



# 実臨床下でのラコサミド併用療法の安全性と有効性： 焦点起始発作を有する成人てんかん患者における ラコサミドの使用成績調査（最終報告）

森田真希子<sup>1)</sup>／大島行哉<sup>1)</sup>／相川知徳<sup>2)</sup>／知念いち乃<sup>2)</sup>

## ● 要旨

**背景と目的：**Lacosamide (LCM) は国内外で広く使用されている抗てんかん発作薬 (ASM) である。日本における実臨床での LCM の安全性と有効性を評価するために、市販後調査 (EP0081) が実施された。

**方法：**対象は他の抗てんかん薬では十分な効果が認められない焦点起始発作（焦点起始両側強直間代発作の有無は問わない）を有し、併用療法として LCM 経口剤（ピムパット<sup>®</sup>錠 50 mg および 100 mg, ピムパット<sup>®</sup>ドライシロップ 10%）を投与開始した 16 歳以上のてんかん患者であった。登録期間は 2017 年 4 月から 2021 年 3 月まで、観察期間は 2017 年 4 月から 2022 年 4 月までであった。安全性は、LCM と因果関係が否定できない有害事象（ADR）に基づいて評価された。有効性評価項目は、全般改善度に基づく有効率、発作消失率、および発作回減少率であった。有効率は、医師により、投与前と比較して臨床症状（有害事象を含む）の改善が認められた患者の割合として計算された。発作消失率は、観察期間中に発作がなかった患者の割合として計算された。発作回数減少率は、投与前の 4 週間、16 週間前の 4 週間、および 52 週間前の 4 週間（または中止前の 4 週間）の発作数より算出された。

**結果：**本調査において、2,953 人が安全性解析対象に、2,587 人が有効性解析対象に登録された。安全性解析対象患者における年齢の中央値は 50.1 歳、29.1% が 65 歳以上であった。さらに、49.2% の患者が点起始両側強直間代発作を経験していた。LCM 治療開始時、ほぼすべての患者（99.0%）が ASM を併用しており、50.6% が 1 剤、24.9% が 2 剤、24.6% が 3 剤以上を併用していた。観察期間中に最も多く報告された ADR は傾眠（3.9%）および浮動性めまい（3.4%）であった。本調査における全般改善度に基づく有効性は 65.0%（95%信頼区間：63.1-66.9）であった。ADR の発生率増加と有効率の低下に有意に関連する患者背景因子は、65 歳以上、てんかん発症年齢が遅い、罹病期間が長い、LCM 開始前の月あたりの発作頻度が高い、前治療 ASM の数が多い、併用された ASM の数が多い等であった（ $p < 0.001$ ）。

**結論：**これらの結果より、経口 LCM 経口剤の追加使用による新たな安全性の懸念は確認されなかった。さらに、LCM 併用後に多くの患者で発作の減少または消失が観察され、本剤の実臨床での忍容性および有効性は良好であることが確認された。

**キーワード：**抗てんかん発作薬、市販後調査、部分発作、追加療法、Lacosamide

1) ユーシービージャパン株式会社 インターナショナルファーマコヴィジランス

2) 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

【連絡先】 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 相川知徳

〒160-0023 東京都新宿区西新宿 8-17-1 新宿グランドタワー E-mail : tomonori.aikawa@ucb.com

はじめに

てんかんは全世界で約5,000万人、1,000人あたり4～10人が罹患しているとされる慢性の神経疾患である<sup>1)</sup>。てんかんの分布は二峰性であり、乳幼児と高齢者でリスクが最も高く<sup>2)~4)</sup>、その病因は多様である<sup>2)5)</sup>。抗てんかん発作薬が治療の中心であり<sup>6)</sup>、現在では複数の薬物療法が使用可能である<sup>7)</sup>。しかし、一部の患者は抗てんかん発作薬単剤療法で十分な効果が認められないため、薬剤の併用療法や外科手術、デバイス治療等により発作をコン

トロールする必要がある<sup>8)</sup>。

抗てんかん発作薬ラコサミド（ビムパット<sup>®</sup>錠50mg および100mg、ビムパット<sup>®</sup>ドライシロップ10%）、以下 LCM）は、2008年に米国で部分発作を有する成人てんかん患者に対する併用療法として初めて承認され<sup>9)</sup>、複数の無作為化比較試験においてその有効性と安全性が確認されている<sup>10)~13)</sup>。日本人を含む試験でも、LCM 併用による発作抑制効果が示され、予期せぬ有害事象や新規の副作用の発現は認められなかった<sup>14)15)</sup>。日本では、LCMは2016年に部分発作を有する成人てんかん患者に対

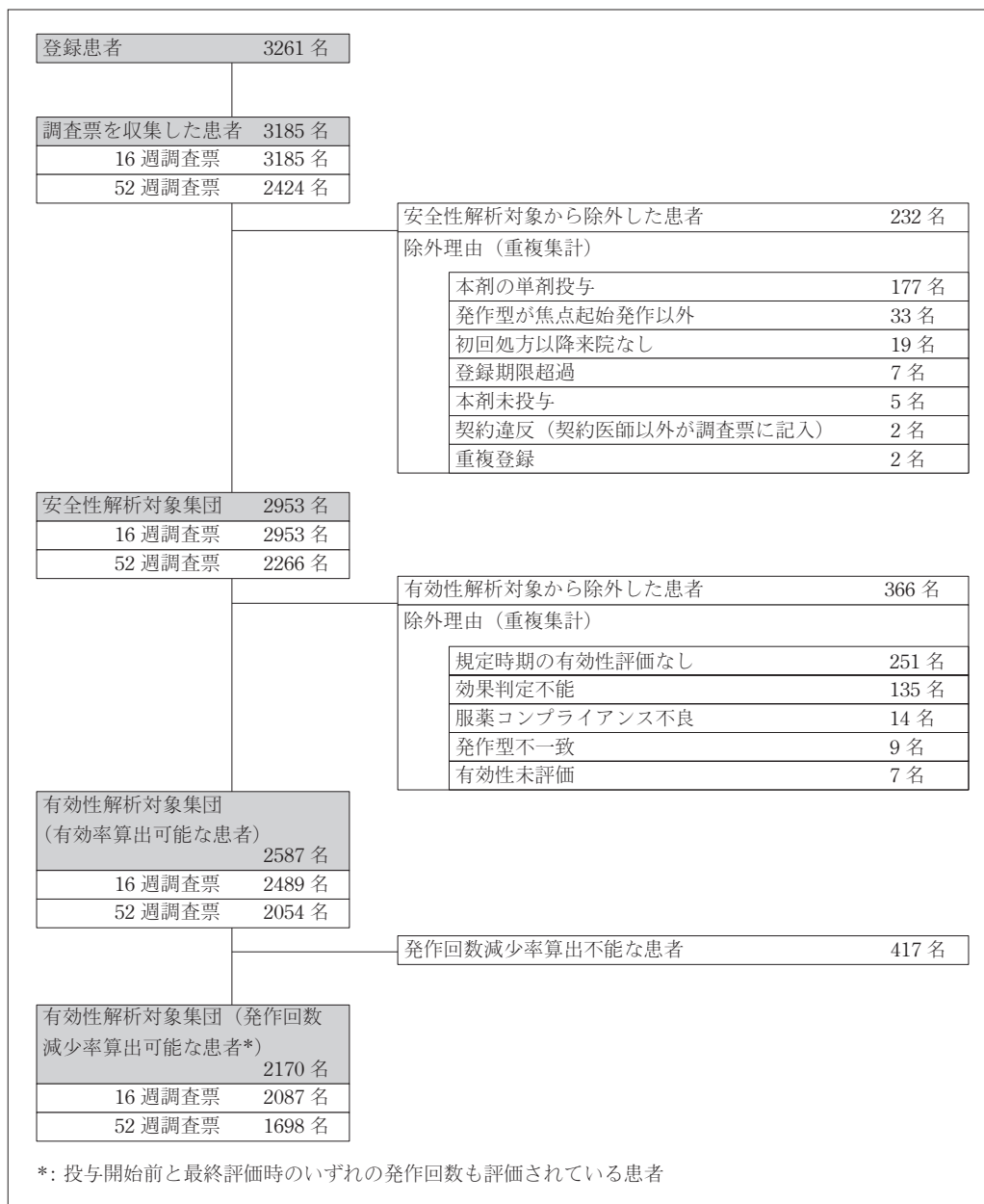


図1 患者の内訳

表1 患者背景および臨床的特徴 (安全性解析対象集団, n = 2953)

患者背景因子	区 分	患者数 (%)	患者背景因子	区 分	患者数 (%)
性別	男	1656 (56.1)	併用抗てんかん発作薬数 (本剤投与開始時)	1 剤	1494 (50.6)
	女	1297 (43.9)		2 剤	734 (24.9)
年齢 (歳)	平均値 ± SD (中央値)	50.1 ± 21.1 (48.0)		3 剤以上	725 (24.6)
	65 歳未満	2092 (70.8)	抗てんかん発作薬以外の 併用薬	無	1504 (50.9)
	65 歳以上	860 (29.1)		有	1449 (49.1)
	不明	1 (<0.1)	合併症	無	883 (29.9)
体重	平均値 ± SD (中央値)	57.9 ± 15.3 (56.0)		有	2068 (70.0)
	不明	840 (28.5)		不明	2 (0.1)
てんかん発症年齢	平均値 ± SD (中央値)	34.6 ± 27.6 (26.0)		心疾患	285 (9.7)
	不明	346 (11.7)		腎疾患	226 (7.7)
罹病期間	平均値 ± SD (中央値)	14.7 ± 14.8 (9.6)	肝疾患	211 (7.2)	
	不明	330 (11.2)	精神発達遅滞	630 (21.3)	
発作型 <sup>a</sup>	焦点意識保持発作	834 (28.2)	アレルギー体質	無	2395 (81.1)
	焦点意識減損発作	1699 (57.5)		有	299 (10.1)
	焦点起始両側強直間代発作	1455 (49.3)		不明	259 (8.8)
	その他	51 (1.7)	1 日平均投与量 <sup>b</sup>	平均値 ± SD (中央値)	165.8 ± 71.0 (173.1)
てんかん病因 <sup>a</sup>	遺伝性疾患	47 (1.6)		100 mg 未満	305 (10.3)
	先天性	176 (6.0)		100 mg 以上 200 mg 未満	1992 (67.5)
	周産期事象	78 (2.6)		200 mg 以上 300 mg 未満	522 (17.7)
	頭部外傷	182 (6.2)		300 mg 以上 400 mg 未満	132 (4.5)
	脳外科手術	120 (4.1)	400 mg 以上	2 (0.1)	
	大脳の新生物	207 (7.0)	主な併用抗てんかん発作薬 (本剤投与開始時) <sup>a,c</sup>	レベチラセタム	1635 (55.4)
	脳血管障害	524 (17.7)		カルバマゼピン	791 (26.8)
	変性疾患	46 (1.6)		バルプロ酸ナトリウム	784 (26.6)
	脳感染症	134 (4.5)		ラモトリギン	392 (13.3)
中毒性の原因	1 (<0.1)	ペランパネル水和物		291 (9.9)	
代謝性の原因	10 (0.3)	フェニトイン		283 (9.6)	
その他	135 (4.6)	クロバザム		280 (9.5)	
不明	1391 (47.1)	ゾニサミド		259 (8.8)	
		クロナゼパム		175 (5.9)	
		フェノバルビタール	165 (5.6)		
投与開始前発作回数	平均値 ± SD (中央値)	12.4 ± 74.2 (2.0)	SD : 標準偏差		
	1 回 / 4 週 未満	586 (19.8)	a) 重複集計あり		
	1 回 / 4 週 以上 4 回 / 4 週 未満	1284 (43.5)	b) 52 週までまたは投与中止時点まで		
	4 回 / 4 週 以上 28 回 / 4 週 未満	782 (26.5)	c) 全体で 5% 以上の患者が併用していた薬剤を示した		
	28 回 / 4 週 以上	257 (8.7)			
不明	44 (1.5)				

する併用療法として承認された (承認時の効能または効果は、国際抗てんかん連盟 [ILAE] による 1981 年のてんかん発作分類に基づく)。

2016 年の承認の時点では日本における LCM の投与は治験に限定されていたため、実臨床下での日本でのてんかん患者における追加の情報収集が必要とされた。そのため本製造販売後調査は、安全性と有効性に関する LCM の実態の把握、未知の副作用の特定、安全性や有効性に影響を及ぼすと考えられる要因の検討を目的として実施された。調査開始から約 2 年後と 4 年後に実施した 2 回の中間解析結果に続き<sup>16)17)</sup>、本稿では、この製造販売後調査の最終解析

結果を報告する。

## 対象・方法

### (1) 研究デザインおよび法令の遵守

本調査は「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準 (GPSP) に関する省令 (平成 16 年 12 月 20 日付厚生労働省令第 171 号)」を遵守して実施し、調査期間は 2017 年 4 月から 2022 年 4 月であった。観察期間は 52 週間で、規定の観察時期を 16 週と 52 週とした。試験を中止した患者は投与中止日まで、評価時期の来院がなかった患者は最終来院日まで、迷走神経刺激療法や外科手術などを施行

表2 LCMの継続/中止状況 (安全性解析対象集団, n = 2953)

状態, n (%)		16週	52週
調査データの利用可能		2953	2260
投与継続		2329 (78.9)	1992 (88.1)
投与中止		624 (21.1)	268 (11.9)
投与開始から 投与中止までの 期間	2週間未満	101 (16.2)	0
	2週間以上4週間未満	114 (18.3)	0
	4週間以上8週間未満	191 (30.6)	0
	8週間以上16週間未満	183 (29.3)	0
	16週間以上28週間未満	34 ( 5.5)	108 (40.3)
	28週間以上40週間未満	1 ( 0.2)	81 (30.2)
	40週間以上52週間未満	0	76 (28.4)
	52週間以上	0	3 ( 1.1)
中止理由 <sup>a)</sup>	有害事象	219 (35.1)	44 (16.4)
	転院	193 (30.9)	92 (34.3)
	その他	110 (17.6)	43 (16.0)
	効果不十分	68 (10.9)	78 (29.1)
	来院なし	48 ( 7.7)	15 ( 5.6)

a) 重複集計あり

された患者についてはその前日までを観察期間とした。

## (2) 対象

調査の対象は、他の抗てんかん発作薬では十分な効果が認められない焦点起始発作（焦点起始両側強直間代発作を含む）を有し、新たにLCMを追加投与した16歳以上の成人てんかん患者とした。なおGPSP省令では製造販売後調査については患者の同意を必要としていないため、同意取得は必須とはしなかった。

## (3) 製剤と用法・用量

調査の対象とした製剤は、LCM 50 mg および 100 mg、ドライシロップ 10% である。なお調査開始時には錠剤のみが利用可能であったが、ドライシロップ剤が2019年1月に承認されたことから、調査実施計画書を改訂し、ドライシロップ剤も本調査の対象に追加した。

LCMの用法・用量は下記のとおり添付文書に沿って、実臨床下で治療を行う医師の判断により決定された。添付文書上では、成人では、通常の開始用量は100 mg/日（約12時間間隔で50 mgを2回投与）であり、1週間後に200 mg/日（100 mgを2回投与）に増量するものとし、維持用量は症状により200～400 mg/日（1日2回に分けて投与）とし、この範囲内であれば、必要に応じて1週間以上

の間隔をあけて100 mg/日ずつ増量可能とされている。

## (4) データ収集および評価

患者背景因子や治療の詳細として、性別、年齢、身長、体重、てんかん発症年齢、発作型（ILAE1981年分類）、てんかん病因、合併症、アレルギー体質、LCM投与中の妊娠・授乳の有無、LCMの投与状況（用量、レジメン、該当する場合は中止理由）、併用薬（種類と用量）、および薬剤以外のてんかん治療（処置と期間）を収集した。

安全性はLCMとの因果関係が否定できない有害事象（副作用）によって評価した。有害事象は「LCM投与との因果関係の有無に関わらず、本剤が投与された際に起こるあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候・症状・病気」と定義し、重篤な有害事象は以下のいずれかに該当する事象とした：1) 死亡、2) 死亡の恐れ、3) 治療のための入院または入院期間の延長、4) 障害、5) 障害の恐れ、6) 1) から5) に至らないように処置を必要とする重大な症状、7) 先天異常。報告された有害事象は、Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) 日本語版 version 25.1の器官別大分類および基本語に従って分類した。事象名のほかに発現日、重篤性、LCMの処置、有害事象に対する処置、転帰、転帰日、LCMとの因果関係、LCM以外

に考えられる要因を収集した。安全性検討事項として、重要な特定されたリスク（心電図 PR 延長関連事象，中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群，薬剤誘発性過敏症候群，無顆粒球症），重要な潜在的リスク（自殺行動，自殺念慮）を設定し，該当する副作用の発現状況を調査した。

安全性に影響を与えると考えられる要因を検討するため，患者背景因子ごとの副作用発現についても評価した。

有効性の評価では，全般改善度に基づく有効率，発作消失率，および発作回数減少率を評価した。有効率は，担当医師が観察期間中の有害事象等を含む臨床症状を評価し，16 週と 52 週（または中止時点）± 28 日に投与開始前との比較において「改善・不変・悪化」のいずれかに分類し，「改善」と判定された患者が有効性解析対象集団に占める割合として算出した。発作消失率は，観察期間中に発作を発現しなかった患者が有効性解析対象集団に占める割合として算出した。発作回数減少率は，LCM 投与開始前の 4 週間，16 週の直前 4 週間，52 週の直前 4 週間（または中止時点の直前 4 週間）に発現した発作の回数をカウントし，下記の式を用いて算出した。

$$\text{発作回数減少率 (\%)} =$$

$$\left[ \frac{\text{投与開始前の発作回数} - \text{各評価時点の発作回数}}{\text{投与開始前の発作回数}} \right] \times 100$$

**(5) 統計解析に関する事項**

対象患者数は成人 3000 名とした。これは 0.1% の発現頻度の副作用を 95% の確率で，少なくとも 1 件検出可能な患者数として設定したものである。

安全性解析対象集団は，登録患者のうち除外基準に該当しなかったすべての患者とした（図 1）。有効性解析対象集団は，安全性解析対象集団において評価可能な有効性データを有するすべての患者のうち，服薬コンプライアンス不良などの除外基準に該当しなかった患者とした。

人口統計学的特性および治療の情報について，要約統計量を算出した。安全性と有効性の評価については，カテゴリ変数は Fisher の直接確率検定またはモンテカルロ推定を用いて解析し，連続変数は Cochran-Armitage 検定を用いて解析した。欠損データの補完はしなかった。また本調査では仮説検定は行わなかったため，多重性は調整しなかった。

**表 3** 副作用の発現状況（安全性解析対象集団，n = 2953）

区 分	患者数 (%)
副作用の発現	483 (16.4)
副作用による本剤投与中止	212 (7.2)
重篤な副作用	83 (2.8)
副作用の種類，器官別大分類 / 基本語 <sup>a</sup>	
感染症および寄生虫症	7 (0.2)
代謝および栄養障害	19 (0.6)
食欲減退	7 (0.2)
精神障害	41 (1.4)
激越	7 (0.2)
不眠症	5 (0.2)
易刺激性	6 (0.2)
神経系障害	266 (9.0)
浮動性めまい	101 (3.4)
てんかん <sup>b</sup>	24 (0.8)
頭痛	10 (0.3)
痙攣発作	5 (0.2)
傾眠	115 (3.9)
振戦	5 (0.2)
眼障害	17 (0.6)
複視	13 (0.4)
耳および迷路障害	5 (0.2)
心臓障害	9 (0.3)
胃腸障害	48 (1.6)
悪心	21 (0.7)
嘔吐	11 (0.4)
肝胆道系障害	18 (0.6)
肝機能異常	16 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	29 (1.0)
薬疹	7 (0.2)
そう痒症	5 (0.2)
発疹	11 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	30 (1.0)
異常感	9 (0.3)
倦怠感	7 (0.2)
臨床検査	56 (1.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (0.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	13 (0.4)
白血球数減少	9 (0.3)
傷害，中毒および処置合併症	17 (0.6)
転倒	13 (0.4)

ADR：副作用。

基本語別の副作用は 5 名以上に発現したのもののみを示した（重複集計あり）。

a) MedDRA（日本語版）version 25.1 に基づく分類

b) 発作の増悪または頻度増加



表4 安全性検討事項の発現状況

安全性解析対象症例数	2953		
	重篤	非重篤	全体
安全性検討事項	発現症例数 (発現割合)	発現症例数 (発現割合)	発現症例数 (発現割合)
重要な特定されたリスク	2 (0.1)	1 (<0.1)	3 (0.1)
心電図PR延長関連事象 (房室ブロック, 徐脈, 失神等)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	2 (0.1)
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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬剤性過敏症症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
無顆粒球症	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
重要な潜在的リスク	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)
自殺行動, 自殺念慮	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)

検定の優位水準は両側5%とし、95%信頼区間を算出した。すべての解析は、SAS version 9.4以降 (SAS Institute社, 米国ノースカロライナ州ケアリー) を用いて実施した。

## 結 果

### (1) 患者の内訳

2017年4月から2021年3月までに3261名の患者が本調査に登録され、そのうち16週調査票が3185名分、52週調査票の2424名分が収集・固定された (図1)。安全性解析対象集団は2953名であり、232名の主な除外理由はLCMが併用療法ではなく単剤療法として投与されたことであった (177名)。有効性解析対象集団では、有効率の算出に必要なデータの欠損および/または判定不能を主な理由として、さらに336名が除外された。また、417名で発作回数減少率を算出するためのデータが欠損していた。

安全性解析対象集団の患者背景を表1に示す。患者の半数強が男性 (56.1%, 1656名) で、平均年齢 (標準偏差) は50.1 (21.1) 歳であった。高齢患者 (65歳以上) の割合は29.1% (860名) であった。発作型は焦点意識減損発作 (57.5%, 1,699名) が最も多く、次いで焦点起始両側強直間代発作 (49.3%, 1,455名) であった。最も多く併用されていた抗てんかん発作薬はレベチラセタム (55.4%, 1,635名) であった。また調査開始時点で、半数の

患者が抗てんかん発作薬の単剤療法を受けていた (50.6%, 1,494名)。

### (2) LCMの継続 / 中止

16週と52週での継続 / 中止状況の詳細を表2に示す。投与を中止した患者は、16週では21.1% (624/2,953名)、52週では11.9% (268/2,260名) であり、中止率は30.2% (824/2,953名) であった。投与中止のほとんどは投与開始後16週間以内に生じており、この期間内の中止理由として最も多くみられたものは、有害事象 (35.1%, 219名) および転院 (30.9%, 193名) であった。16週以降の中止理由として最も多くみられたものは転院 (34.3%, 92名) および効果不十分 (29.1%, 78名) であった。

投与中止に至った有害事象では、浮動性めまい (48名)、傾眠 (44名)、てんかん (発作の増悪または頻度増加 [18名]), 悪心 (15名)、誤嚥性肺炎 (12名)、および肝機能異常 (10名) などであった。

### (3) 安全性の解析結果

副作用は、安全性解析対象集団16.4% (483名) に認められた。5名以上の患者に発現した副作用を表3に示す。主な副作用は傾眠 (3.9%, 115名) および浮動性めまい (3.4%, 101名) であった。徐脈および洞性徐脈は5名未満の患者に認められた (0.7%, 各2例)。

1名超に認められた重篤な副作用は、てんかん

表5 患者背景因子別の副作用の発現状況

患者背景因子	区 分	副作用, n/N	副作用の発現割合, % (95%信頼区間)	P 値 <sup>a</sup>
すべての患者	安全性解析対象集団	483/2953	16.4 (15.0-17.7)	—
年齢 (歳)	65 歳未満	374/2092	17.9 (16.3-19.6)	F) < 0.001
	65 歳以上	109/860	12.7 (10.5-15.1)	
てんかん発症年齢	10 歳未満	120/573	20.9 (17.7-24.5)	C) < 0.001
	10 歳以上 20 歳未満	96/512	18.8 (15.5-22.4)	
	20 歳以上 35 歳未満	66/382	17.3 (13.6-21.5)	
	35 歳以上 50 歳未満	51/279	18.3 (13.9-23.3)	
	50 歳以上 65 歳未満	46/327	14.1 (10.5-18.3)	
	65 歳以上	61/534	11.4 ( 8.9-14.4)	
罹病期間	1 年未満	50/518	9.7 ( 7.3-12.5)	C) < 0.001
	1 年以上 5 年未満	73/477	15.3 (12.2-18.9)	
	5 年以上 10 年未満	56/339	16.5 (12.7-20.9)	
	10 年以上 20 年未満	81/487	16.6 (13.4-20.2)	
	20 年以上	181/802	22.6 (19.7-25.6)	
発作型 <sup>b</sup>	焦点意識保持発作	159/834	19.1 (16.45-21.9)	—
	焦点意識減損発作	282/1699	16.6 (14.9-18.5)	
	焦点起始両側強直間代発作	240/1455	16.5 (14.6-18.5)	
	その他	12/51	23.5 (12.8-37.5)	
てんかん病因	遺伝性疾患	9/47	19.2 ( 9.2-33.3)	—
	先天性	29/176	16.5 (11.3-22.8)	
	周産期事象	13/78	16.7 ( 9.2-26.8)	
	頭部外傷	18/182	9.9 ( 6.0-15.2)	
	脳外科手術	16/120	13.3 ( 7.8-20.8)	
	大脳の新生物	31/207	15.0 (10.4-20.6)	
	脳血管障害	57/524	10.9 ( 8.3-13.9)	
	変性疾患	5/46	10.9 ( 3.6-23.6)	
	脳感染症	25/134	18.7 (12.5-26.3)	
	中毒性の原因	0/1	0.0 ( 0.0-97.5)	
	代謝性の原因	0/10	0.0 (0.00-30.9)	
	その他	22/135	16.3 (10.5-23.6)	
投与開始前発作回数	1 回 /4 週未満	85/586	14.5 (11.8-17.6)	C) < 0.001
	1 回 /4 週以上 4 回 /4 週未満	195/1284	15.2 (13.3-17.3)	
	4 回 /4 週以上 28 回 /4 週未満	133/782	17.0 (14.4-19.8)	
	28 回 /4 週以上	66/257	25.7 (20.5-31.5)	
前治療で使用していた 抗てんかん発作薬数	0	3/30	10.0 ( 2.1-26.5)	C) < 0.001
	1	149/1222	12.2 (10.4-14.2)	
	2	150/802	18.7 (16.1-21.6)	
	3 剤以上	181/899	20.1 (17.6-22.9)	
併用抗てんかん発作薬数 (本剤投与開始時)	1	191/1494	12.8 (11.1-14.6)	C) < 0.001
	2	140/734	19.1 (16.3-22.1)	
	3 剤以上	152/725	21.0 (18.1-24.1)	
合併症：精神発達遅滞	無	360/2323	15.5 (14.1-17.0)	F) 0.017
	有	123/630	19.5 (16.5-22.8)	
アレルギー体質	無	359/2395	15.0 (13.6-16.5)	F) 0.005
	有	64/299	21.4 (16.9-26.5)	
1 日平均投与量 <sup>c</sup>	100 mg 未満	87/305	28.5 (23.5-34.0)	C) < 0.001
	100 mg 以上 200 mg 未満	302/1992	15.2 (13.6-16.8)	
	200 mg 以上 300 mg 未満	72/522	13.8 (11.0-17.1)	
	300 mg 以上 400 mg 未満	22/132	16.7 (10.8-24.1)	
	400 mg 以上	0/2	0.0 ( 0.0-84.2)	
併用カルバマゼピン用量 (本剤投与開始時)	400 mg 未満	66/377	17.5 (13.8-21.7)	C) 0.014
	400 mg 以上 600 mg 未満	45/223	20.2 (15.1-26.1)	
	600 mg 以上	56/214	26.2 (20.4-32.6)	

算出不能の場合は「—」で示した。

a) F) : Fisher 直接確率検定, C) : Cochran-Armitage 検定

b) 重複集計あり

c) 52 週までまたは投与中止時点まで

表6 最終評価時の患者背景因子別の全般改善度に基づく有効率

患者背景因子	区 分	改善度, n/N	有効率, % (95%信頼区間)	P 値 <sup>a</sup>
すべての患者	有効性解析対象集団	1682/2587	65.0 (63.1-66.9)	—
年齢 (歳)	65 歳未満	1117/1829	61.1 (58.8-63.3)	F) < 0.001
	65 歳以上	564/757	74.5 (71.2-77.8)	
てんかん発症年齢	10 歳未満	259/506	51.2 (47.7-55.6)	C) < 0.001
	10 歳以上 20 歳未満	268/449	59.7 (55.0-64.3)	
	20 歳以上 35 歳未満	219/327	67.0 (61.6-72.1)	
	35 歳以上 50 歳未満	160/247	64.8 (58.5-70.7)	
	50 歳以上 65 歳未満	219/281	77.9 (72.6-82.6)	
	65 歳以上	374/474	78.9 (75.0-82.5)	
罹病期間	1 年未満	363/448	81.0 (77.1-84.5)	C) < 0.001
	1 年以上 5 年未満	324/421	77.0 (72.6-80.9)	
	5 年以上 10 年未満	180/292	61.6 (55.8-67.3)	
	10 年以上 20 年未満	262/431	60.8 (56.0-65.4)	
	20 年以上	379/704	53.8 (50.1-57.6)	
発作型 <sup>b</sup>	焦点意識保持発作	473/741	63.8 (60.3-67.3)	—
	焦点意識減損発作	961/1491	64.5 (62.0-66.9)	
	焦点起始両側強直間代発作	819/1257	65.2 (62.5-67.8)	
	その他	18/40	45.0 (29.3-61.5)	
てんかん病因 <sup>b</sup>	遺伝性疾患	25/40	62.5 (45.8-77.3)	—
	先天性	84/150	56.0 (47.7-64.1)	
	周産期事象	40/65	61.5 (48.6-73.4)	
	頭部外傷	112/157	71.3 (63.6-78.3)	
	脳外科手術	66/100	66.0 (55.9-75.2)	
	大脳の新生物	129/179	72.1 (64.9-78.5)	
	脳血管障害	319/468	68.2 (63.7-72.4)	
	変性疾患	36/42	85.7 (71.5-94.6)	
	脳感染症	69/116	59.5 (50.0-68.5)	
	中毒性の原因	0/0	—	
	代謝性の原因	7/9	77.8 (40.0-97.2)	
その他	75/119	63.0 (53.7-71.7)		
投与開始前発作回数	1 回 /4 週未満	236/518	45.6 (41.2-50.0)	C) < 0.001
	1 回 /4 週以上 4 回 /4 週未満	833/1129	73.8 (71.1-76.3)	
	4 回 /4 週以上 28 回 /4 週未満	471/689	68.4 (64.7-71.8)	
	28 回 /4 週以上	126/224	56.3 (49.5-62.9)	
前治療で使用していた 抗てんかん発作薬数	0	20/24	83.3 (62.6-95.3)	C) < 0.001
	1	787/1081	72.8 (70.0-75.4)	
	2	445/702	63.4 (59.7-67.0)	
	3 剤以上	430/780	55.1 (51.6-58.7)	
併用抗てんかん発作薬数 (本剤投与開始時)	1	958/1317	72.7 (70.3-75.1)	C) < 0.001
	2	395/640	61.7 (57.8-65.5)	
	3 剤以上	329/630	52.2 (48.2-56.2)	
合併症：腎疾患	無	1535/2383	64.4 (62.5-66.3)	F) 0.031
	有	147/204	72.1 (65.4-78.1)	
合併症：精神発達遅滞	無	1371/2026	67.7 (65.6-69.7)	F) < 0.001
	有	311/561	55.4 (51.2-59.6)	
併用レベチラセタム用量 (本剤投与開始時)	1000 mg 未満	167/223	74.9 (68.7-80.4)	C) 0.017
	1000 mg 以上 2000 mg 未満	477/669	71.3 (67.7-74.7)	
	2000 mg 以上 3000 mg 未満	253/346	73.1 (68.1-77.7)	
	3000 mg 以上	135/216	62.5 (55.7-69.0)	
併用バルプロ酸ナトリウム 用量 (本剤投与開始時)	400 mg 未満	61/125	48.8 (39.8-57.9)	C) 0.012
	400 mg 以上 800 mg 未満	143/231	61.9 (55.3-68.2)	
	800 mg 以上	233/369	63.1 (58.0-68.1)	

算出不能の場合は「-」で示した。

a) F) : Fisher 直接確率検定 C) : Cochran-Armitage 検定

b) 重複集計あり



表 7 発作消失率 (有効性解析対象集団, n = 2587)

時 期	無発作患者, n/N	発作消失率, % (95%信頼区間)
最終評価時	1342/2587	51.9 (49.9-53.8)
16 週または投与中止時点	1185/2503	47.3 (45.4-49.3)

(発作の増悪または頻度増加, 0.8%, 24 名), 痙攣発作, 肝機能異常, および転倒 (0.1%, 各 4 名), 意識消失 (0.1%, 3 名), 肺炎, 浮動性めまい, てんかん重積状態, 二次性全般化を伴う部分発作, 薬疹, および  $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ異常 (0.1%, 各 2 名) であった。

調査期間中における安全性検討事項を表 4 に示す。重要な特定されたリスクは, 心電図 PR 延長関連事象が 2 名の患者 (重篤, 非重篤 各 1 名, 2 名ともに転帰回復) に認められ, 無顆粒球症が 1 名の患者 (重篤, 転帰回復) に認められた。中毒性表皮壊死融解症および皮膚粘膜眼症候群 (スティーブンス・ジョンソン症候群) また薬剤性過敏症候群の報告はなかった。また, 重要な潜在的リスク (自殺行動, 自殺念慮) のうち, 自殺念慮が 1 名の患者で報告された (重篤, 転帰不明)。

副作用は観察期間全体を通じて認められた。各期間における副作用の発現症例割合は, 投与開始後 2 週間未満では 3.7%, 2 週間以上 4 週間未満では 2.2%, 4 週間以上 8 週間未満では 2.9%, 8 週間以上 16 週間未満では 4.0%, 16 週間以上 28 週間未満では 2.7%, 28 週間以上 40 週間未満では 1.8%, 40 週間以上 52 週間未満では 1.1%, 52 週間以上では 0.7% であった。投与開始 2 週間以内に 10 名以上に認められた副作用は, 神経系障害 (57 名), 胃腸障害 (15 名), 皮膚および皮下組織障害 (15 名), 臨床検査値の異常 (10 名) であった。精神障害は 7 名に認められ, その内訳は攻撃性, 不安, 不快気分, 多幸気分, 幻覚が各 1 名, 感情不安定が 2 名であった。

患者背景因子別の副作用発現割合を表 5 に示す。副作用の発現増加に影響を及ぼす要因は, 年齢, てんかん発症年齢, てんかん罹病期間, 月あたりの投与開始前発作回数, 前治療で使用していた抗てんかん発作薬数, 投与開始時の併用抗てんかん発作薬数, 1 日平均投与量 (各  $p < 0.001$ ) であった。副

作用の発現に対して影響を及ぼす特定の発作型やてんかん病因は認められなかった。

#### (4) 有効性の解析結果

有効性解析対象集団では, 全般改善度に基づく最終評価時の有効率は 65.0% (95%信頼区間 63.1-66.9) であった。患者背景因子別の有効率を表 6 に示す。発作型による有効率に有意差は認められなかった。有効率および全般改善度に影響を及ぼす要因は, 年齢, てんかん発症年齢, てんかん罹病期間, 月あたりの投与開始前発作回数, 前治療で使用していた抗てんかん発作薬数, 投与開始時の併用抗てんかん発作薬数, および精神発達遅滞 (各  $p < 0.001$ ) であった。有効率に対して有意な影響を及ぼす特定の発作型やてんかん病因は確認されなかった。

発作消失率を表 7 に示す。最終評価時点の発作消失率は 51.9% (95%信頼区間 49.9-53.8) であった。発作回数減少率の算出可能集団 (2170 名) における 4 週間あたりの平均発作回数減少率 (標準偏差) は 45.5% (582.0) であった。

## 考 察

本調査の最終解析において, 安全性解析対象集団 2953 名の副作用発現割合は 16.4% であった。調査期間を通して, 最も発現割合の高かった副作用は傾眠 (3.9%), 浮動性めまい (3.4%) であり, 最も報告が多かった副作用はてんかん (発作の増悪または頻度増加) であった。これらの傾向は中間解析と同様であった。これらのデータは, LCM の承認時の安全性プロファイル, ならびに 10 年以上にわたる臨床経験での収集データ<sup>18)</sup>, および米国で最近実施された医薬品安全性監視試験<sup>19)</sup> と一致している。また 52 週間の投与期間中, 遅発性事象の徴候は認められなかった。

症例数が少ないため, 特に注目すべき有害事象を十分に調査することは困難であるが, 本調査の参加

者の0.1%で、心電図PR延長に関連する徐脈を認めた。この割合は、欧米で実施された臨床試験における割合(0.1%)と同様であった<sup>20)</sup>。徐脈はLCMの特定されたリスクであり、中間解析において心臓関連の副作用発現割合と心臓障害などの患者背景因子との関連が示唆された<sup>17)</sup>。そのため、心疾患を併存する患者に対しLCMを投与する際は注意深くモニタリングすることが推奨される。なお焦点起始発作を有する成人てんかん患者に対するLCMの3つの無作為化プラセボ対照試験のプール解析によると、LCM投与による心臓への影響として、症状を伴わない用量依存性の、PR間隔のわずかな増加が認められた<sup>20)</sup>。

前回の中間解析から、自殺行動/自殺念慮の重要な潜在的リスク(<0.1%)の増加は認められなかった。LCMには、他の抗てんかん発作薬と同様に精神症状や自殺念慮のリスクを高める可能性が議論されているものの<sup>21)</sup>、本剤によるリスク増加を示唆する決定的なデータはない<sup>22)23)</sup>。米国食品医薬品局(Food and Drug Administration; FDA)が提供するFDA Adverse Events Reporting System (FAERS)のデータベースを用いた最近のレビューでは、LCMによる自殺のリスクは3%未満であり、従来の抗てんかん発作薬で報告されている8.0%よりも有意に低いことが示された<sup>23)</sup>。また本邦においても、LCMと自殺関連事象との有意な関連は見出されなかった<sup>24)</sup>。しかしながら、てんかんを持つ集団はそうでない集団と比較し、自殺リスクが高いことが報告されており、注意が必要である<sup>25)</sup>。

LCM投与後の数週間以内に神経系障害、皮膚および皮下組織障害が報告されたが、ほとんどは重篤ではなく、投与の初期段階で特に注目すべき特定の事象は認められなかった。

本最終解析では、患者背景要因別の副作用発現割合を評価した。副作用発現割合は、併用薬の数と関連がみられた。合理的な多剤併用療法(作用機序の異なる抗てんかん発作薬の併用)は薬剤抵抗性てんかんの治療戦略の一つだが<sup>26)27)</sup>、投与する薬剤が多いほど、治療に関連した有害事象が生じる可能性が高くなる<sup>28)</sup>。したがって、LCMを他剤と併用する場合においても、発作抑制効果とともに副作用リスクの軽減についても留意が必要である。てんかん罹病期間が長い患者、前治療で使用していた抗てんか

ん発作薬数が多い患者、および月あたりの投与開始前発作回数が多い患者ほど、副作用の発現リスクが上昇する傾向がみられた。これは、既報におけるてんかん罹病期間、投与開始前発作回数、併用抗てんかん発作薬数、および前治療で効果不十分であった薬剤数が治療期間中の副作用発現の重要な決定要因であるという報告と一致している<sup>29)30)</sup>。全体的に、副作用発現割合に影響を及ぼす要因は、LCM投与に特有のものではないと考えられる。

本調査における最終評価時の全般改善度に基づく有効率は65.0%であった。これは、前回の2つの中間解析(65.5%<sup>16)</sup> および66.2%<sup>17)</sup>)と同程度であり、国内の実臨床下におけるLCM投与の長期の有効性を示唆している。

本解析において、有効性に影響を与える因子として、てんかん罹病期間、前治療薬数が示唆された。これは副作用データと一致しており、薬剤抵抗性が抗てんかん発作薬の有効性と忍容性の両方を決定する重要な因子であると考えられる。同様に、298名が参加したLCMの単剤療法の有効性を評価した別の製造販売後調査では、てんかん罹病期間が長い患者や前治療歴のある患者で有効性の転帰が不良であることが示され、これは前治療が有効でなかった(薬剤抵抗性であった)ことによるものであると示唆された<sup>31)</sup>。本調査では投与開始前の発作回数も有効性に影響を及ぼす要因であり、投与後の発作と有意に関連する変数であることが報告されている<sup>31)32)</sup>。また年齢は有効性と安全性の両方に影響を及ぼす要因であり、若年患者や発症年齢の低い患者では、高齢患者や発症年齢の高い患者と比較して有効率が低く、副作用発現割合が高いことが示された。既報のLCM単剤療法の製造販売後調査でも、10代でてんかんを発症した患者では有効率が低いことが指摘されている<sup>31)</sup>。これは、投与開始前から発作がないか回数が少なかったためにLCM投与中も発作が少ない状態が維持され、病状がコントロール良好であったにもかかわらず状態が不変であると判定されたことによると考えられる。全体的に、本調査で示されたリスク因子はいずれもLCMに特有のものではないと考えられるが、薬剤抵抗性てんかに用いられる抗てんかん発作薬には共通のものである。さらにこの製造販売後調査では、LCMの併用投与はすべての患者群全体にわたっておおむね有

効であり、忍容性も良好であった。

本調査の主な限界は、厳格な患者適格基準が適用されず、対照群が存在しない、また、調査期間中の併用薬や他の治療についても特に制限はない、という製造販売後調査そのもののデザインに関連している。一方でこれらの因子は、実臨床下において、個々の患者が選択されたり比較されたりすることのない状況でも LCM が併用薬として有用であることを示すものでもある。

結論として、今回の調査結果から、LCM の新たな安全性上の懸念は認められず、てんかん患者に対する有効性も良好であることが明らかになった。

### 利益相反

本調査はユーシービージャパン株式会社および第一三共株式会社により実施された。著者らはユーシービージャパン株式会社の社員である。

### 謝辞

本調査にご参加いただいた全国医療機関の先生方・関係各位、第一三共株式会社に心より感謝申し上げます。また、論文の草稿作成作業にご協力いただいた Sally-Anne Mitchell 博士（マッキンヘルスケアワールドワイドジャパン）に感謝いたします。

### 引用文献

- World Health Organization: Epilepsy (last updated 7 February 2024) . <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>.
- Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW: Epilepsy in adults. *Lancet* 2019; **393** (10172) : 689-701.
- Sen A, Jette N, Husain M, Sander JW: Epilepsy in older people. *Lancet* 2020; **395** (10225) : 735-48.
- Toniolo S, Romoli M, Sen A: Epilepsy in older persons. *Neurol Clin* 2022; **40** (4) : 891-905.
- Balestrini S, Arzimanoglou A, Blumcke I, Scheffer IE, Wiebe S, Zelano J, Walker MC: The aetiologies of epilepsy. *Epileptic Disord* 2021; **23** (1) : 1-16.
- Asadi-Pooya AA, Brigo F, Lattanzi S, Blumcke I: Adult epilepsy. *Lancet* 2023; **402** (10399) : 412-24.
- Perucca E: The pharmacological treatment of epilepsy: Recent advances and future perspectives. *Acta Epileptologica* 2021; **3** (1) : 22.
- Fattorusso A, Matricardi S, Mencaroni E, Dell'Isola GB, Di Cara G, Striano P, Verrotti A: The pharmacoresistant epilepsy: An overview on existant and new emerging therapies. *Front Neurol* 2021; **12**: 674483.
- Doty P, Hebert D, Mathy FX, Byrnes W, Zackheim J, Simontacchi K: Development of lacosamide for the treatment of partial-onset seizures. *Ann N Y Acad Sci*. 2013; **1291** (1) : 56-68.
- Chung S, Sperling MR, Biton V, Krauss G, Hebert D, Rudd GD, et al: Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: A randomized controlled trial. *Epilepsia*. 2010; **51** (6) : 958-67.
- Husain A, Chung S, Faught E, Isojarvi J, McShea C, Doty P: Long-term safety and efficacy in patients with uncontrolled partial-onset seizures treated with adjunctive lacosamide: results from a Phase III open-label extension trial. *Epilepsia* 2012; **53** (3) : 521-8.
- Chung S, Ben-Menachem E, Sperling MR, Rosenfeld W, Fountain NB, Benbadis S, et al: Examining the clinical utility of lacosamide: Pooled analyses of three phase II/III clinical trials. *CNS Drugs* 2010; **24** (12) : 1041-54.
- Biton V, Gil-Nagel A, Isojarvi J, Doty P, Hebert D, Fountain NB: Safety and tolerability of lacosamide as adjunctive therapy for adults with partial-onset seizures: Analysis of data pooled from three randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Epilepsy Behav* 2015; **52** (Pt A) : 119-27.
- Hong Z, Inoue Y, Liao W, Meng H, Wang X, Wang W, et al: Efficacy and safety of adjunctive lacosamide for the treatment of partial-onset seizures in Chinese and Japanese adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsy Res* 2016; **127**: 267-75.
- Inoue Y, Liao W, Wang X, Du X, Tennigkeit F, Sasamoto H, et al: Safety and efficacy of adjunctive lacosamide in Chinese and Japanese adults with epilepsy and focal seizures: A long-term, open-label extension of a randomized, controlled trial. *Epilepsy Res* 2021; **176**: 106705.
- 大島行哉, 中島謙一郎, 平野京子: 実臨床下におけるラコサミド併用療法の安全性と有効性: 焦点起始発作を有する成人てんかん患者に対するラコサミド経口剤の使用成績調査 (中間解析結果). *診療と新薬* 2020 ; **57** (2) : 98-108.
- 大島行哉, 中島謙一郎, 城内正寿, 渡邊悦郎, 平野京子: 実臨床下におけるラコサミド併用療法の安全性と有効性: 焦点起始発作を有する成人てんかん患者に対するラコサミド経口剤の使用成績調査 (第2回中間解析結果). *診療と新薬* 2022 ; **59** (1) : 33-44.
- Li J, Sun M, Wang X. The adverse-effect profile of lacosamide. *Expert Opin Drug Saf*. 2020; **19** (2) : 131-8.
- Liu P, He M, Xu X, He Y, Yao W, Liu B: Real-world safety of lacosamide: A pharmacovigilance study based on spontaneous reports in the FDA adverse event reporting system. *Seizure* 2023; **110**: 203-11.
- Rudd GD, Haverkamp W, Mason JW, Wenger T, Jay G, Hebert D, et al: Lacosamide cardiac safety: clinical trials in patients with partial-onset seizures. *Acta*

- Neurol Scand. 2015; **132** (5) : 355-63.
- 21) Porwal MH, Razzak AN, Kumar V, Obeidat AZ, Sharma U: An analysis of suicidal and self-injurious behavior reports with antiseizure medications in the FDA adverse event database. *Epilepsy Res* 2024; **203**: 107382.
  - 22) Toniolo S, Di Lorenzo F, Bozzali M, Yogarajah M: The impact of lacosamide on mood disorders in adult patients with epilepsy: A systematic review. *Epilepsy Behav* 2020; **111**: 107179.
  - 23) Leppien EE, Doughty BJ, Hurd KL, Strong KN, Piper BJ, McCall KL: Newer Antiseizure Medications and Suicidality: Analysis of the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) Database. *Clin Drug Investig* 2023; **43** (6) : 393-9.
  - 24) Koseki T, Horie M, Kumazawa S, Nakabayashi T, Yamada S: A pharmacovigilance approach for assessing the occurrence of suicide-related events induced by antiepileptic drugs using the Japanese adverse drug event report database. *Front Psychiatry* 2023; **13**: 1091386.
  - 25) Christensen J, Vestergaard M, Mortensen PB, Sidenius P, Agerbo E: Epilepsy and risk of suicide: a population-based case-control study. *Lancet Neurol* 2007; **6** (8) : 693-8.
  - 26) Verrotti A, Tambucci R, Di Francesco L, Pavone P, Iapadre G, Altobelli E, Matricardi S, Farello G, Belcastro V: The role of polytherapy in the management of epilepsy: Suggestions for rational antiepileptic drug selection. *Expert Rev Neurother* 2020; **20** (2) : 167-73.
  - 27) Tomson T, Zelano J, Dang YL, Perucca P: The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *Epileptic Disord*. 2023; **25** (5) : 649-69.
  - 28) Joshi R, Tripathi M, Gupta P, Gulati S, Gupta YK: Adverse effects & drug load of antiepileptic drugs in patients with epilepsy: Monotherapy versus polytherapy. *Indian J Med Res* 2017; **145** (3) : 317-26.
  - 29) Alsouk BAA, Brodie MJ, Walters M, Kwan P, Chen Z: Tolerability of antiseizure medications in individuals with newly diagnosed epilepsy. *JAMA Neurol* 2020; **77** (5) : 574-81.
  - 30) Ogunjimi L, Alabi A, Aderinola A, Ogunjimi O, Oladunjoye Y, Kasali A, Kasumu E, Oyenuga I, Akinbodun S, Onipede M, Dele O, Adeyemo S, Osalusi B: Predictors and associated factors with adverse drug reaction in people with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2024; **150**: 109566.
  - 31) 大島行哉, 森田真希子, 新里絵美, 平野京子, 田中岳: 実臨床下におけるラコサミド単剤療法の安全性および有効性—焦点起始発作を有する成人てんかん患者に対するラコサミド経口剤の使用成績調査—. *新薬と臨牀* 2022 ; **71** (8) : 778-94.
  - 32) Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P: Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: A 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol*. 2018; **75** (3) : 279-86.



# Safety and Effectiveness of Adjunctive Lacosamide Therapy in Clinical Practice: Final Results from Post-Marketing Surveillance in Adult Epilepsy Patients with Focal Onset Seizures in Japan

Makiko MORITA<sup>1)</sup> / Yukiya OSHIMA<sup>1)</sup> / Tomonori AIKAWA<sup>2)</sup> / Ichino CHINEN<sup>2)</sup>

1) Safety Management Department, Post-Marketing Surveillance Office, UCB Japan K.K.

2) Neurology Medical Affairs Department, UCB Japan K.K.

## Abstract

**BACKGROUND AND PURPOSE:** Lacosamide (LCM) is an antiseizure medication (ASM) widely used both domestically and internationally. A post-marketing surveillance study (EP0081) was conducted to evaluate the safety and efficacy of oral LCM when used in combination with other antiepileptic drugs in real-world clinical practice in Japan.

**METHODS:** The study population consisted of epilepsy patients aged 16 years and older with focal onset seizures, including focal to bilateral tonic-clonic seizures, who did not achieve adequate seizure control with other ASMs and were initiated on adjunctive oral LCM (Vimpat<sup>®</sup> Tablets 50mg and 100mg, Vimpat<sup>®</sup> Dry Syrup 10%) therapy. The enrollment period was from April 2017 to March 2021 and the observation period was April 2017 to April 2022. Safety was evaluated based on adverse drug reactions (ADR) that could not be ruled out as being causally related to LCM. Effectiveness was assessed using improvement rates based on overall improvement, seizure-free rates, and reductions in seizure frequency. Improvement rates were calculated as the proportion of patients judged by the physician to have improved clinical symptoms, including adverse events, when compared to pre-administration at  $\pm 28$  days at 16 weeks and 52 weeks (or at the time of discontinuation). Seizure-free rates were calculated as the proportion of patients who had no seizures during the observation period. The reduction in seizure frequency was calculated by comparing the number of seizures during the four weeks before administration, the four weeks before 16 weeks, and the four weeks before 52 weeks (or the four weeks before discontinuation).

**RESULT:** The safety analysis included 2,953 patients, while the efficacy analysis included 2,587 patients. The safety analysis population had a median age of 50.1 years, with 29.1% being 65 years or older. Additionally, 49.2% of the patients experienced focal to bilateral tonic-clonic seizures. At the start of LCM treatment, nearly all patients (99.0%) were on concomitant medication: 50.6% were taking one ASM, 24.9% were taking two ASMs, and 24.6% were taking three or more ASMs. ADRs were observed throughout the observation period, with the most frequently reported adverse events being somnolence (3.9%) and dizziness (3.4%). The overall response rate, based on improvement rates, was 65.0% (95% confidence interval: 63.1-66.9). Patient background factors, including being over 65 years old, having a later age of epilepsy onset, a longer duration of illness, a high frequency of seizures per month before the initiation of LCM, a high number of ASM used in previous treatments, and a high number of concomitant ASM were significantly associated with an increased occurrence of adverse events and a decreased efficacy rate ( $p < 0.001$ ).

**CONCLUSION:** The reported results indicated that no new safety concerns were identified with the adjunctive use of oral LCM. Additionally, a reduction or cessation of seizures was observed in many following LCM treatment, and its tolerability was confirmed to be favorable in real-world clinical practice.

**Key words:** antiseizure medication, post-marketing surveillance, focal onset seizures, adjunctive therapy, lacosamide

**Contact information:** Tomonori Aikawa, Neurology Medical Affairs Department, UCB Japan K.K.  
Shinjuku Grand Tower, 8-17-1 Nishi-Shinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo 160-0023, Japan  
E-mail: tomonori.aikawa@ucb.com