被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）（続き）	事象 4、5：脱水、肺炎 2017 年 4 月 25 日、被験者は前夜からの発熱のため受診した。扁桃炎と診断され、治療薬として Meiact MS、ceftriaxone sodium、lebenin powder 及び transamin powder が投与された。2017 年 4 月 28 日、被験者の母親によると、4 月 25 日の後に平熱に戻ったとのことであったが、再度発熱した。39°C 以上 40°C 未満の発熱が認められ、同日（2017 年 4 月 28 日）の朝以降、排尿がなかった。被験者は救急科に搬送された。臨床検査の結果、AST、ALT 及びクレアチンホスホキナーゼの高値が確認された。発熱を伴う脱水と診断され、補液療法のため入院した。治療のため Soldem が投与された。2017 年 4 月 29 日、X 線検査の結果、肺炎が確認された。glucose 注射剤及び Solita-T No.2 による補液療法に加え、肺炎による発熱に対する ceftriaxone sodium 及び Calonal、並びに喘息に対する bromhexine hydrochloride が投与された。2017 年 5 月 1 日、AST、ALT 及びクレアチンホスホキナーゼは改善したが、未だ高値であった。血液検査の結果、脱水は消失したと判断されたが、肺炎による炎症反応に対する治療及び検査の異常値のため、入院期間の延長が必要と判断され、治療が継続された。2017 年 5 月 8 日、被験者は経口で栄養剤及び水分を摂取した。食事量が徐々に改善した。2017 年 5 月 9 日、被験者の全身状態が改善し、肺炎は消失したと判断され、退院可能とされた。 脱水の発現時、被験者はラコサミド 8 mg/kg/日を 351 日間服用していた。肺炎の発現時、被験者はラコサミド 8 mg/kg/日を 352 日間服用していた。
治験責任医師の因果関係評価	事象 1～5：関連なし

被験者番号	[redacted]
人種、年齢、性別、体重	アジア人、14.20 歳、女性、65.1 kg
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	外傷性歯転位［外傷性歯転位］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	中等度、用量変更なし、継続中、軽快
治験薬投与開始から発現までの日数	637 日
本事象発現時の投与量	8.2 mg/kg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	valproate sodium、clobazam、lamotrigine
本事象発現時のその他の併用薬	なし
てんかんと診断された年齢	7.33 歳
既往歴・合併症	精神障害者、鎖骨骨折
本治験への参加状況	2015 年 6 月 3 日に本治験に直接組み入れられた。被験者は、2015 年 6 月 17 日にラコサミド 0.8 mg/kg/日で投与を開始した。 被験者は本治験を継続中である。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	2017 年 3 月 14 日、歩行中に痙攣発作が発現し、転倒した。転倒により外傷性歯転位が発現した。同日、被験者は転位した左上顎の第 2～3 歯に対する外科的整復のため入院した。治療薬として Acelio、decadron phosphate、Eslax、Loxonin、Sevofrane、propofol、Suprane、Ultiva、xylocaine with epinephrine、lidocaine、Cercine、Viccillin 及び Bicanate が投与された。2017 年 3 月 15 日、被験者は退院した。2017 年 3 月 24 日、被験者は歯の固着を確認するため外来受診し、固着が進行中であることが確認された。2017 年 7 月 29 日、近医の口腔外科を受診し、転位歯の固着が不完全であることが確認され、受診の継続が必要となった。 外傷性歯転位の発現時、被験者はラコサミドを服用していたが、用量は不明であった。
治験責任医師の因果関係評価	関連なし

被験者番号	[redacted]
人種、年齢、性別、体重	アジア人、17.40 歳、女性、55.7 kg
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	脱水［脱水］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	中等度、用量変更なし、5 日間、回復
治験薬投与開始から発現までの日数	255 日
本事象発現時の投与量	8.5 mg/kg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	levetiracetam、rufinamide、zonisamide
本事象発現時のその他の併用薬	L-Cartin FF、Loxonin
てんかんと診断された年齢	14.64 歳
既往歴・合併症	頭痛
本治験への参加状況	2015 年 6 月 10 日に本治験に直接組み入れられた。被験者は、2015 年 6 月 17 日にラコサミド 0.9 mg/kg/日で投与を開始した。 被験者は、併用禁止薬の使用が必要となったため、本治験を中止した。治験薬の最終投与日は 2017 年 3 月 22 日であり、最終来院日は 4 月 19 日であった。
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	2016 年 2 月 17 日 12 時頃、被験者は発熱（38.6℃）を発現した。2016 年 2 月 18 日に病院を受診し、検査の結果、A 型インフルエンザ陽性であった。治療薬として Tamiflu、Calonal 及び Astomin が投与された。2016 年 2 月 19 日に熱は下がったが、その後に食欲の低下を来たし、胃不快感による水分摂取不足となった。この結果、被験者は脱水状態になった。2016 年 2 月 26 日、治験実施医療機関に来院し、治療薬として Solacet D、Solita-T No.2、vitamedine、Yuekin keep 及び famotidine intravenous solution kyorin が投与された。2016 年 3 月 1 日に脱水症状は軽快し、食事の経口摂取が可能となった。同日、脱水は消失したと判断された。2016 年 2 月 29 日に補液療法を終了し、被験者は退院した。 脱水の発現時、被験者はラコサミド 8.5 mg/kg/日を 26 日間服用していた。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）（続き）	2016 年 2 月 17 日、非重篤のインフルエンザ及び胃炎（急性胃炎）が発現した。インフルエンザは 2016 年 2 月 22 日に、胃炎は 2016 年 2 月 28 日に消失した。これらの事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と評価された。
治験責任医師の因果関係評価	関連なし

被験者番号	[redacted]
人種、年齢、性別、体重	アジア人、11.00 歳、女性、30.4 kg
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	睡眠時無呼吸症候群［睡眠時無呼吸症候群］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	中等度、用量変更なし、97 日間、回復
治験薬投与開始から発現までの日数	65 日
本事象発現時の投与量	8 mg/kg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	clobazam、levetiracetam、valproate sodium
本事象発現時のその他の併用薬	なし
てんかんと診断された年齢	5.14 歳
既往歴・合併症	精神障害者、脳症
本治験への参加状況	2015 年 6 月 26 日に本治験に直接組み入れられた。被験者は、2015 年 7 月 3 日にラコサミド 2 mg/kg/日で投与を開始した。 被験者は本治験を継続中である。
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	2015 年 9 月 1 日、被験者がいびきを心配していたため、睡眠潜時反復検査を実施した。2015 年 9 月 5 日、アプノモニター検査の結果、無呼吸低呼吸指数が 1 時間あたり 28 であり、睡眠時無呼吸症候群と診断された。睡眠時無呼吸症候群に対して Cor-Tyzine が投与された。睡眠時無呼吸症候群の原因は、扁桃肥大及びアデノイド増殖症と考えられた。2015 年 11 月 19 日、状態が改善しないため、被験者は入院した。2015 年 11 月 20 日、アデノイド切除術及び両口蓋扁桃摘出術が行われた。治療薬として Biofermin-R、Bestron、cefazolin sodium、Flomox、Physio（電解質溶液、sodium、potassium、magnesium、calcium 及び chloride）、Soldem 3A、Pontal、Eslax、Acelio、fentanyl、nitrous oxide、Sanbetason、及び Bridion が投与された。2015 年 11 月 23 日、被験者は退院した。2015 年 12 月 10 日、睡眠時無呼吸症候群は消失した。 睡眠時無呼吸症候群の発現時、被験者はラコサミド 8 mg/kg/日を 17 日間服用していた。
治験責任医師の因果関係評価	関連なし

被験者番号	[redacted]
人種、年齢、性別、体重	アジア人、5.90 歳、女性、15.6 kg
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	群発発作［群発てんかん発作］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	軽度、該当せず、3 日間、回復
治験薬投与開始から発現までの日数	134 日
本事象発現時の投与量	6 mg/kg/日

被験者番号	[redacted]
本事象発現時の併用抗てんかん薬	lamotrigine、levetiracetam
本事象発現時のその他の併用薬	*Scopolia* extract powder
てんかんと診断された年齢	2.27 歳
既往歴・合併症	成長遅延
本治験への参加状況	2015 年 8 月 27 日に本治験に直接組み入れられた。被験者は、2015 年 9 月 4 日にラコサミド 1 mg/kg/日で投与を開始した。 被験者は、効果不十分のため本治験を中止した。治験薬の最終投与日は 2017 年 6 月 9 日であり、最終来院日は 7 月 7 日であった。
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	2016 年 1 月 14 日の夕方、被験者は、ビデオ脳波検査のため、抗てんかん薬（ラコサミド、levetiracetam 及び lamotrigine）の投与を中止した。2016 年 1 月 15 日の朝、軽度の群発発作を発現した。ビデオ脳波検査は病院で実施された。群発発作に対して midazolam 1.5 mL/h、希釈液として sodium chloride、補液として Soldem 3A が投与された。しかし、群発発作に変化が認められなかったため、midazolam を 2.0 mL/h に増量した。同日の夕方、抗てんかん薬（ラコサミド、levetiracetam 及び lamotrigine）の投与を再開した。2016 年 1 月 16 日の早朝に軽度の痙攣発作を発現したため、経過観察のために退院は延期された。その後、新たな痙攣発作は認められず、ビデオ脳波検査は完了した。被験者の状態は改善し、midazolam を 1.0 mL/h に減量し、その後 0.5 mL/h に減量した。2016 年 1 月 17 日、midazolam の投与中止後に痙攣発作を発現したが群発発作は認められず、被験者は回復し、退院した。 群発発作の発現時、被験者はラコサミド 6 mg/kg/日を 2 日間服用していた。
治験責任医師の因果関係評価	関連なし

被験者番号	[redacted]
人種、年齢、性別、体重	白人、11.00 歳、女性、33.9 kg
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	二次性全般化を伴う部分発作［痙攣発作増加］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	中等度、用量変更なし、2 日間、回復
治験薬投与開始から発現までの日数	663 日
本事象発現時の投与量	10 mg/kg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	clonazepam、Ergenyl chrono、oxcarbazepine
本事象発現時のその他の併用薬	Azinc、Doliprane、Spasfon
てんかんと診断された年齢	2.62 歳
既往歴・合併症	くも状母斑、側弯症、水痘、歯科矯正装置使用者、季節性アレルギー
本治験への参加状況	2014 年 8 月 28 日に本治験に直接組み入れられた。被験者は、2014 年 9 月 3 日にラコサミド 2.9 mg/kg/日で投与を開始した。 被験者は本治験を完了した。治験薬の最終投与日は 2016 年 8 月 8 日であり、最終来院日は 9 月 7 日であった。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	2016 年 6 月 26 日、本被験者に痙攣発作の増加が認められ、自宅で clonazepam を服用したが発作は治まらなかった。救急医療サービスの医師による clonazepam 1 mg の投与で発作は止まり、被験者は病院に搬送された。入院中は、痙攣発作は認められなかった。sodium valproate の夕方用量を 600 mg に増量した。2016 年 6 月 27 日、痙攣は消失し、被験者は退院した。 二次性全般化を伴う部分発作の発現時、被験者はラコサミド 11.8 mg/kg/日を 641 日間服用していた。
治験責任医師の因果関係評価	関連なし

被験者番号	[redacted]
人種、年齢、性別、体重	白人、6.40 歳、男性、24.0 kg
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	頭部損傷［意識消失を伴わない頭部損傷］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	中等度、用量変更なし、1 日間、回復
治験薬投与開始から発現までの日数	521 日
本事象発現時の投与量	6 mg/kg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	oxcarbazepine
本事象発現時のその他の併用薬	なし
てんかんと診断された年齢	生後 9.36 ヵ月
既往歴・合併症	脳炎
本治験への参加状況	2014 年 6 月 11 日に本治験に直接組み入れられた。被験者は、2014 年 6 月 26 日にラコサミド 2 mg/kg/日で投与を開始した。 被験者は本治験を完了した。治験薬の最終投与日は 2016 年 5 月 10 日であり、最終来院日は 6 月 13 日であった。
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	2015 年 11 月 28 日、被験者は痙攣発作を発現し、意識消失を伴わない頭部損傷を負った。救急救命室に搬送され、頭部を 8 針縫合された。被験者は、2～3 時間病院に滞在した。消毒薬として Biseptine、鎮痛薬として paracetamol が投与された。発現と同日の 2015 年 11 月 28 日、頭部損傷は消失したと判断された。2015 年 12 月 1 日の来院日及び 2016 年 1 月 15 日の電話連絡では、他に重要な報告はなかった。これ以上の情報は得られなかった。 頭部損傷の発現時、被験者はラコサミド 6 mg/kg/日を 417 日間服用していた。
治験責任医師の因果関係評価	関連なし

被験者番号	[redacted]
人種、年齢、性別、体重	白人、14.30 歳、男性、67.0 kg
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	二次性全般化を伴う部分発作［部分発作から強直間代発作に進展した二次性全般化発作］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	中等度、該当せず、1 日間、回復
治験薬投与開始から発現までの日数	658 日

被験者番号	[redacted]
本事象発現時の投与量	5.9 mg/kg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	valproic acid
本事象発現時のその他の併用薬	isoosmotic liquids (不明)
てんかんと診断された年齢	7.55 歳
既往歴・合併症	血尿
本治験への参加状況	2014 年 11 月 3 日に本治験に直接組み入れられた。被験者は、2014 年 11 月 12 日にラコサミド 1.5 mg/kg/日で投与を開始した。 被験者は本治験を完了した。治験薬の最終投与日は 2016 年 10 月 10 日であり、最終来院日は 11 月 9 日であった。
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	2016 年 8 月 30 日の朝、被験者は Depakine を服用せず、2 時間後に、部分発作から強直間代発作に進展した二次性全般化発作を発現し、約 10 分間持続した。被験者の母親が Relsed を投与した後、痙攣発作は止まった。長時間の痙攣発作を起こしたため、被験者は 2 日間入院した。臨床検査の結果、血中バルプロ酸濃度は 35.09 µg/mL であり（基準範囲：50.00～100.00 µg/mL）、この他の血液検査の結果は基準範囲内であった。2016 年 8 月 31 日、頭部 CT 検査で異常が認められたが、臨床的に重要ではないと判断された。眼底検査の結果は正常であった。2016 年 9 月 1 日、尿検査の結果は正常であった。被験者の状態は良好であり、入院中に痙攣発作は発現しなかった。2016 年 9 月 2 日、被験者は退院した。 二次性全般化を伴う部分発作の発現時、被験者はラコサミド 6.7 mg/kg/日を 274 日間服用していた。
治験責任医師の因果関係評価	関連なし

被験者番号	[redacted]
人種、年齢、性別、体重	白人、11.80 歳、女性、66.0 kg
重篤な有害事象（基本語）［医師記載］	ローグレード星細胞腫［毛様細胞性星細胞腫］
重症度、治験薬の処置、持続期間、転帰	高度、投薬中断、9 日間、回復
治験薬投与開始から発現までの日数	606 日
本事象発現時の投与量	8.4 mg/kg/日
本事象発現時の併用抗てんかん薬	levetiracetam、oxcarbazepine
本事象発現時のその他の併用薬	なし
てんかんと診断された年齢	8.52 歳
既往歴・合併症	脳新生物
本治験への参加状況	2014 年 10 月 31 日に本治験に直接組み入れられた。被験者は、2014 年 11 月 14 日にラコサミド 1.5 mg/kg/日で投与を開始した。 被験者は本治験を完了した。治験薬の最終投与日は 2016 年 11 月 15 日であり、最終来院日は 12 月 14 日であった。

被験者番号	[redacted]
重篤な有害事象の概要（経過・処置等）	被験者は原因不明の焦点発射の既往を有していた。 2016 年 6 月 9 日、頭部 MRI 検査で脳腫瘍が疑われた。2016 年 7 月 11 日に腫瘍のため入院した。被験者は発作消失状態であった。2016 年 7 月 19 日に脳神経外科手術が行われ、腫瘍は消失した。組織病理検査の結果は毛様細胞性星細胞腫であった。手術のため、2016 年 7 月 19 日の治験薬投与は中断した。2016 年 7 月 20 日、集中治療室に入室し、薬剤（詳細不明）を静脈内投与された。被験者は気分良好で、神経科及び小児科の診察でも異常症状は認められなかった。2016 年 7 月 20 日、治験薬の投与を再開した。2016 年 7 月 25 日まで被験者は脳神経外科病棟にいた。 ローグレード星細胞腫の発現時、被験者はラコサミド 8.8 mg/kg/日を 570 日間服用していた。
治験責任医師の因果関係評価	関連なし

4.2 SP847 試験［部分発作を有する小児てんかん患者を対象にラコサミド経口液（シロップ）併用投与における安全性、忍容性及び薬物動態を評価する非盲検試験］（5.3.5.2.3：参考資料）

治験方法の概略（表 4.2-1）及び結果の要約を示した。

表 4.2-1 試験方法の概略

項目	内容
標題	部分発作を有する小児てんかん患者を対象に、併用療法としてラコサミド経口液（シロップ）を投与した時の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する多施設共同、非盲検試験
開発の相	第 II 相
目的	・ 発作コントロールが得られていない部分発作を有する小児てんかん患者（生後 1 ヵ月～17 歳）を対象に、ラコサミドを 1～3 剤の抗てんかん薬と併用投与した時の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する ・ 発作回数に関する予備的な有効性データを入手する
治験デザイン	多施設共同、非盲検、用量漸増
治験方法	試験デザインの概要を図 4.2-1 に示した。 本治験は最長 14 日間のスクリーニング期間、4～6 週間の治療期間の後、治験終了期間を設定し、更に安全性追跡調査（電話による調査）を行った。 本治験では 5 つのコホートを設定した。 まず、コホート 1 に 5～11 歳の被験者 6 例以上を組み入れた。治療期間では 4 週間かけてラコサミドを 8 mg/kg/日まで漸増し、更に、血漿中濃度の定常状態を確実に維持するために、この投与量を 3 日間以上継続して投与することとした。忍容性の問題で最高用量である 8 mg/kg/日まで漸増できなかったが、治療期間を完了した（すなわち、第 3 回来院、及び第 5 回又は早期中止来院の 1 泊入院時に薬物動態用の血液検体を採取した）被験者は、次に続くコホートでの推奨最高用量の決定に用いる解析対象例 6 例に含められた。治療期間の完了は、ラコサミドを 4 mg/kg/日以上の用量で 3 日以上継続投与し、かつ、第 5 回又は早期中止来院を完了した場合と定義した。 コホート 1 の 6 例が治療期間を完了した時点で、第 3 回来院、及び第 5 回又は早期中止来院の 1 泊入院時に採取した血液検体を用いて、ノンコンパートメント法で薬物動態パラメータを算出した。コホート 1 の薬物動態パラメータを評価し、成人患者の薬物動態パラメータと比較した上で、安全性の結果と合わせ、以前に成人患者で評価した曝露量と同程度になるよう、コホート 2 以降の推奨最高用量を決定することとした。

表 4.2-1　試験方法の概略（続き）

項目	内容
治験方法（続き）	推奨最高用量（8、10 及び 12 mg/kg/日）別に、コホート数と各コホートの被験者数は下記のように設定されていた。 推奨最高用量が 8 mg/kg/日の場合： ・　コホート 1（5～11 歳）に 4 例以上追加して組み入れる ・　コホート 2（12～17 歳）に 10 例以上組み入れる ・　コホート 3（2～4 歳）に 10 例以上組み入れる ・　コホート 5（生後 1 ヵ月～2 歳未満）に 12 例以上組み入れる 推奨最高用量が 8 mg/kg/日を超える（すなわち、10 又は 12 mg/kg/日）の場合： ・　コホート 2（12～17 歳）に 8 例以上組み入れる ・　コホート 3（2～4 歳）に 8 例以上組み入れる ・　コホート 4（5～11 歳）に 8 例以上組み入れる ・　コホート 5（生後 1 ヵ月～2 歳未満）に 12 例以上組み入れる コホート 1 の結果、コホート 2 以降の推奨最高用量を 12 mg/kg/日（又は 600 mg/日のいずれか低い用量）と決定し、コホート 2～5 を追加し、上記に準じて被験者を組み入れた。 コホート 2～5 では、推奨最高用量又は各被験者が 3 日間以上忍容可能な最高用量まで漸増した。なお、ラコサミドの用量が 5 日間以上維持された後に、次の用量へ増量した。 薬物動態用の血液検体の採取は、推奨最高用量又は忍容可能な最高用量を 3 日間以上継続投与した後に行った。治療期間完了前に治験を中止した被験者は、必ず早期中止来院を行い、当該被験者の忍容可能な最高用量での薬物動態用の血液検体を採取した。 治験終了期間では、非盲検継続試験（SP848 試験）へ移行又は治験薬を漸減した。治験薬を漸減した被験者は、治験薬の最終投与の 2 週間後に最終来院を実施し、治験薬の最終投与 28～35 日後に電話にて安全性追跡調査を受けた。
併用薬及び併用療法	併用抗てんかん薬： 1～3 剤の抗てんかん薬の併用を可能とした。スクリーニングの 1 週間以上前から一定の用法・用量で使用し、治験期間を通じて変更は不可とした。 併用制限薬及び併用制限療法： アンフェタミン及び鎮静性抗ヒスタミン薬：用法・用量を変更せずに使用する場合のみ併用可能とした。 抗不安薬及び睡眠薬：てんかん以外の治療を目的とし、用法・用量を変更せずに低用量（例：ジアゼパムの場合は 5 mg/日）で使用する場合のみ併用可能とした。 迷走神経刺激療法（VNS）：スクリーニングの 1 週間以上前から設定が一定に保たれており、治験期間中も設定が一定に保たれていること。 併用禁止薬： モノアミンオキシダーゼ阻害薬及び麻薬性鎮痛薬

表 4.2-1 試験方法の概略（続き）

項目	内容
被験者数	計画例数：42 例 登録例数：47 例、完了例数：24 例 安全性解析対象集団（SS）：47 例、最大の解析対象集団（FAS）：46 例、 評価可能な解析対象集団（EVS）：24 例、 治験実施計画書に適合した薬物動態解析対象集団（PK-PPS）：47 例 【被験者数設定の根拠】 本治験の母集団デザインは、シンプレックスアルゴリズムを用いた非線形混合効果モデルの母集団フィッシャー情報行列に基づいており、PFIMOPT® 3.0 ソフトウェア[(1)]を用いて最適化された。最適化の結果、構造的薬物動態パラメータを良好な精度（クリアランスの相対標準誤差が平均約 3%、分布容積の相対標準誤差が 7%、吸収速度定数の相対標準誤差が 25%）で決定するためには、24 例から薬物動態用検体を 1 例あたり 6 検体採取（すなわち、計画した 2 回の薬物動態用検体採取の来院時に各 3 検体を採取）することが必要と示された。 なお、実際の精度は予想より劣る可能性があるため被験者数を 30 例とし、更に、コホート 5（生後 1 ヵ月～2 歳未満）の 12 例を追加したため、計画例数を 42 例とした。
対象	発作コントロールが得られていない部分発作を有する生後 1 ヵ月～17 歳の小児てんかん患者
主な選択/除外基準	選択基準： 1) 生後 1 ヵ月（妊娠 37 週以降の正期産の場合での生後 4 週）以上 17 歳以下の男性又は女性 注：1 歳未満の早産児の場合は、修正月齢（「暦年齢」から妊娠 37 週より前に生まれた週数を差し引いて算出）にて取り扱う 2) BMI が該当する年齢グループの 5～95 パーセンタイルの範囲内であり（2 歳以上の患者のみ）、体重が 5 kg 以上である患者 3) 部分発作を伴うてんかんと診断された患者 ・ 1 回以上の脳波の所見及び 1 回以上の磁気共鳴画像又はコンピュータ断層撮影（CT）の所見が、部分発作の診断と一致すること 4) 2 剤以上の抗てんかん薬（併用又は順次投与）による適切な治療を受けたにも関わらず、コントロールが不十分な部分発作が認められる患者 5) スクリーニング前 4 週間に 2 回以上の発作が認められる患者 ・ 単純部分発作の場合は、運動徴候を認める患者のみが選択基準を満たすものとする（明確に認識可能で、回数が数えられる部分発作のみ） 6) 一定の用法・用量で 1～3 剤の抗てんかん薬による治療を受けている患者。スクリーニングの 1 週間以上前から抗てんかん薬の用法・用量が一定に保たれており、治験期間中も用法・用量の変更の予定がないこと。VNS は薬物療法として取り扱わないが、スクリーニング前 1 週間以上及び治験期間を通じて VNS の設定が一定に保たれている必要がある

(1) Retout S, Mentre F. Optimization of individual and population designs using Splus. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2003;30(6):417-43.

表 4.2-1　試験方法の概略（続き）

項目	内容
主な選択/除外基準（続き）	7)　静脈穿刺が可能な患者 除外基準： 1)　過去にラコサミドの投与を受けていた患者 2)　修正年齢 1 歳以上の場合は治験登録前 8 週間以内、修正年齢 1 歳未満の場合は治験登録前 4 週間以内に、群発発作による数えられない回数の発作（発作の持続が 30 分未満で、個々の発作の始まりと終わりが区別できないような頻度で数回の発作が起きる）を発現した患者 3)　治験薬投与開始前 2 週間以内に熱性疾患を発現した患者 4)　スクリーニング来院の前 2 ヵ月以内にケトン食療法等の食事療法を受けていた患者 5)　ALT、AST 若しくは総ビリルビンが基準範囲上限値の 2 倍以上、又はクレアチニンクリアランスが 50 mL/min 未満の患者 6)　治験責任医師が臨床的に意味のある心電図異常（安静時に第二度若しくは第三度房室ブロック、又は 450 msec を超える QT 間隔の延長）が認められると判断した患者 7)　血行動態的に重要な心疾患（心不全等）が認められる患者 8)　薬物療法を必要とする不整脈による心臓の異常を有する患者 9)　てんかん発作と混同されることのある心因性発作等の非てんかん性発作を有する患者。てんかん性と非てんかん性の両方の発作が認められる場合は、てんかん性発作と非てんかん性発作を鑑別すること 10)　全般てんかんの既往のある患者。2 歳未満の場合は、全般てんかんの脳波所見又は既往のある患者 11)　2 歳以上の場合は、スクリーニング前 6 ヵ月間以内にてんかん重積状態の既往がある患者。2 歳未満の場合は、スクリーニング前 1 ヵ月間以内に入院を必要とするてんかん重積状態の既往がある患者 12)　進行性の神経疾患（通常、レノックス・ガストー症候群、結節硬化症及びウェスト症候群は除外しない）が認められる患者 13)　モノアミンオキシダーゼ阻害薬又は麻薬性鎮痛薬を使用している患者 14)　進行性の大脳疾患又はその他の進行性の神経変性疾患（ラスムッセン症候群等）により二次的にてんかんを有している患者 15)　治療可能な発作病因（熱性けいれん等）を有する 2 歳未満の患者。熱性けいれんの発現自体が除外対象となることはない 16)　ブルガダ症候群等のナトリウムチャネロパチーが判明している患者 17)　生涯において自殺企図の既往がある（進行中の企図、過去に中断又は中止された企図を含む）、又は過去 6 ヵ月間以内に自殺念慮が認められる患者（スクリーニング時にコロンビア自殺評価スケールの質問 4 又は質問 5 のいずれかに「はい」と回答）

表 4.2-1 試験方法の概略（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験薬、投与量及び投与方法</td><td>
治験薬：
ラコサミド経口液（シロップ）10 mg/mL
　バッチ番号：1081031-01、BX1009382、BX1009178、BX1006877、BX1009172
ラコサミド経口液（シロップ）15 mg/mL［治験実施計画書の第 4 版改訂まで使用］
　バッチ番号：BX1002757、BX1004529、BX1005465、BX1005915

投与量及び投与方法：
治験薬は朝・夕 1 日 2 回、同用量を投薬シリンジを用いて経口投与した。

1)　治療期間
コホート 1 の被験者（5～11 歳）は、第 0 日目（第 2 回来院）に治験実施医療機関でラコサミド 1 mg/kg を単回投与した。第 2～6 日目には、ラコサミド 2 mg/kg/日で 1 日 2 回投与し、第 7 日目以降は毎週 2 mg/kg/日ずつ目標用量の 8 mg/kg/日まで増量した。なお、ラコサミドの用量が 5 日間以上維持された後に、次の用量へ増量した。コホート 1 での増量方法を下表に示した。

治療期間の増量方法（コホート 1）
<table>
<tr><th>第 1 週</th><th>第 2 週</th><th>第 3 週</th><th>第 4 週</th></tr>
<tr><td>2 mg/kg/日</td><td>4 mg/kg/日</td><td>6 mg/kg/日</td><td>8 mg/kg/日</td></tr>
</table>

コホート 2～5 の被験者（生後 1 ヵ月～17 歳）は、第 0 日目（第 2 回来院）に治験実施医療機関でラコサミド 1 mg/kg を単回投与した。第 2～6 日目には、ラコサミド 2 mg/kg/日で 1 日 2 回投与し、第 7 日目以降は毎週 2 mg/kg/日ずつ推奨最高用量又は 3 日間以上忍容可能な最高用量まで増量した。なお、ラコサミドの用量が 5 日間以上維持された後に、次の用量へ増量した。コホート 2～5 での増量方法を下表に示した。

治療期間の増量方法（コホート 2～5）
<table>
<tr><th>第 1 週</th><th>第 2 週</th><th>第 3 週</th><th>第 4 週</th><th>第 5 週</th><th>第 6 週</th></tr>
<tr><td>2 mg/kg/日</td><td>4 mg/kg/日</td><td>6 mg/kg/日</td><td>8 mg/kg/日</td><td>10 mg/kg/日</td><td>12 mg/kg/日</td></tr>
</table>

いずれのコホートでも、ラコサミドを 4 mg/kg/日以上投与した被験者に対しては、2 mg/kg/日の減量を 1 回のみ認めた。ただし、減量後の増量は不可とした。減量後は、最高用量までの再度の漸増は行わず、被験者は治験を中止した。なお、当該被験者の忍容可能な最高用量における定常状態での薬物動態用の検体を採取するために、一度減量した後も、ラコサミドの投与を適切な期間（一定用量で 3 日間以上）維持した。2 回目の減量が必要とされた場合は、ラコサミドの血漿中濃度が定常状態であるか否かに関わらず、直ちに早期中止来院を実施した。
</td></tr>
</table>

表 4.2-1　試験方法の概略（続き）

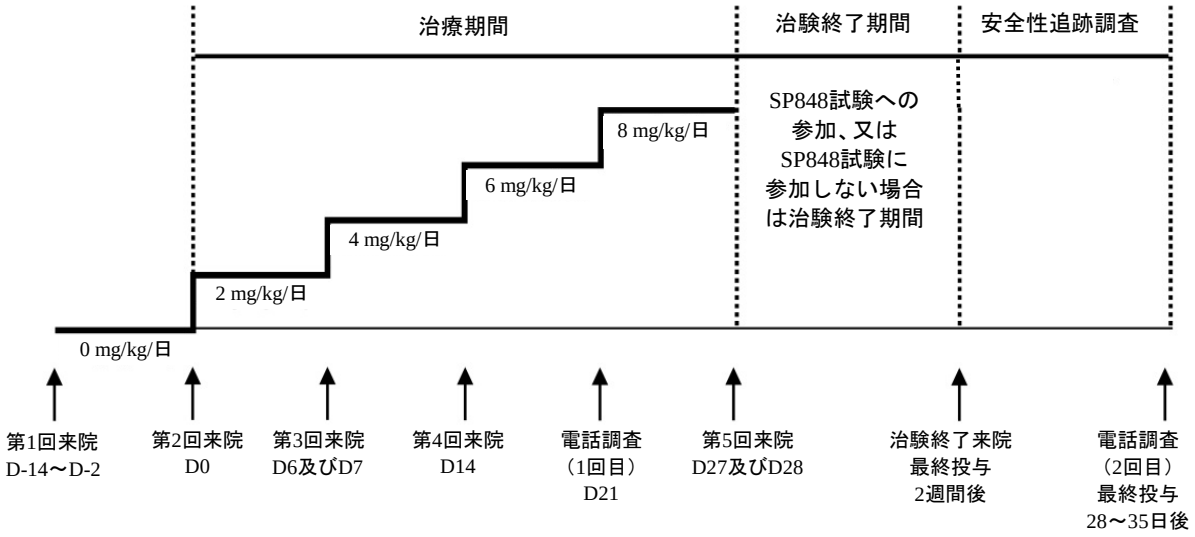
<table>
<tr><th colspan="2">項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td colspan="2">治験薬、投与量及び投与方法（続き）</td><td>2)　治験終了期間
SP848 試験に移行しない被験者は、ラコサミドを漸減した。漸減方法は、下表のように、毎週 4 mg/kg/日ずつ減量することが推奨された。医療上必要であれば、より緩やかな漸減（毎週 2 mg/kg/日ずつの減量）を可とした。緊急時には、可能な限りメディカルモニターと協議をした上で、より速やかな漸減も可とした。

ラコサミドの推奨減量方法
<table>
<tr><th rowspan="2">治療期間完了時又は早期中止時のラコサミド用量</th><th colspan="3">減量スケジュール</th></tr>
<tr><th>第 1 週</th><th>第 2 週</th><th>第 3 週</th></tr>
<tr><td>12 mg/kg/日</td><td>8 mg/kg/日</td><td>4 mg/kg/日</td><td>0</td></tr>
<tr><td>10 mg/kg/日</td><td>6 mg/kg/日</td><td>2 mg/kg/日</td><td>0</td></tr>
<tr><td>8 mg/kg/日</td><td>4 mg/kg/日</td><td>0</td><td>—</td></tr>
<tr><td>6 mg/kg/日</td><td>2 mg/kg/日</td><td>0</td><td>—</td></tr>
<tr><td>4 mg/kg/日</td><td>0</td><td>—</td><td>—</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td colspan="2">投与期間</td><td>最長投与期間 13 週間［来院許容期間（1 来院につき±2 日）及び推奨漸減方法より緩やかな漸減の実施（毎週 2 mg/kg/日ずつの減量）を考慮した場合］
・　治療期間 4～6 週間
・　治験終了期間（治験薬投与終了後の 2 週間を含む）</td></tr>
<tr><td rowspan="2">評価項目</td><td>安全性</td><td>・　被験者及び／又は介護者（両親又は法的保護者を含む）の自発的報告又は治験責任医師の観察により報告された有害事象
・　有害事象による治験中止例
・　血液学的検査、血液生化学検査、内分泌検査及び尿検査
・　12 誘導心電図
・　バイタルサイン（血圧及び脈拍数）
・　体重</td></tr>
<tr><td>薬物動態</td><td>評価項目：
母集団薬物動態解析を用いて定常状態の薬物動態の特性を明らかにするため、ラコサミド及びその主要な代謝物である O-脱メチル体の血漿中濃度を測定した。
更に、ラコサミド及び O-脱メチル体の尿中排泄量を評価するために 5～17 歳の一部の被験者を対象に 12 時間蓄尿を実施した。
測定時点：
血液検体
コホート 1［第 3 回来院（第 7 日目）、及び第 5 回来院（第 28 日目）又は早期中止来院］：
投与前−1～0 時間、投与後 18～42 分、48 分～1 時間 12 分、1 時間 30 分～2 時間 30 分、3 時間 30 分～4 時間 30 分、6～9 時間、11～12 時間
コホート 2～5［第 3 回来院（第 7 日目）、及び第 7 回来院（第 42 日目）又は早期中止来院］：
投与前−1～0 時間、投与後 12 分～1 時間、1～2 時間</td></tr>
</table>

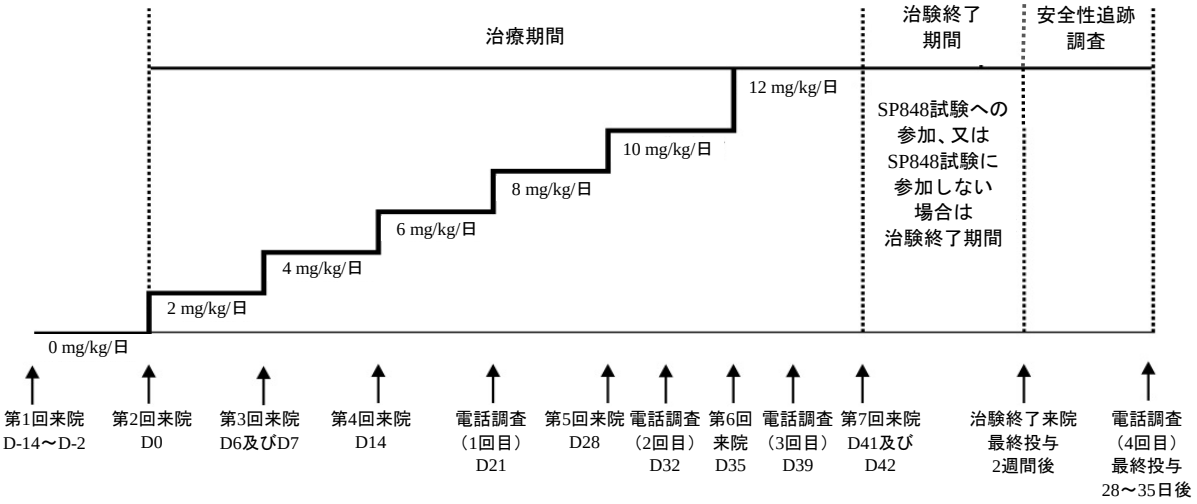
表 4.2-1 試験方法の概略（続き）

項目		内容
評価項目（続き）	薬物動態（続き）	尿検体（5～17 歳の被験者で可能な場合） コホート 1［第 5 回来院（第 28 日目）又は早期中止来院］： 投与前、投与後 0～4 時間、4～8 時間、8～12 時間 コホート 2～5［第 7 回来院（第 42 日目）又は早期中止来院］： 投与前、投与後 0～4 時間、4～8 時間、8～12 時間
	有効性	発作回数（治験参加日誌を基に評価）
統計解析方法		解析対象集団の定義： SS：本治験に登録され、治験薬を 1 回以上投与された被験者 FAS：SS のうち、ベースライン後の発作データが 1 日以上ある被験者 EVS：以下のいずれかに該当する被験者 ・ ラコサミド 8 mg/kg/日を 3 日以上継続投与されたコホート 1 の被験者 ・ ラコサミド 12 mg/kg/日を 3 日以上継続投与されたコホート 2～5 の被験者 PK-PPS：SS のうち、ラコサミドを投与した記録（投与時刻の記録を含む）のある 1 回以上の来院時に、測定可能な投与後の血漿検体（及び採血時刻の記録）を 1 回以上得られた被験者 安全性の解析は SS を対象とし、更に有害事象の発現例数及び発現率（全被験者及び年齢グループ別）については EVS も対象とした。薬物動態の解析は PK-PPS、有効性の解析は FAS 及び EVS を対象とした。 安全性： 治験薬投与開始後に認められた有害事象について発現例数、発現率を全被験者及び年齢グループ別に算出した。治験薬投与開始後に認められた有害事象は、本治験の治験薬投与開始日から最終投与 30 日後までに認められた有害事象と定義した。臨床検査値、バイタルサイン、体重及び 12 誘導心電図のパラメータについて、測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を年齢グループ及び来院別に算出した。 薬物動態： ラコサミド及び O-脱メチル体の血漿中濃度の記述統計量を来院ごとに算出した。 有効性： ベースライン及び治療期間の 28 日あたりの発作回数及びベースラインからの変化率の記述統計量を全被験者及び年齢グループ別に算出した。更に、ベースラインに対する治療期間の減少率カテゴリー別改善効果［ベースラインに対する治療期間の 28 日あたりの部分発作回数の減少率が 75%以上減少、50%以上 75%未満減少、25%以上 50%未満減少、不変（25%未満減少から 25%未満増加）、増加（25%以上増加）した被験者］も算出した。
治験責任医師		18 名
治験実施医療機関		30 医療機関（17 医療機関で被験者を登録）（米国、ベルギー、メキシコ）
公表文献		なし
治験実施期間		2009 年 11 月～2014 年 8 月

コホート 1（目標用量 8 mg/kg/日）



コホート 2～5（推奨最高用量 12 mg/kg/日）



SP847 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Figure 3-2、Figure 3-3

図 4.2-1　試験デザインの概要

4.2.1 被験者の内訳

本治験の被験者の内訳を図 4.2-2 に、SS での被験者の内訳及び中止理由を表 4.2-2 に示した。

本治験では 57 例がスクリーニングされ、そのうち 10 例が脱落した。主なスクリーニング脱落理由は不適格であった。

本治験では、被験者はコホート 1～5 に登録された。

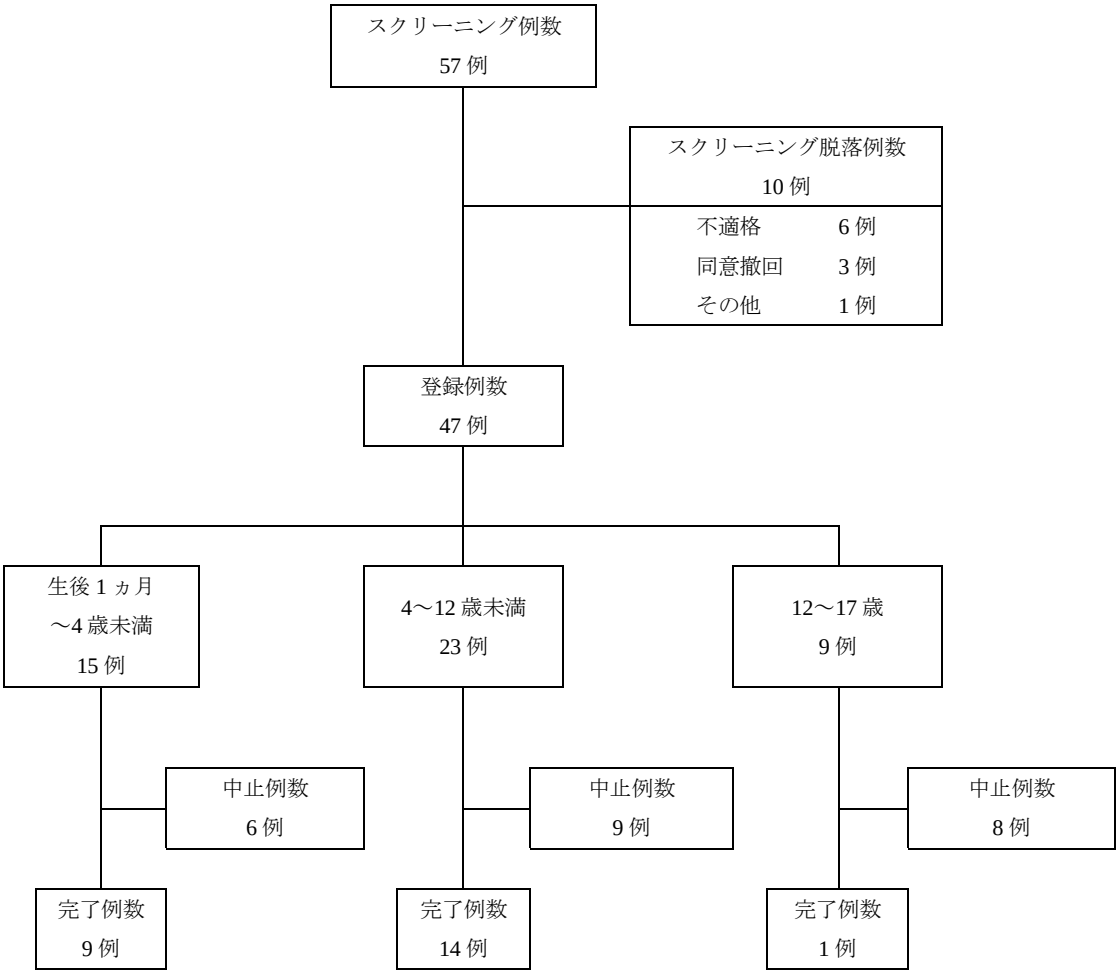
コホート 1 は本治験のラコサミドの推奨最高用量を決定するためにデザインされた。5～11 歳の被験者 7 例が登録され、目標用量 8 mg/kg/日として治験薬が漸増投与された。コホート 1 の結果、コホート 2 以降の推奨最高用量が 12 mg/kg/日に決定された。

コホート 2～5 には生後 1 ヵ月～17 歳の被験者が 40 例登録され、その内訳はコホート 2 では 12～17 歳が 9 例、コホート 3 では 2～4 歳が 8 例、コホート 4 では 5～11 歳が 11 例、コホート 5 では生後 1 ヵ月～2 歳未満が 12 例であった。

用法・用量の決定には被験者の年齢を用いるため、本報告書は、主に、コホート別ではなく年齢グループ別での評価に焦点を当てた。

47 例が本治験に登録され、治験薬を 1 回以上投与された。年齢グループ別では生後 1 ヵ月～4 歳未満が 15 例、4～12 歳未満が 23 例、12～17 歳が 9 例であった。

47 例全例を SS 及び PK-PPS とした。SS のうち 46 例を FAS とした。生後 1 ヵ月～4 歳未満の 1 例（被験者番号[redacted]）はベースライン後の発作データがデータベースになかったため FAS から除外された。EVS は 24 例であり、年齢グループ別では生後 1 ヵ月～4 歳未満が 10 例及び 4～12 歳未満が 14 例、12～17 歳が 0 例であった。



SP847 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 1.1.1、Table 1.4.1

図 4.2-2　被験者の内訳

表 4.2-2 被験者の内訳及び中止理由：SS

	生後 1 ヵ月～4 歳未満 N=15	4～17 歳			全被験者 N=47
		4～12 歳未満 N=23	12～17 歳 N=9	合計 N=32	
	例数 (%)				
登録例	15 (100)	23 (100)	9 (100)	32 (100)	47 (100)
PK 完了例	15 (100)	23 (100)	9 (100)	32 (100)	47 (100)
完了例	9 (60.0)	14 (60.9)	1 (11.1)	15 (46.9)	24 (51.1)
中止例	6 (40.0)	9 (39.1)	8 (88.9)	17 (53.1)	23 (48.9)
中止理由					
治験実施計画書逸脱	0	0	0	0	0
効果不十分	0	1 (4.3)	0	1 (3.1)	1 (2.1)
有害事象	5 (33.3)	8 (34.8)	6 (66.7)	14 (43.8)	19 (40.4)
同意撤回	0	0	0	0	0
追跡不能	0	0	0	0	0
その他	1 (6.7)	0	2 (22.2)	2 (6.3)	3 (6.4)
SP848 試験への参加予定例	12 (80.0)	21 (91.3)	7 (77.8)	28 (87.5)	40 (85.1)

注 1：割合は SS の被験者数を基に算出した

注 2：PK 完了例は 2 回の規定来院時に定常状態での薬物動態用の血液検体を採取した被験者と定義した

注 3：4～12 歳未満の 1 例（被験者番号[redacted]）の中止理由は「効果不十分」であったが、本被験者は治験薬の投与中止に至った有害事象（鎮静）の発現が認められた。本表では中止理由の「有害事象」に含めなかったが、4.2.3.2.1 項及び 4.2.3.2.9 項の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例（20 例）には含めた

SP847 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 1.4.1、Listing 1.4.1、Listing 7.4.1

4.2.2 被験者背景

4.2.2.1 人口統計学的特性

本治験の SS での人口統計学的特性を表 4.2-3 に示した。

全被験者の平均年齢は 7.03 歳（範囲：0.5～17.0 歳）であり、性別の割合は男性 48.9%及び女性 51.1%であった。被験者の多くは白人（63.8%）であった。平均身長は 115.46 cm、平均体重は 26.60 kg、平均 BMI は 17.48 kg/m^2 であった。

年齢グループ別では、性別は 12～17 歳で男性と女性の割合は同程度であったが、生後 1 ヵ月～4 歳未満では女性の割合（66.7%）がわずかに高く、4～12 歳未満では男性の割合（60.9%）がわずかに高かった。人種は、生後 1 ヵ月～4 歳未満では、白人（46.7%）とその他／混血（46.7%）の割合は同じであったが、他の年齢グループでは、被験者の多くは白人（55.6%～78.3%）であった。

EVS の人口統計学的特性は、SS と同様であった。

表 4.2-3　人口統計学的特性：SS

		生後 1 ヵ月～4 歳未満 N=15	4～17 歳			全被験者 N=47
			4～12 歳未満 N=23	12～17 歳 N=9	合計 N=32	
性別、例数 (%)	男性	5 (33.3)	14 (60.9)	4 (44.4)	18 (56.3)	23 (48.9)
	女性	10 (66.7)	9 (39.1)	5 (55.6)	14 (43.8)	24 (51.1)
人種、例数 (%)	白人	7 (46.7)	18 (78.3)	5 (55.6)	23 (71.9)	30 (63.8)
	黒人	0	4 (17.4)	3 (33.3)	7 (21.9)	7 (14.9)
	アジア人	1 (6.7)	1 (4.3)	0	1 (3.1)	2 (4.3)
	その他／混血	7 (46.7)	0	1 (11.1)	1 (3.1)	8 (17.0)
年齢 (歳)	平均値 ± 標準偏差	1.58 ± 1.02	7.41 ± 2.44	15.15 ± 1.50	9.59 ± 4.16	7.03 ± 5.12
	中央値	1.26	6.98	15.69	9.28	5.97
	最小値 – 最大値	0.5 – 3.8	4.2 – 11.6	12.5 – 17.0	4.2 – 17.0	0.5 – 17.0
身長 (cm)	平均値 ± 標準偏差	79.64 ± 11.22	121.81 ± 14.86	158.93 ± 11.43	132.25 ± 21.86	115.46 ± 31.23
	中央値	79.00	123.20	161.30	126.40	117.00
	最小値 – 最大値	64.0 – 101.6	101.6 – 154.0	142.7 – 174.0	101.6 – 174.0	64.0 – 174.0
体重 (kg)	平均値 ± 標準偏差	9.90 ± 3.31	26.73 ± 10.20	54.10 ± 10.49	34.43 ± 16.08	26.60 ± 17.64
	中央値	10.20	24.40	51.30	28.15	21.40
	最小値 – 最大値	5.7 – 16.3	14.9 – 52.8	38.2 – 72.4	14.9 – 72.4	5.7 – 72.4
BMI (kg/m^2)	平均値 ± 標準偏差	15.27 ± 2.33	17.39 ± 2.68	21.38 ± 3.12	18.51 ± 3.30	17.48 ± 3.37
	中央値	15.60	16.40	22.50	17.85	16.40
	最小値 – 最大値	11.0 – 19.2	13.6 – 24.8	16.8 – 25.2	13.6 – 25.2	11.0 – 25.2

SP847 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 3.1.1

4.2.2.2　疾患特性

本治験の SS でのベースラインの疾患特性を表 4.2-4 に示した。

全被験者の平均罹病期間は 4.28 年（範囲：0.2～15.3 年）であり、年齢グループ別では生後 1 ヵ月～4 歳未満で 0.82 年、4～12 歳未満で 5.25 年及び 12～17 歳で 7.56 年であった。平均発症年齢は 2.75 歳（範囲：0.0～14.8 歳）であり、年齢グループ別では生後 1 ヵ月～4 歳未満で 0.76 歳、4～12 歳未満で 2.16 歳及び 12～17 歳で 7.59 歳であった。

全被験者のうち、意識減損で始まる複雑部分発作を有していた被験者は 31 例（66.0%）であり、このうち 22 例（46.8%）は自動症を伴い、12 例（25.5%）は意識減損のみであった。二次性全般化発作を有していた被験者は 28 例（59.6%）であり、このうち 22 例（46.8%）は複雑部分発作が全般発作に進展したものであった。単純部分発作を有していた被験者及び単純部分発作で始まり意識減損に移行する複雑部分発作を有していた被験者は各 11 例（23.4%）であった。単純部分発作を有していた被験者では、運動徴候を呈する単純部分発作が 10 例（21.3%）と最も多く認められた。てんかん発作型分類は、各年齢グループでおおむね同様であった。

表 4.2-4　ベースラインの疾患特性：SS

		生後 1 ヵ月～4 歳未満 N=15	4～17 歳			全被験者 N=47
			4～12 歳未満 N=23	12～17 歳 N=9	合計 N=32	
罹病期間 (年)	平均値 ± 標準偏差	0.82 ± 0.51	5.25 ± 2.83	7.56 ± 4.36	5.90 ± 3.42	4.28 ± 3.70
	中央値	0.68	4.91	7.28	5.45	3.04
	最小値 – 最大値	0.2 – 1.9	0.6 – 10.0	2.1 – 15.3	0.6 – 15.3	0.2 – 15.3
発症年齢 (歳)	平均値 ± 標準偏差	0.76 ± 0.96	2.16 ± 2.31	7.59 ± 5.24	3.69 ± 4.12	2.75 ± 3.69
	中央値	0.36	1.37	6.59	1.70	1.32
	最小値 – 最大値	0.0 – 3.0	0.1 – 7.6	0.7 – 14.8	0.1 – 14.8	0.0 – 14.8
てんかん発作型分類、例数 (%)	単純部分発作	4 (26.7)	6 (26.1)	1 (11.1)	7 (21.9)	11 (23.4)
	複雑部分発作					
	単純部分発作で始まり意識減損に移行するもの	3 (20.0)	5 (21.7)	3 (33.3)	8 (25.0)	11 (23.4)
	意識減損で始まるもの	8 (53.3)	16 (69.6)	7 (77.8)	23 (71.9)	31 (66.0)
	二次性全般化発作	8 (53.3)	13 (56.5)	7 (77.8)	20 (62.5)	28 (59.6)

注：複数のてんかん発作型分類に該当する被験者を含む

SP847 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 3.5.1、Table 3.6.1

4.2.2.3　過去の発作回数

本治験の SS でのスクリーニング前 4 週間の発作回数を表 4.2-5 に示した。

全被験者におけるスクリーニング前 4 週間の全発作回数の平均値は 34.0 回であり、発作型別では単純部分発作で 53.8 回、複雑部分発作で 35.3 回、二次性全般化発作で 10.1 回であった。分類不能のてんかん発作を発現した被験者はいなかった。

年齢グループ別では、生後 1 ヵ月～4 歳未満のスクリーニング前 4 週間の全発作回数は、他の年齢グループ集団に比べて多かった。単純部分発作、複雑部分発作及び二次性全般化発作についても生後 1 ヵ月～4 歳未満の被験者で多かった。

表 4.2-5　スクリーニング前 4 週間の発作回数：SS

		生後 1 ヵ月～4 歳未満 N=15	4～17 歳			全被験者 N=47
			4～12 歳未満 N=23	12～17 歳 N=9	合計 N=32	
全発作	例数	15	23	9	32	47
	平均値 ± 標準偏差	62.6 ± 111.1	20.1 ± 24.8	21.8 ± 38.6	20.6 ± 28.7	34.0 ± 68.6
	中央値	23.0	11.0	5.0	10.5	11.0
	最小値 – 最大値	3 – 384	2 – 100	3 – 122	2 – 122	2 – 384
単純部分発作	例数	5	1	0	1	6
	平均値 ± 標準偏差	59.2 ± 69.8	27.0	—	27.0	53.8 ± 63.8
	中央値	41.0	27.0	—	27.0	34.0
	最小値 – 最大値	4 – 180	27 – 27	—	27 – 27	4 – 180
複雑部分発作	例数	7	17	7	24	31
	平均値 ± 標準偏差	79.3 ± 138.6	20.9 ± 28.8	26.3 ± 42.5	22.5 ± 32.4	35.3 ± 72.3
	中央値	8.0	11.0	7.0	10.5	10.0
	最小値 – 最大値	4 – 384	1 – 100	3 – 120	1 – 120	1 – 384
二次性全般化発作	例数	5	8	5	13	18
	平均値 ± 標準偏差	17.6 ± 17.9	10.1 ± 9.3	2.4 ± 1.7	7.2 ± 8.2	10.1 ± 12.1
	中央値	13.0	7.5	2.0	4.0	4.5
	最小値 – 最大値	2 – 45	1 – 28	1 – 5	1 – 28	1 – 45
分類不能のてんかん発作	例数	0	0	0	0	0
	平均値 ± 標準偏差	—	—	—	—	—
	中央値	—	—	—	—	—
	最小値 – 最大値	—	—	—	—	—

SP847 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 4.1.1

4.2.2.4　抗てんかん薬

本治験の SS での抗てんかん薬の過去の使用歴及び治験期間の抗てんかん薬を表 4.2-6 に示した。

本治験開始までに使用していた抗てんかん薬の薬剤数は、被験者の半数近くが 1～3 剤であり（46.8%）、各年齢グループでも同様であった（43.5%～55.6%）。治験開始時の併用抗てんかん薬の薬剤数は、被験者の多くが 2 剤であり（61.7%）、各年齢グループでも同様であった（60.0%～66.7%）。

47 例全例が治験期間中に 1 剤以上の抗てんかん薬を併用していた。最も多く併用していた抗てんかん薬はレベチラセタム 21 例（44.7%）であり、次いでラモトリギン 17 例（36.2%）及びオクスカルバゼピン 12 例（25.5%）であった。レベチラセタムを併用していた被験者の割合は、いずれの年齢グループでも同程度であった。一方、ラモトリギン及びオクスカルバゼピンを併用していた被験者の割合は、年齢の高いグループの方が高かった。

表 4.2-6　抗てんかん薬の過去の使用歴及び治験期間の抗てんかん薬：SS

		生後 1 ヵ月～4 歳未満 N=15	4～17 歳			全被験者 N=47
			4～12 歳未満 N=23	12～17 歳 N=9	合計 N=32	
		例数 (%)				
治験開始までに使用した抗てんかん薬の薬剤数	1～3 剤	7 (46.7)	10 (43.5)	5 (55.6)	15 (46.9)	22 (46.8)
	4～6 剤	4 (26.7)	7 (30.4)	1 (11.1)	8 (25.0)	12 (25.5)
	7 剤以上	0	4 (17.4)	2 (22.2)	6 (18.8)	6 (12.8)
	不明	4 (26.7)	2 (8.7)	1 (11.1)	3 (9.4)	7 (14.9)
治験開始時の抗てんかん薬の併用薬剤数	1 剤	4 (26.7)	4 (17.4)	2 (22.2)	6 (18.8)	10 (21.3)
	2 剤	9 (60.0)	14 (60.9)	6 (66.7)	20 (62.5)	29 (61.7)
	3 剤	2 (13.3)	5 (21.7)	1 (11.1)	6 (18.8)	8 (17.0)
治験期間に併用していた抗てんかん薬						
レベチラセタム		7 (46.7)	10 (43.5)	4 (44.4)	14 (43.8)	21 (44.7)
ラモトリギン		1 (6.7)	11 (47.8)	5 (55.6)	16 (50.0)	17 (36.2)
オクスカルバゼピン		1 (6.7)	5 (21.7)	6 (66.7)	11 (34.4)	12 (25.5)
バルプロ酸製剤		6 (40.0)	4 (17.4)	1 (11.1)	5 (15.6)	11 (23.4)
トピラマート		3 (20.0)	4 (17.4)	0	4 (12.5)	7 (14.9)
クロナゼパム		1 (6.7)	4 (17.4)	0	4 (12.5)	5 (10.6)
ゾニサミド		0	4 (17.4)	1 (11.1)	5 (15.6)	5 (10.6)
フェニトイン製剤		2 (13.3)	2 (8.7)	0	2 (6.3)	4 (8.5)
フェノバルビタール製剤		3 (20.0)	0	0	0	3 (6.4)
カルバマゼピン		1 (6.7)	2 (8.7)	0	2 (6.3)	3 (6.4)
クロバザム		2 (13.3)	0	0	0	2 (4.3)
クロラゼプ酸二カリウム		0	2 (8.7)	0	2 (6.3)	2 (4.3)
ロラゼパム		0	0	1 (11.1)	1 (3.1)	1 (2.1)
スルチアム		1 (6.7)	0	0	0	1 (2.1)

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

注 2：フェ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 3：フェノバルビタール製剤はフェノバルビタール、フェノバルビタールナトリウム、メチルフェノバルビタール及びプリミドンを含む

SP847 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 3.5.1、Table 5.2.1

4.2.3　安全性

4.2.3.1　曝露状況

本治験での治験薬の曝露期間を表 4.2-7 に、治験薬の 1 日投与量を表 4.2-8 に示した。

全被験者における治験薬の曝露期間の平均値は 40.4 日であり、各年齢グループでも同程度の結果であった（37.6～41.4 日）。

全被験者における治療期間の治験薬の 1 日投与量の平均値は 5.82 mg/kg/日であり、各年齢グループでも同程度の結果であった（5.09～6.26 mg/kg/日）。

表 4.2-7 治験薬の曝露期間：SS

	生後 1 ヵ月～4 歳未満 N=15	4～17 歳			全被験者 N=47
		4～12 歳未満 N=23	12～17 歳 N=9	合計 N=32	
	日				
例数	15	23	9	32	47
平均値 ± 標準偏差	40.5 ± 12.9	41.4 ± 11.4	37.6 ± 9.7	40.3 ± 10.9	40.4 ± 11.5
中央値	42.0	43.0	36.0	39.5	42.0
最小値 – 最大値	20 – 73	27 – 75	27 – 53	27 – 75	20 – 75

SP847 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 8.1.1

表 4.2-8 治験薬の 1 日投与量：SS

期間又は来院時期 (目標用量又は推奨最高用量)	生後 1 ヵ月～4 歳未満 N=15	4～17 歳			全被験者 N=47
		4～12 歳未満 N=23	12～17 歳 N=9	合計 N=32	
	mg/kg/日				
治療期間					
例数	15	23	9	32	47
平均値 ± 標準偏差	6.26 ± 1.40	5.81 ± 1.25	5.09 ± 1.49	5.61 ± 1.33	5.82 ± 1.37
中央値	6.85	5.83	5.73	5.78	6.00
最小値 – 最大値	3.6 – 8.0	3.6 – 7.9	2.2 – 7.1	2.2 – 7.9	2.2 – 8.0
第 3 回来院／第 7 日目					
例数	15	23	9	32	47
平均値 ± 標準偏差	2.01 ± 0.05	1.99 ± 0.04	2.00 ± 0.00	1.99 ± 0.03	2.00 ± 0.04
中央値	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
最小値 – 最大値	2.0 – 2.2	1.9 – 2.0	2.0 – 2.0	1.9 – 2.0	1.9 – 2.2
第 4 回来院／第 14 日目					
例数	15	23	9	32	47
平均値 ± 標準偏差	3.74 ± 0.13	3.77 ± 0.14	3.63 ± 0.46	3.73 ± 0.27	3.73 ± 0.23
中央値	3.71	3.71	3.71	3.71	3.71
最小値 – 最大値	3.5 – 4.0	3.6 – 4.0	2.5 – 4.0	2.5 – 4.0	2.5 – 4.0
第 5 回来院／第 28 日目 (8)[a)]					
例数	—	6	—	6	6
平均値 ± 標準偏差	—	6.79 ± 0.20	—	6.79 ± 0.20	6.79 ± 0.20
中央値	—	6.80	—	6.80	6.80
最小値 – 最大値	—	6.5 – 7.1	—	6.5 – 7.1	6.5 – 7.1
第 5 回来院／第 28 日目 (12)[b)]					
例数	15	16	8	24	39
平均値 ± 標準偏差	6.60 ± 0.46	6.76 ± 0.25	6.37 ± 0.92	6.63 ± 0.58	6.62 ± 0.53
中央値	6.71	6.80	6.71	6.78	6.71
最小値 – 最大値	5.6 – 7.3	6.1 – 7.0	4.2 – 6.9	4.2 – 7.0	4.2 – 7.3

a) コホート 1（目標用量 8 mg/kg/日）の被験者

b) コホート 2～5（推奨最高用量 12 mg/kg/日）の被験者

SP847 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 8.2.1

表 4.2-8 治験薬の 1 日投与量：SS（続き）

期間又は来院時期 (目標用量又は推奨最高用量)	生後 1 ヵ月 ～4 歳未満 N=15	4～17 歳			全被験者 N=47
		4～12 歳未満 N=23	12～17 歳 N=9	合計 N=32	
	mg/kg/日				
第 6 回来院／第 35 日目 (12)[b]					
例数	11	13	6	19	30
平均値 ± 標準偏差	9.82 ± 0.26	9.66 ± 0.37	8.97 ± 1.27	9.44 ± 0.81	9.58 ± 0.68
中央値	9.75	9.71	9.71	9.71	9.71
最小値 – 最大値	9.5 – 10.5	8.9 – 10.0	6.8 – 9.9	6.8 – 10.0	6.8 – 10.5
第 7 回来院／第 42 日目 (12)[b]					
例数	9	7	—	7	16
平均値 ± 標準偏差	11.69 ± 0.12	11.84 ± 0.12	—	11.84 ± 0.12	11.76 ± 0.14
中央値	11.71	11.78	—	11.78	11.75
最小値 – 最大値	11.4 – 11.8	11.7 – 12.0	—	11.7 – 12.0	11.4 – 12.0

a) コホート 1（目標用量 8 mg/kg/日）の被験者

b) コホート 2～5（推奨最高用量 12 mg/kg/日）の被験者

SP847 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 8.2.1

4.2.3.2 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」及び「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 を参照。

4.2.3.2.1 有害事象発現例数の概要

本治験の治験薬投与開始後に認められた有害事象発現例数の概要を表 4.2-9 に示した。

本治験の治験薬投与開始後に有害事象が認められた被験者は 47 例中 42 例（89.4%）であり、各年齢グループで同程度の発現率であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 28 例（59.6%）に認められ、年齢グループ別では 12～17 歳の発現率が最も高かった（8 例、88.9%）。高度の有害事象は 1 例（2.1%）に認められた。重篤な有害事象は 6 例（12.8%）に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象は 20 例（42.6%）に認められ、年齢グループ別では 12～17 歳の発現率が最も高かった（6 例、66.7%）。本治験では死亡は認められなかった。

表 4.2-9 有害事象発現例数の概要（治験薬投与開始後）：SS

	生後 1 ヵ月～4 歳未満 N=15	4～17 歳			全被験者 N=47
		4～12 歳未満 N=23	12～17 歳 N=9	合計 N=32	
	例数 (%)				
有害事象	14 (93.3)	19 (82.6)	9 (100)	28 (87.5)	42 (89.4)
因果関係が否定できない有害事象	6 (40.0)	14 (60.9)	8 (88.9)	22 (68.8)	28 (59.6)
高度の有害事象	1 (6.7)	0	0	0	1 (2.1)
死亡	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	3 (20.0)	3 (13.0)	0	3 (9.4)	6 (12.8)
治験薬の投与中止に至った有害事象	5 (33.3)	9 (39.1)	6 (66.7)	15 (46.9)	20 (42.6)

SP847 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 9.1.1

4.2.3.2.2 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、全被験者で 5%以上発現した有害事象を表 4.2-10 に示した。

本治験の治験薬投与開始後に有害事象が 42 例（89.4%）に認められ、各年齢グループで同程度の発現率（82.6%～100%）であった。全被験者で多く認められた有害事象は、嘔吐（10 例、21.3%）、下痢（7 例、14.9%）及び傾眠（6 例、12.8%）であった。

各年齢グループの被験者数が少ないため、年齢グループ別の有害事象の解釈には注意が必要である。治験薬投与開始後に認められた有害事象は、各年齢グループでおおむね同様であった。しかし、生後 1 ヵ月～4 歳未満の被験者では、他の年齢グループと比較して、嘔吐、歩行障害及び浮動性めまいの発現率が低く、咽頭扁桃炎及びてんかん重積状態の発現率が高かった。4～12 歳未満の被験者では、他の年齢グループと比較して、易刺激性の発現率が低く、中耳炎の発現率が高かった。12～17 歳の被験者では他の年齢グループと比較して、発熱の発現率が低く、平衡障害及び発疹の発現率が高かった。

EVS での結果は、SS とおおむね同様であった。

表 4.2-10　全被験者で発現率 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	生後 1 ヵ月 ～4 歳未満 N=15	4～17 歳			全被験者 N=47
		4～12 歳未満 N=23	12～17 歳 N=9	合計 N=32	
	例数 (%)				
すべての有害事象	14 (93.3)	19 (82.6)	9 (100)	28 (87.5)	42 (89.4)
胃腸障害	5 (33.3)	10 (43.5)	4 (44.4)	14 (43.8)	19 (40.4)
嘔吐	1 (6.7)	7 (30.4)	2 (22.2)	9 (28.1)	10 (21.3)
下痢	2 (13.3)	4 (17.4)	1 (11.1)	5 (15.6)	7 (14.9)
便秘	1 (6.7)	1 (4.3)	1 (11.1)	2 (6.3)	3 (6.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (33.3)	6 (26.1)	3 (33.3)	9 (28.1)	14 (29.8)
易刺激性	3 (20.0)	1 (4.3)	1 (11.1)	2 (6.3)	5 (10.6)
発熱	2 (13.3)	3 (13.0)	0	3 (9.4)	5 (10.6)
歩行障害	0	2 (8.7)	1 (11.1)	3 (9.4)	3 (6.4)
感染症および寄生虫症	6 (40.0)	7 (30.4)	2 (22.2)	9 (28.1)	15 (31.9)
中耳炎	0	3 (13.0)	0	3 (9.4)	3 (6.4)
咽頭扁桃炎	3 (20.0)	0	0	0	3 (6.4)
神経系障害	4 (26.7)	11 (47.8)	6 (66.7)	17 (53.1)	21 (44.7)
傾眠	2 (13.3)	3 (13.0)	1 (11.1)	4 (12.5)	6 (12.8)
浮動性めまい	0	3 (13.0)	2 (22.2)	5 (15.6)	5 (10.6)
平衡障害	0	1 (4.3)	2 (22.2)	3 (9.4)	3 (6.4)
てんかん重積状態	2 (13.3)	1 (4.3)	0	1 (3.1)	3 (6.4)
皮膚および皮下組織障害	1 (6.7)	4 (17.4)	2 (22.2)	6 (18.8)	7 (14.9)
発疹	1 (6.7)	1 (4.3)	2 (22.2)	3 (9.4)	4 (8.5)

事象名：MedDRA ver. 16.1

SP847 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 9.3.1

4.2.3.2.3　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、全被験者で 5%以上発現した有害事象を表 4.2-11 に示した。

本治験の治験薬投与開始後に治験薬との因果関係が否定できない有害事象が 28 例（59.6%）に認められた。多く認められた有害事象は、嘔吐 6 例（12.8%）及び浮動性めまい 5 例（10.6%）であった。年齢グループ別では、これらの有害事象の発現率は、生後 1 ヵ月～4 歳未満で他の年齢グループと比較して低かった。

表 4.2-11　全被験者で発現率 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	生後 1 ヵ月～4 歳未満 N=15	4～17 歳			全被験者 N=47
		4～12 歳未満 N=23	12～17 歳 N=9	合計 N=32	
	例数 (%)				
因果関係が否定できないすべての有害事象	6 (40.0)	14 (60.9)	8 (88.9)	22 (68.8)	28 (59.6)
胃腸障害	1 (6.7)	5 (21.7)	3 (33.3)	8 (25.0)	9 (19.1)
嘔吐	1 (6.7)	3 (13.0)	2 (22.2)	5 (15.6)	6 (12.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (20.0)	3 (13.0)	2 (22.2)	5 (15.6)	8 (17.0)
易刺激性	2 (13.3)	1 (4.3)	1 (11.1)	2 (6.3)	4 (8.5)
歩行障害	0	2 (8.7)	1 (11.1)	3 (9.4)	3 (6.4)
神経系障害	3 (20.0)	9 (39.1)	4 (44.4)	13 (40.6)	16 (34.0)
傾眠	2 (13.3)	1 (4.3)	1 (11.1)	2 (6.3)	4 (8.5)
浮動性めまい	0	3 (13.0)	2 (22.2)	5 (15.6)	5 (10.6)

事象名：MedDRA ver. 16.1

SP847 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 9.15.1

4.2.3.2.4　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表 4.2-12 に示した。

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、ほとんどが軽度（19 例、40.4%）又は中等度（22 例、46.8%）であった。

重症度が高度の有害事象はてんかん重積状態（1 例、2.1%）のみであり、重篤な有害事象として報告された。

表 4.2-12　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	生後 1 ヵ月～4 歳未満 N=15	4～17 歳			全被験者 N=47
		4～12 歳未満 N=23	12～17 歳 N=9	合計 N=32	
	例数 (%)				
重症度が高度のすべての有害事象	1 (6.7)	0	0	0	1 (2.1)
神経系障害	1 (6.7)	0	0	0	1 (2.1)
てんかん重積状態	1 (6.7)	0	0	0	1 (2.1)

事象名：MedDRA ver. 16.1

SP847 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 9.14.1

4.2.3.2.5 体重グループ別の有害事象

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、全被験者で 5%以上発現した有害事象を体重グループ別に表 4.2-13 に示した。

本治験の治験薬投与開始後の有害事象の発現率は体重 30 kg 以下で 93.8%、30 kg 超～50 kg 以下で 77.8%、50 kg 超で 83.3%であり、体重 30 kg 以下の発現率が高かった。

各体重グループの被験者数が少ないため、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が、全被験者で多く認められた有害事象（発現率 5%以上）のうち、体重 30 kg 以下の被験者のみに認められた有害事象は、発熱、中耳炎、咽頭扁桃炎及びてんかん重積状態であった。体重 30 kg 超～50 kg 以下では、他の体重グループと比較して、易刺激性の発現率が低く、歩行障害の発現率が高かった。体重 50 kg 超では、他の体重グループと比較して傾眠、下痢及び便秘の発現率が低く、浮動性めまいの発現率が高かった。

表 4.2-13 全被験者で発現率 5%以上の体重グループ別の有害事象（治験薬投与開始後）：SS

器官別大分類 基本語	30 kg 以下 N=32	30 kg 超 ～50 kg 以下 N=9	50 kg 超 N=6	全被験者 N=47
	例数 (%)			
すべての有害事象	30 (93.8)	7 (77.8)	5 (83.3)	42 (89.4)
胃腸障害	14 (43.8)	3 (33.3)	2 (33.3)	19 (40.4)
嘔吐	7 (21.9)	1 (11.1)	2 (33.3)	10 (21.3)
下痢	6 (18.8)	1 (11.1)	0	7 (14.9)
便秘	2 (6.3)	1 (11.1)	0	3 (6.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (31.3)	2 (22.2)	2 (33.3)	14 (29.8)
易刺激性	4 (12.5)	0	1 (16.7)	5 (10.6)
発熱	5 (15.6)	0	0	5 (10.6)
歩行障害	1 (3.1)	2 (22.2)	0	3 (6.4)
感染症および寄生虫症	12 (37.5)	2 (22.2)	1 (16.7)	15 (31.9)
中耳炎	3 (9.4)	0	0	3 (6.4)
咽頭扁桃炎	3 (9.4)	0	0	3 (6.4)
神経系障害	14 (43.8)	4 (44.4)	3 (50.0)	21 (44.7)
傾眠	4 (12.5)	2 (22.2)	0	6 (12.8)
浮動性めまい	3 (9.4)	0	2 (33.3)	5 (10.6)
平衡障害	1 (3.1)	1 (11.1)	1 (16.7)	3 (6.4)
てんかん重積状態	3 (9.4)	0	0	3 (6.4)
皮膚および皮下組織障害	5 (15.6)	1 (11.1)	1 (16.7)	7 (14.9)
発疹	2 (6.3)	1 (11.1)	1 (16.7)	4 (8.5)

事象名：MedDRA ver. 16.1

SP847 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 9.4.1

4.2.3.2.6 発現時投与量別の有害事象

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、各年齢グループの全被験者で 5%以上発現した有害事象を発現時投与量別に表 4.2-14 に示した。

各発現時投与量別の被験者数が少ないため、発現時投与量別の有害事象の解釈には注意が必要であるが、各年齢グループの全被験者で多く認められた有害事象（発現率 5%以上）の発現時投与量別の結果から、有害事象の発現率に用量依存的な上昇はみられなかった。

表 4.2-14　各年齢グループの全被験者で発現率 5%以上の発現時投与量別の有害事象（治験薬投与開始後）：SS

基本語	LCM 1 mg/kg/日 N=2	LCM 2 mg/kg/日 N=47	LCM 4 mg/kg/日 N=47	LCM 6 mg/kg/日 N=46	LCM 8 mg/kg/日 N=42	LCM 10 mg/kg/日 N=28	LCM 12 mg/kg/日 N=21	全被験者 N=47
	例数 (%)							
生後 1 ヵ月～4 歳未満								
すべての有害事象	0	8 (17.0)	6 (12.8)	6 (13.0)	7 (16.7)	2 (7.1)	1 (4.8)	14 (29.8)
易刺激性	0	1 (2.1)	2 (4.3)	0	0	0	0	3 (6.4)
咽頭扁桃炎	0	2 (4.3)	0	0	1 (2.4)	0	0	3 (6.4)
4～12 歳未満								
すべての有害事象	2 (100)	9 (19.1)	7 (14.9)	6 (13.0)	7 (16.7)	8 (28.6)	4 (19.0)	19 (40.4)
嘔吐	1 (50.0)	0	1 (2.1)	2 (4.3)	0	1 (3.6)	1 (4.8)	6 (12.8)
下痢	0	1 (2.1)	2 (4.3)	1 (2.2)	1 (2.4)	1 (3.6)	0	4 (8.5)
発熱	0	0	1 (2.1)	0	1 (2.4)	2 (7.1)	0	3 (6.4)
浮動性めまい	0	1 (2.1)	0	2 (4.3)	0	0	1 (4.8)	3 (6.4)
傾眠	0	0	0	0	1 (2.4)	2 (7.1)	0	3 (6.4)
12～17 歳								
すべての有害事象	0	5 (10.6)	5 (10.6)	4 (8.7)	3 (7.1)	3 (10.7)	0	9 (19.1)

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

SP847 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 9.6.1

4.2.3.2.7 死亡

本治験では、死亡は認められなかった。

4.2.3.2.8 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 4.2-15 に示した。また、詳細を SP847 試験総括報告書（5.3.5.2.3）13 項に示した。

本治験の治験薬投与開始後に重篤な有害事象が 6 例（12.8%）に認められた。最も多く認められた重篤な有害事象は、てんかん重積状態（3 例、6.4%）であった。その他に 2 例以上の被験者に認められた重篤な有害事象はなかった。

重篤な有害事象はいずれも 12 歳未満かつ体重 30 kg 以下の被験者に認められた。

重篤な有害事象のうち、重症度が高度の有害事象はてんかん重積状態の 1 例のみであった。本被験者（被験者番号[redacted]）は 2 歳の男性であり、ラコサミド 12 mg/kg/日を 5 日間投与後にてんかん重積状態を発現した。本事象と治験薬との因果関係が「関連あり」と評価され、治験薬の投与中止に至った。本事象は発現日と同日に消失した。

被験者番号[redacted]は治験薬投与開始前に 2 件の重篤な有害事象（軽度の中耳炎及び中等度の呼吸窮迫）を発現したが、いずれも回復した。

表 4.2-15 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/4/B/17.5	オクスカルバゼピン、トピラマート、ラモトリギン	てんかん重積状態	8	34	中等度	用量変更なし	回復	どちらともいえない
[redacted]	M/6/W/24.4	ラモトリギン、クロナゼパム	胃腸の炎症	10	35	中等度	用量変更なし	回復	おそらく関連なし
[redacted]	M/5/W/20	トピラマート、ラモトリギン、レベチラセタム	ウイルス性上気道感染	12	64	中等度	用量変更なし	回復	おそらく関連なし
[redacted]	F/1/O/10.5	バルプロ酸製剤、カルバマゼピン	てんかん重積状態	2	4	軽度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	F/1/W/6.2	フェノバルビタール製剤、バルプロ酸製剤	脱水	2	6	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
			ウイルス性肺炎	6	20	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	M/2/W/9.9	スルチアム、バルプロ酸製剤	てんかん重積状態	12	37	高度	投薬中止	回復	関連あり

LCM：ラコサミド

事象名：MedDRA ver. 16.1

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、O：その他

d) 治験薬初回投与日を 1 日目とした有害事象発現時の日数

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