表 1-12 被験者の内訳及び中止理由［EP0012 試験（SS）］

Disposition	Baseline age in SP0982 (years)				All study participants N=239 n (%)
	≥4 to <12 N=16 n (%)	≥12 to <18 N=36 n (%)	≥18 to <65 N=186 n (%)	≥65 N=1 n (%)	
Started study	16 (100)	36 (100)	186 (100)	1 (100)	239 (100)
Ongoing within 94 weeks of treatment	9 (56.3)	14 (38.9)	60 (32.3)	0	83 (34.7)
Completed >94 weeks of treatment	6 (37.5)	15 (41.7)	88 (47.3)	0	109 (45.6)
Discontinued within 94 weeks of treatment	1 (6.3)	7 (19.4)	38 (20.4)	1 (100)	47 (19.7)
Primary reason for discontinuation within 94 weeks of treatment					
Adverse event	1 (6.3)	2 (5.6)	6 (3.2)	1 (100)	10 (4.2)
Lack of efficacy	0	2 (5.6)	11 (5.9)	0	13 (5.4)
Protocol violation	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Lost to follow up	0	0	2 (1.1)	0	2 (0.8)
Consent withdrawn	0	3 (8.3)	14 (7.5)	0	17 (7.1)
Other	0	0	4 (2.2)	0	4 (1.7)
Ongoing [a]	15 (93.8)	28 (77.8)	144 (77.4)	0	187 (78.2)
Completed study	0	0	0	0	0
Discontinued	1 (6.3)	8 (22.2)	42 (22.6)	1 (100)	52 (21.8)
Primary reason for discontinuation					
Adverse event	1 (6.3)	2 (5.6)	7 (3.8)	1 (100)	11 (4.6)
Lack of efficacy	0	2 (5.6)	13 (7.0)	0	15 (6.3)
Protocol violation	0	0	2 (1.1)	0	2 (0.8)
Lost to follow up	0	0	2 (1.1)	0	2 (0.8)
Consent withdrawn	0	4 (11.1)	14 (7.5)	0	18 (7.5)
Other	0	0	4 (2.2)	0	4 (1.7)

SS=Safety Set

Note: Completed study refers to study participants who the Investigator indicated had completed the study.

Note: Discontinued within 94 weeks of treatment refers to study participants who discontinued prior to Visit 11.

Note: Discontinuation refers to study participants who discontinued the study.

Note: Ongoing within 94 weeks of treatment refers to study participants still ongoing who had not reached Visit 11 (Week 94) prior to the clinical cutoff date.

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

a Study participants who had not completed or discontinued from EP0012 prior to the clinical cutoff date.

Data source: EP0012 2nd interim CSR Table 1.2.1

データカットオフ時点で 239 例が登録され、全被験者が治験を開始した［EP0012 試験第 2 回中間解析報告書（5.3.5.2.4）Table 1.1］。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［EP0012 試験第 2 回中間解析報告書（5.3.5.2.4）Table 3.4.1］。データカットオフ時点で本治験を完了した被験者はいなかった。本治験を継続中の被験者は 187 例（78.2%）で、83 例（34.7%）が 94 週以内、109 例（45.6%）が 94 週超で継続中であっ

た。本治験を中止した被験者は 52 例（21.8%）であり、このうち 47 例（19.7%）が 94 週以内に治験を中止した。主な中止理由は、同意撤回（18 例、7.5%）、効果不十分（15 例、6.3%）及び有害事象（11 例、4.6%）であった。

1.2.2.3 Pool SGTC-1

Pool SGTC-1 の被験者の内訳及び中止理由を小児／成人被験者別に表 1-13 に示した。

表 1-13 被験者の内訳及び中止理由［Pool SGTC-1］

Disposition	Pediatric N=50 n (%)	Adult N=205 n (%)	All study participants N=255 n (%)
Started LCM treatment	50 (100)	205 (100)	255 (100)
Completed LCM treatment	7 (14.0)	19 (9.3)	26 (10.2)
Ongoing in EP0012	36 (72.0)	139 (67.8)	175 (68.6)
Discontinued LCM treatment	7 (14.0)	47 (22.9)	54 (21.2)
Primary reason for discontinuation			
Adverse event	2 (4.0)	12 (5.9)	14 (5.5)
Lack of efficacy	2 (4.0)	10 (4.9)	12 (4.7)
Protocol violation	0	4 (2.0)	4 (1.6)
Lost to follow-up	0	5 (2.4)	5 (2.0)
Consent withdrawn	3 (6.0)	12 (5.9)	15 (5.9)
Other	0	4 (2.0)	4 (1.6)

LCM=lacosamide

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

Note: Completed LCM treatment are those study participants who completed all scheduled SP0982 protocol visits and did not enroll in EP0012.

Note: Discontinued LCM treatment are those participants not completing all scheduled protocol visits in the last study enrolled.

Data sources: ISAP Table 1.1, Table 1.2

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

1.2.2.4 Pool SGTC-2

Pool SGTC-2 の被験者の内訳及び中止理由を小児／成人被験者別に表 1-14 に示した。

表 1-14 被験者の内訳及び中止理由［Pool SGTC-2］

Disposition	Pediatric N=3 n (%)	Adult N=46 n (%)	All study participants N=49 n (%)
Started LCM treatment	3 (100)	46 (100)	49 (100)
Completed LCM treatment	0	1 (2.2)	1 (2.0)
Started SP0962	3 (100)	36 (78.3)	39 (79.6)
Discontinued LCM treatment	1 (33.3)	18 (39.1)	19 (38.8)
Primary reason for discontinuation			
Adverse event	0	7 (15.2)	7 (14.3)
Lack of efficacy	0	1 (2.2)	1 (2.0)
Protocol violation	0	1 (2.2)	1 (2.0)
Lost to follow-up	0	0	0
Consent withdrawn	1 (33.3)	7 (15.2)	8 (16.3)
Other	0	2 (4.3)	2 (4.1)

LCM=lacosamide

Note: Percentages are relative to the number of study participants in Pool SGTC-2.

Note: Completed LCM treatment are those study participants who completed all scheduled SP0961 protocol visits and did not enroll in SP0962.

Note: Discontinued LCM treatment are those study participants not completing all scheduled protocol visits in the last study enrolled.

Data source: ISAP Table 1.3, Table 1.4

Pool SGTC-2 では LCM を投与された 49 例のうち、1 例が SP0962 試験に移行せず、SP0961 試験の LCM の投与を完了した。多くの被験者（79.6%）が SP0961 試験を終了後、SP0962 試験に移行した。LCM の投与を中止した被験者は 19 例（38.8%）であった。主な中止理由は、同意撤回（8 例、16.3%）及び有害事象（7 例、14.3%）であった。

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1 人口統計学的特性

1.3.1.1 SP0982 試験

人口統計学的特性の詳細は、SP0982 試験総括報告書（5.3.5.1.1）7.4.1 項に記載し、以下に要約した。

人口統計学的特性を投与群別に表 1-15 に示した。

表 1-15 人口統計学的特性［SP0982 試験（SS）］

Variable Statistic	Placebo N=121	LCM N=121	All study participants N=242
Age (years)			
Mean (SD)	27.64 (12.45)	27.82 (13.13)	27.73 (12.77)
Min, max	5.0, 65.0	4.0, 66.0	4.0, 66.0
Age group (years), n (%) [a]			
≥4 to <12	9 (7.4)	8 (6.6)	17 (7.0)
≥12 to <18	16 (13.2)	16 (13.2)	32 (13.2)
≥18 to <65	95 (78.5)	96 (79.3)	191 (78.9)
≥65 to <85	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
≥85	0	0	0
Age group (years), n (%) [b]			
≤18	27 (22.3)	28 (23.1)	55 (22.7)
≥19 to <65	93 (76.9)	92 (76.0)	185 (76.4)
≥65	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
Age stratification category based on IRT (years), n (%)			
≥4 to <12	9 (7.4)	8 (6.6)	17 (7.0)
≥12 to <18	16 (13.2)	16 (13.2)	32 (13.2)
≥18	96 (79.3)	97 (80.2)	193 (79.8)
Gender, n (%)			
Male	45 (37.2)	55 (45.5)	100 (41.3)
Female	76 (62.8)	66 (54.5)	142 (58.7)
Weight (kg)			
Mean (SD)	72.75 (22.19)	70.42 (21.84)	71.59 (22.00)
Min, max	21.1, 154.3	15.8, 127.4	15.8, 154.3
Height (cm)			
Mean (SD)	164.75 (12.32)	165.89 (15.04)	165.32 (13.73)
Min, max	121.0, 191.5	105.0, 203.2	105.0, 203.2
BMI (kg/m^2)			
Mean (SD)	26.47 (6.78)	25.09 (6.21)	25.78 (6.52)
Min, max	14.2, 47.2	14.3, 50.0	14.2, 50.0

BMI=body mass index; EudraCT=European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials IRT=interactive response technology;

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

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

a EudraCT age categories

b Clinicaltrials.gov age categories

Data source: SP0982 CSR Table 3.1.1

表 1-15 人口統計学的特性［SP0982 試験（SS）］（続き）

Variable Statistic	Placebo N=121	LCM N=121	All study participants N=242
Race, n (%)			
American Indian/Alaskan native	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
Asian	25 (20.7)	18 (14.9)	43 (17.8)
Black	2 (1.7)	2 (1.7)	4 (1.7)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0
White	89 (73.6)	97 (80.2)	186 (76.9)
Other/mixed	4 (3.3)	3 (2.5)	7 (2.9)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	18 (14.9)	10 (8.3)	28 (11.6)
Not Hispanic or Latino	103 (85.1)	111 (91.7)	214 (88.4)

BMI=body mass index; EudraCT=European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials IRT=interactive response technology; LCM=lacosamide; max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation; SS=Safety Set

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

a EudraCT age categories

b Clinicaltrials.gov age categories

Data source: SP0982 CSR Table 3.1.1

年齢の平均値（標準偏差）は、PBO 群 27.64 歳（12.45 歳）及び LCM 群 27.82 歳（13.13 歳）であった。全被験者及び年齢グループ別の人口統計学的特性に、PBO 群と LCM 群で大きな違いは認められなかった。

PBO 群及び LCM 群共に、女性（PBO 群 62.8%及び LCM 群 54.5%、以下同順）、白人（73.6%及び 80.2%）、ヒスパニック又はラテン系以外（85.1%及び 91.7%）の割合が高かった。性別を除いて、PBO 群及び LCM 群の人口統計学的特性は年齢グループ別でもおおむね同様であった。体重、身長及び BMI の平均値は PBO 群及び LCM 群で同程度であり、年齢グループ別では年齢が上がるにつれて上昇した。

1.3.1.2 EP0012 試験

人口統計学的特性の詳細は、EP0012 試験第 2 回中間解析報告書（5.3.5.2.4）7.4.1 項に記載した。また、SP0982 試験の人口統計学的特性は 1.3.1.1 項に記載した。

1.3.1.3 Pool SGTC-1

Pool SGTC-1 の人口統計学的特性を小児／成人被験者別に表 1-16 に示した。

表 1-16　人口統計学的特性［Pool SGTC-1］

Variable Statistic	Pediatric N=50	Adult N=205	All study participants N=255
Age (years)			
Mean (SD)	13.2 (4.0)	31.5 (11.4)	27.9 (12.7)
Q1, Q3	11.0, 17.0	23.0, 38.0	19.0, 35.0
Median	15.0	28.0	25.0
Min, max	4, 17	18, 66	4, 66
Age categories (years), n (%)			
EudraCT age categories			
≥4 to <12	15 (30.0)	0	15 (5.9)
12 to <18	35 (70.0)	0	35 (13.7)
18 to 65	0	203 (99.0)	203 (79.6)
≥65	0	2 (1.0)	2 (0.8)
Clinicaltrials.gov age categories			
≤18	50 (100)	6 (2.9)	56 (22.0)
19 to <65	0	197 (96.1)	197 (77.3)
65 to <85	0	2 (1.0)	2 (0.8)
≥85	0	0	0
Gender, n (%)			
M	18 (36.0)	89 (43.4)	107 (42.0)
F	32 (64.0)	116 (56.6)	148 (58.0)

EudraCT=European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials; F=female; M=male; Max=maximum; Min=minimum; Q1=lower quartile; Q3=upper quartile; SD=standard deviation

Note: Percentages are based on the number of study participants in Pool SGTC-1.

Data source: ISAP Table 2.1

Pool SGTC-1 の全被験者の平均年齢は 27.9 歳（範囲：4～66 歳）であった。小児被験者の平均年齢は 13.2 歳（範囲：4～17 歳）、成人被験者の平均年齢は 31.5 歳（範囲：18～66 歳）であった。女性（58.0%）が男性（42.0%）より多く、性別の割合の不均衡は小児被験者（女性 64.0%、男性 36.0%）及び成人被験者（女性 56.6%、男性 43.4%）共に認められた。

1.3.1.4　Pool SGTC-2

Pool SGTC-2 の人口統計学的特性を小児／成人被験者別に表 1-17 に示した。

表 1-17 人口統計学的特性［Pool SGTC-2］

Variable Statistic	Pediatric N=3	Adult N=46	All study participants N=49
Age (years)			
Mean (SD)	17.0 (0.0)	30.5 (9.9)	29.7 (10.1)
Q1, Q3	17, 17	22, 37	21, 36
Median	17.0	28.0	28.0
Min, max	17, 17	18, 55	17, 55
Age categories (years), n (%)			
EudraCT age categories			
≥4 to <12	0	0	0
12 to <18	3 (100)	0	3 (6.1)
18 to <65	0	46 (100)	46 (93.9)
≥65	0	0	0
Clinicaltrials.gov age categories			
≤18	3 (100)	1 (2.2)	4 (8.2)
19 to <65	0	45 (97.8)	45 (91.8)
65 to <85	0	0	0
≥85	0	0	0
Gender, n (%)			
M	0	13 (28.3)	13 (26.5)
F	3 (100)	33 (71.7)	36 (73.5)

EudraCT=European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trial; F=female; M=male; Max=maximum; Min=minimum; Q1=lower quartile; Q3=upper quartile; SD=standard deviation

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

Data source: ISAP Table 2.2

Pool SGTC-2 の全被験者の平均年齢は 29.7 歳（範囲：17～55 歳）であった。小児被験者は 3 例でいずれも 17 歳であり、成人被験者の平均年齢は 30.5 歳（範囲：18～55 歳）であった。女性（73.5%）が男性（26.5%）より多く、性別の割合の不均衡は小児被験者（女性 100%、男性 0%）及び成人被験者（女性 71.7%、男性 28.3%）共に認められた。

1.3.2 ベースラインの疾患特性

1.3.2.1 SP0982 試験

ベースラインの疾患特性の詳細は、SP0982 試験総括報告書（5.3.5.1.1）7.4.2 項に記載し、以下に要約した。

ベースラインの疾患特性を投与群別に表 1-18 に、てんかん発作型分類を投与群別に表 1-19 に示した。

表 1-18 ベースラインの疾患特性［SP0982 試験（SS）］

Variable Statistic	Placebo N=121	LCM N=121	All study participants N=242
Combined Baseline PGTCS categories – IRT, n (%)			
≤2 per 28 days	95 (78.5)	95 (78.5)	190 (78.5)
>2 per 28 days	26 (21.5)	26 (21.5)	52 (21.5)
Combined Baseline PGTCS categories – CRF, n (%)			
≤2 per 28 days	91 (75.2)	94 (77.7)	185 (76.4)
>2 per 28 days	30 (24.8)	27 (22.3)	57 (23.6)
Combined Baseline PGTCS frequency per 28 days			
Mean (SD)	2.02 (2.42)	1.87 (1.74)	1.95 (2.11)
Median	1.24	1.25	1.25
Min, max	0.7, 19.4	0.3, 12.3	0.3, 19.4
Historical Baseline PGTCS frequency per 28 days			
Mean (SD)	1.71 (1.76)	1.66 (1.39)	1.68 (1.58)
Median	1.00	1.00	1.00
Min, max	0.3, 14.0	0.3, 9.7	0.3, 14.0
Prospective Baseline PGTCS frequency per 28 days			
Mean (SD)	3.00 (6.42)	2.51 (4.14)	2.76 (5.40)
Median	1.08	1.04	1.08
Min, max	0.0, 53.8	0.0, 30.0	0.0, 53.8
Time since first diagnosis (years)			
Mean (SD)	15.39 (12.97)	15.53 (13.12)	15.46 (13.02)
Median	11.26	11.42	11.32
Min, max	0.5, 60.7	0.8, 64.9	0.5, 64.9
Age at diagnosis of epilepsy (years)			
Mean (SD)	12.91 (5.88)	12.90 (6.75)	12.90 (6.32)
Median	13.24	13.22	13.23
Min, max	0.0, 28.7	0.4, 39.8	0.0, 39.8
Number of lifetime AEDs and benzodiazepines, n (%)			
0	70 (57.9)	63 (52.1)	133 (55.0)
1 to 3	37 (30.6)	47 (38.8)	84 (34.7)
4 to 6	13 (10.7)	9 (7.4)	22 (9.1)
≥7	1 (0.8)	2 (1.7)	3 (1.2)

AEDs=antiepileptic drugs; CRF=Case Report Form; IRT=interactive response technology; LCM=lacosamide; max=maximum; Min=minimum; PGTCS=primary generalized tonic-clonic seizures; SD=standard deviation; SS=Safety Set

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

Note: Combined Baseline included the 16 weeks prior to randomization.

Note: Lifetime AEDs and benzodiazepines were taken in the study participant's history and stopped at least 28 days prior to Visit 1.

Data source: SP0982 CSR Table 3.2.1

全被験者及び年齢グループ別のベースラインの疾患特性は、PBO 群及び LCM 群で同様であった。

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

PBO 群及び LCM 群共に、過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数が 0 剤の被験者［PBO 群 70 例（57.9%）及び LCM 群 63 例（52.1%）、以下同順］、及び 1～3 剤の被験者［37 例（30.6%）及び 47 例（38.8%）］が多かった。

表 1-19　てんかん発作型分類［SP0982 試験（SS）］

Seizure type	Placebo N=121 n (%)	LCM N=121 n (%)	All study participants N=242 n (%)
Partial onset seizures	0	1 (0.8)	1 (0.4)
Simple partial (IA)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
Complex partial (IB)	0	0	0
Partial evolving to secondarily generalized (IC)	0	0	0
Generalized seizures	121 (100)	121 (100)	242 (100)
Absence (IIA1)	41 (33.9)	49 (40.5)	90 (37.2)
Atypical absence (IIA2)	2 (1.7)	2 (1.7)	4 (1.7)
Myoclonic (IIB)	48 (39.7)	46 (38.0)	94 (38.8)
Clonic (IIC)	2 (1.7)	3 (2.5)	5 (2.1)
Tonic (IID)	1 (0.8)	2 (1.7)	3 (1.2)
Tonic-clonic (IIE)	121 (100)	120 (99.2)	241 (99.6)
Atonic (IIF)	3 (2.5)	2 (1.7)	5 (2.1)
Unclassified epileptic seizures (III)	0	2 (1.7)	2 (0.8)

LCM=lacosamide; SS=Safety Set

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

Note: Seizures experienced at any time prior to study entry were summarized.

Data source: SP0982 CSR Table 4.1.1

全被験者及び小児／成人被験者別のてんかん発作型分類は、PBO 群及び LCM 群で同様であった。

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

1.3.2.2 EP0012 試験

ベースラインの疾患特性の詳細は、EP0012 試験第 2 回中間解析報告書（5.3.5.2.4）7.4.2 項に記載した。また、SP0982 試験のベースラインの疾患特性は 1.3.2.1 項に記載した。

1.3.2.3 Pool SGTC-1

Pool SGTC-1 のベースラインの疾患特性を小児／成人被験者別に表 1-20 に、てんかん発作型分類を小児／成人被験者別に表 1-21 に示した。

表 1-20 ベースラインの疾患特性［Pool SGTC-1］

Variable Statistic	Pediatric N=50	Adult N=205	All study participants N=255
Baseline PGTCS frequency per 28 days			
Mean (SD)	1.656 (2.801)	1.816 (1.792)	1.785 (2.024)
Q1, Q3	0.750, 1.250	0.991, 2.000	0.771, 1.982
Median	1.000	1.250	1.186
Min, max	0.49, 19.40	0.25, 15.02	0.25, 19.40
Time since first diagnosis (years)			
Mean (SD)	4.812 (3.920)	18.224 (12.997)	15.594 (12.927)
Q1, Q3	2.042, 6.508	8.452, 25.117	5.769, 21.525
Median	3.626	14.839	12.140
Min, max	0.49, 15.96	0.80, 64.85	0.49, 64.85
Age at diagnosis of epilepsy (years)			
Mean (SD)	8.6 (4.9)	13.5 (6.3)	12.5 (6.3)
Q1, Q3	5.0, 13.0	10.0, 17.0	9.0, 16.0
Median	9.0	14.0	13.0
Min, max	0, 18	0, 39	0, 39
Number of Previous AEDs [a], n (%)			
0	16 (32.0)	93 (45.4)	109 (42.7)
1 to 3	21 (42.0)	54 (26.3)	75 (29.4)
4 to 6	5 (10.0)	17 (8.3)	22 (8.6)
≥7	0	5 (2.4)	5 (2.0)
Missing	8 (16.0)	36 (17.6)	44 (17.3)

AEDs=antiepileptic drugs; CSR=clinical study report; LCM=lacosamide; Max=maximum; Min=minimum; PGTCS=primary generalized tonic-clonic seizure; Q1=lower quartile; Q3=upper quartile; SD=standard deviation

a Previous AEDs (called Lifetime AEDs in SP0982 CSR and EP0012 1st interim CSR) are taken in the study participant's history and stopped at least 28 days prior to SP0982 Visit 1.

Note: Percentages are based on the number of study participants in Pool SGTC-1.

Data source: ISAP Table 2.3

表 1-20　ベースラインの疾患特性［Pool SGTC-1］（続き）

Variable Statistic	Pediatric N=50	Adult N=205	All study participants N=255
Concomitant AEDs at time of first LCM dose, n (%)			
0	1 (2.0)	0	1 (0.4)
1	21 (42.0)	57 (27.8)	78 (30.6)
2	21 (42.0)	106 (51.7)	127 (49.8)
3	7 (14.0)	42 (20.5)	49 (19.2)

AEDs=antiepileptic drugs; CSR=clinical study report; LCM=lacosamide; Max=maximum; Min=minimum; PGTCS=primary generalized tonic-clonic seizure; Q1=lower quartile; Q3=upper quartile; SD=standard deviation

a Previous AEDs (called Lifetime AEDs in SP0982 CSR and EP0012 1st interim CSR) are taken in the study participant's history and stopped at least 28 days prior to SP0982 Visit 1.

Note: Percentages are based on the number of study participants in Pool SGTC-1.

Data source: ISAP Table 2.3

Pool SGTC-1 では、全被験者のベースラインの 28 日あたりの強直間代発作回数の中央値は 1.186 回（範囲：0.25～19.40 回）であり、小児被験者（1.000 回、範囲：0.49～19.40 回）及び成人被験者（1.250 回、範囲：0.25～15.02 回）で同程度であった。発症年齢の中央値は小児被験者で 9.0 歳（範囲：0～18 歳）、成人被験者で 14.0 歳（範囲：0～39 歳）であった。全被験者で過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数は 0 剤の被験者が最も多く（109 例、42.7%）、LCM の初回投与時の抗てんかん薬の薬剤数は 2 剤の被験者が最も多かった（127 例、49.8%）。過去に使用した抗てんかん薬の薬剤数又は併用抗てんかん薬の薬剤数に、小児被験者と成人被験者で意味のある差は認められなかった。

表 1-21　てんかん発作型分類［Pool SGTC-1］

Variable	Pediatric N=50 n (%)	Adult N= 205 n (%)	All study participants N=255 n (%)
Partial onset seizures			
Simple partial (IA)	0	1 (0.5)	1 (0.4)
Complex partial (IB)	0	0	0
Partial evolving to secondarily generalized (IC)	0	0	0
Generalized seizures			
Absence (IIA1)	23 (46.0)	72 (35.1)	95 (37.3)
Atypical absence (IIA2)	1 (2.0)	3 (1.5)	4 (1.6)
Myoclonic (IIB)	12 (24.0)	85 (41.5)	97 (38.0)
Clonic (IIC)	3 (6.0)	2 (1.0)	5 (2.0)
Tonic (IID)	2 (4.0)	2 (1.0)	4 (1.6)
Tonic-clonic (IIE)	50 (100)	204 (99.5)	254 (99.6)
Atonic (IIF)	2 (4.0)	3 (1.5)	5 (2.0)
Unclassified epileptic seizures (III)	1 (2.0)	1 (0.5)	2 (0.8)

Note: Percentages are based on the number of study participants in Pool SGTC-1.

Data source: ISAP Table 3.1

Pool SGTC-1 では、部分発作の既往がある被験者が 1 例登録された。治験実施計画書に従い、ほとんどの被験者（99.6%）の発作型の既往は強直間代発作であった。次いで多かったのは、小児被験者では欠神発作（46.0%）及びミオクロニー発作（24.0%）、成人被験者ではミオクロニー発作（41.5%）及び欠神発作（35.1%）であった。

1.3.2.4　Pool SGTC-2

Pool SGTC-2 のベースラインの疾患特性を小児／成人被験者別に表 1-22 に、てんかん発作型分類を小児／成人被験者別に表 1-23 に示した。

表 1-22　ベースラインの疾患特性［Pool SGTC-2］

Variable Statistic	Pediatric N=3	Adult N=46	All study participants N=49
Baseline PGTCS frequency per 28 days			
Mean (SD)	0.583 (0.289)	0.969 (0.755)	0.945 (0.739)
Q1, Q3	0.250, 0.750	0.250, 1.250	0.250, 1.250
Median	0.750	0.750	0.750
Min, max	0.25, 0.75	0.25, 3.50	0.25, 3.50
Time since first diagnosis (years)			
Mean (SD)	5.718 (2.302)	18.417 (11.684)	17.639 (11.733)
Q1, Q3	4.285, 8.372	8.389, 25.952	8.044, 25.780
Median	4.496	16.580	13.845
Min, max	4.28, 8.37	3.07, 51.38	3.07, 51.38
Age at diagnosis of epilepsy (years)			
Mean (SD)	11.0 (2.6)	12.2 (7.1)	12.1 (6.9)
Q1, Q3	8.0, 13.0	8.0, 15.0	8.0, 14.0
Median	12.0	12.0	12.0
Min, max	8, 13	0, 43	0, 43
Concomitant AEDs at time of first LCM dose, n (%)			
0	0	0	0
1	0	15 (32.6)	15 (30.6)
2	2 (66.7)	23 (50.0)	25 (51.0)
3	1 (33.3)	8 (17.4)	9 (18.4)

AEDs=antiepileptic drugs; LCM=lacosamide; Max=maximum; Min=minimum; PGTCS=primary generalized tonic-clonic seizure; Q1=lower quartile; Q3=upper quartile; SD=standard deviation

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

Data source: ISAP Table 2.4

Pool SGTC-2 では、全被験者のベースラインの 28 日あたりの強直間代発作回数の中央値は 0.750 回（範囲：0.25～3.50 回）であった。発症年齢の中央値は 12.0 歳（範囲：0～43 歳）であった。LCM の初回投与時の抗てんかん薬の薬剤数は 2 剤の被験者が最も多かった（25 例、51.0%）。

表 1-23　てんかん発作型分類［Pool SGTC-2］

Variable	Pediatric N=3 n (%)	Adult N=46 n (%)	All study participants N=49 n (%)
Partial onset seizures			
Simple partial (IA)	0	0	0
Complex partial (IB)	0	0	0
Partial evolving to secondarily generalized (IC)	0	0	0
Generalized seizures			
Absence (IIA1)	1 (33.3)	33 (71.7)	34 (69.4)
Myoclonic (IIB)	1 (33.3)	26 (56.5)	27 (55.1)
Clonic (IIC)	0	0	0
Tonic (IID)	0	2 (4.3)	2 (4.1)
Tonic-clonic (IIE)	3 (100)	46 (100)	49 (100)
Atonic (IIF)	0	2 (4.3)	2 (4.1)
Unclassified epileptic seizures (III)	0	0	0

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

Data source: ISAP Table 3.2

Pool SGTC-2 では、部分発作の既往がある被験者はいなかった。治験実施計画書に従い、全被験者の発作型の既往は強直間代発作であった。小児被験者では、欠神発作及びミオクロニー発作（各33.3%）も認められた。成人被験者では、次いで欠神発作（71.7%）及びミオクロニー発作（56.5%）が多かった。

1.4　曝露状況、並びに人口統計学的特性及びその他の特性のまとめ

安全性併合解析（Pool SGTC-1 及び Pool SGTC-2）では、304 例が LCM の 50～800 mg/日を最長 3.13 年投与された。被験者の年齢の範囲は 4～66 歳であり、53 例が小児被験者であった。ほぼすべての被験者（99.6%～100%）の発作型の既往は強直間代発作であり、本承認申請の適応症（強直間代発作）と一致した。全被験者の強直間代発作の罹病期間の範囲は 0.49～64.85 年であり、ベースラインの 28 日あたりの強直間代発作回数の範囲は 0.25～19.40 回であった。人口統計学的特性では、被験者の多くが白人で、女性の割合が高かった。

強直間代発作を有する被験者に LCM を投与した時の安全性は、主に 2 つの臨床試験（SP0982 試験及びその継続投与試験の EP0012 試験）のデータを用いて評価した。SP0982 試験では、強直間代発作を有する 121 例が LCM を投与された。EP0012 試験では、データカットオフ時点で 239 例が LCM を投与された。Pool SGTC-1 のデータカットオフ時点では、LCM の投与例は 255 例であった。曝露期間別の被験者数は、6 ヵ月以上が 202 例（79.2%）、12 ヵ月以上が 147 例（57.6%）、18 ヵ月以上が 114 例（44.7%）、24 ヵ月以上が 81 例（31.8%）、30 ヵ月以上が 47 例（18.4%）及び 36 ヵ月以上が 12 例（4.7%）であった。Pool SGTC-1 の LCM の曝露期間の中央値は 1.155 年（範囲：0～3.13 年）であった。全被験者の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。

SP0982 試験の年齢の平均値（標準偏差）は PBO 群が 27.64 歳（12.45 歳）、LCM 群が 27.82 歳（13.13 歳）であった。PBO 群及び LCM 群共に、女性（PBO 群 62.8%及び LCM 群 54.5%、以下同順）、白人（73.6%及び 80.2%）、ヒスパニック又はラテン系以外（85.1%及び 91.7%）の割合が高く、人口統計学的特性は性別を除いて PBO 群及び LCM 群の年齢グループ別でもおおむね同様であった。体重、身長及び BMI の平均値は、PBO 群及び LCM 群で同程度であり、年齢グループ別では年齢が上がるにつれて上昇した。全被験者又は年齢グループ別の人口統計学的特性に、PBO 群及び LCM 群で大きな違いは認められなかった。

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

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

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

Pool SGTC-2 では LCM の投与例は 49 例であった。曝露期間別の被験者数は、6 ヵ月以上が 37 例（75.5%）、12 ヵ月以上が 33 例（67.3%）及び 18 ヵ月以上が 1 例（2.0%）であった。Pool SGTC-2 の LCM の曝露期間の中央値は 1.248 年（範囲：0～1.38 年）であった。全被験者の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。

Pool SGTC-2 の全被験者の平均年齢は 29.7 歳（範囲：17～55 歳）であった。小児被験者は 3 例でいずれも 17 歳であり、成人被験者の平均年齢は 30.5 歳（範囲：18～55 歳）であった。女性（73.5%）が男性（26.5%）より多く、性別の割合の不均衡は小児被験者（女性 100%、男性 0%）及び成人被験者（女性 71.7%、男性 28.3%）共に認められた。

Pool SGTC-2 では、全被験者のベースラインの 28 日あたりの強直間代発作回数の中央値は 0.750 回（範囲：0.25～3.50 回）であった。発症年齢の中央値は 12.0 歳（範囲：0～43 歳）であった。LCM の初回投与時の抗てんかん薬の薬剤数は 2 剤の被験者が最も多かった（25 例、51.0%）。

Pool SGTC-1 では、ほとんどの被験者（99.6%）の発作型の既往は強直間代発作であった。次いで多かったのは、小児被験者では欠神発作（46.0%）及びミオクロニー発作（24.0%）、成人被験者ではミオクロニー発作（41.5%）及び欠神発作（35.1%）であった。

Pool SGTC-2 では、部分発作の既往がある被験者はいなかった。治験実施計画書に従い、全被験者の発作型の既往は強直間代発作であった。小児被験者では、欠神発作及びミオクロニー発作（各 33.3%）も認められた。成人被験者では、次いで欠神発作（71.7%）及びミオクロニー発作（56.5%）が多かった。

2. 有害事象

2.1 有害事象の解析

2.1.1 有害事象の概要

2.1.1.1 SP0982 試験

有害事象の概要を投与群別に表 2-1 に示した。

表 2-1 有害事象の概要［SP0982 試験（SS）］

Category	Placebo N=121 n (%) [#]	LCM N=121 n (%) [#]	All study participants N=242 n (%) [#]
Any TEAEs	79 (65.3) [231]	96 (79.3) [320]	175 (72.3) [551]
Serious TEAEs	4 (3.3) [4]	8 (6.6) [14]	12 (5.0) [18]
Study participant discontinuations due to TEAEs	5 (4.1) [6]	11 (9.1) [13]	16 (6.6) [19]
Drug-related TEAEs	42 (34.7) [72]	56 (46.3) [133]	98 (40.5) [205]
Severe TEAEs	3 (2.5) [3]	6 (5.0) [8]	9 (3.7) [11]
All deaths	0	0	0
Deaths (TEAEs leading to death)	0	0	0

AE=adverse event; LCM=lacosamide; TEAE=treatment-emergent adverse event; SS=Safety Set

Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE in that category.

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

Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE in that category.

Note: An AE with a missing intensity was treated as severe; an AE with a missing drug relationship was treated as related.

Data source: SP0982 CSR Table 11.1.1

本治験では、治療期間に有害事象が 175 例（72.3%）に認められ、PBO 群 79 例（65.3%）及び LCM 群 96 例（79.3%）であった。重篤な有害事象は 12 例（5.0%）に認められ、PBO 群 4 例（3.3%）及び LCM 群 8 例（6.6%）で、発現率は低かった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 16 例（6.6%）に認められ、PBO 群 5 例（4.1%）及び LCM 群 11 例（9.1%）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 98 例（40.5%）に認められ、PBO 群 42 例（34.7%）及び LCM 群 56 例（46.3%）であった。高度の有害事象は 9 例（3.7%）に認められ、PBO 群 3 例（2.5%）及び LCM 群 6 例（5.0%）であった。本治験では死亡は認められなかった。

2.1.1.2 EP0012 試験

有害事象の概要を年齢グループ別に表 2-2 に示した。

表 2-2 有害事象の概要［EP0012 試験（SS）］

Category	Baseline age in SP0982 (years)				All study participants
	≥4 to <12 N=16 n (%) [#]	≥12 to <18 N=36 n (%) [#]	≥18 to <65 N=186 n (%) [#]	≥65 N=1 n (%) [#]	N=239 n (%) [#]
Any TEAEs	10 (62.5) [56]	31 (86.1) [148]	155 (83.3) [890]	1 (100) [3]	197 (82.4) [1097]
Serious TEAEs	2 (12.5) [5]	8 (22.2) [12]	28 (15.1) [48]	0	38 (15.9) [65]
Study participant discontinuations due to TEAEs	0	2 (5.6) [2]	7 (3.8) [15]	1 (100) [1]	10 (4.2) [18]
Drug-related TEAEs	3 (18.8) [6]	11 (30.6) [24]	68 (36.6) [164]	1 (100) [2]	83 (34.7) [196]
Severe TEAEs	1 (6.3) [1]	3 (8.3) [7]	21 (11.3) [38]	1 (100) [1]	26 (10.9) [47]
All Deaths	0	0	0	0	0
Deaths (TEAEs leading to Death)	0	0	0	0	0

AE=adverse event; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event

Note: n=number of study participants reporting at least one TEAE in that category.

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

Note: [#] was the number of individual occurrences of the TEAE in that category.

Note: An AE with missing intensity was treated as severe; an AE with missing drug relationship was treated as related.

Data source: EP0012 2nd interim CSR Table 10.1

データカットオフ時点で、有害事象は 197 例（82.4%）に 1097 件、重篤な有害事象は 38 例（15.9%）に 65 件、治験薬の投与中止に至った有害事象は 10 例（4.2%）に 18 件、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 83 例（34.7%）に 196 件、高度の有害事象は 26 例（10.9%）に 47 件認められた。年齢グループ別の有害事象の発現率は、おおむね同程度であった。データカットオフ時点で、死亡及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

年齢グループ別の有害事象の発現率は、12 歳以上 18 歳未満（86.1%）と 18 歳以上 65 歳未満（83.3%）は同程度であり、4 歳以上 12 歳未満（62.5%）でわずかに低かった。重篤な有害事象の発現率は、4 歳以上 12 歳未満 12.5%（2 例）、12 歳以上 18 歳未満 22.2%（8 例）及び 18 歳以上 65 歳未満 15.1%（28 例）で、すべての年齢グループでおおむね同程度であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、12 歳以上 18 歳未満 5.6%（2 例）と 18 歳以上 65 歳未満 3.8%（7 例）で低く、4 歳以上 12 歳未満では治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、12 歳以上 18 歳未満 30.6%（11 例）と 18 歳以上 65 歳未満 36.6%（68 例）は同程度であり、4 歳以上 12 歳未満 18.8%（3 例）でわずかに低かった。高度の有害事象の発現率は低く、4 歳以上 12 歳未満 6.3%（1 例）、12 歳以上 18 歳未満 8.3%（3 例）及び 18 歳以上 65 歳未満 11.3%（21 例）であった。

2.1.2 比較的よくみられる有害事象

2.1.2.1 SP0982 試験

比較的よくみられる有害事象の詳細は、SP0982 試験総括報告書（5.3.5.1.1）10.2.2 項に記載し、以下に要約した。

いずれかの投与群で発現率 3%以上の有害事象を投与群別に表 2-3 に示した。

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）］

MedDRA v16.1 SOC PT	Placebo N=121 n (%) [#]	LCM N=121 n (%) [#]	All study participants N=242 n (%) [#]
Any TEAEs	79 (65.3) [231]	96 (79.3) [320]	175 (72.3) [551]
耳および迷路障害	2 (1.7) [3]	9 (7.4) [9]	11 (4.5) [12]
回転性めまい	2 (1.7) [2]	8 (6.6) [8]	10 (4.1) [10]
眼障害	3 (2.5) [3]	9 (7.4) [11]	12 (5.0) [14]
霧視	1 (0.8) [1]	4 (3.3) [6]	5 (2.1) [7]
胃腸障害	19 (15.7) [28]	25 (20.7) [47]	44 (18.2) [75]
悪心	7 (5.8) [7]	12 (9.9) [13]	19 (7.9) [20]
嘔吐	1 (0.8) [3]	7 (5.8) [11]	8 (3.3) [14]
下痢	2 (1.7) [2]	4 (3.3) [5]	6 (2.5) [7]
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (11.6) [15]	15 (12.4) [18]	29 (12.0) [33]
疲労	6 (5.0) [6]	8 (6.6) [8]	14 (5.8) [14]
感染症および寄生虫症	23 (19.0) [32]	25 (20.7) [34]	48 (19.8) [66]
鼻咽頭炎	4 (3.3) [4]	8 (6.6) [12]	12 (5.0) [16]
上気道感染	6 (5.0) [9]	3 (2.5) [3]	9 (3.7) [12]
傷害、中毒および処置合併症	16 (13.2) [21]	11 (9.1) [18]	27 (11.2) [39]
挫傷	5 (4.1) [6]	4 (3.3) [5]	9 (3.7) [11]
臨床検査	11 (9.1) [21]	9 (7.4) [12]	20 (8.3) [33]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (3.3) [4]	4 (3.3) [4]	8 (3.3) [8]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (4.1) [5]	2 (1.7) [2]	7 (2.9) [7]

LCM=lacosamide; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; SOC=system organ class; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event

Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within SOC/PT.

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

Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.

Data source: SP0982 CSR Table 11.2.1.1

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）］（続き）

MedDRA v16.1 SOC PT	Placebo N=121 n (%) [#]	LCM N=121 n (%) [#]	All study participants N=242 n (%) [#]
神経系障害	36 (29.8) [51]	58 (47.9) [108]	94 (38.8) [159]
傾眠	17 (14.0) [17]	20 (16.5) [21]	37 (15.3) [38]
浮動性めまい	7 (5.8) [7]	28 (23.1) [36]	35 (14.5) [43]
頭痛	12 (9.9) [13]	17 (14.0) [19]	29 (12.0) [32]
運動失調	0	4 (3.3) [5]	4 (1.7) [5]
注意力障害	0	4 (3.3) [5]	4 (1.7) [5]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (3.3) [4]	8 (6.6) [11]	12 (5.0) [15]
咳嗽	1 (0.8) [1]	4 (3.3) [4]	5 (2.1) [5]

LCM=lacosamide; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; SOC=system organ class; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event

Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within SOC/PT.

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

Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.

Data source: SP0982 CSR Table 11.2.1.1

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

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

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

年齢グループ別の有害事象の発現率は、12 歳以上 18 歳未満（87.5%）と 18 歳以上 65 歳未満（71.7%）でおおむね同程度であり、4 歳以上 12 歳未満（52.9%）で低かった。4 歳以上 12 歳未満（17 例）で最も多く認められた有害事象はインフルエンザ（2 例、11.8%）であり、その他の事象は 1 例のみの発現であった。12 歳以上 18 歳未満（32 例）で多く認められた有害事象は、浮動性めまい及び傾眠（各 7 例、21.9%）、並びに頭痛及び上気道感染（各 4 例、12.5%）であった［SP0982 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.2.1.2］。

2.1.2.2 EP0012 試験

2.1.2.2.1 発現時投与量別の有害事象

有害事象発現時の投与量別の有害事象の詳細は、EP0012 試験第 2 回中間解析報告書（5.3.5.2.4）8.2.2.2 項に記載し、以下に要約した。

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

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

神経系障害の SOC の有害事象の発現率は、投与量とともにわずかに増加した。神経系障害の SOC では、頭痛が 200 mg/日以上 400 mg/日未満で 12 例（8.9%）、400 mg/日以上 600 mg/日未満で 29 例（14.6%）、600 mg/日以上 800 mg/日未満で 2 例（8.7%）及び 800 mg/日以上で 1 例（11.1%）に認められた。浮動性めまいは 0 mg/日超 200 mg/日未満で 1 例（1.5%）、200 mg/日以上 400 mg/日未満で 8 例（5.9%）、400 mg/日以上 600 mg/日未満で 24 例（12.1%）、600 mg/日以上 800 mg/日未満で 3 例（13.0%）及び 800 mg/日以上で 4 例（44.4%）に認められた。

傷害、中毒および処置合併症の SOC の有害事象の発現率は、投与量によって異なっており、投与量との関連を示す傾向は認められなかった。傷害、中毒および処置合併症の SOC では、挫傷が 200 mg/日以上 400 mg/日未満で 6 例（4.4%）及び 400 mg/日以上 600 mg/日未満で 10 例（5.1%）に認められた。頭部損傷は 200 mg/日以上 400 mg/日未満で 3 例（2.2%）及び 400 mg/日以上 600 mg/日未満で 6 例（3.0%）に認められた。裂傷は 0 mg/日超 200 mg/日未満、200 mg/日以上 400 mg/日未満及び 800 mg/日以上で各 1 例（それぞれ 1.5%、0.7%及び 11.1%）、並びに 400 mg/日以上 600 mg/日未満で 4 例（2.0%）に認められた。

感染症および寄生虫症の SOC の有害事象の発現率は、投与量によって異なっており、投与量との関連を示す傾向は認められなかった。感染症および寄生虫症の SOC では、鼻咽頭炎が 0 mg/日超 200 mg/日未満で 1 例（1.5%）、200 mg/日以上 400 mg/日未満で 10 例（7.4%）、400 mg/日以上 600 mg/日未満で 33 例（16.7%）及び 600 mg/日以上 800 mg/日未満で 1 例（4.3%）に認められた。

耳および迷路障害の SOC では、高用量（400 mg/日以上 600 mg/日未満、600 mg/日以上 800 mg/日未満及び 800 mg/日以上）の有害事象の発現率は、低用量と比較してわずかに高かった。耳および迷路障害の SOC では、回転性めまいが 200 mg/日以上 400 mg/日未満で 4 例（3.0%）、400 mg/日以上 600 mg/日未満で 9 例（4.5%）、600 mg/日以上 800 mg/日未満で 2 例（8.7%）及び 800 mg/日以上で 1 例（11.1%）に認められた。

眼障害の SOC では、最高用量（800 mg/日以上）の有害事象の発現率は、低用量と比較して高かった。眼障害の SOC では、複視が 200 mg/日以上 400 mg/日未満、600 mg/日以上 800 mg/日未満及び 800 mg/日以上で各 2 例（それぞれ 1.5%、8.7%及び 22.2%）、並びに 400 mg/日以上 600 mg/日未満で 3 例（1.5%）に認められた。

胃腸障害の SOC では、高用量（600 mg/日以上 800 mg/日未満及び 800 mg/日以上）の有害事象の発現率は、低用量と比較して高かった。胃腸障害の SOC では、悪心が 0 mg/日超 200 mg/日未満で 1 例（1.5%）、200 mg/日以上 400 mg/日未満で 5 例（3.7%）、400 mg/日以上 600 mg/日未満で 7 例（3.5%）、並びに 600 mg/日以上 800 mg/日未満及び 800 mg/日以上で各 2 例（それぞれ 8.7%及び 22.2%）に認められた。

精神障害の SOC では、すべての発現時の投与量で有害事象の発現率は低く（範囲：1.5%～11.1%）、LCM の投与量との関連を示す傾向は認められなかった。

2.1.2.3 Pool SGTC-1

Pool SGTC-1 の発現率 2%以上の有害事象を小児／成人被験者別に表 2-4 に示した。また、3 ヵ月ごとの LCM 曝露期間で発現した有害事象及び 3 ヵ月ごとの LCM 曝露期間で発現率 2%以上の有害事象を小児／成人被験者別に 7 項付録 1 の表 7-1 及び表 7-2 に添付した。

表 2-4 発現率 2%以上の有害事象［Pool SGTC-1］

MedDRA v16.1 SOC PT	Pediatric N=50 n (%)	Adult N=205 n (%)	All study participants N=255 n (%)
Any TEAEs	37 (74.0)	155 (75.6)	192 (75.3)
耳および迷路障害	2 (4.0)	21 (10.2)	23 (9.0)
回転性めまい	2 (4.0)	21 (10.2)	23 (9.0)
眼障害	1 (2.0)	15 (7.3)	16 (6.3)
複視	1 (2.0)	8 (3.9)	9 (3.5)
霧視	0	7 (3.4)	7 (2.7)
胃腸障害	14 (28.0)	35 (17.1)	49 (19.2)
悪心	6 (12.0)	18 (8.8)	24 (9.4)
嘔吐	5 (10.0)	13 (6.3)	18 (7.1)
下痢	3 (6.0)	11 (5.4)	14 (5.5)
腹痛	1 (2.0)	6 (2.9)	7 (2.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (14.0)	23 (11.2)	30 (11.8)
疲労	3 (6.0)	13 (6.3)	16 (6.3)
発熱	3 (6.0)	7 (3.4)	10 (3.9)
易刺激性	1 (2.0)	5 (2.4)	6 (2.4)
感染症および寄生虫症	23 (46.0)	51 (24.9)	74 (29.0)
鼻咽頭炎	14 (28.0)	29 (14.1)	43 (16.9)
上気道感染	5 (10.0)	12 (5.9)	17 (6.7)
インフルエンザ	4 (8.0)	7 (3.4)	11 (4.3)
尿路感染	2 (4.0)	6 (2.9)	8 (3.1)
胃腸炎	1 (2.0)	6 (2.9)	7 (2.7)
傷害、中毒および処置合併症	8 (16.0)	29 (14.1)	37 (14.5)
挫傷	6 (12.0)	11 (5.4)	17 (6.7)
頭部損傷	3 (6.0)	7 (3.4)	10 (3.9)
裂傷	1 (2.0)	6 (2.9)	7 (2.7)
転倒	2 (4.0)	4 (2.0)	6 (2.4)
靭帯捻挫	0	6 (2.9)	6 (2.4)

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; TEAE=treatment-emergent adverse event

Data source: ISAP Table 5.1.2

表 2-4 発現率 2%以上の有害事象［Pool SGTC-1］（続き）

MedDRA v16.1 SOC PT	Pediatric N=50 n (%)	Adult N=205 n (%)	All study participants N=255 n (%)
臨床検査	2 (4.0)	5 (2.4)	7 (2.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (4.0)	5 (2.4)	7 (2.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	16 (7.8)	16 (6.3)
背部痛	0	10 (4.9)	10 (3.9)
関節痛	0	6 (2.9)	6 (2.4)
神経系障害	23 (46.0)	114 (55.6)	137 (53.7)
浮動性めまい	11 (22.0)	53 (25.9)	64 (25.1)
頭痛	9 (18.0)	43 (21.0)	52 (20.4)
傾眠	13 (26.0)	32 (15.6)	45 (17.6)
大発作痙攣	2 (4.0)	11 (5.4)	13 (5.1)
片頭痛	0	10 (4.9)	10 (3.9)
ミオクローヌス性てんかん	0	8 (3.9)	8 (3.1)
錯感覚	0	8 (3.9)	8 (3.1)
振戦	0	8 (3.9)	8 (3.1)
平衡障害	1 (2.0)	6 (2.9)	7 (2.7)
健忘	0	6 (2.9)	6 (2.4)
運動失調	1 (2.0)	5 (2.4)	6 (2.4)
注意力障害	0	6 (2.9)	6 (2.4)
精神障害	2 (4.0)	12 (5.9)	14 (5.5)
不安	1 (2.0)	6 (2.9)	7 (2.7)
不眠症	1 (2.0)	6 (2.9)	7 (2.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	7 (3.4)	7 (2.7)
口腔咽頭痛	0	7 (3.4)	7 (2.7)
血管障害	0	7 (3.4)	7 (2.7)
高血圧	0	7 (3.4)	7 (2.7)

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; TEAE=treatment-emergent adverse event

Data source: ISAP Table 5.1.2

Pool SGTC-1 では、219 例（85.9%）に有害事象が認められた。有害事象の発現率は、小児被験者（82.0%）及び成人被験者（86.8%）で同程度であった（7 項付録 1 の表 7-1）。成人被験者で多く認められた有害事象は、浮動性めまい（53 例、25.9%）、頭痛（43 例、21.0%）及び傾眠（32 例、15.6%）であった。小児被験者で多く認められた有害事象は、鼻咽頭炎（14 例、28.0%）、傾眠（13 例、26.0%）及び浮動性めまい（11 例、22.0%）であった。

2.1.2.4 Pool SGTC-2

Pool SGTC-2 の発現率 5%以上の有害事象を表 2-5 に示した。

表 2-5 発現率 5%以上の有害事象［Pool SGTC-2］

MedDRA v16.1 SOC PT	All study participants N=49 n (%)
Any TEAEs	47 (95.9)
眼障害	10 (20.4)
複視	7 (14.3)
胃腸障害	26 (53.1)
悪心	15 (30.6)
嘔吐	7 (14.3)
便秘	3 (6.1)
下痢	3 (6.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	23 (46.9)
疲労	8 (16.3)
歩行障害	7 (14.3)
悪寒	4 (8.2)
免疫系障害	3 (6.1)
季節性アレルギー	3 (6.1)
感染症および寄生虫症	23 (46.9)
上気道感染	12 (24.5)
副鼻腔炎	4 (8.2)
傷害、中毒および処置合併症	16 (32.7)
転倒	5 (10.2)
靭帯捻挫	5 (10.2)
挫傷	4 (8.2)
熱傷	3 (6.1)
臨床検査	16 (32.7)
体重増加	5 (10.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (6.1)
筋骨格系および結合組織障害	15 (30.6)
関節痛	3 (6.1)
筋骨格痛	3 (6.1)

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; TEAE=treatment-emergent adverse event

Data source: ISAP Table 5.2.1

表 2-5 発現率 5%以上の有害事象［Pool SGTC-2］（続き）

MedDRA v16.1 SOC PT	All study participants N=49 n (%)
神経系障害	39 (79.6)
浮動性めまい	22 (44.9)
頭痛	12 (24.5)
振戦	10 (20.4)
傾眠	9 (18.4)
小発作てんかん	6 (12.2)
片頭痛	5 (10.2)
運動失調	3 (6.1)
眼振	3 (6.1)
精神障害	16 (32.7)
不眠症	8 (16.3)
不安	4 (8.2)
錯乱状態	4 (8.2)
うつ病	4 (8.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (32.7)
呼吸困難	6 (12.2)
皮膚および皮下組織障害	13 (26.5)
そう痒症	4 (8.2)
脱毛症	3 (6.1)
発疹	3 (6.1)

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=Preferred Term; SOC=System Organ Class; TEAE=treatment-emergent adverse event

Data source: ISAP Table 5.2.1

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

2.1.3 治験薬との因果関係別の有害事象

2.1.3.1 SP0982 試験

治験薬との因果関係別の有害事象の詳細は、SP0982 試験総括報告書（5.3.5.1.1）10.2.6 項に記載し、以下に要約した。

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を投与群別に表 2-6 に示した。

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）］

MedDRA v16.1 PT	Placebo N=121 n (%) [#]	LCM N=121 n (%) [#]
Any related TEAE	42 (34.7) [72]	56 (46.3) [133]
浮動性めまい	4 (3.3) [4]	21 (17.4) [26]
傾眠	14 (11.6) [14]	16 (13.2) [17]
悪心	3 (2.5) [3]	9 (7.4) [10]
回転性めまい	2 (1.7) [2]	7 (5.8) [7]
嘔吐	0	6 (5.0) [8]
疲労	3 (2.5) [3]	6 (5.0) [6]
運動失調	0	4 (3.3) [5]
霧視	1 (0.8) [1]	3 (2.5) [4]
下痢	0	3 (2.5) [4]
注意力障害	0	3 (2.5) [4]
頭痛	2 (1.7) [2]	3 (2.5) [3]
易刺激性	2 (1.7) [3]	2 (1.7) [2]
平衡障害	1 (0.8) [1]	2 (1.7) [2]
ミオクローヌス性てんかん	0	2 (1.7) [2]
便秘	2 (1.7) [2]	1 (0.8) [1]
発疹	2 (1.7) [2]	1 (0.8) [1]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.5) [3]	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (3.3) [4]	0

AE=adverse event; LCM=lacosamide; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event

Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within PT.

Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.

Note: A study participant may have been counted more than once according to the relationship of the TEAEs.

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

Note: An AE with a missing drug relationship was treated as related.

Data source: SP0982 CSR Table 11.4.1

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

小児／成人被験者別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、いずれも PBO 群と比較して LCM 群で高く、小児被験者では PBO 群 16.0%及び LCM 群 45.8%であり、成人被験

者では PBO 群 39.6%及び LCM 群 46.4%であった。小児被験者の PBO 群又は LCM 群のいずれかで発現率が 5%以上であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、浮動性めまい（PBO 群 0%及び LCM 群 25.0%、以下同順）、傾眠（4.0%及び 20.8%）、並びに頭痛及び悪心（各 0%及び 8.3%）であった。成人被験者の PBO 群又は LCM 群のいずれかで発現率が 5%以上であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、浮動性めまい（4.2%及び 15.5%）、傾眠（13.5%及び 11.3%）、回転性めまい（2.1%及び 7.2%）、悪心（3.1%及び 7.2%）、嘔吐（0%及び 5.2%）及び疲労（2.1%及び 5.2%）であった［SP0982 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.4.2］。

2.1.3.2 EP0012 試験

治験薬との因果関係別の有害事象の詳細は、EP0012 試験第 2 回中間解析報告書（5.3.5.2.4）8.2.4 項に記載し、以下に要約した。

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を表 2-7 に示した。

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）］

MedDRA v16.1 SOC PT	All study participants N=239 n (%) [#]
Any TEAE	83 (34.7) [196]
耳および迷路障害	9 (3.8) [9]
回転性めまい	9 (3.8) [9]
眼障害	10 (4.2) [14]
複視	6 (2.5) [9]
胃腸障害	17 (7.1) [28]
悪心	9 (3.8) [11]
嘔吐	6 (2.5) [10]
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (5.0) [13]
易刺激性	5 (2.1) [6]
神経系障害	54 (22.6) [88]
浮動性めまい	26 (10.9) [35]
傾眠	14 (5.9) [16]
頭痛	6 (2.5) [6]

AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; SOC=system organ class; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event

Note: n=number of study participants reporting at least one TEAE within SOC/PT.

Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.

Note: A study participant may have been counted more than once according to the relationship of the TEAEs.

Note: An AE with missing drug relationship was treated as related.

Data source: EP0012 2nd interim CSR Table 10.4

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

2.1.3.3 Pool SGTC-1

Pool SGTC-1 の LCM との因果関係が否定できない有害事象を再解析（5.3.5.3.2）Table 5.3.1 に示した。

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

2.1.3.4 Pool SGTC-2

Pool SGTC-2 の LCM との因果関係が否定できない有害事象を再解析（5.3.5.3.2）Table 5.3.2 に示した。

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

2.1.4 死亡

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

2.1.5 重篤な有害事象

2.1.5.1 SP0982 試験

重篤な有害事象の詳細は、SP0982 試験総括報告書（5.3.5.1.1）10.4 項に記載し、以下に要約した。

重篤な有害事象を投与群別に表 2-8 に、重篤な有害事象を発現した被験者一覧を表 2-9 に示した。

表 2-8　重篤な有害事象［SP0982 試験（SS）］

MedDRA v16.1 PT	Placebo N=121 n (%) [#]	LCM N=121 n (%) [#]	All study participants N=242 n (%) [#]
Any serious TEAEs	4 (3.3) [4]	8 (6.6) [14]	12 (5.0) [18]
浮動性めまい	0	2 (1.7) [2]	2 (0.8) [2]
傾眠	0	2 (1.7) [2]	2 (0.8) [2]
腹痛	0	1 (0.8) [1]	1 (0.4) [1]
悪心	0	1 (0.8) [1]	1 (0.4) [1]
嘔吐	0	1 (0.8) [1]	1 (0.4) [1]
無力症	0	1 (0.8) [1]	1 (0.4) [1]
上気道感染	1 (0.8) [1]	0	1 (0.4) [1]
挫傷	0	1 (0.8) [1]	1 (0.4) [1]
大腿骨骨折	1 (0.8) [1]	0	1 (0.4) [1]
交通事故	1 (0.8) [1]	0	1 (0.4) [1]
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.8) [1]	1 (0.4) [1]
肝機能検査異常	1 (0.8) [1]	0	1 (0.4) [1]
四肢痛	0	1 (0.8) [1]	1 (0.4) [1]
大発作痙攣	0	1 (0.8) [1]	1 (0.4) [1]
頭痛	0	1 (0.8) [1]	1 (0.4) [1]
てんかん重積状態	0	1 (0.8) [1]	1 (0.4) [1]

LCM=lacosamide; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event

Note: n=number of study participants reporting at least 1 serious TEAE within the PT.

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

Note: [#] is the number of individual occurrences of the serious TEAE.

Data source: SP0982 CSR Table 11.6.1

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

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、PBO 群 1 例（0.8%）及び LCM 群 4 例（3.3%）に認められた。PBO 群では大腿骨骨折が 1 例（0.8%）に、LCM 群では傾眠が 2 例（1.7%）、悪心、嘔吐、トランスアミナーゼ上昇、てんかん重積状態及び浮動性めまいが各 1 例（0.8%）に認められた［SP0982 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.6.4］。

表 2-9　重篤な有害事象を発現した被験者一覧［SP0982 試験］

Study participant ID	Race	Dose (mg/day)	Sex/age (years)	TEAE	Date of onset	Duration (days)	Causality/severity	Action taken	Outcome
SP0982/[redacted]	Asian	400	F/23	四肢痛	10 May 2016	54	Not related/moderate	Dose not changed	Resolved
SP0982/[redacted]	Asian	0	F/37	交通事故	02 Apr 2018	12	Not related/mild	Dose not changed	Resolved
SP0982/[redacted]	Asian	400	F/20	浮動性めまい 悪心	02 Dec 2018	2	Related/mild	Interrupted	Resolved
SP0982/[redacted]	White	0	F/38	上気道感染	19 Mar 2019	2	Not related/moderate	Dose not changed	Resolved
SP0982/[redacted]	White	0	M/24	肝機能検査異常	19 Apr 2018	56	Not related/moderate	Interrupted	Resolved
SP0982/[redacted]	White	400	M/51	傾眠	01 Jun 2018	7	Related/mild	Dose reduced	Resolved
SP0982/[redacted]	White	50	M/32	てんかん重積状態	27 Jun 2018	3	Related/severe	Withdrawn	Resolved
SP0982/[redacted]	White	200	F/15	腹痛	09 Aug 2016	6	Not related/severe	Dose not changed	Resolved
SP0982/[redacted]	White	0 [a]	F/26	大発作痙攣	04 May 2019	11	Not related/severe	Dose not changed	Resolved

F=female; ID=identification; LCM=lacosamide; M=male; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE=treatment-emergent adverse event

Note: 0mg/day is Placebo

a. LCM group

MedDRA v16.1

Data source: SP0982 CSR Listing 7.3

表 2-9　重篤な有害事象を発現した被験者一覧［SP0982 試験］（続き）

Study participant ID	Race	Dose (mg/day)	Sex/age (years)	TEAE	Date of onset	Duration (days)	Causality/severity	Action taken	Outcome
SP0982/[redacted]	White	400	F/15	トランスアミナーゼ上昇	15 Aug 2017	265	Related/moderate	Withdrawn	Resolved
SP0982/[redacted]	White	100	M/21	挫傷	15 Feb 2018	2	Not related/mild	Dose not changed	Resolved
		200		頭痛	02 Mar 2018				
		250		大発作痙攣	08 Mar 2018				
		400		頭部損傷	16 Apr 2018				
SP0982/[redacted]	White	250	F/20	浮動性めまい	08 Sep 2016	7	Related/moderate	Dose reduced	Resolved
				悪心		9			
				傾眠		1			
				嘔吐		1			
SP0982/[redacted]	White	0	F/18	大腿骨骨折	26 Aug 2018	Ongoing	Related/severe	Withdrawn	Not resolved
SP0982/[redacted]	White	100	F/26	無力症	12 Apr 2019	2	Not related/moderate	Dose not changed	Resolved
				浮動性めまい					

F=female; ID=identification; LCM=lacosamide; M=male; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE=treatment-emergent adverse event

Note: 0mg/day is Placebo

a. LCM group

MedDRA v16.1

Data source: SP0982 CSR Listing 7.3

2.1.5.2 EP0012 試験

2.1.5.2.1 重篤な有害事象

重篤な有害事象の詳細は、EP0012 試験第 2 回中間解析報告書（5.3.5.2.4）8.4.1 項に記載し、以下に要約した。

2 例以上に発現した重篤な有害事象を年齢グループ別に表 2-10 に、重篤な有害事象を発現した被験者一覧を表 2-11 に示した。

表 2-10 2 例以上に発現した重篤な有害事象［EP0012 試験（SS）］

MedDRA v16.1 SOC PT	Baseline age in SP0982 (years) ≥4 to <12 N=16 n (%)	≥12 to <18 N=36 n (%)	≥18 to <65 N=186 n (%)	≥65 N=1 n (%)	All study participants N=239 n (%)
Any serious TEAEs	2 (12.5) [5]	8 (22.2) [12]	28 (15.1) [48]	0	38 (15.9) [65]
神経系障害	2 (12.5) [5]	6 (16.7) [6]	16 (8.6) [17]	0	24 (10.0) [28]
大発作痙攣	0	3 (8.3) [3]	9 (4.8) [10]	0	12 (5.0) [13]
てんかん重積状態	1 (6.3) [4]	1 (2.8) [1]	2 (1.1) [2]	0	4 (1.7) [7]
胃腸障害	0	2 (5.6) [3]	2 (1.1) [3]	0	4 (1.7) [6]
嘔吐	0	2 (5.6) [2]	0	0	2 (0.8) [2]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2 (1.1) [3]	0	2 (0.8) [3]
誤嚥性肺炎	0	0	2 (1.1) [2]	0	2 (0.8) [2]
傷害、中毒および処置合併症	0	0	11 (5.9) [15]	0	11 (4.6) [15]
頭部損傷	0	0	2 (1.1) [4]	0	2 (0.8) [4]
顔面骨骨折	0	0	2 (1.1) [2]	0	2 (0.8) [2]

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; SAE=serious adverse event; SOC=system organ class; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event

Note: n=number of study participants reporting at least one TEAE within the SOC/PT.

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

Note: [#] was the number of individual occurrences of the SAE.

Note: For the ≥4 to <12 years category, all serious TEAEs were included; for all other age categories, serious TEAEs by PT that occurred in ≥2 study participants were included.

Data source: EP0012 2nd interim CSR Table 10.5.1

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

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

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

表 2-11　重篤な有害事象を発現した被験者一覧［EP0012 試験］

Study participant ID	Race	Dose (mg/day)	Sex/age (years)	TEAE	Date of onset	Duration (days)	Causality/severity	Action taken	Outcome
EP0012/[redacted]	White	400	M/22	大発作痙攣	17 May 2018	2	Not related/mild	Dose not changed	Resolved
					05 Nov 2018	4		Dose increased	
		500		顔面損傷	21 Mar 2019	4	Not related/moderate	Dose not changed	
				頭部損傷	04 Feb 2019	2	Not related/mild		
					15 Jul 2019	3	Not related/moderate		
					29 Jul 2019		Not related/mild		
EP0012/[redacted]	White	400	F/18	大発作痙攣	05 Sep 2018	3	Not related/moderate	Dose not changed	Resolved
				鎖骨骨折	21 Jan 2019			N/A	
EP0012/[redacted]	White	10mg/kg/day	F/6	強直性痙攣	02 May 2018	10	Not related/mild	Dose not changed	Resolved
EP0012/[redacted]	White	400	F/16	浮動性めまい	21 Jul 2017	3	Not related/moderate	Dose not changed	Resolved
				非心臓性胸痛	22 Jul 2017	2	Not related/severe		
				尿路感染		12			
				嘔吐		2	Not related/mild		
EP0012/[redacted]	White	400	M/39	薬物濃度増加	11 Jun 2017	26	Related/moderate	Dose reduced	Resolved
				誤嚥性肺炎			Not related/moderate		
		300		脱水	17 Jul 2017	3		Dose not changed	
				精神状態変化					
				体重減少		158			

F=female; ID=identification; M=male; N/A=during Safety Follow-up Visit; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE=treatment-emergent adverse events; Unk=unknown

MedDRA v16.1

Data source: EP0012 2nd interim CSR Listing 7.3

表 2-11　重篤な有害事象を発現した被験者一覧［EP0012 試験］（続き）

Study participant ID	Race	Dose (mg/day)	Sex/age (years)	TEAE	Date of onset	Duration (days)	Causality/severity	Action taken	Outcome
EP0012/[redacted]	White	N/A	F/23	急性呼吸不全	29 May 2018	2	Not related/severe	Dose not changed	Resolved
				誤嚥性肺炎		Unk			Unk
				てんかん重積状態		1			Resolved
EP0012/[redacted]	White	700	F/26	片頭痛	13 Mar 2018	Ongoing	Not related/moderate	Dose not changed	Not resolved
				腹痛	22 Jul 2018	9			Resolved with sequelae
				セリアック病	24 Aug 2018	Ongoing			Resolving
EP0012/[redacted]	White	10mg/kg/day	M/4	てんかん重積状態	23 Jan 2018	1	Not related/mild	Dose not changed	Resolved
					31 Jan 2018	2	Not related/moderate		
					15 Jun 2018				
					13 Mar 2019		Not related/severe		
EP0012/[redacted]	White	N/A	F/51	末梢性虚血	23 Nov 2017	78	Not related/severe	N/A	Resolved
EP0012/[redacted]	Black or African American	200	F/24	大腸菌性尿路感染	09 Jul 2016	10	Not related/mild	Dose not changed	Resolved
EP0012/[redacted]	White	500	F/20	ミオクローヌス性てんかん	01 Mar 2018	274	Not related/moderate	Withdrawn	Resolved
EP0012/[redacted]	White	200	F/16	大発作痙攣	02 Feb 2017	5	Not related/moderate	Dose not changed	Resolved
EP0012/[redacted]	White	150	F/34	硬膜下血腫	20 Jan 2018	31	Not related/moderate	Dose not changed	Resolved

F=female; ID=identification; M=male; N/A=during Safety Follow-up Visit; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE=treatment-emergent adverse events; Unk=unknown

MedDRA v16.1

Data source: EP0012 2nd interim CSR Listing 7.3

表 2-11　重篤な有害事象を発現した被験者一覧［EP0012 試験］（続き）

Study participant ID	Race	Dose (mg/day)	Sex/age (years)	TEAE	Date of onset	Duration (days)	Causality/severity	Action taken	Outcome
EP0012/[redacted]	White	400	F/45	大発作痙攣	22 Apr 2018	1	Not related/moderate	Dose not changed	Resolved
EP0012/[redacted]	White	400	M/20	手骨折	13 May 2016	16	Not related/moderate	Dose not changed	Resolved
EP0012/[redacted]	White	200	F/17	痙攣	29 Feb 2016	2	Not related/mild	Withdrawn	Resolved
EP0012/[redacted]	White	200	F/21	良性頭蓋内圧亢進	12 Feb 2017	2	Not related/moderate	Dose not changed	Resolved
EP0012/[redacted]	Black or African American	400	M/19	刺創	19 Nov 2017	40	Not related/moderate	Dose not changed	Resolved
EP0012/[redacted]	White	N/A	F/29	てんかん重積状態	11 Oct 2016	2	Not related/severe	N/A	Resolved
EP0012/[redacted]	Unk	400	M/28	大発作痙攣	07 Jul 2017	2	Not related/severe	Dose not changed	Resolved
EP0012/[redacted]	White	500	F/17	嘔吐	02 Jul 2018	5	Not related/moderate	Dose not changed	Resolved
EP0012/[redacted]	White	200	M/46	下腹部痛	11 Aug 2019	14	Not related/severe	Dose not changed	Not resolved
		200		顔面骨骨折	09 Nov 2018	Ongoing	Not related/moderate		
				外傷性頭蓋内出血		6	Not related/mild		Resolved
EP0012/[redacted]	White	400	F/18	大発作痙攣	18 Sep 2018	4	Not related/moderate	Dose not changed	Resolved

F=female; ID=identification; M=male; N/A=during Safety Follow-up Visit; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE=treatment-emergent adverse events; Unk=unknown

MedDRA v16.1

Data source: EP0012 2nd interim CSR Listing 7.3

表 2-11　重篤な有害事象を発現した被験者一覧［EP0012 試験］（続き）

Study participant ID	Race	Dose (mg/day)	Sex/age (years)	TEAE	Date of onset	Duration (days)	Causality/severity	Action taken	Outcome
EP0012/[redacted]	White	300	F/27	大発作痙攣	01 Aug 2016	1	Not related/moderate	Dose not changed	Resolved
EP0012/[redacted]	White	400	M/30	小腸穿孔	03 Sep 2018	3	Not related/moderate	Dose not changed	Resolved
EP0012/[redacted]	Unk	350	F/26	頭部損傷	20 Feb 2018	1	Not related/moderate	Dose not changed	Resolved
EP0012/[redacted]	Asian	400	F/18	大発作痙攣	05 Dec 2017	2	Not related/mild	Dose not changed	Resolved
EP0012/[redacted]	Unk	500	M/27	糖尿病	08 Jun 2016	Ongoing	Not related/severe	Dose not changed	Not resolved
EP0012/[redacted]	White	400	M/51	大発作痙攣	04 Sep 2018	3	Not related/mild	Dose not changed	Resolved
EP0012/[redacted]	White	400	M/55	膀胱癌	05 Jun 2017	3	Not related/severe	Dose not changed	Resolved with sequelae
					16 Nov 2017	5	Not related/moderate		
				腓骨骨折	18 Jan 2019	1	Not related/severe		Resolved
EP0012/[redacted]	Unk	200	F/23	骨折	06 Nov 2018	11	Not related/severe	Dose reduced	Resolved
				大発作痙攣					
EP0012/[redacted]	White	400	M/15	ウイルス性上気道感染	18 Jul 2018	14	Not related/moderate	Dose not changed	Resolved

F=female; ID=identification; M=male; N/A=during Safety Follow-up Visit; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE=treatment-emergent adverse events; Unk=unknown

MedDRA v16.1

Data source: EP0012 2nd interim CSR Listing 7.3

表 2-11　重篤な有害事象を発現した被験者一覧［EP0012 試験］（続き）

Study participant ID	Race	Dose (mg/day)	Sex/age (years)	TEAE	Date of onset	Duration (days)	Causality/severity	Action taken	Outcome
EP0012/[redacted]	White	600	M/31	大発作痙攣	23 Aug 2019	2	Related/severe	Dose reduced	Resolved
EP0012/[redacted]	White	300	F/16	てんかん重積状態	19 Mar 2019	4	Related/severe	Withdrawn	Resolved
EP0012/[redacted]	White	500	M/20	てんかん	12 Jun 2019	3	Not related/mild	Dose not changed	Resolved
EP0012/[redacted]	White	400	M/21	顔面骨骨折	26 Jun 2019	6	Not related/severe	Dose not changed	Resolved
				大発作痙攣	19 Jun 2019	7	Related/severe		
EP0012/[redacted]	Asian	400	F/24	自殺企図	16 Mar 2019	1	Not related/severe	Dose not changed	Resolved
				各種物質毒性		2			
EP0012/[redacted]	Asian	300	F/38	小発作てんかん	07 Feb 2019	Ongoing	Not related/moderate	Dose not changed	Not resolved

F=female; ID=identification; M=male; N/A=during Safety Follow-up Visit; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE=treatment-emergent adverse events; Unk=unknown

MedDRA v16.1

Data source: EP0012 2nd interim CSR Listing 7.3

2.1.5.2.2 発現時投与量別の重篤な有害事象

有害事象発現時の投与量別の重篤な有害事象の詳細は、EP0012 試験第 2 回中間解析報告書（5.3.5.2.4）8.4.2 項に記載し、以下に要約した。

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

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

2.1.5.3 SP0961 試験

重篤な有害事象の詳細は、SP0961 試験総括報告書（5.3.5.2.2）8.7 項に記載し、重篤な有害事象を発現した被験者一覧を表 2-12 に示した。

本治験では、重篤な有害事象は 1 例（2.0%）に 1 件認められた。

表 2-12　重篤な有害事象を発現した被験者一覧［SP0961 試験］

Study participant ID	Race	Dose (mg/day)	Sex/age (years)	TEAE	Date of onset	Duration (days)	Causality/severity	Serious/ Not serious	Action taken	Outcome
SP0961/[redacted]	Black or African American	400	F/31	小発作てんかん	09 Aug 2011	3	Possibly related/ severe	SAE DISC	Drug withdrawn	Resolved

DISC=discontinuation; F=female; ID=identification; SAE=serious adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE=treatment-emergent adverse event

MedDRA v9.1

Data source: SP0961 CSR Listing 6.2.1

2.1.5.4 SP0962 試験

重篤な有害事象の詳細は、SP0962 試験総括報告書（5.3.5.2.3）8.2.1.7 項に記載し、重篤な有害事象を発現した被験者一覧を表 2-13 に示した。

本治験では、重篤な有害事象は 3 例（7.7%）に 4 件認められた。

表 2-13　重篤な有害事象を発現した被験者一覧［SP0962 試験］

Study participant ID	Race	Dose (mg/day)	Sex/age (years)	TEAE	Date of onset	Duration (days)	Causality/ severity	Serious/ Not serious	Action taken	Outcome
SP0962/[redacted]	White	600	F/38	片頭痛	14 Feb 2012	4	Not related/ severe	SAE	Dose not changed	Resolved
SP0962/[redacted]	White	600	M/45	痙攣	07 Sep 2011	20	Related/ moderate	SAE	Dose not changed	Resolved
				異常行動	18 Sep 2011	3		SAE DISC	Withdrawn	
SP0962/[redacted]	White	400	F/44	肺炎	28 Mar 2012	24	Not related/ severe	SAE	Dose not changed	Resolved

DISC=discontinued; F=female; ID=identification; M=male; SAE=serious adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE=treatment-emergent adverse event

MedDRA v9.1

Data source: SP0962 CSR Listing 5.1.1

2.1.5.5 Pool SGTC-1

Pool SGTC-1 の 2 例以上に発現した重篤な有害事象を小児／成人被験者別に表 2-14 に示した。また、3 ヵ月ごとの LCM 曝露期間で発現した重篤な有害事象を小児／成人被験者別に 7 項付録 1 の表 7-3 に添付した。

表 2-14　2 例以上に発現した重篤な有害事象［Pool SGTC-1］

MedDRA v16.1 PT	Pediatric N=50 n (%)	Adult N=205 n (%)	All study participants N=255 n (%)
Any serious TEAEs	11 (22.0)	30 (14.6)	41 (16.1)
嘔吐	2 (4.0)	1 (0.5)	3 (1.2)
腹痛	1 (2.0)	1 (0.5)	2 (0.8)
悪心	0	2 (1.0)	2 (0.8)
頭部損傷	0	2 (1.0)	2 (0.8)
大発作痙攣	2 (4.0)	7 (3.4)	9 (3.5)
浮動性めまい	1 (2.0)	3 (1.5)	4 (1.6)
てんかん重積状態	1 (2.0)	3 (1.5)	4 (1.6)
痙攣	2 (4.0)	0	2 (0.8)
傾眠	0	2 (1.0)	2 (0.8)
誤嚥性肺炎	0	2 (1.0)	2 (0.8)

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; TEAE=treatment-emergent adverse event

Data source: ISAP Table 5.1.4

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

2.1.5.6 Pool SGTC-2

Pool SGTC-2 の 3 ヵ月ごとの曝露期間で発現した重篤な有害事象を再解析（5.3.5.3.2）Table 5.2.3 に示した。

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

2.1.6 他の重要な有害事象

2.1.6.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

2.1.6.1.1 SP0982 試験

治験薬の投与中止に至った有害事象の詳細は、SP0982 試験総括報告書（5.3.5.1.1）10.5 項に記載し、以下に要約した。

治験薬の投与中止に至った有害事象を投与群別に表 2-15 に示した。

表 2-15 治験薬の投与中止に至った有害事象［SP0982 試験（SS）］

MedDRA v16.1 SOC PT	Placebo N=121 n (%) [#]	LCM N=121 n (%) [#]	All study participants N=242 n (%) [#]
Any TEAEs	5 (4.1) [6]	11 (9.1) [13]	16 (6.6) [19]
耳および迷路障害	0	1 (0.8) [1]	1 (0.4) [1]
回転性めまい	0	1 (0.8) [1]	1 (0.4) [1]
眼障害	0	1 (0.8) [1]	1 (0.4) [1]
複視	0	1 (0.8) [1]	1 (0.4) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.8) [1]	1 (0.4) [1]
疲労	0	1 (0.8) [1]	1 (0.4) [1]
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.8) [1]	0	1 (0.4) [1]
大腿骨骨折	1 (0.8) [1]	0	1 (0.4) [1]
臨床検査	1 (0.8) [2]	2 (1.7) [3]	3 (1.2) [5]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	2 (0.8) [2]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8) [1]	1 (0.8) [1]	2 (0.8) [2]
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.8) [1]	1 (0.4) [1]
神経系障害	0	4 (3.3) [4]	4 (1.7) [4]
浮動性めまい	0	2 (1.7) [2]	2 (0.8) [2]
ミオクローヌス性てんかん	0	1 (0.8) [1]	1 (0.4) [1]
てんかん重積状態	0	1 (0.8) [1]	1 (0.4) [1]
精神障害	1 (0.8) [1]	2 (1.7) [2]	3 (1.2) [3]
自殺念慮	0	2 (1.7) [2]	2 (0.8) [2]
うつ病	1 (0.8) [1]	0	1 (0.4) [1]
皮膚および皮下組織障害	2 (1.7) [2]	1 (0.8) [1]	3 (1.2) [3]
発疹	2 (1.7) [2]	1 (0.8) [1]	3 (1.2) [3]

IMP=investigational medicinal product; LCM=lacosamide; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; SOC=system organ class; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event.

Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE leading to discontinuation of IMP within the SOC/PT.

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

Note: [#] is the number of individual occurrences of the TEAE.

Data source: SP0982 CSR Table 11.7.1

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

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

年齢グループ別の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、65 歳以上（2 例）を除いて全被験者とおおむね同程度であり、12 歳以上 18 歳未満が 3.1%、18 歳以上 65 歳未満が 7.3%であり、4 歳以上 12 歳未満では治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。年齢グループ別では、PBO 群と比較して LCM 群で発現率が高く、12 歳以上 18 歳未満は PBO 群 0%及び LCM 群 6.3%、18 歳以上 65 歳未満は PBO 群 5.3%及び LCM 群 9.4%であった。また、65 歳以上では LCM 群の 1 例（50.0%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた［SP0982 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.7.5］。

2.1.6.1.2 EP0012 試験

治験薬の投与中止に至った有害事象の詳細は、EP0012 試験第 2 回中間解析報告書（5.3.5.2.4）8.5 項に記載し、以下に要約した。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、10 例（4.2%）に 18 件認められた［EP0012 試験第 2 回中間解析報告書（5.3.5.2.4）Table 10.6.1］。

多く認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は神経系障害で、6 例（2.5%）に 10 件認められた。神経系障害の SOC のうち、非重篤なミオクローヌス性てんかん 1 件は重症度が高度で、治験薬との因果関係が否定できないと評価された。重篤なミオクローヌス性てんかん 1 件は重症度が中等度で、治験薬との因果関係は否定され、重篤な痙攣 1 件は重症度が軽度で、治験薬との因果関係は否定された。また、重篤なてんかん重積状態 1 件は重症度が高度で治験薬との因果関係が否定できないと評価された。治験薬の投与中止に至ったその他の神経系障害の有害事象は、いずれも非重篤で重症度は軽度又は中等度であった。治験薬の投与中止に至った有害事象では、18 件のうち 8 件が治験薬との因果関係が否定された［EP0012 試験第 2 回中間解析報告書（5.3.5.2.4）Table 10.6.2］。

2.1.6.1.3 Pool SGTC-1

Pool SGTC-1 の治験薬の投与中止に至った有害事象を小児／成人被験者別に表 2-16 に示した。また、3 ヵ月ごとの LCM 曝露期間で発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を小児／成人被験者別に 7 項付録 1 の表 7-4 に添付した。

表 2-16　治験薬の投与中止に至った有害事象［Pool SGTC-1］

MedDRA v16.1 PT	Pediatric N=50 n (%)	Adult N=205 n (%)	All study participants N=255 n (%)
Any TEAEs	2 (4.0)	15 (7.3)	17 (6.7)
回転性めまい	0	1 (0.5)	1 (0.4)
複視	0	1 (0.5)	1 (0.4)
霧視	0	1 (0.5)	1 (0.4)
疲労	0	1 (0.5)	1 (0.4)
易刺激性	0	1 (0.5)	1 (0.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.5)	1 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.5)	1 (0.4)
トランスアミナーゼ上昇	1 (2.0)	0	1 (0.4)
浮動性めまい	0	3 (1.5)	3 (1.2)
ミオクローヌス性てんかん	0	3 (1.5)	3 (1.2)
健忘	0	2 (1.0)	2 (0.8)
失語症	0	1 (0.5)	1 (0.4)
平衡障害	0	1 (0.5)	1 (0.4)
痙攣	1 (2.0)	0	1 (0.4)
頭痛	0	1 (0.5)	1 (0.4)
てんかん重積状態	0	1 (0.5)	1 (0.4)
自殺念慮	0	3 (1.5)	3 (1.2)
うつ病	0	1 (0.5)	1 (0.4)
発疹	0	1 (0.5)	1 (0.4)

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; TEAE=treatment-emergent adverse event

Data source: ISAP Table 5.1.5

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

2.1.6.1.4　Pool SGTC-2

Pool SGTC-2 の 3 ヵ月ごとの曝露期間で発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を再解析（5.3.5.3.2）Table 5.2.4 に示した。

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

2.1.7 器官別又は症候群別の有害事象

2.1.7.1 SP0982 試験

2.1.7.1.1 安全性に関わる発作情報

安全性に関わる発作情報の詳細は、SP0982 試験総括報告書（5.3.5.1.1）10.11.1 項に記載し、以下に要約した。

2.1.7.1.1.1 新たな発作型を発現した被験者の割合

Combined ベースライン期間と比較して治療期間中に新たな発作型を発現した被験者の割合を投与群別に表 2-17 に示した。

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）］

Seizure type	Placebo N=121 n (%)	LCM N=121 n (%)
Partial onset seizures		
Simple partial (IA)	0	0
Complex partial (IB)	0	0
Partial evolving to secondarily generalized (IC)	0	0
Generalized seizures		
Absence (IIA)	0	1 (0.8)
Myoclonic (IIB)	4 (3.3)	6 (5.0)
Clonic (IIC)	0	0
Tonic (IID)	0	0
Tonic-clonic (IIE)	0	0
Atonic (IIF)	0	0
Unclassified epileptic seizures (III)	0	2 (1.7)

LCM=lacosamide; SS=Safety Set

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

Note: n=number of study participants reporting at least 1 new seizure in that type.

Data source: SP0982 CSR Table 8.8.1

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

発作歴又は Combined ベースライン期間と比較して治療期間中に新たな発作型を発現した被験者の割合を投与群別に表 2-18 に示した。

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）］

Seizure type	Placebo N=121 n (%)	LCM N=121 n (%)
Partial onset seizures		
Simple partial (IA)	0	0
Complex partial (IB)	0	0
Partial evolving to secondarily generalized (IC)	0	0
Generalized seizures		
Absence (IIA)	0	0
Myoclonic (IIB)	1 (0.8)	1 (0.8)
Clonic (IIC)	0	0
Tonic (IID)	0	0
Tonic-clonic (IIE)	0	0
Atonic (IIF)	0	0
Unclassified epileptic seizures (III)	0	1 (0.8)

LCM=lacosamide; SS=Safety Set

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

Note: n=number of study participants reporting at least 1 new seizure in that type.

Data source: SP0982 CSR Table 8.8.2

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は低く、PBO 群と LCM 群で同程度であった。

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

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が増加した被験者数と割合を投与群別に表 2-19 に示した。

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）］

Seizure type Variable	Placebo n (%)	LCM n (%)
Absence seizures	N=42	N=51
≤25% increase in days	4 (9.5)	1 (2.0)
>25% to ≤50% increase in days	2 (4.8)	1 (2.0)
>50% to ≤75% increase in days	1 (2.4)	0
>75% increase in days	2 (4.8)	1 (2.0)
Myoclonic seizures	N=49	N=47
≤25% increase in days	0	1 (2.1)
>25% to ≤50% increase in days	1 (2.0)	1 (2.1)
>50% to ≤75% increase in days	1 (2.0)	0
>75% increase in days	1 (2.0)	4 (8.5)

LCM=lacosamide; SS=Safety Set

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

Data sources: SP0982 CSR Table 8.6.3 and SP0982 CSR Table 8.7.3

Prospective ベースライン期間と比較して治療期間の欠神発作又はミオクロニー発作発現日数が増加した被験者は少なかった。

2.1.7.1.1.3　欠神発作又はミオクロニー発作発現日数が 50%増悪した被験者の割合

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を表 2-20 に示した。

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）］

Time Period Variable	Placebo	LCM
Absence seizures	N=42	N=51
Titration Period		
n	42	49
50% seizure worsening in days, n/N (%)	3/42 (7.1)	1/51 (2.0)
First 12 weeks of the Treatment Period		
n	42	49
50% seizure worsening in days, n/N (%)	3/42 (7.1)	1/51 (2.0)
24-week Treatment Period		
n	42	49
50% seizure worsening in days, n/N (%)	3/42 (7.1)	1/51 (2.0)
Myoclonic seizures	N=49	N=47
Titration Period		
n	49	46
50% seizure worsening in days, n/N (%)	2/49 (4.1)	4/47 (8.5)
First 12 weeks of the Treatment Period		
n	49	46
50% seizure worsening in days, n/N (%)	2/49 (4.1)	4/47 (8.5)
24-week Treatment Period		
n	49	46
50% seizure worsening in days, n/N (%)	2/49 (4.1)	4/47 (8.5)

LCM=lacosamide; SS=Safety Set

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

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

Data sources: SP0982 CSR Table 8.6.4 and SP0982 CSR Table 8.7.4

Prospective ベースライン期間と比較して治療期間に欠神発作又はミオクロニー発作発現日数が 50%増悪した被験者は少なかった。PBO 群と比較して LCM 群で欠神発作発現日数が 50%増悪した被験者の割合は低かった。

2.1.7.1.1.4 発現時期別のてんかんに関連する有害事象

3 ヵ月ごとの曝露期間で発現したてんかんに関連する有害事象を表 2-21 に示した。

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）］

MedDRA v16.1 SOC PT	All study participants within group n (%)	Period of TEAE onset within the Treatment Period		
		>0 to ≤3 months n (%)	>3 to ≤6 months n (%)	>6 months n (%)
All study participants				
Number evaluated	242	242	132	62
Any TEAE	4 (1.7)	4 (1.7)	0	0
神経系障害	4 (1.7)	4 (1.7)	0	0
ミオクローヌス性てんかん	3 (1.2)	3 (1.2)	0	0
ミオクローヌス	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Placebo				
Number evaluated	121	121	58	22
Any TEAE	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
神経系障害	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
ミオクローヌス	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
LCM				
Number evaluated	121	121	74	40
Any TEAE	3 (2.5)	3 (2.5)	0	0
神経系障害	3 (2.5)	3 (2.5)	0	0
ミオクローヌス性てんかん	3 (2.5)	3 (2.5)	0	0

LCM=lacosamide; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; SOC=system organ class; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event

Note: Percentages were based on the number of study participants evaluated, which was the number of study participants in the SS during each TEAE onset interval (ie, number of study participants at risk in each interval).

Note: A month was defined as 28 days. Each 3-month exposure interval represented an 84-day period.

Data source: SP0982 CSR Table 11.8.3

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

2.1.7.1.2 強直間代発作を有する患者集団に関連する有害事象

強直間代発作を有する患者集団に関連する有害事象の詳細は、SP0982 試験総括報告書（5.3.5.1.1）10.6 項に記載し、以下に要約した。

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

2.1.7.1.3 その他の注目すべき有害事象

治療期間中に認められたその他の注目すべき有害事象の詳細は、SP0982 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.8.1 に示した。

その他の注目すべき有害事象は、6 例（2.5%）に認められた。いずれも非重篤な有害事象で、治験薬との因果関係は否定された［SP0982 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Listing 7.2］。

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

2.1.7.2 EP0012 試験

LCM の臨床試験で得られた安全性データ及び一般的な安全性の考察に基づき、EP0012 試験の有害事象について更に検討した。その他の注目すべき有害事象の詳細は、EP0012 試験第 2 回中間解析報告書（5.3.5.2.4）8.6 項に記載し、以下に要約した。

その他の注目すべき有害事象は、心臓障害関連が 3 例に認められ（洞性徐脈 2 例 2 件及び徐脈 1 例 2 件）、このうち洞性徐脈はいずれも治験薬投与前に発現した有害事象であった。自殺関連は 2 例に認められ、失神、意識消失は各 1 例に認められた。また、食欲減退が 2 例に認められた［EP0012 試験第 2 回中間解析報告書（5.3.5.2.4）Listing 7.2］。

薬物性肝障害の可能性（PDILI）に関する有害事象は 8 例に 10 件（肝障害 1 例 1 件、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 5 例 6 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 1 例 1 件、脂肪肝 2 例 2 件）認められた。このうち、肝障害は治験薬投与前に発現した有害事象であった。PDILI に関する有害事象の発現は、本治験の対象集団で一般的に用いられる抗てんかん薬及び併用薬の種類や投与頻度に起因するため、予想外のことではなかった。PDILI に関する有害事象のうち、1 例（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1 例）は治験薬との因果関係は否定されなかったが、その他はいずれも治験薬との因果関係は否定された。

2.1.7.2.1 強直間代発作を有する患者集団に関連する有害事象

強直間代発作を有する患者集団に関連する有害事象の詳細は、EP0012 試験第 2 回中間解析報告書（5.3.5.2.4）8.8 項に記載し、以下に要約した。

強直間代発作を有する患者集団に関連する有害事象を表 2-22 に示した。

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）］

	Total N=239				
MedDRA v16.1 SOC PT	Overall TEAE incidence n (%) [#]	Severe [a] n (%)	Related [b] n (%) [#]	Serious n (%) [#]	Discontinuation due to TEAE n (%) [#]
神経系障害					
大発作痙攣	17 (7.1) [18]	4 (1.7)	2 (0.8) [2]	12 (5.0) [13]	0
ミオクローヌス性てんかん	5 (2.1) [5]	1 (0.4)	1 (0.4) [1]	1 (0.4) [1]	2 (0.8) [2]
小発作てんかん	7 (2.9) [11]	0	2 (0.8) [2]	1 (0.4) [1]	0
強直性痙攣	1 (0.4) [1]	0	0	1 (0.4) [1]	0
痙攣	2 (0.8) [4]	0	0	1 (0.4) [1]	1 (0.4) [1]
てんかん重積状態	4 (1.7) [10]	4 (1.7)	1 (0.4) [2]	4 (1.7) [7]	1 (0.4) [1]
脱力発作	1 (0.4) [1]	0	0	0	0
てんかん	1 (0.4) [1]	0	0	1 (0.4) [1]	0
精神障害					
うつ病	6 (2.5) [6]	0	1 (0.4) [1]	0	1 (0.4) [1]

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT=preferred term; SOC=system organ class; SS=Safety Set; TEAE=treatment-emergent adverse event

Note: [#] was the number of individual occurrences of the TEAE.

Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE within SOC/PT.

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

Note: Each study participant was counted once within each SOC/PT according to the severity and relationship for all TEAEs within that SOC or PT.

a　A TEAE with missing intensity was treated as severe.

b　A TEAE with missing drug relationship was treated as related.

Data sources: EP0012 2nd interim CSR Table 10.2, EP0012 2nd interim CSR Table 10.3, EP0012 2nd interim CSR Table 10.4, EP0012 2nd interim CSR Table 10.5.1, and EP0012 2nd interim CSR Table 10.6.1

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

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

ミオクローヌス性てんかんは、2 例（0.8%）が治験薬の投与を中止した。1 例は重篤な有害事象で、重症度は中等度であり、治験薬との因果関係は否定された。もう 1 例は重症度が高度で、治験薬との因果関係は否定できないと評価された［EP0012 試験第 2 回中間解析報告書（5.3.5.2.4）Listing 7.2］。

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

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

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

2.1.7.2.1.1 発作回数又は発作日数が増悪した被験者の割合

Combined ベースライン期間と比較して治療期間に強直間代発作回数が 50%増悪した被験者は、全被験者で 15 例（6.3%）であった［EP0012 試験第 2 回中間解析報告書（5.3.5.2.4）Table 8.1.4］。年齢グループ別では 4 歳以上 12 歳未満及び 65 歳以上が各 1 例、12 歳以上 18 歳未満が 2 例、18 歳以上 65 歳未満が 11 例であった［EP0012 試験第 2 回中間解析報告書（5.3.5.2.4）Listing 2.7 及び Listing 6.2］。強直間代発作回数が 50%増悪した被験者のうち、8 例が治験を中止した。中止理由は効果不十分及び有害事象が各 3 例、追跡不能及び同意撤回が各 1 例であった［EP0012 試験第 2 回中間解析報告書（5.3.5.2.4）Listing 1.3］。

Combined ベースライン期間と比較して治療期間の強直間代発作回数の変化率が 100%以上であった被験者は 6 例であった［EP0012 試験第 2 回中間解析報告書（5.3.5.2.4）8.9 項］。

Prospective ベースライン期間と比較して治療期間のミオクロニー発作発現日数が 50%増悪した被験者は 4 例（4.3%）であった［EP0012 試験第 2 回中間解析報告書（5.3.5.2.4）Table 8.2.6］。また、欠神発作発現日数が 50%増悪した被験者は 1 例（1.1%）であった［EP0012 試験第 2 回中間解析報告書（5.3.5.2.4）Table 8.2.3］。

2.1.7.2.1.2 新たな発作型を発現した被験者の割合

Combined ベースライン期間と比較して治療期間中に新たな発作型を発現した被験者の割合を表 2-23 に示した。

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）］

Seizure type	Present during Combined Baseline	Present during Treatment Period All study participants N=239 Yes n (%)	 No n (%)	 Total n (%)
All study participants				
Generalized seizures				
Absence (IIA)	Yes	34 (14.2)	9 (3.8)	43 (18.0)
	No	16 (6.7)	180 (75.3)	196 (82.0)
	Total	50 (20.9)	189 (79.1)	239 (100)
Myoclonic (IIB)	Yes	33 (13.8)	10 (4.2)	43 (18.0)
	No	15 (6.3)	181 (75.7)	196 (82.0)
	Total	48 (20.1)	191 (79.9)	239 (100)
Clonic (IIC)	Yes	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (1.3)
	No	1 (0.4)	235 (98.3)	236 (98.7)
	Total	2 (0.8)	237 (99.2)	239 (100)
Tonic (IID)	Yes	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)
	No	0	237 (99.2)	237 (99.2)
	Total	1 (0.4)	238 (99.6)	239 (100)
Tonic-clonic (IIE)	Yes	167 (69.9)	71 (29.7)	238 (99.6)
	No	0	1 (0.4)	1 (0.4)
	Total	167 (69.9)	72 (30.1)	239 (100)
Atonic (IIF)	Yes	2 (0.8)	0	2 (0.8)
	No	0	237 (99.2)	237 (99.2)
	Total	2 (0.8)	237 (99.2)	239 (100)
Unclassified epileptic seizures (III)	Yes	0	0	0
	No	2 (0.8)	237 (99.2)	239 (100)
	Total	2 (0.8)	237 (99.2)	239 (100)

SS=Safety Set

Data source: EP0012 2nd interim CSR Table 8.3.1

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）］（続き）

Seizure type	Present during Combined Baseline	Present during Treatment Period All study participants N=239 Yes n (%)	 No n (%)	 Total n (%)
Partial onset seizures				
Simple partial (IA)	Yes	1 (0.4)	0	1 (0.4)
	No	1 (0.4)	237 (99.2)	238 (99.6)
	Total	2 (0.8)	237 (99.2)	239 (100)
Complex partial (IB)	Yes	0	0	0
	No	2 (0.8)	237 (99.2)	239 (100)
	Total	2 (0.8)	237 (99.2)	239 (100)
Partial evolving to secondarily generalized (IC)	Yes	0	0	0
	No	0	239 (100)	239 (100)
	Total	0	239 (100)	239 (100)

SS=Safety Set

Data source: EP0012 2nd interim CSR Table 8.3.1

治療期間中に欠神発作を発現した被験者は 50 例（20.9%）であった。Combined ベースライン期間と比較して治療期間中に新たな欠神発作を発現した被験者は 16 例（6.7%）、新たな欠神発作を発現しなかった被験者は 180 例（75.3%）であった。

治療期間中にミオクロニー発作を発現した被験者は 48 例（20.1%）であった。Combined ベースライン期間と比較して治療期間中に新たなミオクロニー発作を発現した被験者は 15 例（6.3%）、新たなミオクロニー発作を発現しなかった被験者は 181 例（75.7%）であった。

発作歴又は Combined ベースライン期間と比較して治療期間中に新たな発作型を発現した被験者の割合を表 2-24 に示した。

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）］

Seizure type	Present in history or Combined Baseline	Present during Treatment Period All study participants N=239 Yes n (%)	 No n (%)	 Total n (%)
All study participants				
Generalized seizures				
Absence (IIA)	Yes	47 (19.7)	42 (17.6)	89 (37.2)
	No	3 (1.3)	147 (61.5)	150 (62.8)
	Total	50 (20.9)	189 (79.1)	239 (100)
Myoclonic (IIB)	Yes	44 (18.4)	46 (19.2)	90 (37.7)
	No	4 (1.7)	145 (60.7)	149 (62.3)
	Total	48 (20.1)	191 (79.9)	239 (100)
Clonic (IIC)	Yes	1 (0.4)	4 (1.7)	5 (2.1)
	No	1 (0.4)	233 (97.5)	234 (97.9)
	Total	2 (0.8)	237 (99.2)	239 (100)
Tonic (IID)	Yes	1 (0.4)	4 (1.7)	5 (2.1)
	No	0	234 (97.9)	234 (97.9)
	Total	1 (0.4)	238 (99.6)	239 (100)
Tonic-clonic (IIE)	Yes	167 (69.9)	71 (29.7)	238 (99.6)
	No	0	1 (0.4)	1 (0.4)
	Total	167 (69.9)	72 (30.1)	239 (100)
Atonic (IIF)	Yes	2 (0.8)	3 (1.3)	5 (2.1)
	No	0	234 (97.9)	234 (97.9)
	Total	2 (0.8)	237 (99.2)	239 (100)
Unclassified epileptic seizures (III)	Yes	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)
	No	1 (0.4)	236 (98.7)	237 (99.2)
	Total	2 (0.8)	237 (99.2)	239 (100)

SS=Safety Set

Data source: EP0012 2nd interim CSR Table 8.3.2

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）］（続き）

Seizure type	Present in history or Combined Baseline	Present during Treatment Period All study participants N=239 Yes n (%)	No n (%)	Total n (%)
Partial onset seizures				
Simple partial (IA)	Yes	1 (0.4)	0	1 (0.4)
	No	1 (0.4)	237 (99.2)	238 (99.6)
	Total	2 (0.8)	237 (99.2)	239 (100)
Complex partial (IB)	Yes	0	0	0
	No	2 (0.8)	237 (99.2)	239 (100)
	Total	2 (0.8)	237 (99.2)	239 (100)
Partial evolving to secondarily generalized (IC)	Yes	0	0	0
	No	0	239 (100)	239 (100)
	Total	0	239 (100)	239 (100)

SS=Safety Set

Data source: EP0012 2nd interim CSR Table 8.3.2

治療期間中に欠神発作を発現した被験者は 50 例（20.9%）であった。発作歴又は Combined ベースライン期間と比較して治療期間中に新たな欠神発作を発現した被験者は 3 例（1.3%）で、新たな欠神発作を発現しなかった被験者は 147 例（61.5%）であった。

治療期間中にミオクロニー発作を発現した被験者は 48 例（20.1%）であった。発作歴又は Combined ベースライン期間と比較して治療期間中に新たなミオクロニー発作を発現した被験者は 4 例（1.7%）で、新たなミオクロニー発作を発現しなかった被験者は 145 例（60.7%）であった。

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

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が増加した被験者数と割合を表 2-25 に示した。

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）］

Variable	Days with myoclonic seizures All study participants N=94 n (%)	Days with absence seizures All study participants N=92 n (%)
Any increase	9 (9.6)	9 (9.8)
≤25% increase	4 (4.3)	8 (8.7)
>25% to 50% increase	1 (1.1)	0
>50% to 75% increase	2 (2.1)	0
>75% increase	2 (2.1)	1 (1.1)

SS=Safety Set

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

Data sources: EP0012 2nd interim CSR Table 8.4.1 and EP0012 2nd interim CSR Table 8.4.2

Prospective ベースライン期間と比較して治療期間に発作発現日数が増加した被験者の割合は低く、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%、欠神発作発現日数が増加した被験者の割合は 9.8%であった。

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%増悪した被験者数と割合を表 2-26 に、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治療期間の欠神発作発現日数が 50%増悪した被験者数と割合を表 2-27 に示した。

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）］

Criteria	All study participants	Period (weeks since Visit 1)						
		>0 to ≤4	>4 to ≤8	>8 to ≤12	>12 to ≤16	>16 to ≤20	>20 to ≤24	>24
Number evaluated	94	94	93	93	91	87	86	80
New myoclonic seizure [a], n (%)	11 (11.7)	6 (6.4)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	3 (3.8)
50% worsening in days with myoclonic seizures, n (%)	10 (10.6)	6 (6.4)	0	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	1 (1.3)
50% worsening in days or new myoclonic seizures [b], n (%)	21 (22.3)	12 (12.8)	1 (1.1)	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	0	4 (5.0)
New myoclonic seizure [c], n (%)	4 (4.3)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	3 (3.8)

FAS=Full Analysis Set

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

a　Study participant had a history of the seizure type in the Seizure History Classification but not in the Combined Baseline of SP0982.

b　Worsening was compared with what was reported in Prospective Baseline period, but for new seizure type, the study participant had a history of the seizure type in the Seizure History Classification but not in Combined Baseline of SP0982.

c　Study participant did not have a history of the seizure type and no seizures were reported in the Combined Baseline of SP0982.

Data source: EP0012 2nd interim CSR Table 8.4.4

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）］

Criteria	All study participants	Period (weeks since Visit 1)						
		>0 to ≤4	>4 to ≤8	>8 to ≤12	>12 to ≤16	>16 to ≤20	>20 to ≤24	>24
Number evaluated	92	92	92	91	88	77	73	70
New absence seizure [a], n (%)	13 (14.1)	6 (6.5)	3 (3.3)	1 (1.1)	0	0	0	3 (4.3)
50% worsening in days with absence seizures, n (%)	7 (7.6)	2 (2.2)	0	3 (3.3)	2 (2.3)	0	0	0
50% worsening in days or new absence seizures [b], n (%)	20 (21.7)	8 (8.7)	3 (3.3)	4 (4.4)	2 (2.3)	0	0	3 (4.3)
New absence seizures [c], n (%)	3 (3.3)	2 (2.2)	1 (1.1)	0	0	0	0	0

FAS=Full Analysis Set

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

a　Study participant had a history of the seizure type in the Seizure History Classification but not in the Combined Baseline of SP0982.

b　Worsening was compared with what was reported in Prospective Baseline period, but for new seizure type, the study participant had a history of the seizure type in the Seizure History Classification but not in Combined Baseline of SP0982.

c　Study participant did not have a history of the seizure type and no seizures were reported in the Combined Baseline of SP0982.

Data source: EP0012 2nd interim CSR Table 8.4.3

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少なく（11 例、11.7%）、多くの被験者（11 例中 6 例）は第 1 回来院から 0 週超 4 週以内にミオクロニー発作を発現した。第 1 回来院から 4 週超 8 週以内、8 週超 12 週以内、24 週超にミオクロニー発作を発現した被験者は、それぞれ 1 例、1 例、3 例であった。

発作歴若しくは Combined ベースライン期間、又は治療期間中に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を発現した被験者は少なく（13 例、14.1%）、約半数の被験者（13 例中 6 例）は第 1 回来院から 0 週超 4 週以内に欠神発作を発現した。第 1 回来院から 4 週超 8 週以内、8 週超 12 週以内、24 週超に欠神発作を発現した被験者は、それぞれ 3 例、1 例、3 例であった。

2.1.7.3 Pool SGTC-1

Pool SGTC-1 の 3 ヵ月ごとの曝露期間で発現したてんかんに関連する有害事象を再解析（5.3.5.3.2）Table 5.1.6 に示した。

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

2.1.7.4 Pool SGTC-2

Pool SGTC-2 の 3 ヵ月ごとの曝露期間で発現したてんかんに関連する有害事象を再解析（5.3.5.3.2）Table 5.2.5 に示した。

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

2.2 有害事象のまとめ

SP0982 試験、Pool SGTC-1 及び Pool SGTC-2 の有害事象の概要を表 2-28 に示した。

表 2-28　有害事象の概要

Category	SP0982 Placebo N=121 n (%)	SP0982 LCM N=121 n (%)	Pool SGTC-1 N=255 n (%)	Pool SGTC-2 N=49 n (%)
Any TEAEs	79 (65.3)	96 (79.3)	219 (85.9)	47 (95.9)
Serious TEAEs	4 (3.3)	8 (6.6)	41 (16.1)	4 (8.2)
Study participant discontinuations due to TEAEs	5 (4.1)	11 (9.1)	17 (6.7)	7 (14.3)
Drug-related TEAEs	42 (34.7)	56 (46.3)	127 (49.8)	38 (77.6)
Severe TEAEs	3 (2.5)	6 (5.0)	—	—
TEAEs related to epilepsy	1 (0.8)	3 (2.5)	14 (5.5)	7 (14.3)
Deaths	0	0	0	0

TEAE=treatment-emergent adverse event; "-"=not done

Note: n=number of study participants reporting at least 1 TEAE in that category.

Note: Adverse events in SP0982 reported during the Treatment Period.

SP0982 試験では、治療期間に有害事象が 175 例（72.3%）に 551 件認められた。有害事象の発現率は、PBO 群（79 例、65.3%）と比較して LCM 群（96 例、79.3%）で高かった。PBO 群で多く認められた有害事象は、傾眠（17 例、14.0%）、頭痛（12 例、9.9%）、悪心及び浮動性めまい（各 7 例、5.8%）であった。LCM 群で多く認められた有害事象は、浮動性めまい（28 例、23.1%）、傾眠（20 例、16.5%）及び頭痛（17 例、14.0%）であった。重篤な有害事象は、PBO 群で 4 例（3.3%）及び LCM 群で 8 例（6.6%）に認められた。重篤な有害事象のうち、浮動性めまい及び傾眠は LCM 群で各 2 例に認められ、その他の事象はいずれも 1 例のみの発現であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は低く（16 例、6.6%）、PBO 群 5 例（4.1%）及び LCM 群 11 例（9.1%）であった。多く認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、発疹（3 例、1.2%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、浮動性めまい及び自殺念慮（各 2 例、0.8%）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、浮動性めまい及び自殺念慮を除いて PBO 群と LCM 群でおおむね同程度であった。浮動性めまい及び自殺念慮の発現率は、PBO 群（各 0%）と比較して LCM 群（各 1.7%）で高かった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、PBO 群（42 例、34.7%）と比較して LCM 群（56 例、46.3%）で高かった。PBO 群で多く認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、傾眠（14 例、11.6%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び浮動性めまい（各 4 例、3.3%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、疲労及び悪心（各 3 例、2.5%）であった。LCM 群で多く認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、浮動性めまい（21 例、17.4%）、傾眠（16 例、13.2%）及び悪心（9 例、7.4%）であった。高度の有害事象は 9 例（3.7%）に認められ、PBO 群 3 例（2.5%）及び LCM 群 6 例（5.0%）であった。SP0982 試験では、新たな発作型を発現した被験者の割合、Prospective ベースライン期間と比較して治療期間の 28 日あたりの欠神発作又はミオクロニー発作発現日数が増加した被験者の割合、並びに欠神発作又はミオクロニー発作発現日数が 50%増悪した被験者の割合はいずれも低かった。てんかんに関連する有害事象は 4 例（1.7%）に認められ、PBO 群 1 例及び LCM 群 3 例であった。

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

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

本承認申請に含まれるいずれの臨床試験でも、死亡は認められなかった。

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

治療期間に新たなミオクロニー発作の発現、及び治療期間にミオクロニー発作の発現又は発作発現日数の 50%増悪が認められた被験者は 21 例で、PBO 群 7 例及び LCM 群 14 例であった［SP0982 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 8.8.4］。LCM 群の 14 例のうち、男性は 8 例、女性は 6 例であり、年齢は 13～53 歳であった。14 例中 6 例は欠神発作及びミオクロニー発作の発作歴、7 例はミオクロニー発作の発作歴のみを有しており、1 例はいずれの発作歴も有していなかった。ミ

オクロニー発作の発作歴を有していた 13 例のうち、8 例（被験者番号[redacted]）は治療期間のミオクロニー発作発現日数が 50%増悪し、5 例（被験者番号[redacted]）は治療期間にミオクロニー発作を発現した。ミオクロニー発作の発作歴がない 1 例（被験者番号[redacted]）には治験薬投与後に発現した有害事象（ミオクローヌス性てんかん）が認められた。

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

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

SP0982 試験の治療期間に発現した有害事象の発現率の医学的レビューに基づき［SP0982 試験総括報告書（5.3.5.1.1）Table 11.2.1.1］、ミオクローヌス性てんかんは添付文書 11.2 項に含めることとした。

2.3 有害事象の叙述

死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象の叙述は、各試験の総括報告書［SP0982 試験総括報告書（5.3.5.1.1）13 項、EP0012 試験第 2 回中間解析報告書（5.3.5.2.4）12 項、SP0961 試験総括報告書（5.3.5.2.2）12 項、SP0962 試験総括報告書（5.3.5.2.3）11 項］に記載した。

3. 臨床検査値の評価

Pools SGTC-1 及び Pool SGTC-2 については、臨床検査値の評価の解析を行わなかった。各試験の総括報告書のデータを基に、血液学的検査及び血液生化学検査の結果を要約した。尿検査及びその他の臨床検査（内分泌検査等）については、各試験の総括報告書に記載した。

3.1 SP0982 試験

臨床検査値の評価の詳細は、SP0982 試験総括報告書（5.3.5.1.1）10.9 項に記載し、以下に要約した。