表 4.1-15　日本人集団の過去に使用した抗てんかん薬：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
過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数	1～3 剤	2 (8.7)	2 (18.2)	3 (25.0)	7 (15.2)
	4～6 剤	3 (13.0)	3 (27.3)	3 (25.0)	9 (19.6)
	7 剤以上	18 (78.3)	6 (54.5)	6 (50.0)	30 (65.2)

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

表 4.1-16　外国人集団の過去に使用した抗てんかん薬：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
過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数	1～3 剤	13 (40.6)	17 (50.0)	15 (60.0)	45 (49.5)
	4～6 剤	11 (34.4)	6 (17.6)	2 (8.0)	19 (20.9)
	7 剤以上	5 (15.6)	5 (14.7)	2 (8.0)	12 (13.2)

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

4.1.2.3.2　全治療期間開始時の併用抗てんかん薬

本治験の SS での全治療期間開始時の併用抗てんかん薬を、体重グループ別に表 4.1-17（全集団）、表 4.1-18（日本人集団）及び表 4.1-19（外国人集団）に示した。

全集団では、すべての被験者（137 例、100%）が全治療期間開始時に抗てんかん薬を併用しており、その薬剤数は 23 例（16.8%）で 1 剤、66 例（48.2%）で 2 剤及び 48 例（35.0%）で 3 剤であった。薬剤数が 4 剤以上の被験者はいなかった。最も多く併用していた抗てんかん薬はレベチラセタム（56 例、40.9%）であり、次いでバルプロ酸製剤（40 例、29.2%）及びラモトリギン（32 例、23.4%）であった。体重グループ別では、レベチラセタムを併用していた被験者の割合は 30 kg 未満で 29.1%、30～50 kg 未満で 40.0%及び 50 kg 以上で 59.5%であった。

日本人集団では、全治療期間開始時の併用抗てんかん薬の薬剤数は、17 例（37.0%）で 2 剤及び 29 例（63.0%）で 3 剤であった。薬剤数が 1 剤の被験者はいなかった。最も多く併用していた抗てんかん薬はバルプロ酸製剤（19 例、41.3%）であり、次いでカルバマゼピン（15 例、32.6%）及びラモトリギン（14 例、30.4%）であった。体重グループ別では、ラモトリギンを併用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 39.1%、27.3%及び 16.7%であり、カルバマゼピンではそれぞれ 26.1%、27.3%及び 50.0%、レベチラセタムではそれぞれ 21.7%、18.2%及び 41.7%であった。

外国人集団では、全治療期間開始時の併用抗てんかん薬の薬剤数は、23 例（25.3%）で 1 剤、49 例（53.8%）で 2 剤及び 19 例（20.9%）で 3 剤であった。最も多く併用していた抗てんかん薬はレベチラセタム（44 例、48.4%）であり、次いでオクスカルバゼピン（24 例、26.4%）及びバルプロ酸製剤（21 例、23.1%）であった。体重グループ別では、レベチラセタムを併用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 34.4%、47.1%及び 68.0%であり、ト

ピラマートではそれぞれ 18.8%、23.5%及び 4.0%、オクスカルバゼピンではそれぞれ 34.4%、17.6%及び 28.0%であった。

全治療期間開始時に多くの被験者に併用された抗てんかん薬は、日本人集団と外国人集団でおおむね同様であった。全治療期間開始時に 3 剤の抗てんかん薬を併用していた被験者の割合は、日本人集団では外国人集団に比べて高かった（それぞれ 63.0%及び 20.9%）。以上のことから、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 4.1-17　全集団の全治療期間開始時の併用抗てんかん薬：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
		例数 (%)			
全治療期間開始時の併用抗てんかん薬の薬剤数	1 剤	9 (16.4)	7 (15.6)	7 (18.9)	23 (16.8)
	2 剤	25 (45.5)	22 (48.9)	19 (51.4)	66 (48.2)
	3 剤	21 (38.2)	16 (35.6)	11 (29.7)	48 (35.0)
	4 剤以上	0	0	0	0
全治療期間開始時に 1 剤以上の抗てんかん薬を併用していた被験者		55 (100)	45 (100)	37 (100)	137 (100)
全治療期間開始時の併用抗てんかん薬					
レベチラセタム		16 (29.1)	18 (40.0)	22 (59.5)	56 (40.9)
バルプロ酸製剤		17 (30.9)	15 (33.3)	8 (21.6)	40 (29.2)
ラモトリギン		17 (30.9)	9 (20.0)	6 (16.2)	32 (23.4)
カルバマゼピン		8 (14.5)	9 (20.0)	9 (24.3)	26 (19.0)
トピラマート		10 (18.2)	11 (24.4)	4 (10.8)	25 (18.2)
オクスカルバゼピン		11 (20.0)	6 (13.3)	7 (18.9)	24 (17.5)
クロバザム		8 (14.5)	7 (15.6)	5 (13.5)	20 (14.6)
ゾニサミド		9 (16.4)	4 (8.9)	6 (16.2)	19 (13.9)
フェニトイン製剤		4 (7.3)	3 (6.7)	5 (13.5)	12 (8.8)
クロナゼパム		4 (7.3)	5 (11.1)	1 (2.7)	10 (7.3)
ルフィナミド		4 (7.3)	1 (2.2)	2 (5.4)	7 (5.1)
スルチアム		2 (3.6)	2 (4.4)	1 (2.7)	5 (3.6)
フェノバルビタール製剤		2 (3.6)	1 (2.2)	1 (2.7)	4 (2.9)

注 1：全治療期間開始時の併用抗てんかん薬は、治験薬投与開始時に治験薬と併用していた抗てんかん薬とした。緊急処置薬としての抗てんかん薬は除外した

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

注 4：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

a)　医師記載の用語は Normesuximide

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 6.2、Table 6.3、Listing 2.8.2

表 4.1-17　全集団の全治療期間開始時の併用抗てんかん薬：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 (%)			
全治療期間開始時の併用抗てんかん薬 (続き)				
ニトラゼパム	3 (5.5)	0	0	3 (2.2)
ガバペンチン	2 (3.6)	1 (2.2)	1 (2.7)	4 (2.9)
エトスクシミド	2 (3.6)	1 (2.2)	0	3 (2.2)
ビガバトリン	1 (1.8)	1 (2.2)	0	2 (1.5)
felbamate	0	2 (4.4)	0	2 (1.5)
ANTIEPILEPTICS [a)]	1 (1.8)	0	0	1 (0.7)
ロラゼパム	0	1 (2.2)	0	1 (0.7)
ロフラゼプ酸エチル	1 (1.8)	0	0	1 (0.7)
tiagabine	0	1 (2.2)	0	1 (0.7)
臭化カリウム	0	1 (2.2)	0	1 (0.7)

注 1：全治療期間開始時の併用抗てんかん薬は、治験薬投与開始時に治験薬と併用していた抗てんかん薬とした。緊急処置薬としての抗てんかん薬は除外した

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

注 4：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

a)　医師記載の用語は Normesuximide

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 6.2、Table 6.3、Listing 2.8.2

表 4.1-18　日本人集団の全治療期間開始時の併用抗てんかん薬：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 (%)			
全治療期間開始時の併用抗てんかん薬の薬剤数	1 剤	0	0	0	0
	2 剤	9 (39.1)	4 (36.4)	4 (33.3)	17 (37.0)
	3 剤	14 (60.9)	7 (63.6)	8 (66.7)	29 (63.0)
	4 剤以上	0	0	0	0
全治療期間開始時に 1 剤以上の抗てんかん薬を併用していた被験者		23 (100)	11 (100)	12 (100)	46 (100)
全治療期間開始時の併用抗てんかん薬					
バルプロ酸製剤		9 (39.1)	5 (45.5)	5 (41.7)	19 (41.3)
カルバマゼピン		6 (26.1)	3 (27.3)	6 (50.0)	15 (32.6)
ラモトリギン		9 (39.1)	3 (27.3)	2 (16.7)	14 (30.4)
レベチラセタム		5 (21.7)	2 (18.2)	5 (41.7)	12 (26.1)
ゾニサミド		7 (30.4)	1 (9.1)	3 (25.0)	11 (23.9)
クロバザム		4 (17.4)	5 (45.5)	1 (8.3)	10 (21.7)
トピラマート		4 (17.4)	3 (27.3)	3 (25.0)	10 (21.7)
フェニトイン製剤		3 (13.0)	1 (9.1)	3 (25.0)	7 (15.2)
ルフィナミド		4 (17.4)	1 (9.1)	1 (8.3)	6 (13.0)
フェノバルビタール製剤		1 (4.3)	1 (9.1)	1 (8.3)	3 (6.5)
クロナゼパム		1 (4.3)	1 (9.1)	1 (8.3)	3 (6.5)
ニトラゼパム		3 (13.0)	0	0	3 (6.5)
スルチアム		1 (4.3)	2 (18.2)	0	3 (6.5)
ガバペンチン		1 (4.3)	0	1 (8.3)	2 (4.3)
ロフラゼプ酸エチル		1 (4.3)	0	0	1 (2.2)
臭化カリウム		0	1 (9.1)	0	1 (2.2)
エトスクシミド		1 (4.3)	0	0	1 (2.2)

注 1：全治療期間開始時の併用抗てんかん薬は、治験薬投与開始時に治験薬と併用していた抗てんかん薬とした。緊急処置薬としての抗てんかん薬は除外した

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

注 4：フェノバルビタール製剤はフェノバルビタール、フェノバルビタールナトリウム、メチルフェノバルビタール及びプリミドンを含む

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 6.2、Table 6.3

表 4.1-19 外国人集団の全治療期間開始時の併用抗てんかん薬：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 (%)			
全治療期間開始時の併用抗てんかん薬の薬剤数	1 剤	9 (28.1)	7 (20.6)	7 (28.0)	23 (25.3)
	2 剤	16 (50.0)	18 (52.9)	15 (60.0)	49 (53.8)
	3 剤	7 (21.9)	9 (26.5)	3 (12.0)	19 (20.9)
	4 剤以上	0	0	0	0
全治療期間開始時に 1 剤以上の抗てんかん薬を併用していた被験者		32 (100)	34 (100)	25 (100)	91 (100)
全治療期間開始時の併用抗てんかん薬					
レベチラセタム		11 (34.4)	16 (47.1)	17 (68.0)	44 (48.4)
オクスカルバゼピン		11 (34.4)	6 (17.6)	7 (28.0)	24 (26.4)
バルプロ酸製剤		8 (25.0)	10 (29.4)	3 (12.0)	21 (23.1)
ラモトリギン		8 (25.0)	6 (17.6)	4 (16.0)	18 (19.8)
トピラマート		6 (18.8)	8 (23.5)	1 (4.0)	15 (16.5)
カルバマゼピン		2 (6.3)	6 (17.6)	3 (12.0)	11 (12.1)
クロバザム		4 (12.5)	2 (5.9)	4 (16.0)	10 (11.0)
ゾニサミド		2 (6.3)	3 (8.8)	3 (12.0)	8 (8.8)
クロナゼパム		3 (9.4)	4 (11.8)	0	7 (7.7)
フェニトイン製剤		1 (3.1)	2 (5.9)	2 (8.0)	5 (5.5)
ビガバトリン		1 (3.1)	1 (2.9)	0	2 (2.2)
felbamate		0	2 (5.9)	0	2 (2.2)
ガバペンチン		1 (3.1)	1 (2.9)	0	2 (2.2)
スルチアム		1 (3.1)	0	1 (4.0)	2 (2.2)
エトスクシミド		1 (3.1)	1 (2.9)	0	2 (2.2)
ANTIEPILEPTICS [a)]		1 (3.1)	0	0	1 (1.1)
フェノバルビタール製剤		1 (3.1)	0	0	1 (1.1)
ロラゼパム		0	1 (2.9)	0	1 (1.1)
ルフィナミド		0	0	1 (4.0)	1 (1.1)
tiagabine		0	1 (2.9)	0	1 (1.1)

注 1：全治療期間開始時の併用抗てんかん薬は、治験薬投与開始時に治験薬と併用していた抗てんかん薬とした。緊急処置薬としての抗てんかん薬は除外した

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

注 4：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

a) 医師記載の用語は Normesuximide

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 6.2、Table 6.3、Listing 2.8.2

4.1.2.3.3 全治療期間の併用抗てんかん薬

全集団では、すべての被験者が全治療期間に抗てんかん薬を併用していた。全治療期間に最も多く併用された抗てんかん薬はレベチラセタム（61 例、44.5%）であり、次いでバルプロ酸製剤（45 例、32.8%）、ジアゼパム（43 例、31.4%）及びラモトリギン（34 例、24.8%）であった。体重グループ別では、レベチラセタムを併用していた被験者の割合は、30 kg 未満で 30.9%、30～50 kg 未満で 46.7%及び 50 kg 以上で 62.2%であり、体重グループ間でばらつきがあった。バルプロ酸製剤、ジアゼパム及びラモトリギンを併用していた被験者の割合は、いずれも各体重グループでおおむね同程度であった。

日本人集団では、全治療期間に最も多く併用していた抗てんかん薬はバルプロ酸製剤（20 例、43.5%）であり、次いでジアゼパム（17 例、37.0%）、カルバマゼピン（16 例、34.8%）及びラモトリギン（14 例、30.4%）であった。体重グループ別では、ジアゼパムを併用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 43.5%、27.3%及び 33.3%、カルバマゼピンではそれぞれ 26.1%、36.4%及び 50.0%、ラモトリギンではそれぞれ 39.1%、27.3%及び 16.7%であり、いずれも体重グループ間でばらつきがあった。バルプロ酸製剤を併用していた被験者の割合は各体重グループでおおむね同程度であった。

外国人集団では、全治療期間に最も多く併用していた抗てんかん薬はレベチラセタム（48 例、52.7%）であり、次いでジアゼパム（26 例、28.6%）、バルプロ酸製剤（25 例、27.5%）、オクスカルバゼピン（24 例、26.4%）及びラモトリギン（20 例、22.0%）であった。体重グループ別では、レベチラセタムを併用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 37.5%、52.9%及び 72.0%、バルプロ酸製剤ではそれぞれ 28.1%、38.2%及び 12.0%であり、いずれも体重グループ間でばらつきがあった。ジアゼパム、オクスカルバゼピン及びラモトリギンを併用していた被験者の割合は、いずれも各体重グループでおおむね同程度であった。

第 2 回データカットオフ時点で、7 例（5.1%、いずれも外国人）に併用抗てんかん薬としてのラコサミド投与の記録があった。このうち 3 例は治験薬の最終投与完了後に市販のラコサミド(Vimpat)の投与を開始した。残りの 4 例は全治療期間に市販のラコサミド（Vimpat）を併用した。これらの 4 例について、以下に示した。

- 被験者番号[redacted]は、痙攣(重篤な有害事象)による入院期間中に市販のラコサミド 185 mg の静脈内投与を 1 回受けた
- 被験者番号[redacted]は、てんかん重積状態（重篤な有害事象）による入院期間中に市販のラコサミド 300 mg の静脈内投与を 1 日 2 回 2 日間受けた
- 被験者番号[redacted]は、てんかんの治療として、399 日目から市販のラコサミドの静脈内投与を朝 100 mg、夕 150 mg で 11 日間、410 日目から市販のラコサミド（錠剤）の経口投与を同じ用量・用法で 8 日間受けた。本被験者は、併用抗てんかん薬として市販のラコサミドを使用中に有害事象を 4 件（悪心、食欲減退、下痢及び嘔吐）発現した
- 被験者番号[redacted]は、痙攣及び嘔吐（重篤な有害事象）による入院期間中に市販のラコサミド（錠剤）200 mg の経口投与を 1 日 2 回 6 日間受けた

4.1.3 有効性

4.1.3.1 28 日あたりの部分発作回数の変化量

FAS での来院ごとの 28 日あたりの部分発作回数を図 4.1-1 に示した。

全集団では、ベースラインの 28 日あたりの部分発作回数の中央値は 17.68 回であり、体重グループ別では 30 kg 未満で 32.48 回、30～50 kg 未満で 16.80 回及び 50 kg 以上で 8.00 回であった。ベースラインに対する最終来院時の 28 日あたりの部分発作回数の変化量の中央値は−4.78 であり、体重グループ別では 30 kg 未満で−8.84、30～50 kg 未満で−5.00 及び 50 kg 以上で−2.68 であった。ベースラインに対する維持期間の最初の 70 日間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量の中央値は−5.12 であり、体重グループ別では 30 kg 未満で−7.47、30～50 kg 未満で−5.25 及び 50 kg 以上で−4.40 であった。

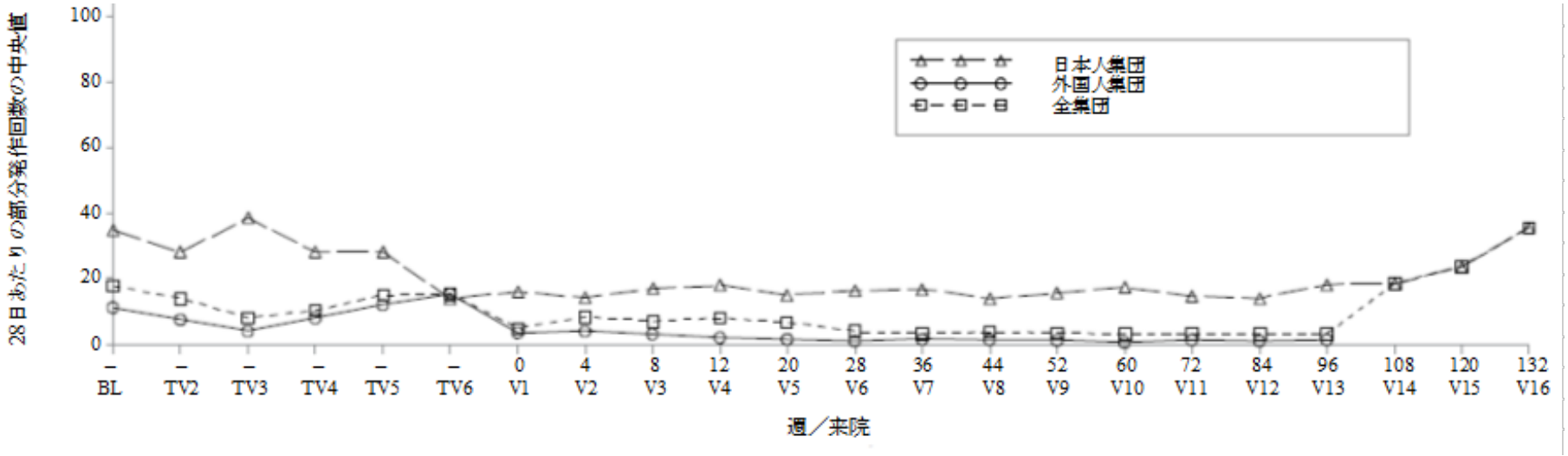
日本人集団では、ベースラインの 28 日あたりの部分発作回数の中央値は 34.65 回であり、体重グループ別では 30 kg 未満で 44.67 回、30～50 kg 未満で 20.00 回及び 50 kg 以上で 20.55 回であった。ベースラインに対する最終来院時の 28 日あたりの部分発作回数の変化量の中央値は−7.34 であり、体重グループ別では 30 kg 未満で−16.19、30～50 kg 未満で−5.00 及び 50 kg 以上で−2.17 であった。ベースラインに対する維持期間の最初の 70 日間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量の中央値は −5.40 であり、30 kg 未満で−17.20、30～50 kg 未満で−5.20 及び 50 kg 以上で−1.93 であった。

外国人集団では、ベースラインの 28 日あたりの部分発作回数の中央値は 11.22 回であり、体重グループ別では 30 kg 未満で 17.60 回、30～50 kg 未満で 15.82 回及び 50 kg 以上で 5.09 回であった。ベースラインに対する最終来院時の 28 日あたりの部分発作回数の変化量の中央値は−3.65 であり、体重グループ別では 30 kg 未満で−3.50、30～50 kg 未満で−5.14 及び 50 kg 以上で−2.73 であった。ベースラインに対する維持期間の最初の 70 日間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量の中央値は −5.08 であり、体重グループ別では 30 kg 未満で−5.09、30～50 kg 未満で−5.29 及び 50 kg 以上で−4.54 であり、各体重グループで同程度であった。

なお、外国人集団の 2 例は、ベースラインの 28 日あたりの部分発作回数が 1000 回超であった。詳細を以下に示した。

- 被験者番号 [redacted] は、複雑部分発作及び二次性全般化発作を有する 8 歳の女性であり、ベースラインの 28 日あたりの部分発作回数は 2334.0 回であった
- 被験者番号 [redacted] は、複雑部分発作及び二次性全般化発作を有する 6 歳の女性であり、ベースラインの 28 日あたりの部分発作回数は 1292.0 回であった

ベースラインの 28 日あたりの部分発作回数の中央値は、日本人集団では外国人集団に比べて高かった。このことから、日本人集団では外国人集団に比べて、重症なてんかん患者が組み入れられたことが示唆された。有効性の結果を日本人集団と外国人集団で比較する場合はこの点を考慮する必要がある。日本人集団及び外国人集団共に、すべての体重グループで部分発作回数の減少が認められた。



注 1：増量来院（Titration Visit）を TV と表記した

注 2：外国人集団では 96 週超の発作回数データはなかった

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Figure 1.1

図 4.1-1　来院ごとの 28 日あたりの部分発作回数：FAS

4.1.3.2 28 日あたりの部分発作回数の変化率

FAS でのベースラインに対する全治療期間及び維持期間の最初の 70 日間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率を、体重グループ別に表 4.1-20（全集団）、表 4.1-21（日本人集団）及び表 4.1-22（外国人集団）に示した。

全集団では、ベースラインに対する全治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率の中央値は−52.73%であり、体重グループ別では 30 kg 未満で−36.45%、30～50 kg 未満で−50.53%及び 50 kg 以上で−61.04%であった。ベースラインに対する維持期間の最初の 70 日間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率の中央値は−54.29%であり、30 kg 未満で−52.75%、30～50 kg 未満で−47.44%及び 50 kg 以上で−69.54%であった。

日本人集団では、ベースラインに対する全治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率の中央値は−27.63%であり、体重グループ別では 30 kg 未満で−30.17%、30～50 kg 未満で−44.00%及び 50 kg 以上で−12.33%であり、変化率は 50 kg 以上で小さかった。部分発作回数の変化率に体重グループ間でばらつきが認められたが、被験者数が少ないことが原因と考えられた。ベースラインに対する維持期間の最初の 70 日間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率の中央値は−29.37%であり、体重グループ別では 30 kg 未満で−28.31%、30～50 kg 未満で−31.82%及び 50 kg 以上で−22.46%であり、各体重グループでおおむね同程度であった。

外国人集団では、ベースラインに対する全治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率の中央値は−60.56%であり、体重グループ別では 30 kg 未満で−48.05%、30～50 kg 未満で−52.36%及び 50 kg 以上で−75.96%であり、変化率は 50 kg 以上で大きかった。ベースラインに対する維持期間の最初の 70 日間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率の中央値は−58.99%であり、体重グループ別では 30 kg 未満で−55.00%、30～50 kg 未満で−49.91%及び 50 kg 以上で−81.43%であり、変化率は 50 kg 以上で大きかった。

ベースラインに対する全治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率は、日本人集団では外国人集団に比べて小さかった。同様に、ベースラインに対する維持期間の最初の 70 日間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率は、日本人集団では外国人集団に比べて小さかった。

表 4.1-20　全集団におけるベースラインに対する全治療期間及び維持期間の最初の 70 日間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率：FAS

	全集団									
	部分発作回数					ベースラインからの変化率 (%)				
	例数 a)	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値	最大値	例数 a)	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値	最大値
合計										
ベースライン	136	90.68 ± 250.86	17.68	1.2	2334.0	—	—	—	—	—
維持期間の最初の 70 日間	134	78.60 ± 306.72	9.10	0.0	3052.0	134	−32.54 ± 81.94	−54.29	−100.0	431.1
全治療期間	136	76.99 ± 299.69	10.56	0.0	3128.6	136	−21.80 ± 126.06	−52.73	−100.0	984.2
30 kg 未満										
ベースライン	54	166.42 ± 374.67	32.48	1.2	2334.0	—	—	—	—	—
維持期間の最初の 70 日間	52	149.07 ± 458.52	13.31	0.0	3052.0	52	−23.91 ± 94.89	−52.75	−100.0	431.1
全治療期間	54	150.56 ± 459.72	18.26	0.0	3128.6	54	1.82 ± 181.71	−36.45	−100.0	984.2
30〜50 kg 未満										
ベースライン	45	44.90 ± 57.95	16.80	1.5	214.4	—	—	—	—	—
維持期間の最初の 70 日間	45	29.29 ± 45.96	10.00	0.0	200.0	45	−34.70 ± 70.14	−47.44	−100.0	217.1
全治療期間	45	30.18 ± 45.48	11.78	0.0	197.6	45	−39.12 ± 53.52	−50.53	−100.0	131.6
50 kg 以上										
ベースライン	37	35.82 ± 104.41	8.00	1.4	581.9	—	—	—	—	—
維持期間の最初の 70 日間	37	39.53 ± 188.07	2.00	0.0	1148.4	37	−42.06 ± 76.35	−69.54	−100.0	203.6
全治療期間	37	26.55 ± 98.32	2.33	0.0	593.0	37	−35.22 ± 78.01	−61.04	−100.0	224.8

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

a)　例数は、該当期間中に発作データが得られた被験者数

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

表 4.1-21　日本人集団におけるベースラインに対する全治療期間及び維持期間の最初の 70 日間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率：FAS

	日本人集団									
	部分発作回数					ベースラインからの変化率 (%)				
	例数 a)	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値	最大値	例数 a)	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値	最大値
合計										
ベースライン	46	106.49 ± 152.08	34.65	1.4	581.9	—	—	—	—	—
維持期間の最初の 70 日間	46	76.79 ± 190.92	16.00	0.0	1148.4	46	−14.72 ± 93.52	−29.37	−100.0	431.1
全治療期間	46	71.48 ± 116.67	22.80	0.2	593.0	46	9.86 ± 175.75	−27.63	−99.9	984.2
30 kg 未満										
ベースライン	23	136.05 ± 167.42	44.67	2.7	565.0	—	—	—	—	—
維持期間の最初の 70 日間	23	72.88 ± 135.80	14.80	0.0	609.6	23	−22.06 ± 107.77	−28.31	−100.0	431.1
全治療期間	23	83.60 ± 108.26	23.95	0.6	352.4	23	30.35 ± 236.92	−30.17	−99.6	984.2
30〜50 kg 未満										
ベースライン	11	63.01 ± 64.46	20.00	3.2	178.4	—	—	—	—	—
維持期間の最初の 70 日間	11	43.13 ± 57.18	36.00	0.4	200.0	11	−22.31 ± 70.30	−31.82	−87.5	134.4
全治療期間	11	45.96 ± 57.96	29.71	0.9	197.6	11	−22.38 ± 64.42	−44.00	−82.1	131.6
50 kg 以上										
ベースライン	12	89.71 ± 175.36	20.55	1.4	581.9	—	—	—	—	—
維持期間の最初の 70 日間	12	115.14 ± 326.32	18.26	0.0	1148.4	12	6.30 ± 86.05	−22.46	−100.0	155.6
全治療期間	12	71.65 ± 168.03	19.13	0.2	593.0	12	0.16 ± 91.17	−12.33	−99.9	224.8

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

a)　例数は、該当期間中に発作データが得られた被験者数

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

表 4.1-22　外国人集団におけるベースラインに対する全治療期間及び維持期間の最初の 70 日間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率：FAS

	外国人集団									
	部分発作回数					ベースラインからの変化率 (%)				
	例数 a)	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値	最大値	例数 a)	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値	最大値
合計										
ベースライン	90	82.60 ± 289.07	11.22	1.2	2334.0	—	—	—	—	—
維持期間の最初の 70 日間	88	79.55 ± 353.51	2.80	0.0	3052.0	88	−41.86 ± 74.05	−58.99	−100.0	233.4
全治療期間	90	79.81 ± 359.63	3.38	0.0	3128.6	90	−37.99 ± 87.78	−60.56	−100.0	600.0
30 kg 未満										
ベースライン	31	188.95 ± 475.61	17.60	1.2	2334.0	—	—	—	—	—
維持期間の最初の 70 日間	29	209.50 ± 599.91	12.00	0.0	3052.0	29	−25.37 ± 85.26	−55.00	−100.0	233.4
全治療期間	31	200.25 ± 598.99	10.33	0.0	3128.6	31	−19.34 ± 126.82	−48.05	−100.0	600.0
30〜50 kg 未満										
ベースライン	34	39.05 ± 55.44	15.82	1.5	214.4	—	—	—	—	—
維持期間の最初の 70 日間	34	24.82 ± 41.73	4.40	0.0	158.4	34	−38.71 ± 70.67	−49.91	−100.0	217.1
全治療期間	34	25.08 ± 40.37	5.09	0.0	162.6	34	−44.54 ± 49.38	−52.36	−100.0	96.0
50 kg 以上										
ベースライン	25	9.96 ± 10.36	5.09	2.2	44.8	—	—	—	—	—
維持期間の最初の 70 日間	25	3.23 ± 4.36	1.20	0.0	14.4	25	−65.27 ± 60.16	−81.43	−100.0	203.6
全治療期間	25	4.91 ± 7.44	2.13	0.0	34.0	25	−52.20 ± 66.27	−75.96	−100.0	217.5

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

a)　例数は、該当期間中に発作データが得られた被験者数

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

4.1.3.2.1　全治療期間における各期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率

FAS でのベースラインに対する全治療期間の各期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率を、体重グループ別に表 4.1-23（全集団）、表 4.1-24（日本人集団）及び表 4.1-25（外国人集団）に示した。

全集団では、ベースラインに対する全治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率は、全治療期間の各期間を通じて維持された。全治療期間の経過に伴い、28 日あたりの部分発作回数の変化率はより大きくなった。部分発作回数の変化率は各体重グループでおおむね同程度であった。

日本人集団では、ベースラインに対する全治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率は、全治療期間の各期間を通じて維持された。全治療期間の経過に伴い、28 日あたりの部分発作回数の変化率はより大きくなった。体重グループ別では、部分発作回数の変化率は、30 kg 未満及び 30〜50 kg 未満が 50 kg 以上に比べておおむね大きかったが、被験者数が少ないことから、全治療期間の経過に伴う部分発作回数の変化率の解釈には注意が必要である。

外国人集団では、ベースラインに対する全治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率は、全治療期間の各期間を通じて維持された。全治療期間の経過に伴い、28 日あたりの部分発作回数の変化率はより大きくなった。体重グループ別では、部分発作回数の変化率は、50 kg 以上が 30 kg 未満及び 30～50 kg 未満に比べておおむね大きかった。

全体的に、日本人集団及び外国人集団共に、すべての体重グループで、部分発作回数の大きな減少が、全治療期間の各期間で認められた。ベースラインに対する全治療期間の各期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率の中央値は、日本人集団では外国人集団に比べておおむね低かった。

表 4.1-23　全集団におけるベースラインに対する全治療期間の各期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率：FAS

	全集団									
	部分発作回数					ベースラインからの変化率 (%)				
	例数 a)	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値	最大値	例数 a)	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値	最大値
合計										
ベースライン	136	90.68 ± 250.86	17.68	1.2	2334.0	—	—	—	—	—
≤13 週	136	82.25 ± 305.38	10.15	0.0	3040.0	136	−21.22 ± 96.40	−43.04	−100.0	600.0
>13～26 週	127	73.11 ± 292.51	8.31	0.0	2928.0	127	−34.85 ± 78.10	−61.54	−100.0	402.2
>26～52 週	117	62.73 ± 308.61	4.61	0.0	3285.2	117	−40.50 ± 78.54	−63.88	−100.0	445.7
>52～78 週	106	36.27 ± 75.41	4.38	0.0	470.6	106	−17.32 ± 235.03	−60.80	−100.0	2212.8
>78～104 週	95	38.84 ± 96.71	3.29	0.0	680.8	95	−26.94 ± 143.66	−63.37	−100.0	954.3
>104 週	43	51.58 ± 96.26	7.72	0.0	387.3	43	20.58 ± 436.98	−67.59	−100.0	2746.9
30 kg 未満										
ベースライン	54	166.42 ± 374.67	32.48	1.2	2334.0	—	—	—	—	—
≤13 週	54	153.00 ± 449.89	19.08	0.0	3040.0	54	−4.14 ± 126.95	−37.36	−100.0	600.0
>13～26 週	47	144.40 ± 459.57	10.46	0.0	2928.0	47	−30.86 ± 91.01	−59.34	−100.0	402.2
>26～52 週	42	124.33 ± 506.19	9.85	0.0	3285.2	42	−36.66 ± 95.36	−66.46	−100.0	445.7
>52～78 週	35	51.34 ± 92.06	8.91	0.0	381.3	35	28.86 ± 394.81	−59.34	−100.0	2212.8
>78～104 週	32	54.39 ± 103.14	8.00	0.0	428.8	32	−4.06 ± 204.11	−61.92	−100.0	954.3
>104 週	20	55.32 ± 83.04	10.73	0.0	291.6	20	102.30 ± 637.08	−77.66	−100.0	2746.9

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

a)　例数は、該当期間中に発作データが得られた被験者数

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.1.3、Table 7.2.1

表 4.1-23 全集団におけるベースラインに対する全治療期間の各期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率：FAS（続き）

	全集団									
	部分発作回数					ベースラインからの変化率 (%)				
	例数 a)	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値	最大値	例数 a)	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値	最大値
30～50 kg 未満										
ベースライン	45	44.90 ± 57.95	16.80	1.5	214.4	—	—	—	—	—
≤13 週	45	31.32 ± 44.97	11.08	0.0	192.0	45	−29.48 ± 61.73	−39.68	−100.0	158.5
>13～26 週	43	31.94 ± 51.25	9.56	0.0	206.8	43	−34.37 ± 66.49	−58.97	−100.0	149.1
>26～52 週	41	32.98 ± 53.31	3.85	0.0	192.0	41	−46.62 ± 52.83	−60.76	−100.0	122.8
>52～78 週	39	30.16 ± 41.74	5.38	0.0	156.8	39	−41.03 ± 68.01	−60.59	−100.0	208.7
>78～104 週	36	22.88 ± 34.14	3.43	0.0	150.5	36	−49.40 ± 62.38	−65.13	−100.0	229.6
>104 週	15	44.02 ± 96.60	17.50	0.0	385.0	15	−47.60 ± 51.97	−60.71	−100.0	94.3
50 kg 以上										
ベースライン	37	35.82 ± 104.41	8.00	1.4	581.9	—	—	—	—	—
≤13 週	37	40.95 ± 191.72	2.77	0.0	1171.7	37	−36.09 ± 75.59	−64.29	−100.0	188.9
>13～26 週	37	30.42 ± 126.46	1.54	0.0	773.2	37	−40.47 ± 74.52	−64.29	−100.0	243.4
>26～52 週	34	22.52 ± 73.42	2.58	0.0	422.5	34	−37.88 ± 83.25	−73.68	−100.0	257.1
>52～78 週	32	27.25 ± 86.27	3.23	0.0	470.6	32	−38.92 ± 82.91	−65.18	−100.0	311.9
>78～104 週	27	41.66 ± 137.48	2.00	0.0	680.8	27	−24.13 ± 135.46	−64.71	−100.0	560.7
>104 週	8	56.38 ± 134.27	3.00	0.0	387.3	8	−55.90 ± 54.30	−74.32	−100.0	66.1

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

a) 例数は、該当期間中に発作データが得られた被験者数

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.1.3、Table 7.2.1

表 4.1-24　日本人集団におけるベースラインに対する全治療期間の各期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率：FAS

	日本人集団									
	部分発作回数					ベースラインからの変化率 (%)				
	例数 a)	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値	最大値	例数 a)	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値	最大値
合計										
ベースライン	46	106.49 ± 152.08	34.65	1.4	581.9	—	—	—	—	—
≤13 週	46	83.56 ± 191.05	24.35	0.3	1171.7	46	−9.97 ± 94.34	−25.93	−99.4	457.5
>13～26 週	45	73.54 ± 135.31	17.85	0.0	773.2	45	−11.44 ± 92.60	−33.11	−100.0	402.2
>26～52 週	44	62.29 ± 98.68	16.23	0.0	422.5	44	−18.34 ± 95.60	−47.21	−100.0	445.7
>52～78 週	40	65.54 ± 108.48	17.54	0.0	470.6	40	39.64 ± 370.32	−51.06	−100.0	2212.8
>78～104 週	37	79.30 ± 143.11	20.15	0.0	680.8	37	22.25 ± 208.69	−41.24	−100.0	954.3
>104 週	31	55.78 ± 92.00	19.74	0.0	387.3	31	54.56 ± 511.77	−66.89	−100.0	2746.9
30 kg 未満										
ベースライン	23	136.05 ± 167.42	44.67	2.7	565.0	—	—	—	—	—
≤13 週	23	84.50 ± 128.31	41.54	1.5	551.7	23	−13.50 ± 110.10	−27.97	−96.6	457.5
>13～26 週	22	79.15 ± 106.09	14.62	0.0	328.0	22	−14.11 ± 113.13	−49.62	−100.0	402.2
>26～52 週	22	73.24 ± 103.12	15.46	0.0	363.8	22	−16.39 ± 117.83	−55.93	−100.0	445.7
>52～78 週	20	77.87 ± 112.22	17.54	0.0	381.3	20	96.87 ± 515.52	−48.91	−100.0	2212.8
>78～104 週	19	86.97 ± 123.98	23.38	0.0	428.8	19	49.70 ± 252.66	−36.60	−100.0	954.3
>104 週	16	69.15 ± 87.83	22.29	0.0	291.6	16	152.88 ± 707.43	−49.19	−100.0	2746.9
30～50 kg 未満										
ベースライン	11	63.01 ± 64.46	20.00	3.2	178.4	—	—	—	—	—
≤13 週	11	44.17 ± 56.21	28.62	0.3	192.0	11	−24.57 ± 61.75	−37.06	−90.4	125.0
>13～26 週	11	51.66 ± 61.46	44.00	0.3	206.8	11	−10.89 ± 77.24	−33.11	−90.4	142.3
>26～52 週	10	48.11 ± 60.12	20.62	1.1	190.1	10	−30.07 ± 59.54	−55.13	−75.9	122.8
>52～78 週	9	31.18 ± 31.76	15.54	0.8	81.8	9	−49.11 ± 30.52	−60.59	−85.0	−1.4
>78～104 週	9	28.38 ± 29.13	17.38	0.2	84.0	9	−49.42 ± 35.66	−61.54	−97.9	18.5
>104 週	8	21.48 ± 20.16	18.62	0.0	52.5	8	−50.95 ± 41.71	−67.24	−100.0	19.3
50 kg 以上										
ベースライン	12	89.71 ± 175.36	20.55	1.4	581.9	—	—	—	—	—
≤13 週	12	117.85 ± 332.69	18.97	0.6	1171.7	12	10.16 ± 89.55	−13.64	−99.4	188.9
>13～26 週	12	83.31 ± 218.33	18.46	0.0	773.2	12	−7.06 ± 66.41	−8.10	−100.0	149.6
>26～52 週	12	54.05 ± 119.62	16.23	0.0	422.5	12	−12.13 ± 78.40	−23.91	−100.0	165.8
>52～78 週	11	71.22 ± 140.55	18.62	0.0	470.6	11	8.22 ± 120.08	−26.03	−100.0	311.9
>78～104 週	9	114.05 ± 228.73	12.00	0.0	680.8	9	35.97 ± 208.08	−40.89	−100.0	560.7
>104 週	7	64.43 ± 142.93	3.77	0.0	387.3	7	−49.60 ± 55.41	−73.31	−100.0	66.1

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

a)　例数は、該当期間中に発作データが得られた被験者数

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.1.3、Table 7.2.1

表 4.1-25 外国人集団におけるベースラインに対する全治療期間の各期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化率：FAS

	外国人集団									
	部分発作回数					ベースラインからの変化率 (%)				
	例数 a)	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値	最大値	例数 a)	平均値 ± 標準偏差	中央値	最小値	最大値
合計										
ベースライン	90	82.60 ± 289.07	11.22	1.2	2334.0	—	—	—	—	—
≤13 週	90	81.59 ± 350.71	4.48	0.0	3040.0	90	−26.97 ± 97.46	−48.95	−100.0	600.0
>13～26 週	82	72.88 ± 350.92	2.46	0.0	2928.0	82	−47.69 ± 66.02	−64.89	−100.0	243.4
>26～52 週	73	62.99 ± 384.22	1.69	0.0	3285.2	73	−53.86 ± 63.24	−74.48	−100.0	257.1
>52～78 週	66	18.54 ± 35.78	2.62	0.0	156.8	66	−51.84 ± 61.18	−68.29	−100.0	208.7
>78～104 週	58	13.02 ± 27.32	0.90	0.0	150.5	58	−58.33 ± 62.87	−79.10	−100.0	229.6
>104 週	12	40.70 ± 110.08	0.70	0.0	385.0	12	−67.21 ± 56.13	−98.53	−100.0	94.3
30 kg 未満										
ベースライン	31	188.95 ± 475.61	17.60	1.2	2334.0	—	—	—	—	—
≤13 週	31	203.82 ± 582.44	14.15	0.0	3040.0	31	2.79 ± 139.53	−42.36	−100.0	600.0
>13～26 週	25	201.82 ± 622.59	4.31	0.0	2928.0	25	−45.60 ± 64.77	−62.26	−100.0	163.7
>26～52 週	20	180.52 ± 731.31	1.16	0.0	3285.2	20	−58.95 ± 57.27	−73.44	−100.0	154.3
>52～78 週	15	15.96 ± 33.84	2.92	0.0	119.0	15	−61.82 ± 49.61	−62.97	−100.0	90.6
>78～104 週	13	6.78 ± 17.04	0.00	0.0	59.5	13	−82.65 ± 24.41	−100.00	−100.0	−25.0
>104 週	4	0.00 ± 0.00	0.00	0.0	0.0	4	−100.00 ± 0.00	−100.00	−100.0	−100.0
30～50 kg 未満										
ベースライン	34	39.05 ± 55.44	15.82	1.5	214.4	—	—	—	—	—
≤13 週	34	27.16 ± 40.82	7.69	0.0	152.0	34	−31.06 ± 62.56	−40.54	−100.0	158.5
>13～26 週	32	25.15 ± 46.41	7.38	0.0	191.1	32	−42.44 ± 61.66	−62.44	−100.0	149.1
>26～52 週	31	28.10 ± 51.02	2.92	0.0	192.0	31	−51.95 ± 50.38	−65.89	−100.0	44.2
>52～78 週	30	29.85 ± 44.77	2.92	0.0	156.8	30	−38.61 ± 76.01	−57.05	−100.0	208.7
>78～104 週	27	21.05 ± 35.97	2.61	0.0	150.5	27	−49.39 ± 69.62	−72.46	−100.0	229.6
>104 週	7	69.78 ± 140.88	7.72	0.0	385.0	7	−43.79 ± 65.12	−52.26	−100.0	94.3
50 kg 以上										
ベースライン	25	9.96 ± 10.36	5.09	2.2	44.8	—	—	—	—	—
≤13 週	25	4.04 ± 5.12	1.54	0.0	16.6	25	−58.30 ± 57.55	−67.86	−100.0	188.5
>13～26 週	25	5.03 ± 8.50	1.23	0.0	34.2	25	−56.51 ± 74.04	−86.45	−100.0	243.4
>26～52 週	22	5.32 ± 9.85	0.85	0.0	43.5	22	−51.92 ± 84.18	−84.30	−100.0	257.1
>52～78 週	21	4.22 ± 6.36	0.92	0.0	22.0	21	−63.61 ± 39.78	−79.28	−100.0	62.1
>78～104 週	18	5.47 ± 11.22	0.68	0.0	46.8	18	−54.17 ± 69.43	−81.31	−100.0	137.0
>104 週	1	0.00 ± —	0.00	0.0	0.0	1	−100.00 ± —	−100.00	−100.0	−100.0

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

a) 例数は、該当期間中に発作データが得られた被験者数

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 7.1.3、Table 7.2.1

4.1.3.3 全治療期間の 50%及び 75%レスポンダーレート

全治療期間の 50%及び 75%レスポンダーレートを、体重グループ別に表 4.1-26（全集団）、表 4.1-27（日本人集団）及び表 4.1-28（外国人集団）に示した。

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

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

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

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

表 4.1-26 全集団の全治療期間の 50%及び 75%レスポンダーレート：FAS

	全集団	
	50%レスポンダー	75%レスポンダー
	n/N (%)	
合計	70/136 (51.5)	47/136 (34.6)
30 kg 未満	24/54 (44.4)	18/54 (33.3)
30～50 kg 未満	23/45 (51.1)	14/45 (31.1)
50 kg 以上	23/37 (62.2)	15/37 (40.5)

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

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

注 3：50%レスポンダーレート及び 75%レスポンダーレートは、ベースラインに対する全治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率が、それぞれ 50%以上及び 75%以上の被験者の割合とした

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

表 4.1-27　日本人集団の全治療期間の 50%及び 75%レスポンダーレート：FAS

	日本人集団	
	50%レスポンダー	75%レスポンダー
	n/N (%)	
合計	18/46 (39.1)	10/46 (21.7)
30 kg 未満	9/23 (39.1)	7/23 (30.4)
30～50 kg 未満	5/11 (45.5)	1/11 (9.1)
50 kg 以上	4/12 (33.3)	2/12 (16.7)

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

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

注 3：50%レスポンダーレート及び 75%レスポンダーレートは、ベースラインに対する全治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率が、それぞれ 50%以上及び 75%以上の被験者の割合とした

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

表 4.1-28　外国人集団の全治療期間の 50%及び 75%レスポンダーレート：FAS

	外国人集団	
	50%レスポンダー	75%レスポンダー
	n/N (%)	
合計	52/90 (57.8)	37/90 (41.1)
30 kg 未満	15/31 (48.4)	11/31 (35.5)
30～50 kg 未満	18/34 (52.9)	13/34 (38.2)
50 kg 以上	19/25 (76.0)	13/25 (52.0)

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

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

注 3：50%レスポンダーレート及び 75%レスポンダーレートは、ベースラインに対する全治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率が、それぞれ 50%以上及び 75%以上の被験者の割合とした

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

4.1.3.3.1　全治療期間の各期間の 50%及び 75%レスポンダーレート

全治療期間の各期間の 50%及び 75%レスポンダーレートを、体重グループ別に表 4.1-29（全集団）、表 4.1-30（日本人集団）及び表 4.1-31（外国人集団）に示した。

全集団、日本人集団及び外国人集団共に、すべての体重グループの全治療期間の 50%及び 75%レスポンダーレートは、13 週以下から、全治療期間の経過に従って上昇又は維持された。

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

表 4.1-29　全集団における全治療期間の各期間の 50%及び 75%レスポンダーレート：FAS

	全集団	
	50%レスポンダー	75%レスポンダー
	n/N (%)	
合計		
≤13 週	60/136 (44.1)	35/136 (25.7)
>13～26 週	72/127 (56.7)	43/127 (33.9)
>26～52 週	76/117 (65.0)	47/117 (40.2)
>52～78 週	64/106 (60.4)	41/106 (38.7)
>78～104 週	62/95 (65.3)	40/95 (42.1)
>104 週	27/43 (62.8)	18/43 (41.9)
30 kg 未満		
≤13 週	21/54 (38.9)	11/54 (20.4)
>13～26 週	27/47 (57.4)	13/47 (27.7)
>26～52 週	28/42 (66.7)	17/42 (40.5)
>52～78 週	22/35 (62.9)	14/35 (40.0)
>78～104 週	20/32 (62.5)	14/32 (43.8)
>104 週	12/20 (60.0)	10/20 (50.0)
30～50 kg 未満		
≤13 週	18/45 (40.0)	11/45 (24.4)
>13～26 週	24/43 (55.8)	13/43 (30.2)
>26～52 週	27/41 (65.9)	13/41 (31.7)
>52～78 週	21/39 (53.8)	14/39 (35.9)
>78～104 週	24/36 (66.7)	14/36 (38.9)
>104 週	10/15 (66.7)	4/15 (26.7)
50 kg 以上		
≤13 週	21/37 (56.8)	13/37 (35.1)
>13～26 週	21/37 (56.8)	17/37 (45.9)
>26～52 週	21/34 (61.8)	17/34 (50.0)
>52～78 週	21/32 (65.6)	13/32 (40.6)
>78～104 週	18/27 (66.7)	12/27 (44.4)
>104 週	5/8 (62.5)	4/8 (50.0)

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

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

注 3：50%レスポンダーレート及び 75%レスポンダーレートは、ベースラインに対する全治療期間の各期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率が、それぞれ 50%以上及び 75%以上の被験者の割合とした

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

表 4.1-30　日本人集団における全治療期間の各期間の 50%及び 75%レスポンダーレート：FAS

	日本人集団	
	50%レスポンダー	75%レスポンダー
	n/N (%)	
合計		
≤13 週	17/46 (37.0)	8/46 (17.4)
>13～26 週	18/45 (40.0)	8/45 (17.8)
>26～52 週	22/44 (50.0)	11/44 (25.0)
>52～78 週	21/40 (52.5)	11/40 (27.5)
>78～104 週	18/37 (48.6)	9/37 (24.3)
>104 週	18/31 (58.1)	11/31 (35.5)
30 kg 未満		
≤13 週	8/23 (34.8)	5/23 (21.7)
>13～26 週	11/22 (50.0)	5/22 (22.7)
>26～52 週	12/22 (54.5)	7/22 (31.8)
>52～78 週	10/20 (50.0)	7/20 (35.0)
>78～104 週	8/19 (42.1)	6/19 (31.6)
>104 週	8/16 (50.0)	6/16 (37.5)
30～50 kg 未満		
≤13 週	5/11 (45.5)	1/11 (9.1)
>13～26 週	4/11 (36.4)	1/11 (9.1)
>26～52 週	6/10 (60.0)	1/10 (10.0)
>52～78 週	6/9 (66.7)	2/9 (22.2)
>78～104 週	6/9 (66.7)	1/9 (11.1)
>104 週	6/8 (75.0)	2/8 (25.0)
50 kg 以上		
≤13 週	4/12 (33.3)	2/12 (16.7)
>13～26 週	3/12 (25.0)	2/12 (16.7)
>26～52 週	4/12 (33.3)	3/12 (25.0)
>52～78 週	5/11 (45.5)	2/11 (18.2)
>78～104 週	4/9 (44.4)	2/9 (22.2)
>104 週	4/7 (57.1)	3/7 (42.9)

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

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

注 3：50%レスポンダーレート及び 75%レスポンダーレートは、ベースラインに対する全治療期間の各期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率が、それぞれ 50%以上及び 75%以上の被験者の割合とした

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

表 4.1-31　外国人集団における全治療期間の各期間の 50%及び 75%レスポンダーレート：FAS

	外国人集団	
	50%レスポンダー	75%レスポンダー
	n/N (%)	
合計		
≤13 週	43/90 (47.8)	27/90 (30.0)
>13～26 週	54/82 (65.9)	35/82 (42.7)
>26～52 週	54/73 (74.0)	36/73 (49.3)
>52～78 週	43/66 (65.2)	30/66 (45.5)
>78～104 週	44/58 (75.9)	31/58 (53.4)
>104 週	9/12 (75.0)	7/12 (58.3)
30 kg 未満		
≤13 週	13/31 (41.9)	6/31 (19.4)
>13～26 週	16/25 (64.0)	8/25 (32.0)
>26～52 週	16/20 (80.0)	10/20 (50.0)
>52～78 週	12/15 (80.0)	7/15 (46.7)
>78～104 週	12/13 (92.3)	8/13 (61.5)
>104 週	4/4 (100)	4/4 (100)
30～50 kg 未満		
≤13 週	13/34 (38.2)	10/34 (29.4)
>13～26 週	20/32 (62.5)	12/32 (37.5)
>26～52 週	21/31 (67.7)	12/31 (38.7)
>52～78 週	15/30 (50.0)	12/30 (40.0)
>78～104 週	18/27 (66.7)	13/27 (48.1)
>104 週	4/7 (57.1)	2/7 (28.6)
50 kg 以上		
≤13 週	17/25 (68.0)	11/25 (44.0)
>13～26 週	18/25 (72.0)	15/25 (60.0)
>26～52 週	17/22 (77.3)	14/22 (63.6)
>52～78 週	16/21 (76.2)	11/21 (52.4)
>78～104 週	14/18 (77.8)	10/18 (55.6)
>104 週	1/1 (100)	1/1 (100)

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

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

注 3：50%レスポンダーレート及び 75%レスポンダーレートは、ベースラインに対する全治療期間の各期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率が、それぞれ 50%以上及び 75%以上の被験者の割合とした

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

4.1.3.4 発作消失被験者

完了者コホートを、特定の期間以上ラコサミドを投与された被験者集団と定義し、被験者を完了者コホート（26 週、52 週、78 週及び 104 週）別に分類した。

各完了者コホートの発作消失被験者の割合を、体重グループ別に表 4.1-32（全集団）、表 4.1-33（日本人集団）及び表 4.1-34（外国人集団）に示した。

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

日本人集団では、いずれの完了者コホートでも、発作消失被験者はいなかった。

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

表 4.1-32　全集団の発作消失被験者の割合：FAS

		全集団			
		30 kg 未満 N=54	30～50 kg 未満 N=45	50 kg 以上 N=37	合計 N=136
26 週完了者コホート	例数	43	41	35	119
	発作消失被験者、例数 (%)	0	4 (9.8)	2 (5.7)	6 (5.0)
52 週完了者コホート	例数	37	39	32	108
	発作消失被験者、例数 (%)	0	4 (10.3)	2 (6.3)	6 (5.6)
78 週完了者コホート	例数	32	37	27	96
	発作消失被験者、例数 (%)	0	4 (10.8)	2 (7.4)	6 (6.3)
104 週完了者コホート	例数	21	17	10	48
	発作消失被験者、例数 (%)	0	1 (5.9)	0	1 (2.1)

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

注 2：%は、該当する完了者コホートの例数を母数として算出した

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

表 4.1-33　日本人集団の発作消失被験者の割合：FAS

		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
26 週完了者コホート	例数	22	10	12	44
	発作消失被験者、例数 (%)	0	0	0	0
52 週完了者コホート	例数	20	9	11	40
	発作消失被験者、例数 (%)	0	0	0	0
78 週完了者コホート	例数	19	9	9	37
	発作消失被験者、例数 (%)	0	0	0	0
104 週完了者コホート	例数	16	8	8	32
	発作消失被験者、例数 (%)	0	0	0	0

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

注 2：%は、該当する完了者コホートの例数を母数として算出した

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

表 4.1-34　外国人集団の発作消失被験者の割合：FAS

		外国人集団			
		30 kg 未満 N=31	30～50 kg 未満 N=34	50 kg 以上 N=25	合計 N=90
26 週完了者コホート	例数	21	31	23	75
	発作消失被験者、例数 (%)	0	4 (12.9)	2 (8.7)	6 (8.0)
52 週完了者コホート	例数	17	30	21	68
	発作消失被験者、例数 (%)	0	4 (13.3)	2 (9.5)	6 (8.8)
78 週完了者コホート	例数	13	28	18	59
	発作消失被験者、例数 (%)	0	4 (14.3)	2 (11.1)	6 (10.2)
104 週完了者コホート	例数	5	9	2	16
	発作消失被験者、例数 (%)	0	1 (11.1)	0	1 (6.3)

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

注 2：%は、該当する完了者コホートの例数を母数として算出した

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

4.1.4　安全性

4.1.4.1　曝露状況

本治験での治験薬の曝露状況を、体重グループ別に表 4.1-35（全集団）、表 4.1-36（日本人集団）及び表 4.1-37（外国人集団）に示した。

全集団では、第 2 回データカットオフ時点での治験薬を 1 回以上投与された 137 例（100%）に対する総曝露期間は 225.5 患者・年であった。このうち曝露期間が 26 週超の被験者（118 例、86.1%）の総曝露期間は 220.6 患者・年であり、52 週超の被験者（107 例、78.1%）では 213.3 患者・年、78

週超の被験者（95 例、69.3%）では 199.5 患者・年、104 週超の被験者（45 例、32.8%）では 104.9 患者・年であった。

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

日本人集団では、治験薬を 1 回以上投与された 46 例（100%）に対する総曝露期間は 92.4 患者・年であった。このうち曝露期間が 26 週超の被験者（44 例、95.7%）の総曝露期間は 91.9 患者・年であり、52 週超の被験者（40 例、87.0%）では 89.3 患者・年、78 週超の被験者（36 例、78.3%）では 84.5 患者・年、104 週超の被験者（32 例、69.6%）では 77.8 患者・年であった。

日本人集団の体重グループ別では、曝露期間が 26 週超、52 週超、78 週超及び 104 週超の被験者の割合は、30 kg 未満（それぞれ 95.7%、87.0%、82.6%及び 69.6%）、30～50 kg 未満（それぞれ 90.9%、81.8%、72.7%及び 72.7%）及び 50 kg 以上（それぞれ 100%、91.7%、75.0%及び 66.7%）で同程度であった。

外国人集団では、治験薬を 1 回以上投与された 91 例（100%）に対する総曝露期間は 133.1 患者・年であった。このうち曝露期間が 26 週超の被験者（74 例、81.3%）の総曝露期間は 128.7 患者・年であり、52 週超の被験者（67 例、73.6%）では 124.0 患者・年、78 週超の被験者（59 例、64.8%）では 115.0 患者・年、104 週超の被験者（13 例、14.3%）では 27.1 患者・年であった。

外国人集団の体重グループ別では、曝露期間が 26 週超、52 週超及び 78 週超の被験者の割合は、30 kg 未満（それぞれ 62.5%、50.0%及び 40.6%）が、30～50 kg 未満（それぞれ 91.2%、88.2%及び 82.4%）及び 50 kg 以上（それぞれ 92.0%、84.0%及び 72.0%）に比べて低かった。曝露期間が 104 週超の被験者の割合は、30～50 kg 未満（20.6%）が、30 kg 未満（12.5%）及び 50 kg 以上（8.0%）に比べて高かった。

表 4.1-35　全集団の治験薬の曝露状況：SS

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

注：患者・年は、総曝露期間（日）を 365.25 で除した値と定義した

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

表 4.1-36　日本人集団の治験薬の曝露状況：SS

曝露期間	日本人集団 N=46							
	30 kg 未満		30～50 kg 未満		50 kg 以上		合計	
	例数 (%)	患者・年	例数 (%)	患者・年	例数 (%)	患者・年	例数 (%)	患者・年
>0 週	23 (100)	47.2	11 (100)	21.9	12 (100)	23.3	46 (100)	92.4
>26 週	22 (95.7)	47.0	10 (90.9)	21.6	12 (100)	23.3	44 (95.7)	91.9
>52 週	20 (87.0)	45.6	9 (81.8)	21.0	11 (91.7)	22.8	40 (87.0)	89.3
>78 週	19 (82.6)	44.3	8 (72.7)	19.5	9 (75.0)	20.7	36 (78.3)	84.5
>104 週	16 (69.6)	39.4	8 (72.7)	19.5	8 (66.7)	19.0	32 (69.6)	77.8

注：患者・年は、総曝露期間（日）を 365.25 で除した値と定義した

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

表 4.1-37　外国人集団の治験薬の曝露状況：SS

曝露期間	外国人集団 N=91							
	30 kg 未満		30～50 kg 未満		50 kg 以上		合計	
	例数 (%)	患者・年	例数 (%)	患者・年	例数 (%)	患者・年	例数 (%)	患者・年
>0 週	32 (100)	34.9	34 (100)	58.3	25 (100)	39.9	91 (100)	133.1
>26 週	20 (62.5)	31.8	31 (91.2)	57.7	23 (92.0)	39.3	74 (81.3)	128.7
>52 週	16 (50.0)	28.9	30 (88.2)	56.9	21 (84.0)	38.2	67 (73.6)	124.0
>78 週	13 (40.6)	25.4	28 (82.4)	54.7	18 (72.0)	34.9	59 (64.8)	115.0
>104 週	4 (12.5)	8.1	7 (20.6)	14.7	2 (8.0)	4.2	13 (14.3)	27.1

注：患者・年は、総曝露期間（日）を 365.25 で除した値と定義した

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

本治験での治験薬の曝露期間、最高投与量及び最頻投与量を、体重グループ別に表 4.1-38（全集団）、表 4.1-39（日本人集団）及び表 4.1-40（外国人集団）に示した。

全集団では、第 2 回データカットオフ時点での曝露期間の平均値は 601.1 日であった。体重グループ別では、30～50 kg 未満で最も曝露期間が長く（651.0 日）、次いで 50 kg 以上（624.4 日）及び 30 kg 未満（544.6 日）であった。最高投与量（全治療期間で最も高い 1 日投与量）の平均値は 9.6 mg/kg/日であった。体重グループ別では、30 kg 未満と 30～50 kg 未満の最高投与量の平均値は同程度であり（それぞれ 10.0 及び 10.7 mg/kg/日）、50 kg 以上（7.7 mg/kg/日）に比べてわずかに高かった。最高投与量が 12 mg/kg/日超の被験者は 11 例（すべて外国人集団）であり、体重グループ別では 30 kg 未満で 2 例、30～50 kg 未満で 9 例であった。このうち 5 例が 12 mg/kg/日超を投与中に有害事象を発現し（1 例で嘔吐、偶発的過量投与及び心電図異常、1 例で食欲減退及び嗜眠、1 例で振戦、1 例で食欲減退、及び 1 例で眼振）、治験薬との因果関係は「関連あり」又は「どちらともいえない」と評価された。

最頻投与量（全治療期間に最も回数が多く投与された 1 日投与量）の平均値は 8.3 mg/kg/日であった。体重グループ別では、30 kg 未満と 30～50 kg 未満の最頻投与量の平均値は同程度であり（それぞれ 8.8 及び 9.0 mg/kg/日）、50 kg 以上（6.8 mg/kg/日）に比べてわずかに高かった。

日本人集団では、曝露期間の平均値は 733.3 日であった。体重グループ別では、30 kg 未満で最も曝露期間が長く（748.8 日）、次いで 30～50 kg 未満（726.0 日）及び 50 kg 以上（710.5 日）であった。最高投与量の平均値は 9.8 mg/kg/日であった。体重グループ別では、30 kg 未満と 30～50 kg 未満の最高投与量の平均値は同程度であり（それぞれ 10.3 及び 10.5 mg/kg/日）、50 kg 以上（8.1 mg/kg/日）に比べてわずかに高かった。最頻投与量の平均値は 8.3 mg/kg/日であった。体重グループ別では、30 kg 未満と 30～50 kg 未満の最頻投与量の平均値は同程度であり（それぞれ 9.1 及び 8.6 mg/kg/日）、50 kg 以上（6.5 mg/kg/日）に比べてわずかに高かった。

外国人集団では、曝露期間の平均値は 534.2 日であった。体重グループ別では、30～50 kg 未満で最も曝露期間が長く（626.8 日）、次いで 50 kg 以上（583.0 日）及び 30 kg 未満（397.8 日）であった。最高投与量の平均値は 9.5 mg/kg/日であった。体重グループ別では、30 kg 未満と 30～50 kg 未満の最高投与量の平均値は同程度であり（それぞれ 9.7 及び 10.7 mg/kg/日）、50 kg 以上（7.5 mg/kg/日）に比べてわずかに高かった。最頻投与量の平均値は 8.3 mg/kg/日であった。体重グループ別では、30 kg 未満と 30～50 kg 未満の最頻投与量の平均値は同程度であり（それぞれ 8.5 及び 9.2 mg/kg/日）、50 kg 以上（7.0 mg/kg/日）に比べてわずかに高かった。

外国の治験実施医療機関では、ラコサミドの投与期間を最長約 2 年間としたが、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とした。このため、日本人集団及びその体重グループ別の曝露期間の平均値は、外国人集団に比べておおむね長かった。最高投与量及び最頻投与量の平均値は、各集団及び各体重グループでおおむね同程度であった。

表 4.1-38　全集団の治験薬の曝露期間、最高投与量及び最頻投与量：SS

	全集団			
	30 kg 未満 N=55	30～50 kg 未満 N=45	50 kg 以上 N=37	合計 N=137
曝露期間 (日)				
平均値 ± 標準偏差	544.6 ± 326.7	651.0 ± 232.8	624.4 ± 235.2	601.1 ± 277.2
中央値	685.0	706.0	702.0	702.0
最小値 – 最大値	1 – 1001	42 – 990	92 – 951	1 – 1001
最高投与量 (mg/kg/日)				
平均値 ± 標準偏差	10.0 ± 2.6	10.7 ± 2.4	7.7 ± 2.2	9.6 ± 2.7
中央値	10.3	11.1	8.4	10.0
最小値 – 最大値	2 – 16	4 – 17	3 – 11	2 – 17
最頻投与量 (mg/kg/日)				
平均値 ± 標準偏差	8.8 ± 3.0	9.0 ± 2.6	6.8 ± 2.2	8.3 ± 2.8
中央値	8.7	9.2	7.1	8.2
最小値 – 最大値	2 – 16	3 – 17	2 – 11	2 – 17

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

表 4.1-39　日本人集団の治験薬の曝露期間、最高投与量及び最頻投与量：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
曝露期間 (日)				
平均値 ± 標準偏差	748.8 ± 264.1	726.0 ± 303.4	710.5 ± 254.0	733.3 ± 265.7
中央値	834.0	853.0	812.5	841.0
最小値 – 最大値	70 – 1001	98 – 990	207 – 951	70 – 1001
最高投与量 (mg/kg/日)				
平均値 ± 標準偏差	10.3 ± 2.1	10.5 ± 1.8	8.1 ± 2.1	9.8 ± 2.2
中央値	11.5	11.1	8.7	10.3
最小値 – 最大値	6 – 12	7 – 12	3 – 11	3 – 12
最頻投与量 (mg/kg/日)				
平均値 ± 標準偏差	9.1 ± 2.6	8.6 ± 2.3	6.5 ± 2.2	8.3 ± 2.6
中央値	9.8	9.0	7.2	8.0
最小値 – 最大値	4 – 12	4 – 11	2 – 9	2 – 12

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

表 4.1-40　外国人集団の治験薬の曝露期間、最高投与量及び最頻投与量：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
曝露期間 (日)				
平均値 ± 標準偏差	397.8 ± 288.5	626.8 ± 204.7	583.0 ± 218.8	534.2 ± 259.5
中央値	367.0	703.0	700.0	699.0
最小値 – 最大値	1 – 771	42 – 835	92 – 798	1 – 835
最高投与量 (mg/kg/日)				
平均値 ± 標準偏差	9.7 ± 2.9	10.7 ± 2.6	7.5 ± 2.3	9.5 ± 2.9
中央値	10.0	11.1	7.3	10.0
最小値 – 最大値	2 – 16	4 – 17	3 – 11	2 – 17
最頻投与量 (mg/kg/日)				
平均値 ± 標準偏差	8.5 ± 3.3	9.2 ± 2.7	7.0 ± 2.2	8.3 ± 2.9
中央値	8.4	9.6	7.1	8.5
最小値 – 最大値	2 – 16	3 – 17	3 – 11	2 – 17

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

前述の最頻投与量の平均値は、連続変数としての結果であるため、解釈には注意が必要である。そこで、より正確な最頻投与量を反映するために、カテゴリー変数としての最頻投与量の結果を体重グループ別に表 4.1-41（全集団）、表 4.1-42（日本人集団）及び表 4.1-43（外国人集団）に示した。

全集団では、最頻投与量が 6～8 mg/kg/日未満、8～10 mg/kg/日未満及び 10～12 mg/kg/日未満の被験者の割合は同程度であった（19.7%～28.5%）。最頻投与量別の被験者の割合は、体重グループ間でばらつきが認められた。

最頻投与量別の被験者の割合は日本人集団と外国人集団で同程度であった。

表 4.1-41　全集団の最頻投与量別の治験薬の曝露状況：SS

最頻投与量	全集団 N=137							
	30 kg 未満		30～50 kg 未満		50 kg 以上		合計	
	例数 (%)	患者・年	例数 (%)	患者・年	例数 (%)	患者・年	例数 (%)	患者・年
<4 mg/kg/日	3 (5.5)	0.1	1 (2.2)	2.3	6 (16.2)	8.6	10 (7.3)	11.0
4～<6 mg/kg/日	5 (9.1)	8.7	3 (6.7)	2.8	8 (21.6)	11.7	16 (11.7)	23.2
6～<8 mg/kg/日	7 (12.7)	10.3	9 (20.0)	16.3	12 (32.4)	21.7	28 (20.4)	48.2
8～<10 mg/kg/日	18 (32.7)	30.4	12 (26.7)	22.3	9 (24.3)	18.2	39 (28.5)	70.9
10～<12 mg/kg/日	10 (18.2)	19.0	15 (33.3)	29.4	2 (5.4)	3.0	27 (19.7)	51.5
≥12 mg/kg/日	12 (21.8)	13.5	5 (11.1)	7.1	0	—	17 (12.4)	20.6

注：患者・年は、総曝露期間（日）を 365.25 で除した値と定義した

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 10.3

表 4.1-42　日本人集団の最頻投与量別の治験薬の曝露状況：SS

最頻投与量	日本人集団 N=46							
	30 kg 未満		30～50 kg 未満		50 kg 以上		合計	
	例数 (%)	患者・年	例数 (%)	患者・年	例数 (%)	患者・年	例数 (%)	患者・年
<4 mg/kg/日	0	—	0	—	3 (25.0)	5.2	3 (6.5)	5.2
4～<6 mg/kg/日	2 (8.7)	3.5	2 (18.2)	2.7	0	—	4 (8.7)	6.2
6～<8 mg/kg/日	2 (8.7)	3.7	1 (9.1)	2.3	7 (58.3)	13.4	10 (21.7)	19.4
8～<10 mg/kg/日	10 (43.5)	21.1	3 (27.3)	5.5	2 (16.7)	4.8	15 (32.6)	31.4
10～<12 mg/kg/日	4 (17.4)	10.0	5 (45.5)	11.3	0	—	9 (19.6)	21.3
≥12 mg/kg/日	5 (21.7)	8.8	0	—	0	—	5 (10.9)	8.8

注：患者・年は、総曝露期間（日）を 365.25 で除した値と定義した

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 10.3

表 4.1-43　外国人集団の最頻投与量別の治験薬の曝露状況：SS

最頻投与量	外国人集団 N=91							
	30 kg 未満		30～50 kg 未満		50 kg 以上		合計	
	例数 (%)	患者・年	例数 (%)	患者・年	例数 (%)	患者・年	例数 (%)	患者・年
<4 mg/kg/日	3 (9.4)	0.1	1 (2.9)	2.3	3 (12.0)	3.4	7 (7.7)	5.8
4～<6 mg/kg/日	3 (9.4)	5.2	1 (2.9)	0.1	8 (32.0)	11.7	12 (13.2)	17.0
6～<8 mg/kg/日	5 (15.6)	6.6	8 (23.5)	13.9	5 (20.0)	8.3	18 (19.8)	28.8
8～<10 mg/kg/日	8 (25.0)	9.3	9 (26.5)	16.8	7 (28.0)	13.4	24 (26.4)	39.5
10～<12 mg/kg/日	6 (18.8)	9.0	10 (29.4)	18.2	2 (8.0)	3.0	18 (19.8)	30.2
≥12 mg/kg/日	7 (21.9)	4.7	5 (14.7)	7.1	0	—	12 (13.2)	11.8

注：患者・年は、総曝露期間（日）を 365.25 で除した値と定義した

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 10.3

4.1.4.2　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）」、「おそらく関連なし（Unlikely related）」、「どちらともいえない（Possibly related）」、「関連あり（Related）」の 4 段階で評価した。このうち、「どちらともいえない」、「関連あり」の有害事象を「治験薬との因果関係が否定できない有害事象」として取り扱った。

すべての有害事象の発現例数については、M 2.7.4.7 項を参照。

4.1.4.2.1　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、体重グループ別に表 4.1-44（全集団）、表 4.1-45（日本人集団）及び表 4.1-46（外国人集団）に示した。

全集団では、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 137 例中 135 例（98.5%）であり、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 77 例（56.2%）に認められた。高度の有害事象は 16 例（11.7%）に認められた。重篤な有害事象は 33 例（24.1%）に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象は 8 例（5.8%）に認められた。第 2 回データカットオフ時点で、死亡は認められなかった。

なお、本第 2 回中間報告書の対象外の被験者ではあるが、第 2 回データカットオフ時点で、SP0966 試験[注 1)]から移行した全般発作を有する被験者 1 例に死亡が報告された。死因は不明であり、本事象と治験薬との因果関係は否定された。

全集団の体重グループ別では、治験薬投与開始後の有害事象の発現率は、30 kg 未満で 100%、30～50 kg 未満で 95.6%、50 kg 以上で 100%であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、30 kg 未満で 49.1%（27 例）、30～50 kg 未満で 64.4%（29 例）及び 50 kg 以上で 56.8%（21 例）であり、体重グループ間でばらつきが認められた。高度の有害事象の発現率は、30～50 kg 未満［24.4%（11 例）］が 30 kg 未満及び 50 kg 以上［それぞれ 3.6%（2 例）及び 8.1%（3 例）］に

注1)全般てんかん又は他のてんかん症候群と診断された生後1ヵ月以上18歳未満の小児患者に併用療法としてラコサミドを投与したときの安全性、忍容性、及び有効性を評価した探索的試験

比べて高かった。重篤な有害事象の発現率は、30～50 kg 未満及び 50 kg 以上［それぞれ 28.9%（13 例）及び 24.3%（9 例）］が 30 kg 未満［20.0%（11 例）］に比べて高かった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、各体重グループで同程度であった（5.4%～6.7%）。

日本人集団では､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 46 例中 46 例（100%）であり、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 25 例（54.3%）に認められた。重篤な有害事象は 9 例（19.6%）に認められた。高度の有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

日本人集団の体重グループ別では、治験薬投与開始後の有害事象の発現率は、いずれの体重グループでも 100%であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、30 kg 未満で 56.5%（13 例）、30～50 kg 未満で 63.6%（7 例）及び 50 kg 以上で 41.7%（5 例）であり、体重グループ間でばらつきが認められた。重篤な有害事象の発現率は、50 kg 以上［33.3%（4 例）］が 30 kg 未満及び 30～50 kg 未満［それぞれ 17.4%（4 例）及び 9.1%（1 例）］に比べて高かった。

外国人集団では、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 91 例中 89 例（97.8%）であり、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 52 例（57.1%）に認められた。高度の有害事象は 16 例（17.6%）に認められた。重篤な有害事象は 24 例（26.4%）に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象は 8 例（8.8%）に認められた。

外国人集団の体重グループ別では､治験薬投与開始後の有害事象の発現率は､30 kg 未満で 100%、30～50 kg 未満で 94.1%及び 50 kg 以上で 100%であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、30～50 kg 未満及び 50 kg 以上［それぞれ 64.7%（22 例）及び 64.0%（16 例）］が 30 kg 未満［43.8%（14 例）］に比べて高かった。高度の有害事象の発現率は、30～50 kg 未満［32.4%（11 例）］が 30 kg 未満及び 50 kg 以上［それぞれ 6.3%（2 例）及び 12.0%（3 例）］に比べて高かった。重篤な有害事象の発現率は、30～50 kg 未満［35.3%（12 例）］が 30 kg 未満及び 50 kg 以上［それぞれ 21.9%（7 例）及び 20.0%（5 例）］に比べて高かった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、各体重グループで同程度であった（8.0%～9.4%）。

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、日本人集団では外国人集団に比べて低かった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、日本人集団と外国人集団で同程度であった。

表 4.1-44　全集団の有害事象発現例数の概要（治験薬投与開始後）：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 (%)			
有害事象	55 (100)	43 (95.6)	37 (100)	135 (98.5)
因果関係が否定できない有害事象	27 (49.1)	29 (64.4)	21 (56.8)	77 (56.2)
高度の有害事象	2 (3.6)	11 (24.4)	3 (8.1)	16 (11.7)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	11 (20.0)	13 (28.9)	9 (24.3)	33 (24.1)
治験薬の投与中止に至った有害事象	3 (5.5)	3 (6.7)	2 (5.4)	8 (5.8)

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

表 4.1-45　日本人集団の有害事象発現例数の概要（治験薬投与開始後）：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 (%)			
有害事象	23 (100)	11 (100)	12 (100)	46 (100)
因果関係が否定できない有害事象	13 (56.5)	7 (63.6)	5 (41.7)	25 (54.3)
高度の有害事象	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	4 (17.4)	1 (9.1)	4 (33.3)	9 (19.6)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	0

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

表 4.1-46　外国人集団の有害事象発現例数の概要（治験薬投与開始後）：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 (%)			
有害事象	32 (100)	32 (94.1)	25 (100)	89 (97.8)
因果関係が否定できない有害事象	14 (43.8)	22 (64.7)	16 (64.0)	52 (57.1)
高度の有害事象	2 (6.3)	11 (32.4)	3 (12.0)	16 (17.6)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	7 (21.9)	12 (35.3)	5 (20.0)	24 (26.4)
治験薬の投与中止に至った有害事象	3 (9.4)	3 (8.8)	2 (8.0)	8 (8.8)

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

4.1.4.2.2　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、全集団で5%以上発現した有害事象を、体重グループ別に表 4.1-47 に示した。また、全集団で 5%以上発現した有害事象について日本人集団及び外国人集団の集計を、体重グループ別にそれぞれ表 4.1-48 及び表 4.1-49 に示した。

全集団では、本治験の治験薬投与開始後に、有害事象が 135 例（98.5%）に認められた。最も多く認められた器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」であり、次いで「神経系障害」及び「胃腸障害」であった。最も多く認められた有害事象は、鼻咽頭炎（54 例、39.4%）であり、次いで浮動性めまい（39 例、28.5%）、傾眠（33 例、24.1%）、嘔吐（29 例、21.2%）及び発熱（28 例、20.4%）であった。

日本人集団では、本治験の治験薬投与開始後に、有害事象が 46 例（100%）に認められた。最も多く認められた器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」であり、次いで「神経系障害」及び「胃腸障害」であった。最も多く認められた有害事象は、鼻咽頭炎（31 例、67.4%）であり、次いで傾眠（21 例、45.7%）、インフルエンザ（12 例、26.1%）並びに浮動性めまい及び湿疹（各 10 例、21.7%）であった。

外国人集団では、本治験の治験薬投与開始後に、有害事象が 89 例（97.8%）に認められた。最も多く認められた器官別大分類は、「神経系障害」であり、次いで「感染症および寄生虫症」及び「胃

腸障害」であった。最も多く認められた有害事象は、浮動性めまい（29 例、31.9%）であり、次いで嘔吐（25 例、27.5%）、鼻咽頭炎（23 例、25.3%）及び発熱（19 例、20.9%）であった。

治験薬投与開始後に多く認められた有害事象は、以下の有害事象を除き日本人集団と外国人集団でおおむね同様であった。

- 「胃腸障害」の発現率は、日本人集団（50.0%）と外国人集団（50.5%）で同程度であった
  - しかし、嘔吐及び下痢の発現率は、日本人集団（それぞれ 8.7%及び 4.3%）では外国人集団（それぞれ 27.5%及び 15.4%）に比べて低かった
- 「一般・全身障害および投与部位の状態」の発現率は、日本人集団（19.6%）では外国人集団（41.8%）に比べて低かった
  - 疲労の発現率は、日本人集団（0%）では外国人集団（14.3%）に比べて低かった
- 「感染症および寄生虫症」の発現率は、日本人集団（84.8%）では外国人集団（60.4%）に比べて高かった
  - 鼻咽頭炎及びインフルエンザの発現率は、日本人集団（それぞれ 67.4%及び 26.1%）では外国人集団（それぞれ 25.3%及び 5.5%）に比べて高かった
- 「神経系障害」の発現率は、日本人集団（65.2%）と外国人集団（65.9%）で同程度であった
  - しかし、痙攣、頭痛及び浮動性めまいの発現率は、日本人集団（それぞれ 0%、8.7%及び 21.7%）では外国人集団（それぞれ 18.7%、19.8%及び 31.9%）に比べて低く、傾眠の発現率は、日本人集団（45.7%）では外国人集団（13.2%）に比べて高かった
- 「精神障害」の発現率は、日本人集団（13.0%）では外国人集団（26.4%）に比べて低かった
- 「皮膚および皮下組織障害」の発現率は、日本人集団（41.3%）では外国人集団（23.1%）に比べて高かった
  - 湿疹の発現率は、日本人集団（21.7%）では外国人集団（2.2%）に比べて高かった

全集団の体重グループ別では、治験薬投与開始後の有害事象の発現率は 30 kg 未満で 100%（55 例）、30～50 kg 未満で 95.6%（43 例）及び 50 kg 以上で 100%（37 例）であり、同程度であった。

以下のとおり、多く認められた有害事象は、体重グループ間でばらつきが認められた。

- 30 kg 未満で最も発現率の高い有害事象は、鼻咽頭炎［52.7%（29 例）］であり、30～50 kg 未満及び 50 kg 以上（それぞれ 33.3%及び 27.0%）に比べて高かった。同様に、30 kg 未満の発熱の発現率は 30.9%であり、30～50 kg 未満及び 50 kg 以上（それぞれ 13.3%及び 13.5%）に比べて高かった。また、30 kg 未満の浮動性めまいの発現率は 18.2%であり、30～50 kg 未満及び 50 kg 以上（それぞれ 33.3%及び 37.8%）に比べて低かった
- 30～50 kg 未満で最も発現率の高い有害事象は、鼻咽頭炎及び浮動性めまい［各 33.3%（15 例）］であった。30～50 kg 未満の胃腸炎の発現率は 24.4%であり、30 kg 未満及び 50 kg 以上（それぞれ 9.1%及び 0%）に比べて高かった
- 50 kg 以上で最も発現率の高い有害事象は、浮動性めまい［37.8%（14 例）］であった。50 kg 以上の傾眠の発現率は 10.8%であり、30 kg 未満及び 30～50 kg 未満（それぞれ 30.9%及び 26.7%）

に比べて低かった。同様に、50 kg 以上の嘔吐の発現率は 10.8%であり、30 kg 未満及び 30～50 kg 未満（それぞれ 21.8%及び 28.9%）に比べて低かった

日本人集団の体重グループ別では、治験薬投与開始後の有害事象の発現率は、いずれの体重グループでも 100%であった。いずれの体重グループでも、最も発現率の高い有害事象は、鼻咽頭炎であり［30 kg 未満で 78.3%（18 例）、30～50 kg 未満で 72.7%（8 例）及び 50 kg 以上で 41.7%（5 例）］、次いで 30 kg 未満及び 30～50 kg 未満では傾眠（それぞれ 52.2%及び 54.5%）、50 kg 以上ではインフルエンザ及び浮動性めまい（各 33.3%）であった。日本人集団では有害事象を発現した被験者数が少ないことから、体重グループ別の有害事象の解釈には注意が必要である。

外国人集団の体重グループ別では、治験薬投与開始後の有害事象の発現率は 30 kg 未満で 100%（32 例）、30～50 kg 未満で 94.1%（32 例）及び 50 kg 以上で 100%（25 例）であり、同程度であった。

以下のとおり、多く認められた有害事象は、体重グループ間でばらつきが認められた。

- 30 kg 未満で最も発現率の高い有害事象は、鼻咽頭炎［34.4%（11 例）］であった。30 kg 未満の浮動性めまいの発現率は 25.0%であり、30～50 kg 未満及び 50 kg 以上（それぞれ 32.4%及び 40.0%）に比べて低かった。同様に、30 kg 未満の頭痛の発現率は 9.4%であり、30～50 kg 未満及び 50 kg 以上（それぞれ 23.5%及び 28.0%）に比べて低かった
- 30～50 kg 未満で最も発現率の高い有害事象は、嘔吐及び浮動性めまい［各 32.4%（11 例）］であった。30～50 kg 未満の胃腸炎の発現率は 23.5%であり、30 kg 未満及び 50 kg 以上（それぞれ 3.1%及び 0%）に比べて高かった
- 50 kg 以上で最も発現率の高い有害事象は、浮動性めまい［40.0%（10 例）］であった。50 kg 以上の傾眠の発現率は 4.0%であり、30 kg 未満及び 30～50 kg 未満（それぞれ 15.6%及び 17.6%）に比べて低かった。同様に、50 kg 以上の嘔吐の発現率は 16.0%であり、30 kg 未満及び 30～50 kg 未満（それぞれ 31.3%及び 32.4%）に比べて低かった

表 4.1-47　全集団で発現率 5%以上の有害事象（治験薬投与開始後）：SS

器官別大分類 基本語	全集団			
	30 kg 未満 N=55	30～50 kg 未満 N=45	50 kg 以上 N=37	合計 N=137
	例数 (%)			
すべての有害事象	55 (100)	43 (95.6)	37 (100)	135 (98.5)
眼障害	9 (16.4)	10 (22.2)	10 (27.0)	29 (21.2)
複視	2 (3.6)	5 (11.1)	2 (5.4)	9 (6.6)
アレルギー性結膜炎	4 (7.3)	1 (2.2)	2 (5.4)	7 (5.1)
霧視	2 (3.6)	3 (6.7)	2 (5.4)	7 (5.1)

事象名：MedDRA ver. 16.1

注：全集団の合計で発現率 5%以上の有害事象を示した

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 11.2.1.1

表 4.1-47　全集団で発現率 5%以上の有害事象（治験薬投与開始後）：SS（続き）

器官別大分類 基本語	全集団			
	30 kg 未満 N=55	30～50 kg 未満 N=45	50 kg 以上 N=37	合計 N=137
	例数 (%)			
胃腸障害	25 (45.5)	29 (64.4)	15 (40.5)	69 (50.4)
嘔吐	12 (21.8)	13 (28.9)	4 (10.8)	29 (21.2)
下痢	3 (5.5)	8 (17.8)	5 (13.5)	16 (11.7)
上腹部痛	4 (7.3)	6 (13.3)	4 (10.8)	14 (10.2)
悪心	4 (7.3)	6 (13.3)	3 (8.1)	13 (9.5)
便秘	3 (5.5)	5 (11.1)	4 (10.8)	12 (8.8)
腹痛	6 (10.9)	4 (8.9)	1 (2.7)	11 (8.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	22 (40.0)	12 (26.7)	13 (35.1)	47 (34.3)
発熱	17 (30.9)	6 (13.3)	5 (13.5)	28 (20.4)
疲労	3 (5.5)	6 (13.3)	4 (10.8)	13 (9.5)
感染症および寄生虫症	41 (74.5)	30 (66.7)	23 (62.2)	94 (68.6)
鼻咽頭炎	29 (52.7)	15 (33.3)	10 (27.0)	54 (39.4)
インフルエンザ	6 (10.9)	5 (11.1)	6 (16.2)	17 (12.4)
胃腸炎	5 (9.1)	11 (24.4)	0	16 (11.7)
咽頭炎	7 (12.7)	5 (11.1)	3 (8.1)	15 (10.9)
上気道感染	6 (10.9)	2 (4.4)	5 (13.5)	13 (9.5)
ウイルス感染	7 (12.7)	2 (4.4)	0	9 (6.6)
ウイルス性胃腸炎	4 (7.3)	3 (6.7)	1 (2.7)	8 (5.8)
気管支炎	3 (5.5)	2 (4.4)	2 (5.4)	7 (5.1)
副鼻腔炎	3 (5.5)	3 (6.7)	1 (2.7)	7 (5.1)
傷害、中毒および処置合併症	17 (30.9)	14 (31.1)	13 (35.1)	44 (32.1)
挫傷	4 (7.3)	4 (8.9)	5 (13.5)	13 (9.5)
裂傷	3 (5.5)	2 (4.4)	2 (5.4)	7 (5.1)
代謝および栄養障害	11 (20.0)	11 (24.4)	6 (16.2)	28 (20.4)
食欲減退	8 (14.5)	6 (13.3)	1 (2.7)	15 (10.9)
脱水	4 (7.3)	1 (2.2)	2 (5.4)	7 (5.1)
神経系障害	32 (58.2)	33 (73.3)	25 (67.6)	90 (65.7)
浮動性めまい	10 (18.2)	15 (33.3)	14 (37.8)	39 (28.5)
傾眠	17 (30.9)	12 (26.7)	4 (10.8)	33 (24.1)
頭痛	5 (9.1)	10 (22.2)	7 (18.9)	22 (16.1)
痙攣	7 (12.7)	5 (11.1)	5 (13.5)	17 (12.4)
振戦	5 (9.1)	4 (8.9)	3 (8.1)	12 (8.8)
嗜眠	3 (5.5)	4 (8.9)	1 (2.7)	8 (5.8)
眼振	1 (1.8)	4 (8.9)	2 (5.4)	7 (5.1)

事象名：MedDRA ver. 16.1

注：全集団の合計で発現率 5%以上の有害事象を示した

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 11.2.1.1

表 4.1-47　全集団で発現率 5%以上の有害事象（治験薬投与開始後）：SS（続き）

器官別大分類 基本語	全集団			
	30 kg 未満 N=55	30～50 kg 未満 N=45	50 kg 以上 N=37	合計 N=137
	例数 (%)			
精神障害	12 (21.8)	12 (26.7)	6 (16.2)	30 (21.9)
異常行動	3 (5.5)	1 (2.2)	3 (8.1)	7 (5.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (29.1)	14 (31.1)	9 (24.3)	39 (28.5)
咳嗽	4 (7.3)	5 (11.1)	3 (8.1)	12 (8.8)
口腔咽頭痛	2 (3.6)	3 (6.7)	2 (5.4)	7 (5.1)
皮膚および皮下組織障害	20 (36.4)	9 (20.0)	11 (29.7)	40 (29.2)
湿疹	6 (10.9)	4 (8.9)	2 (5.4)	12 (8.8)
発疹	2 (3.6)	2 (4.4)	5 (13.5)	9 (6.6)

事象名：MedDRA ver. 16.1

注：全集団の合計で発現率 5%以上の有害事象を示した

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 11.2.1.1

表 4.1-48　全集団で発現率 5%以上の有害事象における日本人集団の集計（治験薬投与開始後）：SS

器官別大分類 基本語	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 (%)			
すべての有害事象	23 (100)	11 (100)	12 (100)	46 (100)
眼障害	4 (17.4)	0	3 (25.0)	7 (15.2)
複視	0	0	1 (8.3)	1 (2.2)
アレルギー性結膜炎	3 (13.0)	0	2 (16.7)	5 (10.9)
霧視	0	0	0	0
胃腸障害	11 (47.8)	8 (72.7)	4 (33.3)	23 (50.0)
嘔吐	2 (8.7)	2 (18.2)	0	4 (8.7)
下痢	0	2 (18.2)	0	2 (4.3)
上腹部痛	1 (4.3)	0	1 (8.3)	2 (4.3)
悪心	0	1 (9.1)	1 (8.3)	2 (4.3)
便秘	2 (8.7)	1 (9.1)	2 (16.7)	5 (10.9)
腹痛	2 (8.7)	1 (9.1)	0	3 (6.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (39.1)	0	0	9 (19.6)
発熱	9 (39.1)	0	0	9 (19.6)
疲労	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	21 (91.3)	9 (81.8)	9 (75.0)	39 (84.8)
鼻咽頭炎	18 (78.3)	8 (72.7)	5 (41.7)	31 (67.4)

事象名：MedDRA ver. 16.1

注：全集団の合計で発現率 5%以上の有害事象を日本人集団で集計した

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 11.2.1.1

表 4.1-48　全集団で発現率 5%以上の有害事象における日本人集団の集計
（治験薬投与開始後）：SS（続き）

器官別大分類 基本語	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 (%)			
感染症および寄生虫症 (続き)				
インフルエンザ	6 (26.1)	2 (18.2)	4 (33.3)	12 (26.1)
胃腸炎	4 (17.4)	3 (27.3)	0	7 (15.2)
咽頭炎	5 (21.7)	2 (18.2)	1 (8.3)	8 (17.4)
上気道感染	3 (13.0)	0	0	3 (6.5)
ウイルス感染	1 (4.3)	0	0	1 (2.2)
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0
気管支炎	0	1 (9.1)	0	1 (2.2)
副鼻腔炎	2 (8.7)	1 (9.1)	0	3 (6.5)
傷害、中毒および処置合併症	10 (43.5)	2 (18.2)	5 (41.7)	17 (37.0)
挫傷	3 (13.0)	1 (9.1)	3 (25.0)	7 (15.2)
裂傷	2 (8.7)	0	0	2 (4.3)
代謝および栄養障害	3 (13.0)	2 (18.2)	3 (25.0)	8 (17.4)
食欲減退	3 (13.0)	1 (9.1)	0	4 (8.7)
脱水	1 (4.3)	0	1 (8.3)	2 (4.3)
神経系障害	14 (60.9)	11 (100)	5 (41.7)	30 (65.2)
浮動性めまい	2 (8.7)	4 (36.4)	4 (33.3)	10 (21.7)
傾眠	12 (52.2)	6 (54.5)	3 (25.0)	21 (45.7)
頭痛	2 (8.7)	2 (18.2)	0	4 (8.7)
痙攣	0	0	0	0
振戦	0	1 (9.1)	0	1 (2.2)
嗜眠	0	0	0	0
眼振	0	1 (9.1)	0	1 (2.2)
精神障害	3 (13.0)	1 (9.1)	2 (16.7)	6 (13.0)
異常行動	1 (4.3)	0	1 (8.3)	2 (4.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (39.1)	2 (18.2)	3 (25.0)	14 (30.4)
咳嗽	0	0	1 (8.3)	1 (2.2)
口腔咽頭痛	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	12 (52.2)	3 (27.3)	4 (33.3)	19 (41.3)
湿疹	5 (21.7)	3 (27.3)	2 (16.7)	10 (21.7)
発疹	0	1 (9.1)	2 (16.7)	3 (6.5)

事象名：MedDRA ver. 16.1

注：全集団の合計で発現率 5%以上の有害事象を日本人集団で集計した

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 11.2.1.1

表 4.1-49　全集団で発現率 5%以上の有害事象における外国人集団の集計
（治験薬投与開始後）：SS

器官別大分類 基本語	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 (%)			
すべての有害事象	32 (100)	32 (94.1)	25 (100)	89 (97.8)
眼障害	5 (15.6)	10 (29.4)	7 (28.0)	22 (24.2)
複視	2 (6.3)	5 (14.7)	1 (4.0)	8 (8.8)
アレルギー性結膜炎	1 (3.1)	1 (2.9)	0	2 (2.2)
霧視	2 (6.3)	3 (8.8)	2 (8.0)	7 (7.7)
胃腸障害	14 (43.8)	21 (61.8)	11 (44.0)	46 (50.5)
嘔吐	10 (31.3)	11 (32.4)	4 (16.0)	25 (27.5)
下痢	3 (9.4)	6 (17.6)	5 (20.0)	14 (15.4)
上腹部痛	3 (9.4)	6 (17.6)	3 (12.0)	12 (13.2)
悪心	4 (12.5)	5 (14.7)	2 (8.0)	11 (12.1)
便秘	1 (3.1)	4 (11.8)	2 (8.0)	7 (7.7)
腹痛	4 (12.5)	3 (8.8)	1 (4.0)	8 (8.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (40.6)	12 (35.3)	13 (52.0)	38 (41.8)
発熱	8 (25.0)	6 (17.6)	5 (20.0)	19 (20.9)
疲労	3 (9.4)	6 (17.6)	4 (16.0)	13 (14.3)
感染症および寄生虫症	20 (62.5)	21 (61.8)	14 (56.0)	55 (60.4)
鼻咽頭炎	11 (34.4)	7 (20.6)	5 (20.0)	23 (25.3)
インフルエンザ	0	3 (8.8)	2 (8.0)	5 (5.5)
胃腸炎	1 (3.1)	8 (23.5)	0	9 (9.9)
咽頭炎	2 (6.3)	3 (8.8)	2 (8.0)	7 (7.7)
上気道感染	3 (9.4)	2 (5.9)	5 (20.0)	10 (11.0)
ウイルス感染	6 (18.8)	2 (5.9)	0	8 (8.8)
ウイルス性胃腸炎	4 (12.5)	3 (8.8)	1 (4.0)	8 (8.8)
気管支炎	3 (9.4)	1 (2.9)	2 (8.0)	6 (6.6)
副鼻腔炎	1 (3.1)	2 (5.9)	1 (4.0)	4 (4.4)
傷害、中毒および処置合併症	7 (21.9)	12 (35.3)	8 (32.0)	27 (29.7)
挫傷	1 (3.1)	3 (8.8)	2 (8.0)	6 (6.6)
裂傷	1 (3.1)	2 (5.9)	2 (8.0)	5 (5.5)
代謝および栄養障害	8 (25.0)	9 (26.5)	3 (12.0)	20 (22.0)
食欲減退	5 (15.6)	5 (14.7)	1 (4.0)	11 (12.1)
脱水	3 (9.4)	1 (2.9)	1 (4.0)	5 (5.5)

事象名：MedDRA ver. 16.1

注：全集団の合計で発現率 5%以上の有害事象を外国人集団で集計した

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 11.2.1.1

表 4.1-49　全集団で発現率 5%以上の有害事象における外国人集団の集計
（治験薬投与開始後）：SS（続き）

器官別大分類 基本語	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 (%)			
神経系障害	18 (56.3)	22 (64.7)	20 (80.0)	60 (65.9)
浮動性めまい	8 (25.0)	11 (32.4)	10 (40.0)	29 (31.9)
傾眠	5 (15.6)	6 (17.6)	1 (4.0)	12 (13.2)
頭痛	3 (9.4)	8 (23.5)	7 (28.0)	18 (19.8)
痙攣	7 (21.9)	5 (14.7)	5 (20.0)	17 (18.7)
振戦	5 (15.6)	3 (8.8)	3 (12.0)	11 (12.1)
嗜眠	3 (9.4)	4 (11.8)	1 (4.0)	8 (8.8)
眼振	1 (3.1)	3 (8.8)	2 (8.0)	6 (6.6)
精神障害	9 (28.1)	11 (32.4)	4 (16.0)	24 (26.4)
異常行動	2 (6.3)	1 (2.9)	2 (8.0)	5 (5.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (21.9)	12 (35.3)	6 (24.0)	25 (27.5)
咳嗽	4 (12.5)	5 (14.7)	2 (8.0)	11 (12.1)
口腔咽頭痛	2 (6.3)	3 (8.8)	2 (8.0)	7 (7.7)
皮膚および皮下組織障害	8 (25.0)	6 (17.6)	7 (28.0)	21 (23.1)
湿疹	1 (3.1)	1 (2.9)	0	2 (2.2)
発疹	2 (6.3)	1 (2.9)	3 (12.0)	6 (6.6)

事象名：MedDRA ver. 16.1

注：全集団の合計で発現率 5%以上の有害事象を外国人集団で集計した

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 11.2.1.1

4.1.4.2.3　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、全集団で 5%以上発現した有害事象を、体重グループ別に表 4.1-50 に示した。また、全集団で 5%以上発現した有害事象について日本人集団及び外国人集団の集計を、体重グループ別にそれぞれ表 4.1-51 及び表 4.1-52 に示した。

全集団では、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 77 例（56.2%）に認められ、体重グループ別では、30 kg 未満で 27 例（49.1%）、30～50 kg 未満で 29 例（64.4%）及び 50 kg 以上で 21 例（56.8%）であった。

全集団で最も多く認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、浮動性めまい（28 例、20.4%）であり、次いで傾眠（27 例、19.7%）及び振戦（11 例、8.0%）であった。これらの治験薬との因果関係が否定できない有害事象について、体重グループ別の結果を以下に示した。

- 浮動性めまいの発現率は、50 kg 以上で最も高く（35.1%）、次いで 30～50 kg 未満（20.0%）及び 30 kg 未満（10.9%）であった
- 傾眠の発現率は、30 kg 未満及び 30～50 kg 未満（それぞれ 27.3%及び 22.2%）が 50 kg 以上（5.4%）に比べて高かった

- 振戦の発現率は、各体重グループで同程度であった（5.4%～9.1%）
- 治験薬との因果関係が否定できない鼻咽頭炎は認められなかった

日本人集団では、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25 例（54.3%）に認められ、体重グループ別では、30 kg 未満で 13 例（56.5%）、30～50 kg 未満で 7 例（63.6%）及び 50 kg 以上で 5 例（41.7%）であった。

日本人集団で最も多く認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、傾眠（18 例、39.1%）であり、次いで浮動性めまい（6 例、13.0%）であった。これらの治験薬との因果関係が否定できない有害事象について、体重グループ別の結果を以下に示した。なお、その他に複数の被験者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なかった。

- 傾眠の発現率は、30 kg 未満及び 30～50 kg 未満（それぞれ 43.5%及び 54.5%）が 50 kg 以上（16.7%）に比べて高かった
- 浮動性めまいの発現率は、50 kg 以上（25.0%）が 30 kg 未満及び 30～50 kg 未満（それぞれ 8.7%及び 9.1%）に比べて高かった

外国人集団では、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52 例（57.1%）に認められ、体重グループ別では、30 kg 未満で 14 例（43.8%）、30～50 kg 未満で 22 例（64.7%）及び 50 kg 以上で 16 例（64.0%）であった。

外国人集団で最も多く認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、浮動性めまい（22 例、24.2%）であり、次いで振戦（10 例、11.0%）であった。これらの治験薬との因果関係が否定できない有害事象について、体重グループ別の結果を以下に示した。

- 浮動性めまいの発現率は、50 kg 以上で最も高く（40.0%）、次いで 30～50 kg 未満（23.5%）及び 30 kg 未満（12.5%）であった
- 振戦の発現率は、各体重グループで同程度であった（8.0%～15.6%）

全体的に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率及びプロファイルは、日本人集団と外国人集団で同様であった。

表 4.1-50　全集団で発現率 5%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 基本語	全集団			
	30 kg 未満 N=55	30～50 kg 未満 N=45	50 kg 以上 N=37	合計 N=137
	例数 (%)			
因果関係が否定できないすべての有害事象	27 (49.1)	29 (64.4)	21 (56.8)	77 (56.2)
眼障害	4 (7.3)	7 (15.6)	8 (21.6)	19 (13.9)
複視	2 (3.6)	3 (6.7)	2 (5.4)	7 (5.1)
霧視	2 (3.6)	3 (6.7)	2 (5.4)	7 (5.1)
胃腸障害	6 (10.9)	8 (17.8)	5 (13.5)	19 (13.9)
嘔吐	2 (3.6)	6 (13.3)	1 (2.7)	9 (6.6)
悪心	3 (5.5)	4 (8.9)	1 (2.7)	8 (5.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (7.3)	5 (11.1)	2 (5.4)	11 (8.0)
疲労	3 (5.5)	4 (8.9)	2 (5.4)	9 (6.6)
神経系障害	23 (41.8)	21 (46.7)	15 (40.5)	59 (43.1)
浮動性めまい	6 (10.9)	9 (20.0)	13 (35.1)	28 (20.4)
傾眠	15 (27.3)	10 (22.2)	2 (5.4)	27 (19.7)
振戦	5 (9.1)	4 (8.9)	2 (5.4)	11 (8.0)

事象名：MedDRA ver. 16.1

注：全集団の合計で発現率 5%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象を示した

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

表 4.1-51　全集団で発現率 5%以上の因果関係が否定できない有害事象における日本人集団の集計（治験薬投与開始後）：SS

器官別大分類 基本語	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 (%)			
因果関係が否定できないすべての有害事象	13 (56.5)	7 (63.6)	5 (41.7)	25 (54.3)
眼障害	0	0	1 (8.3)	1 (2.2)
複視	0	0	1 (8.3)	1 (2.2)
霧視	0	0	0	0
胃腸障害	2 (8.7)	1 (9.1)	0	3 (6.5)
嘔吐	0	0	0	0
悪心	0	1 (9.1)	0	1 (2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0
疲労	0	0	0	0

事象名：MedDRA ver. 16.1

注：全集団の合計で発現率 5%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象を日本人集団で集計した

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

表 4.1-51　全集団で発現率 5%以上の因果関係が否定できない有害事象における日本人集団の集計（治験薬投与開始後）：SS（続き）

器官別大分類 基本語	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 (%)			
神経系障害	12 (52.2)	7 (63.6)	3 (25.0)	22 (47.8)
浮動性めまい	2 (8.7)	1 (9.1)	3 (25.0)	6 (13.0)
傾眠	10 (43.5)	6 (54.5)	2 (16.7)	18 (39.1)
振戦	0	1 (9.1)	0	1 (2.2)

事象名：MedDRA ver. 16.1

注：全集団の合計で発現率 5%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象を日本人集団で集計した

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

表 4.1-52　全集団で発現率 5%以上の因果関係が否定できない有害事象における外国人集団の集計（治験薬投与開始後）：SS

器官別大分類 基本語	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 (%)			
因果関係が否定できないすべての有害事象	14 (43.8)	22 (64.7)	16 (64.0)	52 (57.1)
眼障害	4 (12.5)	7 (20.6)	7 (28.0)	18 (19.8)
複視	2 (6.3)	3 (8.8)	1 (4.0)	6 (6.6)
霧視	2 (6.3)	3 (8.8)	2 (8.0)	7 (7.7)
胃腸障害	4 (12.5)	7 (20.6)	5 (20.0)	16 (17.6)
嘔吐	2 (6.3)	6 (17.6)	1 (4.0)	9 (9.9)
悪心	3 (9.4)	3 (8.8)	1 (4.0)	7 (7.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (12.5)	5 (14.7)	2 (8.0)	11 (12.1)
疲労	3 (9.4)	4 (11.8)	2 (8.0)	9 (9.9)
神経系障害	11 (34.4)	14 (41.2)	12 (48.0)	37 (40.7)
浮動性めまい	4 (12.5)	8 (23.5)	10 (40.0)	22 (24.2)
傾眠	5 (15.6)	4 (11.8)	0	9 (9.9)
振戦	5 (15.6)	3 (8.8)	2 (8.0)	10 (11.0)

事象名：MedDRA ver. 16.1

注：全集団の合計で発現率 5%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象を外国人集団で集計した

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

4.1.4.2.4 重症度別の有害事象

本治験の治験薬投与開始後に認められた重症度が高度の有害事象を、体重グループ別に表 4.1-53（全集団）及び表 4.1-54（外国人集団）に示した。

全集団では、本治験の治験薬投与開始後に認められた有害事象の重症度は、多くが軽度（69 例、50.4%）又は中等度（50 例、36.5%）であった。高度の有害事象は 16 例（11.7%）であった。体重グループ別の高度の有害事象の発現率は、30 kg 未満で 3.6%、30～50 kg 未満で 24.4%及び 50 kg 以上で 8.1%であり、30～50 kg 未満の発現率が高かった。

日本人集団では、本治験の治験薬投与開始後に認められた有害事象の重症度は、軽度（33 例、71.7%）又は中等度（13 例、28.3%）であり、高度の有害事象は認められなかった。

外国人集団では、本治験の治験薬投与開始後に認められた有害事象の重症度は、多くが軽度（36 例、39.6%）又は中等度（37 例、40.7%）であった。高度の有害事象は 16 例（17.6%）であった。体重グループ別の高度の有害事象の発現率は、30 kg 未満で 6.3%、30～50 kg 未満で 32.4%及び 50 kg 以上で 12.0%であり、30～50 kg 未満の発現率が高かった。

高度の有害事象の多くは重篤な有害事象であり、治験薬との因果関係は「関連なし」又は「おそらく関連なし」と評価された。第 2 回データカットオフ時点で、高度の有害事象の転帰は、すべて回復又は軽快であった。高度の有害事象のうち、治験薬の投与中止に至った有害事象は、重篤な有害事象でもある頭蓋内出血の 1 件のみであり、本事象は選択的脳皮質電図ガイド下の右前頭部の発作焦点の切除後に発現した（被験者番号[redacted]、4.1.4.2.8 項参照）。

高度の有害事象はすべて外国人集団で認められた。軽度の有害事象の発現率は、日本人集団（71.7%）では外国人集団（39.6%）に比べて高く、中等度の有害事象の発現率は、日本人集団（28.3%）では外国人集団（40.7%）に比べて低かった。

表 4.1-53 全集団の高度の有害事象（治験薬投与開始後）：SS

器官別大分類 基本語	全集団			
	30 kg 未満 N=55	30～50 kg 未満 N=45	50 kg 以上 N=37	合計 N=137
	例数 (%)			
重症度が高度のすべての有害事象	2 (3.6)	11 (24.4)	3 (8.1)	16 (11.7)
胃腸障害	0	3 (6.7)	1 (2.7)	4 (2.9)
嘔吐	0	1 (2.2)	0	1 (0.7)
下痢	0	1 (2.2)	0	1 (0.7)
便秘	0	1 (2.2)	0	1 (0.7)
腹痛	0	0	1 (2.7)	1 (0.7)
吐血	0	1 (2.2)	0	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.8)	0	0	1 (0.7)
疲労	1 (1.8)	0	0	1 (0.7)

事象名：MedDRA ver. 16.1

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 11.2.7

表 4.1-53 全集団の高度の有害事象（治験薬投与開始後）：SS（続き）

器官別大分類 基本語	全集団			
	30 kg 未満 N=55	30～50 kg 未満 N=45	50 kg 以上 N=37	合計 N=137
	例数 (%)			
感染症および寄生虫症	0	3 (6.7)	0	3 (2.2)
咽頭炎	0	1 (2.2)	0	1 (0.7)
尿路感染	0	1 (2.2)	0	1 (0.7)
カテーテル留置部位感染	0	1 (2.2)	0	1 (0.7)
代謝および栄養障害	0	2 (4.4)	0	2 (1.5)
食欲減退	0	1 (2.2)	0	1 (0.7)
脱水	0	1 (2.2)	0	1 (0.7)
高アンモニア血症	0	1 (2.2)	0	1 (0.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (2.7)	1 (0.7)
ローグレード星細胞腫	0	0	1 (2.7)	1 (0.7)
神経系障害	1 (1.8)	8 (17.8)	1 (2.7)	10 (7.3)
痙攣	0	2 (4.4)	1 (2.7)	3 (2.2)
てんかん重積状態	1 (1.8)	4 (8.9)	0	5 (3.6)
神経毒性	0	1 (2.2)	0	1 (0.7)
頭蓋内出血	0	1 (2.2)	0	1 (0.7)
精神障害	0	1 (2.2)	0	1 (0.7)
精神状態変化	0	1 (2.2)	0	1 (0.7)
腎および尿路障害	0	1 (2.2)	0	1 (0.7)
腎結石症	0	1 (2.2)	0	1 (0.7)

事象名：MedDRA ver. 16.1

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 11.2.7

表 4.1-54 外国人集団の高度の有害事象（治験薬投与開始後）：SS

器官別大分類 基本語	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 (%)			
重症度が高度のすべての有害事象	2 (6.3)	11 (32.4)	3 (12.0)	16 (17.6)
胃腸障害	0	3 (8.8)	1 (4.0)	4 (4.4)
嘔吐	0	1 (2.9)	0	1 (1.1)
下痢	0	1 (2.9)	0	1 (1.1)
腹痛	0	0	1 (4.0)	1 (1.1)
便秘	0	1 (2.9)	0	1 (1.1)
吐血	0	1 (2.9)	0	1 (1.1)

事象名：MedDRA ver. 16.1

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 11.2.7

表 4.1-54 外国人集団の高度の有害事象（治験薬投与開始後）：SS（続き）

器官別大分類 基本語	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 (%)			
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.1)	0	0	1 (1.1)
疲労	1 (3.1)	0	0	1 (1.1)
感染症および寄生虫症	0	3 (8.8)	0	3 (3.3)
咽頭炎	0	1 (2.9)	0	1 (1.1)
尿路感染	0	1 (2.9)	0	1 (1.1)
カテーテル留置部位感染	0	1 (2.9)	0	1 (1.1)
代謝および栄養障害	0	2 (5.9)	0	2 (2.2)
食欲減退	0	1 (2.9)	0	1 (1.1)
脱水	0	1 (2.9)	0	1 (1.1)
高アンモニア血症	0	1 (2.9)	0	1 (1.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (4.0)	1 (1.1)
ローグレード星細胞腫	0	0	1 (4.0)	1 (1.1)
神経系障害	1 (3.1)	8 (23.5)	1 (4.0)	10 (11.0)
痙攣	0	2 (5.9)	1 (4.0)	3 (3.3)
てんかん重積状態	1 (3.1)	4 (11.8)	0	5 (5.5)
神経毒性	0	1 (2.9)	0	1 (1.1)
頭蓋内出血	0	1 (2.9)	0	1 (1.1)
精神障害	0	1 (2.9)	0	1 (1.1)
精神状態変化	0	1 (2.9)	0	1 (1.1)
腎および尿路障害	0	1 (2.9)	0	1 (1.1)
腎結石症	0	1 (2.9)	0	1 (1.1)

事象名：MedDRA ver. 16.1

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 11.2.7

4.1.4.2.5 期間別の有害事象

本治験の全治療期間に認められた有害事象の期間別の発現率を表 4.1-55（全集団）、表 4.1-56（日本人集団）及び表 4.1-57（外国人集団）に示した。

全集団では、被験者の多く［137 例中 118 例（86.1%）］が 13 週以下で有害事象を発現した。体重グループ別の 13 週以下の有害事象の発現率は、30 kg 未満で 90.9%、30～50 kg 未満で 86.7%及び 50 kg 以上で 78.4%であり、30 kg 未満での発現率が高かった。13 週以降の期間（13 週超 26 週以下、26 週超 39 週以下、39 週超 52 週以下、52 週超 78 週以下、78 週超 91 週以下、91 週超 104 週以下及び 104 週超）の有害事象の発現率は 43.2%～63.6%であり、13 週以下の有害事象の発現率に比べて低かった。

日本人集団では、被験者の多く［46 例中 42 例（91.3%）］が 13 週以下で有害事象を発現した。体重グループ別の 13 週以下の有害事象の発現率は、30 kg 未満で 95.7%、30～50 kg 未満で 100%及び 50 kg 以上で 75.0%であり、30 kg 未満及び 30～50 kg 未満の発現率が高かった。13 週以降の期間

（13 週超 26 週以下、26 週超 39 週以下、39 週超 52 週以下、52 週超 78 週以下、78 週超 91 週以下、91 週超 104 週以下及び 104 週超）の有害事象の発現率は 57.8%～70.6%であり、13 週以下の有害事象の発現率に比べて低かった。

外国人集団では、被験者の多く［91 例中 76 例（83.5%）］が 13 週以下で有害事象を発現した。体重グループ別の 13 週以下の有害事象の発現率は、各体重グループで同程度であった（80.0%～87.5%）。13 週以降の期間（13 週超 26 週以下、26 週超 39 週以下、39 週超 52 週以下、52 週超 78 週以下、78 週超 91 週以下及び 91 週超 104 週以下）の有害事象の発現率は 33.9%～59.7%であり、13 週以下の有害事象の発現率に比べて低かった。104 週超に発現した有害事象はなかった。

期間別の有害事象の発現率の傾向は、日本人集団と外国人集団でおおむね同様であった。

表 4.1-55　全集団の期間別の有害事象の発現率（全治療期間）：SS

期間	全集団
	n/N (%)
≤13 週	118/137 (86.1)
>13～26 週	68/128 (53.1)
>26～39 週	72/118 (61.0)
>39～52 週	65/109 (59.6)
>52～78 週	68/107 (63.6)
>78～91 週	41/95 (43.2)
>91～104 週	47/92 (51.1)
>104 週	20/45 (44.4)

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 11.2.1.2

表 4.1-56　日本人集団の期間別の有害事象の発現率（全治療期間）：SS

期間	日本人集団
	n/N (%)
≤13 週	42/46 (91.3)
>13～26 週	26/45 (57.8)
>26～39 週	31/44 (70.5)
>39～52 週	24/40 (60.0)
>52～78 週	28/40 (70.0)
>78～91 週	21/36 (58.3)
>91～104 週	24/34 (70.6)
>104 週	20/32 (62.5)

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 11.2.1.2

表 4.1-57 外国人集団の期間別の有害事象の発現率（全治療期間）：SS

期間	外国人集団
	n/N (%)
≤13 週	76/91 (83.5)
>13～26 週	42/83 (50.6)
>26～39 週	41/74 (55.4)
>39～52 週	41/69 (59.4)
>52～78 週	40/67 (59.7)
>78～91 週	20/59 (33.9)
>91～104 週	23/58 (39.7)
>104 週	0/13

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 11.2.1.2

4.1.4.2.6 死亡

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た被験者に死亡は認められなかった。

なお、SP0966 試験から本治験に移行した全般発作を有する被験者で 1 例（被験者番号[redacted]）の死亡が報告された。本被験者は 16 歳の女性であり、2016 年 10 月 22 日に突然死した。本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と評価された。被験者は 2016 年 5 月 13 日に治験薬の投与を開始し、150 mg/日を投与中であった。2016 年 9 月 15 日、被験者は膝骨折を発現した。2016 年 10 月 22 日、被験者の母親は胃瘻プローブから栄養を供給した後、被験者が無反応であるのを発見した。異常呼吸や呼吸窮迫の徴候は認められなかった。母親は行政サービスに連絡し、医師が被験者の死亡を確認した。剖検は実施されなかった。死因は不明であった。関連する併用薬は、バルプロ酸マグネシウム、トピラマート、オメプラゾール及びニメスリドであった。関連する病歴は、脳性麻痺、脳回欠損、胃食道逆流性疾患、気管切開及び胃瘻造設術であった。SP0966 試験から移行した全般発作を伴うてんかん症候群の被験者は本第 2 回中間報告書から除外したことから、本被験者は本第 2 回中間報告書用の治験データベースには含まれていない。

4.1.4.2.7 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 4.1-58 に示した。また、詳細を本まとめ（その他の重篤な有害事象）及び SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）13 項に示した。

全集団では、本治験の治験薬投与開始後に重篤な有害事象が 33 例（24.1%）に認められた。体重グループ別の発現率は、30 kg 未満で 20.0%（11 例）、30～50 kg 未満で 28.9%（13 例）及び 50 kg 以上で 24.3%（9 例）であった。重篤な有害事象において、最も多く認められた器官別大分類は、「神経系障害」（23 例、16.8%）であり、最も多く認められた有害事象は、痙攣（12 例、8.8%）であった。

重篤な有害事象のうち、痙攣及びてんかん重積状態の発現率は、30 kg 未満［それぞれ 7.3%（4 例）及び 3.6%（2 例）］と 50 kg 以上［それぞれ 8.1%（3 例）及び 0.0%（0 例）］が同程度であり、30～50 kg 未満［それぞれ 11.1%（5 例）及び 8.9%（4 例）］が高かった。精神状態変化及び便秘は、30～50 kg 未満のみで認められ、発現率はいずれも 6.7%（3 例）であった。その他の重篤な有害事象の発現率は低く、各体重グループで同程度であった。

重篤な有害事象の多くは2例以下で発現した。治験薬との因果関係が「関連あり」又は「どちらともいえない」と評価された重篤な有害事象は、いずれも外国人集団で認められており、その内訳は、痙攣が2例、嘔吐、下痢、便秘、てんかん重積状態、食欲減退及び精神状態変化が各1例であった。これらの治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、いずれも治験薬の投与中止には至らず、第2回データカットオフ時点の転帰は回復であった。

日本人集団では、本治験の治験薬投与開始後に重篤な有害事象が9例（19.6%）に認められた。体重グループ別の発現率は、30 kg未満で17.4%（4例）、30～50 kg未満で9.1%（1例）及び50 kg以上で33.3%（4例）であった。重篤な有害事象において、最も多く認められた器官別大分類は、「神経系障害」（4例、8.7%）であった。2例以上に認められた重篤な有害事象は、脱水及び群発発作（各2例、4.3%）であり、脱水は30 kg未満及び50 kg以上の各1例に発現し、群発発作は2例とも30 kg未満に発現した。日本人集団では重篤な有害事象を発現した被験者数が少ないことから、体重グループ別の重篤な有害事象の解釈には注意が必要である。

外国人集団では、本治験の治験薬投与開始後に重篤な有害事象が24例（26.4%）に認められた。体重グループ別の発現率は、30 kg未満で21.9%（7例）、30～50 kg未満で35.3%（12例）及び50 kg以上で20.0%（5例）であった。重篤な有害事象において、最も多く認められた器官別大分類は、「神経系障害」（19例、20.9%）であり、最も多く認められた有害事象は、痙攣（12例、13.2%）であった。重篤な有害事象のうち、痙攣の発現率は、30 kg未満で12.5%（4例）、30～50 kg未満で14.7%（5例）及び50 kg以上で12.0%（3例）であり、同程度であった。てんかん重積状態及び嘔吐の発現率は、いずれも30 kg未満［いずれも3.1%（1例）］と50 kg以上［いずれも0.0%（0例）］が同程度であり、30～50 kg未満［それぞれ11.8%（4例）及び8.8%（3例）］が高かった。精神状態変化、便秘、下痢、吐血、尿路感染、食欲減退及び脱水は30～50 kg未満のみで認められ、これらの発現率は2.9%～8.8%であった。その他の重篤な有害事象の発現率は低く、各体重グループで同程度であった。

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

8歳の外国人被験者（被験者番号[redacted]、体重30～50 kg未満）が重篤な有害事象として頭蓋内出血を発現し、治験薬の投与中止に至った。

重篤な有害事象の発現率は、日本人集団では外国人集団に比べて低かった。被験者数が少ないことから、集団別及び体重グループ別の重篤な有害事象の解釈には注意が必要である。

表 4.1-58 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
[redacted]	M/15.20/B/46.5	クロナゼパム、クロニジン、ラモトリギン、トピラマート、バルプロ酸	脱水	8.6	24	高度	用量変更なし	回復	関連なし
			痙攣	8.6	24	高度	用量変更なし	回復	関連なし
			精神状態変化	8.6	24	高度	用量変更なし	回復	関連なし
			精神状態変化	4.3	62	高度	用量変更なし	回復	関連なし
			高アンモニア血症	NA	+2	高度	NA	回復	関連なし
[redacted]	F/7.90/B/13.9	ジアゼパム、レベチラセタム、トピラマート、クロナゼパム	てんかん重積状態	不明	204	高度	用量変更なし	回復	関連なし
			痙攣	不明	558	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	M/13.50/W/41.4	クロナゼパム、ジアゼパム、トピラマート	痙攣	12	125	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
			精神状態変化	12	125	中等度	減量	回復	関連あり
			てんかん重積状態	12	237	高度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	M/11.50/W/48.1	レベチラセタム、ロラゼパム、トピラマート、クロバザム	体重減少	8	517	軽度	用量変更なし	回復	関連なし
			嘔吐	8	519	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
			精神状態変化	8	519	軽度	用量変更なし	回復	関連なし
			胃腸炎	8	519	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
			神経毒性	8	523	高度	減量	回復	関連なし
			第７脳神経麻痺	8	536	軽度	用量変更なし	回復	関連なし
			嘔吐	8	536	軽度	用量変更なし	回復	関連なし
			精神状態変化	8	538	軽度	用量変更なし	回復	関連なし
			中耳炎	8	538	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
			吐血	8	556	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
			マロリー・ワイス症候群	8	559	中等度	用量変更なし	回復	関連なし

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

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

a) M：男性、F：女性

b) 本治験の第 1 回来院時の年齢及び体重

c) W：白人、B：黒人、A：アジア人、O：その他

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

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

表 4.1-58 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
[redacted] (続き)			腹痛	4	598	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
			便秘	4	598	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
			激越	4	622	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
			栄養障害	4	622	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
			下痢	4	691	軽度	用量変更なし	回復	関連なし
			痙攣	4	691	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
			傾眠	4	691	軽度	用量変更なし	回復	関連なし
			尿路感染	NA	+1	高度	NA	回復	関連なし
			低体温	NA	+5	軽度	NA	回復	関連なし
			嗜眠	NA	+5	軽度	NA	回復	関連なし
			低酸素症	NA	+5	軽度	NA	回復	関連なし
			誤嚥性肺炎	NA	+5	軽度	NA	回復	関連なし
[redacted]	M/6.20/W/26.8	ジアゼパム、ガバペンチン、トピラマート、レベチラセタム	痙攣	12	289	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
			痙攣	12	338	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	F/10.80/W/24.0	レベチラセタム	痙攣	12	246	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	M/10.30/B/30.8	バルプロ酸セミナトリウム、ゾニサミド、クロナゼパム	感情障害	10.8	205	軽度	用量変更なし	回復	関連なし
			不安障害	10.8	205	軽度	用量変更なし	回復	関連なし
			感情障害	10.3	257	軽度	用量変更なし	回復	関連なし
			不安障害	10.3	257	軽度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	M/9.10/W/26.9	ジアゼパム、ラモトリギン、レベチラセタム、バルプロ酸	頭痛	11.1	18	中等度	NA	回復	関連なし

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

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

a) M：男性、F：女性

b) 本治験の第 1 回来院時の年齢及び体重

c) W：白人、B：黒人、A：アジア人、O：その他

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

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

表 4.1-58　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
[redacted]	F/16.80/W/47.5	ラモトリギン、レベチラセタム	てんかん重積状態	13	88	高度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	F/16.80/W/33.0	クロラゼプ酸二カリウム、ジアゼパム、ラモトリギン、レベチラセタム、ゾニサミド、クロナゼパム、ロラゼパム	下痢	12	97	高度	用量変更なし	回復	どちらともいえない
			嘔吐	12	105	高度	用量変更なし	回復	どちらともいえない
			痙攣	12	107	中等度	用量変更なし	回復	どちらともいえない
			血尿	12	170	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
			腎結石症	12	173	高度	用量変更なし	軽快	関連なし
			真菌性尿路感染	12	173	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
			痙攣	12	173	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
			便秘	10	302	中等度	用量変更なし	回復	どちらともいえない
			尿路感染	10	624	中等度	用量変更なし	回復	おそらく関連なし
[redacted]	F/8.40/W/23.4	ジアゼパム、ラモトリギン、レベチラセタム、オクスカルバゼピン	痙攣	8	29	軽度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	M/16.80/B/80.7	オクスカルバゼピン、レベチラセタム	痙攣	3.8	22	軽度	用量変更なし	回復	関連なし
			痙攣	8.2	215	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	M/13.30/B/60.0	ジアゼパム、ゾニサミド	胸痛	3.4	14	中等度	用量変更なし	回復	おそらく関連なし
			錯感覚	3.4	14	中等度	用量変更なし	回復	おそらく関連なし
			痙攣	9.1	188	高度	用量変更なし	回復	おそらく関連なし
[redacted]	F/16.80/W/53.4	オクスカルバゼピン、ゾニサミド	痙攣	7.3	248	中等度	増量	回復	関連なし
			痙攣	7.9	565	中等度	増量	回復	どちらともいえない

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

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

a)　M：男性、F：女性

b)　本治験の第 1 回来院時の年齢及び体重

c)　W：白人、B：黒人、A：アジア人、O：その他

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

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

表 4.1-58　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
[redacted]	F/8.30/W/38.5	カルバマゼピン、ジアゼパム	嘔吐	11.9	404	中等度	投薬中断	回復	関連なし
			頭痛	11.9	404	中等度	投薬中断	回復	関連なし
			凝血異常	11.9	409	中等度	投薬中止	軽快	関連なし
			頭蓋内出血	11.9	409	高度	投薬中止	回復	関連なし
[redacted]	M/9.60/W/45.0	クロナゼパム、カルバマゼピン	悪夢	10.8	284	軽度	用量変更なし	回復	おそらく関連なし
			幻聴	11.7	462	軽度	用量変更なし	回復	関連なし
			痙攣	10.2	724	高度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	F/6.50/O/17.9	ラモトリギン、プリミドン	嘔吐	NA	+19	軽度	NA	回復	関連なし
[redacted]	F/15.40/W/45.1	カルバマゼピン、レベチラセタム	てんかん重積状態	NA	+10	高度	NA	回復	関連あり
[redacted]	F/10.10/B/47.3	ラモトリギン、バルプロ酸	吐血	12.2	51	高度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	M/11.80/W/33.0	クロバザム、トピラマート、バルプロ酸、ロラゼパム、ロフラゼプ酸エチル、ニトラゼパム	便秘	12.4	92	高度	用量変更なし	回復	関連なし
			食欲減退	12.3	155	高度	減量	回復	関連あり
			てんかん重積状態	10	187	高度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	M/5.80/A/17.9	ラモトリギン、バルプロ酸ナトリウム	異物誤嚥	12	585	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	F/6.10/A/23.1	ロフラゼプ酸エチル、ラモトリギン、バルプロ酸ナトリウム、トピラマート	てんかん重積状態	12	570	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
			てんかん重積状態	12	597	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
			てんかん重積状態	12	618	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
			てんかん重積状態	12	634	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	F/13.60/A/64.3	カルバマゼピン、クロバザム、ジアゼパム、レベチラセタム	てんかん	8.4	183	軽度	用量変更なし	回復	関連なし

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

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

a)　M：男性、F：女性

b)　本治験の第 1 回来院時の年齢及び体重

c)　W：白人、B：黒人、A：アジア人、O：その他

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

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

表 4.1-58 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
[redacted]	F/16.90/A/68.2	レベチラセタム、トピラマート、ゾニサミド	発疹	2.9	14	軽度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	F/7.40/A/15.7	クロバザム、ジアゼパム、ラモトリギン、ルフィナミド	群発発作	6	359	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
			食欲減退	6	359	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
			群発発作	8	648	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
			脱水	8	753	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
			肺炎	8	754	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	F/14.20/A/65.1	バルプロ酸ナトリウム、クロバザム、ラモトリギン	外傷性歯転位	8.2	637	中等度	用量変更なし	軽快	関連なし
[redacted]	F/17.40/A/55.7	レベチラセタム、ルフィナミド、ゾニサミド	脱水	8.5	255	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	F/11.00/A/30.4	クロバザム、レベチラセタム、バルプロ酸ナトリウム	睡眠時無呼吸症候群	8	65	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	F/5.90/A/15.6	ラモトリギン、レベチラセタム	群発発作	6	134	軽度	NA	回復	関連なし
[redacted]	F/11.00/W/33.9	クロナゼパム、Ergenyl chrono、オクスカルバゼピン	二次性全般化を伴う部分発作	10	663	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	M/6.40/W/24.0	オクスカルバゼピン	頭部損傷	6	521	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	M/14.30/W/67.0	バルプロ酸	二次性全般化を伴う部分発作	5.9	658	中等度	NA	回復	関連なし
[redacted]	F/11.80/W/66.0	レベチラセタム、オクスカルバゼピン	ローグレード星細胞腫	8.4	606	高度	投薬中断	回復	関連なし

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

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

a) M：男性、F：女性

b) 本治験の第 1 回来院時の年齢及び体重

c) W：白人、B：黒人、A：アジア人、O：その他

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

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

4.1.4.2.7.1 期間別の重篤な有害事象

本治験の全治療期間に認められた重篤な有害事象の期間別の発現率を表 4.1-59（全集団）、表 4.1-60（日本人集団）及び表 4.1-61（外国人集団）に示した。

全集団では、重篤な有害事象の発現率は一貫して低く、全治療期間を通じて、各期間で同程度であった（2.2%～8.4%）。第 2 回データカットオフ時点までに、重篤な有害事象の発現率に、経時的に顕著な傾向は認められなかった。

日本人集団では、各期間での重篤な有害事象の発現率の傾向は、26 週超 39 週以下及び 52 週超 78 週以下を除き、外国人集団とおおむね同様であった。また、日本人集団では、52 週超 78 週以下に、重篤な有害事象は認められなかった。

表 4.1-59 全集団の期間別の重篤な有害事象の発現率（全治療期間）：SS

期間	全集団
	n/N (%)
≤13 週	10/137 (7.3)
>13～26 週	5/128 (3.9)
>26～39 週	9/118 (7.6)
>39～52 週	4/109 (3.7)
>52～78 週	4/107 (3.7)
>78～91 週	8/95 (8.4)
>91～104 週	5/92 (5.4)
>104 週	1/45 (2.2)

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 11.2.2.2

表 4.1-60 日本人集団の期間別の重篤な有害事象の発現率（全治療期間）：SS

期間	日本人集団
	n/N (%)
≤13 週	2/46 (4.3)
>13～26 週	2/45 (4.4)
>26～39 週	1/44 (2.3)
>39～52 週	1/40 (2.5)
>52～78 週	0/40
>78～91 週	3/36 (8.3)
>91～104 週	1/34 (2.9)
>104 週	1/32 (3.1)

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 11.2.2.2

表 4.1-61 外国人集団の期間別の重篤な有害事象の発現率（全治療期間）：SS

期間	外国人集団
	n/N (%)
≤13 週	8/91 (8.8)
>13～26 週	3/83 (3.6)
>26～39 週	8/74 (10.8)
>39～52 週	3/69 (4.3)
>52～78 週	4/67 (6.0)
>78～91 週	5/59 (8.5)
>91～104 週	4/58 (6.9)
>104 週	0/13

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 11.2.2.2

4.1.4.2.8 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を、体重グループ別に表 4.1-62（全集団）及び表 4.1-63（外国人集団）に示した。

全集団では、治験薬の投与中止に至った有害事象が 8 例（5.8%）に認められた。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、浮動性めまい（3 例、2.2%）及び痙攣（2 例、1.5%）であった。体重グループ別では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、各体重グループで同程度であった（5.4%～6.7%）。痙攣の 2 例は 30 kg 未満のみに認められ、浮動性めまいの 3 例は 30～50 kg 未満で 1 例及び 50 kg 以上で 2 例に認められた。その他の治験薬の投与中止に至った有害事象は、いずれかの体重グループで 1 例のみに認められた。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現件数は 8 件であり、このうち 4 件（浮動性めまい 3 件及び異常行動 1 件）は治験薬との因果関係が「どちらともいえない」と評価され、1 件（発疹）は「関連あり」と評価された。第 2 回データカットオフ時点で未回復の有害事象は、痙攣 1 件であった。1 例（被験者番号[redacted]）が治験薬投与開始 409 日目に頭蓋内出血を発現し、治験薬の投与中止に至った。本事象は重篤な有害事象であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と評価された。本事象は治験薬投与開始 365 日目に実施された選択的脳皮質電図ガイド下の右前頭部の発作焦点の切除後に発現した。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、いずれも外国人集団で認められた。

表 4.1-62　全集団の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 基本語	全集団			
	30 kg 未満 N=55	30～50 kg 未満 N=45	50 kg 以上 N=37	合計 N=137
	例数 (%)			
治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象	3 (5.5)	3 (6.7)	2 (5.4)	8 (5.8)
神経系障害	2 (3.6)	2 (4.4)	2 (5.4)	6 (4.4)
浮動性めまい	0	1 (2.2)	2 (5.4)	3 (2.2)
痙攣	2 (3.6)	0	0	2 (1.5)
頭蓋内出血	0	1 (2.2)	0	1 (0.7)
精神障害	0	1 (2.2)	0	1 (0.7)
異常行動	0	1 (2.2)	0	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.8)	0	0	1 (0.7)
発疹	1 (1.8)	0	0	1 (0.7)

事象名：MedDRA ver. 16.1

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

表 4.1-63　外国人集団の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 基本語	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 (%)			
治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象	3 (9.4)	3 (8.8)	2 (8.0)	8 (8.8)
神経系障害	2 (6.3)	2 (5.9)	2 (8.0)	6 (6.6)
浮動性めまい	0	1 (2.9)	2 (8.0)	3 (3.3)
痙攣	2 (6.3)	0	0	2 (2.2)
頭蓋内出血	0	1 (2.9)	0	1 (1.1)
精神障害	0	1 (2.9)	0	1 (1.1)
異常行動	0	1 (2.9)	0	1 (1.1)
皮膚および皮下組織障害	1 (3.1)	0	0	1 (1.1)
発疹	1 (3.1)	0	0	1 (1.1)

事象名：MedDRA ver. 16.1

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

4.1.4.2.8.1　期間別の治験薬の投与中止に至った有害事象

本治験の全治療期間に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象の期間別の発現率を表 4.1-64（全集団）及び表 4.1-65（外国人集団）に示した。

全集団では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は全治療期間を通じて一貫して低く、最も発現率が高かった期間は 13 週以下［2.9%（4 例）］であった。その後の各期間では、52 週超 78 週以下を除き、治験薬の投与中止に至った有害事象は 0～1 例のみに認められた。52 週超 78 週以下では治験薬の投与中止に至った有害事象は 2 例（1.9%）に認められた。また、52 週超 78 週以下の期間の後に、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、いずれも外国人集団で認められた。

表 4.1-64　全集団の期間別の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率（全治療期間）：SS

期間	全集団
	n/N (%)
≤13 週	4/137 (2.9)
>13～26 週	1/128 (0.8)
>26～39 週	0/118
>39～52 週	1/109 (0.9)
>52～78 週	2/107 (1.9)
>78～91 週	0/95
>91～104 週	0/92
>104 週	0/45

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 11.2.4.2

表 4.1-65　外国人集団の期間別の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率（全治療期間）：SS

期間	外国人集団
	n/N (%)
≤13 週	4/91 (4.4)
>13～26 週	1/83 (1.2)
>26～39 週	0/74
>39～52 週	1/69 (1.4)
>52～78 週	2/67 (3.0)
>78～91 週	0/59
>91～104 週	0/58
>104 週	0/13

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 11.2.4.2

4.1.4.2.9　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が 1 例（徐脈）、失神及び意識消失に関連する有害事象が 1 例（失神）に認められた。いずれも外国人被験者であった。

徐脈の 1 例（被験者番号[redacted]、17 歳、体重 50 kg 以上）は、脈拍数が 55～57 拍/分となった。失神の 1 例（被験者番号[redacted]、10 歳、体重 30～50 kg 未満）は、本事象発現の前後にバイタルサイン及び心電図の異常は認められなかった。これらの有害事象は、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と評価され、転帰は回復であり、治験薬の投与中止には至らなかった。

4.1.4.3 その他の安全性評価項目

4.1.4.3.1 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、並びにベースラインからの変化量について、血液学的検査を表 4.1-66（全集団）、表 4.1-67（日本人集団）及び表 4.1-68（外国人集団）に、血液生化学検査を表 4.1-69（全集団）、表 4.1-70（日本人集団）及び表 4.1-71（外国人集団）に、内分泌検査（甲状腺ホルモン濃度）を表 4.1-72（全集団）、表 4.1-73（日本人集団）及び表 4.1-74（外国人集団）に、内分泌検査（性ホルモン濃度）を表 4.1-75（全集団）、表 4.1-76（日本人集団）及び表 4.1-77（外国人集団）に体重グループ別に示した。

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）のほとんどの検査項目の平均値及び中央値は、各集団で、治験期間を通じて基準範囲内であった。被験者数が少ない一部の測定時又はベースラインで既に基準範囲外であった一部の検査項目では、基準範囲外の平均値及び／又は中央値が認められたが、ベースラインからの変化量は臨床的に重要ではないと考えられた。

男女別の内分泌検査（性ホルモン濃度）では、男性ではテストステロンが体重が重くなるに従って上昇し、女性では黄体形成ホルモンの変動が認められた。これらは、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 4.1-66 全集団の血液学的検査のベースラインからの変化量：SS

検査項目		全集団							
		30 kg 未満 N=55		30～50 kg 未満 N=45		50 kg 以上 N=37		合計 N=137	
		例数	中央値	例数	中央値	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	53	4.40	45	4.50	37	4.60	135	4.50
最終来院時	測定値	54	4.50	45	4.60	37	4.80	136	4.60
最終来院時	変化量	52	0.10	45	0.10	37	0.10	134	0.10
ヘマトクリット (%)									
ベースライン	測定値	53	38.90	44	39.55	37	41.00	134	39.60
最終来院時	測定値	54	39.50	45	41.00	37	42.90	136	40.05
最終来院時	変化量	52	0.75	44	1.10	37	1.00	133	1.00
ヘモグロビン (g/L)									
ベースライン	測定値	53	129.0	45	131.0	37	136.0	135	131.0
最終来院時	測定値	54	130.5	45	132.0	37	143.0	136	134.0
最終来院時	変化量	52	3.5	45	4.0	37	5.0	134	4.0
白血球数 (G/L)									
ベースライン	測定値	53	6.50	45	5.80	37	6.20	135	6.30
最終来院時	測定値	54	6.40	45	5.50	37	6.30	136	6.10
最終来院時	変化量	52	−0.15	45	−0.20	37	0.10	134	−0.10

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

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 12.1.1

表 4.1-66 全集団の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		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	中央値	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
リンパ球 (%)									
ベースライン	測定値	53	43.80	44	40.85	37	38.80	134	41.40
最終来院時	測定値	54	42.00	45	40.70	37	35.70	136	40.20
最終来院時	変化量	52	−1.40	44	−0.95	37	−1.70	133	−1.10
好塩基球 (%)									
ベースライン	測定値	53	0.40	44	0.35	37	0.40	134	0.40
最終来院時	測定値	54	0.40	45	0.40	37	0.40	136	0.40
最終来院時	変化量	52	0.00	44	0.00	37	0.00	133	0.00
好酸球 (%)									
ベースライン	測定値	53	2.40	44	1.80	37	1.80	134	1.95
最終来院時	測定値	54	2.55	45	2.10	37	2.10	136	2.25
最終来院時	変化量	52	0.25	44	0.05	37	0.20	133	0.20
単球 (%)									
ベースライン	測定値	53	6.50	44	7.05	37	7.30	134	6.80
最終来院時	測定値	54	7.05	45	6.60	37	6.50	136	6.75
最終来院時	変化量	52	0.35	44	−0.05	37	−0.20	133	0.10
好中球 (%)									
ベースライン	測定値	53	44.90	44	49.95	37	52.30	134	48.90
最終来院時	測定値	54	46.95	45	48.80	37	53.30	136	49.55
最終来院時	変化量	52	1.30	44	1.40	37	1.20	133	1.40
血小板数 (G/L)									
ベースライン	測定値	53	257.0	45	242.0	36	219.0	134	242.0
最終来院時	測定値	54	271.0	45	249.0	37	227.0	136	246.5
最終来院時	変化量	52	4.5	45	−5.0	36	11.0	133	2.0

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

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 12.1.1

表 4.1-67 日本人集団の血液学的検査のベースラインからの変化量：SS

検査項目		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	中央値	例数	中央値	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	22	4.65	11	4.50	12	4.50	45	4.60
最終来院時	測定値	23	4.50	11	4.50	12	4.70	46	4.50
最終来院時	変化量	22	0.00	11	0.00	12	0.10	45	0.00

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

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 12.1.1

表 4.1-67 日本人集団の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		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	中央値	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
ヘマトクリット (%)									
ベースライン	測定値	22	40.30	11	41.00	12	42.25	45	40.30
最終来院時	測定値	23	39.80	11	40.20	12	43.60	46	40.00
最終来院時	変化量	22	0.10	11	1.00	12	0.55	45	0.40
ヘモグロビン (g/L)									
ベースライン	測定値	22	131.0	11	135.0	12	135.5	45	131.0
最終来院時	測定値	23	131.0	11	132.0	12	142.0	46	132.0
最終来院時	変化量	22	1.5	11	6.0	12	5.0	45	3.0
白血球数 (G/L)									
ベースライン	測定値	22	6.60	11	5.00	12	6.00	45	5.70
最終来院時	測定値	23	6.00	11	4.90	12	6.05	46	5.90
最終来院時	変化量	22	−0.15	11	0.00	12	0.05	45	0.00
リンパ球 (%)									
ベースライン	測定値	22	41.85	11	41.00	12	34.85	45	40.50
最終来院時	測定値	23	40.80	11	39.60	12	35.35	46	40.25
最終来院時	変化量	22	−0.40	11	−1.70	12	−1.10	45	−1.10
好塩基球 (%)									
ベースライン	測定値	22	0.40	11	0.40	12	0.40	45	0.40
最終来院時	測定値	23	0.40	11	0.40	12	0.40	46	0.40
最終来院時	変化量	22	0.00	11	0.10	12	0.05	45	0.00
好酸球 (%)									
ベースライン	測定値	22	2.55	11	2.10	12	2.05	45	2.30
最終来院時	測定値	23	3.10	11	2.20	12	1.85	46	2.50
最終来院時	変化量	22	0.20	11	−0.50	12	−0.15	45	0.00
単球 (%)									
ベースライン	測定値	22	6.70	11	5.70	12	6.65	45	6.50
最終来院時	測定値	23	7.40	11	5.90	12	6.35	46	7.00
最終来院時	変化量	22	0.70	11	0.20	12	−0.35	45	0.50
好中球 (%)									
ベースライン	測定値	22	46.25	11	50.90	12	54.20	45	50.80
最終来院時	測定値	23	47.80	11	51.80	12	53.25	46	50.10
最終来院時	変化量	22	−0.30	11	1.10	12	−0.40	45	0.60
血小板数 (G/L)									
ベースライン	測定値	22	259.0	11	240.0	12	200.0	45	227.0
最終来院時	測定値	23	269.0	11	257.0	12	204.0	46	238.0
最終来院時	変化量	22	20.5	11	−3.0	12	10.0	45	13.0

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

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 12.1.1

表 4.1-68 外国人集団の血液学的検査のベースラインからの変化量：SS

検査項目		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	中央値	例数	中央値	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	31	4.40	34	4.45	25	4.70	90	4.50
最終来院時	測定値	31	4.50	34	4.60	25	4.80	90	4.60
最終来院時	変化量	30	0.10	34	0.10	25	0.20	89	0.10
ヘマトクリット (%)									
ベースライン	測定値	31	38.10	33	39.40	25	40.00	89	39.00
最終来院時	測定値	31	39.00	34	41.20	25	42.90	90	40.25
最終来院時	変化量	30	1.60	33	1.20	25	1.70	88	1.60
ヘモグロビン (g/L)									
ベースライン	測定値	31	127.0	34	130.5	25	136.0	90	130.5
最終来院時	測定値	31	127.0	34	133.0	25	143.0	90	134.5
最終来院時	変化量	30	4.5	34	4.0	25	5.0	89	4.0
白血球数 (G/L)									
ベースライン	測定値	31	6.50	34	6.40	25	6.20	90	6.50
最終来院時	測定値	31	6.50	34	5.60	25	6.50	90	6.20
最終来院時	変化量	30	−0.15	34	−0.25	25	0.20	89	−0.10
リンパ球 (%)									
ベースライン	測定値	31	46.70	33	40.70	25	40.00	89	42.50
最終来院時	測定値	31	45.00	34	40.75	25	35.90	90	40.20
最終来院時	変化量	30	−3.40	33	0.20	25	−1.70	88	−1.20
好塩基球 (%)									
ベースライン	測定値	31	0.30	33	0.30	25	0.40	89	0.30
最終来院時	測定値	31	0.40	34	0.40	25	0.40	90	0.40
最終来院時	変化量	30	0.10	33	0.00	25	0.00	88	0.05
好酸球 (%)									
ベースライン	測定値	31	2.10	33	1.80	25	1.70	89	1.80
最終来院時	測定値	31	2.30	34	1.95	25	2.10	90	2.10
最終来院時	変化量	30	0.25	33	0.30	25	0.40	88	0.30
単球 (%)									
ベースライン	測定値	31	6.10	33	7.10	25	7.30	89	6.80
最終来院時	測定値	31	7.00	34	6.75	25	6.60	90	6.70
最終来院時	変化量	30	0.20	33	−0.20	25	−0.20	88	−0.10
好中球 (%)									
ベースライン	測定値	31	44.90	33	49.00	25	50.60	89	48.70
最終来院時	測定値	31	44.40	34	48.05	25	53.40	90	49.40
最終来院時	変化量	30	2.35	33	1.40	25	1.50	88	1.60

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

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 12.1.1

表 4.1-68 外国人集団の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		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	中央値	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
血小板数 (G/L)									
ベースライン	測定値	31	256.0	34	242.0	24	228.5	89	244.0
最終来院時	測定値	31	271.0	34	246.5	25	239.0	90	249.5
最終来院時	変化量	30	1.5	34	−8.0	24	11.0	88	1.5

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

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 12.1.1

表 4.1-69 全集団の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		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	中央値	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
ALT (U/L)									
ベースライン	測定値	54	14.5	44	13.0	37	16.0	135	14.0
最終来院時	測定値	54	13.0	45	14.0	37	17.0	136	14.0
最終来院時	変化量	53	−1.0	44	0.0	37	2.0	134	0.0
AST (U/L)									
ベースライン	測定値	53	24.0	44	19.0	37	17.0	134	21.0
最終来院時	測定値	54	22.0	45	19.0	37	17.0	136	20.0
最終来院時	変化量	52	−2.0	44	−1.0	37	1.0	133	−1.0
ALP (U/L)									
ベースライン	測定値	54	234.5	45	246.0	37	164.0	136	232.0
最終来院時	測定値	54	234.5	45	217.0	37	121.0	136	207.0
最終来院時	変化量	53	8.0	45	−27.0	37	−26.0	135	−15.0
GGT (U/L)									
ベースライン	測定値	54	20.0	45	22.0	37	25.0	136	22.0
最終来院時	測定値	54	17.0	45	23.0	37	31.0	136	21.0
最終来院時	変化量	53	0.0	45	1.0	37	2.0	135	1.0
総ビリルビン (µmol/L)									
ベースライン	測定値	54	3.42	45	3.42	37	3.42	136	3.42
最終来院時	測定値	54	3.42	45	3.42	37	3.42	136	3.42
最終来院時	変化量	53	0.00	45	0.00	37	0.00	135	0.00
総蛋白 (g/L)									
ベースライン	測定値	54	70.0	45	72.0	37	73.0	136	72.0
最終来院時	測定値	54	71.0	45	72.0	37	72.0	136	72.0
最終来院時	変化量	53	0.0	45	−1.0	37	−1.0	135	0.0

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

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 12.1.2

表 4.1-69 全集団の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		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	中央値	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
アルブミン (g/L)									
ベースライン	測定値	54	47.5	45	47.0	37	48.0	136	47.0
最終来院時	測定値	54	45.0	45	46.0	37	47.0	136	46.0
最終来院時	変化量	53	−1.0	45	−1.0	37	−1.0	135	−1.0
BUN (mmol/L)									
ベースライン	測定値	54	4.2840	45	3.9270	37	3.9270	136	4.1050
最終来院時	測定値	54	3.9285	45	3.9270	37	3.9300	136	3.9270
最終来院時	変化量	53	0.0000	45	0.3500	37	0.0000	135	0.0000
クレアチニン (μmol/L)									
ベースライン	測定値	54	38.896	45	48.000	37	60.996	136	46.852
最終来院時	測定値	54	38.896	45	50.388	37	64.532	136	47.368
最終来院時	変化量	53	−0.884	45	2.652	37	2.652	135	0.884
重炭酸塩 (mmol/L)									
ベースライン	測定値	54	20.0	45	20.0	37	21.0	136	20.0
最終来院時	測定値	54	22.0	45	23.0	37	24.0	136	23.0
最終来院時	変化量	53	2.0	45	2.0	37	2.0	135	2.0
カルシウム (mmol/L)									
ベースライン	測定値	54	2.4750	45	2.4500	37	2.4300	136	2.4500
最終来院時	測定値	54	2.4750	45	2.4600	37	2.4500	136	2.4750
最終来院時	変化量	53	0.0000	45	0.0000	37	0.0250	135	0.0000
クロール (mmol/L)									
ベースライン	測定値	54	105.0	45	105.0	37	105.0	136	105.0
最終来院時	測定値	54	103.0	45	102.0	37	103.0	136	103.0
最終来院時	変化量	53	−1.0	45	−3.0	37	−1.0	135	−1.0
リン (mmol/L)									
ベースライン	測定値	54	1.58270	45	1.48580	37	1.38890	136	1.51810
最終来院時	測定値	54	1.55040	45	1.42000	37	1.22740	136	1.45175
最終来院時	変化量	53	−0.03230	45	−0.03230	37	−0.10000	135	−0.06460
カリウム (mmol/L)									
ベースライン	測定値	54	4.30	44	4.20	37	4.40	135	4.30
最終来院時	測定値	54	4.30	45	4.30	37	4.30	136	4.30
最終来院時	変化量	53	0.00	44	−0.05	37	0.00	134	0.00
ナトリウム (mmol/L)									
ベースライン	測定値	54	142.0	45	143.0	37	143.0	136	143.0
最終来院時	測定値	54	141.0	45	141.0	37	142.0	136	141.0
最終来院時	変化量	53	−1.0	45	−2.0	37	−1.0	135	−1.0

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

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 12.1.2

表 4.1-69 全集団の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		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	中央値	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
グルコース (mmol/L)									
ベースライン	測定値	54	5.10000	45	5.10000	37	4.88400	136	5.05050
最終来院時	測定値	54	4.99500	45	5.10000	37	4.80000	136	4.99500
最終来院時	変化量	53	0.00000	45	−0.20000	37	−0.11100	135	−0.10000
総コレステロール (mmol/L)									
ベースライン	測定値	54	4.5213	45	4.2476	37	4.3800	136	4.3124
最終来院時	測定値	54	4.3124	45	4.1699	37	4.4289	136	4.2994
最終来院時	変化量	53	−0.1295	45	0.0300	37	0.1000	135	−0.0777
トリグリセリド (mmol/L)									
ベースライン	測定値	54	0.91530	45	1.00570	37	1.11870	136	1.00005
最終来院時	測定値	54	0.91530	45	1.04000	37	1.29000	136	1.05655
最終来院時	変化量	53	0.01130	45	0.10170	37	0.19210	135	0.04520
尿酸 (μmol/L)									
ベースライン	測定値	54	208.1800	45	226.0000	37	291.4520	136	228.9980
最終来院時	測定値	54	217.1020	45	243.8680	37	309.0000	136	243.8680
最終来院時	変化量	53	12.0000	45	18.0000	37	5.9480	135	12.0000

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

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 12.1.2

表 4.1-70 日本人集団の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		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	中央値	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
ALT (U/L)									
ベースライン	測定値	23	13.0	11	11.0	12	12.0	46	13.0
最終来院時	測定値	23	11.0	11	12.0	12	19.0	46	12.0
最終来院時	変化量	23	−2.0	11	2.0	12	2.0	46	−2.0
AST (U/L)									
ベースライン	測定値	23	23.0	11	18.0	12	17.0	46	21.0
最終来院時	測定値	23	20.0	11	18.0	12	17.0	46	20.0
最終来院時	変化量	23	−4.0	11	−2.0	12	−0.5	46	−2.0
ALP (U/L)									
ベースライン	測定値	23	270.0	11	246.0	12	145.0	46	248.5
最終来院時	測定値	23	266.0	11	151.0	12	120.5	46	214.5
最終来院時	変化量	23	9.0	11	−70.0	12	−30.0	46	−18.0

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

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 12.1.2

表 4.1-70 日本人集団の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		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	中央値	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
GGT (U/L)									
ベースライン	測定値	23	15.0	11	18.0	12	25.5	46	21.5
最終来院時	測定値	23	14.0	11	18.0	12	31.5	46	19.0
最終来院時	変化量	23	0.0	11	3.0	12	0.0	46	0.0
総ビリルビン (µmol/L)									
ベースライン	測定値	23	3.42	11	3.42	12	3.42	46	3.42
最終来院時	測定値	23	3.42	11	3.42	12	4.28	46	3.42
最終来院時	変化量	23	0.00	11	0.00	12	0.00	46	0.00
総蛋白 (g/L)									
ベースライン	測定値	23	69.0	11	69.0	12	71.0	46	70.0
最終来院時	測定値	23	71.0	11	72.0	12	72.0	46	71.0
最終来院時	変化量	23	1.0	11	3.0	12	0.5	46	1.0
アルブミン (g/L)									
ベースライン	測定値	23	46.0	11	46.0	12	46.5	46	46.0
最終来院時	測定値	23	45.0	11	45.0	12	46.5	46	45.0
最終来院時	変化量	23	−1.0	11	−1.0	12	−1.0	46	−1.0
BUN (mmol/L)									
ベースライン	測定値	23	4.6410	11	3.9270	12	3.5700	46	4.2840
最終来院時	測定値	23	3.9270	11	4.2840	12	3.3915	46	3.9270
最終来院時	変化量	23	−0.3570	11	0.3570	12	−0.3570	46	−0.1785
クレアチニン (µmol/L)									
ベースライン	測定値	23	36.244	11	46.852	12	57.460	46	43.316
最終来院時	測定値	23	38.896	11	53.924	12	60.554	46	45.084
最終来院時	変化量	23	2.652	11	6.188	12	0.442	46	2.652
重炭酸塩 (mmol/L)									
ベースライン	測定値	23	23.0	11	23.0	12	25.0	46	23.0
最終来院時	測定値	23	23.0	11	25.0	12	25.5	46	24.0
最終来院時	変化量	23	1.0	11	0.0	12	1.0	46	1.0
カルシウム (mmol/L)									
ベースライン	測定値	23	2.4500	11	2.3750	12	2.3875	46	2.4250
最終来院時	測定値	23	2.4750	11	2.3750	12	2.4125	46	2.4375
最終来院時	変化量	23	0.0000	11	0.0000	12	0.0375	46	0.0125
クロール (mmol/L)									
ベースライン	測定値	23	104.0	11	107.0	12	102.0	46	104.5
最終来院時	測定値	23	104.0	11	104.0	12	102.5	46	103.5
最終来院時	変化量	23	−1.0	11	−1.0	12	0.5	46	0.0

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

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 12.1.2

表 4.1-70 日本人集団の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		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	中央値	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
リン (mmol/L)									
ベースライン	測定値	23	1.55040	11	1.45350	12	1.29200	46	1.46965
最終来院時	測定値	23	1.48580	11	1.35660	12	1.21125	46	1.37275
最終来院時	変化量	23	0.00000	11	−0.03230	12	−0.12920	46	−0.03230
カリウム (mmol/L)									
ベースライン	測定値	23	4.10	11	4.20	12	4.30	46	4.20
最終来院時	測定値	23	4.20	11	4.10	12	4.10	46	4.15
最終来院時	変化量	23	0.00	11	−0.10	12	−0.15	46	0.00
ナトリウム (mmol/L)									
ベースライン	測定値	23	142.0	11	143.0	12	142.0	46	142.0
最終来院時	測定値	23	141.0	11	141.0	12	142.0	46	141.0
最終来院時	変化量	23	−1.0	11	−1.0	12	0.0	46	−1.0
グルコース (mmol/L)									
ベースライン	測定値	23	5.10600	11	5.21700	12	5.05050	46	5.13375
最終来院時	測定値	23	4.99500	11	4.93950	12	5.07825	46	4.99500
最終来院時	変化量	23	−0.11100	11	−0.05550	12	0.02775	46	−0.11100
総コレステロール (mmol/L)									
ベースライン	測定値	23	4.3253	11	4.5584	12	4.7656	46	4.5325
最終来院時	測定値	23	4.2735	11	4.6102	12	4.4548	46	4.3512
最終来院時	変化量	23	−0.1036	11	0.0000	12	−0.0907	46	−0.0907
トリグリセリド (mmol/L)									
ベースライン	測定値	23	0.79100	11	1.00570	12	1.10175	46	0.96615
最終来院時	測定値	23	0.97180	11	0.97180	12	1.23735	46	1.06220
最終来院時	変化量	23	0.04520	11	0.10170	12	0.20905	46	0.09040
尿酸 (µmol/L)									
ベースライン	測定値	23	214.1280	11	214.1280	12	312.2700	46	228.9980
最終来院時	測定値	23	214.1280	11	226.0240	12	330.1140	46	231.9720
最終来院時	変化量	23	0.0000	11	17.8440	12	−2.9740	46	2.9740

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

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 12.1.2

表 4.1-71 外国人集団の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		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	中央値	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
ALT (U/L)									
ベースライン	測定値	31	15.0	33	13.0	25	17.0	89	15.0
最終来院時	測定値	31	13.0	34	16.0	25	17.0	90	16.0
最終来院時	変化量	30	0.5	33	0.0	25	2.0	88	1.0
AST (U/L)									
ベースライン	測定値	30	25.0	33	19.0	25	17.0	88	21.0
最終来院時	測定値	31	22.0	34	20.5	25	17.0	90	21.0
最終来院時	変化量	29	−1.0	33	0.0	25	1.0	87	0.0
ALP (U/L)									
ベースライン	測定値	31	214.0	34	244.0	25	169.0	90	214.0
最終来院時	測定値	31	214.0	34	231.0	25	132.0	90	207.0
最終来院時	変化量	30	3.5	34	−18.5	25	−19.0	89	−12.0
GGT (U/L)									
ベースライン	測定値	31	21.0	34	22.0	25	24.0	90	22.0
最終来院時	測定値	31	18.0	34	23.0	25	29.0	90	22.0
最終来院時	変化量	30	−1.0	34	0.5	25	2.0	89	1.0
総ビリルビン (µmol/L)									
ベースライン	測定値	31	3.42	34	3.00	25	3.42	90	3.42
最終来院時	測定値	31	3.42	34	3.42	25	3.42	90	3.42
最終来院時	変化量	30	0.00	34	0.00	25	0.00	89	0.00
総蛋白 (g/L)									
ベースライン	測定値	31	70.0	34	73.0	25	74.0	90	73.0
最終来院時	測定値	31	71.0	34	72.0	25	72.0	90	72.0
最終来院時	変化量	30	−0.5	34	−1.0	25	−1.0	89	−1.0
アルブミン (g/L)									
ベースライン	測定値	31	48.0	34	47.0	25	48.0	90	47.0
最終来院時	測定値	31	46.0	34	46.0	25	48.0	90	46.0
最終来院時	変化量	30	−1.0	34	−1.0	25	−1.0	89	−1.0
BUN (mmol/L)									
ベースライン	測定値	31	4.2800	34	3.9270	25	3.9270	90	3.9300
最終来院時	測定値	31	3.9300	34	3.9270	25	4.2840	90	3.9285
最終来院時	変化量	30	0.0000	34	0.0000	25	0.0000	89	0.0000
クレアチニン (µmol/L)									
ベースライン	測定値	31	39.780	34	49.000	25	60.996	90	49.000
最終来院時	測定値	31	38.896	34	47.868	25	65.416	90	47.736
最終来院時	変化量	30	−0.942	34	0.000	25	3.536	89	0.000

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

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 12.1.2

表 4.1-71 外国人集団の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		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	中央値	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
重炭酸塩 (mmol/L)									
ベースライン	測定値	31	18.0	34	19.0	25	20.0	90	19.0
最終来院時	測定値	31	21.0	34	23.0	25	24.0	90	22.0
最終来院時	変化量	30	3.0	34	3.5	25	3.0	89	3.0
カルシウム (mmol/L)									
ベースライン	測定値	31	2.5000	34	2.4500	25	2.4750	90	2.4750
最終来院時	測定値	31	2.4750	34	2.4750	25	2.5100	90	2.4775
最終来院時	変化量	30	−0.0050	34	0.0050	25	0.0000	89	0.0000
クロール (mmol/L)									
ベースライン	測定値	31	105.0	34	104.0	25	105.0	90	105.0
最終来院時	測定値	31	103.0	34	101.0	25	103.0	90	102.0
最終来院時	変化量	30	−2.0	34	−3.0	25	−2.0	89	−2.0
リン (mmol/L)									
ベースライン	測定値	31	1.58270	34	1.53520	25	1.48580	90	1.53500
最終来院時	測定値	31	1.55040	34	1.45000	25	1.29000	90	1.45350
最終来院時	変化量	30	−0.04615	34	−0.08075	25	−0.10000	89	−0.06460
カリウム (mmol/L)									
ベースライン	測定値	31	4.30	33	4.30	25	4.40	89	4.30
最終来院時	測定値	31	4.30	34	4.30	25	4.40	90	4.30
最終来院時	変化量	30	0.05	33	0.00	25	0.00	88	0.00
ナトリウム (mmol/L)									
ベースライン	測定値	31	144.0	34	143.5	25	145.0	90	144.0
最終来院時	測定値	31	142.0	34	141.5	25	142.0	90	142.0
最終来院時	変化量	30	−2.0	34	−2.0	25	−1.0	89	−2.0
グルコース (mmol/L)									
ベースライン	測定値	31	4.99500	34	5.10000	25	4.88400	90	5.05050
最終来院時	測定値	31	5.10000	34	5.10300	25	4.77300	90	4.99500
最終来院時	変化量	30	0.00000	34	−0.20000	25	−0.20000	89	−0.10000
総コレステロール (mmol/L)									
ベースライン	測定値	31	4.6620	34	4.1720	25	4.2500	90	4.2718
最終来院時	測定値	31	4.4030	34	4.1311	25	4.3500	90	4.2500
最終来院時	変化量	30	−0.1677	34	0.0650	25	0.1295	89	0.0259
トリグリセリド (mmol/L)									
ベースライン	測定値	31	1.08000	34	0.95500	25	1.11870	90	1.02415
最終来院時	測定値	31	0.88140	34	1.05610	25	1.32000	90	1.05045
最終来院時	変化量	30	−0.07910	34	0.08085	25	0.03390	89	0.01130

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

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 12.1.2

表 4.1-71 外国人集団の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		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	中央値	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
尿酸 (µmol/L)									
ベースライン	測定値	31	208.1800	34	226.0000	25	291.0000	90	228.9980
最終来院時	測定値	31	220.0760	34	243.8680	25	286.0000	90	243.9340
最終来院時	変化量	30	26.7660	34	18.0000	25	5.9480	89	17.8440

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

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 12.1.2

表 4.1-72 全集団の内分泌検査（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		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	中央値	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
総トリヨードサイロニン (nmol/L)									
ベースライン	測定値	54	1.83313	44	1.77705	37	1.53400	135	1.77000
最終来院時	測定値	54	1.93284	45	1.81012	37	1.56000	136	1.78739
最終来院時	変化量	53	0.06000	44	0.06136	37	−0.03068	134	0.01534
遊離トリヨードサイロニン (pmol/L)									
ベースライン	測定値	54	5.38368	43	5.50000	37	5.00736	134	5.31496
最終来院時	測定値	54	5.60640	45	5.09952	37	4.89984	136	5.20000
最終来院時	変化量	53	0.10000	43	−0.18432	37	−0.13824	133	−0.12288
総サイロキシン (nmol/L)									
ベースライン	測定値	54	101.03735	44	97.81960	37	89.00000	135	96.80000
最終来院時	測定値	54	102.44045	45	84.94860	37	82.37440	136	93.31475
最終来院時	変化量	53	−5.14840	44	−5.77420	37	−6.43550	134	−5.14840
遊離サイロキシン (pmol/L)									
ベースライン	測定値	54	13.77197	44	13.34292	37	12.99971	135	13.51455
最終来院時	測定値	54	13.37857	45	12.48487	37	12.99971	136	12.99971
最終来院時	変化量	53	0.25742	44	−0.70791	37	−0.51484	134	−0.38613

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

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 12.1.3.1

表 4.1-73 日本人集団の内分泌検査（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		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	中央値	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
総トリヨードサイロニン (nmol/L)									
ベースライン	測定値	23	1.76410	11	1.61070	12	1.38827	46	1.64138
最終来院時	測定値	23	1.79478	11	1.54934	12	1.38827	46	1.64905
最終来院時	変化量	23	0.15340	11	−0.01534	12	−0.05369	46	−0.01534
遊離トリヨードサイロニン (pmol/L)									
ベースライン	測定値	23	5.37600	11	5.05344	12	4.70784	46	5.07648
最終来院時	測定値	23	5.28384	11	4.68480	12	4.66176	46	4.95360
最終来院時	変化量	23	−0.12288	11	−0.44544	12	−0.04608	46	−0.16128
総サイロキシン (nmol/L)									
ベースライン	測定値	23	93.95830	11	97.81960	12	81.73085	46	93.95830
最終来院時	測定値	23	93.95830	11	82.37440	12	69.50340	46	82.37440
最終来院時	変化量	23	−2.57420	11	−7.72260	12	−5.79195	46	−4.50485
遊離サイロキシン (pmol/L)									
ベースライン	測定値	23	13.77197	11	13.38584	12	12.87100	46	13.38584
最終来院時	測定値	23	12.87100	11	11.71261	12	12.29181	46	12.61358
最終来院時	変化量	23	−0.38613	11	−0.77226	12	−0.38613	46	−0.38613

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

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 12.1.3.1

表 4.1-74 外国人集団の内分泌検査（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		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	中央値	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
総トリヨードサイロニン (nmol/L)									
ベースライン	測定値	31	1.86000	33	1.79000	25	1.77000	89	1.81012
最終来院時	測定値	31	2.11692	34	1.88841	25	1.64138	90	1.92517
最終来院時	変化量	30	0.05301	33	0.07670	25	−0.03000	88	0.04301
遊離トリヨードサイロニン (pmol/L)									
ベースライン	測定値	31	5.40000	32	5.59552	25	5.20000	88	5.50712
最終来院時	測定値	31	5.63712	34	5.45336	25	4.99200	90	5.46048
最終来院時	変化量	30	0.13056	32	−0.12680	25	−0.15360	87	−0.09216
総サイロキシン (nmol/L)									
ベースライン	測定値	31	102.96800	33	97.81960	25	93.95830	89	99.10670
最終来院時	測定値	31	105.54220	34	89.45000	25	93.95830	90	97.90980
最終来院時	変化量	30	−6.43550	33	−5.14840	25	−6.43550	88	−5.77420

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

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 12.1.3.1

表 4.1-74 外国人集団の内分泌検査（甲状腺ホルモン濃度）のベースラインからの変化量：SS（続き）

検査項目		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	中央値	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
遊離サイロキシン (pmol/L)									
ベースライン	測定値	31	13.77197	33	13.30000	25	13.64326	89	13.64326
最終来院時	測定値	31	14.02939	34	12.67115	25	13.25713	90	13.25713
最終来院時	変化量	30	0.45048	33	−0.64355	25	−1.02968	88	−0.45048

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

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 12.1.3.1

表 4.1-75　全集団の内分泌検査（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		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			
		男性		女性		男性		女性		男性		女性		男性		女性	
		例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値	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	26	1.20	27	2.50	22	2.65	20	4.80	22	2.95	15	3.80	70	2.05	62	3.70
最終来院時	測定値	26	1.20	28	3.20	24	3.40	21	5.10	22	3.40	15	4.30	72	2.45	64	4.35
最終来院時	変化量	25	0.00	27	0.00	22	0.80	20	0.85	22	0.00	15	0.00	69	0.20	62	0.40
黄体形成ホルモン (U/L)																	
ベースライン	測定値	26	0.200	27	0.200	23	0.200	20	3.500	22	3.400	15	4.500	71	0.400	62	0.600
最終来院時	測定値	26	0.200	28	0.200	24	1.500	21	4.400	22	3.500	15	4.900	72	1.300	64	1.050
最終来院時	変化量	25	0.000	27	0.000	23	0.400	20	2.050	22	0.350	15	0.000	70	0.150	62	0.000
テストステロン (nmol/L)																	
ベースライン	測定値	26	1.04000	28	1.04000	23	1.04100	21	1.04100	22	11.22355	15	1.31860	71	1.04100	64	1.04100
最終来院時	測定値	26	1.04100	28	1.04100	24	4.80595	21	1.45740	22	10.98255	15	1.04100	72	4.00785	64	1.09305
最終来院時	変化量	25	0.00000	28	0.10410	23	1.04100	21	0.41640	22	1.76690	15	0.00000	70	0.43375	64	0.20820

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

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 12.1.3.2

表 4.1-76　日本人集団の内分泌検査（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		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			
		男性		女性		男性		女性		男性		女性		男性		女性	
		例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値	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	10	1.55	13	2.80	3	4.50	8	5.10	6	3.30	6	5.35	19	2.40	27	3.90
最終来院時	測定値	10	2.05	13	5.30	3	3.90	8	5.40	6	3.00	6	6.00	19	2.40	27	5.80
最終来院時	変化量	10	0.40	13	0.80	3	0.60	8	0.50	6	−0.20	6	2.20	19	0.00	27	0.80
黄体形成ホルモン (U/L)																	
ベースライン	測定値	10	0.200	13	0.200	3	2.900	8	3.800	6	4.050	6	7.000	19	0.400	27	1.400
最終来院時	測定値	10	0.300	13	0.200	3	1.900	8	6.700	6	3.250	6	11.350	19	1.100	27	4.400
最終来院時	変化量	10	0.150	13	0.000	3	0.800	8	1.950	6	−0.500	6	4.750	19	0.200	27	0.000
テストステロン (nmol/L)																	
ベースライン	測定値	10	1.04100	13	1.04100	3	5.58670	8	1.07570	6	11.31220	6	1.52680	19	1.04100	27	1.04100
最終来院時	測定値	10	1.04100	13	1.07570	3	4.26810	8	1.57885	6	18.07870	6	1.71765	19	4.26810	27	1.35330
最終来院時	変化量	10	0.00000	13	0.03470	3	0.00000	8	0.38170	6	6.22865	6	0.13880	19	0.31230	27	0.17350

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

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 12.1.3.2

表 4.1-77　外国人集団の内分泌検査（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		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			
		男性		女性		男性		女性		男性		女性		男性		女性	
		例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値	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	16	1.20	14	2.20	19	2.60	12	4.60	16	2.95	9	2.60	51	1.90	35	2.60
最終来院時	測定値	16	1.20	15	2.70	21	3.40	13	5.10	16	3.55	9	2.40	53	2.50	37	3.10
最終来院時	変化量	15	0.00	14	−0.20	19	0.80	12	1.10	16	0.20	9	−1.00	50	0.30	35	0.10
黄体形成ホルモン (U/L)																	
ベースライン	測定値	16	0.200	14	0.100	20	0.200	12	2.600	16	3.050	9	1.900	52	0.350	35	0.300
最終来院時	測定値	16	0.200	15	0.100	21	1.300	13	3.200	16	3.800	9	1.100	53	1.300	37	0.700
最終来院時	変化量	15	0.000	14	0.000	20	0.400	12	2.050	16	0.550	9	−0.300	51	0.100	35	0.000
テストステロン (nmol/L)																	
ベースライン	測定値	16	0.93640	15	0.24290	20	1.04000	13	1.04000	16	11.22355	9	1.25000	52	1.04000	37	1.04000
最終来院時	測定値	16	1.04000	15	0.83280	21	5.34380	13	1.45740	16	10.64585	9	1.04100	53	3.74760	37	1.04100
最終来院時	変化量	15	0.00000	15	0.24290	20	1.21450	13	0.45000	16	0.88075	9	0.00000	51	0.48580	37	0.24290

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

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 12.1.3.2

4.1.4.3.2 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、体重グループ別に表 4.1-78（全集団）、表 4.1-79（日本人集団）及び表 4.1-80（外国人集団）に示した。

収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体温のベースラインの平均値は各集団及び各体重グループで同程度であり、ベースラインからの平均変化量は小さく、各集団及び各体重グループで同程度の変化であった。

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 4.1-78 全集団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		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	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	55	100.4 ± 10.1	44	107.6 ± 10.0	37	114.4 ± 10.2	136	106.5 ± 11.5
最終来院時	変化量	54	3.4 ± 13.9	44	5.5 ± 11.2	37	1.6 ± 11.2	135	3.6 ± 12.4
拡張期血圧 (mmHg)									
ベースライン	測定値	55	63.3 ± 9.0	44	66.4 ± 9.8	37	69.2 ± 8.4	136	65.9 ± 9.4
最終来院時	変化量	54	2.1 ± 11.8	44	3.2 ± 11.0	37	2.5 ± 8.9	135	2.6 ± 10.8
脈拍数 (拍/分)									
ベースライン	測定値	55	89.6 ± 15.0	45	85.1 ± 13.0	37	74.8 ± 11.4	137	84.1 ± 14.7
最終来院時	変化量	54	−1.4 ± 15.5	45	−4.7 ± 15.2	37	−0.9 ± 12.7	136	−2.4 ± 14.7
体温 (℃)									
ベースライン	測定値	54	36.63 ± 0.32	41	36.66 ± 0.37	34	36.41 ± 0.32	129	36.58 ± 0.35
最終来院時	変化量	52	−0.03 ± 0.39	41	−0.02 ± 0.41	34	0.10 ± 0.44	127	0.01 ± 0.41

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

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 13.1

表 4.1-79 日本人集団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		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	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	23	100.3 ± 10.8	11	103.0 ± 10.8	12	111.0 ± 8.0	46	103.7 ± 10.9
最終来院時	変化量	23	2.9 ± 16.2	11	1.6 ± 10.6	12	3.1 ± 13.7	46	2.6 ± 14.1

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

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 13.1

表 4.1-79 日本人集団のバイタルサインのベースラインからの変化量：SS（続き）

検査項目		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	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
拡張期血圧 (mmHg)									
ベースライン	測定値	23	63.7 ± 10.6	11	65.9 ± 11.7	12	66.0 ± 7.3	46	64.8 ± 10.0
最終来院時	変化量	23	1.7 ± 13.7	11	0.4 ± 12.4	12	7.2 ± 11.0	46	2.8 ± 12.7
脈拍数 (拍/分)									
ベースライン	測定値	23	90.6 ± 17.6	11	79.1 ± 11.3	12	72.7 ± 11.7	46	83.2 ± 16.6
最終来院時	変化量	23	−3.5 ± 17.8	11	−3.1 ± 17.5	12	1.4 ± 13.6	46	−2.1 ± 16.5
体温 (℃)									
ベースライン	測定値	23	36.63 ± 0.30	11	36.73 ± 0.29	12	36.33 ± 0.21	46	36.58 ± 0.31
最終来院時	変化量	23	−0.03 ± 0.39	11	−0.14 ± 0.35	12	−0.06 ± 0.28	46	−0.06 ± 0.35

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

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 13.1

表 4.1-80 外国人集団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		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	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	32	100.4 ± 9.8	33	109.1 ± 9.4	25	116.0 ± 10.8	90	107.9 ± 11.6
最終来院時	変化量	31	3.9 ± 12.3	33	6.8 ± 11.3	25	1.0 ± 10.1	89	4.1 ± 11.4
拡張期血圧 (mmHg)									
ベースライン	測定値	32	63.0 ± 7.8	33	66.5 ± 9.3	25	70.8 ± 8.6	90	66.5 ± 9.0
最終来院時	変化量	31	2.5 ± 10.5	33	4.2 ± 10.5	25	0.2 ± 6.9	89	2.5 ± 9.7
脈拍数 (拍/分)									
ベースライン	測定値	32	88.8 ± 13.1	34	87.0 ± 13.1	25	75.8 ± 11.4	91	84.5 ± 13.7
最終来院時	変化量	31	0.1 ± 13.6	34	−5.2 ± 14.6	25	−2.0 ± 12.4	90	−2.5 ± 13.7
体温 (℃)									
ベースライン	測定値	31	36.63 ± 0.34	30	36.64 ± 0.39	22	36.45 ± 0.37	83	36.59 ± 0.37
最終来院時	変化量	29	−0.04 ± 0.39	30	0.03 ± 0.42	22	0.19 ± 0.49	81	0.05 ± 0.44

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

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 13.1

4.1.4.3.3 体重、身長及び BMI

体重、身長及び BMI 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、体重グループ別に表 4.1-81（全集団）、表 4.1-82（日本人集団）及び表 4.1-83（外国人集団）に示した。

全集団では、ベースラインの平均値は、体重が 39.54 kg、身長が 139.67 cm 及び BMI が 18.94 kg/m^2 であり、体重グループ別では、体重が重いほどこれらの値は高かった。最終来院時のベースラインからの平均変化量は、体重が 5.89 kg、身長が 6.80 cm 及び BMI が 1.04 kg/m^2 であり、体重グループ別では、体重が 4.43～8.09 kg、身長が 3.81～8.55 cm 及び BMI が 0.60～1.69 kg/m^2 の範囲内であった。これらのベースラインからの上昇は、小児集団では予想される成長の範囲内であった。全集団及びその体重グループ別の体重、身長及び BMI では、臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった。

日本人集団では、ベースラインの平均値は、体重が 35.90 kg、身長が 136.99 cm 及び BMI が 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。最終来院時のベースラインからの平均変化量は、体重が 5.85 kg、身長が 7.57 cm 及び BMI が 1.12 kg/m^2 であり、体重グループ別では、体重が 5.44～6.28 kg、身長が 2.42～10.75 cm 及び BMI が 0.85～1.77 kg/m^2 の範囲内であった。日本人集団及びその体重グループ別の体重、身長及び BMI では、臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった。

外国人集団では、ベースラインの平均値は、体重が 41.37 kg、身長が 141.04 cm 及び BMI が 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。最終来院時のベースラインからの平均変化量は、体重が 5.91 kg、身長が 6.40 cm 及び BMI が 0.99 kg/m^2 であり、体重グループ別では、体重が 3.40～8.94 kg、身長が 4.48～7.37 cm 及び BMI が 0.41～1.94 kg/m^2 の範囲内であった。外国人集団及びその体重グループ別の体重、身長及び BMI では、臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった。

体重、身長及び BMI のベースラインの平均値及びベースラインからの平均変化量に、日本人集団と外国人集団との間で臨床的に重要な差は認められなかった。

表 4.1-81　全集団の体重、身長及び BMI のベースラインからの変化量：SS

検査項目		全集団							
		30 kg 未満 N=55		30～50 kg 未満 N=45		50 kg 以上 N=37		合計 N=137	
		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
体重 (kg)									
ベースライン	測定値	55	22.05 ± 4.84	45	38.96 ± 5.52	37	66.24 ± 16.16	137	39.54 ± 20.15
最終来院時	変化量	54	4.43 ± 3.64	45	8.09 ± 6.66	37	5.35 ± 7.73	136	5.89 ± 6.18
身長 (cm)									
ベースライン	測定値	55	118.67 ± 11.81	44	145.17 ± 10.02	37	164.35 ± 10.39	136	139.67 ± 21.75
最終来院時	変化量	54	8.55 ± 5.27	44	7.17 ± 5.66	37	3.81 ± 5.78	135	6.80 ± 5.83
BMI (kg/m^2)									
ベースライン	測定値	55	15.53 ± 1.99	44	18.62 ± 2.51	37	24.38 ± 4.10	136	18.94 ± 4.58
最終来院時	変化量	54	0.60 ± 1.30	44	1.69 ± 2.27	37	0.89 ± 2.99	135	1.04 ± 2.22

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

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 13.1

表 4.1-82　日本人集団の体重、身長及び BMI のベースラインからの変化量：SS

検査項目		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	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
体重 (kg)									
ベースライン	測定値	23	21.47 ± 5.43	11	35.74 ± 5.09	12	63.72 ± 7.79	46	35.90 ± 18.65
最終来院時	変化量	23	5.82 ± 3.62	11	5.44 ± 3.54	12	6.28 ± 8.61	46	5.85 ± 5.23
身長 (cm)									
ベースライン	測定値	23	118.28 ± 13.53	11	146.37 ± 10.18	12	164.23 ± 7.68	46	136.99 ± 22.92
最終来院時	変化量	23	10.75 ± 4.19	11	6.55 ± 5.66	12	2.42 ± 3.37	46	7.57 ± 5.56
BMI (kg/m^2)									
ベースライン	測定値	23	15.12 ± 1.65	11	16.67 ± 1.54	12	23.69 ± 2.96	46	17.73 ± 4.15
最終来院時	変化量	23	0.85 ± 1.43	11	0.96 ± 0.98	12	1.77 ± 3.38	46	1.12 ± 2.04

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

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 13.1

表 4.1-83　外国人集団の体重、身長及び BMI のベースラインからの変化量：SS

検査項目		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	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
体重 (kg)									
ベースライン	測定値	32	22.46 ± 4.41	34	40.00 ± 5.31	25	67.45 ± 18.95	91	41.37 ± 20.73
最終来院時	変化量	31	3.40 ± 3.36	34	8.94 ± 7.23	25	4.91 ± 7.42	90	5.91 ± 6.64
身長 (cm)									
ベースライン	測定値	32	118.94 ± 10.63	33	144.76 ± 10.09	25	164.40 ± 11.61	90	141.04 ± 21.13
最終来院時	変化量	31	6.92 ± 5.46	33	7.37 ± 5.74	25	4.48 ± 6.60	89	6.40 ± 5.96
BMI (kg/m^2)									
ベースライン	測定値	32	15.83 ± 2.18	33	19.27 ± 2.44	25	24.72 ± 4.57	90	19.56 ± 4.68
最終来院時	変化量	31	0.41 ± 1.18	33	1.94 ± 2.52	25	0.47 ± 2.75	89	0.99 ± 2.32

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

SP848 試験第 2 回中間報告書（5.3.5.2.2）Table 13.1

4.1.4.3.4　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、体重グループ別に表 4.1-84（全集団）、表 4.1-85（日本人集団）及び表 4.1-86（外国人集団）に示した。

全集団では、心拍数（−3.48～−1.40 拍/分）、PR 間隔（6.09～8.97 msec）、QRS 間隔（2.69～4.67 msec）、QT 間隔（−2.06～7.90 msec）、QTcB 間隔（−6.12～0.23 msec）及び QTcF 間隔（−4.69～2.94 msec）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、各体重グループで同程度であった。

日本人集団では、心拍数（−6.85～−1.83 拍/分）、PR 間隔（3.75～9.75 msec）、QRS 間隔（2.85～6.45 msec）、QT 間隔（−2.13～14.82 msec）、QTcB 間隔（−7.58～2.83 msec）及び QTcF 間隔（−5.50～7.07 msec）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、各体重グループで同程度であった。

外国人集団では、心拍数（−2.92～0.28 拍/分）、PR 間隔（3.46～9.42 msec）、QRS 間隔（1.48～4.33 msec）、QT 間隔（−2.02～5.67 msec）、QTcB 間隔（−5.40～2.36 msec）及び QTcF 間隔（−4.28～2.07 msec）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、各体重グループで同程度であった。

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

心電図パラメータの体重グループ別のベースラインからの平均変化量に、日本人集団と外国人集団との間で臨床的に重要な差は認められなかった。

表 4.1-84　全集団の 12 誘導心電図のベースラインからの変化量：SS

検査項目		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	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	55	93.29 ± 13.73	45	83.95 ± 10.63	36	71.41 ± 11.92	136	84.41 ± 15.04
最終来院時	変化量	55	−2.70 ± 12.43	45	−3.48 ± 9.70	36	−1.40 ± 8.82	136	−2.61 ± 10.64
RR 間隔 (msec)									
ベースライン	測定値	55	656.01 ± 93.44	45	726.40 ± 88.45	36	859.90 ± 135.20	136	733.27 ± 132.31
最終来院時	変化量	55	21.51 ± 95.18	45	33.20 ± 88.63	36	16.13 ± 104.91	136	23.95 ± 95.31
PR 間隔 (msec)									
ベースライン	測定値	55	133.82 ± 17.08	45	143.20 ± 17.26	36	146.98 ± 14.74	136	140.41 ± 17.38
最終来院時	変化量	55	6.09 ± 10.21	45	6.87 ± 11.91	36	8.97 ± 11.30	136	7.11 ± 11.06
QRS 間隔 (msec)									
ベースライン	測定値	55	78.71 ± 7.69	45	84.11 ± 7.27	36	89.56 ± 7.42	136	83.37 ± 8.63
最終来院時	変化量	55	2.69 ± 4.59	45	4.67 ± 4.79	36	3.84 ± 4.00	136	3.65 ± 4.56
QT 間隔 (msec)									
ベースライン	測定値	55	335.06 ± 26.16	45	350.25 ± 21.94	36	375.16 ± 26.32	136	350.70 ± 29.49
最終来院時	変化量	55	4.20 ± 18.29	45	7.90 ± 18.26	36	−2.06 ± 19.91	136	3.77 ± 18.98

注 1：ベースラインは、治験薬投与開始前に測定したすべての値の平均値を示す

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

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

表 4.1-84　全集団の 12 誘導心電図のベースラインからの変化量：SS（続き）

検査項目		全集団							
		30 kg 未満 N=55		30～50 kg 未満 N=45		50 kg 以上 N=37		合計 N=137	
		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
QTcB 間隔 (msec)									
ベースライン	測定値	55	414.62 ± 12.12	45	412.21 ± 18.25	36	406.61 ± 23.22	136	411.70 ± 17.82
最終来院時	変化量	55	−0.85 ± 13.92	45	0.23 ± 16.52	36	−6.12 ± 16.39	136	−1.89 ± 15.58
QTcF 間隔 (msec)									
ベースライン	測定値	55	385.74 ± 14.81	45	390.03 ± 16.54	36	395.39 ± 19.24	136	389.71 ± 16.97
最終来院時	変化量	55	1.03 ± 10.38	45	2.94 ± 13.24	36	−4.69 ± 14.18	136	0.15 ± 12.70

注 1：ベースラインは、治験薬投与開始前に測定したすべての値の平均値を示す

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

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

表 4.1-85　日本人集団の 12 誘導心電図のベースラインからの変化量：SS

検査項目		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	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	23	97.10 ± 15.36	11	81.25 ± 9.29	12	68.88 ± 14.80	46	85.95 ± 18.30
最終来院時	変化量	23	−6.85 ± 13.46	11	−5.18 ± 9.69	12	−1.83 ± 11.60	46	−5.14 ± 12.11
RR 間隔 (msec)									
ベースライン	測定値	23	632.70 ± 97.63	11	748.13 ± 81.08	12	904.15 ± 172.32	46	731.12 ± 162.43
最終来院時	変化量	23	52.54 ± 112.07	11	53.91 ± 104.93	12	20.23 ± 134.46	46	44.44 ± 114.97
PR 間隔 (msec)									
ベースライン	測定値	23	134.62 ± 17.68	11	150.55 ± 17.79	12	151.93 ± 15.76	46	142.95 ± 18.84
最終来院時	変化量	23	9.75 ± 10.98	11	3.75 ± 17.32	12	8.07 ± 10.75	46	7.87 ± 12.64
QRS 間隔 (msec)									
ベースライン	測定値	23	75.92 ± 6.34	11	82.18 ± 7.14	12	86.90 ± 7.75	46	80.28 ± 8.24
最終来院時	変化量	23	4.37 ± 3.82	11	6.45 ± 5.37	12	2.85 ± 4.33	46	4.47 ± 4.45
QT 間隔 (msec)									
ベースライン	測定値	23	328.79 ± 28.82	11	359.57 ± 18.39	12	382.34 ± 30.21	46	350.12 ± 35.15
最終来院時	変化量	23	7.89 ± 21.17	11	14.82 ± 20.31	12	−2.13 ± 21.13	46	6.93 ± 21.39
QTcB 間隔 (msec)									
ベースライン	測定値	23	414.23 ± 10.65	11	416.52 ± 10.97	12	405.41 ± 25.79	46	412.48 ± 16.24
最終来院時	変化量	23	−5.31 ± 14.48	11	2.83 ± 14.33	12	−7.58 ± 12.89	46	−3.96 ± 14.30

注 1：ベースラインは、治験薬投与開始前に測定したすべての値の平均値を示す

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

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

表 4.1-85 日本人集団の 12 誘導心電図のベースラインからの変化量：SS（続き）

検査項目		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	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
QTcF 間隔 (msec)									
ベースライン	測定値	23	383.12 ± 15.68	11	396.25 ± 10.28	12	396.92 ± 20.11	46	389.86 ± 17.00
最終来院時	変化量	23	−0.42 ± 11.27	11	7.07 ± 11.35	12	−5.50 ± 9.19	46	0.05 ± 11.48

注 1：ベースラインは、治験薬投与開始前に測定したすべての値の平均値を示す

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

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

表 4.1-86 外国人集団の 12 誘導心電図のベースラインからの変化量：SS

検査項目		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	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	32	90.56 ± 11.93	34	84.83 ± 11.02	24	72.68 ± 10.31	90	83.63 ± 13.12
最終来院時	変化量	32	0.28 ± 10.89	34	−2.92 ± 9.78	24	−1.18 ± 7.34	90	−1.32 ± 9.62
RR 間隔 (msec)									
ベースライン	測定値	32	672.76 ± 88.04	34	719.38 ± 90.73	24	837.78 ± 109.92	90	734.38 ± 114.93
最終来院時	変化量	32	−0.80 ± 75.09	34	26.51 ± 83.36	24	14.08 ± 89.93	90	13.48 ± 82.27
PR 間隔 (msec)									
ベースライン	測定値	32	133.25 ± 16.90	34	140.82 ± 16.66	24	144.51 ± 13.87	90	139.11 ± 16.54
最終来院時	変化量	32	3.46 ± 8.89	34	7.89 ± 9.69	24	9.42 ± 11.76	90	6.72 ± 10.22
QRS 間隔 (msec)									
ベースライン	測定値	32	80.72 ± 8.04	34	84.73 ± 7.30	24	90.89 ± 7.05	90	84.95 ± 8.43
最終来院時	変化量	32	1.48 ± 4.77	34	4.09 ± 4.52	24	4.33 ± 3.83	90	3.23 ± 4.58
QT 間隔 (msec)									
ベースライン	測定値	32	339.57 ± 23.52	34	347.24 ± 22.39	24	371.58 ± 24.02	90	351.00 ± 26.35
最終来院時	変化量	32	1.54 ± 15.72	34	5.67 ± 17.28	24	−2.02 ± 19.74	90	2.15 ± 17.52
QTcB 間隔 (msec)									
ベースライン	測定値	32	414.89 ± 13.24	34	410.81 ± 19.99	24	407.22 ± 22.39	90	411.30 ± 18.65
最終来院時	変化量	32	2.36 ± 12.78	34	−0.61 ± 17.28	24	−5.40 ± 18.10	90	−0.83 ± 16.17
QTcF 間隔 (msec)									
ベースライン	測定値	32	387.62 ± 14.10	34	388.02 ± 17.76	24	394.63 ± 19.19	90	389.64 ± 17.05
最終来院時	変化量	32	2.07 ± 9.73	34	1.60 ± 13.68	24	−4.28 ± 16.28	90	0.20 ± 13.35

注 1：ベースラインは、治験薬投与開始前に測定したすべての値の平均値を示す

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

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

4.1.4.4 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。

4.1.5 結論

本第 2 回中間報告の安全性の結果は、成人における既知の安全性プロファイルと一致しており、安全性上の新たな懸念事項は認められなかった。更に、ラコサミドの長期投与による部分発作の減少効果が認められた。

以上の結果より、十分な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 歳以上の日本人及び外国人の小児てんかん患者に対するラコサミドの長期使用が支持された。