目次

頁

2.7.6 個々の試験のまとめ 8
臨床試験一覧表（表 2.7.6-1） 9
2.7.6.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書 20
2.7.6.1.1 SP600 試験［ラコサミドのバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響の検討］（5.3.1.1.1：参考資料） 20
2.7.6.1.2 SP645 試験［海外臨床試験用ラコサミド錠単回経口投与時とラコサミド点滴静注液 15 分間単回点滴静注時の薬物動態比較］（5.3.1.1.2：参考資料） 27
2.7.6.1.3 SP658 試験［海外臨床試験用ラコサミド錠単回経口投与とラコサミド点滴静注液 30 及び 60 分間単回点滴静注時の薬物動態比較］（5.3.1.1.3：参考資料） 34
2.7.6.1.4 EP0036 試験［国内申請予定ラコサミド錠単回経口投与とラコサミド点滴静注液 30 及び 60 分間単回点滴静注時の薬物動態比較］（5.3.1.1.4：評価資料） 41
2.7.6.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書 50
2.7.6.2.1 SP955 試験［海外臨床試験用ラコサミド錠と海外市販ラコサミド錠の生物学的同等性の検討］（5.3.1.2.1：参考資料） 50
2.7.6.3 健康被験者における薬物動態（PK）及び初期忍容性試験報告書 57
2.7.6.3.1 SP835 試験［ラコサミド単回経口投与時の忍容性及び薬物動態の検討］（5.3.3.1.1：参考資料） 57
2.7.6.3.2 SP587 試験［ラコサミド単回経口投与時の忍容性及び薬物動態の検討］（5.3.3.1.2：参考資料） 63
2.7.6.3.3 SP836 試験［ラコサミド反復経口投与時の忍容性及び薬物動態の検討］（5.3.3.1.3：参考資料） 71
2.7.6.3.4 SP588 試験［ラコサミド反復経口投与時の忍容性及び薬物動態の検討］（5.3.3.1.4：参考資料） 78
2.7.6.3.5 SP834 試験［ラコサミド単回静脈内投与時の忍容性及び薬物動態の検討］（5.3.3.1.5：参考資料） 90
2.7.6.3.6 SP619 試験［^{14}C-ラコサミドを用いた経口及び静脈内投与時のマスバランスの検討］（5.3.3.1.6：参考資料） 96
2.7.6.4 内因性要因を検討した PK 試験報告書 103
2.7.6.4.1 SP620 試験［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］（5.3.3.3.1：参考資料） 103
2.7.6.4.2 SP643 試験［CYP2C19 遺伝子型がラコサミドの薬物動態及びバイオアベイラビリティに及ぼす影響の検討］（5.3.3.3.2：参考資料） 115
2.7.6.4.3 SP661 試験［人種差がラコサミド反復経口投与時の薬物動態に及ぼす影響の検討］（5.3.3.3.3：参考資料） 123
2.7.6.4.4 SP641 試験［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］（5.3.3.3.4：参考資料） 131
2.7.6.4.5 SP642 試験［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］（5.3.3.3.5：参考資料） 145
2.7.6.4.6 SP1046 試験［日本人及び中国人におけるラコサミド単回経口投与時の安全性、忍容性及び薬物動態の検討］（5.3.3.3.6：評価資料） 153

2.7.6.5 外因性要因を検討した PK 試験報告書 170
2.7.6.5.1 SP644 試験［ジゴキシンの薬物動態にラコサミドが及ぼす影響の検討］（5.3.3.4.1：参考資料） 170
2.7.6.5.2 SP660 試験［ラコサミド及びメトホルミンの薬物相互作用の検討］（5.3.3.4.2：参考資料） 179
2.7.6.5.3 SP601 試験［バルプロ酸の薬物動態にラコサミドが及ぼす影響の検討］（5.3.3.4.3：参考資料） 193
2.7.6.5.4 SP602 試験［ラコサミドの薬物動態にバルプロ酸が及ぼす影響の検討］（5.3.3.4.4：参考資料） 202
2.7.6.5.5 SP603 試験［ラコサミドの薬物動態にカルバマゼピンが及ぼす影響の検討］（5.3.3.4.5：参考資料） 210
2.7.6.5.6 SP618 試験［カルバマゼピンの薬物動態にラコサミドが及ぼす影響の検討］（5.3.3.4.6：参考資料） 218
2.7.6.5.7 SP863 試験［ラコサミド及びオメプラゾールの薬物相互作用の検討］（5.3.3.4.7：参考資料） 228
2.7.6.5.8 SP599 試験［経口避妊薬の薬力学及び薬物動態にラコサミドが及ぼす影響の検討］（5.3.3.4.8：参考資料） 241
2.7.6.5.9 SP940 試験［ミダゾラムの薬物動態にラコサミドが及ぼす影響の検討］（5.3.3.4.9：参考資料） 255
2.7.6.5.10 EP0013 試験［ワルファリンの薬物動態及び薬力学にラコサミドが及ぼす影響の検討］（5.3.3.4.10：参考資料） 267
2.7.6.6 健康被験者における薬力学（PD）試験及び PK/PD 試験報告書 278
2.7.6.6.1 SP640 試験［心電図にラコサミドが及ぼす影響の検討］（5.3.4.1.1：評価資料） 278
2.7.6.6.2 SP903 試験［ラコサミドによる薬物乱用の可能性の検討］（5.3.4.1.2：参考資料） 294
2.7.6.6.3 SP1031 試験［健康成人におけるラコサミドの睡眠への影響の検討］（5.3.4.1.3：参考資料） 309
2.7.6.7 申請する適応症に関連する比較対照試験報告書 318
2.7.6.7.1 EP0008 試験［発作コントロールが得られていない部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する日本人及び中国人の成人てんかん患者に対するラコサミド併用投与における有効性及び安全性を評価する二重盲検比較試験］（5.3.5.1.1：評価資料） 318
2.7.6.7.2 SP667 試験［部分発作（二次性全般化発作を含む）を有するてんかん患者に対するラコサミド併用投与における有効性及び安全性を検討する二重盲検比較試験］（5.3.5.1.2：参考資料） 403
2.7.6.7.3 SP754 試験［部分発作（二次性全般化発作を含む）を有するてんかん患者に対するラコサミド併用投与における有効性及び安全性を検討する二重盲検比較試験］（5.3.5.1.3：参考資料） 444
2.7.6.7.4 SP755 試験［部分発作（二次性全般化発作を含む）を有するてんかん患者に対するラコサミド併用投与における有効性及び安全性を検討する二重盲検比較試験］（5.3.5.1.4：参考資料） 484

2.7.6.8 非対照試験報告書 526
2.7.6.8.1 EP0009 試験［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長期継続投与試験、第 2 回中間報告］（5.3.5.2.2：評価資料） 526
2.7.6.8.2 SP586 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に対するラコサミド 200～600 mg/日併用投与における安全性、忍容性、適合性、有効性及び薬物動態を検討する非盲検試験］（5.3.5.2.3：参考資料） 640
2.7.6.8.3 SP607 試験［部分発作（二次性全般化発作を含む）を有するてんかん患者を対象としたラコサミド併用投与における有効性、安全性及び忍容性の検討］（5.3.5.2.4：参考資料） 656

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
$Ae(0\text{-}12)_{ss}$	Amount of urinary excretion from zero to time 12 at steady state：定常状態の 0～12 時間の尿中排泄量
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
$Ae(0\text{-}24)_{ss}$	Amount of urinary excretion from zero to time 24 at steady state：定常状態の 0～24 時間の尿中排泄量
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
AHI	Apnea-hypopnea index：無呼吸－低呼吸指数
AI	Arousal index：覚醒指数
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
ARCI	Addiction Research Centre Inventory：－
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
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
$AUC(0\text{-}12)_{ss}$	Area under the plasma concentration-time curve from zero to time 12 at steady state：定常状態の 0～12 時間の血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC(0\text{-}12)_{ss,BW}$	Area under the plasma concentration-time curve from zero to time 12 at steady state normalized by body weight：体重で基準化した定常状態の 0～12 時間の血漿中濃度－時間曲線下面積

略語（略称）	内容
$AUC(0\text{-}12)_{ss,DBW}$	Area under the plasma concentration-time curve from zero to time 12 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 0～12 時間の血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC(0\text{-}24)_{ss}$	Area under the plasma concentration-time curve from zero to time 24 at steady state：定常状態の 0～24 時間の血漿中濃度－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
$AUC(0\text{-}t)_{ss}$	Area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration at steady state：定常状態の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_{ss}	Area under the plasma concentration-time curve at steady state：定常状態の血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{ss,BW}$	Area under the plasma concentration-time curve at steady state normalized by body weight：体重で基準化した定常状態の血漿中濃度－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
BA	Bioavailability：バイオアベイラビリティ
BE	Bioequivalence：生物学的同等性
BG	Benzedrine group：ベンゼドリングループ
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
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_{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

略語（略称）	内容
CL_{fm}/F_{BW}	Apparent formation clearance of a metabolite per body weight：体重当たりの代謝物のみかけの生成クリアランス
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
$C_{max,BW}$	Maximum plasma concentration normalized by body weight：体重で基準化した最高血漿中濃度
$C_{max,DBW}$	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_{min}	Minimum plasma concentration：最低血漿中濃度
$C_{min,ss}$	Minimum plasma concentration at steady state：定常状態の最低血漿中濃度
COSTART	Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms：FDA が提供していた副作用用語集
CT	Computed tomography：コンピュータ断層撮影
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：絶対的バイオアベイラビリティ
FAS	Full Analysis Set：最大の解析対象集団
f_e	Fraction excreted in urine：尿中排泄率
GGT	Gamma-glutamyl transferase：γ-グルタミルトランスフェラーゼ
IM	Intermediate metabolizer：中間代謝能者
INR	International normalized ratio：プロトロンビン時間国際標準比
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－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
LOCF	Last observation carried forward：最終観察期による欠測値補完
LOQ	Lower limit of quantification：定量下限
LSD	Lysergic acid diethylamide：リセルグ酸ジエチルアミド
MBG	Morphine benzedrine group：モルヒネベンゼドリングループ
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
MRI	Magnetic resonance imaging：磁気共鳴画像

略語（略称）	内容
MTD	Maximum tolerated dose：最大耐用量
NA	Not applicable：該当せず
PCAG	Pentobarbital and chlorpromazine group：ペントバルビタール及びクロルプロマジングループ
PD	Pharmacodynamic(s)：薬力学（の）
PK	Pharmacokinetic(s)：薬物動態（の）
PK-PPS	Pharmacokinetics Per Protocol Set：薬物動態解析を実施する治験実施計画書に適合した解析対象集団
PLMI	Periodic limb movement index：周期性四肢運動指数
PM	Poor metabolizer：低代謝能者
PPS	Per Protocol Set：治験実施計画書に適合した解析対象集団
PQ	－：心電図上の P 波と Q 波の間の時間
PQ/PR	－：心電図上の P 波と Q 波/R 波の間の時間
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
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－時間曲線下面積
PTF	Peak trough fluctuation：血中濃度のピーク値とトラフ値の変動
PT_{max}	Maximum observed prothrombin time：測定された最長プロトロンビン時間
QD	quaque die：1 日 1 回
QOL	Quality of life：生活の質
QOLIE-31	Quality of Life in Epilepsy-31：てんかん患者用 QOL 質問票
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
RR	－：心電図上の R 波と R 波の間の時間
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
$t_{1/2,ur}$	Terminal elimination half-life in urine：尿中の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
$t_{max,ss}$	Time to maximum plasma concentration at steady state：定常状態の最高血漿中濃度到達時間

略語（略称）	内容
UM	Ultra-rapid metabolizer：超急速代謝能者
VAS	Visual analog scale：視覚的アナログスケール
VKORC1	Vitamin K Epoxide Reductase Complex Subunit 1：ビタミン K エポキシド還元酵素複合体 1
VNS	Vagus nerve stimulation：迷走神経刺激療法
V_z	Volume of distribution during terminal phase：終末相の分布容積
V_z/F	Apparent volume of distribution：みかけの分布容積
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
WASO	Wake after sleep onset：中途覚醒
WHO-ART	World Health Organization Adverse Reaction Terminology：世界保健機関の副作用用語集
λ_z	First order terminal elimination rate constant：終末相の一次消失速度定数

2.7.6 個々の試験のまとめ

臨床試験一覧表を表 2.7.6-1 に示した。

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表

試験の種類 (資料区分) 実施国	試験番号	試験の目的	試験デザイン	治験薬、剤形、投与方法、 投与経路	治験薬投与例数 /完了例数	対象被験者	投与期間	試験報告書 添付場所 報告書の種類
バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書								
BA 試験 (参考資料) ドイツ	SP600	ラコサミドの薬物動態に及ぼす食事の影響	単施設、非盲検、無作為化、単回投与、2 期クロスオーバー	ラコサミド 錠剤 300 mg 空腹時及び高脂肪朝食摂取開始 30 分後にそれぞれ単回経口投与	24 例/24 例	白人健康成人男性	単回×2 期	5.3.1.1.1 完全な報告書
BA 試験 (参考資料) ドイツ	SP645	経口投与時及び点滴静注時の薬物動態	単施設、非盲検、無作為化、単回投与、2 期クロスオーバー	ラコサミド 点滴静注液、錠剤 200 mg 15 分間かけて単回静脈内投与及び単回経口投与	24 例/24 例	白人健康成人男性	単回×2 期	5.3.1.1.2 完全な報告書
BA 試験 (参考資料) ドイツ	SP658	経口投与時及び点滴静注時の薬物動態	単施設、非盲検、無作為化、単回投与、3 期クロスオーバー	ラコサミド 点滴静注液、錠剤 200 mg 30 及び 60 分間かけて単回静脈内投与並びに単回経口投与	27 例/22 例	白人健康成人男性	単回×3 期	5.3.1.1.3 完全な報告書
BA 試験 (評価資料) 英国	EP0036	経口投与時及び点滴静注時の安全性、忍容性及び薬物動態	単施設、非盲検、無作為化、単回投与、3 期クロスオーバー	ラコサミド 点滴静注液、錠剤 200 mg 30 及び 60 分間かけて単回静脈内投与並びに単回経口投与	26 例/23 例 [a)]	日本人健康成人男性及び女性	単回×3 期	5.3.1.1.4 完全な報告書
比較 BA 試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書								
BE 試験 (参考資料) ドイツ	SP955	海外臨床試験用ラコサミド錠と海外市販ラコサミド錠の BE	単施設、非盲検、無作為化、単回投与、2 期クロスオーバー	ラコサミド 錠剤 200 mg 単回経口投与	16 例/16 例	白人健康成人男性	単回×2 期	5.3.1.2.1 完全な報告書

BID：1 日 2 回、EM：高代謝能者、PM：低代謝能者、QD：1 日 1 回

a)　1 例はすべての投与法を完了したが、安全性の追跡調査を受けることが出来なかったため、完了例の集計からは除外された

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類 (資料区分) 実施国	試験番号	試験の目的	試験デザイン	治験薬、剤形、投与方法、 投与経路	治験薬投与例数 /完了例数	対象被験者	投与期間	試験報告書 添付場所 報告書の種類
健康被験者における薬物動態 (PK) 及び初期忍容性試験報告書								
臨床薬理試験 (参考資料) 英国	SP835	安全性及び忍容性	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、並行群間比較	ラコサミド又はプラセボ カプセル 100、200、400 又は 600 mg 単回経口投与	プラセボ群：4 例/4 例 100 mg 群：6 例/6 例 200 mg 群：6 例/6 例 400 mg 群：6 例/6 例 600 mg 群：5 例/5 例	健康成人男性	単回	5.3.3.1.1 完全な報告書
臨床薬理試験 (参考資料) ドイツ	SP587	安全性、忍容性及び薬物動態	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	ラコサミド又はプラセボ カプセル 400、600 及び 800 mg 単回経口投与	プラセボ群：4 例/4 例 ラコサミド群：12 例/12 例	白人健康成人男性	単回×3 期	5.3.3.1.2 完全な報告書
臨床薬理試験 (参考資料) 英国	SP836	安全性及び忍容性	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、並行群間比較	ラコサミド又はプラセボ カプセル 100 又は 200 mg 100 若しくは 200 mg を 1 日 1 回又は 200 mg を 1 日 2 回反復経口投与	プラセボ群：3 例/3 例 100 mg QD 群：6 例/6 例 200 mg QD 群：6 例/6 例 200 mg BID 群：6 例/5 例	白人健康成人男性	7 日間	5.3.3.1.3 完全な報告書
臨床薬理試験 (参考資料) ドイツ	SP588	安全性、忍容性、薬力学的効果及び薬物動態	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、並行群間比較	ラコサミド又はプラセボ カプセル 1 回 300 又は 500 mg 単回及び 1 日 2 回反復経口投与	プラセボ群：9 例/8 例 300 mg 群：12 例/12 例 500 mg 群：12 例/11 例	白人健康成人男性	単回及び 13.5 日間	5.3.3.1.4 完全な報告書
臨床薬理試験 (参考資料) 英国	SP834	安全性及び忍容性	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、並行群間比較	ラコサミド又はプラセボ 点滴静注液 50、100、150 又は 300 mg 10 分間かけて単回静脈内投与	プラセボ群：4 例/4 例 50 mg 群：6 例/6 例 100 mg 群：6 例/6 例 150 mg 群：6 例/6 例 300 mg 群：6 例/6 例	白人健康成人男性	単回	5.3.3.1.5 完全な報告書
臨床薬理試験 (参考資料) 英国	SP619	経口及び静脈内投与時のマスバランス	単施設、非盲検、無作為化、単回投与、2 群	^{14}C-ラコサミド及びラコサミド ^{14}C-ラコサミド 100 mg (約 40 μCi) 溶液 100 mg 単回経口投与又は 1 時間かけて単回静脈内投与	経口投与群：5 例/5 例 静脈内投与群：5 例/5 例	白人健康成人男性	単回	5.3.3.1.6 完全な報告書

BID：1 日 2 回、EM：高代謝能者、PM：低代謝能者、QD：1 日 1 回

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類 (資料区分) 実施国	試験番号	試験の目的	試験デザイン	治験薬、剤形、投与方法、 投与経路	治験薬投与例数 /完了例数	対象被験者	投与期間	試験報告書 添付場所 報告書の種類
内因性要因を検討した PK 試験報告書								
臨床薬理試験 (参考資料) ドイツ	SP620	年齢差及び性差が薬物動態に及ぼす影響	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、並行群間比較	ラコサミド又はプラセボ 錠剤 1 回 100 mg 単回及び 1 日 2 回反復経口投与	高齢男性 ラコサミド群：12 例/11 例 プラセボ群：5 例/4 例 高齢女性 ラコサミド群：12 例/12 例 プラセボ群：4 例/4 例 若年男性 ラコサミド群：12 例/12 例 プラセボ群：5 例/4 例	白人健康高齢男性及び女性、並びに若年男性	単回及び 4.5 日間	5.3.3.3.1 完全な報告書
臨床薬理試験 (参考資料) ドイツ	SP643	CYP2C19 遺伝子型が薬物動態及び BA に及ぼす影響	単施設、非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー	ラコサミド 点滴静注液、錠剤 1 回 200 mg 60 分間かけて単回静脈内投与、並びに単回及び 1 日 2 回反復経口投与	12 例/11 例 (PM：4 例/3 例、EM：8 例/8 例)	白人健康成人男性	単回並びに単回及び 4.5 日間	5.3.3.3.2 完全な報告書
臨床薬理試験 (参考資料) 南アフリカ	SP661	人種差が薬物動態に及ぼす影響、安全性及び忍容性	単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	ラコサミド又はプラセボ 錠剤 1 回 200 mg 1 日 2 回反復経口投与	アジア人 ラコサミド群：12 例/12 例 プラセボ群：4 例/4 例 黒人 ラコサミド群：12 例/12 例 プラセボ群：4 例/4 例 白人 ラコサミド群：12 例/12 例 プラセボ群：4 例/4 例	アジア人、黒人及び白人の健康成人男性	3.5 日間	5.3.3.3.3 完全な報告書
臨床薬理試験 (参考資料) ドイツ	SP641	腎機能の低下が薬物動態に及ぼす影響	非盲検、非無作為化、単回投与、逐次比較	ラコサミド 錠剤 100 mg 単回経口投与	健康被験者：8 例/8 例 軽度腎機能低下者：8 例/8 例 中等度腎機能低下者：8 例/8 例 重度腎機能低下者：8 例/8 例 透析を必要とする末期腎機能低下者：8 例/8 例	白人健康成人、軽度、中等度及び重度腎機能低下者、並びに透析を必要とする末期腎機能低下者	単回	5.3.3.3.4 完全な報告書

BID：1 日 2 回、EM：高代謝能者、PM：低代謝能者、QD：1 日 1 回

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類 (資料区分) 実施国	試験番号	試験の目的	試験デザイン	治験薬、剤形、投与方法、 投与経路	治験薬投与例数 /完了例数	対象被験者	投与期間	試験報告書 添付場所 報告書の種類
内因性要因を検討した PK 試験報告書 (続き)								
臨床薬理試験 (参考資料) ハンガリー	SP642	肝機能の低下が薬物動態に及ぼす影響、安全性及び忍容性	非盲検、非無作為化、反復投与、並行群間比較	ラコサミド 錠剤 1 回 100 mg 1 日 2 回反復経口投与	健康被験者：8 例/8 例 中等度肝機能低下者：8 例/8 例	白人健康成人及び中等度肝機能低下者	4.5 日間	5.3.3.3.5 完全な報告書
臨床薬理試験 (評価資料) ドイツ	SP1046	日本人及び中国人における安全性、忍容性及び薬物動態	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	ラコサミド及びプラセボ 錠剤 100、200 又は 400 mg ラコサミド 3 用量のうち 2 用量及びプラセボを、それぞれ単回経口投与	日本人 プラセボ：18 例/18 例 100 mg：12 例/12 例 200 mg：12 例/12 例 400 mg：12 例/12 例 中国人 プラセボ：18 例/18 例 100 mg：12 例/12 例 200 mg：12 例/12 例 400 mg：12 例/12 例	日本人及び中国人健康成人男性	単回×3 期	5.3.3.3.6 完全な報告書
外因性要因を検討した PK 試験報告書								
臨床薬理試験 (参考資料) ドイツ	SP644	ジゴキシンの薬物動態にラコサミドが及ぼす影響	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	ラコサミド及びプラセボ 錠剤 1 回 200 mg 1 日 2 回反復経口投与 ジゴキシン 錠剤 1 回 0.25 mg 1 日 1 回 21 日間反復経口投与 (投与第 1 日目は 1 日 3 回投与)	20 例/20 例	白人健康成人男性	3.5 日間×2 期	5.3.3.4.1 完全な報告書

BID：1 日 2 回、EM：高代謝能者、PM：低代謝能者、QD：1 日 1 回

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類 (資料区分) 実施国	試験番号	試験の目的	試験デザイン	治験薬、剤形、投与方法、 投与経路	治験薬投与例数 /完了例数	対象被験者	投与期間	試験報告書 添付場所 報告書の種類
外因性要因を検討した PK 試験報告書 (続き)								
臨床薬理試験 (参考資料) ドイツ	SP660	ラコサミド及びメトホルミンの薬物相互作用	単施設、非盲検、無作為化、単回及び反復投与、並行群間比較、クロスオーバー	ラコサミド 錠剤 1 回 200 mg グループ 1：単回及び 1 日 2 回反復経口投与 グループ 2：1 日 2 回反復経口投与 メトホルミン 錠剤 1 回 500 mg グループ 1：1 日 3 回 7 日間及び 8 日目 1 日 1 回反復経口投与 グループ 2：単回並びに 1 日 3 回 7 日間及び第 8 日目 1 日 1 回反復経口投与	グループ 1：8 例/8 例 グループ 2：8 例/8 例	白人健康成人男性	グループ 1：単回及び 7.5 日間 グループ 2：7.5 日間	5.3.3.4.2 完全な報告書
臨床薬理試験 (参考資料) ドイツ	SP601	バルプロ酸の薬物動態にラコサミドが及ぼす影響	単施設、非盲検、無作為化、反復投与、クロスオーバー	ラコサミド カプセル 1 回 200 mg (100 mg から漸増) 1 日 2 回反復経口投与 (投与第 1 日目は 1 日 1 回投与) バルプロ酸 徐放錠 1 回 300 mg (150 mg から漸増) 1 日 2 回 16.5 日間反復経口投与	16 例/16 例	白人健康成人男性	6.5 日間	5.3.3.4.3 完全な報告書

BID：1 日 2 回、EM：高代謝能者、PM：低代謝能者、QD：1 日 1 回

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類 (資料区分) 実施国	試験番号	試験の目的	試験デザイン	治験薬、剤形、投与方法、 投与経路	治験薬投与例数 /完了例数	対象被験者	投与期間	試験報告書 添付場所 報告書の種類
外因性要因を検討した PK 試験報告書 (続き)								
臨床薬理試験 (参考資料) ドイツ	SP602	ラコサミドの薬物動態にバルプロ酸が及ぼす影響	単施設、非盲検、無作為化、反復投与、クロスオーバー	ラコサミド カプセル 1 回 200 mg 1 日 2 回反復経口投与 バルプロ酸 徐放錠 1 回 300 mg (150 mg から漸増) 1 日 2 回 12.5 日間反復経口投与	16 例/15 例	白人健康成人男性	21.5 日間	5.3.3.4.4 完全な報告書
臨床薬理試験 (参考資料) ドイツ	SP603	ラコサミドの薬物動態にカルバマゼピンが及ぼす影響	単施設、非盲検、無作為化、反復投与、クロスオーバー	ラコサミド カプセル 1 回 200 mg 1 日 2 回反復経口投与 カルバマゼピン 徐放錠 1 回 200 mg (100 mg から漸増) 1 日 2 回 7.5 日間反復経口投与	19 例/19 例	白人健康成人男性	16.5 日間	5.3.3.4.5 完全な報告書
臨床薬理試験 (参考資料) ドイツ	SP618	カルバマゼピンの薬物動態にラコサミドが及ぼす影響	単施設、非盲検、無作為化、反復投与、クロスオーバー	ラコサミド カプセル 1 回 200 mg (100 mg から漸増) 1 日 2 回反復経口投与 カルバマゼピン 徐放錠 1 回 200 mg (100 mg から漸増) 1 日 2 回 21.5 日間反復経口投与	20 例/18 例	白人健康成人男性	7.5 日間	5.3.3.4.6 完全な報告書

BID：1 日 2 回、EM：高代謝能者、PM：低代謝能者、QD：1 日 1 回

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類 (資料区分) 実施国	試験番号	試験の目的	試験デザイン	治験薬、剤形、投与方法、 投与経路	治験薬投与例数 /完了例数	対象被験者	投与期間	試験報告書 添付場所 報告書の種類
外因性要因を検討した PK 試験報告書 (続き)								
臨床薬理試験 (参考資料) ドイツ	SP863	ラコサミド及びオメプラゾールの薬物相互作用	単施設、非盲検、無作為化、反復投与、2 期クロスオーバー	ラコサミド 錠剤 1 回 300 mg 投与法 A：1 日 2 回反復経口投与 (100 mg から漸増) 投与法 B：単回経口投与×2 回 オメプラゾール カプセル 1 回 40 mg 投与法 A：単回経口投与×2 回 投与法 B：1 日 1 回 7 日間反復経口投与	36 例/34 例	白人健康成人男性	6 日間及び単回×2 回	5.3.3.4.7 完全な報告書
臨床薬理試験 (参考資料) ドイツ	SP599	経口避妊薬の薬力学及び薬物動態にラコサミドが及ぼす影響	単施設、非盲検	ラコサミド カプセル 1 回 200 mg サイクル 3：1 日 2 回反復経口投与 エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの合剤 1 回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 サイクル 2 及び 3：1 日 1 回 21 日間反復経口投与	37 例/31 例	閉経前の健康成人女性	9.5 日間	5.3.3.4.8 完全な報告書

BID：1 日 2 回、EM：高代謝能者、PM：低代謝能者、QD：1 日 1 回

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類 (資料区分) 実施国	試験番号	試験の目的	試験デザイン	治験薬、剤形、投与方法、 投与経路	治験薬投与例数 /完了例数	対象被験者	投与期間	試験報告書 添付場所 報告書の種類
外因性要因を検討した PK 試験報告書 (続き)								
臨床薬理試験 (参考資料) ドイツ	SP940	ミダゾラムの薬物動態にラコサミドが及ぼす影響	単施設、非盲検、非無作為化、単回及び反復投与	ラコサミド 錠剤 1 回 200 mg 第 2 期：1 日 2 回反復経口投与 ミダゾラム 錠剤 7.5 mg 第 1 期：単回経口投与 第 2 期：単回経口投与×3 回	36 例/33 例	白人健康成人男性	13.5 日間	5.3.3.4.9 完全な報告書
臨床薬理試験 (参考資料) オランダ	EP0013	ワルファリンの薬物動態及び薬力学にラコサミドが及ぼす影響	単施設、非盲検、無作為化、反復投与、2 期クロスオーバー	ラコサミド 錠剤 1 回 200 mg 投与法 B：1 日 2 回反復経口投与 ワルファリン 錠剤 25 mg 投与法 A 及び B でそれぞれ単回経口投与	16 例/16 例	健康成人男性	9 日間	5.3.3.4.10 完全な報告書

BID：1 日 2 回、EM：高代謝能者、PM：低代謝能者、QD：1 日 1 回

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類 (資料区分) 実施国	試験番号	試験の目的	試験デザイン	治験薬、剤形、投与方法、 投与経路	治験薬投与例数 /完了例数	対象被験者	投与期間	試験報告書 添付場所 報告書の種類
健康被験者における薬力学（PD）試験及び PK/PD 試験報告書								
臨床薬理試験 (評価資料) 米国	SP640	ラコサミドが QT/QTc 間隔に及ぼす影響	単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照 (モキシフロキサシン)、反復投与、並行群間比較	ラコサミド又はプラセボ 錠剤 400 又は 800 mg/日 (400 mg/日から漸増) 1 日 2 回経口投与 モキシフロキサシン 錠剤 1 回 400 mg 1 日 1 回 3 日間反復経口投与	プラセボ群：62 例/55 例 400 mg 群：60 例/57 例 800 mg 群：71 例/54 例 モキシフロキサシン群：54 例/54 例	健康成人男性及び女性	6 日間	5.3.4.1.1 完全な報告書
臨床薬理試験 (参考資料) カナダ	SP903	ラコサミドによる薬物乱用の可能性	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	ラコサミド又はプラセボ 錠剤 200 又は 800 mg 単回経口投与 アルプラゾラム 錠剤 1.5 又は 3 mg 単回経口投与	38 例/30 例	健康成人男性及び女性	単回×2 期	5.3.4.1.2 完全な報告書
臨床薬理試験 (参考資料) 米国	SP1031	ラコサミドの睡眠への影響	多施設、非盲検、反復投与	ラコサミド 錠剤 300 mg/日 (100 mg/日から漸増) 1 日 2 回反復経口投与	27 例/25 例	健康成人男性及び女性	投与期間：23 日 減量・安全性追跡期間：7 日間	5.3.4.1.3 完全な報告書

BID：1 日 2 回、EM：高代謝能者、PM：低代謝能者、QD：1 日 1 回

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類 (資料区分) 実施国	試験番号	試験の目的	試験デザイン	治験薬、剤形、投与方法、 投与経路	治験薬投与例数 /完了例数	対象被験者	投与期間	試験報告書 添付場所 報告書の種類
申請する適応症に関連する比較対照試験報告書								
第 III 相試験 (評価資料) 日本、中国	EP0008	有効性	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	ラコサミド又はプラセボ 錠剤 200 又は 400 mg/日 (100 mg/日から漸増) 1 日 2 回経口投与	プラセボ群：184 例/166 例 200 mg 群：183 例/171 例 400 mg 群：180 例/148 例	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	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：1 週間	5.3.5.1.1 完全な報告書
第 IIb 相試験 (参考資料) 米国、ハンガリー、リトアニア、ポーランド、ドイツ、スウェーデン、スイス及び英国	SP667	有効性	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	ラコサミド又はプラセボ 錠剤 200、400 又は 600 mg/日 (100 mg/日から漸増) 1 日 2 回経口投与	プラセボ群：97 例/86 例 200 mg 群：107 例/85 例 400 mg 群：108 例/80 例 600 mg 群：106 例/61 例	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	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 完全な報告書
第 III 相試験 (参考資料) 米国	SP754	有効性	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	ラコサミド又はプラセボ 錠剤 400 又は 600 mg/日 (100 mg/日から漸増) 1 日 2 回経口投与	プラセボ群：104 例/90 例 400 mg 群：204 例/161 例 600 mg 群：97 例/65 例	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	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

BID：1 日 2 回、EM：高代謝能者、PM：低代謝能者、QD：1 日 1 回

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類 (資料区分) 実施国	試験番号	試験の目的	試験デザイン	治験薬、剤形、投与方法、 投与経路	治験薬投与例数 /完了例数	対象被験者	投与期間	試験報告書 添付場所 報告書の種類
申請する適応症に関連する比較対照試験報告書（続き）								
第 III 相試験 (参考資料) クロアチア、チェコ、フィンランド、フランス、ドイツ、ハンガリー、リトアニア、ポーランド、ロシア、スペイン、スウェーデン、英国及びオーストラリア	SP755	有効性	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	ラコサミド又はプラセボ 錠剤 200 又は 400 mg/日 (100 mg/日から漸増) 1 日 2 回経口投与	プラセボ群：163 例/141 例 200 mg 群：163 例/136 例 400 mg 群：159 例/122 例	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	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 完全な報告書
非対照試験報告書								
第 III 相試験 (評価資料) 日本、中国	EP0009	安全性及び忍容性	多施設共同、非盲検、非対照、長期継続投与	ラコサミド 錠剤 100～400 mg/日 (治験開始時の用量 200 mg/日) 1 日 2 回経口投与	473 例/351 例 [b)]	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	治療期間：適応承認を受ける日まで 減量期間：1 週間又はなし	5.3.5.2.2 中間報告書
第 II 相試験 (参考資料)	SP586	安全性、忍容性及び適合性	多施設共同、非盲検、用量漸増	ラコサミド 原薬封入カプセル 200、400 又は 600 mg/日 1 日 2 回経口投与	13 例/13 例	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	増量期間：3 週間 減量期間：1 週間	5.3.5.2.3 完全な報告書
第 II 相試験 (参考資料)	SP607	最大耐用量 (MTD) 及び有効性	多施設共同、非盲検、単一群、用量漸増	ラコサミド 錠剤 100～最大 600 mg/日 (100 mg/日から MTD に達するまで漸増) 1 日 2 回経口投与	91 例/70 例	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	増量期間：最大 8 週間 維持期間：4 週間 減量期間 (SP615 試験に移行しない場合) ：1～2 週間	5.3.5.2.4 完全な報告書

BID：1 日 2 回、EM：高代謝能者、PM：低代謝能者、QD：1 日 1 回

b)　EP0008 試験からの移行例数/データカットオフ（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で治験実施中の被験者例数

2.7.6.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

2.7.6.1.1　SP600 試験［ラコサミドのバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響の検討］（5.3.1.1.1：参考資料）

治験方法の概略（表 2.7.6.1.1-1）及び結果の要約を示した。

表 2.7.6.1.1-1　治験方法の概略

項目	内容
標題	白人健康成人男性被験者を対象に、ラコサミドのバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を検討する非盲検、無作為化、単回投与、2 期クロスオーバー試験
開発の相	第 I 相
目的	ラコサミド錠を空腹時又は高脂肪朝食摂取後に経口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を測定し、ラコサミドの薬物動態に及ぼす食事の影響を評価する。
治験デザイン	単施設、非盲検、無作為化、単回投与、2 期クロスオーバー
治験方法	2 期クロスオーバー法により、24 例の被験者を 2 通りの投与順（A-B 又は B-A）のいずれかに、例数が均等になるよう無作為に割り付け、投与順に従い第 1 及び 2 期に以下の投与条件でラコサミドを単回投与することとした。 A：ラコサミド 300 mg（100 mg 錠×3）を空腹時に経口投与 B：ラコサミド 300 mg（100 mg 錠×3）を高脂肪朝食摂取開始 30 分後に経口投与 各投与期の間の休薬期間を 7 日間とした。
被験者数	計画例数：24 例、無作為化例数：24 例、完了例数：24 例 薬物動態解析対象集団：24 例、安全性解析対象集団：24 例
対象	白人健康成人男性
主な選択基準	年齢が 18 歳以上 40 歳以下で、体重が標準体重の±15%以内である白人健康男性
治験薬、投与量、投与方法及び投与期間	治験薬： 海外臨床試験用ラコサミド 100 mg 錠：バッチ番号 215330 投与量、投与方法及び投与期間： 空腹時投与：ラコサミド 300 mg（100 mg 錠×3）を絶食下で水 180 mL と共に単回経口投与 食後投与：ラコサミド 300 mg（100 mg 錠×3）を高脂肪朝食摂取開始 30 分後に水 180 mL と共に単回経口投与
評価項目	薬物動態： 測定時点（空腹時投与及び食後投与共通）：投与前、投与後 0.5、1、2、3、4、6、8、12、16、24、36、48、60 及び 72 時間 主要な薬物動態パラメータ：AUC(0-t)、C_{max} 副次的な薬物動態パラメータ：AUC、t_{max}、$t_{1/2}$ 安全性： 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体的所見、12 誘導心電図

表 2.7.6.1.1-1　治験方法の概略（続き）

項目	内容
統計解析方法	薬物動態： ノンコンパートメントモデル解析により薬物動態パラメータを算出した。血漿中ラコサミド濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量を投与条件別に求めた。分散分析に基づき、AUC(0-t)及び C_{max} について、空腹時投与に対する食後投与の幾何平均の比及び 90%信頼区間を求めた。なお、分散に偏りが認められた場合には、ノンパラメトリックの手法を用いて解析することとした。 安全性： 有害事象について発現例数、発現率を投与条件別に求めた。臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図パラメータについて、測定値及び投与前からの変化量の記述統計量を投与条件別に求めた。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]（ドイツ）
公表文献	なし
治験実施期間	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.1.1-2 に示した。

本治験には 24 例が組み入れられた。全例が治験を完了し、薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団とした。

表 2.7.6.1.1-2　被験者の内訳

無作為化例	治験薬投与例	完了例	薬物動態解析対象集団	安全性解析対象集団
24	24	24	24	24

SP600 試験総括報告書（5.3.1.1.1）Table 7.1.1、Table 12.1.3、Table 12.2.1.1、Section 7.1

(2)　被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.1.1-3 に示した。

全体の年齢の平均値は 30.5 歳であった。

表 2.7.6.1.1-3 被験者背景：安全性解析対象集団

	全体 N=24
年齢 (歳)	30.5 ± 6.5 31 (19 – 39)
身長 (cm)	176.6 ± 6 178 (160 – 185)
体重 (kg)	74.7 ± 7.9 75.9 (59 – 86.5)

平均値 ± 標準偏差、中央値 (最小値 – 最大値)

SP600 試験総括報告書（5.3.1.1.1）Table 7.4.2

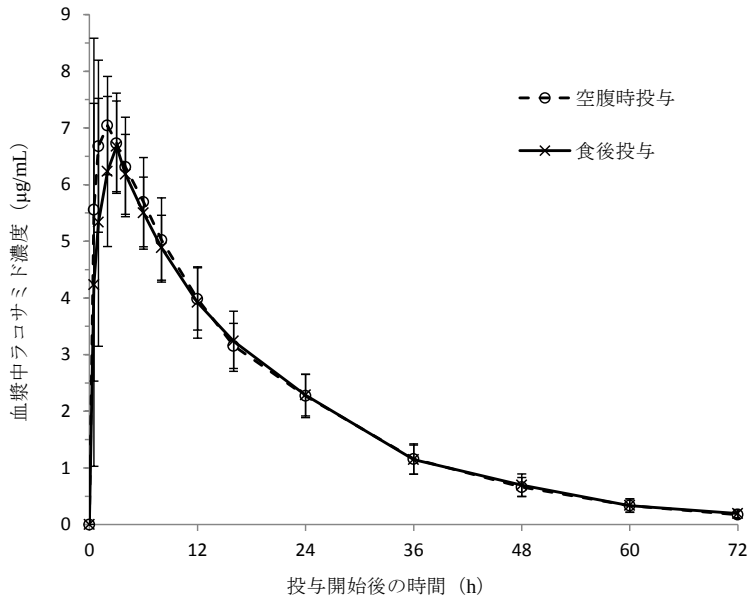
（3） 薬物動態

ラコサミド 300 mg を空腹時又は食後に単回経口投与した時の血漿中ラコサミド濃度推移を図 2.7.6.1.1-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.1-4 に示した。また、AUC(0-t)、AUC 及び C_{max} について、空腹時投与に対する食後投与の幾何平均の比及び 90%信頼区間を表 2.7.6.1.1-5 に示した。

空腹時投与では、各被験者において血漿中ラコサミド濃度は投与後 0.5～4 時間に C_{max} に達し、その値は 5.8～10.7 μg/mL の範囲であった。食後投与においても投与後 0.5～4 時間に C_{max} に達し、その値は 5.3～9.6 μg/mL の範囲であった。

空腹時又は食後に単回経口投与した時の血漿中ラコサミド濃度推移は類似しており、いずれの投与条件においても投与後 1.5～2 時間に C_{max} の幾何平均値の約 7.5 μg/mL に達した。$t_{1/2}$ は 9.9～18.2 時間の範囲であり、幾何平均値は空腹時投与で 13.3 時間、食後投与で 13.4 時間と投与条件による違いはみられなかった。

空腹時投与に対する食後投与の幾何平均の比は、AUC では 98%、C_{max} では 97%であった。これらの比の 90%信頼区間は AUC では 96%～100%、C_{max} では 90%～103%であり、生物学的同等性の基準（80%～125%）の範囲内であった。したがって、ラコサミドの薬物動態に対して食事の影響がないと判断した。



平均値 ± 標準偏差、例数：空腹時投与 24 例、食後投与 24 例

SP600 試験総括報告書（5.3.1.1.1）Figure 12.1.2

図 2.7.6.1.1-1 ラコサミド 300 mg を空腹時又は食後に単回経口投与した時の血漿中ラコサミド濃度推移：薬物動態解析対象集団

表 2.7.6.1.1-4 ラコサミド 300 mg を空腹時又は食後に単回経口投与した時の薬物動態パラメータ：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	空腹時投与 N=24	食後投与 N=24
AUC(0-t) (μg·h/mL)	140.8 (13.1) 113.7 – 182.8	138.0 (13.2) 108.0 – 179.6
AUC (μg·h/mL)	144.3 (13.3) 115.6 – 185.9	141.9 (13.5) 109.9 – 186.2
C_{max} (μg/mL)	7.7 (15.3) 5.8 – 10.7	7.4 (16.9) 5.3 – 9.6
t_{max} (h) [a)]	1.5 (0.5 – 4.0)	2.0 (0.5 – 4.0)
$t_{1/2}$ (h)	13.3 (15.1) 9.9 – 18.2	13.4 (11.5) 9.9 – 17.0

幾何平均値 (変動係数%)、最小値 – 最大値

a) 中央値 (最小値 – 最大値)

SP600 試験総括報告書（5.3.1.1.1）Table 12.1.3

表 2.7.6.1.1-5　空腹時投与に対する食後投与の薬物動態パラメータの比較：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	食後投与／空腹時投与	
	幾何平均の比 (%)	90%信頼区間 (%)
AUC(0-t)	98.02	96.25, 99.82
AUC	98.32 [98.26] a)	96.5, 100.18 [96.47, 100.22] a)
C_{max}	96.59	90.48, 103.10

a)　ノンパラメトリックの手法による算出値を併記した

SP600 試験総括報告書（5.3.1.1.1）Table 12.3.2

（4）　安全性

1）　有害事象

本治験では、1993 年版 WHO-ART を用いて有害事象を集計した。

治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連なし（Not related）」、「おそらく関連なし（Unlikely）」、「どちらともいえない（Possible）」、「おそらく関連あり（Probable）」、「関連あり（Definite）」の 5 段階で評価した。このうち、「どちらともいえない」、「おそらく関連あり」、「関連あり」の有害事象を「治験薬との因果関係が否定できない有害事象」として取り扱った。

i)　有害事象発現例数の概要

ラコサミド 300 mg を空腹時又は食後に単回経口投与した時に認められた有害事象発現例数の概要を表 2.7.6.1.1-6 に示した。

有害事象は全体で 24 例中 16 例（66.7%）に認められ、空腹時投与では 24 例中 12 例（50.0%）、食後投与では 24 例中 11 例（45.8%）に認められた。このうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、空腹時投与の 7 例（29.2%）及び食後投与の 6 例（25.0%）に認められた。本治験では、死亡及び重篤な有害事象、並びに治験の中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.1.1-6　有害事象発現例数の概要：安全性解析対象集団

	空腹時投与 N=24	食後投与 N=24
	例数 (%)	
有害事象	12 (50.0)	11 (45.8)
因果関係が否定できない有害事象	7 (29.2)	6 (25.0)
死亡	0	0
重篤な有害事象	0	0
治験の中止に至った有害事象	0	0

SP600 試験総括報告書（5.3.1.1.1）Table 12.2.1.1、Listing 13.2.7.1、Listing 13.2.7.3、Section 13.2.1

ii)　すべての有害事象

各投与条件において治験薬投与後に認められた有害事象を表 2.7.6.1.1-7 に示した。

有害事象は空腹時投与で 12 例（50.0%）に 23 件、食後投与で 11 例（45.8%）に 16 件認められた。主な有害事象は、空腹時投与では耳鳴 4 例（16.7%）、疲労及び鼻炎が各 3 例（12.5%）、浮動性めまい、頭痛及び耳の障害 NOS が各 2 例（8.3%）であり、食後投与では耳の障害 NOS 及び鼻炎が各 3 例（12.5%）、浮動性めまい及び頭痛が各 2 例（8.3%）であった。全体で 24 例中 7 例は両投与期に有害事象を発現し、5 例は空腹時投与のみ、4 例は食後投与のみの発現であった。残りの 8 例では有害事象は認められなかった。

すべての有害事象は治験終了時までに回復した。

表 2.7.6.1.1-7　各投与条件における有害事象：安全性解析対象集団

器官別大分類 基本語	空腹時投与 N=24	食後投与 N=24
	例数 (%)	
全有害事象	12 (50.0)	11 (45.8)
一般的全身障害	4 (16.7)	1 (4.2)
疲労	3 (12.5)	0
失神	1 (4.2)	1 (4.2)
中枢・末梢神経系障害	5 (20.8)	4 (16.7)
浮動性めまい	2 (8.3)	2 (8.3)
頭痛	2 (8.3)	2 (8.3)
錯感覚	1 (4.2)	0
消化管障害	2 (8.3)	1 (4.2)
嚥下障害	1 (4.2)	0
悪心	1 (4.2)	0
口内炎	0	1 (4.2)
聴覚・前庭障害	5 (20.8)	3 (12.5)
耳の障害 NOS	2 (8.3)	3 (12.5)
耳鳴	4 (16.7)	0
抵抗機構障害	1 (4.2)	1 (4.2)
単純ヘルペス	1 (4.2)	1 (4.2)
呼吸器系障害	3 (12.5)	4 (16.7)
咽頭炎	0	1 (4.2)
鼻炎	3 (12.5)	3 (12.5)

事象名：1993 年版 WHO-ART

SP600 試験総括報告書（5.3.1.1.1）Table 12.2.1.3

iii)　治験薬との因果関係が否定できない有害事象

空腹時投与の鼻炎 4 件、疲労、錯感覚、嚥下障害、耳の障害 NOS、耳鳴及び単純ヘルペスの各 1 件、食後投与の鼻炎 3 件、咽頭炎 2 件、失神、口内炎及び単純ヘルペスの各 1 件を除いて、治験薬との因果関係は否定されなかった。

iv) 重症度別の有害事象

ほとんどの有害事象の重症度は軽度（空腹時投与 13 件、食後投与 12 件）又は中等度（同 8 件、4 件）であり、高度の有害事象は空腹時投与の 1 例に発現した悪心及び失神の各 1 件であった。これらの事象は治験薬投与後 45 分に発現したが、無処置で短時間に自然回復し、12 誘導心電図やバイタルサインに臨床的に重要な変動は認められなかった。

v) 死亡及びその他の重篤な有害事象

本治験では、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

vi) 治験の中止に至った有害事象

本治験では、治験の中止に至った有害事象は認められなかった。

2） 臨床検査値及びその他の安全性評価項目

ラコサミドの最終投与 72 時間後に、2 例に肝機能検査値の軽度～中等度の上昇が認められたが、その後の検査で回復又は回復傾向にあり、臨床的に重要ではないと考えられた。

バイタルサイン、身体的所見及び 12 誘導心電図は、ベースライン時に比べて、治験中及び治験後の検査で臨床的に重要な変動は認められなかった。12 誘導心電図に治験薬投与の影響は認められず、QTc 間隔の延長の徴候は自動解析及び心臓専門医の読影においても認められなかった。

（5） 結論

ラコサミドを空腹時又は食後に単回経口投与した時の血漿中ラコサミド濃度推移は類似しており、いずれの投与条件においても血漿中ラコサミド濃度は投与後 1.5～2 時間に C_{max} に達した。

AUC(0-t)、AUC 及び C_{max} の空腹時投与に対する食後投与の幾何平均の比の 90%信頼区間は生物学的同等性の基準範囲内であり、ラコサミドの薬物動態に対する食事の影響は認められなかった。

白人健康成人男性において、ラコサミドの単回投与は空腹時及び食後のいずれの投与条件においても安全であり、忍容性が認められた。

2.7.6.1.2　SP645 試験［海外臨床試験用ラコサミド錠単回経口投与時とラコサミド点滴静注液 15 分間単回点滴静注時の薬物動態比較］（5.3.1.1.2：参考資料）

治験方法の概略（表 2.7.6.1.2-1）及び結果の要約を示した。

表 2.7.6.1.2-1　治験方法の概略

項目	内容
標題	健康成人男性被験者を対象に、ラコサミド点滴静注液又はラコサミド経口錠を投与した時の薬物動態を比較する非盲検、無作為化、単回投与、2 期クロスオーバー試験
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： 健康成人被験者にラコサミド点滴静注液を点滴静注した時とラコサミド錠を経口投与した時の薬物動態を比較する。 副次目的： ラコサミド点滴静注時及びラコサミド錠経口投与時の安全性及び忍容性を評価する。
治験デザイン	単施設、非盲検、無作為化、単回投与、2 期クロスオーバー
治験方法	2 期クロスオーバー法により、16 例の被験者を 2 通りの投与順（A-B 又は B-A）のいずれかに、例数が均等になるよう無作為に割り付け、投与順に従い第 1 及び 2 期に以下の投与法でラコサミドを単回投与することとした。 A：ラコサミド 200 mg を 15 分間で点滴静注 B：ラコサミド 200 mg（100 mg 錠×2）を経口投与 各投与期の間の休薬期間を 7 日間以上とした。
被験者数	計画例数：16 例、無作為化例数：24 例、完了例数：24 例 薬物動態解析対象集団：16 例、安全性解析対象集団：24 例 なお、採血時点に関する治験実施計画書の逸脱により 8 例が薬物動態解析対象から除外され、8 例が追加されたため、最終的に 24 例が無作為化された。
対象	白人健康成人男性
主な選択基準	年齢が 18 歳以上 45 歳以下で、BMI が 19～28 kg/m^2 である白人健康男性
治験薬、投与量、投与方法及び投与期間	治験薬： ラコサミド点滴静注液（20 mL にラコサミド 200 mg を含有）：点滴静注液（20 mg/mL：バッチ番号 WE12206）を用いて投与直前に調製 海外臨床試験用ラコサミド 100 mg 錠：バッチ番号 223770 投与量、投与方法及び投与期間： 点滴静注：ラコサミド 200 mg（点滴静注液 20 mL）を 15 分間で単回静脈内投与 錠剤経口投与：ラコサミド 200 mg（100 mg 錠×2）を絶食下で水 240 mL と共に単回経口投与

表 2.7.6.1.2-1　治験方法の概略（続き）

項目	内容
評価項目	薬物動態： 測定時点： 点滴静注：投与前、投与開始後 0.25（点滴静注終了直後）、0.5、0.75、1.0、1.25、1.5、2、3、4、6、8、12、24、36、48、60 及び 72 時間 錠剤経口投与：投与前、投与後 0.25、0.5、0.75、1.0、1.25、1.5、2、3、4、6、8、12、24、36、48、60 及び 72 時間 主要な薬物動態パラメータ：AUC(0-t)、C_{max} 副次的な薬物動態パラメータ：AUC、t_{max}、$t_{1/2}$ 安全性： 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体的所見、12 誘導心電図
統計解析方法	薬物動態： ノンコンパートメントモデル解析により薬物動態パラメータを算出した。血漿中ラコサミド濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量を投与法別に求めた。分散分析に基づき、AUC(0-t)及び C_{max} について、錠剤経口投与に対する点滴静注の幾何平均の比及び 90%信頼区間を求めた。 安全性： 有害事象について発現例数、発現率を投与法別に求めた。臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図パラメータについて、測定値及び投与前からの変化量の記述統計量を投与法別に求めた。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]（ドイツ）
公表文献	Cawello W, et al. Bioequivalence of intravenous and oral formulations of the antiepileptic drug lacosamide. Pharmacology. 2012;90:40-6.
治験実施期間	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月

（1）　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.1.2-2 に示した。

本治験には 24 例が組み入れられた。採血時点に関する治験実施計画書の逸脱により 8 例が薬物動態解析対象から除外されたため、8 例が追加された。全例が治験を完了し、安全性解析対象集団は 24 例、薬物動態解析対象集団は 16 例とした。

表 2.7.6.1.2-2　被験者の内訳

無作為化例	治験薬投与例	完了例	薬物動態解析対象集団	安全性解析対象集団
24	24	24	16	24

SP645 試験総括報告書（5.3.1.1.2）Table 1.2、Section 7.1

（2） 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.1.2-3 に示した。

安全性解析対象集団 24 例の年齢の平均値は 31.3 歳、BMI の平均値は 23.4 kg/m^2 であった。薬物動態解析対象集団 16 例の被験者背景も同様であった。

表 2.7.6.1.2-3　被験者背景

	安全性解析対象集団 N=24	薬物動態解析対象集団 N=16
年齢 (歳)	31.3 ± 8.8 33 (20 – 45)	32.6 ± 8.7 34 (21 – 45)
身長 (cm)	179.0 ± 8.6 179 (159 – 193)	179.2 ± 9.4 179 (159 – 193)
体重 (kg)	75.3 ± 13.2 78 (50 – 101)	77.3 ± 14.2 78 (50 – 101)
BMI (kg/m^2)	23.4 ± 3.1 22.6 (19.0 – 28.1)	23.9 ± 3.2 23.0 (19.0 – 28.1)

平均値 ± 標準偏差、中央値 (最小値 – 最大値)

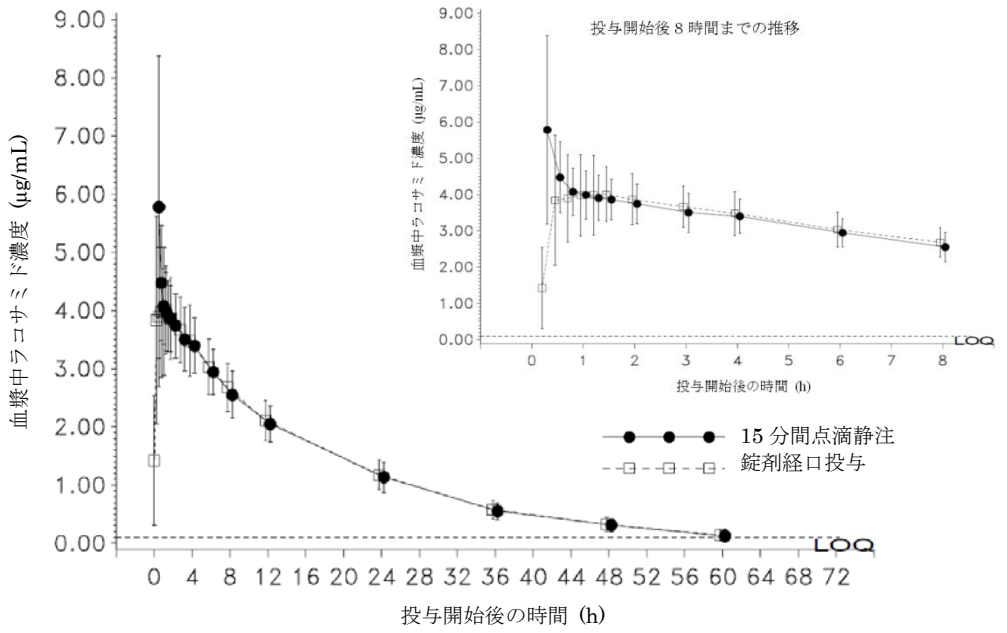
SP645 試験総括報告書（5.3.1.1.2）Table 1.2、Table 2.1

（3） 薬物動態

ラコサミド 200 mg を錠剤又は点滴静注液として単回投与した時の血漿中ラコサミド濃度推移を図 2.7.6.1.2-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.2-4 に示した。また、主要な薬物動態パラメータである AUC(0-t)及び C_{max} について、錠剤経口投与に対する点滴静注の幾何平均の比及び 90%信頼区間を表 2.7.6.1.2-5 に示した。

ラコサミドを錠剤又は点滴静注液として単回投与した時の AUC(0-t)及び AUC の平均値は、いずれの投与法でも同様であった。C_{max} の平均値は、点滴静注時が 6.07 μg/mL、錠剤経口投与時が 4.88 μg/mL で点滴静注時が高かった。t_{max} の中央値は点滴静注時が 0.25 時間、錠剤経口投与時が 0.75 時間であった。$t_{1/2}$ の平均値はいずれの投与法でも約 13 時間であった。

主要な薬物動態パラメータである AUC(0-t)の錠剤経口投与に対する点滴静注の幾何平均の比の 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} はわずかに上限値を超えていた。



平均値 ± 標準偏差、例数：15 分間点滴静注 16 例、錠剤経口投与 16 例

LOQ=0.10336 μg/mL

SP645 試験総括報告書（5.3.1.1.2）Figure 2、Figure 3

図 2.7.6.1.2-1　ラコサミド 200 mg を錠剤又は点滴静注液として単回投与した時の血漿中ラコサミド濃度推移：薬物動態解析対象集団

表 2.7.6.1.2-4　ラコサミド 200 mg を錠剤又は点滴静注液として単回投与した時の薬物動態パラメータ：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	15 分間点滴静注 N=16	錠剤経口投与 N=16
AUC(0-t) (μg·h/mL)	73.39 ± 13.64	74.91 ± 14.68
AUC (μg·h/mL)	76.46 ± 13.93	77.73 ± 14.79
C_{max} (μg/mL)	6.07 ± 2.30	4.88 ± 1.10
t_{max} (h) [a)]	0.25 (0.25 – 2)	0.75 (0.28 – 4)
$t_{1/2}$ (h)	12.74 ± 1.71	12.77 ± 1.72

平均値 ± 標準偏差

a)　中央値 (最小値 – 最大値)

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

表 2.7.6.1.2-5　錠剤経口投与に対する点滴静注の薬物動態パラメータの比較：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	点滴静注／錠剤経口投与	
	幾何平均の比	90%信頼区間
AUC(0-t)	0.98	0.96, 1.01
C_{max}	1.20	1.04, 1.38

SP645 試験総括報告書（5.3.1.1.2）Table 3.5

（4） 安全性

1） 有害事象

本治験では、1993 年版 WHO-ART 及び MedDRA version 4.0 を用いて有害事象を集計した。

治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連なし（Not related）」、「おそらく関連なし（Unlikely）」、「どちらともいえない（Possible）」、「おそらく関連あり（Probable）」、「関連あり（Highly probable）」の 5 段階で評価した。このうち、「どちらともいえない」、「おそらく関連あり」、「関連あり」の有害事象を「治験薬との因果関係が否定できない有害事象」として取り扱った。

i） 有害事象発現例数の概要

ラコサミド 200 mg を錠剤又は点滴静注液として単回投与した時に認められた有害事象発現例数の概要を表 2.7.6.1.2-6 に示した。

有害事象は点滴静注時に 24 例中 10 例（41.7%）、錠剤経口投与時に 24 例中 7 例（29.2%）に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、いずれの投与法も 6 例（25.0%）に認められた。本治験では、死亡及び重篤な有害事象、並びに治験の中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.1.2-6　有害事象発現例数の概要：安全性解析対象集団

	15 分間点滴静注 N=24	錠剤経口投与 N=24
	例数 (%)	
有害事象	10 (41.7)	7 (29.2)
因果関係が否定できない有害事象	6 (25.0)	6 (25.0)
死亡	0	0
重篤な有害事象	0	0
治験の中止に至った有害事象	0	0

SP645 試験総括報告書（5.3.1.1.2）Table 4.1、Table 4.2.2、Section 11.2

ii） すべての有害事象

各投与法において治験薬投与後に認められた有害事象を表 2.7.6.1.2-7 に示した。

有害事象は点滴静注時で 10 例（41.7%）に 21 件、錠剤経口投与時で 7 例（29.2%）に 16 件認められた。点滴静注時に最も多く認められた有害事象は、浮動性めまい、口の錯感覚及び口内乾燥が各 2 例（8.3%）であり、錠剤経口投与時に最も多く認められた有害事象は、浮動性めまい 3 例（12.5%）であり、次いで口の錯感覚 2 例（8.3%）であった。

表 2.7.6.1.2-7　各投与法における有害事象：安全性解析対象集団

器官別大分類 基本語	15 分間点滴静注 N=24	錠剤経口投与 N=24
	例数 (%)	
全有害事象	10 (41.7)	7 (29.2)
神経系障害	4 (16.7)	5 (20.8)
浮動性めまい	2 (8.3)	3 (12.5)
頭痛	1 (4.2)	1 (4.2)
口の錯感覚	2 (8.3)	2 (8.3)
胃腸障害	3 (12.5)	2 (8.3)
下痢 NOS	0	1 (4.2)
口内乾燥	2 (8.3)	1 (4.2)
歯肉出血	1 (4.2)	0
軟便	0	1 (4.2)
歯痛	1 (4.2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (12.5)	0
鼻出血	1 (4.2)	0
嗄声	1 (4.2)	0
鼻閉	1 (4.2)	0
鼻炎 NOS	1 (4.2)	0
耳および迷路障害	2 (8.3)	1 (4.2)
聴力低下	1 (4.2)	1 (4.2)
耳鳴	1 (4.2)	0
眼障害	2 (8.3)	1 (4.2)
結膜炎	1 (4.2)	0
霧視	1 (4.2)	1 (4.2)
全身障害および投与局所様態	2 (8.3)	1 (4.2)
疲労	1 (4.2)	1 (4.2)
冷感	1 (4.2)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (4.2)	1 (4.2)
発疹	0	1 (4.2)
多汗	1 (4.2)	1 (4.2)
心臓障害	1 (4.2)	0
第一度房室ブロック	1 (4.2)	0
感染症および寄生虫症	0	1 (4.2)
尿路感染 NOS	0	1 (4.2)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (4.2)
筋肉痛	0	1 (4.2)

事象名：1993 年版 WHO-ART（器官別大分類の集計には MedDRA ver. 4.0 を用いた）

SP645 試験総括報告書（5.3.1.1.2）Table 4.1

iii) 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

歯痛、鼻出血、嗄声、鼻閉、鼻炎 NOS、結膜炎、発疹及び尿路感染 NOS の各 1 件を除き、点滴静注時の 6 例（25.0%）15 件、錠剤経口投与時の 6 例（25.0%）14 件の有害事象は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

iv) 重症度別の有害事象

すべての有害事象の重症度は軽度であった。

v) 死亡及びその他の重篤な有害事象

本治験では、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

vi) 治験の中止に至った有害事象

本治験では、治験の中止に至った有害事象は認められなかった。

なお、注目すべき有害事象として、点滴静注時に第一度房室ブロックが 1 例報告された。本被験者は、治験薬投与前にも 200 msec を越える PQ/PR 値が認められていたことから、本事象は安全性上問題はないと判断された。治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」と評価され、無処置にて回復した。

2） 臨床検査値及びその他の安全性評価項目

臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に、臨床的に重要な影響を及ぼす兆候は認められなかった。

（5） 結論

AUC(0-t)の錠剤経口投与に対する点滴静注の幾何平均の比の 90%信頼区間は生物学的同等性の基準範囲内であったが、C_{max} の 90%信頼区間はわずかに上限値を上回った。

ラコサミド錠の絶対的バイオアベイラビリティは約 100%であった。

健康成人男性において、ラコサミド 200 mg の単回経口投与又は 15 分間の単回静脈内投与は安全であり、忍容性が認められた。

2.7.6.1.3　SP658 試験［海外臨床試験用ラコサミド錠単回経口投与とラコサミド点滴静注液 30 及び 60 分間単回点滴静注時の薬物動態比較］（5.3.1.1.3：参考資料）

治験方法の概略（表 2.7.6.1.3-1）及び結果の要約を示した。

表 2.7.6.1.3-1　治験方法の概略

項目	内容
標題	健康成人男性被験者を対象に、ラコサミド点滴静注液又はラコサミド経口錠を投与した時の薬物動態を比較する非盲検、無作為化、単回投与、3 期クロスオーバー試験
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： 健康成人被験者にラコサミド点滴静注液を 30 及び 60 分間で点滴静注した時とラコサミド錠を経口投与した時の薬物動態を比較する。 副次目的： ラコサミド点滴静注時及びラコサミド錠経口投与時の安全性及び忍容性を評価する。
治験デザイン	単施設、非盲検、無作為化、単回投与、3 期クロスオーバー
治験方法	3 期クロスオーバー法により、24 例の被験者を 6 通りの投与順（A-B-C、B-A-C、B-C-A、C-B-A、C-A-B 又は A-C-B）のいずれかに、例数が均等になるよう無作為に割り付け、投与順に従い第 1～3 期に以下の投与法でラコサミドを単回投与することとした（被験者が治験を中止した場合は、新たに被験者を組み入れ、中止した被験者の投与順に割り付けた）。 A：ラコサミド 200 mg を 30 分間で点滴静注 B：ラコサミド 200 mg を 60 分間で点滴静注 C：ラコサミド 200 mg（100 mg 錠×2）を経口投与 各投与期の間の休薬期間を 7 日間以上とした。
被験者数	計画例数：24 例、無作為化例数：27 例、完了例数：22 例（投与法間比較の解析対象） 薬物動態解析対象集団：27 例、安全性解析対象集団：27 例 なお、治験開始後、早期に 5 例が治験を中止し、3 例が追加されたことから、最終的に 27 例が無作為化された。
対象	白人健康成人男性
主な選択基準	年齢が 18 歳以上 45 歳以下で、BMI が 20～28 kg/m^2 である白人健康男性
治験薬、投与量、投与方法及び投与期間	治験薬： ラコサミド点滴静注液（20 mL にラコサミド 200 mg を含有）：バッチ番号 WE12690 海外臨床試験用ラコサミド 100 mg 錠：バッチ番号 228920 投与量、投与方法及び投与期間： 30 分間点滴静注：コンピュータ制御の輸液ポンプを用い、ラコサミド 200 mg を 30 分間で単回静脈内投与 60 分間点滴静注：コンピュータ制御の輸液ポンプを用い、ラコサミド 200 mg を 60 分間で単回静脈内投与 錠剤経口投与：ラコサミド 200 mg（100 mg 錠×2）を絶食下で水 240 mL と共に単回経口投与

表 2.7.6.1.3-1　治験方法の概略（続き）

項目	内容
評価項目	薬物動態： 測定時点： 30 分間点滴静注：投与前、投与開始後 0.25、0.5（点滴静注終了直後）、0.75、1.0、1.25、1.5、2、3、4、6、8、12、24、36、48、60 及び 72 時間 60 分間点滴静注：投与前、投与開始後 0.25、0.5、0.75、1.0（点滴静注終了直後）、1.25、1.5、2、3、4、6、8、12、24、36、48、60 及び 72 時間 錠剤経口投与：投与前、投与後 0.25、0.5、0.75、1.0、1.25、1.5、2、3、4、6、8、12、24、36、48、60 及び 72 時間 主要な薬物動態パラメータ：AUC(0-t)、C_{max} 副次的な薬物動態パラメータ：AUC、t_{max}、$t_{1/2}$、λ_z、CL、CL/F 及びバイオアベイラビリティ 安全性： 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体的所見、12 誘導心電図
統計解析方法	薬物動態： ノンコンパートメントモデル解析により薬物動態パラメータを算出した。血漿中ラコサミド濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量を投与法別に求めた。分散分析に基づき、AUC(0-t)及び C_{max} について、錠剤経口投与に対する 30 及び 60 分間点滴静注の幾何平均の比及び 90%信頼区間を求めた。なお、分散に偏りが認められた場合には、ノンパラメトリックの手法（Tukey/Wilcoxon）を用いて解析することとした。 安全性： 有害事象について発現例数、発現率を投与法別に求めた。臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図パラメータについて、測定値及び投与前からの変化量の記述統計量を投与法別に求めた。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]（ドイツ）
公表文献	Cawello W, et al. Bioequivalence of intravenous and oral formulations of the antiepileptic drug lacosamide. Pharmacology. 2012;90:40-6.
治験実施期間	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月

（1）　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.1.3-2 に示した。

本治験には 27 例が組み入れられた。5 例が治験を早期中止（3 例が有害事象、2 例がその他の理由）したため、3 例が追加された。各投与法（30 分間点滴静注、60 分間点滴静注及び錠剤経口投与）の被験者はそれぞれ 24 例、25 例及び 23 例であった。すべての投与法を完了した被験者は 22 例であり、投与法間の比較はこの 22 例で実施した。薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団は、それぞれ 27 例とした。

表 2.7.6.1.3-2　被験者の内訳

無作為化例	治験薬投与例	完了例	薬物動態解析対象集団	安全性解析対象集団
27	27	22	27	27

SP658 試験総括報告書（5.3.1.1.3）Table 1.1、Section 7.3

（2）　被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.1.3-3 に示した。

全体の年齢の中央値は 31 歳であった。3 投与法で被験者背景は同様であった。

表 2.7.6.1.3-3　被験者背景：安全性解析対象集団

	30 分間点滴静注 N=24	60 分間点滴静注 N=25	錠剤経口投与 N=23	全体 N=27
年齢 (歳)	31.0 18.0 – 42.0	31.0 18.0 – 45.0	31.0 18.0 – 42.0	31.0 18.0 – 45.0
身長 (cm)	180 171 – 186	180 171 – 186	180 171 – 186	180 171 – 186
体重 (kg)	73.0 63.0 – 88.0	73.0 63.0 – 88.0	73.0 63.0 – 90.0	73.0 63.0 – 90.0
BMI (kg/m^2)	22.82 20.11 – 27.70	22.99 20.11 – 27.70	22.64 20.11 – 27.70	23.12 20.11 – 27.70

中央値、最小値 – 最大値

SP658 試験総括報告書（5.3.1.1.3）Table 2.1

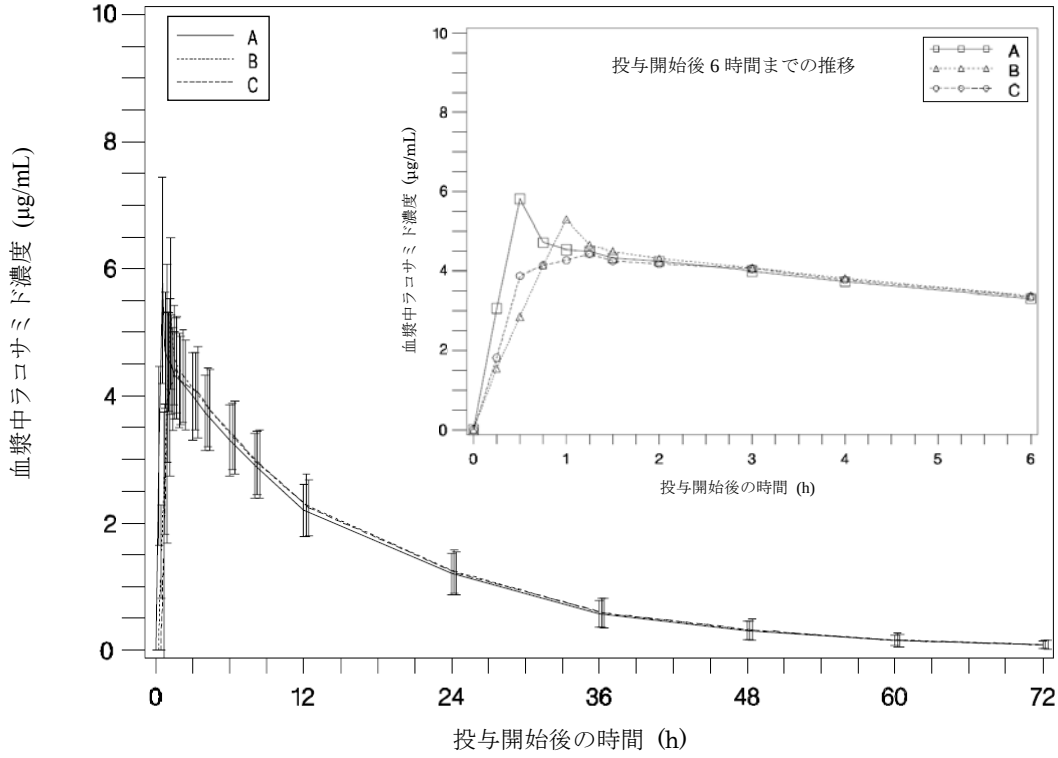
（3）　薬物動態

ラコサミド 200 mg を錠剤又は点滴静注液（30 又は 60 分間点滴静注）として単回投与した時の血漿中ラコサミド濃度推移を図 2.7.6.1.3-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.3-4 に示した。また、主要な薬物動態パラメータである AUC(0-t)及び C_{max} について、錠剤経口投与に対する 30 及び 60 分間点滴静注の幾何平均の比及び 90%信頼区間を表 2.7.6.1.3-5 に示した。

錠剤経口投与時及び点滴静注時の AUC(0-t)及び AUC の平均値は類似しており、ラコサミド錠の絶対的バイオアベイラビリティは約 100%であった。

30 分間点滴静注時の C_{max} の平均値は、60 分間点滴静注時及び錠剤経口投与時よりわずかに高かった。錠剤経口投与時の t_{max} の中央値は 0.75 時間、30 及び 60 分間点滴静注時の t_{max} の中央値はそれぞれ 0.5 及び 1.0 時間であった。$t_{1/2}$ の平均値はいずれの投与法でも約 12 時間であった。CL の平均値も、いずれの投与法でも同様であった。

主要な薬物動態パラメータである AUC(0-t)及び C_{max} の錠剤経口投与に対する 30 及び 60 分間点滴静注の幾何平均の比の 90%信頼区間は、いずれも生物学的同等性の基準（80%～125%）の範囲内であった。



A：30 分間点滴静注、B：60 分間点滴静注、C：錠剤経口投与

平均値 ± 標準偏差、例数：30 分間点滴静注 24 例、60 分間点滴静注 25 例、錠剤経口投与 23 例

SP658 試験総括報告書（5.3.1.1.3）Figure 12、Section 10.1 Figure

図 2.7.6.1.3-1　ラコサミド 200 mg を錠剤又は点滴静注液として単回投与した時の血漿中ラコサミド濃度推移：薬物動態解析対象集団

表 2.7.6.1.3-4　ラコサミド 200 mg を錠剤又は点滴静注液として単回投与した時の薬物動態パラメータ：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	30 分間点滴静注 N=24	60 分間点滴静注 N=25	錠剤経口投与 N=23
AUC(0-t) (μg·h/mL)	80.2 ± 16.6 (35.5 – 112.4)	81.2 ± 17.6 (35.1 – 116.2)	80.1 ± 17.6 (38.4 – 123.4)
AUC (μg·h/mL)	81.8 ± 17.7 (35.9 – 118.5)	82.8 ± 18.8 (35.5 – 122.9)	81.7 ± 19.0 (38.9 – 131.4)
C_{max} (μg/mL)	6.0 ± 1.5 (2.7 – 8.5)	5.4 ± 1.1 (2.8 – 7.2)	5.1 ± 1.4 (2.4 – 8.5)
t_{max} (h) [a)]	0.50 (0.50 – 2.00)	1.00 (1.00 – 3.00)	0.75 (0.25 – 4.00)
$t_{1/2}$ (h)	12.0 ± 1.9 (9.3 – 17.0)	12.0 ± 2.0 (9.5 – 17.2)	12.0 ± 2.1 (9.3 – 18.0)
λ_z (1/h)	0.059 ± 0.009 (0.041 – 0.075)	0.059 ± 0.009 (0.040 – 0.073)	0.059 ± 0.009 (0.039 – 0.075)
CL 又は CL/F (L/h) [b)]	2.59 ± 0.76 (1.69 – 5.57)	2.57 ± 0.78 (1.63 – 5.64)	2.59 ± 0.72 (1.52 – 5.14)

平均値 ± 標準偏差 (最小値 – 最大値)

a)　中央値 (最小値 – 最大値)

b)　点滴静注では CL、錠剤経口投与では CL/F を示した

SP658 試験総括報告書（5.3.1.1.3）Table 9.4

表 2.7.6.1.3-5　錠剤経口投与に対する 30 又は 60 分間点滴静注の薬物動態パラメータの比較：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	30 分間点滴静注／錠剤経口投与		60 分間点滴静注／錠剤経口投与	
	幾何平均 a)の比 (%)	90%信頼区間 (%)	幾何平均 a)の比 (%)	90%信頼区間 (%)
AUC(0-t)	99.4	97.6, 101.3	99.7	97.9, 101.6
C_{max}	114.8 [112.5] b)	107.7, 122.4 [106.8, 121.8] b)	102.9 [105.9] b)	96.5, 109.7 [99.4, 110.2] b)

a)　対数変換した値の差を逆対数変換した幾何平均値

b)　ノンパラメトリックの手法（Tukey/Wilcoxon）による算出値を併記した

SP658 試験総括報告書（5.3.1.1.3）Table 9.6

（4）　安全性

1）　有害事象

本治験では、1993 年版 WHO-ART を用いて有害事象を集計した。

治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連なし（Not related）」、「おそらく関連なし（Unlikely）」、「どちらともいえない（Possible）」、「おそらく関連あり（Probable）」、「関連あり（Highly probable）」の 5 段階で評価した。このうち、「どちらともいえない」、「おそらく関連あり」、「関連あり」の有害事象を「治験薬との因果関係が否定できない有害事象」として取り扱った。

i)　有害事象発現例数の概要

ラコサミド 200 mg を錠剤又は点滴静注液（30 又は 60 分間点滴静注）として単回投与した時に認められた有害事象発現例数の概要を表 2.7.6.1.3-6 に示した。

有害事象は全体で 27 例中 13 例（48%）に認められた。このうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 10 例（37%）に認められた。本治験では、死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 30 分間点滴静注時の 1 例に認められ、治験の中止に至った有害事象は、30 分間点滴静注時に 1 例及び 60 分間点滴静注時に 2 例の計 3 例に認められた。

表 2.7.6.1.3-6　有害事象発現例数の概要：安全性解析対象集団

	30 分間点滴静注 N=24	60 分間点滴静注 N=25	錠剤経口投与 N=23	全体 N=27
	例数 (%)			
有害事象	8 (33)	7 (28)	5 (22)	13 (48)
因果関係が否定できない有害事象	6 (25)	6 (24)	5 (22)	10 (37)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	1 (4)	0	0	1 (4)
治験の中止に至った有害事象	1 (4)	2 (8)	0	3 (11)

SP658 試験総括報告書（5.3.1.1.3）Table 4.1、Table 4.3、Listing 29

ii)　すべての有害事象

各投与法において治験薬投与後に認められた有害事象を表 2.7.6.1.3-7 に示した。

有害事象は全体で 13 例（48%）に 28 件認められた。最も多く認められた有害事象は疲労で、4 例（15%）に 8 件認められた。次いで、浮動性めまい、限局性しびれ感、口周囲異常感覚、咽喉痛及び上気道感染が各 2 例に認められた。有害事象の発現に投与法による違いは認められなかった。

表 2.7.6.1.3-7　各投与法における有害事象：安全性解析対象集団

器官別大分類 基本語	30 分間点滴静注 N=24	60 分間点滴静注 N=25	錠剤経口投与 N=23	全体 N=27
	例数 (%)			
全有害事象	8 (33)	7 (28)	5 (22)	13 (48)
一般的全身障害	4 (17)	3 (12)	3 (13)	5 (19)
疲労	3 (13)	2 (8)	3 (13)	4 (15)
温感	1 (4)	1 (4)	0	1 (4)
中枢・末梢神経系障害	2 (8)	4 (16)	2 (9)	6 (22)
浮動性めまい	0	1 (4)	1 (4)	2 (7)
限局性しびれ感	1 (4)	1 (4)	0	2 (7)
口周囲異常感覚	0	1 (4)	2 (9)	2 (7)
頭痛	0	1 (4)	0	1 (4)
筋硬直	1 (4)	0	0	1 (4)
消化管障害	1 (4)	0	0	1 (4)
下痢	1 (4)	0	0	1 (4)
筋・骨格系障害	1 (4)	0	0	1 (4)
筋肉痛	1 (4)	0	0	1 (4)
精神障害	0	1 (4)	0	1 (4)
不安	0	1 (4)	0	1 (4)
悪夢	0	1 (4)	0	1 (4)
呼吸器系障害	2 (8)	2 (8)	0	4 (15)
咽喉痛	1 (4)	1 (4)	0	2 (7)
上気道感染	1 (4)	1 (4)	0	2 (7)
皮膚・皮膚付属器障害	1 (4)	0	0	1 (4)
蕁麻疹	1 (4)	0	0	1 (4)

事象名：1993 年版 WHO-ART

SP658 試験総括報告書（5.3.1.1.3）Table 4.1

iii)　治験薬との因果関係が否定できない有害事象

咽喉痛及び上気道感染の各 2 件、下痢及び筋肉痛の各 1 件を除いて、治験薬との因果関係は否定されなかった。その内訳は、「どちらともいえない」（12 件、43%）、「おそらく関連あり」（10 件、36%）であった。

iv) 重症度別の有害事象

ほとんどの有害事象の重症度は軽度（24 件、86%）又は中等度（3 件、11%）であり、高度の有害事象は 30 分間点滴静注時の上気道感染 1 件であった。

v) 死亡及びその他の重篤な有害事象

本治験では、死亡は認められなかった。

30 分間点滴静注時の 1 例に認められた上気道感染は、入院を必要としたことから重篤な有害事象とされたが、ラコサミド投与後 48 時間に発現しており、治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」と評価された。

vi) 治験の中止に至った有害事象

有害事象の発現により 3 例が治験を中止した。その内訳は、高度の上気道感染、軽度の悪夢及び中等度の不安、中等度の上気道感染が各 1 例であった。このうち、悪夢及び不安は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

2） 臨床検査値及びその他の安全性評価項目

臨床検査値、バイタルサイン、身体的所見及び 12 誘導心電図に、臨床的に重要な変動の兆候は認められなかった。

2 例に臨床的に重要な 12 誘導心電図の異常（第一度房室ブロック）が認められたが、これらはラコサミド投与前から認められており、有害事象として報告されず、治療も必要としなかった。

（5） 結論

海外臨床試験用ラコサミド錠の経口投与時及びラコサミド点滴静注液の 30 又は 60 分間点滴静注時の、主要な薬物動態パラメータである AUC(0-t)及び C_{max} における投与法間の幾何平均の比の 90%信頼区間は、生物学的同等性の基準範囲内であった。

錠剤経口投与時及び点滴静注時のラコサミドの薬物動態は類似しており、ラコサミド錠の絶対的バイオアベイラビリティは約 100%であった。

健康成人男性において、ラコサミド 200 mg の単回経口投与又は 30 及び 60 分間の単回静脈内投与は安全であり、忍容性が認められた。

2.7.6.1.4　EP0036 試験［国内申請予定ラコサミド錠単回経口投与とラコサミド点滴静注液 30 及び 60 分間単回点滴静注時の薬物動態比較］（5.3.1.1.4：評価資料）

治験方法の概略（表 2.7.6.1.4-1）及び結果の要約を示した。

表 2.7.6.1.4-1　治験方法の概略

項目	内容
標題	日本人の健康成人被験者を対象に、ラコサミドを経口投与又は点滴静注した時の安全性、忍容性及び薬物動態を比較する単施設、非盲検、無作為化、単回投与、3 期クロスオーバー試験
開発の相	第 I 相
目的	日本人の健康成人被験者にラコサミド点滴静注液 200 mg を 30 及び 60 分間で単回点滴静注した時と、ラコサミド錠 200 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比較する。
治験デザイン	単施設、非盲検、無作為化、単回投与、3 期クロスオーバー
治験方法	3 期クロスオーバー法により、24 例の被験者を 6 通りの投与順（A-B-C、B-A-C、B-C-A、C-B-A、C-A-B 又は A-C-B）のいずれかに例数が均等になるよう無作為に割り付け、投与順に従い第 1～3 期に以下の投与法でラコサミドを投与することとした（被験者が治験を中止した場合は新たに被験者を組み入れ、中止した被験者の投与順に割り付けることとした）。 A：ラコサミド 200 mg を 30 分間で点滴静注 B：ラコサミド 200 mg を 60 分間で点滴静注 C：ラコサミド 200 mg を経口投与 各投与期の間の休薬期間を 7 日間以上とした。
被験者数	計画例数：24 例、無作為化例数：26 例、完了例数：23 例、 薬物動態解析対象集団：24 例、安全性解析対象集団：26 例 なお、治験開始後に 2 例が有害事象により治験を中止し、2 例が追加されたことから、最終的に 26 例が無作為化された。
対象	日本人健康成人男性及び女性
主な選択基準	年齢が 20 歳以上 55 歳以下で、体重が 50 kg 以上、BMI が 18～28 kg/m^2 の日本人健康男性及び女性
治験薬、投与量、投与方法及び投与期間	治験薬： ラコサミド点滴静注液（10 mg/mL、20 mL バイアル）：バッチ番号 41549 国内申請予定ラコサミド 100 mg 錠：バッチ番号 851000 投与量、投与方法及び投与期間： 30 分間点滴静注：ラコサミド 200 mg（20 mL バイアル×1）を絶食下でシリンジポンプを用いて 30 分間で単回持続静注 60 分間点滴静注：ラコサミド 200 mg（20 mL バイアル×1）を絶食下でシリンジポンプを用いて 60 分間で単回持続静注 経口投与：ラコサミド 200 mg（100 mg 錠×2）を絶食下で水 200 mL と共に単回経口投与

表 2.7.6.1.4-1　治験方法の概略（続き）

項目	内容
評価項目	薬物動態： 測定時点： 血液サンプル 30 分間点滴静注：投与前、投与開始後 0.25、0.5（点滴静注終了直後）、0.75、1.0、1.25、1.5、2、3、4、6、8、12、24、36、48、60 及び 72 時間 60 分間点滴静注：投与前、投与開始後 0.25、0.5、0.75、1.0（点滴静注終了直後）、1.25、1.5、2、3、4、6、8、12、24、36、48、60 及び 72 時間 経口投与：投与前、投与後 0.25、0.5、0.75、1.0、1.25、1.5、2、3、4、6、8、12、24、36、48、60 及び 72 時間 主要な薬物動態パラメータ：AUC(0-t)、C_{max} 副次的な薬物動態パラメータ：AUC、t_{max}、$t_{1/2}$、CL、CL/F、V_z、V_z/F、λ_z 安全性： 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体的所見、12 誘導心電図
統計解析方法	薬物動態： ノンコンパートメントモデル解析により薬物動態パラメータを算出した。血漿中ラコサミド濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量を投与法別に求めた。分散分析に基づき、AUC(0-t)、AUC 及び C_{max} について、経口投与時に対する 30 分間点滴静注時及び 60 分間点滴静注時の幾何平均の比及び 90%信頼区間を求めた。 安全性： 有害事象について発現例数、発現率を投与法別に求めた。臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図パラメータについて、測定値及び投与前からの変化量の記述統計量を投与法別に求めた。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]（英国）
公表文献	なし
治験実施期間	2013 年 11 月～2013 年 12 月

（1）　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.1.4-2 に示した。

本治験には 26 例が組み入れられた。有害事象により 2 例（60 分間点滴静注時及び経口投与時の各 1 例）が治験を中止した。1 例が 30 及び 60 分間点滴静注後に、もう 1 例が経口投与後に中止したことから、各投与法（30 分間点滴静注、60 分間点滴静注及び経口投与）の被験者はいずれも 25 例であった。すべての投与法を完了した被験者は 24 例（1 例が安全性追跡調査を受けることが出来なかったため、治験完了例数は 23 例）で、これらを薬物動態解析対象集団としたが、30 分間点滴静注時の投与ミスにより治験薬投与が中断した 1 例については、30 分間点滴静注時のデータを解析対象より除外した。安全性解析対象集団は 26 例とした。

表 2.7.6.1.4-2　被験者の内訳

無作為化例	治験薬投与例	完了例	薬物動態解析対象集団	安全性解析対象集団
26	26	23 [a)]	24	26

a)　1 例はすべての投与法を完了したが、安全性の追跡調査を受けることが出来なかったため、完了例の集計からは除外された

EP0036 試験総括報告書（5.3.1.1.4）Table 1.1、Section 7.3

（2）　被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.1.4-3 に示した。

安全性解析対象集団の年齢の平均値は 30.2 歳で、全例が 45 歳以下であった。薬物動態解析対象集団の被験者背景も同様で、年齢の平均値は 30.4 歳で、全例が 45 歳以下であった。

表 2.7.6.1.4-3　被験者背景

		安全性解析対象集団 N=26	薬物動態解析対象集団 N=24
年齢 (歳)	平均値 ± 標準偏差 中央値 (最小値 – 最大値)	30.2 ± 5.0 30.0 (22 – 45)	30.4 ± 5.0 30.0 (22 – 45)
性別 男 女	 例数 (%) 例数 (%)	 14 (53.8) 12 (46.2)	 13 (54.2) 11 (45.8)
身長 (cm)	平均値 ± 標準偏差 中央値 (最小値 – 最大値)	167.35 ± 8.65 168.50 (154.0 – 188.0)	167.58 ± 8.83 168.50 (154.0 – 188.0)
体重 (kg)	平均値 ± 標準偏差 中央値 (最小値 – 最大値)	59.72 ± 6.96 59.15 (50.0 – 76.6)	59.99 ± 7.03 59.15 (50.0 – 76.6)
BMI (kg/m^2)	平均値 ± 標準偏差 中央値 (最小値 – 最大値)	21.32 ± 1.77 21.10 (18.9 – 25.6)	21.36 ± 1.84 21.10 (18.9 – 25.6)

EP0036 試験総括報告書（5.3.1.1.4）Table 3.1、Table 3.2

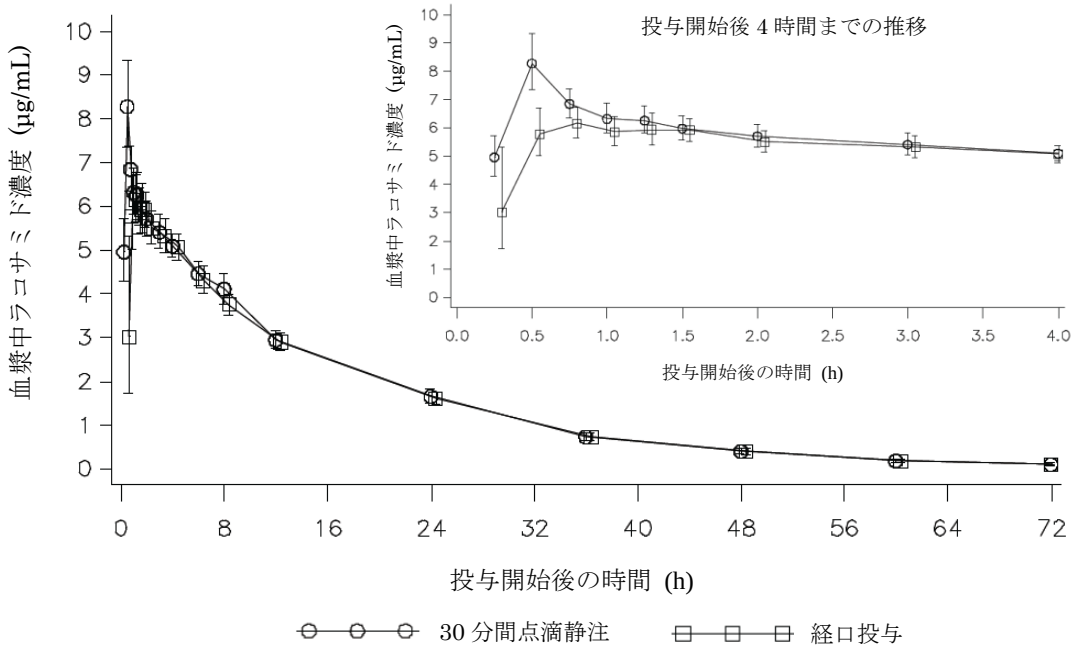
（3）　薬物動態

ラコサミド 200 mg を点滴静注（30 又は 60 分間点滴静注）又は経口にて単回投与した時の血漿中ラコサミド濃度推移を図 2.7.6.1.4-1 及び図 2.7.6.1.4-2 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.4-4 に示した。また、主要な薬物動態パラメータであるラコサミドの AUC(0-t)及び C_{max}、並びに AUC について、経口投与時に対する点滴静注時の幾何平均の比及び 90%信頼区間を表 2.7.6.1.4-5 に示した。

ラコサミド 200 mg の 30 分間点滴静注及び 60 分間点滴静注時の C_{max} の幾何平均値は、経口投与時に比べてわずかに高かった（それぞれ 8.47 μg/mL、7.99 μg/mL 及び 7.60 μg/mL）。AUC(0-t)の幾何平均値は点滴静注時と経口投与時で同様であった（それぞれ 110 μg·h/mL、111 μg·h/mL 及び 106 μg·h/mL）。

その他の副次的評価項目である AUC、$t_{1/2}$、CL 及び CL/F、V_z 及び V_z/F、λ_z も 3 群で同様であった。t_{max} の幾何平均値の中央値は、30 分間点滴静注時が 0.5167 時間、60 分間点滴静注時が 1.000 時間で点滴終了時間と一致し、経口投与時が 0.7500 時間であった。

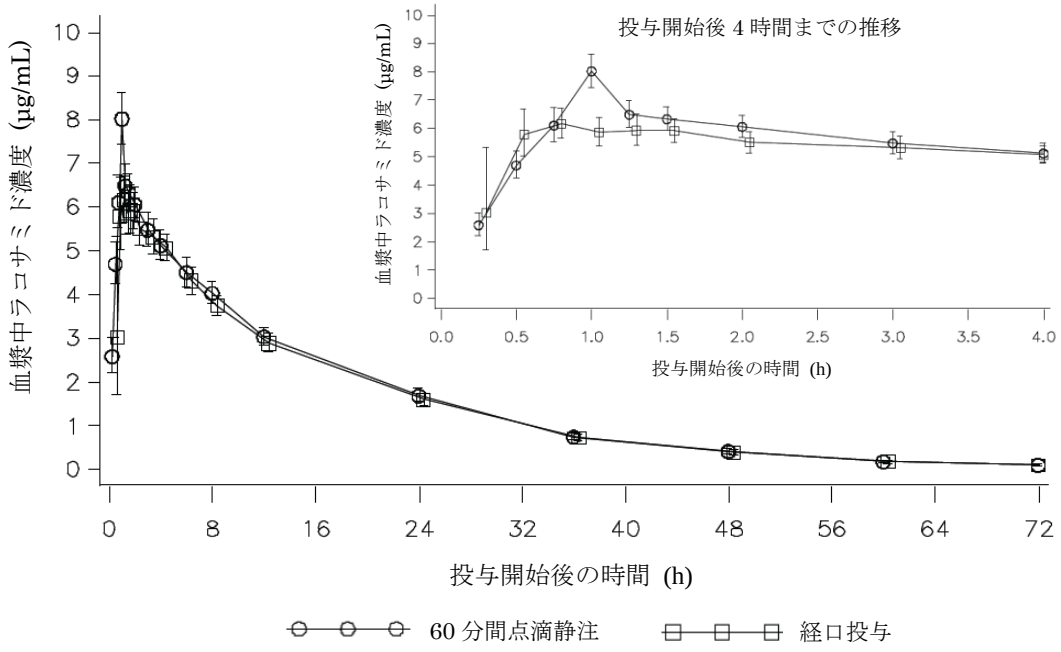
経口投与時に対する 30 分間点滴静注及び 60 分間点滴静注時の AUC(0-t)、AUC 及び C_{max} の幾何平均の比の 90%信頼区間は、いずれも生物学的同等性の基準（80%～125%）の範囲内であった。被験者内変動は AUC(0-t)及び AUC が 5.3%、C_{max} が 17.5%であった。



幾何平均値 ± 95%信頼区間、例数：30 分間点滴静注 23 例、経口投与 24 例

EP0036 試験総括報告書（5.3.1.1.4）Figure 1.3、Figure 1.4

図 2.7.6.1.4-1　ラコサミド 200 mg を単回で 30 分間点滴静注又は経口投与した時の血漿中ラコサミド濃度推移：薬物動態解析対象集団



幾何平均値 ±95%信頼区間、例数：60 分間点滴静注 24 例、経口投与 24 例

EP0036 試験総括報告書（5.3.1.1.4）Figure 1.3、Figure 1.4

図 2.7.6.1.4-2 ラコサミド 200 mg を単回で 60 分間点滴静注又は経口投与した時の血漿中ラコサミド濃度推移：薬物動態解析対象集団

表 2.7.6.1.4-4 ラコサミド 200 mg を単回で点滴静注又は経口投与した時の薬物動態パラメータ：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	30 分間点滴静注 N=23	60 分間点滴静注 N=24	経口投与 N=24
AUC(0-t) (μg·h/mL)	110 (15.6)	111 (16.2)	106 (15.7)
AUC (μg·h/mL)	113 (16.3)	113 (16.7)	108 (16.3)
C_{max} (μg/mL)	8.47 (25.3)	7.99 (16.7)	7.60 (28.6)
t_{max} (h) [a)]	0.5167 (0.500 – 8.00)	1.000 (1.00 – 1.27)	0.7500 (0.233 – 2.98)
$t_{1/2}$ (h)	12.1 (16.6)	12.3 (18.4)	12.3 (15.8)
CL 又は CL/F (L/h) [b)]	1.78 (16.3)	1.77 (16.7)	1.84 (16.3)
V_z 又は V_z/F (L) [c)]	31.1 (16.7)	31.4 (19.5)	32.8 (16.5)
λ_z (1/h)	0.0571 (16.6)	0.0563 (18.4)	0.0562 (15.8)

幾何平均値 (変動係数%)

a) 中央値 (最小値 – 最大値)

b) 点滴静注では CL、経口投与では CL/F を示した

c) 点滴静注では V_z、経口投与では V_z/F を示した

EP0036 試験総括報告書（5.3.1.1.4）Table 6.2.1

表 2.7.6.1.4-5　ラコサミドの経口投与時に対する点滴静注時の薬物動態パラメータの比較：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	30 分間点滴静注／経口投与		60 分間点滴静注／経口投与	
	幾何平均の比 (%)	90%信頼区間 (%)	幾何平均の比 (%)	90%信頼区間 (%)
AUC(0-t)	103.7	101.0, 106.4	104.3	101.7, 107.0
AUC	103.6	100.9, 106.4	104.3	101.7, 107.1
C_{max}	111.0	101.9, 120.9	105.2	96.7, 114.5

EP0036 試験総括報告書（5.3.1.1.4）Table 6.3.1

（4）　安全性

1）　有害事象

本治験では、MedDRA version 16.1 を用いて有害事象を集計した。

治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連なし（Not related）」又は「関連あり（Related）」のいずれかで評価し、「関連あり」の有害事象を「治験薬との因果関係が否定できない有害事象」として取り扱った。

i)　有害事象発現例数の概要

ラコサミド 200 mg を点滴静注（30 又は 60 分間点滴静注）又は経口にて単回投与した時に認められた有害事象発現例数の概要を表 2.7.6.1.4-6 に示した。

有害事象は全体で 26 例中 16 例（61.5%）に認められた。このうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 11 例（42.3%）に認められた。本治験では、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。治験の中止に至った有害事象は、2 例（7.7%）に認められた（60 分間点滴静注時及び経口投与時に各 1 例）。

表 2.7.6.1.4-6　有害事象発現例数の概要：安全性解析対象集団

	30 分間点滴静注 N=25	60 分間点滴静注 N=25	経口投与 N=25	全体 N=26
	例数 (%)			
有害事象	8 (32.0)	8 (32.0)	6 (24.0)	16 (61.5)
因果関係が否定できない有害事象	4 (16.0)	5 (20.0)	5 (20.0)	11 (42.3)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0
治験の中止に至った有害事象	0	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (7.7)

EP0036 試験総括報告書（5.3.1.1.4）Table 7.1

ii)　すべての有害事象

各投与法において治験薬投与後に認められた有害事象を表 2.7.6.1.4-7 に示した。

有害事象は全体で 16 例（61.5%）に 33 件認められ、30 分間点滴静注時では 8 例（32.0%）8 件、60 分間点滴静注時では 8 例（32.0%）12 件、経口投与時では 6 例（24.0%）13 件であった。最も多

く認められた有害事象は便秘、体位性めまい、不眠症、月経困難症で各 2 例（7.7%）に認められ、他の事象は各 1 例（3.8%）に認められた。

表 2.7.6.1.4-7　各投与法における有害事象：安全性解析対象集団

器官別大分類 基本語	30 分間点滴静注 N=25	60 分間点滴静注 N=25	経口投与 N=25	全体 N=26
	例数 (%)			
全有害事象	8 (32.0)	8 (32.0)	6 (24.0)	16 (61.5)
耳および迷路障害	0	0	1 (4.0)	1 (3.8)
耳鳴	0	0	1 (4.0)	1 (3.8)
眼障害	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (7.7)
眼乾燥	0	1 (4.0)	0	1 (3.8)
霧視	1 (4.0)	0	1 (4.0)	1 (3.8)
胃腸障害	1 (4.0)	3 (12.0)	1 (4.0)	4 (15.4)
便秘	0	2 (8.0)	0	2 (7.7)
腹部膨満	0	0	1 (4.0)	1 (3.8)
下痢	0	1 (4.0)	0	1 (3.8)
悪心	0	0	1 (4.0)	1 (3.8)
嘔吐	1 (4.0)	0	0	1 (3.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (8.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	4 (15.4)
カテーテル留置部位関連反応	1 (4.0)	0	0	1 (3.8)
酩酊感	0	1 (4.0)	0	1 (3.8)
体温変動感	0	0	1 (4.0)	1 (3.8)
医療機器使用部位反応	1 (4.0)	0	0	1 (3.8)
臨床検査	0	1 (4.0)	0	1 (3.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (4.0)	0	1 (3.8)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	2 (8.0)	2 (7.7)
四肢不快感	0	0	1 (4.0)	1 (3.8)
筋痙縮	0	0	1 (4.0)	1 (3.8)
神経系障害	1 (4.0)	1 (4.0)	3 (12.0)	4 (15.4)
体位性めまい	0	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (7.7)
浮動性めまい	0	0	1 (4.0)	1 (3.8)
頭痛	1 (4.0)	0	0	1 (3.8)
傾眠	0	0	1 (4.0)	1 (3.8)
精神障害	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	3 (11.5)
不眠症	1 (4.0)	0	1 (4.0)	2 (7.7)
抑うつ気分	0	1 (4.0)	0	1 (3.8)

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0036 試験総括報告書（5.3.1.1.4）Table 7.2

表 2.7.6.1.4-7　各投与法における有害事象：安全性解析対象集団（続き）

器官別大分類 基本語	30 分間点滴静注 N=25	60 分間点滴静注 N=25	経口投与 N=25	全体 N=26
	例数 (%)			
生殖系および乳房障害	1 (4.0)	2 (8.0)	0	3 (11.5)
月経困難症	0	2 (8.0)	0	2 (7.7)
月経障害	1 (4.0)	0	0	1 (3.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.0)	0	0	1 (3.8)
呼吸困難	1 (4.0)	0	0	1 (3.8)
皮膚および皮下組織障害	0	2 (8.0)	1 (4.0)	3 (11.5)
紅斑性皮疹	0	1 (4.0)	0	1 (3.8)
皮膚刺激	0	1 (4.0)	0	1 (3.8)
蕁麻疹	0	0	1 (4.0)	1 (3.8)

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0036 試験総括報告書（5.3.1.1.4）Table 7.2

iii)　治験薬との因果関係が否定できない有害事象

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、全体では 11 例（42.3%）に認められ、30 分間点滴静注時が 4 例（16.0%）、60 分間点滴静注時が 5 例（20.0%）、経口投与時が 5 例（20.0%）と投与法による大きな差はなかった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の内訳は、30 分間点滴静注時で霧視、嘔吐、頭痛及び不眠症が各 1 件、60 分間点滴静注時で便秘、酩酊感、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、体位性めまい、抑うつ気分及び紅斑性皮疹が各 1 件、経口投与時で蕁麻疹が 2 件、耳鳴、霧視、腹部膨満、悪心、体温変動感、体位性めまい、浮動性めまい、傾眠及び不眠症が各 1 件であった。

iv)　重症度別の有害事象

有害事象の重症度は軽度が 31 件、中等度が 2 件であり、高度の有害事象はみられなかった。中等度の有害事象は、30 分間点滴静注時の嘔吐及び 60 分間点滴静注時の月経困難症の各 1 件であった。

v)　死亡及びその他の重篤な有害事象

本治験では、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

vi)　治験の中止に至った有害事象

有害事象の発現により 2 例が治験を中止した。その内訳は、60 分間点滴静注時のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び経口投与時の蕁麻疹が各 1 例であった。いずれの事象も重症度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。

2） 臨床検査値及びその他の安全性評価項目

臨床検査値、バイタルサイン、身体的所見及び 12 誘導心電図に、臨床的に重要な変動は認められなかった。

（5） 結論

日本人の健康被験者において、ラコサミド点滴静注液と国内申請予定ラコサミド錠を用い、ラコサミド 200 mg を 30 又は 60 分間で点滴静注した時と経口投与した時の AUC(0-t)及び C_{max} の幾何平均の比の 90%信頼区間は、生物学的同等性の基準範囲内であった。

ラコサミド 200 mg の 30 又は 60 分間の単回静脈内投与及び単回経口投与は安全であり、忍容性が認められた。

2.7.6.2　比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

2.7.6.2.1　SP955 試験［海外臨床試験用ラコサミド錠と海外市販ラコサミド錠の生物学的同等性の検討］（5.3.1.2.1：参考資料）

治験方法の概略（表 2.7.6.2.1-1）及び結果の要約を示した。

表 2.7.6.2.1-1　治験方法の概略

項目	内容
標題	健康成人男性被験者を対象に、ラコサミド錠の 2 処方間の生物学的同等性を検討する単施設、非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー試験
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： 健康成人男性被験者に海外市販ラコサミド 200 mg 錠 1 錠又は海外臨床試験用ラコサミド 100 mg 錠 2 錠を単回経口投与した時の生物学的同等性を検討する。 副次目的： ラコサミドの薬物動態、安全性及び忍容性を評価する。
治験デザイン	単施設、非盲検、無作為化、単回投与、2 期クロスオーバー
治験方法	2 期クロスオーバー法により、16 例の被験者を 2 通りの投与順（A-B 又は B-A）のいずれかに、例数が均等になるよう無作為に割り付け、投与順に従い第 1 及び 2 期に以下の投与法でラコサミドを単回投与することとした。 A：ラコサミド（海外市販錠剤）200 mg（200 mg 錠×1）を経口投与 B：ラコサミド（海外臨床試験用錠剤）200 mg（100 mg 錠×2）を経口投与 各投与期の間の休薬期間を 6 日間以上とした。
被験者数	計画例数：16 例、無作為化例数：16 例、完了例数：16 例 薬物動態解析対象集団：16 例、安全性解析対象集団：16 例
対象	白人健康成人男性
主な選択基準	年齢が 18 歳以上 55 歳以下で、BMI が 19～30 kg/m^2 である白人健康男性
治験薬、投与量、投与方法及び投与期間	治験薬： 海外市販ラコサミド 200 mg 錠：バッチ番号 0805280002 対照薬： 海外臨床試験用ラコサミド 100 mg 錠：バッチ番号 0712070004 投与量、投与方法及び投与期間： 海外市販錠剤投与：ラコサミド 200 mg（200 mg 錠×1）を絶食下で水 200 mL と共に単回経口投与 海外臨床試験用錠剤投与：ラコサミド 200 mg（100 mg 錠×2）を絶食下で水 200 mL と共に単回経口投与

表 2.7.6.2.1-1　治験方法の概略（続き）

項目	内容
評価項目	薬物動態： 測定時点（両製剤共通）：投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、36、48、60 及び 72 時間 主要な薬物動態パラメータ：AUC(0-t)、AUC、C_{max} 副次的な薬物動態パラメータ：AUC(0-t)/AUC、t_{max}、$t_{1/2}$、λ_z、CL/F 安全性： 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体的所見、12 誘導心電図
統計解析方法	薬物動態： ノンコンパートメントモデル解析で薬物動態パラメータを算出した。血漿中ラコサミド濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量を製剤別に求めた。分散分析に基づき、AUC(0-t)、AUC 及び C_{max} について、海外臨床試験用錠剤に対する海外市販錠剤の幾何平均の比及び 90%信頼区間を求めた。 安全性： 有害事象について発現例数、発現率を製剤別に求めた。臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図パラメータについて、測定値及び投与前からの変化量の記述統計量を製剤別に求めた。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]（ドイツ）
公表文献	なし
治験実施期間	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.2.1-2 に示した。

本治験には 16 例が組み入れられた。全例が治験を完了し、薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団とした。

表 2.7.6.2.1-2　被験者の内訳

無作為化例	治験薬投与例	完了例	薬物動態解析対象集団	安全性解析対象集団
16	16	16	16	16

SP955 試験総括報告書（5.3.1.2.1）Table 1.2

(2)　被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.2.1-3 に示した。

全体の年齢の平均値は 38.3 歳（中央値：39.5 歳）であった。

表 2.7.6.2.1-3　被験者背景：安全性解析対象集団

	全体 N=16
年齢 (歳)	38.3 ± 9.0 22 – 55
身長 (m)	1.816 ± 0.068 1.71 – 1.93
体重 (kg)	81.16 ± 9.54 62.0 – 97.2
BMI (kg/m^2)	24.58 ± 2.42 20.0 – 28.2

平均値 ± 標準偏差、最小値 – 最大値

SP955 試験総括報告書（5.3.1.2.1）Table 2.1

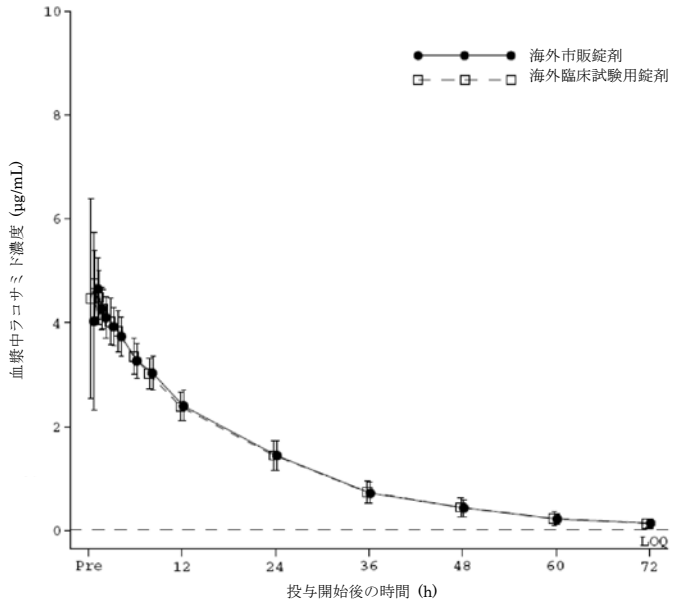
（3） 薬物動態

ラコサミド 200 mg を海外市販 200 mg 錠 1 錠又は海外臨床試験用 100 mg 錠 2 錠として単回経口投与した時の血漿中ラコサミド濃度推移を図 2.7.6.2.1-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.1-4 に示した。また、主要な薬物動態パラメータである AUC(0-t)、AUC 及び C_{max} について、海外臨床試験用錠剤に対する海外市販錠剤の幾何平均の比及び 90%信頼区間を表 2.7.6.2.1-5 に示した。

ラコサミド 200 mg を両製剤を用いて単回経口投与した時の血漿中ラコサミド濃度推移に差はみられなかった。

それぞれの錠剤投与時の AUC(0-t)及び AUC の平均値（以下同様）は両製剤で同様であった。また、C_{max} も類似しており、t_{max} にも差はみられなかった。いずれの錠剤投与時でも AUC(0-t)/AUC の幾何平均の比は 1 に近く、$t_{1/2}$ 及び CL/F は両製剤で同様であった。

主要な薬物動態パラメータである AUC(0-t)、AUC 及び C_{max} の海外臨床試験用錠剤に対する海外市販錠剤の幾何平均の比の 90%信頼区間は生物学的同等性の基準（0.8～1.25）の範囲内であったことから、両製剤の生物学的同等性が示された。



平均値 ± 標準偏差、例数：海外市販錠剤 16 例、海外臨床試験用錠剤 16 例

LOQ=0.005 μg/mL

SP955 試験総括報告書（5.3.1.2.1）Figure 2.1

図 2.7.6.2.1-1 ラコサミド 200 mg を海外市販 200 mg 錠 1 錠又は海外臨床試験用 100 mg 錠 2 錠として単回経口投与した時の血漿中ラコサミド濃度推移：薬物動態解析対象集団

表 2.7.6.2.1-4 ラコサミド 200 mg を海外市販 200 mg 錠 1 錠又は海外臨床試験用 100 mg 錠 2 錠として単回経口投与した時の薬物動態パラメータ：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	海外市販錠剤 N=16	海外臨床試験用錠剤 N=16
AUC(0-t) (μg·h/mL)	87.705 (15.0)	88.820 (15.6)
AUC (μg·h/mL)	90.598 (16.8)	91.596 (17.3)
AUC(0-t)/AUC	0.96806 (2.3)	0.96969 (2.1)
C_{max} (μg/mL)	4.9933 (11.6)	5.5026 (15.9)
t_{max} (h) [a)]	0.75 (0.5 – 2.0)	0.75 (0.5 – 2.0)
$t_{1/2}$ (h)	13.7403 (18.5)	13.6833 (17.8)
λ_z (1/h)	0.05045 (18.5)	0.05066 (17.8)
CL/F (L/h)	2.2076 (16.8)	2.1835 (17.3)

幾何平均値 (変動係数%)

a) 中央値 (最小値 – 最大値)

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

表 2.7.6.2.1-5　海外臨床試験用錠剤に対する海外市販錠剤の薬物動態パラメータの比較：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	海外市販錠剤／海外臨床試験用錠剤	
	幾何平均の比	90%信頼区間
AUC(0-t)	0.9874	0.9646, 1.0109
AUC	0.9891	0.9661, 1.0126
C_{max}	0.9074	0.8377, 0.9830

SP955 試験総括報告書（5.3.1.2.1）Table 3.5

（4）　安全性

1）　有害事象

本治験では、MedDRA version 9.1 を用いて有害事象を集計した。

治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連なし（Not related）」、「おそらく関連なし（Unlikely）」、「どちらともいえない（Possible）」、「おそらく関連あり（Probable）」、「関連あり（Highly probable）」の 5 段階で評価した。このうち、「どちらともいえない」、「おそらく関連あり」、「関連あり」の有害事象を「治験薬との因果関係が否定できない有害事象」として取り扱った。

i)　有害事象発現例数の概要

ラコサミド 200 mg を海外市販錠剤又は海外臨床試験用錠剤として単回経口投与した時に認められた有害事象発現例数の概要を表 2.7.6.2.1-6 に示した。

有害事象は全体で 16 例中 7 例（43.8%）に認められた。このうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 6 例（37.5%）に認められた。本治験では、死亡及び重篤な有害事象、並びに治験の中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.2.1-6　有害事象発現例数の概要：安全性解析対象集団

	海外市販錠剤 N=16	海外臨床試験用錠剤 N=16	全体 N=16
	例数 (%)		
有害事象	6 (37.5)	4 (25.0)	7 (43.8)
因果関係が否定できない有害事象	5 (31.3)	3 (18.8)	6 (37.5)
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0
治験の中止に至った有害事象	0	0	0

SP955 試験総括報告書（5.3.1.2.1）Table 4.1、Table 4.2、Listing 5.2、Listing 5.3

ii)　すべての有害事象

各製剤において治験薬投与後に認められた有害事象を表 2.7.6.2.1-7 に示した。

有害事象は、海外市販錠剤投与時で 6 例（37.5%）に 8 件、海外臨床試験用錠剤投与時で 4 例（25.0%）に 5 件認められた。最も多く認められた有害事象は血管穿刺部位出血で、全体の 3 例（18.8%）に

認められ、海外市販錠剤投与時に 2 例（12.5%）、海外臨床試験用錠剤投与時に 1 例（6.3%）認められた。錯感覚、口の錯感覚及び医療用具部位反応が各 2 例（12.5%）に発現し、その他の有害事象は各 1 例（6.3%）の発現であった。

すべての有害事象は治験終了時までに回復した。

表 2.7.6.2.1-7 各製剤投与時における有害事象：安全性解析対象集団

器官別大分類 基本語	海外市販錠剤 N=16	海外臨床試験用錠剤 N=16	全体 N=16
	例数 (%)		
全有害事象	6 (37.5)	4 (25.0)	7 (43.8)
全身障害および投与局所様態	2 (12.5)	1 (6.3)	3 (18.8)
血管穿刺部位出血	2 (12.5)	1 (6.3)	3 (18.8)
神経系障害	2 (12.5)	3 (18.8)	3 (18.8)
錯感覚	1 (6.3)	2 (12.5)	2 (12.5)
頭痛	1 (6.3)	0	1 (6.3)
浮動性めまい	0	1 (6.3)	1 (6.3)
胃腸障害	2 (12.5)	0	2 (12.5)
口の錯感覚	2 (12.5)	0	2 (12.5)
傷害、中毒および処置合併症	1 (6.3)	1 (6.3)	2 (12.5)
医療用具部位反応	1 (6.3)	1 (6.3)	2 (12.5)
眼障害	1 (6.3)	0	1 (6.3)
眼の異常感	1 (6.3)	0	1 (6.3)

事象名：MedDRA ver. 9.1

SP955 試験総括報告書（5.3.1.2.1）Table 4.1

iii) 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

海外市販錠剤投与時の医療用具部位反応及び目の異常感の各 1 件、海外臨床試験用錠剤投与時の浮動性めまい及び医療用具部位反応の各 1 件を除いて、治験薬との因果関係は否定されなかった。

iv) 重症度別の有害事象

海外臨床試験用錠剤投与時に認められた浮動性めまいの 1 例は重症度が中等度で、その他の有害事象はすべて軽度であった。高度の有害事象は認められなかった。

v) 死亡及びその他の重篤な有害事象

本治験では、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

vi) 治験の中止に至った有害事象

本治験では、治験の中止に至った有害事象は認められなかった。

2） 臨床検査値及びその他の安全性評価項目

臨床検査値、バイタルサイン、身体的所見及び 12 誘導心電図に、臨床的に重要と考えられる所見は認められなかった。また、ラコサミドによる PR 間隔、QRS 間隔及び QTc 間隔の延長は認められなかった。

（5） 結論

ラコサミド 200 mg を、海外市販 200 mg 錠 1 錠又は海外臨床試験用 100 mg 錠 2 錠として単回経口投与した時の薬物動態パラメータは、両製剤で同様であった。

AUC(0-t)、AUC 及び C_{max} について、海外臨床試験用錠剤に対する海外市販錠剤の幾何平均の比の 90%信頼区間は、生物学的同等性の基準範囲内であったことから、ラコサミドの海外市販 200 mg 錠と海外臨床試験用 100 mg 錠が生物学的に同等であることが確認された。

健康成人男性において、海外市販錠剤又は海外臨床試験用錠剤としてラコサミド 200 mg を単回経口投与した時の忍容性が認められた。

2.7.6.3　健康被験者における薬物動態（PK）及び初期忍容性試験報告書

2.7.6.3.1　SP835 試験［ラコサミド単回経口投与時の忍容性及び薬物動態の検討］（5.3.3.1.1：参考資料）

治験方法の概略（表 2.7.6.3.1-1）及び結果の要約を示した。

表 2.7.6.3.1-1　治験方法の概略

項目	内容
標題	ラコサミドの忍容性及び薬物動態を検討する二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較、単回経口投与、用量漸増試験
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： 健康成人男性被験者にラコサミドを用量を漸増しながら単回経口投与した時の安全性及び忍容性を検討する。 副次目的： ラコサミドの薬物動態を検討する。
治験デザイン	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、並行群間比較
治験方法	以下に示すラコサミドの 4 用量を各群 7 例の被験者にて検討するため、6 例をラコサミドに、1 例をプラセボに無作為に割り付け、治験薬を単回投与することとした。 100 mg 群：ラコサミド 100 mg を経口投与 200 mg 群：ラコサミド 200 mg を経口投与 400 mg 群：ラコサミド 400 mg を経口投与 600 mg 群：ラコサミド 600 mg を経口投与 薬物動態及び安全性評価のため、14 日間以上空けた後、次用量に移行することとした。なお、治験開始時は、100、200、400 及び 800 mg の 4 用量を検討する計画であったが、静脈内投与試験で、経口投与のバイオアベイラビリティが予測よりも高かったこと、及び 200 mg 群で治験薬との因果関係が否定できない中等度の浮動性めまいが認められたことから、最高用量を 800 mg から 600 mg に変更した。
被験者数	計画例数：28 例、無作為化例数：28 例、完了例数：27 例 薬物動態解析対象集団：27 例、安全性解析対象集団：27 例
対象	健康成人男性
主な選択基準	年齢が 18 歳以上 45 歳以下で、体重が標準体重の±15%以内である健康男性
治験薬、投与量、投与方法及び投与期間	治験薬： ラコサミド 100 mg 原薬封入カプセル：バッチ番号 33548 ラコサミド 200 mg 原薬封入カプセル：バッチ番号 33549 対照薬： プラセボカプセル：バッチ番号 33609 投与量、投与方法及び投与期間： 割り付けられた用量のラコサミド（100、200、400 又は 600 mg）又はプラセボを絶食下で水 150 mL と共に単回経口投与

表 2.7.6.3.1-1　治験方法の概略（続き）

項目	内容
評価項目	薬物動態： 測定時点： 血液サンプル 投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、10、12、24 及び 48 時間（投与後 48 時間は 200 mg 群、400 mg 群及び 600 mg 群のみ測定） 尿サンプル 投与前、投与後 0-4、4-8、8-12、12-24 及び 24-48 時間（投与後 24-48 時間は 200 mg 群、400 mg 群及び 600 mg 群のみ測定） 薬物動態パラメータ：AUC(0-t)、AUC、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$ 安全性： 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体的所見、12 誘導心電図
統計解析方法	薬物動態： ノンコンパートメントモデル解析により薬物動態パラメータを算出した。血漿中ラコサミド濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量を投与群別に求めた。 安全性： 有害事象について発現例数、発現率を投与群別に求めた。臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図パラメータについて、測定値の記述統計量を投与群別に求めた。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]（英国）
公表文献	なし
治験実施期間	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月

（1）　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.3.1-2 に示した。

本治験には 28 例が組み入れられた。600 mg 群の 1 例が治験薬投与前の同意撤回により治験を中止した。27 例が治験を完了し、薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団とした。

表 2.7.6.3.1-2　被験者の内訳

無作為化例	治験薬投与例	完了例	薬物動態解析対象集団	安全性解析対象集団
28	27	27	27	27

SP835 試験総括報告書（5.3.3.1.1）Appendix Listing 16.2.1、Appendix Listing 16.2.3、Table 10.1:1、Section 12.1

（2）　被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.3.1-3 に示した。

各投与群の被験者背景は同様であった。

表 2.7.6.3.1-3　被験者背景：安全性解析対象集団

	プラセボ群 N=4	100 mg 群 N=6	200 mg 群 N=6	400 mg 群 N=6	600 mg 群 N=5	合計 N=27
年齢 (歳)	30 ± 5.6	25 ± 5.5	28 ± 6.4	34 ± 9.3	27 ± 4.9	29 ± 7.0
身長 (m)	1.77 ± 0.06	1.80 ± 0.07	1.75 ± 0.08	1.76 ± 0.06	1.78 ± 0.03	1.77 ± 0.06
体重 (kg)	72.88 ± 10.56	73.47 ± 8.55	68.50 ± 11.28	70.83 ± 10.26	70.08 ± 4.08	71.06 ± 8.82

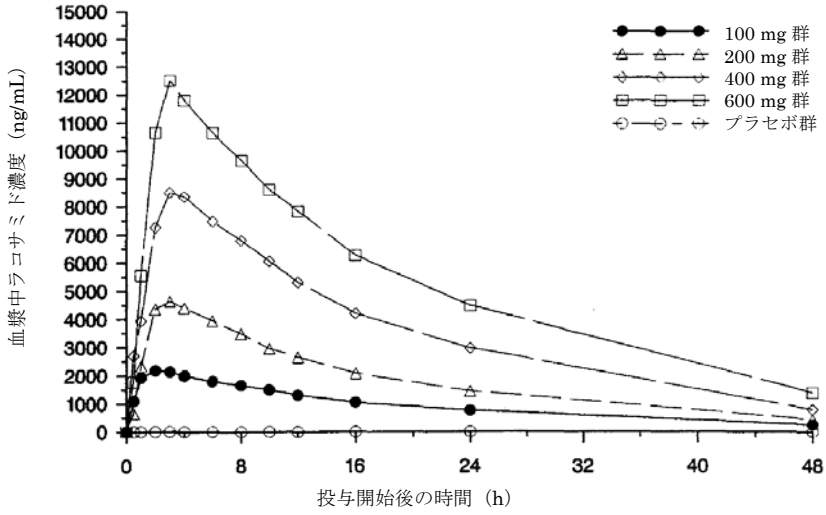
平均値 ± 標準偏差

SP835 試験総括報告書（5.3.3.1.1）Table 14.1

（3）　薬物動態

ラコサミド 100、200、400 又は 600 mg を単回経口投与した時の血漿中ラコサミド濃度推移を図 2.7.6.3.1-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.3.1-4 に示した。

C_{max} 及び AUC の平均値は、ラコサミド 100～600 mg の範囲で用量比例性が認められた。t_{max} の中央値は 2 時間から 3 時間の範囲にあり、$t_{1/2}$ の平均値は用量に依存せず約 13 時間であった。



平均値、例数：100 mg 群 6 例、200 mg 群 6 例、400 mg 群 6 例、600 mg 群 5 例、プラセボ群 4 例

SP835 試験総括報告書（5.3.3.1.1）Figure 14.2.2.1

図 2.7.6.3.1-1　ラコサミドを単回経口投与した時の血漿中ラコサミド濃度推移：薬物動態解析対象集団

表 2.7.6.3.1-4　ラコサミドを単回経口投与した時の薬物動態パラメータ：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	100 mg 群 N=6	200 mg 群 N=6	400 mg 群 N=6	600 mg 群 N=5
AUC(0-t) (ng·h/mL)	44536.7 ± 7980.7	87014.2 ± 13745.0	171149.9 ± 22876.4	252856.4 ± 46797.2
AUC (ng·h/mL)	50069.1 ± 11140.9	95094.9 ± 16744.6	185765.1 ± 28761.4	283306.8 ± 61996.0
C_{max} (ng/mL)	2255.3 ± 302.1	4712.1 ± 522.8	8657.0 ± 702.7	12498.4 ± 1515.0
t_{max} (h) [a)]	2.0 (1.0 – 4.0)	3.0 (2.0 – 4.0)	3.0 (3.0 – 4.0)	3.0 (3.0 – 3.0)
$t_{1/2}$ (h)	14.43 ± 2.28	12.61 ± 2.13	12.37 ± 1.81	14.19 ± 2.87

平均値 ± 標準偏差

a)　中央値 (最小値 – 最大値)

SP835 試験総括報告書（5.3.3.1.1）Table 14.2.1.1

（4）　安全性

1）　有害事象

本治験では、COSTART を用いて有害事象を集計した。

治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連なし（Not related）」、「おそらく関連なし（Probably not related）」、「どちらともいえない（Possibly related）」、「おそらく関連あり（Probably related）」、「関連あり（Related）」の 5 段階で評価した。このうち、「おそらく関連なし」、「どちらともいえない」、「おそらく関連あり」、「関連あり」の有害事象を「治験薬との因果関係が否定できない有害事象」として取り扱った。

i)　有害事象発現例数の概要

プラセボ、ラコサミド 100、200、400 又は 600 mg を単回経口投与した時に認められた有害事象発現例数の概要を表 2.7.6.3.1-5 に示した。

有害事象は 27 例中 13 例（48%）に認められ、すべてがラコサミド投与群での発現であった。このうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 11 例（41%）に認められた。本治験では、死亡及び重篤な有害事象、並びに治験の中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.3.1-5　有害事象発現例数の概要：安全性解析対象集団

	プラセボ群 N=4	100 mg 群 N=6	200 mg 群 N=6	400 mg 群 N=6	600 mg 群 N=5	合計 N=27
	例数 (%)					
有害事象	0	3 (50)	3(50)	3 (50)	4 (80)	13 (48)
因果関係が否定できない有害事象	0	3 (50)	3 (50)	1 (17)	4 (80)	11 (41)
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
治験の中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0

SP835 試験総括報告書（5.3.3.1.1）Table 14.1、Listing 14.3.2、Appendix Table 12.2.1A、Appendix Table 12.2.1B、Appendix Listing 16.2.1

ii)　すべての有害事象

各投与群において治験薬投与後に認められた有害事象を表 2.7.6.3.1-6 に示した。

有害事象は 27 例中 13 例（48%）に 24 件認められ、すべてがラコサミド投与群での発現であった。2 例以上に発現した有害事象は、浮動性めまい 5 例（19%：100 mg 群 1 例、400 mg 群 1 例及び 600 mg 群 3 例）、頭痛 4 例（15%：100 mg 群 1 例、200 mg 群 2 例及び 600 mg 群 1 例）、嘔気 2 例（7%：100 mg 群 1 例及び 600 mg 群 1 例）及び無力症 2 例（7%：600 mg 群 2 例）であり、その他の有害事象は各 1 例（4%）の発現であった。

表 2.7.6.3.1-6　各投与群における有害事象：安全性解析対象集団

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=4	100 mg 群 N=6	200 mg 群 N=6	400 mg 群 N=6	600 mg 群 N=5
	例数 (%)				
全有害事象	0	3 (50)	3 (50)	3 (50)	4 (80)
全身	0	1 (17)	2 (33)	1 (17)	4 (80)
頭痛	0	1 (17)	2 (33)	0	1 (20)
無力症	0	0	0	0	2 (40)
疼痛	0	0	0	0	1 (20)
感染	0	0	0	1 (17)	0
消化器系	0	1 (17)	0	1 (17)	1 (20)
嘔気	0	1 (17)	0	0	1 (20)
歯周膿瘍	0	0	0	1 (17)	0
神経系	0	1 (17)	0	1 (17)	3 (60)
浮動性めまい	0	1 (17)	0	1 (17)	3 (60)
感覚鈍麻	0	0	0	0	1 (20)
血液・リンパ系	0	1 (17)	1 (17)	0	0
斑状出血	0	1 (17)	0	0	0
血小板減少症	0	0	1 (17)	0	0
皮膚・皮膚附属器	0	1 (17)	0	0	1 (20)
多汗	0	0	0	0	1 (20)
そう痒症	0	1 (17)	0	0	0
特殊感覚器	0	0	0	0	1 (20)
複視	0	0	0	0	1 (20)

事象名：COSTART

SP835 試験総括報告書（5.3.3.1.1）Table 14.1、Appendix Listing 16.2.7

iii)　治験薬との因果関係が否定できない有害事象

100 mg 群の斑状出血 1 件、400 mg 群の感染及び歯周膿瘍の各 1 件、600 mg 群の疼痛 1 件を除いて、治験薬との因果関係は否定されなかった。

iv) 重症度別の有害事象

有害事象の重症度は、24 件のうち軽度 11 件（46%）及び中等度 13 件（54%）であった。高度の有害事象は認められなかった。

v) 死亡及びその他の重篤な有害事象

本治験では、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

vi) 治験の中止に至った有害事象

本治験では、治験の中止に至った有害事象は認められなかった。

2） 臨床検査値及びその他の安全性評価項目

臨床検査値、バイタルサイン、身体的所見及び 12 誘導心電図に、臨床的に重要な変動は認められなかった。

（5） 結論

健康成人男性において、ラコサミド 100、200、400 又は 600 mg の単回経口投与は安全であり、忍容性が認められた。

C_{max} 及び AUC の平均値はラコサミド 100～600 mg の範囲で用量比例性が認められ、$t_{1/2}$ の平均値は用量に依存せず約 13 時間であった。

2.7.6.3.2　SP587 試験［ラコサミド単回経口投与時の忍容性及び薬物動態の検討］（5.3.3.1.2：参考資料）

治験方法の概略（表 2.7.6.3.2-1）及び結果の要約を示した。

表 2.7.6.3.2-1　治験方法の概略

項目	内容
標題	白人健康成人男性被験者を対象に、ラコサミドの忍容性を検討する単回経口投与、用量漸増試験
開発の相	第 I 相
目的	ラコサミド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する。
治験デザイン	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
治験方法	16 例の被験者のうち、12 例をラコサミド投与群に、4 例をプラセボ群に無作為に割り付け、治験薬を単回経口投与することとした。ラコサミド投与群は第 1 期に 400 mg、第 2 期に 600 mg、第 3 期に 800 mg のラコサミドを単回経口投与することとし、プラセボ群は第 1～3 期にプラセボを単回経口投与することとした。各投与期の間の休薬期間を 7 日間以上とした。
被験者数	計画例数：16 例（ラコサミド投与群 12 例、プラセボ群 4 例）、無作為化例数：16 例、完了例数：16 例 薬物動態解析対象集団：16 例、安全性解析対象集団：16 例
対象	白人健康成人男性
主な選択基準	年齢が 18 歳以上 45 歳以下で、BMI が 20～28 kg/m^2（体重 50～100 kg）である白人健康男性
治験薬、投与量、投与方法及び投与期間	治験薬： ラコサミド 100 mg カプセル：バッチ番号 WE11301 対照薬： プラセボカプセル：バッチ番号 WE11302 投与量、投与方法及び投与期間： 割り付けられた用量のラコサミド（400、600 又は 800 mg）又はプラセボを絶食下で水 200 mL と共に単回経口投与
評価項目	薬物動態： 測定時点： 血液サンプル 投与後 0、1、2、4、6、8、12、24、36、48、60 及び 72 時間 尿サンプル 投与前、投与後 0-4、4-8、8-12、12-24、24-36 及び 36-48 時間 薬物動態パラメータ：AUC、AUC(0-t)、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F、CL_R、Ae(0-48) 安全性： 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体的所見、12 誘導心電図、ホルター心電図、テレメトリー

表 2.7.6.3.2-1　治験方法の概略（続き）

項目	内容
統計解析方法	薬物動態： ノンコンパートメントモデル解析により薬物動態パラメータを算出した。血漿中ラコサミド濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量を投与量別に求めた。 安全性： 有害事象について発現例数、発現率を投与量別に求めた。臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図パラメータについて、測定値及び投与前からの変化量の記述統計量を投与量別に求めた。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted] [redacted]（ドイツ）
公表文献	なし
治験実施期間	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月

（1）　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.3.2-2 に示した。

本治験には 16 例が組み入れられた。全例が治験を完了し、薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団とした。

表 2.7.6.3.2-2　被験者の内訳

無作為化例	治験薬投与例	完了例	薬物動態解析対象集団	安全性解析対象集団
16	16	16	16	16

SP587 試験総括報告書（5.3.3.1.2）Table 1.2、Table 3、Section 7.1

（2）　被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.3.2-3 に示した。

年齢の平均値はラコサミド投与群が 28.3 歳、プラセボ群が 29.3 歳であった。BMI の平均値はラコサミド投与群が 23.2 kg/m^2、プラセボ群が 24.5 kg/m^2 であった。被験者背景に投与群による違いはみられなかった。

表 2.7.6.3.2-3　被験者背景：安全性解析対象集団

	プラセボ群 N=4	ラコサミド投与群 N=12	合計 N=16
年齢 (歳)	29.3 ± 2.9	28.3 ± 4.4	28.6 ± 4.0
身長 (cm)	180.0 ± 7.3	181.2 ± 7.7	180.9 ± 7.4
体重 (kg)	80.0 ± 15.6	76.5 ± 11.3	77.4 ± 12.0
BMI (kg/m^2)	24.5 ± 3.0	23.2 ± 2.3	23.6 ± 2.5

平均値 ± 標準偏差

SP587 試験総括報告書（5.3.3.1.2）Table 2.1

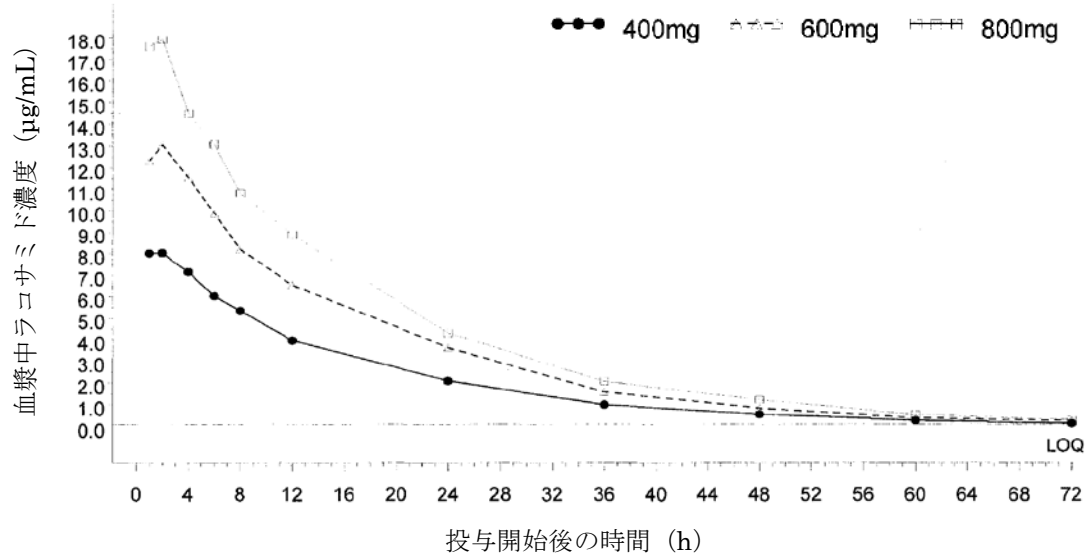
（3）　薬物動態

本治験では、第 2 期に発現した有害事象により、第 3 期のラコサミドの投与量 800 mg を 1 例が 500 mg に、2 例が 300 mg に減量した。薬物動態の解析では第 3 期に減量した被験者のデータを除いて解析した。

ラコサミド 400、600 又は 800 mg を単回経口投与した時の血漿中ラコサミド濃度推移を図 2.7.6.3.2-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.3.2-4 に示した。

ラコサミドの血漿中濃度は投与後速やかに上昇し、t_{max} の中央値は 1 時間（600 mg 投与時）から 2 時間（800 mg 投与時）であった。C_{max} の平均値は用量に比例して増加し、400 mg 投与時は 8.7 μg/mL、600 mg 投与時は 14.3 μg/mL、800 mg 投与時は 19.0 μg/mL であった。AUC(0-t)の平均値も 139.7 μg·h/mL（400 mg 投与時）から 296.5 μg·h/mL（800 mg 投与時）と用量に比例して増加した。$t_{1/2}$ の平均値は 12.3 時間（800 mg 投与時）から 13.2 時間（400 mg 投与時）であった。

Ae(0-48)は用量に比例して増加し、CL_R は用量に依存せず一定であった。



平均値、例数：400 mg 12 例、600 mg 12 例、800 mg 9 例

LOQ=0.10 μg/mL

SP587 試験総括報告書（5.3.3.1.2）Figure 3.1

図 2.7.6.3.2-1　ラコサミドを単回経口投与した時の血漿中ラコサミド濃度推移：薬物動態解析対象集団

表 2.7.6.3.2-4　ラコサミドを単回経口投与した時の薬物動態パラメータ：薬物動態解析象集団

薬物動態パラメータ	400 mg N=12	600 mg N=12	800 mg N=9
AUC (μg·h/mL)	143.3 ± 26.5	231.0 ± 49.3	302.2 ± 78.5
AUC(0-t) (μg·h/mL)	139.7 ± 26.2	226.4 ± 48.3	296.5 ± 75.2
C_{max} (μg/mL)	8.7 ± 1.8	14.3 ± 2.3	19.0 ± 4.8
t_{max} (h) [a)]	1.5 (1 – 4)	1.0 (1 – 4)	2.0 (1 – 2)
$t_{1/2}$ (h)	13.2 ± 2.3	13.1 ± 1.0	12.3 ± 1.4
CL/F (L/h)	2.9 ± 0.5	2.7 ± 0.6	2.8 ± 0.7
V_z/F (L)	54.9 ± 14.1	51.2 ± 11.2	48.9 ± 10.1
CL_R (L/h)	0.7 ± 0.2	0.7 ± 0.2	0.8 ± 0.3
Ae(0-48) (mg)	84.9 ± 10.7	144.4 ± 27.5	198.5 ± 51.6

平均値 ± 標準偏差

a)　中央値 (最小値 – 最大値)

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

（4）　安全性

1）　有害事象

本治験では、1993 年版 WHO-ART を用いて有害事象を集計した。

治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連なし（Not related）」、「おそらく関連なし（Unlikely）」、「どちらともいえない（Possible）」、「おそらく関連あり（Probable）」、「関連あり（Definite）」

の 5 段階で評価した。このうち、「おそらく関連なし」、「どちらともいえない」、「おそらく関連あり」、「関連あり」の有害事象を「治験薬との因果関係が否定できない有害事象」として取り扱った。

i)　有害事象発現例数の概要

各投与期にラコサミド又はプラセボを単回経口投与した時の有害事象発現例数の概要を表 2.7.6.3.2-5 に示した。

本治験では、第 2 期に発現した有害事象により、第 3 期のラコサミドの投与量 800 mg を 1 例が 500 mg に、2 例が 300 mg に減量した。ラコサミドの減量に至った有害事象は、500 mg に減量した 1 例では浮動性めまい、昏迷及び錯感覚であり、300 mg に減量した 2 例のうち 1 例は感覚障害、浮動性めまい、頭痛及び錯感覚、他の 1 例は会話障害、昏迷、錯感覚、感覚鈍麻、傾眠、耳鳴及び疲労であった。

有害事象は、ラコサミド投与群では 400 mg 投与時に 12 例中 10 例（83.3%）、600 mg 投与時に 12 例中 11 例（91.7%）、800 mg 投与時に 9 例中 8 例（88.9%）に認められた。プラセボ群では第 1 期に 0 例、第 2 及び 3 期にそれぞれ 4 例中 1 例（25.0%）に認められた。ラコサミドの投与量を減量した 500 mg 投与時では 1 例中 1 例（100%）、300 mg 投与時では 2 例中 1 例（50.0%）に有害事象が認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数も、有害事象発現例数と同数であった。本治験では、死亡及び重篤な有害事象、並びに治験の中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.3.2-5　有害事象発現例数の概要：安全性解析対象集団

	第 1 期		第 2 期		第 3 期			
	プラセボ N=4	400 mg N=12	プラセボ N=4	600 mg N=12	プラセボ N=4	800 mg N=9	500 mg N=1	300 mg N=2
	例数 (%)							
有害事象	0	10 (83.3)	1 (25.0)	11 (91.7)	1 (25.0)	8 (88.9)	1 (100)	1 (50.0)
因果関係が否定できない有害事象	0	10 (83.3)	1 (25.0)	11 (91.7)	1 (25.0)	8 (88.9)	1 (100)	1 (50.0)
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
治験の中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0

SP587 試験総括報告書（5.3.3.1.2）Table 9.1、Table 9.4、Table 9.5、Table 9.7、Appendix 14.2.26

ii)　すべての有害事象

各投与量において治験薬投与後に認められた有害事象を表 2.7.6.3.2-6 に示した。なお、第 3 期にラコサミドを減量した 3 例については、第 3 期で発現した有害事象を本表に含めなかった。

有害事象は、のべ被験者 48 例中 33 例（68.8%）に 130 件認められた。ラコサミド投与群では 400 mg 投与時で 10 例（83.3%）に 25 件、600 mg 投与時で 11 例（91.7%）に 38 件、800 mg 投与時で 8 例（88.9%）に 54 件認められ、プラセボ群では第 2 期で 1 例（25.0%）に 1 件、第 3 期で 1 例（25.0%）

に 5 件認められた。ラコサミドの投与量を減量した 500 mg 投与時では 1 例（100%）に 4 件、300 mg 投与時では 1 例（50.0%）に 3 件認められた。

最も多く認められた有害事象は錯感覚 12 例（プラセボ群 1 例を含む）であった。次いで、疲労 9 例、頭痛 7 例、耳鳴 5 例及び多幸症 3 例が認められ、いずれもラコサミド投与群での発現であった。

表 2.7.6.3.2-6　各投与期における有害事象：安全性解析対象集団

器官別大分類 基本語	第 1～3 期 プラセボ N=4	第 1 期 400 mg N=12	第 2 期 600 mg N=12	第 3 期 800 mg N=9
	例数 [a]	例数 (%)		
全有害事象	0/1/1	10 (83.3)	11 (91.7)	8 (88.9)
一般的全身障害	0	0	7 (58.3)	7 (77.8)
胸痛	0	0	0	1 (11.1)
疲労	0	0	7 (58.3)	7 (77.8)
ほてり	0	0	0	2 (22.2)
中枢・末梢神経系障害	0/0/1	8 (66.7)	8 (66.7)	8 (88.9)
運動失調	0	0	0	2 (22.2)
浮動性めまい	0/0/1	0	3 (25.0)	3 (33.3)
頭痛	0	2 (16.7)	4 (33.3)	3 (33.3)
運動低下	0	1 (8.3)	0	0
錯感覚	0/0/1	7 (58.3)	7 (58.3)	6 (66.7)
感覚障害	0	0	1 (8.3)	1 (11.1)
会話障害	0	0	1 (8.3)	3 (33.3)
昏迷	0	0	3 (25.0)	0
振戦	0	1 (8.3)	0	1 (11.1)
消化管障害	0/0/1	1 (8.3)	2 (16.7)	5 (55.6)
腹痛	0	0	0	1 (11.1)
鼓腸	0	0	0	1 (11.1)
口内乾燥	0/0/1	0	1 (8.3)	3 (33.3)
悪心	0	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (22.2)
しぶり	0	0	0	1 (11.1)
歯痛	0	0	0	1 (11.1)
嘔吐	0	0	0	1 (11.1)
聴覚・前庭障害	0	2 (16.7)	4 (33.3)	4 (44.4)
耳鳴	0	2 (16.7)	4 (33.3)	4 (44.4)
心拍数・心リズム障害	0	1 (8.3)	0	0
頻脈	0	1 (8.3)	0	0

事象名：1993 年版 WHO-ART

a)　第 1 期の例数/第 2 期の例数/第 3 期の例数

SP587 試験総括報告書（5.3.3.1.2）Table 9.2

表 2.7.6.3.2-6　各投与期における有害事象：安全性解析対象集団（続き）

器官別大分類 基本語	第 1～3 期 プラセボ N=4	第 1 期 400 mg N=12	第 2 期 600 mg N=12	第 3 期 800 mg N=9
	例数 a)	例数 (%)		
筋・骨格系障害	0	2 (16.7)	0	0
関節痛	0	1 (8.3)	0	0
背部痛	0	1 (8.3)	0	0
精神障害	0/0/1	4 (33.3)	3 (25.0)	5 (55.6)
離人症	0	1 (8.3)	0	0
多幸症	0	3 (25.0)	1 (8.3)	2 (22.2)
幻覚	0	0	1 (8.3)	0
感覚鈍麻	0	0	1 (8.3)	0
錯覚	0	0	0	2 (22.2)
傾眠	0/0/1	2 (16.7)	1 (8.3)	3 (33.3)
呼吸器系障害	0	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (11.1)
咽頭炎	0	0	1 (8.3)	0
鼻炎	0	1 (8.3)	0	1 (11.1)
その他の特殊感覚障害	0	0	0	1 (11.1)
味覚倒錯	0	0	0	1 (11.1)
皮膚・皮膚付属器障害	0/1/1	0	0	0
紅斑性皮疹	0/1/1	0	0	0
泌尿器系障害	0	0	1 (8.3)	1 (11.1)
腎臓痛	0	0	1 (8.3)	0
尿閉	0	0	0	1 (11.1)
視覚障害	0	1 (8.3)	0	1 (11.1)
複視	0	0	0	1 (11.1)
視覚異常	0	1 (8.3)	0	0

事象名：1993 年版 WHO-ART

a)　第 1 期の例数/第 2 期の例数/第 3 期の例数

SP587 試験総括報告書（5.3.3.1.2）Table 9.2

ラコサミドを 500 mg に減量した 1 例では、第 3 期に疲労、錯感覚、浮動性めまい及び頭痛が発現した。ラコサミドを 300 mg に減量した 2 例中 1 例では、第 3 期に疲労、錯感覚及び鼻出血が発現し、他の 1 例では第 3 期には有害事象は認められなかった。

iii)　治験薬との因果関係が否定できない有害事象

第 2 期でラコサミド投与群の 600 mg 投与時に発現した疲労及び耳鳴の各 1 例を除いて、治験薬との因果関係は否定されなかった。

iv) 重症度別の有害事象

有害事象の重症度は、ラコサミド投与群では、400 mg 投与時で軽度 9 例及び中等度 1 例、600 mg 投与時で軽度 8 例及び中等度 3 例、800 mg 投与時で軽度 3 例及び中等度 5 例であった。プラセボ群では第 2 期で軽度 1 例及び第 3 期で中等度 1 例であった。ラコサミド投与群において、中等度の有害事象は用量の増量に伴い増加した（400 mg 投与時 1 例 1 件、600 mg 投与時 3 例 5 件及び 800 mg 投与時 5 例 11 件）。高度の有害事象は認められなかった。

v) 死亡及びその他の重篤な有害事象

本治験では、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

vi) 治験の中止に至った有害事象

本治験では、治験の中止に至った有害事象は認められなかった。

2） 臨床検査値及びその他の安全性評価項目

肝機能を含む臨床検査値では、臨床的に重要な変化は認められなかった。バイタルサインでは、ラコサミド投与後に収縮期血圧の一過性の上昇が認められ、高用量で上昇する傾向がみられた。拡張期血圧及び脈拍数は、用量に伴う傾向はみられなかった。また、PQ 間隔にわずかな延長が認められたが、最大値は 200 msec 未満であり、有害事象として報告されなかった。したがって、ラコサミドの投与により、臨床的に重要と考えられる変動は認められなかった。

（5） 結論

白人健康成人男性にラコサミド 400 又は 600 mg を単回経口投与した時の忍容性は良好であったが、ラコサミド 800 mg は抗てんかん薬に共通してみられる中枢神経系作用のため、忍容性は認められなかった。

ラコサミドは投与後速やかに吸収され、t_{max} の中央値は約 1.5 時間（測定値の範囲は 1～4 時間）、$t_{1/2}$ の平均値は約 13 時間であった。AUC(0-t)及び C_{max} の平均値はラコサミド 400～800 mg の範囲で用量比例性が認められた。

2.7.6.3.3　SP836 試験［ラコサミド反復経口投与時の忍容性及び薬物動態の検討］（5.3.3.1.3：参考資料）

治験方法の概略（表 2.7.6.3.3-1）及び結果の要約を示した。

表 2.7.6.3.3-1　治験方法の概略

項目	内容
標題	ラコサミドの忍容性及び薬物動態を検討する二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較、7 日間反復経口投与、用量漸増試験
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： 健康成人男性被験者にラコサミドを反復経口投与（100 mg 1 日 1 回×7 日間、200 mg 1 日 1 回×7 日間、及び 200 mg 1 日 2 回×6.5 日間）した時の安全性及び忍容性を検討する。 副次目的： ラコサミドの反復経口投与時の薬物動態を検討する。
治験デザイン	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、並行群間比較
治験方法	以下に示すラコサミドの 3 用法用量を各群 7 例の被験者にて検討するため、6 例をラコサミドに、1 例をプラセボに無作為に割り付け、治験薬を 1 日 1 回又は 1 日 2 回経口投与することとした。 100 mg 1 日 1 回（QD）群：ラコサミド 100 mg を 1 日 1 回 7 日間投与 200 mg 1 日 1 回（QD）群：ラコサミド 200 mg を 1 日 1 回 7 日間投与 200 mg 1 日 2 回（BID）群：ラコサミド 200 mg を 1 日 2 回 6 日間投与した後、第 7 日目の朝にラコサミド 200 mg を 1 回投与 薬物動態及び安全性評価のため、14 日間以上空けた後、次用量に移行することとした。
被験者数	計画例数：21 例、無作為化例数：21 例、完了例数：20 例 薬物動態解析対象集団：20 例、安全性解析対象集団：21 例
対象	白人健康成人男性
主な選択基準	年齢が 18 歳以上 45 歳以下で、体重が標準体重の±15%以内である健康男性
治験薬、投与量、投与方法及び投与期間	治験薬： ラコサミド 100 mg 原薬封入カプセル：バッチ番号 33548 ラコサミド 200 mg 原薬封入カプセル：バッチ番号 33549 対照薬： プラセボカプセル：バッチ番号 33609 投与量、投与方法及び投与期間： 割り付けられた用量のラコサミド（100 又は 200 mg）又はプラセボを絶食下で水 150 mL と共に 7 日間反復経口投与

表 2.7.6.3.3-1　治験方法の概略（続き）

項目	内容
評価項目	薬物動態： 測定時点： 血液サンプル 100 mg QD 群及び 200 mg QD 群： 第 1 及び 7 日目：投与前、投与後 0.5、1、2、3、4、6、8、10、12、16 及び 24 時間 第 3～6 日目：投与前 第 9 日目：最終投与後 48 時間 第 10 日目：最終投与後 72 時間 200 mg BID 群： 第 1 日目：朝投与前、朝投与後 0.5、1、2、3、4、6、8、10、12 及び 24 時間（朝投与後 12 時間は夕投与前に測定） 第 3～6 日目：朝投与前 第 7 日目：投与前、投与後 0.5、1、2、3、4、6、8、10、12、16 及び 24 時間 第 9 日目：最終投与後 48 時間 第 10 日目：最終投与後 72 時間 尿サンプル 第 1 及び 7 日目：投与前、投与後 0-4、4-8、8-12 及び 12-24 時間（200 mg BID 群の第 1 日目の投与後 8-12 時間は夕投与前に測定） 薬物動態パラメータ：AUC、AUC(0-12)、AUC(0-72)、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$ 安全性： 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体的所見、12 誘導心電図
統計解析方法	薬物動態： ノンコンパートメントモデル解析により薬物動態パラメータを算出した。血漿中ラコサミド濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量を投与群別に求めた。 安全性： 有害事象について発現例数、発現率を投与群別に求めた。臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図パラメータについて、測定値の記述統計量を投与群別に求めた。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]（英国）
公表文献	なし
治験実施期間	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月

（1）　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.3.3-2 に示した。

本治験には 21 例が組み入れられた。200 mg BID 群の 1 例が有害事象により治験を中止した。20 例が治験を完了し、薬物動態解析対象集団は 20 例、安全性解析対象集団は 21 例とした。

表 2.7.6.3.3-2　被験者の内訳

無作為化例	治験薬投与例	完了例	薬物動態解析対象集団	安全性解析対象集団
21	21	20	20	21

SP836 試験総括報告書（5.3.3.1.3）Appendix Listing 16.2.1、Appendix Listing 16.2.3、Table 10.1:1、Section 12.1

（2）　被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.3.3-3 に示した。

被験者は、全員白人であった。ラコサミド投与群の年齢の平均値は 31～32 歳で、被験者背景は同様であった。

表 2.7.6.3.3-3　被験者背景：安全性解析対象集団

	プラセボ群 N=3	100 mg QD 群 N=6	200 mg QD 群 N=6	200 mg BID 群 N=6	合計 N=21
年齢 (歳)	37 ± 3.2	31 ± 3.8	32 ± 5.3	31 ± 5.9	32 ± 5.0
身長 (m)	1.81 ± 0.08	1.81 ± 0.06	1.78 ± 0.05	1.80 ± 0.05	1.80 ± 0.05
体重 (kg)	77.07 ± 13.08	76.57 ± 12.44	76.85 ± 6.69	74.73 ± 8.37	76.20 ± 9.24

QD：1 日 1 回、BID：1 日 2 回

平均値 ± 標準偏差

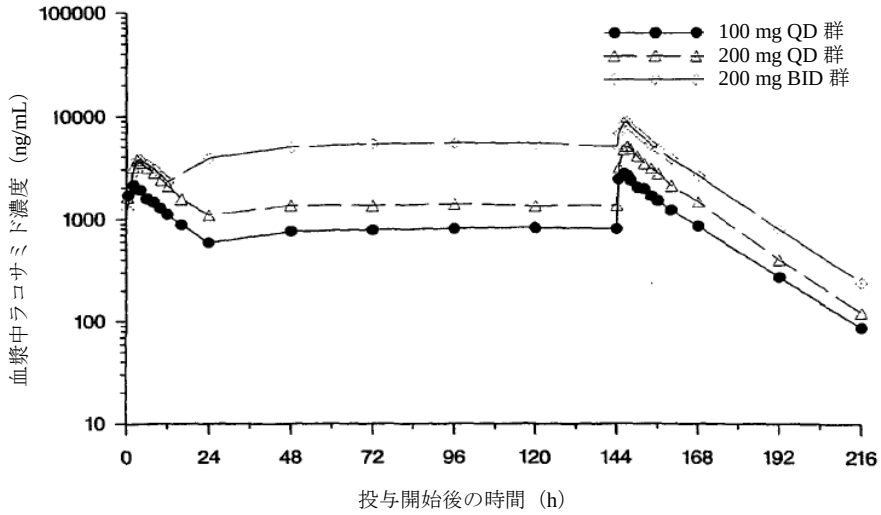
SP836 試験総括報告書（5.3.3.1.3）Table 14.1

（3）　薬物動態

ラコサミド 100 若しくは 200 mg を 1 日 1 回 7 日間、又はラコサミド 200 mg を 1 日 2 回 6.5 日間、それぞれ反復経口投与した時の血漿中ラコサミド濃度推移を図 2.7.6.3.3-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.3.3-4 に示した。

血漿中ラコサミド濃度のトラフ値の推移から、ラコサミド 100 若しくは 200 mg を 1 日 1 回、又はラコサミド 200 mg を 1 日 2 回投与すると、72 時間後に定常状態に達することが確認された。

ラコサミド 1 日 1 回投与では、AUC(0-12)、AUC 及び C_{max} の平均値は、ラコサミドの用量（100 及び 200 mg）に比例して増加した。t_{max} の中央値及び $t_{1/2}$ の平均値は用法用量に依存せず、変化しなかった。AUC(0-12)の第 1 日目に対する第 7 日目の比は、100 mg QD 群、200 mg QD 群及び 200 mg BID 群で、それぞれ 1.33、1.38 及び 2.38 であった。



QD：1 日 1 回、BID：1 日 2 回

平均値、例数：100 mg QD 群 6 例、200 mg QD 群 6 例、200 mg BID 群 5 例

SP836 試験総括報告書（5.3.3.1.3）Figure 14.2.2.1

図 2.7.6.3.3-1 ラコサミドを反復経口投与した時の血漿中ラコサミド濃度推移：薬物動態解析対象集団

表 2.7.6.3.3-4 ラコサミドを反復経口投与した時の薬物動態パラメータ：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	100 mg QD 群 N=6		200 mg QD 群 N=6		200 mg BID 群 N=5	
	第 1 日目	第 7 日目	第 1 日目	第 7 日目	第 1 日目	第 7 日目
AUC(0-12) (ng·h/mL)	18963.1 ± 2169.2	25244.1 ± 3526.2	33048.3 ± 2528.7	45466.7 ± 5933.2	34233.1 ± 4439.7	81369.3 ± 11250.4
AUC(0-72) (ng·h/mL)	－	57220.7 ± 9583.5	－	98610.0 ± 23554.9	－	178352.1 ± 20453.9
AUC (ng·h/mL)	－	59129.0 ± 10343.8	－	101068.7 ± 24998.8	－	183309.2 ± 21433.9
C_{max} (ng/mL)	2232.1 ± 328.6	2935.5 ± 476.9	3855.4 ± 270.5	5167.6 ± 648.4	4052.5 ± 596.3	8942.6 ± 1426.7
t_{max} (h) [a)]	2.0 (0.5 – 3.0)	1.5 (0.5 – 2.0)	3.0 (2.0 – 6.0)	3.0 (2.0 – 4.0)	3.0 (2.0 – 4.0)	2.0 (2.0 – 3.0)
$t_{1/2}$ (h)	－	14.47 ± 1.67	－	13.02 ± 1.80	－	13.91 ± 1.25

QD：1 日 1 回、BID：1 日 2 回

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値 (最小値 – 最大値)

SP836 試験総括報告書（5.3.3.1.3）Table 14.2.1.1

（4） 安全性

1） 有害事象

本治験では、COSTART を用いて有害事象を集計した。

治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連なし（Not related）」、「おそらく関連なし（Probably not related）」、「どちらともいえない（Possibly related）」、「おそらく関連あり（Probably related）」、「関連あり（Related）」の 5 段階で評価した。このうち、「おそらく関連なし」、「どちらともいえない」、「おそらく関連あり」、「関連あり」の有害事象を「治験薬との因果関係が否定できない有害事象」として取り扱った。

i)　有害事象発現例数の概要

プラセボ、ラコサミド 100 若しくは 200 mg を 1 日 1 回、又はラコサミド 200 mg を 1 日 2 回、それぞれ反復経口投与した時に認められた有害事象発現例数の概要を表 2.7.6.3.3-5 に示した。

有害事象は 21 例中 16 例（76%）に認められ、すべてがラコサミド投与群での発現であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数も、有害事象発現例数と同数であった。本治験では、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。治験の中止に至った有害事象が、200 mg BID 群の 1 例に認められた。

表 2.7.6.3.3-5　有害事象発現例数の概要：安全性解析対象集団

	プラセボ群 N=3	100 mg QD 群 N=6	200 mg QD 群 N=6	200 mg BID 群 N=6	合計 N=21
	例数 (%)				
有害事象	0	6 (100)	5 (83)	5 (83)	16 (76)
因果関係が否定できない有害事象	0	6 (100)	5 (83)	5 (83)	16 (76)
死亡	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0
治験の中止に至った有害事象	0	0	0	1 (17)	1 (5)

QD：1 日 1 回、BID：1 日 2 回

SP836 試験総括報告書（5.3.3.1.3）Table 14.1、Listing 14.3.2、Appendix Table 12.2.1A、Appendix Table 12.2.1B、Appendix Listing 16.2.1

ii)　すべての有害事象

各投与群において治験薬投与後に認められた有害事象を表 2.7.6.3.3-6 に示した。

有害事象は 21 例中 16 例（76%）に 73 件認められ、すべてがラコサミド投与群での発現であった。最も多く認められた有害事象は、頭痛 8 例（38%：100 mg QD 群 4 例及び 200 mg QD 群 4 例）であり、次いで ALT 増加 6 例（29%：100 mg QD 群 1 例、200 mg QD 群 2 例及び 200 mg BID 群 3 例）、無力症 5 例（24%：100 mg QD 群 1 例及び 200 mg QD 群 4 例）であった。

表 2.7.6.3.3-6　各投与群における有害事象：安全性解析対象集団

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=3	100 mg QD 群 N=6	200 mg QD 群 N=6	200 mg BID 群 N=6
	例数 (%)			
全有害事象	0	6 (100)	5 (83)	5 (83)
全身	0	5 (83)	5 (83)	2 (33)
無力症	0	1 (17)	4 (67)	0
腹痛	0	0	0	1 (17)
背部痛	0	1 (17)	1 (17)	1 (17)
胸痛	0	2 (33)	0	0
頭痛	0	4 (67)	4 (67)	0
疼痛	0	1 (17)	0	0
損傷	0	0	1 (17)	0
心臓血管系	0	0	0	1 (17)
心ブロック	0	0	0	1 (17)
神経系	0	3 (50)	4 (67)	0
浮動性めまい	0	0	3 (50)	0
筋緊張亢進	0	2 (33)	0	0
下肢痙攣	0	1 (17)	0	0
神経過敏	0	1 (17)	1 (17)	0
消化器系	0	2 (33)	1 (17)	1 (17)
下痢	0	0	0	1 (17)
嘔気	0	1 (17)	1 (17)	0
嘔吐	0	1 (17)	0	0
血液・リンパ系	0	0	0	1 (17)
斑状出血	0	0	0	1 (17)
代謝・栄養障害	0	1 (17)	2 (33)	4 (67)
ALT 増加	0	1 (17)	2 (33)	3 (50)
AST 増加	0	1 (17)	0	2 (33)
筋骨格系	0	3 (50)	1 (17)	0
関節障害	0	1 (17)	0	0
筋痛	0	2 (33)	1 (17)	0
呼吸器系	0	0	0	1 (17)
鼻出血	0	0	0	1 (17)
皮膚・皮膚附属器	0	2 (33)	1 (17)	1 (17)
発疹	0	2 (33)	1 (17)	1 (17)

QD：1 日 1 回、BID：1 日 2 回

事象名：COSTART

SP836 試験総括報告書（5.3.3.1.3）Table 14.1、Appendix Listing 16.2.7

iii) 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

100 mg QD 群の発疹 2 件及び疼痛 1 件、200 mg QD 群の発疹 2 件、背部痛、損傷及び筋痛の各 1 件、200 mg BID 群の斑状出血 1 件を除いて、治験薬との因果関係は否定されなかった。

iv) 重症度別の有害事象

有害事象の重症度は、73 件のうち軽度 56 件（77%）及び中等度 16 件（22%）であった。高度の有害事象は、200 mg BID 群の 1 例で 1 件認められ、ラコサミド投与開始 2 日後に発現した第一度の心ブロック（基本語：心ブロック）により、治験を中止した。治験終了後に行われた 36 時間の心電図モニタリングを含めた検討により、本事象は被験者における固有の変動範囲内と考えられ、治験薬との因果関係は否定された。

v) 死亡及びその他の重篤な有害事象

本治験では、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

vi) 治験の中止に至った有害事象

200 mg BID 群の 1 例が、投与開始 2 日後に第一度の心ブロック（基本語：心ブロック）の発現により治験を中止した。

2） 臨床検査値及びその他の安全性評価項目

ラコサミド投与群で ALT の基準値上限を超える上昇が認められた。臨床的に重要とされた ALT の上昇は、100 mg QD 群 1 例、200 mg QD 群 1 例、200 mg BID 群 3 例で、投与第 7 又は 8 日目に認められた。AST の上昇も認められたが、ALT の上昇よりも頻度は低かった。その他の臨床検査値に臨床的に重要な変動は認められなかった。バイタルサイン、身体的所見及び 12 誘導心電図に、臨床的に重要な変動は認められなかった。

（5） 結論

健康成人男性において、ラコサミド 100 若しくは 200 mg の 1 日 1 回 7 日間の反復経口投与、又はラコサミド 200 mg の 1 日 2 回 6.5 日間の反復経口投与は安全であり、忍容性が認められた。

血漿中ラコサミド濃度のトラフ値の推移から、ラコサミド 100 若しくは 200 mg を 1 日 1 回反復投与、又はラコサミド 200 mg を 1 日 2 回反復投与した時の血漿中ラコサミド濃度は、72 時間後に定常状態に達した。t_{max} の中央値及び $t_{1/2}$ の平均値は用法用量に依存しなかった。

2.7.6.3.4　SP588 試験［ラコサミド反復経口投与時の忍容性及び薬物動態の検討］（5.3.3.1.4：参考資料）

治験方法の概略（表 2.7.6.3.4-1）及び結果の要約を示した。

表 2.7.6.3.4-1　治験方法の概略

項目	内容
標題	白人健康成人男性被験者を対象に、ラコサミドの忍容性を検討する反復経口投与、用量漸増試験
開発の相	第 I 相
目的	ラコサミド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する。
治験デザイン	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、並行群間比較
治験方法	32 例の被験者を各グループ 16 例の 2 グループに無作為に割り付け、各グループの 12 例にラコサミド 300 又は 500 mg を、4 例にプラセボを経口投与することとした。各グループは、ラコサミド 300 又は 500 mg（又はプラセボ）を第 1 日目に 1 回（朝）、第 3～15 日目に 1 日 2 回（朝夕）、第 16 日目に 1 回（朝）経口投与することとした。忍容性又は安全性に問題があった場合は、治験中に投与計画を変更することを認めた。
被験者数	計画例数：32 例、無作為化例数：33 例、完了例数：31 例 薬物動態解析対象集団：33 例、安全性解析対象集団：33 例 なお、500 mg 群及びプラセボ群の各 1 例が単回投与後に中止したため、プラセボ群に 1 例が追加された。薬物動態及び安全性解析は、単回投与時が 33 例、反復投与時が 31 例で行った。
対象	白人健康成人男性
主な選択基準	年齢が 18 歳以上 45 歳以下で、BMI が 20～28 kg/m^2（体重 50～100 kg）である白人健康男性
治験薬、投与量、投与方法及び投与期間	治験薬： ラコサミド 100 mg カプセル：バッチ番号 WE11301 対照薬： プラセボカプセル：バッチ番号 WE11302 投与量、投与方法及び投与期間： 割り付けられた用量のラコサミド（300 又は 500 mg）又はプラセボを水と共に経口投与。第 1、3 及び 16 日目の朝は絶食下投与とした。 第 1 日目：ラコサミド 100 mg 又はプラセボを朝 3 又は 5 カプセル単回経口投与 第 3～15 日目：ラコサミド 100 mg 又はプラセボを朝・夕 3 又は 5 カプセル 1 日 2 回、反復経口投与 第 16 日目：ラコサミド 100 mg 又はプラセボを朝 3 又は 5 カプセル経口投与

表 2.7.6.3.4-1　治験方法の概略（続き）

項目	内容
評価項目	薬物動態： 測定時点： 血液サンプル 第 1 日目：投与前、投与後 0.5、1、2、3、4、6、8、10、12 及び 16 時間 第 2 日目：初回投与後 24 及び 36 時間 第 3 日目：朝投与前、朝投与後 1、2、4、6、8 及び 12 時間 第 4～14 日目：朝投与前 第 15 日目：朝夕投与前、夕投与後 1、2、4 及び 6 時間 第 16 日目：朝投与前、朝投与後 1、2、4、6、8、10、12 及び 24 時間 第 17 及び 18 日目：8 及び 20 時 第 19 日目：8 時 尿サンプル 第 1 日目：投与前、投与後 0-4、4-8、8-12 及び 12-24 時間 第 3 及び 16 日目：投与後 0-4、4-8、8-12 及び 12-24 時間 第 2 及び 17 日目：24 時間蓄尿 第 15 日目：夕投与後 0-12 時間 薬物動態パラメータ：AUC、AUC(0-t)、AUC(0-12)、C_{max}、C_{min}、t_{max}、$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F、CL_R、Ae(0-48)、Ae(0-12) 安全性： 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体的所見、12 誘導心電図、脳波（EEG）、振戦及び眼振の評価
統計解析方法	薬物動態： ノンコンパートメントモデル解析により薬物動態パラメータを算出した。血漿中ラコサミド濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量を投与群別に求めた。 安全性： 有害事象について発現例数、発現率を投与群別に求めた。臨床検査値、バイタルサイン、EEG 及び 12 誘導心電図パラメータについて、測定値及び投与前からの変化量の記述統計量を投与群別に求めた。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]（ドイツ）
公表文献	なし
治験実施期間	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月

（1）　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.3.4-2 に示した。

本治験には 33 例が組み入れられた。単回投与翌日に、プラセボ群の 1 例が有害事象の発現により、500 mg 群 1 例がコンプライアンス不良により治験を中止したため、プラセボ群に 1 例が追加された。薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団はそれぞれ 33 例とした。

表 2.7.6.3.4-2　被験者の内訳

無作為化例	治験薬投与例	完了例	薬物動態解析対象集団	安全性解析対象集団
33	33	31	33	33

SP588 試験総括報告書（5.3.3.1.4）Table 1.2、Table 3、Table 10.2.3.1、Table 10.2.3.3、Section 7.1、Section 10

（2）　被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.3.4-3 に示した。

年齢の平均値は、300 mg 群が 32.2 歳、500 mg 群が 37.0 歳、プラセボ群が 32.8 歳であった。BMI の平均値は、300 mg 群が 23.8 kg/m^2、500 mg 群が 24.3 kg/m^2、プラセボ群が 23.7 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.3.4-3　被験者背景：安全性解析対象集団

	プラセボ群 N=9	300 mg 群 N=12	500 mg 群 N=12	合計 N=33
年齢 (歳)	32.8 ± 4.2	32.2 ± 8.7	37.0 ± 4.9	34.1 ± 6.6
身長 (cm)	177.2 ± 8.9	177.6 ± 6.2	174.8 ± 5.8	176.5 ± 6.8
体重 (kg)	74.5 ± 10.6	75.4 ± 10.8	74.1 ± 6.3	74.7 ± 9.0
BMI (kg/m^2)	23.7 ± 1.9	23.8 ± 2.3	24.3 ± 2.2	23.9 ± 2.1

平均値 ± 標準偏差

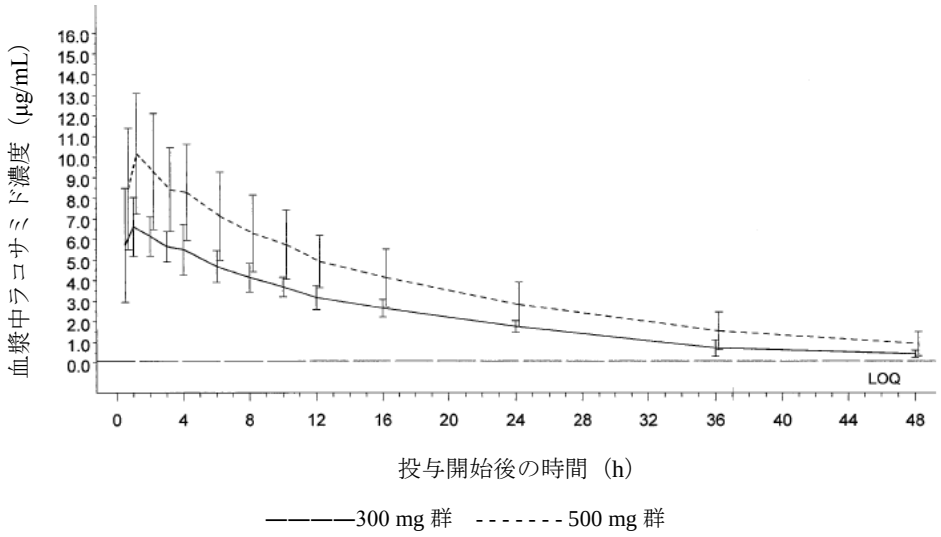
SP588 試験総括報告書（5.3.3.1.4）Table 2.1

（3）　薬物動態

本治験では、500 mg 群の 2 例が、単回投与時に誤って 300 mg を投与されたため、この 2 例のデータを 300 mg 群として解析した（300 mg 群 14 例、500 mg 群 10 例）。

ラコサミド 300 又は 500 mg を単回経口投与した時の血漿中ラコサミド濃度推移を図 2.7.6.3.4-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.3.4-4 に示した。

C_{max} 及び AUC の平均値は用量比例性が認められた。t_{max} の中央値は 300 mg 群及び 500 mg 群共に 1 時間で、$t_{1/2}$ の平均値は 11.6 及び 13.8 時間であった。



平均値 ± 標準偏差、例数：300mg 群 14 例、500mg 群 10 例

LOQ=0.1 μg/mL

SP588 試験総括報告書（5.3.3.1.4）Figure 3.1.1

図 2.7.6.3.4-1 ラコサミドを単回経口投与した時の血漿中ラコサミド濃度推移：薬物動態解析対象集団

表 2.7.6.3.4-4 ラコサミドを単回経口投与した時の薬物動態パラメータ：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	300 mg 群 N=14	500 mg 群 N=10
AUC(0-t) (μg·h/mL)	104.9 ± 13.8	168.7 ± 52.9
AUC (μg·h/mL)	111.9 ± 16.0	190.1 ± 65.4
C_{max} (μg/mL)	7.6 ± 2.0	10.4 ± 3.0
t_{max} (h) [a)]	1.0 (0.5 – 4.0)	1.0 (0.5 – 2.0)
$t_{1/2}$ (h)	11.6 ± 2.8	13.8 ± 3.6
CL/F (L/h)	2.7 ± 0.4	3.1 ± 1.6
V_z/F (L)	45.1 ± 9.4	57.1 ± 22.7
CL_R (L/h)	1.5 ± 0.4 [b)]	1.4 ± 0.4
Ae(0-48) (mg)	167.3 ± 53.4 [b)]	263.7 ± 132.7

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値 (最小値 – 最大値)

b) n=13

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

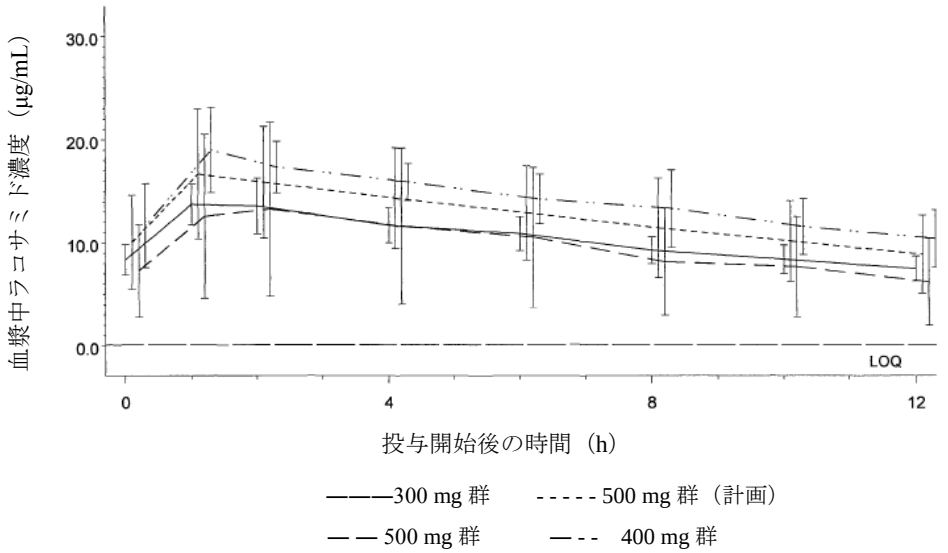
300 mg 群では、全例が反復投与を完了した。500 mg 群では、12 例のうち 1 例が反復投与開始前に中止したため、11 例が反復投与を開始した。11 例のうち 4 例は 500 mg での反復投与を完了した。7 例は有害事象の発現により治験実施計画書に従い 400 mg に減量し、反復投与を完了した。なお、

ラコサミドの投与量の減量は反復投与の第 4～9 日目に行われた。反復投与時の解析は、300 mg 群 12 例、400 mg 群 7 例、500 mg 群 4 例で行った。

ラコサミド 300、400 又は 500 mg を反復経口投与した時の第 16 日目の血漿中ラコサミド濃度推移を図 2.7.6.3.4-2 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.3.4-5 に示した。

血漿中ラコサミド濃度のトラフ値の解析より、ラコサミド 300、400 又は 500 mg を反復経口投与すると、1 例を除き 3 日以内に定常状態に達することが確認された。ラコサミドは投与後急速に吸収され（t_{max} の中央値は 1.0～1.5 時間）、CL/F の平均値は 2.4～3.8 L/h、$t_{1/2}$ の平均値は 10.1～12.3 時間であった。

ラコサミドの血漿中濃度は、400 mg に減量した集団が、500 mg を継続投与した集団より高かった。



平均値 ± 標準偏差、例数：300 mg 群 12 例、500 mg 群（計画） 11 例、500 mg 群 4 例、400 mg 群 7 例

LOQ=0.1 μg/mL

SP588 試験総括報告書（5.3.3.1.4）Figure 3.1.2

図 2.7.6.3.4-2　ラコサミドを反復経口投与した時（第 16 日目）の血漿中ラコサミド濃度推移：薬物動態解析対象集団

表 2.7.6.3.4-5　ラコサミドを反復経口投与した時（第 16 日目）の薬物動態パラメータ：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	300 mg 群 N=12	400 mg 群 N=7	500 mg 群 N=4
AUC(0-12) (μg·h/mL)	126.0 ± 17.4	171.1 ± 32.7	118.0 ± 75.6
C_{max} (μg/mL)	14.5 ± 1.7	19.2 ± 3.7	13.5 ± 8.4
C_{min} (μg/mL)	7.4 ± 1.2	10.4 ± 2.8	6.2 ± 4.2
t_{max} (h) [a)]	1.0 (1 – 2)	1.0 (1 – 4)	1.5 (0 – 2)
$t_{1/2}$ (h)	12.3 ± 2.8	11.8 ± 3.2	10.1 ± 3.5
CL/F (L/h)	2.4 ± 0.4	2.4 ± 0.5	3.8 (2.5 – 33.6) [a)]
CL_R (L/h)	1.8 ± 0.6 [b)]	2.1 ± 0.3	1.7 ± 0.4
Ae(0-12) (mg)	237.7 ± 88.5 [b)]	353.6 ± 96.1	189.8 ± 145.3

平均値 ± 標準偏差

a)　中央値 (最小値 – 最大値)

b)　n=11

SP588 試験総括報告書（5.3.3.1.4）Table10.2.10.3、Table 10.2.3.4

（4）　安全性

1）　有害事象

本治験では、1993 年版 WHO-ART を用いて有害事象を集計した。

治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連なし（Not related）」、「おそらく関連なし（Unlikely）」、「どちらともいえない（Possible）」、「おそらく関連あり（Probable）」、「関連あり（Definite）」の 5 段階で評価した。このうち、「どちらともいえない」、「おそらく関連あり」、「関連あり」の有害事象を「治験薬との因果関係が否定できない有害事象」として取り扱った。

i)　有害事象発現例数の概要

有害事象の単回及び反復経口投与時の投与群別の集計は、薬物動態解析対象集団と同じ取り扱いで行った（表 2.7.6.3.4-6）。

表 2.7.6.3.4-6　安全性解析対象集団の内訳

用量群	プラセボ群	300 mg 群	400 mg 群	500 mg 群	合計
単回投与	9	14	NA	10	33
反復投与	8	12	7	4	31

SP588 試験総括報告書（5.3.3.1.4）Table 9.1.1、Table 9.1.2

プラセボ、ラコサミド 300 又は 500 mg を単回経口投与した時の有害事象発現例数の概要を表 2.7.6.3.4-7 に、プラセボ、300、400 又は 500 mg を反復経口投与した時の有害事象発現例数の概要を表 2.7.6.3.4-8 に示した。

有害事象は、単回投与時ではプラセボ群で 9 例中 4 例（44%）、300 mg 群で 14 例中 10 例（71%）、500 mg 群で 10 例中 9 例（90%）に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数も、有害事象発現例数と同数であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。治験の中止に至った有害事象がプラセボ群の 1 例（11%）に認められた。

有害事象は、反復投与時ではプラセボ群で 8 例中 6 例（75%）、300 mg 群で 12 例中 12 例（100%）、400 mg 群で 7 例中 7 例（100%）、500 mg 群で 4 例中 4 例（100%）に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数も、有害事象発現例数と同数であった。死亡及び治験の中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象が 400 mg 群の 1 例（14%）に認められた。

表 2.7.6.3.4-7　ラコサミド単回投与時の有害事象発現例数の概要：安全性解析対象集団

	プラセボ群 N=9	300 mg 群 N=14	500 mg 群 N=10	合計 N=33
	例数 (%)			
有害事象発現例数	4 (44)	10 (71)	9 (90)	23 (70)
因果関係が否定できない有害事象	4 (44)	10 (71)	9 (90)	23 (70)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0
治験の中止に至った有害事象	1 (11)	0	0	1 (3)

SP588 試験総括報告書（5.3.3.1.4）Table 9.1.1、Table 9.3.1、Table 9.4、Appendix 14.2.1

表 2.7.6.3.4-8　ラコサミド反復投与時の有害事象発現例数の概要：安全性解析対象集団

	プラセボ群 N=8	300 mg 群 N=12	400 mg 群 N=7	500 mg 群 N=4	合計 N=31
	例数 (%)				
有害事象発現例数	6 (75)	12 (100)	7 (100)	4 (100)	29 (94)
因果関係が否定できない有害事象	6 (75)	12 (100)	7 (100)	4 (100)	29 (94)
死亡	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	1 (14)	0	0
治験の中止に至った有害事象	0	0	0	0	0

SP588 試験総括報告書（5.3.3.1.4）Table 9.1.2、Table 9.3.2、Table 9.4、Appendix 14.2.1

ii)　すべての有害事象

各投与群において治験薬を単回経口投与した時に認められた有害事象を表 2.7.6.3.4-9 に示した。

有害事象は、単回投与時では 33 例中 23 例（70%）に 64 件［プラセボ群 4 例（44%）10 件、300 mg 群 10 例（71%）18 件、500 mg 群 9 例（90%）36 件］認められた。

単回投与時に合計で 5 例以上に認められた有害事象は、頭痛 12 例［プラセボ群、300 mg 群及び 500 mg 群（以下同順）でそれぞれ 2 例（22%）、4 例（29%）及び 6 例（60%）］、疲労 9 例［1 例（11%）、3 例（21%）及び 5 例（50%）］、浮動性めまい 9 例［1 例（11%）、3 例（21%）及び 5 例（50%）］、感覚鈍麻 5 例［0 例、1 例（7%）及び 4 例（40%）］、錯感覚 5 例［0 例、2 例（14%）及び 3 例（30%）］及び傾眠 5 例［1 例（11%）、2 例（14%）及び 2 例（20%）］であった。

表 2.7.6.3.4-9　ラコサミド単回投与時における有害事象：安全性解析対象集団

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=9	300 mg 群 N=14	500 mg 群 N=10
	例数 (%)		
全有害事象 (例数)	4 (44)	10 (71)	9 (90)
全有害事象 (件数)	10	18	36
一般的全身障害	2 (22)	3 (21)	5 (50)
背部痛	0	0	1 (10)
疲労	1 (11)	3 (21)	5 (50)
ほてり	1 (11)	0	0
心・血管障害 (一般)	1 (11)	0	0
循環不全	1 (11)	0	0
中枢・末梢神経系障害	3 (33)	8 (57)	7 (70)
運動失調	0	0	1 (10)
浮動性めまい	1 (11)	3 (21)	5 (50)
頭痛	2 (22)	4 (29)	6 (60)
感覚鈍麻	0	1 (7)	4 (40)
錯感覚	0	2 (14)	3 (30)
会話障害	0	0	1 (10)
回転性めまい	0	0	1 (10)
消化管障害	2 (22)	0	2 (20)
腹痛	0	0	1 (10)
口内乾燥	1 (11)	0	1 (10)
嘔吐	1 (11)	0	0
聴覚・前庭障害	0	0	1 (10)
耳鳴	0	0	1 (10)
肝臓・胆管系障害	0	0	1 (10)
AST 増加	0	0	1 (10)
代謝・栄養障害	0	0	1 (10)
クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (10)
精神障害	1 (11)	3 (21)	2 (20)
多幸症	0	1 (7)	1 (10)
傾眠	1 (11)	2 (14)	2 (20)
皮膚・皮膚付属器障害	0	1 (7)	0
紅斑性皮疹	0	1 (7)	0
視覚障害	0	0	1 (10)
眼痛	0	0	1 (10)

事象名：1993 年版 WHO-ART

SP588 試験総括報告書（5.3.3.1.4）Table 9.1.1、Table R20

各投与群において治験薬を反復経口投与した時に認められた有害事象を表 2.7.6.3.4-10 に示した。

有害事象は、反復投与時では 31 例中 29 例（94%）に 187 件［プラセボ群 6 例（75%）24 件、300 mg 群 12 例（100%）57 件、400 mg 群 7 例（100%）71 件、500 mg 群 4 例（100%）35 件］認められた。

反復投与時に合計で 9 例以上に認められた有害事象は、浮動性めまい 20 例［プラセボ群、300 mg 群、400 mg 群及び 500 mg 群（以下同順）でそれぞれ 4 例（50%）、6 例（50%）、7 例（100%）及び 3 例（75%）］、疲労 17 例［1 例（13%）、7 例（58%）、5 例（71%）及び 4 例（100%）］、感覚鈍麻 15 例［2 例（25%）、5 例（42%）、5 例（71%）及び 3 例（75%）］、頭痛 13 例［2 例（25%）、3 例（25%）、6 例（86%）及び 2 例（50%）］、錯感覚 9 例［2 例（25%）、3 例（25%）、2 例（29%）及び 2 例（50%）］及びそう痒症 9 例［1 例（13%）、4 例（33%）、2 例（29%）及び 2 例（50%）］であった。

表 2.7.6.3.4-10　ラコサミド反復投与時における有害事象：安全性解析対象集団

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=8	300 mg 群 N=12	400 mg 群 N=7	500 mg 群 N=4
	例数 (%)			
全有害事象 (例数)	6 (75)	12 (100)	7 (100)	4 (100)
全有害事象 (件数)	24	57	71	35
自律神経系障害	1 (13)	1 (8)	3 (43)	1 (25)
潮紅	0	0	1 (14)	1 (25)
高血圧	1 (13)	1 (8)	2 (29)	0
一般的全身障害	2 (25)	7 (58)	6 (86)	4 (100)
背部痛	1 (13)	0	0	0
胸痛	0	0	1 (14)	0
疲労	1 (13)	7 (58)	5 (71)	4 (100)
下肢痛	0	0	0	1 (25)
骨痛	0	0	1 (14)	0
失神	0	1 (8)	0	0
中枢・末梢神経系障害	4 (50)	9 (75)	7 (100)	4 (100)
浮動性めまい	4 (50)	6 (50)	7 (100)	3 (75)
発声障害	0	0	0	1 (25)
頭痛	2 (25)	3 (25)	6 (86)	2 (50)
知覚過敏	0	1 (8)	0	0
感覚鈍麻	2 (25)	5 (42)	5 (71)	3 (75)
不随意性筋収縮	0	2 (17)	2 (29)	1 (25)
眼振	1 (13)	0	0	0
錯感覚	2 (25)	3 (25)	2 (29)	2 (50)
会話障害	0	0	1 (14)	0
振戦	0	1 (8)	1 (14)	1 (25)
回転性めまい	1 (13)	0	1 (14)	0

事象名：1993 年版 WHO-ART

SP588 試験総括報告書（5.3.3.1.4）Table 9.1.2、Table R24

表 2.7.6.3.4-10 ラコサミド反復投与時における有害事象：安全性解析対象集団（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=8	300 mg 群 N=12	400 mg 群 N=7	500 mg 群 N=4
	例数 (%)			
消化管障害	3 (38)	5 (42)	6 (86)	1 (25)
腹痛	0	1 (8)	2 (29)	0
下痢	1 (13)	0	0	0
消化不良	0	1 (8)	0	0
歯肉出血	0	1 (8)	0	0
口内乾燥	3 (38)	2 (17)	1 (14)	1 (25)
悪心	0	0	5 (71)	0
嘔吐	0	0	3 (43)	0
聴覚・前庭障害	0	0	2 (29)	0
耳鳴	0	0	2 (29)	0
肝臓・胆管系障害	0	0	1 (14)	1 (25)
ALT 増加	0	0	0	1 (25)
腎症	0	0	1 (14)	0
肝炎	0	0	1 (14)	0
代謝・栄養障害	0	0	1 (14)	1 (25)
酵素異常	0	0	1 (14)	1 (25)
筋・骨格系障害	0	1 (8)	1 (14)	0
関節痛	0	1 (8)	0	0
筋肉痛	0	0	1 (14)	0
精神障害	1 (13)	6 (50)	3 (43)	1 (25)
激越	0	0	0	1 (25)
不安	0	1 (8)	0	0
集中力障害	0	1 (8)	0	0
うつ病	0	0	2 (29)	0
異常な夢	0	0	0	1 (25)
多幸症	0	2 (17)	2 (29)	0
傾眠	1 (13)	5 (42)	1 (14)	1 (25)
思考異常	0	0	0	1 (25)
皮膚・皮膚付属器障害	2 (25)	7 (58)	5 (71)	3 (75)
ざ瘡	1 (13)	0	2 (29)	1 (25)
そう痒症	1 (13)	4 (33)	2 (29)	2 (50)
発疹	0	1 (8)	0	1 (25)
紅斑性皮疹	1 (13)	3 (25)	2 (29)	1 (25)
膿疱性皮疹	0	1 (8)	0	0
皮膚乾燥	0	1 (8)	0	0

事象名：1993 年版 WHO-ART

SP588 試験総括報告書（5.3.3.1.4）Table 9.1.2、Table R24

表 2.7.6.3.4-10 ラコサミド反復投与時における有害事象：安全性解析対象集団（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=8	300 mg 群 N=12	400 mg 群 N=7	500 mg 群 N=4
	例数 (%)			
視覚障害	0	2 (17)	7 (100)	2 (50)
複視	0	0	4 (57)	1 (25)
眼の異常	0	1 (8)	0	0
眼痛	0	1 (8)	0	1 (25)
視覚異常	0	0	4 (57)	2 (50)
白血球・網内系障害	1 (13)	0	0	0
好酸球増加症	1 (13)	0	0	0

事象名：1993 年版 WHO-ART

SP588 試験総括報告書（5.3.3.1.4）Table 9.1.2、Table R24

iii) 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

反復投与時の 300 mg 群の関節痛 1 件を除いて、治験薬との因果関係は否定されなかった。

iv) 重症度別の有害事象

有害事象の重症度は、単回投与時の 64 件中 56 件（88%）及び反復投与時の 187 件中 115 件（61%）が軽度であった。高度の有害事象は、単回投与時の 500 mg 群でクレアチンホスホキナーゼ増加 1 件（2%）及び反復投与時の 400 mg 群で肝炎 1 件（1%）が認められた。

v) 死亡及びその他の重篤な有害事象

本治験では、死亡は認められなかった。

重篤な有害事象として、反復投与時の 400 mg 群の 1 例に肝炎が認められた。本事象は、治験終了後の最終投与 13 日後に発現した。治験責任医師は本事象と同時期に発現した腎症と共に、治験薬との因果関係を「どちらともいえない」と評価した。本事象は後遺症もなく、回復した。

vi) 治験の中止に至った有害事象

治験の中止に至った有害事象は、単回投与時のプラセボ群で 9 例中 1 例（11%）に認められた。

2） 臨床検査値及びその他の安全性評価項目

ラコサミドの投与により、臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に、臨床的に重要な影響を及ぼす兆候は認められず、全身への影響も示されなかった。

EEG の結果は臨床所見及び有害事象と一致し、ラコサミド投与後にわずかに鎮静状態を示したが、第 13 日目には鎮静状態が弱まった。浮動性めまいの発現率は高かったものの、ラコサミドの単回投与及び反復投与による眼振は認められなかった。また、指の振戦の発現頻度の増加は認められなかった。

（5） 結論

白人健康成人男性にラコサミド 300 又は 400 mg を 1 日 2 回反復経口投与した時の忍容性が認められた。ラコサミド 500 mg の 1 日 2 回反復経口投与では、被験者の健康に影響を及ぼす浮動性めまい、傾眠、疲労等の主に中枢神経系の有害事象が認められた。

ラコサミド 300 又は 500 mg の単回投与時の AUC 及び C_{max} の平均値には用量比例性が認められた。ラコサミド 300、400 又は 500 mg の 1 日 2 回反復投与時の血漿中ラコサミド濃度のトラフ値は 1 例を除き 3 日以内に定常状態に達し、CL/F 及び $t_{1/2}$ の平均値は単回投与時と同様であった。

2.7.6.3.5　SP834 試験［ラコサミド単回静脈内投与時の忍容性及び薬物動態の検討］（5.3.3.1.5：参考資料）

治験方法の概略（表 2.7.6.3.5-1）及び結果の要約を示した。

表 2.7.6.3.5-1　治験方法の概略

項目	内容
標題	ラコサミドの忍容性及び薬物動態を検討する二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較、単回静脈内投与、用量漸増試験
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： 健康成人男性被験者にラコサミドを用量を漸増しながら単回静脈内投与した時の安全性及び忍容性を検討する。 副次目的： ラコサミドの薬物動態を検討する。
治験デザイン	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、並行群間比較
治験方法	以下に示すラコサミドの 4 用量を各群 7 例の被験者にて検討するため、6 例をラコサミドに、1 例をプラセボに無作為に割り付け、治験薬を単回投与することとした。 50 mg 群：ラコサミド 50 mg を静脈内投与 100 mg 群：ラコサミド 100 mg を静脈内投与 150 mg 群：ラコサミド 150 mg を静脈内投与 300 mg 群：ラコサミド 300 mg を静脈内投与 薬物動態及び安全性評価のため、14 日間以上空けた後、次用量に移行することとした。なお、治験開始時は、50、100、150 及び 200 mg の 4 用量を検討する計画であったが、血漿中ラコサミド濃度に用量比例性が認められること、並びに 150 mg 群までの安全性及び忍容性に問題がないと考えられたことから、最高用量を 200 mg から 300 mg に変更した。
被験者数	計画例数：28 例、無作為化例数：28 例、完了例数：28 例 薬物動態解析対象集団：27 例、安全性解析対象集団：28 例
対象	白人健康成人男性
主な選択基準	年齢が 18 歳以上 45 歳以下で、体重が標準体重の±15%以内である健康男性

表 2.7.6.3.5-1　治験方法の概略（続き）

項目	内容
治験薬、投与量、投与方法及び投与期間	治験薬： ラコサミド凍結乾燥点滴静注用（アンプル入り、ラコサミド 55 mg 含有）：バッチ番号 SP#HFR001 対照薬： 0.9%生理食塩液 投与量、投与方法及び投与期間： シリンジポンプを用い、割り付けられた用量のラコサミド（50、100 及び 150 mg は 20 mL、300 mg は 30 mL にそれぞれ規定のラコサミドが含まれるよう、ラコサミド凍結乾燥点滴静注用を必要量の注射用水で溶解し調製）又はプラセボを約 10 分間かけて単回静脈内投与
評価項目	薬物動態： 測定時点：投与前、投与開始後 10、20、30、40 及び 50 分、1、1.5、2、3、4、5、6、8、10、12、24 及び 48 時間（投与開始後 48 時間は 100 mg 群、150 mg 群及び 300 mg 群のみ測定） 薬物動態パラメータ：AUC、AUC(0-t)、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、CL、V_z 安全性： 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体的所見、12 誘導心電図
統計解析方法	薬物動態： ノンコンパートメントモデル解析により薬物動態パラメータを算出した。血漿中ラコサミド濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量を投与群別に求めた。 安全性： 有害事象について発現例数、発現率を投与群別に求めた。臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図パラメータについて、測定値の記述統計量を投与群別に求めた。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]（英国）
公表文献	なし
治験実施期間	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月

（1）　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.3.5-2 に示した。

本治験には 28 例が組み入れられ、全例が治験を完了した。300 mg 群の 1 例は、シリンジポンプの不具合からラコサミドの投与量が不十分になったため、薬物動態解析対象から除外された。薬物動態解析対象集団は 27 例、安全性解析対象集団は 28 例とした。

表 2.7.6.3.5-2　被験者の内訳

無作為化例	治験薬投与例	完了例	薬物動態解析対象集団	安全性解析対象集団
28	28	28	27	28

SP834 試験総括報告書（5.3.3.1.5）Appendix Listing 16.2.1、Appendix Listing 16.2.3、Table 10.1:1、Section 12.1

（2）　被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.3.5-3 に示した。

被験者は、全員白人であった。ラコサミド投与群に比べてプラセボ群の年齢の平均値は約 10 歳高く、体重の平均値も約 5～10 kg 重かった。

表 2.7.6.3.5-3　被験者背景：安全性解析対象集団

	プラセボ群 N=4	50 mg 群 N=6	100 mg 群 N=6	150 mg 群 N=6	300 mg 群 N=6	合計 N=28
年齢 (歳)	38 ± 5.1	28 ± 7.6	29 ± 6.1	25 ± 5.8	27 ± 6.7	29 ± 7.1
身長 (m)	1.79 ± 0.05	1.79 ± 0.03	1.80 ± 0.01	1.81 ± 0.03	1.81 ± 0.05	1.80 ± 0.03
体重 (kg)	84.93 ± 5.30	73.10 ± 9.19	78.27 ± 4.01	78.88 ± 8.12	79.38 ± 9.57	78.48 ± 7.98

平均値 ± 標準偏差

SP834 試験総括報告書（5.3.3.1.5）Table 14.1

（3）　薬物動態

ラコサミド50、100、150 又は300 mg を単回静脈内投与した時の薬物動態パラメータを表 2.7.6.3.5-4 に示した。

C_{max} 及び AUC の平均値は、ラコサミド 50～300 mg の範囲で用量に比例して増加した。$t_{1/2}$ の平均値は約 13 時間であった。CL 及び V_z の平均値は、用量に依存せず近似した値を示した。

表 2.7.6.3.5-4　ラコサミドを単回静脈内投与した時の薬物動態パラメータ：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	50 mg 群 N=6	100 mg 群 N=6	150 mg 群 N=6	300 mg 群 N=5
AUC(0-t) (ng·h/mL)	14245.2 ± 1554.5	39274.9 ± 6961.5	57685.1 ± 10452.8	103456.6 ± 11157.9
AUC (ng·h/mL)	20259.5 ± 2470.0	44275.4 ± 6568.2	62269.1 ± 13253.3	110983.7 ± 12302.1
C_{max} (ng/mL)	1428.3 ± 583.2	3808.3 ± 1273.5	5800.0 ± 1865.4	11796.0 ± 2548.7
t_{max} (h) [a)]	0.250 (0.170 – 1.500)	0.170 (0.170 – 1.500)	0.170 (0.170 – 1.500)	0.170 (0.170 – 0.170)
$t_{1/2}$ (h)	13.52 ± 1.51	12.15 ± 2.62	12.34 ± 2.25	12.34 ± 0.81
CL (L/h)	2.50 ± 0.28	2.30 ± 0.34	2.50 ± 0.50	2.73 ± 0.31
V_z (L)	48.6 ± 6.8	39.4 ± 5.0	43.3 ± 5.1	48.5 ± 5.4

平均値 ± 標準偏差

a)　中央値 (最小値 – 最大値)

SP834 試験総括報告書（5.3.3.1.5）Table 14.2.1

（4） 安全性

1） 有害事象

本治験では、COSTART を用いて有害事象を集計した。

治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連なし（Not related）」、「おそらく関連なし（Probably not related）」、「どちらともいえない（Possibly related）」、「おそらく関連あり（Probably related）」、「関連あり（Related）」の 5 段階で評価した。このうち、「どちらともいえない」、「おそらく関連あり」、「関連あり」の有害事象を「治験薬との因果関係が否定できない有害事象」として取り扱った。

i） 有害事象発現例数の概要

プラセボ、ラコサミド 50、100、150 又は 300 mg を単回静脈内投与した時に認められた有害事象発現例数の概要を表 2.7.6.3.5-5 に示した。

有害事象は 28 例中 12 例（43%）に認められ、ラコサミド投与群では 24 例中 9 例（38%）、プラセボ群では 4 例中 3 例（75%）に認められた。このうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、ラコサミド投与群では 5 例（21%）、プラセボ群では 1 例（25%）に認められた。本治験では、死亡及び重篤な有害事象、並びに治験の中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.3.5-5　有害事象発現例数の概要：安全性解析対象集団

	プラセボ群 N=4	50 mg 群 N=6	100 mg 群 N=6	150 mg 群 N=6	300 mg 群 N=6	合計 N=28
	例数 (%)					
有害事象	3 (75)	1 (17)	2 (33)	1 (17)	5 (83)	12 (43)
因果関係が否定できない有害事象	1 (25)	0	2 (33)	0	3 (50)	6 (21)
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
治験の中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0

SP834 試験総括報告書（5.3.3.1.5）Table 14.1、Listing 14.3.2、Appendix Listing 16.2.1、Appendix Listing 16.2.7

ii） すべての有害事象

各投与群において治験薬投与後に認められた有害事象を表 2.7.6.3.5-6 に示した。

有害事象は 28 例中 12 例（43%）に 17 件［ラコサミド投与群では 9 例（38%）に 12 件］認められた。ラコサミド投与群で 2 例以上に認められた有害事象は頭痛 2 例（33%、いずれも 300 mg 群）であり、その他の有害事象は各 1 例（17%）の発現であった。

表 2.7.6.3.5-6 各投与群における有害事象：安全性解析対象集団

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=4	50 mg 群 N=6	100 mg 群 N=6	150 mg 群 N=6	300 mg 群 N=6
	例数 (%)				
全有害事象	3 (75)	1 (17)	2 (33)	1 (17)	5 (83)
全身	2 (50)	0	0	1 (17)	3 (50)
頭痛	0	0	0	0	2 (33)
疼痛	1 (25)	0	0	1 (17)	0
背部痛	1 (25)	0	0	0	1 (17)
心臓血管系	1 (25)	0	1 (17)	0	2 (33)
末梢血管障害	1 (25)	0	1 (17)	0	0
脚ブロック	0	0	0	0	1 (17)
PR 間隔延長	0	0	0	0	1 (17)
神経系	0	1 (17)	1 (17)	0	0
下肢痙攣	0	1 (17)	0	0	0
浮動性めまい	0	0	1 (17)	0	0
消化器系	0	0	0	0	1 (17)
口腔内潰瘍	0	0	0	0	1 (17)
呼吸器系	0	0	0	0	1 (17)
呼吸困難	0	0	0	0	1 (17)

事象名：COSTART

SP834 試験総括報告書（5.3.3.1.5）Table 14.1、Appendix Listing 16.2.7

iii) 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

プラセボ群の末梢血管障害 2 件、100 mg 群の末梢血管障害 2 件及び浮動性めまい 1 件、300 mg 群の頭痛、脚ブロック及び PR 間隔延長の各 1 件は治験薬との因果関係が否定されなかった。

iv) 重症度別の有害事象

有害事象の重症度は、17 件のうち軽度 14 件（82%）及び中等度 3 件（18%）であった。中等度の有害事象はいずれも 300 mg 群で認められ、頭痛 2 件及び背部痛 1 件であった。高度の有害事象は認められなかった。

v) 死亡及びその他の重篤な有害事象

本治験では、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

vi) 治験の中止に至った有害事象

本治験では、治験の中止に至った有害事象は認められなかった。

2） 臨床検査値及びその他の安全性評価項目

臨床検査値、バイタルサイン及び身体的所見に、臨床的に重要な変動は認められなかった。12 誘導心電図で、300 mg 群の 1 例に QRS 間隔の延長、300 mg 群の 1 例に PR 間隔の延長が認められ、共に有害事象として報告された（QRS 間隔の延長は「脚ブロック」として報告）。いずれも臨床症状は認められなかった。

QRS 間隔は、全被験者において治験薬の作用と考えられる変動は認められなかった。一方、PR 間隔の延長は、300 mg 群において一過性（投与 15 分後）の延長傾向（3 例に 20～40 msec の延長）が認められた。

（5） 結論

健康成人男性において、ラコサミド 50、100、150 又は 300 mg の 10 分間単回静脈内投与は安全であり、忍容性が認められた。

C_{max} 及び AUC の平均値はラコサミド 50～300 mg の範囲で用量比例性が認められ、$t_{1/2}$ の平均値は用量に依存せず約 13 時間であった。

2.7.6.3.6　SP619 試験［^{14}C-ラコサミドを用いた経口及び静脈内投与時のマスバランスの検討］（5.3.3.1.6：参考資料）

治験方法の概略（表 2.7.6.3.6-1）及び結果の要約を示した。

表 2.7.6.3.6-1　治験方法の概略

項目	内容
標題	白人健康男性被験者を対象に、^{14}C-ラコサミドを経口及び静脈内投与した時の吸収、代謝及び排泄を検討する非盲検、無作為化、単回投与試験
開発の相	第 I 相
目的	1)　ラコサミドを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、ラコサミド及びその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の種類、吸収の程度及びバイオアベイラビリティを評価する。 2)　安全性及び忍容性を評価する。
治験デザイン	単施設、非盲検、無作為化、単回投与、2 群
治験方法	10 例の被験者を各群 5 例の 2 群に無作為に割り付け、^{14}C-ラコサミド 100 mg を経口又は静脈内に単回投与することとした。
被験者数	計画例数：10 例、無作為化例数：10 例、完了例数：10 例 薬物動態解析対象集団：10 例、安全性解析対象集団：10 例
対象	白人健康成人男性
主な選択基準	年齢が 30 歳以上 55 歳以下で、体重が 50～100 kg（標準体重の±20%以内）である健康男性
治験薬、投与量、投与方法及び投与期間	治験薬： ^{14}C-ラコサミド（14.8 kBq/mg）：バッチ番号 010702 ラコサミド：バッチ番号 AB03072 投与量、投与方法及び投与期間： ^{14}C-ラコサミド及びラコサミドを 100 mg あたり約 40 μCi となるように秤量し、生理食塩液に溶解して、経口投与群では約 40 μCi/5 mL、静脈内投与群では約 40 μCi/40 mL の溶液を用時調製した。投与 2 時間前に軽食及び投与 30 分前に水 200 mL を摂取させた。 経口投与：水 200 mL と共に ^{14}C-ラコサミド 100 mg（約 40 μCi）溶液を単回経口投与 静脈内投与：水 200 mL の経口投与と共に ^{14}C-ラコサミド 100 mg（約 40 μCi）溶液を 1 時間かけて単回静脈内投与

表 2.7.6.3.6-1　治験方法の概略（続き）

項目	内容
評価項目	薬物動態： 測定時点： 血液サンプル 経口投与：投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間 静脈内投与：投与前、投与開始後 0.25、0.5、0.75、1、1.25、1.5、2、3、4、6、8、12、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間 尿サンプル 投与前、投与後 0-4、4-8、8-12、12-24、24-48、48-72、72-96、96-120、120-144 及び 144-168 時間 糞サンプル 投与前、投与後 0-24、24-48、48-72、72-96、96-120、120-144 及び 144-168 時間 各サンプルについて、液体シンチレーションカウンターを用いて総放射能濃度を測定し、シンチレータ検出器付きの紫外吸収検出器付高速液体クロマトグラフィー及び高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析を用いて未変化体及び代謝物の同定と濃度を測定した。 薬物動態パラメータ： 全血中及び血漿中の総放射能濃度：AUC、AUC(0-t)、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$ 尿中及び糞中の総放射能：尿中及び糞中排泄率 安全性： 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図
統計解析方法	薬物動態： ノンコンパートメントモデル解析により全血中及び血漿中の総放射能濃度の薬物動態パラメータを算出した。全血中及び血漿中の総放射能濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量を投与群別に求めた。 安全性： 有害事象について発現例数、発現率を投与群別に求めた。臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図パラメータについて、測定値及び投与前からの変化量の記述統計量を投与群別に求めた。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]（英国）
公表文献	Cawello W, et al. Absorption, disposition, metabolic fate and elimination of the anti-epileptic drug lacosamide in humans: mass balance following intravenous and oral administration. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2012;37:241-8.
治験実施期間	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月

（1）　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.3.6-2 に示した。

本治験には 10 例が組み入れられた。全例が治験を完了し、薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団とした。

表 2.7.6.3.6-2　被験者の内訳

無作為化例	治験薬投与例	完了例	薬物動態解析対象集団	安全性解析対象集団
10	10	10	10	10

SP619 試験総括報告書（5.3.3.1.6）Table 13.2、Table 13.5、Table 13.6、Section 7.1

（2）　被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.3.6-3 に示した。

合計の年齢の平均値は 40.5 歳、身長の平均値は 173.5 cm、体重の平均値は 75.2 kg であった。

表 2.7.6.3.6-3　被験者背景：安全性解析対象集団

	経口投与群 N=5	静脈内投与群 N=5	合計 N=10
年齢 (歳)	42.2 ± 9.5 30 – 53	38.8 ± 9.3 31 – 54	40.5 ± 9.0 30 – 54
身長 (cm)	174.4 ± 6.3 167 – 183	172.6 ± 8.6 161 – 185	173.5 ± 7.2 161 – 185
体重 (kg)	72.14 ± 10.6 63.7 – 90.5	78.26 ± 3.4 73.8 – 82.6	75.20 ± 8.1 63.7 – 90.5

平均値 ± 標準偏差、最小値 – 最大値

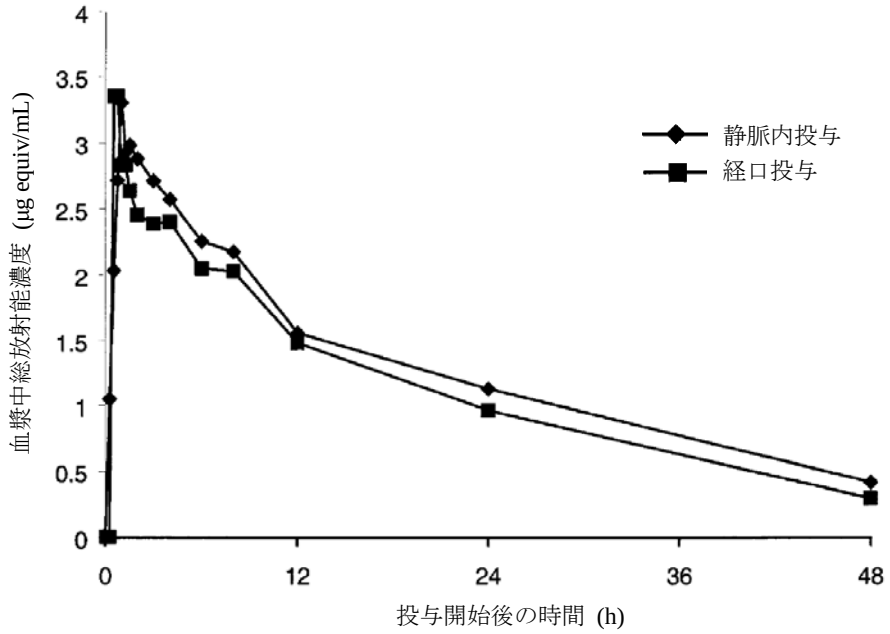
SP619 試験総括報告書（5.3.3.1.6）Table 13.1

（3）　薬物動態

^{14}C-ラコサミド 100 mg を経口又は静脈内に単回投与した時の血漿中総放射能濃度推移を図 2.7.6.3.6-1 に、全血中総放射能濃度推移を図 2.7.6.3.6-2 に示した。また、^{14}C-ラコサミド 100 mg を経口又は静脈内に単回投与した時の薬物動態パラメータを表 2.7.6.3.6-4 に、投与後 168 時間までの尿中及び糞中への累積放射能排泄率を表 2.7.6.3.6-5 に示した。

^{14}C-ラコサミドは経口投与後速やかに吸収され、血漿中濃度の平均値は、投与後 0.5 時間に最高値に達した。経口投与時における ^{14}C-ラコサミドの血漿中及び全血中の AUC は、それぞれ静脈内投与時の 86.7%及び 83.8%であった。

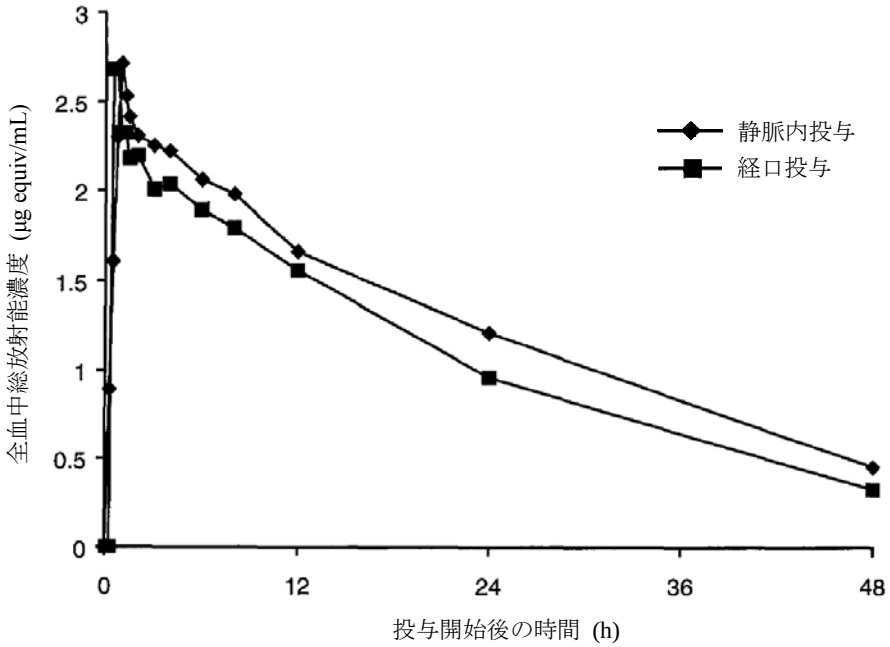
経口投与後に、^{14}C-ラコサミドは完全に吸収され、尿中排泄率の平均値は 94%、糞中排泄率の平均値は 0.5%未満であった。



平均値、例数：静脈内投与 5 例、経口投与 5 例

SP619 試験総括報告書（5.3.3.1.6）Figure 13.15.1

図 2.7.6.3.6-1 ^{14}C-ラコサミド 100 mg を経口又は静脈内に単回投与した時の血漿中総放射能濃度推移：薬物動態解析対象集団



平均値、例数：静脈内投与 5 例、経口投与 5 例

SP619 試験総括報告書（5.3.3.1.6）Figure 13.15.2

図 2.7.6.3.6-2 ^{14}C-ラコサミド 100 mg を経口又は静脈内に単回投与した時の全血中総放射能濃度推移：薬物動態解析対象集団

表 2.7.6.3.6-4　^{14}C-ラコサミド 100 mg を経口又は静脈内に単回投与した時の総放射能濃度の薬物動態パラメータ：薬物動態解析対象集団

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

平均値 ± 標準偏差

a)　中央値 (最小値 – 最大値)

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

表 2.7.6.3.6-5　^{14}C-ラコサミド 100 mg を経口又は静脈内に単回投与した時の投与後 168 時間までの尿中及び糞中への累積放射能排泄率：薬物動態解析対象集団

時間 (h)	経口投与			静脈内投与		
	尿 (%)	糞 (%)	合計 (%)	尿 (%)	糞 (%)	合計 (%)
0～4	12.06	−	12.06	10.13	−	10.13
0～8	23.46	−	23.46	20.26	−	20.26
0～12	33.10	−	33.10	31.84	−	31.84
0～24	56.69	0.15	56.78	52.92	0.05	52.96
0～48	81.03	0.26	81.30	81.34	0.15	81.49
0～72	89.46	0.31	89.77	90.74	0.23	90.97
0～96	92.28	0.35	92.63	94.39	0.28	94.67
0～120	93.43	0.37	93.80	95.87	0.30	96.17
0～144	93.95	0.38	94.32	96.51	0.30	96.81
0～168	94.19	0.38	94.57	96.82	0.30	97.13

平均値

SP619 試験総括報告書（5.3.3.1.6）Table 13.9、Table 13.10

経口及び静脈内投与後の尿中の主要な放射活性物質はラコサミドであり、投与量の約 43%に達した。尿中の主要な代謝物は O-脱メチル体で、投与量の 18.8%～39.8%であった。尿中からはその他に微量の代謝物（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）と極性画分が検出された。

経口及び静脈内投与後の血漿中の主要な放射活性物質もラコサミドであった。経口投与後では O-脱メチル体及び脱アセチル体も認められたが、静脈内投与後では定量限界未満であった。

（4）　安全性

1）　有害事象

本治験では、1993 年版 WHO-ART を用いて有害事象を集計した。

治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連なし（Not related）」、「おそらく関連なし（Unlikely）」、「どちらともいえない（Possible）」、「おそらく関連あり（Probable）」、「関連あり（Highly probable）」の 5 段階で評価した。このうち、「どちらともいえない」、「おそらく関連あり」、「関連あり」の有害事象を「治験薬との因果関係が否定できない有害事象」として取り扱った。

i)　有害事象発現例数の概要

^{14}C-ラコサミド 100 mg を経口又は静脈内に単回投与した時に認められた有害事象発現例数の概要を表 2.7.6.3.6-6 に示した。

有害事象は経口投与群の 5 例中 1 例（20.0%）に認められ、治験薬との因果関係は否定された。本治験では、死亡及び重篤な有害事象、並びに治験の中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.3.6-6　有害事象発現例数の概要：安全性解析対象集団

	経口投与群 N=5	静脈内投与群 N=5
	例数 (%)	
有害事象	1 (20.0)	0
因果関係が否定できない有害事象	0	0
死亡	0	0
重篤な有害事象	0	0
治験の中止に至った有害事象	0	0

SP619 試験総括報告書（5.3.3.1.6）Table 13.2、Section 7.1

ii)　すべての有害事象

本治験では、治験薬投与後に経口投与群の 1 例（20.0%）に背部痛が認められた。静脈内投与群では有害事象は認められなかった。

iii)　治験薬との因果関係が否定できない有害事象

本治験では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

iv)　重症度別の有害事象

経口投与群の 1 例に認められた背部痛の重症度は、軽度であった。

v)　死亡及びその他の重篤な有害事象

本治験では、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

vi)　治験の中止に至った有害事象

本治験では、治験の中止に至った有害事象は認められなかった。

2） 臨床検査値及びその他の安全性評価項目

臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に、臨床的に重要な変動は認められなかった。

（5） 結論

経口投与した時の ^{14}C-ラコサミドの吸収は速やかで、投与後 0.5 時間に血漿中総放射能濃度の平均値は最高値に達した。経口投与時における ^{14}C-ラコサミドの血漿中及び全血中の AUC は、それぞれ静脈内投与時の 86.7%及び 83.8%であった。

経口投与後に、^{14}C-ラコサミドは完全に吸収され、尿中回収率の平均値は 94%、糞中回収率の平均値は 0.5%未満であった。

経口及び静脈内投与後の尿中の主要な放射活性物質はラコサミドであり、投与量の約 43%に達した。尿中の主要な代謝物は O-脱メチル体で、投与量の 18.8%～39.8%であった。

経口及び静脈内投与後の血漿中の主要な放射活性物質もラコサミドであった。経口投与後では O-脱メチル体及び脱アセチル体も認められたが、静脈内投与後では定量限界未満であった。

健康成人男性において、^{14}C-ラコサミド 100 mg の経口又は静脈内単回投与は安全であり、忍容性が認められた。

2.7.6.4　内因性要因を検討した PK 試験報告書

2.7.6.4.1　SP620 試験［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］（5.3.3.3.1：参考資料）

治験方法の概略（表 2.7.6.4.1-1）及び結果の要約を示した。

表 2.7.6.4.1-1　治験方法の概略

項目	内容
標題	年齢及び性別の異なる白人健康成人被験者を対象に、ラコサミドを単回及び反復経口投与した時の薬物動態及び忍容性を検討する二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： 1)　健康高齢男性及び女性被験者における単回投与時及び定常状態時の血漿中及び尿中ラコサミドの薬物動態を、若年健康男性被験者と比較する。 2)　単回投与時及び定常状態時の薬物動態における性差を、AUC 又は AUC_{ss} 及び C_{max}、並びに Ae に基づき評価する。 副次目的： 1)　単回投与時の AUC(0-t)、t_{max}、$t_{1/2}$、CL/F 及び定常状態時の t_{max}、$t_{1/2}$、C_{mim}、CL/F、並びに単回投与時及び定常状態時の尿中 CL_R を検討する。 2)　有害事象並びにバイタルサイン、身体的所見、12 誘導心電図及び臨床検査値の変動に基づき安全性及び忍容性を評価する。 3)　可能な場合、血漿中及び尿中の代謝物を評価する。
治験デザイン	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、並行群間比較
治験方法	各 16 例の白人高齢男性及び女性、並びに若年男性について 12 例をラコサミド群に、4 例をプラセボ群に無作為に割り付け、ラコサミド 100 mg 又はプラセボを単回及び 4.5 日間反復経口投与することとした。
被験者数	計画例数：48 例、無作為化例数：51 例、完了例数：47 例 薬物動態解析対象集団：36 例、安全性解析対象集団：50 例
対象	白人健康高齢男性及び女性、並びに若年男性
主な選択基準	年齢が 18 歳以上 45 歳以下若しくは 65 歳以上の男性、又は 65 歳以上の女性で、BMI が 19～30 kg/m^2 である白人健康被験者
治験薬、投与量、投与方法及び投与期間	治験薬： 海外臨床試験用ラコサミド 100 mg 錠：バッチ番号 217860 対照薬： プラセボ錠：バッチ番号 215500 投与量、投与方法及び投与期間： 第 1 及び 8 日目：ラコサミド 100 mg 又はプラセボを朝、絶食下で水 200 mL と共に単回経口投与 第 4～7 日目：ラコサミド 100 mg 又はプラセボを朝・夕 1 日 2 回、水 200 mL と共に反復経口投与

表 2.7.6.4.1-1　治験方法の概略（続き）

項目	内容
評価項目	薬物動態： 測定時点： 血液サンプル 第 1 日目：投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、36、48、72、96、120、132、144 及び 156 時間 第 8 日目：投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、36、48 及び 72 時間 尿サンプル 第 1 日目：投与前、投与後 0-6、6-12 及び 12-24 時間 第 8 日目：投与後 0-6、6-12 及び 12-24 時間 主要な薬物動態パラメータ： ラコサミド：AUC、AUC_{ss}、C_{max}、Ae(0-24)、Ae(0-12) 副次的な薬物動態パラメータ： ラコサミド：AUC(0-t)、$AUC_{ss,BW}$（体重で基準化した定常状態の血漿中濃度－時間曲線下面積）、$C_{max,ss,BW}$（体重で基準化した定常状態の最高血漿中濃度）、C_{mim}、t_{max}、$t_{1/2}$、CL/F、CL_R O-脱メチル体：AUC、AUC_{ss}、AUC(0-t)、C_{max}、C_{mim}、t_{max}、$t_{1/2}$、CL/F、CL_R、Ae(0-24)、Ae(0-12) 安全性： 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体的所見、12 誘導心電図
統計解析方法	薬物動態： ノンコンパートメントモデル解析により薬物動態パラメータを算出した。血漿中ラコサミド濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量を被験者グループ別に求めた。分散分析に基づき、AUC 及び C_{max} について、被験者グループ間の幾何平均の比及び 90%信頼区間を求めた。 安全性： 有害事象について発現例数、発現率を被験者グループ及び投与群別に求めた。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]（ドイツ）
公表文献	Cawello W, et al. A system of equations to approximate the pharmacokinetic parameters of lacosamide at steady state from one plasma sample. Epilepsy Res. 2014;108:1068-75.
治験実施期間	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月

（1）　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.4.1-2 に示した。

本治験には、高齢男性 18 例、高齢女性 16 例、若年男性 17 例の合計 51 例が組み入れられた。高齢男性 17 例、高齢女性 16 例、若年男性 17 例に治験薬を投与した。高齢男性 1 例は治験薬投与前の有害事象、高齢男性 2 例（ラコサミド群、プラセボ群各 1 例）は治験薬投与後の有害事象、若年男性 1 例（プラセボ群）は個人的理由によりそれぞれ治験を中止したため、高齢男性 15 例、高齢女性

16 例、若年男性 16 例の合計 47 例が治験を完了した。薬物動態解析対象集団は高齢男性 12 例、高齢女性 12 例、若年男性 12 例の合計 36 例、安全性解析対象集団は高齢男性 17 例、高齢女性 16 例、若年男性 17 例の合計 50 例とした。

表 2.7.6.4.1-2　被験者の内訳

	無作為化例	治験薬投与例	完了例	薬物動態解析対象集団	安全性解析対象集団
高齢男性	18	17	15	12	17
高齢女性	16	16	16	12	16
若年男性	17	17	16	12	17
合計	51	50	47	36	50

SP620 試験総括報告書（5.3.3.3.1）Section 7.1、Section 9、Section 10.1

（2）　被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.4.1-3 に示した。

年齢の平均値は、高齢男性でラコサミド群 71.3 歳及びプラセボ群 73.4 歳、高齢女性でラコサミド群 69.7 歳及びプラセボ群 66.5 歳、若年男性でラコサミド群 36.8 歳及びプラセボ群 34.0 歳であった。いずれの被験者グループもラコサミド群とプラセボ群で被験者背景に大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.4.1-3　被験者背景：安全性解析対象集団

	高齢男性		高齢女性		若年男性	
	ラコサミド群 N=12	プラセボ群 N=5	ラコサミド群 N=12	プラセボ群 N=4	ラコサミド群 N=12	プラセボ群 N=5
年齢 (歳)	71.3	73.4	69.7	66.5	36.8	34.0
身長 (cm)	171.8	177.8	161.5	162.3	178.4	175.6
体重 (kg)	76.9	87.9	66.0	66.3	80.5	71.1
BMI (kg/m^2)	25.9	27.8	25.2	25.1	25.2	23.1

平均値

SP620 試験総括報告書（5.3.3.3.1）Section 7.4

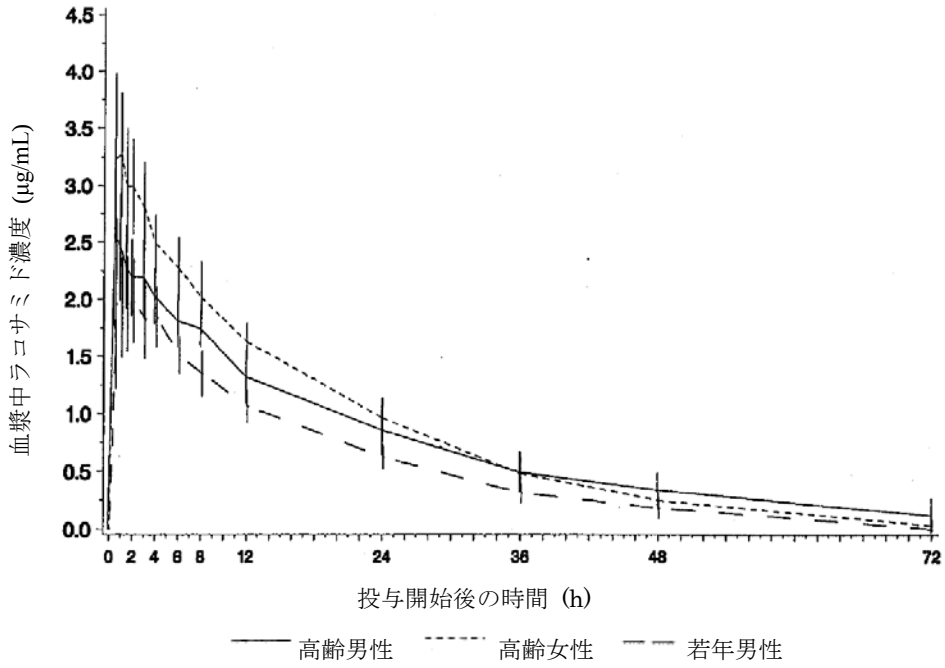
（3）　薬物動態

ラコサミド 100 mg を単回経口投与した時の血漿中ラコサミド濃度推移を図 2.7.6.4.1-1 に、ラコサミドの薬物動態パラメータを表 2.7.6.4.1-4 に示した。

単回投与後の血漿中ラコサミド濃度の平均値は、若年者に比べて高齢者で高値を示した。

血漿中ラコサミド濃度は投与後速やかに上昇し、t_{max} の中央値は高齢男性 0.5 時間、高齢女性及び若年男性が各 1.0 時間であった。AUC の幾何平均値は、高齢男性 55.2 μg·h/mL、高齢女性 60.5 μg·h/mL、若年男性 40.8 μg·h/mL で、若年者に比べて高齢者で高値を示した。$t_{1/2}$ の幾何平均値は高齢男性 16.7 時間、高齢女性 13.1 時間、若年男性 14.1 時間であった。

Ae(0-24)の平均値は、すべての被験者グループで投与量の約 20%であった。



平均値 ± 標準偏差、例数：高齢男性 12 例、高齢女性 12 例、若年男性 12 例

SP620 試験総括報告書（5.3.3.3.1）Figure 13.2.1.6

図 2.7.6.4.1-1 ラコサミド 100 mg を単回経口投与した時の血漿中ラコサミド濃度推移：薬物動態解析対象集団

表 2.7.6.4.1-4 ラコサミド 100 mg を単回経口投与した時のラコサミドの薬物動態パラメータ：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	高齢男性 N=12	高齢女性 N=12	若年男性 N=12
AUC (μg·h/mL)	55.2 (24) [c]	60.5 (14)	40.8 (15)
AUC(0-t) (μg·h/mL)	50.9 (24)	56.6 (14)	36.4 (15)
C_{max} (μg/mL)	2.77 (22)	3.40 (19)	2.16 (24)
t_{max} (h) [a]	0.5 (0.5 – 1.5)	1.0 (0.5 – 2.0)	1.0 (0.5 – 2.0)
$t_{1/2}$ (h)	16.7 (22) [c]	13.1 (17)	14.1 (23)
CL/F (mL/min)	30.2 (24) [c]	27.6 (14)	40.9 (15)
CL_R (mL/min)	9.7 (29)	8.8 (37)	9.7 (43)
Ae(0-24) (mg) [b]	21.0 (30)	24.1 (39)	17.7 (37)

幾何平均値 (変動係数%)

a) 中央値 (最小値 – 最大値)

b) 平均値 (変動係数%)

c) n=11

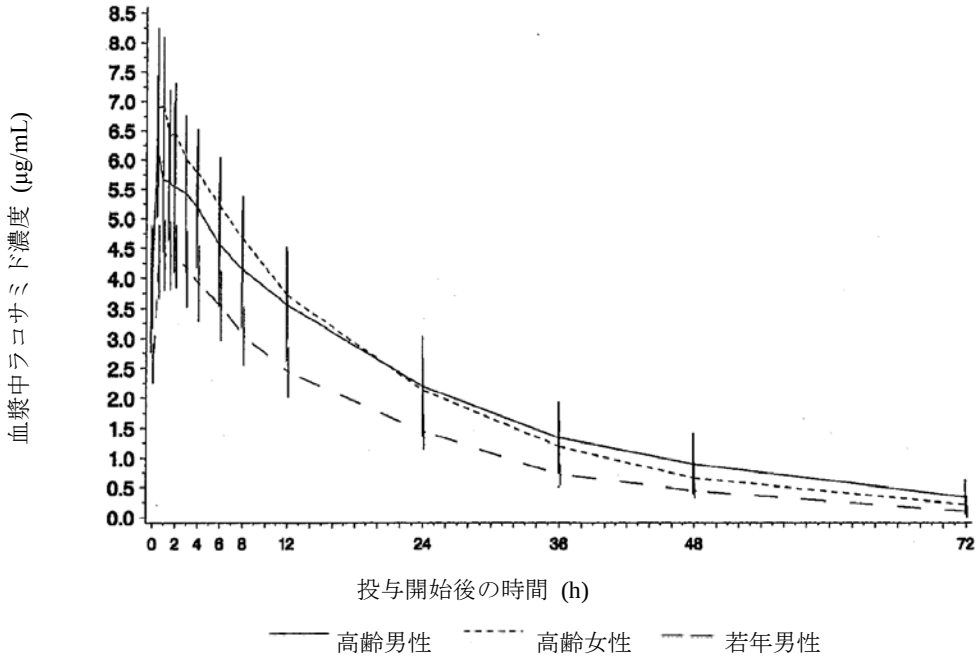
SP620 試験総括報告書（5.3.3.3.1）Table 13.1.6.1、Table 13.1.6.5、Section 9

ラコサミド 100 mg を 1 日 2 回 4.5 日間反復経口投与した時の血漿中ラコサミド濃度推移を図 2.7.6.4.1-2 に、ラコサミドの薬物動態パラメータを表 2.7.6.4.1-5 に示した。

反復投与後の血漿中ラコサミド濃度の平均値は、若年者に比べて高齢者で高値を示した。

t_{max} の中央値は、高齢男性 0.5 時間、高齢女性 0.75 時間、若年男性 1.0 時間であった。AUC_{ss} の幾何平均値は、高齢男性 54.7 μg·h/mL、高齢女性 61.9 μg·h/mL、若年男性 41.2 μg·h/mL で、若年者に比べて高齢者で高値を示した。$t_{1/2}$ の幾何平均値は、高齢男性 16.7 時間、高齢女性 13.8 時間、若年男性 14.2 時間であった。

ラコサミド反復投与後の C_{max} の幾何平均値は単回投与後の約 2.2 倍であったが、AUC_{ss} 及び $t_{1/2}$ の幾何平均値並びに t_{max} の中央値は、単回投与後と同様であった。



平均値 ± 標準偏差、例数：高齢男性 11 例、高齢女性 12 例、若年男性 12 例

SP620 試験総括報告書（5.3.3.3.1）Figure 13.2.1.9

図 2.7.6.4.1-2　ラコサミド 100 mg を 1 日 2 回 4.5 日間反復経口投与した時の血漿中ラコサミド濃度推移：薬物動態解析対象集団

表 2.7.6.4.1-5　ラコサミド 100 mg を 1 日 2 回 4.5 日間反復経口投与した時のラコサミドの薬物動態パラメータ：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	高齢男性 N=12 [c)]	高齢女性 N=12	若年男性 N=12
AUC_{ss} (μg·h/mL)	54.7 (23)	61.9 (14)	41.2 (14)
C_{max} (μg/mL)	6.20 (20)	7.36 (12)	4.82 (10)
C_{mim} (μg/mL)	3.39 (28)	3.55 (21)	2.33 (16)
t_{max} (h) [a)]	0.5 (0.5 – 2.0)	0.75 (0.5 – 2.0)	1.0 (0.5 – 3.0)
$t_{1/2}$ (h)	16.7 (22)	13.8 (22)	14.2 (11)
CL/F (mL/min)	30.5 (23)	26.9 (14)	40.4 (14)
CL_R (mL/min)	9.7 (57)	10.2 (32)	12.0 (68)
Ae(0-12) (mg) [b)]	34.5 (37)	41.5 (54)	33.0 (34)

幾何平均値 (変動係数%)

a)　中央値 (最小値 – 最大値)

b)　平均値 (変動係数%)

c)　n=11

SP620 試験総括報告書（5.3.3.3.1）Table 13.1.6.2、Table 13.1.6.6、Section 9

ラコサミド 100 mg を単回及び反復経口投与した時の AUC 及び C_{max} について、被験者グループ間の幾何平均の比及び 90%信頼区間を表 2.7.6.4.1-6 及び表 2.7.6.4.1-7 に示した。また、$AUC_{ss,BW}$ 及び $C_{max,ss,BW}$ について、被験者グループ間の幾何平均の比及び 90%信頼区間を表 2.7.6.4.1-8 に示した。

高齢男性では若年男性に比べて単回及び反復経口投与後の AUC は 35%及び 33%、C_{max} はいずれも 29%高かった。高齢女性では高齢男性に比べて単回及び反復経口投与後の AUC は 10%及び 13%、C_{max} は 23%及び 19%高かった。

被験者グループ間で体重に差がみられたため、AUC 及び C_{max} を体重で基準化した。反復投与後の $AUC_{ss,BW}$ 及び $C_{max,ss,BW}$ は、高齢男性に対する高齢女性の幾何平均の比は約 100%であったが、高齢男性では若年男性に比べて $AUC_{ss,BW}$ は 26%、$C_{max,ss,BW}$ は 22%高く、高齢女性では若年男性に比べて $AUC_{ss,BW}$ は 23%、$C_{max,ss,BW}$ は 25%高かった。

表 2.7.6.4.1-6　被験者グループ間の薬物動態パラメータの比較（単回投与）：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	幾何平均の比 (90%信頼区間) (%)		
	高齢男性／若年男性	高齢女性／高齢男性	高齢女性／若年男性
AUC	135.47 (119, 154)	109.50 (96, 124)	148.34 (131, 168)
C_{max}	128.58 (111, 149)	122.62 (106, 142)	157.66 (136, 183)

SP620 試験総括報告書（5.3.3.3.1）Table 13.1.7.5

表 2.7.6.4.1-7 被験者グループ間の薬物動態パラメータの比較（反復投与）：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	幾何平均の比 (90%信頼区間) (%)		
	高齢男性／若年男性	高齢女性／高齢男性	高齢女性／若年男性
AUC_{ss}	132.57 (118, 150)	113.28 (100, 128)	150.17 (133, 169)
C_{max}	128.70 (116, 143)	118.64 (107, 131)	152.69 (138, 169)

SP620 試験総括報告書（5.3.3.3.1）Table 13.1.7.6

表 2.7.6.4.1-8 被験者グループ間の体重で基準化した薬物動態パラメータの比較（反復投与）：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	幾何平均の比 (90%信頼区間) (%)		
	高齢男性／若年男性	高齢女性／高齢男性	高齢女性／若年男性
$AUC_{ss,BW}$	126 (108, 147)	98 (84, 114)	123 (106, 143)
$C_{max,ss,BW}$	122 (108, 138)	102 (90, 116)	125 (111, 141)

SP620 試験総括報告書（5.3.3.3.1）Table 9-8

ラコサミド 100 mg を単回経口投与した時の O-脱メチル体の薬物動態パラメータを表 2.7.6.4.1-9 に示した。

O-脱メチル体の t_{max} の中央値は、高齢男性 18.0 時間、高齢女性及び若年男性が各 12.0 時間であった。AUC の幾何平均値は、高齢男性 8.52 μg·h/mL、高齢女性 8.67 μg·h/mL、若年男性 6.64 μg·h/mL で、若年者に比べて高齢者で高値を示した。$t_{1/2}$ の幾何平均値は高齢男性 24.6 時間、高齢女性 18.0 時間、若年男性 22.8 時間であった。

Ae(0-24)の平均値は、高齢男性 5.9 mg、高齢女性 9.1 mg、若年男性 10.1 mg であった。CL_R の幾何平均値は高齢男性 39.8 mL/min、高齢女性 37.9 mL/min、若年男性 61.5 mL/min で、若年者に比べて高齢者で減少した。

表 2.7.6.4.1-9 ラコサミド 100 mg を単回経口投与した時の O-脱メチル体の薬物動態パラメータ：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	高齢男性 N=12	高齢女性 N=12	若年男性 N=12
AUC (μg·h/mL)	8.52 (23) [c]	8.67 (34) [f]	6.64 (27) [c]
AUC(0-t) (μg·h/mL)	4.45 (97)	6.68 (50)	4.87 (36)
C_{max} (μg/mL)	0.127 (62)	0.203 (42)	0.136 (35)
t_{max} (h) [a]	18.0 (8 – 36)	12.0 (8 – 24)	12.0 (6 – 24)
$t_{1/2}$ (h)	24.6 (30) [d]	18.0 (22) [e]	22.8 (34) [e]
CL/F (mL/min)	184.8 (23) [c]	181.5 (34) [f]	236.8 (27) [c]
CL_R (mL/min)	39.8 (53) [e]	37.9 (24)	61.5 (33)
Ae(0-24) (mg) [b]	5.9 (74) [e]	9.1(44)	10.1 (36)

幾何平均値 (変動係数%)

a) 中央値 (最小値 – 最大値)

b) 平均値 (変動係数%)

c) n=6

d) n=7

e) n=11

f) n=10

SP620 試験総括報告書（5.3.3.3.1）Table 13.1.6.3、Table 13.1.6.7、Section 9

ラコサミド 100 mg を 1 日 2 回 4.5 日間反復経口投与した時の O-脱メチル体の薬物動態パラメータを表 2.7.6.4.1-10 に示した。

O-脱メチル体の t_{max} の中央値は、高齢男性 3.0 時間、高齢女性 7.0 時間、若年男性 1.55 時間であった。AUC_{ss} の幾何平均値は、高齢男性 5.51 μg·h/mL、高齢女性 6.76 μg·h/mL、若年男性 5.43 μg·h/mL であった。$t_{1/2}$ の幾何平均値は、高齢男性 21.3 時間、高齢女性 16.8 時間、若年男性 18.8 時間であった。

Ae(0-12)の平均値は、高齢男性 19.0 mg、高齢女性 19.8 mg、若年男性 26.3 mg であった。CL_R の幾何平均値は、高齢男性 43.6 mL/min、高齢女性 44.6 mL/min、若年男性 74.2 mL/min で、若年者に比べて高齢者で減少した。

ラコサミド反復投与後の O-脱メチル体の t_{max} の中央値は、すべての被験者グループで単回投与後に比べて短かった。

表 2.7.6.4.1-10　ラコサミド 100 mg を 1 日 2 回 4.5 日間反復経口投与した時の O-脱メチル体の薬物動態パラメータ：薬物動態解析象集団

薬物動態パラメータ	高齢男性 N=12 [c)]	高齢女性 N=12	若年男性 N=12
AUC_{ss} (μg·h/mL)	5.51 (60)	6.76 (44)	5.43 (30)
C_{max} (μg/mL)	0.537 (56)	0.656 (42)	0.558 (31)
C_{mim} (μg/mL)	0.381 (65)	0.438 (57)	0.371 (35)
t_{max} (h) [a)]	3.0 (0 – 24)	7.0 (0 – 12)	1.55 (0 – 6)
$t_{1/2}$ (h)	21.3 (19)	16.8 (30)	18.8 (20)
CL/F (mL/min)	285.7 (60)	232.9 (44)	289.7 (30)
CL_R (mL/min)	43.6 (55)	44.6 (25)	74.2 (31)
Ae(0-12) (mg) [b)]	19.0 (53)	19.8 (42)	26.3 (40)

幾何平均値 (変動係数%)

a)　中央値 (最小値 – 最大値)

b)　平均値 (変動係数%)

c)　n=11

SP620 試験総括報告書（5.3.3.3.1）Table 13.1.6.4、Table 13.1.6.8、Section 9

（4）　安全性

1）　有害事象

本治験では、1993 年版 WHO-ART を用いて有害事象を集計した。

治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連なし（Not related）」、「おそらく関連なし（Unlikely）」、「どちらともいえない（Possible）」、「おそらく関連あり（Probable）」、「関連あり（Highly probable）」、「評価不能（Not assessable）」の 6 段階で評価した。このうち、「どちらともいえない」、「おそらく関連あり」、「関連あり」、「評価不能」の有害事象を「治験薬との因果関係が否定できない有害事象」として取り扱った。

i)　有害事象発現例数の概要

ラコサミド 100 mg 又はプラセボを経口投与した時に認められた有害事象発現例数の概要を表 2.7.6.4.1-11 に示した。

有害事象は、高齢男性でラコサミド群 12 例中 4 例（33.3%）及びプラセボ群 5 例中 3 例（60.0%）、高齢女性でラコサミド群 12 例中 7 例（58.3%）及びプラセボ群 4 例中 2 例（50.0%）、若年男性でラコサミド群 12 例中 5 例（41.7%）及びプラセボ群 5 例中 1 例（20.0%）に認められた。このうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、高齢男性でラコサミド群 4 例（33.3%）及びプラセボ群 1 例（20.0%）、高齢女性でラコサミド群 6 例（50.0%）及びプラセボ群 2 例（50.0%）、若年男性でラコサミド群 5 例（41.7%）及びプラセボ群 1 例（20.0%）に認められた。本治験では死亡は認められなかった。重篤な有害事象及び治験の中止に至った有害事象が、高齢男性のラコサミド群 1 例（8.3%）及びプラセボ群 1 例（20.0%）に認められた。

表 2.7.6.4.1-11 有害事象発現例数の概要：安全性解析対象集団

	高齢男性		高齢女性		若年男性	
	ラコサミド群 N=12	プラセボ群 N=5	ラコサミド群 N=12	プラセボ群 N=4	ラコサミド群 N=12	プラセボ群 N=5
	例数 (%)					
有害事象	4 (33.3)	3 (60.0)	7 (58.3)	2 (50.0)	5 (41.7)	1 (20.0)
因果関係が否定できない有害事象	4 (33.3)	1 (20.0)	6 (50.0)	2 (50.0)	5 (41.7)	1 (20.0)
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	1 (8.3)	1 (20.0)	0	0	0	0
治験の中止に至った有害事象	1 (8.3)	1 (20.0)	0	0	0	0

SP620 試験総括報告書（5.3.3.3.1）Table 10.2-1、Section 10.2

ii) すべての有害事象

各被験者グループにおいて治験薬投与後に認められた有害事象を表 2.7.6.4.1-12 に示した。

有害事象は、50 例中 22 例（44.0%）に 48 件認められた。ラコサミド群では 36 例中 16 例（44.4%）に 37 件［高齢男性 4 例（33.3%）11 件、高齢女性 7 例（58.3%）15 件、若年男性 5 例（41.7%）11 件］認められ、プラセボ群では 14 例中 6 例（42.9%）に 11 件［高齢男性 3 例（60.0%）5 件、高齢女性 2 例（50.0%）5 件、若年男性 1 例（20.0%）1 件］認められた。

ラコサミド群で最も多く認められた有害事象は、頭痛 7 例（19.4%：高齢男性 2 例、高齢女性 3 例、若年男性 2 例）であり、次いで疲労 3 例（8.3%：高齢女性 1 例、若年男性 2 例）であった。

高齢女性のラコサミド群 1 例（尿路感染）を除いて、すべての有害事象は治験終了時までに回復した。

表 2.7.6.4.1-12　各被験者グループにおける有害事象：安全性解析対象集団

器官別大分類 基本語	高齢男性		高齢女性		若年男性		合計	
	ﾗｺｻﾐﾄﾞ群 N=12	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群 N=5	ﾗｺｻﾐﾄﾞ群 N=12	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群 N=4	ﾗｺｻﾐﾄﾞ群 N=12	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群 N=5	ﾗｺｻﾐﾄﾞ群 N=36	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群 N=14
	例数 (%)							
全有害事象	4 (33.3)	3 (60.0)	7 (58.3)	2 (50.0)	5 (41.7)	1 (20.0)	16 (44.4)	6 (42.9)
一般的全身障害	1 (8.3)	1 (20.0)	1 (8.3)	0	3 (25.0)	0	5 (13.9)	1 (7.1)
疲労	0	0	1 (8.3)	0	2 (16.7)	0	3 (8.3)	0
インフルエンザ様疾患	1 (8.3)	0	0	0	1 (8.3)	0	2 (5.6)	0
浮腫	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	1 (7.1)
心・血管障害 (一般)	1 (8.3)	1 (20.0)	0	0	0	0	1 (2.8)	1 (7.1)
高血圧	1 (8.3)	1 (20.0)	0	0	0	0	1 (2.8)	1 (7.1)
中枢・末梢神経系障害	3 (25.0)	1 (20.0)	3 (25.0)	1 (25.0)	2 (16.7)	0	8 (22.2)	2 (14.3)
頭痛	2 (16.7)	1 (20.0)	3 (25.0)	1 (25.0)	2 (16.7)	0	7 (19.4)	2 (14.3)
振戦	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0
消化管障害	2 (16.7)	0	3 (25.0)	0	1 (8.3)	1 (20.0)	6 (16.7)	1 (7.1)
消化不良	2 (16.7)	0	0	0	0	0	2 (5.6)	0
便秘	0	0	2 (16.7)	0	0	0	2 (5.6)	0
口内乾燥	0	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (2.8)	0
下痢	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (20.0)	1 (2.8)	1 (7.1)
心拍数・心リズム障害	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	1 (7.1)
不整脈	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	1 (7.1)
筋・骨格系障害	0	0	2 (16.7)	1 (25.0)	0	0	2 (5.6)	1 (7.1)
背部痛	0	0	2 (16.7)	1 (25.0)	0	0	2 (5.6)	1 (7.1)
抵抗機構障害	0	0	1 (8.3)	1 (25.0)	0	0	1 (2.8)	1 (7.1)
単純ヘルペス	0	0	1 (8.3)	1 (25.0)	0	0	1 (2.8)	1 (7.1)
呼吸器系障害	1 (8.3)	0	0	0	1 (8.3)	0	2 (5.6)	0
咽頭炎	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0
咳嗽	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (2.8)	0
泌尿器系障害	0	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (2.8)	0
尿路感染	0	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (2.8)	0
血管 (心臓外) 障害	0	0	2 (16.7)	0	0	0	2 (5.6)	0
血腫	0	0	2 (16.7)	0	0	0	2 (5.6)	0
視覚障害	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (2.8)	0
眼痛	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (2.8)	0

事象名：1993 年版 WHO-ART

SP620 試験総括報告書（5.3.3.3.1）Listing 14.2.7.1

iii)　治験薬との因果関係が否定できない有害事象

ラコサミド群では、高齢男性の 2 件（高血圧及び消化不良各 1 件）、高齢女性の 5 件（血腫 2 件、便秘、背部痛及び尿路感染各 1 件）、若年男性の 1 件（疲労）を除いて、治験薬との因果関係は否定されなかった。プラセボ群では、高齢男性の 3 件（浮腫 2 件及び高血圧 1 件）を除いて、治験薬との因果関係は否定されなかった。

iv) 重症度別の有害事象

ラコサミド群の有害事象の重症度は、高齢男性で軽度 7 件、中等度 3 件及び高度 1 件、高齢女性で軽度 10 件、中等度 4 件及び高度 1 件、若年男性で軽度 10 件及び中等度 1 件であった。高度の有害事象は、高齢男性の高血圧 1 件、高齢女性の便秘 1 件であった。

プラセボ群の有害事象の重症度は、高齢男性で軽度 3 件、中等度 1 件及び高度 1 件、高齢女性で軽度 3 件及び中等度 2 件、若年男性で軽度 1 件であった。高度の有害事象は、高齢男性の不整脈 1 件であった。

v) 死亡及びその他の重篤な有害事象

本治験では、死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、高齢男性のラコサミド群 1 例に高血圧が、プラセボ群 1 例に不整脈が認められた。ラコサミド群で発現した高血圧は、第 4 日目の反復投与開始前に血圧が上昇し、治験を中止した。本事象は入院の延長を必要としたことから重篤な有害事象とされたが、治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」と評価された。プラセボ群で発現した不整脈は、第 6 日目の反復投与期に心房細動による不整脈で治験を中止した。本事象も入院の延長を必要としたことから重篤な有害事象とされ、治験薬との因果関係は「評価不能」と評価された。

vi) 治験の中止に至った有害事象

治験の中止に至った有害事象は、高齢男性のラコサミド群 1 例に 3 件（消化不良、振戦及び高血圧）及びプラセボ群 1 例に 1 件（不整脈）認められた。

2） 臨床検査値及びその他の安全性評価項目

治験期間中及び治験終了後に臨床的に重要と判断される異常値が認められたが、高齢女性のラコサミド群 1 例に発現した尿路感染の有害事象による赤沈、尿検査の白血球数及び亜硝酸塩の増加を除いて、基準範囲又は基準範囲外であるが臨床的に重要ではない値に戻った。

高齢男性のラコサミド群 1 例が重篤な有害事象である高血圧のため治験を中止したが、その他の被験者ではバイタルサインに臨床的に重要な変動は認められなかった。

12 誘導心電図に臨床的に重要な変動は認められなかった。

（5） 結論

反復経口投与後の $AUC_{ss,BW}$ 及び $C_{max,ss,BW}$ について、高齢女性と高齢男性で差はみられなかったが、若年男性に比べて高齢男性及び女性は約 25%高かった。

ラコサミド 100 mg を単回及び 4.5 日間反復経口投与した時の安全性に、年齢や性別による違いはみられず、忍容性が認められた。

2.7.6.4.2　SP643 試験［CYP2C19 遺伝子型がラコサミドの薬物動態及びバイオアベイラビリティに及ぼす影響の検討］（5.3.3.3.2：参考資料）

治験方法の概略（表 2.7.6.4.2-1）及び結果の要約を示した。

表 2.7.6.4.2-1　治験方法の概略

項目	内容
標題	CYP2C19 遺伝子型による低代謝能者（PM）及び高代謝能者（EM）におけるラコサミドの薬物動態とバイオアベイラビリティを検討する無作為化、非盲検、2 期クロスオーバー試験
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： 白人健康成人男性を対象に、CYP2C19 遺伝子型による PM 4 例と EM 8 例にラコサミドを静脈内及び経口投与した時のラコサミドの薬物動態とバイオアベイラビリティを比較する。 副次目的： ラコサミドの安全性及び忍容性を評価する。
治験デザイン	単施設、非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー
治験方法	2 期クロスオーバー法により、12 例の被験者を 2 通りの投与順（A-B、B-A）のいずれかに例数が均等になるよう無作為に割り付け、投与順に従い第 1 期及び第 2 期に以下の投与法でラコサミドを投与することとした。 A：ラコサミド 200 mg 単回静脈内投与 B：ラコサミド 200 mg 単回及び反復経口投与 各投与期の間の休薬期間を 6 日間以上とした。
被験者数	計画例数：12 例、無作為化例数：12 例、完了例数：11 例 薬物動態解析対象集団：11 例、安全性解析対象集団：12 例
対象	白人健康成人男性
主な選択基準	年齢が 18 歳以上 50 歳以下で、BMI が 19～30 kg/m^2 である白人健康男性。 なお、CYP2C19 遺伝子型による PM の被験者を 4 例登録するため、過去の試験で PM であることが判明している被験者を登録する努力がされた。EM の被験者は、PM の被験者と年齢、体重、BMI 及び喫煙習慣がつりあった被験者を選択した。
治験薬、投与量、投与方法及び投与期間	治験薬： ラコサミド点滴静注液（20 mg/mL、10 mL バイアル）：バッチ番号 WE12206 海外臨床試験用ラコサミド 100 mg 錠：バッチ番号 223770 投与量、投与方法及び投与期間： 静脈内投与：ラコサミド点滴静注液 10 mL を生理食塩液で希釈して 200 mg/50 mL とし、60 分間かけて単回静脈内投与 経口投与：ラコサミド 200 mg（100 mg 錠×2）を第 1 日目に単回経口投与した後、第 4 日目からラコサミド 200 mg（100 mg 錠×2）を 1 日 2 回、4.5 日間反復経口投与 静脈内投与時の第 1 日目及び経口投与時の第 1 日目、第 8 日目は絶食下投与とし、錠剤は水約 200 mL と共に服用

表 2.7.6.4.2-1　治験方法の概略（続き）

項目	内容
評価項目	薬物動態： 測定時点： 血液サンプル 静脈内投与：投与前、投与開始後 0.25、0.5、0.75、1.0、1.25、1.5、2、3、4、6、8、12、24、36、48、60 及び 72 時間 経口投与： 第 1～4 日目：投与前、投与後 0.25、0.5、0.75、1.0、1.25、1.5、2、3、4、6、8、12、24、36、48、60 及び 72 時間 第 6～7 日目：投与前 第 8～11 日目：投与前、投与後 0.5、1.0、1.5、2、3、4、6、8、12、24、36、48、60 及び 72 時間 尿サンプル 静脈内投与：投与前、投与開始後 0-12、12-24 時間 経口投与：第 1 及び 8 日目：投与前、投与後 0-12、12-24 時間 主要な薬物動態パラメータ： 単回投与時のラコサミドの AUC(0-t)、C_{max}、$t_{1/2}$、F 及び定常状態のラコサミドの $C_{max,ss}$、$t_{1/2}$（第 8 日目、経口投与時のみ） 副次的な薬物動態パラメータ： 単回投与時のラコサミドの AUC、t_{max}、CL 又は CL/F、第 8 日目のラコサミドの AUC_{ss}、t_{max}、C_{min}、CL/F 及び上記パラメータに対応するラコサミドの主要代謝物（O-脱メチル体）のパラメータ 単回投与時のラコサミドの Ae(0-24)、CL_R、第 8 日目の Ae(0-12)、CL_R 及び対応する O-脱メチル体のパラメータ 安全性： 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体的所見、12 誘導心電図
統計解析方法	薬物動態： ノンコンパートメントモデル解析により薬物動態パラメータを算出した。血漿中ラコサミド濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量を被験者群及び投与法別に求めた。 安全性： 有害事象について発現例数及び発現率を投与法別に求めた。臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図パラメータについて、測定値の記述統計量を投与法別に求めた。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]（ドイツ）
公表文献	なし
治験実施期間	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月

（1） 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.4.2-2 に示した。

本治験には 12 例（PM 4 例、EM 8 例）が組み入れられた。PM 1 例が第 1 期の静脈内投与後に有害事象により治験を中止したことから、薬物動態解析対象集団は 11 例、安全性解析対象集団は 12 例とした。

表 2.7.6.4.2-2　被験者の内訳

無作為化例	治験薬投与例	完了例	薬物動態解析対象集団	安全性解析対象集団
12	12	11	11	12

SP643 試験総括報告書（5.3.3.3.2）Section 7.1、Section 7.3

（2） 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.4.2-3 に示した。PM 及び EM の年齢の平均値はそれぞれ 34.50 歳及び 34.25 歳、BMI の平均値はそれぞれ 21.65 kg/m^2 及び 22.21 kg/m^2 で、被験者背景はほぼ同様であった。

表 2.7.6.4.2-3　被験者背景：安全性解析対象集団

	PM N=4	EM N=8
年齢 (歳)	34.50 ± 7.77 25.0 – 44.0	34.25 ± 5.50 26.0 – 42.0
身長 (cm)	177.75 ± 4.50 172.0 – 183.0	176.00 ± 5.63 168.0 – 184.0
体重 (kg)	68.60 ± 8.53 60.5 – 80.0	68.91 ± 9.35 58.2 – 84.0
BMI (kg/m^2)	21.65 ± 1.71 20.2 – 23.9	22.21 ± 2.46 19.6 – 26.1

EM：高代謝能者、PM：低代謝能者

上段：平均値 ± 標準偏差、下段：最小値 – 最大値

SP643 試験総括報告書（5.3.3.3.2）Table 3.3

（3） 薬物動態

CYP2C19 の PM 及び EM の被験者にラコサミド 200 mg を 60 分間点滴にて単回静脈内投与又は単回若しくは 1 日 2 回 4.5 日間反復経口投与した時の、ラコサミドの薬物動態パラメータを表 2.7.6.4.2-4 に示した。

少数例の結果ではあるものの、ラコサミドの静脈内及び経口投与時の各薬物動態パラメータについて PM と EM との間に大きな差は認められなかった。また、PM 及び EM の被験者共に、ラコサミドの経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは約 100%であった。

ラコサミドを単回静脈内及び経口投与後の AUC の値は、PM 及び EM の被験者共、反復経口投与時の AUC_{ss} とほぼ等しかった。

表 2.7.6.4.2-4　CYP2C19 の PM 及び EM にラコサミド 200 mg を静脈内又は経口投与した時のラコサミドの薬物動態パラメータ：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	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 (μg·h/mL)	105.8 (99 – 109)	110.4 (106 – 117)	98.6 (71 – 116)	100.0 (65 – 119)
AUC(0-t) (μg·h/mL)	101.7 (97 – 106)	106.6 (104 – 111)	95.8 (69 – 114)	96.9 (63 – 116)
C_{max} (μg/mL)	5.60 (4.83 – 6.65)	6.88 (5.85 – 7.56)	5.72 (5.06 – 6.41)	6.21 (4.55 – 10.6)
t_{max} (h) [a)]	1.0 (1.0 – 1.25)	0.5 (0.5 – 0.5)	1.0 (1.0 – 1.25)	0.9 (0.25 – 2.0)
$t_{1/2}$ (h)	15.0 (14.1 – 16.0)	14.4 (12.4 – 16.4)	13.6 (11.4 – 14.9)	13.8 (11.5 – 15.5)
CL 又は CL/F (mL/min) [b)]	31.5 (30.5 – 33.6)	30.2 (28.5 – 31.4)	33.8 (28.6 – 46.9)	33.3 (28.0 – 51.6)
F (%)	―	104.4 (99.3 – 107.3)	―	101.4 (90.8 – 110.8)
Ae(0-24) (mg)	61.9 (61.4 – 62.9)	56.3 (41.9 – 69.6)	46.4 (40.3 – 53.0)	45.3 (34.7 – 57.5)
CL_R (mL/min)	14.6 (13.9 – 15.4)	12.7 (9.9 – 15.6)	11.2 (9.8 – 14.2)	10.7 (8.1 – 14.1)
反復投与				
AUC_{ss} (μg·h/mL)	―	98.7 (96 – 103)	―	94.6 (73 – 117)
$C_{max,ss}$ (μg/mL)	―	12.9 (12.2 – 14.1)	―	12.5 (10.3 – 15.2)
t_{max} (h) [a)]	―	0.5 (0.5 – 0.5)	―	0.5 (0.5 – 1.5)
C_{min} (μg/mL)	―	5.8 (5.2 – 6.1)	―	5.4 (3.9 – 7.0)
$t_{1/2}$ (h)	―	16.1 (15.2 – 16.8)	―	14.3 (12.4 – 16.6)
CL/F (mL/min)	―	33.8 (32.4 – 34.8)	―	35.2 (28.4 – 45.6)
Ae(0-12) (mg)	―	100.5 (88.4 – 121.9)	―	79.0 (65.6 – 115.4)
CL_R (mL/min)	―	16.8 (15.4 – 19.8)	―	13.7 (10.4 – 23.0)

EM：高代謝能者、PM：低代謝能者

幾何平均値 (最小値 – 最大値)

a)　中央値 (最小値 – 最大値)

b)　CL は静脈内投与、CL/F は経口投与

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

ラコサミド 200 mg を単回静脈内投与又は単回若しくは反復経口投与した時の、O-脱メチル体の薬物動態パラメータを表 2.7.6.4.2-5 に示した。

ラコサミドの静脈内及び経口投与時の EM における O-脱メチル体の AUC 及び C_{max} は、PM に比べて著しく高い値を示した。

表 2.7.6.4.2-5　CYP2C19 の PM 及び EM にラコサミド 200 mg を静脈内又は経口投与した時の O-脱メチル体の薬物動態パラメータ：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	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 (μg·h/mL)	推定不可	推定不可	11.0 (7.2 – 17.2)	13.0 (8.7 – 19.5) [c]
AUC(0-t) (μg·h/mL)	1.92 (1.73 – 2.12)	2.44 (1.93 – 3.37)	10.0 (6.3 – 16.3)	10.3 (3.8 – 18.1)
C_{max} (μg/mL)	0.077 (0.073 – 0.081)	0.082 (0.062 – 0.125)	0.267 (0.164 – 0.483)	0.377 (0.165 – 1.06)
t_{max} (h) [a]	12 (6 – 24)	6 (4 – 24)	12 (12 – 24)	12 (0.8 – 12)
$t_{1/2}$ (h)	推定不可	推定不可	17.8 (12.7 – 27.8)	17.3 (11.8 – 31.9) [c]
CL 又は CL/F (mL/min) [b]	推定不可	推定不可	285 (183 – 437)	243 (161 – 363) [c]
Ae(0-24) (mg)	6.5 (4.6 – 8.7)	6.4 (4.1 – 10.4)	18.5 (9.9 – 33.7)	16.8 (9.9 – 25.0)
CL_R (mL/min)	80.7 (63.1 – 113.1)	72.0 (60.1 – 87.9)	57.8 (47.6 – 71.1)	48.4 (34.8 – 81.4)
反復投与				
AUC_{ss} (μg·h/mL)	–	2.85 (2.45 – 3.77)	–	9.47 (4.72 – 14.18)
$C_{max,ss}$ (μg/mL)	–	0.301 (0.259 – 0.386)	–	0.938 (0.470 – 1.38)
t_{max} (h) [a]	–	1.5 (1.0 – 3)	–	4 (0.5 – 6)
C_{min} (μg/mL)	–	0.203 (0.169 – 0.275)	–	0.520 (0.068 – 1.05)
$t_{1/2}$ (h)	–	21.6 (16.1 – 32.4)	–	17.9 (13.4 – 26.3)
CL/F (mL/min)	–	1104 (834 – 1284)	–	332 (222 – 667)
Ae(0-12) (mg)	–	11.8 (9.9 – 13.4)	–	37.2 (20.0 – 52.2)
CL_R (mL/min)	–	68.6 (54.0 – 88.9)	–	62.2 (48.0 – 89.9)

EM：高代謝能者、PM：低代謝能者

幾何平均値 (最小値 – 最大値)

a)　中央値 (最小値 – 最大値)

b)　CL は静脈内投与、CL/F は経口投与

c)　n=6

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

（4）　安全性

1）　有害事象

本試験では 1993 年版 WHO-ART を用いて有害事象を集計した。

治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連なし（Not related）」、「おそらく関連なし（Unlikely）」、「どちらともいえない（Possible）」、「おそらく関連あり（Probable）」、「関連あり（Highly probable）」の 5 段階で評価した。このうち、「どちらともいえない」、「おそらく関連あり」、「関連あり」の有害事象を「治験薬との因果関係が否定できない有害事象」として取り扱った。

i)　有害事象発現例数の概要

ラコサミド 200 mg を単回静脈内投与又は単回若しくは反復経口投与した時の有害事象発現例数の概要を表 2.7.6.4.2-6 に示した。

有害事象は、全体で 12 例中 7 例（58.3%）に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 7 例（58.3%）に認められた。本治験では、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。治験の中止に至った有害事象が、静脈内投与時に 1 例（8.3%）に認められた。

表 2.7.6.4.2-6　有害事象発現例数の概要：安全性解析対象集団

	静脈内投与 N=12	経口投与 N=11	全体 N=12
	例数 (%)		
有害事象	5 (41.7)	6 (54.5)	7 (58.3)
因果関係が否定できない有害事象	2 (16.7)	6 (54.5)	7 (58.3)
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0
治験の中止に至った有害事象	1 (8.3)	0	1 (8.3)

SP643 試験総括報告書（5.3.3.3.2）Listing 17.5、Listing 17.6、Section 11.2.1、Section 11.2.2

ii)　すべての有害事象

治験薬投与後に認められた有害事象を表 2.7.6.4.2-7 に示した。

被験者 12 例中 7 例に 20 件の有害事象が発現した。内訳は、静脈内投与時が 12 例中 5 例（41.7%）5 件、経口投与時が 11 例中 6 例（54.5%）15 件であった。最も多く発現した有害事象は、頭痛及び疲労で、いずれも経口投与時に認められた［それぞれ 4 例（36.4%）及び 3 例（27.3%）］。すべての有害事象は、治験終了時までに回復した。

CYP2C19 遺伝子型別では、20 件の有害事象のうち、19 件が EM に認められ、PM に認められた有害事象は静脈内投与時に発現した ECG 異常の 1 件であった。

表 2.7.6.4.2-7 各投与法における有害事象：安全性解析対象集団

器官別大分類 基本語	静脈内投与 N=12	経口投与 N=11
	例数 (%)	
全有害事象	5 (41.7)	6 (54.5)
適用部位障害	1 (8.3)	0
注射部位炎症	1 (8.3)	0
一般的全身障害	1 (8.3)	3 (27.3)
無力症	1 (8.3)	0
疲労	0	3 (27.3)
心・血管障害 (一般)	1 (8.3)	0
ECG 異常	1 (8.3)	0
中枢・末梢神経系障害	1 (8.3)	5 (45.5)
浮動性めまい	0	1 (9.1)
頭痛	0	4 (36.4)
感覚鈍麻	1 (8.3)	1 (9.1)
錯感覚	0	1 (9.1)
代謝・栄養障害	0	1 (9.1)
NPN 増加	0	1 (9.1)
呼吸器系障害	1 (8.3)	0
鼻炎	1 (8.3)	0
泌尿器系障害	0	2 (18.2)
尿検査異常	0	2 (18.2)

事象名：1993 年版 WHO-ART

SP643 試験総括報告書（5.3.3.3.2）Table 7

iii) 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

尿検査異常 2 件、注射部位炎症、無力症、鼻炎及び NPN 増加の各 1 件を除いて、治験薬との因果関係は否定されなかった（14 件、70%）。その因果関係評価は、すべて「どちらともいえない」であった。

iv) 重症度別の有害事象

有害事象の重症度は、軽度（16 件、80%）又は中等度（4 件、20%）であり、高度の有害事象は認められなかった。

v) 死亡及びその他の重篤な有害事象

本治験では、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

vi) 治験の中止に至った有害事象

1 例の PM の白人被験者が、静脈内投与開始 4 時間後に ECG 異常を発現し、観察期間からの QTc 延長が 60 msec を超えたことから、治験を中止した。ECG 異常は、軽度と評価され、治験薬との因果関係は「どちらともいえない」であった。

2） 臨床検査値及びその他の安全性評価項目

いくつかの臨床検査項目に異常値が認められたが、治験終了後の検査では正常化した。血圧は治験期間中、臨床的に重要な変動は認められなかった。心拍数は治験薬投与後、特に経口投与後にわずかな増加を認めたが、臨床的に重要ではないと判断された。12 誘導心電図は 1 例に治験中止に至った ECG 異常が認められた以外は、臨床的に重要な変動は認められなかった。

（5） 結論

CYP2C19 遺伝子型による PM 及び EM にラコサミドを静脈内及び経口投与した時のラコサミドの薬物動態パラメータには大きな差は認められなかったことから、少数例の結果ではあるものの、CYP2C19 のラコサミド代謝への寄与は大きくないと考えられた。なお、O-脱メチル体の生成量が少なく全体への影響は小さいものの、EM における O-脱メチル体の AUC 及び C_{max} の値が PM に比べて高かったことから、ラコサミドから O-脱メチル体への代謝には CYP2C19 の寄与が大きいと考えられた。

ラコサミドを経口投与した時の絶対的バイオアベイラビリティは、CYP2C19 の PM 及び EM 共に約 100%であった。

ラコサミドの経口投与及び静脈内投与はいずれも、CYP2C19 の PM 及び EM において安全性が確認され、忍容性が認められた。

2.7.6.4.3　SP661 試験［人種差がラコサミド反復経口投与時の薬物動態に及ぼす影響の検討］（5.3.3.3.3：参考資料）

治験方法の概略（表 2.7.6.4.3-1）及び結果の要約を示した。

表 2.7.6.4.3-1　治験方法の概略

項目	内容
標題	アジア人、黒人及び白人の健康成人男性被験者を対象に、ラコサミド 200 mg を反復経口投与した時の薬物動態、安全性及び忍容性を検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間第 I 相試験
開発の相	第 I 相
目的	3 種の人種を対象に、ラコサミド 200 mg を 1 日 2 回、3.5 日間反復投与した時のラコサミドの薬物動態を評価し、薬物動態パラメータを人種間で比較する。また、ラコサミドの安全性及び忍容性を評価する。
治験デザイン	単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較
治験方法	各人種 16 例について、12 例をラコサミド群、4 例をプラセボ群に無作為に割り付け、治験薬を 1 日 2 回 3.5 日間経口投与することとした。
被験者数	計画例数：48 例、無作為化例数：48 例、完了例数：48 例 薬物動態解析対象集団：48 例、安全性解析対象集団：48 例
対象	アジア人、黒人及び白人の健康成人男性
主な選択基準	年齢が 18 歳以上 45 歳以下で、BMI が 19～30 kg/m^2 であるアジア人、黒人又は白人の健康男性
治験薬、投与量、投与方法及び投与期間	治験薬： 海外臨床試験用ラコサミド 100 mg 錠：バッチ番号 231120 プラセボ錠：バッチ番号 231960 投与量、投与方法及び投与期間： 第 1～3 日目は朝食の 1 時間前及び夕食の 1.5 時間後、第 4 日目の朝は絶食下に、約 12 時間の間隔でラコサミド 200 mg（100 mg 錠×2）又はプラセボを水 240 mL と共に経口投与

表 2.7.6.4.3-1　治験方法の概略（続き）

項目	内容
評価項目	薬物動態： 測定時点： 血液サンプル 第 1～3 日目の各投与前、第 4 日目の投与前、投与後 0.5、1.0、1.5、2、3、4、6、8、12、24、36、48、60 及び 72 時間 尿サンプル 第 1 日目の投与前、第 4 日目の投与後 0-4、4-8 及び 8-12 時間 主要な薬物動態パラメータ： ラコサミド：$AUC_{\tau,ss}$、$AUC_{\tau,ss,BW}$（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）、$C_{max,ss}$、$C_{max,ss,BW}$（体重で基準化した定常状態の最高血漿中濃度） 副次的な薬物動態パラメータ： ラコサミド及び O-脱メチル体：Ae(0-12)、t_{max}、$t_{1/2}$ O-脱メチル体：$AUC_{\tau,ss}$、$AUC_{\tau,ss,BW}$、$C_{max,ss}$、$C_{max,ss,BW}$ 安全性： 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体的所見、12 誘導心電図
統計解析方法	薬物動態： ノンコンパートメントモデル解析により薬物動態パラメータを算出した。血漿中ラコサミド濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量を被験者群別に求めた。分散分析に基づき、$AUC_{\tau,ss}$、$AUC_{\tau,ss,BW}$、$C_{max,ss}$ 及び $C_{max,ss,BW}$ について、「アジア人／白人」及び「黒人／白人」の幾何平均の比及び 90%信頼区間を求めた。 安全性： 有害事象について発現例数、発現率を投与群及び被験者群別に求めた。臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図パラメータについて、測定値及び投与前からの変化量の記述統計量を投与群及び被験者群別に求めた。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]（南アフリカ）
公表文献	なし
治験実施期間	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月

（1）　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.4.3-2 に示した。

本治験には 48 例が組み入れられた。48 例全例が治験を完了し、薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団とした。

表 2.7.6.4.3-2　被験者の内訳

無作為化例	治験薬投与例	完了例	薬物動態解析対象集団	安全性解析対象集団
48	48	48	48	48

SP661 試験総括報告書（5.3.3.3.3）Table 1.2、Section 7.1

（2）　被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.4.3-3 に示した。

被験者背景は各人種間でほぼ同様であったが、白人の被験者の平均体重は、アジア人、黒人の被験者よりわずかに重かった。

表 2.7.6.4.3-3　被験者背景：安全性解析対象集団

	アジア人			黒人			白人		
	ﾗｺｻﾐﾄﾞ群 N=12	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群 N=4	合計 N=16	ﾗｺｻﾐﾄﾞ群 N=12	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群 N=4	合計 N=16	ﾗｺｻﾐﾄﾞ群 N=12	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群 N=4	合計 N=16
年齢 (歳)	29.3 ± 7.0 20 – 41	25.5 ± 6.0 20 – 34	28.4 ± 6.8 20 – 41	25.8 ± 6.0 19 – 39	21.0 ± 0.8 20 – 22	24.6 ± 5.6 19 – 39	28.5 ± 9.1 19 – 45	27.0 ± 8.8 21 – 40	28.1 ± 8.8 19 – 45
身長 (cm)	174.4 ± 8.2 162 – 188	177.0 ± 9.1 167 – 187	175.1 ± 8.2 162 – 188	173.9 ± 6.6 156 – 180	168.8 ± 6.2 162 – 177	172.6 ± 6.7 156 – 180	179.1 ± 6.0 168 – 190	178.3 ± 4.2 174 – 184	178.9 ± 5.5 168 – 190
BMI (kg/m^2)	22.94 ± 1.83 20.5 – 26.3	23.53 ± 1.48 22.2 – 25.5	23.09 ± 1.72 20.5 – 26.3	23.19 ± 1.67 20.8 – 26.5	21.85 ± 1.63 19.5 – 23.0	22.86 ± 1.71 19.5 – 26.5	24.21 ± 2.61 19.8 – 27.3	23.63 ± 4.04 19.7 – 28.9	24.06 ± 2.89 19.7 – 28.9
体重 (kg)	69.84 ± 7.10 58.0 – 80.0	74.13 ± 12.16 62.9 – 89.0	70.91 ± 8.38 58.0 – 89.0	70.03 ± 4.11 64.5 – 81.0	62.30 ± 6.39 54.5 – 69.0	68.09 ± 5.70 54.5 – 81.0	77.48 ± 7.87 66.4 – 89.5	75.38 ± 15.66 62.5 – 97.7	76.95 ± 9.76 62.5 – 97.7

上段：平均値 ± 標準偏差、下段：最小値 – 最大値

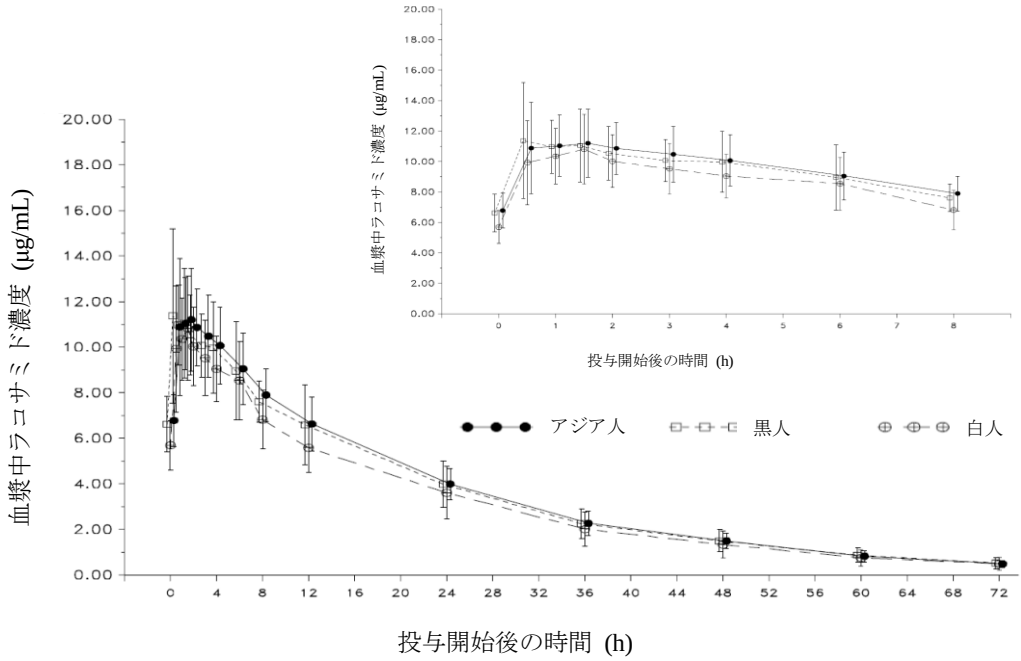
SP661 試験総括報告書（5.3.3.3.3）Table 2.1.1

（3）　薬物動態

ラコサミド 200 mg を 1 日 2 回 3.5 日間反復経口投与した定常状態における血漿中ラコサミド濃度推移を図 2.7.6.4.3-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.4.3-4 に示した。また、アジア人又は黒人と白人間の薬物動態パラメータの幾何平均の比と 90%信頼区間を表 2.7.6.4.3-5 に示した。

ラコサミドの平均血漿中濃度は、白人の被験者に比べ、アジア人及び黒人の被験者でわずかに高かった。$C_{max,ss}$ の幾何平均値はいずれの人種でも約 12 μg/mL であり、黒人の被験者では 0.5 時間後、アジア人及び白人では 0.8 時間後に $C_{max,ss}$ に到達した。投与後 72 時間の平均血漿中ラコサミド濃度は、いずれの人種においても約 0.5 μg/mL であった。

ラコサミドの $AUC_{\tau,ss}$ の幾何平均値は、白人の被験者に比べ、アジア人及び黒人の被験者でわずかに高かった。$AUC_{\tau,ss,BW}$ の幾何平均値では 3 人種間に差は認められなかった。更に、ラコサミドの $C_{max,ss}$ や $t_{1/2}$ の幾何平均値にも差は認められなかった。



平均値 ± 標準偏差、例数：アジア人 12 例、黒人 12 例、白人 12 例

SP661 試験総括報告書（5.3.3.3.3）Figure 1.3.1.1、Figure 1.4.1.1

図 2.7.6.4.3-1　ラコサミド 200 mg を 1 日 2 回反復経口投与した時の血漿中ラコサミド濃度推移：薬物動態解析対象集団

表 2.7.6.4.3-4　ラコサミド 200 mg を 1 日 2 回反復経口投与した時のラコサミドの薬物動態パラメータ：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	アジア人 N=12	黒人 N=12	白人 N=12
$AUC_{\tau,ss}$ (μg·h/mL)	105.87 (15.6)	104.79 (19.2)	94.95 (17.3)
$AUC_{\tau,ss,BW}$ (μg·h·kg/mL)	7358 (15.6)	7327 (18.3)	7322 (20.5)
$C_{max,ss}$ (μg/mL)	12.03 (16.8)	11.82 (22.6)	11.70 (16.2)
$C_{max,ss,BW}$ (μg·kg/mL)	836.27 (16.8)	826.41 (20.6)	902.36 (18.1)
Ae(0-12) (mg) [a)]	82.45 ± 11.58 [c)]	91.69 ± 30.20 [d)]	81.59 ± 18.69
t_{max} (h) [b)]	0.8 (0.5 – 4)	0.5 (0.5 – 4)	0.8 (0.5 – 1.5)
$t_{1/2}$ (h)	15.82 (10.0)	15.99 (8.8)	15.97 (15.9)

幾何平均値 (変動係数%)

a)　平均値 ± 標準偏差

b)　中央値 (最小値 – 最大値)

c)　n=8

d)　n=11

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

ラコサミドの $AUC_{\tau,ss}$ の「アジア人／白人」及び「黒人／白人」の比はわずかに 1 を超えていたが、体重で基準化した後はより 1 に近づいた。

表 2.7.6.4.3-5　白人に対するアジア人又は黒人のラコサミドの薬物動態パラメータの比較：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	アジア人／白人		黒人／白人	
	幾何平均の比	90%信頼区間	幾何平均の比	90%信頼区間
$AUC_{\tau,ss}$	1.1150	0.9896, 1.2562	1.1037	0.9795, 1.2435
$AUC_{\tau,ss,BW}$	1.0050	0.8869, 1.1388	1.0008	0.8832, 1.1340
$C_{max,ss}$	1.0282	0.9043, 1.1690	1.0100	0.8883, 1.1483
$C_{max,ss,BW}$	0.9268	0.8161, 1.0524	0.9158	0.8065, 1.0400

SP661 試験総括報告書（5.3.3.3.3）Table 3.4.1

O-脱メチル体の定常状態における薬物動態パラメータを表 2.7.6.4.3-6 に示した。

$AUC_{\tau,ss}$、$AUC_{\tau,ss,BW}$、$C_{max,ss}$、$C_{max,ss,BW}$ の幾何平均値及び Ae(0-12)の平均値は、アジア人及び黒人では白人に比べて約 30%～50%低かった。

表 2.7.6.4.3-6　ラコサミド 200 mg を 1 日 2 回反復経口投与した時の O-脱メチル体の薬物動態パラメータ：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	アジア人 N=12	黒人 N=12	白人 N=12
$AUC_{\tau,ss}$ (μg·h/mL)	5.30 (49.1)	5.69 (62.9)	8.35 (43.2)
$AUC_{\tau,ss,BW}$ (μg·h·kg/mL)	368.6 (51.8)	397.5 (58.5)	643.8 (39.4)
$C_{max,ss}$ (μg/mL)	0.480 (47.7)	0.516 (62.5)	0.814 (43.7)
$C_{max,ss,BW}$ (μg·kg/mL)	33.35 (50.0)	36.10 (58.3)	62.73 (39.7)
Ae(0-12) (mg) [a)]	17.45 ± 6.96 [c)]	24.07 ± 11.68 [d)]	32.76 ± 13.61
t_{max} (h) [b)]	2.0 (0.5 – 4)	2.5 (1.5 – 6)	1.8 (0.5 – 6)
$t_{1/2}$ (h)	20.261 (16.3)	20.435 (14.5)	20.206 (19.5)

幾何平均値 (変動係数%)

a)　平均値 ± 標準偏差

b)　中央値 (最小値 – 最大値)

c)　n=8

d)　n=11

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

（4）　安全性

1）　有害事象

本治験では、1993 年版 WHO-ART を用いて有害事象を集計した。

治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連なし（Not related）」、「おそらく関連なし（Unlikely）」、「どちらともいえない（Possible）」、「おそらく関連あり（Probable）」、「関連あり（Highly probable）」の 5 段階で評価した。このうち、「どちらともいえない」、「おそらく関連あり」、「関連あり」の有害事象を「治験薬との因果関係が否定できない有害事象」として取り扱った。

i) 有害事象発現例数の概要

ラコサミド 200 mg 又はプラセボをアジア人、黒人又は白人に経口投与した時に認められた有害事象発現例数の概要を表 2.7.6.4.3-7 に示した。

有害事象は 48 例中 33 例（68.8%）に認められ、ラコサミド群では 36 例中 24 例（66.7%）に、プラセボ群では 12 例中 9 例（75.0%）に認められた。そのうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 24 例（50.0%）に認められ、ラコサミド群では 20 例（55.6%）に、プラセボ群では 4 例（33.3%）に認められた。本治験では、死亡及び重篤な有害事象、並びに治験の中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.4.3-7 有害事象発現例数の概要：安全性解析対象集団

	ラコサミド群			プラセボ群		
	アジア人 N=12	黒人 N=12	白人 N=12	アジア人 N=4	黒人 N=4	白人 N=4
	例数 (%)					
有害事象	8 (66.7)	6 (50.0)	10 (83.3)	3 (75.0)	3 (75.0)	3 (75.0)
因果関係が否定できない有害事象	7 (58.3)	4 (33.3)	9 (75.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (25.0)
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
治験の中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0

SP661 試験総括報告書（5.3.3.3.3）Table 1.2、Table 4.1.1、Table 4.2.2、Section 11.2.1、Section 11.2.2、Section 11.2.3

ii) すべての有害事象

治験薬投与後に発現したすべての有害事象を表 2.7.6.4.3-8 に示した。

ラコサミド群では 24 例に 51 件の有害事象が発現した。人種別の発現例はアジア人が 8 例（66.7%）20 件、黒人が 6 例（50.0%）14 件、白人が 10 例（83.3%）17 件であった。プラセボ群では、9 例に 9 件の有害事象が発現し、人種別の発現例はいずれも 3 例（75.0%）3 件であった。最も多く発現した有害事象は頭痛、口の感覚消失及び浮動性めまいであった。頭痛の発現例数はラコサミド群とプラセボ群でほぼ同様であったが、口の感覚消失及び浮動性めまいはラコサミド群にのみ認められ、プラセボ群には認められなかった。口の感覚消失は、アジア人、黒人の各 2 例（16.7%）及び白人の 4 例（33.3%）に認められ、浮動性めまいは、アジア人の 5 例（41.7%）及び白人の 1 例（8.3%）に認められ黒人では認められなかった。すべての有害事象は、治験終了時までに回復した。

表 2.7.6.4.3-8　各投与群の人種別の有害事象：安全性解析対象集団

器官別大分類 基本語	ラコサミド群			プラセボ群		
	アジア人 N=12	黒人 N=12	白人 N=12	アジア人 N=4	黒人 N=4	白人 N=4
	例数 (%)					
全有害事象	8 (66.7)	6 (50.0)	10 (83.3)	3 (75.0)	3 (75.0)	3 (75.0)
中枢・末梢神経系障害	6 (50.0)	4 (33.3)	8 (66.7)	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)
局所麻酔	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	0	0
口の感覚消失	2 (16.7)	2 (16.7)	4 (33.3)	0	0	0
浮動性めまい	5 (41.7)	0	1 (8.3)	0	0	0
頭痛	1 (8.3)	3 (25.0)	4 (33.3)	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)
代謝・栄養障害	2 (16.7)	3 (25.0)	0	0	2 (50.0)	2 (50.0)
BUN 増加	1 (8.3)	0	0	0	0	0
クレアチンホスホキナーゼ増加	0	3 (25.0)	0	0	2 (50.0)	2 (50.0)
高トリグリセリド血症	1 (8.3)	0	0	0	0	0
LDH 増加	1 (8.3)	0	0	0	0	0
肝臓・胆管系障害	1 (8.3)	1 (8.3)	3 (25.0)	1 (25.0)	0	0
ビリルビン血症	0	0	1 (8.3)	0	0	0
GGT 増加	1 (8.3)	0	1 (8.3)	0	0	0
AST 増加	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
ALT 増加	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (16.7)	1 (25.0)	0	0
消化管障害	2 (16.7)	2 (16.7)	1 (8.3)	0	0	0
腹痛	0	1 (8.3)	0	0	0	0
鼓腸	2 (16.7)	1 (8.3)	0	0	0	0
胃腸炎	0	0	1 (8.3)	0	0	0
呼吸器系障害	1 (8.3)	0	0	1 (25.0)	0	0
咽頭炎	0	0	0	1 (25.0)	0	0
上気道感染	1 (8.3)	0	0	0	0	0
皮膚・皮膚付属器障害	0	1 (8.3)	0	0	0	0
膿疱性皮疹	0	1 (8.3)	0	0	0	0
筋・骨格系障害	1 (8.3)	0	0	0	0	0
筋肉痛	1 (8.3)	0	0	0	0	0
自律神経系障害	0	0	1 (8.3)	0	0	0
口内乾燥	0	0	1 (8.3)	0	0	0
心・血管障害 (一般)	1 (8.3)	0	0	0	0	0
低血圧	1 (8.3)	0	0	0	0	0
白血球・網内系障害	0	1 (8.3)	0	0	0	0
白血球増加症	0	1 (8.3)	0	0	0	0

事象名：1993 年版 WHO-ART

SP661 試験総括報告書（5.3.3.3.3）Table 1.2、Table 4.1.1

iii) 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

ラコサミド群のアジア人の 5 件（高トリグリセリド血症、LDH 増加、上気道感染、筋肉痛及び低血圧各 1 件）、黒人の 5 件（クレアチンホスホキナーゼ増加 3 件、膿疱性皮疹及び白血球増加症各 1 件）、白人の 4 件（頭痛 2 件、ビリルビン血症及び胃腸炎各 1 件）及びプラセボ群の 5 件（クレアチンホスホキナーゼ増加 4 件及び咽頭炎 1 件）の有害事象を除いて、治験薬との因果関係は否定されなかった。

iv) 重症度別の有害事象

ラコサミド群で発現した有害事象の重症度は軽度（41 件、80.4%）又は中等度（10 件、19.6%）であり、高度の有害事象は発現しなかった。プラセボ群で発現した有害事象の重症度は、すべて軽度（9 件）であった。

v) 死亡及びその他の重篤な有害事象

本治験では、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

vi) 治験の中止に至った有害事象

本治験では、治験の中止に至った有害事象は認められなかった。

2） 臨床検査値及びその他の安全性評価項目

臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の平均値に、観察期間と比べて臨床的に重要と考えられる変動は認められなかった。被験者ごとの評価では、臨床検査値（肝酵素等）、バイタルサイン及び身体的所見に、治験責任医師により臨床的に重要と考えられる変動が認められた。これらの事象は有害事象として報告され、後遺症なく回復した。

（5） 結論

ラコサミド 200 mg を 1 日 2 回 3.5 日間反復経口投与した時のラコサミドの薬物動態に、アジア人、黒人及び白人の間で差は認められなかった。

O-脱メチル体の薬物動態は $AUC_{\tau,ss}$、$AUC_{\tau,ss,BW}$、$C_{max,ss}$、$C_{max,ss,BW}$ 及び Ae(0-12)に人種間で差が認められ、アジア人及び黒人では、白人に比べ各パラメータの値が約 30%～50%低かった。一方、O-脱メチル体の $t_{1/2}$ には人種間差は認められなかった。

アジア人、黒人及び白人の男性被験者において、ラコサミド 200 mg の 1 日 2 回反復経口投与の安全性が確認され、忍容性が認められた。

2.7.6.4.4　SP641 試験［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］（5.3.3.3.4：参考資料）

治験方法の概略（表 2.7.6.4.4-1）及び結果の要約を示した。

表 2.7.6.4.4-1　治験方法の概略

項目	内容
標題	透析を必要とする被験者を含む腎機能が低下した成人男性及び女性被験者を対象に、ラコサミド 100 mg を単回経口投与した時の薬物動態、安全性及び忍容性を健康成人男性及び女性被験者と比較する非盲検、非無作為化、逐次比較試験
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： パート 1：ラコサミド投与前 2～7 日の CL_{CR} で分類した軽度、中等度及び重度腎機能低下者並びに健康被験者（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）に、ラコサミド 100 mg を単回経口投与した時の薬物動態を比較する。 パート 2：透析を必要とする末期腎機能低下者に、ラコサミド 100 mg を単回経口投与した時の薬物動態を透析非実施時及び透析実施時の条件で比較する。 副次目的： ラコサミドの主要な代謝物の薬物動態、安全性及び忍容性を評価する。
治験デザイン	非盲検、非無作為化、単回投与、逐次比較
治験方法	パート 1： 健康被験者又は軽度、中等度若しくは重度腎機能低下者各 8 例にラコサミド 100 mg を単回経口投与することとした。なお、重度腎機能低下者への投与は、6 例以上の軽度又は中等度腎機能低下者への投与に問題が認められなかった場合のみ開始することとした。 パート 2： 透析を必要とする末期腎機能低下者 8 例にラコサミド 100 mg を単回経口投与することとした。投与は透析非実施時では透析 1 日前、透析実施時では透析 2.5 時間前に行い、透析実施時では 4 時間かけて透析を実施することとした。 各投与法の間の休薬期間を 6 日間以上とした。
被験者数	パート 1： 計画例数：32 例、割付例数：32 例、完了例数：32 例 薬物動態解析対象集団：32 例、安全性解析対象集団：32 例 パート 2： 計画例数：8 例、割付例数：8 例、完了例数：8 例 薬物動態解析対象集団：8 例、安全性解析対象集団：8 例
対象	白人健康成人、軽度、中等度及び重度腎機能低下者、並びに透析を必要とする末期腎機能低下者

表 2.7.6.4.4-1　治験方法の概略（続き）

項目	内容
主な選択基準	年齢が 18 歳以上 70 歳以下で、BMI が 20～34 kg/m^2 である白人健康被験者及び白人腎機能低下者。腎機能低下者は、ラコサミド投与 2～7 日前の CL_{CR} に基づき以下のいずれかの腎機能低下を有すること。 軽度腎機能低下者：50 mL/min 以上 80 mL/min 未満 中等度腎機能低下者：30 mL/min 以上 50 mL/min 未満 重度腎機能低下者（適格性検査の 2 週間前から治験終了時まで透析非実施）：30 mL/min 未満。CL_{CR} が 20 mL/min 以上 30 mL/min 未満と 20 mL/min 未満の被験者を各 4 例登録する。 透析を必要とする末期腎機能低下者（4 ヵ月以上透析を実施）：15 mL/min 未満
治験薬、投与量、投与方法及び投与期間	治験薬： 海外臨床試験用ラコサミド 100 mg 錠：バッチ番号 228920 投与量、投与方法及び投与期間： ラコサミド 100 mg（100 mg 錠×1）を絶食下で水 240 mL と共に単回経口投与
評価項目	薬物動態： 測定時点： 血液サンプル パート 1：投与前、投与後 0.5、1.0、1.5、2、3、4、6、8、12、24、36、48、60、72、84 及び 96 時間 パート 2：透析非実施時：投与前、投与後 0.5、1.0、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12 及び 24 時間、透析実施時：投与前、投与後 0.5、1.0、1.5、2、2.5（透析開始前）、2.75、3、3.5、4、6、6.5、6.83、8、12 及び 24 時間 透析液サンプル パート 2 の透析実施時のみ：投与後 4 及び 6.5 時間 尿サンプル パート 1 のみ：投与前、投与後 0-4、4-8、8-12、12-24、24-36 及び 36-48 時間 主要な薬物動態パラメータ： パート 1 及びパート 2：ラコサミドの AUC(0-t)、C_{max}、$AUC(0\text{-}t)_{BW}$（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）、$C_{max,BW}$（体重で基準化した最高血漿中濃度） 副次的な薬物動態パラメータ： パート 1：ラコサミドの t_{max}、$t_{1/2}$、$t_{1/2,ur}$（尿中の終末相の消失半減期）、CL/F、CL_R、Ae(0-48)、O-脱メチル体の AUC(0-t)、$AUC(0\text{-}t)_{BW}$、C_{max}、$C_{max,BW}$、t_{max}、$t_{1/2}$、CL/F、CL_R、Ae(0-48) パート 2：ラコサミドの t_{max}、$t_{1/2}$、除去率[注 1)]、CL_{dial} t=4h [注 2)]、CL_{dial} t=6.5h [注 2)]、透析による排泄量[注 3)]、O-脱メチル体の AUC(0-t)、C_{max}、$AUC(0\text{-}t)_{BW}$、$C_{max,BW}$、除去率[注 1)]、CL_{dial} t=4h [注 2)]、CL_{dial} t=6.5h [注 2)]、透析による排泄量[注 3)] 注 1) 除去率 (%)=$(C_{in} - C_{out})/C_{in}\times 100$ C_{in} は透析開始 3.5 時間後の透析装置入口側の血漿中薬物濃度、C_{out} は透析開始 3.5 時間後の透析装置出口側の血漿中薬物濃度 注 2) CL_{dial}=透析による排泄量/対応する AUC t=4h の場合は AUC(2.5-4)、t=6.5h の場合は AUC(2.5-6.5)

表 2.7.6.4.4-1　治験方法の概略（続き）

項目	内容
評価項目（続き）	注 3) 透析による排泄量 (mg)=透析終了後の透析液中薬物濃度×透析液量 安全性： 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体的所見、12 誘導心電図
統計解析方法	薬物動態： ノンコンパートメントモデル解析により薬物動態パラメータを算出した。血漿中ラコサミド濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量を被験者グループ別に求めた。分散分析に基づき、パート 1 の AUC(0-t)、$AUC(0\text{-}t)_{BW}$、C_{max} 及び $C_{max,BW}$、パート 2 の AUC(0-t)及び C_{max} について、被験者グループ間の幾何平均の比及び 90%信頼区間を求めた。 安全性： 有害事象について発現例数、発現率を被験者グループ別に求めた。臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図パラメータについて、測定値及び投与前からの変化量の記述統計量を被験者グループ別に求めた。
治験責任医師	[redacted]（治験調整医師）、[redacted]（治験責任医師） [redacted]（治験責任医師）
治験実施医療機関	[redacted]（パート 1 及び 2）（ドイツ）、[redacted]（パート 1）（ドイツ）
公表文献	Cawello W, et al. Impact of impaired renal function on the pharmacokinetics of the antiepileptic drug lacosamide. Clin Pharmacokinet. 2013;52:897-906.
治験実施期間	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月

（1）　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.4.4-2 に示した。

本治験には、健康被験者、軽度腎機能低下者、中等度腎機能低下者、重度腎機能低下者及び透析を必要とする末期腎機能低下者が各 8 例組み入れられた。全例が治験を完了し、薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団とした。

表 2.7.6.4.4-2　被験者の内訳

		割付例	治験薬投与例	完了例	薬物動態解析対象集団	安全性解析対象集団
パート 1	健康被験者	8	8	8	8	8
	軽度腎機能低下者	8	8	8	8	8
	中等度腎機能低下者	8	8	8	8	8
	重度腎機能低下者	8	8	8	8	8
	合計	32	32	32	32	32
パート 2	透析を必要とする末期腎機能低下者	8	8	8	8	8

SP641 試験総括報告書（5.3.3.3.4）Table 1.2.1、Table 1.2.2、Table 1.3.1、Table 1.3.2、Section 7.3

（2）　被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.4.4-3 に、適格性検査時の CL_{CR} を表 2.7.6.4.4-4 に示した。

被験者背景について、軽度腎機能低下者では女性はおらず、全員が男性であった。年齢の平均値は、透析を必要とする末期腎機能低下者が 43.1 歳であり、他の被験者グループの 47.6～57.9 歳に比べて低かった。その他の被験者背景は、健康被験者から透析を必要とする末期腎機能低下者で大きな違いはみられなかった。

適格性検査時の CL_{CR} は、健康被験者並びに軽度、中等度及び重度腎機能低下者では選択基準で定められた範囲内であった。重度腎機能低下者の CL_{CR} による内訳は、20 mL/min 以上 30 mL/min 未満が 3 例及び 20 mL/min 未満が 5 例であった。透析を必要とする末期腎機能低下者では、1 例の CL_{CR} が 17.80 mL/min であり、選択基準である「15 mL/min 未満」を逸脱したが、治験実施計画書からの重大な逸脱ではないと判断され、本治験に組み入れられた。

表 2.7.6.4.4-3　被験者背景：安全性解析対象集団

		健康被験者 N=8	軽度腎機能低下者 N=8	中等度腎機能低下者 N=8	重度腎機能低下者 N=8	透析を必要とする末期腎機能低下者 N=8
性別						
男性	例数	4	8	2	4	7
女性		4	0	6	4	1
年齢	平均値 ± 標準偏差	56.4 ± 8.2	50.9 ± 12.8	47.6 ± 10.2	57.9 ± 10.7	43.1 ± 8.8
(歳)	最小値 – 最大値	44 – 66	25 – 63	37 – 65	38 – 68	27 – 54
身長	平均値 ± 標準偏差	171.8 ± 10.4	175.1 ± 5.5	168.9 ± 7.7	169.0 ± 8.5	172.0 ± 8.7
(cm)	最小値 – 最大値	155 – 189	170 – 187	160 – 181	157 – 182	160 – 184
体重	平均値 ± 標準偏差	76.2 ± 14.8	83.0 ± 10.2	71.5 ± 9.5	70.5 ± 14.0	71.8 ± 13.7
(kg)	最小値 – 最大値	59 – 101	71 – 99	57 – 86	60 – 104	54 – 101
BMI	平均値 ± 標準偏差	25.6 ± 2.7	27.1 ± 3.1	25.1 ± 3.2	24.6 ± 3.6	24.3 ± 4.1
(kg/m^2)	最小値 – 最大値	23 – 32	23 – 33	20 – 32	21 – 33	21 – 33

SP641 試験総括報告書（5.3.3.3.4）Table 2.1.1.1、Table 2.1.1.2、Table 2.1.2.1、Table 2.1.2.2

表 2.7.6.4.4-4　適格性検査時の CL_{CR}：安全性解析対象集団

		健康被験者 N=8	軽度腎機能低下者 N=8	中等度腎機能低下者 N=8	重度腎機能低下者 N=8	透析を必要とする末期腎機能低下者 N=8
CL_{CR} (mL/min)	最小値 – 最大値	82.30 – 142.10	52.80 – 77.10	30.10 – 47.80	10.40 – 28.80	8.00 – 17.80 [a)]

a)　被験者番号 [redacted] の 17.80 mL/min を除くと、8.00～14.90 mL/min

SP641 試験総括報告書（5.3.3.3.4）Listing 10

（3）　薬物動態

1）　パート 1

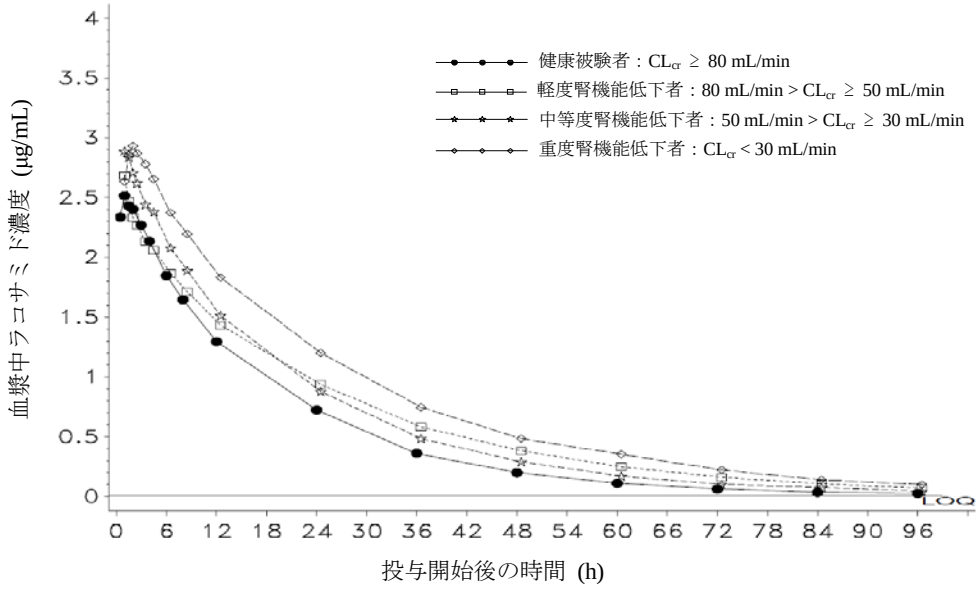
ラコサミド 100 mg を健康被験者並びに軽度、中等度及び重度腎機能低下者に単回経口投与した時の血漿中ラコサミド濃度推移を図 2.7.6.4.4-1 に、ラコサミドの薬物動態パラメータを表 2.7.6.4.4-5 に示した。また、主要な薬物動態パラメータの健康被験者に対する腎機能低下者の幾何平均の比及び 90%信頼区間を表 2.7.6.4.4-6 に示した。

投与後 96 時間までの血漿中ラコサミド濃度の平均値は、健康被験者に比べてすべての腎機能低下者で高かった。最も高値で推移したのは重度腎機能低下者であり、腎機能の低下に応じて血漿中ラコサミド濃度は上昇した。

AUC(0-t)の幾何平均値は、健康被験者に比べてすべての腎機能低下者で高かった。AUC(0-t)の幾何平均値は重度腎機能低下者で最も高く健康被験者に比べて約 60%、軽度腎機能低下者及び中等度腎機能低下者では約 25%高かった。$AUC(0\text{-}t)_{BW}$ の幾何平均値は、重度腎機能低下者では健康被験者に比べて約 50%高かった。

C_{max} 及び $C_{max,BW}$ の幾何平均値は、健康被験者に比べてすべての腎機能低下者でわずかに上昇した（約 10%）。

t_{max} の中央値は 0.5 又は 1.0 時間で、健康被験者とすべての腎機能低下者で差はみられなかった。$t_{1/2}$ の幾何平均値は、健康被験者に比べて重度腎機能低下者で約 40%延長した。$t_{1/2,ur}$ の幾何平均値は健康被験者とすべての腎機能低下者で差はみられなかったが、CL/F、CL_R の幾何平均値及び Ae(0-48)の平均値は、健康被験者に比べてすべての腎機能低下者で減少した。



平均値、例数：健康被験者 8 例、軽度腎機能低下者 8 例、中等度腎機能低下者 8 例、重度腎機能低下者 8 例

LOQ=0.01 μg/mL

SP641 試験総括報告書（5.3.3.3.4）Figure 2.1.4

図 2.7.6.4.4-1　ラコサミド 100 mg を単回経口投与した時の血漿中ラコサミド濃度推移（パート 1）：薬物動態解析対象集団

表 2.7.6.4.4-5　ラコサミド 100 mg を単回経口投与した時のラコサミドの薬物動態パラメータ（パート 1）：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	健康被験者 N=8	軽度腎機能低下者 N=8	中等度腎機能低下者 N=8	重度腎機能低下者 N=8
AUC(0-t) (μg/mL·h)	47.01 (20.8)	59.62 (17.5)	57.57 (19.0)	74.76 (26.9)
$AUC(0\text{-}t)_{BW}$ (μg/mL·h·kg)	3525 (15.4)	4916 (24.0)	4085 (20.0)	5196 (27.4)
C_{max} (μg/mL)	2.69 (35.0)	2.95 (20.7)	3.06 (10.0)	3.02 (23.3)
$C_{max,BW}$ (μg/mL·kg)	202 (22.2)	243 (16.7)	217 (10.3)	210 (17.4)
t_{max} (h) [a]	1.00 (0.5 – 2.0)	0.50 (0.5 – 1.0)	0.50 (0.5 – 1.0)	1.00 (0.5 – 1.5)
$t_{1/2}$ (h)	13.22 (17.6)	18.17 (18.7)	15.39 (18.9)	18.30 (27.8)
$t_{1/2,ur}$ (h)	13.94 (3.1)	13.92 (1.5)	14.09 (3.6) [c]	14.33 (5.2)
CL/F (L/h)	2.13 (20.8)	1.68 (17.5)	1.74 (19.0)	1.34 (26.9)
CL_R (L/h)	0.5897 (37.9)	0.3544 (51.3)	0.2766 (24.4) [c]	0.1428 (31.8)
Ae(0-48) (mg) [b]	28.86 ± 7.72	22.89 ± 8.29	15.93 ± 3.10 [c]	11.35 ± 2.70

幾何平均値 (変動係数%)

a)　中央値 (最小値 – 最大値)

b)　平均値 ± 標準偏差

c)　1 例の採尿が不完全であったため尿中薬物動態パラメータが測定できず、7 例で集計した

SP641 試験総括報告書（5.3.3.3.4）Table 3.2.1.1、Table 3.3.1.1

表 2.7.6.4.4-6　健康被験者に対する腎機能低下者のラコサミドの薬物動態パラメータの比較（パート 1）：薬物動態解析対象集団

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
$AUC(0\text{-}t)_{BW}$	軽度腎機能低下者／健康被験者	1.3946	1.1581, 1.6794
	中等度腎機能低下者／健康被験者	1.1591	0.9625, 1.3958
	重度腎機能低下者／健康被験者	1.4741	1.2241, 1.7751
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
$C_{max,BW}$	軽度腎機能低下者／健康被験者	1.2047	1.0422, 1.3924
	中等度腎機能低下者／健康被験者	1.0748	0.9299, 1.2423
	重度腎機能低下者／健康被験者	1.0403	0.9000, 1.2024

SP641 試験総括報告書（5.3.3.3.4）Table 3.5.1.1

ラコサミド 100 mg を健康被験者並びに軽度、中等度及び重度腎機能低下者に単回経口投与した時の O-脱メチル体の薬物動態パラメータを表 2.7.6.4.4-7 に示した。

健康被験者とすべての腎機能低下者において、O-脱メチル体の薬物動態の差は、ラコサミドよりも更に大きかった。O-脱メチル体の AUC(0-t)、C_{max}、$t_{1/2}$ の幾何平均値及び t_{max} の中央値は、健康被験者に比べて腎機能の低下に応じて増加又は延長し、CL/F、CL_R の幾何平均値及び Ae(0-48)の平均値は腎機能の低下に応じて減少した。

表 2.7.6.4.4-7　ラコサミド 100 mg を単回経口投与した時の O-脱メチル体の薬物動態パラメータ（パート 1）：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	健康被験者 N=8	軽度腎機能低下者 N=8	中等度腎機能低下者 N=8	重度腎機能低下者 N=8
AUC(0-t) (μg/mL·h)	7.63 (58.5)	11.59 (62.1)	27.46 (20.8)	35.36 (51.6)
$AUC(0\text{-}t)_{BW}$ (μg/mL·h·kg)	572 (52.3)	956 (65.0)	1948 (29.8)	2458 (54.5)
C_{max} (μg/mL)	0.19 (63.7)	0.20 (42.6)	0.45 (22.1)	0.49 (55.9)
$C_{max,BW}$ (μg/mL·kg)	14.29 (54.9)	16.20 (42.7)	31.70 (28.1)	33.91 (57.7)
t_{max} (h) [a)]	12.0 (8 – 24)	24.0 (12 – 48)	24.0 (24 – 36)	36.0 (24 – 60)
$t_{1/2}$ (h)	15.69 (20.8)	28.76 (37.4)	29.61 (36.0)	56.06 (40.2) [d)]
CL/F (L/h)	13.11 (58.5)	8.63 (62.1)	3.64 (20.8)	2.83 (51.6)
CL_R (L/h)	2.27 (28.7)	0.79 (99.9)	0.51 (53.7) [c)]	0.12 (52.5) [d)]
Ae(0-48) (mg) [b)]	19.38 ± 6.67	11.78 ± 4.15	17.23 ± 5.28 [c)]	6.92 ± 3.81

幾何平均値 (変動係数%)

a)　中央値 (最小値 – 最大値)

b)　平均値 ± 標準偏差

c)　1 例の採尿が不完全であったため尿中薬物動態パラメータが測定できず、7 例で集計した

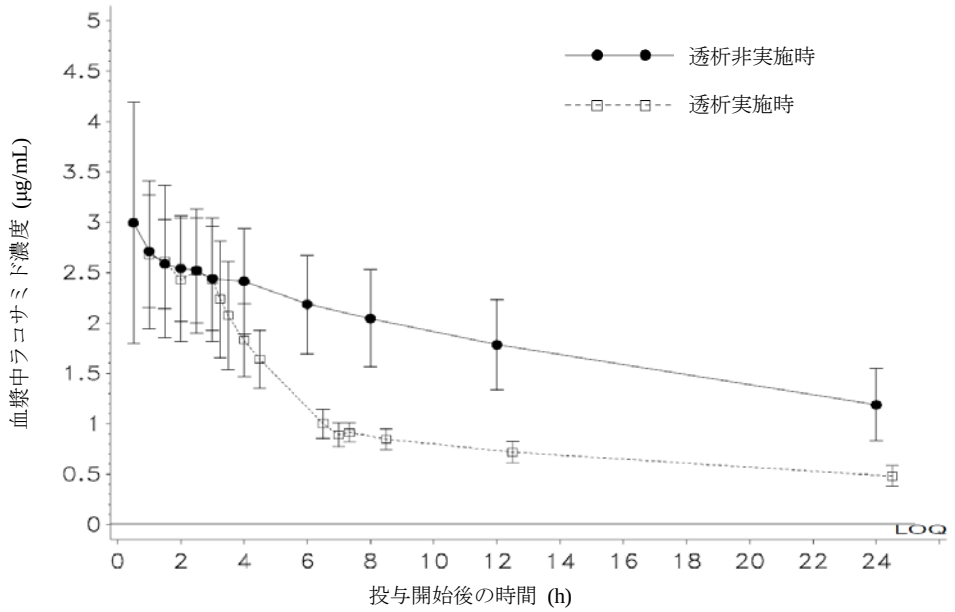
d)　1 例の CL_R 及び $t_{1/2}$ が測定できず、7 例で集計した

SP641 試験総括報告書（5.3.3.3.4）Table 3.2.1.2、Table 3.3.1.2

2）　パート 2

ラコサミド 100 mg を透析を必要とする末期腎機能低下者に単回経口投与した時の透析非実施時又は透析実施時の血漿中ラコサミド濃度推移を図 2.7.6.4.4-2 に、ラコサミドの薬物動態パラメータを表 2.7.6.4.4-8 に示した。また、主要な薬物動態パラメータの透析非実施時に対する透析実施時の幾何平均の比及び 90%信頼区間を表 2.7.6.4.4-9 に示した。

ラコサミド投与 2.5 時間後から 4 時間かけて透析を実施した結果、AUC(0-t)の幾何平均値は、透析非実施時に比べて透析実施時で約 50%減少した。C_{max} の幾何平均値は、透析非実施時に比べて透析実施時でわずかに低かった。$t_{1/2}$ の幾何平均値は、透析非実施時及び透析実施時で差はみられなかった。また、透析実施時のラコサミドの除去率は 57%であった。



平均値 ± 標準偏差、例数：透析非実施時 8 例、透析実施時 8 例

透析はラコサミド投与後 2.5～6.5 時間に実施

LOQ=0.01 μg/mL

SP641 試験総括報告書（5.3.3.3.4）Figure 2.2

図 2.7.6.4.4-2　ラコサミド 100 mg を単回経口投与した時の透析非実施時又は透析実施時の血漿中ラコサミド濃度推移（パート 2）：薬物動態解析対象集団

表 2.7.6.4.4-8　ラコサミド 100 mg を単回経口投与した時の透析非実施時又は透析実施時のラコサミドの薬物動態パラメータ（パート 2）：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	透析非実施時 N=8	透析実施時 N=8
AUC(0-t) (μg/mL·h)	43.19 (20.2)	23.19 (15.1)
$AUC(0\text{-}t)_{BW}$ (μg/mL·h·kg)	3056 (17.1)	1641 (17.9)
C_{max} (μg/mL)	3.18 (22.4)	2.79 (22.1)
$C_{max,BW}$ (μg/mL·kg)	225 (13.6)	197 (17.3)
t_{max} (h) [a)]	0.50 (0.5 – 4.0)	0.75 (0.5 – 2.0)
$t_{1/2}$ (h)	19.55 (19.4)	19.24 (26.8)
除去率 (%) [b)]	―	57.44 ± 2.56
CL_{dial} t=4h (mL/min)	―	140.83 (11.7)
CL_{dial} t=6.5h (mL/min)	―	140.36 (8.9)
透析による排泄量 (mg) [b)]	―	50.9 ± 6.3

幾何平均値 (変動係数%)

a)　中央値 (最小値 – 最大値)

b)　平均値 ± 標準偏差

SP641 試験総括報告書（5.3.3.3.4）Table 3.2.2.1、Table 3.3.2.1、Table 3.4.1.1、Table 3.4.2.1

表 2.7.6.4.4-9　末期腎機能低下者における透析非実施時に対する透析実施時の薬物動態パラメータの比較（パート 2）：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	幾何平均の比	90%信頼区間
AUC(0-t)	0.5369	0.5060, 0.5697
C_{max}	0.8757	0.7573, 1.0126

SP641 試験総括報告書（5.3.3.3.4）Table 3.5.2.1

ラコサミド 100 mg を透析を必要とする末期腎機能低下者に単回経口投与した時の透析非実施時又は透析実施時の O-脱メチル体の薬物動態パラメータを表 2.7.6.4.4-10 に示した。

O-脱メチル体の AUC(0-t)及び C_{max} の幾何平均値は、透析非実施時に比べて透析実施時でいずれも約 50%減少した。また、透析実施時の O-脱メチル体の除去率は 53%であった。

表 2.7.6.4.4-10　ラコサミド 100 mg を単回経口投与した時の O-脱メチル体の薬物動態パラメータ（パート 2）：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	透析非実施時 N=8	透析実施時 N=8
AUC(0-t) (μg/mL·h)	6.63 (74.3)	3.43 (68.5)
$AUC(0\text{-}t)_{BW}$ (μg/mL·h·kg)	469 (57.9)	243 (53.1)
C_{max} (μg/mL) [a)]	0.48 (69.5)	0.22 (69.1)
$C_{max,BW}$ (μg/mL·kg)	33.82 (51.2)	15.35 (54.0)
除去率 (%) [b)]	―	53.00 ± 6.99
CL_{dial} t=4h (mL/min)	―	153.35 (15.2)
CL_{dial} t=6.5h (mL/min)	―	148.51 (7.9)
透析による排泄量 (mg) [b)]	―	4.1 ± 1.9

幾何平均値 (変動係数%)

a)　投与後 24 時間での C_{max}

b)　平均値 ± 標準偏差

SP641 試験総括報告書（5.3.3.3.4）Table 3.2.2.2、Table 3.4.1.2、Table 3.4.2.2

（4）　安全性

1）　有害事象

本試験では、1993 年版 WHO-ART を用いて有害事象を集計した。

治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連なし（Not related）」、「おそらく関連なし（Unlikely）」、「どちらともいえない（Possible）」、「おそらく関連あり（Probable）」、「関連あり（Highly probable）」の 5 段階で評価した。このうち、「どちらともいえない」、「おそらく関連あり」、「関連あり」の有害事象を「治験薬との因果関係が否定できない有害事象」として取り扱った。

i) 有害事象発現例数の概要

ラコサミド 100 mg を健康被験者並びに軽度、中等度及び重度腎機能低下者又は透析を必要とする末期腎機能低下者に単回経口投与した時に認められた有害事象発現例数の概要を表 2.7.6.4.4-11 に示した。

有害事象は、パート 1 では 32 例中 17 例（53.1%）に認められ、健康被験者で 3 例（37.5%）、軽度腎機能低下者で 7 例（87.5%）、中等度腎機能低下者で 4 例（50.0%）、重度腎機能低下者で 3 例（37.5%）に認められた。パート 2 の透析を必要とする末期腎機能低下者では、8 例中 1 例（12.5%）に認められた。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、パート 1 では 13 例（40.6%）に認められ、健康被験者で 3 例（37.5%）、軽度腎機能低下者で 6 例（75.0%）、中等度腎機能低下者で 2 例（25.0%）、重度腎機能低下者で 2 例（25.0%）に認められた。パート 2 の透析を必要とする腎機能低下者では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

本治験では、死亡及び重篤な有害事象、並びに治験の中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.4.4-11 有害事象発現例数の概要：安全性解析対象集団

	パート 1					パート 2
	健康被験者 N=8	軽度腎機能低下者 N=8	中等度腎機能低下者 N=8	重度腎機能低下者 N=8	合計 N=32	透析を必要とする末期腎機能低下者 N=8
	例数 (%)					
有害事象	3 (37.5)	7 (87.5)	4 (50.0)	3 (37.5)	17 (53.1)	1 (12.5)
因果関係が否定できない有害事象	3 (37.5)	6 (75.0)	2 (25.0)	2 (25.0)	13 (40.6)	0
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
治験の中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0

SP641 試験総括報告書（5.3.3.3.4）Table 4.1.1.2、Table 4.1.2.2、Table 4.2.1.2、Listing 7、Section 11.2

ii) すべての有害事象

各被験者グループにおいて治験薬投与後に認められた有害事象を表 2.7.6.4.4-12 に示した。

有害事象は、パート 1 では 17 例（53.1%）に 33 件（健康被験者 3 件、軽度腎機能低下者 16 件、中等度腎機能低下者 7 件、重度腎機能低下者 7 件）、パート 2 では 1 例（12.5%）に 1 件認められた。

パート 1 で合計 2 例以上に発現した有害事象は、変色便 6 例（健康被験者 3 例、軽度腎機能低下者 2 例、重度腎機能低下者 1 例）、頭痛 5 例（軽度腎機能低下者 3 例、中等度腎機能低下者及び重度腎機能低下者各 1 例）、便秘 3 例（軽度腎機能低下者 3 例）、鼓腸 2 例（軽度腎機能低下者及び重度腎機能低下者各 1 例）であり、その他の有害事象の発現例数は各 1 例であった。

パート 2 では合計 2 例以上に発現した有害事象は認められなかった。

重度腎機能低下者 1 例に認められた多尿を除いて、すべての有害事象は治験終了時までに回復した。

表 2.7.6.4.4-12　各被験者グループにおける有害事象：安全性解析対象集団

器官別大分類 基本語	パート 1					パート 2
	健康被験者 N=8	軽度腎機能低下者 N=8	中等度腎機能低下者 N=8	重度腎機能低下者 N=8	合計 N=32	透析を必要とする末期腎機能低下者 N=8
	例数 (%)					
全有害事象	3 (37.5)	7 (87.5)	4 (50.0)	3 (37.5)	17 (53.1)	1 (12.5)
消化管障害	3 (37.5)	5 (62.5)	0	2 (25.0)	10 (31.3)	0
変色便	3 (37.5)	2 (25.0)	0	1 (12.5)	6 (18.8)	0
便秘	0	3 (37.5)	0	0	3 (9.4)	0
鼓腸	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	2 (6.3)	0
歯痛	0	1 (12.5)	0	0	1 (3.1)	0
中枢・末梢神経系障害	0	3 (37.5)	2 (25.0)	1 (12.5)	6 (18.8)	0
頭痛	0	3 (37.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	5 (15.6)	0
発声障害	0	0	1 (12.5)	0	1 (3.1)	0
一般的全身障害	0	0	2 (25.0)	2 (25.0)	4 (12.5)	0
顔面浮腫	0	0	1 (12.5)	0	1 (3.1)	0
疲労	0	0	0	1 (12.5)	1 (3.1)	0
悪寒	0	0	0	1 (12.5)	1 (3.1)	0
下肢痛	0	0	1 (12.5)	0	1 (3.1)	0
筋・骨格系障害	0	2 (25.0)	1 (12.5)	0	3 (9.4)	0
骨痛	0	0	1 (12.5)	0	1 (3.1)	0
関節痛	0	1 (12.5)	0	0	1 (3.1)	0
背部痛	0	1 (12.5)	0	0	1 (3.1)	0
皮膚・皮膚付属器障害	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	2 (6.3)	0
そう痒症	0	0	1 (12.5)	0	1 (3.1)	0
紅斑性皮疹	0	0	1 (12.5)	0	1 (3.1)	0
小水疱性皮疹	0	1 (12.5)	0	0	1 (3.1)	0
泌尿器系障害	0	0	0	1 (12.5)	1 (3.1)	0
多尿	0	0	0	1 (12.5)	1 (3.1)	0
適用部位障害	0	0	0	1 (12.5)	1 (3.1)	0
注射部位反応	0	0	0	1 (12.5)	1 (3.1)	0
呼吸器系障害	0	1 (12.5)	0	0	1 (3.1)	0
咽頭炎	0	1 (12.5)	0	0	1 (3.1)	0
白血球・網内系障害	0	1 (12.5)	0	0	1 (3.1)	1 (12.5)
リンパ節症	0	1 (12.5)	0	0	1 (3.1)	1 (12.5)

事象名：1993 年版 WHO-ART

SP641 試験総括報告書（5.3.3.3.4）Table 4.1.1.2、Table 4.1.2.2

iii) 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、パート 1 では 13 例（40.6%）に認められ、変色便 6 例（健康被験者 3 例、軽度腎機能低下者 2 例、重度腎機能低下者 1 例）、頭痛 4 例（軽度腎機能低下者 2 例、中等度腎機能低下者及び重度腎機能低下者各 1 例）、便秘 3 例（軽度腎機能低下者 3 例）、鼓腸 2 例（軽度腎機能低下者及び重度腎機能低下者各 1 例）、関節痛が軽度腎機能低下者で 1 例、顔面浮腫、そう痒症及び紅斑性皮疹が中等度腎機能低下者で各 1 例、並びに疲労が重度腎機能低下者で 1 例であった。

パート 2 の透析を必要とする末期腎機能低下者では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

iv) 重症度別の有害事象

軽度腎機能低下者に認められた頭痛 1 例（12.5%）及び中等度腎機能低下者に認められた頭痛 1 例（12.5%）の重症度は中等度で、その他の有害事象はいずれも軽度であった。高度の有害事象は認められなかった。

v) 死亡及びその他の重篤な有害事象

本治験では、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

vi) 治験の中止に至った有害事象

本治験では、治験の中止に至った有害事象は認められなかった。

2） 臨床検査値及びその他の安全性評価項目

臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に、ベースラインからの臨床的に重要な変動は認められなかった。

腎機能低下者のうち、腎機能パラメータ及びその他の検査値が正常範囲を外れた被験者が認められたが、異常値のほとんどは基礎疾患に伴うもので、適格性検査時に既に観察されていたものであり、有害事象とは評価されなかった。

（5） 結論

健康被験者並びに軽度、中等度及び重度腎機能低下者にラコサミド 100 mg を単回経口投与した結果、ラコサミド及び O-脱メチル体の薬物動態には腎機能が影響することが示された。健康被験者に比べて、腎機能の低下に応じてラコサミドの AUC(0-t)及び $AUC(0\text{-}t)_{BW}$ は増加し、CL_R、CL/F 及び Ae(0-48)は減少した。健康被験者に比べて重度腎機能低下者では、$AUC(0\text{-}t)_{BW}$ の幾何平均値が約 50%増加し、$t_{1/2}$ の幾何平均値は約 40%延長したが、$C_{max,BW}$ の幾何平均値の増加はわずかであった。

透析を必要とする末期腎機能低下者にラコサミド 100 mg を単回経口投与した結果、4 時間の透析による除去率はラコサミドで 57%、O-脱メチル体で 53%であり、ラコサミド及び O-脱メチル体の AUC(0-t)の幾何平均値は、透析により約 50%減少した。

健康被験者、軽度、中等度及び重度腎機能低下者、並びに透析を必要とする末期腎機能低下者でラコサミド 100 mg の単回経口投与の忍容性が認められた。

2.7.6.4.5　SP642 試験［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］（5.3.3.3.5：参考資料）

治験方法の概略（表 2.7.6.4.5-1）及び結果の要約を示した。

表 2.7.6.4.5-1　治験方法の概略

項目	内容
標題	肝機能が低下した成人男性及び女性被験者を対象に、ラコサミド 100 mg を 1 日 2 回反復経口投与した時の薬物動態、安全性及び忍容性を健康成人男性及び女性被験者と比較する非盲検、非無作為化、並行群間比較試験
開発の相	第 I 相
目的	肝機能低下者及び健康被験者（肝機能低下者に年齢、BMI 及び性別をつりあわせた被験者）に、ラコサミド 100 mg を 1 日 2 回反復経口投与した時のラコサミド及び主要な代謝物である O-脱メチル体の薬物動態を比較する。 ラコサミドの安全性及び忍容性を評価する。
治験デザイン	非盲検、非無作為化、反復投与、並行群間比較
治験方法	各 8 例の健康被験者及び中等度肝機能低下者に、ラコサミド 100 mg を 1 日 2 回 4.5 日間反復経口投与することとした。
被験者数	計画例数：16 例、割付例数：16 例、完了例数：16 例 薬物動態解析対象集団：16 例、安全性解析対象集団：16 例
対象	白人健康成人及び中等度肝機能低下者
主な選択基準	年齢が 18 歳以上 65 歳以下で、BMI が 20～34 kg/m^2 である白人健康被験者及び白人中等度肝機能低下者。中等度肝機能低下者は、Child-Pugh 分類がグレード B である被験者。健康被験者は、肝機能低下者と年齢、BMI 及び性別がつりあった者とした。
治験薬、投与量、投与方法及び投与期間	治験薬： 海外臨床試験用ラコサミド 100 mg 錠：バッチ番号 228920 投与量、投与方法及び投与期間： 第 1～4 日目：ラコサミド 100 mg を朝・夕 1 日 2 回、水 240 mL と共に反復経口投与。 第 5 日目：ラコサミド 100 mg を朝、絶食下で水 240 mL と共に単回経口投与。

表 2.7.6.4.5-1　治験方法の概略（続き）

項目	内容
評価項目	薬物動態： 測定時点： 血液サンプル 第 1 日目投与前、第 4 日目朝投与前、夕投与前、第 5 日目投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、36、48、60、72、84 及び 96 時間 尿サンプル 第 1 日目投与前、第 5 日目投与後 0-12 時間 主要な薬物動態パラメータ： $AUC(0\text{-}12)_{ss}$、$AUC(0\text{-}12)_{ss,BW}$（体重で基準化した定常状態の 0～12 時間の血漿中濃度－時間曲線下面積）、$Ae(0\text{-}12)_{ss}$ 副次的な薬物動態パラメータ： $C_{max,ss}$、$C_{max,ss,BW}$（体重で基準化した定常状態の最高血漿中濃度）、$t_{max,ss}$、$t_{1/2}$ 安全性： 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体的所見、12 誘導心電図
統計解析方法	薬物動態： ノンコンパートメントモデル解析により薬物動態パラメータを算出した。血漿中ラコサミド濃度及び O-脱メチル体の濃度並びに薬物動態パラメータの記述統計量を、被験者グループ別に求めた。分散分析に基づき、$AUC(0\text{-}12)_{ss}$、$AUC(0\text{-}12)_{ss,BW}$、$C_{max,ss}$、$C_{max,ss,BW}$ 及び $Ae(0\text{-}12)_{ss}$ について、被験者グループ間の幾何平均の比及び 90%信頼区間を求めた。 安全性： 有害事象について発現例数、発現率を被験者グループ別に求めた。臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図パラメータについて、測定値及び投与前からの変化量の記述統計量を被験者グループ別に求めた。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]（ハンガリー）
公表文献	なし
治験実施期間	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月

（1）　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.4.5-2 に示した。

本治験には、健康被験者及び中等度肝機能低下者が各 8 例登録された。全例が治験を完了し、薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団とした。

表 2.7.6.4.5-2　被験者の内訳

	割付例	治験薬投与例	完了例	薬物動態解析対象集団	安全性解析対象集団
健康被験者	8	8	8	8	8
中等度肝機能低下者	8	8	8	8	8

SP642 試験総括報告書（5.3.3.3.5）Table 1.2、Table 1.3

（2）　被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.4.5-3 に示した。

年齢の中央値は健康被験者及び中等度肝機能低下者でそれぞれ 51.5 及び 52.0 歳、BMI の中央値は 24.5 及び 23.1 kg/m^2 であった。

中等度肝機能低下者は、全例が適格性検査時に Child-Pugh 分類がグレード B（Child-Pugh スコア：7～9 ポイント）であった。また、健康被験者では 1 例が健康被験者に対する除外基準「肝血管指標が 12 cm/s 以下の者」に該当し（11.79 cm/s）、中等度肝機能低下者では 1 例が中等度肝機能低下者に対する除外基準「肝血管指標が 12 cm/s を超える者」に該当した（12.02 cm/s）が、いずれも治験実施計画書からの重大な逸脱ではないと判断され、本治験に組み入れられた。

表 2.7.6.4.5-3　被験者背景：安全性解析対象集団

		健康被験者 N=8	中等度肝機能低下者 N=8
性別 男性 女性	例数 (%)	 6 (75) 2 (25)	 6 (75) 2 (25)
年齢 (歳)	中央値 最小値 – 最大値	51.5 42 – 55	52.0 49 – 63
身長 (m)	中央値 最小値 – 最大値	1.71 1.62 – 1.85	1.64 1.50 – 1.75
体重 (kg)	中央値 最小値 – 最大値	69.5 54 – 90	62.5 59 – 78
BMI (kg/m^2)	中央値 最小値 – 最大値	24.5 20.6 – 26.7	23.1 22.2 – 27.0

SP642 試験総括報告書（5.3.3.3.5）Table 2.1.1、Table 2.1.2

（3）　薬物動態

ラコサミド 100 mg を健康被験者及び中等度肝機能低下者に 1 日 2 回 4.5 日間反復経口投与した時の血漿中ラコサミド濃度推移を図 2.7.6.4.5-1 に、血漿中 O-脱メチル体濃度推移を図 2.7.6.4.5-2 に、ラコサミド及び O-脱メチル体の薬物動態パラメータを表 2.7.6.4.5-4 に示した。また、主要な薬物動態パラメータの健康被験者に対する中等度肝機能低下者の幾何平均の比及び 90%信頼区間を表 2.7.6.4.5-5 に示した。

定常状態における血漿中ラコサミド濃度の平均値は、いずれの被験者グループも投与後急速に上昇し、1～2 時間で $C_{max,ss}$ に達した。$C_{max,ss}$ の幾何平均値は健康被験者の 5.8 μg/mL に比べて中等度肝機能低下者では 8.8 μg/mL と高値を示した

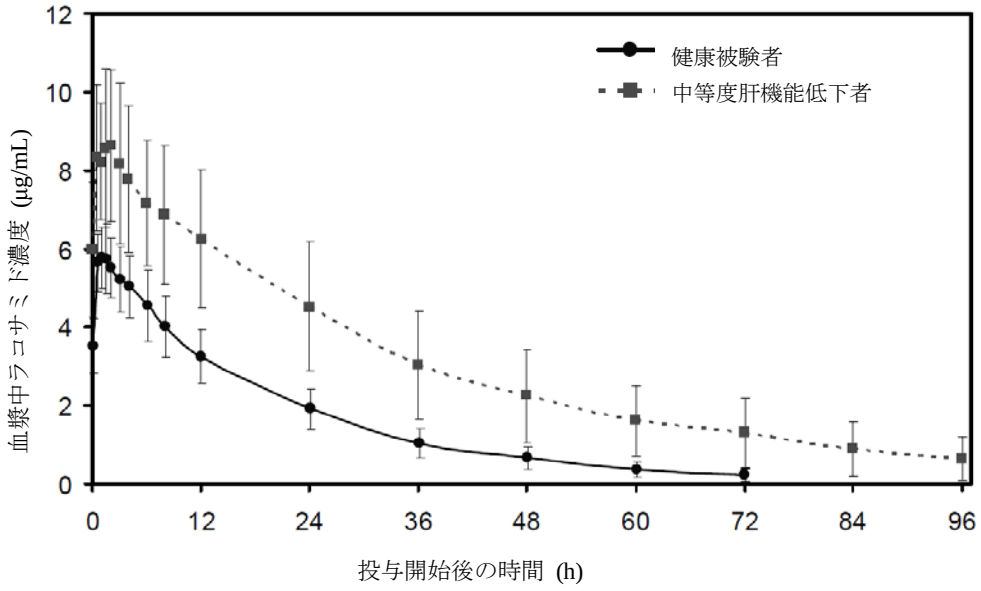
血漿中 O-脱メチル体濃度の平均値は、いずれの被験者グループも投与後に上昇し、4～6 時間で $C_{max,ss}$ に達した。$C_{max,ss}$ の幾何平均値は健康被験者の 0.4 μg/mL に比べて中等度肝機能低下者では 0.2 μg/mL と低値を示した。

ラコサミドの $AUC(0\text{-}12)_{ss}$ の幾何平均値は、健康被験者に比べて中等度肝機能低下者で 61%高く、$AUC(0\text{-}12)_{ss,BW}$ の幾何平均値は、健康被験者に比べて中等度肝機能低下者で 47%高かった。$C_{max,ss}$ の幾何平均値は、健康被験者に比べて中等度肝機能低下者で 50%高く、$C_{max,ss,BW}$ の幾何平均値は、健康被験者に比べて中等度肝機能低下者で 37%高かった。

O-脱メチル体の $AUC(0\text{-}12)_{ss}$ の幾何平均値は、健康被験者に比べて中等度肝機能低下者で 43%低く、$AUC(0\text{-}12)_{ss,BW}$ の幾何平均値は健康被験者に比べて中等度肝機能低下者で 48%低かった。$C_{max,ss}$ の幾何平均値は、健康被験者に比べて中等度肝機能低下者で 42%低く、$C_{max,ss,BW}$ の幾何平均値は健康被験者に比べて中等度肝機能低下者で 47%低かった。

ラコサミド及び O-脱メチル体のいずれも、$t_{max,ss}$ の中央値は健康被験者と中等度肝機能低下者で差はなく、$t_{1/2}$ の幾何平均値は健康被験者に比べて中等度肝機能低下者で約 60%延長した。

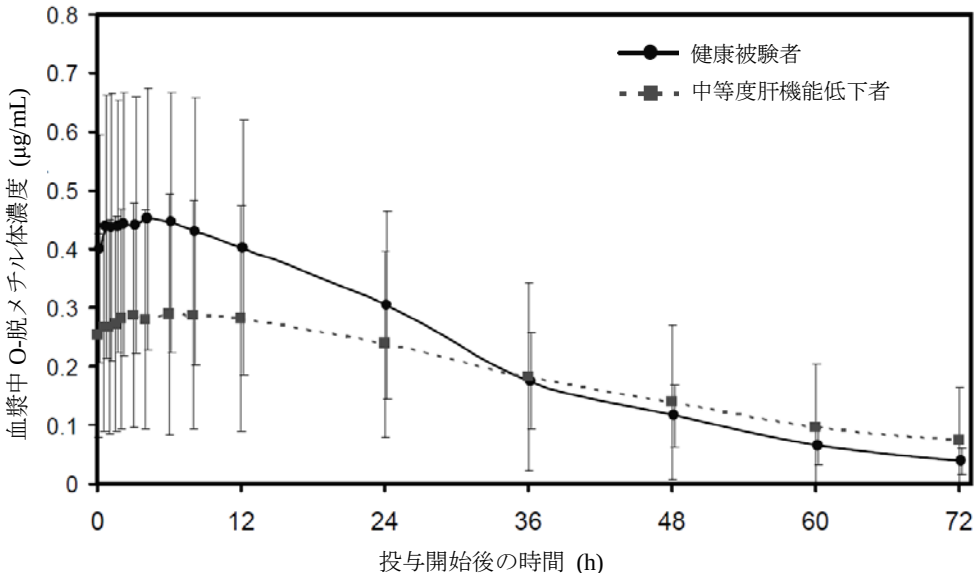
ラコサミドの $Ae(0\text{-}12)_{ss}$ の幾何平均値は、健康被験者に比べて中等度肝機能低下者で 29%少なく、O-脱メチル体の $Ae(0\text{-}12)_{ss}$ の幾何平均値は、健康被験者に比べて中等度肝機能低下者で 72%少なかった。



平均値 ± 標準偏差、例数：健康被験者 8 例、中等度肝機能低下者 8 例

SP642 試験総括報告書（5.3.3.3.5）Table 3.1.1

図 2.7.6.4.5-1　ラコサミド 100 mg を 1 日 2 回 4.5 日間反復経口投与した時の血漿中ラコサミド濃度推移：薬物動態解析対象集団



平均値 ± 標準偏差、例数：健康被験者 8 例、中等度肝機能低下者 8 例

SP642 試験総括報告書（5.3.3.3.5）Table 3.1.2

図 2.7.6.4.5-2　ラコサミド 100 mg を 1 日 2 回 4.5 日間反復経口投与した時の血漿中 O-脱メチル体濃度推移：薬物動態解析対象集団

表 2.7.6.4.5-4　ラコサミド 100 mg を 1 日 2 回 4.5 日間反復経口投与した時のラコサミド及び O-脱メチル体の薬物動態パラメータ：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	ラコサミド		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
$AUC(0\text{-}12)_{ss}$ (μg/mL·h)	53.25 (17.3)	85.89 (21.7)	4.64 (54.8)	2.64 (97.4)
$AUC(0\text{-}12)_{ss,BW}$ (μg/mL·h·kg)	3747.75 (24.0)	5508.56 (18.6)	326.38 (51.2)	169.61 (86.2)
$C_{max,ss}$ (μg/mL)	5.83 (13.3)	8.75 (18.7)	0.41 (54.4)	0.24 (97.8)
$C_{max,ss,BW}$ (μg/mL·kg)	410.01 (19.8)	561.23 (15.2)	29.16 (50.5)	15.41 (86.8)
$t_{max,ss}$ (h) [a]	1.5 (0.5 – 2.0)	1.5 (0.5 – 2.0)	6.0 (4.0 – 8.0)	5.0 (3.0 – 12.0)
$t_{1/2}$ (h)	14.8 (19.7)	24.1 (23.5)	18.5 (17.4)	29.2 (39.1)
$Ae(0\text{-}12)_{ss}$ (mg) [b]	43.96 (30.1)	35.51 (62.4)	16.57 (37.0)	4.85 (51.1)

幾何平均値 (変動係数%)

a)　中央値 (最小値 – 最大値)

b)　平均値 (変動係数%)

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

表 2.7.6.4.5-5　ラコサミド 100 mg を 1 日 2 回 4.5 日間反復経口投与した時の健康被験者に対する中等度肝機能低下者の薬物動態パラメータの比較：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	中等度肝機能低下者／健康被験者			
	ラコサミド		O-脱メチル体	
	幾何平均の比 (%)	90%信頼区間 (%)	幾何平均の比 (%)	90%信頼区間 (%)
$AUC(0\text{-}12)_{ss}$	161	136, 191	57	31, 104
$AUC(0\text{-}12)_{ss,BW}$	147	122, 177	52	30, 90
$C_{max,ss}$	150	130, 173	58	32, 106
$C_{max,ss,BW}$	137	117, 160	53	30, 92
$Ae(0\text{-}12)_{ss}$	71	47, 109	28	19, 42

SP642 試験総括報告書（5.3.3.3.5）Table 3.3.1、Table 3.3.2

その他にラコサミドの薬物動態に影響を与える可能性のある因子として、CL_{CR} について検討した。その結果、中等度肝機能低下者の数人に CL_{CR} の低下が認められ、$t_{1/2}$ の延長及び $AUC(0\text{-}12)_{ss}$ の上昇に関連していた。したがって、中等度肝機能低下者の数人では、肝機能の低下だけでなく腎機能の低下もラコサミドの血漿中濃度を高くした一因と考えられた。

（4） 安全性

1） 有害事象

本試験では、1993 年版 WHO-ART を用いて有害事象を集計した。

治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連なし（Not related）」、「おそらく関連なし（Unlikely）」、「どちらともいえない（Possible）」、「おそらく関連あり（Probable）」、「関連あり（Highly probable）」の 5 段階で評価した。このうち、「どちらともいえない」、「おそらく関連あり」、「関連あり」の有害事象を「治験薬との因果関係が否定できない有害事象」として取り扱った。

i） 有害事象発現例数の概要

ラコサミド 100 mg を健康被験者及び中等度肝機能低下者に経口投与した時に認められた有害事象発現例数の概要を表 2.7.6.4.5-6 に示した。

有害事象は、健康被験者では 8 例中 3 例（37.5%）、中等度肝機能低下者では 8 例中 2 例（25.0%）に認められた。このうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、健康被験者で 2 例（25.0%）認められた。本治験では、死亡及び重篤な有害事象、並びに治験の中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.4.5-6　有害事象発現例数の概要：安全性解析対象集団

	健康被験者 N=8	中等度肝機能低下者 N=8
	例数 (%)	
有害事象	3 (37.5)	2 (25.0)
因果関係が否定できない有害事象	2 (25.0)	0
死亡	0	0
重篤な有害事象	0	0
治験の中止に至った有害事象	0	0

SP642 試験総括報告書（5.3.3.3.5）Table 1.3、Table 4.1.1、Table 4.1.5、Listing 7

ii)　すべての有害事象

各被験者グループにおいて治験薬投与後に認められた有害事象を表 2.7.6.4.5-7 に示した。

有害事象は、健康被験者では 3 例（37.5%）に 4 件、中等度肝機能低下者では 2 例（25.0%）に 2 件認められた。健康被験者に発現した有害事象は骨痛、消化不良及び循環不全で、中等度肝機能低下者に発現した有害事象は鼓腸及び血尿であり、各 1 例（12.5%）に認められた。

表 2.7.6.4.5-7　各被験者グループにおける有害事象：安全性解析対象集団

器官別大分類 　基本語	健康被験者 N=8	中等度肝機能低下者 N=8
	例数 (%)	
全有害事象	3 (37.5)	2 (25.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (12.5)	0
骨痛	1 (12.5)	0
胃腸障害	1 (12.5)	1 (12.5)
消化不良	1 (12.5)	0
鼓腸	0	1 (12.5)
血管障害	1 (12.5)	0
循環不全	1 (12.5)	0
腎および尿路障害	0	1 (12.5)
血尿	0	1 (12.5)

事象名：1993 年版 WHO-ART

SP642 試験総括報告書（5.3.3.3.5）Table 4.1.2、Table 4.1.3

iii)　治験薬との因果関係が否定できない有害事象

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、健康被験者で 2 例（25.0%）に認められ、消化不良 2 件及び循環不全 1 件であった。中等度肝機能低下者では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

iv) 重症度別の有害事象

健康被験者に認められた消化不良 1 件及び中等度肝機能低下者に認められた血尿 1 件の重症度は中等度であった。その他の有害事象の重症度はいずれも軽度であり、高度の有害事象は認められなかった。

v) 死亡及びその他の重篤な有害事象

本治験では、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

vi) 治験の中止に至った有害事象

本治験では、治験の中止に至った有害事象は認められなかった。

2) 臨床検査値及びその他の安全性評価項目

臨床的に問題となる臨床検査値の変動は認められなかった。基礎疾患のため、中等度肝機能低下者では健康被験者に比べて血小板数、プロトロンビン活性及びアルブミンが低値を示し、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、GGT 及び INR（プロトロンビン時間国際標準比）が高値を示した。被験者グループごとの臨床検査値の平均値の変動に、臨床的に重要なものは認められなかった。

バイタルサイン及び 12 誘導心電図に臨床的に重要な変動は認められなかった。

中等度肝機能低下者は健康被験者と比べて CL_{CR} が平均で約 30%低かった。

(5) 結論

健康被験者及び中等度の肝機能が低下した被験者にラコサミド 100 mg を 1 日 2 回 4.5 日間反復経口投与した結果、健康被験者に比べて中等度肝機能低下者のラコサミドの $AUC(0\text{-}12)_{ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の幾何平均値は、それぞれ 61%及び 50%高かった。中等度肝機能低下者は健康被験者に比べて $t_{1/2}$ の幾何平均値が約 60%延長し、$Ae(0\text{-}12)_{ss}$ の幾何平均値は 29%少なかった。$t_{max,ss}$ の中央値は両被験者グループで同様であった。

健康被験者に比べて中等度肝機能低下者のラコサミドの主要な代謝物である O-脱メチル体の $AUC(0\text{-}12)_{ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の幾何平均値は、それぞれ 43%及び 42%低かった。中等度肝機能低下者は健康被験者に比べて $t_{1/2}$ の幾何平均値が約 60%延長し、$Ae(0\text{-}12)_{ss}$ の幾何平均値は 72%少なかった。$t_{max,ss}$ の中央値は両被験者グループで同様であった。

中等度肝機能低下者では健康被験者に比べてラコサミドの血漿中濃度が高かった。中等度肝機能低下者の数人では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もラコサミドの血漿中濃度の上昇に寄与していると考えられた。

健康被験者及び中等度の肝機能が低下した被験者において、ラコサミド 100 mg の 1 日 2 回 4.5 日間の反復経口投与は安全で、忍容性が認められた。

2.7.6.4.6　SP1046 試験［日本人及び中国人におけるラコサミド単回経口投与時の安全性、忍容性及び薬物動態の検討］（5.3.3.3.6：評価資料）

治験方法の概略（表 2.7.6.4.6-1）及び結果の要約を示した。

表 2.7.6.4.6-1　治験方法の概略

項目	内容
標題	日本人及び中国人健康成人男性被験者を対象に、ラコサミド錠を経口投与した時の安全性、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、単回投与、3 期クロスオーバー試験
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： 日本人及び中国人健康成人男性被験者にラコサミド 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する。 副次目的： ラコサミド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で比較する。
治験デザイン	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
治験方法	3 期クロスオーバー法により、各 18 例の日本人及び中国人被験者を 18 通りの投与順［プラセボ 1 回及びラコサミド 2 回（100、200 及び 400 mg のうち異なる 2 用量を各 1 回）の計 3 回］のいずれかに 1 例ずつ無作為に割り付け、投与順に従い第 1～3 期に治験薬を単回経口投与することとした。 各投与の間の休薬期間を 7 日間以上とした。
被験者数	計画例数：36 例、無作為化例数：36 例、完了例数：36 例 薬物動態解析対象集団：36 例、安全性解析対象集団：36 例
対象	日本人及び中国人健康成人男性
主な選択基準	年齢が 18 歳以上 45 歳以下で、BMI が 18～28 kg/m^2 である日本人及び中国人健康男性
治験薬、投与量、投与方法及び投与期間	治験薬： 海外臨床試験用ラコサミド 100 mg 錠：バッチ番号 BX1005319 プラセボ錠：バッチ番号 BX1005320 投与量、投与方法及び投与期間： ラコサミド 100 mg（ラコサミド 100 mg 錠×1、プラセボ錠×3） ラコサミド 200 mg（ラコサミド 100 mg 錠×2、プラセボ錠×2） ラコサミド 400 mg（ラコサミド 100 mg 錠×4） プラセボ（プラセボ錠×4） 上記ラコサミド 3 用量のうち 2 用量及びプラセボを、絶食下で水 200 mL と共にそれぞれ単回経口投与

表 2.7.6.4.6-1　治験方法の概略（続き）

項目	内容
評価項目	薬物動態： 測定時点： 血液サンプル 投与前、投与後 0.25、0.5、1.0、1.5、2、3、4、6、8、12、24、36、48、60 及び 72 時間 尿サンプル 投与前、投与後 0-4、4-8、8-12、12-24、24-48 及び 48-72 時間 主要な薬物動態パラメータ： ラコサミド：AUC、AUC(0-t)、C_{max} 副次的な薬物動態パラメータ： ラコサミド：t_{max}、$t_{½}$、CL/F、CL_R、V_z/F、f_e O-脱メチル体：AUC、AUC(0-t)、C_{max}、t_{max}、$t_{½}$、CL_{fm}/F（代謝物のみかけの生成クリアランス）、CL_R、f_e ファーマコゲノミクス：CYP2C9 及び CYP2C19 の遺伝子型 安全性： 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体的所見、12 誘導心電図
統計解析方法	薬物動態： ノンコンパートメントモデル解析により薬物動態パラメータを算出した。血漿中ラコサミド濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量を人種別及び投与量別に求めた。分散分析に基づき、AUC、AUC(0-t)及び C_{max} について、人種間及び CYP2C19 遺伝子型による代謝能間の幾何平均の比及び 90%信頼区間を求めた。 安全性： 有害事象について発現例数、発現率を投与量及び人種別に求めた。臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図パラメータについて、測定値及び投与前からの変化量の記述統計量を投与量及び人種別に求めた。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]（ドイツ）
公表文献	なし
治験実施期間	2011 年 3 月～2011 年 6 月

（1）　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.4.6-2 に示した。

本治験には、日本人及び中国人各 18 例の合計 36 例が組み入れられた。全例が治験を完了し、薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団とした。なお、日本人及び中国人の各 1 例でラコサミド 200 mg 投与時に誤った用量が投与されたため、これらのデータは薬物動態解析対象から除外した。

表 2.7.6.4.6-2　被験者の内訳

人種	投与	無作為化例	治験薬投与例	完了例	薬物動態解析対象集団	安全性解析対象集団
合計	合計	36	36	36	36	36
	プラセボ	36	36	36	0	36
	ラコサミド 100 mg	24	24	24	24	24
	ラコサミド 200 mg	24	24	24	22 a)	24
	ラコサミド 400 mg	24	24	24	24	24
日本人	全体	18	18	18	18	18
	プラセボ	18	18	18	0	18
	ラコサミド 100 mg	12	12	12	12	12
	ラコサミド 200 mg	12	12	12	11 a)	12
	ラコサミド 400 mg	12	12	12	12	12
中国人	全体	18	18	18	18	18
	プラセボ	18	18	18	0	18
	ラコサミド 100 mg	12	12	12	12	12
	ラコサミド 200 mg	12	12	12	11 a)	12
	ラコサミド 400 mg	12	12	12	12	12

a)　日本人及び中国人の各 1 例に誤った用量のラコサミドが投与されたため、これらのデータは薬物動態解析対象から除外した

SP1046 試験総括報告書（5.3.3.3.6）Table 1.2、Table 1.3、Listing 1.4、Listing 2.1.1

（2）　被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.4.6-3 に、被験者の遺伝子型を表 2.7.6.4.6-4 に示した。

合計 36 例の年齢の平均値は 30.7 歳、BMI の平均値は 23.30 kg/m^2 であった。日本人と中国人では被験者背景に大きな違いはみられなかった。

CYP2C9 遺伝子型による高代謝能者（EM）が 32 例（88.9%）、中間代謝能者（IM）が 4 例（11.1%）であり、日本人と中国人は同数（各 16 例及び 2 例）であった。低代謝能者（PM）は日本人及び中国人共に認められなかった。

CYP2C19 遺伝子型による EM が 17 例（47.2%）、IM が 10 例（27.8%）、PM が 8 例（22.2%）、超急速代謝能者（UM）が 1 例（2.8%）であった。CYP2C19 遺伝子型による代謝能では PM の例数に差がみられ、日本人の 2 例（11.1%）に比べて中国人は 6 例（33.3%）と多かった。

表 2.7.6.4.6-3　被験者背景：安全性解析対象集団

	日本人 N=18	中国人 N=18	合計 N=36
年齢 (歳)	30.3 ± 5.5 22 – 39	31.1 ± 5.6 26 – 42	30.7 ± 5.5 22 – 42
身長 (cm)	171.3 ± 6.5 159 – 184	172.7 ± 6.5 163 – 188	172.0 ± 6.4 159 – 188
体重 (kg)	65.73 ± 10.74 52.0 – 91.0	72.42 ± 7.84 61.0 – 85.5	69.07 ± 9.86 52.0 – 91.0
BMI (kg/m^2)	22.327 ± 2.796 18.96 – 27.78	24.267 ± 2.211 20.86 – 27.92	23.297 ± 2.672 18.96 – 27.92

上段：平均値 ± 標準偏差、下段：最小値 – 最大値

SP1046 試験総括報告書（5.3.3.3.6）Table 2.1.1

表 2.7.6.4.6-4　被験者の遺伝子型：安全性解析対象集団

		日本人 N=18	中国人 N=18	合計 N=36
		例数 (%)		
CYP2C9	PM	0	0	0
	IM	2 (11.1)	2 (11.1)	4 (11.1)
	EM	16 (88.9)	16 (88.9)	32 (88.9)
CYP2C19	PM	2 (11.1)	6 (33.3)	8 (22.2)
	IM	5 (27.8)	5 (27.8)	10 (27.8)
	EM	10 (55.6)	7 (38.9)	17 (47.2)
	UM	1 (5.6)	0	1 (2.8)

EM：高代謝能者、IM：中間代謝能者、PM：低代謝能者、UM：超急速代謝能者

SP1046 試験総括報告書（5.3.3.3.6）Table 2.1.1

（3） 薬物動態

1） ラコサミド（人種別）

ラコサミド 100、200 及び 400 mg を単回経口投与した時の日本人の血漿中ラコサミド濃度推移を図 2.7.6.4.6-1 に、中国人の血漿中ラコサミド濃度推移を図 2.7.6.4.6-2 に、日本人及び中国人のラコサミドの薬物動態パラメータを表 2.7.6.4.6-5 に示した。また、ラコサミドの投与量で基準化したラコサミドの主要な薬物動態パラメータの日本人に対する中国人の幾何平均の比及び90%信頼区間を表 2.7.6.4.6-6 に示した。

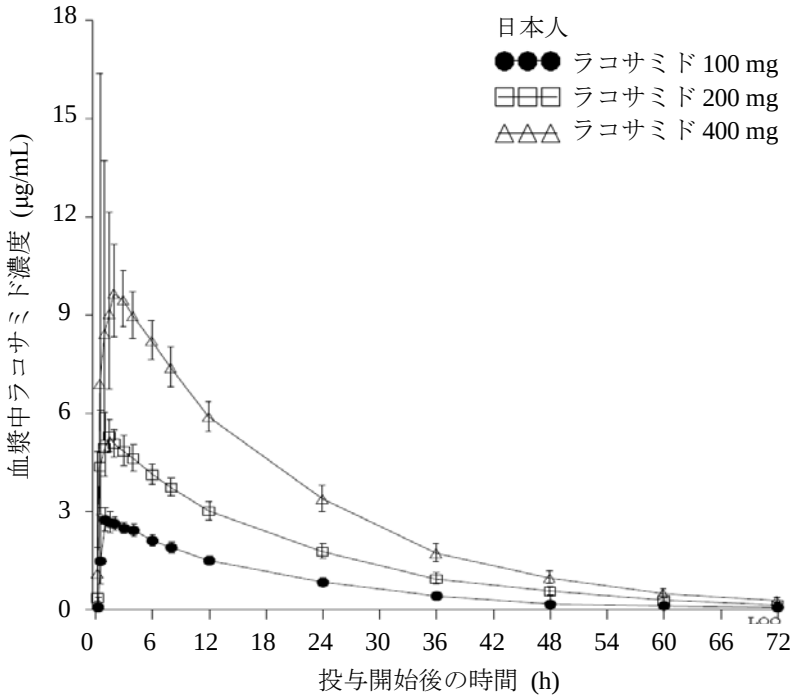
血漿中ラコサミドの濃度推移は日本人及び中国人で同様であり、いずれも投与後速やかに上昇し投与後 0.5～1 時間に C_{max} に達した。

日本人及び中国人における血漿中ラコサミドの C_{max} の幾何平均値は、ラコサミド 100 mg 投与時でそれぞれ 2.96 及び 3.11 μg/mL、200 mg 投与時でそれぞれ 5.84 及び 5.79 μg/mL、400 mg 投与時でそれぞれ 11.76 及び 10.50 μg/mL であった。C_{max} の幾何平均値は、日本人及び中国人共に用量比例性が認められた。AUC の幾何平均値も同様に日本人及び中国人共に用量比例性が認められた。$t_{1/2}$ の

幾何平均値は日本人及び中国人でいずれも約 14 時間であり、ラコサミドの用量に依存しなかった。ラコサミドの CL/F 及び CL_R の幾何平均値も同様に用量に関連する変化はみられなかった。

全体的に、ラコサミドの薬物動態パラメータは日本人及び中国人で同様であった。

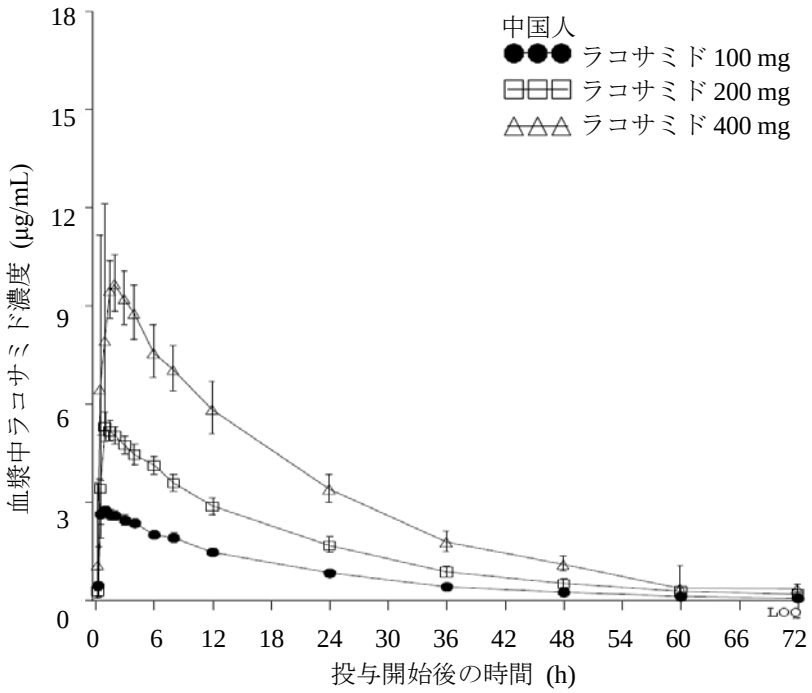
血漿中ラコサミドの AUC、AUC(0-t)及び C_{max} の日本人に対する中国人の幾何平均の比はいずれも 1 に近い値を示し、90%信頼区間は生物学的同等性の基準（0.8～1.25）の範囲内であった。



幾何平均値及び 95%信頼区間、例数：ラコサミド 100 mg 12 例、ラコサミド 200 mg 11 例、ラコサミド 400 mg 12 例

SP1046 試験総括報告書（5.3.3.3.6）Figure 1.3.2

図 2.7.6.4.6-1　ラコサミドを日本人に単回経口投与した時の血漿中ラコサミド濃度推移：薬物動態解析対象集団



幾何平均値及び 95%信頼区間、例数：ラコサミド 100 mg 12 例、ラコサミド 200 mg 11 例、ラコサミド 400 mg 12 例

SP1046 試験総括報告書（5.3.3.3.6）Figure 1.3.2

図 2.7.6.4.6-2　ラコサミドを中国人に単回経口投与した時の血漿中ラコサミド濃度推移：薬物動態解析対象集団

表 2.7.6.4.6-5　ラコサミドを日本人及び中国人に単回経口投与した時のラコサミドの薬物動態パラメータ：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	ラコサミド 100 mg			ラコサミド 200 mg			ラコサミド 400 mg		
	日本人 N=12	中国人 N=12	合計 N=24	日本人 N=11	中国人 N=11	合計 N=22	日本人 N=12	中国人 N=12	合計 N=24
AUC (μg·h/mL)	57.0394 20.4	56.5362 17.6	56.7872 18.7	116.3755 18.2	111.3487 16.7	113.8343 17.2	219.1042 16.1	220.7919 19.7	219.9464 17.6
AUC(0-t) (μg·h/mL)	54.9747 18.7	54.7209 16.1	54.8477 17.0	112.0585 17.1	106.7303 15.1	109.3619 15.9	212.5036 15.0	211.7762 18.8	212.1396 16.6
C_{max} (μg/mL)	2.9642 15.2	3.1074 15.8	3.0349 15.4	5.8372 25.0	5.7862 6.1	5.8116 17.7	11.7617 15.4	10.4990 13.0	11.1124 15.1
t_{max} (h) [a]	1.0000 0.500 – 4.000	0.5000 0.500 – 1.500	0.7500 0.500 – 4.000	1.0000 0.250 – 1.500	1.0000 0.500 – 2.000	1.0000 0.250 – 2.000	1.0000 0.500 – 4.000	1.0000 0.500 – 3.000	1.0000 0.500 – 4.000
$t_{1/2}$ (h)	14.0471 20.2	13.9106 17.0	13.9787 18.2	14.6282 13.0	14.8689 18.6	14.7481 15.7	13.7256 15.3	14.9334 13.3	14.3168 14.7
CL/F (L/h)	1.7532 20.4	1.7688 17.6	1.7610 18.7	1.7186 18.2	1.7962 16.7	1.7569 17.2	1.8256 16.1	1.8117 19.7	1.8186 17.6
CL_R (L/h)	0.5730 41.0	0.5632 [b] 27.6	0.5683 [b] 34.3	0.4994 46.4	0.6175 23.8	0.5553 37.4	0.5196 [b] 33.6	0.5826 [b] 32.8	0.5502 [c] 33.0
V_z/F (L)	35.5293 13.4	35.4972 9.0	35.5132 11.2	36.2688 13.0	38.5300 11.5	37.3823 12.4	36.1505 12.8	39.0311 15.0	37.5632 14.2
f_e	0.3268 26.4	0.3103 [b] 26.8	0.3188 [b] 26.1	0.2906 36.4	0.3438 19.1	0.3161 29.6	0.2862 [b] 28.1	0.3183 [b] 22.6	0.3018 [c] 25.5

上段：幾何平均値、下段：変動係数%

a)　上段：中央値、下段：最小値 – 最大値

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なかった

c)　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なかった

SP1046 試験総括報告書（5.3.3.3.6）Table 3.3.1.1

表 2.7.6.4.6-6　ラコサミドを単回経口投与した時の日本人に対する中国人のラコサミドの投与量で基準化したラコサミド薬物動態パラメータの比較：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	中国人／日本人	
	幾何平均の比	90%信頼区間
AUC	0.9919	0.8979, 1.0959
AUC(0-t)	0.9875	0.9006, 1.0828
C_{max}	0.9738	0.9021, 1.0512

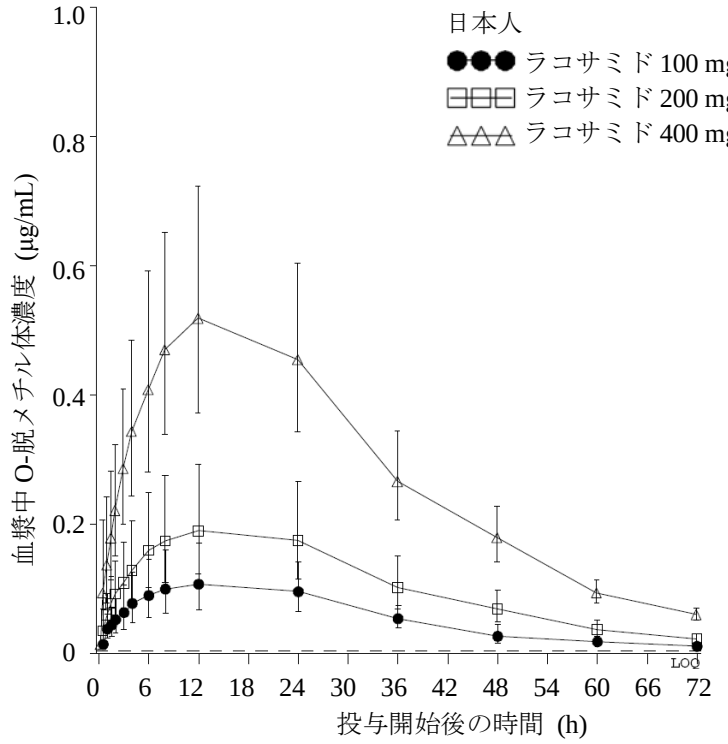
SP1046 試験総括報告書（5.3.3.3.6）Table 3.5.1.2

2）　O-脱メチル体（人種別）

ラコサミド 100、200 及び 400 mg を単回経口投与した時の日本人の血漿中 O-脱メチル体濃度推移を図 2.7.6.4.6-3 に、中国人の血漿中 O-脱メチル体濃度推移を図 2.7.6.4.6-4 に、日本人及び中国人の O-脱メチル体の薬物動態パラメータを表 2.7.6.4.6-7 に示した。

日本人及び中国人における血漿中 O-脱メチル体の C_{max} の幾何平均値は、ラコサミド 100 mg 投与時でそれぞれ 0.11 及び 0.09 μg/mL、200 mg 投与時でそれぞれ 0.19 及び 0.13 μg/mL、400 mg 投与時でそれぞれ 0.52 及び 0.23 μg/mL であった。C_{max} の幾何平均値は、日本人に比べて中国人で低かった。t_{max} の中央値は日本人及び中国人共に 12 時間であった。また、O-脱メチル体の $t_{1/2}$ 及び CL_R の幾何平均値も日本人及び中国人で同様であった。

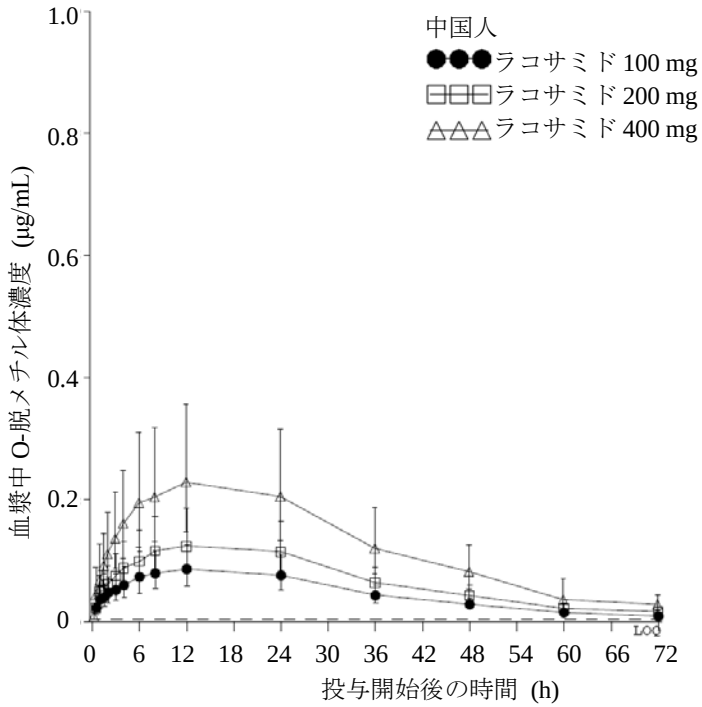
いくつかの O-脱メチル体の薬物動態パラメータで日本人と中国人で差がみられた。特に、AUC、AUC(0-t)及び C_{max} の幾何平均値は日本人に比べて中国人で 20%～50%、CL_{fm}/F の幾何平均値は 25%～55%低かった。この差は、CYP2C19 遺伝子型による PM の割合が日本人では 11.1%（2/18 例）であったのに対して中国人では 33.3%（6/18 例）と高かったためと考えられた。



幾何平均値及び 95%信頼区間、例数：ラコサミド 100 mg 12 例、ラコサミド 200 mg 11 例、ラコサミド 400 mg 12 例

SP1046 試験総括報告書（5.3.3.3.6）Figure 1.4.2

図 2.7.6.4.6-3　ラコサミドを日本人に単回経口投与した時の血漿中 O-脱メチル体濃度推移：薬物動態解析対象集団



幾何平均値及び 95%信頼区間、例数：ラコサミド 100 mg 12 例、ラコサミド 200 mg 11 例、ラコサミド 400 mg 12 例

SP1046 試験総括報告書（5.3.3.3.6）Figure 1.4.2

図 2.7.6.4.6-4　ラコサミドを中国人に単回経口投与した時の血漿中 O-脱メチル体濃度推移：薬物動態解析対象集団

表 2.7.6.4.6-7　ラコサミドを日本人及び中国人に単回経口投与した時の O-脱メチル体の薬物動態パラメータ：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	ラコサミド 100 mg			ラコサミド 200 mg			ラコサミド 400 mg		
	日本人 N=12	中国人 N=12	合計 N=24	日本人 N=11	中国人 N=11	合計 N=22	日本人 N=12	中国人 N=12	合計 N=24
AUC (μg·h/mL)	4.5230 60.7	3.6084 57.1	4.0399 58.9	8.2990 61.0	5.3146 54.7	6.6412 62.3	21.5283 43.5	9.8550 74.5	14.5658 75.7
AUC(0-t) (μg·h/mL)	4.1940 64.6	3.3458 60.8	3.7460 62.6	7.6439 64.8	4.9130 56.7	6.1282 64.8	20.0136 46.1	9.0136 75.3	13.4311 77.8
C_{max} (μg/mL)	0.1105 79.6	0.0894 63.1	0.0994 70.9	0.1926 69.9	0.1296 62.1	0.1580 68.6	0.5245 53.5	0.2308 77.6	0.3479 82.7
t_{max} (h) [a]	12.0000 8.000-24.083	12.0000 1.017-24.000	12.0000 1.017-24.083	12.0000 8.000-24.000	12.0000 8.000-24.000	12.0000 8.000-24.000	12.0000 8.000-24.050	12.0000 8.000-24.000	12.0000 8.000-24.050
$t_{1/2}$ (h)	16.0121 17.4	16.1291 17.1	16.0705 16.9	16.8839 16.9	16.2072 14.5	16.5421 15.5	16.3409 11.4	17.3390 17.1	16.8326 14.6
CL_{fm}/F (L/h)	0.2256 132.5	0.1703 [b]	0.1972 [b]	0.1786 112.5	0.1261 81.6	0.1501 97.1	0.2701 [b]	0.1252 [b]	0.1839 [c]
CL_R (L/h)	2.6858 44.0	2.3204 [b]	2.5044 [b]	2.3648 48.8	2.4936 34.9	2.4283 41.3	2.6033 [b]	2.6339 [b]	2.6186 [c]
f_e	0.1287 97.5	0.0938 [b]	0.1106 [b]	0.1039 84.9	0.0702 67.9	0.0854 78.4	0.1488 [b]	0.0684 [b]	0.1009 [c]

上段：幾何平均値、下段：変動係数%

a)　上段：中央値、下段：最小値 – 最大値

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なかった

c)　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なかった

SP1046 試験総括報告書（5.3.3.3.6）Table 3.3.1.2

3)　ラコサミド及び O-脱メチル体（CYP2C19 遺伝子型による代謝能別）

ラコサミドの投与量及び体重で基準化したラコサミドの薬物動態パラメータを、CYP2C19 遺伝子型による代謝能別に表 2.7.6.4.6-8 に示した。また、ラコサミドの投与量及び体重で基準化したラコサミドの主要な薬物動態パラメータの、CYP2C19 遺伝子型による代謝能間の幾何平均の比及び 90%信頼区間を表 2.7.6.4.6-9 に示した。なお、CYP2C9 遺伝子型による代謝能のラコサミドの薬物動態に対する影響は、IM が少なく PM がいなかったため評価できなかった。

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}（体重当たりのみかけの全身クリアランス）の中央値が 17.0%低下した。それに伴って、AUC_{DBW}（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）及び $AUC(0\text{-}t)_{DBW}$（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）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最高血漿中濃度）及び f_e の中央値は EM 及び PM で同様であり、吸収率には影響を及ぼさないことが示唆された。

CYP2C19 遺伝子型による代謝能が同じ分類の日本人と中国人で比較した結果、すべてのラコサミドの投与量及び体重で基準化したラコサミドの薬物動態パラメータは日本人及び中国人で同様であった。

「PM／IM」、「PM／EM」及び「IM／EM」の血漿中ラコサミドの AUC の幾何平均の比（90%信頼区間）は、それぞれ 1.13（0.99～1.28）、1.24（1.10～1.40）及び 1.10（0.99～1.23）であった。

表 2.7.6.4.6-8　CYP2C19 遺伝子型による代謝能別の、ラコサミドの投与量及び体重で基準化したラコサミドの薬物動態パラメータ：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	CYP2C19										
	日本人				中国人			合計			
	EM n=19	IM n=10	PM n=4	UM n=2	EM n=13	IM n=10	PM n=12	EM n=32	IM n=20	PM n=16	UM n=2
AUC_{DBW} (μg/mL·h/mg·kg)	34.1251	36.1499	48.5681	41.5693	38.0451	41.5781	42.5837	35.4089	40.3853	42.5837	41.5693
$AUC(0\text{-}t)_{DBW}$ (μg/mL·h/mg·kg)	33.6134	35.4049	45.3596	39.8897	37.2403	39.9367	39.7277	34.5801	38.4792	39.7277	39.8897
$C_{max,DBW}$ (μg/mL/mg·kg)	1.8350	1.7384	1.9573	2.5732	2.0183	2.0027	1.9262	1.9480	1.9535	1.9262	2.5732
CL/F_{BW} (L/h/kg)	0.0293	0.0277	0.0212	0.0241	0.0263	0.0241	0.0235	0.0283	0.0248	0.0235	0.0241
$CL_{R,BW}$ (L/h/kg)	0.0103 [a)]	0.0096	0.0069	0.0039	0.0087 [a)]	0.0087 [a)]	0.0088	0.0090 [b)]	0.0089 [a)]	0.0082	0.0039
V_z/F_{BW} (L/kg)	0.5496	0.5801	0.5370	0.5309	0.5099	0.4853	0.5618	0.5416	0.5304	0.5618	0.5309
f_e	0.3042 [a)]	0.3584	0.3127	0.1631	0.3063 [a)]	0.3512 [a)]	0.3417	0.3063 [b)]	0.3566 [a)]	0.3270	0.1631

$CL_{R,BW}$：体重当たりの腎クリアランス、EM：高代謝能者、IM：中間代謝能者、PM：低代謝能者、UM：超急速代謝能者、V_z/F_{BW}：体重当たりのみかけの分布容積

中央値

a)　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なかった

b)　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なかった

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

表 2.7.6.4.6-9　CYP2C19 遺伝子型による代謝能間の、ラコサミドの投与量及び体重で基準化したラコサミド薬物動態パラメータの比較：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	グループ	幾何平均の比	90%信頼区間
AUC_{DBW}	PM／IM	1.1262	0.9881, 1.2835
	PM／EM	1.2395	1.1013, 1.3950
	IM／EM	1.1006	0.9861, 1.2284
$AUC(0\text{-}t)_{DBW}$	PM／IM	1.0995	0.9727, 1.2428
	PM／EM	1.1992	1.0735, 1.3396
	IM／EM	1.0906	0.9840, 1.2089
$C_{max,DBW}$	PM／IM	0.9726	0.8798, 1.0752
	PM／EM	1.0029	0.9154, 1.0987
	IM／EM	1.0311	0.9472, 1.1225

EM：高代謝能者、IM：中間代謝能者、PM：低代謝能者

SP1046 試験総括報告書（5.3.3.3.6）Table 10.4.1.1

ラコサミドの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を、CYP2C19 遺伝子型による代謝能別に表 2.7.6.4.6-10 に示した。なお、CYP2C9 遺伝子型による代謝能のラコサミドの薬物動態に対する影響は、IM が少なく PM がいなかったため評価できなかった。

CYP2C19 遺伝子型による EM に比べて PM で O-脱メチル体の CL_{fm}/F_{BW}（体重当たりの代謝物のみかけの生成クリアランス）の中央値が日本人及び中国人でそれぞれ 87.5%及び 80.4%低下した。また、$AUC(0\text{-}t)_{DBW}$ の中央値がそれぞれ 73.6%及び 71.4%、$C_{max,DBW}$ の中央値がそれぞれ 80.0%及び 74.3%減少した。

CYP2C19 遺伝子型による代謝能が同じ分類の日本人と中国人で比較した結果、すべてのラコサミドの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日本人及び中国人で同様であった。

表 2.7.6.4.6-10　CYP2C19 遺伝子型による代謝能別の、ラコサミドの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：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	CYP2C19										
	日本人				中国人			合計			
	EM n=19	IM n=10	PM n=4	UM n=2	EM n=13	IM n=10	PM n=12	EM n=32	IM n=20	PM n=16	UM n=2
AUC_{DBW} (μg/mL·h/mg·kg)	4.2179	2.6760	1.2234	1.8413	3.9333	2.6896	1.1683	4.0686	2.6896	1.1820	1.8413
$AUC(0\text{-}t)_{DBW}$ (μg/mL·h/mg·kg)	4.1022	2.4920	1.0828	1.6739	3.7714	2.5632	1.0793	3.8153	2.5581	1.0810	1.6739
$C_{max,DBW}$ (μg/mL/mg·kg)	0.1253	0.0630	0.0250	0.0415	0.1037	0.0686	0.0266	0.1095	0.0656	0.0265	0.0415
CL_{fm}/F_{BW} (L/h/kg)	0.0072 [a)]	0.0037	0.0009	0.0009	0.0046 [a)]	0.0024 [a)]	0.0009	0.0053 [b)]	0.0026 [a)]	0.0009	0.0009
$CL_{R,BW}$ (L/h/kg)	0.0463 [a)]	0.0457	0.0360	0.0190	0.0356 [a)]	0.0346 [a)]	0.0328	0.0382 [b)]	0.0431 [a)]	0.0342	0.0190

EM：高代謝能者、IM：中間代謝能者、PM：低代謝能者、UM：超急速代謝能者

中央値

a)　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なかった

b)　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なかった

SP1046 試験総括報告書（5.3.3.3.6）Table 10.2.2.2

（4）　安全性

1）　有害事象

本治験では、MedDRA version 9.1 を用いて有害事象を集計した。

治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連なし（Not related）」又は「関連あり（Related）」のいずれかで評価し、「関連あり」の有害事象を「治験薬との因果関係が否定できない有害事象」として取り扱った。

i)　有害事象発現例数の概要

プラセボ並びにラコサミド 100、200 及び 400 mg を単回経口投与した時に認められた有害事象発現例数の概要を表 2.7.6.4.6-11 に示した。

有害事象はラコサミド合計で日本人 18 例中 10 例（55.6%）及び中国人 18 例中 8 例（44.4%）の合計 18 例（50.0%）、プラセボ投与時で日本人 18 例中 4 例（22.2%）及び中国人 18 例中 6 例（33.3%）の合計 10 例（27.8%）に認められた。このうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、ラコサミド合計で日本人 10 例（55.6%）及び中国人 6 例（33.3%）の合計 16 例（44.4%）、プラセボ投与時で日本人 4 例（22.2%）及び中国人 5 例（27.8%）の合計 9 例（25.0%）に認められた。ラコサミド合計では中国人に比べて日本人の発現率がやや高かった。

本治験では、死亡及び重篤な有害事象、並びに治験の中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.4.6-11　有害事象発現例数の概要：安全性解析対象集団

	プラセボ			ラコサミド 100 mg			ラコサミド 200 mg			ラコサミド 400 mg			ラコサミド合計		
	日本人 N=18	中国人 N=18	合計 N=36	日本人 N=12	中国人 N=12	合計 N=24	日本人 N=12	中国人 N=12	合計 N=24	日本人 N=12	中国人 N=12	合計 N=24	日本人 N=18	中国人 N=18	合計 N=36
	例数 (%)														
有害事象	4 (22.2)	6 (33.3)	10 (27.8)	0	0	0	4 (33.3)	4 (33.3)	8 (33.3)	9 (75.0)	6 (50.0)	15 (62.5)	10 (55.6)	8 (44.4)	18 (50.0)
因果関係が否定できない有害事象	4 (22.2)	5 (27.8)	9 (25.0)	0	0	0	2 (16.7)	2 (16.7)	4 (16.7)	9 (75.0)	5 (41.7)	14 (58.3)	10 (55.6)	6 (33.3)	16 (44.4)
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
治験の中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

SP1046 試験総括報告書（5.3.3.3.6）Table 4.1.1

ii)　すべての有害事象

各被験者グループにおいて治験薬投与後に認められた有害事象を表 2.7.6.4.6-12 に示した。

有害事象は、ラコサミド合計では日本人 10 例（55.6%）に 29 件及び中国人 8 例（44.4%）に 14 件、プラセボ投与時で日本人 4 例（22.2%）に 4 件及び中国人 6 例（33.3%）に 8 件認められた。

最も多く認められた有害事象は、疲労 9 例［ラコサミド合計 7 例（19.4%）及びプラセボ投与時 2 例（5.6%）］であり、次いで浮動性めまい 7 例［ラコサミド合計 5 例（13.9%）及びプラセボ投与時 2 例（5.6%）］、傾眠 6 例［ラコサミド合計 5 例（13.9%）及びプラセボ投与時 1 例（2.8%）］、頭痛 5 例［ラコサミド合計 3 例（8.3%）及びプラセボ投与時 2 例（5.6%）］、幻聴 3 例［ラコサミド合計 3 例（8.3%）］並びに口の感覚鈍麻及び口の錯感覚が各 2 例［ラコサミド合計各 2 例（5.6%）］であった。これらの事象はプラセボ投与時よりラコサミド投与時に多く認められた。その他の有害事象は、ラコサミド合計又はプラセボ投与時で各 1 例（2.8%）の発現であった。

すべての有害事象は治験終了時までに回復した。

表 2.7.6.4.6-12　各被験者グループにおける有害事象：安全性解析対象集団

器官別大分類 基本語	プラセボ			ラコサミド 100 mg			ラコサミド 200 mg			ラコサミド 400 mg			ラコサミド合計		
	日本人 N=18	中国人 N=18	合計 N=36	日本人 N=12	中国人 N=12	合計 N=24	日本人 N=12	中国人 N=12	合計 N=24	日本人 N=12	中国人 N=12	合計 N=24	日本人 N=18	中国人 N=18	合計 N=36
	例数 (%)														
全有害事象	4 (22.2)	6 (33.3)	10 (27.8)	0	0	0	4 (33.3)	4 (33.3)	8 (33.3)	9 (75.0)	6 (50.0)	15 (62.5)	10 (55.6)	8 (44.4)	18 (50.0)
耳および迷路障害	0	1 (5.6)	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (4.2)	1 (5.6)	0	1 (2.8)
聴覚過敏	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (4.2)	1 (5.6)	0	1 (2.8)
聴力低下	0	1 (5.6)	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (4.2)	1 (5.6)	0	1 (2.8)
視力低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (4.2)	1 (5.6)	0	1 (2.8)
胃腸障害	0	1 (5.6)	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	4 (33.3)	1 (8.3)	5 (20.8)	4 (22.2)	1 (5.6)	5 (13.9)
口の感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (8.3)	1 (5.6)	1 (5.6)	2 (5.6)
口の錯感覚	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)	0	2 (8.3)	2 (11.1)	0	2 (5.6)
悪心	0	1 (5.6)	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (4.2)	0	1 (5.6)	1 (2.8)
口内乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (4.2)	1 (5.6)	0	1 (2.8)
全身障害および投与局所様態	1 (5.6)	1 (5.6)	2 (5.6)	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (8.3)	4 (33.3)	2 (16.7)	6 (25.0)	4 (22.2)	3 (16.7)	7 (19.4)
疲労	1 (5.6)	1 (5.6)	2 (5.6)	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (4.2)	4 (33.3)	2 (16.7)	6 (25.0)	4 (22.2)	3 (16.7)	7 (19.4)
穿刺部位疼痛	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.8)
感染症および寄生虫症	0	1 (5.6)	1 (2.8)	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (4.2)	0	1 (8.3)	1 (4.2)	1 (5.6)	1 (5.6)	2 (5.6)
せつ	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.8)
鼻咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (4.2)	0	1 (5.6)	1 (2.8)
鼻炎	0	1 (5.6)	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

事象名：MedDRA ver. 9.1

SP1046 試験総括報告書（5.3.3.3.6）Table 4.1.2

表 2.7.6.4.6-12　各被験者グループにおける有害事象：安全性解析対象集団（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ			ラコサミド 100 mg			ラコサミド 200 mg			ラコサミド 400 mg			ラコサミド合計		
	日本人 N=18	中国人 N=18	合計 N=36	日本人 N=12	中国人 N=12	合計 N=24	日本人 N=12	中国人 N=12	合計 N=24	日本人 N=12	中国人 N=12	合計 N=24	日本人 N=18	中国人 N=18	合計 N=36
	例数 (%)														
臨床検査	1 (5.6)	0	1 (2.8)	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (8.3)	0	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)	2 (5.6)
血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (5.6)	1 (2.8)
C-反応性蛋白増加	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.8)
白血球数増加	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.8)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.6)	0	1 (2.8)	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	0	1 (5.6)	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋力低下	0	1 (5.6)	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	2 (11.1)	3 (16.7)	5 (13.9)	0	0	0	2 (16.7)	1 (8.3)	3 (12.5)	7 (58.3)	4 (33.3)	11 (45.8)	8 (44.4)	5 (27.8)	13 (36.1)
浮動性めまい	1 (5.6)	1 (5.6)	2 (5.6)	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (4.2)	1 (8.3)	3 (25.0)	4 (16.7)	1 (5.6)	4 (22.2)	5 (13.9)
傾眠	1 (5.6)	0	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	4 (33.3)	1 (8.3)	5 (20.8)	4 (22.2)	1 (5.6)	5 (13.9)
頭痛	0	2 (11.1)	2 (5.6)	0	0	0	2 (16.7)	0	2 (8.3)	1 (8.3)	0	1 (4.2)	3 (16.7)	0	3 (8.3)
錯感覚	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.8)
味覚異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (4.2)	1 (5.6)	0	1 (2.8)
視野欠損	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (4.2)	1 (5.6)	0	1 (2.8)
精神障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)	1 (8.3)	3 (12.5)	2 (11.1)	1 (5.6)	3 (8.3)
幻聴	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)	1 (8.3)	3 (12.5)	2 (11.1)	1 (5.6)	3 (8.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (4.2)	1 (8.3)	0	1 (4.2)	1 (5.6)	1 (5.6)	2 (5.6)
咽喉頭疼痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (5.6)	1 (2.8)
咽喉乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (4.2)	1 (5.6)	0	1 (2.8)

事象名：MedDRA ver. 9.1

SP1046 試験総括報告書（5.3.3.3.6）Table 4.1.2

iii) 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

ラコサミド投与時の穿刺部位疼痛、せつ、鼻咽頭炎、血中トリグリセリド増加、C-反応性蛋白増加、白血球数増加及び咽喉頭疼痛、並びにプラセボ投与時の鼻炎の各 1 件を除き、治験薬との因果関係が否定されなかった。

iv) 重症度別の有害事象

ラコサミド投与時に発現した有害事象の重症度は、軽度 39 件（90.7%）及び中等度 4 件（9.3%）であり、高度の有害事象は認められなかった。プラセボ投与時に発現した 12 件の有害事象の重症度は、すべて軽度であった。

v) 死亡及びその他の重篤な有害事象

本治験では、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

vi) 治験の中止に至った有害事象

本治験では、治験の中止に至った有害事象は認められなかった。

vii) 他の重要な有害事象

他の重要な有害事象として、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が日本人の 1 例に認められた。本被験者は第 3 期にプラセボが投与され、約 2 日後に本事象が発現し、発現期間は 5 日間であった。本事象の重症度は軽度であり、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有害事象と評価された。

2） 臨床検査値及びその他の安全性評価項目

臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に、臨床的に重要な変動は認められなかった。

（5） 結論

ラコサミド 100、200 及び 400 mg を日本人及び中国人健康成人男性に単回経口投与した時のラコサミドの薬物動態パラメータは、C_{max} 及び AUC について各人種で用量比例性を示し、全体的に人種差は認められなかった。O-脱メチル体の C_{max} 及び AUC は中国人に比べて日本人で高かったが、この差は CYP2C19 遺伝子型による PM の割合が中国人で高かったことに起因し、O-脱メチル体の薬物動態パラメータを CYP2C19 遺伝子型で層別した場合には、人種差は認められなかった。

CYP2C19 遺伝子型による EM に対して、IM のラコサミドの AUC は 10%高く、PM では 24%高かった。ラコサミドの C_{max} は、CYP2C19 遺伝子型の影響を受けなかった。CYP2C9 遺伝子型については、PM がおらず、IM が少なかったため評価できなかった。

ラコサミド 100、200 及び 400 mg の投与に対する忍容性が、日本人及び中国人で同様に認められた。

2.7.6.5　外因性要因を検討した PK 試験報告書

2.7.6.5.1　SP644 試験［ジゴキシンの薬物動態にラコサミドが及ぼす影響の検討］（5.3.3.4.1：参考資料）

治験方法の概略（表 2.7.6.5.1-1）及び結果の要約を示した。

表 2.7.6.5.1-1　治験方法の概略

項目	内容
標題	白人健康成人男性被験者を対象に、ジゴキシンの定常状態下の薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性にラコサミドが及ぼす影響を検討する二重盲検、プラセボ対照、無作為化、2 期クロスオーバー試験
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： ラコサミド併用時及びラコサミド非併用時のジゴキシンの薬物動態を評価する。 副次目的： ラコサミド併用時及びラコサミド非併用時のジゴキシンの薬力学、安全性及び忍容性を評価する。ジゴキシンがラコサミドの薬物動態に及ぼす影響については、以前の臨床試験のラコサミドのデータをヒストリカルコントロールとして検討する。
治験デザイン	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
治験方法	ジゴキシン 0.25 mg を第 1 日目は 1 日 3 回、第 2～21 日目までは 1 日 1 回経口投与を行うこととした。 ジゴキシンの反復投与の期間中、2 期クロスオーバー法により、20 例の被験者に 2 通りの投与順（A-B、B-A）のいずれかに例数が均等になるよう無作為に割り付け、投与順に従い第 8～11 日目の第 1 期及び第 18～21 日目の第 2 期に以下の投与法でラコサミド又はプラセボを投与することとした。 A：ラコサミド 200 mg を 1 日 2 回、3.5 日間経口投与 B：ラコサミドのプラセボを 1 日 2 回、3.5 日間経口投与 第 12～17 日目までの 6 日間をラコサミドの休薬期間とした。
被験者数	計画例数：20 例、無作為化例数：23 例、完了例数：20 例 薬物動態解析対象集団：20 例、安全性解析対象集団：20 例 なお、本治験では 23 例が無作為化されたが、3 例が治験薬投与開始前に脱落した。
対象	白人健康成人男性
主な選択基準	年齢が 18 歳以上 45 歳以下で、BMI が 20～28 kg/m^2 である白人健康男性

表 2.7.6.5.1-1　治験方法の概略（続き）

項目	内容
治験薬、投与量、投与方法及び投与期間	治験薬： ジゴキシン 0.25 mg 錠（Lanicor®, Teofarma）：バッチ番号 WE12795 海外臨床試験用ラコサミド 100 mg 錠：バッチ番号 228920 ラコサミドプラセボ錠：バッチ番号 228850 投与量、投与方法及び投与期間： ジゴキシン：0.25 mg 錠 1 錠を第 1 日目に 1 日 3 回、第 2～21 日目に 1 日 1 回経口投与 ラコサミド又はプラセボ：ラコサミド 200 mg（100 mg 錠×2）又はプラセボ 2 錠を、第 1 期では第 8～10 日目に 1 日 2 回、第 11 日目（朝）に 1 日 1 回経口投与、第 2 期では第 18～20 日目に 1 日 2 回、第 21 日目（朝）に 1 日 1 回経口投与 治験薬は、水 240 mL と共に服用し、第 11 及び 21 日目（朝）は絶食下投与とした。
評価項目	薬物動態： 測定時点： 血液サンプル ラコサミド及び O-脱メチル体（血漿）：第 1 日目の投与前、第 10 及び 20 日目の朝夕の投与前（トラフ値）、第 11 及び 21 日目の投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8 及び 12 時間 ジゴキシン（血清）：第 1 日目の投与前、第 8、10、18 及び 20 日目の投与前、第 11 及び 21 日目の投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12 及び 24 時間 尿サンプル 第 1 日目の投与前、第 11 及び 21 日目の投与後 0-12 及び 12-24 時間 主要な薬物動態パラメータ： ジゴキシン：$AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$ 副次的な薬物動態パラメータ： ジゴキシン：$C_{min,ss}$、C_{trough}、$t_{max,ss}$、PTF（血中濃度のピーク値とトラフ値の変動） その他の薬物動態パラメータ： ラコサミド及び O-脱メチル体：$AUC(0\text{-}12)_{ss}$、$C_{max,ss}$、$C_{min,ss}$、$t_{max,ss}$、$Ae(0\text{-}12)_{ss}$ ジゴキシン：$Ae(0\text{-}24)_{ss}$ 薬力学： 第 8 日目の投与前と第 11 及び 21 日目の投与後 1 時間の 12 誘導心電図 安全性： 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体的所見、12 誘導心電図

表 2.7.6.5.1-1　治験方法の概略（続き）

項目	内容
統計解析方法	薬物動態： ノンコンパートメントモデル解析により薬物動態パラメータを算出した。血清中ジゴキシン濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量を投与条件別に求めた。分散分析に基づき、ジゴキシンの $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ 及び $C_{max,ss}$ について、ラコサミド非併用時に対するラコサミド併用時の幾何平均の比及び 90%信頼区間を求めた。 安全性： 有害事象について発現例数、発現率を投与条件別に求めた。臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図パラメータについて、測定値及び投与前からの変化量の記述統計量を投与条件別に求めた。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]（ドイツ）
公表文献	Cawello W, et al. Effect of lacosamide on the steady-state pharmacokinetics of digoxin: results from a phase I, multiple-dose, double-blind, randomised, placebo-controlled, crossover trial. Clin Drug Investig. 2014;34:327-34.
治験実施期間	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5.1-2 に示した。

本治験には 23 例が無作為化されたが、3 例が治験薬の投与前に脱落した。20 例が治験薬の投与を受け治験を完了し、薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団は、いずれも 20 例とした。

表 2.7.6.5.1-2　被験者の内訳

無作為化例	治験薬投与例	完了例	薬物動態解析対象集団	安全性解析対象集団
23	20	20	20	20

SP644 試験総括報告書（5.3.3.4.1）Table 1.2

(2)　被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.5.1-3 に示した。

安全性解析対象集団 20 例の年齢の平均値は 36.8 歳、BMI の平均値は 25.58 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.5.1-3　被験者背景：安全性解析対象集団

	合計 N=20
年齢 (歳)	36.8 ± 5.4 (26 – 44)
身長 (cm)	179.9 ± 5.1 (170 – 190)
体重 (kg)	82.8 ± 7.1 (69 – 94)
BMI (kg/m^2)	25.580 ± 1.664 (21.74 – 27.77)

平均値 ± 標準偏差 (最小値 – 最大値)

SP644 試験総括報告書（5.3.3.4.1）Table 3

（3） 薬物動態

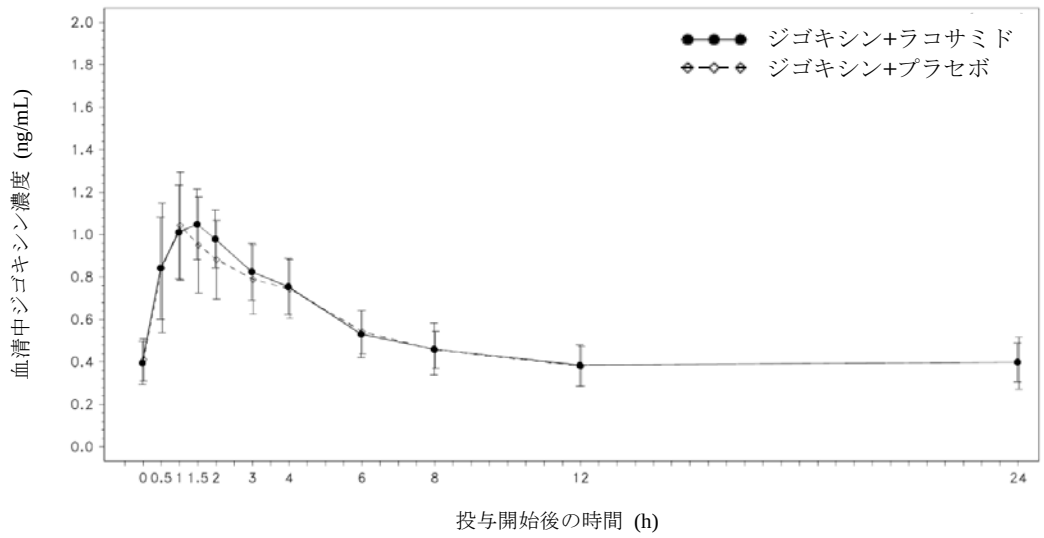
1） ジゴキシンの薬物動態

ジゴキシン 0.25 mg を反復経口投与時の定常状態下における、ラコサミド 200 mg 又はプラセボ 1 日 2 回経口投与時の血清中ジゴキシン濃度推移を図 2.7.6.5.1-1 に、ジゴキシンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.5.1-4 に示した。また、主要な薬物動態パラメータである $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ 及び $C_{max,ss}$ について、ラコサミド非併用時に対するラコサミド併用時の幾何平均の比及び 90%信頼区間を表 2.7.6.5.1-5 に示した。

定常状態のジゴキシンは、ラコサミド併用時及びラコサミド非併用時に関わらず、投与 1.0～1.5 時間後に $C_{max,ss}$（約 1.1 ng/mL）に到達した。

ジゴキシンの $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ と $C_{max,ss}$ の幾何平均値は、ラコサミド併用時及びラコサミド非併用時共に同様であり、$C_{min,ss}$、C_{trough} 及び PTF の幾何平均値も同様であった。$t_{max,ss}$ の中央値及び範囲、$Ae(0\text{-}24)_{ss}$ の平均値も同様であった。

ジゴキシンの $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ 及び $C_{max,ss}$ について、ラコサミド非併用時に対するラコサミド併用時の幾何平均の比の 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。ラコサミドの反復投与は、ジゴキシンのバイオアベイラビリティに影響を与えず、また、腎排泄にも影響を与えないことが確認された。



平均値 ± 標準偏差、例数：ジゴキシン+ラコサミド 20 例、ジゴキシン+プラセボ 20 例

SP644 試験総括報告書（5.3.3.4.1）Figure 1

図 2.7.6.5.1-1 ラコサミド併用・非併用時の定常状態の血清中ジゴキシン濃度推移：薬物動態解析対象集団

表 2.7.6.5.1-4 ラコサミド併用・非併用時の定常状態のジゴキシンの薬物動態パラメータ：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	ジゴキシン+ラコサミド N=20	ジゴキシン+プラセボ N=20
$AUC(0\text{-}24)_{ss}$ (ng·h/mL)	11.96 (18.1)	11.68 (22.2)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	1.12 (14.8)	1.07 (23.8)
$C_{min,ss}$ (ng/mL)	0.34 (28.8)	0.33 (31.5)
C_{trough} (ng/mL)	0.39 (23.7)	0.38 (33.7)
$t_{max,ss}$ (h) [a]	1.50 (0.5 – 3.0)	1.00 (0.5 – 3.0)
PTF (%)	152.6 (29.3)	145.9 (34.3)
$Ae(0\text{-}24)_{ss}$ (mg) [b]	0.091 ± 0.0223	0.092 ± 0.0287

幾何平均値 (変動係数%)

a) 中央値 (最小値 – 最大値)

b) 平均値 ± 標準偏差

SP644 試験総括報告書（5.3.3.4.1）Table 8、Table 12

表 2.7.6.5.1-5 ラコサミド非併用時に対するラコサミド併用時のジゴキシンの薬物動態パラメータの比較：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	「ジゴキシン+ラコサミド」／「ジゴキシン+プラセボ」	
	幾何平均の比	90%信頼区間
$AUC(0\text{-}24)_{ss}$	1.0241	0.9792, 1.0709
$C_{max,ss}$	1.0487	0.9592, 1.1465

SP644 試験総括報告書（5.3.3.4.1）Table 9

2） ラコサミドの薬物動態

ジゴキシンを併用した時のラコサミドの薬物動態パラメータを表 2.7.6.5.1-6 に示した。ジゴキシン併用による影響を評価するため、以前に実施された第 I 相試験（SP660、SP661 及び SP602 試験）のラコサミド 200 mg を 1 日 2 回投与した時の定常状態の薬物動態パラメータも表 2.7.6.5.1-6 に示した。

本治験で得られたジゴキシンを併用した時のラコサミドの薬物動態パラメータは、以前の臨床試験（SP660、SP661 及び SP602 試験）でラコサミドを単独で投与した際に得られた結果と同様であった。

表 2.7.6.5.1-6　ジゴキシン併用・非併用時の定常状態のラコサミドの薬物動態パラメータ：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	ジゴキシン+ラコサミド	ラコサミド		
	SP644 N=20	SP660 N=8	SP661 N=12	SP602 N=8
$AUC(0\text{-}12)_{ss}$ (μg·h/mL)	82.50 (13.6)	68.87 (23.27)	94.95 (17.3)	79.05 ± 1.18 [c]
$C_{max,ss}$ (μg/mL)	9.46 (11.4)	8.60 (20.14)	11.70 (16.2)	9.10 ± 1.16 [c]
$C_{min,ss}$ (μg/mL)	4.869 (17.9)	3.819 (33.05)	5.369 (21.1)	―
$t_{max,ss}$ (h) [a]	0.75 (0.5 – 3.0)	0.5 (0.5 – 1.5)	0.8 (0.5 – 1.5)	0.5 (0.5 – 1.0)
$Ae(0\text{-}12)_{ss}$ (mg) [b]	58.85 ± 16.12	83.63 ± 22.01	81.59 ± 18.69	―

幾何平均値 (変動係数%)

a)　中央値 (最小値 – 最大値)

b)　平均値 ± 標準偏差

c)　幾何平均値 ± 標準偏差

SP644 試験総括報告書（5.3.3.4.1）Table 10、Table 13

SP660 試験総括報告書（Table 3.5.1、Table 3.8.1、Table 3.9.1）、SP661 試験総括報告書（Table 3.2.1、Table 3.3.1）、SP602 試験総括報告書（Table 10.2.3）

本治験で得られたジゴキシンを併用した時の O-脱メチル体の薬物動態パラメータは、以前の臨床試験（SP660 及び SP661 試験）で、ラコサミドを単独で投与した際に得られた結果と同様であった。

したがって、ラコサミドの薬物動態は、ジゴキシンとの併用により、臨床的に重要な影響を受けないと考えられた。

3） ジゴキシンの薬力学

ジゴキシンを 7 日間投与した後の第 8 日目の 12 誘導心電図パラメータを基準とした時、PQ/PR 間隔は基準値（166.8 ms）に比べて、プラセボ併用時では 170.4 ms であったのに対し、ラコサミド併用時では 178.5 ms であり、定常状態のジゴキシンにラコサミドを併用することにより、PQ/PR 間隔のわずかな延長が認められた。

（4） 安全性

1） 有害事象

本治験では、1993 年版 WHO-ART を用いて有害事象を集計した。

治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連なし（Not related）」、「おそらく関連なし（Unlikely）」、「どちらともいえない（Possible）」、「おそらく関連あり（Probable）」、「関連あり（Highly probable）」の 5 段階で評価した。このうち、「どちらともいえない」、「おそらく関連あり」、「関連あり」の有害事象を「治験薬との因果関係が否定できない有害事象」として取り扱った。

i） 有害事象発現例数の概要

ラコサミド併用時又はラコサミド非併用時に認められた有害事象発現例数の概要を表 2.7.6.5.1-7 に示した。

有害事象はラコサミド併用時に 20 例中 16 例（80.0%）、ラコサミド非併用時に 20 例中 8 例（40.0%）認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、ラコサミド併用時に 16 例（80.0%）、ラコサミド非併用時に 7 例（35.0%）認められた。本治験では死亡は認められなかった。重篤な有害事象が、安全性追跡検査日の後（ラコサミド最終投与の 29 日後）に 1 件認められた。治験の中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.5.1-7　有害事象発現例数の概要：安全性解析対象集団

	ジゴキシン+ラコサミド N=20	ジゴキシン+プラセボ N=20
	例数 (%)	
有害事象	16 (80.0)	8 (40.0)
因果関係が否定できない有害事象	16 (80.0)	7 (35.0)
死亡	0	0
重篤な有害事象	0	1 (5.0)
治験の中止に至った有害事象	0	0

SP644 試験総括報告書（5.3.3.4.1）Table 15、Table 18、Listing 27、Section 11.2.1、Section 11.2.3

ii） すべての有害事象

ラコサミド併用時又はラコサミド非併用時において、治験薬投与後に認められた有害事象を表 2.7.6.5.1-8 に示した。第 1～7 日目のジゴキシンのみの投与期間には、有害事象は認められなかった。

有害事象はラコサミド併用時で 16 例（80.0%）に 51 件、ラコサミド非併用時で 8 例（40.0%）に 21 件認められた。ラコサミド併用時に多く認められた有害事象は、錯感覚 9 例（45.0%）、浮動性めまい 6 例（30.0%）、頭痛及び口内乾燥が各 4 例（20.0%）、疲労、多幸症及びそう痒症が各 3 例（15.0%）であり、ラコサミド非併用時に多く認められた有害事象は、排尿頻回 4 例（20.0%）、浮動性めまい及び錯感覚が各 3 例（15.0%）であった。すべての有害事象は、治験終了時までに回復した。

表 2.7.6.5.1-8 ラコサミド併用・非併用時の有害事象：安全性解析対象集団

器官別大分類 基本語	ジゴキシン+ラコサミド N=20	ジゴキシン+プラセボ N=20
	例数 (%)	
全有害事象	16 (80.0)	8 (40.0)
中枢・末梢神経系障害	12 (60.0)	6 (30.0)
浮動性めまい	6 (30.0)	3 (15.0)
頭痛	4 (20.0)	2 (10.0)
運動過多	1 (5.0)	1 (5.0)
錯感覚	9 (45.0)	3 (15.0)
自律神経系障害	6 (30.0)	2 (10.0)
口内乾燥	4 (20.0)	2 (10.0)
嘔吐	2 (10.0)	0
一般的全身障害	4 (20.0)	1 (5.0)
事故 NOS	0	1 (5.0)
疲労	3 (15.0)	0
倦怠感	1 (5.0)	0
泌尿器系障害	1 (5.0)	4 (20.0)
排尿頻回	1 (5.0)	4 (20.0)
精神障害	4 (20.0)	0
集中力障害	1 (5.0)	0
多幸症	3 (15.0)	0
視覚障害	4 (20.0)	0
結膜炎	1 (5.0)	0
眼の異常	1 (5.0)	0
眼痛	1 (5.0)	0
眼球乾燥症	1 (5.0)	0
皮膚・皮膚付属器障害	3 (15.0)	0
そう痒症	3 (15.0)	0
消化管障害	1 (5.0)	2 (10.0)
腹痛	1 (5.0)	1 (5.0)
悪心	1 (5.0)	0
歯痛	0	1 (5.0)
聴覚・前庭障害	2 (10.0)	0
耳の障害 NOS	1 (5.0)	0
耳鳴	1 (5.0)	0
心拍数・心リズム障害	1 (5.0)	0
AV ブロック	1 (5.0)	0
その他の特殊感覚障害	1 (5.0)	0
味覚倒錯	1 (5.0)	0

事象名：1993 年版 WHO-ART

SP644 試験総括報告書（5.3.3.4.1）Table 15

iii) 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

ラコサミド併用時に認められた結膜炎及びそう痒症各 1 件、ラコサミド非併用時に認められた事故 NOS 及び歯痛各 1 件を除き、ラコサミド併用時の 16 例（80.0%）49 件、ラコサミド非併用時の 7 例（35.0%）19 件の有害事象は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

iv) 重症度別の有害事象

ラコサミド併用時に認められた 51 件の有害事象の重症度は、45 件が軽度、6 件が中等度であった。ラコサミド非併用時に認められた 21 件の有害事象の重症度は、20 件が軽度、1 件が高度（有害事象名：事故 NOS）であった。

v) 死亡及びその他の重篤な有害事象

本治験では、死亡は認められなかった。重篤な有害事象が、安全性追跡検査日の後（ラコサミド最終投与の 29 日後）に 1 例に認められた。第 1 期にラコサミドの併用投与を受けた被験者が、ラコサミド最終投与の 29 日後に、「左前腕の切創（有害事象名：事故 NOS）」により入院し、重篤な有害事象とされた。本事象は 9 日後に回復と報告され、担当医師により治験薬との因果関係は否定された。

vi) 治験の中止に至った有害事象

本治験では、治験の中止に至った有害事象は認められなかった。

2） 臨床検査値及びその他の安全性評価項目

臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体的所見に、臨床的に重要な所見は認められなかった。AV ブロック（第一度）の有害事象がラコサミド併用時に 1 例認められたが、重症度は軽度であり、6 日後に回復した。また、PQ/PR 間隔のわずかな延長が、ラコサミド併用時に認められた。

（5） 結論

ジゴキシンの薬物動態は、ラコサミド 200 mg の 1 日 2 回反復経口投与の併用により影響を受けなかった。

以前に行われた臨床試験のラコサミドの薬物動態データと比較し、ラコサミドの薬物動態は、ジゴキシンの併用投与により影響を受けないと考えられた。

白人健康成人男性において、ジゴキシンとラコサミドを併用した時の安全性に問題はみられず、忍容性が認められた。

2.7.6.5.2　SP660 試験［ラコサミド及びメトホルミンの薬物相互作用の検討］（5.3.3.4.2：参考資料）

治験方法の概略（表 2.7.6.5.2-1）及び結果の要約を示した。

表 2.7.6.5.2-1　治験方法の概略

項目	内容
標題	白人健康成人男性被験者を対象に、ラコサミド及びメトホルミンが互いの薬物動態、安全性及び忍容性に及ぼす影響を検討する無作為化、非盲検、単回及び反復投与試験
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： ラコサミド 200 mg 1 日 2 回反復投与がメトホルミン 500 mg 1 日 3 回反復投与の薬物動態に及ぼす影響、及びメトホルミン 500 mg 1 日 3 回反復投与がラコサミド 200 mg 1 日 2 回反復投与の薬物動態に及ぼす影響を評価する。また、ラコサミド及びメトホルミン単回投与時の薬物動態を評価する。 副次目的： メトホルミン 500 mg 1 日 3 回反復投与にラコサミド 200 mg 1 日 2 回反復投与した時の安全性及び忍容性、及びラコサミド 200 mg 1 日 2 回反復投与にメトホルミン 500 mg 1 日 3 回反復投与した時の安全性及び忍容性を評価する。また、ラコサミド及びメトホルミン単回投与した時の安全性及び忍容性を評価する。
治験デザイン	単施設、非盲検、無作為化、単回及び反復投与、並行群間比較、クロスオーバー
治験方法	16 例の被験者をグループ 1 又は 2 に 8 例ずつ無作為に割り付け、以下の投与法でラコサミド及びメトホルミンを投与することとした。 グループ 1：ラコサミドを第 1 日目に単回経口投与及び第 3～10 日目まで反復経口投与し、メトホルミンを第 7～14 日目まで反復経口投与 グループ 2：メトホルミンを第 1 日目に単回経口投与及び第 3～10 日目まで反復経口投与し、ラコサミドを第 7～14 日目まで反復経口投与
被験者数	計画例数：16 例、無作為化例数：16 例、完了例数：16 例 薬物動態解析対象集団：16 例、安全性解析対象集団：16 例
対象	白人健康成人男性
主な選択基準	年齢が 18 歳以上 45 歳以下で、BMI が 19～30 kg/m^2 である白人健康男性
治験薬、投与量、投与方法及び投与期間	治験薬： 海外臨床試験用ラコサミド 100 mg 錠：バッチ番号 231120 メトホルミン 500 mg 錠（Glucophage®、Merck KGA）：バッチ番号 0404220002

表 2.7.6.5.2-1　治験方法の概略（続き）

項目	内容
治験薬、投与量、投与方法及び投与期間（続き）	投与量、投与方法及び投与期間： グループ 1：ラコサミド 200 mg（100 mg 錠×2）を第 1 日目（朝）に 1 日 1 回、第 3～9 日目に 1 日 2 回、第 10 日目（朝）に 1 日 1 回経口投与。また、メトホルミン 500 mg 錠を第 7～13 日目に 1 日 3 回、第 14 日目（朝）に 1 日 1 回経口投与。 グループ 2：メトホルミン 500 mg 錠を第 1 日目（朝）に 1 日 1 回、第 3～9 日目に 1 日 3 回、第 10 日目（朝）に 1 日 1 回経口投与。また、ラコサミド 200 mg を第 7～13 日目に 1 日 2 回、第 14 日目（朝）に 1 日 1 回経口投与。 治験薬は水 240 mL と共に服用し、第 1、6、10 及び 14 日目の朝は絶食下投与とした。
評価項目	薬物動態： 測定時点： 血液サンプル ラコサミド： グループ 1： 第 1 日目：朝投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24 及び 36 時間 第 3～5、7～9、11 及び 12 日目：朝・夕投与前 第 6 日目：朝投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8 及び 12 注)時間 第 10 日目：朝投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6 注)、8 及び 12 注)時間 グループ 2： 第 7～9 及び 11～13 日目：朝・夕投与前 第 10 日目：朝投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8 及び 12 注)時間 第 14 日目：朝投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、36、48 及び 60 時間 メトホルミン： グループ 1： 第 7～9 及び 11～13 日目：朝・昼・夕投与前 第 10 日目：朝投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6 注)、8 及び 12 注)時間 第 14 日目：朝投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、30 及び 36 時間 グループ 2： 第 1 日目：朝投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、30 及び 36 時間 第 3～5 及び 7～9 日目：朝・昼・夕投与前 第 6 日目：朝投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6 注)、8 及び 12 注)時間 第 10 日目：朝投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12 注)、24 注)、30 及び 36 注)時間 注) 投与前に実施

表 2.7.6.5.2-1　治験方法の概略（続き）

項目	内容
評価項目（続き）	尿サンプル ラコサミド： グループ 1： 第 1 日目：朝投与前、投与後 0-4、4-8、8-12、12-24 及び 24-48 時間 第 6 及び 10 日目：投与後 0-6 及び 6-12 時間 グループ 2： 第 1 日目：朝投与前 第 10 及び 14 日目：投与後 0-6 及び 6-12 時間 メトホルミン： グループ 1： 第 1 日目：朝投与前 第 10 及び 14 日目：投与後 0-6 及び 6-12 時間 グループ 2： 第 1 日目：朝投与前、投与後 0-4、4-8、8-12、12-24 及び 24-48 時間 第 6 及び 10 日目：投与後 0-6 及び 6-12 時間 主要な薬物動態パラメータ： ラコサミド：$AUC_{\tau,ss}$、$C_{max,ss}$、$t_{max,ss}$、Ae(0-12) メトホルミン：$AUC_{\tau,ss}$、$C_{max,ss}$、$t_{max,ss}$、Ae(0-6) 副次的な薬物動態パラメータ： ラコサミド、メトホルミン及び O-脱メチル体：AUC、AUC(0-t)、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、Ae(0-48) O-脱メチル体：$AUC_{\tau,ss}$、$C_{max,ss}$、$t_{max,ss}$、Ae(0-12) 安全性： 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体的所見、12 誘導心電図
統計解析方法	薬物動態： ノンコンパートメントモデル解析により薬物動態パラメータを算出した。血漿中ラコサミド濃度及びメトホルミン濃度並びに薬物動態パラメータの記述統計量を投与条件及びグループ別に求めた。分散分析に基づき、メトホルミン非併用時に対するメトホルミン併用時のラコサミドの $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$、並びに、ラコサミド非併用時に対するラコサミド併用時のメトホルミンの $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ について、幾何平均の比及び 90%信頼区間をそれぞれ求めた。 安全性： 有害事象について発現例数、発現率を投与条件及びグループ別に求めた。臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図パラメータについて、測定値及び投与前からの変化量の記述統計量を投与条件及びグループ別に求めた。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]（ドイツ）
公表文献	なし
治験実施期間	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月

（1） 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5.2-2 に示した。

本治験には 16 例が組み入れられた。全例が治験を完了し、薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団とした。

表 2.7.6.5.2-2　被験者の内訳

無作為化例	治験薬投与例	完了例	薬物動態解析対象集団	安全性解析対象集団
16	16	16	16	16

SP660 試験総括報告書（5.3.3.4.2）Table 1.2、Table 1.3、Section 7.3

（2） 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.5.2-3 に示した。

グループ 1 の年齢の平均値は 34.4 歳、BMI の平均値は 24.21 kg/m^2、グループ 2 の年齢の平均値は 28.8 歳、BMI の平均値は 22.74 kg/m^2 であった。年齢、身長及び体重の平均値はグループ 2 に比べてグループ 1 で大きかったが、BMI の平均値はグループ間で同様であった。

表 2.7.6.5.2-3　被験者背景：安全性解析対象集団

	グループ 1 N=8	グループ 2 N=8	合計 N=16
年齢 (歳)	34.4 ± 7.9 (23 – 44)	28.8 ± 8.6 (20 – 44)	31.6 ± 8.5 (20 – 44)
身長 (m)	1.82 ± 0.07 (1.70 – 1.91)	1.76 ± 0.03 (1.72 – 1.80)	1.79 ± 0.06 (1.70 – 1.91)
体重 (kg)	80.11 ± 9.34 (68.3 – 95.3)	70.40 ± 6.57 (61.0 – 78.7)	75.26 ± 9.28 (61.0 – 95.3)
BMI (kg/m^2)	24.21 ± 2.37 (21.3 – 28.3)	22.74 ± 2.25 (19.9 – 26.2)	23.47 ± 2.36 (19.9 – 28.3)

平均値 ± 標準偏差 (最小値 – 最大値)

SP660 試験総括報告書（5.3.3.4.2）Table 2.1.1

（3） 薬物動態

1） ラコサミドの薬物動態

ラコサミド 200 mg 1 日 2 回反復経口投与時の定常状態下における、メトホルミン 500 mg 1 日 3 回反復経口投与の併用時又は非併用時の血漿中ラコサミド及び O-脱メチル体の濃度推移を図 2.7.6.5.2-1 及び図 2.7.6.5.2-2 に、ラコサミド及び O-脱メチル体の薬物動態パラメータを表 2.7.6.5.2-4 に示した。また、主要な薬物動態パラメータであるラコサミドの $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ について、メトホルミン非併用時に対するメトホルミン併用時の幾何平均の比及び 90%信頼区間を表 2.7.6.5.2-5 に示した。

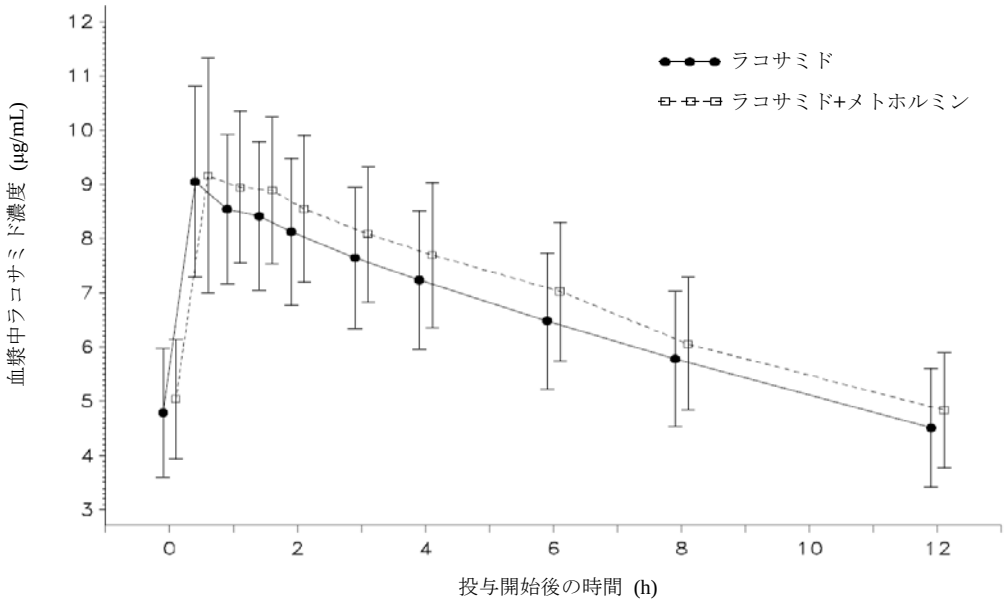
血漿中ラコサミド濃度の平均値は、メトホルミン併用時及びメトホルミン非併用時のいずれも投与後速やかに上昇し、投与後 30 分に C_{max} に達した。C_{max} の平均値はメトホルミン併用時及びメトホルミン非併用時で同様であり約 9 µg/mL であった。その後、血漿中ラコサミド濃度の平均値は減少し、投与後 12 時間では約 5 µg/mL であった。血漿中ラコサミド濃度の平均値は、メトホルミン非併用時に比べてメトホルミン併用時でわずかに高値で推移した。

ラコサミドの $AUC_{\tau,ss}$ の幾何平均値は、メトホルミン併用時で 75.50 μg·h/mL（グループ 1）及び 87.79 μg·h/mL（グループ 2）、メトホルミン非併用時で 68.87 μg·h/mL（グループ 1）及び 85.40 μg·h/mL（グループ 2）であり、グループ 1 のメトホルミン併用時がメトホルミン非併用時に比べてわずかに大きかった。ラコサミドの $C_{max,ss}$ の幾何平均値も、グループ 1 のメトホルミン併用時がメトホルミン非併用時に比べてわずかに高く、グループ 2 は同様であった。Ae(0-12)の平均値は、グループ 1 及び 2 のいずれもメトホルミン併用時がメトホルミン非併用時に比べてわずかに低かった。$t_{max,ss}$ の中央値及び $t_{1/2}$ の幾何平均値（グループ 1 のみ評価）はいずれもメトホルミン併用時及びメトホルミン非併用時で同様であった。

血漿中 O-脱メチル体濃度の平均値は、メトホルミン非併用時に比べてメトホルミン併用時でわずかに高値で推移した。血漿中 O-脱メチル体濃度の平均値は、投与後 12 時間の間で比較的安定しており、約 1.0～1.2 μg/mL の範囲であった。

O-脱メチル体の $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の幾何平均値は、グループ 1 及び 2 のいずれもメトホルミン併用時がメトホルミン非併用時に比べて高かった。Ae(0-12)の平均値及び $t_{max,ss}$ の中央値は、グループ 1 及び 2 のいずれもメトホルミン併用時及びメトホルミン非併用時で同様であった。

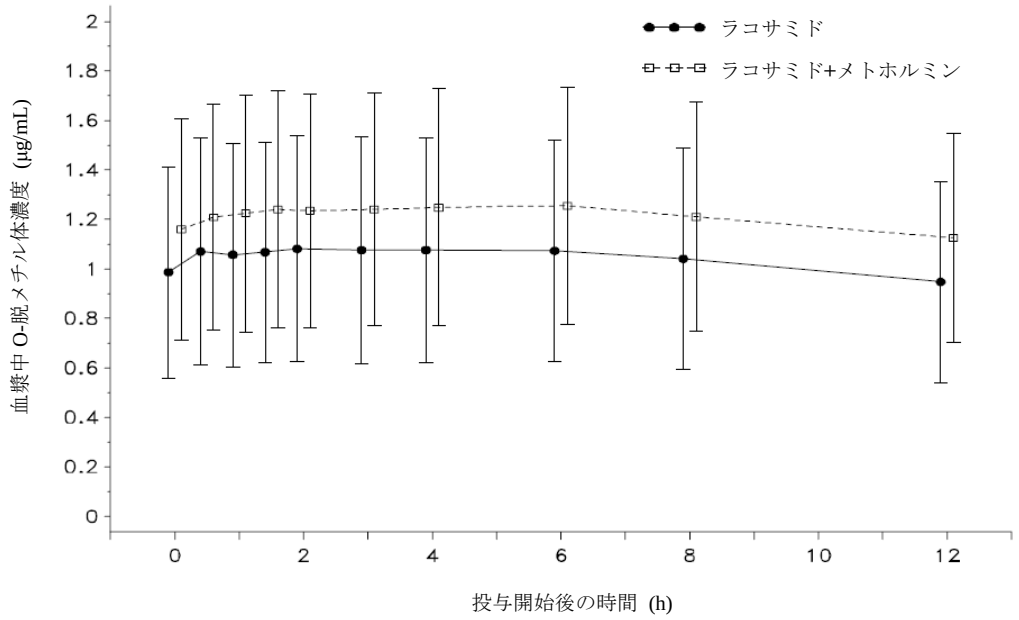
ラコサミドの $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ について、メトホルミン非併用時に対するメトホルミン併用時の幾何平均の比はいずれもわずかに 1 を超えたが、90%信頼区間は生物学的同等性の基準（0.8～1.25）の範囲内であった。したがって、メトホルミンの併用投与は、ラコサミドの薬物動態に影響を与えないことが確認された。



平均値 ± 標準偏差、例数：ラコサミド 16 例、ラコサミド+メトホルミン 16 例

SP660 試験総括報告書（5.3.3.4.2）Figure 1.7

図 2.7.6.5.2-1　メトホルミン併用・非併用時の定常状態の血漿中ラコサミド濃度推移：薬物動態解析対象集団



平均値 ± 標準偏差、例数：ラコサミド 16 例、ラコサミド+メトホルミン 16 例

SP660 試験総括報告書（5.3.3.4.2）Figure 1.9

図 2.7.6.5.2-2 メトホルミン併用・非併用時の定常状態の血漿中 O-脱メチル体濃度推移：薬物動態解析対象集団

表 2.7.6.5.2-4 メトホルミン併用・非併用時のラコサミド及び O-脱メチル体の薬物動態パラメータ：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	グループ	ラコサミド		O-脱メチル体	
		ラコサミド N=8	ラコサミド+メトホルミン N=8	ラコサミド N=8	ラコサミド+メトホルミン N=8
$AUC_{\tau,ss}$ (μg·h/mL)	1	68.87 (23.27)	75.50 (23.26)	11.26 (47.65)	14.25 (39.47)
	2	85.40 (10.84)	87.79 (10.05)	11.08 (71.12)	12.41 (63.16)
$C_{max,ss}$ (μg/mL)	1	8.601 (20.14)	9.829 (19.42)	1.003 (49.28)	1.255 (39.60)
	2	9.877 (11.54)	10.102 (6.99)	0.982 (70.36)	1.093 (62.61)
$t_{max,ss}$ (h) [a)]	1	0.5 (0.5 – 1.5)	0.5 (0.5 – 1)	3.5 (0.5 – 8)	3.0 (0.5 – 6)
	2	0.5 (0.5 – 1.5)	1.0 (0.5 – 1.5)	2.0 (0.5 – 6)	2.0 (1.5 – 6)
$t_{1/2}$ (h) [b)]	1	11.40 (22.76)	11.83 (26.56)	22.98 (42.15)	18.11 (29.93)
Ae(0-12) (mg) [c)]	1	83.63 ± 22.01	68.49 ± 17.56	55.72 ± 24.35	58.71 ± 19.78
	2	80.58 ± 29.53	70.87 ± 18.23	45.26 ± 19.60	49.23 ± 21.26

幾何平均値 (変動係数%)

a) 中央値 (最小値 – 最大値)

b) ラコサミドは第 1 日目の単回投与時、ラコサミド+メトホルミンは第 10 日目

c) 平均値 ± 標準偏差

SP660 試験総括報告書（5.3.3.4.2）Table 3.5.1、Table 3.5.3、Table 3.8.1、Table 3.8.3、Table 3.9.1、Table 3.9.3

表 2.7.6.5.2-5　メトホルミン非併用時に対するメトホルミン併用時のラコサミドの薬物動態パラメータの比較：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	「ラコサミド+メトホルミン」／「ラコサミド」	
	幾何平均の比	90%信頼区間
$AUC_{\tau,ss}$	1.0616	1.038, 1.086
$C_{max,ss}$	1.0811	1.014, 1.152

注：ラコサミド+メトホルミンはグループ 1 及び 2 の第 10 日目のデータを併合し、ラコサミドはグループ 1 の第 6 日目及びグループ 2 の第 14 日目のデータを併合した

SP660 試験総括報告書（5.3.3.4.2）Table 3.15.1

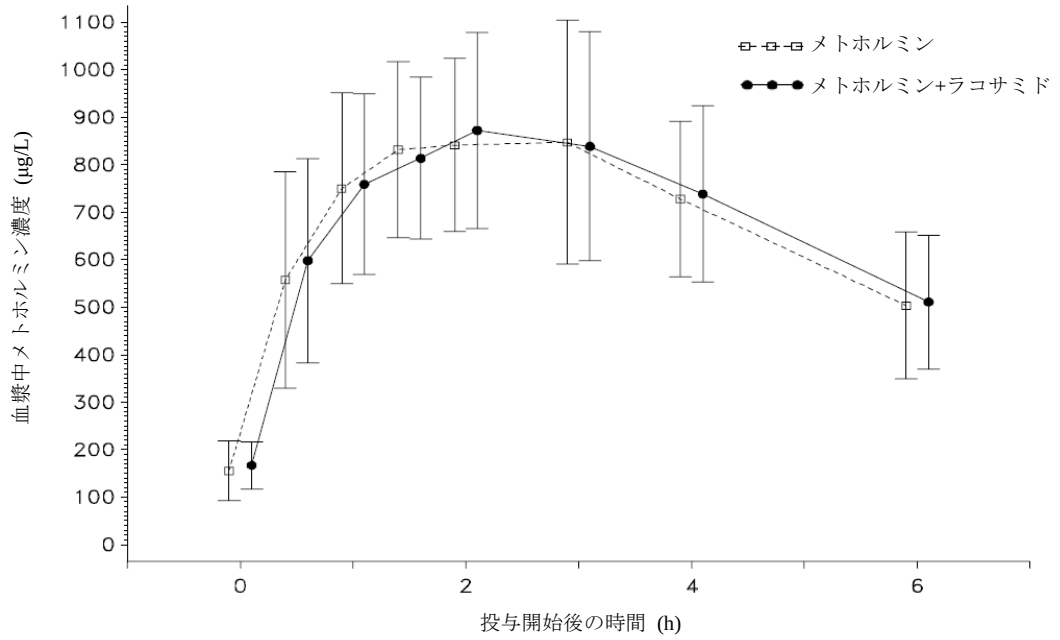
2）　メトホルミンの薬物動態

メトホルミン 500 mg 1 日 3 回反復経口投与時の定常状態下における、ラコサミド 200 mg 1 日 2 回反復経口投与の併用時又は非併用時の血漿中メトホルミン濃度推移を図 2.7.6.5.2-3 に、メトホルミンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.5.2-6 に示した。また、主要な薬物動態パラメータであるメトホルミンの $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ について、ラコサミド非併用時に対するラコサミド併用時の幾何平均の比及び 90%信頼区間を表 2.7.6.5.2-7 に示した。

血漿中メトホルミン濃度の平均値は、ラコサミド併用時及びラコサミド非併用時のいずれも投与後速やかに上昇し、投与後 2～3 時間に C_{max} に達した。C_{max} の平均値はラコサミド併用時及びラコサミド非併用時で同様であり約 850 μg/L であった。その後、血漿中メトホルミン濃度の平均値は減少し、投与後 6 時間では約 500 μg/L であった。

メトホルミンの $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の幾何平均値は、グループ 1 ではラコサミド非併用時に比べてラコサミド併用時でわずかに低く、グループ 2 ではラコサミド非併用時に比べてラコサミド併用時でわずかに高かった。Ae(0-6)の平均値は、グループ 1 及び 2 のいずれもラコサミド併用時がラコサミド非併用時に比べてわずかに高かった。$t_{max,ss}$ の中央値はラコサミド併用時及びラコサミド非併用時で同様であった。$t_{1/2}$ の幾何平均値（グループ 2 のみ評価）は、ラコサミド併用時がラコサミド非併用時に比べてわずかに延長した。

メトホルミンの $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ について、ラコサミド非併用時に対するラコサミド併用時の幾何平均の比はいずれも 1 に近く、90%信頼区間は生物学的同等性の基準範囲内であった。したがって、ラコサミドの併用投与は、メトホルミンの薬物動態に影響を及ぼさないことが確認された。



平均値 ± 標準偏差、例数：メトホルミン 16 例、メトホルミン+ラコサミド 16 例

SP660 試験総括報告書（5.3.3.4.2）Figure 1.8

図 2.7.6.5.2-3 ラコサミド併用・非併用時の定常状態の血漿中メトホルミン濃度推移：薬物動態解析対象集団

表 2.7.6.5.2-6 ラコサミド併用・非併用時のメトホルミンの薬物動態パラメータ：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	グループ	メトホルミン N=8	メトホルミン+ラコサミド N=8
$AUC_{\tau,ss}$ (µg·h/L)	1	4595 (17.81)	3986 (21.36)
	2	3641 (20.40)	4347 (19.27)
$C_{max,ss}$ (µg/L)	1	1025 (22.12)	900.5 (24.44)
	2	802.8 (25.80)	941.3 (20.80)
$t_{max,ss}$ (h) [a)]	1	3.0 (1.5 – 3)	2.5 (1.5 – 4)
	2	2.0 (1 – 2)	2.0 (1 – 4)
$t_{1/2}$ (h) [b)]	2	3.7 (11.44)	4.5 (35.35)
Ae (0-6) (mg) [c)]	1	168.8 ± 45.77	189.4 ± 83.82
	2	144.9 ± 50.84	165.0 ± 49.50

幾何平均値 (変動係数%)

a) 中央値 (最小値 – 最大値)

b) メトホルミンは第 1 日目の単回投与時、メトホルミン+ラコサミドは第 10 日目

c) 平均値 ± 標準偏差

SP660 試験総括報告書（5.3.3.4.2）Table 3.3.2、Table 3.8.2、Table 3.9.2

表 2.7.6.5.2-7　ラコサミド非併用時に対するラコサミド併用時のメトホルミンの薬物動態パラメータの比較：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	「メトホルミン+ラコサミド」／「メトホルミン」	
	幾何平均の比	90%信頼区間
$AUC_{\tau,ss}$	1.0177	0.938, 1.104
$C_{max,ss}$	1.0147	0.923, 1.115

注：メトホルミン+ラコサミドはグループ 1 及び 2 の第 10 日目のデータを併合し、メトホルミンはグループ 1 の第 14 日目及びグループ 2 の第 6 日目のデータを併合した

SP660 試験総括報告書（5.3.3.4.2）Table 3.15.2

3)　ラコサミド及びメトホルミンの単回投与時の薬物動態

ラコサミド 200 mg 及びメトホルミン 500 mg を単回投与した時のラコサミド、O-脱メチル体及びメトホルミンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.5.2-8 に示した。

ラコサミド及び O-脱メチル体の単回投与時の薬物動態は、これまでの臨床試験で得られた結果と同様であった。また、メトホルミンの単回投与時の薬物動態は、文献で報告されている結果と同様であった。

表 2.7.6.5.2-8　ラコサミド及びメトホルミン単回投与時のラコサミド、O-脱メチル体及びメトホルミンの薬物動態パラメータ：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	ラコサミド N=8	O-脱メチル体 N=8	メトホルミン N=8
AUC [a)]	66.13 (19.62)	14.84 (43.69)	5669 (22.98)
AUC(0-t) [a)]	61.96 (16.23)	11.14 (56.95)	5426 (26.34)
C_{max} [b)]	4.231 (20.11)	0.3479 (66.82)	882.4 (26.05)
t_{max} (h) [c)]	0.8 (0.5 – 2)	12 (8 – 24)	2.0 (1 – 4)
Ae(0-48) (mg) [d)]	62.03 ± 19.81	52.52 ± 26.40	210.52 ± 68.36

幾何平均値 (変動係数%)

a)　ラコサミド及び O-脱メチル体の単位は μg·h/mL、メトホルミンの単位は μg·h/L

b)　ラコサミド及び O-脱メチル体の単位は μg/mL、メトホルミンの単位は μg/L

c)　中央値 (最小値 – 最大値)

d)　平均値 ± 標準偏差

SP660 試験総括報告書（5.3.3.4.2）Table 3.5.1、Table 3.5.2、Table 3.5.3、Table 3.8.1、Table 3.8.2、Table 3.8.3、Table 3.9.1、Table 3.9.2、Table 3.9.3

(4)　安全性

1)　有害事象

本治験では、1993 年版 WHO-ART を用いて有害事象を集計した。

治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連なし（Not related）」、「おそらく関連なし（Unlikely）」、「どちらともいえない（Possible）」、「おそらく関連あり（Probable）」、「関連あり（Highly probable）」

の 5 段階で評価した。このうち、「どちらともいえない」、「おそらく関連あり」、「関連あり」の有害事象を「治験薬との因果関係が否定できない有害事象」として取り扱った。

i)　有害事象発現例数の概要

ラコサミド又はメトホルミンを単回投与、反復投与及び併用反復投与した時に認められた有害事象発現例数の概要を表 2.7.6.5.2-9 に示した。

有害事象はラコサミド単回投与時に 8 例中 3 例（37.5%）、ラコサミド反復投与時に 16 例中 11 例（68.8%）、ラコサミド及びメトホルミン併用反復投与時に 16 例中 15 例（93.8%）、メトホルミン反復投与時に 16 例中 11 例（68.8%）、メトホルミン単回投与時に 8 例中 2 例（25.0%）に認められた。このうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、ラコサミド単回投与時に 3 例（37.5%）、ラコサミド反復投与時に 9 例（56.3%）、ラコサミド及びメトホルミン併用反復投与時に 11 例（68.8%）に認められた。メトホルミン反復投与時及びメトホルミン単回投与時は、いずれも治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。本治験では、死亡及び重篤な有害事象、並びに治験の中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.5.2-9　有害事象発現例数の概要：安全性解析対象集団

	単回	反復						単回
	ラコサミド	ラコサミド		ラコサミド+メトホルミン		メトホルミン		メトホルミン
	グループ 1 N=8	グループ 1 N=8	グループ 2 N=8	グループ 1 N=8	グループ 2 N=8	グループ 1 N=8	グループ 2 N=8	グループ 2 N=8
	例数 (%)							
有害事象	3 (37.5)	6 (75.0)	5 (62.5)	8 (100)	7 (87.5)	6 (75.0)	5 (62.5)	2 (25.0)
因果関係が否定できない有害事象	3 (37.5)	5 (62.5)	4 (50.0)	6 (75.0)	5 (62.5)	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
治験の中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0

グループ 1：ラコサミド単回投与が第 1 日目、ラコサミド反復投与が第 3～6 日目、ラコサミド+メトホルミン併用反復投与が第 7～10 日目、メトホルミン反復投与が第 11～14 日目

グループ 2：メトホルミン単回投与が第 1 日目、メトホルミン反復投与が第 3～6 日目、メトホルミン+ラコサミド併用反復投与が第 7～10 日目、ラコサミド反復投与が第 11～14 日目

SP660 試験総括報告書（5.3.3.4.2）Table 1.2、Table 1.3、Table 4.1.1、Table 4.2.2、Listing 7

ii)　すべての有害事象

ラコサミド及びメトホルミン併用時又は非併用時において、治験薬投与後に認められた有害事象を表 2.7.6.5.2-10 に示した。

有害事象はラコサミド単回投与時で 3 例（37.5%）に 5 件、ラコサミド反復投与時で 11 例（68.8%）に 37 件、ラコサミド及びメトホルミン併用反復投与時で 15 例（93.8%）に 59 件、メトホルミン反復投与時で 11 例（68.8%）に 33 件、メトホルミン単回投与時で 2 例（25.0%）に 3 件認められた。

最も多く認められた有害事象は、下痢［ラコサミド反復投与時 1 例（6.3%）、ラコサミド及びメトホルミン併用反復投与時 4 例（25.0%）、メトホルミン反復投与時 7 例（43.8%）］及び悪心［ラコサミド及びメトホルミン併用反復投与時 6 例（37.5%）、メトホルミン反復投与時 6 例（37.5%）］であり、次いで感覚鈍麻［ラコサミド反復投与時 5 例（31.3%）、ラコサミド及びメトホルミン併用反復投与時 5 例（31.3%）］、浮動性めまい［ラコサミド反復投与時 2 例（12.5%）、ラコサミド及びメトホルミン併用反復投与時 6 例（37.5%）］、食欲不振［ラコサミド及びメトホルミン併用反復投与時 4 例（25.0%）、メトホルミン反復投与時 3 例（18.8%）］、傾眠［ラコサミド単回投与時 1 例（12.5%）、ラコサミド反復投与時 3 例（18.8%）、ラコサミド及びメトホルミン併用反復投与時 3 例（18.8%）］、錯感覚［ラコサミド単回投与時 1 例（12.5%）、ラコサミド反復投与時 3 例（18.8%）、ラコサミド及びメトホルミン併用反復投与時 2 例（12.5%）］及び疲労［ラコサミド反復投与時 1 例（6.3%）、ラコサミド及びメトホルミン併用反復投与時 4 例（25.0%）、メトホルミン反復投与時 1 例（6.3%）］であった。

上記の有害事象のうち、感覚鈍麻、浮動性めまい、傾眠及び錯感覚は、ほとんどがラコサミド反復投与時並びにラコサミド及びメトホルミン併用反復投与時に発現し、メトホルミン反復投与時及びメトホルミン単回投与時には認められなかった。また、下痢、悪心及び食欲不振は、下痢がラコサミド反復投与時に 1 例発現したのを除き、ラコサミド及びメトホルミン併用反復投与時並びにメトホルミン反復投与時に発現した。

表 2.7.6.5.2-10　ラコサミド及びメトホルミン併用・非併用時の有害事象：安全性解析対象集団

器官別大分類	単回	反復						単回
基本語	ラコサミド	ラコサミド		ラコサミド+メトホルミン		メトホルミン		メトホルミン
	グループ 1 N=8	グループ 1 N=8	グループ 2 N=8	グループ 1 N=8	グループ 2 N=8	グループ 1 N=8	グループ 2 N=8	グループ 2 N=8
	例数 (%)							
全有害事象	3 (37.5)	6 (75.0)	5 (62.5)	8 (100)	7 (87.5)	6 (75.0)	5 (62.5)	2 (25.0)
皮膚・皮膚付属器障害	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	3 (37.5)	2 (25.0)	0	0
湿疹	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0
爪の障害	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0
そう痒症	0	0	1 (12.5)	0	2 (25.0)	0	0	0
多汗	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0
水疱性皮疹	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0
毛包炎	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0

事象名：1993 年版 WHO-ART

グループ 1：ラコサミド単回投与が第 1 日目、ラコサミド反復投与が第 3～6 日目、ラコサミド+メトホルミン併用反復投与が第 7～10 日目、メトホルミン反復投与が第 11～14 日目

グループ 2：メトホルミン単回投与が第 1 日目、メトホルミン反復投与が第 3～6 日目、メトホルミン+ラコサミド併用反復投与が第 7～10 日目、ラコサミド反復投与が第 11～14 日目

SP660 試験総括報告書（5.3.3.4.2）Table 1.2、Table 4.1.1

表 2.7.6.5.2-10　ラコサミド及びメトホルミン併用・非併用時の有害事象：安全性解析対象集団（続き）

器官別大分類	単回	反復						単回
基本語	ラコサミド	ラコサミド		ラコサミド+メトホルミン		メトホルミン		メトホルミン
	グループ 1 N=8	グループ 1 N=8	グループ 2 N=8	グループ 1 N=8	グループ 2 N=8	グループ 1 N=8	グループ 2 N=8	グループ 2 N=8
	例数 (%)							
中枢・末梢神経系障害	1 (12.5)	5 (62.5)	2 (25.0)	6 (75.0)	4 (50.0)	0	0	1 (12.5)
浮動性めまい	0	0	2 (25.0)	3 (37.5)	3 (37.5)	0	0	0
頭痛	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (12.5)
感覚鈍麻	0	5 (62.5)	0	3 (37.5)	2 (25.0)	0	0	0
錯感覚	1 (12.5)	3 (37.5)	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	0
振戦	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0
自律神経系障害	0	0	1 (12.5)	2 (25.0)	2 (25.0)	1 (12.5)	2 (25.0)	0
食欲不振	0	0	0	2 (25.0)	2 (25.0)	1 (12.5)	2 (25.0)	0
口内乾燥	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0
視覚障害	1 (12.5)	0	2 (25.0)	0	2 (25.0)	1 (12.5)	0	0
結膜炎	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0
眼の異常	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0
眼痛	0	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	0	0
羞明	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0
視覚異常	0	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0
聴覚・前庭障害	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0
耳痛	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0
耳鳴	0	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (12.5)	0
耳の障害 NOS	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0
精神障害	2 (25.0)	1 (12.5)	3 (37.5)	1 (12.5)	3 (37.5)	1 (12.5)	0	0
多幸症	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0
幻覚	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	0	0
不眠症	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0
傾眠	1 (12.5)	0	3 (37.5)	0	3 (37.5)	0	0	0
あくび	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0
集中力障害	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0
異常な夢	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0

事象名：1993 年版 WHO-ART

グループ 1：ラコサミド単回投与が第 1 日目、ラコサミド反復投与が第 3～6 日目、ラコサミド+メトホルミン併用反復投与が第 7～10 日目、メトホルミン反復投与が第 11～14 日目

グループ 2：メトホルミン単回投与が第 1 日目、メトホルミン反復投与が第 3～6 日目、メトホルミン+ラコサミド併用反復投与が第 7～10 日目、ラコサミド反復投与が第 11～14 日目

SP660 試験総括報告書（5.3.3.4.2）Table 1.2、Table 4.1.1

表 2.7.6.5.2-10　ラコサミド及びメトホルミン併用・非併用時の有害事象：安全性解析対象集団（続き）

器官別大分類	単回	反復						単回
基本語	ラコサミド	ラコサミド		ラコサミド+メトホルミン		メトホルミン		メトホルミン
	グループ 1 N=8	グループ 1 N=8	グループ 2 N=8	グループ 1 N=8	グループ 2 N=8	グループ 1 N=8	グループ 2 N=8	グループ 2 N=8
	例数 (%)							
消化管障害	0	2 (25.0)	1 (12.5)	6 (75.0)	5 (62.5)	4 (50.0)	5 (62.5)	0
下痢	0	1 (12.5)	0	3 (37.5)	1 (12.5)	3 (37.5)	4 (50.0)	0
腹痛	0	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	0
消化不良	0	0	0	0	2 (25.0)	0	0	0
鼓腸	0	0	1 (12.5)	0	2 (25.0)	0	1 (12.5)	0
舌炎	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (12.5)	0	0
悪心	0	0	0	3 (37.5)	3 (37.5)	2 (25.0)	4 (50.0)	0
歯肉出血	0	0	0	0	0	0	0	0
歯痛	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0
心拍数・心リズム障害	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0
頻脈	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0
呼吸器系障害	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	0	1 (12.5)
咳嗽	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0
鼻出血	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0
咽頭炎	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0
呼吸障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)
上気道感染	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0
咽喉絞扼感	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0
一般的全身障害	0	0	2 (25.0)	2 (25.0)	2 (25.0)	0	1 (12.5)	1 (12.5)
胸痛	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (12.5)
疲労	0	0	1 (12.5)	2 (25.0)	2 (25.0)	0	1 (12.5)	0
疼痛	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0
適用部位障害	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0
注射部位反応	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0

事象名：1993 年版 WHO-ART

グループ 1：ラコサミド単回投与が第 1 日目、ラコサミド反復投与が第 3～6 日目、ラコサミド+メトホルミン併用反復投与が第 7～10 日目、メトホルミン反復投与が第 11～14 日目

グループ 2：メトホルミン単回投与が第 1 日目、メトホルミン反復投与が第 3～6 日目、メトホルミン+ラコサミド併用反復投与が第 7～10 日目、ラコサミド反復投与が第 11～14 日目

SP660 試験総括報告書（5.3.3.4.2）Table 1.2、Table 4.1.1

iii)　治験薬との因果関係が否定できない有害事象

治験薬投与後に発現した 137 件の有害事象のうち、60 件が治験薬との因果関係が否定できない有害事象であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、ラコサミド単回投与時で錯感覚、羞明、傾眠及び異常な夢が各 1 例、ラコサミド反復投与時で感覚鈍麻 5 例、錯感覚及び傾眠が各 3 例、浮動性めまい 2 例、そう痒症、振戦、口内乾燥、眼の異常、眼痛、耳鳴、耳の障害 NOS、多幸症、幻覚、舌炎及び疲労が各 1 例、ラコサミド及びメトホルミン併用反復投与時で浮動性めまい 6 例、感覚鈍麻 5 例、傾眠 3 例、錯感覚及び疲労が各 2 例、そう痒症、食欲不振、眼痛、視覚異常、幻覚及び集中力障害が各 1 例であった。メトホルミン反復投与時及びメトホルミン単回投与時では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

iv) 重症度別の有害事象

有害事象の重症度は、137 件のうち軽度 109 件及び中等度 28 件であった。高度の有害事象は認められなかった。

v) 死亡及びその他の重篤な有害事象

本治験では、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

vi) 治験の中止に至った有害事象

本治験では、治験の中止に至った有害事象は認められなかった。

2) 臨床検査値及びその他の安全性評価項目

臨床検査値、バイタルサイン、身体的所見及び 12 誘導心電図に臨床的に重要な所見は認められなかった。

(5) 結論

メトホルミン 500 mg の 1 日 3 回反復経口投与は、ラコサミド 200 mg を 1 日 2 回反復経口投与した時の定常状態下の薬物動態に影響を及ぼさず、ラコサミド 200 mg の 1 日 2 回反復経口投与も、メトホルミン 500 mg を 1 日 3 回反復経口投与した時の定常状態下の薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。

白人健康成人男性において、ラコサミド及びメトホルミンの併用投与は安全であり、忍容性が認められた。

2.7.6.5.3　SP601 試験［バルプロ酸の薬物動態にラコサミドが及ぼす影響の検討］（5.3.3.4.3：参考資料）

治験方法の概略（表 2.7.6.5.3-1）及び結果の要約を示した。

表 2.7.6.5.3-1　治験方法の概略

項目	内容
標題	白人健康成人男性被験者を対象に、バルプロ酸の薬物動態にラコサミドが及ぼす影響を検討する非盲検、無作為化、反復投与、クロスオーバー試験
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： バルプロ酸の定常状態下の薬物動態にラコサミドの併用が及ぼす影響を評価する。 副次目的： バルプロ酸及びラコサミド併用時の忍容性を評価する。
治験デザイン	単施設、非盲検、無作為化、反復投与、クロスオーバー
治験方法	16 例の被験者をグループ 1 又は 2 に 8 例ずつ無作為に割り付けることとした。 すべての被験者にバルプロ酸を第 1～17 日目まで反復経口投与し、ラコサミドを第 11～17 日目（グループ 1）又は第 5～11 日目（グループ 2）にそれぞれ併用経口投与することとした。
被験者数	計画例数：16 例、無作為化例数：16 例、完了例数：16 例 薬物動態解析対象集団：16 例、安全性解析対象集団：16 例
対象	白人健康成人男性
主な選択基準	年齢が 18 歳以上 45 歳以下、体重が 50～100 kg で、BMI が 20～30 kg/m^2 である白人健康男性
治験薬、投与量、投与方法及び投与期間	治験薬： ラコサミド 100 mg カプセル：バッチ番号 WE11559 バルプロ酸 300 mg 割線入り徐放錠（Ergenyl® chrono 300, Sanofi Winthrop GmbH）：バッチ番号 WE11587 投与量、投与方法及び投与期間： バルプロ酸：第 1～3 日目に 150 mg（300 mg 錠半錠）を 1 日 2 回、第 4～16 日目に 300 mg を 1 日 2 回、17 日目（朝）に 300 mg を 1 日 1 回経口投与 ラコサミド：グループ 1 では第 11 日目（夕）に 100 mg を 1 日 1 回、第 12 日目に 100 mg を 1 日 2 回、第 13～16 日目 200 mg（100 mg カプセル×2）を 1 日 2 回、第 17 日目（朝）に 200 mg を 1 日 1 回経口投与、グループ 2 では第 5 日目（夕）に 100 mg を 1 日 1 回、第 6 日目に 100 mg を 1 日 2 回、第 7～10 日目 200 mg を 1 日 2 回、第 11 日目（朝）に 200 mg を 1 日 1 回経口投与 治験薬は水で服用し、第 11 及び 17 日目の朝は絶食下投与とした。

表 2.7.6.5.3-1　治験方法の概略（続き）

項目	内容
評価項目	薬物動態： 測定時点： 血液サンプル バルプロ酸： 第 1、3、5、7、8 及び 10 日目の朝投与前、第 11 日目の朝投与前、投与後 0.5、1、2、3、4、6、8、10 及び 12 時間、第 13、14 及び 16 日目の朝投与前、第 17 日目の朝投与前、投与後 0.5、1、2、3、4、6、8、10、12、18、24、36、48、60 及び 72 時間 主要な薬物動態パラメータ： バルプロ酸：$AUC(0\text{-}12)_{ss}$、$C_{max,ss}$、$t_{max,ss}$ 副次的な薬物動態パラメータ： バルプロ酸：$t_{1/2}$（最終投与後） 安全性： 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体的所見、12 誘導心電図
統計解析方法	薬物動態： ノンコンパートメントモデル解析により薬物動態パラメータを算出した。血漿中バルプロ酸濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量をグループ及び投与条件別に求めた。分散分析に基づき、バルプロ酸の $AUC(0\text{-}12)_{ss}$ 及び $C_{max,ss}$ について、ラコサミド非併用時に対するラコサミド併用時の幾何平均の比及び 90%信頼区間を求めた。 安全性： 有害事象について発現例数、発現率をグループ及び投与条件別に求めた。臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図パラメータについて、測定値及び投与前からの変化量の記述統計量をグループ及び投与条件別に求めた。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]（ドイツ）
公表文献	Cawello W, et al. No pharmacokinetic interaction between lacosamide and valproic acid in healthy volunteers. J Clin Pharmacol. 2012;52:1739-48.
治験実施期間	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月

（1）　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5.3-2 に示した。

本治験には 16 例が組み入れられた。全例が治験を完了し、薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団は、いずれも 16 例とした。

表 2.7.6.5.3-2　被験者の内訳

無作為化例	治験薬投与例	完了例	薬物動態解析対象集団	安全性解析対象集団
16	16	16	16	16

SP601 試験総括報告書（5.3.3.4.3）Table 1.2、Table 9.1、Table 10.3.1、Section 7.1

（2）　被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.5.3-3 に示した。

グループ 1 の年齢の平均値は 29.5 歳、BMI の平均値は 24.6 kg/m^2、グループ 2 の年齢の平均値は 33.0 歳、BMI の平均値は 24.3 kg/m^2 であった。

身長及び体重の平均値はグループ間で違いがみられたが、年齢及び BMI の平均値はグループ間で違いはみられなかった。

表 2.7.6.5.3-3　被験者背景：安全性解析対象集団

	グループ 1 N=8	グループ 2 N=8	合計 N=16
年齢 (歳)	29.5 ± 5.4 (22 – 36)	33.0 ± 6.1 (23 – 43)	31.3 ± 5.9 (22 – 43)
身長 (cm)	183.7 ± 7.4 (171 – 195)	174.9 ± 6.6 (165 – 184)	179.3 ± 8.1 (165 – 195)
体重 (kg)	83.38 ± 13.35 (59.0 – 101.8)	74.42 ± 10.79 (58.3 – 93.6)	78.90 ± 12.61 (58.3 – 101.8)
BMI (kg/m^2)	24.56 ± 3.16 (20.0 – 29.5)	24.26 ± 2.59 (19.3 – 27.7)	24.41 ± 2.80 (19.3 – 29.5)

平均値 ± 標準偏差 (最小値 – 最大値)

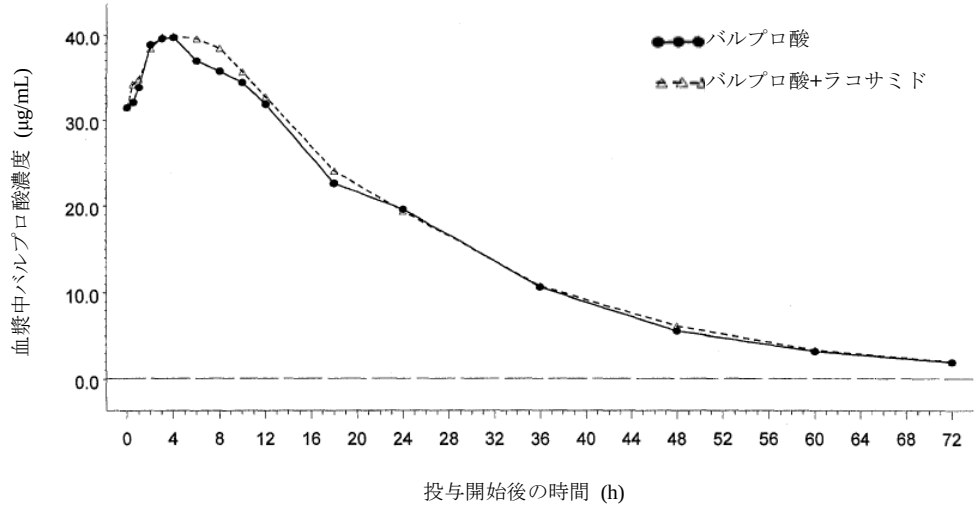
SP601 試験総括報告書（5.3.3.4.3）Table 2.1

（3）　薬物動態

バルプロ酸 300 mg 1 日 2 回反復経口投与時の定常状態下における、ラコサミド 200 mg 1 日 2 回反復経口投与の併用時又は非併用時の血漿中バルプロ酸濃度推移を図 2.7.6.5.3-1 に、バルプロ酸の薬物動態パラメータを表 2.7.6.5.3-4 に示した。また、主要な薬物動態パラメータであるバルプロ酸の $AUC(0\text{-}12)_{ss}$ 及び $C_{max,ss}$ について、ラコサミド非併用時に対するラコサミド併用時の幾何平均の比及び 90%信頼区間を表 2.7.6.5.3-5 に示した。

グループ 1 及び 2 の併合では、定常状態の血漿中バルプロ酸はラコサミド併用時及びラコサミド非併用時でそれぞれ投与後 5.0 及び 3.0 時間に $C_{max,ss}$ に到達し、$C_{max,ss}$ の平均値はそれぞれ 42.1 及び 41.4 μg/mL であった。血漿中バルプロ酸の $AUC(0\text{-}12)_{ss}$ の平均値は、ラコサミド併用時及びラコサミド非併用時で同様であった。最終投与後の $t_{1/2}$ の平均値も、ラコサミド併用時（グループ 1）及びラコサミド非併用時（グループ 2）で同様であった。

血漿中バルプロ酸の $AUC(0\text{-}12)_{ss}$ 及び $C_{max,ss}$ について、ラコサミド非併用時に対するラコサミド併用時の幾何平均の比の 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。ラコサミドの反復投与は、バルプロ酸の薬物動態に影響を与えないことが確認された。



平均値、例数：バルプロ酸 16 例、バルプロ酸+ラコサミド 16 例

SP601 試験総括報告書（5.3.3.4.3）Figure 2.1

図 2.7.6.5.3-1　ラコサミド併用・非併用時の定常状態の血漿中バルプロ酸濃度推移：薬物動態解析対象集団

表 2.7.6.5.3-4　ラコサミド併用・非併用時の定常状態のバルプロ酸の薬物動態パラメータ：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	グループ 1		グループ 2		合計	
	バルプロ酸 N=8	バルプロ酸+ラコサミド N=8	バルプロ酸 N=8	バルプロ酸+ラコサミド N=8	バルプロ酸 N=16	バルプロ酸+ラコサミド N=16
$AUC(0\text{-}12)_{ss}$ (μg·h/mL)	410.3 ± 94.1	429.1 ± 76.9	456.4 ± 71.1	468.7 ± 100.6	433.4 ± 84.0	448.9 ± 88.9
$C_{max,ss}$ (μg/mL)	38.3 ± 8.0	40.1 ± 7.2	44.6 ± 6.8	44.1 ± 9.8	41.4 ± 7.9	42.1 ± 8.6
$t_{max,ss}$ (h) [a)]	3.0 (2.0 – 4.0)	6.0 (2.0 – 10.0)	4.0 (2.0 – 6.0)	3.5 (2.0 – 10.0)	3.0 (2.0 – 6.0)	5.0 (2.0 – 10.0)
$t_{1/2}$ (最終投与後) (h)	―	14.5 ± 2.6	15.7 ± 3.7	―	―	―

平均値 ± 標準偏差

バルプロ酸：グループ 1 は第 11 日目、グループ 2 は第 17 日目の測定値

バルプロ酸+ラコサミド：グループ 1 は第 17 日目、グループ 2 は第 11 日目の測定値

a)　中央値 (最小値 – 最大値)

SP601 試験総括報告書（5.3.3.4.3）Table 10.3.3、Table 10.5.2

表 2.7.6.5.3-5　ラコサミド非併用時に対するラコサミド併用時のバルプロ酸の薬物動態パラメータの比較：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	「バルプロ酸+ラコサミド」／「バルプロ酸」	
	幾何平均の比	90%信頼区間
$AUC(0\text{-}12)_{ss}$	1.04	0.99, 1.09
$C_{max,ss}$	1.01	0.97, 1.07

SP601 試験総括報告書（5.3.3.4.3）Table 10.4.1、Table 10.4.2

（4） 安全性

1） 有害事象

本治験では、1993 年版 WHO-ART を用いて有害事象を集計した。

治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連なし（Not related）」、「おそらく関連なし（Unlikely）」、「どちらともいえない（Possible）」、「おそらく関連あり（Probable）」、「関連あり（Highly probable）」、「評価不能（Not assessable）」の 6 段階で評価した。このうち、「どちらともいえない」、「おそらく関連あり」、「関連あり」、「評価不能」の有害事象を「治験薬との因果関係が否定できない有害事象」として取り扱った。

i） 有害事象発現例数の概要

ラコサミド併用時又はラコサミド非併用時に認められた有害事象発現例数の概要を表 2.7.6.5.3-6 に示した。

有害事象は、グループ 1 では 8 例中ラコサミド非併用時に 5 例（62.5%）及びラコサミド併用時に 4 例（50.0%）、グループ 2 では 8 例中ラコサミド非併用時に 2 例（25.0%）、ラコサミド併用時に 7 例（87.5%）及びラコサミド併用終了後の非併用時に 4 例（50.0%）認められた。このうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、グループ 1 ではラコサミド非併用時に 4 例（50.0%）及びラコサミド併用時に 3 例（37.5%）、グループ 2 ではラコサミド非併用時に 2 例（25.0%）、ラコサミド併用時に 6 例（75.0%）及びラコサミド併用終了後の非併用時に 4 例（50.0%）認められた。本治験では、死亡及び重篤な有害事象、並びに治験の中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.5.3-6　有害事象発現例数の概要：安全性解析対象集団

	グループ 1 N=8		グループ 2 N=8		
	バルプロ酸	バルプロ酸+ ラコサミド	バルプロ酸	バルプロ酸+ ラコサミド	バルプロ酸 (ラコサミド 併用終了後)
	例数 (%)				
有害事象	5 (62.5)	4 (50.0)	2 (25.0)	7 (87.5)	4 (50.0)
因果関係が否定できない有害事象	4 (50.0)	3 (37.5)	2 (25.0)	6 (75.0)	4 (50.0)
死亡	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0
治験の中止に至った有害事象	0	0	0	0	0

グループ 1：バルプロ酸投与が第 1～10 日目、バルプロ酸+ラコサミド投与が第 11～17 日目

グループ 2：バルプロ酸投与が第 1～4 日目、バルプロ酸+ラコサミド投与が第 5～11 日目、バルプロ酸投与（ラコサミド併用終了後）が第 12～17 日目

SP601 試験総括報告書（5.3.3.4.3）Table 9.1、Table 9.3、Section 10.3

ii)　すべての有害事象

ラコサミド併用時又はラコサミド非併用時において、治験薬投与後に認められた有害事象を表 2.7.6.5.3-7 に示した。

有害事象は、グループ 1 ではラコサミド非併用時に 5 例（62.5%）16 件及びラコサミド併用時に 4 例（50.0%）8 件、グループ 2 ではラコサミド非併用時に 2 例（25.0%）5 件、ラコサミド併用時に 7 例（87.5%）29 件及びラコサミド併用終了後の非併用時に 4 例（50.0%）10 件認められた。全体では 16 例中 12 例（75.0%）に 68 件認められ、ラコサミド非併用時で 9 例（56.3%）に 31 件、ラコサミド併用時で 11 例（68.8%）に 37 件認められた。

ラコサミド非併用時に最も多く認められた有害事象は、頭痛 5 例（31.3%：グループ 1 が 2 例、グループ 2 が 3 例、以下同様）であり、次いで下痢 3 例（25.0%：1 例、2 例）であった。ラコサミド併用時に最も多く認められた有害事象は疲労 4 例（25.0%：1 例、3 例）であり、次いでほてり、浮動性めまい及び頭痛が各 3 例（18.8%：0 例、3 例）であった。

表 2.7.6.5.3-7　ラコサミド併用・非併用時の有害事象：安全性解析対象集団

器官別大分類 基本語	グループ 1 N=8		グループ 2 N=8		
	バルプロ酸	バルプロ酸+ラコサミド	バルプロ酸	バルプロ酸+ラコサミド	バルプロ酸(ラコサミド併用終了後)
	例数 (%)				
全有害事象	5 (62.5)	4 (50.0)	2 (25.0)	7 (87.5)	4 (50.0)
自律神経系障害	1 (12.5)	0	0	0	0
高血圧	1 (12.5)	0	0	0	0
一般的全身障害	2 (25.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	5 (62.5)	1 (12.5)
疲労	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	3 (37.5)	0
ほてり	1 (12.5)	0	0	3 (37.5)	1 (12.5)
疼痛	0	0	0	1 (12.5)	0
中枢・末梢神経系障害	2 (25.0)	0	1 (12.5)	5 (62.5)	3 (37.5)
浮動性めまい	0	0	0	3 (37.5)	0
頭痛	2 (25.0)	0	0	3 (37.5)	3 (37.5)
回転性めまい	0	0	0	1 (12.5)	0
感覚鈍麻	0	0	0	2 (25.0)	0
錯感覚	0	0	1 (12.5)	0	0
昏迷	0	0	0	1 (12.5)	0

事象名：1993 年版 WHO-ART

グループ 1：バルプロ酸投与が第 1～10 日目、バルプロ酸+ラコサミド投与が第 11～17 日目

グループ 2：バルプロ酸投与が第 1～4 日目、バルプロ酸+ラコサミド投与が第 5～11 日目、バルプロ酸投与（ラコサミド併用終了後）が第 12～17 日目

SP601 試験総括報告書（5.3.3.4.3）Table 9.1

表 2.7.6.5.3-7　ラコサミド併用・非併用時の有害事象：安全性解析対象集団（続き）

器官別大分類 基本語	グループ 1 N=8		グループ 2 N=8		
	バルプロ酸	バルプロ酸+ ラコサミド	バルプロ酸	バルプロ酸+ ラコサミド	バルプロ酸 (ラコサミド 併用終了後)
	例数 (%)				
消化管障害	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (25.0)	3 (37.5)
腹痛	0	0	1 (12.5)	2 (25.0)	2 (25.0)
食欲不振	0	0	0	1 (12.5)	0
悪心	1 (12.5)	0	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)
下痢	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	0	2 (25.0)
消化不良	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0
代謝・栄養障害	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0
高トリグリセリド血症	1 (12.5)	0	0	0	0
クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	1 (12.5)	0
聴覚・前庭障害	0	0	0	1 (12.5)	0
聴力低下	0	0	0	1 (12.5)	0
肝臓・胆管系障害	0	0	0	1 (12.5)	0
ALT 増加	0	0	0	1 (12.5)	0
筋・骨格系障害	0	1 (12.5)	0	0	0
背部痛	0	1 (12.5)	0	0	0
精神障害	2 (25.0)	0	0	2 (25.0)	0
集中力障害	2 (25.0)	0	0	1 (12.5)	0
傾眠	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0
抵抗機構障害	1 (12.5)	0	0	0	0
単純ヘルペス	1 (12.5)	0	0	0	0
呼吸器系障害	0	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)
咽頭炎	0	0	0	1 (12.5)	0
咳嗽	0	0	0	0	1 (12.5)
皮膚・皮膚付属器障害	1 (12.5)	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0
そう痒症	1 (12.5)	0	0	0	0
紅斑性皮疹	1 (12.5)	0	0	0	0
皮膚障害	0	1 (12.5)	0	0	0
皮膚乾燥	0	0	0	1 (12.5)	0

事象名：1993 年版 WHO-ART

グループ 1：バルプロ酸投与が第 1～10 日目、バルプロ酸+ラコサミド投与が第 11～17 日目

グループ 2：バルプロ酸投与が第 1～4 日目、バルプロ酸+ラコサミド投与が第 5～11 日目、バルプロ酸投与（ラコサミド併用終了後）が第 12～17 日目

SP601 試験総括報告書（5.3.3.4.3）Table 9.1

表 2.7.6.5.3-7　ラコサミド併用・非併用時の有害事象：安全性解析対象集団（続き）

器官別大分類 基本語	グループ 1 N=8		グループ 2 N=8		
	バルプロ酸	バルプロ酸+ ラコサミド	バルプロ酸	バルプロ酸+ ラコサミド	バルプロ酸 (ラコサミド 併用終了後)
	例数 (%)				
泌尿器系障害	1 (12.5)	2 (25.0)	0	0	0
排尿頻回	0	1 (12.5)	0	0	0
尿路感染	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	0
視覚障害	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	0
結膜炎	0	1 (12.5)	0	0	0
眼痛	1 (12.5)	0	0	0	0

事象名：1993 年版 WHO-ART

グループ 1：バルプロ酸投与が第 1～10 日目、バルプロ酸+ラコサミド投与が第 11～17 日目

グループ 2：バルプロ酸投与が第 1～4 日目、バルプロ酸+ラコサミド投与が第 5～11 日目、バルプロ酸投与（ラコサミド併用終了後）が第 12～17 日目

SP601 試験総括報告書（5.3.3.4.3）Table 9.1

iii)　治験薬との因果関係が否定できない有害事象

発現した有害事象のうち､グループ 1 のラコサミド非併用時に認められた高トリグリセリド血症、単純ヘルペス及び尿路感染の各 1 例（12.5%）1 件、ラコサミド併用時に認められた背部痛、排尿頻回及び尿路感染の各 1 例（12.5%）1 件、グループ 2 のラコサミド併用時に認められた疼痛、クレアチンホスホキナーゼ増加及び咽頭炎の各 1 例（12.5%）1 件、並びにラコサミド併用終了後の非併用時に認められた咳嗽 1 例（12.5%）1 件を除き、治験薬との因果関係が否定されなかった。

iv)　重症度別の有害事象

グループ 1 で認められた有害事象の重症度は、ラコサミド非併用時が軽度 4 例（50.0%）15 件及び中等度 1 例（12.5%）1 件、ラコサミド併用時が軽度 3 例（37.5%）7 件及び中等度 1 例（12.5%）1 件であった。グループ 2 ではラコサミド非併用時が軽度 2 例（25.0%）5 件、ラコサミド併用時が軽度 3 例（37.5%）22 件及び中等度 4 例（50.0%）7 件、ラコサミド併用終了後の非併用時が軽度 2 例（25.0%）7 件及び中等度 2 例（25.0%）3 件であった。高度の有害事象は認められなかった。

v)　死亡及びその他の重篤な有害事象

本治験では、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

vi)　治験の中止に至った有害事象

本治験では、治験の中止に至った有害事象は認められなかった。

2） 臨床検査値及びその他の安全性評価項目

グループ 2 の 1 例で肝酵素の検査値が上昇し、有害事象（ALT 増加）として報告された。バイタルサインでは、グループ 1 の 1 例で第 1 日目及び第 5 日目から追跡期間まで継続的に収縮期血圧が上昇し、有害事象（高血圧）として報告された。12 誘導心電図では、グループ 2 の 1 例で第 10 日目及び第 17 日目に第一度房室ブロックが認められたが､治験責任医師により臨床的に重要ではないと判断された。

（5） 結論

ラコサミド 200 mg の 1 日 2 回反復経口投与の併用は、バルプロ酸 300 mg を 1 日 2 回反復経口投与した時の定常状態下の薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。

白人健康成人男性被験者において、治験期間を通じてバルプロ酸とラコサミドの併用投与は安全であり、忍容性が認められた。

2.7.6.5.4　SP602 試験［ラコサミドの薬物動態にバルプロ酸が及ぼす影響の検討］（5.3.3.4.4：参考資料）

治験方法の概略（表 2.7.6.5.4-1）及び結果の要約を示した。

表 2.7.6.5.4-1　治験方法の概略

項目	内容
標題	白人健康成人男性被験者を対象に、ラコサミドの薬物動態にバルプロ酸が及ぼす影響を検討する非盲検、無作為化、反復投与、クロスオーバー試験
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： ラコサミドの定常状態下の薬物動態にバルプロ酸の併用が及ぼす影響を評価する 副次目的： ラコサミド及びバルプロ酸併用時の忍容性を評価する
治験デザイン	単施設、非盲検、無作為化、反復投与、クロスオーバー
治験方法	16 例の被験者をグループ 1 又は 2 に 8 例ずつ無作為に割り付けることとした。 すべての被験者にラコサミドを第 1～22 日目まで反復経口投与し、バルプロ酸を第 2～14 日目（グループ 1）又は第 10～22 日目（グループ 2）にそれぞれ 12.5 日間併用経口投与することとした。
被験者数	計画例数：16 例、無作為化例数：16 例、完了例数：15 例 薬物動態解析対象集団：16 例、安全性解析対象集団：16 例
対象	白人健康成人男性
主な選択基準	年齢が 18 歳以上 45 歳以下、体重が 50～100 kg で、BMI が 20～30 kg/m^2 である白人健康男性
治験薬、投与量、投与方法及び投与期間	治験薬： ラコサミド 100 mg カプセル：バッチ番号 WE11559 バルプロ酸 300 mg 割線入り徐放錠（Ergenyl® chrono 300、Sanofi Winthrop GmbH）：バッチ番号 WE11587 投与量、投与方法及び投与期間： ラコサミド：第 1～21 日目にラコサミド 200 mg（100 mg カプセル×2）を 1 日 2 回、第 22 日目（朝）に 1 日 1 回経口投与 バルプロ酸：グループ 1 では第 2～4 日目に 150 mg（300 mg 錠半錠）を 1 日 2 回、第 5～13 日目に 300 mg を 1 日 2 回、第 14 日目（朝）に 300 mg を 1 日 1 回経口投与、グループ 2 では第 10～12 日目に 150 mg を 1 日 2 回、第 13～21 日目に 300 mg を 1 日 2 回、第 22 日目（朝）に 300 mg を 1 日 1 回経口投与 治験薬は水で服用し、グループ 1 の第 14 及び 22 日目、グループ 2 の第 9 及び 22 日目の朝は絶食下投与とした。

表 2.7.6.5.4-1　治験方法の概略（続き）

項目	内容
評価項目	薬物動態： 測定時点： 血液サンプル ラコサミド： グループ 1：第 1、3、5、7、9、11、13 及び 21 日目の朝投与前、第 14 日目の朝投与前、投与後 0.5、1、2、3、4、6、8、10 及び 12 時間、第 22 日目の朝投与前、投与後 0.5、1、2、3、4、6、8、10、12、18、24、36、48、60 及び 72 時間 グループ 2：第 1、8、11、13、15、17、19 及び 21 日目の朝投与前、第 9 日目の朝投与前、投与後 0.5、1、2、3、4、6、8、10 及び 12 時間、第 22 日目の朝投与前、投与後 0.5、1、2、3、4、6、8、10、12、18、24、36、48、60 及び 72 時間 薬物動態パラメータ： ラコサミド：$AUC(0\text{-}12)_{ss}$、$C_{max,ss}$、$t_{max,ss}$、$t_{1/2}$（最終投与後） 安全性： 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体的所見、12 誘導心電図
統計解析方法	薬物動態： ノンコンパートメントモデル解析により薬物動態パラメータを算出した。血漿中ラコサミド濃度及びラコサミドの薬物動態パラメータの記述統計量をグループ及び投与条件別に求めた。分散分析に基づき、ラコサミドの $AUC(0\text{-}12)_{ss}$ 及び $C_{max,ss}$ について、バルプロ酸非併用時に対するバルプロ酸併用時の幾何平均の比及び 90%信頼区間を求めた。 安全性： 有害事象について発現例数、発現率をグループ及び投与条件別に求めた。臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図パラメータについて、測定値及び投与前からの変化量の記述統計量をグループ及び投与条件別に求めた。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]（ドイツ）
公表文献	Cawello W, et al. No pharmacokinetic interaction between lacosamide and valproic acid in healthy volunteers. J Clin Pharmacol. 2012;52:1739-48.
治験実施期間	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月

（1）　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5.4-2 に示した。

本治験には 16 例が組み入れられた。グループ 1 の 1 例が有害事象により第 20 日目に脱落し、完了例は 15 例であった。脱落例の一部のデータを薬物動態解析に含めたことから、薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団はいずれも 16 例とした。

表 2.7.6.5.4-2　被験者の内訳

無作為化例	治験薬投与例	完了例	薬物動態解析対象集団	安全性解析対象集団
16	16	15	16	16

SP602 試験総括報告書（5.3.3.4.4）Table 1.2、Table 9.1、Table 10.2.3、Section 7.1

（2）　被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.5.4-3 に示した。

グループ 1 の年齢の平均値は 29.0 歳、BMI の平均値は 22.94 kg/m^2、グループ 2 の年齢の平均値は 30.9 歳、BMI の平均値は 25.50 kg/m^2 であった。

体重及び BMI の平均値はグループ 1 に比べてグループ 2 でやや大きかったが、年齢及び身長の平均値はグループ間で違いはみられなかった。

表 2.7.6.5.4-3　被験者背景：安全性解析対象集団

	グループ 1 N=8	グループ 2 N=8	合計 N=16
年齢 (歳)	29.0 ± 6.7 (23 – 44)	30.9 ± 6.9 (21 – 43)	29.9 ± 6.6 (21 – 44)
身長 (cm)	180.1 ± 6.1 (170 – 189)	180. 9 ± 5.9 (173 – 187)	180.5 ± 5.8 (170 – 189)
体重 (kg)	74.73 ± 11.43 (64.1 – 97.1)	83.43 ± 8.98 (75.7 – 99.5)	79.08 ± 10.90 (64.1 – 99.5)
BMI (kg/m^2)	22.94 ± 2.41 (20.2 – 27.2)	25.50 ± 2.35 (21.7 – 28.8)	24.22 ± 2.65 (20.2 – 28.8)

平均値 ± 標準偏差 (最小値 – 最大値)

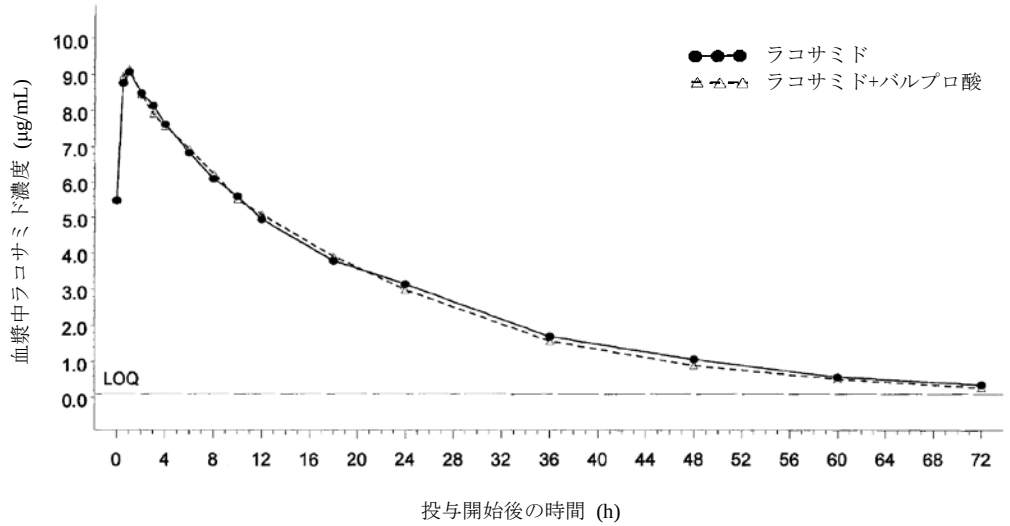
SP602 試験総括報告書（5.3.3.4.4）Table 2.1

（3）　薬物動態

ラコサミド 200 mg 1 日 2 回反復経口投与時の定常状態下における、バルプロ酸 300 mg 1 日 2 回反復経口投与の併用時又は非併用時の血漿中ラコサミドの濃度推移を図 2.7.6.5.4-1 に、ラコサミドの薬物動態パラメータを表 2.7.6.5.4-4 に示した。また、ラコサミドの $AUC(0\text{-}12)_{ss}$ 及び $C_{max,ss}$ について、バルプロ酸非併用時に対するバルプロ酸併用時の幾何平均の比及び 90%信頼区間を表 2.7.6.5.4-5 に示した。

グループ 1 及び 2 の併合では、ラコサミドの平均血漿中濃度の平均値は、バルプロ酸を併用しても変化せず、$AUC(0\text{-}12)_{ss}$ と $C_{max,ss}$ の平均値にも変化がなかった。$t_{max,ss}$ の中央値はいずれも 0.5～1 時間の範囲であり、最終投与後の $t_{1/2}$ の平均値も、バルプロ酸非併用時（グループ 1）及びバルプロ酸併用時（グループ 2）で同様であった。

血漿中ラコサミドの $AUC(0\text{-}12)_{ss}$ 及び $C_{max,ss}$ について、バルプロ酸非併用時に対するバルプロ酸併用時の幾何平均の比の 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。バルプロ酸の反復投与は、ラコサミドの薬物動態に影響を与えないことが確認された。



平均値、例数：ラコサミド 16 例、ラコサミド+バルプロ酸 16 例

LOQ=0.10 μg/mL

SP602 試験総括報告書（5.3.3.4.4）Figure 2.1

図 2.7.6.5.4-1　バルプロ酸併用・非併用時の定常状態のラコサミドの血漿中濃度推移：薬物動態解析対象集団

表 2.7.6.5.4-4　バルプロ酸併用・非併用時の定常状態のラコサミドの薬物動態パラメータ：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	グループ 1		グループ 2		合計	
	ラコサミド N=7	ラコサミド+バルプロ酸 N=8	ラコサミド N=8	ラコサミド+バルプロ酸 N=8	ラコサミド N=15	ラコサミド+バルプロ酸 N=16
$AUC(0\text{-}12)_{ss}$ (μg·h/mL)	85.7 ± 13.9	83.8 ± 12.0	80.1 ± 14.2	82.1 ± 16.1	82.7 ± 13.9	82.9 ± 13.8
$C_{max,ss}$ (μg/mL)	9.9 ± 1.1	9.9 ± 0.9	9.2 ± 1.4	9.6 ± 1.4	9.5 ± 1.3	9.7 ± 1.2
$t_{max,ss}$ (h) [a)]	1.0 (0.5 – 1.0)	0.5 (0.5 – 1.0)	0.5 (0.5 – 1.0)	1.0 (0.5 – 3.0)	0.5 (0.5 – 1.0)	0.8 (0.5 – 3.0)
$t_{1/2}$ (最終投与後) (h)	14.8 ± 3.1	–	–	14.1 ± 3.2	–	–

平均値 ± 標準偏差

ラコサミド：グループ 1 は第 22 日目、グループ 2 は第 9 日目の測定値

ラコサミド+バルプロ酸：グループ 1 は第 14 日目、グループ 2 は第 22 日目の測定値

a)　中央値 (最小値 – 最大値)

SP602 試験総括報告書（5.3.3.4.4）Table 10.2.3

表 2.7.6.5.4-5　バルプロ酸非併用時に対するバルプロ酸併用時のラコサミドの薬物動態パラメータの比較：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	「ラコサミド+バルプロ酸」／「ラコサミド」	
	幾何平均の比	90%信頼区間
$AUC(0\text{-}12)_{ss}$	1.00	0.98, 1.03
$C_{max,ss}$	1.01	0.96, 1.07

SP602 試験総括報告書（5.3.3.4.4）Table 10.3.1、Table 10.3.2

（4） 安全性

1） 有害事象

本治験では、1993 年版 WHO-ART を用いて有害事象を集計した。

治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連なし（Not related）」、「おそらく関連なし（Unlikely）」、「どちらともいえない（Possible）」、「おそらく関連あり（Probable）」、「関連あり（Highly probable）」、「評価不能（Not assessable）」の 6 段階で評価した。このうち、「どちらともいえない」、「おそらく関連あり」、「関連あり」、「評価不能」の有害事象を「治験薬との因果関係が否定できない有害事象」として取り扱った。

i） 有害事象発現例数の概要

バルプロ酸併用時又はバルプロ酸非併用時に認められた有害事象発現例数の概要を表 2.7.6.5.4-6 に示した。

有害事象は、グループ 1 では 8 例中バルプロ酸非併用時に 2 例（25.0%）、バルプロ酸併用時に 7 例（87.5%）及びバルプロ酸併用終了後の非併用時に 5 例（62.5%）認められた。グループ 2 では 8 例中バルプロ酸非併用時に 7 例（87.5%）及びバルプロ酸併用時に 8 例（100%）認められた。このうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、グループ 1 ではバルプロ酸非併用時に 2 例（25.0%）、バルプロ酸併用時に 6 例（75.0%）及びバルプロ酸併用終了後の非併用時に 5 例（62.5%）、グループ 2 ではバルプロ酸非併用時、バルプロ酸併用時いずれも各 6 例（75.0%）に認められた。本治験では、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。治験の中止に至った有害事象が、グループ 1 のバルプロ酸併用終了後の非併用時に 1 例（12.5%）認められた。

表 2.7.6.5.4-6　有害事象発現例数の概要：安全性解析対象集団

	グループ 1 N=8			グループ 2 N=8	
	ラコサミド	ラコサミド+ バルプロ酸	ラコサミド (バルプロ酸 併用終了後)	ラコサミド	ラコサミド+ バルプロ酸
	例数 (%)				
有害事象	2 (25.0)	7 (87.5)	5 (62.5)	7 (87.5)	8 (100)
因果関係が否定できない有害事象	2 (25.0)	6 (75.0)	5 (62.5)	6 (75.0)	6 (75.0)
死亡	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0
治験の中止に至った有害事象	0	0	1 (12.5)	0	0

グループ 1：ラコサミド投与が第 1 日目、ラコサミド+バルプロ酸投与が第 2～14 日目、ラコサミド投与（バルプロ酸併用終了後）が第 15～22 日目

グループ 2：ラコサミド投与が第 1～9 日目、ラコサミド+バルプロ酸投与が第 10～22 日目

SP602 試験総括報告書（5.3.3.4.4）Table 9.1、Table 9.3、Table 9.4、Section 10.3

ii） すべての有害事象

バルプロ酸併用時又はバルプロ酸非併用時において治験薬投与後に認められた有害事象を表 2.7.6.5.4-7 に示した。

有害事象は、グループ 1 ではバルプロ酸非併用時に 2 例（25.0%）4 件、バルプロ酸併用時に 7 例（87.5%）23 件及びバルプロ酸併用終了後の非併用時に 5 例（62.5%）13 件認められ、グループ 2 ではバルプロ酸非併用時に 7 例（87.5%）26 件及びバルプロ酸併用時に 8 例（100%）19 件認められた。全体では 16 例中 16 例（100%）に 85 件認められ、バルプロ酸非併用時で 12 例（75.0%）に 43 件、バルプロ酸併用時で 15 例（93.8%）に 42 件認められた。

バルプロ酸非併用時に最も多く認められた有害事象は、頭痛 8 例（50.0%：グループ 1 が 3 例、グループ 2 が 5 例、以下同様）であり、次いで皮膚障害 3 例（18.8%：1 例、2 例）であった。バルプロ酸併用時に最も多く認められた有害事象は、各 3 例（18.8%）に認められた頭痛（1 例、2 例）、感覚鈍麻（1 例、2 例）、皮膚乾燥（2 例、1 例）及び歯肉出血（3 例、0 例）であった。

表 2.7.6.5.4-7　バルプロ酸併用・非併用時の有害事象：安全性解析対象集団

器官別大分類 基本語	グループ 1 N=8			グループ 2 N=8	
	ラコサミド	ラコサミド+ バルプロ酸	ラコサミド (バルプロ酸併用 終了後)	ラコサミド	ラコサミド+ バルプロ酸
	例数 (%)				
全有害事象	2 (25.0)	7 (87.5)	5 (62.5)	7 (87.5)	8 (100)
自律神経系障害	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	1 (12.5)
血管拡張	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	1 (12.5)
一般的全身障害	0	2 (25.0)	1 (12.5)	4 (50.0)	3 (37.5)
胸痛	0	0	0	0	1 (12.5)
疲労	0	0	1 (12.5)	0	2 (25.0)
ほてり	0	0	0	2 (25.0)	1 (12.5)
悪寒	0	2 (25.0)	0	2 (25.0)	0
中枢・末梢神経系障害	2 (25.0)	3 (37.5)	2 (25.0)	7 (87.5)	3 (37.5)
浮動性めまい	0	2 (25.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	0
頭痛	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (25.0)	5 (62.5)	2 (25.0)
感覚鈍麻	1 (12.5)	1 (12.5)	0	1 (12.5)	2 (25.0)
消化管障害	1 (12.5)	2 (25.0)	1 (12.5)	2 (25.0)	2 (25.0)
腹痛	0	0	1 (12.5)	0	0
便秘	0	0	0	0	1 (12.5)
鼓腸	1 (12.5)	0	0	0	1 (12.5)
口内乾燥	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0
食道炎	0	0	0	1 (12.5)	0
嘔吐	0	1 (12.5)	0	0	0
聴覚・前庭障害	0	0	0	2 (25.0)	1 (12.5)
耳鳴	0	0	0	2 (25.0)	1 (12.5)

事象名：1993 年版 WHO-ART

グループ 1：ラコサミド投与が第 1 日目、ラコサミド+バルプロ酸投与が第 2～14 日目、ラコサミド投与（バルプロ酸併用終了後）が第 15～22 日目

グループ 2：ラコサミド投与が第 1～9 日目、ラコサミド+バルプロ酸投与が第 10～22 日目

SP602 試験総括報告書（5.3.3.4.4）Table 9.1

表 2.7.6.5.4-7　バルプロ酸併用・非併用時の有害事象：安全性解析対象集団（続き）

器官別大分類 基本語	グループ 1 N=8			グループ 2 N=8	
	ラコサミド	ラコサミド+ バルプロ酸	ラコサミド (バルプロ酸併用 終了後)	ラコサミド	ラコサミド+ バルプロ酸
	例数 (%)				
筋・骨格系障害	0	0	0	2 (25.0)	0
背部痛	0	0	0	1 (12.5)	0
筋肉痛	0	0	0	1 (12.5)	0
精神障害	0	0	0	0	2 (25.0)
多幸症	0	0	0	0	1 (12.5)
傾眠	0	0	0	0	1 (12.5)
呼吸器系障害	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0
咽頭炎	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0
鼻炎	0	1 (12.5)	0	0	0
皮膚・皮膚付属器障害	0	4 (50.0)	4 (50.0)	2 (25.0)	1 (12.5)
湿疹	0	0	0	1 (12.5)	0
そう痒症	0	1 (12.5)	0	0	0
紅斑性皮疹	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0
膿疱性皮疹	0	2 (25.0)	1 (12.5)	0	0
皮膚障害	0	0	1 (12.5)	2 (25.0)	0
皮膚乾燥	0	2 (25.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)
その他の特殊感覚障害	0	0	0	1 (12.5)	2 (25.0)
味覚倒錯	0	0	0	1 (12.5)	2 (25.0)
泌尿器系障害	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	0
尿路感染	1 (12.5)	0	0	0	0
出血性膀胱炎	0	0	1 (12.5)	0	0
血管 (心臓外) 障害	0	3 (37.5)	0	0	0
歯肉出血	0	3 (37.5)	0	0	0
視覚障害	0	3 (37.5)	1 (12.5)	3 (37.5)	1 (12.5)
結膜炎	0	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)
眼の異常	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0
眼痛	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0
眼球乾燥症	0	0	0	1 (12.5)	0
白血球・網内系障害	0	0	0	0	1 (12.5)
リンパ節症	0	0	0	0	1 (12.5)

事象名：1993 年版 WHO-ART

グループ 1：ラコサミド投与が第 1 日目、ラコサミド+バルプロ酸投与が第 2～14 日目、ラコサミド投与（バルプロ酸併用終了後）が第 15～22 日目

グループ 2：ラコサミド投与が第 1～9 日目、ラコサミド+バルプロ酸投与が第 10～22 日目

SP602 試験総括報告書（5.3.3.4.4）Table 9.1

iii) 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

発現した有害事象のうち、グループ 1 のバルプロ酸非併用時に認められた尿路感染 1 件、バルプロ酸併用時に認められた悪寒 2 件、口内乾燥、咽頭炎、鼻炎、皮膚乾燥、歯肉出血及び結膜炎各 1 件、バルプロ酸併用終了後の非併用時に認められた頭痛 2 件、腹痛、咽頭炎、出血性膀胱炎及び結膜炎各 1 件、並びにグループ 2 のバルプロ酸非併用時に認められたほてり、悪寒、頭痛、背部痛、筋肉痛及び皮膚障害各 1 件、バルプロ酸併用時に認められた血管拡張、疲労、頭痛、傾眠、皮膚乾燥及びリンパ節症各 1 件を除き、治験薬との因果関係が否定されなかった。

iv) 重症度別の有害事象

グループ 1 で認められた有害事象の重症度は、バルプロ酸非併用時が軽度 3 件及び中等度 1 件、バルプロ酸併用時が軽度 18 件及び中等度 5 件、バルプロ酸併用終了後の非併用時が軽度 12 件及び高度 1 件、グループ 2 ではバルプロ酸非併用時が軽度 23 件及び中等度 3 件、バルプロ酸併用時が軽度 18 件及び中等度 1 件であった。

グループ 1 のバルプロ酸非併用時に認められた高度の有害事象は出血性膀胱炎であった。本被験者は当該有害事象のため治験を中止した。治験薬との因果関係はおそらく関連なしと評価され、転帰は回復であった。

v) 死亡及びその他の重篤な有害事象

本治験では、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

vi) 治験の中止に至った有害事象

本治験では、治験の中止に至った有害事象がバルプロ酸併用終了後の非併用時の 1 例に認められた。本事象は出血性膀胱炎であり、重症度は高度、治験薬との因果関係はおそらく関連なしと評価され、転帰は回復であった。

2） 臨床検査値及びその他の安全性評価項目

治験期間中 3 例の被験者の肝酵素の検査値がわずかに上昇したが、臨床的に重要ではないと判断された。バイタルサイン及び 12 誘導心電図に、臨床的に重要な所見は認められなかった。身体的所見として、グループ 2 の 1 例に「リンパ節症」が認められ、有害事象と判断された。

（5） 結論

バルプロ酸 300 mg の 1 日 2 回反復経口投与の併用は、ラコサミド 200 mg を 1 日 2 回反復経口投与した時の定常状態下の薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。

白人健康成人男性被験者において、治験期間を通じてラコサミドとバルプロ酸の併用投与は安全であり、忍容性が認められた。

2.7.6.5.5　SP603 試験［ラコサミドの薬物動態にカルバマゼピンが及ぼす影響の検討］（5.3.3.4.5：参考資料）

治験方法の概略（表 2.7.6.5.5-1）及び結果の要約を示した。

表 2.7.6.5.5-1　治験方法の概略

項目	内容
標題	白人健康成人男性被験者を対象に、ラコサミドの薬物動態にカルバマゼピンが及ぼす影響を検討する非盲検反復投与試験
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： ラコサミドの定常状態下の薬物動態にカルバマゼピンの併用が及ぼす影響を評価する。 副次目的： ラコサミド及びカルバマゼピン併用時の安全性を評価する。
治験デザイン	単施設、非盲検、無作為化、反復投与、クロスオーバー
治験方法	20 例の被験者をグループ 1 又は 2 に 10 例ずつ無作為に割り付けることとした。 すべての被験者にラコサミドを第 1～17 日目まで反復経口投与し、グループ 1 の被験者には第 2～9 日目に、グループ 2 の被験者には第 10～17 日目に、それぞれカルバマゼピン徐放錠を併用経口投与することとした。
被験者数	計画例数：20 例、無作為化例数：20 例、完了例数：19 例 薬物動態解析対象集団：19 例、安全性解析対象集団：19 例
対象	白人健康成人男性
主な選択基準	年齢が 18 歳以上 45 歳以下、体重が 50～100 kg で、BMI が 20～30 kg/m^2 である白人健康男性
治験薬、投与量、投与方法及び投与期間	治験薬： ラコサミド 100 mg カプセル：バッチ番号 WE11559 カルバマゼピン 200 mg 割線入り徐放錠（Tegretal® 200 retard、Novartis Pharma GmbH）：バッチ番号 WE11598 投与量、投与方法及び投与期間： ラコサミド：ラコサミド 200 mg（100 mg カプセル×2）を、第 1～16 日目は 1 日 2 回、第 17 日目（朝）は 1 日 1 回経口投与 カルバマゼピン：グループ 1 では第 2～4 日目に 100 mg（200 mg 錠半錠）を 1 日 2 回、第 5～8 日目に 200 mg を 1 日 2 回、第 9 日目（朝）に 200 mg を 1 日 1 回経口投与。グループ 2 では第 10～12 日目に 100 mg を 1 日 2 回、第 13～16 日目に 200 mg を 1 日 2 回、第 17 日目（朝）に 200 mg を 1 日 1 回経口投与。 治験薬は、水 200 mL と共に服用した。

表 2.7.6.5.5-1　治験方法の概略（続き）

項目	内容
評価項目	薬物動態： 測定時点： 血液サンプル ラコサミド： 第 1、2、4、6 及び 8 日目の朝投与前、第 8 日目の夕投与前 第 9 日目の朝投与前、投与後 0.5、1、2、3、4、6、8、10 及び 12 時間 第 10、12、14 及び 16 日目の朝投与前、第 16 日目の夕投与前 第 17 日目の投与前、投与後 0.5、1、2、3、4、6、8、10、12、24 及び 36 時間 薬物動態パラメータ： ラコサミド：AUC_{ss}、$C_{max,ss}$、$t_{max,ss}$、$t_{1/2}$ 薬力学： 衝動性眼球運動 安全性： 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体的所見、12 誘導心電図
統計解析方法	薬物動態： ノンコンパートメントモデル解析により薬物動態パラメータを算出した。血漿中ラコサミド濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量をグループ及び投与条件別に求めた。分散分析に基づき、ラコサミドの AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$ について、カルバマゼピン非併用時に対するカルバマゼピン併用時の幾何平均の比及び 90%信頼区間を求めた。 安全性： 有害事象について発現例数、発現率をグループ及び投与条件別に求めた。臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図パラメータについて、測定値及び投与前からの変化量の記述統計量をグループ及び投与条件別に求めた。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]（ドイツ）
公表文献	Cawello W, et al. No pharmacokinetic interaction between lacosamide and carbamazepine in healthy volunteers. J Clin Pharmacol. 2010;50:459-71.
治験実施期間	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月

（1）　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5.5-2 に示した。

本治験には 20 例が組み入れられた。1 例が治験薬の投与前に脱落し、19 例が治験薬の投与を受け、治験を完了した。薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団はいずれも 19 例とした。

表 2.7.6.5.5-2　被験者の内訳

無作為化例	治験薬投与例	完了例	薬物動態解析対象集団	安全性解析対象集団
20	19	19	19	19

SP603 試験総括報告書（5.3.3.4.5）Section 7.1、Section 9.1

（2）　被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.5.5-3 に示した。

年齢の平均値はグループ 1 が 33.2 歳、グループ 2 が 33.1 歳であった。被験者背景に、グループ間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.5.5-3　被験者背景：安全性解析対象集団

	グループ 1 N=10	グループ 2 N=9
年齢 (歳)	33.2 ± 7.4 (18 – 42)	33.1 ± 5.1 (23 – 40)
身長 (cm)	181.9 ± 5.5 (171 – 192)	182.9 ± 4.8 (177 – 190)
体重 (kg)	83.8 ± 7.7 (72 – 98)	79.5 ± 8.9 (69 – 98)

平均値 ± 標準偏差、(最小値 – 最大値)

SP603 試験総括報告書（5.3.3.4.5）Section 13.1.1 Table 1

（3）　薬物動態

ラコサミド 200 mg 1 日 2 回反復経口投与時の定常状態下における、カルバマゼピン 200 mg 1 日 2 回反復経口投与の併用時又は非併用時のグループ別血漿中ラコサミド濃度推移を図 2.7.6.5.5-1 及び図 2.7.6.5.5-2 に、ラコサミドの薬物動態パラメータを表 2.7.6.5.5-4 に示した。また、ラコサミドの AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$ について、カルバマゼピン非併用時に対するカルバマゼピン併用時の幾何平均の比及び 90%信頼区間を表 2.7.6.5.5-5 に示した。

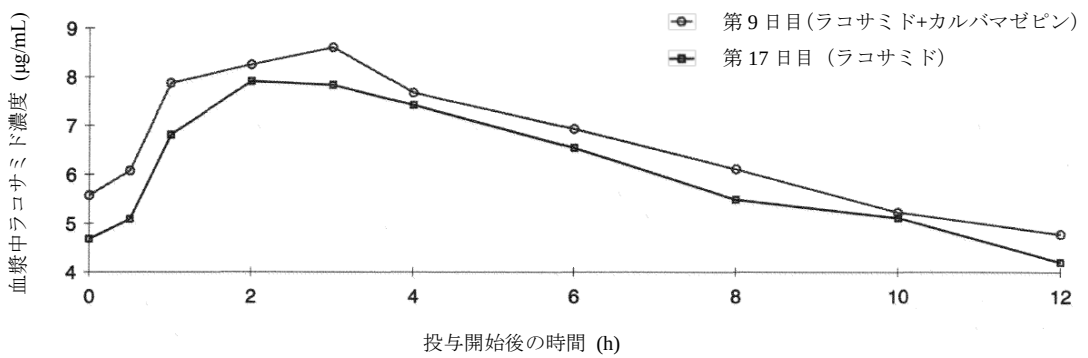
グループ 1 及び 2 共に、カルバマゼピン併用時の血漿中ラコサミド濃度の幾何平均値は、カルバマゼピン非併用時とほぼ同様の推移を示した。

ラコサミドの $C_{max,ss}$ の平均値は、カルバマゼピン併用時ではグループ 1 及び 2 でそれぞれ 9.35 及び 10.56 μg/mL であり、カルバマゼピン非併用時の 8.46 及び 9.78 μg/mL に比べてやや高かった。

両グループの第 17 日目のラコサミドの $t_{1/2}$ の平均値は同様であった（12.8 時間）。

ラコサミドの AUC_{ss} について、カルバマゼピン非併用時に対するカルバマゼピン併用時の幾何平均の比の 90%信頼区間は、グループ 1 及び 2 共に、生物学的同等性の基準（0.8～1.25）の範囲内であった。また、ラコサミドの $C_{max,ss}$ について、カルバマゼピン非併用時に対するカルバマゼピン併用時の幾何平均の比の 90%信頼区間についても、グループ 1 及び 2 共に、生物学的同等性の基準の範囲内であった。

以上の結果から、カルバマゼピンはラコサミドの薬物動態に影響を与えないことが確認された。

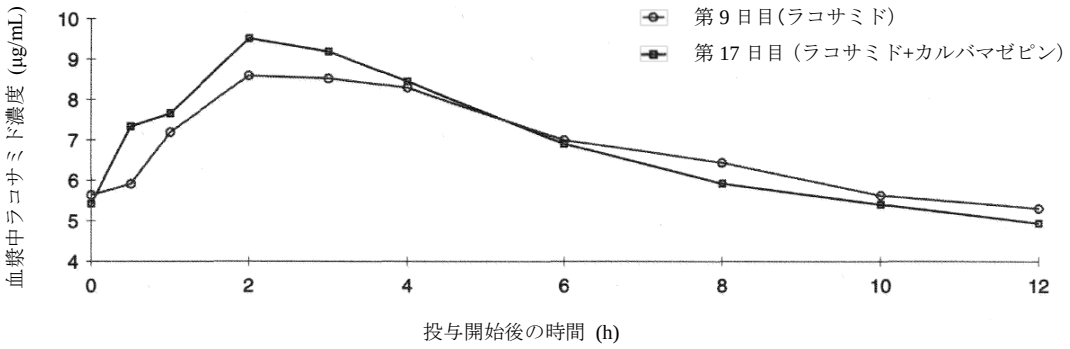


幾何平均値、例数：10 例

グループ 1 では第 2～9 日目にカルバマゼピンを併用

SP603 試験総括報告書（5.3.3.4.5）Section 9.1 Figure 6

図 2.7.6.5.5-1　カルバマゼピン併用・非併用時の定常状態の血漿中ラコサミド濃度推移（グループ 1）：薬物動態解析対象集団



幾何平均値、例数：9 例

グループ 2 では第 10～17 日目にカルバマゼピンを併用

SP603 試験総括報告書（5.3.3.4.5）Section 9.1 Figure 7

図 2.7.6.5.5-2　カルバマゼピン併用・非併用時の定常状態の血漿中ラコサミド濃度推移（グループ 2）：薬物動態解析対象集団

表 2.7.6.5.5-4　カルバマゼピン併用・非併用時の定常状態のラコサミドの薬物動態パラメータ：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	グループ 1 N=10		グループ 2 N=9	
	ラコサミド (第 17 日目)	ラコサミド+ カルバマゼピン (第 9 日目)	ラコサミド (第 9 日目)	ラコサミド+ カルバマゼピン (第 17 日目)
AUC_{ss} (μg·h/mL)	76.30 ± 16.82	82.16 ± 17.95	83.55 ± 7.62	84.53 ± 8.62
$C_{max,ss}$ (μg/mL)	8.46 ± 1.59	9.35 ± 2.15	9.78 ± 1.30	10.56 ± 1.73
$t_{max,ss}$ (h) [a)]	2.50 (1.00 – 4.00)	3.00 (0.50 – 4.00)	2.00 (0.50 – 4.00)	2.00 (0.50 – 3.00)
$t_{1/2}$ (h)	12.81 ± 2.04	－	－	12.75 ± 1.36

平均値 ± 標準偏差

a)　中央値 (最小値 – 最大値)

SP603 試験総括報告書（5.3.3.4.5）Section 9.1 Table 5、Section 13.1.2 Table 21

表 2.7.6.5.5-5　グループごとのカルバマゼピン非併用時に対するカルバマゼピン併用時のラコサミドの薬物動態パラメータの比較：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	グループ	「ラコサミド+カルバマゼピン」／「ラコサミド」	
		幾何平均の比	90%信頼区間
AUC_{ss}	グループ 1	1.079	1.002, 1.161
	グループ 2	1.011	0.960, 1.065
$C_{max,ss}$	グループ 1	1.096	1.013, 1.186
	グループ 2	1.075	0.988, 1.170

SP603 試験総括報告書（5.3.3.4.5）Section 9.1 Table 6

（4）　薬力学

中枢神経系への作用の指標として、眼球運動に対するラコサミド単独又はラコサミドとカルバマゼピン併用の影響を検討するため、衝動性眼球運動の最大速度を測定した。最大速度の観察期間からの変化について、ラコサミド単独投与時では明らかな影響は認められず、ラコサミド及びカルバマゼピン併用投与時では、わずかに観察期間からの低下が認められた。

（5）　安全性

1）　有害事象

本治験では、1993 年版 WHO-ART を用いて有害事象を集計した。

治験薬との因果関係は､治験責任医師が｢関連なし（Not related）｣､｢おそらく関連なし（Unlikely）｣､｢どちらともいえない（Possible）｣､｢おそらく関連あり（Probable）｣､｢関連あり（Highly probable）｣､｢評価不能（Not assessable）｣の 6 段階で評価した。このうち、「どちらともいえない」、「おそらく関連あり」、「関連あり」、「評価不能」の有害事象を「治験薬との因果関係が否定できない有害事象」として取り扱った。

i)　有害事象発現例数の概要

カルバマゼピン併用時又はカルバマゼピン非併用時に認められた有害事象発現例数の概要を表 2.7.6.5.5-6 に示した。

有害事象は、グループ 1 では 10 例中カルバマゼピン非併用時に 1 例（10.0%）、カルバマゼピン併用時に 3 例（30.0%）、カルバマゼピン併用終了後の非併用時に 1 例（10.0%）認められた。グループ 2 では 9 例中カルバマゼピン非併用時に 3 例（33.3%）、カルバマゼピン併用時に 4 例（44.4%）認められた。このうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、グループ 1 ではカルバマゼピン非併用時に 1 例（10.0%）、カルバマゼピン併用時に 2 例（20.0%）、グループ 2 ではカルバマゼピン非併用時に 2 例（22.2%）、カルバマゼピン併用時に 4 例（44.4%）認められた。本治験では死亡、重篤な有害事象及び治験の中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.5.5-6　有害事象発現例数の概要：安全性解析対象集団

	グループ 1 N=10			グループ 2 N=9	
	ラコサミド	ラコサミド+ カルバマゼピン	ラコサミド (カルバマゼピン 併用終了後)	ラコサミド	ラコサミド+ カルバマゼピン
	例数 (%)				
有害事象	1 (10.0)	3 (30.0)	1 (10.0)	3 (33.3)	4 (44.4)
因果関係が否定できない有害事象	1 (10.0)	2 (20.0)	0	2 (22.2)	4 (44.4)
死亡	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0
治験の中止に至った有害事象	0	0	0	0	0

グループ 1：ラコサミド投与が第 1 日目、ラコサミド+カルバマゼピン投与が第 2～9 日目、ラコサミド投与（カルバマゼピン併用終了後）が第 10～17 日目

グループ 2：ラコサミド投与が第 1～9 日目、ラコサミド+カルバマゼピン投与が第 10～17 日目

SP603 試験総括報告書（5.3.3.4.5）Section 7.1、Section 10.2.3、Section 10.3

ii)　すべての有害事象

カルバマゼピン併用時又はカルバマゼピン非併用時において、治験薬投与後に認められた有害事象を表 2.7.6.5.5-7 に示した。

有害事象は、グループ 1 ではカルバマゼピン非併用時に 1 例（10.0%）1 件、カルバマゼピン併用時に 3 例（30.0%）3 件及びカルバマゼピン併用終了後の非併用時に 1 例（10.0%）1 件認められ、グループ 2 ではカルバマゼピン非併用時に 3 例(33.3%)7 件及びカルバマゼピン併用時に 4 例(44.4%)4 件認められた。全体では 19 例中 8 例（42.1%）に 16 件認められ、カルバマゼピン非併用時で 5 例（26.3%）に 9 件、カルバマゼピン併用時で 7 例（36.8%）に 7 件認められた。

カルバマゼピン非併用時に最も多く認められた有害事象は疲労 2 例 (10.5%：グループ 1 が 1 例、グループ 2 が 1 例、以下同様）であり、カルバマゼピン併用時に最も多く認められた有害事象は疲労 2 例（10.5%：0 例、2 例）であった。その他の有害事象の発現例数は各 1 例であった。

すべての有害事象は治験終了時までに回復した。

表 2.7.6.5.5-7　カルバマゼピン併用・非併用時の有害事象：安全性解析対象集団

器官別大分類 基本語	グループ 1 N=10			グループ 2 N=9	
	ラコサミド	ラコサミド+ カルバマゼピン	ラコサミド (カルバマゼピン併用終了後)	ラコサミド	ラコサミド+ カルバマゼピン
	例数 (%)				
全有害事象	1 (10.0)	3 (30.0)	1 (10.0)	3 (33.3)	4 (44.4)
一般的全身障害	1 (10.0)	0	0	1 (11.1)	2 (22.2)
疲労	1 (10.0)	0	0	1 (11.1)	2 (22.2)
中枢・末梢神経系障害	0	1 (10.0)	0	0	1 (11.1)
浮動性めまい	0	0	0	0	1 (11.1)
頭痛	0	1 (10.0)	0	0	0
消化管障害	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0
腹痛	0	1 (10.0)	0	0	0
歯痛	0	0	1 (10.0)	0	0
精神障害	0	0	0	0	1 (11.1)
集中力障害	0	0	0	0	1 (11.1)
抵抗機構障害	0	1 (10.0)	0	1 (11.1)	0
咽頭炎	0	0	0	1 (11.1)	0
鼻炎	0	1 (10.0)	0	0	0
皮膚・皮膚付属器障害	0	0	0	1 (11.1)	0
そう痒症	0	0	0	1 (11.1)	0

事象名：1993 年版 WHO-ART

グループ 1：ラコサミド投与が第 1 日目、ラコサミド+カルバマゼピン投与が第 2～9 日目、ラコサミド投与（カルバマゼピン併用終了後）が第 10～17 日目

グループ 2：ラコサミド投与が第 1～9 日目、ラコサミド+カルバマゼピン投与が第 10～17 日目

SP603 試験総括報告書（5.3.3.4.5）Section 7.1、Section 14.2.7 Listing 1

iii)　治験薬との因果関係が否定できない有害事象

発現した有害事象のうち、グループ 1 のカルバマゼピン併用時に認められた鼻炎及びカルバマゼピン非併用時に認められた歯痛各 1 件、グループ 2 のカルバマゼピン非併用時に認められた咽頭炎 1 件を除き、治験薬との因果関係が否定されなかった。

iv)　重症度別の有害事象

有害事象の重症度は、すべて軽度であった。

v)　死亡及びその他の重篤な有害事象

本治験では、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

vi) 治験の中止に至った有害事象

本治験では、治験の中止に至った有害事象は認められなかった。

2） 臨床検査値及びその他の安全性評価項目

臨床検査値には臨床的に重要な変動は認められなかった。

バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体的所見に、臨床的に重要な所見は認められなかった。

（6） 結論

カルバマゼピン 200 mg の 1 日 2 回反復経口投与の併用は、ラコサミド 200 mg を 1 日 2 回反復経口投与した時の定常状態下の薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。

白人健康成人男性被験者において、ラコサミドにカルバマゼピンを併用した時の安全性に問題はみられなかった。

2.7.6.5.6　SP618 試験［カルバマゼピンの薬物動態にラコサミドが及ぼす影響の検討］（5.3.3.4.6：参考資料）

治験方法の概略（表 2.7.6.5.6-1）及び結果の要約を示した。

表 2.7.6.5.6-1　治験方法の概略

項目	内容
標題	白人健康成人男性被験者を対象に、カルバマゼピンの薬物動態にラコサミドが及ぼす影響を検討する非盲検反復投与試験
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： カルバマゼピンの定常状態下の薬物動態にラコサミドの併用が及ぼす影響を評価する。 副次目的： ラコサミド及びカルバマゼピン併用時の安全性を評価する。
治験デザイン	単施設、非盲検、無作為化、反復投与、クロスオーバー
治験方法	20 例の被験者をグループ 1 又は 2 に 10 例ずつ無作為に割り付けることとした。 すべての被験者にカルバマゼピン徐放錠を第 1～22 日目まで反復経口投与し、グループ 1 の被験者には第 7～14 日目に、グループ 2 の被験者には第 15～22 日目に、それぞれラコサミドを併用経口投与することとした。
被験者数	計画例数：20 例、無作為化例数：20 例、完了例数：18 例 薬物動態解析対象集団：18 例、安全性解析対象集団：20 例
対象	白人健康成人男性
主な選択基準	年齢が 18 歳以上 45 歳以下、体重が 50～100 kg で、BMI が 20～30 kg/m^2 である白人健康男性
治験薬、投与量、投与方法及び投与期間	治験薬： ラコサミド 100 mg カプセル：バッチ番号 WE11559 カルバマゼピン 200 mg 割線入り徐放錠（Tegretal® 200 retard、Novartis Pharma GmbH）：バッチ番号 WE11598 投与量、投与方法及び投与期間： ラコサミド:グループ 1 では第 7～8 日目に 100 mg を 1 日 2 回、第 9～13 日目に 200 mg（100 mg カプセル×2）を 1 日 2 回、第 14 日目（朝）に 200 mg を 1 日 1 回経口投与。グループ 2 では第 15～16 日目に 100 mg を 1 日 2 回、第 17～21 日目に 200 mg を 1 日 2 回、第 22 日目（朝）に 200 mg を 1 日 1 回経口投与。 カルバマゼピン：第 1～3 日目に 100 mg（200 mg 錠半錠）を 1 日 2 回、第 4～21 日目に 200 mg を 1 日 2 回、第 22 日目（朝）に 200 mg を 1 日 1 回経口投与。 治験薬は、水 200 mL と共に服用した。

表 2.7.6.5.6-1　治験方法の概略（続き）

項目	内容
評価項目	薬物動態： 測定時点： 血液サンプル カルバマゼピン及びカルバマゼピンエポキシド： 第 1、3、5、7、9、11 及び 13 日目の朝投与前、第 13 日目の夕投与前 第 14 日目の朝投与前、投与後 0.5、1、2、3、4、6、8、10 及び 12 時間 第 15、17、19 及び 21 日目の朝投与前、第 21 日目の夕投与前 第 22 日目の朝投与前、投与後 0.5、1、2、3、4、6、8、10、12、24、36、48、60 及び 72 時間 主要な薬物動態パラメータ： カルバマゼピン：AUC_{ss}、$C_{max,ss}$、$t_{max,ss}$、$t_{1/2}$ 副次的な薬物動態パラメータ： カルバマゼピンエポキシド：AUC_{ss}、$C_{max,ss}$、$t_{max,ss}$、$t_{1/2}$ 薬力学： 衝動性眼球運動 安全性： 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体的所見、12 誘導心電図
統計解析方法	薬物動態： ノンコンパートメントモデル解析により薬物動態パラメータを算出した。血漿中カルバマゼピン濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量をグループ及び投与条件別に求めた。分散分析に基づき、カルバマゼピンの AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$ について、ラコサミド非併用時に対するラコサミド併用時の幾何平均の比及び 90%信頼区間を求めた。 安全性： 有害事象について発現例数、発現率をグループ及び投与条件別に求めた。臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図パラメータについて、測定値及び投与前からの変化量の記述統計量をグループ別に求めた。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]（ドイツ）
公表文献	Cawello W, et al. No pharmacokinetic interaction between lacosamide and carbamazepine in healthy volunteers. J Clin Pharmacol. 2010;50:459-71.
治験実施期間	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月

（1）　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5.6-2 に示した。

本治験には 20 例が組み入れられた。治験期間中に 1 例が個人的理由、他の 1 例が有害事象（紅斑性皮疹）によりそれぞれ治験を中止し、18 例が治験を完了した。薬物動態解析対象集団は 18 例、安全性解析対象集団は 20 例とした。

表 2.7.6.5.6-2　被験者の内訳

無作為化例	治験薬投与例	完了例	薬物動態解析対象集団	安全性解析対象集団
20	20	18	18	20

SP618 試験総括報告書（5.3.3.4.6）Table 19、Section 7.1

（2）　被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.5.6-3 に示した。

年齢の平均値はグループ 1 が 33.9 歳、グループ 2 が 33.8 歳であった。被験者背景にグループ間で大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.5.6-3　被験者背景：安全性解析対象集団

	グループ 1 N=10	グループ 2 N=10
年齢 (歳)	33.90 ± 7.02 (23 – 43)	33.80 ± 5.65 (24 – 43)
身長 (cm)	179.90 ± 4.43 (172 – 187)	176.70 ± 5.60 (169 – 188)
体重 (kg)	79.49 ± 8.22 (71.2 – 98.8)	75.19 ± 6.92 (65.7 – 85.8)

平均値 ± 標準偏差、(最小値 – 最大値)

SP618 試験総括報告書（5.3.3.4.6）Section 13.1.1 Table 1

（3）　カルバマゼピンの薬物動態

1）　カルバマゼピン

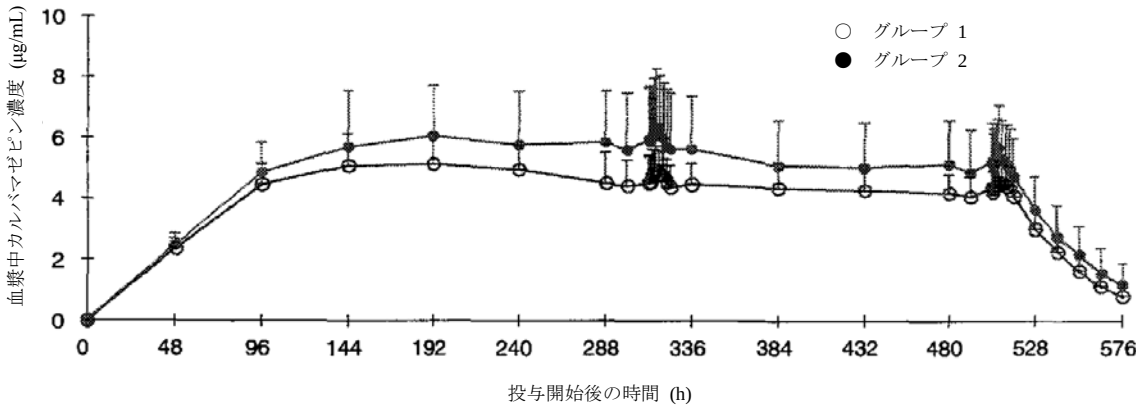
カルバマゼピン 200 mg 1 日 2 回反復経口投与時の定常状態下における、ラコサミド 200 mg 1 日 2 回反復経口投与の併用時又は非併用時の血漿中カルバマゼピン濃度推移を図 2.7.6.5.6-1 に、カルバマゼピンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.5.6-4 に示した。また、カルバマゼピンの AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$ について、ラコサミド非併用時に対するラコサミド併用時の幾何平均の比及び 90%信頼区間を表 2.7.6.5.6-5 に示した。

カルバマゼピンの血漿中トラフ濃度の平均値は、投与開始後いずれのグループでも上昇し、第 8 日目に定常状態に達した。その後、血漿中カルバマゼピン濃度の平均値はいずれのグループもわずかに低下する傾向が認められた。この傾向は、グループ 1 では第 7 日目、グループ 2 では第 15 日目からラコサミドの併用を開始していることから、ラコサミドの併用とは関連しないと考えられた。

カルバマゼピンの $C_{max,ss}$ の平均値は、ラコサミド併用時ではグループ 1 及び 2 でそれぞれ 5.10 及び 5.76 μg/mL であり、ラコサミド非併用時ではそれぞれ 4.67 及び 6.41 μg/mL であった。

両グループの第 22 日目のカルバマゼピンの $t_{1/2}$ の平均値は同様であった（グループ 1 が 25.69 時間及びグループ 2 が 29.40 時間）。

カルバマゼピンの AUC_{ss} について、ラコサミド非併用時に対するラコサミド併用時の幾何平均の比の 90%信頼区間は、グループ 1 及び 2 共に、生物学的同等性の基準（0.8～1.25）の範囲内であった。また、カルバマゼピンの $C_{max,ss}$ についても、ラコサミド非併用時に対するラコサミド併用時の幾何平均の比の 90%信頼区間は、グループ 1 及び 2 共に生物学的同等性の基準範囲内であった。



平均値 + 標準偏差

例数：グループ 1（第 7～14 日目にラコサミドを併用）8 例、グループ 2（第 15～22 日目にラコサミドを併用）10 例

SP618 試験総括報告書（5.3.3.4.6）Section 9.1 Figure 4

図 2.7.6.5.6-1 ラコサミド併用・非併用時の定常状態の血漿中カルバマゼピン濃度推移：薬物動態解析対象集団

表 2.7.6.5.6-4 ラコサミド併用・非併用時の定常状態のカルバマゼピンの薬物動態パラメータ：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	グループ 1 N=8		グループ 2 N=10	
	カルバマゼピン (第 22 日目)	カルバマゼピン+ラコサミド (第 14 日目)	カルバマゼピン (第 14 日目)	カルバマゼピン+ラコサミド (第 22 日目)
AUC_{ss} (μg·h/mL)	52.67 ± 8.17	56.58 ± 9.11	71.95 ± 21.87	62.35 ± 15.08
$C_{max,ss}$ (μg/mL)	4.67 ± 0.71	5.10 ± 0.80	6.41 ± 1.88	5.76 ± 1.38
$t_{max,ss}$ (h) [a)]	4.0 (3.0 – 6.0)	3.0 (2.0 – 4.0)	3.5 (0.5 – 6.0)	4.0 (3.0 – 4.0)
$t_{1/2}$ (h)	25.69 ± 3.94	―	―	29.40 ± 6.29

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値 (最小値 – 最大値)

SP618 試験総括報告書（5.3.3.4.6）Section 13.1.2 Table 21

表 2.7.6.5.6-5 グループごとのラコサミド非併用時に対するラコサミド併用時のカルバマゼピンの薬物動態パラメータの比較：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	グループ	「カルバマゼピン+ラコサミド」／「カルバマゼピン」	
		幾何平均の比	90%信頼区間
AUC_{ss}	1	1.07	1.04, 1.11
	2	0.88	0.84, 0.92
$C_{max,ss}$	1	1.09	1.04, 1.14
	2	0.91	0.87, 0.98

SP618 試験総括報告書（5.3.3.4.6）Section 9.1 Table 6、Section 9.1 Table 7

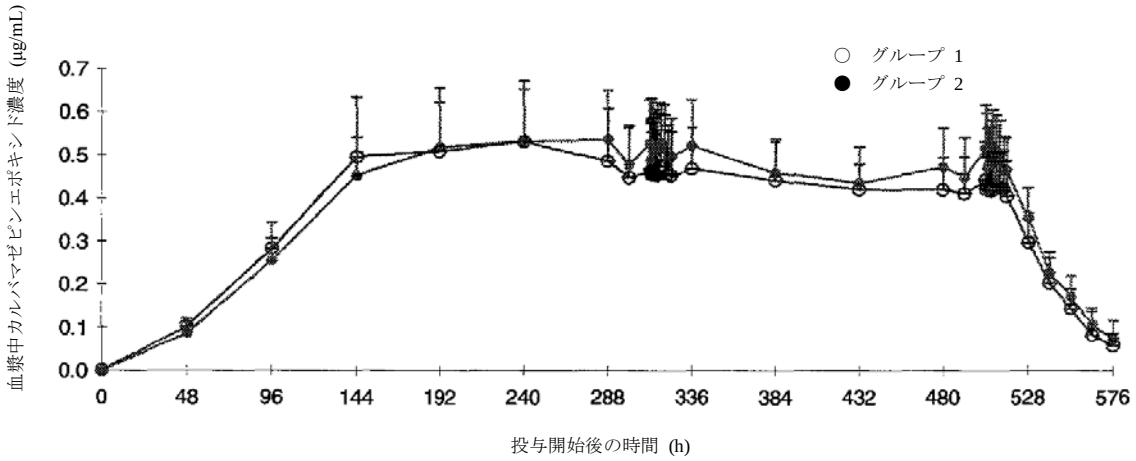
2)　カルバマゼピンエポキシド

カルバマゼピンの代謝物であるカルバマゼピンエポキシドについて、カルバマゼピン 200 mg 1 日 2 回反復経口投与時の定常状態下における、ラコサミド 200 mg 1 日 2 回反復経口投与の併用時又は非併用時の血漿中カルバマゼピンエポキシド濃度推移を図 2.7.6.5.6-2 に、カルバマゼピンエポキシドの薬物動態パラメータを表 2.7.6.5.6-6 に示した。また、カルバマゼピンエポキシドの AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$ について、ラコサミド非併用時に対するラコサミド併用時の幾何平均の比及び 90%信頼区間を表 2.7.6.5.6-7 に示した。

カルバマゼピンエポキシドの $C_{max,ss}$ の平均値は、ラコサミド併用時ではグループ 1 及び 2 でそれぞれ 0.51 及び 0.54 μg/mL であり、ラコサミド非併用時ではそれぞれ 0.46 及び 0.57 μg/mL であった。

両グループの第 22 日目のカルバマゼピンエポキシドの $t_{1/2}$ の平均値は同様であった（グループ 1 が 21.30 時間及びグループ 2 が 22.33 時間）。

カルバマゼピンエポキシドの AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$ についても、ラコサミド非併用時に対するラコサミド併用時の幾何平均の比の 90%信頼区間は、グループ 1 及び 2 共に生物学的同等性の基準範囲内であった。



平均値 + 標準偏差

例数：グループ 1（第 7～14 日目にラコサミドを併用）8 例、グループ 2（第 15～22 日目にラコサミドを併用）10 例

SP618 試験総括報告書（5.3.3.4.6）Section 9.1 Figure 8

図 2.7.6.5.6-2　ラコサミド併用・非併用時の定常状態の血漿中カルバマゼピンエポキシド濃度推移：薬物動態解析対象集団

表 2.7.6.5.6-6　ラコサミド併用・非併用時の定常状態のカルバマゼピンエポキシドの薬物動態パラメータ：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	グループ 1 N=8		グループ 2 N=10	
	カルバマゼピン (第 22 日目)	カルバマゼピン+ ラコサミド (第 14 日目)	カルバマゼピン (第 14 日目)	カルバマゼピン+ ラコサミド (第 22 日目)
AUC_{ss} (μg·h/mL)	5.09 ± 0.94	5.57 ± 1.29	6.16 ± 1.08	5.90 ± 1.00
$C_{max,ss}$ (μg/mL)	0.46 ± 0.08	0.51 ± 0.12	0.57 ± 0.10	0.54 ± 0.09
$t_{max,ss}$ (h) [a)]	3.5 (0.0 – 8.0)	2.5 (0.0 – 10.0)	2.5 (0.0 – 8.0)	4.0 (0.0 – 10.0)
$t_{1/2}$ (h)	21.30 ± 3.47	―	―	22.33 ± 4.05

平均値 ± 標準偏差

a)　中央値 (最小値 – 最大値)

SP618 試験総括報告書（5.3.3.4.6）Section 13.1.2 Table 21

表 2.7.6.5.6-7　グループごとのラコサミド非併用時に対するラコサミド併用時のカルバマゼピンエポキシドの薬物動態パラメータの比較：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	グループ	「カルバマゼピン+ラコサミド」／「カルバマゼピン」	
		幾何平均の比	90%信頼区間
AUC_{ss}	1	1.09	0.84, 1.01
	2	0.97	0.89, 1.04
$C_{max,ss}$	1	0.92	0.84, 1.11
	2	0.95	0.87, 1.05

SP618 試験総括報告書（5.3.3.4.6）Section 9.1 Table 6、Section 9.1 Table 7

以上の結果から、ラコサミドはカルバマゼピンの薬物動態に影響を与えないことが確認された。

（4）　薬力学

中枢神経系への作用の指標として、眼球運動に対するカルバマゼピン単独又はカルバマゼピンとラコサミド併用の影響を検討するため、衝動性眼球運動の最大速度を測定した。最大速度の観察期間からの変化について、カルバマゼピン単独投与時並びにカルバマゼピン及びラコサミド併用投与時共に、臨床的に重要な変化はなく、ラコサミド併用による影響は認められなかった。

（5）　安全性

1）　有害事象

本治験では、1993 年版 WHO-ART を用いて有害事象を集計した。

治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連なし（Not related）」、「おそらく関連なし（Unlikely）」、「どちらともいえない（Possible）」、「おそらく関連あり（Probable）」、「関連あり（Highly probable）」、「評価不能（Not assessable）」の 6 段階で評価した。このうち、「どちらともいえない」、「おそらく関連あり」、「関連あり」、「評価不能」の有害事象を「治験薬との因果関係が否定できない有害事象」として取り扱った。

i)　有害事象発現例数の概要

ラコサミド併用時又はラコサミド非併用時に認められた有害事象発現例数の概要を表 2.7.6.5.6-8 に示した。

有害事象は、グループ 1 では 10 例中ラコサミド非併用時に 8 例（80.0%）、ラコサミド併用時に 6 例（60.0%）認められ、ラコサミド併用終了後の非併用時には認められなかった。グループ 2 では 10 例中ラコサミド非併用時に 8 例（80.0%）、ラコサミド併用時に 5 例（50.0%）認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、グループ 1 ではラコサミド非併用時に 4 例（40.0%）、ラコサミド併用時に 6 例（60.0%）、グループ 2 ではラコサミド非併用時に 3 例（30.0%）、ラコサミド併用時に 5 例（50.0%）認められた。本治験では死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。治験の中止に至った有害事象がグループ 1 のラコサミド非併用時に 1 例（10.0%）認められた。

表 2.7.6.5.6-8　有害事象発現例数の概要：安全性解析対象集団

	グループ 1 N=10			グループ 2 N=10	
	カルバマゼピン	カルバマゼピン+ラコサミド	カルバマゼピン(ラコサミド併用終了後)	カルバマゼピン	カルバマゼピン+ラコサミド
	例数 (%)				
有害事象	8 (80.0)	6 (60.0)	0	8 (80.0)	5 (50.0)
因果関係が否定できない有害事象	4 (40.0)	6 (60.0)	0	3 (30.0)	5 (50.0)
死亡	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0
治験の中止に至った有害事象	1 (10.0)	0	0	0	0

グループ 1：カルバマゼピン投与が第 1～6 日目、カルバマゼピン+ラコサミド投与が第 7～14 日目、カルバマゼピン投与（ラコサミド併用終了後）が第 15～22 日目

グループ 2：カルバマゼピン投与が第 1～14 日目、カルバマゼピン+ラコサミド投与が第 15～22 日目

SP618 試験総括報告書（5.3.3.4.6）Section 10.3、Section 14.2.7 Listing 1、Section 14.2.7 Listing 3、Section 14.2.7 Listing 4

ii)　すべての有害事象

ラコサミド併用時又はラコサミド非併用時において、治験薬投与後に認められた有害事象を表 2.7.6.5.6-9 に示した。

有害事象は、グループ 1 ではラコサミド非併用時に 8 例（80.0%）9 件、ラコサミド併用時に 6 例（60.0%）13 件認められ、グループ 2 ではラコサミド非併用時に 8 例（80.0%）16 件及びラコサミド併用時に 5 例（50.0%）12 件認められた。全体では 20 例中 16 例（80.0%）に 50 件認められ、ラコサミド非併用時で 16 例（80.0%）に 25 件、ラコサミド併用時で 11 例（55.0%）に 25 件認められた。

ラコサミド非併用時に最も多く認められた有害事象は、疲労 5 例（25.0%：グループ 1 が 4 例、グループ 2 が 1 例、以下同順）であり、次いで傾眠及び咽頭炎が各 4 例（20.0%：2 例、2 例）、頭痛 3 例（15.0%：0 例、3 例）であった。ラコサミド併用時に最も多く認められた有害事象は、疲労 5 例（25.0%：2 例、3 例）であり、次いで傾眠 4 例（20.0%：3 例、1 例）、錯感覚 3 例（15.0%：1

例、2 例）、多幸症 2 例（10.0%：1 例、1 例）であった。その他の有害事象は、各 1 例発現した。すべての有害事象は治験終了時までに回復した。

表 2.7.6.5.6-9　ラコサミド併用・非併用時の有害事象：安全性解析対象集団

器官別大分類 基本語	グループ 1 N=10			グループ 2 N=10	
	カルバマゼピン	カルバマゼピン+ラコサミド	カルバマゼピン(ラコサミド併用終了後)	カルバマゼピン	カルバマゼピン+ラコサミド
	例数 (%)				
全有害事象	8 (80.0)	6 (60.0)	0	8 (80.0)	5 (50.0)
自律神経系障害	0	0	0	0	1 (10.0)
動悸	0	0	0	0	1 (10.0)
一般的全身障害	4 (40.0)	3 (30.0)	0	1 (10.0)	3 (30.0)
疲労	4 (40.0)	2 (20.0)	0	1 (10.0)	3 (30.0)
ほてり	0	1 (10.0)	0	0	0
下肢浮腫	0	0	0	0	1 (10.0)
中枢・末梢神経系障害	0	3 (30.0)	0	3 (30.0)	3 (30.0)
浮動性めまい	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)
頭痛	0	1 (10.0)	0	3 (30.0)	0
運動過多	0	1 (10.0)	0	0	0
不随意性筋収縮	0	0	0	1 (10.0)	0
錯感覚	0	1 (10.0)	0	0	2 (20.0)
消化管障害	0	0	0	2 (20.0)	1 (10.0)
下痢	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)
歯痛	0	0	0	1 (10.0)	0
精神障害	2 (20.0)	4 (40.0)	0	4 (40.0)	1 (10.0)
集中力障害	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0
うつ病	0	0	0	1 (10.0)	0
多幸症	0	1 (10.0)	0	0	1 (10.0)
傾眠	2 (20.0)	3 (30.0)	0	2 (20.0)	1 (10.0)
抵抗機構障害	2 (20.0)	0	0	2 (20.0)	0
咽頭炎	2 (20.0)	0	0	2 (20.0)	0
二次用語	0	1 (10.0)	0	0	0
損傷	0	1 (10.0)	0	0	0
皮膚・皮膚付属器障害	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	1 (10.0)
発疹	0	0	0	0	1 (10.0)
紅斑性皮疹	1 (10.0)	0	0	0	0
皮膚乾燥	0	1 (10.0)	0	0	0

事象名：1993 年版 WHO-ART

グループ 1：カルバマゼピン投与が第 1～6 日目、カルバマゼピン+ラコサミド投与が第 7～14 日目、カルバマゼピン投与（ラコサミド併用終了後）が第 15～22 日目

グループ 2：カルバマゼピン投与が第 1～14 日目、カルバマゼピン+ラコサミド投与が第 15～22 日目

SP618 試験総括報告書（5.3.3.4.6）Section 7.1、Section 14.2.7 Listing 1

表 2.7.6.5.6-9　ラコサミド併用・非併用時の有害事象：安全性解析対象集団（続き）

器官別大分類 基本語	グループ 1 N=10			グループ 2 N=10	
	カルバマゼピン	カルバマゼピン+ラコサミド	カルバマゼピン(ラコサミド併用終了後)	カルバマゼピン	カルバマゼピン+ラコサミド
	例数 (%)				
視覚障害	0	0	0	2 (20.0)	0
眼の異常	0	0	0	1 (10.0)	0
眼痛	0	0	0	1 (10.0)	0

事象名：1993 年版 WHO-ART

グループ 1：カルバマゼピン投与が第 1～6 日目、カルバマゼピン+ラコサミド投与が第 7～14 日目、カルバマゼピン投与（ラコサミド併用終了後）が第 15～22 日目

グループ 2：カルバマゼピン投与が第 1～14 日目、カルバマゼピン+ラコサミド投与が第 15～22 日目

SP618 試験総括報告書（5.3.3.4.6）Section 7.1、Section 14.2.7 Listing 1

iii)　治験薬との因果関係が否定できない有害事象

発現した有害事象のうち､グループ 1 のラコサミド非併用時に認められた傾眠及び咽頭炎各 2 件、紅斑性皮疹 1 件、ラコサミド併用時に認められた損傷 1 件、グループ 2 のラコサミド非併用時に認められた頭痛 3 件、傾眠及び咽頭炎各 2 件、不随意性筋収縮、下痢、歯痛、うつ病及び眼の異常各 1 件を除き、治験薬との因果関係が否定されなかった。

iv)　重症度別の有害事象

有害事象の重症度はほとんどが軽度であり、中等度の有害事象は 3 件であった。高度の有害事象は認められなかった。

v)　死亡及びその他の重篤な有害事象

本治験では、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

vi)　治験の中止に至った有害事象

治験の中止に至った有害事象は、グループ 1 のラコサミド非併用時に 1 例（10.0%）紅斑性皮疹が認められた。

2)　臨床検査値及びその他の安全性評価項目

臨床検査値に、臨床的に重要な変動は認められなかった。

バイタルサイン、12 誘導心電図は、カルバマゼピン又はラコサミドによる影響を受けなかった。身体的所見に、臨床的に重要な所見は認められなかった。

（6） 結論

ラコサミド 200 mg の 1 日 2 回反復経口投与の併用は、カルバマゼピン 200 mg を 1 日 2 回反復経口投与した時の定常状態下のカルバマゼピンの薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。

白人健康成人男性被験者において、カルバマゼピンとラコサミドの併用投与は安全で、忍容性が認められた。

2.7.6.5.7　SP863 試験［ラコサミド及びオメプラゾールの薬物相互作用の検討］（5.3.3.4.7：参考資料）

治験方法の概略（表 2.7.6.5.7-1）及び結果の要約を示した。

表 2.7.6.5.7-1　治験方法の概略

項目	内容
標題	白人健康成人男性被験者を対象に、ラコサミド及びオメプラゾールが互いの薬物動態に及ぼす影響を検討する非盲検、反復投与試験
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： ラコサミド 300 mg 1 日 2 回反復投与がオメプラゾール 40 mg 単回投与の薬物動態に及ぼす影響、及びオメプラゾール 40 mg 1 日 1 回反復投与がラコサミド 300 mg 単回投与の薬物動態に及ぼす影響を評価する。 副次目的： ラコサミド、O-脱メチル体及びオメプラゾールの副次的な薬物動態パラメータを評価すると共に、安全性及び忍容性を評価する。
治験デザイン	単施設、非盲検、無作為化、反復投与、2 期クロスオーバー
治験方法	2 期クロスオーバー法により、34 例の被験者を 2 通りの投与順（A-B 又は B-A）のいずれかに、例数が均等になるよう無作為に割り付け、投与順に従い以下の投与法でラコサミド及びオメプラゾールを投与することとした（被験者が治験を中止した場合は、新たに被験者を組み入れ、中止した被験者の投与順に割り付けた）。 A：第 1 及び 8 日目にオメプラゾールを単回経口投与し、第 3～8 日目にラコサミドを 6 日間反復経口投与 B：第 1 及び 8 日目にラコサミドを単回経口投与し、第 3～9 日目にオメプラゾールを 7 日間反復経口投与 各投与期の間の休薬期間を 7 日間以上とした。
被験者数	計画例数：34 例、無作為化例数：36 例、完了例数：34 例 薬物動態解析対象集団：34 例、安全性解析対象集団：36 例 なお、治験開始後、早期に 2 例が治験を中止し、2 例が追加されたことから、最終的に 36 例が無作為化された。
対象	白人健康成人男性
主な選択基準	年齢が 18 歳以上 45 歳以下で、BMI が 19～28 kg/m^2、CYP2C19 遺伝子型で低代謝能者ではないと判定された白人健康男性

表 2.7.6.5.7-1　治験方法の概略（続き）

項目	内容
治験薬、投与量、投与方法及び投与期間	治験薬： 海外臨床試験用ラコサミド 100 mg 錠：バッチ番号 0405120004 オメプラゾール 40 mg 腸溶性カプセル（Omeprazol-ratiopharm®NT、Ratiopharm GmbH）：バッチ番号 0506100002、0505310001 投与量、投与方法及び投与期間： 投与法 A：オメプラゾール 40 mg を第 1 及び 8 日目の朝に単回経口投与。ラコサミドを第 3 日目は 100 mg（100 mg 錠×1）、第 4 日目は 200 mg（100 mg 錠×2）、第 5～8 日目は 300 mg（100 mg 錠×3）を 1 日 2 回経口投与 投与法 B：ラコサミド 300 mg（100 mg 錠×3）を第 1 及び 8 日目の朝に単回経口投与。オメプラゾール 40 mg を第 3～9 日目の朝に 1 日 1 回経口投与 治験薬は水 200 mL と共に服用し、第 1 及び 8 日目の朝は絶食下投与とした。
評価項目	薬物動態： 測定時点： 血液サンプル ラコサミド： 投与法 A： 第 7 日目：朝・夕投与前 第 8 日目：朝投与前、朝投与後 1、2、4、8 及び 12 時間（朝投与後 12 時間は夕投与前に測定） 投与法 B： 第 1 及び 8 日目：投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、36 及び 48 時間 オメプラゾール： 投与法 A： 第 1 及び 8 日目：投与前、投与後 0.5、0.75、1、1.25、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、8、12 及び 24 時間 投与法 B： 第 8 日目：投与前、投与後 1、1.5、2 及び 4 時間 尿サンプル ラコサミド： 投与法 B： 第 1 及び 8 日目：投与前、投与後 0-6、6-12、12-24 及び 24-48 時間 主要な薬物動態パラメータ： 投与法 A：オメプラゾールの AUC(0-t)、C_{max} 投与法 B：ラコサミドの AUC(0-t)、C_{max} 副次的な薬物動態パラメータ： 投与法 A：オメプラゾールの AUC、t_{max}、$t_{1/2}$、CL/F、並びにラコサミド及び O-脱メチル体の $AUC_{\tau,ss}$、$C_{max,ss}$、C_{trough}、$C_{min,ss}$、$t_{max,ss}$、CL/F 投与法 B：ラコサミドの AUC、t_{max}、$t_{1/2}$、CL/F、CL_R、Ae(0-48)及び O-脱メチル体の AUC(0-t)、C_{max}、t_{max}、Ae(0-48)

表 2.7.6.5.7-1　治験方法の概略（続き）

項目	内容
評価項目（続き）	安全性： 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体的所見、12 誘導心電図
統計解析方法	薬物動態： ノンコンパートメントモデル解析により薬物動態パラメータを算出した。血漿中ラコサミド濃度及びオメプラゾール濃度並びに薬物動態パラメータの記述統計量を投与法別に求めた。分散分析に基づき、ラコサミド非併用時に対するラコサミド併用時のオメプラゾールの AUC(0-t)及び C_{max}、並びにオメプラゾール非併用時に対するオメプラゾール併用時のラコサミドの AUC(0-t)及び C_{max} について、幾何平均の比及び 90%信頼区間をそれぞれ求めた。 安全性： 有害事象について発現例数、発現率を投与法別に求めた。臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図パラメータについて、測定値及び投与前からの変化量の記述統計量を投与法別に求めた。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]（ドイツ）
公表文献	Cawello W, et al. Pharmacokinetics of lacosamide and omeprazole coadministration in healthy volunteers: results from a phase I, randomized, crossover trial. Clin Drug Investig. 2014;34:317-25
治験実施期間	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月

（1）　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5.7-2 に示した。

本治験には 36 例が組み入れられた。1 例が投与法 A の第 7 日目に有害事象の発現により、1 例が投与法 B の第 3 日目に同意撤回により治験を中止したため、2 例が追加された。34 例が治験を完了し、薬物動態解析対象集団は 34 例、安全性解析対象集団は 36 例（投与法 A が 35 例、投与法 B が 35 例）とした。

表 2.7.6.5.7-2　被験者の内訳

無作為化例	治験薬投与例	完了例	薬物動態解析対象集団	安全性解析対象集団
36	36	34	34	36

SP863 試験総括報告書（5.3.3.4.7）Table 1.2、Table 1.3、Section 7.1

（2）　被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.5.7-3 に示した。

投与順 A-B 及び投与順 B-A グループの被験者背景は同様であり、合計の年齢の平均値は 36.0 歳、BMI の平均値は 24.38 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.5.7-3　被験者背景：安全性解析対象集団

	投与順 A-B グループ N=18	投与順 B-A グループ N=18	合計 N=36
年齢 (歳)	34.8 ± 7.2 (19 – 45)	37.3 ± 6.6 (21 – 43)	36.0 ± 6.9 (19 – 45)
身長 (m)	1.807 ± 0.056 (1.70 – 1.88)	1.784 ± 0.059 (1.70 – 1.92)	1.796 ± 0.058 (1.70 – 1.92)
体重 (kg)	79.10 ± 8.20 (65.0 – 99.1)	78.08 ± 7.90 (66.5 – 95.6)	78.59 ± 7.95 (65.0 – 99.1)
BMI (kg/m^2)	24.22 ± 2.19 (20.8 – 28.0)	24.54 ± 2.40 (20.2 – 27.9)	24.38 ± 2.27 (20.2 – 28.0)

平均値 ± 標準偏差、(最小値 – 最大値)

SP863 試験総括報告書（5.3.3.4.7）Table 2.1

（3） 薬物動態

1） オメプラゾールの薬物動態

オメプラゾール 40 mg 単回経口投与時における、ラコサミド 300 mg 1 日 2 回反復経口投与の併用時又は非併用時のオメプラゾールの薬物動態パラメータを表 2.7.6.5.7-4 に示した。また、主要な薬物動態パラメータであるオメプラゾールの AUC(0-t)及び C_{max} について、ラコサミド非併用時に対するラコサミド併用時の幾何平均の比及び 90%信頼区間を表 2.7.6.5.7-5 に示した。

オメプラゾールの AUC(0-t)、AUC 及び C_{max} の幾何平均値は、ラコサミド非併用時に比べてラコサミド併用時にわずかに高値を示した。t_{max} の中央値に差はみられなかった。CL/F の幾何平均値はラコサミド非併用時に比べてラコサミド併用時にわずかに減少した。$t_{1/2}$ の幾何平均値に差はみられなかった。

オメプラゾールの AUC(0-t)及び C_{max} について、ラコサミド非併用時に対するラコサミド併用時の幾何平均の比は、いずれもわずかに 1 を超えたが、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。したがって、ラコサミドの併用投与は、CYP2C19 の基質であるオメプラゾールの未変化体の血漿中動態に大きな影響を与えず、ラコサミドは CYP2C19 を阻害しないと考えられた。

表 2.7.6.5.7-4　ラコサミド併用・非併用時のオメプラゾールの薬物動態パラメータ：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	オメプラゾール N=34	オメプラゾール+ラコサミド N=34
AUC(0-t) (μg·h/mL)	1.027 (102.7)	1.127 (83.1)
AUC (μg·h/mL)	1.182 (87.5) [b)]	1.340 (70.6) [b)]
C_{max} (μg/mL)	0.5857 (71.4)	0.6471 (61.1)
t_{max} (h) [a)]	2.00 (1.0 – 5.0)	2.00 (1.25 – 5.0)
$t_{1/2}$ (h)	0.867 (31.7) [b)]	0.851 (34.7) [b)]
CL/F (L/h)	33.85 (87.5) [b)]	29.85 (70.6) [b)]

幾何平均値 (変動係数%)

a)　中央値 (最小値 – 最大値)

b)　n=30

SP863 試験総括報告書（5.3.3.4.7）Table 3.3.1、Table 3.3.2

表 2.7.6.5.7-5　ラコサミド非併用時に対するラコサミド併用時のオメプラゾールの薬物動態パラメータの比較：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	「オメプラゾール+ラコサミド」／「オメプラゾール」	
	幾何平均の比	90%信頼区間
AUC(0-t)	1.0976	0.9963, 1.2092
C_{max}	1.1049	0.9793, 1.2466

SP863 試験総括報告書（5.3.3.4.7）Table 3.5.1

2）　ラコサミドの薬物動態

ラコサミド 300 mg 単回経口投与時における、オメプラゾール 40 mg 1 日 1 回反復経口投与の併用時又は非併用時の血漿中ラコサミド及び O-脱メチル体の濃度推移を図 2.7.6.5.7-1 及び図 2.7.6.5.7-2 に、ラコサミド及び O-脱メチル体の薬物動態パラメータを表 2.7.6.5.7-6 に示した。また、主要な薬物動態パラメータであるラコサミドの AUC(0-t)及び C_{max} について、オメプラゾール非併用時に対するオメプラゾール併用時の幾何平均の比及び 90%信頼区間を表 2.7.6.5.7-7 に示した。

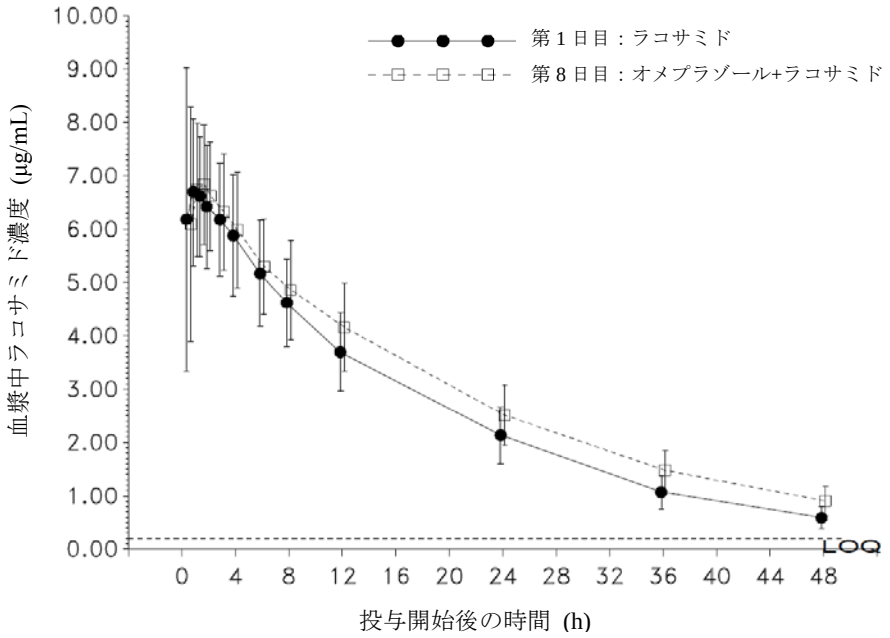
ラコサミドの血漿中濃度は、オメプラゾール非併用時とオメプラゾール併用時で同様の推移を示したが、血漿中ラコサミド濃度はオメプラゾール併用時にわずかに高かった。

ラコサミドの主要な代謝物である O-脱メチル体の血漿中濃度は、オメプラゾール非併用時に比べてオメプラゾール併用時で顕著に減少した。

ラコサミドの AUC(0-t)及び AUC の幾何平均値は、オメプラゾール非併用時に比べてオメプラゾール併用時にわずかに高値を示した。Ae(0-48)は、オメプラゾール非併用時に比べてオメプラゾール併用時に約 15%増加した。C_{max} の幾何平均値及び t_{max} の中央値に差はみられなかった。$t_{1/2}$ の幾何平均値は、オメプラゾール併用時に延長がみられた。CL/F の幾何平均値は、オメプラゾール併用時にわずかに減少したが、CL_R の幾何平均値に差はみられなかった。

ラコサミドの AUC(0-t)及び C_{max} について、オメプラゾール非併用時に対するオメプラゾール併用時の幾何平均の比の 90%信頼区間は、いずれも生物学的同等性の基準範囲内であった。したがって、CYP2C19 阻害剤であるオメプラゾールの併用投与は、ラコサミドの未変化体の血漿中動態に影響を与えないことが確認された。

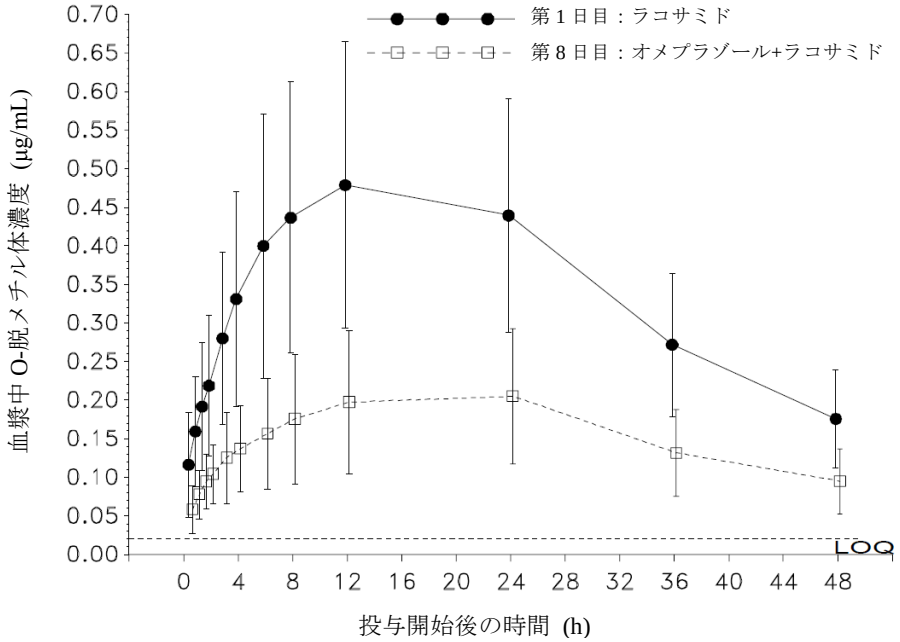
CYP2C19 阻害剤であるオメプラゾールの併用投与により、O-脱メチル体の体内動態に影響がみられた。O-脱メチル体の AUC(0-t)、C_{max}、Ae(0-48)は、オメプラゾール非併用時に比べてオメプラゾール併用時で 55%～60%減少し、t_{max} の中央値は 12 時間から 24 時間に延長した。



平均値 ± 標準偏差、例数：34 例、LOQ=0.11 µg/mL

SP863 試験総括報告書（5.3.3.4.7）Figure 5

図 2.7.6.5.7-1　オメプラゾール併用・非併用時の血漿中ラコサミド濃度推移：薬物動態解析対象集団



平均値 ± 標準偏差、例数：34 例、LOQ=0.02 µg/mL

SP863 試験総括報告書（5.3.3.4.7）Figure 6、Table 3.2.2.1

図 2.7.6.5.7-2　オメプラゾール併用・非併用時の血漿中 O-脱メチル体濃度推移：薬物動態解析対象集団

表 2.7.6.5.7-6　オメプラゾール併用・非併用時のラコサミド及び O-脱メチル体の薬物動態パラメータ：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	ラコサミド		O-脱メチル体	
	ラコサミド N=34	オメプラゾール+ラコサミド N=34	ラコサミド N=34	オメプラゾール+ラコサミド N=34
AUC(0-t) (μg·h/mL)	122.9 (20.5)	139.3 (20.1)	15.57 (41.5)	6.901 (45.5)
AUC (μg·h/mL)	134.0 (22.1)	160.3 (22.4)	算出不可 c)	算出不可 c)
C_{max} (μg/mL)	7.366 (19.8)	7.335 (16.9)	0.4588 (44.4)	0.1940 (47.8)
t_{max} (h) a)	1.00 (0.5 – 3.0)	1.00 (0.5 – 3.0)	12.00 (6.0 – 24.0)	24.00 (8.0 – 36.0)
$t_{1/2}$ (h)	13.19 (12.7)	16.23 (13.5)	算出不可 c)	算出不可 c)
CL/F (L/h)	2.238 (22.1)	1.872 (22.4)	算出不可 c)	算出不可 c)
CL_R (L/h)	0.5950 (29.9)	0.5790 (29.0)	算出不可 c)	算出不可 c)
Ae(0-48) (mg) b)	82.67 ± 21.56	95.88 ± 23.36	51.35 ± 19.89	21.78 ± 8.80

幾何平均値 (変動係数%)

a)　中央値 (最小値 – 最大値)

b)　平均値 ± 標準偏差

c)　O-脱メチル体の $t_{1/2}$ を求めるには測定時間が十分ではなかったことから、O-脱メチル体の AUC、CL/F 及び CL_R は算出不可であった

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

表 2.7.6.5.7-7　オメプラゾール非併用時に対するオメプラゾール併用時のラコサミドの薬物動態パラメータの比較：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	「オメプラゾール+ラコサミド」／「ラコサミド」	
	幾何平均の比	90%信頼区間
AUC(0-t)	1.1330	1.1015, 1.1654
C_{max}	0.9958	0.9474, 1.0467

SP863 試験総括報告書（5.3.3.4.7）Table 3.5.2

オメプラゾール 40 mg を単回併用投与した時の定常状態下のラコサミド及び O-脱メチル体の薬物動態パラメータを表 2.7.6.5.7-8 に示す。

オメプラゾール 40 mg を併用投与した時の定常状態下のラコサミドの薬物動態は、これまでの臨床試験でラコサミド単剤を反復投与した際に得られた結果と同様であった。

表 2.7.6.5.7-8　オメプラゾール 40 mg を単回経口投与した時の定常状態下のラコサミド及び O-脱メチル体の薬物動態パラメータ：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	ラコサミド+オメプラゾール N=34	
	ラコサミド	O-脱メチル体
$AUC_{\tau,ss}$ (μg·h/mL)	116.5 (18.7)	13.67 (45.4)
$C_{max,ss}$ (μg/mL)	12.56 (18.0)	1.283 (42.6)
C_{trough} (μg/mL)	7.320 (22.0)	0.9923 (48.0)
$C_{min,ss}$ (μg/mL)	6.948 (23.2)	0.9821 (47.0)
$t_{max,ss}$ (h) [a)]	1.00 (1.0 – 2.0)	1.00 (1.0 – 4.0)
CL/F (L/h)	2.575 (18.7)	21.94 (45.4)

幾何平均値 (変動係数%)

a)　中央値 (最小値 – 最大値)

SP863 試験総括報告書（5.3.3.4.7）Table 3.3.3、Table 3.3.4

（4）　安全性

1）　有害事象

本治験では、MedDRA version 8.1 を用いて有害事象を集計した。

治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連なし（Not related）」、「おそらく関連なし（Unlikely）」、「どちらともいえない（Possible）」、「おそらく関連あり（Probable）」、「関連あり（Highly probable）」の 5 段階で評価した。このうち、「どちらともいえない」、「おそらく関連あり」、「関連あり」の有害事象を「治験薬との因果関係が否定できない有害事象」として取り扱った。

i)　有害事象発現例数の概要

ラコサミド 300 mg 及びオメプラゾール 40 mg を単回投与、反復投与及び併用投与した時に認められた有害事象発現例数の概要を表 2.7.6.5.7-9 に示した。

有害事象は、投与法 A で合計 35 例中 32 例（91.4%）、投与法 B で合計 35 例中 24 例（68.6%）に認められた。このうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、投与法 A で 29 例（82.9%）、投与法 B で 22 例（62.9%）に認められた。本治験では、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。治験の中止に至った有害事象が投与法 A の 1 例（2.9%）に認められた。

表 2.7.6.5.7-9　有害事象発現例数の概要：安全性解析対象集団

	投与法 A N=35 a)				投与法 B N=35 a)			
	第 1、2 日目	第 3～7 日目	≥第 8 日目	合計	第 1、2 日目	第 3～7 日目	≥第 8 日目	合計
	例数 (%)							
有害事象	7 (20.0)	29 (82.9)	11 (31.4)	32 (91.4)	13 (37.1)	8 (22.9)	19 (54.3)	24 (68.6)
因果関係が否定できない有害事象	3 (8.6)	29 (82.9)	11 (31.4)	29 (82.9)	13 (37.1)	2 (5.7)	18 (51.4)	22 (62.9)
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
治験の中止に至った有害事象	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)	0	0	0	0

投与法 A：第 1、2 日目はオメプラゾール単回投与、第 3～7 日目はラコサミド反復投与、≥第 8 日目はラコサミド併用時のオメプラゾール単回投与

投与法 B：第 1、2 日目はラコサミド単回投与、第 3～7 日目はオメプラゾール反復投与、≥第 8 日目はオメプラゾール併用時のラコサミド単回投与

a)　安全性解析対象集団は 36 例だが、被験者番号 [redacted]（投与順 B-A）は投与法 A、被験者番号 [redacted]（投与順 A-B）は投与法 B を実施しなかった

SP863 試験総括報告書（5.3.3.4.7）Table 4.1、Table 4.2.2、Listing 7.2、Listing 7.3

ii)　すべての有害事象

各投与法において治験薬投与後に認められた有害事象を表 2.7.6.5.7-10 に示した。また、いずれかの投与法で 10%以上発現した有害事象における投与状況別の集計を表 2.7.6.5.7-11 に示した。

有害事象は、ラコサミドの反復投与が行われた投与法 A ではオメプラゾール単回投与、ラコサミド反復投与及びラコサミド併用時のオメプラゾール単回投与の各時期で、それぞれ 7 例（20.0%）、29 例（82.9%）及び 11 例（31.4%）の合計 32 例（91.4%）に 93 件認められた。オメプラゾールの反復投与が行われた投与法 B ではラコサミド単回投与、オメプラゾール反復投与及びオメプラゾール併用時のラコサミド単回投与の各時期で、それぞれ 13 例（37.1%）、8 例（22.9%）及び 19 例（54.3%）の合計 24 例（68.6%）に 62 件認められた。

投与法 A で最も多く認められた有害事象は浮動性めまい 21 例（60.0%）であり、次いで口の錯感覚 14 例（40.0%）、頭痛及び疲労が各 9 例（25.7%）であった。投与法 B で最も多く認められた有害事象は口の錯感覚 15 例（42.9%）であり、次いで浮動性めまい 9 例（25.7%）であった。

ラコサミド単回投与で最も多く認められた有害事象は口の錯感覚で、オメプラゾール非併用時及びオメプラゾール併用時で 9 例（25.7%）及び 12 例（34.3%）であった。ラコサミド反復投与で最も多く認められた有害事象は浮動性めまい 20 例（57.1%）であり、次いで口の錯感覚 10 例（28.6%）であった。オメプラゾール単回投与及び反復投与では有害事象の発現は少なかった。

すべての有害事象は治験終了時までに回復した。

表 2.7.6.5.7-10　各投与法における有害事象：安全性解析対象集団

器官別大分類 基本語	投与法 A N=35 a)				投与法 B N=35 a)			
	第 1、2 日目	第 3～7 日目	≥第 8 日目	合計	第 1、2 日目	第 3～7 日目	≥第 8 日目	合計
	例数 (%)							
全有害事象	7 (20.0)	29 (82.9)	11 (31.4)	32 (91.4)	13 (37.1)	8 (22.9)	19 (54.3)	24 (68.6)
神経系障害	2 (5.7)	26 (74.3)	9 (25.7)	29 (82.9)	11 (31.4)	1 (2.9)	18 (51.4)	21 (60.0)
浮動性めまい	0	20 (57.1)	1 (2.9)	21 (60.0)	5 (14.3)	0	6 (17.1)	9 (25.7)
頭痛	2 (5.7)	5 (14.3)	2 (5.7)	9 (25.7)	0	0	3 (8.6)	3 (8.6)
不随意性筋収縮	0	0	0	0	0	0	2 (5.7)	2 (5.7)
傾眠	0	4 (11.4)	0	4 (11.4)	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)
会話障害	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)	0	0	0	0
振戦	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)	0	0	0	0
口の錯感覚	0	10 (28.6)	6 (17.1)	14 (40.0)	9 (25.7)	1 (2.9)	12 (34.3)	15 (42.9)
胃腸障害	2 (5.7)	2 (5.7)	1 (2.9)	5 (14.3)	3 (8.6)	4 (11.4)	0	7 (20.0)
上腹部痛	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
下痢	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)	0	2 (5.7)
口内乾燥	0	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (5.7)	0	0	0	0
鼓腸	2 (5.7)	1 (2.9)	0	3 (8.6)	1 (2.9)	2 (5.7)	0	3 (8.6)
悪心	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)	0	2 (5.7)
全身障害および投与局所様態	0	9 (25.7)	1 (2.9)	10 (28.6)	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)
無力症	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)	0	0	0	0
疲労	0	8 (22.9)	1 (2.9)	9 (25.7)	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)
熱感	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	3 (8.6)	0	3 (8.6)	3 (8.6)	0	2 (5.7)	5 (14.3)
耳鳴	0	0	0	0	2 (5.7)	0	2 (5.7)	4 (11.4)
耳不快感	0	3 (8.6)	0	3 (8.6)	1 (2.9)	0	0	1 (2.9)
眼障害	0	4 (11.4)	1 (2.9)	5 (14.3)	0	0	2 (5.7)	2 (5.7)
眼の異常感	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)
弱視	0	2 (5.7)	1 (2.9)	3 (8.6)	0	0	0	0
眼脂	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)	0	0	0	0
眼刺激	0	2 (5.7)	0	2 (5.7)	0	0	0	0
流涙増加	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)
霧視	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)	0	0	0	0

事象名：MedDRA ver. 8.1

投与法 A：第 1、2 日目はオメプラゾール単回投与、第 3～7 日目はラコサミド反復投与、≥第 8 日目はラコサミド併用時のオメプラゾール単回投与

投与法 B：第 1、2 日目はラコサミド単回投与、第 3～7 日目はオメプラゾール反復投与、≥第 8 日目はオメプラゾール併用時のラコサミド単回投与

a)　安全性解析対象集団は 36 例だが、被験者番号 [redacted]（投与順 B-A）は投与法 A、被験者番号 [redacted]（投与順 A-B）は投与法 B を実施しなかった

SP863 試験総括報告書（5.3.3.4.7）Table 4.1

表 2.7.6.5.7-10　各投与法における有害事象：安全性解析対象集団（続き）

器官別大分類 基本語	投与法 A N=35 a)				投与法 B N=35 a)			
	第 1、2 日目	第 3～7 日目	≥第 8 日目	合計	第 1、2 日目	第 3～7 日目	≥第 8 日目	合計
	例数 (%)							
皮膚および皮下組織障害	1 (2.9)	3 (8.6)	1 (2.9)	5 (14.3)	0	2 (5.7)	0	2 (5.7)
そう痒症	0	3 (8.6)	0	3 (8.6)	0	0	0	0
発疹	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)	0	2 (5.7)	0	2 (5.7)
全身性そう痒症	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0	0	0
皮膚腫脹	1 (2.9)	0	0	1 (2.9)	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (2.9)	2 (5.7)	0	3 (8.6)	0	0	0	0
頻尿	1 (2.9)	2 (5.7)	0	3 (8.6)	0	0	0	0
臨床検査	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)
心電図 T 波逆転	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)	0	0	0	0
心臓障害	1 (2.9)	0	0	1 (2.9)	0	0	0	0
心血管障害	1 (2.9)	0	0	1 (2.9)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
背部痛	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)
呼吸器､胸郭および縦隔障害	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)	0	0	0	0
あくび	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)	0	0	0	0

事象名：MedDRA ver. 8.1

投与法 A：第 1、2 日目はオメプラゾール単回投与、第 3～7 日目はラコサミド反復投与、≥第 8 日目はラコサミド併用時のオメプラゾール単回投与

投与法 B：第 1、2 日目はラコサミド単回投与、第 3～7 日目はオメプラゾール反復投与、≥第 8 日目はオメプラゾール併用時のラコサミド単回投与

a)　安全性解析対象集団は 36 例だが、被験者番号[redacted]（投与順 B-A）は投与法 A、被験者番号[redacted]（投与順 A-B）は投与法 B を実施しなかった

SP863 試験総括報告書（5.3.3.4.7）Table 4.1

表 2.7.6.5.7-11　いずれかの投与法で発現率 10%以上の投与状況別の有害事象：安全性解析対象集団

器官別大分類 基本語	ラコサミド		オメプラゾール		ラコサミド+オメプラゾール	
	単回投与	反復投与	単回投与	反復投与	オメプラゾール併用時のラコサミド単回投与	ラコサミド併用時のオメプラゾール単回投与
	例数 (%)					
神経系障害						
浮動性めまい	5 (14.3)	20 (57.1)	0	0	6 (17.1)	1 (2.9)
頭痛	0	5 (14.3)	2 (5.7)	0	3 (8.6)	2 (5.7)
傾眠	0	4 (11.4)	0	0	1 (2.9)	0
口の錯感覚	9 (25.7)	10 (28.6)	0	1 (2.9)	12 (34.3)	6 (17.1)
全身障害および投与局所様態						
疲労	0	8 (22.9)	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)

事象名：MedDRA ver. 8.1

SP863 試験総括報告書（5.3.3.4.7）Table 4.1

iii)　治験薬との因果関係が否定できない有害事象

治験薬投与後に発現した有害事象のうち、投与法 A では 29 例に 89 件、投与法 B では 22 例に 54 件の治験薬との因果関係が否定できない有害事象が認められた。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、投与法 A では浮動性めまい 21 例、口の錯感覚 14 例、疲労 9 例、頭痛 7 例、傾眠 4 例、鼓腸、耳不快感、弱視、そう痒症及び頻尿が各 3 例、口内乾燥及び眼刺激が各 2 例、会話障害、振戦、無力症、熱感、眼脂、霧視、発疹、全身性そう痒症、心電図 T 波逆転及びあくびが各 1 例であった。投与法 B では口の錯感覚 15 例、浮動性めまい 9 例、耳鳴 4 例、頭痛 3 例、不随意性筋収縮 2 例、傾眠、下痢、鼓腸、悪心、疲労、耳不快感、目の異常感、流涙増加及び発疹が各 1 例であった。

iv)　重症度別の有害事象

有害事象の重症度は 155 件のうち、投与法 A では、軽度 83 件及び中等度 10 件であり、投与法 B では、軽度 59 件及び中等度 3 件であった。いずれの投与法においても高度の有害事象は認められなかった。

v)　死亡及びその他の重篤な有害事象

本治験では、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

vi)　治験の中止に至った有害事象

本治験では、投与法 A の 1 例がラコサミド投与後に臨床症状を伴わない心電図 T 波逆転を発現し、治験を中止した。

なお、その他の重要な有害事象として発疹が 2 例報告された。

2） 臨床検査値及びその他の安全性評価項目

投与法 B の 1 例に運動に起因する血中クレアチンホスホキナーゼ増加が報告されたが（第 10 日目）、その他の被験者の臨床検査値に臨床的に重要な変動は認められなかった。また、投与法 A の 1 例に心電図 T 波逆転が報告されたが、その他の被験者の 12 誘導心電図所見に臨床的に重要な所見は認められなかった。バイタルサイン及び身体的所見に臨床的に重要な所見は認められなかった。

（5） 結論

ラコサミド 300 mg の 1 日 2 回反復経口投与は、オメプラゾール 40 mg 単回投与のオメプラゾールの未変化体の血漿中動態に影響を及ぼさず、ラコサミドは CYP2C19 を阻害しないと考えられた。オメプラゾール 40 mg の 1 日 1 回反復経口投与は、ラコサミド 300 mg 単回投与のラコサミドの未変化体の血漿中動態に影響を及ぼさなかったが、O-脱メチル体の生成を約 60%減少させた。したがって、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。

白人健康成人男性にラコサミド及びオメプラゾールを併用投与した時の忍容性が認められた。

2.7.6.5.8　SP599 試験［経口避妊薬の薬力学及び薬物動態にラコサミドが及ぼす影響の検討］（5.3.3.4.8：参考資料）

治験方法の概略（表 2.7.6.5.8-1）及び結果の要約を示した。

表 2.7.6.5.8-1　治験方法の概略

項目	内容
標題	健康成人女性被験者を対象に、Microgynon®の薬力学及び薬物動態にラコサミドが及ぼす影響を検討する臨床試験
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： Microgynon®の排卵抑制作用にラコサミドが及ぼす影響を検討する。 副次目的： ラコサミドの薬物動態、安全性及び忍容性を検討すると共に、Microgynon®の薬物動態にラコサミドが及ぼす影響を検討する。
治験デザイン	単施設、非盲検
治験方法	30 例以上の完了例を確保するために 40 例の被験者を登録し、月経周期にあわせて以下の 3 つのサイクルに順に組み入れることとした。 サイクル 1： 28 日間のサイクル 1 は、月経開始日を第 1 日目とし、次の月経開始予定日の 7 日前（およそ第 21 日目）に血清中プロゲステロン濃度を測定して排卵を確認することとした。 サイクル 2： サイクル 1 で排卵を確認した被験者を次の 28 日間のサイクル 2 に組み入れ、サイクル 2 の第 1～21 日目に Microgynon® 1 錠を 1 日 1 回経口投与することとした。サイクル 2 では Microgynon®による排卵抑制効果を第 21 日目の血清中プロゲステロン濃度により確認し、また、第 12 日目に Microgynon®の成分であるエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの血漿中濃度推移を測定することとした。 サイクル 3： サイクル 2 で排卵抑制効果を確認した被験者を次の 22 日間のサイクル 3 に組み入れ、第 1～21 日目に Microgynon® 1 錠を 1 日 1 回経口投与すると共に、第 3～11 日目にラコサミド 200 mg を 1 日 2 回、第 12 日目にラコサミド 200 mg を 1 回経口投与することとした。ラコサミド併用による Microgynon®の排卵抑制効果への影響を検討するため、第 21 日目の血清中プロゲステロン濃度を測定し、並びに、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物動態に及ぼすラコサミドの影響を検討するため、第 12 日目にエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの血漿中濃度推移を測定することとした。
被験者数	計画例数：30 例、組入れ例数：40 例、完了例数：31 例 薬力学解析対象集団：31 例、薬物動態解析対象集団：36 例、安全性解析対象集団：37 例

表 2.7.6.5.8-1　治験方法の概略（続き）

項目	内容
対象	閉経前の健康成人女性
主な選択基準	年齢が 18 歳以上 40 歳以下、体重が 50～100 kg で BMI が 20～30 kg/m^2 の閉経前の健康女性
治験薬、投与量、投与方法及び投与期間	治験薬： ラコサミド 100 mg カプセル：バッチ番号 WE11559 Microgynon®錠（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 の合剤、Schering AG）：バッチ番号 WE11585 投与量、投与方法及び投与期間： サイクル 1［第 1（月経初日）～28 日目］：治験薬投与なし サイクル 2［第 1（月経初日）～28 日目］：第 1～21 日目に Microgynon® 1 錠を 1 日 1 回経口投与 サイクル 3［第 1（月経初日）～22 日目］：第 1～21 日目に Microgynon® 1 錠を 1 日 1 回経口投与。第 3～11 日目にラコサミド 200 mg を 1 日 2 回経口投与（朝・夕）、第 12 日目にラコサミド 200 mg を 1 日 1 回経口投与（朝） 治験薬は、水と共に服用し、薬物動態を測定するサイクル 2 の第 12 及び 13 日目並びにサイクル 3 の第 3～12 日目の入院期間では絶食下投与とした。
評価項目	薬力学： 血清中プロゲステロン濃度：各サイクルの第 21 日目に測定 主要な薬力学パラメータ：サイクル 3 の第 21 日目の血清中プロゲステロン濃度 薬物動態： 測定時点： 血液サンプル エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル： サイクル 2 第 1 日目：投与前 第 12 日目：投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12 及び 24 時間 サイクル 3 第 1 日目：投与前 第 12 日目：投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12 及び 24 時間 ラコサミド： サイクル 3 第 3 日目及び第 9～11 日目のいずれか 1 日：朝投与前 第 12 日目；投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、24、48 及び 72 時間 薬物動態パラメータ： エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの $AUC(0\text{-}24)_{ss}$、$C_{max,ss}$、$t_{max,ss}$ ラコサミドの $AUC(0\text{-}t)_{ss}$、$AUC(0\text{-}12)_{ss}$、$AUC(0\text{-}12)_{ss,DBW}$（投与量及び体重で基準化した定常状態の 0～12 時間の血漿中濃度－時間曲線下面積）、$C_{max,ss}$、$C_{max,ss,DBW}$（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）、$t_{max,ss}$、$t_{1/2}$、CL/F 安全性： 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体的所見、12 誘導心電図

表 2.7.6.5.8-1　治験方法の概略（続き）

項目	内容
統計解析方法	薬力学： 血清中プロゲステロン濃度の記述統計量を求めた。血清中プロゲステロン濃度が 5.1 nmol/L を超えなかった場合を排卵抑制効果ありとした。 薬物動態： ノンコンパートメントモデル解析により薬物動態パラメータを算出した。血漿中エチニルエストラジオール、レボノルゲストレル及びラコサミドの濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量を求めた。分散分析に基づき、エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ 及び $C_{max,ss}$ について、ラコサミド非併用時に対するラコサミド併用時の幾何平均の比及び 90%信頼区間をそれぞれ求めた。 安全性： 有害事象について発現例数、発現率を期間別に求めた。臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図パラメータについて、測定値及び投与前からの変化量の記述統計量を期間別に求めた。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]（ドイツ）
公表文献	Cawello W, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic evaluation of coadministration of lacosamide and an oral contraceptive (levonorgestrel plus ethinylestradiol) in healthy female volunteers. Epilepsia. 2013;54:530-6.
治験実施期間	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月

（1）　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5.8-2 及び表 2.7.6.5.8-3 に示した。

本治験には 40 例が組み入れられた。サイクル 1 では、有害事象（感染）により 1 例、排卵が確認されなかった 2 例が試験を中止した。サイクル 2 では、同意撤回により 2 例、コンプライアンス不良により 2 例が試験を中止した。更に、サイクル 1 で排卵の検査結果を確認する前にサイクル 2 に組み入れられた 1 例は、サイクル 2 の第 8 日目に排卵が確認されない検査結果が判明したため、サイクル 2 で試験を中止した。サイクル 3 では、有害事象（好酸球増加症）により 1 例が試験を中止した。

安全性解析対象集団はサイクル 2 に組み入れられた 37 例とし、薬物動態解析対象集団はサイクル 2 以降で薬物動態評価が可能であった 36 例とし、薬力学解析対象集団はサイクル 3 完了例の 31 例とした。

表 2.7.6.5.8-2　被験者の内訳（全期間）

組入れ例	治験薬投与例	完了例	薬力学 解析対象集団	薬物動態 解析対象集団	安全性 解析対象集団
40	37	31	31	36	37

SP599 試験総括報告書（5.3.3.4.8）Table 1.2、Section 7.1

表 2.7.6.5.8-3　被験者の内訳（サイクル別）

	サイクル 1	サイクル 2	サイクル 3
組入れ例	40	37	32
治験薬投与例	NA	37	32
中止例	3	5	1
完了例	37	32	31
薬力学解析対象集団	31	31	31
薬物動態解析対象集団	NA	36	31
安全性解析対象集団	37	37	32

SP599 試験総括報告書（5.3.3.4.8）Table 1.2、Table 1.3、Section 7.1

（2）　被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.5.8-4 に示した。

サイクル 2 に移行した 37 例（安全性解析対象集団）、及びサイクル 3 を完了した 31 例（薬力学解析対象集団）の年齢の平均値はそれぞれ 30.5 歳及び 30.1 歳、BMI の平均値はそれぞれ 22.12 kg/m^2 及び 22.16 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.5.8-4　被験者背景

	安全性解析対象集団 N=37	薬力学解析対象集団 N=31
年齢 (歳)	30.5 ± 5.3 (20 – 40)	30.1 ± 5.0 (20 – 40)
身長 (cm)	169.5 ± 6.5 (156 – 184)	169.5 ± 6.9 (156 – 184)
BMI (kg/m^2)	22.12 ± 1.83 (19.3 – 26.6)	22.16 ± 1.80 (19.3 – 26.6)
体重 (kg)	63.65 ± 7.26 (52.0 – 81.0)	63.78 ± 7.10 (52.0 – 81.0)

平均値 ± 標準偏差、(最小値 – 最大値)

SP599 試験総括報告書（5.3.3.4.8）Table 2.1

（3）　薬力学

サイクル 3 を完了した 31 例のサイクルごとのプロゲステロン濃度を表 2.7.6.5.8-5 に示した。

サイクル 2 の第 21 日目の血清中プロゲステロン濃度は 0.2～2.3 nmol/L で、サイクル 3 の第 21 日目の値も同様であり、血清中プロゲステロン濃度は排卵抑制効果の基準とされる 5.1 nmol/L を超えなかった。したがって、ラコサミドの併用は Microgynon®による排卵抑制効果に影響を与えないものと考えられた。

表 2.7.6.5.8-5　サイクルごとのプロゲステロン濃度 (nmol/L) ：薬力学解析対象集団

	サイクル 1 (第 21 日目) N=31	サイクル 2 (第 21 日目) N=31	サイクル 3 (第 21 日目) N=31	サイクル 2 とサイクル 3 の差
平均値 ± 標準偏差	35.81 ± 13.09	0.93 ± 0.58	1.14 ± 0.55	0.21 ± 0.68
90%信頼区間	31.00, 40.60	0.71, 1.14	0.93, 1.33	0.00, 0.41
中央値	38.78	0.92	1.18	0.13
最小値 – 最大値	5.5 – 57.0	0.2 – 2.3	0.2 – 2.3	-1.3 – 1.6

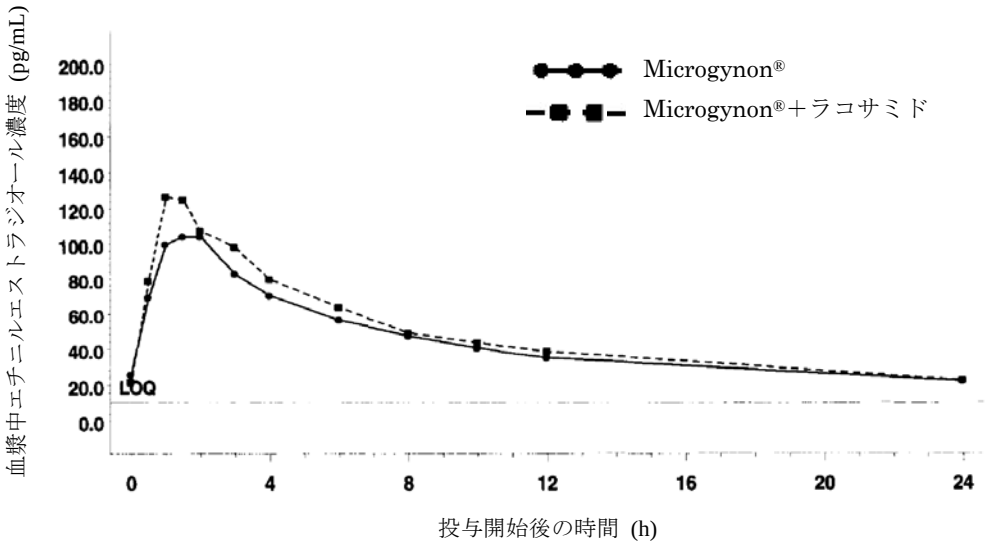
SP599 試験総括報告書（5.3.3.4.8）Table 3.3.2

（4）　薬物動態

1）　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物動態

サイクル 2 の Microgynon®1 日 1 回投与時及びサイクル 3 の Microgynon®にラコサミド 200 mg を 1 日 2 回併用投与した時の、エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルのサイクル 2 及びサイクル 3 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.5.8-1 及び図 2.7.6.5.8-2 に示し、定常状態にある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物動態パラメータを表 2.7.6.5.8-6 に示した。エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの主要な薬物動態パラメータである $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ 及び $C_{max,ss}$ について、ラコサミド非併用時に対するラコサミド併用時の幾何平均の比及び 90%信頼区間を表 2.7.6.5.8-7 に示した。

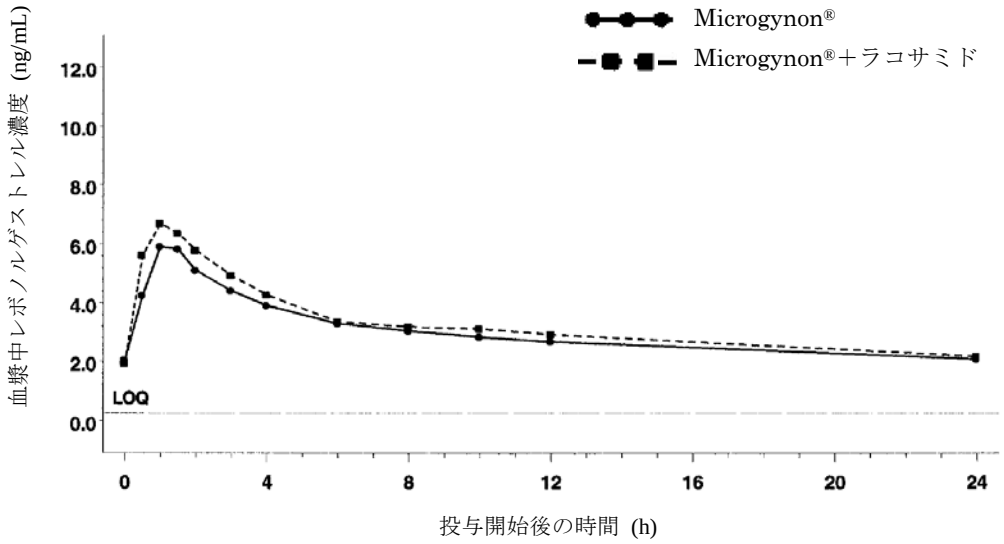
エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ 及び $C_{max,ss}$ は、ラコサミド非併用時に比べラコサミド併用により増加する傾向が見られたが、その増加は 21%以内であった。



平均値、例数：Microgynon® 36 例、Microgynon® + ラコサミド 31 例、LOQ=10.00 pg/mL

SP599 試験総括報告書（5.3.3.4.8）Figure 1.1.3

図 2.7.6.5.8-1　ラコサミド 400 mg/日の併用・非併用時の血漿中エチニルエストラジオール濃度推移：薬物動態解析対象集団



平均値、例数：Microgynon® 36 例、Microgynon® + ラコサミド 31 例、LOQ=0.25 ng/mL

SP599 試験総括報告書（5.3.3.4.8）Figure 2.1.3

図 2.7.6.5.8-2　ラコサミド 400 mg/日の併用・非併用時の血漿中レボノルゲストレル濃度推移：薬物動態解析対象集団

表 2.7.6.5.8-6　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物動態パラメータ：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	サイクル 2 N=36	サイクル 3 N=31
エチニルエストラジオール		
$AUC(0\text{-}24)_{ss}$ (pg·h/mL)	1067 ± 404	1173 ± 330
$C_{max,ss}$ (pg/mL)	116.9 ± 48.8	135.7 ± 28.6
$t_{max,ss}$ (h) [a)]	1.5 (0.5 – 3.0)	1.0 (0.5 – 4.0)
レボノルゲストレル		
$AUC(0\text{-}24)_{ss}$ (ng·h/mL)	74.2 ± 21.4	80.9 ± 18.5
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	6.7 ± 1.9	7.4 ± 1.5
$t_{max,ss}$ (h) [a)]	1.0 (0.0 – 6.0)	1.0 (0.5 – 3.0)

平均値 ± 標準偏差

a)　中央値 (最小値 – 最大値)

SP599 試験総括報告書（5.3.3.4.8）Table 3.7.2.1、Table 3.8.2.1

表 2.7.6.5.8-7　ラコサミド非併用時に対するラコサミド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薬物動態パラメータの比較：薬物動態解析対象集団

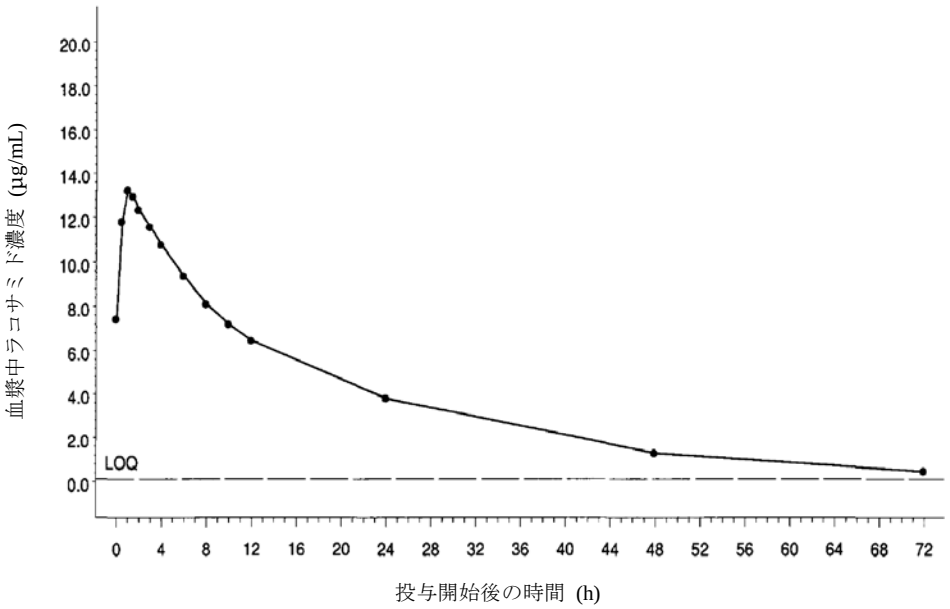
薬物動態パラメータ	「Microgynon®+ラコサミド」／「Microgynon®」	
	幾何平均の比	90%信頼区間
エチニルエストラジオール		
$AUC(0\text{-}24)_{ss}$	1.113	1.052, 1.177
$C_{max,ss}$	1.205	1.106, 1.312
レボノルゲストレル		
$AUC(0\text{-}24)_{ss}$	1.092	1.046, 1.140
$C_{max,ss}$	1.120	1.053, 1.192

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

2）　ラコサミドの薬物動態

サイクル 3 において Microgynon® 1 錠の 1 日 1 回経口投与に併用して、ラコサミド 200 mg を 1 日 2 回経口投与した時の、定常状態下のラコサミドの血漿中濃度推移を図 2.7.6.5.8-3 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.5.8-8 に示した。

Microgynon®と併用した時のラコサミドの定常状態における薬物動態パラメータは、これまでの臨床試験において認められたラコサミドの薬物動態パラメータの値とほぼ一致した。



平均値、例数：31 例、LOQ=0.10 μg/mL

SP599 試験総括報告書（5.3.3.4.8）Figure 3.1.1

図 2.7.6.5.8-3　ラコサミド 400 mg/日を Microgynon®と併用で反復投与した時の血漿中ラコサミド濃度推移：薬物動態解析対象集団

表 2.7.6.5.8-8　Microgynon®を併用した時の定常状態下のラコサミドの薬物動態パラメータ：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	ラコサミド
$AUC(0\text{-}t)_{ss}$ (μg·h/mL)	248.3 ± 65.7
$AUC(0\text{-}12)_{ss}$ (μg·h/mL)	113.5 ± 20.7
$AUC(0\text{-}12)_{ss,DBW}$ (μg·h/mL/mg·kg)	36.1 ± 7.0
$C_{max,ss}$ (μg/mL)	13.8 ± 2.2
$C_{max,ss,DBW}$ (μg/mL/mg·kg)	4.4 ± 0.8
$t_{max.ss}$ (h) [a)]	1.0 (0.5 – 2.0)
$t_{1/2}$ (h)	15.3 ± 2.0
CL/F (L/h)	1.8 ± 0.3

平均値 ± 標準偏差

a)　中央値 (最小値 – 最大値)

SP599 試験総括報告書（5.3.3.4.8）Table 3.9.2

（5） 安全性

1） 有害事象

本治験では、1993 年版 WHO-ART を用いて有害事象を集計した。

治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連なし（Not related）」、「おそらく関連なし（Unlikely）」、「どちらともいえない（Possible）」、「おそらく関連あり（Probable）」、「関連あり（Highly probable）」の 5 段階で評価した。このうち、「おそらく関連なし」、「どちらともいえない」、「おそらく関連あり」、「関連あり」の有害事象を「治験薬との因果関係が否定できない有害事象」として取り扱った。

i） 有害事象発現例数の概要

サイクル 2 に組入れられた 37 例において、サイクル 1 からサイクル 3 の第 22 日目までに認められた有害事象発現例数の概要を時期別に表 2.7.6.5.8-9 に示した。

有害事象は、サイクル 1 では、37 例中 28 例（75.7%）、サイクル 2 では 37 例中 33 例（82.9%）、サイクル 3 の第 1～2 日目の Microgynon®投与時（ラコサミド非投与時）では、32 例中 4 例（12.5%）、サイクル 3 の第 3 日以降の Microgynon®及びラコサミドの併用投与時では、31 例中 31 例（100%）、サイクル 3 の第 22 日目では、37 例中 2 例（5.4%）に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、サイクル 3 の Microgynon®投与時に 3 例（9.4%）、サイクル 3 の Microgynon®及びラコサミドの併用投与時に 31 例（100%）認められた。本治験では、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。サイクル 3 の Microgynon®投与時に、治験の中止に至った有害事象が 1 例（3.1%）認められた。

表 2.7.6.5.8-9 有害事象発現例数の概要：安全性解析対象集団

	サイクル 1 治験薬 投与なし N=37	サイクル 2 Microgynon® N=37	サイクル 3 Microgynon® (第 1～2 日目) N=32	サイクル 3 Microgynon® + ラコサミド併用後 (第 3～21 日目) N=31	サイクル 3 の 第 22 日目 治験薬 投与なし N=37
	例数 (%)				
有害事象	28 (75.7)	33 (89.2)	4 (12.5)	31 (100)	2 (5.4)
因果関係が否定できない有害事象	0	0	3 (9.4)	31 (100)	0
死亡	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0
治験の中止に至った有害事象	0	0	1 (3.1)	0	0

SP599 試験総括報告書（5.3.3.4.8）Table 5.1、Table 5.3.1、Table 5.4、Section 10.3

ii) すべての有害事象

各期間において認められた有害事象を表 2.7.6.5.8-10 に示した。

有害事象は、サイクル 1 では、37 例中 28 例（75.7%）に 72 件、サイクル 2 では 37 例中 33 例（89.2%）に 97 件、サイクル 3 の第 1～2 日目の Microgynon®投与時では、32 例中 4 例（12.5%）に 4 件、サイクル 3 の第 3 日以降の Microgynon®及びラコサミドの併用投与時では、31 例中 31 例（100%）に 180 件、サイクル 3 の第 22 日目では、37 例中 2 例（5.4%）に 5 件認められた。

各サイクルで最も多く認められた有害事象は、サイクル 1 では頭痛 10 例（27.0%）であり、次いで腹痛及び月経痛各 8 例（21.6%）、サイクル 2 では頭痛 17 例（45.9%）であり、次いで腹痛及び上気道感染各 8 例（21.6%）、月経中間期出血 6 例（16.2%）、サイクル 3 の Microgynon®及びラコサミドの併用投与時では疲労、浮動性めまい、頭痛及び口の錯感覚各 13 例（41.9%）であり、次いで皮膚乾燥 5 例（16.1%）であった。

追跡来院時に有害事象が未回復であった 4 例を除き、すべての有害事象は治験終了時までに回復した。

表 2.7.6.5.8-10　各期間における有害事象：安全性解析対象集団

器官別大分類 基本語	サイクル 1 治験薬 投与なし N=37	サイクル 2 Microgynon® N=37	サイクル 3 Microgynon® (第 1～2 日目) N=32	サイクル 3 Microgynon® + ラコサミド併用後 (第 3～21 日目) N=31	サイクル 3 の 第 22 日目 治験薬 投与なし N=37
	例数 (%)				
全有害事象	28 (75.7)	33 (89.2)	4 (12.5)	31 (100)	2 (5.4)
自律神経系障害	0	1 (2.7)	0	1 (3.2)	0
充血	0	1 (2.7)	0	1 (3.2)	0
一般的全身障害	2 (5.4)	4 (10.8)	0	15 (48.4)	0
黒くらみ (非記憶喪失)	0	0	0	1 (3.2)	0
胸痛	0	0	0	1 (3.2)	0
眼瞼浮腫	0	1 (2.7)	0	0	0
疼痛	0	2 (5.4)	0	0	0
両下肢痛	0	1 (2.7)	0	0	0
疲労	2 (5.4)	0	0	13 (41.9)	0
全身脱力	0	0	0	2 (6.5)	0
心・血管障害 (一般)	0	1 (2.7)	0	1 (3.2)	0
一過性虚脱	0	0	0	1 (3.2)	0
非特異的 ECG 異常	0	1 (2.7)	0	0	0
中枢・末梢神経系障害	11 (29.7)	18 (48.6)	1 (3.1)	22 (71.0)	1 (2.7)
皮膚灼熱感	0	0	0	1 (3.2)	0
局所冷感	0	0	0	1 (3.2)	0
協調運動異常	0	0	0	3 (9.7)	0
浮動性めまい	0	1 (2.7)	0	13 (41.9)	0
頭痛	10 (27.0)	17 (45.9)	1 (3.1)	13 (41.9)	0
片頭痛	1 (2.7)	0	0	0	0
不随意性筋収縮	0	0	0	1 (3.2)	0
神経痛	1 (2.7)	0	0	0	0
限局性しびれ感	0	0	0	3 (9.7)	0
錯感覚	0	1 (2.7)	0	1 (3.2)	1 (2.7)
遠位錯感覚	0	0	0	1 (3.2)	0
口の錯感覚	0	0	0	13 (41.9)	0
会話障害	0	0	0	1 (3.2)	0
振戦	0	0	0	1 (3.2)	0
筋振戦	0	0	0	1 (3.2)	0
書字障害	0	0	0	1 (3.2)	1 (2.7)

事象名：1993 年版 WHO-ART

a)　Backache、Back pain、Dorsal pain を含む

b)　Muscle pain、Myalgia を含む

c)　Sleep disorder、Sleep disturbed を含む

SP599 試験総括報告書（5.3.3.4.8）Table 5.1

表 2.7.6.5.8-10　各期間における有害事象：安全性解析対象集団（続き）

器官別大分類 基本語	サイクル 1 治験薬 投与なし N=37	サイクル 2 Microgynon® N=37	サイクル 3 Microgynon® (第 1～2 日目) N=32	サイクル 3 Microgynon® + ラコサミド併用後 (第 3～21 日目) N=31	サイクル 3 の 第 22 日目 治験薬 投与なし N=37
	例数 (%)				
消化管障害	12 (32.4)	13 (35.1)	0	8 (25.8)	0
腹痛	8 (21.6)	8 (21.6)	0	3 (9.7)	0
便秘	0	0	0	1 (3.2)	0
腹部疝痛	1 (2.7)	0	0	0	0
下痢	3 (8.1)	1 (2.7)	0	0	0
鼓腸	0	1 (2.7)	0	0	0
口内乾燥	0	0	0	2 (6.5)	0
悪心	2 (5.4)	5 (13.5)	0	4 (12.9)	0
歯痛	2 (5.4)	2 (5.4)	0	0	0
嘔吐	2 (5.4)	3 (8.1)	0	0	0
聴覚・前庭障害	0	0	0	4 (12.9)	0
耳痛	0	0	0	4 (12.9)	0
耳鳴	0	0	0	1 (3.2)	0
心拍数・心リズム障害	0	0	0	3 (9.7)	0
動悸	0	0	0	3 (9.7)	0
代謝・栄養障害	0	0	1 (3.1)	0	0
体重増加	0	0	1 (3.1)	0	0
筋・骨格系障害	2 (5.4)	3 (8.1)	0	5 (16.1)	0
背部痛 [a)]	1 (2.7)	2 (5.4)	0	2 (6.5)	0
関節機能不全	1 (2.7)	0	0	0	0
関節痛	0	1 (2.7)	0	0	0
筋肉痛 [b)]	0	0	0	3 (9.7)	0
筋力低下	0	0	0	1 (3.2)	0
血小板・出血凝血障害	1 (2.7)	1 (2.7)	0	1 (3.2)	0
挫傷	1 (2.7)	0	0	0	0
血腫	0	1 (2.7)	0	1 (3.2)	0
精神障害	3 (8.1)	0	0	5 (16.1)	1 (2.7)
集中力障害	0	0	0	3 (9.7)	0
うつ病	1 (2.7)	0	0	0	0
多幸症	0	0	0	2 (6.5)	0
記憶障害	0	0	0	0	1 (2.7)
緊張	1 (2.7)	0	0	0	0
睡眠障害 [c)]	1 (2.7)	0	0	0	1 (2.7)
眠気	0	0	0	2 (6.5)	0

事象名：1993 年版 WHO-ART

a)　Backache、Back pain、Dorsal pain を含む

b)　Muscle pain、Myalgia を含む

c)　Sleep disorder、Sleep disturbed を含む

SP599 試験総括報告書（5.3.3.4.8）Table 5.1

表 2.7.6.5.8-10　各期間における有害事象：安全性解析対象集団（続き）

器官別大分類 基本語	サイクル 1 治験薬 投与なし N=37	サイクル 2 Microgynon® N=37	サイクル 3 Microgynon® (第 1～2 日目) N=32	サイクル 3 Microgynon® + ラコサミド併用後 (第 3～21 日目) N=31	サイクル 3 の 第 22 日目 治験薬 投与なし N=37
	例数 (%)				
女性生殖 (器) 障害	9 (24.3)	12 (32.4)	1 (3.1)	4 (12.9)	1 (2.7)
女性乳房腫大	0	2 (5.4)	0	0	0
女性乳房痛	1 (2.7)	2 (5.4)	0	0	0
月経中間期出血	0	6 (16.2)	0	3 (9.7)	0
白帯下	0	0	1 (3.1)	0	0
月経痛	8 (21.6)	4 (10.8)	0	0	1 (2.7)
月経障害	1 (2.7)	0	0	0	0
月経不順	0	2 (5.4)	0	1 (3.2)	0
膣出血	0	1 (2.7)	0	0	0
抵抗機構障害	0	1 (2.7)	0	2 (6.5)	0
口唇ヘルペス	0	0	0	2 (6.5)	0
真菌感染	0	1 (2.7)	0	0	0
呼吸器系障害	9 (24.3)	11 (29.7)	1 (3.1)	6 (19.4)	0
息切れ	0	0	0	1 (3.2)	0
気管支炎	0	1 (2.7)	0	0	0
咳嗽	2 (5.4)	2 (5.4)	0	1 (3.2)	0
鼻炎	1 (2.7)	1 (2.7)	0	1 (3.2)	0
咽喉痛	1 (2.7)	1 (2.7)	0	2 (6.5)	0
上気道感染	6 (16.2)	8 (21.6)	1 (3.1)	4 (12.9)	0
皮膚・皮膚付属器障害	0	2 (5.4)	0	7 (22.6)	0
ざ瘡	0	1 (2.7)	0	0	0
紅斑	0	0	0	2 (6.5)	0
発疹	0	0	0	1 (3.2)	0
そう痒	0	0	0	1 (3.2)	0
そう痒症	0	0	0	1 (3.2)	0
膿疱性皮疹	0	1 (2.7)	0	1 (3.2)	0
酒さ	0	0	0	1 (3.2)	0
皮膚乾燥	0	0	0	5 (16.1)	0
泌尿器系障害	0	0	0	1 (3.2)	0
腎臓痛	0	0	0	1 (3.2)	0
血管 (心臓外) 障害	0	0	0	1 (3.2)	0
血管障害	0	0	0	1 (3.2)	0

事象名：1993 年版 WHO-ART

a)　Backache、Back pain、Dorsal pain を含む

b)　Muscle pain、Myalgia を含む

c)　Sleep disorder、Sleep disturbed を含む

SP599 試験総括報告書（5.3.3.4.8）Table 5.1

表 2.7.6.5.8-10　各期間における有害事象：安全性解析対象集団（続き）

器官別大分類 基本語	サイクル 1 治験薬 投与なし N=37	サイクル 2 Microgynon® N=37	サイクル 3 Microgynon® (第 1～2 日目) N=32	サイクル 3 Microgynon® + ラコサミド併用後 (第 3～21 日目) N=31	サイクル 3 の 第 22 日目 治験薬 投与なし N=37
	例数 (%)				
視覚障害	1 (2.7)	0	0	3 (9.7)	0
眼痛	0	0	0	1 (3.2)	0
眼充血	0	0	0	1 (3.2)	0
赤目	0	0	0	1 (3.2)	0
霧視	1 (2.7)	0	0	0	0
白血球・網内系障害	0	1 (2.7)	0	0	0
好酸球増加症	0	1 (2.7)	0	0	0

事象名：1993 年版 WHO-ART

a)　Backache、Back pain、Dorsal pain を含む

b)　Muscle pain、Myalgia を含む

c)　Sleep disorder、Sleep disturbed を含む

SP599 試験総括報告書（5.3.3.4.8）Table 5.1

iii)　治験薬との因果関係が否定できない有害事象

サイクル 3 の Microgynon®とラコサミドの併用投与時に発現した 180 件の有害事象のうち、156 件が治験薬（ラコサミド）との因果関係が否定できない有害事象と評価された。因果関係が否定された有害事象は、上気道感染の 3 例、筋肉痛の 2 例、充血、疲労、全身脱力、一過性虚脱、局所冷感、頭痛、遠位錯感覚、筋振戦、書字障害、血腫、月経中間期出血、月経不順、皮膚乾燥、腎臓痛及び血管障害の各 1 例であった。他のサイクルにおいては、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

iv)　重症度別の有害事象

サイクル 1 に発現した 72 件の有害事象の重症度は、51 件が軽度、21 件が中等度であった。サイクル 2 の Microgynon®投与時に発現した 97 件の有害事象の重症度は、70 件が軽度、26 件が中等度、高度が 1 件であった。高度な有害事象はサイクル 2 の第 6 日目に発現した気管支炎で、その後回復し、Microgynon®との因果関係は否定された。サイクル 3 の Microgynon®投与時に発現した 4 件の有害事象の重症度は、すべて軽度であった。サイクル 3 の Microgynon®とラコサミドの併用投与時に発現した 180 件の有害事象の重症度は、165 件が軽度、15 件が中等度であり、高度の有害事象は認められなかった。サイクル 3 の第 22 日目に発現した 5 件の有害事象の重症度は、4 件が軽度、1 件が中等度であった。

v)　死亡及びその他の重篤な有害事象

本治験では、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

vi) 治験の中止に至った有害事象

本治験では、1 例が好酸球増加症により治験を中止した。本症例は、サイクル 2 の第 1 日目に好酸球が 16.3%に上昇し、第 21 日目でも 12.7%と異常値が継続していた。特に臨床症状は認められなかったものの、サイクル 3 のラコサミド投与前に治験が中止された。サイクル 3 の第 8 日目に行われた経過観察では好酸球の高値は継続していた（19.4%）。

2） 臨床検査値及びその他の安全性評価項目

好酸球増加症が認められた被験者以外では、臨床検査値に臨床的に重要な変動は認められなかった。1 例に心拍数の上昇と有害事象として報告された軽度の非特異的 ECG 異常が認められたが、臨床的に重要なものではなかった。バイタルサイン及び身体的所見には臨床的に重要な所見は認められなかった。

（6） 結論

本試験により、Microgynon®の排卵抑制作用にラコサミドは影響を及ぼさないことが、各サイクルの第 21 日目における血清中プロゲステロン濃度を測定することにより確認された。

エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの $AUC(0\text{-}24)_{ss}$ 及び $C_{max,ss}$ は、ラコサミド非併用時に比べラコサミド併用により増加する傾向がみられたが、その増加は 21%以内であった。Microgynon®併用時のラコサミドの薬物動態は、他の臨床試験で得られているラコサミド単剤投与時の結果とほぼ一致した。

健康成人女性でのラコサミド及び Microgynon®の併用投与は安全で、忍容性が認められた。

2.7.6.5.9　SP940 試験［ミダゾラムの薬物動態にラコサミドが及ぼす影響の検討］（5.3.3.4.9：参考資料）

治験方法の概略（表 2.7.6.5.9-1）及び結果の要約を示した。

表 2.7.6.5.9-1　治験方法の概略

項目	内容
標題	健康成人男性被験者を対象に、ミダゾラムの薬物動態にラコサミドの単回及び反復投与が及ぼす影響を検討する単施設、非盲検、非無作為化、第 I 相試験
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： ラコサミド 200 mg の単回投与及び 400 mg/日（200 mg を 1 日 2 回）の反復投与が CYP3A4 の活性に及ぼす影響をミダゾラムを基質として用い評価する 副次目的： ラコサミド及びミダゾラムを併用投与した時の安全性及び忍容性を検討する
治験デザイン	単施設、非盲検、非無作為化、単回及び反復投与
治験方法	36 例の被験者に、第 1 期（投与期間 1 日）にミダゾラム 7.5 mg を単回投与し、ベースラインの薬物動態プロファイルを評価することとした。第 2 期（投与期間 14 日間）には、第 1 日目から 13.5 日間ラコサミド 400 mg/日を反復投与し、更に第 1、4 及び 14 日目にはミダゾラム 7.5 mg を単回投与してミダゾラムの薬物動態にラコサミドが及ぼす影響（第 1 日目にはラコサミド単回投与の影響、第 4 及び 14 日目にはラコサミド反復投与の影響）を検討することとした。第 1 期と第 2 期の間は 3 日間以上の休薬期間を設けた。
被験者数	計画例数：36 例、割付例数：37 例、完了例数：33 例、薬物動態解析対象集団：33 例、安全性解析対象集団：36 例 被験者 1 例が脱落したため、新たに 1 例を割り付け、割付例数は 37 例となった。
対象	白人健康成人男性
主な選択基準	年齢が 19 歳以上 50 歳以下で、BMI が 19～30 kg/m^2 である健康男性
治験薬、投与量、投与方法及び投与期間	治験薬： ミダゾラム 7.5 mg 錠（Dormicum®、Hoffmann-La Roche AG）：バッチ番号 B159311 海外臨床試験用ラコサミド 100 mg 錠：バッチ番号 0707060002 投与量、投与方法及び投与期間： 第 1 期（投与期間 1 日）：第 1 日目にミダゾラム 7.5 mg を単回投与 第 2 期（投与期間 14 日間）：第 1～13 日目にラコサミド 200 mg を 1 日 2 回（400 mg/日）反復投与し、第 14 日目（朝）に 200 mg を投与した。第 1、4 及び 14 日目（朝）にはラコサミド投与と同時にミダゾラム 7.5 mg を単回投与した。 ミダゾラム投与時は絶食下投与とし、ラコサミド単独投与時は絶食を要件としなかった。治験薬の投与は、単独投与の場合にも併用投与の場合にも約 200 mL の水と共に服用した。

表 2.7.6.5.9-1　治験方法の概略（続き）

項目	内容
評価項目	薬物動態： 測定時点： 血液サンプル ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラム： 第 1 期の第 1 日目並びに第 2 期の第 1、4 及び 14 日目のミダゾラム投与前、投与後 0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、18 及び 24 時間 主要な薬物動態パラメータ： ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラム：AUC(0-t)、C_{max} 副次的な薬物動態パラメータ： ミダゾラム：AUC、$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F、t_{max} 1-ヒドロキシミダゾラム：AUC、$t_{1/2}$、t_{max} 安全性： 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体的所見、12 誘導心電図
統計解析方法	薬物動態： ノンコンパートメントモデル解析により薬物動態パラメータを算出した。血漿中ミダゾラム濃度及び 1-ヒドロキシミダゾラム濃度並びに薬物動態パラメータの記述統計量をミダゾラムの投与日別に求めた。また、ミダゾラムに対する 1-ヒドロキシミダゾラムの AUC(0-t)の比（代謝比）を求めた。分散分析に基づき、ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの AUC(0-t)及び C_{max} について、それぞれラコサミド非併用時（第 1 期、第 1 日目）に対するラコサミド併用時（第 2 期、第 1、4 及び 14 日目）の幾何平均の比及び 90%信頼区間を求めた。 安全性： 有害事象について、発現例数、発現率を投与日別に求めた。臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図パラメータについて、測定値及び投与前からの変化量の記述統計量を投与日別に求めた。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]（ドイツ）
公表文献	なし
治験実施期間	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月

（1）　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5.9-2 に示した。

本治験には 37 例が組み入れられた。計画例数は 36 例であったが、治験に割り付けた被験者 1 例が治験薬投与開始前に有害事象により脱落し、待機被験者が追加されたため、割付例数は 37 例となった。37 例のうち 2 例が有害事象のため、他の 2 例が治験実施計画書からの逸脱のため治験を中止した。したがって、治験薬投与例の 36 例が安全性解析対象集団となり、このうち治験を中止した 3 例を除く 33 例を薬物動態解析対象集団とした。

表 2.7.6.5.9-2　被験者の内訳

	割付例	治験薬投与例	完了例	薬物動態 解析対象集団	安全性 解析対象集団
全体	37	36	33	33	36
第 1 期	37	36	36	33	36
第 2 期	36	36	33	33	36

SP940 試験総括報告書（5.3.3.4.9）Table 1.2、Table 3.3.1、Section 7.1

（2）　被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.5.9-3 に示した。

全例が健康な白人男性であった。年齢の平均値は 40.4 歳、BMI の平均値は 24.78 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.5.9-3　被験者背景：安全性解析対象集団

	合計 N=36
年齢 (歳)	40.4 ± 7.9 (22 – 50)
身長 (cm)	178.1 ± 6.3 (164 – 194)
体重 (kg)	78.65 ± 7.54 (67.0 – 100.5)
BMI (kg/m^2)	24.78 ± 1.85 (21.6 – 28.4)

平均値 ± 標準偏差 (最小値 – 最大値)

SP940 試験総括報告書（5.3.3.4.9）Table 2.1

（3）　ミダゾラムの薬物動態

ラコサミド 200 mg 単回又は 400 mg/日反復投与の併用時又は非併用時におけるミダゾラム 7.5 mg 単回投与時の血漿中ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの濃度推移をそれぞれ図 2.7.6.5.9-1 及び図 2.7.6.5.9-2 に、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 2.7.6.5.9-4 に示した。ミダゾラムに対する 1-ヒドロキシミダゾラムの AUC(0-t)の比（代謝比）を表 2.7.6.5.9-5 に示した。また、主要な薬物動態パラメータであるミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの AUC(0-t)及び C_{max} について、ラコサミド非併用時（第 1 期、第 1 日目）に対するラコサミド併用時（第 2 期、第 1、4 及び 14 日目）の幾何平均の比及び 90%信頼区間を表 2.7.6.5.9-6 に示した。

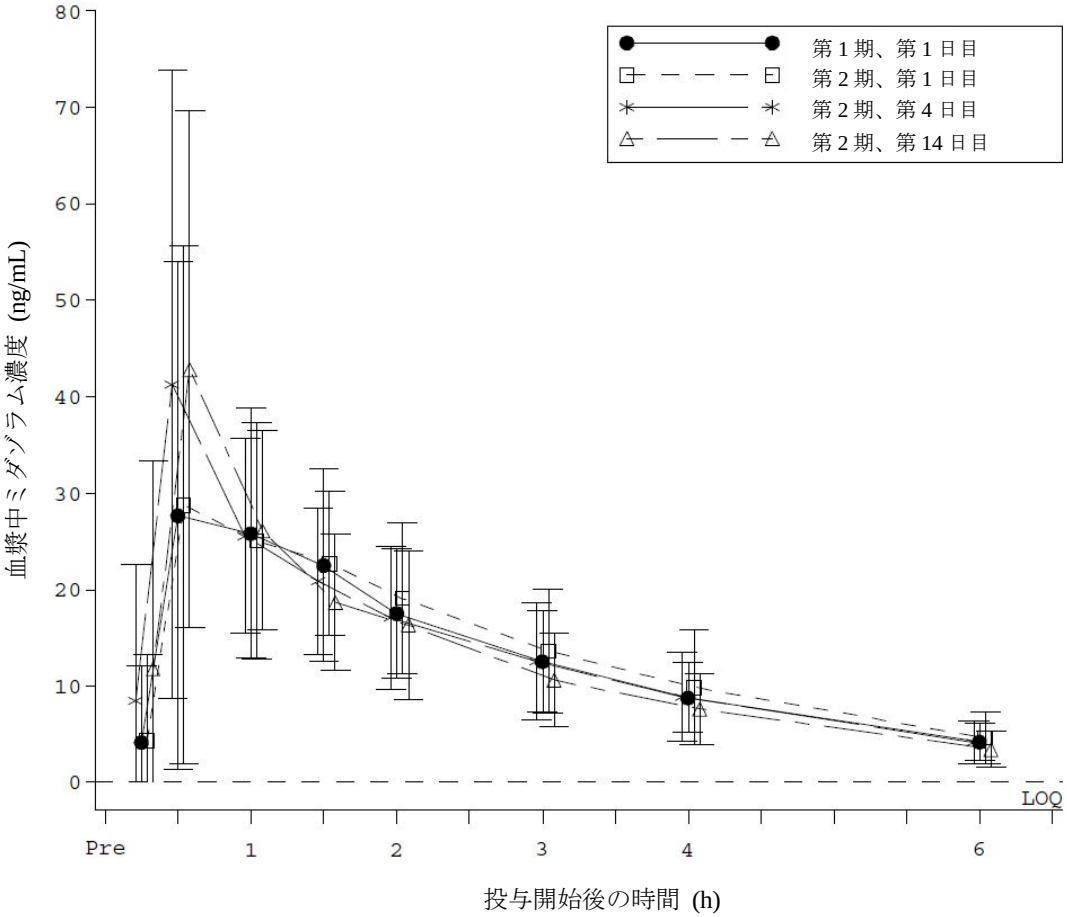
血漿中ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの平均濃度推移は、ラコサミド単回投与後（第 2 期、第 1 日目）及び反復投与後（第 2 期、第 4 及び 14 日目）共に、ベースラインの濃度推移（第 1 期、第 1 日目）とほぼ重なった。

ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラム共に、薬物動態パラメータの被験者間変動は比較的大きかったが、C_{max} を除いて各投与日間に明らかな変動は認められなかった。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、第 2 期の第 1 日目（ミダゾラム：35.948 ng/mL、1-ヒドロキシミダゾラム：11.6401 ng/mL）から第 14 日目（ミダゾラム：43.990 ng/mL、1-ヒドロキシミダゾラム：13.5485 ng/mL）にかけて増加した。

ミダゾラムに対する 1-ヒドロキシミダゾラムの AUC(0-t)の比（代謝比）については、各投与日間に明らかな変動は認められなかった。

ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの AUC(0-t)及び C_{max} について、ラコサミド非併用時に対するラコサミド併用時の幾何平均の比を算出した結果、AUC(0-t)の幾何平均の比はほぼ 1 であり、90%信頼区間は生物学的同等性の基準（0.80～1.25）の範囲内であった。C_{max} については、第 2 期の第 1 日目から第 14 日目にかけて幾何平均の比は増加し、第 14 日目にミダゾラムでは約 1.3、1-ヒドロキシミダゾラムでは約 1.2 となった。

ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの AUC(0-t)及びその代謝比に関して、ラコサミド併用の影響は認められなかったことから、ラコサミドの単回及び反復投与は CYP3A4 の代謝活性に影響を及ぼさないと考えられた。

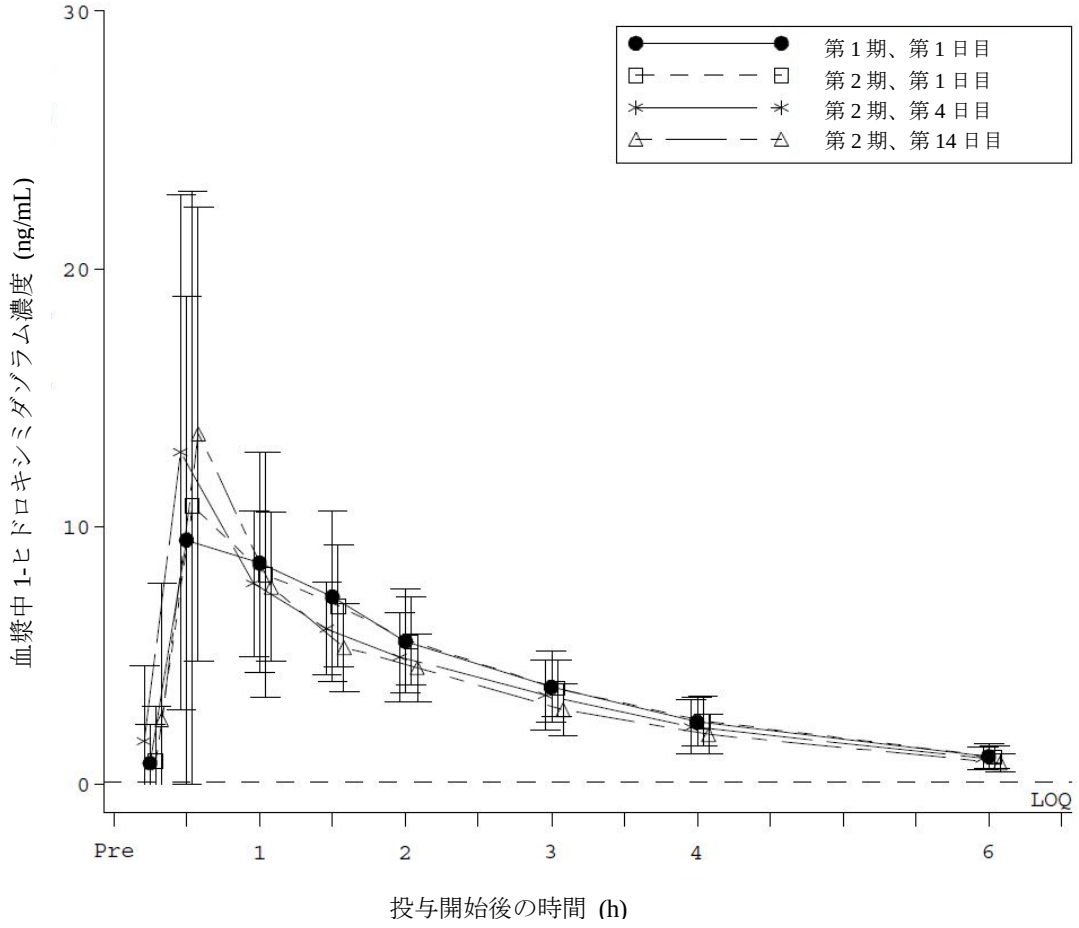


平均値 ± 標準偏差、例数：33 例

LOQ=0.100 ng/mL

SP940 試験総括報告書（5.3.3.4.9）Figure 2.1.2

図 2.7.6.5.9-1　ラコサミド併用・非併用時の血漿中ミダゾラム濃度の推移：薬物動態解析対象集団



平均値 ± 標準偏差、例数：33 例

LOQ=0.100 ng/mL

SP940 試験総括報告書（5.3.3.4.9）Figure 2.2.2

図 2.7.6.5.9-2　ラコサミド併用・非併用時の血漿中 1-ヒドロキシミダゾラム濃度の推移：薬物動態解析対象集団

表 2.7.6.5.9-4　ラコサミド併用・非併用時のミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態パラメータ：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	化合物	ミダゾラムの投与日			
		第 1 期、第 1 日目 (ミダゾラム単独) N=33	第 2 期、第 1 日目 (ラコサミド併用) N=33	第 2 期、第 4 日目 (ラコサミド併用) N=33	第 2 期、第 14 日目 (ラコサミド併用) N=33
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	28.466 (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)
CL/F (L/h)	ミダゾラム	77.39 (51.8)	71.93 (47.3)	74.51 (52.8)	80.09 (49.7)
	1-ヒドロキシミダゾラム	―	―	―	―
V_z/F (L)	ミダゾラム	593.9 (40.5)	520.1 (37.4)	531.4 (41.8)	598.9 (35.5)
	1-ヒドロキシミダゾラム	―	―	―	―
t_{max} (h) [a)]	ミダゾラム	1.00 (0.50 – 3.00)	1.00 (0.50 – 3.00)	0.50 (0.50 – 4.00)	0.50 (0.25 – 2.00)
	1-ヒドロキシミダゾラム	1.00 (0.50 – 3.00)	1.00 (0.50 – 3.00)	0.50 (0.50 – 2.00)	0.50 (0.25 – 2.00)

幾何平均値 (変動係数%)

a)　中央値 (最小値 – 最大値)

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

表 2.7.6.5.9-5　ミダゾラムに対する 1-ヒドロキシミダゾラムの AUC(0-t)の比（代謝比）：薬物動態解析対象集団

AUC(0-t)	ミダゾラムの投与日			
	第 1 期、第 1 日目 (ミダゾラム単独) N=33	第 2 期、第 1 日目 (ラコサミド併用) N=33	第 2 期、第 4 日目 (ラコサミド併用) N=33	第 2 期、第 14 日目 (ラコサミド併用) N=33
1-ヒドロキシミダゾラム/ミダゾラム	0.30262 (34.4)	0.28940 (38.5)	0.29379 (38.4)	0.28637 (39.3)

幾何平均の比 (変動係数%)

SP940 試験総括報告書（5.3.3.4.9）Table 3.3.1

表 2.7.6.5.9-6　ラコサミド非併用時に対するラコサミド併用時のミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態パラメータの比較：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	第 2 期の投与日	「ミダゾラム+ラコサミド」／「ミダゾラム」	
		幾何平均の比	90%信頼区間
ミダゾラム			
AUC(0-t)	第 1 日目	1.07985943	1.0112, 1.1532
	第 4 日目	1.04570298	0.9792, 1.1167
	第 14 日目	0.97214534	0.9103, 1.0382
C_{max}	第 1 日目	1.06156812	0.9093, 1.2394
	第 4 日目	1.17117873	1.0032, 1.3673
	第 14 日目	1.29904818	1.1127, 1.5166
1-ヒドロキシミダゾラム			
AUC(0-t)	第 1 日目	1.03270137	0.9753, 1.0935
	第 4 日目	1.01521651	0.9588, 1.0750
	第 14 日目	0.91994958	0.8688, 0.9741
C_{max}	第 1 日目	0.99941998	0.8310, 1.2020
	第 4 日目	1.07223224	0.8915, 1.2896
	第 14 日目	1.16327637	0.9672, 1.3991

SP940 試験総括報告書（5.3.3.4.9）Table 3.4

（4）　安全性

1）　有害事象

本治験では、MedDRA version 9.1 を用いて有害事象を集計した。

治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連なし（Not related）」、「おそらく関連なし（Unlikely）」、「どちらともいえない（Possible）」、「おそらく関連あり（Probable）」、「関連あり（Highly probable）」の 5 段階で評価した。このうち、「どちらともいえない」、「おそらく関連あり」、「関連あり」の有害事象を「治験薬との因果関係が否定できない有害事象」として取り扱った。

i)　有害事象発現例数の概要

ミダゾラムの単回投与時並びにラコサミドの単回及び反復投与時に認められた有害事象発現例数の概要を表 2.7.6.5.9-7 に示した。

有害事象は全体で 36 例中 21 例（58.3%）に認められ、第 1 期は 36 例中 4 例（11.1%）、第 2 期は 36 例中 20 例（55.6%）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全体で 19 例（52.8%）に認められ、第 1 期は 1 例（2.8%）、第 2 期は 19 例（52.8%）であった。本治験では死亡は認められなかった。重篤な有害事象及び治験の中止に至った有害事象は各 1 例（2.9%）に認められ、いずれも創傷感染で同一被験者に発現した事象であった。

表 2.7.6.5.9-7　有害事象発現例数の概要：安全性解析対象集団

投与期	第 1 期	第 2 期						全体
投与日	第 1 日目 N=36	第 1 日目 N=35	第 2～3 日目 N=35	第 4 日目 N=33	第 5～13 日目 N=33	第 14 日目及び追跡調査来院 N=33	第 2 期全体 N=36	N=36
	例数 (%)							
有害事象	4 (11.1)	5 (14.3)	15 (42.9)	0	8 (24.2)	5 (15.2)	20 (55.6)	21 (58.3)
因果関係が否定できない有害事象	1 (2.8)	5 (14.3)	14 (40.0)	0	5 (15.2)	3 (9.1)	19 (52.8)	19 (52.8)
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	1 (2.9)	0	0	0	0	1 (2.8)
治験の中止に至った有害事象	0	0	1 (2.9)	0	0	0	0	1 (2.8)

第 1 期、第 1 日目：ミダゾラム 7.5 mg

第 2 期、第 1 日目：ミダゾラム 7.5 mg 及びラコサミド 400 mg、第 2～3 日目：ラコサミド 400 mg、第 4 日目：ミダゾラム 7.5 mg 及びラコサミド 400 mg、第 5～13 日目：ラコサミド 400 mg、第 14 日目及び追跡調査来院：ミダゾラム 7.5 mg 及びラコサミド 200 mg

SP940 試験総括報告書（5.3.3.4.9）Table 4.1、Table 4.2、Listing 5.2、Listing 5.3、Section 9.2.1

ii)　すべての有害事象

ミダゾラムの単回投与時並びにラコサミドの単回及び反復投与時に認められた有害事象を投与日別に表 2.7.6.5.9-8 に示した。

有害事象は全体で 21 例（58.3%）60 件認められ、このうち第 1 期には 4 例（11.1%）9 件、第 2 期には 20 例（55.6%）51 件認められた。

最もよくみられた有害事象（全被験者の 5%以上）は浮動性めまいの 9 例（25.0%）であり、次いで悪心及び疲労各 4 例（11.1%）、無力症及び穿刺部位疼痛各 3 例（8.3%）、傾眠、しゃっくり及び冷汗各 2 例（5.6%）であった。その他の有害事象はいずれも各 1 例（2.8%）に発現した。

投与日別では、第 2 期、第 2～3 日目（ラコサミド 400 mg/日）の発現例数が 35 例中 15 例（42.9%）で最も多かった。なお、浮動性めまい、悪心、疲労及び傾眠は、全期間中この期間の発現率が最も高かった。

すべての有害事象は治験終了時までに回復した。

表 2.7.6.5.9-8　投与日別の有害事象：安全性解析対象集団

器官別大分類 基本語	第 1 期	第 2 期						全体
	第 1 日目 N=36	第 1 日目 N=35	第 2～3 日目 N=35	第 4 日目 N=33	第 5～13 日目 N=33	第 14 日目及び追跡調査来院 N=33	第 2 期全体 N=36	N=36
	例数 (%)							
全有害事象	4 (11.1)	5 (14.3)	15 (42.9)	0	8 (24.2)	5 (15.2)	20 (55.6)	21 (58.3)
胃腸障害	2 (5.6)	2 (5.7)	3 (8.6)	0	0	0	4 (11.1)	6 (16.7)
消化不良	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)
悪心	1 (2.8)	1 (2.9)	2 (5.7)	0	0	0	3 (8.3)	4 (11.1)
口の錯感覚	0	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.8)	1 (2.8)
全身障害および投与局所様態	1 (2.8)	1 (2.9)	3 (8.6)	0	3 (9.1)	3 (9.1)	9 (25.0)	9 (25.0)
無力症	1 (2.8)	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.0)	2 (5.6)	3 (8.3)
疲労	0	1 (2.9)	2 (5.7)	0	1 (3.0)	1 (3.0)	4 (11.1)	4 (11.1)
穿刺部位疼痛	0	0	0	0	2 (6.1)	1 (3.0)	3 (8.3)	3 (8.3)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.0)	2 (5.6)	2 (5.6)
鼻炎	0	0	0	0	0	1 (3.0)	1 (2.8)	1 (2.8)
創傷感染	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.8)	1 (2.8)
傷害､中毒および処置合併症	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)
擦過傷	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)
転倒	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)
臨床検査	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.8)	1 (2.8)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.8)	1 (2.8)
リンパ球数減少	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.8)	1 (2.8)
好中球数増加	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.8)	1 (2.8)
白血球数増加	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.8)	1 (2.8)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (2.9)	0	2 (6.1)	0	3 (8.3)	3 (8.3)
筋痙縮	0	0	0	0	1 (3.0)	0	1 (2.8)	1 (2.8)
筋骨格痛	0	0	0	0	1 (3.0)	0	1 (2.8)	1 (2.8)
重感	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.8)	1 (2.8)

事象名：MedDRA ver. 9.1

第 1 期、第 1 日目：ミダゾラム 7.5 mg

第 2 期、第 1 日目：ミダゾラム 7.5 mg 及びラコサミド 400 mg、第 2～3 日目：ラコサミド 400 mg、第 4 日目：ミダゾラム 7.5 mg 及びラコサミド 400 mg、第 5～13 日目：ラコサミド 400 mg、第 14 日目及び追跡調査来院：ミダゾラム 7.5 mg 及びラコサミド 200 mg

SP940 試験総括報告書（5.3.3.4.9）Table 4.1

表 2.7.6.5.9-8　投与日別の有害事象：安全性解析対象集団（続き）

器官別大分類 基本語	第 1 期	第 2 期						全体
	第 1 日目 N=36	第 1 日目 N=35	第 2～3 日目 N=35	第 4 日目 N=33	第 5～13 日目 N=33	第 14 日目及び追跡調査来院 N=33	第 2 期全体 N=36	N=36
	例数 (%)							
神経系障害	1 (2.8)	3 (8.6)	9 (25.7)	0	2 (6.1)	0	11 (30.6)	12 (33.3)
協調運動異常	0	0	0	0	1 (3.0)	0	1 (2.8)	1 (2.8)
浮動性めまい	0	3 (8.6)	6 (17.1)	0	1 (3.0)	0	9 (25.0)	9 (25.0)
頭痛	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.8)	1 (2.8)
傾眠	0	0	2 (5.7)	0	1 (3.0)	0	2 (5.6)	2 (5.6)
振戦	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)
精神障害	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.0)	2 (5.6)	2 (5.6)
感情障害	0	0	0	0	0	1 (3.0)	1 (2.8)	1 (2.8)
リビド一亢進	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.8)	1 (2.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.8)	0	2 (5.7)	0	0	0	2 (5.6)	3 (8.3)
咳嗽	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.8)	1 (2.8)
しゃっくり	1 (2.8)	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.8)	2 (5.6)
鼻閉	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (2.8)	1 (2.8)
皮膚および皮下組織障害	1 (2.8)	1 (2.9)	0	0	1 (3.0)	0	2 (5.6)	3 (8.3)
冷汗	1 (2.8)	1 (2.9)	0	0	0	0	1 (2.8)	2 (5.6)
多汗症	0	0	0	0	1 (3.0)	0	1 (2.8)	1 (2.8)
血管障害	0	1 (2.9)	0	0	0	0	1 (2.8)	1 (2.8)
ほてり	0	1 (2.9)	0	0	0	0	1 (2.8)	1 (2.8)

事象名：MedDRA ver. 9.1

第 1 期、第 1 日目：ミダゾラム 7.5 mg

第 2 期、第 1 日目：ミダゾラム 7.5 mg 及びラコサミド 400 mg、第 2～3 日目：ラコサミド 400 mg、第 4 日目：ミダゾラム 7.5 mg 及びラコサミド 400 mg、第 5～13 日目：ラコサミド 400 mg、第 14 日目及び追跡調査来院：ミダゾラム 7.5 mg 及びラコサミド 200 mg

SP940 試験総括報告書（5.3.3.4.9）Table 4.1

iii)　治験薬との因果関係が否定できない有害事象

治験薬投与後に認められた有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は全体で 19 例（52.8%）41 件であった。その内訳は第 1 期が 1 例（2.8%）1 件、第 2 期が 19 例（52.8%）40 件であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、第 1 期のしゃっくり 1 例（2.8%）、第 2 期の浮動性めまい 9 例（25.0%）、疲労 4 例（11.1%）、悪心 3 例（8.3%）、無力症及び傾眠各 2 例（5.6%）、口の錯感覚、筋痙縮、重感、協調運動異常、頭痛、感情障害、リビド一亢進、咳嗽、しゃっくり、鼻閉、冷汗、多汗症及びほてり各 1 例（2.8%）であった。投与日別では、第 2 期、第 2～3 日目の

発現率が最も高く 40.0%（14 例）であった。その他の投与日別の発現率はいずれも 20%以下であった。

iv) 重症度別の有害事象

全有害事象のうち、軽度は 16 例（44.4%）34 件、中等度は 11 例（30.6%）21 件、高度は 2 例（5.6%）5 件であった。2 例のうち 1 例に認められた高度の有害事象は、第 1 期、第 1 日目の転倒（1 件）及び擦過傷（2 件）、第 2 期、第 2 日目の創傷感染（1 件）であり、他の 1 例に認められた高度の有害事象は、第 2 期、第 5～13 日目の穿刺部位疼痛（1 件）であった。高度の有害事象はいずれも治験薬との因果関係が否定された。

v) 死亡及びその他の重篤な有害事象

本治験では、死亡は認められなかった。第 2 期、第 2 日目に重篤な有害事象（創傷感染）が 1 例認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

vi) 治験の中止に至った有害事象

本治験では、第 2 期、第 2 日目に治験の中止に至った有害事象（創傷感染）が 1 例認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

2） 臨床検査値及びその他の安全性評価項目

重篤な有害事象（創傷感染）が認められた被験者には、リンパ球減少（16.3%）並びに本有害事象に起因すると思われる好中性顆粒球増加（72.3%）及び白血球数増加（13.51 G/L）が認められた。いずれも臨床的に重要な血液学的検査値の異常と評価された。この 1 例を除き、他の被験者には臨床的に重要な血液学的検査値の異常は認められなかった。

また、重篤な有害事象を認めた上記の被験者には、乳酸脱水素酵素増加（263 U/L）が認められ、臨床的に重要な血液生化学的検査値の異常と評価された。本事象は有害事象（血中乳酸脱水素酵素増加）として報告された。重症度は軽度であり、5 日後に回復、治験薬との因果関係は否定された。この 1 例を除き、他の被験者には臨床的に重要な血液生化学的検査値の異常は認められなかった。

臨床的に重要な尿検査値異常は認められなかった。

バイタルサイン及び身体的所見に重要な変動は認められなかった。

12 誘導心電図では、ラコサミドによる QT/QTc 間隔延長作用及び QRS 期間の変動は認められなかった。36 例中 17 例に異常所見が認められたが、いずれも臨床的に重要ではないと評価された。第二度及び第三度の房室ブロックはいずれの被験者にも認められなかった。

（5） 結論

CYP3A4 の代謝活性は、ラコサミド 200 mg 単回投与及び 400 mg/日（200 mg を 1 日 2 回）反復投与により臨床的に重要な影響を受けないことが示された。

治験期間を通じて、ラコサミド及びミダゾラムの単独又は併用投与の忍容性が認められた。安全性所見は、健康被験者にラコサミドを投与した他の試験で得られた所見と同様であり、安全性に関する新たな観察結果は認められなかった。

2.7.6.5.10　EP0013 試験［ワルファリンの薬物動態及び薬力学にラコサミドが及ぼす影響の検討］（5.3.3.4.10：参考資料）

治験方法の概略（表 2.7.6.5.10-1）及び結果の要約を示した。

表 2.7.6.5.10-1　治験方法の概略

項目	内容
標題	健康成人男性被験者を対象に、ワルファリン（25 mg）単回投与の薬物動態及び薬力学にラコサミド 200 mg の 1 日 2 回投与が及ぼす影響を検討する単施設、非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー試験
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： ワルファリン 25 mg 単回投与時の薬物動態及び薬力学にラコサミド 200 mg の 1 日 2 回投与が及ぼす影響を評価する。 副次目的： ワルファリン 25 mg 単回投与の併用前後のラコサミド 200 mg の 1 日 2 回投与の安全性及び忍容性を評価する。
治験デザイン	単施設、非盲検、無作為化、反復投与、2 期クロスオーバー
治験方法	2 期クロスオーバー法により、16 例の被験者を 2 通りの投与順（A-B、B-A）のいずれかに例数が均等になるよう無作為に割り付けることとし、投与順に従い第 1 期及び第 2 期に以下の投与法でワルファリン及びラコサミドを投与することとした。 A：第 1 日目にワルファリン 25 mg を単回投与 B：第 1～9 日目にラコサミド 200 mg を 1 日 2 回投与し、第 3 日目にワルファリン 25 mg を単回投与 各投与期の休薬期間を 2 週間以上（ワルファリンの投与間隔を 3 週間以上）とした。
被験者数	計画例数：16 例、無作為化例数：16 例、完了例数：16 例、薬物動態解析対象集団：16 例、薬力学解析対象集団：16 例、安全性解析対象集団：16 例
対象	健康成人男性
主な選択基準	年齢が 18 歳以上 55 歳以下、体重が 50 kg 以上で、BMI が 18～30 kg/m^2 である健康男性
治験薬、投与量、投与方法及び投与期間	治験薬： 国内申請予定ラコサミド 200 mg 錠：バッチ番号 BX1005183 ワルファリン 5 mg 錠（Coumadin®、Bristol-Myers Squibb）：バッチ番号 BX1006577、BX1007008 投与量、投与方法及び投与期間： ラコサミド：ラコサミド 200 mg（200 mg 錠×1）を、投与法 B の第 1～9 日目に 1 日 2 回反復経口投与 ワルファリン：ワルファリン 25 mg（5 mg 錠×5）を投与法 A では第 1 日目に、投与法 B では第 3 日目にそれぞれ絶食下で単回経口投与 治験薬は、水 240 mL と共に服用した。

表 2.7.6.5.10-1　治験方法の概略（続き）

項目	内容
評価項目	薬物動態： 測定時点： 血液サンプル S-ワルファリン、R-ワルファリン：投与前、投与後 0.5、1、2、4、8、12、24、36、48、72、96、120、144 及び 168 時間 薬物動態パラメータ：AUC、AUC(0-t)、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、λ_z、CL/F、V_z/F 薬力学： 測定時点： 血液サンプル PT（プロトロンビン時間）、INR（プロトロンビン時間国際標準比）：ワルファリン投与前、投与後 0.5、1、2、4、8、12、24、36、48、60、72、96、120、144 及び 168 時間 薬力学パラメータ：PT_{max}（測定された最長プロトロンビン時間）、INR_{max}（測定されたプロトロンビン時間国際標準比の最高値）、PT_{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－時間曲線下面積］、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－時間曲線下面積］ 安全性： 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体的所見、12 誘導心電図
統計解析方法	薬物動態： ノンコンパートメントモデル解析により薬物動態パラメータを算出した。血漿中 S-ワルファリン及び R-ワルファリン濃度並びに薬物動態パラメータの記述統計量を投与法別に求めた。分散分析に基づき、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、ラコサミド非併用時に対するラコサミド併用時の幾何平均の比及び 90%信頼区間を求めた。 薬力学： PT 及び INR 並びに薬力学パラメータの記述統計量を投与法別に求めた。分散分析に基づき、PT_{max}、INR_{max}、PT_{AUC} 及び INR_{AUC} について、ラコサミド非併用時に対するラコサミド併用時の幾何平均の比及び 90%信頼区間を求めた。 安全性： 有害事象について発現例数、発現率を投与法別に求めた。臨床検査値の測定値、並びにバイタルサイン及び 12 誘導心電図パラメータの測定値及び投与前からの変化量について、記述統計量を投与法別に求めた。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]（オランダ）
公表文献	Stockis A, et al. Lack of effect of lacosamide on the pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of warfarin. Epilepsia. 2013;54:1161-6.
治験実施期間	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月

（1） 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5.10-2 に示した。

本治験では 16 例が無作為化された。無作為化された全例が治験を完了し、薬物動態解析対象集団、薬力学解析対象集団及び安全性解析対象集団は、いずれも 16 例となった。

表 2.7.6.5.10-2　被験者の内訳

無作為化例	治験薬投与例	完了例	薬物動態 解析対象集団	薬力学 解析対象集団	安全性 解析対象集団
16	16	16	16	16	16

EP0013 試験総括報告書（5.3.3.4.10）Table 1.2、Section 7.1

（2） 被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.5.10-3 に、被験者の遺伝子型に基づく表現型を表 2.7.6.5.10-4 に示した。

安全性解析対象集団の年齢の平均値は 32.8 歳、BMI の平均値は 23.71 kg/m^2 であった。人種は 16 例中 13 例（81.3%）が白人であった。被験者背景は両投与順で類似していた。

CYP2C9 遺伝子型は、16 例中 11 例（68.8%）が高代謝能者（EM）、5 例（31.3%）が中間代謝能者（IM）であり、低代謝能者（PM）はいなかった。EM は投与順 A-B で 5 例及び投与順 B-A で 6 例であった。ビタミン K エポキシド還元酵素複合体 1（VKORC1）遺伝子型は、16 例中 8 例（50.0%）がワルファリンに対する高い感受性（T）を有する被験者であり、投与順 A-B で 5 例及び投与順 B-A で 3 例であった。

表 2.7.6.5.10-3　被験者背景：安全性解析対象集団

		投与順 A-B N=8	投与順 B-A N=8	合計 N=16
年齢 (歳)		33.1 ± 11.5 (24 – 53)	32.4 ± 12.1 (19 – 51)	32.8 ± 11.4 (19 – 53)
身長 (cm)		183.0 ± 9.6 (172 – 202)	181.9 ± 6.2 (170 – 189)	182.4 ± 7.8 (170 – 202)
体重 (kg)		78.96 ± 7.37 (71.2 – 92.6)	78.08 ± 6.33 (71.2 – 86.9)	78.52 ± 6.65 (71.2 – 92.6)
BMI (kg/m^2)		23.73 ± 3.01 (18.9 – 27.4)	23.70 ± 2.82 (21.1 – 28.1)	23.71 ± 2.82 (18.9 – 28.1)
体表面積 (m^2)		2.001 ± 0.107 (1.89 – 2.18)	1.984 ± 0.081 (1.89 – 2.14)	1.993 ± 0.092 (1.89 – 2.18)
人種 [a)]	黒人	2 (25.0)	0	2 (12.5)
	白人	6 (75.0)	7 (87.5)	13 (81.3)
	その他	0	1 (12.5)	1 (6.3)

平均値 ± 標準偏差、(最小値 – 最大値)

a)　例数 (%)

EP0013 試験総括報告書（5.3.3.4.10）Table 2.1.1

表 2.7.6.5.10-4 被験者の遺伝子型に基づく表現型：安全性解析対象集団

		投与順 A-B N=8	投与順 B-A N=8	合計 N=16
		例数 (%)		
CYP2C9	PM	0	0	0
	IM	3 (37.5)	2 (25.0)	5 (31.3)
	EM	5 (62.5)	6 (75.0)	11 (68.8)
VKORC1	C	3 (37.5)	5 (62.5)	8 (50.0)
	T	5 (62.5)	3 (37.5)	8 (50.0)

CYP2C9 遺伝子型に基づく表現型：PM=低代謝能者、IM=中間代謝能者、EM=高代謝能者

VKORC1 遺伝子型に基づく表現型：C=ワルファリンに対する通常の感受性、T=ワルファリンに対する高い感受性

EP0013 試験総括報告書（5.3.3.4.10）Table 2.1.1

（3） ワルファリンの薬物動態

ワルファリン 25 mg 単回経口投与における、ラコサミド 200 mg 1 日 2 回反復経口投与の併用時又は非併用時の血漿中 S-ワルファリン及び R-ワルファリン濃度推移を図 2.7.6.5.10-1 に、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を表 2.7.6.5.10-5 に示した。また、S-ワルファリン及び R-ワルファリンの AUC、AUC(0-t)及び C_{max} の、ラコサミド非併用時に対するラコサミド併用時の幾何平均の比及び 90%信頼区間を表 2.7.6.5.10-6 に示した。

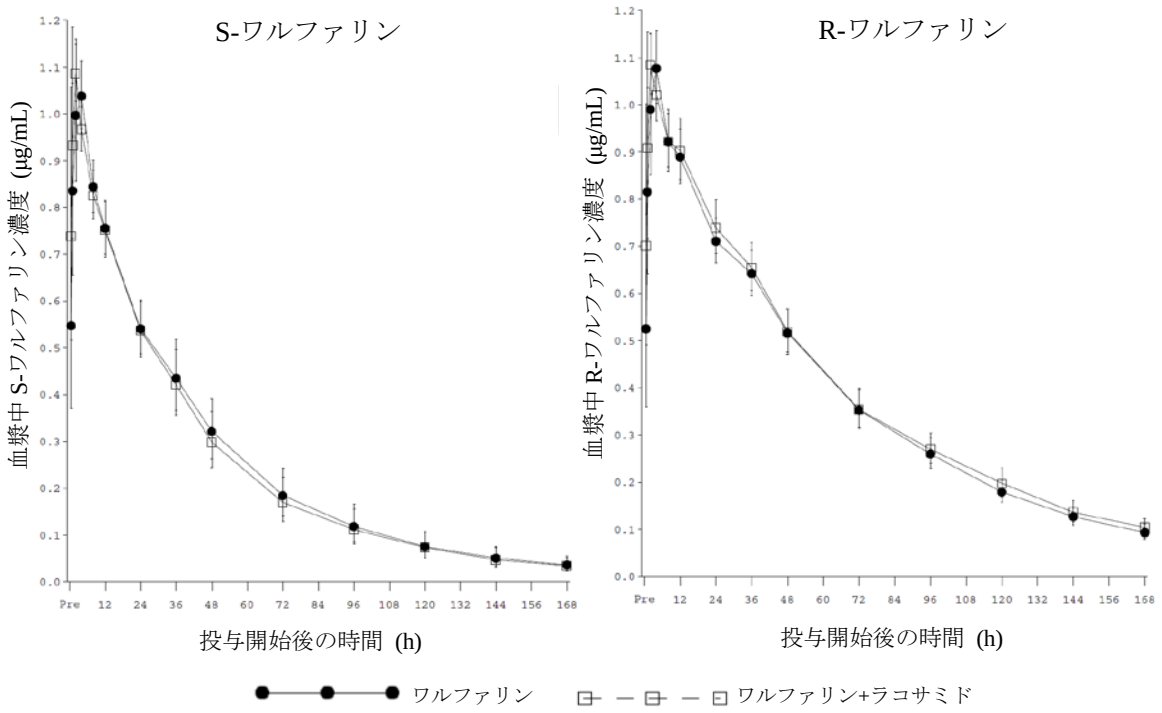
血漿中 S-ワルファリン濃度、血漿中 R-ワルファリン濃度の幾何平均値の推移は、いずれもラコサミド併用時及びラコサミド非併用時で類似していた。

S-ワルファリンにおいて、AUC の幾何平均値はラコサミド非併用時及びラコサミド併用時でそれぞれ 47.19 及び 45.73 μg·h/mL（以下同順）、AUC(0-t)の幾何平均値は 44.43 及び 43.14 μg·h/mL、C_{max} の幾何平均値は 1.224 及び 1.204 μg/mL、$t_{1/2}$ の幾何平均値はいずれも約 40 時間、CL/F の幾何平均値は 0.2649 及び 0.2734 L/h であった。全体的に、S-ワルファリンの薬物動態パラメータはラコサミド非併用時及びラコサミド併用時で類似していた。

R-ワルファリンにおいて、AUC の幾何平均値はラコサミド非併用時及びラコサミド併用時でそれぞれ 72.38 及び 76.16 μg·h/mL（以下同順）、AUC(0-t)の幾何平均値は 65.53 及び 67.78 μg·h/mL、C_{max} の幾何平均値は 1.214 及び 1.184 μg/mL、$t_{1/2}$ の幾何平均値は 49 及び 53 時間、CL/F の幾何平均値は 0.1727 及び 0.1641 L/h であった。全体的に、R-ワルファリンの薬物動態パラメータはラコサミド非併用時及びラコサミド併用時で類似していた。

S-ワルファリン及び R-ワルファリンのいずれも、AUC、AUC(0-t)及び C_{max} のラコサミド非併用時に対する併用時の幾何平均の比は 1 に近く、90%信頼区間は生物学的同等性の基準（0.80～1.25）の範囲内であった。

以上の結果から、ワルファリンの薬物動態にラコサミドの影響は認められなかった。



幾何平均値及び 95%信頼区間、例数：16 例

EP0013 試験総括報告書（5.3.3.4.10）Figure 1.2.1、Figure 1.2.2

図 2.7.6.5.10-1　ラコサミド併用・非併用時の S-ワルファリン及び R-ワルファリンの血漿中濃度推移：薬物動態解析対象集団

表 2.7.6.5.10-5 ラコサミド併用・非併用時の 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：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	ワルファリン N=16	ワルファリン+ラコサミド N=16
S-ワルファリン		
AUC (μg·h/mL)	47.19 (33.7)	45.73 (35.0)
AUC(0-t) (μg·h/mL)	44.43 (29.5)	43.14 (30.5)
C_{max} (μg/mL)	1.224 (15.2)	1.204 (16.7)
t_{max} (h) [a)]	2.000 (0.500 – 4.050)	1.508 (0.500 – 4.000)
$t_{1/2}$ (h)	40.67 (26.3)	39.39 (30.9)
λ_z (1/h)	0.01704 (26.3)	0.01760 (30.9)
CL/F (L/h)	0.2649 (33.7)	0.2734 (35.0)
V_z/F (L)	15.54 (23.1)	15.53 (18.5)
R-ワルファリン		
AUC (μg·h/mL)	72.38 (18.1)	76.16 (19.8)
AUC(0-t) (μg·h/mL)	65.53 (15.8)	67.78 (17.2)
C_{max} (μg/mL)	1.214 (12.7)	1.184 (13.8)
t_{max} (h) [a)]	2.000 (0.500 – 4.050)	1.508 (0.500 – 4.017)
$t_{1/2}$ (h)	48.79 (12.6)	53.01 (17.5)
λ_z (1/h)	0.01421 (12.6)	0.01308 (17.5)
CL/F (L/h)	0.1727 (18.1)	0.1641 (19.8)
V_z/F (L)	12.16 (11.3)	12.55 (17.8)

幾何平均値 (変動係数%)

a) 中央値 (最小値 – 最大値)

EP0013 試験総括報告書（5.3.3.4.10）Table 3.2.1、Table 3.2.2

表 2.7.6.5.10-6 ラコサミド非併用時に対するラコサミド併用時の 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：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	例数	「ワルファリン+ラコサミド」／「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

EP0013 試験総括報告書（5.3.3.4.10）Table 3.4.2

（4） ワルファリンの薬力学

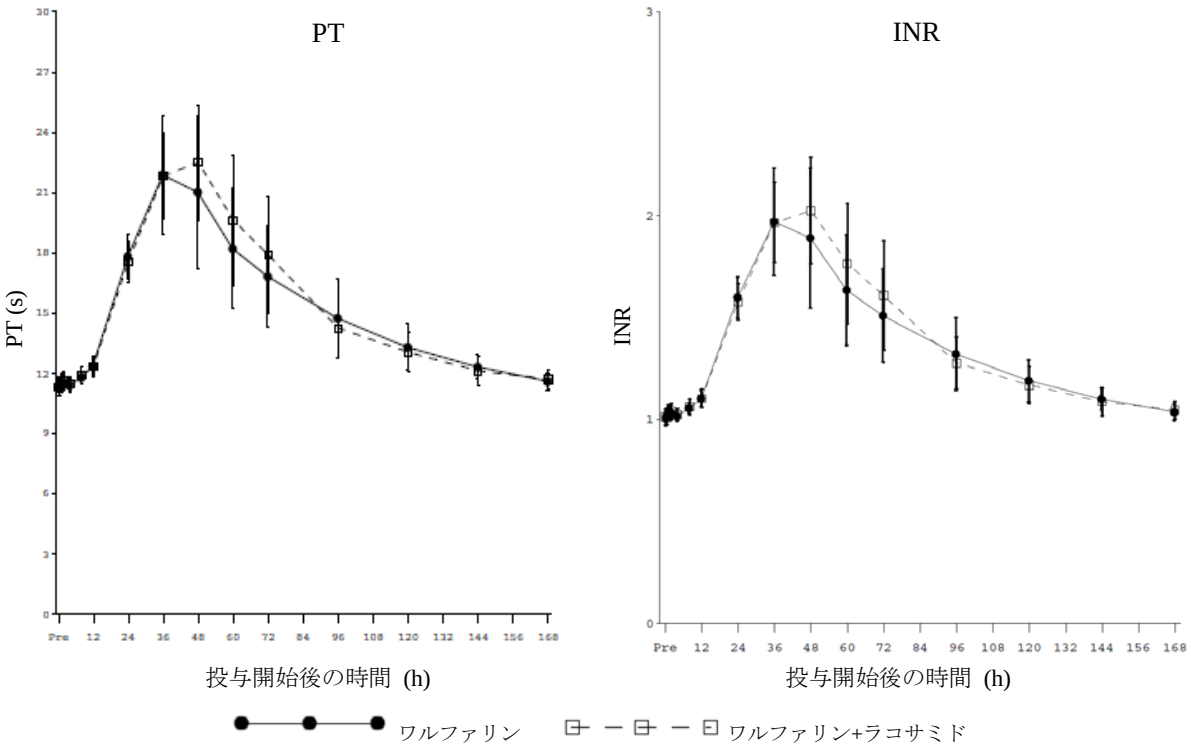
ワルファリン 25 mg 単回経口投与における、ラコサミド 200 mg 1 日 2 回反復経口投与の併用時又は非併用時の PT 及び INR の推移を図 2.7.6.5.10-2 に、ワルファリンの薬力学パラメータを表 2.7.6.5.10-7 に示した。また、ワルファリンの PT_{AUC}、INR_{AUC}、PT_{max} 及び INR_{max} の、ラコサミド非併用時に対する併用時の幾何平均の比及び 90%信頼区間を表 2.7.6.5.10-8 に示した。

PT 及び INR の平均値の推移は、いずれもラコサミド併用時及びラコサミド非併用時で類似していた。

PT_{AUC}、INR_{AUC}、PT_{max} 及び INR_{max} の幾何平均値は、ラコサミド併用時及びラコサミド非併用時で類似していた。

PT_{AUC}、INR_{AUC}、PT_{max} 及び INR_{max} のラコサミド非併用時に対する併用時の幾何平均の比は 1 に近く、90%信頼区間は生物学的同等性の基準（0.80～1.25）の範囲内であった。

以上の結果から、ワルファリンの薬力学にラコサミドの影響は認められなかった。



平均値及び 95%信頼区間、例数：16 例

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

図 2.7.6.5.10-2　ラコサミド併用・非併用時の PT 及び INR の推移：薬力学解析対象集団

表 2.7.6.5.10-7　ラコサミド併用・非併用時のワルファリンの薬力学パラメータ：薬力学解析対象集団

薬力学パラメータ	ワルファリン N=16	ワルファリン+ラコサミド N=16
PT_{AUC} (s·h)	2532 (17.5)	2624 (15.1)
INR_{AUC} (h)	226.9 (17.7)	235.2 (15.3)
PT_{max} (s)	21.88 (26.9)	22.58 (22.6)
INR_{max}	1.968 (27.2)	2.031 (22.8)

幾何平均値 (変動係数%)

EP0013 試験総括報告書（5.3.3.4.10）Table 3.3.2

表 2.7.6.5.10-8　ラコサミド非併用時に対するラコサミド併用時のワルファリンの薬力学パラメータの比較：薬力学解析対象集団

薬力学パラメータ	例数	「ワルファリン+ラコサミド」／「ワルファリン」	
		幾何平均の比	90%信頼区間
PT_{AUC}	16	1.036	1.011, 1.061
INR_{AUC}	16	1.037	1.012, 1.062
PT_{max}	16	1.032	0.994, 1.072
INR_{max}	16	1.032	0.993, 1.073

EP0013 試験総括報告書（5.3.3.4.10）Table 3.4.2

（5）　安全性

1）　有害事象

本治験では、MedDRA version 9.1 を用いて有害事象を集計した。

治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連なし（Not related）」又は「関連あり（Related）」のいずれかで評価し、「関連あり」の有害事象を「治験薬との因果関係が否定できない有害事象」として取り扱った。

i)　有害事象発現例数の概要

ラコサミド併用時又はラコサミド非併用時に認められた有害事象発現例数の概要を表 2.7.6.5.10-9 に示した。

有害事象はラコサミド非併用時に 6 例（37.5%）及びラコサミド併用時に 14 例（87.5%）認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、ラコサミド非併用時に 3 例（18.8%）及びラコサミド併用時に 12 例（75.0%）認められた。本治験では死亡、重篤な有害事象及び治験の中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.5.10-9 有害事象発現例数の概要：安全性解析対象集団

	ワルファリン N=16	ワルファリン+ラコサミド N=16
	例数 (%)	
有害事象	6 (37.5)	14 (87.5)
因果関係が否定できない有害事象	3 (18.8)	12 (75.0)
死亡	0	0
重篤な有害事象	0	0
治験の中止に至った有害事象	0	0

EP0013 試験総括報告書（5.3.3.4.10）Table 4.1.1

ii) すべての有害事象

ラコサミド併用時又はラコサミド非併用時において、治験薬投与後に認められた有害事象を表 2.7.6.5.10-10 に示した。

有害事象はラコサミド非併用時に 6 例（37.5%）12 件に認められ、ラコサミド併用時に 14 例（87.5%）31 件に認められた。

ラコサミド非併用時に認められた有害事象は、口唇乾燥が 2 例（12.5%）2 件、その他の事象は各 1 例（6.3%）1 件に発現した。ラコサミド併用時に認められた有害事象は、浮動性めまいが 5 例（31.3%）6 件、頭痛が 5 例（31.3%）5 件、疲労が 3 例（18.8%）4 件、眼刺激及び血管穿刺部位内出血が各 2 例（12.5%）2 件であり、その他の事象は各 1 例（6.3%）1 件に発現した。

表 2.7.6.5.10-10　ラコサミド併用・非併用時の有害事象：安全性解析対象集団

器官別大分類 基本語	ワルファリン N=16	ワルファリン+ラコサミド N=16
	例数 (%)	
全有害事象	6 (37.5)	14 (87.5)
血液およびリンパ系障害	0	1 (6.3)
リンパ節痛	0	1 (6.3)
眼障害	0	2 (12.5)
眼刺激	0	2 (12.5)
胃腸障害	2 (12.5)	2 (12.5)
口唇乾燥	2 (12.5)	0
口の錯感覚	1 (6.3)	1 (6.3)
鼓腸	0	1 (6.3)
全身障害および投与局所様態	3 (18.8)	5 (31.3)
疲労	1 (6.3)	3 (18.8)
カテーテル留置部位関連反応	1 (6.3)	0
血管穿刺部位反応	1 (6.3)	0
血管穿刺部位内出血	0	2 (12.5)
感染症および寄生虫症	1 (6.3)	2 (12.5)
鼻咽頭炎	1 (6.3)	0
毛包炎	0	1 (6.3)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (6.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	3 (18.8)
筋攣縮	0	1 (6.3)
四肢痛	0	1 (6.3)
重感	0	1 (6.3)
神経系障害	2 (12.5)	10 (62.5)
頭痛	1 (6.3)	5 (31.3)
傾眠	1 (6.3)	0
浮動性めまい	0	5 (31.3)
体位性めまい	0	1 (6.3)
記憶障害	0	1 (6.3)
精神障害	1 (6.3)	1 (6.3)
不眠症	1 (6.3)	1 (6.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (6.3)	0
鼻出血	1 (6.3)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (6.3)	1 (6.3)
皮膚乾燥	1 (6.3)	0
皮膚刺激	0	1 (6.3)

事象名：MedDRA ver. 9.1

EP0013 試験総括報告書（5.3.3.4.10）Table 4.1.2

iii) 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

治験薬投与後に認められた有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、ラコサミド非併用時に 3 例（18.8%）3 件及びラコサミド併用時に 12 例（75.0%）20 件に認められた。

ラコサミド非併用時に認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は頭痛、疲労及び鼻出血であり、各 1 例（6.3%）1 件であった。ラコサミド併用時に認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、浮動性めまいが 5 例（31.3%）6 件、頭痛が 5 例（31.3%）5 件、疲労が 3 例（18.8%）4 件、口の錯感覚、筋攣縮、重感、体位性めまい及び記憶障害が各 1 例（6.3%）1 件であった。

iv) 重症度別の有害事象

ラコサミド併用時に認められたウイルス性胃腸炎 1 例（6.3%）の重症度は中等度で、その他のラコサミド併用時又はラコサミド非併用時に認められた有害事象はいずれも軽度であり、高度の有害事象は認められなかった。

v) 死亡及びその他の重篤な有害事象

本治験では、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

vi) 治験の中止に至った有害事象

本治験では、治験の中止に至った有害事象は認められなかった。

2） 臨床検査値及びその他の安全性評価項目

臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に、臨床的に重要な変化は認められなかった。

（6） 結論

本治験によりラコサミドの併用は、ワルファリン単回投与時の薬物動態及び薬力学に影響を及ぼさないことが示された。

健康成人男性被験者において、ワルファリンにラコサミドを併用した時の忍容性が認められた。

2.7.6.6　健康被験者における薬力学（PD）試験及び PK/PD 試験報告書

2.7.6.6.1　SP640 試験［心電図にラコサミドが及ぼす影響の検討］（5.3.4.1.1：評価資料）

治験方法の概略（表 2.7.6.6.1-1）及び結果の要約を示した。

表 2.7.6.6.1-1　治験方法の概略

項目	内容
標題	健康成人男性及び女性被験者を対象に、ラコサミド 1 日用量 400 及び 800 mg の投与が心電図に及ぼす影響を検討する単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ及び陽性対照、並行群間試験：QT 評価試験
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： ラコサミドが QT/QTc 間隔に及ぼす影響を評価する。 副次目的： ラコサミドの血漿中濃度と QTc 間隔の相関性、ラコサミドが心電図に及ぼすその他の影響、並びにラコサミドの安全性及び忍容性を評価する。
治験デザイン	単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ及び陽性対照（モキシフロキサシン）、反復投与、並行群間比較
治験方法	216 例の被験者を、ラコサミド 400 mg/日、800 mg/日若しくはプラセボを盲検下で 6 日間投与する群、又はモキシフロキサシン 400 mg/日を 3 日間投与する群の計 4 群のいずれかに無作為に割り付け、治験薬投与による心電図への影響及び薬物動態を評価することとした。
被験者数	計画例数：216 例、無作為化例数：247 例、完了例数：220 例、薬力学解析対象集団：214 例、薬物動態解析対象集団：110 例、安全性解析対象集団：247 例
対象	健康成人男性及び女性
主な選択基準	年齢が 18 歳以上 45 歳以下で、BMI が 19～32 kg/m^2 の健康男性及び女性 なお、心電図に臨床的に重要な所見（第二度又は第三度の房室ブロック、PR 間隔が 220 msec 超、QRS 間隔が 110 msec 超、QTc 間隔が男性で 430 msec 超及び女性で 450 msec 超）が認められる被験者、安静時の脈拍数が 45 拍/分未満又は 100 拍/分超の被験者、収縮期血圧が 100 mmHg 未満若しくは 160 mmHg 超又は拡張期血圧が 95 mmHg 超の被験者は除外する
治験薬、投与量、投与方法及び投与期間	治験薬： 海外臨床試験用ラコサミド 50 mg 錠：バッチ番号 231100 海外臨床試験用ラコサミド 100 mg 錠：バッチ番号 05010400003 ラコサミドプラセボ錠：バッチ番号 231960 モキシフロキサシン 400 mg 速放錠（Avelox®、Bayer AG）：バッチ番号 BXBLLT

表 2.7.6.6.1-1　治験方法の概略（続き）

項目	内容
治験薬、投与量、投与方法及び投与期間（続き）	投与量、投与方法及び投与期間： ラコサミド 400 mg 群：ラコサミド 200 mg（50 mg 錠×4）を 1 日 2 回 6 日間経口投与 ラコサミド 800 mg 群：ラコサミド 200 mg（50 mg 錠×4）を 1 日 2 回 2 日間経口投与した後、ラコサミド 400 mg（100 mg 錠×4）を 1 日 2 回 4 日間経口投与 プラセボ群：プラセボ 4 錠を 1 日 2 回 6 日間経口投与 モキシフロキサシン群：モキシフロキサシン 400 mg（400 mg 錠×1）を 1 日 1 回 3 日間経口投与 ラコサミド及びプラセボは朝・夕 12 時間の間隔を空けて投与し、モキシフロキサシンは朝に投与した。治験薬は、水 240 mL と共に服用した。
評価項目	薬力学： 測定時点： 心電図データ ベースライン（−1 日目）及び第 1、3、6 日目（第 6 日目はモキシフロキサシン群を除く）：治験薬投与後 1、2、3、4、6、8、10、12、14、16、18 及び 24 時間（ベースラインでは、それぞれ治験薬投与後の対応する時点） 測定方法： デジタル 12 誘導ホルター心電計を用い、各測定時点の 1 分間に 3 つの心電図データをダウンロードし、これらのデータの中央値をその時点の値として用いた。心電図の判読は中央検査施設で行った。 主要な評価項目：QTcI 間隔（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）のベースラインからの変化量 副次的な評価項目：QTcB 間隔（Bazett 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔）、QTcF 間隔（Fridericia 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔）、未補正 QT 間隔、PR 間隔、QRS 間隔、心拍数、心電図の形態学的変化 薬物動態： 測定時点： 血液サンプル（モキシフロキサシン群を除く） 第 3 日目：朝投与前、投与後 2 及び 12 時間（朝投与後 12 時間は夕投与前に実施） 第 5 日目：朝投与前、投与後 12 時間（朝投与後 12 時間は夕投与前に実施） 第 6 日目：朝投与前、投与後 1、2、3、4、6、8、12、16 及び 24 時間 薬物動態パラメータ：ラコサミド及び O-脱メチル体の $AUC_{\tau,ss}$、$C_{max,ss}$、$t_{max,ss}$ 薬力学及び薬物動態の相関関係： ラコサミド及び O-脱メチル体の血漿中濃度と QTcI 間隔の変化量との相関 ラコサミド及び O-脱メチル体の血漿中濃度と PR 間隔、QRS 間隔、RR 間隔の変化量との相関 安全性： 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体的所見、12 誘導心電図

表 2.7.6.6.1-1　治験方法の概略（続き）

項目	内容
統計解析方法	薬力学： 主解析は、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（被験者ごとの、各測定日における、ベースラインからの変化量の最大値）について、プラセボ群に対する各ラコサミド投与群の差の 95%片側信頼区間の上限値を、投与群及び性別を固定因子とし、時間を一致させた QTcI 間隔ベースライン値を共変量とした共分散分析を用いて求めた。上限値が 10 msec を下回る場合に、QT/QTc 評価試験結果を陰性と判断した。 なお、QTcI 間隔を求めるための被験者ごとの補正値 β の算出には、ベースラインで得られた 36 時点の心電図データ（12 測定時点×3）を用いた。被験者ごとの補正値 β を用いて、下式から QTcI 間隔を算出した。 QTcI 間隔=$QT/(RR)^{\beta}$ β は被験者ごとの回帰モデル：$\log(QT)=\alpha+\beta\cdot\log(RR)$ から得られた傾き 薬物動態： ノンコンパートメントモデル解析により薬物動態パラメータを算出した。血漿中ラコサミド濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量を投与群別に求めた。 薬力学及び薬物動態の相関関係： 被験者ごとの時間を一致させた QTcI 間隔、PR 間隔、QRS 間隔及び RR 間隔の変化量と血漿中ラコサミド濃度を散布図にプロットし、回帰直線を求めた。 安全性： 有害事象について発現例数、発現率を投与群別に求めた。臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図パラメータについて、測定値及び投与前からの変化量の記述統計量を投与群別に求めた。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]（米国）
公表文献	なし
治験実施期間	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月

（1）　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.6.1-2 に示した。

本治験には 247 例が無作為割り付けされた。全例が治験薬の投与を受け、220 例が治験を完了した。中止例の内訳は、プラセボ群 7 例（同意撤回 4 例、その他の理由 3 例）、ラコサミド 400 mg 群 3 例（同意撤回 1 例、その他の理由 2 例）、ラコサミド 800 mg 群 17 例（有害事象 2 例、同意撤回 11 例、その他の理由 4 例）であった。

治験薬を 1 回以上投与した 247 例を安全性解析対象集団とし、完了例のうち、3 時点を超える心電図データが欠測していた 6 例（プラセボ群 1 例、ラコサミド 400 mg 群 1 例、ラコサミド 800 mg 群 2 例及びモキシフロキサシン群 2 例）を除外した 214 例を薬力学解析対象集団とした。薬物動態解析対象集団は、ラコサミド投与群の完了例 111 例のうち、第 6 日目朝のラコサミドの投与が行われなかったことが判明したラコサミド 800 mg 群の 1 例を除いた 110 例とした。

表 2.7.6.6.1-2　被験者の内訳

	無作為化例	治験薬投与例	完了例	薬物動態解析対象集団	薬力学解析対象集団	安全性解析対象集団
プラセボ群	62	62	55	－	54	62
ラコサミド 400 mg 群	60	60	57	57	56	60
ラコサミド 800 mg 群	71	71	54	53	52	71
モキシフロキサシン群	54	54	54	－	52	54
合計	247	247	220	110	214	247

SP640 試験総括報告書（5.3.4.1.1）Table 2.1、Table 3.1

（2）　被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.6.1-3 に示した。

各投与群において、被験者背景はほぼ同様であった。ラコサミド 800 mg 群の女性の割合がわずかに高かったが、これはラコサミド 800 mg 群の女性が男性よりも多く治験を中止したことから、代替被験者として同性の女性が多く登録されたためである。ラコサミド 400 mg 群でも同様で、治験を中止したのがすべて女性であったことから、ラコサミド 400 mg 群においても女性の割合が高くなった。

表 2.7.6.6.1-3　被験者背景：安全性解析対象集団

		プラセボ群 N=62	ラコサミド 400 mg 群 N=60	ラコサミド 800 mg 群 N=71	モキシフロキサシン群 N=54	合計 N=247
年齢 (歳)	平均値 ± 標準偏差	24.1 ± 6.1	24.7 ± 6.4	24.9 ± 6.7	25.1 ± 7.3	24.7 ± 6.6
	(最小値 – 最大値)	(18 – 45)	(18 – 44)	(18 – 43)	(18 – 44)	(18 – 45)
性別						
男	例数 (%)	30 (48.4)	27 (45.0)	28 (39.4)	27 (50.0)	112 (45.3)
女	例数 (%)	32 (51.6)	33 (55.0)	43 (60.6)	27 (50.0)	135 (54.7)
人種						
白人	例数 (%)	51 (82.3)	54 (90.0)	65 (91.5)	48 (88.9)	218 (88.3)
黒人	例数 (%)	2 (3.2)	1 (1.7)	3 (4.2)	3 (5.6)	9 (3.6)
アジア人	例数 (%)	2 (3.2)	3 (5.0)	1 (1.4)	2 (3.7)	8 (3.2)
その他	例数 (%)	7 (11.3)	2 (3.3)	2 (2.8)	1 (1.9)	12 (4.9)
身長 (cm)	平均値 ± 標準偏差	171.6 ± 9.0	170.3 ± 8.6	170.0 ± 8.5	172.0 ± 9.1	170.9 ± 8.8
	(最小値 – 最大値)	(150 – 191)	(150 – 191)	(152 – 188)	(152 – 193)	(150 – 193)
体重 (kg)	平均値 ± 標準偏差	72.94 ± 11.89	72.90 ± 12.09	69.36 ± 11.85	75.81 ± 13.04	72.53 ± 12.33
	(最小値 – 最大値)	(50.4 – 109.4)	(47.7 – 104.4)	(47.2 – 96.2)	(53.6 – 109.4)	(47.2 – 109.4)
BMI (kg/m^2)	平均値 ± 標準偏差	24.70 ± 3.04	25.05 ± 3.13	23.91 ± 3.05	25.52 ± 3.22	24.74 ± 3.15
	(最小値 – 最大値)	(19.0 – 32.0)	(19.7 – 31.4)	(18.9 – 31.0)	(19.0 – 32.0)	(18.9 – 32.0)

SP640 試験総括報告書（5.3.4.1.1）Table 5.1

（3） 薬力学

1） QTc 間隔

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を表 2.7.6.6.1-4 に、第 6 日目の 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共分散分析の結果を表 2.7.6.6.1-5 に示した。

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プラセボ群との差は、ラコサミド 400 mg 群では-4.3 msec、ラコサミド 800 mg 群では-6.3 msec であった。どちらも 90%両側信頼区間の上限値（95%片側信頼区間の上限値と同義）は、ラコサミド 400 mg 群では-0.5 msec、ラコサミド 800 mg 群では-2.5 msec と、10 msec を下回っていたことから、ラコサミドは QTcI 間隔を延長しないことが示された。

陽性対照であるモキシフロキサシン群では、最大変化量のプラセボ群との差が 10.4 msec であり、90%両側信頼区間の上限値が 14.2 msec と 10 msec を上回っていたことから、本治験における分析感度が良好であったことが示された。

表 2.7.6.6.1-4　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 (msec) ：薬力学解析対象集団

	測定日	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値 (最小値 – 最大値)
プラセボ群	1	54	20.5 ± 12.0	19.8 (-2 – 71)
	3	54	20.1 ± 11.0	18.5 (-2 – 45)
	6	54	20.8 ± 11.0	18.2 (4 – 56)
ラコサミド 400 mg 群	1	56	16.0 ± 11.6	14.8 (-15 – 53)
	3	56	16.5 ± 11.9	17.0 (-12 – 49)
	6	56	16.6 ± 12.5	16.0 (-3 – 51)
ラコサミド 800 mg 群	1	52	16.6 ± 9.0	14.8 (-3 – 43)
	3	52	14.1 ± 10.0	13.3 (-3 – 38)
	6	52	14.4 ± 12.8	14.9 (-10 – 56)
モキシフロキサシン群	1	52	29.7 ± 12.7	27.8 (-6 – 74)
	3	52	31.6 ± 11.7	29.1 (9 – 69)

SP640 試験総括報告書（5.3.4.1.1）Table 8.1.1

表 2.7.6.6.1-5　第 6 日目の 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 (msec) の共分散分析：薬力学解析対象集団

	例数	最小二乗平均値	比較	群間の差 (標準誤差)	90%両側信頼区間
プラセボ群 (A)	54	20.9	–	–	–
ラコサミド 400 mg 群 (B)	56	16.6	B - A	-4.3 (2.2)	-8.0, -0.5
ラコサミド 800 mg 群 (C)	52	14.6	C - A	-6.3 (2.3)	-10.0, -2.5
モキシフロキサシン群 (D)	52	31.3	D - A	10.4 (2.3)	6.6, 14.2

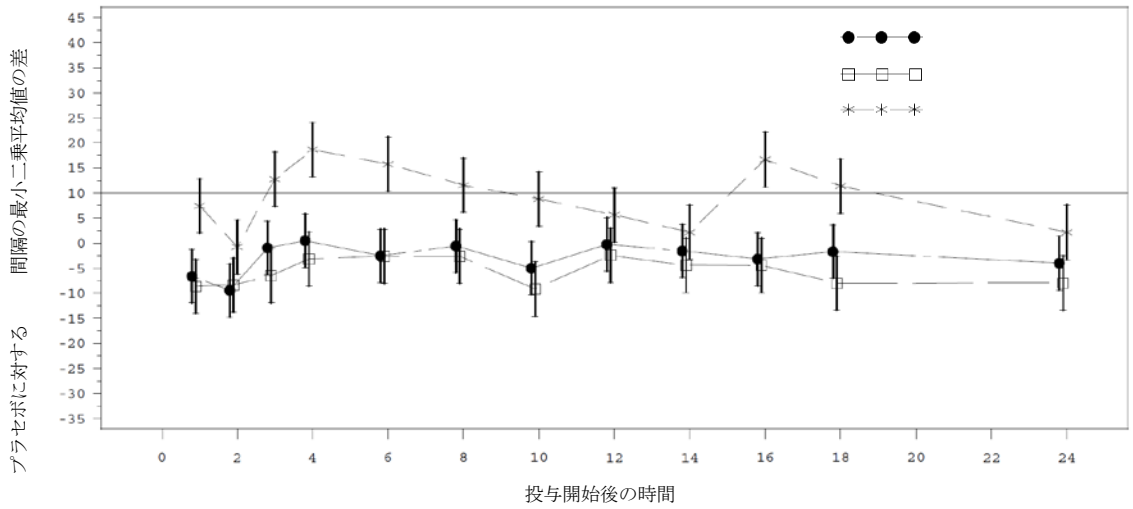
注：モキシフロキサシン群は第 3 日目の値

SP640 試験総括報告書（5.3.4.1.1）Table 8.1.3

第 6 日目の QTcI 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量についてプラセボ群との差を測定時点ごとに図 2.7.6.6.1-1 に示した。

プラセボ群との差は、ラコサミドの両投与群で同様であり、90%両側信頼区間の上限値は、いずれの測定時点においても 10 msec を超えなかった。

モキシフロキサシン群では、12 時点中 9 時点においてプラセボ群との差の 90%両側信頼区間の上限値が 10 msec を超えた。



最小二乗平均値の差及び 90%両側信頼区間

注：モキシフロキサシン群は第 3 日目の値

SP640 試験総括報告書（5.3.4.1.1）Figure 1.1.1

図 2.7.6.6.1-1 第 6 日目の QTcI 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量のプラセボ群との差（共分散分析モデル）：薬力学解析対象集団

カテゴリカル解析として、治験薬投与期間に新たに発現した QTcI 間隔延長の発現頻度を表 2.7.6.6.1-6 に示した。

カテゴリカル解析でも、ラコサミド投与による QT 間隔の延長作用は認められなかった。プラセボ群と両ラコサミド投与群の QTcI 間隔の延長の発現頻度に明らかな違いは認められなかった。一方、モキシフロキサシン群では、QTcI 間隔が延長した発現頻度が高かった。

表 2.7.6.6.1-6　治験薬投与期間に新たに発現した QTcI 間隔の延長：薬力学解析対象集団

薬力学パラメータ	プラセボ群 N=54	ラコサミド 400 mg 群 N=56	ラコサミド 800 mg 群 N=52	モキシフロキサシン群 N=52
	例数 (%)			
QTcI 間隔観測値：				
450 msec～<480 msec	4 (7.4)	3 (5.4)	1 (1.9)	8 (15.4)
480 msec～<500 msec	0	0	0	0
≥500 msec	0	0	0	0
QTcI 間隔のベースラインからの変化量：				
30～<60 msec	20 (37.0)	15 (26.8)	10 (19.2)	28 (53.8)
≥60 msec	1 (1.9)	0	0	4 (7.7)

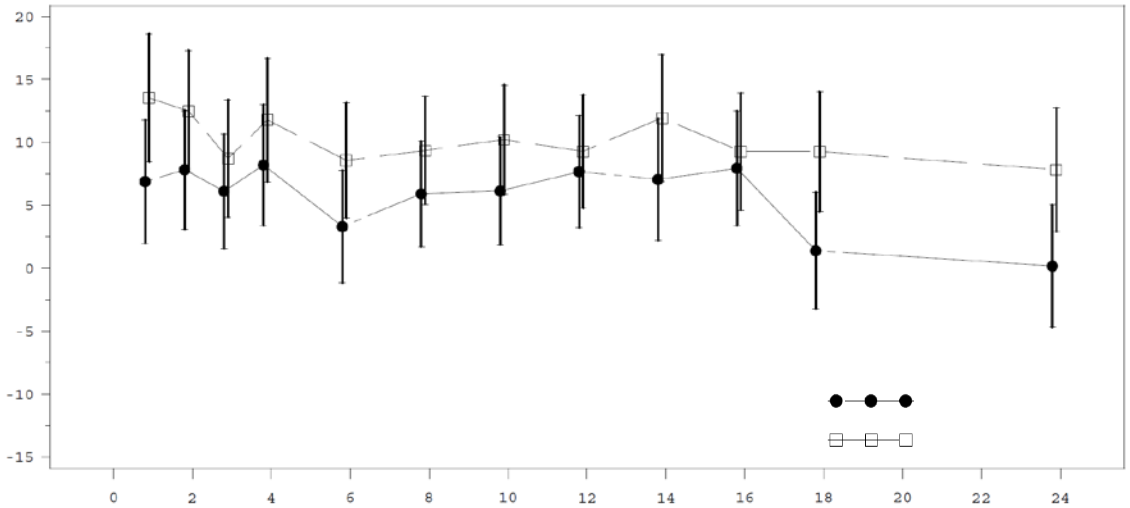
SP640 試験総括報告書（5.3.4.1.1）Table 8.4.1

他の QT 間隔補正方法である QTcB 間隔、QTcF 間隔及び未補正の QT 間隔を用いた検討結果も、QTcI 間隔の結果と同様であった。

2）　その他の評価項目

第 6 日目の PR 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量についてプラセボ群との差を測定時点ごとに図 2.7.6.6.1-2 に示した。

プラセボ群に比べ各ラコサミド投与群では用量依存的に PR 間隔の延長が認められた。



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 2.7.6.6.1-2　第 6 日目の PR 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量のプラセボ群との差（共分散分析モデル）：薬力学解析対象集団

ラコサミドの QRS 間隔に対する影響は認められなかった。

ラコサミドの 800 mg 群では心拍数のわずかな増加が認められたが、ラコサミド 400 mg 群及びプラセボ群では認められなかった。

治験薬投与後の心電図の形態学的変化を表 2.7.6.6.1-7 に示した。

ラコサミド 800 mg 群において、第一度房室ブロックが認められた被験者が多かったが、プラセボ群とラコサミド 400 mg 群の発現頻度は同程度であった。その他にラコサミド投与が心電図の形態学的変化に及ぼす影響は認められなかった。

表 2.7.6.6.1-7　治験薬投与後の心電図の形態学的変化：薬力学解析対象集団

カテゴリー 所見	プラセボ群 N=54	ラコサミド 400 mg 群 N=56	ラコサミド 800 mg 群 N=52	モキシフロキサシン群 N=52
	例数 (%)			
不整脈	1 (1.9)	1 (1.8)	1 (1.9)	0
心房性期外収縮	1 (1.9)	1 (1.8)	1 (1.9)	0
調律	37 (68.5)	29 (51.8)	32 (61.5)	25 (48.1)
異所性上室性調律	4 (7.4)	1 (1.8)	1 (1.9)	1 (1.9)
洞性徐脈	9 (16.7)	1 (1.8)	3 (5.8)	5 (9.6)
洞性頻脈	30 (55.6)	27 (48.2)	31 (59.6)	21 (40.4)
伝導	6 (11.1)	6 (10.7)	14 (26.9)	11 (21.2)
第一度房室ブロック	3 (5.6)	2 (3.6)	11 (21.2)	5 (9.6)
心室内伝導障害	0	2 (3.6)	2 (3.8)	1 (1.9)
QTc 間隔延長	3 (5.6)	3 (5.4)	1 (1.9)	5 (9.6)
形態学	0	0	1 (1.9)	0
低電圧	0	0	1 (1.9)	0
ST 部	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0
低下	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0
T 波	20 (37.0)	17 (30.4)	19 (36.5)	15 (28.8)
二相性	6 (11.1)	4 (7.1)	4 (7.7)	3 (5.8)
平坦化	16 (29.6)	13 (23.2)	12 (23.1)	9 (17.3)
逆転	7 (13.0)	6 (10.7)	15 (28.8)	9 (17.3)

SP640 試験総括報告書（5.3.4.1.1）Table 15.10

（4）　薬物動態

ラコサミド及び O-脱メチル体の第 6 日目の薬物動態パラメータを表 2.7.6.6.1-8 に示した。

ラコサミド及び O-脱メチル体の $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ については用量に比例した増加が認められ、ラコサミドの QT/QTc 間隔に及ぼす影響の評価に十分なラコサミドの曝露が得られた。

表 2.7.6.6.1-8　ラコサミド及び O-脱メチル体の定常状態下の薬物動態パラメータ：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	ラコサミド 400 mg 群 N=57		ラコサミド 800 mg 群 N=53	
	ラコサミド	O-脱メチル体	ラコサミド	O-脱メチル体
$AUC_{\tau,ss}$ (μg·h/mL)	100.321 (17.6)	14.076 (44.6)	195.667 (19.4)	26.170 (43.1)
$C_{max,ss}$ (μg/mL)	10.925 (16.8)	1.278 (44.5)	21.318 (19.6)	2.408 (42.2)
$t_{max,ss}$ (h) [a)]	1.000 (1.00 – 4.00)	3.000 (1.00 – 12.00)	1.000 (1.00 – 3.00)	3.000 (1.00 – 6.00)

幾何平均値 (変動係数%)

a)　中央値 (最小値 – 最大値)

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

(5)　薬物動態と薬力学の相関関係

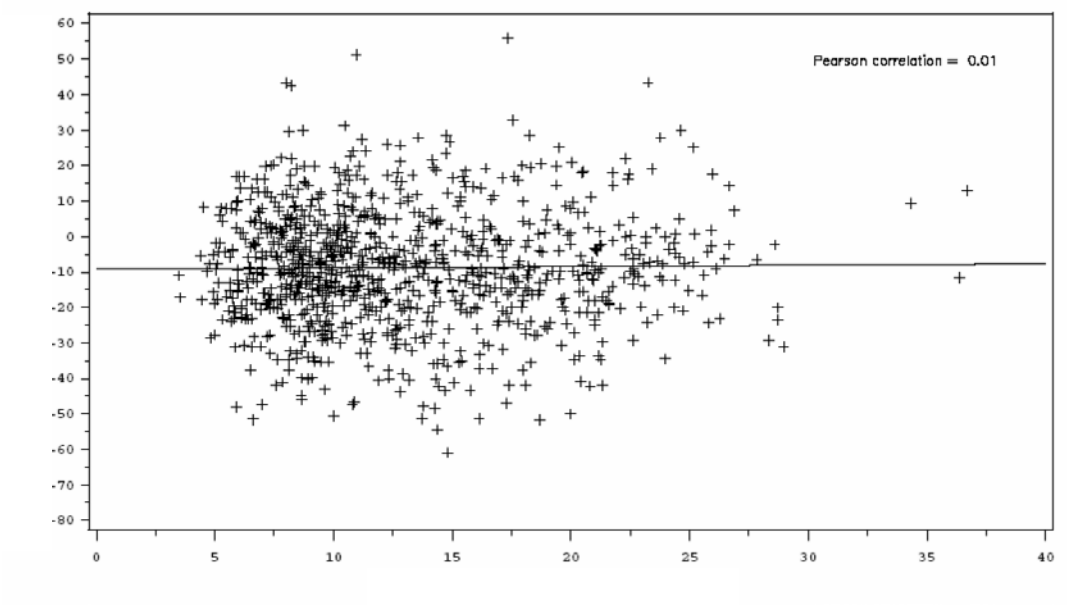
第 6 日目の QTcI 間隔、PR 間隔、QRS 間隔及び心拍数について、時間を一致させたベースラインからの変化量と血漿中ラコサミド濃度との相関関係を図 2.7.6.6.1-3～図 2.7.6.6.1-6 に示した。

QTcI 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量と血漿中ラコサミド濃度との間には、相関は認められなかった。なお、QTcB 間隔については、時間を一致させたベースラインからの変化量と血漿中ラコサミド濃度との間にわずかな正の相関が認められたが、QTcF 間隔及び未補正の QT 間隔については、相関は認められなかった。

PR 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量と血漿中ラコサミド濃度との間に、わずかな正の相関が認められた。

QRS 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量と血漿中ラコサミド濃度との間には明らかな相関は認められなかった。

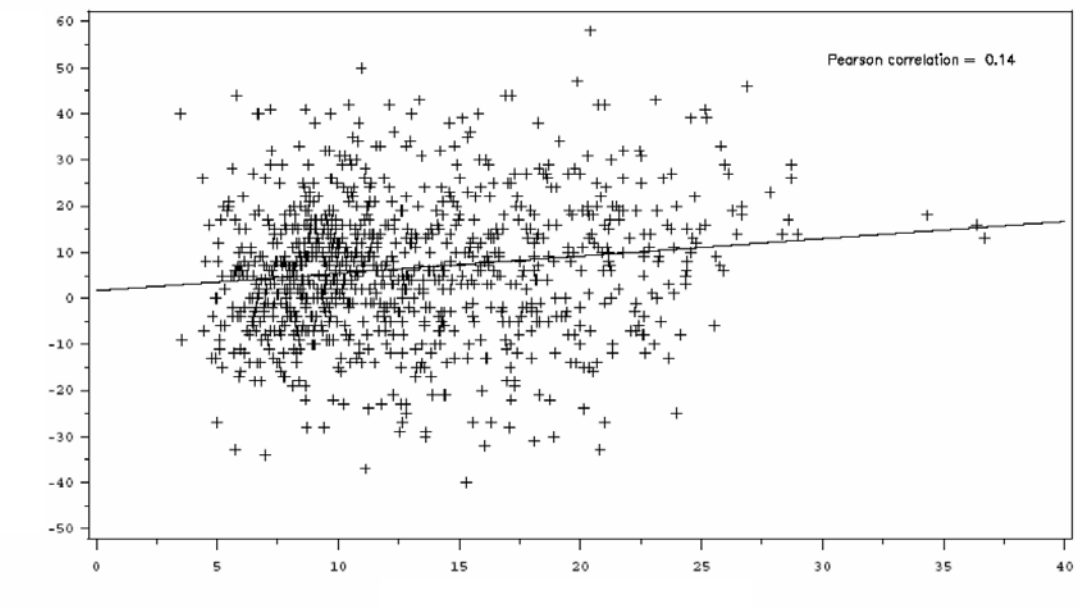
心拍数の時間を一致させたベースラインからの変化量と血漿中ラコサミド濃度との間に、わずかな正の相関が認められた。



――― ：回帰直線

SP640 試験総括報告書（5.3.4.1.1）Figure 6.1

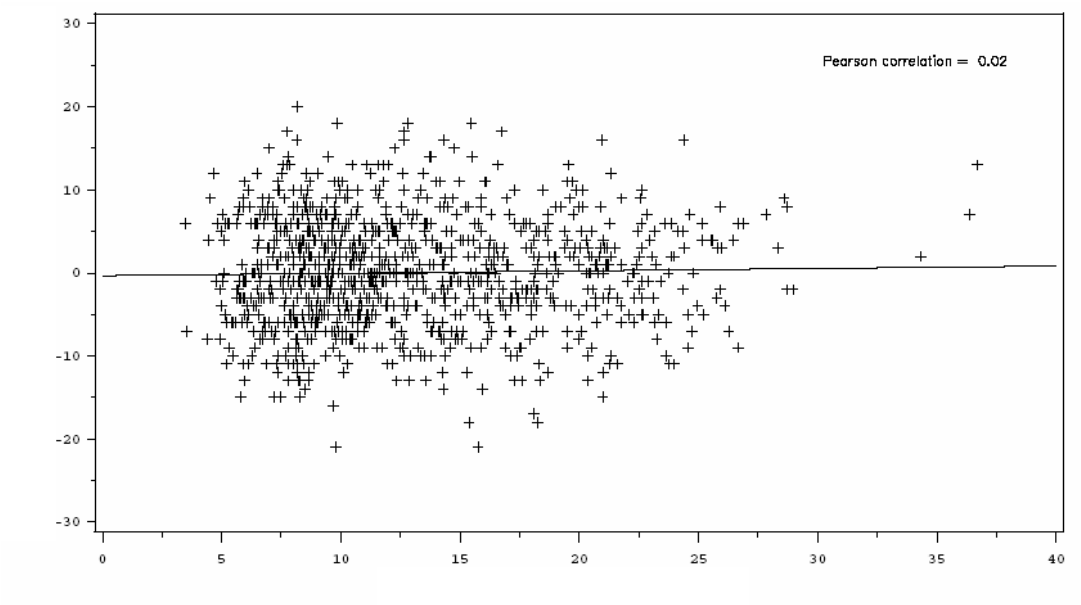
図 2.7.6.6.1-3　第 6 日目の QTcI 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量と血漿中ラコサミド濃度との相関関係：薬力学及び薬物動態解析対象集団



――― ：回帰直線

SP640 試験総括報告書（5.3.4.1.1）Figure 6.5

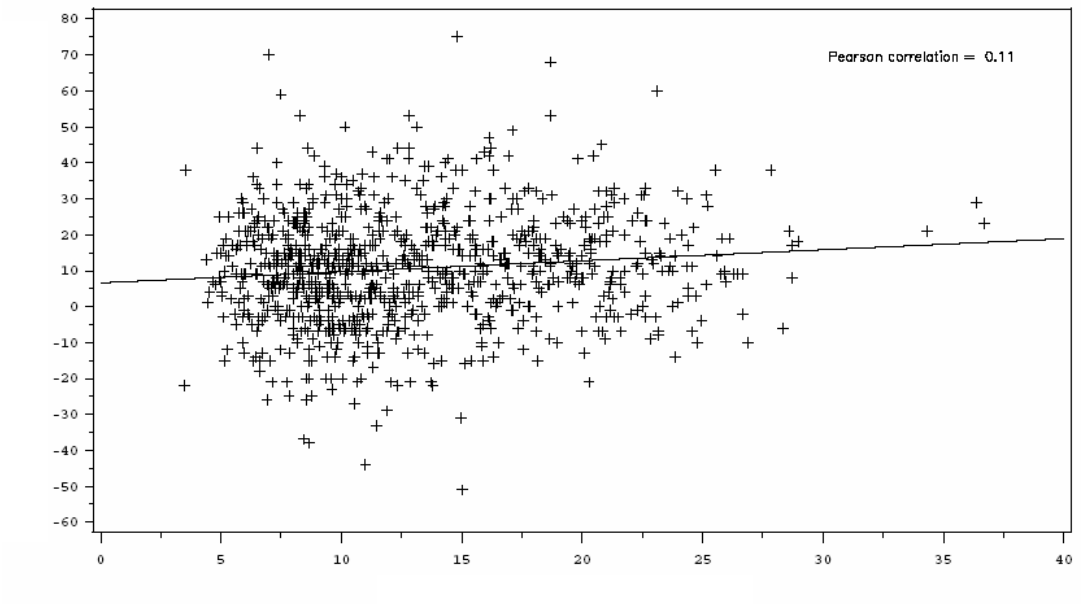
図 2.7.6.6.1-4　第 6 日目の PR 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量と血漿中ラコサミド濃度との相関関係：薬力学及び薬物動態解析対象集団



：回帰直線

SP640 試験総括報告書（5.3.4.1.1）Figure 6.6

図 2.7.6.6.1-5　第 6 日目の QRS 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量と血漿中ラコサミド濃度との相関関係：薬力学及び薬物動態解析対象集団



：回帰直線

SP640 試験総括報告書（5.3.4.1.1）Figure 6.7

図 2.7.6.6.1-6　第 6 日目の心拍数の時間を一致させたベースラインからの変化量と血漿中ラコサミド濃度との相関関係：薬力学及び薬物動態解析対象集団

（6） 安全性

1） 有害事象

本治験では、MedDRA version 7.0 を用いて有害事象を集計した。

治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連なし（Not related）」、「おそらく関連なし（Unlikely）」、「どちらともいえない（Possible）」、「おそらく関連あり（Probable）」、「関連あり（Highly probable）」の 5 段階で評価した。このうち、「どちらともいえない」、「おそらく関連あり」、「関連あり」の有害事象を「治験薬との因果関係が否定できない有害事象」として取り扱った。

i） 有害事象発現例数の概要

プラセボ、ラコサミド 400 mg/日、800 mg/日又はモキシフロキサシンを反復投与した時に認められた有害事象発現例数の概要を表 2.7.6.6.1-9 に示した。

有害事象は、プラセボ群 18 例（29.0%）、ラコサミド 400 mg 群 27 例（45.0%）、ラコサミド 800 mg 群 56 例（78.9%）、モキシフロキサシン群 8 例（14.8%）に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 12 例（19.4%）、22 例（36.7%）、54 例（76.1%）及び 6 例（11.1%）に認められた。本治験では、死亡は認められなかった。ラコサミド 800 mg 群に重篤な有害事象が 1 例、治験の中止に至った有害事象が 2 例に認められた。

表 2.7.6.6.1-9　有害事象発現例数の概要：安全性解析対象集団

	プラセボ群 N=62	ラコサミド 400 mg 群 N=60	ラコサミド 800 mg 群 N=71	モキシフロ キサシン群 N=54
	例数 (%)			
有害事象	18 (29.0)	27 (45.0)	56 (78.9)	8 (14.8)
因果関係が否定できない有害事象	12 (19.4)	22 (36.7)	54 (76.1)	6 (11.1)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	1 (1.4)	0
治験の中止に至った有害事象	0	0	2 (2.8)	0

SP640 試験総括報告書（5.3.4.1.1）Table 17.1、Table 17.2、Table 17.3、Table 17.5、Section 9.2.2

ii） すべての有害事象

治験薬投与後の有害事象は、プラセボ群の 18 例（29.0%）に 32 件、ラコサミド 400 mg 群の 27 例（45.0%）に 62 件、ラコサミド 800 mg 群の 56 例（78.9%）に 204 件及びモキシフロキサシン群の 8 例（14.8%）に 14 件認められた。治験薬投与後に認められた有害事象のうち、いずれかの群において 2%以上認められた有害事象を表 2.7.6.6.1-10 に示した。

各群で 5%以上に認められた有害事象は、プラセボ群で頭痛 9 例（14.5%）及び浮動性めまい 4 例（6.5%）、ラコサミド 400 mg 群で頭痛 10 例（16.7%）、浮動性めまい 6 例（10.0%）、悪心及び酩酊感各 5 例（8.3%）並びに嘔吐 3 例（5.0%）、ラコサミド 800 mg 群で浮動性めまい 39 例（54.9%）、悪心 19 例（26.8%）、頭痛 16 例（22.5%）、口の感覚鈍麻 15 例（21.1%）、酩酊感 11 例（15.5%）、嘔吐 9 例（12.7%）、複視 7 例（9.9%）、霧視 6 例（8.5%）、筋攣縮 5 例（7.0%）、回転性眩暈、

熱感及び錯感覚各 4 例（5.6%）であり、モキシフロキサシン群では 5%以上に認められた有害事象はなかった。

表 2.7.6.6.1-10　いずれかの群において 2%以上発現した有害事象：安全性解析対象集団

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=62	ラコサミド 400 mg 群 N=60	ラコサミド 800 mg 群 N=71	モキシフロキサシン群 N=54
	例数 (%)			
全有害事象	18 (29.0)	27 (45.0)	56 (78.9)	8 (14.8)
心臓障害				
動悸	2 (3.2)	2 (3.3)	3 (4.2)	1 (1.9)
耳および迷路障害				
回転性眩暈	0	0	4 (5.6)	0
眼障害				
複視	0	0	7 (9.9)	0
霧視	0	0	6 (8.5)	0
胃腸障害				
悪心	1 (1.6)	5 (8.3)	19 (26.8)	1 (1.9)
口の感覚鈍麻	0	1 (1.7)	15 (21.1)	0
嘔吐	0	3 (5.0)	9 (12.7)	0
口内乾燥	0	0	3 (4.2)	0
胃不快感	0	0	3 (4.2)	0
全身障害および投与局所様態				
酩酊感	2 (3.2)	5 (8.3)	11 (15.5)	0
熱感	0	2 (3.3)	4 (5.6)	0
疲労	0	0	2 (2.8)	0
筋骨格系および結合組織障害				
筋攣縮	0	1 (1.7)	5 (7.0)	0
背部痛	2 (3.2)	2 (3.3)	0	0
神経系障害				
浮動性めまい	4 (6.5)	6 (10.0)	39 (54.9)	2 (3.7)
頭痛	9 (14.5)	10 (16.7)	16 (22.5)	1 (1.9)
錯感覚	1 (1.6)	0	4 (5.6)	0
口の錯感覚	0	0	3 (4.2)	0
感覚減退	0	1 (1.7)	2 (2.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咽喉頭疼痛	2 (3.2)	2 (3.3)	3 (4.2)	1 (1.9)
鼻部不快感	0	0	2 (2.8)	0
皮膚および皮下組織障害				
多汗症	0	0	2 (2.8)	0

事象名：MedDRA ver. 7.0

SP640 試験総括報告書（5.3.4.1.1）Table 17.1

iii) 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

治験薬投与後に認められた有害事象のうち、いずれかの群で 2%以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.6.1-11 に示した。

各群で 5%以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、プラセボ群で頭痛 8 例（12.9%）及び浮動性めまい 4 例（6.5%）、ラコサミド 400 mg 群で頭痛 10 例（16.7%）、浮動性めまい 6 例（10.0%）、悪心及び酩酊感各 5 例（8.3%）並びに嘔吐 3 例（5.0%）、ラコサミド 800 mg 群で浮動性めまい 39 例（54.9%）、悪心 18 例（25.4%）、頭痛 16 例（22.5%）、口の感覚鈍麻 15 例（21.1%）、酩酊感 11 例（15.5%）、嘔吐 9 例（12.7%）、複視 7 例（9.9%）、霧視 6 例（8.5%）、筋攣縮 5 例（7.0%）、回転性眩暈、熱感及び錯感覚各 4 例（5.6%）であり、モキシフロキサシン群では 5%以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象はなかった。

表 2.7.6.6.1-11　いずれかの群において 2%以上発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象：安全性解析対象集団

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=62	ラコサミド 400 mg 群 N=60	ラコサミド 800 mg 群 N=71	モキシフロキサシン群 N=54
	例数 (%)			
全有害事象	12 (19.4)	22 (36.7)	54 (76.1)	6 (11.1)
心臓障害				
動悸	2 (3.2)	2 (3.3)	3 (4.2)	1 (1.9)
耳および迷路障害				
回転性眩暈	0	0	4 (5.6)	0
眼障害				
複視	0	0	7 (9.9)	0
霧視	0	0	6 (8.5)	0
胃腸障害				
悪心	1 (1.6)	5 (8.3)	18 (25.4)	1 (1.9)
口の感覚鈍麻	0	1 (1.7)	15 (21.1)	0
嘔吐	0	3 (5.0)	9 (12.7)	0
口内乾燥	0	0	3 (4.2)	0
胃不快感	0	0	3 (4.2)	0
全身障害および投与局所様態				
酩酊感	2 (3.2)	5 (8.3)	11 (15.5)	0
熱感	0	2 (3.3)	4 (5.6)	0
疲労	0	0	2 (2.8)	0
筋骨格系および結合組織障害				
筋攣縮	0	1 (1.7)	5 (7.0)	0

事象名：MedDRA ver. 7.0

SP640 試験総括報告書（5.3.4.1.1）Table 17.5

表 2.7.6.6.1-11　いずれかの群において 2%以上発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象：安全性解析対象集団（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=62	ラコサミド 400 mg 群 N=60	ラコサミド 800 mg 群 N=71	モキシフロキサシン群 N=54
	例数 (%)			
神経系障害				
浮動性めまい	4 (6.5)	6 (10.0)	39 (54.9)	2 (3.7)
頭痛	8 (12.9)	10 (16.7)	16 (22.5)	1 (1.9)
錯感覚	1 (1.6)	0	4 (5.6)	0
口の錯感覚	0	0	3 (4.2)	0
感覚減退	0	1 (1.7)	2 (2.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咽喉頭疼痛	2 (3.2)	1 (1.7)	2 (2.8)	1 (1.9)
皮膚および皮下組織障害				
多汗症	0	0	2 (2.8)	0

事象名：MedDRA ver. 7.0

SP640 試験総括報告書（5.3.4.1.1）Table 17.5

iv)　重症度別の有害事象

治験薬投与後に発現した 312 件の有害事象の重症度はほとんどが軽度であり（274 件、87.8%）、高度の有害事象は認められなかった。中等度の有害事象はプラセボ群 4 件、ラコサミド 400 mg 群 8 件、ラコサミド 800 mg 群 24 件及びモキシフロキサシン群 2 件であった。

v)　死亡及びその他の重篤な有害事象

本治験では、死亡は認められなかった。

重篤な有害事象として、ラコサミド 800 mg 群の 1 例に自然流産が認められた。本事象は 41 歳の女性に、治験薬最終投与 9 日後に発現し、「医学的に重要」と判断され重篤な有害事象として報告された。治療なしで回復し、被験者は治験を完了した。重症度は軽度で、治験薬との因果関係は「どちらともいえない」と評価された。

vi)　治験の中止に至った有害事象

本治験では、ラコサミド 800 mg 群の 2 例の女性が、有害事象により治験を中止した。事象名は 1 例が吐血、マロリー・ワイス症候群、浮動性めまい及び上腹部痛、1 例が頸部痛であった。治験薬との因果関係は、頸部痛を除いて否定されなかった。重症度は吐血及び頸部痛が中等度で、他は軽度であり、いずれの事象も転帰は回復であった。

なお、その他に 11 例が同意を撤回した際に、26 件の有害事象を継続していた。いずれもラコサミド 800 mg 群の女性であり、有害事象は浮動性めまい 8 例（11.3%）、悪心 6 例（8.5%）、嘔吐 4 例（5.6%）、頭痛 2 例（2.8%）、回転性眩暈、霧視、酩酊感、傾眠、多汗症及び動悸が各 1 例（1.4%）

であった。いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。重症度は 6 事象が中等度で、他は軽度であり、いずれの事象も転帰は回復であった。

2） 臨床検査値及びその他の安全性評価項目

臨床検査値及び身体的所見に、臨床的に重要な変化は認められなかった。ラコサミド 400 及び 800 mg 群で、ベースライン時から治験薬投与後にわずかな血圧の上昇が認められた。また、ラコサミド 800 mg 群において、脈拍数のわずかな増加が認められた。

（7） 結論

ラコサミド 400 又は 800 mg/日の経口投与により、ラコサミドは QT/QTc 間隔を延長しないことが示された。なお、ラコサミドは QRS 間隔に影響せず、ラコサミドによる心電図上の波形の形態学的な変化は認められなかったが、PR 間隔に対してはラコサミドの用量に依存した延長作用が認められた。

健康成人男性及び女性において、ラコサミド 400 mg/日の 6 日間経口投与は安全で忍容性が認められたが、ラコサミド 800 mg/日の忍容性はやや劣り、神経系障害に関連した有害事象の発現の増加が認められた。

2.7.6.6.2　SP903 試験［ラコサミドによる薬物乱用の可能性の検討］（5.3.4.1.2：参考資料）

治験方法の概略（表 2.7.6.6.2-1）及び結果の要約を示した。

表 2.7.6.6.2-1　治験方法の概略

項目	内容
標題	中枢神経抑制薬の娯楽的使用歴のある健康成人被験者を対象に、ラコサミドによる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・実薬対照、単回投与、クロスオーバー試験
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： ラコサミドの単回経口投与による薬物乱用の可能性をアルプラゾラム及びプラセボとの比較により評価する。 副次目的： ラコサミドの薬物動態、並びに安全性及び忍容性を評価する。
治験デザイン	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
治験方法	本治験は適格性確認期間及びそれに続く処置期間で構成された。 適格性確認期間では、被験者にプラセボ又はアルプラゾラム 2 mg を二重盲検下でクロスオーバーにて単回経口投与し、薬力学的検討によりプラセボとアルプラゾラムを識別できた被験者のみを適格例として、処置期間に移行させることとした。 処置期間では、5 期クロスオーバー法により、35 例の被験者を 5 通りの投与順（A-B-E-C-D、B-C-A-D-E、C-D-B-E-A、D-E-C-A-B、E-A-D-B-C）のいずれかに、例数が均等になるよう無作為に割り付け、5～9 日間の休薬期間を空けながら、投与順に従い第 1～5 期に以下の投与条件でラコサミド､アルプラゾラム及びプラセボを投与することとした。 A：ラコサミド 200 mg を単回経口投与 B：ラコサミド 800 mg を単回経口投与 C：アルプラゾラム 1.5 mg を単回経口投与 D：アルプラゾラム 3 mg を単回経口投与 E：プラセボを単回経口投与
被験者数	計画例数：90 例（適格性確認期間）及び 35 例（処置期間）、 無作為化例数：76 例（適格性確認期間）及び 38 例（処置期間）、完了例数：30 例、薬力学解析対象集団：30 例、薬物動態解析対象集団：38 例、安全性解析対象集団：38 例
対象	健康成人男性及び女性
主な選択基準	年齢が 19 歳以上 50 歳以下で、体重が 50 kg 以上、BMI が 19～30 kg/m^2 の健康男性及び女性 10 回以上の中枢神経抑制薬（ベンゾジアゼピン系、バルビツール酸系、フルニトラゼパム、gammahydroxybutyrate 等）の娯楽的使用の経験があり、適格性評価の前 1 ヵ月間に 1 回以上の中枢神経抑制薬の娯楽的使用を行った被験者を対象とした。

表 2.7.6.6.2-1　治験方法の概略（続き）

項目	内容
治験薬、投与量、投与方法及び投与期間	治験薬： 海外臨床試験用ラコサミド 100 mg 錠（バッチ番号 0405120004）をカプセル封入したもの：バッチ番号 R060754 対照薬： ラコサミドプラセボ錠（バッチ番号 0602010030）をカプセル封入したもの：バッチ番号 R060755 アルプラゾラム 0.5 mg 錠（Xanax®、Pfizer Canada Inc.、バッチ番号 HG23）をカプセル封入したもの：バッチ番号 R060756、R060770、R060773、R070784 投与量、投与方法及び投与期間： 適格性確認期間： 連続した 2 日間で、プラセボ（4 カプセル）及びアルプラゾラム 2 mg（4 カプセル）を二重盲検下でクロスオーバーにて単回経口投与 処置期間： プラセボ（8 カプセル）、ラコサミド 200 mg（ラコサミド 2 カプセル、プラセボ 6 カプセル）、ラコサミド 800 mg（ラコサミド 8 カプセル）、アルプラゾラム 1.5 mg（アルプラゾラム 3 カプセル、プラセボ 5 カプセル）及びアルプラゾラム 3 mg（アルプラゾラム 6 カプセル、プラセボ 2 カプセル）を無作為化された投与順に従い、単回経口投与 各投与日の間の休薬期間は 5 日間以上 9 日間以下とした。 治験薬は、絶食下で水 240 mL と共に服用した。
評価項目	薬力学： 薬物乱用の可能性の評価には、Visual analog scale（VAS）評価及び Addiction Research Centre Inventory（ARCI）質問票を用い、各投与期の各薬剤投与時に以下の項目を評価した。 測定時点： Drug Liking VAS：投与後 0.5、1、2、3、4、6、8、10、12 及び 24 時間 Overall Drug Liking 及び Take Drug Again VAS：投与後 12 及び 24 時間 Subjective Effects VAS：投与前、投与後 0.5、1、2、3、4、6、8、10、12 及び 24 時間（ただし、Good Drug Effects、Bad Drug Effects 及び Any Drug Effects では投与前の評価はなし） ARCI：投与前、投与後 0.5、1、2、3、4、6、8、10、12 及び 24 時間 主要な評価項目：Drug Liking VAS、Overall Drug Liking VAS、Subjective Effects VAS: High、ARCI: Pentobarbital and Chlorpromazine group (PCAG) scale 副次的な評価項目：Take Drug Again VAS、ARCI: Morphine Benzedrine Group (MBG) scale、ARCI: Lysergic Acid Diethylamide (LSD) scale、Subjective Effects VAS: Any Drug Effects、Good Drug Effects、Bad Drug Effects その他の評価項目：ARCI: Amphetamine scale、Benzedrine group (BG) scale、Subjective Effects VAS: Nausea

表 2.7.6.6.2-1　治験方法の概略（続き）

項目	内容
評価項目（続き）	薬物動態： 測定時点： 血液サンプル 投与前、投与後 2、4、8 及び 12 時間 薬物動態パラメータ：ラコサミドの AUC(0-12) 安全性： 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体的所見、12 誘導心電図
統計解析方法	薬力学： Drug Liking VAS 及び Overall Drug Liking VAS については、嗜好性を示す最大効果（E_{max}）及び非嗜好性を示す最小効果（E_{min}）、Subjective Effects VAS: High 及び ARCI PCAG については E_{max} の記述統計量を求めた。 Drug Liking VAS 及び Overall Drug Liking VAS の E_{max} 及び E_{min} について分散分析、Subjective Effects VAS: High 及び ARCI PCAG の E_{max} について共分散分析を行い、以下の比較項目の最小二乗平均の差及び 95%両側信頼区間を求めた。 ・　アルプラゾラムの各用量とプラセボとの比較 ・　ラコサミドの各用量とプラセボとの比較 ・　ラコサミドの各用量とアルプラゾラムの各用量との比較 なお、6 つの評価項目（Drug Liking VAS、Overall Drug Liking VAS、ARCI MBG、ARCI PCAG、Subjective Effects VAS: Good Drug Effects 及び Subjective Effects VAS: High）の内、3 つ以上の項目で、アルプラゾラムのいずれかの用量の E_{max} のプラセボとの差の 95%信頼区間が 0 を含まず、減少傾向でない用量依存性が認められた場合に、本治験は妥当であると判断することとした。 薬物動態： ノンコンパートメントモデル解析により薬物動態パラメータを算出した。血漿中ラコサミド濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量を投与条件別に求めた。 安全性： 有害事象について発現例数、発現率を投与条件別に求めた。臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図パラメータについて、測定値及び投与前からの変化量の記述統計量を投与条件別に求めた。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]（カナダ）
公表文献	なし
治験実施期間	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月

（1）　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.6.2-2 に示した。

本治験の適格性確認期間には 76 例が無作為化された。76 例のうち、適格性確認期間を完了しなかった 3 例、及び適格条件を満たさなかった 35 例を除いた 38 例が適格例として処置期間に移行した。

処置期間に移行した 38 例は、治験薬を 1 回以上投与したことから全症例を安全性解析対象集団とした。安全性解析対象集団のうち、治験実施計画書に従い治験を完了した 30 例を薬力学解析対象集団とした。薬力学解析対象集団から除外された 8 例の内訳は、同意撤回が 3 例、コンプライアンス不良が 2 例、その他の理由が 3 例であった。安全性解析対象集団 38 例では、全例で評価可能な血漿中薬物濃度が得られたことから、全例を薬物動態解析対象集団とした。

表 2.7.6.6.2-2　被験者の内訳

適格性確認期間の無作為化例	処置期間の無作為化例	治験薬投与例	完了例	薬物動態解析対象集団	薬力学解析対象集団	安全性解析対象集団
76	38	38	30	38	30	38

SP903 試験総括報告書（5.3.4.1.2）Table 1.2

（2）　被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.6.2-3 に示した。

安全性解析対象集団の年齢の平均値は 33.1 歳であった。被験者 38 例のうち、28 例（73.7%）が男性、10 例（26.3%）が女性であり、大部分が白人（76.3%）であった。身長、体重、BMI にはグループ間の差は認められなかった。薬力学解析対象集団の被験者背景は安全性解析対象集団と同様であった。

表 2.7.6.6.2-3　被験者背景：安全性解析対象集団

		A-B-E-C-D N=7	B-C-A-D-E N=8	C-D-B-E-A N=8	D-E-C-A-B N=7	E-A-D-B-C N=8	合計 N=38
年齢 (歳)	平均値 ± 標準偏差	28.9 ± 5.3	32.6 ± 7.6	35.0 ± 7.8	33.4 ± 8.7	35.1 ± 7.5	33.1 ± 7.4
	(最小値 – 最大値)	(21 – 34)	(24 – 42)	(24 – 43)	(20 – 44)	(21 – 43)	(20 – 44)
性別							
男	例数 (%)	6 (85.7)	6 (75.0)	4 (50.0)	7 (100)	5 (62.5)	28 (73.7)
女	例数 (%)	1 (14.3)	2 (25.0)	4 (50.0)	0	3 (37.5)	10 (26.3)
人種							
白人	例数 (%)	3 (42.9)	8 (100)	5 (62.5)	6 (85.7)	7 (87.5)	29 (76.3)
黒人	例数 (%)	2 (28.6)	0	1 (12.5)	1 (14.3)	0	4 (10.5)
アジア人	例数 (%)	1 (14.3)	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	3 (7.9)
その他	例数 (%)	1 (14.3)	0	1 (12.5)	0	0	2 (5.3)
身長 (m)	平均値 ± 標準偏差	1.769 ± 0.042	1.756 ± 0.051	1.701 ± 0.132	1.764 ± 0.073	1.731 ± 0.066	1.743 ± 0.080
	(最小値 – 最大値)	(1.71 – 1.84)	(1.68 – 1.84)	(1.53 – 1.88)	(1.66 – 1.85)	(1.63 – 1.81)	(1.53 – 1.88)
BMI (kg/m^2)	平均値 ± 標準偏差	25.63 ± 2.64	25.36 ± 2.99	24.61 ± 3.25	25.79 ± 1.48	24.64 ± 2.46	25.18 ± 2.56
	(最小値 – 最大値)	(21.0 – 28.5)	(20.6 – 29.8)	(20.8 – 29.0)	(23.0 – 27.3)	(20.4 – 27.7)	(20.4 – 29.8)
体重 (kg)	平均値 ± 標準偏差	80.00 ± 7.18	78.38 ± 11.76	70.85 ± 9.65	80.21 ± 5.39	73.86 ± 8.84	76.48 ± 9.26
	(最小値 – 最大値)	(68.4 – 87.3)	(65.9 – 100.9)	(56.6 – 87.1)	(72.0 – 84.7)	(57.7 – 85.9)	(56.6 – 100.9)

SP903 試験総括報告書（5.3.4.1.2）Table 2.1.1

（3） 薬力学

1） 治験の妥当性

Drug Liking VAS、Overall Drug Liking VAS、ARCI MBG、ARCI PCAG、Subjective Effects VAS: Good Drug Effects 及び Subjective Effects VAS: High の 6 評価項目について、実薬対照であるアルプラゾラムの両用量とプラセボ間の E_{max} の差の 95%信頼区間は 0 を含んでおらず、減少傾向でない用量依存性も認められたことから、本治験の妥当性が確認された。

2） 陽性及び陰性効果のバランス

陽性及び陰性効果のバランスを評価するため、主要評価項目である Drug Liking VAS 及び Overall Drug Liking VAS、並びに副次評価項目である Take Drug Again VAS について検討した。Drug Liking VAS の E_{max} 及び E_{min} の値を表 2.7.6.6.2-4 に、処置間の比較を表 2.7.6.6.2-5 に示した。また、Overall Drug Liking VAS の E_{max} 及び E_{min} の値を表 2.7.6.6.2-6 に、処置間の比較を表 2.7.6.6.2-7 に示した。

アルプラゾラムの両用量とも Drug Liking VAS、Overall Drug Liking VAS 及び Take Drug Again VAS における E_{max} 値はプラセボに比べて有意に高く、Drug Liking VAS や Overall Drug Liking VAS における E_{min} 値はプラセボに比べて有意に低い値を示さなかったことから、アルプラゾラムに対する嗜好性が認められた。

ラコサミド 200 mg の Drug Liking VAS 及び Take Drug Again VAS の E_{max} 値は、プラセボに比べて有意に高かったものの、アルプラゾラムの両用量に対しては有意に低かった。

ラコサミド 800 mg では Drug Liking VAS の E_{max} 値は、プラセボに比べて有意に高く、アルプラゾラム 3 mg に比べて有意に低かったが、アルプラゾラム 1.5 mg に対しては有意でなかった。Overall Drug Liking VAS の E_{max} 値は、プラセボと同程度であったが、アルプラゾラムの両用量に比べ有意に低かった。更に、ラコサミド 800 mg では Drug Liking VAS と Overall Drug Liking VAS の E_{min} 値がアルプラゾラムに比べて有意に低く、ラコサミド 800 mg に対する嗜好性は認められなかった。

表 2.7.6.6.2-4　Drug Liking VAS の E_{max} 及び E_{min} 値：薬力学解析対象集団

	プラセボ	ラコサミド 200 mg	ラコサミド 800 mg	アルプラゾラム 1.5 mg	アルプラゾラム 3 mg
Liking (E_{max})					
平均値 ± 標準偏差	54.1 ± 11.7	63.4 ± 14.6	73.2 ± 21.3	79.3 ± 14.1	85.6 ± 16.1
中央値 (最小値 – 最大値)	51.0 (26 – 100)	60.0 (48 – 100)	74.0 (15 – 100)	80.0 (51 – 100)	89.0 (27 – 100)
Disliking (E_{min})					
平均値 ± 標準偏差	41.8 ± 16.7	42.3 ± 17.8	25.3 ± 26.1	45.0 ± 18.5	41.2 ± 19.3
中央値 (最小値 – 最大値)	49.0 (0 – 50)	50.0 (0 – 65)	21.0 (0 – 82)	50.0 (0 – 85)	50.0 (0 – 70)

N=30

SP903 試験総括報告書（5.3.4.1.2）Table 3.1.2、Table 3.1.4

表 2.7.6.6.2-5　Drug Liking VAS の処置間の比較：薬力学解析対象集団

	最小二乗平均の差	95%信頼区間	p 値
Liking (E_{max})			
LCM200－プラセボ	9.2	1.8, 16.6	0.0158
LCM800－プラセボ	18.9	11.5, 26.3	<0.0001
A1.5－プラセボ	24.7	17.3, 32.1	<0.0001
A3－プラセボ	31.3	23.9, 38.7	<0.0001
LCM200－A1.5	-15.6	-23.0, -8.2	<0.0001
LCM800－A1.5	-5.8	-13.2, 1.6	0.1230
LCM200－A3	-22.1	-29.5, -14.7	<0.0001
LCM800－A3	-12.3	-19.7, -4.9	0.0013
Disliking (E_{min})			
LCM200－プラセボ	0.8	-8.8, 10.4	0.8704
LCM800－プラセボ	-16.1	-25.7, -6.4	0.0013
A1.5－プラセボ	3.6	-6.0, 13.3	0.4560
A3－プラセボ	-0.5	-10.1, 9.2	0.9261
LCM200－A1.5	-2.8	-12.5, 6.8	0.5600
LCM800－A1.5	-19.7	-29.4, -10.1	<0.0001
LCM200－A3	1.2	-8.4, 10.9	0.7981
LCM800－A3	-15.6	-25.3, -6.0	0.0017

LCM200：ラコサミド 200 mg、LCM800：ラコサミド 800 mg、A1.5：アルプラゾラム 1.5 mg、A3：アルプラゾラム 3 mg

N=30

SP903 試験総括報告書（5.3.4.1.2）Table 3.1.3、Table 3.1.5

表 2.7.6.6.2-6　Overall Drug Liking VAS の E_{max} 及び E_{min} 値：薬力学解析対象集団

	プラセボ	ラコサミド 200 mg	ラコサミド 800 mg	アルプラゾラム 1.5 mg	アルプラゾラム 3 mg
Liking (E_{max})					
平均値 ± 標準偏差	47.7 ± 18.1	53.7 ± 22.7	44.6 ± 35.1	76.9 ± 24.6	82.4 ± 22.0
中央値 (最小値 – 最大値)	50.0 (0 – 100)	52.5 (0 – 92)	50.0 (0 – 100)	82.0 (0 – 100)	89.5 (0 – 100)
Disliking (E_{min})					
平均値 ± 標準偏差	42.7 ± 21.4	45.5 ± 26.6	35.7 ± 32.9	65.6 ± 26.5	74.6 ± 23.3
中央値 (最小値 – 最大値)	50.0 (0 – 100)	50.5 (0 – 85)	35.0 (0 – 94)	70.0 (0 – 100)	80.0 (0 – 100)

N=30

SP903 試験総括報告書（5.3.4.1.2）Table 3.2.2、Table 3.2.4

表 2.7.6.6.2-7　Overall Drug Liking VAS の処置間の比較：薬力学解析対象集団

	最小二乗平均の差	95%信頼区間	p 値
Liking (E_{max})			
LCM200－プラセボ	6.1	-5.5, 17.6	0.3020
LCM800－プラセボ	-3.0	-14.5, 8.6	0.6129
A1.5－プラセボ	29.1	17.5, 40.7	<0.0001
A3－プラセボ	34.4	22.9, 46.0	<0.0001
LCM200－A1.5	-23.0	-34.6, -11.4	0.0001
LCM800－A1.5	-32.0	-43.6, -20.5	<0.0001
LCM200－A3	-28.4	-40.0, -16.8	<0.0001
LCM800－A3	-37.4	-49.0, -25.8	<0.0001
Disliking (E_{min})			
LCM200－プラセボ	3.0	-9.6, 15.6	0.6391
LCM800－プラセボ	-6.9	-19.5, 5.8	0.2827
A1.5－プラセボ	22.6	9.9, 35.2	0.0006
A3－プラセボ	31.7	19.0, 44.3	<0.0001
LCM200－A1.5	-19.6	-32.2, -6.9	0.0027
LCM800－A1.5	-29.5	-42.1, -16.8	<0.0001
LCM200－A3	-28.7	-41.3, -16.0	<0.0001
LCM800－A3	-38.6	-51.2, -25.9	<0.0001

LCM200：ラコサミド 200 mg、LCM800：ラコサミド 800 mg、A1.5：アルプラゾラム 1.5 mg、A3：アルプラゾラム 3 mg

N=30

SP903 試験総括報告書（5.3.4.1.2）Table 3.2.3、Table 3.2.5

3）　陽性効果

陽性効果を評価するため、主要評価項目である Subjective Effects VAS: High 及び副次評価項目である Subjective Effects VAS: Good Drug Effects 及び ARCI MBG について検討した。Subjective Effects VAS: High の E_{max} の値を表 2.7.6.6.2-8 に、処置間の比較を表 2.7.6.6.2-9 に示した。

陽性効果の 3 つの評価項目では、アルプラゾラムの両用量とも E_{max} 値がプラセボに比べ有意に高く、陽性効果を示した。ラコサミド 200 mg では、3 項目中 2 項目（Subjective Effects VAS: High 及び Subjective Effects VAS: Good Drug Effects）において、E_{max} 値がプラセボに比べて有意に高く、陽性効果が認められたものの、アルプラゾラムの両用量に比べるといずれも有意に低かった。ラコサミド 800 mg では、3 項目の E_{max} 値がプラセボに比べて有意に高く、陽性効果が認められた。3 項目中 2 項目（Subjective Effects VAS: Good Drug Effects と ARCI MBG）では、ラコサミド 800 mg はアルプラゾラム 3 mg より E_{max} 値が有意に低かったが、アルプラゾラム 1.5 mg との差は有意ではなく、Subjective Effects VAS: High では、E_{max} 値にアルプラゾラム 3 mg との有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.6.2-8　Subjective Effects VAS: High の E_{max} 値：薬力学解析対象集団

	プラセボ	ラコサミド 200 mg	ラコサミド 800 mg	アルプラゾラム 1.5 mg	アルプラゾラム 3 mg
E_{max}					
平均値 ± 標準偏差	14.6 ± 26.2	53.1 ± 33.0	85.4 ± 19.3	79.3 ± 22.7	88.5 ± 11.9
中央値 (最小値 – 最大値)	0.0 (0 – 100)	57.0 (0 – 100)	89.5 (9 – 100)	82.5 (10 – 100)	92.0 (66 – 100)

N=30

SP903 試験総括報告書（5.3.4.1.2）Table 3.3.2

表 2.7.6.6.2-9　Subjective Effects VAS: High の処置間の比較：薬力学解析対象集団

	最小二乗平均の差	95%信頼区間	p 値
E_{max}			
LCM200－プラセボ	38.3	26.4, 50.3	<0.0001
LCM800－プラセボ	70.1	57.8, 82.4	<0.0001
A1.5－プラセボ	64.6	52.7, 76.5	<0.0001
A3－プラセボ	73.7	61.8, 85.6	<0.0001
LCM200－A1.5	-26.3	-38.2, -14.3	<0.0001
LCM800－A1.5	5.5	-6.8, 17.7	0.3770
LCM200－A3	-35.4	-47.3, -23.4	<0.0001
LCM800－A3	-3.6	-15.8, 8.6	0.5583

LCM200：ラコサミド 200 mg、LCM800：ラコサミド 800 mg、A1.5：アルプラゾラム 1.5 mg、A3：アルプラゾラム 3 mg

N=30

SP903 試験総括報告書（5.3.4.1.2）Table 3.3.3

4）　陰性効果

陰性効果を評価するため、副次評価項目である Subjective Effects VAS: Bad Drug Effects 及び ARCI LSD、その他の評価項目である Subjective Effects VAS: Nausea について検討した。

陰性効果を示す評価項目の E_{max} 値について、ラコサミド 200 mg はプラセボと差がなく、アルプラゾラム 3 mg より有意に低かったが、アルプラゾラム 1.5 mg とは差がなかった。ラコサミド 800 mg ではプラセボ、アルプラゾラム 1.5 mg 及びアルプラゾラム 3 mg より有意に E_{max} 値が高く、陰性効果が認められた。

5）　その他の主観的評価

その他の主観的評価として、主要評価項目である ARCI PCAG、副次評価項目である Subjective Effects VAS: Any Drug Effects 並びにその他の評価項目である ARCI Amphetamine 及び ARCI BG を評価した。ARCI PCAG の E_{max} の値を表 2.7.6.6.2-10 に、処置間の比較を表 2.7.6.6.2-11 に示した。

ラコサミド 800 mg 及びアルプラゾラムの各用量はプラセボに比べ有意な効果を示した。ラコサミド 200 mg の効果はアルプラゾラム各用量より有意に低かったが、ラコサミド 800 mg はアルプラゾラム 3 mg と同程度の薬剤効果を示した。

表 2.7.6.6.2-10　ARCI PCAG の E_{max} 値：薬力学解析対象集団

	プラセボ	ラコサミド 200 mg	ラコサミド 800 mg	アルプラゾラム 1.5 mg	アルプラゾラム 3 mg
E_{max}					
平均値 ± 標準偏差	4.7 ± 2.1	5.5 ± 2.4	11.1 ± 2.6	10.2 ± 2.0	10.9 ± 2.1
中央値 (最小値 – 最大値)	4.0 (1 – 10)	5.0 (2 – 11)	11.5 (4 – 15)	10.0 (7 – 15)	10.0 (7 – 14)

N=30

SP903 試験総括報告書（5.3.4.1.2）Table 3.4.2

表 2.7.6.6.2-11　ARCI PCAG の処置間の比較：薬力学解析対象集団

	最小二乗平均の差	95%信頼区間	p 値
E_{max}			
LCM200－プラセボ	0.7	-0.2, 1.7	0.1306
LCM800－プラセボ	6.4	5.4, 7.3	<0.0001
A1.5－プラセボ	5.4	4.4, 6.3	<0.0001
A3－プラセボ	6.1	5.2, 7.1	<0.0001
LCM200－A1.5	-4.6	-5.6, -3.7	<0.0001
LCM800－A1.5	1.0	0.1, 2.0	0.0357
LCM200－A3	-5.4	-6.4, -4.5	<0.0001
LCM800－A3	0.3	-0.7, 1.2	0.5905

LCM200：ラコサミド 200 mg、LCM800：ラコサミド 800 mg、A1.5：アルプラゾラム 1.5 mg、A3：アルプラゾラム 3 mg

N=30

SP903 試験総括報告書（5.3.4.1.2）Table 3.4.3

（4）　薬物動態

ラコサミド 200 及び 800 mg を単回経口投与した時のラコサミドの AUC(0-12)を表 2.7.6.6.2-12 に示した。

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

表 2.7.6.6.2-12　ラコサミド 200 mg 及び 800 mg 単回経口投与時の AUC(0-12)：薬物動態解析対象集団

薬物動態パラメータ	ラコサミド 200 mg N=35 [a)]	ラコサミド 800 mg N=34 [a)]
AUC(0-12) (μg·h/mL)	36.9480 (14.0)	150.1750 (15.2)

幾何平均 (変動係数%)

a)　薬物動態解析対象集団は 38 例であるが、5 例の被験者がいずれかもしくは両方のラコサミドの投与を受ける前に治験を中止したことから、ラコサミド 200 mg では 3 例、ラコサミド 800 mg では 4 例の AUC(0-12) パラメータが得られなかった

SP903 試験総括報告書（5.3.4.1.2）Table 4.2

（5） 安全性

1） 有害事象

本治験では、MedDRA version 9.1 を用いて有害事象を集計した。

治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連なし（Not related）」、「おそらく関連なし（Unlikely）」、「どちらともいえない（Possible）」、「おそらく関連あり（Probable）」、「関連あり（Highly probable）」の 5 段階で評価した。このうち、「どちらともいえない」、「おそらく関連あり」、「関連あり」の有害事象を「治験薬との因果関係が否定できない有害事象」として取り扱った。

i） 有害事象発現例数の概要

プラセボ、ラコサミド 200 mg、ラコサミド 800 mg、アルプラゾラム 1.5 mg 又はアルプラゾラム 3 mg を単回投与した時に認められた有害事象発現例数の概要を表 2.7.6.6.2-13 に示した。

有害事象は、プラセボ投与時に 13 例（38.2%）、ラコサミド 200 mg 投与時に 27 例（77.1%）、ラコサミド 800 mg 投与時に 33 例（97.1%）、アルプラゾラム 1.5 mg 投与時に 31 例（91.2%）及びアルプラゾラム 3 mg 投与時に 33 例（100%）に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 11 例（32.4%）、25 例（71.4%）、33 例（97.1%）、31 例（91.2%）及び 33 例（100%）に認められた。本治験では、死亡、その他の重篤な有害事象及び治験の中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.6.2-13　有害事象発現例数の概要：安全性解析対象集団

	プラセボ N=34	ラコサミド 200 mg N=35	ラコサミド 800 mg N=34	アルプラゾラム 1.5 mg N=34	アルプラゾラム 3 mg N=33
	例数 (%)				
有害事象	13 (38.2)	27 (77.1)	33 (97.1)	31 (91.2)	33 (100)
因果関係が否定できない有害事象	11 (32.4)	25 (71.4)	33 (97.1)	31 (91.2)	33 (100)
死亡	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0
治験の中止に至った有害事象	0	0	0	0	0

SP903 試験総括報告書（5.3.4.1.2）Table 5.1、Table 5.2、Listing 5.2、Listing 5.3、Section 10.2.2

ii） すべての有害事象

治験薬投与後の有害事象は、プラセボの 13 例（38.2%）23 件、ラコサミド 200 mg の 27 例（77.1%）52 件、ラコサミド 800 mg の 33 例（97.1%）172 件、アルプラゾラム 1.5 mg の 31 例（91.2%）54 件及びアルプラゾラム 3 mg の 33 例（100%）77 件に認められた。治験薬投与後に認められた有害事象のうち、いずれかの投与時において 5%以上認められた有害事象を表 2.7.6.6.2-14 に示した。

各投与時で最も多く認められた有害事象は傾眠で、プラセボ投与時に 5 例（14.7%）、ラコサミド 200 mg 投与時に 10 例（28.6%）、ラコサミド 800 mg 投与時に 18 例（52.9%）、アルプラゾラム 1.5 mg 投与時に 26 例（76.5%）及びアルプラゾラム 3 mg 投与時に 33 例（100%）に認められた。次いで多く認められた有害事象は、プラセボ投与時では頭痛 2 例（5.9%）、ラコサミド 200 mg 投与時では口の錯感覚 8 例（22.9%）、ラコサミド 800 mg 投与時では口の錯感覚 16 例（47.1%）、アル

プラゾラム 1.5 mg 投与時では多幸気分 4 例（11.8%）、アルプラゾラム 3 mg 投与時では歩行障害及びしゃっくり各 5 例（15.2%）であった。全体として、胃腸障害はラコサミド投与時、特に治療用量を超えた 800 mg 投与時で多く認められたが、アルプラゾラム投与時では 1 例に認められたのみであった。

傾眠はラコサミド投与時よりもアルプラゾラム投与時に多く認められ、両薬剤とも用量依存性が認められた。ラコサミド投与時でその他に用量依存性が認められた有害事象は、神経系障害の頭痛及び浮動性めまい、胃腸障害の口の錯感覚、悪心及び嘔吐、精神障害の多幸気分、眼障害の視覚障害、耳および迷路障害の聴覚障害等であった。嘔吐並びに眼障害や耳および迷路障害の有害事象はラコサミドの高用量投与時でのみ認められた。アルプラゾラム投与時では、傾眠以外に用量依存性が認められた有害事象は歩行障害であった。

表 2.7.6.6.2-14　いずれかの投与時において 5%以上発現した有害事象：安全性解析対象集団

器官別大分類 基本語	プラセボ N=34	ラコサミド 200 mg N=35	ラコサミド 800 mg N=34	アルプラゾラム 1.5 mg N=34	アルプラゾラム 3 mg N=33
	例数 (%)				
全有害事象	13 (38.2)	27 (77.1)	33 (97.1)	31 (91.2)	33 (100)
神経系障害					
傾眠	5 (14.7)	10 (28.6)	18 (52.9)	26 (76.5)	33 (100)
浮動性めまい	1 (2.9)	4 (11.4)	11 (32.4)	1 (2.9)	3 (9.1)
頭痛	2 (5.9)	2 (5.7)	9 (26.5)	2 (5.9)	2 (6.1)
構語障害	0	0	2 (5.9)	1 (2.9)	2 (6.1)
嗜眠	0	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (5.9)	1 (3.0)
錯感覚	0	2 (5.7)	2 (5.9)	0	0
感覚鈍麻	0	0	3 (8..8)	0	0
協調運動異常	0	0	2 (5.9)	0	1 (3.0)
振戦	0	0	2 (5.9)	0	0
胃腸障害					
口の錯感覚	0	8 (22.9)	16 (47.1)	0	0
悪心	1 (2.9)	3 (8.6)	13 (38.2)	0	1 (3.0)
嘔吐	0	0	10 (29.4)	0	0
口の感覚鈍麻	0	3 (8.6)	4 (11.8)	0	0
全身障害および投与局所様態					
歩行障害	0	0	2 (5.9)	0	5 (15.2)
ゆったり感	1 (2.9)	0	0	2 (5.9)	1 (3.0)
疲労	0	1 (2.9)	2 (5.9)	1 (2.9)	0
熱感	0	1 (2.9)	2 (5.9)	0	0
精神障害					
多幸気分	1 (2.9)	1 (2.9)	5 (14.7)	4 (11.8)	3 (9.1)

事象名：MedDRA ver. 9.1

SP903 試験総括報告書（5.3.4.1.2）Table 5.1

表 2.7.6.6.2-14　いずれかの投与時において 5%以上発現した有害事象：安全性解析対象集団（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ N=34	ラコサミド 200 mg N=35	ラコサミド 800 mg N=34	アルプラゾラム 1.5 mg N=34	アルプラゾラム 3 mg N=33
	例数 (%)				
眼障害					
視覚障害	0	0	6 (17.6)	1 (2.9)	0
複視	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (6.1)
視力低下	0	0	2 (5.9)	0	0
臨床検査					
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.9)	2 (5.7)	0	1 (2.9)	1 (3.0)
心電図 T 波逆転	0	0	2 (5.9)	0	0
耳および迷路障害					
聴覚障害	0	0	5 (14.7)	0	1 (3.0)
耳鳴	0	0	3 (8.8)	0	0
回転性めまい	0	0	3 (8.8)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
しゃっくり	0	0	0	3 (8.8)	5 (15.2)
筋骨格系および結合組織障害					
筋緊張	1 (2.9)	0	2 (5.9)	0	0
筋攣縮	0	0	2 (5.9)	0	0
皮膚および皮下組織障害					
そう痒症	1 (2.9)	0	3 (8.8)	0	0

事象名：MedDRA ver. 9.1

SP903 試験総括報告書（5.3.4.1.2）Table 5.1

iii)　治験薬との因果関係が否定できない有害事象

治験薬投与後に認められた有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、プラセボの 11 例（32.4%）14 件、ラコサミド 200 mg の 25 例（71.4%）46 件、ラコサミド 800 mg の 33 例（97.1%）159 件、アルプラゾラム 1.5 mg の 31 例（91.2%）49 件、アルプラゾラム 3 mg の 33 例（100%）67 件に認められた。治験薬投与後に認められた有害事象のうち、いずれかの投与時において 5%以上認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.6.2-15 に示した。

傾眠、口の錯感覚、歩行障害、多幸気分及びしゃっくりのすべての有害事象、並びに浮動性めまい、頭痛及び悪心の大部分の有害事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係が否定されなかった。

表 2.7.6.6.2-15　いずれかの投与時において 5%以上発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象：安全性解析対象集団

器官別大分類 基本語	プラセボ N=34	ラコサミド 200 mg N=35	ラコサミド 800 mg N=34	アルプラゾラム 1.5 mg N=34	アルプラゾラム 3 mg N=33
	例数 (%)				
全有害事象	11 (32.4)	25 (71.4)	33 (97.1)	31 (91.2)	33 (100)
神経系障害					
傾眠	5 (14.7)	10 (28.6)	18 (52.9)	26 (76.5)	33 (100)
浮動性めまい	1 (2.9)	4 (11.4)	10 (29.4)	1 (2.9)	3 (9.1)
頭痛	1 (2.9)	2 (5.7)	7 (20.6)	1 (2.9)	0
構語障害	0	0	2 (5.9)	1 (2.9)	2 (6.1)
嗜眠	0	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (5.9)	1 (3.0)
錯感覚	0	2 (5.7)	2 (5.9)	0	0
感覚鈍麻	0	0	3 (8..8)	0	0
協調運動異常	0	0	2 (5.9)	0	1 (3.0)
振戦	0	0	2 (5.9)	0	0
胃腸障害					
口の錯感覚	0	8 (22.9)	16 (47.1)	0	0
悪心	1 (2.9)	3 (8.6)	13 (38.2)	0	0
嘔吐	0	0	10 (29.4)	0	0
口の感覚鈍麻	0	3 (8.6)	4 (11.8)	0	0
全身障害および投与局所様態					
歩行障害	0	0	2 (5.9)	0	5 (15.2)
ゆったり感	1 (2.9)	0	0	2 (5.9)	1 (3.0)
疲労	0	1 (2.9)	2 (5.9)	1 (2.9)	0
熱感	0	1 (2.9)	2 (5.9)	0	0
精神障害					
多幸気分	1 (2.9)	1 (2.9)	5 (14.7)	4 (11.8)	3 (9.1)
眼障害					
視覚障害	0	0	5 (14.7)	1 (2.9)	0
複視	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (6.1)
臨床検査					
心電図 T 波逆転	0	0	2 (5.9)	0	0
耳および迷路障害					
聴覚障害	0	0	5 (14.7)	0	1 (3.0)
耳鳴	0	0	3 (8.8)	0	0
回転性めまい	0	0	3 (8.8)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
しゃっくり	0	0	0	3 (8.8)	5 (15.2)

事象名：MedDRA ver. 9.1

SP903 試験総括報告書（5.3.4.1.2）Table 5.2

表 2.7.6.6.2-15　いずれかの投与時において 5%以上発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象：安全性解析対象集団（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ N=34	ラコサミド 200 mg N=35	ラコサミド 800 mg N=34	アルプラゾラム 1.5 mg N=34	アルプラゾラム 3 mg N=33
	例数 (%)				
筋骨格系および結合組織障害					
筋攣縮	0	0	2 (5.9)	0	0
皮膚および皮下組織障害					
そう痒症	1 (2.9)	0	3 (8.8)	0	0

事象名：MedDRA ver. 9.1

SP903 試験総括報告書（5.3.4.1.2）Table 5.2

iv)　重症度別の有害事象

治験薬投与後に発現した有害事象の重症度は、プラセボ 23 件のうち 19 件（82.6%）が軽度、4 件（17.4%）が中等度、ラコサミド 200 mg 52 件のうち 46 件（88.5%）が軽度、6 件（11.5%）が中等度、ラコサミド 800 mg 172 件のうち 115 件（66.9%）が軽度、49 件（28.5%）が中等度、8 件（4.7%）が高度、アルプラゾラム 1.5 mg 54 件のうち 43 件（79.6%）が軽度、11 件（20.4%）が中等度及びアルプラゾラム 3 mg 77 件のうち 57 件（74.0%）が軽度、18 件（23.4%）が中等度、2 件（2.6%）が高度であった。ラコサミド 800 mg で認められた高度の有害事象は、1 例に構語障害、ディスフェミア、失語症、消極的思考及び協調運動異常が、1 例に筋力低下、1 例に悪心及び嘔吐が認められた。アルプラゾラム 3 mg では高度の有害事象の傾眠が 2 例に認められた。高度な有害事象はいずれもその日のうちに回復した。

v)　死亡及びその他の重篤な有害事象

本治験では、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

vi)　治験の中止に至った有害事象

本治験では、治験の中止に至った有害事象は認められなかった。

2)　臨床検査値及びその他の安全性評価項目

一過性の生化学検査値や血液学的検査値の上昇が数例に認められ、有害事象として報告された。総ビリルビン値が基準値上限の 2 倍以上の被験者、AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍以上の被験者は規定の検査時では認められなかった（臨時の検査では、AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍以上の被験者が 3 例認められた）。尿検査では、臨床的に重要な所見は認められなかった。バイタルサインの測定や心電図所見において、臨床的に重要な変化は認められなかったが、ラコサミドの投与後に、ベースラインからの変化量の平均値において PR 間隔のわずかな延長が認められた。QT/QTc 間隔が 480 ms 以上となった被験者はなく、ベースラインから 60 ms 以上変化した被験者も認められなかった。

（6） 結論

薬物の娯楽的使用歴のある被験者を対象とした本治験は、あらかじめ定めた実薬対照（アルプラゾラム）の妥当性の基準に合致し、妥当と考えられた。アルプラゾラムは、プラセボに対し有意で持続的な嗜好性（Drug Liking）／陽性効果を示し、陰性効果は一過性であった。アルプラゾラムは全体的な薬物嗜好性（Overall Drug Liking）が高く、多数が再使用（Take Drug Again）を希望した。

ラコサミド 200 mg の陽性及び陰性効果は弱く、実薬対照であるアルプラゾラムに比べて有意に低いものであった。

ラコサミド 800 mg では、投与後約 12 時間まで持続性の陰性効果／非嗜好性及び悪心が認められた。投与後 12 時間及び 24 時間の全体的な薬物嗜好性も低く、再使用を希望したのは少数であった。

したがって、本治験における主観的効果の評価から、ラコサミドの乱用の可能性は極めて低く、臨床的に重要な乱用のリスクはないものと結論付けられた。

AUC(0-12)として測定したラコサミド 200 mg 及び 800 mg の単回投与後の曝露量は、用量依存性を示した。全体として、本治験の対象被験者におけるラコサミド 200 mg の単回投与の忍容性が認められたが、治療用量を超えるラコサミド 800 mg の単回投与の忍容性は劣っており、有害事象、特に神経系障害及び胃腸障害の有害事象の増加が認められた。

2.7.6.6.3　SP1031 試験［健康成人におけるラコサミドの睡眠への影響の検討］（5.3.4.1.3：参考資料）

治験方法の概略（表 2.7.6.6.3-1）及び結果の要約を示した。

表 2.7.6.6.3-1　治験方法の概略

項目	内容
標題	健康成人被験者を対象に、ラコサミドが睡眠に及ぼす影響を検討する多施設、非盲検試験
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： ラコサミド 300 mg/日の投与が健康被験者の睡眠に及ぼす影響を評価する。 副次目的： ラコサミド 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ラコサミド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する。
治験デザイン	多施設、非盲検、反復投与
治験方法	本治験は、スクリーニング期間（最長 21 日間）に続き、投与期間（23 日間）及び減量・安全性追跡期間（7 日間、最初の 2 日間で減量）を設けた。 スクリーニング期間の初回来院時に被験者の適格性評価を実施することとした。第−2 及び−1 日目に終夜睡眠ポリグラフ（PSG）を実施し、第−1 日目の測定値をベースラインとすることとした。PSG 以外の睡眠に関する評価は第 1 日目に実施することとした。 投与期間にはラコサミドの投与を 100 mg/日から開始し、目標用量の 300 mg/日に達するまで週あたり 100 mg/日ずつ増量することとした。第 22 及び 23 日目には PSG を実施し、第 23 日目の測定値をベースラインと比較することとした。 減量・安全性追跡期間には 100 mg/日ずつ減量し、第 31 日目に安全性追跡来院を実施することとした。
被験者数	計画例数：25 例、割付例数：27 例、完了例数：25 例 薬力学解析対象集団：25 例、安全性解析対象集団：27 例
対象	健康成人男性及び女性
主な選択基準	睡眠状態が健康的、就寝時間が標準的であり、年齢が 18 歳以上 50 歳以下で BMI が 18～28 kg/m^2 の健康男性及び女性
治験薬、投与量、投与方法及び投与期間	治験薬： 国内申請予定ラコサミド 50 mg 錠：バッチ番号 BX1006594 国内申請予定ラコサミド 100 mg 錠：バッチ番号 BX1006595 投与量、投与方法及び投与期間： 投与期間（23 日間）：第 1～7 日目にラコサミド 100 mg/日（50 mg を 1 日 2 回）を経口投与、その後 300 mg/日まで週あたり 100 mg/日ずつ増量［第 8～14 日目には 200 mg/日（100 mg を 1 日 2 回）、第 15～23 日目には 300 mg/日（150 mg を 1 日 2 回）を経口投与］ 減量・安全性追跡期間（7 日間）：最初の 2 日間に 100 mg/日ずつ減量［第 24 日目には 200 mg/日（100 mg を 1 日 2 回）、第 25 日目には 100 mg/日（50 mg を 1 日 2 回）を経口投与］

表 2.7.6.6.3-1　治験方法の概略（続き）

項目	内容
評価項目	薬力学： 主要な薬力学パラメータ（PSG 測定値に基づく）： ベースラインから投与期間終了時までの中途覚醒（WASO）の変化量 副次的な薬力学パラメータ（PSG 測定値に基づく）： ・ 睡眠効率［総睡眠時間／全就床時間（消灯）］ ・ 脳波記録、眼電図検査及び心電図に基づくヒプノグラムによる総睡眠時間（全就床時間中の総睡眠区間） その他の薬力学パラメータ： ・ 各睡眠段階の時間の割合（睡眠段階 N1、睡眠段階 N2、睡眠段階 N3 及び睡眠段階 R） ・ レム睡眠潜時 ・ 睡眠潜時 ・ 持続性睡眠潜時 ・ 覚醒指数（AI） ・ 無呼吸－低呼吸指数（AHI） ・ 周期性四肢運動指数（PLMI） ・ エプワース眠気スケール（ESS） ・ ピッツバーグ睡眠質問票（PSQI） 安全性： 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体的所見、12 誘導心電図、神経学的検査
統計解析方法	薬力学： WASO、副次的及びその他の薬力学パラメータについて、ベースライン及び第 23 日目の記述統計量並びにベースラインからの変化量及び 95%信頼区間を求めた。また、WASO についてベースラインからの変化率［(第 23 日目の WASO－ベースラインの WASO) / ベースラインの WASO × 100%］を算出し、その記述統計量を求めた。 安全性： 有害事象について発現例数及び発現率を求めた。臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図パラメータについて、測定値及び投与前からの変化量の記述統計量を来院日別に求めた。
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	3 施設（米国）
公表文献	なし
治験実施期間	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.6.3-2 に示した。

本治験では 55 例にスクリーニングを実施した。このうち治験薬を投与したのは 27 例であった。27 例のうち 1 例は治験薬投与開始前に発現した有害事象（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増

加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）のため治験を中止したが、本有害事象の発現が明らかになる前に治験薬投与を開始していた。他の 1 例は治験薬投与開始後に同意撤回のため治験を中止した。そのため、治験薬投与例の 27 例を安全性解析対象集団とし、このうち治験を中止した 2 例を除く 25 例を薬力学解析対象集団とした。

表 2.7.6.6.3-2　被験者の内訳

割付例	治験薬投与例	完了例	薬力学解析対象集団	安全性解析対象集団
27	27	25	25	27

SP1031 試験総括報告書（5.3.4.1.3）Table 1.1.1、Table 1.3.1、Table 4.1.1、Table 5.1.1

（2）　被験者背景

被験者背景を表 2.7.6.6.3-3 に示した。

年齢の平均値は 29.1 歳であり、被験者の過半数（59.3%）が男性であった。BMI の平均値は 23.6 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.6.3-3　被験者背景：安全性解析対象集団

		合計 N=27
性別、例数 (%)	男性 女性	16 (59.3) 11 (40.7)
年齢 (歳)	平均値 ± 標準偏差 中央値 (最小値 – 最大値)	29.1 ± 8.92 28.0 (18.0 – 48.0)
人種、例数 (%)	黒人 白人	2 (7.4) 25 (92.6)
民族、例数 (%)	ヒスパニック又はラテン系 ヒスパニック又はラテン系ではない	2 (7.4) 25 (92.6)
身長 (cm)	平均値 ± 標準偏差 中央値 (最小値 – 最大値)	171.7 ± 10.09 174.0 (149.9 – 188.0)
体重 (kg)	平均値 ± 標準偏差 中央値 (最小値 – 最大値)	69.7 ± 11.04 68.5 (51.7 – 90.7)
BMI (kg/m^2)	平均値 ± 標準偏差 中央値 (最小値 – 最大値)	23.6 ± 2.63 23.7 (19.0 – 27.9)

SP1031 試験総括報告書（5.3.4.1.3）Table 2.1.1

（3）　薬力学

WASO のベースラインからの変化量を表 2.7.6.6.3-4 に示した。

主要な薬力学パラメータである WASO の第 23 日目のベースラインからの変化量は、中央値、最小値及び最大値が、各々、−6、−38 及び 77.5 分間であり、大きな変化は認められなかった。

表 2.7.6.6.3-4　WASO のベースラインからの変化量：薬力学解析対象集団

	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値 (最小値 – 最大値)
観察値 (分)			
ベースライン	25	29.48 ± 18.03	23.50 (8 – 75.5)
第 23 日目	25	29.88 ± 35.56	13.50 (4.5 – 144.5)
ベースラインからの変化量 (分)	25	0.40 ± 28.22 95%信頼区間：−11.25, 12.05	−6.00 (−38 – 77.5)
ベースラインからの変化率 (%) [a)]	25	−1.950 ± 74.562	−34.375 (−76.04 – 175.0)

a)　ベースラインからの変化率 (%)=100 × (第 23 日目の WASO −ベースラインの WASO) / ベースラインの WASO

SP1031 試験総括報告書（5.3.4.1.3）Table 4.1.1、Table 4.1.1.1

副次的な薬力学パラメータである睡眠効率及び総睡眠時間のベースラインからの変化量を表 2.7.6.6.3-5 及び表 2.7.6.6.3-6 に示した。

睡眠効率及び総睡眠時間について、ベースラインからの変化はほとんど認められなかった。

表 2.7.6.6.3-5　睡眠効率のベースラインからの変化量：薬力学解析対象集団

	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値 (最小値 – 最大値)
観察値 (%)			
ベースライン	25	91.023 ± 5.8337	92.708 (70.14 – 96.93)
第 23 日目	25	89.775 ± 10.3577	93.318 (52.5 – 98.021)
ベースラインからの変化量 (%)	25	−1.2482 ± 9.7948 95%信頼区間：−5.29, 2.79	1.0340 (−30.93 – 24.19) 95%信頼区間：−2.40, 2.40

SP1031 試験総括報告書（5.3.4.1.3）Table 4.2.1

表 2.7.6.6.3-6　総睡眠時間のベースラインからの変化量：薬力学解析対象集団

	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値 (最小値 – 最大値)
観察値 (分)			
ベースライン	25	421.3 ± 29.8	419.0 (326.5 – 460)
第 23 日目	25	412.1 ± 48.7	423.0 (252 – 468)
ベースラインからの変化量 (分)	25	−9.20 ± 44.92 95%信頼区間：−27.74, 9.34	1.50 (−148.5 – 73) 95%信頼区間：−19.00, 16.00

SP1031 試験総括報告書（5.3.4.1.3）Table 4.3.1

その他の薬力学パラメータである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、AI、AHI、PLMI、ESS 及び PSQI の結果を表 2.7.6.6.3-7 に示した。

各パラメータについて、ベースラインからの変化はほとんど認められなかった。

以上の結果から、ラコサミド 300 mg/日を投与しても睡眠に影響はないことが示唆された。

表 2.7.6.6.3-7 その他の薬力学パラメータ：薬力学解析対象集団

		例数	平均値 ± 標準偏差	中央値 (最小値 – 最大値)
各睡眠段階の時間の割合 (%)	N1	25	−0.3800 ± 2.2309 95%信頼区間：−1.30, 0.54	−0.1540 (−4.207 – 3.696)
	N2	25	−2.3708 ± 5.8473 95%信頼区間：−4.78, 0.04	−0.6640 (−17.31 – 8.021)
	N3	25	2.3504 ± 5.6304 95%信頼区間：0.03, 4.67	2.4280 (−10.88 – 15.35)
	R	25	0.4004 ± 3.8843 95%信頼区間：−1.20, 2.00	0.9490 (−10.29 – 6.227)
レム睡眠潜時 (分)	ベースライン	25	113.08 ± 56.07	97.50 (56 – 271.5)
	第 23 日目	25	99.76 ± 49.63	85.00 (48 – 279.5)
	ベースラインからの変化量	25	−13.32 ± 57.23 95%信頼区間：−36.94, 10.30	−18.00 (−131 – 122.5)
睡眠潜時 (分)	ベースライン	25	8.3 ± 4.6	8.0 (0.5 – 18.5)
	第 23 日目	25	8.2 ± 7.7	5.5 (0 – 26)
	ベースラインからの変化量	25	−0.10 ± 7.95 95%信頼区間：−3.38, 3.18	−1.50 (−11.5 – 22)
持続性睡眠潜時 (分)	ベースライン	25	15.1 ± 18.6	11.0 (0.5 – 100)
	第 23 日目	25	18.3 ± 22.2	10.5 (0 – 84)
	ベースラインからの変化量	25	3.3 ± 30.2 95%信頼区間：−9.20, 15.72	−0.5 (−98 – 66)
AI (N/h)	ベースライン	25	7.7129 ± 4.9874	6.2020 (0 – 26.157)
	第 23 日目	25	8.0307 ± 3.5101	7.9170 (0 – 17.143)
	ベースラインからの変化量	25	0.3178 ± 4.3841 95%信頼区間：−1.49, 2.13	1.2740 (−9.517 – 6.463)
AHI (N/h)	ベースライン	25	0.7871 ± 0.9810	0.5220 (0 – 4.377)
	第 23 日目	25	0.9227 ± 0.7223	0.9080 (0 – 2.503)
	ベースラインからの変化量	25	0.1356 ± 1.1319 95%信頼区間：−0.33, 0.60	0.2490 (−3.133 – 1.67)
PLMI (N/h)	ベースライン	25	2.1928 ± 3.0898	0.6610 (0 – 9.737)
	第 23 日目	25	1.5166 ± 3.1322	0.0000 (0 – 12.226)
	ベースラインからの変化量	25	−0.6762 ± 3.4037 95%信頼区間：−2.08, 0.73	0.0000 (−9.442 – 7.343)

SP1031 試験総括報告書（5.3.4.1.3）Table 4.4.1、Table 4.5.1、Table 4.6.1、Table 4.7.1、Table 4.8.1、Table 4.9.1、Table 4.10.1、Table 4.11.1、Table 4.12.1、Table 4.13.1、Table 4.14.1、Table 4.15.1

表 2.7.6.6.3-7　その他の薬力学パラメータ：薬力学解析対象集団（続き）

		例数	平均値 ± 標準偏差	中央値 (最小値 – 最大値)
ESS	ベースライン	25	5.5 ± 3.2	5.0 (1 – 15)
	第 23 日目	25	6.1 ± 4.1	5.0 (1 – 19)
	ベースラインからの変化量	25	0.6 ± 2.8 95%信頼区間：−0.57, 1.77	0.0 (−5 – 7)
PSQI	ベースライン	25	4.4 ± 2.5	4.0 (0 – 10)
	第 23 日目	25	4.1 ± 1.8	4.0 (1 – 7)
	ベースラインからの変化量	25	−0.3 ± 2.3 95%信頼区間：−1.23, 0.67	0.0 (−6 – 5)

SP1031 試験総括報告書（5.3.4.1.3）Table 4.4.1、Table 4.5.1、Table 4.6.1、Table 4.7.1、Table 4.8.1、Table 4.9.1、Table 4.10.1、Table 4.11.1、Table 4.12.1、Table 4.13.1、Table 4.14.1、Table 4.15.1

（4）　安全性

1）　有害事象

本治験では、MedDRA version 9.1 を用いて有害事象を集計した。

治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連なし（Not related）」又は「関連あり（Related）」のいずれかで評価し、「関連あり」の有害事象を「治験薬との因果関係が否定できない有害事象」として取り扱った。

i)　有害事象発現例数の概要

治験薬投与後に認められた有害事象発現例数の概要を表 2.7.6.6.3-8 に示した。

有害事象は全体で 13 例（48.1%）に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 12 例（44.4%）、重篤な有害事象は 1 例（3.7%）に認められた。本治験では、死亡及び治験の中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.6.3-8　有害事象発現例数の概要：安全性解析対象集団

	全被験者 N=27
	例数 (%)
有害事象	13 (48.1)
因果関係が否定できない有害事象	12 (44.4)
死亡	0
重篤な有害事象	1 (3.7) [a)]
治験の中止に至った有害事象	0

a)　治験責任医師により重篤と報告されたが、治験実施計画書に規定した重篤の定義に該当しないため、Drug Safety データベースでは非重篤な有害事象として処理

SP1031 試験総括報告書（5.3.4.1.3）Table 5.1.1

ii)　すべての有害事象

治験薬投与後に認められた有害事象を表 2.7.6.6.3-9 に示した。

有害事象は全体で 13 例（48.1%）31 件に認められた。頭痛、傾眠及び感情不安定が各 3 例（11.1%）、異常感、非心臓性胸痛及び浮動性めまいが各 2 例（7.4%）に認められた。その他の有害事象はいずれも 1 例（3.7%）であった。

表 2.7.6.6.3-9　治験薬投与後の有害事象：安全性解析対象集団

器官別大分類 基本語	全被験者 N=27
	例数 (%)
全有害事象	13 (48.1)
心臓障害	1 (3.7)
徐脈	1 (3.7)
胃腸障害	1 (3.7)
悪心	1 (3.7)
全身障害および投与局所様態	5 (18.5)
異常感	2 (7.4)
非心臓性胸痛	2 (7.4)
易刺激性	1 (3.7)
評価不能の事象	1 (3.7)
障害、中毒および処置合併症	1 (3.7)
挫傷	1 (3.7)
臨床検査	1 (3.7)
好酸球数増加	1 (3.7)
代謝および栄養障害	1 (3.7)
食欲減退	1 (3.7)
神経系障害	9 (33.3)
頭痛	3 (11.1)
傾眠	3 (11.1)
浮動性めまい	2 (7.4)
認知障害	1 (3.7)
注意力障害	1 (3.7)
嗜眠	1 (3.7)
記憶障害	1 (3.7)
精神障害	5 (18.5)
感情不安定	3 (11.1)
摂食障害	1 (3.7)
気分変動	1 (3.7)

事象名：MedDRA ver. 9.1

SP1031 試験総括報告書（5.3.4.1.3）Table 5.2.1

表 2.7.6.6.3-9　治験薬投与後の有害事象：安全性解析対象集団（続き）

器官別大分類 基本語	全被験者 N=27
	例数 (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.7)
呼吸困難	1 (3.7)
咽喉頭疼痛	1 (3.7)
副鼻腔うっ血	1 (3.7)

事象名：MedDRA ver. 9.1

SP1031 試験総括報告書（5.3.4.1.3）Table 5.2.1

iii)　治験薬との因果関係が否定できない有害事象

治験薬投与後に認められた有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 12 例（44.4%）24 件に認められた。その内訳は、傾眠及び感情不安定が各 3 件、異常感及び頭痛が各 2 件、並びに悪心、非心臓性胸痛、易刺激性、評価不能の事象、浮動性めまい、認知障害、注意力障害、嗜眠、記憶障害、摂食障害、気分変動、呼吸困難、咽喉頭疼痛及び副鼻腔うっ血が各 1 件であった。

iv)　重症度別の有害事象

全有害事象のうち、軽度は 11 例（40.7%）23 件、中等度は 4 例（14.8%）8 件であり、高度の有害事象は認められなかった。中等度の有害事象は、頭痛の 2 件、徐脈、非心臓性胸痛、浮動性めまい、認知障害、摂食障害及び呼吸困難の各 1 件であった。

v)　死亡及びその他の重篤な有害事象

本治験では死亡は認められなかった。

ラコサミド投与開始後 25 日目（有害事象発現時の投与量 200 mg/日）に重篤な有害事象（好酸球数増加）が 1 例に認められたが、臨床的な症状はみられなかった。本事象の重症度は軽度であり、発現後 8 日でベースラインの値まで回復し、治験薬との因果関係は否定された。本事象は治験実施計画書に規定した重篤の定義に該当しなかったが、治験責任医師によって重篤と報告されたものである。しかし、臨床データベース固定後に、本事象は非重篤であることが明らかになったため、Drug Safety データベースでは非重篤な有害事象として処理している。

vi)　治験の中止に至った有害事象

本治験では、治験薬投与後に治験の中止に至った有害事象は認められなかった。1 例はアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加のため治験を中止したが、ラコサミド投与開始前に発現した事象であった。

2） 臨床検査値及びその他の安全性評価項目

臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、神経学的検査及び身体的所見に臨床的に重要な変動又は所見は認められなかった。

（5） 結論

ラコサミド 300 mg/日投与によって WASO は変化せず、睡眠効率、総睡眠時間、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、AI、AHI、PLMI、ESS 及び PSQI にも影響はみられなかった。この結果から、ラコサミド 300 mg/日を投与しても睡眠に影響はないことが示唆された。

健康成人被験者を対象にしたラコサミド 300 mg/日投与の忍容性は良好であり、安全性所見はラコサミドに関する既知の安全性プロファイルと差はなかった。