		
	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群					
症例数	164			163			146			473		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.4)	2 (1.4)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
低カルシウム血症性痙攣	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
舌下神経麻痺	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
筋緊張低下	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
記憶障害	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (1.8)	1 (0.6)	4 (2.5)	3 (2.1)	0	3 (2.1)	7 (1.5)	2 (0.4)	9 (1.9)
片頭痛	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
神経痛	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
末梢性ニューロパチー	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
眼振	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
錯感覚	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)
二次性全般化を伴う部分発作	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	3 (1.8)	3 (1.8)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	4 (0.8)	5 (1.1)
群発発作	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
単純部分発作	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.2)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.4)	2 (0.4)	2 (0.4)	4 (0.8)
傾眠	7 (4.3)	6 (3.7)	13 (7.9)	11 (6.7)	0	11 (6.7)	9 (6.2)	0	9 (6.2)	27 (5.7)	6 (1.3)	33 (7.0)
会話障害	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.4)
てんかん重積状態	2 (1.2)	2 (1.2)	4 (2.4)	0	3 (1.8)	3 (1.8)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.4)	6 (1.3)	8 (1.7)
側頭葉てんかん	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
振戦	2 (1.2)	0	2 (1.2)	2 (1.2)	1 (0.6)	3 (1.8)	4 (2.7)	3 (2.1)	7 (4.8)	8 (1.7)	4 (0.8)	12 (2.5)
血管性頭痛	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	3 (0.6)	3 (0.6)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.4.1.1

表 2.7.4.7-3　EP0009 試験の有害事象（続き）

投与群	EP0008 試験の投与群									合計		
	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群					
症例数	164			163			146			473		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
避妊中の妊娠	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
精神障害	1 (0.6)	7 (4.3)	8 (4.9)	4 (2.5)	5 (3.1)	9 (5.5)	6 (4.1)	7 (4.8)	11 (7.5)	11 (2.3)	19 (4.0)	28 (5.9)
怒り	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
不安	0	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0	0	0	3 (2.1)	3 (2.1)	0	5 (1.1)	5 (1.1)
精神緩慢	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
うつ病	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.2)	0	2 (1.2)	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.6)
情動障害	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
てんかん精神病	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
幻視	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
初期不眠症	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
不眠症	0	4 (2.4)	4 (2.4)	1 (0.6)	3 (1.8)	4 (2.5)	4 (2.7)	2 (1.4)	6 (4.1)	5 (1.1)	9 (1.9)	14 (3.0)
精神障害	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
落ち着きのなさ	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
睡眠障害	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
自殺念慮	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.6)
腎および尿路障害	1 (0.6)	5 (3.0)	5 (3.0)	0	0	0	2 (1.4)	3 (2.1)	4 (2.7)	3 (0.6)	8 (1.7)	9 (1.9)
尿路結石	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
排尿困難	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.6)
遺尿	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.4.1.1

表 2.7.4.7-3　EP0009 試験の有害事象（続き）

投与群	EP0008 試験の投与群									合計		
	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群					
症例数	164			163			146			473		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
血尿	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
緊張性膀胱	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
腎結石症	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.4)	2 (1.4)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
蛋白尿	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
尿失禁	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)
生殖系および乳房障害	1 (0.6)	7 (4.3)	8 (4.9)	0	7 (4.3)	7 (4.3)	0	4 (2.7)	4 (2.7)	1 (0.2)	18 (3.8)	19 (4.0)
腺筋症	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
良性前立腺肥大症	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
子宮頚管ポリープ	0	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)
月経困難症	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
勃起不全	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
性器出血	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
生殖器痛	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
月経障害	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
不規則月経	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	3 (1.8)	3 (1.8)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	5 (1.1)	5 (1.1)
不正子宮出血	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
前立腺炎	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
性機能不全	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
子宮の炎症	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
子宮痛	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.4.1.1

表 2.7.4.7-3　EP0009 試験の有害事象（続き）

投与群	EP0008 試験の投与群									合計		
	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群					
症例数	164			163			146			473		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
外陰腟そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.6)	17 (10.4)	18 (11.0)	1 (0.6)	8 (4.9)	9 (5.5)	1 (0.7)	8 (5.5)	8 (5.5)	3 (0.6)	33 (7.0)	35 (7.4)
喘息	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
咳嗽	1 (0.6)	6 (3.7)	7 (4.3)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)	7 (1.5)	8 (1.7)
咽喉乾燥	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.6)
発声障害	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
しゃっくり	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
過換気	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
鼻閉	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
口腔咽頭痛	0	9 (5.5)	9 (5.5)	0	2 (1.2)	2 (1.2)	1 (0.7)	7 (4.8)	7 (4.8)	1 (0.2)	18 (3.8)	18 (3.8)
誤嚥性肺炎	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
アレルギー性鼻炎	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	3 (0.6)	3 (0.6)
鼻漏	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)
咽喉刺激感	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
上気道の炎症	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
声帯白斑症	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	3 (1.8)	11 (6.7)	14 (8.5)	4 (2.5)	7 (4.3)	10 (6.1)	4 (2.7)	10 (6.8)	14 (9.6)	11 (2.3)	28 (5.9)	38 (8.0)
ざ瘡	0	5 (3.0)	5 (3.0)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	7 (1.5)	7 (1.5)
脱毛症	2 (1.2)	0	2 (1.2)	0	0	0	2 (1.4)	0	2 (1.4)	4 (0.8)	0	4 (0.8)
皮脂欠乏症	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.4.1.1

表 2.7.4.7-3　EP0009 試験の有害事象（続き）

投与群	EP0008 試験の投与群									合計		
	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群					
症例数	164			163			146			473		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
褥瘡性潰瘍	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
皮膚嚢腫	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
皮膚乾燥	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
湿疹	0	2 (1.2)	2 (1.2)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	2 (1.4)	2 (1.4)	1 (0.2)	4 (0.8)	5 (1.1)
紅斑	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
皮下出血	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
多汗症	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
過角化	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
汗疹	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
爪甲離床症	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
そう痒症	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.2)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.4)	2 (0.4)	3 (0.6)	5 (1.1)
紫斑	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
発疹	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.2)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.4)	2 (0.4)	3 (0.6)	5 (1.1)
皮膚出血	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)
皮膚病変	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
顔面腫脹	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
蕁麻疹	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (0.4)	2 (0.4)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.4.1.1

表 2.7.4.7-3　EP0009 試験の有害事象（続き）

投与群	EP0008 試験の投与群									合計		
	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群					
症例数	164			163			146			473		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
外科および内科処置	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
歯科インプラント埋込み	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
抜歯	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
血管障害	0	6 (3.7)	6 (3.7)	0	3 (1.8)	3 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.2)	10 (2.1)	11 (2.3)
高血圧	0	5 (3.0)	5 (3.0)	0	3 (1.8)	3 (1.8)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.2)	9 (1.9)	10 (2.1)
末梢冷感	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.4.1.1

付録 4.　Pool SJ-1 における治療期間の全有害事象

表 2.7.4.7-4　Pool SJ-1 における投与群別の有害事象

投与群	EP0008 試験の投与群									合計		
	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群					
症例数	164			183			180			527		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
有害事象発現例数 (%)	80 (48.8)	116 (70.7)	136 (82.9)	110 (60.1)	133 (72.7)	159 (86.9)	123 (68.3)	134 (74.4)	160 (88.9)	313 (59.4)	383 (72.7)	455 (86.3)
血液およびリンパ系障害	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (1.8)	1 (0.5)	4 (2.2)	5 (2.7)	3 (1.7)	3 (1.7)	5 (2.8)	5 (0.9)	9 (1.7)	13 (2.5)
貧血	0	0	0	1 (0.5)	4 (2.2)	5 (2.7)	0	0	0	1 (0.2)	4 (0.8)	5 (0.9)
血小板減少症	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)
白血球減少症	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
リンパ節症	0	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)
骨髄機能不全	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
好酸球増加症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
リンパ球減少症	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
リンパ球増加症	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
心臓障害	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (1.8)	3 (1.6)	3 (1.6)	6 (3.3)	6 (3.3)	4 (2.2)	10 (5.6)	10 (1.9)	9 (1.7)	19 (3.6)
第一度房室ブロック	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	3 (1.7)	0	3 (1.7)	4 (0.8)	0	4 (0.8)
動悸	0	0	0	0	0	0	3 (1.7)	0	3 (1.7)	3 (0.6)	0	3 (0.6)
不整脈	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	3 (0.6)	3 (0.6)
徐脈	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)
洞性徐脈	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (0.4)	2 (0.4)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

Pool SJ-1（5.3.5.3.6）Table 6.2.1

表 2.7.4.7-4　Pool SJ-1 における投与群別の有害事象（続き）

投与群	EP0008 試験の投与群									合計		
	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群					
症例数	164			183			180			527		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
心室性期外収縮	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)
心室内伝導障害	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.1)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)
左脚ブロック	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
上室性期外収縮	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)
発育性股関節形成不全	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
過誤腫	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
耳および迷路障害	3 (1.8)	3 (1.8)	6 (3.7)	8 (4.4)	3 (1.6)	11 (6.0)	3 (1.7)	2 (1.1)	5 (2.8)	14 (2.7)	8 (1.5)	22 (4.2)
回転性めまい	2 (1.2)	2 (1.2)	4 (2.4)	4 (2.2)	2 (1.1)	6 (3.3)	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (1.7)	7 (1.3)	6 (1.1)	13 (2.5)
耳鳴	0	1 (0.6)	1 (0.6)	4 (2.2)	0	4 (2.2)	2 (1.1)	0	2 (1.1)	6 (1.1)	1 (0.2)	7 (1.3)
耳不快感	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
難聴	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
内分泌障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
高プロラクチン血症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
眼障害	10 (6.1)	6 (3.7)	16 (9.8)	21 (11.5)	7 (3.8)	27 (14.8)	26 (14.4)	8 (4.4)	33 (18.3)	57 (10.8)	21 (4.0)	76 (14.4)
霧視	6 (3.7)	1 (0.6)	7 (4.3)	13 (7.1)	1 (0.5)	14 (7.7)	8 (4.4)	2 (1.1)	10 (5.6)	27 (5.1)	4 (0.8)	31 (5.9)
複視	5 (3.0)	2 (1.2)	7 (4.3)	7 (3.8)	0	7 (3.8)	14 (7.8)	1 (0.6)	15 (8.3)	26 (4.9)	3 (0.6)	29 (5.5)
結膜炎	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	3 (1.6)	3 (1.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	5 (0.9)	5 (0.9)
眼痛	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (1.7)	1 (0.2)	3 (0.6)	4 (0.8)
眼瞼痙攣	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	2 (1.1)	0	2 (1.1)	4 (0.8)	0	4 (0.8)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

Pool SJ-1（5.3.5.3.6）Table 6.2.1

表 2.7.4.7-4　Pool SJ-1 における投与群別の有害事象（続き）

投与群	EP0008 試験の投与群									合計		
	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群					
症例数	164			183			180			527		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
視力障害	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	0	2 (1.1)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
アレルギー性結膜炎	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
白内障	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
眼乾燥	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
緑内障	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
夜盲	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
眼瞼炎	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
角膜びらん	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
角膜炎	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
流涙増加	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
硝子体浮遊物	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
胃腸障害	16 (9.8)	29 (17.7)	40 (24.4)	26 (14.2)	57 (31.1)	72 (39.3)	29 (16.1)	42 (23.3)	61 (33.9)	71 (13.5)	128 (24.3)	173 (32.8)
嘔吐	5 (3.0)	1 (0.6)	6 (3.7)	9 (4.9)	9 (4.9)	13 (7.1)	17 (9.4)	5 (2.8)	21 (11.7)	31 (5.9)	15 (2.8)	40 (7.6)
悪心	10 (6.1)	3 (1.8)	13 (7.9)	9 (4.9)	5 (2.7)	12 (6.6)	10 (5.6)	4 (2.2)	12 (6.7)	29 (5.5)	12 (2.3)	37 (7.0)
下痢	1 (0.6)	6 (3.7)	7 (4.3)	4 (2.2)	9 (4.9)	12 (6.6)	3 (1.7)	13 (7.2)	16 (8.9)	8 (1.5)	28 (5.3)	35 (6.6)
上腹部痛	0	7 (4.3)	7 (4.3)	3 (1.6)	9 (4.9)	12 (6.6)	2 (1.1)	6 (3.3)	8 (4.4)	5 (0.9)	22 (4.2)	27 (5.1)
歯痛	0	3 (1.8)	3 (1.8)	0	13 (7.1)	13 (7.1)	0	5 (2.8)	5 (2.8)	0	21 (4.0)	21 (4.0)
便秘	1 (0.6)	4 (2.4)	5 (3.0)	2 (1.1)	7 (3.8)	8 (4.4)	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (1.7)	4 (0.8)	13 (2.5)	16 (3.0)
腹痛	2 (1.2)	3 (1.8)	5 (3.0)	1 (0.5)	3 (1.6)	3 (1.6)	3 (1.7)	3 (1.7)	6 (3.3)	6 (1.1)	9 (1.7)	14 (2.7)
痔核	0	3 (1.8)	3 (1.8)	0	5 (2.7)	5 (2.7)	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	10 (1.9)	10 (1.9)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

Pool SJ-1（5.3.5.3.6）Table 6.2.1

表 2.7.4.7-4　Pool SJ-1 における投与群別の有害事象（続き）

投与群	EP0008 試験の投与群									合計		
	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群					
症例数	164			183			180			527		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
齲歯	0	2 (1.2)	2 (1.2)	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	5 (2.8)	5 (2.8)	0	9 (1.7)	9 (1.7)
消化不良	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.2)	2 (1.1)	2 (1.1)	4 (2.2)	0	2 (1.1)	2 (1.1)	3 (0.6)	5 (0.9)	8 (1.5)
胃炎	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (1.8)	2 (1.1)	4 (2.2)	5 (2.7)	0	0	0	3 (0.6)	6 (1.1)	8 (1.5)
口内炎	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	4 (0.8)	4 (0.8)
腹部不快感	0	0	0	0	3 (1.6)	3 (1.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	4 (0.8)	4 (0.8)
口内乾燥	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.6)
歯肉痛	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	3 (0.6)	3 (0.6)
腹部膨満	0	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.6)
口唇炎	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
呼気臭	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)
大腸ポリープ	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)
口腔内潰瘍形成	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)
胃障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
歯肉腫脹	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
血便排泄	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
口唇腫脹	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
流涎過多	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
歯の知覚過敏	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
舌腫脹	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
舌障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

Pool SJ-1（5.3.5.3.6）Table 6.2.1

表 2.7.4.7-4　Pool SJ-1 における投与群別の有害事象（続き）

投与群	EP0008 試験の投与群									合計		
	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群					
症例数	164			183			180			527		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
舌潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
歯の障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
歯の磨耗	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
上部消化管出血	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
口唇症	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
十二指腸炎	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
心窩部不快感	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
胃潰瘍	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
萎縮性胃炎	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
舌炎	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
舌痛	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
痔出血	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
口腔内出血	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
口腔扁平苔癬	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
直腸ポリープ	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
直腸脱	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
逆流性胃炎	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
口腔嚢胞	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
吐き戻し	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

Pool SJ-1（5.3.5.3.6）Table 6.2.1

表 2.7.4.7-4　Pool SJ-1 における投与群別の有害事象（続き）

投与群	EP0008 試験の投与群									合計		
	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群					
症例数	164			183			180			527		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (7.3)	12 (7.3)	22 (13.4)	11 (6.0)	12 (6.6)	22 (12.0)	18 (10.0)	19 (10.6)	34 (18.9)	41 (7.8)	43 (8.2)	78 (14.8)
発熱	1 (0.6)	8 (4.9)	9 (5.5)	1 (0.5)	8 (4.4)	9 (4.9)	2 (1.1)	9 (5.0)	10 (5.6)	4 (0.8)	25 (4.7)	28 (5.3)
歩行障害	4 (2.4)	0	4 (2.4)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	6 (3.3)	1 (0.6)	6 (3.3)	11 (2.1)	1 (0.2)	11 (2.1)
倦怠感	1 (0.6)	0	1 (0.6)	3 (1.6)	0	3 (1.6)	4 (2.2)	1 (0.6)	5 (2.8)	8 (1.5)	1 (0.2)	9 (1.7)
疲労	1 (0.6)	0	1 (0.6)	3 (1.6)	2 (1.1)	4 (2.2)	0	2 (1.1)	2 (1.1)	4 (0.8)	4 (0.8)	7 (1.3)
無力症	2 (1.2)	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (1.6)	0	3 (1.6)	2 (1.1)	0	2 (1.1)	7 (1.3)	1 (0.2)	7 (1.3)
胸部不快感	2 (1.2)	0	2 (1.2)	2 (1.1)	1 (0.5)	3 (1.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.1)	5 (0.9)	2 (0.4)	7 (1.3)
易刺激性	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	3 (1.7)	0	3 (1.7)	3 (0.6)	1 (0.2)	4 (0.8)
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)
胸痛	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
不快感	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)
疼痛	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
滲出液	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
異常感	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
冷感	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
局所腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
副作用	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
炎症	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

Pool SJ-1（5.3.5.3.6）Table 6.2.1

表 2.7.4.7-4　Pool SJ-1 における投与群別の有害事象（続き）

投与群	EP0008 試験の投与群									合計		
	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群					
症例数	164			183			180			527		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
粘膜潰瘍	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
肝胆道系障害	0	3 (1.8)	3 (1.8)	5 (2.7)	2 (1.1)	7 (3.8)	10 (5.6)	1 (0.6)	10 (5.6)	15 (2.8)	6 (1.1)	20 (3.8)
肝機能異常	0	3 (1.8)	3 (1.8)	4 (2.2)	0	4 (2.2)	6 (3.3)	1 (0.6)	6 (3.3)	10 (1.9)	4 (0.8)	13 (2.5)
肝障害	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	2 (1.1)	0	2 (1.1)	3 (0.6)	0	3 (0.6)
薬物性肝障害	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)
肝損傷	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
水腫性胆嚢炎	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
免疫系障害	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.6)
過敏症	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)
季節性アレルギー	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	1 (0.6)	79 (48.2)	79 (48.2)	4 (2.2)	79 (43.2)	81 (44.3)	5 (2.8)	81 (45.0)	83 (46.1)	10 (1.9)	239 (45.4)	243 (46.1)
鼻咽頭炎	0	43 (26.2)	43 (26.2)	1 (0.5)	46 (25.1)	46 (25.1)	1 (0.6)	43 (23.9)	44 (24.4)	2 (0.4)	132 (25.0)	133 (25.2)
上気道感染	0	28 (17.1)	28 (17.1)	2 (1.1)	19 (10.4)	21 (11.5)	3 (1.7)	27 (15.0)	29 (16.1)	5 (0.9)	74 (14.0)	78 (14.8)
胃腸炎	0	8 (4.9)	8 (4.9)	0	6 (3.3)	6 (3.3)	1 (0.6)	6 (3.3)	7 (3.9)	1 (0.2)	20 (3.8)	21 (4.0)
インフルエンザ	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (1.8)	0	6 (3.3)	6 (3.3)	0	8 (4.4)	8 (4.4)	1 (0.2)	16 (3.0)	17 (3.2)
咽頭炎	0	5 (3.0)	5 (3.0)	0	4 (2.2)	4 (2.2)	0	5 (2.8)	5 (2.8)	0	14 (2.7)	14 (2.7)
気管支炎	0	3 (1.8)	3 (1.8)	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	3 (1.7)	3 (1.7)	0	8 (1.5)	8 (1.5)
尿路感染	0	3 (1.8)	3 (1.8)	0	3 (1.6)	3 (1.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	7 (1.3)	7 (1.3)
歯肉炎	0	0	0	1 (0.5)	2 (1.1)	3 (1.6)	0	3 (1.7)	3 (1.7)	1 (0.2)	5 (0.9)	6 (1.1)
麦粒腫	0	0	0	0	0	0	0	5 (2.8)	5 (2.8)	0	5 (0.9)	5 (0.9)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

Pool SJ-1（5.3.5.3.6）Table 6.2.1

表 2.7.4.7-4　Pool SJ-1 における投与群別の有害事象（続き）

投与群	EP0008 試験の投与群									合計		
	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群					
症例数	164			183			180			527		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
細菌感染	0	0	0	0	3 (1.6)	3 (1.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	4 (0.8)	4 (0.8)
毛包炎	0	3 (1.8)	3 (1.8)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	4 (0.8)	4 (0.8)
鼻炎	0	3 (1.8)	3 (1.8)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	4 (0.8)	4 (0.8)
肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)
気道感染	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
足部白癬	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
丹毒	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
喉頭炎	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
歯周炎	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
膀胱炎	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)
急性扁桃炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
慢性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
感染性結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
耳感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
消化管感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
帯状疱疹	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
限局性感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
外耳炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
中耳炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

Pool SJ-1（5.3.5.3.6）Table 6.2.1

表 2.7.4.7-4　Pool SJ-1 における投与群別の有害事象（続き）

投与群	EP0008 試験の投与群									合計		
	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群					
症例数	164			183			180			527		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
扁桃炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
腟感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
ウイルス感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
ウイルス性上気道感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
子宮頚管炎	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
ウイルス性脳炎	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
肺感染	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
爪真菌症	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
口腔ヘルペス	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
精巣炎	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
蜂巣炎	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
結核	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	0	23 (14.0)	23 (14.0)	6 (3.3)	25 (13.7)	29 (15.8)	4 (2.2)	34 (18.9)	37 (20.6)	10 (1.9)	82 (15.6)	89 (16.9)
挫傷	0	5 (3.0)	5 (3.0)	1 (0.5)	2 (1.1)	3 (1.6)	1 (0.6)	6 (3.3)	7 (3.9)	2 (0.4)	13 (2.5)	15 (2.8)
熱傷	0	4 (2.4)	4 (2.4)	1 (0.5)	2 (1.1)	3 (1.6)	0	5 (2.8)	5 (2.8)	1 (0.2)	11 (2.1)	12 (2.3)
頭部損傷	0	2 (1.2)	2 (1.2)	0	5 (2.7)	5 (2.7)	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	9 (1.7)	9 (1.7)
四肢損傷	0	2 (1.2)	2 (1.2)	0	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (1.7)	1 (0.2)	6 (1.1)	7 (1.3)
裂傷	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	4 (2.2)	4 (2.2)	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	7 (1.3)	7 (1.3)
損傷	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	5 (0.9)	5 (0.9)
引っかき傷	0	2 (1.2)	2 (1.2)	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	5 (0.9)	5 (0.9)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

Pool SJ-1（5.3.5.3.6）Table 6.2.1

表 2.7.4.7-4　Pool SJ-1 における投与群別の有害事象（続き）

投与群	EP0008 試験の投与群									合計		
	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群					
症例数	164			183			180			527		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
皮膚損傷	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (1.7)	1 (0.2)	3 (0.6)	4 (0.8)
靭帯捻挫	0	0	0	0	3 (1.6)	3 (1.6)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	4 (0.8)	4 (0.8)
軟部組織損傷	0	2 (1.2)	2 (1.2)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	4 (0.8)	4 (0.8)
節足動物刺傷	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.7)	3 (1.7)	0	3 (0.6)	3 (0.6)
骨折	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	3 (0.6)	3 (0.6)
転倒	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.6)
口唇損傷	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	3 (0.6)	3 (0.6)
肉離れ	0	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	3 (0.6)	3 (0.6)
顔面損傷	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
手骨折	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
肋骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
擦過傷	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
鎖骨骨折	0	0	0	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)
顔面骨骨折	0	0	0	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)
腓骨骨折	0	0	0	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)
各種物質毒性	0	0	0	2 (1.1)	0	2 (1.1)	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.4)
節足動物咬傷	0	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)
粉砕骨折	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
熱射病	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
硬膜下血腫	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

Pool SJ-1（5.3.5.3.6）Table 6.2.1

表 2.7.4.7-4　Pool SJ-1 における投与群別の有害事象（続き）

投与群	EP0008 試験の投与群									合計		
	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群					
症例数	164			183			180			527		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
動物咬傷	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
処置後出血	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
処置による疼痛	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
脊椎圧迫骨折	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
脛骨骨折	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
外傷性血腫	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
熱中症	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
顎の骨折	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
爪損傷	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
臨床検査	17 (10.4)	15 (9.1)	29 (17.7)	19 (10.4)	27 (14.8)	36 (19.7)	24 (13.3)	24 (13.3)	40 (22.2)	60 (11.4)	66 (12.5)	105 (19.9)
白血球数減少	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.2)	8 (4.4)	6 (3.3)	11 (6.0)	9 (5.0)	4 (2.2)	12 (6.7)	18 (3.4)	11 (2.1)	25 (4.7)
好中球数減少	1 (0.6)	0	1 (0.6)	2 (1.1)	6 (3.3)	7 (3.8)	3 (1.7)	2 (1.1)	5 (2.8)	6 (1.1)	8 (1.5)	13 (2.5)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (1.8)	0	3 (1.8)	2 (1.1)	5 (2.7)	6 (3.3)	3 (1.7)	1 (0.6)	4 (2.2)	8 (1.5)	6 (1.1)	13 (2.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (3.0)	2 (1.2)	7 (4.3)	1 (0.5)	2 (1.1)	3 (1.6)	2 (1.1)	0	2 (1.1)	8 (1.5)	4 (0.8)	12 (2.3)
血小板数減少	2 (1.2)	0	2 (1.2)	2 (1.1)	4 (2.2)	6 (3.3)	3 (1.7)	0	3 (1.7)	7 (1.3)	4 (0.8)	11 (2.1)
体重減少	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.1)	2 (1.1)	4 (2.2)	5 (2.8)	3 (0.6)	6 (1.1)	8 (1.5)
体重増加	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (1.8)	0	0	0	2 (1.1)	3 (1.7)	5 (2.8)	3 (0.6)	5 (0.9)	8 (1.5)
血中尿酸増加	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.2)	2 (1.1)	1 (0.5)	3 (1.6)	1 (0.6)	3 (1.7)	3 (1.7)	4 (0.8)	5 (0.9)	8 (1.5)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

Pool SJ-1（5.3.5.3.6）Table 6.2.1

表 2.7.4.7-4　Pool SJ-1 における投与群別の有害事象（続き）

投与群	EP0008 試験の投与群									合計		
	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群					
症例数	164			183			180			527		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
尿中蛋白陽性	3 (1.8)	2 (1.2)	5 (3.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (1.1)	2 (1.1)	5 (0.9)	5 (0.9)	8 (1.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (1.8)	2 (1.1)	3 (1.6)	4 (2.2)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	4 (0.8)	5 (0.9)	8 (1.5)
尿中赤血球陽性	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.1)	2 (0.4)	3 (0.6)	5 (0.9)
好酸球数増加	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (1.7)	2 (0.4)	2 (0.4)	4 (0.8)
血中ナトリウム減少	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (1.7)	1 (0.2)	3 (0.6)	4 (0.8)
肝機能検査異常	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.2)	2 (1.1)	0	2 (1.1)	0	0	0	3 (0.6)	1 (0.2)	4 (0.8)
血中クロール減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (1.7)	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.6)
血中カルシウム減少	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.1)	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.6)
リンパ球数減少	0	0	0	0	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.6)
単球数減少	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.1)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.6)
好中球数増加	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.6)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	3 (0.6)	0	3 (0.6)
尿中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)
心電図 T 波振幅減少	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
血中ブドウ糖減少	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.1)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)
単球数増加	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.2)	0	1 (0.2)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

Pool SJ-1（5.3.5.3.6）Table 6.2.1

表 2.7.4.7-4　Pool SJ-1 における投与群別の有害事象（続き）

投与群	EP0008 試験の投与群									合計		
	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群					
症例数	164			183			180			527		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
血中リン減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
心電図 QT 延長	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
心電図 ST 部分下降	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
心電図異常 T 波	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
尿蛋白	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
赤血球数減少	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
血中重炭酸塩減少	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
血中カリウム減少	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
尿中血陽性	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
心電図 ST 部分上昇	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
心電図 2 相性 T 波	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
リンパ球数増加	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
血圧上昇	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
ヘマトクリット減少	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
ヘモグロビン減少	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
ロンベルグ試験陽性	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

Pool SJ-1（5.3.5.3.6）Table 6.2.1

表 2.7.4.7-4　Pool SJ-1 における投与群別の有害事象（続き）

投与群	EP0008 試験の投与群									合計		
	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群					
症例数	164			183			180			527		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
白血球数増加	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
尿中白血球陽性	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
代謝および栄養障害	4 (2.4)	7 (4.3)	11 (6.7)	5 (2.7)	7 (3.8)	12 (6.6)	8 (4.4)	6 (3.3)	13 (7.2)	17 (3.2)	20 (3.8)	36 (6.8)
食欲減退	2 (1.2)	0	2 (1.2)	5 (2.7)	0	5 (2.7)	5 (2.8)	2 (1.1)	7 (3.9)	12 (2.3)	2 (0.4)	14 (2.7)
低ナトリウム血症	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.2)	0	3 (1.6)	3 (1.6)	2 (1.1)	0	2 (1.1)	3 (0.6)	4 (0.8)	7 (1.3)
高尿酸血症	0	2 (1.2)	2 (1.2)	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	5 (0.9)	5 (0.9)
糖尿病	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
高血糖	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)
痛風	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
低血糖症	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
カルニチン欠損症	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
脱水	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
脂質異常症	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
高脂血症	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
低リン酸血症	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.2)	11 (6.7)	13 (7.9)	3 (1.6)	8 (4.4)	11 (6.0)	6 (3.3)	14 (7.8)	20 (11.1)	11 (2.1)	33 (6.3)	44 (8.3)
背部痛	1 (0.6)	5 (3.0)	6 (3.7)	0	3 (1.6)	3 (1.6)	0	6 (3.3)	6 (3.3)	1 (0.2)	14 (2.7)	15 (2.8)
筋力低下	1 (0.6)	0	1 (0.6)	3 (1.6)	0	3 (1.6)	3 (1.7)	1 (0.6)	4 (2.2)	7 (1.3)	1 (0.2)	8 (1.5)
四肢痛	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	2 (1.1)	3 (1.7)	5 (2.8)	2 (0.4)	4 (0.8)	6 (1.1)
筋肉痛	0	3 (1.8)	3 (1.8)	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0	0	0	5 (0.9)	5 (0.9)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

Pool SJ-1（5.3.5.3.6）Table 6.2.1

表 2.7.4.7-4　Pool SJ-1 における投与群別の有害事象（続き）

投与群	EP0008 試験の投与群									合計		
	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群					
症例数	164			183			180			527		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
関節痛	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (1.7)	1 (0.2)	3 (0.6)	4 (0.8)
筋骨格硬直	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
関節腫脹	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
運動性低下	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
筋骨格痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
顎関節症候群	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
足変形	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
変形性関節症	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
関節周囲炎	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
関節リウマチ	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
外骨腫	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
関節強直	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	4 (2.4)	4 (2.4)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.2)	6 (1.1)	7 (1.3)
皮膚乳頭腫	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)
新生物	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
皮膚の新生物	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
乳癌	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
結腸新生物	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
炎症性筋線維芽細胞性腫瘍	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

Pool SJ-1（5.3.5.3.6）Table 6.2.1

表 2.7.4.7-4　Pool SJ-1 における投与群別の有害事象（続き）

投与群	EP0008 試験の投与群									合計		
	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群					
症例数	164			183			180			527		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
遠隔転移を伴う神経膠腫	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
神経系障害	55 (33.5)	34 (20.7)	74 (45.1)	70 (38.3)	45 (24.6)	92 (50.3)	85 (47.2)	48 (26.7)	107 (59.4)	210 (39.8)	127 (24.1)	273 (51.8)
浮動性めまい	37 (22.6)	12 (7.3)	45 (27.4)	44 (24.0)	12 (6.6)	52 (28.4)	64 (35.6)	15 (8.3)	69 (38.3)	145 (27.5)	39 (7.4)	166 (31.5)
頭痛	6 (3.7)	8 (4.9)	14 (8.5)	10 (5.5)	14 (7.7)	23 (12.6)	15 (8.3)	25 (13.9)	35 (19.4)	31 (5.9)	47 (8.9)	72 (13.7)
傾眠	9 (5.5)	6 (3.7)	15 (9.1)	22 (12.0)	4 (2.2)	26 (14.2)	24 (13.3)	1 (0.6)	25 (13.9)	55 (10.4)	11 (2.1)	66 (12.5)
振戦	4 (2.4)	0	4 (2.4)	3 (1.6)	2 (1.1)	5 (2.7)	5 (2.8)	3 (1.7)	8 (4.4)	12 (2.3)	5 (0.9)	17 (3.2)
記憶障害	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.2)	5 (2.7)	1 (0.5)	6 (3.3)	3 (1.7)	0	3 (1.7)	9 (1.7)	2 (0.4)	11 (2.1)
運動失調	2 (1.2)	0	2 (1.2)	2 (1.1)	0	2 (1.1)	5 (2.8)	1 (0.6)	5 (2.8)	9 (1.7)	1 (0.2)	9 (1.7)
てんかん重積状態	2 (1.2)	2 (1.2)	4 (2.4)	0	4 (2.2)	4 (2.2)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.4)	7 (1.3)	9 (1.7)
単純部分発作	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.2)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.1)	4 (2.2)	4 (0.8)	4 (0.8)	8 (1.5)
痙攣	0	2 (1.2)	2 (1.2)	1 (0.5)	3 (1.6)	4 (2.2)	2 (1.1)	0	2 (1.1)	3 (0.6)	5 (0.9)	8 (1.5)
てんかん	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.6)	3 (1.7)	3 (0.6)	3 (0.6)	6 (1.1)
構語障害	2 (1.2)	0	2 (1.2)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	3 (1.7)	0	3 (1.7)	6 (1.1)	0	6 (1.1)
二次性全般化を伴う部分発作	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	3 (1.6)	3 (1.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.2)	5 (0.9)	6 (1.1)
協調運動異常	3 (1.8)	0	3 (1.8)	0	0	0	2 (1.1)	0	2 (1.1)	5 (0.9)	0	5 (0.9)
頭部不快感	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.2)	3 (0.6)	4 (0.8)
感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.7)	3 (1.7)	0	3 (0.6)	3 (0.6)
血管性頭痛	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	3 (0.6)	3 (0.6)
平衡障害	2 (1.2)	0	2 (1.2)	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	3 (0.6)	0	3 (0.6)
失語症	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	0	2 (1.1)	2 (0.4)	0	2 (0.4)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

Pool SJ-1（5.3.5.3.6）Table 6.2.1

表 2.7.4.7-4　Pool SJ-1 における投与群別の有害事象（続き）

投与群	EP0008 試験の投与群									合計		
	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群					
症例数	164			183			180			527		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
夢幻状態	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	0	2 (1.1)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
過眠症	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)
失神	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	0	2 (1.1)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
脳出血	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)
複雑部分発作	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
ジスキネジー	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)
筋緊張低下	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
片頭痛	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
神経痛	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)
錯感覚	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)
会話障害	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	2 (0.4)	0	2 (0.4)
大発作痙攣	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
反射亢進	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
低カルシウム血症性痙攣	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
嗜眠	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
睡眠の質低下	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
側頭葉てんかん	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
注意力障害	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
味覚異常	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
ジストニー	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

Pool SJ-1（5.3.5.3.6）Table 6.2.1

表 2.7.4.7-4　Pool SJ-1 における投与群別の有害事象（続き）

投与群	EP0008 試験の投与群									合計		
	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群					
症例数	164			183			180			527		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
舌下神経麻痺	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
末梢性ニューロパチー	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
脳梗塞	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
熱性痙攣	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
眼振	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
群発発作	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)
避妊中の妊娠	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
妊娠悪阻	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
精神障害	2 (1.2)	7 (4.3)	9 (5.5)	7 (3.8)	8 (4.4)	14 (7.7)	14 (7.8)	13 (7.2)	25 (13.9)	23 (4.4)	28 (5.3)	48 (9.1)
不眠症	0	4 (2.4)	4 (2.4)	1 (0.5)	3 (1.6)	4 (2.2)	5 (2.8)	3 (1.7)	8 (4.4)	6 (1.1)	10 (1.9)	16 (3.0)
自殺念慮	0	0	0	1 (0.5)	2 (1.1)	3 (1.6)	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (1.7)	2 (0.4)	4 (0.8)	6 (1.1)
不安	0	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0	0	0	3 (1.7)	3 (1.7)	0	5 (0.9)	5 (0.9)
睡眠障害	0	0	0	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	3 (0.6)	3 (0.6)
てんかん精神病	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.6)
うつ病	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.1)	0	2 (1.1)	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.6)
激越	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)
不快気分	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
攻撃性	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
怒り	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.2)	0	1 (0.2)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

Pool SJ-1（5.3.5.3.6）Table 6.2.1

表 2.7.4.7-4　Pool SJ-1 における投与群別の有害事象（続き）

投与群	EP0008 試験の投与群									合計		
	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群					
症例数	164			183			180			527		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
不安障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
白日夢	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
抑うつ気分	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
恐怖	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
幻視	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
頭を激しくぶっつける	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
初期不眠症	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
心因性発作	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
落ち着きのなさ	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
異常行動	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
表出性言語障害	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
自殺企図	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
精神緩慢	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
情動障害	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
精神障害	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
腎および尿路障害	1 (0.6)	5 (3.0)	5 (3.0)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.7)	3 (1.7)	5 (2.8)	4 (0.8)	9 (1.7)	11 (2.1)
排尿困難	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.6)
腎結石症	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
尿失禁	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)
血尿	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.2)	0	1 (0.2)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

Pool SJ-1（5.3.5.3.6）Table 6.2.1

表 2.7.4.7-4　Pool SJ-1 における投与群別の有害事象（続き）

投与群	EP0008 試験の投与群									合計		
	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群					
症例数	164			183			180			527		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
頻尿	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
蛋白尿	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
腎仙痛	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
尿路結石	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
遺尿	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
緊張性膀胱	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	1 (0.6)	7 (4.3)	8 (4.9)	2 (1.1)	10 (5.5)	12 (6.6)	1 (0.6)	6 (3.3)	6 (3.3)	4 (0.8)	23 (4.4)	26 (4.9)
不規則月経	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.5)	4 (2.2)	5 (2.7)	0	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.2)	7 (1.3)	8 (1.5)
月経障害	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.1)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.6)
月経困難症	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
子宮頚管ポリープ	0	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)
性器出血	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
閉経期症状	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
外陰腟そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
良性前立腺肥大症	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
月経過多	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
月経遅延	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
不正子宮出血	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
前立腺炎	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
子宮の炎症	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

Pool SJ-1（5.3.5.3.6）Table 6.2.1

表 2.7.4.7-4　Pool SJ-1 における投与群別の有害事象（続き）

投与群	EP0008 試験の投与群									合計		
	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群					
症例数	164			183			180			527		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
腺筋症	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
勃起不全	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
生殖器痛	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
性機能不全	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
子宮痛	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.6)	18 (11.0)	19 (11.6)	1 (0.5)	12 (6.6)	13 (7.1)	3 (1.7)	18 (10.0)	19 (10.6)	5 (0.9)	48 (9.1)	51 (9.7)
口腔咽頭痛	0	9 (5.5)	9 (5.5)	0	3 (1.6)	3 (1.6)	2 (1.1)	10 (5.6)	11 (6.1)	2 (0.4)	22 (4.2)	23 (4.4)
咳嗽	1 (0.6)	6 (3.7)	7 (4.3)	0	4 (2.2)	4 (2.2)	0	4 (2.2)	4 (2.2)	1 (0.2)	14 (2.7)	15 (2.8)
アレルギー性鼻炎	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	5 (0.9)	5 (0.9)
咽喉乾燥	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.2)	3 (0.6)	4 (0.8)
鼻漏	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0	0	0	3 (0.6)	3 (0.6)
咽喉刺激感	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
鼻部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
鼻閉塞	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
喘息	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
過換気	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
誤嚥性肺炎	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
上気道の炎症	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
発声障害	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
鼻出血	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

Pool SJ-1（5.3.5.3.6）Table 6.2.1

表 2.7.4.7-4　Pool SJ-1 における投与群別の有害事象（続き）

投与群	EP0008 試験の投与群									合計		
	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群					
症例数	164			183			180			527		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
しゃっくり	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
鼻閉	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
声帯白斑症	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	4 (2.4)	12 (7.3)	16 (9.8)	8 (4.4)	9 (4.9)	15 (8.2)	11 (6.1)	13 (7.2)	24 (13.3)	23 (4.4)	34 (6.5)	55 (10.4)
そう痒症	2 (1.2)	1 (0.6)	3 (1.8)	3 (1.6)	1 (0.5)	4 (2.2)	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (1.7)	6 (1.1)	4 (0.8)	10 (1.9)
発疹	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.1)	3 (1.7)	1 (0.6)	4 (2.2)	4 (0.8)	3 (0.6)	7 (1.3)
ざ瘡	0	5 (3.0)	5 (3.0)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	7 (1.3)	7 (1.3)
湿疹	0	2 (1.2)	2 (1.2)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	3 (1.7)	3 (1.7)	1 (0.2)	5 (0.9)	6 (1.1)
脱毛症	2 (1.2)	0	2 (1.2)	0	0	0	2 (1.1)	0	2 (1.1)	4 (0.8)	0	4 (0.8)
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.1)	0	2 (1.1)	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.6)
紅斑	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	2 (1.1)	0	2 (1.1)	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.6)
蕁麻疹	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.6)
皮膚炎	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	0	0	0	3 (0.6)	3 (0.6)
多汗症	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
皮膚出血	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)
薬疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
過角化	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
紫斑	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
皮膚病変	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

Pool SJ-1（5.3.5.3.6）Table 6.2.1

表 2.7.4.7-4　Pool SJ-1 における投与群別の有害事象（続き）

投与群	EP0008 試験の投与群									合計		
	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群					
症例数	164			183			180			527		
因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計	あり	なし	合計
顔面腫脹	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
アンドロゲン性脱毛症	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
皮脂欠乏症	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
水疱	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
褥瘡性潰瘍	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
皮下出血	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
爪甲離床症	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
全身性そう痒症	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
皮膚嚢腫	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
皮膚乾燥	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
汗疹	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
外科および内科処置	0	0	0	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	4 (0.8)	4 (0.8)
人工流産	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (0.4)	2 (0.4)
抜歯	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
歯科インプラント埋込み	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
血管障害	0	6 (3.7)	6 (3.7)	0	4 (2.2)	4 (2.2)	4 (2.2)	4 (2.2)	8 (4.4)	4 (0.8)	14 (2.7)	18 (3.4)
高血圧	0	5 (3.0)	5 (3.0)	0	4 (2.2)	4 (2.2)	1 (0.6)	3 (1.7)	4 (2.2)	1 (0.2)	12 (2.3)	13 (2.5)
蒼白	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)	0	2 (1.1)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
血腫	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
起立性低血圧	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
末梢冷感	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)

LCM：ラコサミド
事象名：MedDRA ver. 16.1
Pool SJ-1（5.3.5.3.6）Table 6.2.1

付録 5.　Pool S1 における重篤な有害事象発現例一覧

表 2.7.4.7-5　重篤な有害事象発現例一覧（Pool S1）

被験者番号	人種	投与量 (mg/日)	性別/年齢	有害事象 (基本語)	発現日	発現期間	因果関係/重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
[redacted]	白人	0	女性/41	低ナトリウム血症	13	2	おそらく関連なし/中等度	重篤	用量変更なし	回復
				多飲症	13	7	おそらく関連なし/中等度	重篤	用量変更なし	回復
				耳垢栓塞	8	112	おそらく関連なし/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
				眼痛	5	66	どちらともいえない/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
				視力障害	8	63	どちらともいえない/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
				下痢	26	2	どちらともいえない/高度	非重篤	用量変更なし	回復
				下痢	94	1	おそらく関連なし/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
				口内乾燥	3	194	どちらともいえない/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
				胃食道逆流性疾患	35	6	どちらともいえない/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				悪心	8	1	おそらく関連あり/高度	非重篤	用量変更なし	回復
				悪心	12	1	おそらく関連あり/高度	非重篤	用量変更なし	回復
				嘔吐	12	2	どちらともいえない/高度	非重篤	用量変更なし	後遺症を伴う回復
				異常感	8	63	おそらく関連あり/高度	非重篤	用量変更なし	回復
				口渇	3	194	どちらともいえない/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
				健忘	119	78	おそらく関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				痙攣	6	1	どちらともいえない/高度	非重篤	用量変更なし	回復
				頭痛	4	193	どちらともいえない/高度	非重篤	用量変更なし	回復
				記憶障害	8	63	どちらともいえない/中等度	非重篤	用量変更なし	回復

注：接頭語「+」がある場合は、治験薬最終投与日からの日数

ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Listing 2.23

表 2.7.4.7-5　重篤な有害事象発現例一覧（Pool S1）（続き）

被験者番号	人種	投与量(mg/日)	性別/年齢	有害事象(基本語)	発現日	発現期間	因果関係/重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
[redacted]（続き）	白人	0	女性/41	錯乱状態	14	15	どちらともいえない/高度	非重篤	用量変更なし	回復
				不眠症	1	56	どちらともいえない/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
				神経過敏	8	63	どちらともいえない/高度	非重篤	用量変更なし	回復
				発声障害	7	64	どちらともいえない/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
				末梢冷感	1	70	どちらともいえない/高度	非重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	白人	0	女性/49	痙攣	5	2	おそらく関連なし/中等度	重篤	用量変更なし	回復
				部分発作	51	4	おそらく関連なし/中等度	重篤	用量変更なし	回復
				上気道感染	49	51	関連なし/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	白人	0	女性/46	片頭痛	18	3	おそらく関連なし/高度	重篤	用量変更なし	回復
				白血球減少症	16	15	おそらく関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				副鼻腔炎	7	10	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				体重減少	111	18	どちらともいえない/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
				浮動性めまい	61	68	どちらともいえない/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
				発疹	3	5	どちらともいえない/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				低血圧	76	53	どちらともいえない/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	白人	0	男性/42	てんかん	4	3	おそらく関連なし/高度	重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	白人	0	男性/42	痙攣	100	3	どちらともいえない/高度	重篤	有害事象による中止･脱落	後遺症を伴う回復
				大発作痙攣	101	1	どちらともいえない/高度	重篤	有害事象による中止･脱落	回復
				各種物質毒性	101	2	おそらく関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復

注：接頭語「+」がある場合は、治験薬最終投与日からの日数

ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Listing 2.23

表 2.7.4.7-5　重篤な有害事象発現例一覧（Pool S1）（続き）

被験者番号	人種	投与量(mg/日)	性別/年齢	有害事象(基本語)	発現日	発現期間	因果関係/重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
[redacted]	白人	0	女性/21	複雑部分発作	13	3	どちらともいえない/高度	重篤	投薬中止	回復
				眼振	+11	不明	おそらく関連なし/軽度	非重篤	NA	追跡不能
[redacted]	白人	0	女性/48	月経過多	40	6	関連なし/中等度	重篤	用量変更なし	回復
				理学療法	78	9	関連なし/軽度	重篤	用量変更なし	回復
				腹痛	38	1	おそらく関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				頭痛	8	2	どちらともいえない/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
				月経過多	15	7	関連なし/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	白人	0	女性/24	徐脈	8	7	おそらく関連なし/軽度	重篤	用量変更なし	回復
				眼振	35	92	関連あり/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	黒人	0	女性/46	腹部癒着	77	3	関連なし/中等度	重篤	用量変更なし	回復
				悪心	44	61	どちらともいえない/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				灼熱感	1	8	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				感覚鈍麻	113	1	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	白人	0	女性/27	痙攣	125	不明	おそらく関連なし/高度	重篤	用量変更なし	回復
				疲労	1	856	どちらともいえない/中等度	非重篤	用量変更なし	回復

注：接頭語「+」がある場合は、治験薬最終投与日からの日数

ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Listing 2.23

表 2.7.4.7-5　重篤な有害事象発現例一覧（Pool S1）（続き）

被験者番号	人種	投与量(mg/日)	性別/年齢	有害事象(基本語)	発現日	発現期間	因果関係/重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
[redacted]	白人	0	男性/66	乏突起神経膠腫	122	継続中	関連なし/高度	重篤	有害事象による中止･脱落	継続
				副鼻腔炎	22	4	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				好中球数増加	+1	18	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				咳嗽	21	39	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				咳嗽	86	21	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				口腔咽頭痛	16	10	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	白人	0	男性/20	血中ブドウ糖増加	75	4	どちらともいえない/高度	重篤	用量変更なし	後遺症を伴う回復
[redacted]	黒人	0	女性/25	喘息	9	7	おそらく関連なし/中等度	重篤	用量変更なし	回復
				喘息	119	6	おそらく関連なし/中等度	重篤	用量変更なし	回復
				視力障害	35	6	どちらともいえない/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				腹痛	82	1	おそらく関連なし/高度	非重篤	用量変更なし	回復
				悪心	35	6	どちらともいえない/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				悪心	82	23	おそらく関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				嘔吐	82	6	おそらく関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				真菌感染	119	6	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				傾眠	35	6	どちらともいえない/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				振戦	125	8	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				斑状出血	122	6	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	白人	0	男性/37	虫垂炎	15	4	関連なし/高度	重篤	用量変更なし	回復

注：接頭語「+」がある場合は、治験薬最終投与日からの日数

ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Listing 2.23

表 2.7.4.7-5　重篤な有害事象発現例一覧（Pool S1）（続き）

被験者番号	人種	投与量(mg/日)	性別/年齢	有害事象(基本語)	発現日	発現期間	因果関係/重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
[redacted]	白人	200	男性/19	痙攣	7	1	おそらく関連なし/中等度	重篤	用量変更なし	回復
				複視	8	1	どちらともいえない/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	白人	200	女性/40	傾眠	46	4	関連あり/中等度	重篤	用量変更なし	回復
				傾眠	27	7	関連あり/高度	重篤	減量	回復
				複視	27	7	関連あり/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
				悪心	8	18	おそらく関連あり/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				浮動性めまい	36	6	おそらく関連あり/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
				構語障害	46	4	おそらく関連あり/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
				傾眠	4	23	おそらく関連あり/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	白人	200	男性/25	てんかん	108	5	おそらく関連なし/中等度	重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	白人	200	女性/40	唾液腺腫	43	2	関連なし/高度	重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	白人	200	女性/19	不眠症	108	20	おそらく関連なし/軽度	重篤	用量変更なし	回復
				浮動性めまい	35	不明	どちらともいえない/軽度	非重篤	用量変更なし	未回復
[redacted]	白人	200	男性/45	悪心	43	11	おそらく関連あり/高度	重篤	有害事象による中止･脱落	回復
				嘔吐	43	11	おそらく関連あり/高度	重篤	有害事象による中止･脱落	回復
				回転性めまい	37	17	おそらく関連あり/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
				霧視	8	46	おそらく関連あり/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				浮動性めまい	8	30	おそらく関連あり/軽度	非重篤	用量変更なし	悪化

注：接頭語「+」がある場合は、治験薬最終投与日からの日数

ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Listing 2.23

表 2.7.4.7-5　重篤な有害事象発現例一覧（Pool S1）（続き）

被験者番号	人種	投与量(mg/日)	性別/年齢	有害事象(基本語)	発現日	発現期間	因果関係/重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
[redacted]	白人	200	男性/49	慢性閉塞性肺疾患	55	2	おそらく関連なし/高度	重篤	用量変更なし	回復
				回転性めまい	11	不明	どちらともいえない/高度	非重篤	用量変更なし	不明
				体重減少	20	16	どちらともいえない/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
				体重減少	37	61	どちらともいえない/中等度	非重篤	投薬中止	回復
				振戦	+3	不明	どちらともいえない/軽度	非重篤	用量変更なし	追跡不能
				喘息	55	2	おそらく関連なし/高度	非重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	白人	200	女性/49	糖尿病	74	継続中	おそらく関連なし/中等度	重篤	投薬中断	未回復
				上腹部痛	24	6	おそらく関連なし/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
				上腹部痛	70	2	おそらく関連なし/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
				疲労	20	継続中	おそらく関連あり/軽度	非重篤	用量変更なし	未回復
				体重減少	50	143	関連なし/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
				抑うつ気分	81	継続中	おそらく関連なし/中等度	非重篤	用量変更なし	未回復
				咳嗽	81	120	おそらく関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				高血圧	81	継続中	おそらく関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	未回復
				静脈障害	81	56	関連なし/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	白人	200	男性/31	腎仙痛	127	継続中	おそらく関連なし/中等度	重篤	用量変更なし	完全には未回復
[redacted]	白人	200	男性/39	精索静脈瘤	85	8	関連なし/中等度	重篤	用量変更なし	回復
				背部痛	35	36	関連なし/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
				前立腺炎	85	38	関連なし/中等度	非重篤	用量変更なし	回復

注：接頭語「+」がある場合は、治験薬最終投与日からの日数

ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Listing 2.23

表 2.7.4.7-5　重篤な有害事象発現例一覧（Pool S1）（続き）

被験者番号	人種	投与量(mg/日)	性別/年齢	有害事象(基本語)	発現日	発現期間	因果関係/重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
[redacted]	白人	200	男性/43	トランスアミナーゼ上昇	36	不明	関連なし/中等度	重篤	投薬中止	追跡不能
[redacted]	白人	200	女性/41	胸痛	29	2	関連なし/軽度	重篤	有害事象による中止･脱落	回復
				心電図異常	29	22	関連なし/軽度	重篤	有害事象による中止･脱落	回復
				結膜炎	17	6	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	白人	200	男性/34	脳振盪	52	12	関連なし/中等度	重篤	投薬中止	回復
[redacted]	白人	200	男性/55	四肢痛	105	28	関連なし/高度	重篤	用量変更なし	回復
				血中ブドウ糖増加	108	1	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	白人	200	男性/61	小細胞肺癌	113	継続中	どちらともいえない/高度	重篤	有害事象による中止･脱落	継続
[redacted]	白人	200	女性/58	線維腫症	105	34	関連なし/中等度	重篤	用量変更なし	回復
				霧視	60	1	どちらともいえない/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				運動失調	60	1	どちらともいえない/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				不相応な情動	30	427	どちらともいえない/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
				発疹	19	3	どちらともいえない/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	白人	200	女性/23	肝酵素上昇	1	141	関連なし/中等度	重篤	投薬中止	回復
				腹部不快感	1	31	関連なし/軽度	非重篤	NA	回復
				排便回数増加	1	31	関連なし/軽度	非重篤	NA	回復

注：接頭語「+」がある場合は、治験薬最終投与日からの日数

ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Listing 2.23

表 2.7.4.7-5　重篤な有害事象発現例一覧（Pool S1）（続き）

被験者番号	人種	投与量(mg/日)	性別/年齢	有害事象(基本語)	発現日	発現期間	因果関係/重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
[redacted]	白人	200	男性/35	てんかん	8	2	おそらく関連なし/高度	重篤	用量変更なし	回復
				評価不能の事象	12	1	関連なし/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
				γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	17	不明	関連なし/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
				激越	5	35	関連なし/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
				気分動揺	5	35	関連なし/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	白人	200	女性/45	寛骨臼骨折	+1	不明	関連なし/高度	重篤	NA	回復
				腹部膨満	3	23	おそらく関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				上気道感染	60	12	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				肋骨骨折	+1	81	関連なし/軽度	非重篤	投薬中止	回復
				好中球数減少	1	8	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				皮膚乾燥	12	11	おそらく関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				紅斑	22	15	おそらく関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				深部静脈血栓症	+24	1	関連なし/中等度	非重篤	NA	回復
				蒼白	71	18	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	ヒスパニック	200	女性/25	痙攣	1	10	どちらともいえない/中等度	重篤	有害事象による中止・脱落	回復
				下痢	1	12	おそらく関連なし/軽度	非重篤	NA	回復
				口内乾燥	1	12	おそらく関連なし/軽度	非重篤	NA	回復
				浮動性めまい	1	3	おそらく関連なし/軽度	非重篤	NA	回復
				そう痒症	1	9	おそらく関連なし/軽度	非重篤	NA	回復

注：接頭語「+」がある場合は、治験薬最終投与日からの日数

ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Listing 2.23

表 2.7.4.7-5　重篤な有害事象発現例一覧（Pool S1）（続き）

被験者番号	人種	投与量(mg/日)	性別/年齢	有害事象(基本語)	発現日	発現期間	因果関係/重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
[redacted]	白人	200	女性/35	痙攣	+1	2	どちらともいえない/中等度	重篤	投薬中止	回復
				複視	15	継続中	どちらともいえない/軽度	非重篤	用量変更なし	継続
				上腹部痛	91	継続中	関連あり/軽度	非重篤	用量変更なし	継続
				悪心	91	継続中	どちらともいえない/軽度	非重篤	用量変更なし	継続
				嘔吐	82	6	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				疲労	29	継続中	どちらともいえない/軽度	非重篤	用量変更なし	継続
				鼻咽頭炎	9	8	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				肝機能検査異常	99	45	関連あり/軽度	非重篤	有害事象による中止・脱落	回復
				食欲減退	91	継続中	どちらともいえない/軽度	非重篤	用量変更なし	継続
				錯感覚	9	継続中	おそらく関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	継続
[redacted]	白人	400	男性/31	腎結石症	+1	3	関連なし/高度	重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	白人	400	女性/36	発作後精神病	73	1	おそらく関連なし/軽度	重篤	用量変更なし	回復
				霧視	2	継続中	関連あり/軽度	非重篤	減量	未回復
				浮動性めまい	2	28	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				浮動性めまい	7	1583	関連あり/中等度	非重篤	減量	回復
				感覚障害	29	2	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	白人	400	女性/41	大発作痙攣	7	1	どちらともいえない/高度	重篤	投薬中止	回復
[redacted]	白人	400	女性/24	精神病性障害	90	6	おそらく関連なし/高度	重篤	用量変更なし	回復
				霧視	98	85	どちらともいえない/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				浮動性めまい	73	49	どちらともいえない/軽度	非重篤	用量変更なし	回復

注：接頭語「+」がある場合は、治験薬最終投与日からの日数

ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Listing 2.23

表 2.7.4.7-5　重篤な有害事象発現例一覧（Pool S1）（続き）

被験者番号	人種	投与量(mg/日)	性別/年齢	有害事象(基本語)	発現日	発現期間	因果関係/重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
[redacted]	白人	400	男性/61	心電図ＰＲ延長	1	176	どちらともいえない/軽度	重篤	投薬中止	回復
				耳鳴	27	継続中	どちらともいえない/軽度	非重篤	用量変更なし	未回復
				歯感染	20	8	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	白人	400	女性/35	痙攣	28	2	おそらく関連なし/中等度	重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	白人	400	男性/41	洞性徐脈	1	106	関連あり/中等度	重篤	投薬中止	回復
				無力症	1	継続中	関連あり/軽度	非重篤	投薬中止	軽快
				鼻咽頭炎	1	28	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	白人	400	女性/48	呼吸困難	125	20	どちらともいえない/軽度	重篤	有害事象による中止･脱落	回復
				悪心	125	20	どちらともいえない/軽度	非重篤	有害事象による中止･脱落	回復
				筋痙縮	125	20	どちらともいえない/軽度	非重篤	有害事象による中止･脱落	回復
				灼熱感	60	40	どちらともいえない/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				感覚鈍麻	125	20	どちらともいえない/軽度	非重篤	有害事象による中止･脱落	回復
				寝汗	125	20	どちらともいえない/軽度	非重篤	有害事象による中止･脱落	回復

注：接頭語「+」がある場合は、治験薬最終投与日からの日数

ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Listing 2.23

表 2.7.4.7-5　重篤な有害事象発現例一覧（Pool S1）（続き）

被験者番号	人種	投与量(mg/日)	性別/年齢	有害事象(基本語)	発現日	発現期間	因果関係/重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
[redacted]	白人	400	女性/34	大発作痙攣	24	6	おそらく関連なし/中等度	重篤	用量変更なし	回復
				大発作痙攣	73	5	おそらく関連なし/中等度	重篤	用量変更なし	回復
				転倒	73	1	おそらく関連なし/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
				裂傷	73	10	おそらく関連なし/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	白人	400	男性/29	発熱	64	13	おそらく関連なし/中等度	重篤	用量変更なし	回復
				鼻咽頭炎	62	37	おそらく関連なし/中等度	重篤	用量変更なし	回復
				副鼻腔炎	62	37	おそらく関連なし/中等度	重篤	用量変更なし	回復
				起立不耐性	64	13	おそらく関連なし/中等度	重篤	用量変更なし	回復
				出血性貧血	68	31	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				回転性めまい	20	3	おそらく関連なし/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
				回転性めまい	32	77	どちらともいえない/中等度	非重篤	減量	回復
				複視	22	75	どちらともいえない/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				複視	97	2	どちらともいえない/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
				胃炎	22	2	おそらく関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				悪心	64	1	おそらく関連なし/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
				嘔吐	22	1	おそらく関連なし/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
				嘔吐	64	1	おそらく関連なし/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
				倦怠感	3	1	おそらく関連あり/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				評価不能の事象	68	49	おそらく関連なし/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
				評価不能の事象	66	1	おそらく関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				熱傷	106	15	関連なし/中等度	非重篤	用量変更なし	回復

注：接頭語「+」がある場合は、治験薬最終投与日からの日数

ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Listing 2.23

表 2.7.4.7-5　重篤な有害事象発現例一覧（Pool S1）（続き）

被験者番号	人種	投与量(mg/日)	性別/年齢	有害事象(基本語)	発現日	発現期間	因果関係/重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
[redacted]（続き）	白人	400	男性/29	筋骨格系胸痛	9	7	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				認知障害	2	1	おそらく関連あり/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
				ジスキネジー	3	1	おそらく関連あり/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				ジスキネジー	20	56	おそらく関連あり/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
				ジスキネジー	94	4	どちらともいえない/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				頭痛	3	1	おそらく関連あり/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				起立不耐性	22	1	おそらく関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				鼻出血	32	1	どちらともいえない/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				鼻出血	64	3	おそらく関連なし/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
				そう痒症	81	11	おそらく関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	白人	400	女性/43	鼓膜穿孔	54	61	関連なし/高度	重篤	用量変更なし	回復
				中耳炎	56	59	関連なし/高度	非重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	白人	400	女性/53	虫垂炎	75	12	関連なし/高度	重篤	投薬中断	回復
				腹膜炎	75	12	関連なし/高度	重篤	投薬中断	回復
[redacted]	白人	400	女性/30	稽留流産	48	7	関連なし/中等度	重篤	用量変更なし	回復
				腹痛	46	6	関連なし/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
				高コレステロール血症	14	15	おそらく関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	白人	400	女性/60	倦怠感	5	10	関連あり/中等度	重篤	投薬中止	回復
				頭痛	2	1	おそらく関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				頭痛	4	2	おそらく関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復

注：接頭語「+」がある場合は、治験薬最終投与日からの日数

ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Listing 2.23

表 2.7.4.7-5　重篤な有害事象発現例一覧（Pool S1）（続き）

被験者番号	人種	投与量(mg/日)	性別/年齢	有害事象(基本語)	発現日	発現期間	因果関係/重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
[redacted]	白人	400	女性/41	血小板減少症	15	5	どちらともいえない/中等度	重篤	投薬中止	回復
				リンパ球増加症	15	5	おそらく関連なし/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
				単球増加症	13	3	おそらく関連なし/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
				嘔吐	14	1	おそらく関連なし/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
				意識変容状態	14	1	おそらく関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	白人	400	男性/27	前庭障害	35	10	おそらく関連なし/中等度	重篤	投薬中止	回復
				口唇損傷	31	20	関連なし/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	白人	400	男性/52	精神病性障害	31	継続中	関連あり/中等度	重篤	投薬中止	未回復
[redacted]	黒人	400	男性/23	痙攣	5	2	関連なし/中等度	重篤	用量変更なし	回復
				痙攣	99	13	おそらく関連なし/中等度	重篤	有害事象による中止･脱落	回復
				傾眠	30	不明	どちらともいえない/軽度	非重篤	NA	回復
				発疹	43	1	どちらともいえない/軽度	非重篤	NA	回復
[redacted]	黒人	400	男性/41	低ナトリウム血症	70	11	おそらく関連なし/中等度	重篤	有害事象による中止･脱落	回復
				血圧上昇	65	3	おそらく関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復

注：接頭語「+」がある場合は、治験薬最終投与日からの日数

ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Listing 2.23

表 2.7.4.7-5　重篤な有害事象発現例一覧（Pool S1）（続き）

被験者番号	人種	投与量(mg/日)	性別/年齢	有害事象(基本語)	発現日	発現期間	因果関係/重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
[redacted]	白人	400	女性/25	各種物質毒性	43	10	おそらく関連あり/高度	重篤	有害事象による中止･脱落	回復
				意識消失	43	1	おそらく関連あり/高度	重篤	用量変更なし	回復
				リンパ節症	3	13	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				悪心	39	1	関連あり/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				胸部不快感	32	2	おそらく関連あり/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				疲労	31	12	おそらく関連あり/中等度	非重篤	有害事象による中止･脱落	回復
				上気道感染	3	13	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				頭部損傷	21	1	おそらく関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				血中ナトリウム減少	15	8	関連なし/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
				血中ナトリウム増加	22	15	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				好酸球数増加	22	8	どちらともいえない/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				好酸球数増加	22	8	どちらともいえない/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
				運動失調	31	3	関連あり/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
				浮動性めまい	30	21	おそらく関連あり/軽度	非重篤	有害事象による中止･脱落	回復
				浮動性めまい	23	28	関連あり/軽度	非重篤	有害事象による中止･脱落	回復
				会話障害	32	1	おそらく関連あり/軽度	非重篤	用量変更なし	回復

注：接頭語「+」がある場合は、治験薬最終投与日からの日数

ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Listing 2.23

表 2.7.4.7-5　重篤な有害事象発現例一覧（Pool S1）（続き）

被験者番号	人種	投与量 (mg/日)	性別/年齢	有害事象 (基本語)	発現日	発現期間	因果関係/重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
[redacted]	白人	400	女性/47	痙攣	66	3	おそらく関連なし/中等度	重篤	用量変更なし	回復
				疲労	15	159	どちらともいえない/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				健忘	30	8	どちらともいえない/軽度	非重篤	NA	回復
				頭痛	67	継続中	どちらともいえない/軽度	非重篤	用量変更なし	完全には未回復
				傾眠	15	159	どちらともいえない/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	白人	400	男性/49	歯の脱落	102	1	関連なし/中等度	重篤	用量変更なし	完全には未回復
				疲労	5	2	関連なし/軽度	非重篤	NA	回復
				易刺激性	39	5	おそらく関連なし/軽度	非重篤	NA	回復
				下気道感染	46	9	おそらく関連なし/軽度	非重篤	NA	回復
				挫傷	55	132	おそらく関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				傾眠	93	52	どちらともいえない/軽度	非重篤	NA	回復
[redacted]	黒人	400	女性/37	てんかん重積状態	31	16	おそらく関連なし/中等度	重篤	投薬中止	回復
				痙攣	20	4	どちらともいえない/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				頭痛	20	4	どちらともいえない/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	白人	400	男性/37	膵炎	2	8	関連なし/高度	重篤	投薬中止	回復
				胆管結石	2	8	関連なし/高度	重篤	投薬中止	回復
				胆石症	2	8	関連なし/高度	重篤	投薬中止	回復

注：接頭語「+」がある場合は、治験薬最終投与日からの日数

ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Listing 2.23

表 2.7.4.7-5　重篤な有害事象発現例一覧（Pool S1）（続き）

被験者番号	人種	投与量(mg/日)	性別/年齢	有害事象(基本語)	発現日	発現期間	因果関係/重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
[redacted]	白人	400	男性/51	硬膜下血腫	10	9	おそらく関連なし/高度	重篤	用量変更なし	回復
				不全片麻痺	10	9	おそらく関連なし/高度	重篤	用量変更なし	回復
				歩行障害	6	継続中	どちらともいえない/軽度	非重篤	用量変更なし	未回復
				構語障害	57	継続中	どちらともいえない/軽度	非重篤	用量変更なし	未回復
[redacted]	ヒスパニック	400	男性/41	薬物濃度増加	14	3	関連なし/中等度	重篤	投薬中断	回復
				複視	22	30	おそらく関連あり/中等度	非重篤	減量	回復
				霧視	30	22	どちらともいえない/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				悪心	10	88	どちらともいえない/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				疲労	10	122	どちらともいえない/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				易刺激性	12	101	どちらともいえない/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				注意力障害	76	193	どちらともいえない/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				浮動性めまい	22	775	どちらともいえない/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				書字障害	76	721	どちらともいえない/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				眼振	1	141	どちらともいえない/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				振戦	14	54	どちらともいえない/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				うつ病	12	116	どちらともいえない/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				読字障害	76	721	どちらともいえない/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				静脈瘤	81	継続中	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	未回復

注：接頭語「+」がある場合は、治験薬最終投与日からの日数

ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Listing 2.23

表 2.7.4.7-5　重篤な有害事象発現例一覧（Pool S1）（続き）

被験者番号	人種	投与量(mg/日)	性別/年齢	有害事象(基本語)	発現日	発現期間	因果関係/重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
[redacted]	白人	400	男性/27	幻聴	57	2	関連なし/高度	重篤	用量変更なし	回復
				幻視	57	2	関連なし/高度	重篤	用量変更なし	回復
				下痢	87	2	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				下痢	35	46	どちらともいえない/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				嘔吐	87	2	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				耳感染	117	16	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				鼻咽頭炎	100	5	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				歯感染	14	11	関連なし/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
				椎間板変性症	132	192	関連なし/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
				椎間板突出	132	192	関連なし/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
				浮動性めまい	33	継続中	おそらく関連あり/軽度	非重篤	用量変更なし	未回復
				うつ病	98	継続中	関連なし/中等度	非重篤	用量変更なし	未回復
[redacted]	ヒスパニック	400	男性/50	痙攣	+1	1	関連なし/高度	重篤	投薬中止	回復
				自殺企図	+2	1	おそらく関連なし/高度	重篤	投薬中止	回復

注：接頭語「+」がある場合は、治験薬最終投与日からの日数

ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Listing 2.23

表 2.7.4.7-5　重篤な有害事象発現例一覧（Pool S1）（続き）

被験者番号	人種	投与量(mg/日)	性別/年齢	有害事象(基本語)	発現日	発現期間	因果関係/重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
[redacted]	白人	400	男性/66	足関節部骨折	30	142	どちらともいえない/高度	重篤	用量変更なし	回復
				血小板障害	45	29	おそらく関連なし/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
				蜂巣炎	102	70	おそらく関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				血中重炭酸塩減少	46	154	どちらともいえない/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				血中コレステロール増加	19	153	どちらともいえない/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				血中尿酸増加	124	48	どちらともいえない/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				平衡障害	9	継続中	どちらともいえない/中等度	非重篤	用量変更なし	未回復
				痙攣	35	4	おそらく関連なし/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	ヒスパニック	400	女性/37	痙攣	1	14	関連なし/中等度	重篤	投薬中止	回復
				悪心	1	15	関連なし/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
				咽頭炎	+10	3	関連なし/軽度	非重篤	NA	回復
				裂傷	2	38	関連なし/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
				中毒	1	15	関連なし/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
				ロンベルグ試験陽性	+11	2	関連なし/軽度	非重篤	NA	回復
				食欲減退	1	15	関連なし/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
				運動失調	+11	2	関連なし/中等度	非重篤	NA	回復
				浮動性めまい	1	15	関連なし/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
				痙性歩行	+11	2	関連なし/中等度	非重篤	NA	回復
				頭痛	1	15	関連なし/中等度	非重篤	用量変更なし	回復

注：接頭語「+」がある場合は、治験薬最終投与日からの日数

ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Listing 2.23

表 2.7.4.7-5　重篤な有害事象発現例一覧（Pool S1）（続き）

被験者番号	人種	投与量(mg/日)	性別/年齢	有害事象(基本語)	発現日	発現期間	因果関係/重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
[redacted]	黒人	400	女性/44	希死念慮を有するうつ病	22	17	おそらく関連あり/中等度	重篤	投薬中止	回復
[redacted]	白人	400	女性/43	他人の肢症候群	15	6	関連あり/高度	重篤	投薬中止	回復
				悪心	3	28	どちらともいえない/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
				嘔吐	3	28	どちらともいえない/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	ヒスパニック	400	女性/43	腹痛	46	54	おそらく関連なし/中等度	重篤	投薬中断	回復
				運動失調	127	20	おそらく関連なし/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	黒人	400	女性/22	迷路炎	24	13	おそらく関連なし/中等度	重篤	用量変更なし	回復
				浮動性めまい	24	20	おそらく関連なし/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
				眼振	24	146	おそらく関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	白人	600	女性/64	浮動性めまい	41	3	関連あり/高度	重篤	有害事象による中止･脱落	回復
				眼振	41	3	関連あり/高度	重篤	有害事象による中止･脱落	回復
				浮動性めまい	34	8	関連あり/中等度	非重篤	用量変更なし	悪化
[redacted]	白人	600	女性/34	悪心	35	4	関連あり/高度	重篤	有害事象による中止･脱落	回復
				嘔吐	35	4	関連あり/高度	重篤	有害事象による中止･脱落	回復

注：接頭語「+」がある場合は、治験薬最終投与日からの日数

ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Listing 2.23

表 2.7.4.7-5　重篤な有害事象発現例一覧（Pool S1）（続き）

被験者番号	人種	投与量(mg/日)	性別/年齢	有害事象(基本語)	発現日	発現期間	因果関係/重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
[redacted]（続き）	白人	600	女性/34	浮動性めまい	35	4	関連あり/高度	重篤	有害事象による中止･脱落	回復
				眼振	29	10	関連あり/高度	非重篤	用量変更なし	継続
				傾眠	12	27	おそらく関連あり/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				視野欠損	4	35	どちらともいえない/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	ヒスパニック	600	女性/42	複視	15	継続中	関連あり/高度	重篤	有害事象による中止･脱落	継続
				複視	8	8	関連あり/高度	重篤	有害事象による中止･脱落	回復
				関節可動域低下	15	継続中	関連あり/高度	重篤	有害事象による中止･脱落	継続
				運動失調	3	継続中	関連あり/中等度	重篤	有害事象による中止･脱落	継続
				浮動性めまい	3	継続中	関連あり/中等度	重篤	有害事象による中止･脱落	継続
				眼振	8	8	関連あり/高度	重篤	有害事象による中止･脱落	回復
				安静時振戦	3	継続中	関連あり/中等度	重篤	有害事象による中止･脱落	継続

注：接頭語「+」がある場合は、治験薬最終投与日からの日数

ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Listing 2.23

表 2.7.4.7-5　重篤な有害事象発現例一覧（Pool S1）（続き）

被験者番号	人種	投与量(mg/日)	性別/年齢	有害事象(基本語)	発現日	発現期間	因果関係/重症度	重篤/非重篤	処置	転帰
[redacted]	ヒスパニック	600	女性/42	消化不良	6	1	関連なし/中等度	非重篤	NA	回復
				血中トリグリセリド増加	2	継続中	関連なし/中等度	非重篤	投薬中止	継続
				涙ぐむ	8	継続中	関連なし/中等度	非重篤	有害事象による中止･脱落	継続
[redacted]	白人	600	男性/28	蜂巣炎	78	22	おそらく関連なし/高度	重篤	用量変更なし	回復
				右脚ブロック	99	43	どちらともいえない/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
				蜂巣炎	55	23	おそらく関連なし/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
				γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	1	32	おそらく関連なし/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	白人	600	女性/28	大腸腺腫性ポリポーシス	105	19	関連なし/中等度	重篤	用量変更なし	回復
				疲労	114	継続中	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	未回復
				切開部位痛	114	継続中	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	軽快
				体重減少	107	147	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	白人	600	男性/56	虫垂炎	96	4	関連なし/高度	重篤	用量変更なし	回復
				認知障害	22	継続中	関連なし/中等度	非重篤	用量変更なし	未回復
				記憶障害	22	継続中	関連なし/中等度	非重篤	用量変更なし	未回復
				傾眠	22	継続中	関連なし/中等度	非重篤	用量変更なし	未回復
				コミュニケーション障害	22	継続中	関連なし/中等度	非重篤	用量変更なし	未回復

注：接頭語「+」がある場合は、治験薬最終投与日からの日数

ISS（5.3.5.3.2）Additional Analyses Listing 2.23

付録 6.　EP0009 試験における重篤な有害事象発現例一覧

表 2.7.4.7-6　重篤な有害事象発現例一覧（EP0009 試験）

被験者番号	人種	投与量 (mg/日)	性別/年齢	有害事象 (基本語)	発現日	発現期間	因果関係／重症度	重篤／非重篤	処置	転帰
[redacted]	中国人	0	男性/19	てんかん重積状態	292	11	関連なし/高度	重篤	用量変更なし	回復
		0		上気道感染	292	1	関連なし/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
		250		そう痒症	45	28	関連あり/軽度	非重篤	減量	回復
[redacted]	中国人	400	男性/33	顎の骨折	364	14	関連なし/高度	重篤	用量変更なし	回復
		300		上気道感染	137	7	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	中国人	200	男性/38	脳梗塞	141	1	関連あり/高度	重篤	投薬中止	死亡
[redacted]	中国人	400	男性/55	精神障害	148	36	関連あり/中等度	重篤	用量変更なし	回復
		400		声帯白斑症	141	7	関連なし/中等度	重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	中国人	不明	男性/29	過誤腫	不明	不明	関連なし/中等度	重篤	投薬中止	回復
[redacted]	中国人	400	女性/48	てんかん	207	継続中	関連あり/高度	重篤	用量変更なし	未回復
		200		てんかん重積状態	211	1	関連あり/高度	重篤	投薬中止	死亡
		150		四肢損傷	56	8	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		400		不眠症	205	継続中	関連なし/中等度	非重篤	用量変更なし	未回復

注 1：接頭語「+」がある場合は、治験薬最終投与日からの日数

注 2：製造販売後の重篤な有害事象は、治験薬の最終投与後から 30 日以降に発現した事象とした

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 12.2

表 2.7.4.7-6　重篤な有害事象発現例一覧（EP0009 試験）（続き）

被験者番号	人種	投与量 (mg/日)	性別/年齢	有害事象 (基本語)	発現日	発現期間	因果関係／重症度	重篤／非重篤	処置	転帰
[redacted]	中国人	100	女性/30	遠隔転移を伴う神経膠腫	38	継続中	関連なし/中等度	重篤	投薬中止	未回復
		200		歩行障害	30	7	関連あり/軽度	非重篤	減量	回復
		100		上気道感染	54	7	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		100		好中球数減少	39	20	関連あり/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		100		傾眠	1	36	関連あり/軽度	非重篤	減量	回復
[redacted]	日本人	0	女性/44	結腸新生物	513	継続中	関連なし/高度	重篤	用量変更なし	未回復
		300		上腹部痛	163	継続中	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	未回復
		300		大腸ポリープ	498	継続中	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	未回復
		300		鼻咽頭炎	39	10	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		300		鼻咽頭炎	116	10	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		300		鼻咽頭炎	392	37	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		150		傾眠	29	継続中	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	軽快
		300		子宮頚管ポリープ	169	1	関連なし/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	日本人	400	女性/22	群発発作	102	518	関連なし/軽度	重篤	用量変更なし	未回復
		300		群発発作	619	4	関連なし/中等度	重篤	用量変更なし	回復
		350		カルニチン欠損症	169	15	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		400		浮動性めまい	134	継続中	関連あり/軽度	非重篤	減量	軽快
		300		群発発作	622	継続中	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	軽快
[redacted]	日本人	300	男性/23	てんかん重積状態	373	2	関連あり/軽度	重篤	増量	回復
		300		鼻咽頭炎	373	8	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復

注 1：接頭語「+」がある場合は、治験薬最終投与日からの日数

注 2：製造販売後の重篤な有害事象は、治験薬の最終投与後から 30 日以降に発現した事象とした

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 12.2

表 2.7.4.7-6　重篤な有害事象発現例一覧（EP0009 試験）（続き）

被験者番号	人種	投与量 (mg/日)	性別/年齢	有害事象 (基本語)	発現日	発現期間	因果関係／重症度	重篤／非重篤	処置	転帰
[redacted]	日本人	100	女性/27	てんかん重積状態	65	19	関連なし/中等度	重篤	用量変更なし	回復
		0		発熱	66	4	関連なし/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
		300		鼻咽頭炎	266	2	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		0		頭痛	69	1	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		200		口腔咽頭痛	72	3	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	中国人	300	女性/54	脳出血	297	10	関連なし/高度	重篤	用量変更なし	回復
		300		損傷	90	9	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	中国人	350	女性/26	肺感染	63	15	関連なし/高度	重篤	用量変更なし	回復
		200		てんかん重積状態	72	3	関連なし/高度	重篤	用量変更なし	回復
		400		上腹部痛	111	12	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		400		鼻咽頭炎	368	16	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		250		γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	22	147	関連なし/軽度	非重篤	増量	回復
		400		γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	260	継続中	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	未回復
		400		単球数減少	168	93	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		400		好中球数減少	92	169	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		400		白血球数減少	92	169	関連なし/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
		400		浮動性めまい	93	継続中	関連あり/軽度	非重篤	用量変更なし	軽快

注 1：接頭語「+」がある場合は、治験薬最終投与日からの日数

注 2：製造販売後の重篤な有害事象は、治験薬の最終投与後から 30 日以降に発現した事象とした

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 12.2

表 2.7.4.7-6　重篤な有害事象発現例一覧（EP0009 試験）（続き）

被験者番号	人種	投与量 (mg/日)	性別/年齢	有害事象 (基本語)	発現日	発現期間	因果関係／重症度	重篤／非重篤	処置	転帰
[redacted]	中国人	200	男性/50	直腸ポリープ	27	12	関連なし/中等度	重篤	用量変更なし	回復
		200		直腸脱	27	12	関連なし/中等度	重篤	用量変更なし	回復
		400		鎖骨骨折	140	11	関連なし/中等度	重篤	用量変更なし	回復
		200		痔核	27	12	関連なし/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
		400		爪真菌症	105	18	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	中国人	200	女性/35	避妊中の妊娠	356	60	関連なし/軽度	重篤	投薬中止	回復
		300		霧視	113	21	関連あり/軽度	非重篤	減量	回復
		200		霧視	203	22	関連あり/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		200		悪心	58	3	関連あり/中等度	非重篤	減量	回復
		200		嘔吐	58	3	関連あり/中等度	非重篤	減量	回復
		300		無力症	113	21	関連あり/軽度	非重篤	減量	回復
		200		鼻咽頭炎	12	1	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		200		鼻咽頭炎	23	12	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		200		鼻咽頭炎	76	7	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		200		鼻咽頭炎	130	9	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		200		鼻咽頭炎	202	8	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		200		鼻咽頭炎	313	9	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		200		転倒	58	1	関連あり/中等度	非重篤	減量	回復
		300		軟部組織損傷	50	1	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復

注 1：接頭語「+」がある場合は、治験薬最終投与日からの日数

注 2：製造販売後の重篤な有害事象は、治験薬の最終投与後から 30 日以降に発現した事象とした

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 12.2

表 2.7.4.7-6　重篤な有害事象発現例一覧（EP0009 試験）（続き）

被験者番号	人種	投与量 (mg/日)	性別/年齢	有害事象 (基本語)	発現日	発現期間	因果関係／重症度	重篤／非重篤	処置	転帰
[redacted] (続き)		200		運動失調	58	3	関連あり/中等度	非重篤	減量	回復
		300		運動失調	113	21	関連あり/軽度	非重篤	減量	回復
		200		運動失調	203	22	関連あり/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		200		運動失調	252	53	関連あり/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		200		運動失調	330	34	関連あり/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		300		浮動性めまい	50	1	関連あり/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		200		浮動性めまい	58	3	関連あり/中等度	非重篤	減量	回復
		300		浮動性めまい	113	21	関連あり/軽度	非重篤	減量	回復
		200		浮動性めまい	330	34	関連あり/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	中国人	200	女性/21	てんかん	88	3	関連なし/高度	重篤	用量変更なし	回復
		200		鼻咽頭炎	174	4	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		200		頭部損傷	205	10	関連なし/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	中国人	100	女性/19	十二指腸炎	26	69	関連あり/高度	重篤	投薬中止	回復
		100		逆流性胃炎	26	69	関連あり/高度	重篤	投薬中止	回復
		100		上腹部痛	36	29	関連あり/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
		300		上腹部痛	67	7	関連あり/高度	非重篤	投薬中止	回復
		不明		上腹部痛	+5	18	関連あり/中等度	非重篤	NA	回復
		100		傾眠	36	37	関連あり/軽度	非重篤	増量	回復
		不明		傾眠	+5	15	関連あり/中等度	非重篤	NA	回復

注 1：接頭語「+」がある場合は、治験薬最終投与日からの日数

注 2：製造販売後の重篤な有害事象は、治験薬の最終投与後から 30 日以降に発現した事象とした

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 12.2

表 2.7.4.7-6　重篤な有害事象発現例一覧（EP0009 試験）（続き）

被験者番号	人種	投与量(mg/日)	性別/年齢	有害事象(基本語)	発現日	発現期間	因果関係／重症度	重篤／非重篤	処置	転帰
[redacted]	中国人	0	女性/53	胃潰瘍	370	継続中	関連あり/中等度	重篤	用量変更なし	軽快
		0		萎縮性胃炎	370	継続中	関連あり/中等度	重篤	用量変更なし	軽快
		0		胃炎	370	継続中	関連あり/中等度	重篤	用量変更なし	軽快
		200		心窩部不快感	179	継続中	関連あり/軽度	非重篤	用量変更なし	未回復
		200		血小板数減少	29	30	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		200		低ナトリウム血症	260	51	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	中国人	200	男性/25	精巣炎	190	10	関連なし/中等度	重篤	用量変更なし	回復
		200		前立腺炎	190	10	関連なし/中等度	重篤	用量変更なし	回復
		200		痔核	250	継続中	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	軽快
		200		鼻咽頭炎	81	4	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		200		鼻咽頭炎	170	4	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		200		精巣炎	129	61	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	未回復
		200		精巣炎	200	61	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		200		前立腺炎	200	継続中	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	軽快
[redacted]	中国人	0	女性/24	てんかん重積状態	314	6	関連なし/高度	重篤	投薬中止	死亡
		200		便秘	179	継続中	関連あり/中等度	非重篤	用量変更なし	未回復
		300		尿路感染	58	197	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		200		ジストニー	23	継続中	関連あり/軽度	非重篤	用量変更なし	未回復

注 1：接頭語「+」がある場合は、治験薬最終投与日からの日数

注 2：製造販売後の重篤な有害事象は、治験薬の最終投与後から 30 日以降に発現した事象とした

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 12.2

表 2.7.4.7-6　重篤な有害事象発現例一覧（EP0009 試験）（続き）

被験者番号	人種	投与量 (mg/日)	性別/年齢	有害事象 (基本語)	発現日	発現期間	因果関係／重症度	重篤／非重篤	処置	転帰
[redacted]	中国人	0	男性/29	てんかん重積状態	340	1	関連なし/高度	重篤	投薬中止	死亡
[redacted]		200		貧血	248	90	関連あり/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		300		腹部不快感	74	206	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		300		消化不良	56	19	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		300		舌痛	51	24	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		200		口腔内潰瘍形成	17	13	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		300		口腔内潰瘍形成	36	6	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		300		歩行障害	30	25	関連あり/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		300		歩行障害	66	1	関連あり/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		300		歩行障害	145	1	関連あり/軽度	非重篤	減量	回復
		300		歩行障害	153	1	関連あり/軽度	非重篤	減量	回復
		300		歩行障害	158	1	関連あり/軽度	非重篤	減量	回復
		300		歩行障害	159	1	関連あり/軽度	非重篤	減量	回復
		250		白血球数減少	167	82	関連あり/軽度	非重篤	減量	回復
		200		浮動性めまい	23	1	関連あり/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		300		浮動性めまい	30	25	関連あり/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		300		浮動性めまい	66	1	関連あり/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		300		浮動性めまい	79	1	関連あり/軽度	非重篤	減量	回復
		300		浮動性めまい	86	1	関連あり/軽度	非重篤	減量	回復
		300		浮動性めまい	145	1	関連あり/軽度	非重篤	減量	回復
		300		浮動性めまい	153	1	関連あり/軽度	非重篤	減量	回復

注 1：接頭語「+」がある場合は、治験薬最終投与日からの日数

注 2：製造販売後の重篤な有害事象は、治験薬の最終投与後から 30 日以降に発現した事象とした

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 12.2

表 2.7.4.7-6　重篤な有害事象発現例一覧（EP0009 試験）（続き）

被験者番号	人種	投与量 (mg/日)	性別/年齢	有害事象 (基本語)	発現日	発現期間	因果関係／重症度	重篤／非重篤	処置	転帰
[redacted] (続き)		300		浮動性めまい	158	1	関連あり/軽度	非重篤	減量	回復
		300		浮動性めまい	159	1	関連あり/軽度	非重篤	減量	回復
		200		浮動性めまい	23	1	関連あり/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		300		浮動性めまい	66	1	関連あり/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		200		てんかん	169	継続中	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	未回復
		300		頭痛	44	11	関連あり/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		300		頭痛	145	15	関連あり/軽度	非重篤	減量	回復
[redacted]	中国人	不明	男性/27	複雑部分発作	不明	継続中	関連なし/軽度	重篤	投薬中止	未回復
		250		耳鳴	337	1	関連あり/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		150		複視	71	1	関連あり/軽度	非重篤	減量	回復
		200		複視	143	1	関連あり/軽度	非重篤	増量	回復
		200		複視	155	1	関連あり/軽度	非重篤	増量	回復
		250		複視	232	13	関連あり/軽度	非重篤	減量	回復
		200		複視	273	1	関連あり/軽度	非重篤	増量	回復
		250		複視	337	1	関連あり/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		300		複視	344	1	関連あり/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		200		浮動性めまい	273	1	関連あり/軽度	非重篤	増量	回復
		300		浮動性めまい	342	1	関連あり/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		300		浮動性めまい	343	1	関連あり/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		300		浮動性めまい	344	1	関連あり/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		300		浮動性めまい	69	1	関連あり/軽度	非重篤	減量	回復

注 1：接頭語「+」がある場合は、治験薬最終投与日からの日数

注 2：製造販売後の重篤な有害事象は、治験薬の最終投与後から 30 日以降に発現した事象とした

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 12.2

表 2.7.4.7-6　重篤な有害事象発現例一覧（EP0009 試験）（続き）

被験者番号	人種	投与量 (mg/日)	性別/年齢	有害事象 (基本語)	発現日	発現期間	因果関係／重症度	重篤／非重篤	処置	転帰
[redacted]		300		浮動性めまい	79	1	関連あり/軽度	非重篤	減量	回復
[redacted]		300		浮動性めまい	83	1	関連あり/軽度	非重篤	減量	回復
(続き)		300		浮動性めまい	172	79	関連あり/軽度	非重篤	減量	回復
[redacted]	日本人	200	男性/31	喘息	132	5	関連なし/高度	重篤	用量変更なし	回復
[redacted]		350		回転性めまい	169	継続中	関連あり/軽度	非重篤	減量	未回復
		200		齲歯	235	継続中	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	未回復
		400		鼻咽頭炎	131	1	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		200		擦過傷	150	125	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		200		擦過傷	150	125	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		300		顔面骨骨折	48	227	関連なし/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
		200		頭部損傷	298	8	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		300		頭部損傷	48	227	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		0		裂傷	439	27	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		300		睡眠障害	183	継続中	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	未回復
		200		過換気	140	2	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		400		アレルギー性皮膚炎	77	30	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	日本人	5500	女性/25	各種物質毒性	266	9	関連あり/高度	重篤	投薬中断	回復
[redacted]		200		便秘	9	8	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		200		胃腸炎	8	18	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		5500		誤嚥性肺炎	266	7	関連なし/軽度	非重篤	投薬中断	回復

注 1：接頭語「+」がある場合は、治験薬最終投与日からの日数

注 2：製造販売後の重篤な有害事象は、治験薬の最終投与後から 30 日以降に発現した事象とした

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 12.2

表 2.7.4.7-6　重篤な有害事象発現例一覧（EP0009 試験）（続き）

被験者番号	人種	投与量 (mg/日)	性別/年齢	有害事象 (基本語)	発現日	発現期間	因果関係／重症度	重篤／非重篤	処置	転帰
[redacted]	日本人	300	男性/41	てんかん精神病	141	97	関連あり/高度	重篤	投薬中止	回復
		100		血中クレアチンホスホキナーゼ増加	154	6	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		450		浮動性めまい	22	146	関連あり/軽度	非重篤	減量	回復
[redacted]	日本人	400	男性/56	腓骨骨折	404	継続中	関連なし/中等度	重篤	用量変更なし	軽快
		400		脛骨骨折	404	継続中	関連なし/中等度	重篤	用量変更なし	軽快
		400		鼻咽頭炎	329	継続中	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	未回復
		400		鎖骨骨折	212	126	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		300		挫傷	50	36	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		200		挫傷	27	227	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		400		顔面骨骨折	286	52	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		400		舌下神経麻痺	379	継続中	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	未回復
		400		二次性全般化を伴う部分発作	105	1	関連なし/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
		400		高血圧	428	継続中	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	未回復
[redacted]	日本人	300	女性/30	脊椎圧迫骨折	372	46	関連なし/中等度	重篤	用量変更なし	回復
		300		耳不快感	99	24	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		300		鼻咽頭炎	13	2	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		300		鼻咽頭炎	98	16	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		400		浮動性めまい	178	5	関連あり/軽度	非重篤	減量	回復

注 1：接頭語「+」がある場合は、治験薬最終投与日からの日数

注 2：製造販売後の重篤な有害事象は、治験薬の最終投与後から 30 日以降に発現した事象とした

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 12.2

表 2.7.4.7-6　重篤な有害事象発現例一覧（EP0009 試験）（続き）

被験者番号	人種	投与量 (mg/日)	性別/年齢	有害事象 (基本語)	発現日	発現期間	因果関係／重症度	重篤／非重篤	処置	転帰
[redacted]	日本人	200	女性/38	食欲減退	293	17	関連あり/軽度	重篤	用量変更なし	回復
[redacted]		200		頭痛	293	78	関連あり/中等度	重篤	減量	回復
		200		自殺念慮	297	5	関連あり/軽度	重篤	用量変更なし	回復
		200		回転性めまい	355	1	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		250		下痢	491	継続中	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	未回復
		200		胃炎	293	継続中	関連あり/中等度	非重篤	用量変更なし	未回復
		200		胃炎	154	47	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		200		鼻咽頭炎	267	25	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		100		鼻咽頭炎	329	3	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		200		鼻咽頭炎	359	2	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		300		食欲減退	485	継続中	関連あり/軽度	非重篤	減量	未回復
		200		頭痛	147	54	関連なし/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
		300		傾眠	83	30	関連あり/中等度	非重篤	減量	回復
		300		傾眠	397	108	関連あり/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		100		うつ病	312	継続中	関連あり/中等度	非重篤	減量	未回復
		200		不正子宮出血	162	12	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		200		爪甲離床症	79	146	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		200		皮膚出血	80	33	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復

注 1：接頭語「+」がある場合は、治験薬最終投与日からの日数

注 2：製造販売後の重篤な有害事象は、治験薬の最終投与後から 30 日以降に発現した事象とした

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 12.2

表 2.7.4.7-6　重篤な有害事象発現例一覧（EP0009 試験）（続き）

被験者番号	人種	投与量 (mg/日)	性別/年齢	有害事象 (基本語)	発現日	発現期間	因果関係／重症度	重篤／非重篤	処置	転帰
[redacted]	中国人	0	女性/23	顔面損傷	353	10	関連なし/軽度	重篤	用量変更なし	回復
		400		下痢	261	2	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		300		発熱	101	1	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		300		発熱	260	2	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		300		鼻咽頭炎	55	1	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	中国人	200	女性/20	熱射病	108	6	関連なし/高度	重篤	投薬中止	死亡
		200		悪心	20	2	関連あり/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		200		嘔吐	20	2	関連あり/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		300		発熱	82	1	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		100		四肢痛	1	2	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		200		頭痛	3	2	関連あり/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		200		頭痛	20	8	関連あり/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		200		頭痛	59	6	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		200		不安	59	5	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		200		幻視	61	11	関連あり/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		200		発疹	5	2	関連あり/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		200		発疹	15	5	関連あり/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		200		発疹	43	2	関連あり/軽度	非重篤	用量変更なし	回復

注 1：接頭語「+」がある場合は、治験薬最終投与日からの日数

注 2：製造販売後の重篤な有害事象は、治験薬の最終投与後から 30 日以降に発現した事象とした

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 12.2

表 2.7.4.7-6　重篤な有害事象発現例一覧（EP0009 試験）（続き）

被験者番号	人種	投与量 (mg/日)	性別/年齢	有害事象 (基本語)	発現日	発現期間	因果関係／重症度	重篤／非重篤	処置	転帰
[redacted]	中国人	NA	男性/18	側頭葉てんかん	+15	21	関連なし/高度	重篤	NA	回復
		300		発熱	107	1	関連あり/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		150		肝障害	180	継続中	関連あり/軽度	非重篤	用量変更なし	軽快
		100		鼻咽頭炎	5	2	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	中国人	400	男性/16	てんかん	344	4	関連あり/中等度	重篤	用量変更なし	回復
		400		消化管感染	268	3	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		400		鼻咽頭炎	72	5	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		400		上気道感染	370	5	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		400		体重減少	255	167	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		350		体重減少	57	113	関連あり/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		400		二次性全般化を伴う部分発作	344	継続中	関連あり/中等度	非重篤	用量変更なし	軽快
		400		顔面腫脹	454	4	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
[redacted]	中国人	不明	男性/31	脳出血	不明	不明	関連あり/中等度	重篤	投薬中止	回復
		300		皮膚損傷	114	1	関連あり/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		300		皮膚損傷	120	1	関連あり/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		400		食欲減退	169	10	関連あり/中等度	非重篤	減量	回復
		350		高血糖	176	75	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		400		筋力低下	174	5	関連あり/軽度	非重篤	用量変更なし	回復

注 1：接頭語「+」がある場合は、治験薬最終投与日からの日数

注 2：製造販売後の重篤な有害事象は、治験薬の最終投与後から 30 日以降に発現した事象とした

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 12.2

表 2.7.4.7-6　重篤な有害事象発現例一覧（EP0009 試験）（続き）

被験者番号	人種	投与量 (mg/日)	性別/年齢	有害事象 (基本語)	発現日	発現期間	因果関係／重症度	重篤／非重篤	処置	転帰
[redacted] (続き)		300		痙攣	114	63	関連あり/中等度	非重篤	増量	回復
		300		浮動性めまい	285	70	関連あり/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		300		頭痛	275	73	関連あり/中等度	非重篤	用量変更なし	回復
		400		頭痛	169	10	関連あり/中等度	非重篤	減量	回復
		300		怒り	285	70	関連あり/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		400		初期不眠症	169	10	関連あり/中等度	非重篤	減量	回復
		350		高血圧	176	継続中	関連あり/軽度	非重篤	用量変更なし	未回復
[redacted]	日本人	200	男性/31	抜歯	98	16	関連なし/軽度	重篤	用量変更なし	回復
		200		齲歯	58	継続中	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	未回復
		200		鼻咽頭炎	46	4	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		100		鼻咽頭炎	326	2	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		150		傾眠	253	36	関連あり/軽度	非重篤	減量	回復
		200		傾眠	6	248	関連あり/軽度	非重篤	用量変更なし	未回復
		200		不安	151	継続中	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	未回復
		200		不眠症	151	103	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復

注 1：接頭語「+」がある場合は、治験薬最終投与日からの日数

注 2：製造販売後の重篤な有害事象は、治験薬の最終投与後から 30 日以降に発現した事象とした

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 12.2

表 2.7.4.7-6　重篤な有害事象発現例一覧（EP0009 試験）（続き）

被験者番号	人種	投与量 (mg/日)	性別/年齢	有害事象 (基本語)	発現日	発現期間	因果関係／重症度	重篤／非重篤	処置	転帰
[redacted]	日本人	300	女性/22	肺炎	230	8	関連なし/中等度	重篤	用量変更なし	回復
[redacted]		300		胃腸炎	413	4	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		300		胃腸炎	112	5	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		300		胃腸炎	281	1	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		300		インフルエンザ	99	5	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		300		鼻咽頭炎	150	5	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		300		鼻咽頭炎	185	8	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		300		鼻咽頭炎	207	23	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		300		鼻咽頭炎	286	24	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		300		副鼻腔炎	67	7	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		300		副鼻腔炎	323	7	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		300		頭痛	60	2	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		300		頭痛	252	2	関連なし/軽度	非重篤	用量変更なし	回復
		300		傾眠	3	55	関連あり/軽度	非重篤	用量変更なし	回復

注 1：接頭語「+」がある場合は、治験薬最終投与日からの日数

注 2：製造販売後の重篤な有害事象は、治験薬の最終投与後から 30 日以降に発現した事象とした

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 12.2

付録 7.　製造販売後における有害事象の発現状況

付録 7.1　死亡に至った有害事象

表 2.7.4.7-7　製造販売後における死亡に至った有害事象

定期的安全性最新報告	第 1 回	第 2 回	第 3 回	第 4 回	第 5 回	第 6 回	第 7 回	第 8 回	第 9 回	合計
器官別大分類 基本語	有害事象報告例数									
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
貪食細胞性組織球症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
心臓障害	0	2	4	4	3	5	9	5	6	38
急性冠動脈症候群	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
急性心筋梗塞	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2
不整脈	0	0	0	1	0	1	1	0	0	3
心房粗動	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
心停止	0	0	2	1	0	1	1	2	0	7
心障害	0	0	0	1	1	0	0	1	0	3
心不全	0	0	1	0	1	1	0	0	0	3
うっ血性心不全	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
心肺不全	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
心肺停止	0	0	0	0	0	0	3	1	1	5
心筋梗塞	0	0	0	1	0	0	2	0	4	7
心筋炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
新生児心不全	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
心室細動	0	0	1	0	0	0	1	0	0	2

事象名：MedDRA ver. 17.1

Additional tabulations from postmarketing data sources（5.3.6.2）Table 1

表 2.7.4.7-7　製造販売後における死亡に至った有害事象（続き）

定期的安全性最新報告	第 1 回	第 2 回	第 3 回	第 4 回	第 5 回	第 6 回	第 7 回	第 8 回	第 9 回	合計
器官別大分類 基本語	有害事象報告例数									
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1	0	0	1	1	5	1	0	9
無脳症	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
形成不全	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
動静脈奇形	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
胎児奇形	0	1	0	0	0	0	1	0	0	2
ミトコンドリアＤＮＡ突然変異	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
多発性先天異常	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
頭蓋奇形	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
脊椎奇形	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
胃腸障害	0	0	0	0	0	0	2	1	0	3
腹水	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
メレナ	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
悪心	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
一般・全身障害および投与部位の状態	4	12	6	8	12	20	27	8	13	110
心臓死	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
死亡	4	6	2	5	6	13	16	3	10	65
発育遅延	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
医療機器機能不良	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
溺死	0	1	0	1	1	0	0	0	0	3
薬効欠如	0	1	0	0	0	0	5	1	0	7
非承認適応に対する薬効欠如	0	0	0	0	0	2	1	0	0	3

事象名：MedDRA ver. 17.1

Additional tabulations from postmarketing data sources（5.3.6.2）Table 1

表 2.7.4.7-7　製造販売後における死亡に至った有害事象（続き）

定期的安全性最新報告	第 1 回	第 2 回	第 3 回	第 4 回	第 5 回	第 6 回	第 7 回	第 8 回	第 9 回	合計
器官別大分類 基本語	有害事象報告例数									
疲労	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
全身健康状態低下	0	0	1	0	0	0	0	1	0	2
多臓器不全	0	0	1	0	1	0	2	0	0	4
発熱	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
心突然死	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
突然死	0	0	0	1	1	3	1	1	0	7
てんかんにおける原因不明の突然死	0	3	1	1	2	1	2	1	2	13
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0	6	0	0	6
急性肝不全	0	0	0	0	0	0	3	0	0	3
肝硬変	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
肝炎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
黄疸	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
感染症および寄生虫症	3	3	3	0	1	4	6	2	5	27
菌血症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
感染	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2
肺感染	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
肺炎	2	1	1	0	1	1	3	0	1	10
敗血症	1	1	2	0	0	0	0	0	1	5
敗血症性ショック	0	0	0	0	0	2	1	0	2	5
重複感染	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
尿路感染	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
尿路性敗血症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1

事象名：MedDRA ver. 17.1

Additional tabulations from postmarketing data sources（5.3.6.2）Table 1

表 2.7.4.7-7　製造販売後における死亡に至った有害事象（続き）

定期的安全性最新報告	第 1 回	第 2 回	第 3 回	第 4 回	第 5 回	第 6 回	第 7 回	第 8 回	第 9 回	合計
器官別大分類 基本語	有害事象報告例数									
傷害、中毒および処置合併症	0	3	0	0	4	0	2	1	0	10
転倒	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
妊娠時の胎児の曝露	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
頭部損傷	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
企図的過量投与	0	0	0	0	1	0	1	0	0	2
過量投与	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
脾血腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
硬膜下血腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
各種物質毒性	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
薬剤使用過程における誤った技法	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
臨床検査	3	0	1	0	0	0	0	0	0	4
収縮期血圧低下	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
検査異常	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
肝機能検査異常	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
プロトロンビン時間延長	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
代謝および栄養障害	0	2	0	0	0	0	3	0	0	5
脱水	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
高血糖	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
低ナトリウム血症	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
代謝性アシドーシス	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
プロポフォール注入症候群	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1

事象名：MedDRA ver. 17.1

Additional tabulations from postmarketing data sources（5.3.6.2）Table 1

表 2.7.4.7-7　製造販売後における死亡に至った有害事象（続き）

定期的安全性最新報告	第 1 回	第 2 回	第 3 回	第 4 回	第 5 回	第 6 回	第 7 回	第 8 回	第 9 回	合計
器官別大分類 基本語	有害事象報告例数									
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	0	1	0	2	1	3	0	4	12
脳新生物	0	0	0	0	0	0	1	0	1	2
脳の悪性新生物	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
乳癌	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
遠隔転移を伴う乳癌	1	0	1	0	0	0	0	0	0	2
神経膠芽細胞腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
多形性神経膠芽細胞腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
リンパ腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
悪性乏突起神経膠腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
悪性新生物	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
奇形腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
神経系障害	1	5	1	3	5	4	6	3	2	30
健忘	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
平衡障害	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
脳出血	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
昏睡	0	0	0	1	0	0	1	0	0	2
痙攣	0	1	1	0	0	1	2	0	1	6
注意力障害	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
脳症	0	0	0	0	0	0	1	0	1	2
てんかん	0	1	0	2	1	1	0	0	0	5
全身性強直性間代性発作	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2

事象名：MedDRA ver. 17.1

Additional tabulations from postmarketing data sources（5.3.6.2）Table 1

表 2.7.4.7-7　製造販売後における死亡に至った有害事象（続き）

定期的安全性最新報告	第 1 回	第 2 回	第 3 回	第 4 回	第 5 回	第 6 回	第 7 回	第 8 回	第 9 回	合計
器官別大分類 基本語	有害事象報告例数									
パーキンソン病	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
てんかん重積状態	1	1	0	0	4	1	0	0	0	7
一過性脳虚血発作	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
精神障害	0	0	0	0	5	3	5	6	0	19
自殺既遂	0	0	0	0	5	3	5	5	0	18
自殺念慮	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
腎および尿路障害	1	0	0	0	0	0	2	0	0	3
腎不全	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
急性腎不全	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	2	0	0	1	2	2	2	2	12
急性呼吸窮迫症候群	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
急性呼吸不全	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
窒息	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
誤嚥	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
慢性閉塞性肺疾患	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
呼吸困難	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
肺塞栓症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
肺出血	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
肺水腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
呼吸性アシドーシス	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
呼吸停止	0	0	0	0	0	1	0	1	0	2

事象名：MedDRA ver. 17.1

Additional tabulations from postmarketing data sources（5.3.6.2）Table 1

表 2.7.4.7-7　製造販売後における死亡に至った有害事象（続き）

定期的安全性最新報告	第 1 回	第 2 回	第 3 回	第 4 回	第 5 回	第 6 回	第 7 回	第 8 回	第 9 回	合計
器官別大分類 基本語	有害事象報告例数									
皮膚および皮下組織障害	0	0	1	0	1	0	0	0	0	2
血管浮腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
褥瘡性潰瘍	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
外科および内科処置	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
適応外使用	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
血管障害	0	0	0	1	1	0	1	0	1	4
循環虚脱	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
血液分布異常性ショック	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
高血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
ショック	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
死亡に至った有害事象の合計	15	30	17	16	36	40	79	30	33	296
推定投与患者数（患者・年）	1,252	11,022	13,831	23,635	73,934	110,598	137,382	79,028	88,159	538,841
報告割合（1000 患者・年あたり）	11.98	2.72	1.23	0.68	0.49	0.36	0.58	0.38	0.37	0.55

事象名：MedDRA ver. 17.1

Additional tabulations from postmarketing data sources（5.3.6.2）Table 1

付録 7.2　重篤な心臓関連有害事象

表 2.7.4.7-8　製造販売後における重篤な心臓関連有害事象

定期的安全性最新報告	第 1 回	第 2 回	第 3 回	第 4 回	第 5 回	第 6 回	第 7 回	第 8 回	第 9 回	合計
基本語	有害事象報告例数									
浮動性めまい	2	8	6	7	18	10	11	4	2	68
徐脈	1	5	1	4	5	6	10	6	5	43
失神	0	2	2	1	10	4	10	4	4	37
心房細動	0	1	2	2	7	4	8	4	3	31
不整脈	0	1	2	2	3	11	5	4	0	28
呼吸困難	0	2	0	5	6	3	2	1	1	20
心停止	0	1	2	1	4	3	4	2	2	19
房室ブロック	0	0	0	1	5	4	2	2	4	18
完全房室ブロック	0	0	1	3	4	0	3	2	5	18
心房粗動	0	1	2	1	1	2	2	3	1	13
心筋梗塞	0	0	0	1	1	2	3	1	5	13
動悸	0	0	0	2	1	2	5	2	0	12
第一度房室ブロック	0	3	1	0	1	4	1	1	0	11
第二度房室ブロック	0	0	0	1	3	2	2	1	1	10
胸痛	0	1	0	1	3	1	1	3	0	10
心障害	0	0	0	1	1	1	0	4	2	9
心不全	0	1	1	0	1	1	1	2	1	8
洞性徐脈	0	0	0	0	0	5	0	2	1	8
頻脈	0	1	0	0	2	1	1	2	1	8
突然死	0	0	0	1	1	3	1	1	0	7

事象名：MedDRA ver. 17.1

Additional tabulations from postmarketing data sources（5.3.6.2）Table 2

表 2.7.4.7-8　製造販売後における重篤な心臓関連有害事象（続き）

定期的安全性最新報告	第 1 回	第 2 回	第 3 回	第 4 回	第 5 回	第 6 回	第 7 回	第 8 回	第 9 回	合計
基本語	有害事象報告例数									
心血管障害	0	0	1	0	1	1	3	0	0	6
心肺停止	0	0	0	0	0	0	3	1	1	5
心室性頻脈	0	0	1	0	0	2	1	0	1	5
急性心筋梗塞	0	0	1	0	0	2	0	1	0	4
心房中隔欠損症	0	0	0	0	1	1	2	0	0	4
洞停止	0	0	0	1	0	1	2	0	0	4
心室細動	0	0	1	0	1	1	1	0	0	4
伝導障害	1	0	0	0	0	1	1	0	0	3
末梢性浮腫	0	0	0	1	0	1	0	1	0	3
肺水腫	0	0	0	0	3	0	0	0	0	3
洞不全症候群	0	0	0	0	1	1	1	0	0	3
洞性頻脈	0	0	0	0	1	1	1	0	0	3
上室性頻脈	0	0	0	0	0	1	1	0	1	3
狭心症	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2
心房頻脈	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2
脚ブロック	0	0	0	1	0	0	0	1	0	2
右脚ブロック	1	0	0	0	0	0	0	0	1	2
心拡大	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2
胸部不快感	0	0	0	1	1	0	0	0	0	2
体位性めまい	0	1	0	1	0	0	0	0	0	2
心筋炎	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2
動脈管開存症	0	0	0	0	0	0	1	1	0	2
心膜炎	0	0	0	1	0	1	0	0	0	2

事象名：MedDRA ver. 17.1

Additional tabulations from postmarketing data sources（5.3.6.2）Table 2

表 2.7.4.7-8　製造販売後における重篤な心臓関連有害事象（続き）

定期的安全性最新報告	第 1 回	第 2 回	第 3 回	第 4 回	第 5 回	第 6 回	第 7 回	第 8 回	第 9 回	合計
基本語	有害事象報告例数									
洞性不整脈	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2
心室性期外収縮	0	0	0	0	1	0	1	0	0	2
急性冠動脈症候群	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
大動脈弁閉鎖不全症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
上室性不整脈	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
冠動脈硬化症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
腹水	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
心房血栓症	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
新生児徐脈	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
心臓死	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
心不快感	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
うっ血性心不全	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
心粗動	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
心中隔欠損	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
心筋症	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
心肺不全	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
冠動脈狭窄	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
チアノーゼ	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
期外収縮	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
水分過負荷	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
胎児一過性徐脈異常	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
喀血	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
心筋虚血	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1

事象名：MedDRA ver. 17.1

Additional tabulations from postmarketing data sources（5.3.6.2）Table 2

表 2.7.4.7-8　製造販売後における重篤な心臓関連有害事象（続き）

定期的安全性最新報告	第 1 回	第 2 回	第 3 回	第 4 回	第 5 回	第 6 回	第 7 回	第 8 回	第 9 回	合計
基本語	有害事象報告例数									
新生児心不全	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
結節性不整脈	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
心嚢液貯留	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
プロポフォール注入症候群	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
無脈性電気活動	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
洞房ブロック	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
ストレス心筋症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
心突然死	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
トルサード ド ポアント	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
重篤な心臓関連有害事象の合計	5	30	27	41	94	91	98	60	49	495
推定投与患者数（患者・年）	1,252	11,022	13,831	23,635	73,934	110,598	137,382	79,028	88,159	538,841
報告割合（1000 患者・年あたり）	3.99	2.72	1.95	1.73	1.27	0.82	0.71	0.76	0.56	0.92

事象名：MedDRA ver. 17.1

Additional tabulations from postmarketing data sources（5.3.6.2）Table 2

付録 7.3　重篤な自殺関連有害事象

表 2.7.4.7-9　製造販売後における重篤な自殺関連有害事象

定期的安全性最新報告	第 1 回	第 2 回	第 3 回	第 4 回	第 5 回	第 6 回	第 7 回	第 8 回	第 9 回	合計
基本語	有害事象報告例数									
自殺念慮	0	2	10	15	22	17	17	11	13	107
自殺企図	2	3	2	4	13	8	10	2	6	50
自殺既遂	0	0	0	0	5	3	5	5	0	18
企図的過量投与	0	1	0	1	1	2	2	0	0	7
自殺行為	1	0	1	0	3	1	1	0	0	7
故意の自傷行為	0	0	0	0	4	0	2	0	0	6
自傷行動	0	0	0	0	2	0	1	0	0	3
自傷念慮	0	0	1	1	0	0	1	0	0	3
希死念慮を有するうつ病	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
重篤な自殺関連有害事象の合計	3	6	15	21	50	31	39	18	19	202
推定投与患者数（患者・年）	1,252	11,022	13,831	23,635	73,934	110,598	137,382	79,028	88,159	538,841
報告割合（1000 患者・年あたり）	2.40	0.54	1.08	0.89	0.68	0.28	0.28	0.23	0.22	0.37

事象名：MedDRA ver. 17.1

Additional tabulations from postmarketing data sources（5.3.6.2）Table 3

付録 7.4　　重篤な浮動性めまい

表 2.7.4.7-10　製造販売後における重篤な浮動性めまい

定期的安全性最新報告	第 1 回	第 2 回	第 3 回	第 4 回	第 5 回	第 6 回	第 7 回	第 8 回	第 9 回	合計
基本語	有害事象報告例数									
浮動性めまい	2	8	6	7	18	10	11	4	2	68
推定投与患者数（患者・年）	1,252	11,022	13,831	23,635	73,934	110,598	137,382	79,028	88,159	538,841
報告割合（1000 患者・年あたり）	1.59	0.73	0.43	0.29	0.24	0.09	0.08	0.05	0.02	0.12

事象名：MedDRA ver. 17.1

Additional tabulations from postmarketing data sources（5.3.6.2）Table 4

付録 7.5　重篤な肝胆道系有害事象

表 2.7.4.7-11　製造販売後における重篤な肝胆道系有害事象

定期的安全性最新報告	第 1 回	第 2 回	第 3 回	第 4 回	第 5 回	第 6 回	第 7 回	第 8 回	第 9 回	合計
基本語	有害事象報告例数									
急性肝不全	0	0	0	0	1	2	3	1	0	7
肝不全	0	0	0	0	1	1	0	3	0	5
薬物性肝障害	0	0	0	0	2	0	1	0	0	3
胆石症	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2
肝硬変	0	0	0	0	0	0	1	0	1	2
肝性脳症	0	0	0	0	0	0	1	1	0	2
肝炎	0	0	0	0	0	0	1	1	0	2
Ｃ型肝炎	0	1	0	0	0	0	0	1	0	2
肝細胞損傷	0	0	1	0	1	0	0	0	0	2
肝障害	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2
腹水	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
固定姿勢保持困難	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
自己免疫性肝炎	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
肝性昏睡	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
肝機能異常	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
中毒性肝炎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
肝腫大	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
黄疸	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
非アルコール性脂肪性肝炎	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
食道静脈瘤	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1

事象名：MedDRA ver. 17.1

Additional tabulations from postmarketing data sources（5.3.6.2）Table 5

表 2.7.4.7-11　製造販売後における重篤な肝胆道系有害事象（続き）

定期的安全性最新報告	第 1 回	第 2 回	第 3 回	第 4 回	第 5 回	第 6 回	第 7 回	第 8 回	第 9 回	合計
基本語	有害事象報告例数									
重篤な肝胆道系有害事象の合計	0	2	1	0	6	4	12	11	3	39
推定投与患者数（患者・年）	1,252	11,022	13,831	23,635	73,934	110,598	137,382	79,028	88,159	538,841
報告割合（1000 患者・年あたり）	0.00	0.18	0.07	0.00	0.08	0.04	0.09	0.14	0.03	0.07

事象名：MedDRA ver. 17.1

Additional tabulations from postmarketing data sources（5.3.6.2）Table 5

付録 7.6　　発作の悪化に関連した重篤な有害事象

表 2.7.4.7-12　製造販売後における発作の悪化に関連した重篤な有害事象

定期的安全性最新報告	第 1 回	第 2 回	第 3 回	第 4 回	第 5 回	第 6 回	第 7 回	第 8 回	第 9 回	合計
下層語	有害事象報告例数									
痙攣増悪	1	9	14	19	45	49	91	37	19	284
大発作痙攣 (Grand mal seizure)	1	2	5	1	9	12	22	17	13	82
全身性強直性間代性発作 (Generalized tonic-clonic seizure)	0	0	1	0	2	3	7	2	1	16
てんかん増悪	0	1	1	1	1	1	4	2	1	12
全身性強直性間代性発作 (Generalised tonic-clonic seizure)	1	0	0	0	2	2	5	0	1	11
強直性間代性痙攣発作	1	1	0	0	2	3	4	0	0	11
大発作痙攣 (Grand mal convulsion)	0	2	0	0	1	0	2	1	0	6
大発作	0	0	1	0	1	0	0	1	0	3
複雑部分発作増悪	0	0	0	0	1	0	1	0	0	2
大きな痙攣	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2
強直性間代性痙攣	0	0	0	0	0	0	1	1	0	2
大発作痙攣 (Grand mal fit)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
大発作痙攣 (Seizure grand mal)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
発作の悪化に関連した重篤な有害事象の合計	4	16	22	21	64	71	139	61	35	433
推定投与患者数（患者・年）	1,252	11,022	13,831	23,635	73,934	110,598	137,382	79,028	88,159	538,841
報告割合（1000 患者・年あたり）	3.19	1.45	1.59	0.89	0.87	0.64	1.01	0.77	0.40	0.80

事象名：MedDRA ver. 17.1

Additional tabulations from postmarketing data sources（5.3.6.2）Table 6

2.7.5 参考文献

（1） 2.7.1 項 参考文献

1） Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system. US Dept of Health and Human Services, Center for Drug Evaluation and Research, 08/2000.

2） CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/Corr Guideline on the investigation of bioequivalence 20 Jan 2010.

3） 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（薬食審査発 0229 第 10 号、2012 年 2 月 29 日）別紙 3 経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン

4） 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（薬食審査発 0229 第 10 号、2012 年 2 月 29 日）別紙 2 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン

（2） 2.7.2 項 参考文献

1） CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/Corr Guideline on the investigation of bioequivalence 20 Jan 2010.

2） Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products – General Considerations. US Dept of Health and Human Services, Center for Drug Evaluation and Research, 03/2003.

3） Zhang C, Chanteux H, Zuo Z, Kwan P, Baum L. Potential role for human P-glycoprotein in the transport of lacosamide. Epilepsia. 2013;54(7):1154-60.

4） 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.

（3） 2.7.3 項 参考文献

1） CPMP/EWP/566/98 rev 1 Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders (EMEA) 16 Nov 2000.

（4） 2.7.4 項 参考文献

1） 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

2） Nashef L, So EL, Ryvlin P, Tomson T. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. Epilepsia. 2012;53(2):227-33.

3） Gutiérrez-Grobe Y, Bahena-Gonzalez JA, Herrera-Gomar M, Mendoza-Diaz P, García-López S, González-Chon O. Acute liver failure associated with levetiracetam and lacosamide combination treatment for unspecified epileptic disorder. Case Rep Emerg Med. 2013;2013:634174.

4） Somerville ER. Aggravation of partial seizures by antiepileptic drugs: is there evidence from clinical trials? Neurology. 2002;59(1):79-83.