目次

1. 製品開発の根拠 3
2. 生物薬剤学に関する概括評価 21
3. 臨床薬理に関する概括評価 22
4. 有効性の概括評価 26
5. 安全性の概括評価 33
6. ベネフィットとリスクに関する結論 49
7. 参考文献 53

表

表 1-1 本承認申請の概要 4
表 1-2 小児てんかん患者を対象とした LCM の臨床試験の概要 9
表 1-3 本承認申請における臨床データパッケージの構成（臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料） 16
表 1-4 日本人被験者を含む LCM のその他の適応の臨床試験 20
表 4-1 ベースラインに対する全治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率［SP848 試験（FAS）］ 29
表 4-2 観察期間（ベースライン）に対する維持期間（SP0969 試験）及び維持期間の最初の 70 日間（SP848 試験）の 28 日あたりの部分発作回数の変化率の中央値［SP0969 試験（FAS）、SP848 試験（FAS）］ 30
表 4-3 全集団の長期投与時の有効性の結果の概要［SP848 試験（FAS）］ 31
表 5-1 有害事象発現例数の概要［SP0969 試験（SS）］ 36
表 5-2 有害事象発現例数の概要［SP848 試験（SS）］ 38
表 5-3 有害事象発現例数の概要［SP847 試験（SS）］ 39

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容
AUC	Area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC(0-∞)	Area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity：無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{\tau,ss}$	Area under the plasma concentration-time curve over a dosing interval at steady state：定常状態の投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積
CL_{CR}	Creatinine clearance：クレアチニンクリアランス
CL/F	Apparent total body clearance：みかけの全身クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
C_{ss}	Average steady-state plasma concentration：定常状態の平均血漿中濃度
CTD	Common technical document：コモン・テクニカル・ドキュメント
CYP	Cytochrome P450：シトクロム P450
GCP	Good Clinical Practice：医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
FAS	Full Analysis Set：最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
LCM	Lacosamide：ラコサミド
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
OCT2	Organic cation transporter 2：有機カチオントランスポーター2
PBO	Placebo：プラセボ
PGP	P-glycoprotein：P-糖たん白質
PR	－：心電図上の P 波と R 波の間の時間
PSUR	Periodic Safety Update Reports：定期的安全性最新報告
QOL	Quality of life：生活の質
QT	－：心電図上の Q 波と T 波の間の時間
QTcB	QT interval corrected for heart rate using the Bazett method：Bazett 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using the Fridericia method：Fridericia 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔
SS	Safety Set：安全性解析対象集団
t_{max}	Time to maximum plasma concentration：最高血漿中濃度到達時間
UGT	Uridine diphosphate glucuronosyl transferase：ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
V/F	Apparent volume of distribution：みかけの分布容積
VNS	Vagus nerve stimulation：迷走神経刺激療法

1. 製品開発の根拠

ラコサミド（LCM）は、抗けいれん薬候補化合物として合成された一連の機能性アミノ酸の 1 つである。電気生理学的試験によって、LCM は時間及び電位依存的に利用可能なナトリウムチャネルの割合を減少させることで、ナトリウムチャネルの緩徐な不活性化を促進することが示されている。この結果から、ナトリウムチャネルの利用は長期的に抑制され、活性化閾値を高め、ニューロンの過剰興奮性及び発作の発現の可能性を減少させることができる。LCM の開発は、UCB BIOSCIENCES 社及び UCB グループの一員である SCHWARZ BIOSCIENCES（現 UCB 社）が実施した。

LCM は、欧州では 16 歳以上のてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する併用療法（200～400 mg/日）を適応として 2008 年 8 月に、単剤療法（200～600 mg/日）を適応として 2016 年 12 月に承認された。米国では、17 歳以上のてんかん患者の部分発作に対する併用療法（200～400 mg/日）を適応として 2008 年 10 月に、単剤療法（300～400 mg/日）を適応として 2014 年 8 月に承認された。欧州及び米国では、LCM は錠剤（50、100、150 及び 200 mg 錠）及び経口液剤（シロップ剤）（10 mg/mL）、並びに LCM を一時的に経口投与できない場合の代替療法に用いる点滴静注液（10 mg/mL）として販売されている。LCM は部分発作に対する治療を適応として、70 ヵ国以上で承認されている。

また、既承認の部分発作に対する治療の適応（併用療法及び単剤療法）を 4 歳以上の小児に拡大し、欧州では 2017 年 9 月に、米国では同年 11 月に承認された。

本邦では、LCM は、成人てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する併用療法（200～400 mg/日）を適応として 2016 年 7 月に、単剤療法（200～400 mg/日）を適応として 2017 年 8 月に承認された。本邦では LCM は錠剤（50 及び 100 mg 錠）が販売されている。

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とした多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ（PBO）対照試験 4 試験（SP667 試験、SP754 試験、SP755 試験及び EP0008 試験）では、LCM 錠を 1～3 剤の抗てんかん薬と併用投与した時の有効性が検証されている。また、LCM 錠の単剤療法の有効性は、部分発作又は全般性強直間代発作を有する成人てんかん患者を対象に、LCM 錠とカルバマゼピン徐放錠を比較した多施設共同、二重盲検、ダブルダミー、無作為化、実薬対照試験である SP0993 試験で検証されている。これらの試験の結果が、小児てんかん患者に対しても LCM は有効であると考える根拠となっている。

本承認申請は、小児てんかん患者（4 歳以上）を対象とした部分発作に対する併用療法及び単剤療法の適応拡大を目的とした医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請である。小児てんかん患者への適応拡大に伴い、従来の小児てんかん患者への使用を目的として、既存の錠剤に加えて小児用製剤の開発が必要となったことから、ドライシロップ剤を開発した。

本承認申請の概要を表 1-1 に示した。

表 1-1　本承認申請の概要

項目	内容	
販売名	ビムパット®錠 50 mg、同錠 100 mg、同ドライシロップ 10%	
申請区分	ビムパット®錠 50 mg、同錠 100 mg	医療用医薬品（6）新用量医薬品
	ビムパット®ドライシロップ 10%	医療用医薬品（6）新用量医薬品及び （8）剤形追加に係る医薬品（再審査期間中のもの）
効能・効果	てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）	
用法・用量	【ビムパット®錠 50 mg、同錠 100 mg】 成人：通常、成人にはラコサミドとして 1 日 100 mg より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて増量し、維持用量を 1 日 200 mg とするが、いずれも 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により 1 日 400 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 100 mg 以下ずつ行うこと。 小児：通常、4 歳以上の小児にはラコサミドとして 1 日 2 mg/kg より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 2 mg/kg ずつ増量し、維持用量を体重 30 kg 未満の小児には 1 日 6 mg/kg、体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児には 1 日 4 mg/kg とする。いずれも 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により体重 30 kg 未満の小児には 1 日 12 mg/kg、体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児には 1 日 8 mg/kg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 2 mg/kg 以下ずつ行うこと。ただし、体重 50 kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。 【ビムパット®ドライシロップ 10%】 成人：通常、成人にはラコサミドとして 1 日 100 mg（ドライシロップとして 1 g）より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて増量し、維持用量を 1 日 200 mg（ドライシロップとして 2 g）とするが、いずれも 1 日 2 回に分けて用時懸濁して経口投与する。なお、症状により 1 日 400 mg（ドライシロップとして 4 g）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 100 mg（ドライシロップとして 1 g）以下ずつ行うこと。 小児：通常、4 歳以上の小児にはラコサミドとして 1 日 2 mg/kg（ドライシロップとして 20 mg/kg）より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 2 mg/kg（ドライシロップとして 20 mg/kg）ずつ増量し、維持用量を体重 30 kg 未満の小児には 1 日 6 mg/kg（ドライシロップとして 60 mg/kg）、体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児には 1 日 4 mg/kg（ドライシロップとして 40 mg/kg）とする。いずれも 1 日 2 回に分けて用時懸濁して経口投与する。なお、症状により体重 30 kg 未満の小児には 1 日 12 mg/kg（ドライシロップとして 120 mg/kg）、体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児には 1 日 8 mg/kg（ドライシロップとして 80 mg/kg）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 2 mg/kg（ドライシロップとして 20 mg/kg）以下ずつ行うこと。ただし、体重 50 kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。	

本承認申請は、以下の臨床試験の結果に基づいている。

- SP0969 試験：発作コントロールが得られていない部分発作を有する 4～17 歳未満のてんかん患者を対象に、併用療法として LCM 経口製剤［経口液剤（シロップ剤）又は錠剤］を投与し

た時の有効性及び安全性を評価する第 III 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 対照、並行群間比較試験

- SP848 試験：日本人及び外国人の生後 1 ヵ月～17 歳の小児てんかん患者を対象に、併用療法として LCM 経口製剤［経口液剤（シロップ剤）又は錠剤］を長期投与した時の安全性、忍容性、有効性及び薬物動態を評価する第 II 相、多施設共同、非盲検、非対照、長期投与試験
- SP847 試験：発作コントロールが得られていない部分発作を有する生後 1 ヵ月～17 歳の小児てんかん患者を対象に、併用療法として LCM 経口液剤（シロップ剤）を投与した時の安全性、忍容性及び薬物動態を評価し、発作回数に関する予備的な有効性データを入手することとした第 II 相、多施設共同、非盲検、用量漸増試験
- EP0059 試験：日本人の健康成人男性を対象に、LCM 市販錠又は経口液剤（ドライシロップ剤）を単回投与した時の生物学的同等性を評価する第 I 相、単施設、非盲検、無作為化、単回投与、2 期クロスオーバー試験

また、母集団薬物動態解析（CL0430 解析）において、SP0969 試験、SP848 試験及び SP847 試験、並びに市販の LCM 経口製剤を小児てんかん患者に投与した第 I 相試験である SP1047 試験の血漿中 LCM 濃度データを結合し、解析した結果を小児てんかん患者に対する予定推奨用量の裏付けとして用いた。

本承認申請で用いた臨床データパッケージの詳細は 1.4 項に示した。

1.1 薬理学的分類

LCM は、抗けいれん薬候補化合物として合成された一連の機能性アミノ酸の 1 つである。LCM の作用機序は、電位依存性ナトリウムチャネルの緩徐な不活性化を選択的に促進することにより抗けいれん作用を示すと考えられている [1), 2), 3)]。

1.2 小児てんかん及びその治療の選択

1.2.1 小児てんかん

てんかんは、多彩な臨床症状があり、年齢、発作型、てんかん症候群、患者背景、てんかんによる障害、予後及び治療に対する反応等により発現する臨床症状が異なる。てんかんは、小児、成人及び高齢者又は男女を問わず幅広く発症する可能性がある。臨床的に、てんかん発作とは脳内のニューロンの過剰又は同期性の異常活動により生じる一過性の徴候及び／又は症状である [4)]。てんかんの診断は、非誘発性発作の再発により定義づけられる。てんかん発作は、臨床症状に基づいて国際抗てんかん連盟の「てんかん発作の臨床・脳波分類（1981）」に従って、部分発作（焦点発作とも呼ばれ、大脳皮質の局所を起始部位として発生する発作）と全般発作（両側の大脳半球全体から同時に始まる）に分類される。部分発作は全体の約 60%の患者に認められる最も多く発現する発作である。全般発作は約 30%の患者に認められ、残りの 10%は分類不能である [5), 6)]。

世界では 6500 万人を超える人々がてんかんに罹患していると推定される [7)]。日本てんかん学会の「てんかん白書」[8)]によると、先進国のてんかんの有病率は 0.5%～0.7%とされており、この値を本邦に当てはめると約 70～90 万人がてんかんに罹患していると想定される。本邦のてんかん患者のう

ち、約 14%が 15 歳未満である[9]。このため、本邦の小児てんかん総患者数は、約 9.8～12.6 万人と推定される。15 歳までの小児のてんかん発症率は、全体で 30～397／10 万人・年であり、年齢によって異なる[10),11),12)]。発症率は生後 1 年以内が最も高く、小児期を通して減少する。10～19 歳のてんかん発症率が 35～58／10 万人･年であるのに対して､生後 1 年以内のてんかん発症率は 56.8～318／10 万人・年である[10),12)]。いくつかの臨床研究において、部分発作又は局在関連性てんかんの占める割合は、てんかん発症例の 20%～66%であり、小児及び成人てんかん患者のいずれにおいても最も多く認められる発作型である[13),14),15)]。

小児のてんかん有病率は、15 歳までが 10 万人あたり 400～4000 人で[11)]、7 歳までが 10 万人あたり 200～300 人、11～15 歳が 10 万人あたり 400～600 人と、年齢と共に増加する[11)]。性別によるてんかん発症率及び有病率の差について報告された臨床研究では、ほとんどの研究結果で女性より男性のてんかん発症率及び有病率が高かった[12)]。性別のてんかん発症率は年齢によって異なり、5 歳以前は女性が約 30%～60%高かったが、幼少期後期及び青年期は男性が 10%～20%高い傾向であった[6),16)]。

ある臨床研究では、成人てんかん患者は、社会経済的地位の低さとてんかんリスクの増加に関連が認められるが、小児てんかん患者では認められないことが示された[17)]。人種や民族が小児のてんかんのリスクに与える影響を示すデータは極めて少ない。大部分の小児てんかん患者（約 55%～75%）では、発症の原因が不明であり[11)]、残りの小児てんかん患者の発症の原因は、先天性奇形、代謝異常、外傷及び中枢神経系感染である[13),18),19)]。最初の非誘発性の局在性又は全般性強直間代発作を発現した小児を対象に実施した 8 年間の追跡調査では、最初の発現からの再発の累積リスクは 5 年では 42%であり、5 年後に再発が認められた割合は、全再発例の 3%のみであった[20)]。ある臨床研究では、寛解率は 50%～80%であると報告された[11),21)]。発作の寛解達成の可能性、又は抗てんかん薬の投与中止の可能性は、てんかんの種類、病因、その他の神経疾患の有無及び治療に対する初期反応によって異なる。

小児てんかん患者の死亡率は一般の小児と比べて高い。生後 1 ヵ月～16 歳までの小児てんかん患者を対象に実施した 5 年間の追跡調査では、死亡率は 3.8／1000 人・年であった[22)]。この結果は一般の小児と比べて 7 倍高かった（95%信頼区間：2.4～11.5）。死亡率の増加をもたらす要因の 1 つに、てんかんにおける突然死があり、小児てんかん患者での発生率は 2／1 万人・年と推定される[23)]。

小児てんかん患者集団では、症状、病因、予後及び治療に対する反応、及びてんかん発作の影響に顕著な差がみられる。部分てんかんの病因は、特発性（おそらく遺伝因子に関連）、症候性（特定可能な過去の脳損傷又は脳症）又は潜因性（特定可能な脳病変又は異常がない）であると考えられる。部分発作は、発作時の意識減損の有無及び全身けいれんへの進行の有無に基づいて分類される。

- 単純部分発作（意識減損［意識障害］なし）
- 複雑部分発作（意識減損［意識障害］を伴う：時には単純部分発作をもって始まることもある）
- 部分発作から二次的に全般化するもの（強直間代、強直又は間代発作）

部分発作の臨床所見は、自覚的な場合もあれば他覚的な場合もあり、その両方の場合もある。けいれん性の場合もあれば非けいれん性の場合もあり、発作持続時間が短い場合もあれば長時間に及ぶ場合もある。所見が目立たないものもあれば劇的かつ奇異な場合もある。通常、臨床徴候には病変部の機能が反映される（例：病変部が前頭葉の場合、局所性の運動けいれんが認められる。病変部が頭頂葉の場合、体性感覚症状が認められる。病変部が側頭葉の場合、複雑な内因感覚又は錯感覚が認められる。病変部が後頭皮質の場合、視覚症状が認められる）。部分発作では、発作発現部位及び／又は発作伝播部位の機能組織によって自覚的及び／又は他覚的症状が認められる。そのため、運動性、感覚性、精神性、感情性、認知性及び言語性の症状が単独又は様々な組み合わせで現れる可能性がある。

1.2.2 治療の選択

外科治療が有効であったり、治療を全く必要としないてんかんも一部にはあるが、ほとんどのてんかん患者は適切な薬物療法を必要としている[24),25)]。これまでに、既存の薬物治療に加え、新規の抗てんかん薬や迷走神経刺激療法（VNS）及び反応型神経刺激療法等のてんかん治療の新しい選択肢が導入された。そして、新規の抗てんかん薬は、作用機序、活性スペクトラム及び薬物動態等のいくつかの重要な点で従来の抗てんかん薬と異なっている[26)]。

てんかんの薬物療法は、標準的な治療薬の中から薬剤を選択し、単剤療法で治療を開始する。最初の単剤療法で発作が適切にコントロールできない場合は、2剤目又は3剤目の単剤療法を試みる、又は併用療法を検討することができる。併用療法では、異なる作用機序を持つ薬剤を用いることが推奨される。使用可能な既承認の抗てんかん薬は数多くあるが、現在使用可能な抗てんかん薬においても、30%を超えるてんかん患者で発作コントロールが不十分であったり、重大な副作用の発現が報告されている[27)]。そのため、より効果的で忍容性の良好な抗てんかん薬が必要とされている[28),29)]。

臨床経験では、成人てんかん患者に従来の抗てんかん薬を投与した時と同様の効果が小児でも得られる可能性が示されており、通常、小児てんかん患者の部分発作に対する既存の治療選択肢は、成人てんかん患者の治療選択肢に倣う。小児てんかん患者の抗てんかん薬の使用に関する近年の国際抗てんかん連盟の文献では、抗てんかん薬は部分発作に対する単剤療法及び併用療法を支持するエビデンスレベルに基づき分類されている[24),30)]。同文献によると、オクスカルバゼピンは、小児てんかん患者の部分発作に対する最初の単剤療法として、エビデンスレベルIの有効性（例：効果又は有効性を主要評価項目とした、治療期間が48週間以上の無作為化、二重盲検、比較対照試験）が認められる唯一の抗てんかん薬である。一方、カルバマゼピン、クロバザム、ラモトリギン、フェノバルビタール、フェニトイン、トピラマート、バルプロ酸、ビガバトリン及びゾニサミドは、小児てんかん患者の部分発作に対する単剤療法として、エビデンスレベルIIIの有効性（例：治療期間が24週間未満の無作為化、比較対照試験で、治療効果の下限値境界が30%超）を有する。併用療法では、ガバペンチン、ラモトリギン、レベチラセタム、オクスカルバゼピン及びトピラマートは、エビデンスレベルIの有効性を有する。しかし、これだけの選択肢があるにも関わらず、小児てんかん患者の25%超は、現在使用可能な抗てんかん薬では発作コントロールが不十分であったり、重大な副作用が発現することが示されており[31)]、小児てんかん患者に対して、良好なベネフィット・リスクプロファイルを持ち、効果のある抗てんかん薬の必要性は解消されていない。

1.2.3 健康上のリスク及び生活の質

成人及び小児のいずれの場合も、発作コントロールが得られていない発作は、重要な健康上のリスクを伴う。反復する発作は、脳へ不可逆性の障害をもたらす可能性がある。また、てんかん重積状態、発作が原因の危険な転倒及び意識消失等の生命に危険を及ぼす事象も起こり得る。更に、発作コントロールが得られていない患者は、QOL の低下や、発作がいつ起こるかわからないことによる心理的・精神的問題を持つことがある[32)]。

小児てんかん患者の死亡率は一般の小児と比べて 2～3 倍高く、死亡率と発作回数には関連があると多くの臨床研究で報告されている[33), 34), 35)]。生後 1 ヵ月～16 歳までの小児てんかん患者を対象に実施した 5 年間の追跡調査では、死亡率は 3.8／1000 人・年であった[22)]。この結果は一般の小児と比べて 7 倍高かった（95%信頼区間：2.4～11.5）。

てんかん患者では事故や事故死が多い[36)]。発作により直接的な肉体の傷害が生じたり、他人に危害を及ぼすこともある。疫学研究によると、一般人の自殺率が 1.1%～1.2%であるのに対して、てんかん患者では約 12%であった[37)]。原発性の気分障害を含む特定の精神疾患も自殺リスクを高める。てんかん患者では、精神疾患の合併が一般的であり、気分障害（特に大うつ病）の頻度が一貫して高いことが報告されている。また、慢性的な抗てんかん薬の投与により、まれではあるが骨髄抑制、肝不全及び中毒性皮膚反応のような危険を伴う事象のリスクが高まる。

小児てんかん患者のその他のリスクは、発作活動の進行による脳の認知機能の発達への影響や行動障害の合併がある。成人てんかん患者と比べて、小児てんかん患者では重篤な精神障害はまれである[38)]。しかし、一般の小児と比べて、小児てんかん患者のうつ病、不安、注意欠陥多動性障害、行動及び発達障害を含む精神疾患の有病率は高い[39), 40), 41)]。小児てんかん患者と一般の小児の精神疾患の有病率を比較した臨床研究では、うつ病（8%及び 2%）、不安（17%及び 3%）、注意欠陥多動性障害（23%及び 6%）、素行障害（16%及び 3%）、発育遅延（51%及び 3%）、自閉症スペクトラム障害（16%及び 1%）の有病率が小児てんかん患者で高く、一般の小児に対する小児てんかん患者の相対リスクは、社会問題が 2.16（95%信頼区間：1.61～2.90）、親の苛立ちが 2.19（95%信頼区間 1.44～3.32）であった[42)]。また、合併症がない小児てんかん患者の言語性知能指数及び全検査知能指数は、一般の小児と比較して低かった[43)]。

8～14 歳の小児てんかん患者を対象に QOL を評価した近年の文献では、発作の重症度よりも認知力、相互支援及び保護者の支援が患者の QOL に強く関連するということがわかった[44)]。これらの因子は、小児に対する抗てんかん薬の開発において注目すべき課題である。

以上のことから、LCM のような抗てんかん薬は、部分発作を有する小児てんかん患者（4 歳以上）に対して有益な治療の選択肢を提供することが可能である。

1.3 開発の経緯

1.3.1 欧州及び米国における LCM の開発の経緯

成人の様々なてんかん患者集団を対象に、LCM の特性を明らかにし、安全性及び有効性を評価するための包括的な臨床開発プログラムが実施された。当該患者集団を対象とした部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する併用療法及び単剤療法の確立された安全性及び有効性データについて示した。

LCM の小児の医薬品開発は、SP847 試験から開始した。SP847 試験は、発作コントロールが得られていない部分発作を有する生後 1 ヵ月～17 歳の小児てんかん患者を対象に、併用療法として LCM を投与した時の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する第 II 相、多施設共同、非盲検、用量漸増試験である。LCM の小児の医薬品開発は、合意された欧州の小児の臨床試験計画及び FDA により概説されている要件に従って継続している。本邦では、小児てんかん患者を対象とした臨床試験（SP848 試験）を実施した。

本承認申請において、完了又は継続中である小児てんかん患者を含む臨床試験の概要を表 1-2 に示した。

表 1-2　小児てんかん患者を対象とした LCM の臨床試験の概要

試験番号	開発の相	試験の概要	試験の実施状況 (2017 年 11 月 1 日時点)
SP847	第 II 相	部分発作を有する小児てんかん患者 (生後 1 ヵ月～17 歳) を対象に、LCM 経口液剤 (シロップ剤) の併用療法における安全性、忍容性及び薬物動態を評価する多施設共同、非盲検、用量漸増試験	完了
SP1047	第 I 相	小児てんかん患者 (生後 1 ヵ月～17 歳) を対象に、治療薬として市販の LCM 経口製剤を投与した時の薬物動態を評価する多施設共同、非盲検試験	完了
SP848	第 II 相	SP847 試験若しくは SP0966 試験から移行した、又は直接登録された小児てんかん患者 (生後 1 ヵ月～17 歳) を対象に、LCM の併用療法における安全性、忍容性、薬物動態及び有効性を評価する多施設共同、非盲検、長期継続投与試験	継続中
SP0967	第 III 相	部分発作を有する乳幼児てんかん患者 (生後 1 ヵ月～4 歳未満) を対象に、LCM の併用療法における有効性及び安全性を検討する多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 対照、並行群間比較試験	継続中
SP0969	第 III 相	部分発作を有する小児てんかん患者 (4～17 歳未満) を対象に、LCM の併用療法における有効性及び安全性を評価する多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 対照、並行群間比較試験	完了
EP0034	第 III 相	SP0967 試験又は SP0969 試験から移行した部分発作を有する小児てんかん患者 (生後 1 ヵ月～17 歳) を対象に、LCM の併用療法における安全性及び有効性を評価する多施設共同、非盲検、長期継続投与試験	継続中
EP0060	第 II/III 相	小児てんかん患者 (4～17 歳未満) を対象に、LCM 点滴静注液を投与した時の安全性及び忍容性を検討する多施設共同、非盲検試験	継続中

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

表 1-2　小児てんかん患者を対象とした LCM の臨床試験の概要（続き）

試験番号	開発の相	試験の概要	試験の実施状況 (2017 年 11 月 1 日時点)
SP0966	第 II 相	全般発作に関連したてんかん症候群を有する小児てんかん患者 (生後 1 ヵ月～18 歳未満) を対象に、LCM の併用療法における安全性及び有効性を検討する多施設共同、非盲検、探索的試験	継続中
SP0982	第 III 相	コントロールが不十分な全般性強直間代発作を有する小児 (4 歳以上) 及び成人特発性全般てんかん患者を対象に、LCM の併用療法における有効性及び安全性を検討する多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 対照、並行群間比較試験	継続中
EP0012	第 III 相	SP0982 試験から移行したコントロールが不十分な全般性強直間代発作を有する小児 (4 歳以上) 及び成人特発性全般てんかん患者を対象に、LCM の長期併用療法における安全性及び有効性を検討する多施設共同、非盲検、継続投与試験	継続中

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

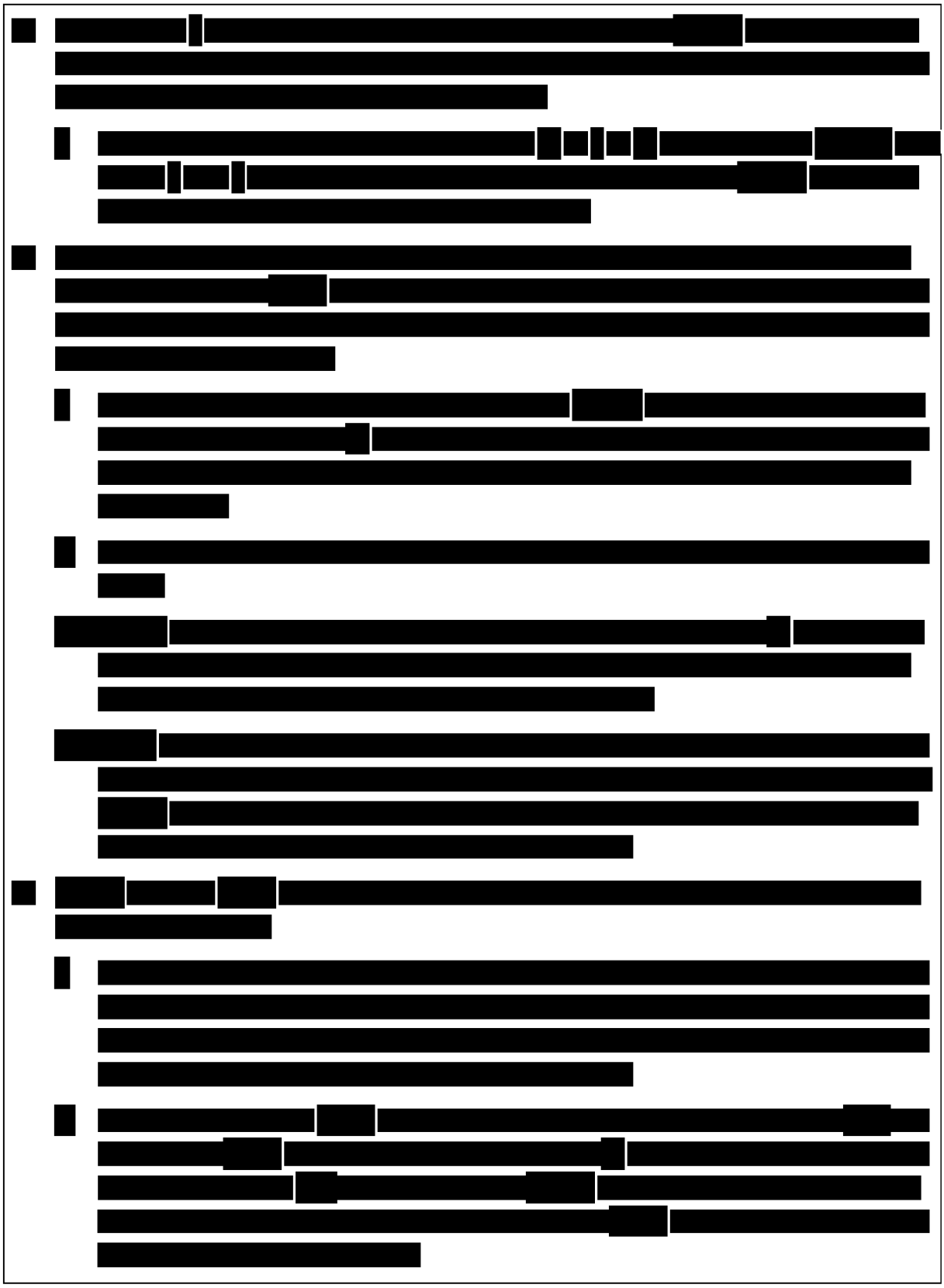
1.3.2　対面助言の経緯及び主な医薬品医療機器総合機構の見解

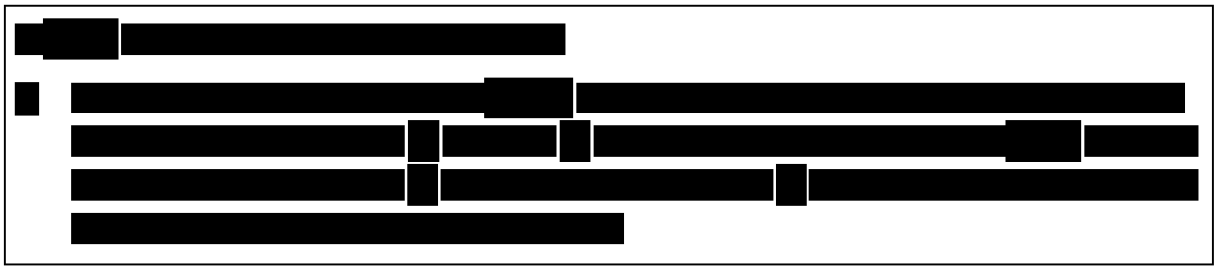
本邦では、海外での開発経緯及び開発状況を踏まえた LCM の小児併用療法の適応取得に関する開発戦略について、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）と医薬品対面助言［区分：医薬品[redacted]相談（オーファン以外）、実施日：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、薬機審長発第[redacted]号］を実施した。

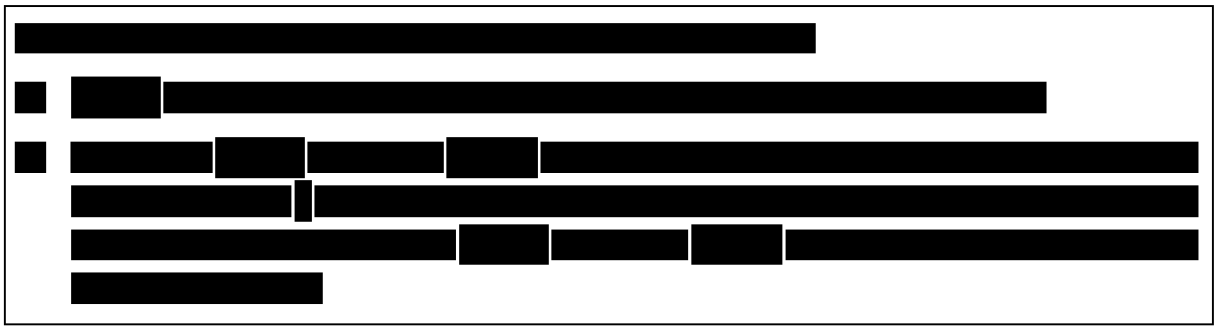
当該医薬品対面助言では、[redacted]について協議した。

機構からの主な助言を以下に示した。

[redacted]







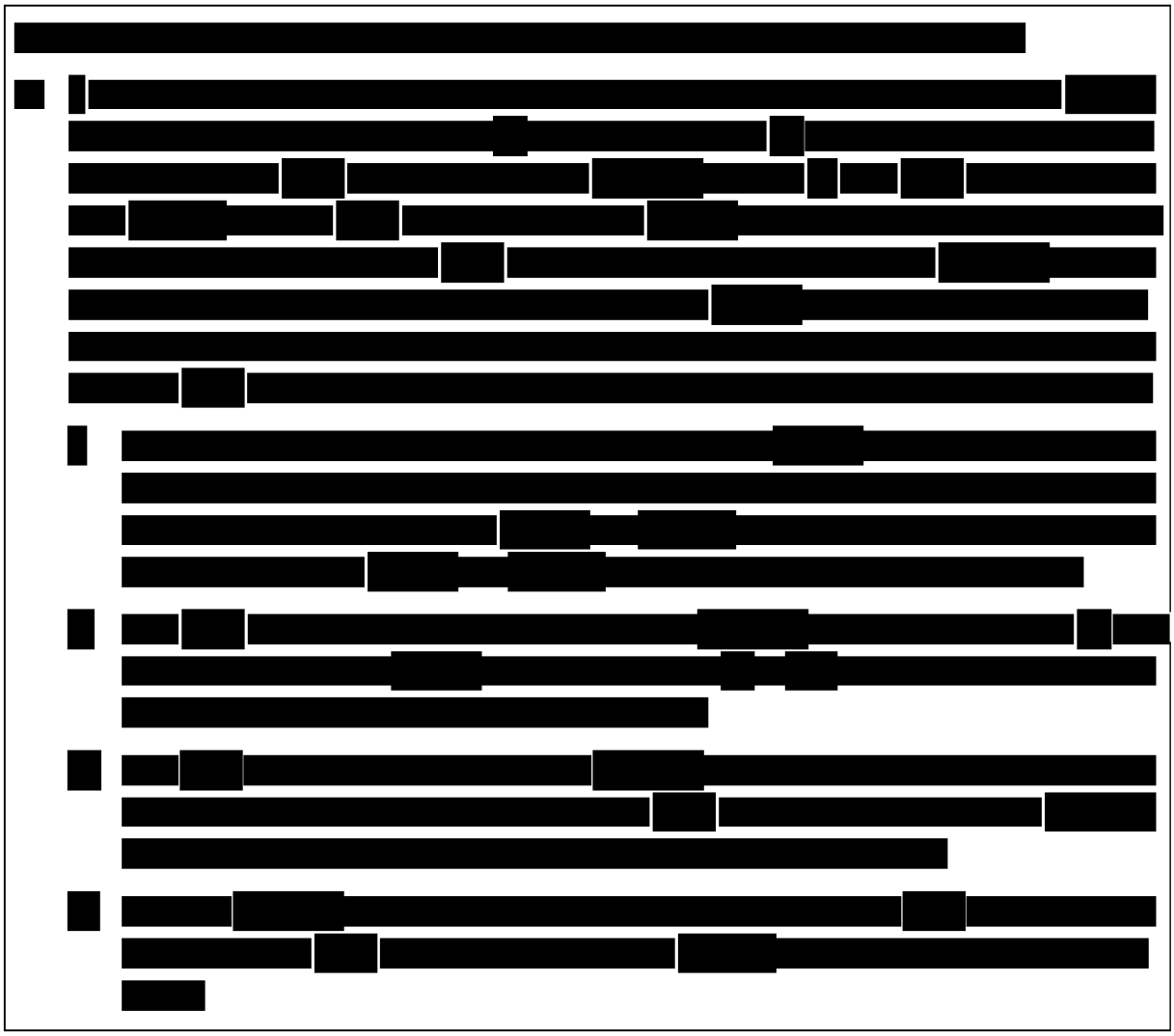
これらの助言を踏まえ、本邦における部分発作に対する LCM の小児への適応拡大の開発戦略として、国際共同試験（SP848 試験）に日本人の小児てんかん患者も参加することとした。機構からの助言に従い、LCM の投与を受けたことのない部分発作を有する 4～17 歳の小児てんかん患者約 46 例を、SP848 試験に直接登録することを可能とした。本邦の治験実施医療機関では、SP848 試験登録時の体重に基づき、被験者を 3 つの体重グループ（30 kg 未満、30～50 kg 未満及び 50 kg 以上）に分類し、各体重グループに、日本人被験者の総数の 20%以上（10 例以上）を登録するようにした。また、各体重グループの被験者数を均等にするため、各体重グループの被験者の割合を日本人被験者の総数の 50%以下（23 例以下）にした。

機構は、[redacted]場合は、[redacted]可能であると判断した。

その後、LCM の小児に対する単剤療法の開発戦略について、機構と医薬品対面助言［区分：医薬品[redacted]相談（オーファン以外）、実施日：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、薬機審長発第[redacted]号］を実施した。[redacted]と考えた。

機構からの主な助言を以下に示した。

[redacted]



本承認申請にあたっては、上記の機構の見解として提示された[redacted]について検討した。

[redacted]安全性について：

機構の意見として述べられているとおり、海外第 III 相試験（SP0969 試験）及び国際共同長期投与試験（SP848 試験）の成績並びに母集団薬物動態解析（CL0430 解析）の結果より、成人及び小児併用療法における[redacted]

[redacted]

機構の意見（⑤iv）について最初に検討した。部分発作を有する日本人の成人てんかん患者における LCM 併用療法の承認審査時に提出した EP0008 試験の総括報告書において、日本人成人、中国人成人及び外国人成人との有効性及び疾患重症度について以下のように考察している。

SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験と同様に、EP0008 試験では、LCM 200 及び 400 mg/日投与時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 PBO 群に対する減少率、及び観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレートにおける PBO 群との差において、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある有効性の結果が示された。しかし、観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量での PBO 群に対する減少率は、他の試験（SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験）と比較して、EP0008 試験の LCM 200 mg 群及び 400 mg 群で高く、EP0008 試験［最大の解析対象集団（FAS）］では LCM 200 mg 群及び 400 mg 群でそれぞれ 29.4%及び 39.6%、SP667 試験では LCM 200 mg 群及び 400 mg 群でそれぞれ 14.6%及び 28.4%、SP754 試験では LCM 400 mg 群で 21.6%、SP755 試験では LCM 200 mg 群及び 400 mg 群でそれぞれ 14.4%及び 15.0%であった。同様に、観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレートにおける PBO 群との差（すなわち、リスク差）は、他の試験（SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験）と比較して、EP0008 試験の LCM 200 mg 群及び 400 mg 群で高く、EP0008 試験（FAS）では LCM 200 mg 群及び 400 mg 群でそれぞれ 18.8%及び 29.5%、SP667 試験では LCM 200 mg 群及び 400 mg 群でそれぞれ 10.8%及び 19.2%、SP754 試験では LCM 400 mg 群で 20.0%、SP755 試験では LCM 200 mg 群及び 400 mg 群でそれぞれ 9.2%及び 14.7%であった。この結果は、ベースラインの疾患特性（罹病期間の平均値及び治験開始までに使用した抗てんかん薬等）の比較から、EP0008 試験に組み入れられた中国人被験者の疾患重症度が、SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験に組み入れられた被験者の疾患重症度と比較して、軽度であったことが関係していると考えられる。なお、EP0008 試験に組み入れられた日本人被験者の疾患重症度は、SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験に組み入れられた被験者の疾患重症度と類似していた。28 日あたりの部分発作回数の PBO 群に対する減少率は、LCM 200 mg 群では、EP0008 試験の日本人被験者で 17.3%であり、SP755 試験及び SP667 試験の結果（それぞれ 14.4%及び 14.6%）と一致していた。同様に、LCM 400 mg 群では、EP0008 試験の日本人被験者で 29.2%であり、SP755 試験、SP754 試験及び SP667 試験の結果（それぞれ 15.0%、21.6%及び 28.4%）と一致していた。

中国人の成人てんかん患者は日本人及び外国人の成人てんかん患者と比較して、疾患重症度が軽く、日本人及び外国人の成人てんかん患者の疾患重症度は類似していた。このため、M 2.7.3 項に示したように、日本人及び外国人の成人では、疾患重症度が類似しているため有効性も類似していた（M 2.7.3.4.1.1 項）。小児てんかん患者においては、SP848 試験の日本人の小児患者と SP848 試験及び SP0969 試験の外国人の小児患者の各被験者集団の重症度の違いが認められたが、部分集団解析では、間接的ではあるものの、重症度に関連する因子（治験薬投与開始時の併用抗てんかん薬の薬剤数、過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数及びベースラインの部分発作回数）が有効性に影響を与えることが示唆された（M 2.7.3.3.3.4 項、M 2.7.3.3.3.5 項及び M 2.7.3.3.3.6 項）。したがって、疾患重症度を考慮した場合、日本人の小児患者と外国人の小児患者で同様の有効性が期待できることを確認した。また、日本人の小児患者の有効性［部分発作回数の変化率の中央値：−27.63%（M 2.7.3.2.1.2.3 項、表 2-5）］と日本人の成人患者の有効性［部分発作回数の変化率の中央値：LCM 200 mg 群−20.00%、LCM 400 mg 群−40.00%（EP0008 試験総括報告書 8.2.2 項）］も類似していた。

また、体重 30 kg 未満の小児てんかん患者に LCM の最高用量（12 mg/kg/日）を経口投与した時、その定常状態の平均血漿中濃度（C_{ss}）が、成人てんかん患者に 400 mg/日を経口投与した時の C_{ss} の 90%推測区間の上限値を大きく超えた小児てんかん患者は少ないことを確認した（M 2.7.2.3.6.2 項）。更に、5 項で記載した SP848 試験及び SP0969 試験の 3 つの体重グループでは、安全性及び忍容性に関する懸念事項がないことも確認した。以上より、機構の要求は満たしていると考えた。

以上のことから、小児てんかん患者の部分発作に対する併用療法及び単剤療法の最高推奨用量は、体重 30 kg 未満の小児患者には LCM 12 mg/kg/日、30～50 kg 未満の小児患者には LCM 8 mg/kg/日及び 50 kg 以上の小児患者には LCM 400 mg/日とした。

1.4 承認申請に用いた臨床データパッケージ

本承認申請における臨床データパッケージの構成を表 1-3 に示した。

本承認申請での臨床データパッケージは、部分発作を有する日本人の小児てんかん患者における LCM の治療を支持するものである。

表 1-3 本承認申請における臨床データパッケージの構成
（臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料）

実施地域	開発の相	試験の概要	試験番号	資料区分
米国	第 I 相	小児てんかん患者 (生後 1 ヵ月～17 歳) を対象に、治療薬として市販の LCM 経口製剤を投与した時の薬物動態を評価する多施設共同、非盲検試験	SP1047	参考資料
米国、ベルギー、メキシコ	第 II 相	部分発作を有する小児てんかん患者 (生後 1 ヵ月～17 歳) を対象に、LCM 経口液剤 (シロップ剤) の併用療法における安全性、忍容性及び薬物動態を評価する多施設共同、非盲検、用量漸増試験	SP847	参考資料
ベルギー、ドイツ、フランス、ハンガリー、ポーランド、日本、メキシコ、米国	第 II 相	SP847 試験若しくは SP0966 試験から移行した、又は直接登録された小児てんかん患者 (生後 1 ヵ月～17 歳) を対象に、LCM の併用療法における安全性、忍容性、薬物動態及び有効性を評価する多施設共同、非盲検、長期継続投与試験	SP848	評価資料
北米、ラテンアメリカ、西ヨーロッパ、東ヨーロッパ、アジア太平洋地域等	第 III 相	部分発作を有する小児てんかん患者 (4～17 歳未満) を対象に、LCM の併用療法における有効性及び安全性を評価する多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 対照、並行群間比較試験	SP0969	評価資料
北米、ラテンアメリカ、西ヨーロッパ、東ヨーロッパ、アジア太平洋地域等	第 III 相	SP0967 試験又は SP0969 試験から移行した部分発作を有する小児てんかん患者 (生後 1 ヵ月～17 歳) を対象に、LCM の併用療法における安全性及び有効性を評価する多施設共同、非盲検、長期継続投与試験	EP0034	参考資料

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

表 1-3　本承認申請における臨床データパッケージの構成
（臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料）（続き）

実施地域	開発の相	試験の概要	試験番号	資料区分
日本、中国	第 III 相	部分発作 (二次性全般化発作を含む) を有する日本人及び中国人の成人てんかん患者を対象に、LCM の併用投与における有効性及び安全性を評価する多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 対照、並行群間比較試験	EP0008	参考資料
英国 (日本人)	第 I 相	LCM 市販錠及び経口液剤 (ドライシロップ剤) の生物学的同等性試験	EP0059	評価資料
ドイツ	第 I 相	LCM の臨床試験用錠及び経口液 (シロップ) の生物学的同等性試験	SP657	参考資料
その他の資料		生理学的薬物動態モデルを用いた、18 歳以下の小児に LCM 経口投与時の薬物動態予測のためのモデリング・シミュレーション報告書	CL0096	参考資料
		海外の第 II/III 相試験データを用いた母集団薬物動態・薬力学解析報告書	CL0161	参考資料
		SP847 試験及び SP1047 試験の外国人の小児てんかん患者 (生後 1 ヵ月～17 歳) を対象とした母集団薬物動態解析報告書	CL0177	参考資料
		SP847 試験、SP1047 試験、SP848 試験及び SP0969 試験の日本人及び外国人の小児てんかん患者 (生後 1 ヵ月～17 歳) を対象とした母集団薬物動態解析報告書	CL0430	評価資料
		海外製造販売後小児安全性データ	該当せず	参考資料

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

SP0969 試験及び SP848 試験の有効性データは M 2.7.3 項に記載し、SP0969 試験、SP848 試験及び SP847 試験の安全性データは M 2.7.4 項に記載した。SP847 試験、SP1047 試験、SP848 試験及び SP0969 試験からの薬物動態データを対象とした母集団薬物動態解析（CL0430 解析）は M 2.7.2 項に記載した。

以下の項では、小児てんかん患者における LCM の有効性及び安全性を支持する本承認申請の主な臨床試験（SP0969 試験、SP848 試験及び SP847 試験）の概要を示した。

1.5 小児てんかん患者を対象とした主な臨床試験（SP0969 試験、SP848 試験及び SP847 試験）

1.5.1 SP0969 試験

SP0969 試験の詳細は M 2.7.3.1.2.1.1 項、M 2.7.6 項及び SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）に示した。

SP0969 試験は、発作コントロールが得られていない部分発作を有する 4～17 歳未満のてんかん患者を対象に、併用療法として LCM を投与した時の有効性及び安全性を評価する海外第 III 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 対照、並行群間比較試験である。治験薬の目標用量は、体重が 30 kg 未満の被験者は 8～12 mg/kg/日［経口液剤（シロップ剤）］、30～50 kg 未満の被験者は 6～8 mg/kg/日［経口液剤（シロップ剤）］、50 kg 以上の被験者は 300～400 mg/日（錠剤）とした。体重が 50 kg 以上でも、錠剤を希望しない被験者及び錠剤を嚥下できない被験者は、最高用量である 400 mg/日を超えない範囲で経口液剤（シロップ剤）の投与が認められた。本治験は、観察期間、増量期間、維持期間、移行期間、減量期間及び安全性追跡調査期間で構成された。

被験者を 8 週間の観察期間に組み入れ、観察期間終了時に適格性を満たした被験者を、LCM 群又は PBO 群のいずれかの投与群に二重盲検下で 1：1 の割合で無作為に割り付けた。適格性を満たした被験者は、6 週間の増量期間へ移行し、目標用量まで治験薬を漸増した。なお、忍容性に応じて治験薬の用量調整が必要な場合は、治験責任医師の判断で、増量せず用量の維持又は減量（いずれも回数の制限はない）を可能とした。減量した場合は、減量後の用量を 3 日間以上維持し、その後の増量を可能とした。維持期間へ移行するためには、増量期間の最後の 3 日間は治験薬の目標用量を維持していることを必須とした。目標用量に到達しないことが明らかとなった被験者はその時点で増量期間を中止し、減量期間へ移行した。

増量期間の最後の 3 日間で目標用量を維持した被験者は、10 週間の維持期間へ移行した。維持期間では、増量期間終了時の用量を継続して投与した。維持期間を完了し、EP0034 試験への参加を選択した被験者は、盲検下で 4 週間の移行期間へ移行した。維持期間に用量の変更が必要となった被験者は維持期間を中止し、盲検下で減量期間へ移行した。EP0034 試験への参加を選択しなかった被験者も、減量期間へ移行した。

治験実施期間は、30 日間の安全性追跡調査期間を含めて最長 36 週間であった。

1.5.2 SP848 試験

SP848 試験の詳細は M 2.7.3.1.2.1.2 項、M 2.7.6 項及び SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）に示した。

SP848 試験は、実施中であり、てんかん（部分発作及びその他の小児てんかん）を有する生後 1 ヵ月～17 歳の小児患者を対象に、併用療法として LCM 経口製剤［経口液剤（シロップ剤）又は錠剤］を長期投与した時の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する第 II 相非盲検試験である。また、本治験は LCM 長期投与時の発作回数に関する有効性データを得ることも目的としている。本治験では、他の LCM の臨床試験から移行した被験者に加え、LCM の臨床試験に参加したことのない、かつ LCM の投与を受けたことがない部分発作を有する 4～17 歳の外国人の小児てんかん患者を最大約 100 例まで直接登録することを可能とした。また、本邦では、LCM の投与を受けたことがない

部分発作を有する 4～17 歳の日本人の小児てんかん患者約 46 例を、本治験に直接登録することを可能とした。

過去に LCM の臨床試験に参加せずに本治験に直接登録された被験者に対して、スクリーニングを実施した。適格性を満たした被験者は、LCM を 2 mg/kg/日［経口液剤（シロップ剤）］又は 100 mg/日（錠剤）の用量で投与開始し、忍容性及び発作コントロールに最適な用量になるまで、毎週 2 mg/kg/日［経口液剤（シロップ剤）］又は 100 mg/日（錠剤）ずつ増量した。最高用量は 12 mg/kg/日又は 600 mg/日のいずれか低い用量とした。

治験期間を通じて、治験責任医師の判断により、忍容性及び発作コントロールが最適となるように、LCM 及び／又は併用抗てんかん薬の用量調整を可能とした。治験責任医師は、LCM を最低用量 2 mg/kg/日［経口液剤（シロップ剤）］又は 100 mg/日（錠剤）、最高用量 12 mg/kg/日［経口液剤（シロップ剤）］又はそれに相当する用量（錠剤）の範囲で調整できることとした。なお、体重が 50 kg を超える被験者に対しては、最高用量は体重に基づき 600 mg/日を超えないようにした。本治験の LCM の最高用量は 12 mg/kg/日又は 600 mg/日のいずれか低い用量とした。

外国の治験実施医療機関では、治験責任医師によって適切と判断された場合、被験者は本治験での LCM［経口液剤（シロップ剤）又は錠剤］の投与を最長約 2 年間受けることを可能とした。本邦の治験実施医療機関では、小児の部分発作を適応とした LCM の製造販売承認日、又は治験依頼者が本邦での小児の部分発作を適応とする LCM の開発中止を決定する時点まで、本治験を継続することとした。

本承認申請資料に本治験の本邦申請用の第 2 回中間報告書を含めた目的は、本邦での 4 歳以上の小児の部分発作を適応とした LCM の承認申請資料の根拠として、本治験に直接登録された部分発作を有する小児てんかん患者の長期投与時の安全性及び有効性のデータを提供するためであった。そのため、第 2 回中間報告書には、本治験に直接登録された部分発作を有する小児てんかん患者の結果のみを含めた。第 2 回中間報告書は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日でカットオフしたデータに基づいており、すべての日本人被験者が第 2 回データカットオフまでに 2 年間の LCM 投与を受ける機会があった。

本治験では、SP0966 試験から移行した全般発作を有する 1 例で死亡が報告された（5.5.2 項）。本被験者は、本治験に直接登録された被験者ではなかったことから、第 2 回中間報告書のデータベースには含まれていない。

1.5.3 SP847 試験

SP847 試験の詳細は M 2.7.4.1.1.2.3 項、M 2.7.6 項及び SP847 試験総括報告書（5.3.5.2.3）に示した。

SP847 試験は、発作コントロールが得られていない部分発作を有する生後 1 ヵ月～17 歳の小児てんかん患者を対象に、併用療法としての LCM 経口液剤（シロップ剤）（2～12 mg/kg/日）を評価する多施設共同、非盲検、用量漸増試験である。本治験の目的は、一定の用法・用量で 1～3 剤の抗てんかん薬と併用投与した時の LCM の安全性、忍容性及び薬物動態を評価すること、並びに発作回数に関する予備的な有効性データを得ることであった。薬物動態の評価のため、LCM 及び O-脱メチル体の血漿中濃度を測定した。

1.6 本邦におけるその他の適応症に関する開発状況

国内外で実施している日本人被験者を含む LCM のその他の適応の臨床試験を表 1-4 に示した。

これらの試験は、[redacted]を目的に実施されている。

表 1-4 日本人被験者を含む LCM のその他の適応の臨床試験

適応	試験番号	開発の相	試験の概要
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]

LCM：ラコサミド、[redacted]

1.7 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）の遵守

すべての臨床試験は、ヘルシンキ宣言（改訂を含む）及び GCP に従って実施した。

2. 生物薬剤学に関する概括評価

本邦では、成人てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する単剤療法及び併用療法を適応として LCM の経口錠が承認されている。海外では、錠剤に加えて、錠剤を嚥下することが困難な小児及び成人てんかん患者のために経口液剤（シロップ剤）が開発され、販売されている。本邦では、市場のニーズに応じて、代替の経口製剤としてドライシロップ剤が開発された。

LCM 10%ドライシロップは、白色～微帯黄色の顆粒であり、水で懸濁した後に服用する製剤である。

M 2.7.1 項に記載したように、LCM の異なる経口製剤間［臨床試験用錠、市販錠、経口液（シロップ）、ドライシロップ］の生物学的同等性を評価するために、in vitro 溶出試験及び第 I 相生物学的同等性試験 2 試験を実施した。

In vitro 溶出試験である G16144 試験の結果から、市販錠の溶出挙動はドライシロップと類似していることが確認され、in vivo 生物学的同等性試験である EP0059 試験の結果から、日本人の健康成人男性における市販錠とドライシロップの生物学的同等性が示された。

In vivo 生物学的同等性試験である SP657 試験の結果から、白人の健康成人男性における臨床試験用錠と経口液（シロップ）の生物学的同等性が示された。

臨床試験用錠と市販錠の生物学的同等性は既に確立されている（初回承認申請資料 CTD 2.7.1.3.3 項）。

以上のことから、LCM の臨床試験用錠、市販錠、ドライシロップ及び経口液（シロップ）は生物学的に同等であると結論できた。

3. 臨床薬理に関する概括評価

非臨床試験及び成人を対象とした臨床試験での LCM の薬物動態及び薬力学の特性は初回承認申請資料 CTD 2.7.2 項に記載した。

3.1 薬物動態の特性

3.1.1 吸収

小児を対象に LCM の吸収を評価する特別な試験は実施しなかった。母集団薬物動態解析（CL0430 解析及び CL0261 解析）の結果から、LCM の吸収速度定数は、小児では 1.77 h^{-1} 及び成人では 1.74 h^{-1} と推定された。小児てんかん患者及び成人てんかん患者で、LCM は速やかに吸収された（M 2.7.2.3.1 項）。

3.1.2 分布

小児てんかん患者を対象とした母集団薬物動態解析（CL0430 解析）の結果から、小児における LCM の V/F は 0.7 L/kg と推定され、成人（0.6 L/kg）と同程度であった（M 2.7.2.3.2 項）。

3.1.3 代謝

小児を対象に LCM の代謝を評価する特別な試験は実施しなかった。O-脱メチル体への脱メチル化の主要な代謝経路は、in vivo では CYP2C19 が関与する。投与した LCM の約 30%が O-脱メチル体として尿中に排泄される。In vitro での O-脱メチル体の生成には、CYP2C19 だけでなく CYP2C9 及び CYP3A4 も関与する。これらの 3 つの分子種の活性は 4 歳までに成人に近い値に到達することが示されており、4 歳以上の小児てんかん患者での LCM の代謝は成人と同様と考えられた（M 2.7.2.3.3 項）。

3.1.4 排泄

小児を対象に LCM の排泄を評価する特別な試験は実施しなかった。小児てんかん患者を対象とした母集団薬物動態解析（CL0430 解析）で、CL/F は体重及び年齢に依存する結果を得た。抗てんかん薬との併用効果がない場合の小児てんかん患者の CL/F は、体重 15 kg の 4 歳で 0.88 L/h（0.058 L/h/kg）、25 kg の 8 歳で 1.18 L/h（0.047 L/h/kg）、40 kg の 12 歳で 1.60 L/h（0.040 L/h/kg）及び 50 kg の 16 歳で 1.83 L/h（0.037 L/h/kg）と推定された。また、体重あたりの CL/F は、体重の増加に伴い低下すると推定された。なお、体重 70 kg の成人が肝酵素を誘導する抗てんかん薬を併用しない場合の CL/F は、アジア人では 1.59 L/h 及び非アジア人では 1.92 L/h と推定された（M 2.7.2.3.4 項）。

3.2 小児を対象とした LCM の薬物動態に及ぼす内因性要因の影響

3.2.1 性別、人種及び民族

小児てんかん患者を対象とした母集団薬物動態解析（CL0430 解析）の結果、性別、人種及び民族による LCM の CL/F への影響は認められなかった。一方、成人てんかん患者を対象とした母集団

薬物動態解析（CL0261 解析）では、アジア人の LCM の CL/F は、非アジア人に比べて 17%低いことが示された。また、性別による LCM の CL/F への影響は認められなかった。以上の結果から、性別及び人種による用量調整は不要と考えられる（M 2.7.2.3.5.1 項）。

3.2.2 体重及び年齢

小児てんかん患者を対象とした母集団薬物動態解析（CL0430 解析）では、CL/F 及び V/F と体重のアロメトリックな関係をモデルに導入し、アロメトリック指数は CL/F では 0.75、V/F では 1 に固定した。共変量解析で CL/F に対する年齢の影響が認められたため、最終モデルでは年齢の影響を組み込んだ。シミュレーションの結果から、低体重の小児が高体重の小児と同程度の血漿中 LCM 濃度を得るためには、低体重の小児では高体重の小児よりも体重あたりの LCM 投与量を高くする必要があることが示された。シミュレーションの結果から、小児における体重に基づく投与量として、体重 30 kg 未満では 12 mg/kg/日、30～50 kg 未満では 8 mg/kg/日、50 kg 以上では 400 mg/日と設定することにより、小児の C_{ss} は成人に最高推奨用量である LCM 400 mg/日を投与した時の LCM 濃度と近似することが示された。

以上のことから、この体重に基づく投与量は、4 歳以上の小児てんかん患者の部分発作に対する単剤療法及び併用療法における LCM の最高推奨用量を支持した（M 2.7.2.3.5.2 項）。

3.2.3 遺伝子多型

小児を対象にした遺伝子多型の影響は評価しなかったが、健康成人を対象とした薬物動態試験の結果から、小児の CYP2C19 低代謝能者に対する用量調整は不要と考えられる（M 2.7.2.3.5.3 項）。

3.2.4 腎機能低下者

小児を対象にした腎機能低下の影響は評価しなかった。成人データに基づき、小児の軽度及び中等度腎機能低下者（CL_{CR}>30 mL/min）に対しては用量調整は不要と考えられる。小児の重度腎機能低下者（CL_{CR}≤30 mL/min）及び末期腎機能低下者に対しては LCM の最高用量から 25%減量することが推奨される。また、血液透析を必要とする患者では、血液透析実施後に最大で 1 回用量の半量の直接追加投与の検討が必要とされる。末期腎機能低下者に対しては、LCM の治療に関する臨床経験が少なく、また代謝物の蓄積に関するデータも少ないため注意する必要がある。全体として、腎機能低下者に対しては増量方法にも注意する必要がある（M 2.7.2.3.5.4 項）。

3.2.5 肝機能低下者

小児を対象にした肝機能低下の影響は評価しなかった。成人データに基づき、小児の軽度又は中等度肝機能低下者に対しては LCM の最高用量から 25%減量することが推奨される。

なお、重度肝機能低下者を対象とした LCM の薬物動態は検討していない。

3.3 小児の LCM の薬物動態に及ぼす外因性要因の影響

3.3.1 薬物相互作用

小児を対象とした臨床薬物相互作用試験は実施しなかった。

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

小児てんかん患者を対象とした母集団薬物動態解析（CL0430 解析）の結果から、CYP を誘導する抗てんかん薬（カルバマゼピン、フェノバルビタール又はフェニトイン）の併用により LCM の CL/F は 21%増加すると推定された。本結果及びその他の臨床薬物相互作用試験の結果から、LCM と CYP2C9、2C19 及び 3A の阻害薬又は誘導薬の併用による薬物相互作用のリスクは低いことが示唆された（M 2.7.2.3.6.1.1 項）。

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

臨床薬物相互作用試験の結果から、LCM は CYP2C9、2C19 及び 3A の活性を阻害又は誘導しないことが示唆された（M 2.7.2.3.6.1.2 項）。

3.3.1.3 トランスポーターによる相互作用

臨床薬物相互作用試験の結果から、LCM と P-糖たん白質（PGP）基質薬又は有機カチオントランスポーター2（OCT2）基質薬の併用による薬物相互作用のリスクは低いことが示唆された（M 2.7.2.3.6.1.3 項）。

3.3.1.4 その他の相互作用

小児てんかん患者を対象とした母集団薬物動態解析（CL0430 解析）の結果から、バルプロ酸［ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）阻害薬］の併用により LCM の CL/F は 12%減少すると推定された。本結果及びその他の臨床薬物相互作用試験の結果から、LCM と UGT 阻害薬の併用による薬物相互作用のリスクは低いことが示唆された。血漿たん白結合部位の競合による他剤との相互作用の可能性は低いと考えられる（M 2.7.2.3.6.1.4 項）。

3.4 薬物動態解析モデリング・シミュレーション

CL0096 解析では、LCM の生理学的薬物動態モデルを構築し、このモデルを用いて小児の血漿中 LCM 濃度をシミュレーションした。本モデルに基づき、小児てんかん患者を対象とした最初の臨床試験（SP847 試験）では、成人に LCM 200 mg を 1 日 2 回投与した時と同様の血漿中 LCM 濃度を得るための LCM の用法・用量として、3 mg/kg の 1 日 2 回投与が必要と推定した。この推定結果を SP847 試験の LCM の用量設定の参考にしたが、安全性及び有効性データを考慮して、実際の初回用量は 1 mg/kg の 1 日 2 回とした。

CL0161 解析では、成人てんかん患者を対象に曝露－反応関係を解析した。成人データを用いて構築したモデルを、SP847 試験の最初の小児 28 例での薬物動態及び発作回数に適用した。このモデ

ルを用いて、SP847 試験の曝露－反応関係の実測値を予測することができたため、小児集団での薬物動態及び薬力学的特性の評価及びシミュレーションの有用性が示唆された。

CL0177 解析及び CL0430 解析の母集団薬物動態解析では、小児てんかん患者での LCM の薬物動態特性及び共変量の影響を評価し、成人で観察された血漿中 LCM 濃度と比較した。CL0177 解析では、SP847 試験及び SP1047 試験のデータを用いた。その後、SP847 試験及び SP1047 試験のデータに SP0969 試験及び SP848 試験のデータを加えた大きなデータセットを用いて CL0430 解析を実施した。

CL0430 解析では体重、年齢、肝酵素を誘導する抗てんかん薬（カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール）及びバルプロ酸が LCM の CL/F に影響する共変量と同定され、モデルに組み入れられた。成人データを用いた母集団薬物動態解析（CL0261 解析）では、CL/F に人種間（アジア人及び非アジア人）の違いが認められたが、CL0430 解析では人種及び民族は CL/F に対する影響は認められなかった。このモデルを用いて、小児の血漿中 LCM 濃度を推定し、LCM 400 mg/日投与時の成人の血漿中 LCM 濃度と比較した。

CL0430 解析の結果は、日本人の小児てんかん患者（4 歳以上）に対する併用療法及び単剤療法としての LCM の推奨用法・用量（いずれも、開始用量を 2 mg/kg/日とし、体重 30 kg 未満の患者では最高 12 mg/kg/日まで、30～50 kg 未満の患者では最高 8 mg/kg/日まで漸増。50 kg 以上の患者では開始用量を 100 mg/日とし、最高 400 mg/日まで漸増）を支持した（M 2.7.2.3.6.2 項）。

4. 有効性の概括評価

4.1 試験デザイン及び選択基準

本承認申請では、部分発作を有する小児てんかん患者を対象に、併用療法として LCM を投与した時の有効性を評価した 2 試験（SP0969 試験及び SP848 試験）のデータを提示した。SP0969 試験は外国人の小児てんかん患者を対象とした二重盲検、PBO 対照試験であり、SP848 試験は日本人及び外国人の小児てんかん患者を対象とした非盲検試験である。

1.5.1 項及び M 2.7.3.1.2.1.1 項に記載したように、SP0969 試験は、発作コントロールが得られていない部分発作を有する 4～17 歳未満の小児てんかん患者を対象に、併用療法として LCM を投与した時の有効性及び安全性を評価する多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 対照、並行群間比較試験である。治験薬の目標用量は、体重 30 kg 未満の被験者は 8～12 mg/kg/日［経口液剤（シロップ剤）］、30～50 kg 未満の被験者は 6～8 mg/kg/日［経口液剤（シロップ剤）］、50 kg 以上の被験者は 300～400 mg/日（錠剤）とした。

1.5.2 項及び M 2.7.3.1.2.1.2 項に記載したように、SP848 試験は、実施中であり、日本人及び外国人の小児てんかん患者を対象に、併用療法として LCM 経口製剤［経口液剤（シロップ剤）又は錠剤］を長期投与した時の安全性、忍容性及び薬物動態に関するデータを得ること、並びに発作回数に関する有効性データを得ることを目的としている。

4.1.1 適格性基準

SP0969 試験及び SP848 試験（直接登録された被験者）の主な適格性基準（選択基準及び除外基準）は M 2.7.3.3.1.1 項に記載した。適格性基準を満たした被験者が、SP0969 試験及び SP848 試験に登録された。登録された治験対象集団は、SP0969 試験と SP848 試験（直接登録された被験者）で類似していた。

4.1.2 用量の漸増

SP0969 試験では、維持期間を通じて一定の用量での投与が可能な目標用量まで、治験薬を漸増した（忍容性に応じて用量の調整が可能）。SP848 試験では、忍容性及び発作コントロールに最適な用量になるまで、治験薬を漸増した。SP0969 試験及び SP848 試験の増量方法は、M 2.7.3.1.2.1.1 項及び M 2.7.3.1.2.1.2.1 項に記載した。

4.2 統計手法

4.2.1 有効性評価項目

有効性の評価は、部分発作回数に基づき行った。SP0969 試験の主要評価項目は、観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量とした。SP848 試験では、治験実施計画書で有効性の主要評価項目を設定していなかった。

SP0969 試験の主な有効性の副次評価項目は以下のとおりとした。

- 観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレート（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減少率が 25%以上 50%未満、50%以上 75%以下、75%超の被験者の割合
- 観察期間に対する治療期間（増量期間+維持期間）の 28 日あたりの部分発作回数の変化量
- 維持期間における発作消失被験者の割合（維持期間を完了した被験者のうち、維持期間を通じて発作消失状態を達成した被験者）

SP848 試験の第 2 回中間報告書では、発作回数に基づく以下の主なパラメータを評価した。

- ベースラインに対する全治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率
- 全治療期間の 50%及び 75%レスポンダーレート
- 発作消失被験者

SP0969 試験と SP848 試験の有効性の結果を比較するために、部分発作回数に基づく評価項目を同じ期間［SP0969 試験では観察期間に対する 10 週間（70 日間）の維持期間、SP848 試験ではベースラインに対する維持期間の最初の 70 日間］で解析した。

4.2.2 有効性解析

SP0969 試験及び SP848 試験の主な有効性解析を次項に記載した。

4.2.2.1 SP0969 試験

SP0969 試験では、ln(X+1)（X は部分発作回数）で対数変換した部分発作回数を用い、投与群及び併合した治験実施医療機関を因子とし、対数変換した観察期間の 28 日あたりの部分発作回数を共変量とした共分散分析を実施した。

LCM 群と PBO 群の部分発作回数を最小二乗平均を用いて比較した。LCM 群の PBO 群に対する減少率は、100 ×{1 − exp(最小二乗平均の LCM 群と PBO 群の差)}で推定した。PBO 群に対する減少率の両側 95%信頼区間も算出した。

観察期間及び維持期間の 28 日あたりの部分発作回数、並びに観察期間からの変化量を投与群別に示した。

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が 50%以上であった被験者を 50%レスポンダーとし、その被験者の割合（50%レスポンダーレート）を有効性の副次評価項目とした。なお、この定義に該当しなかった被験者は 50%ノンレスポンダーとした。

部分発作回数の減少量は、(観察期間の部分発作回数) − (維持期間の部分発作回数)で算出した。

部分発作回数の減少率は、{(部分発作回数の減少量) / (観察期間の部分発作回数)} × 100 で算出した。

50%レスポンダーレートについて、オッズ比、95%信頼区間及び p 値を示した［解析方法は、SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）解析計画書 8.2.2 項を参照］。50%レスポンダーレートを投与群別に示した。

4.2.2.2 SP848 試験

ベースライン（B）に対する全治療期間（T）の 28 日あたりの部分発作回数の変化率（PCH）は、SF_T を全治療期間の部分発作回数、SF_B をベースラインの部分発作回数として、

$PCH = \{(SF_T - SF_B) / SF_B\} \times 100$

と定義した。

両期間の部分発作回数は 28 日あたりの部分発作回数で標準化した。

ベースラインに対する全治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率の記述統計量を、期間別及び LCM の最頻投与量別に示した。各期間の解析には、当該期間で発作データが得られた被験者のみを対象に含めた。

全治療期間だけでなく、増量期間、維持期間の最初の 70 日間及び治療期間（増量期間+維持期間の最初の 70 日間）についても、ベースラインに対する 28 日あたりの部分発作回数の変化率の記述統計量を示した。更に、ベースラインに対する全治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率の記述統計量を、ベースラインの発作型（単純部分発作、複雑部分発作及び二次性全般化発作）別で示した。各発作型の解析には、ベースラインで当該発作型を認めた被験者のみを対象に含めた。

各完了者コホートにおけるベースラインに対する全治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率を LCM の最頻投与量別に示した。

レスポンダーレートは、ベースラインに対する部分発作回数の変化率に基づいた。ベースラインに対する全治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率が 50%以上であった被験者を 50%レスポンダー、75%以上であった被験者を 75%レスポンダーと定義した。

全治療期間の各期間における 50%レスポンダーレートを、LCM の最頻投与量別に示した。また、完了者コホート別でも示した。全治療期間の各期間のレスポンダーを、当該期間の発作データに基づき評価した。維持期間の最初の 70 日間、治療期間（増量期間+維持期間の最初の 70 日間）及び全治療期間の 50%レスポンダーレートも示した。

4.2.3 部分集団解析

SP848 試験の部分集団解析により、性別、年齢、併用抗てんかん薬の薬剤数、過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数及びベースラインの部分発作回数が、ベースラインに対する維持期間の最初の 70 日間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率に及ぼす影響について検討した。

4.2.4 計画にない解析

SP0969 試験及び SP848 試験第 2 回中間報告では、計画にない解析は実施しなかった。実施したすべての解析は、SP0969 試験（5.3.5.1.1）解析計画書、SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）解析計画書、及び再解析（5.3.5.4）解析計画書に記載された。

4.3 試験間の結果の比較

4.3.1 SP848 試験の日本人小児と全被験者の結果の比較

SP848 試験の、日本人小児及び全被験者のベースラインに対する全治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率を表 4-1 に示した。

表 4-1 ベースラインに対する全治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率［SP848 試験（FAS）］

	日本人小児 N=46	全被験者 N=136
ベースライン 部分発作回数	34.65	17.68
全治療期間 部分発作回数	22.80	10.56
ベースラインからの変化率 (%)	−27.63	−52.73

中央値

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.1.1、Table 7.2.1

ベースラインに対する全治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率は、日本人小児で−27.63%、全被験者で−52.73%であった。SP848 試験では、外国人小児に比べて日本人小児で、より重症度の高いてんかん患者が組み入れられたことから、日本人小児の部分発作回数の変化率は、全被験者に比べて小さかった。

4.3.2 SP0969 試験及び SP848 試験の結果の比較

観察期間（ベースライン）に対する維持期間（SP0969 試験）及び維持期間の最初の 70 日間（SP848 試験）の 28 日あたりの部分発作回数の変化率の中央値を表 4-2 に示した。

表 4-2　観察期間（ベースライン）に対する維持期間（SP0969 試験）及び維持期間の最初の 70 日間（SP848 試験）の 28 日あたりの部分発作回数の変化率の中央値［SP0969 試験（FAS）、SP848 試験（FAS）］

	PBO 群	LCM 群
SP0969 試験	N=168	N=170
中央値 (%)	−21.70	−51.70
SP848 試験	—	N=134
中央値 (%)	—	−54.29

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.1.3、再解析（5.3.5.4）Table 6.15.1

SP0969 試験では、観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率の中央値は LCM 群で−51.70%、PBO 群で−21.70%であった。

SP848 試験では、ベースラインに対する維持期間の最初の 70 日間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率の中央値は−54.29%であった。

28 日あたりの部分発作回数の変化率の中央値は、SP0969 試験の LCM 群と SP848 試験で同程度であった。

4.3.3　SP848 試験における部分集団の結果の比較

SP848 試験におけるベースラインの特性（ベースラインの 28 日あたりの部分発作回数の中央値、過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数、全治療期間開始時の併用抗てんかん薬の薬剤数）の結果から、日本人集団では外国人集団に比べて重症度の高いてんかん患者が組み入れられたことが示唆された。ベースラインに対する維持期間の最初の 70 日間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率の中央値が、日本人集団（−29.37%）では外国人集団（−58.99%）と比べて小さかった理由は、このベースラインの特性の違いに起因するものと考えられた。

同様に、SP848 試験の全集団の部分集団解析の結果から、全治療期間開始時の併用抗てんかん薬の薬剤数が多い被験者、過去に使用していた抗てんかん薬の薬剤数が多い被験者及びベースラインの部分発作回数が多い被験者では、ベースラインに対する維持期間の最初の 70 日間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率の中央値は小さかった。これらの結果は、ベースラインの疾患重症度から予想されたことであった。

以上のことから、日本人の小児患者では、てんかんの重症度が外国人の小児患者と同程度であった場合、外国人の小児患者と同程度の有効性が得られることが予想される。

4.3.4　長期投与時の有効性

SP848 試験では、第 2 回データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点までに、直接登録された日本人集団及び外国人集団の全被験者が、LCM を 104 週以上投与する機会があった。日本人集団及び外国人集団で合計 137 例が LCM の投与を受けた。日本人集団の 104 週間の曝露量データが、SP848 試験の第 2 回中間報告書に含まれた。

SP848 試験における長期投与時の有効性の結果の概要を表 4-3 に示した。

表 4-3　全集団の長期投与時の有効性の結果の概要［SP848 試験（FAS）］

FAS	時期	例数	ベースラインに対する全治療期間の各期間の28 日あたりの部分発作回数の変化率	全治療期間の各期間の50%レスポンダーレート
			中央値 (%)	n/N (%)
N=136	≤13 週	136	−43.04	60/136 (44.1)
	>13～≤26 週	127	−61.54	72/127 (56.7)
	>26～≤52 週	117	−63.88	76/117 (65.0)
	>52～≤78 週	106	−60.80	64/106 (60.4)
	>78～≤104 週	95	−63.37	62/95 (65.3)
	>104 週	43	−67.59	27/43 (62.8)
	合計	136	−52.73	70/136 (51.5)

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.2.1、Table 7.4.1

ベースラインに対する全治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率は、全治療期間の各期間を通じて維持された。全治療期間の経過に伴い、28 日あたりの部分発作回数の変化率はより大きくなった。全治療期間の経過に伴い LCM に対して効果が得られない被験者及び忍容性の低い被験者が治験を中止することにより、解析に含まれる被験者数が少なくなったため、部分発作回数の変化率及びレスポンダーレートが高くなった可能性があることを考慮する必要がある。

全治療期間の各期間の 50%レスポンダーレートは、13 週以下から、全治療期間の経過に伴い上昇又は維持した。

以上のことから、LCM を最長 2 年間投与された被験者に対して、LCM の有効性は経時的に持続されることが示された。このことから、LCM の発作減少効果に対して耐性が生じる可能性は低いことが示唆された。

SP848 試験の長期投与時の有効性データより、部分発作を有する小児てんかん患者に対する併用療法としての、LCM の長期投与の有効性が支持された。

4.3.5　有効性のまとめ

SP848 試験の結果から、LCM は日本人被験者に対して有効な治療薬であることが示された。日本人被験者に対する効果は外国人被験者よりも小さかったが、これは日本人被験者が外国人被験者よりも重症度の高いてんかんを有していたことが原因と考えられた。てんかんの重症度が同程度であれば、日本人の小児患者でも外国人の小児患者と同程度の有効性が得られることが予想される。

SP0969 試験及び SP848 試験において、同じ期間［SP0969 試験では観察期間に対する 10 週間（70 日間）の維持期間、SP848 試験ではベースラインに対する維持期間の最初の 70 日間］でデータを解析した結果、両試験の LCM の有効性の結果は同様であった。28 日あたりの部分発作回数の変化率の中央値、50%レスポンダーレート及び 75%レスポンダーレート、28 日あたりの部分発作回数の減少率をカテゴリー別（25%以上 50%未満、50%以上 75%以下及び 75%超）にした被験者の割合、並びに発作消失被験者の割合は、SP0969 試験の LCM 群と SP848 試験で同程度であった。

SP0969 試験及び SP848 試験の有効性の結果から、部分発作を有する小児てんかん患者に対する治療として、LCM は有効であることが示された。SP848 試験の長期投与時の有効性データより、部分発作を有する小児てんかん患者に対する併用療法としての、LCM の長期投与の有効性が支持された。

5. 安全性の概括評価

5.1 安全性評価に用いた試験

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

SP0969 試験及び SP848 試験を評価資料とし、SP847 試験を参考資料とした。これらの試験の概要は 1.5 項に記載した。

5.2 有害事象の収集方法

すべての試験において、各来院時に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を収集した。治験責任医師は、被験者が治験期間中に発現したすべての有害事象を報告し、被験者が回復するまで、又は安定するまで観察した。

治験薬投与開始後に発現した有害事象（以下、有害事象）は、LCM の投与開始日から最終投与 30 日後又は第 2 回データカットオフ日までに、発現した又は重症度が悪化した事象と定義した。

有害事象の情報には、医師記載用語、基本語、対応する器官別大分類、発現日及び転帰日、発現時の投与量、重症度、重篤度、治験責任医師が評価した治験薬との因果関係、治験薬の処置及び転帰を含めた。これらの項目を用いて、全体の有害事象を要約した。不足している情報（発現日が不明又は一部欠落）には、各試験で規定した一般的なデータの取扱い規則を適用した。治験薬との因果関係が欠測の有害事象は、関連ありとみなした。重症度が欠測の有害事象は、高度とみなした。重篤度が欠測の有害事象は欠測のままとした。

すべての有害事象は MedDRA version 16.1 を用いてコーディングし、器官別大分類及び基本語ごとに集計した。

LCM の臨床試験から得られた安全性データ及び全体的な安全性の考察に基づき、LCM を用いたすべての小児及び成人てんかん患者を対象とした臨床試験において、特に注目すべき有害事象を追加し「その他の重要な有害事象」とした。その他の重要な有害事象の定義は M 2.7.4.1.1.3.1.2.1 項に記載した。

申請する適応症又は対象集団に関連する有害事象を合わせて解析するため、有害事象の分類を事前に定義した。有害事象の分類を以下に示す。また、これらの分類の具体的な MedDRA 用語の概要を M 2.7.4.7 項付録 6 に添付した。

- 発作に関連する有害事象
- 小児の発育、神経発達、行動及び内分泌系に関連する有害事象
- 行動に関連する有害事象
- 心血管障害に関連する有害事象
- 失神（意識消失）に関連する有害事象（転倒及び損傷に関連する有害事象を含む）
- 自殺に関連する有害事象
- 肝毒性に関連する有害事象

すべての臨床試験において、各試験の治験実施計画書で規定した来院時に臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、12 誘導心電図、バイタルサインの測定を実施した。また、治験責任医師の判断により、規定外来院時にも実施した。

5.3 被験者集団

SP0969 試験、SP848 試験及び SP847 試験の選択基準及び除外基準は同様であり、これらの試験に登録された被験者は、本承認申請で対象とする患者集団に相当した。主な選択基準は、部分発作を伴うてんかんと診断された 4〜17 歳の日本人及び外国人の男性又は女性で、VNS の有無に関わらず 1〜3 剤の抗てんかん薬による治療を受けていることとした。

5.4 曝露量

5.4.1 SP0969 試験

LCM 群では、治験薬の曝露期間の平均値は 132.78 日、最高投与量の平均値は 8.00 mg/kg/日、最頻投与量の平均値は 7.66 mg/kg/日であった。

5.4.2 SP848 試験

全集団では、治験薬の曝露期間の平均値は 30〜50 kg 未満で最も長く（651.0 日）、次いで 50 kg 以上（624.4 日）及び 30 kg 未満（544.6 日）であった。最高投与量の平均値は 30 kg 未満と 30〜50 kg 未満で同程度であり（それぞれ 10.0 及び 10.7 mg/kg/日）、50 kg 以上（7.7 mg/kg/日）に比べてわずかに高かった。同様に、最頻投与量の平均値は 30 kg 未満と 30〜50 kg 未満で同程度であり（それぞれ 8.8 及び 9.0 mg/kg/日）、50 kg 以上（6.8 mg/kg/日）に比べてわずかに高かった。

全集団では、第 2 回データカットオフ時点での、治験薬を 1 回以上投与された 137 例（100%）に対する総曝露期間は 225.5 患者・年であった。曝露期間別の総曝露期間は、26 週超の被験者（118 例、86.1%）では 220.6 患者・年、52 週超の被験者（107 例、78.1%）では 213.3 患者・年、78 週超の被験者（95 例、69.3%）では 199.5 患者・年及び 104 週超の被験者（45 例、32.8%）では 104.9 患者・年であった。

体重グループ別では、曝露期間が 26 週超、52 週超及び 78 週超の被験者の割合は、いずれも 30 kg 未満（それぞれ 76.4%、65.5%及び 58.2%）が、30〜50 kg 未満（それぞれ 91.1%、86.7%及び 80.0%）及び 50 kg 以上（それぞれ 94.6%、86.5%及び 73.0%）に比べて低かった。曝露期間が 104 週超の被験者の割合は、いずれの体重グループでも低かった（27.0%〜36.4%）。

5.4.3 SP847 試験

全被験者では、治験薬の曝露期間の平均値は 40.31 日、最高投与量の平均値は 9.50 mg/kg/日、最頻投与量の平均値は 4.81 mg/kg/日であった。

5.5 有害事象

5.5.1 有害事象の解析

5.5.1.1 有害事象の概要

5.5.1.1.1 SP0969 試験

SP0969 試験の有害事象発現例数の概要を投与群及び体重グループ別に表 5-1 に示した。

表 5-1　有害事象発現例数の概要［SP0969 試験（SS）］

	PBO 群				LCM 群			
	30 kg 未満 N=52	30～50 kg 未満 N=60	50 kg 以上 N=60	合計 N=172	30 kg 未満 N=61	30～50 kg 未満 N=46	50 kg 以上 N=64	合計 N=171
	例数 (%) [件数]							
有害事象	31 (59.6) [105]	41 (68.3) [154]	40 (66.7) [122]	112 (65.1) [381]	44 (72.1) [166]	37 (80.4) [155]	41 (64.1) [183]	122 (71.3) [504]
重篤な有害事象	6 (11.5) [8]	4 (6.7) [8]	3 (5.0) [7]	13 (7.6) [23]	5 (8.2) [7]	2 (4.3) [2]	4 (6.3) [8]	11 (6.4) [17]
治験薬の投与中止に至った有害事象	5 (9.6) [5]	4 (6.7) [9]	3 (5.0) [8]	12 (7.0) [22]	3 (4.9) [3]	0	4 (6.3) [10]	7 (4.1) [13]
因果関係が否定できない有害事象	11 (21.2) [30]	20 (33.3) [39]	11 (18.3) [32]	42 (24.4) [101]	20 (32.8) [44]	14 (30.4) [48]	24 (37.5) [61]	58 (33.9) [153]
因果関係が否定できない重篤な有害事象	0	0	0	0	0	1 (2.2) [1]	0	1 (0.6) [1]
高度の有害事象	4 (7.7) [7]	2 (3.3) [2]	1 (1.7) [5]	7 (4.1) [14]	1 (1.6) [3]	1 (2.2) [1]	4 (6.3) [9]	6 (3.5) [13]
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0
有害事象による死亡	0	0	0	0	0	0	0	0

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

再解析（5.3.5.4）Table 9.1.2

PBO 群では、112 例（65.1%）に 381 件の有害事象が認められた。重篤な有害事象は 13 例（7.6%）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は 12 例（7.0%）に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 42 例（24.4%）に、高度の有害事象は 7 例（4.1%）に認められた。有害事象の発現率に体重グループ別による違いは認められなかった。

LCM 群では、122 例（71.3%）に 504 件の有害事象が認められた。重篤な有害事象は 11 例（6.4%）に認められ、このうち治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象が 1 例（0.6%）に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象は 7 例（4.1%）に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 58 例（33.9%）に、高度の有害事象は 6 例（3.5%）に認められた。有害事象の発現率に体重グループ別による違いは認められなかった。

いずれの投与群でも死亡は認められなかった。

多く認められた器官別大分類は、LCM 群及び PBO 群共に「感染症および寄生虫症」［LCM 群 64 例（37.4%）及び PBO 群 56 例（32.6%）、以下同順］、「神経系障害」［59 例（34.5%）及び 49 例（28.5%）］及び「胃腸障害」［39 例（22.8%）及び 31 例（18.0%）］であった。LCM 群で最も多く認められた有害事象は、傾眠（28 例、16.4%）であり、次いで鼻咽頭炎（20 例、11.7%）及び浮動性めまい（18 例、10.5%）であった。PBO 群で最も多く認められた有害事象は、頭痛（15 例、8.7%）であり、次いで浮動性めまい（13 例、7.6%）及び嘔吐（12 例、7.0%）であった。LCM 群及び PBO 群共に、頭痛及び浮動性めまいの発現率は、30 kg 未満で低く、その理由として、体重の軽い被験者は低年齢であるため、頭痛やめまい等の事象を明確に訴えることが出来なかったためと考えられた。その他の有害事象では体重グループ別による違いは認められなかった。

PBO 群で有害事象を発現した被験者の多く（97 例、56.4%）は治験薬との因果関係が否定された。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、浮動性めまい及び傾眠（各 10 例、5.8%）であった。浮動性めまいの発現率は、30 kg 未満が 1.9%、30～50 kg 未満が 8.3%及び 50 kg 以上が 6.7%であり、30 kg 未満で低かった。傾眠の発現率は、30 kg 未満が 7.7%、30～50 kg 未満が 10.0%及び 50 kg 以上が 0%であり、50 kg 以上で低かった。

LCM 群で有害事象を発現した被験者の多く（103 例、60.2%）は治験薬との因果関係が否定され、PBO 群（97 例、56.4%）の発現率と同程度であった。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、傾眠（24 例、14.0%）であり、次いで浮動性めまい（15 例、8.8%）であった。傾眠の発現率は、30 kg 未満が 18.0%、30～50 kg 未満が 6.5%及び 50 kg 以上が 15.6%であった。浮動性めまいの発現率は、30 kg 未満が 0%、30～50 kg 未満が 10.9%及び 50 kg 以上が 15.6%であり、30 kg 未満で低かった。

5.5.1.1.2 SP848 試験

SP848 試験の全集団での有害事象発現例数の概要を体重グループ別に表 5-2 に示した。

表 5-2　有害事象発現例数の概要［SP848 試験（SS）］

	全集団			
	30 kg 未満 N=55	30～50 kg 未満 N=45	50 kg 以上 N=37	合計 N=137
	例数 (%) [件数]			
有害事象	55 (100) [559]	43 (95.6) [521]	37 (100) [366]	135 (98.5) [1446]
重篤な有害事象	11 (20.0) [20]	13 (28.9) [59]	9 (24.3) [13]	33 (24.1) [92]
治験薬の投与中止に至った有害事象	3 (5.5) [3]	3 (6.7) [3]	2 (5.4) [2]	8 (5.8) [8]
因果関係が否定できない有害事象	27 (49.1) [88]	29 (64.4) [119]	21 (56.8) [80]	77 (56.2) [287]
因果関係が否定できない重篤な有害事象	0	4 (8.9) [7]	1 (2.7) [1]	5 (3.6) [8]
高度の有害事象	2 (3.6) [2]	11 (24.4) [22]	3 (8.1) [3]	16 (11.7) [27]
死亡	0	0	0	0

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 11.1

全集団では、135 例（98.5%）に 1446 件の有害事象が認められた。重篤な有害事象は 33 例（24.1%）に 92 件認められ、このうち治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象が 5 例（3.6%）に 8 件認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象は 8 例（5.8%）に 8 件、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 77 例（56.2%）に 287 件、高度の有害事象は 16 例（11.7%）に 27 件認められた。第 2 回データカットオフ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点までに、SP848 試験に直接登録された被験者では死亡は認められなかったが、SP0966 試験から移行した全般発作を有する 1 例で死亡が報告された。死因は不明で、治験薬との因果関係は関連なしと評価された。なお、本被験者は、SP848 試験に直接登録された被験者ではなかったことから、第 2 回中間報告書のデータベースには含まれていない。

体重グループ別の有害事象の発現率は、30 kg 未満が 100%、30～50 kg 未満が 95.6%及び 50 kg 以上が 100%で同程度であった。重篤な有害事象の発現率は、30 kg 未満が 20.0%、30～50 kg 未満が 28.9%及び 50 kg 以上が 24.3%であり、30 kg 未満と比べて 30～50 kg 未満及び 50 kg 以上で高かった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、いずれの体重グループでも同程度（5.4%～6.7%）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、30 kg 未満が 49.1%、30～50 kg 未満が 64.4%及び 50 kg 以上が 56.8%であり、体重グループ間でばらつきがあった。高度の有害事象の発現率は、30 kg 未満が 3.6%、30～50 kg 未満が 24.4%及び 50 kg 以上が 8.1%であり、30～50 kg 未満で高かった。

多く認められた器官別大分類は「感染症および寄生虫症」（94 例、68.6%）、「神経系障害」（90 例、65.7%）及び「胃腸障害」（69 例、50.4%）であった。最も多く認められた有害事象は、鼻咽頭炎（54 例、39.4%）であり、次いで浮動性めまい（39 例、28.5%）、傾眠（33 例、24.1%）、嘔吐（29 例、21.2%）、発熱（28 例、20.4%）及び頭痛（22 例、16.1%）であった。浮動性めまい及び頭痛の発現率は、30 kg 未満で低く、その理由として、体重の軽い被験者は低年齢であるため、めまいや頭痛等の事象を明確に訴えることが出来なかったためと考えられた。一方、鼻咽頭炎、傾眠、嘔吐及び発熱の発現率は、30～50 kg 未満又は 50 kg 以上で低かった。その他の有害事象では、被験者数が少ないため、体重グループ別による違いは認められなかった。

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（28 例、20.4%）であり、次いで傾眠（27 例、19.7%）及び振戦（11 例、8.0%）であった。浮動性めまいの発現率は、50 kg 以上が 35.1%で最も高く、次いで 30～50 kg 未満が 20.0%で 30 kg 未満は 10.9%であった。傾眠

の発現率は、30 kg 未満で 27.3%及び 30～50 kg 未満で 22.2%と高く、50 kg 以上では 5.4%であった。振戦の発現率は、いずれの体重グループでも同程度（5.4%～9.1%）であった。鼻咽頭炎の治験薬との因果関係は、すべて関連なしと評価された。

5.5.1.1.3 SP847 試験

SP847 試験の有害事象発現例数の概要を体重グループ別に表 5-3 に示した。

表 5-3 有害事象発現例数の概要［SP847 試験（SS）］

	30 kg 未満 N=17	30～50 kg 未満 N=9	50 kg 以上 N=6	合計 N=32
	例数 (%) [件数]			
有害事象	16 (94.1) [76]	7 (77.8) [20]	5 (83.3) [22]	28 (87.5) [118]
重篤な有害事象	3 (17.6) [3]	0	0	3 (9.4) [3]
治験薬の投与中止に至った有害事象	7 (41.2) [7]	5 (55.6) [8]	3 (50.0) [7]	15 (46.9) [22]
因果関係が否定できない有害事象	11 (64.7) [27]	6 (66.7) [15]	5 (83.3) [13]	22 (68.8) [55]
因果関係が否定できない重篤な有害事象	1 (5.9) [1]	0	0	1 (3.1) [1]
高度の有害事象	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0
有害事象による死亡	0	0	0	0

再解析（5.3.5.4）Table 9.1.1

全被験者では、28 例（87.5%）に 118 件の有害事象が認められた。重篤な有害事象は 3 例（9.4%）に認められ、このうち治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象が 1 例（3.1%）に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象は 15 例（46.9%）に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 22 例（68.8%）に認められた。高度の有害事象及び死亡は認められなかった。

体重グループ別の有害事象の発現率は、30 kg 未満が 94.1%、30～50 kg 未満が 77.8%及び 50 kg 以上が 83.3%であり、30 kg 未満でわずかに高かった。重篤な有害事象の発現率は、30 kg 未満が 17.6%、30～50 kg 未満及び 50 kg 以上はいずれも 0%であり、30 kg 未満で高かった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、30 kg 未満が 64.7%、30～50 kg 未満が 66.7%及び 50 kg 以上が 83.3%であり、50 kg 以上で高かった。

多く認められた器官別大分類は「神経系障害」（17 例、53.1%）及び「胃腸障害」（14 例、43.8%）であった。「神経系障害」の発現率は、30 kg 未満が 58.8%、30～50 kg 未満が 44.4%及び 50 kg 以上が 50.0%であり、30 kg 未満で高かった。

最も多く認められた有害事象は、嘔吐（9 例、28.1%）であり、次いで浮動性めまい及び下痢（各 5 例、15.6%）であった。下痢の発現率は、30 kg 未満が 23.5%、30～50 kg 未満が 11.1%及び 50 kg 以上が 0%であり、50 kg 以上が最も低かった。その他の有害事象では体重グループ別による違いは認められなかったが、被験者数が少ないため、体重グループ別のデータの解釈には注意が必要である。

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、嘔吐及び浮動性めまい（各5例、15.6%）であった。いずれかの体重グループで2例以上の被験者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は、嘔吐、歩行障害、浮動性めまい、傾眠及び嗜眠であった。個々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に体重グループ別の傾向は認められなかったが、被験者数が少ないため、体重グループ別のデータの解釈には注意が必要である。

5.5.2 死亡

SP0969試験及びSP847試験では死亡は認められず、SP848試験でも第2回データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点までに、直接登録された被験者に死亡は認められなかった。

SP848試験では、SP0966試験から移行した全般発作を有する1例で死亡が報告された。

本被験者（被験者番号[redacted]）は16歳の女性で、2016年10月22日に突然死した。本事象の治験薬との因果関係は関連なしと評価された。被験者は2016年5月13日にLCMの投与を開始し、75 mgを1日2回投与中であった。2016年10月22日に被験者の母親が胃瘻プローブから栄養を供給した後、被験者が無反応であるのを発見した。異常呼吸や呼吸窮迫の徴候は認められなかった。母親は行政サービスに連絡し、医師が被験者の死亡を確認した。剖検は実施されず、死因は不明であった。関連する併用薬は、バルプロ酸マグネシウム、トピラマート、オメプラゾール及びニメスリドであった。関連する病歴は、脳性麻痺、脳回欠損、胃食道逆流性疾患、気管切開及び胃瘻造設術であった［SP848試験第2回中間報告書（5.3.5.2.2）9.3項］。

なお、全般発作を伴うてんかん症候群を有し、SP0966試験から移行して登録された被験者は、SP848試験の第2回中間報告書から除外されたため、本被験者はSP848試験の第2回中間解析データセットには含まれず、本承認申請の安全性のデータベースには含まれていない。

5.5.3 その他の重篤な有害事象

5.5.3.1 SP0969試験

治療期間では、重篤な有害事象はLCM群で8例（4.7%）及びPBO群で10例（5.8%）に認められ、投与群間の発現率は同程度であった。

多く認められた器官別大分類は「感染症および寄生虫症」、「神経系障害」及び「胃腸障害」であり、投与群間の発現率は同程度であった。最も多く認められた重篤な有害事象は、痙攣であり、LCM群で2例（1.2%）及びPBO群で3例（1.7%）に認められた。重篤な有害事象の発現率に体重グループ別による違いは認められなかったが、被験者数が少ないため、体重グループ別のデータの解釈には注意が必要である。

5.5.3.2 SP848試験

第2回データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、全集団では、重篤な有害事象が33例（24.1%）に認められた。体重グループ別の発現率は、30 kg未満が20.0%、30～50 kg未満が28.9%及び50 kg以上が24.3%であった。

最も多く認められた器官別大分類は「神経系障害」（23例、16.8%）で、最も多く認められた重篤な有害事象は、痙攣（12例、8.8%）であった。痙攣の発現率は、30 kg未満が7.3%及び50 kg以上が8.1%で同程度であり、30～50 kg未満が11.1%で高かった。てんかん重積状態の発現率は、30 kg

未満が 3.6%及び 50 kg 以上が 0%で同程度であり、30～50 kg 未満が 8.9%で高かった。精神状態変化及び便秘の発現率は、30～50 kg 未満がそれぞれ 6.7%であり、30 kg 未満及び 50 kg 以上はいずれも 0%であった。その他の重篤な有害事象の発現率は、第 2 回データカットオフ時点で低く、体重グループ間で同程度であった。

重篤な有害事象のほとんどは、2 例以下で認められた。治験薬との因果関係が関連ありと評価された重篤な有害事象は、痙攣（2 例）、嘔吐、下痢、便秘、てんかん重積状態、食欲減退及び精神状態変化（各 1 例）であった。これらの治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、いずれも治験薬の投与中止には至らず、第 2 回データカットオフ時点の転帰は回復であった。

精神状態変化を発現した 3 例（5 件）のうち、1 例では脱水及び痙攣（いずれも重篤）の発現時に 1 件発現し、約 1 ヵ月後にもう 1 件発現した。また、1 例では痙攣（重篤）及びてんかん重積状態（非重篤）の発現時に 1 件発現した。更に、別の 1 例では嘔吐及び胃腸炎（いずれも重篤）の発現時に 1 件発現し、第 7 脳神経麻痺、嘔吐及び中耳炎（いずれも重篤）の発現時にもう 1 件発現した。なお、本被験者においては、神経毒性（重篤）の発現時に 2 件の精神状態変化を発現していた。

1 例（被験者番号[redacted]、30～50 kg 未満、8 歳）が、選択的脳皮質電図ガイド下の右前頭部の発作焦点の切除後に発現した重篤な有害事象（頭蓋内出血）により治験薬の投与を中止した。

5.5.3.3 SP847 試験

治療期間では、重篤な有害事象は 3 例（9.4%）に 3 件認められた。胃腸の炎症（被験者番号[redacted]）、ウイルス性上気道感染（被験者番号[redacted]）及びてんかん重積状態（被験者番号[redacted]）が認められ、いずれも 30 kg 未満であった。胃腸の炎症及びウイルス性上気道感染は、重症度が中等度で、治験薬との因果関係は関連なしと評価され、治験薬の投与中止には至らなかった。いずれも転帰は回復であった。てんかん重積状態は、重症度が中等度で、治験薬との因果関係は関連ありと評価され、治験薬の投与中止には至らなかった。転帰は回復であった。

5.5.4 その他の重要な有害事象

5.5.4.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

5.5.4.1.1 SP0969 試験

治験薬の投与中止に至った有害事象は、LCM 群で 7 例（4.1%）及び PBO 群で 12 例（7.0%）に認められ、LCM 群の発現率が低かった。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、PBO 群では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、痙攣及び嘔吐（各 2 例、1.2%）であり、LCM 群では複視及び回転性めまい（各 2 例、1.2%）であった。いずれの投与群でも体重グループ別による注目すべき差は認められなかった。

PBO 群では、治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、22 件中 12 件で治験薬との因果関係が関連ありと評価された（発疹 2 件、攻撃性、平衡障害、痙攣、浮動性めまい、情動障害、好酸球増加症、悪心、心電図 QT 延長、霧視及び嘔吐が各 1 件）。4 例に認められた 4 件（攻撃性、痙攣、情動障害及び好酸球増加症）の治験薬の投与中止に至った有害事象は、重症度が中等度で、治験薬との因果関係は関連ありと評価された。また、4 例に認められた 4 件（痙攣、ジストニー、肝炎及び嘔吐）の治験薬の投与中止に至った有害事象は、重篤な有害事象で、治験薬との因果関係は関連なしと評価された。

LCM 群では、治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、13 件中 11 件で治験薬との因果関係が関連ありと評価された（複視及び回転性めまいが各 2 件、協調運動異常、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、片頭痛、眼振、傾眠、霧視及び嘔吐が各 1 件）。治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は認められなかった。2 例に認められた 4 件（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、眼振、回転性めまい及び嘔吐）の治験薬の投与中止に至った有害事象は、重症度が高度で、治験薬との因果関係は関連ありと評価された。3 例に認められた 6 件（協調運動異常、片頭痛、傾眠、回転性めまい、複視及び霧視）の治験薬の投与中止に至った有害事象は、重症度が中等度で、治験薬との因果関係は関連ありと評価された。

5.5.4.1.2 SP848 試験

全集団では、治験薬の投与中止に至った有害事象は 8 例（5.8%）に認められた。体重グループ別の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は同程度（5.4%～6.7%）であった。複数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（3 例、2.2%）及び痙攣（2 例、1.5%）であり、その他はいずれかの体重グループで 1 例のみに認められた。痙攣の 2 例（3.6%）は 30 kg 未満のみに認められた。一方、浮動性めまいは 30～50 kg 未満で 1 例（2.2%）及び 50 kg 以上で 2 例（5.4%）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、浮動性めまい 3 件、異常行動 1 件及び発疹 1 件は、いずれも治験薬との因果関係が関連ありと評価された。第 2 回データカットオフ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点で未回復の有害事象は、痙攣 1 件であった。1 例（被験者番号[redacted]）が治験薬投与開始 409 日目に頭蓋内出血を発現し、治験薬の投与中止に至った。本事象は治験薬投与開始 365 日目に実施された選択的脳皮質電図ガイド下の右前頭部の発作焦点の切除後に発現した。本事象は重篤な有害事象であり、治験薬との因果関係は関連なしと評価された。

5.5.4.1.3 SP847 試験

治験薬の投与中止に至った有害事象は、全被験者のほぼ半数（15 例、46.9%）に認められた。これは、有害事象により SP847 試験を中止した被験者でも、一連の薬物動態検査を行わずに長期継続投与試験（SP848 試験）へ登録が可能であったことから、治験薬の投与中止に至った有害事象の報告例数が増加したためであると考えられた。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、嘔吐（4 例、12.5%）であり、次いで歩行障害及び浮動性めまい（各 3 例、9.4%）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、いずれも非重篤な有害事象で、重症度は軽度又は中等度であった。治験薬との因果関係は関連なしと評価された傾眠を除き、いずれも関連ありと評価された。

5.5.4.2 LCM の開発プログラムで定義したその他の重要な有害事象

5.5.4.2.1 SP0969 試験

LCM の開発プログラムで定義したその他の重要な有害事象は、LCM 群で 6 例（3.5%）に認められ、PBO 群では認められなかった。LCM 群の 6 例の内訳は、30～50 kg 未満が 3 例及び 50 kg 以上が 3 例であった。洞性徐脈（1 例）を除き、治験薬との因果関係は、いずれも関連なしと評価され、転帰は回復であった。いずれも治験薬の投与中止には至らなかった。

5.5.4.2.2 SP848 試験

LCM の開発プログラムで定義したその他の重要な有害事象は、2 例（1.5%）に認められた。いずれも外国人集団での発現であった。50 kg 以上の 1 例に徐脈（脈拍数 55～57 拍/分）が認められ、30～50 kg 未満の 1 例に失神が認められた。失神が認められた被験者では、失神の発現の前後にバイタルサイン及び心電図の異常は認められなかった。これらの事象は、いずれも治験薬との因果関係は関連なしと評価された。転帰は回復で、治験薬の投与中止には至らなかった。

5.5.4.2.3 SP847 試験

SP847 試験では、LCM の開発プログラムで定義したその他の重要な有害事象は認められなかった。

5.5.5 部分発作に関連する有害事象

5.5.5.1 発作に関連する有害事象

発作の種類に変化があった場合、又は発作の程度に増悪がみられた場合（発作の頻度、重症度又は持続時間の増加）には、発作に関連する事象を有害事象として記録するよう治験実施医療機関に指示した。各試験での発作に関連する有害事象を以下に記載した。

5.5.5.1.1 SP0969 試験

PBO 群では、治療期間に発作に関連する有害事象が 8 例（4.7%）に 8 件認められた。痙攣は 7 例（4.1%）に認められ、このうち 3 例（1.7%）は重篤な有害事象であり、1 例（0.6%）は重症度が高度であった。重篤な有害事象である 3 例の痙攣は、いずれも治験薬との因果関係が関連なしと評価された。その他の痙攣の 4 例のうち、3 例（1.7%）は治験薬との因果関係が関連ありと評価された。1 例（0.6%）が痙攣により治験薬の投与中止に至った。痙攣の転帰は、6 例（3.5%）が回復で、1 例（0.6%）が不明であった。PBO 群では、痙攣の発現率は体重の軽いグループほど高く、30 kg 未満で 5.8%（3 例）、30～50 kg 未満で 5.0%（3 例）及び 50 kg 以上で 1.7%（1 例）であった（体重グループ別の発現率の母数は、PBO 群の全被験者数ではなく各体重グループの被験者数とした）。

PBO 群の 30～50 kg 未満で、群発発作が 1 例（1.7%）に認められた。本事象は非重篤な有害事象で、重症度は高度、治験薬との因果関係は関連なしと評価された。転帰は回復で、治験薬の投与中止には至らなかった。

LCM 群では、治療期間に発作に関連する有害事象が 7 例（4.1%）に 10 件認められた。痙攣は 4 例（2.3%）に認められ、このうち 2 例（1.2%）は重篤な有害事象であり、1 例（0.6%）は重症度が高度であった。重篤な有害事象である 2 例の痙攣は、いずれも治験薬との因果関係が関連なしと評価された。その他の痙攣の 2 例のうち、1 例（0.6%）は治験薬との因果関係が関連ありと評価された。痙攣により治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。痙攣の転帰はいずれも回復であった。LCM 群では、痙攣の発現率に体重グループ別による違いは認められなかった。

LCM 群では以下に示した発作に関連する有害事象が各 1 例に認められた。

- 30 kg 未満の 1 例（被験者番号[redacted]）に複雑部分発作が 1 件認められた。本事象は非重篤な有害事象で、重症度は中等度、治験薬との因果関係は関連なしと評価された。転帰は回復で、治験薬の投与中止には至らなかった

- 50 kg 以上の 1 例（被験者番号[redacted]）に部分発作が 4 件認められた。いずれの事象も重篤な有害事象で、重症度は高度、治験薬との因果関係は関連なしと評価された。転帰は回復で、治験薬の投与中止には至らなかった
- 50 kg 以上の 1 例（被験者番号[redacted]）に単純部分発作が 1 件認められた。本事象は非重篤な有害事象で、重症度は軽度、治験薬との因果関係は関連ありと評価された。転帰は未回復で、治験薬の投与中止には至らなかった

5.5.5.1.2 SP848 試験

全集団では、全治療期間に発作に関連する有害事象が 29 例（21.2%）に 37 件認められた。痙攣は 18 例（13.1%）に認められ、発現率は体重グループ間で同程度（12.7%～13.5%）であった。このうち、13 例（17 件）は重篤な有害事象であり、重症度の多くは軽度又は中等度であった。4 例（2.9%）に認められた痙攣は、いずれも治験薬との因果関係が関連ありと評価された。2 例（1.5%）が痙攣により治験薬の投与中止に至った。第 2 回データカットオフ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点で、痙攣 1 件の転帰は未回復であった。

てんかん重積状態が 4 例（2.9%）に 5 件認められ、発現率は体重グループ間で同程度（0%～6.7%）であった。5 件のうち、4 件は重篤な有害事象であった。重症度はいずれも高度で、治験薬との因果関係は関連なしと評価された。転帰は回復であった。

全被験者がてんかんを有しているものの、有害事象（基本語）として、てんかんが 2 例（1.5%）に認められ、医師記載用語はてんかん発作及びてんかん性脳症であった。1 例（13 歳、50 kg 以上）に認められたてんかん（てんかん発作）は重篤な有害事象で、転帰は回復であった。もう 1 例（5 歳、30 kg 未満）に認められたてんかん（てんかん性脳症）は非重篤な有害事象で、第 2 回データカットオフ時点での転帰は未回復であった。いずれのてんかんも重症度は軽度で、治験薬との因果関係は関連なしと評価された。

単純部分発作が 2 例（1.5%）に認められ、30 kg 未満で 1 例（1.8%）及び 30～50 kg 未満で 1 例（2.2%）に発現した。いずれも非重篤な有害事象で、重症度は軽度、治験薬との因果関係は関連なしと評価された。第 2 回データカットオフ時点での転帰は未回復であった。

二次性全般化を伴う部分発作が 2 例（1.5%）に認められた。30 kg 未満の 1 例（1.8%）は非重篤な有害事象で、50 kg 以上の 1 例（2.7%）は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、いずれも治験薬との因果関係は関連なしと評価された。転帰はいずれも回復であった。

群発発作が 2 例（1.5%）に認められ、いずれも 30 kg 未満での発現であった。被験者の年齢は 5 歳と 7 歳であった。いずれも重篤な有害事象で、重症度は軽度又は中等度、治験薬との因果関係は関連なしと評価された。転帰は回復であった。

部分発作が 1 例（0.7%）に認められ、30～50 kg 未満での発現であった。本被験者は 11 歳であった。本事象は非重篤な有害事象で、重症度は中等度、治験薬との因果関係は関連なしと評価された。転帰は回復であった。

複雑部分発作が 1 例（0.7%）に認められ、30 kg 未満での発現であった。本被験者は 6 歳であった。本事象は非重篤な有害事象で、重症度は軽度、治験薬との因果関係は関連なしと評価された。第 2 回データカットオフ時点での転帰は軽快であった。

5.5.5.1.3 SP847 試験

治療期間に発作に関連する有害事象は 2 例（6.3%）に認められ、いずれも 30 kg 未満での発現であった。以下に概要を記載した。

- 30 kg 未満の 1 例に発作後状態が認められた。本事象は、非重篤な有害事象で、重症度は中等度、治験薬との因果関係は関連なしと評価された。転帰は回復で、治験薬の投与中止には至らなかった
- 30 kg 未満の 1 例にてんかん重積状態が認められた。本事象は、重篤な有害事象で、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た。転帰は回復で、治験薬の投与中止には至らなかった

5.5.6 有害事象のまとめ

各試験で多く認められた有害事象は、傾眠（SP0969 試験及び SP848 試験）、鼻咽頭炎（SP0969 試験及び SP848 試験）、浮動性めまい（SP0969 試験、SP848 試験及び SP847 試験）、嘔吐（SP847 試験）及び下痢（SP847 試験）であった。これらの多く認められた有害事象の発現率は、LCM を用いた成人てんかん患者を対象とした試験と一致しており、例外として、器官別大分類「感染症および寄生虫症」の有害事象は小児が全体的に高かった。体重グループ別の有害事象の発現率は、30～50 kg 未満及び 50 kg 以上よりも 30 kg 未満で全体的に高かったが、この差の主な要因となる有害事象又は器官別大分類はなかった。LCM の忍容性は良好であった。有害事象の発現率は、維持期間より増量期間で高いという一般的な傾向に沿ったものであった。定義した治療期間内で、特定の有害事象の発現までの時間に関して、明確な傾向は認められなかった。

ほとんどの有害事象は、治験薬との因果関係が関連なしと評価され、重症度は軽度又は中等度であった。3 試験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、傾眠（SP0969 試験及び SP848 試験）、浮動性めまい（SP0969 試験、SP848 試験及び SP847 試験）及び嘔吐（SP847 試験）であった。SP0969 試験及び SP848 試験では治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は低く（SP0969 試験の LCM 群 4.1%、SP848 試験 5.8%）、SP0969 試験の PBO 群（7.0%）と同程度であった。SP847 試験では治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率が高かったが（46.9%）、これは試験デザインが原因（SP847 試験で治験薬の投与中止に至った被験者は、LCM の減量後の最終用量で SP848 試験への登録が可能）であると考えられた。

重篤な有害事象の発現率は、3 試験共におおむね低く、SP0969 試験（治療期間）の LCM 群で 4.7%及び PBO 群で 5.8%、SP847 試験（治療期間）で 9.4%であった。SP848 試験では、重篤な有害事象の発現率が高かったが（24.1%）、曝露期間が長かったことが主な原因と考えられた。曝露期間の平均値は SP848 試験が 601.1 日であったのに対して、SP0969 試験では 132.78 日及び SP847 試験では 40.31 日であった。本承認申請のための解析対象集団において、死亡は認められなかった。

LCM の開発プログラムで定義したその他の重要な有害事象［肝毒性に関連する有害事象、心臓及び心電図に関連する有害事象、自殺に関連する有害事象、その他の有害事象（失神及び意識消失）］はまれに認められ、その発現率は SP0969 試験では LCM 群が 3.5%、SP848 試験が 1.5%及び SP847 試験が 0%であった。LCM の開発プログラムで定義したその他の重要な有害事象の多くは治験薬との因果関係が関連なしと評価され、転帰は回復であった。

部分発作を有する被験者に関連する有害事象として、発作に関連する有害事象の発現率は SP848 試験（全治療期間）が 21.2%で、SP0969 試験（治療期間）の LCM 群の 4.1%及び SP847 試験（治療

期間）の 6.3%より高かった。この結果は、SP848 試験では試験期間がより長いためであると考えられた。行動に関連する有害事象の発現率は 3 試験共に低く（2.3%～10.9%）、SP0969 試験の PBO 群（2.9%）と同程度であった。

5.6 臨床検査

臨床検査は、SP0969 試験、SP848 試験及び SP847 試験において、各試験の治験実施計画書で規定した来院時に実施した。これらの臨床検査のデータは M 2.7.4.3 項に記載した。

血液生化学検査（肝機能検査を含む）及び内分泌検査では、LCM の投与に起因すると考えられる一貫した又は臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった。肝機能検査及び内分泌検査に関連する有害事象を更にレビューした結果、申請する対象集団に対して LCM の投与時に新たな安全性のシグナルは認められなかった。尿検査では、LCM の投与に起因すると考えられる一貫した又は臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった。

5.7 12 誘導心電図

12 誘導心電図は、SP0969 試験、SP848 試験及び SP847 試験において、各試験の治験実施計画書で規定した来院時に実施した。これらの 12 誘導心電図のデータは M 2.7.4.4.2 項に記載した。

心電図パラメータのベースラインからの変化量は比較的小さく、臨床的に重要ではないと考えた。ベースライン後のすべての来院時において、LCM の投与後に QT 間隔、QTcB 間隔又は QTcF 間隔の延長を示す一貫した徴候は認められなかった。全体的に PR 間隔の延長が認められ、PR 間隔の延長は各体重グループ及び各試験で同様に認められた。PR 間隔における最終来院時のベースラインからの体重グループ別の平均変化量は、SP0969 試験の LCM 群で 4.48～6.53 msec、SP848 試験で 6.09～8.97 msec、SP847 試験で 3.7～13.6 msec であった。PR 間隔の延長は LCM を使用する 16 歳以上のてんかん患者でも認められているため、4 歳以上の小児てんかん患者への LCM の投与に対する 12 誘導心電図の新たな安全性シグナルを示唆するものではなかった。

5.8 バイタルサイン

バイタルサインは、SP0969 試験、SP848 試験及び SP847 試験において、各試験の治験実施計画書で規定した来院時に実施した。これらのバイタルサインのデータは M 2.7.4.4.1 項に記載した。

体重グループを問わず、LCM の投与による一貫した又は臨床的に重要な影響は認められなかった。

5.9 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.9.1 内因性要因

内因性要因は、年齢、人種（日本人被験者、外国人被験者）及び性別を主に検討し、これらを検討したデータは M 2.7.4.5.1 項に記載した。

SP0969 試験、SP848 試験及び SP847 試験では、4～12 歳未満、12～16 歳未満及び 16 歳以上の年齢グループで有害事象の種類、発現率、重症度に、臨床的に意味のある年齢による差は認められなかった。LCM は評価した年齢の範囲において、安全であり忍容性は良好であった。

LCM の投与後の日本人集団と外国人集団の間に重要な差は認められなかった。全体的に、LCM は人種に関係なく、安全であり忍容性は良好であった。

SP0969 試験、SP848 試験及び SP847 試験では、男性に比べて女性で有害事象の発現率が高かった（男性 60.6%～97.3%、女性 71.2%～100%）。主に「感染症および寄生虫症」及び「神経系障害」の有害事象で差が認められた。SP0969 試験の LCM 群では、高度の有害事象でも男性に比べて女性の発現率が高い傾向が認められた。PBO 群でも同様であった。

5.9.2 外因性要因

5.9.2.1 ベースライン時の併用抗てんかん薬

外因性要因は、ベースライン時の併用抗てんかん薬で検討し、検討したデータは M 2.7.4.5.2 項に記載した。

有害事象の発現率及び種類に関して明らかな傾向は認められなかった。全体的に、LCM は併用抗てんかん薬の薬剤数及び種類に関係なく、安全であり忍容性は良好であった。

5.10 過量投与

ヒトでの LCM の過量投与の臨床経験は限られており、本邦の添付文書に記載している。

小児での過量投与の評価は、過量投与の有害事象及び 15 mg/kg/日超で投与された被験者について実施した。

SP0969 試験では、2 例（被験者番号[redacted]、16 歳、女性、及び被験者番号[redacted]、15 歳、男性）に過量投与の有害事象が認められた。

SP848 試験では、1 例（被験者番号[redacted]、外国人集団、11.8 歳、男性）に LCM 12.4 mg/kg/日が投与され、軽度の偶発的過量投与（医師記載名：LCM の偶発的過量投与）が認められた。本事象は非重篤な有害事象で、治験薬との因果関係は関連ありと評価された。偶発的過量投与と同日に認められた有害事象は、嘔吐及び部分発作で、翌日に認められた有害事象は、心電図異常であった。本事象は治験薬の投与量の変更はなく、治験薬の投与中止には至らなかった。転帰は回復であった。

SP848 試験では、過量投与の有害事象に加えて、曝露データより最高投与量が 12 mg/kg/日を超えた被験者が 11 例認められた。このうち、3 例の最高投与量は 15 mg/kg/日以上であった。3 例の最高投与量は、16.8 mg/kg/日（被験者番号[redacted]）、16.3 mg/kg/日（被験者番号[redacted]）及び 15.5 mg/kg/日（被験者番号[redacted]）であった。15 mg/kg/日以上の投与量では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

SP847 試験では、過量投与の有害事象は認められなかった。

LCM の過量投与の処置に関する詳細は、本邦の添付文書に記載している。本承認申請では、過量投与に関連する追加の情報はなかった。

5.11 薬物乱用

本承認申請では、LCM 及び薬物乱用に関連する追加の情報はなかった。

5.12 製造販売後データ

LCM（錠剤、点滴静注液及びシロップ剤）は、成人てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する併用療法を適応として、2008 年 8 月 29 日（国際誕生日）に欧州医薬品庁で承認された。定期的安全性最新報告（PSUR）を計 12 報作成した。

累積曝露データは 2008 年 8 月 29 日から 2016 年 8 月 31 日までの期間の販売データから推定した。なお、販売データは UCB 社が月単位で集計したものを使用した。

累積総曝露データの集積対象期間中、2008 年 8 月 29 日から 2016 年 8 月 31 日までに 108,431,008,900 mg の LCM 製剤が出荷され、LCM の投与患者数は約 989,560 患者・年と推定された。

製造販売後に世界中で規制当局が講じてきた重要な安全性に関する措置を、2008 年 8 月 29 日から 2016 年 8 月 31 日までの期間を対象とした PSUR に記載した。なお、PSUR は初回承認申請資料 CTD 5.3.6.1 項及び本承認申請資料の 5.3.6.1 項に添付した。

2008 年 8 月 29 日から 2016 年 8 月 31 日までに報告された製造販売後の有害事象データを年齢グループ別［小児（4 歳超 15 歳以下）、成人（16 歳超）及び年齢不明又はその他］、かつ投与経路別（注射剤、経口剤及び剤形不明）に集計した。製造販売後の有害事象データとして、全有害事象の解析及びカテゴリー別［死亡に至った有害事象、小児の発育、神経発達、行動及び内分泌系に関連する有害事象、失神（意識消失）に関連する有害事象、自殺に関連する有害事象、肝障害に関連する有害事象、心血管障害に関連する有害事象］の解析の結果を 5.3.6.2 項に添付した。

「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「傷害、中毒および処置合併症」を除き、器官別大分類別での有害事象の報告傾向は、小児と成人で同様であった。小児で報告された有害事象の件数は成人より著しく少なく、そのためデータの解釈には注意が必要である。

「一般・全身障害および投与部位の状態」に関して、小児と成人の違いは、『有害事象なし』が小児では 305 件報告され、成人では 362 件報告されたことが関連する。「傷害、中毒および処置合併症」では、『適応外使用』が小児では 90 件報告された。これらの理由として、データベースで有害事象の報告がなかった小児は『有害事象なし』と集計され、LCM は小児での適応が承認されていないため『適応外使用』として報告された。

LCM の製造販売後に小児で報告された有害事象を解析した結果、新たな安全性上の懸念は認められなかった。安全性プロファイルは、LCM での既知の安全性プロファイルと同様であった。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

1.2.1 項に示したように、てんかんは多彩な臨床症状がある神経疾患であり、しばしば多くの小児患者に深刻な転帰をもたらす。

6.1.2 現行の治療

小児てんかん患者を対象とした現行の治療にはアンメット・メディカル・ニーズが存在し、小児てんかん患者の集団に対して良好なベネフィット・リスクプロファイルを有する強力な抗てんかん薬が求められている（1.2.2 項）。

6.2 LCM のベネフィット

部分発作を有する小児てんかん患者（4 歳以上）に対する LCM のベネフィットは、薬物動態、有効性及び安全性のプロファイルが確立している成人てんかん患者のベネフィットと同様であると予測される。LCM の良好な薬物動態、有効性及び安全性プロファイル、並びに剤形（錠剤及びドライシロップ剤）は、部分発作を有する小児てんかん患者のアンメット・メディカル・ニーズに対応している。小児てんかん患者の LCM の増量方法は、LCM に対する反応及び忍容性に応じて、各患者特有のニーズに基づき個々の用量で投与することを提案する。発作コントロールが得られた場合、患者は低い用量を維持することができるが、必要に応じてより高い用量（最高推奨用量まで）の投与も受けることもできる。

6.2.1 発作コントロールが得られていない部分発作を有する小児てんかん患者に対して LCM の併用療法は有効である

SP848 試験及び SP0969 試験の結果から、部分発作を有する小児てんかん患者に対して LCM による治療は有効であることが示された。

SP848 試験では、ベースラインに対する全治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率は、日本人集団で−27.63%、全集団で−52.73%であった。外国人集団と比べて日本人集団で、より重症度の高いてんかん患者が組み入れられたことから、日本人集団の部分発作回数の変化率は、全集団に比べて小さかった。しかし、部分集団間の比較に基づき、てんかんの重症度が同程度であれば、日本人の小児患者でも外国人の小児患者と同程度の有効性が得られることが予想される。

SP0969 試験及び SP848 試験において、同じ期間［SP0969 試験では観察期間に対する 10 週間（70 日間）の維持期間、SP848 試験ではベースラインに対する維持期間の最初の 70 日間］でデータを解析した結果、両試験の LCM の有効性の結果は同様であった。SP0969 試験では、観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率の中央値は、LCM 群で−51.70%、PBO 群で−21.70%であった。SP848 試験では、ベースラインに対する維持期間の最初の 70 日間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率の中央値は−54.29%であった。また、50%レスポンダーレート及び 75%レスポンダーレート、28 日あたりの部分発作回数の減少率をカテゴリー別（25%以上 50%未満、50%以上 75%以下、75%超）にした被験者の割合、並びに発作消失被験者の割合は、SP0969 試験の LCM 群と SP848 試験で同程度であった。

SP848 試験の全集団では、ベースラインに対する全治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率は、全治療期間の各期間を通じて維持された。全治療期間の各期間の 50%レスポンダーレートは、13 週以下から、全治療期間の経過に伴い上昇又は維持された。

以上のことから、LCM を最長 2 年間投与された被験者に対して、LCM の有効性は経時的に持続されることが示され、LCM の発作減少効果に対して耐性が生じる可能性は低いことが示唆された。SP848 試験の長期投与時の有効性データより、部分発作を有する小児てんかん患者に対する併用療法としての、LCM の長期投与の有効性が支持された。

6.2.2 優れた薬物動態プロファイルを示すため血漿中濃度のモニタリングは不要である

M 2.7.2 項に記載したように、成人てんかん患者で認められた良好な LCM の薬物動態プロファイルは、小児てんかん患者でも認められた。

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

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

単回及び反復投与後の LCM の t_{max} は 0.5～4 時間である。LCM の単回及び反復投与後の AUC 及び C_{max} は、用量に比例して増加する。したがって、LCM の薬物動態は用量比例性を示す。単回投与後の AUC(0-∞)と反復投与後の $AUC_{\tau,ss}$ はほぼ等しく、LCM の薬物動態は反復投与中も変化しないことが示されている。したがって、LCM の投与量により血漿中 LCM 濃度を予測することは可能であり、LCM の投与中に血漿中 LCM 濃度をモニタリングする必要はない。

6.2.3 薬物相互作用がない

LCM は、他の抗てんかん薬及び抗てんかん薬以外の薬剤との相互作用の可能性が低いため、併用療法として使用可能である。臨床薬物相互作用試験では、LCM とカルバマゼピン、バルプロ酸、経口避妊薬（エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル）、ジゴキシン、メトホルミン、オメプラゾール、ワルファリン及びミダゾラムとの相互作用は認められなかった。部分発作を有するてんかん患者を対象とした臨床試験では、LCM は既存の抗てんかん薬（レベチラセタム、カルバマゼピン、カルバマゼピンエポキシド、ラモトリギン、トピラマート、オクスカルバゼピンのモノヒドロキシ体、フェニトイン、バルプロ酸、フェノバルビタール、ガバペンチン、クロナゼパム及びゾニサミド）の血漿中濃度に影響を与えなかった。

LCM の血漿たん白結合率は 15%未満と低いことから、血漿たん白結合部位の競合による他剤との相互作用の可能性は低いと考えられる。

6.2.4 ドライシロップ剤を追加することによって投与方法の選択肢が増える

EP0059 試験にて、LCM のドライシロップ剤と錠剤の生物学的同等性は確認されているため、錠剤からドライシロップ剤に切り替える際に問題は生じないと考える（2 項）。

ドライシロップ剤によって錠剤を嚥下することが困難な小児及び成人てんかん患者への投与が容易になると同時に、いかなる用量（特に、小児の体重に基づく用量）にも対応可能となる。また、ドライシロップ剤は輸送及び保管が容易である。

6.3 LCM のリスク

LCM の忍容性は良好であった。有害事象の発現率は、維持期間より増量期間で高いという一般的な傾向に沿ったものであった。各試験で多く認められた有害事象は、傾眠（SP0969 試験及び SP848 試験）、鼻咽頭炎（SP0969 試験及び SP848 試験）、浮動性めまい（SP0969 試験、SP848 試験及び SP847 試験）、嘔吐（SP847 試験）及び下痢（SP847 試験）であった。これらの多く認められた有害事象の発現率は、LCM を用いた成人てんかん患者を対象とした試験と一致しており、例外として、器官別大分類「感染症および寄生虫症」の有害事象は小児が全体的に高かった。体重グループ別の有害事象の発現率は、30～50 kg 未満及び 50 kg 以上よりも 30 kg 未満で全体的に高かったが、この差の主な要因となる有害事象又は器官別大分類はなかった。

ほとんどの有害事象は、治験薬との因果関係が関連なしと評価され、重症度は軽度又は中等度であった。3 試験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、傾眠（SP0969 試験及び SP848 試験）、浮動性めまい（SP0969 試験、SP848 試験及び SP847 試験）及び嘔吐（SP847 試験）であった。SP0969 試験及び SP848 試験では治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は低く（SP0969 試験の LCM 群 4.1%、SP848 試験 5.8%）、SP0969 試験の PBO 群（7.0%）と同程度であった。SP847 試験では治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率が高かったが（46.9%）、これは試験デザインが原因（SP847 試験で治験薬の投与中止に至った被験者は、LCM の減量後の最終用量で SP848 試験への登録が可能）であると考えられた。

6.4 ベネフィット・リスク評価

LCM のベネフィット・リスクバランスは良好であった。

成人及び小児てんかん患者のいずれでも、健康上の大きなリスクは、発作コントロールが得られていないことに関連している。小児てんかん患者では、良好なベネフィット・リスクバランスを有する強力な抗てんかん薬に対するニーズが依然として存在している。LCM のような抗てんかん薬は、部分発作を有する小児てんかん患者（4 歳以上）に対して有益な治療の選択肢を提供することが可能である。

SP848 試験及び SP0969 試験の結果から、部分発作を有する小児てんかん患者に対して LCM による治療は有効であり、許容可能な安全性プロファイルを有することが示された。多く認められた有害事象の発現率は、LCM を用いた成人てんかん患者を対象とした試験と一致していた（器官別大分類「感染症および寄生虫症」に含まれる有害事象を除く）。有害事象の発現率は、維持期間より増量期間で高い傾向が認められたが、これは忍容性に応じた漸増によって低減できると考える。

発作コントロールが得られていない部分発作は、小児の罹患率及び死亡率の上昇に関連することが知られている。LCM の治療により、小児てんかん患者の部分発作のコントロールは改善する。LCM の併用療法及び単剤療法は使いやすく、発作コントロールの改善及び発作完全消失の可能性というベネフィットをもたらす。LCM は、適した経口製剤（錠剤及びドライシロップ剤）を用いることで、患者ごとのニーズに応じた用量及び投与方法に柔軟に対応できる。

以上のことから、これらのベネフィットは、LCM の治療に関連する管理可能なリスクを明確に上回るものである。

7. 参考文献

1) Rogawski MA, Tofighy A, White HS, Matagne A, Wolff C. Current understanding of the mechanism of action of the antiepileptic drug lacosamide. Epilepsy Res. 2015;110:189-205.

2) Niespodziany I, Leclère N, Vandenplas C, Foerch P, Wolff C. Comparative study of lacosamide and classical sodium channel blocking antiepileptic drugs on sodium channel slow inactivation. J Neurosci Res. 2013;91:436-43.

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

4) Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). Epilepsia. 2005;46:470-2.

5) Noe KH. Seizures: diagnosis and management in the outpatient setting. Semin Neurol. 2011;31:54-64.

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

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

8) 日本てんかん学会. てんかん白書 - てんかん医療・研究のアクションプラン. I てんかんの医療 1 疫学. 2016;17-9.

9) 厚生労働省 大臣官房統計情報部. 平成 26 年患者調査. II 結果の概要 てんかん. 表 63. http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/GL02020101.do?method=searchPaging&refTarget=toukeihyo&listFormat=hierarchy&pagingTarget=next&page=1&pages=2&statCode=00450022&tstatCode=0000010 31167&tclass1=000001077497&tclass2=000001077498&tclass3=&tclass4=&tclass5=

10) Durá-Travé T, Yoldi-Petri ME, Gallinas-Victoriano F. Incidence of epilepsies and epileptic syndromes among children in Navarre, Spain: 2002 through 2005. J Child Neurol. 2008;23:878-82.

11) Cowan LD. The epidemiology of the epilepsies in children. Ment Retard Dev Disabil Res Rev. 2002;8:171-81.

12) Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpää M. The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. Eur J Neurol. 2005;12:245-53.

13) Forsgren L, Bucht G, Eriksson S, Bergmark L. Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: a prospective population-based study. Epilepsia. 1996;37:224-9.

14) Banerjee PN, Filippi D, Allen Hauser W. The descriptive epidemiology of epilepsy-a review. Epilepsy Res. 2009;85:31-45.

15) Kotsopoulos IA, van Merode T, Kessels FG, de Krom MC, Knottnerus JA. Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. Epilepsia. 2002;43:1402-9.

16) Annegers JF, Dubinsky S, Coan SP, Newmark ME, Roht L. The incidence of epilepsy and unprovoked seizures in multiethnic, urban health maintenance organizations. Epilepsia. 1999;40:502-6.

17) Hesdorffer DC, Tian H, Anand K, Hauser WA, Ludvigsson P, Olafsson E, et al. Socioeconomic status is a risk factor for epilepsy in Icelandic adults but not in children. Epilepsia. 2005;46:1297-303.

18) Oun A, Haldre S, Mägi M. Incidence of adult epilepsy in Estonia. Acta Neurol Scand. 2003;108:245-51.

19) Olafsson E, Ludvigsson P, Gudmundsson G, Hesdorffer D, Kjartansson O, Hauser WA. Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: a prospective study. Lancet Neurol. 2005;4:627-34.

20) Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, O'Dell C, Alemany M, Newstein D, et al. The risk of seizure recurrence after a first unprovoked afebrile seizure in childhood: an extended follow-up. Pediatrics. 1996;98(2 Pt 1):216-25.

21) Jonsson P, Eeg-Olofsson O. 10-year outcome of childhood epilepsy in well-functioning children and adolescents. Eur J Paediatr Neurol. 2011;15:331-7.

22) Callenbach PM, Westendorp RG, Geerts AT, Arts WF, Peeters EA, van Donselaar CA, et al. Mortality risk in children with epilepsy: the Dutch study of epilepsy in childhood. Pediatrics. 2001;107:1259-63.

23) Donner EJ, Smith CR, Snead OC 3rd. Sudden unexplained death in children with epilepsy. Neurology. 2001;57:430-4.

24) Glauser TA, Ayala R, Elterman RD, Mitchell WG, Van Orman CB, Gauer LJ, et al. Double-blind placebo-controlled trial of adjunctive levetiracetam in pediatric partial seizures. Neurology. 2006;66:1654-60.

25) Perucca E. Established antiepileptic drugs. Baillieres Clin Neurol. 1996;5:693-722.

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

27) CHMP/EWP/566/98 Rev.2/Corr Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders (EMA) Rev 2, 20 Jan 2010.

28) Sander JW. New drugs for epilepsy. Curr Opin Neurol. 1998;11:141-8.

29) Institute of Medicine (US) Committee on the Public Health Dimensions of the Epilepsies. Epilepsy Across the Spectrum: Promoting Health and Understanding. England MJ, Liverman CT, Schultz AM, Strawbridge LM, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2012.

30) Arya R, Glauser TA. Pharmacotherapy of focal epilepsy in children: a systematic review of approved agents. CNS Drugs. 2013;27:273-86.

31) Hadjiloizou SM, Bourgeois BF. Antiepileptic drug treatment in children. Expert Rev Neurother. 2007;7:179-93.

32) Baker GA, Jacoby A, Buck D, Stalgis C, Monnet D. Quality of life of people with epilepsy: a European study. Epilepsia. 1997;38:353-62.

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

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

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

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

37) Gaitatzis A, Sander JW. The mortality of epilepsy revisited. Epileptic Disord. 2004;6:3-13.

38) Pellock JM. Defining the problem: psychiatric and behavioral comorbidity in children and adolescents with epilepsy. Epilepsy Behav. 2004;5 Suppl 3:S3-9.

39) Pellock JM. Understanding co-morbidities affecting children with epilepsy. Neurology. 2004;62(5 Suppl 2):S17-23.

40) Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. Acta Neurol Scand. 2004;110:207-20.

41) Lin JJ, Mula M, Hermann BP. Uncovering the neurobehavioural comorbidities of epilepsy over the lifespan. Lancet. 2012;380:1180-92.

42) Russ SA, Larson K, Halfon N. A national profile of childhood epilepsy and seizure disorder. Pediatrics. 2012;129:256-64.

43) Rantanen K, Nieminen P, Eriksson K. Neurocognitive functioning of preschool children with uncomplicated epilepsy. J Neuropsychol. 2010;4(Pt 1):71-87.

44) Fayed N, Davis AM, Streiner DL, Rosenbaum PL, Cunningham CE, Lach LM, et al. Children's perspective of quality of life in epilepsy. Neurology. 2015;84:1830-7.