血液学的検査の異常値に関連する有害事象は、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。治験薬の投与中止に至った有害事象は、好酸球増加症の 1 件（PBO 群の 30～50 kg 未満）のみであった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 5 件であり、その内訳は好酸球増加症及び好中球数減少の各 1 件（いずれも PBO 群の 30～50 kg 未満）、好中球減少症 2 件（PBO 群の 30 kg 未満、LCM 群の 50 kg 以上）及び血小板減少症 1 件（LCM 群の 30 kg 未満）であった［SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.3.1、再解析（5.3.5.4）Table 9.5.2、Table 9.7.2 及び Table 9.9.2］。

全体的に、血液学的検査では体重グループ間で臨床的に重要な差は認められなかった。

3.1.2 SP848 試験

3.1.2.1 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、集団、年齢グループ、体重グループ及び来院別に SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 12.1.1 に示した。

全集団において、ほとんどの血液学的検査の平均値は、各体重グループで治験期間を通じて基準範囲内であった。被験者数が少ない一部の来院時に基準範囲外の平均値及び／又は中央値が認められたが、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。

3.1.2.2 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、集団、年齢グループ、体重グループ及び来院別に SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 12.3.1 に示した。

全集団において、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体重グループ別に表 3-2 に示した。

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）］

検査項目 顕著な異常値	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
	n/N (%)			
ヘマトクリット (%)				
高値	0/54	1/45 (2.2)	6/37 (16.2)	7/136 (5.1)
低値	0/54	1/45 (2.2)	0/37	1/136 (0.7)
ヘモグロビン (g/L)				
高値	0/54	0/45	6/37 (16.2)	6/136 (4.4)
低値	0/54	1/45 (2.2)	0/37	1/136 (0.7)

注：n=ベースラインで顕著な異常値の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顕著な異常値の基準に該当した被験者数。N=測定値が得られた被験者数

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 12.3.1

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）］（続き）

検査項目 顕著な異常値	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
	n/N (%)			
白血球数 (G/L)				
高値	1/54 (1.9)	1/45 (2.2)	0/37	2/136 (1.5)
低値	2/54 (3.7)	1/45 (2.2)	4/37 (10.8)	7/136 (5.1)
好酸球 (%)				
高値	7/54 (13.0)	3/45 (6.7)	2/37 (5.4)	12/136 (8.8)
血小板数 (G/L)				
低値	0/54	1/45 (2.2)	0/37	1/136 (0.7)

注：n=ベースラインで顕著な異常値の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顕著な異常値の基準に該当した被験者数。N=測定値が得られた被験者数

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 12.3.1

血液学的検査の顕著な異常値の被験者の割合は、いずれの検査項目でも 8.8%以下と低かった。血液学的検査の顕著な異常値は 32 例に 56 件認められたが、体重グループ間で臨床的に重要な差は認められなかった（30 kg 未満で 11 例、30～50 kg 未満で 8 例、50 kg 以上で 13 例）［SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 8.1.2］。

全集団における血液学的検査の異常値に関連する有害事象を体重グループ別に表 3-3 に示した。

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）］

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]			
好中球数減少	2 (3.6) [2]	1 (2.2) [1]	1 (2.7) [2]	4 (2.9) [5]
白血球数減少	1 (1.8) [1]	0	1 (2.7) [2]	2 (1.5) [3]
好酸球数増加	1 (1.8) [2]	0	0	1 (0.7) [2]
血小板数減少	0	1 (2.2) [1]	0	1 (0.7) [1]
好酸球増加症	1 (1.8) [1]	0	0	1 (0.7) [1]
白血球減少症	0	0	1 (2.7) [1]	1 (0.7) [1]
好中球減少症	0	0	1 (2.7) [1]	1 (0.7) [1]
血小板減少症	0	0	1 (2.7) [1]	1 (0.7) [1]
全血球数異常	1 (1.8) [1]	0	0	1 (0.7) [1]
小球性貧血	0	1 (2.2) [1]	0	1 (0.7) [1]
鉄欠乏性貧血	0	0	1 (2.7) [1]	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 11.2.1.1

血液学的検査の異常値に関連する有害事象の発現率は低く、各有害事象の発現率はすべて 2.9%以下であり、体重グループ別の各有害事象の発現率もすべて 3.6%以下であった。血液学的検査の異常値に関連する有害事象は、いずれも非重篤な有害事象で、重症度は軽度又は中等度、治験薬の投与中止には至らなかった。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た［SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 11.2.7、Table 11.2.2.1、Table 11.2.4.1 及び Table 11.2.8］。

血液学的検査に関連する有害事象の発現に及ぼす、体重グループの大きな影響はなかった。

3.1.3 SP847 試験

3.1.3.1 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、体重グループ及び来院別に再解析（5.3.5.4）Table 10.1.1.1 に示した。

すべての血液学的検査項目の平均値及び中央値は、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及び／又は中央値が認められたが、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、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。

3.1.3.2 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について、体重グループ間で大きな差は認められなかった。なお、評価例数がきわめて少ない来院がいくつかあることに注意が必要である［再解析（5.3.5.4）Table 10.1.2.1］。

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、来院別に SP847 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 10.6.1 に示した。

顕著な異常値が認められた血液学的検査項目及び被験者の割合は以下のとおりであった。

- 好酸球数（高値）：3.1%（1/32 例）
- 好酸球（高値）：6.3%（2/32 例）
- 好中球数（低値）：15.6%（5/32 例）

血液学的検査の異常値に関連する有害事象は少なく、好酸球数増加の 1 例（30 kg 未満）のみであった。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、治験薬の投与中止には至らなかった［SP847 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 9.10.1、再解析（5.3.5.4）Table 9.5.1、Table 9.7.1 及び Table 9.9.1］。

3.2 血液生化学検査及び内分泌検査

3.2.1 SP0969 試験

3.2.1.1 全体の経時的変化

血液生化学検査及び内分泌検査（甲状腺ホルモン濃度）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 10.2.1.2 及び Table 10.3.1.2 に示した。内分泌検査（性ホルモン濃度）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、性別、投与群、体重グループ及び来院別に再解析（5.3.5.4）Table 10.3.2.2 に示した。

LCM 群及び PBO 群共に、すべての血液生化学検査及び内分泌検査（甲状腺ホルモン濃度）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。血液生化学検査では、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、血液生化学検査及び内分泌検査（甲状腺ホルモン濃度）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。

LCM 群及び PBO 群共に、すべての内分泌検査（性ホルモン濃度）の男女別の平均値は、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予測された範囲内であった。両投与群でテストステロン濃度及び黄体形成ホルモン濃度は体重が重くなるに従って上昇したが、これは月経周期及び／又は思春期の状態の違いによると考えられた。これらの検査項目を除き、内分泌検査値（性ホルモン濃度）は、投与群間及び体重グループ間で大きな差は認められなかった。全体的に、男女別の内分泌検査（性ホルモン濃度）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。

3.2.1.2 個々の被験者の変化

3.2.1.2.1 血液生化学検査

治験薬投与開始後に血液生化学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 10.2.4.2 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、治験薬投与後に血液生化学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 12.2.2 に示した。

LCM 群及び PBO 群共に、以下の検査項目を除く、血液生化学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。

- 重炭酸塩（低値）：LCM 群 5.9%、PBO 群 4.7%
- トリグリセリド（高値）：LCM 群 3.5%、PBO 群 3.5%
- 総コレステロール（高値）：LCM 群 3.5%、PBO 群 0.6%

血液生化学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 3-4 に示した。

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）］

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]							
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
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	1 (1.9) [1]	0	0	1 (0.6) [1]	0	0	0	0
血中重炭酸塩減少	0	0	1 (1.7) [1]	1 (0.6) [1]	0	1 (2.2) [1]	0	1 (0.6) [1]
血中カリウム増加	0	0	0	0	0	0	1 (1.6) [1]	1 (0.6) [1]
血中トリグリセリド増加	1 (1.9) [1]	1 (1.7) [1]	0	2 (1.2) [2]	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	1 (2.2) [1]	0	1 (0.6) [1]
肝機能検査異常	0	0	0	0	1 (1.6) [1]	0	0	1 (0.6) [1]
高トリグリセリド血症	1 (1.9) [1]	0	1 (1.7) [1]	2 (1.2) [2]	0	0	0	0
高カリウム血症	0	0	0	0	1 (1.6) [1]	0	0	1 (0.6) [1]
低カルシウム血症	0	0	0	0	1 (1.6) [1]	0	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

血液生化学検査の異常値に関連する有害事象は、いずれも非重篤な有害事象であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、PBO 群で 2 例に 5 件及び LCM 群で 1 例に 1 件認められた。その内訳は、PBO 群 1 例（30～50 kg 未満）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及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（いずれも重症度は中等度）、PBO 群 1 例（50 kg 以上）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（いずれも重症度は中等度）であり、LCM 群 1 例（50 kg 以上）はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（重症度は高度）であった。この LCM 群 1 例（被験者番号 [redacted]）の ALT は、ベースライン時に 86 U/L と高値であり、治療期間中の最大値は 96 U/L であった。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、LCM 群 1 例のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加のみであった。本事象の他に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、PBO 群では 1 例（50 kg 以上）に高トリグリセリド血症（重症度は軽度）が、LCM 群では 1 例（30 kg 未満）に高カリウム血症（重症度は中等度）及び低カルシウム血症（重症度は軽度）が認められた［SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.3.1、Listing 7.2、Listing 7.5 及び Listing 8.2.1、再解析（5.3.5.4）Table 9.5.2 及び Table 9.9.2］。

3.2.1.2.2 内分泌検査

治験薬投与開始後に内分泌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 10.3.3.2 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内分泌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 12.3.2 に示した。

顕著な異常値が認められた内分泌検査項目は総サイロキシンのみであり、その被験者の割合は PBO 群で 2.6%及び LCM 群で 0.6%であった。

内分泌検査の異常値に関連する有害事象の発現率は低く、LCM 群における各有害事象の発現率はすべて 1.2%以下であった。PBO 群では内分泌検査の異常値に関連する有害事象は認められなかった。LCM 群では内分泌検査の異常値に関連する有害事象は 3 例に 3 件認められ、その内訳は、甲状腺機能低下症が 2 例（30～50 kg 未満及び 50 kg 以上の各 1 例）、血中甲状腺刺激ホルモン増加が 1 例（30 kg 未満）であった。これらの事象は、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、治験薬の投与中止には至らなかった。また、いずれの事象も消失しなかった。これらの事象を発現した被験者は、過去に又は併用薬としてバルプロ酸の投与を受けていた。バルプロ酸は、まれに甲状腺機能低下症を引き起こすことが報告されている[1)]［SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.3.1、Listing 2.8.2、Listing 7.2、再解析（5.3.5.4）Table 9.5.2、Table 9.7.2 及び Table 9.9.2］。

3.2.1.2.3 肝機能検査

肝機能検査（AST、ALT、ALP、GGT、総ビリルビン）のシフトテーブル（ベースラインから治療期間の最大値、及びベースラインから治療期間の最終来院時）を、投与群及び体重グループ別に再解析（5.3.5.4）Table 10.2.2.2 及び Table 10.2.3.3 に示した。

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を投与群別に表 3-5 に示した。更に、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を投与群別に表 3-6 に示した。

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）］

検査項目 ベースライン	PBO 群 N=172						LCM 群 N=171					
	治療期間の最大値						治療期間の最大値					
	基準値上限 未満	基準値上限 ～2 倍未満	基準値上限 2～3 倍未満	基準値上限 3 倍以上	測定なし	合計	基準値上限 未満	基準値上限 ～2 倍未満	基準値上限 2～3 倍未満	基準値上限 3 倍以上	測定なし	合計
	例数 (%)											
AST (U/L)												
基準値上限未満	160 (93.0)	4 (2.3)	0	0	0	164 (95.3)	161 (94.2)	4 (2.3)	0	0	0	165 (96.5)
基準値上限 ～2 倍未満	4 (2.3)	2 (1.2)	0	0	0	6 (3.5)	2 (1.2)	3 (1.8)	0	0	0	5 (2.9)
基準値上限 2～3 倍未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
基準値上限 3 倍以上	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0
測定なし	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
合計	164 (95.3)	6 (3.5)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	172 (100)	163 (95.3)	7 (4.1)	0	0	1 (0.6)	171 (100)

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

注 1：最大値は、治療期間のすべての測定値（規定外来院時の測定値を含む）の中での最大値

注 2：測定なしは、肝機能検査が実施されなかった、又はデータが欠測の被験者を含む

注 3：ベースラインは、治験薬投与開始前の最終測定値

再解析（5.3.5.4）Table 10.2.2.2

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）］（続き）

検査項目 ベースライン	PBO 群 N=172						LCM 群 N=171					
	治療期間の最大値						治療期間の最大値					
	基準値上限 未満	基準値上限 ～2 倍未満	基準値上限 2～3 倍未満	基準値上限 3 倍以上	測定なし	合計	基準値上限 未満	基準値上限 ～2 倍未満	基準値上限 2～3 倍未満	基準値上限 3 倍以上	測定なし	合計
	例数 (%)											
ALT (U/L)												
基準値上限未満	155 (90.1)	6 (3.5)	0	0	0	161 (93.6)	149 (87.1)	11 (6.4)	0	0	0	160 (93.6)
基準値上限 ～2 倍未満	1 (0.6)	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0	5 (2.9)	3 (1.8)	6 (3.5)	0	0	0	9 (5.3)
基準値上限 2～3 倍未満	0	3 (1.7)	1 (0.6)	0	0	4 (2.3)	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
基準値上限 3 倍以上	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0
測定なし	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
合計	156 (90.7)	11 (6.4)	3 (1.7)	1 (0.6)	1 (0.6)	172 (100)	152 (88.9)	17 (9.9)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	171 (100)

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

注 1：最大値は、治療期間のすべての測定値（規定外来院時の測定値を含む）の中での最大値

注 2：測定なしは、肝機能検査が実施されなかった、又はデータが欠測の被験者を含む

注 3：ベースラインは、治験薬投与開始前の最終測定値

再解析（5.3.5.4）Table 10.2.2.2

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）］（続き）

検査項目 ベースライン	PBO 群 N=172						LCM 群 N=171					
	治療期間の最大値						治療期間の最大値					
	基準値上限 未満	基準値上限 ～2 倍未満	基準値上限 2～3 倍未満	基準値上限 3 倍以上	測定なし	合計	基準値上限 未満	基準値上限 ～2 倍未満	基準値上限 2～3 倍未満	基準値上限 3 倍以上	測定なし	合計
	例数 (%)											
ALP (U/L)												
基準値上限未満	130 (75.6)	16 (9.3)	0	0	0	146 (84.9)	130 (76.0)	11 (6.4)	0	1 (0.6)	0	142 (83.0)
基準値上限 ～2 倍未満	6 (3.5)	18 (10.5)	0	0	0	24 (14.0)	5 (2.9)	23 (13.5)	0	0	0	28 (16.4)
基準値上限 2～3 倍未満	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0
基準値上限 3 倍以上	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
測定なし	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
合計	136 (79.1)	34 (19.8)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	172 (100)	135 (78.9)	34 (19.9)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	171 (100)

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

注 1：最大値は、治療期間のすべての測定値（規定外来院時の測定値を含む）の中での最大値

注 2：測定なしは、肝機能検査が実施されなかった、又はデータが欠測の被験者を含む

注 3：ベースラインは、治験薬投与開始前の最終測定値

再解析（5.3.5.4）Table 10.2.2.2

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）］（続き）

検査項目 ベースライン	PBO 群 N=172						LCM 群 N=171					
	治療期間の最大値						治療期間の最大値					
	基準値上限 未満	基準値上限 ～2 倍未満	基準値上限 2～3 倍未満	基準値上限 3 倍以上	測定なし	合計	基準値上限 未満	基準値上限 ～2 倍未満	基準値上限 2～3 倍未満	基準値上限 3 倍以上	測定なし	合計
	例数 (%)											
GGT (U/L)												
基準値上限未満	91 (52.9)	16 (9.3)	0	0	0	107 (62.2)	95 (55.6)	16 (9.4)	0	0	0	111 (64.9)
基準値上限 ～2 倍未満	2 (1.2)	25 (14.5)	9 (5.2)	0	0	36 (20.9)	3 (1.8)	27 (15.8)	6 (3.5)	0	0	36 (21.1)
基準値上限 2～3 倍未満	0	6 (3.5)	10 (5.8)	3 (1.7)	0	19 (11.0)	0	1 (0.6)	8 (4.7)	5 (2.9)	0	14 (8.2)
基準値上限 3 倍以上	1 (0.6)	1 (0.6)	0	7 (4.1)	0	9 (5.2)	0	0	1 (0.6)	8 (4.7)	0	9 (5.3)
測定なし	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
合計	94 (54.7)	48 (27.9)	19 (11.0)	10 (5.8)	1 (0.6)	172 (100)	98 (57.3)	44 (25.7)	15 (8.8)	13 (7.6)	1 (0.6)	171 (100)

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

注 1：最大値は、治療期間のすべての測定値（規定外来院時の測定値を含む）の中での最大値

注 2：測定なしは、肝機能検査が実施されなかった、又はデータが欠測の被験者を含む

注 3：ベースラインは、治験薬投与開始前の最終測定値

再解析（5.3.5.4）Table 10.2.2.2

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）］（続き）

検査項目 ベースライン	PBO 群 N=172						LCM 群 N=171					
	治療期間の最大値						治療期間の最大値					
	基準値上限 未満	基準値上限 ～2 倍未満	基準値上限 2～3 倍未満	基準値上限 3 倍以上	測定なし	合計	基準値上限 未満	基準値上限 ～2 倍未満	基準値上限 2～3 倍未満	基準値上限 3 倍以上	測定なし	合計
	例数 (%)											
総ビリルビン (μmol/L)												
基準値上限未満	170 (98.8)	0	0	0	0	170 (98.8)	169 (98.8)	1 (0.6)	0	0	0	170 (99.4)
基準値上限 ～2 倍未満	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0
基準値上限 2～3 倍未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
基準値上限 3 倍以上	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
測定なし	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
合計	171 (99.4)	0	0	0	1 (0.6)	172 (100)	169 (98.8)	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	171 (100)

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

注 1：最大値は、治療期間のすべての測定値（規定外来院時の測定値を含む）の中での最大値

注 2：測定なしは、肝機能検査が実施されなかった、又はデータが欠測の被験者を含む

注 3：ベースラインは、治験薬投与開始前の最終測定値

再解析（5.3.5.4）Table 10.2.2.2

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）］

検査項目 ベースライン	PBO 群 N=172						LCM 群 N=171					
	治療期間の最終来院時						治療期間の最終来院時					
	基準値上限 未満	基準値上限 ～2 倍未満	基準値上限 2～3 倍未満	基準値上限 3 倍以上	測定なし	合計	基準値上限 未満	基準値上限 ～2 倍未満	基準値上限 2～3 倍未満	基準値上限 3 倍以上	測定なし	合計
	例数 (%)											
AST (U/L)												
基準値上限未満	161 (93.6)	2 (1.2)	0	0	0	163 (94.8)	163 (95.3)	2 (1.2)	0	0	0	165 (96.5)
基準値上限 ～2 倍未満	4 (2.3)	2 (1.2)	0	0	0	6 (3.5)	4 (2.3)	1 (0.6)	0	0	0	5 (2.9)
基準値上限 2～3 倍未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
基準値上限 3 倍以上	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0
測定なし	0	0	0	0	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
合計	165 (95.9)	4 (2.3)	0	1 (0.6)	2 (1.2)	172 (100)	167 (97.7)	3 (1.8)	0	0	1 (0.6)	171 (100)

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

注 1：最終来院時は、治療期間に測定されたすべての来院時（規定外来院時を含む）の中での最後の来院時

注 2：測定なしは、肝機能検査が実施されなかった、又はデータが欠測の被験者を含む

注 3：ベースラインは、治験薬投与開始前の最終測定値

再解析（5.3.5.4）Table 10.2.3.3

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）］（続き）

検査項目 ベースライン	PBO 群 N=172						LCM 群 N=171					
	治療期間の最終来院時						治療期間の最終来院時					
	基準値上限 未満	基準値上限 ～2 倍未満	基準値上限 2～3 倍未満	基準値上限 3 倍以上	測定なし	合計	基準値上限 未満	基準値上限 ～2 倍未満	基準値上限 2～3 倍未満	基準値上限 3 倍以上	測定なし	合計
	例数 (%)											
ALT (U/L)												
基準値上限未満	158 (91.9)	2 (1.2)	0	0	0	160 (93.0)	152 (88.9)	8 (4.7)	0	0	0	160 (93.6)
基準値上限 ～2 倍未満	2 (1.2)	2 (1.2)	1 (0.6)	0	0	5 (2.9)	6 (3.5)	3 (1.8)	0	0	0	9 (5.3)
基準値上限 2～3 倍未満	0	3 (1.7)	1 (0.6)	0	0	4 (2.3)	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)
基準値上限 3 倍以上	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0
測定なし	0	0	0	0	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
合計	160 (93.0)	7 (4.1)	2 (1.2)	1 (0.6)	2 (1.2)	172 (100)	158 (92.4)	11 (6.4)	0	1 (0.6)	1 (0.6)	171 (100)

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

注 1：最終来院時は、治療期間に測定されたすべての来院時（規定外来院時を含む）の中での最後の来院時

注 2：測定なしは、肝機能検査が実施されなかった、又はデータが欠測の被験者を含む

注 3：ベースラインは、治験薬投与開始前の最終測定値

再解析（5.3.5.4）Table 10.2.3.3

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）］（続き）

検査項目 ベースライン	PBO 群 N=172						LCM 群 N=171					
	治療期間の最終来院時						治療期間の最終来院時					
	基準値上限 未満	基準値上限 ～2 倍未満	基準値上限 2～3 倍未満	基準値上限 3 倍以上	測定なし	合計	基準値上限 未満	基準値上限 ～2 倍未満	基準値上限 2～3 倍未満	基準値上限 3 倍以上	測定なし	合計
	例数 (%)											
ALP (U/L)												
基準値上限未満	136 (79.1)	10 (5.8)	0	0	0	146 (84.9)	135 (78.9)	7 (4.1)	0	0	0	142 (83.0)
基準値上限 ～2 倍未満	13 (7.6)	10 (5.8)	0	0	0	23 (13.4)	12 (7.0)	16 (9.4)	0	0	0	28 (16.4)
基準値上限 2～3 倍未満	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0
基準値上限 3 倍以上	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
測定なし	0	0	0	0	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
合計	149 (86.6)	20 (11.6)	1 (0.6)	0	2 (1.2)	172 (100)	147 (86.0)	23 (13.5)	0	0	1 (0.6)	171 (100)

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

注 1：最終来院時は、治療期間に測定されたすべての来院時（規定外来院時を含む）の中での最後の来院時

注 2：測定なしは、肝機能検査が実施されなかった、又はデータが欠測の被験者を含む

注 3：ベースラインは、治験薬投与開始前の最終測定値

再解析（5.3.5.4）Table 10.2.3.3

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）］（続き）

検査項目 ベースライン	PBO 群 N=172						LCM 群 N=171					
	治療期間の最終来院時						治療期間の最終来院時					
	基準値上限 未満	基準値上限 ～2 倍未満	基準値上限 2～3 倍未満	基準値上限 3 倍以上	測定なし	合計	基準値上限 未満	基準値上限 ～2 倍未満	基準値上限 2～3 倍未満	基準値上限 3 倍以上	測定なし	合計
	例数 (%)											
GGT (U/L)												
基準値上限未満	97 (56.4)	9 (5.2)	0	0	0	106 (61.6)	103 (60.2)	8 (4.7)	0	0	0	111 (64.9)
基準値上限 ～2 倍未満	6 (3.5)	26 (15.1)	4 (2.3)	0	0	36 (20.9)	10 (5.8)	24 (14.0)	2 (1.2)	0	0	36 (21.1)
基準値上限 2～3 倍未満	1 (0.6)	9 (5.2)	6 (3.5)	3 (1.7)	0	19 (11.0)	0	3 (1.8)	8 (4.7)	3 (1.8)	0	14 (8.2)
基準値上限 3 倍以上	2 (1.2)	0	2 (1.2)	5 (2.9)	0	9 (5.2)	0	0	2 (1.2)	7 (4.1)	0	9 (5.3)
測定なし	0	0	0	0	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
合計	106 (61.6)	44 (25.6)	12 (7.0)	8 (4.7)	2 (1.2)	172 (100)	113 (66.1)	35 (20.5)	12 (7.0)	10 (5.8)	1 (0.6)	171 (100)

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

注 1：最終来院時は、治療期間に測定されたすべての来院時（規定外来院時を含む）の中での最後の来院時

注 2：測定なしは、肝機能検査が実施されなかった、又はデータが欠測の被験者を含む

注 3：ベースラインは、治験薬投与開始前の最終測定値

再解析（5.3.5.4）Table 10.2.3.3

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）］（続き）

検査項目 ベースライン	PBO 群 N=172						LCM 群 N=171					
	治療期間の最終来院時						治療期間の最終来院時					
	基準値上限 未満	基準値上限 ～2 倍未満	基準値上限 2～3 倍未満	基準値上限 3 倍以上	測定なし	合計	基準値上限 未満	基準値上限 ～2 倍未満	基準値上限 2～3 倍未満	基準値上限 3 倍以上	測定なし	合計
	例数 (%)											
総ビリルビン (μmol/L)												
基準値上限未満	169 (98.3)	0	0	0	0	169 (98.3)	170 (99.4)	0	0	0	0	170 (99.4)
基準値上限 ～2 倍未満	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	0	0	0
基準値上限 2～3 倍未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
基準値上限 3 倍以上	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
測定なし	0	0	0	0	2 (1.2)	2 (1.2)	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
合計	170 (98.8)	0	0	0	2 (1.2)	172 (100)	170 (99.4)	0	0	0	1 (0.6)	171 (100)

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

注 1：最終来院時は、治療期間に測定されたすべての来院時（規定外来院時を含む）の中での最後の来院時

注 2：測定なしは、肝機能検査が実施されなかった、又はデータが欠測の被験者を含む

注 3：ベースラインは、治験薬投与開始前の最終測定値

再解析（5.3.5.4）Table 10.2.3.3

多くの被験者の肝機能検査値は、治療期間を通じてベースライン時のカテゴリー内を維持した。PBO 群では、ベースライン値は基準値上限の 3 倍未満であったが治療期間の最大値が基準値上限の 3 倍以上になった検査項目として、GGT が 3 例（30 kg 未満、30～50 kg 未満、50 kg 以上の各 1 例、いずれもベースライン値は基準値上限の 2～3 倍未満）に認められた。LCM 群では、ベースライン値は基準値上限の3倍未満であったが治療期間の最大値が基準値上限の3倍以上になった検査項目として、ALT が 1 例（50 kg 以上、ベースライン値は基準値上限の 2～3 倍未満）、ALP が 1 例（30 kg 未満、ベースライン値は基準値上限の 1 倍未満）、GGT が 5 例（30 kg 未満が 3 例及び 50 kg 以上が 2 例、いずれもベースライン値は基準値上限の 2～3 倍未満）に認められた［再解析（5.3.5.4）Table 10.2.2.2］。このうち LCM 群の 3 例のみの肝機能検査値が、治療期間の最終来院時までに基準値上限の 3 倍未満に低下した。その内訳は、ALP が 1 例（30 kg 未満）、GGT が 2 例（30 kg 未満及び 50 kg 以上の各 1 例）であった［再解析（5.3.5.4）Table 10.2.3.3］。

ベースライン値は基準値上限の 1 倍未満であったが治療期間の最大値が基準値上限の 1～2 倍未満になった被験者の割合は、AST では PBO 群及び LCM 群でそれぞれ 2.3%及び 2.3%、ALP ではそれぞれ 9.3%及び 6.4%、GGT ではそれぞれ 9.3%及び 9.4%、総ビリルビンではそれぞれ 0%及び 0.6%であり、各投与群でおおむね同程度であった。ALT のベースライン値は基準値上限の 1 倍未満であったが治療期間の最大値が基準値上限の 1～2 倍未満になった被験者の割合は、PBO 群で 3.5%及び LCM 群で 6.4%であった。ALT のシフトテーブルの体重グループ別では、30 kg 未満及び 50 kg 以上では、PBO 群に比べて LCM 群の被験者の割合が高く（30 kg 未満でそれぞれ 1.9%及び 6.6%、50 kg 以上でそれぞれ 6.7%及び 9.4%）、30～50 kg 未満では同程度であった（それぞれ 1.7%及び 2.2%）。他の肝機能検査の結果は、投与群間及び体重グループ間で大きな差は認められなかった［再解析（5.3.5.4）Table 10.2.2.2］。

肝機能検査の異常値に関連する有害事象は、3.2.1.2.1 項に記載した。

3.2.2 SP848 試験

3.2.2.1 全体の経時的変化

血液生化学検査及び内分泌検査（甲状腺ホルモン濃度）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、集団、年齢グループ、体重グループ及び来院別に SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 12.1.2 及び Table 12.1.3.1 に示した。内分泌検査（性ホルモン濃度）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、性別、集団、年齢グループ、体重グループ及び来院別に SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 12.1.3.2 に示した。

全集団において、ほとんどの血液生化学検査及び内分泌検査（甲状腺ホルモン濃度）の平均値は、各体重グループで治験期間を通じて基準範囲内であった。被験者数が少ない一部の来院時又はベースラインで既に基準範囲外であった一部の検査項目では、基準範囲外の平均値及び／又は中央値が認められたが、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。

内分泌検査（性ホルモン濃度）では、男性でテストステロン濃度は体重が重くなるに従って上昇したが、思春期状態の変動によるものと考えられた。女性では黄体形成ホルモンの変動が認められたが、月経周期の変動によるものと考えられた。

全体的に、血液生化学検査及び内分泌検査では、LCM の投与に起因すると考えられる一貫した又は臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった。

3.2.2.2 個々の被験者の変化

治験薬投与開始後に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を、集団、年齢グループ、体重グループ、来院別に SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 12.3.2 及び Table 12.3.3 に示した。

全集団において、治験薬投与開始後に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を、体重グループ別に表 3-7 に示した。

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）］

検査項目 顕著な異常値	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
	n/N (%)			
ALT (U/L)				
高値	0/54	0/45	1/37 (2.7)	1/136 (0.7)
ALP (U/L)				
高値	0/54	1/45 (2.2)	0/37	1/136 (0.7)
GGT (U/L)				
高値	1/54 (1.9)	3/45 (6.7)	3/37 (8.1)	7/136 (5.1)
クロール (mmol/L)				
高値	3/54 (5.6)	1/45 (2.2)	1/37 (2.7)	5/136 (3.7)
低値	0/54	0/45	1/37 (2.7)	1/136 (0.7)
カリウム (mmol/L)				
低値	0/54	1/45 (2.2)	0/37	1/136 (0.7)
ナトリウム (mmol/L)				
高値	1/54 (1.9)	0/45	1/37 (2.7)	2/136 (1.5)
総コレステロール (mmol/L)				
高値	3/54 (5.6)	0/45	2/37 (5.4)	5/136 (3.7)
トリグリセリド (mmol/L)				
高値	1/54 (1.9)	3/45 (6.7)	5/37 (13.5)	9/136 (6.6)
尿酸 (μmol/L)				
高値	1/54 (1.9)	2/45 (4.4)	0/37	3/136 (2.2)
重炭酸塩 (mmol/L)				
低値	6/54 (11.1)	3/45 (6.7)	2/37 (5.4)	11/136 (8.1)
総サイロキシン (nmol/L)				
高値	0/54	0/45	1/37 (2.7)	1/136 (0.7)
低値	2/54 (3.7)	1/45 (2.2)	2/37 (5.4)	5/136 (3.7)

注 : n=ベースラインで顕著な異常値の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顕著な異常値の基準に該当した被験者数。N=測定値が得られた被験者数

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 12.3.2、Table 12.3.3

血液生化学検査及び内分泌検査の顕著な異常値の被験者の割合は、いずれの検査項目でも 8.1%以下と低く、体重グループ間に臨床的に重要な差は認められなかった。血液生化学検査の顕著な異常値は 41 例に 91 件認められ、体重グループ別では 30 kg 未満で 16 例、30～50 kg 未満で 11 例及び 50 kg 以上で 14 例であった。内分泌検査の顕著な異常値は 7 例に 10 件報告され、体重グループ別では 30 kg 未満で 2 例、30～50 kg 未満で 2 例及び 50 kg 以上で 3 例であった［SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 8.2.2 及び Listing 8.3.2］。

全集団における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を体重グループ別に表 3-8 に示した。

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）］

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]			
血中トリグリセリド増加	1 (1.8) [1]	0	2 (5.4) [3]	3 (2.2) [4]
血中テストステロン減少	1 (1.8) [1]	0	1 (2.7) [1]	2 (1.5) [2]
トリヨードチロニン減少	0	1 (2.2) [1]	1 (2.7) [1]	2 (1.5) [2]
アンモニア増加	0	1 (2.2) [1]	0	1 (0.7) [1]
血中コレステロール減少	0	0	1 (2.7) [1]	1 (0.7) [1]
血中黄体形成ホルモン減少	0	0	1 (2.7) [1]	1 (0.7) [1]
血中ナトリウム増加	0	0	1 (2.7) [1]	1 (0.7) [1]
血中テストステロン増加	0	0	1 (2.7) [1]	1 (0.7) [1]
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	0	1 (2.7) [1]	1 (0.7) [1]
血中尿酸増加	0	0	1 (2.7) [1]	1 (0.7) [1]
グリコヘモグロビン増加	0	0	1 (2.7) [1]	1 (0.7) [1]
脂質増加	0	1 (2.2) [1]	0	1 (0.7) [1]
代謝機能検査異常	0	0	1 (2.7) [1]	1 (0.7) [1]
遊離トリヨードチロニン減少	0	1 (2.2) [1]	0	1 (0.7) [1]
低カリウム血症	0	2 (4.4) [3]	0	2 (1.5) [3]
高アンモニア血症	0	1 (2.2) [1]	0	1 (0.7) [1]
高脂血症	0	0	1 (2.7) [1]	1 (0.7) [1]
耐糖能障害	0	0	1 (2.7) [1]	1 (0.7) [1]
成長ホルモン欠乏症	0	1 (2.2) [1]	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 11.2.1.1

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の発現率は低く、各有害事象の発現率はすべて 2.2%以下であり、体重グループ別の各有害事象の発現率はすべて 0%～5.4%であった。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のうち、重篤な有害事象は、高アンモ

ニア血症の 1 例のみであった。本被験者はバルプロ酸を併用投与していた。本事象の重症度は高度、治験薬との因果関係は関連なしと評価され、転帰は回復であった。本事象の他に、重症度が高度の有害事象は認められなかった。重症度が中等度の有害事象は、低カリウム血症の 1 例並びに代謝機能検査異常及びグリコヘモグロビン増加の 1 例 2 件であり、その他の有害事象はいずれも軽度であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、血中トリグリセリド増加の 1 例（30 kg 未満）、トリヨードチロニン減少、遊離トリヨードチロニン減少及び低カリウム血症の 1 例（30～50 kg 未満、3 事象共に同一被験者）、血中テストステロン減少、血中黄体形成ホルモン減少、血中ナトリウム増加及び血中尿酸増加（50 kg 以上、4 事象共に同一被験者）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった［SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 11.2.2.1、Table 11.2.4.1、Table 11.2.7、Table 11.2.8、Listing 2.8.2 及び Listing 7.3］。

肝機能検査（ALT、AST、GGT、総ビリルビン及び ALP）について、シフトテーブル（ベースラインから全治療期間の最大値）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 12.2 に、シフトテーブル（ベースラインから全治療期間の最終来院時）を集団及び体重グループ別に再解析（5.3.5.4）Table 10.2.3.2 に示した。

全集団における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を表 3-9 に示した。

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）］

検査項目 ベースライン	全集団 N＝137					
	全治療期間の最大値					
	基準値上限 未満	基準値上限 ～2 倍未満	基準値上限 2～3 倍未満	基準値上限 3 倍以上	測定なし	合計
	例数 (%)					
AST (U/L)						
基準値上限未満	129 (94.2)	4 (2.9)	0	0	0	133 (97.1)
基準値上限 ～2 倍未満	0	0	0	0	0	0
基準値上限 2～3 倍未満	0	0	0	0	0	0
基準値上限 3 倍以上	0	0	0	0	0	0
測定なし	3 (2.2)	0	0	0	1 (0.7)	4 (2.9)
合計	132 (96.4)	4 (2.9)	0	0	1 (0.7)	137 (100)

注 1：最大値は、全治療期間のすべての測定値（規定外来院時の測定値を含む）の中での最大値

注 2：測定なしは、肝機能検査が実施されなかった、又はデータが欠測の被験者を含む

注 3：ベースラインは、治験薬投与開始前の最終測定値

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 12.2

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）］（続き）

検査項目 ベースライン	全集団 N＝137					
	全治療期間の最大値					
	基準値上限未満	基準値上限～2 倍未満	基準値上限 2～3 倍未満	基準値上限 3 倍以上	測定なし	合計
	例数 (%)					
ALT (U/L)						
基準値上限未満	121 (88.3)	9 (6.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	132 (96.4)
基準値上限～2 倍未満	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.5)
基準値上限 2～3 倍未満	0	0	0	0	0	0
基準値上限 3 倍以上	0	0	0	0	0	0
測定なし	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	3 (2.2)
合計	123 (89.8)	11 (8.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	137 (100)
ALP (U/L)						
基準値上限未満	114 (83.2)	12 (8.8)	0	0	0	126 (92.0)
基準値上限～2 倍未満	1 (0.7)	7 (5.1)	0	0	0	8 (5.8)
基準値上限 2～3 倍未満	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
基準値上限 3 倍以上	0	0	0	0	0	0
測定なし	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.5)
合計	116 (84.7)	19 (13.9)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	137 (100)
GGT (U/L)						
基準値上限未満	104 (75.9)	14 (10.2)	1 (0.7)	0	0	119 (86.9)
基準値上限～2 倍未満	1 (0.7)	3 (2.2)	3 (2.2)	0	0	7 (5.1)
基準値上限 2～3 倍未満	0	0	4 (2.9)	2 (1.5)	0	6 (4.4)
基準値上限 3 倍以上	0	0	0	3 (2.2)	0	3 (2.2)
測定なし	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.5)
合計	106 (77.4)	17 (12.4)	8 (5.8)	5 (3.6)	1 (0.7)	137 (100)

注 1：最大値は、全治療期間のすべての測定値（規定外来院時の測定値を含む）の中での最大値

注 2：測定なしは、肝機能検査が実施されなかった、又はデータが欠測の被験者を含む

注 3：ベースラインは、治験薬投与開始前の最終測定値

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 12.2

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）］（続き）

検査項目 ベースライン	全集団 N＝137					
	全治療期間の最大値					
	基準値上限未満	基準値上限～2 倍未満	基準値上限 2～3 倍未満	基準値上限 3 倍以上	測定なし	合計
	例数 (%)					
総ビリルビン (μmol/L)						
基準値上限未満	135 (98.5)	0	0	0	0	135 (98.5)
基準値上限～2 倍未満	0	0	0	0	0	0
基準値上限 2～3 倍未満	0	0	0	0	0	0
基準値上限 3 倍以上	0	0	0	0	0	0
測定なし	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.5)
合計	136 (99.3)	0	0	0	1 (0.7)	137 (100)

注 1：最大値は、全治療期間のすべての測定値（規定外来院時の測定値を含む）の中での最大値

注 2：測定なしは、肝機能検査が実施されなかった、又はデータが欠測の被験者を含む

注 3：ベースラインは、治験薬投与開始前の最終測定値

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 12.2

多くの被験者の肝機能検査値は、全治療期間を通じてベースライン時のカテゴリー内を維持した。ベースライン値は基準値上限の 3 倍未満であったが全治療期間の最大値が基準値上限の 3 倍以上になった検査項目として、ALT が 1 例（50 kg 以上、ベースライン値は基準値上限の 1 倍未満）、GGT が 2 例（いずれも 50 kg 以上、ベースライン値は基準値上限の 2～3 倍未満）に認められた［SP848 試験中間報告書（5.3.5.2.2）Table 12.2］。このうち 1 例の GGT は、最終来院時も基準値上限の 3 倍以上であった［再解析（5.3.5.4）Table 10.2.3.2］。

ベースラインから全治療期間の最終来院時で値が悪化にシフトした被験者の割合は、AST では 0.7%、ALT では 2.9%、ALP では 5.1%及び総ビリルビンでは 0%であり、いずれも基準値上限の 1 倍未満から基準値上限の 1～2 倍未満のシフトであった。GGT では、基準値上限の 1 倍未満から基準値上限の 1～2 倍未満にシフトした被験者の割合は 7.3%、基準値上限の 1～2 倍未満から基準値上限の 2～3 倍未満にシフトした被験者の割合は 1.5%、基準値上限の 2～3 倍未満から基準値上限の 3 倍以上にシフトした被験者の割合は 0.7%であった［再解析（5.3.5.4）Table 10.2.3.2］。

肝機能検査のシフトテーブルを体重グループ別に評価した結果、一貫した傾向は認められなかった。

3.2.3 SP847 試験

3.2.3.1 全体の経時的変化

血液生化学検査及び内分泌検査（甲状腺ホルモン濃度）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、体重グループ及び来院別に再解析（5.3.5.4）Table 10.2.1.1 及び Table 10.3.1.1 に示

した。内分泌検査（性ホルモン濃度）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、性別、体重グループ及び来院別に再解析（5.3.5.4）Table 10.3.2.1 に示した。

ほとんどの血液生化学検査及び内分泌検査（甲状腺ホルモン濃度）の平均値及び中央値は、治験期間を通じて基準範囲内であった。一部の来院時で平均値及び／又は中央値が基準範囲外であったが、これは当該来院時の被験者数が少なかったこと、ベースラインで既に基準範囲外であったこと、又は少数の被験者での顕著な異常値により平均値が歪んだためと考えられた。これらの変化は臨床的に重要ではないと考えられた。全体的に、血液生化学検査及び内分泌検査（甲状腺ホルモン濃度）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。

すべての内分泌検査（性ホルモン濃度）の男女別の平均値は、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予測された範囲内であった。全体的に、男女別の内分泌検査（性ホルモン濃度）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。

3.2.3.2 個々の被験者の変化

治験薬投与開始後に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を、体重グループ及び来院別に再解析（5.3.5.4）Table 10.2.4.1 及び Table 10.3.3.1 に示した。なお、被験者数がきわめて少ない来院がいくつかあることに注意が必要である。

治験薬投与開始後に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を、来院別に SP847 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 10.7.1 に示した。

顕著な異常値が認められた血液生化学検査項目及び被験者の割合は以下のとおりであった。

- クロール（高値）：3.1%（1/32 例）
- ナトリウム（高値）：3.1%（1/32 例）
- サイロキシン（低値）：6.3%（2/32 例）

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の発現率は低く、各有害事象の発現率はすべて 3.1%であった。これらの有害事象の内訳は、血中コレステロール増加が 1 例（30 kg 未満）及びトリヨードチロニン減少が 1 例（50 kg 以上）であった。これらの事象は、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、治験薬の投与中止には至らなかった［SP847 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 9.10.1、再解析（5.3.5.4）Table 9.5.1、Table 9.7.1 及び Table 9.9.1］。

肝機能検査（AST、ALT、ALP、GGT 及び総ビリルビン）のシフトテーブル（ベースラインから治療期間の最大値、及びベースラインから治療期間の最終来院時）を、体重グループ別に再解析（5.3.5.4）Table 10.2.2.1 及び Table 10.2.3.1 に示した。

ベースラインから治療期間の最大値でカテゴリーがシフトした被験者は少なかった。悪化にシフトした被験者は、AST の 1 例（30 kg 未満）及び ALT の 2 例（30 kg 未満）のみであり、いずれも

ベースライン値は基準値上限の1倍未満、治療期間の最大値は基準値上限の1～2倍未満であった。このうち1例のALTは、最終来院時までに基準値の1倍未満に低下した。ベースライン及び治療期間の肝機能検査値が基準値上限の2倍以上であった被験者はいなかった。

3.3 尿検査

3.3.1 SP0969 試験

3.3.1.1 全体の経時的変化

尿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 10.4.1.3 に示した。

全体的に、尿検査では、LCMの投与に起因すると考えられる一貫した又は臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった。

3.3.2 SP848 試験

3.3.2.1 全体の経時的変化

尿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、集団、体重グループ及び来院別に再解析（5.3.5.4）Table 10.4.1.2 に示した。

全集団において、尿検査では、LCMの投与に起因すると考えられる一貫した又は臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった。

3.3.3 SP847 試験

3.3.3.1 全体の経時的変化及び個々の被験者の変化

尿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、体重グループ及び来院別に再解析（5.3.5.4）Table 10.4.1.1 に示した。

全体的に、尿検査では、LCMの投与に起因すると考えられる一貫した又は臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった。

尿検査に関連する有害事象として、尿蛋白が1例（30 kg未満）に認められた。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、治験薬の投与中止には至らなかった。また、転帰は軽快であった［SP847試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 9.10.1、Listing 7.1.1、再解析（5.3.5.4）Table 9.5.1、Table 9.7.1及びTable 9.9.1］。

3.4 臨床検査のまとめ

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

新たな安全性のシグナルは認められなかった。尿検査では、LCM の投与に起因すると考えられる一貫した又は臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった。

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

4.1 バイタルサイン

SP0969 試験、SP848 試験及び SP847 試験におけるバイタルサイン（体重を含む）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）9.11 項、SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）9.11 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）8.10 項に記載した。本承認申請の目的のために、バイタルサイン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 11.1.1～Table 11.2.2 に示した。

4.1.1 SP0969 試験

4.1.1.1 全体の経時的変化

バイタルサイン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 11.1.2 に示した。

LCM 群及び PBO 群共に、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体温の平均値は、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予想される範囲内であり、投与群間及び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、体重、身長及び BMI のベースラインから最終来院時の平均変化量に臨床的に重要な群間差はなかった。この傾向は体重グループ別でも一貫していた。

4.1.1.2 バイタルサインの異常値

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を、投与群、体重グループ及び来院別に再解析（5.3.5.4）Table 11.2.2 に示した。

全体的に、第 3 回来院時から最終来院時の間に顕著な異常値の基準に該当したバイタルサイン値は少なかった。来院別の被験者の割合は、PBO 群と LCM 群でおおむね同程度であり、収縮期血圧ではそれぞれ 0.6%～4.1%及び 0.6%～3.6%、拡張期血圧ではそれぞれ 3.7%～11.9%及び 6.7%～13.6%、脈拍数ではそれぞれ 0.6%～3.7%及び 0%～3.0%、体重ではそれぞれ 18.1%～21.1%及び 17.5%～20.6%であった。体温では、両群共にすべての来院時で顕著な異常値に該当した被験者はいなかった。

バイタルサインの異常値に関連する有害事象は、LCM 群では 5 例に認められた。その内訳は、体重減少が 2 例（30 kg 未満及び 30～50 kg 未満で各 1 例）、体重増加が 1 例（30～50 kg 未満）、徐脈が 1 例（30～50 kg 未満）及び洞性徐脈が 1 例（30～50 kg 未満）であった。いずれも重症度は軽度で、治験薬の投与中止には至らなかった。また、これらの有害事象のうち、重篤な有害事象は徐脈の 1 例であり、治験薬との因果関係が関連ありと評価された有害事象は体重減少及び洞性徐脈の各 1 例（いずれも 30～50 kg 未満）であった。徐脈が認められた被験者（被験者番号[redacted]）

の脈拍数（仰臥位）は、スクリーニング時で 84 拍/分及びベースライン 82 拍/分であった。ベースライン後の仰臥位の脈拍数は、第 4 回来院で 61 拍/分及び移行期間の第 4 回来院で 60 拍/分であり、その他は 66 拍/分以上であった。徐脈は消失した。PBO 群では、バイタルサインの異常値に関連する有害事象は 4 例に認められ、その内訳は、体重増加が 2 例（いずれも 30～50 kg 未満）、頻脈が 1 例（30～50 kg 未満）及び肥満が 1 例（30～50 kg 未満）であった。いずれも非重篤な有害事象で、治験薬の投与中止には至らなかった。肥満以外の有害事象は、いずれも重症度が軽度で、治験薬との因果関係が関連なしと評価された。肥満は、重症度が中等度で、治験薬との因果関係が関連ありと評価された［SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.3.1、Listing 7.2、Listing 9.1.4、再解析（5.3.5.4）Table 9.5.2、Table 9.7.2 及び Table 9.9.2］。

4.1.2 SP848 試験

4.1.2.1 全体の経時的変化

バイタルサイン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、集団、年齢グループ、体重グループ及び来院別に SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 13.1 に示した。

全集団において、バイタルサインのベースラインの平均値は各体重グループで同程度であり、ベースラインからの平均変化量は小さく、各体重グループで同程度の変化であった。全体的に、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。

全集団におけるベースラインの平均値は、体重が 39.54 kg、身長が 139.67 cm 及び BMI が 18.94 kg/m^2 であり、体重グループ別では、体重が重くなるに従って上昇した。最終来院時のベースラインからの平均変化量は、体重が 5.89 kg、身長が 6.80 cm 及び BMI が 1.04 kg/m^2 であり、体重グループ別では、体重が 4.43～8.09 kg、身長が 3.81～8.55 cm 及び BMI が 0.60～1.69 kg/m^2 であった。これらのベースラインからの上昇は、小児集団で予測される成長の範囲内であった。全集団及びその体重グループ別の体重、身長及び BMI では、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。

4.1.2.2 バイタルサインの異常値

全集団において、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を、体重グループ別に表 4-1 に示した。

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）］

検査項目 顕著な異常値	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
	n/N (%)			
収縮期血圧 (mmHg)				
低値	6/55 (10.9)	8/45 (17.8)	1/37 (2.7)	15/137 (10.9)
拡張期血圧 (mmHg)				
高値	16/55 (29.1)	12/45 (26.7)	1/37 (2.7)	29/137 (21.2)
低値	8/55 (14.5)	10/45 (22.2)	3/37 (8.1)	21/137 (15.3)
脈拍数 (拍/分)				
高値	1/55 (1.8)	4/45 (8.9)	0/37	5/137 (3.6)
低値	2/55 (3.6)	2/45 (4.4)	2/37 (5.4)	6/137 (4.4)
体温 (℃)				
高値	1/53 (1.9)	0/44	0/36	1/133 (0.8)
体重 (kg)				
高値	1/55 (1.8)	7/45 (15.6)	14/37 (37.8)	22/137 (16.1)
低値	13/55 (23.6)	8/45 (17.8)	0/37	21/137 (15.3)

注：n=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顕著な異常値の基準に該当した被験者数。

N=測定値が得られた被験者数

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 13.2

顕著な異常値が認められた被験者の割合は、収縮期血圧、体温及び脈拍数では 10.9%以下と低かった。また、拡張期血圧では 21.2%以下及び体重では 16.1%以下であり、わずかに高かった。バイタルサインの顕著な異常値の被験者の割合は、以下のとおり体重グループ間でばらつきが認められた。

- 収縮期血圧（低値）：30 kg 未満が 10.9%、30～50 kg 未満が 17.8%及び 50 kg 以上が 2.7%であった。30～50 kg 未満で最も高く、次いで 30 kg 未満であり、50 kg 以上が最も低かった
- 拡張期血圧（高値）：30 kg 未満が 29.1%、30～50 kg 未満が 26.7%及び 50 kg 以上が 2.7%であった。50 kg 以上と比べて 30 kg 未満及び 30～50 kg 未満で高かった
- 拡張期血圧（低値）：30 kg 未満が 14.5%、30～50 kg 未満が 22.2%及び 50 kg 以上が 8.1%であった。30～50 kg 未満で最も高く、次いで 30 kg 未満であり、50 kg 以上が最も低かった
- 脈拍数（高値）：各体重グループで同程度であった（0%～8.9%）
- 脈拍数（低値）：各体重グループで同程度であった（3.6%～5.4%）
- 体温（高値）：各体重グループで同程度であった（0%～1.9%）
- 体重（高値）：30 kg 未満が 1.8%、30～50 kg 未満が 15.6%及び 50 kg 以上が 37.8%であった。50 kg 以上で最も高く、次いで 30～50 kg 未満であり、30 kg 未満が最も低かった
- 体重（低値）：30 kg 未満が 23.6%、30～50 kg 未満が 17.8%及び 50 kg 以上が 0%であった。30 kg 未満で最も高く、次いで 30～50 kg 未満であり、50 kg 以上が最も低かった

全集団におけるバイタルサインの異常値に関連する有害事象を、体重グループ別に表 4-2 に示した。

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）］

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]			
体重減少	0	3 (6.7) [3]	0	3 (2.2) [3]
頻脈	2 (3.6) [4]	1 (2.2) [1]	0	3 (2.2) [5]
徐脈	0	0	1 (2.7) [1]	1 (0.7) [1]
血圧上昇	0	1 (2.2) [1]	1 (2.7) [1]	2 (1.5) [2]
洞性頻脈	0	2 (4.4) [3]	0	2 (1.5) [3]
体重増加	0	0	1 (2.7) [1]	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 11.2.1.1

バイタルサインの異常値に関連する有害事象の発現率は低く、各有害事象の発現率はすべて 2.2%以下であり、体重グループ別の各有害事象の発現率はすべて 6.7%以下であった。これらの有害事象の内訳は、体重減少及び頻脈（各 2.2%）、血圧上昇及び洞性頻脈（各 1.5%）、徐脈及び体重増加（各 0.7%）であった。

4.1.3　SP847 試験

4.1.3.1　全体の経時的変化

バイタルサイン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、体重グループ及び来院別に再解析（5.3.5.4）Table 11.1.1 に示した。

収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体温の平均値は、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予想される範囲内であった。しかし、被験者数がきわめて少ない来院がいくつかあることに注意が必要である。ベースライン後のすべての来院時におけるベースラインからの平均変化量は臨床的に重要ではないと考えられた。ベースラインの体重の平均値は、30 kg 未満、30～50 kg 未満及び 50 kg 以上でそれぞれ 21.77、41.99 及び 59.88 kg であり、身長の平均値はそれぞれ 115.54、144.92 及び 160.62 cm であった。最終来院時のベースラインからの平均変化量は小さく、体重グループ別の体重では−0.08～0.45 kg、身長では 0.33～1.36 cm であり、各体重グループで同程度であった。

4.1.3.2　バイタルサインの異常値

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を、体重グループ及び来院別に再解析（5.3.5.4）Table 11.2.1 に示した。

全体的に、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は低く、各検査項目の来院別の被験者の割合は 0%～20%であった。なお、各来院時の被験者数にばらつきがあった。

体重の顕著な異常高値は認められなかった。体重の顕著な異常低値は、30 kg 未満及び 30～50 kg 未満の体重グループのみに認められ、体重グループ及び来院別の被験者数は 1 名以下であった［再解析（5.3.5.4）Table 11.2.1］。

バイタルサインの異常値に関連する有害事象として、体重減少が 1 例（30 kg 未満）に認められた。本事象は非重篤な有害事象で、重症度は中等度、治験薬の投与中止には至らず、治験薬との因果関係は関連ありと評価された［SP847 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 9.10.1、Listing 7.1.1、再解析（5.3.5.4）Table 9.5.1、Table 9.7.1 及び Table 9.9.1］。

4.1.4 バイタルサインのまとめ

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

4.2 12 誘導心電図

SP0969 試験、SP848 試験及び SP847 試験における 12 誘導心電図に関連するデータの概要を、それぞれ SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）9.12 項、SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）9.11.4 項及び SP847 試験総括報告書（5.3.5.2.3）8.10.5 項に記載した。本承認申請の目的のために、12 誘導心電図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 12.1.1～Table 12.4.2 に示した。

4.2.1 SP0969 試験

4.2.1.1 12 誘導心電図の経時的な所見

12 誘導心電図の測定値、判定結果及び判定結果のシフトテーブルを、投与群、体重グループ及び来院別に再解析（5.3.5.4）Table 12.1.2、Table 12.2.2 及び Table 12.3.2 に示した。

心拍数、QT 間隔、QTcB 間隔、QTcF 間隔及び QRS 間隔では、最終来院時のベースラインからの平均変化量は小さく、体重グループ間及び投与群間で同程度であった。PBO 群及び LCM 群の体重グループ別の平均変化量は、心拍数ではそれぞれ−0.31～1.75 及び−2.27～1.06 拍/分、QT 間隔ではそれぞれ−3.35～−2.35 及び−2.69～0.38 msec、QTcB 間隔ではそれぞれ−2.99～0.92 及び−3.74～−1.28 msec、QTcF 間隔ではそれぞれ−2.75～−0.37 及び−2.42～−1.85 msec、QRS 間隔ではそれぞれ−0.82～1.20 及び 0.78～1.32 msec であった。

また、RR 間隔の体重グループ別の平均変化量は、PBO 群及び LCM 群でそれぞれ−14.68～1.09 msec 及び−3.95～14.07 msec であった。PR 間隔の体重グループ（30 kg 未満、30～50 kg 未満及び 50 kg 以上）別の平均変化量は、PBO 群ではそれぞれ−0.13、1.15 及び 1.27 msec であり、LCM 群ではそれぞれ 4.49、6.53 及び 4.48 msec であった。

12 誘導心電図のベースラインの所見は、多くの被験者で正常と判定され（PBO 群で 76.2%、LCM 群で 77.1%）、その被験者の割合はベースライン後から最終来院時まで同程度であった（PBO 群 76.7%～81.1%、LCM 群 74.4%～79.8%）。また、体重グループ間で大きな差は認められなかった。臨床的に重要な異常所見と判定された被験者の割合は、いずれの来院時でも両投与群共に 1.3%以下と非常に低かった。

12 誘導心電図の所見が「正常」、「異常だが臨床的に重要でない」及び「臨床的に重要な異常」の被験者の割合をシフトテーブルで評価した結果、各体重グループ及び各投与群いずれでもベースラインからベースライン後の各来院時で被験者の割合の大きなシフトは認められなかった。

4.2.1.2 12 誘導心電図の異常所見

治験薬投与開始後に認められた 12 誘導心電図の異常値を、投与群、体重グループ及び来院別に再解析（5.3.5.4）Table 12.4.2 に示した。

PBO 群及び LCM 群共に、第 2 回来院から移行期間までに 12 誘導心電図の異常値が認められた被験者の割合は、以下のパラメータを除き、いずれの来院時でも 0%～3.0%未満と低かった。

- PR 間隔
  - 第 3 回来院から最終来院まで：PBO 群及び LCM 群の被験者の割合は、30 kg 未満で 0%～2.0%及び 0%～3.4%、30～50 kg 未満で 0%～3.6%及び 0%～9.1%、50 kg 以上で 0%～1.8%及び 1.6%～3.4%
  - 移行期間の来院：PBO 群及び LCM 群の被験者の割合は、30 kg 未満で 6.5%及び 0%、30～50 kg 未満で 3.9%及び 2.4%
- QRS 間隔
  - 第 7 回来院時から最終来院時まで：PBO 群及び LCM 群の被験者の割合は、30 kg 未満で 0%及び 3.3%～3.7%、30～50 kg 未満で 1.7%～1.9%及び 0%～6.8%、50 kg 以上で 0%～3.6%及び 1.7%～3.4%
  - 移行期間の来院：PBO 群及び LCM 群の被験者の割合は、50 kg 以上で 0%及び 3.6%
- QTcB 間隔
  - 第 3 回来院時から最終来院時まで：PBO 群及び LCM 群の被験者の割合は、30 kg 未満で 0%～8.0%及び 3.3%～5.4%、30～50 kg 未満で 3.4%～9.1%及び 2.2%～9.1%、50 kg 以上で 0%～3.6%及び 0%～3.4%
  - 移行期間の来院：PBO 群及び LCM 群の被験者の割合は、30～50 kg 未満で 9.8%及び 7.1%、50 kg 以上で 4.0%及び 5.4%
- QTcF 間隔
  - 第 5 回来院：PBO 群及び LCM 群の被験者の割合は、30～50 kg 未満で 3.6%及び 0%
- QT 間隔
  - 第 7 回来院時：PBO 群及び LCM 群の被験者の割合は、30～50 kg 未満で 3.6%及び 0%

- 心拍数
  - 第 3 回来院時から最終来院時まで：PBO 群及び LCM 群の被験者の割合は、30 kg 未満で 0%～4.3%及び 0%～3.3%、30～50 kg 未満で 0%～3.8%及び 0%～2.3%、50 kg 以上で 0%～3.4%及び 0%～1.7%）
  - 移行期間の来院：PBO 群及び LCM 群の被験者の割合は、30 kg 未満で 4.3%及び 4.0%

心電図所見に関連する有害事象の発現率は低く、PBO 群及び LCM 群共に、各有害事象の発現率はすべて 1.7%以下であった。心電図所見に関連する有害事象を投与群及び体重グループ別に表 4-3 に示した。

表 4-3　心電図所見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]							
心電図ＱＴ延長	1 (1.9) [1]	2 (3.3) [3]	0	3 (1.7) [4]	1 (1.6) [1]	0	1 (1.6) [1]	2 (1.2) [2]
上室性不整脈	0	0	0	0	1 (1.6) [1]	0	0	1 (0.6) [1]
第一度房室ブロック	0	0	0	0	0	0	1 (1.6) [1]	1 (0.6) [1]
心電図異常	1 (1.9) [1]	0	0	1 (0.6) [1]	0	0	0	0
心電図ＱＲＳ群延長	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 9.5.2

心電図所見に関連する有害事象のうち、治験薬の投与中止に至った有害事象は心電図 QT 延長であり、PBO 群で 1 例（30～50 kg 未満）及び LCM 群で 1 例（50 kg 以上）であった。これらの事象は、いずれも非重篤な有害事象で、重症度は軽度であった。PBO 群の心電図 QT 延長は、治験薬との因果関係が関連ありと評価され、LCM 群の心電図 QT 延長は治験薬との因果関係は関連なしと評価された。その他の心電図所見に関連する有害事象は、いずれも非重篤な有害事象で、中等度の第一度房室ブロックを除き、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 11.3.1、Listing 7.2、再解析（5.3.5.4）Table 9.5.2、Table 9.7.2 及び Table 9.9.2］。

4.2.2 SP848 試験

4.2.2.1 12 誘導心電図の経時的な所見

12 誘導心電図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、集団、年齢グループ、体重グループ及び来院別に SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 14.1 に示した。

全集団における 12 誘導心電図のベースラインの測定値及び最終来院時のベースラインからの変化量の要約統計量を、体重グループ別に表 4-4 に示した。

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）］

検査項目	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
	平均値 ± 標準偏差			
QT 間隔 (msec)				
ベースライン	335.06 ± 26.16	350.25 ± 21.94	375.16 ± 26.32	350.70 ± 29.49
最終来院時の変化量	4.20 ± 18.29	7.90 ± 18.26	−2.06 ± 19.91	3.77 ± 18.98
QTcF 間隔 (msec)				
ベースライン	385.74 ± 14.81	390.03 ± 16.54	395.39 ± 19.24	389.71 ± 16.97
最終来院時の変化量	1.03 ± 10.38	2.94 ± 13.24	−4.69 ± 14.18	0.15 ± 12.70
QTcB 間隔 (msec)				
ベースライン	414.62 ± 12.12	412.21 ± 18.25	406.61 ± 23.22	411.70 ± 17.82
最終来院時の変化量	−0.85 ± 13.92	0.23 ± 16.52	−6.12 ± 16.39	−1.89 ± 15.58
PR 間隔 (msec)				
ベースライン	133.82 ± 17.08	143.20 ± 17.26	146.98 ± 14.74	140.41 ± 17.38
最終来院時の変化量	6.09 ± 10.21	6.87 ± 11.91	8.97 ± 11.30	7.11 ± 11.06
QRS 間隔 (msec)				
ベースライン	78.71 ± 7.69	84.11 ± 7.27	89.56 ± 7.42	83.37 ± 8.63
最終来院時の変化量	2.69 ± 4.59	4.67 ± 4.79	3.84 ± 4.00	3.65 ± 4.56

注 1：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を示す

注 2：最終来院は、全治療期間の最終データが得られた来院（規定又は規定外）を示す

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 14.1

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）］（続き）

検査項目	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
	平均値 ± 標準偏差			
心拍数 (拍/分)				
ベースライン	93.29 ± 13.73	83.95 ± 10.63	71.41 ± 11.92	84.41 ± 15.04
最終来院時の変化量	−2.70 ± 12.43	−3.48 ± 9.70	−1.40 ± 8.82	−2.61 ± 10.64
RR 間隔 (msec)				
ベースライン	656.01 ± 93.44	726.40 ± 88.45	859.90 ± 135.20	733.27 ± 132.31
最終来院時の変化量	21.51 ± 95.18	33.20 ± 88.63	16.13 ± 104.91	23.95 ± 95.31

注 1：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を示す

注 2：最終来院は、全治療期間の最終データが得られた来院（規定又は規定外）を示す

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 14.1

QT 間隔、QTcF 間隔、QTcB 間隔、PR 間隔、QRS 間隔及び心拍数では、最終来院時のベースラインからの平均変化量は小さく、各体重グループで同程度であった。体重グループ別の平均変化量は、QT 間隔では−2.06～7.90 msec、QTcF 間隔では−4.69～2.94 msec、QTcB 間隔では−6.12～0.23 msec、PR 間隔では 6.09～8.97 msec、QRS 間隔では 2.69～4.67 msec 及び心拍数では−3.48～−1.40 拍/分であった。

PR 間隔では、最終来院時のベースラインからの平均変化量は、体重が重くなるに従って延長した。

これらの心電図パラメータのベースラインからの変化量は比較的小さく、臨床的に重要ではないと考えられた。一部に認められた変化は、被験者の年齢が上がるにつれて認められた正常な生理学的変化と考えられた。ベースライン後のすべての来院時において、LCM の投与後に QT 間隔、QTcB 間隔又は QTcF 間隔の延長を示す徴候は認められなかった。

4.2.2.2 12 誘導心電図の異常所見

12 誘導心電図の判定結果及び判定結果のシフトテーブルを、集団、年齢グループ、体重グループ及び来院別に SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 14.2 及び Table 14.3 に示した。治験薬投与開始後に認められた 12 誘導心電図の異常値を、集団、年齢グループ、体重グループ及び来院別に SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 14.4 に示した。

全集団において、12 誘導心電図の異常値が認められた被験者の割合はおおむね低く、QT 間隔では 0%、QTcF 間隔では 2.2%、QTcB 間隔では 10.2%、PR 間隔では 16.8%、QRS 間隔では 11.7%及び心拍数では 16.1%であった。体重グループ別では、QTcF 間隔で 1.8%～2.7%、心拍数で 15.6%～16.4%であり、各体重グループで同程度であった。一方、QTcB 間隔では 0%～17.8%、QRS 間隔では 5.5%～24.3%、PR 間隔では 8.1%～29.1%であり、体重グループ間でばらつきがあった。

12 誘導心電図の臨床的に重要な異常所見は 1 例に認められた。本被験者は第 4 週目に洞性不整脈を伴う心室伝導遅延と判定され、有害事象（心電図異常）として報告された。本事象の他に、心電図所見に関連する有害事象として頻脈（3 例 5 件）、洞性頻脈（2 例 3 件）、徐脈（1 例 1 件）

及び脚ブロック（1 例 1 件、頻脈を発現した被験者と同一被験者）が認められた。これらの事象は非重篤な有害事象で、重症度は軽度、治験薬の投与中止には至らず、転帰は回復であった。治験薬との因果関係は、心電図異常が関連ありと評価され、その他の事象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）Table 11.2.1.1、Table 11.2.7、Table 14.2、Table 14.3、Listing 2.1.2、Listing 7.3 及び Listing 9.2.3］。

4.2.3 SP847 試験

4.2.3.1 12 誘導心電図の経時的な所見

12 誘導心電図の測定値、判定結果及び判定結果のシフトテーブル、体重グループ及び来院別に再解析（5.3.5.4）Table 12.1.1、Table12.2.1 及び Table 12.3.1 に示した。

QTcB 間隔、QTcF 間隔、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔及び心拍数では、最終来院時のベースラインからの平均変化量は小さく、各体重グループで同程度であった。体重グループ別の平均変化量は、QTcB 間隔では−1.3～6.8 msec、QTcF 間隔では−0.4～4.3 msec、PR 間隔では 3.7～13.6 msec、QRS 間隔では−3.0～3.3 msec、QT 間隔では−3.5～9.1 msec、心拍数では−4.5～3.3 拍/分であった。

RR 間隔では、最終来院時のベースラインからの平均変化量は、30 kg 未満で−19.7 msec、30～50 kg 未満で 43.0 msec 及び 50 kg 以上で−23.8 msec であり、30～50 kg 未満で最も高く、30 kg 未満と 50 kg 以上ではおおむね同程度であった。

これらの心電図パラメータのベースラインからの変化量は比較的小さく、臨床的に重要な又は LCM の投与に起因するものではないと考えられた。ベースライン後のすべての来院時において、LCM の投与後に QT 間隔、QTcB 間隔又は QTcF 間隔の延長を示す徴候は認められなかった［再解析（5.3.5.4）Table 12.1.1］。

PR 間隔では、最終来院時のベースラインからの平均変化量は小さかった。体重グループ別では 30 kg 未満で 3.7 msec、30～50 kg 未満で 13.6 msec 及び 50 kg 以上で 4.2 msec であり、30～50 kg 未満で最も高く、30 kg 未満と 50 kg 以上は同程度であった。第 7 回来院時において、30～50 kg 未満の PR 間隔の平均変化量が 10 msec 超（13.8 msec）となったが、当該来院時の被験者数は 3 例であり、この平均変化量は臨床的に重要ではないと考えられた。

治験期間を通して、12 誘導心電図の所見が臨床的に重要な異常と判定された被験者はいなかった。また、12 誘導心電図の判定結果をシフトテーブルで評価した結果、臨床的に重要な変化はなかった［再解析（5.3.5.4）Table 12.2.1 及び Table 12.3.1］。

4.2.3.2 12 誘導心電図の異常所見

治験薬投与開始後に認められた 12 誘導心電図の異常値を、体重グループ及び来院別に再解析（5.3.5.4）Table 12.4.1 に示した。

12 誘導心電図の異常値は少なく、かつ散発的に報告された。12 誘導心電図の異常値が認められた被験者数は、第 4 回来院の 30 kg 未満で認められた QTcB 間隔の延長の 2 例（QTcB 間隔が 450 msec 超又はベースラインから 15%超の増加）及び最終来院の 30～50 kg 未満で認められた PR 間隔の延長の 2 例を除き、各体重グループのすべての来院時で 1 例以下であった。

本治験では、心電図所見に関連する有害事象は認められなかった。

4.2.4 12 誘導心電図のまとめ

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

4.3 身体的所見及び神経学的検査

SP0969 試験、SP848 試験及び SP847 試験の身体的所見の詳細な考察は、それぞれ SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）9.13 項、SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）9.11.5 項及び SP847 試験総括報告書（5.3.5.2.3）8.10.6 項に記載した。治験薬投与開始後に臨床的に重要な異常と判断された身体的所見は有害事象として報告することとした。

SP0969 試験、SP848 試験及び SP847 試験の神経学的検査の詳細な考察は、それぞれ SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）9.14.1 項、SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）9.11.6 項及び SP847 試験総括報告書（5.3.5.2.3）8.11.1 項に記載した。治験薬投与開始後に臨床的に重要な異常と判断された神経学的検査結果は有害事象として報告することとした。

小児の発育及び神経発達に関連する有害事象は 2.1.5.2 項に記載した。

4.3.1 SP0969 試験

ベースライン後に臨床的に重要な異常と判断された身体的所見は少なく、また、これらの身体的所見は LCM の投与に関連しないと考えられた［SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Listing 9.3］。

神経学的検査においてベースラインで正常であったが最終来院時に臨床的に重要な異常と判断された被験者の割合は低く、LCM 群と PBO 群で同程度であった（0%～1.2%）［SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 15.1］。

4.3.2 SP848 試験

全集団において、ベースライン後に臨床的に重要と判断された身体的所見は少なく、また、これらの身体的所見は LCM の投与に関連しないと考えられた［SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 9.3］。

全集団において、神経学的検査の所見がベースラインで正常であったが最終来院時に臨床的に重要な異常と判断された被験者の割合は低く（0%～0.7%）、各体重グループでも低かった（0%～2.2%）［SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 15.1］。

4.3.3 SP847 試験

LCM の投与後に臨床的に重要な異常と判断された身体的所見はなかった［SP847 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Listing 9.6.1］。

治験期間中、神経学的検査の異常が 19 例（4 歳以上）に認められ、このうち 8 例で臨床的に重要な異常と判断された。この 8 例中 6 例は 30 kg 未満であった［SP847 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Listing 9.8.1］。

4.3.4 身体的所見及び神経学的検査のまとめ

ベースライン後に臨床的に重要な異常と判断された身体的所見及び神経学的検査は少なく、また、これらは LCM の投与に関連しないと考えられた。神経学的検査においてベースラインで正常であったが最終来院時に臨床的に重要な異常と判断された被験者の割合は低かった。

5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

5.1.1 年齢

各試験の総括報告書での年齢グループと再解析の解析計画書での年齢グループは異なる。したがって、各試験の総括報告書より作成した有害事象発現例数の概要は 2 つの年齢グループ［SP0969 試験（4～12 歳未満、12～17 歳未満）、SP848 試験（4～12 歳未満、12～18 歳未満）、SP847 試験（4～12 歳未満、12～17 歳以下）］で示し、再解析の解析計画書に基づく結果で作成した有害事象（全被験者で 2%以上発現した有害事象）は 3 つの年齢グループ（4～12 歳未満、12～16 歳未満、16 歳以上）で示した。

5.1.1.1 SP0969 試験

有害事象発現例数の概要を投与群及び年齢グループ別に表 5-1 に示した。また、治療期間に認められた有害事象のうち、全被験者で 2%以上発現した有害事象を投与群及び年齢グループ別に再解析（5.3.5.4）Table 9.19.3 に示した。

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）］

	PBO 群		LCM 群	
	4～12 歳未満 N=91	12～17 歳未満 N=81	4～12 歳未満 N=91	12～17 歳未満 N=80
	例数 (%) [件数]			
有害事象	54 (59.3) [200]	58 (71.6) [181]	67 (73.6) [280]	55 (68.8) [224]
重篤な有害事象	10 (11.0) [16]	3 (3.7) [7]	6 (6.6) [8]	5 (6.3) [9]
治験薬の投与中止に至った有害事象	7 (7.7) [10]	5 (6.2) [12]	3 (3.3) [3]	4 (5.0) [10]
因果関係が否定できない有害事象	19 (20.9) [48]	23 (28.4) [53]	32 (35.2) [79]	26 (32.5) [74]
因果関係が否定できない重篤な有害事象	0	0	0	1 (1.3) [1]
高度の有害事象	6 (6.6) [9]	1 (1.2) [5]	2 (2.2) [4]	4 (5.0) [9]
死亡	0	0	0	0
有害事象による死亡	0	0	0	0

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.1.2

4～12 歳未満では、有害事象及び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、LCM 群でそれぞれ 73.6%（67 例）及び 35.2%（32 例）、PBO 群でそれぞれ 59.3%（54 例）及び 20.9%（19 例）であり、いずれも PBO 群に比べて LCM 群で高かった。重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び高度の有害事象の発現率では、LCM 群と PBO 群の差は 5%未満であり、各投与群で同程度であった。4～12 歳未満では治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は認められなかった。

12～17 歳未満では、有害事象の発現率は LCM 群で 68.8%（55 例）、PBO 群で 71.6%（58 例）であり同程度であった。重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象及び高度の有害事象の発現率では、LCM 群と PBO 群の差は 5%未満であり、各投与群で同程度であった。LCM 群の 1 例（1.3%）に治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（嘔吐）が認められた。

治療期間において、全被験者で 2%以上発現した有害事象の発現率は、PBO 群では、4～12 歳未満（34.1%）及び 16 歳以上（33.3%）に比べて 12～16 歳未満（50.8%）でやや高かった。LCM 群では、4～12 歳未満（59.3%）及び 12～16 歳未満（47.0%）に比べて 16 歳以上（28.6%）でやや低かった。いずれの投与群でも全被験者で最も発現率が高かった器官別大分類は「神経系障害」（PBO 群 18.6%、LCM 群 25.1%）であった。4～12 歳未満、12～16 歳未満及び 16 歳以上の「神経系障害」の発現率は、PBO 群がそれぞれ 18.7%、17.5%及び 22.2%、LCM 群がそれぞれ 25.3%、25.8%及び 21.4%であり、各投与群で同程度であった。なお、16 歳以上の被験者数が少ないため、この結果の正確な解釈はできなかった。

5.1.1.2 SP848 試験

全集団での有害事象発現例数の概要を年齢グループ別に表 5-2 に示した。また、全治療期間に認められた有害事象のうち、全被験者で 2%以上発現した有害事象を集団及び年齢グループ別に再解析（5.3.5.4）Table 9.19.2 に示した。

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）］

	全集団	
	4～12 歳未満 N=81	12～18 歳未満 N=56
	例数 (%) [件数]	
有害事象	81 (100) [864]	54 (96.4) [582]
重篤な有害事象	19 (23.5) [58]	14 (25.0) [34]
治験薬の投与中止に至った有害事象	7 (8.6) [7]	1 (1.8) [1]
因果関係が否定できない有害事象	45 (55.6) [140]	32 (57.1) [147]
因果関係が否定できない重篤な有害事象	0	5 (8.9) [8]
高度の有害事象	8 (9.9) [9]	8 (14.3) [18]
死亡	0	0
有害事象による死亡	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、有害事象、重篤な有害事象及び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、各年齢グループで同程度であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 12～18 歳未満（1.8%）に比べて 4～12 歳未満（8.6%）で高かった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は 4～12 歳未満（0%）に比べて 12～18 歳未満（8.9%）で高かった。

全治療期間において、全集団で 2%以上発現した有害事象の発現率は、4～12 歳未満（93.8%）、12～16 歳未満（85.7%）及び 16 歳以上（92.9%）で不均衡は認められなかった。4～12 歳未満及び 12～16 歳未満に比べて 16 歳以上で発現率が高い器官別大分類が認められたが、16 歳以上の被験者数が少ない（14 例）ため、この結果の正確な解釈はできなかった。「神経系障害」の発現率は、各年齢グループで不均衡は認められず（4～12 歳未満 63.0%、12～16 歳未満 57.1%、16 歳以上 57.1%）、浮動性めまいの発現率は、全被験者及び各年齢グループで大きな違いは認められなかった（4～12 歳未満 23.5%、12～16 歳未満 38.1%、16 歳以上 28.6%、全被験者 28.5%）。

5.1.1.3 SP847 試験

有害事象発現例数の概要を年齢グループ別に表 5-3 に示した。また、治療期間に認められた有害事象のうち、全被験者で 2%以上発現した有害事象を年齢グループ別に再解析（5.3.5.4）Table 9.19.1 に示した。

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）］

	4～12 歳未満 N=23	12～17 歳以下 N=9
	例数 (%) [件数]	
有害事象	19 (82.6) [82]	9 (100) [36]
重篤な有害事象	3 (13.0) [3]	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	9 (39.1) [11]	6 (66.7) [11]
因果関係が否定できない有害事象	14 (60.9) [32]	8 (88.9) [23]
高度の有害事象	0	0
死亡	0	0

SP847 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 9.1.1

4～12 歳未満では 19 例（82.6%）に 82 件、12～17 歳以下では 9 例（100%）に 36 件の有害事象が認められた。重篤な有害事象は 4～12 歳未満のみで認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象及び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、4～12 歳未満（それぞれ 39.1%及び 60.9%）に比べて 12～17 歳以下（それぞれ 66.7%及び 88.9%）で高かった。

4～17 歳以下の 32 例のうち、ほとんどが 4～12 歳未満（23 例）であり、12～16 歳未満（7 例）及び 16 歳以上（2 例）の被験者は少なかった。年齢グループ別の被験者数に不均衡があったため、年齢に関して意味のある結論は得られなかった。

5.1.1.4　年齢の内因性要因に関する全体的な結論

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

5.1.2　日本人被験者と外国人被験者の比較

SP848 試験の日本人集団と外国人集団について比較した。日本人集団及び外国人集団のすべての安全性の結果は M 2.7.6 項に記載した。

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 135 例（98.5%）に有害事象が認められ、日本人集団では 46 例中 46 例（100%）、外国人集団では 91 例中 89 例（97.8%）に有害事象が認められた［SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 11.2.1.1］。体重グループ別の有害事象の発現率は同程度であった（日本人集団いずれも 100%、外国人集団 94.1%～100%）。

多く認められた有害事象は、以下に示した器官別大分類を除き、日本人集団と外国人集団でおおむね同様であった［SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 11.2.1.1］。「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「精神障害」の発現率は外国人集団（それぞれ 41.8%及び 26.4%）に比べて日本人集団（それぞれ 19.6%及び 13.0%）で低く、「感染症および寄生虫症」の発現率は外国人集団（60.4%）に比べて日本人集団（84.8%）で高かった。

全治療期間での期間別の有害事象の発現率は、日本人集団と外国人集団でおおむね同程度であった［SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 11.2.1.2］。

日本人集団の有害事象の重症度は、軽度（33/46 例、71.7%）又は中等度（13/46 例、28.3%）であり、高度の有害事象は認められなかった。外国人集団の有害事象の重症度は、軽度（36/91 例、39.6%）、中等度（37/91 例、40.7%）又は高度（16/91 例、17.6%）であった［SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 11.2.7］。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率及びプロファイルは日本人集団と外国人集団でおおむね同様であった［SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 11.2.8］。

第 2 回データカットオフ時点で、全集団では重篤な有害事象が 33 例（24.1%）に認められた［SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 11.2.2.1］。重篤な有害事象の発現率は、外国人集団（26.4%）に比べて日本人集団（19.6%）で低かった。最も多く認められた重篤な有害事象は、日本人集団では脱水及び群発発作（各 2 例、4.3%）、外国人集団では痙攣（12 例、13.2%）であった。

全治療期間を通じて、重篤な有害事象の発現率は一貫して低く、期間別で同程度であった（範囲 2.2%～8.4%、表 2-15）。期間別の重篤な有害事象の全体的な傾向は、日本人集団と外国人集団でおおむね同様であった［SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 11.2.2.2］。

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、いずれも外国人集団での発現であった［SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 11.2.4.1］。

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は 2 例（1.5%）に認められ、いずれも外国人集団での発現であった。50 kg 以上の 1 例（2.7%）に徐脈、30～50 kg 未満の 1 例（2.2%）に失神が認められた［SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 11.2.6.1］。

全治療期間に認められた部分発作に関連する有害事象を以下に示した［再解析（5.3.5.4）Table 9.16.2］。

- 全集団で痙攣が 18 例（13.1%）に認められ、いずれも外国人集団での発現であった（18 例、19.8%）
- 全集団でてんかん重積状態が 4 例（2.9%）に認められ、いずれも外国人集団での発現であった（4 例、4.4%）。更に、LCM の最終投与 10 日後にてんかん重積状態が 1 例（外国人集団）に認められた［SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 7.3］
- 全集団でてんかんが 2 例（1.5%）に認められ、いずれも日本人集団での発現であった（2 例、4.3%）
- 全集団で単純部分発作が 2 例（1.5%）に認められ、いずれも日本人集団での発現であった（2 例、4.3%）
- 全集団で二次性全般化を伴う部分発作が 2 例（1.5%）に認められ、日本人集団で 1 例（2.2%）、外国人集団で 1 例（1.1%）の発現であった
- 全集団で群発発作が 2 例（1.5%）に認められ、いずれも日本人集団での発現であった（2 例、4.3%）
- 全集団で部分発作が 1 例（0.7%）に認められ、外国人集団での発現であった（1 例、1.1%）

- 全集団で複雑部分発作が 1 例（0.7%）に認められ、日本人集団での発現であった（1 例、2.2%）

全集団で体重減少が 3 例（2.2%）、肥満が 2 例（1.5%）、体重増加及び過体重が各 1 例（0.7%）に認められた。日本人集団では肥満及び体重増加（各 1 例、2.2%）が発現し、外国人集団では体重減少（3 例、3.3%）、肥満及び過体重（各 1 例、1.1%）が発現した［SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 11.2.1.1］。

治療期間に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を以下に示した［再解析（5.3.5.4）Table 9.11.2］。

- 全集団で異常行動が 7 例（5.1%）に認められ、日本人集団で 2 例（4.3%）、外国人集団で 5 例（5.5%）の発現であった
- 全集団で攻撃性、人格変化、成長ホルモン欠乏症、注意欠陥多動性障害及び両側性乳房蕾が各 1 例（0.7%）に認められ、日本人集団では攻撃性（1 例、2.2%）が発現し、その他の有害事象（各 1 例、1.1%）はいずれも外国人集団で発現した

血液学的検査、血液生化学検査、内分泌検査のベースラインからの変化に関して、日本人集団と外国人集団の間に臨床的に意味のある差は認められなかった［SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 12.1.1、Table 12.1.2、Table 12.1.3.1 及び Table 12.1.3.2］。12 誘導心電図及びバイタルサインのベースラインからの変化に関して、日本人集団と外国人集団の間に臨床的に重要な差は認められなかった［SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 13.1 及び Table 14.1］。神経学的検査では、ベースラインで正常であったが最終来院時に臨床的に重要な異常と判断された被験者の割合は、日本人集団と外国人集団で同程度であった［SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 15.1］。

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

5.1.3 性別

5.1.3.1 SP0969 試験

有害事象発現例数の概要を男女別に表 5-4 に示した。また、治療期間に認められた有害事象のうち、全被験者で 2%以上発現した有害事象を男女別に再解析（5.3.5.4）Table 9.18.3 に示した。

表 5-4　男女別の有害事象発現例数の概要［SP0969 試験（SS）］

	PBO 群		LCM 群	
	男性 N=99	女性 N=73	男性 N=91	女性 N=80
	例数 (%) [件数]			
有害事象	60 (60.6) [172]	52 (71.2) [209]	63 (69.2) [215]	59 (73.8) [289]
重篤な有害事象	7 (7.1) [9]	3 (4.1) [5]	2 (2.2) [5]	6 (7.5) [7]
治験薬の投与中止に至った有害事象	8 (8.1) [14]	4 (5.5) [8]	3 (3.3) [3]	4 (5.0) [10]
因果関係が否定できない有害事象	15 (15.2) [30]	27 (37.0) [71]	25 (27.5) [51]	33 (41.3) [102]
高度の有害事象	3 (3.0)	4 (5.5)	1 (1.1)	5 (6.3)
死亡	0	0	0	0

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

注：重篤な有害事象は治療期間での集計

再解析（5.3.5.4）Table 9.1.2、Table 9.18.6、Table 9.18.9、Table 9.18.12、Table 9.18.15

PBO 群では、有害事象及び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、男性（それぞれ 60.6%及び 15.2%）に比べて女性（それぞれ 71.2%及び 37.0%）で高かった。有害事象の発現率全体において、その他の性別による影響は認められなかった。

治療期間において、PBO 群では、2%以上発現した器官別大分類の「感染症および寄生虫症」の発現率は、男性（11.1%）に比べて女性（24.7%）で高かった［上気道感染（男性 3.0%、女性 9.6%、以下同順）、鼻咽頭炎（2.0%、6.8%）］。「神経系障害」の発現率は、男性（13.1%）に比べて女性（26.0%）で高かった［頭痛（4.0%、9.6%）、傾眠（3.0%、8.2%）、浮動性めまい（2.0%、5.5%）］。その他の有害事象の発現率では、性別による差は認められなかった。

LCM 群では、有害事象の発現率は男性（69.2%）に比べて女性（73.8%）で高かった。また、重篤な有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象及び高度の有害事象の発現率も男性（それぞれ 2.2%、27.5%及び 1.1%）に比べて女性（それぞれ 7.5%、41.3%及び 6.3%）で高かった。

治療期間において、LCM 群では、2%以上発現した有害事象のうち、発熱及び疲労の発現率は、男性（それぞれ 5.5%及び 2.2%）に比べて女性（それぞれ 11.3%及び 6.3%）で高かった。同様に器官別大分類の「神経系障害」の発現率は、男性（22.0%）に比べて女性（28.8%）で高かった［傾眠（男性 9.9%、女性 18.8%、以下同順）、浮動性めまい（7.7%、13.8%）、痙攣（1.1%、3.8%）］。その他の有害事象の発現率では、性別による差は認められなかった。

5.1.3.2　SP848 試験

全集団での有害事象発現例数の概要を男女別に表 5-5 に示した。また、全治療期間に認められた有害事象のうち、全被験者で 2%以上発現した有害事象を男女別に再解析（5.3.5.4）Table 9.18.2 に示した。

表 5-5　男女別の有害事象発現例数の概要［SP848 試験（SS）］

	全集団	
	男性 N=73	女性 N=64
	例数 (%) [件数]	
有害事象	71 (97.3) [582]	64 (100) [723]
重篤な有害事象	12 (16.4) [45]	16 (25.0) [30]
治験薬の投与中止に至った有害事象	3 (4.1) [3]	5 (7.8) [5]
因果関係が否定できない有害事象	39 (53.4) [107]	38 (59.4) [180]
高度の有害事象	9 (12.3)	7 (10.9)
死亡	0	0

注：重篤な有害事象は全治療期間での集計

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 11.2.10、再解析（5.3.5.4）Table 9.18.5、Table 9.18.8、Table 9.18.11、Table 9.18.14

全集団では、有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、男性（それぞれ 97.3%、16.4%及び 4.1%）に比べて女性（それぞれ 100%、25.0%及び 7.8%）で高かった。

全治療期間において、全集団で 2%以上発現した有害事象の発現率は、全体的に男性に比べて女性で高く、鼻咽頭炎、発熱及び浮動性めまいの発現率は、男性（それぞれ 28.8%、11.0%及び 17.8%）に比べて女性（それぞれ 46.9%、26.6%及び 40.6%）で高かった。

5.1.3.3　SP847 試験

有害事象発現例数の概要を男女別に表 5-6 に示した。また、治療期間に認められた有害事象のうち、全被験者で 2%以上発現した有害事象を男女別に再解析（5.3.5.4）Table 9.18.1 に示した。

表 5-6　男女別の有害事象発現例数の概要［SP847 試験（SS）］

	男性 N=18	女性 N=14
	例数 (%) [件数]	
有害事象	15 (83.3) [76]	13 (92.9) [38]
重篤な有害事象	3 (16.7) [3]	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	7 (38.9) [8]	8 (57.1) [14]
因果関係が否定できない有害事象	12 (66.7) [33]	10 (71.4) [22]
高度の有害事象	0	0
死亡	0	0

注：重篤な有害事象は治療期間での集計

再解析（5.3.5.4）Table 9.1.1、Table 9.18.4、Table 9.18.7、Table 9.18.10、Table 9.18.13

有害事象､治験薬の投与中止に至った有害事象及び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、男性（それぞれ 83.3%、38.9%及び 66.7%）に比べて女性（それぞれ 92.9%、57.1%及び 71.4%）でわずかに高かった。重篤な有害事象の発現率は、女性（0%）に比べて男性（16.7%）で高かった。

治療期間において、全被験者で 2%以上発現した器官別大分類の「感染症および寄生虫症」及び「神経系障害」の発現率は、男性（それぞれ 16.7%及び 44.4%）に比べて女性（それぞれ 35.7%及び 64.3%）で高かった。男性に比べて女性で発現率が高かった有害事象は、浮動性めまい（男性 11.1%、女性 21.4%、以下同順）、傾眠（5.6%、21.4%）であった。しかし、SP847 試験は被験者数が少ないため、性別によるデータは限られており、解釈には注意が必要である。

5.1.3.4 性別の内因性要因に関する全体的な結論

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

5.1.4 腎機能及び肝機能低下者

5.1.4.1 腎機能低下者

小児を対象とした LCM の安全性に対する腎機能低下者への影響は検討していない。成人では、軽度及び中等度腎機能低下者（CL_{CR}>30 mL/min）では用量調整は不要である。成人の重度腎機能低下者（CL_{CR}≤30 mL/min）及び末期腎機能低下者での推奨最高用量は 300 mg/日である。小児の重度腎機能低下者（CL_{CR}≤30 mL/min）及び末期腎機能低下者での最高用量を 25%減量することが推奨される。

血液透析を必要とする患者では、血液透析実施後には 1 回投与量の最大 50%の補充投与の検討が必要と考えられる。

末期腎機能低下者に対しては、LCM の治療に関する臨床経験は少なく、また、代謝物の蓄積に関するデータも少ないため注意する必要がある。

すべての腎障害患者での増量方法にも注意する必要がある。

5.1.4.2 肝機能低下者

小児を対象とした LCM の安全性に対する肝機能低下者への影響は検討していない。成人では、軽度及び中等度肝機能低下者での推奨最高用量は 300 mg/日である。肝機能低下者では腎機能低下が随伴することを考慮し、増量方法に注意する必要がある。成人のデータに基づき、小児の軽度及び中等度肝機能低下者での最高用量を 25%減量する必要がある（M 2.7.2.3.5.5 項）。

重度肝機能低下者を対象とした LCM の薬物動態は検討していない。

5.2 外因性要因

5.2.1 ベースライン時の併用抗てんかん薬

5.2.1.1 SP0969 試験

全被験者で 2%以上発現した有害事象を投与群及び併用抗てんかん薬の薬剤数別に再解析（5.3.5.4）Table 9.20.3 に示した。また、重症度別の有害事象（Table 9.20.6）、重篤な有害事象（Table 9.20.9）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（Table 9.20.12）、治験薬の投与中止に至った有害事象（Table 9.20.15）も示した。

全被験者で 2%以上発現した有害事象を投与群及び併用抗てんかん薬別に再解析（5.3.5.4）Table 9.21.3 に示した。また、重症度別の有害事象（Table 9.21.6）、重篤な有害事象（Table 9.21.9）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（Table 9.21.12）、治験薬の投与中止に至った有害事象（Table 9.21.15）も示した。

PBO 群の併用抗てんかん薬の薬剤数は、1 剤併用が 29 例、2 剤併用が 82 例及び 3 剤併用が 61 例であった。全被験者で 2%以上発現した有害事象の発現率は、1 剤併用が 48.3%、2 剤併用が 32.9%及び 3 剤併用が 45.9%であり、各薬剤数で不均衡は認められなかった。嘔吐及び鼻咽頭炎の発現率は、2 剤併用（それぞれ 3.7%及び 1.2%）及び 3 剤併用（それぞれ 1.6%及び 4.9%）に比べて 1 剤併用（いずれも 10.3%）で高かった。傾眠の発現率は、3 剤併用（11.5%）に比べて 1 剤併用（3.4%）及び 2 剤併用（1.2%）で低かった。

LCM 群の併用抗てんかん薬の薬剤数は、1 剤併用が 30 例、2 剤併用が 78 例及び 3 剤併用が 63 例であった。全被験者で 2%以上発現した有害事象の発現率は、1 剤併用が 46.7%、2 剤併用が 53.8%及び 3 剤併用が 52.4%であり、各薬剤数で不均衡は認められなかった。鼻咽頭炎の発現率は、1 剤併用（3.3%）及び 2 剤併用（7.7%）に比べて 3 剤併用（15.9%）で高かった。浮動性めまいの発現率は、2 剤併用（9.0%）及び 3 剤併用（14.3%）に比べて 1 剤併用（6.7%）で低かった。

PBO 群での高度の有害事象の発現率は、2 剤併用（1.2%）及び 3 剤併用（3.3%）に比べて 1 剤併用（13.8%）で高かった。LCM 群でも差は小さいが、2 剤併用（1.3%）及び 3 剤併用（4.8%）に比べて 1 剤併用（6.7%）で高かった。PBO 群での重篤な有害事象の発現率は、1 剤併用が 3.4%、2 剤併用が 7.3%及び 3 剤併用が 4.9%であり、各薬剤数で不均衡は認められなかった。LCM 群では、1 剤併用（0%）及び 2 剤併用（3.8%）に比べて 3 剤併用（7.9%）で高かった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率では、PBO 群及び LCM 群共に併用抗てんかん薬の薬剤数による影響は認められなかった。

併用抗てんかん薬別において、PBO 群では有害事象の発現率がより高い併用抗てんかん薬は認められなかった。LCM 群では、高度の有害事象の発現率が他の併用抗てんかん薬（0%～4.3%）に比べてラモトリギン（6.3%）で高く、重篤な有害事象の発現率が他の併用抗てんかん薬（0%～8.1%）に比べてオクスカルバゼピン（17.4%）で高かった。

5.2.1.2 SP848 試験

全被験者で 2%以上発現した有害事象を集団及び併用抗てんかん薬の薬剤数別に再解析（5.3.5.4）Table 9.20.2 に示した。また、重症度別の有害事象（Table 9.20.5）、重篤な有害事象（Table 9.20.8）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（Table 9.20.11）、治験薬の投与中止に至った有害事象（Table 9.20.14）も示した。

全被験者で 2%以上発現した有害事象を集団及び併用抗てんかん薬別に再解析（5.3.5.4）Table 9.21.2 に示した。また、重症度別の有害事象（Table 9.21.5）、重篤な有害事象（Table 9.21.8）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（Table 9.21.11）、治験薬の投与中止に至った有害事象（Table 9.21.14）も示した。

全集団では、併用抗てんかん薬の薬剤数は、1 剤併用が 23 例、2 剤併用が 65 例及び 3 剤併用が 48 例であった。全被験者で 2%以上発現した有害事象の発現率は、2 剤併用（90.8%）及び 3 剤併用（97.9%）に比べて 1 剤併用（78.3%）で低かった。「胃腸障害」の発現率は、2 剤併用（43.1%）及び 3 剤併用（39.6%）に比べて 1 剤併用（21.7%）で低かった。「胃腸障害」の有害事象では、いずれの事象も発現率は低く、併用抗てんかん薬の薬剤数による差は認められなかった。浮動性めまいの発現率は、1 剤併用（34.8%）及び 2 剤併用（33.8%）に比べて 3 剤併用（18.8%）で低かった。傾眠の発現率は、1 剤併用（4.3%）及び 2 剤併用（16.9%）に比べて 3 剤併用（37.5%）で高かった。

全集団において、高度の有害事象及び重篤な有害事象の発現率は、2 剤併用（それぞれ 16.9%及び 20.0%）及び 3 剤併用（それぞれ 10.4%及び 27.1%）に比べて 1 剤併用（それぞれ 0%及び 8.7%）で低かった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率では、併用抗てんかん薬の薬剤数による不均衡は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、1 剤併用（4.3%）及び 3 剤併用（0%）に比べて 2 剤併用（10.8%）で高かった。

全集団での併用抗てんかん薬別では、有害事象の発現率がより高い併用抗てんかん薬は認められなかった。高度の有害事象の発現率でも併用抗てんかん薬による不均衡は認められなかった。重篤な有害事象の発現率では、他の併用抗てんかん薬（15.0%～32.0%）に比べてカルバマゼピン（11.5%）で低かった。

5.2.1.3 SP847 試験

全被験者で 2%以上発現した有害事象を併用抗てんかん薬の薬剤数別に再解析（5.3.5.4）Table 9.20.1 に示した。また、重症度別の有害事象（Table 9.20.4）、重篤な有害事象（Table 9.20.7）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（Table 9.20.10）、治験薬の投与中止に至った有害事象（Table 9.20.13）も示した。

全被験者で 2%以上発現した有害事象を併用抗てんかん薬別に再解析（5.3.5.4）Table 9.21.1 示した。また、重症度別の有害事象（Table 9.21.4）、重篤な有害事象（Table 9.21.7）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（Table 9.21.10）、治験薬の投与中止に至った有害事象（Table 9.21.13）も示した。

併用抗てんかん薬の薬剤数は、1 剤併用が 6 例、2 剤併用が 20 例及び 3 剤併用が 6 例であった。全被験者で 2%以上発現した有害事象の発現率は、1 剤併用が 83.3%、2 剤併用が 90.0%及び 3 剤併用が 83.3%であり、各薬剤数で不均衡はみられなかった。SP847 試験は、被験者数が少ないため併用抗てんかん薬の薬剤数に関して意味のある結論は得られなかった。

重篤な有害事象、高度の有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象に対する併用抗てんかん薬の薬剤数の顕著な影響は認められなかった。

SP847 試験は、被験者数が少ないため併用抗てんかん薬別に関して意味のある結論は得られなかった。

5.2.1.4 併用抗てんかん薬の外因性要因に関する全体的な結論

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

5.3 薬物相互作用

本承認申請では、LCM による薬物相互作用に関連する追加の情報はなかった。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

本承認申請では、妊娠及び授乳時の LCM の使用に関連する追加の情報はなかった。

5.5 自殺傾向

自殺念慮及び自殺行為のリスク上昇が認められた抗てんかん薬の無作為化 PBO 対照試験のメタアナリシスに基づき、抗てんかん薬のクラスラベリングを本邦の添付文書に含めた。小児では、3 試験でコロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）の質問票を用いて自殺傾向－自殺念慮、念慮の強さ及び自殺行為を評価した。C-SSRS は 6 歳未満の患者では有効ではないため、C-SSRS を使用せず、各来院時にうつ病の徴候及び症状を評価した。

SP0969 試験では、治験中に自殺企図は認められなかったが、自殺念慮が 3 例に 4 件認められた［SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Listing 9.7.1 及び Listing 9.7.2］。1 例（被験者番号[redacted]）は C-SSRS の質問 1 並びに質問 1 及び 2 の回答が「はい」であった。1 例（被験者番号[redacted]）は学校のクラスメイトからいじめを受けており、死を望んでいた。1 例（被験者番号[redacted]）は自殺念慮を訴えていた［SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）9.6 項及び 13 項］。

SP848 試験では、治験中に自殺企図は認められなかった。C-SSRS の評価で自殺念慮が 3 例、自殺行為が 3 例に認められた［SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 2.1.1、Listing 2.1.2、Listing 9.7.1、Listing 9.7.2 及び 13 項］。

日本人集団では、C-SSRS の評価で自殺念慮が 1 例に認められた。

- 被験者番号[redacted]（30～50 kg 未満、15 歳）は、第 1 回増量来院時（第 1 日目）の C-SSRS の評価で自殺念慮が認められた（項目：wish to be dead）。本被験者は第 1 日目に心身症が認められた。本被験者には、治験中にその他の C-SSRS の評価で「はい」の回答はなかった

外国人集団では、C-SSRS の評価で自殺念慮が 2 例、自殺行為が 3 例に認められた。

- 被験者番号[redacted]（50 kg 以上、13 歳）は、第 4 回増量来院時（第 21 日目）の C-SSRS の評価で自殺念慮が認められた（項目：wish to be dead、nonspecific active suicidal thoughts、active suicidal ideation with any methods (not plan) without intent to act）。本被験者には、治験中にその他の C-SSRS の評価で「はい」の回答はなかった
- 被験者番号[redacted] 30～50 kg 未満、13 歳）は、スクリーニング時（第−7 日目）の C-SSRS の評価で自殺念慮が認められた（項目：wish to be dead）。本被験者には、治験中にその他の C-SSRS の評価で「はい」の回答はなかった

- 被験者番号[redacted]（30～50 kg 未満、10 歳）は、第 11 回来院時（第 532 日目）の C-SSRS の評価で自殺行為が認められた（項目：aborted attempt／total number of aborted 3）。本被験者には、治験中にその他の C-SSRS の評価で「はい」の回答はなかった
- 被験者番号[redacted]（30～50 kg 未満、8 歳）は、第 4 回来院時（第 112 日目）の C-SSRS の評価で自殺行為が認められた（項目：suicidal behavior）。本被験者には、治験中にその他の C-SSRS の評価で「はい」の回答はなかった
- 被験者番号[redacted]（50 kg 以上、15 歳）は、スクリーニング時（第−9 日目）の C-SSRS の評価で自殺行為が認められた（項目：suicidal behavior）。本被験者には、治験中にその他の C-SSRS の評価で「はい」の回答はなかった

SP847 試験では、自殺念慮が 1 例（被験者番号[redacted]）に認められた。本被験者は 17 歳の女性で、第 1 回来院時（第−5 日目）の C-SSRS の評価で自殺念慮が認められた（項目：lifetime - wish to be dead）。本被験者には、治験中にその他の C-SSRS の評価で「はい」の回答はなかった［SP847 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Listing 9.10.1 及び 13 項］。SP847 試験では、治験中に他の被験者に C-SSRS の評価で「はい」の回答はなかった。

5.6 過量投与

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

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

SP0969 試験では、2 例（被験者番号[redacted]、16 歳、女性、及び被験者番号[redacted]、15 歳、男性）に過量投与の有害事象が認められた［SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Listing 7.3］。

SP848 試験では、1 例（被験者番号[redacted]、外国人集団、11.8 歳、男性）に LCM 12.4 mg/kg/日が投与され、軽度の偶発的過量投与（医師記載名：LCM の偶発的過量投与）が認められた［SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 7.3］。本事象は非重篤な有害事象で、治験薬との因果関係は関連ありと評価された。偶発的過量投与と同日に認められた有害事象は、嘔吐及び部分発作で、翌日に認められた有害事象は、心電図異常であった［SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 7.2］。本事象は治験薬の投与量の変更はなく、治験薬の投与中止には至らなかった。転帰は回復であった。

SP848 試験では、過量投与の有害事象に加えて、曝露データより最高投与量が 12 mg/kg/日を超えた被験者が 11 例認められた。このうち、3 例の最高投与量は 15 mg/kg/日以上であった［SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 5.3］。3 例の最高投与量は、16.8 mg/kg/日（被験者番号[redacted]）、16.3 mg/kg/日（被験者番号[redacted]）及び 15.5 mg/kg/日（被験者番号[redacted]）であった。15 mg/kg/日以上の投与量では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった［SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 7.3］。

SP847 試験では、過量投与の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）Listing 7.1.1］。

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

5.7 薬物乱用

本承認申請では、LCM 及び薬物乱用に関連する追加の情報はなかった。

5.8 離脱症状及び反跳現象

5.8.1 SP0969 試験

減量期間では PBO 群で 4 例（44.4%）及び LCM 群で 1 例（12.5%）に有害事象が認められた。PBO 群では、頭痛が 2 例（22.2%）及びその他の有害事象（嘔吐、錯覚及び発疹）が各 1 例（11.1%）に認められた。LCM 群では、鼻咽頭炎（12.5%）のみの発現であった［SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.2.5.1］。

安全性追跡調査期間では PBO 群で 5 例（31.3%）及び LCM 群で 2 例（14.3%）に有害事象が認められた。PBO 群では、腹痛、背部痛、血中重炭酸塩減少、咳嗽、発疹、斑状丘疹状皮疹及び鼻漏が各 1 例（6.3%）に認められた。LCM 群では、易刺激性、浮動性めまい、傾眠及び失神が各 1 例（7.1%）に認められた［SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.2.6.1］。

5.8.2 SP848 試験

SP848 試験では、後観察期間の有害事象発現例数の概要は示さず、後観察期間に発現した有害事象一覧を再解析（5.3.5.4）Listing 1.1 に示した。

後観察期間の有害事象は 10 例に 16 件認められた。このうち、重篤な有害事象は 4 例に 8 件認められた。LCM の最終投与 2 日後に高アンモニア血症（重症度は高度）、LCM の最終投与 1～5 日後に尿路感染（重症度は高度）、低体温、嗜眠、低酸素症及び誤嚥性肺炎（いずれも重症度は軽度）、LCM の最終投与 19 日後に嘔吐（重症度は軽度）、LCM の最終投与 10 日後にてんかん重積状態（重症度は高度）が認められた。重篤な有害事象のてんかん重積状態を除き、治験薬との因果関係は関連なしと評価された。

5.8.3 SP847 試験

SP847 試験では期間別の評価は実施していない。全被験者で 2%以上発現した有害事象を表 2-6 に示した。

5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本承認申請では、LCM 使用後の自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関連する追加の情報はなかった。

6. 製造販売後データ

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

表 6-1 に示したとおり、調査単位期間ごとに定期的安全性最新報告（PSUR）を計 12 報作成した。本概要の 1 項～5 項は、関連する臨床試験の結果を記載し、6 項は製造販売後データに基づく結果を記載した。

表 6-1 PSUR の概要

PSUR Nr.	調査期間	CTD No.
1	2008 年 8 月 29 日～2009 年 2 月 28 日	初回承認申請資料 CTD 5.3.6.1 項で提出済み
2	2009 年 3 月 1 日～8 月 31 日	
3	2009 年 9 月 1 日～2010 年 2 月 28 日	
4	2010 年 3 月 1 日～8 月 31 日	
5	2010 年 9 月 1 日～2011 年 8 月 31 日	
6	2011 年 9 月 1 日～2012 年 8 月 31 日	
7	2012 年 9 月 1 日～2013 年 8 月 31 日	
8	2013 年 9 月 1 日～2014 年 2 月 28 日	
9	2014 年 3 月 1 日～8 月 31 日	
10	2012 年 9 月 1 日～2015 年 8 月 31 日	5.3.6.1
11	2015 年 9 月 1 日～2016 年 2 月 29 日	
12	2016 年 3 月 1 日～8 月 31 日	

6.1 推定投与患者数

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

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

6.2 世界中の安全性に関連する措置

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

6.3 製造販売後に報告された有害事象

2008 年 8 月 29 日から 2016 年 8 月 31 日までに報告された製造販売後の有害事象データを年齢グループ別［小児（4 歳超 15 歳以下）、成人（16 歳超）及び年齢不明又はその他］、かつ投与経路

別（注射剤、経口剤及び剤形不明）に集計した。製造販売後の有害事象データは 5.3.6.2 項に添付した。

製造販売後において報告された有害事象は、MedDRA version 19.1 を用いて集計した。

次項からの各表では、年齢グループ別に報告されたすべての有害事象件数に対する器官別大分類／基本語別の有害事象報告件数の割合（%）を記載した。

6.3.1 小児と成人の比較

製造販売後に報告された器官別大分類別の有害事象を年齢グループ別に表 6-2 に示した。また、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」の有害事象を表 6-3 に示した。

本項では、小児及び成人に報告された有害事象の比較に焦点を当てた。

報告期間中での小児の使用は適応外使用であったため、成人に比べて小児では有害事象の報告件数が少なかった。しかし、「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「傷害、中毒および処置合併症」を除き、器官別大分類別での有害事象の報告傾向は、小児と成人で同様であった。小児で報告された有害事象の件数は成人より著しく少なく、そのためデータの解釈には注意が必要である。

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

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

器官別大分類	989,560 患者・年		
	小児	成人	年齢不明 又はその他
	件数 (%)		
報告されたすべての有害事象	1226 (100)	12,586 (100)	7420 (100)
血液およびリンパ系障害	3 (0.24)	103 (0.82)	54 (0.73)
心臓障害	17 (1.39)	390 (3.10)	138 (1.86)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	14 (0.11)	37 (0.50)
耳および迷路障害	15 (1.22)	225 (1.79)	45 (0.61)
内分泌障害	0	6 (0.05)	2 (0.03)
眼障害	22 (1.79)	395 (3.14)	276 (3.72)
胃腸障害	77 (6.28)	725 (5.76)	361 (4.87)
一般・全身障害および投与部位の状態	491 (40.05)	2143 (17.03)	3149 (42.44)
肝胆道系障害	1 (0.08)	47 (0.37)	9 (0.12)

事象名：MedDRA ver. 19.1

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

LCM に関する製造販売後副作用データ一覧（5.3.6.2）Table 1

表 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（続き）

器官別大分類	989,560 患者・年		
	小児	成人	年齢不明 又はその他
	件数 (%)		
免疫系障害	2 (0.16)	27 (0.21)	24 (0.32)
感染症および寄生虫症	11 (0.90)	153 (1.22)	22 (0.30)
傷害、中毒および処置合併症	152 (12.40)	1206 (9.58)	381 (5.13)
臨床検査	35 (2.85)	413 (3.28)	151 (2.04)
代謝および栄養障害	22 (1.79)	137 (1.09)	51 (0.69)
筋骨格系および結合組織障害	4 (0.33)	180 (1.43)	37 (0.50)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.16)	48 (0.38)	6 (0.08)
神経系障害	221 (18.03)	3650 (29.00)	1592 (21.46)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	203 (1.61)	88 (1.19)
製品の問題	2 (0.16)	7 (0.06)	4 (0.05)
精神障害	88 (7.18)	1467 (11.66)	608 (8.19)
腎および尿路障害	10 (0.82)	90 (0.72)	28 (0.38)
生殖系および乳房障害	0	56 (0.44)	27 (0.36)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (0.65)	149 (1.18)	30 (0.40)
皮膚および皮下組織障害	32 (2.61)	562 (4.47)	237 (3.19)
社会環境	1 (0.08)	60 (0.48)	10 (0.13)
外科および内科処置	2 (0.16)	63 (0.50)	29 (0.39)
血管障害	8 (0.65)	67 (0.53)	24 (0.32)

事象名：MedDRA ver. 19.1

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

LCM に関する製造販売後副作用データ一覧（5.3.6.2）Table 1

表 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

器官別大分類 基本語	989,560 患者・年		
	小児	成人	年齢不明 又はその他
	件数 (%)		
報告されたすべての有害事象	1226 (100)	12,586 (100)	7420 (100)
一般・全身障害および投与部位の状態	491 (40.05)	2143 (17.03)	3149 (42.44)
医薬品副作用	6 (0.49)	58 (0.46)	98 (1.32)
薬効欠如	66 (5.38)	560 (4.45)	640 (8.63)
非承認適応に対する薬効欠如	40 (3.26)	61 (0.48)	84 (1.13)
薬物相互作用	8 (0.65)	64 (0.51)	19 (0.26)
疲労	28 (2.28)	267 (2.12)	132 (1.78)
有害事象なし	305 (24.88)	362 (2.88)	1676 (22.59)
予想外の治療反応	11 (0.90)	73 (0.58)	49 (0.66)
傷害、中毒および処置合併症	152 (12.40)	1206 (9.58)	381 (5.13)
適応外使用	90 (7.34)	337 (2.68)	136 (1.83)
過量投与	11 (0.90)	252 (2.00)	41 (0.55)
製品使用の問題	5 (0.41)	4 (0.03)	1 (0.01)
製品使用過程における誤った技法	20 (1.63)	43 (0.34)	22 (0.30)

事象名：MedDRA ver. 19.1

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

LCM に関する製造販売後副作用データ一覧（5.3.6.2）Table 1

また、死亡に至った有害事象、小児の発育、神経発達、行動及び内分泌系に関連する有害事象、失神（意識消失）に関連する有害事象、自殺に関連する有害事象、肝障害に関連する有害事象及び心血管障害に関連する有害事象を解析し、以下に要約した。

6.3.1.1　死亡に至った有害事象

死亡に至った有害事象を年齢グループ別に表 6-4 に示した。

死亡に至った有害事象について小児と成人の間に大きな差は認められなかった。

表 6-4　製造販売後に報告された死亡に至った有害事象

器官別大分類 基本語	989,560 患者・年		
	小児	成人	年齢不明 又はその他
	件数 (%)		
報告されたすべての有害事象	1226 (100)	12,586 (100)	7420 (100)
死亡に至った有害事象	12 (0.98)	291 (2.31)	52 (0.70)
血液およびリンパ系障害			
無顆粒球症	0	1 (0.01)	0
播種性血管内凝固	0	1 (0.01)	0
貪食細胞性組織球症	0	1 (0.01)	0
脾血腫	0	1 (0.01)	0
心臓障害			
急性冠動脈症候群	0	1 (0.01)	0
急性心筋梗塞	0	2 (0.02)	0
不整脈	0	3 (0.02)	0
心房粗動	0	1 (0.01)	0
第一度房室ブロック	0	2 (0.02)	0
徐脈	0	2 (0.02)	0
心停止	1 (0.08)	11 (0.09)	2 (0.03)
心障害	0	2 (0.02)	1 (0.01)
心不全	0	5 (0.04)	0
心サルコイドーシス	0	1 (0.01)	0
心肺不全	0	1 (0.01)	0
心肺停止	1 (0.08)	5 (0.04)	0
左室不全	0	1 (0.01)	0
心筋梗塞	0	3 (0.02)	0
心筋虚血	0	1 (0.01)	0
心筋炎	0	1 (0.01)	0
新生児心不全	0	0	1 (0.01)
収縮機能障害	0	1 (0.01)	0
心室細動	0	2 (0.02)	0
先天性、家族性および遺伝性障害			
無脳症	0	0	1 (0.01)
形成不全	0	1 (0.01)	0
動静脈奇形	0	0	1 (0.01)
胎児奇形	0	0	1 (0.01)
多発性先天異常	0	0	1 (0.01)

事象名：MedDRA ver. 19.1

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

LCM に関する製造販売後副作用データ一覧（5.3.6.2）Table 1

表 6-4 製造販売後に報告された死亡に至った有害事象（続き）

器官別大分類 基本語	989,560 患者・年		
	小児	成人	年齢不明 又はその他
	件数 (%)		
胃腸障害			
腹水	0	1 (0.01)	0
メレナ	0	1 (0.01)	0
悪心	0	1 (0.01)	0
一般・全身障害および投与部位の状態			
心臓死	0	1 (0.01)	0
死亡	0	48 (0.38)	16 (0.22)
発育遅延	0	0	1 (0.01)
溺死	0	2 (0.02)	2 (0.03)
薬効欠如	0	3 (0.02)	5 (0.07)
非承認適応に対する薬効欠如	0	3 (0.02)	0
全身健康状態低下	0	3 (0.02)	0
多臓器機能不全症候群	1 (0.08)	7 (0.06)	0
発熱	0	2 (0.02)	0
心突然死	0	1 (0.01)	0
突然死	0	7 (0.06)	2 (0.03)
てんかんにおける原因不明の突然死	2 (0.16)	20 (0.16)	2 (0.03)
評価不能の事象	0	1 (0.01)	0
肝胆道系障害			
急性肝不全	0	1 (0.01)	1 (0.01)
肝硬変	0	2 (0.02)	0
肝不全	0	1 (0.01)	0
肝炎	0	1 (0.01)	0
黄疸	0	1 (0.01)	0
感染症および寄生虫症			
急性心内膜炎	0	1 (0.01)	0
菌血症	0	1 (0.01)	0
感染	0	2 (0.02)	0
肺感染	0	1 (0.01)	0
髄膜炎	0	1 (0.01)	0
腹膜炎	0	1 (0.01)	0
肺炎	1 (0.08)	8 (0.06)	1 (0.01)
敗血症	1 (0.08)	5 (0.04)	1 (0.01)
敗血症性ショック	1 (0.08)	4 (0.03)	0

事象名：MedDRA ver. 19.1

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

LCM に関する製造販売後副作用データ一覧（5.3.6.2）Table 1

表 6-4　製造販売後に報告された死亡に至った有害事象（続き）

器官別大分類 基本語	989,560 患者・年		
	小児	成人	年齢不明 又はその他
	件数 (%)		
感染症および寄生虫症 (続き)			
ブドウ球菌感染	0	1 (0.01)	0
重複感染	0	1 (0.01)	0
尿路感染	0	1 (0.01)	0
尿路性敗血症	0	1 (0.01)	0
傷害、中毒および処置合併症			
転倒	0	4 (0.03)	0
妊娠時の胎児の曝露	0	0	1 (0.01)
頭部損傷	0	1 (0.01)	0
熱射病	0	1 (0.01)	0
企図的過量投与	0	1 (0.01)	1 (0.01)
適応外使用	0	1 (0.01)	0
過量投与	0	3 (0.02)	0
硬膜下血腫	0	1 (0.01)	0
各種物質毒性	0	2 (0.02)	0
臨床検査			
気管支吸引	1 (0.08)	0	0
収縮期血圧低下	0	1 (0.01)	0
検査異常	0	1 (0.01)	0
肝機能検査異常	0	1 (0.01)	0
プロトロンビン時間延長	0	1 (0.01)	0
代謝および栄養障害			
脱水	0	1 (0.01)	0
高血糖	0	1 (0.01)	0
低ナトリウム血症	0	1 (0.01)	0
プロポフォール注入症候群	0	1 (0.01)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			
脳新生物	0	1 (0.01)	0
脳の悪性新生物	0	1 (0.01)	0
乳癌	0	1 (0.01)	0
遠隔転移を伴う乳癌	0	1 (0.01)	1 (0.01)
神経膠芽細胞腫	0	1 (0.01)	0
多形性神経膠芽細胞腫	0	1 (0.01)	0
神経膠腫	0	1 (0.01)	0

事象名：MedDRA ver. 19.1

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

LCM に関する製造販売後副作用データ一覧（5.3.6.2）Table 1

表 6-4 製造販売後に報告された死亡に至った有害事象（続き）

器官別大分類 基本語	989,560 患者・年		
	小児	成人	年齢不明 又はその他
	件数 (%)		
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） (続き)			
リンパ腫	0	0	1 (0.01)
悪性乏突起神経膠腫	0	1 (0.01)	0
悪性新生物	0	1 (0.01)	0
新生物進行	0	1 (0.01)	0
奇形腫	1 (0.08)	0	0
神経系障害			
脳血腫	0	1 (0.01)	0
脳出血	0	1 (0.01)	0
脳血管発作	0	1 (0.01)	0
昏睡	0	2 (0.02)	0
脳症	0	1 (0.01)	0
てんかん	0	5 (0.04)	1 (0.01)
全身性強直性間代性発作	0	3 (0.02)	0
頭蓋内圧上昇	0	1 (0.01)	0
神経変性障害	0	1 (0.01)	0
パーキンソニズム	0	1 (0.01)	0
痙攣発作	0	6 (0.05)	1 (0.01)
てんかん重積状態	1 (0.08)	9 (0.07)	1 (0.01)
妊娠、産褥および周産期の状態			
胎児死亡	0	0	1 (0.01)
子癇前症	0	1 (0.01)	0
製品の問題			
医療機器機能不良	0	0	1 (0.01)
精神障害			
自殺既遂	0	15 (0.12)	3 (0.04)
自殺念慮	0	1 (0.01)	0
腎および尿路障害			
急性腎障害	0	2 (0.02)	0
腎不全	0	2 (0.02)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.08)	0	0
窒息	0	3 (0.02)	0
誤嚥	0	1 (0.01)	0

事象名：MedDRA ver. 19.1

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

LCM に関する製造販売後副作用データ一覧（5.3.6.2）Table 1

表 6-4　製造販売後に報告された死亡に至った有害事象（続き）

器官別大分類 基本語	989,560 患者・年		
	小児	成人	年齢不明 又はその他
	件数 (%)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (続き)			
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (0.01)	0
呼吸困難	0	1 (0.01)	0
肺障害	0	1 (0.01)	0
誤嚥性肺炎	0	1 (0.01)	0
肺塞栓症	0	2 (0.02)	0
肺出血	0	0	1 (0.01)
肺水腫	0	1 (0.01)	0
肺サルコイドーシス	0	1 (0.01)	0
呼吸停止	0	1 (0.01)	0
呼吸不全	0	1 (0.01)	0
皮膚および皮下組織障害			
血管浮腫	0	1 (0.01)	0
褥瘡性潰瘍	0	2 (0.02)	0
中毒性表皮壊死融解症	0	1 (0.01)	0
血管障害			
循環虚脱	0	1 (0.01)	0
血液分布異常性ショック	0	1 (0.01)	0
高血圧	0	1 (0.01)	0

事象名：MedDRA ver. 19.1

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

LCM に関する製造販売後副作用データ一覧（5.3.6.2）Table 1

6.3.1.2　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

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を年齢グループ別に表 6-5 に示した。

異常行動の報告件数の割合は、小児が成人に比べて高かった（小児 1.06%、成人 0.43%）。しかし、年齢不明又はその他は 0.80%であり、小児及び成人と同程度であった。その他の有害事象では、小児の報告件数は少なく、小児と成人の間に大きな差は認められなかった。

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

器官別大分類 基本語	989,560 患者・年		
	小児	成人	年齢不明 又はその他
	件数 (%)		
報告されたすべての有害事象	1226 (100)	12,586 (100)	7420 (100)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			
奇形腫	1 (0.08)	2 (0.02)	0
神経系障害			
失語症	2 (0.16)	27 (0.21)	3 (0.04)
認知障害	1 (0.08)	59 (0.47)	26 (0.35)
精神障害			
異常行動	13 (1.06)	54 (0.43)	59 (0.80)
攻撃性	12 (0.98)	98 (0.78)	51 (0.69)
転導性	1 (0.08)	0	0
学習障害	1 (0.08)	0	0
凝視	1 (0.08)	3 (0.02)	0
腎および尿路障害			
血尿	3 (0.24)	0	0

事象名：MedDRA ver. 19.1

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

LCM に関する製造販売後副作用データ一覧（5.3.6.2）Table 1

6.3.1.3　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を年齢グループ別に表 6-6 に示した。

小児での失神（意識消失）に関連する有害事象の報告件数は少なく、小児と成人の間に大きな差は認められなかった。

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

器官別大分類 基本語	989,560 患者・年		
	小児	成人	年齢不明 又はその他
	件数 (%)		
報告されたすべての有害事象	1226 (100)	12,586 (100)	7420 (100)
神経系障害			
意識変容状態	1 (0.08)	7 (0.06)	0
意識レベルの低下	1 (0.08)	14 (0.11)	0
意識消失	0	31 (0.25)	0
失神寸前の状態	0	4 (0.03)	0
失神	1 (0.08)	22 (0.17)	11 (0.15)
血管障害			
ショック	0	2 (0.02)	0

事象名：MedDRA ver. 19.1

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

LCM に関する製造販売後副作用データ一覧（5.3.6.2）Table 1

6.3.1.4　自殺に関連する有害事象

自殺に関連する有害事象を年齢グループ別に表 6-7 に示した。

小児での自殺に関連する有害事象の報告件数は少なく、小児と成人の間に大きな差は認められなかった。

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

器官別大分類 基本語	989,560 患者・年		
	小児	成人	年齢不明 又はその他
	件数 (%)		
報告されたすべての有害事象	1226 (100)	12,586 (100)	7420 (100)
傷害、中毒および処置合併症			
企図的過量投与	1 (0.08)	12 (0.10)	3 (0.04)
故意の中毒	0	1 (0.01)	0
精神障害			
自殺既遂	0	15 (0.12)	3 (0.04)
希死念慮を有するうつ病	0	1 (0.01)	0
故意の自傷行為	1 (0.08)	11 (0.09)	5 (0.07)
自傷念慮	0	1 (0.01)	1 (0.01)

事象名：MedDRA ver. 19.1

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

LCM に関する製造販売後副作用データ一覧（5.3.6.2）Table 1

表 6-7　製造販売後に報告された自殺に関連する有害事象（続き）

器官別大分類 基本語	989,560 患者・年		
	小児	成人	年齢不明 又はその他
	件数 (%)		
精神障害 (続き)			
自殺行為	0	5 (0.04)	3 (0.04)
自殺念慮	5 (0.41)	69 (0.55)	35 (0.47)

事象名：MedDRA ver. 19.1

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

LCM に関する製造販売後副作用データ一覧（5.3.6.2）Table 1

6.3.1.5　肝障害に関連する有害事象

肝障害に関連する有害事象を年齢グループ別に表 6-8 に示した。

小児での肝障害に関連する有害事象の報告件数は少なく、小児と成人の間に大きな差は認められなかった。

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

器官別大分類 基本語	989,560 患者・年		
	小児	成人	年齢不明 又はその他
	件数 (%)		
報告されたすべての有害事象	1226 (100)	12,586 (100)	7420 (100)
血液およびリンパ系障害			
低フィブリノゲン血症	0	1 (0.01)	0
胃腸障害			
腹水	0	1 (0.01)	0
食道静脈瘤	0	1 (0.01)	0
肝胆道系障害			
急性肝不全	0	5 (0.04)	2 (0.03)
自己免疫性肝炎	0	2 (0.02)	0
胆汁うっ滞	0	1 (0.01)	0
妊娠時胆汁うっ滞	0	1 (0.01)	0
薬物性肝障害	0	4 (0.03)	0
肝硬変	0	2 (0.02)	0
肝不全	1 (0.08)	4 (0.03)	1 (0.01)
肝機能異常	0	5 (0.04)	0
肝病変	0	1 (0.01)	0

事象名：MedDRA ver. 19.1

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

LCM に関する製造販売後副作用データ一覧（5.3.6.2）Table 1

表 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（続き）

器官別大分類 基本語	989,560 患者・年		
	小児	成人	年齢不明 又はその他
	件数 (%)		
肝胆道系障害 (続き)			
肝炎	0	4 (0.03)	1 (0.01)
中毒性肝炎	0	1 (0.01)	0
肝細胞損傷	0	4 (0.03)	0
肝腫大	0	1 (0.01)	0
高ビリルビン血症	0	0	1 (0.01)
高トランスアミナーゼ血症	0	1 (0.01)	0
黄疸	0	1 (0.01)	1 (0.01)
肝障害	0	5 (0.04)	2 (0.03)
肝損傷	0	1 (0.01)	0
非アルコール性脂肪性肝炎	0	1 (0.01)	0
感染症および寄生虫症			
Ｃ型肝炎	0	2 (0.02)	1 (0.01)
臨床検査			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	5 (0.04)	2 (0.03)
アンモニア増加	1 (0.08)	6 (0.05)	3 (0.04)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.01)	1 (0.01)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	6 (0.05)	0
血中ビリルビン増加	0	0	1 (0.01)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	20 (0.16)	5 (0.07)
肝酵素異常	0	0	1 (0.01)
肝酵素上昇	0	13 (0.10)	8 (0.11)
国際標準比異常	0	1 (0.01)	0
国際標準比増加	0	4 (0.03)	1 (0.01)
肝機能検査異常	0	6 (0.05)	3 (0.04)
肝機能検査値上昇	1 (0.08)	10 (0.08)	5 (0.07)
プロトロンビン時間異常	0	1 (0.01)	0
プロトロンビン時間延長	0	1 (0.01)	0
トランスアミナーゼ上昇	0	16 (0.13)	2 (0.03)
代謝および栄養障害			
高アンモニア血症	0	1 (0.01)	1 (0.01)
神経系障害			
固定姿勢保持困難	0	2 (0.02)	0
肝性昏睡	0	0	1 (0.01)
肝性脳症	0	3 (0.02)	0

事象名：MedDRA ver. 19.1

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

LCM に関する製造販売後副作用データ一覧（5.3.6.2）Table 1

6.3.1.6 心血管障害に関連する有害事象

心血管障害に関連する有害事象を年齢グループ別に表 6-9 に示した。

小児での心血管障害に関連する有害事象の報告件数は少なく、小児と成人の間に大きな差は認められなかった。

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

器官別大分類 基本語	989,560 患者・年		
	小児	成人	年齢不明 又はその他
	件数 (%)		
報告されたすべての有害事象	1226 (100)	12,586 (100)	7420 (100)
心臓障害			
アダムス・ストークス症候群	0	1 (0.01)	0
不整脈	2 (0.16)	17 (0.14)	11 (0.15)
上室性不整脈	0	0	1 (0.01)
心房頻脈	0	1 (0.01)	1 (0.01)
房室ブロック	0	12 (0.10)	12 (0.16)
完全房室ブロック	0	18 (0.14)	6 (0.08)
第一度房室ブロック	1 (0.08)	16 (0.13)	8 (0.11)
第二度房室ブロック	0	15 (0.12)	2 (0.03)
徐脈	3 (0.24)	48 (0.38)	27 (0.36)
心サルコイドーシス	0	1 (0.01)	0
心筋症	0	1 (0.01)	1 (0.01)
伝導障害	0	3 (0.02)	0
期外収縮	0	3 (0.02)	1 (0.01)
結節性調律	0	1 (0.01)	0
ストレス心筋症	0	1 (0.01)	1 (0.01)
先天性、家族性および遺伝性障害			
心房中隔欠損症	0	0	6 (0.08)

事象名：MedDRA ver. 19.1

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

LCM に関する製造販売後副作用データ一覧（5.3.6.2）Table 1

6.3.1.7 本邦における製造販売後実績

本邦における製造販売後の実績において、2016 年 7 月 4 日（本邦での承認取得日）から 2017 年 2 月 28 日までの期間に報告された副作用を表 6-10 に示した。

本邦での副作用の報告件数は少なく、日本人集団と外国人集団の間に大きな差は認められなかった。

表 6-10　本邦で製造販売後に報告された副作用

器官別大分類 　基本語	件数 (%)
報告されたすべての副作用	221 (100)
血液およびリンパ系障害	
無顆粒球症	1 (0.45)
貧血	1 (0.45)
心臓障害	
第二度房室ブロック	2 (0.90)
洞性不整脈	1 (0.45)
洞性徐脈	1 (0.45)
耳および迷路障害	
耳鳴	1 (0.45)
回転性めまい	1 (0.45)
眼障害	
結膜充血	1 (0.45)
複視	2 (0.90)
霧視	2 (0.90)
胃腸障害	
腹部膨満	1 (0.45)
下痢	1 (0.45)
口唇浮腫	1 (0.45)
口唇腫脹	2 (0.90)
悪心	3 (1.36)
流涎過多	1 (0.45)
嘔吐	1 (0.45)
一般・全身障害および投与部位の状態	
無力症	1 (0.45)
倦怠感	5 (2.26)
疼痛	1 (0.45)
発熱	2 (0.90)
てんかんにおける原因不明の突然死	1 (0.45)
肝胆道系障害	
肝機能異常	1 (0.45)
臨床検査	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.45)
抗痙攣剤濃度減少	1 (0.45)
血中クレアチニン増加	1 (0.45)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.45)
好中球数減少	2 (0.90)

事象名：MedDRA ver. 19.1

表 6-10　本邦で製造販売後に報告された副作用（続き）

器官別大分類 基本語	件数 (%)
臨床検査 (続き)	
血小板数減少	2 (0.90)
体重減少	1 (0.45)
白血球数減少	2 (0.90)
代謝および栄養障害	
食欲減退	3 (1.36)
筋骨格系および結合組織障害	
背部痛	1 (0.45)
筋攣縮	1 (0.45)
筋力低下	1 (0.45)
変形性関節症	1 (0.45)
神経系障害	
健忘	1 (0.45)
発作症状の変化	1 (0.45)
認知障害	1 (0.45)
複雑部分発作	1 (0.45)
浮動性めまい	41 (18.55)
ジスキネジア	1 (0.45)
てんかん	11 (4.98)
全身性強直性間代性発作	1 (0.45)
頭痛	8 (3.62)
運動過多	1 (0.45)
姿勢反射障害	1 (0.45)
痙攣発作	1 (0.45)
傾眠	39 (17.65)
てんかん重積状態	1 (0.45)
振戦	2 (0.90)
視野欠損	1 (0.45)
精神障害	
異常行動	1 (0.45)
感情不安定	1 (0.45)
攻撃性	4 (1.81)
激越	3 (1.36)
怒り	3 (1.36)
自殺既遂	1 (0.45)
譫妄	2 (0.90)
幻覚	1 (0.45)

事象名：MedDRA ver. 19.1

表 6-10　本邦で製造販売後に報告された副作用（続き）

器官別大分類 基本語	件数 (%)
精神障害 (続き)	
短時間睡眠	1 (0.45)
不相応な情動	1 (0.45)
不眠症	2 (0.90)
易刺激性	3 (1.36)
精神病性障害	1 (0.45)
独語	1 (0.45)
自殺企図	1 (0.45)
腎および尿路障害	
失禁	1 (0.45)
腎機能障害	1 (0.45)
尿失禁	1 (0.45)
尿異常	1 (0.45)
生殖系および乳房障害	
性器発疹	1 (0.45)
女性化乳房	1 (0.45)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
声帯障害	1 (0.45)
皮膚および皮下組織障害	
脱毛症	1 (0.45)
水疱	1 (0.45)
薬疹	4 (1.81)
紅斑	2 (0.90)
多毛症	2 (0.90)
発疹	7 (3.17)
全身性皮疹	5 (2.26)
蕁麻疹	2 (0.90)

事象名：MedDRA ver. 19.1

7. 付録

付録 1. SP0969 試験の全有害事象.....162
付録 2. SP848 試験の全有害事象.....180
付録 3. SP847 試験の全有害事象.....192
付録 4. SP0969 試験の重篤な有害事象一覧.....195
付録 5. SP848 試験の重篤な有害事象一覧.....200
付録 6. その他の重要な有害事象の定義.....210

付録 1. SP0969 試験の全有害事象

表 7-1　治験薬投与開始後に発現した有害事象［SP0969 試験（SS）］

器官別大分類 基本語	PBO 群 N=172			LCM 群 N=171		
	例数 (%) [件数]					
治験薬との因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計
すべての有害事象	42 (24.4) [101]	97 (56.4) [280]	112 (65.1) [381]	58 (33.9) [153]	103 (60.2) [351]	122 (71.3) [504]
血液およびリンパ系障害	2 (1.2) [3]	6 (3.5) [6]	8 (4.7) [9]	2 (1.2) [2]	2 (1.2) [2]	4 (2.3) [4]
好酸球増加症	1 (0.6) [1]	4 (2.3) [4]	5 (2.9) [5]	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
好中球減少症	1 (0.6) [2]	2 (1.2) [2]	3 (1.7) [4]	1 (0.6) [1]	0	1 (0.6) [1]
貧血	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
血小板減少症	0	0	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.6) [1]
心臓障害	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	2 (1.2) [2]	3 (1.8) [3]	5 (2.9) [5]
上室性不整脈	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
第一度房室ブロック	0	0	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.6) [1]
徐脈	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
左室肥大	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
洞性徐脈	0	0	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.6) [1]
頻脈	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	0
耳および迷路障害	2 (1.2) [2]	1 (0.6) [1]	3 (1.7) [3]	7 (4.1) [10]	2 (1.2) [3]	8 (4.7) [13]
回転性めまい	2 (1.2) [2]	0	2 (1.2) [2]	6 (3.5) [8]	1 (0.6) [2]	6 (3.5) [10]
耳鳴	0	0	0	1 (0.6) [2]	0	1 (0.6) [2]
鼓膜穿孔	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]

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」の有害事象を関連ありとして取り扱った。なお、治験薬との因果関係が欠測の場合は、関連ありとして取り扱った

再解析（5.3.5.4）Table 9.5.2

表 7-1　治験薬投与開始後に発現した有害事象［SP0969 試験（SS）］（続き）

器官別大分類 基本語	PBO 群 N=172			LCM 群 N=171		
	例数 (%) [件数]					
治験薬との因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計
耳および迷路障害 (続き)						
耳痛	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	0
内分泌障害	0	0	0	0	2 (1.2) [2]	2 (1.2) [2]
甲状腺機能低下症	0	0	0	0	2 (1.2) [2]	2 (1.2) [2]
眼障害	7 (4.1) [11]	3 (1.7) [3]	9 (5.2) [14]	9 (5.3) [13]	8 (4.7) [11]	16 (9.4) [24]
複視	3 (1.7) [6]	1 (0.6) [1]	4 (2.3) [7]	7 (4.1) [9]	1 (0.6) [1]	8 (4.7) [10]
霧視	2 (1.2) [2]	0	2 (1.2) [2]	2 (1.2) [2]	3 (1.8) [6]	4 (2.3) [8]
結膜炎	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	2 (1.2) [2]	2 (1.2) [2]
視力障害	1 (0.6) [1]	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	1 (0.6) [1]
眼脂	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
眼痛	0	0	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.6) [1]
眼充血	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
一過性失明	1 (0.6) [2]	0	1 (0.6) [2]	0	0	0
結膜充血	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	0
胃腸障害	7 (4.1) [11]	25 (14.5) [46]	31 (18.0) [57]	13 (7.6) [21]	31 (18.1) [59]	39 (22.8) [80]
嘔吐	5 (2.9) [5]	7 (4.1) [12]	12 (7.0) [17]	8 (4.7) [11]	11 (6.4) [12]	17 (9.9) [23]
下痢	0	9 (5.2) [13]	9 (5.2) [13]	0	8 (4.7) [15]	8 (4.7) [15]

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」の有害事象を関連ありとして取り扱った。なお、治験薬との因果関係が欠測の場合は、関連ありとして取り扱った

再解析（5.3.5.4）Table 9.5.2

表 7-1　治験薬投与開始後に発現した有害事象［SP0969 試験（SS）］（続き）

器官別大分類 基本語	PBO 群 N=172			LCM 群 N=171		
	例数 (%) [件数]					
治験薬との因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計
胃腸障害 (続き)						
悪心	4 (2.3) [4]	4 (2.3) [4]	7 (4.1) [8]	5 (2.9) [5]	1 (0.6) [1]	6 (3.5) [6]
便秘	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	4 (2.3) [9]	4 (2.3) [9]
上腹部痛	0	4 (2.3) [6]	4 (2.3) [6]	1 (0.6) [1]	2 (1.2) [7]	3 (1.8) [8]
歯痛	0	3 (1.7) [3]	3 (1.7) [3]	0	3 (1.8) [3]	3 (1.8) [3]
腹痛	1 (0.6) [1]	4 (2.3) [4]	5 (2.9) [5]	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	2 (1.2) [2]
胃炎	0	2 (1.2) [2]	2 (1.2) [2]	0	2 (1.2) [2]	2 (1.2) [2]
腹部膨満	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
アフタ性口内炎	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
口唇症	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
齲歯	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
十二指腸胃逆流	0	0	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.6) [1]
胃腸の炎症	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
消化器痛	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
胃食道逆流性疾患	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [2]
歯肉出血	0	0	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.6) [1]
口腔内痛	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]

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」の有害事象を関連ありとして取り扱った。なお、治験薬との因果関係が欠測の場合は、関連ありとして取り扱った

再解析（5.3.5.4）Table 9.5.2

表 7-1　治験薬投与開始後に発現した有害事象［SP0969 試験（SS）］（続き）

器官別大分類 基本語	PBO 群 N=172			LCM 群 N=171		
	例数 (%) [件数]					
治験薬との因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計
胃腸障害 (続き)						
口内炎	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
腹部不快感	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	2 (1.2) [2]	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (3.5) [6]	13 (7.6) [15]	19 (11.0) [21]	7 (4.1) [11]	21 (12.3) [27]	27 (15.8) [38]
発熱	0	10 (5.8) [11]	10 (5.8) [11]	1 (0.6) [1]	16 (9.4) [20]	17 (9.9) [21]
疲労	4 (2.3) [4]	1 (0.6) [1]	5 (2.9) [5]	7 (4.1) [9]	0	7 (4.1) [9]
易刺激性	1 (0.6) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	4 (2.3) [4]	4 (2.3) [4]
疼痛	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
無力症	0	0	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.6) [1]
異常感	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
冷感	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
胸痛	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	0
酩酊感	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	0
倦怠感	1 (0.6) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	0
肝胆道系障害	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	1 (0.6) [1]
胆嚢炎	0	0	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.6) [1]
肝炎	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	0

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」の有害事象を関連ありとして取り扱った。なお、治験薬との因果関係が欠測の場合は、関連ありとして取り扱った

再解析（5.3.5.4）Table 9.5.2

表 7-1　治験薬投与開始後に発現した有害事象［SP0969 試験（SS）］（続き）

器官別大分類 基本語	PBO 群 N=172			LCM 群 N=171		
	例数 (%) [件数]					
治験薬との因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計
免疫系障害	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
アトピー	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
季節性アレルギー	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	56 (32.6) [82]	56 (32.6) [82]	0	64 (37.4) [107]	64 (37.4) [107]
鼻咽頭炎	0	10 (5.8) [10]	10 (5.8) [10]	0	20 (11.7) [29]	20 (11.7) [29]
上気道感染	0	10 (5.8) [14]	10 (5.8) [14]	0	10 (5.8) [13]	10 (5.8) [13]
咽頭炎	0	5 (2.9) [5]	5 (2.9) [5]	0	10 (5.8) [13]	10 (5.8) [13]
インフルエンザ	0	6 (3.5) [7]	6 (3.5) [7]	0	5 (2.9) [6]	5 (2.9) [6]
気道感染	0	4 (2.3) [4]	4 (2.3) [4]	0	5 (2.9) [5]	5 (2.9) [5]
鼻炎	0	4 (2.3) [7]	4 (2.3) [7]	0	5 (2.9) [6]	5 (2.9) [6]
ウイルス感染	0	4 (2.3) [4]	4 (2.3) [4]	0	3 (1.8) [4]	3 (1.8) [4]
気管支炎	0	2 (1.2) [2]	2 (1.2) [2]	0	3 (1.8) [4]	3 (1.8) [4]
胃腸炎	0	2 (1.2) [2]	2 (1.2) [2]	0	3 (1.8) [3]	3 (1.8) [3]
尿路感染	0	2 (1.2) [3]	2 (1.2) [3]	0	3 (1.8) [3]	3 (1.8) [3]
水痘	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	2 (1.2) [2]	2 (1.2) [2]
副鼻腔炎	0	0	0	0	2 (1.2) [2]	2 (1.2) [2]
喉頭炎	0	3 (1.7) [3]	3 (1.7) [3]	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]

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」の有害事象を関連ありとして取り扱った。なお、治験薬との因果関係が欠測の場合は、関連ありとして取り扱った

再解析（5.3.5.4）Table 9.5.2

表 7-1　治験薬投与開始後に発現した有害事象［SP0969 試験（SS）］（続き）

器官別大分類 基本語	PBO 群 N=172			LCM 群 N=171		
	例数 (%) [件数]					
治験薬との因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計
感染症および寄生虫症 (続き)						
耳感染	0	2 (1.2) [3]	2 (1.2) [3]	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
肺炎	0	2 (1.2) [2]	2 (1.2) [2]	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
扁桃炎	0	2 (1.2) [2]	2 (1.2) [2]	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
ウイルス性上気道感染	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
気管支肺炎	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
慢性副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
デング熱	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
蟯虫症	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
Ｈ１Ｎ１インフルエンザ	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
感染	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
口腔ヘルペス	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
扁桃周囲膿瘍	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
ウイルス性気道感染	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
唾液腺炎	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
足部白癬	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
ウイルス性咽頭炎	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]

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」の有害事象を関連ありとして取り扱った。なお、治験薬との因果関係が欠測の場合は、関連ありとして取り扱った

再解析（5.3.5.4）Table 9.5.2

表 7-1　治験薬投与開始後に発現した有害事象［SP0969 試験（SS）］（続き）

器官別大分類 基本語	PBO 群 N=172			LCM 群 N=171		
	例数 (%) [件数]					
治験薬との因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計
感染症および寄生虫症 (続き)						
急性副鼻腔炎	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	0
急性扁桃炎	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	0
無症候性細菌尿	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	0
爪真菌症	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	0
急性中耳炎	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	0
爪囲炎	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	0
咽頭扁桃炎	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	0
皮膚細菌感染	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	0
小腸内細菌過剰増殖	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	0
尿道炎	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	0
腟感染	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	12 (7.0) [17]	12 (7.0) [17]	2 (1.2) [2]	8 (4.7) [12]	10 (5.8) [14]
擦過傷	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [2]	2 (1.2) [3]
挫傷	0	2 (1.2) [2]	2 (1.2) [2]	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
処置による疼痛	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]

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」の有害事象を関連ありとして取り扱った。なお、治験薬との因果関係が欠測の場合は、関連ありとして取り扱った

再解析（5.3.5.4）Table 9.5.2

表 7-1　治験薬投与開始後に発現した有害事象［SP0969 試験（SS）］（続き）

器官別大分類 基本語	PBO 群 N=172			LCM 群 N=171		
	例数 (%) [件数]					
治験薬との因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計
傷害、中毒および処置合併症 (続き)						
偶発的過量投与	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
動物による引っかき傷	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
脳振盪	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
頭蓋脳損傷	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
眼挫傷	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
頭部損傷	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
口唇損傷	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
過量投与	0	0	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.6) [1]
引っかき傷	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
転倒	0	3 (1.7) [5]	3 (1.7) [5]	0	0	0
靭帯捻挫	0	2 (1.2) [2]	2 (1.2) [2]	0	0	0
節足動物咬傷	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	0
手骨折	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	0
関節脱臼	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	0
裂傷	0	1 (0.6) [2]	1 (0.6) [2]	0	0	0
術後呼吸窮迫	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	0

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」の有害事象を関連ありとして取り扱った。なお、治験薬との因果関係が欠測の場合は、関連ありとして取り扱った

再解析（5.3.5.4）Table 9.5.2

表 7-1　治験薬投与開始後に発現した有害事象［SP0969 試験（SS）］（続き）

器官別大分類 基本語	PBO 群 N=172			LCM 群 N=171		
	例数 (%) [件数]					
治験薬との因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計
臨床検査	2 (1.2) [2]	15 (8.7) [20]	17 (9.9) [22]	3 (1.8) [3]	13 (7.6) [16]	14 (8.2) [19]
心電図ＱＴ延長	1 (0.6) [1]	2 (1.2) [3]	3 (1.7) [4]	0	2 (1.2) [2]	2 (1.2) [2]
体重減少	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	2 (1.2) [2]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (1.2) [2]	2 (1.2) [2]	1 (0.6) [1]	0	1 (0.6) [1]
血中トリグリセリド増加	0	2 (1.2) [2]	2 (1.2) [2]	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
好中球数減少	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	2 (1.2) [2]	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	0	2 (1.2) [2]	2 (1.2) [2]	1 (0.6) [1]	0	1 (0.6) [1]
体重増加	0	2 (1.2) [2]	2 (1.2) [2]	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
血中重炭酸塩減少	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
好酸球数増加	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
尿中白血球陽性	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
血中カリウム増加	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
心電図ＱＲＳ群延長	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
肝機能検査異常	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
痛覚閾値低下	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]

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」の有害事象を関連ありとして取り扱った。なお、治験薬との因果関係が欠測の場合は、関連ありとして取り扱った

再解析（5.3.5.4）Table 9.5.2

表 7-1　治験薬投与開始後に発現した有害事象［SP0969 試験（SS）］（続き）

器官別大分類 基本語	PBO 群 N=172			LCM 群 N=171		
	例数 (%) [件数]					
治験薬との因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計
臨床検査 (続き)						
白血球数増加	0	0	0	0	1 (0.6) [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	2 (1.2) [2]	2 (1.2) [2]	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	0
心電図異常	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	0
代謝および栄養障害	3 (1.7) [5]	2 (1.2) [2]	5 (2.9) [7]	3 (1.8) [5]	6 (3.5) [9]	9 (5.3) [14]
食欲減退	1 (0.6) [1]	0	1 (0.6) [1]	3 (1.8) [3]	3 (1.8) [4]	6 (3.5) [7]
脱水	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	2 (1.2) [4]	2 (1.2) [4]
食欲亢進	2 (1.2) [2]	0	2 (1.2) [2]	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
高カリウム血症	0	0	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.6) [1]
低カルシウム血症	0	0	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.6) [1]
高トリグリセリド血症	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	2 (1.2) [2]	0	0	0
肥満	1 (0.6) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	4 (2.3) [6]	4 (2.3) [6]	1 (0.6) [1]	2 (1.2) [2]	3 (1.8) [3]
関節痛	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
筋骨格硬直	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
筋肉痛	0	0	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.6) [1]

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」の有害事象を関連ありとして取り扱った。なお、治験薬との因果関係が欠測の場合は、関連ありとして取り扱った

再解析（5.3.5.4）Table 9.5.2

表 7-1　治験薬投与開始後に発現した有害事象［SP0969 試験（SS）］（続き）

器官別大分類 基本語	PBO 群 N=172			LCM 群 N=171		
	例数 (%) [件数]					
治験薬との因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計
筋骨格系および結合組織障害 (続き)						
背部痛	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	0
筋痙縮	0	1 (0.6) [2]	1 (0.6) [2]	0	0	0
四肢痛	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	0
くる病	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	0
側弯症	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	0
脂肪腫	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	0
神経系障害	27 (15.7) [38]	27 (15.7) [43]	49 (28.5) [81]	43 (25.1) [71]	27 (15.8) [55]	59 (34.5) [126]
傾眠	10 (5.8) [11]	2 (1.2) [3]	11 (6.4) [14]	24 (14.0) [28]	4 (2.3) [14]	28 (16.4) [42]
浮動性めまい	10 (5.8) [11]	3 (1.7) [3]	13 (7.6) [14]	15 (8.8) [19]	5 (2.9) [7]	18 (10.5) [26]
頭痛	4 (2.3) [4]	11 (6.4) [21]	15 (8.7) [25]	2 (1.2) [2]	12 (7.0) [17]	14 (8.2) [19]
振戦	0	0	0	4 (2.3) [7]	2 (1.2) [2]	6 (3.5) [9]
痙攣	3 (1.7) [3]	5 (2.9) [6]	8 (4.7) [9]	1 (0.6) [1]	3 (1.8) [3]	4 (2.3) [4]
運動失調	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	2 (1.2) [2]	2 (1.2) [3]	0	2 (1.2) [3]
眼振	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	2 (1.2) [2]	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	2 (1.2) [2]
平衡障害	1 (0.6) [1]	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [2]	1 (0.6) [1]	2 (1.2) [3]

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」の有害事象を関連ありとして取り扱った。なお、治験薬との因果関係が欠測の場合は、関連ありとして取り扱った

再解析（5.3.5.4）Table 9.5.2

表 7-1　治験薬投与開始後に発現した有害事象［SP0969 試験（SS）］（続き）

器官別大分類 基本語	PBO 群 N=172			LCM 群 N=171		
	例数 (%) [件数]					
治験薬との因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計
神経系障害 (続き)						
複雑部分発作	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
注意力障害	1 (0.6) [2]	0	1 (0.6) [2]	1 (0.6) [1]	0	1 (0.6) [1]
嗜眠	1 (0.6) [1]	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	1 (0.6) [1]
失語症	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
協調運動異常	0	0	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.6) [1]
過眠症	0	0	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.6) [1]
企図振戦	0	0	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.6) [1]
片頭痛	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [2]	1 (0.6) [3]
部分発作	0	0	0	0	1 (0.6) [4]	1 (0.6) [4]
精神運動亢進	0	0	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.6) [1]
単純部分発作	0	0	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.6) [1]
失神	0	0	0	0	1 (0.6) [2]	1 (0.6) [2]
ジスキネジー	0	2 (1.2) [2]	2 (1.2) [2]	0	0	0
よだれ	1 (0.6) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	0
ジストニー	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	0
不全片麻痺	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	0

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」の有害事象を関連ありとして取り扱った。なお、治験薬との因果関係が欠測の場合は、関連ありとして取り扱った

再解析（5.3.5.4）Table 9.5.2

表 7-1　治験薬投与開始後に発現した有害事象［SP0969 試験（SS）］（続き）

器官別大分類 基本語	PBO 群 N=172			LCM 群 N=171		
	例数 (%) [件数]					
治験薬との因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計
神経系障害 (続き)						
精神的機能障害	1 (0.6) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	0
不全単麻痺	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	0
二次性全般化を伴う部分発作	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	0
精神運動機能障害	1 (0.6) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	0
群発発作	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	0
精神障害	7 (4.1) [16]	6 (3.5) [7]	12 (7.0) [23]	8 (4.7) [8]	8 (4.7) [9]	16 (9.4) [17]
不眠症	2 (1.2) [5]	0	2 (1.2) [5]	2 (1.2) [2]	3 (1.8) [3]	5 (2.9) [5]
自殺念慮	0	0	0	0	3 (1.8) [4]	3 (1.8) [4]
睡眠障害	2 (1.2) [2]	1 (0.6) [1]	3 (1.7) [3]	2 (1.2) [2]	0	2 (1.2) [2]
攻撃性	2 (1.2) [4]	0	2 (1.2) [4]	2 (1.2) [2]	0	2 (1.2) [2]
激越	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	1 (0.6) [1]
無感情	0	0	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.6) [1]
衝動制御障害	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
気分動揺	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
情動障害	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	2 (1.2) [2]	0	0	0
異常行動	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	0

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」の有害事象を関連ありとして取り扱った。なお、治験薬との因果関係が欠測の場合は、関連ありとして取り扱った

再解析（5.3.5.4）Table 9.5.2

表 7-1　治験薬投与開始後に発現した有害事象［SP0969 試験（SS）］（続き）

器官別大分類 基本語	PBO 群 N=172			LCM 群 N=171		
	例数 (%) [件数]					
治験薬との因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計
精神障害 (続き)						
不安	1 (0.6) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	0
注意欠陥多動性障害	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	0
小児期の感情障害	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	0
幻聴	1 (0.6) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	0
幻視	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	0
錯覚	1 (0.6) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	0
落ち着きのなさ	1 (0.6) [1]	0	1 (0.6) [1]	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	2 (1.2) [3]	2 (1.2) [3]
遺尿	0	0	0	0	1 (0.6) [2]	1 (0.6) [2]
ミクロアルブミン尿	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
生殖系および乳房障害	0	2 (1.2) [2]	2 (1.2) [2]	0	2 (1.2) [2]	2 (1.2) [2]
亀頭包皮炎	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
月経困難症	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
乳房腫瘤	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	0
不規則月経	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	0

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」の有害事象を関連ありとして取り扱った。なお、治験薬との因果関係が欠測の場合は、関連ありとして取り扱った

再解析（5.3.5.4）Table 9.5.2

表 7-1　治験薬投与開始後に発現した有害事象［SP0969 試験（SS）］（続き）

器官別大分類 基本語	PBO 群 N=172			LCM 群 N=171		
	例数 (%) [件数]					
治験薬との因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	8 (4.7) [14]	8 (4.7) [14]	2 (1.2) [2]	14 (8.2) [15]	16 (9.4) [17]
咳嗽	0	3 (1.7) [3]	3 (1.7) [3]	0	4 (2.3) [4]	4 (2.3) [4]
鼻出血	0	0	0	0	3 (1.8) [3]	3 (1.8) [3]
口腔咽頭痛	0	3 (1.7) [5]	3 (1.7) [5]	0	2 (1.2) [2]	2 (1.2) [2]
鼻漏	0	2 (1.2) [3]	2 (1.2) [3]	0	2 (1.2) [2]	2 (1.2) [2]
呼吸障害	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
呼吸困難	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
喉頭不快感	0	0	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.6) [1]
鼻閉	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
鼻閉塞	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
くしゃみ	0	0	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.6) [1]
咽頭紅斑	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.6) [4]	8 (4.7) [11]	9 (5.2) [15]	1 (0.6) [1]	10 (5.8) [11]	11 (6.4) [12]
発疹	1 (0.6) [4]	2 (1.2) [2]	3 (1.7) [6]	0	3 (1.8) [3]	3 (1.8) [3]
皮膚炎	0	2 (1.2) [2]	2 (1.2) [2]	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
水疱	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]

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」の有害事象を関連ありとして取り扱った。なお、治験薬との因果関係が欠測の場合は、関連ありとして取り扱った

再解析（5.3.5.4）Table 9.5.2

表 7-1　治験薬投与開始後に発現した有害事象［SP0969 試験（SS）］（続き）

器官別大分類 基本語	PBO 群 N=172			LCM 群 N=171		
	例数 (%) [件数]					
治験薬との因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計
皮膚および皮下組織障害 (続き)						
頭部粃糠疹	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
アトピー性皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
皮膚乾燥	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
多汗症	0	0	0	1 (0.6) [1]	0	1 (0.6) [1]
過角化	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
皮膚反応	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
蕁麻疹	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
ざ瘡	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	0
薬疹	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	0
湿疹	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	0
斑状皮疹	0	1 (0.6) [2]	1 (0.6) [2]	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	0
外科および内科処置	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
歯修復	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
食道－胃底部形成術	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]	0	0	0

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」の有害事象を関連ありとして取り扱った。なお、治験薬との因果関係が欠測の場合は、関連ありとして取り扱った

再解析（5.3.5.4）Table 9.5.2

表 7-1　治験薬投与開始後に発現した有害事象［SP0969 試験（SS）］（続き）

器官別大分類 基本語	PBO 群 N=172			LCM 群 N=171		
	例数 (%) [件数]					
治験薬との因果関係	あり	なし	合計	あり	なし	合計
血管障害	1 (0.6) [3]	0	1 (0.6) [3]	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
低血圧	0	0	0	0	1 (0.6) [1]	1 (0.6) [1]
起立性低血圧	1 (0.6) [3]	0	1 (0.6) [3]	0	0	0

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」の有害事象を関連ありとして取り扱った。なお、治験薬との因果関係が欠測の場合は、関連ありとして取り扱った

再解析（5.3.5.4）Table 9.5.2

付録 2. SP848 試験の全有害事象

表 7-2 全集団の治験薬投与開始後に発現した有害事象［SP848 試験（SS）］

器官別大分類 基本語	合計 N=137		
	例数 (%) [件数]		
治験薬との因果関係	あり	なし	合計
すべての有害事象	77 (56.2) [287]	125 (91.2) [1159]	135 (98.5) [1446]
血液およびリンパ系障害	1 (0.7) [1]	6 (4.4) [6]	6 (4.4) [7]
凝血異常	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
好酸球増加症	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
鉄欠乏性貧血	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
白血球減少症	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
小球性貧血	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
好中球減少症	1 (0.7) [1]	0	1 (0.7) [1]
血小板減少症	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
心臓障害	0	6 (4.4) [10]	6 (4.4) [10]
頻脈	0	3 (2.2) [5]	3 (2.2) [5]
洞性頻脈	0	2 (1.5) [3]	2 (1.5) [3]
徐脈	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
脚ブロック	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
耳および迷路障害	1 (0.7) [1]	6 (4.4) [6]	7 (5.1) [7]
回転性めまい	1 (0.7) [1]	3 (2.2) [3]	4 (2.9) [4]
耳痛	0	2 (1.5) [2]	2 (1.5) [2]
鼓膜穿孔	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
内分泌障害	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
成長ホルモン欠乏症	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
眼障害	19 (13.9) [28]	15 (10.9) [19]	29 (21.2) [47]
複視	7 (5.1) [11]	3 (2.2) [3]	9 (6.6) [14]
アレルギー性結膜炎	0	7 (5.1) [7]	7 (5.1) [7]
霧視	7 (5.1) [8]	0	7 (5.1) [8]
視力障害	5 (3.6) [7]	0	5 (3.6) [7]
眼運動障害	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	2 (1.5) [2]
羞明	0	2 (1.5) [2]	2 (1.5) [2]
眼瞼炎	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
結膜充血	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]

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」の有害事象を関連ありとして取り扱った。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 7-2　全集団の治験薬投与開始後に発現した有害事象［SP848 試験（SS）］（続き）

器官別大分類 基本語	合計 N=137		
	例数 (%) [件数]		
治験薬との因果関係	あり	なし	合計
眼障害 (続き)			
結膜炎	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
眼乾燥	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
動揺視	1 (0.7) [1]	0	1 (0.7) [1]
斜視	0	1 (0.7) [2]	1 (0.7) [2]
胃腸障害	19 (13.9) [49]	59 (43.1) [167]	69 (50.4) [216]
嘔吐	9 (6.6) [21]	24 (17.5) [58]	29 (21.2) [79]
下痢	2 (1.5) [4]	14 (10.2) [16]	16 (11.7) [20]
上腹部痛	3 (2.2) [3]	11 (8.0) [19]	14 (10.2) [22]
悪心	8 (5.8) [13]	5 (3.6) [6]	13 (9.5) [19]
便秘	3 (2.2) [3]	9 (6.6) [14]	12 (8.8) [17]
腹痛	2 (1.5) [2]	9 (6.6) [11]	11 (8.0) [13]
齲歯	0	5 (3.6) [6]	5 (3.6) [6]
流涎過多	1 (0.7) [1]	3 (2.2) [3]	4 (2.9) [4]
口内炎	0	3 (2.2) [3]	3 (2.2) [3]
腹部不快感	0	2 (1.5) [2]	2 (1.5) [2]
食中毒	0	2 (1.5) [2]	2 (1.5) [2]
胃炎	0	2 (1.5) [2]	2 (1.5) [2]
胃腸障害	0	2 (1.5) [4]	2 (1.5) [4]
歯肉増殖	0	2 (1.5) [2]	2 (1.5) [2]
舌痛	0	2 (1.5) [2]	2 (1.5) [2]
吐血	0	2 (1.5) [2]	2 (1.5) [2]
歯痛	0	2 (1.5) [6]	2 (1.5) [6]
腹部膨満	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
アフタ性口内炎	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
大腸炎	1 (0.7) [1]	0	1 (0.7) [1]
十二指腸炎	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
嚥下障害	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
胃腸の炎症	1 (0.7) [1]	0	1 (0.7) [1]
消化器痛	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
舌炎	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
マロリー・ワイス症候群	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]

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」の有害事象を関連ありとして取り扱った。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 7-2　全集団の治験薬投与開始後に発現した有害事象［SP848 試験（SS）］（続き）

器官別大分類 基本語	合計 N=137		
	例数 (%) [件数]		
治験薬との因果関係	あり	なし	合計
胃腸障害 (続き)			
レッチング	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
外傷性歯転位	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (8.0) [19]	41 (29.9) [60]	47 (34.3) [79]
発熱	0	28 (20.4) [37]	28 (20.4) [37]
疲労	9 (6.6) [14]	4 (2.9) [8]	13 (9.5) [22]
易刺激性	1 (0.7) [1]	4 (2.9) [5]	5 (3.6) [6]
末梢性浮腫	0	2 (1.5) [2]	2 (1.5) [2]
無力症	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
胸痛	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
悪寒	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
泣き	1 (0.7) [1]	0	1 (0.7) [1]
歩行障害	1 (0.7) [3]	0	1 (0.7) [3]
低体温	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
医療機器による疼痛	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
疼痛	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
口渇	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
潰瘍	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
肝胆道系障害	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
肝障害	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
免疫系障害	0	8 (5.8) [9]	8 (5.8) [9]
季節性アレルギー	0	5 (3.6) [5]	5 (3.6) [5]
動物アレルギー	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
薬物過敏症	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
食物アレルギー	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
過敏症	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
感染症および寄生虫症	2 (1.5) [3]	94 (68.6) [362]	94 (68.6) [365]
鼻咽頭炎	0	54 (39.4) [149]	54 (39.4) [149]
インフルエンザ	0	17 (12.4) [19]	17 (12.4) [19]
胃腸炎	1 (0.7) [1]	15 (10.9) [16]	16 (11.7) [17]
咽頭炎	0	15 (10.9) [16]	15 (10.9) [16]
上気道感染	0	13 (9.5) [25]	13 (9.5) [25]

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」の有害事象を関連ありとして取り扱った。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 7-2　全集団の治験薬投与開始後に発現した有害事象［SP848 試験（SS）］（続き）

器官別大分類 基本語	合計 N=137		
	例数 (%) [件数]		
治験薬との因果関係	あり	なし	合計
感染症および寄生虫症 (続き)			
ウイルス感染	0	9 (6.6) [14]	9 (6.6) [14]
ウイルス性胃腸炎	2 (1.5) [2]	6 (4.4) [7]	8 (5.8) [9]
気管支炎	0	7 (5.1) [12]	7 (5.1) [12]
副鼻腔炎	0	7 (5.1) [7]	7 (5.1) [7]
耳感染	0	6 (4.4) [6]	6 (4.4) [6]
扁桃炎	0	6 (4.4) [7]	6 (4.4) [7]
中耳炎	0	4 (2.9) [5]	4 (2.9) [5]
尿路感染	0	4 (2.9) [4]	4 (2.9) [4]
ウイルス性上気道感染	0	4 (2.9) [4]	4 (2.9) [4]
麦粒腫	0	3 (2.2) [3]	3 (2.2) [3]
気道感染	0	3 (2.2) [3]	3 (2.2) [3]
鼻炎	0	3 (2.2) [8]	3 (2.2) [8]
β溶血性レンサ球菌感染	0	2 (1.5) [3]	2 (1.5) [3]
カテーテル留置部位感染	0	2 (1.5) [2]	2 (1.5) [2]
伝染性紅斑	0	2 (1.5) [2]	2 (1.5) [2]
帯状疱疹	0	2 (1.5) [2]	2 (1.5) [2]
膿痂疹	0	2 (1.5) [2]	2 (1.5) [2]
外耳炎	0	2 (1.5) [2]	2 (1.5) [2]
レンサ球菌性咽頭炎	0	2 (1.5) [4]	2 (1.5) [4]
咽頭扁桃炎	0	2 (1.5) [4]	2 (1.5) [4]
肺炎	0	2 (1.5) [2]	2 (1.5) [2]
ウイルス性咽頭炎	0	2 (1.5) [2]	2 (1.5) [2]
ダニ皮膚炎	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
アデノウイルス性上気道感染	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
蜂巣炎	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
細菌性結膜炎	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
眼感染	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
真菌感染	0	1 (0.7) [6]	1 (0.7) [6]
肛径部膿瘍	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
手足口病	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
寄生虫感染	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]

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」の有害事象を関連ありとして取り扱った。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 7-2　全集団の治験薬投与開始後に発現した有害事象［SP848 試験（SS）］（続き）

器官別大分類 基本語	合計 N=137		
	例数 (%) [件数]		
治験薬との因果関係	あり	なし	合計
感染症および寄生虫症 (続き)			
喉頭炎	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
シラミ寄生	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
乳様突起炎	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
伝染性軟属腫	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
マイコプラズマ感染	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
爪真菌症	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
精巣炎	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
歯周炎	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
ウイルス性気道感染	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
猩紅熱	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
レンサ球菌感染	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
白癬感染	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
足部白癬	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
歯膿瘍	0	1 (0.7) [2]	1 (0.7) [2]
真菌性尿路感染	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
外陰部腟カンジダ症	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
トリコモナス性外陰部腟炎	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
傷害、中毒および処置合併症	7 (5.1) [7]	42 (30.7) [86]	44 (32.1) [93]
挫傷	0	13 (9.5) [27]	13 (9.5) [27]
裂傷	1 (0.7) [1]	6 (4.4) [8]	7 (5.1) [9]
擦過傷	0	5 (3.6) [5]	5 (3.6) [5]
靭帯捻挫	0	4 (2.9) [4]	4 (2.9) [4]
節足動物咬傷	0	3 (2.2) [3]	3 (2.2) [3]
各種物質毒性	3 (2.2) [3]	0	3 (2.2) [3]
頭蓋脳損傷	0	2 (1.5) [2]	2 (1.5) [2]
顔面損傷	0	2 (1.5) [2]	2 (1.5) [2]
頭部損傷	0	2 (1.5) [2]	2 (1.5) [2]
口唇損傷	0	2 (1.5) [2]	2 (1.5) [2]
眼窩周囲挫傷	0	2 (1.5) [2]	2 (1.5) [2]
処置による疼痛	0	2 (1.5) [2]	2 (1.5) [2]
瘢痕	0	2 (1.5) [2]	2 (1.5) [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」の有害事象を関連ありとして取り扱った。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 7-2　全集団の治験薬投与開始後に発現した有害事象［SP848 試験（SS）］（続き）

器官別大分類 基本語	合計 N=137		
	例数 (%) [件数]		
治験薬との因果関係	あり	なし	合計
傷害、中毒および処置合併症 (続き)			
熱傷	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	2 (1.5) [2]
上肢骨折	0	2 (1.5) [2]	2 (1.5) [2]
偶発的過量投与	1 (0.7) [1]	0	1 (0.7) [1]
動物咬傷	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
節足動物刺傷	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
凍瘡	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
脳振盪	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
転倒	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
前腕骨折	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
異物誤嚥	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
手骨折	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
熱疲労	1 (0.7) [1]	0	1 (0.7) [1]
熱射病	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
上腕骨骨折	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
顎の骨折	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
肉離れ	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
交通事故	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
引っかき傷	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
皮膚損傷	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
皮膚創傷	0	1 (0.7) [2]	1 (0.7) [2]
皮下血腫	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
歯牙損傷	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
外陰腟損傷	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
創傷	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
手首関節骨折	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
臨床検査	7 (5.1) [11]	19 (13.9) [35]	24 (17.5) [46]
好中球数減少	1 (0.7) [1]	3 (2.2) [4]	4 (2.9) [5]
血中トリグリセリド増加	1 (0.7) [1]	2 (1.5) [3]	3 (2.2) [4]
体重減少	1 (0.7) [1]	2 (1.5) [2]	3 (2.2) [3]
血圧上昇	0	2 (1.5) [2]	2 (1.5) [2]
血中テストステロン減少	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	2 (1.5) [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」の有害事象を関連ありとして取り扱った。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 7-2　全集団の治験薬投与開始後に発現した有害事象［SP848 試験（SS）］（続き）

器官別大分類 基本語	合計 N=137		
	例数 (%) [件数]		
治験薬との因果関係	あり	なし	合計
臨床検査 (続き)			
トリヨードチロニン減少	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	2 (1.5) [2]
白血球数減少	0	2 (1.5) [3]	2 (1.5) [3]
尿中白血球陽性	0	2 (1.5) [2]	2 (1.5) [2]
アンモニア増加	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
細菌検査	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
血中コレステロール減少	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
血中黄体形成ホルモン減少	1 (0.7) [1]	0	1 (0.7) [1]
血中ナトリウム増加	1 (0.7) [1]	0	1 (0.7) [1]
血中テストステロン増加	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
血中尿酸増加	1 (0.7) [1]	0	1 (0.7) [1]
薬物濃度増加	1 (0.7) [1]	0	1 (0.7) [1]
心電図異常	1 (0.7) [1]	0	1 (0.7) [1]
好酸球数増加	0	1 (0.7) [2]	1 (0.7) [2]
全血球数異常	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
グリコヘモグロビン増加	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
脂質増加	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
代謝機能検査異常	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
血小板数減少	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
レンサ球菌検査陽性	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
遊離トリヨードチロニン減少	1 (0.7) [1]	0	1 (0.7) [1]
尿沈渣陽性	0	1 (0.7) [2]	1 (0.7) [2]
体重増加	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
尿中白血球	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
代謝および栄養障害	9 (6.6) [9]	21 (15.3) [27]	28 (20.4) [36]
食欲減退	6 (4.4) [6]	10 (7.3) [11]	15 (10.9) [17]
脱水	1 (0.7) [1]	6 (4.4) [6]	7 (5.1) [7]
低カリウム血症	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [2]	2 (1.5) [3]
食欲亢進	0	2 (1.5) [2]	2 (1.5) [2]
肥満	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	2 (1.5) [2]
耐糖能障害	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]

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」の有害事象を関連ありとして取り扱った。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 7-2　全集団の治験薬投与開始後に発現した有害事象［SP848 試験（SS）］（続き）

器官別大分類 基本語	合計 N=137		
	例数 (%) [件数]		
治験薬との因果関係	あり	なし	合計
代謝および栄養障害 (続き)			
高アンモニア血症	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
高脂血症	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
栄養障害	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
過体重	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
筋骨格系および結合組織障害	0	17 (12.4) [22]	17 (12.4) [22]
関節痛	0	5 (3.6) [6]	5 (3.6) [6]
背部痛	0	3 (2.2) [3]	3 (2.2) [3]
筋骨格痛	0	2 (1.5) [2]	2 (1.5) [2]
四肢痛	0	2 (1.5) [2]	2 (1.5) [2]
アレルギー性関節炎	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
肋軟骨炎	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
筋固縮	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
筋痙縮	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
筋肉痛	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
頚部痛	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
骨端症	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
側弯症	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
斜頚	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	4 (2.9) [4]	4 (2.9) [4]
ローグレード星細胞腫	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
脂肪腫	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
メラノサイト性母斑	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
皮膚乳頭腫	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
神経系障害	59 (43.1) [127]	62 (45.3) [154]	90 (65.7) [281]
浮動性めまい	28 (20.4) [50]	12 (8.8) [17]	39 (28.5) [67]
傾眠	27 (19.7) [35]	14 (10.2) [16]	33 (24.1) [51]
頭痛	2 (1.5) [2]	20 (14.6) [55]	22 (16.1) [57]
痙攣	4 (2.9) [4]	15 (10.9) [17]	17 (12.4) [21]
振戦	11 (8.0) [12]	2 (1.5) [2]	12 (8.8) [14]
嗜眠	5 (3.6) [6]	3 (2.2) [4]	8 (5.8) [10]

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」の有害事象を関連ありとして取り扱った。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 7-2　全集団の治験薬投与開始後に発現した有害事象［SP848 試験（SS）］（続き）

器官別大分類 基本語	合計 N=137		
	例数 (%) [件数]		
治験薬との因果関係	あり	なし	合計
神経系障害 (続き)			
眼振	5 (3.6) [6]	3 (2.2) [3]	7 (5.1) [9]
てんかん重積状態	1 (0.7) [1]	5 (3.6) [9]	6 (4.4) [10]
平衡障害	3 (2.2) [3]	1 (0.7) [1]	4 (2.9) [4]
構語障害	4 (2.9) [4]	0	4 (2.9) [4]
てんかん	0	3 (2.2) [3]	3 (2.2) [3]
二次性全般化を伴う部分発作	0	3 (2.2) [3]	3 (2.2) [3]
記憶障害	0	2 (1.5) [2]	2 (1.5) [2]
片頭痛	0	2 (1.5) [2]	2 (1.5) [2]
神経毒性	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	2 (1.5) [2]
錯感覚	0	2 (1.5) [2]	2 (1.5) [2]
群発発作	0	2 (1.5) [3]	2 (1.5) [3]
単純部分発作	0	2 (1.5) [2]	2 (1.5) [2]
間代	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
不器用	1 (0.7) [1]	0	1 (0.7) [1]
複雑部分発作	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
頭蓋内出血	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
不全片麻痺	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
過眠症	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
感覚鈍麻	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
神経痛	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
部分発作	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
失神寸前の状態	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
精神運動亢進	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
鎮静	1 (0.7) [1]	0	1 (0.7) [1]
失神	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
刺激無反応	1 (0.7) [1]	0	1 (0.7) [1]
第 7 脳神経麻痺	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
精神障害	16 (11.7) [19]	20 (14.6) [34]	30 (21.9) [53]
異常行動	6 (4.4) [6]	2 (1.5) [2]	7 (5.1) [8]
怒り	0	3 (2.2) [3]	3 (2.2) [3]
不安	1 (0.7) [1]	2 (1.5) [2]	3 (2.2) [3]

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」の有害事象を関連ありとして取り扱った。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 7-2　全集団の治験薬投与開始後に発現した有害事象［SP848 試験（SS）］（続き）

器官別大分類 基本語	合計 N=137		
	例数 (%) [件数]		
治験薬との因果関係	あり	なし	合計
精神障害 (続き)			
精神状態変化	1 (0.7) [1]	2 (1.5) [4]	3 (2.2) [5]
錯乱状態	2 (1.5) [2]	0	2 (1.5) [2]
ディスフェミア	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	2 (1.5) [2]
不眠症	0	2 (1.5) [4]	2 (1.5) [4]
悪夢	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]	2 (1.5) [2]
感情不安定	1 (0.7) [1]	0	1 (0.7) [1]
感情障害	0	1 (0.7) [2]	1 (0.7) [2]
攻撃性	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
激越	1 (0.7) [2]	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [3]
不安障害	0	1 (0.7) [2]	1 (0.7) [2]
注意欠陥多動性障害	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
注意喚起行動	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
自閉症スペクトラム障害	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
双極 1 型障害	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
抑うつ気分	1 (0.7) [1]	0	1 (0.7) [1]
うつ病	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
幻聴	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
衝動制御障害	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
気分変化	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
気分動揺	1 (0.7) [1]	0	1 (0.7) [1]
人格変化	1 (0.7) [1]	0	1 (0.7) [1]
心身症	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
睡眠障害	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
睡眠時驚愕	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
精神活動過多	1 (0.7) [1]	0	1 (0.7) [1]
腎および尿路障害	0	5 (3.6) [7]	5 (3.6) [7]
排尿困難	0	2 (1.5) [2]	2 (1.5) [2]
失禁	0	2 (1.5) [2]	2 (1.5) [2]
血尿	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
腎結石症	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
蛋白尿	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]

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」の有害事象を関連ありとして取り扱った。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 7-2　全集団の治験薬投与開始後に発現した有害事象［SP848 試験（SS）］（続き）

器官別大分類 基本語	合計 N=137		
	例数 (%) [件数]		
治験薬との因果関係	あり	なし	合計
生殖系および乳房障害	0	6 (4.4) [16]	6 (4.4) [16]
月経困難症	0	2 (1.5) [11]	2 (1.5) [11]
無月経	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
両側性乳房蕾	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
勃起不全	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
卵巣嚢胞	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
精巣痛	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (2.2) [5]	38 (27.7) [68]	39 (28.5) [73]
咳嗽	0	12 (8.8) [16]	12 (8.8) [16]
口腔咽頭痛	0	7 (5.1) [10]	7 (5.1) [10]
鼻出血	0	6 (4.4) [9]	6 (4.4) [9]
上気道の炎症	0	6 (4.4) [7]	6 (4.4) [7]
鼻漏	0	5 (3.6) [5]	5 (3.6) [5]
鼻閉	0	3 (2.2) [4]	3 (2.2) [4]
喘息	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [2]	2 (1.5) [3]
呼吸困難	0	2 (1.5) [2]	2 (1.5) [2]
アレルギー性鼻炎	0	2 (1.5) [2]	2 (1.5) [2]
息詰まり	1 (0.7) [1]	0	1 (0.7) [1]
しゃっくり	1 (0.7) [1]	0	1 (0.7) [1]
低酸素症	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
鼻閉塞	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
咽頭紅斑	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
誤嚥性肺炎	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
気道うっ血	1 (0.7) [2]	0	1 (0.7) [2]
季節性鼻炎	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
副鼻腔うっ血	0	1 (0.7) [2]	1 (0.7) [2]
睡眠時無呼吸症候群	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
喀痰増加	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
上気道うっ血	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
喘鳴	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
皮膚および皮下組織障害	5 (3.6) [5]	36 (26.3) [61]	40 (29.2) [66]
湿疹	0	12 (8.8) [20]	12 (8.8) [20]

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」の有害事象を関連ありとして取り扱った。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 7-2　全集団の治験薬投与開始後に発現した有害事象［SP848 試験（SS）］（続き）

器官別大分類 基本語	合計 N=137		
	例数 (%) [件数]		
治験薬との因果関係	あり	なし	合計
皮膚および皮下組織障害 (続き)			
発疹	1 (0.7) [1]	8 (5.8) [10]	9 (6.6) [11]
そう痒症	1 (0.7) [1]	4 (2.9) [4]	5 (3.6) [5]
ざ瘡	1 (0.7) [1]	3 (2.2) [4]	4 (2.9) [5]
蕁麻疹	0	3 (2.2) [3]	3 (2.2) [3]
おむつ皮膚炎	0	2 (1.5) [2]	2 (1.5) [2]
嵌入爪	0	2 (1.5) [2]	2 (1.5) [2]
黒色表皮腫	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
脱毛症	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
円形脱毛症	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
冷汗	1 (0.7) [1]	0	1 (0.7) [1]
皮膚嚢腫	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
アトピー性皮膚炎	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
皮膚乾燥	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
多汗症	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
多毛症	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
乏汗症	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
汗疹	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
光線過敏性反応	1 (0.7) [1]	0	1 (0.7) [1]
紅斑性皮疹	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
猩紅熱様発疹	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
皮膚病変	0	1 (0.7) [3]	1 (0.7) [3]
社会環境	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
教育問題	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
外科および内科処置	0	2 (1.5) [2]	2 (1.5) [2]
胃瘻管除去	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
縫合	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
血管障害	3 (2.2) [3]	1 (0.7) [1]	4 (2.9) [4]
蒼白	2 (1.5) [2]	0	2 (1.5) [2]
動脈硬化症	0	1 (0.7) [1]	1 (0.7) [1]
潮紅	1 (0.7) [1]	0	1 (0.7) [1]

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」の有害事象を関連ありとして取り扱った。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

付録 3. SP847 試験の全有害事象

表 7-3 治験薬投与開始後に発現した有害事象［SP847 試験（SS）］

器官別大分類 基本語	4～17 歳の合計 N=32		
	例数 (%) [件数]		
治験薬との因果関係	あり	なし	合計
すべての有害事象	22 (68.8) [55]	6 (18.8) [63]	28 (87.5) [118]
眼障害	3 (9.4) [3]	3 (9.4) [3]	6 (18.8) [6]
結膜炎	0	1 (3.1) [1]	1 (3.1) [1]
眼精疲労	0	1 (3.1) [1]	1 (3.1) [1]
失明	1 (3.1) [1]	0	1 (3.1) [1]
複視	1 (3.1) [1]	0	1 (3.1) [1]
眼部腫脹	0	1 (3.1) [1]	1 (3.1) [1]
霧視	1 (3.1) [1]	0	1 (3.1) [1]
胃腸障害	8 (25.0) [13]	6 (18.8) [13]	14 (43.8) [26]
嘔吐	5 (15.6) [5]	4 (12.5) [4]	9 (28.1) [9]
下痢	2 (6.3) [2]	3 (9.4) [6]	5 (15.6) [8]
便秘	1 (3.1) [1]	1 (3.1) [1]	2 (6.3) [2]
腹痛	0	1 (3.1) [1]	1 (3.1) [1]
悪心	2 (6.3) [2]	0	2 (6.3) [2]
上腹部痛	1 (3.1) [1]	0	1 (3.1) [1]
口内乾燥	1 (3.1) [1]	0	1 (3.1) [1]
胃腸の炎症	0	1 (3.1) [1]	1 (3.1) [1]
口唇乾燥	1 (3.1) [1]	0	1 (3.1) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (15.6) [5]	4 (12.5) [8]	9 (28.1) [13]
易刺激性	2 (6.3) [2]	0	2 (6.3) [2]
発熱	0	3 (9.4) [4]	3 (9.4) [4]
歩行障害	3 (9.4) [3]	0	3 (9.4) [3]
悪寒	0	1 (3.1) [2]	1 (3.1) [2]
発育遅延	0	1 (3.1) [1]	1 (3.1) [1]
疼痛	0	1 (3.1) [1]	1 (3.1) [1]
感染症および寄生虫症	0	9 (28.1) [14]	9 (28.1) [14]
中耳炎	0	3 (9.4) [3]	3 (9.4) [3]
上気道感染	0	1 (3.1) [1]	1 (3.1) [1]

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」の有害事象を関連ありとして取り扱った。なお、治験薬との因果関係が欠測の場合は、関連ありとして取り扱った

SP847 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 9.15.1

表 7-3　治験薬投与開始後に発現した有害事象［SP847 試験（SS）］（続き）

器官別大分類 基本語	4～17 歳の合計 N=32		
	例数 (%) [件数]		
治験薬との因果関係	あり	なし	合計
感染症および寄生虫症 (続き)			
ウイルス感染	0	2 (6.3) [3]	2 (6.3) [3]
カンジダ感染	0	1 (3.1) [1]	1 (3.1) [1]
ウイルス性胃腸炎	0	1 (3.1) [1]	1 (3.1) [1]
インフルエンザ	0	1 (3.1) [2]	1 (3.1) [2]
肺炎	0	1 (3.1) [1]	1 (3.1) [1]
副鼻腔炎	0	1 (3.1) [1]	1 (3.1) [1]
ウイルス性上気道感染	0	1 (3.1) [1]	1 (3.1) [1]
傷害、中毒および処置合併症	2 (6.3) [3]	2 (6.3) [2]	4 (12.5) [5]
裂傷	1 (3.1) [1]	1 (3.1) [1]	2 (6.3) [2]
節足動物咬傷	0	1 (3.1) [1]	1 (3.1) [1]
転倒	1 (3.1) [1]	0	1 (3.1) [1]
各種物質毒性	1 (3.1) [1]	0	1 (3.1) [1]
臨床検査	2 (6.3) [2]	2 (6.3) [3]	4 (12.5) [5]
血中コレステロール増加	0	1 (3.1) [1]	1 (3.1) [1]
好酸球数増加	0	1 (3.1) [1]	1 (3.1) [1]
尿蛋白	1 (3.1) [1]	0	1 (3.1) [1]
トリヨードチロニン減少	0	1 (3.1) [1]	1 (3.1) [1]
体重減少	1 (3.1) [1]	0	1 (3.1) [1]
代謝および栄養障害	1 (3.1) [1]	0	1 (3.1) [1]
食欲減退	1 (3.1) [1]	0	1 (3.1) [1]
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (3.1) [1]	1 (3.1) [1]
開口障害	0	1 (3.1) [1]	1 (3.1) [1]
神経系障害	13 (40.6) [20]	4 (12.5) [9]	17 (53.1) [29]
傾眠	2 (6.3) [2]	2 (6.3) [2]	4 (12.5) [4]
浮動性めまい	5 (15.6) [6]	0	5 (15.6) [6]
平衡障害	2 (6.3) [3]	1 (3.1) [1]	3 (9.4) [4]
てんかん重積状態	1 (3.1) [1]	0	1 (3.1) [1]
頭痛	1 (3.1) [1]	1 (3.1) [1]	2 (6.3) [2]
嗜眠	2 (6.3) [2]	0	2 (6.3) [2]
振戦	0	2 (6.3) [2]	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」の有害事象を関連ありとして取り扱った。なお、治験薬との因果関係が欠測の場合は、関連ありとして取り扱った

SP847 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 9.15.1

表 7-3 治験薬投与開始後に発現した有害事象［SP847 試験（SS）］（続き）

器官別大分類 基本語	4～17 歳の合計 N=32		
	例数 (%) [件数]		
治験薬との因果関係	あり	なし	合計
神経系障害 (続き)			
運動失調	1 (3.1) [1]	0	1 (3.1) [1]
協調運動異常	0	1 (3.1) [1]	1 (3.1) [1]
よだれ	1 (3.1) [1]	0	1 (3.1) [1]
感覚鈍麻	0	1 (3.1) [1]	1 (3.1) [1]
発作後状態	0	1 (3.1) [1]	1 (3.1) [1]
精神運動亢進	1 (3.1) [1]	0	1 (3.1) [1]
鎮静	1 (3.1) [2]	0	1 (3.1) [2]
精神障害	5 (15.6) [7]	1 (3.1) [1]	6 (18.8) [8]
感情不安定	1 (3.1) [1]	0	1 (3.1) [1]
攻撃性	1 (3.1) [2]	0	1 (3.1) [2]
激越	1 (3.1) [2]	0	1 (3.1) [2]
不眠症	0	1 (3.1) [1]	1 (3.1) [1]
精神状態変化	1 (3.1) [1]	0	1 (3.1) [1]
精神運動制止遅滞	1 (3.1) [1]	0	1 (3.1) [1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	3 (9.4) [4]	3 (9.4) [4]
喘息	0	1 (3.1) [1]	1 (3.1) [1]
鼻出血	0	1 (3.1) [1]	1 (3.1) [1]
鼻閉	0	1 (3.1) [1]	1 (3.1) [1]
口腔咽頭痛	0	1 (3.1) [1]	1 (3.1) [1]
皮膚および皮下組織障害	1 (3.1) [1]	5 (15.6) [5]	6 (18.8) [6]
発疹	1 (3.1) [1]	2 (6.3) [2]	3 (9.4) [3]
アレルギー性皮膚炎	0	1 (3.1) [1]	1 (3.1) [1]
丘疹	0	1 (3.1) [1]	1 (3.1) [1]
丘疹性皮疹	0	1 (3.1) [1]	1 (3.1) [1]

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」の有害事象を関連ありとして取り扱った。なお、治験薬との因果関係が欠測の場合は、関連ありとして取り扱った

SP847 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 9.15.1

付録 4. SP0969 試験の重篤な有害事象一覧

表 7-4　治験薬投与開始後に発現した重篤な有害事象一覧［SP0969 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
PBO 群										
[redacted]	M/12/W/61.3	ラモトリギン	便秘	NA	116	6	高度	投薬中断	回復	関連なし
			嘔吐	NA	116	6	高度	投薬中断	回復	関連なし
			嘔吐	NA	123	15	高度	投薬中止	回復	関連なし
			腹痛	NA	+16	13	高度	NA	回復	関連なし
			背部痛	NA	+16	13	高度	NA	回復	関連なし
[redacted]	F/4/A/30.0	レベチラセタム、オクスカルバゼピン、バルプロ酸ナトリウム	尿路感染	NA	126	5	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	F/9/A/19.7	クロナゼパム、フェニトイン、トピラマート	ジストニー	NA	77	18	中等度	投薬中止	回復	関連なし
			斑状丘疹状皮疹	NA	+11	2	軽度	NA	回復	関連なし
[redacted]	F/8/A/23.3	カルバマゼピン、クロナゼパム、レベチラセタム	胃腸炎	NA	131	2	高度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	M/14/A/71.8	クロバザム、トピラマート	痙攣	NA	82	2	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	M/15/W/50.0	ラモトリギン、バルプロ酸	気道感染	NA	86	14	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	M/7/W/25.0	バルプロ酸	痙攣	NA	152	1	高度	用量変更なし	回復	関連なし

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

事象名：MedDRA ver. 16.1

注：併用抗てんかん薬は、各被験者の重篤な有害事象の発現時に投与していたすべての薬剤を記載した

a)　M：男性、F：女性

b)　本治験の第 1 回来院時の年齢及び体重

c)　W：白人、A：アジア人、O：その他

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

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Listing 2.8.2、Listing 7.4、13 項

表 7-4　治験薬投与開始後に発現した重篤な有害事象一覧［SP0969 試験（SS）］（続き）

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
PBO 群（続き）										
[redacted]	F/8/W/30.0	カルバマゼピン、バルプロ酸、ジアゼパム	痙攣	NA	11	2	高度	用量変更なし	回復	関連なし
			腹痛	NA	73	8	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
			小児期の感情障害	NA	78	31	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
			脱水	NA	133	2	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	M/10/W/37.0	カルバマゼピン、トピラマート	肝炎	NA	1	継続中	中等度	投薬中止	軽快	関連なし
[redacted]	F/7/W/12.6	Ergenyl chrono、ラモトリギン、レベチラセタム	術後呼吸窮迫	NA	64	3	高度	投薬中断	回復	関連なし
			肺炎	NA	132	5	高度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	M/10/W/40.9	カルバマゼピン、ラモトリギン、トピラマート	痙攣	NA	12	2	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
			痙攣	NA	135	2	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	M/5/W/24.9	レベチラセタム、バルプロ酸	扁桃炎	NA	31	15	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	M/7/W/24.0	クロナゼパム、トピラマート	肺炎	NA	60	11	中等度	用量変更なし	回復	関連なし

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

事象名：MedDRA ver. 16.1

注：併用抗てんかん薬は、各被験者の重篤な有害事象の発現時に投与していたすべての薬剤を記載した

a)　M：男性、F：女性

b)　本治験の第 1 回来院時の年齢及び体重

c)　W：白人、A：アジア人、O：その他

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

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Listing 2.8.2、Listing 7.4、13 項

表 7-4　治験薬投与開始後に発現した重篤な有害事象一覧［SP0969 試験（SS）］（続き）

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
LCM 群										
[redacted]	F/4/O/16.0	クロバザム、レベチラセタム、オクスカルバゼピン	尿路感染	12	76	7	軽度	投薬中断	回復	関連なし
[redacted]	F/13/A/55.7	レベチラセタム、オクスカルバゼピン、トピラマート	失神	5.5	36	12	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
			失神	NA	+6	1	軽度	NA	回復	関連なし
[redacted]	M/12/A/60.0	クロナゼパム、レベチラセタム、バルプロ酸ナトリウム	気管支肺炎	6.7	132	5	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	F/5/A/15.5	トピラマート、バルプロ酸ナトリウム	デング熱	8	121	10	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	F/12/W/60.6	レベチラセタム、プレガバリン	痙攣	6.5	25	2	高度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	F/4/W/15.0	ラモトリギン、ニトラゼパム、トピラマート	胃腸の炎症	12	40	7	高度	用量変更なし	回復	関連なし
			気管支炎	12	40	7	高度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	F/12/W/31.0	カルバマゼピン、Ergenyl chrono、レベチラセタム	嘔吐	6	128	2	中等度	用量変更なし	回復	関連あり
[redacted]	M/8/O/40.5	レベチラセタム、バルプロ酸マグネシウム	徐脈	8	30	28	軽度	用量変更なし	回復	関連なし

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

事象名：MedDRA ver. 16.1

注：併用抗てんかん薬は、各被験者の重篤な有害事象の発現時に投与していたすべての薬剤を記載した

a)　M：男性、F：女性

b)　本治験の第 1 回来院時の年齢及び体重

c)　W：白人、A：アジア人、O：その他

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

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Listing 2.8.2、Listing 7.4、13 項

表 7-4　治験薬投与開始後に発現した重篤な有害事象一覧［SP0969 試験（SS）］（続き）

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
LCM 群（続き）										
[redacted]	M/15/W/87.5	ラモトリギン、オクスカルバゼピン、バルプロ酸	部分発作	1.2	9	5	高度	用量変更なし	回復	関連なし
			部分発作	3.5	28	5	高度	用量変更なし	回復	関連なし
			部分発作	3.5	58	16	高度	用量変更なし	回復	関連なし
			部分発作	3.5	80	6	高度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	F/4/W/17.4	レベチラセタム、オクスカルバゼピン、バルプロ酸ナトリウム	脱水	12	68	2	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
			脱水	12	135	2	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	F/6/W/27.0	レベチラセタム、バルプロ酸	痙攣	12	81	1	中等度	用量変更なし	回復	関連なし

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

事象名：MedDRA ver. 16.1

注：併用抗てんかん薬は、各被験者の重篤な有害事象の発現時に投与していたすべての薬剤を記載した

a)　M：男性、F：女性

b)　本治験の第 1 回来院時の年齢及び体重

c)　W：白人、A：アジア人、O：その他

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

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Listing 2.8.2、Listing 7.4、13 項

付録 5.　SP848 試験の重篤な有害事象一覧

表 7-5　治験薬投与開始後に発現した重篤な有害事象一覧［SP848 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/15.20/B/46.5	クロナゼパム、クロニジン、ラモトリギン、トピラマート、バルプロ酸	脱水	8.6	24	4	高度	用量変更なし	回復	関連なし
			痙攣	8.6	24	4	高度	用量変更なし	回復	関連なし
			精神状態変化	8.6	24	4	高度	用量変更なし	回復	関連なし
			精神状態変化	4.3	62	6	高度	用量変更なし	回復	関連なし
			高アンモニア血症	NA	+2	21	高度	NA	回復	関連なし
[redacted]	F/7.90/B/13.9	ジアゼパム、レベチラセタム、トピラマート、クロナゼパム	てんかん重積状態	不明	204	1	高度	用量変更なし	回復	関連なし
			痙攣	不明	558	1	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	M/13.50/W/41.4	クロナゼパム、ジアゼパム、トピラマート	痙攣	12	125	5	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
			精神状態変化	12	125	5	中等度	減量	回復	関連あり
			てんかん重積状態	12	237	2	高度	用量変更なし	回復	関連なし

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

注：併用抗てんかん薬は、各被験者の重篤な有害事象の発現時に投与していたすべての薬剤を記載した

a)　M：男性、F：女性

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、A：アジア人、O：その他

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

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 2.1.1、Listing 2.7.2、Listing 2.8.2、Listing 7.4、13 項

表 7-5　治験薬投与開始後に発現した重篤な有害事象一覧［SP848 試験（SS）］（続き）

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/11.50/W/48.1	レベチラセタム、ロラゼパム、トピラマート、クロバザム	体重減少	8	517	218	軽度	用量変更なし	回復	関連なし
			嘔吐	8	519	7	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
			精神状態変化	8	519	7	軽度	用量変更なし	回復	関連なし
			胃腸炎	8	519	8	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
			神経毒性	8	523	66	高度	減量	回復	関連なし
			第 7 脳神経麻痺	8	536	3	軽度	用量変更なし	回復	関連なし
			嘔吐	8	536	5	軽度	用量変更なし	回復	関連なし
			精神状態変化	8	538	3	軽度	用量変更なし	回復	関連なし
			中耳炎	8	538	29	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
			吐血	8	556	2	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
			マロリー・ワイス症候群	8	559	1	中等度	用量変更なし	回復	関連なし

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

注：併用抗てんかん薬は、各被験者の重篤な有害事象の発現時に投与していたすべての薬剤を記載した

a)　M：男性、F：女性

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、A：アジア人、O：その他

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

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 2.1.1、Listing 2.7.2、Listing 2.8.2、Listing 7.4、13 項

表 7-5　治験薬投与開始後に発現した重篤な有害事象一覧［SP848 試験（SS）］（続き）

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]（続き）			腹痛	4	598	11	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
			便秘	4	598	11	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
			激越	4	622	7	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
			栄養障害	4	622	113	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
			下痢	4	691	4	軽度	用量変更なし	回復	関連なし
			痙攣	4	691	5	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
			傾眠	4	691	5	軽度	用量変更なし	回復	関連なし
			尿路感染	NA	+1	7	高度	NA	回復	関連なし
			低体温	NA	+5	3	軽度	NA	回復	関連なし
			嗜眠	NA	+5	11	軽度	NA	回復	関連なし
			低酸素症	NA	+5	11	軽度	NA	回復	関連なし
			誤嚥性肺炎	NA	+5	16	軽度	NA	回復	関連なし

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

注：併用抗てんかん薬は、各被験者の重篤な有害事象の発現時に投与していたすべての薬剤を記載した

a)　M：男性、F：女性

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、A：アジア人、O：その他

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

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 2.1.1、Listing 2.7.2、Listing 2.8.2、Listing 7.4、13 項

表 7-5　治験薬投与開始後に発現した重篤な有害事象一覧［SP848 試験（SS）］（続き）

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/6.20/W/26.8	ジアゼパム、ガバペンチン、トピラマート、レベチラセタム	痙攣	12	289	2	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
			痙攣	12	338	2	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	F/10.80/W/24.0	レベチラセタム	痙攣	12	246	2	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	M/10.30/B/30.8	バルプロ酸セミナトリウム、ゾニサミド、クロナゼパム	感情障害	10.8	205	12	軽度	用量変更なし	回復	関連なし
			不安障害	10.8	205	12	軽度	用量変更なし	回復	関連なし
			感情障害	10.3	257	19	軽度	用量変更なし	回復	関連なし
			不安障害	10.3	257	19	軽度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	M/9.10/W/26.9	ジアゼパム、ラモトリギン、レベチラセタム、バルプロ酸	頭痛	11.1	18	69	中等度	NA	回復	関連なし
[redacted]	F/16.80/W/47.5	ラモトリギン、レベチラセタム	てんかん重積状態	13	88	2	高度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	F/16.80/W/33.0	クロラゼプ酸二カリウム、ジアゼパム、ラモトリギン、レベチラセタム、ゾニサミド、クロナゼパム、ロラゼパム	下痢	12	97	16	高度	用量変更なし	回復	どちらともいえない
			嘔吐	12	105	8	高度	用量変更なし	回復	どちらともいえない

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

注：併用抗てんかん薬は、各被験者の重篤な有害事象の発現時に投与していたすべての薬剤を記載した

a)　M：男性、F：女性

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、A：アジア人、O：その他

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

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 2.1.1、Listing 2.7.2、Listing 2.8.2、Listing 7.4、13 項

表 7-5　治験薬投与開始後に発現した重篤な有害事象一覧［SP848 試験（SS）］（続き）

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]（続き）			痙攣	12	107	6	中等度	用量変更なし	回復	どちらともいえない
			血尿	12	170	不明	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
			腎結石症	12	173	継続中	高度	用量変更なし	軽快	関連なし
			真菌性尿路感染	12	173	不明	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
			痙攣	12	173	1	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
			便秘	10	302	5	中等度	用量変更なし	回復	どちらともいえない
			尿路感染	10	624	14	中等度	用量変更なし	回復	おそらく関連なし
[redacted]	F/8.40/W/23.4	ジアゼパム、ラモトリギン、レベチラセタム、オクスカルバゼピン	痙攣	8	29	7	軽度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	M/16.80/B/80.7	オクスカルバゼピン、レベチラセタム	痙攣	3.8	22	2	軽度	用量変更なし	回復	関連なし
			痙攣	8.2	215	2	中等度	用量変更なし	回復	関連なし

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

注：併用抗てんかん薬は、各被験者の重篤な有害事象の発現時に投与していたすべての薬剤を記載した

a)　M：男性、F：女性

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、A：アジア人、O：その他

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

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 2.1.1、Listing 2.7.2、Listing 2.8.2、Listing 7.4、13 項

表 7-5　治験薬投与開始後に発現した重篤な有害事象一覧［SP848 試験（SS）］（続き）

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/13.30/B/60.0	ジアゼパム、ゾニサミド	胸痛	3.4	14	1	中等度	用量変更なし	回復	おそらく関連なし
			錯感覚	3.4	14	1	中等度	用量変更なし	回復	おそらく関連なし
			痙攣	9.1	188	2	高度	用量変更なし	回復	おそらく関連なし
[redacted]	F/16.80/W/53.4	オクスカルバゼピン、ゾニサミド	痙攣	7.3	248	2	中等度	増量	回復	関連なし
			痙攣	7.9	565	2	中等度	増量	回復	どちらともいえない
[redacted]	F/8.30/W/38.5	カルバマゼピン、ジアゼパム	嘔吐	11.9	404	8	中等度	投薬中断	回復	関連なし
			頭痛	11.9	404	9	中等度	投薬中断	回復	関連なし
			凝血異常	11.9	409	継続中	中等度	投薬中止	軽快	関連なし
			頭蓋内出血	11.9	409	4	高度	投薬中止	回復	関連なし
[redacted]	M/9.60/W/45.0	クロナゼパム、カルバマゼピン	悪夢	10.8	284	274	軽度	用量変更なし	回復	おそらく関連なし
			幻聴	11.7	462	96	軽度	用量変更なし	回復	関連なし
			痙攣	10.2	724	5	高度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	F/6.50/O/17.9	ラモトリギン、プリミドン	嘔吐	NA	+19	3	軽度	NA	回復	関連なし

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

注：併用抗てんかん薬は、各被験者の重篤な有害事象の発現時に投与していたすべての薬剤を記載した

a)　M：男性、F：女性

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、A：アジア人、O：その他

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

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 2.1.1、Listing 2.7.2、Listing 2.8.2、Listing 7.4、13 項

表 7-5　治験薬投与開始後に発現した重篤な有害事象一覧［SP848 試験（SS）］（続き）

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]	F/15.40/W/45.1	カルバマゼピン、レベチラセタム	てんかん重積状態	NA	+10	1	高度	NA	回復	関連あり
[redacted]	F/10.10/B/47.3	ラモトリギン、バルプロ酸	吐血	12.2	51	2	高度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	M/11.80/W/33.0	クロバザム、トピラマート、バルプロ酸、ロラゼパム、ロフラゼプ酸エチル、ニトラゼパム	便秘	12.4	92	3	高度	用量変更なし	回復	関連なし
			食欲減退	12.3	155	16	高度	減量	回復	関連あり
			てんかん重積状態	10	187	8	高度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	M/5.80/A/17.9	ラモトリギン、バルプロ酸ナトリウム	異物誤嚥	12	585	2	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	F/6.10/A/23.1	ロフラゼプ酸エチル、ラモトリギン、バルプロ酸ナトリウム、トピラマート	てんかん重積状態	12	570	3	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
			てんかん重積状態	12	597	9	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
			てんかん重積状態	12	618	3	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
			てんかん重積状態	12	634	7	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	F/13.60/A/64.3	カルバマゼピン、クロバザム、ジアゼパム、レベチラセタム	てんかん	8.4	183	6	軽度	用量変更なし	回復	関連なし

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

注：併用抗てんかん薬は、各被験者の重篤な有害事象の発現時に投与していたすべての薬剤を記載した

a)　M：男性、F：女性

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、A：アジア人、O：その他

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

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 2.1.1、Listing 2.7.2、Listing 2.8.2、Listing 7.4、13 項

表 7-5　治験薬投与開始後に発現した重篤な有害事象一覧［SP848 試験（SS）］（続き）

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]	F/16.90/A/68.2	レベチラセタム、トピラマート、ゾニサミド	発疹	2.9	14	30	軽度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	F/7.40/A/15.7	クロバザム、ジアゼパム、ラモトリギン、ルフィナミド	群発発作	6	359	7	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
			食欲減退	6	359	9	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
			群発発作	8	648	26	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
			脱水	8	753	4	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
			肺炎	8	754	11	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	F/14.20/A/65.1	バルプロ酸ナトリウム、クロバザム、ラモトリギン	外傷性歯転位	8.2	637	継続中	中等度	用量変更なし	軽快	関連なし
[redacted]	F/17.40/A/55.7	レベチラセタム、ルフィナミド、ゾニサミド	脱水	8.5	255	5	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	F/11.00/A/30.4	クロバザム、レベチラセタム、バルプロ酸ナトリウム	睡眠時無呼吸症候群	8	65	97	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	F/5.90/A/15.6	ラモトリギン、レベチラセタム	群発発作	6	134	3	軽度	NA	回復	関連なし
[redacted]	F/11.00/W/33.9	クロナゼパム、Ergenyl chrono、オクスカルバゼピン	二次性全般化を伴う部分発作	10	663	2	中等度	用量変更なし	回復	関連なし

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

注：併用抗てんかん薬は、各被験者の重篤な有害事象の発現時に投与していたすべての薬剤を記載した

a)　M：男性、F：女性

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、A：アジア人、O：その他

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

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 2.1.1、Listing 2.7.2、Listing 2.8.2、Listing 7.4、13 項

表 7-5　治験薬投与開始後に発現した重篤な有害事象一覧［SP848 試験（SS）］（続き）

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/6.40/W/24.0	オクスカルバゼピン	頭部損傷	6	521	1	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	M/14.30/W/67.0	バルプロ酸	二次性全般化を伴う部分発作	5.9	658	1	中等度	NA	回復	関連なし
[redacted]	F/11.80/W/66.0	レベチラセタム、オクスカルバゼピン	ローグレード星細胞腫	8.4	606	9	高度	投薬中断	回復	関連なし

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

注：併用抗てんかん薬は、各被験者の重篤な有害事象の発現時に投与していたすべての薬剤を記載した

a)　M：男性、F：女性

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、A：アジア人、O：その他

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

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Listing 2.1.1、Listing 2.7.2、Listing 2.8.2、Listing 7.4、13 項

付録 6. その他の重要な有害事象の定義

表 7-6 申請する適応症又は対象集団に関連する有害事象の定義

分類	MedDRA の標準検索式、高位グループ語、高位語、基本語
自殺に関連する有害事象	標準検索式「自殺／自傷」を用いて定義した。
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	高位グループ語 副腎障害、乳房異常、認知および注意障害、内分泌および内分泌腺障害 NEC、性腺機能の内分泌性障害、ゴナドトロピンおよび性ホルモン異常、視床下部および下垂体障害、閉経およびその関連症状、月経周期および子宮出血障害、卵巣および卵管障害、副甲状腺障害、陰嚢および陰茎障害（感染および炎症を除く）、生殖器系障害 NEC、性機能および生殖能障害、精巣および精巣上体障害 NEC、甲状腺障害 高位語 異常行動 NEC、行動障害および社会性の障害
転倒及び損傷に関連する有害事象	標準検索式「事故および損傷（スコープ：狭域）」を用いて定義した。
肝毒性に関連する有害事象	標準検索式「肝障害」を用いて定義した。
発作に関連する有害事象	標準検索式「痙攣」を用いて定義した。
心血管障害に関連する有害事象	基本語 上室性不整脈、心房頻脈、移動性ペースメーカー、心房副収縮、アダムス・ストークス症候群、房室ブロック、完全房室ブロック、第一度房室ブロック、第二度房室ブロック、伝導障害、心房内伝導時間遅延、房室解離、遺伝性心伝導障害、房室興奮の異常、不整脈、徐脈、期外収縮、結節性調律、副収縮、離脱性不整脈、徐脈性不整脈、心房中隔欠損症、心アミロイドーシス、心サルコイドーシス、心房拡張、心筋線維症、心房肥大、左房肥大、右房肥大、右房拡張、左房拡張、心房中隔の脂肪腫性肥大、心筋症、アルコール性心筋症、虚血性心筋症、ストレス心筋症、心電図 PR 延長
失神（意識消失）に関連する有害事象	基本語 意識消失、失神、失神寸前の状態、ショック、神経原性ショック、意識レベルの低下、意識変容状態
行動に関連する有害事象	基本語 異常行動、攻撃性、注意欠陥多動性障害、注意力障害、小児期の感情障害、衝動制御障害、衝動行為、易刺激性、人格変化、精神運動亢進

事象名：MedDRA ver. 16.1

（1） 2.7.1 項 参考文献

1) 剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン（薬食審査発 0229 第 10 号、平成 24 年 2 月 29 日、別紙 4）

2) European Medicines Agency: Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98), 2001.

3) Food and Drug Administration: Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products - General Considerations, 2002.

（2） 2.7.2 項 参考文献

1) 社内資料：SP848 試験米国提出用中間報告書, An open-label study to determine safety, tolerability, and efficacy of long-term oral lacosamide as adjunctive therapy in children with epilepsy. 2017 年 3 月

2) National Health and Nutrition Examination Survey: Technical Documentation for the 1999-2004 Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DXA) Multiple Imputation Data files. February 2008. https://wwwn.cdc.gov/Nchs/Data/Nhanes/Dxa/dxa_techdoc.pdf

3) Anderson BJ, Holford NH. Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2008;48:303-32.

4) Rhodin MM, Anderson BJ, Peters AM, Coulthard MG, Wilkins B, Cole M, et al. Human renal function maturation: a quantitative description using weight and postmenstrual age. Pediatr Nephrol. 2009;24:67-76.

5) Johnson TN, Rostami-Hodjegan A, Tucker GT. Prediction of the clearance of eleven drugs and associated variability in neonates, infants and children. Clin Pharmacokinet. 2006;45:931-56.

6) Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, Growth Charts. https://www.cdc.gov/growthcharts/index.htm

7) 厚生労働省 健康局健康課栄養指導室. 平成 27 年国民健康・栄養調査, 表 12 身長・体重の平均値及び標準偏差 - 年齢階級、身長・体重別、人数、平均値、標準偏差 - 男性・女性、1 歳以上〔体重は妊婦除外〕. http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/GL08020103.do?_toGL08020103_&listID=000001176863&requestSender=estat

（3） 2.7.3 項 参考文献

1) Baumgartner-Sigl S, Brunner-Krainz M, Koch J, Tscharre A, Haberlandt E. Lacosamide in therapy-resistant focal epilepsy - an effective and safe off-label therapeutic option for children? (conference abstract). 2012.

2) Heyman E, Lahat E, Levin N, Berkovitch M, Gandelman-Marton R. Preliminary efficacy and safety of lacosamide in children with refractory epilepsy. Eur J Paediatr Neurol. 2012;16:15-9.

3) Kaleyias J, Koukouletsos A, Frimas A, Tsekoura E, Anagnostopoulou A, Varvarigou A, et al. Efficacy and safety of lacosamide as adjunctive therapy in a cohort of children with refractory partial-onset epilepsy [abstract]. Epilepsia. 2012;53(Suppl. 5):47.

4) McGinnis E, Kessler SK. Lacosamide use in children with epilepsy: Retention rate and effect of concomitant sodium channel blockers in a large cohort. Epilepsia. 2016;57:1416-25.

5) Miskin C, Khurana DS, Valencia I, Legido A, Hasbani DM, Carvalho KS. Efficacy and Tolerability of Lacosamide in the Treatment of Children With Refractory Generalized Epilepsy. J Child Neurol. 2016;31:925-8.

6) Yorns WR Jr, Khurana DS, Carvalho KS, Hardison HH, Legido A, Valencia I. Efficacy of lacosamide as adjunctive therapy in children with refractory epilepsy. J Child Neurol. 2014;29:23-7.

7) Shih JJ, Whitlock JB, Chimato N, Vargas E, Karceski SC, Frank RD. Epilepsy treatment in adults and adolescents: Expert opinion, 2016. Epilepsy Behav. 2017;69:186-222.

（4） 2.7.4 項　参考文献

1) Depakote SPC. 13 July 2017. http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/25929