原著論文　診療と新薬 2025; 62: 583-592

診療と新薬 Web

実臨床下でのラコサミド静脈内投与の安全性と有効性：

焦点起始発作を有する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[1)]／大島行哉[1)]／渡邉悦郎[2)]／相川知徳[2)]

● 要旨

背景と目的：ラコサミド（LCM）の経口投与が一時的に不可能である 4 歳以上の患者における LCM 静注の安全性および有効性を評価する目的で，製造販売後調査を実施した。
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）を伴うてんかんの確定診断を受けた 4 歳以上の患者とした。安全性は LCM 静注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。有効性の評価では，効果の有無に対する医師の評価に基づいて有効と判定された患者の割合を算出した。
結果：登録期間は 2019 年 10 月から 2022 年 5 月であり，安全性解析対象集団は 114 名，年齢別内訳は 4 歳以上 16 歳以下が 2 名（1.8%），17 歳以上 64 歳以下が 46 名（40.4%），65 歳以上が 66 名（57.9%）であった。有効性解析対象集団は，安全性解析対象集団のうち有効性の評価不能であった 9 名を除外した 105 名であった。LCM 静注は単剤療法（75/114 名［65.8%］）あるいは併用療法（39/114 名［34.2%］）として使用され，平均投与期間（標準偏差［SD］）は 3.8 日（13.1），静注製剤を使用した主な理由は手術および意識障害であった。副作用は 6 名（5.3%）に認められ，安全性検討事項である心電図 PR 延長関連事象（房室ブロック，徐脈，失神など）に該当する事象は報告されなかった。重篤な副作用は 3 名（2.6%，心房細動，心室性頻脈，血中クレアチンホスホキナーゼ増加各 1 名）に認められた。有効性解析において，LCM 静注投与期間中の有効率は 102/105 名（97.1%）であった。
結論：本調査の結果より，焦点起始発作を有する患者に対する LCM 静注における安全性の所見において，懸念は認められなかった。また実臨床において，LCM 静注における有効性に関する懸念は認められなかった。

キーワード：抗てんかん発作薬，製造販売後調査，焦点起始発作，静注，ラコサミド

序　　論

てんかんは一般的な神経疾患で，世界の人口のうち 2%に発症すると推測されている[1)2)]。てんかんは繰り返される発作を特徴とする慢性疾患で，精神および身体の健康や生活の質を損ない，介護者にかかる負担や経済的な負担などを通じて患者や社会にとって負荷となることが知られている[3)]。てんかん

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】
相川知徳：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
〒 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

治療の中心は抗てんかん発作薬による薬物療法でさらなる発作のリスクを低減することであり[4]，日常的な治療は錠剤，カプセルや液剤の経口投与により行われるが，経口投与が不可能な場合の代替療法として静注製剤も必要とされている[5)6)]。

第 3 世代の抗てんかん発作薬であるラコサミド（ビムパット®点滴静注 100 mg および 200 mg，以下 LCM 静注）は，二次性全般化発作を含む部分発作を有するてんかん患者に対する単剤療法，他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法として，一時的に経口投与ができない場合の LCM 経口製剤の代替療法として日本で承認されている薬剤である（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）[7]。代替療法において，LCM の静注製剤は経口製剤と類似した安全性プロファイルを有することが認められている[8)～10)]。また，LCM は心臓および脳のニューロンにおける電位依存性ナトリウムチャネルへの影響の関連が示唆される不整脈のリスクがあるとされている[11]。焦点起始発作を有する日本人患者 9 人における LCM 静注の臨床試験において心電図の異常に関する副作用は認められなかった[12]が，海外の試験では LCM を静脈内投与された患者において，PR 延長をはじめとした心電図上の異常が報告されている[13)～15)]。

LCM 静注においては，日本国内の臨床試験における対象患者数が少ないこと[12]，さらにこの試験で心臓に関する副作用リスクが見逃されたあるいは過小評価された可能性を考慮し，日本での実臨床下における心電図 PR 延長関連事象の発現割合について再確認することが必要と考えられた。本製造販売後調査の目的は，LCM 静注の実臨床における安全性プロファイルの検討，特に心電図 PR 延長関連事象の発現割合の検討とした。また，本剤の有効性の評価ならびに本剤の安全性・有効性アウトカムを評価した。

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 日厚生労働省令第 171 号）」を遵守して実施し，登録期間は 2019 年 10 月から 2022 年 5 月，調査期間は 2019 年 10 月から 2023 年 3 月であった。参加医療機関は主に脳神経内科・脳神経外科であり，各患者の観察期間は LCM 静注の開始時から投与終了（LCM 経口投与あるいは他の抗てんかん発作薬に切り替え，または治療の中止）の 2 週間後までとした。LCM の静脈内投与が長期間にわたる場合は，観察期間を最長 1 カ月まで延長可能とした。

2）対象患者

調査の対象は，LCM 静注の使用経験がなく焦点起始発作（焦点起始両側強直間代発作を含む）を伴うてんかんの確定診断を受けた 4 歳以上の患者で，LCM 経口製剤の代替療法として静脈内投与を受けた患者（麻酔，疾患，不耐を含む医学的な理由で経口投与できない症例）とした。

3）製剤と用法・用量

調査の対象とした LCM 静注は，LCM 100 mg および 200 mg である。

LCM は，添付文章に沿った用法・用量で投与された。添付文書上では，成人には通常 100 mg/ 日で投与を開始し，その後 1 週間以上の間隔をあけて増量し，維持用量を 1 日 200 mg とするが，いずれも 1 日 2 回に分け 1 回量を 30 分から 60 分かけて点滴静脈内投与することとされている。小児に対しては通常 1 日 2 mg/kg より投与を開始し，その後 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 2 mg/kg ずつ増量し，維持用量は 30 kg 未満の小児には 1 日 6 ～ 12 mg/kg，体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児には 1 日 4 ～ 8 mg/kg とするが，いずれも 1 日 2 回に分け 1 回量を 30 分から 60 分かけて点滴静脈内投与することとされている。ただし，体重 50 kg 以上の小児は成人と同じ用法・用量を用いることとされている。

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（ILAE 1981 年分類），てんかん病因，合併症，抗てんかん発作薬以外の薬物療法，LCM 投与前後の抗てんかん発作薬投与状況，LCM 静脈内投与を必要とする理由，LCM 投与期間，単剤療法・併用療法の別，LCM の 1 日用量を収集した。

安全性は副作用によって評価した。有害事象は

表 1　安全性検討事項に該当する副作用の定義

安全性検討事項	MedDRA 分類
心電図上 PR 延長関連事象（房室ブロック，徐脈，失神など）	**基本語**：上室性不整脈，心房頻脈，移動性ペースメーカー，心房副収縮，アダムス・ストークス症候群，房室ブロック，完全房室ブロック，第一度房室ブロック，第二度房室ブロック，伝導障害，心房内伝導時間遅延，房室解離，遺伝性心伝導障害，房室興奮の異常，不整脈，徐脈，期外収縮，結節性調律，副収縮，離脱性不整脈，徐脈性不整脈，心房中隔欠損症，心アミロイドーシス，心サルコイドーシス，心房拡張，心筋線維症，心房肥大，左房肥大，右房肥大，右房拡張，左房拡張，心臓脂肪症（LLT：10068130/心房中隔の脂肪腫性肥大），心筋症，アルコール性心筋症，虚血性心筋症，ストレス心筋症，心電図 PR 延長

LLT：lowest level term，MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities

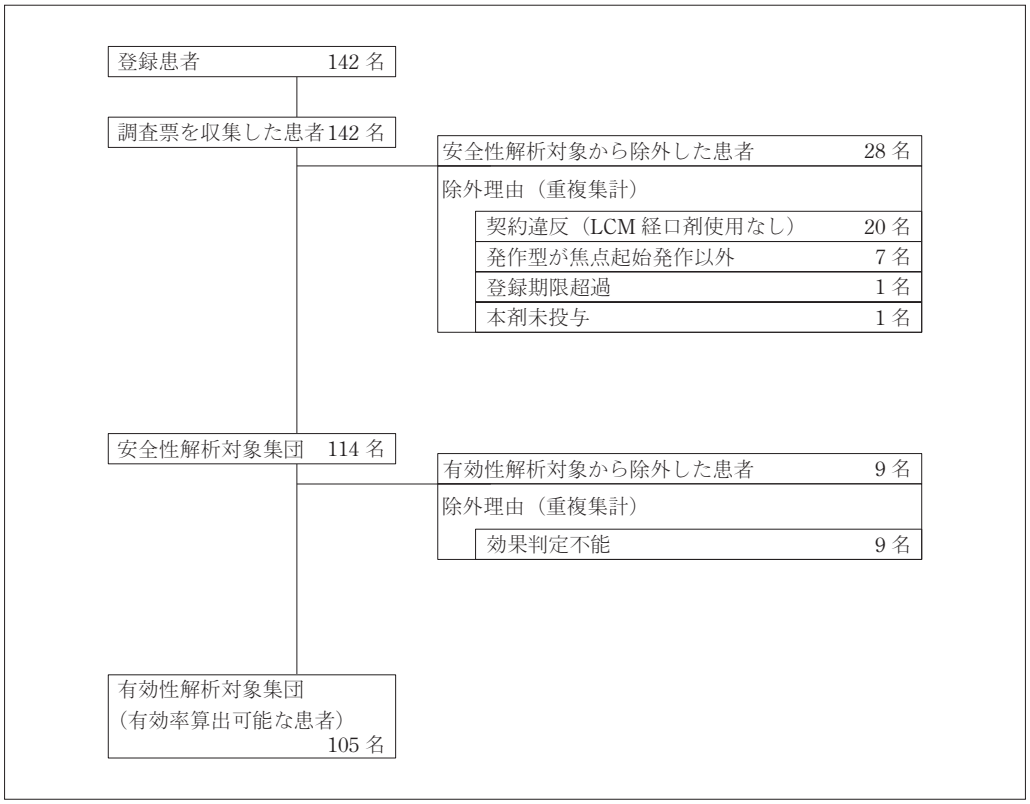

図 1　患者の内訳

「LCM 投与との因果関係の有無にかかわらず，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) 後世代における先天異常。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。本調査では心電図 PR 延長関連事象を安全性検討事項とし，これらは MedDRA の基本語を用いて分類した（**表 1**）。

有効性の評価では，LCM 投与期間において担当医師が，観察期間中の臨床症状等から総合的に「有効，無効」の 2 段階で判定し，有効と判定された症例の割合から有効性評価に基づく有効率を算出して評価した。

表 2 患者背景および臨床的特徴（安全性解析対象集団：n＝114）

患者背景因子	区　分	患者数（%）
性　別	男　性	68（59.7）
	女　性	46（40.4）
年　齢	平均±SD（中央値）	64.1±20.5（70.0）
	20 歳未満	3（ 2.6）
	20 歳以上 40 歳未満	14（12.3）
	40 歳以上 60 歳未満	25（21.9）
	60 歳以上 80 歳未満	46（40.4）
	80 歳以上	26（22.8）
体　重	平均±SD（中央値）	55.1±13.1（54.8）
	未測定	3（ 2.6）
てんかん発症年齢	平均±SD（中央値）	58.6±25.3（65.0）
	不明	13（11.4）
罹病期間	平均±SD（中央値）	4.9±9.3（ 0.5）
	不明	13（11.4）
発 作 型[a)]	焦点起始両側強直間代発作	64（56.1）
	焦点意識減損発作	55（48.3）
	焦点意識保持発作	32（28.1）
	その他	2（ 1.8）
てんかん病因[a)]	脳血管障害	35（30.7）
	大脳の新生物	28（24.6）
	脳外科手術	11（ 9.7）
	頭部外傷	11（ 9.7）
	先天性疾患	6（ 5.3）
	脳感染症	5（ 4.4）
	変性疾患	2（ 1.8）
	遺伝性疾患	1（ 0.9）
	代謝性の原因	1（ 0.9）
	周産期事象	1（ 0.9）
	中毒性の原因	1（ 0.9）
	その他	7（ 6.1）
	不明	16（14.0）
投与開始前発作回数	1 回未満 /1 カ月	7（ 6.1）
	1 回以上 /1 カ月～ 1 回未満 /1 週	28（24.6）
	1 回以上 /1 週～ 1 回未満 /1 日	12（10.5）
	1 回以上 /1 日	24（21.1）
	不明	43（37.7）
LCM 静注の投与理由（経口投与不能理由）[a)]	手術	52（45.6）
	消化管障害	1（ 0.9）
	その他	62（54.4）
LCM 経口製剤による前治療	無	65（57.0）
	有	49（43.0）
LCM 静注による治療の種類	単剤療法	75（65.8）
	併用療法	39（34.2）

a）重複集計あり

表 2　患者背景および臨床的特徴（安全性解析対象集団：n＝114）（つづき）

患者背景因子	区　　分	患者数（%）
LCM 静注の投与期間	平均 ± SD（中央値）	3.8 ± 4.3（ 2.0）
	1 日のみ	21（18.4）
	1 日超 3 日以下	56（49.1）
	3 日超 1 週間以下	26（22.8）
	1 週間超 2 週間以下	9（ 7.9）
	2 週間超 1 カ月以下	1（ 0.9）
	1 カ月超	1（ 0.9）
静注後の状況 [a)]	LCM 経口製剤に切り替え	107（94.7）
	その他の経口抗てんかん発作薬に切り替え	12（10.8）
	副作用のため静注中止	3（ 2.7）
	その他の理由で静注中止	2（ 1.8）
	静注を 1 カ月超継続	1（ 0.9）
合 併 症	無	8（ 7.0）
	有	106（93.0）
	心疾患	22（19.3）
	腎疾患	21（18.4）
	肝疾患	9（ 7.9）
	精神発達遅滞	9（ 7.9）
	既往歴	54（56.1）
	アレルギー体質	22（19.3）
抗てんかん発作薬による治療歴	無	88（77.2）
	有	26（22.8）
	抗てんかん発作薬 1 剤	17（14.9）
	抗てんかん発作薬 2 剤	5（ 4.4）
	抗てんかん発作薬 3 剤以上	4（ 3.5）
LCM 静注開始時における抗てんかん発作薬の併用	0 剤	78（68.4）
	1 剤	15（13.2）
	2 剤	15（13.2）
	3 剤以上	6（ 5.3）
LCM 静注終了時における抗てんかん発作薬の併用	0 剤	78（68.4）
	1 剤	12（10.5）
	2 剤	18（15.8）
	3 剤以上	6（ 5.3）
抗てんかん発作薬以外の併用薬 [b)]	無	36（31.6）
	有	78（68.4）
LCM 静注の平均用量	平均 ± 標準偏差（中央値）	82.3 ± 40.7（56.9）
	100 mg 未満	62（54.4）
	100 ～ 200 mg 未満	46（40.4）
	200 ～ 300 mg 未満	6（ 5.3）
LCM 静注の各投与における平均用量	平均 ± 標準偏差（中央値）	82.4 ± 40.6（68.8）
	100 mg 未満	62（54.4）
	100 ～ 200 mg 未満	46（40.4）
	200 ～ 300 mg 未満	6（ 5.3）

a）重複集計あり

b）てんかん以外の疾患に対する薬物療法

表 3 副作用の発現状況（安全性解析対象集団：n＝114）

分類		例数（%）
副作用の発現		6（5.3）
重篤な副作用		3（2.6）
副作用の種類，器官別大分類 / 基本語 [a)]	心臓障害	2（1.8）
	心房細動	1（0.9）
	心室性頻脈	1（0.9）
	胃腸障害	1（0.9）
	便秘	1（0.9）
	臨床検査	3（2.6）
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1（0.9）
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1（0.9）
	肝酵素上昇	1（0.9）

a）MedDRA（日本語版）version 25.1 に基づく分類

5）統計解析

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 100 名とした。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と長期継続試験[16)17)] 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，および LCM 併用療法の無作為化二重盲検プラセボ対照試験および長期継続試験[18)19)] で認められた MedDRA 器官別大分類の心不全に関する事象より，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。この割合が LCM 静注を投与された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するためには，100 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。

結　　果

1）患者の内訳

2019 年 10 月から 2022 年 5 月までに，50 の医療機関から 142 名の患者が本調査に登録された。安全性解析対象集団は 28 名を除外した 114 名であり，半数以上（20 名）の除外理由は，LCM 静注の前後ともに LCM 経口製剤が投与されていないことであった（**図 1**）。さらに，有効性が不明とされた 9 名が有効性解析対象集団から除外され，その結果有効性解析対象集団は 105 名となった。

安全性解析対象集団の患者背景を**表 2** に示す。患者の半数強が男性（68 名，59.7％）で，平均年齢（SD）は 64.1（20.5）歳であった。年齢の内訳は 4 歳以上 16 歳以下が 2 名（1.8％），17 歳以上 64 歳以下が 46 名（40.4％），65 歳以上が 66 名（57.9％）であった。主な発作型は焦点起始両側強直間代発作 64 名（56.1％），次いで焦点意識減損発作 55 名（48.3％）および焦点意識保持発作 32 名（28.1％）であった。てんかん発症年齢の平均（SD）は 58.6（25.3）歳で，てんかん罹病期間は平均 4.9（9.3）年であった。ベースライン時で 1 週間に 1 回，あるいは 1 日に 1 回発作がみられた患者は全体の 3 分の 1 近くの 36 名（31.6％）を占めた。

LCM 静注の使用理由（経口製剤が不可能とされた理由）は手術が 52 名（45.6％），消化管障害が 1 名（0.9％），その他の理由（主に意識障害）が 62 名（54.4％）であった。LCM 静注の使用法は単剤療法が 75 名（65.8％）で併用療法が 39 名（34.2％）であった。LCM の平均投与期間（SD）は 3.8（4.3）日であり，11 名（9.7％）が LCM を 1 週間以上継続して投与された。

2）安全性の解析結果

副作用は安全性解析対象集団の 5.3％（6/114 名）に認められた（**表 3**）。これらの事象は MedDRA の SOC 分類に基づき心臓関連事象，胃腸障害，臨床検査に分類された。各事象の発現例数はそれぞれ 1 名であり，1 症例あたりの発現事象数もすべて 1 事

表 4　患者背景因子別の副作用の発現状況

事　象	性別・年齢層（歳）	てんかん発症時の年齢（歳）	てんかんの罹病期間（年）	発作型 a)	ベースラインにおける発作回数（回）	LCM 静注の使用理由	LCM 静注の投与期間	LCM 経口製剤による前治療	LCM 静注による治療の種類	合併症 a)	調査前に使用された抗てんかん発作薬の数	併用薬としての抗てんかん発作薬の使用		抗てんかん発作薬以外の併用薬 b)	LCM 静注の平均 1 日用量（mg）
												LCM 静注開始時	LCM 静注終了時		
心房細動（重篤）	F 70～80	50～65	5～10	FIAS	不明	手術	1 日のみ	有	単剤療法	腎疾患既往歴	0	0	0	無	100～＜200
心室性頻脈（重篤）	M ≧80	≧65	＜1	FBTCS	不明	その他	1 日超 3 日以下	有	単剤療法	心疾患 腎疾患 既往歴	0	0	0	無	100～＜200
便　秘（非重篤）	M ≧80	≧65	＜1	FBTCS	≧1/ 日	手術	3 日超 1 週間以下	無	単剤療法	既往歴	1	0	0	有	＜100
血中クレアチンホスホキナーゼ増加（重篤）	F 70～80	≧65	10～20	FIAS FBTCS	不明	その他	3 日超 1 週間以下	無	併用療法	心疾患 既往歴	1	1	1	有	＜100
γ- グルタミルトランスフェラーゼ増加（非重篤）	M 50～60	50～65	＜1	FAS FBTCS	不明	手術	1 日超 3 日以下	無	併用療法	肝疾患 既往歴	1	1	0	有	100～＜200
肝酵素上昇（非重篤）	F 60～70	50～65	＜1	FBTCS	不明	その他	3 日超 1 週間以下	無	併用療法	既往歴 アレルギー体質	1	2	2	有	＜100

F：女性，M：男性，FAS：焦点意識保持発作，FBTCS：焦点起始両側強直間代発作，FIAS：焦点意識減損発作
a）重複集計あり　b）てんかん以外の疾患に対する薬物療法

象であった。本調査期間中において経口剤にて多く報告された傾眠，浮動性めまい等の副作用の報告はなかった。LCM 静注を単剤療法として使用した症例のうち 4.0%（3/75 名）に副作用が認められ，一方，併用療法として使用した症例では 7.7%（3/39 名）に副作用が認められた。小児患者（4 歳以上 16 歳以下）で副作用はみられず，高齢患者（65 歳以上）では 6.1%（4/66 名）に認められた。副作用のうち 5 件が LCM 静注投与期間に発生し，心室性頻脈の 1 件が LCM 静注の 2 日間投与後，LCM 経口製剤に切り替えてから 1 日後に認められた。

本調査の安全性検討事項である心電図 PR 延長関連事象の集計定義に該当する副作用は認められなかった。

副作用が認められた 6 名の詳細な特徴を**表 4** に示す。3 件（2.6%）の副作用が重篤と判断された（心房細動，心室性頻脈，血中クレアチンホスホキナーゼ増加各 1 件）。全ての重篤な副作用は臓器に重大な合併症（心疾患あるいは腎疾患）がある患者において認められ，非重篤な副作用であったγ- グルタミルトランスフェラーゼ増加は合併症として肝疾患を有する患者に認められた。

3）有効性の解析結果

有効性解析対象集団において，有効性評価に基づく有効率は，102/105 名（97.1%，両側 95%信頼区間：91.9-99.4）であった。内訳は 25/102 名が改善，77/102 名が良好な発作コントロール状態が持続とされた。一方，3/102 名が発作コントロール不良の状態が持続とされたものの，悪化とされた症例はなかった。併用療法または単剤療法別の有効率は，併用療法 97.1%（34/35 名），単剤療法 97.1%（68/70 名）であった。

考　　察

本調査は，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 4 歳以上の患者を対象に，実臨床における LCM 静注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，有効性評価に基づく有効性は良好であった（97.1%）。安全性検討事項である心電図 PR 延長関連事象は認められず，LCM 静注の単剤療法および併用療法で副作用や有効性に顕著な差はみられなかった。

本調査における副作用の発現割合は 5.3%（6/114 名）であり，日本人患者を対象とした LCM 経口製剤の単剤療法の臨床試験における 37%[16]，および LCM 経口製剤の併用療法の臨床試験における 50%超[18] より大幅に低かった。LCM 静注の国内臨床試験では 22%（2/9 名）に副作用が認められたが，この数字は評価対象となった症例数が少ないことから信頼性には欠けると考えられる[12]。日本人の成人患者および小児患者を対象とした LCM 経口製剤の製造販売後調査では，副作用の発現割合は単剤療法で約 12%，併用療法で約 16%と報告されている

（UCB 社内資料[20)21)]）。本調査で報告された副作用の発現割合の低さは，LCM 静脈内投与が経口投与不可能である場合の代替療法として一時的に用いられるものであるため，投与期間が全般的に短いこと（平均 3.8 日）に起因している可能性がある。

一般に LCM に関して最も多くみられる副作用は傾眠とめまいとされているが[22)23)]，本調査で報告された 6 件の副作用のうち，MedDRA 器官別大分類（SOC）で神経系障害に分類されるものはなかった。本調査の対象となった患者の多くが麻酔や手術，あるいは意識障害を理由として LCM 静注を投与されたため，傾眠やめまいなどの自覚症状は注目されず報告されない可能性が高いことが推察された。

LCM 静注の安全性プロファイルは全体的に良好と考えられた。本調査で報告された事象はすべてそれぞれ 1 名に発現しており，患者 1 名における副作用の数はすべて 1 事象であった。LCM の用法に関連した安全性の懸念は認められず，副作用の発現割合は単剤療法で 4.0%（3/75 名），併用療法で 7.7%（3/39 名）であった。また小児患者における副作用は報告されなかったことから，年齢に関する懸念もないと考えられた。さらに，房室ブロック，徐脈，失神を含む心電図 PR 延長関連事象全般に該当する副作用も認められなかった。

発現した副作用の件数が全体で 6 件と極めて少なかったため，これらの結果から副作用の発現に関連する因子を導くことは困難と判断した。

有効性の解析では，評価対象症例のうち 102/105 名（97.1%）において有効と評価された。単剤療法および併用療法の別，年齢，発作型に関係なく LCM 静脈内投与の有用性が認められた。

本調査には，製造販売後調査の研究デザインに関する限界が存在している。本調査は実臨床下における観察研究として実施されたため，対象患者の適格基準，対照群，モニタリングにおける規定は厳格に設定されていない。そのため，交絡バイアスが存在している可能性は否定できない。一方，実臨床における LCM 静注の評価により，多様な背景因子を持つ患者集団における安全性と有効性のデータが提供されたことから，この一般化可能性は本調査の大きな長所である。

結論として，本調査では，LCM 静注は焦点起始発作（焦点起始両側強直間代発作を含む）を有する患者に対する単剤療法あるいは併用療法において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。ユーシービージャパン株式会社は本論文の執筆，レビュー，および本論文の内容の承認に関与した。本論文作成および投稿に関する費用はユーシービージャパン株式会社が負担した。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（マッキャ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

1）Beghi E. The epidemiology of epilepsy. Neuroepidemiology. 2020; **54**(2): 185-91.
2）Falco-Walter J. Epilepsy - definition, classification, pathophysiology, and epidemiology. Semin Neurol. 2020; **40**(6): 617-23.
3）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.
4）Tomson T, Zelano J, Dang YL, Perucca P. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. Epileptic Disord. 2023; **25**(5): 649-69.
5）Patel SI, Birnbaum AK, Cloyd JC, Leppik IE. Intravenous and intramuscular formulations of antiseizure drugs in the treatment of epilepsy. CNS Drugs. 2015; **29**(12): 1009-22.
6）Anderson GD, Saneto RP. Current oral and non-oral routes of antiepileptic drug delivery. Adv Drug Deliv Rev. 2012; **64**(10): 911-8.
7）Vimpat (lacosamide) tablets 50 mg and 100 mg (Japanese package insert). Available at https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1139015F1027_1_12/.
8）Biton V, Rosenfeld WE, Whitesides J, Fountain NB, Vaiciene N, Rudd GD. Intravenous lacosamide as replacement for oral lacosamide in patients with partial-onset seizures. Epilepsia. 2008; **49**(3): 418-24.
9）Krauss G, Ben-Menachem E, Mameniskiene R, Vaiciene-Magistris N, Brock M, Whitesides JG, et al. Intravenous lacosamide as short-term replacement for oral lacosamide in partial-onset seizures. Epilepsia.

2010; **51**(6): 951-7.
10）Cawello W, Bonn R, Boekens H. Bioequivalence of intravenous and oral formulations of the antiepileptic drug lacosamide. Pharmacology. 2012; **90**(1-2): 40-6.
11）Yadav R, Schrem E, Yadav V, Jayarangaiah A, Das S, Theetha Kariyanna P. Lacosamide-related arrhythmias: A systematic analysis and review of the literature. Cureus. 2021; **13**(12): e20736.
12）Terada K, Souma T, Sasamoto H, Nogami S, Okagaki T, Muramoto Y. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of intravenous administration of lacosamide injection in Japanese patients - Study in healthy adults and adult partial epilepsy patients. Japanese Journal of Clinical Psychopharmacology. 2018; **21**(9): 1223-34.
13）Lang N, Lange M, Schmitt FC, Bos M, Weber Y, Evers S, et al. Intravenous lacosamide in clinical practice - Results from an independent registry. Seizure. 2016; **39**: 5-9.
14）Luk ME, Tatum WO, Patel AV, Nau KM, Freeman WD. The safety of lacosamide for treatment of seizures and seizure prophylaxis in adult hospitalized patients. Neurohospitalist. 2012; **2**(3): 77-81.
15）Kim M, Kim K, Cho J, Choi K, Lee J, Lee J-Y, et al. Analysis of cardiac rhythm and conduction abnormalities associated with intravenous lacosamide administration. J Kor Soc Health-syst Pharm. 2023; **40**(4): 433-48.
16）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.
17）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.
18）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.
19）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.
20）Oshima Y, Morita M, Niisato E, Hirano K, Tanaka G. Safety and efficacy of lacosamide monotherapy in clinical practice - A survey of the results of the use of oral lacosamide in adult epilepsy patients with focal-onset seizures. New Drugs and Clinical Trials. 2022; **71**(8): 778-94.
21）Oshima Y, Nakajima K, Kiuchi M, Watanabe E, Hirano K. Safe and effective lacosamide combination therapy in clinical practice: For adult epileptic patients with focal seizures. Use-results survey of oral lacosamide (results of the second interim analysis). Clinical Practice and New Drugs. 2022; **59**: 33-44.
22）Li J, Sun M, Wang X. The adverse-effect profile of lacosamide. Expert Opin Drug Saf. 2020; **19**(2): 131-8.
23）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.

Safety and Effectiveness of Intravenous Lacosamide in Real-World Clinical Settings:

Final Report on the Use of Lacosamide in Patients with Focal Onset Seizures in Japan

Makiko MORITA [1)] ／ Yukiya OSHIMA [1)] ／ Etsuro WATANABE [2)] ／ Tomonori AIKAWA [2)]

1）International Pharmacovigilance, UCB Japan Co., Ltd.
2）Medical Affairs Epilepsy Department, Medical Affairs, UCB Japan Co., Ltd.
Contact information: Tomonori Aikawa, Medical Affairs Epilepsy Department
Shinjuku Grand Tower, 8-17-1 Nishi-Shinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo 160-0023, Japan
E-mail: Tomonori.Aikawa@ucb.com

Abstract

Background and Objective: A post-marketing surveillance study was conducted to evaluate the safety and effectiveness of intravenous (IV) Lacosamide (LCM) in patients aged 4 years and older who temporarily could not take oral LCM.
Methods: The subjects were patients aged 4 years and older with a confirmed diagnosis of epilepsy with focal onset seizures (including focal to bilateral tonic-clonic seizures). The enrollment period was from October 2019 to May 2022, and the investigation period was from October 2019 to March 2023. The observation period for each patient was from the start of IV LCM administration until two weeks after the termination of administration (switching to oral LCM or other antiepileptic drugs, or cessation of treatment). Regarding safety, adverse drug events (ADRs) were evaluated. For efficacy, the effectiveness rate was calculated based on the physicians' assessments of "effective" or "ineffective."
Results: The safety analysis population included 114 patients: 2 patients (1.8%) aged 4 to 16 years, 46 patients (40.4%) aged 17 to 64 years, and 66 patients (57.9%) aged 65 years and older. From the safety analysis population, 9 patients who were unable to be evaluated for effectiveness were excluded, resulting in an effectiveness analysis population of 105 patients. IV LCM was used as monotherapy in 75 patients (65.8%) and as adjunctive therapy in 39 patients (34.2%), with a mean (± SD) administration period of 3.8 days (± 13.1). The reasons for the use of IV LCM (reasons for being unable to take oral formulations) were surgery in 52 patients (45.6%), gastrointestinal disorders in 1 patient (0.9%), and other reasons (mainly impaired consciousness) in 62 patients (54.4%). ADRs were observed in 6 patients (5.3%). No ADRs were observed that met the aggregation definition of electrocardiogram PR interval prolongation-related events (including atrioventricular block, bradycardia, and syncope). Serious ADRs were observed in 3 patients (2.6%), with one case each of atrial fibrillation, ventricular tachycardia, and increased blood creatine phosphokinase. Among the reported adverse events, ventricular tachycardia occurred the day after switching to the oral formulation of LCM following two days of IV administration. In the effectiveness analysis, 102 out of 105 patients (97.1%) experienced no seizures during the IV LCM treatment period.
Conclusion: Based on the results of this surveillance study, the safety findings following IV LCM administration in patients with focal onset seizures were consistent with the known safety profile of oral LCM. Additionally, no concerns regarding the effectiveness of IV LCM were observed in real-world clinical practice.

Key words: antiseizure medication, post-marketing surveillance, focal onset seizure, intravenous administration, Lacosamide