目次

1. 背景及び概観 3
2. 個々の試験結果の要約 5
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 7
4. 付録 8

表

表 1-1 LCM の治験薬 4
表 2-1 日本人健康成人男性に LCM 100 mg をドライシロップ又は市販錠として単回経口投与した時の LCM の薬物動態パラメータ［EP0059 試験（PK-PPS）］ 6
表 2-2 市販錠投与に対するドライシロップ投与の LCM の薬物動態パラメータの比較［EP0059 試験（PK-PPS）］ 6
表 2-3 白人健康成人男性に LCM 200 mg を経口液（シロップ）又は臨床試験用錠として単回経口投与した時の LCM の薬物動態パラメータ［SP657 試験（PKS）］ 7
表 2-4 臨床試験用錠投与に対する経口液（シロップ）投与の LCM の薬物動態パラメータの比較［SP657 試験（PKS）］ 7

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容
AUC(0-t)	Area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration：最終定量時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
C_{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
CTD	Common technical document：コモン・テクニカル・ドキュメント
LCM	ラコサミド
LC-MS/MS	Liquid chromatography - tandem mass spectrometry : 高速液体クロマトグラフィー－タンデム質量分析
PK-PPS	Pharmacokinetics Per Protocol Set : 治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団
PKS	Pharmacokinetic Set：薬物動態解析対象集団
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life：終末相の消失半減期
t_{max}	Time to maximum plasma concentration：最高血漿中濃度到達時間

1. 背景及び概観

本邦では、ラコサミド（LCM）の経口錠が、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。

1.1 製剤の開発過程

LCM 10%ドライシロップは、白色～微帯黄色の顆粒であり（M 3.2.P.5.1 項）、水で懸濁した後に服用する製剤である（M 3.2.P.2.1 項）。本製剤は、第 I 相生物学的同等性試験（EP0059 試験）の試験製剤として使用された。

LCM 経口液（シロップ）について、小児患者対象の第 II 相試験 2 試験（SP847 試験及び SP848 試験）の初期段階では、15 mg/mL 経口液（シロップ）を使用していた。しかし、これらの試験中に、薄片状の沈殿物の形成が確認されたため、本製剤の LCM 濃度を 15 mg/mL から 10 mg/mL に変更した。濃度変更後、第 II 相試験 2 試験（SP847 試験及び SP848 試験）の後期段階、及び小児患者対象の第 III 相試験 2 試験（SP0969 試験及び EP0034 試験）では、10 mg/mL 経口液（シロップ）を使用した。また、第 I 相生物学的同等性試験（SP657 試験）の試験製剤としても 10 mg/mL 経口液（シロップ）を使用した。

LCM 錠について、第 II 相試験（SP848 試験）及び第 III 相試験 2 試験（SP0969 試験及び EP0034 試験）では、錠剤を嚥下することのできる小児てんかん患者に対して臨床試験用錠（即放性の白色フィルムコート錠）を使用した。また、標準製剤として、第 I 相生物学的同等性試験（SP657 試験）では臨床試験用錠を、第 I 相生物学的同等性試験（EP0059 試験）では市販錠（即放性の有色フィルムコート錠）を使用した。

LCM の治験薬の概要及び使用した臨床試験を表 1-1 に示す。また、LCM の治験薬のバッチ番号を 4.3 項に示す。

表 1-1　LCM の治験薬

製剤名	組成	使用した臨床試験番号
10%ドライシロップ	有効成分：LCM 添加物：D-マンニトール、軽質無水ケイ酸、クロスポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、スクラロース、香料	第 I 相：EP0059 [a)]
10 mg/mL 経口液 (シロップ) [b)]、 15 mg/mL 経口液 (シロップ) [b)]	有効成分：LCM 添加物：グリセリン、[redacted]、塩化ナトリウム、無水クエン酸、アセスルファムカリウム、[redacted]、精製水	10 mg/mL 第 I 相：SP657 第 III 相：SP0969、EP0034 10 mg/mL 及び 15 mg/mL 第 II 相：SP847、SP848 [a)]
臨床試験用 50 mg 錠、 臨床試験用 100 mg 錠 (いずれも白色フィルムコート錠)	有効成分：LCM 添加物：結晶セルロース、[redacted]、クロスポビドン、[redacted]、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース コーティング：ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、[redacted]、ステアリン酸マグネシウム	50 mg 及び 100 mg 第 II 相：SP848 [a)] 第 III 相：SP0969、EP0034 100 mg 第 I 相：SP657
市販用 100 mg 錠 (有色フィルムコート錠)	有効成分：LCM 添加物：結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース・軽質無水ケイ酸、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース コーティング：ポリビニルアルコール (部分けん化物)、タルク、マクロゴール 4000、酸化チタン、黄色三二酸化鉄	第 I 相：EP0059 [a)]

LCM：ラコサミド

注 1：各試験で使用した LCM のバッチ番号は 4.3 項に示す

注 2：臨床試験用錠と市販錠の生物学的同等性は確立されている（初回承認申請資料 CTD 2.7.1.3.3 項）

a)　日本人を対象に含めた試験

b)　経口液とシロップは同一処方であり、国により呼称が異なる

1.2　In vitro 及び in vivo での製剤特性

1.2.1　経口固形製剤の in vitro 溶出試験

製剤開発において、LCM の経口固形製剤である臨床試験用錠、市販錠及びドライシロップの in vitro 溶出試験を実施し、溶出挙動を検討した。

LCM 錠の溶出挙動は、初回承認申請資料 CTD 2.7.1 項に記載した。

市販錠とドライシロップの溶出挙動の類似性を確認するために、in vitro 溶出試験（G16144 試験）を実施した。本試験は、本邦のガイドライン [1)]に従い実施した。

1.2.2 In vivo 生物学的同等性試験

LCM 錠の薬物動態プロファイルは、初回承認申請資料 CTD 2.7.1 項に記載した。

LCM の剤形が異なる経口製剤の生物学的同等性の評価は、第 I 相試験 2 試験（EP0059 試験及び SP657 試験）で実施した。

EP0059 試験では、市販錠とドライシロップの生物学的同等性を評価した。本試験は本邦のガイドライン [1)]に従い実施した。

SP657 試験では、臨床試験用錠と経口液（シロップ）の生物学的同等性を評価した。本試験は試験実施当時の欧州連合及び米国のガイダンス [2), 3)]に従い実施した。

1.3 生体試料中薬物濃度分析法

LCM 及びその主要代謝物である O-脱メチル体の生体試料中濃度を測定するため、特異度及び感度の高い高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）法を開発し、適切な真度及び精度のために重水素化物内標準物質を使用して分析法バリデーションを実施した。

本概要で参照した分析法バリデーションの概要表を 4.1 項に示す。

2. 個々の試験結果の要約

2.1 市販錠とドライシロップの in vitro 溶出試験 － G16144 試験（5.3.1.2.3）

G16144 試験の目的は、市販錠とドライシロップの溶出挙動の類似性を確認することであった。

G16144 試験は、本邦のガイドライン [1)]に従い実施した。

標準製剤として市販用 100 mg 錠（バッチ番号 189275）を、試験製剤として 10%ドライシロップ（バッチ番号 A16I21）を使用した。

溶出試験の結果、市販錠及びドライシロップは、溶出挙動の類似性の基準を満たした。そのため、市販錠とドライシロップの溶出挙動は類似していることが確認された。

2.2 In vivo 生物学的同等性試験

生物学的同等性試験 2 試験（EP0059 試験及び SP657 試験）の概要表を 4.2 項に示す。

2.2.1 EP0059 試験（5.3.1.2.1）

目的：日本人健康成人男性を対象に LCM を市販錠又はドライシロップとして単回経口投与した時の生物学的同等性を評価した。

試験デザイン：本試験は、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であり、被験者を以下の 2 つの治験薬の単回経口投与を交互に行う 2 投与順群の 1 つに割り付けた。

- 標準製剤：市販用 100 mg 錠を 1 錠（LCM 100 mg）
- 試験製剤：10%ドライシロップを 1 g（LCM 100 mg）

結果：LCM の血漿中の薬物動態パラメータの記述統計量を表 2-1 に示す。

表 2-1　日本人健康成人男性に LCM 100 mg をドライシロップ又は市販錠として単回経口投与した時の LCM の薬物動態パラメータ［EP0059 試験（PK-PPS）］

治験薬	例数	AUC(0-t) (μg·h/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)
		幾何平均値 (変動係数%)		中央値 (最小値 – 最大値)
ドライシロップ (試験製剤)	24	56.20 (14.65)	4.456 (23.54)	0.2500 (0.25 – 0.75)
市販錠 (標準製剤)	24	55.96 (15.68)	4.242 (29.49)	0.5000 (0.25 – 3.00)

LCM：ラコサミド

EP0059 試験総括報告書（5.3.1.2.1）Table 4.2-1、Table 4.2-2

AUC(0-t)及び C_{max} について、市販錠投与に対するドライシロップ投与の幾何平均の比の点推定値及び 90%信頼区間を表 2-2 に示す。

表 2-2　市販錠投与に対するドライシロップ投与の LCM の薬物動態パラメータの比較［EP0059 試験（PK-PPS）］

比較	薬物動態パラメータ	幾何平均の比	
		点推定値	90%信頼区間
ドライシロップ (試験製剤) ／市販錠 (標準製剤)	AUC(0-t)	1.0042	0.9869, 1.0217
	C_{max}	1.0504	0.9294, 1.1871

LCM：ラコサミド

EP0059 試験総括報告書（5.3.1.2.1）Table 4.4

AUC(0-t)及び C_{max} 共に、幾何平均の比の点推定値は 1 に近く、90%信頼区間は生物学的同等性の基準（0.80～1.25）の範囲内であった。

結論：日本人健康成人男性に LCM を市販錠又はドライシロップとして単回経口投与した時の生物学的同等性が示された。

2.2.2　SP657 試験（5.3.1.2.2）

目的：白人健康成人男性を対象に LCM を臨床試験用錠又は経口液（シロップ）として単回経口投与した時の生物学的同等性を評価した。

試験デザイン：本試験は、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であり、被験者を以下の 2 つの治験薬の単回経口投与を交互に行う 2 投与順群の 1 つに割り付けた。

- 標準製剤：臨床試験用 100 mg 錠を 2 錠（LCM 200 mg）
- 試験製剤：10 mg/mL 経口液（シロップ）を 20 mL（LCM 200 mg）

結果：LCM の血漿中の薬物動態パラメータの記述統計量を表 2-3 に示す。

表 2-3　白人健康成人男性に LCM 200 mg を経口液（シロップ）又は臨床試験用錠として単回経口投与した時の LCM の薬物動態パラメータ［SP657 試験（PKS）］

治験薬	例数	AUC(0-t) (μg·h/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)
		幾何平均値 (変動係数%)		中央値 (最小値 – 最大値)
経口液 (シロップ) (試験製剤)	16	83.31 (21.8)	5.142 (16.5)	0.5 (0.5 – 2)
臨床試験用錠 (標準製剤)	16	84.51 (22.2)	5.263 (19.8)	1.0 (0.5 – 1)

LCM：ラコサミド

SP657 試験報告書（5.3.1.2.2）Table 3.3.1、Table 3.5.1

AUC(0-t)及び C_{max} について、臨床試験用錠投与に対する経口液（シロップ）投与の幾何平均の比の点推定値及び 90%信頼区間を表 2-4 に示す。

表 2-4　臨床試験用錠投与に対する経口液（シロップ）投与の LCM の薬物動態パラメータの比較［SP657 試験（PKS）］

比較	薬物動態パラメータ	幾何平均の比	
		点推定値	90%信頼区間
経口液 (シロップ) (試験製剤)／臨床試験用錠 (標準製剤)	AUC(0-t)	0.9859	0.9691, 1.0030
	C_{max}	0.9769	0.9173, 1.0404

LCM：ラコサミド

SP657 試験報告書（5.3.1.2.2）Table 3.7

AUC(0-t)及び C_{max} 共に、幾何平均の比の点推定値は 1 に近く、90%信頼区間は生物学的同等性の基準（0.80～1.25）の範囲内であった。

結論：白人健康成人男性に LCM を臨床試験用錠又は経口液（シロップ）として単回経口投与した時の生物学的同等性が示された。

3.　全試験を通しての結果の比較と解析

In vitro 溶出試験である G16144 試験の結果（2.1 項）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（2.2.1 項）から、日本人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（2.2.2 項）から、白人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確立されている（初回承認申請資料 CTD 2.7.1.3.3 項）。以上より、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。

4. 付録

4.1 生体試料中薬物濃度分析法バリデーションの概要表

試験番号	バリデーション報告書	測定物質	分析試料	定量下限 (µg/mL)	分析方法	CTD No.	使用した臨床試験番号
ikp094-04-05-he	Determination of SPM 927 and desmethyl-SPM 927 concentrations in human plasma and urine	LCM O-脱メチル体	血漿 尿 血漿 尿	0.1 5.29 0.02 1.14	LC-MS/MS	初回 5.3.1.4.7	SP657
RRLE08G1802	Validation of an Analytical Method for the Determination of SPM 927 and SPM 12809 in Plasma	LCM O-脱メチル体	血漿	0.005 0.005	LC-MS/MS	初回 5.3.1.4.39	SP847 SP1047 SP848
969-03	Validation of a method for the determination of SPM 927 and SPM 12809 in human urine by HPLC Electrospray MS/MS	LCM O-脱メチル体	尿	0.2 0.2	LC-MS/MS	初回 5.3.1.4.34	SP847
CP105328	Development and validation of an LC-MS/MS method for the determination of lacosamide (SPM 927) and desmethyl-lacosamide (SPM 12809) in human plasma	LCM O-脱メチル体	血漿	0.005 0.005	LC-MS/MS	初回 5.3.1.4.43	EP0059
4127140001	Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of Pregabalin (PGB), Gabapentin (GBP), Levetiracetam (LEV), Phenobarbital (PB), Ethosuximide (ESM), Zonisamide (ZNS), Primidone (PRM), Lacosamide (LCM), Felbamate (FMB), Lamotrigine (LTG),10-Hydroxycarbazepine (MHD), Brivaracetam (BRV), Carbamazepine-Epoxide (CBZ-E), Topiramate (TPM), Phenytoin (PHT), Carbamazepine (CBZ), Tiagabine (TGB), Clonazepam (CZP), Clobazam (CLB), Diazepam (DZP), Rufinamide (RUF), Stiripentol (STR) and Sulthiam (SUL) in Human Plasma	LCM	血漿	0.1	LC-MS/MS	5.3.1.4.1	SP0969 SP848

LCM：ラコサミド

注：バリデーション報告書の題名の「SPM 927」は LCM を示し、「desmethyl-SPM 927」及び「SPM 12809」は O-脱メチル体を示す

4.2 生物学的同等性試験の概要表

試験番号/ 実施国	試験の目的	試験デザイン	LCM 製剤名/ 用法・用量/ 投与経路	投与期間	無作為化例数/ 性別/ 平均年齢 (歳) (範囲)	薬物動態パラメータ				CTD No.
						AUC(0-t) (μg·h/mL) 幾何平均値 (変動係数%)	C_{max} (μg/mL) 幾何平均値 (変動係数%)	t_{max} (h) 中央値 (範囲)	$t_{1/2}$ (h) 幾何平均値 (変動係数%)	
EP0059/ 英国	1) 日本人健康成人男性におけるLCMの市販錠とドライシロップの生物学的同等性 2) 薬物動態、安全性及び忍容性	単施設、 非盲検、 無作為化、 単回投与、 2 期クロスオーバー	市販用 100 mg 錠/ 100 mg/ 経口投与 10%ドライシロップ 100 mg/ 経口投与	単回投与 × 2 期	24 例/ 男性/ 29.7 (20 – 50)	市販錠： 55.96 (15.68) ドライシロップ： 56.20 (14.65)	市販錠： 4.242 (29.49) ドライシロップ： 4.456 (23.54)	市販錠： 0.5000 (0.25 – 3.00) ドライシロップ： 0.2500 (0.25 – 0.75)	市販錠： 14.46 (14.97) ドライシロップ： 14.38 (15.42)	5.3.1.2.1
SP657/ ドイツ	1) 白人健康成人男性におけるLCMの臨床試験用錠と経口液 (シロップ) の生物学的同等性 2) 薬物動態、安全性及び忍容性	単施設、 非盲検、 無作為化、 単回投与、 2 期クロスオーバー	臨床試験用 100 mg 錠/ 200 mg/ 経口投与 10 mg/mL 経口液 (シロップ)/ 200 mg/ 経口投与	単回投与 × 2 期	16 例/ 男性/ 28.8 (21 – 40)	臨床試験用錠： 84.51 (22.2) 経口液 (シロップ)： 83.31 (21.8)	臨床試験用錠： 5.263 (19.8) 経口液 (シロップ)： 5.142 (16.5)	臨床試験用錠： 1.0 (0.5 – 1.5) 経口液 (シロップ)： 0.5 (0.5 – 2)	臨床試験用錠： 12.48 (19.1) 経口液 (シロップ)： 12.35 (18.3)	5.3.1.2.2

LCM：ラコサミド

4.3 臨床試験で使用した LCM の治験薬のバッチ番号

試験番号	試験の目的	製剤名	バッチ番号
第 I 相			
EP0059	市販錠とドライシロップの生物学的同等性 (日本人成人)	市販用 100 mg 錠	189275
		10%ドライシロップ	BX1014380 (A16I21)
SP657	臨床試験用錠と経口液 (シロップ) の生物学的同等性 (白人成人)	臨床試験用 100 mg 錠	231120
		10 mg/mL 経口液 (シロップ)	0409150004
SP1047	薬物動態 (外国人小児)	該当せず	該当せず
第 II 相			
SP848	安全性、忍容性、薬物動態及び有効性 (日本人及び外国人小児)	15 mg/mL 経口液 (シロップ)	58396、BX1002690、BX1004528
		10 mg/mL 経口液 (シロップ)	1081032-01、BX1006880、BX1006978、BX1009003、BX1009327、BX1010130、BX1010465、BX1011315、BX1012027、BX1012496、BX1013070、BX1013071、BX1013927、BX1014747
		臨床試験用 50 mg 錠	BX1002694、BX1003930、BX1005014、BX1005846、BX1006489、BX1008546、BX1009620、BX1010417、BX1011307、BX1012139、BX1012567、BX1013101
		臨床試験用 100 mg 錠	BX1002695、BX1003933、BX1005016、BX1006490、BX1008238、BX1008547、BX1009621、BX1010418、BX1011309、BX1012140、BX1012568、BX1013102、BX1014430、BX1013958
SP847	安全性、忍容性及び薬物動態 (外国人小児)	15 mg/mL 経口液 (シロップ)	BX1002757、BX1004529、BX1005465、BX1005915
		10 mg/mL 経口液 (シロップ)	1081031-01、BX1009382、BX1009178、BX1006877、BX1009172
第 III 相			
SP0969	有効性、安全性、忍容性及び薬物動態 (外国人小児)	10 mg/mL 経口液 (シロップ)	82542、92291、93138、97407、118702、118705、900830
		臨床試験用 50 mg 錠	BX1009124、BX1012554
		臨床試験用 100 mg 錠	BX1005824、BX1008016、BX1009130
EP0034	安全性、忍容性及び有効性 (外国人小児)	10 mg/mL 経口液 (シロップ)	BX1011063、BX1011064、BX1011065、BX1011066、BX1012414、BX1012413、BX102710、BX1012711、BX1013589、BX1013590、BX1013591、BX1013592
		臨床試験用 50 mg 錠	BX1011002、BX1012445、BX1012792、BX1013472
		臨床試験用 100 mg 錠	BX1011003、BX1012446、BX1012793、BX1013473

LCM：ラコサミド

目次

1. 背景及び概観 3
2. 個々の試験結果の要約 4
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 18
4. 特別な試験 28
5. 付録 28

表

表 2-1 小児てんかん患者の薬物動態の検討に用いた臨床試験の要約 5
表 2-2 薬物動態モデリング・シミュレーションに用いた成人及び小児の臨床試験 11
表 3-1 CL0430 解析に含めた各試験の被験者の人口統計学的特性 23
表 3-2 最終母集団薬物動態モデル（CL0430 解析） 24
表 3-3 成人に LCM 400 mg/日を投与した時の C_{ss} 25

図

図 2-1 シミュレーションによる 50%レスポンダーレートの分布と SP847 試験の実測値の中央値（緑線）を比較した visual predictive check の結果 14
図 2-2 成人の 400 mg/日での C_{ss} に近似する小児の用法・用量での体重又は年齢ごとの C_{ss} の推定値 16
図 3-1 小児で体重及び年齢ごとにシミュレーションした C_{ss} 及び欧米の成人に LCM 400 mg/日投与でシミュレーションした C_{ss} 26
図 3-2 小児の体重及び年齢ごとにシミュレーションした C_{ss} 及びアジアの成人に LCM 400 mg/日投与でシミュレーションした C_{ss} 27

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
$AUC(0\text{-}12)_{ss}$	Area under the plasma concentration-time curve from zero to time 12 at steady state：定常状態の 0～12 時間の血漿中濃度－時間曲線下面積
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
$C_{max,ss}$	Maximum plasma concentration at steady state：定常状態の最高血漿中濃度
C_{ss}	Average plasma concentration at steady state：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
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
Ka	Absorption rate constant：吸収速度定数
LCM	Lacosamide：ラコサミド
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
QT	－：心電図上の Q 波と T 波の間の時間
QTc	QT interval corrected for heart rate：心拍数で補正した QT 間隔
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life：終末相の消失半減期
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

1. 背景及び概観

非臨床試験及び成人を対象とした臨床試験でのラコサミド（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。

本邦では、LCM の経口錠が、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承認されている。現在、LCM は、4 歳以上の小児てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する併用療法として開発中である。

小児てんかん患者を対象に実施した最初の臨床試験（SP847 試験）での LCM の用法・用量は、生理学的薬物動態モデリング［CL0096 解析（5.3.3.5.1）］に基づいて決定した。成人の生理学的薬物動態モデルを構築し、小児の薬物動態のシミュレーションに応用した。

小児試験では、LCM を錠剤又は経口液剤（シロップ剤）として経口投与した。SP657 試験では、白人健康男性に LCM を臨床試験用錠又は経口液（シロップ）として単回経口投与した時の両剤の生物学的同等性が示された。また、EP0059 試験では、日本人健康男性に LCM を市販錠又はドライシロップとして単回経口投与した時の両剤の生物学的同等性が示された。これら試験の結果は、M 2.7.1.2.2 項に示す。

小児てんかん患者を対象に LCM を評価した最初の試験である SP847 試験（5.3.5.2.3）及び SP1047 試験（5.3.3.2.1）は完了している。両試験では、小児てんかん患者（生後 1 ヵ月～17 歳）を対象に、非盲検下で LCM を経口投与した時の安全性、忍容性及び薬物動態を評価した。SP847 試験は用量漸増試験であり、部分発作を有する小児てんかん患者の異なる年齢コホートを対象に LCM の忍容可能な最高用量を評価した。開始用量を 2 mg/kg/日とし、LCM に対する忍容性に基づき 12 mg/kg/日まで増量可能とした。投与期間は最長 13 週間とした。SP1047 試験は、市販の LCM 経口製剤で治療中の小児てんかん患者を対象に薬物動態を評価した試験であり、投与量は医師によって処方された各被験者の LCM 用量とした。

母集団薬物動態・薬力学解析［CL0161 解析（5.3.3.5.2）］では、部分発作を有する成人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 1 日あたりの発作回数に関する曝露－反応関係を解析した。成人の曝露－反応モデルを、SP847 試験の小児てんかん患者（3～17 歳）のデータに応用し、本モデルを用いて推定した小児の 50%レスポンダーレートの分布と SP847 試験での実測値を比較した。

SP847 試験及び SP1047 試験の終了後、母集団薬物動態解析［CL0177 解析（5.3.3.5.3）］を実施した。本解析では、小児の LCM の薬物動態パラメータに対する共変量の影響を評価し、生後 1 ヵ月～17 歳の小児に対する体重に基づく LCM 経口製剤の用法・用量を検討した。

SP0969 試験（5.3.5.1.1）は二重盲検、無作為化、プラセボ（PBO）対照、並行群間比較試験であり、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、安全性及び忍容性を評価した。

SP848 試験 [1)]は、てんかん（部分発作及び他の小児てんかん）を有する小児患者（生後 1 ヵ月～17 歳）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データを得るため、並びに発作回数に関する有効性データを得るための非盲検試験であり、実施中である。

母集団薬物動態解析［CL0430 解析（5.3.3.5.4）］では、SP847 試験、SP1047 試験、SP848 試験及び SP0969 試験の欧米及びアジア地域の小児てんかん患者のデータを含むより大きなデータセット

を用いて CL0177 解析モデルをアップデートした。共変量解析を行い、成人での血漿中 LCM 濃度に近似することが可能な小児の用量・用法をシミュレーションした。

CL0430 解析での結果は、日本人小児てんかん患者（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、体重 30～50 kg 未満の患者では最高 8 mg/kg/日まで漸増。体重 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。

2. 個々の試験結果の要約

2.1 生物学的同等性試験

生物学的同等性試験の結果は、M 2.7.1.2.2.2 項［SP657 試験、臨床試験用錠と経口液（シロップ）］及び M2.7.1.2.2.1 項（EP0059 試験、市販錠とドライシロップ）にそれぞれ要約した。

2.2 小児てんかん患者の LCM の薬物動態

小児てんかん患者の薬物動態の検討に用いた臨床試験の一覧を表 2-1 に示す。

表 2-1　小児てんかん患者の薬物動態の検討に用いた臨床試験の要約

試験番号 (実施地域) [CTD No.]	試験の目的	試験 デザイン	組入れ例数 a) (性別)	平均年齢 (歳) (範囲)	治験薬、剤形、 用法・用量、 投与経路	治験薬の投与期間
SP847 (米国、メキシコ、ベルギー) [5.3.5.2.3]	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 (生後 1 ヵ月～17 歳) を対象とした、LCM を 1～3 剤の抗てんかん薬と併用投与した時の安全性、忍容性及び薬物動態の評価 2) 発作回数に関する予備的な有効性データの取得	多施設共同、 非盲検、 用量漸増	47 (男性 23、女性 24) コホート 1： 5～11 歳 (n=7) コホート 2： 12～17 歳 (n=9) コホート 3： 2～4 歳 (n=8) コホート 4： 5～11 歳 (n=11) コホート 5： 生後 1 ヵ月～2 歳未満 (n=12)	7.03 (0.5～17.0)	LCM 及び PBO 経口液剤 (シロップ剤) 2～12 mg/kg/日 (コホート 1：2～8 mg/kg/日) 1 日 2 回経口投与	最長 13 週間
SP1047 (米国) [5.3.3.2.1]	小児てんかん患者 (生後 1 ヵ月～17 歳) を対象とした LCM の薬物動態の評価	多施設共同、 非盲検、 単回投与	32 (男性 14、女性 18) 生後 1 ヵ月～4 歳未満 (n=10)、 4～12 歳未満 (n=13)、 12～17 歳 (n=9)	8.93 (0.6～17.3)	市販の LCM 錠剤 (50 mg 錠、100 mg 錠、150 mg 錠又は 200 mg 錠) 又は経口液剤 (10 mg/mL) 医師により処方された用量 b) 単回経口投与	1 日 c)

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

a) SP847 試験、SP848 試験及び SP1047 試験では登録例数、SP0969 試験では無作為化例数を示す

b) 安全性解析対象集団（32 例）の LCM 投与量の範囲は 1.3～5.2 mg/kg/日であった（SP1047 試験総括報告書［5.3.3.2.1］Listing 5.5.1）

c) SP1047 試験の治療期間は 1 日であったが、治験参加前の 7 日間以上は処方用量で LCM が投与されていた

d) SP848 試験米国提出用中間報告書 [1)]（データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）のデータ。本概要では、SP848 試験の被験者は、SP847 試験又は SP0966 試験から移行した被験者、及び直接登録された被験者とした

e) SP0966 試験は、全般発作を伴うてんかん症候群を有する小児患者（生後 1 ヵ月以上 18 歳未満）を対象に、併用療法として LCM を経口投与した時の安全性及び予備的な有効性を評価する、第 II 相、多施設共同、非盲検、探索的試験

表 2-1　小児てんかん患者の薬物動態の検討に用いた臨床試験の要約（続き）

試験番号 (実施地域) [CTD No.]	試験の目的	試験 デザイン	組入れ例数 a) (性別)	平均年齢 (歳) (範囲)	治験薬、剤形、 用法・用量、 投与経路	治験薬の投与期間
SP0969 (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) [5.3.5.1.1]	発作コントロールが得られていない部分発作を有する 4～17 歳未満のてんかん患者を対象とした、併用療法としての LCM の有効性、安全性、忍容性及び薬物動態の評価	多施設共同、 二重盲検、 無作為化、 PBO 対照、 並行群間比較	LCM 群： 171 (男性 91、女性 80) PBO 群： 172 (男性 99、女性 73)	LCM 群： 10.5 (4～16) PBO 群 10.9 (4～16)	LCM 又は PBO 経口液剤 (シロップ剤)： 30 kg 未満：8～12 mg/kg/日、 1 日 2 回経口投与 30～50 kg 未満：6～8 mg/kg/日、 1 日 2 回経口投与 錠剤： 50 kg 以上：300～400 mg/日、 1 日 2 回経口投与	約 20 週間

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

a)　SP847 試験、SP848 試験及び SP1047 試験では登録例数、SP0969 試験では無作為化例数を示す

b)　安全性解析対象集団（32 例）の LCM 投与量の範囲は 1.3～5.2 mg/kg/日であった（SP1047 試験総括報告書［5.3.3.2.1］Listing 5.5.1)

c)　SP1047 試験の治療期間は 1 日であったが、治験参加前の 7 日間以上は処方用量で LCM が投与されていた

d)　SP848 試験米国提出用中間報告書 [1)]（データカットオフ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）のデータ。本概要では、SP848 試験の被験者は、SP847 試験又は SP0966 試験から移行した被験者、及び直接登録された被験者とした

e)　SP0966 試験は、全般発作を伴うてんかん症候群を有する小児患者（生後 1 ヵ月以上 18 歳未満）を対象に、併用療法として LCM を経口投与した時の安全性及び予備的な有効性を評価する、第 II 相、多施設共同、非盲検、探索的試験

表 2-1　小児てんかん患者の薬物動態の検討に用いた臨床試験の要約（続き）

試験番号 (実施地域) [CTD No.]	試験の目的	試験 デザイン	組入れ例数 [a)] (性別)	平均年齢 (歳) (範囲)	治験薬、剤形、 用法・用量、 投与経路	治験薬の投与期間
SP848 (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) [d)]	1) LCM 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の取得 2) LCM を長期投与した時の発作回数に関する有効性データの取得 3) SP847 試験を完了 (又は治験薬の減量若しくはてんかん重積状態のために SP847 試験を中止)した被験者への LCM による治療継続の機会提供 4) SP0966 試験 [e)]の長期継続投与試験	多施設共同、 非盲検、 非対照、 長期投与	LCM 投与例 177 (男性 91、女性 86) [d)]	10.17 (0.7～18.0) [d)]	LCM 経口液剤 (シロップ剤)： 2～12 mg/kg/日、1 日 2 回経口投与 錠剤： 100～600 mg/日、1 日 2 回経口投与 (最高用量は 12 mg/kg/日又は 600 mg/日のいずれか低い用量)	日本人：本邦での小児の部分発作を適応とした LCM の製造販売承認日まで 外国人：約 2 年間

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

a)　SP847 試験、SP848 試験及び SP1047 試験では登録例数、SP0969 試験では無作為化例数を示す

b)　安全性解析対象集団（32 例）の LCM 投与量の範囲は 1.3～5.2 mg/kg/日であった（SP1047 試験総括報告書［5.3.3.2.1］Listing 5.5.1)

c)　SP1047 試験の治療期間は 1 日であったが、治験参加前の 7 日間以上は処方用量で LCM が投与されていた

d)　SP848 試験米国提出用中間報告書 [1)]（データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）のデータ。本概要では、SP848 試験の被験者は、SP847 試験又は SP0966 試験から移行した被験者、及び直接登録された被験者とした

e)　SP0966 試験は、全般発作を伴うてんかん症候群を有する小児患者（生後 1 ヵ月以上 18 歳未満）を対象に、併用療法として LCM を経口投与した時の安全性及び予備的な有効性を評価する、第 II 相、多施設共同、非盲検、探索的試験

2.2.1 SP847 試験－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する多施設共同、非盲検試験

SP847 試験（5.3.5.2.3）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）を投与した多施設共同、非盲検、用量漸増試験である。本治験の目的は、1～3 剤の抗てんかん薬を一定の用法・用量で併用投与した時の 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。

本治験は、スクリーニング期間、治療期間、治験終了期間の 3 つの期間で構成され、投与期間は最長 13 週間であった。SP847 試験に参加した被験者は、非盲検長期投与試験（SP848 試験）への登録を可能とした。被験者を、5 つのコホートに登録した。コホート 1 では、5～11 歳の被験者（7 例）を登録し、本治験の LCM の推奨最高用量を決定した。コホート 2～5 では生後 1 ヵ月～17 歳の被験者［コホート 2 では 12～17 歳（9 例）、コホート 3 では 2～4 歳（8 例）、コホート 4 では年齢 5～11 歳（11 例）、コホート 5 では生後 1 ヵ月～2 歳未満（12 例）］を登録した。

用法・用量はコホートにより異なった。コホート 1 では、LCM を 8 mg/kg/日まで漸増した。コホート 1 での LCM の薬物動態及び安全性の結果、並びに忍容性の臨床的解釈に基づき、成人に LCM 400 mg/日を投与した時の血漿中 LCM 濃度と同程度になるように、次コホート（コホート 2～5）の推奨最高用量を決定した。ただし、推奨最高用量は 12 mg/kg/日又は 600 mg/日のいずれか低い用量とした。

治療期間中、LCM を 2 mg/kg/日ずつ 1 週間（5～7 日間）間隔で推奨最高用量又は忍容可能な最高用量（血漿中 LCM 濃度が定常状態となるように 3 日間の継続投与）まで増量した。なお、LCM の用量が 5 日間以上維持された後に、次の用量へ増量した。理由を問わず減量を必要とした場合、減量後の増量は不可とした。本治験の目的（忍容可能な最高用量に到達後の薬物動態用の血漿検体の採取）を満たした被験者は、治験デザインに基づき本試験を中止した。

薬物動態用の血液検体の採取は、推奨最高用量又は忍容可能な最高用量（コホート 2～5 の被験者のみ）を 3 日以上継続投与した後に行った。治療期間完了前に治験を中止した被験者は、早期中止時来院を行い、当該被験者の忍容可能な最高用量での薬物動態用の血液検体を採取した。血漿中 LCM 濃度を、投与量、体重グループ及び年齢グループ別に再解析（5.3.5.4）Table 8.1.1 に示す。

2.2.2 SP1047 試験：生後 1 ヵ月～17 歳の小児てんかん患者を対象に、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 試験（5.3.3.2.1）は、生後 1 ヵ月～17 歳の小児てんかん患者を対象に、てんかんの治療薬として市販の LCM 経口製剤（錠剤及び経口液剤）を投与した時の薬物動態を評価する非盲検、多施設共同試験である。被験者は、参加前少なくとも 1 ヵ月間はてんかんの治療薬として市販の LCM が処方されていることとした。本治験は、小児てんかん患者から少数の薬物動態サンプルを採取することにより、SP847 試験の薬物動態データを補強するためにデザインされた。

本治験は、スクリーニング期間（最長 8 日間）、治療期間及び評価期間（1 日間）、並びに追跡調査期間（7～10 日間）で構成された。被験者は、治験参加前少なくとも 7 日間は医師により処方された LCM の用法・用量が一定であり、かつ第 1 回来院／第 1 日目（薬物動態用の血液検体の採取日）より前の 3 日間は LCM を処方どおり服用した。本治験参加を目的とした LCM の処方又は投

与維持は不可とした。治療期間及び評価期間は 1 日間（第 1 回来院／第 1 日目）とし、被験者は、医師によって処方された用量で市販の LCM 経口製剤［錠剤又は経口液剤（シロップ剤）］を単回投与された。

本治験では 32 例が登録され、年齢グループ別では生後 1 ヵ月～4 歳未満で 10 例、4～12 歳未満で 13 例、12～17 歳で 9 例であった。EMA の小児用医薬品委員会との合意に基づき、SP847 試験の完了時に本治験を終了した。SP847 試験の完了時では、本治験には生後 1 ヵ月～2 歳未満の被験者が計画した 8 例以上に対して 2 例しか登録されていなかったが、更なる被験者の登録は不要であることを合意した。

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。薬物動態用の血液検体は、3 時点（投与前 0～1 時間、投与後 12 分～1 時間、投与後 1～2 時間）で採取した。投与後の採血は 1 時間以上の間隔を開けて行った。治療期間及び評価期間を完了した被験者に対して、追跡調査期間に電話により安全性追跡評価を行った。血漿中 LCM 濃度を、投与量、体重グループ及び年齢グループ別に再解析（5.3.5.4）Table 8.1.3 に示す。

2.2.3 SP0969 試験：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 試験（5.3.5.1.1）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多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 対照、並行群間試験である。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。

主要目的は、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、LCM 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ことであり、副次目的は LCM の安全性及び忍容性を評価することであった。本治験では、343 例が無作為化され、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で治験が実施された。

発作コントロールが得られていない部分発作を有する被験者を 8 週間の観察期間に組み入れた。観察期間終了時（第 2 回来院）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。第 2 回来院終了時に、被験者は治験実施医療機関で治験薬の初回投与を受けた。以降の規定の来院日に、被験者は抗てんかん薬と併用して治験薬を投与された。治験薬は、朝・夕 1 日 2 回、約 12 時間間隔で経口投与した。

適格性を満たした被験者は、6 週間の増量期間（忍容性に応じて用量調整が可能）へ移行し、目標用量（体重 30 kg 未満 : 8～12 mg/kg/日、30～50 kg 未満 : 6～8 mg/kg/日、50 kg 以上 : 300～400 mg/日）まで治験薬を漸増した。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、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。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。維持期間中、治験薬の用量は一定とした。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。維持期間を完了し、非盲検継続投与試験（EP0034 試験）への参加を選択

した被験者は、盲検下で移行期間へ移行した。EP0034 試験に参加しない被験者は、減量期間へ移行した。

薬物動態の評価のため、血漿中 LCM 濃度を測定した。薬物動態用の血液検体を、スクリーニング時、第 6 週の投与後及び第 16 週（又は早期中止来院時）の投与後に採取した。血漿中 LCM 濃度を、投与量、体重グループ及び年齢グループ別に再解析（5.3.5.4）Table 8.1.4 に示す。

2.2.4 SP848 試験：小児てんかん患者を対象に、併用療法として LCM 経口製剤を長期投与した時の安全性、忍容性及び有効性を評価する非盲検試験

SP848 試験 [1)]は、実施中の非盲検試験であり、小児てんかん患者（生後 1 ヵ月～17 歳）を対象に、併用療法として LCM 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。更に、SP847 試験を完了（又は、治験薬の減量若しくはてんかん重積状態のために SP847 試験を中止）した被験者が、治験責任医師により LCM の長期投与が有効であると判断された場合に、LCM による治療を継続して受けられる機会を提供した。小児てんかん患者対象の他の LCM 臨床試験に参加した被験者が、本治験に参加することも可能とした。前述した、他の臨床試験から移行した被験者以外に、部分発作を有する 4～17 歳の外国人小児てんかん患者を最大 100 例まで本治験に直接登録することも可能とした。更に、本邦の治験実施医療機関では､部分発作を有する 4～17 歳の日本人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。本治験は、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、米国で実施された。

過去に LCM の臨床試験に参加せずに SP848 試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、併用療法として 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、各被験者で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。治験責任医師の判断により、併用抗てんかん薬を慎重に漸減及び中止し、LCM を単独投与することを可能とした。抗てんかん薬の新規投与は、LCM の最大耐用量で十分な効果が得られない場合にのみ、被験者の居住国で承認されている薬剤での追加を可能とした。治験を中止する場合は、LCM の投与量が 6 mg/kg/日以上［経口液剤（シロップ剤）］又は 300 mg/日以上（錠剤）の被験者に対しては、毎週 4 mg/kg/日［経口液剤（シロップ剤）］又は 200 mg/日（錠剤）ずつ減量することを推奨した。

薬物動態評価のため血漿中 LCM 濃度を測定した。薬物動態用の血液検体を、治験実施計画書に規定された時点に採取した。血漿中 LCM 濃度を、集団（全集団、日本人集団、外国人集団）、投与量、体重グループ及び年齢グループ別に再解析（5.3.5.4）Table 8.1.2 に示す。

2.3 小児を対象とした薬物動態モデリング・シミュレーション

LCM の薬物動態特性及び曝露－反応関係について、成人と小児との相互関係及び成人から小児への外挿性を 4 つの薬物動態モデリング・シミュレーションで検討した。各解析の概要を表 2-2 に示し、要約を以下の項に示す。

表 2-2 薬物動態モデリング・シミュレーションに用いた成人及び小児の臨床試験

報告書番号 [CTD No.]	モデルタイプ	目的	データとして使用した成人試験	データとして使用した小児試験
CL0096 [5.3.3.5.1]	生理学的薬物動態モデル	18 歳以下の小児に LCM を経口投与した時の薬物動態特性の予測	SP658 [a)] SP640 [b)]	SP754 (16～17 歳のデータのみ) SP755 (16～17 歳のデータのみ)
CL0161 [5.3.3.5.2]	母集団薬物動態－薬力学モデル	・成人に併用療法として LCM を経口投与した時の曝露－反応の解析 ・部分発作を有する小児てんかん患者に併用療法として LCM を経口投与した時の薬物動態シミュレーション	SP667 [c)] SP754 [d)] SP755 [e)]	SP847 (3～17 歳のデータのみ)
CL0177 [5.3.3.5.3]	母集団薬物動態モデル	・小児に LCM を経口投与した時の薬物動態パラメータに対する人口統計学的要因及び併用抗てんかん薬の影響の評価 ・生後 1 ヵ月～17 歳の小児を対象とした、成人用量 LCM 400 mg/日及び 600 mg/日に相当する LCM 経口投与量の推定	SP640 [f)]	SP847、SP1047 (0.5～17.3 歳のデータ)

LCM：ラコサミド

a) SP658 試験（初回承認申請資料 CTD 5.3.1.1.3）は第 I 相、単施設、非盲検、無作為化、単回投与、3 期クロスオーバー試験であり、健康男性（18～45 歳）を対象に LCM 点滴静注液を 30 及び 60 分間で点滴静注した時と LCM 錠を経口投与した時の薬物動態を比較したバイオアベイラビリティ試験

b) SP640 試験（初回承認申請資料 CTD 5.3.4.1.1）は第 I 相、単施設、二重盲検、無作為化、PBO 及び陽性対照、並行群間比較試験であり、健康男性及び女性（18～45 歳）を対象に実施した LCM の QT/QTc 評価試験

c) SP667 試験（初回承認申請資料 CTD 5.3.5.1.2）は第 II 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り、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（18～65 歳）を対象に併用療法として LCM を経口投与した時の有効性及び安全性を評価した試験

d) SP754 試験（初回承認申請資料 CTD 5.3.5.1.3）は第 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り、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（16～70 歳）を対象に併用療法として LCM（400 及び 600 mg/日）を経口投与した時の有効性及び安全性を評価した.試験

e) SP755 試験（初回承認申請資料 CTD 5.3.5.1.4）は第 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り、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（16～70 歳）を対象に併用療法として LCM（200 及び 400 mg/日）を経口投与した時の有効性及び安全性を評価した.試験

f) CL0177 解析では、モデリングに SP640 試験のデータを用いた

表 2-2 薬物動態モデリング・シミュレーションに用いた成人及び小児の臨床試験（続き）

報告書番号 [CTD No.]	モデルタイプ	目的	データとして使用した成人試験	データとして使用した小児試験
CL0430 [5.3.3.5.4]	母集団薬物動態モデル	・欧米及びアジアの小児てんかん患者を対象とした SP847 試験、SP1047 試験、SP848 試験及び SP0969 試験から得たデータを併合し、欧米の小児てんかん患者での CL0177 解析モデルのアップデート ・CL0177 解析に基づく共変量及び追加した人口統計学的共変量と小児の LCM の薬物動態との関連性の評価 ・欧米及び日本の成人てんかん患者での血漿中 LCM 濃度との比較による、欧米及び日本の小児てんかん患者での単剤療法及び併用療法の最適な用量を支持するためのシミュレーション	NA	SP847, SP1047, SP848, SP0969 (0.5～17 歳のデータ)

LCM：ラコサミド

a) SP658 試験（初回承認申請資料 CTD 5.3.1.1.3）は第 I 相、単施設、非盲検、無作為化、単回投与、3 期クロスオーバー試験であり、健康男性（18～45 歳）を対象に LCM 点滴静注液を 30 及び 60 分間で点滴静注した時と LCM 錠を経口投与した時の薬物動態を比較したバイオアベイラビリティ試験

b) SP640 試験（初回承認申請資料 CTD 5.3.4.1.1）は第 I 相、単施設、二重盲検、無作為化、PBO 及び陽性対照、並行群間比較試験であり、健康男性及び女性（18～45 歳）を対象に実施した LCM の QT/QTc 評価試験

c) SP667 試験（初回承認申請資料 CTD 5.3.5.1.2）は第 II 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り、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（18～65 歳）を対象に併用療法として LCM を経口投与した時の有効性及び安全性を評価した試験

d) SP754 試験（初回承認申請資料 CTD 5.3.5.1.3）は第 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り、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（16～70 歳）を対象に併用療法として LCM（400 及び 600 mg/日）を経口投与した時の有効性及び安全性を評価した.試験

e) SP755 試験（初回承認申請資料 CTD 5.3.5.1.4）は第 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り、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（16～70 歳）を対象に併用療法として LCM（200 及び 400 mg/日）を経口投与した時の有効性及び安全性を評価した.試験

f) CL0177 解析では、モデリングに SP640 試験のデータを用いた

2.3.1 CL0096 解析：生理学的薬物動態モデルを用いた小児の経口投与量の初期推定

目的：CL0096 解析（5.3.3.5.1）の目的は、成人での LCM の生理学的薬物動態モデルを構築して妥当性を検討すること、年齢依存的な生理解剖学的パラメータ及びクリアランスに基づき成人での生理学的薬物動態モデルを小児（0～18 歳）に外挿すること、あらかじめ規定した年齢の小児部分集団における LCM 反復投与時の血漿中薬物動態パラメータの平均値及びその変動を推定することであった。

方法：PK-Sim®ソフトウェア（Version 4.1、Bayer Technology Services、ドイツ）を用いて LCM の生理学的薬物動態モデルを構築した。

代謝及びトランスポーターに関連する物理化学的、in vitro 及び in vivo データを、人口統計学的、遺伝的及び生理学的データと組み合わせて用い、LCM の分布及びクリアランスを予測した。クリアランスを成人から小児に外挿するため、腎クリアランスを純粋な糸球体ろ過として扱い、肝クリアランスを 4 つの CYP 分子種（すなわち 3A4、2C8、2C9 及び 2C19）の寄与率に従い分割した。年齢依存的な生理学的パラメータ（体組成及び酵素などの発達）に関する追加の情報を各モデルパラメータに導入した。小児集団（0～18 歳）の薬物動態プロファイルのシミュレーションを行った。なお、0～1 歳の年齢グループの結果は示さない。

結果：成人の生理学的薬物動態モデルを構築し、単回静脈内投与及び反復経口投与の成人データ（SP658 試験及び SP640 試験）及び 16～17 歳の青年データ（SP754 試験及び SP755 試験）と比較することにより妥当性を検討した。PK-Sim の population module を用い、生理学的スケールを組み込んで、年齢範囲を 0～18 歳に広げた仮想の小児集団のシミュレーションを行った。

異なる年齢グループの小児の用量は、成人に LCM 200 mg を 1 日 2 回（400 mg/日）投与した時と同様の定常状態の血漿中 LCM 濃度が得られる用量（mg/kg）を目標とした。SP640 試験の結果に基づき、AUC は定常状態の 0～12 時間の血漿中濃度－時間曲線下面積［$AUC(0\text{-}12)_{ss}$］である 100μg·h/mL を目標とした。これは、定常状態の平均血漿中濃度（C_{ss}）では 8.3 μg/mL に相当する。

シミュレーションの結果では、1 歳超 2 歳以下、2 歳超 6 歳以下、及び 6 歳超 18 歳以下の年齢グループに、LCM をそれぞれ 3.75、3.25 及び 3.0 mg/kg の用量で 1 日 2 回投与すれば［CL0096 解析（5.3.3.5.1）Table 12:2］、LCM 200 mg を 1 日 2 回投与した時の成人と同じ範囲の LCM の $AUC(0\text{-}12)_{ss}$ 及び $C_{max,ss}$ が得られると推定された。

結論：成人の LCM の生理学的薬物動態モデルを小児てんかん患者（16 歳未満）に外挿し、青年（16～18 歳）の限られた利用可能なデータを用いて妥当性を検討した。

小児への外挿に基づき、小児てんかん患者を対象とした最初の臨床試験のために、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 の用量を 3 mg/kg の 1 日 2 回と推定した。

2.3.2 CL0161 解析：部分発作を有する成人てんかん患者に併用療法として LCM を投与した時の母集団曝露－反応モデリング、及び小児の曝露－反応データとの比較

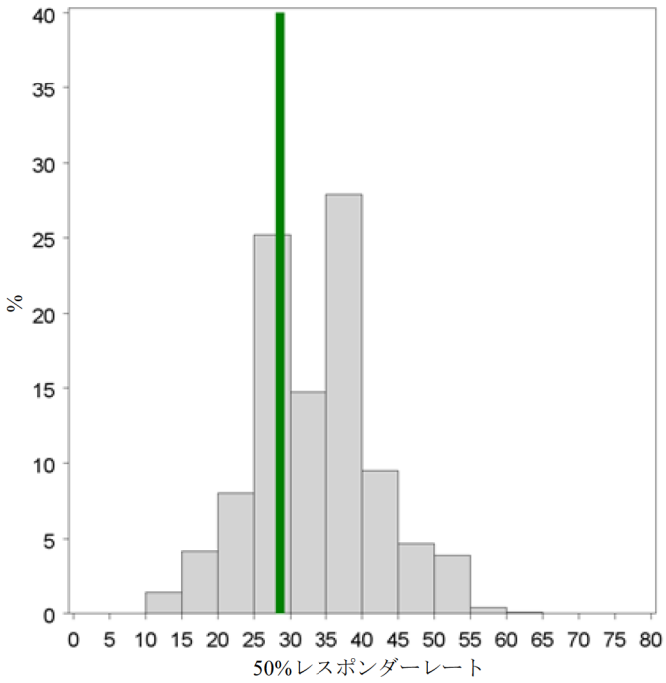
目的：CL0161 解析（5.3.3.5.2）の目的は、部分発作を有する成人てんかん患者に併用療法として投与した LCM の曝露－反応モデルを構築すること、臨床効果に影響する共変量を特定すること、成人データを用いて構築したモデルで SP847 試験の小児の予備的なデータを解析することであった。

方法：曝露－反応モデルは、部分発作を有する成人及び青年てんかん患者を対象とした 3 つの第 II/III 相試験（SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験）の 1 日あたりの発作回数に基づき構築した。各患者の血漿中 LCM 濃度を母集団薬物動態モデルで推定し、各患者の 1 日あたりの発作回数を、計数データに適合する種々のモデルにあてはめた。曝露－反応曲線に影響を及ぼす可能性のある人口統計学的パラメータ及び抗てんかん薬を含む種々の共変量を検討した。最後に小児の曝露－反応シミュレーションを行い、そのシミュレーション結果の分布を、小児てんかん患者を対象とした SP847 試験（データカットオフ日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日。3～17 歳の 28 例を含む）の予備的な結果と比較した。

結果：1 日あたりの発作回数は、二項分布、LCM のトラフ濃度のシグモイド最大効果関数（sigmoid-maximum effect function、Hill 式）及び発作回数が改善した患者と改善しなかった患者を分

割した混合分布関数（mixture function）を用いたモデルが最も良くあてはまった［CL0161 解析報告書（5.3.3.5.2）Table 18］。発作回数が改善した成人では、50%効果濃度の代表値は 4.62 μg/mL と推定された。シミュレーション結果から、トラフ濃度が 4.62 μg/mL となる LCM の用量は約 274 mg/日と推定された。用量－反応曲線プロファイルから、標準的なナトリウムチャネル阻害薬（カルバマゼピン、ラモトリギン、オクスカルバゼピン又はフェニトイン）を併用した患者では LCM 用量を約 400 mg/日にした場合に発作減少の最大効果に到達し、標準的なナトリウムチャネル阻害薬を併用していない患者では LCM の検討した最高用量の 600 mg/日まで発作回数がベースラインから継続して減少することが示唆された。

成人データを用いて構築したモデルを、SP847 試験（データベースカットオフ日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、3～17 歳）の最初の小児 28 例での薬物動態及び発作回数データに適用した。成人モデルで小児データを推定できるかを評価するため、SP847 試験の実測値と同じ患者の共変量を用いて 1000 回の試験を想定してシミュレーションを行った。シミュレーションした 50%レスポンダーレートの分布を、SP847 試験の 50%レスポンダーレートの実測値と比較した。50%レスポンダーレートの visual predictive check の結果を図 2-1 に示す。なお、投与終了時の発作回数がベースラインから 50%以上減少した被験者を 50%レスポンダーと定義した。



注 1：この比較では、SP847 試験の実測値と同じ患者の共変量を用いて 1000 回の試験を想定してシミュレーションを行った

注 2：50%レスポンダーレートの実測値は緑の実線、シミュレーションした 50%レスポンダーレートの分布は灰のヒストグラムで表示した

注 3：発作回数がベースラインから 50%以上減少した被験者を 50%レスポンダーと定義した

CL0161 解析報告書（5.3.3.5.2）Figure 28

図 2-1　シミュレーションによる 50%レスポンダーレートの分布と SP847 試験の実測値の中央値（緑線）を比較した visual predictive check の結果

経験的ベイジアンフィードバック推定及び visual predictive check を行った結果、図 2-1 で示すように、成人データを用いて構築した曝露－反応モデルは SP847 試験の小児データの説明が可能と思われた。SP847 試験では、対象例数が少なく、投与期間が短く、PBO 対照ではないことから、限定的な情報しか得られていないが、成人の曝露－反応関係の変更が必要となるような所見は認められなかった。そのため、小児の LCM の用法・用量は LCM の薬物動態に基づいて設定が可能と考えられた。

結論：発作コントロールが得られていない部分発作を有する成人てんかん患者に併用療法として LCM を投与した時、曝露－反応関係が認められた。成人データを用いて構築した曝露－反応モデルは SP847 試験での小児（3～17 歳）28 例で得られたデータと整合した。

2.3.3 CL0177 解析：SP847 試験及び SP1047 試験での小児てんかん患者を対象とした LCM の母集団薬物動態解析

目的：CL0177 解析（5.3.3.5.3）の目的は、欧米の小児（生後 1 ヵ月～17 歳）に LCM を経口投与した時の母集団薬物動態モデルを構築すること、小児での LCM の薬物動態パラメータに対する人口統計学的因子及び併用抗てんかん薬の影響を評価すること、並びに小児における用法・用量を推定することであった。

方法：SP847 試験及び SP1047 試験の小児に LCM を経口投与した時の LCM の母集団薬物動態パラメータを推定するため、非線形混合効果モデルを用いて母集団薬物動態解析を行った。モデル評価では、診断プロット、ブートストラップ解析及び visual predictive check を用いた。米国疾病対策予防センターによる Nhanes DXA データベースの 1999～2004 年のコホートの人口統計学的データ（小児 12006 例）[2)]を用いて、最終モデルで小児の年齢グループごとに種々の用法・用量での定常状態の平均血漿中濃度（C_{ss}）を検討するためにシミュレーションを行った。小児を対象に、カルバマゼピン、フェノバルビタール及びフェニトインの肝酵素を誘導する抗てんかん薬（以下、肝酵素誘導薬）の併用投与状況を確認した。対照の血漿中濃度範囲を得るために、同じ Nhanes DXA データベースからの成人の人口統計学的データを用い、LCM 200 mg 1 日 2 回（400 mg/日）投与時の成人の C_{ss} をシミュレーションした。

結果：小児 79 例から LCM の血漿中濃度－時間データ（402 時点）を得た。年齢グループ別の被験者数は、2 歳未満が 14 例、2～6 歳未満が 22 例、6～12 歳未満が 25 例、12～17 歳が 18 例であり、均衡がとれていた。これら被験者の年齢の平均値 ± 標準偏差は 7.8 ± 5.25 歳であり、範囲は 0.5～17.3 歳であった。体重の平均値 ± 標準偏差は 28.9 ± 18.5 kg、範囲は 5.9～75.6 kg であった［CL0177 解析報告書（5.3.3.5.3）Table 1］。

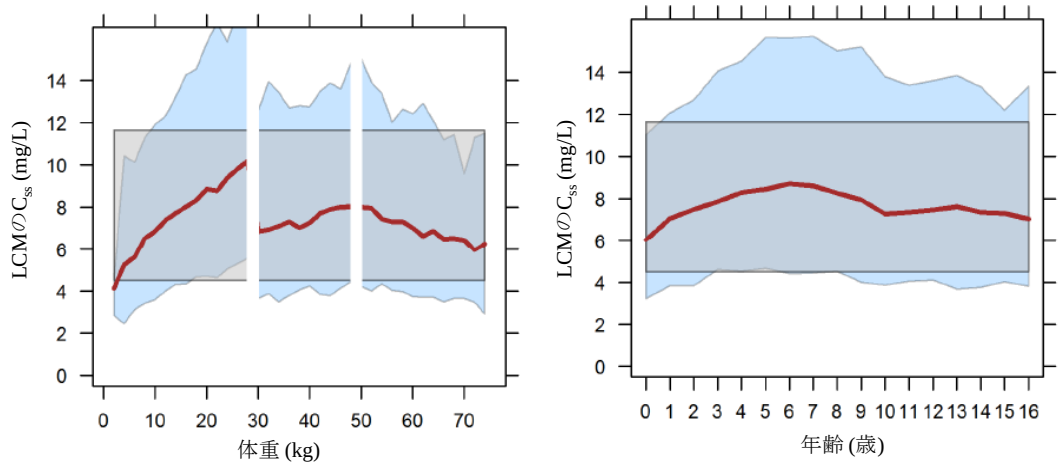
薬物動態モデルは 1 次吸収及び消失過程のある 1-コンパートメントモデルを選んだ。CL/F は、体重に基づくアロメトリックスケール[3)]を用いてモデル化し、アロメトリック指数は固定せずにパラメータとして推定した。V/F は、理論的なアロメトリック指数に固定してモデル化した。残差誤差を、付加誤差及び比例誤差を用いてモデル化した。成人の LCM 400 mg/日の用量での C_{ss} 7.9 mg/L［$AUC(0\text{-}12)_{ss}$ 95 μg·h/mL に相当］を、小児のシミュレーションの対照として用いた。

肝酵素誘導薬を併用していない時の CL/F の標準値は、平均体重 28.9 kg の集団で 0.79 mL/min/kg であり、範囲は 1.13（体重 10 kg）～0.59 mL/min/kg（体重 70 kg）であった。共変量解析の結果では、肝酵素誘導薬（カルバマゼピン、フェノバルビタール及びフェニトイン）併用時の LCM の CL/F は、非併用時に比べて大きかった。人種、性別、年齢、バルプロ酸の併用投与、推定糸球体濾過速度による CL/F への影響は認められなかった［CL0177 解析報告書（5.3.3.5.3）5.3 項］。

小児を対象とした LCM の V/F は 0.7 L/kg（95%信頼区間：0.6～0.8 L/kg）と推定された［CL0177 解析報告書（5.3.3.5.3）Table 10）］。この値は成人で報告された値（0.6 L/kg）と同程度であった。

共変量の影響がない場合の $t_{1/2}$ を CL/F 及び V/F を用いて算出した結果、体重が 10、30、50 及び 70 kg の小児で、それぞれ 7.4、10.7、12.7 及び 14.2 時間であった。体重 70 kg の小児の値は、成人の $t_{1/2}$ と一致した。

全小児集団を対象とした年齢、体重及び性別の分布を考慮したシミュレーションの結果、小児では体重区分別に投与量を調整することにより、成人に LCM 400 mg/日を投与した時の C_{ss} に近似することが示された。体重 30 kg 未満の小児では LCM 12 mg/kg/日、体重 30～50 kg 未満の小児では LCM 8 mg/kg/日、体重 50 kg 以上の小児では LCM 400 mg/日を投与した時の C_{ss} のシミュレーション結果を、体重（左）及び年齢（右）ごとに図 2-2 に示す。



C_{ss}：定常状態の平均血漿中濃度、LCM：ラコサミド

注 1：LCM の用量は、体重 30 kg 未満の小児では 12 mg/kg/日、体重 30～50 kg 未満の小児では 8 mg/kg/日、体重 50 kg 以上の小児では 400 mg/日として体重（左図）及び年齢（右図）ごとにシミュレーションした

注 2：赤線は C_{ss} の中央値を、青の網掛けは 90%推測区間を示す。灰の網掛けは成人に LCM 400 mg/日を投与した時の 90%推測区間を示す

CL0177 解析報告書（5.3.3.5.3）extension Figure 1、Figure 2

図 2-2　成人の 400 mg/日での C_{ss} に近似する小児の用法・用量での体重又は年齢ごとの C_{ss} の推定値

結論：小児てんかん患者に併用療法として LCM を投与した時の推奨最高用量の検討では、体重に基づく投与量（体重 30 kg 未満の小児では LCM 12 mg/kg/日、体重 30～50 kg 未満の小児では LCM 8 mg/kg/日、体重 50 kg 以上の小児では LCM 400 mg/日）で推定した C_{ss} は、部分発作を有する成人てんかん患者に併用療法として LCM を治療用量 400 mg/日で投与した時の濃度に近似した。

2.3.4　CL0430 解析：SP847 試験、SP1047 試験、SP848 試験及び SP0969 試験での小児てんかん患者を対象とした LCM の母集団薬物動態解析

目的：CL0430 解析（5.3.3.5.4）の目的は、SP847 試験、SP1047 試験、SP848 試験及び SP0969 試験の小児てんかん患者（欧米及びアジア）の併合データを用いて、欧米の小児てんかん患者を対象

に開発した CL0177 解析モデルをアップデートすること、肝酵素誘導薬等の既にモデルに組み入れられている共変量に加えて、人口統計学的な共変量と小児の LCM の薬物動態との関係を評価すること、並びに日本の成人てんかん患者と比較して、日本の小児てんかん患者での投与量を裏付けるためにシミュレーションすることであった。

方法：既存の CL0177 解析モデルに基づき、1 次吸収及び消失過程のある 1-コンパートメントモデルを用いて検討を開始した。アロメトリックスケール[3)]での体格（体重）の CL/F 及び V/F については固定した指数（それぞれ 0.75 及び 1）を用いた。CL/F に個体間変動（IIV）を含めた。

体重を共変量として組み入れた平均構造モデルを用い、CL/F に関連する共変量を更に組み入れられる可能性を検討した。年齢、性別、推定糸球体濾過速度、人種（アジア人、黒人、白人、その他）、民族（日本人、日本人以外のアジア人、その他）、カルバマゼピンの併用、バルプロ酸の併用、フェニトインの併用、フェノバルビタールの併用、及び肝酵素誘導薬（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、並びに腎機能及び代謝能（CYP3A4）の成熟度[4), 5)]を共変量として評価した。

推奨用法・用量での日本人小児の LCM の定常状態の平均血漿中濃度（C_{ss}）推定値が日本人成人てんかん患者に LCM 400 mg/日を投与した時の C_{ss} の範囲に含まれるか否かを評価するため、シミュレーションを実施した。シミュレーションでは、肝酵素誘導薬を併用しなかった又は併用した小児集団を対象とし、肝酵素誘導薬を併用しなかった又は併用した成人集団と比較した。

結果：血漿中 LCM 濃度は、1 次吸収及び消失過程のある 1-コンパートメントモデルが最もよくあてはまった。CL/F 及び V/F と体重のアロメトリックな関係[3)]を、固定したアロメトリック指数を用いてモデルに組み入れた。

共変量解析の結果から、バルプロ酸の併用投与によって LCM の CL/F は 12%減少し、LCM の AUC は 14%増加すると推定された。また、肝酵素誘導薬との併用によって LCM の CL/F は 21%増加し、AUC は 17%減少すると推定された。肝酵素誘導薬の影響は主にカルバマゼピンの併用投与に起因すると考えられた。

本データセットを用いた解析では、LCM の CL/F に対する人種、民族、性別、推定糸球体濾過速度並びに腎機能及び代謝能（CYP3A4）の成熟度の影響は認められなかったが、年齢の影響が認められた。

検討した用法・用量での小児てんかん患者の C_{ss} 推定値は、アジアの成人てんかん患者に LCM 400 mg/日を投与した時（肝酵素誘導薬の併用、非併用、又は一部の被験者で併用）の LCM の C_{ss} の範囲と一致した。

結論：バルプロ酸の併用投与によって LCM の AUC は 14%増加し、肝酵素誘導薬との併用によって LCM の AUC は 17%減少すると推定された。

LCM の CL/F に対する人種、民族、性別、推定糸球体濾過速度、並びに腎機能及び代謝能（CYP3A4）の成熟度の影響は認められなかったが、年齢の影響が認められた。

肝酵素誘導薬を併用していないアジアの成人の最高用量（400 mg）と、小児の用法・用量（体重 30 kg 未満では 12 mg/kg/日、体重 30～50 kg 未満では 8 mg/kg/日、体重 50 kg 以上では 400 mg/日）とで、血漿中 LCM 濃度は良く一致した。肝酵素誘導薬併用下でも、同じ用法・用量で血漿中 LCM 濃度は一致した。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 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。しかし、白人及び日本人の成人では、LCM の高い絶対バイオアベイラビリティ（約 100%）が示された（初回承認申請資料 CTD 2.7.2.3.1 項）。

母集団薬物動態解析の結果から、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［CL0430 解析（3.6.2 項）及び CL0261 解析（初回承認申請資料 CTD 2.7.2.2.5.2 項）］。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。

3.2 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の結果から、LCM の V/F（L）は以下の式で推定された［CL0430 解析（3.6.2 項）］。

$$\mathrm{V/F} = 49.7 \cdot \left(\frac{BW}{70}\right)^{1}$$

小児における LCM の V/F は 0.7 L/kg（49.7/70 = 0.71）と推定され、成人（0.6 L/kg）と同程度であった。

3.3 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（初回承認申請資料 CTD 2.7.2.3.3 項）。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 [5)]、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。

3.4 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。成人では、LCM は主に腎排泄及び代謝によって体循環から除去され、投与量の約 40%が未変化体として腎排泄される。成人での LCM の $t_{1/2}$ は約 13 時間である（初回承認申請資料 CTD 2.7.2.3.4 項）。

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、抗てんかん薬との併用効果がない時の LCM の CL/F（L/h）は以下の式で推定された。

$$\mathrm{CL/F} = 2.49 \cdot \left(\frac{BW}{70}\right)^{0.75} \cdot \left(\frac{Age}{10}\right)^{-0.121}$$

CL/F は体重及び年齢に依存する。小児てんかん患者の CL/F は、体重 15 kg の 4 歳で 0.88 L/h（0.058L/h/kg）、体重 25 kg の 8 歳で 1.18 L/h（0.047L/h/kg）、体重 40 kg の 12 歳で 1.60 L/h（0.040L/h/kg）、及び体重 50 kg の 16 歳で 1.83 L/h（0.037L/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 の成人が肝酵素誘導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［CL0261 解析（初回承認申請資料 CTD 2.7.2.2.5.2 項）］。

3.5 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

3.5.1 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（アジア人、黒人、白人、その他）及び民族（日本人、日本人以外のアジア人、その他）による LCM の CL/F への影響は認められなかった（2.3.4 項）。

成人てんかん患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果、アジア人（日本人、中国人）の LCM の CL/F は、非アジア人（白人、黒人、ヒスパニック系、その他）に比べて 17%低いことが示された。また、性別による LCM の CL/F への影響は認められなかった［CL0261 解析（初回承認申請資料 CTD 2.7.2.2.5.2 項）］。

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。

3.5.2 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 [3)]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（2.3.4 項、3.6.2 項）。

CL0430 解析の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。以上より、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。

3.5.3 遺伝子多型

In vitro 試験及び臨床試験の結果から、LCM の代謝及び O-脱メチル体の生成には CYP2C19 が関与することが示唆された（初回承認申請資料 CTD 2.7.2.3.3 項）。成人における投与量及び体重で基準化した LCM の AUC は、CYP2C19 遺伝子型による高代謝能者に比べて、低代謝能者及び中間代謝能者でそれぞれ 24%及び 10%高かった［SP1046 試験（初回承認申請資料 CTD 2.7.2.2.3.4 項）］。

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。

3.5.4 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。

LCM を単回経口投与した時の LCM の AUC は、健康成人に比べて、成人の軽度及び中等度腎機能低下者で約 30%、成人の重度腎機能低下者で約 60%高かったが、C_{max} には影響がみられなかった［白人、SP641 試験（初回承認申請資料 CTD 2.7.2.2.3.5 項）］。

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

以上の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。成人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 の推奨最高用量は 300 mg/日とされている。これらの成人データに基づき、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。

3.5.5 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。

LCM を反復経口投与した時、成人の中等度肝機能低下者（Child-Pugh 分類 B）では健康成人に比べて LCM の血漿中濃度は高かった（AUC では 61%高く、体重で基準化した AUC では 47%高い）。成人の中等度肝機能低下者において、LCM 及び O-脱メチル体の $t_{1/2}$ は延長し、尿中排泄量は減少した［白人、SP642 試験（初回承認申請資料 CTD 2.7.2.3.6.6 項）］。

以上の結果から、成人の軽度又は中等度肝機能低下者（Child-Pugh 分類 A 及び B）では、LCM の推奨最高用量は 300 mg/日とされている。これらの肝機能低下者に対して、増量方法にも注意する必要がある。これらの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。

3.6 小児の LCM の薬物動態に及ぼす外因性要因の影響

3.6.1 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。

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

LCM の代謝過程である O-脱メチル体の生成には CYP2C9、2C19 及び 3A4 が主に寄与する（初回承認申請資料 CTD 2.7.2.3.3 項）。臨床薬物相互作用試験で、オメプラゾール（弱い CYP2C19 阻害薬）及びカルバマゼピン（強い CYP3A 誘導薬及び中程度の CYP2C9 誘導薬）の反復経口投与は、LCM 経口投与時の LCM の AUC 及び C_{max} に影響を及ぼさなかった［白人、SP863 試験（初回承認申請資料 CTD 2.7.2.2.4.5 項）及び SP603 試験（初回承認申請資料 CTD 2.7.2.2.4.4 項）］。成人てん

かん患者を対象とした母集団薬物動態解析から、CYP を誘導する抗てんかん薬（カルバマゼピン、フェニトイン又はフェノバルビタール）の併用により LCM の CL/F は 34%増加し、定常状態下の AUC は 25%低下すると推定された［CL0261（初回承認申請資料 CTD 2.7.2.3.7.1.1 項）］。また、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）からも、CYP を誘導する抗てんかん薬の併用により LCM の CL/F は 21%増加すると推定された。

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

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

In vitro 試験から、LCM は治療濃度域で CYP1A2、2B6、2C9、2C19 及び 3A4 の酵素活性を誘導せず、CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2D6、2E1 及び 3A4/5 の酵素活性を阻害しないことが示唆されたが、CYP2C19 に対しては、25 μg/mL の濃度で阻害作用が認められた（初回承認申請資料 CTD 2.7.2.3.7.1.2 項）。

臨床薬物相互作用試験では、LCM の反復経口投与は、S-及び R-ワルファリン（S-ワルファリン：CYP2C9 基質薬）の薬力学的作用、AUC 及び C_{max}、オメプラゾール（CYP2C19 基質薬）の AUC 及び C_{max}、並びにミダゾラム（CYP3A 基質薬）の AUC に影響しなかった［外国人、EP0013 試験（初回承認申請資料 CTD 2.7.2.2.4.8 項）、SP863 試験（初回承認申請資料 CTD 2.7.2.2.4.5 項）及び SP940 試験（初回承認申請資料 CTD 2.7.2.2.4.7 項）］。この結果から、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。

更に、臨床薬物相互作用試験で、LCM の反復経口投与は、カルバマゼピン（CYP3A 基質薬）の AUC 及び C_{max}、並びにエチニルエストラジオール（CYP3A 基質薬）及びレボノルゲストレルの薬力学的作用及び AUC に影響しなかった［外国人、SP618 試験（初回承認申請資料 CTD 2.7.2.2.4.4 項）及び SP599 試験（初回承認申請資料 CTD 2.7.2.2.4.6 項）］。

3.6.1.3 トランスポーターによる相互作用

In vitro 試験の結果から、LCM は P-糖たん白質（PGP）の典型的な基質ではなく、また PGP 基質薬であるジゴキシンの輸送に影響しないことが示された（初回承認申請資料 CTD 2.7.2.3.7.1.3 項）。臨床薬物相互作用試験では、LCM の反復経口投与は、ジゴキシンの AUC 及び C_{max} に影響しなかった［白人、SP644 試験（初回承認申請資料 CTD 2.7.2.2.4.1 項）］。

臨床薬物相互作用試験で、LCM の反復経口投与は、有機カチオントランスポーター2（OCT2）基質薬であるメトホルミンの AUC 及び C_{max} に影響せず、メトホルミンの反復経口投与は、LCM 経口投与時の LCM の AUC 及び C_{max} に影響しなかった［白人、SP660 試験（初回承認申請資料 CTD 2.7.2.2.4.2 項）］。

3.6.1.4 その他の相互作用

臨床薬物相互作用試験において、LCM の反復経口投与は、ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）阻害薬であるバルプロ酸の AUC 及び C_{max} に影響せず、バルプロ酸の反復経口投与は、LCM 経口投与時の LCM の AUC 及び C_{max} に影響しなかった［白人、SP601 試験及び SP602 試験（初回承認申請資料 CTD 2.7.2.2.4.3 項）］。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、バルプロ酸の併用により LCM の CL/F は 12%減少すると推定されたが、この結果は臨床的に意味はないと考えられた。

LCM の血漿たん白結合率は 15%未満と低い（初回承認申請資料 CTD 2.7.2.3.2 項）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。

3.6.2 薬物動態解析モデリング・シミュレーション

CL0096 解析では、単回静脈内投与及び反復経口投与時の成人（SP658 試験及び SP640 試験）並びに 16～17 歳の青年（SP754 試験及び SP755 試験）の薬物動態データを用いて LCM の生理学的薬物動態モデルを構築した。構築した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、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。モデルの構築には、1 日あたりの発作回数を反応変数として、二項分布、LCM のトラフ濃度のシグモイド最大効果関数（Hill 式）及び発作回数が改善した患者と改善しなかった患者を分割した混合分布関数を用いた。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 解析で用いたデータセット（414 例）には、76 例のアジア人の被験者が含まれた。CL0430 解析に含まれた被験者の人口統計学的特性を表 3-1 に示す。

表 3-1　CL0430 解析に含めた各試験の被験者の人口統計学的特性

		SP847 試験	SP1047 試験	SP848 試験	SP0969 試験	合計
被験者数		47	32	172	163	414
血漿中濃度データ数		312	90	933	356	1691
性別、例数	女性	24	18	84	77	203
	男性	23	14	88	86	211
年齢 (歳)	中央値	6.00	9.30	10.30	11.00	10.00
	最小値 – 最大値	0.50 – 17.00	0.60 – 17.30	0.60 – 17.90	4.00 – 16.00	0.50 – 17.90
体重 (kg)	中央値	20.90	28.75	32.55	39.10	32.70
	最小値 – 最大値	5.90 – 72.90	6.50 – 75.60	5.70 – 139.50	11.50 – 95.00	5.70 – 139.50
身長 (cm)	中央値	117.00	134.60	136.80	144.00	137.60
	最小値 – 最大値	64.00 – 174.00	61.00 – 180.30	64.00 – 189.20	90.00 – 183.00	61.00 – 189.20
推定糸球体濾過速度	中央値	94.30	101.55	101.80	115.40	106.30
(mL/min/1.73 m^2)	最小値 – 最大値	65.40 – 258.60	63.70 – 187.90	48.60 – 264.80	70.10 – 235.00	48.60 – 264.80
人種、例数	アジア人	2	0	49	25	76
	黒人	7	6	18	2	33
	白人	30	21	92	130	273
	その他	8	5	13	6	32

CL0430 解析報告書（5.3.3.5.4）Table 2、Table 4、Table 6

血漿中 LCM 濃度は、1 次吸収及び消失過程のある 1-コンパートメントモデルが最もよくあてはまった。CL/F 及び V/F と体重のアロメトリックな関係 [3)]を、固定したアロメトリック指数を用いてモデルに組み入れた。

共変量解析の結果から、年齢、肝酵素誘導薬の併用投与、及びバルプロ酸の併用投与が CL/F に影響する共変量であると考えられた。一方、人種、民族、性別及び推定糸球体濾過速度は CL/F に影響しないことが示唆された。腎機能又は代謝能（CYP3A4）の成熟度 [4), 5)]の組入れにより、モデルの精度が低下した。

最終母集団薬物動態モデルを表 3-2 に示す。

表 3-2　最終母集団薬物動態モデル（CL0430 解析）

薬物動態パラメータ	モデル
ka (h^{-1})	$k_a = 1.77$
V/F (L)	$V/F = 49.7 \cdot \left(\frac{BW}{70}\right)^{1}$
CL/F (L/h)	$CL/F = 2.49 \cdot \left(\frac{Age}{10}\right)^{-0.121} \cdot 1.21^{IND} \cdot 0.875^{VPA} \cdot \left(\frac{BW}{70}\right)^{0.75}$ IND = 1（肝酵素誘導薬の併用） IND = 0（肝酵素誘導薬の非併用） VPA = 1（バルプロ酸の併用） VPA = 0（バルプロ酸の非併用）
個体間変動	
CL/F (変動係数%)	30.9
残差変動	
比例誤差 (変動係数%)	26.7
付加誤差 (μg/mL)	0.192

BW：体重、Ka：吸収速度定数

注：個体間変動（CV%）= 100*sqrt(exp(variance)-1)

CL0430 解析報告書（5.3.3.5.4）5.4 項

CL0430 解析で体重、年齢、肝酵素誘導薬及びバルプロ酸が 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、アジアの成人の LCM の CL/F はアジア以外の成人に比べて 17%低かったが（初回承認申請資料 CTD 2.7.2.2.5.2）、CL0430 解析では人種及び民族は LCM の CL/F に影響する共変量ではなかった。また、小児の年齢ごとの体重及び身長は日本人と外国人で類似しており［SP848 試験中間報告書（5.3.5.2.1）Table 2］、日本のてんかん患者と外国のてんかん患者の成長及び発達に大きな差はないと推察された。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。

LCM の CL/F は、肝酵素誘導薬との併用によって 21%（90%信頼区間：12%～30%）増加し、バルプロ酸との併用によって 12%（90%信頼区間：6%～19%）減少すると推定された。その結果、LCM の AUC は、肝酵素誘導薬との併用によって 17%（90%信頼区間：12%～22%）減少し、バルプロ酸との併用によって 14%（90%信頼区間：7%～22%）増加すると推定された。肝酵素誘導薬の影響は、主にカルバマゼピンとの併用に起因すると考えられた。

小児てんかん患者の C_{ss} をシミュレーションし、成人てんかん患者を対象とした母集団薬物動態モデル（CL0261 解析）を用いてシミュレーションした C_{ss} と比較した。CL0261 解析の最終モデルで、アジア及び欧米の成人の C_{ss} を推定した。米国の Nhanes DXA データベース（1999 年から 2004 年までのコホート）の人口統計学的データ [2)] を用いて欧米の成人の C_{ss} をシミュレーションし、アジアの成人については CL0261 解析の最終モデルで事後推定したクリアランスの個別値を用いて C_{ss} をシミュレーションした。シミュレーションした C_{ss} の中央値、5 パーセントタイル及び 95 パーセントタイルを表 3-3 に示す。

表 3-3　成人に LCM 400 mg/日を投与した時の C_{ss}

肝酵素誘導薬	アジアの成人	欧米の成人
	中央値 (5 パーセンタイル – 95 パーセンタイル)	
非併用	11.87 (8.39 – 15.58)	8.42 (5.59 – 12.75)
併用	8.79 (6.07 – 12.18)	6.29 (4.19 – 9.48)
併用又は非併用 a)	10.01 (6.35 – 14.78)	7.21 (4.51 – 11.67)

C_{ss}：定常状態の平均血漿中濃度

a)　肝酵素誘導薬を併用投与した被験者の割合は、欧米の成人（SP754 試験及び SP755 試験）では 51%、アジアの成人（EP0008 試験）では 59%であった

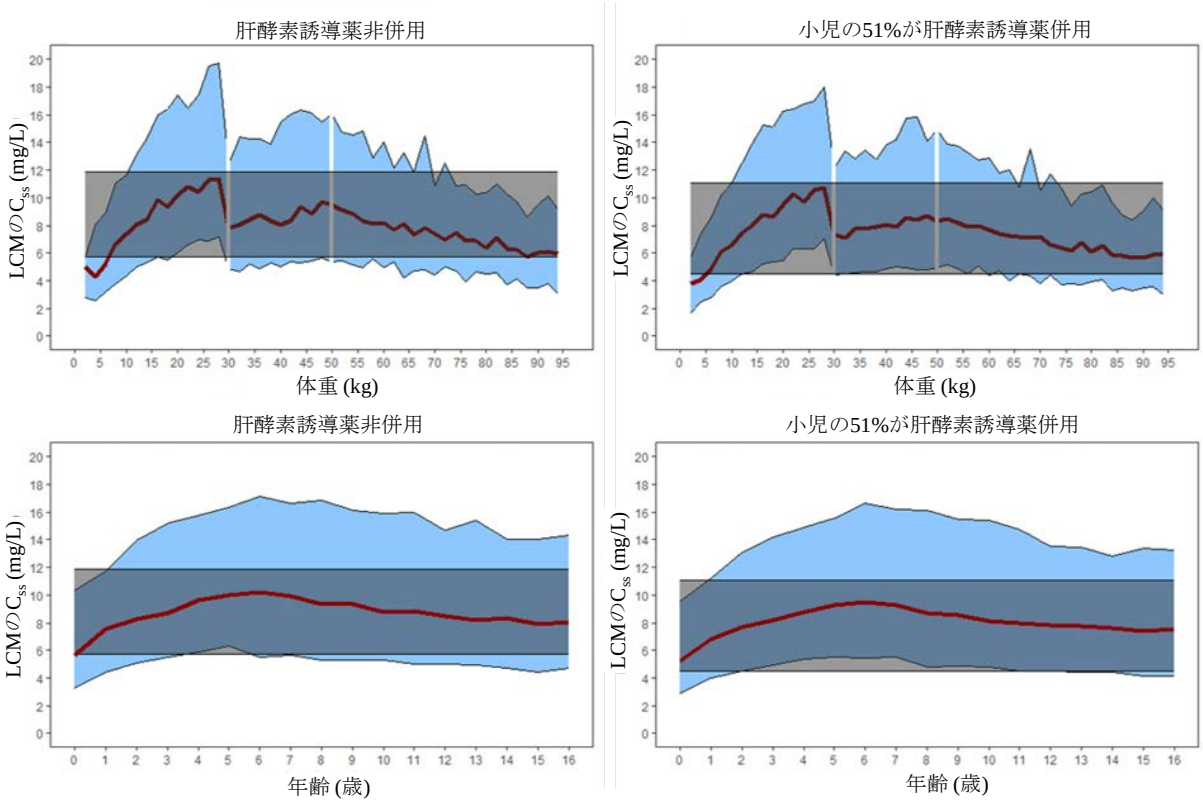
CL0430 解析報告書（5.3.3.5.4）Table 7

米国疾病対策予防センター[6)]及び厚生労働省[7)]の全国調査に基づく米国及び本邦の小児の成長曲線に顕著な差はないことから、アジア及び欧米の小児てんかん患者の C_{ss} を、最終モデルを用いた解析の推定値及び Nhanes DXA データベースの人口統計学的データ[2)]を用いてシミュレーションした。

小児てんかん患者の C_{ss} を目標最高用量（体重 30 kg 未満：12 mg/kg/日、30～50 kg 未満：8 mg/kg/日、50 kg 以上：400 mg/日）でシミュレーションした。小児の最終モデルでは、人種及び民族の影響が認められなかったため、C_{ss} のシミュレーション結果はアジア及び欧米の小児てんかん患者において同一である。

体重及び年齢ごとにシミュレーションした小児の C_{ss} を、欧米の成人に LCM 400 mg/日投与でシミュレーションした C_{ss} と共に図 3-1 に示す。左図に LCM 単剤療法を想定した肝酵素誘導薬を非併用時のシミュレーション結果、右図に LCM 併用療法を想定した小児の 51%が肝酵素誘導薬を併用時のシミュレーション結果を示す。

小児てんかん患者の C_{ss} の中央値は、欧米の成人の C_{ss} の範囲にほぼ含まれた。



C_{ss}：定常状態の平均血漿中濃度、LCM：ラコサミド

注 1：LCM 単剤療法を想定した肝酵素誘導薬を非併用時（左）及び LCM の併用療法を想定した小児の 51%が肝酵素誘導薬を併用時（右）の小児てんかん患者の C_{ss} を、体重（上）及び年齢（下）ごとにシミュレーションした。体重 30 kg 未満の被験者では 12 mg/kg/日、体重 30～50 kg 未満の被験者では 8 mg/kg/日、体重 50 kg 以上の被験者では 400 mg/日とした

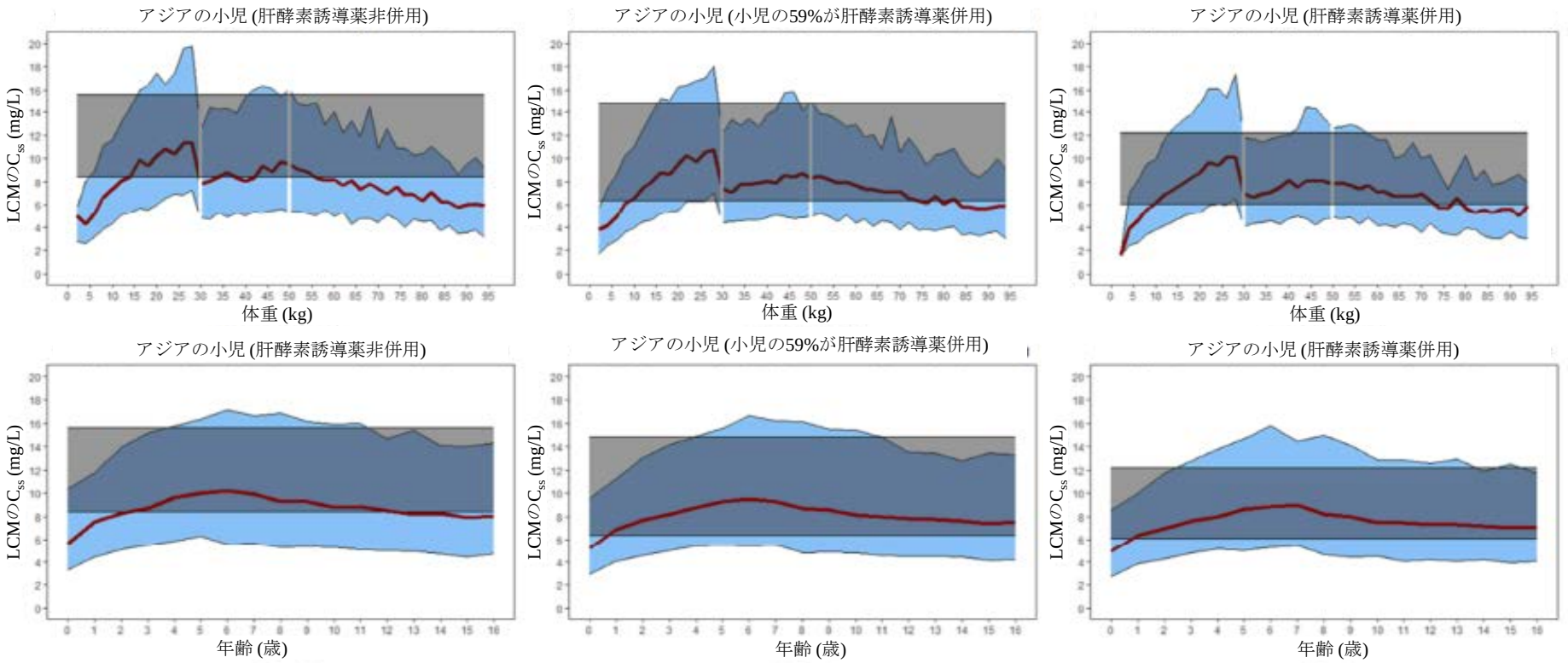
注 2：赤線は Css の中央値を、青の網掛けは 90%推測区間を示す。灰の網掛けは LCM 400 mg/日を投与した欧米の成人の 90%推測区間を示す

CL0430 解析報告書（5.3.3.5.4）Figure 29

図 3-1　小児で体重及び年齢ごとにシミュレーションした C_{ss} 及び欧米の成人に LCM 400 mg/日投与でシミュレーションした C_{ss}

体重及び年齢ごとにシミュレーションした小児の C_{ss} を、アジアの成人に LCM 400 mg/日投与でシミュレーションした C_{ss} と共に図 3-2 に示す。左図に LCM 単剤療法を想定した肝酵素誘導薬を非併用時のシミュレーション結果、中央図に LCM 併用療法を想定した小児の 59%が肝酵素誘導薬を併用時のシミュレーション結果、右図に肝酵素誘導薬を併用時のシミュレーション結果を示す。

4 歳以上の小児てんかん患者の C_{ss} の中央値は、アジアの成人の C_{ss} の範囲にほぼ含まれた。



C_{ss}：定常状態の平均血漿中濃度、LCM：ラコサミド

注 1：LCM 単剤療法を想定した肝酵素誘導薬を非併用時（左）、LCM 併用療法を想定した小児の 59%が肝酵素誘導薬を併用時（中央）、肝酵素誘導薬を併用時（右）のアジアの小児てんかん患者の C_{ss} を、体重（上）及び年齢（下）ごとにシミュレーションした。体重 30 kg 未満の被験者では 12 mg/kg/日、体重 30～50 kg 未満の被験者では 8 mg/kg/日、体重 50 kg 以上の被験者では 400 mg/日とした

注 2：赤線は C_{ss} の中央値を、青の網掛けは 90%推測区間を示す。灰の網掛けは LCM 400 mg/日を投与したアジアの成人の 90%推測区間を示す

CL0430 解析報告書（5.3.3.5.4）Figure 32

図 3-2　小児の体重及び年齢ごとにシミュレーションした C_{ss} 及びアジアの成人に LCM 400 mg/日投与でシミュレーションした C_{ss}

本解析により、日本人小児てんかん患者（4 歳以上）の併用療法及び単剤療法では、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、体重 30～50 kg 未満の患者では最高 8 mg/kg/日まで漸増とする推奨用法・用量が支持され、体重 50 kg 以上の患者では、開始用量を 100 mg/kg とし、最高 400 mg/日まで漸増する用法・用量が支持された。

4. 特別な試験

該当せず。

5. 付録

該当せず。