目次

1. 背景及び概観 3
1.1 生体試料中薬物濃度分析法の概要 3
2. 個々の試験結果の要約 3
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 3
4. 付録 3

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容
LCM	Lacosamide：ラコサミド

1. 背景及び概観

1.1 生体試料中薬物濃度分析法の概要

臨床試験でラコサミド（LCM）を定量するため、適切な真度及び頑健性を得るために重水素化物内標準物質を使用して特異的で感度の高い高速液体クロマトグラフィー質量分析法を開発し、分析法バリデーションを実施した。

SP0982 試験における血漿中 LCM 濃度の測定には、固相抽出後にアキラル親水性相互作用クロマトグラフィー及びタンデム質量分析計を用い、ヒト血漿中の LCM を定量する方法を用いた。本法は、SGS Cephac Europe において分析法バリデーションが実施された（CP105328、初回承認申請資料 CTD 5.3.1.4.43）。LCM の定量範囲は 0.005～2.5 μg/mL であったが、定常状態で観測される血漿中 LCM 濃度は定量上限を超えることが予測されたため、SP0982 試験ではすべてのサンプルを 10 倍希釈した。このため、LCM の定量下限は 0.05 μg/mL であった。

2. 個々の試験結果の要約

該当なし。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

4. 付録

該当なし。

目次

1. 背景及び概観 3
2. 個々の試験結果の要約 4
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 7
4. 特別な試験 18
5. 結論 18
6. 付録 19

表

表 2-1 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薬物動態を評価した試験 5
表 2-2 SP0982 試験の第 6 週の少なくとも最後の 3 日間で必要な LCM（又は対応する PBO）の用量 6
表 3-1 母集団薬物動態解析（CL0447 解析パート II）用データセットに含まれる試験 8
表 3-2 LCM の投与スケジュール 9
表 3-3 CL0447 解析パート II：最終母集団薬物動態モデルにおいて推定した母集団薬物動態パラメータ 11
表 3-4 CL0447 解析パート II：強直間代発作を有するてんかん患者の要因を最終母集団薬物動態モデルに組み入れて推定した母集団薬物動態パラメータ 12
表 6-1 CL0447 解析パート II に含めた試験における肝酵素誘導作用を有する抗てんかん薬及びバルプロ酸の併用割合 19

図

図 3-1 最終母集団薬物動態モデルでの LCM の平均血漿中濃度に対する共変量の影響 10
図 3-2 部分発作及び強直間代発作を有する小児患者及び成人患者の曝露量の比較 13
図 3-3 部分発作及び強直間代発作を有する小児患者の曝露量の比較 14
図 3-4 投与群及びベースライン期間の強直間代発作の発現回数で層別した 2 回目の強直間代発作の発現までの時間の Kaplan-Meier プロット 15

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容
AED	Antiepileptic drug：抗てんかん薬
CL	Clearance：クリアランス
Css	Steady state concentrations over 24 hours：24 時間にわたる定常状態の血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450：シトクロム P450
IIV	Inter-Individual Variability：個体間変動
LCM	Lacosamide：ラコサミド
PBO	Placebo：プラセボ
Vc	Volume of distribution：分布容積

1. 背景及び概観

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ラコサミド（LCM、Vimpat®）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 に記載した。

4 歳以上の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薬物動態を評価した SP0982 試験［第 III 相、二重盲検、プラセボ（PBO）対照］の詳細を 2.1.1 項に示した。

LCM の薬物動態は、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で検討済みである。

LCM は経口投与後速やかかつ完全に吸収され、初回通過効果の影響をほぼ受けない。LCM の血漿たん白結合率は低い。経口バイオアベイラビリティはほぼ 100%と高く、食事の影響を受けない。血漿中 LCM 濃度は、投与後 0.5～4 時間に最高血漿中濃度に達する。LCM 200 mg を 1 日 2 回投与した時の最高血漿中濃度は約 10 μg/mL（約 40 μM）である。LCM の薬物動態は用量に比例しており、薬物動態パラメータの被験者内及び被験者間変動は小さい。投与量の約 40%が未変化体のまま腎臓から排泄される。LCM の主な代謝経路は脱メチル化である。未変化体の血漿中半減期は約 13 時間であり、LCM を異なる用量で投与した時又は反復投与した時でも変化は認められない。LCM が薬物相互作用を示す可能性は低い。健康被験者を対象とした薬物相互作用試験で、LCM はバルプロ酸及びカルバマゼピンの薬物動態に影響を及ぼさないこと、これらの薬剤が LCM の薬物動態に影響を及ぼさないことが示されている。LCM をジゴキシン、メトホルミン、オメプラゾール、ミダゾラム、経口避妊薬又はワルファリンと併用した試験では、薬物相互作用は認められていない。部分発作を有するてんかん患者を対象とした PBO 対照試験で、レベチラセタム、カルバマゼピン、カルバマゼピンエポキシド、ラモトリギン、トピラマート、オクスカルバゼピン一水酸化体、フェニトイン、バルプロ酸、フェノバルビタール、ガバペンチン、クロナゼパム及びゾニサミドの定常状態時の血漿中濃度に、LCM 併用による影響は認められなかった。母集団薬物動態解析では、部分発作を有するてんかん患者に LCM をカルバマゼピン、フェノバルビタール又はフェニトインと併用投与した時、血漿中 LCM 濃度の若干（15%～20%）の低下を示した。

成人（CL0261 解析）及び小児（CL0430 解析）のための 2 つの母集団薬物動態モデルを開発した。いずれの構造モデルも一次吸収過程及び一次排泄過程を伴う 1-コンパートメントモデルで記述された。その後、CL0261 解析用及び CL0430 解析用のデータを併合したデータセットを用いて母集団薬物動態解析を実施した（CL0448 解析）。更に、CL0447 解析パート I では、CL0448 解析用データに SP0966 試験の小児データを併合した。CL0447 解析パート I のデータセットには、CL0261 解析の成人データ及び CL0430 解析の小児データの両方が含まれたが、小児データのみ使用された。

小児のためのモデルでは、年齢、体重及びバルプロ酸又は酵素誘導薬（主にカルバマゼピン）との併用を LCM のクリアランス（CL）に対する共変量として組み入れられた。バルプロ酸は CL を低下させ、酵素誘導薬は CL を上昇させる。すなわち、LCM の曝露量はバルプロ酸によって増加し、酵素誘導薬によって減少すると推定された。

CL0447 解析パート I を更新してパート II を作成し、本概要に記載した。

CL0447 解析パート II

CL0447 解析パート II（3.1.1 項）での母集団薬物動態モデルの更新では、強直間代発作の併用療法として LCM を投与された 4 歳以上のてんかん患者を対象とした SP0982 試験の薬物動態データ

を追加した［CL0447 解析パート II 報告書（5.3.3.5.1）］。データセットは、CL0447 解析パート I のデータ（CL0261 解析の成人データを含む）及び SP0982 試験の新規データで構成された。モデルパラメータを再推定し、共変量を再検討した。

SP0982 試験の 98 例 159 点の血漿中 LCM 濃度が使用可能であった。SP0982 試験のデータを含むデータセットを用いて母集団薬物動態モデルを更新し、LCM の曝露量と 2 回目の強直間代発作が発現するまでの時間との関係についても検討した。

2. 個々の試験結果の要約

2.1 対象患者の LCM の薬物動態

4 歳以上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薬物動態を評価した試験を表 2-1 に示した。

表 2-1　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薬物動態を評価した試験

Study number	Study description	Countries/Regions	Study design	Planned/actual number of study participants	Duration of safety follow up	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に、併用療法として LCM を経口投与した時の有効性及び安全性を評価する	North America, Latin America, Western/Central Europe, Eastern Europe, Asia/Pacific/Other	Randomized, double-blind, placebo-controlled/LCM, parallel-group, multicenter	Planned: Up to 250 (100 to 125 per treatment group) Actual: 242 randomized (121 to LCM and 121 to placebo)	30 days	Complete

LCM=lacosamide

SP0982 試験の要約を 2.1.1 項に、CL0447 解析パート II の要約を 3.1.1 項に示した。

2.1.1 SP0982 試験

標題：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

SP0982 試験（5.3.5.1.1）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、併用療法で LCM 又は PBO を 1 日 2 回経口投与した時の有効性及び安全性を評価するための第 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る。過去に効果が認められなかった抗てんかん薬（AED）の薬剤数に関わらず、1～3 剤の AED を使用している 4 歳以上の患者を組み入れた。定常状態の LCM の薬物動態特性を評価するために血漿中 LCM 濃度を測定し、CL0447 解析パート II の母集団薬物動態解析（3.1.1 項）に使用した。

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。なお、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、盲検下で減量期間と安全性追跡調査期間を完了した。本治験の最長投与期間は 28 週間であり、最長試験期間は 36 週間であった。

LCM の剤形［経口液剤（シロップ剤）又は錠剤］及び用量は、体重に基づいて決定した（表 2-2）。増量期間中は、治験実施計画書で規定された不耐容に対する調整が許容された。ただし、いずれの被験者も、第 6 週の少なくとも最後の 3 日間までに最低用量に達する必要があった（増量期間の最終週に定常状態の濃度に達するため）。維持期間に移行するための LCM の最低用量及び最高用量を体重カテゴリー別に表 2-2 に示した。

表 2-2　SP0982 試験の第 6 週の少なくとも最後の 3 日間で必要な LCM（又は対応する PBO）の用量

Body weight category (formulation)	LCM (or matching placebo) dose for at least the final 3 days of Week 6	
	Min	Max
<30 kg (oral solution)	8 mg/kg/day	12 mg/kg/day
≥30 kg to <50 kg (oral solution)	6 mg/kg/day	8 mg/kg/day
≥50 kg (tablets)	300 mg/day	400 mg/day

LCM=lacosamide; Max=maximum; Min=minimum; PBO=placebo

増量期間の少なくとも最後の 3 日間までに最低用量に達した被験者は維持期間に移行し、増量期間の最終日と同じ用量の LCM を投与した。維持期間中は、最低用量が維持される限り、1 回の用量減量を可能とした。用量を減量した場合、その後増量できなかった。維持期間中に最低用量で忍容性に問題が認められた被験者は治験を中止し、減量期間に移行した。

血漿中 LCM 濃度測定用の血液検体を、増量期間の最終日（第 6 週の最後）及び維持期間の最終日（第 24 週の最後）に採取した。早期中止例では維持期間の早期中止来院日に採取した。血液検体は、1 日 2 回の連続する投与間の任意の時点で採取した。

血漿中 LCM 濃度の要約は SP0982 試験総括報告書（5.3.5.1.1）9 項に示した。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

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

CL0447 解析パート II に使用した試験を表 3-1 に示した。

表 3-1　母集団薬物動態解析（CL0447 解析パート II）用データセットに含まれる試験

Study number	Type	Study participants/PK samples (n)	PBO or LCM treatment regimen [a]
EP0008	発作コントロールが得られていない部分発作を有する成人てんかん患者	363 [b]/1903 [c]	PBO, 200, and 400 mg/day as bid (tablets)
SP754	部分発作を有する成人てんかん患者	301 [b]/1322 [c]	PBO, 400, and 600 mg/day as bid (tablets)
SP755	部分発作を有する成人てんかん患者	322 [b]/1007 [c]	PBO, 200, and 400 mg/day as bid (tablets)
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 4 歳以上のてんかん患者	98 [c]/159 [a, c]	PBO, <30 kg: 8-12 mg/kg/day (solution), as bid ≥30 kg and <50 kg: 6-8 mg/kg/day (solution), as bid ≥50 kg: 300-400 mg/day (tablet), as bid
SP847	発作コントロールが得られていない部分発作を有する小児てんかん患者（生後 1 ヵ月～17 歳）	47 [b]/311 [c]	2-12 mg/kg/day as bid (oral solution-syrup)
SP1047	市販の LCM 経口製剤を投与された小児てんかん患者（生後 1 ヵ月～17 歳）	32 [b]/90 [c]	15 mg/mL (syrup), 50-200 mg (tablet), or 10 mg/mL (solution) as bid at the clinically prescribed dose
SP848	部分発作を有する小児てんかん患者（生後 1 ヵ月～17 歳）	263 [b]/933 [c]	2-12 mg/kg/day (syrup), 100-600 mg/day (tablet) as bid
SP0969	部分発作を有する小児てんかん患者（4～17 歳未満）	171 [b]/356 [c]	6-12 mg/kg/day (syrup), 300-400 mg/day (tablet) as bid
SP0966 [d]	全般発作に関連したてんかん症候群を有する小児てんかん患者（生後 1 ヵ月～17 歳）	55 [b]/53 [c]	2-12 mg/kg/day (syrup), 100-600 mg/day (tablet) as bid

bid=twice daily; LCM=Lacosamide; PBO=placebo; PK=pharmacokinetic

a　Doses mentioned are intended doses that may have been adjusted if clinically indicated.

b　Source: Investigator's Brochure.

c　Numbers in the PK analysis data selection of the NONMEM file for CL0447-Part II.

d　M 5.4.19

3.1.1 CL0447 解析パート II：SP0982 試験のデータを用いた LCM の母集団薬物動態モデルの更新及び強直間代発作を有するてんかん患者の発作データを用いた曝露量-反応関係の検討

目的：

CL0447 解析パート II（5.3.3.5.1）の目的は、SP0982 試験の強直間代発作を有するてんかん患者のデータを用いて LCM の既存の母集団薬物動態モデルを更新すること、LCM の曝露量と強直間代発作発現との関係をモデル化すること及び想定される曝露量シナリオをシミュレートすることであった。

方法：

強直間代発作を有するてんかん患者を対象とした SP0982 試験のデータを用いて、一次吸収過程及び一次排泄過程を有する 1-コンパートメントを構造モデルとする LCM の既存の母集団薬物動態モデルを更新した。

この目的のために、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）（表 3-1）の薬物動態データと 4～66 歳の強直間代発作を有するてんかん患者を対象とした 1 試験（SP0982 試験）の薬物動態データを併合した。フラグに従ってデータを除外した後、SP0982 試験の患者 98 例から得た 159 点の濃度データを含む、1438 例 6134 点の血漿中 LCM 濃度を解析に用いた。

最終母集団薬物動態モデルは、一次吸収過程及び一次排泄過程を有する 1-コンパートメントを構造モデルとし、CL、分布容積（Vc）及び吸収速度定数に指数の個体間変動（IIV）を組み込んだ。IIV の非対角要素は推定したものの、パラメータが過多となったため、IIV の対角要素のみを推定した。CL に対する体重の指数は変動させ、Vc に対する体重の指数は理論値 1 に固定したアロメトリック式を用いて CL 及び Vc に対する体重の影響を定式化した。

血漿中 LCM 濃度の実測値を適切に説明するため、最終母集団薬物動態モデルの予測性能をモデル予測値と観測値との一致性（goodness of fit plot）及び視覚的事後予測性能評価（visual predictive check）を使用して評価した。

LCM の CL に対する共変量候補を、ステップワイズ法で選択した。

小児における LCM の 24 時間にわたる定常状態の血漿中濃度（Css）の推定値が成人の値の範囲に収まるか否かを評価するため、及び同じ用法・用量で投与した時の部分発作を有する小児患者と強直間代発作を有する小児患者の血漿中 LCM 濃度が同様か否かを評価するため、最終母集団薬物動態モデル（人種及び酸素誘導作用のある AED の併用効果を除く）を用いてシミュレーションした。シミュレーションに用いた用法・用量を表 3-2 に示した。その他の詳細な方法は、CL0447 解析パート II 報告書（5.3.3.5.1）に示した。

表 3-2　LCM の投与スケジュール

Body weight (kg)	LCM dose
<30 kg	12 mg/kg/day
≥30 kg to <50 kg	8 mg/kg/day
≥50 kg	400 mg/day

LCM=Lacosamide

最後に、共変量の影響について LCM の曝露量と 2 回目の強直間代発作の発現までの時間との関係を Kaplan-Meier プロット及びステップワイズ法を用いた Cox 回帰で検討した。

結果：

最終母集団薬物動態モデル

最終母集団薬物動態モデルにおいて、ステップワイズ法による CL に対する共変量探索の結果から、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 AED（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（図 3-1）。全試験及び各試験で併用投与した AED の割合を表 6-1 に示した。SP0982 試験で酵素誘導作用を持つ AED を併用投与した強直間代発作を有するてんかん患者の割合（19.4%）は、CL0477 解析パート II に含まれるすべての試験で酵素誘導作用を持つ AED を併用投与した被験者の割合（49.2%）より低かった。これらの臨床試験のデータが実際の臨床現場の状況を反映している場合、LCM の曝露量に及ぼす酵素誘導作用を持つ AED の影響は小さいものの、酵素誘導作用を持つ AED の影響を受ける患者数は、強直間代発作を有するてんかん患者の方が部分発作を有するてんかん患者より少なくなると推察される。

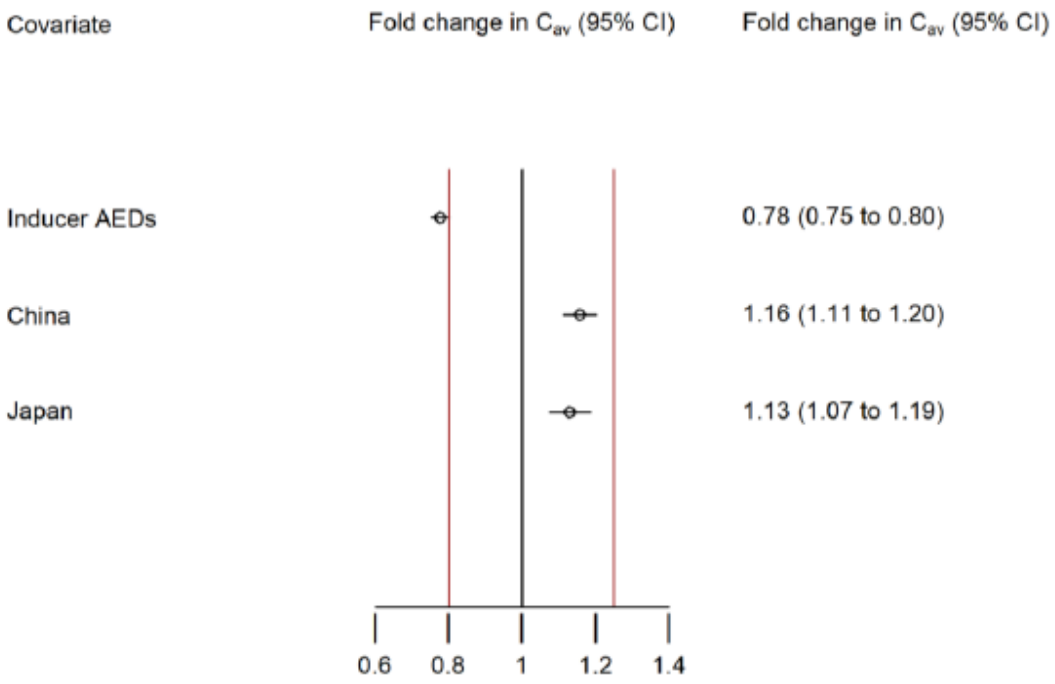


図 3-1　最終母集団薬物動態モデルでの LCM の平均血漿中濃度に対する共変量の影響

AED=antiepileptic drug; Cav=average concentration over 24h.; CI=confidence interval; LCM=lacosamide

Note: Red lines indicate the limits associated with 0.8 to 1.25-fold change in Cav

既存の小児のための母集団薬物動態モデルである CL0447 解析パート I では、年齢及びバルプロ酸の併用投与についても共変量として選択されたが、パート II の更新ではいずれも最終的に共変量として選択されなかった。

最終母集団薬物動態モデルにおいて推定した母集団薬物動態パラメータを表 3-3 に示した。

表 3-3　CL0447 解析パート II：最終母集団薬物動態モデルにおいて推定した母集団薬物動態パラメータ

Parameter	Estimate (95% CI)	IIV (%)	Shrinkage [a] (%)
CL/F (L/hr)	1.92 (1.87, 1.97)	25.8	15.2
Vc/F (L)	52.4 (48.5, 56.2)	48.7	53.5
Ka (1/hr)	1.60 (1.35, 1.85)	64.7	73.8
Allometric scaling CL/F	0.517 (0.483, 0.551)	—	—
Allometric scaling Vc/F	1.00 Fixed	—	—
Change in CL/F (%) with Inducer AEDs [b]	28.7% (24.6%, 32.8%)	—	—
Change in CL/F (%) with China [b]	−13.5% (−16.7%, −10.2%)	—	—
Change in CL/F (%) with Japan [b]	−11.4% (−15.7%, −6.9%)	—	—
Proportional RUV (fraction)	0.207 (0.192, 0.222)	—	11.5
Additive RUV (μg/mL)	0.342 (0.184, 0.499)	—	11.5

AED=antiepileptic drug; CI=confidence interval; CL=clearance; CL/F=apparent clearance; F=bioavailability; IIV=inter-individual variability; Ka=absorption constant; PK=pharmacokinetic; RUV=residual unexplained variability; Vc=central volume; Vc/F=apparent central volume

a　Shrinkage calculated using the standard deviation.

b　Covariate effects are calculated as 100*($e^{estimate}$-1)

共変量を組み入れたモデル式：

$$CL/F_i = 1.92 \cdot e^{\eta_{CL,i} + 0.517*log\left(WT_i/70\right) + 0.252*InducerAED - 0.145*China - 0.121*Japan}$$

酵素誘導作用を持つ AED を併用する場合、並びに中国人及び日本人の場合は、上式の”*Inducer AED*”、”*China*” 及び”*Japan*”をそれぞれ 1 とし、その他の場合は 0 とする。

$$Vc/F_i = 52.4 * e^{\eta_{Vc,i} + 1.00*log\left(WT_i/70\right)}$$

強直間代発作を有するてんかん患者（SP0982 試験）と部分発作を有するてんかん患者の CL の差を評価するため、強直間代発作を有するてんかん患者の要因を最終母集団薬物動態モデルに組み入れて推定した母集団薬物動態パラメータを表 3-4 に示した。

表 3-4 CL0447 解析パート II：強直間代発作を有するてんかん患者の要因を最終母集団薬物動態モデルに組み入れて推定した母集団薬物動態パラメータ

Parameter	Estimate (95% CI)	IIV (%)	Shrinkage [a] (%)
CL/F (L/hr)	1.93 (1.88, 1.98)	25.7	15.3
Vc/F (L)	52.3 (48.5, 56.1)	48.8	53.4
Ka (1/hr)	1.60 (1.35, 1.85)	64.5	73.8
Allometric scaling CL/F	0.519 (0.485, 0.553)	—	—
Allometric scaling Vc/F	1.00 Fixed	—	—
Change in CL/F (%) with China	−13.7% (−16.9%, −10.4%)	—	—
Change in CL/F (%) with Japan	−11.3% (−15.6%, −6.8%)	—	—
Change in CL/F (%) with inducer AEDs	28.3% (24.2%, 32.5%)	—	—
Change in CL/F (%) with PGTCS	−3.6% (−10.3%, 3.5%)	—	—
Proportional RUV (fraction)	0.207 (0.193, 0.221)	—	11.5
Additive RUV (μg/mL)	0.341 (0.203, 0.479)	—	11.5

AED=antiepileptic drug; CI=confidence interval; CL=clearance; CL/F=apparent clearance; F=bioavailability; IIV=inter-individual variability; Ka=absorption constant; PGTCS=primary generalized tonic-clonic seizures; PK=pharmacokinetic; RUV=residual unexplained variability; Vc=central volume; Vc/F=apparent central volume

a Shrinkage calculated using the standard deviation.

最終母集団薬物動態モデルの CL に対して、強直間代発作を有するてんかん患者の要因を組入れた場合の目的関数の変化量は−1.14（p=0.2856）であり、有意な影響は認められなかった。なお、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の CL の差は−3.6%（95%信頼区間：−10.3%～3.5%）と推定された。

部分発作及び強直間代発作を有する小児患者及び成人患者の曝露量の比較

小児患者の LCM の Css［部分発作（左図）及び強直間代発作（右図）］を成人患者の Css と比較した結果を図 3-2 に示した。ピンクの網掛け部分は部分発作及び強直間代発作を有する成人患者に LCM 200 mg を 1 日 2 回経口投与した時の Css の 90%予測範囲を示し、赤線と青の網掛け部分は小児患者の体重及び年齢区分別の Css の中央値と 90%予測範囲を示す。また、赤丸は小児患者の Css の個別予測値を示す。

この図から、本用法・用量では小児の Css の 90%予測範囲は、部分発作及び強直間代発作を有する小児患者のいずれも、ほとんどの体重及び年齢区分別において成人の Css の 90%予測範囲内にあることが示された。

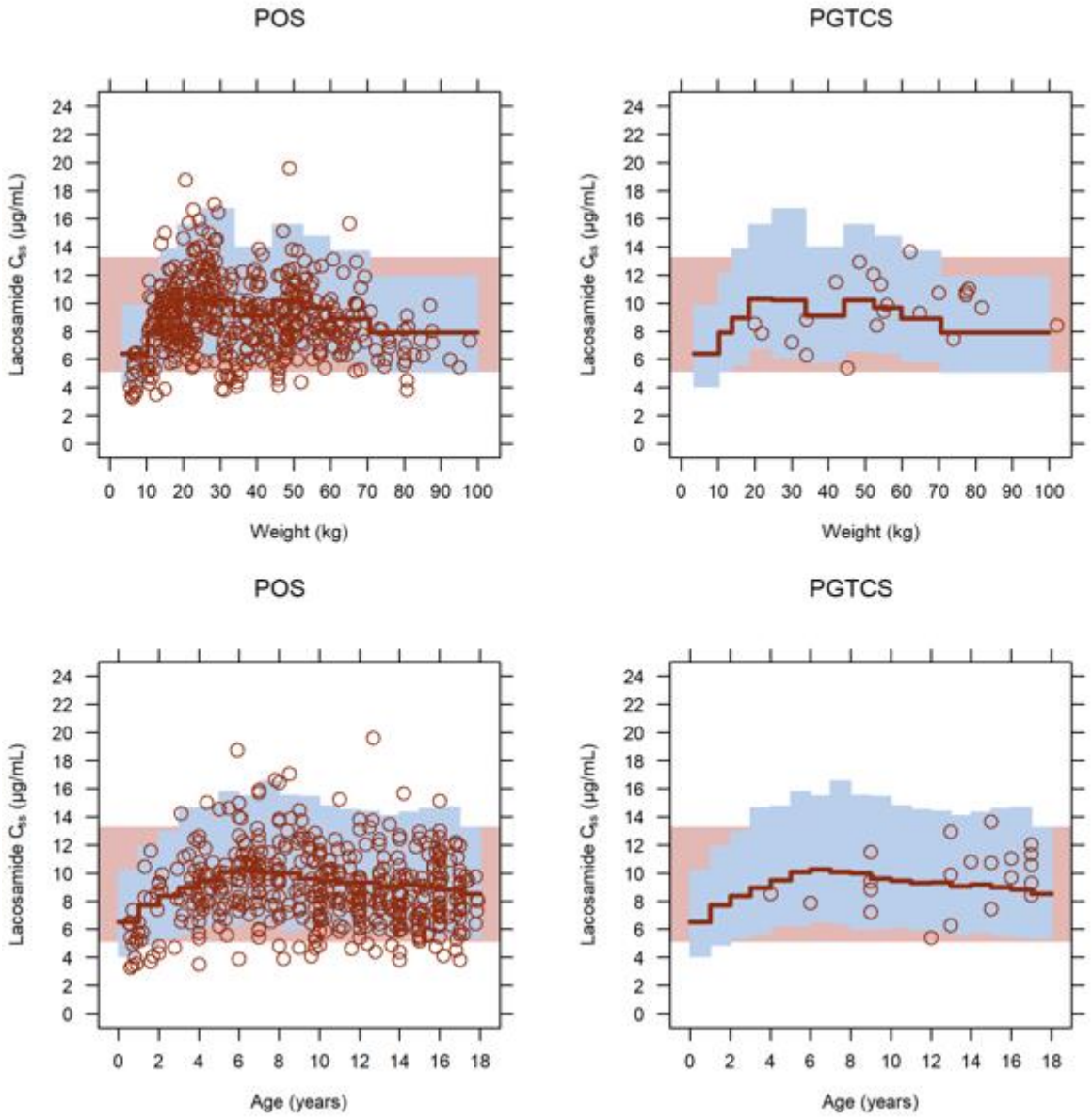


図 3-2　部分発作及び強直間代発作を有する小児患者及び成人患者の曝露量の比較

AED=antiepileptic drug; bid=twice daily; Css= steady state LCM concentrations over 24 hours; LCM=Lacosamide: PK=pharmacokinetic; PGTCS=primary generalized tonic-clonic seizures; POS=partial-onset seizures;

Note: Simulations were performed using the final reduced population PK model (excluding country and inducer AED coadministration effects) .

Note: Dosing was based on weight as follows: <30kg: 6mg/kg/bid; ≥30kg to <50kg: 4mg/kg bid; ≥50kg: 200mg bid.

Note: Red line and blue area: median and 90% of simulated LCM Css values for study participants <18 years sampled from the Nhanes database for POS pediatric study participants (left column) and PGTCS pediatric study participants (right column). Red circles: individual predicted LCM Css values.

部分発作及び強直間代発作を有する小児患者の曝露量の比較

図 3-3 は図 3-2 と似ているが、この図では部分発作を有する小児患者（赤丸）と強直間代発作を有する小児患者（青実丸）の Css の個別予測値を比較している。

この図から、部分発作を有する小児患者と強直間代発作を有する小児患者の Css の個別予測値が重なりあっていることが示された。

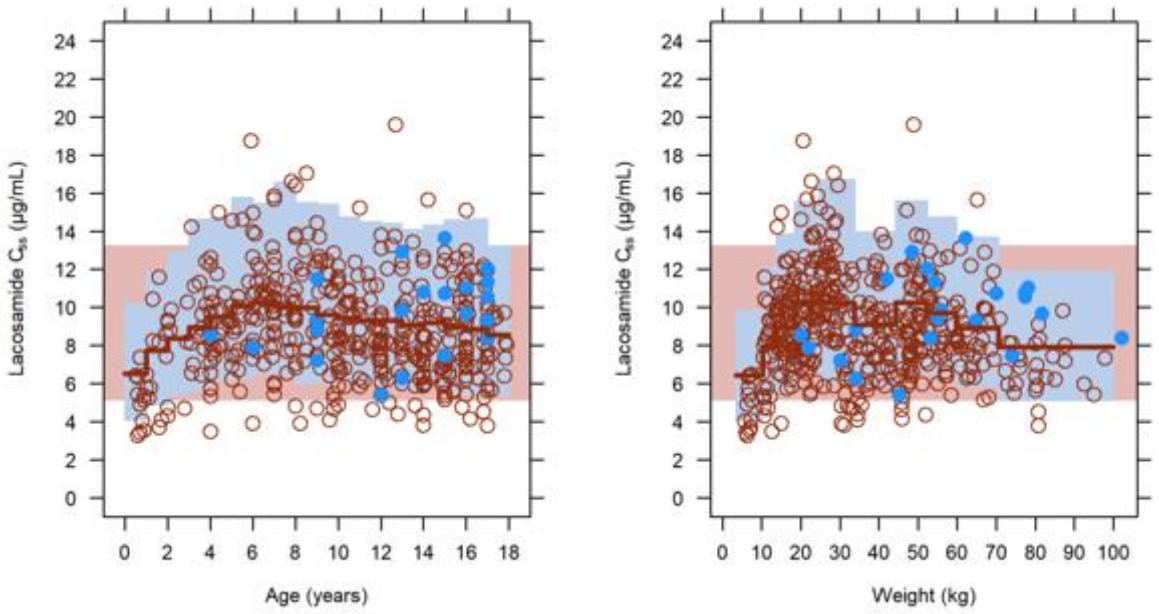


図 3-3　部分発作及び強直間代発作を有する小児患者の曝露量の比較

AED=antiepileptic drug; bid=twice daily; Css= steady state LCM concentrations over 24 hours; LCM=Lacosamide: PK=pharmacokinetic; PGTCS=primary generalized tonic-clonic seizures; POS=partial-onset seizures;

Note: Simulations were performed using the final reduced population PK model (excluding country and inducer AED coadministration effects).

Note: Dosing was based on weight as follows: <30 kg: 6 mg/kg/bid; ≥30 kg to <50 kg: 4 mg/kg bid; ≥50 kg: 200 mg bid.

Note: Red line and blue area: median and 90% of simulated LCM Css values for study participants <18 years sampled from the Nhanes database. Markers: individual predicted LCM Css values for POS pediatric study participants (red open markers) and PGTCS pediatric study participants (blue solid markers).

SP0982 試験の LCM の曝露量と強直間代発作の発現の関係

最初に、SP0982 試験の LCM の曝露量と強直間代発作の発現の関係を Kaplan-Meier プロットで検討した。24 時間の平均血漿中濃度を指標とした曝露量の四分位数によって層別化した Kaplan-Meier プロットによって、より高い曝露量で 2 回目の強直間代発作の発現のリスクが低下するという関連性が認められた。しかし、この現象は LCM の投与量を毎週段階的に漸増する試験計画に起因する可能性が考えられた。すなわち、強直間代発作の発現が LCM の曝露量とまったく関連しないとしても、漸増投与の計画のため、1 回目に発現する強直間代発作は低投与量及び低曝露量と関連し、2 回目に発現する強直間代発作は高投与量及び高曝露量と関連する可能性がある。このため、2 回目の強直間代発作の発現までの時間と LCM の曝露量が関連するモデルを適切に構築できず、単剤療法のシナリオを含むその他の用法・用量でのシミュレーションはできない。

次に、ステップワイズ法を用いた Cox 回帰で 2 回目の強直間代発作の発現までの時間に関連する共変量として、投与群及びベースライン期間の強直間代発作の 28 日あたりの発現回数を選択した。投与群（LCM 群又は PBO 群）及びベースライン期間の強直間代発作の発現回数の四分位数を用いて層別化した Kaplan-Meier 曲線を図 3-4 に示した。

LCM 群又は PBO 群において 2 回目の強直間代発作の発現までの時間はベースライン期間の強直間代発作の発現回数の増加に伴って短縮し、ベースライン期間の強直間代発作の発現回数と 2 回目の強直間代発作の発現までの時間は関連することが示唆された。

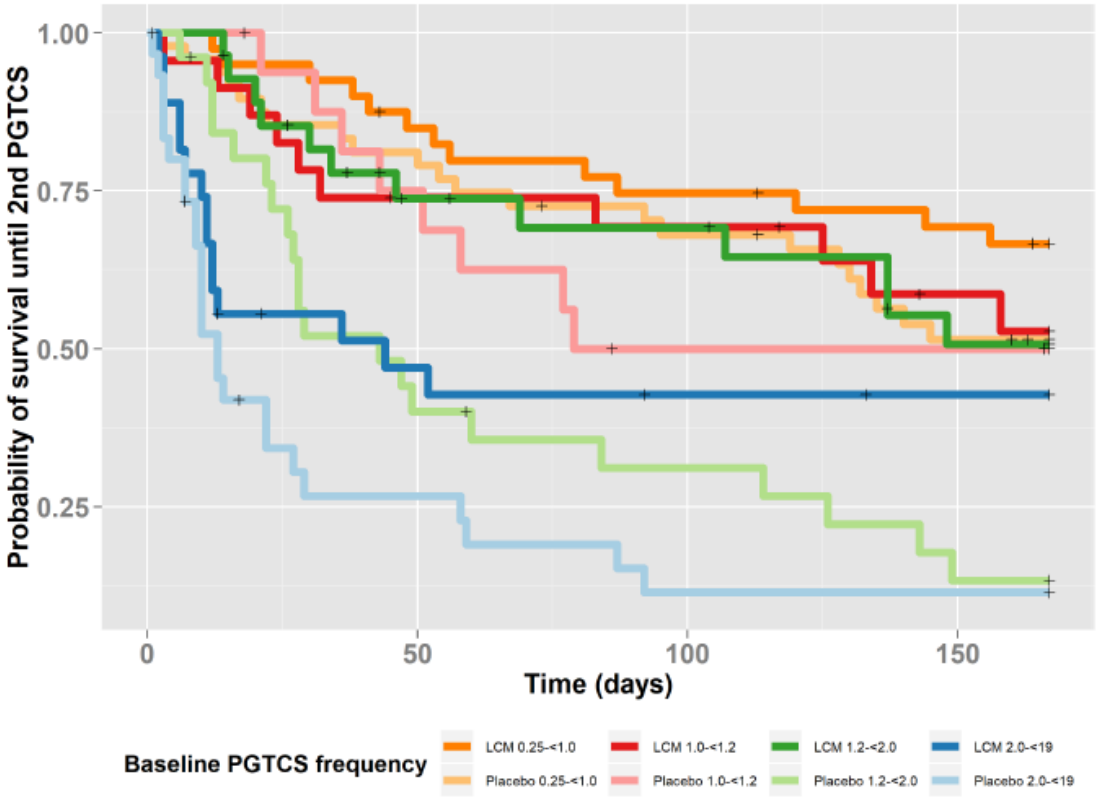


図 3-4　投与群及びベースライン期間の強直間代発作の発現回数で層別した 2 回目の強直間代発作の発現までの時間の Kaplan-Meier プロット

LCM=lacosamide; PGTCS=primary generalized tonic-clonic seizure

結論：

- LCM の CL に影響する以下の共変量を選択した
  - ・ アロメトリックスケールを用いた体重の影響（CL に対する推定指数が 0.517）
  - ・ 肝酵素誘導作用を持つ AED の併用（曝露量が 22%減少）
  - ・ 日本人（曝露量が 13%増加）
  - ・ 中国人（曝露量が 16%増加）

- 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 CL に差は認められなかった
- 強直間代発作を有する小児患者と部分発作を有する小児患者との間でLCMのCLに差は認められなかった
- 体重に基づいた用法・用量では、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
- 強直間代発作を有するてんかん患者で以下の所見が得られた
  - ベースライン期間の強直間代発作の発現回数が多い患者では、2 回目の強直間代発作の発現までの時間が短縮する
  - LCM 投与によって強直間代発作の発現までの時間が延長する

3.2 強直間代発作を有するてんかん患者での LCM の薬物動態プロファイルの要約

3.2.1 吸収

強直間代発作を有するてんかん患者を対象としたLCMの吸収を評価するための特別な試験は実施していない。

SP0982 試験の強直間代発作を有するてんかん患者のデータを用いて既存の母集団薬物動態モデルを更新した結果（CL0447 解析パート II）、LCM の吸収速度定数は 1.60 h^{-1} と推定され、部分発作を有する小児患者及び成人患者（CL0430 解析及び CL0261 解析）における推定値（1.74～1.77 h^{-1}）と一致した。

3.2.2 分布

既存の母集団薬物動態モデルと同様に、最終母集団薬物動態モデルにおいても、血漿中 LCM 濃度を 1-コンパートメントの分布モデルで説明することが可能であった。

最終母集団薬物動態モデル（CL0447 解析パート II）で推定した体重 70 kg の Vc/F の代表値は 52.4 L であり、CL0261 解析で推定した体重 70 kg の Vc/F（59.5 L）と同様の値であった。

3.2.3 代謝

強直間代発作を有するてんかん患者を対象としたLCMの代謝を評価するための特別な試験は実施していない。

強直間代発作の発現がない被験者を対象とした試験の結果から、*in vivo* での LCM の主要な代謝経路は脱メチル化であり、シトクロム P450（CYP）2C19 によって O-脱メチル体である SPM 12809 が生成することが知られている。*In vitro* では、CYP2C9 及び CYP3A4 も関与する。これと一致して、最終母集団薬物動態モデルにおいても、肝酵素誘導作用を持つ AED（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）の併用は、LCM の曝露量の 22%の減少を伴うと推定された。

3.2.4 排泄

強直間代発作を有するてんかん患者を対象としたLCMの排泄を評価するための特別な試験は実施していない。最終母集団薬物動態モデル（CL0447解析パートII）において推定したCL/F（体重70 kg、非アジア人、酵素誘導作用を持つAEDの併用なし）の代表値は1.92 L/hであり（表3-3）、CL0261解析での酵素誘導作用を持つAEDを投与されていない体重70 kgの非アジア人でのCL/F推定値（1.92 L/h）と同様の値であった。

3.2.5 強直間代発作を有するてんかん患者のLCMの薬物動態に及ぼす内因性要因の影響

3.2.5.1 年齢及び性別

最終母集団薬物動態モデル（CL0447解析パートII）での共変量探索の結果、LCMのCLに対する年齢又は性別による影響は認められなかった。なお、CL及びVcに対する体重の影響は、アロメトリックスケールを用いて最終母集団薬物動態モデルに組み入れられている（3.2.5.3項）。

成人てんかん患者を対象とした臨床試験で、臨床的に意味のある血漿中LCM濃度に及ぼす性別の影響は認められなかった。

3.2.5.2 人種

既存の母集団薬物動態モデルにおいてLCMのCLに対するアジア人の影響が認められたため、最終母集団薬物動態モデル（CL0447解析パートII）でも同様に検討した。

日本人ではLCMの曝露量は13%増加し、中国人では16%増加すると推定された。なお、人種に基づく用量調整は不要である。

3.2.5.3 体重

最終母集団薬物動態モデル（CL0447解析パートII）においても、CL（0.517の推定指数）及びVc（1の固定指数）は体重のアロメトリックスケールで説明が可能であり、LCMの薬物動態は体重と関連することが示された。

3.2.5.4 遺伝子多型

強直間代発作を有するてんかん患者を対象とした臨床試験で、遺伝子多型の影響は評価しなかったが、健康成人被験者を対象とした臨床試験の薬物動態解析の結果に基づき、CYP2C19遺伝子型による低代謝能者又はCYP2C19阻害薬と併用時の用量調整は不要である。

3.2.5.5 腎機能低下

母集団薬物動態モデルの更新時に、Schwartz bedside式で推定した糸球体濾過速度のLCMのCLに対する影響は認められなかった。なお、強直間代発作を有するてんかん患者を対象とした臨床試験に腎機能が低下した患者は組み入れなかった。腎機能が低下した強直間代発作を有するてんかん患者においても、腎機能が低下した部分発作を有するてんかん患者と同様の用量調整が必要である（添付文書を参照）。

3.2.5.6 肝機能低下

強直間代発作を有するてんかん患者を対象とした臨床試験で、肝機能低下の影響は評価しなかった。肝機能が低下した強直間代発作を有するてんかん患者においても、肝機能が低下した部分発作を有するてんかん患者と同様の用量調整が必要である（添付文書を参照）。

3.2.6 強直間代発作を有するてんかん患者の LCM の薬物動態に及ぼす外因性要因の影響

3.2.6.1 薬物相互作用

最終母集団薬物動態モデル（CL0477 解析パート II）においても、肝酵素誘導作用を持つ AED（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）の併用により LCM の曝露量の 22%減少が推定されたが、併用時の用量調整は不要である。

4. 特別な試験

該当せず。

5. 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。

6. 付録

表 6-1 CL0447 解析パート II に含めた試験における肝酵素誘導作用を有する抗てんかん薬及びバルプロ酸の併用割合

Study number	N	Concomitant AED				
		CBZ n (%)	PHT n (%)	PB/Primidone n (%)	Inducer AEDs n (%)	Valproate n (%)
EP0008	342	162 (47.4)	41 (12)	32 (9.4)	203 (59.4)	160 (46.8)
SP754	276	68 (24.6)	54 (19.6)	13 (4.7)	126 (45.7)	45 (16.3)
SP755	284	140 (49.3)	23 (8.1)	15 (5.3)	161 (56.7)	89 (31.3)
SP847	47	4 (8.5)	4 (8.5)	4 (8.5)	12 (25.5)	10 (21.3)
SP1047	32	1 (3.1)	0	1 (3.1)	2 (6.2)	3 (9.4)
SP848	166	72 (43.4)	42 (25.3)	39 (23.5)	99 (59.6)	100 (60.2)
SP0969	143	71 (49.7)	5 (3.5)	15 (10.5)	82 (57.3)	96 (67.1)
SP0966	50	1 (2)	1 (2)	2 (4)	3 (6)	27 (54)
SP0982	98	11 (11.2)	3 (3.1)	6 (6.1)	19 (19.4)	51 (52)
Overall	1438	530 (36.9)	173 (12)	127 (8.8)	707 (49.2)	581 (40.4)

AED=antiepileptic drug; CBZ=carbamazepine; PB=phenobarbital; PHT=phenytoin

目次

1. 背景及び概観 4
2. 個々の試験結果の要約 12
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 43
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 43
5. 効果の持続、耐薬性 44
6. 付録 66

表

表 1-1 臨床的有効性を評価した試験の概要［SP0982 試験及び EP0012 試験］ 5
表 2-1 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［SP0982 試験（FAS）］ 13
表 2-2 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部分集団解析［SP0982 試験（FAS）］ 17
表 2-3 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感度分析［SP0982 試験］ 19
表 2-4 治療期間における強直間代発作の消失［SP0982 試験（FAS）］ 21
表 2-5 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［SP0982 試験（FAS）］ 23
表 2-6 治療期間における 28 日あたりの強直間代発作回数及び Combined ベースライン期間に対する変化率［SP0982 試験（FAS）］ 26
表 2-7 治療期間における 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 Prospective ベースライン期間に対する変化率［SP0982 試験（SS）］ 28
表 2-8 治療期間における強直間代発作の消失割合［SP0982 試験（FAS）］ 31
表 2-9 治療期間におけるすべての全般発作の消失割合［SP0982 試験（SS）］ 32
表 2-10 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［SP0982 試験（FAS）］ 33
表 2-11 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のレスポンダーレート［SP0982 試験（SS）］ 34
表 2-12 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のレスポンダーレート［SP0982 試験（SS）］ 35
表 2-13 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［SP0982 試験（FAS）］ 36
表 2-14 てんかん患者用 QOL 質問票のベースライン及びベースラインに対する最終来院時の変化量［SP0982 試験（FAS）］ 37
表 2-15 子どもの健康関連 QOL 評価のベースライン及びベースラインに対する最終来院時の変化量［SP0982 試験（FAS）］ 39
表 4-1 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 43
表 5-1 試験完了例の集団での 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［EP0012 試験（FAS）］ 45

表 5-2　試験完了例の集団での治療期間における 28 日あたりのミオクロニー発作発現日数及び Prospective ベースライン期間に対する変化量及び変化率［EP0012 試験（SS）］ 47
表 5-3　試験完了例の集団での治療期間における 28 日あたりの欠神発作発現日数及び Prospective ベースライン期間に対する変化量及び変化率［EP0012 試験（SS）］ 49
表 5-4　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及び 50%増悪［EP0012 試験（FAS）］ 51
表 5-5　試験完了例の集団での治療期間における強直間代発作の消失割合［EP0012 試験（FAS）］ 52
表 5-6　試験完了例の集団での治療期間における全般発作の消失割合［EP0012 試験（SS）］. 53
表 5-7　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のレスポンダーレート及び 50%増悪［EP0012 試験（SS）］ 54
表 5-8　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のレスポンダーレート及び 50%増悪［EP0012 試験（SS）］ 55
表 5-9　てんかん患者用 QOL 質問票のベースライン及びベースラインに対する最終来院時の変化量［EP0012 試験（FAS）］ 56
表 5-10　苦痛に関する項目のベースライン及び最終来院時のスコア並びにベースラインに対する最終来院時の変化量、優先順位付けに関する項目のベースライン及び最終来院時のスコア［EP0012 試験（FAS）］ 58
表 5-11　子どもの健康関連 QOL 評価のベースライン及びベースラインに対する最終来院時の変化量［EP0012 試験（FAS）］ 60
表 5-12　EQ-5D-3L QOL 評価の VAS スコアのベースライン及びベースラインに対する変化量［EP0012 試験（FAS）］ 61
表 5-13　期間別の強直間代発作の消失割合［Pool EGTC-1］ 65

図

図 1-1　試験デザインの概要［SP0982 試験］ 9
図 2-1　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（Kaplan-Meier プロット）［SP0982 試験（FAS）］ 15
図 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（Kaplan-Meier プロット）［SP0982 試験（FAS）］ 24

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容
EQ-5D-3L	3-Level EuroQol-5 Dimension：EuroQol による 5 項目 3 段階
FAS	Full Analysis Set：最大の解析対象集団
KM	Kaplan-Meier：ー
LCM	Lacosamide：ラコサミド
PBO	Placebo：プラセボ
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory：子どもの健康関連 QOL 評価
QOL	Quality of life：生活の質
QOLIE-31-P	Quality of Life in Epilepsy-31：てんかん患者用 QOL 質問票
SS	Safety Set：安全性解析対象集団
VAS	Visual analog scale：視覚的アナログスケール

1. 背景及び概観

1.1 緒言及び背景情報

ラコサミド（LCM、Vimpat®）は、欧州連合では 4 歳以上のてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する単剤療法又は併用療法を適応として、錠剤、シロップ剤及び点滴静注液が承認されており、米国では 4 歳以上のてんかん患者の部分発作に対する単剤療法又は併用療法を適応として、錠剤、経口液剤及び点滴静注液（17 歳以上）が承認されている。また、本邦では 4 歳以上のてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する単剤療法又は併用療法を適応として、錠剤、ドライシロップ剤及び点滴静注液が承認されている。

本承認申請では、4 歳以上のてんかん患者の強直間代発作に対する LCM の併用療法の適応拡大を目的とする。有効性評価の臨床データパッケージとして以下の 2 試験を評価資料とした。

- SP0982 試験：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てんかん患者を対象に、LCM の併用療法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
- EP0012 試験：SP0982 試験に参加した被験者を対象に、LCM の併用療法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。本承認申請では第 2 回中間解析報告書（第 2 回データカットオフ：2019 年 8 月 28 日）を提示した

また、SP0961 試験及び SP0962 試験を参考資料としたが、いずれも強直間代発作を有するてんかん患者に対する LCM の安全性の評価を主要目的としたため、各試験の結果は M 2.7.4 項に記載した。

てんかん及び強直間代発作を含む発作の背景情報、並びに LCM の強直間代発作の臨床開発プログラムに関する情報ついては、M 2.5 項に記載した。

1.2 有効性評価に用いた臨床試験の概要

有効性評価に用いた臨床試験（SP0982 試験及び EP0012 試験）の概要を表 1-1 に示した。また、各試験の詳細及び試験一覧は、M 5.2 項に記載した。

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。

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 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 回中間解析の結果は 5.1 項に示した。また、Pool EGTC-1 を対象とした併合解析の結果は 5.2 項に示した。

表 1-1 臨床的有効性を評価した試験の概要［SP0982 試験及び EP0012 試験］

Study number	Phase	Study description	Study status
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

a Interim data for visits occurring up to and including the 2nd clinical cutoff date of 28 Aug 2019 are included in this application.

1.3 SP0982 試験の概要

SP0982 試験の計画の詳細は、M 2.7.6 項及び SP0982 試験総括報告書（5.3.5.1.1）に示した。

1.3.1 試験デザインの概要

SP0982 試験は、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。

本治験の主要目的は、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有効性を PBO と比較して評価することであった。

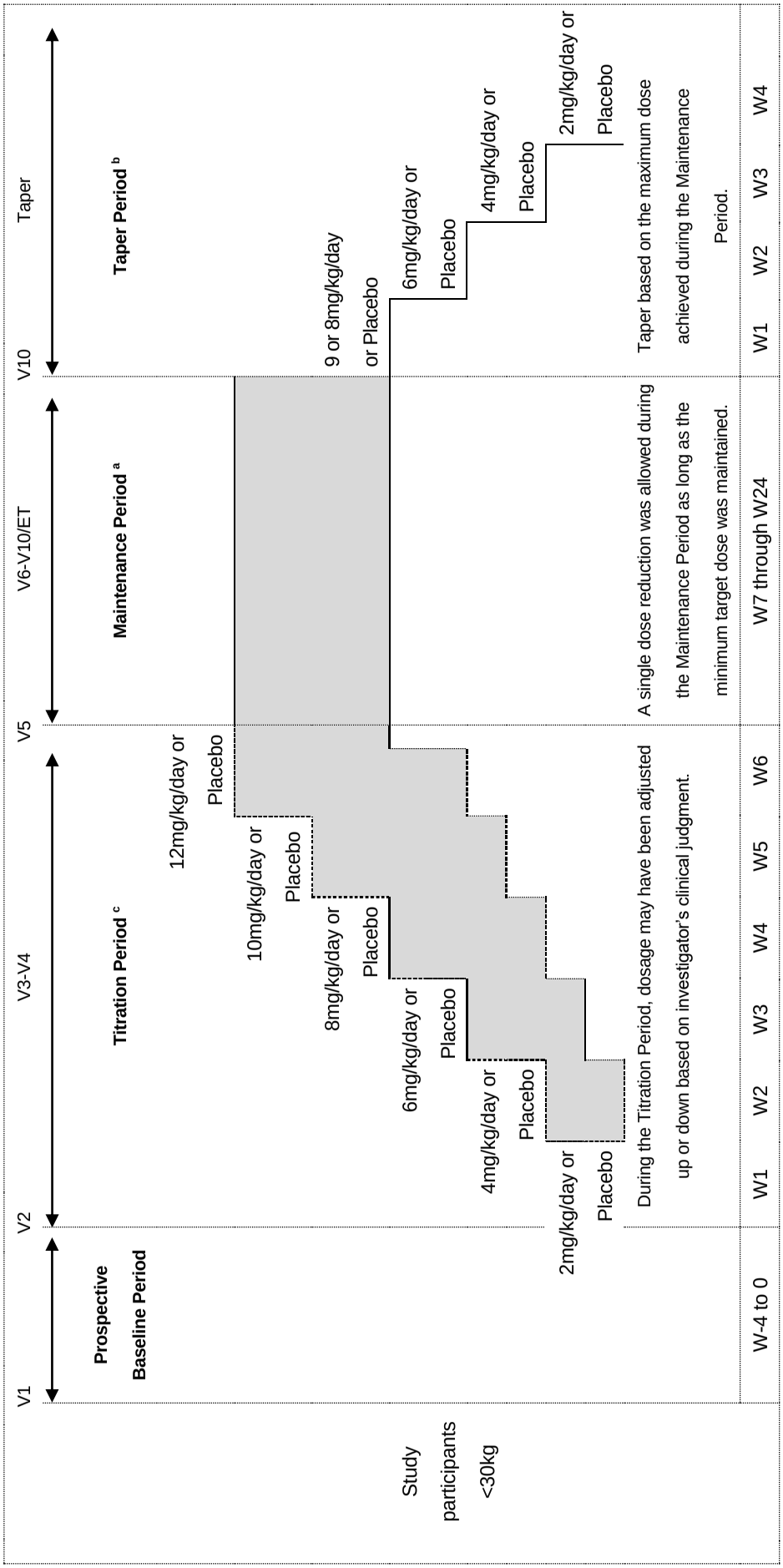
本治験は、Prospective ベースライン期間（4 週間）、増量期間（6 週間）、維持期間（最長 18 週間）及び移行期間（4 週間）又は減量期間（最長 4 週間）並びに安全性追跡調査期間（30 日間）から構成された。また、Prospective ベースライン期間前の 12 週間を Historical ベースライン期間とし、2 つを合わせた期間を Combined ベースライン期間（16 週間）とし、増量期間と維持期間を合わせた期間を治療期間（6～24 週間）とした。非盲検の継続投与試験である EP0012 試験への参加を希望した適格被験者は、治療期間（24 週間）完了後、又は早期中止来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。

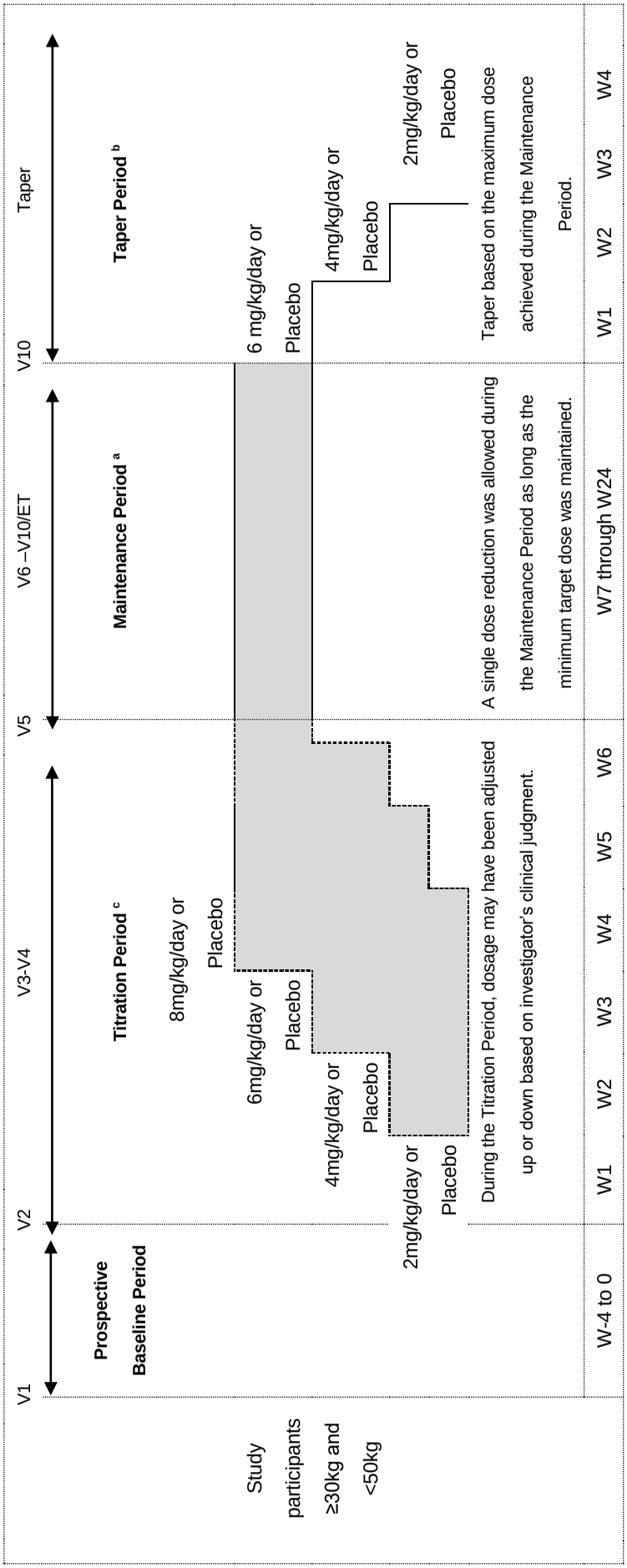
本治験では、成人（18 歳以上）及び体重 50 kg 以上の小児被験者には錠剤を投与し、体重 50 kg 未満の小児被験者には経口液剤（シロップ剤）を投与した。維持期間の目標用量は、体重 30 kg 未満の小児被験者では 12 mg/kg/日、体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児被験者では 8 mg/kg/日、体重 50 kg 以上の小児及び成人被験者では 400 mg/日とした。

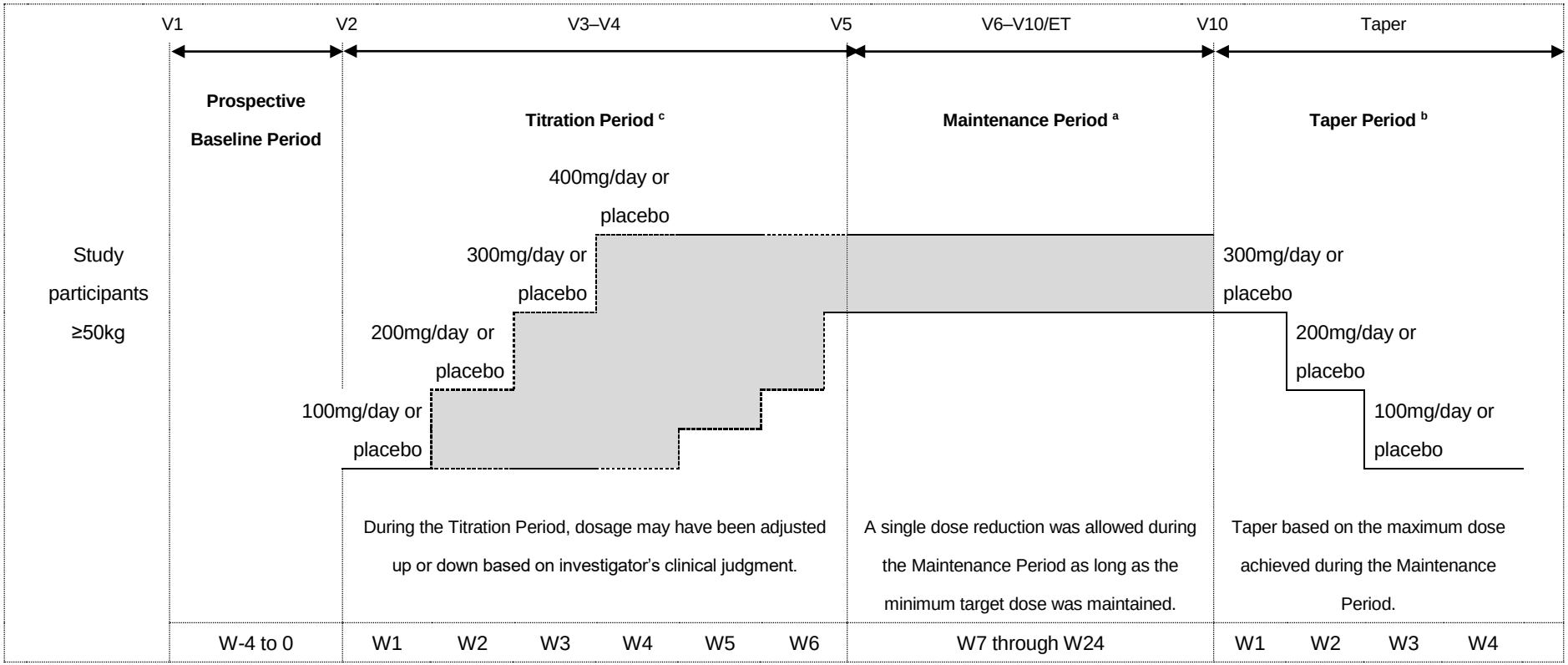
本治験は event-driven 試験であり、125 イベント（24 週間の治療期間に発現した 2 回目の強直間代発作をイベントと定義）の発現を観察するまで被験者を登録した。被験者は、治験薬の投与を少なくとも 6 週間継続する必要があり、イベントが発現しなかった場合は、24 週間で治験薬の投与を完了した。治験薬の増量中にイベントが発現した場合は、最初の 6 週間で治験薬の投与を完了し、最初の 6 週間を経過後にイベントが発現した場合は、イベントが発現した時点で試験を完了し

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。

試験デザインの概要を図 1-1 に示した。


Study participants <30kg
Prospective Baseline Period
Titration Period c
Maintenance Period a
Taper Period b
V1
V2
V3-V4
V5
V6-V10/ET
V10
Taper
W-4 to 0
W1
W2
W3
W4
W5
W6
W7 through W24
W1
W2
W3
W4
2mg/kg/day or Placebo
4mg/kg/day or Placebo
6mg/kg/day or Placebo
8mg/kg/day or Placebo
10mg/kg/day or Placebo
12mg/kg/day or Placebo
During the Titration Period, dosage may have been adjusted up or down based on investigator's clinical judgment.
A single dose reduction was allowed during the Maintenance Period as long as the minimum target dose was maintained.
9 or 8mg/kg/day or Placebo
6mg/kg/day or Placebo
4mg/kg/day or Placebo
2mg/kg/day or Placebo
Taper based on the maximum dose achieved during the Maintenance Period.


Study participants ≥30kg and <50kg
V1
V2
V3-V4
V5
V6 –V10/ET
V10
Taper
Prospective Baseline Period
Titration Period c
Maintenance Period a
Taper Period b
8mg/kg/day or Placebo
6mg/kg/day or Placebo
4mg/kg/day or Placebo
2mg/kg/day or Placebo
6 mg/kg/day or Placebo
4mg/kg/day or Placebo
2mg/kg/day or Placebo
During the Titration Period, dosage may have been adjusted up or down based on investigator's clinical judgment.
A single dose reduction was allowed during the Maintenance Period as long as the minimum target dose was maintained.
Taper based on the maximum dose achieved during the Maintenance Period.
W-4 to 0
W1
W2
W3
W4
W5
W6
W7 through W24
W1
W2
W3
W4



ET=Early Termination; LCM=lacosamide; V=Visit; W=Week

Note: Lacosamide dosing is designated as "mg/kg/day" (oral solution) and "mg/day" (tablets) and matching placebo is shown as "placebo."

a Study participants were required to achieve and maintain a minimum LCM (or matching placebo) dose for at least the final 3 days of Week 6 to be eligible for entry into the Maintenance Period.

b If the study participant discontinued from the study at any time and was not eligible or chose not to enter EP0012, the study participant must have completed the ET Visit or Visit 10 (Week 24) and an up to 4-week blinded taper followed by an End of Taper Visit. There was a 30-day Safety Follow-up Period for study participants who completed the End of Taper Visit. After the 125th event occurred, the 30-day Safety Follow up Period was done as part of EP0012, except if the study participant refused to sign the EP0012 informed consent form. If the study participant signed the informed consent form for a short Safety Follow-up as part of EP0012, the 30-day Safety Follow-up was performed as part of EP0012; otherwise, the Safety Follow-up was performed in SP0982.

c If the study participant was in the Titration Period when the 125th event occurred, the study participant proceeded to the Transition/Taper Period directly after their ET/V10 Visit.

図 1-1　試験デザインの概要［SP0982 試験］

1.3.2 評価項目及び評価方法

1.3.2.1 評価項目

1.3.2.1.1 主要評価項目

有効性の主要評価項目は、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とした。

1.3.2.1.2 副次評価項目

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。

1.3.2.1.3 その他の評価項目

1.3.2.1.3.1 発作に関するその他の評価項目

発作に関するその他の評価項目は、以下のとおりとした。

- Combined ベースライン期間に対する治療期間［最初の 6 週間（増量期間）、最初の 12 週間及び 24 週間］の 28 日あたりの強直間代発作回数の変化率
- 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発現日数の変化量
- Prospective ベースライン期間に対する治療期間（最初の 6 週間、最初の 12 週間及び 24 週間）の 28 日あたりの欠神発作発現日数の変化率
- Prospective ベースライン期間に対する治療期間（最初の 6 週間、最初の 12 週間及び 24 週間）の欠神発作発現日数のレスポンダーレート
- Prospective ベースライン期間に対する治療期間の 28 日あたりのミオクロニー発作発現日数の変化量
- Prospective ベースライン期間に対する治療期間（最初の 6 週間、最初の 12 週間及び 24 週間）の 28 日あたりのミオクロニー発作発現日数の変化率
- Prospective ベースライン期間に対する治療期間（最初の 6 週間、最初の 12 週間及び 24 週間）のミオクロニー発作発現日数のレスポンダーレート
- 治療期間（最初の 6 週間、最初の 12 週間及び 24 週間）における強直間代発作の消失割合
- Combined ベースライン期間に対する治療期間（最初の 6 週間、最初の 12 週間及び 24 週間）の強直間代発作回数のレスポンダーレート
- Combined ベースライン期間に対する治療期間（最初の 6 週間、最初の 12 週間及び 24 週間）の強直間代発作回数の 50%増悪
- 治療期間（最初の 6 週間、最初の 12 週間及び 24 週間）におけるすべての全般発作の消失割合

1.3.2.1.3.2 健康に関するその他の評価項目

健康に関するその他の評価項目は、以下のとおりとした。

- てんかん患者用 QOL 質問票（QOLIE-31-P）のベースラインからの変化
- 子どもの健康関連 QOL 評価（PedsQL）のベースラインからの変化
- EuroQol による 5 項目 3 段階（EQ-5D-3L）QOL 評価の視覚的アナログスケール（VAS）スコアのベースラインからの変化
- 医療資源の利用状況：医療処置、入院及び医療従事者による往診
- てんかんを理由とした欠勤／欠席日数
- てんかんを理由に介護者の助けを借りた日数

1.3.2.2 評価方法

被験者は、第 1 回来院日から治験終了まで日々の発作について発作日誌に記録することとした。有効性の評価は、発作型及び発作回数が記録された発作日誌に基づいて実施した。また、健康に関するその他の評価項目は、QOLIE-31-P（18 歳以上の被験者）、PedsQL（18 歳未満の被験者）、EQ-5D-3L、医療資源の利用状況、てんかんを理由とした欠勤／欠席日数、及びてんかんを理由に介護者の助けを借りた日数に基づいて評価した。

1.3.3 解析方法の概要

最大の解析対象集団（FAS）を有効性の評価項目の主要な解析対象集団とした。FAS は安全性解析対象集団（SS）のうち、治療期間中の発作日誌の記録が 1 回以上ある被験者と定義した。

主要評価項目の治療期間における 2 回目の強直間代発作が発現するまでの時間を、治療効果及び以下の被験者層を組み入れた Cox 比例ハザード回帰モデルを用いて求めた。

- 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

層別化したハザード比を PBO 群を対照群として算出し、ハザード比の 95%信頼区間も算出した。また、イベントが発現するまでの時間に対する KM プロットとイベントが発現するまでの時間の中央値及び 95%信頼区間の KM 推定値を示した。イベントが発現するまでの時間の中央値が推定できない場合は、25%点及び 95%信頼区間を示した。イベント数は、打ち切りの被験者数の割合と共に治療期間の最初の 6 週間（増量期間）、最初の 12 週間及び 24 週間で投与群別に示した。

治療期間におけるイベントが発現するまでの時間の要約を、FAS のすべての部分集団別に示し、いくつかの部分集団では 2 回目の強直間代発作が発現するまでの時間に対する KM プロットも示した。

更に、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。

主要評価項目が統計学的に有意であった場合は、ゲートキーピング法を用いて、主な副次評価項目を検定した。主要評価項目が有意水準 5%で統計学的に有意であった場合は、主な副次評価項目も有意水準 5%で検定し、主要評価項目が統計学的に有意であると認められなかった場合は、主な副次評価項目は探索的な評価のみとした。その他の有効性の評価では統計学的に有意であるかを評価しなかった。また、その他の副次評価項目の解析では、記述統計量を求める探索的な評価のみとした。

主な副次評価項目の治療期間における強直間代発作の消失は、ベースライン期間の強直間代発作回数及び年齢（成人又は小児）で被験者を層別化したことを考慮した拡張 Mantel-Haenszel 検定を用いて評価した。強直間代発作の発現又は打ち切りの被験者数及び割合、並びに強直間代発作を消失した被験者の割合の KM 推定値及び両側 95%信頼区間を投与群別に被験者層別及び全被験者で示した。また、被験者層別での治療期間に強直間代発作を消失した被験者の割合及び両側 95%信頼区間を投与群別に示し、投与群間の差を比較した。

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を主要評価項目と同様に求め、KM プロットを示した。

発作に関するその他の評価項目は、治療期間のすべての発作データに基づき要約した。欠神発作及びミオクロニー発作の解析は、それぞれの発作の既往歴を有する被験者、ベースライン期間にそれぞれの発作を発現した被験者、又は治療期間にそれぞれの発作を発現した被験者に限定して実施した。

2. 個々の試験結果の要約

2.1 SP0982 試験

SP0982 試験の結果の詳細は、M 2.7.6 項及び SP0982 試験総括報告書（5.3.5.1.1）に示した。

2.1.1 試験の概要

SP0982 試験は、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 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。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。

2.1.2 被験者の内訳及び解析対象集団

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。

有効性の評価項目は主に FAS を主要な解析対象集団として示した（1.3.3 項）。FAS は、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［SP0982 試験総括報告書（5.3.5.1.1）7.3 項］。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。

2.1.3　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は M 2.7.4.1.3 項に示した。

2.1.4　有効性の結果

2.1.4.1　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

2.1.4.1.1　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が発現するまでの時間を表 2-1 に示し、2 回目の強直間代発作が発現するまでの時間の KM 推定値を図 2-1 に示した。

表 2-1　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［SP0982 試験（FAS）］

	Placebo N=121		LCM N=118	
	Cumulative number of events	KM survival estimate (%)	Cumulative number of events	KM survival estimate (%)
Treatment Period	76	33.37	49	55.27
KM analysis				
Time to event (days)				
Median	77.0		—	
95% CI	49.0, 128.0		144.0, —	
Study participants censored [a], n (%)	45 (37.2)		69 (58.5)	

CI=confidence interval; FAS=Full Analysis Set; HR=hazard ratio; KM=Kaplan-Meier; LCM=lacosamide; No=number; PGTCS=primary generalized tonic-clonic seizure

Note: Comparison of LCM versus placebo was based on a Cox proportional hazards regression model with an effect for treatment, stratifying for the following combinations of study participants' Baseline PGTCS frequency and Development from IRT (≤2 per 28 days in the Combined Baseline Period and Pediatric, ≤2 per 28 days in the Combined Baseline Period and Adult, and >2 per 28 days in the Combined Baseline Period). The reference group was placebo.

Note: Study Participant SP0982-[redacted] (LCM) was randomized after the 125th event and does not appear in this analysis.

Note: Significance was at the p<0.05 level.

a　Study participants who completed the Treatment Period without having a second PGTCS during the Treatment Period were censored. If the study participant's Treatment Period participation was less than 166 days, they were censored on the date of the last dose of study medication. If the study participant's Treatment Period participation was greater than 24 weeks minus the visit window for Visit 10, they were censored as of Day 167 or the date after the 125th event.

b　An HR <1 indicates time to second PGTCS was improved for LCM compared with placebo.

Data source: SP0982 CSR Table 8.1.1

表 2-1 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［SP0982 試験（FAS）］（続き）

	Placebo N=121		LCM N=118	
	Cumulative number of events	KM survival estimate (%)	Cumulative number of events	KM survival estimate (%)
Treatment comparison				
LCM – Placebo				
HR [b]	0.540			
95% CI of HR	0.377, 0.774			
p-value	<0.001			

CI=confidence interval; FAS=Full Analysis Set; HR=hazard ratio; KM=Kaplan-Meier; LCM=lacosamide; No=number; PGTCS=primary generalized tonic-clonic seizure

Note: Comparison of LCM versus placebo was based on a Cox proportional hazards regression model with an effect for treatment, stratifying for the following combinations of study participants' Baseline PGTCS frequency and Development from IRT (≤2 per 28 days in the Combined Baseline Period and Pediatric, ≤2 per 28 days in the Combined Baseline Period and Adult, and >2 per 28 days in the Combined Baseline Period). The reference group was placebo.

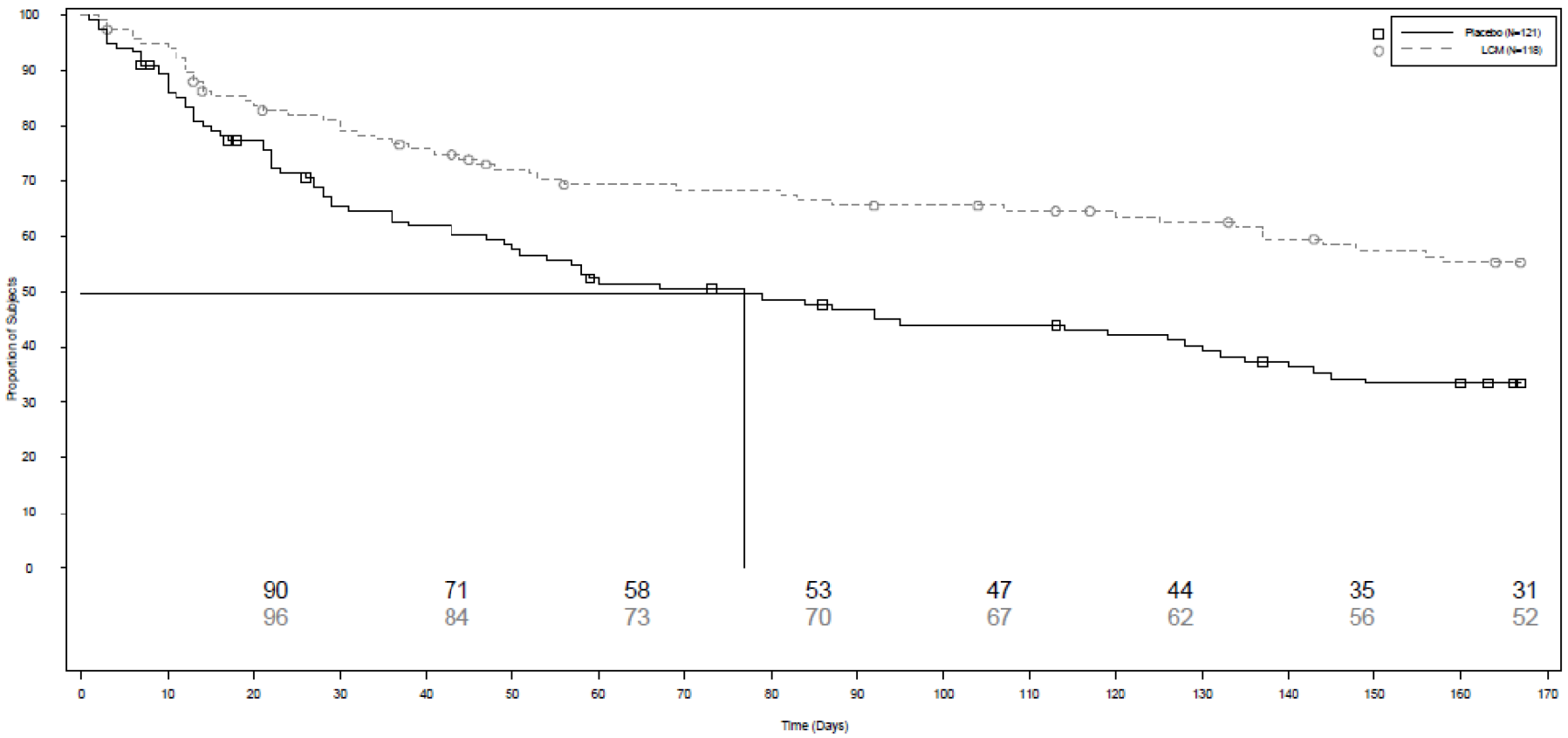
Note: Study Participant SP0982-[redacted] (LCM) was randomized after the 125th event and does not appear in this analysis.

Note: Significance was at the p<0.05 level.

a Study participants who completed the Treatment Period without having a second PGTCS during the Treatment Period were censored. If the study participant's Treatment Period participation was less than 166 days, they were censored on the date of the last dose of study medication. If the study participant's Treatment Period participation was greater than 24 weeks minus the visit window for Visit 10, they were censored as of Day 167 or the date after the 125th event.

b An HR <1 indicates time to second PGTCS was improved for LCM compared with placebo.

Data source: SP0982 CSR Table 8.1.1



FAS=Full Analysis Set; LCM=lacosamide

Note: The numbers represent the number of study participants at risk at the start of the final day of each 3-week period.

Note: The symbols represent censored study participants.

Note: Study Participant SP0982-[redacted] (LCM) was randomized after the 125th event and does not appear in this graph.

Data source: SP0982 CSR Figure 1.1

図 2-1　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（Kaplan-Meier プロット）［SP0982 試験（FAS）］

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、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（表 2-1）。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（図 2-1）。

年齢グループ別の部分集団解析では、治療期間（24 週間）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（表 2-2）。

2.1.4.1.2 副次解析

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の部分集団解析を表 2-2 に示した。

表 2-2　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部分集団解析［SP0982 試験（FAS）］

Subgroup	Placebo (N=121)			LCM (N=118)			LCM - Placebo	
	n	Cumulative number of events	KM survival estimate (%)	n	Cumulative number of events	KM survival estimate (%)	HR [a]	95% CI of HR
Age from IRT								
≥4 to <12 years	9	5	44.44	8	2	75.00	0.492	0.089, 2.731
≥12 to <18 years	16	9	41.25	16	7	54.14	0.740	0.265, 2.062
≥18 years	96	62	31.25	94	40	53.60	0.527	0.354, 0.786
Development								
Pediatric	25	14	41.54	24	9	61.03	0.650	0.271, 1.561
Adult	96	62	31.25	94	40	53.60	0.527	0.354, 0.786
Race								
White	89	49	40.45	94	40	53.52	0.713	0.469, 1.083
Non-white	32	27	15.00	24	9	61.76	0.261	0.120, 0.565
Gender								
Male	45	26	39.71	54	15	70.68	0.397	0.209, 0.752
Female	76	50	29.35	64	34	42.24	0.685	0.442, 1.061

AED=antiepileptic drug; CI=confidence interval; FAS=Full Analysis Set; HR=hazard ratio; IRT= interactive response technology; LCM=lacosamide; No=number; PGTCS=primary generalized tonic-clonic seizure; SE=standard error

Note: Significance was at the p<0.05 level.

Note: Study Participant SP0982-[redacted] (LCM) was randomized after the 125th event and does not appear in this analysis

a　An HR <1 indicates time to second PGTCS was improved for LCM compared with placebo. Wald's method was used to calculate the p-value and CIs.

Data sources: SP0982 CSR Table 8.1.8, SP0982 CSR Table 8.1.9, SP0982 CSR Table 8.1.10, SP0982 CSR Table 8.1.11, SP0982 CSR Table 8.1.12, SP0982 CSR Table 8.1.13, and SP0982 CSR Table 8.1.14.

表 2-2　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部分集団解析［SP0982 試験（FAS）］（続き）

Subgroup	Placebo (N=121)			LCM (N=118)			LCM - Placebo	
	n	Cumulative number of events	KM survival estimate (%)	n	Cumulative number of events	KM survival estimate (%)	HR [a]	95% CI of HR
Region								
North America	13	10	16.92	16	7	53.00	0.446	0.158, 1.260
Latin America	11	8	24.24	5	3	30.00	0.946	0.238, 3.756
Western/Central Europe	36	16	48.30	41	21	46.22	1.298	0.671, 2.511
Eastern Europe	22	7	66.53	29	6	77.75	0.522	0.172, 1.585
Asia/Pacific/Other	39	35	10.26	27	12	52.32	0.263	0.134, 0.515
Baseline PGTCS frequency								
≤2 per 28 days	95	56	37.45	93	34	60.31	0.501	0.327, 0.767
>2 per 28 days	26	20	17.72	25	15	37.59	0.653	0.334, 1.277
Number of concomitant AEDs at study entry								
0	0	0	—	1	0	100.00	—	—, —
1	44	22	44.77	34	12	63.22	0.570	0.279, 1.165
2	55	37	30.24	61	26	53.72	0.539	0.323, 0.900
≥3	22	17	19.39	22	11	44.43	0.440	0.201, 0.965

AED=antiepileptic drug; CI=confidence interval; FAS=Full Analysis Set; HR=hazard ratio; IRT= interactive response technology; LCM=lacosamide; No=number; PGTCS=primary generalized tonic-clonic seizure; SE=standard error

Note: Significance was at the p<0.05 level.

Note: Study Participant SP0982-[redacted] (LCM) was randomized after the 125th event and does not appear in this analysis

a　An HR <1 indicates time to second PGTCS was improved for LCM compared with placebo. Wald's method was used to calculate the p-value and CIs.

Data sources: SP0982 CSR Table 8.1.8, SP0982 CSR Table 8.1.9, SP0982 CSR Table 8.1.10, SP0982 CSR Table 8.1.11, SP0982 CSR Table 8.1.12, SP0982 CSR Table 8.1.13, and SP0982 CSR Table 8.1.14.

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。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（表 2-2）。

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。

2.1.4.1.3　感度分析

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の感度分析を表 2-3 に示した。

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［SP0982 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 8.1.3］。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。

表 2-3　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感度分析［SP0982 試験］

Description	Table or Figure number		
	Global Population	Japanese participants	Non-Japanese participants
Analysis of time to second PGTCS (PPS)	SP0982 Japan-specific CSR Table 8.1.2	SP0982 Japan-specific CSR Table 8.1.2.1	SP0982 Japan-specific CSR Table 8.1.2.2
Analysis of time to second PGTCS for all 126 events (FAS)	SP0982 Japan-specific CSR Table 8.1.3	SP0982 Japan-specific CSR Table 8.1.3.1	SP0982 Japan-specific CSR Table 8.1.3.2
Analysis of time to second PGTCS including study participants who discontinue due to lack of efficacy, consent withdrawn, or lost to follow-up as treatment failures (FAS)	SP0982 Japan-specific CSR Table 8.1.4	SP0982 Japan-specific CSR Table 8.1.4.1	SP0982 Japan-specific CSR Table 8.1.4.2
Kaplan-Meier estimates for time to second PGTCS during the Treatment Period (PPS)	SP0982 Japan-specific CSR Figure 1.2	SP0982 Japan-specific CSR Figure 1.2.1	SP0982 Japan-specific CSR Figure 1.2.2
Analysis of time to second PGTCS including study participants who discontinue due to lack of efficacy or adverse events as treatment failures (FAS)	SP0982 Japan-specific CSR Table 8.1.5	SP0982 Japan-specific CSR Table 8.1.5.1	SP0982 Japan-specific CSR Table 8.1.5.2

CSR=clinical study report; FAS=Full Analysis Set; PGTCS= primary generalized tonic-clonic seizure; PPS=Per Protocol Set

表 2-3　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感度分析［SP0982 試験］（続き）

Description	Table or Figure number		
	Global Population	Japanese participants	Non-Japanese participants
Analysis of time to second PGTCS including study participants who discontinue after 1st PGTCS as treatment failures	SP0982 Japan-specific CSR Table 8.1.6	SP0982 Japan-specific CSR Table 8.1.6.1	SP0982 Japan-specific CSR Table 8.1.6.2
Interim analysis 2 results for time to second PGTCS (FAS)	SP0982 Japan-specific CSR Table 8.1.7	—	—

CSR=clinical study report; FAS=Full Analysis Set; PGTCS= primary generalized tonic-clonic seizure; PPS=Per Protocol Set

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治験実施計画書に適合した解析対象集団を用いた解析、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［SP0982 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 8.1.7］。

2.1.4.2　副次評価項目

2.1.4.2.1　治療期間における強直間代発作の消失

強直間代発作の消失日は、発作日誌で強直間代発作が評価され、強直間代発作を発現した記録がない日と定義した。

治療期間における強直間代発作の消失を被験者層別に表 2-4 に示した。

表 2-4　治療期間における強直間代発作の消失［SP0982 試験（FAS）］

Parameter	Placebo N=121	LCM N=118
Overall		
Number of study participants	121	118
Number of study participants with a seizure, n (%)	97 (80.2)	79 (66.9)
Number of study participants censored, n (%) [a]	24 (19.8)	39 (33.1)
KM seizure free (%) (95% CI)	17.3 (10.3, 24.3)	31.0 (22.4, 39.6)
Stratum 1: Baseline PGTCS frequency ≤2 per 28 days and pediatric		
Number of study participants	21	21
Number of study participants with a seizure, n (%)	18 (85.7)	16 (76.2)
Number of study participants censored, n (%) [a]	3 (14.3)	5 (23.8)
KM seizure free (%) (95% CI)	14.3 (0.0, 29.3)	22.9 (4.4, 41.3)
Stratum 2: Baseline PGTCS frequency ≤2 per 28 days and adult		
Number of study participants	74	72
Number of study participants with a seizure, n (%)	56 (75.7)	46 (63.9)
Number of study participants censored, n (%) [a]	18 (24.3)	26 (36.1)
KM seizure free (%) (95% CI)	22.3 (12.5, 32.1)	34.2 (23.0, 45.5)
Stratum 3: Baseline PGTCS frequency >2 per 28 days		
Number of study participants	26	25
Number of study participants with a seizure, n (%)	23 (88.5)	17 (68.0)
Number of study participants censored, n (%) [a]	3 (11.5)	8 (32.0)
KM seizure free (%) (95% CI)	4.9 (0.0, 14.3)	30.0 (11.3, 48.7)
Stratified [b]		
KM seizure free (%) (95% CI)	17.2 (10.4, 24.0)	31.3 (22.8, 39.9)
LCM - Placebo		
KM seizure free (%) (95% CI)	14.1 (3.2, 25.1)	
Superiority of LCM versus placebo p-value [c]	0.011	

CI=confidence interval; FAS=Full Analysis Set; KM=Kaplan-Meier; IRT=interactive response technology; LCM=lacosamide; PGTCS=primary generalized tonic-clonic seizures

Note: Study Participant SP0982-[redacted] (LCM) was randomized after the 125th event and does not appear in this analysis.

Note: Baseline PGTCS Frequency from Combined Baseline and development (age from IRT) are calculated from IRT.

a　Study participants censored prior to or at Day 166.

b　Estimated by extended Mantel Haenszel methods.

c　Based on a chi-square test on 1 degree of freedom.

Data source: SP0982 CSR Table 8.2.1

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）（表 2-4）。

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（表 2-4）。

2.1.4.2.2 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

治療期間における 1 回目の強直間代発作が発現するまでの時間を表 2-5 に示し、1 回目の強直間代発作が発現するまでの時間の KM 推定値を図 2-2 に示した。

表 2-5 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［SP0982 試験（FAS）］

	Placebo N=121		LCM N=118	
	Cumulative number of events	KM survival estimate (%)	Cumulative number of events	KM survival estimate (%)
Treatment Period	97	17.27	79	30.97
KM analysis				
Time to event (days)				
Median	20.0		36.0	
95% CI	13.0, 34.0		25.0, 78.0	
Study participants censored [a], n (%)	24 (19.8)		39 (33.1)	
Treatment Comparison				
LCM – Placebo				
HR [b]	0.683			
95% CI of HR	0.507, 0.921			
p-value	0.012			

CI=confidence interval; FAS=Full Analysis Set; HR=hazard ratio; IRT=interactive response technology; KM=Kaplan-Meier; LCM=lacosamide; No=number; PGTCS=primary generalized tonic-clonic seizure

Note: Comparison of LCM versus placebo was based on a Cox proportional hazards regression model with an effect for treatment, stratifying for the following combinations of study participants' Baseline PGTCS frequency and Development from IRT (≤2 per 28 days in the Combined Baseline Period and Pediatric, ≤2 per 28 days in the Combined Baseline Period and Adult, >2 per 28 days in the Combined Baseline Period). The reference group was placebo.

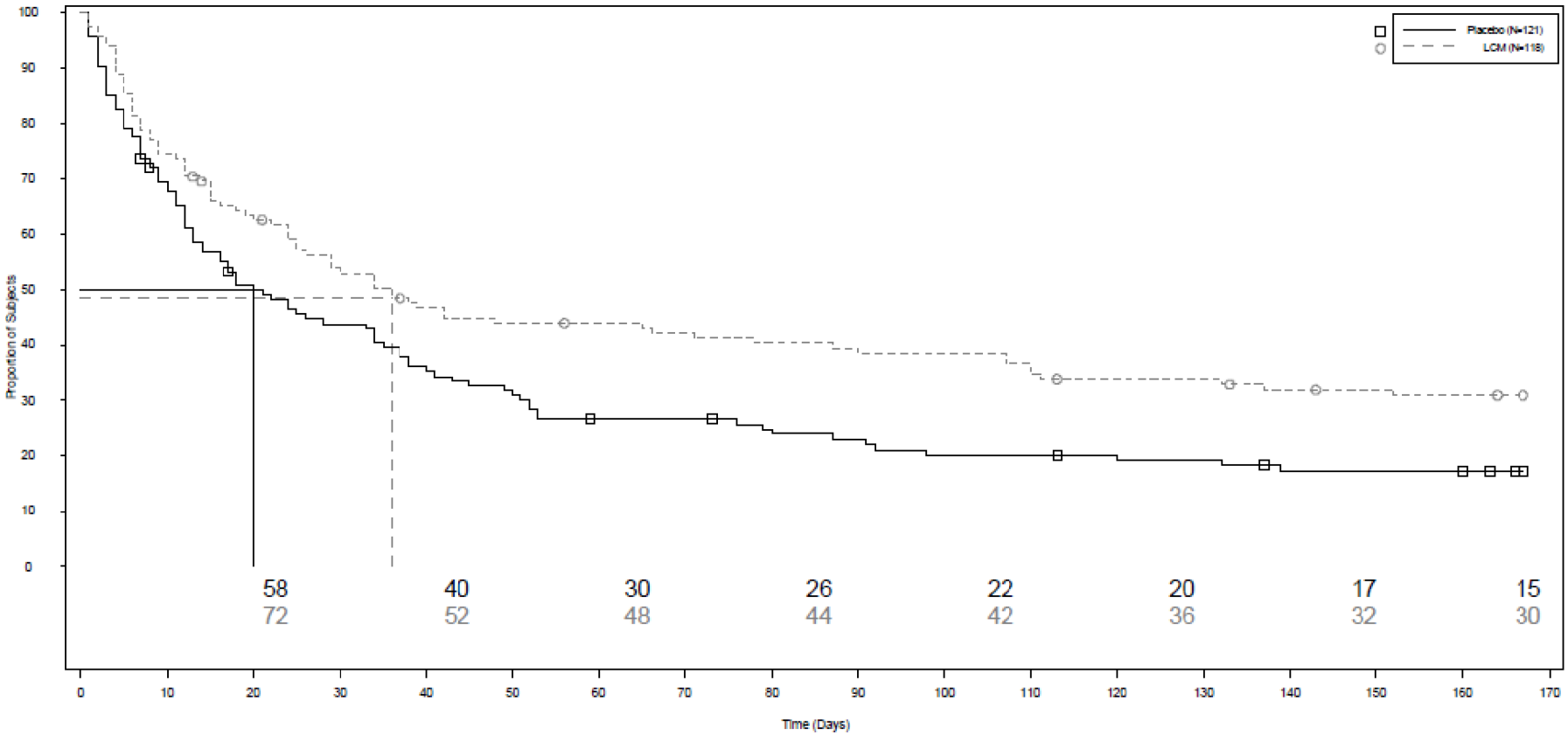
Note: Study Participant SP0982-[redacted] (LCM) was randomized after the 125th event and does not appear in this analysis.

Note: Significance was at the $p<0.05$ level.

a Study participants who completed the Treatment Period without having a first PGTCS during the Treatment Period were censored. If the study participant's Treatment Period participation was less than 166 days, they were censored on the date of the last dose of study medication. If the study participant's Treatment Period participation was greater than 24 weeks minus the visit window for Visit 10, they were censored as of Day 167 or the date after the 125th event.

b An HR <1 indicates time to first PGTCS was improved for LCM compared with placebo.

Data source: SP0982 CSR Table 8.3.1



FAS=Full Analysis Set; LCM=lacosamide

Note: The numbers represent the number of study participants at risk at the start of the final day of each 3-week period.

Note: The symbols represent censored study participants.

Note: Study Participant SP0982-[redacted] (LCM) was randomized after the 125th event and does not appear in this graph.

Data source: SP0982 CSR Figure 2.1

図 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（Kaplan-Meier プロット）［SP0982 試験（FAS）］

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（表 2-5）。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（図 2-2）。

2.1.4.3 その他の評価項目

2.1.4.3.1 発作に関するその他の評価項目

2.1.4.3.1.1 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

治療期間における 28 日あたりの強直間代発作回数及び Combined ベースライン期間に対する変化率を表 2-6 に示した。

表 2-6　治療期間における 28 日あたりの強直間代発作回数及び Combined ベースライン期間に対する変化率［SP0982 試験（FAS）］

Treatment group Time period	Observed Results				Percent change from Combined Baseline			
	n	Mean (SD)	Median	Min, max	n	Mean (SD)	Median	Min, max
Placebo (N=121)								
Combined Baseline	121	2.02 (2.42)	1.24	0.7, 19.4				
Titration Period	121	2.24 (7.18)	0.67	0.0, 68.1	121	−20.32 (113.79)	−42.71	−100.0, 715.4
First 12 weeks	121	2.26 (7.17)	0.66	0.0, 68.1	121	−17.77 (113.48)	−55.69	−100.0, 715.4
Treatment Period	121	2.30 (7.17)	0.79	0.0, 68.1	121	−14.70 (113.29)	−43.24	−100.0, 715.4
LCM (N=119)								
Combined Baseline	119	1.88 (1.76)	1.25	0.3, 12.3				
Titration Period	119	1.43 (5.00)	0.64	0.0, 52.2	119	−34.28 (124.28)	−66.37	−100.0, 943.6
First 12 weeks	119	1.40 (5.00)	0.33	0.0, 52.2	119	−37.37 (124.34)	−71.33	−100.0, 943.6
Treatment Period	119	1.40 (5.00)	0.17	0.0, 52.2	119	−37.49 (124.26)	−77.92	−100.0, 943.6

FAS=Full Analysis Set; LCM=lacosamide; max=maximum, Min=minimum; SD=standard deviation

Note: Results were based upon average seizures over 28 days.

Data source: SP0982 CSR Table 8.4.1

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（表 2-6）。

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［SP0982 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 8.4.2］。

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［SP0982 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 8.4.2］。

2.1.4.3.1.2 治療期間における 28 日あたりの欠神発作及びミオクロニー発作発現日数の変化率

SS での治療期間における 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 Prospective ベースライン期間に対する変化率を表 2-7 に示した。

表 2-7　治療期間における 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 Prospective ベースライン期間に対する変化率［SP0982 試験（SS）］

Treatment group Time period	Observed Results				Percent change from Prospective Baseline			
	n	Mean (SD)	Median	Min, max	n	Mean (SD)	Median	Min, max
Absence seizures								
Placebo (N=42)								
Prospective Baseline	42	5.4 (8.1)	1.5	0, 28				
Titration Period	42	4.6 (7.2)	0.0	0, 27	22	−3.9 (71.3)	−11.1	−100, 183
First 12 weeks	42	4.6 (7.2)	0.2	0, 27	22	−6.0 (71.4)	−13.3	−100, 183
Treatment Period	42	4.4 (7.2)	0.1	0, 27	22	−9.4 (72.8)	−15.3	−100, 183
LCM (N=51)								
Prospective Baseline	50	5.2 (8.1)	0.0	0, 28				
Titration Period	49	3.9 (7.1)	0.0	0, 28	22	−30.5 (59.4)	−24.6	−100, 155
First 12 weeks	49	3.7 (6.8)	0.0	0, 28	22	−35.1 (59.5)	−30.4	−100, 155
Treatment Period	49	3.6 (6.7)	0.0	0, 28	22	−36.9 (60.4)	−30.1	−100, 155

LCM=lacosamide; max=maximum, Min=minimum; SD=standard deviation; SS=Safety Set

Note: Results were based upon average seizures over 28 days for study participants who reported a history absence or myoclonic (respectively) seizures or an occurrence in the Combined Baseline or in the Treatment Period.

Data sources: SP0982 CSR Table 8.6.2 and SP0982 CSR Table 8.7.2

表 2-7　治療期間における 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 Prospective ベースライン期間に対する変化率［SP0982 試験（SS）］（続き）

Treatment group Time period	Observed Results				Percent change from Prospective Baseline			
	n	Mean (SD)	Median	Min, max	n	Mean (SD)	Median	Min, max
Myoclonic seizures								
Placebo (N=49)								
Prospective Baseline	49	4.9 (7.7)	1.0	0, 28				
Titration Period	49	3.5 (6.5)	0.0	0, 28	25	−44.8 (49.8)	−51.8	−100, 57
First 12 weeks	49	3.5 (6.7)	0.0	0, 28	25	−45.4 (54.1)	−65.7	−100, 87
Treatment Period	49	3.4 (6.7)	0.0	0, 28	25	−45.9 (54.4)	−65.7	−100, 87
LCM (N=47)								
Prospective Baseline	47	4.8 (6.9)	2.0	0, 28				
Titration Period	46	4.2 (6.8)	0.7	0, 27	24	15.9 (152.1)	−32.5	−100, 402
First 12 weeks	46	4.0 (6.9)	0.5	0, 28	24	8.3 (144.6)	−43.8	−100, 402
Treatment Period	46	3.7 (6.6)	0.6	0, 28	24	1.8 (142.0)	−54.6	−100, 402

LCM=lacosamide; max=maximum, Min=minimum; SD=standard deviation; SS=Safety Set

Note: Results were based upon average seizures over 28 days for study participants who reported a history absence or myoclonic (respectively) seizures or an occurrence in the Combined Baseline or in the Treatment Period.

Data sources: SP0982 CSR Table 8.6.2 and SP0982 CSR Table 8.7.2