（1） 欠神発作

全被験者の Prospective ベースライン期間の 28 日あたりの欠神発作発現日数の中央値は、PBO 群 1.5 日（範囲：0～28 日）及び LCM 群 0.0 日（範囲：0～28 日）であった。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−11.1%及び LCM 群−24.6%（以下同順）、最初の 12 週間では−13.3%及び−30.4%、24 週間では−15.3%及び−30.1%であった（表 2-7）。

小児被験者の Prospective ベースライン期間の 28 日あたりの欠神発作発現日数の中央値は、PBO 群 1.0 日（範囲：0～6 日）及び LCM 群 0.0 日（範囲：0～18 日）であった。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率の中央値は、最初の 6 週間では PBO 群−8.9%及び LCM 群−51.8%（以下同順）、最初の 12 週間では−28.6%及び−51.8%で PBO 群と比較して LCM 群で大きかったが、24 週間では−44.6%及び−51.8%であった［SP0982 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 8.6.2.1］。

成人被験者の Prospective ベースライン期間の 28 日あたりの欠神発作発現日数の中央値は、PBO 群 1.5 日（範囲：0～28 日）及び LCM 群 2.0 日（範囲：0～28 日）であった。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率の中央値は、最初の 6 週間では PBO 群−13.2%及び LCM 群−21.9%（以下同順）で大きな差は認められなかったが、最初の 12 週間では−13.2%及び−30.4%、24 週間では−13.3%及び−30.1%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 8.6.2.1］。

（2） ミオクロニー発作

全被験者の Prospective ベースライン期間の 28 日あたりのミオクロニー発作発現日数の中央値は、PBO 群 1.0 日（範囲：0～28 日）及び LCM 群 2.0 日（範囲：0～28 日）であった。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率の中央値は、最初の 6 週間では PBO 群−51.8%及び LCM 群−32.5%（以下同順）、最初の 12 週間では−65.7%及び−43.8%、24 週間では−65.7%及び−54.6%であった（表 2-7）。

小児被験者の Prospective ベースライン期間の 28 日あたりのミオクロニー発作発現日数の中央値は、PBO 群 1.1 日（範囲：0～28 日）及び LCM 群 3.0 日（範囲：0～17 日）であった。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率の中央値は、最初の 6 週間では PBO 群−42.2%及び LCM 群 12.4%（以下同順）、最初の 12 週間では−41.6%及び 11.5%、24 週間では−34.0%及び 11.5%であった［SP0982 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 8.7.2.1］。

成人被験者の Prospective ベースライン期間の 28 日あたりのミオクロニー発作発現日数の中央値は、PBO 群 0.5 日（範囲：0～28 日）及び LCM 群 1.5 日（範囲：0～28 日）であった。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率の中央値は、最初の 6 週間では PBO 群−55.7%及び LCM 群−40.0%（以下同順）、最初の 12 週間では−70.6%及び−44.1%、24 週間では−70.6%及び−55.9%であった［SP0982 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 8.7.2.1］。

2.1.4.3.1.3 発作消失割合

（1） 強直間代発作

治療期間における強直間代発作の消失割合を表 2-8 に示した。

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）］

Time Period Variable	Placebo N=121	LCM N=119
Titration Period		
Completion of time period, n	114	114
Seizure-free status, n (%)	39/118 (33.1)	51/116 (44.0)
First 12 weeks of the Treatment Period		
Completion of time period, n	61	77
Seizure-free status, n (%)	26/116 (22.4)	43/111 (38.7)
24-week Treatment Period		
Completion of time period, n	41	65
Seizure-free status, n (%)	15/114 (13.2)	30/109 (27.5)

FAS=Full Analysis Set; LCM=lacosamide; PGTCS=primary generalized tonic-clonic seizure

Note: Percentages were based on the number of study participants in the FAS who either had 2 PGTCS or completed the time period of interest or completed the study due to the occurrence of the 125th event.

Data source: SP0982 CSR Table 8.5.3

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（表 2-8）。

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［SP0982 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 8.5.4］。

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［SP0982 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 8.5.4］。

（2） 全般発作

SS での治療期間におけるすべての全般発作の消失割合を表 2-9 に示した。

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）］

Time Period Variable	Placebo N=121	LCM N=121
Titration Period		
Completion of time period, n	114	114
Seizure-free status, n (%)	32/118 (27.1)	39/116 (33.6)
First 12 weeks of the Treatment Period		
Completion of time period, n	61	77
Seizure-free status, n (%)	20/116 (17.2)	31/111 (27.9)
24-week Treatment Period		
Completion of time period, n	41	65
Seizure-free status, n (%)	15/114 (13.2)	23/109 (21.1)

LCM=lacosamide; SS=Safety Set; PGTCS=primary generalized tonic-clonic seizure

Note: Percentages were based on the number of study participants in the SS who either had 2 PGTCS or completed the time period of interest or completed the study due to the occurrence of the 125th event.

Data source: SP0982 CSR Table 8.7.5

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（表 2-9）。

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［SP0982 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 8.7.6］。

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［SP0982 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 8.7.6］。

2.1.4.3.1.4　　レスポンダーレート

（1）　強直間代発作

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表 2-10 に示した。

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）］

Time Period Variable	Placebo N=121	LCM N=119
Titration Period		
50% responder, n (%)	53 (43.8)	65 (54.6)
75% responder, n (%)	44 (36.4)	56 (47.1)
First 12 weeks of the Treatment Period		
50% responder, n (%)	63 (52.1)	82 (68.9)
75% responder, n (%)	37 (30.6)	56 (47.1)
24-week Treatment Period		
50% responder, n (%)	56 (46.3)	81 (68.1)
75% responder, n (%)	44 (36.4)	68 (57.1)

FAS=Full Analysis Set; LCM=lacosamide; PGTCS=primary generalized tonic-clonic seizure

Note: Percentages were based on the number of study participants in the FAS.

Note: A 50% or 75% responder was a study participant experiencing ≥50% or ≥75%, respectively, reduction in PGTCS frequency per 28 days from the Combined Baseline to the period of interest.

Data source: SP0982 CSR Table 8.5.1

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（表 2-10）。

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［SP0982 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 8.5.2］。

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［SP0982 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 8.5.2］。

（2） 欠神発作

SS での 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のレスポンダーレートを表 2-11 に示した。

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）］

Time Period Variable	Placebo N=42	LCM N=51
Titration Period, n	42	49
50% responder, n (%)	7/42 (16.7)	8/51 (15.7)
75% responder, n (%)	3/42 (7.1)	7/51 (13.7)
First 12 weeks of the Treatment Period, n	42	49
50% responder, n (%)	6/42 (14.3)	10/51 (19.6)
75% responder, n (%)	5/42 (11.9)	7/51 (13.7)
24-week Treatment Period, n	42	49
50% responder, n (%)	7/42 (16.7)	10/51 (19.6)
75% responder, n (%)	5/42 (11.9)	9/51 (17.6)

LCM=lacosamide; SS=Safety Set

Note: Percentages were based on the number of study participants in the SS who reported a history of absence seizures or an occurrence of absence seizures in the Combined Baseline or in the Treatment Period.

Note: A 50% or 75% responder was a study participant experiencing ≥50% or ≥75%, respectively, reduction in absence seizures per 28 days from the Prospective Baseline to the period of interest.

Data source: SP0982 CSR Table 8.6.4

全被験者では、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 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 LCM 群で同程度であった。50%レスポンダーレートは、最初の 6 週間では PBO 群 16.7%及び LCM 群 15.7%（以下同順）、最初の 12 週間では 14.3%及び 19.6%、24 週間では 16.7%及び 19.6%であった。75%レスポンダーレートは、最初の 6 週間では 7.1%及び 13.7%、最初の 12 週間では 11.9%及び 13.7%、24 週間では 11.9%及び 17.6%であった（表 2-11）。

小児被験者では、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 50%レスポンダーレートは、いずれの評価時点も PBO 群 20.0%及び LCM 群 6.7%（以下同順）であった。75%レスポンダーレートは、最初の 6 週間では 10.0%及び 6.7%、最初の 12 週間及び 24 週間では 20.0%及び 6.7%であった［SP0982 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 8.6.4.1］。

成人被験者では、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 50%レスポンダーレートは、最初の 6 週間では PBO 群 15.6%及び LCM 群 19.4%（以下同順）、最初の 12 週間では 12.5%及び 25.0%、24 週間では 15.6%及び 25.0%であった。75%レスポンダーレートは、最初の 6 週間では 6.3%及び 16.7%、最初の 12 週間では 9.4%及び 16.7%、24 週間では 9.4%及び 22.2%であった［SP0982 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 8.6.4.1］。

（3） ミオクロニー発作

SS での 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のレスポンダーレートを表 2-12 に示した。

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）］

Time Period Variable	Placebo N=49	LCM N=47
Titration Period, n	49	46
50% responder, n (%)	13/49 (26.5)	10/47 (21.3)
75% responder, n (%)	8/49 (16.3)	6/47 (12.8)
First 12 weeks of the Treatment Period, n	49	46
50% responder, n (%)	13/49 (26.5)	11/47 (23.4)
75% responder, n (%)	9/49 (18.4)	7/47 (14.9)
24-week Treatment Period, n	49	46
50% responder, n (%)	14/49 (28.6)	13/47 (27.7)
75% responder, n (%)	9/49 (18.4)	7/47 (14.9)

LCM=lacosamide; SS=Safety Set

Note: Percentages were based on the number of study participants in the SS who reported a history of myoclonic seizures or an occurrence of myoclonic seizures in the Combined Baseline or in the Treatment Period.

Note: A 50% or 75% responder was a study participant experiencing ≥50% or ≥75%, respectively, reduction in myoclonic seizures per 28 days from the Prospective Baseline to the period of interest.

Data source: SP0982 CSR Table 8.7.4

全被験者では、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 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 LCM 群で同程度であった。50%レスポンダーレートは、最初の 6 週間では PBO 群 26.5%及び LCM 群 21.3%（以下同順）、最初の 12 週間では 26.5%及び 23.4%、24 週間では 28.6%及び 27.7%であった。75%レスポンダーレートは、最初の 6 週間では 16.3%及び 12.8%、最初の 12 週間及び 24 週間では 18.4%及び 14.9%であった（表 2-12）。

小児被験者では、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 50%及び 75%レスポンダーレートは、いずれの評価時点も PBO 群 14.3%及び LCM 群 20.0%であった［SP0982 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 8.7.4.1］。

成人被験者では、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 50%レスポンダーレートは、最初の 6 週間では PBO 群 28.6%及び LCM 群 21.4%（以下同順）、最初の 12 週間では 28.6%及び 23.8%、24 週間では 31.0%及び 28.6%であった。75%レスポンダーレートは、最初の 6 週間では 16.7%及び 11.9%、最初の 12 週間及び 24 週間では 19.0%及び 14.3%であった［SP0982 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 8.7.4.1］。

2.1.4.3.1.5 強直間代発作回数が 50%増悪した被験者の割合

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を表 2-13 に示した。

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）］

Time Period Variable	Placebo N=121	LCM N=119
Titration Period		
50% PGTCS worsening, n (%)	18 (14.9)	12 (10.1)
First 12 weeks of the Treatment Period		
50% PGTCS worsening, n (%)	19 (15.7)	12 (10.1)
24-week Treatment Period		
50% PGTCS worsening, n (%)	20 (16.5)	12 (10.1)

FAS=Full Analysis Set; LCM=lacosamide; PGTCS=primary generalized tonic-clonic seizure

Note: Percentages were based on the number of study participants in the FAS who completed the time period of interest.

Note: PGTCS worsening was defined as a study participant experiencing ≥50% increase in PGTCS frequency per 28 days from Combined Baseline.

Data sources: SP0982 CSR Table 8.5.1

全被験者では、PBO 群と比較して LCM 群で治療期間に強直間代発作回数が 50%増悪した被験者の割合に増加は認められなかった。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、最初の 6 週間では PBO 群 14.9%及び LCM 群 10.1%（以下同順）、最初の 12 週間では 15.7%及び 10.1%、24 週間では 16.5%及び 10.1%であった（表 2-13）。

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が 50%増悪した被験者の割合は、いずれの評価時点も PBO 群 20.0%及び LCM 群 4.2%であった［SP0982 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 8.5.2］。

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が 50%増悪した被験者の割合は、最初の 6 週間では PBO 群 13.5%及び LCM 群 11.6%（以下同順）、最初の 12 週間では 14.6%及び 11.6%、24 週間では 15.6%及び 11.6%であった［SP0982 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 8.5.2］。

2.1.4.3.2 健康に関するその他の評価項目

2.1.4.3.2.1 てんかん患者用 QOL 質問票

本治験では、18 歳以上の被験者の健康関連 QOL を QOLIE-31-P version 2 を用いて評価した。

QOLIE-31-P（総スコア及び下位尺度スコア、並びに健康状態）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を表 2-14 に示した。

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）］

Score	Statistic	Placebo N=121		LCM N=119	
		n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Total score	Baseline	91	60.5 (15.8)	88	61.1 (17.6)
	Change from Baseline	80	2.0 (13.1)	81	1.4 (16.6)
Seizure worry	Baseline	91	36.5 (23.9)	88	35.7 (27.3)
	Change from Baseline	80	6.9 (22.3)	81	9.7 (27.1)
Daily activities/social function	Baseline	91	63.5 (25.6)	88	62.2 (28.1)
	Change from Baseline	80	3.2 (27.6)	81	0.6 (24.5)
Energy/fatigue	Baseline	91	56.2 (18.7)	88	56.8 (19.1)
	Change from Baseline	80	−0.8 (18.3)	81	1.7 (19.9)
Emotional wellbeing	Baseline	91	69.5 (17.2)	88	69.2 (16.4)
	Change from Baseline	80	−1.0 (15.0)	81	−0.4 (16.6)
Cognitive function	Baseline	91	61.0 (27.2)	88	63.8 (27.4)
	Change from Baseline	80	2.7 (17.7)	81	−0.6 (25.5)
Medication effects	Baseline	91	59.2 (30.4)	88	61.6 (27.4)
	Change from Baseline	80	7.3 (31.6)	81	0.3 (35.6)
Overall quality of life	Baseline	91	63.0 (14.7)	88	63.6 (14.9)
	Change from Baseline	80	0.8 (16.9)	81	3.5 (16.8)
Health status	Baseline	91	62.5 (18.4)	88	63.2 (17.1)
	Change from Baseline	80	3.1 (20.0)	81	7.4 (22.0)

CFB=change from Baseline; FAS=Full Analysis Set; LCM=lacosamide; QOLIE-31-P=Patient Weighted Quality of Life in Epilepsy Inventory-Form 31; SD=standard deviation

Note: The QOLIE-31-P was only assessed for study participants that were ≥18 years old.

Note: Observed scores ranged from 0 to 100 with higher scores corresponding to better functioning/health status.

Note: Last Visit was defined as the last post-Baseline nonmissing visit during the Treatment Period.

Data source: SP0982 CSR Table 8.9.1

総スコア及び下位尺度スコア（苦痛に関する項目及び優先順位付けに関する項目を含む）のベースラインの平均値は、PBO 群と LCM 群でおおむね同程度であった。

総スコア及び下位尺度スコアのベースラインから最終来院時までの変化量の平均値は、いずれの投与群も±10 未満の範囲であり、わずかな変化であった。薬物の影響を除くすべての下位尺度スコアの変化量の平均値は、PBO 群と LCM 群でおおむね同程度であった。いずれの投与群も下位尺度スコアの変化量の平均値（標準偏差）に悪化が認められたのは、薬物の影響［PBO 群 7.3（31.6）及び LCM 群 0.3（35.6）（以下同順）］、発作の心配［6.9（22.3）及び 9.7（27.1）］、及び健康状態［3.1（20.0）及び 7.4（22.0）］であった（表 2-14）。

苦痛に関する項目のスコアのベースラインから最終来院時までの変化量の平均値は小さく、PBO 群と LCM 群で同程度であった。質問「発作についての上記の問題や心配は、全体的にみてあなたにとってどの程度の苦悩となっていましたか？」のベースラインから最終来院時までの変化量の平均値（標準偏差）は PBO 群−10.9（23.8）及び LCM 群−12.3（33.3）で、この質問以外は、ベース

ラインから最終来院時までの変化量の平均値は、いずれの投与群も±10 未満の範囲であった。苦痛に関する項目のスコアでは改善が認められた［SP0982 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 8.9.2］。

優先順位付けに関する各項目のスコアの平均値は、PBO 群と LCM 群で同程度であった。すべての優先順位付けに関する項目のスコアの最終来院時の平均値は、いずれの投与群も 3 超であった。最終来院時の平均値が最も高いスコアであった項目は薬物の影響で、PBO 群 4.9 及び LCM 群 4.7 であった［SP0982 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 8.9.3］。

2.1.4.3.2.2 子どもの健康関連 QOL 評価

本治験では、18 歳未満の小児被験者の健康関連 QOL を PedsQL を用いて評価した。

PedsQL（総スコア及び下位尺度スコア）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を表 2-15 に示した。

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）］

	Actual Value at Baseline				Change from Baseline at the Last Visit			
	n	Mean (SD)	Median	Min, max	n	Mean (SD)	Median	Min, max
Placebo (N=25)								
Physical Functioning	25	81.3 (21.4)	87.5	12.5, 100.0	23	−4.1 (12.8)	−3.1	−50.0, 12.5
Emotional Functioning	25	86.0 (16.2)	90.0	45.0, 100.0	23	−4.1 (14.3)	0.0	−35.0, 20.0
Social Functioning	25	87.8 (15.7)	95.0	45.0, 100.0	23	−2.2 (11.2)	0.0	−40.0, 20.0
School Functioning	25	68.4 (19.2)	70.0	35.0, 100.0	23	−0.7 (9.6)	0.0	−30.0, 15.0
Total Scale Score	25	80.9 (15.7)	87.0	44.6, 100.0	23	−2.9 (10.1)	0.0	−39.1, 6.5
LCM (N=24)								
Physical Functioning	24	80.2 (17.5)	84.4	37.5, 100.0	24	0.5 (20.3)	0.0	−46.9, 40.6
Emotional Functioning	24	79.0 (17.8)	82.5	40.0, 100.0	24	3.3 (23.8)	0.0	−45.0, 50.0
Social Functioning	24	78.5 (20.1)	82.5	20.0, 100.0	24	4.4 (20.7)	2.5	−40.0, 50.0
School Functioning	24	63.8 (20.3)	65.0	15.0, 100.0	24	5.2 (19.2)	0.0	−20.0, 60.0
Total Scale Score	24	76.0 (15.2)	75.0	43.5, 100.0	24	3.0 (17.8)	0.5	−30.4, 44.6

FAS=Full Analysis Set; LCM=lacosamide; max=maximum, Min=minimum, PedsQL=Pediatric Quality of Life Inventory; SD=standard deviation

Note: Last Visit was defined as the last post-baseline non-missing visit during the Treatment Period.

Note: The PedsQL was only assessed for study participants that were <18 years old.

Data source: SP0982 CSR Table 8.10

総スコアのベースラインの平均値は、PBO 群 80.9 及び LCM 群 76.0 であった。総スコアのベースラインから最終来院時までの変化量の平均値は、PBO 群−2.9 及び LCM 群 3.0 であった。いずれの投与群も総スコア及び下位尺度スコアの変化量の平均値は小さかった。LCM 群では、いずれのスコアも変化量の平均値に悪化は認められなかった（表 2-15）。

2.1.4.3.2.3 EuroQol による 5 項目 3 段階 QOL 評価

本治験では、12 歳以上の被験者を対象に EQ-5D-3L QOL 評価を実施した。EQ-5D-3L QOL 評価は、想像できる最も悪い健康状態を 0 とし、想像できる最も良い健康状態を 100 として評価した。

EQ-5D-3L QOL 評価の VAS スコアのベースラインの平均値は、PBO 群 74.3 及び LCM 群 74.6（以下同順）であった。EQ-5D-3L QOL 評価の VAS スコアのベースラインから最終来院時まで変化量の平均値は、0.9 及び 3.6 であり、スコアの悪化は認められなかった［SP0982 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 8.12］。

2.1.4.3.2.4 社会的・職業的データ

社会的・職業的データを SP0982 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 9.1 に示した。

2.1.4.3.2.5 健康に関する追加の評価項目

治験実施計画書に規定していない医療従事者による診察、入院／救急治療室への来院、てんかんを理由とした欠勤／欠席日数、及び介助者の助けを借りた記録について、被験者一覧を SP0982 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Listing 6.8.1、Listing 6.8.2、Listing 6.8.3 及び Listing 6.8.4 に示した。

2.1.4.4 結論

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。主要評価項目及び主な副次評価項目では、PBO と比較して LCM で統計学的に有意な改善が認められ、小児被験者（無作為割付けされた被験者の 20.2%）の結果も全被験者の結果と同様であった。

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及び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を、ゲートキーピング法を用いて解析した。この手法に基づいて解析した結果、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は低く、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。その他の副次評価項目として治療期間における 1 回目の強直間代発作が発現するまでの時間を評価した。この解析でも、PBO と比較して LCM では治療期間における 1 回目の強直間代発作の発現リスクは低かった。

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。ハザード比から PBO と比較して LCM 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（西欧州及び中央欧州の部分集団カテゴリーを除く）。西欧州及び中央欧州の部分集

団カテゴリーでは、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、PBO と LCM でおおむね同程度であった。

すべての感度分析の結果は主要解析の結果と同様であり、主要解析の結果を支持及び確認するものであった。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［M 2.7.6 項及び SP0982 試験総括報告書（5.3.5.1.1）］。

強直間代発作

- 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%（ハザード比：0.540、95%信頼区間：0.377～0.774、p<0.001）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は低く、統計学的に有意であった。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
- 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%（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 群で統計学的に有意な差が認められた（14.1%、95%信頼区間：3.2%～25.1%、p=0.011）。また、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）の KM 推定値は PBO 群と比較して LCM 群で高かった
- 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%（ハザード比：0.683、95%信頼区間：0.507～0.921、p=0.012）であり、PBO 群と比較して LCM 群では 1 回目の強直間代発作の発現リスクが低かった。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
- 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
- 治療期間に強直間代発作を消失した被験者の割合は、PBO 群と比較して LCM 群で高く、最初の 6 週間では PBO 群 33.1%及び LCM 群 44.0%（以下同順）、最初の 12 週間では 22.4%及び 38.7%、24 週間では 13.2%及び 27.5%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 PBO 群 36.4%及び LCM 群 47.1%（以下同順）、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

- PBO 群と比較して LCM 群では治療期間に強直間代発作回数が 50%増悪した被験者の割合に増加は認められなかった。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、最初の 6 週間では PBO 群 14.9%及び LCM 群 10.1%（以下同順）、最初の 12 週間では 15.7%及び 10.1%、24 週間では 16.5%及び 10.1%であった

欠神発作

- 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−11.1%及び LCM 群−24.6%（以下同順）、最初の 12 週間では−13.3%及び−30.4%、24 週間では−15.3%及び −30.1%であった
- 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 50%及び 75%レスポンダーレートは、PBO 群と LCM 群で同程度であった
  - 50%レスポンダーレートは、最初の 6 週間では PBO 群 16.7%及び LCM 群 15.7%（以下同順）、最初の 12 週間では 14.3%及び 19.6%、24 週間では 16.7%及び 19.6%であった
  - 75%レスポンダーレートは、最初の 6 週間では PBO 群 7.1%及び LCM 群 13.7%（以下同順）、最初の 12 週間では 11.9%及び 13.7%、24 週間では 11.9%及び 17.6%であった

ミオクロニー発作

- 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率の中央値は、最初の 6 週間では PBO 群−51.8%及び LCM 群−32.5%（以下同順）、最初の 12 週間では−65.7%及び−43.8%、24 週間では−65.7%及び−54.6%であった
- 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 50%及び 75%レスポンダーレートは、PBO 群と LCM 群で同程度であった
  - 50%レスポンダーレートは、最初の 6 週間では PBO 群 26.5%及び LCM 群 21.3%（以下同順）、最初の 12 週間では 26.5%及び 23.4%、24 週間では 28.6%及び 27.7%であった
  - 75%レスポンダーレートは、最初の 6 週間では PBO 群 16.3%及び LCM 群 12.8%（以下同順）、最初の 12 週間及び 24 週間では 18.4%及び 14.9%であった

全般発作

- 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%及び LCM 群 33.6%（以下同順）、最初の 12 週間では 17.2%及び 27.9%、24 週間では 13.2%及び 21.1%であった

健康に関するその他の評価項目

- QOLIE-31-P の総スコア及び下位尺度スコア（苦痛に関する項目及び優先順位付けに関する項目を含む）、PedsQL、並びに EQ-5D-3L QOL 評価の VAS スコアのベースラインから最終来

院時までの変化量は、PBO 群及び LCM 群のいずれも小さかった。いずれの健康に関するその他の評価項目も明らかな悪化は認められなかった

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

本承認申請において有効性の主な試験は SP0982 試験のみであるため、本項には該当しない。

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

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。また、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の併用療法として LCM の長期経口投与を支持するものであった。

SP0982 試験及び EP0012 試験から得られた結果より、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 4-1 に示した。

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試験デザインだが、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 6 項付録 1 に添付した。

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

	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

有効性、安全性及び薬物動態の結果に基づく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については M 2.5 項に記載した。

5. 効果の持続、耐薬性

5.1 EP0012 試験

5.1.1 試験及び試験デザインの概要

EP0012 試験は、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。

EP0012 試験は、SP0982 試験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対象としており、現在も継続中である。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 の併用療法を目的とした本承認申請を支持するため、第 2 回中間解析を実施した（第 2 回データカットオフ：2019 年 8 月 28 日）。

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。

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。

5.1.2 被験者の内訳

被験者の内訳は、M 2.7.6 項及び EP0012 試験第 2 回中間解析報告書（5.3.5.2.4）7.1 項に記載した。

第 2 回データカットオフ時点で 240 例が登録され、うち 239 例が本治験の治験薬を 1 回以上投与された。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。

5.1.3 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 EP0012 試験第 2 回中間解析報告書（5.3.5.2.4）7.4 項に記載した。

5.1.4 有効性の結果

5.1.4.1 主要評価項目

本治験では有効性の主要評価項目を設定していない。

5.1.4.2 副次評価項目

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を表 5-1 に示した。

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）］

Completer cohort / Time Period Statistic	All study participants N=238
22 Weeks / 0 to 22 Weeks, n	207
Mean (SD)	−69.27 (59.66)
Median (min, max)	−88.20 (−100.0, 473.8)
46 Weeks / 0 to 46 Weeks, n	176
Mean (SD)	−71.31 (43.76)
Median (min, max)	−86.32 (−100.0, 211.1)
94 Weeks / 0 to 94 Weeks, n	107
Mean (SD)	−74.70 (39.87)
Median (min, max)	−89.45 (−100.0, 203.0)
Treatment Period, n	238
Mean (SD)	−64.20 (69.63)
Median (min, max)	−88.52 (−100.0, 465.4)

FAS=Full Analysis Set; max=maximum; min=minimum; PGTCS=primary generalized tonic-clonic seizure; SD=standard deviation

Note: Results were based upon average PGTCS frequency over 28 days.

Note: Combined Baseline was the combined 12-week Historical and 4-week Prospective Baseline from SP0982.

Data sources: EP0012 2nd interim CSR Table 8.1.1.1 and EP0012 2nd interim CSR Table 8.1.1.2

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%（範囲：−100.0%～465.4%）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平均値及び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%（範囲：−100.0%～473.8%）、0～46 週が−86.32%（範囲：−100.0%～211.1%）、0～94 週が−89.45%（範囲：−100.0%～203.0%）であった（表 5-1）。強直間代発作回数が 50%増悪した被験者の割合については EP0012 試験第 2 回中間解析報告書（5.3.5.2.4）8.9 項に記載した。

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%（範囲：−100.0%～239.0%）、142

週超～190 週間継続した被験者で−86.21%（範囲：−100.0%～95.2%）であった［EP0012 試験第 2 回中間解析報告書（5.3.5.2.4）Table 8.1.1.2］。

5.1.4.3 その他の評価項目

5.1.4.3.1 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の変化量及び変化率

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を表 5-2 に示した。

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）］

Treatment group Completer cohort	Days with myoclonic seizures per 28 days by completer cohort								
	Observed results			Change from Prospective Baseline			Percent change from Prospective Baseline		
	n	Mean (SD)	Median (min, max)	n	Mean (SD)	Median (min, max)	n	Mean (SD)	Median (min, max)
All study participants with myoclonic seizures (N=94)									
Prospective Baseline	94	3.6 (6.1)	0.0 (0, 28)						
22 Weeks	84	3.2 (7.1)	0.0 (0, 28)	84	−0.4 (7.2)	0.0 (−25, 28)	37	−35.2 (87.2)	−69.7 (−100, 288)
46 Weeks	68	1.8 (5.0)	0.0 (0, 28)	68	−1.1 (6.8)	0.0 (−26, 28)	28	−62.2 (43.7)	−81.8 (−100, 22)
94 Weeks	38	0.7 (1.5)	0.0 (0, 8)	38	−2.2 (4.9)	0.0 (−27, 1)	17	−62.8 (45.1)	−81.8 (−100, 43)
Treatment Period	94	2.5 (6.2)	0.0 (0, 28)	94	−1.0 (6.8)	0.0 (−27, 27)	41	−48.6 (79.5)	−85.4 (−100, 286)

SS=Safety Set; max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation

Note: Results were based upon average seizure days over 28 days for those study participants who had a history of or reported myoclonic seizures in Combined Baseline or the Treatment Period. Percent change in days from Prospective Baseline was only calculated for study participants with myoclonic seizures reported in Prospective Baseline from SP0982. For the completer cohort rows, only the data for the implied time for the cohort were included in the analyses.

Note: Prospective Baseline is the 4-week Prospective Baseline from SP0982.

Data sources: EP0012 2nd interim CSR Table 8.2.4.1, EP0012 2nd interim CSR Table 8.2.4.2, EP0012 2nd interim CSR Table 8.2.5.1, and EP0012 2nd interim CSR Table 8.2.5.2

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［EP0012 試験第 2 回中間解析報告書（5.3.5.2.4）Table 8.3.2］。また、Combined ベースライン期間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［EP0012 試験第 2 回中間解析報告書（5.3.5.2.4）Table 8.3.1］。28 日あたりのミオクロニー発作発現日数の平均値及び中央値は、Prospective ベースライン期間が 3.6 及び 0.0 日（範囲：0～28 日）、治療期間が 2.5 及び 0.0 日（範囲：0～28 日）であった。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は、平均値が−1.0 日、中央値が 0.0 日（範囲：−27～27 日）であった（表 5-2）。

試験完了例の集団では、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の平均値及び中央値は、治療期間の長さに関わらず一貫して減少した。試験完了例の集団別のミオクロニー発作発現日数の変化量の中央値は、22 週が 0.0 日（範囲：−25～28 日）、46 週が 0.0 日（範囲：−26～28 日）、94 週が 0.0 日（範囲：−27～1 日）であった（表 5-2）。ミオクロニー発作の発作歴を有する被験者が Prospective ベースライン期間又は治療期間にミオクロニー発作を発現しなかったため、中央値は 0.0 日であった。

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率は、平均値が−48.6%、中央値が−85.4%（範囲：−100%～286%）であった（表 5-2）。

試験完了例の集団別の 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率の中央値は、22 週が−69.7%（範囲：−100%～288%）、46 週が−81.8%（範囲：−100%～22%）、94 週が−81.8%（範囲：−100%～43%）であった（表 5-2）。

5.1.4.3.2 治療期間における 28 日あたりの欠神発作発現日数の変化量及び変化率

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を表 5-3 に示した。

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）］

Treatment group Completer cohort	Days with absence seizures per 28 days by completer cohort								
	Observed results			Change from Prospective Baseline			Percent change from Prospective Baseline		
	n	Mean (SD)	Median (min, max)	n	Mean (SD)	Median (min, max)	n	Mean (SD)	Median (min, max)
All study participants with absence seizures (N=92)									
Prospective Baseline	92	5.5 (9.0)	0.0 (0, 28)						
22 Weeks	70	3.8 (6.9)	0.2 (0, 28)	70	−2.0 (7.0)	0.0 (−27, 28)	31	−46.5 (48.5)	−49.7 (−100, 74)
46 Weeks	57	3.9 (6.8)	0.2 (0, 28)	57	−1.6 (7.8)	0.0 (−27, 28)	24	−41.6 (53.3)	−48.6 (−100, 68)
94 Weeks	35	2.4 (4.4)	0.1 (0, 18)	35	−3.2 (7.6)	0.0 (−27, 10)	16	−53.2 (50.8)	−61.4 (−100, 62)
Treatment Period	92	3.5 (6.7)	0.1 (0, 28)	92	−2.0 (6.8)	0.0 (−27, 22)	40	−52.5 (46.8)	−62.0 (−100, 80)

SS=Safety Set; max=maximum; min=minimum; SD=standard deviation

Note: Results were based upon average seizure days over 28 days for those study participants who had a history of or reported absence seizures in Combined Baseline or the Treatment Period. Percent change in days from Prospective Baseline was only calculated for study participants with absence seizures reported in Prospective Baseline from SP0982. For the completer cohort rows, only the data for the implied time for the cohort were included in the analyses.

Note: Prospective Baseline was the 4-week Prospective Baseline from SP0982.

Data sources: EP0012 2nd interim CSR Table 8.2.1.1, EP0012 2nd interim CSR Table 8.2.1.2, EP0012 2nd interim CSR Table 8.2.2.1, and EP0012 2nd interim CSR Table 8.2.2.2

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［EP0012 試験第 2 回中間解析報告書（5.3.5.2.4）Table 8.3.2］。また、Combined ベースライン期間に欠神発作を発現した被験者は 43 例（18.0%）であった［EP0012 試験第 2 回中間解析報告書（5.3.5.2.4）Table 8.3.1］。28 日あたりの欠神発作発現日数の平均値及び中央値は、Prospective ベースライン期間が 5.5 及び 0.0 日（範囲：0～28 日）、治療期間が 3.5 及び 0.1 日（範囲：0～28 日）であった。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は、平均値が−2.0 日、中央値が 0.0 日（範囲：−27～22 日）であった（表 5-3）。

試験完了例の集団では、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の平均値及び中央値は、治療期間の長さに関わらず一貫して減少した。試験完了例の集団別の欠神発作発現日数の変化量の中央値は、22 週が 0.0 日（範囲：−27～28 日）、46 週が 0.0 日（範囲：−27～28 日）、94 週が 0.0 日（範囲：−27～10 日）であった（表 5-3）。欠神発作の発作歴を有する被験者が Prospective ベースライン期間又は治療期間に欠神発作を発現しなかったため、中央値は 0.0 日であった。

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率は、平均値が−52.5%、中央値が−62.0%（範囲：−100%～80%）であった（表 5-3）。

試験完了例の集団別の 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率の中央値は、22 週が−49.7%（範囲：−100%～74%）、46 週が−48.6%（範囲：−100%～68%）、94 週が−61.4%（範囲：−100%～62%）であった（表 5-3）。

5.1.4.3.3 強直間代発作回数のレスポンダーレート及び 50%増悪

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%増悪を表 5-4 に示した。

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）］

Time period Variable	All study participants N=238 n (%)
0 to 22 weeks	238 (100)
50% response during time period	191/238 (80.3)
75% response during time period	150/238 (63.0)
50% PGTCS worsening during time period	12/238 (5.0)
0 to 46 weeks (>22 weeks)	204 (85.7)
50% response during time period	164/204 (80.4)
75% response during time period	129/204 (63.2)
50% PGTCS worsening during time period	8/204 (3.9)
0 to 94 weeks (>46 weeks)	170 (71.4)
50% response during time period	141/170 (82.9)
75% response during time period	108/170 (63.5)
50% PGTCS worsening during time period	5/170 (2.9)
Treatment Period	238 (100)
50% response during time period	190/238 (79.8)
75% response during time period	151/238 (63.4)
50% PGTCS worsening during time period	15/238 (6.3)

FAS=Full Analysis Set; PGTCS=primary generalized tonic-clonic seizure

Note: Percentage for time period was based on the number of study participants in the FAS. Percentages for PGTCS worsening and response were based on the number of study participants with data in the time period.

Note: A 50% (or 75%) responder was defined as a study participant experiencing ≥50% (or 75%) reduction in PGTCS frequency per 28 days from Combined Baseline.

Note: PGTCS worsening was defined as a study participant experiencing ≥50% increase in PGTCS frequency per 28 days from Combined Baseline.

Data source: EP0012 2nd interim CSR Table 8.1.4

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 50%及び 75%レスポンダーレートは、それぞれ 79.8%及び 63.4%であった。期間別の 50%及び 75%レスポンダーレートはそれぞれ同程度であり、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（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（表 5-4）。

5.1.4.3.4　強直間代発作の消失割合

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を表 5-5 に示した。

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）］

Completer cohort time period Variable	All study participants N=238 n (%)
22 weeks	
Completion of time period	207 (87.0)
PGTCS-free status during time period	95/207 (45.9)
46 weeks	
Completion of time period	176 (73.9)
PGTCS-free status during time period	55/176 (31.3)
94 weeks	
Completion of time period	107 (45.0)
PGTCS-free status during time period	29/107 (27.1)

FAS=Full Analysis Set; PGTCS=primary generalized tonic-clonic seizure

Note: Percentage for completion of time period was based on the number of study participants in the FAS. Percentages for PGTCS-free status were based on the number of study participants completing the time period.

Data source: EP0012 2nd interim CSR Table 8.1.5

データカットオフ時点で試験を完了した被験者の割合は、22 週が 87.0%、46 週が 73.9%、94 週が 45.0%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（表 5-5）。

5.1.4.3.5　全般発作の消失割合

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を表 5-6 に示した。

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）］

Completer cohort time period Variable	All study participants N=239 n (%)
22 weeks	
Completion of time period	207 (86.6)
Generalized seizure-free status during time period	75/207 (36.2)
46 weeks	
Completion of time period	176 (73.6)
Generalized seizure-free status during time period	44/176 (25.0)
94 weeks	
Completion of time period	107 (44.8)
Generalized seizure-free status during time period	20/107 (18.7)

SS=Safety Set

Note: Percentage for completion of time period was based on the number of study participants in the SS. Seizure-free status for generalized seizures was based on the number of study participants completing the time period.

Data source: EP0012 2nd interim CSR Table 8.2.7

データカットオフ時点で試験を完了した被験者の割合は、22 週が 86.6%、46 週が 73.6%、94 週が 44.8%であった。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（表 5-6）。

5.1.4.3.6　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

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%悪化を表 5-7 に示した。

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）］

Time period Variable	All study participants N=239 n (%)
0 to 22 weeks	94 (39.3)
50% response in days with myoclonic seizures during time period	25/94 (26.6)
75% response in days with myoclonic seizures during time period	21/94 (22.3)
50% worsening in days with myoclonic seizures during time period	6/94 (6.4)
0 to 46 weeks (>22 weeks)	82 (34.3)
50% response in days with myoclonic seizures during time period	23/82 (28.0)
75% response in days with myoclonic seizures during time period	19/82 (23.2)
50% worsening in days with myoclonic seizures during time period	2/82 (2.4)
0 to 94 weeks (>46 weeks)	66 (27.6)
50% response in days with myoclonic seizures during time period	19/66 (28.8)
75% response in days with myoclonic seizures during time period	17/66 (25.8)
50% worsening in days with myoclonic seizures during time period	0/66
Treatment Period	94 (39.3)
50% response in days with myoclonic seizures during time period	29/94 (30.9)
75% response in days with myoclonic seizures during time period	23/94 (24.5)
50% worsening in days with myoclonic seizures during time period	4/94 (4.3)

SS=Safety Set

Note: Percentages for time period were based on the number of study participants in the SS.

Note: Percentages for myoclonic seizure worsening and response were based on those study participants who reported a history of or an occurrence of myoclonic seizures in Combined Baseline or the Treatment Period.

Note: Seizure worsening was defined as a study participant experiencing ≥50% increase in the number of days with myoclonic seizures per 28 days from Prospective Baseline.

Note: A 50% (or 75%) responder was defined as a study participant experiencing ≥50% (or 75%) reduction in the number of days with myoclonic seizures per 28 days from Prospective Baseline.

Data source: EP0012 2nd interim CSR Table 8.2.6

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［EP0012 試験第 2 回中間解析報告書（5.3.5.2.4）Table 8.3.2］。また、Combined ベースライン期間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［EP0012 試験第 2 回中間解析報告書（5.3.5.2.4）Table 8.3.1］。

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 50%及び 75%レスポンダーレートは、それぞれ 30.9%及び 24.5%であった。期間別の 50%及び 75%レスポンダーレートはそれぞれ同程度であり、0～22 週は 26.6%及び 22.3%、0～46 週（22 週超）は 28.0%及び 23.2%、0～94 週（46 週超）は 28.8%及び 25.8%であった（表 5-7）。

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）が 2.4%、0～94 週（46 週超）が 0%であった（表 5-7）。

5.1.4.3.7 欠神発作発現日数のレスポンダーレート及び 50%増悪

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%増悪を表 5-8 に示した。

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）］

Time period Variable	All study participants N=239 n (%)
0 to 22 weeks	92 (38.5)
50% response in days with absence seizures during time period	19/92 (20.7)
75% response in days with absence seizures during time period	15/92 (16.3)
50% worsening in days with absence seizures during time period	1/92 (1.1)
0 to 46 weeks (>22 weeks)	72 (30.1)
50% response in days with absence seizures during time period	17/72 (23.6)
75% response in days with absence seizures during time period	13/72 (18.1)
50% worsening in days with absence seizures during time period	1/72 (1.4)
0 to 94 weeks (>46 weeks)	56 (23.4)
50% response in days with absence seizures during time period	13/56 (23.2)
75% response in days with absence seizures during time period	9/56 (16.1)
50% worsening in days with absence seizures during time period	2/56 (3.6)
Treatment Period	92 (38.5)
50% response in days with absence seizures during time period	25/92 (27.2)
75% response in days with absence seizures during time period	17/92 (18.5)
50% worsening in days with absence seizures during time period	1/92 (1.1)

SS=Safety Set

Note: Percentages for time period were based on the number of study participants in the SS.

Note: Percentages for absence seizure worsening and response were based on those study participants who reported a history of or an occurrence of absence seizures in Combined Baseline or the Treatment Period.

Note: Absence seizure worsening was defined as a study participant experiencing ≥50% increase in the number of days with absence seizures per 28 days from Prospective Baseline.

Note: A 50% (or 75%) responder was defined as a study participant experiencing ≥50% (or 75%) reduction in the number of days with absence seizures per 28 days from Prospective Baseline.

Data source: EP0012 2nd interim CSR Table 8.2.3

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［EP0012 試験第 2 回中間解析報告書（5.3.5.2.4）Table 8.3.2］。また、Combined ベースライン期間に欠神発作を発現した被験者は 43 例（18.0%）であった［EP0012 試験第 2 回中間解析報告書（5.3.5.2.4）Table 8.3.1］。

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 50%及び 75%レスポンダーレートは、それぞれ 27.2%及び 18.5%であった。期間別の 50%及び 75%レスポンダーレートはそ

れぞれ同程度であり、0～22 週は 20.7%及び 16.3%、0～46 週（22 週超）は 23.6%及び 18.1%、0～94 週（46 週超）は 23.2%及び 16.1%であった（表 5-8）。

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（表 5-8）。

5.1.4.3.8 健康に関するその他の評価項目

5.1.4.3.8.1 てんかん患者用 QOL 質問票

QOLIE-31-P（総スコア及び下位尺度スコア、並びに健康状態）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を表 5-9 に示した。

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）］

	All study participants N=238			
Scale	n	Observed values Mean (SD)	n	Change from Baseline Mean (SD)
Total score				
Baseline	173	64.5 (15.5)		
Last Visit	175	64.3 (18.8)	168	0.2 (16.7)
Seizure worry				
Baseline	173	38.6 (25.5)		
Last Visit	175	46.8 (29.5)	168	9.9 (28.2)
Daily activities/social functioning				
Baseline	173	67.6 (25.1)		
Last Visit	175	67.5 (27.5)	168	0.2 (28.2)
Energy/fatigue				
Baseline	173	59.9 (17.3)		
Last Visit	175	58.4 (20.3)	168	−0.5 (20.2)

FAS=Full Analysis Set; LCM=lacosamide; QOLIE-31-P=Patient Weighted Quality of Life in Epilepsy Inventory-Form 31; SD=standard deviation

Note: the QOLIE-31-P was only assessed for study participants that were ≥18 years old.

Note: Observed scores range from 0 to 100, with higher scores corresponding to better functioning/health status.

Note: Last Visit was defined as the last Post-Baseline non-missing visit during the Treatment Period.

Note: The scores for individual subscales were only analyzed when a total score could be calculated (ie, all subscales had a non-missing score).

Note: For Baseline failures from SP0982, data collected at Visit 1 prior to the first dose of LCM was used as the Baseline value. For non-Baseline failures from SP0982, the last non-missing value prior to the first dose of study medication in SP0982 was used as the Baseline value.

Data source: EP0012 2nd interim CSR Table 8.5.1

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）］（続き）

Scale	All study participants N=238			
	n	Observed values Mean (SD)	n	Change from Baseline Mean (SD)
Emotional well-being				
Baseline	173	71.6 (15.4)		
Last Visit	175	69.4 (18.0)	168	−1.5 (17.8)
Cognitive functioning				
Baseline	173	67.4 (26.1)		
Last Visit	175	65.4 (27.2)	168	−2.1 (22.2)
Medication effects				
Baseline	173	64.8 (28.6)		
Last Visit	175	64.4 (30.6)	168	−0.3 (32.1)
Overall quality of life				
Baseline	173	65.5 (14.1)		
Last Visit	175	66.6 (18.0)	168	1.5 (17.9)
Health status				
Baseline	173	65.6 (17.5)		
Last Visit	175	70.5 (18.4)	168	5.8 (21.2)

FAS=Full Analysis Set; LCM=lacosamide; QOLIE-31-P=Patient Weighted Quality of Life in Epilepsy Inventory-Form 31; SD=standard deviation

Note: the QOLIE-31-P was only assessed for study participants that were ≥18 years old.

Note: Observed scores range from 0 to 100, with higher scores corresponding to better functioning/health status.

Note: Last Visit was defined as the last Post-Baseline non-missing visit during the Treatment Period.

Note: The scores for individual subscales were only analyzed when a total score could be calculated (ie, all subscales had a non-missing score).

Note: For Baseline failures from SP0982, data collected at Visit 1 prior to the first dose of LCM was used as the Baseline value. For non-Baseline failures from SP0982, the last non-missing value prior to the first dose of study medication in SP0982 was used as the Baseline value.

Data source: EP0012 2nd interim CSR Table 8.5.1

QOLIE-31-P では、SP0982 試験のベースライン又は EP0012 試験の第 1 回来院をベースラインと規定した。

総スコアのベースラインの平均値（標準偏差）は 64.5（15.5）であった。総スコアのベースラインから最終来院時までの変化量の平均値は 0.2 であり、全体的にわずかな改善が認められた（表 5-9）。

下位尺度スコアのベースラインから最終来院時までの変化量の平均値は、全体的に改善又は維持傾向が認められ、認知機能及び薬物の影響を除き、ベースラインから最終来院時までの変化量は小さかった。情緒面及び認知機能の変化量の平均値は、それぞれ−1.5 及び−2.1 であり、わずかな悪

化が認められた。最も改善が大きかった下位尺度スコアは発作の心配 9.9 であり、次いで健康状態 5.8 及び全般的な生活の質 1.5 であった（表 5-9）。

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と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を表 5-10 に示した。

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）］

Item Visit	All study participants N=238				
	n	Distress observed values [a] Mean (SD)	n	Distress change from Baseline [a] Mean (SD)	Prioritization score [b] Mean
Distress about energy/fatigue					
Baseline	173	31.1 (24.8)			4.4
Last Visit	175	33.3 (25.6)	168	1.0 (27.9)	4.2
Distress about emotions/emotional well-being					
Baseline	173	30.9 (25.5)			4.5
Last Visit	175	30.0 (25.3)	168	−1.6 (29.5)	4.4
Distress about daily activities/social functioning					
Baseline	173	34.1 (27.9)			3.4
Last Visit	175	31.0 (28.0)	168	−3.0 (30.1)	3.4
Distress about mental/cognitive function					
Baseline	173	31.4 (28.3)			3.8
Last Visit	175	33.7 (30.7)	168	2.4 (30.2)	3.7
Distress about effects of medication					
Baseline	173	28.8 (25.2)			4.3
Last Visit	175	31.4 (27.4)	168	2.5 (30.7)	4.3
Distress about seizures					
Baseline	173	56.5 (27.6)			3.5
Last Visit	175	46.9 (31.2)	168	−11.3 (32.8)	4.0

FAS=Full Analysis Set; LCM=lacosamide; QOLIE-31-P=Patient Weighted Quality of Life in Epilepsy Inventory-Form 31; SD=standard deviation

Note: the QOLIE-31-P was only assessed for study participants that were ≥18 years old.

Note: For Baseline failures from SP0982, data collected at Visit 1 prior to the first dose of LCM was used as the Baseline value. For non-Baseline failures from SP0982, the last non-missing value prior to the first dose of study medication in SP0982 was used as the Baseline value.

Note: Last Visit was defined as the last Post-Baseline non-missing visit during the Treatment Period.

Note: The scores for individual subscales were only analyzed when a total score could be calculated (ie, all subscales had a non-missing score).

a Scores ranged from 0 to 100, with higher scores corresponding to greater distress.

b Scores ranged from 1=most important topic to 7=least important topic.

Data sources: EP0012 2nd interim CSR Table 8.5.2 and EP0012 2nd interim CSR Table 8.5.3

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）］（続き）

Item Visit	All study participants N=238				
	n	Distress observed values [a] Mean (SD)	n	Distress change from Baseline [a] Mean (SD)	Prioritization score [b] Mean
Distress about quality of life					
Baseline	173	37.3 (25.4)			4.2
Last Visit	175	35.1 (26.9)	168	−3.0 (33.7)	4.0

FAS=Full Analysis Set; LCM=lacosamide; QOLIE-31-P=Patient Weighted Quality of Life in Epilepsy Inventory-Form 31; SD=standard deviation

Note: the QOLIE-31-P was only assessed for study participants that were ≥18 years old.

Note: For Baseline failures from SP0982, data collected at Visit 1 prior to the first dose of LCM was used as the Baseline value. For non-Baseline failures from SP0982, the last non-missing value prior to the first dose of study medication in SP0982 was used as the Baseline value.

Note: Last Visit was defined as the last Post-Baseline non-missing visit during the Treatment Period.

Note: The scores for individual subscales were only analyzed when a total score could be calculated (ie, all subscales had a non-missing score).

a　Scores ranged from 0 to 100, with higher scores corresponding to greater distress.

b　Scores ranged from 1=most important topic to 7=least important topic.

Data sources: EP0012 2nd interim CSR Table 8.5.2 and EP0012 2nd interim CSR Table 8.5.3

各項目のスコアのベースラインの平均値（標準偏差）は、活力面の苦痛 31.1（24.8）、情緒面の苦痛 30.9（25.5）、日常活動の苦痛 34.1（27.9）、精神面の苦痛 31.4（28.3）、薬物の影響に関する苦痛 28.8（25.2）、発作に関する苦痛 56.5（27.6）、生活の質に関する苦痛 37.3（25.4）であった（表 5-10）。

苦痛に関する項目のスコアのベースラインから最終来院時までの変化量の平均値は、おおむね改善した。活力面の苦痛、精神面の苦痛、薬物の影響に関する苦痛を除き、苦痛に関する項目のスコアのベースラインからの変化量（平均値）に悪化は認められなかった。活力面の苦痛、精神面の苦痛及び薬物の影響に関する苦痛のベースラインからの変化量の平均値は、それぞれ 1.0、2.4、及び 2.5 であり、わずかな悪化が認められた。苦痛に関する項目のうち、最も改善が大きかった項目は発作に関する苦痛で、ベースラインからの変化量の平均値は−11.3 であった（表 5-10）。

苦痛に関する項目の優先順位付けスコアの平均値では、活力面の苦痛、情緒面の苦痛、精神面の苦痛及び生活の質に関する苦痛は、ベースラインと比較して最終来院時のスコアの平均値にわずかな悪化が認められたが、ベースラインと最終来院時のスコアの平均値の差は小さかった（0.2 以下）。苦痛に関する項目のうち、ベースラインと比較して最終来院時のスコアの平均値が最も大きく改善した項目は発作に関する苦痛で、ベースラインが 3.5、最終来院時が 4.0 であった（表 5-10）。

5.1.4.3.8.2 子どもの健康関連 QOL 評価

18 歳未満の小児被験者を対象とした PedsQL（総スコア）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を表 5-11 に示した。

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）］

Parameter / Statistic	Age group (years)				All study participants
	4	≥5 to ≤7	≥8 to ≤12	≥13 to <18	
	N=2	N=4	N=14	N=32	N=52
Total score, n	2	4	14	31	51
Mean observed Baseline value	55.7	81.5	81.3	81.7	80.6
Change from Baseline at Last Visit, n	2	4	14	26	46
Mean (SD)	17.2 (21.9)	−10.6 (12.9)	−5.1 (17.8)	3.4 (11.6)	0.2 (15.0)
Median	17.2	−10.9	−1.1	0.5	0.0
Min, max	1.7, 32.6	−26.1, 5.4	−43.5, 26.1	−10.9, 44.6	−43.5, 44.6

FAS=Full Analysis Set; LCM=lacosamide; PedsQL=Pediatric Quality of Life Inventory; SD=standard deviation

Note: The PedsQL was only assessed for study participants that were <18 years old.

Note: For Baseline failures from SP0982, data collected at Visit 1 prior to the first dose of LCM was used as the Baseline value. For non-Baseline failures from SP0982, the last non-missing value prior to the first dose of study medication in SP0982 was used as the Baseline value.

Note: Last Visit was defined as the last Post-Baseline non-missing visit during the Treatment Period.

Data source: EP0012 2nd interim CSR Table 8.6

PedsQL では、SP0982 試験のベースライン又は EP0012 試験の第 1 回来院をベースラインと規定した。

総スコアのベースラインの平均値は 80.6 で、ベースラインから最終来院時までの変化量の平均値は 0.2（範囲：−43.5～44.6）であった（表 5-11）。

年齢グループ別では、総スコアのベースラインから最終来院時までの変化量の平均値は年齢グループ間で一致しなかった。変化量の平均値（標準偏差）は、5 歳以上 7 歳以下及び 8 歳以上 12 歳以下がそれぞれ−10.6（12.9）及び−5.1（17.8）で異なる改善が認められ、4 歳及び 13 歳以上 18 歳未満がそれぞれ 17.2（21.9）及び 3.4（11.6）で悪化が認められた（表 5-11）。

5.1.4.3.8.3 EuroQol による 5 項目 3 段階 QOL 評価

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を表 5-12 に示した。

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）］

Time point All study participants (N=222)	Statistic	Observed value	Change from Baseline
Baseline	n	209	
	Mean (SD)	76.6 (16.7)	
	Median (min, max)	80.0 (3, 100)	
Visit 1, Week 0	N	165	159
	Mean (SD)	75.4 (18.2)	1.0 (17.2)
	Median (min, max)	80.0 (20, 100)	0.0 (−61, 46)
Visit 5, Week 22	N	175	170
	Mean (SD)	79.5 (15.6)	2.4 (17.8)
	Median (min, max)	80.0 (10, 100)	1.0 (−80, 70)
Visit 8, Week 46	N	152	147
	Mean (SD)	79.2 (18.0)	1.3 (18.8)
	Median (min, max)	83.0 (10, 100)	3.0 (−70, 47)
Visit 11, Week 94	N	98	93
	Mean (SD)	80.1 (16.4)	2.9 (17.7)
	Median (min, max)	81.5 (19, 100)	1.0 (−40, 48)
Visit 12, Week 118	N	30	30
	Mean (SD)	77.1 (19.0)	1.3 (20.5)
	Median (min, max)	80.0 (20, 100)	1.0 (−39, 45)
Visit 13, Week 142	N	22	21
	Mean (SD)	81.5 (20.0)	1.7 (18.8)
	Median (min, max)	82.5 (10, 100)	1.0 (−41, 43)
Visit 14, Week 166	N	4	4
	Mean (SD)	73.5 (9.4)	1.3 (21.3)
	Median (min, max)	77.0 (60, 80)	5.0 (−26, 21)
Early Termination Visit	N	41	41
	Mean (SD)	67.0 (21.9)	−6.3 (21.6)
	Median (min, max)	75.0 (17, 98)	−2.0 (−63, 48)
Last Visit	N	214	201
	Mean (SD)	76.8 (18.0)	0.8 (20.0)
	Median (min, max)	80.0 (10, 100)	1.0 (−80, 75)

EQ-5D-3L=3-level EuroQol-5 Dimension Quality of Life Assessment; FAS=Full Analysis Set; LCM=lacosamide; SD=standard deviation; VAS=visual analog scale

Note: The EQ-5D-3L was only assessed for study participants ≥12 years of age.

Note: The scale is scored from 0 (worst imaginable health state) to 100 (best imaginable health state).

Note: Last Visit was defined as the last post-Baseline non-missing visit during the Treatment Period.

Note: Baseline failures from SP0982, data collected at Visit 1 prior to the first dose of LCM was used as the Baseline value. For non-Baseline failures from SP0982, the last non-missing value prior to the first dose of study medication in the SP0982 study was used as the Baseline value.

Data source: EP0012 2nd interim CSR Table 8.7.2

EQ-5D-3L QOL 評価の VAS スコアのベースラインの平均値（標準偏差）は 76.6（16.7）であった。EQ-5D-3L QOL 評価の VAS スコアのベースラインから最終来院時までの変化量の平均値（標準偏差）は 0.8（20.0）であり、治験期間を通じて改善又は維持が認められた。EQ-5D-3L QOL 評価の VAS スコアは、ほとんどの評価時点でベースラインからのわずかな改善が認められた。評価時点ごとに異なる改善が認められたが、これは治験期間を通じて評価可能であった被験者数が少ないためであった。ベースラインから早期中止来院時までの変化量の平均値（標準偏差）は−6.3（21.6）であった（表 5-12）。

EQ-5D-3L の各領域（活動性、身の回りの管理、日常活動、疼痛／不快感、及び不安／うつ）についてベースラインでは 71.3%以上、最終来院時では 70.1%以上の被験者が問題なしと回答し、領域間でおおむね一致した［EP0012 試験第 2 回中間解析報告書（5.3.5.2.4）Table 8.7.1 及び Figure 3.2］。

5.1.4.3.8.4 併用療法

データカットオフ時点で、多くの併用療法は有害事象の処置として実施された［EP0012 試験第 2 回中間解析報告書（5.3.5.2.4）Listing 2.5］。

5.1.4.3.8.5 健康に関する追加の評価項目

治験実施計画書に規定していない医療従事者による診察、入院／救急治療室への来院、てんかんを理由とした欠勤／欠席日数、及び介助者の助けを借りた記録について、被験者一覧を EP0012 試験第 2 回中間解析報告書（5.3.5.2.4）Listing 6.7.1、Listing 6.7.2、Listing 6.7.3 及び Listing 6.7.4 に示した。

5.1.4.4 結論

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。

強直間代発作

- 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。試験完了例の集団の強直間代発作回数の変化率の中央値は同程度であり、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；0〜22 週：−88.20%、0〜46 週：−86.32%、0〜94 週：−89.45%）。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。日本人被験者は少なかったが、全集団の結果と一致した［M 2.7.6 項及び EP0012 試験第 2 回中間解析報告書（5.3.5.2.4）Table 8.1.2 及び Table 8.1.3］

- 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

ミオクロニー発作

- 28 日あたりのミオクロニー発作発現日数の平均値及び中央値は、Prospective ベースライン期間が 3.6 及び 0.0 日、治療期間が 2.5 及び 0.0 日であった。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は、平均値が−1.0 日、中央値が 0.0 日であった。また、試験完了例の集団では、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の平均値及び中央値は、治療期間の長さに関わらず一貫して減少した。ミオクロニー発作の発作歴を有する被験者が Prospective ベースライン期間又は治療期間にミオクロニー発作を発現しなかったため、試験完了例の集団別（22 週、46 週及び 94 週）の変化量の中央値は、いずれも 0.0 日であった
- 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率は、平均値が−48.6%、中央値が−85.4%であった。試験完了例の集団別のミオクロニー発作発現日数の変化率の中央値は、22 週が−69.7%、46 週が−81.8%、94 週が−81.8%であった
- 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 50%及び 75%レスポンダーレートは、それぞれ 30.9%及び 24.5%であった。期間別の 50%及び 75%レスポンダーレートはそれぞれ同程度であり、0～22 週は 26.6%及び 22.3%、0～46 週（22 週超）は 28.0%及び 23.2%、0～94 週（46 週超）は 28.8%及び 25.8%であった
- 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）が 2.4%、0～94 週（46 週超）が 0%であった
- 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が増加した被験者の割合は 9.6%で低かった［EP0012 試験第 2 回中間解析報告書（5.3.5.2.4）Table 8.4.2］
- 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、治療期間中にミオクロニー発作を発現した被験者は 11 例（11.7%）であった。このうち、6 例は第 1 回来院から 0 週超 4 週以内に、2 例は投与 4 週超 12 週以内に、3 例は投与 24 週超にミオクロニー発作を発現した［EP0012 試験第 2 回中間解析報告書（5.3.5.2.4）Table 8.4.4］

欠神発作

- 28 日あたりの欠神発作発現日数の平均値及び中央値は、Prospective ベースライン期間が 5.5 及び 0.0 日、治療期間が 3.5 及び 0.1 日であった。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は、平均値が−2.0 日、中央値が 0.0 日であった。また、試験完了例の集団では、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の平均値及び中央値は、治療期間の長さに関わらず一貫して減少した。欠神発作の発作歴を有する被験者が Prospective ベースライン期間又は治療期間に欠神発作を発現しなかったため、試験完了例の集団別（22 週、46 週及び 94 週）の変化量の中央値は、いずれも 0.0 日であった
- 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率は、平均値が−52.5%、中央値が−62.0%であった。試験完了例の集団別の欠神発作発現日数の変化率の中央値は、22 週が−49.7%、46 週が−48.6%、94 週が−61.4%であった
- 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 50%及び 75%レスポンダーレートは、それぞれ 27.2%及び 18.5%であった。期間別の 50%及び 75%レスポンダーレートはそれぞれ同程度であり、0～22 週は 20.7%及び 16.3%、0～46 週（22 週超）は 23.6%及び 18.1%、0～94 週（46 週超）は 23.2%及び 16.1%であった
- 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
- 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が増加した被験者の割合は 9.8%で低かった［EP0012 試験第 2 回中間解析報告書（5.3.5.2.4）Table 8.4.1］
- 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、治療期間中に欠神発作発現日数の 50%増悪又は新たな欠神発作を発現した被験者は 20 例（21.7%）であった。このうち、8 例は第 1 回来院から 0 週超 4 週以内に、9 例は投与 4 週超 16 週以内に、3 例は投与 24 週超に欠神発作発現日数の 50%増悪又は新たな欠神発作を発現した。投与 16 週超 20 週以内、20 週超 24 週以内に欠神発作発現日数の 50%増悪又は新たな欠神発作の発現は認められなかった［EP0012 試験第 2 回中間解析報告書（5.3.5.2.4）Table 8.4.3］

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

健康に関するその他の評価項目

- PedsQL の総スコア及び下位尺度スコアでは、ほとんどの小児被験者に健康に関するその他の評価項目で改善が認められた［EP0012 試験第 2 回中間解析報告書（5.3.5.2.4）Table 8.6］
- QOLIE-31-P 及び EQ-5D-3L QOL 評価の VAS スコアでは、QOL に全体的な改善が認められた

5.2 Pool EGTC-1

Pool EGTC-1 での強直間代発作の消失割合を期間別に表 5-13 に示し、すべての評価時点において強直間代発作を消失した被験者一覧を再解析（5.3.5.3.1）Table 1.2 に示した。

表 5-13 期間別の強直間代発作の消失割合［Pool EGTC-1］

Time Period	Variable	Pediatrics n (%)	Adults n (%)	All study participants n (%)
24 weeks	n	42	155	197
	PGTCS-free status during time period	32/42 (76.2)	104/155 (67.1)	136/197 (69.0)
52 weeks	n	25	103	128
	PGTCS-free status during time period	11/25 (44.0)	36/103 (35.0)	47/128 (36.7)

PGTCS=primary generalized tonic-clonic seizure

Data source: ISAP Table 1.1

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（表 5-13）。

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（表 5-13）。

6. 付録

付録 1. 日本人小児被験者及び日本人被験者の LCM 投与量別（400 mg/日以下、400 mg/日超）の有効性及び安全性の結果 67

付録 1. 日本人小児被験者及び日本人被験者の LCM 投与量別（400 mg/日以下、400 mg/日超）の有効性及び安全性の結果

表 6-1　全集団及び日本人集団の年齢グループ別の有効性及び安全性の結果［SP0982 試験］

	Japanese						Overall					
	Pediatric								Adult		Pediatric + adult	
	≥4 to <12 years		≥12 to <18 years		≥4 to <18 years		≥4 to <18 years		≥18 years		≥4 years	
	Placebo	LCM	Placebo	LCM	Placebo	LCM	Placebo	LCM	Placebo	LCM	Placebo	LCM
Efficacy Result (FAS): Percent Change from Baseline for PGTCS Frequency per 28 Days												
N	2	0	4	3	6	3	25	24	96	95	121	119
Mean (%) ± SD	98.28 ± 26.55	—	−21.90 ± 56.70	−36.19 ± 48.78	18.16 ± 76.95	−36.19 ± 48.78	6.84 ± 164.85	−50.87 ± 81.05	−20.31 ± 95.88	−34.11 ± 133.11	−14.70 ± 113.29	−37.49 ± 124.26
Median	98.28	—	−8.92	−39.13	18.48	−39.13	−31.20	−80.64	−43.96	−77.71	−43.24	−77.92
Q1	79.50	—	−62.29	−83.43	−24.58	−83.43	−82.50	−88.57	−87.92	−100.00	−83.53	−100.00
Q3	117.05	—	18.48	14.00	79.50	14.00	30.23	−34.85	8.37	−8.13	11.63	−20.71
Min	79.5	—	−100.0	−83.4	−100.0	−83.4	−100.0	−100.0	−100.0	−100.0	−100.0	−100.0
Max	117.1	—	30.2	14.0	117.1	14.0	715.4	281.8	418.7	943.6	715.4	943.6
Safety Result (SS): Adverse Events during the Treatment Period												
N	2	0	4	3	6	3	25	24	96	97	121	121
Any TEAEs	0	0	3 (75.0)	3 (100)	3 (50.0)	3 (100)	15 (60.0)	22 (91.7)	64 (66.7)	74 (76.3)	79 (65.3)	96 (79.3)
Drug-related TEAEs	0	0	1 (25.0)	3 (100)	1 (16.7)	3 (100)	4 (16.0)	11 (45.8)	38 (39.6)	45 (46.4)	42 (34.7)	56 (46.3)
Deaths	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Serious TEAEs	0	0	0	0	0	0	0	2 (8.3)	4 (4.2)	6 (6.2)	4 (3.3)	8 (6.6)
Discontinuations due to TEAEs	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	5 (5.2)	10 (10.3)	5 (4.1)	11 (9.1)

FAS=Full Analysis Set; LCM=lacosamide; Max=maximum; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; Min=minimum; PGTCS=primary generalized tonic-clonic seizure; Q1=lower quartile; Q3=upper quartile; SD=standard deviation; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event

MedDRA v16.1

Data sources: SP0982 Japan-specific CSR Listing 2.1.1, SP0982 Japan-specific CSR Listing 2.1.2, SP0982 Japan-specific CSR Listing 7.5, SP0982 Japan-specific CSR Table 8.4.1, SP0982 Japan-specific CSR Supplemental Table 8.4.1.1.1, SP0982 Japan-specific CSR Table 8.4.2, SP0982 Japan-specific CSR Table 8.4.2.1, SP0982 Japan-specific CSR Table 11.1.1, SP0982 Japan-specific CSR Table 11.1.2.1, SP0982 Japan-specific CSR Table 11.1.3, SP0982 Japan-specific CSR Table 11.1.3.1, SP0982 Japan-specific CSR Table 11.4.1, SP0982 Japan-specific CSR Table 11.4.2, SP0982 Japan-specific CSR Table 11.4.2.1

表 6-1　全集団及び日本人集団の年齢グループ別の有効性及び安全性の結果［SP0982 試験］（続き）

	Japanese						Overall					
	Pediatric								Adult		Pediatric + adult	
	≥4 to <12 years		≥12 to <18 years		≥4 to <18 years		≥4 to <18 years		≥18 years		≥4 years	
	Placebo	LCM	Placebo	LCM	Placebo	LCM	Placebo	LCM	Placebo	LCM	Placebo	LCM
Detail of Drug-related TEAEs during the Treatment Period												
神経系障害												
浮動性めまい	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	6 (25.0)	4 (4.2)	15 (15.5)	4 (3.3)	21 (17.4)
体位性めまい	0	0	1 (25.0)	0	1 (16.7)	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (0.8)	0
傾眠	0	0	1 (25.0)	2 (66.7)	1 (16.7)	2 (66.7)	1 (4.0)	5 (20.8)	13 (13.5)	11 (11.3)	14 (11.6)	16 (13.2)

FAS=Full Analysis Set; LCM=lacosamide; Max=maximum; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; Min=minimum; PGTCS=primary generalized tonic-clonic seizure; Q1=lower quartile; Q3=upper quartile; SD=standard deviation; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event

MedDRA v16.1

Data sources: SP0982 Japan-specific CSR Listing 2.1.1, SP0982 Japan-specific CSR Listing 2.1.2, SP0982 Japan-specific CSR Listing 7.5, SP0982 Japan-specific CSR Table 8.4.1, SP0982 Japan-specific CSR Supplemental Table 8.4.1.1.1, SP0982 Japan-specific CSR Table 8.4.2, SP0982 Japan-specific CSR Table 8.4.2.1, SP0982 Japan-specific CSR Table 11.1.1, SP0982 Japan-specific CSR Table 11.1.2.1, SP0982 Japan-specific CSR Table 11.1.3, SP0982 Japan-specific CSR Table 11.1.3.1, SP0982 Japan-specific CSR Table 11.4.1, SP0982 Japan-specific CSR Table 11.4.2, SP0982 Japan-specific CSR Table 11.4.2.1

表 6-2　全集団及び日本人集団の年齢グループ別の有効性及び安全性の結果［EP0012 試験］

	Japanese pediatric										Overall	
	≥4 to <12 years		≥12 to <18 years							Overall	Pediatric (<18 years)	Pediatric + adult
Study participant number	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	N=9	N=44	N=239
Age (years), mean ± SD	8	11	13	13	16	17	17	17	17	14.3 ± 3.3	12.8 ± 3.8	27.9 ± 12.6
Sex	F	F	F	F	F	F	F	F	M	F 8, M 1	F 28, M 16	F 134, M 105
Weight (kg), mean ± SD	21.1	50.0	48.4	61.5	46.5	53.2	50.0	59.8	59.1	49.96 ± 12.10	51.33 ± 18.78	71.95 ± 21.87
Treatment in SP0982	PBO	PBO	LCM	Baseline Failure	PBO	LCM	Baseline Failure	PBO	PBO	PBO 5, LCM 2, Baseline Failure 2	PBO 18, LCM 18 Baseline Failure 8	PBO 107, LCM 97 Baseline Failure 35
Efficacy Result: Percent Change from Baseline for PGTCS Frequency per 28 Days												
Treatment Period	−95.63	−53.33	−66.87	−91.53	−93.76	−47.79	−77.43	−54.53	−38.40	N=9 Med −66.872 Q1 −91.534 Q3 −53.333	N=44 Med −95.241 Q1 −100 Q3 −66.793	N=238 Med −88.521 Q1 −100 Q3 −59.712

F=Female; LCM=lacosamide; M=Male; Med=median; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PBO=placebo; PGTCS=primary generalized tonic-clonic seizure; PT=preferred term; Q1=lower quartile; Q3=upper quartile; SD=standard deviation; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event

Note: For the rows of Any TEAEs, Drug-related TEAEs, Deaths, Serious TEAEs and Discontinuations due to TEAEs, 1 and 0 in cells by study participant indicate presence and absence, respectively.

Note: In the row for Detail of TEAEs, PTs are presented at least once without repetition within a study participant.

MedDRA v16.1

Data sources: EP0012 Japan-specific 2nd interim CSR Listing 6.2, EP0012 Japan-specific 2nd interim CSR Listing 7.2, EP0012 Japan-specific 2nd interim CSR Listing 7.3, EP0012 Japan-specific 2nd interim CSR Listing 7.4, EP0012 Japan-specific 2nd interim CSR Supplemental Table 1.1.2.1, EP0012 Japan-specific 2nd interim CSR Table 3.1, EP0012 Japan-specific 2nd interim CSR Supplemental Table 3.1.1, EP0012 Japan-specific 2nd interim CSR Supplemental Table 8.1.1.2.3, EP0012 Japan-specific 2nd interim CSR Table 10.1, EP0012 Japan-specific 2nd interim CSR Supplemental Table 10.1.3, EP0012 Japan-specific 2nd interim CSR Table 10.4, EP0012 Japan-specific 2nd interim CSR Supplemental Table 10.4.1, SP0982 Japan-specific CSR Listing 1.2

表 6-2　全集団及び日本人集団の年齢グループ別の有効性及び安全性の結果［EP0012 試験］（続き）

	Japanese pediatric										Overall	
	≥4 to <12 years		≥12 to <18 years							Overall	Pediatric (<18 years)	Pediatric + adult
Study participant number	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	N=9	N=44	N=239
Safety Result (SS): Adverse Events												
Any TEAEs	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9/9 (100)	34/44 (77.3)	197/239 (82.4)
Detail of TEAEs *Drug Related	浮動性めまい* 傾眠* インフルエンザ 鼻咽頭炎 咳嗽 擦過傷 頭痛	鼻咽頭炎 傾眠 体重増加 起立性低血圧 インフルエンザ 回転性めまい*	悪心* 回転性めまい* 発熱 眼瞼湿疹 身体表現性障害 インフルエンザ	複雑部分発作 不安 心因性発作 悪心* 傾眠* 便秘 鼻咽頭炎 月経困難症	腱鞘炎 鼻咽頭炎 頭痛 末梢性浮腫	口内炎 歯牙破折	傾眠* 鼻咽頭炎 挫傷 湿疹 浮動性めまい* 悪心*	過換気 悪心* 挫傷 皮下血腫 浮動性めまい* 嘔吐* 鼻咽頭炎	疲労 挫傷 肺炎 鼻咽頭炎 アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 口内炎 高トリグリセリド血症	Drug Related TEAEs 悪心 4 (44.4) 浮動性めまい 3 (33.3) 傾眠 3 (33.3) 回転性めまい 2 (22.2) 嘔吐 1 (11.1)	Drug Related TEAEs 悪心 4 (9.1) 浮動性めまい 3 (6.8) 傾眠 3 (6.8) 回転性めまい 2 (4.5) 嘔吐 1 (2.3)	Drug Related TEAEs 悪心 9 (3.8) 浮動性めまい 26 (10.9) 傾眠 14 (5.9) 回転性めまい 9 (3.8) 嘔吐 6 (2.5)

F=Female; LCM=lacosamide; M=Male; Med=median; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PBO=placebo; PGTCS=primary generalized tonic-clonic seizure; PT=preferred term; Q1=lower quartile; Q3=upper quartile; SD=standard deviation; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event

Note: For the rows of Any TEAEs, Drug-related TEAEs, Deaths, Serious TEAEs and Discontinuations due to TEAEs, 1 and 0 in cells by study participant indicate presence and absence, respectively.

Note: In the row for Detail of TEAEs, PTs are presented at least once without repetition within a study participant.

MedDRA v16.1

Data sources: EP0012 Japan-specific 2nd interim CSR Listing 6.2, EP0012 Japan-specific 2nd interim CSR Listing 7.2, EP0012 Japan-specific 2nd interim CSR Listing 7.3, EP0012 Japan-specific 2nd interim CSR Listing 7.4, EP0012 Japan-specific 2nd interim CSR Supplemental Table 1.1.2.1, EP0012 Japan-specific 2nd interim CSR Table 3.1, EP0012 Japan-specific 2nd interim CSR Supplemental Table 3.1.1, EP0012 Japan-specific 2nd interim CSR Supplemental Table 8.1.1.2.3, EP0012 Japan-specific 2nd interim CSR Table 10.1, EP0012 Japan-specific 2nd interim CSR Supplemental Table 10.1.3, EP0012 Japan-specific 2nd interim CSR Table 10.4, EP0012 Japan-specific 2nd interim CSR Supplemental Table 10.4.1, SP0982 Japan-specific CSR Listing 1.2

表 6-2　全集団及び日本人集団の年齢グループ別の有効性及び安全性の結果［**EP0012** 試験］（続き）

	Japanese pediatric										Overall	
	≥4 to <12 years		≥12 to <18 years							Overall	Pediatric (<18 years)	Pediatric + adult
Study participant number	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	N=9	N=44	N=239
Drug-related TEAEs	1	1	1	1	0	0	1	1	0	6 (66.7)	11 (25.0)	83 (34.7)
Deaths	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Serious TEAEs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8 (18.2)	38 (15.9)
Discontinuations due to TEAEs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (4.5)	10 (4.2)

F=Female; LCM=lacosamide; M=Male; Med=median; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PBO=placebo; PGTCS=primary generalized tonic-clonic seizure; PT=preferred term; Q1=lower quartile; Q3=upper quartile; SD=standard deviation; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event

Note: For the rows of Any TEAEs, Drug-related TEAEs, Deaths, Serious TEAEs and Discontinuations due to TEAEs, 1 and 0 in cells by study participant indicate presence and absence, respectively.

Note: In the row for Detail of TEAEs, PTs are presented at least once without repetition within a study participant.

MedDRA v16.1

Data sources: EP0012 Japan-specific 2nd interim CSR Listing 6.2, EP0012 Japan-specific 2nd interim CSR Listing 7.2, EP0012 Japan-specific 2nd interim CSR Listing 7.3, EP0012 Japan-specific 2nd interim CSR Listing 7.4, EP0012 Japan-specific 2nd interim CSR Supplemental Table 1.1.2.1, EP0012 Japan-specific 2nd interim CSR Table 3.1, EP0012 Japan-specific 2nd interim CSR Supplemental Table 3.1.1, EP0012 Japan-specific 2nd interim CSR Supplemental Table 8.1.1.2.3, EP0012 Japan-specific 2nd interim CSR Table 10.1, EP0012 Japan-specific 2nd interim CSR Supplemental Table 10.1.3, EP0012 Japan-specific 2nd interim CSR Table 10.4, EP0012 Japan-specific 2nd interim CSR Supplemental Table 10.4.1, SP0982 Japan-specific CSR Listing 1.2

表 6-3　日本人集団で治験薬（錠剤）を投与した被験者の割合（最頻投与量、最高投与量及びデータカットオフ時点の投与量）［EP0012 試験（SS）］

Tablets (N=36)	≤100 mg/day n (%)	>100 to 200 mg/day n (%)	>200 to 300 mg/day n (%)	>300 to 400 mg/day n (%)	>400 to 500 mg/day n (%)	>500 to 600 mg/day n (%)	>600 to 700 mg/day n (%)	>700 to 800 mg/day n (%)	Total n (%)
Modal dose	1 (2.8)	15 (41.7)	4 (11.1)	13 (36.1)	2 (5.6)	1 (2.8)	0	0	37 (100)
Maximum dose	0	1 (2.8)	4 (10.8)	18 (50.0)	7 (19.4)	5 (13.5)	0	1 (2.8)	37 (100)
Dose at the timing of cutoff date	2 (5.6)	3 (8.3)	5 (13.9)	20 (55.6)	4 (11.1)	2 (5.6)	0	0	37 (100)

Note: One Japanese pediatric study participant switched from oral solution to tablet dosing. The modal dose and maximum dose were calculated for both dose forms but only the final tablet dosing was calculated.

Data source: EP0012 Japan-specific 2nd interim CSR Supplemental Table 9.2.1.1

表 6-4　日本人集団で治験薬［経口液（シロップ）］を投与した被験者の割合（最頻投与量、最高投与量及びデータカットオフ時点の投与量）［EP0012 試験（SS）］

Oral solution (N=2)	≤4 mg/kg/day n (%)	>4 to 8 mg/kg/day n (%)	>8 to 12 mg/kg/day n (%)	Total n (%)
Modal dose	1 (50.0)	0	1 (50.0)	2 (100)
Maximum dose	0	1 (50.0)	1 (50.0)	2 (100)
Dose at the timing of cutoff date	0	2 (100)	0	2 (100)

Note: One Japanese pediatric study participant switched from oral solution to tablet dosing. The modal dose and maximum dose were calculated for both dose forms but only the final tablet dosing was calculated.

Data source: EP0012 Japan-specific 2nd interim CSR Supplemental Table 9.2.1.1

目次

1. 医薬品への曝露 4
2. 有害事象 32
3. 臨床検査値の評価 80
4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 90
5. 特別な患者集団及び状況下における安全性 93
6. 市販後データ 100
7. 付録 102

表

表 1-1 臨床的安全性を評価した試験の概要 4
表 1-2 安全性評価項目の概要 6
表 1-3 有害事象のコーディング 7
表 1-4 治験薬の曝露期間［SP0982 試験（SS）］ 8
表 1-5 治験薬の曝露期間別の曝露状況［EP0012 試験（SS）］ 9
表 1-6 治験薬の曝露期間、最高投与量及び最頻投与量［EP0012 試験（SS）］ 9
表 1-7 LCM の曝露期間別の曝露状況［Pool SGTC-1］ 11
表 1-8 LCM の曝露期間、最高投与量及び最頻投与量［Pool SGTC-1］ 11
表 1-9 LCM の曝露期間別の曝露状況［Pool SGTC-2］ 13
表 1-10 LCM の曝露期間、最高投与量及び最頻投与量［Pool SGTC-2］ 13
表 1-11 被験者の内訳及び中止理由［SP0982 試験（SS）］ 15
表 1-12 被験者の内訳及び中止理由［EP0012 試験（SS）］ 17
表 1-13 被験者の内訳及び中止理由［Pool SGTC-1］ 18
表 1-14 被験者の内訳及び中止理由［Pool SGTC-2］ 19
表 1-15 人口統計学的特性［SP0982 試験（SS）］ 20
表 1-16 人口統計学的特性［Pool SGTC-1］ 22
表 1-17 人口統計学的特性［Pool SGTC-2］ 23
表 1-18 ベースラインの疾患特性［SP0982 試験（SS）］ 24
表 1-19 てんかん発作型分類［SP0982 試験（SS）］ 25
表 1-20 ベースラインの疾患特性［Pool SGTC-1］ 26
表 1-21 てんかん発作型分類［Pool SGTC-1］ 28
表 1-22 ベースラインの疾患特性［Pool SGTC-2］ 29
表 1-23 てんかん発作型分類［Pool SGTC-2］ 30
表 2-1 有害事象の概要［SP0982 試験（SS）］ 32
表 2-2 有害事象の概要［EP0012 試験（SS）］ 33
表 2-3 いずれかの投与群で発現率 3%以上の有害事象［SP0982 試験（SS）］ 34
表 2-4 発現率 2%以上の有害事象［Pool SGTC-1］ 37
表 2-5 発現率 5%以上の有害事象［Pool SGTC-2］ 39
表 2-6 いずれかの投与群で発現率 1%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象［SP0982 試験（SS）］ 41

表 2-7　発現率 2%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象［EP0012 試験（SS）］ 42
表 2-8　重篤な有害事象［SP0982 試験（SS）］ 44
表 2-9　重篤な有害事象を発現した被験者一覧［SP0982 試験］ 45
表 2-10　重篤な有害事象［EP0012 試験（SS）］ 47
表 2-11　重篤な有害事象を発現した被験者一覧［EP0012 試験］ 49
表 2-12　重篤な有害事象を発現した被験者一覧［SP0961 試験］ 55
表 2-13　重篤な有害事象を発現した被験者一覧［SP0962 試験］ 57
表 2-14　2 例以上に発現した重篤な有害事象［Pool SGTC-1］ 58
表 2-15　治験薬の投与中止に至った有害事象［SP0982 試験（SS）］ 59
表 2-16　治験薬の投与中止に至った有害事象［Pool SGTC-1］ 61
表 2-17　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［SP0982 試験（SS）］ 62
表 2-18　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［SP0982 試験（SS）］ 63
表 2-19　Prospective ベースライン期間に対する治療期間の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数と割合［SP0982 試験（SS）］ 64
表 2-20　Prospective ベースライン期間に対する治療期間の欠神発作及びミオクロニー発作発現日数が 50%増悪した被験者の割合［SP0982 試験（SS）］ 65
表 2-21　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［SP0982 試験（SS）］ ... 66
表 2-22　強直間代発作を有する患者集団に関連する有害事象［EP0012 試験（SS）］ 68
表 2-23　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［EP0012 試験（SS）］ 70
表 2-24　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［EP0012 試験（SS）］ 72
表 2-25　Prospective ベースライン期間に対する治療期間の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数と割合［EP0012 試験（SS）］ 74
表 2-26　治療期間中にミオクロニー発作を発現又は Prospective ベースライン期間に対するミオクロニー発作発現日数が 50%増悪した被験者数と割合［EP0012 試験（FAS）］ 75
表 2-27　治療期間中に欠神発作を発現又は Prospective ベースライン期間に対する欠神発作発現日数が 50%増悪した被験者数と割合［EP0012 試験（FAS）］ 76
表 2-28　有害事象の概要 78
表 3-1　血液学的検査値異常に関連する有害事象［SP0982 試験（SS）］ 82
表 3-2　血液生化学検査値異常に関連する有害事象［SP0982 試験（SS）］ 84
表 5-1　有害事象の概要［EP0012 試験（SS）］ 94

略語及び名称一覧表

略語（略称）	内容
ALP	Alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
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
GGT	Gamma-glutamyl transferase：γ-グルタミルトランスフェラーゼ
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
PR	－：心電図上の P 波と R 波の間の時間
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. 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験の概要

安全性評価に用いた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、ラコサミド（LCM、Vimpat®）を併用投与した臨床試験の概要を表 1-1 に示した。

安全性の主要評価は、SP0982 試験の解析結果とした。追加の安全性評価は、EP0012 試験第 2 回中間解析報告書並びに SP0961 試験及び SP0962 試験の総括報告書の結果とした。更に、2 つの安全性併合解析対象集団（1.1.4 項）を以下のとおり定義した。

- Pool SGTC-1：SP0982 試験又は EP0012 試験（第 1 回中間解析）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

表 1-1 臨床的安全性を評価した試験の概要

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 will be ongoing. Study participant information will include all results for visits occurring up to and including the clinical cutoff date. In the submission, this interim data will be used.

1.1.2 安全性評価に用いた試験

本項では、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併用療法として、LCM の承認申請をするための安全性データを評価した試験の概要を示した。

1.1.2.1 SP0982 試験

SP0982 試験の計画の概要は、M 2.7.3.1.3 項に記載した。

1.1.2.2 EP0012 試験

EP0012 試験は、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。本治験には、SP0982 試験で治験実施計画書に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、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。

1.1.2.3 SP0961 試験

SP0961 試験は、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。

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。

1.1.2.4 SP0962 試験

SP0962 試験は、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。

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。

1.1.3 測定及び評価

安全性評価項目の概要を表 1-2 に示した。詳細については、各試験の総括報告書［SP0982 試験総括報告書（5.3.5.1.1）、EP0012 試験第 2 回中間解析報告書（5.3.5.2.4）、SP0961 試験総括報告書（5.3.5.2.2）、SP0962 試験総括報告書（5.3.5.2.3）］に記載した。また、有害事象のコーディングを表 1-3 に示した。

表 1-2 安全性評価項目の概要

Region	Type of study	Study No.	Observation/examination items
Phase 2 studies in target indication			
US	Open-label	SP0961	Exposure, disposition, demographic/Baseline characteristics, AEs, seizure frequency, laboratory data (hematology, chemistry, and urinalysis), 24-hour EEGs, vital signs, physical examinations
US	Open-label extension	SP0962	Exposure, disposition, demographic/Baseline characteristics, AEs, seizure frequency, laboratory data (hematology, chemistry, and urinalysis), 12-lead ECGs, vital signs, physical examinations
Phase 3 studies in target indication			
Global	Double-blind, placebo-controlled	SP0982	Exposure, disposition, demographic/Baseline characteristics, AEs, assessment of new seizure types, assessment of absence or myoclonic seizure days, laboratory data (hematology, chemistry, and urinalysis), 12-lead ECGs, vital signs, physical examinations
Global	Open-label extension	EP0012	Exposure, disposition, demographic/Baseline characteristics, AEs, assessment of new seizure types, assessment of absence or myoclonic seizure days, tanner staging, laboratory data (hematology, chemistry, and urinalysis), 12-lead ECGs, vital signs, physical examinations

AE=adverse event; ECG=electrocardiogram; EEG=electroencephalogram

表 1-3 有害事象のコーディング

Study or Pool	MedDRA version
SP0961	Version 9.1
SP0962	Version 9.1
SP0982	Version 16.1
EP0012	Version 16.1
Pool SGTC-1	Version 16.1
Pool SGTC-2	Version 16.1

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities

1.1.4 併合解析

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 はプラセボ（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（第 1 回中間解析）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 を対象とした解析には、SP0982 試験及び EP0012 試験、並びに両試験共に参加した被験者の LCM 投与期間のデータが含まれ、PBO 投与期間のデータは含まない。SP0982 試験又は EP0012 試験のいずれかのみ参加した被験者の場合は、参加した試験のデータのみ要約する。併合解析には、被験者の内訳、人口統計学的特性、ベースラインの疾患特性、LCM の曝露状況、有害事象、欠神発作及びミオクロニー発作の発現及び増悪のデータが含まれる。

Pool SGTC-2 を対象とした解析には、SP0961 試験及び SP0962 試験、並びに両試験共に参加した被験者の LCM 投与期間のデータが含まれる。SP0961 試験のみに参加した被験者の場合は、SP0961 試験のデータのみ要約する。併合解析には、被験者の内訳、人口統計学的特性、ベースラインの疾患特性、LCM の曝露状況、有害事象、欠神発作及びミオクロニー発作の発現及び増悪のデータが含まれる。

Pool SGTC-1 及び Pool SGTC-2 を対象としたすべての解析結果は、M 5 項に添付し、本概要には主要な解析結果を示した。

1.2 全般的な曝露状況

1.2.1 曝露状況

1.2.1.1 SP0982 試験

曝露状況の詳細は、SP0982 試験総括報告書（5.3.5.1.1）10.1 項に記載し、以下に要約した。

治験薬の曝露期間を投与群別及び期間別に表 1-4 に示した。

表 1-4　治験薬の曝露期間［SP0982 試験（SS）］

Period	Placebo N=121 n (%)	LCM N=121 n (%)
Treatment (study medication duration [days])		
n	121	121
Mean (SD)	93.74 (57.73)	112.32 (61.18)
Median	65.0	143.0
Min, max	7.0, 176.0	1.0, 176.0
Titration (study medication duration [days])		
n	121	121
Mean (SD)	41.02 (7.39)	40.39 (7.42)
Median	42.0	42.0
Min, max	7.0, 57.0	1.0, 50.0
Maintenance (study medication duration [days])		
n	70	82
Mean (SD)	91.46 (44.01)	106.18 (37.55)
Median	120.5	126.0
Min, max	3.0, 134.0	13.0, 135.0

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

Note: Study medication duration = (date of the last dose during the Treatment Period – date of the first dose during the Treatment Period) + 1.

Data source: SP0982 CSR Table 10.1

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。

1.2.1.2　EP0012 試験

曝露状況の詳細は、EP0012 試験第 2 回中間解析報告書（5.3.5.2.4）8.1 項に記載し、以下に要約した。

治験薬の曝露期間別の曝露状況を表 1-5 に、治験薬の曝露期間、最高投与量及び最頻投与量を年齢グループ別に表 1-6 に示した。

表 1-5 治験薬の曝露期間別の曝露状況［EP0012 試験（SS）］

LCM exposure [a]	Number of study participants n (%)
>0 months	239 (100)
≥6 months	207 (86.6)
≥12 months	174 (72.8)
≥18 months	138 (57.7)
≥24 months	108 (45.2)
≥30 months	72 (30.1)
≥36 months	49 (20.5)
≥42 months	22 (9.2)
≥48 months	2 (0.8)
≥54 months to ≥60 months	0

LCM=lacosamide; SS=Safety Set

Note: Study medication duration=(date of last dose-date of first dose) +1.

Note: A month was defined as 28 days.

a Lacosamide exposure for ongoing study participants was calculated up to and including the date of clinical cutoff.

Data source: EP0012 2nd interim CSR Table 9.1

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。

表 1-6 治験薬の曝露期間、最高投与量及び最頻投与量［EP0012 試験（SS）］

Variable	Baseline age in SP0982 (years)				All study participants N=239
	≥4 to <12 N=16	≥12 to <18 N=36	≥18 to <65 N=186	≥65 N=1	
Study medication duration (days), n	16	36	186	1	239
Mean (SD)	517.1 (327.8)	609.3 (383.7)	651.1 (370.8)	190.0 [a]	633.9 (370.6)
Median (min, max)	497.5 (92, 1010)	541.5 (61, 1231)	629.5 (20, 1416)	190.0 (190, 190)	595.0 (20, 1416)
Modal dose (mg/kg/day) [b], n	12	4	0	0	16
Mean (SD)	8.0 (2.1)	6.8 (1.9)	—	—	7.7 (2.1)
Median (min, max)	8.0 (3, 10)	7.5 (4, 8)	—	—	8.0 (3, 10)

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

Note: Study medication duration=(date of last dose-date of first dose) +1.

Note: Modal dose was defined as the daily LCM dose the study participant received for the longest duration during the Treatment Period.

a Standard deviation was not calculated for this age subgroup due to N=1.

b The LCM oral solution formulation was available only to pediatric study participants weighing <50kg.

Data source: EP0012 2nd interim CSR Table 9.4

表 1-6 治験薬の曝露期間、最高投与量及び最頻投与量［EP0012 試験（SS）］（続き）

Variable	Baseline age in SP0982 (years)				All study participants N=239
	≥4 to <12 N=16	≥12 to <18 N=36	≥18 to <65 N=186	≥65 N=1	
Modal dose (mg/day), n	10	34	185	1	230
Mean (SD)	290.0 (110.1)	354.4 (101.8)	373.8 (105.8)	200.0 [a]	366.5 (106.8)
Median (min, max)	300.0 (100, 500)	400.0 (100, 550)	400.0 (100, 800)	200.0 (200, 200)	400.0 (100, 800)
Maximum daily dose (mg/kg/day) [b], n	12	4	0	0	16
Mean (SD)	8.7 (1.3)	7.5 (1.0)	—	—	8.4 (1.3)
Median (min, max)	8.0 (6, 10)	8.0 (6, 8)	—	—	8.0 (6, 10)
Maximum daily dose (mg/day), n	10	34	185	1	230
Mean (SD)	325.0 (113.7)	408.8 (96.5)	433.2 (115.7)	500.0 [a]	425.2 (114.7)
Median (min, max)	300.0 (200, 600)	400.0 (200, 600)	400.0 (200, 800)	500.0 (500, 500)	400.0 (200, 800)

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

Note: Study medication duration=(date of last dose-date of first dose) +1.

Note: Modal dose was defined as the daily LCM dose the study participant received for the longest duration during the Treatment Period.

a Standard deviation was not calculated for this age subgroup due to N=1.

b The LCM oral solution formulation was available only to pediatric study participants weighing <50kg.

Data source: EP0012 2nd interim CSR Table 9.4

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［EP0012 試験第 2 回中間解析報告書（5.3.5.2.4）Table 9.2.1］。

1.2.1.3 Pool SGTC-1

Pool SGTC-1 の LCM の曝露期間別の曝露状況を表 1-7 に、LCM の曝露期間、最高投与量及び最頻投与量を小児／成人被験者別に表 1-8 に示した。

表 1-7　LCM の曝露期間別の曝露状況［Pool SGTC-1］

LCM exposure	Number of study participants N=255 n (%)
>0 months	255 (100)
≥6 months	202 (79.2)
≥12 months	147 (57.6)
≥18 months	114 (44.7)
≥24 months	81 (31.8)
≥30 months	47 (18.4)
≥36 months	12 (4.7)

LCM=lacosamide

Note: LCM exposure=(date of last LCM dose-date of first LCM dose)+1 for completed studies or (date of clinical cut-off date-date of first LCM dose) +1 for ongoing study participants.

Note: A month is defined as 28 days.

Note: Percentages are relative to the number of study participants in Pool SGTC-1.

Data source: ISAP Table 4.1.1

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。

表 1-8　LCM の曝露期間、最高投与量及び最頻投与量［Pool SGTC-1］

Variable Statistic	Pediatric N=50	Adult N=205	All study participants N=255
Exposure (years)			
n	50	205	255
Mean (SD)	1.3 (0.851)	1.3 (0.918)	1.3 (0.903)
Q1, Q3	0.515, 1.979	0.501, 2.094	0.507, 2.094
Median	1.012	1.177	1.155
Min, max	0.17, 2.83	0.00, 3.13	0.00, 3.13

LCM=lacosamide; max=maximum; min=minimum; Q1=lower quartile; Q3=upper quartile; SD=standard deviation

Note: LCM exposure=(date of last LCM dose-date of first LCM dose) +1 for completed studies or (date of clinical cutoff date-date of first LCM dose) +1 for ongoing study participants.

Note: Modal dose was defined as the daily LCM dose the study participant received for the longest duration during the LCM Exposure Period.

Data source: ISAP Table 4.1.2

表 1-8　LCM の曝露期間、最高投与量及び最頻投与量［Pool SGTC-1］（続き）

Variable Statistic	Pediatric N=50	Adult N=205	All study participants N=255
Maximum Daily Dose (mg/kg/day)			
n	16	0	16
Mean (SD)	10.1 (3.5)	—	10.1 (3.5)
Q1, Q3	8.0, 12.0	—	8.0, 12.0
Median	8.0	—	8.0
Min, max	6, 16	—	6, 16
Maximum Daily Dose (mg/day)			
n	40	205	245
Mean (SD)	431.3 (148.8)	502.2 (174.9)	490.6 (172.7)
Q1, Q3	400, 475	400, 600	400, 600
Median	400	400	400
Min, max	200, 800	100, 800	100, 800
Modal Dose (mg/kg/day)			
n	16	0	16
Mean (SD)	9.0 (3.4)	—	9.0 (3.4)
Q1, Q3	7.5, 10	—	7.5, 10
Median	8.0	—	8.0
Min, max	3, 16	—	3, 16
Modal Dose (mg/day)			
n	40	205	245
Mean (SD)	358.8 (89.8)	372.9 (109.2)	370.6 (106.2)
Q1, Q3	300, 400	300, 400	300, 400
Median	400	400	400
Min, max	200, 600	100, 800	100, 800

LCM=lacosamide; max=maximum; min=minimum; Q1=lower quartile; Q3=upper quartile; SD=standard deviation

Note: LCM exposure=(date of last LCM dose-date of first LCM dose) +1 for completed studies or (date of clinical cutoff date-date of first LCM dose) +1 for ongoing study participants.

Note: Modal dose was defined as the daily LCM dose the study participant received for the longest duration during the LCM Exposure Period.

Data source: ISAP Table 4.1.2

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。

1.2.1.4　Pool SGTC-2

Pool SGTC-2 の LCM の曝露期間別の曝露状況を表 1-9 に、LCM の曝露期間、最高投与量及び最頻投与量を小児／成人被験者別に表 1-10 に示した。

表 1-9　LCM の曝露期間別の曝露状況［Pool SGTC-2］

LCM Exposure	Number of study participants N=49 n (%)
>0 months	49 (100)
≥6 months	37 (75.5)
≥12 months	33 (67.3)
≥18 months	1 (2.0)

LCM=lacosamide

Note: LCM exposure=(date of last LCM dose-date of first LCM dose) +1 for completed studies.

Note: A month is defined as 28 days.

Note: Percentages are based on the number of study participants in Pool SGTC-2.

Data source: ISAP Table 4.2.1

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。

表 1-10　LCM の曝露期間、最高投与量及び最頻投与量［Pool SGTC-2］

Variable Statistic	Pediatric N=3	Adult N=46	All study participants N=49
Exposure (years)			
n	3	46	49
Mean (SD)	1.214 (0.088)	0.920 (0.514)	0.938 (0.504)
Q1, Q3	1.114, 1.281	0.356, 1.292	0.504, 1.287
Median	1.246	1.250	1.248
Min, max	1.11, 1.28	0.00, 1.38	0.00, 1.38
Maximum Daily Dose (mg/day)			
n	3	45	48
Mean (SD)	466.7 (115.5)	545.6 (201.1)	540.6 (197.0)
Q1, Q3	400, 600	400, 800	400, 800
Median	400.0	500.0	500.0
Min, max	400, 600	50, 800	50, 800

LCM=lacosamide; max=maximum; min=minimum; Q1=lower quartile; Q3=upper quartile; SD=standard deviation

Note: LCM exposure=(date of last LCM dose-date of first LCM dose) +1 for completed studies.

Note: Modal dose was defined as the daily LCM dose the study participant received for the longest duration during the LCM Exposure Period.

Data source: ISAP Table 4.2.2

表 1-10　LCM の曝露期間、最高投与量及び最頻投与量［Pool SGTC-2］（続き）

Variable Statistic	Pediatric N=3	Adult N=46	All study participants N=49
Modal Dose (mg/day)			
n	3	46	49
Mean (SD)	333.3 (57.7)	385.9 (159.4)	382.7 (155.3)
Q1, Q3	300, 400	300, 500	300, 400
Median	300.0	400.0	400.0
Min, max	300, 400	50, 800	50, 800

LCM=lacosamide; max=maximum; min=minimum; Q1=lower quartile; Q3=upper quartile; SD=standard deviation

Note: LCM exposure=(date of last LCM dose-date of first LCM dose) +1 for completed studies.

Note: Modal dose was defined as the daily LCM dose the study participant received for the longest duration during the LCM Exposure Period.

Data source: ISAP Table 4.2.2

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。

1.2.2　被験者の内訳

1.2.2.1　SP0982 試験

被験者の内訳の詳細は、SP0982 試験総括報告書（5.3.5.1.1）7.1 項に記載し、以下に要約した。

被験者の内訳及び中止理由を投与群別に表 1-11 に示した。

表 1-11 被験者の内訳及び中止理由［SP0982 試験（SS）］

Disposition	Placebo N=121 n (%)	LCM N=121 n (%)	All study participants N=242 n (%)
Started study	121 (100)	121 (100)	242 (100)
Completed study	110 (90.9)	103 (85.1)	213 (88.0)
Discontinued study	11 (9.1)	18 (14.9)	29 (12.0)
Primary reason for discontinuation			
Adverse event	4 (3.3)	10 (8.3)	14 (5.8)
Lack of efficacy	0	1 (0.8)	1 (0.4)
Protocol violation	1 (0.8)	2 (1.7)	3 (1.2)
Lost to follow up	2 (1.7)	3 (2.5)	5 (2.1)
Consent withdrawn	3 (2.5)	1 (0.8)	4 (1.7)
Other	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
Started Titration Period	121 (100)	121 (100)	242 (100)
Completed Titration Period	114 (94.2)	107 (88.4)	221 (91.3)
Completed Titration, not continuing into Maintenance	44 (36.4)	25 (20.7)	69 (28.5)
Completed Titration, continuing into Maintenance	70 (57.9)	82 (67.8)	152 (62.8)
Discontinued during Titration Period	7 (5.8)	14 (11.6)	21 (8.7)
Primary reason for discontinuation			
Adverse event	2 (1.7)	8 (6.6)	10 (4.1)
Lack of efficacy	0	1 (0.8)	1 (0.4)
Protocol violation	1 (0.8)	2 (1.7)	3 (1.2)
Lost to follow up	1 (0.8)	3 (2.5)	4 (1.7)
Consent withdrawn	2 (1.7)	0	2 (0.8)
Other	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Started Maintenance Period	70 (57.9)	82 (67.8)	152 (62.8)
Completed Maintenance Period	66 (54.5)	78 (64.5)	144 (59.5)

LCM=lacosamide; PGTCS=primary generalized tonic-clonic seizure; SS=Safety Set

Note: Percentages were based on the number of study participants in the SS.

Note: Completed study was defined as meeting any of the predetermined exit criteria or completing the 24-week Treatment Period with <2 PGTCS. Discontinuation was defined as the completion of the Early Termination Visit.

Note: Discontinuation was defined as the completion of the Early Termination Visit.

Note: Study participants SP0982-[redacted] (Placebo group) and SP0982-[redacted] (LCM group) who completed the study were also tabulated in the AEs leading to discontinuation during the Treatment Period.

Note: Study participant SP0982-[redacted] was errantly exited from the study in December 2018 with 1 PGTCS. The participant appeared as a Completer when they should have been an Early Discontinuation.

Data source: SP0982 CSR Table 1.2.1

表 1-11　被験者の内訳及び中止理由［SP0982 試験（SS）］（続き）

Disposition	Placebo N=121 n (%)	LCM N=121 n (%)	All study participants N=242 n (%)
Discontinued during Maintenance Period	4 (3.3)	4 (3.3)	8 (3.3)
Primary reason for discontinuation			
Adverse event	2 (1.7)	2 (1.7)	4 (1.7)
Lack of efficacy	0	0	0
Protocol violation	0	0	0
Lost to follow up	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Consent withdrawn	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
Other	0	1 (0.8)	1 (0.4)

LCM=lacosamide; PGTCS=primary generalized tonic-clonic seizure; SS=Safety Set

Note: Percentages were based on the number of study participants in the SS.

Note: Completed study was defined as meeting any of the predetermined exit criteria or completing the 24-week Treatment Period with <2 PGTCS. Discontinuation was defined as the completion of the Early Termination Visit.

Note: Discontinuation was defined as the completion of the Early Termination Visit.

Note: Study participants SP0982-[redacted] (Placebo group) and SP0982-[redacted] (LCM group) who completed the study were also tabulated in the AEs leading to discontinuation during the Treatment Period.

Note: Study participant SP0982-[redacted] was errantly exited from the study in December 2018 with 1 PGTCS. The participant appeared as a Completer when they should have been an Early Discontinuation.

Data source: SP0982 CSR Table 1.2.1

本治験では 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。

1.2.2.2　EP0012 試験

被験者の内訳の詳細は、EP0012 試験第 2 回中間解析報告書（5.3.5.2.4）7.1 項に記載し、以下に要約した。

被験者の内訳及び中止理由を年齢グループ別に表 1-12 に示した。