目次

1. 医薬品への曝露 5
2. 有害事象 27
3. 臨床検査値の評価 90
4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 118
5. 特別な患者集団及び状況下における安全性 130
6. 製造販売後データ 144
7. 付録 161

表

表 1-1 臨床的安全性評価試験の概要 6
表 1-2 小児てんかん患者を対象とした LCM のその他の臨床試験の概要 7
表 1-3 安全性評価に用いた製造販売後副作用データの概要 8
表 1-4 その他の重要な有害事象の定義 15
表 1-5 治験薬の曝露期間、最高投与量及び最頻投与量［SP0969 試験（SS）］ 16
表 1-6 治験薬の曝露期間、最高投与量及び最頻投与量［SP848 試験（SS）］ 17
表 1-7 治験薬の曝露状況［SP848 試験（SS）］ 18
表 1-8 治験薬の曝露期間、最高投与量及び最頻投与量［SP847 試験（SS）］ 18
表 1-9 被験者の内訳及び中止理由［SP847 試験（SS）］ 19
表 1-10 人口統計学的特性［SP847 試験（SS）］ 21
表 1-11 ベースラインの特性［SP847 試験（SS）］ 22
表 2-1 有害事象発現例数の概要［SP0969 試験（SS）］ 28
表 2-2 有害事象発現例数の概要［SP848 試験（SS）］ 29
表 2-3 有害事象発現例数の概要［SP847 試験（SS）］ 30
表 2-4 いずれかの投与群で発現率 2%以上の有害事象［SP0969 試験（SS）］ 32
表 2-5 発現率 2%以上の有害事象［SP848 試験（SS）］ 34
表 2-6 発現率 2%以上の有害事象［SP847 試験（SS）］ 37
表 2-7 いずれかの投与群及び体重グループで発現率 5%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象［SP0969 試験（SS）］ 41
表 2-8 発現率 5%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象［SP848 試験（SS）］ 42
表 2-9 いずれかの体重グループで 2 例以上の被験者に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象［SP847 試験（SS）］ 44
表 2-10 治療期間における有害事象発現時の LCM 投与量別で、いずれかの投与量で 2 例以上の被験者に発現した有害事象［SP0969 試験（SS）］ 45
表 2-11 全治療期間における有害事象発現時の LCM 投与量別で、いずれかの投与量で発現率 5%以上の有害事象［SP848 試験（SS）］ 52
表 2-12 増量期間又は維持期間の各投与期間において、いずれかの投与群で発現率 3%以上の有害事象［SP0969 試験（SS）］ 56
表 2-13 移行期間のいずれかの投与群で発現率 3%以上の有害事象［SP0969 試験（SS）］ 57
表 2-14 増量期間又は維持期間の最初の 70 日間で発現率 5%以上の有害事象［SP848 試験（SS）］ 58

表 2-15　全治療期間で発現率 2%以上の 13 週間ごとの有害事象［SP848 試験（SS）］ 61
表 2-16　治療期間に発現した重篤な有害事象［SP0969 試験（SS）］ 68
表 2-17　2 例以上の被験者に発現した重篤な有害事象［SP848 試験（SS）］ 70
表 2-18　治療期間に発現した重篤な有害事象一覧［SP847 試験（SS）］ 72
表 2-19　治験薬の投与中止に至った有害事象［SP0969 試験（SS）］ 74
表 2-20　治験薬の投与中止に至った有害事象［SP848 試験（SS）］ 76
表 2-21　治験薬の投与中止に至った有害事象［SP847 試験（SS）］ 77
表 2-22　LCM の開発プログラムで定義したその他の重要な有害事象一覧［SP0969 試験（SS）］ 79
表 2-23　全治療期間に発現した発作に関連する有害事象［SP848 試験（SS）］ 82
表 2-24　治療期間に発現した行動に関連する有害事象［SP0969 試験（SS）］ 85
表 3-1　血液学的検査の異常値に関連する有害事象［SP0969 試験（SS）］ 92
表 3-2　血液学的検査の顕著な異常値が認められた被験者の割合［SP848 試験（SS）］ 93
表 3-3　血液学的検査の異常値に関連する有害事象［SP848 試験（SS）］ 94
表 3-4　血液生化学検査の異常値に関連する有害事象［SP0969 試験（SS）］ 97
表 3-5　肝機能検査のベースラインから治療期間の最大値のシフトテーブル［SP0969 試験（SS）］ 100
表 3-6　肝機能検査のベースラインから治療期間の最終来院時のシフトテーブル［SP0969 試験（SS）］ 105
表 3-7　血液生化学検査及び内分泌検査の顕著な異常値が認められた被験者の割合［SP848 試験（SS）］ 111
表 3-8　血液生化学検査及び内分泌検査の異常値に関連する有害事象［SP848 試験（SS）］ 112
表 3-9　肝機能検査のベースラインから全治療期間の最大値のシフトテーブル［SP848 試験（SS）］ 113
表 4-1　バイタルサインの顕著な異常値が認められた被験者の割合［SP848 試験（SS）］ 120
表 4-2　バイタルサインの異常値に関連する有害事象［SP848 試験（SS）］ 121
表 4-3　心電図所見に関連する有害事象［SP0969 試験（SS）］ 125
表 4-4　12 誘導心電図のベースラインからの変化量［SP848 試験（SS）］ 126
表 5-1　年齢グループ別の有害事象発現例数の概要［SP0969 試験（SS）］ 131
表 5-2　年齢グループ別の有害事象発現例数の概要［SP848 試験（SS）］ 132
表 5-3　年齢グループ別の有害事象発現例数の概要［SP847 試験（SS）］ 133
表 5-4　男女別の有害事象発現例数の概要［SP0969 試験（SS）］ 136
表 5-5　男女別の有害事象発現例数の概要［SP848 試験（SS）］ 137
表 5-6　男女別の有害事象発現例数の概要［SP847 試験（SS）］ 137
表 6-1　PSUR の概要 144
表 6-2　製造販売後に報告された器官別大分類別の有害事象 145
表 6-3　製造販売後に小児で 5 件以上報告された「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「傷害、中毒および処置合併症」の有害事象 147
表 6-4　製造販売後に報告された死亡に至った有害事象 148
表 6-5　製造販売後に報告された小児の発育、神経発達、行動及び内分泌系に関連する有害事象 153
表 6-6　製造販売後に報告された失神（意識消失）に関連する有害事象 154
表 6-7　製造販売後に報告された自殺に関連する有害事象 154

表 6-8　製造販売後に報告された肝障害に関連する有害事象 155
表 6-9　製造販売後に報告された心血管障害に関連する有害事象 157
表 6-10　本邦で製造販売後に報告された副作用 158

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容
ALP	Alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	Body mass index：体格指数
CL_{CR}	Creatinine clearance：クレアチニンクリアランス
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale：コロンビア自殺評価スケール
CTD	Common technical document：コモン・テクニカル・ドキュメント
GGT	Gamma-glutamyl transferase：γ-グルタミルトランスフェラーゼ
LCM	Lacosamide：ラコサミド
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
PBO	Placebo：プラセボ
PR	－：心電図上の P 波と R 波の間の時間
PSUR	Periodic Safety Update Reports：定期的安全性最新報告
QRS	－：心電図上の Q 波と S 波の間の時間
QT	－：心電図上の Q 波と T 波の間の時間
QTcB	QT interval corrected for heart rate using the Bazett method：Bazett 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using the Fridericia method：Fridericia 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔
RR	－：心電図上の R 波と R 波の間の時間
SS	Safety Set：安全性解析対象集団
VNS	Vagus nerve stimulation：迷走神経刺激療法

1. 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 緒言及び背景情報

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

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

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

1.1.2 安全性評価に用いた臨床試験の概要

本概要では、部分発作を有する小児てんかん患者の主要な安全性データを記載した。この安全性データには、日本人及び外国人の小児てんかん患者に LCM を投与した時の安全性プロファイルの解析結果を含めた。

安全性評価に用いた臨床試験の概要を表 1-1 に示し、各試験の内容を 1.1.2.1 項、1.1.2.2 項及び 1.1.2.3 項に要約した。また、安全性に関する追加解析を実施し、その結果を再解析（5.3.5.4）に添付した。

表 1-1　臨床的安全性評価試験の概要

試験番号 (資料区分)	実施地域	開発の相 試験デザイン	治験薬、剤形、用法・用量	安全性解析対象集団	治験期間	CTD No. 報告書の種類
SP0969 (評価資料)	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	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 例 PBO 群：172 例	観察期間 8 週間 治療期間 16 週間 (増量期間 6 週間及び維持期間 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	5.3.5.1.1 完全な報告書
SP848 (評価資料)	日本、海外	第 II 相 多施設共同、非盲検、 非対照、長期投与	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)	全集団：137 例 [a)] 日本人集団：46 例 [a)] 外国人集団：91 例 [a)]	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	5.3.5.2.2 第 2 回中間 報告書
SP847 (参考資料)	海外	第 II 相 多施設共同、非盲検、 用量漸増	LCM 経口液剤 (シロップ剤) : 2～12 mg/kg/日 (コホート 1：2～8 mg/kg/日)	全被験者：47 例	最長 13 週間	5.3.5.2.3 完全な報告書

a)　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データ

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

対象集団が異なるため本概要には含めなかった小児てんかん患者を対象としたLCMのその他の臨床試験の概要を表 1-2 に示した。なお、SP1047 試験及び EP0034 試験の詳細は M 2.7.6 項に記載した。

表 1-2　小児てんかん患者を対象としたLCMのその他の臨床試験の概要

試験番号	開発の相	試験の概要	試験の実施状況 [a] (データカットオフ：2017 年 11 月 1 日)
SP1047	第 I 相	小児てんかん患者 (生後 1 ヵ月～17 歳) を対象に、治療薬として市販の LCM 経口製剤を投与した時の薬物動態を評価する多施設共同、非盲検試験	完了
SP0967	第 III 相	部分発作を有する乳幼児てんかん患者 (生後 1 ヵ月～4 歳未満) を対象に、LCM の併用療法における有効性及び安全性を検討する多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 対照、並行群間比較試験	継続中
EP0034	第 III 相	SP0967 試験又は SP0969 試験から移行した部分発作を有する小児てんかん患者 (生後 1 ヵ月～17 歳) を対象に、LCM の併用療法における安全性及び有効性を評価する多施設共同、非盲検、長期継続投与試験	継続中
SP0966	第 II 相	全般発作に関連したてんかん症候群を有する小児てんかん患者 (生後 1 ヵ月～18 歳未満) を対象に、LCM の併用療法における安全性及び有効性を検討する多施設共同、非盲検、探索的試験	継続中
SP0982	第 III 相	コントロールが不十分な全般性強直間代発作を有する小児 (4 歳以上) 及び成人特発性全般てんかん患者を対象に、LCM の併用療法における有効性及び安全性を検討する多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 対照、並行群間比較試験	継続中
EP0012	第 III 相	SP0982 試験から移行したコントロールが不十分な全般性強直間代発作を有する小児 (4 歳以上) 及び成人特発性全般てんかん患者を対象に、LCM の長期併用療法における安全性及び有効性を検討する多施設共同、非盲検、継続投与試験	継続中

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

a)　継続中は、データカットオフ以降に被験者の最終来院が起こる試験と定義した

本概要の付録を 7 項に添付した。

- 付録 1.：SP0969 試験の全有害事象
- 付録 2.：SP848 試験の全有害事象
- 付録 3.：SP847 試験の全有害事象
- 付録 4.：SP0969 試験の重篤な有害事象一覧
- 付録 5.：SP848 試験の重篤な有害事象一覧

- 付録 6.：その他の重要な有害事象の定義

本概要では、製造販売後の安全性データを参考資料としており、海外で販売されている LCM の安全性データを 6 項に記載し、安全性評価に用いた製造販売後副作用データの概要を表 1-3 に示した。更に、本邦の製造販売後の実績を 6 項に記載した。

表 1-3　安全性評価に用いた製造販売後副作用データの概要

概要		CTD No.	資料区分
LCM に関する製造販売後副作用データ	調査期間：2008 年 8 月 29 日～2016 年 8 月 31 日	5.3.6.1 a) 5.3.6.2 b)	参考資料

LCM：ラコサミド

a) 2012 年 9 月 1 日～2015 年 8 月 31 日、2015 年 9 月 1 日～2016 年 2 月 29 日及び 2016 年 3 月 1 日～8 月 31 日の PSUR

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

1.1.2.1　SP0969 試験

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。

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 例が無作為化された。実施地域は、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あった。

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。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（忍容性に応じて治験薬の用量調整が可能）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。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、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。増量期間の最後の 3 日間、治験薬（LCM 又は PBO）の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、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。維持期間中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、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、移行期間へ移行した。EP0034 試験への参加を選択しなかった被験者は、減量期間へ移行した。

維持期間を完了し、EP0034 試験への参加を選択した被験者は、盲検下で 4 週間の移行期間へ移行した。LCM 群の被験者には、移行期間も維持期間と同じ用量を継続して投与した。PBO 群の被験者は、SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）治験実施計画書 Table 7-4 に従い、LCM の投与に切り替えた。

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。また、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実施した。

各被験者の治験薬の投与期間は最長 24 週間であった。治験期間は、30 日間の安全性追跡調査期間を含め、最長 36 週間であった。

1.1.2.2 SP848 試験

SP848 試験は、実施中であり、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によって 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。小児てんかん患者対象の他の LCM の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 歳の外国人の小児てんかん患者を、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、本邦では、部分発作を有する 4～17 歳の日本人の小児てんかん患者約 46 例を本治験に直接登録することを可能とした。実施地域は、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、米国であった。

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）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。

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。

1.1.2.3 SP847 試験

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

本治験は、スクリーニング期間、治療期間及び治験終了期間の 3 つの期間で構成され、投与期間は最長 13 週間であった。本治験に参加した被験者は、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 には生後 1 ヵ月～17 歳の被験者を登録した［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 5～11 歳（11 例）、コホート 5 では生後 1 ヵ月～2 歳未満（12 例）］。

用法・用量はコホートにより異なった。コホート 1 では、最高用量を 8 mg/kg/日とした。コホート 1 の薬物動態を評価し、成人患者の薬物動態と比較した上で、安全性の結果及び LCM の忍容性の臨床的解釈と合わせ、成人に LCM を 400 mg/日で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。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）を超えないようにした。

治療期間では、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 日間の維持投与が可能な用量）まで増量した。LCM の各用量を 5 日間以上維持した後に、次の用量へ増量した。忍容性の問題による減量も可能とした。減量を必要とした場合は、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し、薬物動態用の血漿検体を採取）を満たした被験者は、治験デザインに基づき本治験を中止した。

薬物動態解析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 日間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。本概要では、これらの被験者のうち、4～17 歳の被験者から得られた安全性データを記載した。

1.1.3 測定及び評価

結果は臨床試験ごとに提示した。SP847 試験及び SP848 試験は全被験者のデータを提示し、SP0969 試験では投与群別（PBO 群、LCM 群）にデータを提示した。SP848 試験の集団別（日本人集団、外国人集団、全集団）のデータは、M 2.7.6 項及び SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）に記載した。なお、SP848 試験では、SP847 試験又は他の LCM の臨床試験から本治験に移行した被験者は解析の対象外とし、本治験に直接登録された被験者のみを対象に解析した。

解析対象集団は、試験ごとに定義した。被験者の内訳、人口統計学的特性及び安全性の解析は、安全性解析対象集団（SS）を対象とした。

特記しない限り、すべての結果は、全被験者及び以下のカテゴリー別に示した。

各試験登録時の体重グループ別

- 30 kg 未満
- 30～50 kg 未満
- 50 kg 以上

内因性要因の年齢については、以下のいずれかのカテゴリー別に示した。

3 カテゴリーの年齢グループ別

- 4～12 歳未満
- 12～16 歳未満
- 16 歳以上

2 カテゴリーの年齢グループ別

- 4～12 歳未満
- 12～17 歳以下

ベースラインの併用抗てんかん薬の薬剤数別

- 1 剤
- 2 剤
- 3 剤

過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数別

- 1～3 剤
- 4～6 剤
- 7 剤以上

ベースラインの併用抗てんかん薬の薬剤別

- カルバマゼピン

- ラモトリギン
- レベチラセタム
- バルプロ酸製剤
- トピラマート
- オクスカルバゼピン
- ゾニサミド
- クロバザム

バルプロ酸製剤にはバルプロ酸、バルプロ酸セミナトリウム、バルプロ酸ナトリウム、Ergenyl chrono 及び valpromide を含めた。

各試験で定義した解析期間を用いて解析した。主な解析期間を以下に示した。

- SP847 試験：ベースライン及び治療期間（増量期間）
- SP848 試験：ベースライン及び全治療期間（増量期間+維持期間）
- SP0969 試験：ベースライン及び治療期間（増量期間+維持期間）

特記しない限り、安全性評価項目に使用するベースラインは、治験薬投与開始前の最終測定値と定義した。

被験者の内訳並びに人口統計学的及びベースラインの特性の追加解析については、再解析（5.3.5.4）に示した。

1.1.3.1 安全性評価項目

安全性評価項目は以下のとおりとした。

- 曝露状況
- 有害事象
- 臨床検査
- 12 誘導心電図
- バイタルサイン
- 神経学的検査

SP847 試験総括報告書、SP848 試験第 2 回中間報告書及び SP0969 試験総括報告書に記載の安全性の結果、並びに各試験の追加解析の結果に基づき、LCM の安全性を評価した。

SP848 試験の安全性の結果の一部は、1.1.3 項に示した体重グループ別に加えて、以下の LCM 最頻投与量別に示した。

- 0.0～4.0 mg/kg/日未満
- 4.0～6.0 mg/kg/日未満
- 6.0～8.0 mg/kg/日未満
- 8.0～10.0 mg/kg/日未満
- 10.0～12.0 mg/kg/日未満
- 12.0 mg/kg/日以上

要約表では、最頻投与量を以下のように表示した。

- <4 mg/kg/日：0～4.0 mg/kg/日未満
- 4 mg/kg/日：4.0～6.0 mg/kg/日未満
- 6 mg/kg/日：6.0～8.0 mg/kg/日未満
- 8 mg/kg/日：8.0～10.0 mg/kg/日未満
- 10 mg/kg/日：10.0～12.0 mg/kg/日未満
- ≥12 mg/kg/日：12.0 mg/kg/日以上

最頻投与量のカテゴリーは、SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）解析計画書 3.2.8 項に記載した。

有害事象発現時の投与量別の解析では、以下のカテゴリーを用いた。

- 0 mg/kg/日
- 0.0 mg/kg/日超～4.0 mg/kg/日未満
- 4.0～6.0 mg/kg/日未満
- 6.0～8.0 mg/kg/日未満
- 8.0～10.0 mg/kg/日未満
- 10.0～12.0 mg/kg/日未満
- 12.0 mg/kg/日以上

1.1.3.1.1 曝露状況

被験者ごとの治験薬の総曝露期間は、以下の計算式を用いて算出した。

治験薬最終投与日−治験薬投与開始日+1 日

投与を中断した日数又は投与状況が不明な日数は、差し引かず曝露期間に含めた。治験薬曝露期間の患者・年は、総曝露期間（日）を 365.25 で除した値とした。1 週間は 7 日間とし、週単位の期間は 7 日を乗じて日単位に換算した（例えば、13 週間は 91 日間とした）。13 週間の対象期間に 1 回でも治験薬に曝露した被験者は、13 週間の解析に含めた。同様に、1 年間は 365 日間とし、1 年間の対象期間に 1 回でも治験薬に曝露した被験者は、1 年間の解析に含めた。

各試験の曝露状況の追加解析については、再解析（5.3.5.4）に示した。

1.1.3.1.2 有害事象

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

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

有害事象の因果関係は、SP0969 試験では、治験責任医師が「関連なし（Not related）」又は「関連あり（Related）」のいずれかで評価し、「関連あり」の有害事象を治験薬との因果関係が否定できない有害事象として取り扱った。SP848 試験及び SP847 試験では、治験責任医師が「関連なし（Not related）」、「おそらく関連なし（Unlikely related）」、「どちらともいえない（Possibly related）」、「関連あり（Related）」の 4 段階で評価し、このうち「どちらともいえない」、「関連あり」の有害事象を治験薬との因果関係が否定できない有害事象として取り扱った。

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

1.1.3.1.2.1 LCM の開発プログラムで定義したその他の重要な有害事象

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

その他の重要な有害事象の定義を表 1-4 に示した。

表 1-4　その他の重要な有害事象の定義

分類	MedDRA 基本語
肝毒性に関連する有害事象	中毒性肝炎、肝毒性
心臓及び心電図に関連する有害事象	完全房室ブロック、第二度房室ブロック、徐脈性不整脈、徐脈、心臓ペースメーカー挿入、心房細動、心房粗動、洞性徐脈、心室性頻脈、心室細動、心拍数減少、洞不全症候群
自殺に関連する有害事象	自殺既遂、希死念慮を有するうつ病、自殺行為、自殺念慮、自殺企図、故意の自傷行為、自傷行動、自傷念慮、企図的過量投与、故意の中毒
その他の有害事象	失神、意識消失

事象名：MedDRA ver. 16.1

LCM の開発プログラムで定義したその他の重要な有害事象の結果は、2.1.4.2 項に示した。

1.1.3.1.2.2　　器官又は症候群別の有害事象の解析

申請する適応症又は対象集団に関連する有害事象を合わせて解析するため、有害事象の分類を事前に定義した。有害事象の分類と、これらの分類の具体的な MedDRA 用語の概要を 7 項付録 6 に添付した。

各試験の有害事象の追加解析については、再解析（5.3.5.4）に示した。

1.1.3.1.3　　臨床検査値

血液学的検査、血液生化学検査（肝機能検査を含む）、尿検査及び内分泌検査は、各試験の治験手順のスケジュール表に従って実施した。尿検査は 5 歳以上の被験者のみを対象に実施した。

各試験の治験実施計画書で規定した臨床検査項目について、臨床検査値を要約した。

臨床検査の顕著な異常値の基準を規定し、ベースラインで基準に該当しないが、治験薬投与中又は投与後の治験終了時点までの規定来院又は規定外来院時に基準に該当した値を、治験薬投与開始後の顕著な異常値と定義した。顕著な異常値の基準は、再解析（5.3.5.4）解析計画書 6.2 項に記載した。臨床検査の顕著な異常値の結果として、ベースライン後の各来院時及び最終来院時における顕著な異常値が認められた被験者数及びその割合、並びに顕著な異常値の最小値及び最大値を示した。被験者の割合は、各来院で測定値が得られた被験者数を母数として算出した。

各試験の臨床検査値の追加解析については、再解析（5.3.5.4）に示した。

1.1.3.1.4　　12 誘導心電図

12 誘導心電図では、ベースラインは、治験薬投与開始前に得られたすべての読影可能な 12 誘導心電図の平均値と定義した。ベースライン後の各来院時の結果は、当該来院時に実施したすべての読影可能な 12 誘導心電図の平均値で示した。

規定外来院の 12 誘導心電図の異常値は、直前の規定来院で異常値が認められていなかった場合に、直前の規定来院に含めて要約した。12 誘導心電図の異常値の基準を規定し、ベースラインで

基準に該当しないが、治療期間（全治療期間）の規定来院又は規定外来院時に基準に該当した値を、治験薬投与開始後の異常値と定義した。異常値の基準は、再解析（5.3.5.4）解析計画書 Table 4-1 に示した。

各試験の 12 誘導心電図の追加解析については、再解析（5.3.5.4）に示した。

1.1.3.1.5 バイタルサイン

各試験の治験実施計画書に規定されたバイタルサイン、体重、身長及び BMI のそれぞれの値を要約した。

バイタルサインの顕著な異常値の基準を規定し、治験薬投与中又は投与後の治験終了時点までの規定来院又は規定外来院時に基準に該当した値を、顕著な異常値と定義した。顕著な異常値の基準は、再解析（5.3.5.4）解析計画書 Table 4-2 に示した。

各試験のバイタルサインの追加解析については、再解析（5.3.5.4）に示した。

1.1.3.2 中間解析

中間解析は実施しなかった。

1.2 全般的な曝露状況

1.2.1 SP0969 試験

LCM 群での治験薬の曝露期間、最高投与量及び最頻投与量を体重グループ別に表 1-5 に示した。

表 1-5 治験薬の曝露期間、最高投与量及び最頻投与量［SP0969 試験（SS）］

	30 kg 未満 N=61	30～50 kg 未満 N=46	50 kg 以上 N=64	合計 N=171
曝露期間 (日)				
平均値 ± 標準偏差	131.62 ± 28.18	136.59 ± 17.87	131.14 ± 31.16	132.78 ± 27.02
中央値	141.00	141.00	141.00	141.00
最小値 – 最大値	1.0 – 156.0	35.0 – 145.0	7.0 – 146.0	1.0 – 156.0
最高投与量 (mg/kg/日)				
平均値 ± 標準偏差	10.39 ± 2.10	7.35 ± 1.29	6.19 ± 1.29	8.00 ± 2.45
中央値	12.00	8.00	6.40	8.00
最小値 – 最大値	2.0 – 12.0	1.0 – 8.0	1.9 – 8.0	1.0 – 12.0
最頻投与量 (mg/kg/日)				
平均値 ± 標準偏差	9.93 ± 2.75	7.22 ± 1.32	5.82 ± 1.59	7.66 ± 2.69
中央値	12.00	8.00	6.00	8.00
最小値 – 最大値	2.0 – 12.0	1.0 – 8.0	0.9 – 8.0	0.9 – 12.0

注：曝露期間（日）は、「治験薬の最終投与日」－「治験薬の初回投与日」+1 で算出した

再解析（5.3.5.4）Table 7.3.2

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

1.2.2 SP848 試験

全集団での治験薬の曝露期間、最高投与量及び最頻投与量を体重グループ別に表 1-6 に示した。また、全集団における曝露期間別の治験薬の曝露状況を体重グループ別に表 1-7 に示した。集団別（日本人集団、外国人集団）の結果は、体重グループ別に M 2.7.6 項に記載した。

表 1-6 治験薬の曝露期間、最高投与量及び最頻投与量［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
曝露期間 (日)				
平均値 ± 標準偏差	544.6 ± 326.7	651.0 ± 232.8	624.4 ± 235.2	601.1 ± 277.2
中央値	685.0	706.0	702.0	702.0
最小値 – 最大値	1 – 1001	42 – 990	92 – 951	1 – 1001
最高投与量 (mg/kg/日)				
平均値 ± 標準偏差	10.0 ± 2.6	10.7 ± 2.4	7.7 ± 2.2	9.6 ± 2.7
中央値	10.3	11.1	8.4	10.0
最小値 – 最大値	2 – 16	4 – 17	3 – 11	2 – 17
最頻投与量 (mg/kg/日)				
平均値 ± 標準偏差	8.8 ± 3.0	9.0 ± 2.6	6.8 ± 2.2	8.3 ± 2.8
中央値	8.7	9.2	7.1	8.2
最小値 – 最大値	2 – 16	3 – 17	2 – 11	2 – 17

注：曝露期間（日）は、「治験薬の最終投与日」－「治験薬の初回投与日」+1 で算出した

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 10.5

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

表 1-7　治験薬の曝露状況［SP848 試験（SS）］

曝露期間	全集団 N=137							
	30 kg 未満		30～50 kg 未満		50 kg 以上		合計	
	例数 (%)	患者・年	例数 (%)	患者・年	例数 (%)	患者・年	例数 (%)	患者・年
>0 週	55 (100)	82.0	45 (100)	80.2	37 (100)	63.2	137 (100)	225.5
>26 週	42 (76.4)	78.8	41 (91.1)	79.3	35 (94.6)	62.6	118 (86.1)	220.6
>52 週	36 (65.5)	74.5	39 (86.7)	77.8	32 (86.5)	61.0	107 (78.1)	213.3
>78 週	32 (58.2)	69.7	36 (80.0)	74.1	27 (73.0)	55.7	95 (69.3)	199.5
>104 週	20 (36.4)	47.5	15 (33.3)	34.2	10 (27.0)	23.2	45 (32.8)	104.9

注 1：曝露期間（日）は、「治験薬の最終投与日」−「治験薬の初回投与日」+1 で算出した

注 2：患者・年は、総曝露期間（日）を 365.25 で除した値と定義した

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 10.1

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

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

1.2.3　SP847 試験

治験薬の曝露期間、最高投与量及び最頻投与量を体重グループ別に表 1-8 に示した。

表 1-8　治験薬の曝露期間、最高投与量及び最頻投与量［SP847 試験（SS）］

	30 kg 未満 N=17	30～50 kg 未満 N=9	50 kg 以上 N=6	合計 N=32
曝露期間 (日)				
平均値 ± 標準偏差	42.06 ± 12.09	39.00 ± 9.75	37.33 ± 9.87	40.31 ± 10.93
中央値	43.00	36.00	36.00	39.50
最小値 – 最大値	28.0 – 75.0	27.0 – 54.0	27.0 – 53.0	27.0 – 75.0

注：曝露期間（日）は、「治験薬の最終投与日」−「治験薬の初回投与日」+1 で算出した

再解析（5.3.5.4）Table 7.3.1

表 1-8　治験薬の曝露期間、最高投与量及び最頻投与量［SP847 試験（SS）］（続き）

	30 kg 未満 N=17	30～50 kg 未満 N=9	50 kg 以上 N=6	合計 N=32
最高投与量 (mg/kg/日)				
平均値 ± 標準偏差	10.00 ± 2.12	8.89 ± 1.45	9.00 ± 3.29	9.50 ± 2.21
中央値	10.00	8.00	10.00	10.00
最小値 – 最大値	6.0 – 12.0	8.0 – 12.0	4.0 – 12.0	4.0 – 12.0
最頻投与量 (mg/kg/日)				
平均値 ± 標準偏差	4.82 ± 3.17	6.44 ± 2.96	2.33 ± 0.82	4.81 ± 3.08
中央値	4.00	6.00	2.00	4.00
最小値 – 最大値	2.0 – 10.0	2.0 – 10.0	2.0 – 4.0	2.0 – 10.0

注：曝露期間（日）は、「治験薬の最終投与日」−「治験薬の初回投与日」+1 で算出した

再解析（5.3.5.4）Table 7.3.1

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

1.2.4　被験者の内訳

1.2.4.1　SP0969 試験

SP0969 試験の被験者の内訳及び中止理由は M 2.7.3.3.1.2 項に記載した。

1.2.4.2　SP848 試験

SP848 試験の被験者の内訳及び中止理由は M 2.7.3.3.1.2 項に記載した。

1.2.4.3　SP847 試験

被験者の内訳及び中止理由を体重グループ別に表 1-9 に示した。

表 1-9　被験者の内訳及び中止理由［SP847 試験（SS）］

	30 kg 未満 N=17	30～50 kg 未満 N=9	50 kg 以上 N=6	合計 N=32
	例数 (%)			
登録例	17 (100)	9 (100)	6 (100)	32 (100)
完了例	10 (58.8)	3 (33.3)	2 (33.3)	15 (46.9)
中止例	7 (41.2)	6 (66.7)	4 (66.7)	17 (53.1)

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 1.1.1

表 1-9　被験者の内訳及び中止理由［SP847 試験（SS）］（続き）

	30 kg 未満 N=17	30～50 kg 未満 N=9	50 kg 以上 N=6	合計 N=32
	例数 (%)			
中止理由				
有害事象	6 (35.3)	5 (55.6)	3 (50.0)	14 (43.8)
効果不十分	1 (5.9)	0	0	1 (3.1)
治験実施計画書逸脱	0	0	0	0
追跡不能	0	0	0	0
同意撤回	0	0	0	0
その他	0	1 (11.1)	1 (16.7)	2 (6.3)

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 1.1.1

本治験に登録された 4 歳以上の被験者は 32 例であり、体重グループ別では 30 kg 未満の被験者の割合が最も高かった（53.1%）。治験を完了した被験者は 15 例（46.9%）であった。

本治験では、LCM の投与量を 1 週間間隔で 2 mg/kg/日ずつ増量し、忍容性の問題による減量も可能とした。減量を必要とした場合は、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し、薬物動態用の血漿検体を採取）を満たした被験者は、治験デザインに基づき、本治験を中止した。治験を中止した被験者は、長期投与試験（SP848 試験）に参加し、本治験の最終投与量で、LCM を継続投与することを可能とした。治験を中止した被験者は 17 例（53.1%）であり、一部はこの規定による中止であった。最も多かった中止理由は有害事象（14 例、43.8%）であり、次いでその他（2 例、6.3%）、効果不十分（1 例、3.1%）であった。

1.3　治験対象集団の人口統計学的及びその他の特性

1.3.1　人口統計学的特性

1.3.1.1　SP0969 試験

SP0969 試験の人口統計学的特性は M 2.7.3.3.1.3.1 項に記載した。

1.3.1.2　SP848 試験

SP848 試験の人口統計学的特性は M 2.7.3.3.1.3.1 項に記載した。

1.3.1.3　SP847 試験

人口統計学的特性を体重グループ別に表 1-10 に示した。

表 1-10　人口統計学的特性［SP847 試験（SS）］

	30 kg 未満 N=17	30～50 kg 未満 N=9	50 kg 以上 N=6	合計 N=32
年齢 (歳) [a)]				
平均値 ± 標準偏差	6.54 ± 2.11	11.75 ± 2.94	14.97 ± 2.08	9.59 ± 4.16
中央値	5.97	11.59	15.31	9.28
最小値 – 最大値	4.2 – 10.1	8.0 – 16.0	11.4 – 17.0	4.2 – 17.0
性別、例数 (%)				
男性	12 (70.6)	2 (22.2)	4 (66.7)	18 (56.3)
女性	5 (29.4)	7 (77.8)	2 (33.3)	14 (43.8)
体重 (kg)				
平均値 ± 標準偏差	21.69 ± 3.95	41.84 ± 7.15	59.40 ± 8.51	34.43 ± 16.08
中央値	21.40	45.00	57.20	28.15
最小値 – 最大値	14.9 – 28.2	30.4 – 48.9	51.3 – 72.4	14.9 – 72.4
身長 (cm)				
平均値 ± 標準偏差	115.54 ± 10.08	144. 92 ± 13.71	160.62 ± 11.55	132.25 ± 21.86
中央値	117.00	145.00	161.95	126.40
最小値 – 最大値	101.6 – 131.1	124.0 – 169.0	146.0 – 174.0	101.6 – 174.0
BMI (kg/m^2)				
平均値 ± 標準偏差	16.16 ± 1.41	19.89 ± 1.83	23.12 ± 2.88	18.51 ± 3.30
中央値	16.00	19.80	24.00	17.85
最小値 – 最大値	13.6 – 18.5	16.8 – 22.5	17.4 – 25.2	13.6 – 25.2
人種、例数 (%)				
白人	13 (76.5)	6 (66.7)	4 (66.7)	23 (71.9)
黒人	3 (17.6)	2 (22.2)	2 (33.3)	7 (21.9)
アジア人	1 (5.9)	0	0	1 (3.1)
アメリカ先住民／アラスカ先住民	0	0	0	0
その他／混血	0	1 (11.1)	0	1 (3.1)
民族、例数 (%)				
ヒスパニック又はラテン系	4 (23.5)	4 (44.4)	2 (33.3)	10 (31.3)
ヒスパニック又はラテン系以外	13 (76.5)	5 (55.6)	4 (66.7)	22 (68.8)

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 2.2.1

全被験者の平均年齢は 9.59 歳（範囲：4.2～17.0 歳）であり、性別の割合は男性が 56.3%であった。人種は白人（71.9%）、民族はヒスパニック又はラテン系以外（68.8%）が多かった。平均体重は 34.43 kg、平均身長は 132.25 cm、平均 BMI は 18.51 kg/m^2 であった。

1.3.2　ベースラインの特性

1.3.2.1　SP0969 試験

SP0969 試験のベースラインの特性は M 2.7.3.3.1.3.2 項に記載した。

1.3.2.2 SP848 試験

SP848 試験のベースラインの特性は M 2.7.3.3.1.3.2 項に記載した。

1.3.2.3 SP847 試験

ベースラインの特性を体重グループ別に表 1-11 に示した。

表 1-11 ベースラインの特性［SP847 試験（SS）］

	30 kg 未満 N=17	30～50 kg 未満 N=9	50 kg 以上 N=6	合計 N=32
罹病期間 (年) [a)]				
平均値 ± 標準偏差	5.16 ± 2.54	7.22 ± 4.63	6.01 ± 3.55	5.90 ± 3.42
中央値	4.91	7.28	6.28	5.45
最小値 – 最大値	0.7 – 9.7	0.6 – 15.3	2.1 – 10.9	0.6 – 15.3
発症年齢 (歳)				
平均値 ± 標準偏差	1.38 ± 1.36	4.54 ± 3.59	8.96 ± 5.12	3.69 ± 4.12
中央値	0.65	5.72	9.26	1.70
最小値 – 最大値	0.1 – 4.9	0.1 – 9.8	3.1 – 14.8	0.1 – 14.8
VNS、例数 (%)				
使用	3 (17.6)	2 (22.2)	0	5 (15.6)
埋込みなし、又は埋込みしているが使用せず	14 (82.4)	6 (66.7)	6 (100)	26 (81.3)
埋込みなし	14 (82.4)	6 (66.7)	6 (100)	26 (81.3)
埋込みしているが使用せず	0	0	0	0
不明	0	1 (11.1)	0	1 (3.1)
過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数、例数 (%)				
0 剤	1 (5.9)	2 (22.2)	0	3 (9.4)
1～3 剤	8 (47.1)	2 (22.2)	5 (83.3)	15 (46.9)
4～6 剤	4 (23.5)	4 (44.4)	0	8 (25.0)
7 剤以上	4 (23.5)	1 (11.1)	1 (16.7)	6 (18.8)
部分発作の発作型分類、例数 (%)				
部分発作	17 (100)	9 (100)	6 (100)	32 (100)
単純部分発作	4 (23.5)	2 (22.2)	1 (16.7)	7 (21.9)
複雑部分発作	14 (82.4)	9 (100)	6 (100)	29 (90.6)
二次性全般化発作	10 (58.8)	6 (66.7)	4 (66.7)	20 (62.5)

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

再解析（5.3.5.4）Table 2.2.1、Table 4.1.1、Table 4.2.1、Table 5.1.1

全被験者の平均罹病期間は 5.90 年（範囲 : 0.6～15.3 年）であり、平均発症年齢は 3.69 歳（範囲 : 0.1～14.8 歳）であった。過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数では、1～3 剤の被験者が多かった（46.9%）。ほとんどの被験者は迷走神経刺激療法（VNS）を受けていなかった（81.3%）。体重グループ別では、予測どおりに、30 kg 未満の被験者の平均発症年齢（1.38 歳）は、30～50 kg 未満（4.54 歳）及び 50 kg 以上（8.96 歳）に比べて低く、平均罹病期間も 30 kg 未満（5.16 年）が、30～50 kg 未満（7.22 年）及び 50 kg 以上（6.01 年）に比べて短かった。

1.3.3 既往歴（てんかんを除く）

1.3.3.1 SP0969 試験

既往歴（てんかんを除く）を投与群及び体重グループ別に再解析（5.3.5.4）Table 3.1.2 に示した。なお、既往歴は、本治験登録時までに消失していた徴候／症状とした。

PBO 群では、既往歴（てんかんを除く）があった被験者の割合は 32.6%であった。体重グループ別では、50 kg 以上で最も高く（40.0%）、30～50 kg 未満では 33.3%、30 kg 未満では 23.1%であった。体重グループ間で被験者の割合の差が顕著であった器官別大分類は「神経系障害」及び「傷害、中毒および処置合併症」であった。「神経系障害」の既往歴を有していた被験者の割合は、30 kg 未満では 17.3%であり、30～50 kg 未満及び 50 kg 以上（いずれも 5.0%）に比べて高かった。「傷害、中毒および処置合併症」の既往歴を有していた被験者の割合は、30 kg 未満では 1.9%であり、30～50 kg 未満（11.7%）及び 50 kg 以上（10.0%）に比べて低かった。PBO 群で最も多い既往歴は、肺炎、扁桃炎及び上気道感染（各 2.3%）であった。

LCM 群では、既往歴（てんかんを除く）があった被験者の割合は 33.9%であった。体重グループ別では、30 kg 未満で 31.1%、30～50 kg 未満で 37.0%及び 50 kg 以上で 34.4%であり、各体重グループで同程度であった。各器官別大分類の被験者の割合も、各体重グループでおおむね同程度であった。LCM 群で最も多い既往歴は肺炎（2.9%）であった。

1.3.3.2 SP848 試験

SP848 試験では、既往歴（てんかんを除く）を登録前に消失した徴候／症状としたが、てんかんに関連する徴候／症状が含まれている可能性があった。以下の一覧及び要約表を、SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）に示した。

- 既往歴及び合併症（いずれもてんかんを除く）の被験者ごとの一覧（Listing 2.3.2）
- すべての既往歴及び合併症（いずれもてんかんを除く）の用語集（Listing 2.3.1）
- 既往歴（てんかんを除く）の要約表（Table 4.1）
- 手術歴の被験者ごとの一覧（Listing 2.4）

更に、集団別（日本人集団と外国人集団の比較）の既往歴（てんかんを除く）の考察は SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）に記載した。

全集団では、65 例（47.4%）に既往歴（てんかんを除く）があった。最も多い器官別大分類は「感染症および寄生虫症」（25 例、18.2%）であり、次いで「神経系障害」及び「呼吸器、胸郭および

縦隔障害」（各 16 例、11.7%）、並びに「胃腸障害」（11 例、8.0%）であった。最も多い既往歴は脳炎（5 例、3.6%）であった。

体重グループ別では、30 kg 未満で最も高く（54.5%）、次いで 50 kg 以上（43.2%）及び 30～50 kg 未満（42.2%）であった。体重グループ間で被験者の割合の差が顕著であった器官別大分類は「感染症および寄生虫症」であり、30 kg 未満では 27.3%、30～50 kg 未満では 15.6%及び 50 kg 以上では 8.1%であった。

1.3.3.3 SP847 試験

既往歴（てんかんを除く）を体重グループ別に再解析（5.3.5.4）Table 3.1.1 に示した。なお、既往歴は、本治験登録時までに消失していた徴候／症状とした。

全被験者では、28 例（87.5%）に、既往歴（てんかんを除く）があった。体重グループ別では、50 kg 以上で最も低く（83.3%）、30 kg 未満では 88.2%、30～50 kg 未満では 88.9%であった。最も多い器官別大分類は「神経系障害」（12 例、37.5%）であり、次いで「感染症および寄生虫症」（10 例、31.3%）及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（6 例、18.8%）であった。最も多い既往歴は、てんかん重積状態（5 例、15.6%）であった。

1.3.4 合併症

1.3.4.1 SP0969 試験

合併症（てんかんを除く）を投与群及び体重グループ別に再解析（5.3.5.4）Table 3.2.2 に示した。なお、合併症は、試験登録時点で継続していた徴候／症状とした。

PBO 群では、合併症（てんかんを除く）があった被験者の割合は 62.8%であった。体重グループ別では、30 kg 未満で最も高く（69.2%）、30～50 kg 未満では 58.3%、50 kg 以上では 61.7%であった。体重グループ間で被験者の割合の差が顕著であった器官別大分類は「先天性、家族性および遺伝性障害」、「感染症および寄生虫症」、「臨床検査」、「筋骨格系および結合組織障害」及び「代謝および栄養障害」であった。これらの器官別大分類のうち、被験者の割合が 50 kg 以上で 30 kg 未満及び 30～50 kg 未満に比べて低かった器官別大分類は「先天性、家族性および遺伝性障害」（16.7% vs. 32.7%及び 26.7%）であった。被験者の割合が 30 kg 未満で 30～50 kg 未満及び 50 kg 以上に比べて高かった器官別大分類は「感染症および寄生虫症」（7.7% vs. 0%及び 1.7%）、「臨床検査」（7.7% vs. 0%及び 0%）及び「筋骨格系および結合組織障害」（15.4% vs. 3.3%及び 1.7%）であった。被験者の割合が 50 kg 以上で 30 kg 未満及び 30～50 kg 未満に比べて高かった器官別大分類は「代謝および栄養障害」（13.3% vs. 1.9%及び 11.7%）であった。PBO 群で最も多い合併症は、精神遅滞（14.5%）であった。

LCM 群では、合併症（てんかんを除く）があった被験者の割合は 61.4%であった。体重グループ別では、30 kg 未満で 60.7%、30～50 kg 未満で 63.0%及び 50 kg 以上で 60.9%であり、各グループで同程度であった。各器官別大分類別の被験者の割合も、各体重グループでおおむね同程度であった。PBO 群と同様に、LCM 群でも最も多い合併症は、精神遅滞（12.9%）であった。

1.3.4.2 SP848 試験

合併症（てんかんを除く）を集団、年齢グループ及び体重グループ別に SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 4.2 に示した。また、集団別（日本人集団と外国人集団の比較）の合併症の考察は SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）に記載した。

全集団では、ほとんどの被験者（120 例、87.6%）に合併症（てんかんを除く）があった。最も多い器官別大分類は「神経系障害」（70 例、51.1%）であった。最も多い合併症は、便秘（22 例、16.1%）であり、次いで精神遅滞（21 例、15.3%）であった。

合併症（てんかんを除く）があった被験者の割合は、各体重グループで同程度であった（83.8%～92.7%）。各合併症の被験者の割合も、各体重グループでおおむね同程度であった。

1.3.4.3 SP847 試験

合併症（てんかんを除く）を体重グループ別に再解析（5.3.5.4）Table 3.2.1 に示した。

全被験者 32 例（100%）に合併症（てんかんを除く）があった。最も多い器官別大分類は「神経系障害」（26 例、81.3%）であった。最も多い合併症は、発育遅延（16 例、50.0%）であった。各体重グループの被験者数が不均衡であったため（30 kg 未満：17 例、30～50 kg 未満：9 例、50 kg 以上：6 例）、体重グループ別の合併症について結論付けることはできなかった。

1.3.5 併用薬

1.3.5.1 SP0969 試験

1.3.5.1.1 併用薬（抗てんかん薬を除く）

全被験者で 5%以上の被験者が併用していた薬剤（抗てんかん薬以外）を、投与群及び体重グループ別に再解析（5.3.5.4）Table 5.4.3 に示した。

PBO 群では、抗てんかん薬以外の薬剤を併用していた被験者の割合は 34.3%であった。最も多く併用された薬剤は、鎮痛薬（16.3%）であった。体重グループ別では、鎮痛薬が併用された被験者の割合は、50 kg 以上（21.7%）では 30 kg 未満（11.5%）及び 30～50 kg 未満（15.0%）に比べて高かった。また、全身用抗菌薬が併用された被験者の割合は、30 kg 未満（23.1%）では 30～50 kg 未満（11.7%）及び 50 kg 以上（13.3%）に比べて高かった。

LCM 群では、抗てんかん薬以外の薬剤を併用していた被験者の割合は 35.1%であった。最も多く併用された薬剤は、全身用抗菌薬（15.8%）であった。鎮痛薬が併用された被験者の割合は、LCM 群では 13.5%であり、体重カテゴリー別では、30 kg 未満（21.3%）では 30～50 kg 未満（8.7%）及び 50 kg 以上（9.4%）に比べて高かった。全身用抗菌薬が併用された被験者の割合も、30 kg 未満（26.2%）では 30～50 kg 未満（6.5%）及び 50 kg 以上（12.5%）に比べて高かった。

1.3.5.1.2 併用抗てんかん薬

SP0969 試験において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は M 2.7.3.3.1.3.3 項に記載した。

1.3.5.2 SP848 試験

1.3.5.2.1 併用薬（抗てんかん薬を除く）

以下の一覧及び要約表を、SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）に示した。

- 前治療薬及び併用薬（いずれも抗てんかん薬を除く）の被験者ごとの一覧（Listing 2.7.2）
- 前治療薬及び併用薬（いずれも抗てんかん薬を除く）の用語集（Listing 2.7.1）
- 全治療期間に併用された薬剤（抗てんかん薬を除く）の要約表（Table 6.5）

更に、集団別（日本人集団と外国人集団の比較）の併用薬（抗てんかん薬を除く）の考察は SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）に記載した。

全集団では、ほとんどの被験者（125 例、91.2%）が、全治療期間に抗てんかん薬以外の薬剤を併用していた。多く併用された薬剤は、全身用抗菌薬（65 例、47.4%）、鎮痛薬（63 例、46.0%）、咳と感冒用製剤（53 例、38.7%）、及び抗炎症と抗リウマチ製剤（46 例、33.6%）であった。全治療期間で併用された抗てんかん薬以外の薬剤は体重グループ間でばらつきがあった。

1.3.5.2.2 併用抗てんかん薬

SP848 試験においていずれかの集団で 5%以上の被験者が併用していた抗てんかん薬は M 2.7.3.3.1.3.3 項に記載した。

1.3.5.3 SP847 試験

1.3.5.3.1 併用薬（抗てんかん薬を除く）

5%以上の被験者が併用していた薬剤（抗てんかん薬を除く）を体重グループ別に再解析（5.3.5.4）Table 5.4.1 に示した。

全被験者では、抗てんかん薬以外の薬剤を併用していた被験者の割合は 87.5%であった。最も多く併用された薬剤は、精神抑制薬（59.4%）であった。併用された抗てんかん薬以外の薬剤は体重グループ間でばらつきがあったが、各体重グループの被験者数が不均衡であったため（30 kg 未満：17 例、30～50 kg 未満：9 例、50 kg 以上：6 例）、結論付けることはできなかった。

1.3.5.3.2 併用抗てんかん薬

治療期間に併用された抗てんかん薬を体重グループ別に再解析（5.3.5.4）Table 5.3.1 に示した。

全被験者（100%）が抗てんかん薬を併用していた。最も多く併用された抗てんかん薬はラモトリギン（50.0%）であり、次いでレベチラセタム（43.8%）であった。併用された抗てんかん薬は体重グループ間でばらつきがあったが、各体重グループの被験者数が不均衡であったため（30 kg 未満：17 例、30～50 kg 未満：9 例、50 kg 以上：6 例）、結論付けることはできなかった。

2. 有害事象

2.1 有害事象の解析

2.1.1 比較的よくみられる有害事象

2.1.1.1 有害事象の発現例数の概要

2.1.1.1.1 SP0969 試験

有害事象発現例数の概要を投与群及び体重グループ別に表 2-1 に示した。

表 2-1　有害事象発現例数の概要［SP0969 試験（SS）］

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

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

再解析（5.3.5.4）Table 9.1.2

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

LCM 群では、122 例（71.3%）に 504 件の有害事象が認められた。重篤な有害事象は 11 例（6.4%）に認められ、このうち治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象が 1 例（0.6%）に認められた（7 項付録 4）。治験薬の投与中止に至った有害事象は 7 例（4.1%）に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 58 例（33.9%）に、高度の有害事象は 6 例（3.5%）に認められた。有害事象の発現率に体重グループ別による違いは認められなかった。

いずれの投与群でも死亡は認められなかった。

2.1.1.1.2 SP848 試験

全集団での有害事象発現例数の概要を体重グループ別に表 2-2 に示した。集団別（日本人集団と外国人集団の比較）の考察は 5.1.2 項に示した。

表 2-2 有害事象発現例数の概要［SP848 試験（SS）］

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

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

全集団では、135 例（98.5%）に 1446 件の有害事象が認められた。重篤な有害事象は 33 例（24.1%）に 92 件認められ、このうち治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象が 5 例（3.6%）に 8 件認められた（2.1.3.2 項）。治験薬の投与中止に至った有害事象は 8 例（5.8%）に 8 件、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 77 例（56.2%）に 287 件、高度の有害事象は 16 例（11.7%）に 27 件認められた。

第 2 回データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点までに、SP848 試験に直接登録された被験者では死亡は認められなかったが、SP0966 試験から移行した全般発作を有する 1 例で死亡が報告された。死因は不明で、治験薬との因果関係は関連なしと評価された。なお、本被験者は、SP848 試

験に直接登録された被験者ではなかったことから、第 2 回中間報告書のデータベースには含まれていない。

体重グループ別の有害事象の発現率は、30 kg 未満が 100%、30～50 kg 未満が 95.6%及び 50 kg 以上が 100%であった。重篤な有害事象の発現率は、30 kg 未満が 20.0%（11 例）、30～50 kg 未満が 28.9%（13 例）及び 50 kg 以上が 24.3%（9 例）であり、30 kg 未満と比べて 30～50 kg 未満及び 50 kg 以上で高かった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、いずれの体重グループでも同程度（5.4%～6.7%）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、30 kg 未満が 49.1%（27 例）、30～50 kg 未満が 64.4%（29 例）及び 50 kg 以上が 56.8%（21 例）であり、体重グループ間でばらつきがあった。高度の有害事象の発現率は、30 kg 未満が 3.6%（2 例）、30～50 kg 未満が 24.4%（11 例）及び 50 kg 以上が 8.1%（3 例）であり、30～50 kg 未満で高かった。

2.1.1.1.3 SP847 試験

有害事象発現例数の概要を体重グループ別に表 2-3 に示した。

表 2-3 有害事象発現例数の概要［SP847 試験（SS）］

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

再解析（5.3.5.4）Table 9.1.1

全被験者では、28 例（87.5%）に 118 件の有害事象が認められた。重篤な有害事象は 3 例（9.4%）に認められ、このうち治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象が 1 例（3.1%）に認められた（2.1.3.3 項）。治験薬の投与中止に至った有害事象は 15 例（46.9%）に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 22 例（68.8%）に認められた。高度の有害事象及び死亡は認められなかった。

体重グループ別では、重篤な有害事象の発現率は、30 kg 未満が 17.6%、30～50 kg 未満及び 50 kg 以上はいずれも 0%であり、30 kg 未満で高かった。

2.1.1.2 比較的よくみられる有害事象

2.1.1.2.1 SP0969 試験

いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象を投与群及び体重グループ別に表 2-4 に示した。

表 2-4　いずれかの投与群で発現率 2%以上の有害事象［SP0969 試験（SS）］

器官別大分類 基本語	PBO 群				LCM 群			
	30 kg 未満 N=52	30～50 kg 未満 N=60	50 kg 以上 N=60	合計 N=172	30 kg 未満 N=61	30～50 kg 未満 N=46	50 kg 以上 N=64	合計 N=171
	例数 (%) [件数]							
すべての有害事象	31 (59.6) [105]	41 (68.3) [154]	40 (66.7) [122]	112 (65.1) [381]	44 (72.1) [166]	37 (80.4) [155]	41 (64.1) [183]	122 (71.3) [504]
耳および迷路障害	0	1 (1.7) [1]	2 (3.3) [2]	3 (1.7) [3]	2 (3.3) [2]	3 (6.5) [6]	3 (4.7) [5]	8 (4.7) [13]
回転性めまい	0	0	2 (3.3) [2]	2 (1.2) [2]	1 (1.6) [1]	2 (4.3) [4]	3 (4.7) [5]	6 (3.5) [10]
眼障害	1 (1.9) [2]	1 (1.7) [1]	7 (11.7) [11]	9 (5.2) [14]	4 (6.6) [5]	4 (8.7) [6]	8 (12.5) [13]	16 (9.4) [24]
複視	0	0	4 (6.7) [7]	4 (2.3) [7]	1 (1.6) [2]	3 (6.5) [3]	4 (6.3) [5]	8 (4.7) [10]
胃腸障害	9 (17.3) [14]	10 (16.7) [18]	12 (20.0) [25]	31 (18.0) [57]	15 (24.6) [28]	12 (26.1) [23]	12 (18.8) [29]	39 (22.8) [80]
嘔吐	5 (9.6) [7]	4 (6.7) [6]	3 (5.0) [4]	12 (7.0) [17]	7 (11.5) [8]	6 (13.0) [10]	4 (6.3) [5]	17 (9.9) [23]
下痢	1 (1.9) [1]	4 (6.7) [6]	4 (6.7) [6]	9 (5.2) [13]	4 (6.6) [4]	2 (4.3) [3]	2 (3.1) [8]	8 (4.7) [15]
悪心	1 (1.9) [1]	1 (1.7) [1]	5 (8.3) [6]	7 (4.1) [8]	1 (1.6) [1]	4 (8.7) [4]	1 (1.6) [1]	6 (3.5) [6]
腹痛	1 (1.9) [1]	2 (3.3) [2]	2 (3.3) [2]	5 (2.9) [5]	0	1 (2.2) [1]	1 (1.6) [1]	2 (1.2) [2]
上腹部痛	0	1 (1.7) [1]	3 (5.0) [5]	4 (2.3) [6]	2 (3.3) [2]	0	1 (1.6) [6]	3 (1.8) [8]
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (5.8) [3]	9 (15.0) [11]	7 (11.7) [7]	19 (11.0) [21]	14 (23.0) [17]	7 (15.2) [13]	6 (9.4) [8]	27 (15.8) [38]
発熱	2 (3.8) [2]	6 (10.0) [7]	2 (3.3) [2]	10 (5.8) [11]	10 (16.4) [12]	4 (8.7) [6]	3 (4.7) [3]	17 (9.9) [21]
疲労	0	2 (3.3) [2]	3 (5.0) [3]	5 (2.9) [5]	3 (4.9) [3]	2 (4.3) [3]	2 (3.1) [3]	7 (4.1) [9]
感染症および寄生虫症	18 (34.6) [29]	19 (31.7) [30]	19 (31.7) [23]	56 (32.6) [82]	27 (44.3) [45]	23 (50.0) [33]	14 (21.9) [29]	64 (37.4) [107]
鼻咽頭炎	3 (5.8) [3]	4 (6.7) [4]	3 (5.0) [3]	10 (5.8) [10]	7 (11.5) [10]	7 (15.2) [8]	6 (9.4) [11]	20 (11.7) [29]
上気道感染	3 (5.8) [4]	5 (8.3) [8]	2 (3.3) [2]	10 (5.8) [14]	7 (11.5) [8]	0	3 (4.7) [5]	10 (5.8) [13]
インフルエンザ	1 (1.9) [1]	3 (5.0) [3]	2 (3.3) [3]	6 (3.5) [7]	2 (3.3) [2]	2 (4.3) [2]	1 (1.6) [2]	5 (2.9) [6]
咽頭炎	2 (3.8) [2]	1 (1.7) [1]	2 (3.3) [2]	5 (2.9) [5]	3 (4.9) [3]	4 (8.7) [7]	3 (4.7) [3]	10 (5.8) [13]
気道感染	3 (5.8) [3]	0	1 (1.7) [1]	4 (2.3) [4]	3 (4.9) [3]	1 (2.2) [1]	1 (1.6) [1]	5 (2.9) [5]

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

事象名：MedDRA ver. 16.1

再解析（5.3.5.4）Table 9.2.3、Table 9.5.2

表 2-4　いずれかの投与群で発現率 2%以上の有害事象［SP0969 試験（SS）］（続き）

器官別大分類 基本語	PBO 群				LCM 群			
	30 kg 未満 N=52	30～50 kg 未満 N=60	50 kg 以上 N=60	合計 N=172	30 kg 未満 N=61	30～50 kg 未満 N=46	50 kg 以上 N=64	合計 N=171
	例数 (%) [件数]							
感染症および寄生虫症 (続き)								
鼻炎	1 (1.9) [1]	2 (3.3) [5]	1 (1.7) [1]	4 (2.3) [7]	1 (1.6) [2]	4 (8.7) [4]	0	5 (2.9) [6]
ウイルス感染	4 (7.7) [4]	0	0	4 (2.3) [4]	0	2 (4.3) [3]	1 (1.6) [1]	3 (1.8) [4]
代謝および栄養障害	2 (3.8) [2]	2 (3.3) [3]	1 (1.7) [2]	5 (2.9) [7]	5 (8.2) [9]	2 (4.3) [2]	2 (3.1) [3]	9 (5.3) [14]
食欲減退	1 (1.9) [1]	0	0	1 (0.6) [1]	3 (4.9) [3]	1 (2.2) [1]	2 (3.1) [3]	6 (3.5) [7]
神経系障害	11 (21.2) [15]	21 (35.0) [41]	17 (28.3) [25]	49 (28.5) [81]	20 (32.8) [34]	12 (26.1) [33]	27 (42.2) [59]	59 (34.5) [126]
頭痛	1 (1.9) [1]	6 (10.0) [14]	8 (13.3) [10]	15 (8.7) [25]	1 (1.6) [1]	5 (10.9) [8]	8 (12.5) [10]	14 (8.2) [19]
浮動性めまい	1 (1.9) [1]	6 (10.0) [6]	6 (10.0) [7]	13 (7.6) [14]	0	6 (13.0) [8]	12 (18.8) [18]	18 (10.5) [26]
傾眠	4 (7.7) [4]	6 (10.0) [9]	1 (1.7) [1]	11 (6.4) [14]	12 (19.7) [15]	5 (10.9) [14]	11 (17.2) [13]	28 (16.4) [42]
痙攣	4 (7.7) [4]	3 (5.0) [4]	1 (1.7) [1]	8 (4.7) [9]	2 (3.3) [2]	1 (2.2) [1]	1 (1.6) [1]	4 (2.3) [4]
精神障害	4 (7.7) [11]	5 (8.3) [9]	3 (5.0) [3]	12 (7.0) [23]	6 (9.8) [6]	5 (10.9) [5]	5 (7.8) [6]	16 (9.4) [17]
不眠症	2 (3.8) [5]	0	0	2 (1.2) [5]	2 (3.3) [2]	1 (2.2) [1]	2 (3.1) [2]	5 (2.9) [5]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.9) [3]	4 (6.7) [5]	3 (5.0) [6]	8 (4.7) [14]	5 (8.2) [5]	4 (8.7) [4]	7 (10.9) [8]	16 (9.4) [17]
咳嗽	1 (1.9) [1]	1 (1.7) [1]	1 (1.7) [1]	3 (1.7) [3]	1 (1.6) [1]	1 (2.2) [1]	2 (3.1) [2]	4 (2.3) [4]

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

事象名：MedDRA ver. 16.1

再解析（5.3.5.4）Table 9.2.3、Table 9.5.2

LCM 群では 122 例（71.3%）に 504 件、PBO 群では 112 例（65.1%）に 381 件の有害事象が認められ、LCM 群の発現率がわずかに高かった。体重グループ別の有害事象の発現率は同程度であった。50 kg 以上を除き、いずれの体重グループでも PBO 群に比べて LCM 群の発現率が高かった。

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

2.1.1.2.2 SP848 試験

全集団において、2%以上発現した有害事象を体重グループ別に表 2-5 に示した。集団別（日本人集団と外国人集団の比較）の考察は 5.1.2 項に示した。

表 2-5 発現率 2%以上の有害事象［SP848 試験（SS）］

器官別大分類 基本語	全集団			
	30 kg 未満 N=55	30～50 kg 未満 N=45	50 kg 以上 N=37	合計 N=137
	例数 (%) [件数]			
すべての有害事象	55 (100) [559]	43 (95.6) [521]	37 (100) [366]	135 (98.5) [1446]
心臓障害	2 (3.6) [5]	3 (6.7) [4]	1 (2.7) [1]	6 (4.4) [10]
頻脈	2 (3.6) [4]	1 (2.2) [1]	0	3 (2.2) [5]
耳および迷路障害	2 (3.6) [2]	4 (8.9) [4]	1 (2.7) [1]	7 (5.1) [7]
回転性めまい	1 (1.8) [1]	3 (6.7) [3]	0	4 (2.9) [4]
眼障害	9 (16.4) [11]	10 (22.2) [16]	10 (27.0) [20]	29 (21.2) [47]
複視	2 (3.6) [2]	5 (11.1) [9]	2 (5.4) [3]	9 (6.6) [14]
アレルギー性結膜炎	4 (7.3) [4]	1 (2.2) [1]	2 (5.4) [2]	7 (5.1) [7]
霧視	2 (3.6) [2]	3 (6.7) [3]	2 (5.4) [3]	7 (5.1) [8]
視力障害	1 (1.8) [1]	1 (2.2) [1]	3 (8.1) [5]	5 (3.6) [7]
胃腸障害	25 (45.5) [63]	29 (64.4) [113]	15 (40.5) [40]	69 (50.4) [216]
嘔吐	12 (21.8) [22]	13 (28.9) [52]	4 (10.8) [5]	29 (21.2) [79]
下痢	3 (5.5) [4]	8 (17.8) [8]	5 (13.5) [8]	16 (11.7) [20]
上腹部痛	4 (7.3) [5]	6 (13.3) [13]	4 (10.8) [4]	14 (10.2) [22]
悪心	4 (7.3) [6]	6 (13.3) [10]	3 (8.1) [3]	13 (9.5) [19]
便秘	3 (5.5) [4]	5 (11.1) [8]	4 (10.8) [5]	12 (8.8) [17]
腹痛	6 (10.9) [8]	4 (8.9) [4]	1 (2.7) [1]	11 (8.0) [13]

事象名：MedDRA ver. 16.1

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 11.2.8

表 2-5 発現率 2%以上の有害事象［SP848 試験（SS）］（続き）

器官別大分類 基本語	全集団			
	30 kg 未満 N=55	30～50 kg 未満 N=45	50 kg 以上 N=37	合計 N=137
	例数 (%) [件数]			
胃腸障害 (続き)				
齲歯	2 (3.6) [2]	2 (4.4) [3]	1 (2.7) [1]	5 (3.6) [6]
流涎過多	3 (5.5) [3]	0	1 (2.7) [1]	4 (2.9) [4]
口内炎	2 (3.6) [2]	1 (2.2) [1]	0	3 (2.2) [3]
一般・全身障害および投与部位の状態	22 (40.0) [42]	12 (26.7) [20]	13 (35.1) [17]	47 (34.3) [79]
発熱	17 (30.9) [25]	6 (13.3) [7]	5 (13.5) [5]	28 (20.4) [37]
疲労	3 (5.5) [6]	6 (13.3) [10]	4 (10.8) [6]	13 (9.5) [22]
易刺激性	5 (9.1) [6]	0	0	5 (3.6) [6]
免疫系障害	6 (10.9) [7]	0	2 (5.4) [2]	8 (5.8) [9]
季節性アレルギー	5 (9.1) [5]	0	0	5 (3.6) [5]
感染症および寄生虫症	41 (74.5) [192]	30 (66.7) [112]	23 (62.2) [61]	94 (68.6) [365]
鼻咽頭炎	29 (52.7) [98]	15 (33.3) [37]	10 (27.0) [14]	54 (39.4) [149]
インフルエンザ	6 (10.9) [7]	5 (11.1) [5]	6 (16.2) [7]	17 (12.4) [19]
胃腸炎	5 (9.1) [6]	11 (24.4) [11]	0	16 (11.7) [17]
咽頭炎	7 (12.7) [7]	5 (11.1) [6]	3 (8.1) [3]	15 (10.9) [16]
上気道感染	6 (10.9) [14]	2 (4.4) [3]	5 (13.5) [8]	13 (9.5) [25]
ウイルス感染	7 (12.7) [12]	2 (4.4) [2]	0	9 (6.6) [14]
ウイルス性胃腸炎	4 (7.3) [4]	3 (6.7) [4]	1 (2.7) [1]	8 (5.8) [9]
気管支炎	3 (5.5) [7]	2 (4.4) [3]	2 (5.4) [2]	7 (5.1) [12]
副鼻腔炎	3 (5.5) [3]	3 (6.7) [3]	1 (2.7) [1]	7 (5.1) [7]
耳感染	3 (5.5) [3]	1 (2.2) [1]	2 (5.4) [2]	6 (4.4) [6]
扁桃炎	3 (5.5) [3]	3 (6.7) [4]	0	6 (4.4) [7]
中耳炎	0	4 (8.9) [5]	0	4 (2.9) [5]
尿路感染	1 (1.8) [1]	2 (4.4) [2]	1 (2.7) [1]	4 (2.9) [4]
ウイルス性上気道感染	2 (3.6) [2]	2 (4.4) [2]	0	4 (2.9) [4]
麦粒腫	1 (1.8) [1]	1 (2.2) [1]	1 (2.7) [1]	3 (2.2) [3]
気道感染	2 (3.6) [2]	1 (2.2) [1]	0	3 (2.2) [3]
鼻炎	2 (3.6) [2]	0	1 (2.7) [6]	3 (2.2) [8]
傷害、中毒および処置合併症	17 (30.9) [36]	14 (31.1) [26]	13 (35.1) [31]	44 (32.1) [93]
挫傷	4 (7.3) [9]	4 (8.9) [6]	5 (13.5) [12]	13 (9.5) [27]
裂傷	3 (5.5) [4]	2 (4.4) [3]	2 (5.4) [2]	7 (5.1) [9]
擦過傷	3 (5.5) [3]	1 (2.2) [1]	1 (2.7) [1]	5 (3.6) [5]
靭帯捻挫	1 (1.8) [1]	0	3 (8.1) [3]	4 (2.9) [4]
節足動物咬傷	2 (3.6) [2]	0	1 (2.7) [1]	3 (2.2) [3]
各種物質毒性	0	2 (4.4) [2]	1 (2.7) [1]	3 (2.2) [3]

事象名：MedDRA ver. 16.1

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 11.2.8

表 2-5 発現率 2%以上の有害事象［SP848 試験（SS）］（続き）

器官別大分類 基本語	全集団			
	30 kg 未満 N=55	30～50 kg 未満 N=45	50 kg 以上 N=37	合計 N=137
	例数 (%) [件数]			
臨床検査	8 (14.5) [15]	8 (17.8) [11]	8 (21.6) [20]	24 (17.5) [46]
好中球数減少	2 (3.6) [2]	1 (2.2) [1]	1 (2.7) [2]	4 (2.9) [5]
血中トリグリセリド増加	1 (1.8) [1]	0	2 (5.4) [3]	3 (2.2) [4]
体重減少	0	3 (6.7) [3]	0	3 (2.2) [3]
代謝および栄養障害	11 (20.0) [13]	11 (24.4) [16]	6 (16.2) [7]	28 (20.4) [36]
食欲減退	8 (14.5) [8]	6 (13.3) [8]	1 (2.7) [1]	15 (10.9) [17]
脱水	4 (7.3) [4]	1 (2.2) [1]	2 (5.4) [2]	7 (5.1) [7]
筋骨格系および結合組織障害	3 (5.5) [4]	9 (20.0) [12]	5 (13.5) [6]	17 (12.4) [22]
関節痛	0	3 (6.7) [4]	2 (5.4) [2]	5 (3.6) [6]
背部痛	0	2 (4.4) [2]	1 (2.7) [1]	3 (2.2) [3]
神経系障害	32 (58.2) [91]	33 (73.3) [103]	25 (67.6) [87]	90 (65.7) [281]
浮動性めまい	10 (18.2) [17]	15 (33.3) [25]	14 (37.8) [25]	39 (28.5) [67]
傾眠	17 (30.9) [24]	12 (26.7) [20]	4 (10.8) [7]	33 (24.1) [51]
頭痛	5 (9.1) [6]	10 (22.2) [18]	7 (18.9) [33]	22 (16.1) [57]
痙攣	7 (12.7) [8]	5 (11.1) [6]	5 (13.5) [7]	17 (12.4) [21]
振戦	5 (9.1) [6]	4 (8.9) [5]	3 (8.1) [3]	12 (8.8) [14]
嗜眠	3 (5.5) [4]	4 (8.9) [4]	1 (2.7) [2]	8 (5.8) [10]
眼振	1 (1.8) [1]	4 (8.9) [6]	2 (5.4) [2]	7 (5.1) [9]
てんかん重積状態	2 (3.6) [5]	4 (8.9) [5]	0	6 (4.4) [10]
平衡障害	3 (5.5) [3]	1 (2.2) [1]	0	4 (2.9) [4]
構語障害	2 (3.6) [2]	1 (2.2) [1]	1 (2.7) [1]	4 (2.9) [4]
てんかん	2 (3.6) [2]	0	1 (2.7) [1]	3 (2.2) [3]
二次性全般化を伴う部分発作	1 (1.8) [1]	1 (2.2) [1]	1 (2.7) [1]	3 (2.2) [3]
精神障害	12 (21.8) [17]	12 (26.7) [28]	6 (16.2) [8]	30 (21.9) [53]
異常行動	3 (5.5) [4]	1 (2.2) [1]	3 (8.1) [3]	7 (5.1) [8]
怒り	0	2 (4.4) [2]	1 (2.7) [1]	3 (2.2) [3]
不安	2 (3.6) [2]	0	1 (2.7) [1]	3 (2.2) [3]
精神状態変化	0	3 (6.7) [5]	0	3 (2.2) [5]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (29.1) [26]	14 (31.1) [26]	9 (24.3) [21]	39 (28.5) [73]
咳嗽	4 (7.3) [6]	5 (11.1) [5]	3 (8.1) [5]	12 (8.8) [16]
口腔咽頭痛	2 (3.6) [3]	3 (6.7) [5]	2 (5.4) [2]	7 (5.1) [10]
鼻出血	1 (1.8) [1]	2 (4.4) [2]	3 (8.1) [6]	6 (4.4) [9]
上気道の炎症	5 (9.1) [6]	0	1 (2.7) [1]	6 (4.4) [7]
鼻漏	3 (5.5) [3]	1 (2.2) [1]	1 (2.7) [1]	5 (3.6) [5]
鼻閉	2 (3.6) [3]	1 (2.2) [1]	0	3 (2.2) [4]

事象名：MedDRA ver. 16.1

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 11.2.8

表 2-5 発現率 2%以上の有害事象［SP848 試験（SS）］（続き）

器官別大分類 基本語	全集団			
	30 kg 未満 N=55	30～50 kg 未満 N=45	50 kg 以上 N=37	合計 N=137
	例数 (%) [件数]			
皮膚および皮下組織障害	20 (36.4) [26]	9 (20.0) [14]	11 (29.7) [26]	40 (29.2) [66]
湿疹	6 (10.9) [9]	4 (8.9) [5]	2 (5.4) [6]	12 (8.8) [20]
発疹	2 (3.6) [3]	2 (4.4) [2]	5 (13.5) [6]	9 (6.6) [11]
そう痒症	3 (5.5) [3]	0	2 (5.4) [2]	5 (3.6) [5]
ざ瘡	0	0	4 (10.8) [5]	4 (2.9) [5]
蕁麻疹	2 (3.6) [2]	0	1 (2.7) [1]	3 (2.2) [3]

事象名：MedDRA ver. 16.1

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 11.2.8

全集団では、135 例（98.5%）に有害事象が認められた。体重グループ別の有害事象の発現率は同程度（95.6%～100%）であった。

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

2.1.1.2.3 SP847 試験

全被験者で 2%以上発現した有害事象を体重グループ別に表 2-6 に示した。

表 2-6 発現率 2%以上の有害事象［SP847 試験（SS）］

器官別大分類 基本語	30 kg 未満 N=17	30～50 kg 未満 N=9	50 kg 以上 N=6	合計 N=32
	例数 (%) [件数]			
すべての有害事象	16 (94.1) [76]	7 (77.8) [20]	5 (83.3) [22]	28 (87.5) [118]
眼障害	2 (11.8) [2]	0	4 (66.7) [4]	6 (18.8) [6]
眼精疲労	0	0	1 (16.7) [1]	1 (3.1) [1]
失明	0	0	1 (16.7) [1]	1 (3.1) [1]
結膜炎	1 (5.9) [1]	0	0	1 (3.1) [1]
複視	0	0	1 (16.7) [1]	1 (3.1) [1]

事象名：MedDRA ver. 16.1

再解析（5.3.5.4）Table 9.2.1、Table 9.5.1

表 2-6 発現率 2%以上の有害事象［SP847 試験（SS）］（続き）

器官別大分類 基本語	30 kg 未満 N=17	30～50 kg 未満 N=9	50 kg 以上 N=6	合計 N=32
	例数 (%) [件数]			
眼障害 (続き)				
眼部腫脹	1 (5.9) [1]	0	0	1 (3.1) [1]
霧視	0	0	1 (16.7) [1]	1 (3.1) [1]
胃腸障害	9 (52.9) [17]	3 (33.3) [4]	2 (33.3) [5]	14 (43.8) [26]
嘔吐	6 (35.3) [6]	1 (11.1) [1]	2 (33.3) [2]	9 (28.1) [9]
下痢	4 (23.5) [7]	1 (11.1) [1]	0	5 (15.6) [8]
便秘	1 (5.9) [1]	1 (11.1) [1]	0	2 (6.3) [2]
悪心	1 (5.9) [1]	1 (11.1) [1]	0	2 (6.3) [2]
腹痛	1 (5.9) [1]	0	0	1 (3.1) [1]
上腹部痛	0	0	1 (16.7) [1]	1 (3.1) [1]
口内乾燥	0	0	1 (16.7) [1]	1 (3.1) [1]
胃腸の炎症	1 (5.9) [1]	0	0	1 (3.1) [1]
口唇乾燥	0	0	1 (16.7) [1]	1 (3.1) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (29.4) [8]	2 (22.2) [2]	2 (33.3) [3]	9 (28.1) [13]
歩行障害	1 (5.9) [1]	2 (22.2) [2]	0	3 (9.4) [3]
発熱	3 (17.6) [4]	0	0	3 (9.4) [4]
易刺激性	1 (5.9) [1]	0	1 (16.7) [1]	2 (6.3) [2]
悪寒	0	0	1 (16.7) [2]	1 (3.1) [2]
発育遅延	1 (5.9) [1]	0	0	1 (3.1) [1]
疼痛	1 (5.9) [1]	0	0	1 (3.1) [1]
感染症および寄生虫症	6 (35.3) [11]	2 (22.2) [2]	1 (16.7) [1]	9 (28.1) [14]
中耳炎	3 (17.6) [3]	0	0	3 (9.4) [3]
ウイルス感染	1 (5.9) [2]	1 (11.1) [1]	0	2 (6.3) [3]
カンジダ感染	1 (5.9) [1]	0	0	1 (3.1) [1]
ウイルス性胃腸炎	1 (5.9) [1]	0	0	1 (3.1) [1]
インフルエンザ	1 (5.9) [2]	0	0	1 (3.1) [2]
肺炎	1 (5.9) [1]	0	0	1 (3.1) [1]
副鼻腔炎	0	0	1 (16.7) [1]	1 (3.1) [1]
上気道感染	0	1 (11.1) [1]	0	1 (3.1) [1]
ウイルス性上気道感染	1 (5.9) [1]	0	0	1 (3.1) [1]
傷害、中毒および処置合併症	1 (5.9) [1]	3 (33.3) [4]	0	4 (12.5) [5]
裂傷	0	2 (22.2) [2]	0	2 (6.3) [2]
節足動物咬傷	1 (5.9) [1]	0	0	1 (3.1) [1]
転倒	0	1 (11.1) [1]	0	1 (3.1) [1]
各種物質毒性	0	1 (11.1) [1]	0	1 (3.1) [1]

事象名：MedDRA ver. 16.1

再解析（5.3.5.4）Table 9.2.1、Table 9.5.1

表 2-6　発現率 2%以上の有害事象［SP847 試験（SS）］（続き）

器官別大分類 基本語	30 kg 未満 N=17	30～50 kg 未満 N=9	50 kg 以上 N=6	合計 N=32
	例数 (%) [件数]			
臨床検査	3 (17.6) [4]	0	1 (16.7) [1]	4 (12.5) [5]
血中コレステロール増加	1 (5.9) [1]	0	0	1 (3.1) [1]
好酸球数増加	1 (5.9) [1]	0	0	1 (3.1) [1]
尿蛋白	1 (5.9) [1]	0	0	1 (3.1) [1]
トリヨードチロニン減少	0	0	1 (16.7) [1]	1 (3.1) [1]
体重減少	1 (5.9) [1]	0	0	1 (3.1) [1]
代謝および栄養障害	1 (5.9) [1]	0	0	1 (3.1) [1]
食欲減退	1 (5.9) [1]	0	0	1 (3.1) [1]
筋骨格系および結合組織障害	1 (5.9) [1]	0	0	1 (3.1) [1]
開口障害	1 (5.9) [1]	0	0	1 (3.1) [1]
神経系障害	10 (58.8) [20]	4 (44.4) [5]	3 (50.0) [4]	17 (53.1) [29]
浮動性めまい	3 (17.6) [4]	0	2 (33.3) [2]	5 (15.6) [6]
傾眠	2 (11.8) [2]	2 (22.2) [2]	0	4 (12.5) [4]
平衡障害	1 (5.9) [2]	1 (11.1) [1]	1 (16.7) [1]	3 (9.4) [4]
頭痛	0	2 (22.2) [2]	0	2 (6.3) [2]
嗜眠	2 (11.8) [2]	0	0	2 (6.3) [2]
振戦	2 (11.8) [2]	0	0	2 (6.3) [2]
運動失調	1 (5.9) [1]	0	0	1 (3.1) [1]
協調運動異常	1 (5.9) [1]	0	0	1 (3.1) [1]
よだれ	1 (5.9) [1]	0	0	1 (3.1) [1]
感覚鈍麻	0	0	1 (16.7) [1]	1 (3.1) [1]
発作後状態	1 (5.9) [1]	0	0	1 (3.1) [1]
精神運動亢進	1 (5.9) [1]	0	0	1 (3.1) [1]
鎮静	1 (5.9) [2]	0	0	1 (3.1) [2]
てんかん重積状態	1 (5.9) [1]	0	0	1 (3.1) [1]
精神障害	3 (17.6) [4]	2 (22.2) [2]	1 (16.7) [2]	6 (18.8) [8]
感情不安定	0	1 (11.1) [1]	0	1 (3.1) [1]
攻撃性	0	0	1 (16.7) [2]	1 (3.1) [2]
激越	1 (5.9) [2]	0	0	1 (3.1) [2]
不眠症	1 (5.9) [1]	0	0	1 (3.1) [1]
精神状態変化	1 (5.9) [1]	0	0	1 (3.1) [1]
精神運動制止遅滞	0	1 (11.1) [1]	0	1 (3.1) [1]

事象名：MedDRA ver. 16.1

再解析（5.3.5.4）Table 9.2.1、Table 9.5.1

表 2-6　発現率 2%以上の有害事象［SP847 試験（SS）］（続き）

器官別大分類 基本語	30 kg 未満 N=17	30～50 kg 未満 N=9	50 kg 以上 N=6	合計 N=32
	例数 (%) [件数]			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (11.8) [3]	0	1 (16.7) [1]	3 (9.4) [4]
喘息	1 (5.9) [1]	0	0	1 (3.1) [1]
鼻出血	1 (5.9) [1]	0	0	1 (3.1) [1]
鼻閉	0	0	1 (16.7) [1]	1 (3.1) [1]
口腔咽頭痛	1 (5.9) [1]	0	0	1 (3.1) [1]
皮膚および皮下組織障害	4 (23.5) [4]	1 (11.1) [1]	1 (16.7) [1]	6 (18.8) [6]
発疹	1 (5.9) [1]	1 (11.1) [1]	1 (16.7) [1]	3 (9.4) [3]
アレルギー性皮膚炎	1 (5.9) [1]	0	0	1 (3.1) [1]
丘疹	1 (5.9) [1]	0	0	1 (3.1) [1]
丘疹性皮疹	1 (5.9) [1]	0	0	1 (3.1) [1]

事象名：MedDRA ver. 16.1

再解析（5.3.5.4）Table 9.2.1、Table 9.5.1

全被験者では、28 例（87.5%）に 118 件の有害事象が認められた。体重グループ別の有害事象の発現率は 30 kg 未満が 94.1%、30～50 kg 未満が 77.8%及び 50 kg 以上が 83.3%であり、30 kg 未満でわずかに高かった。

多く認められた器官別大分類は「神経系障害」（17 例、53.1%）及び「胃腸障害」（14 例、43.8%）であった。「神経系障害」の発現率は、30 kg 未満が 58.8%、30～50 kg 未満が 44.4%及び 50 kg 以上が 50.0%であり、30 kg 未満で高かった。最も多く認められた有害事象は、嘔吐（9 例、28.1%）であり、次いで浮動性めまい及び下痢（各 5 例、15.6%）であった。下痢の発現率は、30 kg 未満が 23.5%、30～50 kg 未満が 11.1%及び 50 kg 以上が 0%であり、50 kg 以上が最も低かった。その他の有害事象では体重グループ別による違いは認められなかったが、被験者数が少ないため、体重グループ別のデータの解釈には注意が必要である。

2.1.1.3　治験薬との因果関係が否定できない比較的よくみられる有害事象

2.1.1.3.1　SP0969 試験

いずれかの投与群及び体重グループで 5%以上発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象を投与群及び体重グループ別に表 2-7 に示した。

表 2-7　いずれかの投与群及び体重グループで発現率 5%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象［SP0969 試験（SS）］

器官別大分類 基本語	PBO 群				LCM 群			
	30 kg 未満 N=52	30～50 kg 未満 N=60	50 kg 以上 N=60	合計 N=172	30 kg 未満 N=61	30～50 kg 未満 N=46	50 kg 以上 N=64	合計 N=171
	例数 (%) [件数]							
すべての有害事象	31 (59.6) [105]	41 (68.3) [154]	40 (66.7) [122]	112 (65.1) [381]	44 (72.1) [166]	37 (80.4) [155]	41 (64.1) [183]	122 (71.3) [504]
因果関係あり	11 (21.2) [30]	20 (33.3) [39]	11 (18.3) [32]	42 (24.4) [101]	20 (32.8) [44]	14 (30.4) [48]	24 (37.5) [61]	58 (33.9) [153]
因果関係なし	28 (53.8) [75]	32 (53.3) [115]	37 (61.7) [90]	97 (56.4) [280]	37 (60.7) [122]	34 (73.9) [107]	32 (50.0) [122]	103 (60.2) [351]
眼障害	1 (1.9) [2]	1 (1.7) [1]	5 (8.3) [8]	7 (4.1) [11]	1 (1.6) [2]	2 (4.3) [4]	6 (9.4) [7]	9 (5.3) [13]
複視	0	0	3 (5.0) [6]	3 (1.7) [6]	1 (1.6) [2]	2 (4.3) [2]	4 (6.3) [5]	7 (4.1) [9]
胃腸障害	2 (3.8) [2]	2 (3.3) [4]	3 (5.0) [5]	7 (4.1) [11]	3 (4.9) [4]	6 (13.0) [13]	4 (6.3) [4]	13 (7.6) [21]
嘔吐	1 (1.9) [1]	2 (3.3) [2]	2 (3.3) [2]	5 (2.9) [5]	2 (3.3) [2]	3 (6.5) [6]	3 (4.7) [3]	8 (4.7) [11]
悪心	0	1 (1.7) [1]	3 (5.0) [3]	4 (2.3) [4]	0	4 (8.7) [4]	1 (1.6) [1]	5 (2.9) [5]
神経系障害	7 (13.5) [8]	12 (20.0) [18]	8 (13.3) [12]	27 (15.7) [38]	15 (24.6) [25]	8 (17.4) [11]	20 (31.3) [35]	43 (25.1) [71]
頭痛	0	1 (1.7) [1]	3 (5.0) [3]	4 (2.3) [4]	0	0	2 (3.1) [2]	2 (1.2) [2]
浮動性めまい	1 (1.9) [1]	5 (8.3) [5]	4 (6.7) [5]	10 (5.8) [11]	0	5 (10.9) [6]	10 (15.6) [13]	15 (8.8) [19]
傾眠	4 (7.7) [4]	6 (10.0) [7]	0	10 (5.8) [11]	11 (18.0) [13]	3 (6.5) [3]	10 (15.6) [12]	24 (14.0) [28]

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

事象名：MedDRA ver. 16.1

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

再解析（5.3.5.4）Table 9.5.2

PBO 群で有害事象を発現した被験者の多く（97 例、56.4%）は治験薬との因果関係が否定された。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 42 例（24.4%）に認められた。最も多く認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、浮動性めまい及び傾眠（各 10 例、5.8%）であった。浮動性めまいの発現率は、30 kg 未満が 1.9%、30～50 kg 未満が 8.3%及び 50 kg 以上が 6.7%であり、30 kg 未満で低かった。傾眠の発現率は、30 kg 未満が 7.7%、30～50 kg 未満が 10.0%及び 50 kg 以上が 0%であり、50 kg 以上で低かった。

LCM 群で有害事象を発現した被験者の多く（103 例、60.2%）は治験薬との因果関係が否定され、PBO 群（97 例、56.4%）の発現率と同程度であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 58 例（33.9%）に認められた。最も多く認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、傾眠（24 例、14.0%）であり、次いで浮動性めまい（15 例、8.8%）であった。傾眠の発現率は、30 kg 未満が 18.0%、30～50 kg 未満が 6.5%及び 50 kg 以上が 15.6%であった。浮動性めまいの発現率は、30 kg 未満が 0%、30～50 kg 未満が 10.9%及び 50 kg 以上が 15.6%であり、30 kg 未満で低かった。

2.1.1.3.2 SP848 試験

全集団において、5%以上発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象を体重グループ別に表 2-8 に示した。治験薬との因果関係及び集団別（日本人集団と外国人集団の比較）の有害事象の考察は M 2.7.6 項に記載した。

表 2-8 発現率 5%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象［SP848 試験（SS）］

器官別大分類 基本語	全集団			
	30 kg 未満 N=55	30～50 kg 未満 N=45	50 kg 以上 N=37	合計 N=137
	例数 (%) [件数]			
すべての有害事象	55 (100) [559]	43 (95.6) [521]	37 (100) [366]	135 (98.5) [1446]
因果関係あり	27 (49.1) [88]	29 (64.4) [119]	21 (56.8) [80]	77 (56.2) [287]
因果関係なし	52 (94.5) [471]	41 (91.1) [402]	32 (86.5) [286]	125 (91.2) [1159]
眼障害	4 (7.3) [5]	7 (15.6) [10]	8 (21.6) [13]	19 (13.9) [28]
複視	2 (3.6) [2]	3 (6.7) [6]	2 (5.4) [3]	7 (5.1) [11]
霧視	2 (3.6) [2]	3 (6.7) [3]	2 (5.4) [3]	7 (5.1) [8]
胃腸障害	6 (10.9) [14]	8 (17.8) [25]	5 (13.5) [10]	19 (13.9) [49]
嘔吐	2 (3.6) [4]	6 (13.3) [16]	1 (2.7) [1]	9 (6.6) [21]
悪心	3 (5.5) [5]	4 (8.9) [7]	1 (2.7) [1]	8 (5.8) [13]
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (7.3) [10]	5 (11.1) [6]	2 (5.4) [3]	11 (8.0) [19]
疲労	3 (5.5) [6]	4 (8.9) [5]	2 (5.4) [3]	9 (6.6) [14]

事象名：MedDRA ver. 16.1

注：治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連なし（Not related）」、「おそらく関連なし（Unlikely related）」、「どちらともいえない（Possibly related）」、「関連あり（Related）」の 4 段階で評価し、このうち「どちらともいえない」、「関連あり」の有害事象を治験薬との因果関係が否定できない有害事象として取り扱った。なお、治験薬との因果関係が欠測の場合は、「関連あり」とみなして治験薬との因果関係が否定できない有害事象として取り扱った

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 11.2.8

表 2-8　発現率 5%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象［SP848 試験（SS）］（続き）

器官別大分類 基本語	全集団			
	30 kg 未満 N=55	30～50 kg 未満 N=45	50 kg 以上 N=37	合計 N=137
	例数 (%) [件数]			
神経系障害	23 (41.8) [43]	21 (46.7) [47]	15 (40.5) [37]	59 (43.1) [127]
浮動性めまい	6 (10.9) [9]	9 (20.0) [17]	13 (35.1) [24]	28 (20.4) [50]
傾眠	15 (27.3) [18]	10 (22.2) [13]	2 (5.4) [4]	27 (19.7) [35]
振戦	5 (9.1) [5]	4 (8.9) [5]	2 (5.4) [2]	11 (8.0) [12]

事象名：MedDRA ver. 16.1

注：治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連なし（Not related）」、「おそらく関連なし（Unlikely related）」、「どちらともいえない（Possibly related）」、「関連あり（Related）」の 4 段階で評価し、このうち「どちらともいえない」、「関連あり」の有害事象を治験薬との因果関係が否定できない有害事象として取り扱った。なお、治験薬との因果関係が欠測の場合は、「関連あり」とみなして治験薬との因果関係が否定できない有害事象として取り扱った

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 11.2.8

全集団では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 77 例（56.2%）に認められた。体重グループ別では、30 kg 未満が 27 例（49.1%）、30～50 kg 未満が 29 例（64.4%）及び 50 kg 以上が 21 例（56.8%）であった。

最も多く認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、浮動性めまい（28 例、20.4%）であり、次いで傾眠（27 例、19.7%）及び振戦（11 例、8.0%）であった。浮動性めまいの発現率は、50 kg 以上が 35.1%で最も高く、次いで 30～50 kg 未満が 20.0%で 30 kg 未満が 10.9%であった。傾眠の発現率は、30 kg 未満で 27.3%及び 30～50 kg 未満で 22.2%と高く、50 kg 以上では 5.4%であった。振戦の発現率は、いずれの体重グループでも同程度（5.4%～9.1%）であった。鼻咽頭炎の治験薬との因果関係は、すべて関連なしと評価された。

発現率が 5%以上の非重篤な有害事象を治験薬との因果関係別に検討した結果は、SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 11.2.11 に示した。非重篤な有害事象の治験薬との因果関係には、表 2-8 に示したすべての有害事象と同様の傾向が認められた。

2.1.1.3.3　SP847 試験

いずれかの体重グループで 2 例以上の被験者に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2-9 に示した。

表 2-9　いずれかの体重グループで 2 例以上の被験者に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象［SP847 試験（SS）］

器官別大分類 基本語	30 kg 未満 N=17	30～50 kg 未満 N=9	50 kg 以上 N=6	合計 N=32
	例数 (%) [件数]			
すべての有害事象	16 (94.1) [76]	7 (77.8) [20]	5 (83.3) [22]	28 (87.5) [118]
因果関係あり	11 (64.7) [27]	6 (66.7) [15]	5 (83.3) [13]	22 (68.8) [55]
因果関係なし	14 (82.4) [49]	4 (44.4) [5]	5 (83.3) [9]	23 (71.9) [63]
胃腸障害	4 (23.5) [5]	2 (22.2) [3]	2 (33.3) [5]	8 (25.0) [13]
嘔吐	2 (11.8) [2]	1 (11.1) [1]	2 (33.3) [2]	5 (15.6) [5]
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (11.8) [2]	2 (22.2) [2]	1 (16.7) [1]	5 (15.6) [5]
歩行障害	1 (5.9) [1]	2 (22.2) [2]	0	3 (9.4) [3]
神経系障害	8 (47.1) [14]	3 (33.3) [4]	2 (33.3) [2]	13 (40.6) [20]
浮動性めまい	3 (17.6) [4]	0	2 (33.3) [2]	5 (15.6) [6]
傾眠	0	2 (22.2) [2]	0	2 (6.3) [2]
嗜眠	2 (11.8) [2]	0	0	2 (6.3) [2]

事象名：MedDRA ver. 16.1

注：治験薬との因果関係は、治験責任医師が「関連なし（Not related）」、「おそらく関連なし（Unlikely related）」、「どちらともいえない（Possibly related）」、「関連あり（Related）」の 4 段階で評価し、このうち「どちらともいえない」、「関連あり」の有害事象を治験薬との因果関係が否定できない有害事象として取り扱った。なお、治験薬との因果関係が欠測の場合は、「関連あり」とみなして治験薬との因果関係が否定できない有害事象として取り扱った

再解析（5.3.5.4）Table 9.5.1

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 22 例（68.8%）に認められた。体重グループ別では、30 kg 未満が 64.7%、30～50 kg 未満が 66.7%及び 50 kg 以上が 83.3%であり、50 kg 以上で高かった。最も多く認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、嘔吐及び浮動性めまい（各 5 例、15.6%）であった。いずれかの体重グループで 2 例以上の被験者に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、嘔吐、歩行障害、浮動性めまい、傾眠及び嗜眠であった。個々の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率に体重グループ別の傾向は認められなかったが、被験者数が少ないため、体重グループ別のデータの解釈には注意が必要である。

2.1.1.4　有害事象発現時の投与量別の比較的よくみられる有害事象

2.1.1.4.1　SP0969 試験

治療期間における有害事象発現時の LCM 投与量別で、いずれかの投与量で 2 例以上の被験者に発現した有害事象を表 2-10 に示した。

表 2-10　治療期間における有害事象発現時の LCM 投与量別で、いずれかの投与量で 2 例以上の被験者に発現した有害事象［SP0969 試験（SS）］

器官別大分類 基本語	LCM 投与量 (mg/kg/日)						
	0 N=183	>0.0～<4.0 N=170	≥4.0～<6.0 N=165	≥6.0～<8.0 N=145	≥8.0～<10.0 N=95	≥10.0～<12.0 N=41	≥12.0 N=34
	例数 (%)						
すべての有害事象	100 (54.6)	35 (20.6)	37 (22.4)	44 (30.3)	40 (42.1)	6 (14.6)	17 (50.0)
血液およびリンパ系障害	8 (4.4)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (1.1)	0	0
好酸球増加症	5 (2.7)	0	0	0	1 (1.1)	0	0
好中球減少症	3 (1.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	1 (0.5)	2 (1.2)	1 (0.6)	4 (2.8)	0	0	1 (2.9)
回転性めまい	0	2 (1.2)	1 (0.6)	3 (2.1)	0	0	0
眼障害	3 (1.6)	4 (2.4)	6 (3.6)	4 (2.8)	2 (2.1)	0	1 (2.9)
複視	1 (0.5)	2 (1.2)	2 (1.2)	4 (2.8)	1 (1.1)	0	0
霧視	0	1 (0.6)	4 (2.4)	0	0	0	0
胃腸障害	24 (13.1)	6 (3.5)	12 (7.3)	11 (7.6)	9 (9.5)	1 (2.4)	5 (14.7)
嘔吐	7 (3.8)	2 (1.2)	4 (2.4)	5 (3.4)	1 (1.1)	0	3 (8.8)
下痢	7 (3.8)	0	0	2 (1.4)	3 (3.2)	0	2 (5.9)
悪心	5 (2.7)	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (2.1)	1 (1.1)	0	0
上腹部痛	4 (2.2)	0	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (1.1)	0	0
腹痛	4 (2.2)	0	2 (1.2)	0	0	0	0
歯痛	3 (1.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (1.1)	0	0

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

事象名：MedDRA ver. 16.1

注 1：異なる LCM 投与量で同一の有害事象を複数回発現した場合は、それぞれの LCM 投与量で集計した

注 2：治療期間に有害事象が発現したが、発現時に LCM 非投与（PBO 投与時及び治験薬非投与時を含む）であった場合は、0 mg/kg/日のカテゴリーで集計した。治療期間に有害事象が発現したが、発現日の LCM 投与量が不明の場合は、集計から除外した

再解析（5.3.5.4）Table 9.6.1.3

表 2-10　治療期間における有害事象発現時の LCM 投与量別で、いずれかの投与量で 2 例以上の被験者に発現した有害事象［SP0969 試験（SS）］（続き）

器官別大分類 基本語	LCM 投与量 (mg/kg/日)						
	0 N=183	>0.0～<4.0 N=170	≥4.0～<6.0 N=165	≥6.0～<8.0 N=145	≥8.0～<10.0 N=95	≥10.0～<12.0 N=41	≥12.0 N=34
	例数 (%)						
胃腸障害 (続き)							
便秘	1 (0.5)	0	2 (1.2)	1 (0.7)	1 (1.1)	1 (2.4)	0
胃炎	2 (1.1)	1 (0.6)	0	1 (0.7)	0	0	0
腹部不快感	2 (1.1)	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (7.7)	2 (1.2)	8 (4.8)	5 (3.4)	4 (4.2)	0	3 (8.8)
発熱	7 (3.8)	2 (1.2)	4 (2.4)	3 (2.1)	3 (3.2)	0	3 (8.8)
疲労	3 (1.6)	0	3 (1.8)	3 (2.1)	1 (1.1)	0	0
感染症および寄生虫症	45 (24.6)	11 (6.5)	9 (5.5)	16 (11.0)	21 (22.1)	2 (4.9)	10 (29.4)
鼻咽頭炎	7 (3.8)	6 (3.5)	3 (1.8)	3 (2.1)	5 (5.3)	1 (2.4)	3 (8.8)
上気道感染	10 (5.5)	1 (0.6)	3 (1.8)	3 (2.1)	2 (2.1)	0	1 (2.9)
咽頭炎	4 (2.2)	3 (1.8)	0	3 (2.1)	2 (2.1)	0	3 (8.8)
インフルエンザ	5 (2.7)	0	0	2 (1.4)	2 (2.1)	0	0
鼻炎	3 (1.6)	0	1 (0.6)	3 (2.1)	1 (1.1)	0	0
気道感染	3 (1.6)	0	0	1 (0.7)	2 (2.1)	0	0
尿路感染	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0	0	2 (5.9)

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

事象名：MedDRA ver. 16.1

注 1：異なる LCM 投与量で同一の有害事象を複数回発現した場合は、それぞれの LCM 投与量で集計した

注 2：治療期間に有害事象が発現したが、発現時に LCM 非投与（PBO 投与時及び治験薬非投与時を含む）であった場合は、0 mg/kg/日のカテゴリーで集計した。治療期間に有害事象が発現したが、発現日の LCM 投与量が不明の場合は、集計から除外した

再解析（5.3.5.4）Table 9.6.1.3

表 2-10　治療期間における有害事象発現時の LCM 投与量別で、いずれかの投与量で 2 例以上の被験者に発現した有害事象［SP0969 試験（SS）］（続き）

器官別大分類 基本語	LCM 投与量 (mg/kg/日)						
	0 N=183	>0.0～<4.0 N=170	≥4.0～<6.0 N=165	≥6.0～<8.0 N=145	≥8.0～<10.0 N=95	≥10.0～<12.0 N=41	≥12.0 N=34
	例数 (%)						
感染症および寄生虫症 (続き)							
胃腸炎	1 (0.5)	0	0	0	2 (2.1)	0	0
喉頭炎	2 (1.1)	0	0	0	0	1 (2.4)	0
水痘	1 (0.5)	0	0	0	2 (2.1)	0	0
扁桃炎	2 (1.1)	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	12 (6.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (2.1)	3 (3.2)	0	0
挫傷	2 (1.1)	0	0	1 (0.7)	0	0	0
転倒	3 (1.6)	0	0	0	0	0	0
靭帯捻挫	2 (1.1)	0	0	0	0	0	0
臨床検査	14 (7.7)	4 (2.4)	3 (1.8)	3 (2.1)	4 (4.2)	0	2 (5.9)
心電図ＱＴ延長	3 (1.6)	1 (0.6)	0	0	1 (1.1)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.1)	0	0	1 (0.7)	0	0	0
好中球数減少	2 (1.1)	0	0	1 (0.7)	0	0	0

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

事象名：MedDRA ver. 16.1

注 1：異なる LCM 投与量で同一の有害事象を複数回発現した場合は、それぞれの LCM 投与量で集計した

注 2：治療期間に有害事象が発現したが、発現時に LCM 非投与（PBO 投与時及び治験薬非投与時を含む）であった場合は、0 mg/kg/日のカテゴリーで集計した。治療期間に有害事象が発現したが、発現日の LCM 投与量が不明の場合は、集計から除外した

再解析（5.3.5.4）Table 9.6.1.3

表 2-10　治療期間における有害事象発現時の LCM 投与量別で、いずれかの投与量で 2 例以上の被験者に発現した有害事象［SP0969 試験（SS）］（続き）

器官別大分類 基本語	LCM 投与量 (mg/kg/日)						
	0 N=183	>0.0～<4.0 N=170	≥4.0～<6.0 N=165	≥6.0～<8.0 N=145	≥8.0～<10.0 N=95	≥10.0～<12.0 N=41	≥12.0 N=34
	例数 (%)						
臨床検査 (続き)							
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	2 (1.1)	0	1 (0.6)	0	0	0	0
体重増加	2 (1.1)	0	0	0	1 (1.1)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.1)	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	4 (2.2)	3 (1.8)	2 (1.2)	1 (0.7)	1 (1.1)	0	3 (8.8)
食欲減退	1 (0.5)	2 (1.2)	2 (1.2)	0	1 (1.1)	0	1 (2.9)
食欲亢進	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0	0	0	0
脱水	0	0	0	0	0	0	2 (5.9)
高トリグリセリド血症	2 (1.1)	0	0	0	0	0	0
神経系障害	37 (20.2)	13 (7.6)	17 (10.3)	15 (10.3)	10 (10.5)	2 (4.9)	6 (17.6)
傾眠	9 (4.9)	6 (3.5)	5 (3.0)	6 (4.1)	5 (5.3)	1 (2.4)	2 (5.9)
浮動性めまい	6 (3.3)	2 (1.2)	6 (3.6)	8 (5.5)	2 (2.1)	0	0
頭痛	10 (5.5)	2 (1.2)	5 (3.0)	2 (1.4)	3 (3.2)	0	0

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

事象名：MedDRA ver. 16.1

注 1：異なる LCM 投与量で同一の有害事象を複数回発現した場合は、それぞれの LCM 投与量で集計した

注 2：治療期間に有害事象が発現したが、発現時に LCM 非投与（PBO 投与時及び治験薬非投与時を含む）であった場合は、0 mg/kg/日のカテゴリーで集計した。治療期間に有害事象が発現したが、発現日の LCM 投与量が不明の場合は、集計から除外した

再解析（5.3.5.4）Table 9.6.1.3

表 2-10　治療期間における有害事象発現時の LCM 投与量別で、いずれかの投与量で 2 例以上の被験者に発現した有害事象［SP0969 試験（SS）］（続き）

器官別大分類 基本語	LCM 投与量 (mg/kg/日)						
	0 N=183	>0.0～<4.0 N=170	≥4.0～<6.0 N=165	≥6.0～<8.0 N=145	≥8.0～<10.0 N=95	≥10.0～<12.0 N=41	≥12.0 N=34
	例数 (%)						
神経系障害 (続き)							
痙攣	7 (3.8)	0	0	1 (0.7)	1 (1.1)	0	2 (5.9)
振戦	0	1 (0.6)	0	1 (0.7)	1 (1.1)	1 (2.4)	2 (5.9)
眼振	2 (1.1)	1 (0.6)	0	0	1 (1.1)	0	0
精神障害	12 (6.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	5 (3.4)	2 (2.1)	2 (4.9)	0
不眠症	2 (1.1)	0	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (1.1)	1 (2.4)	0
攻撃性	2 (1.1)	0	0	0	0	0	0
情動障害	2 (1.1)	0	0	0	0	0	0
自殺念慮	1 (0.5)	0	0	2 (1.4)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (3.3)	1 (0.6)	4 (2.4)	3 (2.1)	3 (3.2)	0	4 (11.8)
咳嗽	2 (1.1)	0	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (1.1)	0	0
口腔咽頭痛	2 (1.1)	1 (0.6)	0	1 (0.7)	0	0	0
鼻漏	2 (1.1)	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (2.9)
鼻出血	0	0	1 (0.6)	0	0	0	2 (5.9)

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

事象名：MedDRA ver. 16.1

注 1：異なる LCM 投与量で同一の有害事象を複数回発現した場合は、それぞれの LCM 投与量で集計した

注 2：治療期間に有害事象が発現したが、発現時に LCM 非投与（PBO 投与時及び治験薬非投与時を含む）であった場合は、0 mg/kg/日のカテゴリーで集計した。治療期間に有害事象が発現したが、発現日の LCM 投与量が不明の場合は、集計から除外した

再解析（5.3.5.4）Table 9.6.1.3

表 2-10　治療期間における有害事象発現時の LCM 投与量別で、いずれかの投与量で 2 例以上の被験者に発現した有害事象［SP0969 試験（SS）］（続き）

器官別大分類 基本語	LCM 投与量 (mg/kg/日)						
	0 N=183	>0.0～<4.0 N=170	≥4.0～<6.0 N=165	≥6.0～<8.0 N=145	≥8.0～<10.0 N=95	≥10.0～<12.0 N=41	≥12.0 N=34
	例数 (%)						
皮膚および皮下組織障害	7 (3.8)	0	1 (0.6)	5 (3.4)	3 (3.2)	0	1 (2.9)
発疹	3 (1.6)	0	0	0	2 (2.1)	0	1 (2.9)

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

事象名：MedDRA ver. 16.1

注 1：異なる LCM 投与量で同一の有害事象を複数回発現した場合は、それぞれの LCM 投与量で集計した

注 2：治療期間に有害事象が発現したが、発現時に LCM 非投与（PBO 投与時及び治験薬非投与時を含む）であった場合は、0 mg/kg/日のカテゴリーで集計した。治療期間に有害事象が発現したが、発現日の LCM 投与量が不明の場合は、集計から除外した

再解析（5.3.5.4）Table 9.6.1.3

LCM 群では、有害事象発現時の投与量が 0.0 超～10.0 mg/kg/日未満の範囲で、すべての有害事象の発現率が投与量に依存して高くなった（20.6%～42.1%）。10.0～12.0 mg/kg/日未満の投与時に発現した有害事象は 14.6%であった。最も高い発現率であった有害事象発現時の投与量は、12.0 mg/kg/日以上（50.0%）であったが、0 mg/kg/日（54.6%）の発現率よりわずかに低かった。器官別大分類又は基本語では、有害事象発現時の投与量と発現率の用量依存関係は明確ではなかった。

2.1.1.4.2 SP848 試験

全集団において、全治療期間における有害事象発現時の LCM 投与量別で、いずれかの投与量で 5%以上発現した有害事象を表 2-11 に示した。日本人集団と外国人集団の体重グループ別、かつ有害事象発現時の LCM 投与量別の結果は再解析（5.3.5.4）Table 9.6.1.2 に示した。

表 2-11　全治療期間における有害事象発現時の LCM 投与量別で、いずれかの投与量で発現率 5%以上の有害事象［SP848 試験（SS）］

器官別大分類 基本語	LCM 投与量 (mg/kg/日)						
	0 N=23	>0.0～<4.0 N=136	≥4.0～<6.0 N=125	≥6.0～<8.0 N=123	≥8.0～<10.0 N=101	≥10.0～<12.0 N=75	≥12.0 N=34
	例数 (%)						
すべての有害事象	6 (26.1)	51 (37.5)	57 (45.6)	64 (52.0)	65 (64.4)	51 (68.0)	26 (76.5)
眼障害	0	5 (3.7)	3 (2.4)	7 (5.7)	7 (6.9)	8 (10.7)	2 (5.9)
複視	0	0	1 (0.8)	3 (2.4)	3 (3.0)	4 (5.3)	0
胃腸障害	0	7 (5.1)	11 (8.8)	20 (16.3)	23 (22.8)	21 (28.0)	10 (29.4)
嘔吐	0	1 (0.7)	5 (4.0)	6 (4.9)	10 (9.9)	11 (14.7)	7 (20.6)
下痢	0	2 (1.5)	3 (2.4)	3 (2.4)	4 (4.0)	4 (5.3)	2 (5.9)
便秘	0	2 (1.5)	3 (2.4)	3 (2.4)	2 (2.0)	2 (2.7)	2 (5.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.3)	10 (7.4)	10 (8.0)	9 (7.3)	9 (8.9)	7 (9.3)	7 (20.6)
発熱	1 (4.3)	1 (0.7)	7 (5.6)	6 (4.9)	4 (4.0)	3 (4.0)	6 (17.6)
疲労	0	4 (2.9)	3 (2.4)	3 (2.4)	1 (1.0)	4 (5.3)	0
感染症および寄生虫症	3 (13.0)	10 (7.4)	23 (18.4)	34 (27.6)	37 (36.6)	27 (36.0)	15 (44.1)
鼻咽頭炎	2 (8.7)	5 (3.7)	10 (8.0)	14 (11.4)	21 (20.8)	13 (17.3)	9 (26.5)
咽頭炎	0	0	6 (4.8)	2 (1.6)	2 (2.0)	4 (5.3)	1 (2.9)
インフルエンザ	0	0	3 (2.4)	2 (1.6)	6 (5.9)	2 (2.7)	0
胃腸炎	1 (4.3)	0	0	3 (2.4)	3 (3.0)	2 (2.7)	2 (5.9)
上気道感染	0	1 (0.7)	1 (0.8)	5 (4.1)	3 (3.0)	3 (4.0)	2 (5.9)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

注 1：異なる LCM 投与量で同一の有害事象を複数回発現した場合は、それぞれの LCM 投与量で集計した

注 2：全治療期間に有害事象が発現したが、発現時に LCM 非投与（治験薬非投与時を含む）であった場合は、0 mg/kg/日のカテゴリーで集計した。全治療期間に有害事象が発現したが、発現日の LCM 投与量が不明の場合は、集計から除外した

再解析（5.3.5.4）Table 9.6.1.2

表 2-11　全治療期間における有害事象発現時の LCM 投与量別で、いずれかの投与量で発現率 5%以上の有害事象［SP848 試験（SS）］（続き）

器官別大分類 基本語	LCM 投与量 (mg/kg/日)						
	0 N=23	>0.0～<4.0 N=136	≥4.0～<6.0 N=125	≥6.0～<8.0 N=123	≥8.0～<10.0 N=101	≥10.0～<12.0 N=75	≥12.0 N=34
	例数 (%)						
感染症および寄生虫症 (続き)							
ウイルス感染	1 (4.3)	0	1 (0.8)	3 (2.4)	0	1 (1.3)	2 (5.9)
ウイルス性胃腸炎	2 (8.7)	0	0	1 (0.8)	3 (3.0)	1 (1.3)	0
気管支炎	0	1 (0.7)	0	1 (0.8)	2 (2.0)	5 (6.7)	0
中耳炎	0	0	0	1 (0.8)	1 (1.0)	0	2 (5.9)
扁桃炎	0	1 (0.7)	0	0	1 (1.0)	0	2 (5.9)
気道感染	0	0	0	0	0	1 (1.3)	2 (5.9)
咽頭扁桃炎	0	0	0	0	0	1 (1.3)	2 (5.9)
傷害、中毒および処置合併症	1 (4.3)	3 (2.2)	2 (1.6)	10 (8.1)	11 (10.9)	15 (20.0)	3 (8.8)
挫傷	0	0	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (3.0)	3 (4.0)	2 (5.9)
代謝および栄養障害	1 (4.3)	2 (1.5)	5 (4.0)	6 (4.9)	4 (4.0)	5 (6.7)	5 (14.7)
食欲減退	0	2 (1.5)	3 (2.4)	1 (0.8)	0	5 (6.7)	3 (8.8)
低カリウム血症	0	0	0	0	0	0	2 (5.9)
神経系障害	2 (8.7)	23 (16.9)	20 (16.0)	19 (15.4)	30 (29.7)	32 (42.7)	17 (50.0)
浮動性めまい	0	6 (4.4)	7 (5.6)	5 (4.1)	11 (10.9)	15 (20.0)	2 (5.9)
傾眠	0	10 (7.4)	8 (6.4)	5 (4.1)	11 (10.9)	6 (8.0)	3 (8.8)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

注 1：異なる LCM 投与量で同一の有害事象を複数回発現した場合は、それぞれの LCM 投与量で集計した

注 2：全治療期間に有害事象が発現したが、発現時に LCM 非投与（治験薬非投与時を含む）であった場合は、0 mg/kg/日のカテゴリーで集計した。全治療期間に有害事象が発現したが、発現日の LCM 投与量が不明の場合は、集計から除外した

再解析（5.3.5.4）Table 9.6.1.2

表 2-11　全治療期間における有害事象発現時の LCM 投与量別で、いずれかの投与量で発現率 5%以上の有害事象［SP848 試験（SS）］（続き）

器官別大分類 基本語	LCM 投与量 (mg/kg/日)						
	0 N=23	>0.0～<4.0 N=136	≥4.0～<6.0 N=125	≥6.0～<8.0 N=123	≥8.0～<10.0 N=101	≥10.0～<12.0 N=75	≥12.0 N=34
	例数 (%)						
神経系障害 (続き)							
頭痛	0	3 (2.2)	3 (2.4)	1 (0.8)	6 (5.9)	7 (9.3)	1 (2.9)
痙攣	2 (8.7)	1 (0.7)	2 (1.6)	1 (0.8)	4 (4.0)	4 (5.3)	5 (14.7)
振戦	0	1 (0.7)	0	3 (2.4)	1 (1.0)	5 (6.7)	1 (2.9)
嗜眠	0	1 (0.7)	0	2 (1.6)	0	3 (4.0)	2 (5.9)
眼振	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.0)	3 (4.0)	2 (5.9)
てんかん重積状態	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (1.3)	2 (5.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.3)	6 (4.4)	6 (4.8)	7 (5.7)	6 (5.9)	10 (13.3)	6 (17.6)
咳嗽	1 (4.3)	2 (1.5)	2 (1.6)	4 (3.3)	2 (2.0)	2 (2.7)	2 (5.9)
上気道の炎症	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.0)	1 (1.3)	2 (5.9)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

注 1：異なる LCM 投与量で同一の有害事象を複数回発現した場合は、それぞれの LCM 投与量で集計した

注 2：全治療期間に有害事象が発現したが、発現時に LCM 非投与（治験薬非投与時を含む）であった場合は、0 mg/kg/日のカテゴリーで集計した。全治療期間に有害事象が発現したが、発現日の LCM 投与量が不明の場合は、集計から除外した

再解析（5.3.5.4）Table 9.6.1.2

有害事象発現時の投与量とすべての LCM 投与量の有害事象の発現率は、明確に用量依存的に高くなった。すべての有害事象の発現率は、最低用量の 0.0 超～4.0 mg/kg/日未満（37.5%）が最も低く、最高用量の 12.0 mg/kg/日以上（76.5%）が最も高かった。この用量依存関係は、器官別大分類の「胃腸障害」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」並びに基本語の嘔吐で顕著であった。

2.1.1.4.3 SP847 試験

治療期間における有害事象発現時の投与量及び体重グループ別の有害事象を再解析（5.3.5.4）Table 9.6.1.1 に示した。

有害事象発現時の投与量別の有害事象の発現率は、0.0 超～4.0 mg/kg/日未満が 46.9%、4.0～6.0 mg/kg/日未満が 37.5%、6.0～8.0 mg/kg/日未満が 32.3%、8.0～10.0 mg/kg/日未満が 34.5%、10～12.0 mg/kg/日未満が 64.7%及び 12.0 mg/kg/日以上が 36.4%であった。有害事象発現時の投与量と有害事象の発現率に一貫した用量依存関係はなかった。

有害事象発現時の投与量別に 2 例以上に認められた有害事象を以下に示した。

- 4.0～6.0 mg/kg/日未満投与時に、下痢が 3 例（9.4%）に認められた
- 6.0～8.0 mg/kg/日未満投与時に、嘔吐が 3 例（9.7%）、悪心が 2 例（6.5%）及び浮動性めまいが 3 例（9.7%）に認められた
- 8.0～10.0 mg/kg/日未満投与時に、傾眠が 2 例（6.9%）に認められた
- 10.0～12.0 mg/kg/日未満投与時に、嘔吐、発熱、傾眠及び平衡障害がそれぞれ 2 例（11.8%）に認められた

有害事象発現時の投与量による有害事象の発現頻度に体重グループによる違いは認められなかったが、投与量別の被験者数が 1～17 例と少ないため、体重グループ別のデータの解釈には注意が必要である。

2.1.1.5 投与期間別の比較的よくみられる有害事象

2.1.1.5.1 SP0969 試験

2.1.1.5.1.1 増量期間及び維持期間

増量期間又は維持期間に認められた有害事象のうち、各投与期間のいずれかの投与群で 3%以上発現した有害事象を投与群別に表 2-12 に示した。

表 2-12　増量期間又は維持期間の各投与期間において、いずれかの投与群で発現率 3%以上の有害事象［SP0969 試験（SS）］

器官別大分類 基本語	PBO 群		LCM 群	
	増量期間 N=172	維持期間 N=161	増量期間 N=171	維持期間 N=161
	例数 (%) [件数]			
すべての有害事象	78 (45.3) [164]	53 (32.9) [112]	96 (56.1) [251]	71 (44.1) [170]
眼障害	2 (1.2) [3]	1 (0.6) [1]	13 (7.6) [17]	4 (2.5) [4]
複視	0	1 (0.6) [1]	8 (4.7) [8]	2 (1.2) [2]
胃腸障害	16 (9.3) [23]	13 (8.1) [20]	26 (15.2) [33]	20 (12.4) [36]
嘔吐	4 (2.3) [4]	3 (1.9) [6]	10 (5.8) [12]	7 (4.3) [8]
下痢	2 (1.2) [4]	5 (3.1) [7]	3 (1.8) [3]	4 (2.5) [8]
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (5.8) [10]	5 (3.1) [6]	13 (7.6) [16]	11 (6.8) [13]
発熱	3 (1.7) [3]	4 (2.5) [5]	9 (5.3) [9]	6 (3.7) [7]
感染症および寄生虫症	29 (16.9) [32]	23 (14.3) [29]	37 (21.6) [43]	31 (19.3) [40]
咽頭炎	3 (1.7) [3]	1 (0.6) [1]	3 (1.8) [4]	7 (4.3) [7]
鼻咽頭炎	6 (3.5) [6]	1 (0.6) [1]	13 (7.6) [15]	6 (3.7) [6]
上気道感染	5 (2.9) [6]	6 (3.7) [6]	6 (3.5) [7]	3 (1.9) [3]
神経系障害	30 (17.4) [39]	13 (8.1) [18]	44 (25.7) [78]	17 (10.6) [30]
傾眠	9 (5.2) [12]	0	20 (11.7) [23]	5 (3.1) [11]
浮動性めまい	4 (2.3) [4]	2 (1.2) [2]	17 (9.9) [20]	2 (1.2) [2]
頭痛	7 (4.1) [7]	7 (4.3) [10]	8 (4.7) [8]	4 (2.5) [6]

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

事象名：MedDRA ver. 16.1

注：%は、増量期間又は維持期間でのそれぞれの SS を母数として算出した

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.2.2.1、Table 11.2.3.1

増量期間及び維持期間の有害事象の発現率は、PBO 群に比べて LCM 群で高く、増量期間では LCM 群 56.1%及び PBO 群 45.3%、維持期間では LCM 群 44.1%及び PBO 群 32.9%であった。

増量期間及び維持期間共に、多く認められた器官別大分類は「神経系障害」（増量期間：LCM 群 25.7%及び PBO 群 17.4%、維持期間：LCM 群 10.6%及び PBO 群 8.1%、以下同順）、「感染症および寄生虫症」（21.6%及び 16.9%、19.3%及び 14.3%）及び「胃腸障害」（15.2%及び 9.3%、12.4%及び 8.1%）であった。

各投与期間のいずれかの投与群で 3%以上発現した有害事象のうち、LCM 群の発現率が PBO 群よりも 3%以上高かった有害事象は、増量期間では浮動性めまい（LCM 群 9.9%及び PBO 群 2.3%、以下同順）、傾眠（11.7%及び 5.2%）、複視（4.7%及び 0%）、鼻咽頭炎（7.6%及び 3.5%）、発熱（5.3%及び 1.7%）及び嘔吐（5.8%及び 2.3%）であり、維持期間では咽頭炎（4.3%及び 0.6%）、鼻咽頭炎（3.7%及び 0.6%）及び傾眠（3.1%及び 0%）であった。

増量期間及び維持期間の有害事象の発現率は、LCM 群では 56.1%及び 44.1%、PBO 群では 45.3%及び 32.9%であり、維持期間の発現率は増量期間よりも低かった。LCM 群の有害事象プロファイルでは、投与期間により違いがみられ、傾眠（増量期間 11.7%及び維持期間 3.1%、以下同順）、

浮動性めまい（9.9%及び 1.2%）、鼻咽頭炎（7.6%及び 3.7%）及び複視（4.7%及び 1.2%）の維持期間の発現率は増量期間よりも顕著に低かった。

2.1.1.5.1.2 移行期間

移行期間に認められた有害事象のうち、いずれかの投与群で 3%以上発現した有害事象を投与群別に表 2-13 に示した。

表 2-13 移行期間のいずれかの投与群で発現率 3%以上の有害事象
［SP0969 試験（SS）］

器官別大分類 基本語	PBO 群 N=151	LCM 群 N=152
	例数 (%) [件数]	
すべての有害事象	45 (29.8) [92]	46 (30.3) [78]
感染症および寄生虫症	18 (11.9) [21]	20 (13.2) [23]
鼻咽頭炎	3 (2.0) [3]	6 (3.9) [7]
神経系障害	16 (10.6) [22]	9 (5.9) [15]
浮動性めまい	7 (4.6) [8]	2 (1.3) [3]
頭痛	5 (3.3) [6]	4 (2.6) [5]
胃腸障害	10 (6.6) [12]	7 (4.6) [11]
嘔吐	6 (4.0) [6]	3 (2.0) [3]
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (3.3) [5]	8 (5.3) [8]
発熱	3 (2.0) [3]	5 (3.3) [5]

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

事象名：MedDRA ver. 16.1

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.2.4.1

移行期間の有害事象の発現率は、LCM 群が 30.3%及び PBO 群が 29.8%であり、投与群間で同程度であった。

移行期間で多く認められた器官別大分類は「感染症および寄生虫症」（LCM 群 13.2%及び PBO 群 11.9%、以下同順）、「神経系障害」（5.9%及び 10.6%）及び「胃腸障害」（4.6%及び 6.6%）であった。

移行期間のいずれかの投与群で 3%以上発現した有害事象のうち、LCM 群の発現率が PBO 群よりも 3%以上高かった有害事象は認められなかった。浮動性めまいの発現率は、LCM 群が 1.3%及び PBO 群が 4.6%であり、LCM 群が低かった。これは、PBO 群の被験者では初めて LCM を投与されたことから想定される結果であった。

移行期間では、LCM 群に比べて PBO 群で発現率が高い有害事象が複数認められた（「神経系障害」及び「胃腸障害」に分類される有害事象等）。これは、PBO 群の被験者では移行期間に LCM の投与を開始していることから当然の結果と考えられた。更に、4 週間の移行期間では 6 週間の増量期間に比べてデザイン上用量を調整しにくかった。

2.1.1.5.1.3 減量期間及び安全性追跡調査期間

減量期間及び安全性追跡調査期間に認められた有害事象は 5.8 項に示した。

2.1.1.5.2 SP848 試験

2.1.1.5.2.1 増量期間及び維持期間の最初の 70 日間

全集団において、増量期間及び維持期間の最初の 70 日間に認められた有害事象のうち、いずれかの投与期間で 5%以上発現した有害事象を表 2-14 に示した。

表 2-14 増量期間又は維持期間の最初の 70 日間で発現率 5%以上の有害事象［SP848 試験（SS）］

器官別大分類 基本語	増量期間 N=137	維持期間の最初の 70 日間 N=136
	例数 (%) [件数]	
すべての有害事象	103 (75.2) [258]	83 (61.0) [216]
胃腸障害	25 (18.2) [37]	26 (19.1) [40]
嘔吐	12 (8.8) [14]	9 (6.6) [11]
悪心	3 (2.2) [3]	7 (5.1) [9]
一般・全身障害および投与部位の状態	22 (16.1) [25]	10 (7.4) [11]
疲労	10 (7.3) [12]	5 (3.7) [5]
発熱	7 (5.1) [7]	4 (2.9) [4]
感染症および寄生虫症	33 (24.1) [40]	34 (25.0) [46]
鼻咽頭炎	15 (10.9) [17]	17 (12.5) [20]
神経系障害	49 (35.8) [73]	32 (23.5) [47]
傾眠	19 (13.9) [21]	9 (6.6) [10]
浮動性めまい	18 (13.1) [21]	13 (9.6) [16]

事象名：MedDRA ver. 16.1

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 11.2.1.3、Table 11.2.1.4

全集団では、増量期間及び維持期間の最初の 70 日間の有害事象の発現率は 75.2%及び 61.0%であり、増量期間が高かった。

増量期間及び維持期間の最初の 70 日間共に、多く認められた器官別大分類は「神経系障害」（増量期間 35.8%及び維持期間の最初の 70 日間 23.5%、以下同順）、「感染症および寄生虫症」（24.1%及び 25.0%）及び「胃腸障害」（18.2%及び 19.1%）であった。増量期間及び維持期間の最初の 70 日間共に、多く認められた有害事象は、傾眠（13.9%及び 6.6%）、浮動性めまい（13.1%及び 9.6%）及び鼻咽頭炎（10.9%及び 12.5%）であり、傾眠及び浮動性めまいの発現率は増量期間が高く、鼻咽頭炎の発現率は増量期間が低かった。

2.1.1.5.2.2 全治療期間

全集団において、全治療期間に認められた有害事象のうち、2%以上発現した有害事象を 2.1.1.2.2 項に示した。

2.1.1.5.2.3 後観察期間

全集団において、後観察期間に認められた有害事象を 5.8 項に示した。

2.1.1.5.3 SP847 試験

全被験者で 2%以上発現した有害事象を 2.1.1.2.3 項に示した。

2.1.1.6 曝露期間別の比較的よくみられる有害事象

2.1.1.6.1 増量期間の 1 週間ごとの有害事象

2.1.1.6.1.1 SP0969 試験

増量期間に認められた有害事象を 1 週間ごとに投与群及び体重グループ別に再解析（5.3.5.4）Table 9.22.3 に示した。

SP0969 試験で多く認められた器官別大分類は、LCM 群及び PBO 群共に「感染症および寄生虫症」、「神経系障害」及び「胃腸障害」であった（2.1.1.2.1 項）。「神経系障害」の有害事象の発現日の中央値は LCM 群 25.0 日及び PBO 群 12.0 日、「胃腸障害」はそれぞれ 22.0 日及び 18.0 日であり、PBO 群に比べて LCM 群で遅かった。「感染症および寄生虫症」はそれぞれ 25.0 日及び 27.0 日であり、PBO 群に比べて LCM 群で早かった。LCM 群で多く認められた浮動性めまい、鼻咽頭炎及び傾眠の発現日の中央値は、浮動性めまいが LCM 群 26.5 日及び PBO 群 19.5 日、鼻咽頭炎がそれぞれ 25.0 日及び 9.5 日、傾眠がそれぞれ 24.0 日及び 13.0 日であり、PBO 群に比べて LCM 群で遅かった。

2.1.1.6.1.2 SP848 試験

増量期間に認められた有害事象を 1 週間ごとに集団及び体重グループ別に再解析（5.3.5.4）Table 9.22.2 に示した。

SP848 試験の全集団で多く認められた器官別大分類は「感染症および寄生虫症」、「神経系障害」及び「胃腸障害」であり（2.1.1.2.2 項）、有害事象の発現日の中央値はそれぞれ 17.0 日、16.0 日及び 16.0 日であった。全集団で多く認められた鼻咽頭炎（37.2%）、浮動性めまい（28.5%）及び傾眠（21.9%）の有害事象の発現日の中央値は、それぞれ 17.0 日、15.5 日及び 16.0 日であった。

2.1.1.6.1.3 SP847 試験

増量期間に認められた有害事象を 1 週間ごとに体重グループ別に再解析（5.3.5.4）Table 9.22.1 に示した。

SP847 試験で多く認められた器官別大分類は「神経系障害」、「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」であり（2.1.1.2.3 項）、有害事象の発現日の中央値はそれぞれ 29.0 日、19.0 日及び 26.5 日であった。全被験者で多く認められた嘔吐（28.1%）、浮動性めまい（15.6%）及び下痢（15.6%）の有害事象の発現日の中央値は、それぞれ 22.5 日、23.0 日及び 16.5 日であった。

2.1.1.6.2 SP848 試験における全治療期間の 13 週間ごとの有害事象

全集団において、全治療期間に認められた有害事象のうち、2%以上発現した有害事象を 13 週間ごとに表 2-15 に示した。

表 2-15　全治療期間で発現率 2%以上の 13 週間ごとの有害事象［SP848 試験（SS）］

基本語	全期間 a) N=137	≤13 週 N=137	>13～≤26 週 N=128	>26～≤39 週 N=118	>39～≤52 週 N=109	>52～≤78 週 N=107	>78～≤91 週 N=95	>91～≤104 週 N=92	>104 週 N=45
	例数 (%) [件数]								
すべての有害事象	135 (98.5) [1446]	118 (86.1) [450]	68 (53.1) [189]	72 (61.0) [189]	65 (59.6) [163]	68 (63.6) [211]	41 (43.2) [101]	47 (51.1) [78]	20 (44.4) [49]
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0
すべての重篤な有害事象	33 (24.1) [92]	10 (7.3) [14]	5 (3.9) [12]	9 (7.6) [12]	4 (3.7) [6]	4 (3.7) [15]	8 (8.4) [16]	5 (5.4) [7]	1 (2.2) [2]
治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象	8 (5.8) [8]	4 (2.9) [4]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.9) [1]	2 (1.9) [2]	0	0	0
頻脈	3 (2.2) [5]	2 (1.5) [4]	0	0	0	0	0	1 (1.1) [1]	0
回転性めまい	4 (2.9) [4]	3 (2.2) [3]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	0	0
複視	9 (6.6) [14]	6 (4.4) [7]	3 (2.3) [3]	2 (1.7) [3]	0	0	1 (1.1) [1]	0	0
アレルギー性結膜炎	7 (5.1) [7]	0	2 (1.6) [2]	2 (1.7) [2]	2 (1.8) [2]	0	0	0	1 (2.2) [1]
霧視	7 (5.1) [8]	4 (2.9) [4]	1 (0.8) [1]	2 (1.7) [2]	0	0	1 (1.1) [1]	0	0
視力障害	5 (3.6) [7]	2 (1.5) [4]	2 (1.6) [2]	0	0	1 (0.9) [1]	0	0	0
嘔吐	29 (21.2) [79]	17 (12.4) [24]	6 (4.7) [8]	5 (4.2) [8]	7 (6.4) [12]	10 (9.3) [12]	5 (5.3) [9]	2 (2.2) [5]	0
下痢	16 (11.7) [20]	5 (3.6) [8]	5 (3.9) [5]	0	2 (1.8) [2]	2 (1.9) [2]	1 (1.1) [1]	2 (2.2) [2]	0
上腹部痛	14 (10.2) [22]	5 (3.6) [6]	3 (2.3) [4]	0	1 (0.9) [6]	3 (2.8) [3]	3 (3.2) [3]	0	0
悪心	13 (9.5) [19]	9 (6.6) [11]	3 (2.3) [3]	1 (0.8) [1]	0	2 (1.9) [2]	0	1 (1.1) [1]	1 (2.2) [1]
便秘	12 (8.8) [17]	4 (2.9) [7]	0	3 (2.5) [3]	2 (1.8) [2]	3 (2.8) [3]	1 (1.1) [1]	0	1 (2.2) [1]
腹痛	11 (8.0) [13]	5 (3.6) [5]	0	2 (1.7) [2]	0	3 (2.8) [3]	2 (2.1) [2]	0	1 (2.2) [1]
齲歯	5 (3.6) [6]	2 (1.5) [2]	1 (0.8) [1]	0	0	1 (0.9) [1]	0	1 (1.1) [1]	1 (2.2) [1]
流涎過多	4 (2.9) [4]	3 (2.2) [3]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	0	0
口内炎	3 (2.2) [3]	0	0	0	0	1 (0.9) [1]	0	0	2 (4.4) [2]

注：N=各期間に該当する被験者数。例数=有害事象を 1 件以上発現した被験者数。%は、各期間に該当する被験者数を母数として算出した

a)　全期間は全治療期間と後観察期間に発現した有害事象とした

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 11.1、Table 11.2.1.2、Table 11.2.2.2、Table 11.2.4.2、Table 11.2.8

表 2-15　全治療期間で発現率 2%以上の 13 週間ごとの有害事象［SP848 試験（SS）］（続き）

基本語	全期間 a) N=137	≤13 週 N=137	>13～≤26 週 N=128	>26～≤39 週 N=118	>39～≤52 週 N=109	>52～≤78 週 N=107	>78～≤91 週 N=95	>91～≤104 週 N=92	>104 週 N=45
	例数 (%) [件数]								
発熱	28 (20.4) [37]	10 (7.3) [11]	5 (3.9) [6]	3 (2.5) [3]	4 (3.7) [4]	7 (6.5) [7]	5 (5.3) [5]	1 (1.1) [1]	0
疲労	13 (9.5) [22]	10 (7.3) [14]	3 (2.3) [3]	2 (1.7) [2]	2 (1.8) [2]	1 (0.9) [1]	0	0	0
易刺激性	5 (3.6) [6]	2 (1.5) [2]	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [2]	0	0	0	0	1 (2.2) [1]
季節性アレルギー	5 (3.6) [5]	0	0	3 (2.5) [3]	0	1 (0.9) [1]	0	1 (1.1) [1]	0
鼻咽頭炎	54 (39.4) [149]	26 (19.0) [34]	15 (11.7) [18]	15 (12.7) [23]	11 (10.1) [11]	19 (17.8) [22]	9 (9.5) [12]	8 (8.7) [13]	8 (17.8) [14]
インフルエンザ	17 (12.4) [19]	3 (2.2) [3]	1 (0.8) [1]	5 (4.2) [6]	3 (2.8) [3]	1 (0.9) [1]	1 (1.1) [1]	2 (2.2) [2]	2 (4.4) [2]
胃腸炎	16 (11.7) [17]	1 (0.7) [1]	3 (2.3) [3]	1 (0.8) [1]	2 (1.8) [2]	7 (6.5) [7]	1 (1.1) [1]	0	1 (2.2) [1]
咽頭炎	15 (10.9) [16]	6 (4.4) [6]	5 (3.9) [5]	2 (1.7) [2]	1 (0.9) [1]	2 (1.9) [2]	0	0	0
上気道感染	13 (9.5) [25]	3 (2.2) [3]	3 (2.3) [3]	4 (3.4) [4]	3 (2.8) [4]	1 (0.9) [1]	4 (4.2) [4]	5 (5.4) [5]	1 (2.2) [1]
ウイルス感染	9 (6.6) [14]	2 (1.5) [2]	3 (2.3) [4]	0	2 (1.8) [5]	1 (0.9) [1]	1 (1.1) [1]	1 (1.1) [1]	0
ウイルス性胃腸炎	8 (5.8) [9]	2 (1.5) [2]	3 (2.3) [3]	2 (1.7) [2]	2 (1.8) [2]	0	0	0	0
気管支炎	7 (5.1) [12]	3 (2.2) [3]	0	3 (2.5) [4]	1 (0.9) [1]	2 (1.9) [3]	1 (1.1) [1]	0	0
副鼻腔炎	7 (5.1) [7]	2 (1.5) [2]	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	1 (0.9) [1]	0	1 (1.1) [1]	1 (1.1) [1]	0
耳感染	6 (4.4) [6]	0	2 (1.6) [2]	0	1 (0.9) [1]	0	2 (2.1) [2]	1 (1.1) [1]	0
扁桃炎	6 (4.4) [7]	2 (1.5) [2]	0	0	1 (0.9) [1]	2 (1.9) [2]	0	0	2 (4.4) [2]
中耳炎	4 (2.9) [5]	0	3 (2.3) [4]	0	0	1 (0.9) [1]	0	0	0
尿路感染	4 (2.9) [4]	1 (0.7) [1]	0	0	0	1 (0.9) [1]	1 (1.1) [1]	0	0
ウイルス性上気道感染	4 (2.9) [4]	3 (2.2) [3]	0	0	0	0	1 (1.1) [1]	0	0
麦粒腫	3 (2.2) [3]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.9) [1]	0	0	0
気道感染	3 (2.2) [3]	2 (1.5) [2]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	0	0

注：N=各期間に該当する被験者数。例数=有害事象を 1 件以上発現した被験者数。%は、各期間に該当する被験者数を母数として算出した

a)　全期間は全治療期間と後観察期間に発現した有害事象とした

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 11.1、Table 11.2.1.2、Table 11.2.2.2、Table 11.2.4.2、Table 11.2.8

表 2-15　全治療期間で発現率 2%以上の 13 週間ごとの有害事象［SP848 試験（SS）］（続き）

基本語	全期間 a) N=137	≤13 週 N=137	>13～≤26 週 N=128	>26～≤39 週 N=118	>39～≤52 週 N=109	>52～≤78 週 N=107	>78～≤91 週 N=95	>91～≤104 週 N=92	>104 週 N=45
	例数 (%) [件数]								
鼻炎	3 (2.2) [8]	2 (1.5) [4]	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	2 (1.8) [2]	0	0	0	0
挫傷	13 (9.5) [27]	4 (2.9) [6]	2 (1.6) [2]	1 (0.8) [1]	3 (2.8) [4]	5 (4.7) [7]	3 (3.2) [4]	1 (1.1) [1]	2 (4.4) [2]
裂傷	7 (5.1) [9]	1 (0.7) [1]	0	0	5 (4.6) [6]	1 (0.9) [1]	1 (1.1) [1]	0	0
擦過傷	5 (3.6) [5]	2 (1.5) [2]	0	2 (1.7) [2]	0	0	0	0	1 (2.2) [1]
靭帯捻挫	4 (2.9) [4]	1 (0.7) [1]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.9) [1]	0	0	0	1 (2.2) [1]
節足動物咬傷	3 (2.2) [3]	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	0	0	1 (2.2) [1]
各種物質毒性	3 (2.2) [3]	1 (0.7) [1]	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	0	0	0	0	0
好中球数減少	4 (2.9) [5]	2 (1.5) [2]	0	0	0	2 (1.9) [2]	0	1 (1.1) [1]	0
血中トリグリセリド増加	3 (2.2) [4]	0	2 (1.6) [2]	1 (0.8) [1]	0	0	0	1 (1.1) [1]	0
体重減少	3 (2.2) [3]	0	0	0	1 (0.9) [1]	2 (1.9) [2]	0	0	0
食欲減退	15 (10.9) [17]	9 (6.6) [9]	2 (1.6) [2]	1 (0.8) [1]	2 (1.8) [2]	2 (1.9) [2]	0	1 (1.1) [1]	0
脱水	7 (5.1) [7]	2 (1.5) [2]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.9) [1]	2 (1.9) [2]	0	0	1 (2.2) [1]
関節痛	5 (3.6) [6]	2 (1.5) [2]	1 (0.8) [2]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.9) [1]	0	0	0
背部痛	3 (2.2) [3]	0	1 (0.8) [1]	0	2 (1.8) [2]	0	0	0	0
浮動性めまい	39 (28.5) [67]	25 (18.2) [35]	9 (7.0) [9]	5 (4.2) [5]	6 (5.5) [6]	5 (4.7) [6]	4 (4.2) [4]	2 (2.2) [2]	0
傾眠	33 (24.1) [51]	25 (18.2) [30]	4 (3.1) [5]	5 (4.2) [5]	2 (1.8) [2]	4 (3.7) [4]	1 (1.1) [2]	3 (3.3) [3]	0
頭痛	22 (16.1) [57]	9 (6.6) [15]	3 (2.3) [3]	7 (5.9) [20]	6 (5.5) [12]	7 (6.5) [7]	0	0	0
痙攣	17 (12.4) [21]	4 (2.9) [4]	3 (2.3) [4]	4 (3.4) [4]	2 (1.8) [3]	1 (0.9) [1]	3 (3.2) [3]	2 (2.2) [2]	0
振戦	12 (8.8) [14]	7 (5.1) [8]	2 (1.6) [2]	3 (2.5) [3]	0	0	0	1 (1.1) [1]	0
嗜眠	8 (5.8) [10]	4 (2.9) [4]	2 (1.6) [2]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.9) [1]	1 (1.1) [1]	0	0

注：N=各期間に該当する被験者数。例数=有害事象を 1 件以上発現した被験者数。%は、各期間に該当する被験者数を母数として算出した

a)　全期間は全治療期間と後観察期間に発現した有害事象とした

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 11.1、Table 11.2.1.2、Table 11.2.2.2、Table 11.2.4.2、Table 11.2.8

表 2-15　全治療期間で発現率 2%以上の 13 週間ごとの有害事象［SP848 試験（SS）］（続き）

基本語	全期間 a) N=137	≤13 週 N=137	>13～≤26 週 N=128	>26～≤39 週 N=118	>39～≤52 週 N=109	>52～≤78 週 N=107	>78～≤91 週 N=95	>91～≤104 週 N=92	>104 週 N=45
	例数 (%) [件数]								
眼振	7 (5.1) [9]	3 (2.2) [3]	2 (1.6) [2]	0	0	3 (2.8) [3]	1 (1.1) [1]	0	0
てんかん重積状態	6 (4.4) [10]	1 (0.7) [1]	1 (0.8) [1]	3 (2.5) [3]	0	0	1 (1.1) [4]	0	0
平衡障害	4 (2.9) [4]	3 (2.2) [3]	0	0	1 (0.9) [1]	0	0	0	0
構語障害	4 (2.9) [4]	2 (1.5) [2]	0	1 (0.8) [1]	0	1 (0.9) [1]	0	0	0
てんかん	3 (2.2) [3]	0	1 (0.8) [1]	0	0	1 (0.9) [1]	1 (1.1) [1]	0	0
二次性全般化を伴う部分発作	3 (2.2) [3]	1 (0.7) [1]	0	0	0	0	0	2 (2.2) [2]	0
異常行動	7 (5.1) [8]	3 (2.2) [3]	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	1 (0.9) [1]	2 (1.9) [2]	0	0	0
怒り	3 (2.2) [3]	2 (1.5) [2]	0	0	0	1 (0.9) [1]	0	0	0
不安	3 (2.2) [3]	2 (1.5) [2]	0	0	0	1 (0.9) [1]	0	0	0
精神状態変化	3 (2.2) [5]	1 (0.7) [2]	1 (0.8) [1]	0	0	1 (0.9) [2]	0	0	0
咳嗽	12 (8.8) [16]	3 (2.2) [3]	3 (2.3) [3]	1 (0.8) [1]	0	5 (4.7) [6]	2 (2.1) [2]	1 (1.1) [1]	0
口腔咽頭痛	7 (5.1) [10]	2 (1.5) [2]	0	2 (1.7) [2]	2 (1.8) [2]	1 (0.9) [2]	1 (1.1) [1]	1 (1.1) [1]	0
鼻出血	6 (4.4) [9]	4 (2.9) [5]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.9) [2]	0	0	0	1 (2.2) [1]
上気道の炎症	6 (4.4) [7]	3 (2.2) [3]	0	0	2 (1.8) [2]	1 (0.9) [1]	0	0	1 (2.2) [1]
鼻漏	5 (3.6) [5]	3 (2.2) [3]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	0	1 (2.2) [1]
鼻閉	3 (2.2) [4]	0	2 (1.6) [2]	0	0	1 (0.9) [1]	1 (1.1) [1]	0	0
湿疹	12 (8.8) [20]	3 (2.2) [3]	1 (0.8) [1]	2 (1.7) [2]	2 (1.8) [2]	4 (3.7) [4]	3 (3.2) [3]	4 (4.3) [4]	1 (2.2) [1]
発疹	9 (6.6) [11]	7 (5.1) [8]	1 (0.8) [1]	0	1 (0.9) [1]	1 (0.9) [1]	0	0	0
そう痒症	5 (3.6) [5]	2 (1.5) [2]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.9) [1]	1 (0.9) [1]	0	0	0
ざ瘡	4 (2.9) [5]	2 (1.5) [2]	0	1 (0.8) [1]	1 (0.9) [1]	1 (0.9) [1]	0	0	0

注：N=各期間に該当する被験者数。例数=有害事象を 1 件以上発現した被験者数。%は、各期間に該当する被験者数を母数として算出した

a)　全期間は全治療期間と後観察期間に発現した有害事象とした

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 11.1、Table 11.2.1.2、Table 11.2.2.2、Table 11.2.4.2、Table 11.2.8

表 2-15　全治療期間で発現率 2%以上の 13 週間ごとの有害事象［SP848 試験（SS）］（続き）

基本語	全期間 a) N=137	≤13 週 N=137	>13～≤26 週 N=128	>26～≤39 週 N=118	>39～≤52 週 N=109	>52～≤78 週 N=107	>78～≤91 週 N=95	>91～≤104 週 N=92	>104 週 N=45
	例数 (%) [件数]								
蕁麻疹	3 (2.2) [3]	0	1 (0.8) [1]	0	0	0	0	0	2 (4.4) [2]

注：N=各期間に該当する被験者数。例数=有害事象を 1 件以上発現した被験者数。%は、各期間に該当する被験者数を母数として算出した

a)　全期間は全治療期間と後観察期間に発現した有害事象とした

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 11.1、Table 11.2.1.2、Table 11.2.2.2、Table 11.2.4.2、Table 11.2.8

最初の 13 週間の有害事象の発現率は 86.1%であり、最も高かった。13 週超～78 週以下の 13 週間ごとの有害事象の発現率は 53.1%～63.6%であった。78 週超～91 週以下は 43.2%、91 週超～104 週以下は 51.1%、104 週超は 44.4%であった。

死亡は認められなかった（2.1.2 項）。13 週間ごとに解析した重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率に注目すべき傾向は認められなかった。

最初の 13 週間を超えてから、複視、悪心、疲労、食欲減退、浮動性めまい、傾眠、振戦及び発疹の発現率は顕著に低下した。その他の有害事象の発現率に注目すべき傾向は認められなかった。

2.1.1.7 重症度別の比較的よくみられる有害事象

2.1.1.7.1 SP0969 試験

重症度別の有害事象を投与群及び体重グループ別に再解析（5.3.5.4）Table 9.7.2 に示した。

PBO 群では、172 例中 112 例（65.1%）に有害事象が認められた。ほとんどの有害事象の重症度は、軽度（59/172 例、34.3%）又は中等度（46/172 例、26.7%）であった。高度の有害事象は 172 例中 7 例（4.1%）に認められた。体重グループ別の高度の有害事象の発現率は、30 kg 未満が 7.7%、30～50 kg 未満が 3.3%、50 kg 以上が 1.7%であり、30 kg 未満が高かった。

LCM 群では、171 例中 122 例（71.3%）に有害事象が認められた。ほとんどの有害事象の重症度は、軽度（58/171 例、33.9%）又は中等度（58/171 例、33.9%）であった。高度の有害事象は 171 例中 6 例（3.5%）に認められた。高度の有害事象のほとんどは、治験薬との因果関係が関連なしと評価され、治験薬の投与中止には至らなかった。高度の有害事象の転帰はすべて回復又は軽快であった［SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Listing 7.2］。

2.1.1.7.2 SP848 試験

重症度別の有害事象を集団、年齢グループ及び体重グループ別に SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 11.2.7 に示した。集団別（日本人集団と外国人集団の比較）の考察は 5.1.2 項に示した。

全集団では、137 例中 135 例（98.5%）に有害事象が認められた。ほとんどの有害事象の重症度は、軽度（69/137 例、50.4%）又は中等度（50/137 例、36.5%）であった。高度の有害事象は 137 例中 16 例（11.7%）に認められた。体重グループ別の高度の有害事象の発現率は、30 kg 未満が 3.6%、30～50 kg 未満が 24.4%、50 kg 以上が 8.1%であり、30～50 kg 未満が高かった。

高度の有害事象の多くは重篤な有害事象であり、治験薬との因果関係はほとんどが関連なしと評価された。第 2 回データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、高度の有害事象の転帰はすべて回復又は軽快であった。1 例（被験者番号[redacted]、頭蓋内出血）で治験薬の投与が中止された。本事象は重篤な有害事象であり、選択的脳皮質電図ガイド下の右前頭部の発作焦点の切除後に発現した［SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）9.5 項］。

2.1.1.7.3 SP847 試験

重症度別の有害事象を体重グループ別に再解析（5.3.5.4）Table 9.7.1 に示した。

全被験者の 32 例中 28 例（87.5%）に有害事象が認められた。有害事象の重症度は、軽度が 32 例中 10 例（31.3%）、中等度が 32 例中 18 例（56.3%）であり、高度の有害事象は認められなかった。

2.1.2 死亡

SP0969 試験、SP848 試験及び SP847 試験における死亡は、各試験の総括報告書に記載した。

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

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

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

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

2.1.3 その他の重篤な有害事象

2.1.3.1 SP0969 試験

治療期間に発現した重篤な有害事象を投与群及び体重グループ別に表 2-16 に示した。また、重篤な有害事象の一覧を 7 項付録 4 に添付した。

表 2-16　治療期間に発現した重篤な有害事象［SP0969 試験（SS）］

器官別大分類 基本語	PBO 群				LCM 群			
	30 kg 未満 N=52	30～50 kg 未満 N=60	50 kg 以上 N=60	合計 N=172	30 kg 未満 N=61	30～50 kg 未満 N=46	50 kg 以上 N=64	合計 N=171
	例数 (%) [件数]							
すべての重篤な有害事象	4 (7.7) [4]	3 (5.0) [5]	3 (5.0) [5]	10 (5.8) [14]	4 (6.6) [5]	1 (2.2) [1]	3 (4.7) [6]	8 (4.7) [12]
心臓障害	0	0	0	0	0	1 (2.2) [1]	0	1 (0.6) [1]
徐脈	0	0	0	0	0	1 (2.2) [1]	0	1 (0.6) [1]
胃腸障害	0	1 (1.7) [1]	1 (1.7) [3]	2 (1.2) [4]	1 (1.6) [1]	0	0	1 (0.6) [1]
腹痛	0	1 (1.7) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	0	0
便秘	0	0	1 (1.7) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	0	0
嘔吐	0	0	1 (1.7) [2]	1 (0.6) [2]	0	0	0	0
胃腸の炎症	0	0	0	0	1 (1.6) [1]	0	0	1 (0.6) [1]
肝胆道系障害	0	1 (1.7) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	0	0
肝炎	0	1 (1.7) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	2 (3.8) [2]	0	1 (1.7) [1]	3 (1.7) [3]	2 (3.3) [2]	0	0	2 (1.2) [2]
肺炎	1 (1.9) [1]	0	0	1 (0.6) [1]	0	0	0	0
気道感染	0	0	1 (1.7) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	0	0
扁桃炎	1 (1.9) [1]	0	0	1 (0.6) [1]	0	0	0	0
気管支炎	0	0	0	0	1 (1.6) [1]	0	0	1 (0.6) [1]
尿路感染	0	0	0	0	1 (1.6) [1]	0	0	1 (0.6) [1]
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.9) [1]	0	0	1 (0.6) [1]	0	0	0	0
術後呼吸窮迫	1 (1.9) [1]	0	0	1 (0.6) [1]	0	0	0	0

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

事象名：MedDRA ver. 16.1

再解析（5.3.5.4）Table 9.8.2

表 2-16　治療期間に発現した重篤な有害事象［SP0969 試験（SS）］（続き）

器官別大分類 基本語	PBO 群				LCM 群			
	30 kg 未満 N=52	30～50 kg 未満 N=60	50 kg 以上 N=60	合計 N=172	30 kg 未満 N=61	30～50 kg 未満 N=46	50 kg 以上 N=64	合計 N=171
	例数 (%) [件数]							
代謝および栄養障害	0	0	0	0	1 (1.6) [1]	0	0	1 (0.6) [1]
脱水	0	0	0	0	1 (1.6) [1]	0	0	1 (0.6) [1]
神経系障害	1 (1.9) [1]	2 (3.3) [2]	1 (1.7) [1]	4 (2.3) [4]	1 (1.6) [1]	0	3 (4.7) [6]	4 (2.3) [7]
痙攣	0	2 (3.3) [2]	1 (1.7) [1]	3 (1.7) [3]	1 (1.6) [1]	0	1 (1.6) [1]	2 (1.2) [2]
ジストニー	1 (1.9) [1]	0	0	1 (0.6) [1]	0	0	0	0
部分発作	0	0	0	0	0	0	1 (1.6) [4]	1 (0.6) [4]
失神	0	0	0	0	0	0	1 (1.6) [1]	1 (0.6) [1]
精神障害	0	1 (1.7) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	0	0
小児期の感情障害	0	1 (1.7) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	0	0

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

事象名：MedDRA ver. 16.1

再解析（5.3.5.4）Table 9.8.2

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

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

すべての重篤な有害事象の詳細は、SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）13 項に記載した。

2.1.3.2 SP848 試験

全集団において、2 例以上の被験者に発現した重篤な有害事象を体重グループ別に表 2-17 に示した。また、重篤な有害事象の一覧を 7 項付録 5 に添付した。集団別（日本人集団と外国人集団の比較）の考察は 5.1.2 項に示した。

表 2-17　2 例以上の被験者に発現した重篤な有害事象［SP848 試験（SS）］

基本語	全集団			
	30 kg 未満 N=55	30～50 kg 未満 N=45	50 kg 以上 N=37	合計 N=137
	例数 (%) [件数]			
すべての重篤な有害事象	11 (20.0) [20]	13 (28.9) [59]	9 (24.3) [13]	33 (24.1) [92]
痙攣	4 (7.3) [5]	5 (11.1) [6]	3 (8.1) [5]	12 (8.8) [16]
てんかん重積状態	2 (3.6) [5]	4 (8.9) [4]	0	6 (4.4) [9]
嘔吐	1 (1.8) [1]	3 (6.7) [4]	0	4 (2.9) [5]
精神状態変化	0	3 (6.7) [5]	0	3 (2.2) [5]
便秘	0	3 (6.7) [3]	0	3 (2.2) [3]
脱水	1 (1.8) [1]	1 (2.2) [1]	1 (2.7) [1]	3 (2.2) [3]
食欲減退	1 (1.8) [1]	1 (2.2) [1]	0	2 (1.5) [2]
下痢	0	2 (4.4) [2]	0	2 (1.5) [2]
頭痛	1 (1.8) [1]	1 (2.2) [1]	0	2 (1.5) [2]
吐血	0	2 (4.4) [2]	0	2 (1.5) [2]
群発発作	2 (3.6) [3]	0	0	2 (1.5) [3]
尿路感染	0	2 (4.4) [2]	0	2 (1.5) [2]
二次性全般化を伴う部分発作	0	1 (2.2) [1]	1 (2.7) [1]	2 (1.5) [2]

事象名：MedDRA ver. 16.1

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

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 11.2.2.1

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

最も多く認められた器官別大分類は「神経系障害」（23例、16.8%）で、最も多く認められた重篤な有害事象は、痙攣（12例、8.8%）であった。

痙攣の発現率は、30 kg未満が7.3%及び50 kg以上が8.1%で同程度であり、30～50 kg未満が11.1%で高かった。てんかん重積状態の発現率は、30 kg未満が3.6%及び50 kg以上が0%で同程度であり、30～50 kg未満が8.9%で高かった。精神状態変化及び便秘の発現率は、30～50 kg未満がそれぞれ6.7%であり、30 kg未満及び50 kg以上はいずれも0%であった。その他の重篤な有害事象の発現率は、第2回データカットオフ時点で低く、体重グループ間で同程度であった。

重篤な有害事象のほとんどは、2例以下で認められた。治験薬との因果関係が関連ありと評価された重篤な有害事象は、痙攣（2例）、嘔吐、下痢、便秘、てんかん重積状態、食欲減退及び精神状態変化（各1例）であった。これらの治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、いずれも治験薬の投与中止には至らず、第2回データカットオフ時点の転帰は回復であった［SP848試験第2回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 11.2.12及びListing 7.4］。

精神状態変化を発現した3例（5件）のうち、1例では脱水及び痙攣（いずれも重篤）の発現時に1件発現し、約1ヵ月後にもう1件発現した。また、1例では痙攣（重篤）及びてんかん重積状態（非重篤）の発現時に1件発現した。更に、別の1例では嘔吐及び胃腸炎（いずれも重篤）の発現時に1件発現し、第7脳神経麻痺、嘔吐及び中耳炎（いずれも重篤）の発現時にもう1件発現した。なお、本被験者においては、神経毒性（重篤）の発現時に2件の精神状態変化を発現していた［SP848試験第2回中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 7.3］。

1例（被験者番号[redacted]、30～50 kg未満、8歳）が、選択的脳皮質電図ガイド下の右前頭部の発作焦点の切除後に発現した重篤な有害事象（頭蓋内出血）により治験薬の投与を中止した［SP848試験第2回中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 7.4及びListing 7.5］。

すべての重篤な有害事象の詳細は、SP848試験第2回中間報告書（5.3.5.2.2）13項に記載した。

2.1.3.3 SP847試験

治療期間に発現した重篤な有害事象を体重グループ別に再解析（5.3.5.4）Table 9.8.1に示した。また、治療期間に発現した重篤な有害事象の一覧を表2-18に示した。

表 2-18　治療期間に発現した重篤な有害事象一覧［SP847 試験（SS）］

被験者番号	性別 a)/年齢 (歳) b)/人種 c)/体重 (kg) b)	併用抗てんかん薬	基本語	LCM 投与量 (mg/kg/日)	発現時期 (日) d)	持続期間 (日)	重症度	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係
[redacted]	M/4/B/17.5	オクスカルバゼピン、トピラマート、ラモトリギン	てんかん重積状態	8	34	1	中等度	用量変更なし	回復	どちらともいえない
[redacted]	M/6/W/24.4	ラモトリギン、クロナゼパム	胃腸の炎症	10	35	2	中等度	用量変更なし	回復	おそらく関連なし
[redacted]	M/5/W/20	トピラマート、ラモトリギン、レベチラセタム	ウイルス性上気道感染	12	64	5	中等度	用量変更なし	回復	おそらく関連なし

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

a)　M：男性

b)　本治験の第 1 回来院時の年齢及び体重

c)　W：白人、B：黒人

d)　治験薬初回投与日を 1 日目とした有害事象発現時の日数

SP847 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Listing 2.13.1、Listing 7.2.1

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

すべての重篤な有害事象の詳細は、SP847 試験総括報告書（5.3.5.2.3）13 項に記載した。

2.1.4 その他の重要な有害事象

本項では、治験薬の投与中止に至った有害事象（2.1.4.1 項）及び LCM の開発プログラムで定義したその他の重要な有害事象（2.1.4.2 項）を記載した。

2.1.4.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

2.1.4.1.1 SP0969 試験

治験薬の投与中止に至った有害事象を投与群及び体重グループ別に表 2-19 に示した。

表 2-19　治験薬の投与中止に至った有害事象［SP0969 試験（SS）］

基本語	PBO 群				LCM 群			
	30 kg 未満 N=52	30～50 kg 未満 N=60	50 kg 以上 N=60	合計 N=172	30 kg 未満 N=61	30～50 kg 未満 N=46	50 kg 以上 N=64	合計 N=171
	例数 (%) [件数]							
治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象	5 (9.6) [5]	4 (6.7) [9]	3 (5.0) [8]	12 (7.0) [22]	3 (4.9) [3]	0	4 (6.3) [10]	7 (4.1) [13]
好酸球増加症	0	1 (1.7) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	0	0
左室肥大	0	0	0	0	1 (1.6) [1]	0	0	1 (0.6) [1]
回転性めまい	0	0	0	0	0	0	2 (3.1) [2]	2 (1.2) [2]
複視	0	0	0	0	1 (1.6) [1]	0	1 (1.6) [1]	2 (1.2) [2]
霧視	0	0	1 (1.7) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	1 (1.6) [1]	1 (0.6) [1]
嘔吐	0	0	2 (3.3) [2]	2 (1.2) [2]	0	0	1 (1.6) [1]	1 (0.6) [1]
悪心	0	0	1 (1.7) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	0	0
肝炎	0	1 (1.7) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.7) [1]	1 (1.7) [1]	2 (1.2) [2]	0	0	1 (1.6) [1]	1 (0.6) [1]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.7) [1]	1 (1.7) [1]	2 (1.2) [2]	0	0	0	0
心電図ＱＴ延長	0	1 (1.7) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	1 (1.6) [1]	1 (0.6) [1]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.7) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	0	0
痙攣	2 (3.8) [2]	0	0	2 (1.2) [2]	0	0	0	0
協調運動異常	0	0	0	0	0	0	1 (1.6) [1]	1 (0.6) [1]

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

事象名：MedDRA ver. 16.1

再解析（5.3.5.4）Table 9.9.2

表 2-19　治験薬の投与中止に至った有害事象［SP0969 試験（SS）］（続き）

基本語	PBO 群				LCM 群			
	30 kg 未満 N=52	30～50 kg 未満 N=60	50 kg 以上 N=60	合計 N=172	30 kg 未満 N=61	30～50 kg 未満 N=46	50 kg 以上 N=64	合計 N=171
	例数 (%) [件数]							
平衡障害	0	0	1 (1.7) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	0	0
浮動性めまい	0	0	1 (1.7) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	0	0
ジストニー	1 (1.9) [1]	0	0	1 (0.6) [1]	0	0	0	0
頭痛	1 (1.9) [1]	0	0	1 (0.6) [1]	0	0	0	0
片頭痛	0	0	0	0	0	0	1 (1.6) [1]	1 (0.6) [1]
眼振	0	0	0	0	0	0	1 (1.6) [1]	1 (0.6) [1]
傾眠	0	0	0	0	1 (1.6) [1]	0	0	1 (0.6) [1]
攻撃性	0	1 (1.7) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	0	0
情動障害	1 (1.9) [1]	0	0	1 (0.6) [1]	0	0	0	0
発疹	0	1 (1.7) [2]	0	1 (0.6) [2]	0	0	0	0

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

事象名：MedDRA ver. 16.1

再解析（5.3.5.4）Table 9.9.2

治験薬の投与中止に至った有害事象は、LCM 群で 7 例（4.1%）及び PBO 群で 12 例（7.0%）に認められ、LCM 群の発現率が低かった。

最も多く認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、PBO 群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、痙攣及び嘔吐（各 2 例、1.2%）であり、LCM 群では複視及び回転性めまい（各 2 例、1.2%）であった。いずれの投与群でも体重グループ別による注目すべき差は認められなかった。

PBO 群では、治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、22 件中 12 件で治験薬との因果関係が関連ありと評価された（発疹 2 件、攻撃性、平衡障害、痙攣、浮動性めまい、情動障害、好酸球増加症、悪心、心電図 QT 延長、霧視及び嘔吐が各 1 件）。4 例に認められた 4 件（攻撃性、痙攣、情動障害及び好酸球増加症）の治験薬の投与中止に至った有害事象は、重症度が中等度で、治験薬との因果関係は関連ありと評価された。また、4 例に認められた 4 件（痙攣、ジストニー、肝炎及び嘔吐）の治験薬の投与中止に至った有害事象は、重篤な有害事象で、治験薬との因果関係は関連なしと評価された［SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.4.3］。

LCM 群では、治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、13 件中 11 件で治験薬との因果関係が関連ありと評価された（複視及び回転性めまいが各 2 件、協調運動異常、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、片頭痛、眼振、傾眠、霧視及び嘔吐が各 1 件）。治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は認められなかった。2 例に認められた 4 件（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、眼振、回転性めまい及び嘔吐）の治験薬の投与中止に至った有害事象は、重症度が高度で、治験薬との因果関係は関連ありと評価された。3 例に認められた 6 件（協調運動異常、片頭痛、傾眠、回転性めまい、複視及び霧視）の治験薬の投与中止に至った有害事象は、重症度が中等度で、治験薬との因果関係は関連ありと評価された［SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.4.3］。

2.1.4.1.2 SP848 試験

全集団での治験薬の投与中止に至った有害事象を体重グループ別に表 2-20 に示した。集団別（日本人集団と外国人集団の比較）の考察は 5.1.2 項に示した。

表 2-20 治験薬の投与中止に至った有害事象［SP848 試験（SS）］

基本語	全集団			
	30 kg 未満 N=55	30～50 kg 未満 N=45	50 kg 以上 N=37	合計 N=137
	例数 (%) [件数]			
治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象	3 (5.5) [3]	3 (6.7) [3]	2 (5.4) [2]	8 (5.8) [8]
浮動性めまい	0	1 (2.2) [1]	2 (5.4) [2]	3 (2.2) [3]
痙攣	2 (3.6) [2]	0	0	2 (1.5) [2]
頭蓋内出血	0	1 (2.2) [1]	0	1 (0.7) [1]
異常行動	0	1 (2.2) [1]	0	1 (0.7) [1]
発疹	1 (1.8) [1]	0	0	1 (0.7) [1]

事象名：MedDRA ver. 16.1

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 11.2.4.1

全集団では、治験薬の投与中止に至った有害事象は 8 例（5.8%）に認められた。体重グループ別の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は同程度（5.4%～6.7%）であった。複数認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、浮動性めまい（3 例、2.2%）及び痙攣（2 例、1.5%）であり、その他はいずれかの体重グループで 1 例のみに認められた。痙攣の 2 例（3.6%）は 30 kg 未満のみに認められた。一方、浮動性めまいは 30～50 kg 未満で 1 例（2.2%）及び 50 kg 以上で 2 例（5.4%）に認められた。

治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、浮動性めまい 3 件、異常行動 1 件及び発疹 1 件は、いずれも治験薬との因果関係が関連ありと評価された。第 2 回データカットオフ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点で未回復の有害事象は、痙攣 1 件であった。1 例（被験者番号[redacted]）が治験薬投与開始 409 日目に頭蓋内出血を発現し、治験薬の投与中止に至った。本事象は治験薬投与開始 365 日目に実施された選択的脳皮質電図ガイド下の右前頭部の発作焦点の切除後に発現した。本事象は重篤な有害事象であり、治験薬との因果関係は関連なしと評価された［SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 2.5 及び Listing 7.5］。

2.1.4.1.3 SP847 試験

治験薬の投与中止に至った有害事象を体重グループ別に表 2-21 に示した。

表 2-21 治験薬の投与中止に至った有害事象［SP847 試験（SS）］

基本語	30 kg 未満 N=17	30～50 kg 未満 N=9	50 kg 以上 N=6	合計 N=32
	例数 (%) [件数]			
治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象	7 (41.2) [7]	5 (55.6) [8]	3 (50.0) [7]	15 (46.9) [22]
失明	0	0	1 (16.7) [1]	1 (3.1) [1]
嘔吐	1 (5.9) [1]	1 (11.1) [1]	2 (33.3) [2]	4 (12.5) [4]
上腹部痛	0	0	1 (16.7) [1]	1 (3.1) [1]
悪心	0	1 (11.1) [1]	0	1 (3.1) [1]
歩行障害	1 (5.9) [1]	2 (22.2) [2]	0	3 (9.4) [3]
浮動性めまい	1 (5.9) [1]	0	2 (33.3) [2]	3 (9.4) [3]
傾眠	1 (5.9) [1]	1 (11.1) [1]	0	2 (6.3) [2]
平衡障害	0	1 (11.1) [1]	0	1 (3.1) [1]
嗜眠	1 (5.9) [1]	0	0	1 (3.1) [1]
鎮静	1 (5.9) [1]	0	0	1 (3.1) [1]
感情不安定	0	1 (11.1) [1]	0	1 (3.1) [1]
攻撃性	0	0	1 (16.7) [1]	1 (3.1) [1]
激越	1 (5.9) [1]	0	0	1 (3.1) [1]
精神運動制止遅滞	0	1 (11.1) [1]	0	1 (3.1) [1]

事象名：MedDRA ver. 16.1

再解析（5.3.5.4）Table 9.9.1

治験薬の投与中止に至った有害事象は、全被験者のほぼ半数（15 例、46.9%）に認められた。これは、有害事象により SP847 試験を中止した被験者でも、一連の薬物動態検査を行わずに長期継続投与試験（SP848 試験）へ登録が可能であったことから、治験薬の投与中止に至った有害事象の報告例数が増加したためであると考えられた。最も多く認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、嘔吐（4 例、12.5%）であり、次いで歩行障害及び浮動性めまい（各 3 例、9.4%）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、いずれも非重篤な有害事象で、重症度は軽度又は中等度であった。治験薬との因果関係は関連なしと評価された傾眠を除き、いずれも関連ありと評価された［SP847 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Listing 7.4.1］。

2.1.4.2 LCM の開発プログラムで定義したその他の重要な有害事象

LCM の臨床試験から得られた安全性データ及び全般的な安全性の考察に基づき、LCM を用いたすべての小児及び成人てんかん患者を対象とした臨床試験において、特に注目すべき有害事象を追加し「その他の重要な有害事象」とした。その他の重要な有害事象の定義を表 1-4 に示した。

2.1.4.2.1 SP0969 試験

LCM の開発プログラムで定義したその他の重要な有害事象の一覧を表 2-22 に示した。

表 2-22　LCM の開発プログラムで定義したその他の重要な有害事象一覧［SP0969 試験（SS）］

被験者番号	性別[a]/年齢（歳）[b]/ 実施国/体重グループ	投与群 投与量（mg/kg/日）	基本語	発現時期（日）[c]/ 持続期間（日）	重篤度	重症度	その他の処置	転帰	治験薬との 因果関係
肝毒性に関連する有害事象									
該当なし									
心臓及び心電図に関連する有害事象									
[redacted]	M/8/メキシコ/ 30～50 kg 未満	LCM 8	徐脈	30/28	重篤	軽度	なし	回復	関連なし
[redacted]	M/9/ラトビア/ 30～50 kg 未満	LCM 4	洞性徐脈	141/—	非重篤	軽度	なし	未回復	関連あり
自殺に関連する有害事象									
[redacted]	F/16/コロンビア/ 50 kg 以上	LCM 6	自殺念慮	43/15	非重篤	軽度	なし	回復	関連なし
				+5/1	非重篤	軽度	該当せず	回復	関連なし
[redacted]	M/12/台湾/ 50 kg 以上	LCM 6.7	自殺念慮	37/13	非重篤	軽度	なし	回復	関連なし
[redacted]	M/13/メキシコ/ 30～50 kg 未満	LCM 8	自殺念慮	134/1	非重篤	軽度	なし	回復	関連なし
その他の有害事象									
[redacted]	F/13/台湾/ 50 kg 以上	LCM 5.5	失神	36/12	重篤	中等度	あり（複数）	回復	関連なし
				+6/1	重篤	軽度	なし	回復	関連なし

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

注：投与量は、有害事象発現時の投与量

a)　M：男性、F：女性

b)　本治験の第 1 回来院時の年齢

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

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Listing 7.6

LCM の開発プログラムで定義したその他の重要な有害事象は、LCM 群で 6 例（3.5%）に認められ、PBO 群では認められなかった。LCM 群の 6 例の内訳は、30～50 kg 未満が 3 例及び 50 kg 以上が 3 例であった。洞性徐脈（1 例）を除き、治験薬との因果関係は、いずれも関連なしと評価され、転帰は回復であった。いずれも治験薬の投与中止には至らなかった［SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Listing 7.5］。

当該有害事象の詳細は、SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）13 項に記載した。

2.1.4.2.2 SP848 試験

LCM の開発プログラムで定義したその他の重要な有害事象は、2 例（1.5%）に認められた［SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 11.2.6.1］。いずれも外国人集団での発現であった。50 kg 以上の 1 例に徐脈（脈拍数 55～57 拍/分）が認められ、30～50 kg 未満の 1 例に失神が認められた。失神が認められた被験者では、失神の発現の前後にバイタルサイン及び心電図の異常は認められなかった。これらの事象は、いずれも治験薬との因果関係は関連なしと評価された。転帰は回復で、治験薬の投与中止には至らなかった［SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 7.6 及び Listing 9.1.3］。

当該有害事象の詳細は、SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）13 項に記載した。

2.1.4.2.3 SP847 試験

SP847 試験では、LCM の開発プログラムで定義したその他の重要な有害事象は認められなかった［SP847 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 9.16.1 及び Listing 7.5.1］。

2.1.5 器官別又は症候群別の有害事象の解析

申請する適応症又は対象集団に関連する有害事象を合わせて解析するため、有害事象の分類を事前に定義した。詳細は 1.1.3.1.2.2 項に示した。

2.1.5.1 部分発作に関連する有害事象

2.1.5.1.1 発作に関連する有害事象

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

2.1.5.1.1.1 SP0969 試験

治療期間に発現した発作に関連する有害事象を投与群及び体重グループ別に再解析（5.3.5.4）Table 9.16.3 に示した。

PBO 群では、治療期間に発作に関連する有害事象が 8 例（4.7%）に 8 件認められた。痙攣は 7 例（4.1%）に認められ、このうち 3 例（1.7%）は重篤な有害事象であり、1 例（0.6%）は重症度が高度であった。重篤な有害事象である 3 例の痙攣は、いずれも治験薬との因果関係が関連なしと評

価された。その他の痙攣の 4 例のうち、3 例（1.7%）は治験薬との因果関係が関連ありと評価された。1 例（0.6%）が痙攣により治験薬の投与中止に至った［再解析（5.3.5.4）Table 9.16.15］。痙攣の転帰は、6 例（3.5%）が回復で、1 例（0.6%）が不明であった［再解析（5.3.5.4）Table 9.16.9］。PBO 群では、痙攣の発現率は体重の軽いグループほど高く、30 kg 未満で 5.8%（3 例）、30～50 kg 未満で 5.0%（3 例）及び 50 kg 以上で 1.7%（1 例）であった。

PBO 群の 30～50 kg 未満で、群発発作が 1 例（1.7%）に認められた。本事象は非重篤な有害事象で、重症度は高度、治験薬との因果関係は関連なしと評価された。転帰は回復で、治験薬の投与中止には至らなかった［再解析（5.3.5.4）Table 9.5.2、Table 9.16.6、Table 9.16.9、Table 9.16.12 及び Table 9.16.15］。

LCM 群では、治療期間に発作に関連する有害事象が 7 例（4.1%）に 10 件認められた。痙攣は 4 例（2.3%）に認められ、このうち 2 例（1.2%）は重篤な有害事象であり、1 例（0.6%）は重症度が高度であった。重篤な有害事象である 2 例の痙攣は、いずれも治験薬との因果関係が関連なしと評価された。その他の痙攣の 2 例のうち、1 例（0.6%）は治験薬との因果関係が関連ありと評価された。痙攣により治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった［再解析（5.3.5.4）Table 9.16.15］。痙攣の転帰はいずれも回復であった［再解析（5.3.5.4）Table 9.16.9］。LCM 群では、痙攣の発現率に体重グループ別による違いは認められなかった。

LCM 群では以下に示した発作に関連する有害事象が各 1 例に認められた［SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Listing 7.3、再解析（5.3.5.4）Table 9.5.2、Table 9.16.6、Table 9.16.9、Table 9.16.12、Table 9.16.15］。

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

2.1.5.1.1.2 SP848 試験

全集団において、全治療期間に発現した発作に関連する有害事象を体重グループ別に表 2-23 に示した。

表 2-23　全治療期間に発現した発作に関連する有害事象［SP848 試験（SS）］

基本語	全集団			
	30 kg 未満 N=55	30～50 kg 未満 N=45	50 kg 以上 N=37	合計 N=137
	例数 (%) [件数]			
発作に関連する有害事象	12 (21.8) [15]	10 (22.2) [13]	7 (18.9) [9]	29 (21.2) [37]
痙攣	7 (12.7) [8]	6 (13.3) [7]	5 (13.5) [7]	18 (13.1) [22]
てんかん重積状態	1 (1.8) [1]	3 (6.7) [4]	0	4 (2.9) [5]
てんかん	1 (1.8) [1]	0	1 (2.7) [1]	2 (1.5) [2]
二次性全般化を伴う部分発作	1 (1.8) [1]	0	1 (2.7) [1]	2 (1.5) [2]
群発発作	2 (3.6) [2]	0	0	2 (1.5) [2]
単純部分発作	1 (1.8) [1]	1 (2.2) [1]	0	2 (1.5) [2]
複雑部分発作	1 (1.8) [1]	0	0	1 (0.7) [1]
部分発作	0	1 (2.2) [1]	0	1 (0.7) [1]

事象名：MedDRA ver. 16.1

再解析（5.3.5.4）Table 9.16.2

全集団では、全治療期間に発作に関連する有害事象が 29 例（21.2%）に 37 件認められた。痙攣は 18 例（13.1%）に認められ、発現率は体重グループ間で同程度（12.7%～13.5%）であった。このうち、13 例（17 件）は重篤な有害事象であり、重症度の多くは軽度又は中等度であった。4 例（2.9%）に認められた痙攣は、いずれも治験薬との因果関係が関連ありと評価された。2 例（1.5%）が痙攣により治験薬の投与中止に至った。第 2 回データカットオフ時点で、痙攣 1 件の転帰は未回復であった［SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 7.3］。

てんかん重積状態が 4 例（2.9%）に 5 件認められ、発現率は体重グループ間で同程度（0%～6.7%）であった。5 件のうち、4 件は重篤な有害事象であった［再解析（5.3.5.4）Table 9.16.11］。重症度はいずれも高度で、治験薬との因果関係は関連なしと評価された。転帰は回復であった［SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 7.3、再解析（5.3.5.4）Table 9.16.5 及び Table 9.16.8］。

全被験者がてんかんを有しているものの、有害事象（基本語）として、てんかんが 2 例（1.5%）に認められ、医師記載用語はてんかん発作及びてんかん性脳症であった。1 例（13 歳、50 kg 以上）に認められたてんかん（てんかん発作）は重篤な有害事象で、転帰は回復であった。もう 1 例（5 歳、30 kg 未満）に認められたてんかん（てんかん性脳症）は非重篤な有害事象で、第 2 回データカットオフ時点での転帰は未回復であった。いずれのてんかんも重症度は軽度で、治験薬との因果関係は関連なしと評価された［SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 2.1.1 及び Listing 7.3］。

単純部分発作が 2 例（1.5%）に認められ、30 kg 未満で 1 例（1.8%）及び 30～50 kg 未満で 1 例（2.2%）に発現した。いずれも非重篤な有害事象で、重症度は軽度、治験薬との因果関係は関連なしと評価された。第 2 回データカットオフ時点での転帰は未回復であった［SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 7.3］。

二次性全般化を伴う部分発作が 2 例（1.5%）に認められた。30 kg 未満の 1 例（1.8%）は非重篤な有害事象で、50 kg 以上の 1 例（2.7%）は重篤な有害事象であった。重症度は軽度又は中等度であり、いずれも治験薬との因果関係は関連なしと評価された。転帰はいずれも回復であった［SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 7.3］。

群発発作が 2 例（1.5%）に認められ、いずれも 30 kg 未満での発現であった。被験者の年齢は 5 歳と 7 歳であった。いずれも重篤な有害事象で、重症度は軽度又は中等度、治験薬との因果関係は関連なしと評価された。転帰は回復であった［SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 7.3］。

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

複雑部分発作が 1 例（0.7%）に認められ、30 kg 未満での発現であった。本被験者は 6 歳であった。本事象は非重篤な有害事象で、重症度は軽度、治験薬との因果関係は関連なしと評価された。第 2 回データカットオフ時点での転帰は軽快であった［SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）9.7 項］。

2.1.5.1.1.3 SP847 試験

治療期間に発現した発作に関連する有害事象を体重グループ別に再解析（5.3.5.4）Table 9.16.1 に示した。

治療期間に発作に関連する有害事象は 2 例（6.3%）に認められ、いずれも 30 kg 未満での発現であった［SP847 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Listing 7.1.1、再解析（5.3.5.4）Table 9.5.1、Table 9.16.4、Table 9.16.7、Table 9.16.10、Table 9.16.13］。

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

2.1.5.2 小児の発育、神経発達、行動及び内分泌系に関連する有害事象

2.1.5.2.1 SP0969 試験

小児の発育、神経発達、行動及び内分泌系に関連する有害事象の発現率、重症度、治験薬との因果関係、重篤／非重篤及び治験薬の投与中止の有無は、投与群及び体重グループ別に再解析（5.3.5.4）Table 9.11.3 に示した。

小児の発育、神経発達、行動及び内分泌系に関連する有害事象は、いずれの投与群においても発現頻度が少なく（発現率が 1.2%以下）、PBO 群で 6 例に 8 件及び LCM 群で 4 例に 5 件認められた［SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Listing 7.3］。いずれも非重篤な有害事象で、高度の有害事象は認められなかった。

PBO 群では、小児の発育、神経発達、行動及び内分泌系に関連する有害事象は、30～50 kg 未満で異常行動 1 件（1 例、0.6%）及び攻撃性 4 件（2 例、1.2%）、50 kg 以上で注意欠陥多動性障害、乳房腫瘤及び不規則月経が各 1 件（各 1 例、0.6%）に認められた。このうち、2 例（4 件）の攻撃性のみ治験薬との因果関係は関連ありと評価され、1 件が治験薬の投与中止に至った［再解析（5.3.5.4）Table 9.11.3］。

LCM 群では、小児の発育、神経発達、行動及び内分泌系に関連する有害事象は、攻撃性 2 件（2 例、1.2%）、甲状腺機能低下症 2 件（2 例、1.2%）及び月経困難症 1 件（1 例、0.6%）に認められた。攻撃性はいずれも治験薬との因果関係が関連ありと評価された。LCM 群で認められた小児の発育、神経発達、行動及び内分泌系に関連する有害事象は、いずれも治験薬の投与中止には至らなかった。これらの有害事象の発現率に体重グループ別による注目すべき違いは認められなかった［再解析（5.3.5.4）Table 9.11.3］。

2.1.5.2.2 SP848 試験

小児の発育、神経発達、行動及び内分泌系に関連する有害事象の発現率、重症度、治験薬との因果関係、重篤／非重篤及び治験薬の投与中止の有無は、集団及び体重グループ別に再解析（5.3.5.4）Table 9.11.2 に示した。

全集団で、多く認められた小児の発育、神経発達、行動及び内分泌系に関連する有害事象は、異常行動 8 件（7 例、5.1%）及び月経困難症 11 件（2 例、1.5%）であった［再解析（5.3.5.4）Table 9.11.2］。その他の小児の発育、神経発達、行動及び内分泌系に関連する有害事象は、攻撃性、無月経、注意欠陥多動性障害、注意喚起行動、両側性乳房蕾、勃起不全、成長ホルモン欠乏症、卵巣嚢胞及び人格変化が各 1 件（各 1 例、0.7%）に認められた。いずれも非重篤な有害事象で、高度の有害事象は認められなかった。異常行動 6 件（6 例）及び人格変化 1 件（1 例）は、治験薬との因果関係が関連ありと評価された。30～50 kg 未満の異常行動 1 件は、治験薬の投与中止に至った。これらの有害事象の発現率に体重グループ別による違いは認められなかった［再解析（5.3.5.4）Table 9.11.2］。

2.1.5.2.3 SP847 試験

小児の発育、神経発達、行動及び内分泌系に関連する有害事象の発現率、重症度、治験薬との因果関係、重篤／非重篤及び治験薬の投与中止の有無は、体重グループ別に再解析（5.3.5.4）Table 9.11.1 に示した。

小児の発育、神経発達、行動及び内分泌系に関連する有害事象は 1 例（3.1%）のみに認められた。本被験者は 14 歳の男性で、50 kg 以上であり、2 件の攻撃性が認められた。いずれも治験薬との因果関係は関連ありと評価され、1 件の攻撃性により治験薬の投与中止に至った［再解析（5.3.5.4）Table 9.11.1］。両事象共に断続的で、非重篤な有害事象であり、重症度は中等度、転帰は回復であった［SP847 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Listing 7.1.1］。

2.1.5.3 行動に関連する有害事象

2.1.5.3.1 SP0969 試験

治療期間に発現した行動に関連する有害事象を投与群及び体重グループ別に表 2-24 に示した。

表 2-24　治療期間に発現した行動に関連する有害事象［SP0969 試験（SS）］

器官別大分類 基本語	PBO 群				LCM 群			
	30 kg 未満 N=52	30～50 kg 未満 N=60	50 kg 以上 N=60	合計 N=172	30 kg 未満 N=61	30～50 kg 未満 N=46	50 kg 以上 N=64	合計 N=171
	例数 (%) [件数]							
行動に関連する有害事象	0	4 (6.7) [8]	1 (1.7) [1]	5 (2.9) [9]	1 (1.6) [1]	2 (4.3) [2]	1 (1.6) [1]	4 (2.3) [4]
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (1.7) [1]	1 (0.6) [1]	0	1 (2.2) [1]	0	1 (0.6) [1]
易刺激性	0	0	1 (1.7) [1]	1 (0.6) [1]	0	1 (2.2) [1]	0	1 (0.6) [1]
神経系障害	0	1 (1.7) [2]	0	1 (0.6) [2]	1 (1.6) [1]	0	1 (1.6) [1]	2 (1.2) [2]
注意力障害	0	1 (1.7) [2]	0	1 (0.6) [2]	0	0	1 (1.6) [1]	1 (0.6) [1]
精神運動亢進	0	0	0	0	1 (1.6) [1]	0	0	1 (0.6) [1]
精神障害	0	4 (6.7) [6]	0	4 (2.3) [6]	0	1 (2.2) [1]	0	1 (0.6) [1]
攻撃性	0	2 (3.3) [4]	0	2 (1.2) [4]	0	0	0	0
異常行動	0	1 (1.7) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	0	0
小児期の感情障害	0	1 (1.7) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	0	0
衝動制御障害	0	0	0	0	0	1 (2.2) [1]	0	1 (0.6) [1]

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

事象名：MedDRA ver. 16.1

再解析（5.3.5.4）Table 9.17.3

治療期間では、行動に関連する有害事象の発現率はいずれの投与群においても低く、PBO 群で 5 例（2.9%）に 9 件、LCM 群で 4 例（2.3%）に 4 件認められた。いずれの投与群でも行動に関連する有害事象の発現率に、体重グループ別による影響は認められなかった。

2.1.5.3.2 SP848 試験

全治療期間に発現した行動に関連する有害事象を集団及び体重グループ別に再解析（5.3.5.4）Table 9.17.2 に示した。

全集団では、全治療期間に行動に関連する有害事象は、15 例（10.9%）に 18 件認められた。最も多く認められた行動に関連する有害事象は、異常行動 8 件（7 例、5.1%）であり、次いで易刺激性 5 件（4 例、2.9%）であった。その他の行動に関連する有害事象（精神運動亢進、攻撃性、注意欠陥多動性障害、衝動制御障害及び人格変化）は各 1 件（各 1 例、0.7%）の発現であった。体重グループ別の発現率は、30 kg 未満（18.2%）が高く、30～50 kg 未満では 4.4%、50 kg 以上では 8.1%であった。

2.1.5.3.3 SP847 試験

治療期間に行動に関連する有害事象は 3 例（9.4%）に 5 件認められた［再解析（5.3.5.4）Table 9.17.1］。最も多く認められた行動に関連する有害事象は、易刺激性（2 例、6.3%、2 件）であった。その他の行動に関連する有害事象は、精神運動亢進（1 例、3.1%、1 件）及び攻撃性（1 例、3.1%、2 件）であった。30～50 kg 未満では、行動に関連する有害事象は認められなかった。

2.1.5.4 心血管障害に関連する有害事象

2.1.5.4.1 SP0969 試験

治療期間に発現した心血管障害に関連する有害事象を投与群及び体重グループ別に再解析（5.3.5.4）Table 9.12.3 に示した。

PBO 群では、治療期間に心血管障害に関連する有害事象は認められなかった。LCM 群では、治療期間に心血管障害に関連する有害事象が 3 例（1.8%）に 3 件認められ、30～50 kg 未満の 1 例に徐脈（重篤な有害事象、重症度は軽度）、30 kg 未満の 1 例に上室性不整脈（非重篤な有害事象、重症度は軽度）及び 50 kg 以上の 1 例に第一度房室ブロック（非重篤な有害事象、重症度は中等度）が発現した［再解析（5.3.5.4）Table 9.12.6 及び Table 9.12.12］。このうち、2 件は増量期間に認められ、第一度房室ブロックは第 15 日目に、徐脈は第 30 日目に発現した［再解析（5.3.5.4）Table 9.12.18］。転帰は治験終了時に継続中であった第一度房室ブロックを除き、いずれも回復であった。心血管障害に関連する有害事象は、いずれも治験薬の投与中止には至らなかった［再解析（5.3.5.4）Table 9.12.9 及び Table 9.12.15］。

2.1.5.4.2 SP848 試験

全治療期間に発現した心血管障害に関連する有害事象を集団及び体重グループ別に再解析（5.3.5.4）Table 9.12.2 に示した。

全集団では、全治療期間に心血管障害に関連する有害事象が 1 例（0.7%）に 1 件認められ、50 kg 以上で 1 例に徐脈（重症度は軽度）が発現した。本事象は維持期間中（26 週超～39 週以下）に発現し、持続期間は 91 日間で、転帰は回復であった［再解析（5.3.5.4）Table 9.12.5、Table 9.12.8、Table 9.12.19 及び Table 9.12.21］。

2.1.5.4.3 SP847 試験

SP847 試験では、治療期間に心血管障害に関連する有害事象は認められなかった［再解析（5.3.5.4）Table 9.12.1］。

2.1.5.5 失神（意識消失）に関連する有害事象

失神（意識消失）に関連する有害事象が認められた被験者において、試験期間中に転倒及び損傷に関連する有害事象も認められたか否かを明らかにするため、転倒及び損傷に関連する有害事象も調査した（MedDRA の検索語の基準は再解析（5.3.5.4）解析計画書 6.1.3 項を参照）。

2.1.5.5.1 SP0969 試験

治療期間に発現した失神（意識消失）に関連する有害事象を投与群及び体重グループ別に再解析（5.3.5.4）Table 9.13.3 に示した。

PBO 群では、治療期間に失神（意識消失）に関連する有害事象は認められなかった。LCM 群では、治療期間に失神（意識消失）に関連する有害事象が 1 例（0.6%）に 1 件認められた。本事象は、重篤な有害事象であり、増量期間（第 36 日目）に 50 kg 以上（被験者番号[redacted]）で認められた。重症度は中等度、転帰は回復で、治験薬の投与中止には至らなかった［再解析（5.3.5.4）Table 9.13.6、Table 9.13.9、Table 9.13.12、Table 9.13.15 及び Table 9.13.18］。試験期間中のいずれの時点でも、本被験者に転倒及び損傷に関連する有害事象は認められなかった［再解析（5.3.5.4）Table 9.13.22］。本被験者は LCM の最終投与から 6 日後、別の失神（重篤な有害事象）が発現した。重症度は軽度で、治験薬との因果関係は関連なしと評価された。転帰は回復であった［SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Listing 7.2］。

2.1.5.5.2 SP848 試験

全治療期間に発現した失神（意識消失）に関連する有害事象を集団及び体重グループ別に再解析（5.3.5.4）Table 9.13.2 に示した。

全集団では、全治療期間に失神（意識消失）に関連する有害事象は、2 例（1.5%）に 2 件認められた。失神寸前の状態及び失神はいずれも 30～50 kg 未満で認められ、重症度は軽度、転帰は回復で、治験薬の投与中止には至らなかった［再解析（5.3.5.4）Table 9.13.5、Table 9.13.8 及び Table 9.13.14］。いずれも維持期間中に認められ、失神寸前の状態は第 192 日目に、失神は第 350 日目に発現した［再解析（5.3.5.4）Table 9.13.19］。試験期間中のいずれの時点でも、両被験者に転倒及び損傷に関連する有害事象は認められなかった［再解析（5.3.5.4）Table 9.13.21］。

2.1.5.5.3 SP847 試験

SP847 試験では、治療期間に失神（意識消失）に関連する有害事象は認められなかった［再解析（5.3.5.4）Table 9.13.1］。

2.1.5.6 自殺に関連する有害事象

2.1.5.6.1 SP0969 試験

治療期間に発現した自殺に関連する有害事象を投与群及び体重グループ別に再解析（5.3.5.4）Table 9.14.3 に示した。

PBO 群では、治療期間に自殺に関連する有害事象は認められなかった。LCM 群では、治療期間に自殺に関連する有害事象が 50 kg 以上の 2 例（1.2%）に 3 件認められた。いずれも自殺念慮で、非重篤な有害事象であった。いずれも重症度は軽度、転帰は回復で、治験薬の投与中止には至らなかった［再解析（5.3.5.4）Table 9.14.6、Table 9.14.9、Table 9.14.12 及び Table 9.14.15］。このうち、2 件は増量期間中に認められ、それぞれ第 37 日目及び第 43 日目に発現した［再解析（5.3.5.4）Table 9.14.18］。

2.1.5.6.2 SP848 試験

SP848 試験では、全治療期間に自殺に関連する有害事象は認められなかった［再解析（5.3.5.4）Table 9.14.2］。

2.1.5.6.3 SP847 試験

SP847 試験では、治療期間に自殺に関連する有害事象は認められなかった［再解析（5.3.5.4）Table 9.14.1］。

2.1.5.7 肝毒性に関連する有害事象

2.1.5.7.1 SP0969 試験

治療期間に発現した肝毒性に関連する有害事象を投与群及び体重グループ別に再解析（5.3.5.4）Table 9.15.3 に示した。また、肝毒性に関連する有害事象について、重症度別の有害事象（Table 9.15.6）、転帰別の有害事象（Table 9.15.9）、重篤な有害事象（Table 9.15.12）、治験薬の投与中止に至った有害事象（Table 9.15.15）、増量期間における有害事象発現までの期間（Table 9.15.18）及び有害事象の持続期間（Table 9.15.22）をそれぞれ示した。

治療期間に肝毒性に関連する有害事象は、PBO 群で 3 例（1.7%）に 7 件、LCM 群で 3 例（1.8%）に 3 件認められた。PBO 群では、肝毒性に関連する有害事象がすべての体重グループで認められた。30 kg 未満では、増量期間の第 1 日目にアラニンアミノトランスフェラーゼ異常（重症度は軽度）が 1 例に 1 件認められた。治験薬の投与中止には至らなかった。30～50 kg 未満では、肝炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が 1 例に 4 件認められた［SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Listing 7.2］。いずれも重症度は中等度で、増量期間に治験薬の投与を開始してから第 1～3 日目に発現して治験薬の投与中止に至った。50 kg 以上では、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及

びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 1 例に 2 件認められた［SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Listing 7.2］。いずれも重症度は中等度で、増量期間に治験薬の投与を開始してから第 15 日目に発現して治験薬の投与中止に至った。PBO 群で認められた肝毒性に関連する有害事象のうち、30～50 kg 未満の肝炎のみが重篤な有害事象であった。転帰が未回復であったアラニンアミノトランスフェラーゼ異常（30 kg 未満）並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（いずれも 50 kg 以上）を除き、肝毒性に関連する有害事象の転帰は不明であり、持続期間は不明又は継続中であった。

LCM 群でも肝毒性に関連する有害事象はすべての体重グループで認められた。30 kg 未満での肝機能検査異常、及び 30～50 kg 未満での γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加の重症度はいずれも軽度で［SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Listing 7.2］、持続期間はそれぞれ 147 日間及び 23 日間であった。いずれも治験薬の投与中止には至らなかった。50 kg 以上では 1 例（被験者番号 [redacted]）にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が認められた。重症度は高度で、持続期間は 54 日間であった。本被験者の ALT はベースライン値（86 U/L）で高く、最高値は 96 U/L であった［SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Listing 8.2.1］。本事象は治験薬の投与中止に至った。LCM 群で認められた肝毒性に関連する有害事象はすべて非重篤な有害事象で、転帰は回復であった。肝機能検査異常及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加はいずれも増量期間に認められ、それぞれ第 1 日目及び第 29 日目に発現した。

2.1.5.7.2 SP848 試験

全治療期間に発現した肝毒性に関連する有害事象を集団及び体重グループ別に再解析（5.3.5.4）Table 9.15.2 に示した。

全集団では、全治療期間に肝毒性に関連する有害事象は 2 例（1.5%）に 2 件認められた。30～50 kg 未満でのアンモニア増加、及び 50 kg 以上での肝障害の重症度はいずれも軽度であり、それぞれ第 16 日目及び第 84 日目に消失した［再解析（5.3.5.4）Table 9.15.5、Table 9.15.8 及び Table 9.15.21］。いずれも維持期間中に認められ、アンモニア増加は第 259 日目に、肝障害は第 295 日目に発現した［再解析（5.3.5.4）Table 9.15.19］。アンモニア増加が認められた被験者は、本事象の発現時にバルプロ酸を投与されており、本事象が発現した翌日にバルプロ酸の投与を中止した［SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 2.8.2］。

2.1.5.7.3 SP847 試験

SP847 試験では、治療期間に肝毒性に関連する有害事象は認められなかった［再解析（5.3.5.4）Table 9.15.1］。

2.1.6 有害事象のまとめ

各試験で多く認められた有害事象は、傾眠（SP0969 試験及び SP848 試験）、鼻咽頭炎（SP0969 試験及び SP848 試験）、浮動性めまい（SP0969 試験、SP848 試験及び SP847 試験）、嘔吐（SP847 試験）及び下痢（SP847 試験）であった。これらの多く認められた有害事象の発現率は、LCM を用いた成人てんかん患者を対象とした試験と一致しており、例外として、器官別大分類「感染症および寄生虫症」の有害事象は小児が全体的に高かった。体重グループ別の有害事象の発現率は、30

～50 kg 未満及び 50 kg 以上よりも 30 kg 未満で全体的に高かったが、この差の主な要因となる有害事象又は器官別大分類はなかった。LCM の忍容性は良好であった。有害事象の発現率は、維持期間より増量期間で高いという一般的な傾向に沿ったものであった。定義した治療期間内で、特定の有害事象の発現までの時間に関して、明確な傾向は認められなかった。

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

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

LCM の開発プログラムで定義したその他の重要な有害事象［肝毒性に関連する有害事象、心臓及び心電図に関連する有害事象、自殺に関連する有害事象、その他の有害事象（失神及び意識消失）］はまれに認められ、その発現率は SP0969 試験では LCM 群が 3.5%、SP848 試験が 1.5%及び SP847 試験が 0%であった（2.1.4.2 項）。LCM の開発プログラムで定義したその他の重要な有害事象の多くは治験薬との因果関係が関連なしと評価され、転帰は回復であった。

部分発作を有する被験者に関連する有害事象として、発作に関連する有害事象の発現率は SP848 試験（全治療期間）が 21.2%で、SP0969 試験（治療期間）の LCM 群の 4.1%及び SP847 試験（治療期間）の 6.3%より高かった。この結果は、SP848 試験では試験期間がより長いためであると考えられた。行動に関連する有害事象の発現率は 3 試験共に低く（2.3%～10.9%）、SP0969 試験の PBO 群（2.9%）と同程度であった。

内因性要因（年齢、人種及び性別）による有害事象の解析はそれぞれ 5.1.1 項、5.1.2 項及び 5.1.3 項に示し、外因性要因（併用抗てんかん薬）による有害事象の解析は 5.2.1 項に示した。

2.2 有害事象の叙述

有害事象の叙述は、SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）13 項、SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）13 項、SP847 試験総括報告書（5.3.5.2.3）13 項に記載した。

なお、SP0969 試験及び SP848 試験の重篤な有害事象の叙述は M 2.7.6 項にも記載した。

3. 臨床検査値の評価

SP0969 試験、SP848 試験及び SP847 試験における臨床検査値の評価に関連するデータの概要は、それぞれ SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）9.10 項、SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）9.10

項（日本人集団と外国人集団の比較を含む）及び SP847 試験総括報告書（5.3.5.2.3）8.9 項に記載した。本承認申請の目的のために、臨床検査データを体重グループ別に追加解析し、これらの結果を再解析（5.3.5.4）Table 10.1.1.1～Table 10.4.1.3 に示した。

各試験では、個々の臨床的に重要な異常値を治験薬投与開始後の顕著な異常値として記載した。臨床検査の顕著な異常値の基準は、再解析（5.3.5.4）解析計画書 6.2 項に記載した。ベースラインで基準に該当しないが、治験薬投与中又は投与後の治験終了時点までの規定来院又は規定外来院時に基準に該当した値を、治験薬投与開始後の顕著な異常値と定義した。

3.1 血液学的検査

3.1.1 SP0969 試験

3.1.1.1 全体の経時的変化

血液学的検査の測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を、投与群、体重グループ及び来院別に再解析（5.3.5.4）Table 10.1.1.2 に示した。

LCM 群及び PBO 群共に、すべての血液学的検査項目の平均値は、ベースライン及びベースライン後のすべての来院時においておおむね基準範囲内であり、体重グループ間で大きな差は認められなかった。被験者数が少ない一部の来院時に基準範囲外の平均値が認められたが、ベースラインからの変化量は臨床的に重要ではないと考えられた。全体的に、血液学的検査では、LCM の投与に起因すると考えられる一貫した又は臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった。

3.1.1.2 個々の被験者の変化

治験薬投与開始後に血液学的検査の顕著な異常値が認められた被験者の割合を、投与群、体重グループ及び来院別に再解析（5.3.5.4）Table 10.1.2.2 に示した。

全体的に、LCM 群及び PBO 群共に体重グループ間で大きな差は認められなかった。

また、治験薬投与開始後に血液学的検査の顕著な異常値が認められた被験者の割合を、投与群及び来院別に SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 12.1.2 に示した。

LCM 群及び PBO 群共に、以下の検査項目を除く、血液学的検査の顕著な異常値の被験者の割合は、いずれの来院時でも 0%～3.0%未満と低かった。

- 好酸球（高値）：LCM 群 8.2%、PBO 群 5.9%
- 好中球数（低値）：LCM 群 5.9%、PBO 群 8.2%
- リンパ球数（高値）：LCM 群 3.5%、PBO 群 1.2%
- ヘマトクリット（高値）：LCM 群 3.5%、PBO 群 4.1%

血液学的検査の異常値に関連する有害事象を投与群及び体重グループ別に表 3-1 に示した。

表 3-1　血液学的検査の異常値に関連する有害事象［SP0969 試験（SS）］

基本語	PBO 群				LCM 群			
	30 kg 未満 N=52	30～50 kg 未満 N=60	50 kg 以上 N=60	合計 N=172	30 kg 未満 N=61	30～50 kg 未満 N=46	50 kg 以上 N=64	合計 N=171
	例数 (%) [件数]							
貧血	0	0	0	0	1 (1.6) [1]	0	0	1 (0.6) [1]
好酸球増加症	2 (3.8) [2]	2 (3.3) [2]	1 (1.7) [1]	5 (2.9) [5]	0	1 (2.2) [1]	0	1 (0.6) [1]
好中球減少症	1 (1.9) [2]	2 (3.3) [2]	0	3 (1.7) [4]	0	0	1 (1.6) [1]	1 (0.6) [1]
血小板減少症	0	0	0	0	1 (1.6) [1]	0	0	1 (0.6) [1]
好酸球数増加	1 (1.9) [1]	0	0	1 (0.6) [1]	1 (1.6) [1]	0	0	1 (0.6) [1]
好中球数減少	0	2 (3.3) [2]	0	2 (1.2) [2]	0	1 (2.2) [1]	0	1 (0.6) [1]
白血球数増加	0	0	0	0	0	1 (2.2) [1]	0	1 (0.6) [1]

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

事象名：MedDRA ver. 16.1

再解析（5.3.5.4）Table 9.5.2