被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）（続き）	被験者は安定した状態で退院した。 失神（1 回目）の発現時、被験者はラコサミド 5.5 mg/kg/日を 19 日間服用していた。 事象 2：失神 2015 年 10 月 13 日、突然学校にて失神（2 回目）及び 3 分間の意識消失が発現した。意識が回復し、被験者の両親が自宅へ連れて帰った。これ以上の情報は報告されなかった。失神は発現日と同日の 2015 年 10 月 13 日に消失した。 失神（2 回目）の発現時、被験者はラコサミドを 6 日間服用していなかった。
治験責任医師の因果関係評価	事象 1、2：関連なし

被験者番号	[redacted]
人種、年齢、性別、体重	アジア人、12 歳、男性、60.0 kg
投与群	LCM 群
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	気管支肺炎［気管支肺炎］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	中等度、用量変更なし、5 日間、回復
治験薬投与開始から発現までの日数	132 日
本事象発現時の投与量	ラコサミド 6.7 mg/kg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	clonazepam、levetiracetam、valproate sodium
本事象発現時のその他の併用薬	なし
てんかんと診断された年齢	生後 13.57 ヵ月
既往歴・合併症	グルコース－６－リン酸脱水素酵素欠損症、胃障害、節足動物咬傷、新生児吸引、結膜炎、精神遅滞、アレルギー性鼻炎
本治験への参加状況	2014 年 12 月 11 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 2 月 5 日にラコサミド 1.7 mg/kg/日で投与を開始した。 被験者は本治験を完了した。治験薬の最終投与日は 2015 年 6 月 22 日であり、最終来院日は 6 月 23 日であった。
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	2015 年 6 月 14 日、40°C の発熱及び嘔吐が発現した。 2015 年 6 月 16 日、被験者は救急治療室を受診し、気管支肺炎と診断された。同日の臨床検査の結果は、白血球数が 14.3 $\times 10^3/\mu L$（基準範囲：4.5～13.0 $\times 10^3/\mu L$）、赤血球数が 3.73 $\times 10^6/\mu L$（基準範囲：4.50～5.30 $\times 10^6/\mu L$）、ヘモグロビンが 12.2 g/dL（基準範囲：13.0～16.0 g/dL）、血小板数が 108 $\times 10^3/\mu L$（基準範囲：130～400 $\times 10^3/\mu L$）、好中球が 88.9%（基準範囲：34%～64%）、リンパ球が 3.5%（基準範囲：25%～45%）、血中クレアチニンが 0.91 mg/dL（基準範囲：0.31～0.88 mg/dL）及び単球が 7.5%（基準範囲：3%～6%）であった。胸部及び腹部 X 線検査の結果、心拡大は認められず、両肺の肺浸潤の増加及び胸椎の軽度の側弯症が認められた。腰椎の所見は正常であった。腸内ガスの異常な分

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）（続き）	布及び石灰化は認められなかった。頭部及び頚部 CT の結果、両側性鼻咽頭炎、両側性頚部リンパ節症を伴う口蓋扁桃炎が認められた。両側前大脳動脈と中大脳動脈及び中大脳動脈と後大脳動脈の境界領域に、過去の低酸素性虚血性傷害による陳旧性の分水界梗塞が認められた。腹部 CT の結果、脂肪肝、両肺の浸潤が認められ、炎症が疑われた。肺炎球菌尿中抗原検査の結果は陰性であった。2015 年 6 月 17 日、被験者は入院した。状態は安定しており、発作はなかった。便培養の結果サルモネラ菌及び赤痢菌は陰性であった。治療薬として *Lactobacillus casei*、glycerin、metoclopramide、ceftibuten、flomoxef sodium、Taita No.2、diclofenac、acetaminophen、Strocain、diphenhydramine hydrochloride、acetylcysteine 及び sodium chloride が投与された。2015 年 6 月 19 日の臨床検査の結果は、C 反応性蛋白が 3.02 mg/dL、ヘモグロビンが 11.8 g/dL、白血球数が 3.5 ×10^3/μL 及び単球が 29.8%であった。2015 年 6 月 20 日、気管支肺炎は消失し、被験者は退院した。 気管支肺炎の発現時、被験者はラコサミド 6.7 mg/kg/日を 89 日間服用していた。 2015 年 6 月 20 日、被験者は非重篤の上気道感染を発現した。治療薬として *Lactobacillus casei*、ceftibuten 及び acetylcysteine が投与された。転帰は未回復であった。治験薬との因果関係は「関連なし」と評価された。
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、5 歳、女性、15.5 kg
投与群	LCM 群
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	デング熱［デング熱］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	中等度、用量変更なし、10 日間、回復
治験薬投与開始から発現までの日数	121 日
本事象発現時の投与量	ラコサミド 8 mg/kg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	topiramate、valproate sodium
本事象発現時のその他の併用薬	なし
てんかんと診断された年齢	生後 7.39 ヵ月
既往歴・合併症	脳性麻痺、齲歯
本治験への参加状況	2015 年 2 月 11 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 4 月 8 日にラコサミド 1.0 mg/kg/日で投与を開始した。 被験者は本治験を完了した。治験薬の最終投与日及び最終来院日は 2015 年 9 月 1 日であった。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	2015 年 8 月 6 日、デング熱が発現し、高度の発熱が 3 日間持続した。食欲不振、倦怠感及び脱水も認められた。治療薬として paracetamol が投与された。2015 年 8 月 9 日、被験者は入院した。臨床検査の結果（単位及び基準範囲不明）は、ヘマトクリットが 37%、白血球数が 3720 で低値、血小板数が 80000 で低値、ナトリウムが 135、カリウムが 3.7、クロールが 103 及び重炭酸塩が 18 であった。バイタルサインは安定していた。同日、デングウイルス非構造蛋白質 1 抗原検査の結果は陽性であった。治療薬として calamine 及び domperidone が投与された。2015 年 8 月 13 日の脳 CT の結果、右側頭葉及び右前頭頭頂葉にグリオーシス様の変化が認められた。2015 年 8 月 14 日の CT の結果、右半球に陳旧性の梗塞が認められた。発熱は回復期に消失した。入院期間中、焦点発作が 3 回発現した。2015 年 8 月 15 日、デング熱は消失した。2015 年 8 月 16 日、白血球数は 6200、血小板数は 132000 及びヘマトクリットは 31%であった。同日、被験者は退院した。 デング熱の発現時、被験者はラコサミド 8.0 mg/kg/日を 92 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	白人、12 歳、女性、60.6 kg
投与群	LCM 群
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	痙攣［痙攣による入院］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	高度、用量変更なし、2 日間、回復
治験薬投与開始から発現までの日数	25 日
本事象発現時の投与量	ラコサミド 6.5 mg/kg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	levetiracetam、pregabalin
本事象発現時のその他の併用薬	Neo-Ferro-Folgamma
てんかんと診断された年齢	3.58 歳
既往歴・合併症	不全片麻痺、精神遅滞、貧血、硬膜外出血、交通事故、脳損傷、脳幹血腫、脳出血、海馬硬化症、ワーラー変性
本治験への参加状況	2016 年 3 月 7 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 5 月 2 日にラコサミド 0.8 mg/kg/日で投与を開始した。 被験者は本治験を完了した。治験薬の最終投与日及び最終来院日は 2016 年 9 月 19 日であった。
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	2016 年 5 月 26 日、痙攣が発現し、被験者は入院した。2016 年 5 月 27 日、痙攣は消失し、被験者は退院した。これ以上の情報は報告されなかった。 痙攣の発現時、被験者はラコサミド 6.5 mg/kg/日を 4 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	白人、4 歳、女性、15.0 kg
投与群	LCM 群
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	事象 1：胃腸の炎症［胃腸の急性炎症］ 事象 2：気管支炎［急性閉塞性気管支炎］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	事象 1、2：高度、用量変更なし、7 日間、回復
治験薬投与開始から発現までの日数	事象 1、2：40 日
本事象発現時の投与量	事象 1、2：ラコサミド 12 mg/kg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	事象 1、2：lamotrigine、nitrazepam、topiramate
本事象発現時のその他の併用薬	事象 1、2：melatonin
てんかんと診断された年齢	3.50 歳
既往歴・合併症	心房中隔欠損症、先天性貧血、腹壁破裂、虫垂炎、新生児黄疸、新生児腸閉塞、肝細胞損傷、細菌性肺炎、ブドウ球菌性敗血症、心停止、腹部癒着、腸閉塞、多臓器不全、新生児呼吸不全、細菌感染、医療機器関連感染、大腸菌性胃腸炎、肺炎、急性呼吸不全、眼運動障害、短腸症候群、発育遅延、呼吸窮迫、伝染病曝露、硬膜下血腫、栄養障害、眼振、不眠症
本治験への参加状況	2015 年 7 月 21 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 9 月 15 日にラコサミド 2 mg/kg/日で投与を開始した。 被験者は本治験を完了した。治験薬の最終投与日及び最終来院日は 2016 年 2 月 9 日であった。
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	2015 年 10 月 9 日、被験者は非重篤の上気道感染を発現した。治療薬として Nurofen、Zinnat 及び Ventolin plus sodium chloride が投与された。本事象は 2015 年 10 月 16 日に消失した。治験薬との因果関係は「関連なし」と評価された。 2015 年 10 月 22 日、被験者は非重篤の鼻咽頭炎を発現した。治療薬として Nurofen Forte、Heviran、paracetamol 及び fluconazole が投与された。2015 年 10 月 24 日、被験者は後遺症を伴って回復した。治験薬との因果関係は「関連なし」と評価された。 事象 1、2：胃腸の炎症、気管支炎 2015 年 10 月 24 日、高度の胃腸の急性炎症及び急性閉塞性気管支炎（1 回目）が発現し、被験者は入院した。両事象の治療薬として hydrocortisons、電解質、ferric hydroxide polymaltose、glucose、sodium bicarbonate、sodium chloride、Nebbud、Ventolin、Sumamed、Metypred、*Lactobacillus rhamnosus*、Floractin、Gastrolit、ferric supplements、Cebion、simethicone、*Saccharomyces boulardii* 及び folic acid が投与された。2015 年 10 月 30 日、両事象は消失し、被験者は退院した。 胃腸の炎症及び気管支炎（1 回目）の発現時、被験者はラコサミド 12.0 mg/kg/日を 5 日間服用していた。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）（続き）	2015 年 11 月 27 日、被験者は非重篤の気管支炎（2 回目）を発現した。治療薬として Nurofen Forte、Nebbud plus sodium chloride 及び Ventolin plus sodium chloride が投与された。本事象は 2015 年 12 月 7 日に消失した。治験薬との因果関係は「関連なし」と評価された。 2015 年 12 月 24 日、被験者は非重篤の呼吸困難を発現した。本事象は 2015 年 12 月 30 日に消失した。治療薬として Nurofen Forte が投与された。治験薬との因果関係は「関連なし」と評価された。
治験責任医師の因果関係評価	事象 1、2：関連なし

被験者番号	[redacted]
人種、年齢、性別、体重	白人、12 歳、女性、31.0 kg
投与群	LCM 群
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	嘔吐［嘔吐］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	中等度、用量変更なし、2 日間、回復
治験薬投与開始から発現までの日数	128 日
本事象発現時の投与量	ラコサミド 6 mg/kg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	carbamazepine、Ergenyl chrono、levetiracetam
本事象発現時のその他の併用薬	なし
てんかんと診断された年齢	生後 2.00 ヵ月
既往歴・合併症	全前脳胞症、側弯症、精神運動機能障害
本治験への参加状況	2016 年 3 月 10 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 5 月 6 日にラコサミド 2 mg/kg/日で投与を開始した。 被験者は本治験を完了した。治験薬の最終投与日は 2016 年 9 月 22 日であり、最終来院日は 9 月 23 日であった。
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	2016 年 5 月 22 日、被験者は非重篤の悪心、発熱及び嘔吐（1 回目）を発現した。いずれの事象も 2016 年 5 月 24 日に消失した。治験薬との因果関係は「関連あり」と評価された。 2016 年 6 月 22 日、被験者は非重篤の嘔吐（2 回目）、疲労及び無感情を発現した。嘔吐（2 回目）の治療として電解質が投与された。いずれの事象も 2016 年 6 月 23 日に消失した。治験薬との因果関係は「関連あり」と評価された。 2016 年 9 月 10 日、被験者は嘔吐（3 回目）及び平衡障害のため夜間に入院した。臨床検査の結果は、白血球数が 14.0 $\times 10^3/mm^3$、赤血球数が 4.29 $\times 10^6/mm^3$、ヘモグロビンが 12.8 g/dL、クレアチンホスホキナーゼが 23 U/L、クロールが 105 mmol/L 及びナトリウムが 141 mmol/L であった（基準範囲不明）。対症療法として glucose 5%及び sodium chloride 0.9%が点滴投与された。2016 年 9 月 11 日、嘔吐は消失し、被

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）（続き）	験者は退院した。 嘔吐（3 回目）の発現時、被験者はラコサミド 6.0 mg/kg/日を 89 日間服用していた。
治験責任医師の因果関係評価	関連あり

被験者番号	[redacted]
人種、年齢、性別、体重	その他（混血）、8 歳、男性、40.5 kg
投与群	LCM 群
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	徐脈［徐脈］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	軽度、用量変更なし、28 日間、回復
治験薬投与開始から発現までの日数	30 日
本事象発現時の投与量	ラコサミド 8 mg/kg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	levetiracetam、magnesium valproate
本事象発現時のその他の併用薬	citalopram
てんかんと診断された年齢	6.87 歳
既往歴・合併症	先天性舌小帯短縮症、素行障害
本治験への参加状況	2015 年 10 月 20 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 12 月 15 日にラコサミド 2 mg/kg/日で投与を開始した。 被験者は本治験を完了した。治験薬の最終投与日及び最終来院日は 2016 年 5 月 3 日であった。
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	2016 年 1 月 13 日、洞性徐脈が発現した。心拍数は 44 回/分であった。心電図の結果は、RR 間隔が 1377 msec、PR 間隔が 132 msec、QTcF 間隔が 403 msec、QT 間隔が 448 msec、QTcB 間隔が 382 msec 及び QRS 間隔が 91 msec であった（いずれも基準範囲不明）。2016 年 2 月 9 日の心電図の結果は、心拍数が 64 回/分及び 66 回/分であった。同日、徐脈は消失した。これ以上の情報は報告されなかった。 徐脈の発現時、被験者はラコサミド 8.0 mg/kg/日を 8 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	白人、15 歳、男性、87.5 kg
投与群	LCM 群
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	事象 1：部分発作［群発発作］ 事象 2：部分発作［群発発作］ 事象 3：部分発作［群発発作］ 事象 4：部分発作［群発発作］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	事象 1、2：高度、用量変更なし、5 日間、回復 事象 3：高度、用量変更なし、16 日間、回復 事象 4：高度、用量変更なし、6 日間、回復

被験者番号	[redacted]
治験薬投与開始から発現までの日数	事象 1：9 日 事象 2：28 日 事象 3：58 日 事象 4：80 日
本事象発現時の投与量	事象 1：ラコサミド 1.2 mg/kg/日 事象 2～4：ラコサミド 3.5 mg/kg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	事象 1～4：lamotrigine、oxcarbazepine、valproic acid
本事象発現時のその他の併用薬	事象 1～4：Coaxil
てんかんと診断された年齢	9.75 歳
既往歴・合併症	過誤腫、肥満、不安
本治験への参加状況	2015 年 2 月 11 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 4 月 8 日にラコサミド 1.2 mg/kg/日で投与を開始した。 被験者は本治験を完了した。治験薬の最終投与日及び最終来院日は 2015 年 8 月 27 日であった。
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	事象 1：部分発作 2015 年 4 月 16 日、部分発作（1 回目）が発現し、被験者は入院した。治療薬として mannitol 及び dexamethasone が投与された。2015 年 4 月 20 日、部分発作は消失し、被験者は退院した。 部分発作（1 回目）の発現時、被験者はラコサミド 1.2 mg/kg/日を 9 日間服用していた。 事象 2：部分発作 2015 年 5 月 5 日、部分発作（2 回目）が発現し、被験者は入院した。治療薬として mannitol、vitamin B1、vitamin B6 及び dexamethasone が投与された。2015 年 5 月 9 日、部分発作は消失し、被験者は退院した。 部分発作（2 回目）の発現時、被験者はラコサミド 3.5 mg/kg/日を 11 日間服用していた。 事象 3：部分発作 2015 年 6 月 4 日、部分発作（3 回目）が発現し、被験者は入院した。治療薬として mannitol 及び dexamethasone が投与された。2015 年 6 月 19 日、部分発作は消失し、被験者は退院した。 部分発作（3 回目）の発現時、被験者はラコサミド 3.5 mg/kg/日を 41 日間服用していた。 事象 4：部分発作 2015 年 6 月 26 日、部分発作（4 回目）が発現し、被験者は入院した。発作の回数、長さ及び頻度の増加、並びに発作の悪化が認められた。治療薬として mannitol 及び dexamethasone が投与された。更に diazepam も治療薬として投与された。2015 年 7 月 1 日、部分発作は消失し、被験者は退院した。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）（続き）	部分発作（4回目）の発現時、被験者はラコサミド3.5 mg/kg/日を63日間服用していた。
治験責任医師の因果関係評価	事象1～4：関連なし

被験者番号	[redacted]
人種、年齢、性別、体重	白人、4歳、女性、17.4 kg
投与群	LCM群
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	事象1：脱水［脱水］ 事象2：脱水［脱水］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	事象1、2：中等度、用量変更なし、2日間、回復
治験薬投与開始から発現までの日数	事象1：68日 事象2：135日
本事象発現時の投与量	事象1、2：ラコサミド12 mg/kg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	事象1：levetiracetam、oxcarbazepine、valproate sodium 事象2：levetiracetam、oxcarbazepine、valproate sodium
本事象発現時のその他の併用薬	事象1：なし 事象2：なし
てんかんと診断された年齢	生後5.00日
既往歴・合併症	なし
本治験への参加状況	2016年4月6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6月2日にラコサミド2 mg/kg/日で投与を開始した。被験者は本治験を完了した。治験薬の最終投与日及び最終来院日は2016年10月20日であった。
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	事象1：脱水 2016年8月8日、脱水（1回目）が発現し、被験者は入院した。治療のためglucose及びsodium chlorideが点滴投与された。2016年8月9日、脱水は消失した。2016年8月11日、被験者は退院した。 脱水（1回目）の発現時、被験者はラコサミド12.0 mg/kg/日を32日間服用していた。 2016年10月10日、被験者は非重篤の発熱及び気道感染を発現した。発熱は2016年10月12日に、気道感染は2016年10月15日に消失した。発熱の治療薬としてibuprofenが投与された。治験薬との因果関係は「関連なし」と評価された。 2016年10月11日、被験者は非重篤の嘔吐を発現した。本事象は発現と同日に消失した。治験薬との因果関係は「関連なし」と評価された。 2016年10月12日、被験者は非重篤の脱水（2回目）を発現した。治療のためglucose及びsodium chlorideが点滴投与された。本事象は発

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）（続き）	現と同日に消失した。治験薬との因果関係は「関連なし」と評価された。 事象 2：脱水 2016 年 10 月 14 日、再度脱水（3 回目）が発現し、被験者は入院した。治療のため glucose 及び sodium chloride が点滴投与され、被験者の気分は改善した。2016 年 10 月 15 日、脱水は消失し、被験者は退院した。脱水（3 回目）の発現時、被験者はラコサミド 12.0 mg/kg/日を 99 日間服用していた。
治験責任医師の因果関係評価	事象 1、2：関連なし

被験者番号	[redacted]
人種、年齢、性別、体重	白人、6 歳、女性、27.0 kg
投与群	LCM 群
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	痙攣［痙攣発作］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	中等度、用量変更なし、1 日間、回復
治験薬投与開始から発現までの日数	81 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	levetiracetam、valproic acid
本事象発現時のその他の併用薬	なし
てんかんと診断された年齢	生後 4.47 ヵ月
既往歴・合併症	精神遅滞
本治験への参加状況	2015 年 4 月 24 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 6 月 19 日にラコサミド 2 mg/kg/日で投与を開始した。 被験者は本治験を完了した。治験薬の最終投与日及び最終来院日は 2015 年 11 月 6 日であった。
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	2015 年 7 月 25 日、被験者は非重篤の企図振戦を発現した。転帰は未回復であった。治験薬との因果関係は「関連あり」と評価された。 2015 年 9 月 7 日、被験者は幼稚園へ行った。しばらくして数回嘔吐し、その後蒼白となり無反応となった。その状態が 20 分間持続した。その後、被験者は入院した。臨床検査の結果は、電解質の状態が 4.41 $\times 10^{12}$/L（基準範囲：4～5 $\times 10^{12}$/L）、C 反応性蛋白が 0.4 mg/L（基準範囲：0～2.8 mg/L）、白血球数が 8.4 $\times 10^{9}$/L（基準範囲：5～13 $\times 10^{9}$/L）、ヘモグロビンが 131 g/L（基準範囲：109～138 g/L）、ヘマトクリットが 0.365（単位及び基準範囲不明）、血小板数が 111（単位及び基準範囲不明）、総網状赤血球数が 111 $\times 10^{9}$/L（基準範囲：150～450 $\times 10^{9}$/L）、AST が 32 U/L（基準範囲：24～49 U/L）、ALT が 17 U/L（基準範囲：9～20 U/L）、GGT が 12 U/L（基準範囲：4～22 U/L）、血中ブドウ糖が 7 mmol/L（基準範囲：3.5～6.6 mmol/L）、ナトリウムが 139 mmol/L

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）（続き）	（基準範囲不明）及びカリウムが 3.6 mmol/L（基準範囲不明）であった。diazepam が投与され、その後被験者の状態は改善し、正常な反応が認められた。その後、嘔吐は発現しなかった。入院期間中、更なるてんかん発作も発現しなかった。発現と同日の 2015 年 9 月 7 日に痙攣は消失した。2015 年 9 月 8 日、脳波検査の結果、発作性放電を伴わない全般化傾向がある左側の焦点変化が認められた。2015 年 9 月 10 日、被験者は退院した。 痙攣の発現時、被験者はラコサミド 12.0 mg/kg/日を 45 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

4. 非対照試験報告書

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）

治験方法の概略（表 4.1-1）及び結果の要約を示した。

表 4.1-1 試験方法の概略

項目	内容
標題	小児てんかん患者を対象に、併用療法としてラコサミド経口製剤を長期投与した時の安全性、忍容性及び有効性を評価する非盲検試験
開発の相	第 II 相
目的	・ ラコサミドを長期投与した時の安全性、忍容性及び薬物動態に関するデータを得る ・ ラコサミドを長期投与した時の発作回数に関する有効性データを得る ・ SP847 試験を完了（又は、治験薬の減量若しくはてんかん重積状態のために SP847 試験を中止）した被験者が、ラコサミドによる治療を継続して受けられる機会を提供する（本邦は対象外。また、本治験に直接登録された被験者も対象外） ・ 小児てんかん患者対象の他のラコサミド臨床試験に参加した被験者が、ラコサミドによる治療を継続して受けられる機会を提供する（本邦は対象外。また、本治験に直接登録された被験者も対象外） ・ 治験実施計画書改訂第 4 版から、特定の治験実施医療機関において、ラコサミドの投与を受けたことがない 4～17 歳の小児てんかん患者に対して、最大約 100 例にラコサミドの投与を開始することを認めた。更に、治験実施計画書改訂第 5.2 版では、本邦の 9 施設において、ラコサミドの投与を受けたことがない 4～17 歳の部分発作を有する小児てんかん患者約 46 例を、本治験に直接登録することを認めた
治験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照、長期投与
治験方法	SP847 試験又は小児てんかん患者対象の他のラコサミド臨床試験から、本治験に移行した被験者（本邦は該当せず） SP847 試験を完了（又は、治験薬の減量若しくはてんかん重積状態のために SP847 試験を中止）した被験者及び小児てんかん患者対象の他のラコサミド臨床試験に参加した被験者は、本治験への参加を可能とした。 本治験の開始用量は、先行試験終了時の投与量とした。経口液（シロップ）の継続又は錠剤への切替えを可能とした。

表 4.1-1　試験方法の概略（続き）

項目	内容
治験方法（続き）	本治験に直接登録された被験者 特定の治験実施医療機関において、ラコサミドの臨床試験に参加したことのない、かつラコサミドの投与を受けたことがない部分発作を有する 4～17 歳の小児てんかん患者（ラコサミド併用療法に適すると判断された患者）を、最大約 100 例まで本治験に直接登録することを可能とした。更に、本邦の治験実施医療機関において、ラコサミドの投与を受けたことがない 4～17 歳の部分発作を有する小児てんかん患者約 46 例を、本治験に直接登録することを可能とした。 本邦の治験実施医療機関では、幅広い体重の範囲にわたって適切な数の被験者を確保するため、体重を 3 つのグループ（30 kg 未満、30～50 kg 未満及び 50 kg 以上）に分類し、各体重グループに、日本人被験者の総数の 20%以上（10 例以上）を登録するようにした。また、各体重グループの被験者数を均等にするため、各体重グループの被験者の割合を日本人被験者の総数の 50%以下（23 例以下）にした。 スクリーニングを実施し、適格性を満たした被験者に対して、経口液（シロップ）又は錠剤のいずれかの剤形でラコサミドの投与を開始した。忍容性及び発作コントロールに最適な用量になるまで、ラコサミドを漸増した。 全被験者 治験期間を通じて、忍容性及び発作コントロールが最適となるように、治験責任医師の判断により、ラコサミドの用量調整を可能とした。ラコサミドの最高用量は 12 mg/kg/日又は 600 mg/日のいずれか低い用量とした。 治験を中止する場合、ラコサミドの投与量が 6 mg/kg/日以上［経口液（シロップ）］又は 300 mg/日以上（錠剤）の被験者に対しては、毎週 4 mg/kg/日又は 200 mg/日ずつ減量することを推奨した。医療上必要な場合は、毎週 2 mg/kg/日又は 100 mg/日ずつのより緩やかな漸減を可能とした。緊急時には、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。 外国の治験実施医療機関では、治験責任医師によって適切と判断された場合、被験者が本治験でのラコサミドの投与を最長約 2 年間受けることを可能とした。 本邦の治験実施医療機関では、小児の部分発作を適応としたラコサミドの製造販売承認日、又は治験依頼者が本邦で小児の部分発作を適応とするラコサミドの開発中止を決定する時点まで、本治験を継続することとした。

表 4.1-1　試験方法の概略（続き）

項目	内容
併用薬及び併用療法	併用抗てんかん薬： 治験責任医師の判断により、併用抗てんかん薬の用量調整を可能とした。 忍容性及び発作減少を最適化するため、必要に応じて、併用抗てんかん薬を慎重に漸減及び中止し、ラコサミドを単剤投与することを可能とした。 抗てんかん薬の新規投与は、ラコサミドの最大耐用量で十分な効果が得られない場合のみ可能とした。 併用制限薬： 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。 抗不安薬及び睡眠薬：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（例：ジアゼパム 5 mg/日）で使用する場合のみ併用可能とした。 併用禁止薬： モノアミンオキシダーゼ阻害薬、麻薬性鎮痛薬
被験者数	計画例数：約 146 例（本治験に直接登録する被験者数：外国人約 100 例、日本人約 46 例） 登録例数：137 例（外国人 91 例、日本人 46 例） 安全性解析対象集団（SS）：137 例（外国人 91 例、日本人 46 例）、 最大の解析対象集団（FAS）：136 例（外国人 90 例、日本人 46 例） 治験実施計画書を改訂して、特定の治験実施医療機関において、被験者を直接登録することを可能とした。その目的は、SP847 試験で適切な PK データが既に得られている対象年齢（4～17 歳）の小児に対する、ラコサミド長期投与時の安全性データを追加で得ることである。この追加データは、4 歳以上の小児の部分発作を適応としたラコサミドの承認申請資料に含めることとした。 本治験では SP847 試験及び小児てんかん患者対象の他のラコサミド臨床試験からの被験者も登録しているが、本邦の承認申請のために作成した本第 2 回中間報告書には含めなかった。本第 2 回中間報告書では、本治験に直接登録された日本人及び外国人被験者のみを対象にした。 【被験者数設定の根拠】 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。
対象	小児てんかん患者

表 4.1-1 試験方法の概略（続き）

項目	内容
主な選択/除外基準	選択基準： 本治験に直接登録された被験者 1) 4 歳以上 17 歳以下の男性又は女性 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（MRI）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 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 4) スクリーニング前 4 週間に 2 回以上の発作が認められる患者。単純部分発作の場合は、運動徴候を伴う発作のみを当該基準に合致する発作としてカウントする（認識及びカウントが可能な徴候を伴う部分発作のみ） 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。スクリーニングの 1 週間以上前から抗てんかん薬の用法・用量が一定に保たれている必要がある。迷走神経刺激療法（VNS）は、薬物療法としては取り扱わないが、スクリーニングの 1 週間以上前から設定が一定に保たれている必要がある 6) 静脈穿刺が可能な患者 除外基準： 本治験に直接登録された被験者 1) ラコサミド及び他の治験薬又は未承認の医療機器を使用している患者 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） 3) ラコサミドの投与を受けたことのある患者 4) 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 50 mL/min 未満の患者 5) 治験責任医師が臨床的に意味のある心電図異常（安静時に第二度若しくは第三度房室ブロック、又は 450 msec を超える QT 間隔の延長）が認められると判断した患者 6) 血行動態的に重要な心疾患（心不全等）が認められる患者 7) 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 8) てんかん発作と混同されることのある心因性発作等の非てんかん性発作を有する患者。てんかん性と非てんかん性の両方の発作が認められる場合は、てんかん性発作と非てんかん性発作を鑑別すること 9) 全般てんかんの既往がある患者 10) 本治験登録の 12 ヵ月以上前にビガバトリン又は felbamate の投与を受け、それにより中毒を発現したことがある患者 注：ビガバトリン又は felbamate を投与中の患者、及びビガバトリンの投与が 12 ヵ月未満の患者は本治験の登録を不可とする。ビガバトリン投与歴のある患者は、ビガバトリンによる治療完了後に実施した視野検査の結果を記載した書

表 4.1-1 試験方法の概略（続き）

項目	内容
主な選択/除外基準（続き）	面を必要とする 11) モノアミンオキシダーゼ阻害薬又は麻薬性鎮痛薬を使用している患者 12) 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 13) 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
治験薬、投与量及び投与方法	治験薬： ラコサミド経口液 10 mg/mL バッチ番号：1081032–01、BX1006880、BX1006978、BX1009003、BX1009327、BX1010130、BX1010465、BX1011315、BX1012027、BX1012496、BX1013070、BX1013071、BX1013927、BX1014747 ラコサミド 50 mg 錠 バッチ番号：BX1002694、BX1003930、BX1005014、BX1005846、BX1006489、BX1008546、BX1009620、BX1010417、BX1011307、BX1012139、BX1012567、BX1013101 ラコサミド 100 mg 錠 バッチ番号：BX1002695、BX1003933、BX1005016、BX1006490、BX1008238、BX1008547、BX1009621、BX1010418、BX1011309、BX1012140、BX1012568、BX1013102、BX1014430、BX1013958 投与量及び投与方法： 治験薬は朝・夕 1 日 2 回、同用量を経口投与した。 治験責任医師は、被験者／介護者（両親／法的保護者を含む）と相談し、本治験で投与するラコサミドの剤形として経口液（シロップ）又は錠剤を選択した。 <u>本治験に直接登録された被験者</u> 第 1 回増量来院で治験薬の投与を開始し、その後数週間かけて治験薬を漸増した。第 1 回増量来院時に、治験薬を 1 mg/kg［経口液（シロップ）］又は 50 mg（錠剤）で単回投与した。その後、数日間は、2 mg/kg/日又は 100 mg/日を 1 日 2 回投与し、忍容性及び発作コントロールに最適な用量になるまで、毎週 2 mg/kg/日又は 100 mg/日ずつの増量を開始した。5 日以上同じ用量を維持した後に、次の用量への増量を可能とした。 最大 6 回の増量来院が必要とされた（例：本治験の最高用量である 12 mg/kg/日まで増量する被験者の場合）。なお、忍容性及び発作コントロールの状況によっては、増量来院が 6 回未満の場合もあった。 忍容性及び発作コントロールに最適な用量まで増量したと治験責任医師が判断した場合、又は最高用量に到達した場合、第 1 回来院に移行した。また、増量来院で減量の必要が生じた場合は、前回の投与量まで戻し、次回来院を減量した用量での第 1 回来院とした。

表 4.1-1　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>
治験薬の推奨増量スケジュール
<table>
<tr><th>剤形</th><th>第 1 週</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>経口液(シロップ)</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>錠剤</td><td>100 mg/日</td><td>200 mg/日</td><td>300 mg/日</td><td>400 mg/日</td><td>500 mg/日</td><td>600 mg/日</td></tr>
</table>

第 1 回来院以降は、治験責任医師の判断により、治験薬の用量調整を可能とした。治験責任医師は、治験薬を最低用量 2 mg/kg/日［経口液（シロップ）］又は 100 mg/日（錠剤）、最高用量 12 mg/kg/日［経口液（シロップ）］又はそれに相当する用量（錠剤）の範囲で調整できることとした。なお、体重が 50 kg を超える被験者に対しては、最高用量は体重に基づき 600 mg/日を超えないようにした。本治験の治験薬の最高用量は 12 mg/kg/日又は 600 mg/日のいずれか低い用量とした。

治験を完了時又は中止時に、治験責任医師は、被験者及び／又は両親（法的保護者）と、てんかんの最適な治療方針を相談した。その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。これらの被験者に対して、治験薬の最終投与 28～35 日後に電話による安全性追跡調査を実施した。治験薬の最終投与 2 週間後の最終来院は不要とした。
治験を完了又は中止し、治験薬を漸減する被験者は、下表のように治験薬を減量することを推奨した。医療上必要な場合は、毎週 2 mg/kg/日又は 100 mg/日ずつのより緩やかな漸減を可能とした。緊急時には、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。治験薬の最終投与 2 週間後に最終来院を行い、その後、最終投与 28～35 日後に電話による安全性追跡調査を実施した。

ラコサミド経口液（シロップ）の推奨減量スケジュール
<table>
<tr><th>減量開始時の用量</th><th>第 1 週</th><th>第 2 週</th><th>第 3 週</th></tr>
<tr><td>12 mg/kg/日</td><td>8 mg/kg/日</td><td>4 mg/kg/日</td><td>0 mg/kg/日</td></tr>
<tr><td>10 mg/kg/日</td><td>6 mg/kg/日</td><td>2 mg/kg/日</td><td>0 mg/kg/日</td></tr>
<tr><td>8 mg/kg/日</td><td>4 mg/kg/日</td><td>0 mg/kg/日</td><td>—</td></tr>
<tr><td>6 mg/kg/日</td><td>2 mg/kg/日</td><td>0 mg/kg/日</td><td>—</td></tr>
<tr><td>4 mg/kg/日</td><td>0 mg/kg/日</td><td>—</td><td>—</td></tr>
</table>

ラコサミド錠の推奨減量スケジュール
<table>
<tr><th>減量開始時の用量</th><th>第 1 週</th><th>第 2 週</th><th>第 3 週</th></tr>
<tr><td>600 mg/日</td><td>400 mg/日</td><td>200 mg/日</td><td>0 mg/kg/日</td></tr>
<tr><td>500 mg/日</td><td>300 mg/日</td><td>100 mg/日</td><td>0 mg/kg/日</td></tr>
<tr><td>400 mg/日</td><td>200 mg/日</td><td>0 mg/日</td><td>—</td></tr>
<tr><td>300 mg/日</td><td>100 mg/日</td><td>0 mg/日</td><td>—</td></tr>
<tr><td>200 mg/日</td><td>0 mg/日</td><td>—</td><td>—</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

表 4.1-1　試験方法の概略（続き）

項目		内容
投与期間		本邦の治験実施医療機関：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、又は治験依頼者が本邦で小児の部分発作を適応とするラコサミドの開発中止を決定する時点までとした。なお、本第 2 回中間報告書では、すべての日本人被験者が 2 年間のラコサミド投与を完了した時点を第 2 回データカットオフとした。 外国の治験実施医療機関：最長投与期間約 2 年間
評価項目	有効性	発作日誌に基づく発作回数（対象集団においてラコサミド長期投与による有効性を評価するため）
	安全性	・　被験者及び／又は介護者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 ・　有害事象による治験中止例 ・　血液学的検査、血液生化学検査、内分泌検査 ・　12 誘導心電図 ・　バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温） ・　体重、身長、BMI
	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		本治験は継続中であり、本報告書は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日でカットオフしたデータに基づく第 2 回中間報告書である。 本第 2 回中間報告書は、本邦での 4 歳以上の小児の部分発作を適応としたラコサミドの承認申請のために作成されているため、本治験に直接登録された日本人及び外国人のみを対象に解析を実施した。 解析対象集団の定義： SS：本治験に直接登録され、本治験の治験薬を 1 回以上投与された被験者 FAS：SS のうち、ベースライン後の発作日誌の記録が 1 回以上ある被験者 治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（PK-PPS）：SS のうち、治験薬の投与時刻の記録がある 1 回以上の来院時に、測定可能な投与後の血漿検体（及び採血時刻の記録）が 1 回以上得られた被験者 有効性の解析は FAS、安全性の解析は SS、薬物動態の解析は PK-PPS を対象とした。 解析期間： 解析を目的として以下の治験期間を定義した。 ・　全治療期間：本治験の治験薬初回投与日から、治験薬の最終投与日又は終了来院日（すなわち、早期中止来院日）のいずれか遅い日まで 全治療期間は、更に増量期間と維持期間に分けた。 ・　増量期間：治験薬の初回投与日から第 1 回来院日の前日まで ・　維持期間：第 1 回来院日から全治療期間終了日まで ・　後観察期間：全治療期間終了日の翌日から、最終来院日又は電話による安全性追跡調査日まで

表 4.1-1　試験方法の概略（続き）

項目	内容
統計解析方法（続き）	有効性： 有効性の評価項目について、集団（全集団、日本人集団、外国人集団）別及び体重グループ別に要約した。有効性データは記述的に算出し、統計学的検定は行わなかった。発作回数に関するベースラインは、ヒストリカルベースライン（スクリーニング前 4 週間の発作回数）及びスクリーニング時から治験薬の初回投与日の前日までの発作日誌に基づく発作回数から算出した。 安全性： 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、発現率を集団別及び体重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 及び 12 誘導心電図の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集団別及び体重グループ別に算出した。 薬物動態： 本第 2 回中間報告書では、薬物動態の解析は実施しなかった。
治験責任医師	41 名
治験実施医療機関	41 医療機関（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）
公表文献	なし
治験実施期間	20[redacted] 年[redacted] 月～継続中

4.1.1 被験者の内訳

本治験の SS での被験者の内訳及び中止理由を、体重グループ別に表 4.1-2（全集団）、表 4.1-3（日本人集団）及び表 4.1-4（外国人集団）に示した。

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

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

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

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

日本人集団の体重グループ別では、本治験に直接登録された被験者は、30 kg 未満で 23 例、30～50 kg 未満で 11 例及び 50 kg 以上で 12 例であった。第 2 回データカットオフ時点で治験を継続中の被験者は、30 kg 未満で 16 例（69.6%）、30～50 kg 未満で 8 例（72.7%）及び 50 kg 以上で 8 例（66.7%）であった。52 週を完了した被験者は、30 kg 未満で 20 例（87.0%）、30～50 kg 未満で 9 例（81.8%）及び 50 kg 以上で 11 例（91.7%）であり、104 週を完了した被験者は、30 kg 未満で 16 例（69.6%）、30～50 kg 未満で 8 例（72.7%）及び 50 kg 以上で 8 例（66.7%）であった。治験を中止した被験者の割合は、各体重グループで同程度であった（27.3%～33.3%）。中止理由は、30 kg 未満では、効果不十分（7 例、30.4%）、30～50 kg 未満では、効果不十分（2 例、18.2%）及び同意撤回（1 例、9.1%）、50 kg 以上では、効果不十分（3 例、25.0%）及びその他（1 例、8.3%）であった。

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

外国人集団の体重グループ別では、本治験に直接登録された被験者は、30 kg 未満で 32 例、30～50 kg 未満で 34 例及び 50 kg 以上で 25 例であった。第 2 回データカットオフ時点で治験を継続中の被験者はいなかった。52 週を完了した被験者は、30 kg 未満で 17 例（53.1%）、30～50 kg 未満で 30 例（88.2%）及び 50 kg 以上で 21 例（84.0%）であった。104 週を完了した被験者の割合はいずれの体重グループでも低かった（8.0%～26.5%）。治験を中止した被験者の割合は、30 kg 未満で 65.6%（21 例）であり、30～50 kg 未満の 32.4%（11 例）及び 50 kg 以上の 32.0%（8 例）に比べて高かった。最も多い中止理由は、30 kg 未満では、効果不十分（8 例、25.0%）であり、次いで同意撤回（6 例、18.8%）であった。30～50 kg 未満及び 50 kg 以上では、主な中止理由は有害事象［それぞれ 3 例（8.8%）及び 2 例（8.0%）］及び効果不十分［それぞれ 3 例（8.8%）及び 3 例（12.0%）］であった。

外国人集団の本治験でのラコサミドの投与期間は最長で約 2 年間であった。それに対して、日本人集団では、本邦で小児の部分発作を適応としたラコサミドの製造販売承認日、又は治験依頼者が本邦で小児の部分発作を適応とするラコサミドの開発中止を決定する時点まで治験を継続する計画であるため、日本人集団では第 2 回データカットオフ時点で治験を完了した被験者はいなかった。

第 2 回データカットオフ時点までに本治験に直接登録され、本治験の治験薬を 1 回以上投与された 137 例（日本人集団 46 例、外国人集団 91 例）を SS とした。SS のうち、136 例（日本人集団 46 例、外国人集団 90 例）を FAS とした。外国人集団の 1 例はベースライン後の発作日誌の記録がなかったため、FAS から除外された。

表 4.1-2　全集団の被験者の内訳及び中止理由：SS

	全集団			
	30 kg 未満 N=55	30～50 kg 未満 N=45	50 kg 以上 N=37	合計 N=137
	例数 (%)			
登録例	55 (100)	45 (100)	37 (100)	137 (100)
完了例	11 (20.0)	23 (51.1)	17 (45.9)	51 (37.2)
継続例	16 (29.1)	8 (17.8)	8 (21.6)	32 (23.4)
52 週完了	37 (67.3)	39 (86.7)	32 (86.5)	108 (78.8)
104 週完了	21 (38.2)	17 (37.8)	10 (27.0)	48 (35.0)
156 週完了	0	0	0	0
156 週超完了	0	0	0	0

注 1：体重グループには、本治験登録時の体重に基づき被験者を分類した

注 2：第 2 回データカットオフ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点までのデータに基づく

a)　「その他」の中止理由は、ブレイクスルー発作、被験者の他の都市への転居、被験者の転院（有害事象に関連しない）、選択基準（治験実施計画書遵守）を満たさずかつ除外基準（判別不能の非てんかん発作の出現）に抵触するようになった、脳葉切除の予定、及び併用禁止薬の使用の各 1 例であった

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 1.4.1、Listing 1.5

表 4.1-2 全集団の被験者の内訳及び中止理由：SS（続き）

	全集団			
	30 kg 未満 N=55	30～50 kg 未満 N=45	50 kg 以上 N=37	合計 N=137
	例数 (%)			
中止例	28 (50.9)	14 (31.1)	12 (32.4)	54 (39.4)
中止理由				
有害事象	3 (5.5)	3 (6.7)	2 (5.4)	8 (5.8)
効果不十分	15 (27.3)	5 (11.1)	6 (16.2)	26 (19.0)
治験実施計画書逸脱	0	0	0	0
追跡不能	2 (3.6)	1 (2.2)	0	3 (2.2)
同意撤回	6 (10.9)	3 (6.7)	1 (2.7)	10 (7.3)
その他 [a)]	2 (3.6)	2 (4.4)	2 (5.4)	6 (4.4)

注 1：体重グループには、本治験登録時の体重に基づき被験者を分類した

注 2：第 2 回データカットオフ（2[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点までのデータに基づく

a) 「その他」の中止理由は、ブレイクスルー発作、被験者の他の都市への転居、被験者の転院（有害事象に関連しない）、選択基準（治験実施計画書遵守）を満たさずかつ除外基準（判別不能の非てんかん発作の出現）に抵触するようになった、脳葉切除の予定、及び併用禁止薬の使用の各 1 例であった

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 1.4.1、Listing 1.5

表 4.1-3 日本人集団の被験者の内訳及び中止理由：SS

	日本人集団			
	30 kg 未満 N=23	30～50 kg 未満 N=11	50 kg 以上 N=12	合計 N=46
	例数 (%)			
登録例	23 (100)	11 (100)	12 (100)	46 (100)
完了例	0	0	0	0
継続例	16 (69.6)	8 (72.7)	8 (66.7)	32 (69.6)
52 週完了	20 (87.0)	9 (81.8)	11 (91.7)	40 (87.0)
104 週完了	16 (69.6)	8 (72.7)	8 (66.7)	32 (69.6)
156 週完了	0	0	0	0
156 週超完了	0	0	0	0

注 1：体重グループには、本治験登録時の体重に基づき被験者を分類した

注 2：第 2 回データカットオフ（2[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点までのデータに基づく

a) 「その他」の中止理由は、併用禁止薬の使用であった

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 1.4.1、Listing 1.5

表 4.1-3 日本人集団の被験者の内訳及び中止理由：SS（続き）

	日本人集団			
	30 kg 未満 N=23	30～50 kg 未満 N=11	50 kg 以上 N=12	合計 N=46
	例数 (%)			
中止例	7 (30.4)	3 (27.3)	4 (33.3)	14 (30.4)
中止理由				
有害事象	0	0	0	0
効果不十分	7 (30.4)	2 (18.2)	3 (25.0)	12 (26.1)
治験実施計画書逸脱	0	0	0	0
追跡不能	0	0	0	0
同意撤回	0	1 (9.1)	0	1 (2.2)
その他 [a)]	0	0	1 (8.3)	1 (2.2)

注 1：体重グループには、本治験登録時の体重に基づき被験者を分類した

注 2：第 2 回データカットオフ（2[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点までのデータに基づく

a) 「その他」の中止理由は、併用禁止薬の使用であった

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 1.4.1、Listing 1.5

表 4.1-4 外国人集団の被験者の内訳及び中止理由：SS

	外国人集団			
	30 kg 未満 N=32	30～50 kg 未満 N=34	50 kg 以上 N=25	合計 N=91
	例数 (%)			
登録例	32 (100)	34 (100)	25 (100)	91 (100)
完了例	11 (34.4)	23 (67.6)	17 (68.0)	51 (56.0)
継続例	0	0	0	0
52 週完了	17 (53.1)	30 (88.2)	21 (84.0)	68 (74.7)
104 週完了	5 (15.6)	9 (26.5)	2 (8.0)	16 (17.6)
156 週完了	0	0	0	0
156 週超完了	0	0	0	0

注 1：体重グループには、本治験登録時の体重に基づき被験者を分類した

注 2：第 2 回データカットオフ（2[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点までのデータに基づく

a) 「その他」の中止理由は、ブレイクスルー発作、被験者の他の都市への転居、被験者の転院（有害事象に関連しない）、選択基準（治験実施計画書遵守）を満たさずかつ除外基準（判別不能の非てんかん発作の出現）に抵触するようになった、及び脳葉切除の予定の各 1 例であった

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 1.4.1、Listing 1.5

表 4.1-4 外国人集団の被験者の内訳及び中止理由：SS（続き）

	外国人集団			
	30 kg 未満 N=32	30～50 kg 未満 N=34	50 kg 以上 N=25	合計 N=91
	例数 (%)			
中止例	21 (65.6)	11 (32.4)	8 (32.0)	40 (44.0)
中止理由				
有害事象	3 (9.4)	3 (8.8)	2 (8.0)	8 (8.8)
効果不十分	8 (25.0)	3 (8.8)	3 (12.0)	14 (15.4)
治験実施計画書逸脱	0	0	0	0
追跡不能	2 (6.3)	1 (2.9)	0	3 (3.3)
同意撤回	6 (18.8)	2 (5.9)	1 (4.0)	9 (9.9)
その他 [a)]	2 (6.3)	2 (5.9)	1 (4.0)	5 (5.5)

注 1：体重グループには、本治験登録時の体重に基づき被験者を分類した

注 2：第 2 回データカットオフ（2[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点までのデータに基づく

a) 「その他」の中止理由は、ブレイクスルー発作、被験者の他の都市への転居、被験者の転院（有害事象に関連しない）、選択基準（治験実施計画書遵守）を満たさずかつ除外基準（判別不能の非てんかん発作の出現）に抵触するようになった、及び脳葉切除の予定の各 1 例であった

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 1.4.1、Listing 1.5

4.1.2 被験者背景

4.1.2.1 人口統計学的特性

本治験の SS での人口統計学的特性を、体重グループ別に表 4.1-5（全集団）、表 4.1-6（日本人集団）及び表 4.1-7（外国人集団）に示した。

全集団の平均年齢は 11.04 歳（範囲：4.0～18.0 歳）であった。性別の割合は男性 53.3%及び女性 46.7%であった。被験者の多くは白人（51.1%）であり、次いでアジア人（35.8%）であった。平均身長は 139.64 cm、平均体重は 39.51 kg、平均 BMI は 18.94 kg/m^2 であり、体重グループ別では、体重が重いほどこれらの値は高かった。性別の割合は各体重グループで同程度であった。いずれの体重グループでも、被験者の多くはアジア人（26.7%～43.6%）又は白人（45.5%～60.0%）であった。

日本人集団の平均年齢は 11.11 歳（範囲：4.0～18.0 歳）であった。性別の割合は男性 41.3%及び女性 58.7%であり、女性の割合が高かった。平均身長は 136.99 cm、平均体重は 35.90 kg、平均 BMI は 17.73 kg/m^2 であり、体重グループ別では、体重が重いほどこれらの値は高かった。体重グループ別の性別の割合では、30～50 kg 未満の女性の割合（72.7%）は、30 kg 未満及び 50 kg 以上の女性の割合（それぞれ 56.5%及び 50.0%）と比べて高かった。

外国人集団の平均年齢は 11.00 歳（範囲：4.0～17.8 歳）であった。性別の割合は男性 59.3%及び女性 40.7%であり、男性の割合が高かった。被験者の多くは白人（76.9%）であった。平均身長は 141.00 cm、平均体重は 41.34 kg、平均 BMI は 19.56 kg/m^2 であり、体重グループ別では、体重が重いほどこれらの値は高かった。性別の割合は、各体重グループで同程度であった。いずれの体重グループでも、被験者の多くは白人（72.0%～79.4%）であった。

人口統計学的特性は、日本人集団と外国人集団で同様であった。

表 4.1-5 全集団の人口統計学的特性：SS

		全集団			
		30 kg 未満 N=55	30～50 kg 未満 N=45	50 kg 以上 N=37	合計 N=137
性別、例数 (%)	男性	27 (49.1)	24 (53.3)	22 (59.5)	73 (53.3)
	女性	28 (50.9)	21 (46.7)	15 (40.5)	64 (46.7)
人種、例数 (%)	白人	25 (45.5)	27 (60.0)	18 (48.6)	70 (51.1)
	黒人	4 (7.3)	4 (8.9)	4 (10.8)	12 (8.8)
	アジア人	24 (43.6)	12 (26.7)	13 (35.1)	49 (35.8)
	その他／混血	2 (3.6)	2 (4.4)	2 (5.4)	6 (4.4)
年齢 (歳) [a)]	平均値 ± 標準偏差	7.57 ± 2.24	12.15 ± 2.56	14.83 ± 2.02	11.04 ± 3.79
	中央値	7.45	12.01	15.12	10.82
	最小値 – 最大値	4.0 – 14.0	7.7 – 17.9	10.1 –18.0	4.0 – 18.0
身長 (cm)	例数	55	44	37	136
	平均値 ± 標準偏差	118.62 ± 11.76	145.15 ± 10.00	164.35 ± 10.39	139.64 ± 21.75
	中央値	118.50	145.00	164.80	140.00
	最小値 – 最大値	89.0 – 140.0	125.0 – 162.5	138.7 – 189.2	89.0 – 189.2
体重 (kg)	平均値 ± 標準偏差	22.06 ± 4.85	38.93 ± 5.47	66.17 ± 15.86	39.51 ± 20.06
	中央値	21.50	38.70	64.30	34.50
	最小値 – 最大値	10.2 – 29.8	30.4 – 48.1	50.0 – 139.5	10.2 – 139.5
BMI (kg/m^2)	例数	55	44	37	136
	平均値 ± 標準偏差	15.55 ± 1.99	18.61 ± 2.50	24.38 ± 4.10	18.94 ± 4.57
	中央値	15.30	18.05	23.60	17.70
	最小値 – 最大値	11.7 – 22.6	13.6 – 24.1	19.1 – 39.0	11.7 – 39.0

a) 本治験登録時のデータに基づく

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 2

表 4.1-6　日本人集団の人口統計学的特性：SS

		日本人集団			
		30 kg 未満 N=23	30～50 kg 未満 N=11	50 kg 以上 N=12	合計 N=46
性別、例数 (%)	男性	10 (43.5)	3 (27.3)	6 (50.0)	19 (41.3)
	女性	13 (56.5)	8 (72.7)	6 (50.0)	27 (58.7)
人種、例数 (%)	白人	0	0	0	0
	黒人	0	0	0	0
	アジア人	23 (100)	11 (100)	12 (100)	46 (100)
	その他／混血	0	0	0	0
年齢 (歳) [a)]	平均値 ± 標準偏差	7.86 ± 2.41	13.02 ± 2.60	15.59 ± 1.67	11.11 ± 4.08
	中央値	7.77	12.36	15.37	10.65
	最小値 – 最大値	4.0 – 14.0	9.0 – 17.9	13.6 – 18.0	4.0 – 18.0
身長 (cm)	平均値 ± 標準偏差	118.28 ± 13.53	146.37 ± 10.18	164.23 ± 7.68	136.99 ± 22.92
	中央値	118.50	151.00	164.35	135.45
	最小値 – 最大値	89.0 – 140.0	130.5 – 160.5	151.0 – 175.7	89.0 – 175.7
体重 (kg)	平均値 ± 標準偏差	21.47 ± 5.43	35.74 ± 5.09	63.72 ± 7.79	35.90 ± 18.65
	中央値	21.20	33.00	63.95	30.10
	最小値 – 最大値	10.2 – 29.8	30.4 – 45.7	51.9 – 82.7	10.2 – 82.7
BMI (kg/m^2)	平均値 ± 標準偏差	15.13 ± 1.64	16.67 ± 1.54	23.69 ± 2.97	17.73 ± 4.15
	中央値	15.10	16.50	23.60	16.50
	最小値 – 最大値	11.7 – 17.3	13.6 – 19.1	19.1 – 28.6	11.7 – 28.6

a)　本治験登録時のデータに基づく

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 2

表 4.1-7　外国人集団の人口統計学的特性：SS

		外国人集団			
		30 kg 未満 N=32	30～50 kg 未満 N=34	50 kg 以上 N=25	合計 N=91
性別、例数 (%)	男性	17 (53.1)	21 (61.8)	16 (64.0)	54 (59.3)
	女性	15 (46.9)	13 (38.2)	9 (36.0)	37 (40.7)
人種、例数 (%)	白人	25 (78.1)	27 (79.4)	18 (72.0)	70 (76.9)
	黒人	4 (12.5)	4 (11.8)	4 (16.0)	12 (13.2)
	アジア人	1 (3.1)	1 (2.9)	1 (4.0)	3 (3.3)
	その他／混血	2 (6.3)	2 (5.9)	2 (8.0)	6 (6.6)
年齢 (歳) [a)]	平均値 ± 標準偏差	7.36 ± 2.13	11.87 ± 2.52	14.47 ± 2.11	11.00 ± 3.66
	中央値	6.93	11.76	15.12	10.88
	最小値 – 最大値	4.0 – 10.9	7.7 – 16.9	10.1 – 17.8	4.0 – 17.8

a)　本治験登録時のデータに基づく

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 2

表 4.1-7 外国人集団の人口統計学的特性：SS（続き）

		外国人集団			
		30 kg 未満 N=32	30～50 kg 未満 N=34	50 kg 以上 N=25	合計 N=91
身長 (cm)	例数	32	33	25	90
	平均値 ± 標準偏差	118.86 ± 10.53	144.75 ± 10.06	164.40 ± 11.61	141.00 ± 21.13
	中央値	118.40	145.00	165.00	141.25
	最小値 – 最大値	99.1 – 138.0	125.0 – 162.5	138.7 – 189.2	99.1 – 189.2
体重 (kg)	平均値 ± 標準偏差	22.48 ± 4.43	39.96 ± 5.25	67.35 ± 18.57	41.34 ± 20.59
	中央値	22.45	40.35	65.70	38.50
	最小値 – 最大値	13.9 – 29.3	30.8 – 48.1	50.0 – 139.5	13.9 – 139.5
BMI (kg/m^2)	例数	32	33	25	90
	平均値 ± 標準偏差	15.86 ± 2.18	19.25 ± 2.44	24.71 ± 4.56	19.56 ± 4.67
	中央値	15.35	19.20	23.60	19.00
	最小値 – 最大値	11.8 – 22.6	15.6 – 24.1	19.3 – 39.0	11.8 – 39.0

a) 本治験登録時のデータに基づく

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 2

4.1.2.2 疾患特性

本治験の SS でのベースラインの疾患特性（罹病期間及び発症年齢）を、体重グループ別に表 4.1-8（全集団）、表 4.1-9（日本人集団）及び表 4.1-10（外国人集団）に示した。

全集団の平均罹病期間は 6.26 年（範囲：0.2～17.7 年）であり、平均発症年齢は 4.78 歳（範囲：0.0～16.2 歳）であった。体重グループ別では、体重が重いほどこれらの値は高かった。

日本人集団の平均罹病期間は 6.55 年（範囲：0.9～17.7 年）であり、平均発症年齢は 4.57 歳（範囲：0.0～16.1 歳）であった。

外国人集団の平均罹病期間は 6.11 年（範囲：0.2～16.1 年）であり、平均発症年齢は 4.89 歳（範囲：0.0～16.2 歳）であった。

平均罹病期間及び平均発症年齢は、日本人集団と外国人集団で同程度であった。

表 4.1-8 全集団のベースラインの疾患特性（罹病期間及び発症年齢）：SS

		全集団			
		30 kg 未満 N=55	30～50 kg 未満 N=45	50 kg 以上 N=37	合計 N=137
罹病期間 (年)	平均値 ± 標準偏差	5.19 ± 2.68	6.91 ± 4.30	7.05 ± 4.33	6.26 ± 3.82
	中央値	5.07	6.35	7.49	5.65
	最小値 – 最大値	0.6 – 13.1	0.6 – 16.1	0.2 – 17.7	0.2 – 17.7
発症年齢 (歳)	平均値 ± 標準偏差	2.39 ± 2.12	5.24 ± 4.23	7.78 ± 4.76	4.78 ± 4.29
	中央値	1.71	4.44	7.42	3.63
	最小値 – 最大値	0.0 – 8.4	0.0 – 15.1	0.0 – 16.2	0.0 – 16.2

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 5.2

表 4.1-9　日本人集団のベースラインの疾患特性（罹病期間及び発症年齢）：SS

		日本人集団			
		30 kg 未満 N=23	30～50 kg 未満 N=11	50 kg 以上 N=12	合計 N=46
罹病期間 (年)	平均値 ± 標準偏差	5.62 ± 2.60	6.61 ± 3.92	8.27 ± 4.51	6.55 ± 3.59
	中央値	5.12	6.35	8.06	6.04
	最小値 – 最大値	2.1 – 13.1	1.2 – 12.8	0.9 – 17.7	0.9 – 17.7
発症年齢 (歳)	平均値 ± 標準偏差	2.25 ± 2.01	6.41 ± 4.91	7.32 ± 4.64	4.57 ± 4.26
	中央値	1.64	6.23	6.39	3.84
	最小値 – 最大値	0.1 – 6.8	0.0 – 15.0	0.3 – 16.1	0.0 – 16.1

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 5.2

表 4.1-10　外国人集団のベースラインの疾患特性（罹病期間及び発症年齢）：SS

		外国人集団			
		30 kg 未満 N=32	30～50 kg 未満 N=34	50 kg 以上 N=25	合計 N=91
罹病期間 (年)	平均値 ± 標準偏差	4.88 ± 2.74	7.01 ± 4.46	6.47 ± 4.21	6.11 ± 3.94
	中央値	4.97	6.03	5.77	5.43
	最小値 – 最大値	0.6 – 10.5	0.6 – 16.1	0.2 – 13.4	0.2 – 16.1
発症年齢 (歳)	平均値 ± 標準偏差	2.49 ± 2.22	4.86 ± 3.99	8.01 ± 4.90	4.89 ± 4.32
	中央値	1.85	4.30	8.80	3.56
	最小値 – 最大値	0.0 – 8.4	0.0 – 15.1	0.0 – 16.2	0.0 – 16.2

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 5.2

本治験の SS でのベースラインの疾患特性（てんかん発作型分類）を、体重グループ別に表 4.1-11（全集団）、表 4.1-12（日本人集団）及び表 4.1-13（外国人集団）に示した。

全集団では、すべての被験者が部分発作を有するてんかんと診断されていた。被験者の多くは複雑部分発作（107 例、78.1%）及び二次性全般化発作（106 例、77.4%）を有していた。複雑部分発作の中で最も多くの被験者が有していた発作型は、意識減損で始まるもの（47 例、34.3%）であり、次いで自動症を伴う意識減損で始まるもの（40 例、29.2%）であった。二次性全般化発作の中で最も多くの被験者が有していた発作型は、複雑部分発作が全般発作に進展するもの（83 例、60.6%）であった。てんかん発作型分類は、運動徴候を呈する単純部分発作、及び単純部分発作で始まり意識減損に移行する複雑部分発作を除き、各体重グループでおおむね同様であった。運動徴候を呈する単純部分発作を有していた被験者の割合は、30 kg 未満で 41.8%、30～50 kg 未満で 31.1%及び 50 kg 以上で 24.3%であり、単純部分発作で始まり意識減損に移行する複雑部分発作を有していた被験者の割合は、30 kg 未満で 38.2%、30～50 kg 未満で 20.0%及び 50 kg 以上で 21.6%であった。

日本人集団では、被験者のほとんどが複雑部分発作（43 例、93.5%）を有していた。複雑部分発作の中で最も多くの被験者が有していた発作型は、意識減損で始まるもの（21 例、45.7%）であり、次いで単純部分発作で始まり意識減損に移行するもの（19 例、41.3%）であった。全体的に、てんかん発作型分類は体重グループ間でばらつきがあった。

外国人集団では、被験者の多くは二次性全般化発作（68 例、74.7%）及び複雑部分発作（64 例、70.3%）を有していた。二次性全般化発作の中で最も多くの被験者が有していた発作型は、複雑部

分発作が全般発作に進展するもの（53 例、58.2%）であった。複雑部分発作の中で最も多くの被験者が有していた発作型は、意識減損で始まるもの（26 例、28.6%）であり、次いで自動症を伴う意識減損で始まるもの（23 例、25.3%）であった。てんかん発作型分類は、単純部分発作で始まり自動症を伴って意識減損に移行する複雑部分発作、自動症を伴う意識減損で始まる複雑部分発作、及び複雑部分発作が全般発作に進展する二次性全般化発作を除き、各体重グループでおおむね同様であった。単純部分発作で始まり自動症を伴って意識減損に移行する複雑部分発作を有していた被験者の割合は、30 kg 未満、30～50 kg 未満及び 50 kg 以上でそれぞれ 3.1%、8.8%及び 20.0%であり、自動症を伴う意識減損で始まる複雑部分発作を有していた被験者の割合はそれぞれ 21.9%、35.3%及び 16.0%、複雑部分発作が全般発作に進展する二次性全般化発作を有していた被験者の割合はそれぞれ 59.4%、64.7%及び 48.0%であった。

てんかん発作型分類は、日本人集団と外国人集団との間にばらつきがあった。単純部分発作及び複雑部分発作を有していた被験者の割合は、日本人集団ではそれぞれ 58.7%及び 93.5%、外国人集団ではそれぞれ 33.0%及び 70.3%であり、日本人集団が高かった。

日本人集団での被験者の割合が外国人集団に比べて顕著に高かった発作型は、運動徴候を呈する単純部分発作（それぞれ 52.2%及び 24.2%）、単純部分発作で始まり意識減損に移行する複雑部分発作（それぞれ 41.3%及び 20.9%）、意識減損で始まる複雑部分発作（それぞれ 45.7%及び 28.6%）及び単純部分発作が全般発作に進展する二次性全般化発作（それぞれ 30.4%及び 13.2%）であった。

表 4.1-11　全集団のベースラインの疾患特性（てんかん発作型分類）：SS

	全集団			
	30 kg 未満 N=55	30～50 kg 未満 N=45	50 kg 以上 N=37	合計 N=137
	例数 (%)			
部分発作	55 (100)	45 (100)	37 (100)	137 (100)
単純部分発作	26 (47.3)	18 (40.0)	13 (35.1)	57 (41.6)
運動徴候を呈するもの	23 (41.8)	14 (31.1)	9 (24.3)	46 (33.6)
体性感覚または特殊感覚症状を呈するもの	3 (5.5)	4 (8.9)	4 (10.8)	11 (8.0)
自律神経症状あるいは徴候を呈するもの	5 (9.1)	1 (2.2)	1 (2.7)	7 (5.1)
精神症状を呈するもの	3 (5.5)	1 (2.2)	1 (2.7)	5 (3.6)
複雑部分発作	43 (78.2)	35 (77.8)	29 (78.4)	107 (78.1)
単純部分発作で始まり、意識減損に移行するもの	21 (38.2)	9 (20.0)	8 (21.6)	38 (27.7)
単純部分発作で始まり、自動症を伴って意識減損に移行するもの	7 (12.7)	4 (8.9)	7 (18.9)	18 (13.1)
意識減損で始まるもの	21 (38.2)	15 (33.3)	11 (29.7)	47 (34.3)
自動症を伴う意識減損で始まるもの	14 (25.5)	15 (33.3)	11 (29.7)	40 (29.2)
二次性全般化発作	44 (80.0)	36 (80.0)	26 (70.3)	106 (77.4)
単純部分発作が全般発作に進展するもの	11 (20.0)	9 (20.0)	6 (16.2)	26 (19.0)
複雑部分発作が全般発作に進展するもの	35 (63.6)	29 (64.4)	19 (51.4)	83 (60.6)
単純部分発作が複雑部分発作を経て全般発作へと進展するもの	12 (21.8)	4 (8.9)	4 (10.8)	20 (14.6)

注：本治験の登録前に発現したすべての発作を要約した

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 5.1

表 4.1-12 日本人集団のベースラインの疾患特性（てんかん発作型分類）：SS

	日本人集団			
	30 kg 未満 N=23	30～50 kg 未満 N=11	50 kg 以上 N=12	合計 N=46
	例数 (%)			
部分発作	23 (100)	11 (100)	12 (100)	46 (100)
単純部分発作	16 (69.6)	7 (63.6)	4 (33.3)	27 (58.7)
運動徴候を呈するもの	15 (65.2)	5 (45.5)	4 (33.3)	24 (52.2)
体性感覚または特殊感覚症状を呈するもの	0	2 (18.2)	0	2 (4.3)
自律神経症状あるいは徴候を呈するもの	2 (8.7)	0	0	2 (4.3)
精神症状を呈するもの	1 (4.3)	0	0	1 (2.2)
複雑部分発作	22 (95.7)	10 (90.9)	11 (91.7)	43 (93.5)
単純部分発作で始まり、意識減損に移行するもの	13 (56.5)	3 (27.3)	3 (25.0)	19 (41.3)
単純部分発作で始まり、自動症を伴って意識減損に移行するもの	6 (26.1)	1 (9.1)	2 (16.7)	9 (19.6)
意識減損で始まるもの	13 (56.5)	6 (54.5)	2 (16.7)	21 (45.7)
自動症を伴う意識減損で始まるもの	7 (30.4)	3 (27.3)	7 (58.3)	17 (37.0)
二次性全般化発作	19 (82.6)	10 (90.9)	9 (75.0)	38 (82.6)
単純部分発作が全般発作に進展するもの	8 (34.8)	4 (36.4)	2 (16.7)	14 (30.4)
複雑部分発作が全般発作に進展するもの	16 (69.6)	7 (63.6)	7 (58.3)	30 (65.2)
単純部分発作が複雑部分発作を経て全般発作へと進展するもの	7 (30.4)	2 (18.2)	1 (8.3)	10 (21.7)

注：本治験の登録前に発現したすべての発作を要約した

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 5.1

表 4.1-13 外国人集団のベースラインの疾患特性（てんかん発作型分類）：SS

	外国人集団			
	30 kg 未満 N=32	30～50 kg 未満 N=34	50 kg 以上 N=25	合計 N=91
	例数 (%)			
部分発作	32 (100)	34 (100)	25 (100)	91 (100)
単純部分発作	10 (31.3)	11 (32.4)	9 (36.0)	30 (33.0)
運動徴候を呈するもの	8 (25.0)	9 (26.5)	5 (20.0)	22 (24.2)
体性感覚または特殊感覚症状を呈するもの	3 (9.4)	2 (5.9)	4 (16.0)	9 (9.9)
自律神経症状あるいは徴候を呈するもの	3 (9.4)	1 (2.9)	1 (4.0)	5 (5.5)
精神症状を呈するもの	2 (6.3)	1 (2.9)	1 (4.0)	4 (4.4)
複雑部分発作	21 (65.6)	25 (73.5)	18 (72.0)	64 (70.3)
単純部分発作で始まり、意識減損に移行するもの	8 (25.0)	6 (17.6)	5 (20.0)	19 (20.9)
単純部分発作で始まり、自動症を伴って意識減損に移行するもの	1 (3.1)	3 (8.8)	5 (20.0)	9 (9.9)
意識減損で始まるもの	8 (25.0)	9 (26.5)	9 (36.0)	26 (28.6)
自動症を伴う意識減損で始まるもの	7 (21.9)	12 (35.3)	4 (16.0)	23 (25.3)

注：本治験の登録前に発現したすべての発作を要約した

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 5.1

表 4.1-13 外国人集団のベースラインの疾患特性（てんかん発作型分類）：SS（続き）

	外国人集団			
	30 kg 未満 N=32	30～50 kg 未満 N=34	50 kg 以上 N=25	合計 N=91
	例数 (%)			
二次性全般化発作	25 (78.1)	26 (76.5)	17 (68.0)	68 (74.7)
単純部分発作が全般発作に進展するもの	3 (9.4)	5 (14.7)	4 (16.0)	12 (13.2)
複雑部分発作が全般発作に進展するもの	19 (59.4)	22 (64.7)	12 (48.0)	53 (58.2)
単純部分発作が複雑部分発作を経て全般発作へと進展するもの	5 (15.6)	2 (5.9)	3 (12.0)	10 (11.0)

注：本治験の登録前に発現したすべての発作を要約した

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 5.1

4.1.2.3 抗てんかん薬

4.1.2.3.1 抗てんかん薬の過去の使用歴

本治験の SS での過去に使用した抗てんかん薬を、体重グループ別に表 4.1-14（全集団）、表 4.1-15（日本人集団）及び表 4.1-16（外国人集団）に示した。

過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数は、本治験登録の 29 日以上前に使用及び中止した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、15 例（全例が外国人被験者）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。

全集団では、過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数は、52 例（38.0%）で 1～3 剤、28 例（20.4%）で 4～6 剤及び 42 例（30.7%）で 7 剤以上であった。

日本人集団では、すべての被験者が過去に抗てんかん薬を使用しており、その薬剤数は 7 例（15.2%）で 1～3 剤、9 例（19.6%）で 4～6 剤及び 30 例（65.2%）で 7 剤以上であった。

外国人集団では、過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数は、45 例（49.5%）で 1～3 剤、19 例（20.9%）で 4～6 剤及び 12 例（13.2%）で 7 剤以上であった。

過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数が 7 剤以上の被験者の割合は、日本人集団では外国人集団に比べて高かった（それぞれ 65.2%及び 13.2%）。このことから、日本人集団では外国人集団に比べて重症度の高いてんかん患者が組み入れられたことが示唆された。

表 4.1-14 全集団の過去に使用した抗てんかん薬：SS

		全集団			
		30 kg 未満 N=55	30～50 kg 未満 N=45	50 kg 以上 N=37	合計 N=137
過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数	1～3 剤	15 (27.3)	19 (42.2)	18 (48.6)	52 (38.0)
	4～6 剤	14 (25.5)	9 (20.0)	5 (13.5)	28 (20.4)
	7 剤以上	23 (41.8)	11 (24.4)	8 (21.6)	42 (30.7)

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

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