



全般強直間代発作を有する てんかん患者に対するレベチラセタム併用療法の実臨床下における安全性及び有効性： 成人及び小児を対象とした製造販売後調査

徳増孝樹¹⁾／平井大地²⁾／平野京子²⁾

抄録

背景：全般強直間代発作に対する併用療法としてレベチラセタム (levetiracetam, 以下, LEV) 経口剤を実臨床下で投与したときの安全性及び有効性を評価する目的で, 製造販売後調査 (EP0082) を国内 144 施設で実施した。

方法：調査の対象は, 全般強直間代発作を有し, 他の抗てんかん薬による治療に加えて新たに LEV を追加投与した成人 (16 歳以上) 及び小児 (4 歳以上 15 歳以下) とした。LEV 経口剤の用法・用量は錠剤及びドライシロップ剤の添付文書に従った。観察期間は 28 週間とした。主な安全性の評価項目は副作用及び事前に設定した安全性検討事項などとした。有効性の評価項目は全般改善度などとした。全般改善度は, 調査担当医師が最終評価時点の臨床症状などの総合的な変化から患者ごとに「著明改善, 改善, 不変, 悪化」の 4 段階で判定した。

結果：本調査は 2016 年 6 月～2019 年 5 月に実施され, 安全性の解析には 365 名 (成人 267 名, 小児 98 名) が採用された。副作用は 65 名 (17.81%) に認められ, 主な副作用 (全体の 1% 以上に発現) は傾眠 (6.85%), 易刺激性 (1.92%), 激越 (1.64%), 浮動性めまい (1.10%) であった。安全性検討事項に関しては, 攻撃性が 13 名 (成人 6 名 [2.25%], 小児 7 名 [7.14%]), 肝不全・肝炎が成人 1 名に認められた。全般改善度の解析には 313 名が採用され, このうち 199 名 (63.58%) では全般改善度が「著明改善」または「改善」と判定された。

結論：全般強直間代発作を有するてんかん患者に実臨床下で LEV 経口剤と他の抗てんかん薬を併用したときの安全性プロファイルは承認申請時に得られていたものと同様で, 強直間代発作に対する併用療法において新たな安全性の懸念点は認められなかった。有効性の解析結果も良好であった。

キーワード：全般強直間代発作, 抗てんかん薬, 製造販売後調査, 併用療法, レベチラセタム

はじめに

てんかんは「種々の成因によってもたらされる慢性的脳疾患で, 大脳ニューロンの過剰な発射から由来する反復性の発作を主徴とし, それに変異に富んだ臨床及び検査所見の表出が伴う」と定義され¹⁾, 小児・成人または男女を問わずに発症する²⁾。てん

かんに対する治療は薬物療法が中心となり, 個々の患者の治療に用いる薬剤は, 発作型及びてんかん診断を元に患者の個別条件を勘案して選択することが推奨されている³⁾。全般発作の中で最も高い割合を占める全般強直間代発作 (以下, 強直間代発作)⁴⁾ は, 発作発現時に転倒を伴うことも多いことから骨折・外傷・熱傷・溺水などの二次的な事故につな

1) ユーシービージャパン株式会社 安全性管理部市販後調査室

2) ユーシービージャパン株式会社 ニューロロジーメディカルサイエンス部

ることもあり⁵⁾、適切な治療による早期の発作コントロールが求められる。

レベチラセタム (levetiracetam, 以下, LEV) は第2世代の新規抗てんかん薬で、その開発は欧米が先行したが、国内でも2010年7月に焦点起始発作に対する効能・効果(剤型:錠剤)で最初の製造販売承認を取得した。その後剤型が追加され、現在では錠剤に加えて、ドライシロップ剤及び点滴静注用注射液が開発されている。同様に効能・効果も追加されており、成人(16歳以上)及び小児(4歳以上15歳以下)のてんかん患者を対象とした臨床試験成績^{6)~10)}から、錠剤及びドライシロップ剤に関しては「てんかん患者の焦点起始発作(焦点起始両側強直間代発作を含む)に対する単剤及び併用療法」並びに「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する併用療法」の効能・効果を取得している。こうした背景から、「てんかん診療ガイドライン2018」では、LEVは新規発症の焦点てんかんに対する第1選択薬の一つ及び強直間代発作に対する第2選択薬の一つとして推奨されている³⁾。

今回、強直間代発作を有し、他の抗てんかん薬による治療を受けているてんかん患者にLEV経口剤(イーケプラ[®]錠250mg、錠500mgまたはドライシロップ50%)が追加投与されたときの副作用発生状況を把握するとともに、安全性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる要因を検討する目的で使用成績調査(EP0082)を実施したので、その結果を報告する。

なお、焦点起始発作を有する成人及び小児のてんかん患者にLEV経口剤を併用及び単剤療法として使用したときの使用成績調査の結果(それぞれN01387¹¹⁾、EP0075¹²⁾)、並びに一時的に経口投与ができない患者におけるLEV経口剤の代替療法として、焦点起始発作及び強直間代発作を有する成人及び小児のてんかん患者にLEV注射液(イーケプラ[®]点滴静注500mg)を使用したときの使用成績調査の結果(EP0058¹³⁾)は別途報告されている。

対象と方法

1) 法令の遵守

本調査は、承認された効能・効果及び用法・用量に基づいて実施される製造販売後調査であり、LEV

経口剤が納入・採用された医療機関を対象として、各医療機関と契約を締結した後に実施した。また、調査の実施に際しては「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施に関する省令(平成16年12月20日付厚生労働省令第171号)」を遵守した。

2) 調査及び登録期間

調査期間は2016年6月～2019年5月、登録期間は2016年6月～2018年10月であった。

3) 対象

調査の対象は、以下に示す①～④の基準をすべて満たし、新たにLEV経口剤の服用を開始したてんかん患者とした。

- ① 強直間代発作を有する
- ② LEV経口剤の投与開始時に他の抗てんかん薬による治療を受けている
- ③ 過去にLEVを使用した経験がない
- ④ LEV経口剤投与開始時の年齢が4歳以上

4) 用法・用量

LEV経口剤の用法・用量は添付文書に従い、成人及び体重が50kg以上の小児に対してはLEVとして1日1,000mgを1日2回に分けて経口投与するが、症状に応じて1日3,000mgを超えない範囲で適宜増減することを許容し、増量する場合には2週間以上の間隔をあけて1日用量として1,000mg以下ずつ増量することとした。体重が50kg未満の小児に対してはLEVとして1日量20mg/kgを1日2回に分けて経口投与するが、症状に応じて1日60mg/kgを超えない範囲で適宜増減することを許容し、増量する場合には2週間以上の間隔をあけて1日用量として20mg/kg以下ずつ増量することとした。成人、小児のいずれに対してもドライシロップ剤は用時溶解して投与することとした。

5) 観察期間

観察期間は28週間とし、何らかの理由により投与開始後28週未満でLEVの投与を中止した場合には、LEVの投与中止日までを観察期間とした。

6) 観察項目

6)-1 患者背景

主な調査項目は、性別、年齢、身長、体重、LEV投与開始時のてんかんの診断(発症年齢・発作型・病因など)、てんかんの家族歴、投与前の腎機能検査値、血液透析・合併症・アレルギー体質の有無、本剤投与中の妊娠・授乳の有無、LEV経口剤の投

表1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク
攻撃性 ^{a)} 自殺行動・自殺念慮 ^{b)} 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN), 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) ^{c)} 薬剤性過敏症候群 ^{d)} 血液障害 (汎血球減少症, 無顆粒球症, 白血球減少症, 好中球減少症, 血小板減少症) ^{e)} 肝不全・肝炎 ^{f)} 膵炎 ^{g)} 横紋筋融解症 ^{h)} 急性腎障害 ⁱ⁾ 悪性症候群 ^{j)}
重要な潜在的リスク
離脱症状・反跳現象 ^{k)}
a) Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Standard MedDRA Queries (SMQ) 「敵意 / 攻撃性 (広域)」に分類される基本語 (Preferred Term; PT), 及び2004年3月22日付FDA talk paper “FDA Issues Public Health Advisory on Cautions for Use of Antidepressants in Adults and Children (issued 3/22/2004)” に記載された4つの事象 (anxiety, panic attack, insomnia, akathisia) b) MedDRA SMQ 「自殺 / 自傷 (狭域)」に分類されるPT c) MedDRA PT : 「中毒性表皮壊死融解症」, 「皮膚粘膜眼症候群」, 「スティーブンス・ジョンソン症候群」 d) MedDRA PT : 「好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応」 e) MedDRA SMQ 「造血障害による血球減少症 (狭域)」に分類されるPT f) MedDRA SMQ 「肝不全, 肝線維症, 肝硬変およびその他の肝細胞障害 (狭域)」および「非感染性肝炎 (狭域)」に分類されるPT g) MedDRA SMQ 「急性膵炎 (狭域)」に分類されるPT h) MedDRA SMQ 「横紋筋融解症 / ミオパチー (狭域)」に分類されるPT i) MedDRA SMQ 「急性腎不全 (狭域)」に分類されるPT j) MedDRA SMQ 「悪性症候群 (狭域)」に分類されるPT k) 調査票の「投与中止の症状」欄の離脱症状・反跳現象が有と判定された場合

与状況 (1日投与量, 1日投与回数, 剤型, 投与期間, 投与量の変更理由, 投与中止日・中止理由など), 抗てんかん薬を含む他の薬剤の使用状況 (薬剤名, 1日投与量, 投与経路, 投与期間, 使用理由), てんかんに対する薬剤以外の治療方法 (治療名, 治療期間) とした。

6)-2 安全性

主な調査項目は, 有害事象 (事象名, 発現日, 重篤性, 転帰日・転帰, 有害事象に対するLEV経口剤の処置, 有害事象に対する処置, LEV経口剤との因果関係, LEV経口剤以外の要因), 臨床検査 (血液学的検査, 生化学的検査, 尿検査など) の項目, 検査日及び異常変動の有無とした。なお, 有害事象のうち, LEV経口剤との因果関係を否定できないものを副作用とし, 本稿では副作用の解析結果

を報告する。

さらに, 表1の各事象を安全性検討事項とし, 各事象の副作用発現状況を調査した。

6)-3 有効性

主な評価項目は, 全般改善度, 4週間あたりの強直間代発作回数の減少率, 強直間代発作の消失率とした。各項目の評価方法を以下に記載する。

全般改善度: 調査担当医師が, 観察期間中の臨床症状などの変化を総合的に判断して, 各患者の最終評価時点の全般改善度を「著明改善, 改善, 不変, 悪化」の4段階で判定した。この判定結果に基づいて, 有効率 (有効性解析対象集団のうち「著明改善」及び「改善」と判定された患者の割合) を百分率 (%) の形式で算出した。

強直間代発作回数の減少率: 調査担当医師が患者

ごとに投与開始前、投与開始後16週、28週（または中止時）の各時点で直前4週間の強直間代発作の発作回数を確認し、この結果を用いて減少率を算出した。投与開始後の各評価時点の発作回数減少率（4週間あたり）は、「投与開始前の発作回数－評価時点の発作回数」を投与開始前の発作回数で除すことにより、百分率（%）の形式で算出した。本稿では最終評価時点（投与開始後28週又は投与中止時）の強直間代発作回数の減少率を報告する。

強直間代発作の消失率：調査担当医師が患者ごとに強直間代発作消失の有無及び最終発作発現日を判定した後、判定結果に基づいて強直間代発作の消失率を百分率（%）の形式で算出した。具体的には、4週間あたりの強直間代発作回数減少率（最終評価時点）が算出可能であった患者を分母とし、最終発作発現日の記載がなく、観察期間中に強直間代発作消失「有」と判定され、最終評価時点の4週間あたりの強直間代発作回数減少率が100%であった患者の数を分子とした。

7) 統計解析に関する事項

7)-1 調査を予定する患者数

調査を予定する患者数は合計300名とし、300名のうち60名は小児とすることを目標とした。この調査予定数は、1%の割合で発現する副作用を95%以上の確率で少なくとも1件検出できるように設定したものである。また、小児の調査目標数については、焦点起始発作を有するてんかん患者に対する併用療法としてLEV経口剤を用いたときの使用成績調査で、小児での傾眠の発現割合が約5%¹¹⁾であったことから、95%以上の確率で少なくとも1件の傾眠を検出できる患者数として設定したものである。

7)-2 解析方法

収集したデータは記述的に解析することとし、定量データに関しては平均値、中央値、標準偏差、四分位点などの記述統計量、定性データに関しては各カテゴリーの頻度及び割合をそれぞれ算出した。有害事象はMedical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) 日本語版 version 22.1に従ってコード化し、器官別大分類及び基本語別の件数及び発現割合を集計した。さらに、評価項目に応じてFisherの直接確率計算法やCochran-Armitage検定などの仮説検定を実施することとした。

結 果

1) 患者の内訳

本調査の患者の内訳を図1に示す。本調査には全国144施設から506名が登録され、503名の調査票を収集した。これら503名のうち138名（成人94名、小児44名）は安全性解析の除外理由に該当したため、残る365名（成人267名、小児98名）を安全性の解析対象とした。主な除外理由（重複集計あり）は「発作型が焦点起始発作（96名）」及び「LEV経口剤を単剤で投与（45名）」であった。なお、図には示さなかったが、安全性の解析に採用された365名のうち、何らかの理由によりLEVの投与を中止した患者は75名（20.55%）で、主な理由（重複集計あり）は有害事象33名（44.00%）、効果不十分19名（25.33%）、転院及びその他の理由が各11名（14.67%）であった。

有効性の解析対象は、安全性の解析対象365名から有効性解析の除外理由に該当した52名（成人34名、小児18名）を除く313名（成人233名、小児80名）とした。最も多かった除外理由は「規定された時期に有効性を評価せず（51名）」であった。有効性解析対象集団のうち、強直間代発作回数の減少率（4週間あたり）が算出可能であった患者は199名（成人144名、小児55名）であった。

なお、安全性の解析から除外された患者のうち副作用が認められたのは21名（成人14名、小児7名）で、主な副作用は傾眠6名（成人4名、小児2名）、易刺激性6名（成人2名、小児4名）、肝機能異常2名（いずれも成人）であり、この他の副作用は成人または小児のいずれか1名のみが発現した。

2) 患者背景

安全性解析対象集団365名の背景因子を表2に示す。性別の内訳は男性170名（46.58%）、女性194名（53.15%）と、女性がやや多かった。年齢の平均値（標準偏差）は29.65（20.53）歳で、65歳以上の高齢者は全体の約10%を占めた。

投与開始時に使用されていた抗てんかん薬はバルプロ酸ナトリウムが最も多く、全体での使用者数は244名（66.85%）であった。次いで使用割合の高かった薬剤は、カルバマゼピン47名（12.88%）、ラモトリギン39名（10.68%）、クロナゼパム36名（9.86%）であった。成人267名と小児98名に分け

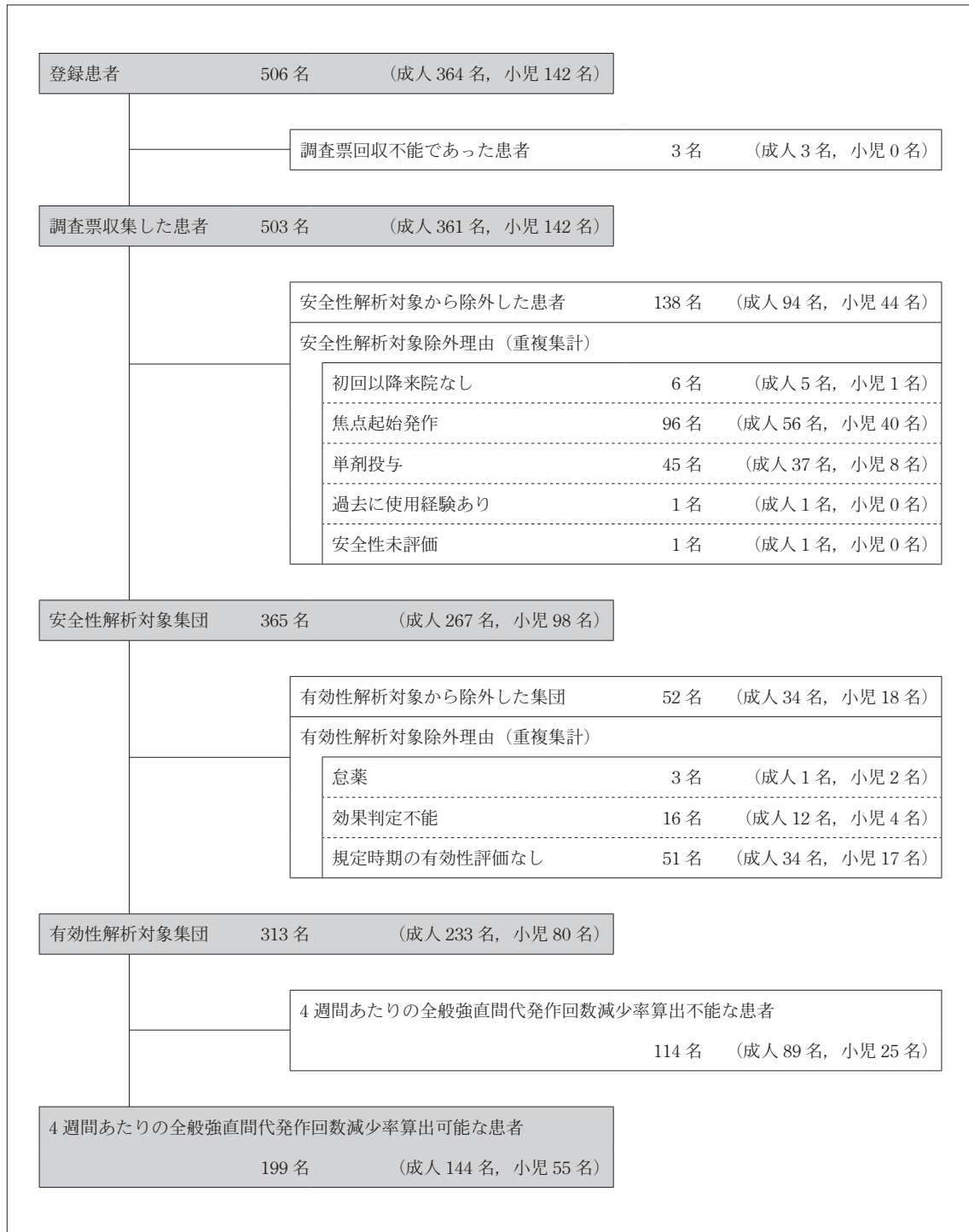


図1 患者の内訳

て集計すると、成人で使用割合の高かった薬剤は、バルプロ酸ナトリウム 173 名 (64.79%)、カルバマゼピン 38 名 (14.23%)、クロナゼパム 30 名 (11.24%)、ラモトリギン 29 名 (10.86%)、小児で使用割合の高かった薬剤は、バルプロ酸ナトリウム 71 名 (72.45%)、ラモトリギン 10 名 (10.20%)、カルバマゼピン・クロバザム各 9 名 (9.18%) であった。

成人の LEV 経口剤の 1 日投与量の平均値 (標準偏差) は 837.76 (414.86) mg/日であり、剤型は錠剤が 85.77% (229 名) を占めていた。小児の 1 日投与量の平均値 (標準偏差) は 662.75 (377.51) mg/日、表には示さなかったが、体重換算した値は 18.29 (7.70) mg/kg であった。剤型別の使用割合は錠剤 56.12% (55 名)、ドライシロップ剤

表2 患者背景 (安全性解析対象集団)

患者背景因子	区分	成人 (n = 267)	%	小児 (n = 98)	%	全体 (n = 365)	%
性別	男	124	46.44	46	46.94	170	46.58
	女	143 ^{a)}	53.56	51	52.04	194	53.15
	不明	0	0.00	1	1.02	1	0.27
年齢 (歳)	平均値 ± 標準偏差	36.36 ± 20.10		11.38 ± 3.59		29.65 ± 20.53	
	4歳以上8歳未満	—	—	20	20.41	20	5.48
	8歳以上12歳未満	—	—	22	22.45	22	6.03
	12歳以上16歳未満	—	—	56	57.14	56	15.34
	16歳以上35歳未満	158	59.18	—	—	158	43.29
	35歳以上50歳未満	46	17.23	—	—	46	12.60
	50歳以上65歳未満	27	10.11	—	—	27	7.40
	65歳以上	36	13.48	—	—	36	9.86
体重 (kg)	平均値 ± 標準偏差	55.97 ± 13.87		37.48 ± 16.13		49.63 ± 17.09	
	不明	100	37.45	11	11.22	111	30.41
てんかん発症年齢 (歳)	平均値 ± 標準偏差	20.26 ± 20.37		7.60 ± 4.64		16.65 ± 18.31	
	不明	24	8.99	1	1.02	25	6.85
罹病期間 (年)	平均値 ± 標準偏差	15.03 ± 13.62		3.70 ± 3.71		11.80 ± 12.75	
	不明	24	8.99	1	1.02	25	6.85
発作型 ^{b)}	全般強直間代発作	267	100.00	98	100.00	365	100.00
	ミオクロニー発作	51	19.10	25	25.51	76	20.82
	焦点意識減損発作	15	5.62	11	11.22	26	7.12
	欠神発作	19	7.12	7	7.14	26	7.12
	焦点起始両側強直間代発作	14	5.24	7	7.14	21	5.75
	焦点意識保持発作	9	3.37	2	2.04	11	3.01
てんかん症候群の分類	特発性全般てんかん	182	68.16	69	70.41	251	68.77
	症候性全般てんかん	52	19.48	20	20.41	72	19.73
	その他	29	10.86	9	9.18	38	10.41
	不明	4	1.50	0	0.00	4	1.10
てんかん病因 ^{b)}	遺伝性疾患	4	1.50	3	3.06	7	1.92
	先天性	10	3.75	11	11.22	21	5.75
	周産期事象	9	3.37	7	7.14	16	4.38
	頭部外傷	2	0.75	1	1.02	3	0.82
	脳外科手術	5	1.87	0	0.00	5	1.37
	大脳の新生物	5	1.87	0	0.00	5	1.37
	脳血管障害	18	6.74	0	0.00	18	4.93
	変性疾患	5	1.87	0	0.00	5	1.37
	脳感染症	5	1.87	2	2.04	7	1.92
	中毒性の原因	1	0.37	0	0.00	1	0.27
	その他	3	1.12	3	3.06	6	1.64
	不明	201	75.28	73	74.49	274	75.07
投与開始前発作回数 (全般強直間代発作)	1回未満 / 4週	103	38.58	31	31.63	134	36.71
	1回以上 / 4週	156	58.43	65	66.33	221	60.55
	不明	8	3.00	2	2.04	10	2.74

^{a)} 妊産婦及び授乳婦各2名 (うち, 1名は重複) を含む

^{b)} 重複あり

^{c)} 全体で10名以上に認められた発作型を提示する

表2 患者背景 (安全性解析対象集団) (つづき)

患者背景因子	区 分	成 人 (n = 267)	%	小 児 (n = 98)	%	全 体 (n = 365)	%
1日平均投与量 (mg)	平均値 ± 標準偏差	837.76 ± 414.86		662.75 ± 377.51		790.77 ± 412.05	
剤型	錠剤	229	85.77	55	56.12	284	77.81
	ドライシロップ	33	12.36	40	40.82	73	20.00
	錠剤及びドライシロップ	5	1.87	3	3.06	8	2.19
合併症	無	125	46.82	47	47.96	172	47.12
	有	142	53.18	51	52.04	193	52.88
腎障害	無	254	95.13	97	98.98	351	96.16
	有	13	4.87	1	1.02	14	3.84
肝障害	無	254	95.13	98	100.00	352	96.44
	有	13	4.87	0	0.00	13	3.56
精神疾患	無	238	89.14	83	84.69	321	87.95
	有	29	10.86	15	15.31	44	12.05
精神発達遅滞	無	201	75.28	61	62.24	262	71.78
	有	66	24.72	37	37.76	103	28.22
アレルギー体質	無	233	87.27	83	84.69	316	86.58
	有	18	6.74	12	12.24	30	8.22
	不明	16	5.99	3	3.06	19	5.21
併用抗てんかん薬数 (本剤投与開始時)	1剤	184	68.91	78	79.59	262	71.78
	2剤	57	21.35	12	12.24	69	18.90
	3剤	18	6.74	6	6.12	24	6.58
	4剤	6	2.25	2	2.04	8	2.19
	5剤以上	2	0.75	0	0.00	2	0.55
主な併用抗てんかん薬 (本剤投与開始時) ^{b) d)}	バルプロ酸ナトリウム	173	64.79	71	72.45	244	66.85
	カルバマゼピン	38	14.23	9	9.18	47	12.88
	ラモトリギン	29	10.86	10	10.20	39	10.68
	クロナゼパム	30	11.24	6	6.12	36	9.86
	ゾニサミド	24	8.99	6	6.12	30	8.22
	フェノバルビタール	19	7.12	7	7.14	26	7.12
	クロバザム	15	5.62	9	9.18	24	6.58
	フェニトイン	23	8.61	0	0.00	23	6.30
	ラコサミド	8	3.00	2	2.04	10	2.74

b) 重複あり

d) 全体で10名以上が使用した抗てんかん薬を提示する

40.82% (40名), 錠剤・ドライシロップ剤の両方を使用3.06% (3名)であった。

3) 安全性

3)-1 副作用

観察期間中に、安全性解析対象集団全体 (365名) では17.81% (65名) に副作用が認められた。全体で2名以上に発現した副作用の一覧を表3に示す。主な副作用 (1%以上に発現) は、傾眠6.85% (25名), 易刺激性1.92% (7名), 激越1.64% (6名), 浮動性めまい1.10% (4名) で、感染症報

告の対象となる事象はなかった。なお、表には示さなかったが、発現時期別の解析では、器官別大分類が神経系障害または精神障害に分類される副作用の発現割合は投与開始後2週間未満が高い傾向にあった。

成人では16.85% (45名) に副作用が認められた。主な副作用 (1%以上に発現) は、傾眠7.12% (19名), 易刺激性1.87% (5名), 浮動性めまい及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加各1.12% (3名)であった。一方、小児では20.41% (20名)

表3 副作用の発現状況 (安全性解析対象集団)

	成人		小児		全体	
	n (名)	%	n (名)	%	n (名)	%
安全性解析対象集団	267	—	98	—	365	—
副作用の発現	45	16.85	20	20.41	65	17.81
重篤な副作用の発現	5	1.87	1	1.02	6	1.64
死亡	0	0.00	0	0.00	0	0.00
全体で2名以上に発現した 副作用の種類 ^{a)} , 器官別大分類 / 基本語 ^{a) b)}						
代謝及び栄養障害	2	0.75	1	1.02	3	0.82
食欲減退	1	0.37	1	1.02	2	0.55
精神障害	10	3.75	9	9.18	19	5.21
攻撃性	1	0.37	1	1.02	2	0.55
激越	1	0.37	5	5.10	6	1.64
不眠症	1	0.37	1	1.02	2	0.55
易刺激性	5	1.87	2	2.04	7	1.92
神経系障害	26	9.74	10	10.20	36	9.86
浮動性めまい	3	1.12	1	1.02	4	1.10
てんかん ^{c)}	2	0.75	0	0.00	2	0.55
頭痛	0	0.00	3	3.06	3	0.82
傾眠	19	7.12	6	6.12	25	6.85
臨床検査	5	1.87	1	1.02	6	1.64
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	0.75	0	0.00	2	0.55
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	0.75	1	1.02	3	0.82
血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.37	1	1.02	2	0.55
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	1.12	0	0.00	3	0.82

^{a)} MedDRA version 22.1 に基づく分類

^{b)} 基本語別の副作用は2名以上に発現したもののみを示したが、2名以上に発現した副作用（基本語）に該当する器官別大分類の集計には1名にのみ発現した副作用も含めた。このため、基本語別の発現者数の合計は、該当する器官別大分類の発現者数と一致しないことがある。

^{c)} 発作の増悪または頻度増加が報告されたてんかん

に副作用が認められ、主な副作用（2%以上に発現）は、傾眠6.12%（6名）、激越5.10%（5名）、頭痛3.06%（3名）、易刺激性2.04%（2名）であった。

重篤な副作用は1.64%（6名）に発現した。このうち、成人に認められたのは、てんかん2名、健忘・パーキンソニズム・紫斑・発疹・無力症各1名（健忘、紫斑、無力症は同一患者に発現）であった。小児では激越が1名に認められた。

3)-2 安全性検討事項

安全性検討事項（表1）に関し、成人では攻撃性が2.25%（6名）、肝不全・肝炎が0.37%（1名）に認められた。一方、小児では攻撃性が7.14%（7名）に認められた。重篤度に関しては、1名の小児

に認められた攻撃性の副作用は重篤と判定され、それ以外の事象は全て非重篤であった。

3)-3 副作用発現に影響を及ぼす要因

強直間代発作に対する併用療法にLEV経口剤を用いたときの副作用発現に影響を及ぼす要因を探索するため、成人及び小児のそれぞれを対象として、種々の患者背景因子別に副作用の発現割合を算出した。結果をそれぞれ表4及び表5に示す。

このうち、成人を対象としたサブグループ解析では、「抗てんかん薬以外の併用薬」「初回投与量からの用量変更」の2項目で背景因子間の副作用発現割合に統計学的有意差が認められた（表4）。このため、個々の併用薬別に副作用発現割合を集計した

表4 成人患者を対象とした背景因子別の副作用発現状況 (安全性解析対象集団)

患者背景因子	区分	患者数	発現患者数	発現率 (%)	発現率の 両側 95%信頼区間	検定 ^{a)}
対象患者数	安全性解析対象集団	267	45	16.85	12.57 ~ 21.89	—
診療区分	入院	30	3	10.00	2.11 ~ 26.53	F) P = 0.648
	外来	221	39	17.65	12.86 ~ 23.32	
	入院・外来	16	3	18.75	4.05 ~ 45.65	
性別	男	124	17	13.71	8.19 ~ 21.04	F) P = 0.251
	女	143	28	19.58	13.42 ~ 27.04	
年齢	16歳以上 35歳未満	158	29	18.35	12.65 ~ 25.28	C) P = 0.447
	35歳以上 50歳未満	46	7	15.22	6.34 ~ 28.87	
	50歳以上 65歳未満	27	4	14.81	4.19 ~ 33.73	
	65歳以上	36	5	13.89	4.67 ~ 29.50	
体重	40 kg 未満	16	3	18.75	4.05 ~ 45.65	C) P = 0.192
	40 kg 以上 50 kg 未満	37	8	21.62	9.83 ~ 38.21	
	50 kg 以上 60 kg 未満	50	8	16.00	7.17 ~ 29.11	
	60 kg 以上 70 kg 未満	38	10	26.32	13.40 ~ 43.10	
	70 kg 以上	26	0	0.00	0.00 ~ 13.23	
	不明・未測定	100	16	16.00	9.43 ~ 24.68	
てんかん発症年齢	10歳未満	62	16	25.81	15.53 ~ 38.50	C) P = 0.139
	10歳以上 20歳未満	118	21	17.80	11.37 ~ 25.91	
	20歳以上 35歳未満	21	0	0.00	0.00 ~ 16.11	
	35歳以上 50歳未満	14	0	0.00	0.00 ~ 23.16	
	50歳以上 65歳未満	11	1	9.09	0.23 ~ 41.28	
	65歳以上	17	4	23.53	6.81 ~ 49.90	
	不明	24	3	12.50	2.66 ~ 32.36	
罹病期間	1年未満	20	1	5.00	0.13 ~ 24.87	C) P = 0.110
	1年以上 5年未満	44	8	18.18	8.19 ~ 32.71	
	5年以上 10年未満	47	4	8.51	2.37 ~ 20.38	
	10年以上 20年未満	65	16	24.62	14.77 ~ 36.87	
	20年以上	67	13	19.40	10.76 ~ 30.89	
	不明	24	3	12.50	2.66 ~ 32.36	
投与開始時発作回数 (全般強直間代発作)	1回 / 4週未満	103	16	15.53	9.15 ~ 24.00	F) P = 1.000
	1回 / 4週以上	156	25	16.03	10.65 ~ 22.74	
	未記載	8	4	50.00	15.70 ~ 84.30	
てんかん症候群の分類	特発性全般てんかん	182	30	16.48	11.41 ~ 22.69	F) P = 0.547
	症候性全般てんかん	52	8	15.38	6.88 ~ 28.08	
	その他	29	7	24.14	10.30 ~ 43.54	
	不明	4	0	0.00	0.00 ~ 60.24	
合併症	無	125	16	12.80	7.50 ~ 19.95	F) P = 0.104
	有	142	29	20.42	14.12 ~ 28.00	
腎障害	無	254	41	16.14	11.84 ~ 21.25	F) P = 0.243
	有	13	4	30.77	9.09 ~ 61.43	
肝障害	無	254	42	16.54	12.18 ~ 21.69	F) P = 0.464
	有	13	3	23.08	5.04 ~ 53.81	
精神疾患	無	238	40	16.81	12.29 ~ 22.17	F) P = 1.000
	有	29	5	17.24	5.85 ~ 35.77	
精神発達遅滞	無	201	31	15.42	10.73 ~ 21.17	F) P = 0.342
	有	66	14	21.21	12.11 ~ 33.02	
アレルギー体質	無	233	38	16.31	11.81 ~ 21.69	F) P = 0.514
	有	18	4	22.22	6.41 ~ 47.64	
	不明	16	3	18.75	4.05 ~ 45.65	

^{a)} F) : Fisher 直接確率計算法 C) : Cochran-Armitage 検定 * P < 0.05

表4 成人患者を対象とした背景因子別の副作用発現状況 (安全性解析対象集団) (つづき)

患者背景因子	区 分	患者数	発 現 患者数	発現率 (%)	発現率の 両側 95%信頼区間	検 定 ^{a)}
抗てんかん薬による治療歴	無	4	0	0.00	0.00 ~ 60.24	F) P = 1.000
	有	263	45	17.11	12.76 ~ 22.22	
投与開始時併用抗てんかん薬数	1 剤	184	31	16.85	11.74 ~ 23.05	C) P = 0.299
	2 剤	57	6	10.53	3.96 ~ 21.52	
	3 剤	18	6	33.33	13.34 ~ 59.01	
	4 剤	6	1	16.67	0.42 ~ 64.12	
	5 剤以上	2	1	50.00	1.26 ~ 98.74	
抗てんかん薬以外の併用薬	無	190	26	13.68	9.14 ~ 19.40	F) P = 0.045 *
	有	77	19	24.68	15.56 ~ 35.82	
本剤服用時期	食前	3	0	0.00	0.00 ~ 70.76	F) P = 1.000
	食後	264	45	17.05	12.71 ~ 22.14	
1 日平均投与量	500 mg 以下	83	18	21.69	13.39 ~ 32.09	C) P = 0.223
	500 mg 超 1000 mg 以下	138	20	14.49	9.08 ~ 21.49	
	1000 mg 超 2000 mg 以下	43	7	16.28	6.81 ~ 30.70	
	2000 mg 超 3000 mg 以下	3	0	0.00	0.00 ~ 70.76	
初回投与量からの用量変更	変更なし	118	16	13.56	7.95 ~ 21.08	F) P < 0.001 *
	増量	137	21	15.33	9.75 ~ 22.47	
	減量	12	8	66.67	34.89 ~ 90.08	
剤型	錠剤	229	37	16.16	11.64 ~ 21.58	F) P = 0.269
	ドライシロップ	33	6	18.18	6.98 ~ 35.46	
	錠剤・ドライシロップ	5	2	40.00	5.27 ~ 85.34	

^{a)} F) : Fisher 直接確率計算法 C) : Cochran-Armitage 検定 * P < 0.05

が、特定の薬剤の併用時に副作用発現割合が高くなることはなかった (データは示さず)。なお、主な併用薬は酸化マグネシウム、リスペリドン、ランソプラゾール、葉酸、センノシドなどであった。また、初回投与量からの用量変更は変更なし・増量・減量の3カテゴリーに分類したが、用量を減量した患者集団では副作用発現割合が高かった。

一方、小児を対象としたサブグループ解析では、いずれの項目でも背景因子間の副作用発現割合に統計学的有意差は認められなかった (表5)。

4) 有効性

4)-1 全般改善度

有効性解析対象集団313名を対象とした解析では、70名が著明改善、129名が改善、109名が不変、5名が悪化と判定され、有効率は63.58% (199/313名)であった。成人と小児に分けた場合の有効率はそれぞれ62.66% (146/233名)、66.25% (53/80名) (図2)で、成人と小児の有効率に統計学的有意差は認められなかった (P=0.592, Fisherの直接確率計算法)。なお、成人で全般改善度が「不変」と判定された82名の患者のうち約6割 (48名) は投与開始時の発作回数が0または1

回であった。

4)-2 強直間代発作回数減少率

強直間代発作回数減少率 (最終評価時点) が算出可能であった患者199名における4週間あたりの発作回数減少率の中央値 (第1四分位数 [Q1] - 第3四分位数 [Q3]) は100.00 (50.00-100.00) %であった。成人 (144名) と小児 (55名) に分けたときの発作回数減少率の中央値 (Q1-Q3) はそれぞれ100.00 (59.15-100.00) %、100.00 (50.00-100.00) %であった。

4)-3 強直間代発作消失率

観察期間中に強直間代発作が消失した患者の割合は50.25% (100/199名)であった。成人と小児に分けたときの消失割合はそれぞれ50.00% (72/144名)、50.91% (28/55名)であった。

4)-4 全般改善度に影響を及ぼす要因

強直間代発作に対する併用療法にLEV経口剤を用いたときの有効性に影響を及ぼす要因を探索するため、成人及び小児のそれぞれを対象として、種々の患者背景因子別に全般改善度の有効率を算出した。結果をそれぞれ表6及び表7に示す。このうち、成人を対象とした解析では、「性別」「罹病期

表5 小児患者を対象とした背景因子別の副作用発現状況 (安全性解析対象集団)

患者背景因子	区 分	患者数	発 現 患者数	発現率 (%)	発現率の 両側 95%信頼区間	検 定 ^{a)}
対象患者数	安全性解析対象集団	98	20	20.41	12.93 ~ 29.74	—
診療区分	入院	1	0	0.00	0.00 ~ 97.50	F) P = 1.000
	外来	92	19	20.65	12.92 ~ 30.36	
	入院・外来	5	1	20.00	0.51 ~ 71.64	
性別	男	46	11	23.91	12.59 ~ 38.77	F) P = 0.463
	女	51	9	17.65	8.40 ~ 30.87	
	不明	1	0	0.00	0.00 ~ 97.50	
年齢	4歳以上8歳未満	20	3	15.00	3.21 ~ 37.89	C) P = 0.406
	8歳以上12歳未満	22	4	18.18	5.19 ~ 40.28	
	12歳以上16歳未満	56	13	23.21	12.98 ~ 36.42	
体重	20 kg 未満	14	1	7.14	0.18 ~ 33.87	C) P = 0.312
	20 kg 以上 30 kg 未満	18	3	16.67	3.58 ~ 41.42	
	30 kg 以上 40 kg 未満	12	2	16.67	2.09 ~ 48.41	
	40 kg 以上 50 kg 未満	18	4	22.22	6.41 ~ 47.64	
	50 kg 以上	25	5	20.00	6.83 ~ 40.70	
	不明・未測定	11	5	45.45	16.75 ~ 76.62	
てんかん発症年齢	4歳未満	23	4	17.39	4.95 ~ 38.78	C) P = 0.207
	4歳以上8歳未満	23	3	13.04	2.78 ~ 33.59	
	8歳以上12歳未満	20	4	20.00	5.73 ~ 43.66	
	12歳以上16歳未満	31	9	29.03	14.22 ~ 48.04	
	不明	1	0	0.00	0.00 ~ 97.50	
罹病期間	1年未満	20	1	5.00	0.13 ~ 24.87	C) P = 0.742
	1年以上5年未満	52	16	30.77	18.72 ~ 45.10	
	5年以上10年未満	16	1	6.25	0.16 ~ 30.23	
	10年以上20年未満	9	2	22.22	2.81 ~ 60.01	
	20年以上	0	0	—	— ~ —	
	不明	1	0	0.00	0.00 ~ 97.50	
投与開始時発作回数 (全般強直間代発作)	1回/4週未満	31	6	19.35	7.45 ~ 37.47	F) P = 1.000
	1回/4週以上	65	13	20.00	11.10 ~ 31.77	
	未記載	2	1	50.00	1.26 ~ 98.74	
てんかん症候群の分類	特発性全般てんかん	69	13	18.84	10.43 ~ 30.06	F) P = 0.506
	症候性全般てんかん	20	6	30.00	11.89 ~ 54.28	
	その他	9	1	11.11	0.28 ~ 48.25	
合併症	無	47	11	23.40	12.30 ~ 38.03	F) P = 0.616
	有	51	9	17.65	8.40 ~ 30.87	
腎障害	無	97	20	20.62	13.07 ~ 30.03	F) P = 1.000
	有	1	0	0.00	0.00 ~ 97.50	
肝障害	無	98	20	20.41	12.93 ~ 29.74	—
	有	0	0	—	— ~ —	
精神疾患	無	83	16	19.28	11.44 ~ 29.41	F) P = 0.499
	有	15	4	26.67	7.79 ~ 55.10	
精神発達遅滞	無	61	14	22.95	13.15 ~ 35.50	F) P = 0.605
	有	37	6	16.22	6.19 ~ 32.01	
アレルギー体質	無	83	17	20.48	12.41 ~ 30.76	F) P = 0.711
	有	12	3	25.00	5.49 ~ 57.19	
	不明	3	0	0.00	0.00 ~ 70.76	

a) F) : Fisher 直接確率計算法 C) : Cochran-Armitage 検定 * P < 0.05

表5 小児患者を対象とした背景因子別の副作用発現状況(安全性解析対象集団)(つづき)

患者背景因子	区分	患者数	発現患者数	発現率(%)	発現率の両側95%信頼区間	検定 ^{a)}
抗てんかん薬による治療歴	無	0	0	—	— ~ —	—
	有	98	20	20.41	12.93 ~ 29.74	
投与開始時併用抗てんかん薬数	1剤	78	15	19.23	11.18 ~ 29.73	C) P = 0.150
	2剤	12	2	16.67	2.09 ~ 48.41	
	3剤	6	1	16.67	0.42 ~ 64.12	
	4剤	2	2	100.00	15.81 ~ 100.00	
	5剤以上	0	0	—	— ~ —	
抗てんかん薬以外の併用薬	無	80	17	21.25	12.89 ~ 31.83	F) P = 1.000
	有	18	3	16.67	3.58 ~ 41.42	
本剤服用時期	食前	1	0	0.00	0.00 ~ 97.50	F) P = 1.000
	食後	97	20	20.62	13.07 ~ 30.03	
1日平均投与量	500 mg 以下	44	9	20.45	9.80 ~ 35.30	C) P = 0.807
	500 mg 超 1000 mg 以下	41	9	21.95	10.56 ~ 37.61	
	1000 mg 超 2000 mg 以下	13	2	15.38	1.92 ~ 45.45	
	2000 mg 超 3000 mg 以下	0	0	—	— ~ —	
初回投与量からの用量変更	変更なし	22	7	31.82	13.86 ~ 54.87	F) P = 0.130
	増量	74	12	16.22	8.67 ~ 26.61	
	減量	2	1	50.00	1.26 ~ 98.74	
剤型	錠剤	55	12	21.82	11.81 ~ 35.01	F) P = 0.574
	ドライシロップ	40	7	17.50	7.34 ~ 32.78	
	錠剤・ドライシロップ	3	1	33.33	0.84 ~ 90.57	

^{a)} F) : Fisher 直接確率計算法 C) : Cochran-Armitage 検定 * P < 0.05

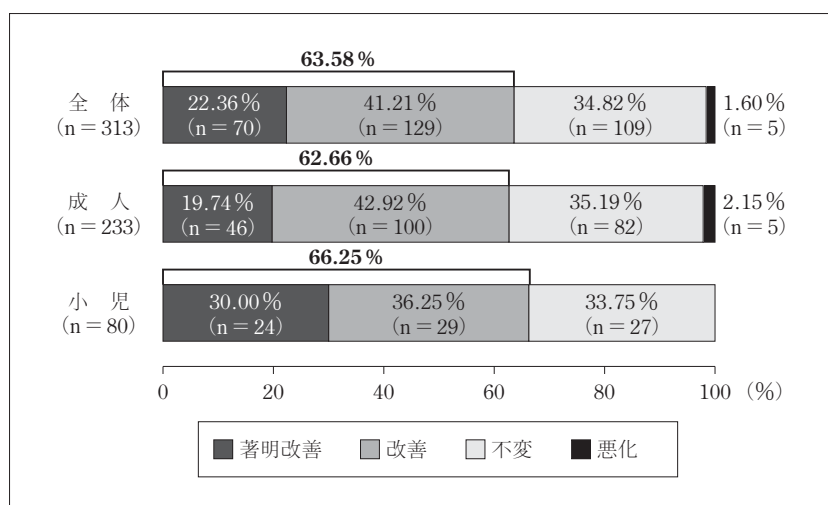


図2 全般改善度の評価結果(有効性解析対象集団)

間「投与開始時の発作回数」の3項目で背景因子間の有効率に統計学的有意差が認められた(表6)。

一方、小児を対象とした解析では、精神疾患の合併の有無で有効率に統計学的有意差が認められた(表7)。精神疾患を合併していた患者(13名)では有効率が低かったが、これらの患者のうち9名の全般改善度が「不変」と判定され、このうち5名では投与開始時の発作回数が0または1回であった。

なお、合併していた精神疾患の内訳(重複集計あり)は自閉症スペクトラム障害が8名、注意欠如多動性障害が3名、不安障害・脳性麻痺・知的障害が各1名であった。

考 察

強直間代発作を有する成人及び小児てんかん患者を対象として、実臨床下でLEV経口剤と他の抗て

表6 成人患者を対象とした背景因子別の有効率 (有効性解析対象集団)

患者背景因子	区分	患者数	全般改善度				有効患者数	有効率 (%)	有効率の 両側95%信頼区間	検 定 ^{a)}
			著明改善	改善	不変	悪化				
対象患者数	有効性解析対象集団	233	46	100	82	5	146	62.66	56.11 ~ 68.89	—
診療区分	入院	30	6	14	8	2	20	66.67	47.19 ~ 82.71	F) P = 0.139
	外来	189	37	77	72	3	114	60.32	52.96 ~ 67.34	
	入院・外来	14	3	9	2	0	12	85.71	57.19 ~ 98.22	
性別	男	109	27	50	32	0	77	70.64	61.15 ~ 78.98	F) P = 0.021*
	女	124	19	50	50	5	69	55.65	46.45 ~ 64.56	
年齢	16歳以上35歳未満	130	28	51	48	3	79	60.77	51.82 ~ 69.21	C) P = 0.297
	35歳以上50歳未満	45	6	21	17	1	27	60.00	44.33 ~ 74.30	
	50歳以上65歳未満	25	3	14	7	1	17	68.00	46.50 ~ 85.05	
	65歳以上	33	9	14	10	0	23	69.70	51.29 ~ 84.41	
体重	40kg未満	16	2	9	4	1	11	68.75	41.34 ~ 88.98	C) P = 0.589
	40kg以上50kg未満	34	5	17	11	1	22	64.71	46.49 ~ 80.25	
	50kg以上60kg未満	42	12	13	17	0	25	59.52	43.28 ~ 74.37	
	60kg以上70kg未満	29	5	14	10	0	19	65.52	45.67 ~ 82.06	
	70kg以上	21	4	12	5	0	16	76.19	52.83 ~ 91.78	
	不明・未測定	91	18	35	35	3	53	58.24	47.43 ~ 68.50	
てんかん発症年齢	10歳未満	57	13	20	22	2	33	57.89	44.08 ~ 70.86	C) P = 0.060
	10歳以上20歳未満	96	20	37	37	2	57	59.38	48.87 ~ 69.29	
	20歳以上35歳未満	20	1	12	7	0	13	65.00	40.78 ~ 84.61	
	35歳以上50歳未満	14	1	6	7	0	7	50.00	23.04 ~ 76.96	
	50歳以上65歳未満	10	1	8	1	0	9	90.00	55.50 ~ 99.75	
	65歳以上	15	5	7	3	0	12	80.00	51.91 ~ 95.67	
	不明	21	5	10	5	1	15	71.43	47.82 ~ 88.72	
罹病期間	1年未満	19	6	13	0	0	19	100.00	82.35 ~ 100.00	C) P = 0.005*
	1年以上5年未満	35	10	13	11	1	23	65.71	47.79 ~ 80.87	
	5年以上10年未満	38	6	15	17	0	21	55.26	38.30 ~ 71.38	
	10年以上20年未満	57	11	22	22	2	33	57.89	44.08 ~ 70.86	
	20年以上	63	8	27	27	1	35	55.56	42.49 ~ 68.08	
	不明	21	5	10	5	1	15	71.43	47.82 ~ 88.72	
投与開始時発作回数 (全般強直間代発作)	1回/4週未満	88	7	25	52	4	32	36.36	26.37 ~ 47.31	F) P < 0.001*
	1回/4週以上	139	37	71	30	1	108	77.70	69.86 ~ 84.32	
	未記載	6	2	4	0	0	6	100.00	54.07 ~ 100.00	
てんかん症候群の分類	特発性全般てんかん	155	24	72	55	4	96	61.94	53.80 ~ 69.61	F) P = 0.109
	症候性全般てんかん	49	17	18	13	1	35	71.43	56.74 ~ 83.42	
	その他	26	5	7	14	0	12	46.15	26.59 ~ 66.63	
	不明	3	0	3	0	0	3	100.00	29.24 ~ 100.00	
合併症	無	102	17	46	36	3	63	61.76	51.61 ~ 71.21	F) P = 0.891
	有	131	29	54	46	2	83	63.36	54.50 ~ 71.60	
合併症 腎障害	無	221	45	93	78	5	138	62.44	55.70 ~ 68.85	F) P = 1.000
	有	12	1	7	4	0	8	66.67	34.89 ~ 90.08	
合併症 肝障害	無	223	42	98	78	5	140	62.78	56.08 ~ 69.14	F) P = 1.000
	有	10	4	2	4	0	6	60.00	26.24 ~ 87.84	
合併症 精神疾患	無	207	40	88	74	5	128	61.84	54.85 ~ 68.48	F) P = 0.524
	有	26	6	12	8	0	18	69.23	48.21 ~ 85.67	
合併症 精神発達遅滞	無	169	27	77	61	4	104	61.54	53.76 ~ 68.91	F) P = 0.649
	有	64	19	23	21	1	42	65.63	52.70 ~ 77.05	
アレルギー体質	無	202	39	85	73	5	124	61.39	54.30 ~ 68.14	F) P = 0.802
	有	18	3	9	6	0	12	66.67	40.99 ~ 86.66	
	不明	13	4	6	3	0	10	76.92	46.19 ~ 94.96	

^{a)} F) : Fisher 直接確率計算法 C) : Cochran-Armitage 検定 *P < 0.05

表6 成人患者を対象とした背景因子別の有効率 (有効性解析対象集団) (つづき)

患者背景因子	区分	患者数	全般改善度				有効患者数	有効率 (%)	有効率の 両側 95%信頼区間	検 定 ^{a)}
			著明 改善	改善	不変	悪化				
抗てんかん薬による治療歴	無	4	1	3	0	0	4	100.00	39.76 ~ 100.00	F) P = 0.299
	有	229	45	97	82	5	142	62.01	55.38 ~ 68.32	
投与開始時 併用抗てんかん薬数	1剤	154	30	67	54	3	97	62.99	54.84 ~ 70.62	C) P = 0.942
	2剤	54	13	21	19	1	34	62.96	48.74 ~ 75.71	
	3剤	17	3	7	6	1	10	58.82	32.92 ~ 81.56	
	4剤	6	0	3	3	0	3	50.00	11.81 ~ 88.19	
	5剤以上	2	0	2	0	0	2	100.00	15.81 ~ 100.00	
抗てんかん薬以外の併用薬	無	164	34	69	56	5	103	62.80	54.92 ~ 70.21	F) P = 1.000
	有	69	12	31	26	0	43	62.32	49.83 ~ 73.71	
本剤服用時期	食前	3	0	2	1	0	2	66.67	9.43 ~ 99.16	F) P = 1.000
	食後	230	46	98	81	5	144	62.61	56.01 ~ 68.88	
1日平均投与量	500 mg 以下	63	16	20	25	2	36	57.14	44.05 ~ 69.54	C) P = 0.706
	500 mg 超 1000 mg 以下	128	20	66	39	3	86	67.19	58.33 ~ 75.22	
	1000 mg 超 2000 mg 以下	40	10	12	18	0	22	55.00	38.49 ~ 70.74	
	2000 mg 超 3000 mg 以下	2	0	2	0	0	2	100.00	15.81 ~ 100.00	
初回投与量からの用量変更	変更なし	95	23	43	26	3	66	69.47	59.18 ~ 78.51	F) P = 0.120
	増量	127	22	50	53	2	72	56.69	47.61 ~ 65.45	
	減量	11	1	7	3	0	8	72.73	39.03 ~ 93.98	
剤型	錠剤	197	35	85	73	4	120	60.91	53.72 ~ 67.77	F) P = 0.447
	ドライシロップ	31	9	13	8	1	22	70.97	51.96 ~ 85.78	
	錠剤・ドライシロップ	5	2	2	1	0	4	80.00	28.36 ~ 99.49	

^{a)} F) : Fisher 直接確率計算法 C) : Cochran-Armitage 検定 *P < 0.05

んかん薬を併用したときの安全性及び有効性を調査した。

安全性に関する解析では、副作用は安全性解析対象集団の 17.81% に認められ、成人と小児に分けたときの副作用発現割合に明確な差はなかった。強直間代発作を有する患者を対象とした承認申請時の臨床試験では、LEV 投与群における成人及び小児の副作用発現割合はそれぞれ約 24%¹⁰⁾ 及び 39%⁹⁾ であり、本調査での副作用発現割合はそれらより低い値を示した。本調査における主な副作用は傾眠、易刺激性、激越といった神経系障害や精神障害に分類されるもので、成人と小児のいずれでも報告された。これらは、焦点起始発作を有する患者に LEV 経口剤を用いたときの製造販売後調査でも主な副作用として報告されており¹¹⁾、傾眠は承認申請時の臨床試験でも最もよく認められた副作用の一つとして報告された事象であった。さらに、安全性の検討事項に関して、副作用として報告されたものは攻撃性及び肝不全・肝炎のみで、そのほとんどは非重篤と判定された。本調査で報告された副作用の内容はこれまでに報告された LEV の副作用と概ね一致して

おり、新たな安全性上の懸念を示唆する所見はないものと考えられた。

なお、神経系障害、精神障害に分類される副作用の発現割合は投与開始後 2 週間未満が高かった。焦点起始発作を有する患者に LEV 経口剤を用いたときの製造販売後調査でも、同様の発現傾向が報告されていることから¹¹⁾、本剤の投与を開始してから 2 週間程度はこうした副作用の発現により注意が必要である。また、安全性検討事項として集計した「攻撃性」の発現割合は成人よりも小児のほうが高く、1 名の小児では重篤な攻撃性が発現した。焦点起始発作を有する患者を対象とした製造販売後調査でも、単剤・併用療法ともに、精神障害に分類される副作用の発現割合は小児のほうが高く¹¹⁾¹²⁾、小児に本剤を投与する際には注意を要する。

副作用発現に影響を及ぼす要因を探索する目的で実施した患者背景因子別のサブグループ解析では、抗てんかん薬以外の薬剤を併用したグループでは併用しないグループよりも副作用発現割合が有意に高かった。しかしながら、併用した薬剤別の副作用発現割合をみると、特定の薬剤で副作用の発現割合が

表7 小児患者を対象とした背景因子別の有効率 (有効性解析対象集団)

患者背景因子	区分	患者数	全般改善度				有効患者数	有効率 (%)	有効率の 両側95%信頼区間	検 定 ^{a)}
			著明改善	改善	不変	悪化				
対象患者数	有効性解析対象集団	80	24	29	27	0	53	66.25	54.81 ~ 76.45	—
診療区分	入院	0	0	0	0	0	0	—	— ~ —	F) P = 0.109
	外来	76	24	28	24	0	52	68.42	56.75 ~ 78.61	
	入院・外来	4	0	1	3	0	1	25.00	0.63 ~ 80.59	
性別	男	37	11	16	10	0	27	72.97	55.88 ~ 86.21	F) P = 0.241
	女 ^{*2}	42	13	12	17	0	25	59.52	43.28 ~ 74.37	
	不明	1	0	1	0	0	1	100.00	2.50 ~ 100.00	
年齢	4歳以上8歳未満	17	8	5	4	0	13	76.47	50.10 ~ 93.19	C) P = 0.218
	8歳以上12歳未満	17	5	7	5	0	12	70.59	44.04 ~ 89.69	
	12歳以上16歳未満	46	11	17	18	0	28	60.87	45.37 ~ 74.91	
体重	20 kg 未満	13	6	3	4	0	9	69.23	38.57 ~ 90.91	C) P = 0.790
	20 kg 以上30 kg 未満	15	5	4	6	0	9	60.00	32.29 ~ 83.66	
	30 kg 以上40 kg 未満	10	1	5	4	0	6	60.00	26.24 ~ 87.84	
	40 kg 以上50 kg 未満	13	4	5	4	0	9	69.23	38.57 ~ 90.91	
	50 kg 以上	20	3	9	8	0	12	60.00	36.05 ~ 80.88	
	不明・未測定	9	5	3	1	0	8	88.89	51.75 ~ 99.72	
てんかん発症年齢	4歳未満	20	8	8	4	0	16	80.00	56.34 ~ 94.27	C) P = 0.232
	4歳以上8歳未満	18	6	7	5	0	13	72.22	46.52 ~ 90.31	
	8歳以上12歳未満	16	4	3	9	0	7	43.75	19.75 ~ 70.12	
	12歳以上16歳未満	25	6	11	8	0	17	68.00	46.50 ~ 85.05	
	不明	1	0	0	1	0	0	0.00	0.00 ~ 97.50	
罹病期間	1年未満	16	4	5	7	0	9	56.25	29.88 ~ 80.25	C) P = 0.461
	1年以上5年未満	44	13	17	14	0	30	68.18	52.42 ~ 81.39	
	5年以上10年未満	11	3	6	2	0	9	81.82	48.22 ~ 97.72	
	10年以上20年未満	8	4	1	3	0	5	62.50	24.49 ~ 91.48	
	不明	1	0	0	1	0	0	0.00	0.00 ~ 97.50	
投与開始時発作回数 (全般強直間代発作)	1回/4週未満	24	6	6	12	0	12	50.00	29.12 ~ 70.88	F) P = 0.073
	1回/4週以上	54	17	22	15	0	39	72.22	58.36 ~ 83.54	
	未記載	2	1	1	0	0	2	100.00	15.81 ~ 100.00	
てんかん症候群の分類	特発性全般てんかん	56	14	22	20	0	36	64.29	50.36 ~ 76.64	F) P = 0.551
	症候性全般てんかん	17	8	5	4	0	13	76.47	50.10 ~ 93.19	
	その他	7	2	2	3	0	4	57.14	18.41 ~ 90.10	
合併症	無	35	11	15	9	0	26	74.29	56.74 ~ 87.51	F) P = 0.235
	有	45	13	14	18	0	27	60.00	44.33 ~ 74.30	
合併症 腎障害	無	79	24	29	26	0	53	67.09	55.60 ~ 77.25	F) P = 0.337
	有	1	0	0	1	0	0	0.00	0.00 ~ 97.50	
合併症 肝障害	無	80	24	29	27	0	53	66.25	54.81 ~ 76.45	—
	有	0	0	0	0	0	0	—	— ~ —	
合併症 精神疾患	無	67	23	26	18	0	49	73.13	60.90 ~ 83.24	F) P = 0.007*
	有	13	1	3	9	0	4	30.77	9.09 ~ 61.43	
合併症 精神発達遅滞	無	48	13	18	17	0	31	64.58	49.46 ~ 77.84	F) P = 0.810
	有	32	11	11	10	0	22	68.75	49.99 ~ 83.88	
アレルギー体質	無	68	20	23	25	0	43	63.24	50.67 ~ 74.61	F) P = 0.479
	有	10	3	5	2	0	8	80.00	44.39 ~ 97.48	
	不明	2	1	1	0	0	2	100.00	15.81 ~ 100.00	

^{a)} F) : Fisher 直接確率計算法 C) : Cochran-Armitage 検定 *P < 0.05

表7 小児患者を対象とした背景因子別の有効率(有効性解析対象集団)(つづき)

患者背景因子	区分	患者数	全般改善度				有効患者数	有効率(%)	有効率の 両側95%信頼区間	検定 ^{a)}
			著明改善	改善	不変	悪化				
抗てんかん薬による治療歴	無	0	0	0	0	0	—	— ~ —	—	
	有	80	24	29	27	0	53	66.25		54.81 ~ 76.45
投与開始時併用抗てんかん薬数	1剤	63	20	24	19	0	44	69.84	56.98 ~ 80.77	C) P=0.110
	2剤	9	4	2	3	0	6	66.67	29.93 ~ 92.51	
	3剤	6	0	2	4	0	2	33.33	4.33 ~ 77.72	
	4剤	2	0	1	1	0	1	50.00	1.26 ~ 98.74	
	5剤以上	0	0	0	0	0	0	—	— ~ —	
抗てんかん薬以外の併用薬	無	63	19	22	22	0	41	65.08	52.03 ~ 76.66	F) P=0.777
	有	17	5	7	5	0	12	70.59	44.04 ~ 89.69	
本剤服用時期	食前	1	0	0	1	0	0	0.00	0.00 ~ 97.50	F) P=0.337
	食後	79	24	29	26	0	53	67.09	55.60 ~ 77.25	
1日平均投与量	500 mg 以下	36	16	8	12	0	24	66.67	49.03 ~ 81.44	C) P=0.627
	500 mg 超 1000 mg 以下	33	7	16	10	0	23	69.70	51.29 ~ 84.41	
	1000 mg 超 2000 mg 以下	11	1	5	5	0	6	54.55	23.38 ~ 83.25	
1日平均投与量(/kg換算)	10 mg/kg 以下	7	2	1	4	0	3	42.86	9.90 ~ 81.59	C) P=0.337
	10 mg/kg 超 20 mg/kg 以下	41	12	15	14	0	27	65.85	49.41 ~ 79.92	
	20 mg/kg 超 40 mg/kg 以下	21	5	8	8	0	13	61.90	38.44 ~ 81.89	
	40 mg/kg 超 60 mg/kg 以下	2	0	2	0	0	2	100.00	15.81 ~ 100.00	
	60 mg/kg 超	0	0	0	0	0	0	—	— ~ —	
	不明	9	5	3	1	0	8	88.89	51.75 ~ 99.72	
初回投与量からの用量変更	変更なし	19	9	3	7	0	12	63.16	38.36 ~ 83.71	F) P=0.785
	増量	61	15	26	20	0	41	67.21	54.00 ~ 78.69	
	減量	0	0	0	0	0	0	—	— ~ —	
剤型	錠剤	44	11	16	17	0	27	61.36	45.50 ~ 75.64	F) P=0.164
	ドライシロップ	33	13	12	8	0	25	75.76	57.74 ~ 88.91	
	錠剤・ドライシロップ	3	0	1	2	0	1	33.33	0.84 ~ 90.57	

^{a)} F) : Fisher 直接確率計算法 C) : Cochran-Armitage 検定 *P<0.05

高くなることはなかった。したがって、この結果は「服用する薬剤の数が増えると副作用発現リスクは増加する」という一般的な所見を反映した可能性が考えられた。また、初回投与量から減量した患者では副作用発現割合が高くなったが、これは「副作用が発現したため、減量した」という事象を反映したと考えられた。

有効性評価項目の解析では、全般改善度の判定結果に基づく有効率が60%を超え、成人と小児に分けた場合でも、有効率が60%を下回ることはなかった。また、最終評価時点の強直間代発作回数減少率(4週間あたり)の中央値は100%で、さらに約半数の患者では調査担当医師により観察期間中の強直間代発作の消失有と判定された。こうした結果はLEV経口剤によって強直間代発作の発現が適切にコントロールされていることを示すものであり、本剤の良好な有効性を裏付けるものと考えられた。

なお、有効性に影響を及ぼす要因を探索する目的

で患者背景因子別の有効率を算出した結果、いくつかの背景因子ではサブグループ間の有効率に統計学的有意差が認められた。しかし、本調査では成人及び小児のいずれでも、全般改善度が「不変」と判定された患者には投与開始時の発作回数が0または1回と少なく、投与前後の発作回数の変化を観察することが難しい患者が一定数含まれていた。このため、有効率の低かったサブグループにはこうした患者が多く含まれた可能性が考えられた。

最後に、本調査の限界として2点記載する。まず、観察期間を28週間としたため、LEV経口剤をより長期に使用したときの安全性及び有効性を評価することは困難である。次に、本調査は使用実態下での副作用の発生状況を把握することを主目的としたものであり、特定のリスク因子を探索するようにデザインしたものではない。このため、患者背景因子別のサブグループ解析は探索的に実施したものであり、結果を解釈するには注意が必要である。

こうした限界には注意すべきであるものの、今回の調査からは新たな安全性の懸念が認められず、有効性の解析結果も良好なものであった。したがって、強直間代発作を有するてんかん患者に LEV 経口剤と他の抗てんかん薬を投与する際には、現在の添付文書の記載に従って投与することで差し支えないと考える。

結 論

強直間代発作を有するてんかん患者を対象とした製造販売後調査を実施した結果、実臨床下で LEV 経口剤と他の抗てんかん薬を併用したときに発現した副作用の内容はこれまでに報告されていたものと同様で、強直間代発作に対する併用療法において新たな安全性の懸念点は認められなかった。有効性の解析結果も良好であった。

利 益 相 反

本調査はユーシービージャパン株式会社及び大塚製薬株式会社により実施された。徳増孝樹, 平井大地, 平野京子: ユーシービージャパン株式会社の社員。

謝 辞

本調査にご参加・ご協力いただき、貴重なデータをご提供いただいた全国医療機関の先生方ならびに関係各位に感謝いたします。また、論文の草稿作成作業にご協力いただいたアラメディック株式会社に感謝いたします。

文 献

- Gastaut H: Dictionary of Epilepsy. Geneva. WHO. 1973.
- Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon C-S, Dykeman J, Pringsheim T, Lorenzetti DL, Jetté N: Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology* 2017; **88**: 296-303.
- てんかん診療ガイドライン作成委員会 編: てんかん診療ガイドライン 2018. 東京: 医学書院; 2018.
- Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT: Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993; **34**: 453-68.
- Rheims S, Ryvlin P: Pharmacotherapy for tonic-clonic seizures. *Expert Opin Pharmacother*. 2014; **15**: 1417-1426.
- 八木和一, 亀山茂樹, 兼子 直, 村崎光邦, 山内俊雄: 成人難治部分てんかんに対するレベチラセタム併用療法の有効性と安全性—多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験—. てんかん研究 2010; **28**: 3-16.
- 兼子 直, Robert Chan, 中津智裕, 吉田克己: 成人部分てんかんに対するレベチラセタム単剤療法の有効性と安全性—多施設共同無作為化非盲検第3相試験—. てんかん研究 2015; **32**: 519-532.
- 中村秀文, 大澤真木子, 横山輝路, 吉田克己, 鈴木淳: 日本人小児部分てんかんに対するレベチラセタム併用療法の有効性と安全性の検討—多施設共同非盲検試験 (N01223) 14 週間の評価—. *BRAIN and NERVE* 2013; **65**: 1083-1092.
- 大塚頌子, 八木和一, 井上有史, 笹川睦男, 寺田清人, 松尾哲夫, 村本吉弘: 全般性強直間代発作を有する日本人小児てんかん患者に対する levetiracetam 併用療法の有効性と安全性の検討—多施設共同非盲検試験—. *臨床精神薬理* 2016; **19**: 347-359.
- Wu L, Yagi K, Hong Z, Liao W, Wang X, Zhou D, Inoue Y, Ohtsuka Y, Sasagawa M, Terada K, Du X, Muramoto Y, Sano T: Adjunctive levetiracetam in the treatment of Chinese and Japanese adults with generalized tonic-clonic seizures: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia Open* 2018; **3**: 474-484.
- 徳増孝樹, 鈴江京子, 平野京子: 実臨床下におけるレベチラセタム併用療法の安全性と有効性: 部分発作を有する成人及び小児てんかん患者に対するレベチラセタム経口剤の使用成績調査 (最終解析結果). *診療と新薬* 2019; **56**: 161-179.
- 徳増孝樹, 鈴江京子, 平野京子: 実臨床下におけるレベチラセタム単剤療法の有効性及び安全性: 部分発作を有する成人及び小児てんかん患者に対するレベチラセタム経口剤の使用成績調査. *診療と新薬* 2019; **56**: 181-197.
- 徳増孝樹, 渡邊悦郎, 平野京子: 実臨床下におけるレベチラセタム注射液の安全性及び有効性: 焦点起始発作又は全般強直間代発作を有する成人及び小児てんかん患者を対象とした使用成績調査. *診療と新薬* 2021; **58**: 119-132.

Safety and Effectiveness of Oral Levetiracetam as Adjunctive Therapy for Patients with Primary Generalized Tonic-Clonic Seizures in Clinical Practice in Japan: Results of the Post-marketing Surveillance

Takaki TOKUMASU / Daichi HIRAI / Kyoko HIRANO

UCB Pharma, Tokyo, Japan

Abstract

Background: To evaluate the safety and effectiveness of oral levetiracetam (LEV) as adjunctive therapy for patients with primary generalized tonic-clonic seizures (PGTCS) in clinical practice, we conducted a nationwide post-marketing surveillance (EP0082) in 144 institutions across Japan.

Methods: Eligible patients were LEV-naïve adults (≥ 16 years) and children (4-15 years) who had PGTCS and were receiving treatment with other antiseizure medications. LEV was administered orally as adjunctive therapy according to the dosage specified in the package insert for tablets and dry syrup. The observation period was 28 weeks. The safety outcomes included adverse drug reactions (ADRs) and the specific ADRs predefined as important safety concerns. The efficacy outcomes included the global improvement scale in which the investigator rated the overall change in each patient's symptoms at the end of treatment as "markedly improved", "improved", "unchanged" or "aggravated".

Results: This study was conducted between June 2016 and May 2019, and 365 patients (267 adults and 98 children) were included in the safety analysis. During the study, 65 patients (17.81%) had at least 1 ADR with no significant difference in the incidence of ADRs between adults and children. The most common ADRs (occurred in $\geq 1\%$ of patients as overall) were somnolence (6.85%), irritability (1.92%), agitation (1.64%), and dizziness (1.10%). Serious ADRs were reported in 6 patients (1.64%). Among the specific ADRs predefined as important safety concerns, aggression occurred in 13 patients (6 adults [2.25%] and 7 children [7.14%]) and hepatic failure/hepatitis occurred in 1 adult patient (0.37%). In the efficacy assessment, 313 patients (233 adults and 80 children) were included in the analysis of the global improvement scale. Of these, the symptom change in 199 patients (63.58%) was rated as "markedly improved" or "improved" with similar effectiveness in adults and children.

Conclusions: The safety profile of oral LEV combined with other antiseizure medications in epilepsy patients with PGTCS in clinical practice was similar to that filed in the new drug application. No ADRs indicated new safety concerns. The effectiveness of LEV was also favorable.

Key words: adjunctive therapy, antiseizure medication, levetiracetam, post-marketing surveillance, primary generalized tonic-clonic seizure (in alphabetical order)
