



実臨床下でのラコサミド単剤療法の安全性と有効性： 焦点起始発作を有する小児てんかん患者における ラコサミドの特定使用成績調査（最終報告）

森田真希子¹⁾／大島行哉¹⁾／新里絵美²⁾／知念いち乃²⁾

● 要旨

背景と目的：日本が参加する治験から得られる、小児患者における経口ラコサミド（LCM）単剤療法の安全性と有効性に関するデータは不足しているため、実臨床における小児患者に対する経口 LCM 単剤療法の安全性と有効性を評価するために特定使用成績調査（EP0130）を実施した。

方法：研究対象は、4歳から16歳未満の小児患者で、焦点起始発作（両側性強直間代発作を含む）を有し、新たに経口 LCM を投与された患者とした。経口 LCM の投与量と投与方法は、錠剤およびドライシロップの添付文書の指示に従った。観察期間は26週間とした。

結果：本調査は2019年7月から2021年12月まで実施され、安全性解析には183人の患者、有効性解析には151人が登録された。安全性解析対象集団では、58.5%が男性で、平均年齢は8.9歳だった。88.5%の患者には抗てんかん薬の投与歴がなかった。治療に伴う副作用（ADR）の発生率は12.0%（22人）であり、最も一般的な ADR は、傾眠（3.8%）、めまい（2.7%）、および発疹（1.6%）だった。全体的な改善評価に基づく反応率は、ベースラインから26週目で85.4%、発作消失率は55.6%、および LCM 投与直前の4週間と26週目または中止時の発作回数の平均減少率は79.8%だった。患者背景因子と安全性との関連においては、LCM 投与開始時の年齢が高いことが ADR の発生率を高める統計的に有意な因子であることが示された（ $p = 0.010$ ）。しかし、有効性の結果に有意に関連する患者背景因子は観察されなかった。

結論：実臨床における、部分発作を有する小児患者に対する経口 LCM 単剤療法では、新たな安全性の懸念は認められなかった。さらに、LCM の投与により多くの患者において発作の減少または消失が観察されており、実臨床においても LCM が焦点起始発作を有する小児てんかん患者に良好な臨床効果をもたらす可能性が示唆された。

キーワード：抗てんかん発作薬、特定使用成績調査、焦点起始発作、単剤療法、小児、ラコサミド

はじめに

てんかんは、繰り返される発作や痙攣を特徴とする慢性の神経疾患である¹⁾。てんかんは患者と介護者の双方の生活の質に大きな影響を及ぼし²⁾、個人および社会に対して多大な経済的負担を強いる^{3,4)}。

てんかんの発症率は乳幼児および高齢者で最も高

く⁵⁾、すべての年齢で焦点起始発作が最も大きな割合を占める¹⁾。小児の有病率は全世界で100人あたり約1人であり⁶⁾、日本では5～14歳で100人あたり約0.6～0.8人と報告されている⁷⁾。小児てんかんは、外傷⁸⁾、うつ病や不安⁹⁾、および教育上の問題¹⁰⁾のリスクの上昇との関連が報告されている。日本においては、小児てんかんの第一選択薬とし

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】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 新里絵美

〒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: emi.niisato@ucb.com

て、抗てんかん発作薬であるバルプロ酸塩、カルバマゼピン、ゾニサミド、レベチラセタム、およびラモトリギンが推奨されている¹¹⁾。

ラコサミド（ビムパット[®]錠 50 mg および 100 mg, ビムパット[®]ドライシロップ 10%, 以下 LCM）は第3世代の抗てんかん発作薬であり、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2008年に米国で初めて承認された¹²⁾。その後、2017年には米国で、2019年には日本で、部分発作を有する小児てんかん患者の治療薬として承認された（承認時の効能又は効果は、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）。日本で承認された小児の用法・用量は、LCMを併用療法として用いた海外の研究データに基づくものであった¹³⁾¹⁴⁾。また最近では、焦点起始てんかんを有する中国の小児¹⁵⁾ および日本人の成人¹⁶⁾ に対する LCM 単剤療法の有効性と良好な忍容性が示されている。しかし、日本人小児患者における前向き単剤療法データは不足している。

本製造販売後調査は、焦点起始発作を有する小児てんかん患者における LCM 単剤療法の安全性と有効性を実臨床下で評価することを目的とし、実施された。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およ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2019年7月から2023年1月であった。全国64の医療機関（主に神経内科、精神科、小児科、およびクリニック）から患者が登録された。観察期間は、LCM投与初日から26週時またはLCM投与中止日まで、または迷走神経刺激療法やてんかん治療のための外科手術などの施行前日までとした。

(2) 対象

適格患者は、LCM投与開始日時点で4歳以上16歳未満の焦点起始発作（焦点起始両側強直間代発作を含む）を伴うてんかんが確認された患者で、単剤療法として LCM 投与を新たに開始する患者とした。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。

抗てんかん発作薬を投与されていない患者、または抗てんかん発作薬投与中で LCM 単剤療法への切り替えを予定している患者も登録可能とした。前治療の抗てんかん発作薬は LCM の単剤療法開始と同時に中止されることが望ましいが、切り替えが確定した患者の場合は、投与が重複していても登録可能とした（LCM 投与開始後に中止を予定している薬剤のみ、LCM 投与開始時の併用を許容した）。

(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。LCM の用法・用量は下記のとおり添付文書に従って、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、4歳以上16歳未満の小児では1日2回投与であり、症状に応じて調整可能とされている。投与量は、体重が50 kg 未満の場合は体重換算した投与量、11 kg 以上 30 kg 未満の場合は推奨開始用量を 2 mg/kg/日、維持用量を 6～12 mg/kg/日として1週間ごとに2 mg/kg/日ずつ漸増、体重30 kg 以上 50 kg 未満の場合は推奨開始用量を 2 mg/kg/日、維持用量を 4～8 mg/kg/日として1週間ごとに2 mg/kg/日ずつ漸増することとされている。50 kg 以上の小児に対する用法・用量は成人と同じである（開始用量 100 mg/日、維持用量 200～400 mg/日まで1週間以上の間隔をあけて 100 mg/日ずつ漸増）。

(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、現在の年齢、発症時の年齢およびてんかん罹病期間、発作型（ILAE1981年分類）、てんかん病因、合併症、アレルギー体質、抗てんかん発作薬投与歴、LCM の投与量、および中止理由（該当する場合）、併用薬（種類と用量）、および薬剤以外のでんかん治療（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) 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, 50%レスポンド率, および発作回数減少率を評価した。また LCM 投与開始前から最終評価までの発作回数減少率も算出した。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, 最終評価 (26 週または早期中止) 時点 ± 28 日に投与開始前との比較において患者を「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。50%レスポンド率は, 試験期間中の発作回数減少が 50%以上の患者の割合と定義し, 投与開始前および 26 週 (または投与中止) 時点の発作回数データが得られた有効性解析対象集団の患者を対象に算出した。発作回数減少率は, LCM の投与開始前 4 週間, 26 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, 有効性解析対象集団のうち両期間の発作回数データが入手できた患者を対象に, 下記の式を用いて算出した。

発作回数減少率 (%) =

$$\left(\frac{[\text{投与開始前の発作回数} - 26 \text{ 週 (または投与中止) 時点の発作回数}]}{\text{投与開始前の発作回数}} \right) \times 100$$

また有効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有効性についても評価した。

(5) 統計解析に関する事項

日本人を含む成人患者を対象とした LCM の過去の臨床試験に基づき, 対象患者数は小児患者 150 名とした。LCM 併用療法の無作為化二重盲検プラセボ対照試験¹⁷⁾ および長期継続試験¹⁸⁾ で認められた MedDRA 器官別大分類の心不全に関する事象, および新たに診断されたてんかんを対象とした LCM 単剤療法の無作為化二重盲検実薬対照試験¹⁹⁾ および長期継続試験²⁰⁾ で認められた MedDRA 器官別大分類の心血管イベントに関する事象より, 心臓関連の副作用の全体的な発現割合は 2.3%と算出された。また, LCM 単剤療法の第 3 相試験の結果から, 焦点てんかんの確定診断を有する per protocol 解析対象集団において, 6 カ月間発作のない患者の割合が 76%であることも示された¹⁹⁾。この割合が小児の集団でも同様と仮定すると, 検出力 95%で心臓関連の副作用を検出し, また検出力 90%で 95%信頼区間の下限が 56%を超える (想定される真の割合より 20%低く算出) 発作消失率を検出するためには, 150 名の患者が必要であった。

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は, 要約統計量を用いて集計した。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 Cochrane-Armitage 検定を用いて解析した。発作型別の発作回数減少率の統計的有意性は, パラメトリックな Student の t 検定とノンパラメトリックな Wilcoxon 検定の両方を用いて算出した。欠損データは補完しなかった。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。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。



図1 患者の内訳

結 果

(1) 患者の内訳

2019年7月から2021年12月までに、64の医療機関から204名の患者が本調査に登録された。調査票収集不能な患者(10名)および試験除外基準によって不適格とされた患者(11名)を除外すると、安全性解析対象集団は183名となった(図1)。除外理由として最も多くみられたものは、LCM投与開始時における他の抗てんかん発作薬併用であった(10名)。有効率算出のために設定された有効性解析対象集団は、有効性評価なし(13名)、および26週または中止時点でのLCMと他の抗てんかん発作薬の併用(11名)を主な理由としてさらに32名が除外されたことにより、151名となった。さらに、13名で発作回数減少率の算出に必要な投与開始前と26週時点の両方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。患者の半数強は男性(58.5%, 107名)で、平均年齢(標準偏差 [SD])は8.9(2.9)歳であった。てんかん発症年齢の平均(SD)は7.7(3.2)歳、てんかん罹病期間は平均1.2(2.3)年であった。発作型は焦点意識減損発作(56.3%, 103名)が最も多く、次いで焦点起始両側強直間代発作(38.3%, 70名)であった。6割強の患者(65.0%, 119名)は、LCM投与前に1カ月あたり1~4回の発作を起こしていた。大半の患者(88.5%, 162名)は抗てんかん発作薬の投与歴がなかった。投与歴のある患者のうち最も多く使用される抗てんかん発作薬はレベチラセタム(3.8%, 7名)、次いでカルバマゼピン(3.3%, 6名)であった。本調査期間中のLCMの1日あたりの投与量の平均(SD)は107.7(49.4)mg、または体重換算で3.7(1.5)mg/kgであった。

表1 患者背景および臨床的特徴 (安全性解析対象集団, n = 183)

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	107 (58.5)	合併症	無	98 (53.6)
	女	76 (41.5)		有	85 (46.5)
年齢 (歳)	平均値 ± SD (中央値)	8.9 ± 2.9 (9.0)		心疾患	2 (1.1)
	4歳以上8歳未満	63 (34.4)		腎疾患	1 (0.6)
	8歳以上12歳未満	79 (43.2)		肝疾患	2 (1.1)
	12歳以上16歳未満	40 (21.9)		精神発達遅滞	41 (22.4)
	16歳以上	1 (0.6)		既往症	39 (21.3)
体重	平均値 ± SD (中央値)	30.1 ± 11.7 (28.0)		アレルギー体質	27 (14.8)
不明	5 (2.7)	抗てんかん発作薬の投与歴		無	162 (88.5)
てんかん発症年齢	平均値 ± SD (中央値)			7.7 ± 3.2 (8.0)	有
不明	2 (1.1)		1剤	18 (9.8)	
罹病期間	平均値 ± SD (中央値)		1.2 ± 2.3 (0.4)	2剤	2 (1.1)
	不明	2 (1.1)	3剤以上	1 (0.6)	
発作型 ^a	焦点意識保持発作	24 (13.1)	投与歴のある抗てんかん発作薬	ジアゼパム	1 (0.6)
	焦点意識減損発作	103 (56.3)		ホスフェニトインナトリウム注射剤	3 (1.6)
	焦点起始両側強直間代発作	70 (38.3)		カルバマゼピン	6 (3.3)
	その他	1 (0.6)		バルプロ酸ナトリウム	3 (1.6)
				レベチラセタム	7 (3.8)
てんかん病因 ^a	遺伝性疾患	7 (3.8)	ミダゾラム注射剤	3 (1.6)	
	先天性	10 (5.5)	LCM経口剤投与開始時の抗てんかん発作薬併用 ^b	無	177 (96.7)
	周産期事象	5 (2.7)	有	6 (3.3)	
	脳外科手術	1 (0.6)	LCM経口剤投与中止時の抗てんかん発作薬併用 ^c	無	172 (94.0)
	大脳の新生物	2 (1.1)	有	11 (6.0)	
	脳血管障害	2 (1.1)	抗てんかん発作薬以外の併用薬 ^d	無	144 (78.7)
	脳感染症	1 (0.6)		有	39 (21.3)
	その他	8 (4.4)	LCM経口剤の1日平均投与量 ^e	平均値 ± SD (中央値)	107.7 ± 49.4 (97.9)
不明	149 (81.4)	100 mg 未満		96 (52.5)	
投与開始前発作回数	平均値 ± SD (中央値)	4.3 ± 11.3 (1.0)		100 mg 以上 200 mg 未満	81 (44.3)
	1回 / 4週未満	18 (9.8)		200 mg 以上 300 mg 未満	5 (2.7)
	1回 / 4週以上 4回 / 4週未満	119 (65.0)		300 mg 以上 400 mg 未満	1 (0.6)
	4回 / 4週以上 28回 / 4週未満	23 (12.6)	LCM経口剤の1日平均投与量 (体重換算) ^e	平均値 ± SD (中央値)	3.7 ± 1.5 (3.7)
	28回 / 4週以上	9 (4.9)		2 mg/kg 未満	22 (12.0)
不明	14 (7.7)	2 mg/kg 以上 4 mg/kg 未満		87 (47.5)	
		4 mg/kg 以上 8 mg/kg 未満		68 (37.2)	
		8 mg/kg 以上		1 (0.6)	
		不明	5 (2.7)		

SD: 標準偏差

- a) 重複集計あり
- b) これらの抗てんかん発作薬は LCM 投与開始と同時に中止した
- c) これらの抗てんかん発作薬は試験中に新たに投与が開始され、26週時点または早期中止時点で記録があったものであり、該当する患者は有効性解析から除外された
- d) てんかん以外の疾患に対する薬物療法
- e) 26週までまたは投与中止時点まで

(2) LCMの継続/中止

安全性解析対象集団 183名のうち、20名 (10.9%) が26週になる前に LCM 投与を中止した。投与中止患者は、投与開始後2週間以内で4名、2~4週間で3名、4~8週間で5名、8~16週間で2名、16~26週間未満で6名であった。中止理由として最も多くみられたものは、副作用 (50.0%, 10名)、効果不十分 (20.0%, 4名)、および転院 (15.0%, 3名) 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の12.0% (22名)

に認められた (表2)。最も多く発現した副作用は、傾眠 (3.8%, 7名)、浮動性めまい (2.7%, 5名)、および発疹 (1.6%, 3名) であった。重篤な副作用は2名 (1.1%) に発現した (白血球減少症、てんかん [発作の増悪または頻度増加と定義] が各1件)。投与中止に至った副作用は10名に合計12件認められ、1名に悪心と嘔吐、1名に傾眠と無力症が発現し、浮動性めまいが3件、発疹が3件、激越が1件、脳波異常が1件であった。LCM投与に関連する重要な特定されたリスクは、本調査では認められなかった。

副作用は観察期間全体を通じて認められ、その発現割合は投与開始後2週間未満で3.8%、2週間以上4週間未満で1.7%、4週間以上8週間未満で1.1%、8週間以上16週間未満で4.1%、16週間以上26週間未満で0.6%であった。投与開始後2週間以内に最も発現割合の高かった副作用は、神経系障害（浮動性めまい2名、傾眠3名）、皮膚および皮下組織障害（発疹2名）であった。

患者背景因子別の副作用の発現状況の解析結果を表3に示す。副作用の発現割合の上昇と有意な関連が認められた因子は、投与開始時の年齢であった ($p < 0.05$)。

(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有効率は85.4% (95%信頼区間 78.8 ~ 90.6)、発作消失率は55.6% (95%信頼区間 47.3 ~ 63.7)であった (表4)。発作回数減少率が算出可能な患者のうち、50%レスポンス率は87.0% (95%信頼区間 80.2 ~ 92.1) (表4)、および4週間あたりの発作回数減少率の平均 (SD) は79.8% (48.7)であった。発作型別の解析では、発作型が焦点意識保持発作、焦点意識減損発作、焦点起始両側強直間代発作であるかに関わらず、LCM投与により、発作回数が有意に減少することが示された (表5)。患者背景因子別の有効率の解析では、全般改善度と統計的に有意に関連する因子は認められなかった。

考 察

本調査は、焦点起始発作を有する小児患者を対象に、実臨床におけるLCM経口剤単剤療法の安全性と有効性を確認するために実施された。安全性に関する新たな懸念は認められず、全般改善度評価において、85.4%の患者に症状の改善を認めた。

本調査における副作用の発現割合は全体で12.0% (183名中22名)であり、最も発現割合の高い副作用は神経系障害（傾眠3.8%、浮動性めまい2.7%）であった。これは、焦点起始発作を有する日本人の成人患者を対象としたLCM単剤療法の製造販売後調査の結果と同程度であった（副作用の発現割合は全体で11.7%、そのうち傾眠が2.9%、浮動性めまいが2.6%）¹⁶⁾。一方、小児てんかん患者に対するLCM単剤療法および併用療法データを対象としたシステムティックレビューとメタ解析²¹⁾におい

表2 副作用の発現状況 (安全性解析対象集団, n = 183)

区 分	患者数 (%)
副作用の発現	22 (12.0)
副作用による本剤投与中止	10 (5.5)
重篤な副作用	2 (1.1)
副作用の種類, 器官別大分類/基本語 ^{a)}	
血液およびリンパ系障害	1 (0.6)
白血球減少症	1 (0.6)
精神障害	2 (1.1)
激越	1 (0.6)
感情不安定	1 (0.6)
神経系障害	14 (7.7)
健忘	1 (0.6)
脱力発作	1 (0.6)
注意力障害	1 (0.6)
浮動性めまい	5 (2.7)
てんかん ^{b)}	1 (0.6)
頭痛	1 (0.6)
痙攣発作	1 (0.6)
傾眠	7 (3.8)
間代性痙攣	1 (0.6)
眼障害	1 (0.6)
眼窩周囲腫脹	1 (0.6)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	1 (0.6)
上気道の炎症	1 (0.6)
胃腸障害	1 (0.6)
悪心	1 (0.6)
嘔吐	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	3 (1.6)
発疹	3 (1.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.6)
無力症	1 (0.6)
臨床検査	1 (0.6)
脳波異常	1 (0.6)

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

て最もよくみられた有害事象は、眠気 (15.0%)、浮動性めまい (9.9%)、傾眠 (8.3%)であったが、本調査および成人単剤療法を対象とした製造販売後調査と比べ、それら有害事象の発現割合は高い傾向にあった。Joshらは、複数の抗てんかん発作薬を投与すると、単剤療法と比較して投与に関連した有害事象が生じる可能性が高くなることを報告してお

表3 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 ^a
すべての患者	安全性解析対象集団	22/183	12.0 (7.7 ~ 17.6)	—
年齢 (歳)	4 歳以上 8 歳未満	5/63	7.9 (2.6 ~ 17.6)	0.010
	8 歳以上 12 歳未満	6/79	7.6 (2.8 ~ 15.8)	
	12 歳以上 16 歳未満	11/40	27.5 (14.6 ~ 43.9)	
	16 歳以上	0/1	0.0 (0.0 ~ 97.5)	
発作型 ^b	焦点意識保持発作	3/24	12.5 (2.7 ~ 32.4)	—
	焦点意識減損発作	12/103	11.7 (6.2 ~ 19.5)	
	焦点起始両側強直間代発作	8/70	11.4 (5.1 ~ 21.3)	
	その他	1/1	100.0 (2.5 ~ 100.0)	
てんかん病因 ^b	遺伝性疾患	2/7	28.6 (3.7 ~ 71.0)	—
	先天性	2/10	20.0 (2.5 ~ 55.6)	
	周産期事象	0/5	0.0 (0.0 ~ 52.2)	
	脳外科手術	0/1	0.0 (0.0 ~ 97.5)	
	大脳の新生物	0/2	0.0 (0.0 ~ 84.2)	
	脳血管障害	0/2	0.0 (0.0 ~ 84.2)	
	脳感染症	0/1	0.0 (0.0 ~ 97.5)	
	その他	1/8	12.5 (0.3 ~ 52.7)	

算出不能の場合は「—」で示した。

a) Cochran-Armitage 検定

b) 重複集計あり

表4 有効性解析 (有効性解析対象集団, n = 151)

転 帰	患者, n/N	率, % (95%信頼区間)
全般改善度に基づく有効率	改善 : 129/151	85.4 (78.8 ~ 90.6)
発作消失率	消失あり : 84/151	55.6 (47.3 ~ 63.7)
50%レスポンド率 ^a	レスポンド : 120/138	87.0 (80.2 ~ 92.1)

a) 発作回数減少率算出可能な患者

表5 発作型別の発作回数減少率^a

発作型	患者, n	発作回数の平均値 ± SD			統計的有意性	
		LCM 投与開始前	26 週 / 中止時点	減少率	T- 検定	Wilcoxon 検定
焦点意識保持発作	19	5.9 ± 10.5	0.7 ± 1.3	85.9 ± 26.9	p = 0.038	p < 0.001
焦点意識減損発作	85	3.3 ± 7.9	0.6 ± 2.1	79.3 ± 51.3	p = 0.002	p < 0.001
焦点起始両側強直間代発作	59	1.8 ± 3.7	0.1 ± 0.3	91.5 ± 28.1	p < 0.001	p < 0.001

SD : 標準偏差

a) 発作回数減少率算出可能な患者

り²²⁾、実臨床においてもこのような違いを考慮しながら治療選択を行うことが重要である。

本調査における重篤な副作用の発現割合は1.1%であり、発現例は2名であった。これは、重篤な副作用の発現割合が1.5%であった日本人成人の製造販売後調査データと同様であった¹⁶⁾。また、本調査

の観察期間中、LCMの重要な特定リスクである心電図PR延長関連事象、皮膚粘膜眼症候群(ステーブンス・ジョンソン症候群)、薬剤誘発性過敏症候群、または無顆粒球症は認められなかった。

副作用の発現割合は、LCM投与開始後2週間以

内に一時的に高くなる傾向が認められ、神経系障害が最も多くみられた。浮動性めまいと傾眠が LCM に関連して認められることの多い副作用であることを考えれば、これは予想外のことではなかった。実際、これらの神経系障害の発現は投与初期に限定されるものではなく、26 週間の投与期間全体を通じて認められた。投与初期に注目すべき事象は認められず、また投与期間が長くなるにつれて発現割合が高くなるような事象もなかった。なお心臓に関連した副作用は本調査では認められず、成人に対する LCM 単剤療法の製造販売後調査における心臓障害の発現割合 0.9% よりも低かった¹⁶⁾。さらに、有害事象による投与中止例は 10 名であり、年齢による副作用発現割合の増加はみられたものの、全体で投与中止に至ったのは 5.5% であった。

本調査における LCM 経口剤単剤療法の有効率は全体で 85.4%、発作消失率は 55.6%、50% レスポンダー率は 87.0%、および 4 週間あたりの平均発作回数減少率は 79.8% であった。本調査における有効率 (85.4%) は、成人 LCM 単剤療法の製造販売後調査での有効率 (83.9%) と類似していた。成人単剤療法の製造販売後調査では、てんかん罹病期間は平均 3.9 年であり、大多数 (63.6%) に抗てんかん発作薬の投与経験はなかった¹⁶⁾。本調査における 50% レスポンダー率 (87.0%) は、小児のメタ解析で報告された投与 6 カ月後のレスポンス率 (53.3%)²¹⁾ および単剤療法の臨床試験に関する文献レビューで報告されたレスポンス率 (約 50%)²³⁾ よりも高かった。本調査における 4 週間あたりの発作回数減少率 (79.8%) は、小児のメタ解析における発作回数減少率 (33.1%)²¹⁾ よりも高かったが、成人単剤療法の製造販売後調査における発作回数減少率 (76.5%)¹⁶⁾ とは同程度であった。患者登録基準および試験デザインが異なるため臨床試験と製造販売後調査を直接比較することはできないが、我々のデータは、実臨床における小児 LCM 単剤療法は、成人ですでに報告されているベネフィット¹⁶⁾ と同様のベネフィットをもたらすことを示唆している。今回の製造販売後調査における発作減少のさらなる解析では、LCM 単剤療法は発作型に関係なく有効であることが認められた。このことより、実臨床では焦点起始発作を有する多くの小児が、LCM 単剤療法からベネフィットが得られる可

能性があると考えられる。

安全性と有効性に影響を及ぼす患者背景因子の解析では、有意な結論を導き出すことはできなかった。副作用に関連する唯一の有意な因子は、LCM 投与開始時の年齢であった。しかし、本調査で最も発現頻度の高い副作用 (浮動性めまいおよび傾眠) は、全年齢で高い頻度で認められるため、投与開始年齢を安全性に関する懸念事項とみなすことは適切ではない。実際、本調査における副作用の発現割合は年齢とともに上昇することが明らかになったが、12 ~ 16 歳での 27.50% という発現割合は、成人 LCM 単剤療法で報告された 12 ~ 37% の範囲内であった¹⁶⁾¹⁹⁾。年少児に比べて年長児で副作用発現が増えているのは、年長の小児は親や保護者が評価しなくても自分自身で症状を説明できることが理由だと考えられる。有効性に影響を及ぼす要因についても統計的な有意差は認められず、有効性に関する懸念も認められなかった。

本調査には、研究デザインに関する限界が存在している。本調査は、厳密な適格基準なしに実臨床下で実施したものであるため、潜在的な交絡バイアスを除去することはできなかった。対照群がないため、導き出せる推論も限られていた。

結論として、本調査では、焦点起始発作を有する小児を対象とした LCM 経口剤の単剤療法の安全性上の懸念は認められず、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、本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。

References

- 1) Beghi E: The epidemiology of epilepsy. *Neuroepidemiology* 2020; **54** (2): 185-91.
- 2) Ioannou P, Foster DL, Sander JW, Dupont S, Gil-Nagel A, Drogon O'Flaherty E, et al: The burden of epilepsy and unmet need in people with focal seizures. *Brain*

- Behav 2022; **12** (9) : e2589.
- 3) Begley C, Wagner RG, Abraham A, Beghi E, Newton C, Kwon CS, et al: The global cost of epilepsy: A systematic review and extrapolation. *Epilepsia* 2022; **63** (4) : 892-903.
 - 4) Allers K, Essue BM, Hackett ML, Muhunthan J, Anderson CS, Pickles K, et al: The economic impact of epilepsy: A systematic review. *BMC Neurol* 2015; **15**: 245.
 - 5) 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** (4) :357-75.
 - 6) Olusanya BO, Wright SM, Nair MKC, Boo NY, Halpern R, Kuper H, et al: Global Research on Developmental Disabilities Collaborators (GRDDC). Global burden of childhood epilepsy, intellectual disability, and sensory impairments. *Pediatrics* 2020; **146** (1) : e20192623.
 - 7) Kurisu A, Sugiyama A, Akita T, Takumi I, Yamamoto H, Iida K, et al: Incidence and prevalence of epilepsy in japan: A retrospective analysis of insurance claims data of 9,864,278 insured persons. *J Epidemiol* 2024; **34** (2) : 70-5.
 - 8) Mesraoua B, Deleu D, Hassan AH, Gayane M, Lubna A, Ali MA, et al: Dramatic outcomes in epilepsy: Depression, suicide, injuries, and mortality. *Curr Med Res Opin* 2020; **36** (9) : 1473-80.
 - 9) LaGrant B, Marquis BO, Berg AT, Grinspan ZM: Depression and anxiety in children with epilepsy and other chronic health conditions: National estimates of prevalence and risk factors. *Epilepsy Behav* 2020; **103** (Pt A):106828.
 - 10) Zody N, Lemahafaka JG, Randrianantoandro NR, Rakotondramanana A, Tehindrazanarivelo AD: Educational impact of epilepsy in children. *EPH - International Journal of Medical and Health Science* 2020; **6** (6) : 1-9.
 - 11) Japanese Society of Neurology “Clinical Practice Guidelines for Epilepsy” Development Committee: Clinical practice guidelines for epilepsy 2018. Chapter 4: Epilepsies in children and adolescents and their treatment. 2018; Igaku-Shoin Ltd, Tokyo, Japan.
 - 12) 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.
 - 13) Farkas V, Steinborn B, Flamini JR, Zhang Y, Yuen N, Borghs S, et al: Efficacy and tolerability of adjunctive lacosamide in pediatric patients with focal seizures. *Neurology* 2019; **93** (12) : e1212-26.
 - 14) Ferreira JA, Le Pichon JB, Abdelmoity AT, Dilley D, Dedeken P, Daniels T, et al: Safety and tolerability of adjunctive lacosamide in a pediatric population with focal seizures - An open-label trial. *Seizure* 2019; **71**: 166-73.
 - 15) Zhou R, Qu R, Liu M, Huang DP, Zhou JY, Chen Y, et al: Perampanel and lacosamide monotherapy in pediatric patients with newly diagnosed focal epilepsy: A prospective study evaluating efficacy, tolerability, and behavior. *Epilepsy Behav* 2023; **146**:109353.
 - 16) 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.
 - 17) 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.
 - 18) 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.
 - 19) Baulac M, Rosenow F, Toledo M, Terada K, Li T, De Backer M, et al: Efficacy, safety, and tolerability of lacosamide monotherapy versus controlled-release carbamazepine in patients with newly diagnosed epilepsy: A phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2017; **16** (1) : 43-54.
 - 20) Ben-Menachem E, Grebe HP, Terada K, Jensen L, Li T, De Backer M, et al: Long-term safety and efficacy of lacosamide and controlled-release carbamazepine monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia* 2019; **60** (12) : 2437-47.
 - 21) Yang C, Yang Y, Peng Y, Zhang L, Yu D: Efficacy and safety of lacosamide in pediatric patients with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav* 2022; **134**: 108781.
 - 22) 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.
 - 23) Sonkusare KR, Barkate HV: Lacosamide as monotherapy in focal seizure: Literature review. *International Journal of Epilepsy* 2017; **4** (1) : 55-8.

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

Makiko MORITA¹⁾ / Yukiya OSHIMA¹⁾ / Emi NIISATO²⁾ / Ichino CHINEN²⁾

1) PMS 2, International Pharmacovigilance Japan, UCB Japan K.K.

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

Abstract

BACKGROUND AND PURPOSE: Due to the lack of data on the safety and effectiveness of oral lacosamide (LCM) monotherapy in pediatric patients from local clinical trials, a post-marketing surveillance study (EP0130) was conducted to evaluate the safety and effectiveness of oral LCM monotherapy in pediatric patients in real-world clinical practice in Japan.

METHODS: The study population consisted of pediatric patients aged 4 to under 16 years with focal onset seizures, including focal to bilateral tonic-clonic seizures, who were newly administered oral LCM. The dosage and administration of oral LCM followed the instructions in the package inserts for tablets and dry syrup. The observation period was 26 weeks.

RESULTS: This study was conducted from July 2019 to December 2021, with 183 patients included in the safety analysis and 151 patients in the effectiveness analysis. In the safety analysis population, 58.5% were male, with an average age of 8.9 years. 88.5% of the patients had no prior history of antiepileptic medication administration. The incidence of treatment-emergent adverse drug reaction (ADR) was 12.0% (22 patients). The most common ADRs were somnolence (3.8%), dizziness (2.7%), and rash (1.6%). The response rate based on the global improvement assessment was 85.4% at 26th week from baseline, the seizure-free rate was 55.6%, and the average reduction rate in the number of seizures per 4 weeks immediately before LCM administration and at 26 weeks or at the time of discontinuation was 79.8%. In the association between patient background factors and safety, it was shown that older age at the start of LCM administration is a statistically significant factor that increases the incidence of ADRs ($p = 0.010$). However, no statistically significant background factors were observed to be associated with the effectiveness outcomes.

CONCLUSION: No new safety concerns were identified with oral LCM monotherapy in pediatric patients with focal seizures in real-world clinical practice. Additionally, a reduction or cessation of seizures was observed in many with LCM treatment, suggesting that pediatric patients with focal onset epilepsy may benefit from LCM in real-world settings.

Key words: antiseizure medicine, post-marketing surveillance, focal onset seizures, monotherapy, pediatric, lacosamide

Contact information: Emi Niisato, Neurology Medical Affairs Department
Shinjuku Grand Tower, 8-17-1 Nishi-Shinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo 160-0023, Japan
E-mail: emi.niisato@ucb.com