4.2.3.2.9 治験薬の投与中止に至った有害事象

本治験で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、全被験者で 5%以上発現した有害事象を表 4.2-16 に示した。

本治験では、治験薬の投与中止に至った有害事象が 20 例（42.6%）に認められた。最も多く認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、嘔吐（4 例、8.5%）であり、次いで歩行障害、浮動性めまい及び傾眠（各 3 例、6.4%）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、生後 1 ヵ月～4 歳未満に認められたてんかん重積状態（2 例）が重篤な有害事象として報告された。その他の事象はいずれも非重篤であり、重症度は軽度又は中等度であった。治験薬の投与中止に至った有害事象と治験薬との因果関係は、てんかん重積状態及び傾眠（各 1 例）を除き、いずれも「関連あり」と評価された。治験薬の投与中止に至った有害事象の転帰は、悪心、歩行障害、傾眠及び精神運動制止遅滞（各 1 例）を除き、いずれも軽快又は回復であった。

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、体重 30 kg 以下では 37.5%であり、30 kg 超～50 kg 及び 50 kg 超の発現率（それぞれ 55.6%及び 50.0%）よりも低かった。

最高投与量別では、治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた 20 例のうち、最高投与量が 12 mg/kg/日の被験者は 5 例であり、10 mg/kg/日が 3 例、8 mg/kg/日が 7 例、6 mg/kg/日が 4 例、4 mg/kg/日が 1 例であった。

表 4.2-16 全被験者で発現率 5%以上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	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 (%)				
治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象	5 (33.3)	9 (39.1)	6 (66.7)	15 (46.9)	20 (42.6)
胃腸障害	0	2 (8.7)	2 (22.2)	4 (12.5)	4 (8.5)
嘔吐	0	2 (8.7)	2 (22.2)	4 (12.5)	4 (8.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (8.7)	1 (11.1)	3 (9.4)	3 (6.4)
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)	5 (21.7)	3 (33.3)	8 (25.0)	11 (23.4)
浮動性めまい	0	1 (4.3)	2 (22.2)	3 (9.4)	3 (6.4)
傾眠	1 (6.7)	2 (8.7)	0	2 (6.3)	3 (6.4)

事象名：MedDRA ver. 16.1

SP847 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 9.7.1

4.2.3.2.10 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、その他の注目すべき有害事象（肝毒性関連、心臓障害関連、自殺関連、失神及び意識消失）は認められなかった。

4.2.3.3 臨床検査値

臨床検査のベースラインの測定値及び最終来院時のベースラインからの変化量を、表 4.2-17（血液学的検査）、表 4.2-18（血液生化学検査及び内分泌検査）及び表 4.2-19（尿検査）に示した。

ほとんどの臨床検査の検査項目の平均値及び中央値は、治験期間を通じて基準範囲内を維持した。年齢グループ別でも、ほとんどの検査項目の平均値及び中央値は治験期間を通じて基準範囲内を維持した。各年齢グループのいくつかの来院時で平均値及び中央値が基準範囲外であったが、これは当該来院時の被験者数が少なかったこと、ベースライン時で既に基準範囲外であったこと、又は少数の被験者での顕著な異常値があったことから平均値が歪んだためと考えられた。これらの変化は臨床的に重要ではないと考えられた。

尿検査のうち定量検査（比重、pH）では、ベースラインの平均値及び中央値は各年齢グループで同程度であり、ベースラインからの変化量の平均値及び中央値は小さく、各年齢グループで同程度の変化であった。定性検査（糖、ケトン体）では、4～12 歳未満の 1 例でケトン体が第 7 回来院時に偽陽性となったが、その他は、すべての被験者及びすべての来院時で陰性であった。

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 4.2-17 血液学的検査のベースラインからの変化量：SS

検査項目		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	中央値	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	15	4.4	23	4.3	9	4.4	32	4.3	47	4.3
最終来院時	変化量	15	−0.1	23	0.0	9	0.1	32	0.0	47	0.0
ヘマトクリット (%)											
ベースライン	測定値	15	36.6	23	37.4	9	39.5	32	37.8	47	37.6
最終来院時	変化量	15	−0.4	23	−0.1	9	0.6	32	0.0	47	−0.1
ヘモグロビン (g/L)											
ベースライン	測定値	15	123.0	23	126.0	9	132.0	32	128.5	47	126.0
最終来院時	変化量	15	−2.0	23	2.0	9	3.0	32	2.0	47	2.0
白血球数 (G/L)											
ベースライン	測定値	15	8.6	23	6.3	9	5.2	32	6.1	47	6.6
最終来院時	変化量	15	−0.4	23	−0.5	9	−0.3	32	−0.5	47	−0.4
リンパ球 (%)											
ベースライン	測定値	14	58.5	23	43.7	9	34.9	32	42.3	46	43.9
最終来院時	変化量	14	−4.8	23	−2.1	9	−2.6	32	−2.2	46	−2.4
好塩基球 (%)											
ベースライン	測定値	14	0.4	23	0.5	9	0.5	32	0.5	46	0.5
最終来院時	変化量	14	0.1	23	−0.2	9	0.1	32	−0.1	46	−0.1
好酸球 (%)											
ベースライン	測定値	14	1.6	23	1.6	9	1.5	32	1.6	46	1.6
最終来院時	変化量	14	0.4	23	0.3	9	0.3	32	0.3	46	0.3
単球 (%)											
ベースライン	測定値	14	6.6	23	7.2	9	6.7	32	7.2	46	6.9
最終来院時	変化量	14	1.0	23	−0.2	9	0.0	32	−0.2	46	0.1

SP847 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 10.1.1

表 4.2-17　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		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	中央値	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
好中球 (%)											
ベースライン	測定値	14	32.0	23	46.6	9	58.2	32	47.9	46	44.1
最終来院時	変化量	14	2.6	23	0.4	9	0.9	32	0.7	46	2.2
血小板数 (G/L)											
ベースライン	測定値	15	311.0	22	288.5	9	207.0	31	266.0	46	267.5
最終来院時	変化量	15	−19.0	22	−7.0	9	8.0	31	4.0	46	−4.0

SP847 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 10.1.1

表 4.2-18　血液生化学検査及び内分泌検査のベースラインからの変化量：SS

検査項目		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	中央値	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	15	16.0	23	15.0	9	13.0	32	15.0	47	15.0
最終来院時	変化量	15	1.0	23	1.0	9	−1.0	32	0.5	47	1.0
AST (U/L)											
ベースライン	測定値	15	30.0	23	25.0	9	20.0	32	24.0	47	26.0
最終来院時	変化量	15	0.0	23	2.0	9	0.0	32	0.5	47	0.0
ALP (U/L)											
ベースライン	測定値	15	234.0	23	240.0	9	104.0	32	216.0	47	225.0
最終来院時	変化量	15	0.0	23	3.0	9	4.0	32	3.5	47	3.0
GGT (U/L)											
ベースライン	測定値	15	26.0	23	21.0	9	27.0	32	21.5	47	22.0
最終来院時	変化量	15	−1.0	23	3.0	9	0.0	32	1.5	47	1.0
総ビリルビン (µmol/L)											
ベースライン	測定値	15	3.4	23	3.4	9	3.4	32	3.4	47	3.4
最終来院時	変化量	15	0.0	23	0.0	9	0.0	32	0.0	47	0.0
総蛋白 (g/L)											
ベースライン	測定値	15	64.0	23	70.0	9	71.0	32	71.0	47	70.0
最終来院時	変化量	15	−1.0	23	−1.0	9	2.0	32	0.0	47	0.0
アルブミン (g/L)											
ベースライン	測定値	15	45.0	23	46.0	9	48.0	32	46.0	47	46.0
最終来院時	変化量	15	0.0	23	−1.0	9	1.0	32	0.0	47	0.0
BUN (mmol/L)											
ベースライン	測定値	15	3.6	23	4.6	9	4.3	32	4.3	47	4.3
最終来院時	変化量	15	−0.4	23	0.0	9	0.0	32	0.0	47	0.0
クレアチニン (µmol/L)											
ベースライン	測定値	13	29.2	23	44.2	9	71.6	32	49.9	45	43.3
最終来院時	変化量	13	−2.7	23	0.0	9	−3.5	32	−0.9	45	−0.9
重炭酸塩 (mmol/L)											
ベースライン	測定値	15	18.0	23	25.0	9	26.0	32	25.5	47	24.0
最終来院時	変化量	15	1.0	23	−1.0	9	0.0	32	0.0	47	0.0

SP847 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 10.2.1

表 4.2-18　血液生化学検査及び内分泌検査のベースラインからの変化量：SS（続き）

検査項目		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	中央値	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
カルシウム (mmol/L)											
ベースライン	測定値	15	2.5	23	2.5	9	2.4	32	2.5	47	2.5
最終来院時	変化量	15	0.0	23	0.0	9	0.0	32	0.0	47	0.0
クロール (mmol/L)											
ベースライン	測定値	15	105.0	23	103.0	9	103.0	32	103.0	47	104.0
最終来院時	変化量	15	0.0	23	2.0	9	0.0	32	1.0	47	0.0
リン (mmol/L)											
ベースライン	測定値	15	1.8	23	1.6	9	1.3	32	1.5	47	1.6
最終来院時	変化量	15	0.0	23	0.0	9	0.0	32	0.0	47	0.0
カリウム (mmol/L)											
ベースライン	測定値	15	4.6	22	4.1	9	4.1	31	4.1	46	4.2
最終来院時	変化量	15	−0.2	22	0.3	9	−0.1	31	0.1	46	0.0
ナトリウム (mmol/L)											
ベースライン	測定値	15	141.0	23	140.0	9	140.0	32	140.0	47	141.0
最終来院時	変化量	15	0.0	23	0.0	9	0.0	32	0.0	47	0.0
グルコース (mmol/L)											
ベースライン	測定値	15	5.1	23	4.9	9	4.3	32	4.7	47	4.8
最終来院時	変化量	15	−0.4	23	0.0	9	0.8	32	0.1	47	0.0
総コレステロール (mmol/L)											
ベースライン	測定値	15	4.4	23	4.0	9	3.4	32	3.9	47	4.2
最終来院時	変化量	15	−0.1	23	0.2	9	0.4	32	0.2	47	0.1
トリグリセリド (mmol/L)											
ベースライン	測定値	15	1.3	23	1.0	9	0.7	32	1.0	47	1.0
最終来院時	変化量	15	0.1	23	−0.1	9	0.1	32	−0.1	47	0.0
尿酸 (μmol/L)											
ベースライン	測定値	15	220.1	23	160.6	9	220.1	32	172.5	47	196.3
最終来院時	変化量	15	−11.9	23	11.9	9	5.9	32	8.9	47	0.0
卵胞刺激ホルモン (U/L)											
ベースライン	測定値	13	4.7	22	1.2	5	4.6	27	1.3	40	1.9
最終来院時	変化量	13	−1.0	22	0.1	5	−0.5	27	−0.2	40	−0.4
黄体形成ホルモン (U/L)											
ベースライン	測定値	—	—	1	0.1	4	4.6	5	4.3	5	4.3
最終来院時	変化量	—	—	1	0.0	4	0.0	5	0.0	5	0.0
テストステロン (nmol/L)											
ベースライン	測定値	14	0.2	23	0.6	9	1.3	32	0.7	46	0.5
最終来院時	変化量	14	0.0	23	0.0	9	0.8	32	0.2	46	0.0
サイロトロピン (mU/L)											
ベースライン	測定値	15	2.4	23	2.1	9	1.6	32	1.7	47	2.1
最終来院時	変化量	15	0.5	23	−0.1	9	0.2	32	0.1	47	0.1

SP847 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 10.2.1

表 4.2-18　血液生化学検査及び内分泌検査のベースラインからの変化量：SS（続き）

検査項目		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	中央値	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
サイロキシン (nmol/L)											
ベースライン	測定値	15	104.3	23	94.0	9	69.5	32	88.8	47	100.4
最終来院時	変化量	15	−1.3	23	−1.3	9	0.0	32	−1.3	47	−1.3
遊離サイロキシン (pmol/L)											
ベースライン	測定値	15	13.6	23	12.6	9	10.9	32	12.5	47	12.6
最終来院時	変化量	15	1.0	23	0.0	9	0.4	32	0.2	47	0.4
トリヨードサイロニン (nmol/L)											
ベースライン	測定値	15	2.2	23	2.1	9	1.3	32	2.0	47	2.1
最終来院時	変化量	15	0.1	23	−0.1	9	0.1	32	0.0	47	0.0
遊離トリヨードサイロニン (pmol/L)											
ベースライン	測定値	15	0.1	23	0.1	9	0.0	32	0.1	47	0.1
最終来院時	変化量	15	0.0	23	0.0	9	0.0	32	0.0	47	0.0

SP847 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 10.2.1

表 4.2-19　尿検査のベースラインからの変化量：SS

検査項目		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	中央値	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値	例数	中央値
pH											
ベースライン	測定値	—	—	15	6.5	8	6.3	23	6.5	23	6.5
最終来院時	変化量	—	—	13	0.0	7	0.5	20	0.3	20	0.3
比重											
ベースライン	測定値	—	—	15	1.022	8	1.025	23	1.023	23	1.023
最終来院時	変化量	—	—	13	0.001	7	0.001	20	0.001	20	0.001

SP847 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 10.3.1

4.2.3.4　バイタルサイン

バイタルサインについてベースラインの測定値及び最終来院時のベースラインからの変化量を表 4.2-20 に示した。

収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数では、ベースラインの平均値は各年齢グループで同程度でであり、ベースラインからの平均変化量は小さく、各年齢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 4.2-20 バイタルサインのベースラインからの変化量：SS

検査項目		生後 1 ヵ月～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	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差
拡張期血圧 (mmHg)											
ベースライン	測定値	15	57.5 ± 6.29	23	65.0 ± 6.80	9	67.4 ± 5.53	32	65.7 ± 6.48	47	63.1 ± 7.41
最終来院時	変化量	15	3.1 ± 8.15	23	−1.0 ± 10.16	9	−0.8 ± 6.51	32	−1.0 ± 9.18	47	0.3 ± 8.98
脈拍数 (拍/分)											
ベースライン	測定値	15	107.1 ± 17.18	23	93.4 ± 14.96	9	72.6 ± 4.53	32	87.5 ± 15.96	47	93.8 ± 18.62
最終来院時	変化量	15	2.4 ± 17.91	23	3.5 ± 23.57	9	−2.0 ± 9.63	32	1.9 ± 20.60	47	2.1 ± 19.59
収縮期血圧 (mmHg)											
ベースライン	測定値	15	92.7 ± 10.20	23	107.7 ± 8.27	9	115.6 ± 8.14	32	109.9 ± 8.87	47	104.4 ± 12.24
最終来院時	変化量	15	2.9 ± 11.93	23	−3.3 ± 8.79	9	6.0 ± 7.94	32	−0.7 ± 9.45	47	0.4 ± 10.31

SP847 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 11.1.1

4.2.3.5 体重

体重について、ベースラインの測定値及び最終来院時のベースラインからの変化量を表 4.2-21 に、治療期間に体重の異常値が認められた被験者の割合を表 4.2-22 に示した。

全被験者のベースラインの体重の平均値は 26.8 kg であった。全被験者における最終来院時のベースラインからの平均変化量は 0.1 kg と小さく、年齢グループ別でも同様に小さかった（0.0～0.2 kg）。全被験者及び年齢グループ別の体重のベースラインからの平均変化量の結果から、ベースライン後のすべての来院時において、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。

体重の異常高値（体重成長曲線の基準範囲の 97%超）は認められなかった。体重の異常低値（体重成長曲線の基準範囲の 3%未満）は 7 例（14.9%）に認められ、そのうち 5 例が生後 1 ヵ月～4 歳未満であった。これらの 7 例において、体重が異常低値となった回数は 2～7 回であり、そのうちの 5 例は第 7 回来院／中止来院まで異常低値のままであった。

本治験の治験薬投与開始後の体重変化に関連する有害事象として、体重減少が 1 例（被験者番号 [redacted]、7 歳男児）に認められた。本事象発現時に被験者はラコサミド 8 mg/kg/日を 8 日間服用していた。本事象は非重篤であり、重症度は中等度であった。治験薬の投与中止には至らず、治験薬との因果関係は「どちらともいえない」と評価された。本事象は、発現から 23 日後に消失した。

表 4.2-21　体重のベースラインからの変化量：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	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差
体重 (kg)											
ベースライン	測定値	15	10.1 ± 3.35	23	26.9 ± 10.35	9	54.3 ± 10.98	32	34.6 ± 16.22	47	26.8 ± 17.73
最終来院時	変化量	15	0.2 ± 0.26	23	0.1 ± 0.73	9	0.0 ± 1.60	32	0.1 ± 1.02	47	0.1 ± 0.85

SP847 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 11.5.1

表 4.2-22　体重の異常値が認められた被験者の割合：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	
	n/N (%)[a]				
異常高値 体重成長曲線の基準範囲の 97%超	0/15	0/23	0/9	0/32	0/47
異常低値 体重成長曲線の基準範囲の 3%未満	5/15 (33.3)	1/23 (4.3)	1/9 (11.1)	2/32 (6.3)	7/47 (14.9)

a)　n=治療期間に異常値が認められた被験者数。N=治療期間に測定値を有する被験者数

SP847 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 11.6.1

4.2.3.6　12 誘導心電図

心拍数、RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTcB 間隔及び QTcF 間隔について、ベースラインの測定値及び最終来院時のベースラインからの変化量を表 4.2-23 に示した。

QTcB 間隔、QTcF 間隔、PR 間隔、QRS 間隔及び QT 間隔では、最終来院時のベースラインからの平均変化量は小さく、年齢グループ間でも同様であった（QTcB 間隔：−1.6～3.9 msec、QTcF 間隔：2.2～3.3 msec、PR 間隔：4.7～11.3 msec、QRS 間隔：−0.4～2.7 msec、QT 間隔：1.5～8.3 msec）。

心拍数では、最終来院時のベースラインからの平均変化量は生後 1 ヵ月～4 歳未満で−7.8 拍/分であり、その他の年齢グループ（0.0～0.9 拍/分）に比べて大きかった。しかし、この変化量の大きさは臨床的に重要ではないと考えられた。心拍数に関連する有害事象は認められなかった。

RR 間隔では、最終来院時のベースラインからの平均変化量は生後 1 ヵ月～4 歳未満で大きく（35.2 msec）、その他の年齢グループでは小さかった（−2.0～−5.1 msec）。

各心電図パラメータのベースラインからの変化量は比較的小さく、臨床的に重要又はラコサミド投与に起因するものではなかった。また、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。

表 4.2-23　12 誘導心電図のベースラインからの変化量：SS

検査項目		生後 1 ヵ月～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	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差
QTc B 間隔 (msec)											
ベースライン	測定値	15	407.8 ± 21.73	23	414.6 ± 12.11	9	388.6 ± 18.39	32	407.3 ± 18.23	47	407.5 ± 19.17
最終来院時	変化量	15	−1.6 ± 19.94	23	3.9 ± 11.90	9	2.1 ± 17.93	32	3.4 ± 13.57	47	1.8 ± 15.83
QTc F 間隔 (msec)											
ベースライン	測定値	15	362.9 ± 20.42	23	385.3 ± 12.73	9	378.6 ± 17.29	32	383.4 ± 14.19	47	376.9 ± 18.86
最終来院時	変化量	15	2.3 ± 16.85	23	3.3 ± 9.37	9	2.2 ± 13.73	32	2.9 ± 10.54	47	2.7 ± 12.71
心拍数 (拍/分)											
ベースライン	測定値	15	121.9 ± 13.78	23	93.6 ± 11.87	9	70.0 ± 7.01	32	87.0 ± 15.12	47	98.1 ± 21.98
最終来院時	変化量	15	−7.8 ± 16.07	23	0.9 ± 11.21	9	0.0 ± 7.34	32	0.6 ± 10.16	47	−2.1 ± 12.81
PR 間隔 (msec)											
ベースライン	測定値	15	111.9 ± 10.48	23	129.6 ± 14.47	9	149.0 ± 24.68	32	135.1 ± 19.61	47	127.7 ± 20.28
最終来院時	変化量	15	4.9 ± 9.36	23	4.7 ± 8.87	9	11.3 ± 11.71	32	6.5 ± 10.02	47	6.0 ± 9.74
QRS 間隔 (msec)											
ベースライン	測定値	15	71.3 ± 9.62	23	79.0 ± 6.53	9	86.5 ± 8.51	32	81.1 ± 7.79	47	78.0 ± 9.51
最終来院時	変化量	15	1.4 ± 5.82	23	2.7 ± 5.19	9	−0.4 ± 5.26	32	1.9 ± 5.32	47	1.7 ± 5.42
QT 間隔 (msec)											
ベースライン	測定値	15	288.5 ± 22.38	23	333.9 ± 21.08	9	360.5 ± 21.87	32	341.3 ± 24.23	47	324.5 ± 34.19
最終来院時	変化量	15	8.3 ± 23.51	23	2.1 ± 16.41	9	1.5 ± 14.56	32	1.9 ± 15.68	47	4.0 ± 18.52
RR 間隔 (msec)											
ベースライン	測定値	15	502.8 ± 58.23	23	651.7 ± 80.23	9	865.2 ± 99.75	32	711.8 ± 129.01	47	645.1 ± 148.14
最終来院時	変化量	15	35.2 ± 89.67	23	−2.0 ± 80.00	9	−5.1 ± 88.31	32	−2.8 ± 80.97	47	9.3 ± 84.78

注：ベースラインは、治験薬投与前（第 1 回又は第 2 回来院）に測定したすべての値の平均値

SP847 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 12.1.1

4.2.4　薬物動態

ラコサミド及び O-脱メチル体の血漿中トラフ濃度を表 4.2-24 に示した。

本治験では、被験者は忍容可能な最高用量まで治験薬を漸増する試験デザインであったため、ラコサミドの血漿中トラフ濃度は第 3 回来院／第 7 日目（839.9 ng/mL）から第 5 回来院／第 28 日目（4541.2 ng/mL）まで上昇した。第 5 回来院／第 28 日目以降の血漿中トラフ濃度は、治験終了時まで比較的一定であった。

O-脱メチル体の血漿中トラフ濃度は、第 3 回来院／第 7 日目（258.4 ng/mL）から第 7 回来院／第 42 日目（1725.8 ng/mL）まで上昇した。

表 4.2-24 ラコサミド及び O-脱メチル体の血漿中トラフ濃度：SS

来院時期 (目標用量又は推奨最高用量)	ラコサミド (ng/mL)		O-脱メチル体 (ng/mL)	
	例数	幾何平均値 (変動係数 [%])	例数	幾何平均値 (変動係数 [%])
第 3 回来院／第 7 日目	45	839.9 (64.1)	45	258.4 (44.6)
第 5 回来院／第 27 日目 (8) [a)]	1	2969.0	1	461.0
第 5 回来院／第 28 日目 (8) [a)]	6	4541.2 (39.5)	6	1294.0 (28.2)
第 5 回来院／第 28 日目 (12) [b)]	6	3886.0 (70.2)	6	754.9 (21.1)
第 6 回来院／第 35 日目 (12) [b)]	5	4033.8 (52.5)	5	955.1 (24.7)
第 7 回来院／第 41 日目 (12) [b)]	8	4756.0 (46.8)	8	1147.5 (40.4)
第 7 回来院／第 42 日目 (12) [b)]	14	4169.5 (73.3)	14	1725.8 (39.4)

注 1：各来院時のデータの 3 分の 2 以上が定量下限を超える場合に記述統計量を算出した

注 2：血漿中濃度が定量下限未満の場合は定量下限の 1/2 で置換し、記述統計量を算出した

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 7.1.1

4.2.5 有効性

本治験では、被験者数が少ないこと（特に 12～17 歳の被験者）、非盲検デザインであること、最高用量による治験薬の投与期間が 1 週間と短いこと、及び治験参加前の発作データをベースラインとして利用したことから、有効性の結果の解釈に注意が必要であり、予備的なものとみなした。

4.2.5.1 発作回数

4.2.5.1.1 発作回数の変化率

FAS でのベースラインに対する治療期間の 28 日あたりの発作回数の変化率を表 4.2-25 に示した。

ベースラインとして本治験開始前 4 週間の発作回数を用いた。ベースラインの 28 日あたりの発作回数のばらつきは大きかった。

全被験者におけるベースラインに対する治療期間の 28 日あたりの全発作回数の変化率の平均値は 21.72%であり、発作回数の増加が認められた。年齢グループ別でも同様の結果が認められた。

発作型別にみた結果、全被験者における単純部分発作回数の変化率の平均値は 18.79%、複雑部分発作回数の変化率の平均値は 22.77%、二次性全般化発作回数の変化率の平均値は 15.40%であり、いずれの発作型別でも発作回数の増加が認められた。年齢グループ別でも、ほとんどの年齢グループで同様の結果が認められた。ベースラインからの発作回数の減少が認められたのは、12～17 歳の単純部分発作（変化率の平均値は−84.85%、n=1）、生後 1 ヵ月～4 歳未満の二次性全般化発作（変化率の平均値は−0.95%、n=4）及び 12～17 歳の二次性全般化発作（変化率の平均値は−35.78%、n=2）であった。

EVS においても同様の結果であり、全被験者及び年齢グループのいずれも、治療期間の 28 日あたりの全発作回数及び各発作型の発作回数は、ベースラインから増加する傾向が認められた。

表 4.2-25　ベースラインに対する治療期間の 28 日あたりの発作回数の変化率：FAS

		生後 1 ヵ月～4 歳未満 N=14	4～17 歳			全被験者 N=46
			4～12 歳未満 N=23	12～17 歳 N=9	合計 N=32	
		%				
全発作	例数	14	23	9	32	46
	平均値 ± 標準偏差	18.94 ± 111.44	18.38 ± 88.16	34.59 ± 92.45	22.94 ± 88.18	21.72 ± 94.59
	中央値	−6.57	−8.81	−4.61	−8.57	−8.57
	最小値 – 最大値	−100.0 – 320.0	−87.1 – 242.3	−57.0 – 190.9	−87.1 – 242.3	−100.0 – 320.0
単純部分発作	例数	3	2	1	3	6
	平均値 ± 標準偏差	1.73 ± 40.02	96.19 ± 242.47	−84.85 ± —	35.85 ± 200.80	18.79 ± 130.84
	中央値	18.12	96.19	−84.85	−75.26	−12.88
	最小値 – 最大値	−43.9 – 31.0	−75.3 – 267.6	−84.8 – −84.8	−84.8 – 267.6	−84.8 – 267.6
複雑部分発作	例数	7	18	8	26	33
	平均値 ± 標準偏差	61.07 ± 149.51	9.18 ± 106.76	19.84 ± 97.46	12.46 ± 102.15	22.77 ± 112.92
	中央値	40.73	−23.34	−20.52	−20.68	−16.05
	最小値 – 最大値	−88.1 – 366.6	−86.8 – 350.7	−63.6 – 194.0	−86.8 – 350.7	−88.1 – 366.6
二次性全般化発作	例数	4	7	2	9	13
	平均値 ± 標準偏差	−0.95 ± 88.76	39.37 ± 72.67	−35.78 ± 27.97	22.67 ± 71.81	15.40 ± 74.41
	中央値	−18.23	45.45	−35.78	0.00	−15.04
	最小値 – 最大値	−89.5 – 122.2	−57.4 – 158.6	−55.6 – −16.0	−57.4 – 158.6	−89.5 – 158.6

SP847 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 6.3.1

4.2.5.1.2　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

FAS でのベースラインに対する治療期間の 28 日あたりの発作回数の減少率をカテゴリー別［75%以上減少、50%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）］にした被験者の例数及び割合を表 4.2-26 に示した。

全被験者のベースラインに対する治療期間の 28 日あたりの発作回数の減少率において、25%以上減少した被験者は 17 例（37.0%）、25%以上増加した被験者は 18 例（39.1%）と同程度であり、一方、不変の被験者は 11 例（23.9%）であった。年齢グループ別でも同様の結果が認められた。

75%以上減少した被験者は 6 例（13.0%）であり、年齢グループ別では生後 1 ヵ月～4 歳未満で 3 例（21.4%）及び 4～12 歳未満で 3 例（13.0%）であった。

表 4.2-26　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：FAS

治療期間の減少率	生後 1 ヵ月～4 歳未満 N=14	4～17 歳			全被験者 N=46
		4～12 歳未満 N=23	12～17 歳 N=9	合計 N=32	
	例数 (%)				
≥75%	3 (21.4)	3 (13.0)	0	3 (9.4)	6 (13.0)
≥50%	4 (28.6)	4 (17.4)	2 (22.2)	6 (18.8)	10 (21.7)
≥50%～<75%	1 (7.1)	1 (4.3)	2 (22.2)	3 (9.4)	4 (8.7)
≥25%～<50%	1 (7.1)	5 (21.7)	1 (11.1)	6 (18.8)	7 (15.2)
不変 a)	3 (21.4)	6 (26.1)	2 (22.2)	8 (25.0)	11 (23.9)
増加 b)	6 (42.9)	8 (34.8)	4 (44.4)	12 (37.5)	18 (39.1)

注：減少率は、28 日あたりの発作回数の減少率を示す

a)　28 日あたりの発作回数の減少率が−25%超～25%未満

b)　28 日あたりの発作回数の減少率が−25%以下

SP847 試験総括報告書（5.3.5.2.3）Table 6.4.1

4.2.6　結論

本治験の結果は、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に対するラコサミドの併用療法の安全性、及び今後のラコサミドの臨床試験で用いる体重に基づく投与計画を支持するものであった。

有害事象のプロファイルは、過去に実施した成人てんかん患者対象のラコサミド臨床試験で認められた結果とおおむね一致しており、安全性上の新たな懸念事項は認められなかった。

有効性のデータの解釈には注意が必要であるが、小児てんかん患者に対するラコサミドの効果が示唆された。

4.3 EP0034 試験［SP0967 試験又は SP0969 試験から移行した部分発作を有する小児てんかん患者を対象とするラコサミド併用投与における有効性及び安全性を評価する非盲検、長期継続投与試験、中間報告］（5.3.5.2.4：参考資料）

治験方法の概略（表 4.3-1）及び結果の要約を示した。

表 4.3-1 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を投与した時の有効性及び安全性を評価する多施設共同、非盲検、長期継続投与試験
開発の相	第 III 相
目的	主要目的： 小児てんかん患者を対象に、ラコサミドの長期安全性及び忍容性を評価する 副次目的： 小児てんかん患者を対象に、ラコサミドの長期有効性を評価する
治験デザイン	多施設共同、非盲検、長期継続投与
治験方法	本治験の対象は、SP0967 試験又は SP0969 試験の移行期間を完了した被験者とした。 本治験では治療期間の他に、減量期間及び安全性追跡調査期間を設けた。 治療期間では、SP0967 試験又は SP0969 試験のベースラインの体重に基づき、各被験者の本治験の開始用量を決定した。体重が 30 kg 未満の被験者はラコサミド経口液 10 mg/kg/日、30～50 kg 未満の被験者はラコサミド経口液 6 mg/kg/日、50 kg 以上の被験者はラコサミド錠 300 mg/日とした。治療期間開始後 1 週間はこの開始用量を維持し、1 週間経過後は、治験責任医師の判断により経口液は 2～12 mg/kg/日、錠剤は 100～600 mg/日の範囲で用量調整を可能とした。剤形に関わらず、最高用量は体重に基づき 600 mg/日又は 12 mg/kg/日のいずれか低い方とした。体重に関わらず、臨床判断に基づいて剤形（経口液及び錠剤）の選択を可能とし、更に治療期間中の剤形変更も可能とした。 治療期間完了時又は中止時に、治験責任医師は、被験者及び／又は法的保護者と、てんかんの最適な治療方針を相談した。 治療方針に基づいて治験薬の漸減を必要としない被験者は、減量期間への移行は不要とした。治験薬を漸減する被験者は、減量期間に移行した。 減量期間では、治験薬を漸減した。 安全性追跡調査期間では、治験薬の最終投与 2 週間後に安全性追跡調査来院を行い、更に、治験薬の最終投与 30 日後に電話による安全性追跡調査を行った。なお、治療期間を完了又は中止し、かつ治験薬の漸減を必要としない被験者は、治験薬最終投与 2 週間後の安全性追跡調査来院は不要とした。

表 4.3-1　試験方法の概略（続き）

項目	内容
併用薬及び併用療法	併用抗てんかん薬： 忍容性及び発作減少を最適化するため、必要に応じて、併用抗てんかん薬を慎重に漸減及び中止し、ラコサミドを単剤投与することを可能とした。 抗てんかん薬の新規投与は、ラコサミドの最大耐用量で十分な効果が得られない場合のみ可能とした。 併用制限薬： 抗不安薬及び催眠鎮静剤：てんかん以外の治療を目的とし、低用量（例：ジアゼパム 5 mg/日）で使用する場合のみ併用可能とした。 併用禁止薬： 神経遮断薬、モノアミンオキシダーゼ阻害薬、バルビツール酸系薬（抗てんかん薬は除く）及び長期投与の麻薬性鎮痛薬は治験期間を通じて使用禁止とした。なお、急性疼痛（骨折、手術が必要な被験者の周術期等）コントロールのための、短期間（2～3 週間）の麻薬性鎮痛薬の使用は可能とした。
被験者数	計画例数：約 500 例（SP0967 試験及び SP0969 試験からの移行例として） 登録例数：283 例（SP0969 試験からの移行例のみ） 安全性解析対象集団（SS）：283 例 なお、本治験は継続中であるため、データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点の被験者数を示した。また、本中間報告書は 4 歳以上の小児てんかん患者の適応申請のために作成されたため、SP0967 試験（生後 1 ヵ月～4 歳未満を対象）から移行した被験者のデータは、本中間報告書には含めなかった。 【被験者数設定の根拠】 本治験では統計学的仮説に基づいた被験者数の算出は行わなかった。
対象	部分発作を有する小児てんかん患者
主な選択/除外基準	選択基準： 1)　十分な発作コントロールが得られていない部分発作の治療のための SP0969 試験の移行期間を完了した被験者 2)　本治験に参加することが有益であると、治験責任医師が判断した被験者 3)　生後 1 ヵ月以上 17 歳以下の男性又は女性 4)　部分発作を伴うてんかんと診断された被験者 除外基準： 1)　ラコサミド及び他の治験薬又は未承認の医療機器を使用している被験者 2)　SP0969 試験の中止基準のうち、中止を必須とする基準に該当する、又は重篤な有害事象が継続中の被験者 3)　6 歳以上の被験者で、生涯において自殺企図の既往がある（実際の企図、過去に中断、又は中止された企図を含む）、又は過去 6 ヵ月以内に自殺念慮が認められる被験者（第 1 回来院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 4.3-1　試験方法の概略（続き）

項目	内容
治験薬、投与量及び投与方法	治験薬： ラコサミド経口液 10 mg/mL バッチ番号：BX1011063、BX1011064、BX1011065、BX1011066、BX1012414、BX1012413、BX102710、BX1012711、BX1013589、BX1013590、BX1013591、BX1013592 ラコサミド 50 mg 錠 バッチ番号：BX1011002、BX1012445、BX1012792、BX1013472 ラコサミド 100 mg 錠 バッチ番号：BX1011003、BX1012446、BX1012793、BX1013473 投与量及び投与方法： 治験薬は朝・夕 1 日 2 回投与した。 経口投与を推奨したが、治験薬を嚥下できない被験者は栄養チューブからの投与を可能とした。 来院ごとに被験者の体重を測定し、その体重に基づき投与量を調整した。 1)　治療期間 開始用量は、先行試験である SP0969 試験のベースラインの体重に基づき決定し、体重が 30 kg 未満の被験者はラコサミド経口液 10 mg/kg/日、30～50 kg 未満の被験者は 6 mg/kg/日、50 kg 以上の被験者はラコサミド錠 300 mg/日とした。治療期間開始後 1 週間はこの開始用量を維持した。1 週間経過後、治験責任医師が医療上必要と判断した場合、経口液は 2～12 mg/kg/日、錠剤は 100～600 mg/日の範囲で用量調整を可能とした。剤形に関わらず、ラコサミドの最高用量は、被験者の体重に基づき 600 mg/日又は 12 mg/kg/日のいずれか低い方とした。 錠剤の嚥下が可能であり、かつ錠剤投与を希望する被験者は、体重に関わらず、臨床判断に基づいて錠剤投与を可能とした。更に、臨床判断に基づいて治療期間中の剤形変更も可能とした。経口液から錠剤への変更時に、経口液での投与量が錠剤（50 mg 錠及び 100 mg 錠）で対応できない場合は、治験責任医師又は他の治験分担医師の判断により、最高 600 mg/日で 50 mg の倍数に増量又は減量した。

表 4.3-1　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)　減量期間
データカットオフまでに治療期間を完了又は中止した被験者のうち、完了時又は中止時の投与量がラコサミド経口液 3 mg/kg/日以上又はラコサミド錠 150 mg/日以上の被験者は、減量期間に移行した。
減量期間における治験薬（ラコサミド経口液及びラコサミド錠）の推奨減量スケジュールを下表に示した。医療上必要な場合は、より緩やかな漸減を可能とした。緊急時には、可能な限りメディカル・モニターと協議した上で、より速やかな漸減も可能とした。
治験責任医師が被験者及び／又は法的保護者と相談した上で選択した治療方針によっては、治験薬を漸減せずに、治験薬の投与を中止することも可能とした。
治験薬の漸減を必要としない被験者は、減量期間を経ずに安全性追跡調査期間へ移行した。

減量期間におけるラコサミド経口液の推奨減量スケジュール
<table><tr><th>減量期間開始時のラコサミド用量</th><th>第 1 週</th><th>第 2 週</th><th>第 3 週</th><th>第 4 週</th><th>第 5 週</th></tr><tr><td>11～12 mg/kg/日</td><td>9 mg/kg/日</td><td>6 mg/kg/日</td><td>4 mg/kg/日</td><td>2 mg/kg/日</td><td>—</td></tr><tr><td>9～10 mg/kg/日</td><td>8 mg/kg/日</td><td>6 mg/kg/日</td><td>4 mg/kg/日</td><td>2 mg/kg/日</td><td>—</td></tr><tr><td>7～8 mg/kg/日</td><td>6 mg/kg/日</td><td>4 mg/kg/日</td><td>2 mg/kg/日</td><td>2 mg/kg/日</td><td>—</td></tr><tr><td>5～6 mg/kg/日</td><td>4 mg/kg/日</td><td>2 mg/kg/日</td><td>2 mg/kg/日</td><td>—</td><td>—</td></tr><tr><td>3～4 mg/kg/日</td><td>2 mg/kg/日</td><td>2 mg/kg/日</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td></tr></table>
減量期間におけるラコサミド錠の推奨減量スケジュール
<table><tr><th>減量期間開始時のラコサミド用量</th><th>第 1 週</th><th>第 2 週</th><th>第 3 週</th><th>第 4 週</th><th>第 5 週</th></tr><tr><td>500 mg 超～600 mg/日</td><td>500 mg/日</td><td>300 mg/日</td><td>200 mg/日</td><td>100 mg/日</td><td>—</td></tr><tr><td>400 mg 超～500 mg/日</td><td>400 mg/日</td><td>300 mg/日</td><td>200 mg/日</td><td>100 mg/日</td><td>—</td></tr><tr><td>300 mg 超～400 mg/日</td><td>300 mg/日</td><td>200 mg/日</td><td>100 mg/日</td><td>100 mg/日</td><td>—</td></tr><tr><td>200 mg 超～300 mg/日</td><td>200 mg/日</td><td>100 mg/日</td><td>100 mg/日</td><td>—</td><td>—</td></tr><tr><td>150 mg～200 mg/日</td><td>100 mg/日</td><td>100 mg/日</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td></tr></table></td></tr>
<tr><td colspan="2">投与期間</td><td>最長投与期間約 2 年間
・　治療期間 最長 2 年間
・　減量期間 最長 4 週間</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
・　臨床検査値［血液学的検査、血液生化学検査、内分泌検査、尿検査（5 歳以上の被験者のみ）］
・　12 誘導心電図
・　バイタルサイン（血圧及び脈拍数）
・　体重、身長、BMI、頭囲</td></tr>
<tr><td>有効性</td><td>本中間報告書では、有効性の解析は実施しなかった。</td></tr>
</table>

表 4.3-1　試験方法の概略（続き）

項目	内容
統計解析方法	本治験は継続中であり、本報告書は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日でカットオフしたデータに基づく中間報告書である。 解析対象集団の定義： SS：本治験に登録され、本治験の治験薬を 1 回以上投与された被験者 安全性の解析は SS 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、身長、BMI、頭囲及び 12 誘導心電図パラメータについて、測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を全被験者及び年齢グループ別に算出した。更に、有害事象及び 12 誘導心電図パラメータは、体重グループ別についても算出した。 なお、年齢グループ及び体重グループは、本治験登録時のデータに基づき被験者を分類した。ベースラインは、先行試験の治験薬初回投与前の直近のデータを用いた。 有効性： 本中間報告書では、有効性解析は実施しなかった。
治験責任医師	96 名
治験実施医療機関	96 医療機関（北米、ラテンアメリカ、西ヨーロッパ、東ヨーロッパ、アジア太平洋地域等）
公表文献	なし
治験実施期間	2014 年 8 月～継続中

4.3.1 被験者の内訳

本治験の SS での被験者の内訳及び中止理由を表 4.3-2 に示した。

データカットオフ時点では、SP0969 試験から移行した 284 例がスクリーニングされた。このうち、1 例（被験者番号[redacted]、年齢グループ：12～16 歳未満）は 2016 年 10 月 31 日に同意取得したが、翌日のデータカットオフ時点で本治験の治験薬が投与されていなかったため、登録例及び SS には含めなかった。

283 例が本治験に登録された。283 例中 232 例（82.0%）がデータカットオフ時点で治験を継続中であり、9 例（3.2%）が治験を完了した。治験継続中の被験者の多く（153 例、54.1%）は、治験期間が 12 ヵ月未満であり、治験期間が 12 ヵ月以上の被験者は 79 例（27.9%）であった。42 例（14.8%）が治験を中止した。最も多い中止理由は、効果不十分（14 例、4.9%）であり、次いで同意撤回（11 例、3.9%）及び有害事象（9 例、3.2%）であった。

年齢グループ別では、本治験に登録された被験者は、4～12 歳未満で 138 例、12～16 歳未満で 103 例及び 16 歳以上で 42 例であった。このうち、データカットオフ時点で治験を継続中かつ治験期間が 12 ヵ月以上の被験者は、4～12 歳未満で 34 例（24.6%）、12～16 歳未満で 28 例（27.2%）及び 16 歳以上で 17 例（40.5%）であった。治験を中止した被験者は、4～12 歳未満で 23 例（16.7%）、12～16 歳未満で 14 例（13.6%）及び 16 歳以上で 5 例（11.9%）であった。

1 例（被験者番号[redacted]、10 歳）は、有害事象（体重減少）のため治験を中止したが、本事象は SP0969 試験で発現し、本治験では増悪が認められなかった。そのため、本有害事象は SP0969 試験のデータベースのみに記録された。

データカットオフ時点までに本治験に登録され、本治験の治験薬を 1 回以上投与された 283 例を SS とした。

表 4.3-2 被験者の内訳及び中止理由：SS

	4～16 歳未満			16 歳以上	全被験者
	4～12 歳未満 N=138	12～16 歳未満 N=103	合計 N=241	N=42	N=283
	例数 (%)				
登録例	138 (100)	103 (100)	241 (100)	42 (100)	283 (100)
完了例	7 (5.1)	2 (1.9)	9 (3.7)	0	9 (3.2)
継続例	108 (78.3)	87 (84.5)	195 (80.9)	37 (88.1)	232 (82.0)
治験期間 12 ヵ月未満	74 (53.6)	59 (57.3)	133 (55.2)	20 (47.6)	153 (54.1)
治験期間 12 ヵ月以上	34 (24.6)	28 (27.2)	62 (25.7)	17 (40.5)	79 (27.9)
中止例	23 (16.7)	14 (13.6)	37 (15.4)	5 (11.9)	42 (14.8)
中止理由					
有害事象	7 (5.1)	1 (1.0)	8 (3.3)	1 (2.4)	9 (3.2)
効果不十分	7 (5.1)	7 (6.8)	14 (5.8)	0	14 (4.9)
同意撤回	5 (3.6)	2 (1.9)	7 (2.9)	4 (9.5)	11 (3.9)
その他 a)	4 (2.9)	4 (3.9)	8 (3.3)	0	8 (2.8)

注 1：データカットオフ（2[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点までのデータに基づく

注 2：1 ヵ月は 28 日間とした

a) 「その他」の中止理由は、治験責任医師の判断、発作頻度不変、手術、てんかん手術による発作消失、同意撤回（各 1 例）及び被験者の両親の希望（3 例）であった

EP0034 試験中間報告書（5.3.5.2.4）Table 1.3.1.1、Listing 1.4

4.3.1.1 体重グループ別の被験者の内訳（4～16 歳未満の被験者）

本中間報告書での体重グループ別（30 kg 未満、30～50 kg 未満、50 kg 以上）の結果を 4～16 歳未満の被験者を対象に示した。

本治験に登録された 4～16 歳未満の被験者は 241 例であり、体重グループ別では、30 kg 未満で 85 例、30～50 kg 未満で 83 例及び 50 kg 以上で 73 例であった。このうち、多くの被験者はデータカットオフ時点で治験を継続中かつ治験期間が 12 ヵ月未満であり、30 kg 未満で 47 例（55.3%）、30～50 kg 未満で 45 例（54.2%）及び 50 kg 以上で 41 例（56.2%）であった。治験を継続中かつ治験期間が 12 ヵ月以上の被験者は、30 kg 未満で 23 例（27.1%）、30～50 kg 未満で 19 例（22.9%）及び 50 kg 以上で 20 例（27.4%）であった。

治験を中止した 4～16 歳未満の被験者の割合は、各体重グループで同程度であった［30 kg 未満で 13 例（15.3%）、30～50 kg 未満で 13 例（15.7%）及び 50 kg 以上で 11 例（15.1%）］。最も多い中止理由は効果不十分（14 例、5.8%）であり、体重グループ別では、30 kg 未満で 4 例（4.7%）、30～50 kg 未満で 3 例（3.6%）及び 50 kg 以上で 7 例（9.6%）であった。

4.3.2 被験者背景

4.3.2.1 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 4.3-3 に示した。

全被験者の本治験登録時の平均年齢は 11.86 歳（範囲：4.5～17.6 歳）であった。性別の割合は、男性 54.1%及び女性 45.9%であった。被験者の多くは白人（77.7%）であった。平均身長は 143.10 cm、平均体重は 41.92 kg、平均 BMI は 19.16 kg/m^2、平均頭囲は 52.79 cm であった。

性別及び人種の割合は、アジア人を除き、各年齢グループで同程度であった。アジア人の割合は、16 歳以上では 38.1%であり、4～12 歳未満の 13.0%及び 12～16 歳未満の 17.5%に比べて高かった。

表 4.3-3　人口統計学的特性：SS

		4～16 歳未満			16 歳以上	全被験者
		4～12 歳未満 N=138	12～16 歳未満 N=103	合計 N=241	N=42	N=283
性別、例数 (%)	男性	73 (52.9)	57 (55.3)	130 (53.9)	23 (54.8)	153 (54.1)
	女性	65 (47.1)	46 (44.7)	111 (46.1)	19 (45.2)	130 (45.9)
人種、例数 (%)	白人	114 (82.6)	81 (78.6)	195 (80.9)	25 (59.5)	220 (77.7)
	黒人	1 (0.7)	1 (1.0)	2 (0.8)	0	2 (0.7)
	アジア人	18 (13.0)	18 (17.5)	36 (14.9)	16 (38.1)	52 (18.4)
	その他	5 (3.6)	3 (2.9)	8 (3.3)	1 (2.4)	9 (3.2)
年齢 (歳)[a)]	平均値 ± 標準偏差	7.95 ± 2.00	13.30 ± 1.17	10.23 ± 3.15	16.09 ± 0.56	11.10 ± 3.58
	中央値	8.00	13.19	10.35	16.16	11.47
	最小値 – 最大値	4.0 – 11.5	11.0 – 15.4	4.0 – 15.4	14.0 – 17.0	4.0 – 17.0
年齢 (歳)[b)]	平均値 ± 標準偏差	8.73 ± 1.97	14.06 ± 1.14	11.00 ± 3.12	16.76 ± 0.41	11.86 ± 3.54
	中央値	8.93	13.90	10.95	16.74	12.32
	最小値 – 最大値	4.5 – 11.9	12.2 – 16.0	4.5 – 16.0	16.0 – 17.6	4.5 – 17.6
身長 (cm)	例数	137	102	239	42	281
	平均値 ± 標準偏差	126.58 ± 14.54	155.41 ± 10.47	138.88 ± 19.28	167.09 ± 9.12	143.10 ± 20.73
	中央値	127.00	157.00	140.00	167.25	144.00
	最小値 – 最大値	90.0 – 165.0	128.0 – 176.0	90.0 – 176.0	142.0 – 183.0	90.0 – 183.0
体重 (kg)	平均値 ± 標準偏差	28.72 ± 10.83	51.68 ± 18.88	38.53 ± 18.65	61.32 ± 12.71	41.92 ± 19.63
	中央値	26.00	51.00	35.00	60.00	39.00
	最小値 – 最大値	12.0 – 64.5	19.0 – 170.3	12.0 – 170.3	38.0 – 91.0	12.0 – 170.3
体重グループ、例数 (%)	30 kg 未満	77 (55.8)	8 (7.8)	85 (35.3)	0	85 (30.0)
	30 kg 以上 50 kg 未満	52 (37.7)	31 (30.1)	83 (34.4)	5 (11.9)	88 (31.1)
	50 kg 以上	9 (6.5)	64 (62.1)	73 (30.3)	37 (88.1)	110 (38.9)
BMI (kg/m^2)	例数	137	102	239	41	280
	平均値 ± 標準偏差	17.09 ± 3.56	20.79 ± 5.84	18.67 ± 5.01	22.00 ± 4.07	19.16 ± 5.01
	中央値	16.40	19.95	18.00	21.20	18.50
	最小値 – 最大値	11.0 – 27.7	10.3 – 55.8	10.3 – 55.8	14.5 – 32.1	10.3 – 55.8

注：体重は本治験登録時のデータに基づき、身長、BMI 及び頭囲は先行試験登録時のデータに基づく

a)　先行試験登録時の年齢

b)　本治験登録時の年齢

EP0034 試験中間報告書（5.3.5.2.4）Table 2.1

表 4.3-3　人口統計学的特性：SS（続き）

		4～16 歳未満			16 歳以上	全被験者
		4～12 歳未満 N=138	12～16 歳未満 N=103	合計 N=241	N=42	N=283
頭囲 (cm)	例数	136	102	238	41	279
	平均値 ± 標準偏差	51.22 ± 3.25	53.96 ± 3.00	52.39 ± 3.42	55.08 ± 2.37	52.79 ± 3.42
	中央値	51.50	54.00	53.00	55.00	53.00
	最小値 – 最大値	36.0 – 57.0	43.0 – 62.3	36.0 – 62.3	48.0 – 59.0	36.0 – 62.3

注：体重は本治験登録時のデータに基づき、身長、BMI 及び頭囲は先行試験登録時のデータに基づく

a)　先行試験登録時の年齢

b)　本治験登録時の年齢

EP0034 試験中間報告書（5.3.5.2.4）Table 2.1

4.3.2.1.1　体重グループ別の人口統計学的特性（4～16 歳未満の被験者）

4～16 歳未満の体重グループ別（30 kg 未満、30～50 kg 未満、50 kg 以上）の年齢、体重、身長、BMI 及び頭囲の平均値は、より高い体重グループで高かった。性別の割合は各体重グループで同程度であった（男性：51.8%～57.5%、女性：42.5%～48.2%）。いずれの体重グループでも、被験者の多くは白人（79.5%～83.1%）であった。

4.3.2.2　疾患特性

本治験の SS でのベースラインの疾患特性を表 4.3-4 に示した。

全被験者の平均罹病期間は 7.08 年（範囲：0.9～16.7 年）であり、平均発症年齢は 4.78 歳（範囲：0.0～15.6 歳）であった。

年齢グループ別では、平均罹病期間は、4～12 歳未満では 5.03 年であり、12～16 歳未満の 9.08 年及び 16 歳以上の 8.92 年に比べて短かった。より高い年齢グループほど発症年齢が高かった。

全被験者が部分発作を有するてんかんと診断されていた。その内訳は、単純部分発作が 143 例（50.5%）、複雑部分発作が 220 例（77.7%）、二次性全般化発作が 184 例（65.0%）であった。全般発作を有していた被験者は 2 例（0.7%、4～12 歳未満及び 16 歳以上で各 1 例）であり、分類不能のてんかん発作は 2 例（0.7%、4～12 歳未満及び 12～16 歳未満で各 1 例）であった。

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 4.3-4　ベースラインの疾患特性：SS

		4～16 歳未満			16 歳以上	全被験者
		4～12 歳未満 N=138	12～16 歳未満 N=103	合計 N=241	N=42	N=283
罹病期間 (年)[a)]	平均値 ± 標準偏差	5.03 ± 2.56	9.08 ± 3.64	6.76 ± 3.66	8.92 ± 5.78	7.08 ± 4.11
	中央値	4.79	9.55	6.37	8.50	6.47
	最小値 – 最大値	1.0 – 10.7	1.7 – 15.4	1.0 – 15.4	0.9 – 16.7	0.9 – 16.7
発症年齢 (歳)	平均値 ± 標準偏差	3.70 ± 2.67	4.98 ± 3.64	4.25 ± 3.18	7.84 ± 5.72	4.78 ± 3.87
	中央値	3.57	4.54	3.79	8.54	3.97
	最小値 – 最大値	0.0 – 10.1	0.0 – 13.1	0.0 – 13.1	0.0 – 15.6	0.0 – 15.6
てんかん発作型分類、例数 (%)	部分発作	138 (100)	103 (100)	241 (100)	42 (100)	283 (100)
	単純部分発作	71 (51.4)	48 (46.6)	119 (49.4)	24 (57.1)	143 (50.5)
	複雑部分発作	106 (76.8)	80 (77.7)	186 (77.2)	34 (81.0)	220 (77.7)
	二次性全般化発作	82 (59.4)	71 (68.9)	153 (63.5)	31 (73.8)	184 (65.0)
	全般発作	1 (0.7)	0	1 (0.4)	1 (2.4)	2 (0.7)
	欠神発作	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.4)
	ミオクロニー発作	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
	分類不能のてんかん発作	1 (0.7)	1 (1.0)	2 (0.8)	0	2 (0.7)

注：先行試験の登録前に発現したすべての発作を要約した

a)　本治験の同意取得時までの期間

EP0034 試験中間報告書（5.3.5.2.4）Table 5.1、Table 5.2

4.3.2.3　抗てんかん薬

本治験の SS での本治験開始時の併用抗てんかん薬を表 4.3-5 に、治療期間の併用抗てんかん薬を表 4.3-6 に示した。

全被験者が、本治験開始時に 1 剤以上の抗てんかん薬を併用しており、その薬剤数は 52 例（18.4%）で 1 剤、135 例（47.7%）で 2 剤、93 例（32.9%）で 3 剤及び 3 例（1.1%）で 4 剤であった。

本治験開始時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（140 例、49.5%）であり、次いでレベチラセタム（115 例、40.6%）であった。これらの抗てんかん薬を併用していた被験者の割合は、各年齢グループで同程度であった。

表 4.3-5　本治験開始時の併用抗てんかん薬：SS

		4～16 歳未満			16 歳以上	全被験者
		4～12 歳未満 N=138	12～16 歳未満 N=103	合計 N=241	N=42	N=283
		例数 (%)				
本治験開始時の併用抗てんかん薬の薬剤数	1 剤	35 (25.4)	12 (11.7)	47 (19.5)	5 (11.9)	52 (18.4)
	2 剤	62 (44.9)	52 (50.5)	114 (47.3)	21 (50.0)	135 (47.7)
	3 剤	39 (28.3)	38 (36.9)	77 (32.0)	16 (38.1)	93 (32.9)
	4 剤	2 (1.4)	1 (1.0)	3 (1.2)	0	3 (1.1)
本治験開始時の併用抗てんかん薬						
バルプロ酸製剤		71 (51.4)	50 (48.5)	121 (50.2)	19 (45.2)	140 (49.5)
レベチラセタム		53 (38.4)	43 (41.7)	96 (39.8)	19 (45.2)	115 (40.6)
カルバマゼピン		43 (31.2)	22 (21.4)	65 (27.0)	11 (26.2)	76 (26.9)
ラモトリギン		29 (21.0)	30 (29.1)	59 (24.5)	16 (38.1)	75 (26.5)
トピラマート		28 (20.3)	30 (29.1)	58 (24.1)	10 (23.8)	68 (24.0)
オクスカルバゼピン		11 (8.0)	26 (25.2)	37 (15.4)	3 (7.1)	40 (14.1)
クロバザム		9 (6.5)	11 (10.7)	20 (8.3)	6 (14.3)	26 (9.2)
クロナゼパム		11 (8.0)	6 (5.8)	17 (7.1)	7 (16.7)	24 (8.5)
フェノバルビタール製剤		10 (7.2)	3 (2.9)	13 (5.4)	3 (7.1)	16 (5.7)
フェニトイン製剤		3 (2.2)	1 (1.0)	4 (1.7)	1 (2.4)	5 (1.8)
エトスクシミド		1 (0.7)	4 (3.9)	5 (2.1)	0	5 (1.8)
ビガバトリン		2 (1.4)	2 (1.9)	4 (1.7)	0	4 (1.4)
スルチアム		3 (2.2)	1 (1.0)	4 (1.7)	0	4 (1.4)
ゾニサミド		2 (1.4)	2 (1.9)	4 (1.7)	0	4 (1.4)
ニトラゼパム		3 (2.2)	0	3 (1.2)	0	3 (1.1)
ルフィナミド		3 (2.2)	0	3 (1.2)	0	3 (1.1)
プレガバリン		1 (0.7)	1 (1.0)	2 (0.8)	0	2 (0.7)
ロラゼパム		0	1 (1.0)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
ガバペンチン		0	1 (1.0)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
未コーディング		1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)

注 1：本治験開始時の併用抗てんかん薬は、本治験の治験薬の初回投与時に併用していた抗てんかん薬とした

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

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

注 4：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

EP0034 試験中間報告書（5.3.5.2.4）Table 6.1.1、Table 6.1.2

全被験者は治療期間に 1 剤以上の抗てんかん薬を併用していた。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（142 例、50.2%）であり、次いでレベチラセタム（118 例、41.7%）であった。これらの抗てんかん薬を併用していた被験者の割合は、各年齢グループで同程度であった。

表 4.3-6　治療期間の併用抗てんかん薬：SS

	4～16 歳未満			16 歳以上	全被験者
	4～12 歳未満 N=138	12～16 歳未満 N=103	合計 N=241	N=42	N=283
	例数 (%)				
1 剤以上の抗てんかん薬を併用していた被験者	138 (100)	103 (100)	241 (100)	42 (100)	283 (100)
バルプロ酸製剤	72 (52.2)	51 (49.5)	123 (51.0)	19 (45.2)	142 (50.2)
レベチラセタム	55 (39.9)	44 (42.7)	99 (41.1)	19 (45.2)	118 (41.7)
ラモトリギン	31 (22.5)	30 (29.1)	61 (25.3)	16 (38.1)	77 (27.2)
カルバマゼピン	43 (31.2)	22 (21.4)	65 (27.0)	11 (26.2)	76 (26.9)
トピラマート	28 (20.3)	31 (30.1)	59 (24.5)	11 (26.2)	70 (24.7)
オクスカルバゼピン	14 (10.1)	26 (25.2)	40 (16.6)	3 (7.1)	43 (15.2)
クロバザム	10 (7.2)	11 (10.7)	21 (8.7)	7 (16.7)	28 (9.9)
クロナゼパム	11 (8.0)	6 (5.8)	17 (7.1)	7 (16.7)	24 (8.5)
フェノバルビタール製剤	10 (7.2)	3 (2.9)	13 (5.4)	3 (7.1)	16 (5.7)
ジアゼパム	4 (2.9)	0	4 (1.7)	2 (4.8)	6 (2.1)
フェニトイン製剤	4 (2.9)	1 (1.0)	5 (2.1)	1 (2.4)	6 (2.1)
スルチアム	4 (2.9)	1 (1.0)	5 (2.1)	0	5 (1.8)
ゾニサミド	2 (1.4)	2 (1.9)	4 (1.7)	1 (2.4)	5 (1.8)
エトスクシミド	1 (0.7)	4 (3.9)	5 (2.1)	0	5 (1.8)
ロラゼパム	2 (1.4)	2 (1.9)	4 (1.7)	0	4 (1.4)
ビガバトリン	2 (1.4)	2 (1.9)	4 (1.7)	0	4 (1.4)
ペランパネル	0	3 (2.9)	3 (1.2)	1 (2.4)	4 (1.4)
ニトラゼパム	3 (2.2)	0	3 (1.2)	0	3 (1.1)
ルフィナミド	3 (2.2)	0	3 (1.2)	0	3 (1.1)
ミダゾラム	2 (1.4)	0	2 (0.8)	0	2 (0.7)
プレガバリン	1 (0.7)	1 (1.0)	2 (0.8)	0	2 (0.7)
未コーディング	1 (0.7)	1 (1.0)	2 (0.8)	0	2 (0.7)
アセタゾラミド	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
ガバペンチン	0	1 (1.0)	1 (0.4)	0	1 (0.4)

注 1：治療期間の併用抗てんかん薬は、1 日以上治験薬と併用していた抗てんかん薬とした

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

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

注 4：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

EP0034 試験中間報告書（5.3.5.2.4）Table 6.2

4.3.3 安全性

4.3.3.1 曝露状況

本治験での治験薬の曝露状況を表 4.3-7 に示した。

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 283 例（100%）に対する総曝露期間は 189.7 患者・年であった。曝露期間が 6 ヵ月超の被験者（143 例、50.5%）の総曝露期間は 164.1 患者・年であり、12 ヵ月超の被験者（94 例、33.2%）では 132.2 患者・年、18 ヵ月超の被験者（48 例、17.0%）では 80.4 患者・年、24 ヵ月超の被験者（16 例、5.7%）では 30.7 患者・年であった。

年齢グループ別では、曝露期間が 6 ヵ月超の被験者は、4～12 歳未満、12～16 歳未満及び 16 歳以上でそれぞれ 67 例（48.6%）、52 例（50.5%）及び 24 例（57.1%）であり、12 ヵ月超の被験者はそれぞれ 44 例（31.9%）、32 例（31.1%）及び 18 例（42.9%）、18 ヵ月超の被験者はそれぞれ 24 例（17.4%）、18 例（17.5%）及び 6 例（14.3%）であった。各曝露期間の被験者の割合は各年齢グループで同程度であった。

また、曝露期間が 24 ヵ月超の被験者は、16 歳以上では認められず、4～12 歳未満と 12～16 歳未満では同程度［それぞれ 10 例（7.2%）及び 6 例（5.8%）］であった。

表 4.3-7 治験薬の曝露状況：SS

曝露期間	4～16 歳未満						16 歳以上 N=42		全被験者 N=283	
	4～12 歳未満 N=138		12～16 歳未満 N=103		合計 N=241					
	例数 (%)	患者・年	例数 (%)	患者・年	例数 (%)	患者・年	例数 (%)	患者・年	例数 (%)	患者・年
>0 ヵ月	138 (100)	90.4	103 (100)	69.4	241 (100)	159.9	42 (100)	29.8	283 (100)	189.7
>6 ヵ月	67 (48.6)	78.2	52 (50.5)	59.0	119 (49.4)	137.3	24 (57.1)	26.9	143 (50.5)	164.1
>12 ヵ月	44 (31.9)	62.8	32 (31.1)	46.4	76 (31.5)	109.2	18 (42.9)	22.9	94 (33.2)	132.2
>18 ヵ月	24 (17.4)	41.0	18 (17.5)	30.2	42 (17.4)	71.2	6 (14.3)	9.2	48 (17.0)	80.4
>24 ヵ月	10 (7.2)	19.2	6 (5.8)	11.5	16 (6.6)	30.7	0	0	16 (5.7)	30.7

注 1：1 ヵ月は 28 日間とした

注 2：患者・年は、総曝露期間（日）を 365.25 で除した値と定義した

EP0034 試験中間報告書（5.3.5.2.4）Table 10.1.1

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表 4.3-8 に示した。

全被験者の曝露期間の平均値は 259.1 日であった。年齢グループ別では、4～12 歳未満で 256.8 日、12～16 歳未満で 259.5 日及び 16 歳以上で 265.4 日であり、各年齢グループで同程度であった。

全被験者の最高投与量（治療期間で最も高い 1 日投与量）の平均値は 7.99 mg/kg/日であった。年齢グループ別では、12～16 歳未満と 16 歳以上の最高投与量の平均値は同程度であり（それぞれ 7.00 及び 6.38 mg/kg/日）、4～12 歳未満ではわずかに高かった（9.27 mg/kg/日）。

最高投与量が 12 mg/kg/日超の被験者は 6 例であり、年齢の内訳は 9 歳が 1 例、12 歳が 2 例、13 歳が 1 例、14 歳が 1 例及び 16 歳が 1 例であった。このうち、13 歳の被験者（被験者番号[redacted]、最高投与量 12.2 mg/kg/日）は、12 mg/kg/日超の投与中に中等度の有害事象（各種物質毒性）を発現した。本事象発現時の投与量は 5.2 mg/kg/日であり、12.2 mg/kg/日に増量した後も本事象は持続した。本事象と治験薬との因果関係は「関連あり」と評価された。本事象は非重篤な有害事象であり、治

験薬の投与中止には至らず、発現後 16 日目に消失した。これらの被験者で、12 mg/kg/日超の投与中に本事象以外の有害事象は認められなかった。

全被験者の最頻投与量（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、7.26 mg/kg/日であった。年齢グループ別では、12～16 歳未満と 16 歳以上の最頻投与量の平均値は同程度であり（それぞれ 6.22 及び 5.76 mg/kg/日）、4～12 歳未満ではわずかに高かった（8.53 mg/kg/日）。

表 4.3-8　治験薬の曝露期間、最高投与量及び最頻投与量：SS

	4～16 歳未満			16 歳以上	全被験者
	4～12 歳未満 N=138	12～16 歳未満 N=103	合計 N=241	N=42	N=283
曝露期間 (日)					
例数	127	96	223	41	264
平均値 ± 標準偏差	256.8 ± 221.3	259.5 ± 215.0	258.0 ± 218.1	265.4 ± 198.8	259.1 ± 214.9
中央値	196.0	180.0	182.0	211.0	192.0
最小値 – 最大値	5 – 754	5 – 744	5 – 754	6 – 651	5 – 754
最高投与量 (mg/kg/日)					
例数	127	96	223	41	264
平均値 ± 標準偏差	9.27 ± 2.18	7.00 ± 2.40	8.29 ± 2.54	6.38 ± 2.24	7.99 ± 2.58
中央値	10.00	6.00	8.17	5.74	7.65
最小値 – 最大値	4.6 – 12.8	2.7 – 13.2	2.7 – 13.2	3.4 – 12.6	2.7 – 13.2
最頻投与量 (mg/kg/日)					
例数	127	96	223	41	264
平均値 ± 標準偏差	8.53 ± 2.46	6.22 ± 1.95	7.53 ± 2.52	5.76 ± 2.05	7.26 ± 2.54
中央値	10.00	5.80	7.00	5.50	6.05
最小値 – 最大値	3.0 – 12.0	2.3 – 11.3	2.3 – 12.0	1.4 – 12.0	1.4 – 12.0

EP0034 試験中間報告書（5.3.5.2.4）Table 10.3.1

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表 4.3-9 に示した。

全被験者で最も被験者の割合の高い最頻投与量は 4～6 mg/kg/日未満であり、27.2%（77 例）であった。

表 4.3-9 最頻投与量別の治験薬の曝露状況：SS

最頻投与量	4～16 歳未満						16 歳以上 N=42		全被験者 N=283	
	4～12 歳未満 N=138		12～16 歳未満 N=103		合計 N=241					
	例数 (%)	患者・年	例数 (%)	患者・年	例数 (%)	患者・年	例数 (%)	患者・年	例数 (%)	患者・年
<4 mg/kg/日	2 (1.4)	2.0	9 (8.7)	5.6	11 (4.6)	7.6	6 (14.3)	2.9	17 (6.0)	10.5
4～<6 mg/kg/日	10 (7.2)	5.7	44 (42.7)	32.5	54 (22.4)	38.2	23 (54.8)	14.6	77 (27.2)	52.8
6～<8 mg/kg/日	39 (28.3)	28.3	25 (24.3)	15.5	64 (26.6)	43.8	8 (19.0)	8.3	72 (25.4)	52.0
8～<10 mg/kg/日	17 (12.3)	18.0	10 (9.7)	7.9	27 (11.2)	25.9	1 (2.4)	1.2	28 (9.9)	27.1
10～<12 mg/kg/日	44 (31.9)	28.5	8 (7.8)	6.7	52 (21.6)	35.3	2 (4.8)	1.7	54 (19.1)	37.0
≥12 mg/kg/日	15 (10.9)	6.7	0	0	15 (6.2)	6.7	1 (2.4)	1.1	16 (5.7)	7.8

注：患者・年は、総曝露期間（日）を 365.25 で除した値と定義した

EP0034 試験中間報告書（5.3.5.2.4）Table 10.2.1

4.3.3.2 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）」又は「関連あり（Related）」のいずれかで評価し、「関連あり」の有害事象を「治験薬との因果関係が否定できない有害事象」として取り扱った。

4.3.3.2.1 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 4.3-10 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 283 例中 170 例（60.1%）であり、年齢グループ別の発現率は 4～12 歳未満で 57.2%、12～16 歳未満で 63.1%及び 16 歳以上で 61.9%であり、各年齢グループで同程度であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 60 例（21.2%）に認められた。高度の有害事象は 11 例（3.9%）に認められた。重篤な有害事象は 26 例（9.2%）に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象は 9 例（3.2%）に認められた。

死亡は、データカットオフ前に 1 例、データカットオフ後に 1 例に認められた。

表 4.3-10　有害事象発現例数の概要（治験薬投与開始後）：SS

	4～16 歳未満			16 歳以上 N=42	全被験者 N=283
	4～12 歳未満 N=138	12～16 歳未満 N=103	合計 N=241		
	例数 (%)				
有害事象	79 (57.2)	65 (63.1)	144 (59.8)	26 (61.9)	170 (60.1)
因果関係が否定できない有害事象	25 (18.1)	26 (25.2)	51 (21.2)	9 (21.4)	60 (21.2)
高度の有害事象	7 (5.1)	3 (2.9)	10 (4.1)	1 (2.4)	11 (3.9)
死亡	0	1 (1.0)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
重篤な有害事象	17 (12.3)	6 (5.8)	23 (9.5)	3 (7.1)	26 (9.2)
治験薬の投与中止に至った有害事象	7 (5.1)	1 (1.0)	8 (3.3)	1 (2.4)	9 (3.2)

EP0034 試験中間報告書（5.3.5.2.4）Table 11.1.1

4.3.3.2.1.1　体重グループ別の有害事象発現例数の概要（4～16 歳未満の被験者）

本治験の治験薬投与開始後に認められた体重グループ別の有害事象発現例数の概要（4～16 歳未満の被験者）を表 4.3-11 に示した。

4～16 歳未満の被験者において、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、体重 30 kg 未満、30～50 kg 未満及び 50 kg 以上でそれぞれ 46 例（54.1%）、53 例（63.9%）及び 45 例（61.6%）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、それぞれ 16 例（18.8%）、19 例（22.9%）及び 16 例（21.9%）に認められ、各体重グループの発現率は同程度であった。高度の有害事象は、それぞれ 5 例（5.9%）、2 例（2.4%）及び 3 例（4.1%）に認められた。重篤な有害事象は、それぞれ 8 例（9.4%）、10 例（12.0%）及び 5 例（6.8%）に認められ、各体重グループの発現率は同程度であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、それぞれ 4 例（4.7%）、3 例（3.6%）及び 1 例（1.4%）に認められ、各体重グループの発現率は同程度であった。

表 4.3-11　4～16 歳未満の被験者を対象にした、体重グループ別の有害事象発現例数の概要（治験薬投与開始後）：SS

	4～16 歳未満			
	30 kg 未満 N=85	30～50 kg 未満 N=83	50 kg 以上 N=73	合計 N=241
	例数 (%)			
有害事象	46 (54.1)	53 (63.9)	45 (61.6)	144 (59.8)
因果関係が否定できない有害事象	16 (18.8)	19 (22.9)	16 (21.9)	51 (21.2)
高度の有害事象	5 (5.9)	2 (2.4)	3 (4.1)	10 (4.1)
死亡	0	0	1 (1.4)	1 (0.4)
重篤な有害事象	8 (9.4)	10 (12.0)	5 (6.8)	23 (9.5)
治験薬の投与中止に至った有害事象	4 (4.7)	3 (3.6)	1 (1.4)	8 (3.3)

注：体重グループは、本治験登録時のデータに基づき被験者を分類した

EP0034 試験中間報告書（5.3.5.2.4）Table 11.1.1、Table 11.1.2

4.3.3.2.2 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 4.3-12 に示した。

本治験の治験薬投与開始後に、有害事象が 170 例（60.1%）に認められた。年齢グループ別では、4～12 歳未満で 79 例（57.2%）、12～16 歳未満で 65 例（63.1%）及び 16 歳以上で 26 例（61.9%）に認められ、各年齢グループの発現率は同程度であった。

全被験者で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。全被験者で最も多く認められた有害事象は、嘔吐（21 例、7.4%）であり、次いで上気道感染（20 例、7.1%）及び咽頭炎（19 例、6.7%）であった。

治療期間の有害事象を 3 ヵ月間ごとの期間別に評価した結果、「3 ヵ月以内」から「12 ヵ月超 15 ヵ月以内」までの各期間の発現率は同程度であり（30.7%～39.6%）、「15 ヵ月超 18 ヵ月以内」から「24 ヵ月超」までの各期間の発現率は、15 ヵ月以内までの各期間の発現率と比べてわずかに低かった（7.7%～19.1%）。

表 4.3-12 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	4～16 歳未満			16 歳以上 N=42	全被験者 N=283
	4～12 歳未満 N=138	12～16 歳未満 N=103	合計 N=241		
	例数 (%)				
すべての有害事象	79 (57.2)	65 (63.1)	144 (59.8)	26 (61.9)	170 (60.1)
胃腸障害	22 (15.9)	25 (24.3)	47 (19.5)	8 (19.0)	55 (19.4)
嘔吐	10 (7.2)	7 (6.8)	17 (7.1)	4 (9.5)	21 (7.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (10.9)	12 (11.7)	27 (11.2)	5 (11.9)	32 (11.3)
発熱	9 (6.5)	4 (3.9)	13 (5.4)	4 (9.5)	17 (6.0)
感染症および寄生虫症	53 (38.4)	21 (20.4)	74 (30.7)	11 (26.2)	85 (30.0)
上気道感染	14 (10.1)	6 (5.8)	20 (8.3)	0	20 (7.1)
咽頭炎	14 (10.1)	5 (4.9)	19 (7.9)	0	19 (6.7)
鼻咽頭炎	10 (7.2)	6 (5.8)	16 (6.6)	2 (4.8)	18 (6.4)
神経系障害	29 (21.0)	22 (21.4)	51 (21.2)	9 (21.4)	60 (21.2)
頭痛	6 (4.3)	5 (4.9)	11 (4.6)	5 (11.9)	16 (5.7)

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0034 試験中間報告書（5.3.5.2.4）Table 11.2.1.1

4.3.3.2.2.1 体重グループ別の比較的よくみられる有害事象（4～16 歳未満の被験者）

本治験の治験薬投与開始後に認められた有害事象のうち、いずれかの体重グループで 5%以上発現した有害事象（4～16 歳未満の被験者）を表 4.3-13 に示した。

4～16 歳未満の被験者において、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、体重 30 kg 未満で 46 例（54.1%）、30～50 kg 未満で 53 例（63.9%）及び 50 kg 以上で 45 例（61.6%）であった。各有害事象の発現率は低く、各体重グループで同程度であり、重要な差はなかった。

表 4.3-13　4～16 歳未満の被験者を対象にした、いずれかの体重グループで発現率 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	4～16 歳未満			
	30 kg 未満 N=85	30～50 kg 未満 N=83	50 kg 以上 N=73	合計 N=241
	例数 (%)			
すべての有害事象	46 (54.1)	53 (63.9)	45 (61.6)	144 (59.8)
胃腸障害	13 (15.3)	14 (16.9)	20 (27.4)	47 (19.5)
嘔吐	7 (8.2)	8 (9.6)	2 (2.7)	17 (7.1)
下痢	2 (2.4)	4 (4.8)	6 (8.2)	12 (5.0)
悪心	1 (1.2)	0	4 (5.5)	5 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (9.4)	10 (12.0)	9 (12.3)	27 (11.2)
発熱	6 (7.1)	4 (4.8)	3 (4.1)	13 (5.4)
無力症	1 (1.2)	1 (1.2)	4 (5.5)	6 (2.5)
感染症および寄生虫症	29 (34.1)	29 (34.9)	16 (21.9)	74 (30.7)
上気道感染	10 (11.8)	5 (6.0)	5 (6.8)	20 (8.3)
咽頭炎	8 (9.4)	7 (8.4)	4 (5.5)	19 (7.9)
鼻咽頭炎	4 (4.7)	7 (8.4)	5 (6.8)	16 (6.6)
インフルエンザ	2 (2.4)	1 (1.2)	5 (6.8)	8 (3.3)
神経系障害	15 (17.6)	18 (21.7)	18 (24.7)	51 (21.2)
頭痛	2 (2.4)	3 (3.6)	6 (8.2)	11 (4.6)
浮動性めまい	2 (2.4)	4 (4.8)	4 (5.5)	10 (4.1)
痙攣	2 (2.4)	5 (6.0)	2 (2.7)	9 (3.7)
精神障害	6 (7.1)	9 (10.8)	3 (4.1)	18 (7.5)
攻撃性	1 (1.2)	6 (7.2)	0	7 (2.9)

事象名：MedDRA ver. 16.1

注：体重グループは、本治験登録時のデータに基づき被験者を分類した

EP0034 試験中間報告書（5.3.5.2.4）Table 11.2.1.1、Table 11.2.1.2

4.3.3.2.3　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、治験薬との因果関係が否定できない有害事象が 60 例（21.2%）に認められ、年齢グループ別では、4～12 歳未満で 25 例（18.1%）、12～16 歳未満で 26 例（25.2%）及び 16 歳以上で 9 例（21.4%）であり、各年齢グループの発現率は同程度であった。全被験者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、嘔吐（11 例、3.9%）であり、次いで傾眠（10 例、3.5%）及び浮動性めまい（9 例、3.2%）であった。これらの有害事象の発現率はいずれも、各年齢グループで同程度であった。

4.3.3.2.4 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 4.3-14 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、多くが軽度（78 例、27.6%）又は中等度（81 例、28.6%）であった。

高度の有害事象が 11 例（3.9%）に認められ、年齢グループ別では、4～12 歳未満で 7 例（5.1%）、12～16 歳未満で 3 例（2.9%）及び 16 歳以上で 1 例（2.4%）であり、各年齢グループの発現率は同程度であった。

全被験者で 2 例以上に認められた高度の有害事象は、浮動性めまい及び傾眠（各 2 例、0.7%）であった。浮動性めまいは 12～16 歳未満及び 16 歳以上の各 1 例に、傾眠は 4～12 歳未満及び 12～16 歳未満の各 1 例に認められた。

高度の有害事象の発現件数は 22 件であり、その多くが治験薬の投与中止に至らず（22 件中 20 件）、消失した（22 件中 19 件）。転帰が回復ではなかった高度の有害事象は、データカットオフ前に報告された 1 例の死亡、並びに別の 1 例に発現した易刺激性及び素行障害（各 1 件、いずれも未回復）であった。このうち、素行障害は治験薬の投与中止に至った。治験薬との因果関係が否定できない高度の有害事象は、1 例に発現した浮動性めまい 3 件及び傾眠 2 件であった。高度の有害事象の半数（11 件）は重篤であった。

表 4.3-14 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	4～16 歳未満			16 歳以上 N=42	全被験者 N=283
	4～12 歳未満 N=138	12～16 歳未満 N=103	合計 N=241		
	例数 (%)				
重症度が高度のすべての有害事象	7 (5.1)	3 (2.9)	10 (4.1)	1 (2.4)	11 (3.9)
眼障害	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.4)
複視	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.7)	1 (1.0)	2 (0.8)	0	2 (0.7)
死亡	0	1 (1.0)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
易刺激性	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	3 (2.2)	0	3 (1.2)	0	3 (1.1)
上気道感染	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
気管支炎	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
尿路感染	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
胃腸炎	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
肺炎	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (1.0)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
鎖骨骨折	0	1 (1.0)	1 (0.4)	0	1 (0.4)

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0034 試験中間報告書（5.3.5.2.4）Table 11.2.7

表 4.3-14 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	4～16 歳未満			16 歳以上 N=42	全被験者 N=283
	4～12 歳未満 N=138	12～16 歳未満 N=103	合計 N=241		
	例数 (%)				
神経系障害	2 (1.4)	1 (1.0)	3 (1.2)	1 (2.4)	4 (1.4)
浮動性めまい	0	1 (1.0)	1 (0.4)	1 (2.4)	2 (0.7)
傾眠	1 (0.7)	1 (1.0)	2 (0.8)	0	2 (0.7)
痙攣	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
てんかん重積状態	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
精神障害	2 (1.4)	0	2 (0.8)	0	2 (0.7)
激越	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
素行障害	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
低換気	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)

事象名：MedDRA ver. 16.1

EP0034 試験中間報告書（5.3.5.2.4）Table 11.2.7

4.3.3.2.5 死亡

本治験では、データカットオフ前に 1 例、データカットオフ後に 1 例の死亡が報告された。詳細を EP0034 試験中間報告書（5.3.5.2.4）に示した。

被験者番号[redacted]は 13 歳のアジア人男性であり、データカットオフ前に原因不明で死亡した（有害事象名：死亡）。本被験者は 2016 年 1 月 5 日（本治験の治験薬投与開始 104 日目）に、無呼吸で脈がない状態で車庫（駐車場）にて発見された。救急救命室へ搬送されたが、蘇生することはできず、死亡が確認された。本事象は、自動車事故疑い又は自殺企図疑いとして報告された。2 回の自殺企図の既往が報告されたが、被験者の母親はこれを否定した。本被験者にはその他の有害事象は認められておらず、治験期間中に実施したコロンビア自殺評価スケールの質問で「はい」と回答したものはなかった。治験薬との因果関係は「関連なし」と評価された。本事象発現時の併用抗てんかん薬はクロバザム、レベチラセタム及びオクスカルバゼピンであった。

本事象の詳細を以下に記載した。

被験者は無呼吸で脈がない状態で車庫（駐車場）にて発見された。自動車事故又は自殺が疑われ、病院へ搬送された。本事象の目撃者はいなかった。術前の診断は鈍的外傷であり、自殺企図のため高所からの転落が疑われた。緊急開胸術の結果、軽度の血胸、心虚脱、並びに下大静脈及び肺動脈の裂傷を伴う胸骨骨折が認められた。自動車事故の事象は病院の入院時診療記録に記載されていたものであり、被験者が発見された場所（駐車場）及び損傷の状態についても記録されていた。

治験責任医師は被験者の母親に連絡し、被験者の気分／考えや行動に変化はなかったことを確認した。被験者の母親は、治験薬の投与後は発作が消失していたことを強調した。被験者はラコサミドを投与している間、以前より幸福であり、友人との外出も可能であった。死亡当日の夜は、非常に楽しげな様子で、夕食時に父親と遊んでいた。うつ病又は自殺企図の徴候はなく、被験者の母親には死亡の理由は分からなかった。剖検は実施されなかった。発見者は救急車を要請し警察に通報

したが、捜査報告書は入手できなかった。追跡調査のための連絡は被験者の家族に拒否された。本有害事象は治験責任医師により死亡と報告された。

追加情報の入手を試みたが、情報が得られなかったことから、死亡は原因不明のままであった。治験責任医師の判断に基づき、治験依頼者は本事象と治験薬との因果関係を「関連なし」と評価した。

被験者番号[redacted]は10歳の白人男性であり、データカットオフ後にてんかん重積状態、感染、呼吸不全及び心静止により死亡した。本被験者は2015年10月14日に本治験に登録され、データカットオフ時点でラコサミド9.1 mg/kg/日を投与中であった。2016年12月30日（治験薬投与開始444日目）に被験者は死亡した。被験者は高熱のため目覚め、その後てんかん発作を発現した。被験者は救急車で搬送され、病院到着時、チアノーゼ及びてんかん重積状態が認められた。ジアゼパム及びミダゾラムが投与され、その後挿管された。心停止となり、蘇生を試みたが、死亡が確認された。関連する病歴は、脳室内出血、水頭症、脳室ドレナージ、精神遅滞、睡眠障害及び筋緊張低下であった。関連する併用薬は、バルプロ酸、オクスカルバゼピン、ニトラゼパム、アモキシシリン／クラブラン酸及びアミノフェナゾンであった。これらの事象の治験薬との因果関係は「関連なし」と評価された。

4.3.3.2.6 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（死亡を含む）を表4.3-15に示した。また、詳細をEP0034試験中間報告書（5.3.5.2.4）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26例（9.2%）に認められた。年齢グループ別では12～16歳未満と16歳以上の発現率は同程度であり［それぞれ5.8%（6例）及び7.1%（3例）］、4～12歳未満ではわずかに高かった［12.3%（17例）］。

全被験者で2例以上に認められた重篤な有害事象は、痙攣（4例、1.4%）、デング熱、てんかん重積状態及び嘔吐（各2例、0.7%）であった。また、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、嘔吐、悪心及び消化不良（各1例）であった。

4～16歳未満の体重グループ別の重篤な有害事象の発現率は、体重30 kg未満で9.4%（8例）、30～50 kg未満で12.0%（10例）及び50 kg以上で6.8%（5例）であった。

重篤な有害事象が本治験開始後3ヵ月以内に発現した被験者は9例であり、3ヵ月超6ヵ月以内では10例、6ヵ月超では11例であった。

1例（0.4%）に重篤な有害事象として食欲減退が認められた。本被験者（被験者番号[redacted]）は7歳の白人女性であり、本治験の治験薬投与開始553日目に中等度の食欲減退を発現した。本事象発現時のラコサミド投与量は10 mg/kg/日であった。治験薬との因果関係は「関連なし」と評価された。治験薬の投与中止には至らず、本事象は発現7日目に消失した。

表 4.3-15 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]	F/8/W/24.6	クロバザム、オクスカルバゼピン	アデノウイルス感染	12	281	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
			ライノウイルス感染	12	281	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	F/12/W/45.2	カルバマゼピン、クロバザム、ラモトリギン、トピラマート	医療機器機能不良	8	107	軽度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	F/4/A/30.0	レベチラセタム、オクスカルバゼピン、バルプロ酸ナトリウム	尿路感染	4.3	303	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
			痙攣	4.3	303	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	M/12/A/59.8	クロバザム、オクスカルバゼピン、トピラマート	インフルエンザ	5.8	353	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	M/10/A/36.0	フェノバルビタール、フェニトイン、トピラマート	てんかん重積状態	10.1	330	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	M/12/A/87.2	クロバザム、レベチラセタム、オクスカルバゼピン	死亡	3.6	104	高度	投薬中止	死亡	関連なし
[redacted]	F/16/A/44.1	Ergenyl chrono、ラモトリギン、フェノバルビタール	デング熱	11.6	107	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	F/16/A/62.2	Ergenyl chrono、フェニトイン	悪心	7	142	軽度	減量	回復	関連あり
			嘔吐	7	142	軽度	減量	回復	関連あり
			デング熱	6.2	283	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	M/5/A/24.0	バルプロ酸ナトリウム、クロナゼパム、トピラマート	痙攣	10	149	中等度	投薬中止	回復	関連なし
[redacted]	F/5/A/15.0	トピラマート、バルプロ酸ナトリウム	てんかん	10	12	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	M/13/W/55.5	オクスカルバゼピン、トピラマート、バルプロ酸	鎖骨骨折	5.8	40	高度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	M/7/W/38.0	クロバザム、カルバマゼピン、トピラマート	頭部損傷	9.5	201	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) 先行試験の第1回来院時の年齢、及び本治験登録時の体重

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

EP0034 試験中間報告書（5.3.5.2.4）Listing 2.1.1、Listing 2.7.2、Listing 7.4

表 4.3-15 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/10/W/35.0	カルバマゼピン、レベチラセタム	自殺企図	6	11	中等度	用量変更なし	後遺症を伴う回復	関連なし
			自殺企図	10.7	203	中等度	投薬中止	後遺症を伴う回復	関連なし
[redacted]	F/8/W/31.0	カルバマゼピン、バルプロ酸	痙攣	8	205	高度	用量変更なし	回復	関連なし
			傾眠	8	205	高度	用量変更なし	回復	関連なし
			低換気	8	205	高度	用量変更なし	回復	関連なし
			小児期の感情障害	9.1	208	中等度	用量変更なし	軽快	関連なし
[redacted]	M/14/B/66.5	クロナゼパム、カルバマゼピン	熱性痙攣	6.2	136	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	F/8/W/32.1	ラモトリギン	眼瞼炎	10.4	475	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
			眼傍結合織炎	10.4	475	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	F/4/W/15.8	ラモトリギン、トピラマート	肺炎	10	37	高度	用量変更なし	回復	関連なし
			気管支炎	8	90	高度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	F/7/W/12.0	Ergenyl chrono、ラモトリギン、レベチラセタム	てんかん重積状態	10	481	高度	用量変更なし	回復	関連なし
			食欲減退	10	553	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	F/14/W/51.0	トピラマート	消化管運動障害	5.8	111	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	M/7/W/29.0	クロナゼパム、レベチラセタム、オクスカルバゼピン	嘔吐	10	82	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
			発熱	10	82	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
			咽頭炎	10	82	中等度	用量変更なし	回復	関連なし
[redacted]	M/8/W/24.5	カルバマゼピン、バルプロ酸	腹痛	8	168	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) 先行試験の第1回来院時の年齢、及び本治験登録時の体重

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

EP0034 試験中間報告書（5.3.5.2.4）Listing 2.1.1、Listing 2.7.2、Listing 7.4

表 4.3-15　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]	M/8/O/35.0	レベチラセタム、バルプロ酸マグネシウム	消化管感染	9	50	軽度	用量変更なし	回復	関連なし
			痙攣	9	50	軽度	増量	回復	関連なし
[redacted]	M/9/W/27.0	カルバマゼピン、クロナゼパム、バルプロ酸	消化不良	11	83	中等度	減量	回復	関連あり
[redacted]	M/15/W/85.0	ラモトリギン、オクスカルバゼピン、バルプロ酸	複視	4.3	70	高度	増量	回復	関連なし
			浮動性めまい	4.3	70	高度	増量	回復	関連なし
			二次性全般化を伴う部分発作	4.3	75	中等度	増量	回復	関連なし
[redacted]	F/6/W/27.0	レベチラセタム、バルプロ酸	急性中耳炎	10	104	中等度	用量変更なし	未回復	関連なし
			胃腸炎	10	105	中等度	投薬中断	未回復	関連なし
			胃腸炎	0	109	高度	投薬中断	回復	関連なし
			中耳炎	0	109	中等度	投薬中断	回復	関連なし
[redacted]	M/4/W/23.0	クロナゼパム、バルプロ酸	呼吸不全	9	82	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)　先行試験の第 1 回来院時の年齢、及び本治験登録時の体重

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

EP0034 試験中間報告書（5.3.5.2.4）Listing 2.1.1、Listing 2.7.2、Listing 7.4

4.3.3.2.7　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表 4.3-16 に示した。

本治験では、治験薬の投与中止に至った有害事象が 9 例（3.2%）に認められ、年齢グループ別では、4～12 歳未満で 7 例（5.1%）、12～16 歳未満で 1 例（1.0%）及び 16 歳以上で 1 例（2.4%）であった。

全被験者で 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、痙攣（2 例、0.7%）であり、いずれも 4～12 歳未満の被験者に発現した。

治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、重篤な有害事象は、3 例（死亡、自殺企図及び痙攣の各 1 例）に認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係は「関連なし」と評価された。

治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、霧視、悪心、疲労、浮動性めまい、痙攣、攻撃性及び心電図 QT 延長の各 1 例であった。いずれの事象も転帰は回復であった。「未コーディング」とされた有害事象（医師記載用語：若年性欠神てんかん）及び素行障害は「関連なし」と評価され、いずれの事象も転帰は未回復であった。

4～16歳未満の体重グループ別の治験薬の投与中止に至った有害事象は、30 kg未満で4例(4.7%)、30～50 kg未満で3例（3.6%）及び50 kg以上で1例（1.4%）であり、各体重グループの発現率は低く、同程度であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、いずれも本治験の治験薬投与開始後9ヵ月以内に発現した。

表 4.3-16　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	4～16歳未満			16歳以上	全被験者
	4～12歳未満 N=138	12～16歳未満 N=103	合計 N=241	N=42	N=283
	例数 (%)				
治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象	7 (5.1)	1 (1.0)	8 (3.3)	1 (2.4)	9 (3.2)
眼障害	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.4)
霧視	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.4)
胃腸障害	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.4)
悪心	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (1.0)	1 (0.4)	1 (2.4)	2 (0.7)
死亡	0	1 (1.0)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
疲労	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.4)
臨床検査	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
心電図ＱＴ延長	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
神経系障害	2 (1.4)	0	2 (0.8)	1 (2.4)	3 (1.1)
痙攣	2 (1.4)	0	2 (0.8)	0	2 (0.7)
浮動性めまい	0	0	0	1 (2.4)	1 (0.4)
精神障害	3 (2.2)	0	3 (1.2)	0	3 (1.1)
攻撃性	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
素行障害	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
自殺企図	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
未コーディング	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
未コーディング [a)]	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)

事象名：MedDRA ver. 16.1

a)　医師記載用語は「若年性欠神てんかん（juvenile absence epilepsy）」であった。なお、データカットオフ後、治験責任医師は、本被験者が若年性欠神てんかんの既往歴を有していると判断し、本事象を有害事象ではなく既往歴とした

EP0034 試験中間報告書（5.3.5.2.4）Table 11.2.4.1

4.3.3.2.8 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、自殺に関連する有害事象が 2 例に 5 件（自殺念慮 2 件及び自殺企図 2 件が 1 例、自殺念慮が 1 例）認められた。

1 例（被験者番号[redacted]、10 歳、体重 35.0 kg）に、自殺念慮 2 件及び自殺企図 2 件が認められた。自殺念慮 2 件は、それぞれ本治験の治験薬投与開始 13 日目の 6 mg/kg/日投与時及び 182 日目の 10.8 mg/kg/日投与時に発現した。2 件とも非重篤な有害事象であり、重症度は軽度であった。自殺企図 2 件は、それぞれ本治験の治験薬投与開始 11 日目の 6 mg/kg/日投与時及び 203 日目の 10.7 mg/kg/日投与時に発現した。2 件とも重篤な有害事象であり、重症度は中等度であった。自殺念慮及び自殺企図はいずれも、治験薬との因果関係は「関連なし」と評価された。本被験者は 2 回目に発現した自殺企図により、治験薬の投与を中止した。

1 例（被験者番号[redacted]、17 歳、体重 51.0 kg）に、自殺念慮 1 件が認められた。本事象は、本治験の治験薬投与開始 304 日目の 6.9 mg/kg/日投与時に発現した。本事象は非重篤な有害事象であり、重症度は軽度であった。本事象は発現 5 日目に消失し、治験薬との因果関係は「関連なし」と評価された。

なお、肝毒性関連、心臓障害関連、失神及び意識障害に関連する有害事象は認められなかった。

4.3.3.3 その他の安全性評価項目

4.3.3.3.1 臨床検査値

臨床検査のベースライン及び最終来院時の測定値、並びに最終来院時のベースラインからの変化量を、表 4.3-17（血液学的検査）、表 4.3-18（血液生化学検査）、表 4.3-19［内分泌検査（甲状腺ホルモン濃度）］及び表 4.3-20［内分泌検査（性ホルモン濃度）］に示した。

全被験者及びすべての年齢グループで、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、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に、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）については、予想どおり、男性ではテストステロンが年齢グループが高くなるに従って上昇し、女性では黄体形成ホルモンのばらつきが認められた。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。1 例（被験者番号[redacted]）に有害事象として血中テストステロン増加が認められた。

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 4.3-17 血液学的検査のベースラインからの変化量：SS

検査項目		4～16 歳未満						16 歳以上		全被験者	
		4～12 歳未満 N=138		12～16 歳未満 N=103		合計 N=241		N=42		N=283	
		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
赤血球数 (T/L)											
ベースライン	測定値	103	4.50	74	4.55	177	4.50	27	4.60	204	4.50
最終来院時	測定値	91	4.50	67	4.60	158	4.55	26	4.70	184	4.60
最終来院時	変化量	90	0.10	67	0.10	157	0.10	26	0.10	183	0.10
ヘマトクリット (%)											
ベースライン	測定値	103	39.30	74	40.50	177	39.60	27	41.60	204	40.00
最終来院時	測定値	91	39.20	66	41.15	157	40.10	26	42.40	183	40.40
最終来院時	変化量	90	0.00	66	0.30	156	0.05	26	0.60	182	0.10
ヘモグロビン (g/L)											
ベースライン	測定値	103	127.0	74	133.0	177	130.0	27	133.0	204	130.0
最終来院時	測定値	91	129.0	67	134.0	158	131.0	26	139.5	184	132.0
最終来院時	変化量	90	1.0	67	2.0	157	1.0	26	2.5	183	2.0
白血球数 (G/L)											
ベースライン	測定値	103	6.80	74	6.75	177	6.80	27	5.90	204	6.60
最終来院時	測定値	91	6.50	67	6.40	158	6.50	26	6.25	184	6.45
最終来院時	変化量	90	−0.15	67	−0.10	157	−0.10	26	0.65	183	−0.10
リンパ球 (%)											
ベースライン	測定値	103	45.10	74	39.85	177	41.50	27	38.10	204	41.20
最終来院時	測定値	91	41.10	67	39.60	158	40.55	25	35.50	183	39.70
最終来院時	変化量	90	−0.90	67	−0.30	157	−0.80	25	−0.10	182	−0.75
好塩基球 (%)											
ベースライン	測定値	103	0.30	74	0.30	177	0.30	27	0.30	204	0.30
最終来院時	測定値	91	0.30	67	0.30	158	0.30	25	0.40	183	0.30
最終来院時	変化量	90	0.00	67	0.00	157	0.00	25	0.00	182	0.00
好酸球 (%)											
ベースライン	測定値	103	2.10	74	1.75	177	1.90	27	2.00	204	1.95
最終来院時	測定値	91	2.50	67	1.60	158	2.20	25	2.00	183	2.20
最終来院時	変化量	90	0.10	67	0.10	157	0.10	25	−0.30	182	0.00
単球 (%)											
ベースライン	測定値	103	7.00	74	6.85	177	6.90	27	6.60	204	6.85
最終来院時	測定値	91	6.40	67	6.10	158	6.30	25	5.50	183	6.20
最終来院時	変化量	90	−0.60	67	−0.50	157	−0.60	25	−0.30	182	−0.50
好中球 (%)											
ベースライン	測定値	103	43.60	74	51.30	177	47.70	27	50.80	204	48.30
最終来院時	測定値	91	47.80	67	50.60	158	49.30	25	54.00	183	50.00
最終来院時	変化量	90	2.10	67	0.60	157	1.10	25	−0.30	182	1.00

注 1：ベースラインは、先行試験の治験薬初回投与前の直近のデータを示す

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

EP0034 試験中間報告書（5.3.5.2.4）Table 12.1.1

表 4.3-17 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		4～16 歳未満						16 歳以上 N=42		全被験者 N=283	
		4～12 歳未満 N=138		12～16 歳未満 N=103		合計 N=241					
		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
血小板数 (G/L)											
ベースライン	測定値	103	267.0	74	246.0	177	253.0	27	218.0	204	250.0
最終来院時	測定値	88	276.0	66	239.5	154	254.5	25	229.0	179	247.0
最終来院時	変化量	87	3.0	66	−7.5	153	−3.0	25	15.0	178	0.0

注 1：ベースラインは、先行試験の治験薬初回投与前の直近のデータを示す

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

EP0034 試験中間報告書（5.3.5.2.4）Table 12.1.1

表 4.3-18 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		4～16 歳未満						16 歳以上 N=42		全被験者 N=283	
		4～12 歳未満 N=138		12～16 歳未満 N=103		合計 N=241					
		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
ALT (U/L)											
ベースライン	測定値	102	14.5	74	13.0	176	14.0	27	15.0	203	14.0
最終来院時	測定値	102	15.0	69	14.0	171	14.0	26	15.5	197	14.0
最終来院時	変化量	102	1.0	69	0.0	171	0.0	26	−0.5	197	0.0
AST (U/L)											
ベースライン	測定値	103	23.0	75	18.0	178	21.0	27	17.0	205	20.0
最終来院時	測定値	103	23.0	70	17.0	173	21.0	26	16.5	199	20.0
最終来院時	変化量	103	0.0	70	−1.0	173	0.0	26	−0.5	199	0.0
ALP (U/L)											
ベースライン	測定値	103	217.0	75	182.0	178	206.0	27	97.0	205	186.0
最終来院時	測定値	103	203.0	71	177.0	174	194.5	26	81.5	200	179.0
最終来院時	変化量	103	−1.0	71	−21.0	174	−9.0	26	−14.0	200	−10.5
GGT (U/L)											
ベースライン	測定値	103	18.0	75	19.0	178	18.0	27	29.0	205	18.0
最終来院時	測定値	103	18.0	70	19.5	173	18.0	26	21.5	199	19.0
最終来院時	変化量	103	1.0	70	0.0	173	1.0	26	1.0	199	1.0
総ビリルビン (µmol/L)											
ベースライン	測定値	99	3.0	71	4.0	170	3.0	27	5.0	197	4.0
最終来院時	測定値	96	4.0	70	4.0	166	4.0	26	5.0	192	4.0
最終来院時	変化量	95	0.0	66	0.0	161	0.0	26	0.0	187	0.0

注 1：ベースラインは、先行試験の治験薬初回投与前の直近のデータを示す

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

EP0034 試験中間報告書（5.3.5.2.4）Table 12.1.2

表 4.3-18 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		4～16 歳未満						16 歳以上		全被験者	
		4～12 歳未満 N=138		12～16 歳未満 N=103		合計 N=241		N=42		N=283	
		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
総蛋白 (g/L)											
ベースライン	測定値	103	70.0	75	72.0	178	71.0	27	72.0	205	71.0
最終来院時	測定値	103	70.0	71	71.0	174	70.0	26	72.0	200	70.0
最終来院時	変化量	103	0.0	71	−1.0	174	−1.0	26	0.5	200	−1.0
アルブミン (g/L)											
ベースライン	測定値	103	46.0	75	47.0	178	46.0	27	46.0	205	46.0
最終来院時	測定値	103	46.0	71	46.0	174	46.0	26	45.5	200	46.0
最終来院時	変化量	103	0.0	71	0.0	174	0.0	26	1.0	200	0.0
BUN (mmol/L)											
ベースライン	測定値	103	3.930	75	4.030	178	3.930	27	3.930	205	3.930
最終来院時	測定値	103	4.000	71	3.780	174	3.840	26	4.035	200	3.875
最終来院時	変化量	103	−0.070	71	−0.140	174	−0.125	26	−0.195	200	−0.155
クレアチニン (μmol/L)											
ベースライン	測定値	102	37.5	74	50.0	176	43.0	27	62.0	203	44.0
最終来院時	測定値	101	39.0	70	54.0	171	44.0	26	65.5	197	47.0
最終来院時	変化量	101	2.0	70	3.0	171	2.0	26	3.5	197	2.0
重炭酸塩 (mmol/L)											
ベースライン	測定値	103	19.0	75	20.0	178	19.0	27	21.0	205	20.0
最終来院時	測定値	102	21.0	69	22.0	171	22.0	26	21.0	197	22.0
最終来院時	変化量	102	2.0	69	3.0	171	2.0	26	1.5	197	2.0
カルシウム (mmol/L)											
ベースライン	測定値	103	2.480	75	2.470	178	2.480	27	2.450	205	2.480
最終来院時	測定値	103	2.470	71	2.500	174	2.490	26	2.425	200	2.470
最終来院時	変化量	103	0.000	71	0.010	174	0.005	26	0.030	200	0.010
クロール (mmol/L)											
ベースライン	測定値	103	102.0	75	103.0	178	102.0	27	103.0	205	102.0
最終来院時	測定値	103	101.0	71	102.0	174	101.0	26	101.5	200	101.0
最終来院時	変化量	103	−1.0	71	0.0	174	−1.0	26	−1.0	200	−1.0
リン (mmol/L)											
ベースライン	測定値	103	1.520	75	1.420	178	1.490	27	1.290	205	1.450
最終来院時	測定値	103	1.520	71	1.390	174	1.450	26	1.305	200	1.450
最終来院時	変化量	103	−0.030	71	−0.040	174	−0.030	26	0.000	200	−0.030
カリウム (mmol/L)											
ベースライン	測定値	103	4.50	75	4.40	178	4.40	27	4.20	205	4.40
最終来院時	測定値	103	4.30	70	4.30	173	4.30	26	4.25	199	4.30
最終来院時	変化量	103	−0.10	70	0.00	173	−0.10	26	0.00	199	0.00

注 1：ベースラインは、先行試験の治験薬初回投与前の直近のデータを示す

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

EP0034 試験中間報告書（5.3.5.2.4）Table 12.1.2

表 4.3-18　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		4～16 歳未満						16 歳以上		全被験者	
		4～12 歳未満 N=138		12～16 歳未満 N=103		合計 N=241		N=42		N=283	
		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
ナトリウム (mmol/L)											
ベースライン	測定値	103	142.0	75	142.0	178	142.0	27	142.0	205	142.0
最終来院時	測定値	103	141.0	71	141.0	174	141.0	26	141.0	200	141.0
最終来院時	変化量	103	−1.0	71	−1.0	174	−1.0	26	−1.0	200	−1.0
グルコース (mmol/L)											
ベースライン	測定値	103	4.80	75	4.80	178	4.80	27	4.80	205	4.80
最終来院時	測定値	103	5.00	71	4.80	174	4.90	26	4.80	200	4.90
最終来院時	変化量	103	0.10	71	0.00	174	0.10	26	0.05	200	0.10
総コレステロール (mmol/L)											
ベースライン	測定値	103	4.429	75	4.248	178	4.403	27	3.781	205	4.325
最終来院時	測定値	103	4.450	71	4.070	174	4.350	26	4.010	200	4.330
最終来院時	変化量	103	−0.004	71	−0.108	174	−0.065	26	0.166	200	−0.027
トリグリセリド (mmol/L)											
ベースライン	測定値	103	0.983	75	0.893	178	0.977	27	0.814	205	0.938
最終来院時	測定値	103	1.080	71	0.990	174	1.035	26	1.015	200	1.030
最終来院時	変化量	103	0.082	71	0.058	174	0.074	26	0.069	200	0.074
尿酸 (µmol/L)											
ベースライン	測定値	102	214.0	74	259.0	176	226.0	27	262.0	203	232.0
最終来院時	測定値	102	214.0	70	286.0	172	238.0	26	283.0	198	244.0
最終来院時	変化量	102	9.0	70	18.0	172	12.0	26	11.5	198	12.0

注 1：ベースラインは、先行試験の治験薬初回投与前の直近のデータを示す

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

EP0034 試験中間報告書（5.3.5.2.4）Table 12.1.2

表 4.3-19 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		4～16 歳未満						16 歳以上		全被験者	
		4～12 歳未満 N=138		12～16 歳未満 N=103		合計 N=241		N=42		N=283	
		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
甲状腺刺激ホルモン (mU/L)											
ベースライン	測定値	85	2.580	65	1.770	150	2.295	25	1.770	175	2.170
最終来院時	測定値	102	2.425	69	2.130	171	2.310	26	1.415	197	2.140
最終来院時	変化量	85	−0.160	60	−0.140	145	−0.150	24	−0.150	169	−0.150
総トリヨードサイロニン (nmol/L)											
ベースライン	測定値	90	2.005	66	1.705	156	1.900	26	1.515	182	1.825
最終来院時	測定値	102	2.045	71	1.830	173	1.920	26	1.550	199	1.880
最終来院時	変化量	90	0.060	63	0.030	153	0.050	25	0.060	178	0.050
遊離トリヨードサイロニン (pmol/L)											
ベースライン	測定値	91	5.80	68	5.35	159	5.60	26	5.10	185	5.50
最終来院時	測定値	103	5.80	71	5.40	174	5.60	25	4.90	199	5.50
最終来院時	変化量	91	0.00	65	0.00	156	0.00	24	0.10	180	0.00
総サイロキシン (nmol/L)											
ベースライン	測定値	91	95.50	68	86.15	159	92.90	26	84.95	185	92.10
最終来院時	測定値	102	89.15	71	82.60	173	85.80	26	81.05	199	85.00
最終来院時	変化量	91	−5.10	65	−6.40	156	−5.30	25	−6.90	181	−5.40
遊離サイロキシン (pmol/L)											
ベースライン	測定値	91	13.40	68	12.70	159	13.20	26	13.25	185	13.20
最終来院時	測定値	103	13.10	71	12.50	174	12.85	25	12.90	199	12.90
最終来院時	変化量	91	−0.20	65	−0.30	156	−0.25	24	0.05	180	−0.20

注 1：ベースラインは、先行試験の治験薬初回投与前の直近のデータを示す

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

EP0034 試験中間報告書（5.3.5.2.4）Table 12.1.3.1

表 4.3-20　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

		4～16 歳未満												16 歳以上				全被験者			
		4～12 歳未満 N=138				12～16 歳未満 N=103				合計 N=241				N=42				N=283			
		男性		女性		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	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	37	1.00	40	2.30	36	2.70	24	5.80	73	1.50	64	3.30	12	4.10	14	4.85	85	1.90	78	3.75
最終来院時	測定値	52	1.50	47	2.30	38	3.45	31	5.80	90	2.35	78	3.75	12	4.30	14	6.00	102	2.50	92	4.60
最終来院時	変化量	35	0.30	38	−0.15	33	0.60	23	0.20	68	0.40	61	−0.10	11	−0.20	14	1.40	79	0.30	75	0.20
黄体形成ホルモン (U/L)																					
ベースライン	測定値	10	0.30	7	1.50	38	1.80	23	5.10	48	1.30	30	3.65	12	3.40	14	7.25	60	1.85	44	4.40
最終来院時	測定値	18	0.70	14	1.75	39	2.10	30	4.05	57	1.90	44	3.30	12	3.60	14	6.10	69	2.10	58	3.85
最終来院時	変化量	8	0.60	6	1.10	36	0.45	22	0.40	44	0.45	28	0.50	11	0.00	14	0.00	55	0.40	42	0.40
テストステロン (nmol/L)																					
ベースライン	測定値	26	0.630	19	0.690	36	7.810	23	1.690	62	1.455	42	1.025	12	15.630	14	1.630	74	4.545	56	1.140
最終来院時	測定値	35	0.870	29	0.690	40	10.490	30	1.285	75	2.740	59	1.100	12	13.925	13	1.790	87	6.590	72	1.170
最終来院時	変化量	21	0.420	14	0.380	35	2.600	21	−0.070	56	1.040	35	0.130	11	−2.700	13	−0.340	67	0.800	48	0.055

注 1：ベースラインは、先行試験の治験薬初回投与前の直近のデータを示す

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

EP0034 試験中間報告書（5.3.5.2.4）Table 12.1.3.2

4.3.3.3.2 バイタルサイン

バイタルサインについてベースラインの測定値及び最終来院時のベースラインからの変化量を表 4.3-21 に示した。

収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数では、ベースラインの平均値は各年齢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、各年齢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 4.3-21 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		4～16 歳未満						16 歳以上 N=42		全被験者 N=283	
		4～12 歳未満 N=138		12～16 歳未満 N=103		合計 N=241					
		例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差
収縮期血圧 (mmHg)											
ベースライン	測定値	138	103.8 ± 10.4	103	111.3 ± 10.9	241	107.0 ± 11.2	42	114.0 ± 9.6	283	108.0 ± 11.3
最終来院時	変化量	110	−1.4 ± 14.4	88	−0.2 ± 11.2	198	−0.9 ± 13.1	36	6.1 ± 11.9	234	0.2 ± 13.1
拡張期血圧 (mmHg)											
ベースライン	測定値	138	66.1 ± 9.1	103	67.3 ± 9.0	241	66.7 ± 9.1	42	69.5 ± 7.9	283	67.1 ± 9.0
最終来院時	変化量	110	−1.0 ± 12.2	88	0.7 ± 9.7	198	−0.3 ± 11.2	36	3.4 ± 10.1	234	0.3 ± 11.1
脈拍数 (拍/分)											
ベースライン	測定値	138	83.6 ± 13.6	103	79.8 ± 11.5	241	82.0 ± 12.9	41	75.2 ± 9.2	282	81.0 ± 12.6
最終来院時	変化量	110	−2.1 ± 13.8	88	−0.3 ± 12.9	198	−1.3 ± 13.4	35	3.2 ± 7.7	233	−0.6 ± 12.8

注 1：ベースラインは、先行試験の治験薬初回投与前の直近のデータを示す

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

EP0034 試験中間報告書（5.3.5.2.4）Table 13.1.1

4.3.3.3.3 体重、身長、BMI、頭囲

体重、身長、BMI 及び頭囲についてベースラインの測定値及び最終来院時のベースラインからの変化量を表 4.3-22 に示した。

全被験者のベースラインの平均値は、体重が 41.92 kg、身長が 143.6 cm、BMI が 19.21 kg/m^2 及び頭囲が 52.79 cm であり、年齢グループ別では、年齢が高くなるに従って上昇した。全被験者のベースラインからの平均変化量は、体重が 4.01 kg、身長が 4.7 cm、BMI が 0.67 kg/m^2 及び頭囲が 0.26 cm であり、年齢グループ別では、体重が 2.73～4.44 kg、身長が 2.1～5.7 cm、BMI が 0.42～0.95 kg/m^2 及び頭囲が−0.23～0.67 cm であった。全被験者及び年齢グループ別の体重、身長、BMI 及び頭囲では、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。

本治験の治験薬投与開始後の体重変化に関連する有害事象として、体重増加が 2 例に認められた。

1 例（被験者番号[redacted]、12 歳）に、体重増加が発現した。重症度は軽度であった。本事象は非重篤な有害事象であり、治験薬の投与中止には至らなかった。治験薬との因果関係は「関連あり」と評価された。本事象は発現 44 日目に消失した。

1 例（被験者番号[redacted]、10 歳）に、体重増加が発現した。重症度は軽度であった。本事象は非重篤な有害事象であり、治験薬の投与中止には至らなかった。治験薬との因果関係は「関連なし」と評価された。転帰は未回復であった。

表 4.3-22　体重、身長、BMI 及び頭囲のベースラインからの変化量：SS

検査項目		4～16 歳未満						16 歳以上		全被験者	
		4～12 歳未満 N=138		12～16 歳未満 N=103		合計 N=241		N=42		N=283	
		例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差
体重 (kg)											
ベースライン	測定値	138	28.72 ± 10.83	103	51.68 ± 18.88	241	38.53 ± 18.65	42	61.32 ± 12.71	283	41.92 ± 19.63
最終来院時	変化量	110	4.44 ± 4.37	88	3.99 ± 4.64	198	4.24 ± 4.49	36	2.73 ± 4.49	234	4.01 ± 4.51
身長 (cm)											
ベースライン	測定値	138	127.2 ± 14.6	103	155.8 ± 10.5	241	139.4 ± 19.2	42	167.4 ± 8.9	283	143.6 ± 20.6
最終来院時	変化量	109	5.7 ± 4.7	87	4.4 ± 4.0	196	5.1 ± 4.4	36	2.1 ± 2.3	232	4.7 ± 4.3
BMI (kg/m^2)											
ベースライン	測定値	138	17.17 ± 3.55	103	20.87 ± 5.99	241	18.75 ± 5.08	42	21.83 ± 3.93	283	19.21 ± 5.04
最終来院時	変化量	109	0.95 ± 1.82	87	0.42 ± 1.58	196	0.71 ± 1.74	36	0.45 ± 1.55	232	0.67 ± 1.71
頭囲 (cm)											
ベースライン	測定値	136	51.22 ± 3.25	102	53.96 ± 3.00	238	52.39 ± 3.42	41	55.08 ± 2.37	279	52.79 ± 3.42
最終来院時	変化量	90	0.67 ± 1.45	67	−0.12 ± 5.12	157	0.33 ± 3.53	25	−0.23 ± 3.19	182	0.26 ± 3.48

注 1：ベースラインは、先行試験の治験薬初回投与前の直近のデータを示す

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

EP0034 試験中間報告書（5.3.5.2.4）Table 13.1.2

4.3.3.3.4　12 誘導心電図

心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTcB 間隔及び QTcF 間隔についてベースラインの測定値及び最終来院時のベースラインからの変化量を表 4.3-23 に示した。

いずれの心電図パラメータも、各年齢グループのベースラインからの平均変化量は小さく、同程度であった（心拍数：−1.26～−0.50 拍/分、PR 間隔：6.37～8.11 msec、QRS 間隔：0.74～2.22 msec、QT 間隔：−5.82～0.02 msec、QTcB 間隔：−6.58～−1.28 msec、QTcF 間隔：−6.29～−0.83 msec）。

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。また、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。

表 4.3-23　12 誘導心電図のベースラインからの変化量：SS

検査項目		4～16 歳未満						16 歳以上		全被験者	
		4～12 歳未満 N=138		12～16 歳未満 N=103		合計 N=241		N=42		N=283	
		例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差
心拍数 (拍/分)											
ベースライン	測定値	110	87.43 ± 15.44	88	80.56 ± 10.67	198	84.38 ± 13.92	37	75.39 ± 13.34	235	82.96 ± 14.19
最終来院時	変化量	110	−0.50 ± 13.16	88	−1.26 ± 9.90	198	−0.83 ± 11.80	36	−0.65 ± 10.73	234	−0.81 ± 11.62
PR 間隔 (msec)											
ベースライン	測定値	110	135.32 ± 17.03	88	143.41 ± 16.66	198	138.91 ± 17.30	37	148.19 ± 16.26	235	140.37 ± 17.44
最終来院時	変化量	110	7.16 ± 10.81	88	6.37 ± 9.46	198	6.81 ± 10.21	36	8.11 ± 8.33	234	7.01 ± 9.94
QRS 間隔 (msec)											
ベースライン	測定値	110	84.27 ± 6.76	88	88.98 ± 6.88	198	86.36 ± 7.19	37	90.46 ± 6.17	235	87.01 ± 7.18
最終来院時	変化量	110	1.80 ± 4.51	88	2.22 ± 5.96	198	1.99 ± 5.20	36	0.74 ± 5.18	234	1.80 ± 5.20
QT 間隔 (msec)											
ベースライン	測定値	110	348.16 ± 29.21	88	361.48 ± 22.26	198	354.08 ± 27.11	37	373.92 ± 25.78	235	357.20 ± 27.81
最終来院時	変化量	110	0.02 ± 23.04	88	−2.79 ±18.37	198	−1.23 ± 21.08	36	−5.82 ± 19.95	234	−1.94 ± 20.94
QTcB 間隔 (msec)											
ベースライン	測定値	110	415.63 ± 19.05	88	416.15 ± 19.22	198	415.87 ± 19.08	37	414.84 ± 17.93	235	415.70 ± 18.87
最終来院時	変化量	110	−1.28 ± 15.99	88	−6.20 ± 14.57	198	−3.47 ± 15.53	36	−6.58 ± 14.39	234	−3.95 ±15.37
QTcF 間隔 (msec)											
ベースライン	測定値	110	391.38 ± 18.38	88	396.80 ± 16.39	198	393.79 ± 17.69	37	400.38 ± 14.34	235	394.83 ± 17.34
最終来院時	変化量	110	−0.83 ± 14.53	88	−4.95 ± 11.52	198	−2.66 ± 13.40	36	−6.29 ± 10.45	234	−3.22 ± 13.04

注 1：ベースラインは、先行試験のベースラインを用いた

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

EP0034 試験中間報告書（5.3.5.2.4）Table 14.1.1

4.3.3.3.4.1　体重グループ別の 12 誘導心電図（4～16 歳未満）

いずれの心電図パラメータも、4～16 歳未満の各体重グループ（30 kg 未満、30～50 kg 未満、50 kg 以上）のベースラインからの平均変化量は小さく、同程度であった（心拍数：−2.70～1.42 拍/分、PR 間隔：5.43～7.80 msec、QRS 間隔：1.91～2.02 msec、QT 間隔：−3.05～0.07 msec、QTcB 間隔：−7.73～−0.38 msec、QTcF 間隔：−5.06～−1.41 msec）。

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。また、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。

4.3.4　有効性

本中間報告書では、有効性の解析は実施しなかった。

4.3.5 結論

本中間報告での安全性の結果は、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、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 歳以上の小児てんかん患者に対するラコサミドの使用を支持するものであった。