目次

1. 製品開発の根拠 3
2. 生物薬剤学に関する概括評価 11
3. 臨床薬理に関する概括評価 11
4. 有効性の概括評価 12
5. 安全性の概括評価 20
6. ベネフィットとリスクに関する結論 42
7. 参考文献 47

表

表 1-1 本承認申請の概要 4
表 1-2 強直間代発作に対する LCM の臨床試験の概要 6
表 5-1 Pool SGTC-1 の臨床的安全性を評価した試験の概要 20
表 5-2 Pool SGTC-2 の臨床的安全性を評価した試験の概要 20
表 6-1 強直間代発作を有するてんかん患者に対する LCM の併用療法の推奨用量 42

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容
BMI	Body mass index：体格指数
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale：コロンビア自殺評価スケール
FAS	Full Analysis Set：最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice：医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
GGT	Gamma-glutamyl transferase：γ-グルタミルトランスフェラーゼ
KM	Kaplan-Meier：－
LCM	Lacosamide：ラコサミド
NCI CTC	National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria：米国国立がん研究所-共通毒性規準
PBO	Placebo：プラセボ
PDILI	Potential Drug-Induced Liver Injury：薬物性肝障害の可能性
PPS	Per Protocol Set：治験実施計画書に適合した解析対象集団
PT	Preferred Term：基本語
QT	－：心電図上の Q 波と T 波の間の時間
QTcB	QT interval corrected for heart rate using the Bazett method：Bazett 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using the Fridericia method：Fridericia 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔
SOC	System Organ Class：器官別大分類
SS	Safety Set：安全性解析対象集団

1. 製品開発の根拠

1.1 緒言

ラコサミド（LCM、Vimpat®）は、抗けいれん薬候補化合物として合成された一連の機能性アミノ酸の 1 つである。電気生理学的試験によって、LCM は時間及び電位依存的に利用可能なナトリウムチャネルの割合を減少させることで、ナトリウムチャネルの緩徐な不活性化を促進することが示されている。この結果から、ナトリウムチャネルの利用は長期的に抑制され、活性化閾値を高め、ニューロンの過剰興奮性及び発作の発現の可能性を減少させることができる。

LCM は、2008 年 8 月 29 日に欧州連合で成人及び青年（16～18 歳）のてんかん患者における部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する併用療法を適応として初めて承認され（剤形は錠剤、シロップ剤及び点滴静注液）、2008 年 10 月 28 日に米国で 17 歳以上のてんかん患者における部分発作に対する併用療法を適応として承認された（剤形は錠剤、経口液剤及び点滴静注液）。本邦では、成人のてんかん患者における部分発作に対する併用療法を適応として 2016 年 7 月 4 日に承認された（剤形は錠剤）。

てんかん患者における部分発作に対する単剤療法の適応は、2014 年 8 月 29 日に米国で、2016 年 12 月 12 日に欧州連合で承認された。本邦では、2017 年 8 月 25 日に承認された。

部分発作を有する 4 歳以上の小児のてんかん患者に対する適応は、2017 年 9 月 14 日に欧州連合で（剤形は錠剤及びシロップ剤）、2017 年 11 月 3 日に米国で（剤形は錠剤及び経口液剤）承認された。本邦では、2019 年 1 月 8 日に承認された（剤形は錠剤、ドライシロップ剤及び点滴静注液）。

2008 年以来、LCM は 70 ヵ国以上で承認されている。

強直間代発作を有する 4 歳以上のてんかん患者に対する併用療法として、LCM の新たな適応を裏付けるため、臨床に関する概括評価を本項に記載した。適応拡大のための有効性及び安全性は、ピボタル試験である SP0982 試験［発作コントロールが得られていない強直間代発作を有する 4 歳以上のてんかん患者に併用療法として LCM を投与した時の有効性及び安全性を評価する第 III 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ（PBO）対照、並行群間比較試験］に基づいて記載した。

長期有効性（効果の持続）及び安全性は、EP0012 試験（発作コントロールが得られていない強直間代発作を有するてんかん患者に併用療法として LCM を投与した時の安全性及び有効性を評価する第 III 相、多施設共同、非盲検、長期継続投与試験）の中間解析並びに併合解析（SP0982 試験及び EP0012 試験中間解析データの併合）の結果から裏付けられた。

第 III 相試験（SP0982 試験及び EP0012 試験）の安全性の結果に加え、第 II 相試験の SP0961 試験（発作コントロールが得られていない強直間代発作を有するてんかん患者に併用療法として LCM を投与した時の安全性を評価する多施設共同、非盲検、パイロット試験）及び SP0962 試験（SP0961 試験を完了した、発作コントロールが得られていない強直間代発作を有するてんかん患者に LCM を経口投与した時の安全性及び発作回数を評価する多施設共同、非盲検、長期継続投与試験）の結果からも適応拡大を裏付ける安全性情報が得られた。更に、2 つの併合解析［第 III 相試験併合（SP0982 試験及び EP0012 試験）、第 II 相試験併合（SP0961 試験及び SP0962 試験）］の結果からも適応拡大が裏付けられた。

適応拡大のための体重に基づく小児患者の推奨用量は、SP0982 試験のデータを併合して更新した母集団薬物動態モデルにより裏付けられた（CL0447 解析パート II）。

本承認申請は、強直間代発作に対する併用療法の適応拡大を目的とした医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請である。本承認申請の概要を表 1-1 に示した。

表 1-1　本承認申請の概要

項目	内容
販売名	ビムパット錠 50 mg、同錠 100 mg、同ドライシロップ 10%、同点滴静注 100 mg、同点滴静注 200 mg
申請区分	医療用医薬品（4）新効能医薬品
効能・効果	【ビムパット錠 50 mg、同錠 100 mg、同ドライシロップ 10%】 ○てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む） ○他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法 【ビムパット点滴静注 100 mg、同点滴静注 200 mg】 一時的に経口投与ができない患者における、下記の治療に対するラコサミド経口製剤の代替療法 ○てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む） ○他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法 （下線部追加）
用法・用量	変更なし（強直間代発作における用法・用量は、部分発作と同一用法・用量）

1.2　てんかんの薬物治療の現状

1.2.1　てんかんの発症率及び分類

世界では約 6500 万人の人々がてんかんに罹患していると推定される [1)]。てんかん患者に最も多く認められる発作型は部分発作（57%）であり、次いで強直間代発作（23%）、欠神発作（6%）及びミオクロニー発作（3%）である。強直間代発作、欠神発作及びミオクロニー発作は、全般発作（痙攣性及び非痙攣性）のほとんどを占める [2)]。

1.2.2　全般てんかん

全般発作は、最初の臨床的変化が両側大脳半球の初期の関与を示す発作である。意識障害が生じることがあり、これが初発症状の可能性がある。運動機能に関わる症状は両側性に認められる。全般てんかんは、更に特発性全般てんかん及び症候性全般てんかんに分類される。

1.2.3　特発性全般てんかん

特発性全般てんかんは、国際抗てんかん連盟の「てんかん発作の臨床・脳波分類（1989）」に従って、厳密な臨床症状及び脳波所見により分類される。特発性全般てんかんは、多くの因子（発症年齢、外因性要因、薬物治療及び睡眠）が相互に作用する不均一状態を示すことが臨床経験から知られている [3)]。

特発性全般てんかんは遺伝的病因で起こると考えられており、小児期若しくは青年期に好発するが、一部の患者は 10 代を過ぎてから、又はまれではあるがそれよりも更に遅い時期に発症する。

1.2.4　強直間代発作の治療の選択

本邦で強直間代発作の治療薬として現在承認されている抗てんかん薬を M 1.7 項に記載した。

強直間代発作は単独の発作として起こる場合もあれば、他の全般発作を伴って起こる場合もあり、患者集団が多様であるため、強直間代発作の治療は複雑である。

一部のてんかんでは外科的治療が奏功する場合や全く治療を必要としない場合があるが、ほとんどのてんかん患者で適切な薬物治療が必要である[4)]。過去 10 年間に、てんかんの治療薬として、新規の抗てんかん薬や迷走神経刺激療法等の複数の新しい選択肢が導入された。新規の抗てんかん薬は、作用機序、活性領域及び薬物動態特性等の複数の重要な点で従来の抗てんかん薬と異なっている[5)]。

全般てんかん患者の 15%～40%が治療に対して難治性、又は現在使用可能な抗てんかん薬（バルプロ酸、エトスクシミド、フェニトイン、ラモトリギン、カルバマゼピン、トピラマート及びレベチラセタム）に対する忍容性は低く、これらの抗てんかん薬には生命を脅かす重篤な有害事象（例として再生不良性貧血、発疹、肝不全）を引き起こすものもある[6),7)]。強直間代発作に対しては、欠神発作又はミオクロニー発作を増悪させる薬物が効果を有することがある[7),8)]。また、特発性全般てんかんの 2 つの発作型（欠神発作及びミオクロニー発作）は、特定の抗てんかん薬（カルバマゼピン、ビガバトリン、tiagabine、フェニトイン、フェノバルビタール及びラモトリギン）によって悪化する場合がある。薬力学的増悪は通常、発作間欠期（及び発作期）の脳波変化の明らかな増加に関連している。

強直間代発作を有するてんかん患者のうち、最大 30%の患者では現在使用可能な抗てんかん薬では発作コントロールが不十分な場合や重大な副作用が発現することがある。したがって、強直間代発作を有するてんかん患者集団ではアンメットメディカルニーズが存在し、新たな治療の選択肢が必要である。

1.3　強直間代発作の治療薬としての LCM の開発計画の概要

LCM の特徴を明らかにし、成人、青年及び 4 歳以上の小児の患者集団における LCM の安全性及び有効性を評価するため、包括的な臨床開発計画を実施した。参考として、部分発作を有する成人及び 4 歳以上の小児患者に併用療法として LCM を投与した時に確認された安全性プロファイルを参照する（5.3 項）。

強直間代発作の治療薬としての LCM の開発は、SP0961 試験（発作コントロールが得られていない強直間代発作を有するてんかん患者を対象に、併用療法として LCM を経口投与した時の安全性を評価する第 II 相、非盲検、パイロット試験）及び SP0962 試験（発作コントロールが得られていない強直間代発作を有するてんかん患者を対象に、LCM を経口投与した時の安全性及び発作回数を評価する第 II 相、非盲検、長期継続投与試験）から開始した。

第 III 相、二重盲検、無作為化、PBO 対照試験である SP0982 試験（2012 年に試験名が SP0982 試験に戻される前は一時的に EP0031 試験と呼ばれた）では、申請する適応症である強直間代発作に対する治療薬として、LCM の有効性を裏付ける主たる結果が得られた。本邦では、強直間代発

作を有する成人及び 4 歳以上の小児患者に対する LCM 併用療法の適応取得に関する開発計画について、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）と医薬品対面助言［区分：医薬品[redacted]相談（オーファン以外）、実施日：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、番号：[redacted]］を実施した。開発計画について機構から了承を得た。SP0982 試験に関する機構からの助言は M 1.5 項に記載した。

SP0982 試験の結果、成人及び 4 歳以上の小児患者の強直間代発作の治療薬として、LCM 併用療法の承認申請を裏付ける臨床的有効性及び安全性データが得られた。更に、EP0012 試験の中間解析の結果から長期安全性が、EP0012 試験の中間解析及び併合解析（Pool EGTC-1）の結果から長期有効性（効果の持続）が確認された。

本承認申請のための強直間代発作に対する LCM の臨床試験の概要を表 1-2 に示した。なお、継続中の EP0012 試験は 2019 年 8 月 28 日時点のデータを提示した。

表 1-2　強直間代発作に対する LCM の臨床試験の概要

Study number	Phase	Study description	Study Status
SP0961	2	発作コントロールが得られていない強直間代発作を有するてんかん患者を対象とする LCM 併用療法における安全性を検討する非盲検、パイロット試験	Completed
SP0962	2	発作コントロールが得られていない強直間代発作を有するてんかん患者を対象とする LCM 投与における安全性及び発作回数を検討する非盲検、長期継続投与試験	Completed
SP0982	3	発作コントロールが得られていない強直間代発作を有するてんかん患者を対象とする LCM 併用療法における有効性及び安全性を評価する多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 対照、並行群間比較試験	Completed
EP0012	3	発作コントロールが得られていない強直間代発作を有するてんかん患者を対象とする LCM 併用療法における安全性及び有効性を評価する多施設共同、非盲検、長期継続投与試験	Ongoing [a]

LCM=lacosamide; PBO= placebo

a　At the time of clinical cutoff date, EP0012 was ongoing. Study participant information includes all results for visits occurring up to and including the clinical cutoff date. In the submission, this interim data is used.

1.3.1　SP0982 試験

SP0982 試験（5.3.5.1.1）は、過去に効果が認められなかった抗てんかん薬の薬剤数に関わらず、現在併用している 1～3 剤の抗てんかん薬でも発作コントロールが得られていない強直間代発作を有する 4 歳以上のてんかん患者を対象に、併用療法として LCM を経口投与した時の有効性を PBO と比較して評価する第 III 相、多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 対照、並行群間比較試験であり、安全性、忍容性及び薬物動態も評価した。

本治験は国際共同試験であり、日本人被験者が含まれていた。

本治験は event-driven 試験であり、125 イベント（24 週間の治療期間に発現した 2 回目の強直間代発作をイベントと定義）の発現を観察するまで被験者を登録した。被験者は、治験薬の投与を少なくとも 6 週間継続する必要があり、イベントが発現しなかった場合は、24 週間で治験薬の投与

を完了した。治験薬の増量中にイベントが発現した場合は、最初の 6 週間で治験薬の投与を完了し、最初の 6 週間を経過後にイベントが発現した場合は、イベントが発現した時点で試験を完了した。被験者の登録は、125 イベントが観察された時点で終了した。本治験では、被験者を LCM 群又は PBO 群のいずれかの投与群に二重盲検下で 1：1 の割合で無作為割付けし、16 週間の Combined ベースライン期間の強直間代発作回数（28 日あたりの強直間代発作回数が 2 回以下又は 2 回超）及び同意取得時の年齢（4 歳以上 12 歳未満、12 歳以上 18 歳未満、18 歳以上）で層別化した。

本治験では、成人（18 歳以上）及び体重 50 kg 以上の小児被験者には錠剤を投与し、体重 50 kg 未満の小児被験者には経口液剤（シロップ剤）を投与した。維持期間の目標用量は、体重 30 kg 未満の小児被験者では 12 mg/kg/日、体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児被験者では 8 mg/kg/日、体重 50 kg 以上の小児及び成人被験者では 400 mg/日とした。

成人被験者の維持期間の目標用量は 300～400 mg/日が最適と判断された。維持用量として LCM 400 mg/日の忍容性は良好で、部分発作を有するてんかん患者を対象とした主要有効性試験 3 試験で併用療法としての有効性が示されており、一般的に部分発作の治療に用いられる抗てんかん薬の用量は、強直間代発作の治療に用いられる用量と同じであるためである。また、発作コントロールが得られていない強直間代発作を有するてんかん患者を対象とした SP0961 試験（第 II 相パイロット試験）及び SP0962 試験（非盲検の継続投与試験）においても LCM 400 mg/日の忍容性が良好であったためである。

本治験は、Prospective ベースライン期間（4 週間）、増量期間（6 週間）、維持期間（最長 18 週間）及び移行期間（4 週間）又は減量期間（最長 4 週間）並びに安全性追跡調査期間（30 日間）から構成された。また、Prospective ベースライン期間前の 12 週間を Historical ベースライン期間とし、2 つを合わせた期間を Combined ベースライン期間（16 週間）とし、増量期間と維持期間を合わせた期間を治療期間（6～24 週間）とした。非盲検の継続投与試験である EP0012 試験への参加を希望した適格被験者は、治療期間（24 週間）完了後、又は早期中止来院後に盲検下での移行期間を完了した。EP0012 試験への参加を希望しなかった被験者は、盲検下での減量期間と安全性追跡調査期間を完了した。本治験の治療期間は最長 28 週間であり、試験期間は最長 36 週間であった。

有効性の主要評価項目は、治療期間（24 週間）における 2 回目の強直間代発作が発現するまでの時間であり、抗てんかん薬の併用療法の臨床試験ではこれまでに用いられたことがない評価項目である。従来の抗てんかん薬の併用療法の臨床試験デザインでは、主要評価項目は全治療期間中の発作発現回数の減少率であり、被験者の組入れ時にベースラインの発作発現回数が高頻度で発現していることが必要であった。2 回目の発作が発現するまでの時間を用いることで、評価項目をイベント（発作）発現回数の減少率ではなく、イベント（2 回目の発作）が発現するまでの時間とし、ベースラインに必要な発作発現回数の頻度を低くすること及び Prospective ベースライン期間の短縮が可能となり、試験の対象となる被験者の登録基準を広くすることができた。従来の併用療法の試験デザインでは、被験者は治験薬の投与を 12～24 週間受け、頻回の発作が持続している場合でも試験を継続しなければならなかった。2 回目の発作が発現するまでの時間を評価項目とした試験デザインでは、被験者が試験を継続しなければならない期間は最短 6 週間で、投与期間中に 2 回以上の発作が発現した場合は、6 週間が経過した後に結果の解釈に影響を与えることなく試験を中止でき、非盲検の継続投与試験で LCM の投与を受けることが可能となる。

有効性の主な副次評価項目は、Kaplan-Meier（KM）法で算出した治療期間における強直間代発作の消失とし、その他の副次評価項目は、治療期間における 1 回目の強直間代発作が発現するまで

の時間とした。安全性の主な評価項目は、被験者及び／又は介護者の自発的報告又は治験責任医師の観察により報告された有害事象とし、その他の評価項目は、有害事象による中止例、治療期間中に新たな発作型を発現した被験者の割合、並びに治療期間の 28 日あたりの欠神発作及びミオクロニー発作発現日数が Prospective ベースライン期間と比較して 25%以下、25%超 50%以下、50%超 75%以下及び 75%超増加した被験者の割合とした。

本治験と 8 試験（EP0008 試験、SP754 試験、SP755 試験、SP847 試験、SP1047 試験、SP848 試験、SP0969 試験及び SP0966 試験）のデータを併合した母集団薬物動態モデルは、CL0447 解析パート II 報告書（5.3.3.5.1）に示し、3.1 項に要約した。本治験の有効性の結果は、4.2.1 項及び併合解析（Pool EGTC-1）として 4.2.2.2 項に要約した。安全性の結果は、個別に及び併合解析（Pool SGTC-1）として 5.1.1 項に要約した。

1.3.2 EP0012 試験

EP0012 試験（5.3.5.2.4）は、発作コントロールが得られていない強直間代発作を有する 4 歳以上のてんかん患者を対象に、併用療法として LCM を経口投与した時の安全性及び有効性を評価する第 III 相、多施設共同、非盲検、長期継続投与試験である。本治験では、SP0982 試験の治験実施計画書で規定した評価項目を完了した被験者及び SP0982 試験をベースライン脱落した被験者を最大 250 例登録することを計画した。

本治験は国際共同試験であり、日本人被験者が含まれていた。

本治験では、LCM の開始用量を体重 30 kg 未満の小児被験者では 10 mg/kg/日、体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児被験者では 8 mg/kg/日、体重 50 kg 以上の小児及び成人被験者（18 歳以上）では 400 mg/日とした。SP0982 試験をベースライン脱落した被験者の LCM の開始用量は、体重 50 kg 未満の小児被験者では 2 mg/kg/日、体重 50 kg 以上の小児及び成人被験者（18 歳以上）では 100 mg/日とした。

本治験は、治療期間、減量期間（最長 4 週間）及び安全性追跡調査期間（30 日間）から構成された。本治験の治療期間は最長 242 週間で、被験者は 2～5 年の参加が可能である。

本治験の安全性の主要評価項目は、被験者及び／又は介護者の自発的報告又は治験責任医師の観察により報告された有害事象、有害事象による中止例、治療期間中に新たな発作型を発現した被験者の割合、並びに治療期間の 28 日あたりの欠神発作及びミオクロニー発作発現日数が Prospective ベースライン期間と比較して 25%以下、25%超 50%以下、50%超 75%以下及び 75%超増加した被験者の割合とした。

本治験では有効性の主要評価項目を規定せずに、副次評価項目を Combined ベースライン期間（SP0982 試験の Historical ベースライン期間と Prospective ベースライン期間を合わせた期間）に対する治療期間の 28 日あたりの強直間代発作回数の変化率とした。

本治験の有効性及び安全性の第 2 回中間解析の結果（データカットオフ：2019 年 8 月 28 日）を、それぞれ 4.2.2.1 項及び 5.1.1 項に要約した。また、有効性及び安全性の第 1 回中間解析の結果（データカットオフ：20■ 年■ 月■ 日）を用いた併合解析（Pool EGTC-1 及び Pool SGTC-1）の結果をそれぞれ、4.2.2.2 項及び 5.1.1 項に要約した。

1.3.3 SP0961 試験

SP0961 試験（5.3.5.2.2）は、発作コントロールが得られていない強直間代発作を有するてんかん患者を対象に、併用療法として LCM を経口投与した時の安全性を評価する第 II 相、多施設共同、非盲検試験である。

本治験は、Prospective ベースライン期間（4 週間）、増量期間（3 週間）、維持期間（6 週間）及び治験終了期間（3 週間）から構成された。本治験の試験期間は約 16 週間であった。

本治験の安全性の主要評価項目は、Prospective ベースライン期間に対する維持期間の 28 日あたりの欠神発作発現日数の変化量、及び Prospective ベースライン期間に対する維持期間の 28 日あたりのミオクロニー発作発現日数の変化量とした。

本治験には 49 例が登録された（16 歳以上 65 歳以下が対象）。年齢の内訳は 18 歳未満が 3 例（6.1%）、18 歳超 65 歳未満が 46 例（93.9%）であり、65 歳以上の被験者はいなかった。

本治験は非盲検試験で、治験薬は 100～400 mg/日の範囲で投与され、1～3 剤の抗てんかん薬の併用が可能であった。

本治験の安全性の結果は、併合解析（Pool SGTC-2）に要約した（5.1.1 項）。

1.3.4 SP0962 試験

SP0962 試験（5.3.5.2.3）は、発作コントロールが得られていない強直間代発作を有するてんかん患者を対象に、LCM を経口投与した時の安全性及び発作回数を評価する第 II 相、多施設共同、非盲検、長期継続投与試験である。本治験の対象は、SP0961 試験を完了した被験者とした。

本治験は、治療期間（56 週間）及び治験終了期間（最長 5 週間）から構成された。本治験の投与期間は最長 59 週間（治療期間 56 週間及び治験終了期間に漸減のため最長 3 週間）であった。

本治験の安全性の主要評価項目は、被験者及び／又は介護者の自発的報告又は治験責任医師の観察により報告された有害事象、並びに有害事象による中止例とした。

本治験には 39 例が登録された（16 歳以上 65 歳以下が対象）。年齢の内訳は 18 歳未満が 3 例（7.7%）、18 歳超 65 歳未満が 36 例（92.3%）であり、65 歳以上の被験者はいなかった。

本治験は非盲検試験で、治験薬は 200～800 mg/日の範囲で投与され、1～3 剤の抗てんかん薬の併用が可能であった。

本治験の安全性の結果は、併合解析（Pool SGTC-2）に要約した（5.1.1 項）。

1.4 市販後データ

2008 年 8 月 29 日から 2019 年 2 月 28 日までに LCM（あらゆる用量及び剤形）が投与された強直間代発作を有する患者に対するすべての製造販売後症例報告（UCB 社により行われた臨床試験報告を除く）を UCB Global Safety database で検索した。UCB Global Safety database から、製造販売後に世界中で LCM が投与された強直間代発作を有する患者に関して 281 例の安全性症例報告を特定した。強直間代発作を有する患者に LCM を投与した時の安全性に関して文献調査も実施した。これらの結果は M 5.3.6.3 項に添付し、5.2 項に要約した。

1.5 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）の遵守

臨床試験は、ヘルシンキ宣言（改訂を含む）及び GCP に従って実施した。

2. 生物薬剤学に関する概括評価

本承認申請にあたり、LCM の生物薬剤学に関する追加データはない。

3. 臨床薬理に関する概括評価

若年及び高齢健康成人、成人てんかん患者、腎機能低下者及び肝機能低下者における LCM の薬物動態、並びに成人及び小児の部分発作の治療を目的とした臨床試験で得られた LCM の薬物動態及び薬力学特性の結果は、初回申請及びその後の申請時に提出した M 2.7.2 項に記載した。

3.1 強直間代発作を有するてんかん患者での母集団薬物動態解析の概要

本承認申請では、SP0982 試験の強直間代発作を有するてんかん患者の血漿中 LCM データを、8 試験（EP0008 試験、SP754 試験、SP755 試験、SP847 試験、SP1047 試験、SP848 試験、SP0969 試験及び SP0966 試験）から得られた血漿中 LCM 動態データと併合し、既存の母集団薬物動態モデルを更新した［CL0447 解析パート II（5.3.3.5.1）］。

最終母集団薬物動態モデルにおける LCM のクリアランスに影響する共変量として、体重（アロメトリック指数 0.517）の他に、22%の曝露量減少を伴う肝酵素誘導作用を持つ抗てんかん薬（カルバマゼピン、フェニトイン又はフェノバルビタール／プリミドン）の併用投与、13%の曝露量増加を伴う日本人及び 16%の曝露量増加を伴う中国人の要因を選択した。

共変量探索の結果から、強直間代発作を有するてんかん患者と部分発作を有するてんかん患者との間で LCM のクリアランスに差は認められなかった。体重に基づく用法・用量でのシミュレーションの結果から、成人及び小児の強直間代発作を有するてんかん患者で同様の LCM の曝露量が得られた。

3.2 臨床薬理試験の結論

強直間代発作を有するてんかん患者のデータを追加した最終母集団薬物動態モデルの結果から、成人及び小児の強直間代発作を有するてんかん患者に LCM を経口投与した時の LCM の薬物動態プロファイルは、成人及び小児の部分発作を有するてんかん患者と同様であり、既存の添付文書に記載してある用量調整に関する情報について、追加又は更新は不要であると考える。

4. 有効性の概括評価

本承認申請の目的である強直間代発作の治療に関する LCM の有効性を裏付ける SP0982 試験の結果は 4.2.1 項に示し、LCM の長期有効性（効果の持続）を支持する EP0012 試験の第 2 回中間解析の結果及び併合解析（Pool EGTC-1）の結果は 4.2.2 項に示した。

SP0982 試験及び EP0012 試験は国際共同試験であり、日本人被験者が含まれていた。

Pool EGTC-1 は、SP0982 試験又は EP0012 試験で LCM を 1 回以上投与され、ベースライン後の強直間代発作の評価を 1 回以上実施したすべての被験者とした。このため、Pool EGTC-1 は LCM の有効性の曝露期間を指し、SP0982 試験でベースライン後の強直間代発作の評価データを有するすべての被験者と、EP0012 試験でベースライン後の強直間代発作の評価データ（最長 2 年間）を有するすべての被験者を含めた。

4.1 試験対象集団

SP0982 試験では、主要評価項目、副次評価項目及びその他の有効性評価項目を最大の解析対象集団（FAS）を用いて解析した。FAS は、安全性解析対象集団（SS）（242 例）のうち、治療期間中の発作日誌の記録が 1 回以上ある 240 例（99.2%）とし、PBO 群 121 例（100%）及び LCM 群 119 例（98.3%）であった。LCM 群では、125 イベントが発現した後に割り付けられた 1 例を主要評価項目及び副次評価項目の解析から除外したため、118 例のデータで評価した。

治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）は、FAS のうち、治療期間が 6 週間未満の被験者又は主要評価項目の解析に影響を与える治験実施計画書からの重大な逸脱のない 207 例（85.5%）とし、PBO 群 103 例（85.1%）及び LCM 群 104 例（86.0%）であった。

本治験では、SS を解析対象集団として、Prospective ベースライン期間に対する治療期間の 28 日あたりの欠神発作及びミオクロニー発作発現日数並びに変化率を示した。SS は、治験薬（PBO 又は LCM）を 1 回以上投与された 242 例（100%）とし、PBO 群及び LCM 群はそれぞれ 121 例であった。

SP0982 試験の SS における被験者の内訳、人口統計学的特性及びその他の特性を以下に要約した。

本治験を完了した被験者の割合は、PBO 群及び LCM 群で同程度であった。213 例（88.0%）が治験を完了し［PBO 群 110 例（90.9%）及び LCM 群 103 例（85.1%）］、29 例（12.0%）が治験を中止した［PBO 群 11 例（9.1%）及び LCM 群 18 例（14.9%）］。主な中止理由は、PBO 群及び LCM 群共に有害事象［PBO 群 4 例（3.3%）及び LCM 群 10 例（8.3%）］であった。

SP0982 試験の年齢の平均値（標準偏差）は PBO 群が 27.64 歳（12.45 歳）、LCM 群が 27.82 歳（13.13 歳）であった。PBO 群及び LCM 群共にほとんどの被験者が登録時に 18 歳以上であった［PBO 群 96 例（79.3%）及び LCM 群 97 例（80.2%）］。小児被験者（18 歳未満）のうち、4 歳以上 12 歳未満は PBO 群 9 例（7.4%）及び LCM 群 8 例（6.6%）、12 歳以上 18 歳未満は PBO 群及び LCM 群共に 16 例（13.2%）であった。65 歳以上は 2 例（0.8%）で、PBO 群及び LCM 群共に 1 例（0.8%）であった。

PBO 群及び LCM 群共に、女性（PBO 群 62.8%及び LCM 群 54.5%、以下同順）、白人（73.6%及び 80.2%）、ヒスパニック又はラテン系以外（85.1%及び 91.7%）の割合が高く、人口統計学的特性は性別を除いて PBO 群及び LCM 群の年齢グループ別でもおおむね同様であった。体重、身長

及び BMI の平均値は、PBO 群及び LCM 群で同程度であり、年齢グループ別では年齢が上がるにつれて上昇した。全被験者又は年齢グループ別の人口統計学的特性に、PBO 群及び LCM 群で大きな違いは認められなかった。

Combined ベースライン期間の 28 日あたりの強直間代発作回数の中央値は、PBO 群が 1.24 回（範囲：0.7～19.4 回）、LCM 群が 1.25 回（範囲：0.3～12.3 回）であった。PBO 群及び LCM 群共に、Combined ベースライン期間の 28 日あたりの強直間代発作回数が 2 回以下の被験者が多かった（各投与群 95 例、78.5%）。

PBO 群及び LCM 群共に、過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数が 0 剤の被験者［PBO 群 70 例（57.9%）及び LCM 群 63 例（52.1%）、以下同順］、及び 1～3 剤の被験者［37 例（30.6%）及び 47 例（38.8%）］が多かった。全被験者及び年齢グループ別のベースラインの疾患特性は PBO 群及び LCM 群で同様であった。

全被験者（242 例）に全般発作の既往があり、PBO 群及び LCM 群共に最も多かった発作型の既往は強直間代発作［PBO 群 121 例（100%）及び LCM 群 120 例（99.2%）、以下同順］であった。次いで、欠神発作［41 例（33.9%）及び 49 例（40.5%）］及びミオクロニー発作［48 例（39.7%）及び 46 例（38.0%）］が多かった。分類不能のてんかん発作は、2 例（0.8%）に認められ、いずれも LCM 群であった。全被験者及び小児／成人被験者別の発作型は、PBO 群及び LCM 群で同様であった。

4.2　有効性の結果

4.2.1　SP0982 試験の有効性の結果

強直間代発作に関連する有効性の解析結果を以下に要約した。その他の有効性の解析結果は M 2.7.3 項に記載した。

4.2.1.1　主要評価項目：治療期間における 2 回目の強直間代発作が発現するまでの時間

4.2.1.1.1　主要解析

主要評価項目は、治療期間（24 週間）における 2 回目の強直間代発作が発現するまでの時間とし、FAS を解析対象集団として示した。

治療期間における 2 回目の強直間代発作の発現リスクは、PBO 群と比較して LCM 群で低く、統計学的に有意であった。治療期間最終時点で 2 回目の強直間代発作が発現していない KM 推定値は、PBO 群 33.37%及び LCM 群 55.27%であった（ハザード比：0.540、95%信頼区間：0.377～0.774、p<0.001）。治療期間に 2 回目の強直間代発作が発現した被験者の累積イベント数は、PBO 群 76 イベント及び LCM 群 49 イベントであった。2 回目の強直間代発作が発現するまでの時間の中央値は、PBO 群が 77.0 日（95%信頼区間：49.0～128.0 日）であった。LCM 群は 50%超の被験者が治療期間に 2 回目の強直間代発作を発現しなかったため、中央値は推定できなかった。LCM 群の KM 推定値は、治療期間を通じて PBO 群の KM 推定値を一貫して上回っていた。

年齢グループ別の部分集団解析では、治療期間に 2 回目の強直間代発作が発現していない KM 推定値は、すべての年齢グループにおいて PBO 群と比較して LCM 群で高く、4 歳以上 12 歳未満では PBO 群 44.44%及び LCM 群 75.00%（以下同順）、12 歳以上 18 歳未満では 41.25%及び 54.14%、18 歳以上では 31.25%及び 53.60%であった。治療期間に 2 回目の強直間代発作が発現した

被験者の累積イベント数は、4 歳以上 12 歳未満では 5 イベント及び 2 イベント、12 歳以上 18 歳未満では 9 イベント及び 7 イベント、18 歳以上では 62 イベント及び 40 イベントであり、ハザード比は 4 歳以上 12 歳未満では 0.492、12 歳以上 18 歳未満では 0.740、18 歳以上では 0.527 であった。

4.2.1.1.2 副次解析

すべての部分集団（登録時の年齢、小児又は成人、人種、性別、地域、ベースライン期間の強直間代発作回数、登録時の併用抗てんかん薬の薬剤数）解析の結果は、主要解析の結果と同様であった。ハザード比は、西欧州及び中央欧州の部分集団カテゴリーを除いて 1 未満であり、PBO 群と比較して LCM 群では 2 回目の強直間代発作の発現リスクを抑制することが示された。治療期間に 2 回目の強直間代発作が発現していない KM 推定値は、西欧州及び中央欧州の部分集団カテゴリーでは PBO 群 48.30%及び LCM 群 46.22%でおおむね同程度であったが、その他の部分集団カテゴリーでは PBO 群と比較して LCM 群で高かった。西欧州及び中央欧州の部分集団カテゴリーの 2 回目の強直間代発作が発現するまでの時間の中央値は PBO 群 149.0 日及び LCM 群 144.0 日であった。主要解析での 125 イベントのうち、23 イベント（18.4%）は小児被験者で、PBO 群 14 イベント及び LCM 群 9 イベントであった。

本治験は、部分集団解析における統計学的な有意差を評価するための検出力を持たないため、多くの部分集団カテゴリーで被験者数が少ないことに留意する必要がある。ほとんどの部分集団カテゴリーにおいてハザード比及び KM 推定値にわずかな差が認められたが、これは各部分集団カテゴリーの被験者数が少ないためであると考えられた。

4.2.1.1.3 感度分析

脱落、治験実施計画書からの重大な逸脱、試験実施上のバイアスの主要評価項目への影響を評価するため、感度分析を実施した。

感度分析の 1 つでは、全被験者の治療期間（24 週間）における強直間代発作データを用いて、本治験で報告された 126 イベントを解析した。その他の感度分析では、125 イベントの発現日までの全被験者の強直間代発作データを用いて解析した。

- 治療期間における 2 回目の強直間代発作が発現するまでの時間（PPS）
- 治療期間における 2 回目の強直間代発作が発現するまでの時間［FAS（全 126 イベント）］
- 治療期間における 2 回目の強直間代発作が発現するまでの時間［FAS（効果不十分、同意撤回又は追跡不能により治験を中止した被験者を含む）］
- 治療期間における 2 回目の強直間代発作が発現するまでの時間の KM 推定値（PPS）
- 治療期間における 2 回目の強直間代発作が発現するまでの時間［FAS（効果不十分又は有害事象により治験を中止した被験者を含む）］
- 治療期間における 2 回目の強直間代発作が発現するまでの時間（1 回目の強直間代発作発現後に治験を中止した被験者を含む）
- 治療期間における 2 回目の強直間代発作が発現するまでの時間［FAS（第 2 回中間解析）］

治療期間における 2 回目の強直間代発作が発現するまでの時間について PPS を用いた解析、FAS を用いた解析、及び中止理由別にその影響を評価した解析を実施した結果、すべての感度分析の結果は主要解析の結果と同様であった。治療期間（24 週間）における 2 回目の強直間代発作の発現リスクは、すべての感度分析で PBO 群と比較して LCM 群で低く、統計学的に有意であった。

中間解析（3 回）及び無益性評価（1 回）が実施されたため、試験実施上のバイアスによる主要評価項目への影響を評価する目的で追加の感度分析を実施した。第 2 回中間解析と最終解析のイベント割合を比較した結果、中間解析の実施に起因する試験実施上のバイアスが生じた可能性は低いことが示された。

4.2.1.2 副次評価項目

4.2.1.2.1 治療期間における強直間代発作の消失

治療期間（24 週間）に強直間代発作を消失した被験者の割合の KM 推定値は、PBO 群 17.2%（95%信頼区間：10.4%～24.0%）及び LCM 群 31.3%（95%信頼区間：22.8%～39.9%）であり、PBO 群と比較して LCM 群で高かった。治療期間に強直間代発作を消失した被験者の割合における PBO 群と LCM 群の差は 14.1%（95%信頼区間：3.2%～25.1%）であり、統計学的に有意な差が認められた（p=0.011）。

治療期間に強直間代発作を消失した被験者の割合の KM 推定値は、評価したすべての被験者層（層 1：Combined ベースライン期間で 28 日あたりの強直間代発作回数が 2 回以下の小児被験者、層 2：Combined ベースライン期間で 28 日あたりの強直間代発作回数が 2 回以下の成人被験者、層 3：Combined ベースライン期間で 28 日あたりの強直間代発作回数が 2 回超の小児及び成人被験者）で PBO 群と比較して LCM 群で高かった。被験者層の比較では、いずれの投与群も層 1（PBO 群 14.3%及び LCM 群 22.9%）と比較して層 2（PBO 群 22.3%及び LCM 群 34.2%）の KM 推定値が高かった。層 3 では PBO 群 4.9%及び LCM 群 30.0%であった。

4.2.1.2.2 治療期間における 1 回目の強直間代発作が発現するまでの時間

治療期間（24 週間）における 1 回目の強直間代発作の発現リスクは、PBO 群と比較して LCM 群で低く、治療期間最終時点で 1 回目の強直間代発作が発現していない KM 推定値は、PBO 群 17.27%及び LCM 群 30.97%であった（ハザード比：0.683、95%信頼区間：0.507～0.921、p=0.012）。治療期間に 1 回目の強直間代発作が発現した被験者の累積イベント数は、PBO 群 97 イベント及び LCM 群 79 イベントであった。1 回目の強直間代発作が発現するまでの時間の中央値は、PBO 群 20.0 日（95%信頼区間：13.0～34.0 日）及び LCM 群 36.0 日（95%信頼区間：25.0～78.0 日）であった。LCM 群の KM 推定値は、治療期間を通じて PBO 群の KM 推定値を一貫して上回っていた。

4.2.1.3 その他の評価項目

4.2.1.3.1 発作に関するその他の評価項目

4.2.1.3.1.1 治療期間における 28 日あたりの強直間代発作回数の変化率

FAS を解析対象集団として、Combined ベースライン期間に対する治療期間の 28 日あたりの強直間代発作回数の変化率を示した。

全被験者の Combined ベースライン期間の 28 日あたりの強直間代発作回数の中央値は、PBO 群 1.24 回（範囲：0.7～19.4 回）及び LCM 群 1.25 回（範囲：0.3～12.3 回）であった。Combined ベースライン期間に対する治療期間の 28 日あたりの強直間代発作回数の変化率の中央値は、PBO 群と比較して LCM 群で大きく、最初の 6 週間では PBO 群−42.71%及び LCM 群−66.37%（以下同順）、最初の 12 週間では−55.69%及び−71.33%、24 週間では−43.24%及び−77.92%であった。

小児被験者の Combined ベースライン期間の 28 日あたりの強直間代発作回数の中央値は、PBO 群 1.00 回（範囲：0.7～19.4 回）及び LCM 群 1.01 回（範囲：0.7～7.5 回）であった。Combined ベースライン期間に対する治療期間の 28 日あたりの強直間代発作回数の変化率の中央値は、最初の 6 週間では PBO 群−32.74%及び LCM 群−33.33%（以下同順）で同程度であったが、最初の 12 週間では−56.08%及び−67.06%、24 週間では−31.20%及び−80.64%であり、PBO 群と比較して LCM 群で大きかった。

成人被験者の Combined ベースライン期間の 28 日あたりの強直間代発作回数の中央値は、PBO 群 1.49 回（範囲：0.7～15.0 回）及び LCM 群 1.26 回（範囲：0.3～12.3 回）であった。Combined ベースライン期間に対する治療期間の 28 日あたりの強直間代発作回数の変化率の中央値は、PBO 群と比較して LCM 群で大きく、最初の 6 週間では PBO 群−46.67%及び LCM 群−100.00%（以下同順）、最初の 12 週間では−51.80%及び−77.84%、24 週間では−43.96%及び−77.71%であった。

4.2.1.3.1.2 発作消失割合

（1） 強直間代発作

FAS を解析対象集団として、治療期間における強直間代発作の消失割合を示した。

全被験者では、治療期間に強直間代発作を消失した被験者の割合は、すべての評価時点で PBO 群と比較して LCM 群で高かった。治療期間に強直間代発作を消失した被験者の割合は、最初の 6 週間では PBO 群 33.1%（39/118 例）及び LCM 群 44.0%（51/116 例）（以下同順）、最初の 12 週間では 22.4%（26/116 例）及び 38.7%（43/111 例）、24 週間では 13.2%（15/114 例）及び 27.5%（30/109 例）であった。

小児被験者では、治療期間に強直間代発作を消失した被験者の割合は、すべての評価時点で PBO 群と LCM 群で大きな差は認められなかった。治療期間に強直間代発作を消失した被験者の割合は、最初の 6 週間では PBO 群 28.0%（7/25 例）及び LCM 群 25.0%（6/24 例）（以下同順）、最初の 12 週間では 16.0%（4/25 例）及び 25.0%（6/24 例）、24 週間では 8.3%（2/24 例）及び 13.0%（3/23 例）であった。

成人被験者では、治療期間に強直間代発作を消失した被験者の割合は、すべての評価時点で PBO 群と比較して LCM 群で高かった。治療期間に強直間代発作を消失した被験者の割合は、最初の 6 週間では PBO 群 34.4%（32/93 例）及び LCM 群 48.9%（45/92 例）（以下同順）、最初の 12 週間では 24.2%（22/91 例）及び 42.5%（37/87 例）、24 週間では 14.4%（13/90 例）及び 31.4%（27/86 例）であった。

（2） 全般発作

SS を解析対象集団として、治療期間におけるすべての全般発作の消失割合を示した。

全被験者では、治療期間にすべての全般発作を消失した被験者の割合は、最初の 12 週間及び 24 週間では PBO 群と比較して LCM 群で高かった。治療期間にすべての全般発作を消失した被験者の割合は、最初の 6 週間では PBO 群 27.1%（32/118 例）及び LCM 群 33.6%（39/116 例）（以下同順）、最初の 12 週間では 17.2%（20/116 例）及び 27.9%（31/111 例）、24 週間では 13.2%（15/114 例）及び 21.1%（23/109 例）であった。

小児被験者では、治療期間にすべての全般発作を消失した被験者の割合は、最初の 6 週間では PBO 群 20.0%（5/25 例）及び LCM 群 20.8%（5/24 例）（以下同順）、最初の 12 週間では 8.0%（2/25 例）及び 20.8%（5/24 例）、24 週間では 4.2%（1/24 例）及び 17.4%（4/23 例）であった。

成人被験者では、治療期間にすべての全般発作を消失した被験者の割合は、最初の 6 週間では PBO 群 29.0%（27/93 例）及び LCM 群 37.0%（34/92 例）（以下同順）、最初の 12 週間では 19.8%（18/91 例）及び 29.9%（26/87 例）、24 週間では 15.6%（14/90 例）及び 22.1%（19/86 例）であった。

4.2.1.3.1.3 強直間代発作回数のレスポンダーレート

FAS を解析対象集団として、Combined ベースライン期間に対する治療期間の強直間代発作回数のレスポンダーレートを示した。

全被験者では、Combined ベースライン期間に対する治療期間の強直間代発作回数の 50%及び 75%レスポンダーレートは、すべての評価時点で PBO 群と比較して LCM 群で高かった。50%レスポンダーレートは、最初の 6 週間では PBO 群 43.8%及び LCM 群 54.6%（以下同順）、最初の 12 週間では 52.1%及び 68.9%、24 週間では 46.3%及び 68.1%であった。75%レスポンダーレートは、最初の 6 週間では 36.4%及び 47.1%、最初の 12 週間では 30.6%及び 47.1%、24 週間では 36.4%及び 57.1%であった。

小児被験者では、Combined ベースライン期間に対する治療期間の強直間代発作回数の 50%及び 75%レスポンダーレートは、最初の 6 週間では PBO 群と LCM 群で同程度であったが、最初の 12 週間及び 24 週間では PBO 群と比較して LCM 群で高かった。50%レスポンダーレートは、最初の 6 週間では PBO 群 28.0%及び LCM 群 29.2%（以下同順）、最初の 12 週間では 60.0%及び 75.0%、24 週間では 44.0%及び 70.8%であった。75%レスポンダーレートは、最初の 6 週間では 28.0%及び 25.0%、最初の 12 週間では 16.0%及び 29.2%、24 週間では 36.0%及び 62.5%であった。

成人被験者では、Combined ベースライン期間に対する治療期間の強直間代発作回数の 50%及び 75%レスポンダーレートは、すべての評価時点で PBO 群と比較して LCM 群で高かった。50%レスポンダーレートは、最初の 6 週間では PBO 群 47.9%及び LCM 群 61.1%（以下同順）、最初の 12 週間では 50.0%及び 67.4%、24 週間では 46.9%及び 67.4%であった。75%レスポンダーレートは、最初の 6 週間では 38.5%及び 52.6%、最初の 12 週間では 34.4%及び 51.6%、24 週間では 36.5%及び 55.8%であった。

4.2.2 長期投与時の有効性の結果

4.2.2.1 EP0012 試験の有効性の結果

EP0012 試験では有効性の主要評価項目を規定せずに、副次評価項目を Combined ベースライン期間（SP0982 試験の Historical ベースライン期間と Prospective ベースライン期間を合わせた期間）に対する治療期間の 28 日あたりの強直間代発作回数の変化率とした。

有効性の評価項目はFASを主要な解析対象集団として示した。

第2回データカットオフ時点で、Combinedベースライン期間に対する治療期間の28日あたりの強直間代発作回数の変化率の中央値は、−88.52%であった。試験完了例の集団では、Combinedベースライン期間に対する治療期間の28日あたりの強直間代発作回数の変化率の中央値は試験完了例の集団間で同程度であり、強直間代発作回数は治療期間の長さに関わらず一貫して減少した。期間別の強直間代発作回数の変化率の中央値は、0〜22週が−88.20%、0〜46週が−86.32%、0〜94週が−89.45%であった。本治験を94週超〜142週間継続した被験者は100例で、142週超〜190週間継続した被験者は34例であった。Combinedベースライン期間に対する治療期間の28日あたりの強直間代発作回数の変化率の中央値は94週超〜142週間継続した被験者で−93.50%、142週超〜190週間継続した被験者で−86.21%であった。

Combinedベースライン期間に対する治療期間の28日あたりの強直間代発作回数の変化率の中央値は、試験を完了した期間が94週以下の被験者と94週超の被験者で同程度であった（94週以下：−88.95%、94週超：−86.83%）。94週以下及び94週超の試験完了例の集団別では、0〜22週が−87.27%及び−89.90%、0〜46週が−88.44%及び−85.14%、0〜94週が−88.95%及び−87.86%であった。

その他の主な評価項目の結果

強直間代発作

- 期間別のCombinedベースライン期間に対する治療期間の強直間代発作回数の50%及び75%レスポンダーレートはそれぞれ期間に関わらず同程度であり、0〜22週は80.3%及び63.0%、0〜46週（22週超）は80.4%及び63.2%、0〜94週（46週超）は82.9%及び63.5%であった
- Combinedベースライン期間に対する治療期間の強直間代発作回数が50%増悪した被験者の割合は、すべての期間で低く、0〜22週は5.0%、0〜46週（22週超）は3.9%、0〜94週（46週超）は2.9%であった
- 強直間代発作を消失した被験者の割合は試験を完了した期間が長いほど減少し、22週で45.9%、46週で31.3%、94週で27.1%であった

全般発作

- 全般発作を消失した被験者の割合は試験を完了した期間が長いほど減少し、22週で36.2%、46週で25.0%、94週で18.7%であった

4.2.2.2 Pool EGTC-1

データカットオフ時点で、強直間代発作を消失した被験者の割合は試験を完了した期間が長いほど減少し、24週で69.0%及び52週で36.7%であった。

いずれの期間も小児及び成人被験者の強直間代発作を消失した被験者の割合は同程度であった。小児及び成人被験者での期間別の消失割合は、24週が76.2%及び67.1%、52週が44.0%及び35.0%であった。

4.3 有効性の結論

強直間代発作を有する 4 歳以上のてんかん患者に、併用療法として LCM を投与した時の有効性は、24 週間、多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 対照、並行群間比較試験で証明された。SP0982 試験は、Prospective ベースライン期間（4 週間）、治療期間［6～24 週間（増量期間 6 週間及び維持期間最長 18 週間）］及び移行期間（4 週間）又は減量期間（最長 4 週間）並びに安全性追跡調査期間（30 日間）から構成された。また、Prospective ベースライン期間前の 12 週間を Historical ベースライン期間とし、2 つを合わせた期間を Combined ベースライン期間（16 週間）とした。Combined ベースライン期間に 3 回以上の強直間代発作が認められ、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、適格性が確認された被験者を PBO 群又は LCM 群のいずれかの投与群に 1：1 の割合で無作為に割り付けた（PBO 群 121 例、LCM 群 121 例）。

開始用量は、体重 50 kg 未満の小児被験者には 2 mg/kg/日、体重 50 kg 以上の小児及び成人被験者には 100 mg/日を 1 日 2 回に分けて投与した。維持期間の目標用量（体重 30 kg 未満の小児被験者：12 mg/kg/日、体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児被験者：8 mg/kg/日、体重 50 kg 以上の小児及び成人被験者：400 mg/日）を達成するため、増量期間に用量調整を行い、体重 50 kg 未満の小児被験者では 2 mg/kg/日ずつ、体重 50 kg 以上の小児及び成人被験者では 100 mg/日ずつ 1 週間隔で増量した。

有効性の主要評価項目は、治療期間（24 週間）における 2 回目の強直間代発作が発現するまでの時間とし、主要解析は FAS（PBO 群 121 例及び LCM 群 118 例）を対象に評価した。治療期間における 2 回目の強直間代発作の発現リスクは、PBO 群と比較して LCM 群で低く、統計学的に有意であった（ハザード比：0.540、95%信頼区間：0.377～0.774、p<0.001）。

有効性の主な副次評価項目は、治療期間（24 週間）における強直間代発作の消失とした。治療期間に強直間代発作を消失した被験者の割合の KM 推定値は、PBO 群 17.2%及び LCM 群 31.3%であり、PBO 群と LCM 群の差は 14.1%（95%信頼区間：3.2%～25.1%、p=0.011）であった。

治療期間（24 週間）に強直間代発作を消失した被験者の割合は、PBO 群 13.2%及び LCM 群 27.5%であった。長期継続投与による併合解析（Pool EGTC-1）では強直間代発作を消失した被験者の割合は、24 週で 69.0%及び 52 週で 36.7%であった。

Combined ベースライン期間に対する治療期間（24 週間）の強直間代発作回数の 50%レスポンダーレートは、PBO 群 46.3%及び LCM 群 68.1%であり、75%レスポンダーレートは PBO 群 36.4%及び LCM 群 57.1%であった。

主要評価項目、副次評価項目及びその他の有効性評価項目では、小児被験者（無作為割付けされた被験者の 20.2%）の結果は全被験者の結果と同様であった。

日本人被験者は少なかったが、解析を実施した評価項目では日本人集団と全集団の結果は同様であった。

EP0012 試験の第 2 回中間解析結果及び併合解析（Pool EGTC-1）の結果は、強直間代発作を有する 4 歳以上のてんかん患者に対する LCM の長期併用療法を支持するものであった。全被験者及び年齢グループ別の部分集団では、各期間の試験完了例の集団間及び期間別の Combined ベースライン期間に対する治療期間の 28 日あたりの強直間代発作回数の変化率に一貫した減少が認められた。

5. 安全性の概括評価

本項では、部分発作を有する 4 歳以上の小児及び成人患者を対象に、併用療法として LCM を投与した時の既知の安全性プロファイル（5.3 項）に加え、強直間代発作を有する 4 歳以上の小児及び成人患者に対する併用療法として LCM を投与した時の安全性を LCM の臨床試験（5.1.1 項）及び製造販売後に強直間代発作に対して LCM を投与したデータ（5.2 項）を中心に記載した。

本承認申請における安全性評価は、EP0012 試験第 2 回中間解析報告書、SP0961 試験、SP0962 試験及び SP0982 試験の総括報告書に加え、安全性併合解析の結果を記載する。2 つの安全性併合解析対象集団は以下のとおり定義した。Pool SGTC-1 は PBO 投与中の被験者から得られた安全性データを含めず、LCM 投与中の安全性データのみとした。

- Pool SGTC-1：SP0982 試験又は EP0012 試験のいずれかで LCM を 1 回以上投与されたすべての被験者
- Pool SGTC-2：SP0961 試験又は SP0962 試験のいずれかで LCM を 1 回以上投与されたすべての被験者

Pool SGTC-1 及び Pool SGTC-2 に含めた臨床試験の概要をそれぞれ表 5-1 及び表 5-2 に示し、併合解析の詳細を M 2.7.4.1.1.4 項に記載した。

表 5-1　Pool SGTC-1 の臨床的安全性を評価した試験の概要

Study number	Study description	Study Status
SP0982	発作コントロールが得られていない強直間代発作を有するてんかん患者を対象とする LCM 併用療法における有効性及び安全性を評価する多施設共同、二重盲検、無作為化、PBO 対照、並行群間比較試験	Completed
EP0012	発作コントロールが得られていない強直間代発作を有するてんかん患者を対象とする LCM 併用療法における安全性及び有効性を評価する多施設共同、非盲検、長期継続投与試験	Ongoing [a]

LCM=lacosamide; PBO= placebo

a　At the time of clinical cutoff date, EP0012 was ongoing. Study participant information includes all results for visits occurring up to and including the clinical cutoff date. In the submission, this interim data was used.

表 5-2　Pool SGTC-2 の臨床的安全性を評価した試験の概要

Study number	Study description	Study Status
SP0961	発作コントロールが得られていない強直間代発作を有するてんかん患者を対象とする LCM 併用療法における安全性を検討する非盲検、パイロット試験	Completed
SP0962	発作コントロールが得られていない強直間代発作を有するてんかん患者を対象とする LCM 投与における安全性及び発作回数を検討する非盲検、長期継続投与試験	Completed

LCM=lacosamide

5.1 強直間代発作を有する 4 歳以上の小児及び成人患者に LCM を併用投与した時の安全性に関わる臨床試験データ

5.1.1 強直間代発作を有するてんかん患者に対する LCM 併用療法の安全性

強直間代発作を有するてんかん患者に、LCM を併用投与した時の臨床試験及び併合解析の安全性の結果を以下に要約した。

5.1.1.1 被験者の内訳

5.1.1.1.1 SP0982 試験

SP0982 試験では、242 例が無作為化され、PBO 群及び LCM 群にそれぞれ 121 例が割り付けられた。このうち、213 例（88.0%）が治験を完了し［PBO 群 110 例（90.9%）及び LCM 群 103 例（85.1%）］、29 例（12.0%）が治験を中止した［PBO 群 11 例（9.1%）及び LCM 群 18 例（14.9%）］。主な中止理由は、PBO 群及び LCM 群共に有害事象［PBO 群 4 例（3.3%）及び LCM 群 10 例（8.3%）］であった。

5.1.1.1.2 EP0012 試験

EP0012 試験では、第 2 回データカットオフ時点で 240 例が登録され、うち 239 例が治験薬を投与された。このうち、207 例（86.6%）が 22 週、176 例（73.6%）が 46 週、107 例（44.8%）が 94 週を完了した。第 2 回データカットオフ時点で本治験を完了した被験者はいなかった。本治験を継続中の被験者は 187 例（78.2%）で、そのうち 83 例（34.7%）は 94 週以内であった。109 例（45.6%）が 94 週を超えて治験薬を投与された。本治験を中止した被験者は 52 例（21.8%）であり、このうち 47 例（19.7%）が 94 週以内に治験を中止した。主な中止理由は、同意撤回（18 例、7.5%）、効果不十分（15 例、6.3%）及び有害事象（11 例、4.6%）であった。

5.1.1.1.3 Pool SGTC-1

Pool SGTC-1 では、LCM を投与された 255 例のうち、データカットオフ時点で 26 例（10.2%）が投与を完了し、175 例（68.6%）が EP0012 試験を継続中であった。LCM の投与を中止した被験者は 54 例（21.2%）であった。主な中止理由は、同意撤回（15 例、5.9%）、有害事象（14 例、5.5%）及び効果不十分（12 例、4.7%）であった。

5.1.1.1.4 Pool SGTC-2

Pool SGTC-2 では、LCM を投与された 49 例のうち、1 例が SP0962 試験に移行せず、SP0961 試験の LCM の投与を完了した。多くの被験者（76.9%）が SP0961 試験を終了後、SP0962 試験に移行した。LCM の投与を中止した被験者は 19 例（38.8%）であった。主な中止理由は、同意撤回（8 例、16.3%）及び有害事象（7 例、14.3%）であった。

5.1.1.2 曝露状況

5.1.1.2.1 SP0982 試験

SP0982 試験では、PBO 群及び LCM 群でそれぞれ 121 例が治験薬を投与された。治療期間の曝露期間の中央値は、PBO 群が 65.0 日（範囲：7.0～176.0 日）、LCM 群が 143.0 日（範囲：1.0～176.0 日）であった。

増量期間の曝露期間の中央値は、PBO 群及び LCM 群のいずれも 42.0 日であった。維持期間の曝露期間の中央値は、PBO 群が 120.5 日（範囲：3.0～134.0 日）、LCM 群が 126.0 日（範囲：13.0～135.0 日）であった。

5.1.1.2.2 EP0012 試験

EP0012 試験では、第 2 回データカットオフ時点で 239 例（100%）が LCM を投与された。曝露期間別の被験者数は、6 ヵ月以上が 207 例（86.6%）、12 ヵ月以上が 174 例（72.8%）、18 ヵ月以上が 138 例（57.7%）、24 ヵ月以上が 108 例（45.2%）、30 ヵ月以上が 72 例（30.1%）、36 ヵ月以上が 49 例（20.5%）、42 ヵ月以上が 22 例（9.2%）及び 48 ヵ月以上が 2 例（0.8%）であった。

曝露期間の中央値は 595.0 日（範囲：20～1416 日）であった。多くの被験者の LCM 投与量は、8 mg/kg/日以上［経口液剤（シロップ剤）（12/16 例、75.0%）］又は 400 mg/日以上 600 mg/日未満（錠剤）（147/231 例、63.6%）であった。

5.1.1.2.3 Pool SGTC-1

Pool SGTC-1 では、データカットオフ時点で 255 例が LCM を投与された。曝露期間別の被験者数は、6 ヵ月以上が 202 例（79.2%）、12 ヵ月以上が 147 例（57.6%）、18 ヵ月以上が 114 例（44.7%）、24 ヵ月以上が 81 例（31.8%）、30 ヵ月以上が 47 例（18.4%）及び 36 ヵ月以上が 12 例（4.7%）であった。

Pool SGTC-1 の全被験者の LCM の曝露期間の中央値は 1.155 年（範囲：0～3.13 年）であった。最頻投与量及び最高投与量の中央値はいずれも 400 mg/日（範囲：100～800 mg/日）であった。

5.1.1.2.4 Pool SGTC-2

Pool SGTC-2 では、49 例が LCM を投与された。曝露期間別の被験者数は、6 ヵ月以上が 37 例（75.5%）、12 ヵ月以上が 33 例（67.3%）及び 18 ヵ月以上が 1 例（2.0%）であった。

Pool SGTC-2 の全被験者の LCM の曝露期間の中央値は 1.248 年（範囲：0～1.38 年）であった。最頻投与量の中央値は 400 mg/日（範囲：50～800 mg/日）、最高投与量の中央値は 500 mg/日（範囲：50～800 mg/日）であった。

5.1.1.3 比較的よくみられる有害事象

5.1.1.3.1 SP0982 試験

SP0982 試験では、有害事象は 175 例（72.3%）に 551 件認められた。有害事象の発現率は、PBO 群（79 例、65.3%）と比較して LCM 群（96 例、79.3%）で高かった。

多く認められた有害事象は、PBO 群では傾眠（17 例、14.0%）、頭痛（12 例、9.9%）、悪心及び浮動性めまい（各 7 例、5.8%）であり、LCM 群では浮動性めまい（28 例、23.1%）、傾眠（20 例、16.5%）及び頭痛（17 例、14.0%）であった。

有害事象の発現率は PBO 群と比較して LCM 群で高かったが、SOC 及び PT 別のほとんどの有害事象の発現率は、PBO 群と LCM 群で同程度であった。また、LCM に関連する SOC 及び PT 別の有害事象の発現率の差は、投与群間でおおむね同程度であり、LCM の既知の安全性プロファイルと一致した。

年齢グループ別の有害事象の発現率は、12 歳以上 18 歳未満（87.5%）と 18 歳以上 65 歳未満（71.7%）でおおむね同程度であり、4 歳以上 12 歳未満（52.9%）で低かった。4 歳以上 12 歳未満（17 例）で最も多く認められた有害事象はインフルエンザ（2 例、11.8%）であり、その他の事象は 1 例のみの発現であった。12 歳以上 18 歳未満（32 例）で多く認められた有害事象は、浮動性めまい及び傾眠（各 7 例、21.9%）、並びに頭痛及び上気道感染（各 4 例、12.5%）であった。

5.1.1.3.2 EP0012 試験

EP0012 試験では、有害事象の発現率は、発現時の投与量が 400 mg/日以上 600 mg/日未満（154 例、77.8%）で最も高く、次いで 800 mg/日以上（6 例、66.7%）及び 600 mg/日以上 800 mg/日未満（15 例、65.2%）で高かった。

多く認められた SOC 及び PT 別の有害事象は、年齢グループ別で多く認められた有害事象と同様であった。

神経系障害、傷害、中毒および処置合併症、感染症および寄生虫症、耳および迷路障害、眼障害、胃腸障害、並びに精神障害の SOC で多く認められた有害事象は、M 2.7.4.2.1.2.2.1 項に記載した。

5.1.1.3.3 Pool SGTC-1

Pool SGTC-1 では、219 例（85.9%）に有害事象が認められた。有害事象の発現率は、小児被験者（82.0%）及び成人被験者（86.8%）で同程度であった。成人被験者で多く認められた有害事象は、浮動性めまい（53 例、25.9%）、頭痛（43 例、21.0%）及び傾眠（32 例、15.6%）であった。小児被験者で多く認められた有害事象は、鼻咽頭炎（14 例、28.0%）、傾眠（13 例、26.0%）及び浮動性めまい（11 例、22.0%）であった。

なお、3 ヵ月ごとの LCM 曝露期間で発現した有害事象及び 3 ヵ月ごとの LCM 曝露期間で発現率 2%以上の有害事象を小児／成人被験者別に M 2.7.4.7 項付録 1 の表 7-1 及び表 7-2 に添付した。

5.1.1.3.4 Pool SGTC-2

Pool SGTC-2 では、47 例（95.9%）に有害事象が認められた。多く認められた有害事象は、浮動性めまい（22 例、44.9%）、悪心（15 例、30.6%）、上気道感染及び頭痛（各 12 例、24.5%）であった。

5.1.1.4 治験薬との因果関係別の有害事象

5.1.1.4.1 SP0982 試験

SP0982 試験では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、PBO 群（42 例、34.7%）と比較して LCM 群（56 例、46.3%）で高かった。PBO 群で多く認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、傾眠（14 例、11.6%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び浮動性めまい（各 4 例、3.3%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、並びに疲労及び悪心（各 3 例、2.5%）であった。LCM 群で多く認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、浮動性めまい（21 例、17.4%）、傾眠（16 例、13.2%）及び悪心（9 例、7.4%）であった。

小児／成人被験者別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、いずれも PBO 群と比較して LCM 群で高く、小児被験者では PBO 群 16.0%及び LCM 群 45.8%であり、成人被験者では PBO 群 39.6%及び LCM 群 46.4%であった。小児被験者の PBO 群又は LCM 群のいずれかで発現率が 5%以上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、浮動性めまい（PBO 群 0%及び LCM 群 25.0%、以下同順）、傾眠（4.0%及び 20.8%）、並びに頭痛及び悪心（各 0%及び 8.3%）であった。成人被験者の PBO 群又は LCM 群のいずれかで発現率が 5%以上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、浮動性めまい（4.2%及び 15.5%）、傾眠（13.5%及び 11.3%）、回転性めまい（2.1%及び 7.2%）、悪心（3.1%及び 7.2%）、嘔吐（0%及び 5.2%）及び疲労（2.1%及び 5.2%）であった。

5.1.1.4.2 EP0012 試験

EP0012 試験では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、83 例（34.7%）に認められた。多く認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、浮動性めまい（26 例、10.9%）、傾眠（14 例、5.9%）、回転性めまい及び悪心（各 9 例、3.8%）であった。

5.1.1.4.3 Pool SGTC-1

Pool SGTC-1 では、多くの有害事象（75.3%）は、治験薬との因果関係が否定された。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、127 例（49.8%）に認められた。多く認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、浮動性めまい（53 例、20.8%）、傾眠（35 例、13.7%）及び悪心（18 例、7.1%）であった。

5.1.1.4.4 Pool SGTC-2

Pool SGTC-2 では、ほとんどの有害事象（87.8%）は、治験薬との因果関係が否定された。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、38 例（77.6%）に認められた。多く認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、浮動性めまい（21 例、42.9%）、悪心（11 例、22.4%）及び傾眠（9 例、18.4%）であった。

5.1.1.5 死亡

完了した臨床試験及び継続中の臨床試験の第 2 回データカットオフ時点で、死亡は認められなかった。

5.1.1.6 重篤な有害事象

5.1.1.6.1 SP0982 試験

SP0982 試験では、重篤な有害事象の発現率は低かった（12 例、5.0%）。重篤な有害事象は、PBO 群 4 例（3.3%）及び LCM 群 8 例（6.6%）に認められた。LCM 群で各 2 例に認められた浮動性めまい及び傾眠を除いてその他の事象はいずれも 1 例のみの発現であった。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、PBO 群 1 例（0.8%）及び LCM 群 4 例（3.3%）に認められた。PBO 群では大腿骨骨折が 1 例（0.8%）に、LCM 群では傾眠が 2 例（1.7%）、悪心、嘔吐、トランスアミナーゼ上昇、てんかん重積状態及び浮動性めまいが各 1 例（0.8%）に認められた。

5.1.1.6.2 EP0012 試験

5.1.1.6.2.1 重篤な有害事象

EP0012 試験では、年齢グループ別の重篤な有害事象は、4 歳以上 12 歳未満で 2 例（12.5%）に 5 件、12 歳以上 18 歳未満で 8 例（22.2%）に 12 件、18 歳以上 65 歳未満で 28 例（15.1%）に 48 件認められた。65 歳以上では重篤な有害事象は認められなかった。

65 歳未満のすべての年齢グループで、最も多く認められた重篤な有害事象（SOC）は神経系障害で、4 歳以上 12 歳未満が 2 例（12.5%）、12 歳以上 18 歳未満が 6 例（16.7%）、18 歳以上 65 歳未満が 16 例（8.6%）であった。

神経系障害のSOC で多く認められた重篤な有害事象は、大発作痙攣［12 歳以上 18 歳未満 3 例（8.3%）、18 歳以上 65 歳未満 9 例（4.8%）］及びてんかん重積状態［4 歳以上 12 歳未満 1 例（6.3%）、12 歳以上 18 歳未満 1 例（2.8%）及び 18 歳以上 65 歳未満 2 例（1.1%）］であった。

5.1.1.6.2.2 発現時投与量別の重篤な有害事象

EP0012 試験では、重篤な有害事象は、発現時の投与量が 0 mg/日超 200 mg/日未満で 1 例（1.5%）、200 mg/日以上 400 mg/日未満で 12 例（8.9%）、400 mg/日以上 600 mg/日未満で 20 例（10.1%）、600 mg/日以上 800 mg/日未満で 2 例（8.7%）及び 8 mg/kg/日以上で 2 例（14.3%）に認められた。

神経系障害の SOC で多く認められた重篤な有害事象は、大発作痙攣［200 mg/日以上 400 mg/日未満 3 例（2.2%）、400 mg/日以上 600 mg/日未満 8 例（4.0%）、600 mg/日以上 800 mg/日未満 1 例（4.3%）］及びてんかん重積状態［8 mg/kg/日以上 1 例（7.1%）、200 mg/日以上 400 mg/日未満 1 例（0.7%）］であった。神経系障害のその他の重篤な有害事象は、すべての発現時の投与量でいずれも 1 例のみの発現であった。

5.1.1.6.3 SP0961 試験

SP0961 試験では、重篤な有害事象は 1 例（2.0%）に 1 件（小発作てんかん）認められた。重篤な有害事象を発現した被験者一覧は、M 2.7.4.2.1.5.3 項の表 2-12 に記載した。

5.1.1.6.4 SP0962 試験

SP0962 試験では、重篤な有害事象は 3 例（7.7%）に 4 件認められた。痙攣及び異常行動が 1 例、片頭痛及び肺炎が各 1 例であった。重篤な有害事象を発現した被験者一覧は、M 2.7.4.2.1.5.4 項の表 2-13 に記載した。

5.1.1.6.5 Pool SGTC-1

Pool SGTC-1 では、41 例（16.1%）に重篤な有害事象が認められ、成人被験者は 30 例（14.6%）、小児被験者は 11 例（22.0%）であった。多く認められた重篤な有害事象は、大発作痙攣（9 例、3.5%）、並びに浮動性めまい及びてんかん重積状態（各 4 例、1.6%）であった。重篤な有害事象の発現率及び事象は、成人被験者と小児被験者で同様であった。

なお、3 ヵ月ごとの LCM 曝露期間で発現した重篤な有害事象を小児／成人被験者別に M 2.7.4.7 項付録 1 の表 7-3 に添付した。

5.1.1.6.6 Pool SGTC-2

Pool SGTC-2 では、4 例（8.2%）に重篤な有害事象（肺炎、痙攣、片頭痛、小発作てんかん、異常行動）が認められ、いずれも成人被験者での発現であった。2 例以上に発現した重篤な有害事象は認められなかった。

5.1.1.7 その他の重要な有害事象

5.1.1.7.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

5.1.1.7.1.1 SP0982 試験

SP0982 試験では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は低く（16 例、6.6%）、PBO 群 5 例（4.1%）及び LCM 群 11 例（9.1%）に認められた。

多く認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、発疹（3 例、1.2%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、浮動性めまい及び自殺念慮（各 2 例、0.8%）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、浮動性めまい及び自殺念慮を除いて PBO 群と LCM 群でおおむね同程度であった。浮動性めまい及び自殺念慮の発現率は、PBO 群（各 0%）と比較して LCM 群（各 1.7%）で高かった。

年齢グループ別の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、65 歳以上（2 例）を除いて全被験者とおおむね同程度であり、12 歳以上 18 歳未満が 3.1%、18 歳以上 65 歳未満が 7.3%であり、4 歳以上 12 歳未満では治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。年齢グループ別では、PBO 群と比較して LCM 群で発現率が高く、12 歳以上 18 歳未満は PBO 群 0%及び LCM 群 6.3%、18 歳以上 65 歳未満は PBO 群 5.3%及び LCM 群 9.4%であった。また、65 歳以上では LCM 群の 1 例（50.0%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた。

5.1.1.7.1.2 EP0012 試験

EP0012 試験では、治験薬の投与中止に至った有害事象は、10 例（4.2%）に 18 件認められた。

多く認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は神経系障害で、6 例（2.5%）に 10 件認められた。神経系障害の SOC のうち、非重篤なミオクローヌス性てんかん 1 件は重症度が高度で、治験薬との因果関係が否定できないと評価された。重篤なミオクローヌス性てんかん 1 件は重症度が中等度で、治験薬との因果関係は否定され、重篤な痙攣 1 件は重症度が軽度で、治験薬との因果関係は否定された。また、重篤なてんかん重積状態 1 件は重症度が高度で、治験薬との因果関係が否定できないと評価された。治験薬の投与中止に至ったその他の神経系障害の有害事象は、いずれも非重篤で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では、18 件のうち 8 件が治験薬との因果関係が否定された。

5.1.1.7.1.3 Pool SGTC-1

Pool SGTC-1 では、17 例（6.7%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められ、成人被験者は 15 例（7.3%）、小児被験者は 2 例（4.0%）であった。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、浮動性めまい、ミオクローヌス性てんかん及び自殺念慮（各 3 例、1.2%）、並びに健忘（2 例、0.8%）であった。小児被験者で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、トランスアミナーゼ上昇及び痙攣が各 1 例であった。

なお、3 ヵ月ごとの LCM 曝露期間で発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を小児／成人被験者別に M 2.7.4.7 項付録 1 の表 7-4 に添付した。

5.1.1.7.1.4 Pool SGTC-2

Pool SGTC-2 では、7 例（14.3%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、小発作てんかん（2 例、4.1%）であり、その他の事象（回転性めまい、複視、霧視、悪心、歩行障害、浮動性めまい、大発作痙攣、鎮静、異常行動、錯乱状態、幻覚）はいずれも 1 例のみの発現であった。

5.1.1.7.2 その他の注目すべき有害事象

LCM の臨床試験で得られた安全性データ及び一般的な安全性の考察に基づき、有害事象について更に検討した。その他の注目すべき有害事象として、心臓障害関連、自殺関連、並びに失神及び意識消失について検討した。また、薬物性肝障害の可能性（PDILI）に関する有害事象についても検討した。

5.1.1.7.2.1 SP0982 試験

SP0982 試験では、その他の注目すべき有害事象は、6 例（2.5%）に認められた。いずれも非重篤な有害事象で、治験薬との因果関係は否定された。

その他の注目すべき有害事象は、PBO 群では 2 例（1.7%）に 2 件認められ、食欲減退及び洞性徐脈が各 1 例であった。LCM 群では 4 例（3.3%）に 4 件認められ、自殺念慮が 2 例、食欲減退及び意識消失が各 1 例であった。

5.1.1.7.2.2 EP0012 試験

EP0012 試験では、その他の注目すべき有害事象は、徐脈、意識消失、失神、自殺念慮及び自殺企図が各 1 例に認められた。また、治験薬投与開始前に洞性徐脈が 2 例に認められた。

PDILI に関する有害事象は 8 例（肝障害 1 例、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 5 例、脂肪肝 2 例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 1 例）に認められた。このうち、肝障害は治験薬投与前に発現した有害事象であった。PDILI に関する有害事象の発現は、EP0012 試験の対象集団で一般的に用いられる抗てんかん薬及び併用薬の種類や投与頻度に起因するため、予想外のことではなかった。PDILI に関する有害事象のうち、アラニンアミノトランスフェラーゼ 1 例は、治験薬との因果関係は否定できないと評価された。

5.1.1.8 器官別又は症候群別の有害事象

5.1.1.8.1 強直間代発作を有する患者集団に関連する有害事象

5.1.1.8.1.1 SP0982 試験

SP0982 試験で認められた強直間代発作を有する患者集団に関連する有害事象は、てんかん重積状態［LCM 群の成人被験者 1 例（発現時の投与量は LCM 50 mg）］、大発作痙攣［LCM 群の成人被験者 3 例（発現時の投与量は LCM 0、200 及び 250 mg）及び PBO 群の成人被験者 1 例］及びミオクローヌス（PBO 群の成人被験者 1 例）であった。

5.1.1.8.1.2 EP0012 試験

EP0012 試験で最も多く認められた強直間代発作を有する患者集団に関連する有害事象は、大発作痙攣（17 例、7.1%）であり、次いで小発作てんかん（7 例、2.9%）、うつ病（6 例、2.5%）、ミオクローヌス性てんかん（5 例、2.1%）、及びてんかん重積状態（4 例、1.7%）であった。

大発作痙攣は、4 例（1.7%）が高度の有害事象で、12 例（5.0%）が重篤な有害事象であり、2 例（0.8%）が治験薬との因果関係は否定できないと評価された。いずれも治験薬の投与中止には至らなかった。

ミオクローヌス性てんかんは、2 例（0.8%）が治験薬の投与を中止した。1 例は重篤な有害事象で、重症度は中等度であり、治験薬との因果関係は否定された。もう 1 例は重症度が高度で、治験薬との因果関係は否定できないと評価された。

痙攣は、1 例（0.4%）が重篤な有害事象であった。1 例は、治験薬との因果関係は否定されたが、治験薬の投与を中止した。

てんかん重積状態は、4 例（1.7%）に重篤な有害事象が 7 件認められた。重症度は軽度が 1 件、中等度が 2 件及び高度が 4 件であった。1 例に 2 件の重篤な有害事象が認められ、治験薬との因果関係は否定されず、治験薬の投与を中止した。その他の事象では、いずれも治験薬との因果関係は否定され、治験薬の投与中止には至らなかった。4 例中 2 例では、安全性追跡調査期間中に事象が発現した。

うつ病は、1 例（0.4%）が治験薬の投与を中止した。重症度は中等度で、治験薬との因果関係は否定できないと評価された。

5.1.1.8.2　発作に関連する安全性データ

5.1.1.8.2.1　新たな発作型を発現した被験者の割合

（1） SP0982 試験

SP0982 試験では、治療期間中に新たな発作型を発現した被験者の割合は低く、PBO 群と LCM 群で同程度であった。

Combined ベースライン期間と比較して治療期間中に新たな発作型を発現した被験者の割合

Combined ベースライン期間と比較して治療期間中に認められた新たな発作型は、欠神発作［PBO 群 0 例及び LCM 群 1 例（0.8%）、以下同順］、ミオクロニー発作［4 例（3.3%）及び 6 例（5.0%）］及び分類不能のてんかん発作［0 例及び 2 例（1.7%）］であった。

発作歴又は Combined ベースライン期間と比較して治療期間中に新たな発作型を発現した被験者の割合

発作歴又は Combined ベースライン期間と比較して治療期間中に認められた新たな発作型は、ミオクロニー発作［PBO 群及び LCM 群各 1 例（0.8%）］及び分類不能のてんかん発作［PBO 群 0 例及び LCM 群 1 例（0.8%）］であった。

（2） EP0012 試験

Combined ベースライン期間と比較して治療期間中に新たな発作型を発現した被験者の割合

Combined ベースライン期間、又は Combined ベースライン期間及び治療期間中に欠神発作を発現した被験者は 43 例（18.0%）であった。Combined ベースライン期間と比較して治療期間中に新たな欠神発作を発現した被験者は 16 例（6.7%）、新たな欠神発作を発現しなかった被験者は 180 例（75.3%）であった。

Combined ベースライン期間、又は Combined ベースライン期間及び治療期間中にミオクロニー発作を発現した被験者は 43 例（18.0%）であった。Combined ベースライン期間と比較して治療期間中に新たなミオクロニー発作を発現した被験者は 15 例（6.3%）、新たなミオクロニー発作を発現しなかった被験者は 181 例（75.7%）であった。

発作歴又は Combined ベースライン期間と比較して治療期間中に新たな発作型を発現した被験者の割合

発作歴若しくは Combined ベースライン期間、又は治療期間中に欠神発作を発現した被験者は 92 例であった。発作歴又は Combined ベースライン期間と比較して治療期間中に新たな欠神発作を発現した被験者は 3 例（1.3%）で、新たな欠神発作を発現しなかった被験者は 147 例（61.5%）であった。

発作歴若しくは Combined ベースライン期間、又は治療期間中にミオクロニー発作を発現した被験者は 94 例であった。発作歴又は Combined ベースライン期間と比較して治療期間中に新たなミオクロニー発作を発現した被験者は 4 例（1.7%）で、新たなミオクロニー発作を発現しなかった被験者は 145 例（60.7%）であった。

5.1.1.8.2.2 欠神発作及びミオクロニー発作発現日数が増加した被験者の割合

（1） SP0982 試験

欠神発作

発作歴若しくは Combined ベースライン期間、又は治療期間中に欠神発作を発現した評価対象被験者（PBO 群 42 例、LCM 群 49 例）において、PBO 群では治療期間中に欠神発作を発現した被験者はいなかった。LCM 群では 1 例（2.0%）が投与開始の 0 週超 4 週以内に欠神発作を発現した。投与 4 週超に欠神発作を発現した被験者はいなかった。

ミオクロニー発作

発作歴若しくは Combined ベースライン期間、又は治療期間中にミオクロニー発作を発現した評価対象被験者（PBO 群 49 例、LCM 群 46 例）において、PBO 群では 3 例（6.1%）が投与開始の 0 週超 4 週以内にミオクロニー発作を発現した。投与 4 週超にミオクロニー発作を発現した被験者はいなかった。LCM 群では 5 例（10.9%）がミオクロニー発作を発現し、このうち 2 例（4.3%）が投与開始の 0 週超 4 週以内にミオクロニー発作を発現した。

（2） EP0012 試験

欠神発作

発作歴若しくは Combined ベースライン期間、又は治療期間中に欠神発作を発現した評価対象被験者（92 例）において、治療期間中に新規に欠神発作を発現した被験者は少なく（13 例、14.1%）、そのうち約半数の被験者（13 例中 6 例）は第 1 回来院から 0 週超 4 週以内に欠神発作を発現した。

期間別の Prospective ベースライン期間に対する治療期間の欠神発作発現日数が 50%増悪した被験者の割合は、0～22 週が 1.1%、0～46 週（22 週超）が 1.4%、0～94 週（46 週超）が 3.6%であった。

ミオクロニー発作

発作歴若しくは Combined ベースライン期間、又は治療期間中にミオクロニー発作を発現した評価対象被験者（94 例）において、治療期間中に新規にミオクロニー発作を発現した被験者は少なく（11 例、11.7%）、そのうち約半数の被験者（11 例中 6 例）は第 1 回来院から 0 週超 4 週以内にミオクロニー発作を発現した。

期間別の Prospective ベースライン期間に対する治療期間のミオクロニー発作発現日数が 50%増悪した被験者の割合は、0～22 週が 6.4%、0～46 週（22 週超）で 2.4%、0～94 週（46 週超）で 0%であった。

5.1.1.8.3 てんかんに関連する有害事象

5.1.1.8.3.1 SP0982 試験

SP0982 試験では、治療期間（3 ヵ月ごとの治験薬の曝露期間）に発現したてんかんに関連する有害事象の発現率は低かった（4 例、1.7%）。てんかんに関連する有害事象は、いずれも治療期間の最初の 3 ヵ月間に発現した。

5.1.1.8.3.2 EP0012 試験

EP0012 試験では、治療期間（3 ヵ月ごとの治験薬の曝露期間）に発現したてんかんに関連する有害事象の発現率は低く、約半数が治療期間の最初の 3 ヵ月間に発現した。てんかんに関連する有害事象を発現した被験者の治験薬の曝露期間（SP0982 試験から継続）は様々であった。

神経系障害の SOC では、てんかんに関連する有害事象が 13 例に認められ、治験薬の曝露期間別では 0 ヵ月超 3 ヵ月以内が 7 例、3 ヵ月超 6 ヵ月以内が 1 例、6 ヵ月超 9 ヵ月以内が 2 例、9 ヵ月超 12 ヵ月以内が 3 例及び 15 ヵ月超 18 ヵ月以内が 1 例であった。

神経系障害の SOC では、小発作てんかんが 7 例（2.9%）、ミオクローヌス性てんかんが 5 例（2.1%）、及びミオクローヌスが 2 例（0.8%）に認められた。治験薬の曝露期間別では、小発作てんかんは 0 ヵ月超 3 ヵ月以内が 4 例（1.7%）、6 ヵ月超 9 ヵ月以内が 2 例（1.0%）、9 ヵ月超 12 ヵ月以内が 1 例（0.5%）、ミオクローヌス性てんかんは 0 ヵ月超 3 ヵ月以内及び 3 ヵ月超 6 ヵ月以内が各 1 例（0.4%）、9 ヵ月超 12 ヵ月以内が 2 例（1.0%）、15 ヵ月超 18 ヵ月以内が 1 例（0.6%）、ミオクローヌスは、0 ヵ月超 3 ヵ月以内がそれぞれ 2 例（0.8%）であった。

5.1.1.8.3.3 Pool SGTC-1

Pool SGTC-1 では、14 例（5.5%）にてんかんに関連する有害事象が認められ、ミオクローヌス性てんかん 8 例（3.1%）、小発作てんかん 5 例（2.0%）及びミオクローヌス 2 例（0.8%）であった。

5.1.1.8.3.4 Pool SGTC-2

Pool SGTC-2 では、7 例（14.3%）にてんかんに関連する有害事象が認められ、小発作てんかん 6 例（12.2%）及びミオクローヌス 1 例（2.0%）であった。

5.1.1.9 有害事象のまとめ

SP0982 試験では、治療期間に有害事象が 175 例（72.3%）に 551 件認められた。有害事象の発現率は、PBO 群（79 例、65.3%）と比較して LCM 群（96 例、79.3%）で高かった。PBO 群で多く認められた有害事象は、傾眠（17 例、14.0%）、頭痛（12 例、9.9%）、悪心及び浮動性めまい（各 7 例、5.8%）であった。LCM 群で多く認められた有害事象は、浮動性めまい（28 例、23.1%）、傾眠（20 例、16.5%）及び頭痛（17 例、14.0%）であった。重篤な有害事象は、PBO 群で 4 例（3.3%）及び LCM 群で 8 例（6.6%）に認められた。重篤な有害事象のうち、浮動性めまい及び傾眠は LCM 群で各 2 例に認められ、その他の事象はいずれも 1 例のみの発現であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は低く（16 例、6.6%）、PBO 群 5 例（4.1%）及び LCM 群 11 例（9.1%）であった。多く認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、発疹（3 例、1.2%）、

アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、浮動性めまい及び自殺念慮（各 2 例、0.8%）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、浮動性めまい及び自殺念慮を除いて PBO 群と LCM 群でおおむね同程度であった。浮動性めまい及び自殺念慮の発現率は、PBO 群（各 0%）と比較して LCM 群（各 1.7%）で高かった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、PBO 群（42 例、34.7%）と比較して LCM 群（56 例、46.3%）で高かった。PBO 群で多く認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、傾眠（14 例、11.6%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び浮動性めまい（各 4 例、3.3%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、疲労及び悪心（各 3 例、2.5%）であった。LCM 群で多く認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、浮動性めまい（21 例、17.4%）、傾眠（16 例、13.2%）及び悪心（9 例、7.4%）であった。高度の有害事象は 9 例（3.7%）に認められ、PBO 群 3 例（2.5%）及び LCM 群 6 例（5.0%）であった。SP0982 試験では、新たな発作型を発現した被験者の割合、Prospective ベースライン期間と比較して治療期間の 28 日あたりの欠神発作又はミオクロニー発作発現日数が増加した被験者の割合、並びに欠神発作又はミオクロニー発作発現日数が 50%増悪した被験者の割合はいずれも低かった。てんかんに関連する有害事象は 4 例（1.7%）に認められ、PBO 群 1 例及び LCM 群 3 例であった。

Pool SGTC-1 には、第 III 相試験の SP0982 試験及びその継続投与試験の EP0012 試験を含めた。Pool SGTC-1 では、強直間代発作を有する被験者に LCM を長期投与（最長 3.13 年）した時の安全性を評価した。Pool SGTC-1 では、219 例（85.9%）に治験薬投与後に発現した有害事象が認められた。成人被験者で多く認められた有害事象は、浮動性めまい（53 例、25.9%）、頭痛（43 例、21.0%）及び傾眠（32 例、15.6%）であった。小児被験者で多く認められた有害事象は、鼻咽頭炎（14 例、28.0%）、傾眠（13 例、26.0%）及び浮動性めまい（11 例、22.0%）であった。重篤な有害事象は 41 例（16.1%）に認められた。多く認められた重篤な有害事象は、大発作痙攣（9 例、3.5%）、浮動性めまい及びてんかん重積状態（各 4 例、1.6%）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 17 例（6.7%）に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、浮動性めまい、ミオクローヌス性てんかん及び自殺念慮（各 3 例、1.2%）、健忘（2 例、0.8%）であった。小児被験者では、治験薬の投与中止に至った有害事象は 2 例のみに認められた（トランスアミナーゼ上昇及び痙攣が各 1 例）。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 127 例（49.8%）に認められた。多く認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、浮動性めまい（53 例、20.8%）、傾眠（35 例、13.7%）及び悪心（18 例、7.1%）であった。併合解析では有害事象の重症度を評価しなかったが、EP0012 試験では 19 例（9.0%）に高度の有害事象が認められた。てんかんに関連する有害事象は 14 例（5.5%）に認められた。

Pool SGTC-2（第 II 相試験の SP0961 試験及びその継続投与試験の SP0962 試験の併合）では、47 例（95.9%）に治験薬投与後に発現した有害事象が認められた。多く認められた有害事象は、浮動性めまい（22 例、44.9%）、悪心（15 例、30.6%）、上気道感染（12 例、24.5%）及び頭痛（12 例、24.5%）であった。重篤な有害事象は 4 例（8.2%）に認められ（肺炎、痙攣、片頭痛、小発作てんかん、異常行動）、いずれも成人被験者での発現であった。2 例以上に発現した重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 7 例（14.3%）に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、小発作てんかんは 2 例（4.1%）に認められ、その他の事象（回転性めまい、複視、霧視、悪心、歩行障害、浮動性めまい、大発作痙攣、鎮静、異常行動、錯乱状態及び幻覚）はいずれも 1 例のみの発現であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 38 例（77.6%）に認められた。多く認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、浮動性めまい（21 例、42.9%）、悪心（11 例、22.4%）及び傾眠（9 例、18.4%）であった。てんかんに関連する有害事象は 7 例（14.3%）に認められた。

本承認申請に含まれるいずれの臨床試験でも、死亡は認められなかった。

SP0982 試験では、治療期間にミオクローヌス性てんかんが LCM 群の 3 例（2.5%）に 3 件認められ、PBO 群では認められなかった。ミオクローヌス性てんかんの重症度は軽度又は中等度であり、いずれも非重篤な有害事象であった。3 件のうち 2 件は治験薬との因果関係が否定できないと評価された。ミオクローヌスは PBO 群の 1 例（0.8%）に認められ、LCM 群では認められなかった。更に、治療期間後の移行期間にミオクローヌス性てんかんが LCM 群の 1 例に認められた。

治療期間に新たなミオクロニー発作の発現、及び治療期間にミオクロニー発作の発現又は発作発現日数の 50%増悪が認められた被験者は 21 例で、PBO 群 7 例及び LCM 群 14 例であった。LCM 群の 14 例のうち、男性は 8 例、女性は 6 例であり、年齢は 13～53 歳であった。14 例中 6 例は欠神発作及びミオクロニー発作の発作歴、7 例はミオクロニー発作の発作歴のみを有しており、1 例はいずれの発作歴も有していなかった。ミオクロニー発作の発作歴を有していた 13 例のうち、8 例は治療期間のミオクロニー発作発現日数が 50%増悪し、5 例は治療期間にミオクロニー発作を発現した。ミオクロニー発作の発作歴がない 1 例には治験薬投与後に発現した有害事象（ミオクローヌス性てんかん）が認められた。

LCM 群の 14 例中 2 例は、治験薬投与後に発現した有害事象としてミオクロニー発作を発現した。1 例は LCM 投与 35 日後にミオクローヌス性てんかん（医師記載用語：ミオクロニー発作の増加）を発現した。重症度は中等度で、治験薬との因果関係は否定できないと評価された。本事象は断続的で、被験者は治験薬の投与を中止せずに 3 日後に回復した。もう 1 例は LCM 投与 11 日後にミオクローヌス性てんかん（医師記載用語：ミオクロニー発作）を発現した。重症度は軽度で、治験薬との因果関係は否定された。本事象は断続的で、被験者は治験薬の投与を中止しなかったが、転帰は未消失であった。

LCM 群では、ほとんどの被験者（14 例中 10 例）で LCM の強直間代発作に対する効果が認められた。治療期間のレスポンダーレートが 75%以上の被験者は 7 例、50%以上の被験者は 2 例であり、1 例は 47.3%であった。

SP0982 試験の治療期間に発現した有害事象の発現率の医学的レビューに基づき、ミオクローヌス性てんかんは添付文書 11.2 項に含めることとした。

5.1.1.10 臨床検査値の評価

臨床検査値の安全性評価では、併合データ（Pool SGTC-1 及び Pool SGTC-2）の解析は行わず、各試験（第 III 相試験である SP0982 試験及び EP0012 試験、第 II 相試験である SP0961 試験及び SP0962 試験）の結果を示した。

5.1.1.10.1 SP0982 試験

SP0982 試験では、PBO 群及び LCM 群共に血液学的検査項目の平均値は、試験期間を通しておおむね想定される範囲内であった。全体的に、血液学的検査項目の平均値又は中央値に、治験薬の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変化は認められなかった。一部の例外を除いて、PBO 群及び LCM 群のいずれも血液学的検査項目及び血液生化学検査項目のベースラインからベースライン後の最大値又は最小値に悪化が認められた被験者の割合は 5%以下と低かった。治験薬投与開始後の顕著な異常値、又は米国国立がん研究所-共通毒性規準（NCI CTC）グレード 2 以上の血液学的検査値若しくは血液生化学検査値に該当する被験者は少なく、PBO 群と LCM 群で

おおむね同程度であった。来院時別の NCI CTC グレード 2 以上の血液学的検査値又は血液生化学検査値の発現率に意味のある傾向は認められなかった。血液学的検査の異常値に関連する有害事象の発現率は低く、PBO 群と LCM 群でおおむね同程度であった。PBO 群及び LCM 群の各 1 例に認められた好酸球数増加を除いて血液学的検査の異常値に関連する有害事象はいずれも 1 例のみの発現であった。血液生化学検査の異常値に関連する有害事象の発現率は低く、PBO 群と LCM 群でおおむね同程度であった。最も多く認められた血液生化学検査の異常値に関連する有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（8 例、3.3%）であり、次いでアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（7 例、2.9%）及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（4 例、1.7%）であった。その他の血液生化学検査の異常値に関連する有害事象はいずれも 2 例以下の発現であった。

5.1.1.10.2 EP0012 試験

EP0012 試験では、第 2 回データカットオフ時点で、ほとんどの血液学的検査項目及び血液生化学検査項目の平均値は基準範囲内であった。一部の例外を除いて血液学的検査項目及び血液生化学検査項目のベースラインからベースライン後の最大値又は最小値に悪化が認められた被験者の割合は 5%以下と低かった。治験薬投与開始後に血液学的検査の顕著な異常値が 9 例に、血液生化学検査の顕著な異常値が 30 例に報告された。コホート別の治験薬投与開始後の血液学的検査及び血液生化学検査の顕著な異常値に意味のある傾向は認められなかった。全体的に、治験薬投与開始後に NCI CTC グレード 2 以上の血液学的検査値又は血液生化学検査値に該当する被験者の割合はいずれの検査項目でも 2.1%以下又は 5.5%以下と低かった。全体的に、血液学的検査又は血液生化学検査の異常値に関連する有害事象の発現率は低かった。

5.1.1.10.3 SP0961 試験

SP0961 試験では、全体的に、血液学的検査項目及び血液生化学検査項目の中央値は基準範囲内であり、ベースラインからの変化量は臨床的に重要な意味を持つものではなかった。治療期間に血液学的検査の顕著な異常値が 3 例、血液生化学検査の顕著な異常値が 4 例報告された。血液学的検査の異常値に関連する有害事象は、白血球増加症及び好中球増加症（各 1 例、2.0%）であった。血液生化学検査の異常値に関連する有害事象は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及び低カリウム血症（各 1 例、2.0%）であった。

5.1.1.10.4 SP0962 試験

SP0962 試験では、全体的に、血液学的検査項目及び血液生化学検査項目の測定値は基準範囲内であり、ベースラインからの変化量は臨床的に重要な意味を持つものではなかった。治療期間に血液学的検査の顕著な異常値が報告された被験者はいなかった。最も多く報告された血液生化学検査の顕著な異常値は、GGT 高値（基準範囲上限値の 3 倍以上）が 5 例（13.5%）であり、次いでクロール高値（112 mmol/L 以上）が 2 例（5.6%）であった。その他の血液生化学検査の顕著な異常値に該当した被験者の割合は 5%以下であった。血液学的検査の異常値に関連する有害事象は、好酸球数異常（1 例、2.6%）のみであった。血液生化学検査の異常値に関連する有害事象は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（各 2 例、5.1%）、血中アルカリホスファターゼ増加及び血中カルシウム減少（各 1 例、2.6%）であった。

5.1.1.11 バイタルサイン及び身体的所見

バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目では、併合データ（Pool SGTC-1及び Pool SGTC-2）の解析は行わず、各試験（第 III 相試験である SP0982 試験及び EP0012 試験、第 II 相試験である SP0961 試験及び SP0962 試験）の結果を示した。

5.1.1.11.1 SP0982 試験

SP0982 試験では、全被験者の収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、体重、身長、BMI の平均値及び中央値は、ベースライン及びベースライン後のすべての測定時において予想される範囲内であった。いずれのバイタルサインの検査項目も、LCM の投与後に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。

バイタルサインに関連する有害事象の発現率は低く、PBO 群と LCM 群でおおむね同程度であった。最も多く認められたバイタルサインに関連する有害事象は、高血圧（4 例、1.7%）であり、次いで発熱及び体重減少（各 2 例、0.8%）であった。その他のバイタルサインに関連する有害事象はいずれも 1 例のみの発現であった。

全体的に、神経学的検査の結果は、ほとんどの被験者でベースラインから最終来院時まで変化がなく安定していた。LCM 群の 1 例（0.8%）に小脳機能検査項目（歩行又は粗大運動）で、正常から異常への臨床的に重要な変化が認められた。ベースラインから最終来院時までに認められた正常から異常への変化に意味のある傾向は認められなかった。

5.1.1.11.2 EP0012 試験

EP0012 試験では、全被験者の収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、体重、身長、BMI の平均値及び中央値は、ベースライン及びベースライン後のすべての測定時において予想される範囲内であった。被験者数が少ない（1 例以下）一部の来院時に基準範囲外の平均値が認められたが、いずれのバイタルサインの検査項目も、LCM の投与後に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。

5.1.1.11.3 SP0961 試験

SP0961 試験では、バイタルサイン（脈拍数、収縮期血圧、拡張期血圧）、体重、身体所見及び神経学的検査の評価で、臨床的に重要な所見は認められなかった。

全体的に、神経学的検査の結果は、ほとんどの被験者でベースラインから最終来院時まで変化がなく安定していた。ベースラインで正常であったが最終来院時に臨床的に重要な異常が認められた被験者はいなかった。

5.1.1.11.4 SP0962 試験

SP0962 試験では、ベースラインから第 5 回来院までのバイタルサイン又は体重の変化量の中央値に臨床的に重要な傾向は認められなかった。

いずれの来院時もバイタルサインが異常値の基準に該当した被験者はいなかった。バイタルサインに関連する有害事象は認められなかった。体重に関連する有害事象として体重増加（4 例、10.3%）のみ認められた。

5.1.1.12 12 誘導心電図

5.1.1.12.1 SP0982 試験

SP0982 試験では、12 誘導心電図のベースラインから最終来院時までの変化量（平均値及び中央値）は臨床的に重要な意味を持つものではなかった。12 誘導心電図の異常所見に関連する有害事象の発現率は低く、PBO 群と LCM 群でおおむね同程度であった。多く認められた 12 誘導心電図の異常所見に関連する有害事象は、洞性徐脈及び右脚ブロック（各 2 例、0.8%）であった。その他の 12 誘導心電図の異常所見に関連する有害事象はいずれも 1 例のみの発現であった。

5.1.1.12.2 EP0012 試験

EP0012 試験では、12 誘導心電図のベースラインからの変化量（平均値及び中央値）は臨床的に重要な意味を持つものではなかった。ベースライン後のすべての測定時において、LCM の投与後に QT、QTcB 及び QTcF が延長する徴候は認められず、いずれの 12 誘導心電図の評価項目も LCM の投与後に臨床的に重要なベースラインからの変化量（平均値及び中央値）は認められなかった。治験薬投与開始後の顕著な 12 誘導心電図の異常値が報告された。各来院時に異常値を示した被験者の割合は、0 週時が 2.6%、46 週時が 34.7%、94 週時が 37.6%及び最終来院時が 32.8%であった。

5.1.1.12.3 SP0961 試験

SP0961 試験では、12 誘導心電図の所見に安全性上の懸念事項は認められなかった。

5.1.1.12.4 SP0962 試験

SP0962 試験では、12 誘導心電図の所見に安全性上の懸念事項は認められなかった。

5.1.1.13 自殺の評価

5.1.1.13.1 SP0982 試験

SP0982 試験では、PBO 群の 1 例は維持期間中（57 日目）にコロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）の回答が陽性（質問 4 又は質問 5 に「はい」と回答）であった。本被験者は「計画性のない自殺念慮」に該当した。本被験者には試験期間中、その他に C-SSRS で陽性の回答はなかった。本被験者は、有害事象としてうつ病（正確な発現時期は不明）が認められた。うつ病は、非重篤な有害事象で、重症度は高度、治験薬との因果関係は否定された。うつ病は試験期間中に消失せず、治験薬の投与中止に至った。

LCM 群では治療期間中に C-SSRS の回答が陽性の被験者はいなかった。治療期間中に LCM 群の 2 例に自殺念慮の有害事象が認められた。

5.1.1.13.2 EP0012 試験

EP0012 試験では、第 2 回データカットオフ時点で、ベースラインの C-SSRS の回答が陽性（質問 4 又は質問 5 に「はい」と回答）であった被験者は 3 例であった。自殺念慮及び自殺企図の有害事象が各 1 例に認められたが、C-SSRS では自殺企図の報告はなかった。

5.1.1.13.3 SP0961 試験

SP0961 試験では C-SSRS の評価は行われなかった。自殺念慮、自殺行為及び自殺企図の報告はなかった。

5.1.1.13.4 SP0962 試験

SP0962 試験では、C-SSRS で自殺念慮が 2 例報告された。いずれの被験者も「前回の来院以降」用 C-SSRS の回答が陽性（質問 4 又は質問 5 に「はい」と回答）で示される実際の自殺念慮は認められず、中止基準による治験中止には該当しなかった。

5.1.1.14 安全性の結論

SP0982 試験の強直間代発作を有する被験者では、ミオクローヌス性てんかん（PBO 群 0%及び LCM 群 2.5%）が追加の有害事象として報告された。LCM 群で多く認められた有害事象は浮動性めまい及び傾眠であった。LCM 群で複数の被験者に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、浮動性めまい及び自殺念慮であった。有害事象により治験を中止した被験者の割合は、PBO 群 4.1%及び LCM 群 9.1%であった。

EP0012 試験の第 2 回中間解析の結果は、強直間代発作を有する 4 歳以上のてんかん患者に対する LCM の長期併用療法を支持するものであった。全被験者では、各期間の試験完了例の集団間及び期間別の Combined ベースライン期間に対する治療期間の 28 日あたりの強直間代発作回数の変化率に一貫した減少が認められた。評価可能なデータに基づき、安全性上の新たな懸念事項は認められなかった。ミオクロニー発作及び欠神発作を新たに発現又は発現日数が 50%増悪した被験者の割合は低く、強直間代発作発現日数が 50%増悪した被験者の割合も一貫して低かった。

5.1.2 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1.2.1 内因性要因

5.1.2.1.1 小児被験者における安全性

5.1.2.1.1.1 SP0982 試験

SP0982 試験では、LCM の安全性について、年齢グループ別［4 歳以上 12 歳未満（17 例）、12 歳以上 18 歳未満（32 例）及び 18 歳以上 65 歳未満（191 例）］に要約した。有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象、高度の有害事象の発現率は、いずれの年齢グループも PBO 群と LCM 群で同程度又は PBO 群と比較して LCM 群で高かった。

試験期間中の有害事象の発現率は、4 歳以上 12 歳未満、12 歳以上 18 歳未満及び 18 歳以上 65 歳未満で、それぞれ 52.9%、87.5%及び 71.7%であった（以下同順）。重篤な有害事象の発現率はそ

れぞれ 0%、6.3%及び 5.2%であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率はそれぞれ 0%、3.1%及び 7.3%であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率はそれぞれ 5.9%、43.8%及び 42.9%であった。高度の有害事象の発現率はそれぞれ 0%、6.3%及び 3.1%であった。なお、65 歳以上の被験者は 2 例で、PBO 群及び LCM 群各 1 例であった。65 歳以上では被験者数が少なかったため、他の年齢グループとの有害事象の比較は行わなかった。

5.1.2.1.1.2 EP0012 試験

EP0012 試験では、強直間代発作を有する小児被験者に LCM を長期投与した時の安全性を評価した。

SP0982 試験のベースライン時の年齢グループ別の有害事象

有害事象の発現率は SP0982 試験のベースラインの年齢グループ別に比較した。年齢グループ別の有害事象の発現率は、12 歳以上 18 歳未満（86.1%）と 18 歳以上 65 歳未満（83.3%）で同程度であり、4 歳以上 12 歳未満（62.5%）でわずかに低かった。

重篤な有害事象の発現率はいずれの年齢グループでもおおむね同程度であり、4 歳以上 12 歳未満で 2 例（12.5%）、12 歳以上 18 歳未満で 8 例（22.2%）及び 18 歳以上 65 歳未満で 28 例（15.1%）に認められた。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率はいずれの年齢グループでも低く、12 歳以上 18 歳未満で 2 例（5.6%）及び 18 歳以上 65 歳未満で 7 例（3.8%）に認められた。4 歳以上 12 歳未満では治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、4 歳以上 12 歳未満で 3 例（18.8%）、12 歳以上 18 歳未満で 11 例（30.6%）及び 18 歳以上 65 歳未満で 68 例（36.6%）に認められた。

高度の有害事象の発現率はいずれの年齢グループでも低く、4 歳以上 12 歳未満で 1 例（6.3%）、12 歳以上 18 歳未満で 3 例（8.3%）及び 18 歳以上 65 歳未満で 21 例（11.3%）に認められた。

4 歳以上 12 歳未満では、最も多く認められた有害事象（SOC）は感染症および寄生虫症（6 例、37.5%）であり、次いで神経系障害（4 例、25.0%）及び傷害、中毒および処置合併症（3 例、18.8%）であった。最も多く認められた有害事象（PT）は鼻咽頭炎（5 例、31.3%）であり、次いで傾眠（3 例、18.8%）であった。

12 歳以上 18 歳未満では、最も多く認められた有害事象（SOC）は感染症および寄生虫症（19 例、52.8%）であり、次いで神経系障害（18 例、50.0%）、胃腸障害（12 例、33.3%）及び傷害、中毒および処置合併症（9 例、25.0%）であった。最も多く認められた有害事象（PT）は鼻咽頭炎（10 例、27.8%）であり、次いで嘔吐（6 例、16.7%）、挫傷、浮動性めまい及び頭痛（各 5 例、13.9%）、悪心及び傾眠（各 4 例、11.1%）であった。

18 歳以上 65 歳未満では、最も多く認められた有害事象（SOC）は神経系障害（98 例、52.7%）であり、次いで感染症および寄生虫症（79 例、42.5%）、傷害、中毒および処置合併症（54 例、29.0%）及び胃腸障害（39 例、21.0%）であった。最も多く認められた有害事象（PT）は頭痛（37 例、19.9%）であり、次いで鼻咽頭炎（32 例、17.2%）及び浮動性めまい（29 例、15.6%）であった。

65 歳以上では、1 例（100%）に神経系障害の SOC で 3 件の有害事象（平衡障害 2 件及び健忘 1 件）が認められた。

タナー分類による評価

第 2 回データカットオフ時点で、治療の最初の 2 年間におけるタナー分類の評価項目のベースラインから最終来院時までの変化量は、女性（30 例）及び男性（21 例）共に小さかった。いずれの変化量もベースラインから最終来院時にかけて高くなっており、対象となる年齢グループから予想される結果であった。治療の 2 年超～5 年間におけるタナー分類の評価項目のベースラインから最終来院時までの変化量は、女性（12 例）及び男性（7 例）共に小さかった。いずれの変化量もベースラインから最終来院時にかけて高くなっており、対象となる年齢グループから予想される結果であった。治療の最初の 2 年間又は 2 年超～5 年間にタナー分類の評価の変化量が低くなった被験者はいなかった。

5.1.2.1.2 日本人集団における安全性

日本人集団における被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性、曝露状況、有害事象の概要、臨床検査値の評価、バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目の評価は、M 2.7.4.5.1.2.1 項、M 2.7.4.5.1.2.2 項、M 2.7.4.5.1.2.3 項、M 2.7.4.5.1.2.4 項、M 2.7.4.5.1.2.5 項及び M 2.7.4.5.1.2.6 項に記載した。

LCM の安全性プロファイルは日本人集団と全集団で同様であった。日本人集団で認められた有害事象の発現率は全集団と同程度であり、いずれも重症度は軽度であった。重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象は認められなかった。治療期間中に新たな発作型が認められた日本人被験者はおらず、Prospective ベースライン期間と比較して治療期間の欠神発作又はミオクロニー発作発現日数が増加した日本人被験者は少なかった（LCM 群の 1 例でミオクロニー発作発現日数が増加）。血液学的検査、血液生化学検査、内分泌検査、尿検査、バイタルサイン、12 誘導心電図及び安全性に関連する他の観察項目の結果は全集団の結果と一致しており、日本人集団で安全性上の新たな懸念事項は認められなかった。

5.1.2.2 外因性要因

外因性要因について、強直間代発作における LCM の安全性は解析しなかった。

5.1.2.3 薬物相互作用

薬物相互作用に関しては、添付文書 16.7 項に記載した。

本承認申請では、すべての臨床試験で併用薬（抗てんかん薬を含む）の使用が可能であったが、治験薬との因果関係が否定できない薬物相互作用を示唆する有害事象の報告はなかった。強直間代発作を有する被験者において、現行の添付文書情報の他に安全性上の懸念事項は認められなかった。

5.1.2.4 妊娠及び授乳時の使用

5.1.2.4.1 妊娠

妊娠に関しては、添付文書 9.5 項に記載した。

EP0012 試験及び SP0961 試験では、妊娠の報告はなかった。

SP0982 試験では、1 例が移行期間の最終来院時の尿の妊娠検査が陽性であった。本被験者は、重篤な有害事象として人工流産が報告されており、安全性追跡調査期間の来院時に行ったその後の尿の妊娠検査では陰性であった。

SP0962 試験では、2 例で妊娠が報告された。詳細は M 2.7.4.5.4.1 項に記載した。

強直間代発作を有する被験者において、現行の添付文書情報の他に安全性上の懸念事項は認められなかった。

5.1.2.4.2 授乳

授乳に関しては、添付文書 9.6 項に記載した。

本承認申請では、授乳に関連する追加の情報はなかった。

5.1.2.5 自殺関連

自殺念慮及び自殺行為は、複数の適応症において抗てんかん薬を投与された患者に報告されている。抗てんかん薬の無作為化 PBO 対照の臨床試験のメタアナリシスにおいても、自殺念慮及び自殺行為はわずかにリスクが上昇している。自殺に関しては、添付文書 8.4 項及び 15.1 項に記載した。

本承認申請に用いた臨床試験における自殺に関する評価は M 2.7.4.4.2 項に記載した。強直間代発作を有する被験者において、現行の添付文書情報の他に安全性上の懸念事項は認められなかった。

5.1.2.6 過量投与

過量投与に関しては、添付文書 13 項に記載した。

本承認申請に示した曝露データから、LCM の過量投与は認められず、過量投与に関連する有害事象も認められなかった。強直間代発作を有する被験者において、現行の添付文書情報の他に安全性上の懸念事項は認められなかった。

5.1.2.7 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響に関しては、添付文書 8.2 項に記載しており、「本剤投与中の患者には自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること」としている。本承認申請の情報に基づく添付文書の変更は必要なく、強直間代発作を有する被験者において、現行の添付文書情報の他に安全性上の懸念事項は認められなかった。

5.2 市販後データ

2008 年 8 月 29 日から 2019 年 2 月 28 日までに報告された UCB Global Safety database から、製造販売後に LCM が投与された強直間代発作の可能性がある患者に関して 578 例の安全性症例報告を特定した。578 例のうち、281 例は強直間代発作に関連する安全性症例報告で、297 例は強直間代発作ではない安全性症例報告と判断された。

死亡（てんかんにおける突然死を含む）した症例、重要な有害事象（心臓障害、失神及び意識消失、自殺、肝毒性、多臓器過敏症反応及び重度皮膚有害反応、並びに浮動性めまい及び運動失調に関連する有害事象）及びその他の重要な有害事象（好中球減少症、アナフィラキシー、横紋筋融解症、腎不全及び腎機能障害、並びに傷害、中毒および処置合併症の SOC の有害事象）を発現した症例を包括的にレビューした。その結果、強直間代発作を有するてんかん患者に LCM の投与による特有の安全性上の懸念事項は認められなかった。

LCM を投与された強直間代発作を有する症例のうち、妊娠及び授乳症例、高齢者症例及び小児症例をレビューした。その結果、添付文書に記載された LCM の既知の安全性プロファイルと比較して懸念事項は認められなかった。

薬物乱用、薬効欠如、LCM の静脈内投与及び経口投与、並びに発作の悪化又は新規発症に関連する症例をレビューした。その結果、強直間代発作を有するてんかん患者に LCM の投与による特有の安全性上の懸念事項は認められなかった。

製造販売後調査結果報告書に記載のとおり、強直間代発作を有するてんかん患者への LCM の投与について、関連する文献をレビューした。その結果、他の抗てんかん薬の投与と混同したものの、特有の安全性上の懸念事項は認められなかった。強直間代発作の治療薬として LCM の忍容性は良好であった。文献全般で、強直間代発作を有する被験者に対して LCM の投与は発作回数を減少させることが示されたが、特発性全般てんかん患者に対する LCM の効果を確立するための臨床試験データの必要性が報告された。

以上より、製造販売後に強直間代発作を有するてんかん患者に LCM が投与された症例を解析した結果、新たな安全性上の懸念事項は認められなかった。安全性プロファイルは、添付文書に記載された LCM の既知の安全性プロファイルと一致した。

5.3 部分発作を有する 4 歳以上の小児及び成人患者に併用療法として LCM を投与した時の安全性の情報

部分発作を有する 4 歳以上の小児及び成人患者に、併用療法として LCM を投与した時の安全性の情報は M 1.6 項の企業中核データシートに記載した。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

強直間代発作は、てんかんの中で最も消耗の激しい発作型であると考えられている。成人及び小児患者のいずれの場合も、発作コントロールが得られていない強直間代発作は、重要な健康上のリスクを伴う。反復する発作は、脳へ不可逆性の障害をもたらす可能性がある[9)]。また、てんかんによる突然死[10)]、てんかん重積状態、発作による危険な転倒[11)]及び意識消失等の生命に危険を及ぼす事象も起こり得る。更に、小児てんかん患者のその他のリスクとして、発作の継続による認知機能の発達への影響[12)]や行動障害の合併[13)]がある。

臨床経験では、部分発作を有するてんかん患者に従来の抗てんかん薬を投与した時と同様の効果が強直間代発作を有する患者でも得られる可能性が示されており、通常、小児てんかん患者の強直間代発作に対する既存の治療選択肢は、成人てんかん患者の治療選択肢に倣う。しかし、強直間代発作を有するてんかん患者のうち、最大30%の患者では現在使用可能な抗てんかん薬では発作コントロールが不十分な場合や重大な副作用が発現することがあり、強直間代発作を有するてんかん患者に対して、良好なベネフィット・リスクプロファイルを持ち、効果のある抗てんかん薬の必要性は解消されていない。

SP0982試験では、強直間代発作を有する4歳以上のてんかん患者に対するLCM併用療法の効果が示された。EP0012試験の第2回中間解析報告では、強直間代発作を有する4歳以上のてんかん患者に対するLCMの長期併用療法が支持された。

本承認申請は、強直間代発作を有する4歳以上のてんかん患者に対するLCMの併用療法の適応拡大を目的とした医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請である。

強直間代発作を有する4歳以上のてんかん患者に対するLCMの併用療法の推奨用量を表6-1に示した。

表6-1　強直間代発作を有するてんかん患者に対するLCMの併用療法の推奨用量

	体重30 kg未満の小児	体重30 kg以上50 kg未満の小児	体重50 kg以上の小児及び成人
開始用量	2 mg/kg/日	2 mg/kg/日	100 mg/日
増量方法	1週間以上の間隔をあけて1日用量として2 mg/kg以下ずつ	1週間以上の間隔をあけて1日用量として2 mg/kg以下ずつ	1週間以上の間隔をあけて1日用量として100 mg以下ずつ（50 mgを1日2回）
維持用量	6 mg/kg/日	4 mg/kg/日	200 mg/日
最高推奨用量	12 mg/kg/日	8 mg/kg/日	400 mg/日

LCM=lacosamide

強直間代発作を有する4歳以上のてんかん患者のLCMの併用療法に関する特定のベネフィットとリスクを以下に示した。

6.1 強直間代発作を有する4歳以上のてんかん患者に対するLCM併用療法のベネフィット

成人及び小児患者のいずれの場合も、医薬品のベネフィット・リスク比の改善がてんかん治療の課題となっている。強直間代発作を有する4歳以上のてんかん患者に対するLCM併用療法のベネ

フィットは、部分発作を有する 4 歳以上のてんかん患者で確立されている薬物動態、有効性及び安全性プロファイルと同様であると考える。

剤形の多様性は、医薬品を使用する上で最も重要である。患者が使用できる又は使用したいと考える剤形ではない医薬品は、有効性が高くても使用率が低くなることがある。LCM は経口製剤（錠剤及びドライシロップ）及び点滴静注液を既に有していることから、患者ごとのニーズに応じた用量及び投与方法に柔軟に対応できる。また、薬剤への反応性及び忍容性に基づいた増量を個別に対応することが可能である。

EP0012 試験の第 2 回中間解析の結果は、強直間代発作を有する 4 歳以上のてんかん患者に対する LCM の長期併用療法を支持するものであった。全被験者及び年齢グループ別では、各期間の試験完了例の集団間及び期間別の Combined ベースライン期間に対する治療期間の 28 日あたりの強直間代発作回数の変化率に一貫した減少が認められた。ミオクロニー発作及び欠神発作を新たに発現又は発現日数が 50%増悪した被験者の割合は低く、強直間代発作発現日数が 50%増悪した被験者の割合も一貫して低かった。強直間代発作を有する 4 歳以上のてんかん患者への併用療法として、LCM の忍容性は良好であった。入手可能なデータから、安全性上の新たな懸念事項は認められなかった。

強直間代発作を有する 4 歳以上の日本人のてんかん患者に対する LCM の併用療法の推奨用量は、第 III 相国際共同試験（SP0982 試験及び EP0012 試験）から得られた有効性、安全性及び薬物動態の結果から評価した。

SP0982 試験の低年齢の被験者（4 歳以上 12 歳未満）又は低体重の被験者（30 kg 未満）では有効性及び安全性の結果に問題はなく、EP0012 試験の安全性及び有効性でも、400 mg/日以下を投与された日本人被験者と比較して 400 mg/日超を投与された日本人被験者で問題は認められなかった。EP0012 試験は 400 mg/日超の投与が可能なデザインだが、400 mg/日超を投与された日本人被験者は少なかった。よって、強直間代発作を有するてんかん患者では、有効性を長期に持続するために 400 mg/日超の投与は必要ではないと考えられる。EP0012 試験の曝露データからも、最高推奨用量は 400 mg/日が適切であることが支持された。低年齢又は低体重の被験者に関する結果は M 2.7.3.6 項付録 1 に添付した。

6.2 強直間代発作を有する 4 歳以上のてんかん患者に対する LCM 併用療法のリスク

強直間代発作を有する 4 歳以上のてんかん患者に対する LCM 併用療法の安全性は、部分発作を有する成人及び 4 歳以上の小児被験者での既知の LCM の安全性プロファイル（5.3 項）に加え、LCM 併用療法の臨床試験（5.1 項）及び LCM を使用した患者での製造販売後調査の集計（5.2 項）のデータに基づいている。

安全性データは、併用療法として LCM を投与した強直間代発作を有する 4 歳以上の小児及び成人被験者 242 例から得た。このうち、49 例は SP0982 試験の登録時に 18 歳未満（4 歳以上 12 歳未満：17 例、12 歳以上 18 歳未満：32 例）であった。Pool SGTC-1 では、強直間代発作の併用療法として LCM を 1 年以上投与された被験者は 147 例であった。これらのデータは、部分発作を有する 4 歳以上の小児及び成人てんかん患者に対する LCM 投与の広範な経験に基づいている。

4 歳以上の小児被験者を対象とした強直間代発作に対する LCM 併用療法の PBO 対照試験及び非盲検試験での安全性プロファイルは、成人被験者の臨床試験から得た安全性プロファイルと一致し

た。また、強直間代発作を有するてんかん患者での LCM の安全性プロファイルは、部分発作を有するてんかん患者での既知の LCM の安全性プロファイルと一致した。

欠神発作及びミオクロニー発作は、特定の抗てんかん薬の使用により顕著に悪化する傾向がある。SP0961 試験では、少数（10.2%）の被験者で欠神発作（有害事象として報告）が増加したが、非盲検試験では、薬物による影響と疾患の自然経過を区別できない。SP0962 試験では、治験薬の初回投与後 12 ヵ月超に欠神発作又はミオクロニー発作発現日数の増加は認められなかった。SP0982 試験の LCM 群では欠神発作発現日数の増加は認められず、わずかに減少傾向であった。これらの結果より、欠神発作に対する LCM の治療効果は認められないと考える。また、PBO 群と比較して LCM 群ではミオクロニー発作発現日数の改善は認められなかった。少数の被験者でミオクロニー発作発現日数の増悪が認められ、PBO 群と比較して LCM 群で多く認められた。有害事象としてミオクローヌス性てんかんが LCM 群の 3 例（2.5%）に認められたが、PBO 群では認められなかった。いずれも非重篤な有害事象で、重症度は軽度又は中等度であった。

強直間代発作を有する患者集団に対して LCM を使用する際の更なるリスク情報は、部分発作を有する患者集団に対する LCM 併用療法の既知の安全性プロファイルに基づく安全性データを参照した。強直間代発作を有する患者集団に対する LCM 併用療法で認められた有害事象は、部分発作を有する患者集団を対象とした LCM 併用療法、PBO 対照の臨床試験で認められた LCM 投与に起因する有害事象とおおむね同様であった。このため、強直間代発作を有する患者集団に対する LCM 併用療法のリスクは、部分発作を有する患者集団と同様であると予測される。部分発作を有する患者集団に対する LCM 併用療法の臨床試験から得た既知の安全性プロファイルのうち、特に留意すべき点を以下に要約した。

4 歳以上の小児及び成人患者を対象とした臨床試験では、LCM 併用療法は良好な忍容性プロファイルを示した。LCM の臨床試験プログラム中に認められた有害事象は、LCM と同じ薬剤クラス及び作用機序を持つ薬剤で認められた有害事象と一致した。比較的よくみられる LCM の副作用は、中枢神経系及び消化管関連の事象である。LCM で認められた有害事象の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度で、有害事象の発現率は既承認の他の抗てんかん薬と同程度である。全体的に、SP0982 試験及び Pool SGTC-1 で認められた安全性プロファイルは、部分発作を有する患者集団に LCM を投与した際の既知の安全性プロファイルと一致した。

LCM の副作用のほとんどは治療の早期に発現し、一般的に忍容性が認められなかった場合には、用量調整や治療の中止により管理することが可能である。これらの対処方法は、他の抗てんかん薬と同様であり、本剤を処方する神経科医及びてんかん医ではよく知られている方法である。部分発作を有する患者集団に対する LCM 併用療法の臨床試験では、LCM との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、増量期間では用量依存的であったが、維持期間では用量依存性は認められなかった。これらの副作用は、個々の患者の反応性及び忍容性に応じて用量調整することにより管理することが可能である。

部分発作を有する患者集団では、LCM 投与を受けた小児及び成人患者で PR 間隔のわずかな延長が認められたが、これは LCM に特有の事象ではなく、本邦で広く使用されているラモトリギンやカルバマゼピン等の他の抗てんかん薬でも認められている。部分発作を有する患者集団に対する LCM 併用療法の臨床試験では、PR 間隔のわずかな延長が認められたが、試験を中止した被験者はほとんど又は全くおらず、臨床的に重要ではなかった。また、生理現象として第一度房室心ブロックが認められたが、発現率は低かった。小児プログラムでの LCM 使用に関する小児てんかん医及びキーオピニオンリーダー（心臓専門医）による洞察に基づき、小児患者での PR 間隔のわずかな延長は、成人患者と同様の意味であると考える。PR 間隔の延長により第一度房室ブロックが発現

しても、延長間隔がわずかであれば臨床的な懸念は認められない。ただし、原疾患として心伝導障害を有する患者では、部分発作を有する患者集団に推奨しているとおり、本剤の使用に注意が必要である。

6.3 強直間代発作を有する 4 歳以上のてんかん患者に対する LCM 併用療法のベネフィット・リスクの総評

LCM のベネフィット・リスク比は良好であった。

これまでの臨床経験から、特発性全般てんかんは多数の要因（発症年齢、外的因子、薬剤の役割及び睡眠等）が相互に作用する多様性に富んだ病態であることが確認されている[3)]。特発性全般てんかんは遺伝的病因で起こると考えられており、小児期若しくは青年期に好発するが、一部の患者は 10 代を過ぎてから、又はまれではあるがそれよりも更に遅い時期に発症する。強直間代発作は単独の発作として起こる場合もあれば、他の全般発作を伴って起こる場合もあり、患者集団が多様であるため、強直間代発作の治療は複雑である。

新規の抗てんかん薬は、作用機序、活性範囲及び薬物動態特性等の複数の重要な点で従来の抗てんかん薬と異なっている[14)]。しかし、30%を超えるてんかん患者では、現在使用可能な抗てんかん薬では発作コントロールが不十分な場合や重大な副作用が発現することが示されている[15)]。また、特発性全般てんかんの 2 つの発作型（定型欠神発作及びミオクロニー発作）は、特定の抗てんかん薬（カルバマゼピン、ビガバトリン、tiagabine、フェニトイン、フェノバルビタール及びラモトリギン）によって悪化する場合がある[16), 17)]。そのため、未だに有効で忍容性の高い抗てんかん薬が必要とされている[18)]。

SP0982 試験では、強直間代発作を有する 4 歳以上のてんかん患者に対する LCM 併用療法が有効であることが支持された。SP0982 試験では、現在 1～3 剤の抗てんかん薬を併用している強直間代発作を有する 4 歳以上のてんかん患者に、併用療法として LCM を経口投与した時の PBO を対照とした有効性が証明された。PBO と比較して LCM では治療期間における 2 回目の強直間代発作の発現リスクが低く、統計学的に有意であった。また、治療期間の発作消失割合は高く、統計学的に有意であった。小児被験者の結果は、全被験者の結果と同様であった。

PBO 群と比較して LCM 群では、すべての評価時点での強直間代発作の消失に加えて、28 日あたりの強直間代発作回数、強直間代発作回数の 50%及び 75%レスポンダーレートを含む強直間代発作回数の評価項目で一貫した改善が認められた。LCM 群では欠神発作発現日数の増加は認められず、わずかに減少傾向であった。また、PBO 群と比較して LCM 群ではミオクロニー発作発現日数の改善は認められなかった。少数の被験者でミオクロニー発作発現日数の増悪が認められ、PBO 群と比較して LCM 群で多く認められた。

強直間代発作を有する 4 歳以上のてんかん患者に対して LCM はおおむね安全で、忍容性は良好であった。現時点では、重要な特定されたリスク又は潜在的なリスクの分類に関する安全性上の新たな懸念事項又は変更は認められていない。

LCM の作用機序、薬物動態プロファイル、小児患者に投与可能な剤形（ドライシロップ）、部分発作を有する 4 歳以上の小児及び成人てんかん患者で確立された LCM の有効性及び安全性プロファイル、強直間代発作を有する 4 歳以上のてんかん患者に対する併用療法で得られた LCM の有効性及び安全性プロファイル、並びに強直間代発作を有するてんかん患者に LCM を投与した製造販売後の安全性評価を含む全体的なエビデンスから、本承認申請の適応症である強直間代発作を有

する 4 歳以上のてんかん患者に対する LCM の併用療法は、既存の他の抗てんかん薬で十分な効果が得られない患者集団に重要な治療となり得ると結論づける。

本承認申請の添付文書（案）は、最新の LCM の安全性情報を適切に反映していると考える。安全性情報のレビューから、LCM のベネフィットはリスクを上回っており、添付文書（案）に記載された安全性情報により、LCM は強直間代発作を有する 4 歳以上のてんかん患者への併用療法に安全に使用できると考える。

7. 参考文献

1) Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, Berg AT, Buchhalter JR, Ding D, et al. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. Epilepsia. 2011;52(Suppl 7):2-26.

2) Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. Epilepsia. 1993;34(3):453-68.

3) Jallon P, Latour P. Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies. Epilepsia. 2005;46(Suppl 9):10-4.

4) Perucca E. Established antiepileptic drugs. Baillieres Clin Neurol. 1996;5(4):693-722.

5) Herman ST, Pedley TA. New options for the treatment of epilepsy. JAMA. 1998;280(8):693-4.

6) Bartolomei F, Roger J, Bureau M, Genton P, Dravet C, Viallat D, et al. Prognostic factors for childhood and juvenile absence epilepsies. Eur Neurol. 1997;37(3):169-75.

7) Verrotti A, Greco R, Giannuzzi R, Chiarelli F, Latini G. Old and new antiepileptic drugs for the treatment of idiopathic generalized epilepsies. Curr Clin Pharmacol. 2007;2(3):249-59.

8) Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. Brain Dev. 2000;22(2):75-80.

9) Lado FA, Laureta EC, Moshé SL. Seizure-induced hippocampal damage in the mature and immature brain. Epileptic Disord. 2002;4(2):83-97.

10) Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, et al. Combined analysis of risk factors for SUDEP. Epilepsia. 2012;53(6):1150-1159.

11) Salas-Puig X, Iniesta M, Abraira L, Puig J; QUIN-GTC study group. Accidental injuries in patients with generalized tonic-clonic seizures. A multicenter, observational, cross-sectional study (QUIN-GTC study). Epilepsy Behav. 2019;92:135-139.

12) Black LC, Schefft BK, Howe SR, Szaflarski JP, Yeh HS, Privitera MD. The effect of seizures on working memory and executive functioning performance. Epilepsy Behav. 2010;17(3):412-419.

13) Almane D, Jones JE, Jackson DC, Seidenberg M, Hermann BP. The social competence and behavioral problem substrate of new- and recent-onset childhood epilepsy. Epilepsy Behav. 2014;31:91-96.

14) LaRoche SM. A new look at the second-generation antiepileptic drugs: a decade of experience. Neurologist. 2007;13(3):133-9.

15) Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-year Longitudinal Cohort Study. JAMA Neurol. 2018;75(3):279-86.

16) Thomas P, Valton L, Genton P. Absence and myoclonic status epilepticus precipitated by antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsy. Brain. 2006;129(Pt 5):1281-92.

17) Somerville ER. Some treatments cause seizure aggravation in idiopathic epilepsies (especially absence epilepsy). Epilepsia. 2009;50(Suppl 8):31-6.

18) Shorvon SD. Drug treatment of epilepsy in the century of the ILAE: the second 50 years, 1959-2009. Epilepsia. 2009;50(Suppl 3):93-130.