



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

徳増孝樹¹⁾／渡邊悦郎²⁾／平野京子²⁾

● 抄録

目的：実臨床下でてんかん患者にレベチラセタム（LEV）注射液を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（EP0058）を実施した。

方法：対象は焦点起始発作（焦点起始両側強直間代発作を含む）又は全般強直間代発作を有する成人（16歳以上）及び小児（4歳以上16歳未満）で、一時的に経口投与ができず、LEV経口剤の代替療法としてLEV注射液が投与されたてんかん患者とした。LEV注射液の用法・用量は添付文書に従った。安全性及び有効性評価項目の観察期間はLEV注射液の投与期間中（最長1ヶ月間）とした。

結果：本調査は2015年12月～2018年11月に実施され、安全性解析対象集団は1,776名（成人1,718名、小児58名）であった。安全性解析対象集団全体での副作用発現割合は2.48%（44/1,776名）で、焦点起始発作及び全般強直間代発作を有する各集団での発現割合はそれぞれ2.41%（38/1,576名）及び3.36%（4/119名）であった。主な副作用（3名以上に発現）は肝機能異常（0.62%）、血小板数減少（0.28%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（0.17%）及び薬疹（0.17%）で、新たな安全性の懸念となる所見は認められなかった。焦点起始発作及び全般強直間代発作を有する患者で発作の改善度が評価されたのはそれぞれ1,306名及び49名で、悪化と判定された患者の割合はそれぞれ0.54%及び0%であった。

結論：実臨床下でLEV注射液を投与したときの安全性に新たな懸念は認められず、有効性の解析結果も問題はなかった。

キーワード：抗てんかん薬、レベチラセタム、焦点起始発作、全般強直間代発作、製造販売後調査

はじめに

てんかんは反復性の発作を主徴とする慢性の脳疾患で、小児・成人又は男女を問わずに発症する。てんかん治療の中心となるのは薬物療法で、新たに発病したてんかん患者の約7割は標準的な抗てんかん薬の投与によって発作の寛解が期待できる¹⁾。現在では、様々な抗てんかん薬が薬物療法に用いられ、新規発症の焦点てんかん及び全般てんかんに対し

て、それぞれ第一選択薬及び第二選択薬がてんかん診療ガイドラインで推奨されている²⁾。

薬物療法は発作に対する対症療法であるため、抗てんかん薬の投与期間は長期に及ぶのが一般的である。しかし、検査や手術のための禁食、出血性胃潰瘍などの消化器疾患に伴う一時的な経口摂取不能状態、あるいは意識障害・嚥下障害などが生じると、一時的に経口剤の服用が困難になるが、こうした場合に抗てんかん薬の投与を中断すると、発作の悪化

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

や再発を招く可能性がある³⁾。このため、経口投与と静脈内投与用の両方の剤型を有する抗てんかん薬が望まれてきた。

レベチラセタム (levetiracetam, 以下 LEV) はブロードスペクトラムな抗てんかん作用を有する新規抗てんかん薬で、神経細胞のシナプス小胞タンパク 2A に特異的に結合し、神経伝達物質の放出を調整することによって発作を抑制すると考えられている⁴⁾⁵⁾。国内で最初に開発されたのは LEV の錠剤で、焦点起始発作 (焦点起始両側強直間代発作を含む) を有する成人てんかん患者に対する併用療法として承認を取得した後、2010 年 9 月に販売を開始した。その後、2013 年 5 月に焦点起始発作を有する 4 歳以上の小児に対する併用療法としての承認を追加した後、2015 年 2 月には焦点起始発作 (焦点起始両側強直間代発作を含む) に対する単剤療法としての承認を取得した。さらに、2016 年 2 月には全般強直間代発作 (以下、強直間代発作) に対する併用療法として承認を取得している。

錠剤以外の剤型も開発されており、2013 年 6 月にドライシロップ剤が承認された後、2014 年 7 月に点滴静注用の LEV 注射液が承認された。先に記載した適応拡大に基づき、LEV 注射液は一時的に経口投与ができない患者に対する LEV 経口剤の代替療法として、焦点起始発作 (焦点起始両側強直間代発作を含む) に対する併用療法及び単剤療法、強直間代発作に対する併用療法に使用することが可能となっている。LEV 注射液の承認に伴い、実臨床下で LEV 注射液を投与したときの副作用の発生状況及び有効性を把握するとともに、安全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 (EP0058) を実施したので、本稿で結果を報告する。

対象と方法

1) 法令の遵守

本調査は「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、LEV 注射液が納入・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。

2) 調査及び登録期間

調査期間は 2015 年 12 月～2018 年 11 月、登録

期間は 2015 年 12 月～2018 年 10 月であった。

3) 対象

調査の対象は、一時的に経口剤を服用できない患者のうち、以下に示す①②のいずれかの治療方法に対する LEV 経口剤 (イーケプラ[®]錠 250 mg, 錠 500 mg 又はドライシロップ 50%) の代替療法として LEV 注射液 (イーケプラ[®]点滴静注 500 mg) が投与された成人及び 4 歳以上の小児とした。

- ① 焦点起始発作 (焦点起始両側強直間代発作を含む) に対する併用療法又は単剤療法
- ② 他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない強直間代発作に対する併用療法

4) 製剤と用法・用量

LEV 注射液の用法・用量は添付文書に従うこととした。具体的には、LEV 経口剤から LEV 注射液に切り替える場合には、経口投与時と同じ 1 日用量及び投与回数で 1 回量を 15 分かけて点滴静脈内投与することとした。一方、LEV 経口剤の投与に先立って LEV 注射液を投与する場合、成人及び体重が 50 kg 以上の小児に対しては LEV として 1 日 1,000 mg を 1 日 2 回に分け、1 回量を 15 分かけて点滴静脈内投与することとした。また、体重が 50 kg 未満の小児に対しては LEV として 1 日量 20 mg/kg を 1 日 2 回に分け、1 回量を 15 分かけて点滴静脈内投与することとした。

以上のいずれの場合でも、症状に応じて用量を適宜増減することを許容した。ただし、成人及び体重が 50 kg 以上の小児に対する 1 日あたりの最高投与量は 3,000 mg を超えないこととし、増量時には 2 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 1,000 mg 以下ずつ増量することとした。同様に、体重が 50 kg 未満の小児に対する 1 日あたりの最高投与量は 60 mg/kg を超えないこととし、増量時には 2 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 20 mg/kg 以下ずつ増量することとした。

5) 観察期間及び観察項目

観察期間は LEV 注射液の投与期間中とし、注射液の投与が長期に及ぶ場合には観察期間を最長 1 ヶ月間とした。ただし、注射液の投与から LEV 経口剤の投与に切り替えた後も観察が可能な場合には、後観察期間を 7 日間とし、注射液の投与中及び後観察期間の合計を観察期間とした。また、LEV 注射液を投与中止した場合には、可能な限り中止後 14

日間の後観察を行い、注射液の投与中及び後観察期間の合計を観察期間とした。

5)-1 患者背景及び薬剤の投与状況

主な調査項目は、性別、年齢、LEV注射液の投与理由、観察期間中の妊娠・授乳の有無、体重、投与開始時のてんかんの診断、てんかんの家族歴、投与前の腎機能検査値、合併症、アレルギー体質、LEV注射液投与前のLEV経口剤の投与状況(1日投与量、1日投与回数、投与期間、LEV経口剤の効果)、LEV注射液の投与状況(投与開始後1～7日は投与日、投与時刻、1回投与量、希釈液量、点滴時間、投与開始後8日以降は1日投与量及び投与期間)、LEV以外の薬剤の使用状況(薬剤の名称、1日投与量、投与経路、投与期間、使用理由)とした。

5)-2 安全性

主な調査項目は、有害事象の有無(発現した場合は、事象名、発現日、重篤性、転帰日・転帰、LEV注射液投与に対する処置、有害事象に対する処置、LEV注射液との因果関係、LEV注射液以外の要因)、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注射液との因果関係が否定できないものを副作用とし、本稿では副作用について報告する。

さらに、以下の各事象を安全性検討事項とした。攻撃性、自殺行動・自殺念慮、中毒性表皮壊死融解症(toxic epidermal necrolysis)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、薬剤性過敏症症候群、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)、肝不全・肝炎、腭炎、横紋筋融解症、急性腎障害、悪性症候群、離脱症状・反跳現象、腎機能障害患者への投与。

5)-3 有効性

主な調査項目は、LEV注射液の投与開始前及び投与終了(又は中止)時のてんかん発作の発現状況(1日あたりの発作型別の発作回数)とし、注射液の投与が長期に及ぶ場合には1ヶ月後の発作の発現状況を調査した。調査担当医師は、LEV注射液投与時の最終評価時点で観察期間中の臨床症状などを総合的に考慮して、改善度を「改善、点滴静注前から変化なし、悪化」の3段階で判定した。この判定

結果に基づいて、悪化率(有効性解析対象集団のうち、改善度が「悪化」と判定された患者の割合)を百分率(%)の形式で算出した。

さらに、経口摂取が可能となったため、LEV注射液からLEV経口剤に切り替えた患者を対象として、調査担当医師はLEV注射液投与終了時からの発作症状の変化を調査し、「点滴静注時から変化なし、悪化」の2段階で判定した。この判定結果に基づいて、LEV経口剤切り替え後の悪化率(LEV経口剤に切り替えた患者のうち、切り替え後に症状が悪化した患者の割合)を百分率(%)の形式で算出した。また、調査担当医師がLEV注射液の投与前、投与終了(又は中止)時、継続時(最長1ヶ月後)、LEV経口剤切り替え後(原則として切り替え後7日目)の各時点で1日あたりの発作型別の発作回数を測定した結果をもとに、各時点の1日あたりの発作回数減少率{(投与開始前の発作回数－当該評価時点の発作回数)/投与開始前の発作回数}を百分率(%)で算出した。

6) 統計解析に関する事項

6)-1 調査を予定する患者数

調査を予定する患者数は合計280名とした。

このうち、200名は焦点起始発作に対する安全性解析対象に予定したもので、単剤療法及び併用療法それぞれ100名を想定した。ただし、200名のうち10名は小児とすることを目標とした。焦点起始発作を有する患者の目標数は、精神障害の副作用発現割合を1.5%⁶⁾と推定した上で、95%以上の確率で少なくとも1件の精神障害を検出できるように設定した。

強直間代発作を有する患者の目標数に関しては、過去の報告では、焦点起始発作及び強直間代発作を有する患者がてんかん患者全体に占める割合はそれぞれ約59%、約24%と報告されている⁷⁾。したがって、焦点起始発作の患者数を200名と設定したことから、この有病割合の比に基づいて強直間代発作の患者数を80名と設定した。なお、強直間代発作の承認を取得するために実施した臨床試験(N01159試験)⁸⁾では精神障害の発現割合が約5%であったことから、60名の患者を調査対象とすれば、95%以上の確率で少なくとも1件の精神障害を検出できると考えられた。



図1 患者の内訳

6)-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、標準偏差などの記述統計量、定性データに関しては各カテゴリの頻度及び割合をそれぞれ算出した。さらに、評価項目に応じて χ^2 検定、Fisherの直接確率計算法、Cochran-Armitage検定などの仮説検定を実施する

こととした。

有害事象及び副作用はMedical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)日本語版 version 22.0に従ってコード化し、器官別大分類及び基本語別の患者数及び発現割合を集計した。

結 果

1) 患者の内訳

患者の内訳を図1に示す。本調査には全国193施設から2,616名が登録され、このうち191施設から2,594名分の調査票を収集した。収集した調査票のうち、同一患者が再登録されたもの、及び記載が重複したものを除き、実質的に収集した調査票は2,515名分であった。

これら2,515名のうち739名は安全性解析の除外理由に該当したため、残る1,776名を安全性の解析対象とした。安全性解析対象集団のてんかん発作型別の内訳は、焦点起始発作1,566名、強直間代発作109名、焦点起始発作と強直間代発作の併存10名、その他の発作型91名であった。このうち、焦点起始発作と強直間代発作が併存する10名は両発作型の解析対象としたため、焦点起始発作の患者集団は1,576名、強直間代発作の患者集団は119名となった。LEV併用療法、単剤療法及び不明(併用抗てんかん薬の記載がなく、単剤療法か併用療法か不明)の患者内訳は、焦点起始発作を有する患者集団では、それぞれ662名、906名、8名、強直間代発作を有する患者集団では、それぞれ63名、54名、2名であった。

有効性の解析対象は、発作型別に設定し、焦点起始発作の有効性解析対象は1,306名、強直間代発作の有効性解析対象は49名となった。LEV併用療法、単剤療法及び不明の患者内訳は、焦点起始発作を有する患者集団では、それぞれ487名、811名、8名、強直間代発作を有する患者集団では全て併用療法であった。

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9名で、発現した副作用の内訳は肝機能異常が4名、高ビリルビン血症・血中乳酸脱水素酵素増加・リンパ球数減少・好中球数増加・薬疹・腎機能障害が各1名であった。

2) 患者背景

安全性解析対象集団全体及び焦点起始発作・強直間代発作それぞれを有する患者集団の背景因子を表1に示す。全体では男性の割合がやや高く、男性は56.0%、女性は44.0%であった。女性の中に妊産婦及び授乳婦はいなかった。焦点起始発作及び強直間代発作を有する各集団でも男女比は全体と同様で

あった。

小児(4歳以上16歳未満)は58名(3.3%)で、残る1,718名(96.7%)が成人(16歳以上)であった。LEV注射液投与開始時の年齢の平均値(標準偏差)は、全体では64.5(21.3)歳、焦点起始発作を有する患者集団では65.8(20.4)歳、強直間代発作を有する患者集団では52.2(24.6)歳となった。強直間代発作を有する患者集団では、焦点起始発作を有する患者集団と比べて小児の割合が高く、65歳以上の高齢者の割合が低かった。

LEV注射液の投与理由は意識障害が最も多く、全体の81.4%(1,352名)を占めた。次いで多かったのが、手術実施12.8%(213名)、消化管障害5.5%(91名)であった。焦点起始発作及び強直間代発作を有する各患者集団でも、全体と同様に意識障害が最も多かった。全体のうち、LEV経口剤から切り替えることなくLEV注射液を投与した(LEV経口剤の前治療歴がない)患者は1,308名(73.6%)、抗てんかん薬による前治療歴がない患者は1,210名(68.1%)であった。

LEV注射液の投与日数の平均値(標準偏差)は全体では4.0(6.8)日、焦点起始発作を有する集団では3.9(6.6)日、強直間代発作を有する集団では4.8(8.4)日であった。表には示さなかったが、安全性解析対象集団全体、焦点起始発作を有する集団、強直間代発作を有する集団共に、投与を1日で終了した患者の割合が最も高く、それぞれ31.3%、30.3%、37.0%であり、いずれの解析対象集団でも半数以上が2日間で投与を終了していた。

3) 安全性

3)-1 副作用

観察期間中に認められた副作用の一覧を表2に示す。安全性解析対象集団全体では、44名(2.48%)に副作用が認められた。主な副作用(3名以上に発現)は肝機能異常11名(0.62%)、血小板数減少5名(0.28%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び薬疹各3名(0.17%)で、感染症報告の対象となる事象はなかった。その他には、投与部位反応に関連する副作用として注射部位紅斑が1名(0.06%)に認められた。表には示さなかったが、小児では γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加及びリンパ球数減少の2件が同一患者1名に認められたのみであった。

表1 患者背景

患者背景因子	区 分	安全性解析 対象集団		焦点起始発作		全般強直間代発作	
		患者数	(%)	患者数	(%)	患者数	(%)
患者数		1776	—	1576	—	119	—
性別	男	994	56.0	889	56.4	64	53.8
	女	782	44.0	687	43.6	55	46.2
年齢 ^{a)}	平均値 (標準偏差), 歳	64.5 (21.3)		65.8 (20.4)		52.2 (24.6)	
	16歳未満	58	3.3	45	2.9	7	5.9
	16歳以上	1718	96.7	1531	97.1	112	94.1
	65歳以上	1084	61.0	996	63.2	47	39.5
体重 ^{a)}	平均値 (標準偏差), kg	53.0 (14.3)		53.0 (14.3)		51.4 (15.8)	
	不明	405	22.8	338	21.4	35	29.4
LEV注射液投与理由 ^{b)} (重複集計)	一時的に経口投与が出来ない患者におけるレベチラセタム経口製剤の代替療法	1660	93.5	1477	93.7	104	87.4
	消化管障害	91	5.5	75	5.1	9	8.7
	意識障害	1352	81.4	1206	81.7	83	79.8
	手術実施	213	12.8	203	13.7	6	5.8
	その他	186	10.5	128	8.1	20	16.8
治療方法	併用療法	774	43.6	662	42.0	63	52.9
	LEV経口剤から切り替えた患者	202	26.1	172	26.0	17	27.0
	本剤からの投与開始した患者	572	73.9	490	74.0	46	73.0
	単剤療法	992	55.9	906	57.5	54	45.4
	LEV経口剤からの切り替えた患者	258	26.0	233	25.7	14	25.9
	本剤から投与開始した患者	734	74.0	673	74.3	40	74.1
	不明	10	0.6	8	0.5	2	1.7
てんかん発症年齢 ^{a)}	平均値 (標準偏差), 歳	61.5 (25.4)		63.2 (24.2)		45.2 (30.4)	
	不明	313	17.6	250	15.9	36	30.3
てんかん病因 ^{a)} (重複集計)	遺伝性疾患	13	0.7	10	0.6	1	0.8
	先天性	51	2.9	48	3.0	1	0.8
	周産期事象	9	0.5	9	0.6	2	1.7
	頭部外傷	231	13.0	217	13.8	7	5.9
	脳外科手術	134	7.5	122	7.7	4	3.4
	大脳の新生物	220	12.4	215	13.6	4	3.4
	脳血管障害	683	38.5	637	40.4	22	18.5
	変性疾患	43	2.4	41	2.6	2	1.7
	脳感染症	41	2.3	34	2.2	4	3.4
	中毒性の原因	2	0.1	2	0.1	0	0.0
	代謝性の原因	5	0.3	4	0.3	1	0.8
	その他	49	2.8	36	2.3	5	4.2
	不明	383	21.6	277	17.6	70	58.8
罹病期間 ^{a)}	平均値 (標準偏差), 年	2.0 (6.5)		1.9 (6.3)		4.0 (8.6)	
	不明	634	35.7	525	33.3	57	47.9
発作型 ^{a)} (重複集計)	焦点起始発作	1575	88.7	1572	99.7	9	7.6
	焦点意識保持発作	304	19.3	304	19.3	1	11.1
	焦点意識減損発作	467	29.7	467	29.7	5	55.6
	焦点起始両側強直間代発作	998	63.4	998	63.5	5	55.6
	その他	24	1.5	21	1.3	1	11.1
	全般起始発作	196	11.0	25	1.6	119	100.0
	全般強直間代発作	122	62.2	10	40.0	119	100.0
	その他	85	43.4	18	72.0	11	9.2
投与開始時発作回数 (日) ^{b)}	0回	197	11.1	179	11.4	13	10.9
	0回超 - 1回未満	33	1.9	31	2.0	2	1.7
	1回以上	1394	78.5	1255	79.6	86	72.3
	不明	63	3.5	33	2.1	9	7.6

^{a)} 再投与した患者〔全体で89名 (焦点起始発作78名, 全般強直間代発作9名を含む)〕で複数の調査票がある場合, 投与開始日が一番早い調査票のデータを集計に用いた。

^{b)} 再投与した患者を除いて集計した。

表1 患者背景 (つづき)

患者背景因子	区 分	安全性解析 対象集団		焦点起始発作		全般強直間代発作	
		患者数	(%)	患者数	(%)	患者数	(%)
合併症 ^{a)}	無	292	16.4	243	15.4	32	26.9
	有	1483	83.5	1332	84.5	87	73.1
	不明	1	0.1	1	0.1	0	0.0
抗てんかん薬による 前治療薬 ^{a)}	無	1210	68.1	1101	69.9	65	54.6
	有	556	31.3	467	29.6	52	43.7
	1 剤	309	55.6	263	56.3	25	48.1
	2 剤	145	26.1	124	26.6	13	25.0
	3 剤以上	102	18.3	80	17.1	14	26.9
	不明	10	0.6	8	0.5	2	1.7
LEV 経口剤による 前治療歴 ^{a)}	無	1308	73.6	1164	73.9	87	73.1
	有	461	26.0	405	25.7	32	26.9
	不明	7	0.4	7	0.4	0	0.0
併用抗てんかん薬	無	992	55.9	906	57.5	54	45.4
	有	774	43.6	662	42.0	63	52.9
	1 剤	443	57.2	378	57.1	35	55.6
	2 剤	220	28.4	195	29.5	14	22.2
	3 剤以上	111	14.3	89	13.4	14	22.2
	不明	10	0.6	8	0.5	2	1.7
LEV 注射液の投与期間 ^{b)}	平均値 (標準偏差), 日	4.0 (6.8)		3.9 (6.6)		4.8 (8.4)	
LEV 注射液の 1 日平均投与量 ^{b)}	500 mg 以下	584	32.9	515	32.7	49	41.2
	500 mg 超 1000 mg 以下	945	53.2	849	53.9	48	40.3
	1000 mg 超 2000 mg 以下	135	7.6	115	7.3	10	8.4
	2000 mg 超 3000 mg 以下	21	1.2	17	1.1	3	2.5
	3000 mg 超	1	0.1	1	0.1	0	0.0
	不明	1	0.1	1	0.1	0	0.0
	平均値 (標準偏差), mg	840.3 (385.7)		838.3 (380.6)		820.2 (480.2)	
投与開始後 7 日時点の LEV 注射液投与状 ^{b)}	7 日を超えて LEV 注射液継続	148	8.3	126	8.0	14	11.8
	LEV 経口剤へ切り替え	1229	69.2	1118	70.9	67	56.3
	投与中止	308	17.3	252	16.0	29	24.4
	不明	2	0.1	2	0.1	0	0.0
	100 mL (観察期間を通じて 100 mL のみ)	1398	78.7	1260	79.9	89	74.8
希釈液量 ^{b)}	100 mL 及びその他 (観察期間中に 100 mL 又はその他の液量で希釈した場合)	19	1.1	11	0.7	2	1.7
	その他 (観察期間を通じて 100 mL 以外の液量で希釈)	269	15.1	226	14.3	19	16.0
	不明	1	0.1	1	0.1	0	0.0
	15 分 (観察期間を通じて 15 分のみ)	1323	74.5	1195	75.8	84	70.6
LEV 注射液の点滴時間 ^{b)}	15 分及びその他 (観察期間中に 15 分又はその他の点滴時間で投与した場合)	23	1.3	15	1.0	6	5.0
	その他 (観察期間を通じて 15 分以外の点滴時間で投与)	340	19.1	287	18.2	20	16.8
	不明	1	0.1	1	0.1	0	0.0

^{a)} 再投与した患者 [全体で 89 名 (焦点起始発作 78 名, 全般強直間代発作 9 名を含む)] で複数の調査票がある場合, 投与開始日が一番早い調査票のデータを集計に用いた。

^{b)} 再投与した患者を除いて集計した。

また, 発作型別の解析では, 焦点起始発作を有する患者集団 1,576 名では 38 名 (2.41%) に副作用が認められ, 主な副作用 (3 名以上に発現) は肝機能異常 10 名 (0.63%), 血小板数減少 5 名 (0.32

%), アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 3 名 (0.19%) であった。一方, 強直間代発作を有する患者集団 119 名では 4 名 (3.36%) に副作用が認められ, 内訳は肝機能異常が 2 名 (1.68%),

表2 観察期間中^{a)}に認められた全副作用

	全 体	副作用発現時期	
		投与期間中	LEV 経口剤へ切替後
症例数	1776	1776	1378
副作用発現患者数 (%)	44 (2.48)	26 (1.46)	14 (1.02)
副作用等の種類 ^{b)} , 器官別大分類/基準語			
血液及びリンパ系障害	3 (0.17)	3 (0.17)	0 (0.00)
貧血	2 (0.11)	2 (0.11)	0 (0.00)
播種性血管内凝固	1 (0.06)	1 (0.06)	0 (0.00)
心臓障害	1 (0.06)	0 (0.00)	1 (0.07)
心房細動	1 (0.06)	0 (0.00)	1 (0.07)
発作性頻脈	1 (0.06)	0 (0.00)	1 (0.07)
胃腸障害	1 (0.06)	1 (0.06)	0 (0.00)
嘔吐	1 (0.06)	1 (0.06)	0 (0.00)
一般・全身障害及び投与部位の状態	2 (0.11)	2 (0.11)	0 (0.00)
注射部位紅斑	1 (0.06)	1 (0.06)	0 (0.00)
多臓器機能不全症候群	1 (0.06)	1 (0.06)	0 (0.00)
肝胆道系障害	13 (0.73)	8 (0.45)	3 (0.22)
肝機能異常	11 (0.62)	7 (0.39)	3 (0.22)
肝障害	2 (0.11)	1 (0.06)	0 (0.00)
感染症及び寄生虫症	1 (0.06)	1 (0.06)	0 (0.00)
敗血症	1 (0.06)	1 (0.06)	0 (0.00)
脳神経感染	1 (0.06)	1 (0.06)	0 (0.00)
臨床検査	14 (0.79)	6 (0.34)	8 (0.58)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.11)	2 (0.11)	0 (0.00)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.17)	3 (0.17)	0 (0.00)
血中アルブミン減少	1 (0.06)	1 (0.06)	0 (0.00)
血中クレアチニン減少	1 (0.06)	0 (0.00)	1 (0.07)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.06)	0 (0.00)	1 (0.07)
血中カリウム減少	1 (0.06)	0 (0.00)	1 (0.07)
血中ナトリウム減少	1 (0.06)	1 (0.06)	0 (0.00)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.11)	1 (0.06)	1 (0.07)
ヘマトクリット減少	1 (0.06)	1 (0.06)	0 (0.00)
ヘモグロビン減少	1 (0.06)	1 (0.06)	0 (0.00)
リンパ球数減少	1 (0.06)	0 (0.00)	1 (0.07)
血小板数減少	5 (0.28)	1 (0.06)	3 (0.22)
赤血球数減少	1 (0.06)	1 (0.06)	0 (0.00)
白血球数減少	2 (0.11)	1 (0.06)	1 (0.07)
白血球数増加	1 (0.06)	1 (0.06)	0 (0.00)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.06)	1 (0.06)	0 (0.00)
肝酵素上昇	2 (0.11)	0 (0.00)	2 (0.15)
代謝及び栄養障害	1 (0.06)	1 (0.06)	0 (0.00)
脱水	1 (0.06)	1 (0.06)	0 (0.00)
神経系障害	3 (0.17)	2 (0.11)	1 (0.07)
傾眠	2 (0.11)	2 (0.11)	0 (0.00)
視覚保続	1 (0.06)	0 (0.00)	1 (0.07)

^{a)} LEV 注射液投与中及び後観察期間7日間 (LEV 経口剤へ切り替えた場合) 及び14日間 (LEV 経口剤に切り替えずに投与中止した場合) の合計を観察期間とし, 注射液の投与が長期に及ぶ場合には観察期間を最長1ヶ月間とした。

^{b)} MedDRA version 22.0 に基づく分類

表2 観察期間中^{a)}に認められた全副作用 (つづき)

	全 体	副作用発現時期	
		投与期間中	LEV 経口剤へ切替後
症例数	1776	1776	1378
副作用発現患者数 (%)	44 (2.48)	26 (1.46)	14 (1.02)
副作用等の種類 ^{b)} , 器官別大分類/基準語			
精神障害	3 (0.17)	1 (0.06)	1 (0.07)
激越	1 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)
気分変化	1 (0.06)	1 (0.06)	0 (0.00)
落ち着きのなさ	1 (0.06)	0 (0.00)	0 (0.00)
異常行動	1 (0.06)	0 (0.00)	1 (0.07)
腎及び尿路障害	1 (0.06)	1 (0.06)	0 (0.00)
腎不全	1 (0.06)	1 (0.06)	0 (0.00)
皮膚及び皮下組織障害	3 (0.17)	1 (0.06)	1 (0.07)
薬疹	3 (0.17)	1 (0.06)	1 (0.07)
血管障害	1 (0.06)	1 (0.06)	0 (0.00)
ショック	1 (0.06)	1 (0.06)	0 (0.00)

^{a)} LEV 注射液投与中及び後観察期間7日間 (LEV 経口剤へ切り替えた場合) 及び14日間 (LEV 経口剤に切り替えずに投与中止した場合) の合計を観察期間とし, 注射液の投与が長期に及ぶ場合には観察期間を最長1ヶ月間とした。

^{b)} MedDRA version 22.0 に基づく分類

激越・落ち着きのなさ・異常行動が各1名 (各0.84%) であった。

重篤な副作用は安全性解析対象集団全体で13名 (0.74%) に認められた。発現した事象は肝機能異常 (3名), 貧血・心房細動・播種性血管内凝固・薬疹・肝障害・血小板数減少・腎不全・敗血症・ショック・白血球数減少・異常行動・脳神経感染・多臓器機能不全症候群 (各1名) であった。

LEV 注射液の投与終了後に LEV 経口剤に切り替えた患者は1,378名で, このうち LEV 経口剤に切り替えた後に, LEV 注射液の副作用が発現したのは14名 (1.02%) で, 主な副作用 (3名以上に発現) は肝機能異常・血小板数減少が各3名 (各0.22%) であった。

3)-2 安全性検討事項

安全性検討事項とした事象の中で発現が認められたのは, 攻撃性 [重篤及び非重篤各1名 (各0.06%)], 血液障害 [重篤1名 (0.06%), 非重篤2名 (0.11%)], 肝不全・肝炎 [重篤及び非重篤各1名 (0.06%)], 急性腎障害 [重篤1名 (0.06%)] であり, この他の事象は発現が認められなかった。

3)-3 副作用発現に影響を及ぼす要因

焦点起始発作を有する患者集団に対しては, 性別・年齢・体重・罹病期間といった種々の患者背景別に副作用の発現割合を算出することによって, 副作用発現に影響を及ぼす要因を探索した。一方, 強直間代発作を有する患者集団に対しては, 副作用の発現した患者が4名のみであったことから, 副作用発現に影響を及ぼす要因を探索しなかった。

焦点起始発作を有する患者集団を対象としたサブグループ解析の結果を表3に示す。他の抗てんかん薬の併用の有無で分けた解析では, 併用なしのグループの副作用発現割合が1.55% (14/906名), 併用ありのグループの発現割合が3.63% (24/662名) となり, 他の抗てんかん薬を併用したグループの発現割合が有意に高かった ($p=0.0117$)。これ以外には, 抗てんかん薬以外の併用薬の有無, LEV 注射液の投与日数, 7日目以降の LEV 注射液の投与状況 (投与継続, LEV 経口剤に切り替え, 投与中止), 希釈液量で分類した解析でグループ間の発現割合に統計学的有意差が認められた。

表3 焦点起始発作を有する患者集団を対象とした副作用発現のサブグループ解析

患者背景因子	区分	安全性解析対象症例 (焦点起始発作)				検定結果 ^{c)}
		症例数	副作用が 発現した 患者数	副作用 発現割合 (%)	副作用発現割合 の95%信頼区間	
患者数		1576	38	2.41	1.712 ~ 3.295	—
性別 ^{a)}	男	889	24	2.70	1.737 ~ 3.990	F) p = 0.4139
	女	687	14	2.04	1.118 ~ 3.396	
年齢 ^{a)}	16歳未満	45	1	2.22	0.056 ~ 11.770	C) p = 0.6106
	16歳以上35歳未満	119	3	2.52	0.523 ~ 7.191	
	35歳以上50歳未満	141	1	0.71	0.018 ~ 3.888	
	50歳以上65歳未満	275	8	2.91	1.264 ~ 5.651	
	65歳以上	996	25	2.51	1.631 ~ 3.683	
体重 ^{a)}	40kg未満	199	4	2.01	0.550 ~ 5.066	C) p = 0.1619
	40kg以上50kg未満	313	11	3.51	1.767 ~ 6.201	
	50kg以上60kg未満	359	11	3.06	1.539 ~ 5.416	
	60kg以上70kg未満	233	1	0.43	0.011 ~ 2.368	
	70kg以上	134	2	1.49	0.181 ~ 5.287	
	不明	338	9	2.66	1.225 ~ 4.994	
てんかん発症年齢 ^{a)}	10歳未満	69	2	2.90	0.353 ~ 10.082	C) p = 0.6413
	10歳以上20歳未満	62	2	3.23	0.393 ~ 11.172	
	20歳以上35歳未満	61	2	3.28	0.400 ~ 11.347	
	35歳以上50歳未満	97	1	1.03	0.026 ~ 5.610	
	50歳以上65歳未満	241	7	2.90	1.176 ~ 5.893	
	65歳以上	796	18	2.26	1.346 ~ 3.550	
	不明	250	6	2.40	0.886 ~ 5.150	
罹病期間 ^{a)}	1ヶ月未満	720	18	2.50	1.488 ~ 3.922	C) p = 0.8885
	1ヶ月以上3ヶ月未満	34	0	0.00	0.000 ~ 8.434	
	3ヶ月以上6ヶ月未満	39	0	0.00	0.000 ~ 7.394	
	6ヶ月以上1年未満	50	2	4.00	0.488 ~ 13.714	
	1年以上5年未満	114	4	3.51	0.964 ~ 8.740	
	5年以上	94	1	1.06	0.027 ~ 5.785	
		不明	525	13	2.48	
投与開始時発作回数 (日) ^{b)}	0回	179	2	1.12	0.136 ~ 3.978	χ ² p = 0.4277
	0回超 - 1回未満	31	1	3.23	0.082 ~ 16.702	
	1回以上	1255	25	1.99	1.293 ~ 2.927	
		不明	33	2	6.06	
合併症 ^{a)}	無	243	3	1.23	0.255 ~ 3.565	F) p = 0.2566
	有	1332	35	2.63	1.837 ~ 3.636	
		不明	1	0	0.00	
合併症 [腎障害] ^{a)}	無	1390	30	2.16	1.461 ~ 3.067	F) p = 0.1195
	有	186	8	4.30	1.875 ~ 8.299	
合併症 [肝障害] ^{a)}	無	1411	30	2.13	1.439 ~ 3.021	F) p = 0.0525
	有	165	8	4.85	2.116 ~ 9.330	
合併症 [精神疾患] ^{a)}	無	1368	29	2.12	1.424 ~ 3.030	F) p = 0.0830
	有	208	9	4.33	1.997 ~ 8.055	
合併症 [精神発達遅滞] ^{a)}	無	1474	35	2.37	1.659 ~ 3.287	F) p = 0.7316
	有	101	3	2.97	0.617 ~ 8.436	
	不明	1	0	0.00	0.000 ~ 95.000	
アレルギー体質 ^{a)}	無	1365	30	2.20	1.488 ~ 3.123	F) p = 0.1182
	有	81	4	4.94	1.362 ~ 12.164	
		不明	130	4	3.08	

^{a)} 再投与した患者 (78名) で複数の調査票がある場合、投与開始日一番早い調査票のデータを集計に用いた。

^{b)} 再投与した患者を除いて集計した。

^{c)} F) : Fisherの直接確率法, C) : Cochran-Armitageの傾向検定, χ² : χ²検定 *P < 0.05

表3 焦点起始発作を有する患者集団を対象とした副作用発現のサブグループ解析 (つづき)

患者背景因子	区分	安全性解析対象症例 (焦点起始発作)				検定結果 ^{c)}
		症例数	副作用が 発現した 患者数	副作用 発現割合 (%)	副作用発現割合 の95%信頼区間	
抗てんかん薬による前治療薬 ^{a)}	無	1101	25	2.27	1.475 ~ 3.334	F) p = 0.5906
	有	467	13	2.78	1.490 ~ 4.713	
	不明	8	0	0.00	0.000 ~ 31.234	
LEV 経口剤による前治療薬 ^{a)}	無	1164	31	2.66	1.817 ~ 3.759	F) p = 0.3513
	有	405	7	1.73	0.698 ~ 3.529	
	不明	7	0	0.00	0.000 ~ 34.816	
併用抗てんかん薬	無	906	14	1.55	0.847 ~ 2.579	F) p = 0.0117*
	有	662	24	3.63	2.336 ~ 5.346	
	不明	8	0	0.00	0.000 ~ 31.234	
抗てんかん薬以外の併用薬	無	813	10	1.23	0.591 ~ 2.250	F) p = 0.0016*
	有	755	28	3.71	2.478 ~ 5.316	
	不明	8	0	0.00	0.000 ~ 31.234	
LEV 注射液の投与期間 ^{b)}	1日	478	7	1.46	0.591 ~ 2.994	C) p = 0.0309*
	2日	416	9	2.16	0.994 ~ 4.067	
	3日	188	2	1.06	0.129 ~ 3.790	
	4日	94	1	1.06	0.027 ~ 5.785	
	5日	93	5	5.38	1.768 ~ 12.102	
	6日	48	1	2.08	0.053 ~ 11.070	
	7日	31	1	3.23	0.082 ~ 16.702	
	7日超	150	4	2.67	0.731 ~ 6.687	
LEV 注射液の1日平均投与量 ^{b)}	500 mg 以下	515	9	1.75	0.802 ~ 3.291	C) p = 0.0928
	500 mg 超 1000 mg 以下	849	15	1.77	0.992 ~ 2.897	
	1000 mg 超 2000 mg 以下	115	5	4.35	1.427 ~ 9.855	
	2000 mg 超 3000 mg 以下	17	1	5.88	0.149 ~ 28.689	
	3000 mg 超	1	0	0.00	0.000 ~ 95.000	
	不明	1	0	0.00	0.000 ~ 95.000	
LEV 注射液の1回投与量変更の有無 ^{b)}	変更なし	1326	27	2.04	1.346 ~ 2.949	F) p = 0.4590
	変更あり	171	3	1.75	0.363 ~ 5.041	
	不明	1	0	0.00	0.000 ~ 95.000	
投与後7日時点のLEV 注射液の投与状況 ^{b)}	7日を超えてLEV 注射液投与継続	126	4	3.17	0.872 ~ 7.929	χ ² p = 0.0023*
	LEV 経口剤へ切り替え	1118	16	1.43	0.820 ~ 2.314	
	投与中止	252	10	3.97	1.919 ~ 7.176	
	不明	2	0	0.00	0.000 ~ 77.639	
希釈液量 ^{b)}	100 mL (観察期間を通じて100 mLのみ)	1260	21	1.67	1.035 ~ 2.536	χ ² p < 0.0001*
	100 mL 及びその他 (観察期間中に100 mL 又はその他の液量で希釈した場合)	11	2	18.18	2.283 ~ 51.776	
	その他 (観察期間を通じて100 mL 以外の液量で希釈)	226	7	3.10	1.254 ~ 6.277	
	不明	1	0	0.00	0.000 ~ 95.000	
点滴時間 ^{b)}	15分 (観察期間を通じて15分のみ)	1195	21	1.76	1.091 ~ 2.674	χ ² p = 0.2779
	15分及びその他 (観察期間中に15分又はその他の点滴時間で投与した場合)	15	0	0.00	0.000 ~ 18.104	
	その他 (観察期間を通じて15分以外の点滴時間で投与)	287	9	3.14	1.444 ~ 5.869	
	不明	1	0	0.00	0.000 ~ 95.000	

^{a)} 再投与した患者 (78名) で複数の調査票がある場合、投与開始日一番早い調査票のデータを集計に用いた。

^{b)} 再投与した患者を除いて集計した。

^{c)} F) : Fisher の直接確率法, C) : Cochran-Armitage の傾向検定, χ² : χ² 検定 *P < 0.05

4) 有効性

4)-1 焦点起始発作に対する有効性

焦点起始発作を有する患者集団では1,306名が有効性の解析に採用された。このうち、最終評価時点における改善度が「悪化」と判定された患者は7名(0.54%)であった。これら7名は全て成人で、小児(29名)では悪化が認められなかった。また、有効性の解析対象に採用された患者で、LEV注射液からLEV経口剤へ切り替えられ、LEV経口剤投与時の発作症状が評価可能であったのは672名であった。これら672名のうち、切り替え後に発作症状が悪化したのは15名(2.23%)であった。

1日あたりの発作回数減少率は、いずれの時点〔LEV注射液終了(又は中止)時・投与継続時(投与1ヶ月後)・LEV経口剤切り替え後(切り替え後7日目)〕でも1日あたりの発作回数減少率の平均値は80%以上であった。

4)-2 強直間代発作に対する有効性

強直間代発作を有する患者集団では49名が有効性の解析に採用された。これら49名の中で最終評価時点の改善度が「悪化」と判定された患者はいなかった。また、有効性解析対象の中でLEV注射液からLEV経口剤へ切り替えられ、LEV経口剤投与時の発作症状が評価可能であったのは20名であった。これら20名の中でも切り替え後に発作症状が悪化した患者はいなかった。

1日あたりの発作回数減少率は、いずれの時点〔LEV注射液終了(又は中止)時・投与継続時(投与1ヶ月後)・LEV経口剤切り替え後(切り替え後7日目)〕でも1日あたりの発作回数減少率の平均値は80%以上であった。

考 察

焦点起始発作(焦点起始両側強直間代発作を含む)又は強直間代発作を有するてんかん患者に実臨床下でLEV注射液を投与したときの副作用発現状況を調査した結果、副作用は1,766名中44名(2.48%)に認められた。報告された副作用の多くはLEV経口剤の製造販売後調査⁹⁾¹⁰⁾及び注射液の臨床試験¹¹⁾¹²⁾で報告されているものであり、ほとんどが非重篤であった。LEV注射液の臨床試験¹¹⁾¹²⁾で報告された副作用は、投与部位反応及び神経系障害が主であったが、本調査では、投与部位反応に関連す

る副作用としては注射部位紅斑が1名(0.06%)、神経系障害に該当する副作用としては傾眠が2名(0.11%)、視覚保続が1名(0.06%)に認められたのみであった。安全性の検討事項に関しても、副作用として報告されたものは攻撃性、血液障害、肝不全・肝炎、急性腎障害のみで、各副作用の発現者数も1~3名と少数であった。以上を総合した結果、新たな安全性上の懸念を示唆する所見はないものと判断した。

次に、焦点起始発作を有する患者を対象とし、副作用発現に影響を及ぼす要因を探索する目的で患者背景別にサブグループ解析を実施した結果、他の抗てんかん薬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。これは、焦点起始発作を有するてんかん患者を対象としたLEV経口剤の製造販売後調査でも、併用する抗てんかん薬の数に応じて「神経系障害」や「精神障害」に分類される副作用の発現割合が上昇したと同様の結果であり⁹⁾、他の抗てんかん薬を併用する場合には、こうした抗てんかん薬に一般的な副作用の発現に注意すべきである。この他にもグループ間で副作用発現割合が有意に異なった項目が散見されたが、これらの項目では患者数が少ないグループが存在したことなどから、グループ間の発現割合の差がリスク因子を示唆するものかどうかを判断することは困難であった。

有効性に関し、LEV注射液はLEV経口剤の代替製剤であることから、本調査では有効性の指標の一つとして、発作の悪化率(有効性解析対象集団のうち、改善度が「悪化」と判定された患者の割合)を設定した。焦点起始発作を有する患者1,306名の最終評価時点における悪化率は0.5%であり、LEV注射液の投与によって症状の悪化が認められた患者の割合は低かった。一方、1日あたりの発作回数減少率の平均値はいずれの時点でも80%以上と高かった。これは本調査では、LEV経口剤による前治療なし及び抗てんかん薬による前治療なしの患者がそれぞれ全体の73.6%及び68.1%を占めており、LEV又は他の抗てんかん薬の経口剤投与に先立ってLEV注射液を投与し、発作コントロールされた患者が一定数存在したことに起因するものと考えられた。同様に、強直間代発作を有する患者49名を対象とした解析でも、有効性の解析結果に問題は認

められなかった。ただし、今回の調査にはLEV注射液の投与を受けた施設とその前に治療を受けていた施設が異なる患者も含まれ、抗てんかん薬の前治療歴に関する調査が不十分であった可能性が否定できないことから、発作回数減少率の解釈には注意を要する。

さらに、本調査にはいくつかの限界が存在する。まず、1,700名以上の患者を安全性の解析に採用したものの、副作用の発現に影響を及ぼす特定のリスク因子を事前に設定した調査ではないため、患者背景別のサブグループ解析の結果の解釈には注意すべきである。次に、強直間代発作を有する患者及び小児では副作用の発現者数が少なかったため、これらの集団に発現する副作用のリスク因子を探索することはできなかった。ただし、てんかん患者に対する薬物療法の中心は抗てんかん薬の経口投与であり、注射剤は限られた状況のみで使用されることから、副作用のリスク因子の探索が可能になるほど大規模な製造販売後調査を実施することは困難であると考えられる。

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、一時的に経口剤を服用することが困難なてんかん患者にLEV経口剤の代替療法としてLEV注射液を投与する際には、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

焦点起始発作又は全般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注射液を投与したときに発現した副作用の内容は承認時までには得られていたものと同様で、安全性プロファイルに変化は認められなかった。有効性の解析結果も問題なく、LEV注射液の投与に伴って発作症状が悪化した患者の割合は低かった。

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、渡邊悦郎、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

- 1) 藤原健樹：新規抗てんかん薬を用いたてんかんの薬物治療ガイドライン。てんかん研究 2010; **28**: 48-65.
- 2) 日本神経学会監修。「てんかん診療ガイドライン」作成委員会編集。てんかん診療ガイドライン 2018. 医学書院.
- 3) Wheless JW, Venkataraman V: New formulations of drugs in epilepsy. Expert Opin Pharmacother. 1999; **1**: 49-60.
- 4) 石井 豊, 田中 岳：新規抗てんかん薬レベチラセタム（イーケプラ[®]錠）の薬理作用と臨床成績。日本薬理学雑誌 2011; **137**: 95-102.
- 5) Kaminski RM, Matagne A, Leclercq K, Gillard M, Michel P, Kenda B, et al: SV2A protein is a broad-spectrum anticonvulsant target: functional correlation between protein binding and seizure protection in models of both partial and generalized epilepsy. Neuropharmacology 2008; **54**: 715-720.
- 6) 山田真由美, 徳増孝樹, 白井大和, 山村佳代, 笠茂公弘：実臨床下における抗てんかん薬レベチラセタムの併用療法一部分発作を有する成人てんかん患者に対するレベチラセタム（イーケプラ[®]錠）の使用成績調査 中間解析結果一。新薬と臨牀 2014; **63**: 301-324.
- 7) WA Hauser, JF Annegers, LT Kurland: Prevalence of Epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. Epilepsia 1991; **32**: 429-445.
- 8) Wu L, Yagi K, Hong Z, Liao W, Wang X, Zhou D, et al: 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 井上有史, 鈴木 淳, 吉田克己, 山本克己：日本人成人部分てんかん患者におけるlevetiracetam点滴静注製剤の安全性の検討—非盲検, 多施設共同研究—。臨床精神薬理 2014; **17**: 413-422.
- 12) Baulac M, Brodie MJ, Elger CE, Krakow K, Stockis A, Meyvisch P, et al: Levetiracetam intravenous infusion as an alternative to oral dosing in patients with partial-onset seizures. Epilepsia 2007; **48**: 589-92.

Safety and Effectiveness of Intravenous Levetiracetam in Clinical Practice in Japan:

Post-marketing Surveillance in Adults and Children with
Focal-onset or Generalized Tonic-Clonic Seizures

Takaki TOKUMASU / Etsuro WATANABE / Kyoko HIRANO

UCB Pharma, Tokyo, Japan

Abstract

Objective: To assess the safety and effectiveness of intravenous levetiracetam (LEV) in clinical practice, post-marketing surveillance (EP0058) was conducted.

Methods: Eligible patients were adults (aged at least 16 years) and children (aged between 4 and 15 years) who had focal-onset seizures (with or without focal-onset bilateral tonic-clonic seizures) or generalized tonic-clonic seizures. LEV was intravenously administered according to the dosage specified in the package insert. Safety and efficacy outcomes were observed during the treatment of intravenous LEV with the maximum duration of 1 month.

Results: This surveillance was conducted between December 2015 and November 2018. A total of 1,776 patients (1,718 adults and 58 children) were included in the safety analysis. Overall, 2.48% (44/1,776) of the patients experienced side effects. The subgroup analysis revealed that side effects were reported in 2.41% (38/1,576) of the patients with focal-onset seizures and 3.36% (4/119) of those with generalized tonic-clonic seizures. The most common side effects were liver function disorder (0.62%), platelet count decreased (0.28%), aspartate aminotransferase increased (0.17%), and rash (0.17%). No side effects indicating new safety concerns were observed. Efficacy assessment was evaluated in 1,306 and 49 patients with focal-onset and generalized tonic-clonic seizures, respectively. Of those, 0.5% and 0% of the patients experienced worsening of epilepsy symptom, respectively.

Conclusions: This post-marketing surveillance did not indicate new safety concerns associated with intravenous LEV in clinical practice. No specific concerns were recognized for the results of the effectiveness analysis.

Key words: antiepileptic drug, levetiracetam, focal-onset seizure, generalized tonic-clonic seizure, post-marketing surveillance.