# 目次

臨床試験一覧表（表 1） ..... 5
1. 比較バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験報告書 ..... 8
1.1 EP0059 試験［ラコサミド錠及びラコサミドドライシロップの生物学的同等性を評価する 2 期クロスオーバー試験］（5.3.1.2.1：評価資料） ..... 8
1.2 SP657 試験［ラコサミド錠及びラコサミドシロップの生物学的同等性を評価する 2 期クロスオーバー試験］（5.3.1.2.2：参考資料） ..... 18
2. 患者における薬物動態及び初期忍容性試験報告書 ..... 28
2.1 SP1047 試験［小児てんかん患者に対する市販のラコサミド経口製剤の薬物動態を評価する非盲検試験］（5.3.3.2.1：参考資料） ..... 28
3. 申請する適応症に関する比較対照試験報告書 ..... 43
3.1 SP0969 試験［部分発作を有する 4～17 歳未満の小児てんかん患者を対象とするラコサミド併用投与における有効性及び安全性を評価する二重盲検比較試験］（5.3.5.1.1：評価資料） ..... 43
4. 非対照試験報告書 ..... 112
4.1 SP848 試験［小児てんかん患者を対象とするラコサミド併用投与における安全性、忍容性及び有効性を評価する長期投与試験、第 2 回中間報告］（5.3.5.2.2：評価資料） ..... 112
4.2 SP847 試験［部分発作を有する小児てんかん患者を対象にラコサミド経口液（シロップ）併用投与における安全性、忍容性及び薬物動態を評価する非盲検試験］（5.3.5.2.3：参考資料） ..... 265
4.3 EP0034 試験［SP0967 試験又は SP0969 試験から移行した部分発作を有する小児てんかん患者を対象とするラコサミド併用投与における有効性及び安全性を評価する非盲検、長期継続投与試験、中間報告］（5.3.5.2.4：参考資料） .... 300

**略語及び名称一覧表**

| 略語（略称） | 内容 |
|---|---|
| Ae | Amount of urinary excretion：尿中排泄量 |
| Ae(0-48) | Amount of urinary excretion from zero to time 48：投与後 48 時間までの尿中排泄量 |
| ALP | Alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ |
| ALT | Alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| AST | Aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| AUC | Area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| AUC(0-∞) | Area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity：無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| AUC(0-t) | Area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of the last quantifiable concentration：最終定量時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| BMI | Body mass index：体格指数 |
| BUN | Blood urea nitrogen：尿素窒素 |
| CL/F | Apparent total body clearance：みかけの全身クリアランス |
| $CL_R$ | Renal clearance：腎クリアランス |
| $C_{max}$ | Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度 |
| CT | Computed tomography：コンピュータ断層撮影 |
| EMA | European Medicines Agency：欧州医薬品庁 |
| EVS | Evaluable Set：評価可能な解析対象集団 |
| FAS | Full Analysis Set：最大の解析対象集団 |
| GGT | Gamma-glutamyl transferase：γ-グルタミルトランスフェラーゼ |
| LCM | Lacosamide：ラコサミド |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集 |
| MRI | Magnetic resonance imaging：磁気共鳴画像 |
| MRT | Mean residence time：平均滞留時間 |
| NA | Not applicable：該当せず |
| PBO | Placebo：プラセボ |
| PK | Pharmacokinetic：薬物動態 |
| PK-PPS | Pharmacokinetics Per Protocol Set：治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団 |
| PKS | Pharmacokinetic Set：薬物動態解析対象集団 |
| PPS | Per Protocol Set：治験実施計画書に適合した解析対象集団 |
| PR | －：心電図上の P 波と R 波の間の時間 |
| QRS | －：心電図上の Q 波と S 波の間の時間 |
| QT | －：心電図上の Q 波と T 波の間の時間 |
| QTc | QT interval corrected for heart rate：心拍数で補正した QT 間隔 |
| QTcB | QT interval corrected for heart rate using the Bazett method：Bazett 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔 |
| QTcF | QT interval corrected for heart rate using the Fridericia method：Fridericia 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔 |

| 略語（略称） | 内容 |
|---|---|
| RR | －：心電図上の R 波と R 波の間の時間 |
| SS | Safety Set：安全性解析対象集団 |
| $t_{1/2}$ | Terminal elimination half-life：終末相の消失半減期 |
| $t_{max}$ | Time to maximum plasma concentration：最高血漿中濃度到達時間 |
| VNS | Vagus nerve stimulation：迷走神経刺激療法 |
| $V_z/F$ | Apparent volume of distribution：みかけの分布容積 |
| $\lambda_z$ | First order terminal elimination rate constant：終末相の一次消失速度定数 |

臨床試験一覧表を表 1 に示した。

## 表 1　臨床試験一覧表

| 試験の種類<br>(資料区分)<br>実施地域 | 試験番号 | 試験の目的 | 試験デザイン | 治験薬、剤形、<br>用法・用量、投与経路 | 登録例数 [a]<br>/完了例数 | 対象患者 | 試験期間 | CTD No.<br>報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 比較バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験報告書 | | | | | | | | |
| 第 I 相試験<br>(評価資料)<br>英国 | EP0059 | 錠剤とドライシロップ剤の生物学的同等性の評価 | 単施設、<br>非盲検、<br>無作為化、<br>単回投与、<br>2 期クロスオーバー | ラコサミド<br>錠剤及びドライシロップ剤<br>100 mg<br>単回経口投与 | 24 例/24 例 | 日本人健康成人男性 | 単回投与×2 期<br>各投与期の間の休薬期間は 7 日間 (168 時間) 以上 | 5.3.1.2.1<br>完全な報告書 |
| 第 I 相試験<br>(参考資料)<br>ドイツ | SP657 | 錠剤と経口液剤 (シロップ剤) の生物学的同等性の評価 | 単施設、<br>非盲検、<br>無作為化、<br>単回投与、<br>2 期クロスオーバー | ラコサミド<br>錠剤及び経口液剤 (シロップ剤)<br>200 mg<br>単回経口投与 | 16 例/16 例 | 白人健康成人男性 | 単回投与×2 期<br>各投与期の間の休薬期間は 6 日間以上 | 5.3.1.2.2<br>完全な報告書 |
| 患者における薬物動態及び初期忍容性試験報告書 | | | | | | | | |
| 第 I 相試験<br>(参考資料)<br>米国 | SP1047 | 薬物動態の評価 | 多施設共同、<br>非盲検、<br>単回投与 | 市販のラコサミド<br>錠剤又は経口液剤 (シロップ剤)<br>医師により処方された用量<br>単回経口投与 | 32 例/32 例 | 生後 1 ヵ月～17 歳の小児てんかん患者 | スクリーニング期間 最長 8 日間<br>治療期間及び評価期間 1 日間<br>追跡調査期間 7～10 日間 | 5.3.3.2.1<br>完全な報告書 |

a)　EP0059 試験、SP657 試験及び SP0969 試験は、無作為化例数を示した

b)　第 2 回データカットオフ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点までに SP848 試験に直接登録された被験者の登録例数と継続例数を示した

c)　データカットオフ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点までの登録例数と継続例数を示した

## 表 1　臨床試験一覧表（続き）

| 試験の種類<br>(資料区分)<br>実施地域 | 試験番号 | 試験の目的 | 試験デザイン | 治験薬、剤形、<br>用法・用量、投与経路 | 登録例数 [a]<br>/完了例数 | 対象患者 | 試験期間 | CTD No.<br>報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 申請する適応症に関する比較対照試験報告書 | | | | | | | | |
| 第 III 相試験<br>(評価資料)<br>北米、ラテンアメリカ、西ヨーロッパ、東ヨーロッパ、アジア太平洋地域等 | SP0969 | 有効性、安全性、忍容性及び薬物動態の評価 | 多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較 | ラコサミド又はプラセボ<br>経口液剤 (シロップ剤)<br>30 kg 未満：8～12 mg/kg/日、<br>1 日 2 回経口投与<br>30～50 kg 未満：6～8 mg/kg/日、<br>1 日 2 回経口投与<br>錠剤<br>50 kg 以上：300～400 mg/日、<br>1 日 2 回経口投与 | 343 例/302 例 | 発作コントロールが得られていない部分発作を有する 4～17 歳未満の小児てんかん患者 | 観察期間 8 週間<br>増量期間 6 週間<br>維持期間 10 週間<br>移行期間 4 週間又は減量期間 2～4 週間<br>安全性追跡調査期間 30 日間 | 5.3.5.1.1<br>完全な報告書 |
| 非対照試験報告書 | | | | | | | | |
| 第 II 相試験<br>(評価資料)<br>ベルギー、フランス、ドイツ、ハンガリー、日本、メキシコ、ポーランド、米国 | SP848 | 長期投与時の安全性、忍容性、薬物動態及び有効性の評価 | 多施設共同、非盲検、非対照、長期投与 | ラコサミド<br>経口液剤 (シロップ剤)<br>2～12 mg/kg/日、1 日 2 回経口投与<br>錠剤<br>100～600 mg/日 、1 日 2 回経口投与<br>(最高用量は 12 mg/kg/日又は 600 mg/日のいずれか低い用量) | 137 例/32 例 [b] | 小児てんかん患者 | 日本人：本邦での小児の部分発作を適応としたラコサミドの製造販売承認日まで<br>外国人：約 2 年間 | 5.3.5.2.2<br>第 2 回<br>中間報告書 |
| 第 II 相試験<br>(参考資料)<br>米国、ベルギー、メキシコ | SP847 | 安全性、忍容性、薬物動態及び有効性の評価 | 多施設共同、非盲検、用量漸増 | ラコサミド<br>経口液剤 (シロップ剤)<br>2～12 mg/kg/日 (コホート 1：2～8 mg/kg/日)、1 日 2 回経口投与 | 47 例/24 例 | 発作コントロールが得られていない部分発作を有する生後 1 ヵ月～17 歳の小児てんかん患者 | スクリーニング期間 最長 14 日間<br>治療期間 4～6 週間<br>治験終了期間 | 5.3.5.2.3<br>完全な報告書 |

a)　EP0059 試験、SP657 試験及び SP0969 試験は、無作為化例数を示した

b)　第 2 回データカットオフ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点までに SP848 試験に直接登録された被験者の登録例数と継続例数を示した

c)　データカットオフ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点までの登録例数と継続例数を示した

## 表 1　臨床試験一覧表（続き）

| 試験の種類<br>(資料区分)<br>実施地域 | 試験番号 | 試験の目的 | 試験デザイン | 治験薬、剤形、<br>用法・用量、投与経路 | 登録例数 [a)]<br>/完了例数 | 対象患者 | 試験期間 | CTD No.<br>報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 非対照試験報告書 (続き) | | | | | | | | |
| 第 III 相<br>(参考資料)<br>北米、ラテンアメリカ、西ヨーロッパ、東ヨーロッパ、アジア太平洋地域等 | EP0034 | 長期投与時の安全性、忍容性及び有効性の評価 | 多施設共同、非盲検、長期継続投与 | ラコサミド<br>経口液剤 (シロップ剤)<br>2～12 mg/kg/日、1 日 2 回経口投与<br>錠剤<br>100～600 mg/日、1 日 2 回経口投与<br>(最高用量は 12 mg/kg/日又は 600 mg/日のいずれか低い用量) | 283 例/232 例 [c)] | 部分発作を有する小児てんかん患者 | 治療期間 最長 2 年間<br>減量期間 最長 4 週間<br>安全性追跡調査期間：30 日間 | 5.3.5.2.4<br>中間報告書 |

a)　EP0059 試験、SP657 試験及び SP0969 試験は、無作為化例数を示した

b)　第 2 回データカットオフ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点までに SP848 試験に直接登録された被験者の登録例数と継続例数を示した

c)　データカットオフ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点までの登録例数と継続例数を示した

# 1. 比較バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験報告書

## 1.1 EP0059 試験［ラコサミド錠及びラコサミドドライシロップの生物学的同等性を評価する 2 期クロスオーバー試験］（5.3.1.2.1：評価資料）

治験方法の概略（表 1.1-1）及び結果の要約を示した。

**表 1.1-1 試験方法の概略**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 標題 | 日本人の健康成人男性被験者を対象にラコサミドを錠剤又はドライシロップ剤として単回経口投与した時の生物学的同等性を評価する単施設、非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー試験 |
| 開発の相 | 第 I 相 |
| 目的 | 主要目的：<br>日本人の健康成人男性被験者を対象にラコサミド 100 mg を錠剤又はドライシロップ剤として単回経口投与した時の生物学的同等性を評価する<br>副次目的：<br>・ 日本人の健康成人男性被験者を対象にラコサミドの 2 つの経口製剤の薬物動態を評価する<br>・ 日本人の健康成人男性被験者を対象にラコサミドの 2 つの経口製剤の安全性及び忍容性を評価する |
| 治験デザイン | 単施設、非盲検、無作為化、単回投与、2 期クロスオーバー |
| 治験方法 | 2 期クロスオーバー法により、24 例の被験者を 2 通りの投与順（A-B 又は B-A）のいずれかに、例数が均等になるよう無作為に割り付け、投与順に従い第 1 期及び第 2 期に以下の投与法でラコサミドを単回投与した。<br>A：ラコサミド 100 mg 錠 1 錠を経口投与<br>B：ラコサミド 100 mg をドライシロップ（ラコサミド 10%経口懸濁液用顆粒 1 g）として経口投与<br>各投与期の間の休薬期間を 7 日間（168 時間）以上とした。<br>第 2 期の後に安全性追跡調査来院を設け、治験薬の最終投与日から 7～9 日間経過後に実施した。 |
| 被験者数 | 計画例数：24 例<br>無作為化例数：24 例、完了例数：24 例<br>安全性解析対象集団（SS）：24 例、<br>治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（PK-PPS）：24 例 |

**表 1.1-1 試験方法の概略（続き）**

| 項目 | | 内容 |
|---|---|---|
| 被験者数（続き） | | 【被験者数設定の根拠】<br>韓国人の健康男性被験者対象の SP952 試験で得られたラコサミドの薬物動態パラメータの結果（$C_{max}$ 及び AUC の被験者内変動係数：13%～15%）に基づき、比を 100%と仮定した場合、90%超の検出力で 2 つの経口製剤の生物学的同等性を評価するために十分な日本人健康成人男性被験者数は 24 例と算出された。<br>なお、主要解析で生物学的同等性が示されなかった場合、主要解析で推定された被験者内変動係数に基づいて、被験者を追加で募集することとした。本邦の生物学的同等性のガイドラインに基づき、追加の被験者数は 12 例（最初の目標被験者数の半数）以上とした。 |
| 対象 | | 日本人健康成人男性 |
| 主な選択基準 | | 年齢が 20 歳以上 55 歳以下、体重 50 kg 以上、BMI が 18～28 kg/m$^2$ である日本人健康男性 |
| 治験薬、投与量及び投与方法 | | 被験薬：<br>ラコサミドドライシロップ（ラコサミド 10%経口懸濁液用顆粒）：バッチ番号 BX1014380<br>対照薬：<br>ラコサミド 100 mg 錠：バッチ番号 189275<br><br>投与量及び投与方法：<br>ドライシロップ剤：ラコサミド 100 mg（ラコサミド 10%経口懸濁液用顆粒 1 g）を絶食下で 200 mL の水と共に単回経口投与（ドライシロップを 50 mL の水で懸濁して服用。その後、その投与用容器を 50 mL の水で洗浄して服用し、更にその投与用容器を 100 mL の水で洗浄して服用）<br>錠剤：ラコサミド 100 mg（100 mg 錠）を絶食下で 200 mL の水と共に単回経口投与 |
| 投与期間 | | 各投与期で単回投与。各投与期の間の休薬期間を 7 日間（168 時間）以上とした。 |
| 評価項目 | 薬物動態 | 血漿中ラコサミド濃度：<br>測定時点：<br>投与前、投与後 0.25、0.5、0.75、1.0、1.25、1.5、2、3、4、6、8、12、24、36、48、60 及び 72 時間<br>主要な薬物動態パラメータ：$C_{max}$、AUC(0-t)<br>副次的な薬物動態パラメータ：AUC(0-∞)、CL/F、$V_z$/F、MRT、$t_{max}$、$\lambda_z$、$t_{1/2}$ |
| | 安全性 | 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図 |

**表 1.1-1 試験方法の概略（続き）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 統計解析方法 | 解析対象集団の定義：<br>SS：無作為化され、治験薬を 1 回以上投与された被験者<br>PK-PPS : SS のうち、主要目的の解析のための被験者データの妥当性に影響を及ぼすような治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、両製剤において主要な薬物動態パラメータの信頼性の高い推定値を算出するのに十分な数の血漿中濃度測定値が得られた被験者<br>なお、いずれかの投与期で、投与前の血漿中ラコサミド濃度が $C_{max}$ の 5%以上であった被験者は PK-PPS から除外することとした。また、いずれかの投与期で、$t_{max}$ の中央値の 2 倍の時点又はそれ以前に嘔吐を発現した被験者は、PK-PPS から除外することとした。<br>薬物動態の解析は PK-PPS を対象とし、安全性の解析は SS を対象とした。<br>薬物動態：<br>ノンコンパートメント法で薬物動態パラメータを算出した。ラコサミドの薬物動態パラメータの記述統計量を製剤別に算出した。<br>主要解析では、$C_{max}$ 及び AUC(0-t)について、錠剤投与に対するドライシロップ剤投与の幾何平均の比の点推定値及び両側 90%信頼区間を算出した。以下のいずれかに該当した場合、両製剤を生物学的に同等とみなした。<br>・ $C_{max}$ 及び AUC(0-t)の幾何平均の比の両側 90%信頼区間が 0.80～1.25 の範囲内にある場合<br>・ 上記の基準に該当しないが、PK-PPS の例数が 20 例以上であり、$C_{max}$ 及び AUC(0-t)の幾何平均の比の点推定値が 0.90～1.11 の範囲内にあり、本邦のガイドラインに従い溶出挙動がドライシロップ剤と錠剤で類似していた場合<br>これらの 2 つの基準に該当しなかった場合は、被験者を追加し、併合 PK-PPS（初回の PK-PPS + 追加被験者の PK-PPS）を使用して、本治験の生物学的同等性を評価することとした。併合 PK-PPS が 30 例以上であり、併合 PK-PPS における $C_{max}$ 及び AUC(0-t)の幾何平均の比の点推定値が 0.90～1.11 の範囲内にあり、本邦のガイドラインに従い溶出挙動がドライシロップ剤と錠剤で類似していた場合は、両製剤を生物学的に同等とみなすこととした。初回で登録された被験者及び追加で登録された被験者に対する追加の効果は、それぞれの分散分析モデル（追加の固定効果）で検討することとした。<br>安全性：<br>有害事象について発現例数、発現率を製剤別に算出した。臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図パラメータについて、測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を製剤別に算出した。 |
| 治験責任医師 | Jeremy Dennison, BSc MSc MBChB PhD |
| 治験実施医療機関 | Hammersmith Medicines Research（英国） |
| 公表文献 | 岡垣琢也 他：日本人の健康な成人男性を対象としたラコサミドの錠剤とドライシロップ剤との生物学的同等性―非盲検無作為化クロスオーバー比較試験―. 薬理と治療. 2018;46(8):1331-8. |
| 治験実施期間 | 2016 年 10 月～2017 年 3 月 |

### 1.1.1 被験者の内訳

本治験の被験者の内訳を表 1.1-2 に示した。

本治験では 32 例がスクリーニングされ、このうち 6 例が中止・脱落した。中止・脱落理由は 3 例が不適格であり、3 例がその他（第 1 期に来院せずが 1 例、同意撤回が 1 例、禁止されていたカフェイン飲料の摂取が 1 例）であった。更に、2 例はスクリーニングで中止・脱落しなかったが、予備の被験者であったため無作為割り付けされなかった。

24 例が組み入れられ、このうち 12 例が投与順 A-B（第 1 期に錠剤、第 2 期にドライシロップ剤を投与）に、12 例が投与順 B-A（第 1 期にドライシロップ剤、第 2 期に錠剤を投与）に割り付けられた。

24 例全例が本治験を完了した。24 例全例を PK-PPS 及び SS とした。

**表 1.1-2 被験者の内訳**

| 無作為化例 | 治験薬投与例 | 完了例 | PK-PPS | SS |
|---|---|---|---|---|
| 24 | 24 | 24 | 24 | 24 |

EP0059 試験総括報告書（5.3.1.2.1）Table 1.3、Table 1.4

### 1.1.2 被験者背景

#### 1.1.2.1 人口統計学的特性

本治験の人口統計学的特性を表 1.1-3 に示した。

日本人男性被験者 24 例の平均年齢は 29.7 歳（範囲：20～50 歳）であり、平均身長は 171.7 cm、平均体重は 63.41 kg、平均 BMI は 21.45 kg/m$^2$ であった。

人口統計学的特性は、投与順 A-B と投与順 B-A で同様であった。

**表 1.1-3　人口統計学的特性：無作為化例**

| | | 投与順 A-B<br>N=12 | 投与順 B-A<br>N=12 | 全被験者<br>N=24 |
|---|---|---|---|---|
| 年齢 (歳) | 平均値 ± 標準偏差 | 28.7 ± 8.2 | 30.7 ± 6.9 | 29.7 ± 7.5 |
| | 中央値 | 28.0 | 29.5 | 28.0 |
| | 最小値 – 最大値 | 20 – 50 | 21 – 42 | 20 – 50 |
| 身長 (cm) | 平均値 ± 標準偏差 | 170.8 ± 4.4 | 172.6 ± 6.7 | 171.7 ± 5.6 |
| | 中央値 | 171.0 | 171.0 | 171.0 |
| | 最小値 – 最大値 | 161 – 175 | 165 – 187 | 161 – 187 |
| 体重 (kg) | 平均値 ± 標準偏差 | 61.35 ± 6.24 | 65.47 ± 10.77 | 63.41 ± 8.86 |
| | 中央値 | 62.50 | 64.30 | 63.60 |
| | 最小値 – 最大値 | 50.4 – 71.0 | 51.0 – 82.2 | 50.4 – 82.2 |
| BMI ($kg/m^2$) | 平均値 ± 標準偏差 | 21.00 ± 1.61 | 21.89 ± 2.64 | 21.45 ± 2.19 |
| | 中央値 | 20.95 | 22.25 | 21.35 |
| | 最小値 – 最大値 | 18.4 – 24.3 | 18.1 – 25.6 | 18.1 – 25.6 |

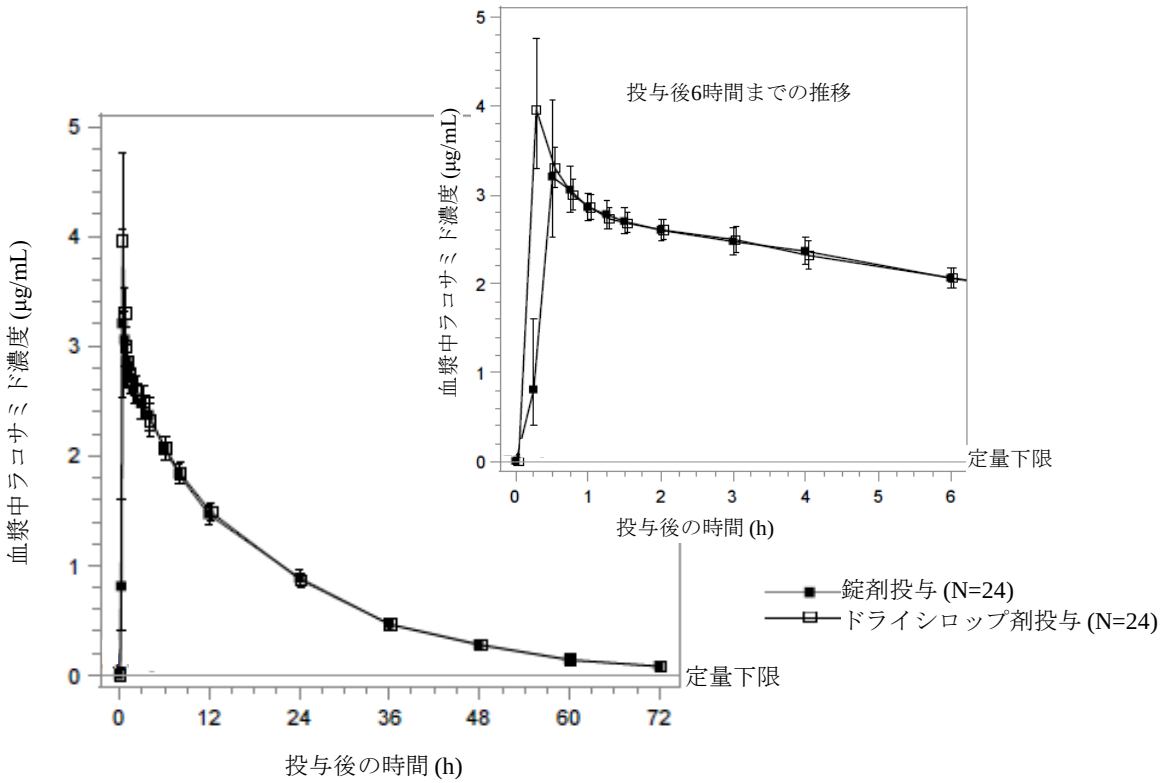
注：投与順 A-B は第 1 期に錠剤、第 2 期にドライシロップ剤を投与。投与順 B-A は第 1 期にドライシロップ剤、第 2 期に錠剤を投与

EP0059 試験総括報告書（5.3.1.2.1）Table 2.1

### 1.1.3　薬物動態

ラコサミド 100 mg を錠剤又はドライシロップ剤として単回経口投与した時の血漿中ラコサミド濃度推移を図 1.1-1 に示した。

血漿中ラコサミド濃度の幾何平均値の推移は、錠剤投与時とドライシロップ剤投与時で同程度であった。




幾何平均値 (95%信頼区間)

定量下限=0.005 μg/mL

EP0059 試験総括報告書（5.3.1.2.1）Figure 2

**図 1.1-1　ラコサミド 100 mg を錠剤又はドライシロップ剤として単回経口投与した時の血漿中ラコサミド濃度推移：PK-PPS**

ラコサミド 100 mg を錠剤又はドライシロップ剤として単回経口投与した時のラコサミドの薬物動態パラメータを表 1.1-4 に示した。また、ラコサミドの AUC(0-t)及び $C_{max}$ の解析結果を表 1.1-5 に示した。

$C_{max}$ の幾何平均値は、錠剤投与時及びドライシロップ剤投与時でそれぞれ 4.242 及び 4.456 μg/mL であり、AUC(0-t)の幾何平均値はそれぞれ 55.96 及び 56.20 μg·h/mL であった。$C_{max}$ 及び AUC(0-t)は、両製剤で同程度であった。

AUC(0-∞)、$t_{1/2}$、$\lambda_z$、CL/F、$V_z$/F 及び MRT も、両製剤で同程度であった。$t_{max}$ の中央値は、錠剤投与時で 0.5000 時間であり、ドライシロップ剤投与時の 0.2500 時間に比べて長かった。

ラコサミドの薬物動態パラメータは、錠剤投与時とドライシロップ剤投与時でおおむね同様であった。

$C_{max}$ 及び AUC(0-t)共に、錠剤投与に対するドライシロップ剤投与の幾何平均の比の点推定値は 1 に近く、90%信頼区間は生物学的同等性の基準（0.80～1.25）の範囲内であったことから、両製剤の生物学的同等性が示された。分散分析から得られた被験者内変動係数は、$C_{max}$ では 25.1%及び AUC(0-t)では 3.5%であった。

**表 1.1-4　ラコサミド 100 mg を錠剤又はドライシロップ剤として単回経口投与した時のラコサミドの薬物動態パラメータ：PK-PPS**

| 薬物動態パラメータ | 錠剤<br>N=24 | ドライシロップ剤<br>N=24 |
|---|---|---|
| $C_{max}$ (μg/mL) | 4.242 (29.49) | 4.456 (23.54) |
| AUC(0-t) (μg·h/mL) | 55.96 (15.68) | 56.20 (14.65) |
| AUC(0-∞) (μg·h/mL) | 57.91 (16.65) | 58.14 (15.73) |
| $t_{1/2}$ (h) | 14.46 (14.97) | 14.38 (15.42) |
| $\lambda_z$ (1/h) | 0.04793 (14.97) | 0.04821 (15.42) |
| CL/F (L/h) | 1.727 (16.65) | 1.720 (15.73) |
| $V_z$/F (L) | 36.03 (13.43) | 35.68 (12.71) |
| MRT (h) | 17.86 (10.56) | 17.63 (10.11) |
| $t_{max}$ (h) [a)] | 0.5000 (0.25 – 3.00) | 0.2500 (0.25 – 0.75) |

幾何平均値 (変動係数%)

a)　中央値 (最小値 – 最大値)

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

**表 1.1-5　錠剤投与に対するドライシロップ剤投与の薬物動態パラメータの比較：PK-PPS**

| 薬物動態パラメータ | 幾何平均の比（ドライシロップ剤／錠剤） | | 被験者内変動係数 |
|---|---|---|---|
| | 点推定値 | 90%信頼区間 | (%) |
| AUC(0-t) | 1.0042 | 0.9869, 1.0217 | 3.5 |
| $C_{max}$ | 1.0504 | 0.9294, 1.1871 | 25.1 |

EP0059 試験総括報告書（5.3.1.2.1）Table 4.4

## 1.1.4　安全性

### 1.1.4.1　有害事象

本治験では MedDRA version 16.1 を用いて有害事象を集計した。

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

#### 1.1.4.1.1　有害事象発現例数の概要

本治験の治験薬投与後に認められた有害事象発現例数の概要を製剤別に表 1.1-6 に示した。

有害事象は 24 例中 8 例（33.3%）に認められ、製剤別では、錠剤投与時で 24 例中 5 例（20.8%）及びドライシロップ剤投与時で 24 例中 3 例（12.5%）に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 2 例（8.3%）に認められ、製剤別では、錠剤投与時及びドライシロップ剤投与時の各 1 例（4.2%）に認められた。高度の有害事象、死亡、重篤な有害事象及び治験の中止に至った有害事象は認められなかった。

**表 1.1-6 有害事象発現例数の概要（治験薬投与後）：SS**

| | 錠剤<br>N=24 | ドライシロップ剤<br>N=24 | 全被験者<br>N=24 |
|---|---|---|---|
| | 例数 (%) | | |
| 有害事象 | 5 (20.8) | 3 (12.5) | 8 (33.3) |
| 因果関係が否定できない有害事象 | 1 (4.2) | 1 (4.2) | 2 (8.3) |
| 高度の有害事象 | 0 | 0 | 0 |
| 死亡 | 0 | 0 | 0 |
| 重篤な有害事象 | 0 | 0 | 0 |
| 治験の中止に至った有害事象 | 0 | 0 | 0 |

EP0059 試験総括報告書（5.3.1.2.1）Table 5.1

### 1.1.4.1.2 すべての有害事象

本治験の治験薬投与後に認められた有害事象を製剤別に表 1.1-7 に示した。

有害事象は、錠剤投与時で 5 例（20.8%）及びドライシロップ剤投与時で 3 例（12.5%）に認められ、有害事象の発現率は錠剤投与時の方がわずかに高かった。

全被験者で最も多く認められた有害事象は徐脈（3 例、12.5%）であり、次いで鼻漏（2 例、8.3%）であった。その他の有害事象はいずれも 1 例（4.2%）のみに認められた。

徐脈は、3 例のうち 1 例（4.2%）が錠剤投与時に、2 例（8.3%）がドライシロップ剤投与時に発現した。鼻漏は、2 例のいずれも錠剤投与時に発現した。

**表 1.1-7 すべての有害事象（治験薬投与後）：SS**

| 器官別大分類<br>基本語 | 錠剤<br>N=24 | ドライシロップ剤<br>N=24 | 全被験者<br>N=24 |
|---|---|---|---|
| | 例数 (%) | | |
| すべての有害事象 | 5 (20.8) | 3 (12.5) | 8 (33.3) |
| 心臓障害 | 1 (4.2) | 2 (8.3) | 3 (12.5) |
| 徐脈 | 1 (4.2) | 2 (8.3) | 3 (12.5) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 (8.3) | 0 | 2 (8.3) |
| 医療機器使用部位反応 | 1 (4.2) | 0 | 1 (4.2) |
| カテーテル留置部位内出血 | 1 (4.2) | 0 | 1 (4.2) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 1 (4.2) | 1 (4.2) |
| 関節痛 | 0 | 1 (4.2) | 1 (4.2) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2 (8.3) | 0 | 2 (8.3) |
| 鼻漏 | 2 (8.3) | 0 | 2 (8.3) |
| 口腔咽頭痛 | 1 (4.2) | 0 | 1 (4.2) |

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0059 試験総括報告書（5.3.1.2.1）Table 5.2

#### 1.1.4.1.3 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

本治験の治験薬投与後に認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象として、徐脈が、錠剤投与時及びドライシロップ剤投与時の各 1 例（4.2%）に認められた。

#### 1.1.4.1.4 重症度別の有害事象

本治験の治験薬投与後に認められた有害事象の重症度は、すべて軽度であった。

#### 1.1.4.1.5 死亡及びその他の重篤な有害事象

本治験では、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

#### 1.1.4.1.6 治験の中止に至った有害事象

本治験では、治験の中止に至った有害事象は認められなかった。

#### 1.1.4.1.7 その他の注目すべき有害事象

本治験の治験薬投与後に、その他の注目すべき有害事象として、徐脈が 3 例（錠剤投与時に 1 例、ドライシロップ剤投与時に 2 例）に認められた。

以下に詳細を示す。なお、12 誘導心電図のベースラインは、各期の第 1 日目の投与前に測定した 3 回の測定値の中央値を用いた。

被験者番号[redacted]は、第 1 期のドライシロップ剤投与 8 日目［第 2 期の錠剤投与日（第 1 日目）の投与前］に徐脈を発現した。本被験者の心拍数のベースラインは第 1 期では 52 拍/分、第 2 期では 48 拍/分であった。第 2 期第 1 日目の投与前の 1 回目の 12 誘導心電図検査で心拍数が 43 拍/分となり、徐脈が注目すべき有害事象として報告された。治験期間を通じて、本被験者の心拍数は 43～78 拍/分の範囲であった。本有害事象の重症度は軽度であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と評価され、発現 11 分後に消失した。

被験者番号[redacted]は、ドライシロップ剤投与日（第 2 期第 1 日目）の投与 1 時間後に徐脈を発現した。本被験者の第 2 期の心拍数のベースラインは 46 拍/分であった。第 2 期第 1 日目の投与 1 時間後の 12 誘導心電図検査で心拍数が 42 拍/分となり、徐脈が注目すべき有害事象として報告された。治験期間を通して、本被験者の心拍数は 42～67 拍/分の範囲であった。本有害事象の重症度は軽度であり、治験薬との因果関係は「関連あり」と評価され、発現約 3 時間後に消失した。

被験者番号[redacted]は、錠剤投与日（第 2 期第 1 日目）の投与 1 時間後に徐脈を発現した。本被験者の第 2 期の心拍数のベースラインは 41 拍/分であった。第 2 期第 1 日目の投与 1 時間後の 12 誘導心電図検査で心拍数が 38 拍/分となり、徐脈が注目すべき有害事象として報告された。治験期間を通じて、本被験者の心拍数は 37～42 拍/分の範囲であった。本有害事象の重症度は軽度であり、治験薬との因果関係は「関連あり」と評価され、発現約 2 日後に消失した。

#### 1.1.4.2 臨床検査値及びその他の安全性評価項目

臨床検査の結果から、ラコサミド投与に起因すると考えられる臨床的に重要な変化は認められなかった。

バイタルサイン及び 12 誘導心電図では、ラコサミド投与に起因すると考えられる臨床的に重要な異常は認められなかった。

### 1.1.5 結論

本治験の結果から、日本人の健康成人男性被験者におけるラコサミドの薬物動態、安全性及び忍容性について、以下のことが示された。

- $C_{max}$ 及び AUC(0-t)共に、錠剤投与に対するドライシロップ剤投与時の幾何平均の比の 90%信頼区間が生物学的同等性の基準（0.80～1.25）の範囲内にあることから、ラコサミド 100 mg 錠とラコサミドドライシロップの生物学的同等性が示された
- ラコサミド 100 mg を錠剤又はドライシロップ剤として経口投与した時の安全性及び良好な忍容性が認められた。治験の中止に至った有害事象、重篤な有害事象及び死亡は認められなかった

## 1.2 SP657 試験［ラコサミド錠及びラコサミドシロップの生物学的同等性を評価する 2 期クロスオーバー試験］（5.3.1.2.2：参考資料）

治験方法の概略（表 1.2-1）及び結果の要約を示した。

**表 1.2-1 試験方法の概略**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 標題 | 健康成人被験者を対象に、ラコサミド 200 mg を錠剤又はシロップ剤として単回経口投与した時の生物学的同等性を評価する非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー試験 |
| 開発の相 | 第 I 相 |
| 目的 | 主要目的：<br>白人健康成人男性被験者を対象にラコサミド錠（100 mg 錠 2 錠）及びラコサミドシロップ（200 mg/20 mL）を単回経口投与した時の生物学的同等性を評価する。<br>副次目的：<br>ラコサミド及びその主要な代謝物である O-脱メチル体の血漿中及び尿中の薬物動態、並びにラコサミドの安全性及び忍容性を評価する。更に、ラコサミド及び O-脱メチル体の唾液中の薬物動態プロファイルを検討する。 |
| 治験デザイン | 単施設、非盲検、無作為化、単回投与、2 期クロスオーバー |
| 治験方法 | 2 期クロスオーバー法により、16 例の被験者を 2 通りの投与順（A-B 又は B-A）のいずれかに、例数が均等になるよう無作為に割り付け、投与順に従い第 1 期及び第 2 期に以下の投与法でラコサミドを単回投与した。<br>A：ラコサミド 100 mg 錠 2 錠を経口投与<br>B：ラコサミドシロップ 20 mL（ラコサミド 200 mg 含有）を経口投与<br>各投与期の間の休薬期間を 6 日間以上とした。<br>第 2 期の後に安全性追跡調査来院を設け、治験薬の最終投与日から 14 日間以上経過後に実施した。 |
| 被験者数 | 計画例数：16 例、無作為化例数：16 例、完了例数：16 例<br>薬物動態解析対象集団（PKS）：16 例、安全性解析対象集団（SS）：16 例<br><br>【被験者数設定の根拠】<br>ヒトに対するシロップ剤の薬物動態データがなかったため、本治験では統計学的仮説に基づいた被験者数の算出は行わなかった。ラコサミドの薬物動態の変動は低いため、本治験の被験者数は 16 例が適切と判断した。 |
| 対象 | 白人健康成人男性 |
| 主な選択基準 | 年齢が 18 歳以上 45 歳以下、BMI が 19～30 $kg/m^2$ である白人健康男性 |

**表 1.2-1　試験方法の概略（続き）**

| 項目 | | 内容 |
|---|---|---|
| 治験薬、投与量及び投与方法 | | 被験薬：<br>ラコサミドシロップ（20 mL にラコサミド 200 mg を含有）：バッチ番号 0409150004<br>対照薬：<br>ラコサミド 100 mg 錠：バッチ番号 231120<br>投与量及び投与方法：<br>シロップ剤：ラコサミド 200 mg（20 mL）を絶食下で約 200 mL の水と共に単回経口投与<br>錠剤：ラコサミド 200 mg（100 mg 錠×2）を絶食下で約 200 mL の水と共に単回経口投与 |
| 投与期間 | | 各投与期で単回投与。各投与期の間の休薬期間を 6 日間以上とした。 |
| 評価項目 | 薬物動態 | 測定時点（両製剤共通）：<br>血液及び唾液検体<br>投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、36、48、60 及び 72 時間<br>尿検体<br>投与前、投与後 0～4 時間、4～8 時間、8～12 時間、12～24 時間及び 24～48 時間<br>主要な薬物動態パラメータ：血漿中のラコサミドの AUC(0-t)及び $C_{max}$<br>副次的な薬物動態パラメータ：<br>・ 唾液中のラコサミドの AUC(0-t)及び $C_{max}$<br>・ 血漿中及び唾液中の O-脱メチル体の AUC(0-t)及び $C_{max}$<br>・ 血漿中及び唾液中のラコサミド及び O-脱メチル体の AUC(0-∞)、$t_{1/2}$、$t_{max}$、MRT 及び CL/F<br>・ ラコサミド及び O-脱メチル体の Ae 及び $CL_R$ |
| | 安全性 | 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図 |
| 統計解析方法 | | 解析対象集団の定義：<br>SS：無作為化され、治験薬を 1 回以上投与された被験者<br>PKS：SS のうち、以下のすべての基準に該当する被験者<br>・ 治験薬の投与を完了した被験者<br>・ 錠剤及びシロップ剤の両製剤に対する、主要な薬物動態パラメータの測定値が得られた被験者<br>・ 製剤間の比較が不可能となるような治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者<br>薬物動態の解析は PKS を対象とし、安全性の解析は SS を対象とした。 |

**表 1.2-1　試験方法の概略（続き）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 統計解析方法（続き） | 薬物動態：<br>ノンコンパートメント法で薬物動態パラメータを算出した。ラコサミド及び O-脱メチル体の薬物動態パラメータの記述統計量を製剤別に算出した。分散分析に基づき、AUC(0-t)及び $C_{max}$ について、錠剤投与に対するシロップ剤投与の幾何平均の比の点推定値及び 90%信頼区間を算出した。幾何平均の比の 90%信頼区間が 0.80～1.25 の範囲内にある場合、両製剤を生物学的に同等とみなした。<br>安全性：<br>有害事象について発現例数、発現率を製剤別に算出した。臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図パラメータについて、測定値及びベースライン（投与前）からの変化量の記述統計量を製剤別に算出した。 |
| 治験責任医師 | [redacted] |
| 治験実施医療機関 | [redacted]（ドイツ） |
| 公表文献 | Cawello W, et al. Tolerability, pharmacokinetics, and bioequivalence of the tablet and syrup formulations of lacosamide in plasma, saliva, and urine: saliva as a surrogate of pharmacokinetics in the central compartment. Epilepsia. 2013;54(1):81-8. |
| 治験実施期間 | 2004 年 11 月～2005 年 1 月 |

### 1.2.1 被験者の内訳

本治験の被験者の内訳を表 1.2-2 に示した。

本治験では 16 例が組み入れられ、このうち 8 例が投与順 A-B（第 1 期に錠剤、第 2 期にシロップ剤を投与）に、8 例が投与順 B-A（第 1 期にシロップ剤、第 2 期に錠剤を投与）に無作為に割り付けられた。

全例が本治験を完了した。16 例全例を PKS 及び SS とした。

**表 1.2-2 被験者の内訳**

| 無作為化例 | 治験薬投与例 | 完了例 | PKS | SS |
|---|---|---|---|---|
| 16 | 16 | 16 | 16 | 16 |

SP657 試験報告書（5.3.1.2.2）Table 1.2、Table 1.3

### 1.2.2 被験者背景

本治験の SS での人口統計学的特性を表 1.2-3 に示した。

白人男性被験者 16 例の平均年齢は 28.8 歳（範囲：21～40 歳）であり、平均身長は 181.4 cm、平均体重は 77.2 kg、平均 BMI は 23.5 kg/m$^2$ であった。

人口統計学的特性は、投与順 A-B と投与順 B-A で同様であった。

**表 1.2-3 人口統計学的特性：SS**

| | | 投与順 A-B<br>N=8 | 投与順 B-A<br>N=8 | 全被験者<br>N=16 |
|---|---|---|---|---|
| 年齢 (歳) | 平均値 ± 標準偏差 | 30.3 ± 6.2 | 27.4 ± 5.0 | 28.8 ± 5.7 |
| | 中央値 | 28.5 | 27.0 | 27.5 |
| | 最小値 – 最大値 | 21 – 40 | 22 – 36 | 21 – 40 |
| 身長 (cm) | 平均値 ± 標準偏差 | 178.8 ± 6.6 | 184.0 ± 6.4 | 181.4 ± 6.8 |
| | 中央値 | 179.5 | 183.0 | 183.0 |
| | 最小値 – 最大値 | 170 – 185 | 178 – 198 | 170 – 198 |
| 体重 (kg) | 平均値 ± 標準偏差 | 77.9 ± 8.1 | 76.5 ± 9.7 | 77.2 ± 8.7 |
| | 中央値 | 79.0 | 72.5 | 74.0 |
| | 最小値 – 最大値 | 69 – 93 | 67 – 95 | 67 – 95 |
| BMI (kg/m$^2$) | 平均値 ± 標準偏差 | 24.4 ± 2.4 | 22.5 ± 1.5 | 23.5 ± 2.2 |
| | 中央値 | 24.2 | 22.1 | 23.0 |
| | 最小値 – 最大値 | 20 – 27 | 21 – 25 | 20 – 27 |

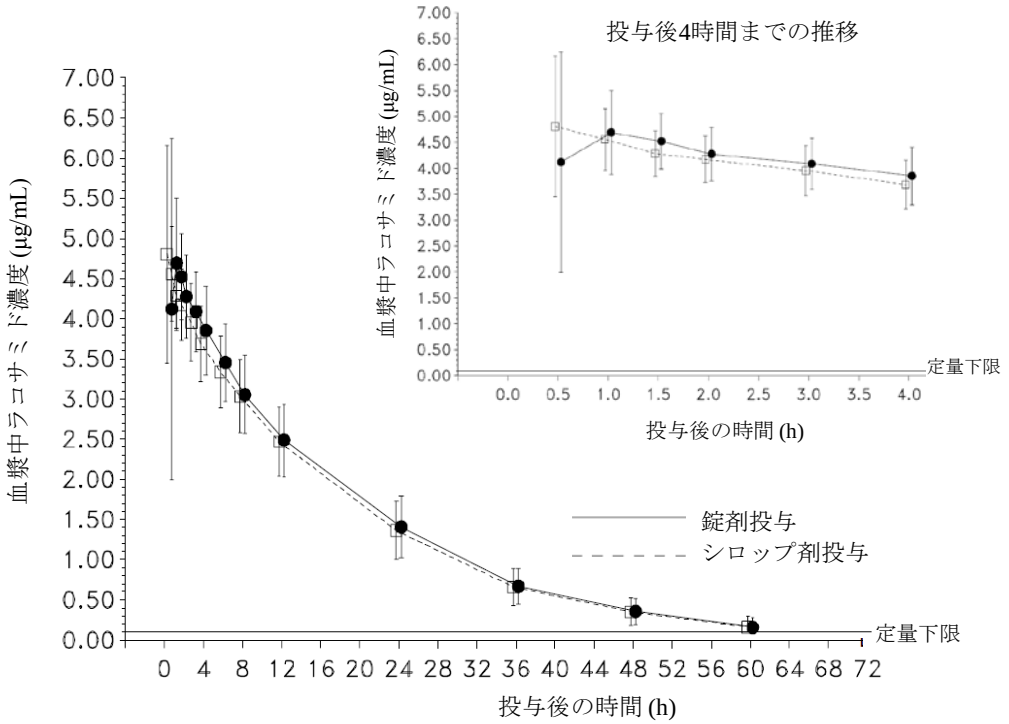
注：投与順 A-B は第 1 期に錠剤、第 2 期にシロップ剤を投与。投与順 B-A は第 1 期にシロップ剤、第 2 期に錠剤を投与

SP657 試験報告書（5.3.1.2.2）Table 2.1

### 1.2.3 薬物動態

ラコサミド 200 mg を錠剤又はシロップ剤として単回投与した時の血漿中ラコサミド濃度推移を図 1.2-1 に示した。

ラコサミドの平均血漿中濃度の推移は、錠剤投与時とシロップ剤投与時でほぼ同じであった。平均血漿中濃度は単回投与後に上昇し、錠剤投与時では 1 時間後に最大値に達し、シロップ剤投与時では 30 分後に最大値に達した。その後、同程度の半減期で平均血漿中濃度は低下し、投与後 72 時間でほぼ消失した。投与後 72 時間の血漿中濃度が定量下限（0.1034 µg/mL）超の被験者は、錠剤投与時で 16 例中 4 例、シロップ剤投与時で 16 例中 5 例と少なかったため、平均値は算出しなかった。




平均値 ± 標準偏差、例数 16 例

定量下限=0.1034 µg/mL

SP657 試験報告書（5.3.1.2.2）Figure 2.1.1、Figure 2.1.2

**図 1.2-1 ラコサミド 200 mg を錠剤又はシロップ剤として単回投与した時の血漿中ラコサミド濃度推移：PKS**

ラコサミド 200 mg を錠剤又はシロップ剤として単回投与した時の血漿中及び尿中のラコサミドの薬物動態パラメータを表 1.2-4 に示した。また、ラコサミドの AUC(0-t)及び $C_{max}$ について、錠剤投与に対するシロップ剤投与の幾何平均の比の点推定値及び 90%信頼区間を表 1.2-5 に示した。

ラコサミドの AUC(0-t)、$C_{max}$、$t_{1/2}$ 及び Ae(0-48)は両製剤でほぼ同じあった。ラコサミドの $t_{max}$ の中央値は、錠剤投与時で 1.0 時間、シロップ剤投与時で 0.5 時間であった。

ラコサミドの AUC(0-∞)、CL/F、MRT 及び $CL_R$ は、両製剤でほぼ同じであった。

AUC(0-t)及び$C_{max}$共に、錠剤投与に対するシロップ剤投与の幾何平均の比の点推定値は1に近く、90%信頼区間は生物学的同等性の基準（0.80～1.25）の範囲内であったことから、両製剤の生物学的同等性が示された。

**表 1.2-4　ラコサミド 200 mg を錠剤又はシロップ剤として単回投与した時のラコサミドの薬物動態パラメータ：PKS**

| 薬物動態パラメータ | 錠剤<br>N=16 | シロップ剤<br>N=16 |
|---|---|---|
| AUC(0-t) (μg·h/mL) | 84.51 (22.2) | 83.31 (21.8) |
| $C_{max}$ (μg/mL) | 5.263 (19.8) | 5.142 (16.5) |
| $t_{max}$ (h) [a)] | 1.0 (0.5 – 1.5) | 0.5 (0.5 – 2) |
| $t_{1/2}$ (h) | 12.48 (19.1) | 12.35 (18.3) |
| Ae(0-48) (mg) [b)] | 77.58 ± 12.85 | 75.42 ± 11.87 |

幾何平均値 (変動係数%)

a)　中央値 (最小値 – 最大値)

b)　平均値 ± 標準偏差

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

**表 1.2-5　錠剤投与に対するシロップ剤投与の薬物動態パラメータの比較：PKS**

| 薬物動態パラメータ | 幾何平均の比（シロップ剤／錠剤） | |
|---|---|---|
| | 点推定値 | 90%信頼区間 |
| AUC(0-t) | 0.9859 | 0.9691, 1.0030 |
| $C_{max}$ | 0.9769 | 0.9173, 1.0404 |

SP657 試験報告書（5.3.1.2.2）Table 3.7

O-脱メチル体の血漿中及び尿中の薬物動態パラメータ、並びにラコサミド及びO-脱メチル体の唾液中の薬物動態パラメータについても、両製剤でほぼ同じであった。

## 1.2.4　安全性

### 1.2.4.1　有害事象

本治験では MedDRA version 7.0 を用いて有害事象を集計した。

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）」、「どちらともいえない（Possible）」、「おそらく関連あり（Probable）」、「関連あり（Highly probable）」の5段階で評価した。このうち、「どちらともいえない」、「おそらく関連あり」、「関連あり」の有害事象を「治験薬との因果関係が否定できない有害事象」として取り扱った。

#### 1.2.4.1.1　有害事象発現例数の概要

本治験の治験薬投与後に認められた有害事象発現例数の概要を製剤別に表 1.2-6 に示した。

有害事象は、錠剤投与時で 16 例中 14 例（87.5%）及びシロップ剤投与時で 16 例中 11 例（68.8%）に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、錠剤投与時で 14 例（87.5%）及びシロップ剤投与時で 10 例（62.5%）に認められた。高度の有害事象、死亡、重篤な有害事象及び治験の中止に至った有害事象は認められなかった。

**表 1.2-6　有害事象発現例数の概要（治験薬投与後）：SS**

| | 錠剤<br>N=16 | シロップ剤<br>N=16 |
|---|---|---|
| | 例数 (%) | |
| 有害事象 | 14 (87.5) | 11 (68.8) |
| 因果関係が否定できない有害事象 | 14 (87.5) | 10 (62.5) |
| 高度の有害事象 | 0 | 0 |
| 死亡 | 0 | 0 |
| 重篤な有害事象 | 0 | 0 |
| 治験の中止に至った有害事象 | 0 | 0 |

SP657 試験報告書（5.3.1.2.2）Table 1.3、Table 4.1、Table 4.2.1、Table 4.2.2、Listing 7

#### 1.2.4.1.2　すべての有害事象

本治験の治験薬投与後に認められた有害事象を製剤別に表 1.2-7 に示した。

有害事象は、錠剤投与時で 14 例（87.5%）及びシロップ剤投与時で 11 例（68.8%）に認められた。ほとんどの有害事象は、治験薬投与当日に発現した。

製剤間で有害事象の発現率に差があった器官別大分類は「神経系障害」であり、錠剤投与時で 2 例（12.5%）及びシロップ剤投与時で 7 例（43.8%）で、シロップ剤投与時の発現率は錠剤投与時よりも高かった。

最も多く認められた有害事象は、両製剤共に疲労であり、錠剤投与時で 11 例（68.8%）及びシロップ剤投与時で 9 例（56.3%）であった。このうち、7 例は錠剤投与及びシロップ剤投与の両投与期で認められた。疲労の発現時期は、ほとんどが治験薬投与後 1.5 時間以内であった。疲労の重症度はすべて軽度であった。

**表 1.2-7　すべての有害事象（治験薬投与後）：SS**

| 器官別大分類<br>基本語 | 錠剤<br>N=16 | シロップ剤<br>N=16 |
|---|---|---|
| | 例数 (%) | |
| すべての有害事象 | 14 (87.5) | 11 (68.8) |
| 胃腸障害 | 0 | 1 (6.3) |
| 悪心 | 0 | 1 (6.3) |
| 全身障害および投与局所様態 | 11 (68.8) | 9 (56.3) |
| 疲労 | 11 (68.8) | 9 (56.3) |
| 代謝および栄養障害 | 1 (6.3) | 0 |
| 高トリグリセリド血症 | 1 (6.3) | 0 |
| 神経系障害 | 2 (12.5) | 7 (43.8) |
| 浮動性めまい | 1 (6.3) | 2 (12.5) |
| 頭部不快感 | 1 (6.3) | 0 |
| 頭痛 | 0 | 3 (18.8) |
| 口の錯感覚 | 2 (12.5) | 3 (18.8) |
| 精神障害 | 1 (6.3) | 1 (6.3) |
| 悪夢 | 1 (6.3) | 1 (6.3) |
| 血管障害 | 0 | 1 (6.3) |
| 血栓性静脈炎 | 0 | 1 (6.3) |

事象名：MedDRA ver. 7.0

SP657 試験報告書（5.3.1.2.2）Table 4.1

### 1.2.4.1.3　治験薬との因果関係が否定できない有害事象

本治験の治験薬投与後に認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象を製剤別に表 1.2-8 に示した。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、錠剤投与時で 14 例（87.5%）及びシロップ剤投与時で 10 例（62.5%）に認められた。最も多く認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、両製剤共に疲労であり、錠剤投与時で 11 例（68.8%）及びシロップ剤投与時で 9 例（56.3%）であった。

**表 1.2-8 因果関係が否定できない有害事象（治験薬投与後）：SS**

| 器官別大分類<br>基本語 | 錠剤<br>N=16 | シロップ剤<br>N=16 |
|---|---|---|
| | 例数 (%) | |
| 因果関係が否定できないすべての有害事象 | 14 (87.5) | 10 (62.5) |
| 胃腸障害 | 0 | 1 (6.3) |
| 悪心 | 0 | 1 (6.3) |
| 全身障害および投与局所様態 | 11 (68.8) | 9 (56.3) |
| 疲労 | 11 (68.8) | 9 (56.3) |
| 神経系障害 | 2 (12.5) | 7 (43.8) |
| 浮動性めまい | 1 (6.3) | 2 (12.5) |
| 頭痛 | 0 | 3 (18.8) |
| 口の錯感覚 | 2 (12.5) | 3 (18.8) |
| 精神障害 | 1 (6.3) | 1 (6.3) |
| 悪夢 | 1 (6.3) | 1 (6.3) |

事象名：MedDRA ver. 7.0

SP657 試験報告書（5.3.1.2.2）Table 4.2.2

#### 1.2.4.1.4 重症度別の有害事象

本治験の治験薬投与後に認められた有害事象の重症度は軽度又は中等度であり、高度の有害事象は認められなかった。

#### 1.2.4.1.5 死亡及びその他の重篤な有害事象

本治験では、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

#### 1.2.4.1.6 治験の中止に至った有害事象

本治験では、治験の中止に至った有害事象は認められなかった。

### 1.2.4.2 臨床検査値及びその他の安全性評価項目

臨床検査では、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。更に、治験薬投与後に臨床的に重要な臨床検査の異常値は認められなかった。

バイタルサインでは、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。

12 誘導心電図では、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。QT 間隔又は QTc 間隔が 500 msec 以上になった被験者、及び QT 間隔、QTcB 間隔又は QTcF 間隔がベースラインより 60 msec 以上延長した被験者は認められなかった。ラコサミド投与に起因する QT/QTc 間隔の延長は認められなかった。

### 1.2.5 結論

白人健康成人男性にラコサミドを単回経口投与した時の錠剤（100 mg 錠 2 錠）とシロップ剤（200 mg/20 mL）の生物学的同等性が示された。

両製剤共に、白人健康成人男性にラコサミド 200 mg を単回経口投与した時の良好な忍容性が認められた。

# 2. 患者における薬物動態及び初期忍容性試験報告書

## 2.1 SP1047 試験［小児てんかん患者に対する市販のラコサミド経口製剤の薬物動態を評価する非盲検試験］（5.3.3.2.1：参考資料）

治験方法の概略（表 2.1-1）及び結果の要約を示した。

**表 2.1-1 試験方法の概略**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 標題 | 小児てんかん患者（生後 1 ヵ月～17 歳）に対して、治療薬として市販のラコサミド経口製剤を投与した時の薬物動態を評価する多施設共同、非盲検試験 |
| 開発の相 | 第 I 相 |
| 目的 | 小児てんかん患者（生後 1 ヵ月～17 歳）を対象にラコサミドの薬物動態を評価する。 |
| 治験デザイン | 多施設共同、非盲検、単回投与 |
| 治験方法 | 本治験はスクリーニング期間、治療期間及び評価期間、追跡調査期間から成る。各期間の内容を以下に示す。<br>スクリーニング期間（最長 8 日間、第−7～1 日目）<br>スクリーニング期間では被験者の治験参加の適格性を評価した。被験者は、治験参加前少なくとも 1 ヵ月間はてんかんの治療薬として市販のラコサミド（Vimpat）を処方されており、更に、治験参加前少なくとも 7 日間は医師により処方されたラコサミドの用法・用量が一定であり、かつ第 1 回来院／第 1 日目（薬物動態用の血液検体の採取日）より前の 3 日間はラコサミドを処方どおり服用した。<br>スクリーニングは治療期間及び評価期間（第 1 回来院／第 1 日目）と同日に実施することを可とした。<br>治療期間及び評価期間（1 日間、第 1 回来院／第 1 日目）<br>治療期間及び評価期間は 1 日間（第 1 回来院／第 1 日目）とした。<br>被験者は、医師により処方された用量でラコサミドを単回投与された。ラコサミドは、各被験者に処方された市販薬（経口錠又は経口液）を使用した。<br>静脈穿刺又は留置カテーテルを実施し、薬物動態用の血液検体を定められた 3 時点で採取し、ラコサミド及びその主要代謝物である O-脱メチル体の血漿中濃度を測定した。<br>追跡調査期間（7～10 日間、第 7～10 日目）<br>治療期間及び評価期間を完了した被験者に、第 1 回来院／第 1 日目の 7～10 日後に電話による安全性追跡調査を実施した。 |
| 併用薬及び併用療法 | 併用制限薬：<br>モノアミンオキシダーゼ阻害薬及び麻薬性鎮痛薬：用法・用量を変更せずに使用する場合のみ併用可能とした。なお、治験参加前の 14 日間は、投与を開始することを不可とした。 |

**表 2.1-1　試験方法の概略（続き）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 被験者数 | 計画例数：約 32 例<br>登録例数：32 例、完了例数：32 例<br>安全性解析対象集団（SS）：32 例、<br>治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（PK-PPS）：32 例<br><br>【被験者数設定の根拠】<br>SP847 試験のコホート 1（5～11 歳の被験者 5 例）のクリアランス及び分布容積から、本治験におけるクリアランス及び分布容積の幾何平均の点推定値の 95%信頼区間が 60%～140%の範囲に含まれることを想定した十分な被験者数として、予定被験者数を約 32 例とした。<br>各年齢の偏りを少なくするために、以下のような層別化を計画した。<br>・　生後 1 ヵ月～2 歳未満：8 例以上<br>・　2～4 歳未満：8 例以上<br>・　4～12 歳未満：8 例以上<br>・　12～17 歳：8 例以上<br>EMA の小児用医薬品委員会との合意に基づき、SP847 試験の完了時に本治験を終了した。SP847 試験の完了時では、本治験には生後 1 ヵ月～2 歳未満の被験者が計画した 8 例以上に対して 2 例しか登録されていなかったが、更なる被験者の登録は不要であることを合意した。 |
| 対象 | 小児てんかん患者（生後 1 ヵ月～17 歳） |
| 主な選択/除外基準 | 選択基準：<br>1)　生後 1 ヵ月以上 17 歳以下の男性及び女性<br>注：1 歳未満の早産児の場合は、修正月齢（「暦年齢」から、妊娠 37 週より前に生まれた週数を差し引いて算出）にて取り扱う<br>2)　体重が 3 kg 以上の患者<br>3)　てんかんと診断された患者<br>4)　スクリーニング前 1 ヵ月間以上、てんかんの治療として市販のラコサミドが処方されており、本治験参加を目的としたラコサミド処方又は投与維持が行われていない患者。ラコサミドの用法・用量は 7 日間以上一定であり、かつ、本治験参加前 3 日間以上は医師の処方どおり服用していること<br>5)　抗てんかん薬の用法・用量が一定の患者。本治験参加前 7 日間以上は併用抗てんかん薬の用法・用量が一定であること<br>6)　静脈穿刺が可能な患者<br>除外基準：<br>1)　過去に本治験に参加したことのある患者<br>2)　血圧又は心拍数に臨床的に重要な異常があると治験責任医師が判断した患者 |

**表 2.1-1　試験方法の概略（続き）**

| 項目 | | 内容 |
|---|---|---|
| 治験薬、投与量及び投与方法 | | 治験薬：<br>本治験では市販のラコサミド（Vimpat）経口錠（50 mg 錠、100 mg 錠、150 mg 錠又は 200 mg 錠）又は経口液（10 mg/mL）を用いた。被験者は医師により処方された用量のラコサミドを治験実施医療機関に持参した。<br><br>投与量及び投与方法：<br>被験者は第 1 回来院／第 1 日目に医師により処方された用量で市販のラコサミド（経口錠又は経口液）を単回投与された。 |
| 投与期間 | | 各被験者の治験期間は最長で 19 日間<br>・　スクリーニング期間 最長 8 日間<br>・　治療期間及び評価期間 1 日間（第 1 回来院／第 1 日目）<br>・　追跡調査期間 7～10 日間 |
| 評価項目 | 薬物動態 | 評価項目：<br>母集団薬物動態解析を用いて定常状態の薬物動態の特性を明らかにするため、スパースサンプリングによりラコサミド及びその主要代謝物である O-脱メチル体の血漿中濃度を測定した。<br>測定時点：<br>第 1 回来院／第 1 日目の 3 時点（投与前 0～1 時間、投与後 12 分～1 時間及び 1～2 時間）。投与後の採血は 1 時間以上の間隔を空けて行った。 |
| | 安全性 | ・　被験者及び／又は介護者（両親又は法的保護者を含む）の自発的報告又は治験責任医師の観察により報告された有害事象<br>・　有害事象による治験中止例<br>・　バイタルサイン（血圧及び脈拍数）<br>・　12 誘導心電図 |
| 統計解析方法 | | 解析対象集団の定義：<br>SS：本治験に登録され、医師により処方された用量で市販のラコサミドを投与された被験者<br>PK-PPS：SS のうち、第 1 回来院／第 1 日目にラコサミドを投与した記録（投与時刻の記録を含む）があり、測定可能な血漿検体（及び採血時刻の記録）を 1 回以上得られた被験者<br>薬物動態の解析は PK-PPS を対象とし、安全性の解析は SS を対象とした。<br>年齢グループ：<br>本治験登録時の年齢に基づき、被験者を 3 つの年齢グループ（生後 1 ヵ月～4 歳未満、4～12 歳未満、12～17 歳）に分類した。<br>なお、一部の結果では 4 つの年齢グループ（生後 1 ヵ月～2 歳未満、2～4 歳未満、4～12 歳未満、12～17 歳）に分類した。<br>薬物動態：<br>ラコサミド及び O-脱メチル体の血漿中濃度の記述統計量を測定時点ごとに算出した。 |

**表 2.1-1　試験方法の概略（続き）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 統計解析方法（続き） | 安全性：<br>第 1 回来院／第 1 日目以降の全期間（治療期間及び評価期間+追跡調査期間）に認められた有害事象について発現例数、発現率を全被験者及び年齢グループ別（生後 1 ヵ月～2 歳未満、2～4 歳未満、4～12 歳未満、12～17 歳）に算出した。バイタルサイン及び 12 誘導心電図のパラメータについては、測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。 |
| 治験責任医師 | 9 名（5 名が被験者を登録） |
| 治験実施医療機関 | 9 医療機関（5 医療機関で被験者を登録）（米国） |
| 公表文献 | なし |
| 治験実施期間 | 20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月 |

### 2.1.1 被験者の内訳

本治験の被験者の内訳を年齢グループ別に表 2.1-2 に示した。

本治験では 34 例がスクリーニングされ、このうち 2 例が中止・脱落した。中止・脱落理由は 1 例が不適格であり、1 例が追跡不能であった。32 例が登録され、年齢グループ別では生後 1 ヵ月～4 歳未満で 10 例、4～12 歳未満で 13 例、12～17 歳で 9 例であった。

登録された 32 例全例が本治験を完了した。32 例全例を PK-PPS 及び SS とした。

**表 2.1-2 被験者の内訳：SS**

| | 生後 1 ヵ月～4 歳未満 N=10 | 4～17 歳 | | | 全被験者 N=32 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 4～12 歳未満 N=13 | 12～17 歳 N=9 | 合計 N=22 | |
| | 例数 (%) | | | | |
| 登録例 | 10 (100) | 13 (100) | 9 (100) | 22 (100) | 32 (100) |
| 完了例 | 10 (100) | 13 (100) | 9 (100) | 22 (100) | 32 (100) |
| 中止例 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

注：完了例は、治験実施計画書どおりに本治験を終了した被験者と定義した

SP1047 試験総括報告書（5.3.3.2.1）Table 1.4.1

### 2.1.2 被験者背景

#### 2.1.2.1 人口統計学的特性

本治験の SS での人口統計学的特性を年齢グループ別に表 2.1-3 に示した。

本治験の SS での平均年齢は、全被験者では 8.93 歳（範囲：0.6～17.3 歳）であり、年齢グループ別では、生後 1 ヵ月～4 歳未満で 2.78 歳、4～12 歳未満で 8.99 歳及び 12～17 歳で 15.66 歳であった。また、全被験者の平均身長は 127.81 cm、平均体重は 32.00 kg 及び平均 BMI は 18.12 $kg/m^2$ であった。

全被験者の性別の割合は、男性 43.8%及び女性 56.3%であった。年齢グループ別では、生後 1 ヵ月～4 歳未満及び 12～17 歳では女性（それぞれ 70.0%及び 77.8%）、4～12 歳未満では男性（69.2%）の割合が高かった。被験者の多くは白人（65.6%）であり、年齢グループ別では、生後 1 ヵ月～4 歳未満、4～12 歳未満及び 12～17 歳のいずれも白人の割合が高かった（それぞれ 60.0%、76.9%及び 55.6%）。

## 表 2.1-3 人口統計学的特性：SS

| | | 生後 1 ヵ月～4 歳未満 N=10 | 4～17 歳 | | | 全被験者 N=32 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 4～12 歳未満 N=13 | 12～17 歳 N=9 | 合計 N=22 | |
| 性別、例数 (%) | 男性 | 3 (30.0) | 9 (69.2) | 2 (22.2) | 11 (50.0) | 14 (43.8) |
| | 女性 | 7 (70.0) | 4 (30.8) | 7 (77.8) | 11 (50.0) | 18 (56.3) |
| 人種、例数 (%) | 白人 | 6 (60.0) | 10 (76.9) | 5 (55.6) | 15 (68.2) | 21 (65.6) |
| | 黒人 | 2 (20.0) | 1 (7.7) | 3 (33.3) | 4 (18.2) | 6 (18.8) |
| | その他／混血 | 2 (20.0) | 2 (15.4) | 1 (11.1) | 3 (13.6) | 5 (15.6) |
| 年齢 (歳) | 平均値 ± 標準偏差 | 2.78 ± 1.03 | 8.99 ± 2.31 | 15.66 ± 1.72 | 11.72 ± 3.93 | 8.93 ± 5.34 |
| | 中央値 | 2.96 | 9.50 | 16.17 | 11.42 | 9.21 |
| | 最小値 – 最大値 | 0.6 – 3.8 | 4.8 – 11.9 | 13.2 – 17.3 | 4.8 – 17.3 | 0.6 – 17.3 |
| 年齢グループ、例数 (%) | ≥28 日～<24 ヵ月 | 2 (20.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (6.3) |
| | ≥24 ヵ月～<12 歳 | 8 (80.0) | 13 (100) | 0 | 13 (59.1) | 21 (65.6) |
| | ≥12～<18 歳 | 0 | 0 | 9 (100) | 9 (40.9) | 9 (28.1) |
| 身長 (cm) | 例数 | 9 | 13 | 9 | 22 | 31 |
| | 平均値 ± 標準偏差 | 88.75 ± 13.33 | 133.28 ± 16.63 | 158.97 ± 10.86 | 143.79 ± 19.24 | 127.81 ± 30.84 |
| | 中央値 | 93.00 | 134.62 | 158.75 | 144.78 | 134.62 |
| | 最小値 – 最大値 | 61.0 – 105.0 | 104.0 – 162.6 | 142.2 – 180.3 | 104.0 – 180.3 | 61.0 – 180.3 |
| 体重 (kg) | 平均値 ± 標準偏差 | 12.87 ± 2.70 | 32.88 ± 14.46 | 51.97 ± 15.33 | 40.69 ± 17.36 | 32.00 ± 19.44 |
| | 中央値 | 13.85 | 28.85 | 49.62 | 34.40 | 28.73 |
| | 最小値 – 最大値 | 6.5 – 16.1 | 17.6 – 73.9 | 31.8 – 75.6 | 17.6 – 75.6 | 6.5 – 75.6 |
| BMI ($kg/m^2$) | 例数 | 9 | 13 | 9 | 22 | 31 |
| | 平均値 ± 標準偏差 | 16.20 ± 1.99 | 17.97 ± 4.73 | 20.27 ± 4.49 | 18.91 ± 4.67 | 18.12 ± 4.23 |
| | 中央値 | 16.40 | 16.30 | 19.40 | 17.95 | 16.50 |
| | 最小値 – 最大値 | 12.9 – 20.2 | 13.8 – 31.2 | 14.3 – 28.1 | 13.8 – 31.2 | 12.9 – 31.2 |

SP1047 試験総括報告書（5.3.3.2.1）Table 3.1.1

### 2.1.2.2 疾患特性

本治験の SS でのベースラインの疾患特性を年齢グループ別に表 2.1-4 に示した。

本治験の SS での平均罹病期間は、全被験者では 5.22 年（範囲：0.5～16.6 年）であり、年齢グループ別では生後 1 ヵ月～4 歳未満で 1.76 年、4～12 歳未満で 3.94 年及び 12～17 歳で 10.93 年であった。

ほとんどの被験者（31 例、96.9%）は部分発作を有しており、このうち単純部分発作が 2 例（6.3%）、複雑部分発作が 28 例（87.5%）及び二次性全般化発作が 26 例（81.3%）であった。全般発作を有していた被験者は 13 例（40.6%）であり、分類不能のてんかん発作を有していた被験者はいなかった。てんかん発作型分類は、年齢グループ間でおおむね同様であった。

**表 2.1-4 ベースラインの疾患特性：SS**

| | | 生後 1 ヵ月～4 歳未満 N=10 | 4～17 歳 | | | 全被験者 N=32 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 4～12 歳未満 N=13 | 12～17 歳 N=9 | 合計 N=22 | |
| 罹病期間 (年) | 平均値 ± 標準偏差 | 1.76 ± 0.88 | 3.94 ± 2.66 | 10.93 ± 5.03 | 6.80 ± 5.11 | 5.22 ± 4.85 |
| | 中央値 | 1.78 | 2.94 | 12.67 | 6.26 | 2.82 |
| | 最小値 – 最大値 | 0.6 – 3.1 | 1.1 – 9.0 | 0.5 – 16.6 | 0.5 – 16.6 | 0.5 – 16.6 |
| てんかん発作型分類、例数 (%) | 部分発作 | 9 (90.0) | 13 (100) | 9 (100) | 22 (100) | 31 (96.9) |
| | 単純部分発作 | 2 (20.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (6.3) |
| | 複雑部分発作 | 8 (80.0) | 13 (100) | 7 (77.8) | 20 (90.9) | 28 (87.5) |
| | 二次性全般化発作 | 8 (80.0) | 10 (76.9) | 8 (88.9) | 18 (81.8) | 26 (81.3) |
| | 全般発作 | 5 (50.0) | 4 (30.8) | 4 (44.4) | 8 (36.4) | 13 (40.6) |
| | 欠神発作 | 0 | 1 (7.7) | 2 (22.2) | 3 (13.6) | 3 (9.4) |
| | 非定型欠神発作 | 0 | 1 (7.7) | 0 | 1 (4.5) | 1 (3.1) |
| | ミオクロニー発作 | 5 (50.0) | 1 (7.7) | 1 (11.1) | 2 (9.1) | 7 (21.9) |
| | 間代発作 | 0 | 1 (7.7) | 2 (22.2) | 3 (13.6) | 3 (9.4) |
| | 強直発作 | 4 (40.0) | 2 (15.4) | 3 (33.3) | 5 (22.7) | 9 (28.1) |
| | 強直間代発作 | 1 (10.0) | 2 (15.4) | 3 (33.3) | 5 (22.7) | 6 (18.8) |
| | 脱力発作 | 2 (20.0) | 1 (7.7) | 0 | 1 (4.5) | 3 (9.4) |
| | 分類不能のてんかん発作 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

注：複数のてんかん発作型分類に該当する被験者を含む

SP1047 試験総括報告書（5.3.3.2.1）Table 3.1.1、Table 3.2.1

### 2.1.2.3 抗てんかん薬

本治験の SS での併用抗てんかん薬（ラコサミドを含む）を表 2.1-5 に示した。

本治験では、32 例全例が 1 剤以上の抗てんかん薬を併用していた。ラコサミド以外で、最も多い併用抗てんかん薬はレベチラセタム（14 例、43.8%）であり、次いでトピラマート（8 例、25.0%）、クロナゼパム及びオクスカルバゼピン（各 7 例、21.9%）であった。

**表 2.1-5 併用抗てんかん薬：SS**

| | 生後 1 ヵ月～4 歳未満 N=10 | 4～17 歳 | | | 全被験者 N=32 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 4～12 歳未満 N=13 | 12～17 歳 N=9 | 合計 N=22 | |
| | 例数 (%) | | | | |
| 1剤以上の抗てんかん薬を併用していた被験者 | 10 (100) | 13 (100) | 9 (100) | 22 (100) | 32 (100) |
| ラコサミド | 10 (100) | 13 (100) | 9 (100) | 22 (100) | 32 (100) |
| レベチラセタム | 5 (50.0) | 4 (30.8) | 5 (55.6) | 9 (40.9) | 14 (43.8) |
| トピラマート | 2 (20.0) | 3 (23.1) | 3 (33.3) | 6 (27.3) | 8 (25.0) |
| クロナゼパム | 4 (40.0) | 1 (7.7) | 2 (22.2) | 3 (13.6) | 7 (21.9) |
| オクスカルバゼピン | 3 (30.0) | 3 (23.1) | 1 (11.1) | 4 (18.2) | 7 (21.9) |
| ジアゼパム | 5 (50.0) | 0 | 0 | 0 | 5 (15.6) |
| ゾニサミド | 1 (10.0) | 2 (15.4) | 2 (22.2) | 4 (18.2) | 5 (15.6) |
| バルプロ酸製剤 | 2 (20.0) | 1 (7.7) | 1 (11.1) | 2 (9.1) | 4 (12.5) |
| フェノバルビタール製剤 | 2 (20.0) | 0 | 1 (11.1) | 1 (4.5) | 3 (9.4) |
| クロバザム | 2 (20.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (6.3) |
| ロラゼパム | 1 (10.0) | 1 (7.7) | 0 | 1 (4.5) | 2 (6.3) |
| ラモトリギン | 0 | 0 | 2 (22.2) | 2 (9.1) | 2 (6.3) |
| カルバマゼピン | 0 | 1 (7.7) | 0 | 1 (4.5) | 1 (3.1) |
| ルフィナミド | 0 | 0 | 1 (11.1) | 1 (4.5) | 1 (3.1) |

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

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

注 3：「併用抗てんかん薬」は、第 1 回来院／第 1 日目のラコサミド投与日又は投与日以降に投与開始した抗てんかん薬、及び本治験開始日前に投与開始し、治験期間中も投与を継続した抗てんかん薬と定義した

SP1047 試験総括報告書（5.3.3.2.1）Table 5.2.1

### 2.1.3 薬物動態

ラコサミド及び O-脱メチル体の血漿中濃度を表 2.1-6 に示した。

ラコサミド及び O-脱メチル体の血漿中濃度の幾何平均値は、投与前（それぞれ 2.82 及び 0.81 μg/mL）に比べて、投与後 12 分～1 時間（それぞれ 5.82 及び 0.92 μg/mL）及び投与後 1～2 時間（6.37 及び 1.03 μg/mL）で上昇した。

**表 2.1-6 ラコサミド及び O-脱メチル体の血漿中濃度：PK-PPS**

| | ラコサミド (μg/mL) | | O-脱メチル体 (μg/mL) | |
|---|---|---|---|---|
| | 例数 | 幾何平均値 (変動係数 [%]) | 例数 | 幾何平均値 (変動係数 [%]) |
| 第 1 回来院／第 1 日目 | | | | |
| 投与前 0～1 時間 | 31 | 2.82 (102.3) | 31 | 0.81 (72.1) |
| 投与後 12 分～1 時間 | 30 | 5.82 (61.4) | 30 | 0.92 (65.2) |
| 投与後 1～2 時間 | 29 | 6.37 (50.2) | 29 | 1.03 (56.2) |

注：各測定時のデータの 3 分の 2 以上が定量下限（0.005 μg/mL）を超える場合に記述統計量を算出した

SP1047 試験総括報告書（5.3.3.2.1）Table 9.1.1、Table 9.2.1

### 2.1.4 安全性

#### 2.1.4.1 曝露状況

本治験では、32 例全例が第 1 回来院／第 1 日目にラコサミドを単回投与された。

#### 2.1.4.2 有害事象

本治験では MedDRA version 16.1 を用いて有害事象を集計した。

ラコサミドとの因果関係は、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「ラコサミドとの因果関係が否定できない有害事象」として取り扱った。

##### 2.1.4.2.1 有害事象発現例数の概要

本治験の全期間（治療期間及び評価期間+追跡調査期間）で認められた有害事象発現例数の概要を年齢グループ別に表 2.1-7 に示した。

本治験の全期間に有害事象が認められた被験者は 1 例（3.1%）であり、生後 1 ヵ月～2 歳未満の被験者であった。ラコサミドとの因果関係が否定できない有害事象、高度の有害事象、重篤な有害事象及び治験の中止に至った有害事象は認められなかった。

**表 2.1-7 年齢グループ別の有害事象発現例数の概要（全期間）：SS**

| | 生後 1 ヵ月～2 歳未満 N=2 | 2～4 歳未満 N=8 | 4～12 歳未満 N=13 | 12～17 歳 N=9 | 全被験者 N=32 |
|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 (%) | | | | |
| 有害事象 | 1 (50.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (3.1) |
| 因果関係が否定できない有害事象 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 高度の有害事象 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 死亡 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 重篤な有害事象 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 治験の中止に至った有害事象 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

SP1047 試験総括報告書（5.3.3.2.1）Table 6.1.1

### 2.1.4.2.2 すべての有害事象

本治験の全期間（治療期間及び評価期間+追跡調査期間）では、有害事象は生後 1 ヵ月～2 歳未満の 1 例に 2 件認められ、その内訳は鼓腸及び易刺激性の各 1 件であった。これらの有害事象はいずれも非重篤であり、重症度は軽度、ラコサミドとの因果関係は「関連なし」と評価された。

### 2.1.4.2.3 ラコサミドとの因果関係が否定できない有害事象

本治験の全期間（治療期間及び評価期間+追跡調査期間）では、ラコサミド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。

### 2.1.4.2.4 重症度別の有害事象

本治験の全期間（治療期間及び評価期間+追跡調査期間）では、高度の有害事象は認められなかった。

### 2.1.4.2.5 死亡

本治験では、死亡は認められなかった。

### 2.1.4.2.6 重篤な有害事象

本治験の全期間（治療期間及び評価期間+追跡調査期間）では、重篤な有害事象は認められなかった。

なお、スクリーニング期間に中止・脱落した被験者 1 例（被験者番号[redacted]、年齢グループ：4～12 歳未満）に、重篤な有害事象として精神障害が認められた。本事象の重症度は高度であり、ラコサミドとの因果関係は「関連なし」と評価された。本事象の持続期間は 32 日間であり、転帰は回復であった。本事象の詳細を SP1047 試験総括報告書（5.3.3.2.1）13 項に示した。

#### 2.1.4.2.7 治験の中止に至った有害事象

本治験の全期間（治療期間及び評価期間+追跡調査期間）では、治験の中止に至った有害事象は認められなかった。

#### 2.1.4.2.8 その他の注目すべき有害事象

本治験の全期間（治療期間及び評価期間+追跡調査期間）では、その他の注目すべき有害事象（肝毒性関連、心臓障害関連、自殺関連、失神及び意識消失）は認められなかった。

### 2.1.4.3 バイタルサイン

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）についてベースラインの測定値、及び第1回来院／第1日目のラコサミド投与後におけるベースラインからの変化量を年齢グループ別に表2.1-8に示した。

収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数のベースラインからの平均変化量は小さく、年齢グループ間で同様であった。これらのバイタルサインのベースラインからの変化は、臨床的に重要又はラコサミド投与に関連するとは考えられなかった。

バイタルサインの結果から、ラコサミド投与による臨床的に重要な影響は認められなかった。

## 表 2.1-8　年齢グループ別のバイタルサインのベースラインからの変化量：SS

| 検査項目 | | 生後 1 ヵ月～2 歳未満 N=2 | | 2～4 歳未満 N=8 | | 4～12 歳未満 N=13 | | 12～17 歳 N=9 | | 全被験者 N=32 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 例数 | 平均値 ± 標準偏差 | 例数 | 平均値 ± 標準偏差 | 例数 | 平均値 ± 標準偏差 | 例数 | 平均値 ± 標準偏差 | 例数 | 平均値 ± 標準偏差 |
| 収縮期血圧 (mmHg) | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 2 | 93.0 ± 32.5 | 8 | 109.8 ± 11.7 | 13 | 103.6 ± 9.1 | 9 | 111.0 ± 13.1 | 32 | 106.6 ± 12.9 |
| 第 1 回来院／第 1 日目 | 変化量 | 2 | −8.5 ± 12.0 | 8 | −5.8 ± 9.9 | 12 | 3.6 ± 9.4 | 9 | −0.3 ± 10.5 | 31 | −0.7 ± 10.4 |
| 拡張期血圧 (mmHg) | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 2 | 50.0 ± 0.0 | 8 | 57.6 ± 7.6 | 13 | 62.4 ± 8.2 | 9 | 69.0 ± 7.3 | 32 | 62.3 ± 9.0 |
| 第 1 回来院／第 1 日目 | 変化量 | 2 | −2.5 ± 3.5 | 8 | −0.8 ± 13.4 | 12 | 2.8 ± 3.0 | 9 | 2.2 ± 3.8 | 31 | 1.4 ± 7.3 |
| 脈拍数 (拍/分) | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 2 | 120.5 ± 0.7 | 8 | 102.4 ± 12.9 | 13 | 81.9 ± 4.5 | 9 | 88.3 ± 14.4 | 32 | 91.3 ± 15.0 |
| 第 1 回来院／第 1 日目 | 変化量 | 2 | 4.0 ± 1.4 | 8 | −6.3 ± 14.5 | 12 | 2.3 ± 8.5 | 9 | −0.8 ± 6.1 | 31 | −0.7 ± 9.9 |

注：ベースラインは第 1 回来院／第 1 日目のラコサミド投与前の最終測定で、第 1 回来院／第 1 日目はラコサミド投与後の測定

SP1047 試験総括報告書（5.3.3.2.1）Table 7.1.1

#### 2.1.4.4 12 誘導心電図

心拍数、RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTcB 間隔及び QTcF 間隔について、ベースラインの測定値及び第 1 回来院／第 1 日目のラコサミド投与後におけるベースラインからの変化量を年齢グループ別に表 2.1-9 に示した。

PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTcB 間隔及び QTcF 間隔では、ベースラインからの平均変化量は小さく、年齢グループ間で同様であった（PR 間隔：−6.6～7.3 msec、QRS 間隔：1.8～3.0 msec、QT 間隔：−6.5～7.6 msec、QTcB 間隔：−9.9～14.5 msec、QTcF 間隔：−7.6～6.0 msec）。

心拍数では、ベースラインからの平均変化量は生後 1 ヵ月～2 歳未満で 17.5 拍/分であり、その他の年齢グループ（−8.6～3.8 拍/分）に比べて大きかった。しかし、この変化量の大きさは臨床的に重要ではないと考えられた。

RR 間隔では、ベースラインからの平均変化量は、生後 1 ヵ月～2 歳未満で−49.5 msec、2～4 歳未満で 19.4 msec、4～12 歳未満で−27.9 msec 及び 12～17 歳で 61.4 msec であった。

ラコサミド投与後に QT 間隔、QTcB 間隔及び QTcF 間隔の延長を示す徴候は認められなかった。

12 誘導心電図の結果から、ラコサミド投与による臨床的に重要な影響は認められなかった。

## 表 2.1-9　年齢グループ別の 12 誘導心電図のベースラインからの変化量：SS

| 検査項目 | | 生後 1 ヵ月～2 歳未満 N=2 | | 2～4 歳未満 N=8 | | 4～12 歳未満 N=13 | | 12～17 歳 N=9 | | 全被験者 N=32 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 例数 | 平均値 ± 標準偏差 | 例数 | 平均値 ± 標準偏差 | 例数 | 平均値 ± 標準偏差 | 例数 | 平均値 ± 標準偏差 | 例数 | 平均値 ± 標準偏差 |
| 心拍数 (拍/分) | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 2 | 129.0 ± 8.5 | 8 | 108.8 ± 15.7 | 13 | 83.4 ± 6.6 | 9 | 91.4 ± 21.5 | 32 | 94.8 ± 19.4 |
| 第 1 回来院／第 1 日目 | 変化量 | 2 | 17.5 ± 20.5 | 7 | −2.6 ± 12.8 | 13 | 3.8 ± 11.5 | 8 | −8.6 ± 10.5 | 30 | −0.1 ± 13.4 |
| RR 間隔 (msec) | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 2 | 465.0 ± 31.1 | 8 | 559.0 ± 79.0 | 13 | 719.4 ± 59.5 | 9 | 679.6 ± 129.4 | 32 | 652.2 ± 117.2 |
| 第 1 回来院／第 1 日目 | 変化量 | 2 | −49.5 ± 50.2 | 7 | 19.4 ± 81.6 | 13 | −27.9 ± 94.6 | 8 | 61.4 ± 71.6 | 30 | 5.5 ± 89.6 |
| PR 間隔 (msec) | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 2 | 98.5 ± 19.1 | 8 | 127.3 ± 12.2 | 13 | 135.0 ± 15.4 | 9 | 140.1 ± 19.4 | 32 | 132.2 ± 18.3 |
| 第 1 回来院／第 1 日目 | 変化量 | 2 | 6.5 ± 21.9 | 7 | 7.3 ± 8.3 | 13 | −6.6 ± 8.7 | 8 | −1.3 ± 9.1 | 30 | −1.1 ± 10.8 |
| QRS 間隔 (msec) | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 2 | 65.5 ± 7.8 | 8 | 70.6 ± 8.2 | 13 | 81.6 ± 11.0 | 9 | 84.8 ± 6.9 | 32 | 78.8 ± 10.9 |
| 第 1 回来院／第 1 日目 | 変化量 | 2 | 2.5 ± 2.1 | 7 | 3.0 ± 4.8 | 13 | 2.3 ± 6.4 | 8 | 1.8 ± 5.2 | 30 | 2.3 ± 5.4 |
| QT 間隔 (msec) | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 2 | 275.0 ± 0.0 | 8 | 311.3 ± 16.5 | 13 | 353.8 ± 22.6 | 9 | 339.4 ± 32.0 | 32 | 334.2 ± 32.5 |
| 第 1 回来院／第 1 日目 | 変化量 | 2 | −6.0 ± 24.0 | 7 | −3.4 ± 17.9 | 13 | −6.5 ± 23.6 | 8 | 7.6 ± 11.7 | 30 | −2.0 ± 19.7 |
| QTcB 間隔 (msec) | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 2 | 403.5 ± 13.4 | 8 | 417.8 ± 25.4 | 13 | 417.1 ± 21.3 | 9 | 414.0 ± 23.7 | 32 | 415.5 ± 22.0 |
| 第 1 回来院／第 1 日目 | 変化量 | 2 | 14.5 ± 9.2 | 7 | −9.9 ± 13.8 | 13 | 0.5 ± 18.2 | 8 | −9.4 ± 13.4 | 30 | −3.6 ± 16.5 |
| QTcF 間隔 (msec) | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 2 | 354.5 ± 7.8 | 8 | 378.5 ± 18.2 | 13 | 394.6 ± 20.6 | 9 | 387.0 ± 19.6 | 32 | 385.9 ± 21.2 |
| 第 1 回来院／第 1 日目 | 変化量 | 2 | 6.0 ± 17.0 | 7 | −7.6 ± 11.8 | 13 | −2.1 ± 16.7 | 8 | −3.0 ± 8.4 | 30 | −3.1 ± 13.5 |

注：ベースラインは第 1 回来院／第 1 日目のラコサミド投与前の最終測定で、第 1 回来院／第 1 日目はラコサミド投与後の測定

SP1047 試験総括報告書（5.3.3.2.1）Table 8.1.1

### 2.1.5 結論

本治験におけるラコサミドの薬物動態の結果は、既知の薬物動態プロファイルと同様であった。また、重篤な有害事象及びラコサミド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。

# 3. 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

## 3.1 SP0969 試験［部分発作を有する 4～17 歳未満の小児てんかん患者を対象とするラコサミド併用投与における有効性及び安全性を評価する二重盲検比較試験］（5.3.5.1.1：評価資料）

治験方法の概略（表 3.1-1）及び結果の要約を示した。

**表 3.1-1 試験方法の概略**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 標題 | 部分発作を有する 4～17 歳未満のてんかん患者を対象に、併用療法としてラコサミドを投与した時の有効性及び安全性を評価する多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験 |
| 開発の相 | 第 III 相 |
| 目的 | 主要目的：<br>発作コントロールが得られていない部分発作を有する 4～17 歳未満のてんかん患者を対象に、ラコサミドを 1～3 剤の抗てんかん薬と併用投与した時の有効性を評価する<br>副次目的：<br>4～17 歳未満のてんかん患者におけるラコサミドの安全性及び忍容性を評価する<br>その他の目的：<br>4～17 歳未満のてんかん患者におけるラコサミドの薬物動態を評価する |
| 治験デザイン | 多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較 |
| 治験方法 | 試験デザインの概要を図 3.1-1 及び図 3.1-2 に示した。<br>各被験者の治験実施期間は最長で 36 週間とした。8 週間の観察期間、6 週間の増量期間に続く 10 週間の維持期間の後、4 週間の移行期間又は 2～4 週間の減量期間、及び 30 日間の安全性追跡調査期間へ移行した。<br>観察期間で適格性を満たした被験者を、観察期間終了時（第 2 回来院）にラコサミド群（LCM 群）又はプラセボ群（PBO 群）のいずれかの投与群に、二重盲検下で 1：1 の割合で無作為に割り付けた。<br>増量期間では、体重に基づき決定した目標用量（体重 30 kg 未満：8～12 mg/kg/日、30～50 kg 未満：6～8 mg/kg/日、50 kg 以上：300～400 mg/日）まで治験薬を漸増した。忍容性に応じて治験薬の用量調整が必要な場合は、治験責任医師の判断で、増量せず用量の維持又は減量（いずれも回数の制限はない）を可能とした。減量した場合は、減量後の用量を 3 日間以上維持した。増量期間の最後の 3 日間で目標用量を維持した被験者は維持期間へ移行し、目標用量に到達しないことが明らかとなった被験者はその時点で増量期間を中止し、減量期間へ移行した。<br>維持期間では、増量期間終了時の用量を継続して投与した。用量の変更が必要となった被験者は維持期間を中止し、減量期間へ移行した。<br>維持期間を完了し、非盲検継続投与試験（EP0034 試験）への参加を選択した被験者は、盲検下で移行期間へ移行した。 |

**表 3.1-1 試験方法の概略（続き）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治験方法（続き） | 移行期間では、LCM 群の被験者は維持期間の用量を継続して投与し、PBO 群の被験者はラコサミドの投与に切り替えた。<br>増量期間、維持期間又は移行期間を中止した被験者及び維持期間又は移行期間を完了したが EP0034 試験への参加を選択しなかった被験者は、盲検下で減量期間へ移行した。<br>減量期間では、治験薬を漸減した。<br>EP0034 試験に参加しない被験者に対して、30 日間の安全性追跡調査期間を設けた。 |
| 併用薬及び併用療法 | 併用抗てんかん薬：<br>1～3 剤の抗てんかん薬の併用を可能とした。第 1 回来院（観察期間開始）の 4 週間以上前から一定の用法・用量で使用し、治験期間を通じて変更は不可とした。<br>てんかんの治療を目的としたベンゾジアゼピン系薬剤の連用投与は、併用抗てんかん薬 1 剤としてカウントした。第 1 回来院の 28 日以上前から一定の用法・用量で使用し、治験期間を通じて変更は不可とした。<br>併用制限薬及び併用制限療法：<br>迷走神経刺激療法（VNS）：第 1 回来院の 6 ヵ月以上前に取り付けており、第 1 回来院の 4 週間以上前から設定が一定に保たれており、観察期間、治療期間及び移行期間中も一定に保たれていること。VNS マグネットの使用は可能とした。<br>アンフェタミン類及び鎮静性抗ヒスタミン剤：用法・用量を変更せずに使用する場合のみ併用可能とした。<br>抗不安薬及び 1 日 1 回の睡眠薬：てんかん以外の治療を目的とし、用法・用量を変更せずに低用量で使用する場合のみ併用可能とした。<br>併用禁止薬：<br>神経遮断薬、モノアミンオキシダーゼ阻害薬、バルビツール酸系薬（抗てんかん薬は除く）及び麻薬性鎮痛薬<br>緊急処置薬：<br>ベンゾジアゼピン系薬剤：てんかんに対する緊急処置を目的とし、治験期間を通じて、最大で 1 ヵ月に 1 日（24 時間以内に 3 回以下）の頻度で使用する場合のみ可能とした。 |
| 被験者数 | 計画例数：308 例（各投与群 154 例）<br>無作為化例数：343 例、完了例数：302 例<br>安全性解析対象集団（SS）：343 例、最大の解析対象集団（FAS）：340 例、<br>治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：319 例、<br>治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（PK-PPS）：333 例 |

**表 3.1-1 試験方法の概略（続き）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 被験者数（続き） | 【被験者数設定の根拠】<br>対数変換した値を基にラコサミドの効果の大きさを 0.342、PBO 群との差を−0.249 及び共通標準偏差を 0.73 と仮定した。対数変換した値−0.249 とは、指数変換に戻した時、PBO 群との減少割合は約 22%であることを意味する。この条件に基づいて、検出力 80%、有意水準両側 5%とすると、各投与群 135 例が必要であると算出された。レスポンダーレートを PBO 群 22%及び LCM 群 40%と仮定し、有意水準両側 5%で連続修正カイ二乗検定により PBO 群 135 例及び LCM 群 135 例で実施した場合、検出力は約 87%となる。<br>約 14%の被験者が治験を中止すると想定して、計画例数を 308 例（各投与群 154 例）とした。<br>目標被験者の 50%が無作為化され、本治験を終了し（中止した被験者を含む）、観察期間及び観察期間後の発作データが解析に利用可能となった後、盲検下で、必要症例数の再設計を行った。治験実施計画書で規定した必要被験者数の再検討手順に従い、2 段階の調整（第 1 段階は残差分散による効果の大きさを考慮した調整、第 2 段階は脱落率を考慮した調整）を行った。その結果、症例数を増やし、343 例の被験者が無作為化された。 |
| 対象 | 発作コントロールが得られていない部分発作を有する 4～17 歳未満の小児てんかん患者 |
| 主な選択/除外基準 | 選択基準：<br>1) 4 歳以上 17 歳未満の男性又は女性<br>2) 部分発作を伴うてんかんと診断され、1 回以上の脳波の所見及び 1 回以上の磁気共鳴画像又はコンピュータ断層撮影（CT）の所見が、部分発作の診断と一致すること<br>3) 2 剤以上の抗てんかん薬（併用又は順次投与）による適切な治療を受けたにも関わらず、コントロールが不十分な部分発作が認められる患者<br>4) 観察期間開始前 8 週間に平均して 28 日あたり 2 回以上の部分発作が認められ、発作消失期間が 21 日以内である患者。更に、観察期間の 8 週間に 2 回以上の部分発作が認められた患者を、第 2 回来院時の無作為割付けの対象とする（注：単純部分発作の場合は、運動徴候を認める患者のみが選択基準を満たすものとする）<br>5) 一定の用法・用量で 1～3 剤の抗てんかん薬による治療を受けている患者。観察期間開始 4 週間以上前から抗てんかん薬の用法・用量が一定に保たれている必要がある<br>6) VNS の使用は可能とし、併用抗てんかん薬としては取り扱わない。第 1 回来院の 6 ヵ月以上前に VNS を取り付けており、第 1 回来院の 4 週間以上前から設定が一定に保たれており、観察期間中も一定に保たれている必要がある。VNS マグネットの使用は可能とする |

**表 3.1-1 試験方法の概略（続き）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 主な選択/除外基準（続き） | 除外基準：<br>1) 過去に本治験に参加したことがある､又は過去にラコサミドの別の治験で LCM 群に割り付けられたことがある患者<br>2) 6 歳以上の患者で、生涯において自殺企図の既往がある（実際の企図、過去に中断又は中止された企図を含む）、又は過去 6 ヵ月以内に自殺念慮が認められる患者（スクリーニング時にコロンビア自殺評価スケールの質問 4 又は質問 5 のいずれかに「はい」と回答）<br>3) 他の発作を伴わない単独の熱性けいれんの既往がある患者<br>4) 観察期間開始前 2 ヵ月以内にケトン食療法等の食事療法を受けていた患者<br>5) ALT、AST 若しくは総ビリルビンが基準範囲上限値の 2 倍以上、又はクレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満の患者<br>6) 治験責任医師が臨床的に意味のある心電図異常（安静時に第二度若しくは第三度房室ブロック、又は 450 msec を超える QTc 間隔の延長）が認められると判断した患者<br>7) 血行動態的に重要な先天性心疾患が認められる患者<br>8) 薬物療法を必要とする不整脈による心臓の異常を有する患者<br>9) てんかん発作と混同されることのある非てんかん性発作を有する患者<br>10) レノックス・ガストー症候群、全般てんかん、混合発作（部分発作及び全般発作）又は夜間発作と診断されている患者<br>11) 観察期間開始前 2 ヵ月以内に痙攣性てんかん重積状態の既往がある患者<br>12) ビガバトリン投与による視力喪失の既往がある患者。ビガバトリンの投与歴がある患者は、本治験登録前に実施された視野検査の結果又は視野検査が実施できない理由を記載した書面を必要とする<br>13) felbamate 投与による重篤な中毒（肝不全、再生不良性貧血）の既往がある患者、及び felbamate の投与が 12 ヵ月未満の患者。felbamate を 12 ヵ月以上投与したが重篤な中毒が発現しなかった患者は登録を可能とする<br>14) 進行性の大脳疾患又はその他の進行性の神経変性疾患（ラスムッセン症候群等）により二次的にてんかんを有している患者（本基準は、除外基準 16 と重複しているため、治験実施計画書改訂第 1 版で削除された）<br>15) ブルガダ症候群等の心臓ナトリウムチャネロパチーが判明している患者<br>16) 急性又は亜急性の進行性の中枢神経系疾患を有する患者。進行性の大脳疾患又はその他の進行性の神経変性疾患により二次的にてんかんを有している患者 |

**表 3.1-1 試験方法の概略（続き）**

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験薬、投与量及び投与方法</td><td>被験薬：<br>ラコサミド経口液（シロップ）10 mg/mL：バッチ番号 82542、92291、93138、97407、118702、118705、900830<br>ラコサミド 50 mg 錠：バッチ番号 BX1009124、BX1012554<br>ラコサミド 100 mg 錠：バッチ番号 BX1005824、BX1008016、BX1009130<br>対照薬：<br>プラセボ経口液：バッチ番号 76114、97412、118717、118718、901734<br>プラセボ錠：バッチ番号 BX1005579、BX1005582、BX1009102、BX1009103<br><br>投与量及び投与方法：<br>治験薬は、二重盲検下で朝・夕 1 日 2 回、同用量を経口投与した。<br>体重 50 kg 未満の被験者は経口液、50 kg 以上の被験者は錠剤が投与された。なお、体重 50 kg 以上でも、錠剤を希望しない被験者及び錠剤を嚥下できない被験者は、最高用量である 400 mg/日を超えない範囲で経口液の投与が認められた。経口液を嚥下できない被験者は栄養チューブからの投与を可能とした。<br>治験薬の用量は、本治験を通じてベースライン（第 2 回来院時）の体重に基づいて決定した。目標用量は、体重が 30 kg 未満の被験者は 8～12 mg/kg/日、30～50 kg 未満の被験者は 6～8 mg/kg/日、50 kg 以上の被験者は 300～400 mg/日とした。<br><br>1) 増量期間<br>増量期間では、目標用量まで治験薬を漸増した。増量期間での治験薬の推奨増量スケジュールを下表に示した。第 1 週は規定の用量を投与し、第 2 週以降は忍容性に応じて用量の調整を可能とした。<br><br>治験薬の推奨増量スケジュール
<table>
<tr><th>体重グループ (剤形)</th><th>第 1 週 a)</th><th>第 2 週</th><th>第 3 週</th><th>第 4 週</th><th>第 5 週</th><th>第 6 週</th></tr>
<tr><td>30 kg 未満 (経口液)</td><td>2 mg/kg/日</td><td>4 mg/kg/日</td><td>6 mg/kg/日</td><td>8 mg/kg/日</td><td>10 mg/kg/日</td><td>12 mg/kg/日</td></tr>
<tr><td>30～50 kg 未満 (経口液)</td><td>2 mg/kg/日</td><td>4 mg/kg/日</td><td>6 mg/kg/日</td><td>8 mg/kg/日</td><td>8 mg/kg/日</td><td>8 mg/kg/日</td></tr>
<tr><td>50 kg 以上 (錠剤)</td><td>100 mg/日</td><td>200 mg/日</td><td>300 mg/日</td><td>400 mg/日</td><td>400 mg/日</td><td>400 mg/日</td></tr>
</table>
注 1：12 mg/kg/日（体重 30 kg 未満の場合）、8 mg/kg/日（体重 30～50 kg 未満の場合）又は 400 mg/日（体重 50 kg 以上）を超える用量の治験薬の投与は不可とした<br>注 2：増量期間の完了が不可能な被験者及び維持期間の目標用量に到達しない被験者は、増量期間を中止し、減量期間に移行した<br>a) 第 1 週完了後に、忍容性に応じて用量の調整を可能とした</td></tr>
</table>

**表 3.1-1 試験方法の概略（続き）**

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験薬、投与量及び投与方法（続き）</td><td>第 1 週を完了後、治験責任医師は被験者の忍容性を評価し、増量又は第 1 週の用量の維持のいずれかを決定した。増量期間中に忍容性に問題があった場合は、下表に従い用量を調整した。<br><br>増量期間での忍容性に応じた用量調整<br>
<table>
<tr><th rowspan="2">体重グループ<br>(剤形)</th><th rowspan="2">週あたりの増量幅 a)</th><th colspan="2">減量幅</th><th colspan="2">減量後の増量幅 b)</th></tr>
<tr><th>最低</th><th>最高</th><th>最低</th><th>最高</th></tr>
<tr><td>30 kg 未満<br>(経口液)</td><td rowspan="2">2 mg/kg/日</td><td rowspan="2">1 mg/kg/日</td><td rowspan="2">2 mg/kg/日</td><td rowspan="2">1 mg/kg/日</td><td rowspan="2">2 mg/kg/日</td></tr>
<tr><td>30～50 kg 未満<br>(経口液)</td></tr>
<tr><td>50 kg 以上<br>(錠剤)</td><td>100 mg/日</td><td>50 mg/日</td><td>100 mg/日</td><td>50 mg/日</td><td>100 mg/日</td></tr>
</table>
注：錠剤投与の被験者が、50 mg/日の用量幅での増減を必要とする場合は、朝と夕で異なる用量の投与を可能とした（50 及び 100 mg 錠しか利用できないため）<br>
a) 投与したことのない用量に増量する場合<br>
b) 減量後に増量する場合<br><br>減量及び用量維持の回数の制限はなく、すべての用量調整は治験責任医師の判断に基づいて行われた。しかし、増量期間終了時までに目標用量に到達する必要があり、目標用量に到達しないことが明らかになった時点で増量期間を中止し、減量期間へ移行した。<br>投与したことのない用量に増量する場合は、忍容性の問題で減量が必要な場合を除き、その用量を 7 日間以上維持した。減量した場合は、定常状態に達するまでその用量を 3 日間以上維持し、その後の増量を可能とした。減量後に増量した用量が以前に投与されたことのある用量の場合は、その用量を 3 日間以上維持し、その後の増量を可能とした。<br>維持期間へ移行するために、少なくとも第 6 週の最後の 3 日間は治験薬の目標用量を維持している必要があった。減量後も目標用量が維持される場合のみ、第 6 週の最終日まで治験薬の減量を可能とした。第 6 週の最後の 3 日間に必要とされる治験薬の用量を下表に示した。<br><br>第 6 週の最後の 3 日間に必要とされる治験薬の用量<br>
<table>
<tr><th rowspan="2">体重グループ (剤形)</th><th colspan="2">第 6 週の最後の 3 日間</th></tr>
<tr><th>最低</th><th>最高</th></tr>
<tr><td>30 kg 未満 (経口液)</td><td>8 mg/kg/日</td><td>12 mg/kg/日</td></tr>
<tr><td>30～50 kg 未満 (経口液)</td><td>6 mg/kg/日</td><td>8 mg/kg/日</td></tr>
<tr><td>50 kg 以上 (錠剤)</td><td>300 mg/日</td><td>400 mg/日</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

**表 3.1-1　試験方法の概略（続き）**

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験薬、投与量及び投与方法（続き）</td><td>2)　維持期間<br>増量期間の最後の 3 日間で目標用量を維持した被験者は、維持期間へ移行した。<br>維持期間では、増量期間終了時の用量を継続して投与した。用量の変更が必要となった場合は、維持期間を中止し、減量期間へ移行した。<br><br>3)　移行期間（EP0034 試験に参加予定の被験者）<br>維持期間を完了し、EP0034 試験への参加を選択した被験者は、盲検下で移行期間へ移行した。<br>LCM 群の被験者は、移行期間も維持期間と同じ用量を継続して投与された。PBO 群の被験者は、下表に従いラコサミドの投与に切り替えた。<br>移行期間を完了後は、EP0034 試験登録時の体重グループに応じた用量（図 3.1-2 参照）で EP0034 試験での投与を開始した。<br><br>PBO 群における移行期間のラコサミド投与スケジュール
<table>
<tr><th>体重グループ (剤形)</th><th>第 17 週</th><th>第 18 週</th><th>第 19 週</th><th>第 20 週</th></tr>
<tr><td>30 kg 未満 (経口液)</td><td>2 mg/kg/日</td><td>4 mg/kg/日</td><td>6 mg/kg/日</td><td>8 mg/kg/日</td></tr>
<tr><td>30～50 kg 未満 (経口液)</td><td>2 mg/kg/日</td><td>4 mg/kg/日</td><td>6 mg/kg/日</td><td>6 mg/kg/日</td></tr>
<tr><td>50 kg 以上 (錠剤)</td><td>100 mg/日</td><td>200 mg/日</td><td>300 mg/日</td><td>300 mg/日</td></tr>
</table>
PBO：プラセボ<br><br>4)　減量期間（EP0034 試験に参加しない被験者）<br>各投与期間を中止した被験者、及び維持期間又は移行期間を完了したが EP0034 試験への参加を選択しなかった被験者は、盲検下で減量期間へ移行した。<br>減量期間における治験薬の減量スケジュールを下表に示した。医療上必要な場合は、より緩やかな漸減を可能とした。中止基準に該当した場合は、可能な限り治験中止前にメディカル・モニターに相談した。緊急時には、可能な限りメディカル・モニターと協議した上で、より速やかな漸減も可能とした。治験責任医師は、被験者、両親又は法的保護者と相談した上で選択した治療方針によっては、治験薬を漸減せずに、治験薬の投与を中止することも可能とした。<br>治験薬の漸減を必要としない被験者は、減量期間を経ずに安全性追跡調査期間へ移行した。</td></tr>
</table>

**表 3.1-1　試験方法の概略（続き）**

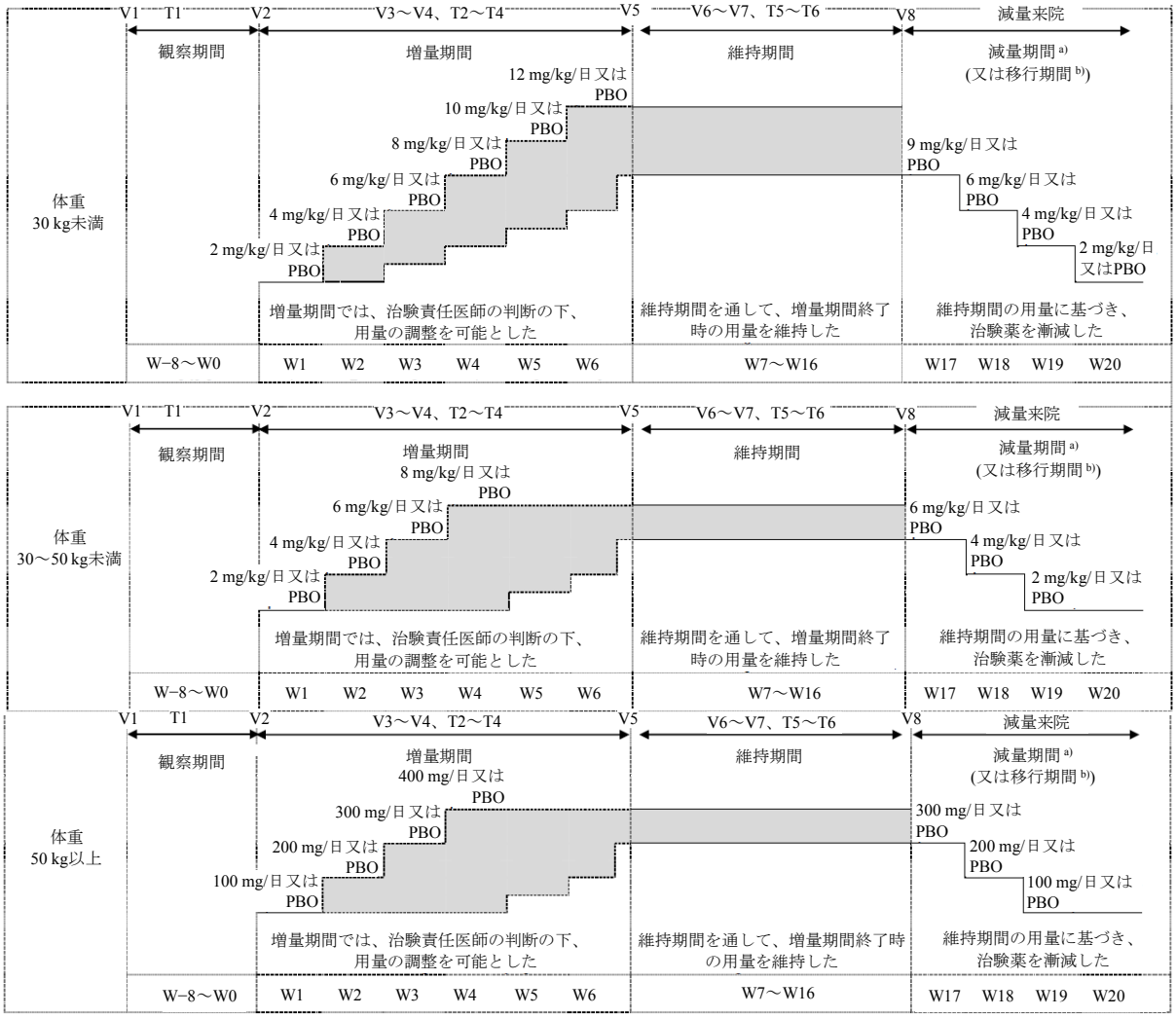
<table>
<tr><th colspan="2">項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験薬、投与量及び投与方法（続き）</td><td></td><td>減量期間における治験薬の減量スケジュール
<table>
<tr><th>減量期間開始時の用量</th><th>第 17 週</th><th>第 18 週</th><th>第 19 週</th><th>第 20 週</th></tr>
<tr><td>11 又は 12 mg/kg/日</td><td>9 mg/kg/日</td><td>6 mg/kg/日</td><td>4 mg/kg/日</td><td>2 mg/kg/日</td></tr>
<tr><td>9 又は 10 mg/kg/日</td><td>8 mg/kg/日</td><td>6 mg/kg/日</td><td>4 mg/kg/日</td><td>2 mg/kg/日</td></tr>
<tr><td>7 又は 8 mg/kg/日</td><td>6 mg/kg/日</td><td>4 mg/kg/日</td><td>2 mg/kg/日</td><td>2 mg/kg/日</td></tr>
<tr><td>5 又は 6 mg/kg/日</td><td>4 mg/kg/日</td><td>2 mg/kg/日</td><td>2 mg/kg/日</td><td>—</td></tr>
<tr><td>3 又は 4 mg/kg/日</td><td>2 mg/kg/日</td><td>2 mg/kg/日</td><td>—</td><td>—</td></tr>
<tr><td>2 mg/kg/日</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td></tr>
<tr><td>350 又は 400 mg/日</td><td>300 mg/日</td><td>200 mg/日</td><td>100 mg/日</td><td>100 mg/日</td></tr>
<tr><td>250 又は 300 mg/日</td><td>200 mg/日</td><td>100 mg/日</td><td>100 mg/日</td><td>—</td></tr>
<tr><td>150 又は 200 mg/日</td><td>100 mg/日</td><td>100 mg/日</td><td>—</td><td>—</td></tr>
<tr><td>100 mg/日</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td></tr>
</table>
注 1：経口液は単位を mg/kg/日で示し、錠剤は単位を mg/日で示した<br>注 2：週数は、維持期間を完了し減量期間に移行した被験者に対応している。その他のタイミングで減量期間に移行した被験者には対応していない</td></tr>
<tr><td colspan="2">投与期間</td><td>最長投与期間 24 週間<br>・ 増量期間 6 週間<br>・ 維持期間 10 週間<br>・ 移行期間 4 週間<br>・ 減量期間 2～4 週間</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>有効性</td><td>主要評価項目：<br>・ 観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量<br>副次評価項目：<br>・ 観察期間に対する治療期間（増量期間+維持期間）の 28 日あたりの部分発作回数の変化量<br>・ 観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレート（観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率が 50%以上であった被験者の割合）<br>・ 観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率が 25%以上 50%未満、50%以上 75%以下、75%超の被験者の割合<br>・ 観察期間に対する治療期間（増量期間+維持期間）の 28 日あたりの部分発作回数の減少率が 25%以上 50%未満、50%以上 75%以下、75%超の被験者の割合<br>・ 観察期間に対する治療期間（増量期間+維持期間）の 28 日あたりの部分発作回数が不変（25%未満減少から 25%未満増加）であった被験者の割合<br>・ 観察期間に対する治療期間（増量期間+維持期間）の 28 日あたりの部分発作回数が増加（25%以上増加）した被験者の割合<br>・ 発作型別の観察期間に対する治療期間（増量期間+維持期間）の 28 日あたりの部分発作回数の変化量<br>・ 維持期間における発作消失日数の割合</td></tr>
</table>

**表 3.1-1　試験方法の概略（続き）**

| 項目 | | 内容 |
|---|---|---|
| 評価項目（続き） | 有効性（続き） | ・　維持期間における発作消失被験者の割合（維持期間を完了した被験者のうち、維持期間を通じて発作消失状態を達成した被験者） |
| | 安全性 | ・　被験者及び／又は介護者（両親又は法的保護者を含む）の自発的報告又は治験責任医師の観察により報告された有害事象<br>・　有害事象による治験中止例<br>・　血液学的検査、血液生化学検査、内分泌検査<br>・　12 誘導心電図<br>・　バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）<br>・　体重、身長、BMI、頭囲 |
| | 薬物動態 | ラコサミド及び併用抗てんかん薬の血漿中濃度 |
| 統計解析方法 | | 解析対象集団の定義：<br>SS：無作為化され、治験薬を 1 回以上投与された被験者<br>FAS：SS のうち、観察期間及び観察期間後の発作回数データが 1 回以上ある被験者<br>PPS：FAS のうち、有効性に影響を与える治験実施計画書からの重大な逸脱（盲検解除前に実施するデータ評価会議で決定）のない被験者<br>PK-PPS：治験薬を投与した記録（投与時刻の記録を含む）のある 1 回以上の来院時に、測定可能な投与後の血漿検体（及び採血時刻の記録）を 1 回以上得られた被験者<br>有効性の主解析は FAS、副次解析は PPS を対象とした。安全性の解析は SS、薬物動態の解析は PK-PPS を対象とした。<br>有効性：<br>統計的仮説検定は、両側有意水準 5%とした。<br>観察期間及び維持期間（又は治療期間）の 28 日あたりの部分発作回数を算出した。ln(X+1)（X は部分発作回数）で対数変換した部分発作回数を用い、投与群、併合した治験実施医療機関を因子とし、対数変換した観察期間の 28 日あたりの部分発作回数を共変量とした共分散分析を実施した。LCM 群と PBO 群の部分発作回数について最小二乗平均を用いて比較した。LCM 群の PBO 群に対する減少率は、100 × {1 – exp(最小二乗平均の LCM 群と PBO 群の差)}から求めた。PBO 群に対する減少率の両側 95%信頼区間も算出した。<br>50%レスポンダーレートについて、LCM 群と PBO 群の比較は、投与群及び併合した治験実施医療機関を因子とする Logistic 回帰モデルを用いて実施した。オッズ比、両側 95%信頼区間及び p 値を示した。<br>維持期間における発作消失日数の割合について、LCM 群と PBO 群の比較は、投与群及び併合した治験実施医療機関を因子、観察期間の発作消失日数の割合を共変量とした共分散分析を用いて実施した。 |

**表 3.1-1　試験方法の概略（続き）**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 統計解析方法（続き） | 安全性：<br>治験薬投与開始後に認められた有害事象について発現例数、発現率を投与群及び年齢グループ別に算出した。治験薬投与開始後に認められた有害事象は、本治験の治験薬投与開始日から最終投与 30 日後までに認められた有害事象と定義した。臨床検査値、バイタルサイン、体重、身長、BMI、頭囲及び 12 誘導心電図パラメータについて、測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を投与群別に算出した。なお、12 誘導心電図パラメータは、年齢グループ別及び体重グループ別についても算出した。<br>薬物動態：<br>LCM 群のみを対象に、ラコサミド及び併用抗てんかん薬の血漿中濃度の記述統計量を維持用量、来院及び年齢グループ別に求めた。 |
| 治験責任医師 | 114 名 |
| 治験実施医療機関 | 114 医療機関（北米、ラテンアメリカ、西ヨーロッパ、東ヨーロッパ、アジア太平洋地域等） |
| 公表文献 | なし |
| 治験実施期間 | 2013 年 8 月～2017 年 1 月 |




PBO：プラセボ

注 1：ラコサミドの投与量は「mg/kg/日」（経口液）及び「mg/日」（錠剤）と表記し、対応するプラセボは「PBO」と表記した

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

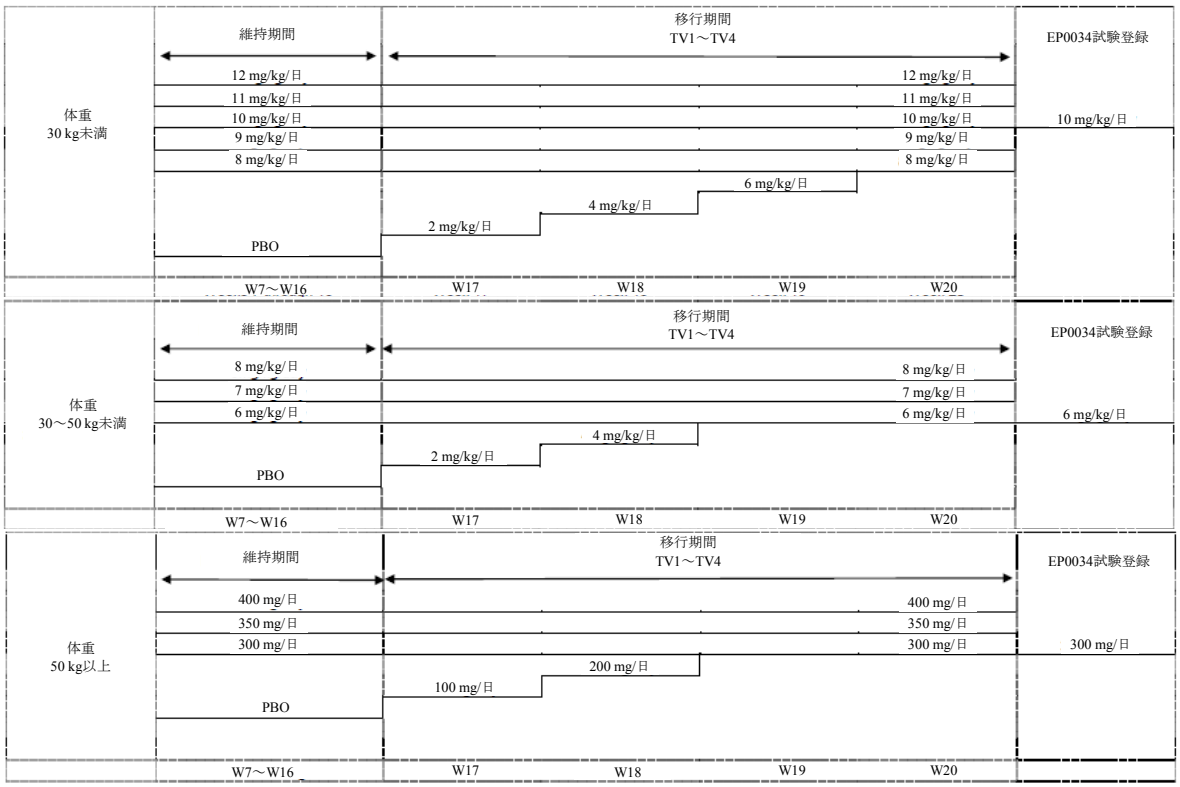
注 3：電話による調査（Telephone Contact）を「T」と表記した

a) 減量期間の週数は、維持期間を完了し減量期間に移行した被験者に対応しており、その他のタイミングで減量期間に移行した被験者には対応していない。各週の最高用量を記載しており、減量期間の減量方法の詳細は表 3.1-1 の「治験薬、投与量及び投与方法」に示した。EP0034 試験に参加しない被験者に対して、30 日間の安全性追跡調査期間を設けた

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

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Figure 3-1

**図 3.1-1 試験デザインの概要**




注 1：ラコサミドの投与量は「mg/kg/日」（経口液）及び「mg/日」（錠剤）と表記し、対応するプラセボは「PBO」と表記した

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

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

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Figure 3-2

**図 3.1-2　移行期間の投与スケジュールの概要**

### 3.1.1 被験者の内訳

本治験の被験者の内訳を図 3.1-3 に、SS での被験者の内訳及び中止理由を表 3.1-2 に示した。

本治験では 404 例がスクリーニングされ、このうち 61 例（15.1%）が脱落した。主なスクリーニング脱落理由は、不適格（37 例、9.2%）及び同意撤回（13 例、3.2%）であった。

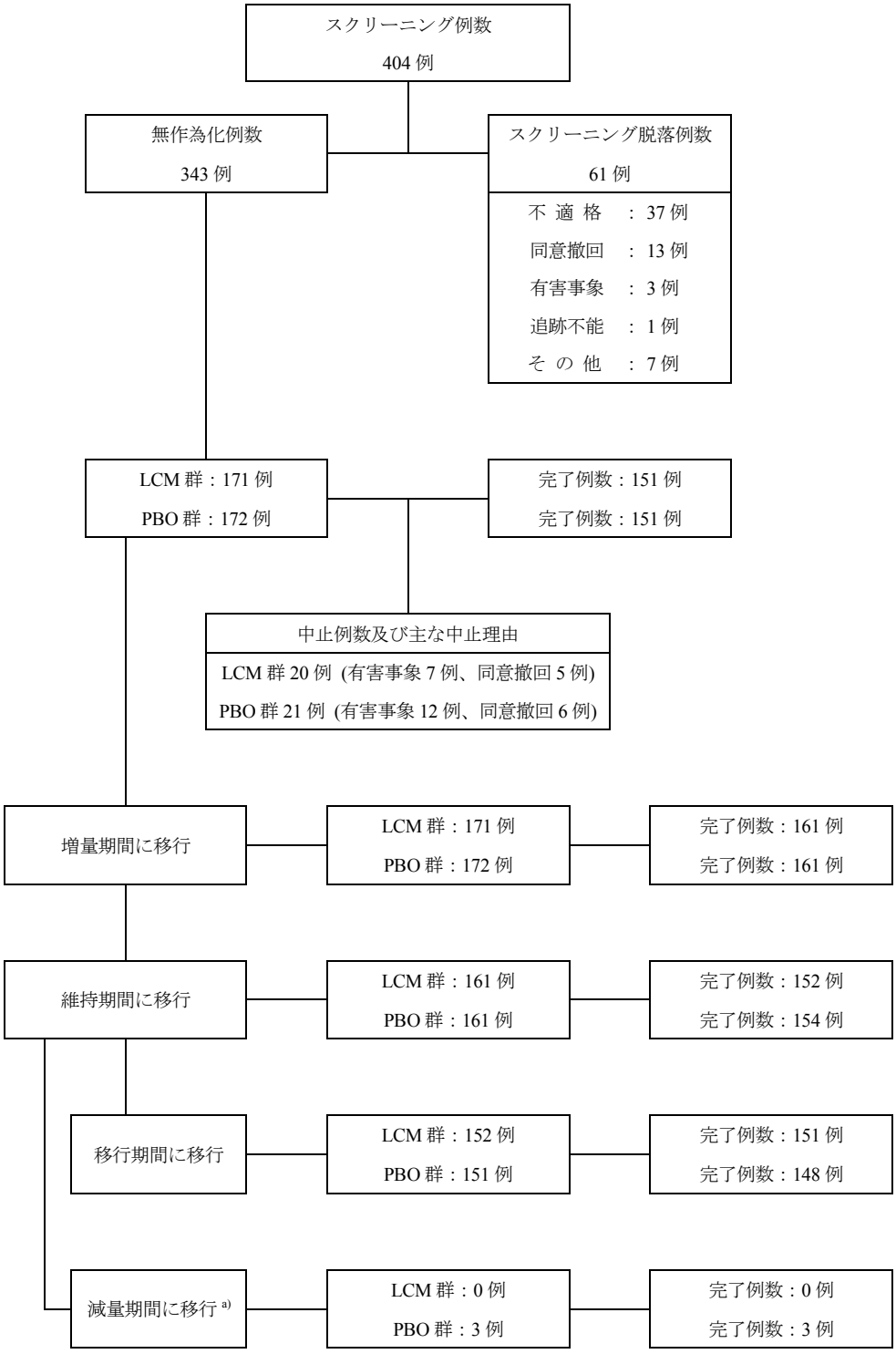
343 例が無作為化され、171 例が LCM 群に、172 例が PBO 群に割り付けられた。

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

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

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

無作為化され、治験薬を 1 回以上投与された 343 例を SS とした。SS のうち、観察期間及び観察期間後の発作回数データが 1 回以上ある 340 例を FAS とした。FAS のうち、有効性に影響を与える治験実施計画書からの重大な逸脱のない 319 例を PPS とした。治験薬を投与した記録（投与時刻の記録を含む）のある 1 回以上の来院時に、測定可能な投与後の血漿検体（及び採血時刻の記録）が 1 回以上得られた 333 例を PK-PPS とした。各解析対象集団の被験者数は、LCM 群と PBO 群でおおむね同程度であった。




LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

a) 維持期間完了後、減量期間に移行

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 1.1、Table 1.4.1

**図 3.1-3 被験者の内訳**

**表 3.1-2 被験者の内訳及び中止理由：SS**

| | PBO 群<br>N=172 | LCM 群<br>N=171 | 全被験者<br>N=343 |
|---|---|---|---|
| | 例数 (%) | | |
| 無作為化例 | 172 (100) | 171 (100) | 343 (100) |
| 完了例 a) | 151 (87.8) | 151 (88.3) | 302 (88.0) |
| 中止例 | 21 (12.2) | 20 (11.7) | 41 (12.0) |
| 中止理由 | | | |
| 有害事象 | 12 (7.0) | 7 (4.1) | 19 (5.5) |
| 効果不十分 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 治験実施計画書逸脱 | 1 (0.6) | 3 (1.8) | 4 (1.2) |
| 追跡不能 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 2 (0.6) |
| 同意撤回 | 6 (3.5) | 5 (2.9) | 11 (3.2) |
| その他 | 0 | 4 (2.3) | 4 (1.2) |
| 増量期間完了例 | 161 (93.6) | 161 (94.2) | 322 (93.9) |
| 増量期間中止例 | 11 (6.4) | 10 (5.8) | 21 (6.1) |
| 中止理由 | | | |
| 有害事象 | 6 (3.5) | 6 (3.5) | 12 (3.5) |
| 効果不十分 | 0 | 0 | 0 |
| 治験実施計画書逸脱 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |
| 追跡不能 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |
| 同意撤回 | 5 (2.9) | 0 | 5 (1.5) |
| その他 | 0 | 2 (1.2) | 2 (0.6) |
| 維持期間移行例 | 161 (93.6) | 161 (94.2) | 322 (93.9) |
| 維持期間完了例 | 154 (89.5) | 152 (88.9) | 306 (89.2) |
| 維持期間中止例 | 7 (4.1) | 9 (5.3) | 16 (4.7) |
| 中止理由 | | | |
| 有害事象 | 4 (2.3) | 1 (0.6) | 5 (1.5) |
| 効果不十分 | 0 | 0 | 0 |
| 治験実施計画書逸脱 | 1 (0.6) | 2 (1.2) | 3 (0.9) |
| 追跡不能 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 同意撤回 | 1 (0.6) | 4 (2.3) | 5 (1.5) |
| その他 | 0 | 2 (1.2) | 2 (0.6) |

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

a) 完了例は、治験終了時の状態が「治験完了」とされている被験者、すなわち移行期間完了例＋減量期間完了例とした

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 1.4.1

**表 3.1-2 被験者の内訳及び中止理由：SS（続き）**

| | PBO 群<br>N=172 | LCM 群<br>N=171 | 全被験者<br>N=343 |
|---|---|---|---|
| | 例数 (%) | | |
| 移行期間移行例 | 151 (87.8) | 152 (88.9) | 303 (88.3) |
| 移行期間完了例 | 148 (86.0) | 151 (88.3) | 299 (87.2) |
| 移行期間中止例 | 3 (1.7) | 1 (0.6) | 4 (1.2) |
| 中止理由 | | | |
| 有害事象 | 2 (1.2) | 0 | 2 (0.6) |
| 効果不十分 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 治験実施計画書逸脱 | 0 | 0 | 0 |
| 追跡不能 | 0 | 0 | 0 |
| 同意撤回 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.3) |
| その他 | 0 | 0 | 0 |
| 維持期間完了後、減量期間への移行例 | 3 (1.7) | 0 | 3 (0.9) |
| 減量期間完了例 | 3 (1.7) | 0 | 3 (0.9) |
| 減量期間中止例 | 0 | 0 | 0 |
| 増量期間又は維持期間中止後、減量期間への移行例 | 6 (3.5) | 8 (4.7) | 14 (4.1) |
| 増量期間又は維持期間中止後、減量期間へ移行しなかった例 | 12 (7.0) | 11 (6.4) | 23 (6.7) |

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

a) 完了例は、治験終了時の状態が「治験完了」とされている被験者、すなわち移行期間完了例＋減量期間完了例とした

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 1.4.1

#### 3.1.1.1 年齢グループ別の被験者の内訳

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

### 3.1.2 被験者背景

#### 3.1.2.1 人口統計学的特性

本治験の SS での人口統計学的特性を表 3.1-3 に示した。

全被験者の平均年齢は 10.7 歳（範囲：4～16 歳）であった。年齢グループ別の被験者の割合は 4～12 歳未満で 53.1%及び 12～17 歳未満で 46.9%であり、4～12 歳未満の割合がわずかに高かった。性別の割合は男性 55.4%及び女性 44.6%であり、男性の割合が高かった。被験者の多くは白人（77.8%）であった。平均体重は 41.48 kg であり、各体重グループの被験者の割合は、ほぼ同程度であった（30 kg 未満は 32.9%、30～50 kg 未満は 30.9%、50 kg 以上は 36.2%）。平均身長は 143.03 cm、平均 BMI は 19.16 $kg/m^2$、平均頭囲は 52.61 cm であった。

人口統計学的特性はLCM群とPBO群でおおむね同様であったが、アジア人の割合はLCM群がPBO群に比べて低かった（LCM群で14.6%及びPBO群で20.3%）。

**表 3.1-3 人口統計学的特性：SS**

| | | PBO群<br>N=172 | LCM群<br>N=171 | 全被験者<br>N=343 |
|---|---|---|---|---|
| 性別、例数 (%) | 男性 | 99 (57.6) | 91 (53.2) | 190 (55.4) |
| | 女性 | 73 (42.4) | 80 (46.8) | 153 (44.6) |
| 人種、例数 (%) | 白人 | 129 (75.0) | 138 (80.7) | 267 (77.8) |
| | 黒人 | 1 (0.6) | 2 (1.2) | 3 (0.9) |
| | アジア人 | 35 (20.3) | 25 (14.6) | 60 (17.5) |
| | アメリカ先住民／アラスカ先住民 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| | その他／混血 | 6 (3.5) | 6 (3.5) | 12 (3.5) |
| 年齢 (歳) | 平均値 ± 標準偏差 | 10.9 ± 3.5 | 10.5 ± 3.6 | 10.7 ± 3.5 |
| | 中央値 | 11.0 | 11.0 | 11.0 |
| | 最小値 – 最大値 | 4 – 16 | 4 – 16 | 4 – 16 |
| 年齢グループ、例数 (%) | 4～<12 歳 | 91 (52.9) | 91 (53.2) | 182 (53.1) |
| | 12～<17 歳 | 81 (47.1) | 80 (46.8) | 161 (46.9) |
| 身長 (cm) | 例数 | 171 | 170 | 341 |
| | 平均値 ± 標準偏差 | 143.75 ± 19.22 | 142.30 ± 21.84 | 143.03 ± 20.55 |
| | 中央値 | 144.00 | 144.50 | 144.00 |
| | 最小値 – 最大値 | 99.0 – 180.0 | 90.0 – 183.0 | 90.0 – 183.0 |
| 体重 (kg) | 例数 | 171 | 171 | 342 |
| | 平均値 ± 標準偏差 | 42.00 ± 19.79 | 40.96 ± 19.26 | 41.48 ± 19.51 |
| | 中央値 | 39.00 | 39.70 | 39.40 |
| | 最小値 – 最大値 | 12.0 – 168.0 | 11.5 – 102.5 | 11.5 – 168.0 |
| 体重グループ、例数 (%) | <30 kg | 52 (30.2) | 61 (35.7) | 113 (32.9) |
| | 30～<50 kg | 60 (34.9) | 46 (26.9) | 106 (30.9) |
| | ≥50 kg | 60 (34.9) | 64 (37.4) | 124 (36.2) |
| BMI ($kg/m^2$) | 例数 | 170 | 170 | 340 |
| | 平均値 ± 標準偏差 | 19.32 ± 5.31 | 18.99 ± 4.81 | 19.16 ± 5.06 |
| | 中央値 | 18.55 | 18.50 | 18.50 |
| | 最小値 – 最大値 | 11.1 – 55.8 | 10.3 – 38.1 | 10.3 – 55.8 |
| 頭囲 (cm) | 例数 | 168 | 170 | 338 |
| | 平均値 ± 標準偏差 | 52.53 ± 4.85 | 52.69 ± 3.42 | 52.61 ± 4.19 |
| | 中央値 | 53.00 | 53.00 | 53.00 |
| | 最小値 – 最大値 | 21.3 – 62.3 | 41.7 – 60.0 | 21.3 – 62.3 |

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

注：体重は第1回来院時のデータ、体重グループは第2回来院時のデータに基づく。BMIは第1回来院時の体重及び身長から算出した

SP0969試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 2.1

#### 3.1.2.1.1 年齢グループ別の人口統計学的特性

4～12 歳未満及び 12～17 歳未満の平均年齢はそれぞれ 7.9 及び 14.0 歳であり、平均体重はそれぞれ 28.92 及び 55.76 kg であった。性別の割合及び人種別の割合は各年齢グループでおおむね同程度であった。

### 3.1.2.2 疾患特性

本治験の SS でのベースラインの疾患特性を表 3.1-4 に示した。

全被験者の平均罹病期間は 6.58 年（範囲：0.4～16.2 年）であり、投与群別では LCM 群で 6.57 年及び PBO 群で 6.59 年であった。平均発症年齢は 4.72 歳（範囲：0.0～15.6 歳）であり、LCM 群で 4.54 歳及び PBO 群で 4.90 歳であった。罹病期間及び発症年齢は各投与群で同程度であった。

全被験者が部分発作を有するてんかんと診断されていた。その内訳は、単純部分発作が 179 例（52.2%）、複雑部分発作が 265 例（77.3%）、二次性全般化発作が 215 例（62.7%）であった。各発作型の被験者の割合は LCM 群と PBO 群でおおむね同程度であり、単純部分発作でそれぞれ 55.0%及び 49.4%、複雑部分発作でそれぞれ 78.4%及び 76.2%、二次性全般化発作でそれぞれ 64.9%及び 60.5%であった。全般発作を有していた被験者は 5 例（1.5%）であり、分類不能のてんかん発作は 2 例（0.6%）であった。

**表 3.1-4 ベースラインの疾患特性：SS**

| | | PBO 群<br>N=172 | LCM 群<br>N=171 | 全被験者<br>N=343 |
|---|---|---|---|---|
| 罹病期間 (年) [a)] | 平均値 ± 標準偏差 | 6.59 ± 4.21 | 6.57 ± 3.89 | 6.58 ± 4.05 |
| | 中央値 | 6.04 | 6.00 | 6.02 |
| | 最小値 – 最大値 | 0.4 – 16.2 | 0.4 – 15.7 | 0.4 – 16.2 |
| 発症年齢 (歳) | 平均値 ± 標準偏差 | 4.90 ± 3.92 | 4.54 ± 3.69 | 4.72 ± 3.81 |
| | 中央値 | 4.55 | 3.59 | 3.92 |
| | 最小値 – 最大値 | 0.0 – 15.6 | 0.0 – 15.2 | 0.0 – 15.6 |
| てんかん発作型分類、例数 (%) | 部分発作 | 172 (100) | 171 (100) | 343 (100) |
| | 単純部分発作 | 85 (49.4) | 94 (55.0) | 179 (52.2) |
| | 複雑部分発作 | 131 (76.2) | 134 (78.4) | 265 (77.3) |
| | 二次性全般化発作 | 104 (60.5) | 111 (64.9) | 215 (62.7) |
| | 全般発作 | 1 (0.6) | 4 (2.3) | 5 (1.5) |
| | 欠神発作 | 1 (0.6) | 2 (1.2) | 3 (0.9) |
| | 非定型欠神発作 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| | ミオクロニー発作 | 0 | 2 (1.2) | 2 (0.6) |
| | 分類不能のてんかん発作 | 1 (0.6) | 1 (0.6) | 2 (0.6) |

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

注：本治験開始より前に発現したすべての発作を要約した

a) 同意取得時までの期間

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 5.1、Table 5.2

### 3.1.2.3 抗てんかん薬

#### 3.1.2.3.1 抗てんかん薬の過去の使用歴

本治験の SS での過去又は観察期間開始前の直近に使用した抗てんかん薬を表 3.1-5 に示した。

過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数は、第 1 回来院の 29 日以上前に使用及び中止した薬剤数として定義し、服用を続けている場合はカウントしなかった。そのため、343 例中 110 例（32.1%）は、過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数が 0 剤であった。残りの被験者の過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数は、173 例（50.4%）で 1～3 剤、49 例（14.3%）で 4～6 剤及び 11 例（3.2%）で 7 剤以上であった。投与群別では、過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数が 0 剤であった被験者は LCM 群で 47 例（27.5%）及び PBO 群で 63 例（36.6%）であり、PBO 群の方が多かった。過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数が 1～3 剤の被験者は LCM 群で 94 例（55.0%）及び PBO 群で 79 例（45.9%）であり、LCM 群の方が多かった。4～6 剤及び 7 剤以上の被験者数は、各投与群でおおむね同程度であった。

343 例全例が観察期間開始前の直近に 1 剤以上の抗てんかん薬を使用しており、その薬剤数は 59 例（17.2%）で 1 剤、158 例（46.1%）で 2 剤及び 123 例（35.9%）で 3 剤であった。最も多く使用された抗てんかん薬はバルプロ酸製剤（166 例、48.4%）であり、次いでレベチラセタム（143 例、41.7%）、カルバマゼピン（89 例、25.9%）及びラモトリギン（88 例、25.7%）であった。抗てんかん薬の薬剤数及び多く使用した抗てんかん薬は LCM 群と PBO 群で同様であった。

**表 3.1-5 過去又は観察期間開始前の直近に使用した抗てんかん薬：SS**

| | | PBO 群<br>N=172 | LCM 群<br>N=171 | 全被験者<br>N=343 |
|---|---|---|---|---|
| | | 例数 (%) | | |
| 過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数 | 0 剤 | 63 (36.6) | 47 (27.5) | 110 (32.1) |
| | 1～3 剤 | 79 (45.9) | 94 (55.0) | 173 (50.4) |
| | 4～6 剤 | 24 (14.0) | 25 (14.6) | 49 (14.3) |
| | 7 剤以上 | 6 (3.5) | 5 (2.9) | 11 (3.2) |
| 観察期間開始前の直近に使用した抗てんかん薬の薬剤数 | 1 剤 | 29 (16.9) | 30 (17.5) | 59 (17.2) |
| | 2 剤 | 81 (47.1) | 77 (45.0) | 158 (46.1) |
| | 3 剤 | 60 (34.9) | 63 (36.8) | 123 (35.9) |

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

注 1：過去に使用した抗てんかん薬は、第 1 回来院（観察期間開始時）の 29 日以上前に使用及び中止した抗てんかん薬とした

注 2：観察期間開始前の直近に使用した抗てんかん薬は、同意取得日前（観察期間開始前）に投与を開始した抗てんかん薬とし、「過去に使用した抗てんかん薬」は除外した

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 6.1.1、Table 6.1.2

#### 3.1.2.3.2 治験薬投与開始時の抗てんかん薬

治験薬投与開始時に併用していた抗てんかん薬の薬剤数が 1 剤の被験者は 59 例(17.2%)であり、2 剤は 160 例（46.6%）、3 剤は 124 例（36.2%）であった。

### 3.1.2.3.3 併用抗てんかん薬

本治験の SS において、いずれかの投与群で 5%超の被験者が併用していた抗てんかん薬を表 3.1-6 に示した。

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

**表 3.1-6 いずれかの投与群で 5%超の被験者が併用していた抗てんかん薬：SS**

| | PBO 群<br>N=172 | LCM 群<br>N=171 | 全被験者<br>N=343 |
|---|---|---|---|
| | 例数 (%) | | |
| 1 剤以上の抗てんかん薬を併用していた被験者 | 172 (100) | 171 (100) | 343 (100) |
| バルプロ酸製剤 | 86 (50.0) | 80 (46.8) | 166 (48.4) |
| レベチラセタム | 68 (39.5) | 74 (43.3) | 142 (41.4) |
| カルバマゼピン | 39 (22.7) | 50 (29.2) | 89 (25.9) |
| ラモトリギン | 41 (23.8) | 48 (28.1) | 89 (25.9) |
| トピラマート | 43 (25.0) | 39 (22.8) | 82 (23.9) |
| オクスカルバゼピン | 30 (17.4) | 23 (13.5) | 53 (15.5) |
| クロナゼパム | 20 (11.6) | 13 (7.6) | 33 (9.6) |
| クロバザム | 15 (8.7) | 15 (8.8) | 30 (8.7) |
| フェノバルビタール製剤 | 15 (8.7) | 5 (2.9) | 20 (5.8) |

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

注 1：併用抗てんかん薬は、1 日以上治験薬と併用して投与された抗てんかん薬とした

注 2：バルプロ酸製剤はバルプロ酸、バルプロ酸セミナトリウム、バルプロ酸ナトリウム、Ergenyl chrono 及び valpromide を含む

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

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 6.2.2

本治験の SS において、被験者が併用していた酵素誘導作用を有する抗てんかん薬を表 3.1-7 に示した。

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

**表 3.1-7 酵素誘導作用を有する併用抗てんかん薬：SS**

| | PBO 群<br>N=172 | LCM 群<br>N=171 | 全被験者<br>N=343 |
|---|---|---|---|
| | 例数 (%) | | |
| カルバマゼピン | 39 (22.7) | 50 (29.2) | 89 (25.9) |
| フェノバルビタール製剤 | 15 (8.7) | 5 (2.9) | 20 (5.8) |
| フェニトイン製剤 | 4 (2.3) | 4 (2.3) | 8 (2.3) |

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

注 1：併用抗てんかん薬は、1 日以上治験薬と併用して投与された抗てんかん薬とした

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

注 3：フェニトイン製剤はフェニトイン、フェニトインナトリウム、エトトイン、ホスフェニトイン、ホスフェニトインナトリウム及び Zentronal を含む

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 6.2.2

### 3.1.3 有効性

#### 3.1.3.1 主要評価項目

##### 3.1.3.1.1 維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量（FAS）

FAS を対象に、観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量を表 3.1-8 に示した。

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

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

LCM 群及び PBO 群の対数変換した部分発作回数を用い、投与群及び併合した治験実施医療機関を因子とし、対数変換した観察期間の 28 日あたりの部分発作回数を共変量とした共分散分析を実施し、最小二乗平均を用いて群間比較した。観察期間の部分発作回数で調整された維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の調整済最小二乗平均は、LCM 群で 8.35 及び PBO 群で 12.23 であり、LCM 群では PBO 群に比べて統計学的に有意かつ臨床的に意味のある部分発作回数の減少が認められた（p=0.0003）。LCM 群の PBO 群に対する減少率は 31.72%（95%信頼区間：16.342%～44.277%）であった。

**表 3.1-8　観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量：FAS**

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

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

注：標準誤差は対数モデルから得られた

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

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

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

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 7.1.1

### 3.1.3.1.1.1　維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量の部分集団解析－年齢グループ別（FAS）

FAS を対象に、観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量を年齢グループ（4～12 歳未満、12～17 歳未満）別に表 3.1-9 に示した。

LCM 群では、観察期間の 28 日あたりの部分発作回数の中央値は、4～12 歳未満で 10.32 回及び 12～17 歳未満で 10.47 回であり、各年齢グループで同程度であった。PBO 群では、観察期間の 28 日あたりの部分発作回数の中央値は、4～12 歳未満で 7.50 回及び 12～17 歳未満で 9.00 回であり、12～17 歳未満の方が高かった（3.1.3.1.1 項参照）。

観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量の中央値は、4～12 歳未満と 12～17 歳未満で同程度であり、LCM 群ではそれぞれ−3.02 及び−3.35、PBO 群ではそれぞれ−1.47 及び−1.87 であった。

以上より、両年齢グループの主要評価項目の結果は同様であった。

**表 3.1-9　年齢グループ別の観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量：FAS**

| | | PBO 群 | | LCM 群 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 部分発作回数 | 観察期間からの変化量 | 部分発作回数 | 観察期間からの変化量 |
| 4～12 歳未満 | | | | | |
| 観察期間 | 例数 | 89 | — | 90 | — |
| | 平均値 ± 標準偏差 | 38.97 ± 83.92 | — | 46.08 ± 93.76 | — |
| | 中央値 | 7.50 | — | 10.32 | — |
| | 最小値 – 最大値 | 1.0 – 537.4 | — | 1.0 – 625.0 | — |
| 維持期間 | 例数 | 89 | 89 | 90 | 90 |
| | 平均値 ± 標準偏差 | 41.92 ± 105.38 | 2.95 ± 86.76 | 34.05 ± 94.76 | −12.03 ± 60.37 |
| | 中央値 | 8.21 | −1.47 | 6.95 | −3.02 |
| | 最小値 – 最大値 | 0.0 – 693.2 | −318.7 – 690.0 | 0.0 – 711.3 | −302.9 – 210.4 |
| 12～17 歳未満 | | | | | |
| 観察期間 | 例数 | 79 | — | 80 | — |
| | 平均値 ± 標準偏差 | 41.90 ± 129.01 | — | 34.01 ± 48.82 | — |
| | 中央値 | 9.00 | — | 10.47 | — |
| | 最小値 – 最大値 | 0.9 – 1084.6 | — | 1.0 – 208.6 | — |
| 維持期間 | 例数 | 79 | 79 | 80 | 80 |
| | 平均値 ± 標準偏差 | 35.79 ± 122.81 | −6.10 ± 33.56 | 29.16 ± 62.14 | −4.85 ± 41.85 |
| | 中央値 | 10.11 | −1.87 | 6.01 | −3.35 |
| | 最小値 – 最大値 | 0.0 – 1067.2 | −270.1 – 57.2 | 0.0 – 384.0 | −153.6 – 196.3 |

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 7.1.2

### 3.1.3.1.2　維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量（PPS）

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

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

PPS を対象とした観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量の解析結果は、FAS での結果と同様であった。

以上より、主要評価項目の結果は、頑健であることが示唆された。

### 3.1.3.2 副次評価項目

#### 3.1.3.2.1 治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量

FAS を対象に、観察期間に対する治療期間（増量期間+維持期間）の 28 日あたりの部分発作回数の変化量を表 3.1-10 に示した。

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

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

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

**表 3.1-10 観察期間に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量：FAS**

| | | PBO 群 N=170 | | LCM 群 N=170 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 部分発作回数 | 観察期間からの変化量 | 部分発作回数 | 観察期間からの変化量 |
| 観察期間 | 例数 | 169 | — | 170 | — |
| | 平均値 ± 標準偏差 | 40.13 ± 106.89 | — | 40.40 ± 76.03 | — |
| | 中央値 | 8.69 | — | 10.41 | — |
| | 最小値 – 最大値 | 0.9 – 1084.6 | — | 1.0 – 625.0 | — |
| 治療期間 | 例数 | 169 | 169 | 170 | 170 |
| | 平均値 ± 標準偏差 | 39.50 ± 110.26 | −0.63 ± 52.07 | 32.13 ± 75.42 | −8.27 ± 44.14 |
| | 中央値 | 9.33 | −1.22 | 6.46 | −2.46 |
| | 最小値 – 最大値 | 0.0 – 1077.3 | −250.6 – 477.0 | 0.0 – 633.8 | −219.2 – 210.4 |
| 最小二乗平均 (標準誤差) | | — | 13.38 (0.08) | — | 9.34 (0.09) |
| PBO 群との差 [a), b)] | | — | — | — | 0.70 |
| (95%信頼区間) [b)] | | — | — | — | (0.591, 0.825) |
| PBO 群に対する減少率 (%) [c)] | | — | — | — | 30.18 |
| (95%信頼区間) [b)] | | — | — | — | (17.490, 40.919) |
| p 値 [b)] | | — | — | — | <0.0001 |

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

注：標準誤差は対数モデルから得られた

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

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

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

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 7.4.1

#### 3.1.3.2.1.1 治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量の部分集団解析－年齢グループ別

LCM 群では、観察期間の 28 日あたりの部分発作回数の中央値は、4～12 歳未満で 10.32 回及び 12～17 歳未満で 10.47 回であり、各年齢グループで同程度であった。PBO 群では、観察期間の 28 日あたりの部分発作回数の中央値は、4～12 歳未満で 7.50 回及び 12～17 歳未満で 9.00 回であった。

観察期間に対する治療期間（増量期間+維持期間）の 28 日あたりの部分発作回数の変化量の中央値は、4～12 歳未満と 12～17 歳未満で同程度であり、LCM 群ではそれぞれ−2.22 及び−2.50、PBO 群ではそれぞれ−1.13 及び−1.26 であった。各年齢グループの観察期間に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量の中央値は、観察期間に対する維持期間の変化量の中央値と同程度であった。

#### 3.1.3.2.1.2 増量期間の各来院時の 28 日あたりの部分発作回数の変化量の探索的解析

観察期間に対する増量期間の各来院時の 28 日あたりの部分発作回数の変化量について、探索的解析を行った。

観察期間の部分発作回数で調整された第 3、4 及び 5 回来院時の 28 日あたりの部分発作回数の調整済最小二乗平均は、LCM 群でそれぞれ 10.64、7.05 及び 7.22、PBO 群でそれぞれ 12.36、10.04 及び 10.92 であった。LCM 群の PBO 群に対する減少率は、それぞれ 13.94%（95%信頼区間：−2.114%～27.473%）、29.78%（95%信頼区間：14.116%～42.594%）及び 33.87%（95%信頼区間：16.505%～47.618%）であり、p 値はそれぞれ 0.0852、0.0006 及び 0.0006 であった。増量期間の経過に伴い、28 日あたりの部分発作回数の減少は大きくなり、第 4 回来院時には統計学的に有意な水準に達した。

### 3.1.3.2.2 維持期間の 50%レスポンダーレート

FAS を対象に、観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレートを表 3.1-11 に示した。

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

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

**表 3.1-11 観察期間に対する維持期間の 50%レスポンダーレート：FAS**

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

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

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

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

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

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 7.7.1

### 3.1.3.2.2.1 維持期間の 50%レスポンダーレートの部分集団解析－発作型及び年齢グループ別

4～12 歳未満及び 12～17 歳未満の 50%レスポンダーを対象とした、各発作型（単純部分発作、複雑部分発作及び二次性全般化発作）での観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率は、LCM 群と PBO 群でおおむね同程度であった。

### 3.1.3.2.3 維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率が 25%以上 50%未満、50%以上 75%以下、75%超の被験者の割合

FAS を対象に、観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率が 25%以上 50%未満、50%以上 75%以下、75%超の被験者数及び割合を表 3.1-12 に示した。

観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率が 75%超の被験者の割合は、LCM 群で 31.2%（53 例）及び PBO 群で 15.9%（27 例）であり、LCM 群は PBO 群に比べて高かった。部分発作回数の減少率が 25%以上 50%未満及び 50%以上 75%以下の被験者の割合は、LCM 群と PBO 群で同程度であった。

**表 3.1-12 観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率が 25%以上 50%未満、50%以上 75%以下、75%超の被験者：FAS**

| 減少率 | PBO 群<br>N=170 | LCM 群<br>N=170 |
|---|---|---|
| | 例数 (%) | |
| 25%以上 50%未満 | 25 (14.7) | 20 (11.8) |
| 50%以上 75%以下 | 29 (17.1) | 37 (21.8) |
| 75%超 | 27 (15.9) | 53 (31.2) |

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 7.9.1

#### 3.1.3.2.4 治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率が 25%以上 50%未満、50%以上 75%以下、75%超の被験者の割合

FAS を対象に、観察期間に対する治療期間（増量期間+維持期間）の 28 日あたりの部分発作回数の減少率が 25%以上 50%未満、50%以上 75%以下、75%超の被験者数及び割合を表 3.1-13 に示した。

観察期間に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率が 75%超の被験者の割合は、LCM 群で 23.5%（40 例）及び PBO 群で 8.8%（15 例）であり、LCM 群は PBO 群に比べて高かった。部分発作回数の減少率が 25%以上 50%未満及び 50%以上 75%以下の被験者の割合は、LCM 群と PBO 群で同程度であった。LCM 群における部分発作回数の減少率が 75%超の被験者の割合は、維持期間（31.2%、53 例）に比べて治療期間（23.5%、40 例）で低かった。治療期間には増量期間が含まれており、増量期間では、許容される最高用量に到達するまでの間は低い用量が投与されていたことから、予想できる結果であった。

LCM 群における部分発作回数の減少率が 75%超の被験者の割合は、第 3 回来院時の 17.1%以降増加傾向を示し、治療期間の最終来院時では 38.2%になった。更に、LCM 群における部分発作回数の減少率が 75%超の被験者の割合は、すべての来院時で PBO 群に比べて高かった。部分発作回数の減少率が 25%以上 50%未満及び 50%以上 75%以下の被験者の割合は、治療期間のすべての来院時で、LCM 群と PBO 群で同程度であった。

**表 3.1-13 観察期間に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率が 25%以上 50%未満、50%以上 75%以下、75%超の被験者：FAS**

| 減少率 | PBO 群<br>N=170 | LCM 群<br>N=170 |
|---|---|---|
| | 例数 (%) | |
| 25%以上 50%未満 | 26 (15.3) | 28 (16.5) |
| 50%以上 75%以下 | 35 (20.6) | 35 (20.6) |
| 75%超 | 15 (8.8) | 40 (23.5) |

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 7.9.1

#### 3.1.3.2.5 治療期間の 28 日あたりの部分発作回数が不変であった被験者の割合

FAS を対象に、観察期間に対する治療期間（増量期間+維持期間）の部分発作回数が不変（25%未満減少から 25%未満増加）であった被験者数及び割合を表 3.1-14 に示した。

観察期間に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数が不変であった被験者の割合は、LCM 群で 20.6%（35 例）及び PBO 群で 32.0%（54 例）であり、LCM 群は PBO 群に比べて低かった。LCM 群の PBO 群に対するオッズ比は 0.56（95%信頼区間：0.338～0.919）であり、統計学的に有意であった（p=0.0220）。

**表 3.1-14 観察期間に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数が不変であった被験者：FAS**

| | PBO 群<br>N=170 | LCM 群<br>N=170 |
|---|---|---|
| 例数 | 169 | 170 |
| 不変、例数 (%) | 54 (32.0) | 35 (20.6) |
| 減少又は増加、例数 (%) | 115 (68.0) | 135 (79.4) |
| PBO 群に対するオッズ比 [a)]<br>(95%信頼区間) [a)] | — | 0.56<br>(0.338, 0.919) |
| p 値 [a)] | — | 0.0220 |

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

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

注 2：観察期間に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数が 25%未満減少から 25%未満増加の場合を「不変」と定義し、それ以外の場合を「減少又は増加」と定義した

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

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 7.10.1

### 3.1.3.2.6 治療期間の 28 日あたりの部分発作回数が増加した被験者の割合

FAS を対象に、観察期間に対する治療期間（増量期間+維持期間）の部分発作回数が増加（25%以上増加）した被験者数及び割合を表 3.1-15 に示した。

観察期間に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数が増加した被験者の割合は、LCM 群で 18.8%（32 例）及び PBO 群で 23.1%（39 例）であり、投与群間で同程度であった。LCM 群の PBO 群に対するオッズ比は 0.79（95%信頼区間：0.465～1.348）であった（p=0.3893）。

**表 3.1-15 観察期間に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数が増加した被験者：FAS**

| | PBO 群<br>N=170 | LCM 群<br>N=170 |
|---|---|---|
| 例数 | 169 | 170 |
| 増加、例数 (%) | 39 (23.1) | 32 (18.8) |
| 減少又は不変、例数 (%) | 130 (76.9) | 138 (81.2) |
| PBO 群に対するオッズ比 [a)]<br>(95%信頼区間) [a)] | — | 0.79<br>(0.465, 1.348) |
| p 値 [a)] | — | 0.3893 |

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

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

注 2：観察期間に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数が 25%以上増加した場合を「増加」と定義し、それ以外の場合を「減少又は不変」と定義した

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

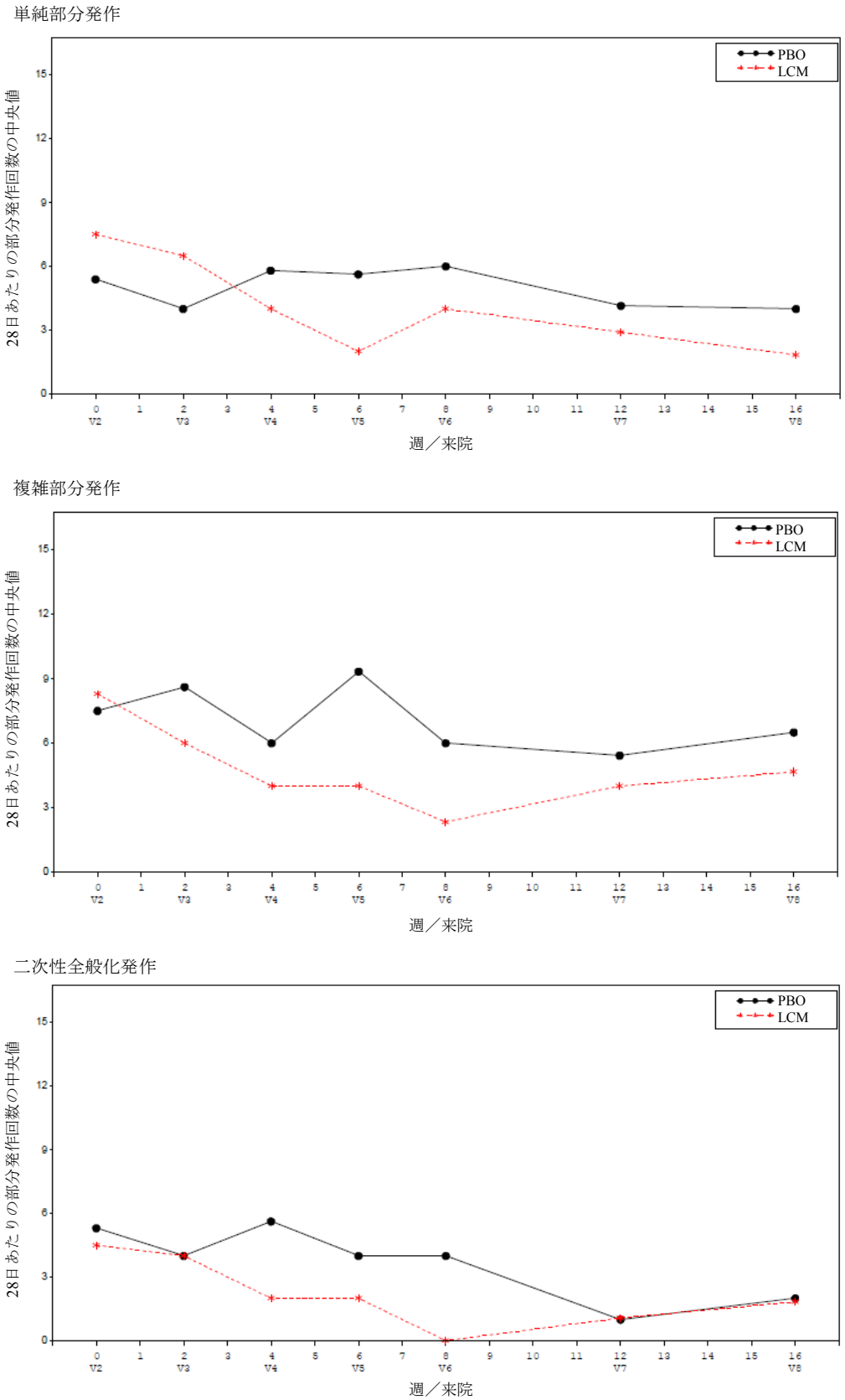
SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 7.11.1

#### 3.1.3.2.7 発作型別の治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量

FAS を対象に、観察期間から治療期間（増量期間+維持期間）までの 28 日あたりの部分発作回数の中央値の推移図を発作型別に図 3.1-4 に示した。

28 日あたりの部分発作回数の中央値は、第 4～7 回来院時までは、3 つの発作型（単純部分発作、複雑部分発作及び二次性全般化発作）のいずれも、LCM 群は PBO 群と同程度又は PBO 群に比べて低かった。

観察期間に対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数について、LCM 群の PBO 群に対する減少率は、単純部分発作では 30.82%（95%信頼区間：4.475%～49.893%）、複雑部分発作では 32.41%（95%信頼区間：16.266%～45.443%）及び二次性全般化発作では 23.35%（95%信頼区間：1.356%～40.439%）であった。いずれの発作型も、LCM 群は PBO 群に比べて統計学的に有意な減少が認められた（単純部分発作：p=0.0255、複雑部分発作：p=0.0004、二次性全般化発作：p=0.0390）。




LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Figure 1.2

**図 3.1-4　観察期間から治療期間までの 28 日あたりの部分発作回数の中央値の推移図：FAS**

### 3.1.3.2.8 維持期間における発作消失日数の割合

FAS のうち維持期間を完了した被験者を対象とした、維持期間における発作消失日数の割合を表 3.1-16 に示した。

維持期間における発作消失日数の割合の平均値 ± 標準偏差は、LCM 群では 0.71 ± 0.32、PBO 群では 0.65 ± 0.35 であった。

**表 3.1-16 維持期間における発作消失日数の割合：FAS**

| | PBO 群<br>N=154 | LCM 群<br>N=152 |
|---|---|---|
| 例数 | 154 | 152 |
| 平均値 ± 標準偏差 | 0.65 ± 0.35 | 0.71 ± 0.32 |
| 中央値 | 0.82 | 0.85 |
| 最小値 – 最大値 | 0.0 – 1.0 | 0.0 – 1.0 |

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

注 1：維持期間を完了した被験者を対象とした

注 2：発作消失日数の割合= (発作回数が 0 の日数)／(発作日誌にデータの記録がある日数)。なお、発作日誌に「未実施」と記録された日は除外した

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 7.12.1

FAS を対象に、維持期間における発作消失日数の割合の解析結果を表 3.1-17 に示した。

維持期間における発作消失日数の割合の最小二乗平均は、LCM 群で 0.71 及び PBO 群で 0.64 であった。LCM 群と PBO 群との差は 0.07（95%信頼区間：0.029～0.115）であり、その差は統計学的に有意であった（p=0.0011）。

**表 3.1-17　維持期間における発作消失日数の割合の解析結果：FAS**

| | | PBO 群<br>N=161 | LCM 群<br>N=161 |
|---|---|---|---|
| 観察期間 | 例数 | 160 | 160 |
| | 平均値 ± 標準偏差 | 0.63 ± 0.33 | 0.60 ± 0.33 |
| | 中央値 | 0.78 | 0.73 |
| | 最小値 – 最大値 | 0.0 – 1.0 | 0.0 – 1.0 |
| 維持期間 | 例数 | 160 | 160 |
| | 平均値 ± 標準偏差 | 0.66 ± 0.34 | 0.71 ± 0.32 |
| | 中央値 | 0.81 | 0.82 |
| | 最小値 – 最大値 | 0.0 – 1.0 | 0.0 – 1.0 |
| 最小二乗平均 (標準誤差) | | 0.64 (0.02) | 0.71 (0.02) |
| PBO 群との差 [a), b)]<br>(95%信頼区間) [b)] | | — | 0.07<br>(0.029, 0.115) |
| p 値 [b)] | | — | 0.0011 |

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

注：維持期間の発作データを有する被験者を対象とした

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

b)　投与群及び併合した治験実施医療機関を因子とし、観察期間の発作消失日数の割合を共変量とした共分散分析を実施した

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 7.12.2

### 3.1.3.2.9　維持期間における発作消失被験者の割合

FAS を対象に、維持期間における発作消失被験者の割合を表 3.1-18 に示した。

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

**表 3.1-18　維持期間における発作消失被験者の割合：FAS**

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

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

注 1：維持期間を完了した被験者を対象とした

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

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 7.12.3

### 3.1.4 安全性

#### 3.1.4.1 曝露状況

本治験での治療期間（増量期間+維持期間）の治験薬の曝露状況を表 3.1-19 に示した。

治療期間では、治験薬の曝露期間の中央値は、LCM 群及び PBO 群共に 113.0 日であった。いずれの投与群でも、多くの被験者は治験薬の曝露期間が 16 週間を超えており、LCM 群で 121 例（70.8%）及び PBO 群で 124 例（72.1%）であった。1 日投与量の中央値の平均値はいずれの投与群でも 7.7 mg/kg/日であった。

LCM 群及び PBO 群共に、増量期間の治験薬の曝露期間の中央値は 43.0 日であり、維持期間の治験薬の曝露期間の中央値は 70.0 日であった。多くの被験者では、増量期間の治験薬の曝露期間は 6 週間超 8 週間以下、維持期間の治験薬の曝露期間は 8 週間超 10 週間以下であった。LCM 群の 1 日投与量の中央値の平均値は、増量期間では 5.5 mg/kg/日及び維持期間では 8.0 mg/kg/日であった。

**表 3.1-19　治療期間の治験薬の曝露状況：SS**

| | PBO 群<br>N=172 | LCM 群<br>N=171 |
|---|---|---|
| 曝露期間 (日) | | |
| 例数 | 172 | 171 |
| 平均値 ± 標準偏差 | 106.7 ± 23.6 | 106.8 ± 21.5 |
| 中央値 (最小値 – 最大値) | 113.0 (4 – 128) | 113.0 (1 – 127) |
| 曝露期間のカテゴリー、例数 (%) | | |
| ≤2 週間 | 6 (3.5) | 2 (1.2) |
| >2～≤4 週間 | 1 (0.6) | 1 (0.6) |
| >4～≤6 週間 | 0 | 4 (2.3) |
| >6～≤8 週間 | 4 (2.3) | 5 (2.9) |
| >8～≤10 週間 | 2 (1.2) | 1 (0.6) |
| >10～≤12 週間 | 2 (1.2) | 1 (0.6) |
| >12～≤14 週間 | 2 (1.2) | 1 (0.6) |
| >14～≤16 週間 | 31 (18.0) | 35 (20.5) |
| >16 週間 | 124 (72.1) | 121 (70.8) |
| 1 日投与量の中央値 (mg/kg/日) [a)] | | |
| 例数 | 172 | 171 |
| 平均値 ± 標準偏差 | 7.7 ± 2.5 | 7.7 ± 2.6 |
| 中央値 (最小値 – 最大値) | 8.0 (1 – 12) | 8.0 (1 – 12) |

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

a)　PBO 群にも、1 日投与量の中央値を示しているが、プラセボにラコサミドは含有していない

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 10.1.1.1

#### 3.1.4.1.1 部分集団における曝露状況

治療期間（増量期間+維持期間）における、年齢グループ別の LCM 群及び PBO 群の治験薬の曝露期間の中央値は、4～12 歳未満及び 12～17 歳未満共に 113.0 日間であった。LCM 群の 1 日投与量の中央値の平均値は、4～12 歳未満で 8.9 mg/kg/日及び 12～17 歳未満で 6.4 mg/kg/日であった。

治療期間（増量期間+維持期間）における、体重グループ別の LCM 群及び PBO 群の治験薬の曝露期間の中央値は、30 kg 未満、30～50 kg 未満及び 50 kg 以上でいずれも 113.0 日間であった。LCM 群の 1 日投与量の中央値の平均値は、30 kg 未満で 10.1 mg/kg/日、30～50 kg 未満で 7.2 mg/kg/日及び 50 kg 以上で 5.9 mg/kg/日であった。

#### 3.1.4.1.2 増量期間の治験薬の増減量の結果

LCM 群のほとんどの被験者（142 例、83.0%）が増量期間で減量の必要がなかった。LCM 群の 27 例（15.8%）が 1～3 回の減量を必要とし、年齢グループ別では 4～12 歳未満で 12 例（13.2%）及び 12～17 歳未満で 15 例（18.8%）であった。LCM 群で最も多かった増量回数は 4～6 回（88 例、51.5%）であり、次いで 1～3 回（46 例、26.9%）及び 7 回以上（34 例、19.9%）であった。この増量回数の傾向は、年齢グループ別及び体重グループ別でも同様であり、4～12 歳未満かつ体重 30 kg 未満の部分集団を除き、すべての部分集団で最も多かった増量回数は 4～6 回であった。4～12 歳未満かつ体重 30 kg 未満の部分集団では、増量回数が 4～6 回と 7 回以上の被験者数が同程度であった。

PBO 群でも、ほとんどの被験者（156 例、90.7%）が増量期間で減量の必要がなかった。PBO 群の 16 例（9.3%）が 1～3 回の減量を必要とし、年齢グループ別では 4～12 歳未満で 7 例（7.7%）及び 12～17 歳未満で 9 例（11.1%）であった。PBO 群で最も多かった増量回数は 4～6 回（85 例、49.4%）であり、次いで 1～3 回（52 例、30.2%）及び 7 回以上（31 例、18.0%）であった。この増量回数の傾向は、年齢グループ別及び体重グループ別でも同様であり、12～17 歳未満かつ体重 30～50 kg 未満の部分集団を除き、すべての部分集団で最も多かった増量回数は 4～6 回であった。12～17 歳未満かつ体重 30～50 kg 未満の部分集団では、増量回数が 1～3 回と 4～6 回の被験者数が同じであった。

### 3.1.4.2 有害事象

本治験では MedDRA version 16.1 を用いて、有害事象を集計した。

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

すべての有害事象の発現例数については、M 2.7.4.7 項を参照。

#### 3.1.4.2.1 有害事象発現例数の概要

本治験の治験薬投与開始後に認められた有害事象発現例数の概要を表 3.1-20 に示した。

本治験の治験薬投与開始後に有害事象が認められた被験者は、LCM 群及び PBO 群でそれぞれ 171 例中 122 例（71.3%）及び 172 例中 112 例（65.1%）であり、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 58 例（33.9%）及び 42 例（24.4%）に認められた。いずれも、LCM 群の方が発現率は高かった。高度の有害事象はそれぞれ 6 例（3.5%）及び 7 例（4.1%）、重篤な有害事象はそ

れぞれ 11 例（6.4%）及び 13 例（7.6%）に認められ、いずれも発現率は投与群間で同程度であった。治験薬の投与中止に至った有害事象はそれぞれ 7 例（4.1%）及び 12 例（7.0%）に認められ、LCM 群の方が発現率は低かった。本治験では死亡は認められなかった。

**表 3.1-20　有害事象発現例数の概要（治験薬投与開始後）：SS**

| | PBO 群<br>N=172 | LCM 群<br>N=171 |
|---|---|---|
| | 例数 (%) | |
| 有害事象 | 112 (65.1) | 122 (71.3) |
| 因果関係が否定できない有害事象 | 42 (24.4) | 58 (33.9) |
| 高度の有害事象 | 7 (4.1) | 6 (3.5) |
| 死亡 | 0 | 0 |
| 重篤な有害事象 | 13 (7.6) | 11 (6.4) |
| 治験薬の投与中止に至った有害事象 | 12 (7.0) | 7 (4.1) |

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 11.1.1

### 3.1.4.2.1.1　年齢グループ別の有害事象発現例数の概要

4～12 歳未満では、治験薬投与開始後に有害事象が認められた被験者は、LCM 群及び PBO 群でそれぞれ 67 例（73.6%）及び 54 例（59.3%）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象が認められた被験者はそれぞれ 32 例（35.2%）及び 19 例（20.9%）であり、いずれも LCM 群の方が発現率は高かった。高度の有害事象、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、投与群間で同程度であった。

12～17 歳未満では、治験薬投与開始後に有害事象が認められた被験者は、LCM 群及び PBO 群でそれぞれ 55 例（68.8%）及び 58 例（71.6%）であり、発現率は投与群間で同程度であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象、高度の有害事象、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も、投与群間で同程度であった。

### 3.1.4.2.1.2　体重グループ別の有害事象発現例数の概要

体重 30 kg 未満では、治験薬投与開始後に有害事象が認められた被験者は、LCM 群及び PBO 群でそれぞれ 44 例（72.1%）及び 31 例（59.6%）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象が認められた被験者はそれぞれ 20 例（32.8%）及び 11 例（21.2%）であり、LCM 群の方が発現率は高かった。高度の有害事象はそれぞれ 1 例（1.6%）及び 4 例（7.7%）に認められ、LCM 群の方が発現率は低かった。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、投与群間で同程度であった。

体重 30～50 kg 未満では、治験薬投与開始後に有害事象が認められた被験者は、LCM 群及び PBO 群でそれぞれ 37 例（80.4%）及び 41 例（68.3%）であり、LCM 群の方が発現率は高かった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、LCM 群では認められず、PBO 群では 4 例（6.7%）に認められた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象、高度の有害事象及び重篤な有害事象の発現率は、投与群間で同程度であった。

体重 50 kg 以上では、治験薬投与開始後に有害事象が認められた被験者は、LCM 群及び PBO 群でそれぞれ 41 例（64.1%）及び 40 例（66.7%）であり、発現率は投与群間で同程度であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象が認められた被験者はそれぞれ 24 例（37.5%）及び 11 例（18.3%）であり、LCM 群の方が発現率は高かった。高度の有害事象、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投与群間で同程度であった。

#### 3.1.4.2.2 比較的よくみられる有害事象

本治験の治験薬投与開始後に認められた有害事象のうち、いずれかの投与群で 3%以上の被験者に発現した有害事象を表 3.1-21 に示した。

本治験の治験薬投与開始後に、有害事象が LCM 群で 122 例（71.3%）及び PBO 群で 112 例（65.1%）に認められ、LCM 群の方が発現率は高かった。最も多く認められた器官別大分類は、LCM 群及び PBO 群共に、「感染症および寄生虫症」であり、次いで「神経系障害」であった。

LCM 群で最も多く認められた有害事象は、傾眠（28 例、16.4%）であり、次いで鼻咽頭炎（20 例、11.7%）及び浮動性めまい（18 例、10.5%）であった。PBO 群で最も多く認められた有害事象は、頭痛（15 例、8.7%）であり、次いで浮動性めまい（13 例、7.6%）及び嘔吐（12 例、7.0%）であった。

いずれかの投与群で 3%以上の被験者に発現した有害事象のうち、LCM 群の発現率が PBO 群よりも 3%以上高かった有害事象は、傾眠（LCM 群 16.4%及び PBO 群 6.4%、以下同順）、鼻咽頭炎（11.7%及び 5.8%）、発熱（9.9%及び 5.8%）及び振戦（3.5%及び 0%）であった。

**表 3.1-21 いずれかの投与群で発現率 3%以上の有害事象（治験薬投与開始後）：SS**

| 器官別大分類<br>基本語 | PBO 群<br>N=172 | LCM 群<br>N=171 |
|---|---|---|
| | 例数 (%) | |
| すべての有害事象 | 112 (65.1) | 122 (71.3) |
| 感染症および寄生虫症 | 56 (32.6) | 64 (37.4) |
| 鼻咽頭炎 | 10 (5.8) | 20 (11.7) |
| 上気道感染 | 10 (5.8) | 10 (5.8) |
| 咽頭炎 | 5 (2.9) | 10 (5.8) |
| インフルエンザ | 6 (3.5) | 5 (2.9) |
| 神経系障害 | 49 (28.5) | 59 (34.5) |
| 傾眠 | 11 (6.4) | 28 (16.4) |
| 浮動性めまい | 13 (7.6) | 18 (10.5) |
| 頭痛 | 15 (8.7) | 14 (8.2) |
| 痙攣 | 8 (4.7) | 4 (2.3) |
| 振戦 | 0 | 6 (3.5) |

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

事象名：MedDRA ver. 16.1

注：有害事象は本治験で割り付けた投与群に基づいて集計しており、PBO 群の被験者で移行期間にラコサミドの投与が開始された被験者は PBO 群に含めた

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.2.1.1

**表 3.1-21 いずれかの投与群で発現率 3%以上の有害事象（治験薬投与開始後）：SS（続き）**

| 器官別大分類<br>基本語 | PBO 群<br>N=172 | LCM 群<br>N=171 |
|---|---|---|
| | 例数 (%) | |
| 胃腸障害 | 31 (18.0) | 39 (22.8) |
| 嘔吐 | 12 (7.0) | 17 (9.9) |
| 下痢 | 9 (5.2) | 8 (4.7) |
| 悪心 | 7 (4.1) | 6 (3.5) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 19 (11.0) | 27 (15.8) |
| 発熱 | 10 (5.8) | 17 (9.9) |
| 疲労 | 5 (2.9) | 7 (4.1) |
| 眼障害 | 9 (5.2) | 16 (9.4) |
| 複視 | 4 (2.3) | 8 (4.7) |
| 代謝および栄養障害 | 5 (2.9) | 9 (5.3) |
| 食欲減退 | 1 (0.6) | 6 (3.5) |
| 耳および迷路障害 | 3 (1.7) | 8 (4.7) |
| 回転性めまい | 2 (1.2) | 6 (3.5) |

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

事象名：MedDRA ver. 16.1

注：有害事象は本治験で割り付けた投与群に基づいて集計しており、PBO 群の被験者で移行期間にラコサミドの投与が開始された被験者は PBO 群に含めた

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.2.1.1

### 3.1.4.2.2.1 年齢グループ別の比較的よくみられる有害事象

4～12 歳未満のいずれかの投与群で 3%以上の被験者に発現した有害事象のうち、LCM 群の発現率が PBO 群よりも 3%以上高かった有害事象は、傾眠（LCM 群 18.7%及び PBO 群 6.6%、以下同順）、鼻咽頭炎（12.1%及び 4.4%）、発熱（12.1%及び 5.5%）、咽頭炎（7.7%及び 2.2%）、振戦（4.4%及び 0%）、嘔吐（11.0%及び 6.6%）、食欲減退、複視及び鼻炎（各 4.4%及び 1.1%）、並びに易刺激性、回転性めまい及び便秘（各 3.3%及び 0%）であった。一方、いずれかの投与群で 3%以上の被験者に発現した有害事象のうち、LCM 群の発現率が PBO 群よりも 3%以上低かった有害事象は、痙攣（3.3%及び 6.6%）であった。

12～17 歳未満のいずれかの投与群で 3%以上の被験者に発現した有害事象のうち、LCM 群の発現率が PBO 群よりも 3%以上高かった有害事象は、浮動性めまい（LCM 群 17.5%及び PBO 群 8.6%、以下同順）、傾眠（13.8%及び 6.2%）、鼻咽頭炎（11.3%及び 7.4%）、霧視（5.0%及び 1.2%）及び自殺念慮（3.8%及び 0%）であった。一方、いずれかの投与群で 3%以上の被験者に発現した有害事象のうち、LCM 群の発現率が PBO 群よりも 3%以上低かった有害事象は、下痢（2.5%及び 6.2%）及び悪心（3.8%及び 7.4%）であった。

### 3.1.4.2.3 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

本治験の治験薬投与開始後に認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、いずれかの投与群で 3%以上の被験者に発現した有害事象を表 3.1-22 に示した。

本治験の治験薬投与開始後に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象が LCM 群で 58 例（33.9%）及び PBO 群で 42 例（24.4%）に認められ、LCM 群の方が発現率は高かった。

いずれかの投与群で 3%以上の被験者に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、LCM 群の発現率が PBO 群よりも 3%以上高かった有害事象は、傾眠（LCM 群 14.0%及び PBO 群 5.8%、以下同順）及び浮動性めまい（8.8%及び 5.8%）であった。

**表 3.1-22　いずれかの投与群で発現率 3%以上の因果関係が否定できない有害事象（治験薬投与開始後）：SS**

| 器官別大分類<br>基本語 | PBO 群<br>N=172 | LCM 群<br>N=171 |
|---|---|---|
| | 例数 (%) | |
| 因果関係が否定できないすべての有害事象 | 42 (24.4) | 58 (33.9) |
| 神経系障害 | 27 (15.7) | 43 (25.1) |
| 傾眠 | 10 (5.8) | 24 (14.0) |
| 浮動性めまい | 10 (5.8) | 15 (8.8) |
| 胃腸障害 | 7 (4.1) | 13 (7.6) |
| 嘔吐 | 5 (2.9) | 8 (4.7) |
| 眼障害 | 7 (4.1) | 9 (5.3) |
| 複視 | 3 (1.7) | 7 (4.1) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 6 (3.5) | 7 (4.1) |
| 疲労 | 4 (2.3) | 7 (4.1) |
| 耳および迷路障害 | 2 (1.2) | 7 (4.1) |
| 回転性めまい | 2 (1.2) | 6 (3.5) |

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

事象名：MedDRA ver. 16.1

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.5.1

### 3.1.4.2.3.1　年齢グループ別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象

4～12 歳未満のいずれかの投与群で 3%以上の被験者に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、LCM 群の発現率が PBO 群よりも 3%以上高かった有害事象は、傾眠（LCM 群 15.4%及び PBO 群 6.6%、以下同順）、複視（4.4%及び 0%）、疲労（4.4%及び 1.1%）、並びに振戦及び回転性めまい（各 3.3%及び 0%）であった。

12～17 歳未満のいずれかの投与群で 3%以上の被験者に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、LCM 群の発現率が PBO 群よりも 3%以上高かった有害事象は、浮動性めまい（LCM 群 13.8%及び PBO 群 7.4%、以下同順）及び傾眠（12.5%及び 4.9%）であった。

### 3.1.4.2.4　重症度別の有害事象

本治験では、重症度別の有害事象の解析を実施しなかった。

#### 3.1.4.2.5 投与期間別の有害事象

本治験の増量期間、維持期間又は移行期間で認められた有害事象のうち、各投与期間のいずれかの投与群で3%以上の被験者に発現した有害事象を表 3.1-23 に示した。

増量期間に認められた有害事象の発現率は、LCM 群で 56.1%及び PBO 群で 45.3%であり、LCM 群の方が発現率は高かった。いずれかの投与群で 3%以上の被験者に発現した有害事象のうち、LCM 群の発現率が PBO 群よりも 3%以上高かった有害事象は、浮動性めまい（LCM 群 9.9%及び PBO 群 2.3%、以下同順）、傾眠（11.7%及び 5.2%）、複視（4.7%及び 0%）、鼻咽頭炎（7.6%及び 3.5%）、発熱（5.3%及び 1.7%）及び嘔吐（5.8%及び 2.3%）であった。

維持期間に認められた有害事象の発現率は、LCM 群で 44.1%及び PBO 群で 32.9%であり、LCM 群の方が発現率は高かった。いずれかの投与群で 3%以上の被験者に発現した有害事象のうち、LCM 群の発現率が PBO 群よりも 3%以上高かった有害事象は、咽頭炎（LCM 群 4.3%及び PBO 群 0.6%、以下同順）、鼻咽頭炎（3.7%及び 0.6%）及び傾眠（3.1%及び 0%）であった。

維持期間及び増量期間の有害事象の発現率は、LCM 群ではそれぞれ 44.1%及び 56.1%、PBO 群ではそれぞれ 32.9%及び 45.3%であり、維持期間での発現率は増量期間よりも低かった。維持期間に LCM 群で最も多く認められた有害事象は、咽頭炎及び嘔吐であり、次いで鼻咽頭炎及び発熱であった。一方、増量期間に LCM 群で最も多く認められた有害事象は、傾眠であり、次いで浮動性めまい及び鼻咽頭炎であった。以上より、維持期間と増量期間の有害事象の発現率及び有害事象プロファイルに違いが認められた。

移行期間に認められた有害事象の発現率は、LCM 群で 30.3%及び PBO 群で 29.8%であり、発現率は投与群間で同程度であった。いずれかの投与群で 3%以上の被験者に発現した有害事象のうち、LCM 群の発現率が PBO 群よりも 3%以上高かった有害事象はなかった。一方、浮動性めまいの発現率は、LCM 群で 1.3%及び PBO 群で 4.6%であり、LCM 群での発現率が PBO 群よりも 3%以上低かった。移行期間では、LCM 群に比べて PBO 群で発現率の高かった有害事象が複数認められた（「神経系障害」及び「胃腸障害」に分類される有害事象等）。これは、PBO 群の被験者は移行期間にラコサミドの投与を開始していることから当然の結果と考えられた。更に 4 週間の移行期間では 6 週間の増量期間に比べてデザイン上用量を調整しにくかったことも理由として考えられた。

**表 3.1-23 増量期間、維持期間又は移行期間のいずれかの投与群で発現率 3%以上の有害事象：SS**

| 器官別大分類<br>基本語 | 増量期間 | | 維持期間 | | 移行期間 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | PBO 群<br>N=172 | LCM 群<br>N=171 | PBO 群<br>N=161 | LCM 群<br>N=161 | PBO 群<br>N=151 | LCM 群<br>N=152 |
| | 例数 (%) | | | | | |
| すべての有害事象 | 78 (45.3) | 96 (56.1) | 53 (32.9) | 71 (44.1) | 45 (29.8) | 46 (30.3) |
| 眼障害 | 2 (1.2) | 13 (7.6) | 1 (0.6) | 4 (2.5) | 7 (4.6) | 2 (1.3) |
| 複視 | 0 | 8 (4.7) | 1 (0.6) | 2 (1.2) | 3 (2.0) | 0 |
| 胃腸障害 | 16 (9.3) | 26 (15.2) | 13 (8.1) | 20 (12.4) | 10 (6.6) | 7 (4.6) |
| 嘔吐 | 4 (2.3) | 10 (5.8) | 3 (1.9) | 7 (4.3) | 6 (4.0) | 3 (2.0) |
| 下痢 | 2 (1.2) | 3 (1.8) | 5 (3.1) | 4 (2.5) | 2 (1.3) | 3 (2.0) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 10 (5.8) | 13 (7.6) | 5 (3.1) | 11 (6.8) | 5 (3.3) | 8 (5.3) |
| 発熱 | 3 (1.7) | 9 (5.3) | 4 (2.5) | 6 (3.7) | 3 (2.0) | 5 (3.3) |
| 感染症および寄生虫症 | 29 (16.9) | 37 (21.6) | 23 (14.3) | 31 (19.3) | 18 (11.9) | 20 (13.2) |
| 鼻咽頭炎 | 6 (3.5) | 13 (7.6) | 1 (0.6) | 6 (3.7) | 3 (2.0) | 6 (3.9) |
| 上気道感染 | 5 (2.9) | 6 (3.5) | 6 (3.7) | 3 (1.9) | 2 (1.3) | 3 (2.0) |
| 咽頭炎 | 3 (1.7) | 3 (1.8) | 1 (0.6) | 7 (4.3) | 1 (0.7) | 2 (1.3) |
| 神経系障害 | 30 (17.4) | 44 (25.7) | 13 (8.1) | 17 (10.6) | 16 (10.6) | 9 (5.9) |
| 傾眠 | 9 (5.2) | 20 (11.7) | 0 | 5 (3.1) | 2 (1.3) | 4 (2.6) |
| 浮動性めまい | 4 (2.3) | 17 (9.9) | 2 (1.2) | 2 (1.2) | 7 (4.6) | 2 (1.3) |
| 頭痛 | 7 (4.1) | 8 (4.7) | 7 (4.3) | 4 (2.5) | 5 (3.3) | 4 (2.6) |

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

事象名：MedDRA ver. 16.1

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.2.2.1、Table 11.2.3.1、Table 11.2.4.1

減量期間に移行した被験者は、LCM 群及び PBO 群でそれぞれ 8 例及び 9 例であり、そのうち有害事象はそれぞれ 1 例（12.5%）及び 4 例（44.4%）に認められた。LCM 群の 1 例に鼻咽頭炎が認められた。PBO 群では頭痛が 2 例（22.2%）に認められ、その他の有害事象（嘔吐、錯覚及び発疹）は各 1 例（11.1%）に認められた。

安全性追跡調査期間に移行した被験者は、LCM 群及び PBO 群でそれぞれ 14 例及び 16 例であり、そのうち有害事象はそれぞれ 2 例（14.3%）及び 5 例（31.3%）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。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。

### 3.1.4.2.6 死亡

本治験では、死亡は認められなかった。

### 3.1.4.2.7 重篤な有害事象

本治験の治験薬投与開始後に認められた重篤な有害事象一覧を表 3.1-24 に示した。また、LCM 群の詳細を本まとめ（その他の重篤な有害事象）に示し、すべての重篤な有害事象の詳細を SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）13 項に示した。

本治験の治験薬投与開始後に重篤な有害事象が LCM 群で 11 例（6.4%）及び PBO 群で 13 例（7.6%）に認められ、発現率は投与群間で同程度であった。

2 例以上の被験者に認められた重篤な有害事象は、LCM 群では痙攣（2 例、1.2%）であり、PBO 群では痙攣（4 例、2.3%）、並びに腹痛及び肺炎（各 2 例、1.2%）であった。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象として、LCM 群の 1 例（被験者番号[redacted]）に嘔吐が認められた。本被験者は 12～17 歳未満及び体重 30～50 kg 未満のグループの被験者であった。

年齢グループ別でみると、4～12 歳未満では、重篤な有害事象は、LCM 群及び PBO 群でそれぞれ 6 例（6.6%）及び 10 例（11.0%）に認められ、12～17 歳未満では、それぞれ 5 例（6.3%）及び 3 例（3.7%）に認められた。

4～12 歳未満の 2 例以上の被験者に認められた重篤な有害事象は、PBO 群では痙攣（3 例、3.3%）及び肺炎（2 例、2.2%）であった。LCM 群では 2 例以上の被験者に認められた重篤な有害事象はなかった。12～17 歳未満では、LCM 群及び PBO 群共に、2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

**表 3.1-24 重篤な有害事象一覧（治験薬投与開始後）：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) | 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 | 高度 | 投薬中断 | 回復 | 関連なし |
| | | | 嘔吐 | NA | 116 | 高度 | 投薬中断 | 回復 | 関連なし |
| | | | 嘔吐 | NA | 123 | 高度 | 投薬中止 | 回復 | 関連なし |
| | | | 腹痛 | NA | +16 | 高度 | NA | 回復 | 関連なし |
| | | | 背部痛 | NA | +16 | 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 | 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 3.1-24 重篤な有害事象一覧（治験薬投与開始後）：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] | 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/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 | 中等度 | 投薬中止 | 回復 | 関連なし |
| | | | 斑状丘疹状皮疹 | NA | +11 | 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 | 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 | 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 | 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 | 高度 | 用量変更なし | 回復 | 関連なし |
| [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 | 高度 | 用量変更なし | 回復 | 関連なし |
| | | | 腹痛 | NA | 73 | 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 | 中等度 | 用量変更なし | 回復 | 関連なし |
| | | | 脱水 | NA | 133 | 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 | 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 | 高度 | 投薬中断 | 回復 | 関連なし |
| | | | 肺炎 | NA | 132 | 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 | 中等度 | 用量変更なし | 回復 | 関連なし |
| | | | 痙攣 | NA | 135 | 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 | 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 | 中等度 | 用量変更なし | 回復 | 関連なし |
| 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 | 軽度 | 投薬中断 | 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 3.1-24 重篤な有害事象一覧（治験薬投与開始後）：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] | 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] | 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 | 中等度 | 用量変更なし | 回復 | 関連なし |
| | | | 失神 | NA | +6 | 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 | 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 | 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 | 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 | 高度 | 用量変更なし | 回復 | 関連なし |
| | | | 気管支炎 | 12 | 40 | 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 | 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 | 軽度 | 用量変更なし | 回復 | 関連なし |
| [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 | 高度 | 用量変更なし | 回復 | 関連なし |
| | | | 部分発作 | 3.5 | 28 | 高度 | 用量変更なし | 回復 | 関連なし |
| | | | 部分発作 | 3.5 | 58 | 高度 | 用量変更なし | 回復 | 関連なし |
| | | | 部分発作 | 3.5 | 80 | 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 | 中等度 | 用量変更なし | 回復 | 関連なし |
| | | | 脱水 | 12 | 135 | 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 | 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

### 3.1.4.2.8 治験薬の投与中止に至った有害事象

本治験で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、いずれかの投与群で 2 例以上の被験者に発現した有害事象を表 3.1-25 に示した。

本治験では、治験薬の投与中止に至った有害事象が、LCM 群で 7 例（4.1%）及び PBO 群で 12 例（7.0%）に認められ、LCM 群の方が発現率は低かった。

最も多く認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、LCM 群では複視及び回転性めまい（各 2 例、1.2%）であり、PBO 群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、痙攣及び嘔吐（各 2 例、1.2%）であった。

**表 3.1-25 いずれかの投与群で 2 例以上の被験者に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象（治験薬投与開始後）：SS**

| 器官別大分類<br>基本語 | PBO 群<br>N=172 | LCM 群<br>N=171 |
|---|---|---|
| | 例数 (%) | |
| 治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象 | 12 (7.0) | 7 (4.1) |
| 耳および迷路障害 | 0 | 2 (1.2) |
| 回転性めまい | 0 | 2 (1.2) |
| 眼障害 | 1 (0.6) | 3 (1.8) |
| 複視 | 0 | 2 (1.2) |
| 胃腸障害 | 2 (1.2) | 1 (0.6) |
| 嘔吐 | 2 (1.2) | 1 (0.6) |
| 臨床検査 | 3 (1.7) | 2 (1.2) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 2 (1.2) | 1 (0.6) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 2 (1.2) | 0 |
| 神経系障害 | 5 (2.9) | 3 (1.8) |
| 痙攣 | 2 (1.2) | 0 |

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

事象名：MedDRA ver. 16.1

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.4.1

#### 3.1.4.2.8.1 年齢グループ別の治験薬の投与中止に至った有害事象

4～12 歳未満では、治験薬の投与中止に至った有害事象は、LCM 群及び PBO 群でそれぞれ 3 例（3.3%）及び 7 例（7.7%）に認められ、12～17 歳未満では、それぞれ 4 例（5.0%）及び 5 例（6.2%）に認められた。

4～12 歳未満の 2 例以上の被験者に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、PBO 群では痙攣（2 例、2.2%）であった。LCM 群では 2 例以上の被験者に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

12～17 歳未満の 2 例以上の被験者に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、LCM 群では回転性めまい（2 例、2.5%）であり、PBO 群では嘔吐（2 例、2.5%）であった。

### 3.1.4.2.9 その他の注目すべき有害事象

本治験の治験薬投与開始後に認められた有害事象のうち、その他の注目すべき有害事象として心臓障害に関連する有害事象、自殺に関連する有害事象、並びに失神及び意識消失に関連する有害事象の集計を表 3.1-26 に示した。

なお、肝毒性に関連する有害事象は認められなかった。

**表 3.1-26 その他の注目すべき有害事象（治験薬投与開始後）：SS**

| 器官別大分類<br>基本語 | PBO 群<br>N=172 | LCM 群<br>N=171 |
|---|---|---|
| | 例数 (%) | |
| その他の注目すべきすべての有害事象 | 0 | 6 (3.5) |
| 心臓障害に関連する有害事象 | | |
| 心臓障害 | 0 | 2 (1.2) |
| 徐脈 | 0 | 1 (0.6) |
| 洞性徐脈 | 0 | 1 (0.6) |
| 自殺に関連する有害事象 | | |
| 精神障害 | 0 | 3 (1.8) |
| 自殺念慮 | 0 | 3 (1.8) |
| 失神及び意識消失に関連する有害事象 | | |
| 神経系障害 | 0 | 1 (0.6) |
| 失神 | 0 | 1 (0.6) |

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

事象名：MedDRA ver. 16.1

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.8.1

#### 3.1.4.2.9.1 心臓障害

本治験の治験薬投与開始後に、心臓障害に関連する有害事象が LCM 群で 2 例に 2 件認められた。その内訳は、徐脈及び洞性徐脈が各 1 例（0.6%）であった。PBO 群では心臓障害に関連する有害事象は認められなかった。

徐脈は重篤な有害事象として報告され、重症度は軽度であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と評価された。

洞性徐脈は非重篤な有害事象であり、重症度は軽度であった。治験薬との因果関係は「関連あり」と評価された。

#### 3.1.4.2.9.2 自殺

本治験の治験薬投与開始後に、自殺に関連する有害事象として、自殺念慮が LCM 群で 3 例（1.8%）に 4 件認められた。いずれも非重篤な有害事象であり、重症度は軽度であった。治験薬との因果関係は「関連なし」と評価された。PBO 群では自殺に関連する有害事象は認められなかった。

#### 3.1.4.2.9.3 失神及び意識消失

本治験の治験薬投与開始後に、失神及び意識消失に関連する有害事象として、失神が LCM 群で 1 例（0.6%）に 2 件認められた。いずれも重篤な有害事象であり、重症度は軽度又は中等度であった。治験薬との因果関係は「関連なし」と評価された。PBO 群では失神及び意識消失に関連する有害事象は認められなかった。

### 3.1.4.3 その他の安全性評価項目

#### 3.1.4.3.1 臨床検査値

臨床検査のベースライン及び最終来院時の測定値、並びに最終来院時のベースラインからの変化量を、表 3.1-27（血液学的検査）、表 3.1-28（血液生化学検査）、表 3.1-29［内分泌検査（甲状腺ホルモン濃度）］及び表 3.1-30［内分泌検査（性ホルモン濃度）］に示した。

LCM 群及び PBO 群共に、血液学的検査、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、ベースライン及びベースライン後のすべての測定時において、おおむね予想される範囲内であり、ベースラインからの大きな変化はなかった。血液学的検査及び血液生化学検査では、被験者数が少ない一部の測定時に基準範囲外の平均値及び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）の男女別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測定時において予想される範囲内であった。女性に黄体形成ホルモンのばらつきが認められたが、月経周期や思春期の状態の違いによるものと考えられた。

臨床検査の結果から、ラコサミド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。

**表 3.1-27 血液学的検査のベースラインからの変化量：SS**

| 検査項目 | | PBO 群 N=172 | | LCM 群 N=171 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 例数 | 中央値 | 例数 | 中央値 |
| 赤血球数 (T/L) | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 171 | 4.50 | 169 | 4.50 |
| 最終来院時 | 測定値 | 170 | 4.50 | 170 | 4.50 |
| 最終来院時 | 変化量 | 169 | 0.00 | 169 | 0.00 |
| ヘマトクリット (%) | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 171 | 40.00 | 167 | 40.00 |
| 最終来院時 | 測定値 | 170 | 40.10 | 170 | 39.75 |
| 最終来院時 | 変化量 | 169 | 0.20 | 169 | −0.20 |

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

注：最終来院は、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

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 12.1.1

**表 3.1-27　血液学的検査のベースラインからの変化量：SS（続き）**

| 検査項目 | | PBO 群 N=172 | | LCM 群 N=171 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 例数 | 中央値 | 例数 | 中央値 |
| ヘモグロビン (g/L) | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 171 | 130.0 | 169 | 128.0 |
| 最終来院時 | 測定値 | 170 | 131.0 | 170 | 130.0 |
| 最終来院時 | 変化量 | 169 | 1.0 | 169 | 1.0 |
| 白血球数 (G/L) | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 171 | 6.40 | 169 | 6.60 |
| 最終来院時 | 測定値 | 170 | 6.50 | 170 | 6.35 |
| 最終来院時 | 変化量 | 169 | 0.00 | 169 | 0.00 |
| リンパ球 (%) | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 169 | 41.20 | 168 | 41.55 |
| 最終来院時 | 測定値 | 170 | 38.70 | 170 | 41.20 |
| 最終来院時 | 変化量 | 168 | −0.95 | 169 | −1.40 |
| 好塩基球 (%) | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 169 | 0.30 | 168 | 0.30 |
| 最終来院時 | 測定値 | 170 | 0.30 | 170 | 0.30 |
| 最終来院時 | 変化量 | 168 | 0.00 | 169 | 0.00 |
| 好酸球 (%) | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 169 | 1.90 | 168 | 2.00 |
| 最終来院時 | 測定値 | 170 | 2.00 | 170 | 2.40 |
| 最終来院時 | 変化量 | 168 | −0.05 | 169 | 0.10 |
| 単球 (%) | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 169 | 6.50 | 168 | 6.80 |
| 最終来院時 | 測定値 | 170 | 6.60 | 170 | 6.70 |
| 最終来院時 | 変化量 | 168 | 0.00 | 169 | −0.30 |
| 好中球 (%) | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 169 | 49.20 | 168 | 47.50 |
| 最終来院時 | 測定値 | 170 | 50.55 | 170 | 48.50 |
| 最終来院時 | 変化量 | 168 | 1.35 | 169 | 1.50 |
| 血小板数 (G/L) | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 170 | 243.0 | 166 | 260.0 |
| 最終来院時 | 測定値 | 170 | 240.5 | 170 | 256.0 |
| 最終来院時 | 変化量 | 169 | −1.0 | 168 | −2.0 |

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

注：最終来院は、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

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 12.1.1

**表 3.1-28　血液生化学検査のベースラインからの変化量：SS**

| 検査項目 | | PBO 群 N=172 | | LCM 群 N=171 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 例数 | 中央値 | 例数 | 中央値 |
| ALT (U/L) | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 170 | 13.0 | 170 | 14.0 |
| 最終来院時 | 測定値 | 169 | 14.0 | 168 | 14.0 |
| 最終来院時 | 変化量 | 169 | 0.0 | 168 | 0.0 |
| AST (U/L) | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 171 | 20.0 | 170 | 21.0 |
| 最終来院時 | 測定値 | 170 | 20.0 | 170 | 21.0 |
| 最終来院時 | 変化量 | 170 | 0.0 | 170 | 0.0 |
| ALP (U/L) | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 171 | 202.0 | 170 | 190.0 |
| 最終来院時 | 測定値 | 170 | 194.5 | 170 | 190.0 |
| 最終来院時 | 変化量 | 170 | −3.0 | 170 | −3.0 |
| GGT (U/L) | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 171 | 19.0 | 170 | 18.0 |
| 最終来院時 | 測定値 | 170 | 19.0 | 170 | 19.0 |
| 最終来院時 | 変化量 | 170 | 0.0 | 170 | 1.0 |
| 総ビリルビン (μmol/L) | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 163 | 4.0 | 165 | 3.0 |
| 最終来院時 | 測定値 | 162 | 4.0 | 160 | 3.0 |
| 最終来院時 | 変化量 | 158 | 0.0 | 158 | 0.0 |
| 総蛋白 (g/L) | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 171 | 71.0 | 170 | 71.0 |
| 最終来院時 | 測定値 | 170 | 71.0 | 170 | 71.0 |
| 最終来院時 | 変化量 | 170 | 0.0 | 170 | −0.5 |
| アルブミン (g/L) | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 171 | 46.0 | 170 | 46.0 |
| 最終来院時 | 測定値 | 170 | 46.0 | 170 | 46.0 |
| 最終来院時 | 変化量 | 170 | 0.0 | 170 | 0.0 |
| BUN (mmol/L) | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 171 | 3.930 | 170 | 3.980 |
| 最終来院時 | 測定値 | 170 | 4.050 | 170 | 4.070 |
| 最終来院時 | 変化量 | 170 | 0.000 | 170 | 0.000 |

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

注：最終来院は、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

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 12.2.1

**表 3.1-28　血液生化学検査のベースラインからの変化量：SS（続き）**

| 検査項目 | | PBO 群 N=172 | | LCM 群 N=171 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 例数 | 中央値 | 例数 | 中央値 |
| クレアチニン (µmol/L) | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 171 | 44.0 | 170 | 45.0 |
| 最終来院時 | 測定値 | 170 | 47.0 | 170 | 45.0 |
| 最終来院時 | 変化量 | 170 | 0.0 | 170 | 1.0 |
| 重炭酸塩 (mmol/L) | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 171 | 19.0 | 168 | 20.0 |
| 最終来院時 | 測定値 | 170 | 20.0 | 170 | 19.0 |
| 最終来院時 | 変化量 | 170 | 1.0 | 170 | 0.0 |
| カルシウム (mmol/L) | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 171 | 2.460 | 170 | 2.480 |
| 最終来院時 | 測定値 | 170 | 2.450 | 170 | 2.480 |
| 最終来院時 | 変化量 | 170 | 0.000 | 170 | −0.010 |
| クロール (mmol/L) | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 171 | 102.0 | 170 | 102.0 |
| 最終来院時 | 測定値 | 170 | 102.0 | 170 | 102.0 |
| 最終来院時 | 変化量 | 170 | 0.0 | 170 | 0.0 |
| リン (mmol/L) | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 171 | 1.450 | 170 | 1.490 |
| 最終来院時 | 測定値 | 170 | 1.490 | 170 | 1.490 |
| 最終来院時 | 変化量 | 170 | 0.000 | 170 | 0.000 |
| カリウム (mmol/L) | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 171 | 4.40 | 170 | 4.40 |
| 最終来院時 | 測定値 | 170 | 4.40 | 170 | 4.30 |
| 最終来院時 | 変化量 | 170 | 0.00 | 170 | 0.00 |
| ナトリウム (mmol/L) | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 171 | 141.0 | 170 | 142.0 |
| 最終来院時 | 測定値 | 170 | 142.0 | 170 | 142.0 |
| 最終来院時 | 変化量 | 170 | 1.0 | 170 | 0.0 |
| グルコース (mmol/L) | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 171 | 4.80 | 170 | 4.80 |
| 最終来院時 | 測定値 | 170 | 4.80 | 170 | 4.90 |
| 最終来院時 | 変化量 | 170 | 0.05 | 170 | 0.00 |

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

注：最終来院は、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

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 12.2.1

**表 3.1-28　血液生化学検査のベースラインからの変化量：SS（続き）**

| 検査項目 | | PBO 群 N=172 | | LCM 群 N=171 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 例数 | 中央値 | 例数 | 中央値 |
| 総コレステロール (mmol/L) | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 171 | 4.19580 | 170 | 4.42890 |
| 最終来院時 | 測定値 | 170 | 4.14400 | 170 | 4.45480 |
| 最終来院時 | 変化量 | 170 | −0.01295 | 170 | 0.02590 |
| トリグリセリド (mmol/L) | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 171 | 0.97180 | 170 | 0.94355 |
| 最終来院時 | 測定値 | 170 | 1.03960 | 170 | 1.06785 |
| 最終来院時 | 変化量 | 170 | 0.02825 | 170 | 0.02260 |
| 尿酸 (μmol/L) | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 171 | 232.0 | 170 | 214.0 |
| 最終来院時 | 測定値 | 170 | 244.0 | 170 | 226.0 |
| 最終来院時 | 変化量 | 170 | 0.0 | 170 | 6.0 |

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

注：最終来院は、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

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 12.2.1

**表 3.1-29　内分泌検査（甲状腺ホルモン濃度）のベースラインからの変化量：SS**

| 検査項目 | | PBO 群 N=172 | | LCM 群 N=171 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 例数 | 中央値 | 例数 | 中央値 |
| 甲状腺刺激ホルモン (mU/L) | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 148 | 2.275 | 148 | 2.240 |
| 最終来院時 | 測定値 | 149 | 1.920 | 153 | 2.160 |
| 最終来院時 | 変化量 | 128 | −0.290 | 135 | −0.060 |
| 総トリヨードサイロニン (nmol/L) | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 155 | 1.800 | 155 | 1.910 |
| 最終来院時 | 測定値 | 155 | 1.770 | 161 | 1.800 |
| 最終来院時 | 変化量 | 141 | −0.050 | 147 | −0.060 |
| 遊離トリヨードサイロニン (pmol/L) | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 156 | 5.40 | 157 | 5.60 |
| 最終来院時 | 測定値 | 157 | 5.20 | 164 | 5.50 |
| 最終来院時 | 変化量 | 143 | −0.10 | 151 | −0.10 |
| 総サイロキシン (nmol/L) | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 156 | 89.85 | 158 | 88.05 |
| 最終来院時 | 測定値 | 155 | 86.40 | 165 | 85.10 |
| 最終来院時 | 変化量 | 141 | −1.10 | 153 | −1.50 |
| 遊離サイロキシン (pmol/L) | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 156 | 13.20 | 158 | 13.00 |
| 最終来院時 | 測定値 | 157 | 13.20 | 164 | 12.80 |
| 最終来院時 | 変化量 | 143 | 0.10 | 152 | −0.30 |

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

注：最終来院は、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

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 12.3.1.1

**表 3.1-30　内分泌検査（性ホルモン濃度）のベースラインからの変化量：SS**

| 検査項目 | | 男性 | | | | 女性 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | PBO 群 N=99 | | LCM 群 N=91 | | PBO 群 N=73 | | LCM 群 N=80 | |
| | | 例数 | 中央値 | 例数 | 中央値 | 例数 | 中央値 | 例数 | 中央値 |
| 卵胞刺激ホルモン (U/L) | | | | | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 77 | 2.30 | 75 | 2.30 | 61 | 3.90 | 66 | 3.95 |
| 最終来院時 | 測定値 | 79 | 2.30 | 76 | 2.45 | 62 | 3.85 | 68 | 3.40 |
| 最終来院時 | 変化量 | 62 | 0.20 | 62 | 0.15 | 52 | 0.10 | 57 | 0.40 |
| 黄体形成ホルモン (U/L) | | | | | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 55 | 1.70 | 53 | 1.70 | 37 | 3.60 | 39 | 3.70 |
| 最終来院時 | 測定値 | 55 | 2.50 | 57 | 2.10 | 42 | 4.20 | 45 | 3.70 |
| 最終来院時 | 変化量 | 46 | 0.15 | 51 | 0.20 | 34 | −0.25 | 35 | 1.00 |
| テストステロン (nmol/L) | | | | | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 67 | 4.48000 | 61 | 3.92000 | 45 | 1.18000 | 52 | 1.07000 |
| 最終来院時 | 測定値 | 72 | 3.86500 | 64 | 3.85500 | 51 | 1.28000 | 53 | 1.15000 |
| 最終来院時 | 変化量 | 50 | 0.15000 | 52 | 0.15500 | 37 | 0.13000 | 37 | 0.00000 |

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

注：最終来院は、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

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 12.3.1.2

### 3.1.4.3.2　バイタルサイン

バイタルサインについて、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を表 3.1-31 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測定時において、おおむね予想される範囲内であり、ベースラインからの大きな変化はなかった。被験者数が少ない一部の測定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。

バイタルサインの結果から、ラコサミド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。

**表 3.1-31 バイタルサインのベースラインからの変化量：SS**

| 検査項目 | | PBO 群 N=172 | | LCM 群 N=171 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 例数 | 平均値 ± 標準偏差 | 例数 | 平均値 ± 標準偏差 |
| 収縮期血圧 (mmHg) | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 172 | 108.1 ± 11.2 | 170 | 107.9 ± 12.6 |
| 最終来院時 | 変化量 | 171 | −0.3 ± 11.3 | 169 | −0.5 ± 10.5 |
| 拡張期血圧 (mmHg) | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 172 | 66.4 ± 9.0 | 170 | 67.4 ± 9.3 |
| 最終来院時 | 変化量 | 171 | 0.8 ± 10.4 | 169 | 0.0 ± 9.9 |
| 脈拍数 (拍/分) | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 170 | 80.7 ± 12.8 | 170 | 81.2 ± 13.4 |
| 最終来院時 | 変化量 | 170 | 0.0 ± 12.4 | 169 | −1.2 ± 12.3 |
| 体温 (℃) | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 167 | 36.58 ± 0.31 | 168 | 36.60 ± 0.29 |
| 最終来院時 | 変化量 | 156 | −0.06 ± 0.31 | 159 | 0.02 ± 0.29 |

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

注：最終来院は、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

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 13.1

### 3.1.4.3.3 体重、身長、BMI、頭囲

体重、身長、BMI 及び頭囲について、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を表 3.1-32 に示した。

LCM 群及び PBO 群共に、体重、身長、BMI 及び頭囲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測定時において、おおむね予想される範囲内であり、ベースラインからの大きな変化はなかった。被験者数が少ない一部の測定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。

体重、身長、BMI 及び頭囲の結果から、ラコサミド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。

本治験の治験薬投与開始後の体重変化に関連する有害事象として、体重増加、体重減少及び肥満が認められた。体重増加は LCM 群で 1 例（0.6%）及び PBO 群で 2 例（1.2%）に認められた。3 例の被験者の年齢は 9 歳であった。これらの事象は、いずれも非重篤な有害事象であり、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。転帰は、PBO 群の 2 例は回復であったが、LCM 群の 1 例は未回復であった。

体重減少は LCM 群で 2 例（1.2%）に認められた。このうち 1 例の被験者の年齢は 8 歳であった。本事象は非重篤な有害事象であり、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。他の 1 例の被験者の年齢は 10 歳であった。本事象は非重篤な有害事象であり、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。いずれの事象も転帰は未回復であった。

肥満は PBO 群で 1 例（0.6%）に認められた。被験者の年齢は 7 歳であった。本事象は非重篤な有害事象であり、重症度は中等度、治験薬との因果関係は「関連あり」と評価され、治験薬の投与中止には至らなかった。転帰は未回復であった。

**表 3.1-32　体重、身長、BMI 及び頭囲のベースラインからの変化量：SS**

| 検査項目 | | PBO 群 N=172 | | LCM 群 N=171 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 例数 | 平均値 ± 標準偏差 | 例数 | 平均値 ± 標準偏差 |
| 体重 (kg) | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 172 | 42.52 ± 19.93 | 171 | 41.34 ± 19.25 |
| 最終来院時 | 変化量 | 170 | 1.56 ± 2.12 | 170 | 1.19 ± 2.91 |
| 身長 (cm) | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 172 | 144.19 ± 19.22 | 171 | 142.87 ± 21.73 |
| 最終来院時 | 変化量 | 166 | 1.88 ± 1.72 | 165 | 1.64 ± 1.53 |
| BMI ($kg/m^2$) | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 172 | 19.39 ± 5.39 | 171 | 19.06 ± 4.82 |
| 最終来院時 | 変化量 | 165 | 0.26 ± 1.05 | 165 | 0.15 ± 1.20 |
| 頭囲 (cm) | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 168 | 52.53 ± 4.85 | 170 | 52.69 ± 3.42 |
| 最終来院時 | 変化量 | 162 | 0.53 ± 2.70 | 166 | 0.27 ± 0.64 |

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

注：最終来院は、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

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 13.1

### 3.1.4.3.4　12 誘導心電図

心拍数、RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTcB 間隔及び QTcF 間隔について、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を表 3.1-33 に示した。

心拍数、QRS 間隔、QT 間隔、QTcB 間隔及び QTcF 間隔では、LCM 群及び PBO 群の最終来院時のベースラインからの平均変化量は小さく、投与群間で同程度であった（LCM 群及び PBO 群の心拍数：−1.14 及び 0.71 拍/分、QRS 間隔：1.09 及び 0.36 msec、QT 間隔：−0.84 及び−2.75 msec、QTcB 間隔：−2.99 及び−1.15 msec、QTcF 間隔：−2.15 及び−1.72 msec）。

RR 間隔における最終来院時のベースラインからの平均変化量は、LCM 群及び PBO 群でそれぞれ 7.02 及び−8.28 msec であり、PR 間隔ではそれぞれ 5.04 及び 0.80 msec であった。

心電図の結果から、ラコサミド投与に起因すると考えられる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。

**表 3.1-33　12 誘導心電図のベースラインからの変化量：SS**

| 検査項目 | | PBO 群 N=172 | | LCM 群 N=171 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 例数 | 平均値 ± 標準偏差 | 例数 | 平均値 ± 標準偏差 |
| 心拍数 (拍/分) | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 172 | 82.71 ± 15.44 | 171 | 84.03 ± 16.30 |
| 最終来院時 | 変化量 | 170 | 0.71 ± 9.93 | 170 | −1.14 ± 10.80 |
| RR 間隔 (msec) | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 172 | 751.76 ± 134.41 | 171 | 741.91 ± 138.44 |
| 最終来院時 | 変化量 | 170 | −8.28 ± 90.38 | 170 | 7.02 ± 91.46 |
| PR 間隔 (msec) | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 172 | 140.76 ± 19.87 | 171 | 139.53 ± 18.89 |
| 最終来院時 | 変化量 | 170 | 0.80 ± 8.41 | 170 | 5.04 ± 9.33 |
| QRS 間隔 (msec) | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 172 | 86.50 ± 7.39 | 171 | 85.72 ± 7.17 |
| 最終来院時 | 変化量 | 170 | 0.36 ± 4.22 | 170 | 1.09 ± 4.82 |
| QT 間隔 (msec) | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 172 | 357.31 ± 29.71 | 171 | 354.68 ± 31.74 |
| 最終来院時 | 変化量 | 170 | −2.75 ± 16.87 | 170 | −0.84 ± 16.63 |
| QTcB 間隔 (msec) | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 172 | 415.13 ± 19.69 | 171 | 414.94 ± 20.78 |
| 最終来院時 | 変化量 | 170 | −1.15 ± 14.91 | 170 | −2.99 ± 15.79 |
| QTcF 間隔 (msec) | | | | | |
| ベースライン | 測定値 | 172 | 394.48 ± 17.85 | 171 | 393.35 ± 19.50 |
| 最終来院時 | 変化量 | 170 | −1.72 ± 11.45 | 170 | −2.15 ± 11.64 |

LCM：ラコサミド、PBO：プラセボ

注：最終来院は、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

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 14.1.1

### 3.1.4.3.4.1　年齢グループ別の 12 誘導心電図

4～12 歳未満及び 12～17 歳未満のすべての 12 誘導心電図パラメータ（心拍数、RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTcB 間隔及び QTcF 間隔）について、最終来院時のベースラインからの平均変化量は小さく、LCM 群及び PBO 群共に各年齢グループで同程度であった。

### 3.1.4.3.4.2　体重グループ別の 12 誘導心電図

体重 30 kg 未満、30～50 kg 未満及び 50 kg 以上のすべての 12 誘導心電図パラメータ（心拍数、RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTcB 間隔及び QTcF 間隔）について、最終来院時のベースラインからの平均変化量は小さく、LCM 群及び PBO 群共に各体重グループで同程度であった。

### 3.1.5 薬物動態

#### 3.1.5.1 ラコサミドの血漿中濃度

第 8 回来院時の血漿中ラコサミド濃度を維持用量別及び年齢グループ別に表 3.1-34 に示した。

LCM 群における第 8 回来院時の血漿中ラコサミド濃度の平均値は、維持用量に比例しておおむね上昇した。ラコサミド経口液を投与された被験者の血漿中ラコサミド濃度の平均値（変動係数）は、6 mg/kg/日投与で 6.65 μg/mL（52.4%）、8 mg/kg/日投与で 8.77 μg/mL（52.3%）及び 12 mg/kg/日投与で 10.92 μg/mL（50.0%）であった。ラコサミド錠を投与された被験者の血漿中ラコサミド濃度の平均値（変動係数）は、300 mg/日投与で 6.01 μg/mL（40.4%）及び 400 mg/日投与で 7.95 μg/mL（36.7%）であった。

各投与量の血漿中ラコサミド濃度は、第 5 回来院時（増量期間終了時）と第 8 回来院（維持期間終了時）でおおむね同程度であった。以上のことから、血漿中ラコサミド濃度の定常状態は、維持期間へ移行する前の増量期間終了時に到達していたことが示された。

4～12 歳未満の被験者は、ほとんどがラコサミド 8 又は 12 mg/kg/日を投与されており、血漿中ラコサミド濃度の平均値（変動係数）は、それぞれ 8.90 μg/mL（51.2%）及び 11.37 μg/mL（47.3%）であった。12～17 歳未満の被験者は、ラコサミド 400 mg/日が投与されている被験者が最も多く、血漿中ラコサミド濃度の平均値（変動係数）は 7.86 μg/mL（37.4%）であった。

**表 3.1-34 第 8 回来院時の血漿中ラコサミド濃度：PK-PPS**

| | 第 8 回来院時 (第 16 週) のラコサミド投与量 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 経口液 | | | 錠剤 | |
| | 6 mg/kg/日 | 8 mg/kg/日 | 12 mg/kg/日 | 300 mg/日 | 400 mg/日 |
| LCM 群 | | | | | |
| 例数 | 12 | 44 | 30 | 16 | 37 |
| 平均値 (変動係数%) | 6.65 (52.4) | 8.77 (52.3) | 10.92 (50.0) | 6.01 (40.4) | 7.95 (36.7) |
| 4～12 歳未満 | | | | | |
| 例数 | 7 | 31 | 28 | 4 | 2 |
| 平均値 (変動係数%) | 6.23 (57.2) | 8.90 (51.2) | 11.37 (47.3) | 5.42 (26.4) | 9.37 (30.6) |
| 12～17 歳未満 | | | | | |
| 例数 | 5 | 13 | 2 | 12 | 35 |
| 平均値 (変動係数%) | 7.23 (51.0) | 8.46 (57.6) | 4.88 (50.0) | 6.21 (43.6) | 7.86 (37.4) |

注 1：最終来院は、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

注 2：血漿中ラコサミド濃度の単位は μg/mL

SP0969 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 9.1.1、Table 9.1.2

#### 3.1.5.2 抗てんかん薬の血漿中濃度

併用抗てんかん薬の血漿中濃度の平均値は、ラコサミド投与による影響を受けなかった。併用抗てんかん薬の血漿中濃度がラコサミドの維持用量に依存する傾向は認められなかった。

### 3.1.6 結論

4～17 歳未満の被験者に対して、ラコサミドを 1～3 剤の抗てんかん薬と併用投与した時の部分発作回数の減少効果が認められた。

本治験で使用した体重に基づくラコサミドの投与量で安全性及び良好な忍容性が示され、安全性上の新たな懸念事項も認められなかった。

本治験期間中、血漿中ラコサミド濃度は一定であり、投与量に比例して上昇した。

## 重篤な有害事象の詳細

### 死亡

該当なし。

### その他の重篤な有害事象

| | |
|---|---|
| 被験者番号 | [redacted] |
| 人種、年齢、性別、体重 | その他（メスティーソ）、4 歳、女性、16.0 kg |
| 投与群 | LCM 群 |
| 重篤な有害事象（基本語）［医師記載］ | 尿路感染［尿路感染］ |
| 重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰 | 軽度、投薬中断、7 日間、回復 |
| 治験薬投与開始から発現までの日数 | 76 日 |
| 本事象発現時の投与量 | ラコサミド 12 mg/kg/日 |
| 本事象発現時の併用抗てんかん薬 | clobazam、levetiracetam、oxcarbazepine |
| 本事象発現時のその他の併用薬 | bisacodyl |
| てんかんと診断された年齢 | 生後 13.01 ヵ月 |
| 既往歴・合併症 | 脳瘤 |
| 本治験への参加状況 | 2015 年 12 月 17 日に本治験に組み入れられた。被験者は LCM 群に割り付けられ、2016 年 2 月 12 日にラコサミド 2 mg/kg/日で投与を開始した。<br>被験者は治験実施計画書逸脱のため本治験を中止した。治験薬の最終投与日は 2016 年 5 月 9 日であり、最終来院日は 6 月 11 日であった。 |
| 重篤な有害事象の概要（経過・処置等） | 2016 年 4 月 27 日、尿路感染が発現し、被験者は入院した。尿培養の結果、大腸菌が検出された。血清クレアチニン、C 反応性蛋白、好気性血液培養、ヘモグラム、グラム染色及びその他の細菌培養の結果は報告されなかった。尿路超音波検査、尿沈渣及び尿比重の検査結果も得られなかった。治療薬として piperacillin、tazobactam、sodium dipyrone、lacosamide、acetaminophen 及び ciprofloxacin が投与された。<br>2016 年 5 月 3 日、尿路感染は消失し、同日に被験者は退院した。<br>尿路感染のため、治験薬の投与が 2016 年 4 月 28 日から中断され、5 月 4 日に再開された。<br>尿路感染の発現時、被験者はラコサミド 12.0 mg/kg/日を 29 日間服用していた。 |
| 治験責任医師の因果関係評価 | 関連なし |

| | |
|---|---|
| 被験者番号 | [redacted] |
| 人種、年齢、性別、体重 | アジア人、13 歳、女性、55.7 kg |
| 投与群 | LCM 群 |
| 重篤な有害事象（基本語）［医師記載］ | 事象 1：失神［失神］<br>事象 2：失神［失神］ |
| 重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰 | 事象 1：中等度、用量変更なし、12 日間、回復<br>事象 2：軽度、該当せず、1 日間、回復 |
| 治験薬投与開始から発現までの日数 | 事象 1：36 日<br>事象 2：+6 日 a) |
| 本事象発現時の投与量 | 事象 1：ラコサミド 5.5 mg/kg/日<br>事象 2：該当せず |
| 本事象発現時の併用抗てんかん薬 | 事象 1：levetiracetam、oxcarbazepine、topiramate<br>事象 2：levetiracetam、oxcarbazepine、topiramate |
| 本事象発現時のその他の併用薬 | 事象 1：Nexium<br>事象 2：Nexium、dextromethorphan、levocetirizine |
| てんかんと診断された年齢 | 4.39 歳 |
| 既往歴・合併症 | 髄膜炎、軽度精神遅滞、消化性潰瘍 |
| 本治験への参加状況 | 2015 年 5 月 22 日に本治験に組み入れられた。被験者は LCM 群に割り付けられ、2015 年 7 月 20 日にラコサミド 1.8 mg/kg/日で投与を開始した。<br>被験者は、同意撤回により本治験を中止した。治験薬の最終投与日は 2015 年 10 月 7 日であり、最終来院日は 11 月 6 日であった。 |
| 重篤な有害事象の概要（経過・処置等） | 事象 1：失神<br>2015 年 8 月 6 日、8 月 10 日及び 8 月 20 日、浮動性めまいのため歩行することができなかった。2015 年 8 月 13 日及び 8 月 14 日、浮動性めまいが認められた。<br>2015 年 8 月 24 日、不安定歩行及び胸部絞扼感が認められ、その後突然、自宅にて失神（1 回目）及び 5～6 分間の意識消失が発現した。被験者は救急科へ搬送された。低血圧が認められた。同日の血中グルコース（ランダム）は 133 mg/dL、平均赤血球ヘモグロビン濃度は 33 g/dL（基準範囲：33.4～35.2 g/dL）及び血中カリウムは 3.5 mmol/L（基準範囲：3.6～5.1 mmol/L）であった。2015 年 8 月 25 日、被験者は精査及び管理のため入院した。浮動性めまいのため flunarizine が投与された。酸素投与後、胸部絞扼感及び浮動性めまいは改善した。2015 年 8 月 28 日の脳波検査の結果、両側、中心部及び右後頭部にてんかん原性が認められた。浮動性めまい、悪心及び腹痛は改善した。2015 年 8 月 30 日の臨床検査の結果は、白血球数が 9.9 $\times 10^3/\mu L$（基準範囲：3.5～9.1 $\times 10^3/\mu L$）、赤血球数が 4.9 $\times 10^6/\mu L$（基準範囲：3.8～4.9 $\times 10^6/\mu L$）、平均赤血球ヘモグロビン濃度が 33.3 g/dL、白血球エステラーゼが 1+（基準範囲：陰性）であり、尿中細菌が検出された。2015 年 9 月 3 日の臨床検査の結果は、赤血球数が 4.98 $\times 10^6/\mu L$ 及び平均赤血球ヘモグロビン濃度が 32.8 g/dL であった。2015 年 9 月 4 日、失神は消失し、 |

a) 接頭語「+」は、治験薬最終投与日からの日数