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

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）

治験方法の概略（表 2.7.6.7.1-1）及び結果の要約を示した。

表 2.7.6.7.1-1　試験方法の概略

項目	内容
標題	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ための多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験
開発の相	第 III 相
目的	主要目的： 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［迷走神経刺激療法（VNS）併用の有無を問わない］を対象に、ラコサミドを 1～3 剤の抗てんかん薬と併用投与した時の有効性を評価する。 副次目的： ラコサミドの安全性及び忍容性を評価し、用量反応性についても有効性及び安全性の観点から評価する。また、ラコサミドの経口投与時の定常状態の血漿中濃度を検討する。
治験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較
治験方法	各被験者の治験実施期間は最長で 27 週間とした。8 週間の観察期間に続く 16 週間の治療期間［増量期間（4 週間）及び維持期間（12 週間）］の後、ラコサミドの長期投与の安全性データを収集することを目的とした非盲検の長期継続投与試験（EP0009 試験）に移行する場合は 2 週間の移行期間を、治験を中止又は EP0009 試験に移行しない場合は 3 週間の減量期間を設けた。 観察期間にベースラインデータを収集後、適格性を満たした被験者をプラセボ群、ラコサミド 200 mg/日投与群（LCM 200 mg 群）又は 400 mg/日投与群（LCM 400 mg 群）のいずれかの群に、二重盲検下で 1：1：1 の割合で無作為に割り付けることとした。増量期間中は、割り付けられた投与群に応じた用量まで強制的に増量することとし、その後の維持期間では、増量された用量を維持することとした。なお、忍容性に問題があった場合は、増量期間終了時に 1 段階（100 mg/日）減量することを認めた。 維持期間を完了し EP0009 試験への参加を選択した被験者は、移行期間に移行することとし、増量期間又は維持期間を完了できず治験を中止した被験者及び EP0009 試験への参加を選択しなかった被験者は、減量期間に移行することとした。

表 2.7.6.7.1-1 試験方法の概略（続き）

項目	内容
併用薬及び併用療法	併用抗てんかん薬： 各実施国でてんかんの治療薬として承認されている抗てんかん薬を併用可能とした。VNS の治療の有無に関わらず、用法用量の変更がない 1～3 剤の抗てんかん薬（経口投与で、かつ連日投与のみ）を併用可能とした。1 剤の抗てんかん薬に 2 種類以上の抗てんかん薬の化合物を含有する場合（配合剤）は、配合されている抗てんかん薬の数を剤数とした（例：2 種類の化合物からなる配合剤は 2 剤とした）。抗てんかん薬は、観察期間開始 4 週間以上前から一定の用法用量で使用し、治験期間を通じて変更してはならないこととした（減量期間は被験者の安全を考慮し、この限りではない）。 併用制限薬及び併用制限療法： 抗不安剤及び催眠鎮静剤：てんかん以外の治療を目的とし、用法用量を変更せずに低用量で使用する場合、又は検査時に単回投与する場合のみ併用可能とした（頓用での常用は禁止）。観察期間開始 4 週間以上前から一定の用法用量で使用し、治験期間を通じて変更してはならないこととした。 VNS：治験参加の 6 ヵ月以上前に取り付けており、観察期間開始 4 週間以上前から設定が一定に保たれ、治験期間を通じて変更してはならないこととした。 緊急処置薬： てんかんの適応を有するベンゾジアゼピン系薬剤は、群発発作により数えられない回数の発作が起きた場合の発作コントロールとして使用できることとした。増量期間及び維持期間は各期間で 1 回まで（24 時間以内に 3 回の投与が可能）とし、移行期間又は減量期間は治験責任医師又は治験分担医師の判断で使用してもよいこととした。観察期間は使用禁止とした。 併用禁止薬及び併用禁止療法： 統合失調症治療薬、モノアミンオキシダーゼ阻害薬、バルビツール酸系薬［てんかんの適応を有するもの及び脳波（EEG）等の検査を実施する際の単回投与は除く］、麻薬性鎮痛薬（骨折、抜歯等に対する短期間の使用は除く）、精神刺激薬、経口投与以外の投与経路による抗てんかん薬（緊急処置薬としてのベンゾジアゼピン系薬剤は除く）、てんかんの適応を有する漢方薬、臭化カリウム、臭化ナトリウム、臭化カルシウム、ベメグリド、プレガバリン、ケトン食療法、脳外科手術（検査目的の手術を含む）、他の治験薬及び各実施国で未承認の薬剤／医療機器による治療、てんかん患者に禁忌であることが添付文書に記載されている薬剤

表 2.7.6.7.1-1　試験方法の概略（続き）

項目	内容
被験者数	計画例数：登録例数 676 例（無作為化例数 540 例） 登録例数：692 例、無作為化例数：548 例、完了例数：485 例 安全性解析対象集団（SS）：547 例、最大の解析対象集団（FAS）：544 例、 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：485 例、 治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（PK-PPS）：539 例 【被験者数設定の根拠】 SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験の臨床試験成績から、観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量についてエフェクトサイズを 0.371 と仮定した。エフェクトサイズは、28 日あたりの部分発作回数を対数変換した値のプラセボ群との差を−0.286、その標準偏差を 0.77 として算出した。−0.286 のプラセボ群との差は、指数で戻した場合、プラセボ群に対する約 25%の減少効果に相当する。このエフェクトサイズで、全集団の検出力を 93%、有意水準 5%の両側検定とすると、各投与群 180 例の被験者が必要と考えられた。実施国別ではエフェクトサイズ及び標準偏差を同等と仮定して、検出力を 86%、有意水準 5%の両側検定とすると、中国人集団では各投与群 135 例、日本人集団では各投与群 45 例の被験者が必要と考えられた。 以上より、スクリーニング脱落率を 20%と想定して中国人は約 507 例、日本人は約 169 例の被験者を登録することにより、有効性の主要解析に必要な 540 例の被験者を得られることが期待された。
対象	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
主な選択/除外基準	選択基準： 1)　16 歳以上 70 歳以下で性別は不問 2)　国際抗てんかん連盟による「てんかん発作の臨床・脳波分類（1981）」により、部分発作を伴うてんかんと診断され、EEG 及び脳コンピュータ断層撮影（CT）又は磁気共鳴画像（MRI）の所見と一致すること。EEG 及び脳 CT 又は MRI の検査をスクリーニング来院前に実施した場合は、結果が得られた時期を問わず、すべての結果を有効とし、スクリーニング来院前に実施していない場合は、観察期間の第 2 回来院前／来院時に実施し、結果が得られていること 3)　2 剤以上の抗てんかん薬（併用又は順次投与）による治療を過去に受けたにも関わらず、部分発作が 2 年以上認められており、更に観察期間開始前 8 週間に平均して 28 日あたり 4 回以上の部分発作が認められ、発作消失期間が 21 日以内である患者。単純部分発作の場合は、運動徴候を認める患者のみが選択基準を満たすものとする 4)　VNS の治療の有無に関わらず、1〜3 剤の抗てんかん薬による治療（経口投与で、かつ連日投与に限る）を受けている患者。VNS の治療は治験参加の 6 ヵ月以上前に開始しており、併用する抗てんかん薬の用法用量及び VNS の設定が、観察期間開始 4 週間以上前から一定に保たれている患者。ただし、観察期間開始前の緊急処置薬としてベンゾジアゼピン系薬剤の使用は可とする 5)　体重が 40 kg 以上の患者

表 2.7.6.7.1-1 試験方法の概略（続き）

項目	内容
主な選択/除外基準（続き）	除外基準： 1) 過去に本治験に参加したことがある、又は過去に他のラコサミド試験で投与群に割り付けられたことがある患者 2) 急性又は亜急性の進行性の中枢神経系疾患が認められる患者 3) 生涯において自殺企図の既往がある（実際の企図、過去に中断又は中止された企図を含む）、又は観察期間開始 6 ヵ月以内に自殺念慮が認められる患者（スクリーニング時にコロンビア自殺評価スケールの質問 4 又は質問 5 のいずれかに「はい」と回答） 4) 観察期間開始時の ALT、AST 又は総ビリルビンが正常上限値の 2 倍以上、又は ALP が正常上限値の 3 倍以上の患者 5) 観察期間開始時に腎機能障害が認められる患者（以下の計算式で CL_{CR} が 30 mL/分未満） 成人男性：CL_{CR}=(140 −年齢) ×体重[kg] / (72 ×血清クレアチニン[mg/dL]) 成人女性：CL_{CR}={(140 −年齢) ×体重[kg] / (72 ×血清クレアチニン[mg/dL])} × 0.85 6) ペースメーカー非使用時に洞不全症候群が認められる、第二度、第三度房室ブロックが認められる又は他の臨床的に意味のある心電図異常が認められる患者 7) ブルガダ症候群等のナトリウムチャネル障害がある患者 8) 観察期間開始前 3 ヵ月以内に心筋梗塞の既往がある患者 9) ニューヨーク心臓協会のクラス III 又は IV に分類される心不全が認められる患者 10) 現在又は過去に、偽発作、転換性障害、若しくはてんかん発作と混同されることがある他の非てんかん発作を有する患者 11) 観察期間開始前 8 週間以内に群発発作により数えられない回数の発作（発作の持続が 30 分未満で、個々の発作の始まりと終わりが区別できないような頻度で数回の発作が起きる）が起きた患者 12) 全般発作の既往がある患者 13) 観察期間開始前 12 ヵ月以内にてんかん重積状態の既往がある患者 14) 観察期間開始前 2 年以内にてんかん治療のための外科手術の既往がある患者（VNS の植込手術は除く） 15) 観察期間開始前 4 週間以内にケトン食療法を受けていた患者 16) 観察期間開始前 4 週間以内に中枢神経系に影響を及ぼす以下の薬剤を定期的に服用していた患者：統合失調症治療薬、精神刺激薬、モノアミンオキシダーゼ阻害薬、バルビツール酸系薬（抗けいれん薬としての併用療法は除く）、麻薬性鎮痛薬、臭化カリウム、臭化ナトリウム、臭化カルシウム、プレガバリン、てんかんの適応を有する漢方薬

表 2.7.6.7.1-1　試験方法の概略（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験薬、投与量及び投与方法</td><td>
治験薬：
ラコサミド 50 mg 錠：バッチ番号 BX1007140、BX1009124（中国のみで使用）
ラコサミド 100 mg 錠：バッチ番号 BX1005824
対照薬：
プラセボ錠：バッチ番号 BX1005579、BX1005582
投与量及び投与方法：
1)　増量期間
増量期間開始時に、プラセボ又はラコサミド 100 mg/日のいずれかで投与を開始した。LCM 400 mg 群の被験者には、ラコサミド 100 mg/日の投与を開始し、毎週 100 mg/日ずつ増量し、4 週目の開始時に 400 mg/日にした。LCM 200 mg 群の被験者には、ラコサミド 100 mg/日の投与を開始し、2 週目の開始時に 200 mg/日にした。下表に各投与群における増量期間の投与量を示した。
なお、忍容性に問題があった場合は、増量期間終了時に 1 段階（100 mg/日）減量することを認めた。増量期間中に忍容性に問題があった被験者、又は 1 段階減量した用量で忍容性に問題があった被験者は治験を中止した。一度減量した場合は、再度増量することを認めなかった。
<table>
<tr><th rowspan="2">投与群</th><th colspan="4">増量期間 (4 週間)</th></tr>
<tr><th>1 週目</th><th>2 週目</th><th>3 週目</th><th>4 週目</th></tr>
<tr><td>LCM 400 mg 群</td><td>100 mg/日</td><td>200 mg/日</td><td>300 mg/日</td><td>400 mg/日</td></tr>
<tr><td>LCM 200 mg 群</td><td>100 mg/日</td><td>200 mg/日</td><td>200 mg/日</td><td>200 mg/日</td></tr>
<tr><td>プラセボ群</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td></tr>
</table>
LCM：ラコサミド

2)　維持期間
増量期間を終了した被験者は維持期間に移行し、割り付けられた用量又は 1 段階（100 mg/日）減量した被験者は減量した用量を 12 週間投与した。維持期間で減量が必要になった被験者は治験を中止した。

3)　移行期間又は減量期間
維持期間を完了し非盲検の長期継続投与試験（EP0009 試験）への参加を選択した被験者は、移行期間に移行し、二重盲検下で維持期間を完了した時点の用量を 2 週間で 200 mg/日に調整した。増量期間又は維持期間を完了できず治験を中止した被験者及び EP0009 試験への参加を選択しなかった被験者は、3 週間の減量期間に移行し、二重盲検下で減量した。
なお、増量期間で治験を初期（2 週目まで）に中止した被験者は減量期間を 2 週間とし、治験薬（プラセボ）を服用しなかった。また、増量期間又は維持期間を完了できず治験を中止した被験者は、治験薬の最終投与から 2 週間後に最終来院した。
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.7.1-1　試験方法の概略（続き）

<table>
<tr><th colspan="2">項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験薬、投与量及び投与方法（続き）</td><td></td><td>投与量及び投与方法（続き）：
3)　移行期間又は減量期間（続き）
下表に各投与群における移行期間・減量期間の投与量を示した。
<table><tr><th rowspan="2">投与群</th><th colspan="2">移行期間 (2 週間)</th></tr><tr><th>1 週目</th><th>2 週目</th></tr><tr><td>LCM 400 mg 群 a)</td><td>200 mg/日</td><td>200 mg/日</td></tr><tr><td>LCM 200 mg 群 b)</td><td>200 mg/日</td><td>200 mg/日</td></tr><tr><td>プラセボ群</td><td>100 mg/日</td><td>200 mg/日</td></tr></table>LCM：ラコサミド
a)　300 mg/日に減量した被験者を含む
b)　100 mg/日に減量した被験者を含む
<table><tr><th rowspan="2">投与群</th><th colspan="3">減量期間 (3 週間)</th></tr><tr><th>1 週目</th><th>2 週目</th><th>3 週目</th></tr><tr><td>LCM 400 mg 群 a)</td><td>200 mg/日</td><td>NA</td><td>NA</td></tr><tr><td>LCM 200 mg 群 b)</td><td>プラセボ</td><td>NA</td><td>NA</td></tr><tr><td>プラセボ群</td><td>プラセボ</td><td>NA</td><td>NA</td></tr></table>LCM：ラコサミド
注：増量期間の早期（2 週目まで）に治験を中止した被験者は治験薬（プラセボ）を服用しない
a)　300 mg/日に減量した被験者を含む
b)　100 mg/日に減量した被験者を含む
治験薬はいずれの期間も朝・夕 1 日 2 回経口投与した。</td></tr>
<tr><td colspan="2">投与期間</td><td>最長投与期間 18 週間
・　増量期間 4 週間
・　維持期間 12 週間
・　移行期間 2 週間又は減量期間 1 週間</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>有効性</td><td>主要評価項目：
・　観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量
副次評価項目：
・　観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレート（観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率が 50%以上であった被験者の割合）
・　観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率（%）
・　観察期間に対する治療期間（増量期間+維持期間）の 28 日あたりの部分発作回数の変化量
その他の評価項目：
・　観察期間に対する治療期間（増量期間+維持期間）の 50%レスポンダーレート
・　観察期間に対する治療期間（増量期間+維持期間）の 28 日あたりの部分発作回数の変化率（%）
・　観察期間に対する維持期間の減少率カテゴリー別改善効果［観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率が 75%以上減少、50%以上 75%未満減少、25%以上 50%未満減少、不変（25%未満減少から 25%未満増加）、増加（25%以上増加）した被験者］
・　観察期間に対する治療期間（増量期間+維持期間）の減少率カテゴリー別改善効果
・　維持期間における発作消失被験者（維持期間を完了した被験者のうち、維持期間を通じて発作消失状態を達成した被験者）
・　維持期間における発作消失日数の割合（維持期間に移行した被験者の維持期間中の発作消失日数の割合）</td></tr>
</table>

表 2.7.6.7.1-1　試験方法の概略（続き）

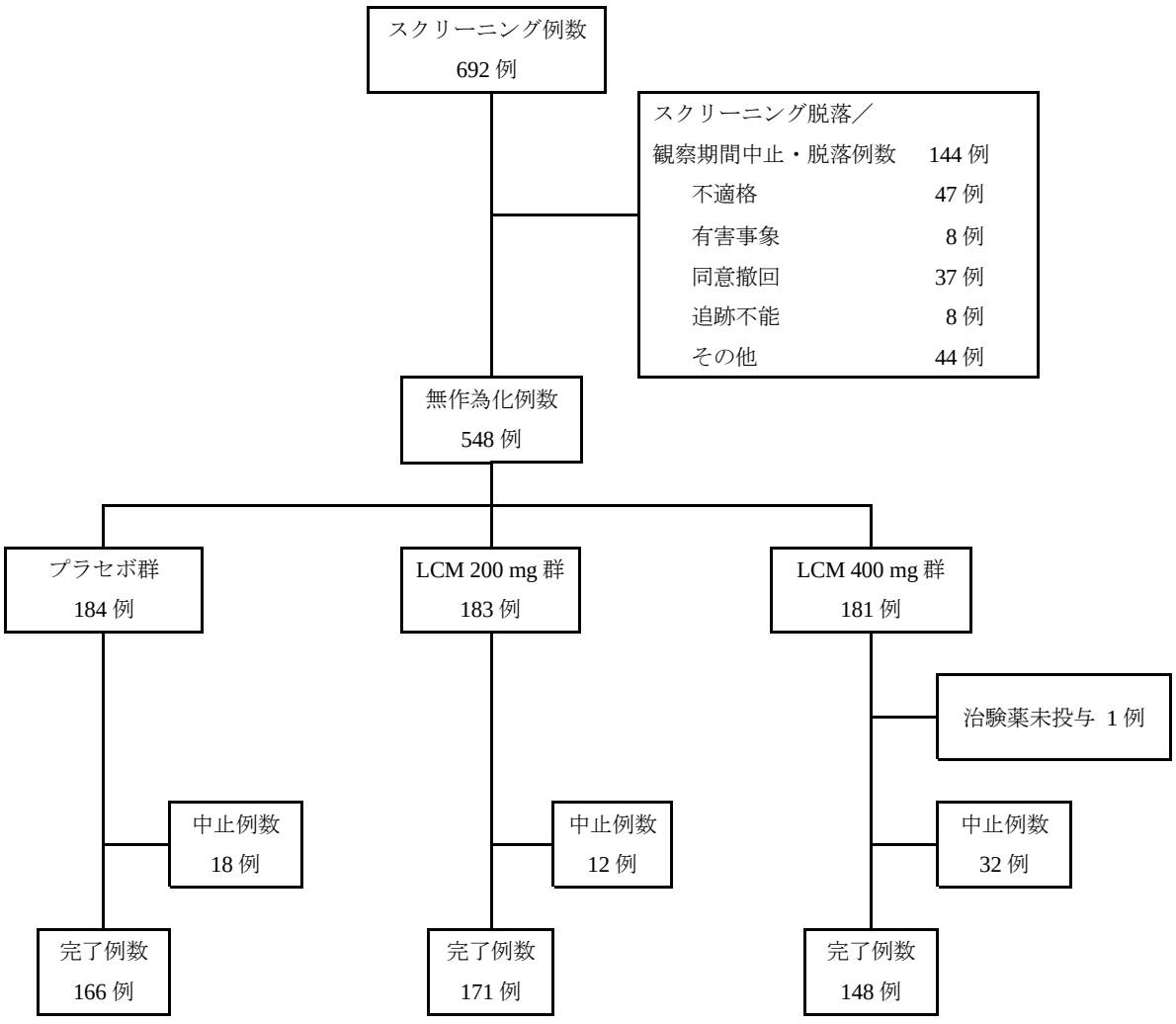
項目		内容
評価項目（続き）	安全性	・　被験者の自発的報告又は治験責任医師の観察により報告された有害事象 ・　有害事象による治験中止例 ・　血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査のパラメータの変化量 ・　12 誘導心電図の変化量 ・　バイタルサイン（血圧及び脈拍数）の変化量 ・　体重の変化量
	薬物動態	ラコサミドの血漿中濃度
統計解析方法		解析対象集団の定義： SS：無作為割り付け後、治験薬を 1 回以上服用した被験者 FAS：無作為割り付け後、治験薬を 1 回以上服用し、観察期間後の有効性評価を 1 回以上実施した被験者 PPS：FAS のうち、維持期間の有効性評価を 1 回以上実施し、かつ有効性に影響を及ぼすと考えられる治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者 PK-PPS：FAS のうち、投与記録、検体採取時間及び投与後の血漿中薬物濃度が 1 回以上得られ、かつ薬物動態に関連する治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者 有効性の解析は FAS を対象とし、また、主要評価項目及び副次評価項目は感度分析として PPS についても解析した。安全性の解析は SS、薬物動態の解析は PK-PPS を対象とした。 有効性： 観察期間及び維持期間の 28 日あたりの部分発作回数を算出した。対数変換した維持期間の 28 日あたりの部分発作回数について、投与群及び実施国を固定因子とし、対数変換した観察期間の 28 日あたりの平均部分発作回数を共変量とした共分散分析を実施し、最小二乗平均にてラコサミド投与群とプラセボ群を比較した。プラセボ群との比較は、LCM 400 mg 群より順に階層的に行い、LCM 400 mg 群がプラセボ群に対して統計学的に有意な場合（有意水準：$p<0.05$）、ラコサミドの効果ありとみなし、LCM 200 mg 群で検定を継続した。 安全性： 有害事象について発現例数、発現率を投与群別及び実施国別に求めた。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及び実施国別に求めた。
治験責任医師		72 名
治験実施医療機関		72 医療機関（日本：41 医療機関、中国：31 医療機関）
公表文献		なし
治験実施期間		2012 年 9 月～2014 年 8 月

（1）　被験者の内訳

本治験の被験者の内訳を図 2.7.6.7.1-1 に、本治験の被験者及び中止理由の内訳について全集団を表 2.7.6.7.1-2 に、日本人集団を表 2.7.6.7.1-3 に、中国人集団を表 2.7.6.7.1-4 に示した。

本治験では 692 例がスクリーニングされ、548 例が無作為化された。このうち、治験薬を 1 回以上服薬した 547 例を SS とした。また、観察期間後の有効性評価を 1 回以上実施した 544 例を FAS とし、このうち、維持期間の有効性評価を 1 回以上実施し、かつ有効性に影響を及ぼすと考えられる治験実施計画書からの重大な逸脱がない 485 例を PPS とした。なお、FAS のうち、投与記録、検体採取時間及び投与後の血漿中薬物濃度が 1 回以上得られ、かつ薬物動態に関連する治験実施計画書からの重大な逸脱がない 539 例を PK-PPS とした。

日本人は 156 例がスクリーニングされ、142 例が無作為化された。SS、FAS 及び PK-PPS は各 142 例、PPS は 128 例とした。中国人は 536 例がスクリーニングされ、406 例が無作為化された。このうち、LCM 400 mg 群に割り付けられた 1 例（被験者番号 [redacted]）は、治験薬投与前に中止したため SS は 405 例とした。FAS は 402 例、PPS は 357 例、PK-PPS は 397 例とした。日本人集団は中国人集団よりも被験者数が少ないが、治験を完了した被験者の割合はいずれの投与群も中国人集団と同様であった。



LCM：ラコサミド

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 1.1.1、Table 1.2.1、Table 1.3.1.2、Listing 1

図 2.7.6.7.1-1　被験者の内訳

表 2.7.6.7.1-2 全集団の被験者及び中止理由の内訳：SS

	プラセボ群 N=184	LCM 200 mg 群 N=183	LCM 400 mg 群 N=180	合計 N=547
	例数 (%)			
無作為化例	184 (100)	183 (100)	180 (100) [a)]	547 (100) [a)]
増量期間完了例	176 (95.7)	175 (95.6)	168 (93.3)	519 (94.9)
維持期間前減量例 [b)]	5 (2.7)	16 (8.7)	36 (20.0)	57 (10.4)
維持期間完了例	168 (91.3)	171 (93.4)	149 (82.8)	488 (89.2)
完了例	166 (90.2)	171 (93.4)	148 (82.2)	485 (88.7)
中止例	18 (9.8)	12 (6.6)	32 (17.8)	62 (11.3)
中止理由				
治験実施計画書逸脱	2 (1.1)	2 (1.1)	0	4 (0.7)
効果不十分	0	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (0.4)
有害事象	14 (7.6)	8 (4.4)	28 (15.6)	50 (9.1)
同意撤回	0	1 (0.5)	2 (1.1)	3 (0.5)
追跡不能	2 (1.1)	0	1 (0.6)	3 (0.5)
その他	0	0	0	0

LCM：ラコサミド

a) LCM 400 mg 群に割り付けられた 1 例は、治験薬投与前に中止したため SS から除外された

b) 増量期間終了時に 1 段階（100 mg/日）減量した被験者

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 1.2.1、Table 1.3.1.2、Listing 1、Listing 2

表 2.7.6.7.1-3 日本人集団の被験者及び中止理由の内訳：SS

	プラセボ群 N=48	LCM 200 mg 群 N=47	LCM 400 mg 群 N=47	合計 N=142
	例数 (%)			
無作為化例	48 (100)	47 (100)	47 (100)	142 (100)
増量期間完了例	47 (97.9)	45 (95.7)	41 (87.2)	133 (93.7)
維持期間前減量例 [a)]	0	5 (10.6)	14 (29.8)	19 (13.4)
維持期間完了例	46 (95.8)	45 (95.7)	37 (78.7)	128 (90.1)
完了例	45 (93.8)	45 (95.7)	37 (78.7)	127 (89.4)
中止例	3 (6.3)	2 (4.3)	10 (21.3)	15 (10.6)
中止理由				
治験実施計画書逸脱	0	0	0	0
効果不十分	0	0	0	0
有害事象	3 (6.3)	2 (4.3)	10 (21.3)	15 (10.6)
同意撤回	0	0	0	0
追跡不能	0	0	0	0
その他	0	0	0	0

LCM：ラコサミド

a) 増量期間終了時に 1 段階（100 mg/日）減量した被験者

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 1.2.3、Table 1.3.3.2

表 2.7.6.7.1-4　中国人集団の被験者及び中止理由の内訳：SS

	プラセボ群 N=136	LCM 200 mg 群 N=136	LCM 400 mg 群 N=133	合計 N=405
	例数 (%)			
無作為化例	136 (100)	136 (100)	133 (100) [a)]	405 (100) [a)]
増量期間完了例	129 (94.9)	130 (95.6)	127 (95.5)	386 (95.3)
維持期間前減量例 [b)]	5 (3.7)	11 (8.1)	22 (16.5)	38 (9.4)
維持期間完了例	122 (89.7)	126 (92.6)	112 (84.2)	360 (88.9)
完了例	121 (89.0)	126 (92.6)	111 (83.5)	358 (88.4)
中止例	15 (11.0)	10 (7.4)	22 (16.5)	47 (11.6)
中止理由				
治験実施計画書逸脱	2 (1.5)	2 (1.5)	0	4 (1.0)
効果不十分	0	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.5)
有害事象	11 (8.1)	6 (4.4)	18 (13.5)	35 (8.6)
同意撤回	0	1 (0.7)	2 (1.5)	3 (0.7)
追跡不能	2 (1.5)	0	1 (0.8)	3 (0.7)
その他	0	0	0	0

LCM：ラコサミド

a)　LCM 400 mg 群に割り付けられた 1 例は、治験薬投与前に中止したため SS から除外された

b)　増量期間終了時に 1 段階（100 mg/日）減量した被験者

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 1.2.2、Table 1.3.2.2、Listing 1、Listing 2

（2）　被験者背景

1）　人口統計学的特性

本治験の SS での人口統計学的特性について全集団を表 2.7.6.7.1-5 に、日本人集団を表 2.7.6.7.1-6 に、中国人集団を表 2.7.6.7.1-7 に示した。

本治験の人種の割合は、合計で日本人 26.0%、中国人 74.0%であった。本治験の性別は、いずれの投与群も男性の割合が高く、合計で男性 54.8%、女性 45.2%であった。その他の被験者背景は、各投与群で同様であった。また、FAS の被験者背景も SS と同様であった。

日本人集団はいずれの投与群も女性の割合が高く、合計で男性 42.3%、女性 57.7%であったが、中国人集団はいずれの投与群も男性の割合が高く、合計で男性 59.3%、女性 40.7%であった。その他の被験者背景は、日本人集団及び中国人集団のいずれも各投与群で同様であった。

表 2.7.6.7.1-5 全集団の人口統計学的特性：SS

		プラセボ群 N=184	LCM 200 mg 群 N=183	LCM 400 mg 群 N=180	合計 N=547
性別、例数 (%)	男性	102 (55.4)	94 (51.4)	104 (57.8)	300 (54.8)
	女性	82 (44.6)	89 (48.6)	76 (42.2)	247 (45.2)
人種、例数 (%)	日本人	48 (26.1)	47 (25.7)	47 (26.1)	142 (26.0)
	中国人	136 (73.9)	136 (74.3)	133 (73.9)	405 (74.0)
年齢 (歳)	平均値 ± 標準偏差	31.8 ± 12.0	33.2 ± 12.2	32.3 ± 11.9	32.5 ± 12.0
	中央値	30.0	31.0	29.0	30.0
	最小値 – 最大値	16 – 64	16 – 67	16 – 65	16 – 67
年齢グループ、	16 歳未満	0	0	0	0
例数 (%)	16 歳以上 65 歳未満	184 (100)	181 (98.9)	179 (99.4)	544 (99.5)
	65 歳以上	0	2 (1.1)	1 (0.6)	3 (0.5)
身長 (cm)	平均値 ± 標準偏差	164.32 ± 7.98	164.32 ± 8.09	164.59 ± 8.78	164.41 ± 8.27
	中央値	165.00	163.50	165.00	164.00
	最小値 – 最大値	144.3 – 180.0	140.2 – 185.0	145.0 – 183.0	140.2 – 185.0
体重 (kg)	平均値 ± 標準偏差	63.28 ± 15.29	61.02 ± 13.43	60.65 ± 13.08	61.65 ± 14.00
	中央値	61.00	59.60	59.00	60.00
	最小値 – 最大値	40.5 – 131.4	40.0 – 95.0	40.0 – 109.0	40.0 – 131.4
BMI (kg/m^2)	平均値 ± 標準偏差	23.31 ± 4.82	22.43 ± 3.76	22.28 ± 3.87	22.68 ± 4.19
	中央値	22.03	21.96	21.49	21.88
	最小値 – 最大値	14.4 – 49.1	15.0 – 33.9	15.8 – 37.3	14.4 – 49.1

LCM：ラコサミド

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 3.1.1.2

表 2.7.6.7.1-6 日本人集団の人口統計学的特性：SS

		プラセボ群 N=48	LCM 200 mg 群 N=47	LCM 400 mg 群 N=47	合計 N=142
性別、例数 (%)	男性	16 (33.3)	22 (46.8)	22 (46.8)	60 (42.3)
	女性	32 (66.7)	25 (53.2)	25 (53.2)	82 (57.7)
年齢 (歳)	平均値 ± 標準偏差	33.1 ± 13.1	36.2 ± 14.3	37.8 ± 12.1	35.7 ± 13.2
	中央値	33.0	38.0	39.0	35.0
	最小値 – 最大値	17 – 64	16 – 67	16 – 65	16 – 67
年齢グループ、	16 歳未満	0	0	0	0
例数 (%)	16 歳以上 65 歳未満	48 (100)	46 (97.9)	46 (97.9)	140 (98.6)
	65 歳以上	0	1 (2.1)	1 (2.1)	2 (1.4)
身長 (cm)	平均値 ± 標準偏差	160.63 ± 7.62	161.35 ± 8.19	162.10 ± 8.30	161.35 ± 8.00
	中央値	160.45	161.30	160.00	160.45
	最小値 – 最大値	144.3 – 178.9	142.5 – 175.5	147.3 – 178.9	142.5 – 178.9

LCM：ラコサミド

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 3.1.3.2

表 2.7.6.7.1-6　日本人集団の人口統計学的特性：SS（続き）

		プラセボ群 N=48	LCM 200 mg 群 N=47	LCM 400 mg 群 N=47	合計 N=142
体重 (kg)	平均値 ± 標準偏差	59.95 ± 18.11	56.34 ± 12.31	57.24 ± 11.69	57.86 ± 14.34
	中央値	55.55	52.80	54.50	54.10
	最小値 – 最大値	40.5 – 131.4	40.0 – 92.2	40.8 – 93.7	40.0 – 131.4
BMI (kg/m^2)	平均値 ± 標準偏差	23.09 ± 5.99	21.55 ± 3.85	21.72 ± 3.76	22.12 ± 4.68
	中央値	21.37	20.08	20.39	20.78
	最小値 – 最大値	16.3 – 49.1	15.0 – 33.9	16.7 – 30.7	15.0 – 49.1

LCM：ラコサミド

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 3.1.3.2

表 2.7.6.7.1-7　中国人集団の人口統計学的特性：SS

		プラセボ群 N=136	LCM 200 mg 群 N=136	LCM 400 mg 群 N=133	合計 N=405
性別、例数 (%)	男性	86 (63.2)	72 (52.9)	82 (61.7)	240 (59.3)
	女性	50 (36.8)	64 (47.1)	51 (38.3)	165 (40.7)
年齢 (歳)	平均値 ± 標準偏差	31.4 ± 11.6	32.2 ± 11.2	30.3 ± 11.3	31.3 ± 11.3
	中央値	29.0	30.0	27.0	29.0
	最小値 – 最大値	16 – 62	16 – 67	16 – 60	16 – 67
年齢グループ、例数 (%)	16 歳未満	0	0	0	0
	16 歳以上 65 歳未満	136 (100)	135 (99.3)	133 (100)	404 (99.8)
	65 歳以上	0	1 (0.7)	0	1 (0.2)
身長 (cm)	平均値 ± 標準偏差	165.62 ± 7.72	165.35 ± 7.83	165.46 ± 8.80	165.48 ± 8.11
	中央値	165.80	164.25	165.00	165.00
	最小値 – 最大値	145.0 – 180.0	140.2 – 185.0	145.0 – 183.0	140.2 – 185.0
体重 (kg)	平均値 ± 標準偏差	64.45 ± 14.06	62.63 ± 13.46	61.85 ± 13.37	62.98 ± 13.64
	中央値	63.00	60.75	60.00	61.00
	最小値 – 最大値	41.0 – 125.0	40.5 – 95.0	40.0 – 109.0	40.0 – 125.0
BMI (kg/m^2)	平均値 ± 標準偏差	23.39 ± 4.35	22.74 ± 3.69	22.48 ± 3.90	22.87 ± 4.00
	中央値	22.44	22.46	21.63	22.09
	最小値 – 最大値	14.4 – 46.5	15.6 – 33.7	15.8 – 37.3	14.4 – 46.5

LCM：ラコサミド

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 3.1.2.2

2）　疾患特性

本治験の FAS でのベースラインの疾患特性について全集団を表 2.7.6.7.1-8 に、日本人集団を表 2.7.6.7.1-9 に、中国人集団を表 2.7.6.7.1-10 に示した。

本治験の平均罹病期間は合計で 17.66 年であった。ベースラインの疾患特性は、全般的に各投与群で同様であった。また、SS のベースラインの疾患特性も FAS と同様であった。

日本人集団の平均罹病期間は合計で 21.50 年、中国人集団は合計で 16.29 年であり、日本人集団は中国人集団よりも長かった。日本人集団のベースラインの疾患特性は、全集団と比較して、てんかん発作型分類に投与群間で違いがみられたが、このことは日本人集団の被験者数が少ないことに起因していると考えられた。中国人集団のベースラインの疾患特性は、全般的に各投与群で同様であり、全集団と同様であった。

表 2.7.6.7.1-8　全集団の疾患特性：FAS

		プラセボ群 N=183	LCM 群		合計 N=544
			200 mg N=182	400 mg N=179	
罹病期間 (年)	例数	183	180 [a)]	179	542 [a)]
	平均値 ± 標準偏差	16.80 ± 11.54	18.29 ± 10.88	17.91 ± 11.69	17.66 ± 11.37
	中央値	14.34	16.57	15.45	15.44
	最小値 – 最大値	1.2 – 59.0	1.3 – 53.5	0.4 – 56.4	0.4 – 59.0
病因、例数 (%)	病因不明	105 (57.4)	122 (67.0)	115 (64.2)	342 (62.9)
	特発性要因	19 (10.4)	17 (9.3)	23 (12.8)	59 (10.8)
	潜因性要因	86 (47.0)	105 (57.7)	92 (51.4)	283 (52.0)
	病因既知 [b)]	78 (42.6)	60 (33.0)	64 (35.8)	202 (37.1)
	遺伝的要因	0	0	2 (1.1)	2 (0.4)
	先天異常	6 (3.3)	7 (3.8)	6 (3.4)	19 (3.5)
	周産期障害	4 (2.2)	10 (5.5)	1 (0.6)	15 (2.8)
	頭蓋外傷	14 (7.7)	8 (4.4)	12 (6.7)	34 (6.3)
	脳腫瘍	5 (2.7)	3 (1.6)	2 (1.1)	10 (1.8)
	脳外科手術	3 (1.6)	2 (1.1)	5 (2.8)	10 (1.8)
	原発性の退行性病変	1 (0.5)	2 (1.1)	3 (1.7)	6 (1.1)
	脳血管障害	1 (0.5)	3 (1.6)	3 (1.7)	7 (1.3)
	脳感染	32 (17.5)	16 (8.8)	17 (9.5)	65 (11.9)
	中毒性要因	2 (1.1)	0	1 (0.6)	3 (0.6)
	代謝要因	0	0	0	0
	その他	13 (7.1)	11 (6.0)	17 (9.5)	41 (7.5)
てんかん発作型分類、例数 (%) [c)]	単純部分発作	60 (32.8)	64 (35.2)	61 (34.1)	185 (34.0)
	複雑部分発作				
	単純部分発作で始まり意識減損に移行するもの	62 (33.9)	46 (25.3)	50 (27.9)	158 (29.0)
	意識減損で始まるもの	121 (66.1)	123 (67.6)	123 (68.7)	367 (67.5)
	二次性全般化発作	129 (70.5)	114 (62.6)	107 (59.8)	350 (64.3)

LCM：ラコサミド

注：てんかん発作型分類は、治験開始前に認められた部分発作に基づく

a)　LCM 200 mg 群に割り付けられた 2 例の罹病期間は不明であったため集計から除外した

b)　複数の病因に該当する重複例を含む

c)　複数の発作型分類及び発作型のカテゴリーに該当する重複例を含む

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 3.2.1.1、Table 3.3.1.1

表 2.7.6.7.1-9 日本人集団の疾患特性：FAS

		プラセボ群 N=48	LCM 群		合計 N=142
			200 mg N=47	400 mg N=47	
罹病期間 (年)	例数	48	47	47	142
	平均値 ± 標準偏差	20.06 ± 13.36	22.30 ± 11.71	22.18 ± 13.97	21.50 ± 13.00
	中央値	17.94	22.29	20.13	19.82
	最小値 – 最大値	2.0 – 54.9	2.4 – 53.5	3.4 – 56.4	2.0 – 56.4
病因、例数 (%)	病因不明	29 (60.4)	28 (59.6)	28 (59.6)	85 (59.9)
	特発性要因	2 (4.2)	0	3 (6.4)	5 (3.5)
	潜因性要因	27 (56.3)	28 (59.6)	25 (53.2)	80 (56.3)
	病因既知 [a]	19 (39.6)	19 (40.4)	19 (40.4)	57 (40.1)
	遺伝的要因	0	0	2 (4.3)	2 (1.4)
	先天異常	4 (8.3)	2 (4.3)	5 (10.6)	11 (7.7)
	周産期障害	0	5 (10.6)	0	5 (3.5)
	頭蓋外傷	4 (8.3)	3 (6.4)	1 (2.1)	8 (5.6)
	脳腫瘍	1 (2.1)	1 (2.1)	0	2 (1.4)
	脳外科手術	1 (2.1)	1 (2.1)	0	2 (1.4)
	原発性の退行性病変	0	1 (2.1)	1 (2.1)	2 (1.4)
	脳血管障害	0	2 (4.3)	1 (2.1)	3 (2.1)
	脳感染	6 (12.5)	4 (8.5)	4 (8.5)	14 (9.9)
	中毒性要因	0	0	0	0
	代謝要因	0	0	0	0
	その他	4 (8.3)	1 (2.1)	6 (12.8)	11 (7.7)
てんかん発作型分類、例数 (%) [b]	単純部分発作	23 (47.9)	30 (63.8)	25 (53.2)	78 (54.9)
	複雑部分発作				
	単純部分発作で始まり意識減損に移行するもの	24 (50.0)	17 (36.2)	24 (51.1)	65 (45.8)
	意識減損で始まるもの	36 (75.0)	36 (76.6)	36 (76.6)	108 (76.1)
	二次性全般化発作	31 (64.6)	26 (55.3)	26 (55.3)	83 (58.5)

LCM：ラコサミド

注：てんかん発作型分類は、治験開始前に認められた部分発作に基づく

a) 複数の病因に該当する重複例を含む

b) 複数の発作型分類及び発作型のカテゴリーに該当する重複例を含む

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 3.2.3.1、Table 3.3.3.1

表 2.7.6.7.1-10　中国人集団の疾患特性：FAS

		プラセボ群 N=135	LCM 群		合計 N=402
			200 mg N=135	400 mg N=132	
罹病期間 (年)	例数	135	133 [a)]	132	400 [a)]
	平均値 ± 標準偏差	15.64 ± 10.63	16.87 ± 10.24	16.39 ± 10.40	16.29 ± 10.41
	中央値	13.88	15.37	13.85	14.39
	最小値 – 最大値	1.2 – 59.0	1.3 – 50.8	0.4 – 46.2	0.4 – 59.0
病因、例数 (%)	病因不明	76 (56.3)	94 (69.6)	87 (65.9)	257 (63.9)
	特発性要因	17 (12.6)	17 (12.6)	20 (15.2)	54 (13.4)
	潜因性要因	59 (43.7)	77 (57.0)	67 (50.8)	203 (50.5)
	病因既知 [b)]	59 (43.7)	41 (30.4)	45 (34.1)	145 (36.1)
	遺伝的要因	0	0	0	0
	先天異常	2 (1.5)	5 (3.7)	1 (0.8)	8 (2.0)
	周産期障害	4 (3.0)	5 (3.7)	1 (0.8)	10 (2.5)
	頭蓋外傷	10 (7.4)	5 (3.7)	11 (8.3)	26 (6.5)
	脳腫瘍	4 (3.0)	2 (1.5)	2 (1.5)	8 (2.0)
	脳外科手術	2 (1.5)	1 (0.7)	5 (3.8)	8 (2.0)
	原発性の退行性病変	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.5)	4 (1.0)
	脳血管障害	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.5)	4 (1.0)
	脳感染	26 (19.3)	12 (8.9)	13 (9.8)	51 (12.7)
	中毒性要因	2 (1.5)	0	1 (0.8)	3 (0.7)
	代謝要因	0	0	0	0
	その他	9 (6.7)	10 (7.4)	11 (8.3)	30 (7.5)
てんかん発作型分類、例数 (%) [c)]	単純部分発作	37 (27.4)	34 (25.2)	36 (27.3)	107 (26.6)
	複雑部分発作				
	単純部分発作で始まり意識減損に移行するもの	38 (28.1)	29 (21.5)	26 (19.7)	93 (23.1)
	意識減損で始まるもの	85 (63.0)	87 (64.4)	87 (65.9)	259 (64.4)
	二次性全般化発作	98 (72.6)	88 (65.2)	81 (61.4)	267 (66.4)

LCM：ラコサミド

注：てんかん発作型分類は、治験開始前に認められた部分発作に基づく

a)　LCM 200 mg 群に割り付けられた 2 例の罹病期間は不明であったため集計から除外した

b)　複数の病因に該当する重複例を含む

c)　複数の発作型分類及び発作型のカテゴリーに該当する重複例を含む

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 3.2.2.1、Table 3.3.2.1

3)　併用療法

本治験の FAS での抗てんかん薬の過去の使用歴及び治療期間（増量期間+維持期間）に併用した抗てんかん薬について全集団を表 2.7.6.7.1-11 に、日本人集団を表 2.7.6.7.1-12 に、中国人集団を表 2.7.6.7.1-13 に示した。

本治験での抗てんかん薬の併用薬剤数は、1 剤併用が 544 例中 121 例（22.2%）、2 剤併用が 231 例（42.5%）、3 剤併用が 192 例（35.3%）であった。併用した抗てんかん薬で最も多かった薬剤はカルバマゼピンで、次いでバルプロ酸ナトリウム、レベチラセタム、ラモトリギンであった。

日本人集団では 1 剤併用が 142 例中 4 例（2.8%）、2 剤併用が 58 例（40.8%）、3 剤併用が 80 例（56.3%）であった。併用した抗てんかん薬で最も多かった薬剤はカルバマゼピンで、次いでレベチラセタム、フェニトイン、バルプロ酸ナトリウムであった。中国人集団では 1 剤併用が 402 例中 117 例（29.1%）、2 剤併用が 173 例（43.0%）、3 剤併用が 112 例（27.9%）であった。併用した抗てんかん薬で最も多かった薬剤はカルバマゼピンで、次いでバルプロ酸ナトリウム、ラモトリギン、oxcarbazepine であった。

抗てんかん薬の併用薬剤数では、日本人集団の 1 剤併用の割合は中国人集団よりも低く、3 剤併用の割合は中国人集団よりも高かった。併用した抗てんかん薬では、日本人集団がレベチラセタム及びフェニトインを併用した割合は中国人集団よりも高く、バルプロ酸ナトリウムを併用した割合は中国人集団よりも低かった。なお、中国人集団で多く併用された oxcarbazepine は日本では未承認のため、併用した日本人はいなかった。また、治験開始時に併用していた抗てんかん薬を除く過去の使用歴では、日本人集団の 4 剤以上使用の割合は中国人集団よりも高かった。

日本人集団では、治験開始時に抗てんかん薬を 3 剤併用していた被験者の割合及び治験開始時に併用していた抗てんかん薬を除く過去の使用歴で 4 剤以上使用していた被験者の割合が中国人集団よりも高く、日本人集団では中国人集団に比べて重症なてんかん患者が組み入れられたと考えられる。

表 2.7.6.7.1-11　全集団の抗てんかん薬の過去の使用歴及び治療期間の抗てんかん薬：FAS

		プラセボ群 N=183	LCM 200 mg 群 N=182	LCM 400 mg 群 N=179	合計 N=544
		例数 (%)			
治験開始までに使用した抗てんかん薬の薬剤数(治験開始時に併用していた抗てんかん薬を除く)	0 剤	11 (6.0)	14 (7.7)	15 (8.4)	40 (7.4)
	1 剤	25 (13.7)	30 (16.5)	34 (19.0)	89 (16.4)
	2 剤	41 (22.4)	39 (21.4)	39 (21.8)	119 (21.9)
	3 剤	36 (19.7)	37 (20.3)	31 (17.3)	104 (19.1)
	4 剤以上	70 (38.3)	62 (34.1)	60 (33.5)	192 (35.3)
治験開始時の抗てんかん薬の併用薬剤数	1 剤	41 (22.4)	45 (24.7)	35 (19.6)	121 (22.2)
	2 剤	71 (38.8)	79 (43.4)	81 (45.3)	231 (42.5)
	3 剤	71 (38.8)	58 (31.9)	63 (35.2)	192 (35.3)
治療期間に抗てんかん薬を 1 剤以上併用していた被験者		183 (100)	182 (100)	179 (100)	544 (100)
治療期間に併用していた抗てんかん薬					
カルバマゼピン		86 (47.0)	91 (50.0)	82 (45.8)	259 (47.6)
oxcarbazepine		31 (16.9)	30 (16.5)	25 (14.0)	86 (15.8)
バルプロ酸ナトリウム		69 (37.7)	52 (28.6)	58 (32.4)	179 (32.9)
バルプロ酸		10 (5.5)	16 (8.8)	20 (11.2)	46 (8.5)

LCM：ラコサミド

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 5.6.1.1、Table 5.7.1

表 2.7.6.7.1-11 全集団の抗てんかん薬の過去の使用歴及び治療期間の抗てんかん薬：FAS（続き）

	プラセボ群 N=183	LCM 200 mg 群 N=182	LCM 400 mg 群 N=179	合計 N=544
	例数 (%)			
治療期間に併用していた抗てんかん薬 (続き)				
バルプロ酸マグネシウム	4 (2.2)	11 (6.0)	7 (3.9)	22 (4.0)
valpromide	0	3 (1.6)	0	3 (0.6)
レベチラセタム	38 (20.8)	38 (20.9)	54 (30.2)	130 (23.9)
ラモトリギン	41 (22.4)	33 (18.1)	43 (24.0)	117 (21.5)
トピラマート	33 (18.0)	26 (14.3)	24 (13.4)	83 (15.3)
クロナゼパム	24 (13.1)	18 (9.9)	19 (10.6)	61 (11.2)
クロバザム	7 (3.8)	9 (4.9)	7 (3.9)	23 (4.2)
ニトラゼパム	2 (1.1)	0	1 (0.6)	3 (0.6)
フェニトイン	20 (10.9)	20 (11.0)	15 (8.4)	55 (10.1)
フェニトインナトリウム	4 (2.2)	4 (2.2)	6 (3.4)	14 (2.6)
フェノバルビタール	13 (7.1)	17 (9.3)	19 (10.6)	49 (9.0)
プリミドン	2 (1.1)	1 (0.5)	0	3 (0.6)
ゾニサミド	8 (4.4)	5 (2.7)	2 (1.1)	15 (2.8)
ガバペンチン	2 (1.1)	3 (1.6)	4 (2.2)	9 (1.7)
スルチアム	1 (0.5)	2 (1.1)	1 (0.6)	4 (0.7)
アセタゾラミド	2 (1.1)	0	1 (0.6)	3 (0.6)
その他の抗てんかん薬	0	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (0.4)

LCM：ラコサミド

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 5.6.1.1、Table 5.7.1

表 2.7.6.7.1-12 日本人集団の抗てんかん薬の過去の使用歴及び治療期間の抗てんかん薬 : FAS

		プラセボ群 N=48	LCM 200 mg 群 N=47	LCM 400 mg 群 N=47	合計 N=142
		例数 (%)			
治験開始までに使用した抗てんかん薬の薬剤数 (治験開始時に併用していた抗てんかん薬を除く)	0 剤	0	0	2 (4.3)	2 (1.4)
	1 剤	3 (6.3)	4 (8.5)	4 (8.5)	11 (7.7)
	2 剤	5 (10.4)	3 (6.4)	5 (10.6)	13 (9.2)
	3 剤	8 (16.7)	8 (17.0)	6 (12.8)	22 (15.5)
	4 剤以上	32 (66.7)	32 (68.1)	30 (63.8)	94 (66.2)
治験開始時の抗てんかん薬の併用薬剤数	1 剤	2 (4.2)	1 (2.1)	1 (2.1)	4 (2.8)
	2 剤	16 (33.3)	18 (38.3)	24 (51.1)	58 (40.8)
	3 剤	30 (62.5)	28 (59.6)	22 (46.8)	80 (56.3)
治療期間に抗てんかん薬を 1 剤以上併用していた被験者		48 (100)	47 (100)	47 (100)	142 (100)
治療期間に併用していた抗てんかん薬					
カルバマゼピン		28 (58.3)	28 (59.6)	29 (61.7)	85 (59.9)
レベチラセタム		20 (41.7)	26 (55.3)	29 (61.7)	75 (52.8)
フェニトイン		16 (33.3)	16 (34.0)	14 (29.8)	46 (32.4)
バルプロ酸ナトリウム		13 (27.1)	12 (25.5)	6 (12.8)	31 (21.8)
バルプロ酸		2 (4.2)	1 (2.1)	2 (4.3)	5 (3.5)
ラモトリギン		11 (22.9)	10 (21.3)	7 (14.9)	28 (19.7)
クロバザム		7 (14.6)	9 (19.1)	7 (14.9)	23 (16.2)
クロナゼパム		2 (4.2)	3 (6.4)	4 (8.5)	9 (6.3)
ニトラゼパム		1 (2.1)	0	1 (2.1)	2 (1.4)
トピラマート		7 (14.6)	5 (10.6)	5 (10.6)	17 (12.0)
ゾニサミド		7 (14.6)	5 (10.6)	1 (2.1)	13 (9.2)
フェノバルビタール		4 (8.3)	3 (6.4)	5 (10.6)	12 (8.5)
プリミドン		2 (4.2)	1 (2.1)	0	3 (2.1)
ガバペンチン		2 (4.2)	1 (2.1)	3 (6.4)	6 (4.2)
スルチアム		1 (2.1)	2 (4.3)	1 (2.1)	4 (2.8)
アセタゾラミド		2 (4.2)	0	1 (2.1)	3 (2.1)

LCM : ラコサミド

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 5.6.3.1、Table 5.7.3

表 2.7.6.7.1-13　中国人集団の抗てんかん薬の過去の使用歴及び治療期間の抗てんかん薬 : FAS

		プラセボ群 N=135	LCM 200 mg 群 N=135	LCM 400 mg 群 N=132	合計 N=402
		例数 (%)			
治験開始までに使用した抗てんかん薬の薬剤数(治験開始時に併用していた抗てんかん薬を除く)	0 剤	11 (8.1)	14 (10.4)	13 (9.8)	38 (9.5)
	1 剤	22 (16.3)	26 (19.3)	30 (22.7)	78 (19.4)
	2 剤	36 (26.7)	36 (26.7)	34 (25.8)	106 (26.4)
	3 剤	28 (20.7)	29 (21.5)	25 (18.9)	82 (20.4)
	4 剤以上	38 (28.1)	30 (22.2)	30 (22.7)	98 (24.4)
治験開始時の抗てんかん薬の併用薬剤数	1 剤	39 (28.9)	44 (32.6)	34 (25.8)	117 (29.1)
	2 剤	55 (40.7)	61 (45.2)	57 (43.2)	173 (43.0)
	3 剤	41 (30.4)	30 (22.2)	41 (31.1)	112 (27.9)
治療期間に抗てんかん薬を 1 剤以上併用していた被験者		135 (100)	135 (100)	132 (100)	402 (100)
治療期間に併用していた抗てんかん薬					
カルバマゼピン		58 (43.0)	63 (46.7)	53 (40.2)	174 (43.3)
oxcarbazepine		31 (23.0)	30 (22.2)	25 (18.9)	86 (21.4)
バルプロ酸ナトリウム		56 (41.5)	40 (29.6)	52 (39.4)	148 (36.8)
バルプロ酸		8 (5.9)	15 (11.1)	18 (13.6)	41 (10.2)
バルプロ酸マグネシウム		4 (3.0)	11 (8.1)	7 (5.3)	22 (5.5)
valpromide		0	3 (2.2)	0	3 (0.7)
ラモトリギン		30 (22.2)	23 (17.0)	36 (27.3)	89 (22.1)
トピラマート		26 (19.3)	21 (15.6)	19 (14.4)	66 (16.4)
レベチラセタム		18 (13.3)	12 (8.9)	25 (18.9)	55 (13.7)
クロナゼパム		22 (16.3)	15 (11.1)	15 (11.4)	52 (12.9)
ニトラゼパム		1 (0.7)	0	0	1 (0.2)
フェノバルビタール		9 (6.7)	14 (10.4)	14 (10.6)	37 (9.2)
フェニトインナトリウム		4 (3.0)	4 (3.0)	6 (4.5)	14 (3.5)
フェニトイン		4 (3.0)	4 (3.0)	1 (0.8)	9 (2.2)
ガバペンチン		0	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (0.7)
ゾニサミド		1 (0.7)	0	1 (0.8)	2 (0.5)
その他の抗てんかん薬		0	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.5)

LCM：ラコサミド

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 5.6.2.1、Table 5.7.2

（3） 有効性

1） 主要評価項目

i) 観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量

観察期間及び維持期間の 28 日あたりの部分発作回数並びに観察期間に対する維持期間の変化量を表 2.7.6.7.1-14 に、観察期間、増量期間及び維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の来院ごとの推移を図 2.7.6.7-2 に示した。また、共分散分析モデル[注 1)]による、観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量の解析結果を表 2.7.6.7.1-15 に示した。

FAS を対象としたプラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群の 28 日あたりの部分発作回数の中央値は、観察期間がそれぞれ 10.50、11.00 及び 10.00 回、維持期間がそれぞれ 9.55、6.47 及び 4.92 回であった。部分発作回数の中央値は、プラセボ群に比べて LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群で増量期間の第 4 回来院から大きく減少し、その減少傾向は維持期間の第 8 週来院まで継続してみられた。

日本人集団では観察期間がそれぞれ 16.65、23.00 及び 13.50 回、維持期間がそれぞれ 11.98、15.33 及び 8.40 回、中国人集団では観察期間がそれぞれ 10.00、8.81 及び 8.40 回、維持期間がそれぞれ 9.11、5.27 及び 4.07 回であった。日本人集団及び中国人集団の部分発作回数の中央値は、全集団と同様の傾向で推移した。日本人集団の観察期間の 28 日あたりの部分発作回数の中央値は、いずれの投与群も中国人集団に比べて高く、日本人集団では中国人集団に比べて重症なてんかん患者が組み入れられたと考えられる。

表 2.7.6.7.1-14　観察期間及び維持期間の 28 日あたりの部分発作回数並びに観察期間に対する維持期間の変化量：FAS

部分発作回数 (中央値)	プラセボ群	LCM 200 mg 群	LCM 400 mg 群
全集団	N=183	N=182	N=179
観察期間	10.50	11.00	10.00
維持期間	9.55	6.47	4.92
観察期間に対する維持期間の変化量 a)	−1.22	−3.33	−4.50
日本人集団	N=48	N=47	N=47
観察期間	16.65	23.00	13.50
維持期間	11.98	15.33	8.40
観察期間に対する維持期間の変化量 a)	−1.60	−4.33	−4.04
中国人集団	N=135	N=135	N=132
観察期間	10.00	8.81	8.40
維持期間	9.11	5.27	4.07
観察期間に対する維持期間の変化量 a)	−1.13	−3.15	−4.50

LCM：ラコサミド

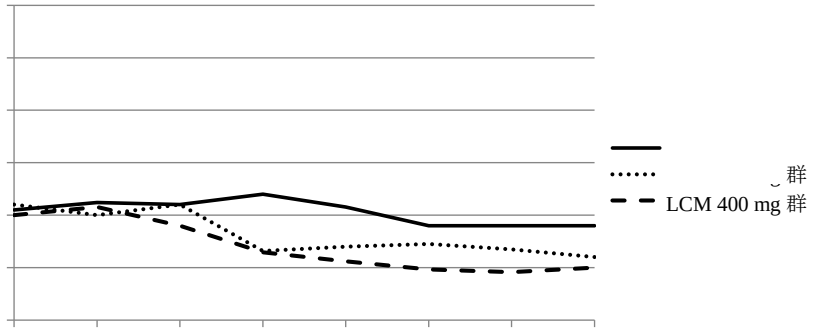
注：維持期間は、維持期間開始前に中止した被験者の増量期間のデータを含む

a)　個々の被験者の観察期間からの変化量の中央値

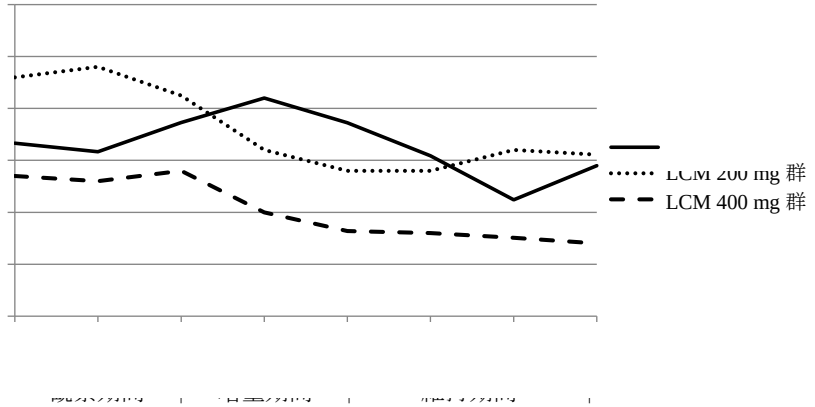
EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 7.1.1.1、Table 7.1.2.1、Table 7.1.3.1

注1) 共分散分析モデルは維持期間における対数変換した28日あたりの部分発作回数を目的変数、投与群及び実施国を固定因子、観察期間における対数変換した28日あたりの平均部分発作回数を共変量とした。

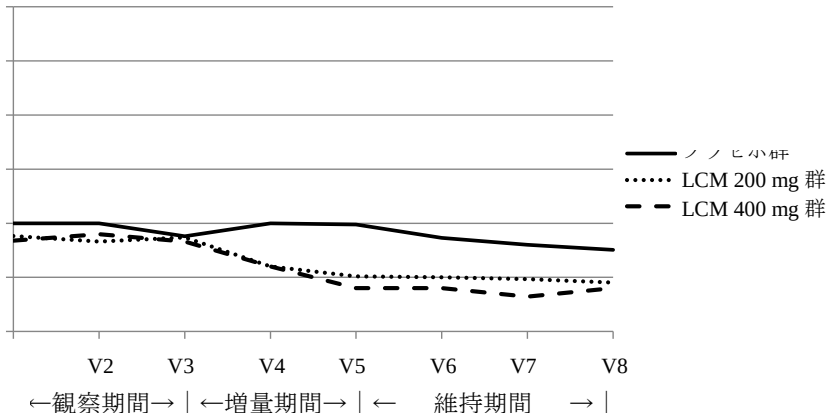
- 全集団（例数：プラセボ群 183 例、LCM 200 mg 群 182 例、LCM 400 mg 群 179 例）



- 日本人集団（例数：プラセボ群 48 例、LCM 200 mg 群 47 例、LCM 400 mg 群 47 例）



- 中国人集団（例数：プラセボ群 135 例、LCM 200 mg 群 135 例、LCM 400 mg 群 132 例）



LCM：ラコサミド

中央値

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 7.2.1.1、Table 7.2.2.1、Table 7.2.3.1 より作図

図 2.7.6.7-2 観察期間、増量期間及び維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の来院ごとの推移：FAS

観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量の中央値は、プラセボ群が−1.22 であったのに対して LCM 200 mg 群が−3.33、LCM 400 mg 群が−4.50 であった。共分散分析を用いてプラセボ群と LCM 400 mg 群より順に階層的に比較したところ、プラセボ群と LCM 400 mg 群及び LCM 200 mg 群との間で統計学的に有意な差が認められた（いずれも p<0.001）。また、プラセボ群に対する減少率は、LCM 400 mg 群及び LCM 200 mg 群でそれぞれ 39.6%（95%信頼区間：30.5%～47.6%）及び 29.4%（95%信頼区間：18.7%～38.7%）であった。

観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量の中央値について、日本人集団ではプラセボ群が−1.60 であったのに対して LCM 200 mg 群が−4.33、LCM 400 mg 群が−4.04 であり、中国人集団ではプラセボ群が−1.13 であったのに対して LCM 200 mg 群が−3.15、LCM 400 mg 群が−4.50 であった。日本人集団の部分発作回数の変化量の中央値は、中国人集団と同様の傾向を示した。また、プラセボ群に対する減少率は、日本人集団では LCM 400 mg 群及び LCM 200 mg 群でそれぞれ 29.2%（95%信頼区間：7.1%～46.0%）及び 17.3%（95%信頼区間：−4.5%～34.6%）、中国人集団ではそれぞれ 43.1%（95%信頼区間：32.8%～51.8%）及び 33.6%（95%信頼区間：21.0%～44.1%）であった。プラセボ群に対する減少率について、日本人集団は中国人集団ほど減少しなかったが、これは日本人集団では中国人集団に比べて重症なてんかん患者が組み入れられたことに起因していると考えられる。

表 2.7.6.7.1-15 ラコサミド投与群の観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量のプラセボ群に対する比較：FAS

	プラセボ群	LCM 200 mg 群	LCM 400 mg 群
全集団	N=183	N=182	N=179
p 値 [a)]	—	<0.001	<0.001
プラセボ群に対する減少率 (%) [b)]	—	29.4	39.6
減少率の 95%信頼区間	—	18.7, 38.7	30.5, 47.6
日本人集団	N=48	N=47	N=47
p 値 [a)]	—	0.110	0.013
プラセボ群に対する減少率 (%) [b)]	—	17.3	29.2
減少率の 95%信頼区間	—	−4.5, 34.6	7.1, 46.0
中国人集団	N=135	N=135	N=132
p 値 [a)]	—	<0.001	<0.001
プラセボ群に対する減少率 (%) [b)]	—	33.6	43.1
減少率の 95%信頼区間	—	21.0, 44.1	32.8, 51.8

LCM：ラコサミド

注：維持期間は、維持期間開始前に中止した被験者の増量期間のデータを含む

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

b) プラセボ群に対する減少率 (%)=100 × {1 − exp(最小二乗平均のラコサミド投与群とプラセボ群の差)}

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 1.2.1、Table 1.2.2、Table 1.2.3、Table 7.3.1.1、Table 7.3.2.1、Table 7.3.3.1

PPS（プラセボ群 162 例、LCM 200 mg 群 166 例及び LCM 400 mg 群 157 例）を対象としたプラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群の観察期間及び維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の中央値、並びに観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量の中央値は、FAS

での結果と同様であり、FAS による主要評価項目の結果の頑健性が確認された。日本人集団及び中国人集団も全集団と同様であった。

2） 副次評価項目

i) 観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレート

観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレート及びプラセボ群に対する比較を表 2.7.6.7.1-16 に示した。

観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレートは、プラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群でそれぞれ 19.7%、38.5%及び 49.2%であった。ロジスティック回帰分析を用いてプラセボ群と LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群の観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレートを比較したところ、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群はいずれもプラセボ群よりも高かった（いずれも $p<0.001$）。

観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレートは、日本人集団ではプラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群でそれぞれ 16.7%、23.4%及び 29.8%、中国人集団ではそれぞれ 20.7%、43.7%及び 56.1%であった。日本人集団及び中国人集団も全集団と同様にプラセボ群に比べて LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群で高かった。日本人集団の 50%レスポンダーレートは LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群共にプラセボ群よりも高かったが、中国人集団の LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群よりも低かった。

表 2.7.6.7.1-16 観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレートの投与群別の比較：FAS

	プラセボ群	LCM 200 mg 群	LCM 400 mg 群
全集団	N=183	N=182	N=179
50%レスポンダーレート (%)	19.7	38.5	49.2
プラセボ群との差	—	18.8	29.5
オッズ比 [a)]	—	2.6	4.1
オッズ比の 95%信頼区間 [a)]	—	1.61, 4.15	2.54, 6.55
オッズ比の p 値 [a)]	—	<0.001	<0.001
日本人集団	N=48	N=47	N=47
50%レスポンダーレート (%)	16.7	23.4	29.8
プラセボ群との差	—	6.7	13.1
オッズ比 [a)]	—	1.5	2.1
オッズ比の 95%信頼区間 [a)]	—	0.55, 4.22	0.79, 5.67
オッズ比の p 値 [a)]	—	0.414	0.134

LCM：ラコサミド

a) 投与群及び実施国を固定因子としたロジスティック回帰モデルを用いた

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 1.2.1、Table 1.2.2、Table 1.2.3、Table 7.6.1.1、Table 7.6.2.1、Table 7.6.3.1

表 2.7.6.7.1-16　観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレートの投与群別の比較：FAS（続き）

	プラセボ群	LCM 200 mg 群	LCM 400 mg 群
中国人集団	N=135	N=135	N=132
50%レスポンダーレート (%)	20.7	43.7	56.1
プラセボ群との差	—	23.0	35.3
オッズ比 [a)]	—	3.0	4.9
オッズ比の 95%信頼区間 [a)]	—	1.73, 5.08	2.84, 8.36
オッズ比の p 値 [a)]	—	<0.001	<0.001

LCM：ラコサミド

a)　投与群及び実施国を固定因子としたロジスティック回帰モデルを用いた

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 1.2.1、Table 1.2.2、Table 1.2.3、Table 7.6.1.1、Table 7.6.2.1、Table 7.6.3.1

ii)　観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率

観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率を表 2.7.6.7.1-17 に示した。

観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率の中央値は、プラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群でそれぞれ−10.10%、−36.75%及び−48.78%であり、プラセボ群に比べて LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群の変化率は大きかった。

日本人集団ではそれぞれ−12.94%、−20.00%及び−40.00%、中国人集団ではそれぞれ−9.93%、−42.86%及び−53.37%であった。日本人集団及び中国人集団も全集団と同様にプラセボ群に比べて LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群の変化率は大きかった。

表 2.7.6.7.1-17　観察期間及び維持期間の 28 日あたりの部分発作回数並びに観察期間に対する維持期間の変化率：FAS

部分発作回数 (中央値)	プラセボ群	LCM 200 mg 群	LCM 400 mg 群
全集団	N=183	N=182	N=179
観察期間	10.50	11.00	10.00
維持期間	9.55	6.47	4.92
観察期間に対する維持期間の変化率 (%) [a)]	−10.10	−36.75	−48.78
日本人集団	N=48	N=47	N=47
観察期間	16.65	23.00	13.50
維持期間	11.98	15.33	8.40
観察期間に対する維持期間の変化率 (%) [a)]	−12.94	−20.00	−40.00
中国人集団	N=135	N=135	N=132
観察期間	10.00	8.81	8.40
維持期間	9.11	5.27	4.07
観察期間に対する維持期間の変化率 (%) [a)]	−9.93	−42.86	−53.37

LCM：ラコサミド

注：維持期間は、維持期間開始前に中止した被験者の増量期間のデータを含む

a)　個々の被験者の観察期間からの変化率の中央値

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 7.1.1.1、Table 7.1.2.1、Table 7.1.3.1、Table 7.7.1.1、Table 7.7.2.1、Table 7.7.3.1

iii) 観察期間に対する治療期間（増量期間+維持期間）の 28 日あたりの部分発作回数の変化量

観察期間及び治療期間の 28 日あたりの部分発作回数並びに観察期間に対する治療期間の変化量を表 2.7.6.7.1-18 に示した。また、共分散分析モデル[注 2)]による、観察期間に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量の解析結果を表 2.7.6.7.1-19 に示した。

プラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群の 28 日あたりの部分発作回数の中央値は、観察期間がそれぞれ 10.50、11.00 及び 10.00 回、治療期間がそれぞれ 10.25、6.48 及び 5.25 回であった。

日本人集団では観察期間がそれぞれ 16.65、23.00 及び 13.50 回、治療期間がそれぞれ 17.75、15.00 及び 8.91 回、中国人集団では観察期間がそれぞれ 10.00、8.81 及び 8.40 回、治療期間がそれぞれ 9.25、5.50 及び 4.48 回であった。

表 2.7.6.7.1-18　観察期間及び治療期間の 28 日あたりの部分発作回数並びに観察期間に対する治療期間の変化量：FAS

部分発作回数 (中央値)	プラセボ群	LCM 200 mg 群	LCM 400 mg 群
全集団	N=183	N=182	N=179
観察期間	10.50	11.00	10.00
治療期間	10.25	6.48	5.25
観察期間に対する治療期間の変化量 a)	−1.10	−3.39	−4.00
日本人集団	N=48	N=47	N=47
観察期間	16.65	23.00	13.50
治療期間	17.75	15.00	8.91
観察期間に対する治療期間の変化量 a)	−1.08	−4.50	−4.71
中国人集団	N=135	N=135	N=132
観察期間	10.00	8.81	8.40
治療期間	9.25	5.50	4.48
観察期間に対する治療期間の変化量 a)	−1.10	−3.00	−4.00

LCM：ラコサミド

a)　個々の被験者の観察期間からの変化量の中央値

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 7.1.1.1、Table 7.1.2.1、Table 7.1.3.1

観察期間に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量の中央値は、プラセボ群が−1.10 であったのに対して LCM 200 mg 群が−3.39、LCM 400 mg 群が−4.00 であった。共分散分析を用いてプラセボ群と比較したところ、プラセボ群と LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群との間で差が認められ（いずれも p<0.001）、治療期間でも維持期間と同様の結果が得られた。また、プラセボ群に対する減少率は、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群でそれぞれ 31.4%（95%信頼区間：22.0%～39.7%）及び 36.4%（95%信頼区間：28.2%～43.7%）であった。

観察期間に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量の中央値について、日本人集団ではプラセボ群が−1.08 であったのに対して LCM 200 mg 群が−4.50、LCM 400 mg 群が−4.71 であ

注2)　共分散分析モデルは治療期間における対数変換した28日あたりの部分発作回数を目的変数、投与群及び実施国を固定因子、観察期間における対数変換した28日あたりの平均部分発作回数を共変量とした。

り、中国人集団ではプラセボ群が−1.10 であったのに対して LCM 200 mg 群が−3.00、LCM 400 mg 群が−4.00 であった。また、プラセボ群に対する減少率は、日本人集団では LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群でそれぞれ 27.1%（95%信頼区間：9.0%～41.6%）及び 33.2%（95%信頼区間：14.7%～47.7%）、中国人集団ではそれぞれ 33.1%（95%信頼区間：21.8%～42.8%）及び 37.6%（95%信頼区間：28.2%～45.8%）であった。

表 2.7.6.7.1-19　ラコサミド投与群の観察期間に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量のプラセボ群に対する比較：FAS

	プラセボ群	LCM 200 mg 群	LCM 400 mg 群
全集団	N=183	N=182	N=179
p 値 [a)]	—	<0.001	<0.001
プラセボ群に対する減少率 (%) [b)]	—	31.4	36.4
減少率の 95%信頼区間	—	22.0, 39.7	28.2, 43.7
日本人集団	N=48	N=47	N=47
p 値 [a)]	—	0.006	0.001
プラセボ群に対する減少率 (%) [b)]	—	27.1	33.2
減少率の 95%信頼区間	—	9.0, 41.6	14.7, 47.7
中国人集団	N=135	N=135	N=132
p 値 [a)]	—	<0.001	<0.001
プラセボ群に対する減少率 (%) [b)]	—	33.1	37.6
減少率の 95%信頼区間	—	21.8, 42.8	28.2, 45.8

LCM：ラコサミド

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

b)　プラセボ群に対する減少率 (%)=100 × {1 − exp(最小二乗平均のラコサミド投与群とプラセボ群の差)}

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 1.2.1、Table 1.2.2、Table 1.2.3、Table 7.9.1.1、Table 7.9.2.1、Table 7.9.3.1

3）　その他の有効性評価項目

i)　観察期間に対する治療期間（増量期間+維持期間）の 50%レスポンダーレート

観察期間に対する治療期間の 50%レスポンダーレート及びプラセボ群に対する比較を表 2.7.6.7.1-20 に示した。

観察期間に対する治療期間の 50%レスポンダーレートは、プラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群でそれぞれ 15.3%、37.9%及び 45.8%であった。ロジスティック回帰分析を用いてプラセボ群と LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群の観察期間に対する治療期間の 50%レスポンダーレートを比較したところ、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群はいずれもプラセボ群よりも高く（いずれも p<0.001）、治療期間でも維持期間と同様の結果が得られた。

観察期間に対する治療期間の 50%レスポンダーレートは、日本人集団ではプラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群でそれぞれ 10.4%、23.4%及び 34.0%、中国人集団ではそれぞれ 17.0%、43.0%及び 50.0%であった。日本人集団及び中国人集団も全集団と同様にプラセボ群に比べて LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群で高かった。日本人集団の 50%レスポンダーレートは LCM 200 mg 群

及び LCM 400 mg 群共にプラセボ群よりも高かったが、中国人集団の LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群よりも低かった。

表 2.7.6.7.1-20 観察期間に対する治療期間の 50%レスポンダーレートの投与群別の比較：FAS

	プラセボ群	LCM 200 mg 群	LCM 400 mg 群
全集団	N=183	N=182	N=179
50%レスポンダーレート (%)	15.3	37.9	45.8
プラセボ群との差	—	22.6	30.5
オッズ比 [a)]	—	3.4	4.8
オッズ比の 95%信頼区間 [a)]	—	2.08, 5.72	2.89, 7.90
オッズ比の p 値 [a)]	—	<0.001	<0.001
日本人集団	N=48	N=47	N=47
50%レスポンダーレート (%)	10.4	23.4	34.0
プラセボ群との差	—	13.0	23.6
オッズ比 [a)]	—	2.6	4.4
オッズ比の 95%信頼区間 [a)]	—	0.84, 8.27	1.47, 13.40
オッズ比の p 値 [a)]	—	0.098	0.008
中国人集団	N=135	N=135	N=132
50%レスポンダーレート (%)	17.0	43.0	50.0
プラセボ群との差	—	25.9	33.0
オッズ比 [a)]	—	3.7	4.9
オッズ比の 95%信頼区間 [a)]	—	2.09, 6.44	2.77, 8.56
オッズ比の p 値 [a)]	—	<0.001	<0.001

LCM：ラコサミド

a) 投与群及び実施国を固定因子としたロジスティック回帰モデルを用いた

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 1.2.1、Table 1.2.2、Table 1.2.3、Table 7.10.1.1、Table 7.10.2.1、Table 7.10.3.1

ii) 観察期間に対する治療期間（増量期間+維持期間）の 28 日あたりの部分発作回数の変化率

観察期間に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率を表 2.7.6.7.1-21 に示した。

観察期間に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率の中央値は、プラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群でそれぞれ−10.00%、−34.80%及び−41.81%であり、プラセボ群に比べて LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群の変化率は大きかった。

日本人集団ではそれぞれ−11.59%、−20.00%及び−35.78%、中国人集団ではそれぞれ−9.52%、−42.50%及び−48.45%であった。日本人集団及び中国人集団も全集団と同様にプラセボ群に比べて LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群の変化率は大きかった。

表 2.7.6.7.1-21　観察期間及び治療期間の 28 日あたりの部分発作回数並びに観察期間に対する治療期間の変化率：FAS

部分発作回数 (中央値)	プラセボ群	LCM 200 mg 群	LCM 400 mg 群
全集団	N=183	N=182	N=179
観察期間	10.50	11.00	10.00
治療期間	10.25	6.48	5.25
観察期間に対する治療期間の変化率 (%) [a)]	−10.00	−34.80	−41.81
日本人集団	N=48	N=47	N=47
観察期間	16.65	23.00	13.50
治療期間	17.75	15.00	8.91
観察期間に対する治療期間の変化率 (%) [a)]	−11.59	−20.00	−35.78
中国人集団	N=135	N=135	N=132
観察期間	10.00	8.81	8.40
治療期間	9.25	5.50	4.48
観察期間に対する治療期間の変化率 (%) [a)]	−9.52	−42.50	−48.45

LCM：ラコサミド

a)　個々の被験者の観察期間からの変化率の中央値

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 7.1.1.1、Table 7.1.2.1、Table 7.1.3.1、Table 7.7.1.1、Table 7.7.2.1、Table 7.7.3.1

iii)　観察期間に対する維持期間の減少率カテゴリー別改善効果

観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率をカテゴリー別［75%以上減少、50%以上減少、50%以上 75%未満減少、25%以上 50%未満減少、不変（25%未満減少から 25%未満増加）、増加（25%以上増加）］にした被験者の例数及び割合を表 2.7.6.7.1-22 に示した。

観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率において、75%以上減少及び 50%以上減少した被験者の割合は、プラセボ群に比べて LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群で高かった。

日本人集団及び中国人集団では 75%以上減少及び 50%以上減少した被験者の割合は、いずれもプラセボ群に比べて LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群で高かった。日本人集団は中国人集団に比べていずれの投与群も 75%以上減少及び 50%以上減少した被験者の割合は低く、不変であった被験者の割合は高かった。

表 2.7.6.7.1-22　観察期間に対する維持期間の減少率カテゴリー別改善効果：FAS

	プラセボ群	LCM 200 mg 群	LCM 400 mg 群
	例数 (%)		
全集団	N=183	N=182	N=179
≥75%	16 (8.7)	39 (21.4)	44 (24.6)
≥50%	36 (19.7)	70 (38.5)	88 (49.2)
≥50% – <75%	20 (10.9)	31 (17.0)	44 (24.6)
≥25% – <50%	32 (17.5)	33 (18.1)	41 (22.9)
不変 a)	80 (43.7)	61 (33.5)	38 (21.2)
増加 b)	35 (19.1)	18 (9.9)	12 (6.7)
日本人集団	N=48	N=47	N=47
≥75%	2 (4.2)	5 (10.6)	7 (14.9)
≥50%	8 (16.7)	11 (23.4)	14 (29.8)
≥50% – <75%	6 (12.5)	6 (12.8)	7 (14.9)
≥25% – <50%	10 (20.8)	11 (23.4)	16 (34.0)
不変 a)	23 (47.9)	23 (48.9)	13 (27.7)
増加 b)	7 (14.6)	2 (4.3)	4 (8.5)
中国人集団	N=135	N=135	N=132
≥75%	14 (10.4)	34 (25.2)	37 (28.0)
≥50%	28 (20.7)	59 (43.7)	74 (56.1)
≥50% – <75%	14 (10.4)	25 (18.5)	37 (28.0)
≥25% – <50%	22 (16.3)	22 (16.3)	25 (18.9)
不変 a)	57 (42.2)	38 (28.1)	25 (18.9)
増加 b)	28 (20.7)	16 (11.9)	8 (6.1)

LCM：ラコサミド

a)　28 日あたりの部分発作回数の減少率が 25%未満減少から 25%未満増加

b)　28 日あたりの部分発作回数の減少率が 25%以上増加

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 7.5.1.1、Table 7.5.2.1、Table 7.5.3.1

iv)　観察期間に対する治療期間（増量期間+維持期間）の減少率カテゴリー別改善効果

観察期間に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率をカテゴリー別にした被験者の例数及び割合を表 2.7.6.7.1-23 に示した。

観察期間に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率において、75%以上減少及び 50%以上減少した被験者の割合は、プラセボ群に比べて LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群で高かった。

日本人集団及び中国人集団では 75%以上減少及び 50%以上減少した被験者の割合は、いずれもプラセボ群に比べて LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群で高かった。日本人集団は中国人集団に比べていずれの投与群も 75%以上減少及び 50%以上減少した被験者の割合は低く、不変であった被験者の割合は高かった。

表 2.7.6.7.1-23 観察期間に対する治療期間の減少率カテゴリー別改善効果：FAS

	プラセボ群	LCM 200 mg 群	LCM 400 mg 群
	例数 (%)		
全集団	N=183	N=182	N=179
≥75%	9 (4.9)	35 (19.2)	35 (19.6)
≥50%	28 (15.3)	69 (37.9)	82 (45.8)
≥50% – <75%	19 (10.4)	34 (18.7)	47 (26.3)
≥25% – <50%	32 (17.5)	38 (20.9)	42 (23.5)
不変 a)	82 (44.8)	55 (30.2)	42 (23.5)
増加 b)	41 (22.4)	20 (11.0)	13 (7.3)
日本人集団	N=48	N=47	N=47
≥75%	0	5 (10.6)	5 (10.6)
≥50%	5 (10.4)	11 (23.4)	16 (34.0)
≥50% – <75%	5 (10.4)	6 (12.8)	11 (23.4)
≥25% – <50%	6 (12.5)	12 (25.5)	13 (27.7)
不変 a)	26 (54.2)	22 (46.8)	13 (27.7)
増加 b)	11 (22.9)	2 (4.3)	5 (10.6)
中国人集団	N=135	N=135	N=132
≥75%	9 (6.7)	30 (22.2)	30 (22.7)
≥50%	23 (17.0)	58 (43.0)	66 (50.0)
≥50% – <75%	14 (10.4)	28 (20.7)	36 (27.3)
≥25% – <50%	26 (19.3)	26 (19.3)	29 (22.0)
不変 a)	56 (41.5)	33 (24.4)	29 (22.0)
増加 b)	30 (22.2)	18 (13.3)	8 (6.1)

LCM：ラコサミド

a) 28 日あたりの部分発作回数の減少率が 25%未満減少から 25%未満増加

b) 28 日あたりの部分発作回数の減少率が 25%以上増加

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 7.5.1.1、Table 7.5.2.1、Table 7.5.3.1

v) 維持期間における発作消失被験者

維持期間において発作が消失した被験者の例数及び割合を表 2.7.6.7.1-24 に示した。

維持期間を完了した被験者のうち、12 週間の維持期間を通じて発作が消失した被験者の割合は、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群でそれぞれ 4.7%及び 5.4%であった。プラセボ群では維持期間を通じて発作が消失した被験者はいなかった。

日本人集団は LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群でそれぞれ 4.4%及び 5.4%、中国人集団は 4.8%及び 5.4%であり、全集団と同様の結果であった。

表 2.7.6.7.1-24　維持期間における発作消失被験者の例数及び割合：FAS

	プラセボ群	LCM 200 mg 群	LCM 400 mg 群
	例数 (%)		
全集団	N=183	N=182	N=179
維持期間を完了した被験者	168 (91.8)	171 (94.0)	149 (83.2)
維持期間における発作消失被験者	0	8 (4.7)	8 (5.4)
日本人集団	N=48	N=47	N=47
維持期間を完了した被験者	46 (95.8)	45 (95.7)	37 (78.7)
維持期間における発作消失被験者	0	2 (4.4)	2 (5.4)
中国人集団	N=135	N=135	N=132
維持期間を完了した被験者	122 (90.4)	126 (93.3)	112 (84.8)
維持期間における発作消失被験者	0	6 (4.8)	6 (5.4)

LCM：ラコサミド

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 7.12.1、Table 7.12.2、Table 7.12.3

vi)　維持期間における発作消失日数の割合

観察期間及び維持期間の発作消失日数の割合並びに観察期間に対する維持期間の変化を表 2.7.6.7.1-25 に示した。

プラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群の発作消失日数の割合の中央値は、観察期間がそれぞれ 69.64%、71.43%及び 74.07%、維持期間がそれぞれ 76.19%、81.18%及び 85.71%であり、観察期間に対する維持期間の変化の中央値はそれぞれ 3.09%、7.31%及び 10.88%であった。

日本人集団では観察期間がそれぞれ 58.93%、55.36%及び 67.86%、維持期間がそれぞれ 69.88%、59.52%及び 79.76%であり、観察期間に対する維持期間の変化の中央値はそれぞれ 3.51%、7.14%及び 10.71%であった。中国人集団では観察期間がそれぞれ 73.64%、76.36%及び 76.79%、維持期間がそれぞれ 76.76%、85.71%及び 87.73%であり、観察期間に対する維持期間の変化の中央値はそれぞれ 2.89%、7.74%及び 11.09%であった。日本人集団及び中国人集団も全集団と同様の結果であった。

表 2.7.6.7.1-25　観察期間及び維持期間の発作消失日数の割合並びに観察期間に対する維持期間の変化：FAS

発作消失日数の割合 (中央値)	プラセボ群	LCM 200 mg 群	LCM 400 mg 群
全集団	N=175	N=175	N=167
観察期間	69.64%	71.43%	74.07%
維持期間	76.19%	81.18%	85.71%
観察期間に対する維持期間の変化 [a)]	3.09%	7.31%	10.88%

LCM：ラコサミド

注：維持期間における有効性データが得られた被験者のみを対象とした

a)　個々の被験者の観察期間からの変化の中央値

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 7.11.1、Table 7.11.2、Table 7.11.3

表 2.7.6.7.1-25　観察期間及び維持期間の発作消失日数の割合並びに観察期間に対する維持期間の変化：FAS（続き）

発作消失日数の割合 (中央値)	プラセボ群	LCM 200 mg 群	LCM 400 mg 群
日本人集団	N=47	N=45	N=41
観察期間	58.93%	55.36%	67.86%
維持期間	69.88%	59.52%	79.76%
観察期間に対する維持期間の変化 a)	3.51%	7.14%	10.71%
中国人集団	N=128	N=130	N=126
観察期間	73.64%	76.36%	76.79%
維持期間	76.76%	85.71%	87.73%
観察期間に対する維持期間の変化 a)	2.89%	7.74%	11.09%

LCM：ラコサミド

注：維持期間における有効性データが得られた被験者のみを対象とした

a)　個々の被験者の観察期間からの変化の中央値

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 7.11.1、Table 7.11.2、Table 7.11.3

（4）　薬物動態

ラコサミドの血漿中濃度は増量期間中に上昇し、その後の維持期間中、安定していた。ラコサミドの血漿中濃度は、増量期間後に定常状態に達することが示唆された。維持期間終了時の血漿中ラコサミド濃度の平均値（変動係数）は、ラコサミド 200 mg/日投与及び 400 mg/日投与でそれぞれ 5.475 µg/mL（40.197%）及び 10.814 µg/mL（34.612%）であり、用量比例性が示唆された。

ラコサミドの血漿中濃度は、女性が男性に比べてわずかに高かったが、これは男女間の体重の差に起因していると考えられ、体重及び投与量で基準化したラコサミドの血漿中濃度の平均値は男女間で同程度であった。

ラコサミドの血漿中濃度の上昇に、12 誘導心電図の心拍数、QT 間隔、PR 間隔、RR 間隔及び QRS 間隔との相関関係は認められなかった。

日本人集団及び中国人集団のラコサミドの血漿中濃度は全集団と同様であった。

（5）　安全性

1）　曝露状況

本治験の SS での治療期間（増量期間+維持期間）の治験薬の曝露期間について全集団を表 2.7.6.7.1-26 に、日本人集団を表 2.7.6.7.1-27 に、中国人集団を表 2.7.6.7.1-28 に示した。また、ラコサミドの 1 日投与量について本治験での全集団を表 2.7.6.7.1-29 に、日本人集団を表 2.7.6.7.1-30 に、中国人集団を表 2.7.6.7.1-31 に示した。

本治験での治療期間、増量期間及び維持期間の曝露期間の中央値は、いずれの投与群も同じであった（治療期間 113.0 日、増量期間 29.0 日、維持期間 84.0 日）。

増量期間中に忍容性に問題があり、増量期間終了時に治験薬を 1 段階減量した被験者がいたが、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群の 1 日投与量の中央値は、治験薬投与期間のラコサミドの漸増方法の投与量と一致していた。LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群の 1 日投与量の中央値は、治療

期間がそれぞれ 193.81 及び 360.43 mg/日、増量期間がそれぞれ 175.86 及び 253.45 mg/日、維持期間がそれぞれ 200.00 及び 398.81 mg/日であった。

日本人集団及び中国人集団の曝露期間及びラコサミドの 1 日投与量は全集団と同様であった。

表 2.7.6.7.1-26　全集団の治験薬の曝露期間：SS

		プラセボ群 N=184	LCM 200 mg 群 N=183	LCM 400 mg 群 N=180
治療期間 (日)[a)]	例数	184	183	180
	平均値 ± 標準偏差	106.8 ± 21.8	108.5 ± 20.3	101.7 ± 28.1
	中央値	113.0	113.0	113.0
	最小値 – 最大値	3 – 120	2 – 120	2 – 121
増量期間 (日)	例数	184	183	180
	平均値 ± 標準偏差	28.5 ± 3.5	28.5 ± 3.9	28.3 ± 4.0
	中央値	29.0	29.0	29.0
	最小値 – 最大値	3 – 36	2 – 43	2 – 36
維持期間 (日)	例数	175 [b)]	175	168
	平均値 ± 標準偏差	82.1 ± 9.1	83.6 ± 4.6	78.7 ± 17.4
	中央値	84.0	84.0	84.0
	最小値 – 最大値	28 – 91	29 – 90	5 – 92

LCM：ラコサミド

注：曝露期間は各投与期間の「治験薬最終投与日−治験薬初回投与日+ 1」より求めた

a)　増量期間+維持期間

b)　プラセボ群に割り付けられた 1 例は維持期間へ移行したが、治験薬を服用しなかった

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 9.1.1

表 2.7.6.7.1-27　日本人集団の治験薬の曝露期間：SS

		プラセボ群 N=48	LCM 200 mg 群 N=47	LCM 400 mg 群 N=47
治療期間 (日)[a)]	例数	48	47	47
	平均値 ± 標準偏差	109.8 ± 15.9	108.5 ± 22.2	95.0 ± 35.4
	中央値	113.0	113.0	113.0
	最小値 – 最大値	17 – 120	2 – 115	6 – 115
増量期間 (日)	例数	48	47	47
	平均値 ± 標準偏差	28.9 ± 1.9	27.9 ± 5.1	27.9 ± 5.0
	中央値	29.0	29.0	29.0
	最小値 – 最大値	17 – 31	2 – 31	6 – 31

LCM：ラコサミド

注：曝露期間は各投与期間の「治験薬最終投与日−治験薬初回投与日+ 1」より求めた

a)　増量期間+維持期間

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 9.1.3

表 2.7.6.7.1-27 日本人集団の治験薬の曝露期間：SS（続き）

		プラセボ群 N=48	LCM 200 mg 群 N=47	LCM 400 mg 群 N=47
維持期間 (日)	例数	47	45	41
	平均値 ± 標準偏差	82.7 ± 8.3	84.2 ± 0.8	77.0 ± 20.5
	中央値	84.0	84.0	84.0
	最小値 – 最大値	28 – 91	82 – 87	7 – 85

LCM：ラコサミド

注：曝露期間は各投与期間の「治験薬最終投与日−治験薬初回投与日+ 1」より求めた

a) 増量期間+維持期間

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 9.1.3

表 2.7.6.7.1-28 中国人集団の治験薬の曝露期間：SS

		プラセボ群 N=136	LCM 200 mg 群 N=136	LCM 400 mg 群 N=133
治療期間 (日)[a)]	例数	136	136	133
	平均値 ± 標準偏差	105.7 ± 23.5	108.5 ± 19.6	104.1 ± 24.7
	中央値	113.0	113.0	113.0
	最小値 – 最大値	3 – 118	7 – 120	2 – 121
増量期間 (日)	例数	136	136	133
	平均値 ± 標準偏差	28.4 ± 4.0	28.8 ± 3.4	28.4 ± 3.5
	中央値	29.0	29.0	29.0
	最小値 – 最大値	3 – 36	7 – 43	2 – 36
維持期間 (日)	例数	128[b)]	130	127
	平均値 ± 標準偏差	81.9 ± 9.4	83.5 ± 5.3	79.3 ± 16.4
	中央値	84.0	84.0	84.0
	最小値 – 最大値	28 – 89	29 – 90	5 – 92

LCM：ラコサミド

注：曝露期間は各投与期間の「治験薬最終投与日−治験薬初回投与日+ 1」より求めた

a) 増量期間+維持期間

b) プラセボ群に割り付けられた 1 例は維持期間へ移行したが、治験薬を服用しなかった

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 9.1.2

表 2.7.6.7.1-29 全集団のラコサミドの 1 日投与量：SS

		LCM 200 mg 群 N=183	LCM 400 mg 群 N=180
治療期間 (mg/日) [a)]	例数	182	180
	平均値 ± 標準偏差	184.76 ± 24.33	331.59 ± 52.06
	中央値	193.81	360.43
	最小値 – 最大値	100.0 – 195.0	91.7 – 366.5
増量期間 (mg/日)	例数	182	180
	平均値 ± 標準偏差	174.06 ± 10.36	247.89 ± 23.88
	中央値	175.86	253.45
	最小値 – 最大値	100.0 – 180.6	91.7 – 296.4
維持期間 (mg/日)	例数	175	168
	平均値 ± 標準偏差	190.68 ± 28.77	377.21 ± 41.02
	中央値	200.00	398.81
	最小値 – 最大値	98.8 – 201.1	290.6 – 400.0

LCM：ラコサミド

注：LCM 200 mg 群に割り付けられた 1 例は症例報告書に治験薬の投与量の記載がなく、集計から除いた

a) 増量期間+維持期間

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 9.2.1

表 2.7.6.7.1-30 日本人集団のラコサミドの 1 日投与量：SS

		LCM 200 mg 群 N=47	LCM 400 mg 群 N=47
治療期間 (mg/日) [a)]	例数	47	47
	平均値 ± 標準偏差	181.86 ± 28.97	311.86 ± 67.41
	中央値	193.81	359.38
	最小値 – 最大値	100.0 – 193.9	91.7 – 364.4
増量期間 (mg/日)	例数	47	47
	平均値 ± 標準偏差	172.36 ± 15.44	242.85 ± 35.20
	中央値	175.86	253.45
	最小値 – 最大値	100.0 – 177.4	91.7 – 258.6
維持期間 (mg/日)	例数	45	41
	平均値 ± 標準偏差	188.90 ± 31.57	364.48 ± 47.91
	中央値	200.00	398.80
	最小値 – 最大値	100.6 – 200.0	290.6 – 400.0

LCM：ラコサミド

a) 増量期間+維持期間

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 9.2.3

表 2.7.6.7.1-31　中国人集団のラコサミドの 1 日投与量：SS

		LCM 200 mg 群 N=136	LCM 400 mg 群 N=133
治療期間 (mg/日) [a)]	例数	135	133
	平均値 ± 標準偏差	185.77 ± 22.53	338.57 ± 43.63
	中央値	193.81	360.81
	最小値 – 最大値	100.0 – 195.0	122.2 – 366.5
増量期間 (mg/日)	例数	135	133
	平均値 ± 標準偏差	174.65 ± 7.86	249.67 ± 18.14
	中央値	175.86	253.45
	最小値 – 最大値	100.0 – 180.6	122.2 – 296.4
維持期間 (mg/日)	例数	130	127
	平均値 ± 標準偏差	191.30 ± 27.83	381.33 ± 37.83
	中央値	200.00	398.81
	最小値 – 最大値	98.8 – 201.1	296.4 – 400.0

LCM：ラコサミド

注：LCM 200 mg 群に割り付けられた 1 例は症例報告書に治験薬の投与量の記載がなく、集計から除いた

a)　増量期間+維持期間

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 9.2.2

2)　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。

本治験で認められたすべての有害事象の一覧表は、2.7.4.7 項を参照。

i)　有害事象発現例数の概要

本治験の治療期間（増量期間+維持期間）に認められた有害事象発現例数の概要について全集団を表 2.7.6.7.1-32 に、日本人集団を表 2.7.6.7.1-33 に、中国人集団を表 2.7.6.7.1-34 に示した。

本治験の治療期間に有害事象が認められた被験者は、プラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群でそれぞれ 184 例中 128 例（69.6%）、183 例中 119 例（65.0%）及び 180 例中 143 例（79.4%）であった。ラコサミド投与群では 363 例中 262 例（72.2%）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はプラセボ群の 47 例（25.5%）、ラコサミド投与群の 173 例（47.7%）に認められた。本治験では、治験薬投与後の死亡は認められなかったが、観察期間中に 1 例の死亡が認められた。重篤な有害事象はプラセボ群で 3 例（1.6%）、ラコサミド投与群で 11 例（3.0%）に認められ、治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ群で 12 例（6.5%）、ラコサミド投与群で 36 例（9.9%）に認められた。

日本人集団ではプラセボ群、LCM 200 mg群及びLCM 400 mg群でそれぞれ48例中38例（79.2%）、47 例中 35 例（74.5%）及び 47 例中 42 例（89.4%）、中国人集団ではそれぞれ 136 例中 90 例（66.2%）、136 例中 84 例（61.8%）及び 133 例中 101 例（75.9%）に有害事象が認められた。

表 2.7.6.7.1-32　全集団の有害事象発現例数の概要：SS

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

LCM：ラコサミド

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

表 2.7.6.7.1-33　日本人集団の有害事象発現例数の概要：SS

	プラセボ群 N=48	LCM 群		
		200 mg N=47	400 mg N=47	合計 N=94
	例数 (%)			
有害事象	38 (79.2)	35 (74.5)	42 (89.4)	77 (81.9)
因果関係が否定できない有害事象	7 (14.6)	18 (38.3)	31 (66.0)	49 (52.1)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	1 (2.1)	1 (2.1)	2 (2.1)
治験薬の投与中止に至った有害事象	2 (4.2)	2 (4.3)	10 (21.3)	12 (12.8)

LCM：ラコサミド

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.2.3.4

表 2.7.6.7.1-34　中国人集団の有害事象発現例数の概要：SS

	プラセボ群 N=136	LCM 群		
		200 mg N=136	400 mg N=133	合計 N=269
	例数 (%)			
有害事象	90 (66.2)	84 (61.8)	101 (75.9)	185 (68.8)
因果関係が否定できない有害事象	40 (29.4)	46 (33.8)	78 (58.6)	124 (46.1)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	3 (2.2)	1 (0.7)	8 (6.0)	9 (3.3)
治験薬の投与中止に至った有害事象	10 (7.4)	6 (4.4)	18 (13.5)	24 (8.9)

LCM：ラコサミド

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.2.2.4

ii)　比較的よくみられる有害事象

本治験の治療期間（増量期間+維持期間）に認められた有害事象のうち、いずれかの投与群で 3%以上発現した有害事象について全集団を表 2.7.6.7.1-35 に示した。また、全集団のいずれかの投与群で 3%以上発現した有害事象について日本人集団及び中国人集団の集計を表 2.7.6.7.1-36 及び表 2.7.6.7.1-37 に示した。

本治験の治療期間で認められた有害事象の発現率は、プラセボ群及びラコサミド投与群で同様であった（それぞれ 69.6%及び 72.2%）。治療期間で多く認められた器官別大分類は、「神経系障害」、「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」であった。いずれかの投与群で 3%以上発現した有害事象のうち、プラセボ群よりもラコサミド投与群の発現率が 2%以上高い有害事象は、浮動性めまい、傾眠、頭痛、白血球数減少、複視、嘔吐、下痢及び霧視であった。また、ラコサミド投与群では、LCM 200 mg 群よりも LCM 400 mg 群で発現率が高く（それぞれ 65.0%及び 79.4%）、いずれかの投与群で 3%以上発現した有害事象のうち、LCM 200 mg 群よりも LCM 400 mg 群の発現率が 2%以上高い有害事象は、浮動性めまい、頭痛、嘔吐、複視、悪心及び霧視であった。なお、上気道感染の発現率は LCM 200 mg 群に比べて LCM 400 mg 群で高かったが、両投与群の発現率はプラセボ群よりも低く、臨床的に重要ではないと考えられた。

日本人集団及び中国人集団の治療期間で認められた有害事象の発現率は、いずれもプラセボ群及びラコサミド投与群で同様であり（日本人集団：プラセボ群 79.2%及びラコサミド投与群 81.9%、中国人集団：プラセボ群 66.2%及びラコサミド投与群 68.8%）、治療期間で多く認められた器官別大分類は、全集団と同様であった。ラコサミド投与群の有害事象の発現率は、日本人集団及び中国人集団も全集団と同様に LCM 200 mg 群よりも LCM 400 mg 群で高かった（日本人集団：LCM 200 mg 群 74.5%及び LCM 400 mg 群 89.4%、中国人集団：LCM 200 mg 群 61.8%及び LCM 400 mg 群 75.9%）。プラセボ群よりもラコサミド投与群の発現率が 2%以上高い有害事象及び LCM 200 mg 群よりも LCM 400 mg 群の発現率が 2%以上高い有害事象も全集団と同様の傾向であった。

表 2.7.6.7.1-35　全集団のいずれかの投与群で発現率 3%以上の有害事象：SS

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=184	LCM 群		
		200 mg N=183	400 mg N=180	合計 N=363
	例数 (%)			
すべての有害事象	128 (69.6)	119 (65.0)	143 (79.4)	262 (72.2)
眼障害	7 (3.8)	11 (6.0)	25 (13.9)	36 (9.9)
複視	1 (0.5)	4 (2.2)	13 (7.2)	17 (4.7)
霧視	1 (0.5)	4 (2.2)	8 (4.4)	12 (3.3)
胃腸障害	31 (16.8)	31 (16.9)	42 (23.3)	73 (20.1)
嘔吐	3 (1.6)	3 (1.6)	14 (7.8)	17 (4.7)
悪心	5 (2.7)	6 (3.3)	10 (5.6)	16 (4.4)
下痢	3 (1.6)	7 (3.8)	8 (4.4)	15 (4.1)
上腹部痛	4 (2.2)	4 (2.2)	6 (3.3)	10 (2.8)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.3.1.3

表 2.7.6.7.1-35　全集団のいずれかの投与群で発現率 3%以上の有害事象：SS（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=184	LCM 群		
		200 mg N=183	400 mg N=180	合計 N=363
	例数 (%)			
感染症および寄生虫症	51 (27.7)	45 (24.6)	54 (30.0)	99 (27.3)
鼻咽頭炎	23 (12.5)	25 (13.7)	27 (15.0)	52 (14.3)
上気道感染	22 (12.0)	9 (4.9)	16 (8.9)	25 (6.9)
臨床検査	20 (10.9)	24 (13.1)	23 (12.8)	47 (12.9)
白血球数減少	1 (0.5)	8 (4.4)	9 (5.0)	17 (4.7)
神経系障害	38 (20.7)	60 (32.8)	92 (51.1)	152 (41.9)
浮動性めまい	17 (9.2)	30 (16.4)	64 (35.6)	94 (25.9)
傾眠	7 (3.8)	18 (9.8)	19 (10.6)	37 (10.2)
頭痛	11 (6.0)	15 (8.2)	19 (10.6)	34 (9.4)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.3.1.3

表 2.7.6.7.1-36　全集団のいずれかの投与群で発現率 3%以上の有害事象における日本人集団の集計：SS

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=48	LCM 群		
		200 mg N=47	400 mg N=47	合計 N=94
	例数 (%)			
すべての有害事象	38 (79.2)	35 (74.5)	42 (89.4)	77 (81.9)
眼障害	2 (4.2)	5 (10.6)	6 (12.8)	11 (11.7)
複視	0	2 (4.3)	4 (8.5)	6 (6.4)
霧視	0	0	1 (2.1)	1 (1.1)
胃腸障害	13 (27.1)	8 (17.0)	15 (31.9)	23 (24.5)
嘔吐	0	1 (2.1)	3 (6.4)	4 (4.3)
悪心	0	3 (6.4)	4 (8.5)	7 (7.4)
下痢	0	2 (4.3)	4 (8.5)	6 (6.4)
上腹部痛	2 (4.2)	0	2 (4.3)	2 (2.1)
感染症および寄生虫症	16 (33.3)	16 (34.0)	15 (31.9)	31 (33.0)
鼻咽頭炎	11 (22.9)	11 (23.4)	12 (25.5)	23 (24.5)
上気道感染	2 (4.2)	0	1 (2.1)	1 (1.1)
臨床検査	0	0	0	0
白血球数減少	0	0	0	0

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.3.3.3

表 2.7.6.7.1-36 全集団のいずれかの投与群で発現率 3%以上の有害事象における日本人集団の集計：SS（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=48	LCM 群		
		200 mg N=47	400 mg N=47	合計 N=94
	例数 (%)			
神経系障害	8 (16.7)	18 (38.3)	29 (61.7)	47 (50.0)
浮動性めまい	2 (4.2)	10 (21.3)	19 (40.4)	29 (30.9)
傾眠	4 (8.3)	6 (12.8)	12 (25.5)	18 (19.1)
頭痛	1 (2.1)	5 (10.6)	3 (6.4)	8 (8.5)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.3.3.3

表 2.7.6.7.1-37 全集団のいずれかの投与群で発現率 3%以上の有害事象における中国人集団の集計：SS

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=136	LCM 群		
		200 mg N=136	400 mg N=133	合計 N=269
	例数 (%)			
すべての有害事象	90 (66.2)	84 (61.8)	101 (75.9)	185 (68.8)
眼障害	5 (3.7)	6 (4.4)	19 (14.3)	25 (9.3)
複視	1 (0.7)	2 (1.5)	9 (6.8)	11 (4.1)
霧視	1 (0.7)	4 (2.9)	7 (5.3)	11 (4.1)
胃腸障害	18 (13.2)	23 (16.9)	27 (20.3)	50 (18.6)
嘔吐	3 (2.2)	2 (1.5)	11 (8.3)	13 (4.8)
悪心	5 (3.7)	3 (2.2)	6 (4.5)	9 (3.3)
下痢	3 (2.2)	5 (3.7)	4 (3.0)	9 (3.3)
上腹部痛	2 (1.5)	4 (2.9)	4 (3.0)	8 (3.0)
感染症および寄生虫症	35 (25.7)	29 (21.3)	39 (29.3)	68 (25.3)
鼻咽頭炎	12 (8.8)	14 (10.3)	15 (11.3)	29 (10.8)
上気道感染	20 (14.7)	9 (6.6)	15 (11.3)	24 (8.9)
臨床検査	19 (14.0)	23 (16.9)	23 (17.3)	46 (17.1)
白血球数減少	1 (0.7)	8 (5.9)	9 (6.8)	17 (6.3)
神経系障害	30 (22.1)	42 (30.9)	63 (47.4)	105 (39.0)
浮動性めまい	15 (11.0)	20 (14.7)	45 (33.8)	65 (24.2)
傾眠	3 (2.2)	12 (8.8)	7 (5.3)	19 (7.1)
頭痛	10 (7.4)	10 (7.4)	16 (12.0)	26 (9.7)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.3.2.3

iii) 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

本治験の治療期間（増量期間+維持期間）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うち、いずれかの投与群で 3%以上発現した有害事象について全集団を表 2.7.6.7.1-38 に示した。また、全集団のいずれかの投与群で 3%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について日本人集団及び中国人集団の集計を表 2.7.6.7.1-39 及び表 2.7.6.7.1-40 に示した。

本治験の治療期間で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率は、プラセボ群よりもラコサミド投与群で高かった（それぞれ 25.5%及び 47.7%）。いずれかの投与群で 3%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のうち、プラセボ群よりもラコサミド投与群の発現率が 2%以上高い有害事象は、浮動性めまい、傾眠、複視、嘔吐、白血球数減少及び霧視であった。また、ラコサミド投与群では、LCM 200 mg 群よりも LCM 400 mg 群で発現率が高く（それぞれ 35.0%及び 60.6%）、いずれかの投与群で 3%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のうち、LCM 200 mg 群よりも LCM 400 mg 群の発現率が 2%以上高い有害事象は、浮動性めまい、傾眠、複視及び嘔吐であった。

日本人集団及び中国人集団の治療期間で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率は、いずれもプラセボ群よりもラコサミド投与群で高かった（日本人集団：プラセボ群 14.6%及びラコサミド投与群 52.1%、中国人集団：プラセボ群 29.4%及びラコサミド投与群 46.1%）。ラコサミド投与群の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、日本人集団及び中国人集団も全集団と同様に LCM 200 mg 群よりも LCM 400 mg 群で高かった（日本人集団：LCM 200 mg 群 38.3%及び LCM 400 mg 群 66.0%、中国人集団：LCM 200 mg 群 33.8%及び LCM 400 mg 群 58.6%）。プラセボ群よりもラコサミド投与群の発現率が 2%以上高い治験薬との因果関係が否定できない有害事象及び LCM 200 mg 群よりも LCM 400 mg 群の発現率が 2%以上高い治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全集団と同様の傾向であった。

表 2.7.6.7.1-38　全集団のいずれかの投与群で発現率 3%以上の因果関係が否定できない有害事象：SS

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=184	LCM 群		
		200 mg N=183	400 mg N=180	合計 N=363
	例数 (%)			
すべての因果関係が否定できない有害事象	47 (25.5)	64 (35.0)	109 (60.6)	173 (47.7)
眼障害	3 (1.6)	9 (4.9)	22 (12.2)	31 (8.5)
複視	1 (0.5)	4 (2.2)	12 (6.7)	16 (4.4)
霧視	1 (0.5)	4 (2.2)	7 (3.9)	11 (3.0)
胃腸障害	13 (7.1)	11 (6.0)	24 (13.3)	35 (9.6)
悪心	5 (2.7)	5 (2.7)	8 (4.4)	13 (3.6)
嘔吐	3 (1.6)	3 (1.6)	12 (6.7)	15 (4.1)
臨床検査	10 (5.4)	14 (7.7)	15 (8.3)	29 (8.0)
白血球数減少	0	6 (3.3)	6 (3.3)	12 (3.3)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.5.1.3

表 2.7.6.7.1-38　全集団のいずれかの投与群で発現率 3%以上の因果関係が否定できない有害事象：SS（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=184	LCM 群		
		200 mg N=183	400 mg N=180	合計 N=363
	例数 (%)			
神経系障害	26 (14.1)	42 (23.0)	76 (42.2)	118 (32.5)
浮動性めまい	15 (8.2)	25 (13.7)	58 (32.2)	83 (22.9)
頭痛	6 (3.3)	8 (4.4)	7 (3.9)	15 (4.1)
傾眠	4 (2.2)	14 (7.7)	18 (10.0)	32 (8.8)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.5.1.3

表 2.7.6.7.1-39　全集団のいずれかの投与群で発現率 3%以上の因果関係が否定できない有害事象における日本人集団の集計：SS

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=48	LCM 群		
		200 mg N=47	400 mg N=47	合計 N=94
	例数 (%)			
すべての因果関係が否定できない有害事象	7 (14.6)	18 (38.3)	31 (66.0)	49 (52.1)
眼障害	0	3 (6.4)	5 (10.6)	8 (8.5)
複視	0	2 (4.3)	4 (8.5)	6 (6.4)
霧視	0	0	1 (2.1)	1 (1.1)
胃腸障害	1 (2.1)	5 (10.6)	8 (17.0)	13 (13.8)
悪心	0	3 (6.4)	4 (8.5)	7 (7.4)
嘔吐	0	1 (2.1)	3 (6.4)	4 (4.3)
臨床検査	0	0	0	0
白血球数減少	0	0	0	0
神経系障害	4 (8.3)	12 (25.5)	25 (53.2)	37 (39.4)
浮動性めまい	2 (4.2)	8 (17.0)	18 (38.3)	26 (27.7)
頭痛	0	4 (8.5)	2 (4.3)	6 (6.4)
傾眠	1 (2.1)	5 (10.6)	11 (23.4)	16 (17.0)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.5.3.3

表 2.7.6.7.1-40　全集団のいずれかの投与群で発現率 3%以上の因果関係が否定できない有害事象における中国人集団の集計：SS

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=136	LCM 群		
		200 mg N=136	400 mg N=133	合計 N=269
	例数 (%)			
すべての因果関係が否定できない有害事象	40 (29.4)	46 (33.8)	78 (58.6)	124 (46.1)
眼障害	3 (2.2)	6 (4.4)	17 (12.8)	23 (8.6)
複視	1 (0.7)	2 (1.5)	8 (6.0)	10 (3.7)
霧視	1 (0.7)	4 (2.9)	6 (4.5)	10 (3.7)
胃腸障害	12 (8.8)	6 (4.4)	16 (12.0)	22 (8.2)
悪心	5 (3.7)	2 (1.5)	4 (3.0)	6 (2.2)
嘔吐	3 (2.2)	2 (1.5)	9 (6.8)	11 (4.1)
臨床検査	10 (7.4)	14 (10.3)	15 (11.3)	29 (10.8)
白血球数減少	0	6 (4.4)	6 (4.5)	12 (4.5)
神経系障害	22 (16.2)	30 (22.1)	51 (38.3)	81 (30.1)
浮動性めまい	13 (9.6)	17 (12.5)	40 (30.1)	57 (21.2)
頭痛	6 (4.4)	4 (2.9)	5 (3.8)	9 (3.3)
傾眠	3 (2.2)	9 (6.6)	7 (5.3)	16 (5.9)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.5.2.3

iv)　重症度別の有害事象

本治験の治療期間（増量期間+維持期間）に認められた有害事象の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であり、高度の有害事象はプラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群でそれぞれ 5 例（2.7%）、1 例（0.5%）及び 8 例（4.4%）であった。高度の有害事象の発現率はプラセボ群及び LCM 200 mg 群に比べて LCM 400 mg 群で高かった。また、複数の被験者で認められた高度の有害事象はなく、いずれも各 1 例の発現であった。

治療期間に認められた高度の有害事象は、プラセボ群では嘔吐、肺炎、白血球数減少、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、赤血球数減少、痙攣及びてんかん重積状態が各 1 件、LCM 200 mg 群では胸部不快感及び胸痛が各 1 件、LCM 400 mg 群では発熱、肝機能異常、薬物性肝障害、粉砕骨折、転倒、体重減少、好酸球数増加、血中リン減少、尿中ビリルビン増加、顎関節症候群、大発作痙攣、アレルギー性皮膚炎及び人工流産が各 1 件認められた。このうち、LCM 400 mg 群で認められた転倒及び顎関節症候群の各 1 件が日本人 1 例での発現であった。

上記の他に、移行期間及び減量期間にプラセボ群の 2 例で高度の有害事象（紅痛症及び回転性めまい）が認められた。なお、治療期間で高度の有害事象（肺炎）を発現した 1 例では、移行期間でも高度の有害事象（鼻出血）が認められた。

v)　投与期間別の有害事象

本治験の治療期間（増量期間+維持期間）に認められた有害事象のうち、いずれかの投与群で 3%以上発現した有害事象における投与期間別の集計について全集団を表 2.7.6.7.1-41 に示した。また、全集団のいずれかの投与群で 3%以上発現した投与期間別の有害事象について日本人集団及び中国人集団の集計を表 2.7.6.7.1-42 及び表 2.7.6.7.1-43 に示した。

本治験の有害事象の発現率は、LCM 200 mg 群では維持期間よりも増量期間で高かったが、LCM 400 mg 群では同様であった。プラセボ群では増量期間よりも維持期間で高かった。増量期間の有害事象の発現率は、プラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群でそれぞれ 38.0%、51.4%及び 62.2%であった。一方、維持期間の有害事象の発現率は、それぞれ 51.1%、44.6%及び 62.5%であった。

ラコサミド投与群で認められた有害事象のうち、維持期間よりも増量期間の発現率が高い有害事象で、増量期間の発現率が最も高い有害事象は浮動性めまいで、次いで傾眠であった。また、嘔吐、悪心、上腹部痛、複視及び霧視も維持期間よりも増量期間でラコサミド投与群の発現率が高く、特に LCM 400 mg 群で維持期間よりも増量期間で発現率が高かった。

日本人集団及び中国人集団の増量期間及び維持期間の有害事象の発現率は、全集団と同様の傾向であった。日本人集団ではプラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群で、増量期間がそれぞれ 37.5%、57.4%及び 68.1%、維持期間がそれぞれ 63.8%、51.1%及び 63.4%、中国人集団では増量期間がそれぞれ 38.2%、49.3%及び 60.2%、維持期間がそれぞれ 46.5%、42.3%及び 62.2%であった。日本人集団及び中国人集団の維持期間よりも増量期間で発現率が高い有害事象は全集団と同様であった。

表 2.7.6.7.1-41　全集団のいずれかの投与群で発現率 3%以上の投与期間別の有害事象：SS

器官別大分類 基本語	増量期間				維持期間			
	プラセボ群 N=184	LCM 群			プラセボ群 N=176	LCM 群		
		200 mg N=183	400 mg N=180	合計 N=363		200 mg N=175	400 mg N=168	合計 N=343
	例数 (%)							
すべての有害事象	70 (38.0)	94 (51.4)	112 (62.2)	206 (56.7)	90 (51.1)	78 (44.6)	105 (62.5)	183 (53.4)
眼障害	3 (1.6)	7 (3.8)	19 (10.6)	26 (7.2)	4 (2.3)	6 (3.4)	9 (5.4)	15 (4.4)
複視	1 (0.5)	3 (1.6)	11 (6.1)	14 (3.9)	0	2 (1.1)	3 (1.8)	5 (1.5)
霧視	1 (0.5)	4 (2.2)	6 (3.3)	10 (2.8)	0	1 (0.6)	4 (2.4)	5 (1.5)
胃腸障害	20 (10.9)	19 (10.4)	28 (15.6)	47 (12.9)	17 (9.7)	20 (11.4)	25 (14.9)	45 (13.1)
嘔吐	2 (1.1)	1 (0.5)	11 (6.1)	12 (3.3)	1 (0.6)	2 (1.1)	5 (3.0)	7 (2.0)
悪心	3 (1.6)	5 (2.7)	7 (3.9)	12 (3.3)	2 (1.1)	1 (0.6)	3 (1.8)	4 (1.2)
下痢	0	4 (2.2)	4 (2.2)	8 (2.2)	3 (1.7)	3 (1.7)	6 (3.6)	9 (2.6)
上腹部痛	3 (1.6)	1 (0.5)	5 (2.8)	6 (1.7)	3 (1.7)	3 (1.7)	1 (0.6)	4 (1.2)
感染症および寄生虫症	24 (13.0)	24 (13.1)	25 (13.9)	49 (13.5)	36 (20.5)	31 (17.7)	40 (23.8)	71 (20.7)
鼻咽頭炎	8 (4.3)	14 (7.7)	11 (6.1)	25 (6.9)	19 (10.8)	14 (8.0)	19 (11.3)	33 (9.6)
上気道感染	13 (7.1)	3 (1.6)	7 (3.9)	10 (2.8)	12 (6.8)	8 (4.6)	11 (6.5)	19 (5.5)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.3.1.1、Table 10.3.1.2

表 2.7.6.7.1-41　全集団のいずれかの投与群で発現率 3%以上の投与期間別の有害事象：SS（続き）

器官別大分類 基本語	増量期間				維持期間			
	プラセボ群 N=184	LCM 群			プラセボ群 N=176	LCM 群		
		200 mg N=183	400 mg N=180	合計 N=363		200 mg N=175	400 mg N=168	合計 N=343
	例数 (%)							
臨床検査	13 (7.1)	16 (8.7)	12 (6.7)	28 (7.7)	8 (4.5)	11 (6.3)	17 (10.1)	28 (8.2)
白血球数減少	1 (0.5)	8 (4.4)	5 (2.8)	13 (3.6)	0	2 (1.1)	6 (3.6)	8 (2.3)
神経系障害	22 (12.0)	48 (26.2)	75 (41.7)	123 (33.9)	23 (13.1)	22 (12.6)	41 (24.4)	63 (18.4)
浮動性めまい	11 (6.0)	29 (15.8)	53 (29.4)	82 (22.6)	9 (5.1)	6 (3.4)	21 (12.5)	27 (7.9)
傾眠	3 (1.6)	12 (6.6)	15 (8.3)	27 (7.4)	4 (2.3)	7 (4.0)	5 (3.0)	12 (3.5)
頭痛	7 (3.8)	10 (5.5)	10 (5.6)	20 (5.5)	6 (3.4)	5 (2.9)	11 (6.5)	16 (4.7)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.3.1.1、Table 10.3.1.2

表 2.7.6.7.1-42　全集団のいずれかの投与群で発現率 3%以上の投与期間別の有害事象における日本人集団の集計：SS

器官別大分類 基本語	増量期間				維持期間			
	プラセボ群 N=48	LCM 群			プラセボ群 N=47	LCM 群		
		200 mg N=47	400 mg N=47	合計 N=94		200 mg N=45	400 mg N=41	合計 N=86
	例数 (%)							
すべての有害事象	18 (37.5)	27 (57.4)	32 (68.1)	59 (62.8)	30 (63.8)	23 (51.1)	26 (63.4)	49 (57.0)
眼障害	0	2 (4.3)	5 (10.6)	7 (7.4)	2 (4.3)	3 (6.7)	1 (2.4)	4 (4.7)
複視	0	2 (4.3)	4 (8.5)	6 (6.4)	0	0	0	0
霧視	0	0	1 (2.1)	1 (1.1)	0	0	0	0
胃腸障害	7 (14.6)	5 (10.6)	10 (21.3)	15 (16.0)	8 (17.0)	6 (13.3)	9 (22.0)	15 (17.4)
嘔吐	0	0	3 (6.4)	3 (3.2)	0	1 (2.2)	0	1 (1.2)
悪心	0	3 (6.4)	2 (4.3)	5 (5.3)	0	0	2 (4.9)	2 (2.3)
下痢	0	1 (2.1)	2 (4.3)	3 (3.2)	0	1 (2.2)	3 (7.3)	4 (4.7)
上腹部痛	1 (2.1)	0	2 (4.3)	2 (2.1)	1 (2.1)	0	0	0
感染症および寄生虫症	8 (16.7)	4 (8.5)	4 (8.5)	8 (8.5)	11 (23.4)	15 (33.3)	13 (31.7)	28 (32.6)
鼻咽頭炎	4 (8.3)	3 (6.4)	4 (8.5)	7 (7.4)	10 (21.3)	10 (22.2)	8 (19.5)	18 (20.9)
上気道感染	2 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (2.4)	1 (1.2)
臨床検査	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球数減少	0	0	0	0	0	0	0	0

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.3.3.1、Table 10.3.3.2

表 2.7.6.7.1-42　全集団のいずれかの投与群で発現率 3%以上の投与期間別の有害事象における日本人集団の集計：SS（続き）

器官別大分類 基本語	増量期間				維持期間			
	プラセボ群 N=48	LCM 群			プラセボ群 N=47	LCM 群		
		200 mg N=47	400 mg N=47	合計 N=94		200 mg N=45	400 mg N=41	合計 N=86
	例数 (%)							
神経系障害	3 (6.3)	13 (27.7)	25 (53.2)	38 (40.4)	6 (12.8)	6 (13.3)	9 (22.0)	15 (17.4)
浮動性めまい	1 (2.1)	9 (19.1)	17 (36.2)	26 (27.7)	2 (4.3)	2 (4.4)	3 (7.3)	5 (5.8)
傾眠	1 (2.1)	5 (10.6)	10 (21.3)	15 (16.0)	3 (6.4)	1 (2.2)	3 (7.3)	4 (4.7)
頭痛	0	4 (8.5)	0	4 (4.3)	1 (2.1)	1 (2.2)	3 (7.3)	4 (4.7)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.3.3.1、Table 10.3.3.2

表 2.7.6.7.1-43　全集団のいずれかの投与群で発現率 3%以上の投与期間別の有害事象における中国人集団の集計：SS

器官別大分類 基本語	増量期間				維持期間			
	プラセボ群 N=136	LCM 群			プラセボ群 N=129	LCM 群		
		200 mg N=136	400 mg N=133	合計 N=269		200 mg N=130	400 mg N=127	合計 N=257
	例数 (%)							
すべての有害事象	52 (38.2)	67 (49.3)	80 (60.2)	147 (54.6)	60 (46.5)	55 (42.3)	79 (62.2)	134 (52.1)
眼障害	3 (2.2)	5 (3.7)	14 (10.5)	19 (7.1)	2 (1.6)	3 (2.3)	8 (6.3)	11 (4.3)
複視	1 (0.7)	1 (0.7)	7 (5.3)	8 (3.0)	0	2 (1.5)	3 (2.4)	5 (1.9)
霧視	1 (0.7)	4 (2.9)	5 (3.8)	9 (3.3)	0	1 (0.8)	4 (3.1)	5 (1.9)
胃腸障害	13 (9.6)	14 (10.3)	18 (13.5)	32 (11.9)	9 (7.0)	14 (10.8)	16 (12.6)	30 (11.7)
嘔吐	2 (1.5)	1 (0.7)	8 (6.0)	9 (3.3)	1 (0.8)	1 (0.8)	5 (3.9)	6 (2.3)
悪心	3 (2.2)	2 (1.5)	5 (3.8)	7 (2.6)	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
下痢	0	3 (2.2)	2 (1.5)	5 (1.9)	3 (2.3)	2 (1.5)	3 (2.4)	5 (1.9)
上腹部痛	2 (1.5)	1 (0.7)	3 (2.3)	4 (1.5)	2 (1.6)	3 (2.3)	1 (0.8)	4 (1.6)
感染症および寄生虫症	16 (11.8)	20 (14.7)	21 (15.8)	41 (15.2)	25 (19.4)	16 (12.3)	27 (21.3)	43 (16.7)
鼻咽頭炎	4 (2.9)	11 (8.1)	7 (5.3)	18 (6.7)	9 (7.0)	4 (3.1)	11 (8.7)	15 (5.8)
上気道感染	11 (8.1)	3 (2.2)	7 (5.3)	10 (3.7)	12 (9.3)	8 (6.2)	10 (7.9)	18 (7.0)
臨床検査	12 (8.8)	16 (11.8)	12 (9.0)	28 (10.4)	8 (6.2)	10 (7.7)	17 (13.4)	27 (10.5)
白血球数減少	1 (0.7)	8 (5.9)	5 (3.8)	13 (4.8)	0	2 (1.5)	6 (4.7)	8 (3.1)
神経系障害	19 (14.0)	35 (25.7)	50 (37.6)	85 (31.6)	17 (13.2)	16 (12.3)	32 (25.2)	48 (18.7)
浮動性めまい	10 (7.4)	20 (14.7)	36 (27.1)	56 (20.8)	7 (5.4)	4 (3.1)	18 (14.2)	22 (8.6)
傾眠	2 (1.5)	7 (5.1)	5 (3.8)	12 (4.5)	1 (0.8)	6 (4.6)	2 (1.6)	8 (3.1)
頭痛	7 (5.1)	6 (4.4)	10 (7.5)	16 (5.9)	5 (3.9)	4 (3.1)	8 (6.3)	12 (4.7)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.3.2.1、Table 10.3.2.2

vi) 死亡

本治験では、治験薬投与後の死亡は認められなかったが、観察期間中に 1 例（被験者番号 [redacted]）の死亡が認められた。本被験者は重篤な有害事象（ウイルス肝炎及びアナフィラキシーショック）により死亡したが、有害事象の発現時には無作為化されておらず、治験薬は投与されていなかった。

vii) 重篤な有害事象

治験薬投与後に認められた重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.7.1-44 に示した。また、重篤な有害事象の詳細を本まとめ（70～85 頁）及び EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）13 項に示した。

治療期間（増量期間+維持期間）の重篤な有害事象は、プラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群でそれぞれ 3 例（1.6%）、2 例（1.1%）及び 9 例（5.0%）に認められた。このうち、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群の各 1 例が日本人での発現であった。重篤な有害事象の発現率はプラセボ群及び LCM 200 mg 群に比べて LCM 400 mg 群で高かった。また、増量期間よりも維持期間の発現率がわずかに高かった。治療期間で 2 例以上の被験者に認められた重篤な有害事象は、てんかん重積状態（プラセボ群 2 例）及び肺炎（プラセボ群及び LCM 400 mg 群各 1 例）であった。その他の重篤な有害事象は各 1 例の発現であった。

上記の他に、移行期間にプラセボ群の 1 例（被験者番号 [redacted]）で重篤な有害事象（回転性めまい）が認められた。

表 2.7.6.7.1-44　重篤な有害事象一覧：SS

被験者番号	人種 a)/ 年齢 (歳) b)/ 性別 c)/ 体重 (kg) b)	併用抗てんかん薬	基本語	発現時期 (日) d)	重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
プラセボ群								
[redacted]	C/22/M/62.0	oxcarbazepine	てんかん重積状態	71	高度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	C/16/F/85.5	クロナゼパム、カルバマゼピン、バルプロ酸 Na	肺炎	98	高度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	C/26/M/70.0	バルプロ酸、ラモトリギン	回転性めまい	121	高度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	C/29/M/70.0	フェノバルビタール	てんかん重積状態	21	中等度	用量変更なし	回復	関連あり

LCM：ラコサミド、バルプロ酸 Na：バルプロ酸ナトリウム、フェニトイン Na：フェニトインナトリウム

事象名：MedDRA ver. 16.1

a)　J：日本人、C：中国人

b)　第 1 回来院時の年齢及び測定値

c)　M：男性、F：女性

d)　治験薬初回投与日を 1 日目とした有害事象発現時の日数。ただし、接頭語「+」がある場合は、治験薬最終投与日からの日数

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Listing 13、Listing 17.5

表 2.7.6.7.1-44　重篤な有害事象一覧：SS（続き）

被験者番号	人種 a)/年齢 (歳) b)/性別 c)/体重 (kg) b)	併用抗てんかん薬	基本語	発現時期 (日) d)	重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
LCM 200 mg 群								
[redacted]	C/33/F/44.0	バルプロ酸 Na、フェニトイン Na	自殺企図	96	中等度	投薬中止	回復	関連あり
[redacted]	J/44/F/47.5	フェノバルビタール、カルバマゼピン、フェニトイン	乳癌	61	中等度	用量変更なし	軽快	関連なし
LCM 400 mg 群								
[redacted]	C/24/M/65.0	カルバマゼピン、oxcarbazepine	上部消化管出血	52	中等度	投薬中断	回復	関連あり
			薬物性肝障害	54	高度	投薬中止	回復	関連あり
			肺炎	54	中等度	投薬中断	回復	関連あり
			気管支炎	+18	中等度	NA	回復	関連なし
[redacted]	C/43/F/62.5	フェノバルビタール、oxcarbazepine	てんかん精神病	77	中等度	投薬中止	未回復	関連なし
[redacted]	C/29/F/47.0	ラモトリギン	人工流産	109	高度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	C/50/F/52.0	バルプロ酸 Na	大発作痙攣	94	高度	投薬中断	回復	関連なし
[redacted]	C/26/M/86.5	oxcarbazepine、トピラマート	糖尿病	18	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	C/22/M/64.5	カルバマゼピン、トピラマート	硬膜下血腫	40	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	C/27/M/69.9	oxcarbazepine、バルプロ酸 Na、レベチラセタム	手骨折	103	中等度	用量変更なし	後遺症を伴う回復	関連なし
[redacted]	C/46/M/66.0	バルプロ酸 Na、ラモトリギン	粉砕骨折	62	高度	用量変更なし	軽快	関連なし
[redacted]	J/59/F/61.0	カルバマゼピン、フェニトイン、レベチラセタム	浮動性めまい	1	中等度	投薬中止	回復	関連あり

LCM：ラコサミド、バルプロ酸 Na：バルプロ酸ナトリウム、フェニトイン Na：フェニトインナトリウム

事象名：MedDRA ver. 16.1

a)　J：日本人、C：中国人

b)　第 1 回来院時の年齢及び測定値

c)　M：男性、F：女性

d)　治験薬初回投与日を 1 日目とした有害事象発現時の日数。ただし、接頭語「+」がある場合は、治験薬最終投与日からの日数

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Listing 13、Listing 17.5

viii) 治験薬の投与中止に至った有害事象

本治験の治療期間（増量期間+維持期間）に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、いずれかの投与群で 2 例以上の被験者に発現した有害事象について全集団を表 2.7.6.7.1-45 に示した。また、全集団のいずれかの投与群で 2 例以上の被験者に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象について日本人集団及び中国人集団の集計を表 2.7.6.7.1-46 及び表 2.7.6.7.1-47 に示した。

本治験の治療期間に治験薬の投与中止に至った有害事象は、48 例（8.8%）に発現し、プラセボ群 12 例（6.5%）、LCM 200 mg 群 8 例（4.4%）及び LCM 400 mg 群 28 例（15.6%）であった。

本治験の治療期間で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群よりもラコサミド投与群で高かった。プラセボ群よりもラコサミド投与群の発現率が 1%以上高い治験薬の投与中止に至った有害事象は、浮動性めまい、複視及び傾眠であった。また、ラコサミド投与群では、LCM 200 mg 群よりも LCM 400 mg 群で発現率が高く、LCM 200 mg 群よりも LCM 400 mg 群の発現率が 1%以上高い治験薬の投与中止に至った有害事象は、浮動性めまい、複視、悪心、傾眠、霧視、嘔吐及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であった。

日本人集団及び中国人集団の治療期間で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、いずれも全集団と同様にプラセボ群に比べてラコサミド投与群で高かった。日本人集団ではプラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群でそれぞれ 2 例（4.2%）、2 例（4.3%）及び 10 例（21.3%）、中国人集団ではそれぞれ 10 例（7.4%）、6 例（4.4%）及び 18 例（13.5%）であった。プラセボ群よりもラコサミド投与群の発現率が 1%以上高い治験薬の投与中止に至った有害事象及び LCM 200 mg 群よりも LCM 400 mg 群の発現率が 1%以上高い治験薬の投与中止に至った有害事象も全集団と同様の傾向であった。

表 2.7.6.7.1-45　全集団のいずれかの投与群で発現例 2 例以上の投与中止に至った有害事象：SS

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=184	LCM 群		
		200 mg N=183	400 mg N=180	合計 N=363
	例数 (%)			
すべての治験薬の投与中止に至った有害事象	12 (6.5)	8 (4.4)	28 (15.6)	36 (9.9)
眼障害	1 (0.5)	0	8 (4.4)	8 (2.2)
複視	0	0	5 (2.8)	5 (1.4)
霧視	0	0	2 (1.1)	2 (0.6)
胃腸障害	3 (1.6)	1 (0.5)	5 (2.8)	6 (1.7)
悪心	2 (1.1)	0	3 (1.7)	3 (0.8)
嘔吐	1 (0.5)	0	2 (1.1)	2 (0.6)
臨床検査	2 (1.1)	0	2 (1.1)	2 (0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	0	2 (1.1)	2 (0.6)
神経系障害	3 (1.6)	5 (2.7)	18 (10.0)	23 (6.3)
浮動性めまい	1 (0.5)	4 (2.2)	16 (8.9)	20 (5.5)
頭痛	1 (0.5)	2 (1.1)	2 (1.1)	4 (1.1)
傾眠	0	1 (0.5)	3 (1.7)	4 (1.1)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.8.1.3

表 2.7.6.7.1-46　全集団のいずれかの投与群で発現例 2 例以上の投与中止に至った有害事象における日本人集団の集計：SS

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=48	LCM 群		
		200 mg N=47	400 mg N=47	合計 N=94
	例数 (%)			
すべての治験薬の投与中止に至った有害事象	2 (4.2)	2 (4.3)	10 (21.3)	12 (12.8)
眼障害	0	0	2 (4.3)	2 (2.1)
複視	0	0	2 (4.3)	2 (2.1)
霧視	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	2 (4.3)	2 (2.1)
悪心	0	0	2 (4.3)	2 (2.1)
嘔吐	0	0	1 (2.1)	1 (1.1)
臨床検査	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0
神経系障害	1 (2.1)	1 (2.1)	7 (14.9)	8 (8.5)
浮動性めまい	0	1 (2.1)	7 (14.9)	8 (8.5)
頭痛	0	1 (2.1)	0	1 (1.1)
傾眠	0	1 (2.1)	2 (4.3)	3 (3.2)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.8.3.3

表 2.7.6.7.1-47　全集団のいずれかの投与群で発現例 2 例以上の投与中止に至った有害事象における中国人集団の集計：SS

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=136	LCM 群		
		200 mg N=136	400 mg N=133	合計 N=269
	例数 (%)			
すべての治験薬の投与中止に至った有害事象	10 (7.4)	6 (4.4)	18 (13.5)	24 (8.9)
眼障害	1 (0.7)	0	6 (4.5)	6 (2.2)
複視	0	0	3 (2.3)	3 (1.1)
霧視	0	0	2 (1.5)	2 (0.7)
胃腸障害	3 (2.2)	1 (0.7)	3 (2.3)	4 (1.5)
悪心	2 (1.5)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
嘔吐	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
臨床検査	2 (1.5)	0	2 (1.5)	2 (0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	0	2 (1.5)	2 (0.7)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.8.2.3

表 2.7.6.7.1-47　全集団のいずれかの投与群で発現例 2 例以上の投与中止に至った有害事象における中国人集団の集計：SS（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=136	LCM 群		
		200 mg N=136	400 mg N=133	合計 N=269
	例数 (%)			
神経系障害	2 (1.5)	4 (2.9)	11 (8.3)	15 (5.6)
浮動性めまい	1 (0.7)	3 (2.2)	9 (6.8)	12 (4.5)
頭痛	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.5)	3 (1.1)
傾眠	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.8.2.3

ix)　その他の注目すべき有害事象

本治験の治療期間（増量期間+維持期間）に認められた有害事象のうち、その他の注目すべき有害事象として心臓障害及び失神に関する有害事象、並びに自殺に関連する有害事象の集計を表 2.7.6.7.1-48 に示した。

表 2.7.6.7.1-48　その他の注目すべき有害事象：SS

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=184	LCM 群		
		200 mg N=183	400 mg N=180	合計 N=363
	例数 (%)			
心臓障害に関する有害事象				
心臓障害				
徐脈	0	1 (0.5)	1 (0.6)	2 (0.6)
洞性徐脈	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
自殺に関連する有害事象				
精神障害				
自殺念慮	3 (1.6)	2 (1.1)	2 (1.1)	4 (1.1)
自殺企図	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
失神に関する有害事象				
神経系障害				
失神	1 (0.5)	0	1 (0.6)	1 (0.3)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.3.1.3

a)　心臓障害

治療期間に発現した注目すべき心臓障害に関する有害事象として、徐脈が LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群で各 1 例に、洞性徐脈が LCM 400 mg 群で 1 例に認められた。いずれの事象も日本

人での発現であり、重症度は軽度で、LCM 200 mg 群の徐脈は治験薬との因果関係が「関連あり」と評価された。LCM 200 mg 群の徐脈は増量期間に、LCM 400 mg 群の徐脈は維持期間に発現し、治験終了時の転帰はいずれも未回復であった。洞性徐脈は増量期間に発現し、治験終了時までに回復した。

b) 自殺

治療期間に発現した注目すべき自殺に関連する有害事象として、自殺念慮がプラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群でそれぞれ 3 例（1.6%）、2 例（1.1%）及び 2 例（1.1%）、自殺企図が LCM 200 mg 群の 1 例（0.5%）に認められた。このうち、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群の自殺念慮の各 1 例が日本人での発現であった。

プラセボ群の自殺念慮の 3 例はいずれも増量期間に発現した。ラコサミド投与群の自殺念慮の 4 例は合計で 6 件（LCM 200 mg 群 4 件及び LCM 400 mg 群 2 件）発現し、増量期間に 2 件、維持期間に 4 件発現した。プラセボ群及びラコサミド投与群のいずれの事象も重症度は軽度で、治験終了時までに回復した。ラコサミド投与群の 3 件（LCM 200 mg 群 2 件及び LCM 400 mg 群 1 件）を除いて、治験薬との因果関係は否定された。

LCM 200 mg 群で認められた自殺企図の 1 例は重篤な有害事象とされ、本事象により治験薬の投与を中止した。本事象は維持期間に発現し、重症度は中等度、治験薬との因果関係は「関連あり」と評価され、治験終了時までに回復した。なお、本被験者は治験薬の投与中止後、減量期間に移行したが減量期間中に自殺念慮が認められた。

上記の他に、移行期間に LCM 200 mg 群の 1 例（中国人）で自殺念慮が認められた。

c) 失神

治療期間に発現した注目すべき有害事象として、失神がプラセボ群及び LCM 400 mg 群の各 1 例に認められた。いずれの事象も中国人での発現であった。このうち、LCM 400 mg 群の 1 例は増量期間に発現し、治験薬の投与を中止した。プラセボ群の 1 例は維持期間に発現した。重症度は軽度又は中等度で、いずれの事象も治験薬との因果関係は「関連あり」と評価された。

上記の他に、移行期間に LCM 400 mg 群の 1 例（中国人）で失神が認められた。

3） 臨床検査値

臨床検査のベースライン及び維持期間終了時の測定値、並びに維持期間終了時のベースラインからの変化量について、全集団、日本人集団及び中国人集団の血液学的検査を表 2.7.6.7.1-49、表 2.7.6.7.1-50 及び表 2.7.6.7.1-51 に、血液生化学的検査を表 2.7.6.7.1-52、表 2.7.6.7.1-53 及び表 2.7.6.7.1-54 に、尿検査を表 2.7.6.7.1-55、表 2.7.6.7.1-56 及び表 2.7.6.7.1-57 に示した。

本治験の包括的な臨床検査の結果では、ラコサミド投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。肝機能検査では、ベースラインの正常上限値未満に対して治療期間で正常上限値の 3 倍以上に上昇した被験者はほとんどみられなかった（合計 1%未満）。

日本人集団及び中国人集団も全集団と同様であった。

表 2.7.6.7.1-49 全集団の血液学的検査のベースラインからの変化量：SS

検査項目	プラセボ群 N=184		LCM 200 mg 群 N=183		LCM 400 mg 群 N=180	
	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
赤血球数 (T/L)						
ベースライン	184	4.50	183	4.30	180	4.50
維持期間終了時	168	4.60	171	4.40	151	4.50
ベースラインからの変化量	168	0	171	0	151	0
ヘマトクリット (%)						
ベースライン	184	43.0	183	41.0	180	43.0
維持期間終了時	167	43.0	170	42.0	151	43.0
ベースラインからの変化量	167	0	170	0	151	−1.0
ヘモグロビン (g/L)						
ベースライン	184	139.0	183	136.0	180	140.5
維持期間終了時	168	139.0	171	137.0	151	140.0
ベースラインからの変化量	168	−1.0	171	0	151	−1.0
白血球数 (g/L)						
ベースライン	183	5.60	183	5.70	179	5.40
維持期間終了時	166	5.75	171	5.40	151	5.70
ベースラインからの変化量	166	0.15	171	−0.20	151	0
リンパ球 (%)						
ベースライン	183	32.40	183	30.30	179	33.50
維持期間終了時	166	33.40	171	34.00	151	33.50
ベースラインからの変化量	166	0.45	171	2.00	151	−0.10
好塩基球 (%)						
ベースライン	183	0.40	183	0.40	179	0.40
維持期間終了時	166	0.40	171	0.40	151	0.40
ベースラインからの変化量	166	0	171	0	151	0
好酸球 (%)						
ベースライン	183	1.50	183	1.30	179	1.50
維持期間終了時	166	1.30	171	1.40	151	1.60
ベースラインからの変化量	166	0	171	0.10	151	0
単球 (%)						
ベースライン	183	5.70	183	5.60	179	6.00
維持期間終了時	166	5.90	171	5.70	151	6.10
ベースラインからの変化量	166	−0.10	171	0.20	151	0.40
好中球 (%)						
ベースライン	183	59.10	183	60.70	179	58.50
維持期間終了時	166	58.50	171	56.80	151	56.50
ベースラインからの変化量	166	0.05	171	−2.30	151	−0.50
血小板数 (g/L)						
ベースライン	179	204.0	180	200.0	178	198.0
維持期間終了時	165	204.0	171	198.0	149	203.0
ベースラインからの変化量	165	3.0	171	2.0	149	8.0

LCM：ラコサミド

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.1.1

表 2.7.6.7.1-50 日本人集団の血液学的検査のベースラインからの変化量：SS

検査項目	プラセボ群 N=48		LCM 200 mg 群 N=47		LCM 400 mg 群 N=47	
	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
赤血球数 (T/L)						
ベースライン	48	4.30	47	4.20	47	4.30
維持期間終了時	46	4.20	44	4.25	37	4.30
ベースラインからの変化量	46	0	44	0	37	0
ヘマトクリット (%)						
ベースライン	48	40.5	47	40.0	47	41.0
維持期間終了時	45	40.0	43	40.0	37	41.0
ベースラインからの変化量	45	0	43	0	37	−1.0
ヘモグロビン (g/L)						
ベースライン	48	131.5	47	131.0	47	135.0
維持期間終了時	46	128.0	44	130.0	37	136.0
ベースラインからの変化量	46	−1.0	44	−1.0	37	−1.0
白血球数 (g/L)						
ベースライン	48	4.85	47	5.50	47	4.80
維持期間終了時	46	5.00	44	4.65	37	4.50
ベースラインからの変化量	46	0.20	44	−0.60	37	0
リンパ球 (%)						
ベースライン	48	33.40	47	30.90	47	35.30
維持期間終了時	46	32.40	44	37.30	37	34.00
ベースラインからの変化量	46	−0.20	44	1.90	37	−1.90
好塩基球 (%)						
ベースライン	48	0.30	47	0.30	47	0.30
維持期間終了時	46	0.30	44	0.30	37	0.30
ベースラインからの変化量	46	0	44	0.05	37	0
好酸球 (%)						
ベースライン	48	2.00	47	2.30	47	1.80
維持期間終了時	46	2.00	44	2.55	37	3.10
ベースラインからの変化量	46	0.10	44	0	37	0.20
単球 (%)						
ベースライン	48	6.70	47	6.70	47	6.40
維持期間終了時	46	7.05	44	7.35	37	7.00
ベースラインからの変化量	46	0.40	44	0.70	37	0.70
好中球 (%)						
ベースライン	48	56.95	47	57.30	47	54.20
維持期間終了時	46	57.20	44	52.70	37	54.50
ベースラインからの変化量	46	1.30	44	−1.90	37	0
血小板数 (g/L)						
ベースライン	47	216.0	47	212.0	47	197.0
維持期間終了時	46	224.0	44	202.5	37	203.0
ベースラインからの変化量	46	3.5	44	6.0	37	−1.0

LCM：ラコサミド

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.1.3

表 2.7.6.7.1-51 中国人集団の血液学的検査のベースラインからの変化量：SS

検査項目	プラセボ群 N=136		LCM 200 mg 群 N=136		LCM 400 mg 群 N=133	
	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
赤血球数 (T/L)						
ベースライン	136	4.60	136	4.30	133	4.60
維持期間終了時	122	4.70	127	4.40	114	4.60
ベースラインからの変化量	122	0	127	0	114	0
ヘマトクリット (%)						
ベースライン	136	44.0	136	42.0	133	43.0
維持期間終了時	122	44.0	127	42.0	114	43.0
ベースラインからの変化量	122	0	127	0	114	−1.0
ヘモグロビン (g/L)						
ベースライン	136	142.0	136	137.5	133	141.0
維持期間終了時	122	144.0	127	139.0	114	141.0
ベースラインからの変化量	122	−0.5	127	1.0	114	−1.0
白血球数 (g/L)						
ベースライン	135	5.90	136	5.85	132	5.60
維持期間終了時	120	5.90	127	5.50	114	5.90
ベースラインからの変化量	120	0.10	127	−0.20	114	0
リンパ球 (%)						
ベースライン	135	32.00	136	30.25	132	33.20
維持期間終了時	120	33.40	127	33.60	114	33.50
ベースラインからの変化量	120	1.05	127	2.00	114	0.30
好塩基球 (%)						
ベースライン	135	0.40	136	0.40	132	0.40
維持期間終了時	120	0.40	127	0.40	114	0.40
ベースラインからの変化量	120	0	127	0	114	0
好酸球 (%)						
ベースライン	135	1.30	136	1.00	132	1.40
維持期間終了時	120	1.05	127	1.20	114	1.40
ベースラインからの変化量	120	−0.10	127	0.10	114	−0.05
単球 (%)						
ベースライン	135	5.40	136	5.30	132	5.85
維持期間終了時	120	5.35	127	5.60	114	5.75
ベースラインからの変化量	120	−0.20	127	0.10	114	0.30
好中球 (%)						
ベースライン	135	59.70	136	61.50	132	59.15
維持期間終了時	120	59.10	127	58.90	114	57.80
ベースラインからの変化量	120	−0.20	127	−2.50	114	−0.80
血小板数 (g/L)						
ベースライン	132	194.5	133	191.0	131	198.0
維持期間終了時	119	198.0	127	196.0	112	202.5
ベースラインからの変化量	119	2.0	127	−2.0	112	9.5

LCM：ラコサミド

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.1.2

表 2.7.6.7.1-52　全集団の血液生化学的検査のベースラインからの変化量：SS

検査項目	プラセボ群 N=184		LCM 200 mg 群 N=183		LCM 400 mg 群 N=180	
	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
ALT (U/L)						
ベースライン	183	16.0	180	14.0	179	17.0
維持期間終了時	167	17.0	170	15.0	150	18.0
ベースラインからの変化量	167	0	170	1.0	150	0.5
AST (U/L)						
ベースライン	183	18.0	179	18.0	178	19.0
維持期間終了時	166	19.0	170	18.5	150	19.0
ベースラインからの変化量	166	1.0	170	0	150	1.0
ALP (U/L)						
ベースライン	183	74.0	181	70.0	179	69.0
維持期間終了時	168	71.0	170	71.5	151	70.0
ベースラインからの変化量	168	0	170	0	151	0
GGT (U/L)						
ベースライン	183	37.0	181	34.0	179	38.0
維持期間終了時	168	39.5	170	32.0	151	37.0
ベースラインからの変化量	168	0	170	−1.0	151	2.0
総ビリルビン (µmol/L)						
ベースライン	183	5.0	181	5.0	179	5.0
維持期間終了時	168	5.0	170	5.0	151	5.0
ベースラインからの変化量	168	0	170	0	151	0
総たん白 (g/L)						
ベースライン	183	72.0	181	72.0	179	71.0
維持期間終了時	168	72.0	170	72.0	151	72.0
ベースラインからの変化量	168	1.0	170	0	151	0
アルブミン (g/L)						
ベースライン	183	47.0	181	47.0	179	47.0
維持期間終了時	168	47.0	170	47.0	151	47.0
ベースラインからの変化量	168	0	170	0	151	0
尿素窒素 (mmol/L)						
ベースライン	183	4.280	181	4.280	179	4.280
維持期間終了時	168	4.280	170	4.280	151	4.280
ベースラインからの変化量	168	0	170	0	151	0.350
クレアチニン (µmol/L)						
ベースライン	183	65.0	181	63.0	179	66.0
維持期間終了時	168	65.5	170	62.0	151	65.0
ベースラインからの変化量	168	0	170	−1.0	151	0
重炭酸塩 (mmol/L)						
ベースライン	183	23.0	181	23.0	179	23.0
維持期間終了時	167	23.0	169	23.0	151	24.0
ベースラインからの変化量	167	0	169	0	151	0
カルシウム (mmol/L)						
ベースライン	183	2.330	181	2.300	179	2.330
維持期間終了時	168	2.350	170	2.350	151	2.350
ベースラインからの変化量	168	0.020	170	0.020	151	0.030

LCM：ラコサミド

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.2.1

表 2.7.6.7.1-52　全集団の血液生化学的検査のベースラインからの変化量：SS（続き）

検査項目	プラセボ群 N=184		LCM 200 mg 群 N=183		LCM 400 mg 群 N=180	
	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
クロール (mmol/L)						
ベースライン	183	103.0	181	102.0	179	102.0
維持期間終了時	168	102.0	170	102.0	151	102.0
ベースラインからの変化量	168	−1.0	170	−1.0	151	0
リン (mmol/L)						
ベースライン	183	1.130	181	1.160	179	1.130
維持期間終了時	168	1.160	170	1.160	151	1.160
ベースラインからの変化量	168	0	170	0	151	0.040
カリウム (mmol/L)						
ベースライン	183	4.1000	180	4.2000	179	4.1000
維持期間終了時	168	4.2000	170	4.2000	151	4.2000
ベースラインからの変化量	168	0	170	0	151	0
ナトリウム (mmol/L)						
ベースライン	183	142.0	181	142.0	179	142.0
維持期間終了時	168	141.5	170	141.0	151	142.0
ベースラインからの変化量	168	0	170	0	151	0
グルコース (mmol/L)						
ベースライン	183	4.80	181	4.80	179	4.80
維持期間終了時	168	4.85	170	4.90	151	4.90
ベースラインからの変化量	168	0	170	0	151	0
尿酸 (μmol/L)						
ベースライン	183	280.0	181	262.0	179	280.0
維持期間終了時	168	280.0	170	268.0	151	274.0
ベースラインからの変化量	168	0	170	0	151	0

LCM：ラコサミド

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.2.1

表 2.7.6.7.1-53　日本人集団の血液生化学的検査のベースラインからの変化量：SS

検査項目	プラセボ群 N=48		LCM 200 mg 群 N=47		LCM 400 mg 群 N=47	
	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
ALT (U/L)						
ベースライン	48	16.0	46	16.5	47	19.0
維持期間終了時	46	16.0	44	17.0	37	19.0
ベースラインからの変化量	46	0	44	1.0	37	1.0
AST (U/L)						
ベースライン	48	18.5	46	19.0	47	21.0
維持期間終了時	46	18.5	44	20.0	37	20.0
ベースラインからの変化量	46	0	44	1.0	37	0
ALP (U/L)						
ベースライン	48	81.0	46	72.0	47	72.0
維持期間終了時	46	72.5	44	72.0	37	77.0
ベースラインからの変化量	46	−4.5	44	0	37	2.0
GGT (U/L)						
ベースライン	48	52.5	46	39.5	47	52.0
維持期間終了時	46	46.0	44	46.0	37	47.0
ベースラインからの変化量	46	−1.0	44	0.5	37	2.0
総ビリルビン (µmol/L)						
ベースライン	48	3.0	46	3.0	47	3.0
維持期間終了時	46	3.0	44	3.0	37	3.0
ベースラインからの変化量	46	0	44	0	37	0
総たん白 (g/L)						
ベースライン	48	71.0	46	69.0	47	68.0
維持期間終了時	46	71.0	44	70.0	37	70.0
ベースラインからの変化量	46	1.0	44	0	37	0
アルブミン (g/L)						
ベースライン	48	46.0	46	46.0	47	45.0
維持期間終了時	46	45.5	44	45.0	37	46.0
ベースラインからの変化量	46	0	44	−1.0	37	0
尿素窒素 (mmol/L)						
ベースライン	48	4.280	46	4.280	47	4.280
維持期間終了時	46	4.280	44	4.280	37	4.280
ベースラインからの変化量	46	0.350	44	0	37	0
クレアチニン (µmol/L)						
ベースライン	48	58.0	46	61.0	47	58.0
維持期間終了時	46	57.5	44	57.5	37	59.0
ベースラインからの変化量	46	−1.0	44	−3.0	37	0
重炭酸塩 (mmol/L)						
ベースライン	48	24.0	46	24.0	47	24.0
維持期間終了時	45	23.0	43	23.0	37	25.0
ベースラインからの変化量	45	0	43	1.0	37	1.0
カルシウム (mmol/L)						
ベースライン	48	2.330	46	2.340	47	2.330
維持期間終了時	46	2.330	44	2.350	37	2.330
ベースラインからの変化量	46	0.025	44	0	37	0.030

LCM：ラコサミド

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.2.3

表 2.7.6.7.1-53　日本人集団の血液生化学的検査のベースラインからの変化量：SS（続き）

検査項目	プラセボ群 N=48		LCM 200 mg 群 N=47		LCM 400 mg 群 N=47	
	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
クロール (mmol/L)						
ベースライン	48	102.0	46	104.0	47	103.0
維持期間終了時	46	103.0	44	104.0	37	103.0
ベースラインからの変化量	46	0	44	−0.5	37	−1.0
リン (mmol/L)						
ベースライン	48	1.100	46	1.130	47	1.130
維持期間終了時	46	1.130	44	1.115	37	1.160
ベースラインからの変化量	46	0	44	−0.015	37	0.030
カリウム (mmol/L)						
ベースライン	48	4.1500	46	4.1500	47	4.1000
維持期間終了時	46	4.1500	44	4.2000	37	4.2000
ベースラインからの変化量	46	0	44	0	37	0
ナトリウム (mmol/L)						
ベースライン	48	142.0	46	143.0	47	143.0
維持期間終了時	46	142.0	44	142.0	37	142.0
ベースラインからの変化量	46	−1.0	44	−1.0	37	−1.0
グルコース (mmol/L)						
ベースライン	48	4.80	46	5.10	47	5.10
維持期間終了時	46	5.10	44	5.05	37	5.00
ベースラインからの変化量	46	0.25	44	−0.15	37	0
尿酸 (μmol/L)						
ベースライン	48	247.0	46	229.0	47	226.0
維持期間終了時	46	256.0	44	256.0	37	232.0
ベースラインからの変化量	46	0	44	−6.0	37	−6.0

LCM：ラコサミド

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.2.3

表 2.7.6.7.1-54　中国人集団の血液生化学的検査のベースラインからの変化量：SS

検査項目	プラセボ群 N=136		LCM 200 mg 群 N=136		LCM 400 mg 群 N=133	
	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
ALT (U/L)						
ベースライン	135	17.0	134	14.0	132	16.0
維持期間終了時	121	18.0	126	15.0	113	17.0
ベースラインからの変化量	121	0	126	1.0	113	0
AST (U/L)						
ベースライン	135	18.0	133	17.0	131	19.0
維持期間終了時	120	19.0	126	18.0	113	19.0
ベースラインからの変化量	120	1.0	126	0	113	1.0
ALP (U/L)						
ベースライン	135	70.0	135	70.0	132	68.0
維持期間終了時	122	70.0	126	71.0	114	68.5
ベースラインからの変化量	122	1.0	126	0	114	−1.0
GGT (U/L)						
ベースライン	135	34.0	135	32.0	132	31.0
維持期間終了時	122	35.0	126	31.0	114	31.5
ベースラインからの変化量	122	0	126	−1.0	114	2.0
総ビリルビン (µmol/L)						
ベースライン	135	7.0	135	7.0	132	7.0
維持期間終了時	122	7.0	126	7.0	114	7.0
ベースラインからの変化量	122	0	126	0	114	0
総たん白 (g/L)						
ベースライン	135	73.0	135	73.0	132	72.0
維持期間終了時	122	73.0	126	73.0	114	72.0
ベースラインからの変化量	122	1.0	126	0	114	0
アルブミン (g/L)						
ベースライン	135	47.0	135	47.0	132	47.0
維持期間終了時	122	47.0	126	47.0	114	47.0
ベースラインからの変化量	122	0	126	0	114	0
尿素窒素 (mmol/L)						
ベースライン	135	4.280	135	4.280	132	4.280
維持期間終了時	122	4.280	126	4.280	114	4.640
ベースラインからの変化量	122	0	126	0	114	0.360
クレアチニン (µmol/L)						
ベースライン	135	68.0	135	65.0	132	67.5
維持期間終了時	122	69.0	126	65.5	114	69.0
ベースラインからの変化量	122	1.0	126	0	114	0
重炭酸塩 (mmol/L)						
ベースライン	135	23.0	135	23.0	132	23.0
維持期間終了時	122	23.0	126	23.0	114	23.0
ベースラインからの変化量	122	0	126	0	114	0
カルシウム (mmol/L)						
ベースライン	135	2.330	135	2.300	132	2.330
維持期間終了時	122	2.350	126	2.350	114	2.350
ベースラインからの変化量	122	0.020	126	0.030	114	0.030

LCM：ラコサミド

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.2.2

表 2.7.6.7.1-54　中国人集団の血液生化学的検査のベースラインからの変化量：SS（続き）

検査項目	プラセボ群 N=136		LCM 200 mg 群 N=136		LCM 400 mg 群 N=133	
	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
クロール (mmol/L)						
ベースライン	135	103.0	135	102.0	132	102.0
維持期間終了時	122	102.0	126	101.0	114	102.0
ベースラインからの変化量	122	−1.0	126	−1.0	114	0
リン (mmol/L)						
ベースライン	135	1.130	135	1.160	132	1.160
維持期間終了時	122	1.160	126	1.160	114	1.180
ベースラインからの変化量	122	0	126	0.030	114	0.060
カリウム (mmol/L)						
ベースライン	135	4.1000	134	4.2000	132	4.1000
維持期間終了時	122	4.2000	126	4.2000	114	4.2000
ベースラインからの変化量	122	0	126	0.1000	114	0
ナトリウム (mmol/L)						
ベースライン	135	141.0	135	141.0	132	141.0
維持期間終了時	122	141.0	126	141.0	114	141.0
ベースラインからの変化量	122	0	126	0	114	0
グルコース (mmol/L)						
ベースライン	135	4.80	135	4.80	132	4.80
維持期間終了時	122	4.80	126	4.85	114	4.80
ベースラインからの変化量	122	0	126	0	114	0
尿酸 (μmol/L)						
ベースライン	135	297.0	135	268.0	132	297.0
維持期間終了時	122	286.0	126	280.0	114	297.0
ベースラインからの変化量	122	0	126	0	114	0

LCM：ラコサミド

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.2.2

表 2.7.6.7.1-55　全集団の尿検査のベースラインからの変化量：SS

検査項目	プラセボ群 N=184		LCM 200 mg 群 N=183		LCM 400 mg 群 N=180	
	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
pH						
ベースライン	184	6.00	182	6.00	179	6.00
維持期間終了時	168	6.00	171	6.00	151	6.00
ベースラインからの変化量	168	0	171	0	151	0
比重						
ベースライン	184	1.0200	182	1.0215	178	1.0220
維持期間終了時	168	1.0200	171	1.0200	151	1.0210
ベースラインからの変化量	168	0	171	−0.0010	150	0

LCM：ラコサミド

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.3.1.1

表 2.7.6.7.1-56　日本人集団の尿検査のベースラインからの変化量：SS

検査項目	プラセボ群 N=48		LCM 200 mg 群 N=47		LCM 400 mg 群 N=47	
	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
pH						
ベースライン	48	6.50	47	6.50	47	6.50
維持期間終了時	46	6.50	44	6.00	37	6.50
ベースラインからの変化量	46	0	44	0	37	0
比重						
ベースライン	48	1.0170	47	1.0170	47	1.0160
維持期間終了時	46	1.0170	44	1.0190	37	1.0180
ベースラインからの変化量	46	−0.0015	44	0.0020	37	0.0020

LCM：ラコサミド

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.3.1.3

表 2.7.6.7.1-57　中国人集団の尿検査のベースラインからの変化量：SS

検査項目	プラセボ群 N=136		LCM 200 mg 群 N=136		LCM 400 mg 群 N=133	
	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
pH						
ベースライン	136	6.00	135	6.00	132	6.00
維持期間終了時	122	6.00	127	6.00	114	6.00
ベースラインからの変化量	122	0	127	0	114	0
比重						
ベースライン	136	1.0200	135	1.0220	131	1.0220
維持期間終了時	122	1.0220	127	1.0210	114	1.0220
ベースラインからの変化量	122	0.0010	127	−0.0020	113	−0.0010

LCM：ラコサミド

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.3.1.2

4）　その他の安全性評価項目

i)　バイタルサイン

バイタルサインのベースラインの測定値、並びに増量期間終了時及び維持期間終了時のベースラインからの変化量について、全集団、日本人集団及び中国人集団を表 2.7.6.7.1-58、表 2.7.6.7.1-59 及び表 2.7.6.7.1-60 に示した。

本治験では収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数に、ラコサミド投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。統計解析計画書で定義したバイタルサインの異常がみられたが、ラコサミド投与との関連は認められなかった。

日本人集団及び中国人集団も全集団と同様であった。

表 2.7.6.7.1-58　全集団のバイタルサインのベースラインからの変化量：SS

検査項目		プラセボ群 N=184		LCM 200 mg 群 N=183		LCM 400 mg 群 N=180	
		例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差
収縮期血圧 (mmHg)							
ベースライン	測定値	184	116.2 ± 13.3	183	115.6 ± 13.9	180	115.4 ± 13.6
増量期間終了時	変化量	179	0.9 ± 10.8	176	−0.1 ± 10.9	175	0.9 ± 10.9
維持期間終了時	変化量	168	−0.3 ± 12.7	173	0.8 ± 12.1	151	1.0 ± 11.8
拡張期血圧 (mmHg)							
ベースライン	測定値	184	74.7 ± 9.0	183	73.5 ± 9.8	180	73.6 ± 10.6
増量期間終了時	変化量	179	0.2 ± 7.6	176	−0.1 ± 8.5	175	1.5 ± 8.8
維持期間終了時	変化量	168	−0.1 ± 9.1	173	−0.5 ± 9.2	151	0.5 ± 8.8
脈拍数 (拍/分)							
ベースライン	測定値	184	75.4 ± 9.7	183	75.8 ± 10.5	180	74.7 ± 9.5
増量期間終了時	変化量	179	1.5 ± 8.7	176	1.1 ± 9.0	175	2.3 ± 9.3
維持期間終了時	変化量	168	0.8 ± 10.7	173	−0.1 ± 10.3	151	1.5 ± 9.9

LCM：ラコサミド

注：ベースラインは第 3 回来院の治験薬投与前に測定した

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 12.1.1

表 2.7.6.7.1-59　日本人集団のバイタルサインのベースラインからの変化量：SS

検査項目		プラセボ群 N=48		LCM 200 mg 群 N=47		LCM 400 mg 群 N=47	
		例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差
収縮期血圧 (mmHg)							
ベースライン	測定値	48	116.6 ± 18.7	47	118.1 ± 17.5	47	113.3 ± 16.1
増量期間終了時	変化量	48	4.0 ± 10.8	45	−1.3 ± 11.5	44	6.8 ± 10.7
維持期間終了時	変化量	46	0.3 ± 13.0	45	−1.1 ± 11.9	37	6.4 ± 11.2
拡張期血圧 (mmHg)							
ベースライン	測定値	48	71.9 ± 10.7	47	69.8 ± 11.6	47	69.4 ± 14.4
増量期間終了時	変化量	48	2.2 ± 8.1	45	0.8 ± 8.5	44	5.2 ± 9.4
維持期間終了時	変化量	46	0.7 ± 8.9	45	1.6 ± 8.9	37	1.8 ± 9.5
脈拍数 (拍/分)							
ベースライン	測定値	48	75.5 ± 10.4	47	75.7 ± 12.5	47	72.9 ± 10.9
増量期間終了時	変化量	48	2.7 ± 9.3	45	1.2 ± 9.9	44	3.5 ± 10.0
維持期間終了時	変化量	46	1.9 ± 9.8	45	1.5 ± 11.3	37	1.4 ± 11.0

LCM：ラコサミド

注：ベースラインは第 3 回来院の治験薬投与前に測定した

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 12.1.3

表 2.7.6.7.1-60　中国人集団のバイタルサインのベースラインからの変化量：SS

検査項目		プラセボ群 N=136		LCM 200 mg 群 N=136		LCM 400 mg 群 N=133	
		例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差
収縮期血圧 (mmHg)							
ベースライン	測定値	136	116.1 ± 10.8	136	114.7 ± 12.4	133	116.1 ± 12.5
増量期間終了時	変化量	131	−0.2 ± 10.6	131	0.3 ± 10.6	131	−1.0 ± 10.3
維持期間終了時	変化量	122	−0.5 ± 12.6	128	1.5 ± 12.1	114	−0.7 ± 11.6
拡張期血圧 (mmHg)							
ベースライン	測定値	136	75.7 ± 8.1	136	74.7 ± 8.8	133	75.1 ± 8.4
増量期間終了時	変化量	131	−0.6 ± 7.2	131	−0.5 ± 8.5	131	0.3 ± 8.3
維持期間終了時	変化量	122	−0.4 ± 9.2	128	−1.3 ± 9.3	114	0.1 ± 8.6
脈拍数 (拍/分)							
ベースライン	測定値	136	75.3 ± 9.5	136	75.8 ± 9.8	133	75.3 ± 9.0
増量期間終了時	変化量	131	1.1 ± 8.4	131	1.1 ± 8.7	131	1.9 ± 9.1
維持期間終了時	変化量	122	0.4 ± 11.0	128	−0.6 ± 9.9	114	1.6 ± 9.5

LCM：ラコサミド

注：ベースラインは第 3 回来院の治験薬投与前に測定した

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 12.1.2

ii)　体重

体重のベースラインの測定値、並びに増量期間終了時及び維持期間終了時のベースラインからの変化量について、全集団、日本人集団及び中国人集団を表 2.7.6.7.1-61、表 2.7.6.7.1-62 及び表 2.7.6.7.1-63 に示した。

本治験ではラコサミド投与による体重の変化は認められなかった。

日本人集団及び中国人集団も全集団と同様であった。

表 2.7.6.7.1-61　全集団の体重のベースラインからの変化量：SS

検査項目		プラセボ群 N=184		LCM 200 mg 群 N=183		LCM 400 mg 群 N=180	
		例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差
体重 (kg)							
ベースライン	測定値	184	63.36 ± 15.12	183	61.29 ± 13.48	180	61.04 ± 13.39
増量期間終了時	変化量	179	−0.07 ± 1.65	176	−0.13 ± 1.42	175	0.03 ± 1.29
維持期間終了時	変化量	168	0.10 ± 2.22	173	0.08 ± 2.39	151	0.08 ± 2.48

LCM：ラコサミド

注：ベースラインは第 3 回来院の治験薬投与前に測定した

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 14.1.1

表 2.7.6.7.1-62　日本人集団の体重のベースラインからの変化量：SS

検査項目		プラセボ群 N=48		LCM 200 mg 群 N=47		LCM 400 mg 群 N=47	
		例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差
体重 (kg)							
ベースライン	測定値	48	60.25 ± 17.71	47	56.54 ± 12.59	47	57.48 ± 11.60
増量期間終了時	変化量	48	0.15 ± 1.20	45	−0.06 ± 1.38	44	0.10 ± 1.14
維持期間終了時	変化量	46	0.26 ± 1.61	45	−0.35 ± 2.09	37	0.31 ± 2.07

LCM：ラコサミド

注：ベースラインは第 3 回来院の治験薬投与前に測定した

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 14.1.3

表 2.7.6.7.1-63　中国人集団の体重のベースラインからの変化量：SS

検査項目		プラセボ群 N=136		LCM 200 mg 群 N=136		LCM 400 mg 群 N=133	
		例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差
体重 (kg)							
ベースライン	測定値	136	64.46 ± 14.00	136	62.93 ± 13.44	133	62.29 ± 13.79
増量期間終了時	変化量	131	−0.15 ± 1.78	131	−0.15 ± 1.43	131	0.01 ± 1.34
維持期間終了時	変化量	122	0.03 ± 2.42	128	0.23 ± 2.48	114	0.00 ± 2.60

LCM：ラコサミド

注：ベースラインは第 3 回来院の治験薬投与前に測定した

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 14.1.2

iii)　12 誘導心電図

心拍数、RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔及び QTcB 間隔のベースラインの測定値、並びに増量期間終了時及び維持期間終了時のベースラインからの変化量について、全集団、日本人集団及び中国人集団を表 2.7.6.7.1-64、表 2.7.6.7.1-65 及び表 2.7.6.7.1-66 に示した。

本治験ではラコサミド投与に関連すると考えられる 12 誘導心電図の異常は認められなかった。心拍数の上昇又は減少、RR 間隔の短縮、及び PR 間隔の延長又は短縮が認められたが、その程度はわずかであり、臨床的又はラコサミド投与に関連する変化ではないと考えられた。QRS 間隔、QTcB 間隔のベースラインからの変化量の平均値にラコサミド投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

日本人集団及び中国人集団も全集団と同様であった。

表 2.7.6.7.1-64　全集団の 12 誘導心電図のベースラインからの変化量：SS

検査項目		プラセボ群 N=184		LCM 200 mg 群 N=183		LCM 400 mg 群 N=180	
		例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差
心拍数 (拍/分)							
ベースライン	測定値	184	72.8 ± 11.49	183	72.2 ± 11.24	180	70.5 ± 10.28
増量期間終了時	変化量	179	0.6 ± 9.48	176	1.8 ± 9.14	175	2.4 ± 9.25
維持期間終了時	変化量	168	0.3 ± 10.98	172	0.2 ± 10.96	151	2.0 ± 10.46
RR 間隔 (msec)							
ベースライン	測定値	184	844.7 ± 127.27	183	852.8 ± 134.01	180	870.5 ± 130.73
増量期間終了時	変化量	179	−11.0 ± 103.89	176	−22.4 ± 105.27	175	−28.7 ± 104.44
維持期間終了時	変化量	168	−3.3 ± 119.48	172	−7.2 ± 125.42	151	−22.9 ± 121.26
PR 間隔 (msec)							
ベースライン	測定値	184	159.2 ± 19.55	183	160.6 ± 19.93	180	158.7 ± 19.62
増量期間終了時	変化量	179	−2.3 ± 10.68	176	0.5 ± 9.88	175	5.3 ± 15.40
維持期間終了時	変化量	168	−2.2 ± 9.70	172	0.6 ± 12.90	151	4.0 ± 12.86
QRS 間隔 (msec)							
ベースライン	測定値	184	92.5 ± 8.26	183	92.9 ± 7.59	180	94.1 ± 8.97
増量期間終了時	変化量	179	−0.5 ± 5.36	176	−0.8 ± 6.13	175	−0.7 ± 6.83
維持期間終了時	変化量	168	−0.9 ± 5.99	172	0 ± 6.42	151	0.3 ± 5.55
QTcB 間隔 (msec)							
ベースライン	測定値	184	414.4 ± 20.62	183	414.8 ± 20.56	180	410.2 ± 22.30
増量期間終了時	変化量	179	0.4 ± 15.36	176	−0.4 ± 15.15	175	−0.6 ± 16.29
維持期間終了時	変化量	168	0.3 ± 16.47	172	−1.4 ± 16.97	150	−0.5 ± 16.82

LCM：ラコサミド、QTcB：Bazett 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔

注：ベースラインは第 3 回来院の治験薬投与前に測定した 3 回の平均値

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 1.2.1、Table 13.1.1

表 2.7.6.7.1-65　日本人集団の 12 誘導心電図のベースラインからの変化量：SS

検査項目		プラセボ群 N=48		LCM 200 mg 群 N=47		LCM 400 mg 群 N=47	
		例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差
心拍数 (拍/分)							
ベースライン	測定値	48	70.6 ± 9.49	47	70.0 ± 11.47	47	67.4 ± 10.79
増量期間終了時	変化量	48	2.4 ± 6.66	45	1.9 ± 8.47	44	3.4 ± 8.20
維持期間終了時	変化量	46	2.6 ± 9.23	45	1.9 ± 9.55	37	2.0 ± 10.70
RR 間隔 (msec)							
ベースライン	測定値	48	867.4 ± 119.63	47	881.5 ± 149.06	47	916.5 ± 151.37
増量期間終了時	変化量	48	−31.7 ± 82.83	45	−21.5 ± 96.34	44	−40.2 ± 112.34
維持期間終了時	変化量	46	−24.9 ± 111.11	45	−27.8 ± 104.82	37	−23.8 ± 131.01
PR 間隔 (msec)							
ベースライン	測定値	48	163.5 ± 20.15	47	166.8 ± 20.29	47	164.5 ± 20.93
増量期間終了時	変化量	48	−2.9 ± 8.15	45	1.0 ± 7.48	44	5.7 ± 12.79
維持期間終了時	変化量	46	−2.1 ± 9.07	45	1.1 ± 11.29	37	5.0 ± 10.04
QRS 間隔 (msec)							
ベースライン	測定値	48	92.0 ± 7.06	47	93.1 ± 7.61	47	94.6 ± 12.63
増量期間終了時	変化量	48	0.3 ± 4.87	45	1.1 ± 6.90	44	−0.4 ± 4.74
維持期間終了時	変化量	46	−1.5 ± 5.48	45	1.3 ± 7.40	37	0 ± 5.55
QTcB 間隔 (msec)							
ベースライン	測定値	48	417.6 ± 18.92	47	416.8 ± 23.22	47	418.0 ± 21.83
増量期間終了時	変化量	48	0.6 ± 12.68	45	2.2 ± 13.11	44	−1.1 ± 14.40
維持期間終了時	変化量	46	−0.6 ± 15.27	45	−0.1 ± 15.00	37	−1.1 ± 16.52

LCM：ラコサミド、QTcB：Bazett 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔

注：ベースラインは第 3 回来院の治験薬投与前に測定した 3 回の平均値

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 1.2.3、Table 13.1.3

表 2.7.6.7.1-66　中国人集団の 12 誘導心電図のベースラインからの変化量：SS

検査項目		プラセボ群 N=136		LCM 200 mg 群 N=136		LCM 400 mg 群 N=133	
		例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差
心拍数 (拍/分)							
ベースライン	測定値	136	73.6 ± 12.03	136	73.0 ± 11.06	133	71.6 ± 9.88
増量期間終了時	変化量	131	0 ± 10.27	131	1.8 ± 9.39	131	2.1 ± 9.59
維持期間終了時	変化量	122	−0.6 ± 11.48	127	−0.3 ± 11.40	114	2.0 ± 10.43
RR 間隔 (msec)							
ベースライン	測定値	136	836.8 ± 129.34	136	842.9 ± 127.48	133	854.3 ± 119.05
増量期間終了時	変化量	131	−3.4 ± 109.92	131	−22.6 ± 108.52	131	−24.9 ± 101.81
維持期間終了時	変化量	122	4.9 ± 121.92	127	0.1 ± 131.55	114	−22.6 ± 118.53
PR 間隔 (msec)							
ベースライン	測定値	136	157.7 ± 19.14	136	158.5 ± 19.36	133	156.7 ± 18.74
増量期間終了時	変化量	131	−2.0 ± 11.49	131	0.4 ± 10.61	131	5.2 ± 16.22
維持期間終了時	変化量	122	−2.2 ± 9.96	127	0.4 ± 13.47	114	3.7 ± 13.67
QRS 間隔 (msec)							
ベースライン	測定値	136	92.6 ± 8.65	136	92.9 ± 7.59	133	93.9 ± 7.25
増量期間終了時	変化量	131	−0.8 ± 5.52	131	−1.5 ± 5.71	131	−0.8 ± 7.41
維持期間終了時	変化量	122	−0.6 ± 6.17	127	−0.4 ± 6.00	114	0.4 ± 5.57
QTcB 間隔 (msec)							
ベースライン	測定値	136	413.3 ± 21.10	136	414.1 ± 19.54	133	407.4 ± 21.82
増量期間終了時	変化量	131	0.2 ± 16.28	131	−1.2 ± 15.74	131	−0.4 ± 16.92
維持期間終了時	変化量	122	0.7 ± 16.94	127	−1.9 ± 17.65	113	−0.3 ± 16.98

LCM：ラコサミド、QTcB：Bazett 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔

注：ベースラインは第 3 回来院の治験薬投与前に測定した 3 回の平均値

EP0008 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 1.2.2、Table 13.1.2

（6）　結論

本治験の LCM 400 mg 群及び LCM 200 mg 群では、維持期間における部分発作回数がプラセボ群に比べて減少し、統計学的に有意な差が認められた（いずれも $p<0.001$）。また、プラセボ群に対する減少率は、LCM 400 mg 群及び LCM 200 mg 群でそれぞれ 39.6%（95%信頼区間：30.5%～47.6%）及び 29.4%（95%信頼区間：18.7%～38.7%）であった。

本治験の治療期間の有害事象の発現率は、プラセボ群及び LCM 200 mg 群と比べて LCM 400 mg 群で高かった。治療期間でプラセボ群よりもラコサミド投与群の発現率が高い主な有害事象は、浮動性めまい、傾眠、頭痛、白血球数減少、複視、嘔吐、下痢及び霧視であった。このうち、LCM 200 mg 群よりも LCM 400 mg 群で発現率が 2%以上高い有害事象は浮動性めまい、頭痛、嘔吐、複視、悪心及び霧視で、全般的に維持期間よりも増量期間で発現率が高い傾向がみられた。臨床検査値、バイタルサイン、体重及び 12 誘導心電図の結果に、ラコサミド投与に関連すると考えられる異常は認められなかった。本治験の安全性の結果は、これまでに得られた結果と同様であった。

以上より、発作コントロールが得られていない二次性全般化発作を含む部分発作を有するてんかん患者に対する併用療法として、ラコサミド 200 mg/日投与又は 400 mg/日投与（それぞれ 100 mg 又は 200 mg を 1 日 2 回投与）の有効性及び安全性が認められた。

重篤な有害事象の詳細

被験者番号	[redacted]
年齢（第 1 回来院時）、性別、人種	22 歳、男性、中国人
投与群	プラセボ群
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	てんかん重積状態［てんかん重積状態］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	高度、用量変更なし、4 日間、回復
発現時期	維持期間
治験薬投与開始から発現までの日数	71 日
本事象発現時の投与量	該当せず
本事象発現時の併用抗てんかん薬	oxcarbazepine
本事象発現時のその他の併用薬	なし
てんかん罹病期間	16.1 年
既往歴・合併症	溺水（1996 年日付不明～1996 年日付不明）
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	2013 年 9 月 23 日に本治験に組み入れられた。被験者はプラセボ群に割り付けられ、2013 年 11 月 21 日に治験薬の投与を開始した。 2014 年 1 月 30 日に被験者は嘔吐し、続いてうめき声をあげる、両手で頭を抱える、四肢がこわばる、尿失禁する等の高度で頻回な発作を起こした。被験者は最初覚醒していたが、20 時過ぎに意識消失となり入院した。血液検査、肝機能検査及び CT 検査は正常であった。被験者はてんかん重積状態と診断された。被験者は治療薬としてアミノ酸、ブドウ糖、アデノシン二ナトリウム、塩化ナトリウム、ビタミン C 及びバルプロ酸ナトリウムを投与され、oxcarbazepine の用量を変更した。 2014 年 1 月 31 日に嘔吐は消失し、意識清明となって回復したが、より頻回な発作が起こり、続いて軽度の頭痛を発現した。 てんかん重積状態は 2014 年 2 月 2 日（発現日から 4 日目）に回復し、被験者は退院した。被験者は本治験を完了した。 てんかん重積状態の発現時、被験者はプラセボの投与を受けており、71 日間服用していた。治験薬の最終投与日は 2014 年 3 月 31 日で最終来院日も同日であった。
治験責任医師の因果関係評価	関連なし

被験者番号	[redacted]
年齢（第 1 回来院時）、性別、人種	16 歳、女性、中国人
投与群	プラセボ群
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	肺炎［肺炎］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	高度、用量変更なし、15 日間、回復
発現時期	維持期間
治験薬投与開始から発現までの日数	98 日
本事象発現時の投与量	該当せず
本事象発現時の併用抗てんかん薬	クロナゼパム、カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム
本事象発現時のその他の併用薬	なし

被験者番号	[redacted]
てんかん罹病期間	12.3 年
既往歴・合併症	なし
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	2012 年 12 月 26 日に本治験に組み入れられた。被験者はプラセボ群に割り付けられ、2013 年 2 月 20 日に治験薬の投与を開始した。 2013 年 5 月 28 日の夕方に被験者は発熱（39.0°C）し、近医を受診した。薬剤（詳細不明）を 2 日間投与したが回復せず、2013 年 5 月 31 日に入院し、肺の CT 検査で両側肺炎症候群が明らかになった。2013 年 6 月 1 日に被験者は本実施医療機関に入院した。肺の CT 検査で両肺に陰影が認められた。被験者は少量の胸水を伴う両側肺炎症候群を有していた。被験者は治療薬としてアンブロキソール塩酸塩、アジスロマイシン、セフメタゾール、オセルタミビル、アモキシシリンナトリウム+クラブラン酸カリウム、セフォペラゾンナトリウム+スルバクタムナトリウム及び漢方薬（Tan Qin Re）を投与された。 2013 年 6 月 6 日に体温は 37.2°C まで下がったが、痰を伴わないわずかな咳嗽を呈していた。2013 年 6 月 7 日の肺の CT 検査は正常であった。 平熱が 5 日間続き、肺炎は 2013 年 6 月 11 日（発現日から 15 日目）に回復し、被験者は退院した。被験者は本治験を完了した。 被験者は肺炎に対する強化療法としてセフジニル及びグリチルリチン酸二アンモニウムを投与された。 肺炎の発現時、被験者はプラセボの投与を受けており、98 日間服用していた。治験薬の最終投与日は 2013 年 6 月 26 日で最終来院日も同日であった。
治験責任医師の因果関係評価	関連なし

被験者番号	[redacted]
年齢（第 1 回来院時）、性別、人種	26 歳、男性、中国人
投与群	プラセボ群
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	回転性めまい［回転性めまい］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	高度、用量変更なし、3 日間、回復
発現時期	移行期間
治験薬投与開始から発現までの日数	121 日
本事象発現時の投与量	ラコサミド 200 mg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	バルプロ酸、ラモトリギン
本事象発現時のその他の併用薬	ビタミン B6
てんかん罹病期間	9.8 年
既往歴・合併症	髄膜炎（1989 年日付不明～1989 年日付不明）

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	2013 年 11 月 5 日に本治験に組み入れられた。被験者はプラセボ群に割り付けられ、2013 年 12 月 31 日に治験薬の投与を開始した。 2014 年 4 月 30 日に被験者は「安静時にめまい及び視界の回転を伴う突発性の不快感に襲われ、目を閉じても症状は軽減しなかった」と訴え、動悸、悪心及び嘔吐を伴う症状は 10 分間にわたった。被験者は抗てんかん薬の服用 30 分後に浮動性めまい、頭痛、悪心及び嘔吐を発現した。被験者は同日に治療のため近医に搬送された。被験者は治療薬としてプロメタジン、ビタミン C、0.9%生理食塩液、10%塩化カリウム、5%ブドウ糖液、エダラボン、ファスジル及びフルナリジン二塩酸塩を投与された。 入院中の血液一般検査、C-反応性蛋白、血液生化学的検査、B 型肝炎ウイルス検査及び血液凝固検査（4 因子）、並びに消化器、頚動脈及び椎骨動脈の超音波検査では著しい異常は認められなかったが、心電図検査では境界域であった。両側前頭溝がわずかに広がっていた。回転性めまいに対する支持療法・対症療法、微小循環改善及び脳細胞栄養補給が行われた。 2014 年 5 月 2 日（発現日から 3 日目）、被験者にめまい、悪心、嘔吐、全身疲労感、耳鳴、難聴、胸痛、咳嗽及び痰の症状はなく回復し、退院した。身体的所見で異常は認められなかった。退院時の診断名は良性頭位性回転性めまい及びてんかんであった。2014 年 5 月 3 日の朝、抗てんかん薬服用後に複視が発現したが、30 分後に消失した。被験者は本治験を完了した。 被験者は移行期間からラコサミド 100 mg/日の投与を開始し、7 日間服用した。その後、ラコサミドの用量を 200 mg/日に増量し、本事象の発現時、ラコサミド 200 mg/日を 2 日間服用していた。治験薬の最終投与日は 2014 年 5 月 6 日で最終来院日も同日であった。
治験責任医師の因果関係評価	関連なし

被験者番号	[redacted]
年齢（第 1 回来院時）、性別、人種	29 歳、男性、中国人
投与群	プラセボ群
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	てんかん重積状態［てんかん重積状態］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	中等度、用量変更なし、8 日間、回復
発現時期	増量期間
治験薬投与開始から発現までの日数	21 日
本事象発現時の投与量	該当せず
本事象発現時の併用抗てんかん薬	フェノバルビタール
本事象発現時のその他の併用薬	なし
てんかん罹病期間	3.0 年
既往歴・合併症	なし

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	2012 年 12 月 6 日に本治験に組み入れられた。被験者はプラセボ群に割り付けられ、2013 年 2 月 1 日に治験薬の投与を開始した。 2013 年 2 月 21 日に被験者はてんかん重積状態により意識消失し、入院した。被験者は対症療法を受け、治療薬としてジアゼパムを投与された。これ以上の情報は入手できなかった。 てんかん重積状態は 2013 年 2 月 28 日（発現日から 8 日目）に回復し、被験者は本治験を完了した。 てんかん重積状態の発現時、被験者はプラセボの投与を受けており、21 日間服用していた。治験薬の最終投与日は 2013 年 6 月 6 日で最終来院日は 2013 年 6 月 7 日であった。
治験責任医師の因果関係評価	関連あり

被験者番号	[redacted]
年齢（第 1 回来院時）、性別、人種	33 歳、女性、中国人
投与群	LCM 200 mg 群
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	自殺企図［自殺企図］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	中等度、投薬中止、1 日間、回復
発現時期	維持期間
治験薬投与開始から発現までの日数	96 日
本事象発現時の投与量	ラコサミド 200 mg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	バルプロ酸ナトリウム、フェニトインナトリウム
本事象発現時のその他の併用薬	なし
てんかん罹病期間	20.8 年
既往歴・合併症	なし
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	2013 年 10 月 23 日に本治験に組み入れられた。被験者は LCM 200 mg 群に割り付けられ、2013 年 12 月 16 日に治験薬の投与を開始した。 被験者に心理的障害、うつ病又は自殺企図の既往歴はなかった。被験者は、自分が周囲で噂されていると感じ、夫が浮気していると確信していた。被験者はどのような説明や釈明も受け入れられず、自分の人生に希望を見出せないと感じていた。2014 年 3 月 21 日の 7 時頃、被験者は esbiothrin の摂取による自殺を図り、7 時 30 分頃に病院に搬送された。被験者は胃洗浄を受け、治療薬としてオメプラゾール、ビタミン C、ビタミン B6、セフタジジム及び aspartate potassium magnesium を投与された。同日の心電図検査では正常洞調律が認められた。 2014 年 3 月 23 日の臨床検査（正常範囲の報告なし）では、白血球数 6.6 $\times 10^9$/L、好中球 47.7%（低下）、ヘモグロビン 155 g/L、血小板数 84 $\times 10^9$/L（減少）、アルブミン 33 g/L（減少）、C-反応性蛋白 18.3 mg/L（増加）であった。 自殺企図は発現日と同日に回復した。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）（続き）	2014 年 3 月 24 日、被験者に腹痛、下痢、悪心、嘔吐又は痙攣の症状はなく、退院した。被験者は自殺企図により本治験を中止した。 2014 年 3 月 27 日（中止来院時）の被験者の精神状態は概して良好であった。被験者は精神科医の診察を受け、自殺念慮に対してオランザピンを投与された。 自殺企図の発現時、被験者はラコサミド 200 mg/日の投与を受けており、この用量を 89 日間服用していた。 また、被験者は減量期間の 2014 年 4 月 22 日に自殺念慮（非重篤の有害事象）を発現した。自殺念慮の発現時、被験者は治験薬を服用していなかった（23 日間）。被験者はその他の併用薬としてオランザピンを投与していた。自殺念慮の重症度は中等度で、治験薬との因果関係は「関連なし」と評価され、本報告時点で未回復であった。 治験薬の最終投与日は 2014 年 3 月 30 日で最終来院日は 2014 年 4 月 22 日であった。
治験責任医師の因果関係評価	関連あり

被験者番号	[redacted]
年齢（第 1 回来院時）、性別、人種	44 歳、女性、日本人
投与群	LCM 200 mg 群
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	乳癌［左乳癌］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	中等度、用量変更なし、該当せず、軽快
発現時期	維持期間
治験薬投与開始から発現までの日数	61 日
本事象発現時の投与量	ラコサミド 200 mg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	フェノバルビタール、カルバマゼピン、フェニトイン
本事象発現時のその他の併用薬	なし
てんかん罹病期間	28.0 年
既往歴・合併症	季節性アレルギー（枯草熱）（2007 年日付不明～継続中）
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	2013 年 2 月 14 日に本治験に組み入れられた。被験者は LCM 200 mg 群に割り付けられ、2013 年 4 月 11 日に治験薬の投与を開始した。 2013 年 5 月 6 日に左乳房にしこりがあることに気づいたと、2013 年 5 月 9 日に被験者から報告があり、外科を受診するよう指示した。2013 年 6 月 6 日のてんかん発作回数は頻回ではなく、乳腺外科を受診したところ、マンモグラフィー及び超音波検査で乳癌が疑われた。穿刺吸引細胞診が行われ、分泌物及び泡沫状組織球を含む出血性背景が明らかになった。2013 年 6 月 10 日に細胞診所見に基づき左乳癌と診断された。2013 年 6 月 21 日、乳腺の MRI 検査で左乳房の上半分全体に伸展している病変が認められた。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）（続き）	2013 年 6 月 24 日の頚部から下腹部にかけての CT 検査、及び 2013 年 6 月 27 日の骨シンチグラフィー検査では転移を示唆する所見は認められなかった。2013 年 7 月 4 日、著明な変化は認められなかった。2013 年 7 月 16 日に被験者は入院し、2013 年 7 月 17 日に全身麻酔下で左乳房・腋窩リンパ節切除術（センチネルリンパ節生検）が行われた。左乳房生検の結果は悪性であった。同日の術前超音波検査で C 領域（2 時と 3 時の中間の方向）に 25 mm 大の腫瘤及び C 領域の辺縁部に 10 mm 大の低エコー腫瘤が認められた。そのため、追加の郭清術が予定され、後日追加報告することとなった。被験者は病室に戻った後（20 時頃）、皮下血腫及び血性分泌物（100 mL）が認められた。出血の原因は、内胸動脈の貫通枝であると考えられ、ガーゼ貼付による圧迫固定が行われた。2013 年 7 月 18 日、皮下血腫の拡大は認められず、血性分泌物の量が減少したため圧迫固定は解除された。2013 年 7 月 19 日、血腫の悪化は認められず、血性分泌物はわずか～ごくわずかであった。2013 年 7 月 20 日、間欠性の血性分泌物が認められた。治験薬及び抗凝固作用の関与が疑われ、予防策としてこの日の夕方服用分から治験薬の投与を中断した。2013 年 7 月 21 日、わずかに血性分泌物は減少傾向にあった。2013 年 7 月 22 日、皮下血腫の悪化は認められなかった。治験薬の投与中断後も排液チューブにより回収された血性分泌物に変化はみられなかったため治験薬との因果関係は否定され、この日の夕方服用分から同用量で治験薬の投与を再開した。2013 年 7 月 24 日、排液チューブが抜去された。被験者は治療薬としてセファゾリンナトリウム、生理食塩液、ソルデム 3A、ロピオン、ペンタジン、ソフラチュール、フェンタニル、ケタラール、アルチバ及びアタラックス-P を投与された。 2013 年 7 月 26 日に被験者は退院した。2013 年 8 月 1 日、被験者は乳癌治療に専念することを希望し、EP0009 試験へは参加せず減量期間に移行した。 治療にあたった外科医から病理学検査の結果が報告され、被験者は化学療法を受けることとなった。皮下血腫の増加が認められ、外来で吸引が行われた。血性体液が約 100 mL 採取された。 2013 年 8 月 8 日に治験薬の投与を終了し、被験者は本治験を完了した。2013 年 8 月 12 日、血腫は回復したと判断された。2013 年 8 月 20 日、被験者はリンパ節転移治療のため入院した。2013 年 8 月 21 日より化学療法が開始された。病理診断は以下のとおりであった。 （2）No.23：浸潤癌 NOS・乳頭腺管癌、腫瘍の大きさ：13 mm、SBR 分類：グレード I（t2、n2、m1）、f（+）、ly（+）、v（−） （3）No.27：浸潤癌 NOS・乳頭腺管癌、腫瘍の大きさ：5 mm、SBR 分類：グレード I（t2、n2、m1）、g、ly（+）、v（−）

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）（続き）	2013 年日付不明、病理学所見より、さらなる切除で No.23 及び No.27 に浸潤性腺管癌の成分が確認された。超音波検査で C 領域（2 時 30 分の方向）に 25 mm の大きな腫瘍塊（No.23）、C 領域の辺縁部に 10 mm の大きな低エコー腫瘍塊（No.27）が認められた。病理学所見には No.4、5 及び 8（A 領域及び C 領域）の浸潤性腺管癌との類似がみられた。これらの所見はいずれも乳頭腺管癌であったが、浸潤性微小乳頭癌の成分は指摘されなかった。（1）No.4、5、8、（2）及び（3）は順序どおりではなかった。切除された乳腺の内部では、背景乳腺（No.14、15、17、18、20、23～26）にいくつかの通常型乳管過形成、平坦型上皮異型、異型乳管過形成、低悪性度非浸潤性乳管癌及び小葉新生物が認められた。非浸潤性乳管癌は篩状パターンを示し、多発性の中心壊死が認められた。 乳癌は本報告時点で軽快と報告された。 乳癌の発現時、被験者はラコサミド 200 mg/日の投与を受けており、この用量を 54 日間服用していた。治験薬の最終投与日は 2013 年 8 月 8 日で最終来院日は 2013 年 8 月 20 日であった。
治験責任医師の因果関係評価	関連なし

被験者番号	[redacted]
年齢（第 1 回来院時）、性別、人種	24 歳、男性、中国人
投与群	LCM 400 mg 群
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	事象 1：上部消化管出血［上部消化管出血］ 事象 2：薬物性肝障害［薬物性肝炎］ 事象 3：肺炎［肺炎］ 事象 4：気管支炎［急性気管支炎］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	事象 1：中等度、投薬中断、6 日間、回復 事象 2：高度、投薬中止、11 日間、回復 事象 3：中等度、投薬中断、11 日間、回復 事象 4：中等度、該当せず、17 日間、回復
発現時期	事象 1～4：維持期間
治験薬投与開始から発現までの日数	事象 1：52 日 事象 2、3：54 日 事象 4：+18 日 [a)]
本事象発現時の投与量	事象 1～3：ラコサミド 400 mg/日 事象 4：該当せず
本事象発現時の併用抗てんかん薬	カルバマゼピン、oxcarbazepine
本事象発現時のその他の併用薬	なし
てんかん罹病期間	15.7 年
既往歴・合併症	慢性糸球体腎炎（1998 年日付不明～2002 年日付不明）

a) 接頭語「+」は、治験薬最終投与日からの日数

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	2013 年 9 月 5 日に本治験に組み入れられた。被験者は LCM 400 mg 群に割り付けられ、2013 年 10 月 31 日に治験薬の投与を開始した。 事象 1～3：上部消化管出血、薬物性肝障害、肺炎 2013 年 12 月 21 日に被験者は上部消化管出血を発現した。血液一般検査及び肝機能検査は正常で、腎機能検査は蛋白 2+であった。2013 年 12 月 23 日に被験者は吐血により入院した。胸部 X 線検査で肺に陰影が認められ、上部消化管出血、肺炎、胃粘膜断裂、薬剤誘発性肝炎及び表層性胃炎と診断された。入院日の臨床検査（正常範囲の報告なし）では、ALT 193 IU/L、AST 188 IU/L、GGT 265 IU/L であった。2013 年 12 月 24 日の CT 検査で左下肺葉の高密度変化及び胸膜肥厚が認められた。2013 年 12 月 30 日の臨床検査では、ALT 83 IU/L、AST 47 IU/L、GGT 164 IU/L であった。胸部 X 線の再検査で左下肺葉の感染消失が確認された。同日の胃内視鏡検査でマロリー・ワイス症候群及び表層性胃炎が認められた。入院中、被験者は治療薬として抗炎症薬、ランソプラゾール、セフタジジム、還元型グルタチオン、アジスロマイシン、電解質、アミノ酸、イトプリド、L-グルタミン、silibinin 及びパントプラゾールを投与された。 上部消化管出血は 2013 年 12 月 26 日（発現日から 6 日目）、薬物性肝障害及び肺炎は 2014 年 1 月 2 日（発現日から 11 日目）に回復し、被験者は退院した。被験者は薬物性肝障害により本治験を中止した。 上部消化管出血、薬物性肝障害及び肺炎の発現時、被験者はラコサミド 400 mg/日の投与を受けており、この用量を上部消化管出血では 31 日間、薬物性肝障害及び肺炎では 33 日間服用していた。 胃粘膜断裂、表層性胃炎、AST 増加及び ALT 増加は、新たな有害事象とはされなかった。 事象 4：気管支炎 2014 年 1 月 10 日に被験者は再来院し、急性気管支炎と診断された。2014 年 1 月 20 日、脳の CT 検査で低密度の左頭頂葉が認められた。脳の MRI 検査で右外側脳ヘルニア、小さな局所虚血、軟化と考えられる異常シグナルを伴う左頭頂葉が認められた。胸部 CT 検査で異常は認められなかった。同日の心臓超音波検査で心臓の構造及び血流に異常は認められなかった。入院中、被験者は治療薬としてアンブロキソール、リバビリン、クリンダマイシン、パントプラゾール、etimicin、セフォキシチン、アジスロマイシン、silibinin、ドンペリドン及び咳シロップを投与された。 気管支炎は 2014 年 1 月 26 日（発現日から 17 日目）に回復し、被験者は退院した。 気管支炎の発現時は治験薬を服用していなかった（18 日間）。治験薬の最終投与日は 2013 年 12 月 23 日で最終来院日は 2014 年 1 月 15 日であった。

被験者番号	[redacted]
治験責任医師の因果関係評価	事象 1～3：関連あり 事象 4：関連なし

被験者番号	[redacted]
年齢（第 1 回来院時）、性別、人種	43 歳、女性、中国人
投与群	LCM 400 mg 群
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	てんかん精神病［てんかん交代性精神病］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	中等度、投薬中止、該当せず、未回復
発現時期	維持期間
治験薬投与開始から発現までの日数	77 日
本事象発現時の投与量	不明
本事象発現時の併用抗てんかん薬	フェノバルビタール、oxcarbazepine
本事象発現時のその他の併用薬	なし
てんかん罹病期間	17.6 年
既往歴・合併症	結核性髄膜炎（1994 年日付不明～1996 年日付不明）、アナフィラキシー反応（カルバマゼピン、ペニシリン）（1996 年日付不明～継続中）
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	2013 年 8 月 5 日に本治験に組み入れられた。被験者は LCM 400 mg 群に割り付けられ、2013 年 9 月 27 日に治験薬の投与を開始した。 被験者は錯覚を発現し、2013 年 12 月 12 日に入院した。被験者は統合失調症に対してクエチアピンフマル酸塩及びバルプロ酸を投与されたが、詳細な治療内容は不明であった。神経系及び身体的所見の観察が行われ、被験者はてんかん交代性精神病と診断された。2013 年 12 月 23 日に被験者は退院した。被験者は治療薬としてハロペリドール及びアーテンを投与された。 被験者は錯覚の再発により再入院した。治験薬はすべて服用し終えていた。2014 年 1 月 2 日に被験者は近医を退院したが、精神病は消失していなかった。治療及び薬剤に関する詳細は提供されなかった。実施医療機関では、被験者及びその家族に早期中止時の来院をするよう説得を試みたが、被験者の家族は来院を拒んだ。てんかん精神病は本報告時点で未回復と報告された。被験者はてんかん精神病により本治験を中止した。 本事象の発現時、被験者は治験薬を服用していたが、正確な用量は不明であった。治験薬の最終投与日は 2013 年 12 月 27 日で最終来院日は 2014 年 1 月 13 日であった。
治験責任医師の因果関係評価	関連なし

被験者番号	[redacted]
年齢（第 1 回来院時）、性別、人種	29 歳、女性、中国人
投与群	LCM 400 mg 群
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	人工流産［妊娠、人工妊娠中絶］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	高度、用量変更なし、1 日間、回復

被験者番号	[redacted]
発現時期	維持期間
治験薬投与開始から発現までの日数	109 日
本事象発現時の投与量	ラコサミド 300 mg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	ラモトリギン
本事象発現時のその他の併用薬	なし
てんかん罹病期間	8.8 年
既往歴・合併症	熱性痙攣（1987 年日付不明～1987 年日付不明）、薬物過敏症（カルバマゼピン）（2008 年 2 月～継続中）
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	2013 年 10 月 7 日に本治験に組み入れられた。被験者は LCM 400 mg 群に割り付けられ、2013 年 12 月 2 日に治験薬の投与を開始した。 2014 年 2 月 24 日の妊娠検査（尿）は陰性であった。2014 年 3 月 16 日にドップラー超音波検査で初期の子宮内妊娠の可能性が示された。2014 年 3 月 19 日の血液学的検査及び凝固検査は正常であった。2014 年 3 月 20 日（妊娠 4 週）に人工妊娠中絶が行われた。この治療的流産後に合併症は認められなかった。被験者は著しい異常や不快感を来すことはなかった。2014 年 3 月 24 日の妊娠検査（尿）は陰性であった。2014 年 4 月 8 日の妊娠検査（血清）は陽性であった。2014 年 4 月 9 日、血清ヒト絨毛性ゴナドトロピンが 21.74 mUl/mL で、非妊娠時の範囲（5 mUl/mL 未満）から外れていた。2014 年 4 月 21 日の妊娠検査（血清）の再検査では陰性であった。 人工流産は 2014 年 3 月 20 日（発現日当日）に回復し、被験者は本治験を完了した。 人工流産の発現時、被験者はラコサミド 300 mg/日の投与を受けており、この用量を 80 日間服用していた。治験薬の最終投与日は 2014 年 4 月 7 日で最終来院日も同日であった。
治験責任医師の因果関係評価	関連なし

被験者番号	[redacted]
年齢（第 1 回来院時）、性別、人種	50 歳、女性、中国人
投与群	LCM 400 mg 群
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	大発作痙攣［大発作痙攣］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	高度、投薬中断、2 日間、回復
発現時期	維持期間
治験薬投与開始から発現までの日数	94 日
本事象発現時の投与量	ラコサミド 400 mg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	バルプロ酸ナトリウム
本事象発現時のその他の併用薬	なし
てんかん罹病期間	3.7 年
既往歴・合併症	子宮摘出（2003 年日付不明）、高血圧（2009 年日付不明～継続中）

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	2013 年 6 月 5 日に本治験に組み入れられた。被験者は LCM 400 mg 群に割り付けられ、2013 年 7 月 31 日に治験薬の投与を開始した。 2013 年 11 月 1 日、被験者は自宅の台所で料理中に大発作痙攣を発現した。被験者は意識消失の状態で床に横たわって痙攣しているところを隣人に発見された。被験者は救急車で病院に搬送され、一晩観察入院した。被験者が救急科に到着した際、発作は治まっていたが、意識消失のままであった。治験薬の投与は一時中断された。被験者は栄養補給のためビタミン B6、大発作痙攣に対してジアゼパム及び大発作痙攣に対する併用薬として漢方薬（Xingnaojing）を投与された。 翌朝、被験者は意識を回復し、家族に付き添われて退院した。大発作痙攣は 2013 年 11 月 2 日（発現日の 2 日目）に回復し、2013 年 11 月 3 日より治験薬の投与が再開された。被験者は本治験を完了した。 大発作痙攣の発現時、被験者はラコサミド 400 mg/日の投与を受けており、この用量を 73 日間服用していた。治験薬の最終投与日は 2013 年 12 月 4 日で最終来院日も同日であった。
治験責任医師の因果関係評価	関連なし

被験者番号	[redacted]
年齢（第 1 回来院時）、性別、人種	26 歳、男性、中国人
投与群	LCM 400 mg 群
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	糖尿病［入院（糖尿病の治療を開始するため）］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	中等度、用量変更なし、9 日間、回復
発現時期	増量期間
治験薬投与開始から発現までの日数	18 日
本事象発現時の投与量	ラコサミド 300 mg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	oxcarbazepine、トピラマート
本事象発現時のその他の併用薬	なし
てんかん罹病期間	25.0 年
既往歴・合併症	過誤腫（不明～2001 年日付不明）
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	2013 年 9 月 24 日に本治験に組み入れられた。被験者は LCM 400 mg 群に割り付けられ、2013 年 11 月 19 日に治験薬の投与を開始した。 グルコース（正常範囲：4.1～5.9 mmol/L）が、2013 年 9 月 24 日（第 1 回来院時）12.5 mmol/L、2013 年 11 月 19 日（第 3 回来院時）12.4 mmol/L と高値であった。規定外来院時において、糖負荷試験及びグリコヘモグロビン検査により糖尿病と指摘された［日付不明（単位及び正常範囲の報告なし）：グリコヘモグロビン 9.9、空腹時グルコース 14.12、食後 30 分、1、2 及び 3 時間グルコース 18.52、21.67、19.39 及び 16.2］。 2013 年 12 月 6 日から 14 日まで糖尿病の治療を受けるため、被験者は入院した。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）（続き）	被験者は治療薬としてインスリングラルギン、ヒューマログ、メトホルミン及び漢方薬を投与された。報告によると、グルコースは治療開始後にコントロールされた。 糖尿病は 2013 年 12 月 14 日（発現日から 9 日目）に回復し、被験者は本治験を完了した。 糖尿病の発現時、被験者はラコサミド 300 mg/日の投与を受けており、この用量を 3 日間服用していた。治験薬の最終投与日は 2014 年 3 月 25 日で最終来院日も同日であった。
治験責任医師の因果関係評価	関連なし

被験者番号	[redacted]
年齢（第 1 回来院時）、性別、人種	22 歳、男性、中国人
投与群	LCM 400 mg 群
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	硬膜下血腫［外傷性硬膜下血腫］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	中等度、用量変更なし、8 日間、回復
発現時期	維持期間
治験薬投与開始から発現までの日数	40 日
本事象発現時の投与量	ラコサミド 400 mg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	カルバマゼピン、トピラマート
本事象発現時のその他の併用薬	なし
てんかん罹病期間	22.3 年
既往歴・合併症	ガンマナイフ手術（2008 年 5 月）
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	2013 年 8 月 29 日に本治験に組み入れられた。被験者は LCM 400 mg 群に割り付けられ、2013 年 10 月 24 日に治験薬の投与を開始した。 2013 年 12 月 2 日の朝に被験者は全身発作を起こし、前方に転倒し、頭を地面に打ち付けた。被験者は不快感を呈し、頭痛が持続していた。 2013 年 12 月 3 日の CT 検査で軽度の硬膜下出血及び浮腫が認められた。同日に被験者は入院し、心電図検査で洞調律及び左室高電位が認められた。2013 年 12 月 4 日の B 型肝炎検査で HBsAb（+）であった。 被験者は治療薬としてビタミン B6、オメプラゾールナトリウム、メトクロプラミド二塩酸塩、メズロシリンナトリウム、アセグルタミド、ジクロフェナクナトリウム、エタンシラート、ヘモコアグラーゼ及びベンジルペニシリンカリウムを投与された。 2013 年 12 月 6 日の頭部 CT 検査で左前頭葉挫傷が認められた。軽度の硬膜下出血及び浮腫は軽快していた。被験者が受けたその他の検査（結果は不明）は、経頭蓋ドップラー超音波検査、脳組織分布マッピング、EEG 検査、肝・腎機能検査、尿一般検査、血清ブドウ糖検査、心筋酵素検査及び B 型肝炎の 5 項目検査であった。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）（続き）	硬膜下血腫は 2013 年 12 月 9 日（発現から 8 日後）に回復し、被験者は 2013 年 12 月 10 日にわずかな浮動性めまいを除いて正常な神経機能となり退院した。被験者は本治験を完了した。 硬膜下血腫の発現時、被験者はラコサミド 400 mg/日の投与を受けており、この用量を 21 日間服用していた。治験薬の最終投与日は 2014 年 2 月 25 日で最終来院日も同日であった。
治験責任医師の因果関係評価	関連なし

被験者番号	[redacted]
年齢（第 1 回来院時）、性別、人種	27 歳、男性、中国人
投与群	LCM 400 mg 群
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	手骨折［骨折（右手中指の中央分節の末端部）］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	中等度、用量変更なし、67 日間、後遺症を伴う回復
発現時期	維持期間
治験薬投与開始から発現までの日数	103 日
本事象発現時の投与量	ラコサミド 300 mg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	oxcarbazepine、バルプロ酸ナトリウム、レベチラセタム
本事象発現時のその他の併用薬	なし
てんかん罹病期間	14.5 年
既往歴・合併症	なし
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	2013 年 7 月 9 日に本治験に組み入れられた。被験者は LCM 400 mg 群に割り付けられ、2013 年 9 月 3 日に治験薬の投与を開始した。 2013 年 12 月 14 日､被験者は右手中指の中央分節の末端部を骨折した。被験者は右手指の挫滅により病院を受診し、入院した。被験者は鎮痛薬かつ抗感染薬として bucinnazine、抗感染薬としてセフトリアキソン、腫脹緩和のため escin sodium、鎮痛薬としてフルルビプロフェン及び手術の準備のためマンニトールを投与された。 2013 年 12 月 18 日に被験者は骨修復手術を受け、手術は成功した。術後、被験者は抗炎症薬の液剤を注射され、鎮痛薬を投与された。被験者は胃酸分泌抑制のためオメプラゾール、骨折に対して cervus 及び cucumis polypeptide、骨折に対する鎮痛薬として漢方薬（Ixeris Sonchifolia Hance）を投与された。 2013 年 12 月 19 日に被験者は退院した。 2013 年 12 月 25 日、被験者の術後の気分は良好であった。右手の創傷部に明らかな腫脹は認められなかった。手術用の包帯は乾燥していた。手指遠位部の血行及び屈曲・背屈の動きは良好であった。2014 年 1 月 2 日、被験者は経過観察のため整形外科専門外来を受診した。被験者は十分に回復し、創傷部に腫脹は認められず部分的な抜糸が行われた。電話（日付不明）で追跡調査来院が実施された。報告によると、院内で完全な抜糸が行われ、創傷は十分に回復した。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）（続き）	骨折は順調に治癒に向かっており、感覚も良好であった。右手中指の運動機能は回復傾向にあったが、左手ほどには回復していなかった。医師は被験者に機能回復のための運動を強化し、過度の負担は避けるよう再度指示した。2014 年 2 月 18 日、被験者は整形外科専門外来にて追跡調査来院を行った。創傷は軽度の圧痛を伴っていたものの十分に軽快していた。右手中指の運動機能は回復していたが、末端部の屈曲の動きにはいくらかの制限があった。被験者は安定した状態にあった。 手骨折は後遺症が生じたものの、2014 年 2 月 18 日（発現日から 67 日目）に回復し（後遺症の詳細の記載なし）、被験者は本治験を完了した。 手骨折の発現時、被験者はラコサミド 300 mg/日の投与を受けており、この用量を 77 日間服用していた。治験薬の最終投与日は 2014 年 1 月 2 日で最終来院日も同日であった。
治験責任医師の因果関係評価	関連なし

被験者番号	[redacted]
年齢（第 1 回来院時）、性別、人種	46 歳、男性、中国人
投与群	LCM 400 mg 群
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	粉砕骨折［右脛腓骨粉砕骨折］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	高度、用量変更なし、該当せず、軽快
発現時期	維持期間
治験薬投与開始から発現までの日数	62 日
本事象発現時の投与量	ラコサミド 400 mg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	バルプロ酸ナトリウム、ラモトリギン
本事象発現時のその他の併用薬	berbamine hydrochloride、カラミン、デキサメタゾン、グリチルリチン配合物、レボセチリジン
てんかん罹病期間	21.4 年
既往歴・合併症	なし
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	2013 年 5 月 11 日に本治験に組み入れられた。被験者は LCM 400 mg 群に割り付けられ、2013 年 7 月 8 日に治験薬の投与を開始した。 2013 年 9 月 7 日、被験者は転倒後に右脚腫脹を呈した。被験者は動きが制限された 3 時間後に病院を受診した。身体的所見で軽度の変形を伴う著しい右下肢腫脹が認められた。緊張性水疱は認められず、脚骨の触診で明らかな感覚異常及び活動異常が認められた。右下肢縦軸に打痛が認められ、主な受動的活動が著しく制限されていた。右足指の感覚は正常で末梢の血行も良好であった。同日の X 線検査で右下脛骨の中央分節及び腓骨分節の骨皮質に断絶が認められた。明るい陰影を伴う骨折線が多数認められた。脛骨の末端はわずかに脱臼しており、周囲の軟部組織が腫脹していた。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）（続き）	右腓骨中央外側の軟部組織にフレーク状の石灰化が認められた。足関節は正常であった。2013 年 9 月 11 日、被験者は観血的整復術及びプレート・スクリュー固定術を受けた。被験者は 2013 年 9 月 25 日まで入院した。 退院当日、被験者から不快感の訴えはなかった。身体的所見で右脚切開部の包帯が適切な位置で固定されており、表面が硬い状態であることが確認された。切開部周囲の領域は十分に治癒しており、縫合糸は所定の位置になかった。右下肢の末梢血供給及び動きは良好であった。被験者は粉砕骨折の治療としてグルコン酸カルシウム、ossotide 及び漢方薬を投与された。被験者は機能改善運動で下肢を強化し、下肢に体重がかかる激しい運動や強打は 3 ヵ月間避けるよう指示され、定期的に 1、3 及び 6 ヵ月時点で外来診察を予約するよう指示された。1 年後時点で骨の治癒状態が良好であれば内固定具を除去するための手術を行うことができるとのことであった。 粉砕骨折は本報告時点で軽快と報告され、被験者は本治験を完了した。 粉砕骨折の発現時、被験者はラコサミド 400 mg/日を 40 日間服用していた。治験薬の最終投与日は 2013 年 11 月 13 日で最終来院日も同日であった。
治験責任医師の因果関係評価	関連なし

被験者番号	[redacted]
年齢（第 1 回来院時）、性別、人種	59 歳、女性、日本人
投与群	LCM 400 mg 群
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	浮動性めまい［浮動性めまい］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	中等度、投薬中止、20 日間、回復
発現時期	増量期間
治験薬投与開始から発現までの日数	1 日
本事象発現時の投与量	ラコサミド 100 mg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	カルバマゼピン、フェニトイン、レベチラセタム
本事象発現時のその他の併用薬	タカジアスターゼ、ポステリザン
てんかん罹病期間	38.0 年
既往歴・合併症	胃炎（1974 年 10 月～継続中）
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	2012 年 10 月 9 日に本治験に組み入れられた。被験者は LCM 400 mg 群に割り付けられ、2012 年 12 月 20 日に治験薬の投与を開始した。 2012 年 12 月 20 日の午後、被験者は治験薬の初回投与を受けた。夕方に帰宅後、被験者は常用している経口併用薬を服用した。被験者は浮動性めまい及びふらふら感を自覚し、少し休もうとベッドに横になった。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）（続き）	2012 年 12 月 21 日の朝、被験者は普段どおり経口併用薬を服用した。被験者は自らの意思で治験薬を服用しなかった。被験者は通勤途中のバスの中で浮動性めまいを発現した。バス降車時にふらふら感を来し、被験者は救急車で実施医療機関に搬送された。被験者は治療薬としてメイロン及びソリューゲンを投与された。症状は点滴後に改善したが、被験者が一人暮らしであったため、安全を考慮して観察入院した（社会的入院）。被験者は治験責任医師に治験薬の服用前に浮動性めまいを発現したと説明した。2012 年 12 月 25 日の朝、被験者は治験薬を服用後に浮動性めまいを来し、トイレに行く際に看護師の助けが必要となった。この症状は正午前に軽快した。観察入院が不要となったため、被験者は退院した。 2012 年 12 月 26 日、朝服用分の併用薬を服用後、被験者は自宅で浮動性めまいを来した。この症状は浮いているような感覚で許容可能であった。症状は時間と共に徐々に軽快した。 浮動性めまいは 2013 年 1 月 8 日（発現日から 20 日目）に回復した。浮動性めまいの発現時、被験者はラコサミド 100 mg/日の投与を受けており、この用量を 1 日間服用していた。治験薬の最終投与日は 2012 年 12 月 25 日で最終来院日は 2013 年 1 月 8 日であった。
治験責任医師の因果関係評価	関連あり

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）

治験方法の概略（表 2.7.6.7.2-1）及び結果の要約を示した。

表 2.7.6.7.2-1　治験方法の概略

項目	内容
標題	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（200 mg/日、400 mg/日及び 600 mg/日）併用投与における有効性及び安全性を検討するための多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験
開発の相	第 IIb 相
目的	主要目的： 発作コントロールが得られていない部分発作（二次性全般化発作を含む）を有するてんかん患者［迷走神経刺激療法（VNS）併用の有無を問わない］を対象に、ラコサミドを 1 又は 2 剤の抗てんかん薬と併用投与した時の有効性を評価する。 副次目的： ラコサミドの安全性を評価し、用量反応性についても有効性及び安全性の観点から評価する。また、ラコサミド及び併用する抗てんかん薬の経口投与時の定常状態の血漿中濃度を検討する。
治験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較
治験方法	各被験者の治験実施期間は最長で 29 週間とした。8 週間の観察期間に続く 18 週間の治療期間［増量期間（6 週間）及び維持期間（12 週間）］の後、ラコサミドの長期投与の安全性データを収集することを目的とした非盲検の長期継続投与試験（SP615 試験）に移行する場合は 2 週間の移行期間を、治験を中止又は SP615 試験に移行しない場合は 3 週間の減量期間を設けた。 観察期間にベースラインデータを収集後、適格性を満たした被験者をプラセボ群、ラコサミド 200 mg/日投与群（LCM 200 mg 群）、400 mg/日投与群（LCM 400 mg 群）又は 600 mg/日投与群（LCM 600 mg 群）のいずれかの群に二重盲検下で無作為に割り付けることとした。増量期間中は、割り付けられた投与群に応じた用量まで強制的に増量し、その後の維持期間では、増量された用量を維持することとした。なお、忍容性に問題があった場合は、増量期間終了時に 1 段階（100 mg/日）減量することを認めた。 維持期間を完了し SP615 試験への参加を選択した被験者は、移行期間に移行し、増量期間又は維持期間を完了できず治験を中止した被験者及び SP615 試験への参加を選択しなかった被験者は、減量期間に移行することとした。

表 2.7.6.7.2-1　治験方法の概略（続き）

項目	内容
併用薬及び併用療法	併用抗てんかん薬： VNS の治療の有無に関わらず、最大 2 剤の抗てんかん薬を併用可能とした。抗てんかん薬は、観察期間開始 4 週間以上前から一定の用法用量で使用し、治験期間を通じて変更してはならないこととした。 併用制限療法： VNS は、観察期間開始 4 週間以上前から設定が一定に保たれており、治験期間を通じて変更してはならないこととした。 緊急処置薬： ベンゾジアゼピン系薬剤は、群発発作により数えられない回数の発作（発作の持続が 30 分未満で、個々の発作の始まりと終わりが区別できないような頻度で数回の発作が起きる）が起きた場合の発作コントロールとして使用できることとした。増量期間及び維持期間は各期間で 1 回まで（24 時間以内に 3 回の投与が可能）とし、移行期間又は減量期間は治験責任医師又は治験分担医師の判断で使用してもよいこととした。 併用禁止薬： 神経遮断薬、モノアミンオキシダーゼ阻害薬、抗不安薬、アンフェタミン、鎮静性抗ヒスタミン剤、精神安定薬、睡眠薬、麻薬性鎮痛薬
被験者数	計画例数：各投与群 100 例の計 400 例（主要解析対象例） 登録例数：497 例、無作為化例数：421 例、完了例数：312 例 安全性解析対象集団（SS）：418 例、最大の解析対象集団（FAS）：415 例、 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：311 例 【被験者数設定の根拠】 13 例の被験者を対象としたラコサミドのパイロット試験である FRC-01-201 試験及び他の最近上市された抗てんかん薬の臨床試験の成績から、観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量のエフェクトサイズを 0.4 と仮定した。エフェクトサイズは、28 日あたりの部分発作回数を対数変換した値のプラセボ群との差を−0.21、その標準偏差を 0.45 として算出した。−0.21 のプラセボ群との差は、指数で戻した場合、プラセボ群に対する約 19%の減少効果に相当する。このエフェクトサイズで、検出力を 90%、有意水準 5%の両側検定とすると、ラコサミド投与群とプラセボ群の有意な差を検出するためには、各投与群 100 例の被験者が必要と考えられた。 プラセボ群及びラコサミド投与群の 50%レスポンダーレートをそれぞれ 12%及び 32%と仮定すると、有意水準 5%の両側検定により、各投与群 100 例の被験者であれば約 90%の検出力が得られる。 以上より、増量期間開始前に 11%の被験者が治験を中止し、最大 7%の被験者が FAS より除外されると仮定すると、約 486 例の被験者を登録し、約 432 例の被験者を無作為割り付けすることにより、主要解析に必要な 400 例の被験者を得られることが期待された。
対象	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

表 2.7.6.7.2-1　治験方法の概略（続き）

項目	内容
主な選択/除外基準	選択基準： 1）　18 歳以上 65 歳以下の男性又は女性 2）　国際抗てんかん連盟による「てんかん発作の臨床･脳波分類（1981）」により、単純部分発作及び／又は複雑部分発作（共に二次性全般化発作を含む）を伴うてんかんと診断された患者 a)　脳波及び磁気共鳴画像／コンピュータ断層撮影の所見が、てんかんによる部分発作の診断と一致すること b)　単純部分発作の場合は、運動徴候を認める患者のみが選択基準を満たすものとする 3）　2 剤以上の抗てんかん薬による治療を過去に受けたにも関わらず、部分発作が 2 年以上認められており、更に観察期間開始前 8 週間に平均して 28 日あたり 4 回以上の部分発作が認められ、発作消失期間が 21 日以内である患者 4）　VNS の治療の有無に関わらず、一定の用法用量で最大 2 剤の抗てんかん薬による治療を受けている患者。併用する抗てんかん薬の用法用量及び VNS の設定が、観察期間開始 4 週間以上前から一定に保たれている患者 除外基準： 1）　過去に他の試験でラコサミドの投与を受けたことがある患者 2）　ALT、AST、ALP、総ビリルビン又は血清クレアチニンが正常上限値の 2 倍以上の患者 3）　座位の拡張期血圧が 60 mmHg 未満若しくは 105 mmHg 超、又は安静時の脈拍数が 45 拍/分未満若しくは 110 拍/分超の患者 4）　てんかん発作と混同されることがある心因性発作等の非てんかん発作を有する患者 5）　治験登録前 8 週間以内に群発発作により数えられない回数の発作（発作の持続が 30 分未満で、個々の発作の始まりと終わりが区別できないような頻度で数回の発作が起きる）が起きた患者 6）　全般発作の既往がある患者 7）　治験登録前 12 ヵ月以内にてんかん重積状態の既往がある患者 8）　進行性の中枢神経系の構造的病変又は進行性の脳障害が認められる患者 9）　治験登録前 4 週間以内に中枢神経系に影響を及ぼす以下の薬剤のいずれかを服用していた患者（てんかん治療としての服用を除く）： 神経遮断薬、モノアミンオキシダーゼ阻害薬、抗不安薬、アンフェタミン、鎮静性抗ヒスタミン剤、精神安定薬、睡眠薬、麻薬性鎮痛薬 10）　臨床的に重要な心電図異常が認められる患者（男性では 450 msec 以上、女性では 470 msec 以上の QTc 間隔の延長等）
治験薬、投与量及び投与方法	治験薬： ラコサミド 50 mg 錠：バッチ番号 219070、221360、20103052、222670、223760、225250 ラコサミド 100 mg 錠：バッチ番号 219060、215330、222680、223770 対照薬： プラセボ錠：バッチ番号 222650、215500、219150、215160、223720、223710、228850

表 2.7.6.7.2-1　治験方法の概略（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験薬、投与量及び投与方法（続き）</td><td>
投与量及び投与方法：
1)　増量期間
増量期間開始時に、プラセボ又はラコサミド 100 mg/日のいずれかで投与を開始した。LCM 600 mg 群の被験者には、ラコサミド 100 mg/日の投与を開始し、毎週 100 mg/日ずつ増量し、6 週目の開始時に 600 mg/日になるようにした。LCM 400 mg 群の被験者には、最初の 2 週間はプラセボを投与し、3 週目からラコサミド 100 mg/日の投与を開始し、その後毎週 100 mg/日ずつ増量し、6 週目の開始時に 400 mg/日になるようにした。LCM 200 mg 群の被験者には、最初の 4 週間はプラセボを投与し、5 週目からラコサミド 100 mg/日の投与を開始し、6 週目の開始時に 100 mg/日を増量し、200 mg/日になるようにした。下表に各投与群における増量期間の投与量を示した。なお、忍容性に問題があった場合は、増量期間終了時に 1 段階（100 mg/日）減量することを認めた。増量期間の初期に忍容性に問題があった被験者又は 1 段階減量したにも関わらず忍容性に問題があった被験者は治験を中止した。一度減量した場合は、再度増量することを認めなかった。
<table>
<tr><th rowspan="2">投与群</th><th colspan="6">増量期間 (6 週間)</th></tr>
<tr><th>1 週目</th><th>2 週目</th><th>3 週目</th><th>4 週目</th><th>5 週目</th><th>6 週目</th></tr>
<tr><td>LCM 600 mg 群</td><td>100 mg/日</td><td>200 mg/日</td><td>300 mg/日</td><td>400 mg/日</td><td>500 mg/日</td><td>600 mg/日</td></tr>
<tr><td>LCM 400 mg 群</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td><td>100 mg/日</td><td>200 mg/日</td><td>300 mg/日</td><td>400 mg/日</td></tr>
<tr><td>LCM 200 mg 群</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td><td>100 mg/日</td><td>200 mg/日</td></tr>
<tr><td>プラセボ群</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td></tr>
</table>
LCM：ラコサミド

2)　維持期間
増量期間を終了した被験者は維持期間に移行し、割り付けられた用量又は 1 段階（100 mg/日）減量した被験者は減量した用量を 12 週間投与した。維持期間で減量が必要になった被験者は治験を中止した。

3)　移行期間又は減量期間
維持期間を完了し非盲検の長期継続投与試験（SP615 試験）への参加を選択した被験者は、移行期間へ進み、二重盲検下で維持期間を完了した時点の用量を 2 週間で 200 mg/日に調整した。増量期間又は維持期間を完了できず治験を中止した被験者及び SP615 試験への参加を選択しなかった被験者は、3 週間の減量期間に進み、二重盲検下で毎週 200 mg/日ずつ減量した。下表に各投与群における移行期間・減量期間の投与量を示した。
<table>
<tr><th rowspan="2">投与群</th><th colspan="2">移行期間 (2 週間)</th></tr>
<tr><th>1 週目</th><th>2 週目</th></tr>
<tr><td>LCM 600 mg 群</td><td>400 mg/日</td><td>200 mg/日</td></tr>
<tr><td>LCM 400 mg 群</td><td>200 mg/日</td><td>200 mg/日</td></tr>
<tr><td>LCM 200 mg 群</td><td>200 mg/日</td><td>200 mg/日</td></tr>
<tr><td>プラセボ群</td><td>100 mg/日</td><td>200 mg/日</td></tr>
</table>
LCM：ラコサミド
<table>
<tr><th rowspan="2">投与群</th><th colspan="3">減量期間 (3 週間)</th></tr>
<tr><th>1 週目</th><th>2 週目</th><th>3 週目</th></tr>
<tr><td>LCM 600 mg 群</td><td>400 mg/日</td><td>200 mg/日</td><td>プラセボ</td></tr>
<tr><td>LCM 400 mg 群</td><td>200 mg/日</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td></tr>
<tr><td>LCM 200 mg 群</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td></tr>
<tr><td>プラセボ群</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td></tr>
</table>
LCM：ラコサミド

治験薬はいずれの期間も、朝・夕 1 日 2 回、12 時間の間隔を空け、経口投与した。
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.7.2-1 治験方法の概略（続き）

項目		内容
投与期間		最長投与期間 21 週間 ・ 増量期間 6 週間 ・ 維持期間 12 週間 ・ 移行期間 2 週間又は減量期間 3 週間
評価項目	有効性	主要評価項目： ・ 観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量 ・ 観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレート（維持期間の 28 日あたりの部分発作回数が観察期間に比べて 50%以上減少した被験者の割合） （米国における申請では部分発作回数の変化量を、欧州における申請では 50%レスポンダーレートをそれぞれ主要評価項目とし、他方は副次評価項目とした。） 主な副次評価項目： ・ 観察期間に対する治療期間（増量期間+維持期間）の 28 日あたりの部分発作回数の変化量 ・ 観察期間に対する治療期間（増量期間+維持期間）の 50%レスポンダーレート ・ 観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率 ・ 観察期間に対する治療期間（増量期間+維持期間）の 28 日あたりの部分発作回数の減少率 ・ 維持期間における発作消失被験者の割合 ・ 維持期間における発作消失日数の割合 ・ 観察期間に対する治療期間（増量期間+維持期間）の部分発作回数の減少率の推移
	QOL（ヘルスアウトカム評価）	てんかん患者用 QOL 質問票（QOLIE-31）を用いて QOL を評価（米国及び英国の登録例のみ）
	安全性	有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体的所見、神経学的検査、12 誘導心電図
	薬物動態	ラコサミドの血漿中濃度、併用抗てんかん薬の血漿中濃度

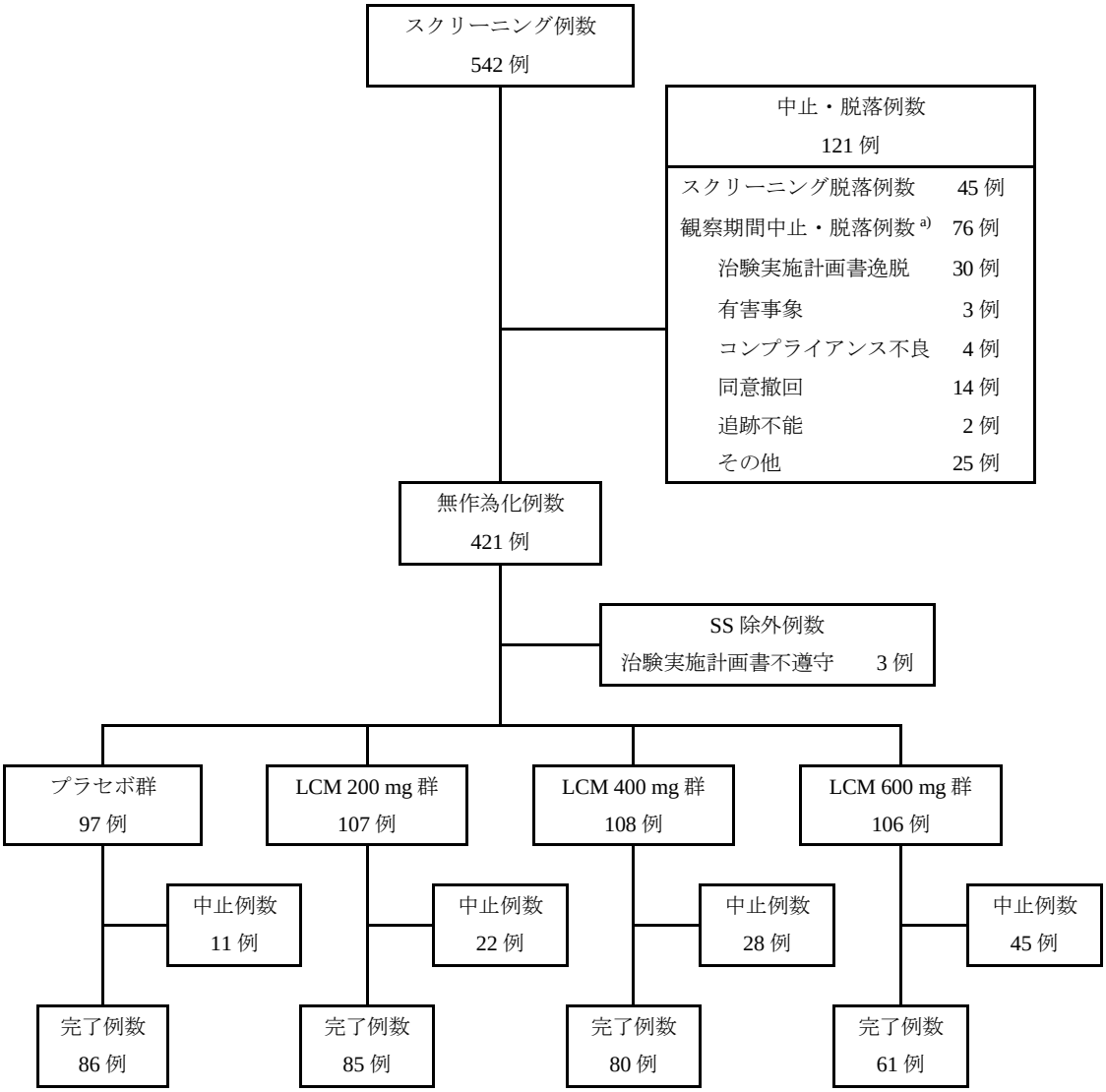
表 2.7.6.7.2-1　治験方法の概略（続き）

項目	内容
統計解析方法	解析対象集団の定義： SS：無作為化され、治験薬を 1 回以上投与された被験者 FAS：SS のうち、治験薬投与後の有効性評価が 1 回以上実施された被験者 PPS：FAS のうち、維持期間の有効性評価が 1 回以上実施され、かつ治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者 有効性の解析は FAS を対象とし、また、PPS についても解析した。安全性及び薬物動態の解析は SS を対象とした。 有効性： 観察期間及び維持期間の 28 日あたりの部分発作回数を算出した。対数変換した維持期間の 28 日あたりの部分発作回数について、投与群及び地域を固定因子とし、対数変換した観察期間の 28 日あたりの平均部分発作回数を共変量とした共分散分析を実施し、最小二乗平均にてラコサミド投与群とプラセボ群を比較した。また、観察期間から維持期間への 50%以上減少の評価は二分法により行った。ラコサミド投与群とプラセボ群の 50%レスポンダーレートを投与群及び地域を固定因子としたロジスティック回帰モデルを用いて比較した。 両評価項目共にプラセボとの比較は、高用量（600 mg/日）から順に階層的に行った。本治験では高用量の LCM 600 mg 群がプラセボ群に対して統計学的に有意な場合（有意水準：p<0.05）、ラコサミドの効果ありとした。 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、身体的所見及び 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	68 名
治験実施医療機関	68 医療機関（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）
公表文献	Ben-Menachem E, et al. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. Epilepsia. 2007;48:1308-17.
治験実施期間	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月

（1）　被験者の内訳

本治験での被験者の内訳を図 2.7.6.7.2-1 に、被験者及び中止理由の内訳を表 2.7.6.7.2-2 に示した。

本治験では 542 例がスクリーニングされ、497 例が登録された。このうち、421 例が無作為化され、少なくとも 1 回治験薬の投与を受けたが、治験実施計画書不遵守が判明した 1 医療機関の 3 例が評価対象から除外されたため、418 例を SS とした。また、治験薬投与後の有効性評価が 1 回以上実施された 415 例を FAS とし、このうち、維持期間の有効性評価が 1 回以上実施され、かつ治験実施計画書からの重大な逸脱がない 311 例を PPS とした。



LCM：ラコサミド

a) 複数の中止・脱落理由に該当する重複例を含む

SP667 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 2、Table 3、Section 7.1

図 2.7.6.7.2-1 被験者の内訳

表 2.7.6.7.2-2　被験者及び中止理由の内訳：SS

	プラセボ群 N=97	LCM 群			合計 N=418
		200 mg N=107	400 mg N=108	600 mg N=106	
	例数 (%)				
無作為化例	97 (100)	107 (100)	108 (100)	106 (100)	418 (100)
増量期間完了例	92 (95)	95 (89)	89 (82)	71 (67)	347 (83)
維持期間前減量例	7 (7)	16 (15)	16 (15)	23 (22)	62 (15)
維持期間完了例	88 (91)	88 (82)	83 (77)	62 (58)	321 (77)
完了例	86 (89)	85 (79)	80 (74)	61 (58)	312 (75)
中止例	11 (11)	22 (21)	28 (26)	45 (42)	106 (25)
中止理由 [a)]					
治験実施計画書逸脱 [b)]	2 (2)	1 (<1)	1 (<1)	3 (3)	7 (2)
効果不十分	1 (1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (2)	5 (1)
有害事象	5 (5)	16 (15)	20 (19)	32 (30)	73 (17)
コンプライアンス不良	0	2 (2)	2 (2)	3 (3)	7 (2)
同意撤回	3 (3)	3 (3)	7 (6)	5 (5)	18 (4)
追跡不能	1 (1)	0	0	0	1 (<1)
その他 [c)]	0	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)

LCM：ラコサミド

a)　複数の中止理由に該当する重複例を含む

b)　治験薬を 2 倍量服用：プラセボ群 1 例、治験薬の処方ミス：LCM 200 mg 群 1 例、LCM 400 mg 群 1 例、併用抗てんかん薬の使用回数超過：LCM 600 mg 群 2 例、併用抗てんかん薬減量：LCM 600 mg 群 1 例、他の治験に参加：プラセボ群 1 例

c)　合併症の悪化：LCM 400 mg 群 1 例、不注意による中止：LCM 600 mg 群 1 例

SP667 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 3、Listing 3、Listing 4、Additional Listing 3

（2）　被験者背景

1）　人口統計学的特性

SS での人口統計学的特性を表 2.7.6.7.2-3 に示した。

各投与群の被験者背景は同様であった。また、FAS 及び PPS の被験者背景も SS と同様であった。

表 2.7.6.7.2-3　人口統計学的特性：SS

		プラセボ群 N=97	LCM 群			合計 N=418
			200 mg N=107	400 mg N=108	600 mg N=106	
性別、例数 (%)	男性	47 (48)	46 (43)	53 (49)	45 (42)	191 (46)
	女性	50 (52)	61 (57)	55 (51)	61 (58)	227 (54)
人種、例数 (%)	白人	88 (91)	98 (92)	100 (93)	101 (95)	387 (93)
	黒人	6 (6)	4 (4)	5 (5)	2 (2)	17 (4)
	アジア人	0	2 (2)	0	0	2 (<1)
	その他	3 (3)	3 (3)	3 (3)	3 (3)	12 (3)
年齢 (歳)	平均値 ± 標準偏差	38.9 ± 11.11	39.9 ± 11.71	41.2 ± 11.61	39.4 ± 10.53	39.9 ± 11.25
	中央値	38.0	40.0	41.0	39.0	40.0
	最小値 – 最大値	19 – 66	18 – 65	18 – 68	18 – 64	18 – 68
身長 (m)	例数	97	106	105	106	414
	平均値 ± 標準偏差	1.7 ± 0.11	1.7 ± 0.09	1.7 ± 0.11	1.7 ± 0.11	1.7 ± 0.11
	中央値	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7
	最小値 – 最大値	1.3 – 1.9	1.5 – 1.9	1.4 – 2.0	1.4 – 2.0	1.3 – 2.0
体重 (kg)	例数	97	106	108	106	417
	平均値 ± 標準偏差	79.5 ± 20.90	74.5 ± 17.16	77.5 ± 18.63	75.7 ± 19.40	76.8 ± 19.05
	中央値	75.0	70.0	74.0	75.0	73.9
	最小値 – 最大値	45.0 – 155.4	45.0 – 129.3	43.0 – 142.0	42.2 – 143.8	42.2 – 155.4
BMI (kg/m^2)	例数	97	106	105	106	414
	平均値 ± 標準偏差	27.3 ± 6.65	26.3 ± 5.37	27.1 ± 6.44	26.4 ± 5.62	26.8 ± 6.02
	中央値	25.4	25.2	25.4	25.7	25.5
	最小値 – 最大値	17.0 – 50.8	14.9 – 45.2	18.1 – 46.4	16.9 – 41.3	14.9 – 50.8

LCM：ラコサミド

SP667 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 10

2）　疾患特性

FAS でのベースラインの疾患特性を表 2.7.6.7.2-4 に示した。

SS 及び PPS のベースラインの疾患特性も FAS と同様であった。

表 2.7.6.7.2-4　疾患特性：FAS

		プラセボ群 N=96	LCM 群			合計 N=415
			200 mg N=107	400 mg N=107	600 mg N=105	
平均罹病期間 (年)		24.8	25.1	24.7	23.5	24.5
病因、例数 (%)	遺伝的要因	11 (11)	6 (6)	7 (7)	7 (7)	31 (7)
	先天異常	5 (5)	4 (4)	9 (8)	15 (14)	33 (8)
	出生前・周産期障害	10 (10)	6 (6)	9 (8)	9 (9)	34 (8)
	外傷	14 (15)	14 (13)	26 (24)	17 (16)	71 (17)
	感染	12 (13)	8 (7)	8 (7)	10 (10)	38 (9)
	血管性要因	2 (2)	8 (7)	4 (4)	4 (4)	18 (4)
	中毒性要因	0	0	0	0	0
	退行性要因	1 (1)	4 (4)	2 (2)	1 (<1)	8 (2)
	特発性要因	33 (34)	36 (34)	30 (28)	31 (30)	130 (31)
	その他	17 (18)	23 (21)	22 (21)	22 (21)	84 (20)
てんかん発作型分類、例数 (%)	単純部分発作	33 (34)	48 (45)	41 (38)	49 (47)	171 (41)
	複雑部分発作	83 (86)	101 (94)	93 (87)	95 (90)	372 (90)
	二次性全般化発作	72 (75)	79 (74)	76 (71)	70 (67)	297 (72)

LCM：ラコサミド

SP667 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 15、Table 18

3)　併用療法

FAS での抗てんかん薬の過去の使用歴及び治療期間（増量期間+維持期間）に併用した抗てんかん薬を表 2.7.6.7.2-5 に示した。

抗てんかん薬の併用薬剤数は、1 剤併用が 415 例中 66 例（16%）、2 剤併用が 415 例中 349 例（84%）であった。併用した抗てんかん薬で最も多かった薬剤はカルバマゼピンで、次いでレベチラセタム、ラモトリギンであった。

表 2.7.6.7.2-5 抗てんかん薬の過去の使用歴及び治療期間に併用した抗てんかん薬：FAS

	プラセボ群 N=96	LCM 200 mg 群 N=107	LCM 400 mg 群 N=107	LCM 600 mg 群 N=105
	例数 (%)			
治験開始までに使用した抗てんかん薬の薬剤数 (治験開始時に併用していた抗てんかん薬を除く) 1～3 剤	14 (15)	15 (14)	24 (22)	20 (19)
4～6 剤	33 (34)	28 (26)	32 (30)	32 (30)
7 剤以上	49 (51)	64 (60)	51 (48)	53 (50)
治験開始時の抗てんかん薬の併用薬剤数 1 剤	21 (22)	16 (15)	17 (16)	12 (11)
2 剤	75 (78)	91 (85)	90 (84)	93 (89)
治療期間に抗てんかん薬を 1 剤以上併用していた被験者	96 (100)	107 (100)	107 (100)	105 (100)
治療期間に併用していた抗てんかん薬				
カルバマゼピン	33 (34)	29 (27)	23 (21)	43 (41)
oxcarbazepine	16 (17)	23 (21)	15 (14)	16 (15)
レベチラセタム	25 (26)	41 (38)	31 (29)	29 (28)
ラモトリギン	28 (29)	25 (23)	35 (33)	26 (25)
トピラマート	16 (17)	19 (18)	28 (26)	19 (18)
フェニトインナトリウム	7 (7)	7 (7)	14 (13)	10 (10)
フェニトイン	6 (6)	10 (9)	8 (7)	8 (8)
ホスフェニトイン	1 (1)	0	0	0
バルプロ酸ナトリウム	5 (5)	14 (13)	11 (10)	7 (7)
バルプロ酸	7 (7)	7 (7)	4 (4)	10 (10)
バルプロ酸セミナトリウム	3 (3)	4 (4)	2 (2)	7 (7)
tiagabine	1 (1)	0	2 (2)	1 (<1)
tiagabine hydrochloride	0	0	2 (2)	0
Ergenyl chrono [a)]	1 (1)	0	0	0
ガバペンチン	5 (5)	5 (5)	5 (5)	7 (7)
ゾニサミド	8 (8)	6 (6)	6 (6)	2 (2)
フェノバルビタール	3 (3)	2 (2)	8 (7)	6 (6)
プリミドン	4 (4)	1 (<1)	0	2 (2)
メチルフェノバルビタール	1 (1)	0	0	0
ロラゼパム	4 (4)	5 (5)	3 (3)	6 (6)
クロナゼパム	3 (3)	1 (<1)	2 (2)	5 (5)
ジアゼパム	3 (3)	2 (2)	1 (<1)	4 (4)
クロバザム	1 (1)	1 (<1)	2 (2)	3 (3)
クロラゼプ酸二カリウム	0	3 (3)	0	0
アセタゾラミド	0	0	0	1 (<1)
ピラセタム	1 (1)	0	0	0

LCM：ラコサミド

a) バルプロ酸ナトリウム・バルプロ酸の合剤

SP667 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 32、Table 34

（3） 有効性

1） 主要評価項目

米国における申請では部分発作回数の変化量を、欧州における申請では 50%レスポンダーレートをそれぞれ主要評価項目とし、他方は副次的評価項目とした。

i） 観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量

観察期間及び維持期間の 28 日あたりの部分発作回数並びに観察期間に対する維持期間の変化量を表 2.7.6.7.2-6 に示した。

FAS を対象としたプラセボ群、LCM 200 mg 群、LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg 群の 28 日あたりの部分発作回数の中央値は、観察期間がそれぞれ 11、13、13 及び 11 回、維持期間（維持期間開始前の中止例の増量期間を含む）がそれぞれ 10、10、7 及び 8 回であった。

表 2.7.6.7.2-6　観察期間及び維持期間の 28 日あたりの部分発作回数並びに観察期間に対する維持期間の変化量：FAS

部分発作回数 (中央値)	プラセボ群 N=96	LCM 200 mg 群 N=107	LCM 400 mg 群 N=107	LCM 600 mg 群 N=105
観察期間	11	13	13	11
維持期間	10	10	7	8
観察期間に対する維持期間の変化量 a)	−1	−3	−3	−4

LCM：ラコサミド

a)　個々の被験者の観察期間からの変化量の中央値

SP667 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 4、Table 36

共分散分析モデル[注 1)]による、観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量の解析結果を表 2.7.6.7.2-7 に示した。

共分散分析を用いて、観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量をプラセボ群と高用量から順に階層的に検定したところ、LCM 600 mg 群及び LCM 400 mg 群はプラセボ群と比較して減少が大きく、統計学的に有意であった（それぞれ p=0.0084 及び p=0.0023）。LCM 200 mg 群は、プラセボ群に比べ減少は認められたものの統計学的に有意ではなかった（p=0.1010）。

プラセボ群に対する減少率は LCM 600 mg 群、LCM 400 mg 群及び LCM 200 mg 群でそれぞれ 21.3%（95%信頼区間：6.0%～34.1%）、28.4%（95%信頼区間：11.3%～42.2%）及び 14.6%（95%信頼区間：−3.2%～29.4%）であった。

注1) 共分散分析モデルは維持期間における対数変換した28日あたりの部分発作回数を目的変数、投与群及び地域を固定因子、観察期間における対数変換した28日あたりの平均部分発作回数を共変量とした。

表 2.7.6.7.2-7 ラコサミド投与群の観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量のプラセボ群に対する比較：FAS

	プラセボ群 N=96	LCM 200 mg 群 N=107	LCM 400 mg 群 N=107	LCM 600 mg 群 N=105
対数変換値の最小二乗平均	2.580	2.417	2.250	2.334
プラセボ群との差 (標準誤差)	—	−0.158 (0.10)	−0.334 (0.11)	−0.240 (0.09)
p 値	—	0.1010	0.0023	0.0084
プラセボ群に対する減少率 (%) [a)]	—	14.6	28.4	21.3
減少率の 95%信頼区間	—	−3.2, 29.4	11.3, 42.2	6.0, 34.1

LCM：ラコサミド

a) プラセボ群に対する減少率 (%)=100 × {1 − exp(最小二乗平均のラコサミド投与群とプラセボ群の差)}

SP667 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 4、Table 66

PPS（プラセボ群 85 例、LCM 200 mg 群 84 例、LCM 400 mg 群 79 例及び LCM 600 mg 群 63 例）を対象としたプラセボ群、LCM 200 mg 群、LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg 群の観察期間及び維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の中央値は、FAS での結果と同様であった。

共分散分析を用いて、観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量をプラセボ群と高用量から順に階層的に検定したところ、LCM 600 mg 群及び LCM 400 mg 群と同様に、LCM 200 mg 群もプラセボ群と比較して減少が大きく、統計学的に有意であった（p=0.0112）。

プラセボ群に対する減少率は LCM 600 mg 群、LCM 400 mg 群及び LCM 200 mg 群でそれぞれ 31.6%、39.3%及び 21.5%であった。

ii) 観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレート

観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレート及びプラセボ群に対する比較を表 2.7.6.7.2-8 に示した。

FAS を対象とした維持期間の 50%レスポンダーレートは、プラセボ群、LCM 200 mg 群、LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg 群でそれぞれ 21.9%、32.7%、41.1%及び 38.1%であった。

ロジスティック回帰分析を用いて、維持期間の 50%レスポンダーレートをプラセボ群と高用量から順に階層的に検定したところ、LCM 600 mg 群及び LCM 400 mg 群はプラセボ群に対するオッズ比が高く、統計学的に有意であった（それぞれ p=0.0141 及び p=0.0038）。LCM 200 mg 群の維持期間の 50%レスポンダーレートはプラセボ群よりも高かったが、オッズ比は統計学的に有意ではなかった（p=0.0899）。

表 2.7.6.7.2-8　観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレートの投与群別の比較：FAS

	プラセボ群 N=96	LCM 200 mg 群 N=107	LCM 400 mg 群 N=107	LCM 600 mg 群 N=105
50%レスポンダーレート (%)	21.9	32.7	41.1	38.1
プラセボ群との差	—	10.8	19.2	16.2
オッズ比	—	1.7	2.5	2.2
オッズ比の 95%信頼区間	—	0.9, 3.3	1.3, 4.6	1.2, 4.1
オッズ比の p 値	—	0.0899	0.0038	0.0141

LCM：ラコサミド

SP667 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 4、Table 70

PPS を対象とした維持期間の 50%レスポンダーレートは、プラセボ群、LCM 200 mg 群、LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg 群でそれぞれ 21.2%、38.1%、49.4%及び 49.2%であった。

ロジスティック回帰分析を用いて、維持期間の 50%レスポンダーレートをプラセボ群と高用量から順に階層的に検定したところ、LCM 600 mg 群及び LCM 400 mg 群と同様に、LCM 200 mg 群もプラセボ群に対するオッズ比が高く、統計学的に有意であった（p=0.0214）。

2） 副次評価項目

i) 観察期間に対する治療期間（増量期間+維持期間）の 28 日あたりの部分発作回数の変化量

観察期間及び治療期間の 28 日あたりの部分発作回数並びに観察期間に対する治療期間の変化量を表 2.7.6.7.2-9 に示した。

プラセボ群、LCM 200 mg 群、LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg 群の 28 日あたりの部分発作回数の中央値は、観察期間がそれぞれ 11、13、13 及び 11 回、治療期間がそれぞれ 10、11、9 及び 9 回であった。

表 2.7.6.7.2-9　観察期間及び治療期間の 28 日あたりの部分発作回数並びに観察期間に対する治療期間の変化量：FAS

部分発作回数 (中央値)	プラセボ群 N=96	LCM 200 mg 群 N=107	LCM 400 mg 群 N=107	LCM 600 mg 群 N=105
観察期間	11	13	13	11
治療期間	10	11	9	9
観察期間に対する治療期間の変化量 [a)]	−1	−2	−3	−4

LCM：ラコサミド

a)　個々の被験者の観察期間からの変化量の中央値

SP667 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 4、Table 36

共分散分析モデル[注2)]による、観察期間に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量の解析結果を表 2.7.6.7.2-10 に示した。

共分散分析を用いて、観察期間に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量をプラセボ群と比較したところ、LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg 群はプラセボ群に比べて減少が大きく、統計学的に有意であった（それぞれ p=0.0100 及び p=0.0033）。LCM 200 mg 群は統計学的に有意ではなかった（p=0.1650）。

プラセボ群に対する減少率は LCM 200 mg 群、LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg 群でそれぞれ 10.8%（95%信頼区間：−4.9%～24.2%）、20.3%（95%信頼区間：5.3%～32.9%）及び 21.3%（95%信頼区間：7.8%～32.8%）であった。

表 2.7.6.7.2-10　ラコサミド投与群の観察期間に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量のプラセボ群に対する比較：FAS

	プラセボ群 N=96	LCM 200 mg 群 N=107	LCM 400 mg 群 N=107	LCM 600 mg 群 N=105
対数変換値の最小二乗平均	2.633	2.515	2.411	2.390
プラセボ群との差 (標準誤差)	—	−0.115 (0.08)	−0.227 (0.09)	−0.239 (0.08)
p 値	—	0.1650	0.0100	0.0033
プラセボ群に対する減少率 (%) [a)]	—	10.8	20.3	21.3
減少率の 95%信頼区間	—	−4.9, 24.2	5.3, 32.9	7.8, 32.8

LCM：ラコサミド

a)　プラセボ群に対する減少率 (%)=100 ×{1 − exp(最小二乗平均のラコサミド投与群とプラセボ群の差)}

SP667 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 4、Table 66

ii)　観察期間に対する治療期間（増量期間+維持期間）の 50%レスポンダーレート

観察期間に対する治療期間の 50%レスポンダーレート及びプラセボ群に対する比較を表 2.7.6.7.2-11 に示した。

治療期間の 50%レスポンダーレートは、プラセボ群、LCM 200 mg 群、LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg 群でそれぞれ 17.7%、26.2%、32.7%及び 34.3%であった。

ロジスティック回帰分析を用いて、治療期間の 50%レスポンダーレートをプラセボ群と比較したところ、LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg 群はプラセボ群に対するオッズ比が高く、統計学的に有意であった（それぞれ p=0.0156 及び p=0.0094）。LCM 200 mg 群は統計学的に有意ではなかった（p=0.1552）。

注2)　共分散分析モデルは治療期間における対数変換した28日あたりの部分発作回数を目的変数、投与群及び地域を固定因子、観察期間における対数変換した28日あたりの平均部分発作回数を共変量とした。

表 2.7.6.7.2-11　観察期間に対する治療期間の 50%レスポンダーレートの投与群別の比較：FAS

	プラセボ群 N=96	LCM 200 mg 群 N=107	LCM 400 mg 群 N=107	LCM 600 mg 群 N=105
50%レスポンダーレート (%)	17.7	26.2	32.7	34.3
プラセボ群との差	—	8.5	15.0	16.6
オッズ比	—	1.7	2.3	2.4
オッズ比の 95%信頼区間	—	0.8, 3.5	1.2, 4.4	1.2, 4.7
オッズ比の p 値	—	0.1552	0.0156	0.0094

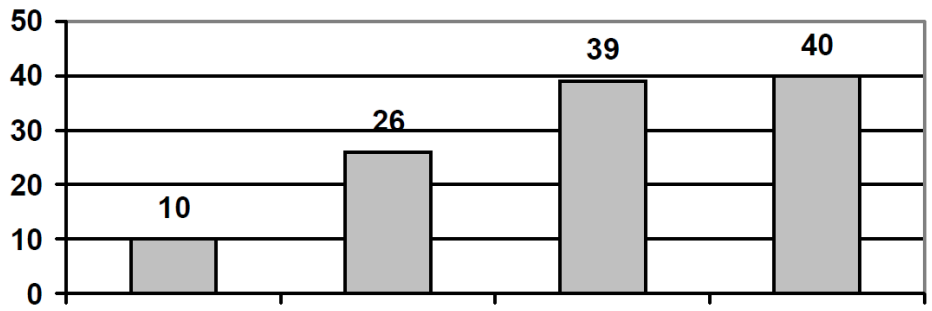
LCM：ラコサミド

SP667 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 4、Table 70

iii)　観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率

観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率を図 2.7.6.7.2-2 に示した。

維持期間における 28 日あたりの部分発作回数の減少率の中央値は、プラセボ群、LCM 200 mg 群、LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg 群でそれぞれ 10%、26%、39%及び 40%であり、ラコサミドの投与量の増加に伴い減少率の上昇がみられた。



LCM：ラコサミド

中央値、例数：プラセボ群 96 例、LCM 200 mg 群 107 例、LCM 400 mg 群 107 例、LCM 600 mg 群 105 例

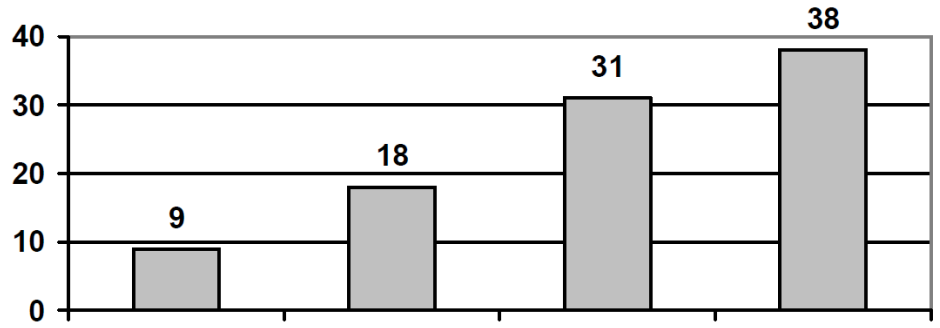
SP667 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Section 8.2.2 1st Figure

図 2.7.6.7.2-2　観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率：FAS

iv)　観察期間に対する治療期間（増量期間+維持期間）の 28 日あたりの部分発作回数の減少率

観察期間に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率を図 2.7.6.7.2-3 に示した。

治療期間における 28 日あたりの部分発作回数の減少率の中央値は、プラセボ群、LCM 200 mg 群、LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg 群でそれぞれ 9%、18%、31%及び 38%であり、ラコサミドの投与量の増加に伴い減少率の上昇がみられた。



LCM：ラコサミド

中央値、例数：プラセボ群 96 例、LCM 200 mg 群 107 例、LCM 400 mg 群 107 例、LCM 600 mg 群 105 例

SP667 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Section 8.2.2 2nd Figure

図 2.7.6.7.2-3　観察期間に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率：FAS

v)　維持期間における発作消失被験者の割合

維持期間において発作が消失した被験者の例数及び割合を表 2.7.6.7.2-12 に示した。

維持期間を完了した被験者のうち、12 週間の維持期間を通じて発作が消失した被験者の割合は、LCM 200 mg 群、LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg 群でそれぞれ 1%、6%及び 2%であった。プラセボ群では 12 週間の維持期間を通じて発作が消失した被験者はいなかった。

表 2.7.6.7.2-12　維持期間における発作消失被験者の例数及び割合：FAS

	プラセボ群 N=96	LCM 200 mg 群 N=107	LCM 400 mg 群 N=107	LCM 600 mg 群 N=105
	例数 (%)			
維持期間を完了した被験者	88 (92)	88 (82)	83 (78)	62 (59)
維持期間における発作消失被験者	0	1 (1)	5 (6)	1 (2)

LCM：ラコサミド

SP667 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 58

vi)　維持期間における発作消失日数の割合

観察期間及び維持期間の発作消失日数の割合並びに観察期間に対する維持期間の変化を表 2.7.6.7.2-13 に示した。

発作消失日数の割合は、維持期間において患者日誌のデータが得られた日数を母数として、発作が消失した日数の割合を求めた。なお、維持期間における有効性データが得られた被験者で評価していることに留意する必要がある。

プラセボ群、LCM 200 mg 群、LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg 群の発作消失日数の割合の中央値は、観察期間がそれぞれ 71%、63%、70%及び 66%、維持期間がそれぞれ 77%、74%、85%及び 80%であった。

表 2.7.6.7.2-13　観察期間及び維持期間の発作消失日数の割合並びに観察期間に対する維持期間の変化：FAS

発作消失日数の割合 (中央値)	プラセボ群 N=91	LCM 200 mg 群 N=95	LCM 400 mg 群 N=89	LCM 600 mg 群 N=70
観察期間	71%	63%	70%	66%
維持期間	77%	74%	85%	80%
観察期間に対する維持期間の変化 [a)]	3%	6%	12%	12%

LCM：ラコサミド
注：維持期間における有効性データが得られた被験者のみを対象とした
a)　個々の被験者の観察期間からの変化の中央値
SP667 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 60

共分散分析モデル[注 3)]による、維持期間における発作消失日数の割合の解析結果を表 2.7.6.7.2-14 に示した。

共分散分析を用いて、維持期間における発作消失日数の割合をプラセボ群と比較したところ、LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg 群はプラセボ群に比べて発作消失日数の割合が大きく、統計学的に有意であった（それぞれ p=0.0036 及び p=0.0004）。

表 2.7.6.7.2-14　ラコサミド投与群の維持期間における発作消失日数の割合のプラセボ群に対する比較：FAS

	プラセボ群 N=88	LCM 200 mg 群 N=88	LCM 400 mg 群 N=83	LCM 600 mg 群 N=62
最小二乗平均	65.8	66.8	72.6	74.9
プラセボ群との差 (標準誤差)	—	1.3 (2.28)	7.0 (2.36)	8.9 (2.43)
差の 95%信頼区間	—	−3.2, 5.8	2.3, 11.6	4.1, 13.7
p 値	—	0.5656	0.0036	0.0004

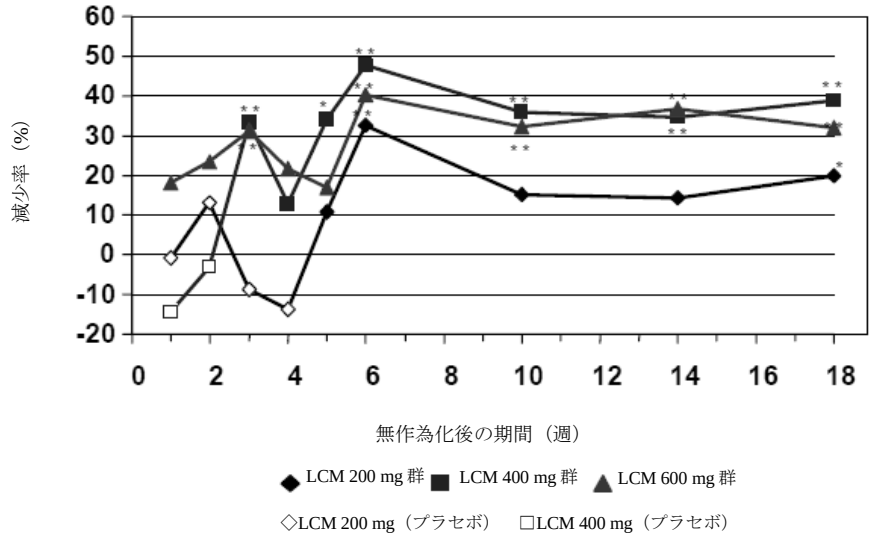
LCM：ラコサミド
注：維持期間における有効性データが得られた被験者のみを対象とした
SP667 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 68

vii) 観察期間に対する治療期間（増量期間+維持期間）の部分発作回数の減少率の推移

観察期間に対する治療期間の来院時ごとのプラセボ群に対する部分発作回数の減少率の推移を図 2.7.6.7.2-4 に示した。

部分発作の抑制効果は、LCM 200 mg 群、LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg 群共に増量期間における実薬投与開始 1 週目（LCM 200 mg 群では無作為化後 5 週目及び LCM 400 mg 群では無作為化後 3 週目、LCM 600 mg 群では無作為化後 1 週目、いずれもラコサミドの投与量は 100 mg/日）からみられ、特に LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg 群の抑制効果は、維持期間中もほぼ一定であった。LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg 群で認められた部分発作回数の減少率は同様であった。

注3) 共分散分析モデルは維持期間における発作消失日数の割合を目的変数、投与群及び地域を固定因子、観察期間における発作消失日数の割合を共変量とした。



LCM：ラコサミド
中央値
**印及び*印は、共分散分析モデルによるプラセボ群との差の対数変換値の最小二乗平均がそれぞれ p<0.01 及び p<0.05 であった来院時を示した。増量期間の白抜きマーカーの期間は、被験者にプラセボを投与した
来院時ごとの観察期間に対する治療期間のプラセボ群に対する部分発作回数の減少率の解析は、主要評価項目と同様の共分散分析モデルを用いて実施した
SP667 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Section 8.4 Figure

図 2.7.6.7.2-4　観察期間に対する治療期間の来院時ごとのプラセボ群に対する部分発作回数の減少率：FAS

（4）　QOL（ヘルスアウトカム評価）

FAS での QOLIE-31 を用いた評価の結果を表 2.7.6.7.2-15 に示した。

最終評価時における QOLIE-31 スコアのベースラインからの変化は各投与群共にほとんどみられず、ラコサミド投与群とプラセボ群にも差はみられなかった。

表 2.7.6.7.2-15　最終評価時における QOLIE-31 スコアのベースラインからの変化量：FAS

	プラセボ群 N=96		LCM 200 mg 群 N=107		LCM 400 mg 群 N=107		LCM 600 mg 群 N=105	
	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
Overall Score	56	−1.3	60	−1.1	58	2.7	57	−1.9
Seizure Worry Score	56	0.5	60	0.1	59	0.4	57	0.3
Overall Quality of Life Score	56	0.0	60	0.3	59	0.0	57	0.0
Emotional Well-Being Score	56	0.0	60	−0.6	58	0.6	57	0.0
Energy/Fatigue Score	56	0.0	60	0.0	58	0.0	57	−0.6
Cognitive Score	56	0.0	60	0.0	59	0.6	57	−1.1
Medication Effects Score	56	0.0	60	−0.1	58	−0.1	57	0.0
Social Functioning Score	56	0.1	60	−0.1	58	0.7	57	0.0

LCM：ラコサミド
SP667 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 4、Table 100

（5） 薬物動態

1） ラコサミドの血漿中濃度

増量期間では、すべての用量においてラコサミドの血漿中濃度の用量比例性が認められた。

血漿中ラコサミド濃度の平均値は維持期間中、安定していた。女性では、男性に比べて血漿中ラコサミド濃度の平均値が 15%～20%高かったが、これは女性の平均体重が軽いことと関連していた。

2） 併用抗てんかん薬の血漿中濃度

レベチラセタム、カルバマゼピン、カルバマゼピン-10, 11-エポキシド、ラモトリギン、トピラマート、oxcarbazepine の代謝物であるモノヒドロキシ体及びフェニトインの血漿中濃度は、ラコサミドの併用による影響を受けなかった。

（6） 安全性

1） 曝露状況

SS での治療期間（増量期間+維持期間）の治験薬の曝露期間を表 2.7.6.7.2-16 に、ラコサミドの 1 日投与量を表 2.7.6.7.2-17 に示した。

LCM 600 mg 群の曝露期間の平均値が 88.0 日と短いのは、増量期間における治験中止例の割合が LCM 600 mg 群で相対的に高かったためである（増量期間における中止例の割合：プラセボ群 5%、LCM 200 mg 群 11%、LCM 400 mg 群 18%、LCM 600 mg 群 33%）。

表 2.7.6.7.2-16　治験薬の曝露期間：SS

		プラセボ群 N=97	LCM 200 mg 群 N=107	LCM 400 mg 群 N=108	LCM 600 mg 群 N=106
治療期間 (日) [a)]	例数	97	107	108	106
	平均値 ± 標準偏差	119.4 ± 26.39	112.1 ± 34.47	105.5 ± 39.96	88.0 ± 48.58
	中央値	127.0	127.0	127.0	126.0
	最小値 – 最大値	1.0 – 142.0	5.0 – 147.0	4.0 – 136.0	1.0 – 141.0
増量期間 (日)	例数	97	107	108	106
	平均値 ± 標準偏差	42.1 ± 5.84	41.4 ± 6.96	40.3 ± 8.44	37.4 ± 10.75
	中央値	43.0	43.0	43.0	43.0
	最小値 – 最大値	1.0 – 50.0	5.0 – 52.0	4.0 – 49.0	1.0 – 54.0
維持期間 (日)	例数	91	95	89	69
	平均値 ± 標準偏差	82.4 ± 9.37	79.7 ± 16.60	79.1 ± 16.71	77.8 ± 19.17
	中央値	84.0	84.0	84.0	84.0
	最小値 – 最大値	13.0 – 98.0	8.0 – 104.0	5.0 – 92.0	10.0 – 98.0

LCM：ラコサミド

注：曝露期間は各投与期間の「治験薬最終投与日–治験薬初回投与日+ 1」より求めた

a)　増量期間+維持期間

SP667 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 109

表 2.7.6.7.2-17　ラコサミドの 1 日投与量：SS

		LCM 200 mg 群 N=107	LCM 400 mg 群 N=108	LCM 600 mg 群 N=106
治療期間 (mg/日) [a)]	例数	107	108	106
	平均値 ± 標準偏差	120.5 ± 47.32	262.9 ± 93.25	349.4 ± 134.42
	中央値	148.4	317.9	447.2
	最小値 – 最大値	0.0 – 155.8	0.0 – 325.2	100.0 – 519.9
増量期間 (mg/日)	例数	107	108	106
	平均値 ± 標準偏差	44.7 ± 13.87	148.7 ± 40.90	303.8 ± 71.96
	中央値	48.8	162.8	341.7
	最小値 – 最大値	0.0 – 65.1	0.0 – 185.7	100.0 – 366.7
維持期間 (mg/日)	例数	95	89	69
	平均値 ± 標準偏差	183.2 ± 37.62	382.1 ± 38.37	566.7 ± 47.49
	中央値	200.0	400.0	600.0
	最小値 – 最大値	100.0 – 200.0	300.0 – 400.0	500.0 – 600.0

LCM：ラコサミド

a)　増量期間+維持期間

SP667 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 109

2)　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

治療期間（増量期間+維持期間）に認められた有害事象発現例数の概要を表 2.7.6.7.2-18 に示した。

プラセボ群では 97 例中 68 例（70%）、ラコサミド投与群では 321 例中 270 例（84%）に有害事象が認められ、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、プラセボ群の 41 例（42%）、ラコサミド投与群の 207 例（64%）に認められた。本治験では、治験期間中に 1 例（LCM 200 mg 群）が死亡した。重篤な有害事象はプラセボ群で 5 例（5%）、ラコサミド投与群で 20 例（6%）に認められ、治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ群で 5 例（5%）、ラコサミド投与群で 64 例（20%）に認められた。

表 2.7.6.7.2-18　有害事象発現例数の概要：SS

	プラセボ群 N=97	LCM 群			
		200 mg N=107	400 mg N=108	600 mg N=106	合計 N=321
	例数 (%)				
有害事象	68 (70)	85 (79)	87 (81)	98 (92)	270 (84)
因果関係が否定できない有害事象	41 (42)	59 (55)	64 (59)	84 (79)	207 (64)
死亡	0	1 (1)	0	0	1 (<1)
重篤な有害事象	5 (5)	10 (9)	7 (6)	3 (3)	20 (6)
治験薬の投与中止に至った有害事象	5 (5)	12 (11)	20 (19)	32 (30)	64 (20)

LCM：ラコサミド

SP667 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 111、Table 112、Table 113、Table 114、Section 11.2.3

ii)　比較的よくみられる有害事象

治療期間（増量期間+維持期間）に認められた有害事象のうち、いずれかのラコサミド投与群で5%以上発現した有害事象を表 2.7.6.7.2-19 に示した。

ラコサミド投与群で多く認められた有害事象は、浮動性めまい 112 例（35%）、頭痛 52 例（16%）、悪心 46 例（14%）、疲労 45 例（14%）、運動失調 42 例（13%）、視覚異常及び嘔吐が各 37 例（12%）、傾眠、上気道感染及び複視が各 31 例（10%）であった。すべての投与群で多く認められた器官別大分類は、「中枢・末梢神経系障害」であった。

ラコサミドと用量相関がみられた有害事象は、疲労、浮動性めまい、運動失調、眼振、回転性めまい、悪心、視覚異常及び複視であった。

表 2.7.6.7.2-19　いずれかのラコサミド投与群で発現率 5%以上の有害事象：SS

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=97	LCM 群			
		200 mg N=107	400 mg N=108	600 mg N=106	合計 N=321
	例数 (%)				
すべての有害事象	68 (70)	85 (79)	87 (81)	98 (92)	270 (84)
自律神経系障害	7 (7)	16 (15)	21 (19)	22 (21)	59 (18)
嘔吐	3 (3)	11 (10)	13 (12)	13 (12)	37 (12)
一般的全身障害	26 (27)	34 (32)	29 (27)	36 (34)	99 (31)
疲労	5 (5)	11 (10)	13 (12)	21 (20)	45 (14)
無力症	0	1 (<1)	2 (2)	7 (7)	10 (3)
事故 NOS	12 (12)	15 (14)	6 (6)	5 (5)	26 (8)
疼痛	3 (3)	7 (7)	7 (6)	2 (2)	16 (5)
中枢・末梢神経系障害	35 (36)	47 (44)	60 (56)	79 (75)	186 (58)
浮動性めまい	10 (10)	26 (24)	28 (26)	58 (55)	112 (35)
運動失調	3 (3)	4 (4)	14 (13)	24 (23)	42 (13)
頭痛	9 (9)	12 (11)	26 (24)	14 (13)	52 (16)
眼振	5 (5)	3 (3)	5 (5)	11 (10)	19 (6)
振戦	5 (5)	2 (2)	4 (4)	10 (9)	16 (5)
回転性めまい	0	2 (2)	4 (4)	8 (8)	14 (4)
会話障害	2 (2)	0	1 (<1)	5 (5)	6 (2)
錯感覚	4 (4)	3 (3)	6 (6)	4 (4)	13 (4)
消化管障害	20 (21)	30 (28)	33 (31)	36 (34)	99 (31)
悪心	9 (9)	11 (10)	16 (15)	19 (18)	46 (14)
下痢	2 (2)	7 (7)	8 (7)	6 (6)	21 (7)
消化不良	0	6 (6)	1 (<1)	5 (5)	12 (4)
腹痛	3 (3)	6 (6)	4 (4)	2 (2)	12 (4)
胃腸炎	1 (1)	5 (5)	2 (2)	0	7 (2)
筋・骨格系障害	10 (10)	11 (10)	13 (12)	16 (15)	40 (12)
背部痛	3 (3)	6 (6)	4 (4)	7 (7)	17 (5)
骨痛	2 (2)	3 (3)	2 (2)	5 (5)	10 (3)
精神障害	16 (16)	21 (20)	24 (22)	25 (24)	70 (22)
傾眠	6 (6)	8 (7)	13 (12)	10 (9)	31 (10)
健忘	3 (3)	2 (2)	1 (<1)	7 (7)	10 (3)
抵抗機構障害	8 (8)	11 (10)	4 (4)	8 (8)	23 (7)
感染	4 (4)	5 (5)	1 (<1)	2 (2)	8 (2)
呼吸器系障害	20 (21)	28 (26)	27 (25)	15 (14)	70 (22)
上気道感染	11 (11)	12 (11)	13 (12)	6 (6)	31 (10)
鼻炎	5 (5)	5 (5)	2 (2)	5 (5)	12 (4)
咳嗽	4 (4)	3 (3)	6 (6)	3 (3)	12 (4)
副鼻腔炎	6 (6)	5 (5)	5 (5)	1 (<1)	11 (3)

LCM：ラコサミド

事象名：1993 年版 WHO-ART

SP667 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 111

表 2.7.6.7.2-19　いずれかのラコサミド投与群で発現率 5%以上の有害事象：SS（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=97	LCM 群			
		200 mg N=107	400 mg N=108	600 mg N=106	合計 N=321
	例数 (%)				
皮膚・皮膚付属器障害	10 (10)	14 (13)	16 (15)	15 (14)	45 (14)
発疹	4 (4)	3 (3)	4 (4)	6 (6)	13 (4)
そう痒症	2 (2)	6 (6)	5 (5)	3 (3)	14 (4)
血管（心臓外）障害	7 (7)	10 (9)	6 (6)	4 (4)	20 (6)
紫斑	7 (7)	5 (5)	6 (6)	3 (3)	14 (4)
視覚障害	6 (6)	9 (8)	23 (21)	34 (32)	66 (21)
視覚異常	5 (5)	4 (4)	12 (11)	21 (20)	37 (12)
複視	2 (2)	4 (4)	12 (11)	15 (14)	31 (10)

LCM：ラコサミド

事象名：1993 年版 WHO-ART

SP667 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 111

iii)　治験薬との因果関係が否定できない有害事象

治療期間（増量期間+維持期間）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うち、いずれかのラコサミド投与群で 5%以上発現した有害事象を表 2.7.6.7.2-20 に示した。

ラコサミド投与群で最も多く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、浮動性めまいであり、次いで疲労、運動失調、悪心、視覚異常及び頭痛であった。

表 2.7.6.7.2-20　いずれかのラコサミド投与群で発現率 5%以上の因果関係が否定できない有害事象：SS

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=97	LCM 200 mg 群 N=107	LCM 400 mg 群 N=108	LCM 600 mg 群 N=106
	例数 (%)			
すべての因果関係が否定できない有害事象	41 (42)	59 (55)	64 (59)	84 (79)
自律神経系障害	6 (6)	7 (7)	14 (13)	19 (18)
嘔吐	2 (2)	5 (5)	9 (8)	11 (10)
一般的全身障害	6 (6)	12 (11)	14 (13)	28 (26)
疲労	5 (5)	10 (9)	11 (10)	20 (19)
無力症	0	1 (<1)	1 (<1)	6 (6)

LCM：ラコサミド

事象名：1993 年版 WHO-ART

SP667 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 112

表 2.7.6.7.2-20　いずれかのラコサミド投与群で発現率 5%以上の因果関係が否定できない有害事象：SS（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=97	LCM 200 mg 群 N=107	LCM 400 mg 群 N=108	LCM 600 mg 群 N=106
	例数 (%)			
中枢・末梢神経系障害	24 (25)	40 (37)	46 (43)	71 (67)
浮動性めまい	9 (9)	23 (21)	24 (22)	54 (51)
運動失調	3 (3)	4 (4)	12 (11)	23 (22)
頭痛	5 (5)	9 (8)	13 (12)	12 (11)
眼振	4 (4)	1 (<1)	5 (5)	11 (10)
振戦	2 (2)	2 (2)	3 (3)	7 (7)
回転性めまい	0	2 (2)	3 (3)	7 (7)
会話障害	1 (1)	0	1 (<1)	5 (5)
錯感覚	1 (1)	1 (<1)	6 (6)	3 (3)
消化管障害	9 (9)	11 (10)	19 (18)	22 (21)
悪心	8 (8)	6 (6)	15 (14)	17 (16)
精神障害	12 (12)	17 (16)	17 (16)	22 (21)
傾眠	6 (6)	8 (7)	12 (11)	10 (9)
健忘	3 (3)	2 (2)	1 (<1)	7 (7)
視覚障害	3 (3)	8 (7)	20 (19)	32 (30)
視覚異常	2 (2)	4 (4)	11 (10)	20 (19)
複視	1 (1)	4 (4)	11 (10)	14 (13)

LCM：ラコサミド

事象名：1993 年版 WHO-ART

SP667 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 112

iv)　重症度別の有害事象

治療期間（増量期間+維持期間）に認められた重症度が高度の有害事象のうち、いずれかの投与群で 2 例以上の被験者に発現した有害事象を表 2.7.6.7.2-21 に示した。

治療期間に認められた有害事象の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であり、高度の有害事象はプラセボ群、LCM 200 mg 群、LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg 群でそれぞれ 4 例（4%）、13 例（12%）、7 例（6%）及び 16 例（15%）に認められた。

表 2.7.6.7.2-21　いずれかの投与群で発現例 2 例以上の高度の有害事象：SS

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=97	LCM 200 mg 群 N=107	LCM 400 mg 群 N=108	LCM 600 mg 群 N=106
	例数 (%)			
すべての高度の有害事象	4 (4)	13 (12)	7 (6)	16 (15)
自律神経系障害	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (2)
嘔吐	0	1 (<1)	0	2 (2)
中枢・末梢神経系障害	3 (3)	7 (7)	3 (3)	16 (15)
浮動性めまい	1 (1)	5 (5)	0	10 (9)
運動失調	0	1 (<1)	1 (<1)	3 (3)
眼振	0	0	0	4 (4)
回転性めまい	0	0	0	3 (3)
歩行異常	0	2 (2)	0	0
痙攣増悪	2 (2)	1 (<1)	0	0
消化管障害	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (2)
悪心	0	1 (<1)	0	2 (2)
精神障害	0	3 (3)	0	1 (<1)
うつ病	0	2 (2)	0	0
視覚障害	0	0	3 (3)	2 (2)
複視	0	0	2 (2)	1 (<1)

LCM：ラコサミド

事象名：1993 年版 WHO-ART

SP667 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 115

v)　投与期間別の有害事象

治療期間（増量期間+維持期間）に認められた有害事象のうち、いずれかのラコサミド投与群で5%以上発現した有害事象における投与期間別の集計を表 2.7.6.7.2-22 に示した。

有害事象の発現率は、維持期間よりも増量期間においてわずかに高く、特に高用量群においてその傾向が認められた。増量期間の有害事象の発現率は、プラセボ群、LCM 200 mg 群、LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg 群でそれぞれ 58%、65%、70%及び 89%であった。一方、維持期間の発現率は、それぞれ 54%、62%、64%及び 64%であった。全体的に、増量期間と維持期間に発現した有害事象は類似していた。

表 2.7.6.7.2-22　いずれかのラコサミド投与群で発現率 5%以上の投与期間別の有害事象：SS

器官別大分類 基本語	増量期間				維持期間			
	プラセボ群 N=97	LCM 群			プラセボ群 N=97	LCM 群		
		200 mg N=107	400 mg N=108	600 mg N=106		200 mg N=107	400 mg N=108	600 mg N=106
	例数 (%)							
すべての有害事象	56 (58)	70 (65)	76 (70)	94 (89)	49 (54)	59 (62)	57 (64)	44 (64)
自律神経系障害	4 (4)	12 (11)	15 (14)	20 (19)	4 (4)	9 (9)	8 (9)	4 (6)
嘔吐	2 (2)	9 (8)	10 (9)	12 (11)	2 (2)	7 (7)	4 (4)	3 (4)
一般的全身障害	18 (19)	26 (24)	24 (22)	28 (26)	13 (14)	18 (19)	10 (11)	11 (16)
疲労	5 (5)	10 (9)	13 (12)	16 (15)	0	2 (2)	2 (2)	5 (7)
無力症	0	1 (<1)	1 (<1)	5 (5)	0	0	1 (1)	2 (3)
事故 NOS	8 (8)	9 (8)	3 (3)	4 (4)	6 (7)	10 (11)	4 (4)	2 (3)
疼痛	0	2 (2)	5 (5)	1 (<1)	3 (3)	5 (5)	2 (2)	1 (1)
中枢・末梢神経系障害	26 (27)	32 (30)	48 (44)	72 (68)	16 (18)	23 (24)	28 (31)	20 (29)
浮動性めまい	10 (10)	19 (18)	22 (20)	54 (51)	1 (1)	9 (9)	10 (11)	6 (9)
運動失調	2 (2)	2 (2)	8 (7)	20 (19)	1 (1)	2 (2)	8 (9)	6 (9)
頭痛	7 (7)	7 (7)	18 (17)	11 (10)	4 (4)	6 (6)	11 (12)	3 (4)
眼振	3 (3)	3 (3)	4 (4)	10 (9)	2 (2)	0	1 (1)	1 (1)
振戦	4 (4)	2 (2)	4 (4)	10 (9)	1 (1)	0	0	0
回転性めまい	0	2 (2)	4 (4)	7 (7)	0	1 (1)	1 (1)	1 (1)
会話障害	1 (1)	0	1 (<1)	3 (3)	1 (1)	0	0	2 (3)
錯感覚	3 (3)	1 (<1)	3 (3)	2 (2)	2 (2)	2 (2)	3 (3)	2 (3)
消化管障害	14 (14)	24 (22)	23 (21)	29 (27)	10 (11)	13 (14)	14 (16)	11 (16)
悪心	8 (8)	9 (8)	13 (12)	18 (17)	1 (1)	2 (2)	4 (4)	2 (3)
下痢	2 (2)	6 (6)	6 (6)	5 (5)	0	1 (1)	2 (2)	2 (3)
消化不良	0	5 (5)	0	3 (3)	0	1 (1)	1 (1)	2 (3)
腹痛	1 (1)	4 (4)	3 (3)	0	2 (2)	2 (2)	1 (1)	2 (3)
胃腸炎	0	3 (3)	1 (<1)	0	1 (1)	2 (2)	1 (1)	0
筋・骨格系障害	7 (7)	8 (7)	11 (10)	9 (8)	4 (4)	6 (6)	5 (6)	12 (17)
背部痛	2 (2)	4 (4)	3 (3)	2 (2)	2 (2)	3 (3)	1 (1)	6 (9)
骨痛	2 (2)	2 (2)	1 (<1)	4 (4)	0	2 (2)	1 (1)	1 (1)
精神障害	10 (10)	16 (15)	21 (19)	21 (20)	7 (8)	7 (7)	5 (6)	8 (12)
傾眠	5 (5)	7 (7)	12 (11)	9 (8)	1 (1)	1 (1)	2 (2)	2 (3)
健忘	3 (3)	2 (2)	1 (<1)	4 (4)	0	0	0	3 (4)
抵抗機構障害	4 (4)	5 (5)	2 (2)	4 (4)	5 (5)	6 (6)	2 (2)	4 (6)
感染	2 (2)	2 (2)	0	1 (<1)	3 (3)	3 (3)	1 (1)	1 (1)

LCM：ラコサミド

事象名：1993 年版 WHO-ART

SP667 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 121、Table 128

表 2.7.6.7.2-22　いずれかのラコサミド投与群で発現率 5%以上の投与期間別の有害事象：SS（続き）

器官別大分類 基本語	増量期間				維持期間			
	プラセボ群 N=97	LCM 群			プラセボ群 N=97	LCM 群		
		200 mg N=107	400 mg N=108	600 mg N=106		200 mg N=107	400 mg N=108	600 mg N=106
	例数 (%)							
呼吸器系障害	11 (11)	16 (15)	14 (13)	11 (10)	14 (15)	17 (18)	14 (16)	6 (9)
上気道感染	5 (5)	5 (5)	7 (6)	4 (4)	6 (7)	8 (8)	6 (7)	2 (3)
鼻炎	2 (2)	3 (3)	2 (2)	4 (4)	3 (3)	2 (2)	0	1 (1)
咳嗽	2 (2)	3 (3)	4 (4)	3 (3)	3 (3)	0	2 (2)	1 (1)
副鼻腔炎	3 (3)	1 (<1)	4 (4)	0	3 (3)	4 (4)	1 (1)	1 (1)
皮膚・皮膚付属器障害	5 (5)	10 (9)	9 (8)	13 (12)	5 (5)	6 (6)	9 (10)	4 (6)
発疹	2 (2)	3 (3)	3 (3)	4 (4)	2 (2)	0	1 (1)	3 (4)
そう痒症	1 (1)	5 (5)	2 (2)	3 (3)	1 (1)	1 (1)	3 (3)	0
血管（心臓外）障害	4 (4)	5 (5)	3 (3)	0	4 (4)	6 (6)	3 (3)	4 (6)
紫斑	4 (4)	4 (4)	3 (3)	0	4 (4)	2 (2)	3 (3)	3 (4)
視覚障害	3 (3)	6 (6)	17 (16)	33 (31)	3 (3)	6 (6)	11 (12)	5 (7)
視覚異常	2 (2)	3 (3)	6 (6)	19 (18)	3 (3)	3 (3)	6 (7)	3 (4)
複視	2 (2)	2 (2)	10 (9)	14 (13)	0	3 (3)	3 (3)	1 (1)

LCM：ラコサミド

事象名：1993 年版 WHO-ART

SP667 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 121、Table 128

vi)　死亡

本治験では、LCM 200 mg 群の 1 例（被験者番号 [redacted]）が自殺企図により死亡した。本被験者は、うつ病の既往を有する 62 歳の男性で、治験薬投与開始 99 日目に妻の病気を苦にしてうつ病が再発し、その後、治験薬最終投与後 22 日目に自殺企図により死亡した。治験責任医師は治験薬との因果関係を「関連なし」と評価した。

vii)　重篤な有害事象

治験薬投与後に認められた重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.7.2-23 に示した。また、このうち、プラセボ群での発現例及びラコサミド投与群で増量期間のプラセボ投与中の発現例を除いた重篤な有害事象の詳細を SP667 試験総括報告書（5.3.5.1.2）14 項に示した。

治療期間（増量期間+維持期間）の重篤な有害事象は、プラセボ群 5 例（5%）、LCM 200 mg 群 10 例（9%）、LCM 400 mg 群 7 例（6%）及び LCM 600 mg 群 3 例（3%）に認められた。ラコサミド投与群で、1%以上に発現した重篤な有害事象は認められず、治療期間に 2 例以上の被験者に発現した重篤な有害事象は、浮動性めまい（LCM 600 mg 群 3 例）及び痙攣（LCM 200 mg 群 1 例及び LCM 400 mg 群 2 例）、嘔吐（LCM 200 mg 群及び LCM 600 mg 群各 1 例）、事故 NOS（LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群各 1 例）、眼振（LCM 600 mg 群 2 例）、悪心（LCM 200 mg 群及び LCM 600 mg 群各 1 例）及び痙攣増悪（LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群各 1 例）であった。その他の重篤な有害事象の発現例数は各 1 例であった。

なお、LCM 200 mg 群の 1 例（被験者番号 [redacted] の重篤な有害事象「事故 NOS」発現例）が治験薬最終投与後 47 日目に深部血栓性静脈炎を発現した。本事象は臨床のデータベースでは重篤な有害事象として記録されなかったが、被験者が本事象により入院していたため、後に治験責任医師が重篤な有害事象に評価を変更した。

上記の他に、LCM 200 mg 群の 1 例（被験者番号 [redacted] ）が、減量期間に重篤な有害事象（発疹）を発現した。

表 2.7.6.7.2-23　重篤な有害事象一覧：SS

被験者番号	人種 a)/ 年齢 (歳) b)/ 性別 c)/ 体重 (kg) b)	併用抗てんかん薬	基本語	LCM 投与量 (mg/日)	発現時期 (日) d)	重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
プラセボ群									
[redacted]	B/46/F/93.9	ラモトリギン	消化管障害 NOS	0	77	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	C/27/F/80.0	フェニトイン、トピラマート	痙攣増悪	0	125	高度	用量変更なし	回復	おそらく関連なし
[redacted]	C/42/M/73.0	カルバマゼピン、ラモトリギン	痙攣増悪	0	+3	高度	中止	後遺症	どちらともいえない
			大発作痙攣	0	+4	高度	中止	回復	どちらともいえない
[redacted]	C/66/M/76.2	oxcarbazepine、トピラマート	新生物 NOS	0	122	高度	中止	継続	関連なし
[redacted]	C/24/F/54.0	ergenyl chrono、トピラマート	徐脈	0	8	軽度	用量変更なし	回復	おそらく関連なし
LCM 200 mg 群									
[redacted] e)	C/45/F/81.1	ﾌｪﾉﾊﾞﾙﾋﾞﾀｰﾙ、バルプロ酸 Na	事故 NOS	200	+24	高度	NA	回復	関連なし
[redacted]	O/25/F/109.8	トピラマート	痙攣増悪	0 f)	1	中等度	中止	回復	どちらともいえない
[redacted]	C/35/F/54.4	oxcarbazepine	痙攣	100	+2	中等度	投薬中止	回復	どちらともいえない

LCM：ラコサミド、バルプロ酸 Na：バルプロ酸ナトリウム、フェニトイン Na：フェニトインナトリウム

事象名：1993 年版 WHO-ART

a) C：白人、B：黒人、O：その他
b) スクリーニング時の測定値
c) M：男性、F：女性
d) 治験薬初回投与日を 1 日目とした有害事象発現時の日数。ただし、接頭語「+」がある場合は、治験薬最終投与日からの日数
e) 治験薬最終投与後 47 日目に深部血栓性静脈炎を発現。データベースでは重篤な有害事象ではなかったが、本事象により入院していたため、治験責任医師が重篤な有害事象に評価を変更
f) 増量期間のプラセボ投与中の発現
g) 自殺前 3 週間の投薬記録が回収されていないため留意が必要。被験者がこの投与量を服用していたかは未確認
h) 流動的な中毒症状
i) 虫垂炎

SP667 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Listing 8、Listing 10、Additional Listing 14.2、Section 11.2.4 Table

表 2.7.6.7.2-23　重篤な有害事象一覧：SS（続き）

被験者番号	人種[a]/年齢 (歳)[b]/性別[c]/体重 (kg)[b]	併用抗てんかん薬	基本語	LCM 投与量 (mg/日)	発現時期 (日)[d]	重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
LCM 200 mg 群 (続き)									
[redacted]	C/62/M/97.0	レベチラセタム、フェニトイン	自殺企図	200[g]	+22	高度	中止	死亡	関連なし
[redacted]	C/50/F/77.0	ラモトリギン、バルプロ酸 Na	うつ病	100	+2	高度	中止	回復	おそらく関連あり
[redacted]	C/45/M/83.0	ラモトリギン、oxcarbazepine	嘔吐	200	43	高度	中止	回復	おそらく関連あり
			悪心	200	43	高度	中止	回復	おそらく関連あり
[redacted]	C/31/M/67.0	oxcarbazepine、トピラマート	腎臓痛	200	127	中等度	用量変更なし	未回復	おそらく関連なし
[redacted]	C/39/M/77.0	ラモトリギン、トピラマート	静脈瘤	200	85	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	C/41/F/67.5	トピラマート、バルプロ酸 Na	胸痛	0[f]	29	軽度	中止	回復	関連なし
			ECG 異常	0[f]	29	軽度	中止	回復	関連なし
[redacted]	C/21/F/71.5	ラモトリギン、バルプロ酸 Na	発疹	0	37	高度	中止	回復	関連あり
[redacted]	C/61/M/68.5	カルバマゼピン、フェニトイン	肺癌	200	113	高度	中止	継続	どちらともいえない
LCM 400 mg 群									
[redacted]	B/23/M/96.2	レベチラセタム、ゾニサミド	痙攣	400	99	中等度	中止	回復	おそらく関連なし
			痙攣増悪	0[f]	5	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	B/41/M/78.0	レベチラセタム、oxcarbazepine	低ナトリウム血症	400	70	中等度	中止	回復	おそらく関連なし
[redacted]	C/25/F/47.6	レベチラセタム、oxcarbazepine	失神	400	43	高度	用量変更なし	回復	おそらく関連あり
			治療効果増強[h]	400	43	高度	中止	回復	おそらく関連あり

LCM：ラコサミド、バルプロ酸 Na：バルプロ酸ナトリウム、フェニトイン Na：フェニトインナトリウム

事象名：1993 年版 WHO-ART

a) C：白人、B：黒人、O：その他
b) スクリーニング時の測定値
c) M：男性、F：女性
d) 治験薬初回投与日を 1 日目とした有害事象発現時の日数。ただし、接頭語「+」がある場合は、治験薬最終投与日からの日数
e) 治験薬最終投与後 47 日目に深部血栓性静脈炎を発現。データベースでは重篤な有害事象ではなかったが、本事象により入院していたため、治験責任医師が重篤な有害事象に評価を変更
f) 増量期間のプラセボ投与中の発現
g) 自殺前 3 週間の投薬記録が回収されていないため留意が必要。被験者がこの投与量を服用していたかは未確認
h) 流動的な中毒症状
i) 虫垂炎

SP667 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Listing 8、Listing 10、Additional Listing 14.2、Section 11.2.4 Table

表 2.7.6.7.2-23　重篤な有害事象一覧：SS（続き）

被験者番号	人種 a)/ 年齢 (歳) b)/ 性別 c)/ 体重 (kg) b)	併用抗てんかん薬	基本語	LCM 投与量 (mg/日)	発現時期 (日) d)	重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
LCM 400 mg 群 (続き)									
[redacted]	C/47/F/73.0	ガバペンチン、フェニトイン Na	痙攣	400	66	中等度	用量変更なし	回復	おそらく関連なし
[redacted]	C/49/M/99.8	レベチラセタム、トピラマート	事故 NOS	400	102	中等度	用量変更なし	未回復	関連なし
[redacted]	C/48/F/105.0	バルプロ酸 Na	呼吸困難	400	125	軽度	中止	回復	どちらともいえない
			紅斑性皮疹	0	140	中等度	中止	回復	どちらともいえない
[redacted]	C/53/F/43.0	カルバマゼピン、トピラマート	消化管障害 NOS i)	400	75	高度	投薬中断	回復	関連なし
			腹膜炎	400	75	高度	投薬中断	回復	関連なし
LCM 600 mg 群									
[redacted]	O/42/F/73.9	ガバペンチン、ラモトリギン	胸骨下痛	0	33	高度	NA	回復	関連なし
			運動失調	100	3	中等度	中止	継続	関連あり
			浮動性めまい	100	3	中等度	中止	継続	関連あり
			ニューロパチー	200	15	高度	中止	継続	関連あり
			眼振	100	8	高度	中止	回復	関連あり
			振戦	100	3	中等度	中止	継続	関連あり
			複視	200	15	高度	中止	継続	関連あり
			複視	100	8	高度	中止	回復	関連あり
[redacted]	C/64/F/50.0	カルバマゼピン、トピラマート	浮動性めまい	600	41	高度	中止	回復	関連あり
			眼振	600	41	高度	中止	回復	関連あり
[redacted]	C/34/F/72.0	カルバマゼピン、ガバペンチン	嘔吐	500	35	高度	中止	回復	関連あり
			浮動性めまい	500	35	高度	中止	回復	関連あり
			悪心	500	35	高度	中止	回復	関連あり

LCM：ラコサミド、バルプロ酸 Na：バルプロ酸ナトリウム、フェニトイン Na：フェニトインナトリウム

事象名：1993 年版 WHO-ART

a)　C：白人、B：黒人、O：その他

b)　スクリーニング時の測定値

c)　M：男性、F：女性

d)　治験薬初回投与日を 1 日目とした有害事象発現時の日数。ただし、接頭語「+」がある場合は、治験薬最終投与日からの日数

e)　治験薬最終投与後 47 日目に深部血栓性静脈炎を発現。データベースでは重篤な有害事象ではなかったが、本事象により入院していたため、治験責任医師が重篤な有害事象に評価を変更

f)　増量期間のプラセボ投与中の発現

g)　自殺前 3 週間の投薬記録が回収されていないため留意が必要。被験者がこの投与量を服用していたかは未確認

h)　流動的な中毒症状

i)　虫垂炎

SP667 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Listing 8、Listing 10、Additional Listing 14.2、Section 11.2.4 Table

viii) 治験薬の投与中止に至った有害事象

治療期間（増量期間+維持期間）に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、いずれかの投与群で 2%を超えて発現した有害事象を表 2.7.6.7.2-24 に示した。

治療期間に治験薬の投与中止に至った有害事象は全体で 69 例（17%）に発現し、プラセボ群 5 例（5%）、LCM 200 mg 群 12 例（11%）、LCM 400 mg 群 20 例（19%）及び LCM 600 mg 群 32 例（30%）であった。中止例数は、ラコサミドの用量増加に伴い増加することが示唆された。LCM 200 mg 群の 6 例及び LCM 400 mg 群の 3 例は、増量期間のプラセボ投与中に有害事象の発現により治験薬の投与を中止した。

表 2.7.6.7.2-24　いずれかの投与群で発現率 2%を超える投与中止に至った有害事象：SS

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=97	LCM 群			
		200 mg N=107	400 mg N=108	600 mg N=106	合計 N=321
	例数 (%)				
すべての治験薬の投与中止に至った有害事象	5 (5)	12 (11)	20 (19)	32 (30)	64 (20)
自律神経系障害	0	1 (<1)	5 (5)	3 (3)	9 (3)
嘔吐	0	1 (<1)	5 (5)	3 (3)	9 (3)
一般的全身障害	1 (1)	2 (2)	2 (2)	5 (5)	9 (3)
疲労	1 (1)	0	2 (2)	3 (3)	5 (2)
中枢・末梢神経系障害	3 (3)	2 (2)	13 (12)	29 (27)	44 (14)
浮動性めまい	0	1 (<1)	5 (5)	20 (19)	26 (8)
運動失調	0	0	3 (3)	9 (8)	12 (4)
眼振	0	0	0	5 (5)	5 (2)
回転性めまい	0	0	2 (2)	4 (4)	6 (2)
振戦	0	0	0	3 (3)	3 (<1)
消化管障害	0	2 (2)	5 (5)	7 (7)	14 (4)
悪心	0	1 (<1)	5 (5)	7 (7)	13 (4)
視覚障害	0	1 (<1)	4 (4)	7 (7)	12 (4)
複視	0	0	3 (3)	4 (4)	7 (2)
視覚異常	0	1 (<1)	1 (<1)	3 (3)	5 (2)

LCM：ラコサミド

事象名：1993 年版 WHO-ART

SP667 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 114

ix)　その他の注目すべき有害事象

治療期間（増量期間+維持期間）に認められた有害事象のうち、その他の注目すべき有害事象として発疹、心臓障害及び肝機能検査異常の集計を表 2.7.6.7.2-25 に示した。

表 2.7.6.7.2-25　その他の注目すべき有害事象：SS

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=97	LCM 群			
		200 mg N=107	400 mg N=108	600 mg N=106	合計 N=321
	例数 (%)				
発疹に関する有害事象					
皮膚・皮膚付属器障害					
発疹	4 (4)	3 (3)	4 (4)	6 (6)	13 (4)
紅斑性皮疹	1 (1)	1 (<1)	0	2 (2)	3 (<1)
斑状丘疹状皮疹	1 (1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
心臓障害に関する有害事象					
心拍数・心リズム障害					
AV ブロック	0	2 (2)	0	1 (<1)	3 (<1)
動悸	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
徐脈	1 (1)	0	0	0	0
脚ブロック	1 (1)	0	0	0	0
QT 延長	0	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)
頻脈	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
心・血管障害（一般）					
ECG 異常	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
肝機能検査異常に関する有害事象					
肝臓・胆管系障害					
肝機能異常	0	2 (2)	0	0	2 (<1)
血清 ALT 増加	1 (1)	0	0	0	0

LCM：ラコサミド

事象名：1993 年版 WHO-ART

SP667 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 111

a)　発疹

治療期間に発現した注目すべき発疹に関する有害事象として、発疹がプラセボ群、LCM 200 mg 群、LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg 群でそれぞれ 4 例、3 例、4 例及び 6 例、紅斑性皮疹がプラセボ群及び LCM 200 mg 群で各 1 例、LCM 600 mg 群で 2 例、斑状丘疹状皮疹がプラセボ群及び LCM 400 mg 群で各 1 例に認められた。発疹の発現率はプラセボ群とラコサミド投与群で同様であった。発疹に関する有害事象は、有害事象が継続した LCM 600 mg 群の発疹 3 例及びプラセボ群の紅斑性皮疹 1 例、並びに転帰が不明であった LCM 400 mg 群の斑状丘疹状皮疹 1 例を除き、すべて回復した。

上記の他に、減量期間において LCM 200 mg 群の 1 例が発疹、LCM 400 mg 群の 1 例が紅斑性皮疹を発現し、移行期間において LCM 400 mg 群の 1 例が紅斑性皮疹を発現した。LCM 200 mg 群の発疹 1 例及び LCM 400 mg 群の紅斑性皮疹 1 例（減量期間の発現例）は重篤な有害事象であり、本事象により治験薬の投与を中止した。

b) 心臓障害

治療期間に発現した注目すべき心臓障害に関する有害事象として、「心拍数・心リズム障害」の有害事象が全体で 11 例に認められたが、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

第一度房室ブロック（基本語：AV ブロック）は LCM 200 mg 群の 2 例及び LCM 600 mg 群の 1 例に認められた。各被験者はスクリーニング時又は観察期間の 12 誘導心電図で、基準（120～220 msec）の上限値は超えないものの PR 間隔のわずかな延長が 1 回以上認められた（それぞれの被験者で最大 204、202 及び 182 msec）。治療期間ではスクリーニング時又は観察期間よりもやや長い PR 間隔の延長が 1 回以上認められ、有害事象として報告された（それぞれの被験者で最大 214、228 及び 220 msec）。

動悸は LCM 200 mg 群、LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg 群の各 1 例に認められたが、ラコサミド投与による 12 誘導心電図の観察期間からの変化は認められなかった。QT 延長は LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群の各 1 例、頻脈は LCM 400 mg 群の 1 例に認められた。徐脈及び脚ブロックの各 1 例はプラセボ群に認められた。

なお、「心・血管障害（一般）」の有害事象として LCM 200 mg 群の 1 例に ECG 異常が認められたが、本事象は増量期間のプラセボ投与中における発現であった。

c) 肝機能検査異常

治療期間に発現した注目すべき肝機能検査異常に関する有害事象として、血清 ALT 増加がプラセボ群の 1 例に報告された。本被験者の ALT は増量期間に上昇したが、観察期間から高値であった。本事象の重症度は軽度であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と評価された。

肝機能異常の有害事象は LCM 200 mg 群の 2 例に報告された。このうち、1 例は治験薬投与開始 104 日目に発現し、重症度は中等度で、治験責任医師は治験薬との因果関係を「どちらともいえない」と評価した。被験者は本事象の発現時にトピラマート及びバルプロ酸ナトリウムを併用していた。他の 1 例は治験薬投与開始 109 日目に発現し、本事象により治験薬の投与を中止した。本被験者に肝機能異常の既往歴はなく、治験薬の投与中止後、肝機能検査値は正常に戻った。治験責任医師は治験薬との因果関係を「関連あり」と評価した。

3） 臨床検査値

臨床検査のベースライン及び維持期間終了時の測定値、並びに維持期間終了時のベースラインからの変化量について、血液学的検査を表 2.7.6.7.2-26 に、血液生化学的検査を表 2.7.6.7.2-27 に、尿検査を表 2.7.6.7.2-28 に示した。

包括的な臨床検査の結果、臨床的に問題となる事項は認められなかった。特に、肝機能検査の結果から肝機能のパラメータとラコサミドとの間に相関関係は認められなかった。

表 2.7.6.7.2-26　血液学的検査のベースラインからの変化量：SS

検査項目	プラセボ群 N=97		LCM 200 mg 群 N=107		LCM 400 mg 群 N=108		LCM 600 mg 群 N=106	
	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
赤血球数 (g/L)								
ベースライン	95	4.50	102	4.40	106	4.40	102	4.30
維持期間終了時	87	4.40	83	4.50	81	4.50	62	4.40
ベースラインからの変化量	87	0.00	83	0.10	81	0.00	62	0.00
ヘマトクリット (%)								
ベースライン	93	41.200	101	41.300	105	40.300	100	41.000
維持期間終了時	86	41.000	82	41.000	80	41.400	62	41.350
ベースラインからの変化量	86	0.000	82	0.150	80	0.000	62	−0.600
ヘモグロビン (g/L)								
ベースライン	95	140.0	103	139.0	107	136.0	102	138.0
維持期間終了時	87	138.0	83	138.0	81	141.0	62	141.0
ベースラインからの変化量	87	0.0	83	0.0	81	0.0	62	−1.5
白血球数 (g/L)								
ベースライン	95	5.60	103	5.70	107	6.20	102	5.60
維持期間終了時	87	5.70	83	5.90	81	5.70	62	5.40
ベースラインからの変化量	87	0.10	83	0.10	81	−0.20	62	−0.25
リンパ球 (%)								
ベースライン	95	28.90	103	30.60	107	29.40	102	30.25
維持期間終了時	87	30.30	82	30.20	81	30.90	62	29.25
ベースラインからの変化量	87	1.60	82	−1.25	81	−0.70	62	−0.95
好塩基球 (%)								
ベースライン	95	0.30	103	0.30	107	0.30	102	0.30
維持期間終了時	87	0.40	82	0.40	81	0.40	62	0.30
ベースラインからの変化量	87	0.00	82	0.00	81	0.00	62	0.00
好酸球 (%)								
ベースライン	95	2.00	103	2.10	107	2.00	102	2.00
維持期間終了時	87	2.00	82	1.75	81	1.90	62	1.80
ベースラインからの変化量	87	0.00	82	−0.10	81	−0.20	62	−0.10
単球 (%)								
ベースライン	95	6.20	103	6.80	107	6.50	102	6.50
維持期間終了時	87	6.90	82	6.35	81	6.90	62	7.05
ベースラインからの変化量	87	0.20	82	−0.20	81	0.40	62	0.35
好中球 (%)								
ベースライン	95	61.40	103	59.60	107	60.90	102	60.10
維持期間終了時	87	60.30	82	59.95	81	59.60	62	60.55
ベースラインからの変化量	87	−0.80	82	1.70	81	0.30	62	0.50
血小板数 (g/L)								
ベースライン	95	236.0	102	248.5	106	240.5	101	246.0
維持期間終了時	87	242.0	80	266.0	81	242.0	62	240.0
ベースラインからの変化量	87	5.0	79	12.0	81	3.0	62	−3.0

LCM：ラコサミド

SP667 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 3、Table 136

表 2.7.6.7.2-27　血液生化学的検査のベースラインからの変化量：SS

検査項目	プラセボ群 N=97		LCM 200 mg 群 N=107		LCM 400 mg 群 N=108		LCM 600 mg 群 N=106	
	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
ALT (IU/L)								
ベースライン	97	19.0	107	20.0	107	20.0	103	20.0
維持期間終了時	87	20.0	87	20.0	82	21.0	62	17.5
ベースラインからの変化量	87	1.0	87	0.0	82	−0.5	62	−0.5
AST (IU/L)								
ベースライン	97	19.0	107	20.0	107	19.0	103	19.0
維持期間終了時	87	20.0	87	20.0	82	21.0	62	19.5
ベースラインからの変化量	87	0.0	87	0.0	82	0.5	62	−1.0
ALP (IU/L)								
ベースライン	97	90.0	107	87.0	107	91.0	103	92.0
維持期間終了時	87	91.0	85	93.0	82	85.5	61	87.0
ベースラインからの変化量	87	1.0	85	3.0	82	−1.5	61	−2.0
GGT (IU/L)								
ベースライン	97	45.0	107	38.0	107	35.0	103	41.0
維持期間終了時	87	48.0	87	43.0	82	37.0	62	39.5
ベースラインからの変化量	87	1.0	87	2.0	82	3.0	62	0.5
総ビリルビン (mg/dL)								
ベースライン	97	0.30	107	0.40	107	0.30	102	0.30
維持期間終了時	87	0.30	87	0.30	82	0.30	61	0.30
ベースラインからの変化量	87	0.00	87	0.00	82	0.00	61	0.00
総たん白 (g/dL)								
ベースライン	97	7.30	107	7.30	107	7.30	103	7.40
維持期間終了時	87	7.50	87	7.40	82	7.40	62	7.40
ベースラインからの変化量	87	0.10	87	0.20	82	0.10	62	0.00
アルブミン (g/L)								
ベースライン	97	44.0	107	44.0	107	44.0	103	44.0
維持期間終了時	87	44.0	87	44.0	82	44.0	62	44.0
ベースラインからの変化量	87	0.0	87	0.0	82	1.0	62	0.0
尿素窒素 (mmol/L)								
ベースライン	97	4.633	107	4.640	107	4.633	103	4.280
維持期間終了時	87	4.277	87	4.633	82	4.990	62	4.633
ベースラインからの変化量	87	−0.356	87	0.000	82	0.356	62	0.000
クレアチニン (mg/dL)								
ベースライン	97	0.80	107	0.80	107	0.80	103	0.80
維持期間終了時	87	0.80	87	0.80	82	0.80	62	0.80
ベースラインからの変化量	87	0.00	87	0.00	82	0.00	62	0.00
重炭酸塩 (mmol/L)								
ベースライン	97	24.0	107	24.0	107	24.0	103	25.0
維持期間終了時	87	25.0	86	25.0	82	24.0	62	24.5
ベースラインからの変化量	87	1.0	86	0.0	82	0.0	62	−1.0
カルシウム (mg/dL)								
ベースライン	97	9.300	107	9.300	107	9.223	103	9.143
維持期間終了時	87	9.143	85	9.200	82	9.262	61	8.942
ベースラインからの変化量	87	−0.120	85	0.000	82	0.000	61	−0.100

LCM：ラコサミド

SP667 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 3、Table 137

表 2.7.6.7.2-27　血液生化学的検査のベースラインからの変化量：SS（続き）

検査項目	プラセボ群 N=97		LCM 200 mg 群 N=107		LCM 400 mg 群 N=108		LCM 600 mg 群 N=106	
	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
クロール (mmol/L)								
ベースライン	97	105.0	107	105.0	107	105.0	103	105.0
維持期間終了時	87	104.0	87	104.0	82	105.5	62	105.0
ベースラインからの変化量	87	−1.0	87	0.0	82	0.0	62	0.0
リン (mg/dL)								
ベースライン	97	3.498	107	3.500	107	3.500	103	3.313
維持期間終了時	87	3.313	87	3.591	81	3.498	62	3.313
ベースラインからの変化量	87	−0.200	87	0.100	81	0.000	62	0.093
カリウム (mmol/L)								
ベースライン	97	4.30	107	4.30	107	4.20	103	4.30
維持期間終了時	87	4.30	85	4.30	81	4.30	61	4.20
ベースラインからの変化量	87	−0.10	85	0.00	81	0.00	61	0.10
ナトリウム (mmol/L)								
ベースライン	97	141.0	107	141.0	107	141.0	103	141.0
維持期間終了時	87	141.0	87	141.0	82	142.0	62	141.0
ベースラインからの変化量	87	0.0	87	0.0	82	1.0	62	0.0
グルコース (mg/dL)								
ベースライン	97	86.40	107	84.00	107	85.00	103	86.00
維持期間終了時	87	86.00	86	85.00	79	88.20	62	85.00
ベースラインからの変化量	87	−1.80	86	1.90	79	4.00	62	5.40
総コレステロール (mmol/L)								
ベースライン	97	5.043	107	5.275	107	5.080	103	5.094
維持期間終了時	87	5.069	87	5.637	82	5.140	62	5.172
ベースラインからの変化量	87	−0.025	87	0.210	82	0.167	62	0.026
トリグリセリド (mmol/L)								
ベースライン	97	1.070	107	1.270	107	1.120	103	1.242
維持期間終了時	87	1.129	87	1.175	82	1.169	62	1.361
ベースラインからの変化量	87	0.012	87	−0.079	82	0.059	62	−0.051
尿酸 (μmol/L)								
ベースライン	97	244.0	107	232.0	107	243.9	103	232.0
維持期間終了時	87	249.8	87	226.0	82	240.9	62	261.7
ベースラインからの変化量	87	5.9	87	−5.9	82	5.5	62	−3.0

LCM：ラコサミド

SP667 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 3、Table 137

表 2.7.6.7.2-28　尿検査のベースラインからの変化量：SS

検査項目	プラセボ群 N=97		LCM 200 mg 群 N=107		LCM 400 mg 群 N=108		LCM 600 mg 群 N=106	
	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
pH								
ベースライン	93	5.50	106	5.75	108	6.00	101	6.00
維持期間終了時	87	5.50	85	5.50	81	5.50	62	5.50
ベースラインからの変化量	87	0.00	85	0.00	81	0.00	62	0.00
比重								
ベースライン	93	1.0230	106	1.0220	108	1.0220	101	1.0200
維持期間終了時	86	1.0225	85	1.0240	81	1.0210	62	1.0240
ベースラインからの変化量	86	0.0000	85	0.0010	81	0.0000	62	0.0025

LCM：ラコサミド

SP667 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 3、Table 138

4）　その他の安全性評価項目

i)　バイタルサイン

バイタルサインについてベースラインの測定値、並びに増量期間終了時及び維持期間終了時のベースラインからの変化量を表 2.7.6.7.2-29 に示した。

収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数に臨床的に問題となる事項は認められなかった。

表 2.7.6.7.2-29　バイタルサインのベースラインからの変化量：SS

検査項目		プラセボ群 N=97		LCM 200 mg 群 N=107		LCM 400 mg 群 N=108		LCM 600 mg 群 N=106	
		例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差
収縮期血圧 (mmHg)									
ベースライン	測定値	96	121.9 ± 13.16	106	121.1 ± 12.70	108	119.7 ± 12.62	106	121.8 ± 12.65
増量期間終了時	変化量	87	0.2 ± 10.25	95	0.2 ± 11.84	91	3.0 ± 12.69	74	2.4 ± 10.93
維持期間終了時	変化量	87	0.5 ± 11.81	88	1.0 ± 11.86	83	2.4 ± 13.89	62	0.0 ± 13.49
拡張期血圧 (mmHg)									
ベースライン	測定値	96	76.6 ± 8.26	106	75.7 ± 8.90	108	75.6 ± 8.66	106	76.3 ± 8.28
増量期間終了時	変化量	87	0.4 ± 7.86	95	0.5 ± 7.92	91	2.1 ± 8.81	74	1.8 ± 8.39
維持期間終了時	変化量	87	−0.1 ± 8.94	88	1.9 ± 7.99	83	1.5 ± 8.83	62	0.9 ± 8.53
心拍数 (拍/分)									
ベースライン	測定値	96	70.7 ± 9.88	106	70.3 ± 9.42	108	71.8 ± 9.57	106	70.8 ± 9.71
増量期間終了時	変化量	87	1.4 ± 10.27	95	0.9 ± 9.53	91	0.7 ± 8.42	74	0.7 ± 9.77
維持期間終了時	変化量	87	1.5 ± 9.02	88	0.6 ± 10.77	83	−0.3 ± 8.49	62	0.0 ± 10.29

LCM：ラコサミド

SP667 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 3、Table 158

ii)　体重

体重についてベースラインの測定値、並びに増量期間終了時及び維持期間終了時のベースラインからの変化量を表 2.7.6.7.2-30 に示した。

ラコサミド投与による体重の変化は認められなかった。

表 2.7.6.7.2-30　体重のベースラインからの変化量：SS

検査項目		プラセボ群 N=97		LCM 200 mg 群 N=107		LCM 400 mg 群 N=108		LCM 600 mg 群 N=106	
		例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差
体重 (kg)									
ベースライン	測定値	96	80.4 ± 21.04	107	74.6 ± 17.16	108	77.8 ± 18.74	106	76.0 ± 19.57
増量期間終了時	変化量	87	0.1 ± 1.69	94	0.1 ± 2.15	91	−0.1 ± 2.01	74	0.3 ± 2.03
維持期間終了時	変化量	87	0.6 ± 2.45	87	0.2 ± 3.03	82	0.1 ± 3.32	62	0.3 ± 2.94

LCM：ラコサミド

SP667 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 3、Table 158

iii)　12 誘導心電図

心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔及び QTcB 間隔についてベースラインの測定値、並びに増量期間終了時及び維持期間終了時のベースラインからの変化量を表 2.7.6.7.2-31 に示した。

12 誘導心電図の評価では、ラコサミドが QT/QTc 間隔を延長させたり、再分極化に何らかの影響を与えたりする傾向は認められなかった。ラコサミド投与例に、用量依存的に PR 間隔がわずかに延長する傾向が認められたが、その程度はわずかであった（各投与群の変化量の平均値は 7.2 msec 以下）。また、QRS 間隔についても同様に、わずかに延長する傾向が認められた。

ラコサミドの血漿中濃度との相関では、血漿中ラコサミド濃度の上昇に伴い、PR 間隔及び QRS 間隔のわずかな延長が認められたが、QTc 間隔の延長は認められなかった。

表 2.7.6.7.2-31　12 誘導心電図のベースラインからの変化量：SS

検査項目		プラセボ群 N=97		LCM 200 mg 群 N=107		LCM 400 mg 群 N=108		LCM 600 mg 群 N=106	
		例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差
心拍数 (拍/分)									
ベースライン	測定値	97	67.7 ± 10.12	106	67.9 ± 9.60	108	69.4 ± 10.19	106	67.5 ± 9.63
増量期間終了時	変化量	90	2.5 ± 8.27	95	1.8 ± 8.58	92	3.1 ± 7.87	74	2.4 ± 8.32
維持期間終了時	変化量	88	3.3 ± 8.24	83	1.7 ± 10.01	83	0.9 ± 8.65	61	1.5 ± 7.52
PR 間隔 (msec)									
ベースライン	測定値	96	164.7 ± 21.43	106	160.4 ± 21.95	108	162.0 ± 23.55	106	159.2 ± 19.97
増量期間終了時	変化量	89	−2.1 ± 12.04	95	2.8 ± 12.21	92	5.5 ± 12.85	74	6.4 ± 11.01
維持期間終了時	変化量	87	−1.9 ± 11.29	83	2.3 ± 9.63	82	4.2 ± 12.31	61	7.2 ± 11.91
QRS 間隔 (msec)									
ベースライン	測定値	97	91.0 ± 10.83	106	89.2 ± 10.15	108	90.9 ± 11.10	106	89.8 ± 9.29
増量期間終了時	変化量	90	−1.1 ± 5.79	95	0.4 ± 5.58	92	1.5 ± 5.60	74	2.4 ± 5.85
維持期間終了時	変化量	88	−0.9 ± 5.60	83	0.4 ± 6.14	83	1.8 ± 6.05	61	2.3 ± 7.72
QT 間隔 (msec)									
ベースライン	測定値	97	392.4 ± 28.71	106	389.6 ± 26.62	108	386.9 ± 29.16	106	390.6 ± 28.79
増量期間終了時	変化量	90	−7.9 ± 20.99	95	−5.5 ± 20.12	92	−8.4 ± 21.42	74	−9.3 ± 21.62
維持期間終了時	変化量	88	−9.1 ± 21.64	83	−4.6 ± 23.59	83	−2.7 ± 27.00	61	−5.8 ± 22.81
QTcB (msec)									
ベースライン	測定値	97	412.8 ± 17.04	106	411.0 ± 14.14	108	412.2 ± 15.87	106	410.3 ± 13.38
増量期間終了時	変化量	90	−0.7 ± 14.49	95	−1.2 ± 13.69	92	0.5 ± 11.67	74	−1.8 ± 9.98
維持期間終了時	変化量	88	−0.5 ± 13.39	83	−0.3 ± 14.29	83	0.1 ± 15.48	61	−0.8 ± 12.76

LCM：ラコサミド、QTcB：Bazett 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔

注：ベースラインは治験薬投与前に測定した

SP667 試験総括報告書（5.3.5.1.2）Table 3、Table 148

（7）　結論

部分発作を有するてんかん患者を対象としたプラセボ対照二重盲検第 II 相比較試験により、ラコサミド 400 mg/日又は 600 mg/日投与（それぞれ 200 又は 300 mg を 1 日 2 回投与）は、既承認の抗てんかん薬との併用により、二次性全般化発作を含むコントロール不十分な部分発作を有する患者に対して効果を有することが示された。

LCM 600 mg 群及び LCM 400 mg 群では、維持期間における部分発作回数がプラセボ群に比べて減少し、統計学的に有意であった（それぞれ p=0.0084 及び p=0.0023）。また、プラセボ群に対する LCM 600 mg 群及び LCM 400 mg 群の部分発作回数の減少率は、それぞれ 21.3%（95%信頼区間：6.0%～34.1%）及び 28.4%（95%信頼区間：11.3%～42.2%）であった。LCM 200 mg 群はプラセボ群よりも高い減少率であったが、統計学的に有意ではなかった（p=0.1010）。

同様の結果は、維持期間における 50%レスポンダーレートについても認められた。プラセボ群、LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg 群の 50%レスポンダーレートは、それぞれ 22%、41%及び 38%であり、LCM 600 mg 群及び LCM 400 mg 群はプラセボ群に比べて高く、統計学的に有意であった（そ

れぞれ p=0.0141 及び p=0.0038）。LCM 200 mg 群の 50%レスポンダーレートはプラセボ群よりも高い値を示したが、統計学的に有意ではなかった（p=0.0899）。

ラコサミド投与群で多く認められた有害事象は、浮動性めまい、頭痛、悪心、疲労、運動失調、視覚異常、嘔吐、傾眠、上気道感染及び複視であった。有害事象の発現率は、維持期間よりも増量期間においてわずかに高く、特に高用量群においてその傾向が認められ、ラコサミド 400 mg/日投与の方が 600 mg/日投与より忍容性が高かった。また、臨床検査値、バイタルサイン及び体重の包括的な評価では、ラコサミドに関連する異常は認められなかった。12 誘導心電図では、血漿中ラコサミド濃度の上昇に伴い、PR 間隔及び QRS 間隔のわずかな延長が認められたが、QTc 間隔の延長は認められなかった。

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）

治験方法の概略（表 2.7.6.7.3-1）及び結果の要約を示した。

表 2.7.6.7.3-1　治験方法の概略

項目	内容
標題	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（400 mg/日及び 600 mg/日）併用投与における有効性及び安全性を検討するための多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験
開発の相	第 III 相
目的	主要目的： 発作コントロールが得られていない部分発作（二次性全般化発作を含む）を有するてんかん患者［迷走神経刺激療法（VNS）併用の有無を問わない］を対象に、ラコサミドを1､2 又は3剤の抗てんかん薬と併用投与した時の有効性を評価する。 副次目的： ラコサミドの安全性を評価し、用量反応性についても有効性及び安全性の観点から評価する。また、ラコサミド及び併用する抗てんかん薬の経口投与時の定常状態の血漿中濃度を検討する。
治験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較
治験方法	各被験者の治験実施期間は最長で 29 週間とした。8 週間の観察期間に続く 18 週間の治療期間［増量期間（6 週間）及び維持期間（12 週間）］の後、ラコサミドの長期投与の安全性データを収集することを目的とした非盲検の長期継続投与試験（SP756 試験）に移行する場合は 2 週間の移行期間を、治験を中止又は SP756 試験に移行しない場合は 3 週間の減量期間を設けた。 観察期間にベースラインデータを収集後、適格性を満たした被験者をプラセボ群、ラコサミド 400 mg/日投与群（LCM 400 mg 群）又は 600 mg/日投与群（LCM 600 mg 群）のいずれかの群に、二重盲検下で 1：2：1 の割合で無作為に割り付けることとした。増量期間中は、割り付けられた投与群に応じた用量まで強制的に増量することとし、その後の維持期間では、増量された用量を維持することとした。なお、忍容性に問題があった場合は、増量期間終了時に 1 段階（100mg/日）減量することを認めた。 維持期間を完了し SP756 試験への参加を選択した被験者は、移行期間に移行することとし、増量期間又は維持期間を完了できず治験を中止した被験者及び SP756 試験への参加を選択しなかった被験者は、減量期間に移行することとした。

表 2.7.6.7.3-1　試験方法の概略（続き）

項目	内容
併用薬及び併用療法	併用抗てんかん薬： VNS の治療の有無に関わらず、1～3 剤の抗てんかん薬を併用可能とした。抗てんかん薬は、観察期間開始 4 週間以上前から一定の用法用量で使用し、治験期間を通じて変更してはならないこととした。 併用制限薬及び併用制限療法： アンフェタミン及び鎮静性抗ヒスタミン剤：治験期間を通じて用法用量を変更せずに使用する場合のみ併用可能とした。 抗不安剤及び催眠鎮静剤：てんかん以外の治療を目的とし、用法用量を変更せずに低用量で使用する場合（ジアゼパム 5 mg/日）のみ併用可能とした。 VNS：治験参加の 6 ヵ月以上前に開始しており、観察期間開始 4 週間以上前から設定が一定に保たれ、治験期間を通じて変更してはならないこととした。 緊急処置薬： ベンゾジアゼピン系薬剤は、群発発作により数えられない回数の発作が起きた場合の発作コントロールとして使用できることとした（頓用での常用は禁止）。増量期間及び維持期間は各期間で 1 回まで（24 時間以内に 3 回の投与が可能）とし、移行期間又は減量期間は治験責任医師又は治験分担医師の判断で使用してもよいこととした。観察期間は使用禁止とした。 併用禁止薬： 神経遮断薬、モノアミンオキシダーゼ阻害薬、バルビツール酸系薬（てんかんの治療は除く）、麻薬性鎮痛薬
被験者数	計画例数：登録例数 500 例（主要有効性解析対象 400 例） 登録例数：489 例、無作為化例数：405 例、完了例数：316 例 安全性解析対象集団（SS）：405 例、最大の解析対象集団（FAS）：402 例、 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：280 例

表 2.7.6.7.3-1　試験方法の概略（続き）

項目	内容
被験者数（続き）	【被験者数設定の根拠】 米国及び欧州における申請の各主要評価項目の解析に必要な被験者数を設定した。 米国： SP667 試験の臨床試験成績から、観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量について LCM 400 mg 群のエフェクトサイズを 0.434 と仮定した。エフェクトサイズは、28 日あたりの部分発作回数を対数変換した値のプラセボ群との差を−0.334、その標準偏差を 0.77 として算出した。−0.334 のプラセボ群との差は、指数で戻した場合、プラセボ群に対する約 28%の減少効果に相当する。このエフェクトサイズで、検出力を 94%、有意水準 5%の両側検定とすると、プラセボ群 100 例及び LCM 400 mg 群 200 例の被験者が必要と考えられた。また、LCM 600 mg 群のエフェクトサイズを 0.375 と仮定した。エフェクトサイズは、28 日あたりの部分発作回数を対数変換した値のプラセボ群との差を−0.240、その標準偏差を 0.64 として算出した（プラセボ群に対する約 21%の減少効果に相当）。このエフェクトサイズで、検出力を 75%、有意水準 5%の両側検定とすると、プラセボ群及び LCM 600 mg 群で各 100 例の被験者が必要と考えられた。なお、この被験者数でプラセボ群との差が−0.295 の場合は、90%の検出力になることが予想された。 欧州： SP667 試験の臨床試験成績から、プラセボ群及び LCM 400 mg 群の 50%レスポンダーレートをそれぞれ 22%及び 41%と仮定すると、有意水準 5%の両側連続修正カイ二乗検定により、プラセボ群 100 例及び LCM 400 mg 群 200 例の被験者であれば約 90%の検出力が得られる。同様に、LCM 600 mg 群の 50%レスポンダーレートを 38%と仮定すると、LCM 600 mg 群 100 例の被験者であれば約 64%の検出力が得られる。なお、この被験者数でプラセボ群の 50%レスポンダーレートを 22%と仮定すると、LCM 600 mg 群の 50%レスポンダーレートが 44%であれば、約 90%の検出力になることが期待された。 以上より、500 例の被験者を登録することにより、有効性の主要解析に必要な 400 例の被験者を得られることが期待された。
対象	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

表 2.7.6.7.3-1　試験方法の概略（続き）

項目	内容
主な選択/除外基準	選択基準： 1) 16 歳以上 70 歳以下の男性又は女性 2) 国際抗てんかん連盟による「てんかん発作の臨床・脳波分類（1981）」により、単純部分発作及び／又は複雑部分発作（共に二次性全般化発作を含む）を伴うてんかんと診断された患者 ・ 脳波及び磁気共鳴画像又はコンピュータ断層撮影の所見が、てんかんによる部分発作の診断と一致すること 3) 2 剤以上の抗てんかん薬（併用又は順次投与）による治療を過去に受けたにも関わらず、部分発作が 2 年以上認められており、更に観察期間開始前 8 週間に平均して 28 日あたり 4 回以上の部分発作が認められ、発作消失期間が 21 日以内である患者 ・ 単純部分発作の場合は、運動徴候を認める患者のみが選択基準を満たすものとする 4) VNS の治療の有無に関わらず、一定の用法用量で 1～3 剤の抗てんかん薬による治療を受けている患者。VNS の治療は治験参加の 6 ヵ月以上前に開始しており、併用する抗てんかん薬の用法用量及び VNS の設定が、観察期間開始 4 週間以上前から一定に保たれている患者 除外基準： 1) 過去に他の試験でラコサミドの投与を受けたことがある患者 2) ALT、AST、ALP 又は総ビリルビンが正常上限値の 2 倍以上の患者 3) 観察期間開始時に腎機能障害が認められる患者（以下の計算式でCL_{CR}が 50 mL/分未満） 成人男性：CL_{CR}=(140 −年齢) ×体重[kg] / (72 ×血清クレアチニン[mg/dL]) 成人女性：CL_{CR}={(140 −年齢) ×体重[kg] / (72 ×血清クレアチニン[mg/dL])} × 0.85 4) 座位 3 分間経過後、拡張期血圧が 50 mmHg 未満若しくは 105 mmHg 超、又は脈拍数が 50 拍/分未満若しくは 110 拍/分超の患者。心電図での心拍数が 50 拍/分未満又は 110 拍/分超の患者 5) 臨床的に重要な心電図異常が認められる患者（男性では 450 msec 以上、女性では 470 msec 以上の QTc 間隔の延長等） 6) てんかん発作と混同されることがある心因性発作等の非てんかん発作を有する患者 7) 治験登録前 8 週間以内に群発発作により数えられない回数の発作（発作の持続が 30 分未満で、個々の発作の始まりと終わりが区別できないような頻度で数回の発作が起きる）が起きた患者 8) 全般発作の既往がある患者 9) 治験登録前 12 ヵ月以内にてんかん重積状態の既往がある患者 10) 進行性の中枢神経系の構造的病変又は進行性の脳障害が認められる患者 11) 治験登録前 4 週間以内に中枢神経系に影響を及ぼす以下の薬剤のいずれかを定期的に服用していた患者：神経遮断薬、モノアミンオキシダーゼ阻害薬、バルビツール酸系薬（抗けいれん薬としての併用療法は除く）、麻薬性鎮痛薬

表 2.7.6.7.3-1　試験方法の概略（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験薬、投与量及び投与方法</td><td>
治験薬：
ラコサミド 50 mg 錠：バッチ番号 231980、233910、0405120002、0409090006
ラコサミド 100 mg 錠：バッチ番号 232010、0405060002、0410060005
対照薬：
プラセボ錠: バッチ番号 231960、233870、233880、233890、0406250006、0406250007
投与量及び投与方法：
1)　増量期間
増量期間開始時に、プラセボ又はラコサミド 100 mg/日のいずれかで投与を開始した。LCM 600 mg 群の被験者には、ラコサミド 100 mg/日の投与を開始し、毎週 100 mg/日ずつ増量し、6 週目の開始時に 600 mg/日になるようにした。LCM 400 mg 群の被験者には、ラコサミド 100 mg/日の投与を開始し、毎週 100 mg/日ずつ増量し、4 週目の開始時に 400 mg/日になるようにし、その後 400 mg/日を継続した。下表に各投与群における増量期間の投与量を示した。
なお、忍容性に問題があった場合は、増量期間終了時に 1 段階（100 mg/日）減量することを認めた。増量期間の初期に忍容性に問題があった被験者又は 1 段階減量したにも関わらず忍容性に問題があった被験者は治験を中止した。一度減量した場合は、再度増量することを認めなかった。
<table>
<tr><th rowspan="2">投与群</th><th colspan="6">増量期間 (6 週間)</th></tr>
<tr><th>1 週目</th><th>2 週目</th><th>3 週目</th><th>4 週目</th><th>5 週目</th><th>6 週目</th></tr>
<tr><td>LCM 600 mg 群</td><td>100 mg/日</td><td>200 mg/日</td><td>300 mg/日</td><td>400 mg/日</td><td>500 mg/日</td><td>600 mg/日</td></tr>
<tr><td>LCM 400 mg 群</td><td>100 mg/日</td><td>200 mg/日</td><td>300 mg/日</td><td>400 mg/日</td><td>400 mg/日</td><td>400 mg/日</td></tr>
<tr><td>プラセボ群</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td></tr>
</table>
LCM：ラコサミド

2)　維持期間
増量期間を終了した被験者は維持期間に移行し、割り付けられた用量又は 1 段階（100 mg/日）減量した被験者は減量した用量を 12 週間投与した。維持期間で減量が必要になった被験者は治験を中止した。

3)　移行期間又は減量期間
維持期間を完了し非盲検の長期継続投与試験（SP756 試験）への参加を選択した被験者は、移行期間へ進み、二重盲検下で維持期間を完了した時点の用量を 2 週間で 200 mg/日に調整した。増量期間又は維持期間を完了できず治験を中止した被験者及び SP756 試験への参加を選択しなかった被験者は、3 週間の減量期間に進み、二重盲検下で毎週 200 mg/日ずつ減量した。
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.7.3-1　試験方法の概略（続き）

<table>
<tr><th colspan="2">項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td colspan="2">治験薬、投与量及び投与方法（続き）</td><td>投与量及び投与方法（続き）：
3)　移行期間又は減量期間（続き）
下表に各投与群における移行期間・減量期間の投与量を示した。
<table><tr><th rowspan="2">投与群</th><th colspan="2">移行期間 (2 週間)</th></tr><tr><th>1 週目</th><th>2 週目</th></tr><tr><td>LCM 600 mg 群 a)</td><td>400 mg/日</td><td>200 mg/日</td></tr><tr><td>LCM 400 mg 群 b)</td><td>200 mg/日</td><td>200 mg/日</td></tr><tr><td>プラセボ群</td><td>100 mg/日</td><td>200 mg/日</td></tr></table>LCM：ラコサミド
a)　500 mg/日に減量した被験者を含む
b)　300 mg/日に減量した被験者を含む
<table><tr><th rowspan="2">投与群</th><th colspan="3">減量期間 (3 週間)</th></tr><tr><th>1 週目</th><th>2 週目</th><th>3 週目</th></tr><tr><td>LCM 600 mg 群 a)</td><td>400 mg/日</td><td>200 mg/日</td><td>プラセボ</td></tr><tr><td>LCM 400 mg 群 b)</td><td>200 mg/日</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td></tr><tr><td>プラセボ群</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td></tr></table>LCM：ラコサミド
a)　500 mg/日に減量した被験者を含む
b)　300 mg/日に減量した被験者を含む
治験薬はいずれの期間も朝・夕 1 日 2 回経口投与した。</td></tr>
<tr><td colspan="2">投与期間</td><td>最長投与期間 21 週間
・　増量期間 6 週間
・　維持期間 12 週間
・　減量期間 3 週間又は移行期間 2 週間</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>有効性</td><td>主要評価項目：
・　観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量
・　観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレート（維持期間の 28 日あたりの部分発作回数が観察期間に比べて 50%以上減少した被験者の割合）
（米国における申請では部分発作回数の変化量を、欧州における申請では 50%レスポンダーレートをそれぞれ主要評価項目とし、他方は副次評価項目とした。）
主な副次評価項目：
・　観察期間に対する治療期間（増量期間+維持期間）の 28 日あたりの部分発作回数の変化量
・　観察期間に対する治療期間（増量期間+維持期間）の 50%レスポンダーレート
・　観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率
・　観察期間に対する治療期間（増量期間+維持期間）の 28 日あたりの部分発作回数の減少率
・　観察期間に対する維持期間の減少率カテゴリー別改善効果［28 日あたりの部分発作回数の減少率が 75%以上減少、50%以上 75%未満減少、25%以上 50%未満減少、不変（25%未満減少から 25%未満増加）、増加（25%以上増加）した被験者］
・　観察期間に対する治療期間（増量期間+維持期間）の減少率カテゴリー別改善効果
・　維持期間における発作消失被験者の割合
・　維持期間における発作消失日数の割合
・　観察期間に対する治療期間（増量期間+維持期間）の部分発作回数の減少率の推移</td></tr>
</table>

表 2.7.6.7.3-1　試験方法の概略（続き）

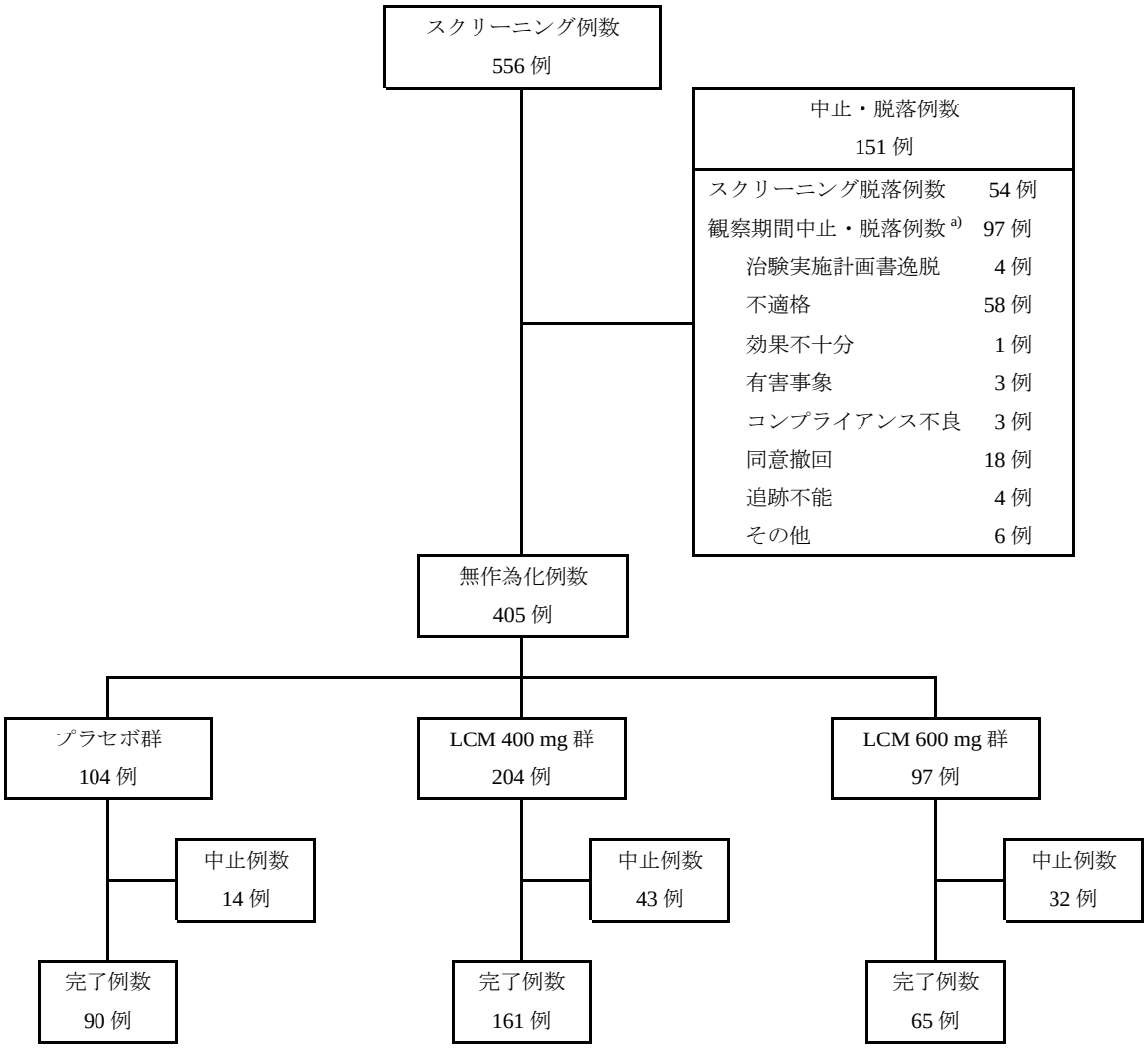
項目		内容
評価項目（続き）	QOL（ヘルスアウトカム評価）	ベースラインに対する維持期間終了時のてんかん患者用 QOL 質問票（QOLIE-31）の評価の変化
	安全性	有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体的所見、神経学的検査、12 誘導心電図
	薬物動態	ラコサミドの血漿中濃度、併用抗てんかん薬の血漿中濃度
統計解析方法		解析対象集団の定義： SS：無作為化され、治験薬を 1 回以上投与された被験者 FAS：無作為化され、治験薬投与後の有効性評価が 1 回以上実施された被験者 PPS：FAS のうち、維持期間の有効性評価が 1 回以上実施され、かつ治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者 有効性の解析は FAS を対象とし、また、PPS についても解析した。安全性及び薬物動態の解析は SS を対象とした。 有効性： 観察期間及び維持期間の 28 日あたりの部分発作回数を算出した。対数変換した維持期間の 28 日あたりの部分発作回数について、投与群及び併合した実施医療機関を固定因子とし、対数変換した観察期間の 28 日あたりの平均部分発作回数を共変量とした共分散分析を実施し、最小二乗平均にてラコサミド投与群とプラセボ群を比較した。また、観察期間から維持期間への 50%以上の改善の評価は二分法により行った。ラコサミド投与群とプラセボ群の 50%レスポンダーレートを投与群及び併合した実施医療機関を固定因子としたロジスティック回帰モデルを用いて比較した。 両評価項目共にプラセボとの比較は、低用量（400 mg/日）から順に階層的に行った。本治験では低用量の LCM 400 mg 群がプラセボ群に対して統計学的に有意な場合（有意水準：$p<0.05$）、ラコサミドの効果ありとした。 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、身体的所見及び 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		72 名
治験実施医療機関		72 医療機関（米国）
公表文献		Chung S, et al. Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: a randomized controlled trial. Epilepsia. 2010;51:958-67.
治験実施期間		2004 年 3 月～2006 年 8 月

(1)　被験者の内訳

本治験での被験者の内訳を図 2.7.6.7.3-1 に、被験者及び中止理由の内訳を表 2.7.6.7.3-2 に示した。

本治験では 556 例がスクリーニングされ、489 例が登録された。このうち、無作為化され、少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた 405 例を SS とした。また、治験薬投与後の有効性評価が 1 回以

上実施された 402 例を FAS とし、このうち、維持期間の有効性評価が 1 回以上実施され、かつ治験実施計画書からの重大な逸脱がない 280 例を PPS とした。



LCM：ラコサミド

a)　複数の中止・脱落理由に該当する重複例を含む

SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 2.1.1、Table 2.2.1、Table 2.3.1

図 2.7.6.7.3-1　被験者の内訳

表 2.7.6.7.3-2　被験者及び中止理由の内訳：SS

	プラセボ群 N=104	LCM 400 mg 群 N=204	LCM 600 mg 群 N=97	合計 N=405
	例数 (%)			
無作為化例	104 (100)	204 (100)	97 (100)	405 (100)
増量期間完了例	98 (94.2)	168 (82.4)	72 (74.2)	338 (83.5)
維持期間前減量例	2 (1.9)	29 (14.2)	33 (34.0)	64 (15.8)
維持期間完了例	95 (91.3)	162 (79.4)	65 (67.0)	322 (79.5)
完了例	90 (86.5)	161 (78.9)	65 (67.0)	316 (78.0)
中止例	14 (13.5)	43 (21.1)	32 (33.0)	89 (22.0)
中止理由 [a)]				
治験実施計画書逸脱	2 (1.9)	1 (0.5)	2 (2.1)	5 (1.2)
効果不十分	1 (1.0)	2 (1.0)	0	3 (0.7)
有害事象	5 (4.8)	36 (17.6)	26 (26.8)	67 (16.5)
コンプライアンス不良	1 (1.0)	2 (1.0)	0	3 (0.7)
同意撤回	4 (3.8)	2 (1.0)	4 (4.1)	10 (2.5)
追跡不能	1 (1.0)	0	0	1 (0.2)
その他	0	0	0	0

LCM：ラコサミド

a)　複数の中止理由に該当する重複例を含む

SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 2.2.1、Table 2.3.1

(2)　被験者背景

1)　人口統計学的特性

SS での人口統計学的特性を表 2.7.6.7.3-3 に示した。

各投与群の被験者背景は同様であった。また、FAS 及び PPS の被験者背景も SS と同様であった。

表 2.7.6.7.3-3　人口統計学的特性：SS

		プラセボ群 N=104	LCM 400 mg 群 N=204	LCM 600 mg 群 N=97	合計 N=405
性別、例数 (%)	男性	49 (47.1)	104 (51.0)	47 (48.5)	200 (49.4)
	女性	55 (52.9)	100 (49.0)	50 (51.5)	205 (50.6)
人種、例数 (%)	白人	84 (80.8)	166 (81.4)	80 (82.5)	330 (81.5)
	黒人	12 (11.5)	18 (8.8)	8 (8.2)	38 (9.4)
	アジア人	1 (1.0)	3 (1.5)	1 (1.0)	5 (1.2)
	その他	7 (6.7)	17 (8.3)	8 (8.2)	32 (7.9)

LCM：ラコサミド

SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 3.1.1

表 2.7.6.7.3-3　人口統計学的特性：SS（続き）

		プラセボ群 N=104	LCM 400 mg 群 N=204	LCM 600 mg 群 N=97	合計 N=405
年齢 (歳)	平均値 ± 標準偏差	38.1 ± 11.96	39.1 ± 12.37	36.8 ± 11.76	38.3 ± 12.13
	中央値	38.0	38.0	36.0	38.0
	最小値 – 最大値	16.0 – 61.0	17.0 – 71.0	16.0 – 69.0	16.0 – 71.0
年齢グループ、例数 (%)	65 歳未満	104 (100.0)	197 (96.6)	96 (99.0)	397 (98.0)
	65 歳以上	0	7 (3.4)	1 (1.0)	8 (2.0)
身長 (cm)	例数	104	204	96	404
	平均値 ± 標準偏差	168.7 ± 9.94	169.3 ± 11.48	169.1 ± 11.75	169.1 ± 11.15
	中央値	169.5	169.0	170.2	169.4
	最小値 – 最大値	149.0 – 193.0	121.9 – 198.1	134.6 – 195.6	121.9 – 198.1
体重 (kg)	平均値 ± 標準偏差	75.4 ± 18.48	83.9 ± 21.65	80.8 ± 21.26	81.0 ± 21.03
	中央値	75.4	81.5	78.5	79.2
	最小値 – 最大値	43.1 – 163.3	38.6 – 187.8	39.9 – 143.3	38.6 – 187.8
BMI (kg/m^2)	例数	104	204	96	404
	平均値 ± 標準偏差	26.4 ± 5.50	29.3 ± 7.52	28.2 ± 7.13	28.3 ± 7.05
	中央値	25.6	28.1	26.7	27.2
	最小値 – 最大値	16.0 – 46.2	13.6 – 66.5	16.8 – 58.1	13.6 – 66.5

LCM：ラコサミド

SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 3.1.1

2)　疾患特性

FAS でのベースラインの疾患特性を表 2.7.6.7.3-4 に示した。

各投与群のベースラインの疾患特性は同様であった。また、SS 及び PPS のベースラインの疾患特性も FAS と同様であった。

表 2.7.6.7.3-4　疾患特性：FAS

		プラセボ群 N=104	LCM 400 mg 群 N=201	LCM 600 mg 群 N=97	合計 N=402
平均罹病期間 (年)		25.4	24.4	23.4	24.4
病因、例数 (%)	遺伝的要因	10 (9.6)	15 (7.5)	8 (8.2)	33 (8.2)
	先天異常	8 (7.7)	16 (8.0)	11 (11.3)	35 (8.7)
	出生前・周産期障害	7 (6.7)	9 (4.5)	7 (7.2)	23 (5.7)
	外傷	23 (22.1)	34 (16.9)	14 (14.4)	71 (17.7)
	感染	16 (15.4)	19 (9.5)	15 (15.5)	50 (12.4)
	血管性要因	6 (5.8)	11 (5.5)	1 (1.0)	18 (4.5)
	中毒性要因	0	1 (0.5)	0	1 (0.2)

LCM：ラコサミド

SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 3.3.2、Table 3.4.2

表 2.7.6.7.3-4　疾患特性：FAS（続き）

		プラセボ群 N=104	LCM 400 mg 群 N=201	LCM 600 mg 群 N=97	合計 N=402
病因、例数 (%) (続き)	退行性要因	1 (1.0)	1 (0.5)	0	2 (0.5)
	特発性要因	41 (39.4)	88 (43.8)	39 (40.2)	168 (41.8)
	その他	9 (8.7)	24 (11.9)	11 (11.3)	44 (10.9)
てんかん発作型分類、例数 (%)	単純部分発作	49 (47.1)	94 (46.8)	43 (44.3)	186 (46.3)
	複雑部分発作	93 (89.4)	178 (88.6)	80 (82.5)	351 (87.3)
	二次性全般化発作	78 (75.0)	144 (71.6)	74 (76.3)	296 (73.6)

LCM：ラコサミド

SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 3.3.2、Table 3.4.2

3)　併用療法

FAS での抗てんかん薬の過去の使用歴及び治験薬投与期間（増量期間、維持期間、移行期間又は減量期間）に併用した抗てんかん薬を表 2.7.6.7.3-5 に示した。

抗てんかん薬の併用薬剤数は、1 剤併用が 402 例中 72 例（17.9%）、2 剤併用が 402 例中 221 例（55.0%）、3 剤併用が 402 例中 109 例（27.1%）であった。併用した抗てんかん薬で最も多かった薬剤はレベチラセタムで、次いでラモトリギン、カルバマゼピン、oxcarbazepine であった。

表 2.7.6.7.3-5　抗てんかん薬の過去の使用歴及び治験薬投与期間に併用した抗てんかん薬：FAS

		プラセボ群 N=104	LCM 400 mg 群 N=201	LCM 600 mg 群 N=97	合計 N=402
		例数 (%)			
治験開始までに使用した抗てんかん薬の薬剤数 (治験開始時に併用していた抗てんかん薬を除く)	1～3 剤	15 (14.4)	39 (19.4)	12 (12.4)	66 (16.4)
	4～6 剤	32 (30.8)	68 (33.8)	36 (37.1)	136 (33.8)
	7 剤以上	55 (52.9)	91 (45.3)	48 (49.5)	194 (48.3)
	不明	2 (1.9)	3 (1.5)	1 (1.0)	6 (1.5)
治験開始時の抗てんかん薬の併用薬剤数	1 剤	18 (17.3)	36 (17.9)	18 (18.6)	72 (17.9)
	2 剤	54 (51.9)	110 (54.7)	57 (58.8)	221 (55.0)
	3 剤	32 (30.8)	55 (27.4)	22 (22.7)	109 (27.1)
治験薬投与期間に抗てんかん薬を 1 剤以上併用していた被験者		104 (100)	201 (100)	97 (100)	402 (100)

LCM：ラコサミド

a)　ホスフェニトインナトリウム、フェニトインナトリウムを含む

b)　バルプロ酸セミナトリウムを含む

c)　tiagabine hydrochloride を含む

d)　プリミドン、フェノバルビタールナトリウムを含む

SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 6.6.2、Table 6.7.1

表 2.7.6.7.3-5　抗てんかん薬の過去の使用歴及び治験薬投与期間に併用した抗てんかん薬：FAS（続き）

	プラセボ群 N=104	LCM 400 mg 群 N=201	LCM 600 mg 群 N=97	合計 N=402
	例数 (%)			
治験薬投与期間に併用していた抗てんかん薬				
レベチラセタム	48 (46.2)	77 (38.3)	32 (33.0)	157 (39.1)
ラモトリギン	38 (36.5)	71 (35.3)	36 (37.1)	145 (36.1)
カルバマゼピン	22 (21.2)	52 (25.9)	26 (26.8)	100 (24.9)
oxcarbazepine	27 (26.0)	36 (17.9)	23 (23.7)	86 (21.4)
フェニトイン [a)]	18 (17.3)	42 (20.9)	16 (16.5)	76 (18.9)
トピラマート	24 (23.1)	36 (17.9)	13 (13.4)	73 (18.2)
バルプロ酸 [b)]	20 (19.2)	31 (15.4)	17 (17.5)	68 (16.9)
tiagabine [c)]	1 (1.0)	2 (1.0)	2 (2.1)	5 (1.2)
ゾニサミド	13 (12.5)	32 (15.9)	14 (14.4)	59 (14.7)
フェノバルビタール [d)]	4 (3.8)	16 (8.0)	6 (6.2)	26 (6.5)
ガバペンチン	4 (3.8)	12 (6.0)	7 (7.2)	23 (5.7)
プレガバリン	2 (1.9)	2 (1.0)	0	4 (1.0)
ロラゼパム	3 (2.9)	9 (4.5)	5 (5.2)	17 (4.2)
クロナゼパム	1 (1.0)	7 (3.5)	5 (5.2)	13 (3.2)
クロラゼプ酸二カリウム	0	5 (2.5)	1 (1.0)	6 (1.5)
ジアゼパム	2 (1.9)	1 (0.5)	1 (1.0)	4 (1.0)
mesuximide	0	1 (0.5)	0	1 (0.2)

LCM：ラコサミド

a)　ホスフェニトインナトリウム、フェニトインナトリウムを含む

b)　バルプロ酸セミナトリウムを含む

c)　tiagabine hydrochloride を含む

d)　プリミドン、フェノバルビタールナトリウムを含む

SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 6.6.2、Table 6.7.1

(3)　有効性

1)　主要評価項目

米国における申請では部分発作回数の変化量を、欧州における申請では 50%レスポンダーレートをそれぞれ主要評価項目とし、他方は副次評価項目とした。

i)　観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量

観察期間及び維持期間の 28 日あたりの部分発作回数並びに観察期間に対する維持期間の変化量を表 2.7.6.7.3-6 に示した。

FAS を対象としたプラセボ群、LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg 群の 28 日あたりの部分発作回数の中央値は、観察期間がそれぞれ 15.0、11.5 及び 16.5 回、維持期間がそれぞれ 11.8、6.9 及び 9.7 回であった。

表 2.7.6.7.3-6　観察期間及び維持期間の 28 日あたりの部分発作回数並びに観察期間に対する維持期間の変化量：FAS

部分発作回数 (中央値)	プラセボ群 N=104	LCM 400 mg 群 N=201	LCM 600 mg 群 N=97
観察期間	15.0	11.5	16.5
維持期間	11.8	6.9	9.7
観察期間に対する維持期間の変化量 [a)]	−2.9	−3.9	−5.3

LCM：ラコサミド

注：維持期間は、維持期間開始前に中止した被験者の増量期間のデータを含む

a)　個々の被験者の観察期間からの変化量の中央値

SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 2.3.2、Table 8.1.1

共分散分析モデル[注 1)]による、観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量の解析結果を表 2.7.6.7.3-7 に示した。

共分散分析を用いて、観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量をプラセボ群と低用量から順に階層的に検定したところ、LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg 群はいずれもプラセボ群と比較して減少が大きく、統計学的に有意であった（それぞれ p=0.0078 及び p=0.0061）。

プラセボ群に対する減少率は LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg 群でそれぞれ 21.6%（95%信頼区間：6.3%～34.5%）及び 24.6%（95%信頼区間：7.8%～38.3%）であった。

表 2.7.6.7.3-7　ラコサミド投与群の観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量のプラセボ群に対する比較：FAS

	プラセボ群 N=104	LCM 400 mg 群 N=201	LCM 600 mg 群 N=97
対数変換値の最小二乗平均	2.615	2.377	2.331
プラセボ群との差 (標準誤差)	—	−0.244 (0.09)	−0.282 (0.10)
p 値	—	0.0078	0.0061
プラセボ群に対する減少率 (%) [a)]	—	21.6	24.6
減少率の 95%信頼区間	—	6.3, 34.5	7.8, 38.3

LCM：ラコサミド

a)　プラセボ群に対する減少率 (%)=100 × {1 − exp(最小二乗平均のラコサミド投与群とプラセボ群の差)}

SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 2.3.2、Table 8.23.1

PPS（プラセボ群 87 例、LCM 400 mg 群 140 例及び LCM 600 mg 群 53 例）を対象としたプラセボ群、LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg 群の観察期間及び維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の中央値は、FAS での結果と同様であった。

共分散分析を用いて、観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量をプラセボ群と低用量から順に階層的に検定したところ、LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg 群はいずれも

注1)　共分散分析モデルは維持期間における対数変換した28日あたりの部分発作回数を目的変数、投与群及び併合した実施医療機関を固定因子、観察期間における対数変換した28日あたりの平均部分発作回数を共変量とした。

プラセボ群と比較して減少が大きく、統計学的に有意であり（それぞれ p=0.0152 及び p=0.0023）、PPS でも FAS と同様の結果が認められた。

プラセボ群に対する減少率は LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg 群でそれぞれ 20.6%及び 33.0%であった。

ii) 観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレート

観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレート及びプラセボ群に対する比較を表 2.7.6.7.3-8 に示した。

FAS を対象とした維持期間の 50%レスポンダーレートは、プラセボ群、LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg 群でそれぞれ 18.3%、38.3%及び 41.2%であった。

ロジスティック回帰分析を用いて、維持期間の 50%レスポンダーレートをプラセボ群と低用量から順に階層的に検定したところ、LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg 群はいずれもプラセボ群に対するオッズ比が高く、統計学的に有意であった（それぞれ p=0.0004 及び p=0.0005）。

表 2.7.6.7.3-8 観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレートの投与群別の比較：FAS

	プラセボ群 N=104	LCM 400 mg 群 N=201	LCM 600 mg 群 N=97
50%レスポンダーレート (%)	18.3	38.3	41.2
プラセボ群との差	—	20.0	23.0
オッズ比	—	2.8	3.2
オッズ比の 95%信頼区間	—	1.6, 5.0	1.7, 6.1
オッズ比の p 値	—	0.0004	0.0005

LCM：ラコサミド

SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 2.3.2、Table 8.27.1

PPS を対象としたプラセボ群、LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg 群の維持期間の 50%レスポンダーレートは、FAS での結果と同様であった。

ロジスティック回帰分析を用いて、維持期間の 50%レスポンダーレートをプラセボ群と低用量から順に階層的に検定したところ、LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg 群はいずれもプラセボ群に対するオッズ比が高く、統計学的に有意であり（それぞれ p=0.0008 及び p=0.0002）、PPS でも FAS と同様の結果が認められた。

2) 副次評価項目

i) 観察期間に対する治療期間（増量期間+維持期間）の 28 日あたりの部分発作回数の変化量

観察期間及び治療期間の 28 日あたりの部分発作回数並びに観察期間に対する治療期間の変化量を表 2.7.6.7.3-9 に示した。

プラセボ群、LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg 群の 28 日あたりの部分発作回数の中央値は、観察期間がそれぞれ 15.0、11.5 及び 16.5 回、治療期間がそれぞれ 12.4、7.4 及び 10.7 回であった。

表 2.7.6.7.3-9　観察期間及び治療期間の 28 日あたりの部分発作回数並びに観察期間に対する治療期間の変化量：FAS

部分発作回数 (中央値)	プラセボ群 N=104	LCM 400 mg 群 N=201	LCM 600 mg 群 N=97
観察期間	15.0	11.5	16.5
治療期間	12.4	7.4	10.7
観察期間に対する治療期間の変化量 [a)]	−2.2	−3.8	−5.1

LCM：ラコサミド

a)　個々の被験者の観察期間からの変化量の中央値

SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 2.3.2、Table 8.1.1

共分散分析モデル[注 2)]による、観察期間に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量の解析結果を表 2.7.6.7.3-10 に示した。

共分散分析を用いて、観察期間に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量をプラセボ群と比較したところ、LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg 群はいずれもプラセボ群に比べて減少が大きく、統計学的に有意であった（それぞれ p=0.0043 及び p=0.0086）。

プラセボ群に対する減少率は LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg 群でそれぞれ 19.0%（95%信頼区間：6.4%～29.9%）及び 19.9%（95%信頼区間：5.5%～32.1%）であった。

表 2.7.6.7.3-10　ラコサミド投与群の観察期間に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量のプラセボ群に対する比較：FAS

	プラセボ群 N=104	LCM 400 mg 群 N=201	LCM 600 mg 群 N=97
対数変換値の最小二乗平均	2.682	2.473	2.462
プラセボ群との差 (標準誤差)	—	−0.211 (0.07)	−0.222 (0.08)
p 値	—	0.0043	0.0086
プラセボ群に対する減少率 (%) [a)]	—	19.0	19.9
減少率の 95%信頼区間	—	6.4, 29.9	5.5, 32.1

LCM：ラコサミド

a)　プラセボ群に対する減少率 (%)=100 × {1 − exp(最小二乗平均のラコサミド投与群とプラセボ群の差)}

SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 2.3.2、Table 8.23.1

注2)　共分散分析モデルは治療期間における対数変換した28日あたりの部分発作回数を目的変数、投与群及び併合した実施医療機関を固定因子、観察期間における対数変換した28日あたりの平均部分発作回数を共変量とした。

ii) 観察期間に対する治療期間（増量期間+維持期間）の 50%レスポンダーレート

観察期間に対する治療期間の 50%レスポンダーレート及びプラセボ群に対する比較を表 2.7.6.7.3-11 に示した。

治療期間の 50%レスポンダーレートは、プラセボ群、LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg 群でそれぞれ 17.3%、35.3%及び 34.0%であった。

ロジスティック回帰分析を用いて、治療期間の 50%レスポンダーレートをプラセボ群と比較したところ、LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg 群はいずれもプラセボ群に対するオッズ比が高く、統計学的に有意であった（それぞれ p=0.0010 及び p=0.0065）。

表 2.7.6.7.3-11 観察期間に対する治療期間の 50%レスポンダーレートの投与群別の比較：FAS

	プラセボ群 N=104	LCM 400 mg 群 N=201	LCM 600 mg 群 N=97
50%レスポンダーレート (%)	17.3	35.3	34.0
プラセボ群との差	—	18.0	16.7
オッズ比	—	2.7	2.5
オッズ比の 95%信頼区間	—	1.5, 4.8	1.3, 4.9
オッズ比の p 値	—	0.0010	0.0065

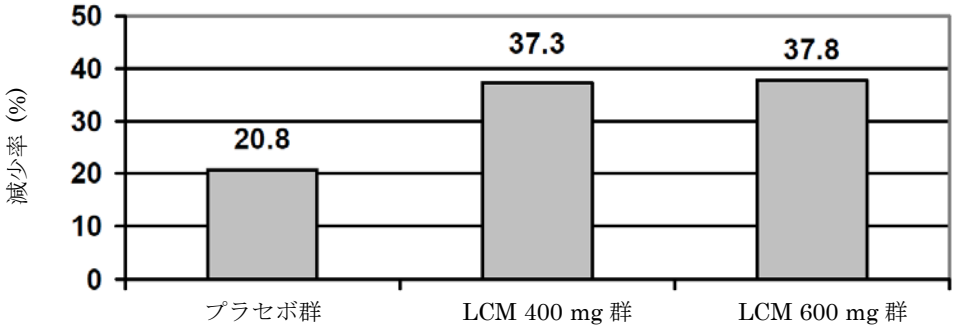
LCM：ラコサミド

SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 2.3.2、Table 8.27.1

iii) 観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率

観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率を図 2.7.6.7.3-2 に示した。

維持期間における 28 日あたりの部分発作回数の減少率の中央値は、プラセボ群、LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg 群でそれぞれ 20.8%、37.3%及び 37.8%であり、プラセボ群に比べて LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg 群の減少率は高かった。



LCM：ラコサミド

中央値、例数：プラセボ群 104 例、LCM400mg 群 201 例、LCM600mg 群 97 例

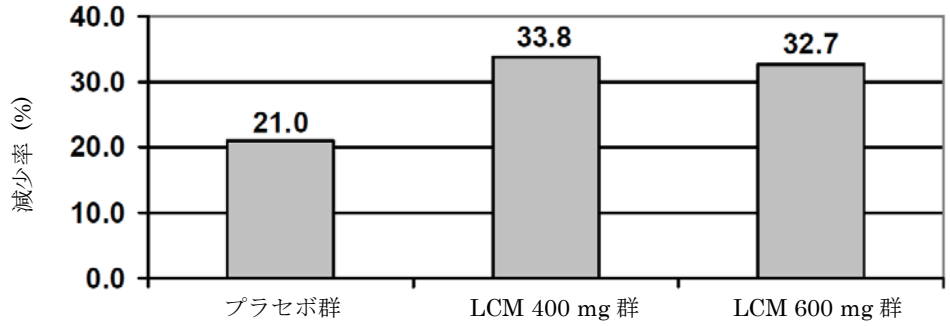
SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Section8.2.21st Figure

図 2.7.6.7.3-2 観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率：FAS

iv) 観察期間に対する治療期間（増量期間+維持期間）の 28 日あたりの部分発作回数の減少率

観察期間に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率を図 2.7.6.7.3-3 に示した。

治療期間における 28 日あたりの部分発作回数の減少率の中央値は、プラセボ群、LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg 群でそれぞれ 21.0%、33.8%及び 32.7%であり、プラセボ群に比べて LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg 群の減少率は高かった。



LCM：ラコサミド

中央値、例数：プラセボ群 104 例、LCM400mg 群 201 例、LCM600mg 群 97 例

SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Section8.2.22nd Figure

図 2.7.6.7.3-3 観察期間に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率：FAS

v) 観察期間に対する維持期間の減少率カテゴリー別改善効果

観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率をカテゴリー別［75%以上減少、50%以上 75%未満減少、25%以上 50%未満減少、不変（25%未満減少から 25%未満増加）、増加（25%以上増加）］にした被験者の例数及び割合を表 2.7.6.7.3-12 に示した。

維持期間において、28 日あたりの部分発作回数の減少率が、75%以上減少及び 50%以上 75%未満減少した被験者の割合は、プラセボ群に比べて LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg 群で高かった。また、28 日あたりの部分発作回数の減少率が増加した被験者の割合は、プラセボ群に比べて LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg で低かった。

表 2.7.6.7.3-12 観察期間に対する維持期間の減少率カテゴリー別改善効果：FAS

	プラセボ群 N=104	LCM 400 mg 群 N=201	LCM 600 mg 群 N=97
	例数 (%)		
≥75%	8 (7.7)	41 (20.4)	21 (21.6)
≥50% – <75%	11 (10.6)	36 (17.9)	19 (19.6)
≥25% – <50%	30 (28.8)	44 (21.9)	21 (21.6)
不変 a)	38 (36.5)	54 (26.9)	22 (22.7)
増加 b)	17 (16.3)	26 (12.9)	14 (14.4)

LCM：ラコサミド

a) 28 日あたりの部分発作回数の減少率が 25%未満減少から 25%未満増加

b) 28 日あたりの部分発作回数の減少率が 25%以上増加

SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 8.7.1

vi) 観察期間に対する治療期間（増量期間+維持期間）の減少率カテゴリー別改善効果

観察期間に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率をカテゴリー別にした被験者の例数及び割合を表 2.7.6.7.3-13 に示した。

治療期間において、28 日あたりの部分発作回数の減少率が、75%以上減少及び 50%以上 75%減少した被験者の割合は、プラセボ群に比べて LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg 群で高かった。また、28 日あたりの部分発作回数の減少率が増加した被験者の割合は、プラセボ群に比べて LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg で低かった。

表 2.7.6.7.3-13 観察期間に対する治療期間の減少率カテゴリー別改善効果：FAS

	プラセボ群 N=104	LCM 400 mg 群 N=201	LCM 600 mg 群 N=97
	例数 (%)		
≥75%	6 (5.8)	29 (14.4)	18 (18.6)
≥50% – <75%	12 (11.5)	42 (20.9)	15 (15.5)
≥25% – <50%	30 (28.8)	47 (23.4)	25 (25.8)
不変 a)	38 (36.5)	59 (29.4)	26 (26.8)
増加 b)	18 (17.3)	24 (11.9)	13 (13.4)

LCM：ラコサミド

a) 28 日あたりの部分発作回数の減少率が 25%未満減少から 25%未満増加

b) 28 日あたりの部分発作回数の減少率が 25%以上増加

SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 8.7.1

vii) 維持期間における発作消失被験者の割合

維持期間において発作が消失した被験者の例数及び割合を表 2.7.6.7.3-14 に示した。

維持期間を完了した被験者のうち、12 週間の維持期間を通じて発作が消失した被験者の割合は、LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg 群でそれぞれ 2.5%及び 8.1%であった。プラセボ群では 12 週間の維持期間を通じて発作が消失した被験者はいなかった。

表 2.7.6.7.3-14　維持期間における発作消失被験者の例数及び割合：FAS

	プラセボ群 N=104	LCM 400 mg 群 N=201	LCM 600 mg 群 N=97
	例数 (%)		
維持期間を完了した被験者	95 (91.3)	160 (79.6)	62 (63.9)
維持期間における発作消失被験者	0	4 (2.5)	5 (8.1)

LCM：ラコサミド

SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 8.17.1

viii) 維持期間における発作消失日数の割合

観察期間及び維持期間の発作消失日数の割合並びに観察期間に対する維持期間の変化を表 2.7.6.7.3-15 に示した。

プラセボ群、LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg 群の発作消失日数の割合の中央値は、観察期間がそれぞれ 64.3%、71.4%及び 65.8%、維持期間がそれぞれ 74.7%、82.7%及び 80.4%であった。

表 2.7.6.7.3-15　観察期間及び維持期間の発作消失日数の割合並びに観察期間に対する維持期間の変化：FAS

発作消失日数の割合 (中央値)	プラセボ群 N=98	LCM 400 mg 群 N=168	LCM 600 mg 群 N=72
観察期間	64.3%	71.4%	65.8%
維持期間	74.7%	82.7%	80.4%
観察期間に対する維持期間の変化[a)]	5.7%	9.1%	12.8%

LCM：ラコサミド

注：維持期間における有効性データが得られた被験者のみを対象とした

a)　個々の被験者の観察期間からの変化の中央値

SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 8.18.1

共分散分析モデル[注 3)]による、維持期間における発作消失日数の割合の解析結果を表 2.7.6.7.3-16 に示した。

注3)　共分散分析モデルは維持期間における発作消失日数の割合を目的変数、投与群及び併合した実施医療機関を固定因子、観察期間における発作消失日数の割合を共変量とした。

共分散分析を用いて、維持期間における発作消失日数の割合をプラセボ群と比較したところ、LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg 群はいずれもプラセボ群に比べて発作消失日数の割合が大きく、統計学的に有意であった（それぞれ p=0.0130 及び p=0.0003）。

表 2.7.6.7.3-16　ラコサミド投与群の維持期間における発作消失日数の割合のプラセボ群に対する比較：FAS

	プラセボ群 N=98	LCM 400 mg 群 N=168	LCM 600 mg 群 N=72
最小二乗平均	65.112	70.364	73.513
プラセボ群との差 (標準誤差)	—	5.251 (2.10)	8.222 (2.22)
差の 95%信頼区間	—	1.1, 9.4	3.8, 12.6
p 値	—	0.0130	0.0003

LCM：ラコサミド

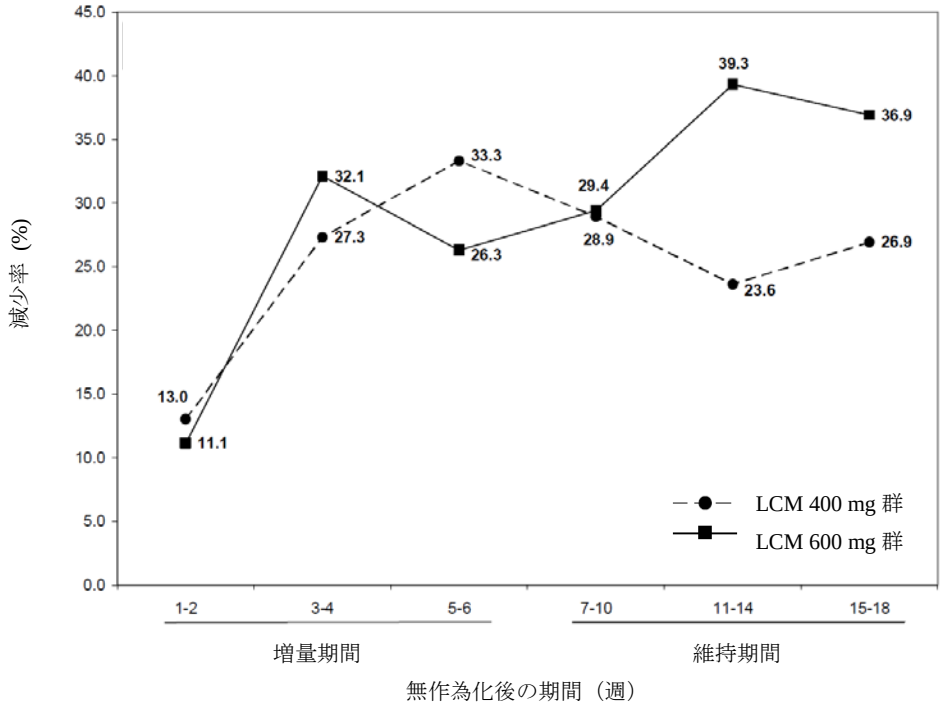
注：維持期間における有効性データが得られた被験者のみを対象とした

SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 8.26.1

ix)　観察期間に対する治療期間（増量期間+維持期間）の部分発作回数の減少率の推移

観察期間に対する治療期間の来院時ごとのプラセボ群に対する部分発作回数の減少率の推移を図 2.7.6.7.3-4 に示した。

部分発作の抑制効果は、LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg 群共に増量期間における実薬投与開始 2 週目（いずれもラコサミドの投与量は 200 mg/日）よりみられ、その抑制効果は、維持期間中も継続してみられた。



LCM：ラコサミド

中央値

SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Section 8.4 1st Figure

図 2.7.6.7.3-4 観察期間に対する治療期間の来院時ごとのプラセボ群に対する部分発作回数の減少率：FAS

（4） QOL（ヘルスアウトカム評価）

FAS での QOLIE-31 を用いた評価の結果を表 2.7.6.7.3-17 に示した。

最終評価時における QOLIE-31 スコアのベースラインからの変化は各投与群共にほとんどみられず、ラコサミド投与群とプラセボ群にも差はみられなかった。

表 2.7.6.7.3-17　最終評価時における QOLIE-31 スコアのベースラインからの変化量：FAS

	プラセボ群 N=104		LCM 400 mg 群 N=201		LCM 600 mg 群 N=97	
	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
Overall Score	97	1.3	171	−0.7	80	−0.0
Seizure Worry Score	97	0.0	173	0.0	80	0.9
Overall Quality of Life Score	97	0.0	173	0.0	80	−0.3
Emotional Well-Being Score	97	0.6	173	0.0	80	−0.6
Energy/Fatigue Score	97	0.0	173	0.0	80	0.0
Cognitive Score	97	0.7	172	−0.6	80	0.0
Medication Effects Score	97	0.0	172	−0.1	80	0.0
Social Functioning Score	97	0.0	173	0.4	80	0.5

LCM：ラコサミド

SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 2.3.2、Table 9.2.1

（5）　薬物動態

1）　ラコサミドの血漿中濃度

ラコサミドの血漿中濃度は、実際に投与された用量に対して用量比例性が示唆された。

血漿中ラコサミド濃度は女性では男性に比べてわずかに高かったが、これは男女間の体重の差に起因していると考えられ、体重及び投与量で基準化した血漿中ラコサミド濃度の平均値は男女間で同程度であった。

2）　併用抗てんかん薬の血漿中濃度

主な併用抗てんかん薬のうち、レベチラセタム、カルバマゼピン、カルバマゼピン-10, 11-エポキシド、ラモトリギン、トピラマート、フェニトイン、oxcarbazepine の代謝物であるモノヒドロキシ体、ゾニサミド、フェノバルビタール及びガバペンチンの血漿中濃度の平均値は、ラコサミドの併用による影響を受けなかった。

バルプロ酸の血漿中濃度の平均値は、ラコサミド 600 mg/日との併用で減少したが、400 mg/日との併用では影響を受けなかった。個々の被験者の測定結果を検討したところ、LCM 600 mg 群の 1 例で極端な低値が記録された。

（6）　安全性

1）　曝露状況

SS での治療期間（増量期間+維持期間）の治験薬の曝露期間を表 2.7.6.7.3-18 に、ラコサミドの 1 日投与量を表 2.7.6.7.3-19 に示した。

LCM 400 mg 群と LCM 600 mg 群の曝露期間の平均値に差がみられるが、これは増量期間における中止例の割合が LCM 400 mg 群よりも LCM 600 mg 群で相対的に高かったためであり（増量期間における治験中止例の割合：LCM 400 mg 群 17.6%、LCM 600 mg 群 25.8%）、LCM 400 mg 群が増

量期間の4週目に割り付けられた用量に到達するのに対し、LCM 600 mg群では6週目であることも影響している。

表 2.7.6.7.3-18 治験薬の曝露期間：SS

		プラセボ群 N=104	LCM 400 mg群 N=204	LCM 600 mg群 N=97
治療期間 (日)[a)]	例数	103	204	97
	平均値 ± 標準偏差	119.9 ± 22.92	106.7 ± 40.56	96.4 ± 45.32
	中央値	127.0	126.0	126.0
	最小値 – 最大値	16.0 – 135.0	1.0 – 141.0	5.0 – 140.0
増量期間 (日)	例数	103	204	97
	平均値 ± 標準偏差	42.4 ± 3.67	39.5 ± 9.11	38.5 ± 10.02
	中央値	43.0	43.0	43.0
	最小値 – 最大値	16.0 – 52.0	1.0 – 49.0	5.0 – 49.0
維持期間 (日)	例数	98	168	72
	平均値 ± 標準偏差	82.3 ± 11.23	82.4 ± 11.67	78.7 ± 19.15
	中央値	85.0	85.0	85.0
	最小値 – 最大値	13.0 – 95.0	11.0 – 97.0	2.0 – 100.0

LCM：ラコサミド

注：曝露期間は各投与期間の「治験薬最終投与日–治験薬初回投与日+1」より求めた

a) 増量期間+維持期間

SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 11.1.1

表 2.7.6.7.3-19 ラコサミドの1日投与量：SS

		LCM 400 mg群 N=204	LCM 600 mg群 N=97
治療期間 (mg/日) [a)]	例数	204	97
	平均値 ± 標準偏差	327.7 ± 65.07	414.3 ± 123.28
	中央値	363.8	448.8
	最小値 – 最大値	100.0 – 369.4	100.0 – 525.0
増量期間 (mg/日)	例数	204	97
	平均値 ± 標準偏差	281.6 ± 43.25	316.4 ± 68.86
	中央値	297.6	344.4
	最小値 – 最大値	100.0 – 316.3	100.0 – 374.5
維持期間 (mg/日)	例数	168	72
	平均値 ± 標準偏差	383.0 ± 37.54	556.2 ± 49.47
	中央値	400.0	600.0
	最小値 – 最大値	300.0 – 400.0	500.0 – 600.0

LCM：ラコサミド

a) 増量期間+維持期間

SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 11.2.1

2)　有害事象

本治験ではMedDRA version 9.0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

治療期間（増量期間+維持期間）に認められた有害事象発現例数の概要を表 2.7.6.7.3-20 に示した。

治療期間に有害事象が認められた被験者は、プラセボ群、LCM 400 mg群及びLCM 600 mg群でそれぞれ104例中79例（76.0%）、204例中191例（93.6%）及び97例中92例（94.8%）であった。ラコサミド投与群では301例中283例（94.0%）に有害事象が認められ、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232例（77.1%）に認められた。本治験では、治験薬投与後の死亡は認められなかったが、観察期間中に登録例で1例の死亡が認められた。重篤な有害事象はプラセボ群で3例（2.9%）、ラコサミド投与群で15例（5.0%）に認められ、治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ群で5例（4.8%）、ラコサミド投与群で62例（20.6%）に認められた。

表 2.7.6.7.3-20　有害事象発現例数の概要：SS

	プラセボ群 N=104	LCM 群		
		400 mg N=204	600 mg N=97	合計 N=301
	例数 (%)			
有害事象	79 (76.0)	191 (93.6)	92 (94.8)	283 (94.0)
因果関係が否定できない有害事象	49 (47.1)	154 (75.5)	78 (80.4)	232 (77.1)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	3 (2.9)	12 (5.9)	3 (3.1)	15 (5.0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	5 (4.8)	36 (17.6)	26 (26.8)	62 (20.6)

LCM：ラコサミド

SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 12.2.1、Table 12.2.3、Table 12.2.4、Table 12.2.5、Subject Data Listing 7.2

ii)　比較的よくみられる有害事象

治療期間（増量期間+維持期間）に認められた有害事象のうち、いずれかのラコサミド投与群で10%以上発現した有害事象を表 2.7.6.7.3-21 に示した。

治療期間で最も多く認められた有害事象は浮動性めまいであり、プラセボ群、LCM 400 mg群及びLCM 600 mg群でそれぞれ11例（10.6%）、86例（42.2%）及び49例（50.5%）に認められた。すべての投与群で多く認められた器官別大分類は、「神経系障害」及び「胃腸障害」であった。

ラコサミドとの明らかな用量相関がみられた有害事象は、複視、霧視、悪心、嘔吐、浮動性めまい、振戦、協調運動異常及び眼振であった。

表 2.7.6.7.3-21 いずれかのラコサミド投与群で発現率 10%以上の有害事象：SS

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=104	LCM 群		
		400 mg N=204	600 mg N=97	合計 N=301
	例数 (%)			
すべての有害事象	79 (76.0)	191 (93.6)	92 (94.8)	283 (94.0)
眼障害	7 (6.7)	51 (25.0)	34 (35.1)	85 (28.2)
複視	3 (2.9)	21 (10.3)	18 (18.6)	39 (13.0)
霧視	3 (2.9)	23 (11.3)	15 (15.5)	38 (12.6)
胃腸障害	20 (19.2)	66 (32.4)	31 (32.0)	97 (32.2)
悪心	5 (4.8)	24 (11.8)	16 (16.5)	40 (13.3)
嘔吐	3 (2.9)	18 (8.8)	19 (19.6)	37 (12.3)
神経系障害	43 (41.3)	137 (67.2)	74 (76.3)	211 (70.1)
浮動性めまい	11 (10.6)	86 (42.2)	49 (50.5)	135 (44.9)
頭痛	12 (11.5)	26 (12.7)	11 (11.3)	37 (12.3)
振戦	8 (7.7)	19 (9.3)	14 (14.4)	33 (11.0)
協調運動異常	2 (1.9)	18 (8.8)	11 (11.3)	29 (9.6)
傾眠	7 (6.7)	21 (10.3)	6 (6.2)	27 (9.0)
眼振	5 (4.8)	16 (7.8)	10 (10.3)	26 (8.6)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver.9.0

SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 12.2.1

iii) 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

治療期間（増量期間+維持期間）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うち、いずれかのラコサミド投与群で 10%以上発現した有害事象を表 2.7.6.7.3-22 に示した。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、プラセボ群よりもラコサミド投与群で多く認められた［プラセボ群 49 例（47.1%）、LCM 400 mg 群 154 例（75.5%）、LCM 600 mg 群 78 例（80.4%）］。

いずれかのラコサミド投与群で 10%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は、浮動性めまい、複視、霧視、悪心、嘔吐、振戦及び協調運動異常であった。

表 2.7.6.7.3-22　いずれかのラコサミド投与群で発現率 10%以上の因果関係が否定できない有害事象：SS

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=104	LCM 群		
		400 mg N=204	600 mg N=97	合計 N=301
	例数 (%)			
すべての因果関係が否定できない有害事象	49 (47.1)	154 (75.5)	78 (80.4)	232 (77.1)
眼障害	7 (6.7)	44 (21.6)	31 (32.0)	75 (24.9)
複視	3 (2.9)	20 (9.8)	17 (17.5)	37 (12.3)
霧視	3 (2.9)	22 (10.8)	14 (14.4)	36 (12.0)
胃腸障害	7 (6.7)	44 (21.6)	24 (24.7)	68 (22.6)
悪心	2 (1.9)	20 (9.8)	13 (13.4)	33 (11.0)
嘔吐	0	14 (6.9)	16 (16.5)	30 (10.0)
神経系障害	31 (29.8)	119 (58.3)	68 (70.1)	187 (62.1)
浮動性めまい	8 (7.7)	79 (38.7)	47 (48.5)	126 (41.9)
振戦	5 (4.8)	16 (7.8)	12 (12.4)	28 (9.3)
協調運動異常	1 (1.0)	15 (7.4)	11 (11.3)	26 (8.6)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver.9.0

SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 12.2.3

iv)　重症度別の有害事象

治療期間（増量期間+維持期間）に認められた重症度が高度の有害事象のうち、いずれかの投与群で 2 例以上の被験者に発現した有害事象を表 2.7.6.7.3-23 に示した。

治療期間に認められた有害事象の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であり、高度の有害事象はプラセボ群、LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg 群でそれぞれ 7 例（6.7%）、28 例（13.7%）及び 20 例（20.6%）に認められた。

表 2.7.6.7.3-23　いずれかの投与群で発現例 2 例以上の高度の有害事象：SS

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=104	LCM 群		
		400 mg N=204	600 mg N=97	合計 N=301
	例数 (%)			
すべての高度の有害事象	7 (6.7)	28 (13.7)	20 (20.6)	48 (15.9)
胃腸障害	2 (1.9)	2 (1.0)	2 (2.1)	4 (1.3)
悪心	0	0	2 (2.1)	2 (0.7)
嘔吐	0	0	2 (2.1)	2 (0.7)
全身障害および投与局所様態	0	2 (1.0)	2 (2.1)	4 (1.3)
疲労	0	1 (0.5)	1 (1.0)	2 (0.7)
神経系障害	2 (1.9)	18 (8.8)	14 (14.4)	32 (10.6)
浮動性めまい	0	10 (4.9)	9 (9.3)	19 (6.3)
協調運動異常	0	2 (1.0)	2 (2.1)	4 (1.3)
傾眠	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	2 (0.7)
精神障害	0	6 (2.9)	1 (1.0)	7 (2.3)
錯乱状態	0	3 (1.5)	0	3 (1.0)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver.9.0

SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 12.2.2

v)　投与期間別の有害事象

治療期間（増量期間+維持期間）に認められた有害事象のうち、いずれかのラコサミド投与群で10%以上発現した有害事象における投与期間別の集計を表 2.7.6.7.3-24 に示した。

有害事象の発現率は、いずれの投与群においても、維持期間よりも増量期間で高かった。増量期間の有害事象の発現率は、プラセボ群、LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg 群でそれぞれ 67.3%、82.4%及び 86.6%であった。一方、維持期間の発現率は、それぞれ 49.0%、71.4%及び 63.9%であった。全体的に、増量期間と維持期間に発現した有害事象は類似していた。

表 2.7.6.7.3-24　いずれかのラコサミド投与群で発現率 10%以上の投与期間別の有害事象：SS

器官別大分類 基本語	増量期間				維持期間			
	プラセボ群 N=104	LCM 群			プラセボ群 N=104	LCM 群		
		400 mg N=204	600 mg N=97	合計 N=301		400 mg N=204	600 mg N=97	合計 N=301
	例数 (%)							
すべての有害事象	70 (67.3)	168 (82.4)	84 (86.6)	252 (83.7)	48 (49.0)	120 (71.4)	46 (63.9)	166 (69.2)
眼障害	5 (4.8)	40 (19.6)	31 (32.0)	71 (23.6)	3 (3.1)	14 (8.3)	3 (4.2)	17 (7.1)
複視	2 (1.9)	17 (8.3)	16 (16.5)	33 (11.0)	1 (1.0)	5 (3.0)	2 (2.8)	7 (2.9)
霧視	2 (1.9)	19 (9.3)	14 (14.4)	33 (11.0)	1 (1.0)	5 (3.0)	1 (1.4)	6 (2.5)
胃腸障害	16 (15.4)	54 (26.5)	28 (28.9)	82 (27.2)	6 (6.1)	30 (17.9)	4 (5.6)	34 (14.2)
悪心	4 (3.8)	20 (9.8)	15 (15.5)	35 (11.6)	2 (2.0)	7 (4.2)	2 (2.8)	9 (3.8)
嘔吐	2 (1.9)	12 (5.9)	18 (18.6)	30 (10.0)	1 (1.0)	7 (4.2)	2 (2.8)	9 (3.8)
神経系障害	37 (35.6)	119 (58.3)	64 (66.0)	183 (60.8)	15 (15.3)	43 (25.6)	23 (31.9)	66 (27.5)
浮動性めまい	9 (8.7)	76 (37.3)	42 (43.3)	118 (39.2)	2 (2.0)	14 (8.3)	8 (11.1)	22 (9.2)
頭痛	7 (6.7)	18 (8.8)	8 (8.2)	26 (8.6)	7 (7.1)	10 (6.0)	3 (4.2)	13 (5.4)
振戦	6 (5.8)	12 (5.9)	12 (12.4)	24 (8.0)	2 (2.0)	7 (4.2)	2 (2.8)	9 (3.8)
協調運動異常	2 (1.9)	15 (7.4)	10 (10.3)	25 (8.3)	0	3 (1.8)	4 (5.6)	7 (2.9)
傾眠	6 (5.8)	19 (9.3)	6 (6.2)	25 (8.3)	1 (1.0)	3 (1.8)	0	3 (1.3)
眼振	5 (4.8)	15 (7.4)	6 (6.2)	21 (7.0)	0	1 (0.6)	4 (5.6)	5 (2.1)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 9.0

SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 12.3.1、Table 12.4.1

vi) 死亡

本治験では、治験薬投与後の死亡は認められなかったが、治験薬投与前の登録例で 1 例（被験者番号[redacted]）の死亡が認められた。本被験者は、観察期間に有害事象（てんかんにおける原因不明の突然死）により死亡したが、有害事象の発現時には無作為化されておらず、治験薬は投与されていなかった。

vii) 重篤な有害事象

治験薬投与後に認められた重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.7.3-25 に示した。また、重篤な有害事象の詳細を SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）14 項に示した。

治療期間（増量期間+維持期間）の重篤な有害事象は、プラセボ群 3 例（2.9%）、LCM 400 mg 群 12 例（5.9%）及び LCM 600 mg 群 3 例（3.1%）に認められた。重篤な有害事象の発現率はプラセボ群に比べて LCM 400 mg 群で高く、LCM 600 mg 群では同様であった。ほとんどの事象は増量期間中に発現した。治療期間で多く発現した重篤な有害事象は痙攣及び虫垂炎で、痙攣は LCM 400 mg 群で 2 例、虫垂炎はプラセボ群及び LCM 600 mg 群で各 1 例に認められた。その他の重篤な有害事象は各 1 例の発現であった。

上記の他に、移行期間で LCM 400 mg 群 1 例（被験者番号[redacted]：胃腸炎）、減量期間で LCM 400 mg 群 1 例（被験者番号[redacted]：痙攣）に重篤な有害事象が認められた。

表 2.7.6.7.3-25　重篤な有害事象一覧：SS

被験者番号	人種 a)/年齢 (歳) b)/性別 c)/体重 (kg) b)	併用抗てんかん薬	基本語	LCM投与量 (mg/日)	発現時期 (日) d)	重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
プラセボ群									
[redacted]	C/20/M/84	レベチラセタム、ラモトリギン、トピラマート	血中ブドウ糖増加	0	75	高度	用量変更なし	後遺症	どちらともいえない
[redacted]	B/25/F/81	レベチラセタム	喘息	0	9	中等度	用量変更なし	回復	おそらく関連なし
			喘息	0	119	中等度	用量変更なし	回復	おそらく関連なし
[redacted]	C/37/M/85	トピラマート、バルプロ酸セミ Na、oxcarbazepine	虫垂炎	0	15	高度	用量変更なし	回復	関連なし
LCM 400 mg 群									
[redacted]	B/37/F/105	カルバマゼピン	てんかん重積状態	400	31	中等度	投薬中止	回復	おそらく関連なし
[redacted]	C/37/M/104	レベチラセタム、ラモトリギン	胆管結石	100	2	高度	投薬中止	回復	関連なし
			胆石症	100	2	高度	投薬中止	回復	関連なし
			膵炎	100	2	高度	投薬中止	回復	関連なし
[redacted]	C/51/M/81	oxcarbazepine、ラモトリギン、ロラゼパム	不全片麻痺	200	10	高度	用量変更なし	回復	おそらく関連なし
			硬膜化血腫	200	10	高度	用量変更なし	回復	おそらく関連なし
[redacted]	O/41/M/68	カルバマゼピン、フェニトイン Na、レベチラセタム	抗痙攣剤濃度増加	200	14	中等度	投薬中断	回復	関連なし
[redacted]	C/27/M/133	バルプロ酸セミ Na、レベチラセタム、ゾニサミド	幻聴	400	57	高度	用量変更なし	回復	関連なし
			幻視	400	57	高度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	O/50/M/77	ﾌｪﾉﾊﾞﾙﾋﾞﾀｰﾙ、カルバマゼピン、レベチラセタム	痙攣	200	+1	高度	投薬中止	回復	関連なし
			自殺企図	200	+2	高度	投薬中止	回復	おそらく関連なし

LCM：ラコサミド、バルプロ酸セミ Na：バルプロ酸セミナトリウム、フェニトイン Na：フェニトインナトリウム

事象名：MedDRA ver.9.0

a) C：白人、B：黒人、O：その他
b) スクリーニング時の測定値
c) M：男性、F：女性
d) 治験薬初回投与日を 1 日目とした有害事象発現時の日数。ただし、接頭語「+」がある場合は、治験薬最終投与日からの日数

SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Subject Data Listing 1.9、Subject Data Listing 7.2

表 2.7.6.7.3-25　重篤な有害事象一覧：SS（続き）

被験者番号	人種 a)/年齢 (歳) b)/性別 c)/体重 (kg) b)	併用抗てんかん薬	基本語	LCM投与量 (mg/日)	発現時期 (日) d)	重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
LCM 400 mg 群 (続き)									
[redacted]	C/66/M/98	トピラマート、ラモトリギン	下肢骨折	400	30	高度	用量変更なし	未回復	どちらともいえない
[redacted]	O/37/F/51	カルバマゼピン、レベチラセタム、ラモトリギン	痙攣	100	1	中等度	投薬中止	回復	関連なし
[redacted]	B/44/F/94	カルバマゼピン、ゾニサミド	希死念慮を有するうつ病	400	22	中等度	投薬中止	回復	おそらく関連あり
[redacted]	C/40/F/94	レベチラセタム、トピラマート	胃腸炎	200	140	中等度	投薬中断	回復	関連なし
[redacted]	C/43/F/77	レベチラセタム、ゾニサミド	神経系障害	200	15	高度	投薬中止	回復	関連あり
[redacted]	O/43/F/59	フェニトイン Na、レベチラセタム	腹痛	400	46	中等度	投薬中断	回復	おそらく関連なし
[redacted]	B/22/F/102	トピラマート、ラモトリギン、oxcarbazepine	迷路炎	400	24	中等度	用量変更なし	回復	おそらく関連なし
[redacted]	C/43/M/95	バルプロ酸セミ Na、ラモトリギン	痙攣	200	48	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
LCM 600 mg 群									
[redacted]	C/28/M/126	ゾニサミド、フェニトイン Na	蜂巣炎	600	78	高度	用量変更なし	回復	おそらく関連なし
[redacted]	C/28/F/52	ゾニサミド、フェニトイン Na、トピラマート	大腸腺腫症	600	105	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	C/56/M/81	oxcarbazepine	虫垂炎	500	96	高度	用量変更なし	回復	関連なし

LCM：ラコサミド、バルプロ酸セミ Na：バルプロ酸セミナトリウム、フェニトイン Na：フェニトインナトリウム

事象名：MedDRA ver.9.0

a)　C：白人、B：黒人、O：その他
b)　スクリーニング時の測定値
c)　M：男性、F：女性
d)　治験薬初回投与日を 1 日目とした有害事象発現時の日数。ただし、接頭語「+」がある場合は、治験薬最終投与日からの日数

SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Subject Data Listing 1.9、Subject Data Listing 7.2

viii) 治験薬の投与中止に至った有害事象

治療期間（増量期間+維持期間）に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、いずれかの投与群で 2%を超えて発現した有害事象を表 2.7.6.7.3-26 に示した。

治療期間に治験薬の投与中止に至った有害事象は全体で 67 例（16.5%）に発現し、プラセボ群 5 例（4.8%）、LCM 400 mg 群 36 例（17.6%）及び LCM 600 mg 群 26 例（26.8%）であった。中止例数の割合はラコサミドの用量増加に伴い増加した。プラセボ群及び LCM 400 mg 群に比べて LCM

600 mg 群の発現率が高かったが、ほとんどが増量期間中の発現であった。ラコサミド投与群で最も多く認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、浮動性めまいであった。

表 2.7.6.7.3-26　いずれかの投与群で発現率 2%を超える投与中止に至った有害事象：SS

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=104	LCM 群		
		400 mg N=204	600 mg N=97	合計 N=301
	例数 (%)			
すべての治験薬の投与中止に至った有害事象	5 (4.8)	36 (17.6)	26 (26.8)	62 (20.6)
眼障害	0	4 (2.0)	3 (3.1)	7 (2.3)
霧視	0	1 (0.5)	3 (3.1)	4 (1.3)
胃腸障害	1 (1.0)	4 (2.0)	4 (4.1)	8 (2.7)
嘔吐	0	2 (1.0)	3 (3.1)	5 (1.7)
神経系障害	3 (2.9)	24 (11.8)	19 (19.6)	43 (14.3)
浮動性めまい	0	13 (6.4)	15 (15.5)	28 (9.3)
協調運動異常	0	4 (2.0)	2 (2.1)	6 (2.0)
振戦	0	1 (0.5)	2 (2.1)	3 (1.0)
注意力障害	0	0	2 (2.1)	2 (0.7)
記憶障害	0	0	2 (2.1)	2 (0.7)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver.9.0

SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 12.2.5

ix)　その他の注目すべき有害事象

治療期間（増量期間+維持期間）に認められた有害事象のうち、その他の注目すべき有害事象として発疹、心臓障害及び肝機能検査異常の集計を表 2.7.6.7.3-27 に示した。

表 2.7.6.7.3-27　その他の注目すべき有害事象：SS

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=104	LCM 群		
		400 mg N=204	600 mg N=97	合計 N=301
	例数 (%)			
発疹に関する有害事象				
皮膚および皮下組織障害				
発疹	4 (3.8)	9 (4.4)	1 (1.0)	10 (3.3)
斑状丘疹状皮疹	1 (1.0)	0	0	0
丘疹	1 (1.0)	0	0	0

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver.9.0

SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 12.2.1

表 2.7.6.7.3-27　その他の注目すべき有害事象：SS（続き）

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=104	LCM 群		
		400 mg N=204	600 mg N=97	合計 N=301
	例数 (%)			
心臓障害に関する有害事象				
心臓障害				
右脚ブロック	1 (1.0)	3 (1.5)	2 (2.1)	5 (1.7)
脚ブロック	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
左脚ブロック	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
動悸	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
洞性徐脈	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
心室性期外収縮	1 (1.0)	0	0	0
全身障害および投与局所様態				
胸痛	2 (1.9)	3 (1.5)	2 (2.1)	5 (1.7)
胸部不快感	1 (1.0)	0	0	0
臨床検査				
心電図異常 QRS 群	0	0	1 (1.0)	1 (0.3)
心電図 QRS 群延長	0	0	1 (1.0)	1 (0.3)
心電図 QT 補正間隔延長	0	0	1 (1.0)	1 (0.3)
心電図異常 T 波	0	0	1 (1.0)	1 (0.3)
心拍数増加	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
肝機能検査異常に関する有害事象				
臨床検査				
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.5)	1 (1.0)	2 (0.7)
肝酵素上昇	0	2 (1.0)	0	2 (0.7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (1.0)	2 (0.7)
肝機能検査値異常	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)
血中アルカリホスファターゼ異常	0	0	1 (1.0)	1 (0.3)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 9.0

SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 12.2.1

a)　発疹

治療期間に発現した注目すべき発疹に関する有害事象として、発疹がプラセボ群、LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg 群でそれぞれ 4 例（3.8%）、9 例（4.4%）及び 1 例（1.0%）、斑状丘疹状皮疹及び丘疹がプラセボ群の各 1 例（1.0%）に認められた。発疹に関する有害事象の重症度は、軽度又は中等度であり、LCM 400 mg 群に発現した 2 例の発疹を除き、すべて回復した。

本治験では、プラセボ群及び LCM 400 mg 群の各 1 例が増量期間に発現した発疹により治験薬の投与を中止した。いずれの事象も治験薬との因果関係が否定できない有害事象であった。

b) 心臓障害

治療期間に発現した注目すべき心臓障害に関する有害事象は 20 例に 23 件認められた。心臓障害に関する有害事象の重症度は、軽度又は中等度であり、ほとんどが回復した。

本治験では、LCM 600 mg 群の 1 例が胸痛により治験薬の投与を中止した。胸痛は、ラコサミド 100 mg/日投与開始 5 日目に発現し、増量期間中継続していた。本被験者は 400 mg/日までラコサミドを増量したが、500 mg/日に増量する前に治験薬の投与を中止した。

c) 肝機能検査異常

治療期間に発現した注目すべき肝機能検査異常に関する有害事象として、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg 群で各 1 例、肝酵素上昇が LCM 400 mg 群 2 例、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加がプラセボ群、LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg 群で各 1 例、肝機能検査値異常が LCM 400 mg 群 1 例及び血中アルカリホスファターゼ異常が LCM 600 mg 群 1 例に認められた。

本治験では、LCM 400 mg 群の 1 例が肝酵素上昇により治験薬の投与を中止した。本被験者の ALT 及び AST は増量期間中に上昇し、維持期間で更に高値になった。増量期間及び維持期間の ALT 及び AST は共に正常上限値の 3 倍以上であった（総ビリルビンは基準範囲内）。治験責任医師は本事象の重症度を軽度、治験薬との因果関係を「おそらく関連あり」と評価した。

3) 臨床検査値

臨床検査のベースライン及び維持期間終了時の測定値、並びに維持期間終了時のベースラインからの変化量について、血液学的検査を表 2.7.6.7.3-28 に、血液生化学的検査を表 2.7.6.7.3-29 に、尿検査を表 2.7.6.7.3-30 に示した。

包括的な臨床検査の結果、ラコサミド投与に関連すると考えられる異常は認められなかった。また、ALT が正常上限値の 3 倍以上かつ総ビリルビンが 2 mg/dL 以上になった被験者は認められなかった。

表 2.7.6.7.3-28　血液学的検査のベースラインからの変化量：SS

検査項目	プラセボ群 N=104		LCM 400 mg 群 N=204		LCM 600 mg 群 N=97	
	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
赤血球数 (T/L)						
ベースライン	101	4.4	198	4.5	95	4.5
維持期間終了時	95	4.5	161	4.6	60	4.7
ベースラインからの変化量	94	0.00	161	0.00	60	0.00
ヘマトクリット (%)						
ベースライン	101	40.9	197	42.1	95	41.8
維持期間終了時	95	41.3	161	42.0	60	42.5
ベースラインからの変化量	94	−0.10	161	0.30	60	−0.50

LCM：ラコサミド

注：維持期間終了時は維持期間を終了した被験者のデータのみを対象とした

SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 2.3.1、Table 13.1.1

表 2.7.6.7.3-28　血液学的検査のベースラインからの変化量：SS（続き）

検査項目	プラセボ群 N=104		LCM 400 mg 群 N=204		LCM 600 mg 群 N=97	
	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
ヘモグロビン (g/L)						
ベースライン	101	138.0	198	143.0	95	141.0
維持期間終了時	95	140.0	161	143.0	60	144.5
ベースラインからの変化量	94	−0.50	161	0.00	60	−1.00
白血球数 (g/L)						
ベースライン	101	6.0	198	6.0	95	5.7
維持期間終了時	95	6.0	161	5.8	60	5.9
ベースラインからの変化量	94	0.10	161	−0.30	60	−0.15
リンパ球 (%)						
ベースライン	101	30.0	197	30.2	95	31.2
維持期間終了時	93	31.2	159	28.6	60	33.8
ベースラインからの変化量	92	−0.70	159	−0.30	60	0.50
好塩基球 (%)						
ベースライン	101	0.4	197	0.4	95	0.4
維持期間終了時	93	0.3	159	0.4	60	0.3
ベースラインからの変化量	92	0.00	159	0.00	60	0.00
好酸球 (%)						
ベースライン	101	1.6	197	1.8	95	1.8
維持期間終了時	93	1.7	159	1.7	60	2.2
ベースラインからの変化量	92	0.00	159	−0.10	60	0.10
単球 (%)						
ベースライン	101	6.4	197	6.7	95	7.2
維持期間終了時	93	6.6	159	7.0	60	7.4
ベースラインからの変化量	92	−0.10	159	0.20	60	0.25
好中球 (%)						
ベースライン	101	59.8	197	59.2	95	58.8
維持期間終了時	93	59.1	159	61.0	60	57.3
ベースラインからの変化量	92	0.90	159	0.50	60	−0.55
血小板数 (g/L)						
ベースライン	100	258.0	195	247.0	94	257.0
維持期間終了時	93	248.0	161	243.0	60	255.5
ベースラインからの変化量	92	2.50	160	1.00	60	8.50

LCM：ラコサミド

注：維持期間終了時は維持期間を終了した被験者のデータのみを対象とした

SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 2.3.1、Table 13.1.1

表 2.7.6.7.3-29　血液生化学的検査のベースラインからの変化量：SS

検査項目	プラセボ群 N=104		LCM 400 mg 群 N=204		LCM 600 mg 群 N=97	
	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
ALT (U/L)						
ベースライン	102	19.0	202	20.0	96	20.0
維持期間終了時	95	19.0	161	20.0	63	20.0
ベースラインからの変化量	95	0.0	161	0.0	63	1.0
AST (U/L)						
ベースライン	102	19.0	202	19.0	96	20.0
維持期間終了時	95	20.0	161	20.0	63	20.0
ベースラインからの変化量	95	1.0	161	0.0	63	0.0
ALP (U/L)						
ベースライン	102	88.0	202	89.0	96	89.5
維持期間終了時	95	82.0	161	90.0	63	93.0
ベースラインからの変化量	95	−3.0	161	0.0	63	0.0
GGT (U/L)						
ベースライン	102	39.5	202	44.0	96	52.5
維持期間終了時	95	39.0	161	45.0	63	55.0
ベースラインからの変化量	95	0.0	161	1.0	63	0.0
総ビリルビン (mg/dL)						
ベースライン	102	0.3	202	0.3	96	0.3
維持期間終了時	95	0.3	161	0.3	63	0.3
ベースラインからの変化量	95	0.0	161	0.0	63	0.0
総たん白 (g/dL)						
ベースライン	102	7.4	202	7.4	96	7.3
維持期間終了時	95	7.4	161	7.3	63	7.5
ベースラインからの変化量	95	−0.1	161	0.0	63	0.0
アルブミン (g/L)						
ベースライン	102	45.0	202	45.0	96	45.0
維持期間終了時	95	45.0	161	45.0	63	46.0
ベースラインからの変化量	95	0.0	161	0.0	63	0.0
尿素窒素 (mmol/L)						
ベースライン	102	4.6	202	4.5	96	3.9
維持期間終了時	95	4.6	160	4.6	63	4.6
ベースラインからの変化量	95	−0.4	160	0.0	63	0.4
クレアチニン (mg/dL)						
ベースライン	102	0.8	202	0.8	96	0.8
維持期間終了時	95	0.8	160	0.8	63	0.8
ベースラインからの変化量	95	0.0	160	0.0	63	0.0
重炭酸塩 (mmol/L)						
ベースライン	102	24.0	200	25.0	96	26.0
維持期間終了時	95	24.0	160	24.5	63	25.0
ベースラインからの変化量	95	0.0	160	0.0	63	−1.0
カルシウム (mg/dL)						
ベースライン	102	9.3	202	9.1	96	9.2
維持期間終了時	95	9.2	161	9.2	63	9.2
ベースラインからの変化量	95	−0.1	161	0.1	63	0.0

LCM：ラコサミド

注：維持期間終了時は維持期間を終了した被験者のデータのみを対象とした

SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 2.3.1、Table 13.2.1

表 2.7.6.7.3-29 血液生化学的検査のベースラインからの変化量：SS（続き）

検査項目	プラセボ群 N=104		LCM 400 mg 群 N=204		LCM 600 mg 群 N=97	
	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
クロール (mmol/L)						
ベースライン	102	105.0	202	104.0	96	104.0
維持期間終了時	95	103.0	160	104.0	63	104.0
ベースラインからの変化量	95	−1.0	160	−1.0	63	0.0
リン (mg/dL)						
ベースライン	102	3.7	202	3.5	96	3.6
維持期間終了時	95	3.5	161	3.6	63	3.6
ベースラインからの変化量	95	0.0	161	0.0	63	0.0
カリウム (mmol/L)						
ベースライン	102	4.4	202	4.4	96	4.3
維持期間終了時	95	4.3	160	4.3	63	4.3
ベースラインからの変化量	94	−0.2	160	−0.1	63	−0.1
ナトリウム (mmol/L)						
ベースライン	102	142.0	202	141.0	96	141.0
維持期間終了時	95	140.0	160	141.0	63	141.0
ベースラインからの変化量	95	−2.0	160	−0.5	63	−1.0
グルコース (mg/dL)						
ベースライン	102	84.0	201	85.0	96	83.0
維持期間終了時	95	84.0	161	87.0	63	86.0
ベースラインからの変化量	95	−2.0	161	1.0	63	2.0
総コレステロール (mmol/L)						
ベースライン	102	5.0	202	5.2	96	5.1
維持期間終了時	95	4.8	161	5.0	63	5.1
ベースラインからの変化量	95	−0.1	161	0.1	63	−0.1
トリグリセリド (mmol/L)						
ベースライン	102	1.2	202	1.4	96	1.3
維持期間終了時	95	1.2	161	1.4	63	1.5
ベースラインからの変化量	95	0.0	161	0.0	63	0.1
尿酸 (μmol/L)						
ベースライン	102	237.9	202	243.9	96	229.0
維持期間終了時	95	237.9	161	243.9	63	243.9
ベースラインからの変化量	95	−5.9	161	0.0	63	5.9

LCM：ラコサミド

注：維持期間終了時は維持期間を終了した被験者のデータのみを対象とした

SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 2.3.1、Table 13.2.1

表 2.7.6.7.3-30 尿検査のベースラインからの変化量：SS

検査項目	プラセボ群 N=104		LCM 400 mg 群 N=204		LCM 600 mg 群 N=97	
	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
pH						
ベースライン	102	6.0	195	6.0	93	6.0
維持期間終了時	91	6.0	154	6.0	56	6.0
ベースラインからの変化量	91	0.00	154	0.00	56	0.00
比重						
ベースライン	102	1.024	195	1.023	93	1.021
維持期間終了時	91	1.024	154	1.023	56	1.024
ベースラインからの変化量	91	0.000	154	0.000	56	0.002

LCM：ラコサミド

注：維持期間終了時は維持期間を終了した被験者のデータのみを対象とした

SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 2.3.1、Table 13.3.1

4） その他の安全性評価項目

i） バイタルサイン

バイタルサインについてベースラインの測定値、並びに増量期間終了時及び維持期間終了時のベースラインからの変化量を表 2.7.6.7.3-31 に示した。

収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数に臨床的に重要な変化は認められなかった。治験実施計画書で定義したバイタルサインの異常がみられたが、ラコサミド投与との関連は認められなかった。

表 2.7.6.7.3-31 バイタルサインのベースラインからの変化量：SS

検査項目		プラセボ群 N=104		LCM 400 mg 群 N=204		LCM 600 mg 群 N=97	
		例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差
収縮期血圧 (mmHg)							
ベースライン	測定値	104	119.5 ± 13.51	203	120.5 ± 13.66	97	122.5 ± 16.97
増量期間終了時	変化量	100	1.5 ± 13.61	175	2.5 ± 12.59	83	2.3 ± 13.29
維持期間終了時	変化量	93	0.6 ±12.90	160	2.5 ± 13.43	65	−0.5 ± 16.04
拡張期血圧 (mmHg)							
ベースライン	測定値	104	74.7 ± 8.29	203	76.4 ± 9.46	97	76.3 ± 9.24
増量期間終了時	変化量	100	−0.0 ± 8.11	175	0.9 ± 8.39	83	1.5 ± 8.89
維持期間終了時	変化量	93	−0.5 ± 8.62	160	0.5 ± 8.83	65	1.3 ± 9.60

LCM：ラコサミド

注：ベースラインは治験薬投与前に測定した

SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 2.3.1、Table 15.1.1

表 2.7.6.7.3-31　バイタルサインのベースラインからの変化量：SS（続き）

検査項目		プラセボ群 N=104		LCM 400 mg 群 N=204		LCM 600 mg 群 N=97	
		例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差
脈拍数 (拍/分)							
ベースライン	測定値	104	74.4 ± 11.36	203	74.4 ± 10.41	97	75.4 ± 9.27
増量期間終了時	変化量	100	0.7 ±11.14	175	0.8 ± 9.20	83	2.1 ± 9.19
維持期間終了時	変化量	93	0.9 ± 10.66	160	0.5 ± 11.44	65	0.7 ± 10.60

LCM：ラコサミド

注：ベースラインは治験薬投与前に測定した

SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 2.3.1、Table 15.1.1

ii)　体重

体重についてベースラインの測定値、並びに増量期間終了時及び維持期間終了時のベースラインからの変化量を表 2.7.6.7.3-32 に示した。

ラコサミド投与による体重の変化は認められなかった。LCM 400 mg 群の 3 例及び LCM 600 mg 群の 1 例に体重増加の有害事象が報告されたが、プラセボ群とラコサミド投与群の体重の変化量の平均値は同程度であった。

表 2.7.6.7.3-32　体重のベースラインからの変化量：SS

検査項目		プラセボ群 N=104		LCM 400 mg 群 N=204		LCM 600 mg 群 N=97	
		例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差
体重 (kg)							
ベースライン	測定値	104	75.7 ± 18.73	203	84.2 ± 21.61	97	81.2 ± 21.42
増量期間終了時	変化量	100	0.0 ± 2.16	175	0.0 ± 1.92	82	0.2 ± 3.30
維持期間終了時	変化量	93	0.6 ± 2.96	161	0.1 ± 2.98	65	0.2 ± 4.14

LCM：ラコサミド

注：ベースラインは治験薬投与前に測定した

SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 2.3.1、Table 15.5.1

iii)　12 誘導心電図

心拍数、RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔及び QTcB 間隔についてベースラインの測定値、並びに増量期間終了時及び維持期間終了時のベースラインからの変化量を表 2.7.6.7.3-33 に示した。

12 誘導心電図では、心拍数、RR 間隔、QRS 間隔及び QTcB 間隔のベースラインからの変化量の平均値に用量依存性は認められなかった。ラコサミド投与群で用量依存的に PR 間隔がわずかに延長した。維持期間終了時のベースラインからの PR 間隔の変化量の平均値は、プラセボ群、LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg 群でそれぞれ 1.2、4.4 及び 6.1 msec であった。これらの結果は、ラコサミドの血漿中濃度と相関がみられた。

12 誘導心電図所見に第一度房室ブロックが認められた被験者は、プラセボ群及びラコサミド投与群共に少なく、同程度であった。このうち、LCM 400 mg 群の 1 例に左脚ブロックの有害事象が報告された。

表 2.7.6.7.3-33　12 誘導心電図のベースラインからの変化量：SS

検査項目		プラセボ群 N=104		LCM 400 mg 群 N=204		LCM 600 mg 群 N=97	
		例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差
心拍数 (拍/分)							
ベースライン	測定値	104	69.6 ± 9.62	199	69.3 ± 10.04	97	71.5 ± 10.47
増量期間終了時	変化量	99	1.6 ± 8.51	171	2.8 ± 8.45	80	4.4 ± 9.21
維持期間終了時	変化量	95	1.2 ± 7.58	160	1.2 ± 9.29	65	0.7 ± 8.35
RR 間隔 (msec)							
ベースライン	測定値	104	879.7 ± 121.35	199	885.2 ± 128.75	97	859.3 ± 123.75
増量期間終了時	変化量	99	−21.8 ± 97.24	171	−36.0 ± 102.53	80	−51.9 ± 104.63
維持期間終了時	変化量	95	−17.2 ± 92.89	160	−18.7 ± 113.74	65	−11.1 ± 102.05
PR 間隔 (msec)							
ベースライン	測定値	104	158.5 ± 23.54	199	159.3 ± 21.21	97	152.3 ± 17.83
増量期間終了時	変化量	99	0.9 ± 14.65	171	2.4 ± 12.83	80	4.7 ± 12.63
維持期間終了時	変化量	95	1.2 ± 12.50	160	4.4 ± 11.55	65	6.1 ± 14.06
QRS 間隔 (msec)							
ベースライン	測定値	104	92.3 ± 11.02	199	93.2 ± 10.72	97	95.4 ± 12.28
増量期間終了時	変化量	99	−0.7 ± 8.03	171	1.7 ± 9.01	80	1.1 ± 8.90
維持期間終了時	変化量	95	1.5 ± 6.96	160	0.5 ± 8.59	65	2.3 ± 9.42
QTcB 間隔 (msec)							
ベースライン	測定値	104	407.1 ± 17.46	199	407.2 ± 20.57	97	406.3 ± 22.71
増量期間終了時	変化量	99	−0.5 ± 14.84	171	0.3 ± 17.33	80	5.0 ± 16.77
維持期間終了時	変化量	95	−0.0 ± 14.57	160	−2.3 ± 17.53	65	0.8 ± 14.35

LCM：ラコサミド、QTcB：Bazett 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔

注：ベースラインは治験薬投与前に測定した

SP754 試験総括報告書（5.3.5.1.3）Table 2.3.1、Table 14.1.1

(7)　結論

部分発作を有するてんかん患者を対象としたプラセボ対照二重盲検第 III 相比較試験により、ラコサミド 400 mg/日又は 600 mg/日投与（それぞれ 200 mg 又は 300 mg を 1 日 2 回投与）は、既承認の抗てんかん薬 1～3 剤との併用により、二次性全般化発作を含むコントロール不十分な部分発作を有する患者に対して効果を有することが示された。

LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg 群は、観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少がプラセボ群に比べて大きく、統計学的に有意であった（それぞれ p=0.0078 及び p=0.0061）。また、プラセボ群に対する LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg 群の部分発作回数の減少率は、それぞれ 21.6%（95%信頼区間：6.3%～34.5%）及び 24.6%（95%信頼区間：7.8%～38.3%）であった。

同様の結果は、観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレートについても認められた。プラセボ群、LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg 群の 50%レスポンダーレートはそれぞれ 18.3%、38.3%及び 41.2%であり、LCM 400 mg 群及び LCM 600 mg 群はプラセボ群と比べて高く、統計学的に有意であった（それぞれ p=0.0004 及び p=0.0005）。

治療期間で最も多く認められた有害事象は、浮動性めまいであり、用量相関がみられた。有害事象の発現率は、維持期間よりも増量期間で高かったが、増量期間と維持期間に発現した有害事象は類似していた。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、維持期間よりも増量期間で高く、多くが LCM 600 mg 群で発現したが、ほとんどが増量期間での発現であった。また、臨床検査値、バイタルサイン及び体重の包括的な評価では、ラコサミド投与に関連すると考えられる異常は認められなかった。12 誘導心電図では、ラコサミド投与群で用量依存的に PR 間隔がわずかに延長する傾向が認められたが、その他のパラメータではベースラインからの変化量に用量依存性は認められなかった。以上より、ラコサミド 400 mg/日及び 600 mg/日投与の忍容性が認められた。

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）

治験方法の概略（表 2.7.6.7.4-1）及び結果の要約を示した。

表 2.7.6.7.4-1　治験方法の概略

項目	内容
標題	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（200 mg/日及び 400 mg/日）併用投与における有効性及び安全性を検討するための多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験
開発の相	第 III 相
目的	主要目的： 発作コントロールが得られていない部分発作（二次性全般化発作を含む）を有するてんかん患者［迷走神経刺激療法（VNS）併用の有無を問わない］を対象に、ラコサミドを1、2又は3剤の抗てんかん薬と併用投与した時の有効性を評価する。 副次目的： ラコサミドの安全性を評価し、用量反応性についても有効性及び安全性の観点から評価する。また、ラコサミド及び併用する抗てんかん薬の経口投与時の定常状態の血漿中濃度を検討する。
治験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較
治験方法	各被験者の治験実施期間は最長で 26 週間とした。8 週間の観察期間に続く 16 週間の治療期間［増量期間（4 週間）及び維持期間（12 週間）］の後、ラコサミドの長期投与の安全性データを収集することを目的とした非盲検の長期継続投与試験（SP774 試験）に移行する場合は 2 週間の移行期間を、治験を中止又は SP774 試験に移行しない場合は 2 週間の減量期間を設けた。 観察期間にベースラインデータを収集後、適格性を満たした被験者をプラセボ群、ラコサミド 200 mg/日投与群（LCM 200 mg 群）又は 400 mg/日投与群（LCM 400 mg 群）のいずれかの群に、二重盲検下で 1：1：1 の割合で無作為に割り付けることとした。増量期間中は、割り付けられた投与群に応じた用量まで強制的に増量することとし、その後の維持期間では、増量された用量を維持することとした。なお、忍容性に問題があった場合は、増量期間終了時に 1 段階（100 mg/日）減量することを認めた。 維持期間を完了し SP774 試験への参加を選択した被験者は、移行期間に移行することとし、増量期間又は維持期間を完了できず治験を中止した被験者及び SP774 試験への参加を選択しなかった被験者は、減量期間に移行することとした。

表 2.7.6.7.4-1　治験方法の概略（続き）

項目	内容
併用薬及び併用療法	併用抗てんかん薬： VNS の治療の有無に関わらず、1～3 剤の抗てんかん薬を併用可能とした。抗てんかん薬は、観察期間開始 4 週間以上前から一定の用法用量で使用し、治験期間を通じて変更してはならないこととした。 併用制限薬及び併用制限療法： アンフェタミン及び鎮静性抗ヒスタミン剤：治験期間を通じて用法用量を変更せずに使用する場合のみ併用可能とした。 抗不安剤及び催眠鎮静剤：てんかん以外の治療を目的とし、用法用量を変更せずに低用量で使用する場合（ジアゼパム 5 mg/日）のみ併用可能とした。 VNS：治験参加の 6 ヵ月以上前に開始しており、観察期間開始 4 週間以上前から設定が一定に保たれ、治験期間を通じて変更してはならないこととした。 緊急処置薬： ベンゾジアゼピン系薬剤は、群発発作により数えられない回数の発作が起きた場合の発作コントロールとして使用できることとした（頓用での常用は禁止）。増量期間及び維持期間は各期間で 1 回まで（24 時間以内に 3 回の投与が可能）とし、移行期間又は減量期間は治験責任医師又は治験分担医師の判断で使用してもよいこととした。観察期間は使用禁止とした。 併用禁止薬： 神経遮断薬、モノアミンオキシダーゼ阻害薬、バルビツール酸系薬（てんかんの治療は除く）、麻薬性鎮痛薬
被験者数	計画例数：登録例数 577 例、無作為化例数 462 例（各投与群 154 例） 登録例数：546 例、無作為化例数：485 例、完了例数：399 例 安全性解析対象集団（SS）：485 例、最大の解析対象集団（FAS）：477 例、 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：399 例 【被験者数設定の根拠】 米国及び欧州における申請の各主要評価項目の解析に必要な被験者数を設定した。 米国： SP667 試験の臨床試験成績から、観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量についてエフェクトサイズを 0.371 と仮定した。エフェクトサイズは、28 日あたりの部分発作回数の変化量を対数変換した値のプラセボ群との差を−0.286、その標準偏差を 0.77 として算出した。−0.286 のプラセボ群との差は、指数で戻した場合、プラセボ群に対する約 25%の減少効果に相当する。このエフェクトサイズで、検出力を 90%、有意水準 5%の両側検定とすると、プラセボ群及び LCM 400 mg 群で各 154 例の被験者が必要と考えられた。

表 2.7.6.7.4-1　治験方法の概略（続き）

項目	内容
被験者数（続き）	欧州： SP667 試験の臨床試験成績から、プラセボ群及び LCM 400 mg 群の 50%レスポンダーレートをそれぞれ 24%及び 39.5%と仮定すると、有意水準 5%の両側連続修正カイ二乗検定により、プラセボ群及び LCM 400 mg 群で各 154 例の被験者であれば約 80%の検出力が得られる。なお、この被験者数でプラセボ群の 50%レスポンダーレートを 24%と仮定すると、LCM 400 mg 群の 50%レスポンダーレートが 42%であれば、約 90%の検出力になることが期待された。 以上より、プラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群で各 154 例の計 462 例の被験者が必要と考えられ、577 例の被験者を登録することにより、有効性の主要解析に必要な被験者を得られることが期待された。
対象	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
主な選択/除外基準	選択基準： 1) 16 歳以上 70 歳以下の男性又は女性 2) 国際抗てんかん連盟による「てんかん発作の臨床・脳波分類（1981）」により、単純部分発作及び／又は複雑部分発作（共に二次性全般化発作を含む）を伴うてんかんと診断された患者 ・ 脳波及び磁気共鳴画像又はコンピュータ断層撮影の所見が、てんかんによる部分発作の診断と一致すること 3) 2 剤以上の抗てんかん薬（併用又は順次投与）による治療を過去に受けたにも関わらず、部分発作が 2 年以上認められており、更に観察期間開始前 8 週間に平均して 28 日あたり 4 回以上の部分発作が認められ、発作消失期間が 21 日以内である患者 ・ 単純部分発作の場合は、運動徴候を認める患者のみが選択基準を満たすものとする 4) VNS の治療の有無に関わらず、一定の用法用量で 1～3 剤の抗てんかん薬による治療を受けている患者。VNS の治療は治験参加の 6 ヵ月以上前に開始しており、併用する抗てんかん薬の用法用量及び VNS の設定が、観察期間開始 4 週間以上前から一定に保たれている患者

表 2.7.6.7.4-1　治験方法の概略（続き）

項目	内容
主な選択/除外基準（続き）	除外基準： 1)　過去に他の試験でラコサミドの投与を受けたことがある患者 2)　ALT、AST、ALP 又は総ビリルビンが正常上限値の 2 倍以上の患者 3)　観察期間開始時に腎機能障害が認められる患者（以下の計算式で CL_{CR} が 50 mL/分未満） 成人男性：CL_{CR}=(140−年齢)×体重[kg]/(72×血清クレアチニン[mg/dL]) 成人女性：CL_{CR}={(140−年齢)×体重[kg]/(72×血清クレアチニン[mg/dL])}×0.85 4)　座位 3 分間経過後、拡張期血圧が 50 mmHg 未満若しくは 105 mmHg 超、又は脈拍数が 50 拍/分未満若しくは 110 拍/分超の患者。心電図の心拍数が 50 拍/分未満又は 110 拍/分超の患者 5)　臨床的に重要な心電図異常が認められる患者（男性では 450 msec 以上、女性では 470 msec 以上の QTc 間隔の延長等） 6)　てんかん発作と混同されることがある心因性発作等の非てんかん発作を有する患者 7)　治験登録前 8 週間以内に群発発作により数えられない回数の発作（発作の持続が 30 分未満で、個々の発作の始まりと終わりが区別できないような頻度で数回の発作が起きる）が起きた患者 8)　全般発作の既往がある患者 9)　治験登録前 12 ヵ月以内にてんかん重積状態の既往がある患者 10)　進行性の中枢神経系の構造的病変又は進行性の脳障害が認められる患者 11)　治験登録前 4 週間以内に中枢神経系に影響を及ぼす以下の薬剤のいずれかを定期的に服用していた患者：神経遮断薬、モノアミンオキシダーゼ阻害薬、バルビツール酸系薬（抗けいれん薬としての併用療法は除く）、麻薬性鎮痛薬
治験薬、投与量及び投与方法	治験薬： ラコサミド 50 mg 錠：バッチ番号 231980、233910、0405120002、0409090006 ラコサミド 100 mg 錠：バッチ番号 232010、0410060005 対照薬： プラセボ錠：バッチ番号 231970、233880、233870、233890、0406250006

表 2.7.6.7.4-1　治験方法の概略（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験薬、投与量及び投与方法（続き）</td><td>
投与量及び投与方法：
1)　増量期間
増量期間開始時に、プラセボ又はラコサミド 100 mg/日のいずれかで投与を開始した。LCM 400 mg 群の被験者には、ラコサミド 100 mg/日の投与を開始し、毎週 100 mg/日ずつ増量し、4 週目の開始時に 400 mg/日になるようにした。LCM 200 mg 群の被験者には、最初の 2 週間はプラセボを投与し、3 週目からラコサミド 100 mg/日の投与を開始し、4 週目の開始時に 100 mg/日増量し、200 mg/日になるようにした。下表に各投与群における増量期間の投与量を示した。
なお、忍容性に問題があった場合は、増量期間終了時に 1 段階（100 mg/日）減量することを認めた。増量期間の初期に忍容性に問題があった被験者又は 1 段階減量したにも関わらず忍容性に問題があった被験者は治験を中止した。一度減量した場合は、再度増量することを認めなかった。
<table>
<tr><th rowspan="2">投与群</th><th colspan="4">増量期間 (4 週間)</th></tr>
<tr><th>1 週目</th><th>2 週目</th><th>3 週目</th><th>4 週目</th></tr>
<tr><td>LCM 400 mg 群</td><td>100 mg/日</td><td>200 mg/日</td><td>300 mg/日</td><td>400 mg/日</td></tr>
<tr><td>LCM 200 mg 群</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td><td>100 mg/日</td><td>200 mg/日</td></tr>
<tr><td>プラセボ群</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td></tr>
</table>
LCM：ラコサミド

2)　維持期間
増量期間を終了した被験者は維持期間に移行し、割り付けられた用量又は 1 段階（100 mg/日）減量した被験者は減量した用量を 12 週間投与した。維持期間で減量が必要になった被験者は治験を中止した。

3)　移行期間又は減量期間
維持期間を完了し非盲検の長期継続投与試験（SP774 試験）への参加を選択した被験者は、移行期間へ進み、二重盲検下で維持期間を完了した時点の用量を 2 週間で 200 mg/日に調整した。増量期間又は維持期間を完了できず治験を中止した被験者及び SP774 試験への参加を選択しなかった被験者は、2 週間の減量期間に進み、二重盲検下で毎週 200 mg/日ずつ減量した。下表に各投与群における移行期間・減量期間の投与量を示した。
<table>
<tr><th rowspan="2">投与群</th><th colspan="2">移行期間 (2 週間)</th></tr>
<tr><th>1 週目</th><th>2 週目</th></tr>
<tr><td>LCM 400 mg 群 a)</td><td>200 mg/日</td><td>200 mg/日</td></tr>
<tr><td>LCM 200 mg 群 b)</td><td>200 mg/日</td><td>200 mg/日</td></tr>
<tr><td>プラセボ群</td><td>100 mg/日</td><td>200 mg/日</td></tr>
</table>
LCM：ラコサミド
a)　300 mg/日に減量した被験者を含む
b)　100 mg/日に減量した被験者を含む

<table>
<tr><th rowspan="2">投与群</th><th colspan="2">減量期間 (2 週間)</th></tr>
<tr><th>1 週目</th><th>2 週目</th></tr>
<tr><td>LCM 400 mg 群 a)</td><td>200 mg/日</td><td>プラセボ</td></tr>
<tr><td>LCM 200 mg 群 b)</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td></tr>
<tr><td>プラセボ群</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td></tr>
</table>
LCM：ラコサミド
a)　300 mg/日に減量した被験者を含む
b)　100 mg/日に減量した被験者を含む

治験薬はいずれの期間も朝・夕 1 日 2 回経口投与した。
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.7.4-1　治験方法の概略（続き）

項目		内容
投与期間		最長投与期間 18 週間 ・　増量期間 4 週間 ・　維持期間 12 週間 ・　移行期間又は減量期間 2 週間
評価項目	有効性	主要評価項目： ・　観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量 ・　観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレート（維持期間の 28 日あたりの部分発作回数が観察期間に比べて 50%以上減少した被験者の割合） （米国における申請では部分発作回数の変化量を、欧州における申請では 50%レスポンダーレートをそれぞれ主要評価項目とし、他方は副次評価項目とした。） 主な副次評価項目： ・　観察期間に対する治療期間（増量期間+維持期間）の 28 日あたりの部分発作回数の変化量 ・　観察期間に対する治療期間（増量期間+維持期間）の 50%レスポンダーレート ・　観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率 ・　観察期間に対する治療期間（増量期間+維持期間）の 28 日あたりの部分発作回数の減少率 ・　観察期間に対する維持期間の減少率カテゴリー別改善効果［28 日あたりの部分発作回数の減少率が 75%以上減少、50%以上 75%未満減少、25%以上 50%未満減少、不変（25%未満減少から 25%未満増加）、増加（25%以上増加）した被験者］ ・　観察期間に対する治療期間（増量期間+維持期間）の減少率カテゴリー別改善効果 ・　維持期間における発作消失被験者の割合 ・　維持期間における発作消失日数の割合 ・　観察期間に対する治療期間（増量期間+維持期間）の部分発作回数の減少率の推移
	QOL（ヘルスアウトカム評価）	ベースラインに対する維持期間終了時のてんかん患者用 QOL 質問票（QOLIE-31）の評価の変化
	安全性	有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体的所見、神経学的検査、12 誘導心電図
	薬物動態	ラコサミドの血漿中濃度、併用抗てんかん薬の血漿中濃度
統計解析方法		解析対象集団の定義： SS：無作為化され、治験薬を 1 回以上投与された被験者 FAS：無作為化され、治験薬投与後の有効性評価が 1 回以上実施された被験者 PPS：FAS のうち、維持期間の有効性評価が 1 回以上実施され、かつ治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者 有効性の解析は FAS を対象とし、また PPS についても解析した。安全性及び薬物動態の解析は SS を対象とした。

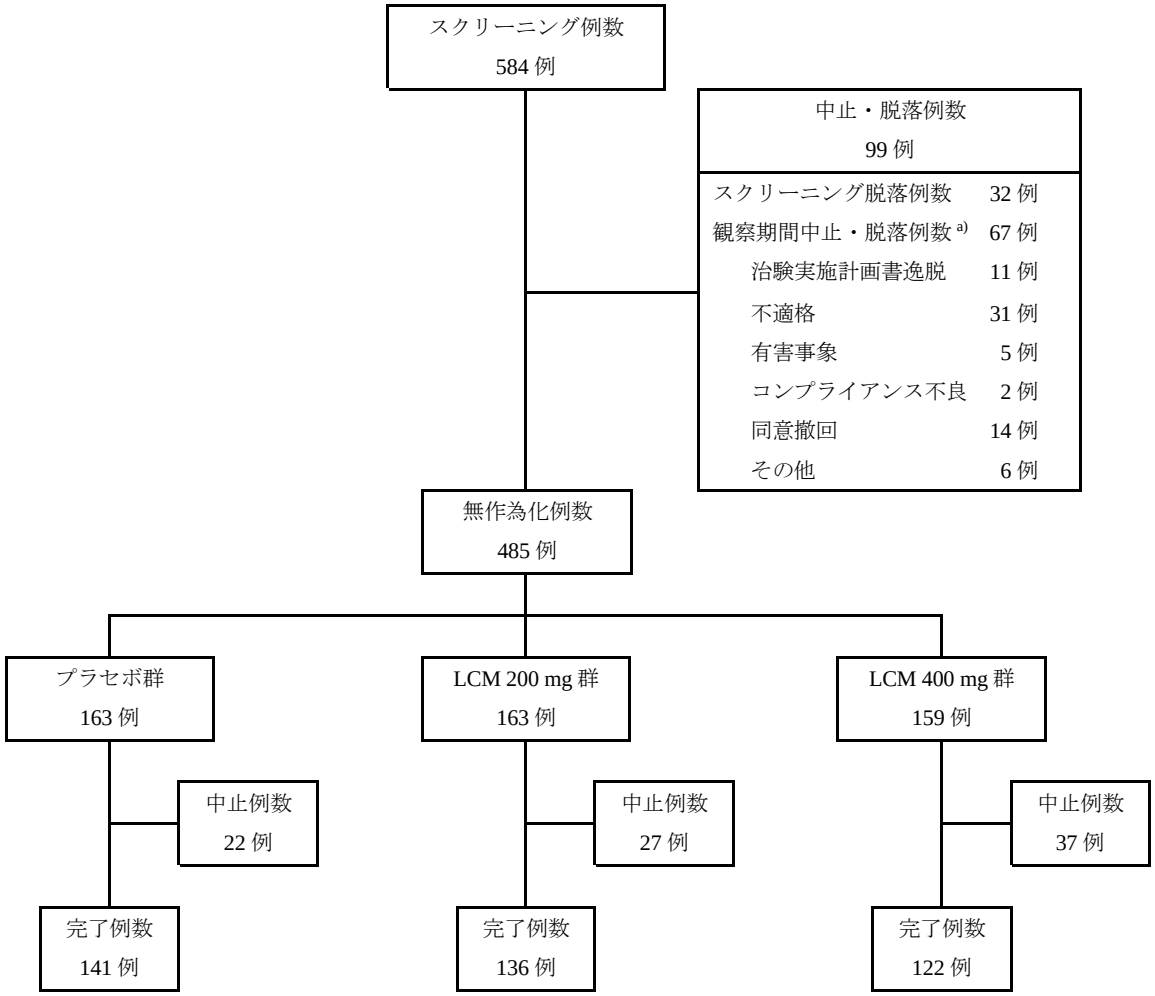
表 2.7.6.7.4-1　治験方法の概略（続き）

項目	内容
統計解析方法（続き）	有効性： 観察期間及び維持期間の 28 日あたりの部分発作回数を算出した。対数変換した維持期間の 28 日あたりの部分発作回数について、投与群及び併合した実施医療機関を固定因子とし、対数変換した観察期間の 28 日あたりの平均部分発作回数を共変量とした共分散分析を実施し、最小二乗平均にてラコサミド投与群とプラセボ群を比較した。また、観察期間から維持期間への 50%以上の改善の評価は二分法により行った。ラコサミド投与群とプラセボ群の 50%レスポンダーレートを投与群及び併合した実施医療機関を固定因子としたロジスティック回帰モデルを用いて比較した。 両評価項目共にプラセボとの比較は、高用量（400 mg/日）から順に階層的に行った。本治験では高用量の LCM 400 mg 群がプラセボ群に対して統計学的に有意な場合（有意水準：$p<0.05$）、ラコサミドの効果ありとした。 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、身体的所見及び 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	75 名
治験実施医療機関	75 医療機関（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）
公表文献	Halász P, et.al. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial. Epilepsia. 2009;50:443-53.
治験実施期間	2004 年 6 月～2006 年 1 月

(1)　被験者の内訳

本治験での被験者の内訳を図 2.7.6.7.4-1 に、被験者及び中止理由の内訳を表 2.7.6.7.4-2 に示した。

本治験では 584 例がスクリーニングされ、546 例が登録された。このうち、無作為化され、少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた 485 例を SS とした。また、治験薬投与後の有効性評価が 1 回以上実施された 477 例を FAS とし、このうち、維持期間の有効性評価が 1 回以上実施され、かつ治験実施計画書からの重大な逸脱がない 399 例を PPS とした。



LCM：ラコサミド

a) 複数の中止・脱落理由に該当する重複例を含む

SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 2.1.1、Table 2.2.1、Table 2.3.1

図 2.7.6.7.4-1 被験者の内訳

表 2.7.6.7.4-2　被験者及び中止理由の内訳：SS

	プラセボ群 N=163	LCM 200 mg 群 N=163	LCM 400 mg 群 N=159	合計 N=485
	例数 (%)			
無作為化例	163 (100)	163 (100)	159 (100)	485 (100)
増量期間完了例	148 (90.8)	151 (92.6)	136 (85.5)	435 (89.7)
維持期間前減量例	2 (1.2)	10 (6.1)	18 (11.3)	30 (6.2)
維持期間完了例	143 (87.7)	137 (84.0)	123 (77.4)	403 (83.1)
完了例	141 (86.5)	136 (83.4)	122 (76.7)	399 (82.3)
中止例	22 (13.5)	27 (16.6)	37 (23.3)	86 (17.7)
中止理由 [a)]				
治験実施計画書逸脱	1 (0.6)	2 (1.2)	2 (1.3)	5 (1.0)
効果不十分	3 (1.8)	2 (1.2)	0	5 (1.0)
有害事象	9 (5.5)	10 (6.1)	25 (15.7)	44 (9.1)
コンプライアンス不良	2 (1.2)	2 (1.2)	3 (1.9)	7 (1.4)
同意撤回	5 (3.1)	8 (4.9)	5 (3.1)	18 (3.7)
追跡不能	3 (1.8)	1 (0.6)	0	4 (0.8)
その他	2 (1.2)	2 (1.2)	2 (1.3)	6 (1.2)

LCM：ラコサミド

a)　複数の中止理由に該当する重複例を含む

SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 2.2.1、Table 2.3.1

(2)　被験者背景

1)　人口統計学的特性

SS での人口統計学的特性を表 2.7.6.7.4-3 に示した。

性別は、プラセボ群及び LCM 200 mg 群では男性の割合が高く（男性約 55%、女性約 45%）、LCM 400 mg 群では女性の割合が高かった（男性 43.4%、女性 56.6%）。

その他の被験者背景は、各投与群で同様であった。また、FAS 及び PPS の被験者背景も SS と同様であった。

表 2.7.6.7.4-3　人口統計学的特性：SS

		プラセボ群 N=163	LCM 200 mg 群 N=163	LCM 400 mg 群 N=159	合計 N=485
性別、例数 (%)	男性	91 (55.8)	90 (55.2)	69 (43.4)	250 (51.5)
	女性	72 (44.2)	73 (44.8)	90 (56.6)	235 (48.5)
人種、例数 (%)	白人	162 (99.4)	162 (99.4)	157 (98.7)	481 (99.2)
	黒人	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
	アジア人	1 (0.6)	0	2 (1.3)	3 (0.6)
	その他	0	0	0	0
年齢 (歳)	平均値 ± 標準偏差	38.5 ± 10.93	36.9 ± 11.70	37.9 ± 12.96	37.8 ± 11.88
	中央値	40.0	36.0	37.0	37.0
	最小値 – 最大値	17 – 63	16 – 66	16 – 70	16 – 70
年齢グループ、例数 (%)	65 歳未満	163 (100)	161 (98.8)	155 (97.5)	479 (98.8)
	65 歳以上	0	2 (1.2)	4 (2.5)	6 (1.2)
身長 (cm)	平均値 ± 標準偏差	169.6 ± 9.52	172.1 ± 9.03	168.6 ± 9.73	170.1 ± 9.52
	中央値	169.0	173.0	169.0	170.0
	最小値 – 最大値	148.0 – 195.0	150.0 – 195.0	142.0 – 196.0	142.0 – 196.0
体重 (kg)	平均値 ± 標準偏差	74.7 ± 17.06	74.9 ± 16.93	72.2 ± 16.90	74.0 ± 16.97
	中央値	73.0	73.0	69.0	72.3
	最小値 – 最大値	40.0 – 122.3	39.5 – 137.0	36.0 – 116.0	36.0 – 137.0
BMI (kg/m^2)	平均値 ± 標準偏差	25.9 ± 5.01	25.2 ± 4.79	25.3 ± 5.09	25.4 ± 4.96
	中央値	25.5	24.8	24.5	25.0
	最小値 – 最大値	15.9 – 41.8	15.4 – 43.2	15.0 – 38.8	15.0 – 43.2

LCM：ラコサミド

SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 3.1.1

2)　疾患特性

FAS でのベースラインの疾患特性を表 2.7.6.7.4-4 に示した。

各投与群のベースラインの疾患特性は同様であった。また、SS 及び PPS のベースラインの疾患特性も FAS と同様であった。

表 2.7.6.7.4-4　疾患特性：FAS

		プラセボ群 N=159	LCM 200 mg群 N=160	LCM 400 mg群 N=158	合計 N=477
平均罹病期間 (年)		21.3	22.9	22.8	22.3
病因、例数 (%)	遺伝的要因	0	4 (2.5)	1 (0.6)	5 (1.0)
	先天異常	15 (9.4)	18 (11.3)	21 (13.3)	54 (11.3)
	出生前・周産期障害	17 (10.7)	22 (13.8)	18 (11.4)	57 (11.9)
	外傷	23 (14.5)	18 (11.3)	22 (13.9)	63 (13.2)
	感染	15 (9.4)	14 (8.8)	22 (13.9)	51 (10.7)
	血管性要因	5 (3.1)	8 (5.0)	6 (3.8)	19 (4.0)
	中毒性要因	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
	退行性要因	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (0.6)
	特発性要因	46 (28.9)	42 (26.3)	35 (22.2)	123 (25.8)
	その他	41 (25.8)	37 (23.1)	38 (24.1)	116 (24.3)
てんかん発作型分類、例数 (%)	単純部分発作	60 (37.7)	65 (40.6)	57 (36.1)	182 (38.2)
	複雑部分発作	135 (84.9)	141 (88.1)	145 (91.8)	421 (88.3)
	二次性全般化発作	127 (79.9)	123 (76.9)	126 (79.7)	376 (78.8)

LCM：ラコサミド

SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 3.3.2、Table 3.4.2

3)　併用療法

FAS での抗てんかん薬の過去の使用歴及び治験薬投与期間（増量期間、維持期間、移行期間又は減量期間）に併用した抗てんかん薬を表 2.7.6.7.4-5 に示した。

抗てんかん薬の併用薬剤数は、1 剤併用が 477 例中 63 例（13.2%）、2 剤併用が 477 例中 238 例（49.9%）、3 剤併用が 477 例中 176 例（36.9%）であった。併用した抗てんかん薬で最も多かった薬剤はカルバマゼピンで、次いでラモトリギン、トピラマートであった。

表 2.7.6.7.4-5 抗てんかん薬の過去の使用歴及び治験薬投与期間に併用した抗てんかん薬：FAS

		プラセボ群 N=159	LCM 200 mg 群 N=160	LCM 400 mg 群 N=158	合計 N=477
		例数 (%)			
治験開始までに使用した抗てんかん薬の薬剤数(治験開始時に併用していた抗てんかん薬を除く)	1～3 剤	49 (30.8)	46 (28.8)	47 (29.7)	142 (29.8)
	4～6 剤	53 (33.3)	54 (33.8)	49 (31.0)	156 (32.7)
	7 剤以上	56 (35.2)	56 (35.0)	62 (39.2)	174 (36.5)
	不明	1 (0.6)	4 (2.5)	0	5 (1.0)
治験開始時の抗てんかん薬の併用薬剤数 a)	1 剤	21 (13.2)	17 (10.6)	25 (15.8)	63 (13.2)
	2 剤	82 (51.6)	77 (48.1)	79 (50.0)	238 (49.9)
	3 剤	56 (35.2)	66 (41.3)	54 (34.2)	176 (36.9)
治験薬投与期間に抗てんかん薬を 1 剤以上併用していた被験者		159 (100)	160 (100)	158 (100)	477 (100)
治験薬投与期間に併用していた抗てんかん薬					
カルバマゼピン		70 (44.0)	85 (53.1)	72 (45.6)	227 (47.6)
oxcarbazepine		26 (16.4)	26 (16.3)	23 (14.6)	75 (15.7)
ラモトリギン		50 (31.4)	44 (27.5)	52 (32.9)	146 (30.6)
トピラマート		43 (27.0)	50 (31.3)	42 (26.6)	135 (28.3)
レベチラセタム		30 (18.9)	28 (17.5)	36 (22.8)	94 (19.7)
Ergenyl chrono b)		26 (16.4)	24 (15.0)	27 (17.1)	77 (16.1)
バルプロ酸ナトリウム		26 (16.4)	22 (13.8)	20 (12.7)	68 (14.3)
バルプロ酸		4 (2.5)	4 (2.5)	4 (2.5)	12 (2.5)
tiagabine hydrochloride		5 (3.1)	2 (1.3)	2 (1.3)	9 (1.9)
tiagabine		0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
valpromide		1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
クロナゼパム		19 (11.9)	19 (11.9)	15 (9.5)	53 (11.1)
クロバザム		9 (5.7)	14 (8.8)	12 (7.6)	35 (7.3)
ジアゼパム		3 (1.9)	1 (0.6)	2 (1.3)	6 (1.3)
ロラゼパム		0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
クロラゼプ酸二カリウム		0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
ガバペンチン		10 (6.3)	13 (8.1)	9 (5.7)	32 (6.7)
プレガバリン		2 (1.3)	1 (0.6)	4 (2.5)	7 (1.5)
フェニトイン		11 (6.9)	9 (5.6)	9 (5.7)	29 (6.1)
フェニトインナトリウム		3 (1.9)	4 (2.5)	3 (1.9)	10 (2.1)
Zentronal c)		1 (0.6)	0	0	1 (0.2)

LCM：ラコサミド

a) 「Ergenyl chrono、バルプロ酸ナトリウム、バルプロ酸及び valpromide」、「フェニトイン及びフェニトインナトリウム」、「メチルフェノバルビタール、フェノバルビタール及びプリミドン」は、いずれも合わせて 1 剤として集計した

b) バルプロ酸ナトリウム・バルプロ酸の合剤

c) フェニトイン

SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 6.6.2、Table 6.7.1

表 2.7.6.7.4-5　抗てんかん薬の過去の使用歴及び治験薬投与期間に併用した抗てんかん薬：FAS（続き）

	プラセボ群 N=159	LCM 200 mg 群 N=160	LCM 400 mg 群 N=158	合計 N=477
	例数 (%)			
治験薬投与期間に併用していた抗てんかん薬(続き)				
メチルフェノバルビタール	7 (4.4)	7 (4.4)	4 (2.5)	18 (3.8)
フェノバルビタール	7 (4.4)	7 (4.4)	4 (2.5)	18 (3.8)
プリミドン	6 (3.8)	6 (3.8)	5 (3.2)	17 (3.6)
benzobarbital	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.4)
チオペンタール	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
ミダゾラム	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.4)
アセタゾラミド	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
アセタゾラミドナトリウム	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
エトスクシミド	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)

LCM：ラコサミド

a)　「Ergenyl chrono、バルプロ酸ナトリウム、バルプロ酸及び valpromide」、「フェニトイン及びフェニトインナトリウム」、「メチルフェノバルビタール、フェノバルビタール及びプリミドン」は、いずれも合わせて 1 剤として集計した

b)　バルプロ酸ナトリウム・バルプロ酸の合剤

c)　フェニトイン

SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 6.6.2、Table 6.7.1

（3）　有効性

1）　主要評価項目

米国における申請では部分発作回数の変化量を、欧州における申請では 50%レスポンダーレートをそれぞれ主要評価項目とし、他方は副次評価項目とした。

i）　観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量

観察期間及び維持期間の 28 日あたりの部分発作回数並びに観察期間に対する維持期間の変化量を表 2.7.6.7.4-6 に示した。

FAS を対象としたプラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群の 28 日あたりの部分発作回数の中央値は、観察期間がそれぞれ 9.9、11.5 及び 10.3 回、維持期間がそれぞれ 7.6、7.2 及び 6.7 回であった。

表 2.7.6.7.4-6　観察期間及び維持期間の 28 日あたりの部分発作回数並びに観察期間に対する維持期間の変化量：FAS

部分発作回数 (中央値)	プラセボ群 N=159	LCM 200 mg 群 N=160	LCM 400 mg 群 N=158
観察期間	9.9	11.5	10.3
維持期間	7.6	7.2	6.7
観察期間に対する維持期間の変化量 [a)]	−2.6	−3.6	−3.4

LCM：ラコサミド

注：維持期間は、維持期間開始前に中止した被験者の増量期間のデータを含む

a)　個々の被験者の観察期間からの変化量の中央値

SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 2.3.2、Table 8.1.1

共分散分析モデル[注 1)]による、観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量の解析結果を表 2.7.6.7.4-7 に示した。

共分散分析を用いて、観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量をプラセボ群と高用量から順に階層的に検定したところ、LCM 400 mg 群及び LCM 200 mg 群はいずれもプラセボ群と比較して減少が大きく、統計学的に有意であった（それぞれ p=0.0325 及び p=0.0223）。

プラセボ群に対する減少率は LCM 400 mg 群及び LCM 200 mg 群でそれぞれ 15.0%（95%信頼区間：1.4%～26.8%）及び 14.4%（95%信頼区間：2.2%～25.1%）であった。

表 2.7.6.7.4-7　ラコサミド投与群の観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量のプラセボ群に対する比較：FAS

	プラセボ群 N=159	LCM 200 mg 群 N=160	LCM 400 mg 群 N=158
対数変換値の最小二乗平均	2.418	2.272	2.255
プラセボ群との差 (標準誤差)	—	−0.155 (0.07)	−0.163 (0.08)
p 値	—	0.0223	0.0325
プラセボ群に対する減少率 (%) [a)]	—	14.4	15.0
減少率の 95%信頼区間	—	2.2, 25.1	1.4, 26.8

LCM：ラコサミド

a)　プラセボ群に対する減少率 (%)=100 × {1 − exp(最小二乗平均のラコサミド投与群とプラセボ群の差)}

SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 2.3.2、Table 8.23.1

PPS（プラセボ群 138 例、LCM 200 mg 群 140 例及び LCM 400 mg 群 121 例）を対象としたプラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群の観察期間及び維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の中央値は、FAS での結果と同様であった。

共分散分析を用いて、観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量をプラセボ群と高用量から順に階層的に検定したところ、LCM 400 mg 群及び LCM 200 mg 群はいずれも

注1)　共分散分析モデルは維持期間における対数変換した28日あたりの部分発作回数を目的変数、投与群及び併合した実施医療機関を固定因子、観察期間における対数変換した28日あたりの平均部分発作回数を共変量とした。

プラセボ群と比較して減少が大きく、統計学的に有意であり（それぞれ p=0.0119 及び p=0.0430）、PPS でも FAS と同様の結果が認められた。

プラセボ群に対する減少率は LCM 400 mg 群及び LCM 200 mg 群でそれぞれ 19.2%及び 13.6%であった。

ii) 観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレート

観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレート及びプラセボ群に対する比較を表 2.7.6.7.4-8 に示した。

FAS を対象とした維持期間の 50%レスポンダーレートは、プラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群でそれぞれ 25.8%、35.0%及び 40.5%であった。

ロジスティック回帰分析を用いて、維持期間の 50%レスポンダーレートをプラセボ群と高用量から順に階層的に検定したところ、LCM 400 mg 群はプラセボ群に対するオッズ比が高く、統計学的に有意であった（p=0.0063）。LCM 200 mg 群の 50%レスポンダーレートはプラセボ群よりも高かったが、オッズ比は統計学的に有意ではなかった（p=0.0735）。

表 2.7.6.7.4-8 観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレートの投与群別の比較：FAS

	プラセボ群 N=159	LCM 200 mg 群 N=160	LCM 400 mg 群 N=158
50%レスポンダーレート (%)	25.8	35.0	40.5
プラセボ群との差	—	9.2	14.7
オッズ比	—	1.6	2.0
オッズ比の 95%信頼区間	—	1.0, 2.6	1.2, 3.2
オッズ比の p 値	—	0.0735	0.0063

LCM：ラコサミド

SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 2.3.2、Table 8.28.1

PPS を対象としたプラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群の維持期間の 50%レスポンダーレートは、FAS での結果と同様であった。

ロジスティック回帰分析を用いて、維持期間の 50%レスポンダーレートをプラセボ群と高用量から順に階層的に検定したところ、LCM 400 mg 群はプラセボ群に対するオッズ比が高く、統計学的に有意であり（p=0.0029）、PPS でも FAS と同様の結果が認められた。

2) 副次評価項目

i) 観察期間に対する治療期間（増量期間+維持期間）の 28 日あたりの部分発作回数の変化量

観察期間及び治療期間の 28 日あたりの部分発作回数並びに観察期間に対する治療期間の変化量を表 2.7.6.7.4-9 に示した。

プラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群の 28 日あたりの部分発作回数の中央値は、観察期間がそれぞれ 9.9、11.5 及び 10.3 回、治療期間がそれぞれ 8.0、8.2 及び 6.4 回であった。

表 2.7.6.7.4-9　観察期間及び治療期間の 28 日あたりの部分発作回数並びに観察期間に対する治療期間の変化量：FAS

部分発作回数 (中央値)	プラセボ群 N=159	LCM 200 mg 群 N=160	LCM 400 mg 群 N=158
観察期間	9.9	11.5	10.3
治療期間	8.0	8.2	6.4
観察期間に対する治療期間の変化量 [a)]	−2.3	−3.1	−3.3

LCM：ラコサミド

a)　個々の被験者の観察期間からの変化量の中央値

SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 2.3.2、Table 8.1.1

共分散分析モデル[注 2)]による、観察期間に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量の解析結果を表 2.7.6.7.4-10 に示した。

共分散分析を用いて、観察期間に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量をプラセボ群と比較したところ、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群はいずれもプラセボ群に比べて減少が大きく、統計学的に有意であった（それぞれ p=0.0294 及び p=0.0164）。

プラセボ群に対する減少率は LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群でそれぞれ 12.3%（95%信頼区間：1.3%～22.1%）及び 15.1%（95%信頼区間：3.0%～25.7%）であった。

表 2.7.6.7.4-10　ラコサミド投与群の観察期間に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量のプラセボ群に対する比較：FAS

	プラセボ群 N=159	LCM 200 mg 群 N=160	LCM 400 mg 群 N=158
対数変換値の最小二乗平均	2.471	2.350	2.308
プラセボ群との差 (標準誤差)	—	−0.131 (0.06)	−0.164 (0.07)
p 値	—	0.0294	0.0164
プラセボ群に対する減少率 (%) [a)]	—	12.3	15.1
減少率の 95%信頼区間	—	1.3, 22.1	3.0, 25.7

LCM：ラコサミド

a)　プラセボ群に対する減少率 (%)=100 × {1 − exp(最小二乗平均のラコサミド投与群とプラセボ群の差)}

SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 2.3.2、Table 8.23.1

注2) 共分散分析モデルは治療期間における対数変換した28日あたりの部分発作回数を目的変数、投与群及び併合した実施医療機関を固定因子、観察期間における対数変換した28日あたりの平均部分発作回数を共変量とした。

ii) 観察期間に対する治療期間（増量期間+維持期間）の 50%レスポンダーレート

観察期間に対する治療期間の 50%レスポンダーレート及びプラセボ群に対する比較を表 2.7.6.7.4-11 に示した。

治療期間の 50%レスポンダーレートは、プラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群でそれぞれ 20.8%、25.6%及び 38.6%であった。

ロジスティック回帰分析を用いて、治療期間の 50%レスポンダーレートをプラセボ群と比較したところ、LCM 400 mg 群はプラセボ群に対するオッズ比が高く、統計学的に有意であった（p=0.0007）。LCM 200 mg 群は統計学的に有意ではなかった（p=0.3029）。

表 2.7.6.7.4-11 観察期間に対する治療期間の 50%レスポンダーレートの投与群別の比較：FAS

	プラセボ群 N=159	LCM 200 mg 群 N=160	LCM 400 mg 群 N=158
50%レスポンダーレート (%)	20.8	25.6	38.6
プラセボ群との差	—	4.9	17.9
オッズ比	—	1.3	2.4
オッズ比の 95%信頼区間	—	0.8, 2.3	1.5, 4.1
オッズ比の p 値	—	0.3029	0.0007

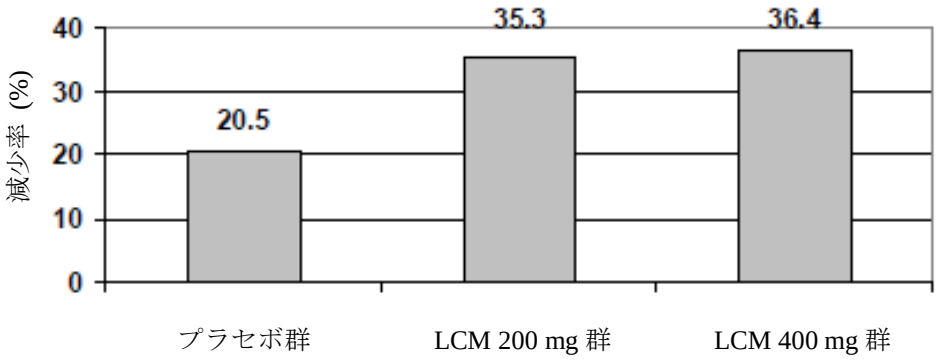
LCM：ラコサミド

SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 2.3.2、Table 8.28.1

iii) 観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率

観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率を図 2.7.6.7.4-2 に示した。

維持期間における 28 日あたりの部分発作回数の減少率の中央値は、プラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群でそれぞれ 20.5%、35.3%及び 36.4%であり、プラセボ群に比べて LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群の減少率は高かった。



LCM：ラコサミド

中央値、例数：プラセボ群 159 例、LCM 200 mg 群 160 例、LCM 400 mg 群 158 例

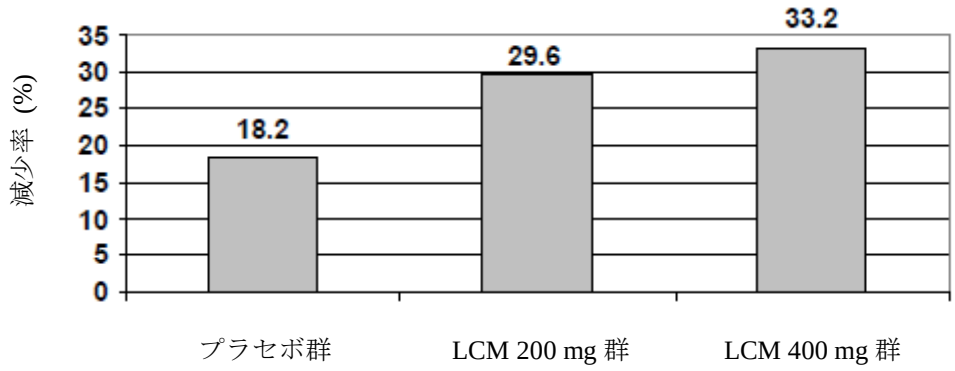
SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Section 8.2.2.1st Figure

図 2.7.6.7.4-2 観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率：FAS

iv) 観察期間に対する治療期間（増量期間+維持期間）の 28 日あたりの部分発作回数の減少率

観察期間に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率を図 2.7.6.7.4-3 に示した。

治療期間における 28 日あたりの部分発作回数の減少率の中央値は、プラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群でそれぞれ 18.2%、29.6%及び 33.2%であり、プラセボ群に比べて LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群の減少率は高かった。



LCM：ラコサミド

中央値、例数：プラセボ群 159 例、LCM 200 mg 群 160 例、LCM 400 mg 群 158 例

SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Section 8.2.2 2nd Figure

図 2.7.6.7.4-3 観察期間に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率：FAS

v) 観察期間に対する維持期間の減少率カテゴリー別改善効果

観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率をカテゴリー別［75%以上減少、50%以上 75%未満減少、25%以上 50%未満減少、不変（25%未満減少から 25%未満増加）、増加（25%以上増加）］にした被験者の例数及び割合を表 2.7.6.7.4-12 に示した。

維持期間において、28 日あたりの部分発作回数の減少率が、75%以上減少及び 50%以上 75%未満減少した被験者の割合は、プラセボ群に比べて LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群で高かった。また、28 日あたりの部分発作回数の減少率が増加した被験者の割合は、プラセボ群に比べて LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群で低かった。

表 2.7.6.7.4-12 観察期間に対する維持期間の減少率カテゴリー別改善効果：FAS

	プラセボ群 N=159	LCM 200 mg 群 N=160	LCM 400 mg 群 N=158
	例数 (%)		
≥75%	19 (11.9)	24 (15.0)	24 (15.2)
≥50% – <75%	22 (13.8)	32 (20.0)	40 (25.3)
≥25% – <50%	36 (22.6)	42 (26.3)	36 (22.8)
不変 a)	52 (32.7)	39 (24.4)	33 (20.9)
増加 b)	30 (18.9)	23 (14.4)	25 (15.8)

LCM：ラコサミド

a) 28 日あたりの部分発作回数の減少率が 25%未満減少から 25%未満増加

b) 28 日あたりの部分発作回数の減少率が 25%以上増加

SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 8.7.1

vi) 観察期間に対する治療期間（増量期間+維持期間）の減少率カテゴリー別改善効果

観察期間に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率をカテゴリー別にした被験者の例数及び割合を表 2.7.6.7.4-13 に示した。

治療期間において、28 日あたりの部分発作回数の減少率が、75%以上減少及び 50%以上 75%未満減少した被験者の割合は、プラセボ群に比べて LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群で高かった。

表 2.7.6.7.4-13 観察期間に対する治療期間の減少率カテゴリー別改善効果：FAS

	プラセボ群 N=159	LCM 200 mg 群 N=160	LCM 400 mg 群 N=158
	例数 (%)		
≥75%	14 (8.8)	18 (11.3)	19 (12.0)
≥50% – <75%	19 (11.9)	23 (14.4)	42 (26.6)
≥25% – <50%	38 (23.9)	49 (30.6)	32 (20.3)
不変 a)	65 (40.9)	49 (30.6)	40 (25.3)
増加 b)	23 (14.5)	21 (13.1)	25 (15.8)

LCM：ラコサミド

a) 28 日あたりの部分発作回数の減少率が 25%未満減少から 25%未満増加

b) 28 日あたりの部分発作回数の減少率が 25%以上増加

SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 8.7.1

vii) 維持期間における発作消失被験者の割合

維持期間において発作が消失した被験者の例数及び割合を表 2.7.6.7.4-14 に示した。

維持期間を完了した被験者のうち、12 週間の維持期間を通じて発作が消失した被験者の割合は、プラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群でそれぞれ 2.1%、3.6%及び 2.4%であった。

表 2.7.6.7.4-14　維持期間における発作消失被験者の例数及び割合：FAS

	プラセボ群 N=159	LCM 200 mg 群 N=160	LCM 400 mg 群 N=158
	例数 (%)		
維持期間を完了した被験者	143 (89.9)	137 (85.6)	123 (77.8)
維持期間における発作消失被験者	3 (2.1)	5 (3.6)	3 (2.4)

LCM：ラコサミド

SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 8.17.1

viii) 維持期間における発作消失日数の割合

観察期間及び維持期間の発作消失日数の割合並びに観察期間に対する維持期間の変化を表 2.7.6.7.4-15 に示した。

プラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群の発作消失日数の割合の中央値は、観察期間がそれぞれ 71.4%、69.6%及び 72.7%、維持期間がそれぞれ 80.1%、81.0%及び 82.1%であった。

表 2.7.6.7.4-15　観察期間及び維持期間の発作消失日数の割合並びに観察期間に対する維持期間の変化：FAS

発作消失日数の割合 (中央値)	プラセボ群 N=148	LCM 200 mg 群 N=149	LCM 400 mg 群 N=136
観察期間	71.4%	69.6%	72.7%
維持期間	80.1%	81.0%	82.1%
観察期間に対する維持期間の変化 a)	7.1%	8.2%	9.3%

LCM：ラコサミド

注：維持期間における有効性データが得られた被験者のみを対象とした

a)　個々の被験者の観察期間からの変化の中央値

SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 8.18.1

共分散分析モデル[注 3)]による、維持期間における発作消失日数の割合の解析結果を表 2.7.6.7.4-16 に示した。

共分散分析を用いて、維持期間における発作消失日数の割合をプラセボ群と比較したところ、LCM 400 mg 群はプラセボ群に比べて発作消失日数の割合が大きく、統計学的に有意であった（p=0.0052）。

注3)　共分散分析モデルは維持期間における発作消失日数の割合を目的変数、投与群及び併合した実施医療機関を固定因子、観察期間における発作消失日数の割合を共変量とした。

表 2.7.6.7.4-16　ラコサミド投与群の維持期間における発作消失日数の割合のプラセボ群に対する比較：FAS

	プラセボ群 N=148	LCM 200 mg 群 N=149	LCM 400 mg 群 N=136
最小二乗平均	67.127	69.909	72.032
プラセボ群との差 (標準誤差)	—	3.103 (1.61)	4.999 (1.77)
差の 95%信頼区間	—	−0.1, 6.3	1.5, 8.5
p 値	—	0.0550	0.0052

LCM：ラコサミド

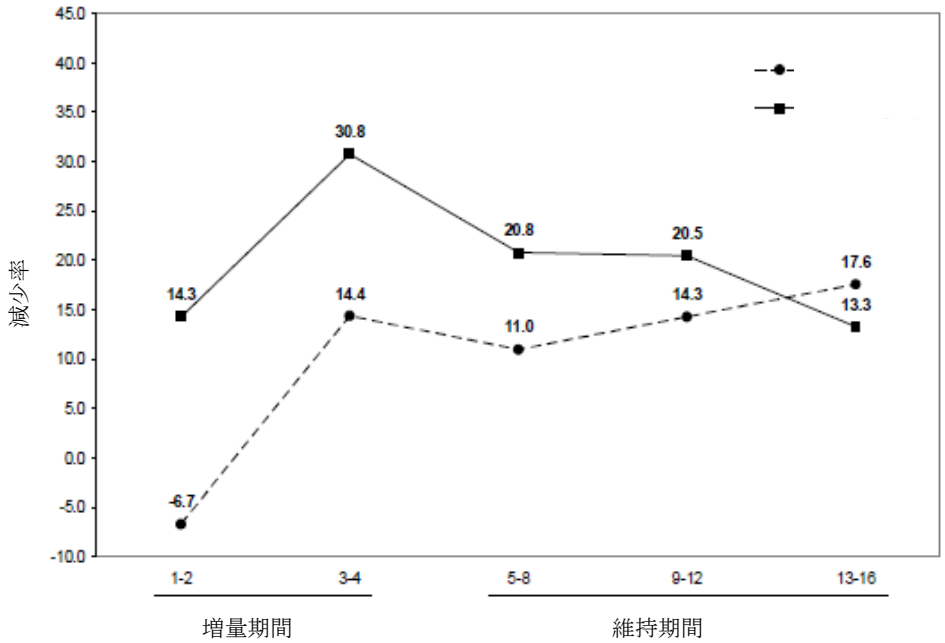
注：維持期間における有効性データが得られた被験者のみを対象とした

SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 8.27.1

ix)　観察期間に対する治療期間（増量期間+維持期間）の部分発作回数の減少率の推移

観察期間に対する治療期間の来院時ごとのプラセボ群に対する部分発作回数の減少率の推移を図 2.7.6.7.4-4 に示した。

部分発作の抑制効果は、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群共に増量期間における実薬投与開始 2 週目（LCM 200 mg 群では無作為化後 4 週目及び LCM 400 mg 群では無作為化後 2 週目、いずれもラコサミドの投与量は 200 mg/日）までにみられ、その抑制効果は維持期間中も継続してみられた。



LCM：ラコサミド

中央値

SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Section 8.4 1st Figure

図 2.7.6.7.4-4　観察期間に対する治療期間の来院時ごとのプラセボ群に対する部分発作回数の減少率：FAS

（4） QOL（ヘルスアウトカム評価）

FAS での QOLIE-31 を用いた評価の結果を表 2.7.6.7.4-17 に示した。

最終評価時における QOLIE-31 スコアのベースラインからの変化は各投与群共にほとんどみられず、ラコサミド投与群とプラセボ群にも差はみられなかった。

表 2.7.6.7.4-17 最終評価時における QOLIE-31 スコアのベースラインからの変化量：FAS

	プラセボ群 N=159		LCM 200 mg 群 N=160		LCM 400 mg 群 N=158	
	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
Overall Score	152	1.6	152	3.1	146	2.1
Seizure Worry Score	152	0.0	152	0.5	146	0.5
Overall Quality of Life Score	153	0.0	152	0.0	146	0.0
Emotional Well-Being Score	152	0.4	152	0.0	146	0.0
Energy/Fatigue Score	152	0.0	152	0.0	146	0.0
Cognitive Score	152	0.8	152	0.9	146	0.9
Medication Effects Score	152	0.0	152	0.0	146	0.0
Social Functioning Score	152	0.2	152	1.1	146	0.0

LCM：ラコサミド

SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 2.3.2、Table 9.2.1

（5） 薬物動態

1） ラコサミドの血漿中濃度

ラコサミドの血漿中濃度は、実際に投与された用量に対して用量比例性が示唆された。

血漿中ラコサミド濃度は女性では男性に比べてわずかに高かったが、これは男女間の体重の差に起因していると考えられ、体重及び投与量で基準化した血漿中ラコサミド濃度の平均値は男女間で同程度であった。

2） 併用抗てんかん薬の血漿中濃度

主な併用抗てんかん薬のうち、レベチラセタム、カルバマゼピン及びカルバマゼピン-10, 11-エポキシド、ラモトリギン、トピラマート、バルプロ酸、フェニトイン、フェノバルビタール、ガバペンチン並びにクロナゼパムの血漿中濃度の平均値は、ラコサミドの併用による影響を受けなかった。

oxcarbazepine の代謝物であるモノヒドロキシ体の血漿中濃度の平均値は、ラコサミド 400 mg/日との併用で低下したが、200 mg/日との併用では低下しなかった。

（6） 安全性

1） 曝露状況

SS での治療期間（増量期間+維持期間）の治験薬の曝露期間を表 2.7.6.7.4-18 に、ラコサミドの 1 日投与量を表 2.7.6.7.4-19 に示した。

LCM 400 mg 群の曝露期間の平均値が 94.5 日とやや短いが、これは増量期間での中止例の割合が高かったためである（増量期間における治験中止例の割合：プラセボ群 9.2%、LCM 200 mg 群 7.4%、LCM 400 mg 群 14.5%）。曝露期間の中央値はプラセボ群及び LCM 200 mg 群が 113 日、LCM 400 mg 群が 112 日であり、投与群間で差はみられなかった。

表 2.7.6.7.4-18 治験薬の曝露期間：SS

		プラセボ群 N=163	LCM 200 mg 群 N=163	LCM 400 mg 群 N=159
治療期間 (日)[a)]	例数	160	161	159
	平均値 ± 標準偏差	104.3 ± 27.00	102.2 ± 27.76	94.5 ± 37.33
	中央値	113.0	113.0	112.0
	最小値 – 最大値	4.0 – 124.0	4.0 – 125.0	4.0 – 136.0
増量期間 (日)	例数	160	161	159
	平均値 ± 標準偏差	27.6 ± 4.31	28.0 ± 3.79	26.5 ± 5.81
	中央値	29.0	29.0	28.0
	最小値 – 最大値	4.0 – 32.0	4.0 – 35.0	4.0 – 38.0
維持期間 (日)	例数	148	151	136
	平均値 ± 標準偏差	83.6 ± 8.76	79.8 ± 17.84	80.1 ± 18.56
	中央値	85.0	85.0	85.0
	最小値 – 最大値	28.0 – 98.0	8.0 – 97.0	1.0 – 108.0

LCM：ラコサミド

注：曝露期間は各投与期間の「治験薬最終投与日–治験薬初回投与日+1」より求めた

a) 増量期間+維持期間

SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 11.1.1

表 2.7.6.7.4-19　ラコサミドの 1 日投与量：SS

		LCM 200 mg 群 N=163	LCM 400 mg 群 N=159
治療期間 (mg/日) [a)]	例数	161	159
	平均値 ± 標準偏差	151.8 ± 40.52	319.5 ± 75.97
	中央値	168.1	361.6
	最小値 – 最大値	0.0 – 172.0	100.0 – 379.9
増量期間 (mg/日)	例数	161	159
	平均値 ± 標準偏差	71.2 ± 16.91	235.1 ± 39.19
	中央値	75.0	250.0
	最小値 – 最大値	0.0 – 93.1	100.0 – 300.0
維持期間 (mg/日)	例数	151	136
	平均値 ± 標準偏差	193.4 ± 24.95	387.7 ± 33.17
	中央値	200.0	400.0
	最小値 – 最大値	100.0 – 200.0	300.0 – 420.0

LCM：ラコサミド

注：LCM 200 mg 群の 2 例は、治験薬初回投与日以降の投与計画のデータがなく、集計から除いた

a)　増量期間+維持期間

SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 11.2.1

2)　有害事象

本治験では、MedDRA version 9.0 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）」、「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

治療期間（増量期間+維持期間）に認められた有害事象発現例数の概要を表 2.7.6.7.4-20 に示した。

治療期間に有害事象が認められた被験者は、プラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群でそれぞれ 163 例中 87 例（53.4%）、163 例中 104 例（63.8%）及び 159 例中 109 例（68.6%）であった。ラコサミド投与群では 322 例中 213 例（66.1%）に有害事象が認められ、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 136 例（42.2%）に認められた。本治験では、治験薬投与後の死亡は認められなかったが、スクリーニング脱落例で 1 例の死亡が認められた。重篤な有害事象はプラセボ群で 6 例（3.7%）、ラコサミド投与群で 28 例（8.7%）に認められ、治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ群で 8 例（4.9%）、ラコサミド投与群で 34 例（10.6%）に認められた。

表 2.7.6.7.4-20 有害事象発現例数の概要：SS

	プラセボ群 N=163	LCM 群		
		200 mg N=163	400 mg N=159	合計 N=322
	例数 (%)			
有害事象	87 (53.4)	104 (63.8)	109 (68.6)	213 (66.1)
因果関係が否定できない有害事象	49 (30.1)	60 (36.8)	76 (47.8)	136 (42.2)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	6 (3.7)	13 (8.0)	15 (9.4)	28 (8.7)
治験薬の投与中止に至った有害事象	8 (4.9)	10 (6.1)	24 (15.1)	34 (10.6)

LCM：ラコサミド

SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 12.2.1、Table 12.2.3、Table 12.2.4、Table 12.2.5、Subject Data Listing 7.2

ii) 比較的よくみられる有害事象

治療期間（増量期間+維持期間）に認められた有害事象のうち、いずれかのラコサミド投与群で5%以上発現した有害事象を表 2.7.6.7.4-21 に示した。

治療期間で最も多く認められた有害事象は浮動性めまいであり、プラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群でそれぞれ 8 例（4.9%）、17 例（10.4%）及び 25 例（15.7%）に認められた。すべての投与群で多く認められた器官別大分類は、「神経系障害」及び「胃腸障害」であった。

ラコサミドとの明らかな用量相関がみられた有害事象は、浮動性めまい、悪心及び嘔吐であった。

表 2.7.6.7.4-21　いずれかのラコサミド投与群で発現率 5%以上の有害事象：SS

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=163	LCM 群		
		200 mg N=163	400 mg N=159	合計 N=322
	例数 (%)			
すべての有害事象	87 (53.4)	104 (63.8)	109 (68.6)	213 (66.1)
耳および迷路障害	5 (3.1)	12 (7.4)	14 (8.8)	26 (8.1)
回転性めまい	3 (1.8)	11 (6.7)	10 (6.3)	21 (6.5)
眼障害	7 (4.3)	20 (12.3)	23 (14.5)	43 (13.4)
複視	2 (1.2)	13 (8.0)	16 (10.1)	29 (9.0)
胃腸障害	15 (9.2)	26 (16.0)	26 (16.4)	52 (16.1)
悪心	2 (1.2)	9 (5.5)	13 (8.2)	22 (6.8)
嘔吐	3 (1.8)	5 (3.1)	9 (5.7)	14 (4.3)
全身障害および投与局所様態	12 (7.4)	18 (11.0)	22 (13.8)	40 (12.4)
疲労	6 (3.7)	8 (4.9)	10 (6.3)	18 (5.6)
感染症および寄生虫症	23 (14.1)	26 (16.0)	26 (16.4)	52 (16.1)
鼻咽頭炎	6 (3.7)	8 (4.9)	10 (6.3)	18 (5.6)
神経系障害	41 (25.2)	51 (31.3)	61 (38.4)	112 (34.8)
浮動性めまい	8 (4.9)	17 (10.4)	25 (15.7)	42 (13.0)
頭痛	12 (7.4)	18 (11.0)	13 (8.2)	31 (9.6)
協調運動異常	1 (0.6)	7 (4.3)	10 (6.3)	17 (5.3)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 9.0

SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 12.2.1

iii)　治験薬との因果関係が否定できない有害事象

治療期間（増量期間+維持期間）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うち、いずれかのラコサミド投与群で 5%以上発現した有害事象を表 2.7.6.7.4-22 に示した。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、プラセボ群よりもラコサミド投与群で多く認められた［プラセボ群 49 例（30.1%）、LCM 200 mg 群 60 例（36.8%）、LCM 400 mg 群 76 例（47.8%）］。

いずれかのラコサミド投与群で 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は、浮動性めまい、複視、頭痛、回転性めまい、悪心、疲労及び協調運動異常であった。

表 2.7.6.7.4-22　いずれかのラコサミド投与群で発現率5%以上の因果関係が否定できない有害事象：SS

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=163	LCM 群		
		200 mg N=163	400 mg N=159	合計 N=322
	例数 (%)			
すべての因果関係が否定できない有害事象	49 (30.1)	60 (36.8)	76 (47.8)	136 (42.2)
耳および迷路障害	3 (1.8)	9 (5.5)	11 (6.9)	20 (6.2)
回転性めまい	3 (1.8)	9 (5.5)	9 (5.7)	18 (5.6)
眼障害	5 (3.1)	16 (9.8)	21 (13.2)	37 (11.5)
複視	2 (1.2)	12 (7.4)	16 (10.1)	28 (8.7)
胃腸障害	8 (4.9)	18 (11.0)	13 (8.2)	31 (9.6)
悪心	2 (1.2)	8 (4.9)	8 (5.0)	16 (5.0)
全身障害および投与局所様態	8 (4.9)	10 (6.1)	18 (11.3)	28 (8.7)
疲労	6 (3.7)	7 (4.3)	9 (5.7)	16 (5.0)
神経系障害	27 (16.6)	37 (22.7)	53 (33.3)	90 (28.0)
浮動性めまい	7 (4.3)	16 (9.8)	25 (15.7)	41 (12.7)
頭痛	6 (3.7)	11 (6.7)	9 (5.7)	20 (6.2)
協調運動異常	1 (0.6)	6 (3.7)	10 (6.3)	16 (5.0)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 9.0

SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 12.2.3

iv)　重症度別の有害事象

治療期間（増量期間+維持期間）に認められた重症度が高度の有害事象のうち、いずれかの投与群で2例以上の被験者に発現した有害事象を表 2.7.6.7.4-23 に示した。

治療期間に認められた有害事象の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であり、高度の有害事象はプラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群でそれぞれ 6 例（3.7%）、8 例（4.9%）及び 8 例（5.0%）に認められた。

表 2.7.6.7.4-23　いずれかの投与群で発現例 2 例以上の高度の有害事象：SS

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=163	LCM 群		
		200 mg N=163	400 mg N=159	合計 N=322
	例数 (%)			
すべての高度の有害事象	6 (3.7)	8 (4.9)	8 (5.0)	16 (5.0)
耳および迷路障害	0	2 (1.2)	1 (0.6)	3 (0.9)
回転性めまい	0	2 (1.2)	0	2 (0.6)
神経系障害	5 (3.1)	2 (1.2)	4 (2.5)	6 (1.9)
振戦	0	0	2 (1.3)	2 (0.6)
痙攣	2 (1.2)	0	0	0

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 9.0

SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 12.2.2

v)　投与期間別の有害事象

治療期間（増量期間+維持期間）に認められた有害事象のうち、いずれかのラコサミド投与群で5%以上発現した有害事象における投与期間別の集計を表 2.7.6.7.4-24 に示した。

有害事象の発現率は、プラセボ群及び LCM 400 mg 群では維持期間に比べて増量期間でわずかに高かったが、LCM 200 mg 群では同程度であった。増量期間の有害事象の発現率は、プラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群でそれぞれ 41.1%、42.3%及び 52.8%であった。一方、維持期間の発現率は、それぞれ 31.9%、46.6%及び 42.8%であった。全体的に、増量期間と維持期間に発現した有害事象は類似していた。

表 2.7.6.7.4-24　いずれかのラコサミド投与群で発現率 5%以上の投与期間別の有害事象：SS

器官別大分類 基本語	増量期間				維持期間			
	プラセボ群 N=163	LCM 群			プラセボ群 N=163	LCM 群		
		200 mg N=163	400 mg N=159	合計 N=322		200 mg N=163	400 mg N=159	合計 N=322
	例数 (%)							
すべての有害事象	67 (41.1)	69 (42.3)	84 (52.8)	153 (47.5)	52 (31.9)	76 (46.6)	68 (42.8)	144 (44.7)
耳および迷路障害	4 (2.5)	8 (4.9)	11 (6.9)	19 (5.9)	1 (0.6)	7 (4.3)	6 (3.8)	13 (4.0)
回転性めまい	3 (1.8)	8 (4.9)	8 (5.0)	16 (5.0)	0	6 (3.7)	4 (2.5)	10 (3.1)
眼障害	4 (2.5)	12 (7.4)	17 (10.7)	29 (9.0)	3 (1.8)	11 (6.7)	10 (6.3)	21 (6.5)
複視	0	10 (6.1)	12 (7.5)	22 (6.8)	2 (1.2)	6 (3.7)	6 (3.8)	12 (3.7)
胃腸障害	7 (4.3)	19 (11.7)	19 (11.9)	38 (11.8)	10 (6.1)	11 (6.7)	14 (8.8)	25 (7.8)
悪心	1 (0.6)	6 (3.7)	7 (4.4)	13 (4.0)	1 (0.6)	3 (1.8)	6 (3.8)	9 (2.8)
嘔吐	3 (1.8)	4 (2.5)	7 (4.4)	11 (3.4)	0	3 (1.8)	5 (3.1)	8 (2.5)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 9.0

SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 12.3.1、Table 12.4.1

表 2.7.6.7.4-24 いずれかのラコサミド投与群で発現率5%以上の投与期間別の有害事象：SS（続き）

器官別大分類 基本語	増量期間				維持期間			
	プラセボ群 N=163	LCM 群			プラセボ群 N=163	LCM 群		
		200 mg N=163	400 mg N=159	合計 N=322		200 mg N=163	400 mg N=159	合計 N=322
	例数（%）							
全身障害および投与局所様態	9 (5.5)	13 (8.0)	18 (11.3)	31 (9.6)	3 (1.8)	6 (3.7)	7 (4.4)	13 (4.0)
疲労	5 (3.1)	8 (4.9)	9 (5.7)	17 (5.3)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.3)	3 (0.9)
感染症および寄生虫症	10 (6.1)	10 (6.1)	11 (6.9)	21 (6.5)	16 (9.8)	17 (10.4)	16 (10.1)	33 (10.2)
鼻咽頭炎	2 (1.2)	3 (1.8)	5 (3.1)	8 (2.5)	4 (2.5)	5 (3.1)	5 (3.1)	10 (3.1)
神経系障害	30 (18.4)	29 (17.8)	49 (30.8)	78 (24.2)	17 (10.4)	33 (20.2)	26 (16.4)	59 (18.3)
浮動性めまい	5 (3.1)	9 (5.5)	19 (11.9)	28 (8.7)	3 (1.8)	9 (5.5)	9 (5.7)	18 (5.6)
頭痛	9 (5.5)	13 (8.0)	10 (6.3)	23 (7.1)	4 (2.5)	12 (7.4)	4 (2.5)	16 (5.0)
協調運動異常	1 (0.6)	3 (1.8)	9 (5.7)	12 (3.7)	0	5 (3.1)	1 (0.6)	6 (1.9)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 9.0

SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 12.3.1、Table 12.4.1

vi) 死亡

本治験では、治験薬投与後の死亡は認められなかった。スクリーニング脱落例で1例（被験者番号[redacted]）の死亡が認められた。本被験者はスクリーニング時の心拍数が45拍/分であり、除外基準に抵触したため、本治験には組み入れられなかった。本被験者はスクリーニング後20日目に就寝中のてんかん重積状態（直接の原因は窒息）により死亡した。

vii) 重篤な有害事象

治験薬投与後に認められた重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.7.4-25 に示した。また、重篤な有害事象の詳細を SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）14 項に示した。

治療期間（増量期間+維持期間）の重篤な有害事象は、プラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群でそれぞれ 6 例（3.7%）、13 例（8.0%）及び 15 例（9.4%）に認められ、プラセボ群に比べてラコサミド投与群で発現率が高かった。治療期間で 2 例以上の被験者に発現した重篤な有害事象は、痙攣（各投与群 1 例）、てんかん（プラセボ群 1 例及び LCM 200 mg 群 2 例）、大発作痙攣及び精神病性障害（LCM 400 mg 群各 2 例）であった。その他の重篤な有害事象は各 1 例の発現であった。

また、減量期間でプラセボ群 1 例（被験者番号[redacted]：剥脱性皮膚炎）及び LCM 400 mg 群 2 例（被験者番号[redacted]：てんかん、被験者番号[redacted]：てんかん重積状態）に重篤な有害事象が認められた。

表 2.7.6.7.4-25　重篤な有害事象一覧：SS

被験者番号	人種 a)/年齢 (歳) b)/性別 c)/体重 (kg) b)	併用抗てんかん薬	基本語	LCM 投与量 (mg/日)	発現時期 (日) d)	重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
プラセボ群									
[redacted]	C/41/F/55	カルバマゼピン、トピラマート、ジアゼパム	低ナトリウム血症	0	13	中等度	用量変更なし	回復	おそらく関連なし
			多飲症	0	13	中等度	用量変更なし	回復	おそらく関連なし
[redacted]	C/49/F/57	カルバマゼピン、バルプロ酸 Na	痙攣	0	5	中等度	用量変更なし	回復	おそらく関連なし
			部分発作	0	51	中等度	用量変更なし	回復	おそらく関連なし
[redacted]	C/46/F/99	レベチラセタム、バルプロ酸 Na、ラモトリギン	片頭痛	0	18	高度	用量変更なし	回復	おそらく関連なし
[redacted]	C/42/M/70	カルバマゼピン、ラモトリギン、トピラマート	てんかん	0	4	高度	用量変更なし	回復	おそらく関連なし
[redacted]	C/21/F/69	ラモトリギン、レベチラセタム	複雑部分発作	0	13	高度	投薬中止	回復	どちらともいえない
[redacted]	C/51/F/58	レベチラセタム、カルバマゼピン、バルプロ酸 Na	剥脱性皮膚炎	0	23	高度	投薬中止	未回復	関連なし
[redacted]	C/48/F/64	oxcarbazepine、フェニトイン	月経過多	0	40	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
			理学療法	0	78	軽度	用量変更なし	回復	関連なし
LCM 200 mg 群									
[redacted]	C/19/M/40	フェニトイン Na、カルバマゼピン、ｱｾﾀｿﾞﾗﾐﾄﾞ Na	痙攣	0 e)	7	中等度	用量変更なし	回復	おそらく関連なし
[redacted]	C/40/F/73	トピラマート、oxcarbazepine	傾眠	200	27	高度	減量	回復	関連あり
			傾眠	100	46	中等度	用量変更なし	回復	関連あり
[redacted]	C/25/M/69	カルバマゼピン、Ergenyl chrono f)、ラモトリギン	てんかん	200	108	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	C/40/F/64	クロナゼパム、レベチラセタム、カルバマゼピン	唾液腺腫	200	43	高度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	C/19/F/53	レベチラセタム、トピラマート、oxcarbazepine	不眠症	200	108	軽度	用量変更なし	回復	おそらく関連なし

LCM：ラコサミド、バルプロ酸 Na：バルプロ酸ナトリウム、フェニトイン Na：フェニトインナトリウム、
アセタゾラミド Na：アセタゾラミドナトリウム

事象名：MedDRA ver. 9.0

a) C：白人

b) スクリーニング時の測定値

c) M：男性、F：女性

d) 治験薬初回投与日を 1 日目とした有害事象発現時の日数。ただし、接頭語「+」がある場合は、治験薬最終投与日からの日数

e) 増量期間のプラセボ投与中の発現

f) バルプロ酸ナトリウム・バルプロ酸の合剤

g) 重篤な有害事象発現日の前日にラコサミド 100 mg/日の投与を中止

h) ラコサミド 100 mg/日投与前の観察期間の 12 誘導心電図で診断

SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Subject Data Listing 1.9、Subject Data Listing 7.2、Section 11.2.4 Table

表 2.7.6.7.4-25　重篤な有害事象一覧：SS（続き）

被験者番号	人種[a]/年齢(歳)[b]/性別[c]/体重(kg)[b]	併用抗てんかん薬	基本語	LCM投与量(mg/日)	発現時期(日)[d]	重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
LCM 200 mg群（続き）									
[redacted]	C/49/M/75	oxcarbazepine、レベチラセタム、ラモトリギン	慢性閉塞性肺疾患	100	55	高度	用量変更なし	回復	おそらく関連なし
[redacted]	C/49/F/55	レベチラセタム、トピラマート	糖尿病	200	74	中等度	投薬中断	未回復	おそらく関連なし
[redacted]	C/43/M/70	クロナゼパム、oxcarbazepine	トランスアミナーゼ上昇	200	36	中等度	投薬中止	追跡不能	関連なし
[redacted]	C/34/M/119	ﾌｪﾉﾊﾞﾙﾋﾞﾀｰﾙ、カルバマゼピン	脳振盪	200	52	中等度	投薬中止	回復	関連なし
[redacted]	C/55/M/99	カルバマゼピン、クロバザム、レベチラセタム	四肢痛	200	105	高度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	C/58/F/77	カルバマゼピン、プリミドン	線維腫症	200	105	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	C/23/F/72	ラモトリギン	肝酵素上昇	0[e]	1	中等度	投薬中止	回復	関連なし
[redacted]	C/35/M/94	バルプロ酸Na、ラモトリギン、クロバザム	てんかん	0[e]	8	高度	用量変更なし	回復	おそらく関連なし
LCM 400 mg群									
[redacted]	C/31/M/58	カルバマゼピン、トピラマート、レベチラセタム	腎結石症	0[g]	+1	高度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	C/36/F/57	ラモトリギン、oxcarbazepine	てんかん精神病	300	73	軽度	用量変更なし	回復	おそらく関連なし
[redacted]	C/41/F/60	カルバマゼピン、ラモトリギン	大発作痙攣	100	7	高度	投薬中止	回復	どちらともいえない
[redacted]	C/57/F/65	ラモトリギン、バルプロ酸Na	てんかん	0	83	中等度	用量変更なし	回復	どちらともいえない
[redacted]	C/24/F/72	レベチラセタム、カルバマゼピン	精神病性障害	400	90	高度	用量変更なし	回復	おそらく関連なし
[redacted]	C/61/M/105	クロナゼパム、ラモトリギン	心電図PR延長	0[h]	1	軽度	投薬中止	回復	どちらともいえない
[redacted]	C/35/F/60	oxcarbazepine、レベチラセタム	痙攣	400	28	中等度	用量変更なし	回復	おそらく関連なし
			てんかん重積状態	0	123	高度	投薬中止	回復	どちらともいえない

LCM：ラコサミド、バルプロ酸Na：バルプロ酸ナトリウム、フェニトインNa：フェニトインナトリウム、
アセタゾラミドNa：アセタゾラミドナトリウム

事象名：MedDRA ver.9.0

a) C：白人
b) スクリーニング時の測定値
c) M：男性、F：女性
d) 治験薬初回投与日を1日目とした有害事象発現時の日数。ただし、接頭語「+」がある場合は、治験薬最終投与日からの日数
e) 増量期間のプラセボ投与中の発現
f) バルプロ酸ナトリウム・バルプロ酸の合剤
g) 重篤な有害事象発現日の前日にラコサミド100 mg/日の投与を中止
h) ラコサミド100 mg/日投与前の観察期間の12誘導心電図で診断

SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Subject Data Listing 1.9、Subject Data Listing 7.2、Section 11.2.4 Table

表 2.7.6.7.4-25　重篤な有害事象一覧：SS（続き）

被験者番号	人種 a)/年齢 (歳) b)/性別 c)/体重 (kg) b)	併用抗てんかん薬	基本語	LCM 投与量 (mg/日)	発現時期 (日) d)	重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
LCM 400 mg 群（続き）									
[redacted]	C/41/M/51	カルバマゼピン、トピラマート	洞性徐脈	100	1	中等度	投薬中止	回復	関連あり
[redacted]	C/34/F/105	oxcarbazepine、ガバペンチン	大発作痙攣	400	24	中等度	用量変更なし	回復	おそらく関連なし
			大発作痙攣	400	73	中等度	用量変更なし	回復	おそらく関連なし
[redacted]	C/29/M/58	カルバマゼピン、トピラマート	鼻咽頭炎	400	62	中等度	用量変更なし	回復	おそらく関連なし
			副鼻腔炎	400	62	中等度	用量変更なし	回復	おそらく関連なし
			発熱	400	64	中等度	用量変更なし	回復	おそらく関連なし
			起立性低血圧	400	64	中等度	用量変更なし	回復	おそらく関連なし
[redacted]	C/43/F/73	バルプロ酸 Na、カルバマゼピン	鼓膜穿孔	400	54	高度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	C/30/F/75	ガバペンチン、クロナゼパム、カルバマゼピン	稽留流産	400	48	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	C/60/F/73	バルプロ酸、カルバマゼピン、ラモトリギン	倦怠感	100	5	中等度	投薬中止	回復	関連あり
[redacted]	C/41/F/70	Ergenyl chrono f)、ラモトリギン	血小板減少症	300	15	中等度	投薬中止	回復	どちらともいえない
[redacted]	C/27/M/70	カルバマゼピン	前庭障害	400	35	中等度	投薬中止	回復	おそらく関連なし
[redacted]	C/52/M/66	ラモトリギン、クロバザム	精神病性障害	400	31	中等度	投薬中止	未回復	関連あり

LCM：ラコサミド、バルプロ酸 Na：バルプロ酸ナトリウム、フェニトイン Na：フェニトインナトリウム、アセタゾラミド Na：アセタゾラミドナトリウム
事象名：MedDRA ver.9.0
a)　C：白人
b)　スクリーニング時の測定値
c)　M：男性、F：女性
d)　治験薬初回投与日を 1 日目とした有害事象発現時の日数。ただし、接頭語「+」がある場合は、治験薬最終投与日からの日数
e)　増量期間のプラセボ投与中の発現
f)　バルプロ酸ナトリウム・バルプロ酸の合剤
g)　重篤な有害事象発現日の前日にラコサミド 100 mg/日の投与を中止
h)　ラコサミド 100 mg/日投与前の観察期間の 12 誘導心電図で診断
SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Subject Data Listing 1.9、Subject Data Listing 7.2、Section 11.2.4 Table

viii) 治験薬の投与中止に至った有害事象

治療期間（増量期間+維持期間）に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、いずれかの投与群で 1%を超えて発現した有害事象を表 2.7.6.7.4-26 に示した。

治療期間に治験薬の投与中止に至った有害事象は全体で 42 例（8.7%）に発現し、プラセボ群 8 例（4.9%）、LCM 200 mg 群 10 例（6.1%）及び LCM 400 mg 群 24 例（15.1%）であった。中止例数

は、プラセボ群及びLCM 200 mg群に比べてLCM 400 mg群で多かった。ラコサミド投与群で最も多く認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、複視であった。なお、LCM 200 mg群の4例は、増量期間のプラセボ投与中に有害事象の発現により治験薬の投与を中止した。

表 2.7.6.7.4-26　いずれかの投与群で発現率1%を超える投与中止に至った有害事象：SS

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=163	LCM 群		
		200 mg N=163	400 mg N=159	合計 N=322
	例数 (%)			
すべての治験薬の投与中止に至った有害事象	8 (4.9)	10 (6.1)	24 (15.1)	34 (10.6)
血液およびリンパ系障害	0	2 (1.2)	1 (0.6)	3 (0.9)
好中球減少症	0	2 (1.2)	0	2 (0.6)
心臓障害	0	0	3 (1.9)	3 (0.9)
期外収縮	0	0	2 (1.3)	2 (0.6)
耳および迷路障害	0	3 (1.8)	3 (1.9)	6 (1.9)
回転性めまい	0	3 (1.8)	2 (1.3)	5 (1.6)
眼障害	1 (0.6)	3 (1.8)	5 (3.1)	8 (2.5)
複視	1 (0.6)	3 (1.8)	4 (2.5)	7 (2.2)
胃腸障害	1 (0.6)	1 (0.6)	4 (2.5)	5 (1.6)
嘔吐	1 (0.6)	0	4 (2.5)	4 (1.2)
悪心	0	0	2 (1.3)	2 (0.6)
全身障害および投与局所様態	0	0	2 (1.3)	2 (0.6)
倦怠感	0	0	2 (1.3)	2 (0.6)
神経系障害	3 (1.8)	1 (0.6)	8 (5.0)	9 (2.8)
痙攣	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (1.9)	4 (1.2)
浮動性めまい	1 (0.6)	0	2 (1.3)	2 (0.6)
振戦	0	0	2 (1.3)	2 (0.6)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver.9.0

SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 12.2.5

ix)　その他の注目すべき有害事象

治療期間（増量期間+維持期間）に認められた有害事象のうち、その他の注目すべき有害事象として発疹、心臓障害及び肝機能検査異常の集計を表 2.7.6.7.4-27 に示した。

表 2.7.6.7.4-27　その他の注目すべき有害事象：SS

器官別大分類 基本語	プラセボ群 N=163	LCM 群		
		200 mg N=163	400 mg N=159	合計 N=322
	例数 (%)			
発疹に関する有害事象				
皮膚および皮下組織障害				
発疹	3 (1.8)	1 (0.6)	4 (2.5)	5 (1.6)
心臓障害に関する有害事象				
心臓障害				
期外収縮	1 (0.6)	0	2 (1.3)	2 (0.6)
狭心症	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
洞性徐脈	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
頻脈	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
全身障害および投与局所様態				
胸痛	1 (0.6)	2 (1.2)	1 (0.6)	3 (0.9)
臨床検査				
心電図 PR 延長	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
肝機能検査異常に関する有害事象				
臨床検査				
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	6 (3.7)	0	6 (1.9)
肝酵素上昇	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)
肝機能検査値異常	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver.9.0

SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 12.2.1

a)　発疹

治療期間に発現した注目すべき発疹に関する有害事象として、発疹がプラセボ群 3 例（1.8%）、LCM 200 mg 群 1 例（0.6%）及び LCM 400 mg 群 4 例（2.5%）に認められた。発疹はすべて非重篤な有害事象であった。重症度は軽度又は中等度であり、治験終了時までに回復した。

本治験では、プラセボ群の 1 例が発疹により治験薬の投与を中止したが、ラコサミド投与群では中止例は認められなかった。

b)　心臓障害

治療期間に発現した注目すべき心臓障害に関する有害事象として、胸痛がプラセボ群 1 例（0.6%）、LCM 200 mg 群 2 例（1.2%）及び LCM 400 mg 群 1 例（0.6%）、期外収縮がプラセボ群 1 例（0.6%）及び LCM 400 mg 群 2 例（1.3%）、狭心症及び洞性徐脈が LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群で各 1 例（0.6%）、頻脈及び心電図 PR 延長が LCM 400 mg 群で各 1 例（0.6%）に認められた。心臓障

害に関する有害事象の重症度は軽度又は中等度であり、LCM 400 mg 群の頻脈及び期外収縮の各 1 例を除き回復した。また、LCM 400 mg 群の期外収縮 2 例、心電図 PR 延長及び洞性徐脈の各 1 例は、本事象により治験薬の投与を中止した。心臓障害に関する有害事象のうち、LCM 400 mg 群の洞性徐脈及び心電図 PR 延長の各 1 例は、重篤な有害事象であった。

上記の他に、減量期間及び移行期間に、LCM 200 mg 群の各 1 例が胸痛を発現した。

c) 肝機能検査異常

治療期間に発現した注目すべき肝機能検査異常に関する有害事象として、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加がプラセボ群 1 例（0.6%）及び LCM 200 mg 群 6 例（3.7%）、肝酵素上昇が LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群で各 1 例（0.6%）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加がプラセボ群及び LCM 400 mg 群で各 1 例（0.6%）、肝機能検査値異常及びトランスアミナーゼ上昇が LCM 200 mg 群で各 1 例（0.6%）に認められた。

肝機能検査異常に関する有害事象のうち、LCM 200 mg 群の肝酵素上昇及びトランスアミナーゼ上昇の各 1 例は、重篤な有害事象であり、本事象により治験薬の投与を中止した。両事象の重症度は中等度であり、転帰は肝酵素上昇が回復、トランスアミナーゼ上昇が追跡不能であった。

3) 臨床検査値

臨床検査のベースライン及び維持期間終了時の測定値、並びに維持期間終了時のベースラインからの変化量について血液学的検査を表 2.7.6.7.4-28 に、血液生化学的検査を表 2.7.6.7.4-29 に、尿検査を表 2.7.6.7.4-30 に示した。

包括的な臨床検査の結果、ラコサミド投与に関連すると考えられる異常は認められなかった。ALT が正常上限値の 3 倍以上かつ総ビリルビンが 2 mg/dL 以上になった被験者は認められなかった。

表 2.7.6.7.4-28 血液学的検査のベースラインからの変化量：SS

検査項目	プラセボ群 N=163		LCM 200 mg 群 N=163		LCM 400 mg 群 N=159	
	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
赤血球数 (T/L)						
ベースライン	163	4.5	160	4.5	159	4.4
維持期間終了時	139	4.5	134	4.5	120	4.5
ベースラインからの変化量	139	0.00	134	0.00	120	0.00
ヘマトクリット (%)						
ベースライン	163	42.0	158	42.0	154	42.0
維持期間終了時	137	43.0	133	42.0	118	42.0
ベースラインからの変化量	137	0.00	133	0.00	118	0.00
ヘモグロビン (g/L)						
ベースライン	163	142.0	160	142.0	159	140.0
維持期間終了時	139	143.0	134	143.0	120	143.0
ベースラインからの変化量	139	−1.00	134	−1.00	120	−1.00
白血球数 (G/L)						
ベースライン	163	5.7	161	5.7	159	5.9
維持期間終了時	139	5.6	134	5.5	120	5.8
ベースラインからの変化量	139	0.00	134	0.05	120	−0.10
リンパ球 (%)						
ベースライン	163	30.9	158	31.9	158	30.9
維持期間終了時	139	31.8	134	30.6	119	31.7
ベースラインからの変化量	139	1.20	134	0.45	119	0.90
好塩基球 (%)						
ベースライン	163	0.3	158	0.3	158	0.3
維持期間終了時	139	0.3	134	0.3	119	0.3
ベースラインからの変化量	139	0.00	134	0.00	119	0.00
好酸球 (%)						
ベースライン	163	1.8	158	2.2	158	1.9
維持期間終了時	139	2.2	134	2.3	119	2.0
ベースラインからの変化量	139	0.20	134	0.00	119	0.00
単球 (%)						
ベースライン	163	6.7	158	6.8	158	6.5
維持期間終了時	139	6.7	134	6.6	119	6.2
ベースラインからの変化量	139	0.30	134	−0.30	119	0.00
好中球 (%)						
ベースライン	163	59.7	158	58.3	158	60.4
維持期間終了時	139	58.3	134	58.7	119	57.9
ベースラインからの変化量	139	−1.70	134	0.05	119	−1.00
血小板数 (G/L)						
ベースライン	163	245.0	159	238.0	157	244.0
維持期間終了時	137	248.0	133	238.0	118	250.0
ベースラインからの変化量	137	1.00	133	4.00	118	1.50

LCM：ラコサミド

注：維持期間終了時は維持期間を終了した被験者のデータのみを対象とした

SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 2.3.1、Table 13.1.1

表 2.7.6.7.4-29　血液生化学的検査のベースラインからの変化量：SS

検査項目	プラセボ群 N=163		LCM 200 mg 群 N=163		LCM 400 mg 群 N=159	
	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
ALT (U/L)						
ベースライン	163	23.0	162	19.0	157	18.0
維持期間終了時	139	21.0	133	19.0	122	19.0
ベースラインからの変化量	139	−1.0	133	−1.0	122	−1.0
AST (U/L)						
ベースライン	163	20.0	162	19.0	157	18.0
維持期間終了時	139	20.0	133	19.0	122	18.5
ベースラインからの変化量	139	0.0	133	0.0	122	1.0
ALP (U/L)						
ベースライン	163	76.0	161	77.0	156	74.0
維持期間終了時	139	76.0	133	73.0	122	71.5
ベースラインからの変化量	139	−1.0	133	1.0	122	0.0
GGT (U/L)						
ベースライン	163	47.0	163	44.0	157	35.0
維持期間終了時	140	48.0	133	46.0	122	36.5
ベースラインからの変化量	140	0.0	133	1.0	122	0.0
総ビリルビン (mg/dL)						
ベースライン	163	0.4	159	0.4	157	0.4
維持期間終了時	139	0.4	132	0.4	122	0.4
ベースラインからの変化量	139	0.0	132	0.0	122	0.0
総たん白 (g/dL)						
ベースライン	163	7.4	163	7.3	157	7.3
維持期間終了時	140	7.4	133	7.4	122	7.4
ベースラインからの変化量	140	−0.1	133	0.1	122	0.1
アルブミン (g/L)						
ベースライン	163	47.0	163	46.0	157	46.0
維持期間終了時	140	46.0	133	46.0	122	46.0
ベースラインからの変化量	140	−1.0	133	0.0	122	1.0
尿素窒素 (mmol/L)						
ベースライン	163	4.6	163	4.6	157	4.6
維持期間終了時	140	4.3	133	4.6	122	4.6
ベースラインからの変化量	140	0.0	133	0.0	122	0.0
クレアチニン (mg/dL)						
ベースライン	163	0.8	163	0.8	157	0.8
維持期間終了時	140	0.8	133	0.8	122	0.8
ベースラインからの変化量	140	0.0	133	0.0	122	0.0
重炭酸塩 (mmol/L)						
ベースライン	163	25.0	161	25.0	154	25.0
維持期間終了時	138	25.0	132	25.0	120	25.0
ベースラインからの変化量	138	0.0	132	0.0	120	0.0
カルシウム (mg/dL)						
ベースライン	163	9.3	161	9.3	156	9.3
維持期間終了時	139	9.3	133	9.3	122	9.3
ベースラインからの変化量	139	0.0	133	−0.1	122	0.1

LCM：ラコサミド

注：維持期間終了時は維持期間を終了した被験者のデータのみを対象とした

SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 2.3.1、Table 13.2.1

表 2.7.6.7.4-29 血液生化学的検査のベースラインからの変化量：SS（続き）

検査項目	プラセボ群 N=163		LCM 200 mg 群 N=163		LCM 400 mg 群 N=159	
	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
クロール (mmol/L)						
ベースライン	163	104.0	163	104.0	157	104.0
維持期間終了時	140	104.0	133	104.0	122	104.0
ベースラインからの変化量	140	0.0	133	−1.0	122	0.0
リン (mg/dL)						
ベースライン	163	3.4	163	3.4	157	3.4
維持期間終了時	140	3.4	133	3.5	122	3.6
ベースラインからの変化量	140	0.0	133	0.0	122	0.1
カリウム (mmol/L)						
ベースライン	163	4.3	161	4.3	156	4.3
維持期間終了時	138	4.3	133	4.3	122	4.3
ベースラインからの変化量	138	0.0	133	0.0	122	0.0
ナトリウム (mmol/L)						
ベースライン	163	141.0	163	141.0	157	141.0
維持期間終了時	140	141.0	133	140.0	122	141.0
ベースラインからの変化量	140	0.0	133	0.0	122	0.0
グルコース (mg/dL)						
ベースライン	163	86.4	163	88.2	157	88.2
維持期間終了時	140	88.2	133	88.2	122	88.2
ベースラインからの変化量	140	0.9	133	−1.8	122	0.0
総コレステロール (mmol/L)						
ベースライン	163	5.4	163	5.3	157	5.3
維持期間終了時	140	5.4	133	5.2	122	5.3
ベースラインからの変化量	140	0.0	133	0.0	122	0.1
トリグリセリド (mmol/L)						
ベースライン	163	1.3	163	1.1	157	1.2
維持期間終了時	140	1.2	133	1.2	122	1.2
ベースラインからの変化量	140	0.0	133	0.0	122	0.0
尿酸 (μmol/L)						
ベースライン	163	244.0	163	244.0	157	244.0
維持期間終了時	140	244.0	133	256.0	122	256.0
ベースラインからの変化量	140	0.0	133	6.0	122	3.0

LCM：ラコサミド

注：維持期間終了時は維持期間を終了した被験者のデータのみを対象とした

SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 2.3.1、Table 13.2.1

表 2.7.6.7.4-30　尿検査のベースラインからの変化量：SS

検査項目	プラセボ群 N=163		LCM 200 mg 群 N=163		LCM 400 mg 群 N=159	
	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
pH						
ベースライン	162	6.0	161	6.0	154	6.0
維持期間終了時	138	5.5	132	6.0	118	5.5
ベースラインからの変化量	138	0.00	132	0.00	118	0.00
比重						
ベースライン	162	1.0	161	1.0	154	1.0
維持期間終了時	138	1.0	132	1.0	118	1.0
ベースラインからの変化量	138	0.00	132	0.00	118	0.00

LCM：ラコサミド

注：維持期間終了時は維持期間を終了した被験者のデータのみを対象とした

SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 2.3.1、Table 13.2.1

4)　その他の安全性評価項目

i)　バイタルサイン

バイタルサインについてベースラインの測定値、増量期間終了時及び維持期間終了時のベースラインからの変化量を表 2.7.6.7.4-31 に示した。

収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数に臨床的に重要な変化は認められなかった。治験実施計画書で定義したバイタルサインの異常がみられたが、ラコサミド投与との関連は認められなかった。

表 2.7.6.7.4-31　バイタルサインのベースラインからの変化量：SS

検査項目		プラセボ群 N=163		LCM 200 mg 群 N=163		LCM 400 mg 群 N=159	
		例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差
収縮期血圧 (mmHg)							
ベースライン	測定値	163	123.5 ± 14.08	163	121.8 ± 12.14	159	121.8 ± 14.04
増量期間終了時	変化量	152	−0.3 ± 12.61	155	−0.6 ± 11.58	146	−1.1 ± 11.51
維持期間終了時	変化量	143	−0.6 ± 12.23	137	1.0 ± 11.45	123	−1.2 ± 11.60
拡張期血圧 (mmHg)							
ベースライン	測定値	163	77.4 ± 9.38	163	77.0 ± 9.06	159	76.0 ± 9.92
増量期間終了時	変化量	152	0.0 ± 8.31	155	−0.4 ± 8.49	146	0.8 ± 10.12
維持期間終了時	変化量	143	−0.6 ± 9.18	137	0.5 ± 8.87	123	0.3 ± 10.10
脈拍数 (拍/分)							
ベースライン	測定値	163	70.9 ± 9.58	163	71.8 ± 9.37	159	70.5 ± 9.56
増量期間終了時	変化量	152	0.1 ± 8.88	155	2.4 ± 8.94	146	1.7 ± 9.50
維持期間終了時	変化量	143	0.2 ± 10.11	137	1.1 ± 9.79	122	1.7 ± 9.00

LCM：ラコサミド

注：ベースラインは治験薬投与前に測定した

SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 2.3.1、Table 15.1.1

ii) 体重

体重についてベースラインの測定値、増量期間終了時及び維持期間終了時のベースラインからの変化量を表 2.7.6.7.4-32 に示した。

ラコサミド投与による体重の変化は認められなかった。LCM 200 mg 群の 1 例及び LCM 400 mg 群の 2 例に体重増加の有害事象が報告されたが、体重の変化量の平均値はプラセボ群とラコサミド投与群で同程度であった。

表 2.7.6.7.4-32 体重のベースラインからの変化量：SS

検査項目		プラセボ群 N=163		LCM 200 mg 群 N=163		LCM 400 mg 群 N=159	
		例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差
体重 (kg)							
ベースライン	測定値	163	74.9 ± 17.18	163	75.3 ± 17.31	159	72.2 ± 16.93
増量期間終了時	変化量	152	−0.0 ± 1.45	155	0.1 ± 1.72	146	0.0 ± 1.55
維持期間終了時	変化量	142	−0.0 ± 2.32	136	0.2 ± 2.40	123	−0.2 ± 2.55

LCM：ラコサミド

注：ベースラインは治験薬投与前に測定した

SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 2.3.1、Table 15.5.1

iii) 12 誘導心電図

心拍数、RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔及び QTcB 間隔について、ベースラインの測定値、並びに増量期間終了時及び維持期間終了時のベースラインからの変化量を表 2.7.6.7.4-33 に示した。

12 誘導心電図では、ラコサミドが QT/QTc 間隔を延長させる傾向は認められなかった。また、QRS 間隔への影響はみられず、脚ブロックの有害事象の報告はなかった。ラコサミド投与群で PR 間隔が用量依存的に延長したが、その程度はわずかであり、LCM 400 mg 群の維持期間のベースラインからの変化量の平均値は 4.6 msec であった。治験薬投与中に 12 誘導心電図所見で第一度房室ブロックが認められた被験者はいずれの投与群でも少なく、プラセボ群とラコサミド投与群で同程度であった。

表 2.7.6.7.4-33　12 誘導心電図のベースラインからの変化量：SS

検査項目		プラセボ群 N=163		LCM 200 mg 群 N=163		LCM 400 mg 群 N=159	
		例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差
心拍数 (拍/分)							
ベースライン	測定値	160	66.9 ± 9.58	161	67.7 ± 9.44	158	67.3 ± 9.80
増量期間終了時	変化量	150	1.8 ± 8.06	151	3.0 ± 8.81	143	2.2 ± 9.16
維持期間終了時	変化量	140	0.7 ± 9.20	136	2.7 ± 9.21	120	2.4 ± 8.39
RR 間隔 (msec)							
ベースライン	測定値	160	915.4 ± 123.25	161	905.6 ± 125.52	158	911.8 ± 129.98
増量期間終了時	変化量	150	−25.0 ± 99.86	151	−37.1 ± 104.43	143	−19.3 ± 124.00
維持期間終了時	変化量	140	−7.1 ± 115.47	136	−33.1 ± 110.89	120	−23.3 ± 113.41
PR 間隔 (msec)							
ベースライン	測定値	160	159.4 ± 21.30	161	157.3 ± 20.09	158	156.1 ± 21.47
増量期間終了時	変化量	150	−1.7 ± 14.07	151	1.7 ± 13.87	142	5.4 ± 15.03
維持期間終了時	変化量	140	−0.4 ± 15.30	136	1.0 ± 15.43	120	4.6 ± 16.78
QRS 間隔 (msec)							
ベースライン	測定値	160	94.7 ± 9.73	161	95.7 ± 9.26	158	95.3 ± 8.95
増量期間終了時	変化量	150	−0.7 ± 9.00	151	−0.2 ± 9.29	143	−0.2 ± 8.44
維持期間終了時	変化量	140	−0.4 ± 9.12	136	−0.6 ± 10.10	120	−0.8 ± 9.95
QTcB 間隔 (msec)							
ベースライン	測定値	160	398.9 ± 19.82	161	400.4 ± 18.59	158	398.9 ± 18.68
増量期間終了時	変化量	150	−0.9 ± 18.27	151	2.6 ± 17.53	143	−0.9 ± 17.63
維持期間終了時	変化量	140	−1.0 ± 16.42	136	−0.2 ± 17.87	120	0.3 ± 16.78

LCM：ラコサミド、QTcB：Bazett 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔

注：ベースラインは治験薬投与前に測定した

SP755 試験総括報告書（5.3.5.1.4）Table 2.3.1、Table 14.1.1

(7)　結論

部分発作を有するてんかん患者を対象としたプラセボ対照二重盲検第 III 相比較試験により、ラコサミド 200 mg/日又は 400 mg/日投与（それぞれ 100 mg 又は 200 mg を 1 日 2 回投与）は、既承認の抗てんかん薬 1～3 剤との併用により、二次性全般化発作を含むコントロール不十分な部分発作を有する患者に対して効果を有することが示された。

LCM 400 mg 群及び LCM 200 mg 群は、観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少がプラセボ群と比較して大きく、統計学的に有意であった（それぞれ p=0.0325 及び p=0.0223）。また、プラセボ群に対する LCM 400 mg 群及び LCM 200 mg 群の部分発作回数の減少率は、それぞれ 15.0%（95%信頼区間：1.4%～26.8%）及び 14.4%（95%信頼区間：2.2%～25.1%）であった。

同様の結果は、観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレートについても認められた。プラセボ群、LCM 200 mg 群及び LCM 400 mg 群の 50%レスポンダーレートは、それぞれ 25.8%、35.0%及び 40.5%であり、LCM 400 mg 群はプラセボ群と比較して高く、統計学的に有意であった

（p=0.0063）。LCM 200 mg 群はプラセボ群よりも高い減少率であったが、統計学的に有意ではなかった（p=0.0735）。

治療期間で最も多く認められた有害事象は浮動性めまいであり、用量相関がみられた。プラセボ群及び LCM 400 mg 群では、有害事象の発現率は維持期間に比べて増量期間でわずかに高かったが、LCM 200 mg 群では同程度であった。また、臨床検査値、バイタルサイン及び体重の包括的な評価では、ラコサミド投与に関連すると考えられる異常は認められなかった。12 誘導心電図では、ラコサミド投与群で用量依存的に PR 間隔がわずかに延長する傾向が認められたが、その他のパラメータではベースラインからの変化量に用量依存性は認められなかった。以上より、ラコサミド 200 mg/日及び 400 mg/日投与の忍容性が認められた。

2.7.6.8　非対照試験報告書

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）

治験方法の概略（表 2.7.6.8.1-1）及び結果の要約を示した。

表 2.7.6.8.1-1　治験方法の概略

項目	内容
標題	二次性全般化発作を含む部分発作を有する日本人及び中国人の成人てんかん患者に対するラコサミド併用投与における安全性及び有効性を評価するための多施設共同、非盲検、非対照、長期継続投与試験
開発の相	第 III 相
目的	主要目的： ・　EP0008 試験の治療期間及び移行期間を完了した日本人及び中国人の成人てんかん患者を対象に、ラコサミドを 400 mg/日までの用量で長期投与した時の安全性及び忍容性を評価する。 ・　EP0008 試験の治療期間及び移行期間を完了した被験者が、ラコサミドによる治療を継続して受けられる機会を提供する。 副次目的： EP0008 試験の治療期間及び移行期間を完了した日本人及び中国人の成人てんかん患者を対象に、ラコサミドを 400 mg/日までの用量で長期投与した時の有効性を評価する。
治験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照、長期継続投与
治験方法	本治験では治療期間の他に、必要に応じて減量期間を設けた。 第 1 回来院は EP0008 試験の最終来院日と同日とし、第 2 回来院から第 4 回来院までは 4 週間隔、第 5 回来院から治験終了来院までは 12 週間隔の来院とした。 EP0008 試験の治療期間及び移行期間を完了し、本治験への参加を選択した被験者はいずれも、EP0008 試験終了時のラコサミドの投与量を 200 mg/日とした。 治療期間中、治験責任医師又は治験分担医師は被験者の忍容性及び発作状況に応じて、ラコサミドを減量（最小用量は 100 mg/日）又は増量（1 週あたり 100 mg/日ずつ、最大用量は 400 mg/日）できることとした。 治療期間を完了し、通常診療下でのラコサミドによる治療の継続を選択しない被験者、又は治験を中止する被験者は減量期間に移行することとした。治験終了来院／中止来院時にラコサミド 200 mg/日を超える用量を服用している被験者は、減量期間中、1 週あたり 200 mg/日ずつ漸減することとした。治験終了来院／中止来院時にラコサミド 200 mg/日以下の用量を服用している被験者は、減量を実施せず、最終投与の 2 週間後に最終来院を実施することとした。 治療期間を完了し、通常診療下でのラコサミドによる治療の継続を選択した被験者は減量期間に移行せず、治験終了来院を最終の治験来院とすることとした。治験終了時に被験者の国でラコサミドが市販されていない場合は、各国の法令に従ってラコサミドを提供することとした。

表 2.7.6.8.1-1 治験方法の概略（続き）

項目	内容
併用薬及び併用療法	併用抗てんかん薬： 本治験の開始時にEP0008試験で使用していた抗てんかん薬は3剤まで併用可能とした。治験責任医師又は治験分担医師は被験者の忍容性及び発作状況に応じて、併用抗てんかん薬の種類や用法・用量の変更、及び中止／再投与を行うことができることとした。各国でてんかんの治療薬として承認されている抗てんかん薬は併用可能とした。併用抗てんかん薬の変更は、ラコサミドの用量が4週間固定されている場合に限るものとし、併用抗てんかん薬を変更する際も、ラコサミドの用量は一定でなければならないとした。また、新たな抗てんかん薬は、ラコサミドの最大耐用量で最適な又は十分な効果が得られない場合にのみ追加することができることとした。ただし、新たな抗てんかん薬に切り換えるために一時的に（12週間以下）抗てんかん薬を追加する必要がある場合（すなわち、新たな抗てんかん薬の増量中に、それまで使用していた抗てんかん薬を減量する場合）を除き、併用できる抗てんかん薬は3剤以下とした。治験責任医師又は治験分担医師の判断により、併用抗てんかん薬を慎重に減量又は中止することができ、その結果、ラコサミドの単剤療法とすることも可能とした。 なお、ラコサミド及び／又は併用抗てんかん薬の増量、及び新たな抗てんかん薬の追加は、規定の来院時又は規定外の来院時に行わなければならないこととした（減量期間中の併用抗てんかん薬の変更に関しては被験者の安全を考慮し、この限りではない）。 緊急処置薬： てんかんの適応を有するベンゾジアゼピン系薬剤は、群発発作により数えられない回数の発作が起きた場合の発作コントロールとして使用できることとした。 併用禁止薬及び併用禁止療法： 統合失調症治療薬、モノアミンオキシダーゼ阻害薬、バルビツール酸系薬［てんかんの適応を有するもの及び脳波（EEG）等の検査を実施する際の単回投与は除く］、麻薬性鎮痛薬（骨折、抜歯等に対する短期間の使用は除く）、精神刺激薬、経口投与以外の投与経路による抗てんかん薬（緊急処置薬としてのベンゾジアゼピン系薬剤は除く）、てんかんの適応を有する漢方薬、臭化カリウム、臭化ナトリウム、臭化カルシウム、ベメグリド、プレガバリン、ケトン食療法、脳外科手術（医学専門家の承認を得た脳マッピング等の低侵襲脳外科手術は除く）、迷走神経刺激療法（EP0008試験で受けていた被験者を除く）、他の治験薬及び各国で未承認の薬剤／医療機器による治療、てんかん患者に禁忌であることが添付文書に記載されている薬剤

表 2.7.6.8.1-1 治験方法の概略（続き）

項目	内容
被験者数	計画例数：登録例数 378 例 登録例数：473 例 安全性解析対象集団（SS）：473 例、最大の解析対象集団（FAS）：471 例 【被験者数設定の根拠】 本治験は継続投与試験であるため、統計学的仮説に基づいた被験者数の算出は行わなかった。本治験には約 378 例（EP0008 試験で無作為割り付けされた被験者の約 70%）が参加するものと予想した。
対象	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
主な選択/除外基準	選択基準： 1) EP0008 試験の治療期間及び移行期間を完了した患者 2) 本治験に参加することが有益であると、治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者 除外基準： 1) EP0008 試験を中止した患者 2) 重篤な有害事象が継続しており、本治験への登録が認められないと治験依頼者が判断した患者
治験薬、投与量及び投与方法	治験薬： ラコサミド 50 mg 錠：バッチ番号 BX1009024、BX1009025（中国のみで使用）、BX1011122 ラコサミド 100 mg 錠：バッチ番号 BX1009027、BX1011123 投与量及び投与方法： 1) 治療期間 本治験への参加を選択した被験者はいずれも、EP0008 試験終了時のラコサミドの投与量は 200 mg/日であり、本治験の開始時に治験責任医師又は治験分担医師は、この用量を維持、増量又は減量することができることとした。 治療期間中、治験責任医師又は治験分担医師は被験者の忍容性及び発作状況に応じて、ラコサミドを減量（最小用量は 100 mg/日）又は増量（1 週あたり 100 mg/日ずつ、最大用量は 400 mg/日）できることとした。治療期間中のラコサミドの減量方法（減量幅、減量間隔等）は治験責任医師又は治験分担医師が判断することとした。治験薬は朝・夕 1 日 2 回、同用量ずつ経口投与することとした。

表 2.7.6.8.1-1　治験方法の概略（続き）

<table>
<tr><th colspan="2">項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td colspan="2">治験薬、投与量及び投与方法（続き）</td><td>治療期間を完了し、通常診療下でのラコサミドによる治療の継続を選択しない被験者、又は治験を中止する被験者は減量期間に移行することとした。ただし、治験終了来院／中止来院時にラコサミド 200 mg/日以下の用量を服用している被験者は、減量を実施しないこととした。
治療期間を完了し、通常診療下でのラコサミドによる治療の継続を選択した被験者は、減量期間に移行しないこととした。
治験終了時に被験者の国でラコサミドが市販されていない場合は、各国の法令に従ってラコサミドを提供することとした。

2)　減量期間
治療期間を完了し、通常診療下でのラコサミドによる治療の継続を選択しない被験者、又は治験を中止する被験者のうち、治験終了来院／中止来院時にラコサミド 200 mg/日を超える用量を服用している被験者は、1 週あたり 200 mg/日ずつ（推奨減量方法）漸減することとした（下表参照）。

ラコサミドの推奨減量方法（減量期間）
<table>
<tr><th rowspan="2">治験終了来院時／中止来院時のラコサミドの用量</th><th colspan="2">減量スケジュール</th></tr>
<tr><th>1 週目</th><th>2 週目</th></tr>
<tr><td>400 mg/日</td><td>200 mg/日</td><td>NA</td></tr>
<tr><td>300 mg/日</td><td>100 mg/日</td><td>NA</td></tr>
<tr><td>200 mg/日</td><td>NA</td><td>NA</td></tr>
<tr><td>100 mg/日</td><td>NA</td><td>NA</td></tr>
</table>
注：治験終了来院／中止来院時にラコサミド 200 mg/日以下の用量を服用している被験者は減量を実施しない</td></tr>
<tr><td colspan="2">投与期間</td><td>治験期間は、EP0008 試験の最終来院日（本治験の第 1 回来院）から、それぞれの国でラコサミドが部分発作の適応承認を受ける日まで、又は治験依頼者が部分発作の適応取得を目的とするラコサミドの開発を中止するまでとし、各被験者の治験実施期間は、第 1 回来院から約 3 年間を予定している。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>安全性</td><td>主要評価項目：
・　被験者の自発的報告又は治験責任医師の観察により報告された有害事象
・　有害事象による治験中止例
その他の評価項目：
・　血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査のパラメータの変化量
・　12 誘導心電図の変化量
・　バイタルサイン（血圧及び脈拍数）の変化量
・　体重の変化量</td></tr>
</table>

表 2.7.6.8.1-1　治験方法の概略（続き）

項目		内容
評価項目（続き）	有効性	主要評価項目： 本治験では主要有効性評価項目を設定していない。 副次評価項目： ・ 28 日あたりの部分発作回数の観察期間（EP0008 試験の観察期間）からの変化率（%） ・ 28 日あたりの部分発作回数の観察期間（EP0008 試験の観察期間）からの減少率が 50%以上であった 50%レスポンダー その他の評価項目： ・ 「発作消失状態」を達成した被験者 ・ 6 ヵ月以上ラコサミド単剤療法となった被験者 ・ 12 ヵ月以上ラコサミド単剤療法となった被験者
統計解析方法		解析対象集団の定義： SS：治験薬を 1 回以上服用した被験者 FAS：SS のうち、本治験で治験参加日誌の記録が 1 日以上得られた被験者 有効性の解析対象集団は FAS とし、安全性の解析対象集団は SS とした。 安全性： 有害事象について発現例数、発現率を EP0008 試験の投与群別［プラセボ群、ラコサミド 200 mg/日投与群（LCM 200 mg 群）及びラコサミド 400 mg/日投与群（LCM 400 mg 群）］及び実施国別に求めた。臨床検査値、バイタルサイン、体重及び 12 誘導心電図パラメータについて、測定値及び EP0008 試験の観察期間からの変化量の記述統計量を EP0008 試験の投与群別及び実施国別に求めた。 有効性： EP0008 試験の観察期間から本治験の治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率について、記述統計量を EP0008 試験の投与群別及び実施国別に求めた。また、EP0008 試験の観察期間から本治験の治療期間の 28 日あたりの部分発作回数が 50%以上減少した被験者の例数及び割合を EP0008 試験の投与群別及び実施国別に求めた。 発作消失状態を達成した被験者の例数及び割合を EP0008 試験の投与群別及び実施国別に求めた。更に、ラコサミドを 6 ヵ月以上及び 12 ヵ月以上単剤投与した被験者の例数及び割合を EP0008 試験の投与群別及び実施国別に求めた。 なお、本解析は[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの来院データを用いた第 2 回中間報告である。
治験責任医師		67 名
治験実施医療機関		67 医療機関（日本：37 医療機関、中国：30 医療機関）
公表文献		なし
治験実施期間		2013 年 2 月～[redacted]年[redacted]月（予定）

(1)　被験者の内訳

本治験の被験者及び中止理由の内訳について全集団を表 2.7.6.8.1-2 に、日本人集団を表 2.7.6.8.1-3 に、中国人集団を表 2.7.6.8.1-4 に示した。

本治験では 474 例から同意を取得し、473 例を登録した。このうち、治験薬を 1 回以上服用した 473 例を SS とした。また、治験参加日誌の記録が 1 日以上得られた 471 例を FAS とした。

日本人では 123 例から同意を取得し、全例を登録した。SS 及び FAS は共に 123 例とした。

中国人では 351 例から同意を取得し、350 例を登録した。SS 及び FAS はそれぞれ 350 例及び 348 例とした。

表 2.7.6.8.1-2　全集団の被験者及び中止理由の内訳：SS

	EP0008 試験の投与群			合計 N=473
	プラセボ群 N=164	LCM 200 mg 群 N=163	LCM 400 mg 群 N=146	
	例数 (%)			
治験開始時	164 (100)	163 (100)	146 (100)	473 (100)
治験実施中 a)	124 (75.6)	118 (72.4)	109 (74.7)	351 (74.2)
中止例	40 (24.4)	45 (27.6)	37 (25.3)	122 (25.8)
中止理由				
有害事象	11 (6.7)	14 (8.6)	10 (6.8)	35 (7.4)
効果不十分	14 (8.5)	17 (10.4)	14 (9.6)	45 (9.5)
治験実施計画書逸脱	2 (1.2)	0	0	2 (0.4)
追跡不能	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	3 (0.6)
同意撤回	5 (3.0)	9 (5.5)	5 (3.4)	19 (4.0)
その他	7 (4.3)	4 (2.5)	7 (4.8)	18 (3.8)

LCM：ラコサミド

a)　データカットオフ（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点の被験者数

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 1.2.1.1

表 2.7.6.8.1-3　日本人集団の被験者及び中止理由の内訳：SS

	EP0008 試験の投与群			合計 N=123
	プラセボ群 N=45	LCM 200 mg 群 N=43	LCM 400 mg 群 N=35	
	例数 (%)			
治験開始時	45 (100)	43 (100)	35 (100)	123 (100)
治験実施中 a)	35 (77.8)	30 (69.8)	27 (77.1)	92 (74.8)
中止例	10 (22.2)	13 (30.2)	8 (22.9)	31 (25.2)

LCM：ラコサミド

a)　データカットオフ（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点の被験者数

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 1.2.3.1

表 2.7.6.8.1-3　日本人集団の被験者及び中止理由の内訳：SS（続き）

	EP0008 試験の投与群			合計 N=123
	プラセボ群 N=45	LCM 200 mg 群 N=43	LCM 400 mg 群 N=35	
	例数 (%)			
中止理由				
有害事象	1 (2.2)	1 (2.3)	1 (2.9)	3 (2.4)
効果不十分	4 (8.9)	11 (25.6)	4 (11.4)	19 (15.4)
治験実施計画書逸脱	1 (2.2)	0	0	1 (0.8)
追跡不能	0	0	0	0
同意撤回	0	1 (2.3)	1 (2.9)	2 (1.6)
その他	4 (8.9)	0	2 (5.7)	6 (4.9)

LCM：ラコサミド

a)　データカットオフ（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点の被験者数

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 1.2.3.1

表 2.7.6.8.1-4　中国人集団の被験者及び中止理由の内訳：SS

	EP0008 試験の投与群			合計 N=350
	プラセボ群 N=119	LCM 200 mg 群 N=120	LCM 400 mg 群 N=111	
	例数 (%)			
治験開始時	119 (100)	120 (100)	111 (100)	350 (100)
治験実施中 [a)]	89 (74.8)	88 (73.3)	82 (73.9)	259 (74.0)
中止例	30 (25.2)	32 (26.7)	29 (26.1)	91 (26.0)
中止理由				
有害事象	10 (8.4)	13 (10.8)	9 (8.1)	32 (9.1)
効果不十分	10 (8.4)	6 (5.0)	10 (9.0)	26 (7.4)
治験実施計画書逸脱	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)
追跡不能	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.9)	3 (0.9)
同意撤回	5 (4.2)	8 (6.7)	4 (3.6)	17 (4.9)
その他	3 (2.5)	4 (3.3)	5 (4.5)	12 (3.4)

LCM：ラコサミド

a)　データカットオフ（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点の被験者数

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 1.2.2.1

（2）　被験者背景

1）　人口統計学的特性

本治験の SS での人口統計学的特性について全集団を表 2.7.6.8.1-5 に、日本人集団を表 2.7.6.8.1-6 に、中国人集団を表 2.7.6.8.1-7 に示した。

本治験の人種の割合は、日本人が 26.0%、中国人が 74.0%であった。性別の割合は、男性が 54.8%、女性が 45.2%であった。

日本人集団の性別の割合は、男性が 41.5%、女性が 58.5%であり、女性の割合が高かった。また、日本人集団の女性の割合は、全集団の女性の割合より高かった。

中国人集団の性別の割合は、男性が 59.4%、女性が 40.6%であり、男性の割合が高かった。中国人集団の人口統計学的特性は、全集団と比較して問題となるような差はみられなかった。

表 2.7.6.8.1-5 全集団の人口統計学的特性：SS

		EP0008 試験の投与群			合計 N=473
		プラセボ群 N=164	LCM 200 mg 群 N=163	LCM 400 mg 群 N=146	
性別、例数 (%)	男性	91 (55.5)	84 (51.5)	84 (57.5)	259 (54.8)
	女性	73 (44.5)	79 (48.5)	62 (42.5)	214 (45.2)
人種、例数 (%)	日本人	45 (27.4)	43 (26.4)	35 (24.0)	123 (26.0)
	中国人	119 (72.6)	120 (73.6)	111 (76.0)	350 (74.0)
年齢 (歳)	平均値 ± 標準偏差	32.2 ± 12.2	33.6 ± 12.5	32.2 ± 11.4	32.7 ± 12.0
	中央値	30.0	31.0	29.5	30.0
	最小値 – 最大値	16 – 64	16 – 67	16 – 61	16 – 67
年齢グループ、例数 (%)	16 歳未満	0	0	0	0
	16 歳以上 65 歳未満	164 (100)	161 (98.8)	146 (100)	471 (99.6)
	65 歳以上	0	2 (1.2)	0	2 (0.4)
身長 (cm)	平均値 ± 標準偏差	164.43 ± 8.20	164.36 ± 8.16	165.30 ± 8.45	164.67 ± 8.26
	中央値	165.00	163.50	165.00	164.70
	最小値 – 最大値	144.3 – 180.0	140.2 – 185.0	145.0 – 183.0	140.2 – 185.0
体重 (kg)	平均値 ± 標準偏差	63.58 ± 15.76	60.99 ± 13.14	61.63 ± 13.10	62.09 ± 14.11
	中央値	61.40	60.00	60.00	60.00
	最小値 – 最大値	40.5 – 131.4	40.0 – 95.0	40.0 – 109.0	40.0 – 131.4
BMI (kg/m^2)	平均値 ± 標準偏差	23.38 ± 4.92	22.42 ± 3.67	22.45 ± 3.90	22.76 ± 4.23
	中央値	22.05	21.97	21.62	21.96
	最小値 – 最大値	14.4 – 49.1	15.0 – 33.9	16.2 – 37.3	14.4 – 49.1

LCM：ラコサミド

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 3.1.1

表 2.7.6.8.1-6 日本人集団の人口統計学的特性：SS

		EP0008 試験の投与群			合計 N=123
		プラセボ群 N=45	LCM 200 mg 群 N=43	LCM 400 mg 群 N=35	
性別、例数 (%)	男性	14 (31.1)	20 (46.5)	17 (48.6)	51 (41.5)
	女性	31 (68.9)	23 (53.5)	18 (51.4)	72 (58.5)

LCM：ラコサミド

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 3.1.3

表 2.7.6.8.1-6 日本人集団の人口統計学的特性：SS（続き）

		EP0008 試験の投与群			合計
		プラセボ群	LCM 200 mg 群	LCM 400 mg 群	
		N=45	N=43	N=35	N=123
年齢 (歳)	平均値 ± 標準偏差	33.5 ± 13.4	36.5 ± 14.8	35.0 ± 10.6	35.0 ± 13.1
	中央値	33.0	34.0	37.0	34.0
	最小値 – 最大値	17 – 64	17 – 67	16 – 55	16 – 67
年齢グループ、	16 歳未満	0	0	0	0
例数 (%)	16 歳以上 65 歳未満	45 (100)	42 (97.7)	35 (100)	122 (99.2)
	65 歳以上	0	1 (2.3)	0	1 (0.8)
身長 (cm)	平均値 ± 標準偏差	160.46 ± 7.69	161.46 ± 8.39	164.29 ± 7.52	161.90 ± 7.98
	中央値	160.40	162.00	162.50	162.00
	最小値 – 最大値	144.3 – 178.9	142.5 – 175.5	153.0 – 178.9	142.5 – 178.9
体重 (kg)	平均値 ± 標準偏差	60.10 ± 18.68	56.27 ± 12.62	57.49 ± 11.02	58.02 ± 14.74
	中央値	55.00	52.50	54.00	53.70
	最小値 – 最大値	40.5 – 131.4	40.0 – 92.2	40.8 – 82.8	40.0 – 131.4
BMI (kg/m^2)	平均値 ± 標準偏差	23.18 ± 6.18	21.47 ± 3.88	21.25 ± 3.57	22.03 ± 4.83
	中央値	20.98	19.81	20.33	20.34
	最小値 – 最大値	16.3 – 49.1	15.0 – 33.9	16.7 – 29.6	15.0 – 49.1

LCM：ラコサミド

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 3.1.3

表 2.7.6.8.1-7 中国人集団の人口統計学的特性：SS

		EP0008 試験の投与群			合計
		プラセボ群	LCM 200 mg 群	LCM 400 mg 群	
		N=119	N=120	N=111	N=350
性別、例数 (%)	男性	77 (64.7)	64 (53.3)	67 (60.4)	208 (59.4)
	女性	42 (35.3)	56 (46.7)	44 (39.6)	142 (40.6)
年齢 (歳)	平均値 ± 標準偏差	31.7 ± 11.7	32.6 ± 11.4	31.4 ± 11.5	31.9 ± 11.5
	中央値	29.0	30.0	28.0	29.0
	最小値 – 最大値	16 – 62	16 – 67	16 – 61	16 – 67
年齢グループ、	16 歳未満	0	0	0	0
例数 (%)	16 歳以上 65 歳未満	119 (100)	119 (99.2)	111 (100)	349 (99.7)
	65 歳以上	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
身長 (cm)	平均値 ± 標準偏差	165.93 ± 7.91	165.40 ± 7.85	165.62 ± 8.73	165.65 ± 8.14
	中央値	166.00	164.00	165.00	165.00
	最小値 – 最大値	145.0 – 180.0	140.2 – 185.0	145.0 – 183.0	140.2 – 185.0

LCM：ラコサミド

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 3.1.2

表 2.7.6.8.1-7 中国人集団の人口統計学的特性：SS（続き）

		EP0008 試験の投与群			合計
		プラセボ群	LCM 200 mg 群	LCM 400 mg 群	
		N=119	N=120	N=111	N=350
体重 (kg)	平均値 ± 標準偏差	64.90 ± 14.38	62.68 ± 12.96	62.93 ± 13.48	63.52 ± 13.62
	中央値	63.00	61.00	61.00	61.50
	最小値 – 最大値	41.0 – 125.0	40.5 – 95.0	40.0 – 109.0	40.0 – 125.0
BMI (kg/m^2)	平均値 ± 標準偏差	23.46 ± 4.37	22.76 ± 3.55	22.83 ± 3.93	23.02 ± 3.97
	中央値	22.67	22.60	22.06	22.31
	最小値 – 最大値	14.4 – 46.5	15.6 – 33.7	16.2 – 37.3	14.4 – 46.5

LCM：ラコサミド

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 3.1.2

2） 疾患特性

本治験の SS での EP0008 試験開始時の疾患特性について全集団を表 2.7.6.8.1-8 に、日本人集団を表 2.7.6.8.1-9 に、中国人集団を表 2.7.6.8.1-10 に示した。

本治験の平均罹病期間は 17.30 年（範囲：0.4～59.0 年）であった。294 例（62.2%）の被験者のてんかん病因が不明であり、このうち、245 例（51.8%）は潜因性要因のてんかんであった。てんかん病因が既知であった被験者の中で、最も多く認められた病因は脳感染［59 例（12.5%）］で、次いで頭蓋外傷［34 例（7.2%）］及びその他［31 例（6.6%）］であった。

日本人集団の平均罹病期間は 19.98 年（範囲：2.0～54.9 年）であった。72 例（58.5%）の被験者のてんかん病因が不明であり、このうち、68 例（55.3%）は潜因性要因のてんかんであった。てんかん病因が既知であった被験者の中で、最も多く認められた病因は脳感染［14 例（11.4%）］で、次いで先天異常［9 例（7.3%）］及び頭蓋外傷［8 例（6.5%）］であった。全集団と比較すると、日本人集団の平均罹病期間が長かった（それぞれ 17.30 年及び 19.98 年）。

中国人集団の平均罹病期間は 16.36 年（範囲：0.4～59.0 年）であった。222 例（63.4%）の被験者のてんかん病因が不明であり、このうち、177 例（50.6%）は潜因性要因のてんかんであった。てんかん病因が既知であった被験者の中で、最も多く認められた病因は脳感染［45 例（12.9%）］で、次いで頭蓋外傷［26 例（7.4%）］及びその他［24 例（6.9%）］であった。中国人集団の疾患特性は全集団と同様であった。

表 2.7.6.8.1-8　全集団の疾患特性：SS

		EP0008 試験の投与群			合計
		プラセボ群 N=164	LCM 200 mg 群 N=163	LCM 400 mg 群 N=146	N=473
罹病期間 (年)	例数	164	161 [a)]	146	471 [a)]
	平均値 ± 標準偏差	16.96 ± 11.60	18.36 ± 10.82	16.52 ± 10.74	17.30 ± 11.08
	中央値	14.44	16.53	14.46	15.01
	最小値 – 最大値	1.2 – 59.0	1.3 – 53.5	0.4 – 50.7	0.4 – 59.0
病因、例数 (%)	病因不明	94 (57.3)	106 (65.0)	94 (64.4)	294 (62.2)
	特発性要因	17 (10.4)	14 (8.6)	18 (12.3)	49 (10.4)
	潜因性要因	77 (47.0)	92 (56.4)	76 (52.1)	245 (51.8)
	病因既知 [b)]	70 (42.7)	57 (35.0)	52 (35.6)	179 (37.8)
	遺伝的要因	0	0	2 (1.4)	2 (0.4)
	先天異常	6 (3.7)	7 (4.3)	4 (2.7)	17 (3.6)
	周産期障害	3 (1.8)	8 (4.9)	1 (0.7)	12 (2.5)
	頭蓋外傷	14 (8.5)	8 (4.9)	12 (8.2)	34 (7.2)
	脳腫瘍	5 (3.0)	3 (1.8)	1 (0.7)	9 (1.9)
	脳外科手術	3 (1.8)	1 (0.6)	4 (2.7)	8 (1.7)
	原発性の退行性病変	1 (0.6)	2 (1.2)	2 (1.4)	5 (1.1)
	脳血管障害	1 (0.6)	3 (1.8)	3 (2.1)	7 (1.5)
	脳感染	28 (17.1)	16 (9.8)	15 (10.3)	59 (12.5)
	中毒性要因	2 (1.2)	0	1 (0.7)	3 (0.6)
	代謝要因	0	0	0	0
	その他	10 (6.1)	10 (6.1)	11 (7.5)	31 (6.6)
てんかん発作型分類、例数 (%) [c)]	単純部分発作	53 (32.3)	59 (36.2)	53 (36.3)	165 (34.9)
	複雑部分発作				
	単純部分発作で始まり意識減損に移行するもの	54 (32.9)	42 (25.8)	40 (27.4)	136 (28.8)
	意識減損で始まるもの	110 (67.1)	109 (66.9)	100 (68.5)	319 (67.4)
	二次性全般化発作	114 (69.5)	105 (64.4)	90 (61.6)	309 (65.3)

LCM：ラコサミド

注：疾患特性は EP0008 試験の第 1 回来院時のデータに基づく

a)　LCM 200 mg 群に割り付けられた 2 例の罹病期間は不明であったため集計から除外した

b)　複数の病因に該当する重複例を含む

c)　複数の発作型分類及び発作型のカテゴリーに該当する重複例を含む

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 3.2.1、Table 3.3.1

表 2.7.6.8.1-9 日本人集団の疾患特性：SS

		EP0008 試験の投与群			合計
		プラセボ群 N=45	LCM 200 mg 群 N=43	LCM 400 mg 群 N=35	N=123
罹病期間 (年)	例数	45	43	35	123
	平均値 ± 標準偏差	19.68 ± 13.65	22.08 ± 12.02	17.78 ± 11.10	19.98 ± 12.42
	中央値	17.80	22.29	15.67	17.60
	最小値 – 最大値	2.0 – 54.9	2.4 – 53.5	3.4 – 50.7	2.0 – 54.9
病因、例数 (%)	病因不明	26 (57.8)	24 (55.8)	22 (62.9)	72 (58.5)
	特発性要因	2 (4.4)	0	2 (5.7)	4 (3.3)
	潜因性要因	24 (53.3)	24 (55.8)	20 (57.1)	68 (55.3)
	病因既知 [a)]	19 (42.2)	19 (44.2)	13 (37.1)	51 (41.5)
	遺伝的要因	0	0	2 (5.7)	2 (1.6)
	先天異常	4 (8.9)	2 (4.7)	3 (8.6)	9 (7.3)
	周産期障害	0	5 (11.6)	0	5 (4.1)
	頭蓋外傷	4 (8.9)	3 (7.0)	1 (2.9)	8 (6.5)
	脳腫瘍	1 (2.2)	1 (2.3)	0	2 (1.6)
	脳外科手術	1 (2.2)	1 (2.3)	0	2 (1.6)
	原発性の退行性病変	0	1 (2.3)	1 (2.9)	2 (1.6)
	脳血管障害	0	2 (4.7)	1 (2.9)	3 (2.4)
	脳感染	6 (13.3)	4 (9.3)	4 (11.4)	14 (11.4)
	中毒性要因	0	0	0	0
	代謝要因	0	0	0	0
	その他	4 (8.9)	1 (2.3)	2 (5.7)	7 (5.7)
てんかん発作型分類、例数 (%) [b)]	単純部分発作	22 (48.9)	28 (65.1)	22 (62.9)	72 (58.5)
	複雑部分発作				
	単純部分発作で始まり意識減損に移行するもの	23 (51.1)	15 (34.9)	21 (60.0)	59 (48.0)
	意識減損で始まるもの	34 (75.6)	32 (74.4)	25 (71.4)	91 (74.0)
	二次性全般化発作	28 (62.2)	25 (58.1)	21 (60.0)	74 (60.2)

LCM：ラコサミド

注：疾患特性は EP0008 試験の第 1 回来院時のデータに基づく

a) 複数の病因に該当する重複例を含む

b) 複数の発作型分類及び発作型のカテゴリーに該当する重複例を含む

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 3.2.3、Table 3.3.3

表 2.7.6.8.1-10　中国人集団の疾患特性：SS

		EP0008 試験の投与群			合計
		プラセボ群	LCM 200 mg 群	LCM 400 mg 群	
		N=119	N=120	N=111	N=350
罹病期間 (年)	例数	119	118 [a)]	111	348 [a)]
	平均値 ± 標準偏差	15.93 ± 10.60	17.00 ± 10.07	16.12 ± 10.65	16.36 ± 10.42
	中央値	14.25	15.43	13.63	14.35
	最小値 – 最大値	1.2 – 59.0	1.3 – 50.8	0.4 – 46.2	0.4 – 59.0
病因、例数 (%)	病因不明	68 (57.1)	82 (68.3)	72 (64.9)	222 (63.4)
	特発性要因	15 (12.6)	14 (11.7)	16 (14.4)	45 (12.9)
	潜因性要因	53 (44.5)	68 (56.7)	56 (50.5)	177 (50.6)
	病因既知 [b)]	51 (42.9)	38 (31.7)	39 (35.1)	128 (36.6)
	遺伝的要因	0	0	0	0
	先天異常	2 (1.7)	5 (4.2)	1 (0.9)	8 (2.3)
	周産期障害	3 (2.5)	3 (2.5)	1 (0.9)	7 (2.0)
	頭蓋外傷	10 (8.4)	5 (4.2)	11 (9.9)	26 (7.4)
	脳腫瘍	4 (3.4)	2 (1.7)	1 (0.9)	7 (2.0)
	脳外科手術	2 (1.7)	0	4 (3.6)	6 (1.7)
	原発性の退行性病変	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.9)	3 (0.9)
	脳血管障害	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.8)	4 (1.1)
	脳感染	22 (18.5)	12 (10.0)	11 (9.9)	45 (12.9)
	中毒性要因	2 (1.7)	0	1 (0.9)	3 (0.9)
	代謝要因	0	0	0	0
	その他	6 (5.0)	9 (7.5)	9 (8.1)	24 (6.9)
てんかん発作型分類、例数 (%) [c)]	単純部分発作	31 (26.1)	31 (25.8)	31 (27.9)	93 (26.6)
	複雑部分発作				
	単純部分発作で始まり意識減損に移行するもの	31 (26.1)	27 (22.5)	19 (17.1)	77 (22.0)
	意識減損で始まるもの	76 (63.9)	77 (64.2)	75 (67.6)	228 (65.1)
	二次性全般化発作	86 (72.3)	80 (66.7)	69 (62.2)	235 (67.1)

LCM：ラコサミド

注：疾患特性は EP0008 試験の第 1 回来院時のデータに基づく

a)　LCM 200 mg 群に割り付けられた 2 例の罹病期間は不明であったため集計から除外した

b)　複数の病因に該当する重複例を含む

c)　複数の発作型分類及び発作型のカテゴリーに該当する重複例を含む

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 3.2.2、Table 3.3.2

3） 併用療法

本治験の SS での抗てんかん薬の過去の使用歴及び治験期間に併用した抗てんかん薬について全集団を表 2.7.6.8.1-11 に、日本人集団を表 2.7.6.8.1-12 に、中国人集団を表 2.7.6.8.1-13 に示した。

EP0008 試験開始時における抗てんかん薬の併用薬剤数は、1 剤併用が 473 例中 112 例（23.7%）、2 剤併用が 194 例（41.0%）、3 剤併用が 167 例（35.3%）であった。併用抗てんかん薬で最も多かった薬剤はカルバマゼピンで、次いでバルプロ酸ナトリウム、レベチラセタム及びラモトリギンであった。

日本人集団では 1 剤併用が 123 例中 4 例（3.3%）、2 剤併用が 50 例（40.7%）、3 剤併用が 69 例（56.1%）であった。併用抗てんかん薬で最も多かった薬剤はカルバマゼピンで、次いでレベチラセタム、フェニトイン、バルプロ酸ナトリウム及びクロバザムであった。クロバザム、カルバマゼピン、フェニトイン及びレベチラセタムを併用していた被験者の割合は、全集団より高かった。日本人集団では、EP0008 試験開始時に抗てんかん薬を 3 剤併用していた被験者の割合及び EP0008 試験開始時に併用していた抗てんかん薬を除く過去の使用歴で 4 剤以上使用していた被験者の割合が中国人集団よりも高く、日本人集団では中国人集団に比べて重症なてんかん患者が組み入れられたと考えられる。

中国人集団では 1 剤併用が 350 例中 108 例（30.9%）、2 剤併用が 144 例（41.1%）、3 剤併用が 98 例（28.0%）であった。併用抗てんかん薬で最も多かった薬剤はカルバマゼピンで、次いでバルプロ酸ナトリウム、ラモトリギン及び oxcarbazepine であった。併用抗てんかん薬の種類及び併用した被験者の割合に全集団との差はみられなかった。ただし、レベチラセタムを併用していた被験者の割合は、全集団より低かった。

表 2.7.6.8.1-11 全集団の抗てんかん薬の過去の使用歴及び治験期間の抗てんかん薬：SS

		EP0008 試験の投与群			合計
		プラセボ群 N=164	LCM 200 mg 群 N=163	LCM 400 mg 群 N=146	N=473
		例数 (%)			
EP0008 試験開始までに使用した抗てんかん薬の薬剤数 (EP0008 試験開始時に併用していた抗てんかん薬を除く)	0 剤	10 (6.1)	11 (6.7)	9 (6.2)	30 (6.3)
	1 剤	23 (14.0)	30 (18.4)	30 (20.5)	83 (17.5)
	2 剤	36 (22.0)	34 (20.9)	35 (24.0)	105 (22.2)
	3 剤	34 (20.7)	33 (20.2)	27 (18.5)	94 (19.9)
	4 剤以上	61 (37.2)	55 (33.7)	45 (30.8)	161 (34.0)
EP0008 試験開始時の抗てんかん薬の併用薬剤数	1 剤	38 (23.2)	42 (25.8)	32 (21.9)	112 (23.7)
	2 剤	60 (36.6)	70 (42.9)	64 (43.8)	194 (41.0)
	3 剤	66 (40.2)	51 (31.3)	50 (34.2)	167 (35.3)

LCM：ラコサミド

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 3.1.1、Table 5.2.1

表 2.7.6.8.1-11　全集団の抗てんかん薬の過去の使用歴及び治験期間の抗てんかん薬：SS（続き）

	EP0008 試験の投与群			合計 N=473
	プラセボ群 N=164	LCM 200 mg 群 N=163	LCM 400 mg 群 N=146	
	例数 (%)			
治験期間に併用していた抗てんかん薬				
カルバマゼピン	79 (48.2)	82 (50.3)	63 (43.2)	224 (47.4)
oxcarbazepine	27 (16.5)	24 (14.7)	21 (14.4)	72 (15.2)
ルフィナミド	1 (0.6)	0	1 (0.7)	2 (0.4)
バルプロ酸ナトリウム	63 (38.4)	47 (28.8)	50 (34.2)	160 (33.8)
バルプロ酸	9 (5.5)	17 (10.4)	15 (10.3)	41 (8.7)
バルプロ酸マグネシウム	2 (1.2)	9 (5.5)	7 (4.8)	18 (3.8)
valpromide	0	2 (1.2)	0	2 (0.4)
レベチラセタム	40 (24.4)	39 (23.9)	41 (28.1)	120 (25.4)
ラモトリギン	39 (23.8)	35 (21.5)	35 (24.0)	109 (23.0)
トピラマート	31 (18.9)	25 (15.3)	21 (14.4)	77 (16.3)
クロナゼパム	24 (14.6)	19 (11.7)	17 (11.6)	60 (12.7)
クロバザム	11 (6.7)	9 (5.5)	7 (4.8)	27 (5.7)
ニトラゼパム	4 (2.4)	2 (1.2)	1 (0.7)	7 (1.5)
フェニトイン	20 (12.2)	16 (9.8)	13 (8.9)	49 (10.4)
フェニトインナトリウム	5 (3.0)	4 (2.5)	6 (4.1)	15 (3.2)
ホスフェニトイン	1 (0.6)	2 (1.2)	0	3 (0.6)
フェノバルビタール	14 (8.5)	17 (10.4)	14 (9.6)	45 (9.5)
プリミドン	2 (1.2)	1 (0.6)	0	3 (0.6)
フェノバルビタールナトリウム	1 (0.6)	0	1 (0.7)	2 (0.4)
ゾニサミド	8 (4.9)	5 (3.1)	2 (1.4)	15 (3.2)
ガバペンチン	2 (1.2)	2 (1.2)	3 (2.1)	7 (1.5)
スルチアム	1 (0.6)	2 (1.2)	1 (0.7)	4 (0.8)
アセタゾラミド	1 (0.6)	0	1 (0.7)	2 (0.4)
その他の抗てんかん薬	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)

LCM：ラコサミド

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 3.1.1、Table 5.2.1

表 2.7.6.8.1-12 日本人集団の抗てんかん薬の過去の使用歴及び治験期間の抗てんかん薬：SS

		EP0008 試験の投与群			合計 N=123
		プラセボ群 N=45	LCM 200 mg 群 N=43	LCM 400 mg 群 N=35	
		例数 (%)			
EP0008 試験開始までに使用した抗てんかん薬の薬剤数 (EP0008 試験開始時に併用していた抗てんかん薬を除く)	0 剤	0	0	1 (2.9)	1 (0.8)
	1 剤	3 (6.7)	4 (9.3)	4 (11.4)	11 (8.9)
	2 剤	5 (11.1)	3 (7.0)	3 (8.6)	11 (8.9)
	3 剤	8 (17.8)	7 (16.3)	5 (14.3)	20 (16.3)
	4 剤以上	29 (64.4)	29 (67.4)	22 (62.9)	80 (65.0)
EP0008 試験開始時の抗てんかん薬の併用薬剤数	1 剤	2 (4.4)	1 (2.3)	1 (2.9)	4 (3.3)
	2 剤	16 (35.6)	17 (39.5)	17 (48.6)	50 (40.7)
	3 剤	27 (60.0)	25 (58.1)	17 (48.6)	69 (56.1)
治験期間に併用していた抗てんかん薬					
カルバマゼピン		26 (57.8)	26 (60.5)	21 (60.0)	73 (59.3)
ルフィナミド		1 (2.2)	0	1 (2.9)	2 (1.6)
レベチラセタム		22 (48.9)	26 (60.5)	20 (57.1)	68 (55.3)
フェニトイン		17 (37.8)	13 (30.2)	12 (34.3)	42 (34.1)
ホスフェニトイン		1 (2.2)	2 (4.7)	0	3 (2.4)
クロバザム		11 (24.4)	9 (20.9)	7 (20.0)	27 (22.0)
クロナゼパム		2 (4.4)	2 (4.7)	3 (8.6)	7 (5.7)
ニトラゼパム		3 (6.7)	1 (2.3)	1 (2.9)	5 (4.1)
バルプロ酸ナトリウム		12 (26.7)	10 (23.3)	5 (14.3)	27 (22.0)
バルプロ酸		2 (4.4)	1 (2.3)	2 (5.7)	5 (4.1)
ラモトリギン		9 (20.0)	9 (20.9)	4 (11.4)	22 (17.9)
トピラマート		8 (17.8)	5 (11.6)	3 (8.6)	16 (13.0)
ゾニサミド		7 (15.6)	5 (11.6)	1 (2.9)	13 (10.6)
フェノバルビタール		4 (8.9)	2 (4.7)	4 (11.4)	10 (8.1)
プリミドン		2 (4.4)	1 (2.3)	0	3 (2.4)
フェノバルビタールナトリウム		1 (2.2)	0	0	1 (0.8)
ガバペンチン		2 (4.4)	1 (2.3)	2 (5.7)	5 (4.1)
スルチアム		1 (2.2)	2 (4.7)	1 (2.9)	4 (3.3)
アセタゾラミド		1 (2.2)	0	1 (2.9)	2 (1.6)

LCM：ラコサミド

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 3.1.3、Table 5.2.3

表 2.7.6.8.1-13　中国人集団の抗てんかん薬の過去の使用歴及び治験期間の抗てんかん薬：SS

		EP0008 試験の投与群			合計 N=350
		プラセボ群 N=119	LCM 200 mg 群 N=120	LCM 400 mg 群 N=111	
		例数 (%)			
EP0008 試験開始までに使用した抗てんかん薬の薬剤数 (EP0008 試験開始時に併用していた抗てんかん薬を除く)	0 剤	10 (8.4)	11 (9.2)	8 (7.2)	29 (8.3)
	1 剤	20 (16.8)	26 (21.7)	26 (23.4)	72 (20.6)
	2 剤	31 (26.1)	31 (25.8)	32 (28.8)	94 (26.9)
	3 剤	26 (21.8)	26 (21.7)	22 (19.8)	74 (21.1)
	4 剤以上	32 (26.9)	26 (21.7)	23 (20.7)	81 (23.1)
EP0008 試験開始時の抗てんかん薬の併用薬剤数	1 剤	36 (30.3)	41 (34.2)	31 (27.9)	108 (30.9)
	2 剤	44 (37.0)	53 (44.2)	47 (42.3)	144 (41.1)
	3 剤	39 (32.8)	26 (21.7)	33 (29.7)	98 (28.0)
治験期間に併用していた抗てんかん薬					
カルバマゼピン		53 (44.5)	56 (46.7)	42 (37.8)	151 (43.1)
oxcarbazepine		27 (22.7)	24 (20.0)	21 (18.9)	72 (20.6)
バルプロ酸ナトリウム		51 (42.9)	37 (30.8)	45 (40.5)	133 (38.0)
バルプロ酸		7 (5.9)	16 (13.3)	13 (11.7)	36 (10.3)
バルプロ酸マグネシウム		2 (1.7)	9 (7.5)	7 (6.3)	18 (5.1)
valpromide		0	2 (1.7)	0	2 (0.6)
ラモトリギン		30 (25.2)	26 (21.7)	31 (27.9)	87 (24.9)
トピラマート		23 (19.3)	20 (16.7)	18 (16.2)	61 (17.4)
クロナゼパム		22 (18.5)	17 (14.2)	14 (12.6)	53 (15.1)
ニトラゼパム		1 (0.8)	1 (0.8)	0	2 (0.6)
レベチラセタム		18 (15.1)	13 (10.8)	21 (18.9)	52 (14.9)
フェノバルビタール		10 (8.4)	15 (12.5)	10 (9.0)	35 (10.0)
フェノバルビタールナトリウム		0	0	1 (0.9)	1 (0.3)
フェニトインナトリウム		5 (4.2)	4 (3.3)	6 (5.4)	15 (4.3)
フェニトイン		3 (2.5)	3 (2.5)	1 (0.9)	7 (2.0)
ガバペンチン		0	1 (0.8)	1 (0.9)	2 (0.6)
ゾニサミド		1 (0.8)	0	1 (0.9)	2 (0.6)
その他の抗てんかん薬		0	1 (0.8)	0	1 (0.3)

LCM：ラコサミド

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 3.1.2、Table 5.2.2

（3） 安全性

1） 曝露状況

本治験の SS での治験薬の曝露期間、最大 1 日投与量及び最頻投与量について全集団を表 2.7.6.8.1-14 に、日本人集団を表 2.7.6.8.1-15 に、中国人集団を表 2.7.6.8.1-16 に示した。

曝露期間の中央値は 404.0 日（範囲：1～767 日）であった。最大 1 日投与量の中央値は 400.0 mg/日であり、最頻投与量の中央値は 300.0 mg/日であった。

日本人集団の曝露期間の中央値は 430.0 日（範囲：15～767 日）であった。最大 1 日投与量の中央値は 400.0 mg/日であり、最頻投与量の中央値は 300.0 mg/日であった。

中国人集団の曝露期間の中央値は 393.0 日（範囲：1～761 日）であった。最大 1 日投与量の中央値は 400.0 mg/日であり、最頻投与量の中央値は 300.0 mg/日であった。

なお、日本人の 1 例（被験者番号 [redacted]）は、最大投与量として 1 日に 5500 mg を服用した。本被験者には精神障害があり、介護者が不在時に誤ってラコサミド 100 mg 錠を 55 錠服用し、入院に至った。本事象は重篤な有害事象とされ、基本語は各種物質毒性であった。重症度は高度、治験薬との因果関係は「関連あり」と評価された。発現から 9 日目に回復し、治験薬の投与を継続した。詳細を本まとめ（96～98 頁）及び EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）12 項に示した。

表 2.7.6.8.1-14　全集団の治験薬の曝露期間、最大 1 日投与量及び最頻投与量：SS

	EP0008 試験の投与群			合計
	プラセボ群 N=164	LCM 200 mg 群 N=163	LCM 400 mg 群 N=146	N=473
曝露期間 (日)				
例数	164	163	146	473
平均値 ± 標準偏差	396.2 ± 165.0	398.7 ± 166.7	394.9 ± 165.1	396.6 ± 165.3
中央値	412.5	415.0	402.5	404.0
最小値 – 最大値	1 – 730	1 – 694	3 – 767	1 – 767
最大 1 日投与量 (mg/日)				
例数	164	162	145	471
平均値 ± 標準偏差	349.1 ± 115.2	362.3 ± 416.0	341.4 ± 95.8	351.3 ± 258.4
中央値	400.0	375.0	400.0	400.0
最小値 – 最大値	100 – 1200	100 – 5500	200 – 600	100 – 5500
最頻投与量 (mg/日)				
例数	164	162	145	471
平均値 ± 標準偏差	293.3 ± 91.4	296.9 ± 95.5	301.0 ± 85.9	296.9 ± 91.1
中央値	300.0	300.0	300.0	300.0
最小値 – 最大値	100 – 400	100 – 400	100 – 400	100 – 400

LCM：ラコサミド

注 1：曝露状況はデータカットオフ（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までの来院データから算出した

注 2：2 例（被験者番号 [redacted] 及び [redacted]）は、第 1 回目の来院直後に本治験を中止したため、最大 1 日投与量及び最頻投与量は算出しなかった

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 6.5.1

表 2.7.6.8.1-15　日本人集団の治験薬の曝露期間、最大 1 日投与量及び最頻投与量：SS

	EP0008 試験の投与群			合計
	プラセボ群	LCM 200 mg 群	LCM 400 mg 群	
	N=45	N=43	N=35	N=123
曝露期間 (日)				
例数	45	43	35	123
平均値 ± 標準偏差	421.6 ± 167.2	394.8 ± 173.8	433.9 ± 170.2	415.7 ± 169.8
中央値	428.0	404.0	435.0	430.0
最小値 – 最大値	29 – 730	36 – 655	15 – 767	15 – 767
最大 1 日投与量 (mg/日)				
例数	45	43	35	123
平均値 ± 標準偏差	326.7 ± 83.7	450.0 ± 794.1	328.6 ± 88.5	370.3 ± 474.6
中央値	400.0	400.0	400.0	400.0
最小値 – 最大値	200 – 400	100 – 5500	200 – 450	100 – 5500
最頻投与量 (mg/日)				
例数	45	43	35	123
平均値 ± 標準偏差	271.1 ± 94.4	302.3 ± 96.3	294.3 ± 87.3	288.6 ± 93.4
中央値	300.0	300.0	300.0	300.0
最小値 – 最大値	100 – 400	100 – 400	200 – 400	100 – 400

LCM：ラコサミド

注：曝露状況はデータカットオフ（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までの来院データから算出した

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 6.5.3

表 2.7.6.8.1-16　中国人集団の治験薬の曝露期間、最大 1 日投与量及び最頻投与量：SS

	EP0008 試験の投与群			合計
	プラセボ群	LCM 200 mg 群	LCM 400 mg 群	
	N=119	N=120	N=111	N=350
曝露期間 (日)				
例数	119	120	111	350
平均値 ± 標準偏差	386.5 ± 163.9	400.1 ± 164.9	382.6 ± 162.3	389.9 ± 163.4
中央値	388.0	417.0	376.0	393.0
最小値 – 最大値	1 – 688	1 – 694	3 – 761	1 – 761
最大 1 日投与量 (mg/日)				
例数	119	119	110	348
平均値 ± 標準偏差	357.6 ± 124.3	330.7 ± 88.8	345.5 ± 98.0	344.5 ± 105.3
中央値	400.0	300.0	400.0	400.0
最小値 – 最大値	100 – 1200	150 – 600	200 – 600	100 – 1200

LCM：ラコサミド

注 1：曝露状況はデータカットオフ（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までの来院データから算出した

注 2：2 例（被験者番号[redacted]及び[redacted]）は、第 1 回目の来院直後に本治験を中止したため、最大 1 日投与量及び最頻投与量は算出しなかった

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 6.5.2

表 2.7.6.8.1-16　中国人集団の治験薬の曝露期間、最大 1 日投与量及び最頻投与量：SS（続き）

	EP0008 試験の投与群			合計
	プラセボ群 N=119	LCM 200 mg 群 N=120	LCM 400 mg 群 N=111	N=350
最頻投与量 (mg/日)				
例数	119	119	110	348
平均値 ± 標準偏差	301.7 ± 89.2	295.0 ± 95.5	303.2 ± 85.7	299.9 ± 90.2
中央値	300.0	300.0	300.0	300.0
最小値 – 最大値	100 – 400	100 – 400	100 – 400	100 – 400

LCM：ラコサミド

注 1：曝露状況はデータカットオフ（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までの来院データから算出した

注 2：2 例（被験者番号[redacted]及び[redacted]）は、第 1 回目の来院直後に本治験を中止したため、最大 1 日投与量及び最頻投与量は算出しなかった

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 6.5.2

2)　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。

本治験で発現したすべての有害事象の一覧は、2.7.4.7 項を参照。

i)　有害事象発現例数の概要

本治験の治療期間に認められた有害事象発現例数の概要について全集団を表 2.7.6.8.1-17 に、日本人集団を表 2.7.6.8.1-18 に、中国人集団を表 2.7.6.8.1-19 に示した。

本治験の治療期間に有害事象が認められた被験者は、473 例中 357 例（75.5%）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 203 例（42.9%）に認められた。死亡は 5 例（1.1%）であった。重篤な有害事象は 35 例(7.4%)に認められ、治験薬の投与中止に至った有害事象は 31 例(6.6%)に認められた。

日本人集団では 123 例中 109 例（88.6%）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は 58 例（47.2%）に認められた。重篤な有害事象は 12 例（9.8%）に認められ、治験薬の投与中止に至った有害事象は 3 例（2.4%）に認められた。日本人集団では死亡は認められなかった。

中国人集団では 350 例中 248 例（70.9%）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は 145 例（41.4%）に認められた。死亡は 5 例（1.4%）であった。重篤な有害事象は 23 例（6.6%）に認められ、治験薬の投与中止に至った有害事象は 28 例（8.0%）に認められた。

表 2.7.6.8.1-17 全集団の有害事象発現例数の概要：SS

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

LCM：ラコサミド

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

表 2.7.6.8.1-18 日本人集団の有害事象発現例数の概要：SS

	EP0008 試験の投与群			合計 N=123
	プラセボ群 N=45	LCM 200 mg 群 N=43	LCM 400 mg 群 N=35	
	例数 (%)			
有害事象	41 (91.1)	37 (86.0)	31 (88.6)	109 (88.6)
因果関係が否定できない有害事象	21 (46.7)	20 (46.5)	17 (48.6)	58 (47.2)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	4 (8.9)	6 (14.0)	2 (5.7)	12 (9.8)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (2.2)	1 (2.3)	1 (2.9)	3 (2.4)

LCM：ラコサミド

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.1.1.3

表 2.7.6.8.1-19 中国人集団の有害事象発現例数の概要：SS

	EP0008 試験の投与群			合計 N=350
	プラセボ群 N=119	LCM 200 mg 群 N=120	LCM 400 mg 群 N=111	
	例数 (%)			
有害事象	88 (73.9)	83 (69.2)	77 (69.4)	248 (70.9)
因果関係が否定できない有害事象	49 (41.2)	53 (44.2)	43 (38.7)	145 (41.4)
死亡	2 (1.7)	2 (1.7)	1 (0.9)	5 (1.4)
重篤な有害事象	7 (5.9)	11 (9.2)	5 (4.5)	23 (6.6)
治験薬の投与中止に至った有害事象	7 (5.9)	13 (10.8)	8 (7.2)	28 (8.0)

LCM：ラコサミド

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.1.1.2

ii)　比較的よくみられる有害事象

本治験の治療期間に認められた有害事象のうち、全被験者の 3%以上に発現した有害事象について全集団を表 2.7.6.8.1-20 に示した。また、全集団で全被験者の 3%以上に発現した有害事象について日本人集団及び中国人集団の集計を表 2.7.6.8.1-21 及び表 2.7.6.8.1-22 に示した。

本治験の治療期間に最も多く認められた器官別大分類は「感染症および寄生虫症」であり、次いで「神経系障害」及び「胃腸障害」であった。発現率が最も高い有害事象は、鼻咽頭炎（21.8%）であり、次いで浮動性めまい（21.1%）、上気道感染（12.1%）、頭痛（9.7%）及び傾眠（7.0%）であった。

日本人集団及び中国人集団共に有害事象の発現傾向は全集団と同様であった。

表 2.7.6.8.1-20　全集団で被験者の 3%以上に発現した有害事象：SS

器官別大分類 基本語	EP0008 試験の投与群			合計 N=473
	プラセボ群 N=164	LCM 200 mg 群 N=163	LCM 400 mg 群 N=146	
	例数 (%)			
すべての有害事象	129 (78.7)	120 (73.6)	108 (74.0)	357 (75.5)
眼障害	13 (7.9)	17 (10.4)	10 (6.8)	40 (8.5)
霧視	6 (3.7)	9 (5.5)	3 (2.1)	18 (3.8)
胃腸障害	38 (23.2)	54 (33.1)	35 (24.0)	127 (26.8)
上腹部痛	7 (4.3)	8 (4.9)	3 (2.1)	18 (3.8)
下痢	7 (4.3)	5 (3.1)	8 (5.5)	20 (4.2)
悪心	9 (5.5)	7 (4.3)	6 (4.1)	22 (4.7)
歯痛	3 (1.8)	10 (6.1)	3 (2.1)	16 (3.4)
嘔吐	5 (3.0)	11 (6.7)	8 (5.5)	24 (5.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (11.0)	11 (6.7)	24 (16.4)	53 (11.2)
発熱	8 (4.9)	4 (2.5)	9 (6.2)	21 (4.4)
感染症および寄生虫症	74 (45.1)	58 (35.6)	54 (37.0)	186 (39.3)
胃腸炎	7 (4.3)	4 (2.5)	5 (3.4)	16 (3.4)
鼻咽頭炎	41 (25.0)	33 (20.2)	29 (19.9)	103 (21.8)
上気道感染	27 (16.5)	15 (9.2)	15 (10.3)	57 (12.1)
神経系障害	69 (42.1)	56 (34.4)	54 (37.0)	179 (37.8)
浮動性めまい	43 (26.2)	29 (17.8)	28 (19.2)	100 (21.1)
頭痛	14 (8.5)	11 (6.7)	21 (14.4)	46 (9.7)
傾眠	13 (7.9)	11 (6.7)	9 (6.2)	33 (7.0)
精神障害	8 (4.9)	9 (5.5)	11 (7.5)	28 (5.9)
不眠症	4 (2.4)	4 (2.5)	6 (4.1)	14 (3.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18 (11.0)	9 (5.5)	8 (5.5)	35 (7.4)
口腔咽頭痛	9 (5.5)	2 (1.2)	7 (4.8)	18 (3.8)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.2.1.1

表 2.7.6.8.1-21 全集団で被験者の 3%以上に発現した有害事象における日本人集団の集計：SS

器官別大分類 基本語	EP0008 試験の投与群			合計 N=123
	プラセボ群 N=45	LCM 200 mg 群 N=43	LCM 400 mg 群 N=35	
	例数 (%)			
すべての有害事象	41 (91.1)	37 (86.0)	31 (88.6)	109 (88.6)
眼障害	5 (11.1)	6 (14.0)	5 (14.3)	16 (13.0)
霧視	1 (2.2)	2 (4.7)	2 (5.7)	5 (4.1)
胃腸障害	14 (31.1)	18 (41.9)	13 (37.1)	45 (36.6)
上腹部痛	2 (4.4)	2 (4.7)	1 (2.9)	5 (4.1)
下痢	0	2 (4.7)	4 (11.4)	6 (4.9)
悪心	1 (2.2)	3 (7.0)	1 (2.9)	5 (4.1)
歯痛	2 (4.4)	2 (4.7)	0	4 (3.3)
嘔吐	1 (2.2)	5 (11.6)	1 (2.9)	7 (5.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (8.9)	3 (7.0)	8 (22.9)	15 (12.2)
発熱	2 (4.4)	3 (7.0)	3 (8.6)	8 (6.5)
感染症および寄生虫症	23 (51.1)	20 (46.5)	15 (42.9)	58 (47.2)
胃腸炎	4 (8.9)	3 (7.0)	4 (11.4)	11 (8.9)
鼻咽頭炎	20 (44.4)	19 (44.2)	9 (25.7)	48 (39.0)
上気道感染	2 (4.4)	1 (2.3)	0	3 (2.4)
神経系障害	27 (60.0)	17 (39.5)	14 (40.0)	58 (47.2)
浮動性めまい	13 (28.9)	8 (18.6)	8 (22.9)	29 (23.6)
頭痛	5 (11.1)	2 (4.7)	4 (11.4)	11 (8.9)
傾眠	7 (15.6)	6 (14.0)	2 (5.7)	15 (12.2)
精神障害	3 (6.7)	5 (11.6)	5 (14.3)	13 (10.6)
不眠症	1 (2.2)	2 (4.7)	3 (8.6)	6 (4.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (6.7)	5 (11.6)	1 (2.9)	9 (7.3)
口腔咽頭痛	2 (4.4)	0	0	2 (1.6)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.2.1.3

表 2.7.6.8.1-22　全集団で被験者の 3%以上に発現した有害事象における中国人集団の集計：SS

器官別大分類 基本語	EP0008 試験の投与群			合計 N=350
	プラセボ群 N=119	LCM 200 mg 群 N=120	LCM 400 mg 群 N=111	
	例数 (%)			
すべての有害事象	88 (73.9)	83 (69.2)	77 (69.4)	248 (70.9)
眼障害	8 (6.7)	11 (9.2)	5 (4.5)	24 (6.9)
霧視	5 (4.2)	7 (5.8)	1 (0.9)	13 (3.7)
胃腸障害	24 (20.2)	36 (30.0)	22 (19.8)	82 (23.4)
上腹部痛	5 (4.2)	6 (5.0)	2 (1.8)	13 (3.7)
下痢	7 (5.9)	3 (2.5)	4 (3.6)	14 (4.0)
悪心	8 (6.7)	4 (3.3)	5 (4.5)	17 (4.9)
歯痛	1 (0.8)	8 (6.7)	3 (2.7)	12 (3.4)
嘔吐	4 (3.4)	6 (5.0)	7 (6.3)	17 (4.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (11.8)	8 (6.7)	16 (14.4)	38 (10.9)
発熱	6 (5.0)	1 (0.8)	6 (5.4)	13 (3.7)
感染症および寄生虫症	51 (42.9)	38 (31.7)	39 (35.1)	128 (36.6)
胃腸炎	3 (2.5)	1 (0.8)	1 (0.9)	5 (1.4)
鼻咽頭炎	21 (17.6)	14 (11.7)	20 (18.0)	55 (15.7)
上気道感染	25 (21.0)	14 (11.7)	15 (13.5)	54 (15.4)
神経系障害	42 (35.3)	39 (32.5)	40 (36.0)	121 (34.6)
浮動性めまい	30 (25.2)	21 (17.5)	20 (18.0)	71 (20.3)
頭痛	9 (7.6)	9 (7.5)	17 (15.3)	35 (10.0)
傾眠	6 (5.0)	5 (4.2)	7 (6.3)	18 (5.1)
精神障害	5 (4.2)	4 (3.3)	6 (5.4)	15 (4.3)
不眠症	3 (2.5)	2 (1.7)	3 (2.7)	8 (2.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15 (12.6)	4 (3.3)	7 (6.3)	26 (7.4)
口腔咽頭痛	7 (5.9)	2 (1.7)	7 (6.3)	16 (4.6)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.2.1.2

iii)　治験薬との因果関係が否定できない有害事象

本治験の治療期間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うち、全被験者の 2%以上に発現した有害事象について全集団を表 2.7.6.8.1-23 に示した。また、全集団で全被験者の 2%以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象について日本人集団及び中国人集団の集計を表 2.7.6.8.1-24 及び表 2.7.6.8.1-25 に示した。

本治験の治療期間には治験薬との因果関係が否定できない有害事象が 203 例（42.9%）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うち、全被験者の 2%以上に認められた有害事象は、浮動性めまい（17.8%）、傾眠（5.7%）、頭痛（3.8%）、悪心、嘔吐及び霧視（各 3.2%）並びに複視（2.3%）、歩行障害（2.1%）であった。

日本人集団及び中国人集団共に治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現傾向は全集団と同様であった。

表 2.7.6.8.1-23　全集団で被験者の 2%以上に発現した因果関係が否定できない有害事象：SS

器官別大分類 基本語	EP0008 試験の投与群			合計 N=473
	プラセボ群 N=164	LCM 200 mg 群 N=163	LCM 400 mg 群 N=146	
	例数 (%)			
すべての因果関係が否定できない有害事象	70 (42.7)	73 (44.8)	60 (41.1)	203 (42.9)
眼障害	8 (4.9)	12 (7.4)	6 (4.1)	26 (5.5)
複視	4 (2.4)	4 (2.5)	3 (2.1)	11 (2.3)
霧視	5 (3.0)	8 (4.9)	2 (1.4)	15 (3.2)
胃腸障害	12 (7.3)	15 (9.2)	12 (8.2)	39 (8.2)
悪心	7 (4.3)	3 (1.8)	5 (3.4)	15 (3.2)
嘔吐	4 (2.4)	5 (3.1)	6 (4.1)	15 (3.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (6.1)	7 (4.3)	10 (6.8)	27 (5.7)
歩行障害	4 (2.4)	1 (0.6)	5 (3.4)	10 (2.1)
神経系障害	50 (30.5)	41 (25.2)	37 (25.3)	128 (27.1)
浮動性めまい	35 (21.3)	26 (16.0)	23 (15.8)	84 (17.8)
頭痛	6 (3.7)	4 (2.5)	8 (5.5)	18 (3.8)
傾眠	7 (4.3)	11 (6.7)	9 (6.2)	27 (5.7)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.4.1.1

表 2.7.6.8.1-24　全集団で被験者の 2%以上に発現した因果関係が否定できない有害事象における日本人集団の集計：SS

器官別大分類 基本語	EP0008 試験の投与群			合計 N=123
	プラセボ群 N=45	LCM 200 mg 群 N=43	LCM 400 mg 群 N=35	
	例数 (%)			
すべての因果関係が否定できない有害事象	21 (46.7)	20 (46.5)	17 (48.6)	58 (47.2)
眼障害	2 (4.4)	2 (4.7)	2 (5.7)	6 (4.9)
複視	0	0	1 (2.9)	1 (0.8)
霧視	1 (2.2)	2 (4.7)	1 (2.9)	4 (3.3)
胃腸障害	1 (2.2)	2 (4.7)	4 (11.4)	7 (5.7)
悪心	0	0	1 (2.9)	1 (0.8)
嘔吐	0	1 (2.3)	0	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.2)	0	4 (11.4)	5 (4.1)
歩行障害	1 (2.2)	0	2 (5.7)	3 (2.4)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.4.1.3

表 2.7.6.8.1-24　全集団で被験者の 2%以上に発現した因果関係が否定できない有害事象における日本人集団の集計：SS（続き）

器官別大分類 基本語	EP0008 試験の投与群			合計 N=123
	プラセボ群 N=45	LCM 200 mg 群 N=43	LCM 400 mg 群 N=35	
	例数 (%)			
神経系障害	15 (33.3)	14 (32.6)	9 (25.7)	38 (30.9)
浮動性めまい	9 (20.0)	8 (18.6)	6 (17.1)	23 (18.7)
頭痛	1 (2.2)	1 (2.3)	0	2 (1.6)
傾眠	2 (4.4)	6 (14.0)	2 (5.7)	10 (8.1)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.4.1.3

表 2.7.6.8.1-25　全集団で被験者の 2%以上に発現した因果関係が否定できない有害事象における中国人集団の集計：SS

器官別大分類 基本語	EP0008 試験の投与群			合計 N=350
	プラセボ群 N=119	LCM 200 mg 群 N=120	LCM 400 mg 群 N=111	
	例数 (%)			
すべての因果関係が否定できない有害事象	49 (41.2)	53 (44.2)	43 (38.7)	145 (41.4)
眼障害	6 (5.0)	10 (8.3)	4 (3.6)	20 (5.7)
複視	4 (3.4)	4 (3.3)	2 (1.8)	10 (2.9)
霧視	4 (3.4)	6 (5.0)	1 (0.9)	11 (3.1)
胃腸障害	11 (9.2)	13 (10.8)	8 (7.2)	32 (9.1)
悪心	7 (5.9)	3 (2.5)	4 (3.6)	14 (4.0)
嘔吐	4 (3.4)	4 (3.3)	6 (5.4)	14 (4.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (7.6)	7 (5.8)	6 (5.4)	22 (6.3)
歩行障害	3 (2.5)	1 (0.8)	3 (2.7)	7 (2.0)
神経系障害	35 (29.4)	27 (22.5)	28 (25.2)	90 (25.7)
浮動性めまい	26 (21.8)	18 (15.0)	17 (15.3)	61 (17.4)
頭痛	5 (4.2)	3 (2.5)	8 (7.2)	16 (4.6)
傾眠	5 (4.2)	5 (4.2)	7 (6.3)	17 (4.9)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.4.1.2

iv)　重症度別の有害事象

本治験の治療期間に認められた有害事象の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。高度の有害事象は 17 例（3.6%）に認められ、このうち、2 例以上の被験者に認められた有害事象は、てんかん重積状態 5 例（1.1%）及びてんかん 2 例（0.4%）であり、いずれも中国人に発現した有害事象であった。

日本人集団及び中国人集団共に高度の有害事象の発現傾向は全集団と同様であった。

v) 死亡

本治験では、中国人の 5 例が脳梗塞（1 例）、てんかん重積状態（3 例）及び熱射病（1 例）のため死亡した。詳細を本まとめ（68～73 頁）及び EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）12 項に示した。

被験者番号 [redacted] は、EP0008 試験ではプラセボ群に割り付けられ、本治験の治験薬投与開始 141 日目（ラコサミドの投与量の範囲は 100～400 mg/日、死亡前の投与量は 200 mg/日）に脳梗塞を発現し、死亡した。本被験者は 30.3 年前にてんかんと診断され、本事象の発現時に抗てんかん薬のバルプロ酸ナトリウム及びラモトリギンを併用していた。本事象の治験薬との因果関係は「関連あり」と評価された。

被験者番号 [redacted] は、EP0008 試験ではプラセボ群に割り付けられ、本治験の治験薬投与開始 211 日目（ラコサミドの投与量の範囲は 0～400 mg/日、死亡前の投与量は 200 mg/日）にてんかん重積状態を発現し、死亡した。本被験者は 13.4 年前にてんかんと診断され、本事象の発現時に抗てんかん薬のカルバマゼピン及びバルプロ酸ナトリウムを併用していた。本事象の治験薬との因果関係は「関連あり」と評価された。

被験者番号 [redacted] は、EP0008 試験では LCM 200 mg 群に割り付けられ、本治験の治験薬投与開始 340 日目（ラコサミドの投与量の範囲は 0～300 mg/日、死亡前の投与量は 0 mg/日）にてんかん重積状態を発現し、死亡した。本被験者は 20.8 年前にてんかんと診断され、本事象の発現時に抗てんかん薬は併用していなかった。本事象の治験薬との因果関係は「関連なし」と評価された。

被験者番号 [redacted] は、EP0008 試験では LCM 200 mg 群に割り付けられ、本治験の治験薬投与開始 314 日目（ラコサミドの投与量の範囲は 0～300 mg/日、死亡前の投与量は 0 mg/日）にてんかん重積状態を発現し、死亡した。本被験者は 6.9 年前にてんかんと診断され、本事象の発現時に抗てんかん薬の valpromide、カルバマゼピン及びクロナゼパムを併用していた。本事象の治験薬との因果関係は「関連なし」と評価された。

被験者番号 [redacted] は、EP0008 試験では LCM 400 mg 群に割り付けられ、本治験の治験薬投与開始 108 日目（ラコサミドの投与量の範囲は 100～400 mg/日、死亡前の投与量は 200 mg/日）に熱射病を発現し、死亡した。本被験者は 13.7 年前にてんかんと診断され、本事象の発現時に抗てんかん薬のラモトリギン及びレベチラセタムを併用していた。本事象の治験薬との因果関係は「関連なし」と評価された。

vi) 重篤な有害事象

本治験の治療期間に認められた重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.8.1-26 に示した。また、その詳細を本まとめ（68～114 頁）及び EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）12 項に示した。

本治験の治療期間には重篤な有害事象が 35 例（7.4%）に認められた。2 例以上の被験者に認められた重篤な有害事象は、てんかん重積状態 7 例（1.5%）、てんかん 3 例（0.6%）及び脳出血 2 例（0.4%）であった。2 例以上の被験者に認められた重篤な有害事象は少なく、長期投与における発現率について詳細な検討はできなかった。

日本人集団では 12 例（9.8%）に重篤な有害事象が認められた。日本人集団で 2 例以上の被験者に認められた重篤な有害事象は、てんかん重積状態 2 例（1.6%）であった。

中国人集団では 23 例（6.6%）に重篤な有害事象が認められた。中国人集団で 2 例以上の被験者に認められた重篤な有害事象は、てんかん重積状態 5 例（1.4%）、てんかん 3 例（0.9%）及び脳出血 2 例（0.6%）であった。

日本人集団及び中国人集団共に重篤な有害事象の発現傾向は全集団と同様であった。

上記の他に、治療期間終了後に重篤な有害事象が 3 例（1 例にてんかん精神病、1 例に熱性痙攣、1 例にウイルス性脳炎及び人工流産が発現）に認められた。詳細を本まとめ（85～86 頁及び 112～114 頁）及び EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）12 項に示した。

表 2.7.6.8.1-26　重篤な有害事象一覧：SS

被験者番号	人種 a)/ 年齢 (歳) b)/ 性別 c)/ 体重 (kg) d)	併用抗てんかん薬	基本語	発現時期 (日) e)	重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
EP0008 試験の投与群：プラセボ群								
[redacted]	C/19/M/45.0	カルバマゼピン、トピラマート	てんかん重積状態	292	高度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	C/29/M/70.0	フェノバルビタール	過誤腫	573	中等度	投薬中止	回復	関連なし
[redacted]	C/38/M/70.0	バルプロ酸 Na、ラモトリギン	脳梗塞	141	高度	投薬中止	死亡	関連あり
[redacted]	C/33/M/48.5	レベチラセタム、バルプロ酸 Na、トピラマート	顎の骨折	364	高度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	C/48/F/57.0	カルバマゼピン、バルプロ酸 Na	てんかん	207	高度	用量変更なし	未回復	関連あり
			てんかん重積状態	211	高度	投薬中止	死亡	関連あり
[redacted]	C/30/F/84.5	レベチラセタム、oxcarbazepine	遠隔転移を伴う神経膠腫	38	中等度	投薬中止	未回復	関連なし
[redacted]	C/55/M/57.0	カルバマゼピン、バルプロ酸 Na	声帯白斑症	141	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
			精神障害	148	中等度	用量変更なし	回復	関連あり
[redacted]	J/22/F/66.0	フェニトイン、バルプロ酸 Na、レベチラセタム	群発発作	102	軽度	用量変更なし	未回復	関連なし
			群発発作	619	中等度	用量変更なし	回復	関連なし

LCM：ラコサミド、バルプロ酸 Na：バルプロ酸ナトリウム、バルプロ酸 Mg：バルプロ酸マグネシウム

事象名：MedDRA ver. 16.1

a)　J：日本人、C：中国人

b)　本治験の同意取得時の年齢

c)　M：男性、F：女性

d)　EP0008 試験第 1 回来院時の測定値

e)　EP0009 試験の治験薬初回投与日を 1 日目とした有害事象発現時の日数。ただし、接頭語「+」がある場合は、治験薬最終投与日からの日数

f)　発現日が年月（2015 年 3 月）のみの報告であることから日付を 1 日として発現時期を算出した

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 10、Listing 12.2

表 2.7.6.8.1-26　重篤な有害事象一覧：SS（続き）

被験者番号	人種 [a]/年齢 (歳) [b]/性別 [c]/体重 (kg) [d]	併用抗てんかん薬	基本語	発現時期 (日) [e]	重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
EP0008 試験の投与群：プラセボ群 (続き)								
[redacted]	J/44/F/67.1	レベチラセタム、バルプロ酸 Na	結腸新生物	513	高度	用量変更なし	未回復	関連なし
[redacted]	J/23/M/53.0	フェニトイン、ラモトリギン、レベチラセタム	てんかん重積状態	373	軽度	増量	回復	関連あり
[redacted]	J/27/F/42.0	レベチラセタム、バルプロ酸 Na、ガバペンチン	てんかん重積状態	65	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
EP0008 試験の投与群：LCM 200 mg 群								
[redacted]	C/35/F/50.0	クロナゼパム、oxcarbazepine	避妊中の妊娠	356	軽度	投薬中止	回復	関連なし
[redacted]	C/26/F/61.5	カルバマゼピン、ラモトリギン	肺感染	63	高度	用量変更なし	回復	関連なし
			てんかん重積状態	72	高度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	C/54/F/65.0	カルバマゼピン	脳出血	297	高度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	C/27/M/65.0	カルバマゼピン、バルプロ酸 Na	複雑部分発作	439 [f]	軽度	投薬中止	未回復	関連なし
[redacted]	C/50/M/61.0	フェノバルビタール、カルバマゼピン	直腸ポリープ	27	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
			直腸脱	27	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
			鎖骨骨折	140	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	C/53/F/57.0	バルプロ酸 Mg、oxcarbazepine	胃潰瘍	370	中等度	用量変更なし	軽快	関連あり
			萎縮性胃炎	370	中等度	用量変更なし	軽快	関連あり
			胃炎	370	中等度	用量変更なし	軽快	関連あり
[redacted]	C/29/M/53.5	なし	てんかん重積状態	340	高度	投薬中止	死亡	関連なし
[redacted]	C/21/F/49.5	oxcarbazepine、トピラマート	てんかん	88	高度	用量変更なし	回復	関連なし

LCM：ラコサミド、バルプロ酸 Na：バルプロ酸ナトリウム、バルプロ酸 Mg：バルプロ酸マグネシウム

事象名：MedDRA ver. 16.1

a)　J：日本人、C：中国人

b)　本治験の同意取得時の年齢

c)　M：男性、F：女性

d)　EP0008 試験第 1 回来院時の測定値

e)　EP0009 試験の治験薬初回投与日を 1 日目とした有害事象発現時の日数。ただし、接頭語「+」がある場合は、治験薬最終投与日からの日数

f)　発現日が年月（2015 年 3 月）のみの報告であることから日付を 1 日として発現時期を算出した

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 10、Listing 12.2

表 2.7.6.8.1-26　重篤な有害事象一覧：SS（続き）

被験者番号	人種 a)/年齢 (歳) b)/性別 c)/体重 (kg) d)	併用抗てんかん薬	基本語	発現時期 (日) e)	重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
EP0008 試験の投与群：LCM 200 mg 群 (続き)								
[redacted]	C/19/F/47.0	バルプロ酸 Na、クロナゼパム、カルバマゼピン	十二指腸炎	26	高度	投薬中止	回復	関連あり
			逆流性胃炎	26	高度	投薬中止	回復	関連あり
[redacted]	C/24/F/41.0	valpromide、カルバマゼピン、クロナゼパム	てんかん重積状態	314	高度	投薬中止	死亡	関連なし
[redacted]	C/25/M/49.5	カルバマゼピン	精巣炎	190	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
			前立腺炎	190	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	J/25/F/48.9	クロバザム、レベチラセタム、バルプロ酸 Na	各種物質毒性	266	高度	投薬中断	回復	関連あり
[redacted]	J/38/F/46.4	クロバザム、バルプロ酸 Na、トピラマート	食欲減退	293	軽度	用量変更なし	回復	関連あり
			頭痛	293	中等度	減量	回復	関連あり
			自殺念慮	297	軽度	用量変更なし	回復	関連あり
[redacted]	J/56/M/45.0	プリミドン、フェニトイン、レベチラセタム	腓骨骨折	404	中等度	用量変更なし	軽快	関連なし
			脛骨骨折	404	中等度	用量変更なし	軽快	関連なし
[redacted]	J/31/M/56.8	カルバマゼピン、レベチラセタム、クロナゼパム	喘息	132	高度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	J/41/M/92.2	ラモトリギン、カルバマゼピン、バルプロ酸 Na	てんかん精神病	141	高度	投薬中止	回復	関連あり
[redacted]	J/30/F/49.6	レベチラセタム、カルバマゼピン、トピラマート	脊椎圧迫骨折	372	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
EP0008 試験の投与群：LCM 400 mg 群								
[redacted]	C/31/M/92.0	oxcarbazepine、レベチラセタム	脳出血	347	中等度	投薬中止	回復	関連あり
[redacted]	C/18/M/58.0	カルバマゼピン、レベチラセタム、トピラマート	側頭葉てんかん	+15	高度	NA	回復	関連なし

LCM：ラコサミド、バルプロ酸 Na：バルプロ酸ナトリウム、バルプロ酸 Mg：バルプロ酸マグネシウム

事象名：MedDRA ver. 16.1

a)　J：日本人、C：中国人

b)　本治験の同意取得時の年齢

c)　M：男性、F：女性

d)　EP0008 試験第 1 回来院時の測定値

e)　EP0009 試験の治験薬初回投与日を 1 日目とした有害事象発現時の日数。ただし、接頭語「+」がある場合は、治験薬最終投与日からの日数

f)　発現日が年月（2015 年 3 月）のみの報告であることから日付を 1 日として発現時期を算出した

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 10、Listing 12.2

表 2.7.6.8.1-26　重篤な有害事象一覧：SS（続き）

被験者番号	人種 [a]/年齢 (歳) [b]/性別 [c]/体重 (kg) [d]	併用抗てんかん薬	基本語	発現時期 (日) [e]	重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
EP0008 試験の投与群：LCM 400 mg 群 (続き)								
[redacted]	C/16/M/66.5	カルバマゼピン、バルプロ酸 Na	てんかん	344	中等度	用量変更なし	回復	関連あり
[redacted]	C/20/F/40.0	ラモトリギン、レベチラセタム	熱射病	108	高度	投薬中止	死亡	関連なし
[redacted]	C/23/F/46.0	レベチラセタム、バルプロ酸 Na	顔面損傷	353	軽度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	J/22/F/47.8	カルバマゼピン、ゾニサミド	肺炎	230	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	J/31/M/70.5	カルバマゼピン、レベチラセタム	抜歯	98	軽度	用量変更なし	回復	関連なし

LCM：ラコサミド、バルプロ酸 Na：バルプロ酸ナトリウム、バルプロ酸 Mg：バルプロ酸マグネシウム

事象名：MedDRA ver. 16.1

a)　J：日本人、C：中国人

b)　本治験の同意取得時の年齢

c)　M：男性、F：女性

d)　EP0008 試験第 1 回来院時の測定値

e)　EP0009 試験の治験薬初回投与日を 1 日目とした有害事象発現時の日数。ただし、接頭語「+」がある場合は、治験薬最終投与日からの日数

f)　発現日が年月（2015 年 3 月）のみの報告であることから日付を 1 日として発現時期を算出した

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 10、Listing 12.2

vii) 治験薬の投与中止に至った有害事象

本治験の治療期間に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象について全集団を表 2.7.6.8.1-27 に、日本人集団を表 2.7.6.8.1-28 に、中国人集団を表 2.7.6.8.1-29 に示した。

本治験の治療期間に治験薬の投与中止に至った有害事象は 31 例（6.6%）に認められた。2 例以上の被験者に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、浮動性めまい 7 例（1.5%）、てんかん重積状態 3 例（0.6%）並びに上腹部痛、悪心、嘔吐及び記憶障害の各 2 例（0.4%）であった。2 例以上の被験者に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は少なく、長期投与における発現率について詳細な検討はできなかった。

日本人集団では、治験薬の投与中止に至った有害事象は 3 例（2.4%）に認められた。日本人集団では 2 例以上の被験者に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

中国人集団では、治験薬の投与中止に至った有害事象は 28 例（8.0%）に認められた。中国人集団で 2 例以上の被験者に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、浮動性めまい 6 例（1.7%）、てんかん重積状態 3 例（0.9%）並びに上腹部痛、悪心、嘔吐及び記憶障害の各 2 例（0.6%）であった。

日本人集団及び中国人集団共に治験薬の投与中止に至った有害事象の発現傾向は全集団と同様であった。

表 2.7.6.8.1-27 全集団で投与中止に至った有害事象：SS

器官別大分類 基本語	EP0008 試験の投与群			合計 N=473
	プラセボ群 N=164	LCM 200 mg 群 N=163	LCM 400 mg 群 N=146	
	例数 (%)			
すべての治験薬の投与中止に至った有害事象	8 (4.9)	14 (8.6)	9 (6.2)	31 (6.6)
心臓障害	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
不整脈	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
過誤腫	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
眼障害	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
眼瞼痙攣	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
胃腸障害	2 (1.2)	2 (1.2)	1 (0.7)	5 (1.1)
上腹部痛	0	2 (1.2)	0	2 (0.4)
十二指腸炎	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
悪心	2 (1.2)	0	0	2 (0.4)
逆流性胃炎	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
嘔吐	1 (0.6)	0	1 (0.7)	2 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
無力症	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
肝胆道系障害	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
肝障害	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
免疫系障害	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
過敏症	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
熱射病	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
臨床検査	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
心電図 QT 延長	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
遠隔転移を伴う神経膠腫	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.7.1.1

表 2.7.6.8.1-27　全集団で投与中止に至った有害事象：SS（続き）

器官別大分類 基本語	EP0008 試験の投与群			合計 N=473
	プラセボ群 N=164	LCM 200 mg 群 N=163	LCM 400 mg 群 N=146	
	例数 (%)			
神経系障害	5 (3.0)	7 (4.3)	5 (3.4)	17 (3.6)
平衡障害	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
脳出血	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
脳梗塞	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
複雑部分発作	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
浮動性めまい	1 (0.6)	2 (1.2)	4 (2.7)	7 (1.5)
頭痛	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
記憶障害	0	2 (1.2)	0	2 (0.4)
てんかん重積状態	1 (0.6)	2 (1.2)	0	3 (0.6)
振戦	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
避妊中の妊娠	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
精神障害	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
てんかん精神病	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
腎および尿路障害	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
排尿困難	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
尿失禁	0	0	1 (0.7)	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (0.4)
脱毛症	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
発疹	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.7.1.1

表 2.7.6.8.1-28　日本人集団で投与中止に至った有害事象：SS

器官別大分類 基本語	EP0008 試験の投与群			合計 N=123
	プラセボ群 N=45	LCM 200 mg 群 N=43	LCM 400 mg 群 N=35	
	例数 (%)			
すべての治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (2.2)	1 (2.3)	1 (2.9)	3 (2.4)
神経系障害	1 (2.2)	0	1 (2.9)	2 (1.6)
平衡障害	1 (2.2)	0	0	1 (0.8)
浮動性めまい	0	0	1 (2.9)	1 (0.8)
精神障害	0	1 (2.3)	0	1 (0.8)
てんかん精神病	0	1 (2.3)	0	1 (0.8)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.7.1.3

表 2.7.6.8.1-29　中国人集団で投与中止に至った有害事象：SS

器官別大分類 基本語	EP0008 試験の投与群			合計 N=350
	プラセボ群 N=119	LCM 200 mg 群 N=120	LCM 400 mg 群 N=111	
	例数 (%)			
すべての治験薬の投与中止に至った有害事象	7 (5.9)	13 (10.8)	8 (7.2)	28 (8.0)
心臓障害	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
不整脈	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)
過誤腫	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)
眼障害	0	0	1 (0.9)	1 (0.3)
眼瞼痙攣	0	0	1 (0.9)	1 (0.3)
胃腸障害	2 (1.7)	2 (1.7)	1 (0.9)	5 (1.4)
上腹部痛	0	2 (1.7)	0	2 (0.6)
十二指腸炎	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
悪心	2 (1.7)	0	0	2 (0.6)
逆流性胃炎	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
嘔吐	1 (0.8)	0	1 (0.9)	2 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)
無力症	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)
肝胆道系障害	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
肝障害	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.7.1.2

表 2.7.6.8.1-29　中国人集団で投与中止に至った有害事象：SS（続き）

器官別大分類 基本語	EP0008 試験の投与群			合計 N=350
	プラセボ群 N=119	LCM 200 mg 群 N=120	LCM 400 mg 群 N=111	
	例数 (%)			
免疫系障害	0	0	1 (0.9)	1 (0.3)
過敏症	0	0	1 (0.9)	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (0.9)	1 (0.3)
熱射病	0	0	1 (0.9)	1 (0.3)
臨床検査	0	0	1 (0.9)	1 (0.3)
心電図 QT 延長	0	0	1 (0.9)	1 (0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)
遠隔転移を伴う神経膠腫	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)
神経系障害	4 (3.4)	7 (5.8)	4 (3.6)	15 (4.3)
脳出血	0	0	1 (0.9)	1 (0.3)
脳梗塞	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)
複雑部分発作	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
浮動性めまい	1 (0.8)	2 (1.7)	3 (2.7)	6 (1.7)
頭痛	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
記憶障害	0	2 (1.7)	0	2 (0.6)
てんかん重積状態	1 (0.8)	2 (1.7)	0	3 (0.9)
振戦	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
避妊中の妊娠	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
腎および尿路障害	0	0	1 (0.9)	1 (0.3)
排尿困難	0	0	1 (0.9)	1 (0.3)
尿失禁	0	0	1 (0.9)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.8)	1 (0.8)	0	2 (0.6)
脱毛症	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)
発疹	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.7.1.2

viii) その他の注目すべき有害事象

本治験の治療期間に認められた有害事象のうち、その他の注目すべき有害事象として自殺念慮が 3 例（日本人 2 例、中国人 1 例）に 4 件認められた。いずれの事象も重症度は軽度で、治験薬の投与中止には至らなかった。このうち、日本人に認められた 1 件は重篤な有害事象とされ、治験薬との因果関係は「関連あり」と評価された。データカットオフ（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で 4 件のうち 3 件は回復したが、1 件は未回復であった。

3） 臨床検査値

臨床検査のベースラインの測定値並びに 6、12、18 及び 24 ヵ月の各終了時のベースラインからの変化量について、全集団、日本人集団及び中国人集団の血液学的検査を表 2.7.6.8.1-30、表 2.7.6.8.1-31 及び表 2.7.6.8.1-32 に、血液生化学的検査を表 2.7.6.8.1-33、表 2.7.6.8.1-34 及び表 2.7.6.8.1-35 に、尿検査を表 2.7.6.8.1-36、表 2.7.6.8.1-37 及び表 2.7.6.8.1-38 に示した。

本治験の臨床検査の結果、ラコサミド投与に起因すると考えられる臨床的に重要な徴候は認められなかった。また、肝機能検査を含め、顕著な異常値はほとんどみられず、臨床検査値に関連する有害事象の発現率は低かった。

日本人集団及び中国人集団共に全集団と同様の結果であった。

表 2.7.6.8.1-30　全集団の血液学的検査のベースラインからの変化量：SS

検査項目		EP0008 試験の投与群						合計 N=473	
		プラセボ群 N=164		LCM 200 mg 群 N=163		LCM 400 mg 群 N=146			
		例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
赤血球数 (T/L)									
ベースライン	測定値	164	4.60	163	4.30	146	4.50	473	4.40
6 ヵ月終了時	変化量	146	0.10	146	0.10	134	0	426	0
12 ヵ月終了時	変化量	116	0.10	116	0.10	101	0	333	0.10
18 ヵ月終了時	変化量	41	0	49	0.10	39	0	129	0.10
24 ヵ月終了時	変化量	5	0	4	0.05	6	0.15	15	0
ヘマトクリット (%)									
ベースライン	測定値	164	43.00	163	41.00	146	43.00	473	43.00
6 ヵ月終了時	変化量	145	0	146	0	134	−0.95	425	0
12 ヵ月終了時	変化量	116	0.05	116	0	101	−1.00	333	0
18 ヵ月終了時	変化量	41	0	48	0	39	−0.20	128	0
24 ヵ月終了時	変化量	5	0	4	0.50	6	1.20	15	0.40
ヘモグロビン (g/L)									
ベースライン	測定値	164	139.0	163	136.0	146	141.0	473	139.0
6 ヵ月終了時	変化量	146	1.0	146	1.0	134	0.5	426	1.0
12 ヵ月終了時	変化量	116	2.0	116	2.0	101	1.0	333	2.0
18 ヵ月終了時	変化量	41	2.0	49	3.0	39	1.0	129	2.0
24 ヵ月終了時	変化量	5	−5.0	4	−4.0	6	2.5	15	−3.0
白血球数 (G/L)									
ベースライン	測定値	164	5.65	163	5.70	146	5.50	473	5.60
6 ヵ月終了時	変化量	146	0	146	0.20	134	0.35	426	0.20
12 ヵ月終了時	変化量	116	0.30	116	0.05	101	0.10	333	0.10
18 ヵ月終了時	変化量	41	0.40	49	−0.10	39	−0.10	129	0.10
24 ヵ月終了時	変化量	5	0.20	4	0.20	6	−0.15	15	0.10
リンパ球 (%)									
ベースライン	測定値	164	32.20	163	30.70	146	33.85	473	32.60
6 ヵ月終了時	変化量	146	1.50	146	0.90	134	0.50	426	0.90
12 ヵ月終了時	変化量	116	1.10	116	0.70	101	−1.50	333	0.50
18 ヵ月終了時	変化量	41	−0.20	49	−0.20	39	−1.50	129	−0.30
24 ヵ月終了時	変化量	5	−4.50	4	1.50	6	0.70	15	−1.90
好塩基球 (%)									
ベースライン	測定値	164	0.40	163	0.40	146	0.40	473	0.40
6 ヵ月終了時	変化量	146	0	146	0	134	0	426	0
12 ヵ月終了時	変化量	116	0	116	0	101	0	333	0
18 ヵ月終了時	変化量	41	0	49	0.10	39	0	129	0
24 ヵ月終了時	変化量	5	0	4	0.15	6	0	15	0
好酸球 (%)									
ベースライン	測定値	164	1.40	163	1.30	146	1.50	473	1.40
6 ヵ月終了時	変化量	146	−0.05	146	0.10	134	0	426	0
12 ヵ月終了時	変化量	116	0	116	0.10	101	0	333	0
18 ヵ月終了時	変化量	41	0.20	49	0.30	39	−0.10	129	0
24 ヵ月終了時	変化量	5	0.10	4	0	6	−0.45	15	0

LCM：ラコサミド

注：ベースラインは EP0008 試験の治験薬初回投与前の測定値のうち最新の有効データ

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 8.1.1

表 2.7.6.8.1-30 全集団の血液学的検査のベースラインからの変化量：SS（続き）

検査項目		EP0008 試験の投与群						合計 N=473	
		プラセボ群 N=164		LCM 200 mg 群 N=163		LCM 400 mg 群 N=146			
		例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
単球 (%)									
ベースライン	測定値	164	5.80	163	5.60	146	5.85	473	5.70
6 ヵ月終了時	変化量	146	−0.20	146	−0.20	134	−0.15	426	−0.20
12 ヵ月終了時	変化量	116	0.05	116	0.10	101	0.40	333	0.20
18 ヵ月終了時	変化量	41	0.30	49	0.40	39	0	129	0.20
24 ヵ月終了時	変化量	5	1.30	4	−1.10	6	−1.35	15	−0.70
好中球 (%)									
ベースライン	測定値	164	59.10	163	60.60	146	58.15	473	59.10
6 ヵ月終了時	変化量	146	−1.80	146	−0.70	134	−0.55	426	−0.90
12 ヵ月終了時	変化量	116	−0.70	116	−0.20	101	−0.50	333	−0.50
18 ヵ月終了時	変化量	41	0.40	49	−2.30	39	0.70	129	0.30
24 ヵ月終了時	変化量	5	2.50	4	−2.10	6	−1.05	15	0.10
血小板数 (G/L)									
ベースライン	測定値	164	204.5	163	199.0	146	197.5	473	199.0
6 ヵ月終了時	変化量	146	−3.0	146	0	134	4.0	426	1.0
12 ヵ月終了時	変化量	114	−3.0	116	−2.0	101	5.0	331	0
18 ヵ月終了時	変化量	41	6.0	49	7.0	39	11.0	129	9.0
24 ヵ月終了時	変化量	5	23.0	4	−13.5	6	7.0	15	8.0

LCM：ラコサミド

注：ベースラインは EP0008 試験の治験薬初回投与前の測定値のうち最新の有効データ

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 8.1.1

表 2.7.6.8.1-31　日本人集団の血液学的検査のベースラインからの変化量：SS

検査項目		EP0008 試験の投与群						合計 N=123	
		プラセボ群 N=45		LCM 200 mg 群 N=43		LCM 400 mg 群 N=35			
		例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
赤血球数 (T/L)									
ベースライン	測定値	45	4.30	43	4.20	35	4.30	123	4.20
6 ヵ月終了時	変化量	43	0	39	0.10	34	0	116	0
12 ヵ月終了時	変化量	38	0	31	0.10	29	0	98	0
18 ヵ月終了時	変化量	13	0	13	0.20	13	0	39	0
24 ヵ月終了時	変化量	2	−0.30	0	—	3	0.10	5	0
ヘマトクリット (%)									
ベースライン	測定値	45	40.00	43	40.00	35	41.00	123	40.00
6 ヵ月終了時	変化量	42	0	39	0	34	−0.80	115	−0.30
12 ヵ月終了時	変化量	38	−0.05	31	−0.20	29	−1.00	98	−0.30
18 ヵ月終了時	変化量	13	0.20	13	1.60	13	0.20	39	0.40
24 ヵ月終了時	変化量	2	−1.65	0	—	3	0.40	5	0
ヘモグロビン (g/L)									
ベースライン	測定値	45	130.0	43	130.0	35	138.0	123	133.0
6 ヵ月終了時	変化量	43	1.0	39	2.0	34	0	116	1.0
12 ヵ月終了時	変化量	38	0.5	31	2.0	29	−2.0	98	0.5
18 ヵ月終了時	変化量	13	0	13	6.0	13	2.0	39	3.0
24 ヵ月終了時	変化量	2	−9.0	0	—	3	2.0	5	−3.0
白血球数 (G/L)									
ベースライン	測定値	45	4.80	43	5.50	35	4.70	123	4.90
6 ヵ月終了時	変化量	43	0.20	39	−0.20	34	0.30	116	0.20
12 ヵ月終了時	変化量	38	0.10	31	−0.30	29	−0.10	98	−0.10
18 ヵ月終了時	変化量	13	0.50	13	−0.20	13	−0.20	39	0.10
24 ヵ月終了時	変化量	2	0.45	0	—	3	0.10	5	0.10
リンパ球 (%)									
ベースライン	測定値	45	33.30	43	31.60	35	37.60	123	33.50
6 ヵ月終了時	変化量	43	−0.80	39	2.40	34	0.90	116	0.80
12 ヵ月終了時	変化量	38	1.10	31	0.70	29	0.50	98	0.85
18 ヵ月終了時	変化量	13	−3.40	13	−1.80	13	−3.40	39	−2.50
24 ヵ月終了時	変化量	2	−3.50	0	—	3	−1.90	5	−2.50
好塩基球 (%)									
ベースライン	測定値	45	0.30	43	0.40	35	0.30	123	0.30
6 ヵ月終了時	変化量	43	0	39	0.10	34	0.10	116	0.10
12 ヵ月終了時	変化量	38	0.10	31	0.10	29	0	98	0.10
18 ヵ月終了時	変化量	13	−0.10	13	0	13	0.10	39	0
24 ヵ月終了時	変化量	2	0	0	—	3	−0.10	5	−0.10
好酸球 (%)									
ベースライン	測定値	45	2.00	43	1.80	35	2.00	123	2.00
6 ヵ月終了時	変化量	43	−0.20	39	0.30	34	0.15	116	0
12 ヵ月終了時	変化量	38	0.20	31	0.20	29	0.10	98	0.20
18 ヵ月終了時	変化量	13	−0.20	13	0.40	13	−0.10	39	0
24 ヵ月終了時	変化量	2	1.10	0	—	3	1.00	5	1.00

LCM：ラコサミド

注：ベースラインは EP0008 試験の治験薬初回投与前の測定値のうち最新の有効データ

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 8.1.3

表 2.7.6.8.1-31　日本人集団の血液学的検査のベースラインからの変化量：SS（続き）

検査項目		EP0008 試験の投与群						合計 N=123	
		プラセボ群 N=45		LCM 200 mg 群 N=43		LCM 400 mg 群 N=35			
		例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
単球 (%)									
ベースライン	測定値	45	6.80	43	6.60	35	6.10	123	6.50
6 ヵ月終了時	変化量	43	−0.20	39	0.60	34	0.10	116	0.25
12 ヵ月終了時	変化量	38	0.35	31	0.60	29	1.00	98	0.70
18 ヵ月終了時	変化量	13	0.20	13	0	13	0.10	39	0.10
24 ヵ月終了時	変化量	2	1.65	0	—	3	−0.70	5	−0.40
好中球 (%)									
ベースライン	測定値	45	57.10	43	57.30	35	52.90	123	56.80
6 ヵ月終了時	変化量	43	1.40	39	−2.30	34	−2.55	116	−0.95
12 ヵ月終了時	変化量	38	−1.25	31	−3.10	29	−1.90	98	−1.85
18 ヵ月終了時	変化量	13	1.40	13	0.70	13	1.90	39	1.20
24 ヵ月終了時	変化量	2	0.75	0	—	3	0.90	5	0.90
血小板数 (G/L)									
ベースライン	測定値	45	215.0	43	214.0	35	197.0	123	211.0
6 ヵ月終了時	変化量	43	−8.0	39	−1.0	34	10.5	116	1.5
12 ヵ月終了時	変化量	38	−9.5	31	−2.0	29	1.0	98	−2.5
18 ヵ月終了時	変化量	13	−10.0	13	12.0	13	7.0	39	5.0
24 ヵ月終了時	変化量	2	24.0	0	—	3	6.0	5	6.0

LCM：ラコサミド

注：ベースラインは EP0008 試験の治験薬初回投与前の測定値のうち最新の有効データ

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 8.1.3

表 2.7.6.8.1-32　中国人集団の血液学的検査のベースラインからの変化量：SS

検査項目		EP0008 試験の投与群						合計 N=350	
		プラセボ群 N=119		LCM 200 mg 群 N=120		LCM 400 mg 群 N=111			
		例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
赤血球数 (T/L)									
ベースライン	測定値	119	4.70	120	4.35	111	4.60	350	4.50
6 ヵ月終了時	変化量	103	0.10	107	0	100	0	310	0
12 ヵ月終了時	変化量	78	0.10	85	0	72	0	235	0.10
18 ヵ月終了時	変化量	28	0.10	36	0.05	26	0.05	90	0.10
24 ヵ月終了時	変化量	3	0	4	0.05	3	0.20	10	0.05
ヘマトクリット (%)									
ベースライン	測定値	119	44.0	120	42.5	111	43.0	350	43.0
6 ヵ月終了時	変化量	103	0	107	0	100	−1.0	310	0
12 ヵ月終了時	変化量	78	0.5	85	0	72	−0.5	235	0
18 ヵ月終了時	変化量	28	0	35	0	26	−1.0	89	0
24 ヵ月終了時	変化量	3	1.0	4	0.5	3	2.0	10	1.0
ヘモグロビン (g/L)									
ベースライン	測定値	119	142.0	120	138.0	111	141.0	350	141.0
6 ヵ月終了時	変化量	103	1.0	107	1.0	100	1.5	310	1.0
12 ヵ月終了時	変化量	78	2.0	85	2.0	72	2.0	235	2.0
18 ヵ月終了時	変化量	28	2.0	36	1.5	26	1.0	90	2.0
24 ヵ月終了時	変化量	3	−5.0	4	−4.0	3	3.0	10	−3.5
白血球数 (G/L)									
ベースライン	測定値	119	5.90	120	5.80	111	5.80	350	5.85
6 ヵ月終了時	変化量	103	−0.10	107	0.30	100	0.50	310	0.20
12 ヵ月終了時	変化量	78	0.55	85	0.20	72	0.25	235	0.30
18 ヵ月終了時	変化量	28	0.20	36	−0.05	26	−0.10	90	−0.05
24 ヵ月終了時	変化量	3	−0.30	4	0.20	3	−0.70	10	−0.15
リンパ球 (%)									
ベースライン	測定値	119	31.50	120	30.60	111	33.60	350	32.25
6 ヵ月終了時	変化量	103	2.70	107	0.80	100	0	310	0.95
12 ヵ月終了時	変化量	78	1.35	85	0.70	72	−1.60	235	0.20
18 ヵ月終了時	変化量	28	0.60	36	0.95	26	−1.10	90	−0.10
24 ヵ月終了時	変化量	3	−5.70	4	1.50	3	4.60	10	0.35
好塩基球 (%)									
ベースライン	測定値	119	0.40	120	0.40	111	0.40	350	0.40
6 ヵ月終了時	変化量	103	0	107	0	100	0	310	0
12 ヵ月終了時	変化量	78	−0.10	85	0	72	−0.10	235	−0.10
18 ヵ月終了時	変化量	28	0.05	36	0.10	26	−0.05	90	0
24 ヵ月終了時	変化量	3	0	4	0.15	3	0	10	0.05
好酸球 (%)									
ベースライン	測定値	119	1.30	120	1.00	111	1.40	350	1.20
6 ヵ月終了時	変化量	103	0	107	0	100	0	310	0
12 ヵ月終了時	変化量	78	−0.05	85	0.10	72	0	235	0
18 ヵ月終了時	変化量	28	0.25	36	0.20	26	−0.05	90	0.05
24 ヵ月終了時	変化量	3	0	4	0	3	−0.70	10	−0.50

LCM：ラコサミド

注：ベースラインは EP0008 試験の治験薬初回投与前の測定値のうち最新の有効データ

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 8.1.2

表 2.7.6.8.1-32 中国人集団の血液学的検査のベースラインからの変化量：SS（続き）

検査項目		EP0008 試験の投与群						合計 N=350	
		プラセボ群 N=119		LCM 200 mg 群 N=120		LCM 400 mg 群 N=111			
		例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
単球 (%)									
ベースライン	測定値	119	5.40	120	5.25	111	5.60	350	5.40
6 ヵ月終了時	変化量	103	−0.20	107	−0.20	100	−0.20	310	−0.20
12 ヵ月終了時	変化量	78	−0.10	85	−0.20	72	0.25	235	−0.10
18 ヵ月終了時	変化量	28	0.50	36	0.65	26	−0.15	90	0.45
24 ヵ月終了時	変化量	3	0.80	4	−1.10	3	−2.00	10	−1.10
好中球 (%)									
ベースライン	測定値	119	59.50	120	61.45	111	58.70	350	59.85
6 ヵ月終了時	変化量	103	−2.40	107	−0.30	100	−0.05	310	−0.90
12 ヵ月終了時	変化量	78	−0.50	85	0.80	72	0.90	235	0.60
18 ヵ月終了時	変化量	28	−0.00	36	−2.65	26	0.40	90	−0.35
24 ヵ月終了時	変化量	3	8.40	4	−2.10	3	−4.70	10	−0.20
血小板数 (G/L)									
ベースライン	測定値	119	195.0	120	190.0	111	198.0	350	195.0
6 ヵ月終了時	変化量	103	−1.0	107	0	100	1.5	310	1.0
12 ヵ月終了時	変化量	76	3.0	85	−2.0	72	6.0	233	2.0
18 ヵ月終了時	変化量	28	14.5	36	6.0	26	12.5	90	11.5
24 ヵ月終了時	変化量	3	23.0	4	−13.5	3	8.0	10	14.5

LCM：ラコサミド

注：ベースラインは EP0008 試験の治験薬初回投与前の測定値のうち最新の有効データ

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 8.1.2

表 2.7.6.8.1-33　全集団の血液生化学的検査のベースラインからの変化量：SS

検査項目		EP0008 試験の投与群						合計 N=473	
		プラセボ群 N=164		LCM 200 mg 群 N=163		LCM 400 mg 群 N=146			
		例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
ALT (U/L)									
ベースライン	測定値	164	16.0	163	14.0	146	18.0	473	16.0
6 ヵ月終了時	変化量	147	1.0	146	0	132	2.0	425	0
12 ヵ月終了時	変化量	116	0.5	116	1.0	102	0.5	334	1.0
18 ヵ月終了時	変化量	41	2.0	49	1.0	39	0	129	1.0
24 ヵ月終了時	変化量	5	−2.0	4	−5.5	6	−2.0	15	−2.0
AST (U/L)									
ベースライン	測定値	164	18.0	163	18.0	146	19.0	473	18.0
6 ヵ月終了時	変化量	146	0	146	1.0	132	1.0	424	1.0
12 ヵ月終了時	変化量	115	1.0	116	1.0	102	0	333	1.0
18 ヵ月終了時	変化量	41	1.0	49	0	39	0	129	0
24 ヵ月終了時	変化量	5	−1.0	4	−4.5	6	0.5	15	−2.0
ALP (U/L)									
ベースライン	測定値	164	72.5	163	71.0	146	68.5	473	71.0
6 ヵ月終了時	変化量	147	1.0	146	0.5	134	−1.0	427	0
12 ヵ月終了時	変化量	116	0	116	−0.5	102	−1.0	334	0
18 ヵ月終了時	変化量	41	−2.0	49	0	39	0	129	−1.0
24 ヵ月終了時	変化量	5	−13.0	4	−5.5	6	−9.0	15	−9.0
GGT (U/L)									
ベースライン	測定値	164	38.5	163	34.0	146	34.5	473	35.0
6 ヵ月終了時	変化量	147	1.0	146	−1.0	134	1.0	427	0
12 ヵ月終了時	変化量	116	0	116	0	102	1.0	334	0
18 ヵ月終了時	変化量	41	−2.0	49	−1.0	39	0	129	1.0
24 ヵ月終了時	変化量	5	−10.0	4	−2.0	6	−1.5	15	−3.0
総ビリルビン (μmol/L)									
ベースライン	測定値	164	5.0	163	5.0	146	7.0	473	5.0
6 ヵ月終了時	変化量	147	0	146	0	134	0	427	0
12 ヵ月終了時	変化量	116	0	116	0	102	0	334	0
18 ヵ月終了時	変化量	41	0	49	0	39	0	129	0
24 ヵ月終了時	変化量	5	0	4	−1.5	6	1.0	15	0
総たん白 (g/L)									
ベースライン	測定値	164	72.0	163	72.0	146	71.0	473	72.0
6 ヵ月終了時	変化量	147	1.0	146	1.0	134	1.0	427	1.0
12 ヵ月終了時	変化量	116	1.0	116	1.0	102	1.0	334	1.0
18 ヵ月終了時	変化量	41	2.0	49	2.0	39	1.0	129	1.0
24 ヵ月終了時	変化量	5	−1.0	4	−3.0	6	0	15	−1.0
アルブミン (g/L)									
ベースライン	測定値	164	47.0	163	47.0	146	47.0	473	47.0
6 ヵ月終了時	変化量	147	0	146	0	134	0	427	0
12 ヵ月終了時	変化量	116	0	116	0	102	0	334	0
18 ヵ月終了時	変化量	41	0	49	0	39	0	129	0
24 ヵ月終了時	変化量	5	−3.0	4	−4.0	6	−0.5	15	−3.0

LCM：ラコサミド

注：ベースラインは EP0008 試験の治験薬初回投与前の測定値のうち最新の有効データ

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 8.2.1

表 2.7.6.8.1-33　全集団の血液生化学的検査のベースラインからの変化量：SS（続き）

検査項目		EP0008 試験の投与群						合計 N=473	
		プラセボ群 N=164		LCM 200 mg 群 N=163		LCM 400 mg 群 N=146			
		例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
尿素窒素 (mmol/L)									
ベースライン	測定値	164	4.280	163	4.280	146	4.280	473	4.280
6 ヵ月終了時	変化量	147	0	146	0	134	0	427	0
12 ヵ月終了時	変化量	116	0	116	0	102	0	334	0
18 ヵ月終了時	変化量	41	0.350	49	0.350	39	0	129	0.350
24 ヵ月終了時	変化量	5	−0.710	4	0.355	6	−0.540	15	−0.360
クレアチニン (μmol/L)									
ベースライン	測定値	164	65.0	163	63.0	146	66.0	473	65.0
6 ヵ月終了時	変化量	147	1.0	146	0	134	1.0	427	1.0
12 ヵ月終了時	変化量	116	2.0	116	0	102	0	334	1.0
18 ヵ月終了時	変化量	41	2.0	49	1.0	39	−2.0	129	1.0
24 ヵ月終了時	変化量	5	2.0	4	−0.5	6	1.0	15	1.0
重炭酸塩 (mmol/L)									
ベースライン	測定値	164	23.0	163	23.0	146	23.0	473	23.0
6 ヵ月終了時	変化量	146	0	146	0	134	0	426	0
12 ヵ月終了時	変化量	116	0	116	0	102	0	334	0
18 ヵ月終了時	変化量	41	1.0	49	−1.0	39	1.0	129	1.0
24 ヵ月終了時	変化量	5	0	4	−0.5	6	0.5	15	0
カルシウム (mmol/L)									
ベースライン	測定値	164	2.330	163	2.300	146	2.330	473	2.330
6 ヵ月終了時	変化量	147	0.050	146	0.070	134	0.050	427	0.050
12 ヵ月終了時	変化量	116	0.050	116	0.050	102	0.050	334	0.050
18 ヵ月終了時	変化量	41	0.070	49	0.070	39	0.020	129	0.050
24 ヵ月終了時	変化量	5	−0.070	4	−0.050	6	−0.005	15	−0.030
クロール (mmol/L)									
ベースライン	測定値	164	102.0	163	103.0	146	102.0	473	102.0
6 ヵ月終了時	変化量	147	0	146	−1.0	134	0	427	0
12 ヵ月終了時	変化量	116	0	116	−1.0	102	0	334	0
18 ヵ月終了時	変化量	41	−1.0	49	−1.0	39	−1.0	129	−1.0
24 ヵ月終了時	変化量	5	1.0	4	−0.5	6	−1.0	15	0
リン (mmol/L)									
ベースライン	測定値	164	1.130	163	1.160	146	1.160	473	1.160
6 ヵ月終了時	変化量	147	0	146	0.030	134	0.030	427	0.030
12 ヵ月終了時	変化量	116	−0.030	116	0.030	102	0	334	0
18 ヵ月終了時	変化量	41	0	49	−0.060	39	−0.030	129	−0.030
24 ヵ月終了時	変化量	5	−0.190	4	−0.035	6	−0.065	15	−0.070
カリウム (mmol/L)									
ベースライン	測定値	164	4.10	163	4.10	146	4.10	473	4.10
6 ヵ月終了時	変化量	146	0.10	146	0.10	134	0.05	426	0.10
12 ヵ月終了時	変化量	115	0.20	116	0.10	102	0.10	333	0.10
18 ヵ月終了時	変化量	41	0.20	49	0.30	39	0	129	0.20
24 ヵ月終了時	変化量	5	0	4	0.15	6	−0.10	15	0

LCM：ラコサミド

注：ベースラインは EP0008 試験の治験薬初回投与前の測定値のうち最新の有効データ

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 8.2.1

表 2.7.6.8.1-33　全集団の血液生化学的検査のベースラインからの変化量：SS（続き）

検査項目		EP0008 試験の投与群						合計 N=473	
		プラセボ群 N=164		LCM 200 mg 群 N=163		LCM 400 mg 群 N=146			
		例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
ナトリウム (mmol/L)									
ベースライン	測定値	164	142.0	163	142.0	146	142.0	473	142.0
6 ヵ月終了時	変化量	147	0	146	−1.0	134	0	427	0
12 ヵ月終了時	変化量	116	0	116	0	102	0	334	0
18 ヵ月終了時	変化量	41	0	49	0	39	−1.0	129	0
24 ヵ月終了時	変化量	5	−2.0	4	1.5	6	−0.5	15	−1.0
グルコース (mmol/L)									
ベースライン	測定値	164	4.80	163	4.90	146	4.80	473	4.80
6 ヵ月終了時	変化量	147	0	146	0	134	0	427	0
12 ヵ月終了時	変化量	116	0.10	116	0.10	102	0.10	334	0.10
18 ヵ月終了時	変化量	41	0	49	0	39	0.10	129	0
24 ヵ月終了時	変化量	5	−0.20	4	−0.10	6	−0.05	15	−0.10
尿酸 (μmol/L)									
ベースライン	測定値	164	280.0	163	262.0	146	280.0	473	274.0
6 ヵ月終了時	変化量	147	6.0	146	0	134	−6.0	427	0
12 ヵ月終了時	変化量	116	0	116	6.0	102	−6.0	334	0
18 ヵ月終了時	変化量	41	6.0	49	6.0	39	6.0	129	6.0
24 ヵ月終了時	変化量	5	0	4	−12.0	6	0	15	−6.0

LCM：ラコサミド

注：ベースラインは EP0008 試験の治験薬初回投与前の測定値のうち最新の有効データ

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 8.2.1

表 2.7.6.8.1-34　日本人集団の血液生化学的検査のベースラインからの変化量：SS

検査項目		EP0008 試験の投与群						合計 N=123	
		プラセボ群 N=45		LCM 200 mg 群 N=43		LCM 400 mg 群 N=35			
		例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
ALT (U/L)									
ベースライン	測定値	45	16.0	43	17.0	35	19.0	123	18.0
6 ヵ月終了時	変化量	43	0	39	0	32	0	114	0
12 ヵ月終了時	変化量	38	−1.0	31	1.0	29	−2.0	98	0
18 ヵ月終了時	変化量	13	−1.0	13	2.0	13	−2.0	39	0
24 ヵ月終了時	変化量	2	−1.0	0	—	3	−5.0	5	−5.0
AST (U/L)									
ベースライン	測定値	45	19.0	43	19.0	35	20.0	123	19.0
6 ヵ月終了時	変化量	43	0	39	0	32	0.5	114	0
12 ヵ月終了時	変化量	38	0	31	0	29	−2.0	98	0
18 ヵ月終了時	変化量	13	3.0	13	2.0	13	−1.0	39	0
24 ヵ月終了時	変化量	2	0.5	0	—	3	−4.0	5	−3.0
ALP (U/L)									
ベースライン	測定値	45	81.0	43	72.0	35	72.0	123	74.0
6 ヵ月終了時	変化量	43	−2.0	39	2.0	34	4.0	116	0
12 ヵ月終了時	変化量	38	−2.5	31	−3.0	29	−1.0	98	−2.0
18 ヵ月終了時	変化量	13	−11.0	13	2.0	13	−4.0	39	−4.0
24 ヵ月終了時	変化量	2	−10.0	0	—	3	−9.0	5	−9.0
GGT (U/L)									
ベースライン	測定値	45	54.0	43	39.0	35	52.0	123	47.0
6 ヵ月終了時	変化量	43	1.0	39	0	34	−1.0	116	0
12 ヵ月終了時	変化量	38	1.5	31	−1.0	29	−2.0	98	−1.0
18 ヵ月終了時	変化量	13	0	13	3.0	13	0	39	0
24 ヵ月終了時	変化量	2	19.0	0	—	3	0	5	0
総ビリルビン (μmol/L)									
ベースライン	測定値	45	3.0	43	3.0	35	5.0	123	3.0
6 ヵ月終了時	変化量	43	0	39	0	34	0	116	0
12 ヵ月終了時	変化量	38	0	31	0	29	0	98	0
18 ヵ月終了時	変化量	13	0	13	0	13	0	39	0
24 ヵ月終了時	変化量	2	1.0	0	—	3	0	5	0
総たん白 (g/L)									
ベースライン	測定値	45	71.0	43	69.0	35	69.0	123	70.0
6 ヵ月終了時	変化量	43	1.0	39	1.0	34	1.0	116	1.0
12 ヵ月終了時	変化量	38	0.5	31	0	29	0	98	0
18 ヵ月終了時	変化量	13	2.0	13	4.0	13	−1.0	39	2.0
24 ヵ月終了時	変化量	2	−2.5	0	—	3	0	5	0
アルブミン (g/L)									
ベースライン	測定値	45	46.0	43	46.0	35	46.0	123	46.0
6 ヵ月終了時	変化量	43	0	39	0	34	0	116	0
12 ヵ月終了時	変化量	38	0	31	−1.0	29	0	98	0
18 ヵ月終了時	変化量	13	0	13	0	13	−1.0	39	0
24 ヵ月終了時	変化量	2	−2.0	0	—	3	−4.0	5	−4.0

LCM：ラコサミド

注：ベースラインは EP0008 試験の治験薬初回投与前の測定値のうち最新の有効データ

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 8.2.3

表 2.7.6.8.1-34　日本人集団の血液生化学的検査のベースラインからの変化量：SS（続き）

検査項目		EP0008 試験の投与群						合計 N=123	
		プラセボ群 N=45		LCM 200 mg 群 N=43		LCM 400 mg 群 N=35			
		例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
尿素窒素 (mmol/L)									
ベースライン	測定値	45	4.280	43	3.930	35	4.280	123	4.280
6 ヵ月終了時	変化量	43	0	39	0	34	0	116	0
12 ヵ月終了時	変化量	38	−0.350	31	0	29	−0.350	98	−0.175
18 ヵ月終了時	変化量	13	0	13	0.350	13	0	39	0
24 ヵ月終了時	変化量	2	−1.605	0	—	3	−0.720	5	−1.070
クレアチニン (μmol/L)									
ベースライン	測定値	45	58.0	43	61.0	35	58.0	123	58.0
6 ヵ月終了時	変化量	43	2.0	39	0	34	1.0	116	1.0
12 ヵ月終了時	変化量	38	3.5	31	1.0	29	−1.0	98	1.0
18 ヵ月終了時	変化量	13	3.0	13	4.0	13	−2.0	39	2.0
24 ヵ月終了時	変化量	2	−5.0	0	—	3	1.0	5	0
重炭酸塩 (mmol/L)									
ベースライン	測定値	45	24.0	43	23.0	35	24.0	123	24.0
6 ヵ月終了時	変化量	42	0	39	0	34	0.5	115	0
12 ヵ月終了時	変化量	38	1.0	31	0	29	1.0	98	0.5
18 ヵ月終了時	変化量	13	1.0	13	2.0	13	2.0	39	2.0
24 ヵ月終了時	変化量	2	0	0	—	3	0	5	0
カルシウム (mmol/L)									
ベースライン	測定値	45	2.330	43	2.330	35	2.300	123	2.330
6 ヵ月終了時	変化量	43	0.030	39	0.030	34	0.050	116	0.030
12 ヵ月終了時	変化量	38	0.010	31	0	29	0.030	98	0.010
18 ヵ月終了時	変化量	13	0.050	13	0.100	13	0	39	0.050
24 ヵ月終了時	変化量	2	−0.085	0	—	3	−0.050	5	−0.070
クロール (mmol/L)									
ベースライン	測定値	45	102.0	43	104.0	35	103.0	123	103.0
6 ヵ月終了時	変化量	43	1.0	39	−1.0	34	−1.0	116	−1.0
12 ヵ月終了時	変化量	38	−0.5	31	−1.0	29	0	98	0
18 ヵ月終了時	変化量	13	−1.0	13	−1.0	13	−1.0	39	−1.0
24 ヵ月終了時	変化量	2	−1.0	0	—	3	0	5	0
リン (mmol/L)									
ベースライン	測定値	45	1.100	43	1.160	35	1.130	123	1.130
6 ヵ月終了時	変化量	43	−0.040	39	0	34	0.030	116	0
12 ヵ月終了時	変化量	38	−0.080	31	0	29	0	98	−0.030
18 ヵ月終了時	変化量	13	−0.130	13	−0.060	13	−0.040	39	−0.060
24 ヵ月終了時	変化量	2	−0.210	0	—	3	−0.070	5	−0.070
カリウム (mmol/L)									
ベースライン	測定値	45	4.20	43	4.10	35	4.10	123	4.10
6 ヵ月終了時	変化量	43	0	39	0.10	34	0.10	116	0.10
12 ヵ月終了時	変化量	38	0.10	31	0.10	29	0	98	0.10
18 ヵ月終了時	変化量	13	0	13	0.10	13	−0.10	39	0
24 ヵ月終了時	変化量	2	−0.30	0	—	3	−0.10	5	−0.10

LCM：ラコサミド

注：ベースラインは EP0008 試験の治験薬初回投与前の測定値のうち最新の有効データ

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 8.2.3

表 2.7.6.8.1-34 日本人集団の血液生化学的検査のベースラインからの変化量：SS（続き）

検査項目		EP0008 試験の投与群						合計 N=123	
		プラセボ群 N=45		LCM 200 mg 群 N=43		LCM 400 mg 群 N=35			
		例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
ナトリウム (mmol/L)									
ベースライン	測定値	45	142.0	43	143.0	35	143.0	123	143.0
6 ヵ月終了時	変化量	43	−1.0	39	−2.0	34	0	116	−1.0
12 ヵ月終了時	変化量	38	−0.5	31	−1.0	29	−1.0	98	−1.0
18 ヵ月終了時	変化量	13	−1.0	13	−1.0	13	−3.0	39	−2.0
24 ヵ月終了時	変化量	2	−3.0	0	—	3	−2.0	5	−2.0
グルコース (mmol/L)									
ベースライン	測定値	45	4.80	43	5.30	35	4.80	123	5.00
6 ヵ月終了時	変化量	43	0	39	−0.20	34	0.05	116	−0.10
12 ヵ月終了時	変化量	38	0.20	31	0	29	0.20	98	0.20
18 ヵ月終了時	変化量	13	−0.10	13	−0.50	13	0.60	39	0.10
24 ヵ月終了時	変化量	2	−0.65	0	—	3	0	5	0
尿酸 (μmol/L)									
ベースライン	測定値	45	250.0	43	238.0	35	226.0	123	232.0
6 ヵ月終了時	変化量	43	−5.0	39	6.0	34	−9.0	116	−5.5
12 ヵ月終了時	変化量	38	−9.0	31	0	29	−18.0	98	−9.0
18 ヵ月終了時	変化量	13	−12.0	13	6.0	13	6.0	39	6.0
24 ヵ月終了時	変化量	2	−15.5	0	—	3	−42.0	5	−42.0

LCM：ラコサミド

注：ベースラインは EP0008 試験の治験薬初回投与前の測定値のうち最新の有効データ

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 8.2.3

表 2.7.6.8.1-35　中国人集団の血液生化学的検査のベースラインからの変化量：SS

検査項目		EP0008 試験の投与群						合計 N=350	
		プラセボ群 N=119		LCM 200 mg 群 N=120		LCM 400 mg 群 N=111			
		例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
ALT (U/L)									
ベースライン	測定値	119	18.0	120	14.0	111	16.0	350	16.0
6 ヵ月終了時	変化量	104	1.0	107	0	100	2.5	311	1.0
12 ヵ月終了時	変化量	78	1.0	85	1.0	73	1.0	236	1.0
18 ヵ月終了時	変化量	28	5.0	36	0	26	1.5	90	1.5
24 ヵ月終了時	変化量	3	−2.0	4	−5.5	3	1.0	10	−2.0
AST (U/L)									
ベースライン	測定値	119	18.0	120	17.0	111	18.0	350	18.0
6 ヵ月終了時	変化量	103	0	107	1.0	100	1.0	310	1.0
12 ヵ月終了時	変化量	77	2.0	85	2.0	73	1.0	235	2.0
18 ヵ月終了時	変化量	28	1.0	36	0	26	0.5	90	1.0
24 ヵ月終了時	変化量	3	−1.0	4	−4.5	3	4.0	10	−1.5
ALP (U/L)									
ベースライン	測定値	119	68.0	120	70.0	111	68.0	350	68.0
6 ヵ月終了時	変化量	104	3.0	107	0	100	−2.0	311	0
12 ヵ月終了時	変化量	78	2.0	85	0	73	−1.0	236	0
18 ヵ月終了時	変化量	28	0.5	36	−1.5	26	1.5	90	0
24 ヵ月終了時	変化量	3	−13.0	4	−5.5	3	−9.0	10	−8.5
GGT (U/L)									
ベースライン	測定値	119	34.0	120	32.0	111	31.0	350	32.0
6 ヵ月終了時	変化量	104	1.0	107	−1.0	100	1.0	311	0
12 ヵ月終了時	変化量	78	−1.0	85	0	73	1.0	236	0
18 ヵ月終了時	変化量	28	3.0	36	−1.0	26	0.5	90	1.0
24 ヵ月終了時	変化量	3	−10.0	4	−2.0	3	−3.0	10	−3.5
総ビリルビン (μmol/L)									
ベースライン	測定値	119	7.0	120	7.0	111	7.0	350	7.0
6 ヵ月終了時	変化量	104	0	107	0	100	0	311	0
12 ヵ月終了時	変化量	78	0	85	0	73	0	236	0
18 ヵ月終了時	変化量	28	0	36	0	26	0	90	0
24 ヵ月終了時	変化量	3	0	4	−1.5	3	2.0	10	−0.5
総たん白 (g/L)									
ベースライン	測定値	119	73.0	120	73.0	111	72.0	350	73.0
6 ヵ月終了時	変化量	104	1.0	107	1.0	100	1.0	311	1.0
12 ヵ月終了時	変化量	78	1.0	85	1.0	73	1.0	236	1.0
18 ヵ月終了時	変化量	28	1.5	36	2.0	26	1.0	90	1.0
24 ヵ月終了時	変化量	3	−1.0	4	−3.0	3	1.0	10	−1.0
アルブミン (g/L)									
ベースライン	測定値	119	47.0	120	47.0	111	47.0	350	47.0
6 ヵ月終了時	変化量	104	−0.5	107	0	100	0	311	0
12 ヵ月終了時	変化量	78	0	85	0	73	0	236	0
18 ヵ月終了時	変化量	28	0	36	−0.5	26	0	90	0
24 ヵ月終了時	変化量	3	−3.0	4	−4.0	3	1.0	10	−1.5

LCM：ラコサミド

注：ベースラインは EP0008 試験の治験薬初回投与前の測定値のうち最新の有効データ

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 8.2.2

表 2.7.6.8.1-35　中国人集団の血液生化学的検査のベースラインからの変化量：SS（続き）

検査項目		EP0008 試験の投与群						合計 N=350	
		プラセボ群 N=119		LCM 200 mg 群 N=120		LCM 400 mg 群 N=111			
		例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
尿素窒素 (mmol/L)									
ベースライン	測定値	119	4.280	120	4.280	111	4.280	350	4.280
6 ヵ月終了時	変化量	104	0	107	0	100	0	311	0
12 ヵ月終了時	変化量	78	0	85	0	73	0	236	0
18 ヵ月終了時	変化量	28	0.360	36	0.355	26	0	90	0.355
24 ヵ月終了時	変化量	3	−0.360	4	0.355	3	−0.360	10	−0.360
クレアチニン (μmol/L)									
ベースライン	測定値	119	68.0	120	65.0	111	69.0	350	67.0
6 ヵ月終了時	変化量	104	1.0	107	0	100	1.0	311	1.0
12 ヵ月終了時	変化量	78	0	85	0	73	1.0	236	0
18 ヵ月終了時	変化量	28	2.0	36	1.0	26	−1.5	90	1.0
24 ヵ月終了時	変化量	3	7.0	4	−0.5	3	5.0	10	3.5
重炭酸塩 (mmol/L)									
ベースライン	測定値	119	23.0	120	23.0	111	23.0	350	23.0
6 ヵ月終了時	変化量	104	0	107	0	100	−0.5	311	0
12 ヵ月終了時	変化量	78	0	85	0	73	0	236	0
18 ヵ月終了時	変化量	28	0	36	1.0	26	0.5	90	1.0
24 ヵ月終了時	変化量	3	0	4	−0.5	3	1.0	10	0
カルシウム (mmol/L)									
ベースライン	測定値	119	2.300	120	2.300	111	2.330	350	2.330
6 ヵ月終了時	変化量	104	0.050	107	0.070	100	0.070	311	0.070
12 ヵ月終了時	変化量	78	0.070	85	0.070	73	0.050	236	0.050
18 ヵ月終了時	変化量	28	0.100	36	0.070	26	0.025	90	0.070
24 ヵ月終了時	変化量	3	0.020	4	−0.050	3	0.100	10	0.010
クロール (mmol/L)									
ベースライン	測定値	119	103.0	120	102.0	111	102.0	350	102.0
6 ヵ月終了時	変化量	104	0	107	−1.0	100	0	311	0
12 ヵ月終了時	変化量	78	0	85	−1.0	73	0	236	0
18 ヵ月終了時	変化量	28	−1.0	36	−1.0	26	−1.0	90	−1.0
24 ヵ月終了時	変化量	3	1.0	4	−0.5	3	−2.0	10	−0.5
リン (mmol/L)									
ベースライン	測定値	119	1.130	120	1.160	111	1.160	350	1.160
6 ヵ月終了時	変化量	104	0.030	107	0.030	100	0	311	0.030
12 ヵ月終了時	変化量	78	0	85	0.030	73	0	236	0
18 ヵ月終了時	変化量	28	0.030	36	−0.050	26	−0.030	90	0
24 ヵ月終了時	変化量	3	−0.190	4	−0.035	3	−0.060	10	−0.115
カリウム (mmol/L)									
ベースライン	測定値	119	4.10	120	4.15	111	4.10	350	4.10
6 ヵ月終了時	変化量	103	0.10	107	0.10	100	0	310	0.10
12 ヵ月終了時	変化量	77	0.20	85	0.10	73	0.20	235	0.20
18 ヵ月終了時	変化量	28	0.25	36	0.30	26	0.10	90	0.20
24 ヵ月終了時	変化量	3	0.10	4	0.15	3	−0.10	10	0.05

LCM：ラコサミド

注：ベースラインは EP0008 試験の治験薬初回投与前の測定値のうち最新の有効データ

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 8.2.2

表 2.7.6.8.1-35　中国人集団の血液生化学的検査のベースラインからの変化量：SS（続き）

検査項目		EP0008 試験の投与群						合計 N=350	
		プラセボ群 N=119		LCM 200 mg 群 N=120		LCM 400 mg 群 N=111			
		例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
ナトリウム (mmol/L)									
ベースライン	測定値	119	141.0	120	141.0	111	141.0	350	141.0
6 ヵ月終了時	変化量	104	1.0	107	0	100	0	311	0
12 ヵ月終了時	変化量	78	0.5	85	0	73	0	236	0
18 ヵ月終了時	変化量	28	0	36	0	26	0	90	0
24 ヵ月終了時	変化量	3	−2.0	4	1.5	3	3.0	10	0.5
グルコース (mmol/L)									
ベースライン	測定値	119	4.80	120	4.80	111	4.80	350	4.80
6 ヵ月終了時	変化量	104	0	107	0	100	0	311	0
12 ヵ月終了時	変化量	78	0	85	0.10	73	0.10	236	0.10
18 ヵ月終了時	変化量	28	0	36	0.05	26	0	90	0
24 ヵ月終了時	変化量	3	−0.20	4	−0.10	3	−0.10	10	−0.15
尿酸 (μmol/L)									
ベースライン	測定値	119	297.0	120	271.0	111	297.0	350	286.0
6 ヵ月終了時	変化量	104	12.0	107	0	100	−3.0	311	0
12 ヵ月終了時	変化量	78	0	85	6.0	73	0	236	2.5
18 ヵ月終了時	変化量	28	12.0	36	6.0	26	0	90	6.0
24 ヵ月終了時	変化量	3	0	4	−12.0	3	71.0	10	−3.0

LCM：ラコサミド

注：ベースラインは EP0008 試験の治験薬初回投与前の測定値のうち最新の有効データ

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 8.2.2

表 2.7.6.8.1-36　全集団の尿検査のベースラインからの変化量：SS

検査項目		EP0008 試験の投与群						合計 N=473	
		プラセボ群 N=164		LCM 200 mg 群 N=163		LCM 400 mg 群 N=146			
		例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
pH									
ベースライン	測定値	164	6.00	163	6.00	146	6.00	473	6.00
6 ヵ月終了時	変化量	147	0	145	0	134	0	426	0
12 ヵ月終了時	変化量	115	0	116	0	102	0	333	0
18 ヵ月終了時	変化量	41	0	48	0	39	0	128	0
24 ヵ月終了時	変化量	5	0	4	0	6	0	15	0
比重									
ベースライン	測定値	164	1.0200	163	1.0220	145	1.0220	472	1.0210
6 ヵ月終了時	変化量	147	0	145	−0.0010	133	0	425	0
12 ヵ月終了時	変化量	115	0.0010	116	−0.0010	101	−0.0010	332	0
18 ヵ月終了時	変化量	41	0	48	0.0010	38	−0.0005	127	0
24 ヵ月終了時	変化量	5	−0.0030	4	−0.0005	5	−0.0070	14	−0.0025

LCM：ラコサミド

注：ベースラインは EP0008 試験の治験薬初回投与前の測定値のうち最新の有効データ

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 8.3.1

表 2.7.6.8.1-37 日本人集団の尿検査のベースラインからの変化量：SS

検査項目		EP0008 試験の投与群						合計 N=123	
		プラセボ群 N=45		LCM 200 mg 群 N=43		LCM 400 mg 群 N=35			
		例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
pH									
ベースライン	測定値	45	6.50	43	6.50	35	6.50	123	6.50
6 ヵ月終了時	変化量	43	0	38	0	34	0	115	0
12 ヵ月終了時	変化量	37	0	31	0	29	0	97	0
18 ヵ月終了時	変化量	13	0	12	0	13	0	38	0
24 ヵ月終了時	変化量	2	−0.25	0	—	3	−0.50	5	−0.50
比重									
ベースライン	測定値	45	1.0170	43	1.0190	35	1.0160	123	1.0170
6 ヵ月終了時	変化量	43	0	38	0.0010	34	0	115	0
12 ヵ月終了時	変化量	37	0.0010	31	0.0010	29	0.0010	97	0.0010
18 ヵ月終了時	変化量	13	0.0020	12	0.0015	13	−0.0040	38	0.0005
24 ヵ月終了時	変化量	2	−0.0065	0	—	3	−0.0070	5	−0.0070

LCM：ラコサミド

注：ベースラインは EP0008 試験の治験薬初回投与前の測定値のうち最新の有効データ

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 8.3.3

表 2.7.6.8.1-38 中国人集団の尿検査のベースラインからの変化量：SS

検査項目		EP0008 試験の投与群						合計 N=350	
		プラセボ群 N=119		LCM 200 mg 群 N=120		LCM 400 mg 群 N=111			
		例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
pH									
ベースライン	測定値	119	6.00	120	6.00	111	6.00	350	6.00
6 ヵ月終了時	変化量	104	0	107	0	100	0	311	0
12 ヵ月終了時	変化量	78	0	85	0	73	0	236	0
18 ヵ月終了時	変化量	28	0	36	0	26	0	90	0
24 ヵ月終了時	変化量	3	0.50	4	0	3	0	10	0
比重									
ベースライン	測定値	119	1.0200	120	1.0220	110	1.0220	349	1.0220
6 ヵ月終了時	変化量	104	0	107	−0.0010	99	−0.0010	310	0
12 ヵ月終了時	変化量	78	0	85	−0.0010	72	−0.0015	235	0
18 ヵ月終了時	変化量	28	−0.0005	36	0.0010	25	0.0010	89	0
24 ヵ月終了時	変化量	3	0.0040	4	−0.0005	2	−0.0085	9	0

LCM：ラコサミド

注：ベースラインは EP0008 試験の治験薬初回投与前の測定値のうち最新の有効データ

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 8.3.2

4） その他の安全性評価項目

i) バイタルサイン

バイタルサインのベースラインの測定値並びに 6、12、18 及び 24 ヵ月の各終了時のベースラインからの変化量について全集団、日本人集団及び中国人集団を表 2.7.6.8.1-39、表 2.7.6.8.1-40 及び表 2.7.6.8.1-41 に示した。

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）の平均値は、ベースライン及び治験薬投与後の測定値共に基準範囲内であった。ベースラインからの変化にラコサミド投与に起因すると考えられる臨床的に重要な変化は認められなかった。

日本人集団及び中国人集団共に全集団と同様の結果であった。

表 2.7.6.8.1-39 全集団のバイタルサインのベースラインからの変化量：SS

検査項目		EP0008 試験の投与群						合計 N=473	
		プラセボ群 N=164		LCM 200 mg 群 N=163		LCM 400 mg 群 N=146			
		例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差
収縮期血圧 (mmHg)									
ベースライン	測定値	164	116.7 ± 13.6	163	115.7 ±14.1	146	115.8 ± 13.8	473	116.1 ± 13.8
6 ヵ月終了時	変化量	148	3.0 ± 11.6	146	1.3 ± 13.6	134	1.1 ± 13.6	428	1.9 ± 12.9
12 ヵ月終了時	変化量	116	3.7 ± 12.9	116	0.6 ± 14.4	102	1.2 ± 14.5	334	1.9 ± 14.0
18 ヵ月終了時	変化量	41	4.5 ± 13.1	49	1.6 ± 10.7	39	2.0 ± 15.2	129	2.6 ± 12.9
24 ヵ月終了時	変化量	5	−7.0 ± 10.2	4	0.0 ± 10.6	6	0.3 ± 15.4	15	−2.2 ± 12.3
拡張期血圧 (mmHg)									
ベースライン	測定値	164	74.8 ± 9.2	163	73.3 ± 9.8	146	74.1 ± 10.9	473	74.1 ± 9.9
6 ヵ月終了時	変化量	148	1.4 ± 8.6	146	0.2 ± 10.7	134	0.8 ± 10.3	428	0.8 ± 9.9
12 ヵ月終了時	変化量	116	1.6 ± 10.1	116	0.5 ± 9.7	102	0.3 ± 10.3	334	0.8 ± 10.0
18 ヵ月終了時	変化量	41	2.3 ± 9.0	49	2.3 ± 9.6	39	−0.9 ± 10.3	129	1.3 ± 9.7
24 ヵ月終了時	変化量	5	−2.0 ± 10.3	4	10.8 ± 6.6	6	0.0 ± 10.3	15	2.2 ± 10.3
脈拍数 (拍/分)									
ベースライン	測定値	164	75.4 ± 9.7	163	75.7 ± 10.4	146	74.3 ± 9.4	473	75.2 ± 9.9
6 ヵ月終了時	変化量	148	0.8 ± 11.1	146	−1.0 ± 11.2	134	0.7 ± 9.9	428	0.2 ± 10.8
12 ヵ月終了時	変化量	116	1.5 ± 10.4	116	0.2 ± 11.5	102	0.5 ± 9.9	334	0.7 ± 10.7
18 ヵ月終了時	変化量	41	5.4 ± 10.7	49	1.5 ± 8.8	39	0.0 ± 9.3	129	2.3 ± 9.8
24 ヵ月終了時	変化量	5	−0.2 ± 11.2	4	3.0 ± 11.7	6	5.3 ± 11.4	15	2.9 ± 10.8

LCM：ラコサミド

注：ベースラインは EP0008 試験の治験薬初回投与前の測定値のうち最新の有効データ

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 9.1.1

表 2.7.6.8.1-40　日本人集団のバイタルサインのベースラインからの変化量：SS

検査項目		EP0008 試験の投与群						合計 N=123	
		プラセボ群 N=45		LCM 200 mg 群 N=43		LCM 400 mg 群 N=35			
		例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差
収縮期血圧 (mmHg)									
ベースライン	測定値	45	116.7 ± 19.1	43	118.8 ± 16.9	35	112.0 ± 16.2	123	116.1 ± 17.6
6 ヵ月終了時	変化量	43	4.0 ± 12.9	39	−1.6 ± 16.7	34	3.8 ± 14.0	116	2.0 ± 14.7
12 ヵ月終了時	変化量	38	4.3 ± 12.6	31	−0.6 ± 16.8	29	3.9 ± 12.3	98	2.6 ± 14.1
18 ヵ月終了時	変化量	13	8.5 ± 7.7	13	0.8 ± 11.3	13	9.5 ± 8.0	39	6.3 ± 9.7
24 ヵ月終了時	変化量	2	−7.5 ± 7.8	0	—	3	−0.3 ± 13.7	5	−3.2 ± 11.1
拡張期血圧 (mmHg)									
ベースライン	測定値	45	72.0 ± 11.0	43	70.1 ± 11.2	35	70.0 ± 15.6	123	70.8 ± 12.5
6 ヵ月終了時	変化量	43	3.8 ± 6.6	39	−0.2 ± 11.7	34	2.1 ± 11.4	116	2.0 ± 10.1
12 ヵ月終了時	変化量	38	3.4 ± 8.7	31	1.1 ± 10.8	29	2.1 ± 11.1	98	2.3 ± 10.1
18 ヵ月終了時	変化量	13	4.1 ± 7.2	13	5.8 ± 9.6	13	4.0 ± 8.6	39	4.6 ± 8.3
24 ヵ月終了時	変化量	2	2.0 ± 9.9	0	—	3	4.3 ± 6.7	5	3.4 ± 6.9
脈拍数 (拍/分)									
ベースライン	測定値	45	75.0 ± 10.5	43	75.6 ± 11.7	35	72.9 ± 11.4	123	74.6 ± 11.2
6 ヵ月終了時	変化量	43	2.0 ± 10.7	39	0.1 ± 11.4	34	4.1 ± 11.4	116	1.9 ± 11.2
12 ヵ月終了時	変化量	38	4.5 ± 9.4	31	−0.9 ± 11.3	29	0.9 ± 9.0	98	1.7 ± 10.1
18 ヵ月終了時	変化量	13	10.8 ± 6.6	13	1.0 ± 9.9	13	1.2 ± 10.2	39	4.3 ± 10.0
24 ヵ月終了時	変化量	2	3.5 ± 0.7	0	—	3	3.7 ± 1.2	5	3.6 ± 0.9

LCM：ラコサミド

注：ベースラインは EP0008 試験の治験薬初回投与前の測定値のうち最新の有効データ

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 9.1.3

表 2.7.6.8.1-41　中国人集団のバイタルサインのベースラインからの変化量：SS

検査項目		EP0008 試験の投与群						合計 N=350	
		プラセボ群 N=119		LCM 200 mg 群 N=120		LCM 400 mg 群 N=111			
		例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差
収縮期血圧 (mmHg)									
ベースライン	測定値	119	116.7 ± 10.9	120	114.6 ± 12.8	111	117.0 ± 12.7	350	116.0 ± 12.2
6 ヵ月終了時	変化量	105	2.6 ± 11.0	107	2.4 ± 12.2	100	0.3 ± 13.4	312	1.8 ± 12.2
12 ヵ月終了時	変化量	78	3.4 ± 13.1	85	1.1 ± 13.5	73	0.1 ± 15.3	236	1.5 ± 13.9
18 ヵ月終了時	変化量	28	2.6 ± 14.7	36	1.9 ± 10.6	26	−1.8 ± 16.6	90	1.0 ± 13.8
24 ヵ月終了時	変化量	3	−6.7 ± 13.3	4	0.0 ± 10.6	3	1.0 ± 20.1	10	−1.7 ± 13.4
拡張期血圧 (mmHg)									
ベースライン	測定値	119	75.8 ± 8.3	120	74.5 ± 9.0	111	75.4 ± 8.5	350	75.2 ± 8.6
6 ヵ月終了時	変化量	105	0.4 ± 9.1	107	0.4 ± 10.3	100	0.4 ± 9.9	312	0.4 ± 9.8
12 ヵ月終了時	変化量	78	0.7 ± 10.7	85	0.3 ± 9.4	73	−0.3 ± 10.0	236	0.2 ± 10.0
18 ヵ月終了時	変化量	28	1.5 ± 9.7	36	1.1 ± 9.4	26	−3.4 ± 10.4	90	−0.1 ± 9.9
24 ヵ月終了時	変化量	3	−4.7 ± 11.7	4	10.8 ± 6.6	3	−4.3 ± 12.9	10	1.6 ± 12.0
脈拍数 (拍/分)									
ベースライン	測定値	119	75.6 ± 9.5	120	75.7 ± 10.0	111	74.8 ± 8.7	350	75.4 ± 9.4
6 ヵ月終了時	変化量	105	0.4 ± 11.2	107	−1.3 ± 11.1	100	−0.4 ± 9.1	312	−0.5 ± 10.5
12 ヵ月終了時	変化量	78	0.1 ± 10.7	85	0.6 ± 11.6	73	0.3 ± 10.3	236	0.3 ± 10.9
18 ヵ月終了時	変化量	28	2.9 ± 11.3	36	1.7 ± 8.6	26	−0.6 ± 8.9	90	1.4 ± 9.6
24 ヵ月終了時	変化量	3	−2.7 ± 15.0	4	3.0 ± 11.7	3	7.0 ± 17.7	10	2.5 ± 13.5

LCM：ラコサミド

注：ベースラインは EP0008 試験の治験薬初回投与前の測定値のうち最新の有効データ

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 9.1. 2

ii) 体重

体重のベースラインの測定値並びに 6、12、18 及び 24 ヵ月の各終了時のベースラインからの変化量について全集団、日本人集団及び中国人集団を表 2.7.6.8.1-42、表 2.7.6.8.1-43 及び表 2.7.6.8.1-44 に示した。

体重の平均値は、ベースライン後のほとんどの来院時でベースラインからわずかに増加（1 kg 未満）した。

中国人集団では全集団と同様の傾向が認められたが、日本人集団では同様の傾向は認められなかった。

表 2.7.6.8.1-42　全集団の体重のベースラインからの変化量：SS

検査項目		EP0008 試験の投与群						合計 N=473	
		プラセボ群 N=164		LCM 200 mg 群 N=163		LCM 400 mg 群 N=146			
		例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差
体重 (kg)									
ベースライン	測定値	164	63.74 ± 15.55	163	61.29 ± 13.27	146	61.90 ± 13.47	473	62.33 ± 14.17
6 ヵ月終了時	変化量	148	0.30 ± 2.89	146	0.17 ± 3.39	134	0.39 ± 3.26	428	0.28 ± 3.17
12 ヵ月終了時	変化量	116	0.80 ± 3.78	116	0.34 ± 3.45	102	0.89 ± 3.96	334	0.67 ± 3.72
18 ヵ月終了時	変化量	41	−0.26 ± 2.69	49	0.92 ± 3.33	39	1.85 ± 4.41	129	0.83 ± 3.59
24 ヵ月終了時	変化量	5	−0.78 ± 3.52	4	0.38 ± 3.30	6	3.55 ± 5.60	15	1.26 ± 4.59

LCM：ラコサミド

注：ベースラインは EP0008 試験の治験薬初回投与前の測定値のうち最新の有効データ

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 11.1.1

表 2.7.6.8.1-43　日本人集団の体重のベースラインからの変化量：SS

検査項目		EP0008 試験の投与群						合計 N=123	
		プラセボ群 N=45		LCM 200 mg 群 N=43		LCM 400 mg 群 N=35			
		例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差
体重 (kg)									
ベースライン	測定値	45	60.40 ± 18.25	43	56.47 ± 12.90	35	57.61 ± 10.77	123	58.23 ± 14.59
6 ヵ月終了時	変化量	43	−0.27 ± 2.73	39	−0.76 ± 2.60	34	0.24 ± 2.76	116	−0.28 ± 2.70
12 ヵ月終了時	変化量	38	0.11 ± 3.64	31	−0.56 ± 2.28	29	0.19 ± 2.88	98	−0.08 ± 3.03
18 ヵ月終了時	変化量	13	−0.75 ± 3.26	13	0.55 ± 3.65	13	1.45 ± 2.74	39	0.42 ± 3.28
24 ヵ月終了時	変化量	2	2.05 ± 3.18	0	—	3	3.93 ± 5.52	5	3.18 ± 4.34

LCM：ラコサミド

注：ベースラインは EP0008 試験の治験薬初回投与前の測定値のうち最新の有効データ

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 11.1.3

表 2.7.6.8.1-44 中国人集団の体重のベースラインからの変化量：SS

検査項目		EP0008 試験の投与群						合計 N=350	
		プラセボ群 N=119		LCM 200 mg 群 N=120		LCM 400 mg 群 N=111			
		例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差
体重 (kg)									
ベースライン	測定値	119	65.00 ± 14.28	120	63.02 ± 13.02	111	63.26 ± 13.99	350	63.77 ± 13.76
6 ヵ月終了時	変化量	105	0.53 ± 2.93	107	0.51 ± 3.58	100	0.44 ± 3.42	312	0.49 ± 3.31
12 ヵ月終了時	変化量	78	1.13 ± 3.82	85	0.67 ± 3.74	73	1.16 ± 4.30	236	0.98 ± 3.94
18 ヵ月終了時	変化量	28	−0.04 ± 2.41	36	1.06 ± 3.26	26	2.06 ± 5.09	90	1.01 ± 3.73
24 ヵ月終了時	変化量	3	−2.67 ± 2.52	4	0.38 ± 3.30	3	3.17 ± 6.90	10	0.30 ± 4.61

LCM：ラコサミド

注：ベースラインは EP0008 試験の治験薬初回投与前の測定値のうち最新の有効データ

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 11.1.2

iii) 12 誘導心電図

心拍数、RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔及び QTcB 間隔のベースラインの測定値並びに 3、9、15 及び 21 ヵ月の各終了時のベースラインからの変化量について全集団、日本人集団及び中国人集団を表 2.7.6.8.1-45、表 2.7.6.8.1-46 及び表 2.7.6.8.1-47 に示した。

治験薬投与後のほとんどの測定時で、ベースラインからのわずかな RR 間隔の減少及び PR 間隔の増加が認められた。いずれも臨床的に重要な変化ではないと考えられた。心拍数、QRS 間隔及び QTcB 間隔のベースラインからの変化にラコサミド投与に起因する一定の傾向は認められなかった。また、治療期間に QTcB 間隔の延長を示す徴候は認められなかった。

日本人集団及び中国人集団共に全集団と同様の結果であった。

表 2.7.6.8.1-45　全集団の 12 誘導心電図のベースラインからの変化量：SS

検査項目		EP0008 試験の投与群						合計 N=473	
		プラセボ群 N=164		LCM 200 mg 群 N=163		LCM 400 mg 群 N=146			
		例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差
心拍数 (拍/分)									
ベースライン	測定値	164	73.15 ± 11.68	163	72.32 ± 11.06	146	70.56 ± 10.84	473	72.06 ± 11.24
3 ヵ月終了時	変化量	151	−0.67 ± 10.14	147	0.49 ± 11.19	134	1.31 ± 10.08	432	0.34 ± 10.50
9 ヵ月終了時	変化量	133	−0.90 ± 9.57	134	−0.02 ± 11.34	117	2.26 ± 9.96	384	0.37 ± 10.39
15 ヵ月終了時	変化量	77	1.28 ± 10.85	78	2.67 ± 12.85	65	1.30 ± 8.41	220	1.78 ± 10.95
21 ヵ月終了時	変化量	20	1.63 ± 12.95	18	1.22 ± 13.52	18	1.56 ± 13.48	56	1.48 ± 13.06
RR 間隔 (msec)									
ベースライン	測定値	164	841.63 ± 127.18	163	850.61 ± 128.23	146	872.62 ± 136.61	473	854.29 ± 130.87
3 ヵ月終了時	変化量	151	4.84 ± 111.02	147	−11.44 ± 129.83	134	−16.56 ± 118.43	432	−7.34 ± 120.05
9 ヵ月終了時	変化量	133	7.18 ± 105.54	134	−1.06 ± 130.58	117	−24.15 ± 120.55	384	−5.24 ± 119.71
15 ヵ月終了時	変化量	77	−10.42 ± 127.90	78	−32.78 ± 150.76	65	−12.99 ± 116.95	220	−19.11 ± 133.30
21 ヵ月終了時	変化量	20	−12.05 ± 148.40	18	−4.71 ± 162.20	18	−6.87 ± 142.35	56	−8.02 ± 148.37
PR 間隔 (msec)									
ベースライン	測定値	164	160.11 ± 19.65	163	160.51 ± 20.18	146	159.50 ± 18.56	473	160.06 ± 19.47
3 ヵ月終了時	変化量	151	3.66 ± 12.17	147	2.60 ± 12.80	134	2.56 ± 12.80	432	2.96 ± 12.56
9 ヵ月終了時	変化量	133	4.04 ± 12.28	134	3.19 ± 13.34	117	3.72 ± 11.86	384	3.64 ± 12.51
15 ヵ月終了時	変化量	77	2.38 ± 11.89	78	2.68 ± 12.51	65	1.75 ± 11.33	220	2.30 ± 11.90
21 ヵ月終了時	変化量	20	1.27 ± 10.73	18	1.10 ± 15.73	18	0.09 ± 14.89	56	0.83 ± 13.60
QRS 間隔 (msec)									
ベースライン	測定値	164	92.82 ± 8.53	163	92.81 ± 7.15	146	94.37 ± 7.37	473	93.30 ± 7.74
3 ヵ月終了時	変化量	151	2.01 ± 6.66	147	1.18 ± 7.00	134	−0.07 ± 7.80	432	1.08 ± 7.18
9 ヵ月終了時	変化量	133	1.14 ± 6.10	134	0.83 ± 6.77	117	0.24 ± 8.06	384	0.76 ± 6.97
15 ヵ月終了時	変化量	77	0.19 ± 6.53	78	1.59 ± 5.52	65	0.27 ± 7.08	220	0.71 ± 6.37
21 ヵ月終了時	変化量	20	0.46 ± 6.64	18	−0.53 ± 7.22	18	−3.02 ± 5.07	56	−0.98 ± 6.44
QTcB 間隔 (msec)									
ベースライン	測定値	164	414.50 ± 20.23	163	414.77 ± 20.51	146	410.42 ± 21.99	473	413.33 ± 20.93
3 ヵ月終了時	変化量	151	−1.87 ± 17.83	147	−3.71 ± 15.19	134	0.86 ± 17.31	432	−1.65 ± 16.87
9 ヵ月終了時	変化量	133	−1.38 ± 17.83	134	−1.33 ± 18.78	117	1.46 ± 18.11	384	−0.50 ± 18.25
15 ヵ月終了時	変化量	77	−0.44 ± 16.87	78	0.87 ± 19.66	65	−2.59 ± 17.72	220	−0.61 ± 18.12
21 ヵ月終了時	変化量	20	7.59 ± 25.25	18	−1.20 ± 17.06	18	−4.01 ± 19.45	56	1.04 ± 21.28

LCM：ラコサミド、QTcB：Bazett 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔

注：ベースラインは EP0008 試験の第 3 回来院の治験薬投与前に測定した 3 回の平均値

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 10.1.1

表 2.7.6.8.1-46　日本人集団の 12 誘導心電図のベースラインからの変化量：SS

検査項目		EP0008 試験の投与群						合計 N=123	
		プラセボ群 N=45		LCM 200 mg 群 N=43		LCM 400 mg 群 N=35			
		例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差
心拍数 (拍/分)									
ベースライン	測定値	45	70.29 ± 9.74	43	70.50 ± 11.29	35	67.41 ± 12.07	123	69.54 ± 10.98
3 ヵ月終了時	変化量	43	1.14 ± 7.38	39	1.35 ± 9.43	34	−1.11 ± 9.01	116	0.55 ± 8.59
9 ヵ月終了時	変化量	38	1.07 ± 9.01	31	−0.28 ± 9.41	29	2.86 ± 9.54	98	1.17 ± 9.28
15 ヵ月終了時	変化量	24	3.97 ± 10.42	20	4.31 ± 12.70	19	0.60 ± 6.92	63	3.06 ± 10.31
21 ヵ月終了時	変化量	7	10.80 ± 14.25	6	−2.95 ± 10.14	7	5.81 ± 11.29	20	4.93 ± 12.80
RR 間隔 (msec)									
ベースライン	測定値	45	871.63 ± 121.97	43	872.98 ± 136.85	35	921.89 ± 167.98	123	886.40 ± 142.06
3 ヵ月終了時	変化量	43	−7.45 ± 95.70	39	−20.07 ± 110.89	34	4.06 ± 120.69	116	−8.32 ± 108.08
9 ヵ月終了時	変化量	38	−13.77 ± 100.22	31	1.83 ± 115.18	29	−48.24 ± 138.71	98	−19.03 ± 117.87
15 ヵ月終了時	変化量	24	−42.42 ± 130.40	20	−40.32 ± 147.02	19	−11.05 ± 117.78	63	−32.29 ± 130.99
21 ヵ月終了時	変化量	7	−125.37 ± 163.92	6	40.23 ± 118.03	7	−49.23 ± 95.54	20	−49.04 ± 140.35
PR 間隔 (msec)									
ベースライン	測定値	45	163.44 ± 20.40	43	166.37 ± 20.52	35	164.85 ± 19.09	123	164.86 ± 19.96
3 ヵ月終了時	変化量	43	3.67 ± 10.40	39	1.64 ± 11.79	34	1.06 ± 8.87	116	2.22 ± 10.46
9 ヵ月終了時	変化量	38	2.72 ± 12.25	31	2.07 ± 13.70	29	3.64 ± 10.63	98	2.79 ± 12.18
15 ヵ月終了時	変化量	24	4.55 ± 10.11	20	2.13 ± 15.33	19	5.10 ± 9.19	63	3.95 ± 11.67
21 ヵ月終了時	変化量	7	3.43 ± 11.07	6	12.67 ± 11.79	7	0.61 ± 7.48	20	5.22 ± 10.93
QRS 間隔 (msec)									
ベースライン	測定値	45	92.18 ± 7.23	43	92.83 ± 7.79	35	94.18 ± 7.46	123	92.98 ± 7.48
3 ヵ月終了時	変化量	43	0.43 ± 5.77	39	2.13 ± 5.54	34	−0.36 ± 6.16	116	0.77 ± 5.85
9 ヵ月終了時	変化量	38	0.67 ± 5.15	31	3.34 ± 7.29	29	−1.52 ± 5.47	98	0.86 ± 6.23
15 ヵ月終了時	変化量	24	0.59 ± 6.08	20	0.59 ± 4.37	19	−0.22 ± 5.46	63	0.34 ± 5.33
21 ヵ月終了時	変化量	7	−2.19 ± 4.93	6	2.55 ± 4.64	7	−2.20 ± 5.65	20	−0.77 ± 5.33
QTcB 間隔 (msec)									
ベースライン	測定値	45	417.77 ± 19.55	43	417.41 ± 23.03	35	414.65 ± 22.00	123	416.75 ± 21.38
3 ヵ月終了時	変化量	43	−2.83 ± 16.41	39	−3.94 ± 17.40	34	−2.02 ± 17.22	116	−2.96 ± 16.86
9 ヵ月終了時	変化量	38	−0.76 ± 17.63	31	−4.31 ± 18.89	29	0.69 ± 19.59	98	−1.45 ± 18.54
15 ヵ月終了時	変化量	24	1.22 ± 17.38	20	0.43 ± 21.64	19	−1.16 ± 16.19	63	0.25 ± 18.24
21 ヵ月終了時	変化量	7	17.41 ± 27.52	6	−4.12 ± 19.00	7	3.00 ± 13.87	20	5.91 ± 21.88

LCM：ラコサミド、QTcB：Bazett 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔

注：ベースラインは EP0008 試験の第 3 回来院の治験薬投与前に測定した 3 回の平均値

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 10.1.3

表 2.7.6.8.1-47　中国人集団の 12 誘導心電図のベースラインからの変化量：SS

検査項目		EP0008 試験の投与群						合計 N=350	
		プラセボ群 N=119		LCM 200 mg 群 N=120		LCM 400 mg 群 N=111			
		例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差
心拍数 (拍/分)									
ベースライン	測定値	119	74.23 ± 12.20	120	72.97 ± 10.94	111	71.56 ± 10.29	350	72.95 ± 11.21
3 ヵ月終了時	変化量	108	−1.39 ± 10.99	108	0.18 ± 11.78	100	2.13 ± 10.34	316	0.26 ± 11.13
9 ヵ月終了時	変化量	95	−1.69 ± 9.73	103	0.06 ± 11.91	88	2.06 ± 10.14	286	0.10 ± 10.75
15 ヵ月終了時	変化量	53	0.07 ± 10.92	58	2.11 ± 12.96	46	1.59 ± 9.01	157	1.26 ± 11.19
21 ヵ月終了時	変化量	13	−3.30 ± 9.42	12	3.30 ± 14.88	11	−1.15 ± 14.55	36	−0.44 ± 12.98
RR 間隔 (msec)									
ベースライン	測定値	119	830.29 ± 127.77	120	842.59 ± 124.62	111	857.08 ± 121.91	350	843.00 ± 124.97
3 ヵ月終了時	変化量	108	9.74 ± 116.62	108	−8.33 ± 136.37	100	−23.57 ± 117.43	316	−6.98 ± 124.32
9 ヵ月終了時	変化量	95	15.55 ± 106.96	103	−1.93 ± 135.38	88	−16.20 ± 113.69	286	−0.52 ± 120.17
15 ヵ月終了時	変化量	53	4.07 ± 125.30	58	−30.18 ± 153.21	46	−13.80 ± 117.90	157	−13.82 ± 134.27
21 ヵ月終了時	変化量	13	48.97 ± 99.54	12	−27.18 ± 180.77	11	20.08 ± 164.06	36	14.76 ± 149.68
PR 間隔 (msec)									
ベースライン	測定値	119	158.85 ± 19.29	120	158.42 ± 19.72	111	157.81 ± 18.15	350	158.37 ± 19.04
3 ヵ月終了時	変化量	108	3.65 ± 12.85	108	2.95 ± 13.18	100	3.07 ± 13.88	316	3.23 ± 13.26
9 ヵ月終了時	変化量	95	4.56 ± 12.32	103	3.52 ± 13.28	88	3.74 ± 12.29	286	3.93 ± 12.63
15 ヵ月終了時	変化量	53	1.39 ± 12.58	58	2.87 ± 11.53	46	0.37 ± 11.92	157	1.64 ± 11.97
21 ヵ月終了時	変化量	13	0.10 ± 10.81	12	−4.68 ± 14.49	11	−0.25 ± 18.52	36	−1.60 ± 14.46
QRS 間隔 (msec)									
ベースライン	測定値	119	93.06 ± 8.99	120	92.81 ± 6.94	111	94.43 ± 7.37	350	93.41 ± 7.83
3 ヵ月終了時	変化量	108	2.63 ± 6.91	108	0.83 ± 7.46	100	0.03 ± 8.31	316	1.19 ± 7.61
9 ヵ月終了時	変化量	95	1.33 ± 6.46	103	0.07 ± 6.46	88	0.83 ± 8.69	286	0.72 ± 7.21
15 ヵ月終了時	変化量	53	0.01 ± 6.78	58	1.94 ± 5.86	46	0.48 ± 7.70	157	0.86 ± 6.76
21 ヵ月終了時	変化量	13	1.89 ± 7.17	12	−2.07 ± 7.93	11	−3.55 ± 4.87	36	−1.09 ± 7.05
QTcB 間隔 (msec)									
ベースライン	測定値	119	413.27 ± 20.42	120	413.82 ± 19.54	111	409.09 ± 21.92	350	412.13 ± 20.66
3 ヵ月終了時	変化量	108	−1.49 ± 18.43	108	−3.63 ± 14.40	100	1.84 ± 17.31	316	−1.17 ± 16.88
9 ヵ月終了時	変化量	95	−1.63 ± 18.00	103	−0.44 ± 18.75	88	1.71 ± 17.70	286	−0.17 ± 18.17
15 ヵ月終了時	変化量	53	−1.20 ± 16.74	58	1.02 ± 19.13	46	−3.18 ± 18.45	157	−0.96 ± 18.12
21 ヵ月終了時	変化量	13	2.30 ± 23.32	12	0.26 ± 16.70	11	−8.46 ± 21.71	36	−1.67 ± 20.75

LCM：ラコサミド、QTcB：Bazett 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔

注：ベースラインは EP0008 試験の第 3 回来院の治験薬投与前に測定した 3 回の平均値

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 10.1.2

（4） 有効性

1） 主要評価項目

本治験では主要有効性評価項目を設定しなかった。

2） 副次評価項目

i) 治療期間における 28 日あたりの部分発作回数の観察期間（EP0008 試験の観察期間）からの変化率

治療期間における 28 日あたりの部分発作回数の観察期間（EP0008 試験の観察期間）からの変化率を治療期間別に表 2.7.6.8.1-48 に示した。

治療期間における 28 日あたりの部分発作回数の変化率の中央値は−55.23%であった。治療期間別では 0～6 ヵ月、6 ヵ月超～12 ヵ月、12 ヵ月超～18 ヵ月及び 18 ヵ月超～24 ヵ月がそれぞれ−51.59%、−59.66%、−66.67%及び−72.02%であった。治療期間における 28 日あたりの部分発作回数は 0～6 ヵ月及び 6 ヵ月超～12 ヵ月で臨床的に重要な減少がみられ、その後も治療期間を通じて減少率は維持された。

日本人集団では変化率の中央値は−46.63%であった。治療期間別では 0～6 ヵ月、6 ヵ月超～12 ヵ月及び 12 ヵ月超～18 ヵ月がそれぞれ−46.47%、−53.33%及び−53.88%であった。

中国人集団では変化率の中央値は−59.24%であった。治療期間別では 0～6 ヵ月、6 ヵ月超～12 ヵ月、12 ヵ月超～18 ヵ月及び 18 ヵ月超～24 ヵ月がそれぞれ−54.83%、−62.96%、−69.62%及び−74.43%であった。

日本人集団及び中国人集団共に全集団と同様の傾向であった。日本人集団の変化率は全集団と比較すると低値であり、中国人集団は全集団と同程度であった。

表 2.7.6.8.1-48　治療期間における 28 日あたりの部分発作回数の EP0008 試験の観察期間からの変化率：FAS

治療期間	EP0008 試験の投与群									合計		
	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群					
	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値
全集団	N=164			N=162			N=145			N=471		
0～6 ヵ月	164	−42.33 ± 41.31	−48.85	162	−43.50 ± 47.78	−53.94	145	−35.20 ± 77.31	−52.15	471	−40.53 ± 56.73	−51.59
>6～12 ヵ月	144	−48.73 ± 46.02	−58.88	143	−51.58 ± 46.40	−62.34	131	−52.71 ± 42.63	−58.33	418	−50.95 ± 45.04	−59.66
>12～18 ヵ月	111	−47.28 ± 86.61	−64.24	105	−60.88 ± 50.64	−73.10	95	−52.18 ± 50.34	−65.54	311	−53.37 ± 65.75	−66.67
>18～24 ヵ月	36	−60.31 ± 42.09	−70.60	38	−60.32 ± 38.74	−58.72	32	−61.13 ± 56.71	−81.80	106	−60.56 ± 45.48	−72.02
>24～30 ヵ月	3	−77.72 ± 38.59	−100.00	3	−100.00 ± 0.00	−100.00	3	−91.31 ± 12.42	−96.84	9	−89.68 ± 22.48	−100.00
全治療期間	164	-44.13 ± 40.98	−54.60	162	−45.75 ± 46.89	−57.09	145	−38.76 ± 71.20	−57.57	471	−43.03 ± 53.83	−55.23
日本人集団	N=45			N=43			N=35			N=123		
0～6 ヵ月	45	−37.93 ± 39.45	−48.48	43	−41.95 ± 33.12	−50.22	35	−31.11 ± 55.63	−42.23	123	−37.40 ± 42.66	−46.47
>6～12 ヵ月	40	−42.36 ± 44.90	−53.52	37	−49.53 ± 34.80	−60.45	32	−42.44 ± 43.55	−45.63	109	−44.82 ± 41.08	−53.33
>12～18 ヵ月	34	−27.05 ± 141.10	−51.85	27	−59.20 ± 33.66	−60.85	28	−34.27 ± 61.80	−48.70	89	−39.07 ± 95.71	−53.88
>18～24 ヵ月	11	−58.05 ± 37.90	−65.42	12	−61.59 ± 35.86	−59.35	11	−44.37 ± 53.94	−50.88	34	−54.87 ± 42.45	−62.73
>24～30 ヵ月	2	−66.58 ± 47.27	−66.58	0	—	—	2	−98.42 ± 2.24	−98.42	4	−82.50 ± 32.93	−98.42
全治療期間	45	−38.89 ± 36.99	−50.36	43	−43.49 ± 33.12	−45.88	35	−32.73 ± 50.21	−46.63	123	−38.74 ± 39.90	−46.63

LCM：ラコサミド

注 1：ベースラインは EP0008 試験の観察期間に記録した治験参加日誌のデータに基づく

注 2：ベースラインから個々の治療期間までの変化率は次の計算式を用いて算出した

{(個々の治験期間の 28 日あたりの部分発作回数−観察期間の 28 日あたりの部分発作回数) / 観察期間の 28 日あたりの部分発作回数} × 100

注 3：1 ヵ月は 28 日間とした

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 12.1.1、Table 12.1.2、Table 12.1.3

表 2.7.6.8.1-48　治療期間における 28 日あたりの部分発作回数の EP0008 試験の観察期間からの変化率：FAS（続き）

治療期間	EP0008 試験の投与群									合計		
	プラセボ群			LCM 200 mg 群			LCM 400 mg 群					
	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値	例数	平均値 ± 標準偏差	中央値
中国人集団	N=119			N=119			N=110			N=348		
0～6 ヵ月	119	−43.99 ± 42.03	−49.33	119	−44.05 ± 52.19	−55.45	110	−36.50 ± 83.21	−56.83	348	−41.64 ± 60.94	−54.83
>6～12 ヵ月	104	−51.18 ± 46.42	−61.41	106	−52.30 ± 49.95	−64.86	99	−56.04 ± 42.02	−64.52	309	−53.12 ± 46.23	−62.96
>12～18 ヵ月	77	−56.21 ± 44.15	−68.06	78	−61.45 ± 55.49	−77.57	67	−59.67 ± 43.05	−69.05	222	−59.10 ± 47.98	−69.62
>18～24 ヵ月	25	−61.31 ± 44.52	−74.14	26	−59.74 ± 40.67	−58.72	21	−69.91 ± 57.40	−85.36	72	−63.25 ± 46.90	−74.43
>24～30 ヵ月	1	−100.00 ± —	−100.00	3	−100.00 ± 0.00	−100.00	1	−77.08 ± —	−77.08	5	−95.42 ± 10.25	−100.00
全治療期間	119	−46.12 ± 42.37	−56.57	119	−46.57 ± 51.06	−59.40	110	−40.67 ± 76.78	−60.53	348	−44.55 ± 57.93	−59.24

LCM：ラコサミド

注 1：ベースラインは EP0008 試験の観察期間に記録した治験参加日誌のデータに基づく

注 2：ベースラインから個々の治療期間までの変化率は次の計算式を用いて算出した

{(個々の治験期間の 28 日あたりの部分発作回数−観察期間の 28 日あたりの部分発作回数) / 観察期間の 28 日あたりの部分発作回数} × 100

注 3：1 ヵ月は 28 日間とした

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 12.1.1、Table 12.1.2、Table 12.1.3

ii)　50%レスポンダーレート

治療期間における 28 日あたりの部分発作回数の観察期間（EP0008 試験の観察期間）からの減少率が 50%以上であった被験者の割合を 50%レスポンダーレートとし、表 2.7.6.8.1-49 に示した。

治療期間の 50%レスポンダーレートは 56.3%であった。治療期間別では 0～6 ヵ月、6 ヵ月超～12 ヵ月、12 ヵ月超～18 ヵ月及び 18 ヵ月超～24 ヵ月がそれぞれ 52.2%、62.4%、65.0%及び 70.8%であり、治療期間を通じて 50%レスポンダーレートは維持された。

日本人集団の 50%レスポンダーレートは 48.0%であった。治療期間別では 0～6 ヵ月、6 ヵ月超～12 ヵ月及び 12 ヵ月超～18 ヵ月がそれぞれ 43.9%、52.3%及び 53.9%であった。

中国人集団の 50%レスポンダーレートは 59.2%であった。治療期間別では 0～6 ヵ月、6 ヵ月超～12 ヵ月、12 ヵ月超～18 ヵ月及び 18 ヵ月超～24 ヵ月がそれぞれ 55.2%、66.0%、69.4%及び 75.0%であった。

日本人集団及び中国人集団共に治療期間を通じて 50%レスポンダーレートは維持された。日本人集団の 50%レスポンダーレートは全集団と比較すると同程度又は低値であり、中国人集団は全集団と同程度であった。

表 2.7.6.8.1-49　50%レスポンダーレート：FAS

治療期間	EP0008 試験の投与群			合計
	プラセボ群	LCM 200 mg 群	LCM 400 mg 群	
	n/N (%)			
全集団	N=164	N=162	N=145	N=471
0～6 ヵ月	79/164 (48.2)	91/162 (56.2)	76/145 (52.4)	246/471 (52.2)
>6～12 ヵ月	92/144 (63.9)	91/143 (63.6)	78/131 (59.5)	261/418 (62.4)
>12～18 ヵ月	70/111 (63.1)	72/105 (68.6)	60/95 (63.2)	202/311 (65.0)
>18～24 ヵ月	25/36 (69.4)	25/38 (65.8)	25/32 (78.1)	75/106 (70.8)
>24～30 ヵ月	2/3 (66.7)	3/3 (100)	3/3 (100)	8/9 (88.9)
全治療期間	90/164 (54.9)	93/162 (57.4)	82/145 (56.6)	265/471 (56.3)
日本人集団	N=45	N=43	N=35	N=123
0～6 ヵ月	20/45 (44.4)	22/43 (51.2)	12/35 (34.3)	54/123 (43.9)
>6～12 ヵ月	23/40 (57.5)	20/37 (54.1)	14/32 (43.8)	57/109 (52.3)
>12～18 ヵ月	19/34 (55.9)	15/27 (55.6)	14/28 (50.0)	48/89 (53.9)
>18～24 ヵ月	8/11 (72.7)	7/12 (58.3)	6/11 (54.5)	21/34 (61.8)
>24～30 ヵ月	1/2 (50.0)	NA	2/2 (100)	3/4 (75.0)
全治療期間	23/45 (51.1)	21/43 (48.8)	15/35 (42.9)	59/123 (48.0)

LCM：ラコサミド

注 1：50%レスポンダーレートは、EP0008 試験の観察期間の部分発作回数に対する EP0009 試験の個々の治療期間の部分発作回数の減少に基づいて算出した。部分発作回数の減少は、「個々の治療期間の 28 日あたりの部分発作回数−観察期間の 28 日あたりの部分発作回数」により求めた。50%レスポンダーは 28 日あたりの部分発作回数が 50%以上減少した被験者と規定した

注 2：%は個々の治療期間に部分発作回数の評価がある被験者数から算出した

注 3：1 ヵ月は 28 日間とした

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 12.3.1、Table 12.3.2、Table 12.3.3

表 2.7.6.8.1-49 50%レスポンダーレート：FAS（続き）

治療期間	EP0008 試験の投与群			合計
	プラセボ群	LCM 200 mg 群	LCM 400 mg 群	
	n/N (%)			
中国人集団	N=119	N=119	N=110	N=348
0～6 ヵ月	59/119 (49.6)	69/119 (58.0)	64/110 (58.2)	192/348 (55.2)
>6～12 ヵ月	69/104 (66.3)	71/106 (67.0)	64/99 (64.6)	204/309 (66.0)
>12～18 ヵ月	51/77 (66.2)	57/78 (73.1)	46/67 (68.7)	154/222 (69.4)
>18～24 ヵ月	17/25 (68.0)	18/26 (69.2)	19/21 (90.5)	54/72 (75.0)
>24～30 ヵ月	1/1 (100)	3/3 (100)	1/1 (100)	5/5 (100)
全治療期間	67/119 (56.3)	72/119 (60.5)	67/110 (60.9)	206/348 (59.2)

LCM：ラコサミド

注 1：50%レスポンダーレートは、EP0008 試験の観察期間の部分発作回数に対する EP0009 試験の個々の治療期間の部分発作回数の減少に基づいて算出した。部分発作回数の減少は、「個々の治療期間の 28 日あたりの部分発作回数−観察期間の 28 日あたりの部分発作回数」により求めた。50%レスポンダーは 28 日あたりの部分発作回数が 50%以上減少した被験者と規定した

注 2：%は個々の治療期間に部分発作回数の評価がある被験者数から算出した

注 3：1 ヵ月は 28 日間とした

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 12.3.1、Table 12.3.2、Table 12.3.3

3） その他の有効性評価項目

i） 発作消失被験者

発作消失被験者の例数及び割合を表 2.7.6.8.1-50 に示した。

6 ヵ月以上ラコサミドを服用した被験者のうち、6 ヵ月間発作が消失した被験者の割合は 4.8%（20/418 例）であった。また、12 ヵ月以上ラコサミドを服用した被験者では、2.5%（8/314 例）が 12 ヵ月間発作が消失し、18 ヵ月以上ラコサミドを服用した被験者では、2.7%（3/110 例）が 18 ヵ月間発作が消失した。

日本人集団では、6 ヵ月以上ラコサミドを服用した被験者のうち、6 ヵ月間発作が消失した被験者の割合は 2.8%（3/109 例）であった。また、12 ヵ月以上ラコサミドを服用した被験者では、3.3%（3/91 例）が 12 ヵ月間発作が消失した。

中国人集団では、6 ヵ月以上ラコサミドを服用した被験者のうち、6 ヵ月間発作が消失した被験者の割合は 5.5%（17/309 例）であった。また、12 ヵ月以上ラコサミドを服用した被験者では、2.2%（5/223 例）が 12 ヵ月間発作が消失し、18 ヵ月以上ラコサミドを服用した被験者では、2.7%（2/75 例）が 18 ヵ月間発作が消失した。

日本人集団及び中国人集団共に全集団との差はみられなかった。

表 2.7.6.8.1-50 発作消失被験者の例数及び割合：FAS

	EP0008 試験の投与群			合計
	プラセボ群	LCM 200 mg 群	LCM 400 mg 群	
	n/N (%)			
全集団	N=164	N=162	N=145	N=471
6 ヵ月コホート	4/144 (2.8)	9/142 (6.3)	7/132 (5.3)	20/418 (4.8)
12 ヵ月コホート	1/111 (0.9)	4/108 (3.7)	3/95 (3.2)	8/314 (2.5)
18 ヵ月コホート	0/36 (0)	2/41 (4.9)	1/33 (3.0)	3/110 (2.7)
24 ヵ月コホート	0/4 (0)	0/4 (0)	0/5 (0)	0/13 (0)
日本人集団	N=45	N=43	N=35	N=123
6 ヵ月コホート	0/40 (0)	2/37 (5.4)	1/32 (3.1)	3/109 (2.8)
12 ヵ月コホート	0/34 (0)	2/29 (6.9)	1/28 (3.6)	3/91 (3.3)
18 ヵ月コホート	0/11 (0)	1/13 (7.7)	0/11 (0)	1/35 (2.9)
24 ヵ月コホート	0/2 (0)	NA	0/2 (0)	0/4 (0)
中国人集団	N=119	N=119	N=110	N=348
6 ヵ月コホート	4/104 (3.8)	7/105 (6.7)	6/100 (6.0)	17/309 (5.5)
12 ヵ月コホート	1/77 (1.3)	2/79 (2.5)	2/67 (3.0)	5/223 (2.2)
18 ヵ月コホート	0/25 (0)	1/28 (3.6)	1/22 (4.5)	2/75 (2.7)
24 ヵ月コホート	0/2 (0)	0/4 (0)	0/3 (0)	0/9 (0)

LCM：ラコサミド

注 1：n=各コホートに該当する治療期間を通じて発作が消失した被験者、N=各コホートに該当する治療期間で治験薬を継続して服用した被験者

注 2：1 ヵ月は 28 日間とした

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 12.6.1、Table 12.6.2、Table 12.6.3

ii) ラコサミドの単剤療法となった被験者

ラコサミドの単剤療法となった被験者の例数及び割合を表 2.7.6.8.1-51 に示した。

ラコサミドを 6 ヵ月以上服用した 421 例のうち、8 例（1.9%）が 6 ヵ月以上ラコサミドの単剤療法を継続した。また、ラコサミドを 12 ヵ月以上服用した 336 例のうち、5 例（1.5%）が 12 ヵ月以上ラコサミドの単剤療法を継続した。

日本人集団ではラコサミドを 6 ヵ月以上服用した 109 例のうち、1 例（0.9%）が 6 ヵ月以上ラコサミドの単剤療法を継続した。また、ラコサミドを 12 ヵ月以上服用した 97 例のうち、1 例（1.0%）が 12 ヵ月以上ラコサミドの単剤療法を継続した。

中国人集団ではラコサミドを 6 ヵ月以上服用した 312 例のうち、7 例（2.2%）が 6 ヵ月以上ラコサミドの単剤療法を継続した。また、ラコサミドを 12 ヵ月以上服用した 239 例のうち、4 例（1.7%）が 12 ヵ月以上ラコサミドの単剤療法を継続した。

日本人集団でラコサミドの単剤療法を継続した被験者は全集団と比較すると少なく、中国人集団は同程度であった。

表 2.7.6.8.1-51 ラコサミドの単剤療法となった被験者の例数及び割合：FAS

	EP0008 試験の投与群			合計
	プラセボ群	LCM 200 mg 群	LCM 400 mg 群	
	例数 (%)			
全集団	N=164	N=162	N=145	N=471
ラコサミドを 6 ヵ月以上投与した被験者	145	144	132	421
ラコサミドを 6 ヵ月以上継続して単剤投与した被験者	2 (1.4)	4 (2.8)	2 (1.5)	8 (1.9)
ラコサミドを 12 ヵ月以上投与した被験者	118	117	101	336
ラコサミドを 12 ヵ月以上継続して単剤投与した被験者	1 (0.8)	2 (1.7)	2 (2.0)	5 (1.5)
日本人集団	N=45	N=43	N=35	N=123
ラコサミドを 6 ヵ月以上投与した被験者	40	37	32	109
ラコサミドを 6 ヵ月以上継続して単剤投与した被験者	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
ラコサミドを 12 ヵ月以上投与した被験者	37	31	29	97
ラコサミドを 12 ヵ月以上継続して単剤投与した被験者	0	0	1 (3.4)	1 (1.0)
中国人集団	N=119	N=119	N=110	N=348
ラコサミドを 6 ヵ月以上投与した被験者	105	107	100	312
ラコサミドを 6 ヵ月以上継続して単剤投与した被験者	2 (1.9)	4 (3.7)	1 (1.0)	7 (2.2)
ラコサミドを 12 ヵ月以上投与した被験者	81	86	72	239
ラコサミドを 12 ヵ月以上継続して単剤投与した被験者	1 (1.2)	2 (2.3)	1 (1.4)	4 (1.7)

LCM：ラコサミド

注：1 ヵ月は 28 日間とした

EP0009 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 12.8.1、Table 12.8.2、Table 12.8.3

(5) 結論

抗てんかん薬を 1～3 剤使用し、発作コントロールが得られていない部分発作を有するてんかん患者を対象に、ラコサミド 100～400 mg/日を最長 24 ヵ月間併用投与した時の安全性及び良好な忍容性が確認された。日本人集団及び中国人集団共に全集団との差は認められなかった。

本治験の安全性プロファイルを検討した結果、先行試験である EP0008 試験（ラコサミドを最長 18 週間投与）で得られた結果及びラコサミドに既知の安全性プロファイルとの差は認められなかった。

本治験（非盲検、非対照、長期継続投与）ではラコサミドを最大 400 mg/日併用投与し、第 2 回中間報告でデータが得られた被験者において部分発作回数の減少が認められた。また、その効果が持続することが示唆された。

重篤な有害事象の詳細

死亡

EP0008 試験の投与群：プラセボ群

被験者番号	[redacted]
年齢（第 1 回来院時）、性別、人種	38 歳、男性、中国人
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	脳梗塞［脳梗塞］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	高度、投薬中止、1 日間、死亡
発現時期	治療期間
EP0009 試験の治験薬投与開始から発現までの日数	141 日間
本事象発現時の投与量	ラコサミド 200 mg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	ラモトリギン、バルプロ酸ナトリウム
本事象発現時のその他の併用薬	なし
てんかん罹病期間	30.3 年
既往歴・合併症	なし
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	被験者は EP0008 試験のプラセボ群に割り付けられ、2013 年 6 月 10 日に治験薬の投与を開始した。被験者は 2013 年 10 月 14 日に EP0008 試験での治験薬の最終投与を受けた。 被験者は 2013 年 9 月 2 日に EP0009 試験の参加に同意し、2013 年 10 月 14 日に治験薬の投与を開始した。 治療期間の 2014 年 3 月 3 日に脳梗塞が発現した。本事象は EP0008 試験での治験薬初回投与から 267 日後かつ EP0009 試験での治験薬投与開始から 141 日後に発現した。本事象は高度と評価された。脳梗塞の発現時、被験者はラコサミド 200 mg/日の投与を受けており、本治験において 1 日間この用量で投与を受けていた（400 mg/日を 83 日間投与されていたが、本事象発現日に 200 mg/日となった）。 2012 年 8 月 17 日、磁気共鳴画像（MRI）は、一部の陳旧性病変、脳白質のグリオーシス及び脱髄、透明中隔嚢胞及び副鼻腔粘膜の病的肥厚を伴う多発性脳梗塞の所見を示し、治験責任医師は臨床的に重要な異常であると評価した。2013 年 4 月 15 日、EEG により、広範で軽度な脳波異常が示されたが、治験責任医師が異常かつ臨床的に重要であると評価するてんかん型放電は認められなかった。2013 年 6 月 10 日の割り付け前に、被験者は二次性全般化発作を、2013 年 4 月 24 日、5 月 7 日、5 月 13 日、5 月 19 日、5 月 20 日、5 月 24 日、5 月 27 日、及び 6 月 2 日に各 1 回発現した。発作頻度は平均 4 回／4 週であった。EP0009 試験への参加中、被験者は二次性全般化発作を、2013 年 10 月 21 日、11 月 26 日、12 月 1 日、12 月 2 日、及び 12 月 7 日に各 1 回発現した。また、被験者は二次性全般化発作を、2014 年 2 月 3 日及び 3 月 3 日に各 1 回発現した。発作頻度は平均 1.4 回／4 週であった。2014 年 3 月 1 日から 3 月 2 日にかけて、被験者は片言となった。2014 年 3 月 3 日の午後 6 時頃、被験者は 30 分間

被験者番号	[redacted]
	以上持続する全般発作を発現した。被験者は地元の病院に搬送された。救急治療は、人工呼吸及び詳細不明の救急治療薬であった。同日の約 2～3 時間後、被験者は脳梗塞により死亡した。治験責任医師によると、その他の医学的状態で、脳梗塞発現の危険因子として特定されたものはなかった。被験者には、感染症を含む合併症は認められなかった。被験者の発作は十分にコントロールされており、発作頻度の上昇を示唆する特定の所見は認められなかった。剖検は実施されなかった。 被験者は致死的な脳梗塞により治験を中止した。治験薬の最終投与日は 2014 年 3 月 3 日であり、最終来院日は不明であった。
治験責任医師の因果関係評価	関連あり

被験者番号	[redacted]
年齢（第 1 回来院時）、性別、人種	48 歳、女性、中国人
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	事象 1：てんかん［二次性てんかん発作］ 事象 2：てんかん重積状態［てんかん重積状態］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	事象 1：高度、用量変更なし、継続中、未回復 事象 2：高度、投薬中止、1 日間、死亡
発現時期	事象 1：治療期間 事象 2：治療期間
EP0009 試験の治験薬投与開始から発現までの日数	事象 1：207 日間 事象 2：211 日間
本事象発現時の投与量	事象 1：ラコサミド 400 mg/日 事象 2：ラコサミド 200 mg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	事象 1：カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム 事象 2：カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム
本事象発現時のその他の併用薬	事象 1：その他の治療薬（deproteinized calf blood injection）、アルプラゾラム 事象 2：その他の治療薬（deproteinized calf blood injection）、アルプラゾラム、ドパミン、エピネフリン、ハロペリドール、ロベリン
てんかん罹病期間	13.4 年
既往歴・合併症	上腕骨骨折（2010 年 6 月）
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	被験者は EP0008 試験のプラセボ群に割り付けられ、2013 年 11 月 19 日に治験薬の投与を開始した。被験者は 2014 年 3 月 25 日に EP0008 試験での治験薬の最終投与を受けた。 被験者は 2014 年 2 月 11 日に EP0009 試験の参加に同意し、2014 年 3 月 25 日に治験薬の投与を開始した。 治療期間の 2014 年 10 月 17 日にてんかん発作が認められた。本事象は EP0008 試験での治験薬初回投与から 333 日後かつ EP0009 試験での治験薬投与開始から 207 日後に発現した。本事象は高度と評価された。てんかん発作時、被験者はラコサミド 400 mg/日の投与を受け

被験者番号	[redacted]
	ており、本治験において 103 日間この用量で投与を受けていた。 治療期間の 2014 年 10 月 21 日にてんかん重積状態が発現した。本事象は EP0008 試験での治験薬初回投与から 337 日後かつ EP0009 試験での治験薬投与開始から 211 日後に発現した。本事象は高度と評価された。てんかん重積状態の発現時、被験者はラコサミド 200 mg/日の投与を受けており、本治験において 1 日間この用量で投与を受けていた（400 mg/日を 106 日間投与されていたが、本事象発現日は 200 mg/日となった）。 2014 年 10 月 17 日、30 年間続く意識障害を伴う発作性てんかんがこの 3 日間悪化しているという主訴の被験者が、二次性全般化発作のため入院した。被験者によると、明確な原因のない顔面及び四肢の多発性痙攣を発現した。これらのエピソードのうち、2 つは意識消失及び大便失禁であり、3 つは意識障害を伴わないものであった。 被験者はてんかん重積状態と診断された。頭部コンピュータ断層撮影（CT）により左側頭葉に soft lesion が示され、過去の手術跡が認められた。被験者は、てんかん重積状態に対してウシ除タンパク血清注射剤の投与を受けた。2014 年 10 月 18 日、心電図検査、血液凝固検査、及び血液生化学的検査の結果は正常であった。2014 年 10 月 19 日、経頭蓋ドプラ超音波撮影により、前・中・後大脳動脈に血液シグナルが明確に検出されないことが判明した。血流速度は、左椎骨動脈、外頸動脈及び内頚動脈の両方、並びに右鎖骨下動脈で低下していた。頸部血管ドプラ超音波撮影により、右椎骨動脈狭窄が判明した。心臓超音波撮影により、正常な左室の拡張及び収縮機能、及び不整脈が認められた。腹部超音波撮影により、肝臓、胆嚢、及び膵臓は正常であることが示された。被験者は二次性全般化発作の治療のためアルプラゾラムの投与を受けた。 2014 年 10 月 21 日の午後 5 時 15 分に、てんかん発作を起こし、血圧が低下していることに医師が気付いた。被験者はてんかん重積状態を発現していた。医師はすぐにエピネフリン、ドパミン及びロベリンを投与した。てんかん重積状態に対しジアゼパム、ハロペリドール及びフェノバルビタールも投与した。午後 6 時 30 分に呼吸停止となり、心電図で心停止が確認された。救命措置にもかかわらず、午後 7 時 17 分に被験者は死亡した。 被験者は致死的なてんかん重積状態により治験を中止した。治験薬の最終投与日は 2014 年 10 月 21 日であり、最終来院日は 2014 年 10 月 21 日であった。
治験責任医師の因果関係評価	事象 1：関連あり 事象 2：関連あり

EP0008 試験の投与群：LCM 200 mg 群

被験者番号	[redacted]
年齢（第 1 回来院時）、性別、人種	29 歳、男性、中国人
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	てんかん重積状態［てんかん重積状態］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	高度、投薬中止、1 日間、死亡
発現時期	治療期間
EP0009 試験の治験薬投与開始から発現までの日数	340 日間
本事象発現時の投与量	ラコサミド 0 mg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	なし（本事象発現時には抗てんかん薬の併用はなかったが、2015 年 3 月時点でカルバマゼピン及びトピラマートの併用があった）
本事象発現時のその他の併用薬	なし
てんかん罹病期間	20.8 年
既往歴・合併症	なし
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	被験者は EP0008 試験の LCM 200 mg 群に割り付けられ、2013 年 12 月 21 日に治験薬の投与を開始した。被験者は 2014 年 4 月 26 日に EP0008 試験での治験薬の最終投与を受けた。 被験者は 2014 年 4 月 12 日に EP0009 試験の参加に同意し、2014 年 4 月 26 日に治験薬の投与を開始した。 治療期間の 2015 年 3 月 31 日にてんかん重積状態が発現した。本事象は EP0008 試験での治験薬初回投与から 466 日後かつ EP0009 試験での治験薬投与開始から 340 日後に発現した。本事象は高度と評価された。 てんかん重積状態の発現時、被験者はラコサミドの投与を受けていなかった（被験者は、2014 年 11 月 19 日～2015 年 3 月 27 日にラコサミド 200 mg/日、2015 年 3 月 28 日にラコサミド 100 mg/日を服用して以降、本事象発現までラコサミドを服用していなかった）。 2015 年 3 月 31 日の午前 2 時頃 、数分間隔で繰り返し痙攣（各 2～3 回）が発現した。午前 5 時頃に意識消失を伴うてんかん重積状態が発現し、被験者は病院に搬送された。午前 5 時 44 分に被験者は救急科に到着した。この時点で被験者は意識がなく、心停止又は心肺停止状態であった。医師は、エピネフリン注射を投与（1 回 1 mg を計 10 回投与）し、心肺蘇生法を試みた。しかし、呼吸及び心拍は再開しなかった。午前 6 時 14 分、被験者の親族は治療を断念し、被験者は自宅へ搬送された。午前 9 時 00 分、被験者の死亡が確認された。死因はてんかん重積状態と報告された。剖検は実施されなかった。 被験者がてんかん重積状態により死亡したため、治験中止となった。治験薬の最終投与日は 2015 年 3 月 28 日であり、最終来院日は 2015 年 3 月 31 日であった。
治験責任医師の因果関係評価	関連なし

被験者番号	[redacted]
年齢（第 1 回来院時）、性別、人種	24 歳、女性、中国人
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	てんかん重積状態［てんかん重積状態］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	高度、投薬中止、6 日間、死亡
発現時期	治療期間
EP0009 試験の治験薬投与開始から発現までの日数	314 日間
本事象発現時の投与量	ラコサミド 0 mg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	カルバマゼピン、クロナゼパム、valpromide
本事象発現時のその他の併用薬	グリセリン
てんかん罹病期間	6.9 年
既往歴・合併症	なし
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	被験者は EP0008 試験の LCM 200 mg 群に割り付けられ、2014 年 1 月 27 日に治験薬の投与を開始した。被験者は 2014 年 6 月 3 日に EP0008 試験での治験薬の最終投与を受けた。 被験者は 2014 年 5 月 21 日に EP0009 試験の参加に同意し、2014 年 6 月 3 日に治験薬の投与を開始した。 治療期間の 2015 年 4 月 12 日にてんかん重積状態が発現した。本事象は EP0008 試験での治験薬初回投与から 441 日後かつ EP0009 試験での治験薬投与開始から 314 日後に発現した。本事象は高度と評価された。 てんかん重積状態の発現時、被験者はラコサミドの投与を受けていなかった（被験者は、2014 年 8 月 28 日～2015 年 2 月 10 日にラコサミド 200 mg/日、2015 年 2 月 11 日にラコサミド 100 mg/日を服用して以降、本事象発現までラコサミドを服用していなかった）。 被験者はある時期から（日付不明）発作頻度が上昇し、意識消失、強直間代発作時の口腔内泡沫及び意欲減退が認められた。食欲不振の発現のため、被験者は少量食べるか、又は食べることができなかった。被験者は時々抗てんかん薬を服用することを忘れた。被験者は 2015 年 2 月 11 日以降実施施設に来院せず、又、治験責任医師に連絡を取らなかった。2015 年 4 月 15 日頃、被験者にてんかん重積状態が発現した。被験者は食べること又は水を飲むことができなかったため、抗てんかん薬を服用することができなかった。地元の村の医師が被験者を訪ねたが、効果的な治療を施すことができなかった。2015 年 4 月 17 日の午後 1 時頃、被験者は死亡した。死因はてんかん重積状態と報告された。剖検は実施されなかった。 被験者がてんかん重積状態により死亡したため、治験中止となった。
治験責任医師の因果関係評価	関連なし

EP0008 試験の投与群：LCM 400 mg 群

被験者番号	[redacted]
年齢（第 1 回来院時）、性別、人種	20 歳、女性、中国人
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	熱射病［日射病］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	高度、投薬中止、6 日間、死亡
発現時期	治療期間
EP0009 試験の治験薬投与開始から発現までの日数	108 日間
本事象発現時の投与量	ラコサミド 200 mg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	ラモトリギン、レベチラセタム
本事象発現時のその他の併用薬	なし
てんかん罹病期間	13.7 年
既往歴・合併症	なし
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	被験者は EP0008 試験の LCM 400 mg 群に割り付けられ、2013 年 11 月 11 日に治験薬の投与を開始した。被験者は 2014 年 3 月 18 日に EP0008 試験での治験薬の最終投与を受けた。 被験者は 2014 年 3 月 4 日に EP0009 試験の参加に同意し、2014 年 3 月 18 日に治験薬の投与を開始した。 治療期間の 2014 年 7 月 3 日に熱射病が発現した。本事象は EP0008 試験での治験薬初回投与から 235 日後かつ EP0009 試験での治験薬投与開始から 108 日後に発現した。本事象は高度と評価された。熱射病の発現時、被験者はラコサミド 200 mg/日の投与を受けており、本治験において 1 日間この用量で投与を受けていた（400 mg/日を 22 日間投与されていたが、本事象発現日は 200 mg/日となった）。 2014 年 7 月 3 日、被験者は家族と喧嘩した後で感情的になり自宅を出ていき、4 時間にわたって日光に曝露された。その後、被験者は帰宅し、抗てんかん薬（治験薬を含む）を服用した。その後、被験者は頭痛、悪心、及び嘔吐を発現し、治療を受けるため地元の病院に搬送された。被験者は熱射病と診断された。詳細不明の注射剤が投与された。その後、被験者の精神状態は悪化し、四肢チアノーゼを発現した。病院に向かう途中、被験者は心肺停止となり、直ちに心肺蘇生が行われた。気管カニューレが挿入され、人工呼吸器を用いた補助呼吸が開始された。被験者は治療を受けるため集中治療室に転科した。報告によると、脱力、嗜眠、悪心、頭痛、浮動性めまい、及び低血圧の症状が認められ、その後昏睡が認められた。ドパミンが投与された。2014 年 7 月 8 日の朝、被験者は心停止を発現した。救命薬は無効であり、被験者の死亡が確認された（死亡時間は不明）。剖検は実施されなかった。死因は熱射病であった。治験責任医師は、熱射病が脳腫脹を引き起こし、脳心血管系に影響を及ぼし、それにより最終的に心停止に至ったものと推測した。 被験者は致死的な熱射病により治験を中止した。治験薬の最終投与日は 2014 年 7 月 3 日であり、死亡する前の最終来院日は不明である。
治験責任医師の因果関係評価	関連なし

その他の重篤な有害事象

EP0008 試験の投与群：プラセボ群

被験者番号	[redacted]
年齢（第 1 回来院時）、性別、人種	19 歳、男性、中国人
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	てんかん重積状態［てんかん重積状態］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	高度、用量変更なし、11 日間、回復
発現時期	治療期間
EP0009 試験の治験薬投与開始から発現までの日数	292 日間
本事象発現時の投与量	ラコサミド 0 mg/日 [a)]
本事象発現時の併用抗てんかん薬	カルバマゼピン、トピラマート
本事象発現時のその他の併用薬	クリンダマイシン、デキサメタゾン、リバビリン
てんかん罹病期間	14.9 年
既往歴・合併症	なし
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	被験者は EP0008 試験のプラセボ群に割り付けられ、2013 年 1 月 21 日に治験薬の投与を開始した。被験者は 2013 年 5 月 26 日に EP0008 試験での治験薬の最終投与を受けた。 被験者は 2013 年 5 月 13 日に EP0009 試験の参加に同意し、2013 年 5 月 27 日に治験薬の投与を開始した。 治療期間の 2014 年 3 月 14 日に被験者はてんかん重積状態を発現した。本事象は EP0008 試験での治験薬初回投与から 418 日後かつ EP0009 試験での治験薬投与開始から 292 日後に発現した。本事象は高度と評価された。てんかん重積状態の発現時のラコサミドの投与量は不明である。 2014 年 3 月 14 日、被験者は上気道感染を発現し、体温が 38℃ であった。また、被験者は、2 時間の間に、3 分間持続する二次性全般化発作を 3 回発現した。被験者は地元の病院を受診し、上気道感染の治療のためクリンダマイシン、デキサメタゾン、及びリバビリンの投与を受けた。同日、その後も引き続き、被験者は、7 分間持続する二次性全般化発作を 10 回超発現した。被験者は意識混濁となり、家族を認識することができず、名前を呼ばれたときに反応を示すだけであった。被験者は 4 日間睡眠できなかった。2014 年 3 月 16 日、被験者は救急治療室を受診し、観察のため入院した。救急治療室では、ピリドキシン塩酸塩の静脈内投与を受け、意識が回復した。被験者は、てんかん重積状態の治療のためマンニトールの投与を受けた。2014 年 3 月 17 日、てんかんの治療のためバルプロ酸ナトリウム、睡眠改善のためジアゼパムを処方されて退院した。その他の症状は 2014 年 3 月 24 日までの約 1 週間持続し、その後正常にまで回復した。2014 年 4 月 1 日、治験責任医師により、ジアゼパムの服用後に被験者の睡眠が大幅に改善されたことを報告された。治験責任医師は、てんかん重積状態は重篤な有害事象であり、上気道感染がてんかん重積状態の誘因であったと判断した。

被験者番号	[redacted]
	被験者はその他の詳細不明の理由により治験を中止した。治験薬の最終投与日は不明であり、最終来院日は 2014 年 5 月 14 日であった。
治験責任医師の因果関係評価	関連なし

a) ラコサミドの投与量は不明であるが、第 2 回中間報告書のデータベースではラコサミド 0 mg/日と記録した

被験者番号	[redacted]
年齢（第 1 回来院時）、性別、人種	29 歳、男性、中国人
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	過誤腫［過誤腫］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	中等度、投薬中止、不明、回復
発現時期	治療期間
EP0009 試験の治験薬投与開始から発現までの日数	不明
本事象発現時の投与量	不明
本事象発現時の併用抗てんかん薬	フェノバルビタール
本事象発現時のその他の併用薬	なし
てんかん罹病期間	3.0 年
既往歴・合併症	なし
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	被験者は EP0008 試験のプラセボ群に割り付けられ、2013 年 2 月 1 日に治験薬の投与を開始した。被験者は 2013 年 6 月 6 日に EP0008 試験での治験薬の最終投与を受けた。 被験者は 2013 年 5 月 23 日に EP0009 試験の参加に同意し、2013 年 6 月 7 日に治験薬の投与を開始した。 治療期間（発現日不明）に過誤腫が発現した。本事象は中等度と評価された。 過誤腫の発現時、被験者がラコサミド投与を受けていたかどうかは不明である。 2014 年 11 月（日付不明）、被験者は怒りっぽくなった。2014 年 11 月 10 日、検査のため被験者は入院した。MRI 検査の結果、右大脳脚の前部、視神経路の後部に頭蓋内過誤腫が認められた。過誤腫の切除が予定された。2014 年 11 月 18 日、被験者はいったん退院し、2014 年 12 月 10 日、手術のため再入院した。2014 年 12 月 14 日、全身麻酔下で視床下部過誤腫の切除術が実施された。手術中に問題はみられなかった。被験者は入院中に脳神経保護剤としてエダラボン、止血剤として ethylenediamine diaceturate、抗炎症薬としてデキサメタゾン、抗菌薬としてセフミノクス、メロペネム及びバンコマイシン、血管攣縮予防のため nimodipine の投与を受けた。2014 年 12 月 31 日、被験者は退院した。被験者は過誤腫のため治験を中止した。治験薬の最終投与日は 2015 年 2 月 11 日であり、最終来院日は 2015 年 2 月 27 日であった。
治験責任医師の因果関係評価	関連なし

被験者番号	[redacted]
年齢（第 1 回来院時）、性別、人種	33 歳、男性、中国人
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	顎の骨折［顎の顆部骨折］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	高度、用量変更なし、14 日間、回復
発現時期	治療期間
EP0009 試験の治験薬投与開始から発現までの日数	364 日間
本事象発現時の投与量	ラコサミド 400 mg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	レベチラセタム、トピラマート、バルプロ酸ナトリウム
本事象発現時のその他の併用薬	なし
てんかん罹病期間	25.5 年
既往歴・合併症	腎結石症（2008 年）
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	被験者は EP0008 試験のプラセボ群に割り付けられ、2013 年 8 月 30 日に治験薬の投与を開始した。被験者は 2014 年 1 月 3 日に EP0008 試験での治験薬の最終投与を受けた。 被験者は 2013 年 12 月 23 日に EP0009 試験の参加に同意し、2014 年 1 月 3 日に治験薬の投与を開始した。 治療期間の 2015 年 1 月 1 日に顎の骨折が発現した。本事象は EP0008 試験での治験薬初回投与から 490 日後かつ EP0009 試験での治験薬投与開始から 364 日後に発現した。本事象は高度と評価された。 顎の骨折の発現時、被験者はラコサミド 400 mg/日の投与を受けており、本治験において 25 日間この用量で投与を受けていた。 2015 年 1 月 1 日、被験者は酩酊し 1.5 m の高さから転落して顎顔面外傷を負った。頭痛、腹痛、悪心及び嘔吐は伴わなかったものの、短時間の昏睡がみられたため被験者は救急科に搬送され、診察を受けた。頭部 CT 検査、デブリードマン及び縫合術実施後、被験者は口腔科病棟に搬送された。顎両側の顆部骨折が認められ、被験者は入院した。被験者は顎の顆部骨折の観血的整復及び内固定の外科手術を受け、麻酔後回復室に運ばれた。診察後、被験者は再び病棟に搬送された。術後に被験者は消炎、止血及び回復のための治療を受けた。バイタルサインは安定し、被験者に特記すべき不快感はなかった。2015 年 1 月 2 日、心電図検査で洞性不整脈及び T 波の変化と U 波の増高が認められた。臨床検査の結果、血中総ビリルビン 9.5 mmol/L、ブドウ糖 6.1 mmol/L（基準範囲は不明）であった。被験者はデキサメタゾン、塩化ナトリウム、グルコース、セファゾリンナトリウム水和物、iodine glycerol、アトロピン、フェノバルビタール、methylene blue、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、リドカイン、tropisetron mesylate、フルルビプロフェンアキセチル、cisatracurium besylate、フェンタニルクエン酸塩、esomeprazole sodium、レンチナン、メチルチオニニウム塩化物、デクスメデトミジン塩酸塩、漢方薬、オキシコドン塩酸塩、disoprofol、プロポフォール、レミフェンタニル塩酸塩、ビタミン B6、ビタミン C、エフェドリン、メコバラミン、乳酸ナトリウムリンゲル液、ネオスチグミ

被験者番号	[redacted]
	ン、グルコース・生理食塩水、アンブロキソール塩酸塩、ヘモコアグラーゼ、プレドニゾロン及び mouse nerve growth factor の投与を受けた。2015 年 1 月 14 日、本事象は回復し、被験者は退院した。被験者の退院時の臨床的診断には、術後の顎の裂傷部におけるデブリードマン及び縫合、顎両側の顆部骨折及びてんかんが含まれた。 被験者は、治験を継続中である。
治験責任医師の因果関係評価	関連なし

被験者番号	[redacted]
年齢（第 1 回来院時）、性別、人種	30 歳、女性、中国人
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	遠隔転移を伴う神経膠腫［神経膠腫の再発及び転移］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	中等度、投薬中止、継続中、未回復
発現時期	治療期間
EP0009 試験の治験薬投与開始から発現までの日数	38 日間
本事象発現時の投与量	ラコサミド 100 mg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	レベチラセタム、oxcarbazepine
本事象発現時のその他の併用薬	セルトラリン
てんかん罹病期間	3.2 年
既往歴・合併症	神経膠腫（2011 年 1 月～2011 年 11 月）、不安障害（2013 年 5 月～継続中）
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	被験者は EP0008 試験のプラセボ群に割り付けられ、2014 年 1 月 21 日に治験薬の投与を開始した。被験者は 2014 年 5 月 26 日に EP0008 試験での治験薬の最終投与を受けた。 被験者は 2014 年 5 月 12 日に EP0009 試験の参加に同意し、2014 年 5 月 27 日に治験薬の投与を開始した。 治療期間の 2014 年 7 月 3 日に遠隔転移を伴う神経膠腫が発現した。本事象は EP0008 試験での治験薬初回投与から 164 日後かつ EP0009 試験での治験薬投与開始から 38 日後に発現した。本事象は中等度と評価された。遠隔転移を伴う神経膠腫の発現時、被験者はラコサミド 100 mg/日の投与を受けており、本治験において 2 日間この用量で投与を受けていた。 2014 年 7 月 3 日、被験者は神経膠腫の再発及び転移を発現した。同日、MRI により右側頭葉に脳組織の軟化が示され、帯状回皮質及び右前頭葉に異常シグナルが認められた。2014 年 8 月 12 日、最終来院が実施された。被験者の状態は安定しており、神経膠腫の治療をしないことを検討しており、その他の検査は実施しなかった。最後の検査では、臨床的に重要な異常は認められなかった。治験責任医師の報告によると、神経膠腫の再発及び転移は安定しており、追跡調査は不要と判断された。 被験者は遠隔転移を伴う神経膠腫により治験を中止した。治験薬の

被験者番号	[redacted]
	最終投与日は 2014 年 7 月 23 日であり、最終来院日は 2014 年 8 月 12 日であった。
治験責任医師の因果関係評価	関連なし

被験者番号	[redacted]
年齢（第 1 回来院時）、性別、人種	55 歳、男性、中国人
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	事象 1：声帯白斑症［左声帯白斑症］ 事象 2：精神障害［精神障害の疑い］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	事象 1：中等度、用量変更なし、7 日間、回復 事象 2：中等度、用量変更なし、36 日間、回復
発現時期	事象 1：治療期間 事象 2：治療期間
EP0009 試験の治験薬投与開始から発現までの日数	事象 1：141 日間 事象 2：148 日間
本事象発現時の投与量	事象 1：ラコサミド 400 mg/日 事象 2：ラコサミド 400 mg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム
本事象発現時のその他の併用薬	なし
てんかん罹病期間	25.9 年
既往歴・合併症	なし
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	被験者は EP0008 試験のプラセボ群に割り付けられ、2014 年 1 月 26 日に治験薬の投与を開始した。被験者は 2014 年 6 月 3 日に EP0008 試験での治験薬の最終投与を受けた。 被験者は 2014 年 4 月 21 日に EP0009 試験の参加に同意し、2014 年 6 月 3 日に治験薬の投与を開始した。 治療期間の 2014 年 10 月 21 日に声帯白斑症が発現した。本事象は EP0008 試験での治験薬初回投与から 269 日後かつ EP0009 試験での治験薬投与開始から 141 日後に発現した。本事象は中等度と評価された。 声帯白斑症の発現時、被験者はラコサミド 400 mg/日の投与を受けており、本治験において 84 日間この用量で投与を受けていた。 治療期間の 2014 年 10 月 28 日に精神障害が発現した。本事象は EP0008 試験での治験薬初回投与から 276 日後かつ EP0009 試験での治験薬投与開始から 148 日後に発現した。本事象は中等度と評価された。 精神障害の発現時、被験者はラコサミド 400 mg/日の投与を受けており、本治験において 91 日間この用量で投与を受けていた。 被験者には、喫煙歴及び飲酒歴があった。2014 年 10 月 7 日、被験者は喉の不快感を発現した。2014 年 10 月 20 日、喉頭鏡検査が実施された。この検査により、喉頭蓋に新生物を認めず、左声帯の入口部位に新生物（白色、基底部肥厚、平滑でない）を認め、両側声帯

被験者番号	[redacted]
	の振動は正常、及び両側梨状陥凹に新生物を認めずとの結果が得られた。2014 年 10 月 21 日、被験者は左声帯白斑症のため、入院した。2014 年 10 月 22 日、CT が実施された。この結果、喉頭に異常は認められなかったことから、頚部リンパ節腫脹の臨床症状が考慮された。左声帯白斑症のため、セファゾリンナトリウム水和物及びブデソニドが投与された。2014 年 10 月 23 日、喉の手術が行われた。左声帯白斑症のため、トラネキサム酸及び塩化ナトリウムも投与された。2014 年 10 月 27 日、被験者は退院した。2014 年 10 月 28 日、被験者は詳細不明の精神障害を発現し、入院した。被験者は 2014 年 10 月 27 日から精神状態の変化があった。CT の結果 encephalanalosis が認められた。心電図検査の結果は正常であった。2014 年 10 月 29 日、EEG で軽度の異常が認められ、胸部 X 線検査の結果、左肺の中葉及び下葉に線状陰影が認められた。聴覚及び視覚脳幹誘発電位では、明らかな異常は認められなかった。腹部超音波検査では、肝臓、胆嚢、膵臓及び脾臓に軽度の拡散強調画像が認められたものの、異常は認められなかった。血清検査及び尿検査にて、明らかな異常は認められなかった。入院中、被験者は行動療法、EEG バイオフィードバック療法及び中波電気インパルス療法を受けた。被験者はジアゼパム、cerebroprotein hydrolysate、オランザピン、タンドスピロンクエン酸塩、バルプロ酸ナトリウム、カルバマゼピン、acetagastrod 及び dexzopiclone による治療を受けた。2014 年 12 月 2 日、被験者は退院した。2015 年 1 月 15 日、治験責任医師が被験者に連絡を取ったところ、術後合併症である感染症又は敗血症の発現はなかった。また、被験者には原疾患のてんかんを除き、精神障害に関連する病歴はなかった。 被験者は、治験を継続中である。
治験責任医師の因果関係評価	事象 1：関連なし 事象 2：関連あり

被験者番号	[redacted]
年齢（第 1 回来院時）、性別、人種	22 歳、女性、日本人
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	事象 1：群発発作［群発発作］ 事象 2：群発発作［群発発作］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	事象 1：軽度、用量変更なし、継続中、未回復 事象 2：中等度、用量変更なし、4 日間、回復
発現時期	事象 1：治療期間 事象 2：治療期間
EP0009 試験の治験薬投与開始から発現までの日数	事象 1：102 日間 事象 2：619 日間
本事象発現時の投与量	事象 1：ラコサミド 400 mg/日 事象 2：ラコサミド 300 mg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	事象 1：フェニトイン、バルプロ酸ナトリウム

被験者番号	[redacted]
	事象 2：レベチラセタム、フェニトイン、バルプロ酸ナトリウム
本事象発現時のその他の併用薬	事象 1：アズノール（ジメチルイソプロピルアズレン）、防風通聖散、セレスタミン、ジアゼパム、葛根湯、レボフロキサシン、酸化マグネシウム、その他の皮膚用薬剤、ピーエイ（PL）、プロカテロール塩酸塩 事象 2：アズノール、防風通聖散、セフカペンピボキシル塩酸塩、セレスタミン、デカリニウム塩化物、デキストロメトルファン臭化水素酸塩、ジアゼパム、ヒドロコルチゾン酪酸エステル、葛根湯、レボフロキサシン、リゾチーム、酸化マグネシウム、モンテルカストナトリウム、ピーエイ（PL）、プロカテロール塩酸塩
てんかん罹病期間	18.7 年
既往歴・合併症	便秘（2008 年 2 月～継続中）、湿疹（2008 年 2 月～継続中）、不安（2008 年 5 月～継続中）、アレルギー性鼻炎（2010 年 2 月～継続中）
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	被験者は EP0008 試験のプラセボ群に割り付けられ、2013 年 3 月 18 日に治験薬の投与を開始した。被験者は 2013 年 7 月 22 日に EP0008 試験での治験薬の最終投与を受けた。 被験者は 2013 年 6 月 11 日に EP0009 試験の参加に同意し、2013 年 7 月 22 日に治験薬の投与を開始した。 治療期間の 2013 年 10 月 31 日に群発発作［1 回目（事象 1）］が発現した。本事象は EP0008 試験での治験薬初回投与から 228 日後かつ EP0009 試験での治験薬投与開始から 102 日後に発現した。本事象は軽度と評価された。群発発作の発現時、被験者はラコサミド 400 mg/日の投与を受けており、本治験において 4 日間この用量で投与を受けていた。 治療期間の 2015 年 4 月 1 日に群発発作［2 回目（事象 2）］が発現した。本事象は EP0008 試験での治験薬初回投与から 745 日後かつ EP0009 試験での治験薬投与開始から 619 日後に発現した。本事象は中等度と評価された。群発発作の発現時、被験者はラコサミド 300 mg/日の投与を受けており、本治験において 95 日間この用量で投与を受けていた。 2013 年 10 月 21 日、被験者は群発する強直発作を発現した。2013 年 10 月 29 日の午後 11 時、群発発作が 10 分置きに発現し続け、発作は毎回数秒～2 分間持続した。2013 年 10 月 31 日の午前 5 時、被験者はてんかんの緊急処置薬としてジアゼパムの投与を受けた。被験者は病院を受診し、その後入院した。本事象（群発発作（事象 1）］の発現日は 2013 年 10 月 31 日とされた。午後 3 時以降に発作は認められなかった。2013 年 11 月 4 日、被験者は強直性発作を 3 回発現し、発作は毎回 2～3 分間持続した。その後、発作は認められなかった。2013 年 11 月 7 日、被験者は退院した。 2014 年 12 月 10 日、被験者の日中の発作頻度が上昇したため、レベチラセタムの投与を開始した。2015 年 3 月 30 日の日中に、被験者に数回倒れる発作が認められたが、緊急処置薬は投与されなかった。

被験者番号	[redacted]
	2015 年 4 月 1 日、午前にゆっくり倒れる発作 が 15 回認められ、その後群発発作（事象 2）（硬直発作）も認められた。被験者は外来を受診し、同日入院した。本事象発現から 3 日後の 2015 年 4 月 4 日、被験者は退院した。 2015 年 4 月 4 日、群発発作（3 回目）（非重篤）が認められた。転記は軽快、因果関係は関連なしと判断された。 被験者は、治験を継続中である。
治験責任医師の因果関係評価	関連なし

被験者番号	[redacted]
年齢（第 1 回来院時）、性別、人種	44 歳、女性、日本人
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	結腸新生物［多発性大腸腫瘍］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	高度、用量変更なし、継続中、未回復
発現時期	治療期間
EP0009 試験の治験薬投与開始から発現までの日数	513 日間
本事象発現時の投与量	ラコサミド 0 mg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	レベチラセタム、バルプロ酸ナトリウム
本事象発現時のその他の併用薬	銅クロロフィリンナトリウム 、ファモチジン、ロキソプロフェンナトリウム、テプレノン
てんかん罹病期間	25.3 年
既往歴・合併症	アレルギー性鼻炎（1989 年～継続中）、皮下血腫（2004 年 8 月～2008 年 6 月）、腎嚢胞（2004 年 8 月～継続中）、熱傷（2009 年 8 月～2009 年 9 月）
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	被験者は EP0008 試験のプラセボ群に割り付けられ、2013 年 7 月 2 日に治験薬の投与を開始した。被験者は 2013 年 11 月 5 日に EP0008 試験での治験薬の最終投与を受けた。 被験者は 2013 年 10 月 22 日に EP0009 試験の参加に同意し、2013 年 11 月 5 日に治験薬の投与を開始した。 2015 年 5 月 17 日、大腸ポリープ（非重篤）が認められた。大腸ポリープに対して Fosfocol Fides 及びジメチコンの投与を受けた。本事象の転帰は未回復と判断され、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。 治療期間の 2015 年 4 月 1 日に結腸新生物が認められた。本事象は EP0008 試験での治験薬初回投与から 639 日後かつ EP0009 試験での治験薬投与開始から 513 日後に発現した。本事象は高度と評価された。 結腸新生物の発現時、被験者はラコサミドの投与を受けていなかった（被験者は、2015 年 2 月 16 日～2015 年 3 月 19 日にラコサミド 300 mg/日、2015 年 3 月 20 日にラコサミド 150 mg/日を服用して以降、本事象発現までラコサミドを服用していなかった）。

被験者番号	[redacted]
	2015 年 3 月 11 日に被験者のメレナが増悪し、治験コーディネーターとのコンサルテーションが実施された。2015 年 3 月 17 日、被験者は病院を受診し、結腸ファイバー検査を受けた。この結果から、被験者の状態は大腸ポリープからの出血と診断され、これらのポリープのうちのいくつかが切除された。残りのポリープは、その大きさと位置より外科切除が妥当と判断され、被験者は他院へ転院した。2015 年 3 月 25 日、被験者は胃腸科専門医の診察を受けた。2015 年 4 月 1 日、結腸ファイバー検査が実施され、被験者の状態は、多発性大腸腫瘍及び結腸ポリープと診断された。2015 年 4 月 8 日、被験者は注腸検査を受け、早期結腸直腸癌の手術が適用されることとなった。2015 年 4 月 17 日、被験者は内視鏡ファイバー検査を受けた。2015 年 5 月 8 日、被験者は予定された手術を受けるために入院した。2015 年 5 月 12 日、被験者は腹腔鏡下 Miles 手術及び結腸瘻造設術を受けた。被験者は、クエン酸マグネシウム、モビプレップ、ピコスルファートナトリウム、チメピジウム臭化物、ラクテック、リドカイン、塩化ナトリウム、フルマゼニル、ニトラゼパム、インジゴカルミン、ビサコジル、硫酸バリウム、Unik Zoru、プロナーゼ、炭酸水素ナトリウム及びジアゼパムによる治療を受けた。2015 年 5 月 25 日、被験者は退院した。2015 年 6 月 10 日、被験者は退院後の最初の診察を受けた。カペシタビン（経口投与）による化学療法が開始され、半年間の維持投与が予定された。治験責任医師は、本事象はおそらく家族歴（母親：結腸ポリープ、親族：結腸直腸癌）及び生活習慣（ストレス）によるものと判断した。 被験者は、治験を継続中である。
治験責任医師の因果関係評価	関連なし

被験者番号	[redacted]
年齢（第 1 回来院時）、性別、人種	23 歳、男性、日本人
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	てんかん重積状態［てんかん重積状態（群発）］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	軽度、用量増量、2 日間、回復
発現時期	治療期間
EP0009 試験の治験薬投与開始から発現までの日数	373 日間
本事象発現時の投与量	ラコサミド 300 mg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	ラモトリギン、レベチラセタム、フェニトイン
本事象発現時のその他の併用薬	ロキソプロフェンナトリウム
てんかん罹病期間	16.1 年
既往歴・合併症	頭痛（2005 年～継続中）
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	被験者は EP0008 試験のプラセボ群に割り付けられ、2013 年 8 月 27 日に治験薬の投与を開始した。被験者は 2014 年 1 月 6 日に EP0008 試験での治験薬の最終投与を受けた。

被験者番号	[redacted]
	被験者は 2013 年 12 月 17 日に EP0009 試験の参加に同意し、2014 年 1 月 6 日に治験薬の投与を開始した。 治療期間の 2015 年 1 月 13 日にてんかん重積状態が発現した。本事象は EP0008 試験での治験薬初回投与から 505 日後かつ EP0009 試験での治験薬投与開始から 373 日後に発現した。本事象は軽度と評価された。 てんかん重積状態の発現時、被験者はラコサミド 300 mg/日の投与を受けており、本治験において 13 日間この用量で投与を受けていた。2015 年 1 月 13 日にてんかん重積状態が発現し、経過観察のため被験者は入院した。てんかん重積状態の治療として、被験者は Osmosal 及びソリタ-T1 号輸液の投与、並びに酸素療法を受けた。2015 年 1 月 14 日、てんかん発作は認められなかったため、本事象は回復したと判断され、同日、被験者は退院した。本事象はおそらく治験薬の用量不足により発現したものと判断された。 2015 年 1 月 14 日、ラコサミドの投与量を 300 mg/日から 350 mg/日に増量した。2015 年 1 月 15 日、ラコサミドの投与量をさらに 400 mg/日に増量した。 被験者は、治験を継続中である。
治験責任医師の因果関係評価	関連あり

被験者番号	[redacted]
年齢（第 1 回来院時）、性別、人種	27 歳、女性、日本人
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	てんかん重積状態［てんかん重積状態］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	中等度、用量変更なし、19 日間、回復
発現時期	治療期間
EP0009 試験の治験薬投与開始から発現までの日数	65 日間
本事象発現時の投与量	ラコサミド 100 mg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	ガバペンチン、レベチラセタム、バルプロ酸ナトリウム
本事象発現時のその他の併用薬	炭水化物 NOS（Soldem 3A）／塩化カリウム／ナトリウム、ジアゼパム、elemeal（Mineralin）、eufusol（Veen-F）、ブドウ糖、プロポフォール、ビタメジン
てんかん罹病期間	2.5 年
既往歴・合併症	エプスタイン・バーウイルス感染（2006 年 2 月～2006 年 5 月）
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	被験者は EP0008 試験のプラセボ群に割り付けられ、2013 年 10 月 16 日に治験薬の投与を開始した。被験者は 2014 年 2 月 19 日に EP0008 試験での治験薬の最終投与を受けた。 被験者は 2014 年 2 月 5 日に EP0009 試験の参加に同意し、2014 年 2 月 19 日に治験薬の投与を開始した。 治療期間の 2014 年 4 月 24 日にてんかん重積状態が発現した。本事象は EP0008 試験での治験薬初回投与から 191 日後かつ EP0009 試験

被験者番号	[redacted]
	での治験薬投与開始から 65 日後に発現した。本事象は中等度と評価された。 てんかん重積状態の発現時、被験者はラコサミド 100 mg/日の投与を受けており、本治験において 1 日間この用量で投与を受けていた（200 mg/日を 63 日間投与されていたが、本事象発現日は 100 mg/日となった）。 2014 年 4 月 16 日の規定の第 3 回来院（第 8 週）時に、被験者の身体状態に変化は認められず、治験薬による治療が 200 mg/日で継続された。2014 年 4 月 24 日、被験者はてんかん重積状態を発現した。被験者は身体状態が不良となり、意識消失を発現した。その後、被験者は入院した。ジアゼパム 10 mg 及びホスフェニトイン 300 mg の静脈内投与後に発作は消失した。その後てんかん重積状態が再発した。てんかん重積状態はジアゼパム 20 mg の静脈内投与後も軽快しなかったため、詳細不明の鎮静薬が使用された。2014 年 4 月 24 日の夕方から治験薬は投与されず、その間、被験者は鎮静薬投与下で挿管された。併用抗てんかん薬の剤形は錠剤からシロップに変更された。同日の血中抗てんかん薬濃度は、バルプロ酸ナトリウム 49.2 μg/mL（基準範囲：50.0～100.0 μg/mL）、レベチラセタム 16.5 μg/mL（基準範囲：40.0～100.0 μg/mL）、及びガバペンチン 2.74 μg/mL（基準範囲は不明）であった。2014 年 4 月 25 日の血中抗てんかん薬濃度は、フェニトイン 5.6 μg/mL（基準範囲：10.0～20.0 μg/mL）であった。EEG では、明らかなてんかん重積状態が疑われる波形は認められなかった。同日の午後 3 時 30 分、鎮静薬の投与が中止され、抜管された。抗てんかん薬であるバルプロ酸ナトリウムの血中濃度を考慮し、当該薬剤の投与量が増量された。そして、ホスフェニトイン 600 mg/日が静脈内投与された。2014 年 4 月 26 日及び 27 日は、ホスフェニトインの用量が 300 mg/日に減量された。2014 年 4 月 28 日、血中抗てんかん薬濃度は、バルプロ酸ナトリウム 53.5 μg/mL 及びフェニトイン 6.9 μg/mL であった。被験者は救急治療室から、脳神経科に転科した。治験薬の投与は 2014 年 4 月 29 日の夕方から再開された。2014 年 4 月 30 日の EEG により後頭葉に基礎律動が顕著に示され、α 波遮断が認められた。両側前頭葉の一部に高振幅の鋭波が認められた。明らかなてんかん性電気活動は認められなかった。2014 年 5 月 4 日に発作が発現し、ジアゼパム 2 mg が投与された。2014 年 5 月 8 日の血中抗てんかん薬濃度は、バルプロ酸ナトリウム 67.2 μg/mL であった。2014 年 5 月 10 日に痙攣を伴う発作が発現し、ジアゼパム 5 mg 及びホスフェニトイン 786 mg が静脈内投与された。ホスフェニトイン 328 mg/日が 2014 年 5 月 11 日から 12 日まで静脈内投与された。入院中、被験者は、栄養補給のためビタメジン及び elemeal [sic]、水分補給のためソルデム 3A、ビーフリード、及び Eufusol、低血糖予防のためブドウ糖、精神安定剤としてプロポフォール、抗てんかん薬としてガバペンチン及びバル

被験者番号	[redacted]
	プロ酸ナトリウム、発熱のため Unacid、アセトアミノフェン、及びセファゾリンナトリウム、頭痛のためロキソプロフェンナトリウム、咽頭痛のためデカリニウム塩化物の投与を受けた。2014 年 5 月 12 日、発作が認められなかったため被験者は退院した。 被験者は、治験を継続中である。
治験責任医師の因果関係評価	関連なし

EP0008 試験の投与群：LCM 200 mg 群

被験者番号	[redacted]
年齢（第 1 回来院時）、性別、人種	35 歳、女性、中国人
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	事象 1：避妊中の妊娠［避妊不成功による妊娠］ 事象 2：ウイルス性脳炎［ウイルス性脳炎］ 事象 3：人工流産［人工妊娠中絶］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	事象 1：軽度、投薬中止、60 日間、回復 事象 2：高度、該当せず、12 日間、回復 事象 3：高度、該当せず、1 日間、回復
発現時期	事象 1：治療期間 事象 2：投与終了後 事象 3：投与終了後
EP0009 試験の治験薬投与開始から発現までの日数	事象 1：356 日間 事象 2：405 日間 事象 3：415 日間
本事象発現時の投与量	事象 1：ラコサミド 200 mg/日 事象 2：該当せず 事象 3：該当せず
本事象発現時の併用抗てんかん薬	事象 1：クロナゼパム、oxcarbazepine 事象 2：oxcarbazepine 事象 3：oxcarbazepine
本事象発現時のその他の併用薬	なし
てんかん罹病期間	15.1 年
既往歴・合併症	分娩停止（1978 年 6 月）、湿疹（2000 年 1 月～継続中）
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	被験者は EP0008 試験の LCM 200 mg 群に割り付けられ、2013 年 4 月 16 日に治験薬の投与を開始した。被験者は 2013 年 8 月 20 日に EP0008 試験での治験薬の最終投与を受けた。 被験者は 2013 年 7 月 9 日に EP0009 試験の参加に同意し、2013 年 8 月 20 日に治験薬の投与を開始した。 治療期間の 2014 年 8 月 10 日に避妊中の妊娠が発現した。本事象は EP0008 試験での治験薬初回投与から 482 日後かつ EP0009 試験での治験薬投与開始から 356 日後に発現した。本事象は軽度と評価された。 避妊中の妊娠の発現時、被験者はラコサミド 200 mg/日の投与を受け

被験者番号	[redacted]
	ており、本治験において 84 日間この用量で投与を受けていた。投与終了後の 2014 年 9 月 28 日にウイルス性脳炎が発現した。本事象は EP0008 試験での治験薬初回投与から 531 日後かつ EP0009 試験での治験薬投与開始から 405 日後に発現した。本事象は高度と評価された。ウイルス性脳炎の発現時、被験者は治験薬を服用しておらず、治験薬の投与終了後 6 日目であった。 投与終了後の 2014 年 10 月 8 日に人工流産が発現した。本事象は EP0008 試験での治験薬初回投与から 541 日後かつ EP0009 試験での治験薬投与開始から 415 日後に発現した。本事象は高度と評価された。人工流産の発現時、被験者は治験薬を服用しておらず、治験薬の投与終了後 16 日目であった。 避妊中の妊娠の発現日は被験者の最終月経日である 2014 年 8 月 10 日とした。出産予定日は 2015 年 5 月 17 日であった。2014 年 9 月 18 日、被験者は少量の膣出血を発現し、出血はすぐに止まった。このエピソードが 3 回発生し、被験者は不快感を覚えた。妊娠の理由は膣外射精の失敗であると特定された。2014 年 9 月 23 日、妊娠検査（詳細不明）により被験者の妊娠が確認された。2014 年 9 月 28 日、精神障害を伴う中枢神経系感染という初回診断が下され、被験者は神経科に入院した。被験者は、精神障害のためマンニトール、中枢神経系感染のためガンシクロビルの投与を受けた。同日、超音波検査により子宮内妊娠が確認され、EEG の結果は正常であった。2014 年 9 月 29 日、被験者のヒト絨毛性性腺刺激ホルモン値は 100 億 IU/mL 超（正常範囲：0～200 万 IU/mL）であった。2014 年 9 月 30 日、被験者の脳脊髄液中のクロール値は、125 mmol/L（正常範囲：120～130 mmol/L）、蛋白は 270 mg/mL（正常範囲：200～400 mg/mL）、ブドウ糖は 2.9 mmol/L（正常範囲：2.8～4.4 mmol/L）、白血球数は 0.002 ×10E9/L（正常範囲：0～10 ×10E9/L）であった。脳脊髄液のパンディ検査は陽性であった。被験者は腰椎穿刺、EEG、及び MRI によりウイルス性脳炎と診断された。被験者は、グリセリン及び果糖、ビタミン C、ビタミン B6、塩化カリウム、Xi Yanpin、並びに Honghua の投与を受けた。さらに、被験者は 2014 年 10 月 6 日から 2014 年 10 月 7 日に mifepristone の投与を受け、2014 年 10 月 8 日にミソプロストールの投与を受けた。同日（2014 年 10 月 8 日）、人工妊娠中絶が行われた。術後、被験者には Leonurus 及びセファクロルが処方された。2014 年 10 月 9 日、MRI により「両海馬回のシグナル高」が示された。2014 年 10 月 10 日、被験者は退院した。 被験者は妊娠により治験を中止した。治験薬の最終投与日は 2014 年 9 月 22 日であり、最終来院日は 2014 年 10 月 9 日であった。
治験責任医師の因果関係評価	事象 1：関連なし 事象 2：関連なし 事象 3：関連なし

被験者番号	[redacted]
年齢（第 1 回来院時）、性別、人種	26 歳、女性、中国人
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	事象 1：肺感染［肺感染］ 事象 2：てんかん重積状態［てんかん重積状態］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	事象 1：高度、用量変更なし、15 日間、回復 事象 2：高度、用量変更なし、3 日間、回復
発現時期	事象 1：治療期間 事象 2：治療期間
EP0009 試験の治験薬投与開始から発現までの日数	事象 1：63 日間 事象 2：72 日間
本事象発現時の投与量	事象 1：ラコサミド 350 mg/日 事象 2：ラコサミド 200 mg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	カルバマゼピン、ラモトリギン
本事象発現時のその他の併用薬	事象 1：なし 事象 2：ウシ除タンパク血液抽出物、アスコルビン酸、ジアゼパム、フロセミド、マンニトール、ナロキソン塩酸塩、ピリドキシン塩酸塩、漢方薬（Xing Nao Jing 注射剤）、セフチゾキシム、Naproxen sodium、漢方薬（Deng Zhan Xi Xin 注射剤）
てんかん罹病期間	24.3 年
既往歴・合併症	アトピー性皮膚炎（2000 年～継続中）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（2013 年～継続中）、白血球数減少（2013 年～継続中）
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	被験者は EP0008 試験の LCM 200 mg 群に割り付けられ、2013 年 6 月 13 日に治験薬の投与を開始した。被験者は 2013 年 10 月 18 日に EP0008 試験での治験薬の最終投与を受けた。 被験者は 2013 年 10 月 4 日に EP0009 試験の参加に同意し、2013 年 10 月 18 日に治験薬の投与を開始した。 治療期間の 2013 年 12 月 19 日に肺感染が発現した。本事象は EP0008 試験での治験薬初回投与から 190 日後かつ EP0009 試験での治験薬投与開始から 63 日後に発現した。本事象は高度と評価された。肺感染の発現時、被験者はラコサミド 350 mg/日の投与を受けており、本治験において 1 日間この用量で投与を受けていた（300 mg/日を 40 日間投与後、本事象発現日に 350 mg/日に増量した）。 治療期間の 2013 年 12 月 28 日にてんかん重積状態が発現した。本事象は EP0008 試験での治験薬初回投与から 199 日後かつ EP0009 試験での治験薬投与開始から 72 日後に発現した。本事象は高度と評価された。てんかん重積状態の発現時、被験者はラコサミド 200 mg/日の投与を受けており、本治験において 1 日間この用量で投与を受けていた［400 mg/日を 7 日間投与後、本事象発現日前日に投与が休止され（理由不明）、発現日当日には 200 mg/日を投与、翌日からは 400 mg/日が投与された］。 2013 年 12 月 19 日に、被験者は咳嗽及び発熱を発現した。被験者は肺感染と診断された。2013 年 12 月 28 日、治験責任医師は、被験者が 2013 年 12 月 27 日の夜間に頻繁な強直間代発作を発現したため地

被験者番号	[redacted]
	元の病院に搬送されたことを報告された。当初は、発作中に意識消失することはなかった。心電図所見は正常であった。被験者は、外来でフェノバルビタールの投与を受けた。しかし、被験者の症状は悪化し、発作間隔は数分間に短縮した。2013 年 12 月 28 日の午前 10 時から、被験者は傾眠状態を発現した。その後、被験者は入院した。被験者は、てんかん重積状態のためアスコルビン酸、ピリドキシン塩酸塩、シチコリン、マンニトール、ウシ除タンパク血液抽出物、及びジアゼパム、肺感染のためフロセミド、水溶性ビタミン、漢方薬（Deng Zhan Xi Xin 注射剤）、漢方薬（Xing Nao Jing 注射剤）、Naproxen sodium、ナロキソン塩酸塩、及びセフチゾキシムの投与を受けた。被験者の症状は改善し、2013 年 12 月 28 日に発作が消失し、2013 年 12 月 29 日に意識清明となった。被験者の記憶力は不良、体温は正常であり、被験者からは失神以外に訴えはなかった。2014 年 1 月 2 日、被験者は退院した。 被験者は、その他の理由（詳細不明）により治験を中止した。最終投与日は 2015 年 1 月 20 日、最終来院日は 2015 年 2 月 2 日であった。
治験責任医師の因果関係評価	事象 1：関連なし 事象 2：関連なし

被験者番号	[redacted]
年齢（第 1 回来院時）、性別、人種	54 歳、女性、中国人
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	脳出血［脳出血］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	高度、用量変更なし、10 日間、回復
発現時期	治療期間
EP0009 試験の治験薬投与開始から発現までの日数	297 日間
本事象発現時の投与量	ラコサミド 300 mg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	カルバマゼピン
本事象発現時のその他の併用薬	なし
てんかん罹病期間	35.4 年
既往歴・合併症	熱性痙攣（1964 年）、閉経（2010 年～継続中）、多嚢胞性卵巣（2011 年 5 月～2011 年）、頭部損傷（2011 年 8 月）
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	被験者は EP0008 試験の LCM 200 mg 群に割り付けられ、2013 年 7 月 10 日に治験薬の投与を開始した。被験者は 2013 年 11 月 13 日に EP0008 試験での治験薬の最終投与を受けた。 被験者は 2013 年 10 月 28 日に EP0009 試験の参加に同意し、2013 年 11 月 13 日に治験薬の投与を開始した。 治療期間の 2014 年 9 月 5 日に脳出血が発現した。本事象は EP0008 試験での治験薬初回投与から 423 日後かつ EP0009 試験での治験薬投与開始から 297 日後に発現した。本事象は高度と評価された。脳出血発現時、被験者はラコサミド 300 mg/日の投与を受けており、本

被験者番号	[redacted]
	治験において 210 日間この用量で投与を受けていた。 2014 年 9 月 5 日、被験者は散歩に出かけ、発作により転倒した。被験者は入院し、被験者は脳出血と診断された。被験者には脳出血の既往がないことを確認した。脳出血はてんかん発作による転倒が引き起こしたものであると報告された。被験者は、脳出血のためヒトアルブミン製剤、アミノメチル安息香酸、及びアスコルビン酸の投与を受けた。2014 年 9 月 14 日、被験者は退院した。 被験者は、治験を継続中である。
治験責任医師の因果関係評価	関連なし

被験者番号	[redacted]
年齢（第 1 回来院時）、性別、人種	27 歳、男性、中国人
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	複雑部分発作［てんかん（複雑部分発作）］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	軽度、投薬中止、継続中、未回復
発現時期	治療期間
EP0009 試験の治験薬投与開始から発現までの日数	439 日間［事象が発現した日付が報告されていないため、発現までの日数は、報告された発現月（3 月）の 1 日までの日数として算出した］
本事象発現時の投与量	ラコサミド 0 mg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム
本事象発現時のその他の併用薬	なし
てんかん罹病期間	18.5 年
既往歴・合併症	なし
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	被験者は EP0008 試験の LCM 200 mg 群に割り付けられ、2013 年 8 月 14 日に治験薬の投与を開始した。被験者は 2013 年 12 月 18 日に EP0008 試験での治験薬の最終投与を受けた。 被験者は 2013 年 12 月 4 日に EP0009 試験の参加に同意し、2013 年 12 月 18 日に治験薬の投与を開始した。 治療期間の 2015 年 3 月（日付不明）に複雑部分発作が発現した。本事象は EP0008 試験での治験薬初回投与から約 565 日後かつ EP0009 試験での治験薬投与開始から約 439 日後に発現した。本事象は軽度と評価された。 複雑部分発作の発現時、被験者はラコサミドの投与を受けていなかった（被験者は、2015 年 1 月 3 日～2015 年 2 月 11 日にラコサミド 300 mg/日、2015 年 2 月 12 日にラコサミド 150 mg/日を服用して以降、本事象発現までラコサミドを服用していなかった）。 2015 年 3 月 5 日、複雑部分発作が発現し、被験者は入院した。2015 年 5 月 11 日、被験者は予定来院日に来院しなかった。被験者が治験責任医師に報告したところによると、被験者は 2015 年 3 月 5 日～2015 年 3 月 21 日の間に迷走神経刺激療法の施術を受けた（何度も発作が発現したため、被験者は正確な実施日を思い出すことができ

被験者番号	[redacted]
	なかった）。2015 年 3 月 21 日、検査のため埋込電極を作動させた。その後の情報は得られていない。 被験者は複雑部分発作により治験を中止した。治験薬の最終投与日及び最終来院日は不明である。
治験責任医師の因果関係評価	関連なし

被験者番号	[redacted]
年齢（第 1 回来院時）、性別、人種	50 歳、男性、中国人
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	事象 1：直腸ポリープ［直腸ポリープ］ 事象 2：直腸脱［脱肛］ 事象 3：鎖骨骨折［左側末端部鎖骨骨折］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	事象 1：中等度、用量変更なし、12 日間、回復 事象 2：中等度、用量変更なし、12 日間、回復 事象 3：中等度、用量変更なし、11 日間、回復
発現時期	事象 1：治療期間 事象 2：治療期間 事象 3：治療期間
EP0009 試験の治験薬投与開始から発現までの日数	事象 1：27 日間 事象 2：27 日間 事象 3：140 日間
本事象発現時の投与量	事象 1：ラコサミド 200 mg/日 事象 2：ラコサミド 200 mg/日 事象 3：ラコサミド 400 mg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	カルバマゼピン、フェノバルビタール
本事象発現時のその他の併用薬	事象 1：なし 事象 2：なし 事象 3：その他の治療薬（cervus and cucumis polypeptide for injection）、アミノ酸、cefathiamidine、hatastarch、ketorolactromethamine、電解質平衡障害に作用する製剤
てんかん罹病期間	26.7 年
既往歴・合併症	なし
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	被験者は EP0008 試験の LCM 200 mg 群に割り付けられ、2013 年 10 月 22 日に治験薬の投与を開始した。被験者は 2014 年 2 月 24 日に EP0008 試験での治験薬の最終投与を受けた。 被験者は 2014 年 1 月 14 日に EP0009 試験の参加に同意し、2014 年 2 月 24 日に治験薬の投与を開始した。 治療期間の 2014 年 3 月 22 日に直腸ポリープ及び直腸脱が発現した。両事象は EP0008 試験での治験薬初回投与から 152 日後かつ EP0009 試験での治験薬投与開始から 27 日後に発現した。両事象とも中等度と評価された。直腸ポリープ及び直腸脱の発現時、被験者はラコサミド 200 mg/日の投与を受けており、本治験において 26 日間この用

被験者番号	[redacted]
	量で投与を受けていた。 治療期間の2014年7月13日に鎖骨骨折が発現した。本事象はEP0008試験での治験薬初回投与から265日後かつEP0009試験での治験薬投与開始から140日後に発現した。本事象は中等度と評価された。鎖骨骨折の発現時、被験者はラコサミド400 mg/日の投与を受けており、本治験において55日間この用量で投与を受けていた。 2014年3月22日、被験者は便秘のため医師を受診した。同日の午後3時に被験者は入院した。入院中、大腸ファイバースコープ検査により、多発性結腸ポリープ及び慢性結腸炎が確認された。心電図は正常であった。B型肝炎ウイルス（HBV）、C型肝炎ウイルス（HCV）、梅毒、及びヒト免疫不全ウイルス（HIV）の検査結果は陰性であった。通常の血液検査及び凝固検査で異常は見つからなかった。被験者は多発性結腸ポリープの切除、並びに脱肛及び痔核の処置を受けた。被験者は直腸ポリープ及び脱肛と診断された。被験者は、治療薬として、レボフロキサシン、血液凝固酵素、脂肪、ビタミンC、ビタミンB6、及び麝香の投与を受けた。被験者はさらに、痔治療漢方薬の投与を受けた。2014年3月25日に被験者は症状が改善して退院した。退院時の診断は、混合痔核、肛門乳頭腫、直腸粘膜の痔核、多発性結腸ポリープ、及び慢性結腸炎であった。退院後、被験者は、Maren及び便秘治療漢方薬の投与を受けた。治験薬の用量は、2014年3月31日にラコサミド200 mg/日から増量され、2014年4月1日にラコサミド300 mg/日に、2014年5月20日にラコサミド400 mg/日に増量された。2014年6月8日に被験者は爪真菌症を発現し、治療薬としてテルビナフィン塩酸塩の投与を受けた。2014年7月13日に被験者は自転車に乗っているときに負傷し、腕を捻挫したため入院した。被験者の症状は左側末端部鎖骨骨折と診断された。被験者は左側末端部鎖骨骨折に対する手術を受けた。2014年7月13日の心電図検査では正常な結果が示され、通常の血液検査、血液生化学的検査、及び凝固検査では異常は示されなかった。2014年7月14日、梅毒、HBV、HCV、及びHIVの検査では陰性の結果が示された。2014年7月15日の通常の血液検査の再検査では異常は示されなかった。被験者は、腕の捻挫に対する漢方治療薬の投与を受けたほか、鎖骨骨折のため、cervus及びcucumis polypeptide、転化糖及び電解質、cefathiamidine、ヒドロキシエチルデンプン、アミノ酸化合物、ketorolac tromethamine、並びに漢方薬の投与を受けた。2014年7月16日、被験者は退院した。 被験者は、治験を継続中である。
治験責任医師の因果関係評価	事象1：関連なし 事象2：関連なし 事象3：関連なし

被験者番号	[redacted]
年齢（第 1 回来院時）、性別、人種	53 歳、女性、中国人
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	事象 1：胃潰瘍［胃潰瘍］ 事象 2：胃炎［慢性胃炎］ 事象 3：萎縮性胃炎［胃腺上皮・腸上皮化生］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	事象 1：中等度、用量変更なし、継続中、軽快 事象 2：中等度、用量変更なし、継続中、軽快 事象 3：中等度、用量変更なし、継続中、軽快
発現時期	事象 1：治療期間 事象 2：治療期間 事象 3：治療期間
EP0009 試験の治験薬投与開始から発現までの日数	事象 1：370 日間 事象 2：370 日間 事象 3：370 日間
本事象発現時の投与量	ラコサミド 0 mg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	oxcarbazepine 、バルプロ酸マグネシウム
本事象発現時のその他の併用薬	漢方薬、オメプラゾール
てんかん罹病期間	31.2 年
既往歴・合併症	自殺念慮（2012 年頃～2013 年 9 月）
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	被験者は EP0008 試験の LCM 200 mg 群に割り付けられ、2013 年 11 月 19 日に治験薬の投与を開始した。被験者は 2014 年 3 月 26 日に EP0008 試験での治験薬の最終投与を受けた。 被験者は 2014 年 2 月 12 日に EP0009 試験の参加に同意し、2014 年 3 月 26 日に治験薬の投与を開始した。 2014 年 9 月 20 日、心窩部不快感（非重篤）が発現した。被験者は治療のためオメプラゾールの投与を受けた。本事象の転帰は未回復、治験薬との因果関係は関連ありと判断された。 治療期間の 2015 年 3 月 30 日に胃潰瘍、胃炎及び萎縮性胃炎が発現した。これらの事象は EP0008 試験での治験薬初回投与から 497 日後かつ EP0009 試験での治験薬投与開始から 370 日後に発現した。これらの事象は中等度と評価された。 これらの事象の発現時、被験者はラコサミドの投与を受けておらず、治験薬の投与を止めてから 26 日間経過していた（これらの事象の発現前の 2014 年 10 月 18 日～2015 年 3 月 3 日にラコサミド 200 mg/日、2015 年 3 月 4 日にラコサミド 100 mg/日の投与を受けた）。 被験者には、治験開始前に慢性胃炎の合併症はなかった。2015 年 3 月 30 日、上部消化管の胃内視鏡検査の結果、胃洞に潰瘍（疑い）及び慢性胃炎（胃洞、軽度萎縮）が認められ、ヘリコバクター・ピロリは陰性であった。心電図検査の結果、正常洞調律が認められ、異常所見は認められなかった。病理学的検査の結果、胃洞に粘膜慢性萎縮性炎症が認められ、腺上皮と腸上皮化生を伴っていた。被験者は入院中に治療薬としてドンペリドン、ランソプラゾール、漢方薬（Jian Wei Xiao Shi Solution）、colloidal bismuth pectin 及びイトプリ

被験者番号	[redacted]
	ドの投与を受けた。6 週後に胃内視鏡検査が予定された。次の来院日である 2015 年 6 月 3 日、被験者は再び病院を受診した。朝の空腹時であったために腹痛が悪化し、胃内視鏡検査の実施は適切でないと判断された。医師は、被験者は高齢であり、身体の健康状態が十分でないことから手術に耐えることはできないと判断した。被験者は服薬を継続するよう指示された。被験者は漢方薬（Wei Su granule）の投与も開始した。 被験者は、治験を継続中である。
治験責任医師の因果関係評価	事象 1：関連あり 事象 2：関連あり 事象 3：関連あり

被験者番号	[redacted]
年齢（第 1 回来院時）、性別、人種	21 歳、女性、中国人
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	てんかん［症候性てんかん（群発発作）］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	高度、用量変更なし、3 日間、回復
発現時期	治療期間
EP0009 試験の治験薬投与開始から発現までの日数	88 日間
本事象発現時の投与量	ラコサミド 200 mg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	oxcarbazepine、トピラマート
本事象発現時のその他の併用薬	その他の治療薬［chinese patent medicine（不明）］、アンブロキソール塩酸塩、転化糖、ミダゾラム、オキシラセタム、ピリドキシン塩酸塩
てんかん罹病期間	1.3 年
既往歴・合併症	ウイルス性脳炎（2012 年 8 月）
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	被験者は EP0008 試験の LCM 200 mg 群に割り付けられ、2014 年 1 月 7 日に治験薬の投与を開始した。被験者は 2014 年 5 月 13 日に EP0008 試験での治験薬の最終投与を受けた。 被験者は 2014 年 4 月 29 日に EP0009 試験の参加に同意し、2014 年 5 月 13 日に治験薬の投与を開始した。 治療期間の 2014 年 8 月 8 日にてんかん発作が認められた。本事象は EP0008 試験での治験薬初回投与から 214 日後かつ EP0009 試験での治験薬投与開始から 88 日後に発現した。本事象は高度と評価された。てんかん発作時、被験者はラコサミド 200 mg/日の投与を受けており、本治験において 58 日間この用量で投与を受けていた。 2014 年 8 月 8 日に被験者は症候性てんかん（群発発作）を発現し、意識消失を伴う四肢チックのため入院した。身体的診察、血液生化学的検査、肝酵素検査、及び肝機能検査の結果は正常であった。被験者は、てんかん、神経保護、及び免疫力を高めるための治療を受けた。被験者は、クロナゼパム、ピリドキシン塩酸塩、oxiracetam、

被験者番号	[redacted]
	フェノバルビタール、ミダゾラム、転化糖、Xingnaojing、アンブロキソール塩酸塩、漢方薬、果糖、ウシ除タンパク血液抽出物、ウシ脳の配糖体及びイグノチン、脾臓ポリペプチド、並びにヒト免疫グロブリンの投与を受けた。2014 年 8 月 10 日に被験者は症候性てんかん（群発発作）から回復した。それ以降、発作及び意識消失は発現せず、被験者は退院した。退院前の状態は正常であった。退院時の診断は、症候性てんかん（群発発作）及び脳炎後遺症であった。被験者は、治験を継続中である。
治験責任医師の因果関係評価	関連なし

被験者番号	[redacted]
年齢（第 1 回来院時）、性別、人種	19 歳、女性、中国人
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	事象 1：十二指腸炎［十二指腸球部炎］ 事象 2：逆流性胃炎［胆汁逆流性胃炎］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	事象 1：高度、投薬中止、69 日間、回復 事象 2：高度、投薬中止、69 日間、回復
発現時期	事象 1：治療期間 事象 2：治療期間
EP0009 試験の治験薬投与開始から発現までの日数	事象 1：26 日間 事象 2：26 日間
本事象発現時の投与量	事象 1：ラコサミド 100 mg/日 事象 2：ラコサミド 100 mg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	カルバマゼピン、クロナゼパム、バルプロ酸ナトリウム
本事象発現時のその他の併用薬	その他の治療薬（chinese traditional patent medicine）、水酸化アルミニウム、ドンペリドン、オメプラゾールナトリウム、ピリドキシン塩酸塩
てんかん罹病期間	18.9 年
既往歴・合併症	なし
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	被験者は EP0008 試験の LCM 200 mg 群に割り付けられ、2014 年 1 月 7 日に治験薬の投与を開始した。被験者は 2014 年 5 月 13 日に EP0008 試験での治験薬の最終投与を受けた。 被験者は 2014 年 4 月 29 日に EP0009 試験の参加に同意し、2014 年 5 月 13 日に治験薬の投与を開始した。 治療期間の 2014 年 6 月 7 日に十二指腸炎及び逆流性胃炎が発現した。両事象は EP0008 試験での治験薬初回投与から 152 日後かつ EP0009 試験での治験薬投与開始から 26 日後に発現した。両事象は高度と評価された。十二指腸炎及び逆流性胃炎の発現時、被験者はラコサミド 100 mg/日の投与を受けており、本治験において 1 日間この用量で投与を受けていた（200 mg/日を 23 日間投与されていたが、両事象発現日は 100 mg/日となった）。 被験者には胃炎またはその他の胃腸障害の既往はなかった。2014 年

被験者番号	[redacted]
	5 月 15 日、被験者は十二指腸球部炎及び嘔吐を発現し、治療のためラニチジンの投与を受けた。症状は軽減せず、2014 年 6 月 6 日に悪化した。被験者は治療のため外来診療所を受診した。外来診療所での治療中、被験者はオメプラゾールナトリウム、オクトレオチド酢酸塩、ornidazole、及びメトクロプラミドの投与を受けた。2014 年 6 月 7 日に被験者は十二指腸球部炎及び胆汁逆流性胃腸炎を発現し、その結果入院となった。同日夜、治験薬は一時的に中止された。入院中、通常の血液検査で重要な異常結果は認められなかった。肝機能検査、腎機能検査、超音波検査（消化器系、泌尿器系及び婦人科系）、心筋酵素、電解質値、B 型肝炎ウイルス検査、胸部 X 線検査、及び単純腹部 X 線検査の結果は正常であった。2014 年 6 月 8 日の胃内視鏡検査により、十二指腸球部炎及び胆汁逆流性胃炎が確認された。心電図検査により洞性不整脈が認められた。ピロリ菌の検査結果は陽性であった。被験者は、十二指腸炎及び逆流性胃炎のため水酸化アルミニウム、オメプラゾールナトリウム、漢方薬、及びドンペリドンの投与を受けた。被験者は、ピロリ菌に対する抗生物質による治療は受けなかった。2014 年 6 月 12 日に被験者は十二指腸球部炎、胆汁逆流性胃炎、及びてんかんと診断されて退院した。退院時に腹痛は軽減した。2014 年 6 月 17 日に治験薬の投与が再開された。2014 年 7 月 18 日に被験者は胃痛の悪化のため地元の診療所を受診した。胃痛は投薬治療後に軽減した。2014 年 7 月 23 日に被験者は胃痛が再発し、治療のため地元の診療所を受診した。被験者は、胃痛のためメトクロプラミド、ラニチジン、ピリドキシン塩酸塩、ブドウ糖及び塩化ナトリウムの注射剤、オメプラゾール、セフタジジム、並びに漢方薬の投与を受けた。 被験者は十二指腸炎、逆流性胃炎及び上腹部痛（2 回目）により治験を中止した。治験薬の最終投与日は 2014 年 7 月 23 日であり、最終来院日は 2014 年 8 月 19 日であった。
治験責任医師の因果関係評価	事象 1：関連あり 事象 2：関連あり

被験者番号	[redacted]
年齢（第 1 回来院時）、性別、人種	25 歳、男性、中国人
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	事象 1：精巣炎［両側精巣炎・精巣上体炎］ 事象 2：前立腺炎［慢性前立腺炎］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	事象 1：中等度、用量変更なし、10 日間、回復 事象 2：中等度、用量変更なし、10 日間、回復
発現時期	事象 1：治療期間 事象 2：治療期間
EP0009 試験の治験薬投与開始から発現までの日数	事象 1：190 日間 事象 2：190 日間
本事象発現時の投与量	ラコサミド 200 mg/日

被験者番号	[redacted]
本事象発現時の併用抗てんかん薬	カルバマゼピン
本事象発現時のその他の併用薬	なし
てんかん罹病期間	17.8 年
既往歴・合併症	日本脳炎 B 型（1991 年 7 月） 、反射亢進（1991 年 7 月～継続中）
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	被験者は EP0008 試験の LCM 200 mg 群に割り付けられ、2014 年 3 月 11 日に治験薬の投与を開始した。被験者は 2014 年 7 月 15 日に EP0008 試験での治験薬の最終投与を受けた。 被験者は 2014 年 6 月 3 日に EP0009 試験の参加に同意し、2014 年 7 月 15 日に治験薬の投与を開始した。 2014 年 11 月 20 日、被験者に精巣炎（両側精巣炎・精巣上体炎）（1 回目）（非重篤）が発現した。2015 年 1 月 19 日時点で本事象の転帰は未回復と判断された。 治療期間の 2015 年 1 月 20 日に精巣炎（両側精巣炎・精巣上体炎）（2 回目）及び前立腺炎（慢性前立腺炎）（1 回目）が発現した。これらの事象は EP0008 試験での治験薬初回投与から 316 日後かつ EP0009 試験での治験薬投与開始から 190 日後に発現した。これらの事象は中等度と評価された。 精巣炎（2 回目）及び前立腺炎（1 回目）の発現時、被験者はラコサミド 200 mg/日の投与を受けており、本治験において 189 日間この用量で投与を受けていた。 未報告ではあったものの、被験者の既往歴には慢性前立腺炎が含まれていた。会陰部に不快感があったため、被験者は病院を受診した。被験者の主訴は、頻尿、膀胱の腫脹による痛みを伴う尿意切迫が 1 年間、睾丸の腫脹による痛みが 2 ヵ月間であった。2015 年 1 月 20 日、被験者の症状は両側精巣炎・精巣上体炎及び慢性前立腺炎と診断された。被験者は治療のため、アズトレオナム、チニダゾール、塩化ナトリウム及びタムスロシン塩酸塩の投与を受けた。2015 年 1 月 29 日、頻尿、尿意切迫及び膀胱の腫脹による痛みが改善し、被験者は退院した。被験者には、まだ全身状態に対する不快感が残っていた。診察の結果、右睾丸のわずかな腫脹とわずかな圧痛が認められ、左睾丸は正常であった。 2015 年 1 月 30 日、被験者にいずれも非重篤な精巣炎（両側精巣炎・精巣上体炎）（3 回目）及び前立腺炎（慢性前立腺炎）（2 回目）が発現した。精巣炎（3 回目）は 2015 年 3 月 31 日に回復した。前立腺炎（2 回目）の転帰は軽快と報告された。 被験者は、治験を継続中である。
治験責任医師の因果関係評価	事象 1：関連なし 事象 2：関連なし

被験者番号	[redacted]
年齢（第 1 回来院時）、性別、人種	25 歳、女性、日本人
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	各種物質毒性［急性薬物中毒］

被験者番号	[redacted]
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	高度、投与中断、9 日間、回復
発現時期	治療期間
EP0009 試験の治験薬投与開始から発現までの日数	266 日間
本事象発現時の投与量	ラコサミド 5500 mg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	クロバザム、レベチラセタム、バルプロ酸ナトリウム
本事象発現時のその他の併用薬	アルファカルシドール、ジアゼパム、フェンタニル、クエン酸マグネシウム、プロポフォール、ピコスルファートナトリウム、unacid（Pisulcin）
てんかん罹病期間	22.3 年
既往歴・合併症	麻疹後脳炎（1991 年～1993 年）、脳性麻痺（1991 年～継続中）、精神遅滞（1991 年～継続中）、嘔吐（2013 年 3 月～継続中）、鼻咽頭炎（2013 年 4 月）
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	被験者は EP0008 試験の LCM 200 mg 群に割り付けられ、2013 年 6 月 12 日に治験薬の投与を開始した。被験者は 2013 年 10 月 16 日に EP0008 試験での治験薬の最終投与を受けた。被験者は 2013 年 10 月 2 日に EP0009 試験の参加に同意し、2013 年 10 月 16 日に治験薬の投与を開始した。 治療期間の 2014 年 7 月 8 日に各種物質毒性が発現した。本事象は EP0008 試験での治験薬初回投与から 392 日後かつ EP0009 試験での治験薬投与開始から 266 日後に発現した。本事象は高度と評価された。各種物質毒性の発現日に、被験者は誤ってラコサミド 5500 mg を服用していた。 2014 年 7 月 8 日、被験者はラコサミド 100 mg 錠の過量服用後に呼吸不全を発現した。被験者の家族の報告によると、被験者は誤って自分で治験薬の瓶を開け、その後、その瓶から直接治験薬を服用したとのことであった。家族が被験者の口に指を入れて治験薬を吐き出させ、その際にこの出来事に気づいたため、被験者が実際に錠剤をどれだけ服用したかは不明であった。しかし、計算したところ被験者は 55 錠を過量服用し、67 錠が瓶に残っていた。その後、被験者は緊急治療センターに搬送された。家族の報告によると、搬送中の被験者の状態に変化は認められなかった。不随意運動は認められたものの、その他の症状は認められなかった。家族の報告によると、痙攣は過量服用後に始まり、救急搬送中に意識消失が認められた。同日の午後 2 時、集中治療室で人工呼吸器を装着して被験者の状態が経過観察され、その間、被験者には自発呼吸がなかった（呼吸不全）。被験者は肺炎のため人工呼吸器を引き続き装着したが、意識は維持していた。胃洗浄が行われた。被験者は、急性薬物中毒のためクエン酸マグネシウム及びピコスルファートナトリウム、急性薬物中毒による痙攣のためホスフェニトイン、誤嚥性肺炎のため Unacid、急性薬物中毒後の鎮静のためプロポフォール、ジアゼパム、及びフェンタニルの投与を受けた。また、活性炭の投与も受けた。

被験者番号	[redacted]
	麻疹後脳炎がてんかんの原因であると判断されたが、被験者は当該疾患からすでに回復しており、報告された事象との因果関係はないと考えられた。治験薬の過量投与は、自殺企図ではなく、誤って服用したと考えられた。痙攣発作の鑑別のため頭部 CT を実施したところ、右脳に顕著な萎縮が認められたが、痙攣の原因を示す所見は認められなかった。臨床検査の結果は、白血球（WBC）数 5600/μL（正常範囲：3500～8500/μL）、血中尿素窒素（BUN）20 mg/dL（正常範囲：8～20 mg/dL）、血中クレアチニン 0.56 mg/dL（正常範囲：0.4～0.8 mg/dL）、AST 16 IU/L（正常範囲：13～35 IU/L）、ALT 15 IU/L（正常範囲：5～35 IU/L）、総ビリルビン 0.3 mg/dL（正常範囲：0.2～1.2 mg/dL）、ALP 169 IU/L（正常範囲：107～340 mg/dL）、クレアチンフォスフォキナーゼ（CPK）60 IU/L（正常範囲：45～165 IU/L）、及び C 反応性蛋白（CRP）0.14 IU/L（正常範囲：0～0.3 IU/L）であった。被験者は、誤嚥性肺炎のためスルタミシリントシル酸塩水和物の投与を受けた。2014 年 7 月 9 日、被験者には、てんかん重積状態による呼吸状態の悪化が認められた。その後、挿管及び人工呼吸器が導入された。2014 年 7 月 10 日、臨床検査の結果は、WBC 数 8900/μL、BUN 5 mg/dL、血中クレアチニン 0.45 mg/dL、AST 12 IU/L、ALT 11 IU/L、総ビリルビン 0.3 mg/dL、ALP 150 IU/L、CPK 412 IU/L、及び CRP 11.129 IU/L であった。血液検査の結果から炎症反応の増加が判明し、これはクレアチンキナーゼ増加及び発作後の肺炎に起因すると考えられたが、腎機能及び肝機能に異常は認められなかった。入院後、痙攣は認められず、良好な経過が認められた。被験者は抜管された。2014 年 7 月 11 日、食事の摂取及び治験薬（ラコサミド 200 mg/日）の経口投与が再開された。痙攣時の誤嚥により胸部 CT が行われた結果、重篤でない誤嚥性肺炎が判明した。血液検査により、CRP は 14.331 mg/dL と増加していた。2014 年 7 月 14 日、CPK は 80 IU/L であった。2014 年 7 月 15 日、WBC 数は 5500/μL 及び CRP は 0.734 IU/L であった。2014 年 7 月 16 日、食事摂取の再開後の全身状態が良好であることが認められ、被験者は退院した。2014 年 7 月 18 日、検査で特定の異常は認められなかった。 被験者は、治験を継続中である。
治験責任医師の因果関係評価	関連あり

被験者番号	[redacted]
年齢（第 1 回来院時）、性別、人種	38 歳、女性、日本人
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	事象 1：頭痛［拍動性頭痛］ 事象 2：食欲減退［食欲減退］ 事象 3：自殺念慮［自殺念慮］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	事象 1：中等度、用量減量、78 日間、回復 事象 2：軽度、用量変更なし、17 日間、回復 事象 3：軽度、用量変更なし、5 日間、回復

被験者番号	[redacted]
発現時期	事象 1：治療期間 事象 2：治療期間 事象 3：治療期間
EP0009 試験の治験薬投与開始から発現までの日数	事象 1：293 日間 事象 2：293 日間 事象 3：297 日間
本事象発現時の投与量	事象 1：ラコサミド 200 mg/日 事象 2：ラコサミド 200 mg/日 事象 3：ラコサミド 200 mg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	クロバザム、トピラマート、バルプロ酸ナトリウム
本事象発現時のその他の併用薬	アデニン、バファリン、クロロフィリン銅複合ナトリウム、酪酸菌
てんかん罹病期間	27.0 年
既往歴・合併症	頭痛（1988 年 12 月～継続中）、貧血（2013 年 1 月～継続中）、第一度房室ブロック（2013 年 6 月～継続中）
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	被験者は EP0008 試験の LCM 200 mg 群に割り付けられ、2013 年 8 月 8 日に治験薬の投与を開始した。被験者は 2013 年 12 月 13 日に EP0008 試験での治験薬の最終投与を受けた。 被験者は 2013 年 11 月 26 日に EP0009 試験の参加に同意し、2013 年 12 月 13 日に治験薬の投与を開始した。 2014 年 5 月 8 日、頭痛（1 回目）（非重篤）が発現した。本事象の治療のため、被験者はバファリン及びジクロフェナクの投与を受けた。2014 年 6 月 30 日に本事象は回復した。 治療期間の 2014 年 10 月 1 日に頭痛（2 回目）及び食欲減退が発現した。両事象は EP0008 試験での治験薬初回投与から 420 日後かつ EP0009 試験での治験薬投与開始から 293 日後に発現した。頭痛は中等度、食欲減退は軽度と評価された。頭痛及び食欲減退の発現時、被験者はラコサミド 200 mg/日の投与を受けており、本治験において 196 日間この用量で投与を受けていた。同日、胃炎（非重篤）が発現した。胃炎の転帰は未回復であり、治験薬との因果関係は関連ありと判断された。 治療期間の 2014 年 10 月 5 日に自殺念慮が発現した。本事象は EP0008 試験での治験薬初回投与から 424 日後かつ EP0009 試験での治験薬投与開始から 297 日後に発現した。本事象は軽度と評価された。自殺念慮の発現時、被験者はラコサミド 200 mg/日の投与を受けており、本治験において 200 日間この用量で投与を受けていた。 2014 年 10 月 1 日、被験者は拍動性頭痛及び食欲減退を発現した。被験者は、拍動性頭痛のためアスピリン／aluminum glycinate／炭酸マグネシウム合剤及び SG の投与を受け、食欲減退のため非経口的栄養の投与を受けた。2014 年 10 月 2 日、被験者の頭痛が悪化し始めた。被験者は、頭痛のためイソプロピルアンチピリン／アセトアミノフェン／アリルイソプロピルアセチル尿素／無水カフェインの投与を受けた。2014 年 10 月 5 日、被験者は突然うつ病を発現した。

被験者番号	[redacted]
	2014 年 10 月 7 日、自殺念慮が認められたため、入院治療及び経過観察が必要であると判断された。入院治療期間を通して、自殺念慮とともに拍動性頭痛及び食欲減退の症状も認められた。被験者は、胃炎予防のためマーズレン S、食欲不振のためビタメジン、ブドウ糖、Osmosal、及び栄養剤（詳細不明）、悪心のためメトクロプラミド塩酸塩の投与を受けた。2014 年 10 月 9 日、被験者は元気そうであったため、自殺念慮は回復したと判断された。同日、ラコサミドの投与量を 200 mg/日から 100 mg/日に減量した。2014 年 10 月 17 日、通常の食事摂取が可能になり、非経口的栄養及び輸液が中止された。被験者は、拍動性頭痛のためジクロフェナク、胃炎予防のためテプレノンの投与を受けた。ラコサミド 100 mg/日への減量後に拍動性頭痛の改善が認められず、発作回数も増加したため、2014 年 11 月 13 日、ラコサミドの投与量を 200 mg/日に増量した。2014 年 12 月 11 日、発作コントロールのため、ラコサミドの投与量を 300 mg/日に増量した。2014 年 12 月 17 日、拍動性頭痛は回復したと判断され、同日、被験者は退院した。 被験者は、治験を継続中である。
治験責任医師の因果関係評価	事象 1：関連あり 事象 2：関連あり 事象 3：関連あり

被験者番号	[redacted]
年齢（第 1 回来院時）、性別、人種	56 歳、男性、日本人
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	事象 1：腓骨骨折［腓骨骨折］ 事象 2：脛骨骨折［脛骨骨折］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	事象 1：中等度、用量変更なし、継続中、軽快 事象 2：中等度、用量変更なし、継続中、軽快
発現時期	事象 1：治療期間 事象 2：治療期間
EP0009 試験の治験薬投与開始から発現までの日数	事象 1：404 日間 事象 2：404 日間
本事象発現時の投与量	ラコサミド 400 mg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	レベチラセタム、フェニトイン、プリミドン
本事象発現時のその他の併用薬	バファリン、セレコキシブ、大黄甘草湯、ジアゼパム、エルデカルシトール、ゲンタマイシン硫酸塩、ヒアルロン酸ナトリウム、ケトプロフェン、酸化マグネシウム、オルメサルタン　メドキソミル、ピーエイ（PL）、パラセタモール、ポビドンヨード、レバミピド、ツムラ小青竜湯
てんかん罹病期間	53.5 年
既往歴・合併症	足関節部骨折（1996 年 3 月～1996 年 7 月）、咽頭炎（2010 年 2 月～継続中）、片頭痛（2010 年 6 月～継続中）、変形性関節症（2011

被験者番号	[redacted]
	年頃～継続中）、高血圧（2012 年 4 月～継続中）、湿疹（2012 年 6 月～継続中）、不眠症（2012 年 8 月～継続中）、便秘（2012 年～継続中）、背部痛（2013 年 1 月～継続中）
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	被験者は EP0008 試験の LCM 200 mg 群に割り付けられ、2013 年 9 月 3 日に治験薬の投与を開始した。被験者は 2014 年 1 月 7 日に EP0008 試験での治験薬の最終投与を受けた。 被験者は 2013 年 12 月 24 日に EP0009 試験の参加に同意し、2014 年 1 月 7 日に治験薬の投与を開始した。 治療期間の 2015 年 2 月 14 日に腓骨骨折及び脛骨骨折が発現した。本事象は EP0008 試験での治験薬初回投与から 530 日後かつ EP0009 試験での治験薬投与開始から 404 日後に発現した。これらの事象は中等度と評価された。 腓骨骨折及び脛骨骨折の発現時、被験者はラコサミド 400 mg/日の投与を受けており、本治験において 23 日間この用量で投与を受けていた。 2015 年 2 月 14 日に発作が発現し、被験者は自宅で転倒した。右大腿部に痛みがあり、被験者は入院した。診察の結果、右腓骨及び右脛骨の骨折が明らかとなり、同日、入院治療を開始した。2015 年 2 月 20 日、被験者は右腓骨骨折の外科手術を受け、開口部骨接合術を受けた。被験者は、腓骨骨折及び脛骨骨折のためセンノシド A・B、セファゾリン、塩化ナトリウム、ソリューゲン F 及びジクロフェナクの投与も受けた。2015 年 2 月 21 日、リハビリテーションを開始した。2015 年 3 月 3 日、医療機関からの情報では、被験者の一般状態は安定しており、リハビリテーションを受けているとのことであった。入院治療を約 2 ヵ月間継続することとなり、リハビリテーションが予定された。2015 年 3 月 10 日、被験者はリハビリテーション施設へ転院した。被験者は 2/3 荷重で歩行器歩行が可能であり、歩行訓練中である。 被験者は、治験を継続中である。
治験責任医師の因果関係評価	事象 1：関連なし 事象 2：関連なし

被験者番号	[redacted]
年齢（第 1 回来院時）、性別、人種	31 歳、男性、日本人
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	喘息［気管支喘息発作］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	高度、用量変更なし、5 日間、回復
発現時期	治療期間
EP0009 試験の治験薬投与開始から発現までの日数	132 日間
本事象発現時の投与量	ラコサミド 200 mg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	カルバマゼピン、クロナゼパム、レベチラセタム
本事象発現時のその他の併用薬	ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル、ブロムヘキシン

被験者番号	[redacted]
	塩酸塩、ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩合剤、カルボシステイン、炭水化物 NOS（Soldem 3A）／塩化カリウム／ナトリウム、エストラジオール、ヒドロキシプロゲステロンカプロン酸エステル、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、ミルタザピン、モンテルカストナトリウム、ムコ多糖体多硫酸エステル、プロカテロール塩酸塩水和物、サルブタモール硫酸塩、spektramox（Augmentin combination tablets）、タクロリムス
てんかん罹病期間	16.5 年
既往歴・合併症	性同一性障害（1988 年 4 月～継続中）、アトピー性皮膚炎（2008 年 8 月～継続中）、不眠症（2011 年 8 月～継続中）、及びうつ病（2011 年 9 月～継続中）
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	被験者は EP0008 試験の LCM 200 mg 群に割り付けられ、2013 年 10 月 4 日に治験薬の投与を開始した。被験者は 2014 年 2 月 7 日に EP0008 試験での治験薬の最終投与を受けた。 被験者は 2014 年 1 月 24 日に EP0009 試験の参加に同意し、2014 年 2 月 7 日に治験薬の投与を開始した。 治療期間の 2014 年 6 月 18 日に喘息が発現した。本事象は EP0008 試験での治験薬初回投与から 258 日後かつ EP0009 試験での治験薬投与開始から 132 日後に発現した。本事象は高度と評価された。喘息の発現時、被験者はラコサミド 200 mg/日の投与を受けており、本治験において 1 日間この用量で投与を受けていた（400 mg/日を 4 日間投与されていたが、本事象発現日は 200 mg/日となった）。 2014 年 6 月 17 日の夕方から、被験者は咳嗽及び喘鳴を発現した。 2014 年 6 月 18 日の夕方、被験者は発熱（37.8°C）及び喘鳴を発現した。その後、被験者は報告元の病院を受診した。被験者の体温は 38.1°C、末梢毛細血管の酸素飽和度（SpO_2）は室内空気下で 83%、酸素マスク下で 95%、呼吸数は毎分 50 回であった（多呼吸）。被験者は気管支喘息と診断された。胸部 X 線検査により肺炎の所見が判明した。被験者の SpO_2 値は、鼻カニューレによる毎分 3 L の酸素投与で約 95%に維持された。2014 年 6 月 19 日の時点で、毎分 3 L の酸素投与は継続していたが、SpO_2 値は座位で 92%～94%に低下した。しかし、症状改善が認められた（SpO_2 値は酸素投与なしで 90%を下回った）。2014 年 6 月 20 日、被験者の SpO_2 値（安静時座位）は、鼻カニューレによる毎分 2 L の酸素投与で 97%～98%であった。2014 年 6 月 21 日、被験者の SpO_2 値は室内空気下で 97%であった。被験者は、二次感染予防のため Spektramox、脱水予防のためソルデム 3A 輸液、気管支喘息発作のためブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩合剤、サルブタモール硫酸塩、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、プロカテロール塩酸塩水和物、及びブロムヘキシン塩酸塩、気管支喘息発作予防のためカルボシステイン及びモンテルカストナトリウムの投与を受けた。2014 年 6 月 22 日、被験者は退院した。さらに、被験者は、気管支喘息発作予防のためプレド

被験者番号	[redacted]
	ニゾロン及びブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩合剤の投与を受けた。治験責任医師は、被験者には合併症も、喘息発作に関する既往歴もなかったことを確認した。治験責任医師は、本事象はアトピー素因及びステロイド投薬に起因する可能性が高く、これらが気道感染を誘発したと判断した。 被験者は、治験を継続中である。
治験責任医師の因果関係評価	関連なし

被験者番号	[redacted]
年齢（第 1 回来院時）、性別、人種	41 歳、男性、日本人
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	てんかん精神病［てんかん精神病］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	高度、投薬中止、97 日間、回復
発現時期	治療期間
EP0009 試験の治験薬投与開始から発現までの日数	141 日間
本事象発現時の投与量	ラコサミド 300 mg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	カルバマゼピン、ラモトリギン、バルプロ酸ナトリウム
本事象発現時のその他の併用薬	アスパラギン酸カリウム、valisone-g（Rinderon-VG）
てんかん罹病期間	23.0 年
既往歴・合併症	下肢骨折（1990 年 9 月）、統合失調症（1990 年 9 月～継続中）、低カリウム血症（不明日～継続中）
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	被験者は EP0008 試験の LCM 200 mg 群に割り付けられ、2013 年 10 月 17 日に治験薬の投与を開始した。被験者は 2014 年 2 月 20 日に EP0008 試験での治験薬の最終投与を受けた。 被験者は 2014 年 1 月 9 日に EP0009 試験の参加に同意し、2014 年 2 月 20 日に治験薬の投与を開始した。 治療期間の 2014 年 7 月 10 日にてんかん精神病が発現した。本事象は EP0008 試験での治験薬初回投与から 267 日後かつ EP0009 試験での治験薬投与開始から 141 日後に発現した。本事象は高度と評価された。 てんかん精神病の発現時､被験者はラコサミド 300 mg/日の投与を受けており、本治験において 56 日間この用量で投与を受けていた。 2014 年 7 月 10 日の来院時に、被験者は、誰かに話しかけられているような声が聞こえて気がかりであると訴えた。2014 年 7 月 22 日の来院時、被験者は、最近、1 日置きに強直間代発作を発現する傾向にあると報告した。診察時、被験者の表情及び口調に興奮が認められた。被験者は診察スタッフに拘束され、てんかん精神病のためハロペリドール及びビペリデン塩酸塩の投与を受けた。同日、被験者は保護室に入院し、暴力行為及び迷惑行為により、胴体、両上下肢、及び両肩をベッドに拘束された。入院後、不穏、運動亢進、及びせん妄により、十分な安静は達成できなかった。2014 年 7 月 22

被験者番号	[redacted]
	日に、治験薬の用量がラコサミド 300 mg/日からラコサミド 150 mg/日に減量され、2014 年 7 月 23 日にさらにラコサミド 100 mg/日に減量された。2014 年 7 月 23 日の時点で、易刺激性及び興奮は持続しており、食事摂取は不可能であった。大声での独り言も認められた。てんかん精神病のためアミノ酸 NOS／電解質 NOS／ブドウ糖／TH 及びリスペリドンの投与を受けた。2014 年 7 月 24 日、被験者の状態は緩和され、幻聴及び易刺激性症状は認められなかった。被験者は拘束を解除され、経過観察下に置かれた。被験者には統合失調症の合併症があったが、長期にわたり、抗精神病薬及びてんかんに対する基礎治療薬は変更されなかった。2014 年 8 月 5 日、高度の易刺激性は認められなくなっており、状態が改善したため被験者は退院した。退院後に興奮は認められず、精神状態が緩和されたため、2014 年 10 月 14 日に本事象は回復した。 被験者はてんかん精神病により治験を中止した。治験薬の最終投与日は 2014 年 7 月 29 日であり、最終来院日は 2014 年 9 月 16 日であった。
治験責任医師の因果関係評価	関連あり

被験者番号	[redacted]
年齢（第 1 回来院時）、性別、人種	30 歳、女性、日本人
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	脊椎圧迫骨折［第 2 腰椎破裂骨折］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	中等度、用量変更なし、46 日間、回復
発現時期	治療期間
EP0009 試験の治験薬投与開始から発現までの日数	372 日間
本事象発現時の投与量	ラコサミド 300 mg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	カルバマゼピン、レベチラセタム、トピラマート
本事象発現時のその他の併用薬	ウルソデオキシコール酸
てんかん罹病期間	11.7 年
既往歴・合併症	季節性アレルギー（花粉症）（2009 年頃～継続中）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（2011 年 12 月～継続中）、血小板数減少（2012 年 4 月～継続中）
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	被験者は EP0008 試験の LCM 200 mg 群に割り付けられ、2013 年 11 月 19 日に治験薬の投与を開始した。被験者は 2014 年 3 月 25 日に EP0008 試験での治験薬の最終投与を受けた。 被験者は 2014 年 3 月 11 日に EP0009 試験の参加に同意し、2014 年 3 月 25 日に治験薬の投与を開始した。 治療期間の 2015 年 3 月 31 日に脊椎圧迫骨折が発現した。本事象は EP0008 試験での治験薬初回投与から 498 日後かつ EP0009 試験での治験薬投与開始から 372 日後に発現した。本事象は中等度と評価された。

被験者番号	[redacted]
	脊椎圧迫骨折の発現時、被験者はラコサミド 300 mg/日の投与を受けており、本治験において 190 日間この用量で投与を受けていた。 2015 年 3 月 31 日（午前）、被験者が階段を降りている途中でてんかん発作が発現した。意識消失を伴う発作であったため、被験者は転倒及び負傷し、その結果入院となった。腰部に痛みがあった。2015 年 4 月 6 日、被験者は他院に転院し、ベッドで安静を保った。CT による精密検査の結果、本事象は第 2 腰椎破裂骨折と診断された。2015 年 4 月 9 日、被験者は臀部・胸腰部・脊椎固定術及び腰椎椎弓切除術を受けた。2015 年 4 月 12 日、ドレーン管を抜去し、硬性コルセットを装着した。2015 年 4 月 13 日、リハビリテーションを開始し、その後徐々に歩行が安定した。2015 年 4 月 25 日～2015 年 4 月 26 日に外泊を許可され、特記すべき問題は認められなかった。被験者は、第 2 腰椎破裂骨折のためロキソプロフェンナトリウム、ロキソプロフェンナトリウムによる胃潰瘍予防のためランソプラゾール及びレバミピド、胃潰瘍予防のためラフチジン、疼痛緩和のためフルルビプロフェンアキセチル、フェンタニル、リドカイン、レミフェンタニル塩酸塩の投与を受けた。2015 年 4 月 28 日、被験者は退院した。2015 年 5 月 13 日、被験者は定期的フォローアップのため来院し、その結果、被験者の全身状態に重要な変化はみられなかった。被験者は、治験を継続中である。
治験責任医師の因果関係評価	関連なし

EP0008 試験の投与群：LCM 400 mg 群

被験者番号	[redacted]
年齢（第 1 回来院時）、性別、人種	31 歳、男性、中国人
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	脳出血［脳出血］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	中等度、投薬中止、不明、回復
発現時期	治療期間
EP0009 試験の治験薬投与開始から発現までの日数	347 日間
本事象発現時の投与量	ラコサミド 100 mg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	レベチラセタム、oxcarbazepine
本事象発現時のその他の併用薬	なし
てんかん罹病期間	4.9 年
既往歴・合併症	なし
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	被験者は EP0008 試験の LCM 400 mg 群に割り付けられ、2013 年 1 月 11 日に治験薬の投与を開始した。被験者は 2013 年 5 月 16 日に EP0008 試験での治験薬の最終投与を受けた。 被験者は 2013 年 5 月 17 日に EP0009 試験の参加に同意し、2013 年 5 月 17 日に治験薬の投与を開始した。 治療期間の 2014 年 4 月 28 日に脳出血が発現した。本事象は EP0008

被験者番号	[redacted]
	試験での治験薬初回投与後（473 日後）かつ EP0009 試験での治験薬投与開始から 347 日後に発現した。本事象は中等度と評価された。脳出血発現時のラコサミドの用量は不明で、被験者が同試験においてこの用量で投与を受けていた日数も不明であった。 2014 年 4 月 15 日、被験者は治験実施医療機関に連絡し、頭痛を訴えた。被験者は、2014 年 2 月 15 日から発作性の頭痛症状を発現するようになったと述べた。被験者の報告によると、この症状は通常、午後に悪化し、ときに浮動性めまいを随伴するが、悪心、嘔吐、または意識消失は伴わないとのことであった。被験者は、易刺激性及び怒り（気分のコントロールが難しい）も報告した。2014 年 4 月 15 日、頭部磁気共鳴血管造影と MRI が実施された。2014 年 4 月 22 日の朝、被験者は第 5 回来院として病院を受診した。被験者の血圧は 150/110 mmHg であった。頭部磁気共鳴血管造影と MRI の結果から、新規に異常シグナル病巣が右前頭葉及び側頭葉に判明した（頭蓋内出血が、てんかん焦点の位置の対側に 2 箇所見つかった）。これは脳出血であると判断された。2014 年 4 月 22 日、被験者はさらなる観察及び治療のため入院した。被験者には 2006 年（日付不明）の頭蓋外傷の既往があった。脳動脈瘤、動静脈奇形、アテローム性動脈硬化症、またはアミロイド血管障害の既往は報告されなかった。被験者は、脳出血のためアセグルタミド、エダラボン、oxiracetam、及びヘパリンナトリウムの投与を受けた。被験者の併用抗てんかん薬は変更された。その他の処置または治療は行われなかった。脳血管系は正常であると考えられた（日付不明）。2014 年 4 月 28 日、頭部 CT では正常な結果が示された。同日、被験者は退院した。 被験者は脳出血により治験を中止した。治験薬の最終投与日は 2014 年 4 月 29 日であり、最終来院日は 2014 年 5 月 13 日であった。
治験責任医師の因果関係評価	関連あり

被験者番号	[redacted]
年齢（第 1 回来院時）、性別、人種	18 歳、男性、中国人
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	側頭葉てんかん［てんかん原性焦点に対する右側頭葉切除］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	高度、該当せず、21 日間、回復
発現時期	治療期間
EP0009 試験の治験薬投与開始から発現までの日数	205 日間
本事象発現時の投与量	該当せず
本事象発現時の併用抗てんかん薬	カルバマゼピン、レベチラセタム、トピラマート
本事象発現時のその他の併用薬	塩化カリウム
てんかん罹病期間	13.4 年
既往歴・合併症	サラセミア（1995 年～2004 年）
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	被験者は EP0008 試験の LCM 400 mg 群に割り付けられ、2013 年 7

被験者番号	[redacted]
	月 11 日に治験薬の投与を開始した。被験者は 2013 年 11 月 14 日に EP0008 試験での治験薬の最終投与を受けた。 被験者は 2013 年 10 月 31 日に EP0009 試験の参加に同意し、2013 年 11 月 14 日に治験薬の投与を開始した。 治療期間の 2014 年 6 月 6 日に右側頭葉切除術のため入院した。本事象は EP0008 試験での治験薬初回投与から 331 日後かつ EP0009 試験での治験薬投与開始から 205 日後に発現した。本事象は高度と評価された。被験者は治験薬投与終了後 15 日目に入院したため、本事象発現時には治験薬を服用していなかった。 2014 年 5 月 23 日、被験者は右側頭葉及び島皮質への頭蓋内電極留置術を受けた。2014 年 6 月 6 日、被験者は入院した。2014 年 6 月 12 日、被験者は、てんかん原性焦点に対する右側頭葉切除術を受けた。被験者はてんかんのため oxiracetam 及びグルクロノラクトンの投与を開始した。 被験者は同意撤回（有害事象によるものではない）により治験を中止した。治験薬の最終投与日は 2014 年 5 月 22 日であり、最終来院日は 2014 年 7 月 2 日であった。
治験責任医師の因果関係評価	関連なし

被験者番号	[redacted]
年齢（第 1 回来院時）、性別、人種	16 歳、男性、中国人
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	てんかん［てんかん発作（3 回/日）］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	中等度、用量変更なし、4 日間、回復
発現時期	治療期間
EP0009 試験の治験薬投与開始から発現までの日数	344 日間
本事象発現時の投与量	ラコサミド 400 mg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム
本事象発現時のその他の併用薬	なし
てんかん罹病期間	11.1 年
既往歴・合併症	なし
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	被験者は EP0008 試験の LCM 400 mg 群に割り付けられ、2013 年 9 月 12 日に治験薬の投与を開始した。被験者は 2014 年 1 月 14 日に EP0008 試験での治験薬の最終投与を受けた。 被験者は 2013 年 12 月 3 日に EP0009 試験の参加に同意し、2014 年 1 月 14 日に治験薬の投与を開始した。 治療期間の 2014 年 12 月 23 日にてんかん発作（3 回/日）が発現した。本事象は EP0008 試験での治験薬初回投与から 468 日後かつ EP0009 試験での治験薬投与開始から 344 日後に発現した。本事象は中等度と評価された。 てんかん発作の発現時、被験者はラコサミド 400 mg/日の投与を受け

被験者番号	[redacted]
	ており、本治験において 1 日間この用量で投与を受けていた（てんかん発作発現前の 2014 年 11 月 16 日～2014 年 12 月 21 日にラコサミド 400 mg/日、2014 年 12 月 22 日にラコサミド 200 mg/日の投与を受けた）。 てんかん発作（3 回/日）発現日の同日（2014 年 12 月 23 日）、被験者に二次性全般化発作を伴う部分発作（非重篤）が発現した。本事象の転帰は軽快と判断され、治験薬との因果関係は関連ありと判断された。 未報告ではあったものの、被験者の既往歴には結節性硬化症が含まれていた。2 歳の時から頬と鼻に常に広範な赤い発疹があった。2014 年 12 月 23 日の午前 6 時頃、被験者に意識消失を伴うてんかんが発現し、口及び舌の損傷、並びに手足の痙攣も伴っていた。てんかんは約 10 分間持続した。前夜に被験者には約 3 回のてんかん発作があり、これらの発作の持続時間はこれまでと同様に数秒であった。2014 年 12 月 23 日に被験者は病院を受診し、てんかん発作（3 回/日）と診断された。同日、心電図検査の結果は正常であった。2014 年 12 月 24 日、ルーチンの血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び便検査の結果は正常であった。入院中、被験者にてんかん発作は認められなかった。被験者は、治療のため糖質、マンニトール、塩化カリウム、リボフラビン、塩化ナトリウム及びビタミン類を含む電解質の投与、並びにフェノバルビタールナトリウムの投与を受けた。カルバマゼピンの投与量を 400 mg/日から 800 mg/日に増量した。 2014 年 12 月 25 日、皮膚科にて診察を受け、被験者の症状は結節性硬化症と診断された。2014 年 12 月 26 日、カルバマゼピンの投与量を増量前の 400 mg/日に減量し、バルプロ酸ナトリウムの投与量を 800 mg/日から 1000 mg/日に増量した。同日の血中濃度は、カルバマゼピンが 30.7 µmol/L（基準範囲：16.9～50.3 µmol/L）バルプロ酸が 234.1 µmol/L［基準範囲（低値）：346.5 µmol/L］であった。同日の午後、医師は被験者からの退院の希望を了承した。最終的な診断は、てんかん発作（3 回/日）及び結節性硬化症であった。 被験者は、治験を継続中である。
治験責任医師の因果関係評価	関連あり

被験者番号	[redacted]
年齢（第 1 回来院時）、性別、人種	23 歳、女性、中国人
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	顔面損傷［転倒による顔面の外傷］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	軽度、用量変更なし、10 日間、回復
発現時期	治療期間
EP0009 試験の治験薬投与開始から発現までの日数	353 日間
本事象発現時の投与量	ラコサミド 0 mg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	レベチラセタム、バルプロ酸ナトリウム

被験者番号	[redacted]
本事象発現時のその他の併用薬	なし
てんかん罹病期間	11.2 年
既往歴・合併症	早産児（1991 年 1 月）、強皮症（1991 年 1 月～継続中）、熱性痙攣（1994 年 6 月）、卵巣嚢胞（2003 年頃～継続中）、男性生殖器検査異常（2004 年 6 月～継続中）
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	被験者は EP0008 試験の LCM 400 mg 群に割り付けられ、2013 年 12 月 5 日に治験薬の投与を開始した。被験者は 2014 年 4 月 19 日に EP0008 試験での治験薬の最終投与を受けた。 被験者は 2014 年 3 月 30 日に EP0009 試験の参加に同意し、2014 年 4 月 19 日に治験薬の投与を開始した。 治療期間の 2015 年 4 月 6 日に顔面損傷が発現した。本事象は EP0008 試験での治験薬初回投与から 488 日後かつ EP0009 試験での治験薬投与開始から 353 日後に発現した。本事象は軽度と評価された。 顔面損傷の発現時に被験者はラコサミドの投与を受けておらず、治験薬の投与を止めてから 7 日間経過していた（顔面損傷の発現前の 2015 年 3 月 30 日、被験者はラコサミド 200 mg/日の投与を受けた）。 2015 年 4 月 6 日、被験者は発作により転倒し、顔面損傷を負った。被験者は入院した。入院中、創傷洗浄及び包帯療法が行われた。報告によると、発作は被験者に通常みられるてんかん状態の範囲であったため、入院の主な理由は顔面の転倒外傷であった。転倒と発作は入院の理由ではなかった。被験者は、マンニトール、複合塩化ナトリウム、塩化カリウム、オメプラゾール及び Panax Notoginseng の投与を受けた。2015 年 4 月 15 日、被験者は退院した。 被験者は、治験を継続中である。
治験責任医師の因果関係評価	関連なし

被験者番号	[redacted]
年齢（第 1 回来院時）、性別、人種	22 歳、女性、日本人
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	肺炎［肺炎］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	中等度、用量変更なし、8 日間、回復
発現時期	治療期間
EP0009 試験の治験薬投与開始から発現までの日数	230 日間
本事象発現時の投与量	ラコサミド 300 mg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	カルバマゼピン、ゾニサミド
本事象発現時のその他の併用薬	セフォゾプラン塩酸塩
てんかん罹病期間	9.1 年
既往歴・合併症	月経困難症（2005 年～継続中）、季節性アレルギー（2005 年～継続中）
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	被験者は EP0008 試験の LCM 400 mg 群に割り付けられ、2013 年 9 月 27 日に治験薬の投与を開始した。被験者は 2014 年 1 月 31 日に

被験者番号	[redacted]
	EP0008 試験での治験薬の最終投与を受けた。 被験者は 2014 年 1 月 17 日に EP0009 試験の参加に同意し、2014 年 1 月 31 日に治験薬の投与を開始した。 治療期間の 2014 年 9 月 17 日に肺炎が発現した。本事象は EP0008 試験での治験薬初回投与から 356 日後かつ EP0009 試験での治験薬投与開始から 230 日後に発現した。本事象は中等度と評価された。 肺炎の発現時、被験者はラコサミド 300 mg/日の投与を受けており、本治験において 145 日間この用量で投与を受けていた。 被験者は 2 週間持続した咳嗽及び鼻汁を発現後、2014 年 9 月 8 日から発熱を発現した。被験者は、近所の病院を受診し、症状が改善しなかったため他院に紹介された。2014 年 9 月 17 日、臨床検査結果（CRP 8.74、正常範囲及び単位は不明）及び胸部 CT（左肺炎と一致）に基づき、被験者は肺炎と診断され、その後入院した。入院直後に 38°C を超える発熱が認められた。被験者は、肺炎のためセフォゾプラン塩酸塩及びアジスロマイシンの投与を受けた。2014 年 9 月 19 日、発熱は軽快した。喀痰培養検査結果は、肺炎球菌陽性であった。2014 年 9 月 22 日、CRP は 0.61（正常範囲及び単位は不明）であった。被験者は肺炎のためフェキソフェナジン塩酸塩の投与を受けた。2014 年 9 月 23 日、被験者は退院した。 被験者は、治験を継続中である。
治験責任医師の因果関係評価	関連なし

被験者番号	[redacted]
年齢（第 1 回来院時）、性別、人種	31 歳、男性、日本人
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	抜歯［抜歯］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	軽度、用量変更なし、16 日間、回復
発現時期	治療期間
EP0009 試験の治験薬投与開始から発現までの日数	98 日間
本事象発現時の投与量	ラコサミド 200 mg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	カルバマゼピン、レベチラセタム
本事象発現時のその他の併用薬	なし
てんかん罹病期間	14.7 年
既往歴・合併症	血尿（2012 年 8 月～継続中）、蛋白尿（2012 年 8 月～継続中）
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	被験者は EP0008 試験の LCM 400 mg 群に割り付けられ、2013 年 11 月 22 日に治験薬の投与を開始した。被験者は 2014 年 3 月 28 日に EP0008 試験での治験薬の最終投与を受けた。 被験者は 2014 年 3 月 14 日に EP0009 試験の参加に同意し、2014 年 3 月 28 日に治験薬の投与を開始した。 治療期間の 2014 年 7 月 3 日に抜歯が発現した。本事象は EP0008 試験での治験薬初回投与から 224 日後かつ EP0009 試験での治験薬投

被験者番号	[redacted]
	与開始から 98 日後に発現した。本事象は軽度と評価された。 抜歯の発現時、被験者はラコサミド 200 mg/日の投与を受けており、本治験において 97 日間この用量で投与を受けていた。 2014 年 5 月 24 日、被験者は歯痛により近所の歯科医を受診し、治療薬としてロキソプロフェンナトリウムの投与を受けた。2014 年 7 月 3 日、被験者は入院した。2014 年 7 月 4 日、被験者は全身麻酔下で抜歯された。同日、カルバマゼピンおよびレベチラセタムの日中投与が中断され、夜間投与から両剤の投与が再開された。被験者は、治療薬として、フェンタニル、レミフェンタニル塩酸塩、プロポフォール、フルルビプロフェンアキセチル、ロクロニウム臭化物、トラネキサム酸、リドカイン、prilocaine hydrochloride、セファゾリンナトリウム、及びロキソプロフェンナトリウムの投与を受けた。2014 年 7 月 6 日、被験者は良好な状態で退院した（発作の状態に特定の変化は認められなかった）。2014 年 7 月 11 日、縫合が行われた。 病院の紹介文書によると、抜去された歯は、水平埋伏を伴う下顎左右智歯、及び歯冠周囲炎を伴う上顎右智歯であった。 被験者は、治験を継続中である。
治験責任医師の因果関係評価	関連なし

以下の 2 例は治療期間終了後の発現で、表 2.7.6.8.1-26 に記載なし。

被験者番号	[redacted]
年齢（第 1 回来院時）、性別、人種	39 歳、男性、中国人
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	てんかん精神病［てんかん精神病］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	中等度、投薬中止、継続中、未回復
発現時期	投与終了後
EP0009 試験の治験薬投与開始から発現までの日数	35 日間
本事象発現時の投与量	該当せず
本事象発現時の併用抗てんかん薬	oxcarbazepine、バルプロ酸ナトリウム
本事象発現時のその他の併用薬	なし
てんかん罹病期間	25.3 年
既往歴・合併症	なし
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	被験者は EP0008 試験のプラセボ群に割り付けられ、2013 年 7 月 1 日に治験薬の投与を開始した。被験者は 2013 年 11 月 4 日に EP0008 試験での治験薬の最終投与を受けた。 被験者は 2013 年 9 月 23 日に EP0009 試験の参加に同意し、2013 年 11 月 4 日に治験薬の投与を開始した。 投与終了後の 2013 年 12 月 8 日にてんかん精神病が発現した。本事象は EP0008 試験での治験薬初回投与から 161 日後かつ EP0009 試験での治験薬投与開始から 35 日後に発現した。本事象は中等度と評価された。てんかん精神病の発現時、被験者は治験薬を服用しておらず、治験薬の投与終了後 11 日目に発現した。 EP0008 試験に参加中の 2013 年 10 月 22 日から、被験者は軽度の攻撃性を発現するようになった。EP0009 試験に参加中も、被験者は引き続き中等度の攻撃性を発現した。2013 年 12 月 2 日の中止来院時、攻撃性は持続していた。2013 年 12 月 8 日、被験者は激越性の気分を発現し、ナイフを使って自分の頭部を 2 回切りつけた。2013 年 12 月 9 日、窓を叩き壊した。2013 年 12 月 10 日、被験者は入院した。EEG、心電図検査、超音波検査、並びに通常の血液検査及び尿検査を含め、臨床検査の結果は正常であった。被験者の GGT 値は 79 U/L（正常範囲は不明）と上昇していることが判明したが、これは重要なものではないと判断された。てんかん精神病は改善し、2013 年 12 月 27 日、被験者は退院した。退院後も、バルプロ酸マグネシウム、oxcarbazepine、及びリスペリドンによる治療は継続された。2014 年 2 月 22 日、被験者は興奮状態及び異常行動のため再入院した。超音波検査、B 型肝炎検査、並びに通常の尿検査及び血液検査を含め、臨床検査の結果は正常であった。頭部 CT により、軽度の脊髄小脳失調症が判明した。心電図検査により、心拍数 106 を伴う結節性頻脈が判明した。血液検査により、GGT 値は正常であることが判明した。その他の治療薬はクロナゼパム及びクエチアピンフマル酸塩であった。2014 年 3 月 18 日、被験者は退院した。被験者の家族の報告によると、本事象は未回復であり、被験者の症状は悪化も改善も

被験者番号	[redacted]
	しなかった。治験責任医師は、本事象は安定し、EP0009 試験でこれ以上追跡調査する必要はないと判断した。 被験者はてんかん精神病により治験を中止した。治験薬の最終投与日は 2013 年 11 月 27 日であり、最終来院日は 2013 年 12 月 30 日であった。
治験責任医師の因果関係評価	関連あり

被験者番号	[redacted]
年齢（第 1 回来院時）、性別、人種	36 歳、男性、中国人
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	熱性痙攣［著しいてんかん発作増加を伴う発熱］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	中等度、該当せず、16 日間、回復
発現時期	投与終了後
EP0009 試験の治験薬投与開始から発現までの日数	86 日間
本事象発現時の投与量	該当せず
本事象発現時の併用抗てんかん薬	クロナゼパム、レベチラセタム、oxcarbazepine
本事象発現時のその他の併用薬	アセチルサリチル酸
てんかん罹病期間	28.8 年
既往歴・合併症	脳梗塞（2013 年 2 月）、薬物性肝障害（2013 年 2 月）、神経梅毒（2013 年 2 月～日付不明）
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	被験者は EP0008 試験のプラセボ群に割り付けられ、2013 年 12 月 10 日に治験薬の投与を開始した。被験者は 2014 年 4 月 16 日に EP0008 試験での治験薬の最終投与を受けた。 被験者は 2014 年 4 月 1 日に EP0009 試験の参加に同意し、2014 年 4 月 16 日に治験薬の投与を開始した。 投与終了後の 2014 年 7 月 10 日に熱性痙攣が発現した。本事象は EP0008 試験での治験薬初回投与から 213 日後かつ EP0009 試験での治験薬投与開始から 86 日後に発現した。本事象は中等度と評価された。熱性痙攣の発現時、被験者は治験薬を服用しておらず、治験薬の投与終了後 18 日目に発現した。 被験者は明らかな素因なしに発熱（2014 年 7 月 10 日～2014 年 7 月 13 日。最高体温は 38.5°C）及び著しいてんかん発作増加（2014 年 7 月 8 日～2014 年 7 月 13 日に二次性全般化発作が 8 回）を発現した。2014 年 7 月 14 日、高熱の原因確認及びてんかんのコントロールのため、被験者は入院した。入院後、高熱の原因は上気道感染であると診断された。被験者は症候性てんかん及び上気道感染と診断された。被験者は、AST／ALT の異常値のため Liver-Beneditino 療法、栄養補助のためヒドロキシエチルデンプン、水分補給のため 0.9%塩化ナトリウム、神経保護のため oxiracetam、アミノ酸化合物、及び塩化カリウム、上気道感染のため pseudoephedrine hydrochloride の投与を受けた。2014 年 7 月 25 日、血液学的検査及び血液生化学的検査

被験者番号	[redacted]
	の結果は正常であった。同日（2014 年 7 月 25 日）、被験者は退院した。 被験者は効果不十分の理由により治験を中止した。治験薬の最終投与日は 2014 年 6 月 22 日であり、最終来院日は 2014 年 7 月 25 日であった。
治験責任医師の因果関係評価	関連なし

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）

治験方法の概略（表 2.7.6.8.2-1）及び結果の要約を示した。

表 2.7.6.8.2-1　治験方法の概略

項目	内容
標題	部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する成人てんかん患者を対象に、ラコサミドを併用投与した時の安全性、忍容性、適合性、有効性及び薬物動態を検討する第 II 相、多施設共同、用量漸増試験
開発の相	第 II 相
目的	主要目的： 一定の用法用量で抗てんかん薬による治療を受けているにもかかわらず、発作コントロールが得られていない部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する成人てんかん患者を対象に、ラコサミドを漸増投与した時の安全性、忍容性及び適合性を検討する。 副次目的： 1. ラコサミド 200～600 mg/日を投与した時の、用量を制限する有害事象の有無の評価 2. ラコサミド 100～300 mg を 1 日 2 回投与した時の、投与初期及び定常状態下の血漿中濃度の評価 3. 併用抗てんかん薬の定常状態下の血漿中濃度にラコサミドが与える影響の評価 4. 併用療法としてのラコサミドの有効性の評価 なお、観察された有害事象を記録・評価することで安全性を検討した。ベネフィット・リスク解析を構築するためにラコサミド投与との因果関係評価を検討した。更に、治験期間を通じて臨床検査、心電図及びバイタルサインを測定し、身体検査も行った。
治験デザイン	多施設共同、非盲検
治験方法	各被験者の治験実施期間は約 8 週間とした。本治験は、観察期間（2～3 週間）、治療期間（3 週間）、減量期間（1 週間）、追跡期間（2 週間）から構成された。 観察期間で、本治験開始前より投与していた 1 又は 2 剤の抗てんかん薬を同じ用法用量で継続して投与し、治療期間で忍容性を確認しながらラコサミドを漸増投与した。その後、減量期間でラコサミドを漸減して投与を終了した。追跡期間では、ラコサミドを投与せず、併用していた抗てんかん薬のみを投与した。 観察期間及び治療期間中は併用抗てんかん薬の用法・用量の変更を不可とした。

表 2.7.6.8.2-1　治験方法の概略（続き）

項目	内容
被験者数	計画例数：完了例として 12 例以上、登録例数：13 例、完了例数：13 例 Completer Analysis Set：13 例、Per-Protocol Analysis Set：13 例、 Baseline Safety Analysis Set：13 例、Lacosamide Safety Analysis Set：13 例
対象	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
主な選択/除外基準	選択基準： 1)　18 歳以上 60 歳以下で性別は不問 2)　国際抗てんかん連盟による「てんかん発作の臨床･脳波分類（1981）」により、単純部分発作又は複雑部分発作（共に二次性全般化発作を含む）を伴うてんかんと診断された患者。過去の脳波又はコンピュータ断層撮影／磁気共鳴画像の所見が部分発作と一致しており、この異常所見によって、診断されていること。 3)　抗てんかん薬による治療を 2 年以上受けており、現在の抗てんかん薬は 2 ヵ月以上投与され、かつ本治験の観察期間開始前 3 週間は用法・用量及び剤形の変更がない患者 4)　現在の抗てんかん薬治療として､以下の薬剤を 1 剤又は 2 剤投与している患者: カルバマゼピン、ガバペンチン、フェノバルビタール、フェニトイン、ラモトリギン、バルプロ酸、トピラマート 他の抗てんかん薬を投与している患者に対しては、治験依頼者又は治験依頼者が指名した者が個別に検討し、本患者の参加の可否を決定する。 5)　観察期間で週あたりの平均部分発作回数が 2 回以上であることが記録から確認できる患者。なお、観察期間の最初の 2 週間で、1 週ごとに部分発作が 3 回以上認められた場合は､観察期間を 3 週間ではなく 2 週間にすることを可とする。 6)　体重が 100 ポンド（45.4 kg）以上 300 ポンド（136.1 kg）以下であり、理想体重（治験実施計画書 Appendix B 参照）との差が 30%以内の患者 除外基準： 1)　治験責任医師が、身体的所見、神経学的検査、臨床検査値又は心電図結果から、臨床的に重大な異常を有すると判断した患者 2)　仰臥位の収縮期血圧が 60 mmHg 未満若しくは仰臥位の拡張期血圧が 90 mmHg 超、又は安静時の脈拍数が 45 拍/分未満若しくは 110 拍/分超の患者 3)　本治験開始前 30 日以内に献血をした患者 4)　本治験開始前 30 日以内に治験薬を服用した患者 5)　観察期間中、併用抗てんかん薬の服薬率が 80%未満の患者 6)　長期間、鎮静剤（バルビツール酸系薬、鎮静性抗ヒスタミン薬）を使用している、又は観察期間前 30 日以内、観察期間中及び治療期間中に精神安定剤（ベンゾジアゼピン系薬剤など）を使用した患者 7)　観察期間前 30 日以内、観察期間中及び治療期間中にアドレナリン作動性向精神薬（モノアミンオキシダーゼ阻害薬、三環系抗うつ薬、アンフェタミン、及びそれらの誘導体）を使用した患者 8)　過去 6 ヵ月以内にてんかん重積状態の既往がある患者

表 2.7.6.8.2-1　治験方法の概略（続き）

項目	内容
治験薬、投与量及び投与方法	治験薬： ラコサミド 50 mg 原薬封入カプセル：バッチ番号 38700 ラコサミド 100 mg 原薬封入カプセル：バッチ番号 38209 ラコサミド 200 mg 原薬封入カプセル：バッチ番号 38208 投与量及び投与方法： 1)　治療期間（3 週間） 治療期間では、治験薬は朝・夕 1 日 2 回、食後に経口投与した。 第 1 週目（第 1～7 日目）：ラコサミド 200 mg/日で投与を開始した。 第 2 週目（第 8～14 日目）: 200 mg/日で忍容性が認められた被験者は 400 mg/日へ増量し、忍容性に問題があった被験者は 200 mg/日を維持した。 第 3 週目（第 15～21 日目）：400 mg/日で忍容性が認められた被験者は 600 mg/日へ増量した。200 mg/日又は 400 mg/日で忍容性に問題があった被験者はその用量を維持した。第 1 週目に 200 mg/日で忍容性に問題があったが、第 2 週目に忍容性が認められた被験者は 400 mg/日へ増量した。 有害事象発現により増量が不可能と判断された被験者は、減量期間に移行するまで、その用量を維持した。 <u>Overnight visit（第 1、8、15 日目）</u> ラコサミドの投与開始日（第 1 日目）、及び前週の忍容性評価を基に用量を調整する日（第 8、15 日目）は、当日の朝から翌日の朝（第 2、9、16 日目の朝）まで被験者を入院させ、注意深くモニタリングした。翌日の朝の投与 4 時間後に退院させた。 2)　減量期間（1 週間） 以下の通り漸減し、最終投与日の翌日（第 28 日目）を最終来院日とした。 600 mg/日投与例：200 mg 1 日 2 回（400 mg/日）を 3 日間（第 22～24 日目）、100 mg 1 日 2 回（200 mg/日）を 3 日間（第 25～27 日目）投与した。 400 mg/日投与例：100 mg 1 日 2 回（200 mg/日）を 3 日間（第 22～24 日目）、50 mg 1 日 2 回（100 mg/日）を 3 日間（第 25～27 日目）投与した。 200 mg/日投与例：50 mg 1 日 2 回（100 mg/日）を 3 日間（第 22～24 日目）、50 mg 1 日 1 回（50 mg/日）を 3 日間（第 25～27 日目）投与した。 3)　追跡期間（最終来院後の第 1 週目及び第 2 週目） 電話にて、追跡調査を行った。
投与期間	投与期間 4 週間 ・　治療期間 3 週間 ・　減量期間 1 週間

表 2.7.6.8.2-1　治験方法の概略（続き）

項目		内容
評価項目	有効性	主要評価項目： ・ 週あたりの部分発作回数のベースライン期間[注1)]からの変化量及び変化率 [注1)] ベースライン期間は、観察期間のうち評価可能な発作データが 4 日以上得られた最終週と定義した。 副次評価項目： ・ 治験実施計画書で定義した有効性の評価とし、以下のように分類した。 ・ good response：週あたりの部分発作回数がベースライン期間から 75%～100%減少 partial response：週あたりの部分発作回数がベースライン期間から 35%～74%減少 non-response：週あたりの部分発作回数がベースライン期間から 34%以下の減少 ・ 50%レスポンダーレート（週あたりの部分発作回数のベースライン期間からの減少率が 50%以上の被験者の割合）について、文献の結果と比較 ・ 二次性全般化発作の発現 ・ 各被験者のラコサミドの最大 1 日投与量
	安全性	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、体重、身体的所見、神経学的検査、12 誘導心電図
	薬物動態	ラコサミドの血漿中濃度： 測定時点： 第 1、8 及び 15 日目：0（朝投与前）、朝投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8 及び 12 時間 （第 1 日目は 100 mg 投与後、第 8 日目は 200 mg 投与後、第 15 日目は 300 mg 投与後） 薬物動態パラメーター：C_{max}、t_{max}、$AUC_{(0-12)}$
統計解析方法		解析対象集団の定義： Completer Analysis Set：治療期間第 1 週目を完了し、かつ観察期間及び治療期間第 1 週目に評価可能な発作データが得られた被験者集団 Per-Protocol Analysis Set：Completer Analysis Set のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者集団 Baseline Safety Analysis Set：抗てんかん薬を 1 回以上投与した被験者集団 Lacosamide Safety Analysis Set：治療期間+減量期間で治験薬を 1 回以上投与した被験者集団 有効性の解析は Completer Analysis Set（主解析）及び Per-Protocol Analysis Set（副次解析）を対象とした。観察期間の安全性の解析は Baseline Safety Analysis Set を対象とし、治療期間及び減量期間の安全性の解析は Lacosamide Safety Analysis Set を対象とした。 有効性、安全性： 記述統計量を求めた。 薬物動態： 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求めた。
治験責任医師		[redacted]、[redacted]、[redacted]
治験実施医療機関		3 医療機関（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

本治験の被験者の内訳を表 2.7.6.8.2-2 に示した。

本治験には 13 例が組み入れられ、治験期間を通じて 2 剤の併用抗てんかん薬を投与した。全例が、観察期間（平均値：21.4 日）を経て、3 週間の治療期間を完了し、患者日誌から観察期間及び治療期間第 1 週目に評価可能な発作データが得られた。そのため、13 例全例が Completer Analysis set、Baseline Safety Analysis set 及び Lacosamide Safety Analysis Set に含まれた。

治験を中止した被験者はなく、全例から最終来院後の追跡期間の結果が得られた。治験実施計画書からの重大な逸脱はなく、13 例全例が Per-Protocol Analysis Set に含まれた。

表 2.7.6.8.2-2　被験者の内訳

登録例	Completer Analysis Set	Per-Protocol Analysis Set	Safety Analysis Set	
			Baseline Safety Analysis Set	Lacosamide Safety Analysis Set
例数				
13	13	13	13	13

SP586 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 3

（2） 被験者背景

1） 人口統計学的特性

本治験の人口統計学的特性を表 2.7.6.8.2-3 に示した。

表 2.7.6.8.2-3　人口統計学的特性：登録例

		全体 N=13
性別、例数 (%)	男性	9 (69.2)
	女性	4 (30.8)
人種、例数 (%)	白人	11 (84.6)
	黒人	2 (15.4)
年齢 (歳)	平均値 ± 標準偏差	34.2 ± 7.6
	中央値	34.0
	最小値 – 最大値	23 – 50
年齢グループ、例数 (%)	20 歳以上 30 歳以下	5 (38.5)
	31 歳以上 40 歳以下	5 (38.5)
	41 歳以上 50 歳以下	3 (23.1)
身長 (cm)	平均値 ± 標準偏差	170.8 ± 8.0
	中央値	173.0
	最小値 – 最大値	160 – 183
体重 (kg)	平均値 ± 標準偏差	84.09 ± 16.96
	中央値	81.30
	最小値 – 最大値	58.2 – 109.9

SP586 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 2.1.1、Table 2.1.2

2） 疾患特性

本治験の疾患特性を表 2.7.6.8.2-4 に示した。

表 2.7.6.8.2-4 疾患特性：登録例

		全体 N=13
罹病期間 (年)	平均値 ± 標準偏差	19.5 ± 11.7
	中央値	16.0
	最小値 – 最大値	1 – 37
病因 [a]、例数 (%)	遺伝的要因	1 (7.7)
	先天異常	0
	出生前・周産期障害	1 (7.7)
	外傷	3 (23.1)
	感染	1 (7.7)
	血管性要因	1 (7.7)
	中毒性要因	0
	退行性要因	0
	特発性要因	2 (15.4)
	その他	1 (7.7)
てんかん発作型分類 [b]、 例数 (%)	単純部分発作	4 (30.8)
	複雑部分発作	
	単純部分発作で始まり意識減損（意識障害）に移行するもの	3 (23.1)
	意識減損（意識障害）で始まるもの	12 (92.3)
	二次性全般化発作	10 (76.9)
	全般発作	1 (7.7)

a) 3 例の病因に関する情報は得られなかった。

b) 複数の発作型分類に該当する重複例を含む

SP586 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 2.9.1、Table 2.9.3、Table 2.10

3） 抗てんかん薬

抗てんかん薬の過去の使用歴及び治験期間中に併用していた抗てんかん薬を表 2.7.6.8.2-5 に示した。

表 2.7.6.8.2-5　過去又は治験期間中の抗てんかん薬：登録例

		全体 N=13
		例数 (%)
治験開始までに使用した抗てんかん薬の薬剤数	0 剤	0
	3 剤	1 (7.7)
	6 剤	1 (7.7)
	7 剤	2 (15.4)
	8 剤	4 (30.8)
	11 剤	2 (15.4)
	13 剤	1 (7.7)
	15 剤	1 (7.7)
	16 剤	1 (7.7)
治験開始時に併用していた抗てんかん薬の薬剤数	1 剤	0
	2 剤	13 (100)
治験期間中に併用していた抗てんかん薬		
カルバマゼピン		6 (46.2)
フェニトインナトリウム		6 (46.2)
ラモトリギン		4 (30.8)
valproate semisodium		3 (23.1)
tiagabine		2 (15.4)
トピラマート		2 (15.4)
フェノバルビタール		1 (7.7)
ジアゼパム		1 (7.7)
ガバペンチン		1 (7.7)
felbamate		1 (7.7)

注：各被験者は、治験期間中に 2 剤の抗てんかん薬を併用した。更に、1 例（被験者番号 [redacted]）は治験薬最終投与日の翌日にジアゼパムの投与が報告された

SP586 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 2.8.1、Table 4.3.2、8.3 項

（3） 有効性

1） 主要評価項目

i) 週あたりの部分発作回数のベースライン期間からの変化量及び変化率

ベースライン期間は、観察期間のうち評価可能な発作データが 4 日以上得られた最終週と定義した。

ベースライン期間の週あたりの部分発作回数の中央値（平均値）は 5.0 回（9.9 回）であり、範囲は 1.4～37.3 回であった。治療期間の週あたりの部分発作回数の中央値（平均値）は、第 1 週目で 4.0 回（8.5 回）、第 2 週目で 2.0 回（6.5 回）及び第 3 週目で 3.0 回（5.2 回）であり、ベースライン期間に比べて減少した。追跡期間第 2 週目の週あたりの部分発作回数の中央値は 4.5 回であり、範囲は 0～65 回であった。

治療期間中に部分発作回数が 0 回であった週が 3 例に計 5 回認められた。

週あたりの部分発作回数のベースライン期間からの変化量の中央値（範囲）は、治療期間第 1 週目では−1.0（−10.0～4.6）、第 2 週目では−3.0（−16.3～11.0）、第 3 週目では−3.0（−17.3～2.0）であった。

週あたりの部分発作回数のベースライン期間からの減少率の中央値は、治療期間第 1 週目では 8.6%、第 2 週目では 33.3%、第 3 週目では 52.9%であった。追跡期間第 2 週目の週あたりの部分発作回数の減少率の中央値は 19.6%であった。

2） 副次評価項目

50%レスポンダーレート（週あたりの部分発作回数のベースライン期間からの減少率が 50%以上の被験者の割合）は、治療期間第 1 週目では 23.1%（3/13 例）、第 2 週目では 46.2%（6/13 例）、第 3 週目では 53.8%（7/13 例）であった。追跡期間第 1 週目及び第 2 週目の 50%レスポンダーレートは、それぞれ 38.5%（5/13 例）及び 30.8%（4/13 例）であった。これらの値は、Perucca[1)]が報告している 50%レスポンダーレートの範囲内（11%～67%）であった。

週あたりの部分発作回数がベースライン期間から 75%～100%減少した被験者の割合（good response）は、治療期間第 1 週目では 23.1%（3/13 例）、第 2 週目では 23.1%（3/13 例）、第 3 週目では 23.1%（3/13 例）であった。

二次性全般化発作は、観察期間の最終週に 13 例中 2 例（15.4%）、治療期間第 2 週目に 1 例（7.7%）、減量期間に 2 例（15.4%）、追跡期間第 1 週目に 3 例（23.1%）、第 2 週目に 2 例（15.4%）認められた。

ラコサミドを最大用量 600 mg/日で投与した被験者は 13 例中 11 例であり、そのうち 6 例は 600 mg/日を 7～11 日間、5 例は 1～2 日間投与した。残りの 2 例は 400 mg/日までしか投与せず、その用量で 2 又は 3 日間投与した。

---

1) Perucca E. The new generation of antiepileptic drugs: advantages and disadvantages. Br J Clin Pharmacol. 1996;42(5):531-43.

（4） 薬物動態

1） ラコサミドの血漿中濃度

第 1、8、15 日目の朝にラコサミドを投与した後の薬物動態パラメータ（C_{max}、$AUC_{(0-12)}$、t_{max}）を表 2.7.6.8.2-6 に示した。

C_{max} 及び $AUC_{(0-12)}$は、ラコサミド用量が増量するに伴い上昇したが、用量比例性は認められなかった。これは、第 8 日目及び第 15 日目より前に投与されたラコサミドが全て排泄されておらず、第 8 日目及び第 15 日目の C_{max} 及び $AUC_{(0-12)}$に影響を与えたためと考えられた。

第 8 日目の 200 mg 投与直前、及び第 15 日目の 300 mg 投与直前の血漿中濃度は、それぞれ 100 mg 及び 200 mg を 1 日 2 回反復投与した時のトラフ濃度に相当する。ラコサミドの血漿中濃度の平均値 ± 標準偏差は、第 8 日目の投与直前で 2719 ± 1076 ng/mL、第 15 日目の投与直前で 5830 ± 2423 ng/mL であり、ほぼ 2 倍の値であった。

表 2.7.6.8.2-6　薬物動態パラメータ

	100 mg（第 1 日目朝）	200 mg（第 8 日目朝）	300 mg（第 15 日目朝）
例数	13	13	10
C_{max} (ng/mL)			
平均値 ± 標準偏差	3123 ± 879	7403 ± 1971	13221 ± 6134
中央値	3002	6889	11405
最小値 – 最大値	2139 – 5444	4983 – 10250	8715 – 29820
$AUC_{(0-12)}$ (ng·h/mL)			
平均値 ± 標準偏差	19975 ± 3765	57879 ± 13112	113312 ± 54964
中央値	19010	52490	95617
最小値 – 最大値	14522 – 27047	40864 – 85432	63636 – 248408
t_{max} (h)			
平均値 ± 標準偏差	1.7 ± 1.1	3.3 ± 1.7	2.8 ± 1.5
中央値	1.5	4.0	2.5
最小値 – 最大値	0.5 – 4.0	1.0 – 6.0	1.0 – 6.0

注：300 mg（第 15 日目朝）の $AUC_{(0-12)}$ の例数は 9 例

SP586 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Appendix 15.1.10（SYNOPSIS の表）

（5） 安全性

1） 曝露状況

治療期間第 1 週目では、13 例全例がラコサミド 200 mg/日を 7 日間投与された。

治療期間第 2 週目では、ラコサミドは平均投与量 384.1 mg/日（範囲：292.9～400.0 mg/日）で 7 日間投与された。13 例中 11 例は 400 mg/日を 7 日間投与し、1 例（被験者番号 [redacted]）は 200 mg/日を 3 日間、300 mg/日を 1 日間、400 mg/日を 3 日間投与し、他の 1 例（被験者番号 [redacted]）は 150 mg/日を 1 日間、200 mg/日を 1 日間、300 mg/日を 3 日間、400 mg/日を 2 日間投与した。

治療期間第 3 週目では、ラコサミドの平均投与量は 477.2 mg/日（範囲 : 200～600 mg/日）であり、平均曝露期間は 8.2 日（範囲：7～11 日）であった。13 例中 6 例は第 3 週目を通じて 600 mg/日を投与した。他の被験者のうち 1 例（被験者番号 [redacted]）は、600 mg/日を 2 日間投与し、その後 400 mg/日を 1 日間、300 mg/日を 1 日間、200 mg/日を 6 日間投与した。1 例（被験者番号 [redacted]）は、500 mg/日を 1 日間投与し、その後 600 mg/日を 7 日間投与した。1 例（被験者番号 [redacted]）は、600 mg/日を 2 日間投与し、その後 300 mg/日を 1 日間、400 mg/日を 4 日間投与した。1 例（被験者番号 [redacted]）は、600 mg/日を 2 日間投与し、その後 500 mg/日を 1 日間、400 mg/日を 4 日間投与した。1 例（被験者番号 [redacted]）は、600 mg/日を 2 日間投与し、その後 400 mg/日を 5 日間投与した。1 例（被験者番号 [redacted]）は、600 mg/日を 1 日間投与し、その後 500 mg/日を 1 日間、400 mg/日を 6 日間投与した。2 例は 600 mg/日に到達せず、そのうち 1 例（被験者番号 [redacted]）は、300 mg/日を 9 日間投与し、1 例（被験者番号 [redacted]）は、200 mg/日を 8 日間投与した。

治療期間におけるラコサミドの平均投与量は 359.5 mg/日（範囲：229.5～432.0 mg/日）であり、平均曝露期間は 22.2 日（範囲：21～25 日）であった。

1 例（被験者番号 [redacted]）は減量期間終了後に誤って 100 mg カプセル剤を 6 個服用した。

治験期間（治療期間+減量期間+追跡期間）におけるラコサミドの平均曝露期間は 29.3 日（範囲：27～35 日）であり、平均累積投与量は 9588.5 mg（範囲：5500～13100 mg）であった。

2） 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（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

本治験の有害事象発現例数の概要を表 2.7.6.8.2-7 に示した。

観察期間に有害事象が認められた被験者は 13 例中 3 例（23.1%）であり、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 1 例（7.7%）に認められた。死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

治療期間+減量期間に有害事象が認められた被験者は 13 例中 13 例（100%）であり、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 13 例（100%）に認められた。死亡は認められなかった。重篤

な有害事象は 3 例（23.1%）に認められ、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。治療期間+減量期間+追跡期間の有害事象発現例数の概要も、同じ結果であった。

表 2.7.6.8.2-7　有害事象発現例数の概要：Safety Analysis Set

	全体 N=13		
	観察期間 n=13	治療期間+減量期間 n=13	治療期間+減量期間+ 追跡期間 n=13
	例数 (%)		
有害事象	3 (23.1)	13 (100)	13 (100)
因果関係が否定できない有害事象	1 (7.7)	13 (100)	13 (100)
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	0	3 (23.1)	3 (23.1)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0

SP586 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 5.1.1.1、Table 5.1.1.3、Table 5.1.1.6、10.3.1.1 項、10.3.1.3 項

ii)　比較的よくみられる有害事象

本治験で認められた有害事象を表 2.7.6.8.2-8 に示した。

治療期間+減量期間で最も多く認められた有害事象は浮動性めまい（8 例、61.5%）であり、次いで頭痛、運動失調（各 5 例、38.5%）、眼振（3 例、23.1%）であった。

治療期間+減量期間+追跡期間で最も多く認められた有害事象は浮動性めまい（9 例、69.2%）であり、次いで頭痛、運動失調（各 5 例、38.5%）、眼振、視覚異常（各 3 例、23.1%）であった。

コーディングできなかった有害事象は 2 件であった。1 件の医師記載用語は「intermittent pulsing in the left eye region」であり、本事象は治療期間に認められた。もう 1 件の医師記載用語は「decreased vibratory sensation」であり、本事象は追跡期間に認められた。

表 2.7.6.8.2-8 有害事象：Safety Analysis Set

器官別大分類 基本語	全体 N=13		
	観察期間 n=13	治療期間+ 減量期間 n=13	治療期間+ 減量期間+追跡期間 n=13
	例数 (%)		
すべての有害事象	3 (23.1)	13 (100)	13 (100)
一般的全身障害	1 (7.7)	1 (7.7)	1 (7.7)
アレルギー反応	1 (7.7)	0	0
疼痛	0	1 (7.7)	1 (7.7)
中枢・末梢神経系障害	2 (15.4)	11 (84.6)	11 (84.6)
失語症	0	1 (7.7)	1 (7.7)
運動失調	0	5 (38.5)	5 (38.5)
手根管症候群	1 (7.7)	0	0
浮動性めまい	0	8 (61.5)	9 (69.2)
便失禁	0	1 (7.7)	1 (7.7)
歩行異常	0	1 (7.7)	1 (7.7)
頭痛	2 (15.4)	5 (38.5)	5 (38.5)
運動低下	0	1 (7.7)	1 (7.7)
片頭痛	0	1 (7.7)	1 (7.7)
眼振	0	3 (23.1)	3 (23.1)
振戦	0	1 (7.7)	1 (7.7)
消化管障害	0	5 (38.5)	5 (38.5)
腹痛	0	2 (15.4)	2 (15.4)
便秘	0	1 (7.7)	1 (7.7)
下痢	0	2 (15.4)	2 (15.4)
鼓腸	0	1 (7.7)	1 (7.7)
悪心	0	1 (7.7)	1 (7.7)
嘔吐	0	2 (15.4)	2 (15.4)
心拍数・心リズム障害	0	3 (23.1)	3 (23.1)
結節性不整脈	0	1 (7.7)	1 (7.7)
徐脈	0	2 (15.4)	2 (15.4)
筋・骨格系障害	1 (7.7)	2 (15.4)	2 (15.4)
背部痛	1 (7.7)	0	0
筋肉痛	0	1 (7.7)	1 (7.7)
骨痛	0	1 (7.7)	1 (7.7)
コーディング不可	0	1 (7.7)	2 (15.4)
コーディング不可	0	1 (7.7)	2 (15.4)

事象名：1993 年版 WHO-ART

SP586 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 5.1.1.5

表 2.7.6.8.2-8　有害事象：Safety Analysis Set（続き）

器官別大分類 基本語	全体 N=13		
	観察期間 n=13	治療期間+ 減量期間 n=13	治療期間+ 減量期間+追跡期間 n=13
	例数 (%)		
精神障害	0	4 (30.8)	4 (30.8)
健忘	0	1 (7.7)	1 (7.7)
幻覚	0	1 (7.7)	1 (7.7)
神経過敏	0	1 (7.7)	1 (7.7)
傾眠	0	2 (15.4)	2 (15.4)
抵抗機構障害	0	1 (7.7)	1 (7.7)
感染	0	1 (7.7)	1 (7.7)
呼吸器系障害	1 (7.7)	1 (7.7)	1 (7.7)
咽頭炎	0	1 (7.7)	1 (7.7)
副鼻腔炎	1 (7.7)	0	0
上気道感染	0	1 (7.7)	1 (7.7)
皮膚・皮膚付属器障害	0	1 (7.7)	1 (7.7)
亀裂	0	1 (7.7)	1 (7.7)
視覚障害	0	2 (15.4)	3 (23.1)
眼痛	0	1 (7.7)	1 (7.7)
視覚異常	0	2 (15.4)	3 (23.1)

事象名：1993 年版 WHO-ART

SP586 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 5.1.1.5

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 2.7.6.8.2-9 に示した。

治療期間+減量期間で最も多く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（8 例、61.5%）であり、次いで運動失調、頭痛（各 5 例、38.5%）、眼振（3 例、23.1%）であった。

治療期間+減量期間+追跡期間で最も多く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（9 例、69.2%）であり、次いで運動失調、頭痛（各 5 例、38.5%）、眼振、視覚異常（各 3 例、23.1%）であった。

表 2.7.6.8.2-9　因果関係が否定できない有害事象：Safety Analysis Set

器官別大分類 基本語	全体 N=13		
	観察期間 n=13	治療期間+減量期間 n=13	治療期間+減量期間+ 追跡期間 n=13
	例数 (%)		
すべての因果関係が否定できない有害事象	1 (7.7)	13 (100)	13 (100)
中枢・末梢神経系障害	1 (7.7)	11 (84.6)	11 (84.6)
失語症	0	1 (7.7)	1 (7.7)
運動失調	0	5 (38.5)	5 (38.5)
浮動性めまい	0	8 (61.5)	9 (69.2)
便失禁	0	1 (7.7)	1 (7.7)
歩行異常	0	1 (7.7)	1 (7.7)
頭痛	1 (7.7)	5 (38.5)	5 (38.5)
運動低下	0	1 (7.7)	1 (7.7)
眼振	0	3 (23.1)	3 (23.1)
振戦	0	1 (7.7)	1 (7.7)
消化管障害	0	4 (30.8)	4 (30.8)
腹痛	0	1 (7.7)	1 (7.7)
下痢	0	1 (7.7)	1 (7.7)
鼓腸	0	1 (7.7)	1 (7.7)
悪心	0	1 (7.7)	1 (7.7)
筋・骨格系障害	0	1 (7.7)	1 (7.7)
筋肉痛	0	1 (7.7)	1 (7.7)
コーディング不可	0	1 (7.7)	1 (7.7)
コーディング不可	0	1 (7.7)	1 (7.7)
精神障害	0	4 (30.8)	4 (30.8)
健忘	0	1 (7.7)	1 (7.7)
幻覚	0	1 (7.7)	1 (7.7)
神経過敏	0	1 (7.7)	1 (7.7)
傾眠	0	2 (15.4)	2 (15.4)
視覚障害	0	2 (15.4)	3 (23.1)
眼痛	0	1 (7.7)	1 (7.7)
視覚異常	0	2 (15.4)	3 (23.1)

事象名：1993 年版 WHO-ART

SP586 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 5.1.1.6

iv)　重症度別の有害事象

治療期間+減量期間及び治療期間+減量期間+追跡期間ではいずれも、重症度が軽度の有害事象は 12 例（92.3%）、中等度の有害事象は 9 例（69.2%）、高度の有害事象は 1 例（7.7%）に認められた。

高度の有害事象として、1 例に片頭痛が認められた。本事象は治療期間に認められ、重篤な有害事象と判断された（詳細は「vi)重篤な有害事象」の項参照）。

v)　死亡

本治験では、死亡は認められなかった。

vi)　重篤な有害事象

重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.8.2-10 に示した。また、重篤な有害事象の詳細を SP586 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Appendix 15.3 項に示した。

本治験では、重篤な有害事象は 3 例に認められ、いずれも治療期間での発現であった。これら 3 例のうち 2 例（被験者番号[redacted]：片頭痛、[redacted]：嘔吐）は治験薬との因果関係は否定された。残り 1 例（被験者番号[redacted]：幻覚）は、治験薬との因果関係が「おそらく関連あり」であり、本事象により治験薬は減量された。

減量期間及び追跡期間では、重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.8.2-10　重篤な有害事象一覧：Safety Analysis Set

被験者番号	人種[a)]/年齢 (歳)[b)]/性別[c)]/体重 (kg)[b)]	併用抗てんかん薬	基本語	LCM 投与量 (mg/日)	発現時期 (日)[d)]	重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
[redacted]	C/23/F/58.2	ガバペンチン、valproate semisodium	片頭痛	200	1	高度	用量変更なし	継続	おそらく関連なし
[redacted]	C/32/M/74.6	ラモトリギン、フェニトインナトリウム	嘔吐	500	15	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	C/29/M/78.7	カルバマゼピン、felbamate	幻覚	600	16	中等度	減量	回復	おそらく関連あり

LCM：ラコサミド

事象名：1993 年版 WHO-ART

a)　C：白人

b)　第 1 回来院時の測定値

c)　M：男性、F：女性

d)　治験薬初回投与日を 1 日目とした有害事象発現時の日数

SP586 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Appendix 15.2（Listing 15.2.7.5、Listing 15.2.7.7、Listing 15.2.7.11）、Appendix 15.4（SDL 30.2）

vii)　治験薬の投与中止に至った有害事象

本治験では、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

viii)　減量に至った有害事象

減量に至った有害事象を、用量を制限する有害事象として集計した。

用量を制限する有害事象は、13 例中 7 例（53.8%）に認められた。そのうち 5 例は当該事象発現前に 600 mg/日が 1 日又は 2 日間投与されており、2 例は当該事象発現前に 400 mg/日が投与されていた。用量を制限する有害事象の内訳は、浮動性めまい、運動失調（各 4 例）、健忘、眼振、幻覚、頭痛（各 1 例）であった。そのうち 1 例に認められた幻覚は重篤な有害事象として報告された（詳細は「vi)重篤な有害事象」の項参照）。

3） 臨床検査値及びその他の安全性評価項目

治験薬投与開始前及び最終来院日の臨床検査値の平均値に、特記すべき差は認められなかった。

身体的所見の変化でも同様の結果が確認された。なお、治療期間中、1 例（被験者番号 [redacted]）に鼻咽喉の診察及び神経学的検査で悪化が認められ、いずれも有害事象（咽頭炎、頭痛）として報告されたが、次の来院時には回復した。

バイタルサインについて、治験期間中及び Overnight visit のモニタリング中に臨床的に重要な変動は認められなかった。

12 誘導心電図では、各 Overnight visit の朝投与前に比べて、朝投与後 2 時間及び 4 時間の心拍数の平均値はわずかに増加した（平均変化量 2.2～8.7 拍/分）。夕方投与後 2 時間の心拍数の平均値は、朝投与前とほぼ同様であった。

（6） 結論

部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する成人てんかん患者に対する併用療法として、ラコサミド 200～600 mg/日を 3 週間漸増投与した時、部分発作回数の減少が認められた。また、ラコサミドの安全性は認められ、忍容性は良好であった。

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）

治験方法の概略（表 2.7.6.8.3-1）及び結果の要約を示した。

表 2.7.6.8.3-1　治験方法の概略

項目	内容
標題	二次性全般化発作を含む部分発作を有するてんかん患者を対象としたラコサミド併用投与の有効性及び忍容性を検討した非盲検用量漸増試験
開発の相	第 II 相
目的	二次性全般化発作を含む部分発作を有するてんかん患者を対象に、ラコサミドの最大耐用量（MTD）（600 mg/日以下）の検討及び抗てんかん薬と併用投与した時の有効性を検討する。また、ラコサミド及び併用する抗てんかん薬の血漿中濃度を測定する。
治験デザイン	多施設共同、非盲検、単一群試験
治験方法	各被験者の治験実施期間は最長で 18 週間とした。4 週間の観察期間に続く最大 14 週間の治療期間［増量期間（最大 8 週間）、維持期間（4 週間）］の後、非盲検継続試験（SP615 試験）に移行した。 増量期間中、治験薬を 100 mg/日で投与開始し、MTD に達するまで 1 週間に 100 mg/日ずつ増量した（最大 600 mg/日）。その後、維持期間に移行した。 維持期間終了後、非盲検継続試験（SP615 試験）に参加を希望しなかった被験者は、1～2 週間の減量期間に移行し、治験薬を 1 週間に 200 mg/日ずつ減量した。
被験者数	計画例数：登録 100 例（完了例として 80 例） 登録例数：100 例 安全性解析対象集団（SS）：91 例、最大の解析対象集団（FAS）：90 例、治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：37 例 【例数設定の根拠】 95%の信頼度で、ある用量に忍容性のある被験者の割合が 39%未満でなく、かつ 61%を超えない被験者数として 80 例と設定した。主要解析に必要な 80 例を得るために脱落する症例を考慮して 100 例とした。本治験の目的のため、登録例は第 1 回来院日（スクリーニング時）の選択基準を満たし、除外基準に抵触しない、観察期間を開始した症例と定義した。
対象	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

表 2.7.6.8.3-1　治験方法の概略（続き）

項目	内容
主な選択/除外基準	選択基準： 1)　18 歳以上 65 歳以下の男性又は女性 2)　国際抗てんかん連盟による「てんかん発作の臨床・脳波分類（1981）」により、単純部分発作及び／又は複雑部分発作（二次性全般化発作を含む）を伴うてんかんと診断され、脳波及び磁気共鳴画像／コンピュータ断層撮影の所見がてんかんの診断と一致した患者 3)　単純部分発作を伴うてんかんと診断された場合は、運動兆候を認める患者 4)　2 剤以上の抗てんかん薬による治療を過去に受けたにも関わらず、部分発作が 2 年以上認められており、更に第 1 回来院前の 4 週間に、平均して 28 日あたり 4 回以上の部分発作が認められ、発作消失期間が 21 日以内であること 5)　迷走神経刺激療法の併用の有無に関わらず、第 1 回来院の 4 週間以上前から一定の用法用量で最大 2 剤の抗てんかん薬による治療を受けている患者 除外基準： 1)　過去の治験でラコサミドの投与を受けたことがある患者 2)　ALT、AST 又は総ビリルビン濃度が異常値の患者、ALP が正常上限値の 2 倍を超える患者、又は血清クレアチニン値が正常上限値の 2 倍を超える患者 3)　仰臥位の拡張期血圧が 60 mmHg 未満若しくは 100 mmHg を超える、又は安静時の脈拍が 45 bpm 未満若しくは 110 bpm を超える患者 4)　心因性発作等の非てんかん発作が認められた患者 5)　観察期間中に群発発作により数えられない回数の発作が起きた患者 6)　治験参加前の 12 ヵ月以内にてんかん重積状態の既往がある患者 7)　進行性中枢神経系疾患又は進行性脳障害が認められる患者 8)　治験参加前の 8 週間以内又は観察期間、減量期間、維持期間に中枢神経系に影響を及ぼす以下の薬剤のいずれかを服用していた患者（てんかん治療を除く）：神経遮断薬、モノアミンオキシダーゼ阻害薬、三環系抗うつ薬、抗不安薬、アンフェタミン、鎮静性抗ヒスタミン剤、精神安定薬、睡眠薬、麻薬性鎮痛薬。「鎮静」目的のベンゾジアゼピン系薬剤の使用は、観察期間及び治験薬投与期間中にそれぞれ 1 回まで許容した。 9)　臨床的に意味のある心電図異常が認められる患者
治験薬、投与量及び投与方法	治験薬： ラコサミド 50 mg 錠：バッチ番号 20012022、20103052 ラコサミド 100 mg 錠：バッチ番号 215330 投与量及び投与方法： 増量期間 : 4 週間の観察期間終了後、1 週目は 100 mg/日を投与し、2 週目以降は MTD に達するまで 1 週間に 100 mg/日ずつ増量した。用量は最大 600 mg/日とし、投与期間は最大 8 週間とした。 維持期間：増量期間終了後、維持期間に移行し、MTD の用量を 4 週間投与した。 維持期間終了後、被験者は治験責任医師の判断にて非盲検継続試験（SP615 試験）へ移行することができた。SP615 試験に参加を希望しない被験者は、1～2 週間の減量期間に移行し、治験薬を 1 週間に 200 mg/日ずつ減量した。

表 2.7.6.8.3-1　治験方法の概略（続き）

項目		内容
投与期間		最長投与期間：14 週間（98 日） ・　観察期間：4 週間 ・　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
評価項目	MTD の評価	主要評価項目： ・　ラコサミドの MTD（被験者ごとに治験薬の減量や投与中止となる有害事象が 1 週間以上発現しない最大用量を MTD として評価し、これらの中央値を MTD の中央値とした）
	有効性	・　観察期間に対する治療期間*の 28 日あたりの部分発作回数の変化量及び変化率（%） ・　観察期間に対する治療期間*の 50%レスポンダーレート（治療期間の部分発作回数が観察期間に比べ 50%以上減少した被験者の割合） ・　観察期間に対する治療期間*の 75%レスポンダーレート（治療期間の部分発作回数が観察期間に比べ 75%以上減少した被験者の割合） ・　観察期間に対する治療期間*の 25%レスポンダーレート（治療期間の部分発作回数が観察期間に比べ 25%以上減少した被験者の割合） ・　観察期間に対する治療期間*のノンレスポンダー（不変：治療期間の部分発作回数が観察期間に比べ 25%未満の減少から 25%未満の増加までの被験者）の割合 ・　観察期間に対する治療期間*のノンレスポンダー（悪化：治療期間の部分発作回数が観察期間に比べ 25%以上増加した被験者）の割合 ・　観察期間に対する治療期間*の発作型（単純部分発作、複雑部分発作、二次性全般化発作、複雑部分発作+二次性全般化発作）別の 28 日あたりの部分発作回数の変化量及び変化率（%）、並びにレスポンダーレート *：治療期間としては、「維持期間の評価時」の他、「増量期間」、「維持期間」及び「治療期間（増量期間+維持期間）」について評価した ・　維持期間を完了した被験者のうち、維持期間を通じて発作消失状態を達成した被験者数及び割合 ・　維持期間中の発作消失日数の割合 ・　被験者の臨床状態の改善又は変化を臨床全般改善度で評価
	ヘルスアウトカム評価	てんかん患者用 QOL 質問票（QOLIE-31）を用いた QOL の評価
	安全性	有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、身体的所見、神経学的検査
	薬物動態	・　経口投与時（用量範囲：100～600 mg/日）のラコサミドの定常状態の血漿中濃度 ・　併用抗てんかん薬の定常状態の血漿中濃度
統計解析方法		各被験者の MTD は、治験薬の減量や投与中止となる有害事象が 1 週間以上発現しない最大用量とした。MTD は中央値、四分位点、最小値、最大値のみならず MTD ごとの被験者数と割合を算出した。中央値のノンパラメトリックの両側信頼区間を算出した。信頼区間の算出は MTD の値の分布に基づいて決定した。

表 2.7.6.8.3-1　治験方法の概略（続き）

項目	内容
治験責任医師	15 名
治験実施医療機関	15 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

本治験では、第 1 回来院日（スクリーニング時）に選択基準を満たし、除外基準に抵触しない、観察期間を開始した症例を登録例とし、このうち、治験薬が少なくとも 1 回投与された集団を SS とした。また、FAS は、治験薬が少なくとも 1 回投与され、有効性評価を 1 回以上実施した集団とした。PPS は、FAS のうち、維持期間を完了した被験者から治験実施計画書からの重大な逸脱がみられた被験者を除いた集団とした。

本治験では、観察期間に 100 例が登録され、そのうち、91 例が少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた。治験薬が投与された 91 例のうち、34 例に最大用量の 600 mg/日が投与された。

治験薬が投与された全例が SS となり、そのうち、90 例が FAS となった。

表 2.7.6.8.3-2 に治験薬の投与状況を示し、表 2.7.6.8.3-3 に SS 及び FAS の内訳を示した。

表 2.7.6.8.3-2　治験薬の投与状況

	SS N=91	FAS N=90
	例数 (%)	
1 回以上減量した被験者数	46 (51)	46 (51)
1 回減量した被験者数	36 (40)	36 (40)
2 回減量した被験者数	10 (11)	10 (11)
投与量ごとの被験者数		
100 mg/日	91 (100)	90 (100)
200 mg/日	84 (92)	84 (93)
300 mg/日	79 (87)	79 (88)
400 mg/日	65 (71)	65 (72)
500 mg/日	48 (53)	48 (53)
600 mg/日	34 (37)	34 (38)

SP607 試験総括報告書（5.3.5.2.4）Table 2

表 2.7.6.8.3-3　被験者の内訳

	SS N=91	FAS N=90
	例数 (%)	
増量期間完了例	76 (84)	76 (84)
維持期間完了例	72 (79)	72 (80)
試験完了例	70 (77)	70 (78)
試験中止例	21 (23)	20 (22)
中止理由		
治験実施計画書違反	2 (2)	2 (2)
効果不十分	4 (4)	4 (4)
有害事象	11 (12)	11 (12)
服薬不遵守	1 (1)	1 (1)
同意撤回	5 (5)	5 (6)
追跡不能	1 (1)	1 (1)
その他	2 (2)	1 (1)

SP607 試験総括報告書（5.3.5.2.4）Table 4

（2）　被験者背景

SS 及び FAS の被験者背景を表 2.7.6.8.3-4 に示した。

SS 及び FAS の被験者背景はほぼ同様であった。

表 2.7.6.8.3-4　被験者背景

	SS N=91	FAS N=90
年齢 (歳)		
平均値 ± 標準偏差	39.7 ± 10.87	39.7 ± 10.93
最小値 – 最大値	18 – 63	18 – 63
性別、例数 (%)		
男	40 (44)	40 (44)
女	51 (56)	50 (56)
体重 (kg)		
平均値 ± 標準偏差	80.40 ± 18.818	80.46 ± 18.915
最小値 – 最大値	43.6 – 132.0	43.6 – 132.0
民族、例数 (%)		
白人	80 (88)	79 (88)
黒人	4 (4)	4 (4)
アジア人	4 (4)	4 (4)
その他	3 (3)	3 (3)

SP607 試験総括報告書（5.3.5.2.4）Table 6

ベースラインの疾患特性を表 2.7.6.8.3-5 に示した。

SS 及び FAS のベースラインの疾患特性はほぼ同様であった。

表 2.7.6.8.3-5 ベースラインの疾患特性

	SS N=91	FAS N=90
平均罹病期間 (年)	25.4	25.4
病因、例数 (%)		
遺伝的要因	4 (4)	4 (4)
先天異常	4 (4)	3 (3)
出生前・周産期障害	2 (2)	2 (2)
外傷	26 (29)	25 (28)
感染	4 (4)	4 (4)
血管性要因	2 (2)	2 (2)
中毒性要因	1 (1)	1 (1)
退行性要因	0	0
特発性要因	35 (38)	35 (39)
その他	22 (24)	22 (24)
単純部分発作の被験者数 (%)	51 (56)	51 (57)
複雑部分発作の被験者数 (%)	82 (90)	81 (90)
二次性全般化発作を含む部分発作の被験者数 (%)	57 (63)	56 (62)

SP607 試験総括報告書（5.3.5.2.4）Table 7、Table 8

（3） 最大耐用量（MTD）の評価

各被験者の MTD は治験薬の減量や投与中止となる有害事象が 1 週間以上発現しない最大用量として評価した。MTD の解析は FAS 及び PPS を対象に実施した。

MTD の統計量を表 2.7.6.8.3-6 に、MTD の分布を表 2.7.6.8.3-7 に示した。

FAS 及び PPS の MTD の中央値は、いずれも 300 mg/日だった。MTD の範囲は FAS では耐量なし～600 mg/日で PPS では 100～600 mg/日だった。

FAS で最も多くみられた MTD は 600 mg/日だった。MTD が 500 mg/日又は 600 mg/日となった被験者は、FAS では 40%、PPS では 38%だった。

表 2.7.6.8.3-6　MTD の統計量

	FAS N=90	PPS N=37
	ラコサミド MTD	ラコサミド MTD
最小値	耐量なし	100 mg/日
25 分位点	200 mg/日	200 mg/日
中央値	300 mg/日	300 mg/日
75 分位点	600 mg/日	500 mg/日
最大値	600 mg/日	600 mg/日

耐量なし：MTD を評価できなかった被験者（これらの被験者は MTD を 100 mg/日未満とみなして中央値を算出した）

SP607 試験総括報告書（5.3.5.2.4）Table 16

表 2.7.6.8.3-7　MTD の分布

ラコサミド MTD	FAS N=90	PPS N=37
	例数 (%)	
耐量なし	3 (3)	0
100 mg/日	9 (10)	3 (8)
200 mg/日	16 (18)	8 (22)
300 mg/日	18 (20)	10 (27)
400 mg/日	8 (9)	2 (5)
500 mg/日	11 (12)	5 (14)
600 mg/日	25 (28)	9 (24)

耐量なし：MTD を評価できなかった被験者

SP607 試験総括報告書（5.3.5.2.4）Table 16

（4）　有効性

1）　観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数

観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の解析は MTD 別に評価し、FAS 及び PPS を対象に実施した。また、評価期間ごとの評価は、増量期間、維持期間、維持期間の評価時、治療期間（増量期間+維持期間）について実施した。なお、欠測値については、「維持期間の評価時」は LOCF（Last Observation Carried Forward）法を使い、維持期間の最終評価時、維持期間の評価がない被験者では増量期間の最終評価時を補完し、評価した。以下に、維持期間の評価時のみを示す。

観察期間及び維持期間の評価時における 28 日あたりの部分発作発現回数と観察期間からの変化量を MTD 別に表 2.7.6.8.3-8 に示した。

ラコサミド投与例全体の観察期間における 28 日あたりの部分発作回数の中央値は 11.20 回で、平均値は 26.95 回だった。各投与量における中央値は 7.47～18.04 回だった。

一方、ラコサミド投与量全体の維持期間の評価時における 28 日あたりの部分発作回数の中央値は 7.82 回で、平均値は 26.50 回だった。各投与量における中央値は 5.00～16.00 回だった。

維持期間の評価時ではすべての投与量において部分発作回数の中央値に減少がみられた。維持期間の評価時における観察期間からの 28 日あたりの部分発作回数の変化量（中央値）は、ラコサミド投与例全体で−3.88 回（p<0.001）、600 mg/日で−6.00 回（p=0.002）であり、統計学的に有意だった。

表 2.7.6.8.3-8　MTD 別の 28 日あたりの部分発作回数及び変化量：FAS

ラコサミド MTD	28 日あたりの部分発作回数						観察期間からの変化量		
	観察期間			維持期間の評価時					
	N	中央値 (最小値 – 最大値)	平均値 ± 標準偏差	N	中央値 (最小値 – 最大値)	平均値 ± 標準偏差	N	中央値 (最小値 – 最大値)	平均値 ± 標準偏差
全体	87	11.20 (3.3 – 243.6)	26.95 ± 43.466	86	7.82 (0.0 – 397.6)	26.50 ± 55.983	86	−3.88 [a)] (−97.0 – 154.0)	−0.55 ± 29.727
100 mg/日	9	7.47 (3.9 – 243.6)	40.52 ± 78.196	8	7.59 (1.9 – 397.6)	62.43 ± 136.375	8	−1.39 (−13.3 – 154.0)	19.22 ± 55.515
200 mg/日	16	11.12 (4.0 – 198.0)	29.59 ± 50.027	16	8.58 (0.0 – 192.0)	25.34 ± 47.687	16	−-4.39 (−25.0 – 24.0)	−4.25 ± 10.443
300 mg/日	18	9.13 (3.7 – 93.0)	19.28 ± 25.538	18	10.06 (0.0 – 106.8)	22.38 ± 30.263	18	−1.46 (−35.2 – 100.1)	3.10 ± 26.713
400 mg/日	8	18.04 (5.2 – 83.0)	23.67 ± 25.486	8	16.00 (2.0 – 55.2)	20.96 ± 20.002	8	−2.26 (−34.7 – 24.2)	−2.71 ± 16.010
500 mg/日	11	12.00 (7.5 – 127.0)	30.71 ± 36.761	11	13.00 (0.0 – 215.0)	39.73 ± 67.147	11	−4.53 (−9.4 – 148.0)	9.02 ± 46.208
600 mg/日	25	12.00 (3.3 – 178.0)	25.30 ± 42.688	25	5.00 (0.0 – 139.0)	14.66 ± 30.494	25	−6.00 [a)] (−97.0 – 5.7)	−10.64 ± 19.847

a)　p<0.01

SP607 試験総括報告書（5.3.5.2.4）Table 17

維持期間の評価時における観察期間からの 28 日あたりの部分発作発現回数の変化率を MTD 別に表 2.7.6.8.3-9 に示した。

維持期間の評価時における観察期間からの 28 日あたりの部分発作回数の変化率（中央値）はラコサミド投与例全体で−31.81%、600 mg/日で−53.98%だった。また、300 mg/日は−25.83%だった。

表 2.7.6.8.3-9　MTD 別の 28 日あたりの部分発作回数の変化率：FAS

ラコサミド MTD	28 日あたりの部分発作回数 維持期間の評価時			観察期間からの変化率 (%)		
	N	中央値	平均値 ± 標準偏差	N	中央値	平均値 ± 標準偏差
全体	86	7.82	26.50 ± 55.983	86	−31.81	0.89 ± 177.455
100 mg/日	8	7.59	62.43 ± 136.375	8	−18.13	33.38 ± 125.327
200 mg/日	16	8.58	25.34 ± 47.687	16	−28.94	−17.13 ± 56.561
300 mg/日	18	10.06	22.38 ± 30.263	18	−25.83	76.43 ± 357.966
400 mg/日	8	16.00	20.96 ± 20.002	8	−17.45	−9.46 ± 47.942
500 mg/日	11	13.00	39.73 ± 67.147	11	−19.34	−13.63 ± 85.942
600 mg/日	25	5.00	14.66 ± 30.494	25	−53.98	−42.67 ± 58.975

SP607 試験総括報告書（5.3.5.2.4）Table 19

2）　発作型別の観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数

観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数について発作型別の解析を MTD 別に評価し、FAS を対象に実施した。

単純部分発作の被験者では維持期間の評価時における観察期間からの 28 日あたりの部分発作回数の変化率（中央値）は、ラコサミド投与例全体で−12.14%だった。200 mg/日、500 mg/日、600 mg/日では変化率の減少がみられたが、100 mg/日、300 mg/日、400 mg/日では増加した。

複雑部分発作の被験者では維持期間の評価時における観察期間からの 28 日あたりの部分発作回数の変化率（中央値）は、ラコサミド投与例全体で−44.67%だった。また、すべての投与量で変化率の減少がみられ、600 mg/日では−74.55%だった。

二次性全般化発作の被験者では維持期間の評価時における観察期間からの 28 日あたりの部分発作回数の変化率（中央値）は、ラコサミド投与例全体で−28.75%だった。400 mg/日を除くすべての投与量に、変化率の減少がみられた。

複雑部分発作 + 二次性全般化発作の被験者では維持期間の評価時における観察期間からの 28 日あたりの部分発作回数の変化率（中央値）は、ラコサミド投与例全体で−39.84%だった。また、すべての投与量で変化率の減少がみられ、600 mg/日では−74.11%だった。

3）　観察期間に対する維持期間のレスポンダーレート

維持期間の部分発作回数が観察期間に比べ減少又は増加した被験者の割合の解析を MTD 別に評価し、FAS 及び PPS を対象に実施した。

維持期間の評価時のレスポンダーレートを MTD 別に表 2.7.6.8.3-10 に示した。

維持期間の評価時におけるラコサミド投与例全体での 25%レスポンダーレートは 56%（95%信頼区間：45～67）、50%レスポンダーレートは 33%（95%信頼区間：23～44）、75%レスポンダーレートは 15%（95%信頼区間：8～24）だった。

最大用量の 600 mg/日では 25%レスポンダーレートは 76%（95%信頼区間：55～91）、50%レスポンダーレートは 56%（95%信頼区間：35～76）だった。

300 mg/日では25%レスポンダーレートは50%（95%信頼区間：26～74）、50%レスポンダーレートは22%（95%信頼区間：6～48）だった。

表 2.7.6.8.3-10　MTD別の維持期間の評価時のレスポンダーレート：FAS

	ラコサミドMTD						
	全体 N=87	100 mg/日 N=9	200 mg/日 N=16	300 mg/日 N=18	400 mg/日 N=8	500 mg/日 N=11	600 mg/日 N=25
例数	86	8	16	18	8	11	25
≥75%減少、例数 (%)	13 (15)	0	2 (13)	2 (11)	0	1 (9)	8 (32)
95%信頼区間	8, 24	0, 37	2, 38	1, 35	0, 37	0, 41	15, 54
≥50%減少、例数 (%)	28 (33)	3 (38)	2 (13)	4 (22)	1 (13)	4 (36)	14 (56)
95%信頼区間	23, 44	9, 76	2, 38	6, 48	0, 53	11, 69	35, 76
≥25%減少、例数 (%)	48 (56)	3 (38)	9 (56)	9 (50)	3 (38)	5 (45)	19 (76)
95%信頼区間	45, 67	9, 76	30, 80	26, 74	9, 76	17, 77	55, 91
減少なし、例数 (%)	22 (26)	2 (25)	4 (25)	4 (22)	3 (38)	4 (36)	5 (20)
95%信頼区間	17, 36	3, 65	7, 52	6, 48	9, 76	11, 69	7, 41
≥25%増加、例数 (%)	16 (19)	3 (38)	3 (19)	5 (28)	2 (25)	2 (18)	1 (4)
95%信頼区間	11, 28	9, 76	4, 46	10, 53	3, 65	2, 52	0, 20

SP607 試験総括報告書（5.3.5.2.4）Table 27

4）　発作消失した被験者の割合

維持期間を通じて発作消失した被験者の解析をMTD別に評価し、FAS及びPPSを対象に実施した。

発作消失した被験者数をMTD別に表 2.7.6.8.3-11 に示した。

維持期間を通じて発作消失した被験者は、ラコサミド投与例全体で72例中7例（10%、95%信頼区間：4～19）だった。ラコサミド投与例全体及び最大用量の600 mg/日の95%信頼区間は0よりも大きく、ラコサミドの治療は有効だった。

表 2.7.6.8.3-11　MTD別の発作消失した被験者：FAS

	ラコサミドMTD						
	全体 N=87	100 mg/日 N=9	200 mg/日 N=16	300 mg/日 N=18	400 mg/日 N=8	500 mg/日 N=11	600 mg/日 N=25
維持期間を完了した被験者数	72	4	12	15	6	10	25
維持期間を通じて発作消失した被験者数 (%)	7 (10)	0	0	1 (7)	0	1 (10)	5 (20)
95%信頼区間	4, 19	0, 60	0, 26	0, 32	0, 46	0, 45	7, 41

SP607 試験総括報告書（5.3.5.2.4）Table 33

5） 発作消失日数の割合

維持期間中の発作消失日数の解析を MTD 別に評価し、FAS 及び PPS を対象に実施した。

観察期間及び維持期間の評価時の発作消失日数の割合と観察期間からの変化量を MTD 別に表 2.7.6.8.3-12 に示した。

ラコサミド投与例全体の観察期間の発作消失日数の割合の中央値は 74.1%で、平均値は 61.6%だった。

維持期間の評価時ではすべての投与量において発作消失日数の割合の変化量（中央値）に増加がみられた（0.7～10.7%）。維持期間の評価時における観察期間からの発作消失日数の割合の変化量（中央値）は、ラコサミド投与例全体で 6.4%（p<0.001）、600 mg/日で 10.7%（p=0.003）であり、統計学的に有意だった。また、200 mg/日も 6.3%（p=0.007）で統計学的に有意だった。

なお、300 mg/日の維持期間の評価時における観察期間からの発作消失日数の割合の変化量（中央値）は 3.1%だった。

表 2.7.6.8.3-12　MTD 別の維持期間中の発作消失日数の割合：FAS

ラコサミド MTD	発作消失日数の割合 (%)						観察期間からの変化量 (%)		
	観察期間			維持期間の評価時					
	N	中央値	平均値 ± 標準偏差	N	中央値	平均値 ± 標準偏差	N	中央値	平均値 ± 標準偏差
全体	87	74.1	61.6 ± 26.76	86	81.5	67.8 ± 30.93	86	6.4 [a)]	6.3 ± 16.97
100 mg/日	9	76.7	60.3 ± 33.76	8	72.9	57.3 ± 39.19	8	3.4	−1.2 ± 17.81
200 mg/日	16	73.4	60.7 ± 30.43	16	82.3	69.8 ± 29.70	16	6.3 [a)]	9.1 ± 13.32
300 mg/日	18	78.7	69.7 ± 20.29	18	81.5	69.5 ± 26.60	18	3.1	−0.1 ± 21.53
400 mg/日	8	56.9	54.3 ± 28.90	8	60.0	57.0 ± 32.26	8	3.7	2.6 ± 9.23
500 mg/日	11	64.3	50.9 ± 25.13	11	75.0	57.8 ± 38.13	11	0.7	6.8 ± 17.02
600 mg/日	25	77.4	64.0 ± 26.13	25	85.7	76.4 ± 27.83	25	10.7 [a)]	12.4 ± 15.64

a)　p<0.01

SP607 試験総括報告書（5.3.5.2.4）Table 35

（5） QOL（ヘルスアウトカム評価）

維持期間の評価時における観察期間からの QOLIE-31 の変化量（中央値）は、ラコサミド投与例全体で 0.56 ポイントだった。いずれの投与量も治療期間における観察期間への QOLIE-31 の変化量に有意差はなかった。

（6） 薬物動態

1） 血漿中ラコサミド濃度

本治験でのラコサミドの血漿中濃度は、これまでの試験結果と同様であった。ラコサミドの増量に伴い、血漿中濃度は用量比例的に上昇した。

2）　併用抗てんかん薬

ラコサミドは、併用したカルバマゼピン等を含む抗てんかん薬（ガバペンチン、ラモトリギン、oxcarbazepine、フェニトイン、ゾニサミド、レベチラセタム）の薬物濃度に影響をあたえなかった。

（7）　安全性

1）　曝露状況

治療期間（増量期間、維持期間）及び減量期間におけるラコサミドの投与量別の曝露期間及び全曝露量を表 2.7.6.8.3-13 に示した。

ラコサミド投与例全体の曝露期間の中央値は、69.0 日であった。また、全曝露量の中央値は 20600.0 mg であった。

表 2.7.6.8.3-13　治療期間（増量期間、維持期間）及び減量期間における ラコサミドの投与量別の曝露期間及び全曝露量：SS

	ラコサミド投与量						
	全体 N=91	100 mg/日 N=91	200 mg/日 N=85	300 mg/日 N=79	400 mg/日 N=66	500 mg/日 N=48	600 mg/日 N=34
曝露期間 (日)							
平均値 ± 標準偏差	59.8 ± 21.19	9.0 ± 6.71	13.4 ± 12.55	14.1 ± 13.74	10.9 ± 11.75	13.3 ± 15.45	28.6 ± 13.62
中央値	69.0	7.5	7.0	7.5	7.0	7.0	34.5
最小値 – 最大値	1 – 91	1 – 44	1 – 53	2 – 52	1 – 53	1 – 58	1 – 44
全曝露量 (mg)							
平均値 ± 標準偏差	20249.2 ± 11534.56	904.9 ± 670.66	2677.6 ± 2510.14	4239.9 ± 4122.41	4375.8 ± 4700.18	6666.7 ± 7726.94	17170.6 ± 8173.92
中央値	20600.0	750.0	1400.0	2250.0	2800.0	3500.0	20700.0
最小値 – 最大値	50 – 39150	50 – 4350	100 – 10600	450 – 15600	200 – 21000	250 – 28750	600 – 26100

注：曝露期間は治療期間及び減量期間中の「治験薬最終投与日−治験薬初回投与日+1」より求めた

SP607 試験総括報告書（5.3.5.2.4）Table 41、Table 42

2）　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。治験薬投与開始後に発現した有害事象を、発現時の投与量別に集計した。

治験薬との因果関係の判定は、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

治験薬投与開始後の有害事象発現例数の概要を表 2.7.6.8.3-14 に示した。

ラコサミドを投与した 91 例のうち、84 例（92%）に有害事象が発現した。

表 2.7.6.8.3-14　有害事象発現例数の概要：SS

	有害事象発現時のラコサミドの投与量						
	全体 N=91	100 mg/日 N=91	200 mg/日 N=85	300 mg/日 N=79	400 mg/日 N=66	500 mg/日 N=48	600 mg/日 N=34
	例数 (%)						
有害事象	84 (92)	47 (52)	34 (40)	45 (57)	33 (50)	25 (52)	18 (53)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	78 (86)	36 (40)	27 (32)	35 (44)	25 (38)	21 (44)	13 (38)
死亡	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	5 (5)	1 (1)	0	3 (4)	2 (3)	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	11 (12)	3 (3)	2 (2)	2 (3)	4 (6)	0	0

SP607 試験総括報告書（5.3.5.2.4）Table 45、Table 47、Listing 10、Listing 11、12.2.1 項

ii)　比較的よくみられる有害事象

治療期間（増量期間及び維持期間）及び減量期間中に、ラコサミド投与例全体において 2%以上発現した有害事象を表 2.7.6.8.3-15 に示した。

ラコサミド投与例全体において、最も多く認められた器官別大分類は「中枢・末梢神経系障害」で、66 例（73%）に少なくとも 1 事象が発現しており、すべての投与量においても「中枢・末梢神経系障害」が最も多く認められた。ラコサミド投与例全体で多く認められた有害事象は、浮動性めまい（57%）、複視（23%）、傾眠（19%）、疲労（18%）及び頭痛（18%）であった。

表 2.7.6.8.3-15　ラコサミド投与例全体で 2%以上発現した有害事象：SS

器官別大分類 基本語	有害事象発現時のラコサミドの投与量						
	全体 N=91	100 mg/日 N=91	200 mg/日 N=85	300 mg/日 N=79	400 mg/日 N=66	500 mg/日 N=48	600 mg/日 N=34
	例数 (%)						
すべての有害事象	84 (92)	47 (52)	34 (40)	45 (57)	33 (50)	25 (52)	18 (53)
自律神経系障害	16 (18)	3 (3)	3 (4)	6 (8)	3 (5)	2 (4)	2 (6)
嘔吐	6 (7)	1 (1)	2 (2)	3 (4)	0	0	1 (3)
食欲不振	3 (3)	0	1 (1)	0	1 (2)	0	1 (3)
下痢	3 (3)	1 (1)	0	0	1 (2)	1 (2)	0
口内乾燥	3 (3)	1 (1)	0	2 (3)	0	1 (2)	0
失神	3 (3)	1 (1)	0	0	1 (2)	0	1 (3)
一般的全身障害	35 (38)	17 (19)	5 (6)	6 (8)	8 (12)	4 (8)	4 (12)
疲労	16 (18)	8 (9)	3 (4)	2 (3)	5 (8)	1 (2)	0
事故 NOS	13 (14)	3 (3)	2 (2)	2 (3)	3 (5)	3 (6)	2 (6)
無力症	3 (3)	2 (2)	0	0	1 (2)	0	0
胸痛	3 (3)	1 (1)	0	1 (1)	0	0	1 (3)
ほてり	3 (3)	1 (1)	0	1 (1)	1 (2)	0	0
疼痛	2 (2)	1 (1)	0	0	0	0	1 (3)
中枢・末梢神経系障害	66 (73)	21 (23)	17 (20)	26 (33)	24 (36)	13 (27)	8 (24)
浮動性めまい	52 (57)	9 (10)	11 (13)	20 (25)	12 (18)	10 (21)	5 (15)
頭痛	16 (18)	8 (9)	4 (5)	5 (6)	3 (5)	0	0
運動失調	12 (13)	2 (2)	0	3 (4)	5 (8)	0	2 (6)
振戦	9 (10)	2 (2)	4 (5)	1 (1)	1 (2)	1 (2)	1 (3)
会話障害	7 (8)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	3 (5)	1 (2)	0
不随意性筋収縮	6 (7)	2 (2)	0	3 (4)	0	1 (2)	1 (3)
錯感覚	6 (7)	1 (1)	0	2 (3)	2 (3)	1 (2)	1 (3)
眼振	5 (5)	2 (2)	0	2 (3)	0	0	1 (3)
痙攣	4 (4)	1 (1)	0	1 (1)	2 (3)	0	0
歩行異常	4 (4)	0	1 (1)	0	1 (2)	3 (6)	0
錯乱	3 (3)	0	0	0	0	0	3 (9)
協調運動異常	3 (3)	1 (1)	0	0	1 (2)	1 (2)	0
感覚鈍麻	2 (2)	2 (2)	0	1 (1)	0	0	0
消化管障害	23 (25)	7 (8)	7 (8)	5 (6)	3 (5)	2 (4)	4 (12)
悪心	9 (10)	2 (2)	0	3 (4)	0	2 (4)	2 (6)
腹痛	5 (5)	2 (2)	1 (1)	0	2 (3)	0	0
便秘	5 (5)	1 (1)	2 (2)	1 (1)	0	0	2 (6)
消化不良	3 (3)	1 (1)	1 (1)	0	0	0	1 (3)
鼓腸	2 (2)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0	0	0
聴覚・前庭障害	2 (2)	0	1 (1)	0	1 (2)	0	1 (3)
耳の障害 NOS	2 (2)	0	1 (1)	0	1 (2)	0	1 (3)

事象名：1993 年版 WHO-ART

SP607 試験総括報告書（5.3.5.2.4）Table 45

表 2.7.6.8.3-15　ラコサミド投与例全体で 2%以上発現した有害事象：SS（続き）

器官別大分類 基本語	有害事象発現時のラコサミドの投与量						
	全体 N=91	100 mg/日 N=91	200 mg/日 N=85	300 mg/日 N=79	400 mg/日 N=66	500 mg/日 N=48	600 mg/日 N=34
	例数 (%)						
代謝・栄養障害	6 (7)	2 (2)	2 (2)	1 (1)	1 (2)	0	0
浮腫	2 (2)	0	1 (1)	0	1 (2)	0	0
筋・骨格系障害	6 (7)	1 (1)	0	4 (5)	0	1 (2)	1 (3)
病的骨折	3 (3)	0	0	2 (3)	0	0	1 (3)
関節痛	2 (2)	1 (1)	0	1 (1)	0	0	0
精神障害	35 (38)	12 (13)	5 (6)	6 (8)	6 (9)	6 (13)	5 (15)
傾眠	17 (19)	5 (5)	3 (4)	2 (3)	2 (3)	4 (8)	2 (6)
健忘	8 (9)	1 (1)	2 (2)	1 (1)	1 (2)	1 (2)	2 (6)
不安	3 (3)	2 (2)	0	1 (1)	0	0	0
情動不安定	3 (3)	0	1 (1)	0	1 (2)	0	1 (3)
不眠症	3 (3)	1 (1)	0	0	1 (2)	0	1 (3)
集中力障害	2 (2)	2 (2)	0	0	0	0	0
リビドー減退	2 (2)	0	0	0	0	1 (2)	1 (3)
思考異常	2 (2)	0	0	0	1 (2)	1 (2)	0
抵抗機構障害	3 (3)	0	1 (1)	0	1 (2)	0	1 (3)
ウイルス感染	2 (2)	0	1 (1)	0	0	0	1 (3)
呼吸器系障害	19 (21)	6 (7)	1 (1)	6 (8)	1 (2)	1 (2)	5 (15)
上気道感染	12 (13)	3 (3)	1 (1)	5 (6)	0	0	3 (9)
咽頭炎	4 (4)	2 (2)	0	1 (1)	1 (2)	0	0
皮膚・皮膚付属器障害	15 (16)	5 (5)	2 (2)	3 (4)	1 (2)	4 (8)	1 (3)
発疹	8 (9)	3 (3)	0	2 (3)	0	2 (4)	1 (3)
ざ瘡	2 (2)	0	0	1 (1)	0	1 (2)	0
そう痒症	2 (2)	1 (1)	0	0	1 (2)	0	0
紅斑性皮疹	2 (2)	0	2 (2)	0	0	0	0
血管（心臓外）障害	2 (2)	2 (2)	0	0	0	0	0
紫斑	2 (2)	2 (2)	0	0	0	0	0
視覚障害	32 (35)	4 (4)	9 (11)	9 (11)	5 (8)	6 (13)	4 (12)
複視	21 (23)	2 (2)	6 (7)	6 (8)	4 (6)	5 (10)	1 (3)
視覚異常	11 (12)	2 (2)	5 (6)	2 (3)	1 (2)	1 (2)	1 (3)
眼の異常	3 (3)	0	0	1 (1)	0	1 (2)	1 (3)

事象名：1993 年版 WHO-ART

SP607 試験総括報告書（5.3.5.2.4）Table 45

iii) 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

治療期間（増量期間及び維持期間）及び減量期間中に、ラコサミド投与例全体において 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を表 2.7.6.8.3-16 に示した。

ラコサミド投与例全体において、治験薬との因果関係が否定できない有害事象で最も多く認められた器官別大分類は「中枢・末梢神経系障害」で、65 例（71%）に少なくとも 1 事象が発現しており、すべての投与量においても「中枢・末梢神経系障害」が最も多く認められた。ラコサミド投与例全体で多く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（56%）、複視（22%）、疲労（16%）、傾眠（16%）及び頭痛（14%）であった。

表 2.7.6.8.3-16　ラコサミド投与例全体で 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：SS

器官別大分類 基本語	有害事象発現時のラコサミドの投与量						
	全体 N=91	100 mg/日 N=91	200 mg/日 N=85	300 mg/日 N=79	400 mg/日 N=66	500 mg/日 N=48	600 mg/日 N=34
	例数 (%)						
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	78 (86)	36 (40)	27 (32)	35 (44)	25 (38)	21 (44)	13 (38)
自律神経系障害	10 (11)	2 (2)	1 (1)	5 (6)	2 (3)	1(2)	2 (6)
嘔吐	4 (4)	1 (1)	1 (1)	2 (3)	0	0	1 (3)
食欲不振	2 (2)	0	0	0	1 (2)	0	1 (3)
口内乾燥	3 (3)	1 (1)	0	2 (3)	0	1 (2)	0
失神	3 (3)	1 (1)	0	0	1 (2)	0	1 (3)
一般的全身障害	21 (23)	11 (12)	3 (4)	3 (4)	7 (11)	0	2 (6)
疲労	15 (16)	8 (9)	3 (4)	2 (3)	5 (8)	0	0
事故 NOS	2 (2)	1 (1)	0	0	1 (2)	0	1 (3)
無力症	2 (2)	1 (1)	0	0	1 (2)	0	0
ほてり	3 (3)	1 (1)	0	1 (1)	1 (2)	0	0
中枢・末梢神経系障害	65 (71)	20 (22)	17 (20)	25 (32)	21 (32)	13 (27)	7 (21)
浮動性めまい	51 (56)	9 (10)	10 (12)	20 (25)	12 (18)	10 (21)	4 (12)
頭痛	13 (14)	7 (8)	4 (5)	4 (5)	1 (2)	0	0
運動失調	11 (12)	2 (2)	0	3 (4)	5 (8)	0	1 (3)
振戦	8 (9)	2 (2)	3 (4)	1 (1)	1 (2)	1 (2)	1 (3)
会話障害	7 (8)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	3 (5)	1 (2)	0
不随意性筋収縮	6 (7)	2 (2)	0	3 (4)	0	1 (2)	1 (3)
錯感覚	6 (7)	1 (1)	0	2 (3)	2 (3)	1 (2)	1 (3)
眼振	4 (4)	2 (2)	0	1 (1)	0	0	1 (3)
痙攣	4 (4)	1 (1)	0	1 (1)	2 (3)	0	0
歩行異常	4 (4)	0	1 (1)	0	1 (2)	3 (6)	0
錯乱	2 (2)	0	0	0	0	0	2 (6)
協調運動異常	3 (3)	1 (1)	0	0	1 (2)	1 (2)	0

事象名：1993 年版 WHO-ART

SP607 試験総括報告書（5.3.5.2.4）Table 47

表 2.7.6.8.3-16　ラコサミド投与例全体で 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：SS（続き）

器官別大分類 基本語	有害事象発現時のラコサミドの投与量						
	全体 N=91	100 mg/日 N=91	200 mg/日 N=85	300 mg/日 N=79	400 mg/日 N=66	500 mg/日 N=48	600 mg/日 N=34
	例数 (%)						
消化管障害	14 (15)	5 (5)	4 (5)	4 (5)	1 (2)	1 (2)	2 (6)
悪心	7 (8)	2 (2)	0	3 (4)	0	1 (2)	1 (3)
腹痛	2 (2)	1 (1)	0	0	1 (2)	0	0
便秘	3 (3)	0	2 (2)	1 (1)	0	0	1 (3)
消化不良	3 (3)	1 (1)	1 (1)	0	0	0	1 (3)
鼓腸	2 (2)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0	0	0
精神障害	30 (33)	8 (9)	5 (6)	6 (8)	5 (8)	6 (13)	3 (9)
傾眠	15 (16)	3 (3)	3 (4)	2 (3)	1 (2)	4 (8)	2 (6)
健忘	7 (8)	1 (1)	2 (2)	1 (1)	1 (2)	1 (2)	1 (3)
不安	2 (2)	1 (1)	0	1 (1)	0	0	0
情動不安定	2 (2)	0	0	0	1 (2)	0	1 (3)
不眠症	3 (3)	1 (1)	0	0	1 (2)	0	1 (3)
集中力障害	2 (2)	2 (2)	0	0	0	0	0
思考異常	2 (2)	0	0	0	1 (2)	1 (2)	0
皮膚・皮膚付属器障害	10 (11)	3 (3)	1 (1)	3 (4)	1 (2)	2 (4)	1 (3)
発疹	4 (4)	1 (1)	0	2 (3)	0	0	1 (3)
そう痒症	2 (2)	1 (1)	0	0	1 (2)	0	0
視覚障害	30 (33)	4 (4)	9 (11)	8 (10)	5 (8)	6 (13)	3 (9)
複視	20 (22)	2 (2)	6 (7)	6 (8)	4 (6)	5 (10)	0
視覚異常	11 (12)	2 (2)	5 (6)	2 (3)	1 (2)	1 (2)	1 (3)
眼の異常	2 (2)	0	0	0	0	1 (2)	1 (3)

事象名：1993 年版 WHO-ART

SP607 試験総括報告書（5.3.5.2.4）Table 47

iv)　重症度別の有害事象

治療期間（増量期間及び維持期間）及び減量期間中に、ラコサミド投与例全体において発現した高度の有害事象を表 2.7.6.8.3-17 に示した。

有害事象の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であった。

表 2.7.6.8.3-17　ラコサミド投与例全体で発現した高度の有害事象：SS

器官別大分類 基本語	有害事象発現時のラコサミドの投与量						
	全体 N=91	100 mg/日 N=91	200 mg/日 N=85	300 mg/日 N=79	400 mg/日 N=66	500 mg/日 N=48	600 mg/日 N=34
	例数 (%)						
高度の有害事象	20 (22)	9 (10)	1 (1)	7 (9)	3 (5)	3 (6)	1 (3)
自律神経系障害	1 (1)	1 (1)	0	1 (1)	0	0	0
口内乾燥	1 (1)	1 (1)	0	1 (1)	0	0	0
一般的全身障害	4 (4)	3 (3)	0	0	1 (2)	0	0
疲労	2 (2)	1 (1)	0	0	1 (2)	0	0
無力症	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0	0
疼痛	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0	0
中枢・末梢神経系障害	12 (13)	4 (4)	0	5 (6)	3 (5)	2 (4)	1 (3)
浮動性めまい	9 (10)	3 (3)	0	4 (5)	1 (2)	2 (4)	1 (3)
頭痛	2 (2)	1 (1)	0	0	1 (2)	0	0
錯感覚	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	1 (1)	1 (1)	0	1 (1)	0	0	0
大発作痙攣	1 (1)	0	0	0	1 (2)	0	0
消化管障害	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0
悪心	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0	0
消化不良	1 (1)	0	1 (1)	0	0	0	0
筋・骨格系障害	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0	0
病的骨折	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0	0
精神障害	3 (3)	1 (1)	0	1 (1)	0	1 (2)	0
傾眠	2 (2)	0	0	1 (1)	0	1 (2)	0
集中力障害	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0	0
視覚障害	2 (2)	2 (2)	0	1 (1)	0	0	0
複視	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0	0
視覚異常	1 (1)	1 (1)	0	1 (1)	0	0	0

事象名：1993 年版 WHO-ART

SP607 試験総括報告書（5.3.5.2.4）Table 46

v)　発現時期別の有害事象

投与時期別の有害事象を表 2.7.6.8.3-18 に示した。

多くの被験者が維持期間及び減量期間と比べて増量期間に最初の有害事象を発現した。心拍数・心リズム障害（増量期間：0 例、維持期間：1 例、減量期間：0 例）、抵抗機構障害（増量期間：0 例、維持期間：2 例、減量期間：1 例）及び聴覚・前庭障害（増量期間：1 例、維持期間：1 例、減量期間：0 例）を除き、維持期間及び減量期間よりも増量期間に有害事象を発現した被験者が多かった。

表 2.7.6.8.3-18 投与時期別の有害事象：SS

器官別大分類 基本語	増量期間 N=88	維持期間 N=76	減量期間 N=17
	例数 (%)		
すべての有害事象	81 (92)	37 (49)	8 (47)
自律神経系障害	16 (18)	2 (3)	0
一般的全身障害	31 (35)	6 (8)	1 (6)
中枢・末梢神経系障害	63 (72)	11 (14)	4 (24)
消化管障害	21 (24)	4 (5)	0
聴覚・前庭障害	1 (1)	1 (1)	0
心拍数・心リズム障害	0	1 (1)	0
肝臓・胆管系障害	1 (1)	0	0
代謝・栄養障害	6 (7)	0	0
筋・骨格系障害	4 (5)	2 (3)	0
新生物（腫瘍）	1 (1)	0	0
血小板・出血凝血障害	1 (1)	0	0
精神障害	26 (30)	7 (9)	3 (18)
抵抗機構障害	0	2 (3)	1 (6)
呼吸器系障害	11 (13)	7 (9)	2 (12)
皮膚・皮膚付属器障害	11 (13)	5 (7)	0
その他の特殊感覚障害	1 (1)	0	0
泌尿器系障害	2 (2)	1 (1)	0
血管（心臓外）障害	2 (2)	0	0
視覚障害	27 (31)	6 (8)	0
白血球・網内系障害	1 (1)	0	0

事象名：1993 年版 WHO-ART

SP607 試験総括報告書（5.3.5.2.4）Table 48、Table 49、Table 50

vi) 死亡

本治験では、死亡は認められなかった。

vii) 重篤な有害事象

重篤な有害事象は 5 例（6 件）に認められ、1 例を除き治験薬との因果関係は否定された。治験薬との因果関係が「どちらともいえない」と判定された 1 例（脚ブロック）は、右脚ブロックの既往歴があった。

viii) 治験薬の投与中止に至った有害事象

治療期間（増量期間及び維持期間）及び減量期間中に 11 例が有害事象により治験薬の投与を中止した。治験薬の投与中止に至った有害事象は、頭痛（3 例）、浮動性めまい（2 例）、感覚鈍麻（2 例）が多く認められた。

治験薬の投与中止に至った有害事象一覧を表 2.7.6.8.3-19 に示した。

表 2.7.6.8.3-19　治験薬の投与中止に至った有害事象一覧：SS

被験者番号	年齢 (歳)/性別	有害事象名	発現時投与量 (mg/日)	投与期間 (日)	重症度	治験薬との因果関係
[redacted]	33/男	不安	50	3	軽度	どちらともいえない
[redacted]	41/男	失神	400	5.5	中等度	関連あり
[redacted]	61/女	感覚鈍麻	300	3.5	高度	どちらともいえない
[redacted]	22/女	運動失調	400	2.5	中等度	関連あり
		浮動性めまい	300	7	中等度	おそらく関連あり
		頭痛	300	7	中等度	おそらく関連あり
		消化不良	200	5.5	高度	おそらく関連あり
		視覚異常	100	7.5	中等度	関連あり
[redacted]	48/女	浮動性めまい	200	7	軽度	どちらともいえない
		頭痛	400	4.5	高度	どちらともいえない
[redacted]	57/女	感覚鈍麻	100	2	中等度	おそらく関連なし
[redacted]	41/女	紅斑性皮疹	200	14.5	中等度	関連あり
[redacted]	44/女	頭痛	200	17	中等度	おそらく関連あり
[redacted]	47/女	脚ブロック	300	36	軽度	どちらともいえない
[redacted]	29/男	大発作痙攣	400	14.5	高度	おそらく関連なし
[redacted]	61/男	無力症	100	6	高度	おそらく関連なし

事象名：1993 年版 WHO-ART

SP607 試験総括報告書（5.3.5.2.4）Listing 11、Additional Listing 10

ix)　その他の注目すべき有害事象

ラコサミド投与例全体で有害事象を発現した 84 例のうち、39 例が治験薬の減量を行った。

3)　臨床検査値

血液検査の結果に臨床的に問題となる事項は認められなかった。また、顕著な肝機能検査値異常に伴う有害事象はみられなかった。

4)　その他の安全性評価項目

i)　バイタルサイン

バイタルサインに臨床的に問題となる変動は認められなかった。

ii)　体重

全般的に臨床的に重要となる体重の変化はみられなかった。

iii) 12 誘導心電図

本治験中に 12 誘導心電図所見に重要な変動は認められなかった。1 例に脚ブロックの有害事象が発現したが、被験者は右脚ブロックの既往歴があった。

（8） 結論

本治験では被験者の 28%が 600 mg/日で MTD となり、各用量中で最も多かった。MTD の中央値は 300 mg/日だった。

有効性評価の結果より、二次性全般化発作を含む部分発作を有する患者の抗てんかん薬の併用療法としてラコサミド（100～600 mg/日）は有効であることが示された。

ラコサミドの血漿中濃度は用量比例性が認められた。また、ラコサミドは併用する他の抗てんかん薬の薬物濃度に影響を与えることはなかった。

本治験では 91 例の二次性全般化発作を含む部分発作を有する被験者にラコサミド（100～600 mg/日）を最大 91 日間投与した。有害事象の種類や頻度は市販されている抗てんかん薬と同様の結果であった。安全性の評価において、懸念は認められなかった。