



部分発作を有する生後1カ月から4歳未満の日本人小児てんかん患者に対するレベチラセタム単剤療法または併用療法の有効性および安全性：多施設共同非盲検第3相試験

高橋幸利¹⁾／越阪部徹²⁾／松尾哲夫³⁾／吉田克己⁴⁾／
八代くみこ⁵⁾／知念いち乃⁵⁾

抄録

目的：小児（生後1カ月から4歳未満）の部分発作を有する日本人てんかん患者を対象に、レベチラセタム（levetiracetam, 以下LEV）の有効性と安全性を評価する。

方法：本試験は多施設共同の非盲検非対照試験であり、LEVを6週間投与する第1期、長期継続投与する第2期で構成され、他の抗てんかん発作薬との併用療法または単剤療法で評価した。LEVの投与量は、生後1～6カ月未満の被験者では14～42 mg/kg/日、生後6カ月～4歳未満の被験者では20～60 mg/kg/日とした。主要評価項目は、併用療法の6週時における週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率とした。副次評価項目は、患者日誌の発作記録に基づく併用療法での2週時および4週時における週あたりの部分発作のベースラインからの減少率、ならびに併用療法・単剤療法それぞれでの各評価時点における週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率および減少率分類（0%未満、0%～25%未満、25%～50%未満、50%以上、75%以上、および100%）とした。

結果：最大の解析対象集団ならびに安全性解析対象集団は、併用療法32例、単剤療法6例であった。主要評価項目である6週時におけるベースラインからの減少率の中央値（95%信頼区間）は24.2%（-25.5%～51.9%）であり、95%信頼区間の下限値は事前に規定した閾値15%よりも低かった。一方、6週時における発作回数のベースラインからの減少率が50%以上であった割合は、併用療法で28.1%（9例）、単剤療法で50.0%（3例）であり、長期投与された被験者においては経時的に高くなる傾向が認められた。治験薬投与後に発現した有害事象（treatment-emergent adverse event, 以下TEAE）は、併用療法で31例（96.9%）に認められ、主な事象は上咽頭炎（17例、53.1%）、発熱（12例、37.5%）、湿疹（9例、28.1%）、下痢（8例、25.0%）、胃腸炎および傾眠（各7例、21.9%）であった。単剤療法では全例にTEAEが認められ、最も多かった事象は上咽頭炎（5例、83.3%）であった。治験薬投与中止に至った重篤なTEAEは、併用療法で2例（點頭てんかんおよびてんかん手術）、単剤療法で1例（群発発作）に認められ、いずれも因果関係が否定された。

結論：併用療法の6週時における週あたりの発作回数のベースラインからの減少率で評価したところ、本試験では生後1カ月から4歳未満の日本人小児てんかん患者において、海外臨床試験のプラセボ群の減少率と比較して、LEVの有効性を確認できなかった。本試験では有効性評価が困難な低年齢の患者が多く含まれたことが、LEVの評価を困難にした一因と考えられる。一方、併用療法群および単剤療法群の両方で、週あたりの発作回数の数値的な減少が認められた。LEVの忍容性は一般的に良好であり、安全性プロファイルは許容できるものであった。また、安全性の所見はLEVの既知のプロファイルと一致しており、対象の年齢集団で予測可能な結果であった。

キーワード：抗てんかん発作薬、小児、第3相臨床試験、部分発作、レベチラセタム

1) 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター 小児科

2) ユーシービージャパン株式会社 開発本部 クリニカルサイエンス部

3) ユーシービージャパン株式会社 開発本部 クリニカルプロジェクトマネジメント

4) ユーシービージャパン株式会社 開発本部 バイオメトリクス&データサイエンス

5) ユーシービージャパン株式会社 メディカルアフェアーズ本部 てんかんメディカルアフェアーズ部

はじめに

てんかんは、様々な原因で発症する慢性の脳の障害のひとつであり、大脳ニューロンが過剰に興奮することで、発作症状が反復的に引き起こされることを特徴とする。発作は突然に起こり、普通とは異なる身体症状や意識、運動および感覚の変化などが生じる¹⁾。てんかんの発症率は、年齢によって大きく異なり、小児期では発現割合が高く、成人初期になると一旦低下し、65歳以上に二度目のピークがみられる²⁾。小児てんかんは、発病は生後から3歳までと乳幼児期に起こりやすいことが知られており、特に1歳までの発症が最も多いとされている³⁾。

小児てんかんには難治な病型もあり⁴⁾、初期段階の治療が発作予後や精神発達に大きな影響を与えるとの報告もあるため⁵⁾⁶⁾、患者が自身の日常的・社会的な活動を長期にわたって維持できるようにするためには、早い段階で適切な薬物療法を施し、安全性の高い治療を行うことが重要である。てんかんの内科的治療には、抗てんかん発作薬 (antiseizure medication, 以下 ASM)、ケトン食療法等いくつかの選択肢が導入されており、近年の医療の進歩により、小児てんかん患者の治療は大幅に発展している⁷⁾。しかし、30%以上の患者では既承認の ASM では発作の抑制が不十分であったり⁸⁾、重い副作用を発現している症例もある⁸⁾。したがって、有効性と忍容性がより良好な ASM は依然として必要とされている⁹⁾¹⁰⁾。特に、小児に対する治療では、心身の健やかな発達のため、有効性に加え、副作用にも配慮することが重要である。

レベチラセタム (levetiracetam, 以下 LEV) は神経終末のシナプス小胞たん白質 2A (SV2A) との結合によりてんかん発作抑制作用に寄与していると考えられる¹¹⁾。各種受容体および主要なイオンチャネルとは結合しないが、N 型 Ca²⁺ チャネル阻害、細胞内 Ca²⁺ の遊離抑制、GABA およびグリシン作動性電流に対するアロステリック阻害の抑制、神経細胞間の過剰な同期化の抑制などが確認されている¹¹⁾。

LEV は、本邦では 2010 年 7 月に成人の他の抗てんかん薬で十分な効果が得られていない部分発作 (二次性全般化発作を含む) に対する併用療法に対して承認された。その後、4 歳以上のてんかん患者

の部分発作 (二次性全般化発作を含む) に対する他の抗てんかん薬との併用療法、成人および 4 歳以上のてんかん患者の部分発作 (二次性全般化発作を含む) に対する単剤療法、ならびに成人および 4 歳以上のてんかん患者の強直間代発作に対する他の抗てんかん薬との併用療法に適応が拡大され、さらに、ドライシロップ剤および点滴静注製剤が承認された。このように、成人ならびに 4 歳以上のてんかん患者における LEV の有効性および安全性は国内において確立している。

一方、4 歳未満の小児てんかん患者に対しては、2005 年 6 月に米国で部分発作を有する小児てんかん患者に対し、他の抗てんかん薬との併用療法が承認されて以降、諸外国でも同様に適応を取得し、現在に至るまで広く使用されている。そこで今回、生後 1 カ月～4 歳未満の部分発作を有する日本人のてんかん患者を対象に、LEV を単剤療法または併用療法で使用したときの有効性および安全性を評価する多施設共同非盲検試験を実施した。

なお、てんかん発作に関する用語は 2017 年に大幅改訂された¹²⁾ が、LEV の添付文書および本試験の計画書は 1981 年のてんかん発作分類¹³⁾ に則って記載されているため、旧用語をそのまま用いる。

対象と方法

1) 倫理基準の遵守

本試験は、2017 年 11 月から 2023 年 7 月にかけて日本国内の 21 施設で実施された。試験の実施に際してはヘルシンキ宣言および Good Clinical Practice を遵守し、各施設の倫理審査委員会で実施計画書の事前審査を受け、試験に参加した全患者から文書による同意を取得した。

2) 対象集団

本試験の対象は、部分発作 (二次性全般化発作を含む) を有する生後 1 カ月以上 4 歳未満の日本人てんかん患者とした。主な選択基準は、脳波および CT または MRI による検査を受け、国際抗てんかん連盟による「てんかん、てんかん症候群および関連発作性疾患の分類 (1989)」¹⁴⁾ および「てんかん発作の臨床・脳波分類 (1981)」¹³⁾ による部分発作を伴うてんかん診断と一致した患者とした。また、併用療法の患者は、観察期間 (評価期間 9～2 日前) および評価期間中、併用する 1 剤または 2 剤

のASMの用法・用量が一定の患者とした。一方、単剤療法の患者は、ASMによる治療がない、もしくはASMによる一時的な治療しか受けていない、または観察期間開始前にASMを切り替える患者とした。

3) 試験デザイン

本試験は多施設共同の非盲検非対照試験である。LEVを6週間投与する第1期、LEVを長期継続投与する第2期で構成された。

4) 被験薬の投与量・投与方法

被験薬は、LEVドライシロップ50%またはLEV注射剤100 mg/mLとした。投与量は、生後1～6カ月未満の被験者では14～42 mg/kg/日、生後6カ月～4歳未満の被験者では20～60 mg/kg/日とした。各来院時に体重測定後、水で溶解したLEVドライシロップ50%を朝夕1回ずつ、同用量で経口投与した。なお、第1期に絶食状態のためにLEVドライシロップ50%を服用することができない被験者は、治験責任医師の判断により、LEV注射剤100 mg/mLを最長4.5日間連続で静脈内投与可とした。

第1期では、生後1～6カ月未満の被験者は、LEV 14 mg/kg/日で投与開始した。その後、2週間ごとに14 mg/kg/日ずつ、最大42 mg/kg/日まで増量可とした。生後6カ月～4歳未満の被験者では、LEV 20 mg/kg/日で投与開始した。その後、2週間ごとに20 mg/kg/日ずつ、最大60 mg/kg/日まで増量可とした。

第2期に移行する被験者で、用量調整の必要がある場合は、治験責任医師が2週間以上の間隔をおいて増減量した。ただし、1回あたりの用量変更は、生後1～6カ月未満の場合は14 mg/kg/日まで、生後6カ月～4歳未満の場合は20 mg/kg/日までとした。治験責任医師がリスク・ベネフィットを検討したうえで、生後1～6カ月未満の場合は14、28および42 mg/kg/日、生後6カ月～4歳未満の場合は20、40および60 mg/kg/日に用量調整することを可とした。

第2期に移行しない場合や、本試験を中止する場合または第2期を完了した被験者は、減量期間に移行した。減量期間中は、生後1～6カ月未満では14 mg/kg/日ずつ、生後6カ月～4歳未満では20 mg/kg/日ずつ段階的(2週間間隔)に減量、中

止した。

5) 試験期間

同意取得前の2週間をRetrospective baseline期間とし、この期間中の発作回数をRetrospective baselineとして使用した。

第1期は、同意取得から治験薬投与前までの観察期間(最大9日間)、治験薬投与後の評価期間(6週間)、減量期間(最大4週間)、安全性追跡調査期間(2週間)とした。なお、減量期間と安全性追跡調査期間は、第2期に移行せず終了する場合に設けた。

第2期は、維持期間(本剤が承認を受けるまで、または本試験が中止となるまで継続する)、減量期間(最大4週間)、安全性追跡調査期間(2週間)とした。

6) 評価項目

主要評価項目は、併用療法での6週時における週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率とした。なお、主要評価項目の発作の記録方法は、計画当初は48時間ビデオ脳波検査に基づく記録としたが、入院下での実施となる検査は被験者およびその家族の負担が大きいことを考慮し、Retrospective baseline期間から記録している患者日誌に基づく発作記録に変更し、48時間ビデオ脳波検査に基づく6週時における部分発作回数のベースラインからの減少率は「その他の有効性評価項目」に変更した。また、評価時期は2週ごとの増量期間を踏まえて3用量を評価可能な6週間とした。単剤療法では主要評価項目を設定しなかった。

副次評価項目は、患者日誌の発作記録に基づく併用療法での2週時および4週時における週あたりの部分発作のベースラインからの減少率、ならびに併用療法・単剤療法それぞれでの各評価時点における週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率および減少率分類(0%未満, 0%～25%未満, 25%～50%未満, 50%以上, 75%以上, および100%の6段階に分類, 以下同)とした。

その他の評価項目は、併用療法・単剤療法それぞれでの48時間ビデオ脳波に基づく2週時および6週時における部分発作(1日平均回数)のベースラインからの減少率および減少率分類、患者日誌に基づく各評価時点における週あたりのすべての発作型の発作回数のベースラインからの減少率および減少

率分類とした。単剤療法では、上記に加え、6カ月間継続して発作消失となった被験者の割合も評価した。

安全性の評価は、治験薬投与後に発現した有害事象 (treatment-emergent adverse event, 以下 TEAE), 重篤な有害事象, 治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合, 臨床検査値 (血液生化学検査, 血液学的検査), バイタルサイン, 体重および身長, 身体検査所見および神経学的検査所見とした。

7) 統計解析

安全性解析対象集団 (safety set, 以下 SS) は、評価期間に治験薬を1回以上投与された被験者とした。最大の解析対象集団 (full analysis set, 以下 FAS) は、安全性解析対象集団のうち、ベースライン後の有効性評価データを1つ以上有する被験者とした。

試験登録時の年齢に基づいて、年齢グループ (生後1~6カ月未満, 生後6カ月~1歳未満, 1~2歳未満, および2~4歳未満) を設定した。生後1~6カ月未満および生後6カ月~1歳未満の年齢グループに登録される被験者は少ないことが予測されたため、有効性主要評価項目の解析では、最も若い2つの年齢グループを1つにまとめた年齢グループ (生後1カ月~1歳未満, 1~2歳未満, 2~4歳未満) も設定した。

カテゴリカル変数は、被験者数およびその割合を示した。連続変数は、特に記載のない限り、被験者数, 平均値, 標準偏差 (standard deviation, 以下 SD), 中央値, 第1および第3四分位点 (Q1 および Q3), 最小値および最大値を含む記述統計量を算出した。有効性の主要評価項目および一部の副次評価項目については95%信頼区間も示した。

有効性評価項目 (患者日誌で収集された部分発作回数を除く), 安全性評価項目, 臨床検査値 (血液生化学検査値, 血液学的検査値), バイタルサインおよび体重については、ベースライン値を治験薬初回投与前の直近の測定値と定義した。併用療法および単剤療法の被験者のデータは別々に示した。

主要評価項目は、併用療法の被験者のベースラインから6週時までの週あたりの部分発作回数の減少率とした。6週時における部分発作回数のベースラインからの減少率は以下のように算出した: $100 \times$

[ベースラインにおける週あたりの部分発作回数 - 6週時における週あたりの部分発作回数] / ベースラインにおける週あたりの部分発作回数。なお、ベースラインにおける週あたりの部分発作回数は、Retrospective baseline および観察期間の発作回数に基づき、6週時における週あたりの部分発作回数は、0週時から6週時までの発作回数 (一部の参加者ではビデオ脳波測定時の患者日誌に基づく発作回数を含む) に基づいた。

6週時における週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率の記述統計量 (例数, 平均値, SD, 中央値, Q1, Q3, 最小値, 最大値) は、試験登録時の年齢グループ (生後1カ月~1歳未満, 1~2歳未満, 2~4歳未満) および全被験者別に算出した。6週時における週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率の中央値に対する95%信頼区間は、年齢グループ (生後1カ月~1歳未満, 1~2歳未満, 2~4歳未満) および全被験者別に算出した。95%信頼区間は順序統計量に基づいて導出した。この95%信頼区間の下限値が事前に規定した値である15.0%より大きい場合、本試験の主要評価項目の解析から、発作は有意に減少しているとした。なお、評価の閾値である15.0%は、同様の方法を用いたLEVの海外臨床試験¹⁵⁾でのプラセボ群の週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率 (中央値) を考慮して規定した。

6週時での解析結果が有意な発作減少であった場合、2週時についても解析を行うこととした (副次評価項目)。なお、6週時での主要評価項目の解析結果が有意でなかった場合、それ以降の検定は行わないこととした。

有害事象の集計には、「ICH 国際医薬用語集日本語版」(MedDRA/J: Medical Dictionary for Regulatory Activities/J, version 23.0) の用語を使用した。有害事象は、治験参加同意から治験薬投与前に発現した有害事象および TEAE に分けて分類した。TEAE は、治験薬初回投与前 (および初回投与前時刻) 以降に発現した事象, または治験薬初回投与前 (および初回投与前時刻) 以降に悪化した有害事象と定義した。

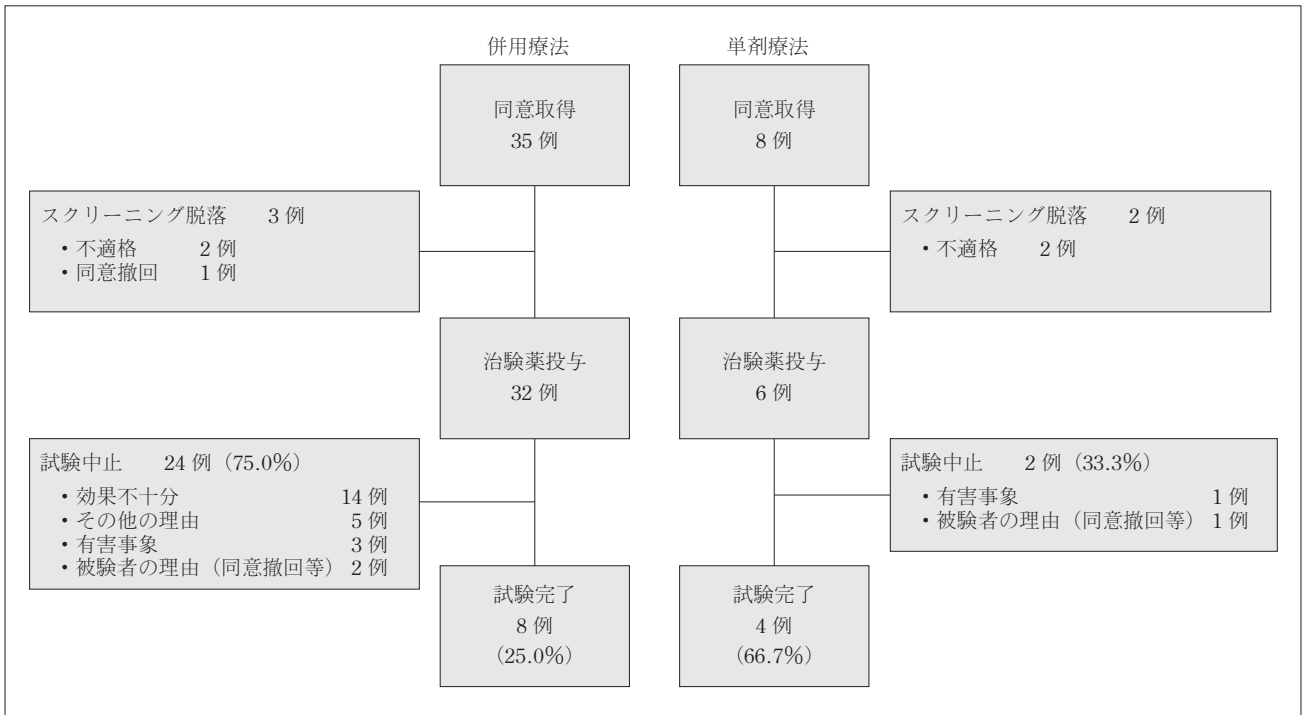


図1 被験者構成

結 果

1) 患者の内訳 (図1)

本試験は2017年11月から2023年7月にかけて実施した。併用療法群では35例が登録され、32例が治験薬の投与を受けた。このうち8例(25.0%)が第1期の試験を完了し、24例(75.0%)が試験を中止した。主な中止理由は効果不十分14例(43.8%)であった。単剤療法では8例が登録され、6例が治験薬の投与を受けた。このうち4例(66.7%)が試験を完了し、2例(33.3%)が試験を中止した。併用療法のSSおよびFASは32例、単剤療法のSSおよびFASは6例であった。

また、併用療法群では15例が48時間ビデオ脳波検査により発作が記録された。単剤療法群ではなかった。

2) 患者背景

患者背景を表1に示す。併用療法群での平均年齢は14.7カ月であった。性別は女性(46.9%)および男性(53.1%)でほぼ同じ割合であった。単剤療法群での平均年齢は32.4カ月であった。性別は女性の割合(83.3%)が高かった。

疾患特性ならびにASMの使用状況を表1に示す。併用療法群での罹病期間の平均値±SDは

6.9±7.5カ月であり、最もよく認められた発作型は複雑部分発作であった(23例, 71.9%)。Retrospective baseline 期間の部分発作回数の中央値は34.0回であり、最も多く使用された併用ASMはカルバマゼピン(34.4%)であった。単剤療法群での罹病期間の平均値±SDは0.6±0.5カ月であり、最もよく認められた発作型は複雑部分発作(5例, 83.3%)であった。Retrospective baseline 期間の部分発作回数の中央値は10.0回であった。

3) 曝露状況

併用療法群での曝露期間の中央値は241.0日、1日平均投与量は41.6 mg/kg/日であり、1日最頻用量は40.0 mg/kg/日であった。単剤療法群での曝露期間の中央値は1202.5日、1日平均投与量は52.5 mg/kg/日であり、1日最頻用量は60.0 mg/kg/日であった。両群とも静脈内投与した被験者はいなかった。

4) 有効性

(1) 主要評価項目

併用療法群での6週時での週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率を表2に示す。週あたりの部分発作回数の中央値はベースラインと比較して6週時の方が低かった。部分発作回数のベースラインからの減少率の中央値(95%信頼区間)は24.2% (-25.5%~51.9%)であり、95%信頼

表1 患者背景 (安全性解析対象集団)*

項目	併用療法					単剤療法 (N=6)
	1~6カ月未満 (N=8)	6カ月~1歳未満 (N=9)	1~2歳未満 (N=9)	2~4歳未満 (N=6)	全体 (N=32)	
年齢, カ月						
平均 (SD)	3.5 (1.4)	8.8 (1.2)	18.9 (3.5)	32.4 (3.9)	14.7 (10.7)	32.4 (13.2)
中央値 (min, max)	3.3 (2, 6)	8.2 (7, 10)	20.0 (14, 24)	34.2 (25, 35)	10.4 (2, 35)	31.2 (17, 47)
性別, n (%)						
男性	4 (50.0)	5 (55.6)	5 (55.6)	3 (50.0)	17 (53.1)	1 (16.7)
女性	4 (50.0)	4 (44.4)	4 (44.4)	3 (50.0)	15 (46.9)	5 (83.3)
体重, kg						
平均 (SD)	6.2 (1.3)	7.8 (1.1)	11.0 (2.1)	11.6 (1.7)	9.0 (2.7)	12.3 (3.2)
中央値 (min, max)	6.0 (4.4, 8.3)	7.9 (6.5, 9.1)	11.2 (6.4, 14.3)	11.5 (8.8, 14.0)	8.9 (4.4, 14.3)	12.1 (7.8, 16.1)
身長, cm						
平均 (SD)	60.9 (4.2)	68.1 (3.7)	80.9 (7.1)	85.9 (4.7)	73.2 (10.9)	84.9 (10.5)
中央値 (min, max)	62.3 (55.2, 65.5)	70.0 (62.0, 72.0)	81.5 (68.5, 91.9)	87.9 (78.1, 89.6)	71.0 (55.2, 91.9)	85.2 (73.0, 97.0)
BMI, kg/m ²						
平均 (SD)	16.4 (2.2)	16.8 (1.6)	16.7 (1.7)	15.6 (1.3)	16.5 (1.7)	16.8 (2.0)
中央値 (min, max)	16.1 (13.3, 19.8)	16.6 (14.6, 19.5)	16.9 (13.6, 18.8)	15.5 (14.0, 17.4)	16.6 (13.3, 19.8)	17.2 (13.7, 19.5)
発症時期, 月						
平均 (SD)	2.2 (1.1)	2.6 (2.0)	11.5 (6.4)	17.7 (11.8)	7.9 (8.6)	32.0 (13.1)
中央値 (min, max)	2.4 (0.3, 3.9)	1.9 (0.0, 6.2)	12.6 (2.8, 20.4)	18.0 (0.1, 33.2)	3.5 (0.0, 33.2)	31.4 (16.2, 45.8)
罹病期間, 月						
平均 (SD)	1.3 (0.7)	6.2 (1.7)	7.3 (6.6)	14.6 (12.4)	6.9 (7.5)	0.6 (0.5)
中央値 (min, max)	1.2 (0.5, 2.6)	6.5 (3.0, 9.0)	4.2 (1.4, 20.2)	11.6 (2.3, 34.0)	4.2 (0.5, 34.0)	0.6 (0.0, 1.4)
ILAE てんかん発作型分類の既往歴, n (%)						
部分発作						
全体	8 (100)	9 (100)	9 (100)	6 (100)	32 (100)	6 (100)
単純部分発作	2 (25.0)	3 (33.3)	3 (33.3)	2 (33.3)	10 (31.3)	1 (16.7)
複雑部分発作	5 (62.5)	8 (88.9)	7 (77.8)	3 (50.0)	23 (71.9)	5 (83.3)
二次性全般化発作	5 (62.5)	2 (22.2)	3 (33.3)	3 (50.0)	13 (40.6)	1 (16.7)
全般発作						
全体	1 (12.5)	1 (11.1)	1 (11.1)	0	3 (9.4)	1 (16.7)
分類不能のてんかん発作						
III	0	2 (22.2)	2 (22.2)	0	4 (12.5)	0
Retrospective Baseline 期間の発作回数						
いずれかの発作						
平均 (SD)	130.9 (200.8)	123.4 (187.1)	50.1 (43.6)	33.7 (24.0)	87.8 (143.3)	11.3 (6.5)
中央値 (min, max)	30.5 (11, 501)	35.0 (6, 579)	44.0 (13, 154)	30.5 (4, 61)	34.0 (4, 579)	10.0 (4, 21)
いずれかの部分発作 (I)						
平均 (SD)	130.9 (200.8)	123.4 (187.1)	50.1 (43.6)	33.7 (24.0)	87.8 (143.3)	11.3 (6.5)
中央値 (min, max)	30.5 (11, 501)	35.0 (6, 579)	44.0 (13, 154)	30.5 (4, 61)	34.0 (4, 579)	10.0 (4, 21)
過去の抗てんかん発作薬使用数, n (%)						
0	5 (62.5)	4 (44.4)	3 (33.3)	2 (33.3)	14 (43.8)	6 (100)
≥ 1 to ≤ 3	3 (37.5)	5 (55.6)	5 (55.6)	3 (50.0)	16 (50.0)	0
≥ 4 to ≤ 6	0	0	1 (11.1)	1 (16.7)	2 (6.3)	0
同意取得時に3例以上の被験者が使用していた抗てんかん発作薬, n (%)						
カルバマゼピン	2 (25.0)	1 (11.1)	5 (55.6)	3 (50.0)	11 (34.4)	0
フェノバルビタール	4 (50.0)	3 (33.3)	0	0	7 (21.9)	0
バルプロ酸ナトリウム	0	3 (33.3)	2 (22.2)	2 (33.3)	7 (21.9)	0
ゾニサミド	1 (12.5)	3 (33.3)	0	1 (16.7)	5 (15.6)	0
トピラマート	0	1 (11.1)	2 (22.2)	1 (16.7)	4 (12.5)	0

*登録時の情報

SD: 標準偏差, min: 最小値, max: 最大値

表2 6週時での部分発作回数のベースラインからの減少率 (最大の解析対象集団)

		発作回数 (回/週)		ベースラインからの減少率 (%)
		ベースライン	6週時	
併用療法 (主要評価項目)				
全例	n	n = 32	n = 28	n = 28
	平均 (SD)	43.0 (73.0)	43.3 (109.2)	7.5 (74.3)
	中央値 (Q1, Q3)	16.6 (7.5, 35.7)	12.8 (5.0, 40.0)	24.2 (- 46.7, 62.9)
	95%信頼区間			(- 25.5, 51.9)
1カ月～1歳未満	n 中央値 (Q1, Q3)	n = 17 14.8 (6.6, 56.3)	n = 15 12.5 (5.0, 53.0)	n = 15 8.5 (- 64.8, 71.1)
1歳～2歳未満	n 中央値 (Q1, Q3)	n = 9 19.0 (8.7, 26.2)	n = 8 13.3 (9.5, 30.8)	n = 8 26.8 (- 3.2, 40.8)
2歳～4歳未満	n 中央値 (Q1, Q3)	n = 6 19.8 (7.6, 30.7)	n = 5 5.0 (0.0, 51.5)	n = 5 34.5 (- 67.5, 100.0)
単剤療法 (副次評価項目)				
全例	n 中央値 (Q1, Q3)	n = 6 4.1 (3.2, 7.4)	n = 6 2.0 (1.0, 7.5)	n = 6 51.1 (- 135.7, 95.8)

SD : 標準偏差, Q1 : 第1四分位点, Q3 : 第3四分位点

区間の下限值は事前に規定した閾値15%よりも低かった。

また、主要評価項目に対する年齢グループ別 (生後1カ月～1歳未満, 1～2歳未満, 2～4歳未満) での解析の結果を表2に示す。いずれのグループも週あたりの部分発作回数の中央値はベースラインと比較して6週時の方が低かった。各グループの部分発作回数のベースラインからの減少率 (Q1, Q3) は、それぞれ8.5% (- 64.8%, 71.1%), 26.8% (- 3.2%, 40.8%) および34.5% (- 67.5%, 100%) であった。

(2) 副次評価項目

① 週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率

併用療法群での各評価時点における週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率を図2に示す。2週から48週時までの週での減少率 (中央値) は、8.6% (2週時) から100% (36週時) の範囲であった。また、単剤療法群での各評価時点における週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率の中央値の範囲は、48週時までの週で51.9% (2週時) から100% (8, 10, 15, 21, 36週時) であった。

② 週あたりの部分発作回数のベースラインから

の減少率分類

併用療法群で、週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率が50%未満, 50～75%未満, 75～100%未満, 100%であった被験者割合を図3に示す。6週時に減少率が50%以上であった被験者の割合は28.1% (32例中9例) であり、その後経時的に高くなる傾向がみられ、48週時までの週で50%以上減少した被験者割合が最も高かったのは21週時の80.0% (20例中16例) であった。また、6週時に減少率が75%以上であった割合は18.8% (32例中6例), 100%の割合は15.6% (32例中5例) であり、同様に経時的に高くなる傾向が認められ、最も高かったのはそれぞれ48週時の75.0% (16例中12例), 36週時の52.9% (17例中9例) であった。

単剤療法では、6週時に減少率が50%以上であった被験者の割合は50.0% (6例中3例) であり、経時的に高くなる傾向が認められ、最も高かったのは18～24週時の100% (いずれも5例中5例) であった。また、6週時に減少率が75%以上であった割合は33.3% (6例中2例), 100%であった割合は16.7% (6例中1例) であり、経時的に高くなる傾向が認められ、最も高かったのはそれぞれ21週時および24週時の100% (いずれも5例中5例),

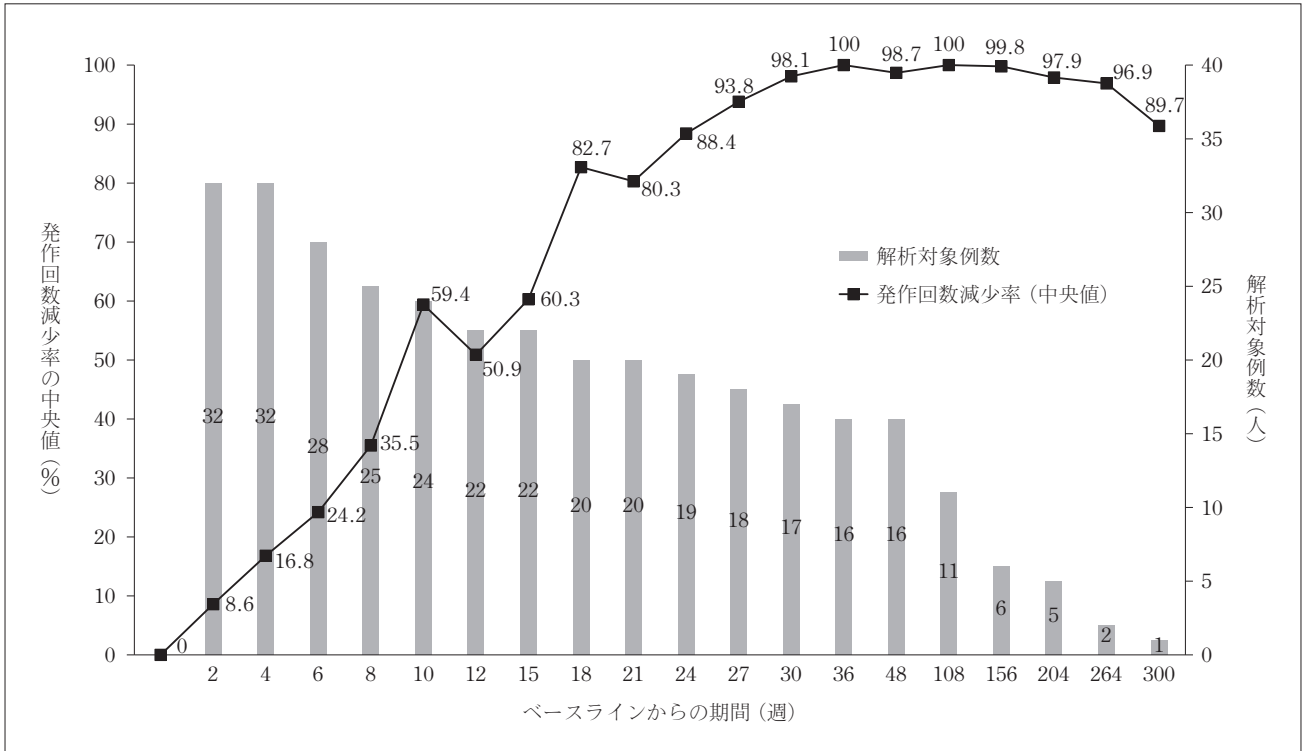
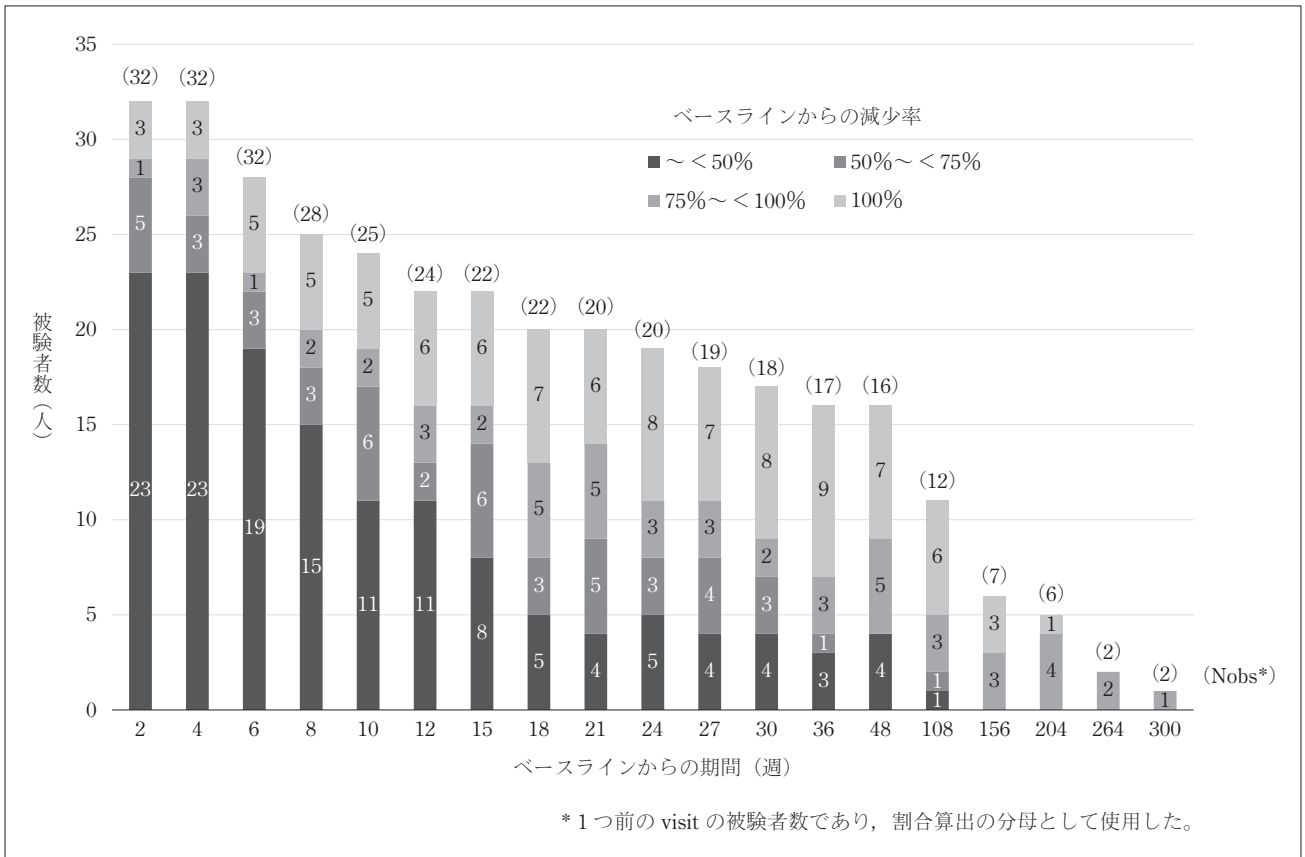


図2 週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率 (最大の解析対象集団: 併用療法)



* 1つ前の visit の被験者数であり、割合算出の分母として使用した。

図3 週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率分類 (最大の解析対象集団: 併用療法)

表3 TEAEの発現状況 (安全性解析対象集団: 併用療法)

器官別大分類 ^{a)} 基本語 ^{a)}	解析対象例数: N = 32			器官別大分類 ^{a)} 基本語 ^{a)}	解析対象例数: N = 32		
	発現症例数	(発現割合)	[件数]		発現症例数	(発現割合)	[件数]
いずれかの TEAE 発現	31	(96.9%)	[484]	傷害, 中毒および処置合併症	9	(28.1%)	[13]
眼障害	4	(12.5%)	[8]	皮膚擦過傷	3	(9.4%)	[3]
アレルギー性結膜炎	3	(9.4%)	[4]	節足動物咬傷	2	(6.3%)	[3]
胃腸障害	15	(46.9%)	[35]	転倒	2	(6.3%)	[2]
下痢	8	(25.0%)	[10]	代謝および栄養障害	5	(15.6%)	[6]
便秘	6	(18.8%)	[10]	脱水	2	(6.3%)	[2]
嘔吐	4	(12.5%)	[4]	神経系障害	18	(56.3%)	[63]
悪心	3	(9.4%)	[3]	傾眠	7	(21.9%)	[8]
齲歯	2	(6.3%)	[2]	點頭てんかん	4	(12.5%)	[4]
一般・全身障害および投与部位の状態	13	(40.6%)	[53]	てんかん重積状態	3	(9.4%)	[7]
発熱	12	(37.5%)	[51]	てんかん ^{c)}	3	(9.4%)	[3]
免疫系障害	4	(12.5%)	[4]	群発発作	2	(6.3%)	[35]
食物アレルギー	2	(6.3%)	[2]	精神障害	8	(25.0%)	[9]
感染症および寄生虫症	22	(68.8%)	[204]	激越	2	(6.3%)	[2]
上咽頭炎	17	(53.1%)	[108]	易刺激性	2	(6.3%)	[2]
胃腸炎	7	(21.9%)	[12]	生殖系および乳房障害	2	(6.3%)	[2]
結膜炎	6	(18.8%)	[16]	龟头包皮炎	2	(6.3%)	[2]
RS ウイルス感染	5	(15.6%)	[7]	呼吸器, 胸郭および縦隔障害	13	(40.6%)	[38]
インフルエンザ	5	(15.6%)	[6]	上気道の炎症	3	(9.4%)	[8]
突発性発疹	5	(15.6%)	[5]	咳嗽	3	(9.4%)	[7]
中耳炎	3	(9.4%)	[5]	アレルギー性鼻炎	3	(9.4%)	[4]
ウイルス性肺炎	3	(9.4%)	[4]	誤嚥性肺炎	2	(6.3%)	[3]
気管支炎	3	(9.4%)	[3]	鼻漏	2	(6.3%)	[2]
COVID-19	3	(9.4%)	[3]	皮膚および皮下組織障害	17	(53.1%)	[41]
手足口病	3	(9.4%)	[3]	湿疹	9	(28.1%)	[16]
コロナウイルス感染	2	(6.3%)	[4]	おむつ皮膚炎	4	(12.5%)	[9]
麦粒腫	2	(6.3%)	[4]	皮膚乾燥	2	(6.3%)	[3]
RS ウイルス気管支炎	2	(6.3%)	[3]	汗疹	2	(6.3%)	[2]
上気道感染	2	(6.3%)	[3]	発疹	2	(6.3%)	[2]
伝染性軟属腫	2	(6.3%)	[2]				
RS ウイルス細気管支炎	2	(6.3%)	[2]				

TEAE: 治験薬投与後に発現した有害事象

a) MedDRA ver.23.0 の基本語に従って分類

b) 基本語別の TEAE は 2 名以上に発現したものを示したが, 器官別大分類の発現者数および発現率の集計には 1 名のみに発現した有害事象も含めた。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) 報告用語は「てんかんの増悪」等であった。

24 週時および 27 週時の 80% (いずれも 5 例中 4 例) であった。

③ 6 カ月継続して発作消失となった被験者の割合

単剤療法群で, 6 カ月間継続して発作消失となった被験者が 2 例 (33.3%) 認められ, この 2 例は試験期間を通して他の ASM は併用されなかった。

④ 48 時間ビデオ脳波に基づく部分発作の 1 日平均回数のベースラインからの減少率および減少率分類

併用療法で, 48 時間ビデオ脳波に基づく 2 週時および 6 週時における部分発作の 1 日平均回数の

ベースラインからの減少率の中央値 (Q1, Q3) は, それぞれ 31.2% (-25.0, 100.0) および 39.9% (-65.6, 100.0) であった。また, ベースラインからの減少率が 50%以上, 75%以上, および 100%であった被験者の割合は, 2 週時では 46.7%, 40.0%, および 26.7%であり, 6 週時では 38.5%, 38.5%, および 30.8%であった。なお, 単剤療法群では評価した被験者はいなかった。

5) 安全性

(1) 有害事象の概要

併用療法では, TEAE は 31 例 (96.9%) に認められ, 主な事象は上咽頭炎 (17 例, 53.1%), 発熱

(12例, 37.5%), 湿疹 (9例, 28.1%), 下痢 (8例, 25.0%), 胃腸炎および傾眠 (各7例, 21.9%) であった (表3)。因果関係が否定できない TEAE は, 13例 (40.6%) に19件認められ, 2例以上に認められた事象は傾眠 (7例, 21.9%) および激越 (2例, 6.3%) であった。また, 重篤な TEAE は18例 (56.3%) に認められ, 2例以上に認められた事象は, 點頭てんかん, ウイルス性肺炎, てんかん重積状態 (各3例, 9.4%), 気管支炎, てんかん発作の増悪, 誤嚥性肺炎, RS ウイルス気管支炎, RS ウイルス感染, 群発発作 (各2例, 6.3%) であった。治験薬投与中止に至った重篤な TEAE は2例にそれぞれ1件認められ, それぞれ點頭てんかんおよびてんかん手術であり, いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE は, 3例 (9.4%) に3件に認められ, それぞれ脱水, てんかん発作の増悪, 傾眠であった。死亡は認められなかった。

単剤療法では, TEAE は全例に認められ, 主な事象は上咽頭炎 (5例, 83.3%), 鼻出血, 胃腸炎, 手足口病および発熱 (各3例, 50.0%), アレルギー性結膜炎, アレルギー性鼻炎および上気道の炎症 (各2例, 33.3%) であった。因果関係が否定できない TEAE は, 1例 (16.7%) に2件 (激越および頻尿) であった。重篤な TEAE は2例 (33.3%) に認められ, 2例以上に認められた重篤な TEAE はなかった。治験薬投与中止に至った重篤な TEAE は1例に1件 (群発発作) に認められ, 治験薬との因果関係は否定された。治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE および死亡は認められなかった。

(2) 臨床検査値 (血液生化学検査, 血液学的検査, 薬物性肝障害の可能性に関する評価)

併用療法, 単剤療法ともに, 血液生化学検査および血液学的検査について, ベースラインから一貫した変動または臨床的に重要な変動は認められず, 薬物性肝障害の可能性に関する評価では, 治験薬の投与中止基準に該当した被験者は認められなかった。

(3) バイタルサイン

併用療法, 単剤療法ともに, 収縮期血圧, 拡張期血圧, 脈拍数, および体温について, 各評価時点での平均値にベースラインから一貫した変動は認められなかった。

(4) 12誘導心電図

併用療法では, 12誘導心電図所見がベースライン「正常」から各評価時点で「異常」(臨床的に重要ではないまたは臨床的に重要である, 以下同様) に変動した被験者数は0または1例 (9.1%) であり, ベースライン「臨床的に重要ではない」からベースライン以降に「臨床的に重要である」に変動した被験者は認められなかった。単剤療法では, ベースライン「正常」から各評価時点で「異常」に変動した被験者数, ベースライン「臨床的に重要ではない」からベースライン以降に「臨床的に重要である」に変動した被験者は認められなかった。

(5) 体重および身長

併用療法, 単剤療法ともに, 試験期間を通じて身長と体重はおおむね増加した。

考 察

本試験は, 部分発作を有する生後1カ月～4歳未満の日本人てんかん患者を対象に, LEV を併用または単剤で投与したときの有効性および安全性を評価することを目的として実施した。併用療法群でのSSならびにFASは各32例, 単剤療法では各6例であった。

被験者の平均年齢は, 本試験と同じ生後1カ月～4歳未満の患者を対象として実施された海外プラセボ対照試験 (LEV群: 23.4 ± 13.4 カ月, プラセボ群: 23.5 ± 12.1 カ月)¹⁶⁾¹⁷⁾ と比較して低く, 罹病期間は, 海外プラセボ対照試験 (LEV群: 17.9 ± 12.4 カ月, プラセボ群: 17.0 ± 10.8 カ月)¹⁶⁾¹⁷⁾ と比べて短い傾向にあった。年齢分布にも差異が認められ, 海外プラセボ対照試験¹⁶⁾¹⁷⁾ では, 生後1～6カ月未満の割合はLEV群で6.7%およびプラセボ群で7.1%, 6～12カ月未満で13.3%および12.5%, 1～2歳未満で33.3%および32.1%, 2～4歳未満で46.7%および48.2%であったのに対し, 本試験では, それぞれ25.0%, 28.1%, 28.1%, 18.8%であり, 低年齢の被験者の割合が高い傾向にあった。

併用療法における週あたりの部分発作回数の中央値は, ベースラインと比較して6週時の方が低かったものの, 主要評価項目であるベースラインからの部分発作回数の減少率の95%信頼区間の下限値は事前に規定した閾値より低く, LEVの主要評価項目について有効性を示すことができなかった。前述

のとおり、本試験では、低年齢の被験者が多く登録されたことを踏まえ、主要評価項目について年齢グループ別の解析を行ったところ、いずれのグループも週あたりの部分発作回数はベースラインと比較して6週時の方が低かったものの、生後1カ月～1歳未満は、1～2歳未満や2～4歳未満と比較すると、ベースラインからの発作回数の減少率が低い傾向が認められた。2歳未満のてんかん患者では、同じ発作型が一貫して認められるとは限らず、特に新生児期および乳児には、間代発作やてんかん性スパズム等の他の発作型を併発したり、これらに移行したりする可能性があるため、薬剤治療での管理が困難となる傾向があるとの報告⁴⁾がある。そこで、本試験(併用療法)期間中に新たな発作型が認められた被験者10例(うち9例は2歳未満)とそれ以外の被験者22例でのLEVの有効性を比較したところ、新たな発作型が認められた被験者の投与6週時における週あたりの部分発作回数のベースラインからの減少率の中央値は-8.3%、それ以外の被験者の減少率の中央値は29.0%であり、前者は後者と比較して減少率が低くなる傾向が認められた。また、本試験では、TEAEとして発達性てんかん脳症であるWest症候群(點頭てんかん)発症が4例報告されていることから、本試験では難治性のてんかん患者が一定割合で組み入れられていたことが推察される。これらの結果から、本試験で設定した主要評価項目から発作減少率の有効性を検証できなかった一因として、低年齢の患者が多く含まれたことが考えられる。一方、6週時以降の週あたりの部分発作回数の減少率の中央値は、新たな発作型が認められた被験者では12週時が36.2%、18週時が76.9%、24週時が77.9%であり、それ以外の被験者(12週時:71.6%、18週時:84.4%、24週時:96.5%)と比較して18週以前はやや低い傾向にあったものの、それ以降は同様の結果となり、新たな発作型が認められた被験者であっても、LEV長期投与時においては一定の有効性は期待できると考える。

副次評価項目である週あたりの部分発作回数の減少率のベースラインからの減少率分類では、6週時における50%レスポnder(50%以上減少した被験者)の割合は、併用療法では28.1%、単剤療法では50.0%であり、同年齢を対象とした海外プラ

セボ対照試験¹⁶⁾¹⁷⁾ならびに4歳以上16歳未満の患者とした海外第3相試験¹⁵⁾のプラセボ群のデータ(いずれも19.6%)と比較して高い傾向であった。また、6週時における発作完全消失例(ベースラインから週あたりの部分発作回数が100%減少した被験者)の割合は、併用療法では15.6%、単剤療法では16.7%であり、海外プラセボ対照試験のプラセボ群のデータ(5.9%および1.0%)^{15)~17)}と比較して高い傾向にあった。また、48時間ビデオ脳波に基づく評価においても、併用療法群の約半数が2週時から50%レスポnderとなった。これらを踏まえると、生後1カ月以上4歳未満の日本人患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)に対するLEVの一定の有効性は示唆されると考えられた。さらに、単剤療法では、6カ月間継続して部分発作が完全消失した状態を維持できた症例が一部で認められたことの臨床的意義は高く、他のASMとの併用の有無によらず、LEVの部分発作に対する有効性が期待できる。

安全性の検討に関して、ほぼ全例でTEAEが発現したが、併用療法で因果関係が否定されず2例以上に認められたTEAE(傾眠および激越)、および単剤療法で因果関係が否定されなかったTEAE(激越および頻尿)は、いずれも添付文書において注意喚起されている事象であった。また、併用療法、単剤療法ともに死亡例は認められず、治験薬投与中止に至った重篤な有害事象はいずれも因果関係が否定され、臨床上大きな問題となる事象は認められなかった。本試験で認められた有害事象の種類および発現割合は、部分発作(二次性全般化発作を含む)を有する4歳以上の小児患者を対象とした国内第3相試験¹⁸⁾¹⁹⁾および海外第3相試験¹⁵⁾で認められた有害事象の種類およびその発現割合と同様であり、これらの集団間で安全性プロファイルに差異はなかった。以上より、生後1カ月以上4歳未満の患者における部分発作(二次性全般化発作を含む)に対し、LEVを投与した時の忍容性はおおむね良好であり、既知の安全性プロファイルと一致していることが示された。

2018年に公表された国内のてんかん診療ガイドラインでは、小児・思春期発症の部分発作に対してカルバマゼピンを使用して再発した場合に関するClinical Question(以下、CQ)においてLEVは併

用する薬剤の一つとして挙げられている。加えて、同ガイドラインでは、小児・思春期発症の部分発作に対して第一選択薬の選択方法に関するCQはないものの、英国のNational Institute of Health and Clinical Excellence (NICE) ガイドライン²⁰⁾における推奨内容が掲載されており、その中では、部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する第一選択薬または追加薬として本薬が推奨されている。本試験の結果より、LEVは、日本においても生後1カ月以上4歳未満の部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する患者における治療選択肢として期待される。

本試験の限界として、非盲検であることがあげられるが、すでに4歳以上でのLEVの使用実態がある中で6週間プラセボを投与することは倫理的に困難であると考えた。加えて、海外でプラセボ対照試験¹⁶⁾¹⁷⁾がすでに実施されており、人種や試験デザインは異なるもののプラセボ群に対して統計的に有意な結果が得られていることから、本試験デザインは妥当と考える。実施可能性の観点から主要評価項目が途中で変更となったが、主要評価項目等の変更前後での集団間で被験者背景および主要評価項目の結果に明らかな差異は認められなかった。これまで、乳幼児てんかん患者に対する国内での臨床試験は限られており、本研究結果が示す意義は大きいと考える。

小児期のてんかんは、成人期のてんかんとは異なり、発達途上の脳に起こる。また、治療期間も長期に及ぶことから、適切な治療選択が患者の脳の発育や、その後の人生に大きな影響を与える。本試験の結果は、小児期の部分てんかん患者の治療においてLEVが貴重な治療選択肢であることを示している。

利益相反

本試験はユーシービージャパン株式会社により実施された。著者のうち高橋幸利は、本試験の医学専門家としてコンサルタント契約を締結している。越阪部徹、松尾哲夫、吉田克己、知念いち乃、八代くみこはユーシービージャパン株式会社の社員である。

謝辞

本試験にご参加いただいた患者様とご家族に厚く御礼申し上げます。また本試験にご協力いただいた医療機関の先生方ならびに関係各位に深謝いたします。本試験は新型コロナウイルス感染症の流行と重なり、これまで経験し

たことのない困難の中、ご参加、ご協力いただいたすべての皆様に助けられて実施することができました。心より深く御礼申し上げます。また、論文作成作業にご協力いただいた株式会社アスカコーポレーションならびに齊藤由佳氏に感謝いたします。

文 献

- 1) 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: てんかん診療ガイドライン2018. 医学書院, 東京, 2018.
- 2) GBD 2016 Epilepsy Collaborators: Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019; **18**: 357-375.
- 3) Wirrell EC, Grossardt BR, Wong-Kisiel LC, et al: Incidence and classification of new-onset epilepsy and epilepsy syndromes in children in Olmsted County, Minnesota from 1980 to 2004: a population-based study. *Epilepsy Res* 2011; **95**: 110-118.
- 4) Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, et al: ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia.* 2022; **63**: 1349-1397.
- 5) Berg AT, Loddenkemper T, Baca CB: Diagnostic delays in children with early onset epilepsy: impact, reasons, and opportunities to improve care. *Epilepsia.* 2014; **55**: 123-132.
- 6) Kwan P, Brodie MJ: Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. *Lancet.* 2001; **357**: 216-222.
- 7) Gogou M, Cross JH: Seizures and Epilepsy in Childhood. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2022; **28**: 428-456.
- 8) Kwan P, Brodie MJ: Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med.* 2000; **342**: 314-319.
- 9) Institute of Medicine (US) Committee on the Public Health Dimensions of the Epilepsies. *Epilepsy Across the Spectrum: Promoting Health and Understanding.* England MJ, Liverman CT, Schultz AM, Strawbridge LM, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2012.
- 10) Sander JW: New drugs for epilepsy. *Curr Opin Neurol.* 1998; **11**: 141-148.
- 11) 石井 豊, 田中 岳: 新規抗てんかん薬レベチラセタム(イーケブラ®錠)の薬理作用と臨床成績. *日本薬理学雑誌.* 2011; **137**: 95-102.
- 12) 日本てんかん学会: てんかん学用語集 第6版. https://jes-jp.org/pdf/epilepsy_word20220105.pdf (accessed 2025-1-5).
- 13) Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission

- on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1981; **22**: 489-501.
- 14) Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1989; **30**: 389-399.
- 15) Glauser TA, Ayala R, Elterman RD, et al: Double-blind placebo-controlled trial of adjunctive levetiracetam in pediatric partial seizures. *Neurology*. 2006; **66**: 1654-1660.
- 16) Piña-Garza JE, Nordli DR Jr, Rating D, et al: Adjunctive levetiracetam in infants and young children with refractory partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2009; **50**: 1141-1149.
- 17) 社内資料：N01009 試験 [海外プラセボ対照並行群間二重盲検比較試験：併用療法，レベチラセタム 20～50 mg/kg/日の検討] (2023年6月26日承認，CTD 2.7.6.2.1)
- 18) 中村秀文，大澤真木子，横山輝路，他：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週間での評価。 *BRAIN and NERVE：神経研究の進歩*. 2013; **65**: 1083-1092.
- 19) 中村秀文，大澤真木子，横山輝路，他：日本人小児部分てんかんに対するレベチラセタム長期継続併用療法—多施設共同非盲検試験。 *BRAIN and NERVE：神経研究の進歩*. 2015; **67**: 1435-1442.
- 20) NICE Guideline, NG217. Epilepsies in children, young people and adults. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2022.

Efficacy and Safety of Levetiracetam as Monotherapy or Adjunctive Therapy in Japanese Children Aged 1 Month to Less Than 4 Years with Partial-Onset Seizures: Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study

Yukitoshi TAKAHASHI¹⁾ / Toru OSAKABE²⁾ / Tetsuo MATSUO³⁾ /
Katsumi YOSHIDA⁴⁾ / Kumiko YASHIRO⁵⁾ / Ichino CHINEN⁵⁾

- 1) Department of Pediatrics, NHO, National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders.
- 2) Clinical Science, Global Clinical Development, UCB Japan Co., Ltd.
- 3) Clinical Project Management, Global Clinical Development, UCB Japan Co., Ltd.
- 4) Biometrics & Data Science, Global Clinical Development, UCB Japan Co., Ltd.
- 5) Medical Affairs Epilepsy, Medical Affairs, UCB Japan Co., Ltd.

Abstract

Objectives: To assess the efficacy and safety of levetiracetam in Japanese epilepsy patients with partial onset seizures in pediatric patients aged 1 month to less than 4 years.

Methods: The study was a multicenter, open-labelled, uncontrolled trial comprising the first period of levetiracetam treatment for 6 weeks and the second period of long-term continuous treatment, evaluated in combination with other antiseizure medications or as monotherapy. The dose of levetiracetam was 14-42 mg/kg/day for participants aged 1- < 6 months and 20-60 mg/kg/day for participants aged 6 months to less than 4 years. The primary efficacy variable was the percentage reduction in partial onset seizures frequency per week from baseline to 6 weeks on combination therapy. The secondary endpoints included the reduction rate in weekly partial seizures from baseline at weeks 2 and 4 based on patient diaries in combination therapy. It also included the reduction rate and classification of reduction rates (<0%, 0% to <25%, 25% to <50%, ≥ 50%, ≥ 75%, and 100%) in the weekly partial seizures from baseline at each evaluation point for both combination and monotherapy.

Results: Full analysis sets and safety sets included 32 patients on adjunctive therapy and 6 patients on monotherapy. The primary endpoint (the median (95% confidence interval) reduction rate in seizure from baseline at week 6) was 24.2% (−25.5% to 51.9%). However, the lower limit of the 95% confidence interval was below the pre-specified threshold of 15%. The proportion of patients with a ≥50% reduction from baseline in seizure frequency at 6 weeks was 28.1% (9 study participants) for adjunctive therapy and 50.0% (3 study participants) for monotherapy, with a trend towards higher rates over time in participants receiving long-term treatment. Treatment-emergent adverse events were observed in 31 (96.9%) participants on adjunctive therapy, with the most common events being nasopharyngitis (17 study participants, [53.1%]), pyrexia (12 study participants, [37.5%]), eczema (9 study participants, [28.1%]), diarrhoea (8 study participants, [25.0%]), gastroenteritis and somnolence (7 study participants, [21.9%] each). Adverse events were observed in all monotherapy participants, with the most common event being nasopharyngitis (5 study participants, [83.3%]). Serious adverse events leading to discontinuation of study medication were observed in two patients on adjunctive therapy (infantile spasms and epilepsy surgery) and in one patient on monotherapy (seizure cluster); none of these serious adverse events leading to discontinuation were considered related to study medication.

Conclusions: As assessed by percent reduction in partial seizure frequency per week from Baseline to Week 6, EP0100 did not confirm the efficacy of LEV in Japanese pediatric epilepsy participants aged 1 month to < 4 years with partial seizures on adjunctive therapy compared to the placebo data from overseas clinical trial. This trial included a higher proportion of younger children, for whom efficacy evaluation is more challenging. This is considered one of the factors contributing to the difficulty in evaluating efficacy. However, numerical reductions in partial seizure frequency at the end of the first period and through the second period were observed for both adjunctive therapy and monotherapy participants. Levetiracetam was generally well tolerated and demonstrated an acceptable safety profile. The safety findings were consistent with the known safety profile of LEV and were as expected for this pediatric population.

Keyword: antiseizure medication, children, levetiracetam, partial seizure, phase 3 clinical trial (in alphabetical order)