目次

1. 背景及び概観 4
2. 個々の試験結果の要約 18
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 34
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 55
5. 効果の持続、耐薬性 69
6. 付録 71

表

表 1-1 臨床的有効性評価試験の概要 5
表 1-2 治験薬の推奨増量スケジュール［SP0969 試験］ 10
表 1-3 増量期間での忍容性に応じた用量調整［SP0969 試験］ 10
表 1-4 SP848 試験に直接登録された被験者に対する LCM の推奨増量スケジュール［SP848 試験］ 13
表 2-1 主な有効性結果の要約［SP0969 試験、SP848 試験］ 19
表 2-2 観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量［SP0969 試験（FAS）］ 22
表 2-3 観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレート［SP0969 試験（FAS）］ 24
表 2-4 維持期間における発作消失被験者の割合［SP0969 試験（FAS）］ 25
表 2-5 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集団別及び体重グループ別の集計［SP848 試験（FAS）］ 28
表 2-6 ベースラインに対する全治療期間の 50%及び 75%レスポンダーレートの集団別及び体重グループ別の集計［SP848 試験（FAS）］ 31
表 2-7 発作消失被験者の割合の集団別及び体重グループ別の集計［SP848 試験（FAS）］ 33
表 3-1 主な選択／除外基準［SP0969 試験、SP848 試験］ 35
表 3-2 被験者の内訳及び中止理由の体重グループ別の集計［SP0969 試験（SS）］ 38
表 3-3 全集団における被験者の内訳及び中止理由の体重グループ別の集計［SP848 試験（SS）］ 39
表 3-4 人口統計学的特性［SP0969 試験（SS）］ 40
表 3-5 人口統計学的特性の集団別の集計［SP848 試験（SS）］ 41
表 3-6 ベースライン特性［SP0969 試験（SS）］ 42
表 3-7 ベースライン特性の集団別の集計［SP848 試験（SS）］ 43
表 3-8 治療期間にいずれかの投与群で 5%以上の被験者が併用していた抗てんかん薬［SP0969 試験（SS）］ 45
表 3-9 全治療期間にいずれかの集団で 5%以上の被験者が併用していた抗てんかん薬［SP848 試験（SS）］ 46
表 3-10 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）］ 47

表 3-11　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 50%及び 75%レスポンダーレート［SP0969 試験（FAS）、SP848 試験（FAS）］ 48
表 3-12　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減少率カテゴリー別改善効果［SP0969 試験（FAS）、SP848 試験（FAS）］ 49
表 3-13　維持期間（SP0969 試験）及び維持期間の最初の 70 日間（SP848 試験）の発作消失被験者の割合［SP0969 試験（FAS）、SP848 試験（FAS）］ 50
表 3-14　日本人集団及び外国人集団の主なベースライン特性［SP848 試験（SS）］ 51
表 3-15　日本人集団及び外国人集団の、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［SP848 試験（FAS）］ 52
表 3-16　性別の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［SP848 試験（FAS）］ 52
表 3-17　年齢グループ別の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［SP848 試験（FAS）］ 53
表 3-18　併用抗てんかん薬の薬剤数別の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［SP848 試験（FAS）］ 53
表 3-19　過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数別の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［SP848 試験（FAS）］ 54
表 3-20　ベースラインの部分発作回数別の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［SP848 試験（FAS）］ 54
表 4-1　観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量の統計解析［EP0008 試験（FAS）及び Pool E1］ 58
表 4-2　観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量の統計解析［SP0969 試験（FAS）］ 59
表 4-3　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）］ 60
表 4-4　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試験間の比較［SP0969 試験（FAS）、SP848 試験（FAS）］ 61
表 4-5　抗てんかん薬の薬剤数の試験間の比較［SP0969 試験（SS）、SP848 試験（SS）］ 62
表 4-6　製造販売後に小児に報告された有害事象 65
表 5-1　全集団の長期投与時の有効性の結果の概要［SP848 試験（FAS）］ 70

図

図 1-1　試験デザインの概要［SP0969 試験］ 8
図 1-2　移行期間の投与スケジュールの概要［SP0969 試験］ 9

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容
AED	Antiepileptic drug：抗てんかん薬
BMI	Body mass index：体格指数
CL/F	Apparent total body clearance：みかけの全身クリアランス
CTD	Common technical document：コモン・テクニカル・ドキュメント
FAS	Full Analysis Set：最大の解析対象集団
ISE	Integrated Summary of efficacy：有効性統合概要
LCM	Lacosamide：ラコサミド
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
NA	Not applicable：該当せず
PBO	Placebo：プラセボ
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
PPS	Per Protocol Set：治験実施計画書に適合した解析対象集団
QOL	Quality of life：生活の質
QTc	QT interval corrected for heart rate：心拍数で補正した QT 間隔
SS	Safety Set：安全性解析対象集団
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. 背景及び概観

1.1 緒言及び背景情報

欧州では、ラコサミド（LCM）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）として販売されている。

本承認申請の目的は、本邦での部分発作に対する治療の適応を 4 歳以上の小児に拡大することである。有効性評価の臨床データパッケージでは、部分発作を有する外国人小児てんかん患者を対象とした二重盲検、無作為化、プラセボ（PBO）対照試験（SP0969 試験）、並びに部分発作を有する日本人及び外国人小児てんかん患者を対象とした非盲検、長期投与試験（SP848 試験）の 2 試験を評価資料に含めた。なお、SP848 試験は本邦申請用の第 2 回中間報告書（第 2 回データカットオフ：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）を提示した。本承認申請では、錠剤及びドライシロップ剤の 2 剤形を申請する。ドライシロップ剤は本邦向けに開発されており、日本人の健康成人男性を対象にして錠剤との生物学的同等性を評価した EP0059 試験も評価資料に含めた。

1.2 有効性評価に用いた臨床試験の概要

有効性評価に用いた臨床試験（SP0969 試験及び SP848 試験）の概要を表 1-1 に示した。

表 1-1　臨床的有効性評価試験の概要

試験番号 資料区分	施設数 (実施地域)	治験実施期間 登録例数/ 計画例数	試験デザイン	治験薬 剤形 用法・用量	無作為化例数 /完了例数	試験の目的	治験期間	診断 主な選択基準	有効性の 主要評価項目	CTD No. 報告書の 種類
SP0969 評価資料	114 (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)	2013 年 8 月～ 2017 年 1 月 (完了) 343/308	多施設共同、 二重盲検、 無作為化、 PBO 対照、 並行群間比較	LCM 又は PBO 経口液剤 (シロップ剤)： 30 kg 未満： 8～12 mg/kg/日 30～50 kg 未満： 6～8 mg/kg/日 錠剤： 50 kg 以上： 300～400 mg/日	LCM 群： 171/151 PBO 群： 172/151	有効性、安全性、忍容性及び薬物動態	観察期間 8 週間、 増量期間 6 週間、 維持期間 10 週間、 移行期間 4 週間又は減量期間 2～4 週間、 安全性追跡調査期間 30 日間	・部分発作を伴うてんかん ・2 剤以上の AED による治療を過去に受けたにも関わらず、部分発作が平均して 28 日あたり 2 回以上認められる ・併用 AED 数：1～3 剤。VNS は併用 AED として取り扱わない。VNS の設定が一定 ・年齢：4～17 歳未満	観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量	5.3.5.1.1 完全な 報告書

AED：抗てんかん薬、LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

a)　SP848 試験に直接登録された被験者のデータ

b)　SP848 試験では無作為割付けしなかった。これらのデータは第 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の登録例と継続例を示した

表 1-1　臨床的有効性評価試験の概要（続き）

試験番号 資料区分	施設数 (実施地域)	治験実施期間 登録例数/ 計画例数	試験デザイン	治験薬 剤形 用法・用量	無作為化例数 /完了例数	試験の目的	治験期間	診断 主な選択基準	有効性の 主要評価項目	CTD No. 報告書の 種類
SP848 評価資料	41 [a] (ベルギー、フランス、ドイツ、ハンガリー、日本、メキシコ、ポーランド、米国)	2012 年 9 月～ (継続中) 137/146 [a] (外国人 100、日本人 46)	多施設共同、 非盲検、 非対照、 長期投与、 SP847 試験又は他の小児試験からの継続投与、 SP848 試験に直接登録された被験者の追加	LCM 経口液剤 (シロップ剤)： 2～12 mg/kg/日 錠剤： 100～600 mg/日 (最高用量は 12 mg/kg/日又は 600 mg/日のいずれか低い用量)	137/32 [b]	長期投与時の安全性、忍容性、薬物動態及び有効性	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	直接登録された被験者 ・部分発作を伴うてんかん ・2 剤以上の AED による治療を過去に受けたにも関わらず、スクリーニング前 4 週間に 2 回以上の発作が認められる ・併用 AED 数：1～3 剤。VNS は併用 AED として取り扱わない。VNS の設定が一定 ・年齢：4～17 歳	有効性の主要評価項目は設定していない。しかし、有効性の評価項目に発作回数を含めた	5.3.5.2.2 第 2 回中間報告書

AED：抗てんかん薬、LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

a)　SP848 試験に直接登録された被験者のデータ

b)　SP848 試験では無作為割付けしなかった。これらのデータは第 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の登録例と継続例を示した

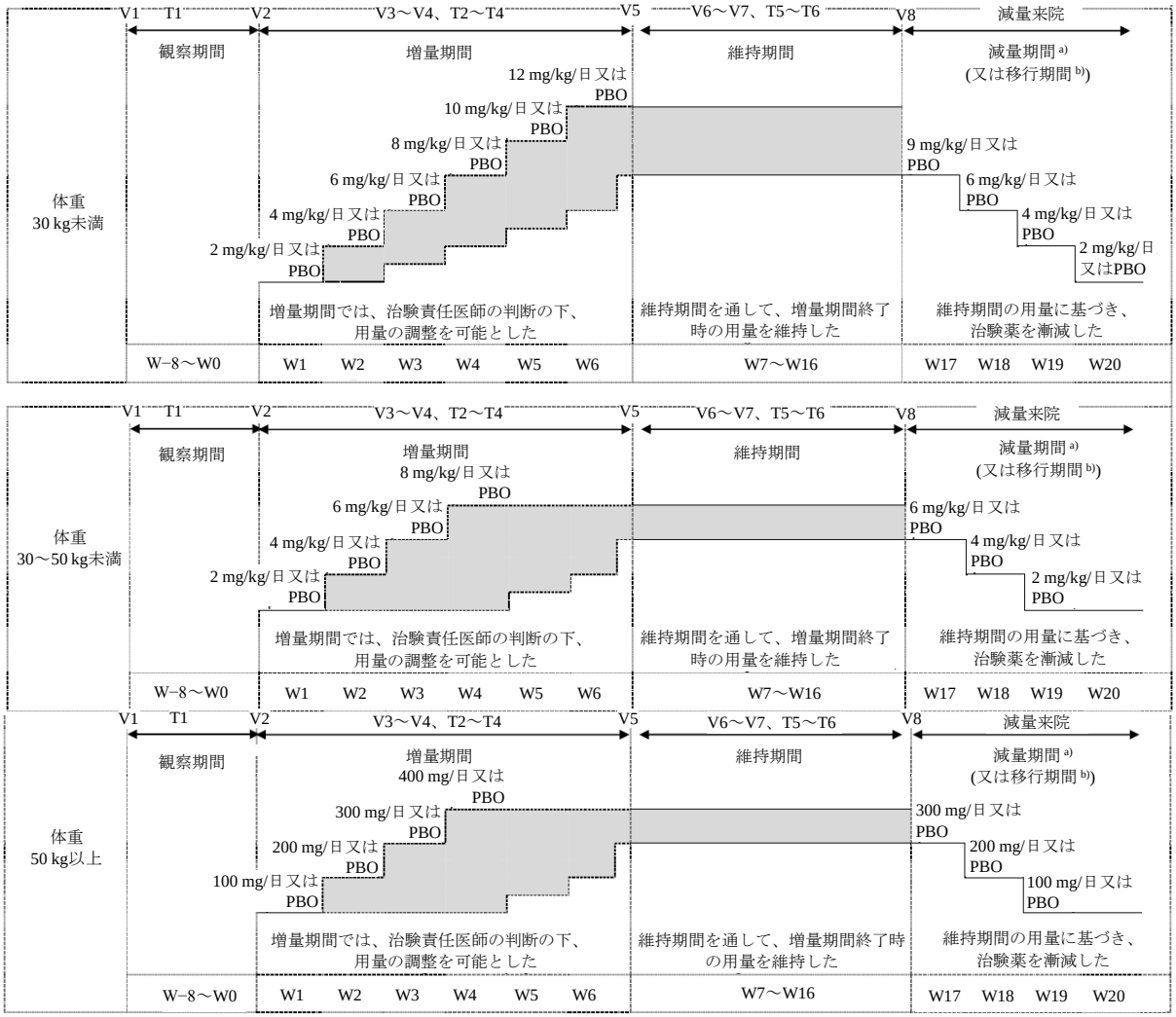
1.2.1 有効性評価に用いた臨床試験の概要

1.2.1.1 SP0969 試験（評価資料）

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。

体重グループ別（30 kg 未満、30～50 kg 未満及び 50 kg 以上）の試験デザインの概要を図 1-1 に、移行期間の投与スケジュールの概要を図 1-2 に示した。



LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

注 1：LCM の投与量は「mg/kg/日」［経口液剤（シロップ剤）］及び「mg/日」（錠剤）と表記し、対応する PBO は「PBO」と表記した

注 2：治験期間を通じて、投与量は、各被験者のベースライン（第 2 回来院時）の体重に基づき決定した

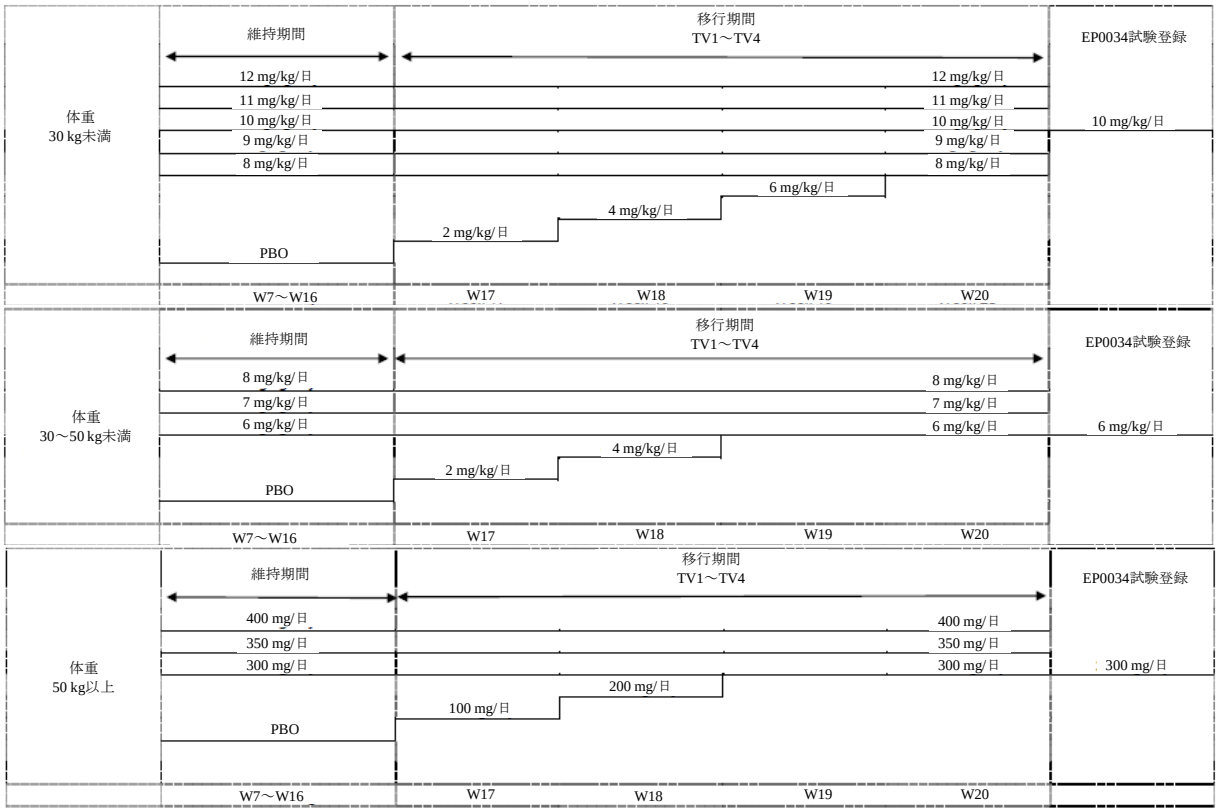
注 3：電話による調査（Telephone Contact）を「T」と表記した

a) 減量期間の週数は、維持期間を完了し減量期間に移行した被験者に対応しており、その他のタイミングで減量期間に移行した被験者には対応していない。各週の最高用量を示した。治験責任医師は、被験者、両親又は法的保護者と相談した上で選択した治療方針によっては、治験薬を漸減せずに、治験薬の投与を中止することも可とした。EP0034 試験に参加しない被験者に対して、30 日間の安全性追跡調査期間を設けた

b) 維持期間を完了し EP0034 試験に参加する予定の被験者は、盲検下で 4 週間の移行期間へ移行した

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Figure 3-1

図 1-1 試験デザインの概要［SP0969 試験］



LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

注 1：LCM の投与量は「mg/kg/日」［経口液剤（シロップ剤）］及び「mg/日」（錠剤）と表記し、対応する PBO は「PBO」と表記した

注 2：治験期間を通じて、投与量は、各被験者のベースライン（第 2 回来院時）の体重に基づき決定した

注 3：移行期間の来院（Transition Visit）を「TV」と表記した

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Figure 3-2

図 1-2　移行期間の投与スケジュールの概要［SP0969 試験］

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。治験薬の投与期間及び治験実施期間には、移行期間を完了したが非盲検継続投与試験（EP0034 試験）への参加を選択しなかった被験者が減量期間へ移行する場合も含めた。

観察期間

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。

増量期間

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（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。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。

治験薬の推奨増量スケジュールを表 1-2 に、増量期間での忍容性に応じた用量調整を表 1-3 に示した。

表 1-2　治験薬の推奨増量スケジュール［SP0969 試験］

体重グループ (剤形)	第 1 週 a)	第 2 週	第 3 週	第 4 週	第 5 週	第 6 週
30 kg 未満 [経口液剤 (シロップ剤)]	2 mg/kg/日	4 mg/kg/日	6 mg/kg/日	8 mg/kg/日	10 mg/kg/日	12 mg/kg/日
30～50 kg 未満 [経口液剤 (シロップ剤)]	2 mg/kg/日	4 mg/kg/日	6 mg/kg/日	8 mg/kg/日	8 mg/kg/日	8 mg/kg/日
50 kg 以上 (錠剤)	100 mg/日	200 mg/日	300 mg/日	400 mg/日	400 mg/日	400 mg/日

注 1：12 mg/kg/日（体重 30 kg 未満の場合）、8 mg/kg/日（体重 30～50 kg 未満の場合）又は 400 mg/日（体重 50 kg 以上の場合）を超える用量の治験薬の投与は不可とした

注 2：治験期間を通じて、投与量は、各被験者のベースライン（第 2 回来院時）の体重に基づき決定した

注 3：増量期間の完了が不可能な被験者及び維持期間の目標用量に到達しない被験者は、増量期間を中止し、減量期間に移行した

a)　第 1 週完了後に、忍容性に応じて用量の調整を可能とした

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 3-3

表 1-3　増量期間での忍容性に応じた用量調整［SP0969 試験］

体重グループ (剤形)	週あたりの増量幅 a)	減量幅		減量後の増量幅 b)	
		最低	最高	最低	最高
30 kg 未満 [経口液剤 (シロップ剤)]	2 mg/kg/日	1 mg/kg/日	2 mg/kg/日	1 mg/kg/日	2 mg/kg/日
30～50 kg 未満 [経口液剤 (シロップ剤)]					
50 kg 以上 (錠剤)	100 mg/日	50 mg/日	100 mg/日	50 mg/日	100 mg/日

注 1：錠剤投与の被験者が、50 mg/日の用量幅での増減を必要とする場合は、朝と夕で異なる用量の投与を可能とした（50 及び 100 mg 錠しか利用できないため）

注 2：治験期間を通じて、投与量は、各被験者のベースライン（第 2 回来院時）の体重に基づき決定した

a)　投与したことのない用量に増量する場合

b)　減量後に増量する場合

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 3-4

維持期間

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。

移行期間

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。移行期間では、LCM 群の被験者は維持期間と同じ用量を継続して投与し、PBO 群の被験者は LCM の投与に切り替えた。

減量期間

以下のいずれかの理由で EP0034 試験に参加しない被験者は、盲検下で減量期間（2～4 週間）へ移行した。

- 増量期間、維持期間又は移行期間を中止した被験者
- 維持期間又は移行期間を完了したが、EP0034 試験への参加を選択しなかった被験者

治験責任医師が、被験者、両親又は法的保護者と相談した上で選択した治療方針によっては、治験薬の漸減をせずに、治験薬の投与を中止することも可能とした。

安全性追跡調査期間

EP0034 試験に参加しない被験者に対して、30 日間の安全性追跡調査期間を実施した。

1.2.1.1.1 SP0969 試験の有効性の評価項目

部分発作回数に基づき有効性の評価を行った。

1.2.1.1.1.1 有効性の主要評価項目

有効性の主要評価項目は、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。

1.2.1.1.1.2 有効性の副次評価項目

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
- 観察期間に対する治療期間（増量期間+維持期間）の 28 日あたりの部分発作回数の減少率が 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が不変（25%未満減少から 25%未満増加）であった被験者の割合
- 観察期間に対する治療期間（増量期間+維持期間）の 28 日あたりの部分発作回数が増加（25%以上増加）した被験者の割合

- 発作型別の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日数の割合
- 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）

1.2.1.1.1.3 有効性のその他の評価項目

有効性のその他の評価項目は以下のとおりとした。

- 維持期間終了時の臨床における全般的な変化の印象
- 維持期間終了時の保護者又は介助者による全般的な変化の印象
- QOL 評価（小児の健康関連 QOL 評価尺度）
- 医療資源の利用状況（併用抗てんかん薬、併用療法、治験実施計画書で想定されていない入院を含む医療従事者への受診）

1.2.1.2 SP848 試験（評価資料）

SP848 試験は、実施中の非盲検試験であり、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。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することも目的としている。

本治験は、当初、部分発作を有する小児てんかん患者を対象とした SP847 試験の非盲検継続投与試験としてデザインされた。その後、治験実施計画書を改訂し、その他のてんかん症候群を有する小児患者を対象とした LCM の臨床試験に参加している被験者も本治験へ参加可能となるように変更された。また、特定の治験実施医療機関（本邦を含む）において、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のない部分発作を有する 4～17 歳の小児てんかん患者（LCM 併用療法に適すると判断された患者）を、本治験に直接登録することを認めた。これらの被験者を本治験に直接登録する目的は、小児てんかん患者に対する LCM 長期投与時の安全性データを得ることであった。

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は第 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。

1.2.1.2.1 SP848 試験に直接登録された被験者

海外の特定の治験実施医療機関において、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のない部分発作を有する 4～17 歳の小児てんかん患者（LCM 併用療法に適すると判断された患者）を、最大約 100 例まで本治験に直接登録することを可能とした。

更に、本邦の治験実施医療機関において、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、本治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、本治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。

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に対して LCM の投与を開始した。忍容性及び発作コントロールに最適な用量になるまで、LCM を漸増した。LCM の推奨増量スケジュールを表 1-4 に示した。

表 1-4 SP848 試験に直接登録された被験者に対する LCM の推奨増量スケジュール［SP848 試験］

剤形	第 1 週	第 2 週	第 3 週	第 4 週	第 5 週	第 6 週
経口液剤 (シロップ剤)	2 mg/kg/日 (1 mg/kg 1 日 2 回)	4 mg/kg/日 (2 mg/kg 1 日 2 回)	6 mg/kg/日 (3 mg/kg 1 日 2 回)	8 mg/kg/日 (4 mg/kg 1 日 2 回)	10 mg/kg/日 (5 mg/kg 1 日 2 回)	12 mg/kg/日 (6 mg/kg 1 日 2 回)
錠剤	100 mg/日 (50 mg 1 日 2 回)	200 mg/日 (100 mg 1 日 2 回)	300 mg/日 (150 mg 1 日 2 回)	400 mg/日 (200 mg 1 日 2 回)	500 mg/日 (250 mg 1 日 2 回)	600 mg/日 (300 mg 1 日 2 回)

LCM：ラコサミド

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 3-2

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。LCM の増量は来院時のみに実施した。忍容性及び発作コントロールを最適化するため、必要に応じて、併用抗てんかん薬を慎重に漸減及び中止し、LCM を単剤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、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。医療上必要な場合は、毎週 2 mg/kg/日又は 100 mg/日ずつのより緩やかな漸減を可能とした。緊急時には、できる限りメディカル・モニターと協議した上で、より速やかな漸減も可能とした。

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。

1.2.1.2.2 SP848 試験の有効性の評価項目

有効性の評価項目は以下のとおりとした。これらは治験実施計画書で主要評価項目として設定していなかった。

- 発作日誌に基づく発作回数（対象集団において LCM 長期投与による有効性を評価するため）
- 臨床における全般的な変化の印象
- 保護者又は介助者による全般的な変化の印象
- QOL の評価（小児の健康関連 QOL 評価尺度）（該当する場合）

SP848 試験の中間報告書では、LCM 短期投与時の有効性を評価するため、ベースラインに対する維持期間の最初の 70 日間の発作回数を解析した。

1.2.2 有効性データの解析方法の概要

1.2.2.1 有効性の評価項目

1.2.2.1.1 有効性の主要評価項目

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。

1.2.2.1.2 有効性の副次評価項目

1.2.2.1.2.1 SP0969 試験

SP0969 試験の有効性の主な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）

1.2.2.1.2.2 SP848 試験

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。

1.2.2.2 有効性の解析

1.2.2.2.1 SP0969 試験

1.2.2.2.1.1 欠測データ

維持期間に移行する前（増量期間中）に中止した被験者では、増量期間中に得られたすべての発作回数データを維持期間の解析に用いた。同様に、維持期間中に中止した被験者では、維持期間中に得られたすべての発作回数データを維持期間全体の解析に用いた。

有効性データの収集前に中止した被験者は、解析に含めなかった（すなわち、観察期間の発作回数データを外挿せず、解析に用いなかった）。発作回数データの補完は、移行期間及び減量期間には用いなかった。

1.2.2.2.1.2 発作日誌のデータの欠測

各期間の発作データのある日数における発作回数及び発作消失日数を算出した。発作日誌にデータの記録がない日は、発作回数及び発作消失日数の算出に含めなかった。発作日誌の項目の 10%超のデータが欠測している被験者及び期間がある場合、当該被験者の当該期間の発作回数及び発作消失日数は算出しないこととした。

1.2.2.2.1.3 有効性の主要評価項目の解析

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。パラメトリックモデルの仮定は、正規確率プロット、ヒストグラム、ベースライン共変量値（観察期間の発作回数）及び投与群に対する残差プロットを含むグラフィック手法や診断（例：Shapiro-Wilk による正規性の検定）により評価された。解析に影響を与える個々の測定値（例：外れ値）に関して評価を行った。盲検解除前に、このような影響を及ぼす可能性のある測定値を可能な限り特定し、データ（ノンパラメトリック法等の別の解析方法での評価を含む）に与える影響を評価した。ノンパラメトリック法が正当であるとみなされた場合、28 日あたりの部分発作回数の順位を用い、投与群及び併合した治験実施医療機関を因子とし、観察期間の 28 日あたりの部分発作回数の順位を共変量とした共分散分析モデルを主解析として用いることとした。

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、$100 \times \{1 - \exp(\text{最小二乗平均の LCM 群と PBO 群の差})\}$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。

1.2.2.2.1.4 有効性の副次評価項目の解析

SP0969 試験の有効性の副次評価項目の解析は、最大の解析対象集団（FAS）を対象とした。

（1） 観察期間に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量

観察期間及び治療期間（増量期間+維持期間）の 28 日あたりの部分発作回数を算出した。更に、観察期間からの変化量も算出した。

観察期間に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量の解析は、1.2.2.2.1.3 項のとおりに実施した。

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

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について、記述統計量を投与群別に示した。統計学的検定は、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モデルを用いて実施した。

（2） 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）統計解析計画書 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。

（3） 観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率が 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%超の被験者の割合を投与群別に示した。

部分発作回数の減少率は、前項で示したとおりに算出した。

各減少率カテゴリーの被験者数及びその割合を投与群別に示した。

（4） 維持期間における発作消失被験者の割合

維持期間の発作消失被験者は、維持期間を完了し、維持期間を通じて発作消失状態を達成した（維持期間を通じて発作が報告されず、かつ発作データの欠測がない）被験者と定義した。

発作日誌にデータの記録がない日は、その割合が維持期間の日数の 20%を超えた場合は、発作消失被験者の割合の算出から除外した。

維持期間に発作消失状態を達成した被験者数及びその割合を投与群別に示した。

1.2.2.2.2 SP848 試験

1.2.2.2.2.1 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

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）別に示した。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。

1.2.2.2.2.2 ベースラインに対する 50%レスポンダーレート

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%レスポンダーとした。

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。

1.2.2.2.2.3 ベースラインに対する 75%レスポンダーレート

50%レスポンダーの解析と同様に、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減少率が 75%以上の被験者を 75%レスポンダーとし、解析した。

1.2.2.2.2.4 発作消失被験者の割合

発作消失被験者は、該当期間を通じて発作が報告されず、かつ該当期間の発作データの欠測日数が 10%以下である被験者とした。

各完了者コホートの発作消失被験者の割合を示した。

1.2.2.2.3 SP0969 試験及び SP848 試験の追加解析

SP0969 試験及び SP848 試験では、総括報告書に記載された解析の他に、追加解析を実施した。以降の項で、追加解析の結果の表を示す場合は「再解析（5.3.5.4）Table」と記載した。

2. 個々の試験結果の要約

SP0969 試験及び SP848 試験の主な有効性結果の要約を表 2-1 及び本項に示した。

SP848 試験の部分集団の有効性結果は 3.3 項に示した。

表 2-1　主な有効性結果の要約［SP0969 試験、SP848 試験］

試験番号 資料区分	投与群	無作為化例数/FAS	評価項目								
			観察期間 (ベースライン) に対する維持期間 [a]の 28 日あたりの部分発作回数の変化量			観察期間 (ベースライン) に対する治療期間 [b]の 28 日あたりの部分発作回数の変化量			観察期間 (ベースライン) に対する維持期間 [a]の 28 日あたりの部分発作回数の変化率 (%)	観察期間 (ベースライン) に対する維持期間 [a]の 50%レスポンダーレート	維持期間 [a]における発作消失被験者の割合
			中央値	p 値	PBO 群に対する減少率 (95%信頼区間)	中央値	p 値	PBO 群に対する減少率 (95%信頼区間)	中央値	n/N (%)	n/N (%)
SP0969 評価資料	PBO 群	172/170 [c]	−1.55 [d]	NA	NA	−1.22 [e]	NA	NA	−21.70 [d]	56/168 [d] (33.3)	15/154 (9.7)
	LCM 群	171/170 [c]	−3.05	0.0003	31.72 (16.342, 44.277)	−2.46	<0.0001	30.18 (17.490, 40.919)	−51.70	90/170 (52.9)	23/152 (15.1)
SP848 評価資料	LCM 投与例	136 [f, g]	−5.12	NA	NA	−4.12	NA	NA	−54.29	74/136 (54.4)	19/125 (15.2)

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

a) SP848 試験では「維持期間の最初の 70 日間」

b) 治療期間は、SP0969 試験では「増量期間+維持期間」、SP848 試験では「増量期間+維持期間の最初の 70 日間」とした

c) SP0969 試験では、無作為化され、治験薬を 1 回以上投与された 343 例（PBO 群 172 例、LCM 群 171 例）を SS とした。このうち、観察期間及び観察期間後の発作回数データが 1 回以上ある 340 例（PBO 群及び LCM 群の各 170 例）を FAS とした

d) SP0969 試験では、FAS のうち、維持期間において発作日誌の項目の 90%以上のデータを有する被験者のみを解析に含めた。PBO 群 2 例は、維持期間の発作回数データに欠測（発作日誌の項目の 10%超）があったため、解析に含めなかった

e) SP0969 試験では、FAS のうち、治療期間において発作日誌の項目の 90%以上のデータを有する被験者のみを解析に含めた。PBO 群 1 例は、治療期間の発作回数データに欠測（発作日誌の項目の 10%超）があったため、解析に含めなかった

f) SP848 試験では無作為化割付けしなかった。本データは、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被験者の FAS 例数を示した

g) SP848 試験では、本治験に直接登録され、治験薬を 1 回以上投与された 137 例を SS とした。このうち 1 例（被験者番号[redacted]）は治験薬の初回投与日に有害事象により治験薬の投与を中止し、ベースライン後の発作日誌の記録がなかったため、FAS から除外された。そのため、136 例を FAS とした

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 7.1.1、Table 7.4.1、Table 7.7.1、Table 7.12.3、SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.1.1、Table 7.1.3、Listing 1.4、Listing 4.2、再解析（5.3.5.4）Table 6.10.1、Table 6.14.1、Table 6.15.1

2.1 有効性試験

2.1.1 SP0969 試験

SP0969 試験の結果の詳細は、M 2.7.6 項及び SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）に記載した。

1.2.1.1 項に示したように、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 LCM 6～8 mg/kg/日［経口液剤（シロップ剤）］、50 kg 以上の被験者は LCM 300～400 mg/日（錠剤）とした。

2.1.1.1 被験者の内訳

SP0969 試験では、404 例がスクリーニングされ、このうち 61 例（15.1%）が脱落した。主なスクリーニング脱落理由は、不適格（9.2%）及び同意撤回（3.2%）であった。

343 例が無作為化され、171 例が LCM 群に、172 例が PBO 群に割り付けられた。

無作為化された 343 例中 302 例（88.0%）が治験を完了し、投与群別では LCM 群で 171 例中 151 例（88.3%）及び PBO 群で 172 例中 151 例（87.8%）が治験を完了した。41 例（12.0%）が治験を中止し、最も多い中止理由は、有害事象（19 例、5.5%）であり、次いで同意撤回（11 例、3.2%）であった。中止理由の内訳は LCM 群と PBO 群でおおむね同様であった。

増量期間を完了し、維持期間へ移行した被験者は 322 例（93.9%）であり、306 例（89.2%）が維持期間を完了した。移行期間へ移行した被験者は 303 例（88.3%）であり、299 例（87.2%）が移行期間を完了し、非盲検継続試験である EP0034 試験に参加した。維持期間完了後に減量期間へ移行した被験者は 3 例（0.9%）であり、3 例全例が減量期間を完了した。増量期間又は維持期間を中止した後に減量期間へ移行した被験者は 14 例（4.1%）であり、増量期間又は維持期間を中止したが、減量期間へ移行しなかった被験者は 23 例（6.7%）であった。各投与期間への移行例数及び完了例数は LCM 群と PBO 群でおおむね同程度であった。

増量期間で最も多い中止理由は、有害事象（12 例、3.5%）であり、次いで同意撤回（5 例、1.5%）であった。維持期間で最も多い中止理由は、有害事象及び同意撤回（各 5 例、1.5%）であり、移行期間では有害事象（2 例、0.6%）であった。各投与期間の中止理由の内訳は LCM 群と PBO 群でおおむね同様であった。

年齢グループ別では、4～12 歳未満で 182 例、12～17 歳未満で 161 例が無作為化され、それぞれ 23 例（12.6%）及び 18 例（11.2%）が治験を中止した。最も多い中止理由は有害事象［4～12 歳未満で 10 例（5.5%）及び 12～17 歳未満で 9 例（5.6%）、以下同順］であり、次いで同意撤回［5 例（2.7%）及び 6 例（3.7%）］であった。維持期間及び移行期間への移行例数及び完了例数は各年齢グループでおおむね同程度であった。

無作為化され、治験薬を 1 回以上投与された 343 例を安全性解析対象集団（SS）とした。SS のうち、観察期間及び観察期間後の発作回数データが 1 回以上ある 340 例を FAS とした。FAS のうち、有効性に影響を与える治験実施計画書からの重大な逸脱のない 319 例を治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）とした。治験薬の投与時刻の記録がある 1 回以上の来院時に、測定可能な投与後の血漿検体（及び採取時刻の記録）が 1 回以上得られた 333 例を治験実施計画書に適合した薬

物動態解析対象集団（PK-PPS）とした。各解析対象集団の被験者数は、LCM 群と PBO 群でおおむね同程度であった。

2.1.1.2 人口統計学的特性及びベースラインの特性

全被験者の平均年齢は 10.7 歳（範囲：4～16 歳）であった。年齢グループ別の被験者の割合は 4～12 歳未満で 53.1%及び 12～17 歳未満で 46.9%であり、4～12 歳未満の割合がわずかに高かった。性別の割合は男性 55.4%及び女性 44.6%であり、男性の割合が高かった。被験者の多くは白人（267 例、77.8%）であり、ヒスパニック又はラテン系以外（315 例、91.8%）であった。平均体重は 41.48 kg であり、各体重グループの被験者の割合は、ほぼ同程度であった（30 kg 未満は 32.9%、30～50 kg 未満は 30.9%、50 kg 以上は 36.2%）。平均身長は 143.03 cm、平均 BMI は 19.16 kg/m^2、平均頭囲は 52.61 cm であった。人口統計学的特性は LCM 群と PBO 群でおおむね同様であったが、アジア人の割合は LCM 群が PBO 群に比べて低かった[LCM 群で 14.6%(25 例)及び PBO 群で 20.3%(35 例)]。

被験者の多くは迷走神経刺激療法（VNS）を使用していなかった（335 例、97.7%）。VNS を使用していた被験者は 8 例(2.3%)であり、そのうち LCM 群が 6 例(3.5%)及び PBO 群が 2 例(1.2%)であった。

年齢グループ別では、4～12 歳未満及び 12～17 歳未満の平均年齢はそれぞれ 7.9 及び 14.0 歳であり、平均体重はそれぞれ 28.92 及び 55.76 kg であった。身長、BMI 及び頭囲の平均値は、予想していたとおり、12～17 歳未満で高かった。性別、人種別及び民族別の割合は各年齢グループでおおむね同程度であった。

年齢グループ別では、VNS を使用していた被験者は、4～12 歳未満で 1 例（0.5%）、12～17 歳未満で 7 例（4.3%）であった。VNS を使用していた被験者のうち、4～12 歳未満の 1 例及び 12～17 歳未満の 7 例中 5 例は LCM 群に割り付けられた被験者であった。

最も多く併用された抗てんかん薬はバルプロ酸製剤（166 例、48.4%）であり、次いでレベチラセタム（142 例、41.4%）、カルバマゼピン及びラモトリギン（各 89 例、25.9%）であった。併用抗てんかん薬の使用傾向は LCM 群と PBO 群で同様であった。

最も多く併用された酵素誘導作用を有する抗てんかん薬はカルバマゼピン（89 例、25.9%）であり、次いでフェノバルビタール製剤（20 例、5.8%）及びフェニトイン製剤（8 例、2.3%）であった。

2.1.1.3 維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量

FAS を対象に、有効性の主要評価項目である観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量を表 2-2 に示した。

表 2-2　観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量［SP0969 試験（FAS）］

		PBO 群 N=170		LCM 群 N=170	
		部分発作回数	観察期間からの変化量	部分発作回数	観察期間からの変化量
観察期間	例数	168 [a)]	—	170	—
	平均値 ± 標準偏差	40.34 ± 107.17	—	40.40 ± 76.03	—
	中央値	8.77	—	10.41	—
	最小値 – 最大値	0.9 – 1084.6	—	1.0 – 625.0	—
維持期間	例数	168 [a)]	168 [a)]	170	170
	平均値 ± 標準偏差	39.04 ± 113.60	−1.31 ± 67.18	31.75 ± 80.87	−8.65 ± 52.45
	中央値	8.71	−1.55	6.36	−3.05
	最小値 – 最大値	0.0 – 1067.2	−318.7 – 690.0	0.0 – 711.3	−302.9 – 210.4
最小二乗平均 (標準誤差)		—	12.23 (0.10)	—	8.35 (0.11)
PBO 群との差 [b), c)] (95%信頼区間) [c)]		—	—	—	0.68 (0.557, 0.837)
PBO 群に対する減少率 (%) [d)] (95%信頼区間) [c)]		—	—	—	31.72 (16.342, 44.277)
p 値 [c)]		—	—	—	0.0003

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

注 1：観察期間は、第 1 回来院日（登録日）から治験薬初回投与日の前日までとした。維持期間は、増量期間終了日の翌日（第 5 回来院）から第 8 回来院日（維持期間を完了した被験者）又は早期中止来院日（維持期間を中止した被験者）までとした

注 2：標準誤差は対数モデルから得られた

a) FAS のうち、維持期間において発作日誌の項目の 90%以上のデータを有する被験者のみを解析に含めた。PBO 群 2 例は、維持期間の発作回数データに欠測（発作日誌の項目の 10%超）があったため、解析に含めなかった

b) 最小二乗平均の PBO 群との差=exp(最小二乗平均の LCM 群と PBO 群の差)

c) 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

d) PBO 群に対する減少率 (%)=100 × {1 − exp(最小二乗平均の LCM 群と PBO 群の差)}

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 7.1.1

観察期間の 28 日あたりの部分発作回数の中央値は、LCM 群で 10.41 回及び PBO 群で 8.77 回であった。PBO 群の 1 例に外れ値があった。本被験者（被験者番号 612-20063）は 12 歳の男性であり、28 日あたりの部分発作回数は、観察期間で 1084.6 回、増量期間で 1093.3 回及び維持期間で 1067.2 回であった。

観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量の中央値は、LCM 群で−3.05 及び PBO 群で−1.55 であった。

LCM 群及び PBO 群の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、最小二乗平均を用いて群間比較した。観察期間の部分発作回数で調整された維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の調整済最小二乗平均は、LCM 群で 8.35 及び PBO 群で 12.23 であり、LCM 群

では PBO 群に比べて統計学的に有意かつ臨床的に意味のある部分発作回数の減少が認められた（p=0.0003）。LCM 群の PBO 群に対する部分発作回数の減少率は 31.72%（95%信頼区間：16.342%～44.277%）であった。

有効性の主要評価項目の副次解析を、PPS（FAS のうち有効性に影響を与える治験実施計画書からの重大な逸脱のない被験者集団）を対象に行った。

観察期間の部分発作回数で調整された維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の調整済最小二乗平均は、LCM 群で 7.98 及び PBO 群で 11.66 であり、LCM 群では PBO 群に比べて統計学的に有意かつ臨床的に意味のある部分発作回数の減少が認められた（p=0.0004）。LCM 群の PBO 群に対する部分発作回数の減少率は 31.57%（95%信頼区間：15.671%～44.471%）であった。

年齢グループ別の部分集団解析では、LCM 群における観察期間の 28 日あたりの部分発作回数の中央値は、4～12 歳未満で 10.32 回及び 12～17 歳未満で 9.50 回であり、各年齢グループで同程度であった。PBO 群における観察期間の 28 日あたりの部分発作回数の中央値は、4～12 歳未満で 7.75 回及び 12～17 歳未満で 10.52 回であった。観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量の中央値は、4～12 歳未満と 12～17 歳未満で同程度であり、LCM 群ではそれぞれ−3.14 及び−3.00、PBO 群ではそれぞれ−1.55 及び−1.90 であった。

PPS を対象とした有効性の主要評価項目の解析結果は、FAS での結果と同様であった。以上より、主要評価項目の結果は、治験実施計画書からの重大な逸脱による偏りに関して、頑健であることが示唆された。

観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量について、維持期間を完了した被験者を対象に補助的な感度分析を行った。観察期間の 28 日あたりの部分発作回数の中央値は、LCM 群で 10.41 回及び PBO 群で 8.87 回であり、観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量の中央値は、LCM 群で−3.22 及び PBO 群で−1.66 であった。観察期間の部分発作回数で調整された維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の調整済最小二乗平均は、LCM 群で 8.00 及び PBO 群で 11.88 であった。LCM 群の PBO 群に対する部分発作回数の減少率は 32.68%（95%信頼区間：17.143%～45.297%）であり、統計学的に有意（p=0.0002）であった。

維持期間を完了した被験者を対象にした観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量の解析結果は、FAS での結果と同様であり、主要評価項目の結果は、欠測データが有効性の主要解析に与える影響に関して、頑健であることが示唆された。

2.1.1.4 治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量

観察期間の 28 日あたりの部分発作回数の中央値は、LCM 群で 10.41 回及び PBO 群で 8.69 回であった。

観察期間に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量の中央値は、LCM 群で−2.46 及び PBO 群で−1.22 であった（表 2-1）。

観察期間の部分発作回数で調整された治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の調整済最小二乗平均は、LCM 群で 9.34 及び PBO 群で 13.38 であった［SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 7.4.1］。LCM 群の PBO 群に対する部分発作回数の減少率は 30.18%（95%信頼区間：17.490%～40.919%）であり、統計学的に有意な差が認められた（p<0.0001）（表 2-1）。観察期間に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量は、観察期間に対する維持期間の変化量（2.1.1.3 項）と同程度であった。

2.1.1.5 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が 50%以上減少した被験者を 50%レスポンダーとした。この定義に当てはまらない被験者を 50%ノンレスポンダーとした。

FAS を対象に、観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレートを表 2-3 に示した。

表 2-3 観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレート［SP0969 試験（FAS）］

	PBO 群 N=170	LCM 群 N=170
例数	168	170
50%レスポンダー、例数 (%)	56 (33.3)	90 (52.9)
50%ノンレスポンダー、例数 (%)	112 (66.7)	80 (47.1)
PBO 群に対するオッズ比 a) (95%信頼区間) a)	—	2.17 (1.391, 3.382)
p 値 a)	—	0.0006

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

注 1：%は、FAS のうちレスポンスデータを有する被験者数を母数として算出した

注 2：50%レスポンダーは、観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率が 50%以上の被験者とした

a) 投与群及び併合した治験実施医療機関を因子とした Logistic 回帰モデルを用いた

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 7.7.1

50%レスポンダーレートは、LCM 群で 52.9%（90 例）及び PBO 群で 33.3%（56 例）であり、LCM 群では PBO 群と比較して高かった。PBO 群に対する LCM 群のオッズ比は 2.17（95%信頼区間：1.391～3.382）であり、統計学的に有意であった（p=0.0006）。

50%レスポンダーを対象に、観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率を発作型（単純部分発作、複雑部分発作及び二次性全般化発作）別で評価した。その結果、各発作型の減少率の平均値は同程度であり、LCM 群では 82.96%～86.95%、PBO 群では 82.12%～89.80%であった。

2.1.1.6 維持期間における発作消失被験者の割合

維持期間の発作消失被験者は、維持期間を完了し、維持期間を通じて発作消失状態を達成した（維持期間を通じて発作が報告されず、かつ発作データの欠測がない）被験者と定義した。

FAS を対象に、維持期間における発作消失被験者の割合を表 2-4 に示した。

表 2-4　維持期間における発作消失被験者の割合［SP0969 試験（FAS）］

	PBO 群 N=154	LCM 群 N=152
維持期間を完了した被験者、例数	154	152
維持期間の発作消失被験者、例数 (%)	15 (9.7)	23 (15.1)

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

注 1：維持期間を完了した被験者を対象とした

注 2：維持期間の発作消失被験者は、維持期間を完了し、維持期間を通じて発作消失状態を達成した（維持期間を通じて発作が報告されず、かつ発作データの欠測がない）被験者とした

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 7.12.3

維持期間を完了した被験者のうち、維持期間を通じて発作消失状態を達成した被験者の割合は、LCM 群で 15.1%（23 例）及び PBO 群で 9.7%（15 例）であった。

2.1.1.7　有効性の結果のまとめ

SP0969 試験の結果により、4～17 歳未満の被験者に対して、LCM を 1～3 剤の抗てんかん薬と併用投与した時の部分発作回数の減少効果が支持された。

2.1.2　SP848 試験

SP848 試験の結果の詳細は、M 2.7.6 項及び SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）（第 2 回データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に記載した。

1.2.1.2 項に示したように、SP848 試験は実施中の非盲検試験であり、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、有効性及び薬物動態に関するデータを得ることを目的とし、更に、LCM 経口製剤を長期投与した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。

2.1.2.1　被験者の内訳

第 2 回データカットオフ時点で、158 例がスクリーニングされた。このうち、日本人集団は 48 例及び外国人集団は 110 例であった。158 例中 21 例（13.3%）が脱落し、このうち日本人集団が 48 例中 2 例（4.2%）、外国人集団が 110 例中 19 例（17.3%）であった。主なスクリーニング脱落理由は、日本人集団及び外国人集団共に不適格であり、それぞれ 2 例（4.2%）及び 12 例（10.9%）であった。

海外の治験実施医療機関では治験実施計画書改訂第 4 版で、本邦の治験実施医療機関では治験実施計画書改訂第 5.2 版で、被験者を本治験に直接登録することが認められた。そのため、日本人被験者の直接登録の開始時期は外国人被験者よりも遅かった。

全集団では、137 例が本治験に直接登録された。第 2 回データカットオフ時点で、51 例（37.2%）が治験を完了し、32 例（23.4%）が治験を継続中であった。本治験に登録された被験者のほとんどが、52 週を完了しており（108 例、78.8%）、104 週を完了した被験者は 48 例（35.0%）であった。治験を中止した被験者は 54 例（39.4%）であった。最も多い中止理由は、効果不十分（26 例、19.0%）であった。

全集団の体重グループ別では、本治験に直接登録された被験者は、30 kg 未満で 55 例、30～50 kg 未満で 45 例及び 50 kg 以上で 37 例であった。第 2 回データカットオフ時点で治験を継続中の被験者は、30 kg 未満で 16 例（29.1%）、30～50 kg 未満で 8 例（17.8%）及び 50 kg 以上で 8 例（21.6%）であった。52 週を完了した被験者は、30 kg 未満で 37 例（67.3%）、30～50 kg 未満で 39 例（86.7%）及び 50 kg 以上で 32 例（86.5%）であり、104 週を完了した被験者は、30 kg 未満で 21 例（38.2%）、30～50 kg 未満で 17 例（37.8%）及び 50 kg 以上で 10 例（27.0%）であった。治験を中止した被験者の割合は、30 kg 未満で 50.9%（28 例）であり、30～50 kg 未満の 31.1%（14 例）及び 50 kg 以上の 32.4%（12 例）に比べて高かった。最も多い中止理由は、いずれの体重グループでも効果不十分（11.1%～27.3%）であり、次いで同意撤回（2.7%～10.9%）及び有害事象（5.4%～6.7%）であった。

日本人集団では、46 例が本治験に直接登録された。第 2 回データカットオフ時点で治験を完了した被験者はなく、32 例（69.6%）が治験を継続中であった。本治験に登録された被験者のほとんどが、52 週を完了しており（40 例、87.0%）、104 週を完了した被験者は 32 例（69.6%）であった。治験を中止した被験者は 14 例（30.4%）であった。最も多い中止理由は、効果不十分（12 例、26.1%）であり、次いで同意撤回及びその他（各 1 例、2.2%）であった。

外国人集団では、91 例が本治験に直接登録された。第 2 回データカットオフ時点で、51 例（56.0%）が治験を完了し、治験を継続中の被験者はいなかった。本治験に登録された被験者のほとんどが、52 週を完了しており（68 例、74.7%）、104 週を完了した被験者は少なかった（16 例、17.6%）。治験を中止した被験者は 40 例（44.0%）であった。最も多い中止理由は、効果不十分（14 例、15.4%）であり、次いで同意撤回（9 例、9.9%）及び有害事象（8 例、8.8%）であった。

外国人集団の本治験での LCM の投与期間は最長で約 2 年間であった。それに対して、日本人集団では、本邦で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治験を継続する計画であるため、第 2 回データカットオフ時点で日本人集団に治験を完了した被験者はいなかった。

2.1.2.2 人口統計学的特性及びベースラインの特性

SS における全集団の平均年齢は 11.04 歳（範囲：4.0～18.0 歳）であった。性別の割合は男性が 53.3%（73 例）、女性が 46.7%（64 例）であった。被験者の多くは白人（70 例、51.1%）であり、アジア人は 49 例（35.8%）であった。また、被験者の多くはヒスパニック又はラテン系以外（121 例、88.3%）であった。平均身長は 139.64 cm、平均体重は 39.51 kg 及び平均 BMI は 18.94 kg/m^2 であった。

全集団の体重グループ別では、体重が重いほど、年齢、体重、身長及び BMI の平均値は高かった。性別の割合は各体重グループで同程度であった。いずれの体重グループでも、被験者の多くはアジア人（26.7%～43.6%）又は白人（45.5%～60.0%）であった。また、いずれの体重グループでも、被験者の多くはヒスパニック又はラテン系以外（86.5%～91.1%）であった。

全集団の平均罹病期間は 6.26 年（範囲：0.2～17.7 年）であり、平均発症年齢は 4.78 歳（範囲：0.0～16.2 歳）であった。体重グループ別では、体重が重いほどこれらの値は高かった。いずれの体重グループでも VNS の使用は少なかった（全体で 6 例、4.4%）。

全集団で、全治療期間開始時に最も多く併用された抗てんかん薬はレベチラセタム（56 例、40.9%）であり、次いでバルプロ酸製剤（40 例、29.2%）及びラモトリギン（32 例、23.4%）であった。

全集団では、全被験者が全治療期間に抗てんかん薬を併用していた。全治療期間に最も多く併用された抗てんかん薬はレベチラセタム（61 例、44.5%）であり、次いでバルプロ酸製剤（45 例、32.8%）、ジアゼパム（43 例、31.4%）及びラモトリギン（34 例、24.8%）であった。

ベースラインの 28 日あたりの部分発作回数、過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数及び全治療期間開始時の併用抗てんかん薬の薬剤数は、外国人集団と比べて日本人集団で多かった（3.3.1 項）。このことから、日本人集団では外国人集団に比べて、より重症なてんかん患者が組み入れられたことが示唆された。

2.1.2.3 全治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率

FAS で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、集団別及び体重グループ別に表 2-5 に示した。

表 2-5　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集団別及び体重グループ別の集計［SP848 試験（FAS）］

	部分発作回数					ベースラインからの変化率 (%)				
	例数 a)	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値	最大値	例数 a)	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値	最大値
全集団										
合計										
ベースライン	136	90.68 ± 250.86	17.68	1.2	2334.0	—	—	—	—	—
全治療期間	136	76.99 ± 299.69	10.56	0.0	3128.6	136	−21.80 ± 126.06	−52.73	−100.0	984.2
30 kg 未満										
ベースライン	54	166.42 ± 374.67	32.48	1.2	2334.0	—	—	—	—	—
全治療期間	54	150.56 ± 459.72	18.26	0.0	3128.6	54	1.82 ± 181.71	−36.45	−100.0	984.2
30～50 kg 未満										
ベースライン	45	44.90 ± 57.95	16.80	1.5	214.4	—	—	—	—	—
全治療期間	45	30.18 ± 45.48	11.78	0.0	197.6	45	−39.12 ± 53.52	−50.53	−100.0	131.6
50 kg 以上										
ベースライン	37	35.82 ± 104.41	8.00	1.4	581.9	—	—	—	—	—
全治療期間	37	26.55 ± 98.32	2.33	0.0	593.0	37	−35.22 ± 78.01	−61.04	−100.0	224.8
日本人集団										
合計										
ベースライン	46	106.49 ± 152.08	34.65	1.4	581.9	—	—	—	—	—
全治療期間	46	71.48 ± 116.67	22.80	0.2	593.0	46	9.86 ± 175.75	−27.63	−99.9	984.2
30 kg 未満										
ベースライン	23	136.05 ± 167.42	44.67	2.7	565.0	—	—	—	—	—
全治療期間	23	83.60 ± 108.26	23.95	0.6	352.4	23	30.35 ± 236.92	−30.17	−99.6	984.2

注：発作回数に関するベースラインは、ヒストリカルベースライン（スクリーニング前 4 週間の発作回数）及びスクリーニング時から治験薬の初回投与日の前日までの発作日誌に基づく発作回数から算出した

a)　例数は、該当期間中に発作データが得られた被験者数

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

表 2-5　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集団別及び体重グループ別の集計［SP848 試験（FAS）］（続き）

	部分発作回数					ベースラインからの変化率 (%)				
	例数 a)	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値	最大値	例数 a)	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値	最大値
日本人集団 (続き)										
30～50 kg 未満										
ベースライン	11	63.01 ± 64.46	20.00	3.2	178.4	—	—	—	—	—
全治療期間	11	45.96 ± 57.96	29.71	0.9	197.6	11	−22.38 ± 64.42	−44.00	−82.1	131.6
50 kg 以上										
ベースライン	12	89.71 ± 175.36	20.55	1.4	581.9	—	—	—	—	—
全治療期間	12	71.65 ± 168.03	19.13	0.2	593.0	12	0.16 ± 91.17	−12.33	−99.9	224.8
外国人集団										
合計										
ベースライン	90	82.60 ± 289.07	11.22	1.2	2334.0	—	—	—	—	—
全治療期間	90	79.81 ± 359.63	3.38	0.0	3128.6	90	−37.99 ± 87.78	−60.56	−100.0	600.0
30 kg 未満										
ベースライン	31	188.95 ± 475.61	17.60	1.2	2334.0	—	—	—	—	—
全治療期間	31	200.25 ± 598.99	10.33	0.0	3128.6	31	−19.34 ± 126.82	−48.05	−100.0	600.0
30～50 kg 未満										
ベースライン	34	39.05 ± 55.44	15.82	1.5	214.4	—	—	—	—	—
全治療期間	34	25.08 ± 40.37	5.09	0.0	162.6	34	−44.54 ± 49.38	−52.36	−100.0	96.0
50 kg 以上										
ベースライン	25	9.96 ± 10.36	5.09	2.2	44.8	—	—	—	—	—
全治療期間	25	4.91 ± 7.44	2.13	0.0	34.0	25	−52.20 ± 66.27	−75.96	−100.0	217.5

注：発作回数に関するベースラインは、ヒストリカルベースライン（スクリーニング前 4 週間の発作回数）及びスクリーニング時から治験薬の初回投与日の前日までの発作日誌に基づく発作回数から算出した

a)　例数は、該当期間中に発作データが得られた被験者数

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

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の中央値は−52.73%であり、体重グループ別では 30 kg 未満で−36.45%、30～50 kg 未満で−50.53%及び 50 kg 以上で−61.04%であった。

日本人集団では、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の中央値は−27.63%であり、体重グループ別では 30 kg 未満で−30.17%、30～50 kg 未満で−44.00%及び 50 kg 以上で−12.33%であり、変化率は 50 kg 以上で小さかった。部分発作回数の変化率に体重グループ間でばらつきが認められたが、被験者数が少ないことが原因と考えられた。

外国人集団では、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の中央値は−60.56%であり、体重グループ別では 30 kg 未満で−48.05%、30～50 kg 未満で−52.36%及び 50 kg 以上で−75.96%であり、変化率は 50 kg 以上で大きかった。

2.1.2.4 全治療期間の 50%及び 75%レスポンダーレート

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が 50%以上減少した被験者を 50%レスポンダー、75%以上減少した被験者を 75%レスポンダーとした。これらの定義に当てはまらない被験者を、それぞれ 50%ノンレスポンダー及び 75%ノンレスポンダーとした。

ベースラインに対する全治療期間の 50%及び 75%レスポンダーレートを、集団別及び体重グループ別に表 2-6 に示した。

表 2-6　ベースラインに対する全治療期間の 50%及び 75%レスポンダーレートの集団別及び体重グループ別の集計［SP848 試験（FAS）］

	全集団		日本人集団		外国人集団	
	50%レスポンダー	75%レスポンダー	50%レスポンダー	75%レスポンダー	50%レスポンダー	75%レスポンダー
	n/N (%)					
合計	70/136 (51.5)	47/136 (34.6)	18/46 (39.1)	10/46 (21.7)	52/90 (57.8)	37/90 (41.1)
30 kg 未満	24/54 (44.4)	18/54 (33.3)	9/23 (39.1)	7/23 (30.4)	15/31 (48.4)	11/31 (35.5)
30～50 kg 未満	23/45 (51.1)	14/45 (31.1)	5/11 (45.5)	1/11 (9.1)	18/34 (52.9)	13/34 (38.2)
50 kg 以上	23/37 (62.2)	15/37 (40.5)	4/12 (33.3)	2/12 (16.7)	19/25 (76.0)	13/25 (52.0)

注 1：発作回数に関するベースラインは、ヒストリカルベースライン（スクリーニング前 4 週間の発作回数）及びスクリーニング時から治験薬の初回投与日の前日までの発作日誌に基づく発作回数から算出した

注 2：%は、評価可能なレスポンスデータを有する被験者数を母数として算出した

注 3：50%レスポンダーレート及び 75%レスポンダーレートは、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減少率が、それぞれ 50%以上及び 75%以上の被験者の割合とした

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

全集団では、全治療期間の 50%レスポンダーレートは 51.5%であった。体重グループ別では、30 kg 未満で 44.4%、30～50 kg 未満で 51.1%及び 50 kg 以上で 62.2%であり、体重が重くなるに伴い高くなった。全治療期間の 75%レスポンダーレートは 34.6%であった。体重グループ別では、30 kg 未満で 33.3%、30～50 kg 未満で 31.1%及び 50 kg 以上で 40.5%であり、30 kg 未満と 30～50 kg 未満はおおむね同程度であったが、50 kg 以上は他の体重グループに比べて高かった。

日本人集団では、全治療期間の 50%レスポンダーレートは 39.1%であった。体重グループ別では、30 kg 未満で 39.1%、30～50 kg 未満で 45.5%及び 50 kg 以上で 33.3%であり、各体重グループでおおむね同程度であった。全治療期間の 75%レスポンダーレートは 21.7%であった。体重グループ別では、30 kg 未満で 30.4%、30～50 kg 未満で 9.1%及び 50 kg 以上で 16.7%であり、30 kg 未満は他の体重グループに比べて高かった。

外国人集団では、全治療期間の 50%レスポンダーレートは 57.8%であった。体重グループ別では、30 kg 未満で 48.4%、30～50 kg 未満で 52.9%及び 50 kg 以上で 76.0%であり、30 kg 未満と 30～50 kg 未満はおおむね同程度であったが、50 kg 以上は他の体重グループに比べて高かった。全治療期間の 75%レスポンダーレートは 41.1%であった。体重グループ別では、30 kg 未満で 35.5%、30～50 kg 未満で 38.2%及び 50 kg 以上で 52.0%であり、50 kg 以上は他の体重グループに比べて高かった。

全治療期間の 50%及び 75%レスポンダーレートは、日本人集団では外国人集団に比べて低かった。

2.1.2.5 発作消失被験者

発作消失被験者は、該当期間を通じて発作が報告されず、かつ該当期間の発作データの欠測日数が 10%以下である被験者と定義した。

FAS での各完了者コホートの発作消失被験者の割合を、集団別及び体重グループ別に表 2-7 に示した。

表 2-7　発作消失被験者の割合の集団別及び体重グループ別の集計［SP848 試験（FAS）］

	全集団				日本人集団				外国人集団			
	30 kg 未満 N=54	30～50 kg 未満 N=45	50 kg 以上 N=37	合計 N=136	30 kg 未満 N=23	30～50 kg 未満 N=11	50 kg 以上 N=12	合計 N=46	30 kg 未満 N=31	30～50 kg 未満 N=34	50 kg 以上 N=25	合計 N=90
26 週完了者コホート、例数	43	41	35	119	22	10	12	44	21	31	23	75
発作消失被験者、例数 (%)	0	4 (9.8)	2 (5.7)	6 (5.0)	0	0	0	0	0	4 (12.9)	2 (8.7)	6 (8.0)
52 週完了者コホート、例数	37	39	32	108	20	9	11	40	17	30	21	68
発作消失被験者、例数 (%)	0	4 (10.3)	2 (6.3)	6 (5.6)	0	0	0	0	0	4 (13.3)	2 (9.5)	6 (8.8)
78 週完了者コホート、例数	32	37	27	96	19	9	9	37	13	28	18	59
発作消失被験者、例数 (%)	0	4 (10.8)	2 (7.4)	6 (6.3)	0	0	0	0	0	4 (14.3)	2 (11.1)	6 (10.2)
104 週完了者コホート、例数	21	17	10	48	16	8	8	32	5	9	2	16
発作消失被験者、例数 (%)	0	1 (5.9)	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (6.3)

注 1：発作消失被験者は、該当期間を通じて発作が報告されず、かつ該当期間の発作データの欠測日数が 10%以下である被験者とした

注 2：%は、該当する完了者コホートの例数を母数として算出した

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.5.1

全集団では、発作消失被験者の割合は、26 週完了者コホートでは 5.0%、52 週完了者コホートでは 5.6%、78 週完了者コホートでは 6.3%及び 104 週完了者コホートでは 2.1%であった。体重グループ別では、30～50 kg 未満と 50 kg 以上の発作消失被験者の割合は同程度であり、26 週完了者コホートではそれぞれ 9.8%及び 5.7%、52 週完了者コホートではそれぞれ 10.3%及び 6.3%、78 週完了者コホートではそれぞれ 10.8%及び 7.4%であった。30 kg 未満では、発作消失被験者はいなかった。

日本人集団では、いずれの完了者コホートでも、発作消失被験者はいなかった。

外国人集団では、発作消失被験者の割合は、26 週完了者コホートでは 8.0%、52 週完了者コホートでは 8.8%、78 週完了者コホートでは 10.2%及び 104 週完了者コホートでは 6.3%であった。体重グループ別では、30～50 kg 未満と 50 kg 以上の発作消失被験者の割合は同程度であり、26 週完了者コホートではそれぞれ 12.9%及び 8.7%、52 週完了者コホートではそれぞれ 13.3%及び 9.5%、78 週完了者コホートではそれぞれ 14.3%及び 11.1%であった。

2.1.2.6 有効性の結果のまとめ

SP848 試験の第 2 回中間解析結果により、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 歳のてんかん患者に対して、LCM を他の抗てんかん薬と併用投与した時の部分発作回数の減少効果が支持された。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 治験対象集団

3.1.1 適格性基準

SP0969 試験及び SP848 試験（直接登録された被験者）の主な選択基準及び除外基準を表 3-1 に示した。

下記の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。これらの試験における適格性基準は同様であった。

表 3-1　主な選択／除外基準［SP0969 試験、SP848 試験］

	SP0969 試験	SP848 試験 (直接登録された被験者)
選択基準	・ 4 歳以上 17 歳未満の男性又は女性 ・ 部分発作を伴うてんかんと診断され、1 回以上の脳波の所見及び 1 回以上の磁気共鳴画像又はコンピュータ断層撮影の所見が、部分発作の診断と一致すること ・ 2 剤以上の抗てんかん薬（併用又は順次投与）による適切な治療を受けたにも関わらず、コントロールが不十分な部分発作が認められる患者 ・ 観察期間開始前 8 週間に平均して 28 日あたり 2 回以上の部分発作が認められ、発作消失期間が 21 日以内である患者。更に、観察期間の 8 週間に 2 回以上の部分発作が認められた患者を、第 2 回来院時の無作為割付けの対象とする（注：単純部分発作の場合は、運動徴候を認める患者のみが選択基準を満たすものとする） ・ 一定の用法・用量で 1～3 剤の抗てんかん薬による治療を受けている患者。観察期間開始 4 週間以上前から抗てんかん薬の用法・用量が一定に保たれている必要がある ・ VNS の使用は可能とし、併用抗てんかん薬としては取り扱わない。第 1 回来院の 6 ヵ月以上前に VNS を取り付けており、第 1 回来院の 4 週間以上前から設定が一定に保たれており、観察期間中も一定に保たれている必要がある。VNS マグネットの使用は可能とする	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、以下の選択基準を満たす被験者 ・ 4 歳以上 17 歳以下の男性又は女性 ・ 部分発作を伴うてんかんと診断され、1 回以上の脳波の所見及び 1 回以上の磁気共鳴画像又はコンピュータ断層撮影の所見が、部分発作の診断と一致すること ・ 2 剤以上の抗てんかん薬（併用又は順次投与）による適切な治療を受けたにも関わらず、コントロールが不十分な部分発作が認められる患者 ・ スクリーニング前 4 週間に 2 回以上の発作が認められる患者。単純部分発作の場合は、運動徴候を伴う発作のみを当該基準に合致する発作としてカウントする（認識及びカウントが可能な徴候を伴う部分発作のみ） ・ 一定の用法・用量で 1～3 剤の抗てんかん薬による治療を受けている患者。スクリーニングの 1 週間以上前から抗てんかん薬の用法・用量が一定に保たれている必要がある。VNS は、薬物療法としては取り扱わないが、スクリーニングの 1 週間以上前から設定が一定に保たれている必要がある

LCM：ラコサミド

表 3-1　主な選択／除外基準［SP0969 試験、SP848 試験］（続き）

	SP0969 試験	SP848 試験 (直接登録された被験者)
除外基準	・ 他の発作を伴わない単独の熱性けいれんの既往がある患者 ・ 治験責任医師が臨床的に意味のある心電図異常（安静時に第二度若しくは第三度房室ブロック、又は 450 msec を超える QTc 間隔の延長）が認められると判断した患者 ・ 血行動態的に重要な先天性心疾患が認められる患者 ・ 薬物療法を必要とする不整脈による心臓の異常を有する患者 ・ てんかん発作と混同されることのある非てんかん性発作を有する患者 ・ レノックス・ガストー症候群、全般てんかん、混合発作（部分発作及び全般発作）又は夜間発作と診断されている患者 ・ 観察期間開始前 2 ヵ月以内に痙攣性てんかん重積状態の既往がある患者 ・ ビガバトリン投与による視力喪失の既往がある患者。ビガバトリンの投与歴がある患者は、本治験登録前に実施された視野検査の結果又は視野検査が実施できない理由を記載した書面を必要とする ・ felbamate 投与による重篤な中毒（肝不全、再生不良性貧血）の既往がある患者、及び felbamate の投与が 12 ヵ月未満の患者。felbamate を 12 ヵ月以上投与したが重篤な中毒が発現しなかった患者は登録を可能とする ・ 進行性の大脳疾患又はその他の進行性の神経変性疾患（ラスムッセン症候群等）により二次的にてんかんを有している患者（本基準は治験実施計画書改訂第 1 版で削除された） ・ ブルガダ症候群等の心臓ナトリウムチャネロパチーが判明している患者 ・ 急性又は亜急性の進行性の中枢神経系疾患を有する患者。進行性の大脳疾患又はその他の進行性の神経変性疾患により二次的にてんかんを有している患者	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、以下の除外基準に抵触しない被験者 ・ LCM の投与を受けたことのある患者 ・ 治験責任医師が臨床的に意味のある心電図異常（安静時に第二度若しくは第三度房室ブロック、又は 450 msec を超える QT 間隔の延長）が認められると判断した患者 ・ 血行動態的に重要な心疾患（心不全等）が認められる患者 ・ 薬物療法を必要とする不整脈による心臓の異常を有する患者 ・ てんかん発作と混同されることのある心因性発作等の非てんかん性発作を有する患者。てんかん性と非てんかん性の両方の発作が認められる場合は、てんかん性発作と非てんかん性発作を鑑別すること ・ 全般てんかんの既往がある患者 ・ 本治験登録の 12 ヵ月以上前にビガバトリン又は felbamate の投与を受け、それにより中毒を発現したことがある患者 注 : ビガバトリン又は felbamate を投与中の患者、及びビガバトリンの投与が 12 ヵ月未満の患者は本治験の登録を不可とする。ビガバトリン投与歴のある患者は、ビガバトリンによる治療完了後に実施した視野検査の結果を記載した書面を必要とする ・ モノアミンオキシダーゼ阻害薬又は麻薬性鎮痛薬を使用している患者 ・ 進行性の大脳疾患又はその他の進行性の神経変性疾患（ラスムッセン症候群等）により二次的にてんかんを有している患者 ・ ブルガダ症候群等の心臓ナトリウムチャネロパチーが判明している患者

LCM：ラコサミド

3.1.2 解析対象集団及び内訳

SP0969 試験の SS における被験者の内訳及び中止理由を体重グループ別に表 3-2 に示した。

表 3-2　被験者の内訳及び中止理由の体重グループ別の集計［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 (%)							
無作為化例	52 (100)	60 (100)	60 (100)	172 (100)	61 (100)	46 (100)	64 (100)	171 (100)
完了例	47 (90.4)	53 (88.3)	51 (85.0)	151 (87.8)	52 (85.2)	42 (91.3)	57 (89.1)	151 (88.3)
中止例	5 (9.6)	7 (11.7)	9 (15.0)	21 (12.2)	9 (14.8)	4 (8.7)	7 (10.9)	20 (11.7)
中止理由								
有害事象	5 (9.6)	4 (6.7)	3 (5.0)	12 (7.0)	3 (4.9)	0	4 (6.3)	7 (4.1)
効果不十分	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)	0	0	0	0
治験実施計画書逸脱	0	1 (1.7)	0	1 (0.6)	2 (3.3)	1 (2.2)	0	3 (1.8)
追跡不能	0	0	1 (1.7)	1 (0.6)	0	0	1 (1.6)	1 (0.6)
同意撤回	0	2 (3.3)	4 (6.7)	6 (3.5)	1 (1.6)	3 (6.5)	1 (1.6)	5 (2.9)
その他	0	0	0	0	3 (4.9)	0	1 (1.6)	4 (2.3)

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

注：体重グループは、本治験登録時の体重に基づき被験者を分類した

再解析（5.3.5.4）Table 1.1.2

SP848 試験の SS での全集団における被験者の内訳及び中止理由を体重グループ別に表 3-3 に示した。

表 3-3　全集団における被験者の内訳及び中止理由の体重グループ別の集計［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 (%)			
登録例	55 (100)	45 (100)	37 (100)	137 (100)
完了例	11 (20.0)	23 (51.1)	17 (45.9)	51 (37.2)
継続例	16 (29.1)	8 (17.8)	8 (21.6)	32 (23.4)
52 週完了	37 (67.3)	39 (86.7)	32 (86.5)	108 (78.8)
104 週完了	21 (38.2)	17 (37.8)	10 (27.0)	48 (35.0)
中止例	28 (50.9)	14 (31.1)	12 (32.4)	54 (39.4)
中止理由				
有害事象	3 (5.5)	3 (6.7)	2 (5.4)	8 (5.8)
効果不十分	15 (27.3)	5 (11.1)	6 (16.2)	26 (19.0)
治験実施計画書逸脱	0	0	0	0
追跡不能	2 (3.6)	1 (2.2)	0	3 (2.2)
同意撤回	6 (10.9)	3 (6.7)	1 (2.7)	10 (7.3)
その他	2 (3.6)	2 (4.4)	2 (5.4)	6 (4.4)

注：体重グループには、本治験登録時の体重に基づき被験者を分類した

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 1.4.1

SP0969 試験では、343 例が無作為化され、302 例（88.0%）が治験を完了した。治験を中止した被験者は 41 例（12.0%）であり、最も多い中止理由は、有害事象（19 例、5.5%）、次いで同意撤回（11 例、3.2%）であった。中止理由の内訳は LCM 群と PBO 群でおおむね同様であった。

SP848 試験は継続中であり、第 2 回データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、137 例が本治験に直接登録された。51 例（37.2%）が治験を完了、54 例（39.4%）が治験を中止し、32 例（23.4%）が治験を継続中であった。108 例（78.8%）が 52 週を完了し、48 例（35.0%）が 104 週を完了した。最も多い中止理由は、効果不十分（26 例、19.0%）であった。

3.1.3　人口統計学的特性及びベースラインの特性

3.1.3.1　人口統計学的特性

SP0969 試験の SS における人口統計学的特性を表 3-4 に示した。

表 3-4　人口統計学的特性［SP0969 試験（SS）］

		PBO 群 N=172	LCM 群 N=171
年齢 (歳) [a)]	例数	172	171
	平均値 ± 標準偏差	11.29 ± 3.47	10.87 ± 3.64
	中央値	11.51	11.25
	最小値 – 最大値	4.5 – 17.0	4.0 – 16.8
性別、例数 (%)	男性	99 (57.6)	91 (53.2)
	女性	73 (42.4)	80 (46.8)
体重 (kg)	例数	171	171
	平均値 ± 標準偏差	42.00 ± 19.79	40.96 ± 19.26
	中央値	39.00	39.70
	最小値 – 最大値	12.0 – 168.0	11.5 – 102.5
身長 (cm)	例数	171	170
	平均値 ± 標準偏差	143.75 ± 19.22	142.30 ± 21.84
	中央値	144.00	144.50
	最小値 – 最大値	99.0 – 180.0	90.0 – 183.0
BMI (kg/m^2)	例数	170	170
	平均値 ± 標準偏差	19.32 ± 5.31	18.99 ± 4.81
	中央値	18.55	18.50
	最小値 – 最大値	11.1 – 55.8	10.3 – 38.1
人種、例数 (%)	アメリカ先住民／アラスカ先住民	1 (0.6)	0
	アジア人	35 (20.3)	25 (14.6)
	黒人	1 (0.6)	2 (1.2)
	ハワイ先住民／太平洋諸島人	0	0
	白人	129 (75.0)	138 (80.7)
	その他／混血	6 (3.5)	6 (3.5)
民族、例数 (%)	ヒスパニック又はラテン系	16 (9.3)	12 (7.0)
	ヒスパニック又はラテン系以外	156 (90.7)	159 (93.0)
VNS の使用、例数 (%)		2 (1.2)	6 (3.5)

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

注：体重は第 1 回来院時のデータに基づく。BMI は第 1 回来院時の体重及び身長から算出した

a)　年齢は、本治験登録時のデータに基づく

再解析（5.3.5.4）Table 2.2.2

SP848 試験の SS における人口統計学的特性を表 3-5 に示した。

表 3-5　人口統計学的特性の集団別の集計［SP848 試験（SS）］

		全集団 N=137	日本人集団 N=46	外国人集団 N=91
年齢 (歳)	例数	137	46	91
	平均値 ± 標準偏差	11.04 ± 3.79	11.11 ± 4.08	11.00 ± 3.66
	中央値	10.82	10.65	10.88
	最小値 – 最大値	4.0 – 18.0	4.0 – 18.0	4.0 – 17.8
性別、例数 (%)	男性	73 (53.3)	19 (41.3)	54 (59.3)
	女性	64 (46.7)	27 (58.7)	37 (40.7)
体重 (kg)	例数	137	46	91
	平均値 ± 標準偏差	39.51 ± 20.06	35.90 ± 18.65	41.34 ± 20.59
	中央値	34.50	30.10	38.50
	最小値 – 最大値	10.2 – 139.5	10.2 – 82.7	13.9 – 139.5
身長 (cm)	例数	136	46	90
	平均値 ± 標準偏差	139.64 ± 21.75	136.99 ± 22.92	141.00 ± 21.13
	中央値	140.00	135.45	141.25
	最小値 – 最大値	89.0 – 189.2	89.0 – 175.7	99.1 – 189.2
BMI (kg/m^2)	例数	136	46	90
	平均値 ± 標準偏差	18.94 ± 4.57	17.73 ± 4.15	19.56 ± 4.67
	中央値	17.70	16.50	19.00
	最小値 – 最大値	11.7 – 39.0	11.7 – 28.6	11.8 – 39.0
人種、例数 (%)	アメリカ先住民／アラスカ先住民	0	0	0
	アジア人	49 (35.8)	46 (100)	3 (3.3)
	黒人	12 (8.8)	0	12 (13.2)
	ハワイ先住民／太平洋諸島人	0	0	0
	白人	70 (51.1)	0	70 (76.9)
	その他／混血	6 (4.4)	0	6 (6.6)
民族、例数 (%)	ヒスパニック又はラテン系	16 (11.7)	0	16 (17.6)
	ヒスパニック又はラテン系以外	121 (88.3)	46 (100)	75 (82.4)

注：年齢、体重、身長及び BMI は、本治験登録時のデータに基づく

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 2

SP0969 試験では、全被験者の平均年齢は 10.7 歳（範囲：4～16 歳）であった。性別の割合は男性 55.4%及び女性 44.6%であり、男性の割合が高かった。平均体重は 41.48 kg、平均身長は 143.03 cm、平均 BMI は 19.16 kg/m^2、平均頭囲は 52.61 cm であった。被験者の多くは白人（267 例、77.8%）であり、ヒスパニック又はラテン系以外（315 例、91.8%）であった。被験者の多くは VNS を使用していなかった（335 例、97.7%）。

SP848 試験では、全集団の平均年齢は 11.04 歳（範囲：4.0～18.0 歳）であった。性別の割合は男性が 53.3%（73 例）、女性が 46.7%（64 例）であり同程度であった。被験者の多くは白人（70 例、51.1%）であった。また、被験者の多くはヒスパニック又はラテン系以外（121 例、88.3%）であった。平均体重は 39.51 kg、平均身長は 139.64 cm 及び平均 BMI は 18.94 kg/m^2 であった。

3.1.3.2 ベースラインの特性

SP0969 試験の SS におけるベースラインの特性を表 3-6 に示した。

表 3-6 ベースライン特性［SP0969 試験（SS）］

	PBO 群 N=172	LCM 群 N=171
罹病期間 (年) [a)]		
例数	172	171
平均値 ± 標準偏差	6.59 ± 4.21	6.57 ± 3.89
中央値	6.04	6.00
最小値 – 最大値	0.4 – 16.2	0.4 – 15.7
発症年齢 (歳)		
例数	172	171
平均値 ± 標準偏差	4.90 ± 3.92	4.54 ± 3.69
中央値	4.55	3.59
最小値 – 最大値	0.0 – 15.6	0.0 – 15.2
VNS、例数 (%)		
使用	2 (1.2)	6 (3.5)
埋込みなし、又は埋込みしているが使用せず	170 (98.8)	165 (96.5)
埋込みなし	170 (98.8)	165 (96.5)
埋込みしているが使用せず	0	0
過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数、例数 (%)		
0 剤	63 (36.6)	47 (27.5)
1～3 剤	79 (45.9)	94 (55.0)
4～6 剤	24 (14.0)	25 (14.6)
7 剤以上	6 (3.5)	5 (2.9)
治験薬投与開始時に併用していた抗てんかん薬の薬剤数、例数 (%)		
1 剤	29 (16.9)	30 (17.5)
2 剤	82 (47.7)	78 (45.6)
3 剤	61 (35.5)	63 (36.8)
部分発作の発作型分類、例数 (%)		
部分発作	172 (100)	171 (100)
単純部分発作	85 (49.4)	94 (55.0)
複雑部分発作	131 (76.2)	134 (78.4)
二次性全般化発作	104 (60.5)	111 (64.9)

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

注 1：過去に使用した抗てんかん薬は、本治験登録の 29 日以上前に使用及び中止した抗てんかん薬とした

注 2：部分発作の発作型分類は、本治験登録前に発現したすべての発作を要約した

a) 診断日からの期間

b) FAS のうち、維持期間において発作日誌の項目の 90%以上のデータを有する被験者のみを解析に含めた

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 6.1.4、再解析（5.3.5.4）Table 2.2.2、Table 4.1.2、Table 4.2.2、Table 5.1.2、Table 6.15.1

表 3-6　ベースライン特性［SP0969 試験（SS）］（続き）

	PBO 群 N=172	LCM 群 N=171
観察期間の部分発作回数 b)		
例数	168	170
中央値	8.77	10.41

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

注 1：過去に使用した抗てんかん薬は、本治験登録の 29 日以上前に使用及び中止した抗てんかん薬とした

注 2：部分発作の発作型分類は、本治験登録前に発現したすべての発作を要約した

a)　診断日からの期間

b)　FAS のうち、維持期間において発作日誌の項目の 90%以上のデータを有する被験者のみを解析に含めた

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 6.1.4、再解析（5.3.5.4）Table 2.2.2、Table 4.1.2、Table 4.2.2、Table 5.1.2、Table 6.15.1

SP848 試験の SS におけるベースラインの特性を集団別に表 3-7 に示した。

表 3-7　ベースライン特性の集団別の集計［SP848 試験（SS）］

	全集団 N=137	日本人集団 N=46	外国人集団 N=91
罹病期間 (年) a)			
例数	137	46	91
平均値 ± 標準偏差	6.26 ± 3.82	6.55 ± 3.59	6.11 ± 3.94
中央値	5.65	6.04	5.43
最小値 – 最大値	0.2 – 17.7	0.9 – 17.7	0.2 – 16.1
発症年齢 (歳)			
例数	137	46	91
平均値 ± 標準偏差	4.78 ± 4.29	4.57 ± 4.26	4.89 ± 4.32
中央値	3.63	3.84	3.56
最小値 – 最大値	0.0 – 16.2	0.0 – 16.1	0.0 – 16.2
VNS、例数 (%)			
使用	6 (4.4)	2 (4.3)	4 (4.4)
埋込みなし、又は埋込みしているが使用せず	131 (95.6)	44 (95.7)	87 (95.6)
埋込みなし	131 (95.6)	44 (95.7)	87 (95.6)
埋込みしているが使用せず	0	0	0

注 1：過去に使用した抗てんかん薬は、本治験登録の 29 日以上前に使用及び中止した抗てんかん薬とした

注 2：部分発作の発作型分類は、本治験登録前に発現したすべての発作を要約した

a)　診断日からの期間

b)　FAS を対象に解析した

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 2、Table 5.1、Table 5.2、Table 6.1、Table 6.2、Table 7.1.1

表 3-7　ベースライン特性の集団別の集計［SP848 試験（SS）］（続き）

	全集団 N=137	日本人集団 N=46	外国人集団 N=91
過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数、例数 (%)			
1～3 剤	52 (38.0)	7 (15.2)	45 (49.5)
4～6 剤	28 (20.4)	9 (19.6)	19 (20.9)
7 剤以上	42 (30.7)	30 (65.2)	12 (13.2)
全治療期間開始時の併用抗てんかん薬の薬剤数、例数 (%)			
1 剤	23 (16.8)	0	23 (25.3)
2 剤	66 (48.2)	17 (37.0)	49 (53.8)
3 剤	48 (35.0)	29 (63.0)	19 (20.9)
4 剤以上	0	0	0
部分発作の発作型分類、例数 (%)			
部分発作	137 (100)	46 (100)	91 (100)
単純部分発作	57 (41.6)	27 (58.7)	30 (33.0)
複雑部分発作	107 (78.1)	43 (93.5)	64 (70.3)
二次性全般化発作	106 (77.4)	38 (82.6)	68 (74.7)
観察期間の部分発作回数 [b)]			
例数	136	46	90
中央値	17.68	34.65	11.22

注 1：過去に使用した抗てんかん薬は、本治験登録の 29 日以上前に使用及び中止した抗てんかん薬とした

注 2：部分発作の発作型分類は、本治験登録前に発現したすべての発作を要約した

a)　診断日からの期間

b)　FAS を対象に解析した

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 2、Table 5.1、Table 5.2、Table 6.1、Table 6.2、Table 7.1.1

SP0969 試験では、LCM 群及び PBO 群の平均罹病期間はそれぞれ 6.57 及び 6.59 年、平均発症年齢はそれぞれ 4.54 及び 4.90 歳であり、各投与群で同程度であった。各発作型の被験者の割合は、単純部分発作では LCM 群及び PBO 群でそれぞれ 55.0%及び 49.4%、複雑部分発作ではそれぞれ 78.4%及び 76.2%、二次性全般化発作ではそれぞれ 64.9%及び 60.5%であり、各投与群でおおむね同程度であった。過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数が 0 剤、1～3 剤、4～6 剤及び 7 剤以上の被験者の割合は、いずれも各投与群でおおむね同程度であった。治験薬投与開始時に併用していた抗てんかん薬の薬剤数が 1 剤、2 剤及び 3 剤の被験者の割合は、いずれも各投与群で同程度であった。観察期間の 28 日あたりの部分発作回数の中央値は、LCM 群で 10.41 回及び PBO 群で 8.77 回であった。

SP848 試験の全集団では、平均罹病期間は 6.26 年（範囲：0.2～17.7 年）であり、平均発症年齢は 4.78 歳（範囲：0.0～16.2 歳）であった。全被験者が部分発作を有するてんかんと診断されていた。被験者の多くは複雑部分発作（107 例、78.1%）及び二次性全般化発作（106 例、77.4%）を有していた。単純部分発作を有していた被験者は 57 例（41.6%）であった。過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数は、1～3 剤が 52 例（38.0%）、4～6 剤が 28 例（20.4%）、7 剤以上が 42 例（30.7%）であった。全治療期間開始時に全例（137 例、100%）が抗てんかん薬を併用しており、その薬剤数は

1 剤が 23 例（16.8%）、2 剤が 66 例（48.2%）及び 3 剤が 48 例（35.0%）であった。薬剤数が 4 剤以上の被験者はいなかった。ベースラインの 28 日あたりの部分発作回数の中央値は 17.68 回であった。

3.1.3.3 併用抗てんかん薬

SP0969 試験の SS において、治療期間にいずれかの投与群で 5%以上の被験者が併用していた抗てんかん薬を表 3-8 に示した。

表 3-8 治療期間にいずれかの投与群で 5%以上の被験者が併用していた抗てんかん薬［SP0969 試験（SS）］

	PBO 群 N=172	LCM 群 N=171
	例数 (%)	
バルプロ酸製剤	86 (50.0)	80 (46.8)
レベチラセタム	68 (39.5)	74 (43.3)
カルバマゼピン	39 (22.7)	50 (29.2)
ラモトリギン	40 (23.3)	48 (28.1)
トピラマート	43 (25.0)	39 (22.8)
オクスカルバゼピン	30 (17.4)	23 (13.5)
クロバザム	15 (8.7)	15 (8.8)
クロナゼパム	20 (11.6)	13 (7.6)
フェノバルビタール製剤	15 (8.7)	5 (2.9)

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

注 1：バルプロ酸製剤はバルプロ酸、バルプロ酸セミナトリウム、バルプロ酸マグネシウム、バルプロ酸ナトリウム、Ergenyl chrono 及び valpromide を含む

注 2：フェノバルビタール製剤はフェノバルビタール、フェノバルビタールナトリウム、メチルフェノバルビタール及びプリミドンを含む

再解析（5.3.5.4）Table 5.3.3

SP848 試験の SS において、全治療期間にいずれかの集団で 5%以上の被験者が併用していた抗てんかん薬を表 3-9 に示した。

表 3-9　全治療期間にいずれかの集団で 5%以上の被験者が併用していた抗てんかん薬［SP848 試験（SS）］

	全集団 N=137	日本人集団 N=46	外国人集団 N=91
	例数 (%)		
レベチラセタム	61 (44.5)	13 (28.3)	48 (52.7)
バルプロ酸製剤	45 (32.8)	20 (43.5)	25 (27.5)
ジアゼパム	43 (31.4)	17 (37.0)	26 (28.6)
ラモトリギン	34 (24.8)	14 (30.4)	20 (22.0)
カルバマゼピン	28 (20.4)	16 (34.8)	12 (13.2)
トピラマート	28 (20.4)	12 (26.1)	16 (17.6)
クロバザム	27 (19.7)	12 (26.1)	15 (16.5)
オクスカルバゼピン	24 (17.5)	0	24 (26.4)
クロナゼパム	23 (16.8)	5 (10.9)	18 (19.8)
ゾニサミド	19 (13.9)	11 (23.9)	8 (8.8)
ロラゼパム	19 (13.9)	0	19 (20.9)
フェニトイン製剤	13 (9.5)	8 (17.4)	5 (5.5)
ルフィナミド	9 (6.6)	8 (17.4)	1 (1.1)
ペランパネル	11 (8.0)	7 (15.2)	4 (4.4)
ラコサミド	7 (5.1)	0	7 (7.7)
ニトラゼパム	6 (4.4)	5 (10.9)	1 (1.1)
スルチアム	6 (4.4)	4 (8.7)	2 (2.2)
フェノバルビタール製剤	6 (4.4)	4 (8.7)	2 (2.2)
ミダゾラム	3 (2.2)	3 (6.5)	0

注 1: バルプロ酸製剤はバルプロ酸、バルプロ酸セミナトリウム、バルプロ酸マグネシウム、バルプロ酸ナトリウム、Ergenyl chrono 及び valpromide を含む

注 2 : フェニトイン製剤はフェニトイン、フェニトインナトリウム、エトトイン、ホスフェニトイン、ホスフェニトインナトリウム及び Zentronal を含む

注 3 : フェノバルビタール製剤はフェノバルビタール、フェノバルビタールナトリウム、メチルフェノバルビタール及びプリミドンを含む

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 6.4

SP0969 試験では、最も多く併用された抗てんかん薬はバルプロ酸製剤（166 例、48.4%）であり、次いでレベチラセタム（142 例、41.4%）、カルバマゼピン及びラモトリギン（各 89 例、25.9%）であった。併用抗てんかん薬の使用傾向は LCM 群及び PBO 群で同様であった。

SP848 試験の全集団では、全治療期間に最も多く併用された抗てんかん薬はレベチラセタム（61 例、44.5%）であり、次いでバルプロ酸製剤（45 例、32.8%）、ジアゼパム（43 例、31.4%）及びラモトリギン（34 例、24.8%）であった。

3.2　有効性の結果の比較

SP0969 試験及び SP848 試験の主な有効性の結果の比較を本項に記載した。

なお、これら 2 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。

3.2.1 28 日あたりの部分発作回数の変化率

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 3-10 に示した。

表 3-10 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。

3.2.2 50%及び 75%レスポンダーレート

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減少率が 50%以上の被験者を 50%レスポンダー、75%超の被験者を 75%レスポンダーとした。

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 50%及び 75%レスポンダーレートを表 3-11 に示した。

表 3-11　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 50%及び 75%レスポンダーレート［SP0969 試験（FAS）、SP848 試験（FAS）］

	PBO 群	LCM 群
SP0969 試験		
50%レスポンダー、n/N (%)	56/168 (33.3)	90/170 (52.9)
75%レスポンダー、n/N (%)	27/170 (15.9)	53/170 (31.2)
SP848 試験		
50%レスポンダー、n/N (%)	—	74/136 (54.4)
75%レスポンダー、n/N (%)	—	46/136 (33.8)

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

注：レスポンダーレートは、SP848 試験と SP0969 試験を比較するために、SP0969 試験の減少率カテゴリー別改善効果のデータにあわせて表示した

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 7.7.1、Table 7.9.1、再解析（5.3.5.4）Table 6.11.1

SP0969 試験では、観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレートは、LCM 群で 52.9%（90 例）及び PBO 群で 33.3%（56 例）であり、LCM 群では PBO 群と比較して高かった。同様に、観察期間に対する維持期間の 75%レスポンダーレートは、LCM 群で 31.2%（53 例）及び PBO 群で 15.9%（27 例）であり、LCM 群では PBO 群と比較して高かった。

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 50%レスポンダーレートは 54.4%、75%レスポンダーレートは 33.8%であった。

50%及び 75%レスポンダーレートは、SP0969 試験の LCM 群と SP848 試験で同程度であった。

3.2.3　28 日あたりの部分発作回数の減少率カテゴリー別改善効果

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減少率をカテゴリー別にした被験者の割合を表 3-12 に示した。

表 3-12　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減少率カテゴリー別改善効果［SP0969 試験（FAS）、SP848 試験（FAS）］

減少率	PBO 群	LCM 群
	例数 (%)	
SP0969 試験	N=170	N=170
25%以上 50%未満	25 (14.7)	20 (11.8)
50%以上 75%以下	29 (17.1)	37 (21.8)
75%超	27 (15.9)	53 (31.2)
SP848 試験	—	N=136
25%以上 50%未満	—	15 (11.0)
50%以上 75%以下	—	28 (20.6)
75%超	—	46 (33.8)

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 7.9.1、再解析（5.3.5.4）Table 6.11.1

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減少率が 75%超の被験者の割合は、LCM 群で 31.2%（53 例）及び PBO 群で 15.9%（27 例）であり、LCM 群では PBO 群と比較して高かった。部分発作回数の減少率が 25%以上 50%未満及び 50%以上 75%以下の被験者の割合は、LCM 群及び PBO 群で同程度であった。

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減少率が 25%以上 50%未満の被験者の割合は 11.0%、50%以上 75%以下の被験者の割合は 20.6%及び 75%超の被験者の割合は 33.8%であった。

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%以下及び 75%超の被験者の割合は、SP0969 試験の LCM 群と SP848 試験で同程度であった。

3.2.4　発作消失被験者の割合

維持期間（SP0969 試験）及び維持期間の最初の 70 日間（SP848 試験）の発作消失被験者の割合を表 3-13 に示した。

表 3-13　維持期間（SP0969 試験）及び維持期間の最初の 70 日間（SP848 試験）の発作消失被験者の割合［SP0969 試験（FAS）、SP848 試験（FAS）］

	PBO 群	LCM 群
SP0969 試験	N=154	N=152
維持期間を完了した被験者、例数	154	152
維持期間の発作消失被験者、例数 (%)	15 (9.7)	23 (15.1)
SP848 試験	—	N=136
維持期間の最初の 70 日間を完了した被験者、例数	—	125
維持期間の最初の 70 日間の発作消失被験者、例数 (%)	—	19 (15.2)

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 7.12.3、再解析（5.3.5.4）Table 6.14.1

SP0969 試験では、維持期間における発作消失被験者の割合は、LCM 群で 15.1%（23 例）、PBO 群で 9.7%（15 例）であった。

SP848 試験では、維持期間の最初の 70 日間における発作消失被験者の割合は、15.2%（19 例）であった。

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。

3.2.5　まとめ

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。

3.3　SP848 試験における部分集団の結果の比較

3.3.1　日本人集団及び外国人集団のベースラインの特性及び結果

主なベースライン特性を、集団別（日本人集団、外国人集団）に表 3-14 に示した。

表 3-14　日本人集団及び外国人集団の主なベースライン特性［SP848 試験（SS）］

	日本人集団 N=46	外国人集団 N=91
ベースラインの部分発作回数、中央値 a)	34.65	11.22
過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数、例数 (%)		
1～3 剤	7 (15.2)	45 (49.5)
4～6 剤	9 (19.6)	19 (20.9)
7 剤以上	30 (65.2)	12 (13.2)
全治療期間開始時の併用抗てんかん薬の薬剤数、例数 (%)		
1 剤	0	23 (25.3)
2 剤	17 (37.0)	49 (53.8)
3 剤	29 (63.0)	19 (20.9)
4 剤以上	0	0

a)　FAS を対象に解析した

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 6.1、Table 6.2、Table 7.1.1

ベースラインの 28 日あたりの部分発作回数の中央値は、日本人集団で 34.65 回及び外国人集団で 11.22 回であり、日本人集団が高かった。

日本人集団では、全被験者が過去に抗てんかん薬を使用しており、その薬剤数は 7 例（15.2%）で 1～3 剤、9 例（19.6%）で 4～6 剤及び 30 例（65.2%）で 7 剤以上であった。外国人集団では、過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数は、45 例（49.5%）で 1～3 剤、19 例（20.9%）で 4～6 剤及び 12 例（13.2%）で 7 剤以上であった。15 例は過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数が 0 剤であった[注 1)]。過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数が 7 剤以上の被験者の割合は、日本人集団では外国人集団に比べて高かった（それぞれ 65.2%及び 13.2%）。

日本人集団では、全治療期間開始時の併用抗てんかん薬の薬剤数は、17 例（37.0%）で 2 剤及び 29 例（63.0%）で 3 剤であった。薬剤数が 1 剤の被験者はいなかった。外国人集団では、全治療期間開始時の併用抗てんかん薬の薬剤数は、23 例（25.3%）で 1 剤、49 例（53.8%）で 2 剤及び 19 例（20.9%）で 3 剤であった。全治療期間開始時に 3 剤の抗てんかん薬を併用していた被験者の割合は、日本人集団では外国人集団に比べて高かった（それぞれ 63.0%及び 20.9%）。

以上より、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を、集団別（日本人集団、外国人集団）に表 3-15 に示した。

注1) 過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数は、本治験登録の29日以上前に使用及び中止した抗てんかん薬の薬剤数として定義し、服用を続けている場合はカウントしなかった。そのため、抗てんかん薬の薬剤数が0剤の被験者が認められた。

表 3-15　日本人集団及び外国人集団の、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［SP848 試験（FAS）］

集団	LCM 投与例 N=134	
	例数	中央値 (%)
日本人集団	46	−29.37
外国人集団	88	−58.99

LCM：ラコサミド

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.1.3

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、日本人集団で−29.37%、外国人集団で−58.99%であり、日本人集団の変化率が小さかった。この結果は、日本人集団のベースラインの疾患重症度が高いためと考えられた。

3.3.2　性別の結果

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を、性別に表 3-16 に示した。

表 3-16　性別の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［SP848 試験（FAS）］

性別	LCM 投与例 N=134	
	例数	中央値 (%)
男性	71	−59.05
女性	63	−52.41

LCM：ラコサミド

再解析（5.3.5.4）Table 6.1.4

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、男性で−59.05%及び女性で−52.41%であった。

3.3.3　年齢グループ別の結果

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を、年齢グループ別に表 3-17 に示した。

表 3-17　年齢グループ別の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［SP848 試験（FAS）］

年齢グループ	LCM 投与例 N=134	
	例数	中央値 (%)
4～12 歳未満	78	−54.17
12～16 歳未満	42	−51.88
16 歳以上	14	−72.10

LCM：ラコサミド

再解析（5.3.5.4）Table 6.2.4

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、4～12 歳未満で−54.17%、12～16 歳未満で−51.88%及び 16 歳以上で−72.10%であった。しかし、16 歳以上の被験者数が 14 例と少ないため、結果の解釈には注意が必要である。

3.3.4　併用抗てんかん薬の薬剤数別の結果

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を、全治療期間開始時の併用抗てんかん薬の薬剤数別に表 3-18 に示した。

表 3-18　併用抗てんかん薬の薬剤数別の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［SP848 試験（FAS）］

全治療期間開始時の併用抗てんかん薬の薬剤数	LCM 投与例 N=134	
	例数	中央値 (%)
1 剤	22	−84.82
2 剤	63	−59.05
3 剤	48	−21.01

LCM：ラコサミド

再解析（5.3.5.4）Table 6.7.4

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、併用抗てんかん薬が 1 剤の被験者で−84.82%、2 剤の被験者で−59.05%及び 3 剤の被験者で−21.01%であり、変化率は 1 剤の被験者で大きかった。

この結果から、重症な被験者ほど、多くの併用てんかん薬を必要としていることが明らかになった。そのため、併用抗てんかん薬の薬剤数は、てんかんの疾患重症度を判定する因子の 1 つとして考えられた。

3.3.5 過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数別の結果

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を、過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数別に表 3-19 に示した。

表 3-19 過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数別の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［SP848 試験（FAS）］

過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数	LCM 投与例 N=134	
	例数	中央値 (%)
1～3 剤	50	−71.43
4～6 剤	27	−18.27
7 剤以上	42	−35.06

LCM：ラコサミド

再解析（5.3.5.4）Table 6.9.4

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、過去に使用した抗てんかん薬が 1～3 剤の被験者で−71.43%、4～6 剤の被験者で−18.27%及び 7 剤以上の被験者で−35.06%であり、変化率は 1～3 剤の被験者で大きかった。

過去に使用した抗てんかん薬の数が少ないほど、高い有効性が認められた。そのため、過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数は、てんかんの疾患重症度を判定する因子の 1 つとして考えられた。

3.3.6 ベースラインの部分発作回数別の結果

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を、ベースラインの部分発作回数別に表 3-20 に示した。

表 3-20 ベースラインの部分発作回数別の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［SP848 試験（FAS）］

ベースラインの 28 日あたりの部分発作回数	LCM 投与例 N=134	
	例数	中央値 (%)
中央値 (17.76 回) 以下	67	−75.00
中央値 (17.76 回) 超	67	−28.31

LCM：ラコサミド

再解析（5.3.5.4）Table 6.5.4

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、ベースラインの部分発作回数が 17.76 回以下の被験者で−75.00%、17.76 回超の被験者で−28.31%であり、変化率は 17.76 回以下の被験者で大きかった。

ベースラインの部分発作回数が少ないほど、高い有効性が認められた。そのため、ベースラインの部分発作回数は、てんかんの疾患重症度を判定する因子の 1 つとして考えられた。

3.3.7 SP848 試験における部分集団解析のまとめ

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、日本人集団では外国人集団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。

以上より、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. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

4.1 用法・用量（案）

LCM の小児への適応拡大及び新しい剤形（ドライシロップ）の追加に伴い、既承認のビムパット® 錠 50 及び 100 mg の成人の用法・用量に基づき、併用療法及び単剤療法の用法・用量（案）を以下のように改訂した。

［ビムパット®錠 50 mg、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。

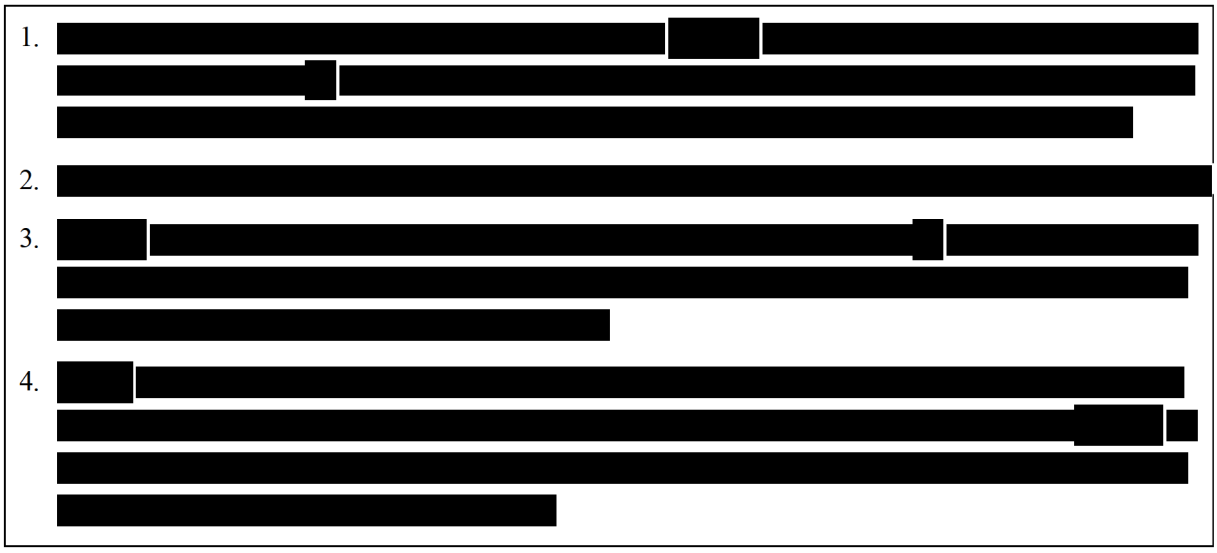
小児：通常、4 歳以上の小児にはラコサミドとして 1 日 2 mg/kg より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 2 mg/kg ずつ増量し、維持用量を体重 30 kg 未満の小児には 1 日 6 mg/kg、体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児には 1 日 4 mg/kg とする。いずれも 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により体重 30 kg 未満の小児には 1 日 12 mg/kg、体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児には 1 日 8 mg/kg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 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。

本邦での小児てんかん患者の部分発作に対する併用療法の推奨用量は、国内外の第 I～III 相試験で得られた有効性、安全性、薬物動態及び薬力学データに基づき、米国と同一とした。独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構と略す）の対面助言［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］で、併用療法の推奨用量について、日本人成人の有効性データを日本人小児へ外挿することは受け入れ可能であるとされ、この場合には、承認要件として以下の 4 つの条件を満たすことが必要とされた。



4.1.1 [redacted]（承認要件 1）

成人てんかん患者の部分発作に対する検証的試験である EP0008 試験において、日本人成人における LCM の有効性が検証され、LCM は 2016 年 7 月 4 日に本邦で承認された。

EP0008 試験（日本人データのみ）及び Pool E1［海外 3 試験（SP667 試験、SP754 試験及び SP755 試験）の外国人データの併合］の、観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量の解析結果を表 4-1 に示した。

表 4-1　観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量の統計解析［EP0008 試験（FAS）及び Pool E1］

	LCM 200 mg 群	LCM 400 mg 群
EP0008 試験（日本人成人）	N=47	N=47
p 値 [a)]	0.110	0.013*
PBO 群に対する減少率 (%) [b)]	17.3	29.2
(95%信頼区間)	(−4.5, 34.6)	(7.1, 46.0)
Pool E1 (外国人成人)	N=267	N=466
p 値 [c)]	0.0090	<0.0001
PBO 群に対する減少率 (%) [b)]	13.6	20.8
(95%信頼区間)	(3.6, 22.6)	(12.4, 28.5)

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

*：有意水準 p<0.05

注：Pool E1 の観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量は、各試験の LCM 群に割り付けられた被験者のうち、SP667 試験の LCM 400 mg 群及び SP755 試験の LCM 200 mg 群は増量期間の最初の 2 週間に PBO を投与し、SP667 試験の LCM 200 mg 群は増量期間の最初の 4 週間に PBO を投与しているが、この期間を含めて算出した

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

b) PBO 群に対する減少率 (%)=100 × {1 − exp(最小二乗平均の LCM 群と PBO 群の差)}

c) 対数変換した維持期間の 28 日あたりの部分発作回数について、投与群、試験及び併合した治験実施医療機関を固定因子とし、対数変換した観察期間の 28 日あたりの平均部分発作回数を共変量とした共分散分析を実施した

EP0008 試験総括報告書（初回承認申請資料 CTD 5.3.5.1.1）Table 7.3.3.1、ISE（初回承認申請資料 CTD 5.3.5.3.1）Additional Analyses Table 10.1.1

PBO 群に対する LCM 群の 28 日あたりの部分発作回数の減少率は、日本人成人では LCM 200 mg 群で 17.3%及び LCM 400 mg 群で 29.2%、外国人成人では LCM 200 mg 群で 13.6%及び LCM 400 mg 群で 20.8%であり、日本人成人と外国人成人で同程度であった。

4.1.2 [redacted]（承認要件 2）

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。一方、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では、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（M 2.7.2.3.5.1 項）。日本人成人、外国人成人、日本人小児及び外国人小児の [redacted] が確認された。

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、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、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、小児の定常状態の平均血漿中濃度は、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（M 2.7.2.3.5.2 項）。

4.1.3 [redacted]（承認要件 3）

外国人小児てんかん患者を対象とした SP0969 試験の、観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量の解析結果を表 4-2 に示した。

表 4-2　観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量の統計解析［SP0969 試験（FAS）］

	LCM 群 N=170
p 値 a)	0.0003*
PBO 群に対する減少率 (%) b) (95%信頼区間) a)	31.72 (16.342, 44.277)

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

*：有意水準 p<0.05

a) 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

b) PBO 群に対する減少率 (%)=100 × {1 − exp(最小二乗平均の LCM 群と PBO 群の差)}

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 7.1.1

PBO 群に対する LCM 群の 28 日あたりの部分発作回数の減少率は 31.72%であり、PBO に対する LCM の優越性が確認された。

表 4-1 に示したように、外国人成人における、PBO 群に対する LCM 群の 28 日あたりの部分発作回数の減少率は、LCM 200 mg 群で 13.6%及び LCM 400 mg 群で 20.8%であり、外国人小児（31.72%）が高かった。しかし、PBO に対する LCM の優越性は、外国人成人及び外国人小児のいずれにも認められた。

4.1.4 [redacted]（承認要件 4）

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 4-3 に示した。

表 4-3　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 7.1.3、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%であり、日本人小児の変化率は小さかった。3 項に示したように、日本人小児では外国人小児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。

SP0969 試験及び SP848 試験の外国人小児と SP848 試験の日本人小児の有効性の結果を比較するために、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。これらの期間における 28 日あたりの部分発作回数の変化率を表 4-4 に示した。

表 4-4　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試験間の比較［SP0969 試験（FAS）、SP848 試験（FAS）］

	LCM 投与例	
	日本人小児	外国人小児
SP0969 試験	—	N=170
観察期間		
部分発作回数	—	10.41
維持期間		
部分発作回数	—	6.36
観察期間からの変化量	—	−3.05
観察期間からの変化率 (%)	—	−51.70
SP848 試験	N=46	N=88
ベースライン		
部分発作回数	34.65	11.22
維持期間の最初の 70 日間		
部分発作回数	16.00	2.80
ベースラインからの変化量	−5.40	−5.08
ベースラインからの変化率 (%)	−29.37	−58.99

中央値

LCM：ラコサミド

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 7.1.1、SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.1.1、Table 7.1.3、再解析（5.3.5.4）Table 6.15.1

外国人小児における 28 日あたりの部分発作回数の変化率は、SP0969 試験では−51.70%及び SP848 試験では−58.99%であり、両試験で同程度であった。SP848 試験の日本人小児における 28 日あたりの部分発作回数の変化率は−29.37%であった。

SP0969 試験及び SP848 試験の外国人小児、並びに SP848 試験の日本人小児における抗てんかん薬の薬剤数を表 4-5 に示した。

表 4-5 抗てんかん薬の薬剤数の試験間の比較［SP0969 試験（SS）、SP848 試験（SS）］

		SP0969 試験 外国人小児 N=343	SP848 試験 日本人小児 N=46	SP848 試験 外国人小児 N=91
		例数（%）		
過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数 a)	0 剤	110 (32.1)	0	15 (16.5)
	1～3 剤	173 (50.4)	7 (15.2)	45 (49.5)
	4～6 剤	49 (14.3)	9 (19.6)	19 (20.9)
	7 剤以上	11 (3.2)	30 (65.2)	12 (13.2)
治験薬投与開始時に併用していた抗てんかん薬の薬剤数	1 剤	59 (17.2)	0	23 (25.3)
	2 剤	160 (46.6)	17 (37.0)	49 (53.8)
	3 剤	124 (36.2)	29 (63.0)	19 (20.9)
	4 剤以上	—	0	0

a) 本治験登録時の 29 日以上前に使用及び中止した抗てんかん薬

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 6.1.1、Table 6.1.4、SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 6.1、Table 6.2

過去に使用した抗てんかん薬及び治験薬投与開始時に併用していた抗てんかん薬の薬剤数は、SP0969 試験及び SP848 試験の外国人小児に比べて、SP848 試験の日本人小児で多かった。表 4-4 に示したように、観察期間（ベースライン）の 28 日あたりの部分発作回数の中央値は、SP0969 試験及び SP848 試験の外国人小児でそれぞれ 10.41 回及び 11.22 回、SP848 試験の日本人小児で 34.65 回であり、日本人小児が高かった。これらのベースライン特性の違いから、SP0969 試験の外国人小児と SP848 試験の外国人小児のてんかんの重症度は同程度であったが、SP848 試験の日本人小児のてんかんの重症度は、外国人小児と比べて高いことが示唆された。このことが、観察期間（ベースライン）に対する部分発作回数の変化率が、SP0969 試験及び SP848 試験の外国人小児に比べて、SP848 試験の日本人小児で小さかった理由と考えられた。

試験デザインの相違から SP0969 試験と SP848 試験の直接的な比較は困難であるが、SP848 試験の有効性データは SP0969 試験の有効性データと一致しており、日本人小児における LCM の有効性が確認されたと考えられる。

4.1.5 日本人小児における LCM の安全性

SP848 試験の日本人小児の安全性データから、新たな安全性シグナルは認められず（M 2.7.4 項）、日本人小児の安全性プロファイルは、日本人成人、外国人成人及び外国人小児の安全性プロファイルと同様であった。

4.1.6 単剤療法の推奨用量

LCM の小児に対する単剤療法の適応取得に関する申請戦略について、機構と医薬品[redacted]相談（実施日：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を実施した。本相談では、[redacted]、機構より以下の助言を得た。

[redacted]

[redacted]面談後に承認された LCM の成人単剤療法の最高用量は 400 mg/日であり、成人併用療法の最高用量と同じになった。レベチラセタムの小児単剤療法の申請戦略と同様に、LCM の成人併用療法及び単剤療法、並びに小児併用療法の結果から、小児単剤療法の用法・用量を小児併用療法と同じにすることは可能と考えた。

更に、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］で、機構より提示された、[redacted]について検討した。

[redacted]

SP848 試験の結果から、LCM 経口製剤の小児併用療法における有効性及び安全性、並びに用法・用量の妥当性が確認された。体重 30 kg 未満の小児患者の最高用量は、小児患者における有効性が担保でき、かつ成人患者に LCM 400 mg/日を投与した時の血漿中 LCM 濃度を超えないように設定された。薬物動態モデリング・シミュレーションの結果から、LCM の併用療法について、推奨用法・用量での成人患者と日本人小児患者の薬物動態及び薬力学が類似していることが示された（M 2.7.2 項）。日本人小児患者の LCM 併用療法の用量は、日本人小児患者の LCM 単剤療法としても適しており、妥当であると考えられた。

4.1.6.1 文献検索

レベチラセタムの単剤療法の申請時と同様に、小児の LCM 投与に関連する文献を確認するために、PubMed、EMBASE 及び SLIM（UCB の安全性文献情報管理データベース）を用いて文献を検索した。2016 年 11 月 1 日までに報告された文献を対象として、以下の検索条件を用いて、ヒトを対象としたあらゆる試験デザインの英語文献を検索した。

検索条件：(Child* OR Adolescents OR Juvenile OR Youth OR young adults OR infant OR baby) AND (Lacosamide OR VIMPAT OR Erlosamide OR Harkeroside OR SPM 927 OR ADD 234037)

検索条件に該当した文献のうち、対象が成人か小児か判別できない文献、症例数が 10 例未満の症例報告、4 歳未満の小児のみが含まれる文献は除外した。

部分発作を有する小児てんかん患者対象の LCM 単剤療法に関する文献が 6 件該当した（Baumgartner Sigl ら [1)]、Heyman ら [2)]、Kaleyias ら [3)]、McGinnis ら [4)]、Miskin ら [5)]、Yorns ら [6)]）。これらの文献から、LCM の用法・用量に関するある程度の情報は入手できたが、患者の体重及び体重グループ別の投与方法についての情報は得られなかった。

ガイドラインに LCM の小児単剤療法についての記述はなかったが、医学文献（Shih ら [7)]）の報告に、米国の小児てんかん患者における個々の抗てんかん薬の妥当性及び治療方法について、小児科医を含む 42 名の医師によって行われた評価結果が記載されていた。当該文献では、LCM は初期治療としては 5 番目に「適切な医薬品」であり、症候性局在関連性てんかんに対する単剤療法として使用する第 2 選択薬としては 3 番目に「適切な医薬品」と評価されていた。しかし、用量に関する専門家の見解についての記載はなかった。

4.1.6.2 小児における海外の製造販売後安全性データ

小児において、2008 年 8 月 29 日から 2016 年 8 月 31 日までに海外で製造販売後に自発報告された有害事象を表 4-6 に示した。

表 4-6　製造販売後に小児に報告された有害事象

器官別大分類 基本語	経口製剤			
	単剤療法		併用療法	
	非重篤	重篤	非重篤	重篤
	件数			
報告されたすべての有害事象	166	24	148	53
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1
汎血球減少症	0	0	0	1
心臓障害	0	0	0	2
第一度房室ブロック	0	0	0	1
徐脈	0	0	0	1
耳および迷路障害	1	0	3	1
回転性めまい	1	0	3	1
眼障害	1	2	4	2
複視	0	1	2	0
眼出血	0	0	0	1
黄斑症	0	1	0	0
散瞳	0	0	0	1
霧視	1	0	1	0
視力障害	0	0	1	0
胃腸障害	6	4	8	10
下痢	1	0	1	0
嚥下障害	2	0	0	0
鼓腸	1	0	0	0
歯肉出血	0	0	1	1
腸閉塞	0	0	0	1
悪心	0	1	5	3
慢性膵炎	0	1	0	0
流涎過多	1	0	0	1
嘔吐	0	2	1	4
噴出性嘔吐	1	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	90	4	64	7
無力症	0	0	0	2
薬効欠如	0	1	12	2
非承認適応に対する薬効欠如	2	0	1	0
薬物相互作用	2	0	1	2
疲労	2	0	2	0
異常感	1	0	0	0
歩行障害	1	0	0	0

事象名：MedDRA ver. 19.1

注：2008 年 8 月 29 日～2016 年 8 月 31 日の自発報告（介入試験を除く）

LCM に関する製造販売後副作用データ一覧（5.3.6.2）Table 1

表 4-6　製造販売後に小児に報告された有害事象（続き）

器官別大分類 基本語	経口製剤			
	単剤療法		併用療法	
	非重篤	重篤	非重篤	重篤
	件数			
一般・全身障害および投与部位の状態 (続き)				
低体温	0	1	0	1
倦怠感	1	0	0	0
有害事象なし	80	0	47	0
末梢腫脹	0	1	1	0
てんかんにおける原因不明の突然死	0	1	0	0
口渇	1	0	0	0
感染症および寄生虫症	1	1	0	0
ネコ引っかき病	0	1	0	0
感染	1	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	32	0	33	4
偶発的製品曝露	0	0	1	0
食道熱傷	0	0	0	1
薬剤誤投与	1	0	0	0
処方過誤	2	0	1	0
転倒	0	0	1	0
不適切な薬剤投与計画	1	0	0	0
誤った投与量の投与	1	0	0	0
製品の誤った保存	0	0	1	0
誤った投与経路	0	0	1	0
企図的過量投与	0	0	0	1
投薬過誤	1	0	0	0
適応外使用	12	0	17	1
過量投与	2	0	3	0
中毒	1	0	0	0
製品使用の問題	1	0	0	0
各種物質毒性	0	0	0	1
製品使用過程における誤った技法	10	0	8	0
臨床検査	2	1	1	0
脳波異常	0	1	0	0
ビタミンD減少	1	0	0	0
体重増加	1	0	1	0
代謝および栄養障害	1	0	0	1
食欲減退	1	0	0	1

事象名：MedDRA ver. 19.1

注：2008 年 8 月 29 日～2016 年 8 月 31 日の自発報告（介入試験を除く）

LCM に関する製造販売後副作用データ一覧（5.3.6.2）Table 1

表 4-6　製造販売後に小児に報告された有害事象（続き）

器官別大分類 基本語	経口製剤			
	単剤療法		併用療法	
	非重篤	重篤	非重篤	重篤
	件数			
筋骨格系および結合組織障害	1	0	1	0
筋痙縮	0	0	1	0
筋攣縮	1	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	1
リンパ腫	0	0	0	1
神経系障害	20	7	22	15
小脳症候群	0	0	1	0
不器用	0	0	1	0
認知障害	0	0	1	0
昏睡	0	0	0	1
複雑部分発作	1	0	0	0
協調運動異常	1	0	0	0
浮動性めまい	4	1	3	0
よだれ	1	0	0	0
構語障害	0	0	1	0
ジスキネジア	0	0	1	0
てんかん	0	1	0	0
全身性強直性間代性発作	1	0	0	0
頭痛	0	1	3	0
過眠症	1	0	0	0
眼振	0	0	1	0
視神経炎	0	1	0	0
部分発作	0	0	1	1
精神運動亢進	2	0	0	0
痙攣発作	6	1	6	11
傾眠	3	1	1	1
てんかん重積状態	0	1	0	1
強直性間代性運動	0	0	1	0
振戦	0	0	1	0
製品の問題	1	1	0	0
製品品質の問題	1	1	0	0

事象名：MedDRA ver. 19.1

注：2008 年 8 月 29 日～2016 年 8 月 31 日の自発報告（介入試験を除く）

LCM に関する製造販売後副作用データ一覧（5.3.6.2）Table 1

表 4-6　製造販売後に小児に報告された有害事象（続き）

器官別大分類 基本語	経口製剤			
	単剤療法		併用療法	
	非重篤	重篤	非重篤	重篤
	件数			
精神障害	7	2	7	1
異常行動	0	0	3	0
感情障害	1	0	0	0
攻撃性	1	0	1	0
激越	1	0	0	0
不安	0	0	1	0
うつ病	1	0	1	0
不相応な情動	0	0	1	0
不眠症	2	0	0	0
易刺激性	1	0	0	0
昏眠	0	1	0	0
自殺企図	0	1	0	1
腎および尿路障害	0	0	0	2
血尿	0	0	0	1
尿閉	0	0	0	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	0	1	1
鼻出血	0	0	1	1
気管支分泌増加	1	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2	2	3	5
脱毛症	0	0	1	0
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	0	1	0	0
多形紅斑	0	0	0	1
紅色症	0	0	0	1
多汗症	0	0	0	2
そう痒症	0	0	1	0
発疹	2	0	1	0
スティーブンス・ジョンソン症候群	0	0	0	1
顔面腫脹	0	1	0	0
血管障害	0	0	1	0
充血	0	0	1	0

事象名：MedDRA ver. 19.1

注：2008 年 8 月 29 日～2016 年 8 月 31 日の自発報告（介入試験を除く）

LCM に関する製造販売後副作用データ一覧（5.3.6.2）Table 1

製造販売後に自発報告された有害事象の件数は、LCM 単剤療法（併用抗てんかん薬の報告がなかった症例）では非重篤が 166 件、重篤が 24 件であり、併用療法では非重篤が 148 件、重篤が 53 件であった。単剤療法と併用療法で有害事象の件数（特に「神経系障害」及び「精神障害」の件数）は同程度であった。重篤な有害事象の件数は、併用療法と比較して単剤療法で少なかった。

母数が明確ではないため、解釈には限界があるが、小児における LCM の単剤療法と併用療法の間に安全性に関する大きな違いはなかった。-

4.1.6.3 まとめ

成人における併用療法及び単剤療法、並びに小児における併用療法では、有効性・安全性及び推奨用量に関して類似性がみられるため、LCM の小児単剤療法の用法・用量を、小児併用療法と同じにすることは可能と考えた。また、製造販売後の安全性データベースでは、小児における LCM の単剤療法と併用療法の間に安全性に関する大きな違いはなかった。

4.1.7 結論

日本人成人と同じ方法で、用法・用量別に評価した日本人小児の LCM の有効性、安全性（M 2.7.4 項）及び薬物動態（M 2.7.2 項）は、日本人成人、外国人成人及び外国人小児と同様であり、日本人成人の有効性を日本人小児に外挿する申請戦略は可能であると考えた。そのため、4.1 項で示したように、日本人小児てんかん患者における併用療法及び単剤療法の用法・用量は、日本人成人てんかん患者の曝露量と同じになるように用量を決定した。

5. 効果の持続、耐薬性

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。

5.1 治験対象集団

SP848 試験における全集団の被験者の内訳は表 3-3 に示した。

5.2 人口統計学的特性及びベースラインの特性

SP848 試験における全集団の人口統計学的特性及びベースラインの特性は表 3-5、表 3-7 及び表 3-9 に示した。

5.3 長期投与時の有効性結果

SP848 試験における全集団の長期投与時の有効性の結果の概要を表 5-1 に示した。

表 5-1　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。

5.3.1　効果不十分による中止

SP848 試験の全集団では、第 2 回データカットオフまでに 26 例（19.0%）が効果不十分のため治験を中止した（表 3-3）。

5.3.2　最頻投与量及び曝露量

SP848 試験の全集団では、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［SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 10.1］。曝露期間の中央値は 702.0 日（範囲：1～1001 日）、最高投与量の中央値は 10.0 mg/kg/日、最頻投与量の中央値は 8.2 mg/kg/日であった［SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 10.5］。最頻投与量別の被験者の割合は、4 mg/kg/日未満が 7.3%、4～6 mg/kg/日未満が 11.7%、6～8 mg/kg/日未満が 20.4%、8～10 mg/kg/日未満が 28.5%、10～12 mg/kg/日未満が 19.7%及び 12 mg/kg/日以上が 12.4%であった［SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 10.3］。

5.4　離脱症状

SP848 試験での離脱症状について、後観察期間（すなわち、全治療期間終了日の翌日から、最終来院日又は電話による安全性追跡調査日まで）に発現した有害事象をレビューすることにより評価した。

SP848 試験の全集団では、後観察期間に有害事象を発現した被験者は 10 例であり、そのうち 1 例が発作に関連する有害事象を発現した［再解析（5.3.5.4）Listing 1.1］。本被験者（被験者番号 [redacted]、外国人集団）は、LCM 最終投与から 10 日後にてんかん重積状態を発現した。本事象は、重篤な有害事象であり、重症度は高度、治験薬との因果関係は「関連あり」と評価され、転帰は回復であった。本事象の叙述は、SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）13 項に示した。

5.5 まとめ

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。

全治療期間の各期間の 50%レスポンダーレートは、13 週以下から、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。

6. 付録

該当なし。