



診療と新薬 Web

強直間代発作を有するてんかん患者におけるラコサミド注射剤（点滴静注）の安全性と有効性：一般使用成績調査

森田真希子¹⁾／大島行哉¹⁾／吉木康真²⁾／相川知徳²⁾

● 抄録

目的：実臨床下で実施した一般使用成績調査（EP0168）の結果より、強直間代発作を有するてんかん患者におけるラコサミド（lacosamide, LCM）注射剤（点滴静注）の安全性と有効性を検討した。

方法：本調査の対象は、4歳以上の強直間代発作を有するてんかん患者で、一時的に経口投与ができず LCM 経口剤の代替療法として LCM 注射剤を使用した患者とした。LCM の投与量と投与方法は添付文書の記載に従い、観察期間は LCM 注射剤投与開始日から投与終了（中止）2週間後までとした。主要評価項目は、心電図 PR 延長関連事象（房室ブロック、徐脈、失神等）の副作用発現割合とし、副次評価項目は、上記を含む全事象の副作用発現割合および医師による有効性評価に基づく有効率とした。

結果：本調査は2021年4月1日から2024年4月30日までに実施され、解析対象集団は12例であった。解析対象症例の平均年齢は66.3±13.2歳であり、全例40歳以上であった（47～85歳）。LCM 注射剤の投与理由の多くは意識障害であった。合併症は9例（75.0%）が有し、心疾患の合併が2例（16.7%）含まれた。心電図 PR 延長関連事象を含む副作用の発現は認められず、有効率は100.0%であった。

結論：本調査では、強直間代発作を有するてんかん患者に対する LCM 注射剤の使用について、安全性上の新たな懸念は認められず、有効性も良好であることが確認された。経口投与が困難な状況における一時的な代替製剤として、LCM 注射剤は強直間代発作の治療における有用な選択肢となり得ることが示された。

キーワード：一般使用成績調査、強直間代発作、抗てんかん発作薬、点滴静注、ラコサミド

はじめに

特発性全般てんかん（idiopathic generalized epilepsy, IGE）は、てんかんの中でも比較的高頻度に認められ、全体の約15～20%を占めるとされる疾患群である^{1,2)}。IGEの患者の約74%に全般強直間代発作が認められており³⁾、ウエスト症候群⁴⁾やレノックス・ガストー症候群⁵⁾などの潜因性症候群においても、全般強直間代発作が生じる場合があ

ることが知られている。また、強直間代発作は、転倒に伴う外傷⁶⁾に加え、認知機能⁷⁾や社会機能、Quality of Life（QOL）への影響^{8,9)}、さらにはてんかん関連突然死のリスク^{10)～13)}など、複数の臨床的リスクを伴うことが指摘されている。

てんかんの治療目的は、発作の持続的な抑制を維持することであり、たとえ短期間であっても抗てんかん発作薬（antiseizure medication, ASM）投与の中断は、発作コントロールの悪化や再発リスクの増

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

加、予後への悪影響を招く可能性があるため、可能な限り回避すべきである。しかしながら、臨床現場において、患者の状態により一時的に経口投与が困難となる状況が生じることがある。例えば、全身麻酔下の手術や消化器系手術などの検査・処置時、意識障害（昏睡等）、嚥下障害（誤嚥性肺炎のリスク）、あるいは消化器系の合併症による吸収障害などが挙げられる¹⁴⁾。このような状況下では、静脈内投与などの非経口投与が短期的な代替手段として重要な選択肢となる。

ラコサミド (lacosamide, LCM) は、電位依存性ナトリウムチャネルの緩徐な不活性化を選択的に促進することにより、過興奮状態にある神経細胞膜を安定化させる作用機序を有する ASM である¹⁵⁾。本邦では、2016年から2019年にかけて、LCM 経口剤が成人および4歳以上的小児てんかん患者に対する部分発作の併用療法および単剤療法として順次承認され、2020年には「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」としての効能・効果が追加承認された。

日本人を対象とした LCM 点滴静注剤（以下、LCM 注射剤）の大規模臨床試験は行われていないが、健康成人 24 例を対象とした単回投与クロスオーバー試験 (EP0036) および、焦点発作を有する成人患者 9 例を対象とした経口剤から注射剤への切り替え試験 (EP0024) が実施されている¹⁴⁾。これらの試験により、LCM 点滴静注（30 分および 60 分投与）と経口投与における薬物動態プロファイルの類似性が確認され、両製剤の有効性および安全性が同等であることが示された。これらの知見を踏まえ、LCM 注射剤は経口投与が困難な状況に対応する代替療法として、2019年1月に部分発作を効能・効果として承認され、さらに強直間代発作についても同様の代替療法として 2020 年 12 月に承認を得ている。

LCM はその作用機序の特性上、心臓伝導系への抑制作用が懸念されており¹⁶⁾、国内における使用実態下での心電図 PR 延長関連事象（房室ブロック、徐脈、失神など）の発現頻度および発現状況を詳細に把握する必要があると考えられた。加えて、LCM 注射剤の強直間代発作に対する使用に関する報告は限定的であり、実臨床における安全性および

有効性の検証が求められた。

以上を踏まえ、てんかんの強直間代発作を有する患者を対象に、LCM 注射剤の実臨床の使用実態下における安全性および有効性を評価することを目的として、一般使用成績調査を実施した。

なお、てんかん発作に関する用語は 2017 年¹⁷⁾に大幅に改定され、2025 年¹⁸⁾にも改定が行われたが、LCM 注射剤の添付文書は、1981 年のてんかん発作分類¹⁹⁾に則って記載されている。本稿では、適応に関する記載を除き 2025 年の分類に用語を変換して記載する。

対象と方法

1) 法令の遵守

本調査は「医薬品の製造販売後の調査および試験の実施の基準 (Good Post-marketing Study Practice, 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）」を遵守して実施した。調査期間は 2021 年 4 月 1 日から 2024 年 4 月 30 日までであった。

2) 研究デザイン

本調査は、LCM 注射剤の承認された効能・効果、用法・用量に基づく日常診療下における安全性、有効性を確認するための非介入試験として実施した。

3) 対象

適格患者は、LCM 注射剤の投与開始日時点で 4 歳以上であり、強直間代発作を有し、過去に LCM 注射剤の使用経験がない患者とした。加えて、一時的に経口投与ができず、LCM 経口剤の代替療法として LCM 注射剤を使用した患者に限定した。また、救急搬送等の理由により、てんかんの背景が不明な患者は、本調査への登録を不可とした。なお、GPSP 省令下で実施する一般使用成績調査では、患者の同意を必要していないため、同意取得は必須とはしなかった。

4) LCM 注射剤の用法・用量

調査対象とした製剤は、ビムパット[®]点滴静注 100 mg、ビムパット[®]点滴静注 200 mg であった。強直間代発作を効能・効果とする LCM 注射剤の用法・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。

LCM 経口剤から注射剤に切り替える場合は、経

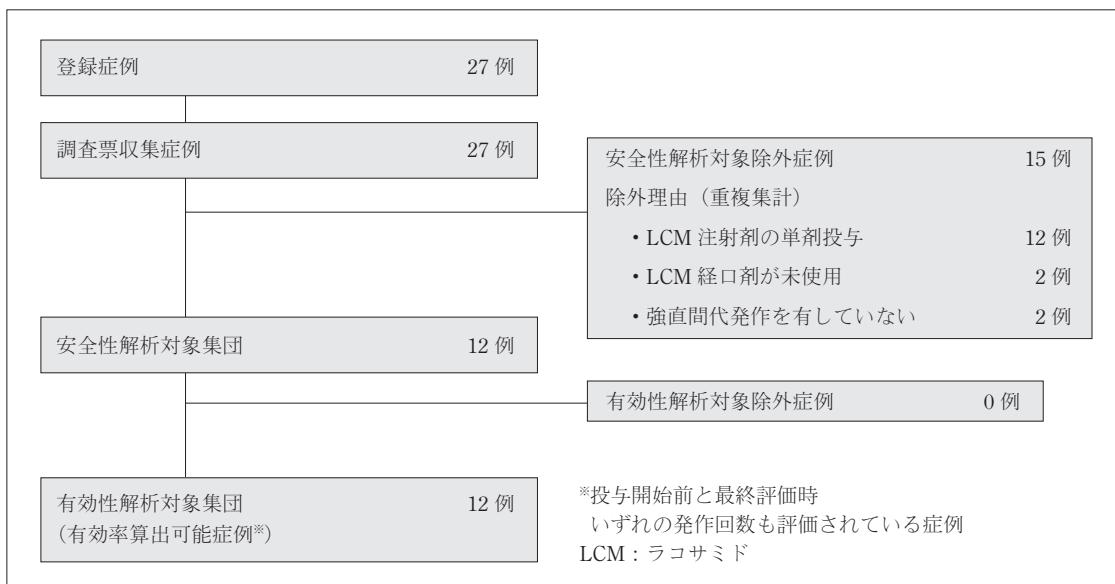


図1 症例構成

口投与と同じ1日用量および投与回数にて投与する。LCM経口剤に先立ち注射剤を投与する場合は、通常、成人および体重50kg以上の小児ではLCMとして1日100mgより投与を開始し、その後1週間以上の間隔をあけて增量し、維持用量を1日200mgとする。4歳以上の小児にはLCMとして1日2mg/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2mg/kgずつ增量し、維持用量を、体重30kg未満の小児には1日6mg/kg、体重30kg以上50kg未満の小児には1日4mg/kgとする。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。

なお、成人および体重50kg以上の小児では、1日最高投与量は400mgを超えないこととし、增量は1週間以上の間隔をあけて1日100mg以下ずつ行う。4歳以上の小児のうち体重30kg未満の小児では1日12mg/kg、体重30kg以上50kg未満の小児では1日8mg/kgを超えないこととし、增量は1週間以上の間隔をあけて1日2mg/kg以下ずつ行う。

5) 観察期間

観察期間は、LCM注射剤投与開始日から投与終了(中止)2週間後までとした。LCM注射剤の投与が長期間にわたる場合の観察期間は、最長で1カ月間とした。

6) 評価項目

主要評価項目は、心電図PR延長関連事象(房室

ブロック、徐脈、失神等)の副作用発現割合とした。副次評価項目は、上記を含めた全事象の副作用発現割合と、医師による有効性評価に基づく有効率とした。

7) データ収集項目および評価

患者背景因子として、性別、年齢、合併症、アレルギー体質など、てんかんの背景として、てんかん発症年齢、発作型、てんかん病因、てんかん症候群の分類などを収集した。LCM注射剤の投与状況として、LCM注射剤の投与理由(経口投与不能理由)、1回投与量、1日投与回数、投与期間、投与継続・終了(中止)状況などを収集し、LCM注射剤以外のASMの投与状況として、LCM経口剤投与の有無などの情報を収集した。

主要評価項目である心電図PR延長関連事象を含む安全性は、LCM注射剤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。報告された有害事象は、Medical Dictionary for Regulatory Activities(MedDRA)日本語版version 27.0の器官別大分類および基本語(PT)に従って分類した。

有効性の評価は、調査担当医師が、観察期間中の臨床症状等から総合的に「有効、無効」の2段階で判定した。「有効」と判定された症例を有効例として、以下の式により有効性評価に基づく有効率、両側95%信頼区間を算出した。

有効性評価に基づく有効率(%) = (「有効」の例数/有効性解析対象集団) × 100

表1 ラコサミド注射剤 投与開始時における患者背景および臨床的特徴

患者背景因子	区分	解析対象集団 (N=12)
		例数(%)
性別	男 女	5(41.7) 7(58.3)
年齢	平均値±SD, 歳	66.3±13.2
高齢者	65歳未満 65歳以上	5(41.7) 7(58.3)
てんかん発症年齢	平均値±SD ^{※2} , 歳 不明	58.6±21.9 3(25.0)
発作型 ^{※1}	強直間代発作 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	12(100.0) 0(0.0) 4(33.3) 0(0.0)
てんかん病因 ^{※1}	頭部外傷 大脳の新生物 脳血管障害 不明	1(8.3) 1(8.3) 4(33.3) 6(50.0)
てんかん症候群の分類 ^{※1}	特発性全般てんかん 症候性 非特異病因 その他	5(41.7) 5(41.7) 2(16.7)
発作頻度	1回未満/1カ月 1回以上/1カ月～1回未満/1週 1回以上/1週～1回未満/1日 1回以上/1日 頻度不明	1(8.3) 2(16.7) 1(8.3) 3(25.0) 5(41.7)
LCM経口剤による前治療	無 有	11(91.7) 1(8.3)
LCM注射剤の投与理由 (経口投与不能理由) ^{※1}	手術 消化管障害 その他	0(0.0) 1(8.3) 12(100.0)
併用抗てんかん薬数 (本剤投与開始時)	0剤 1剤 2剤 3剤以上	9(75.0) 2(16.7) 1(8.3) 0(0.0)
合併症	無 有 心疾患 腎疾患 肝疾患 精神発達遅滞	3(25.0) 9(75.0) 2(16.7) 1(8.3) 1(8.3) 1(8.3)
既往歴	無 有	4(33.3) 8(66.7)

LCM: ラコサミド, SD: 標準偏差

※1: 重複集計

※2: 不明を除く N=9

表1 ラコサミド注射剤 投与開始時における患者背景および臨床的特徴(つづき)

患者背景因子	区分	解析対象集団 (N=12)
		例数(%)
アレルギー体質	無	11 (91.7)
	有	0 (0.0)
	不明	1 (8.3)
LCM 注射剤の 1回平均投与量	100 mg 未満	6 (50.0)
	100 mg 以上 200 mg 未満	5 (41.7)
	200 mg 以上	1 (8.3)
	平均値±SD, mg	85.4±43.3
LCM 注射剤の投与期間	1日のみ	2 (16.7)
	1日超3日以下	5 (41.7)
	3日超1週間以下	3 (25.0)
	1週間超2週間以下	1 (8.3)
	2週間超1ヶ月以下	1 (8.3)
	1ヶ月超	0 (0.0)
	平均値±SD, 日	4.8±4.1

LCM: ラコサミド, SD: 標準偏差

8) 統計解析

焦点発作を有する患者を対象とした LCM 注射剤の一般使用成績調査 (EP0126) における登録実績(約 5 例/1 年) などに基づいて実施可能性を考慮し、登録期間 3 年間で登録が見込まれる症例数として、20 例を調査対象者の数として設定した。

安全性解析対象集団は、調査票収集症例のうち安全性解析除外理由に該当する症例を除いた患者とした。有効性解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち、投与開始前と最終評価時いずれの発作回数も評価されている症例とした。

統計手法として、記述的分析を行った。要約統計量として、比率、平均値、標準偏差、両側 95% 信頼区間、最小値、25 パーセンタイル値、中央値、75 パーセンタイル値、最大値等を算出した。評価項目の評価に統計的指標は用いなかった。両側 95% 信頼区間を算出し、記述的な評価を行った。欠損データは補完せず、感度分析は実施しなかった。

結果

1) 患者の内訳

2021 年 4 月 1 日から 2024 年 4 月 30 日までに、13 の医療機関から 27 例の患者が本調査に登録され、全例から調査票が収集された(図 1)。安全性解析対象除外基準により不適格とされた患者(15

例) を除外すると、安全性解析対象集団は 12 例となった。除外理由として最も多くみられたものは、LCM 注射剤の単剤投与(12 例)であった。なお、有効性解析対象除外基準により不適格とされた患者はおらず、有効性解析対象集団も 12 例であった。安全性および有効性の解析対象集団が同一であったため、本稿では両者を統一して「解析対象集団」と表記する。

2) 患者背景

解析対象集団の患者背景を表 1 に示す。男性が 5 例、女性が 7 例であり、LCM 投与開始時の年齢(平均±標準偏差)は 66.3±13.2 歳であった。年齢別では、40 歳以上 50 歳未満が 3 例(25.0%)、60 歳以上 70 歳未満が 3 例(25.0%)、70 歳以上 80 歳未満が 5 例(41.7%)、80 歳以上が 1 例(8.3%)であり、全例が 40 歳以上であった。なお、65 歳以上は 7 例(58.3%) であった。また、発作型は全例が強直間代発作を有し、焦点意識減損発作が 4 例(33.3%) にみられた。てんかん病因は 6 例が不明であったが、病因が明らかであった症例では脳血管障害が 4 例(33.3%) と最も多く、頭部外傷と大脳の新生物が各 1 例(8.3%) であった。

LCM 経口剤による前治療があった症例は 1 例(8.3%)のみであった。LCM 注射剤の投与理由(経口投与不能理由、複数回答可)としては全例がその

表2 有効性評価に基づく有効率

症例数	有効性評価				有効率 [*] (%)	有効率の 両側95%信頼区間		
	有効		無効					
	改善	良好な 発作コントロール状態が持続	発作コントロール 不良の状態が持続	悪化				
12	1	11	0	0	100.00	73.54-100.00		

*調査担当医師が、観察期間中の臨床症状等から総合的に「有効、無効」の2段階で判定した。「有効」と判定された症例を有効例として、有効性解析対象症例を母数とした有効性評価に基づく有効率と、両側95%信頼区間を算出した。

他と回答し、具体的な理由の多くは意識障害であり、10例あった。1例(8.3%)は消化管障害も理由としてあげた。合併症を有する症例は9例(75.0%)であり、心疾患が2例(16.7%)、腎疾患、肝疾患、精神発達遅滞が各1例(8.3%)であった。

LCM注射剤の1回平均投与量は100mg未満が6例(50.0%)と最も多く、次いで100mg以上200mg未満が5例(41.7%)、200mg以上が1例(8.3%)であった。1回平均投与量の平均(±標準偏差)は、 85.4 ± 43.3 mgであった。投与期間は1日超3日以下が5例(41.7%)と最も多く、次いで、3日超1週間以下が3例(25.0%)、1日のみが2例(16.7%)であった。

3) 安全性の解析結果

心電図PR延長関連事象(房室ブロック、徐脈、失神等)を含め、安全性解析対象症例12例に副作用の発現は認められなかった。一方、安全性解析対象除外症例では、1例に副作用の発現が認められた。発現した事象は心肺停止(一過性)、徐脈であり、本剤投与終了から7日後に発現した事象であった。

4) 有効性の解析結果

有効性に関する結果を表2に示す。有効性評価に基づく有効率は100.0%(95%信頼区間:73.54-100.00)であり、改善が1例、良好な発作コントロール状態の持続が11例であった。発作コントロール不良の状態が持続した、または悪化と評価された症例はなかった。

考 察

本調査は、てんかんの強直間代発作を有する日本人患者におけるLCM注射剤の使用実態下での安全性および有効性について検討することを目的として

実施した。その結果、解析対象集団において、心電図PR延長関連事象(房室ブロック、徐脈、失神等)を含む副作用の発現は認められず、有効性評価に基づく有効率は100.0%であり、LCM注射剤の新たな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確認された。

本調査における解析対象は、すべて40歳以上の症例であり、若年者および小児の症例は含まれなかった。また、65歳未満が5例(41.7%)、65歳以上が7例(58.3%)であり、中高年層および高齢者層の分布はほぼ均等であった。てんかんの病因が明らかであった症例においては、脳血管障害が病因として最も多くあげられ(33.3%)、この傾向は高齢者におけるてんかんの主な病因として脳卒中が30-40%を占めるとする既報の調査結果²⁰⁾と一致していた。

LCM注射剤の投与理由が明らかな症例では、意識障害が最も多く認められ、加えて1例では消化管障害も理由として挙げられた。前述のとおり、ASMの静脈内投与は経口投与が一時的に困難となる術後や意識障害時などの状況が想定されており¹⁴⁾、本調査においてLCM注射剤が使用された背景は、これらの想定に合致するものであった。

本調査でのLCM注射剤の1回平均投与量は85.4mgであり、100mg未満が6例(50.0%)と最も多く、次いで100mg以上200mg未満が5例(41.7%)であった。LCM注射剤の承認された用法・用量と比較すると、全体的に低用量であったが、実臨床における患者の病状等に応じて用量調整が行われた結果と考えられる。また、12例中10例(83.3%)が1週間以内にLCM注射剤の投与を終了しており、短期間の使用が主であった。

主要評価項目である心電図PR延長関連事象につ

いては、LCM の作用機序に基づく懸念などの理由から、本調査においても重点的に情報収集を行った。しかし、これらの事象の発現は認められなかつた。一方、海外の後方視的調査²¹⁾では、LCM 注射剤の急速単回投与を受けた成人 85 例中 28 例 (32.9 %) に心臓関連の有害事象が認められ、60 歳以上の高齢者や心疾患の既往歴を有する患者において PR 延長が顕著であったと報告されている。本調査では、65 歳以上の高齢者が 7 例 (58.3 %)、心疾患の合併例が 2 例 (16.7 %) 含まれていたが、心臓関連を含む副作用の発現は認められなかつた。投与方法や研究デザインの違いはあるものの、本調査においてこれらの患者に副作用が認められなかつたことは、一定の臨床的意義を有すると考えられる。

心臓関連以外の事象についても副作用の発現は認められず、LCM 注射剤の良好な忍容性が示された。日本人健常成人を対象とした LCM 注射剤の臨床試験 (EP0036)¹⁴⁾ では、因果関係が否定できない有害事象が 30 分間の静脈内投与で 4 例 (16.0 %)、60 分間の投与で 5 例 (20.0 %) に認められている。また、焦点発作を有する成人てんかん患者を対象とした臨床試験 (EP0024)¹⁴⁾ でも同様の有害事象が 2 例 (22.2 %) に報告されている。本調査では、LCM 注射剤の使用理由として意識障害をあげる症例が多く含まれていたことから、一部の有害事象については発現の把握が困難であった可能性が否定できず、結果の解釈には留意が必要である。しかし、本調査における副作用の発現率は、これらの臨床試験で報告された割合を上回ることはなく、LCM 注射剤の安全性を支持する結果と考えられる。

有効性評価において、有効率は 100.00 % であり、無効と評価された症例は認められなかつた。本調査の解析対象例数は限られるものの、強直間代発作を有するてんかん患者における LCM 注射剤の有効性を示唆する結果と捉えられる。

本調査は日常診療下における観察研究であり、以下のようないくつかの限界が存在する。まず、厳密な患者選択基準が設定されておらず、交絡因子の調整が十分に行われていない。また、比較対照群が存在しないため、因果関係の明確な検討には限界がある。さらに、系統的なモニタリングは実施しておらず、診療録以外の本調査特有のデータは収集していない。また、評価対象症例には 40 歳未満の患者が含まれ

ず、症例数も限られていることから、得られた結果の一般化には慎重な判断が求められる。

しかし、強直間代発作を有するてんかん患者に対する LCM 注射剤の調査研究報告は限られており、本調査で得られた知見は貴重である。今後、臨床現場での経験の蓄積を通じて、LCM 注射剤に対する理解がさらに深まることが期待される。

利益相反

森田真希子、大島行哉、吉木康真、相川知徳はユーシービージャパン株式会社の社員である。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。

謝辞

本試験にご協力いただいた医療機関ならびに担当医師、第一三共株式会社に厚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申し上げます。

文献

- 1) Hirsch E, French J, Scheffer IE, et al. ILAE definition of the Idiopathic Generalized Epilepsy Syndromes: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022; **63**: 1475-1499.
- 2) Hirsch E, French J, Scheffer IE, et al. ILAE による特発性全般てんかん症候群の定義 : ILAE 疾病分類・定義作業部会の公式声明. *てんかん研究*. 2024; **41**: 703-731.
- 3) Gupta S, Kwan P, Faught E, et al. Understanding the burden of idiopathic generalized epilepsy in the United States, Europe, and Brazil: An analysis from the National Health and Wellness Survey. *Epilepsy Behav*. 2016; **55**: 146-156.
- 4) Pavone P, Polizzi A, Marino SD, et al. West syndrome: a comprehensive review. *Neurol Sci*. 2020; **41**: 3547-3562.
- 5) Cross JH, Benítez A, Roth J, et al. A comprehensive systematic literature review of the burden of illness of Lennox-Gastaut syndrome on patients, caregivers, and society. *Epilepsia*. 2024; **65**: 1224-1239.
- 6) Asadi-Pooya AA, Nikseresht A, Yaghoubi E, et al. Physical injuries in patients with epilepsy and their associated risk factors. *Seizure*. 2012; **21**: 165-168.
- 7) Power KN, Gramstad A, Gilhus NE, et al. Cognitive function after status epilepticus versus after multiple generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsy Res*. 2018;

- 140: 39-45.
- 8) Camfield P, Camfield C. Idiopathic generalized epilepsy with generalized tonic-clonic seizures (IGE-GTC): a population-based cohort with >20 year follow up for medical and social outcome. *Epilepsy Behav.* 2010; **18**: 61-63.
- 9) de la Loge C, Dimova S, Mueller K, et al. PatientsLikeMe® Online Epilepsy Community: Patient characteristics and predictors of poor health-related quality of life. *Epilepsy Behav.* 2016; **63**: 20-28.
- 10) DeGiorgio CM, Markovic D, Mazumder R, et al. Ranking the Leading Risk Factors for Sudden Unexpected Death in Epilepsy. *Front Neurol.* 2017; **8**: 473.
- 11) Sveinsson O, Andersson T, Mattsson P, et al. Clinical risk factors in SUDEP: A nationwide population-based case-control study. *Neurology.* 2020; **94**: e419-e429.
- 12) Harden C, Tomson T, Gloss D, et al. Practice Guideline Summary: Sudden Unexpected Death in Epilepsy Incidence Rates and Risk Factors: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr.* 2017; **17**: 180-187.
- 13) Tomson T, Andersson T, Carlsson S, et al. Influence of Risk Factor Combinations on Incidence Rates of SUDEP: A Population-Based Study. *Neurology.* 2025; **104**: e213372.
- 14) 寺田清人, 相馬忠明, 笹本 洋, 他:日本人における lacosamide 注射液静脈内投与時の安全性, 忍容性及び薬物動態—健康成人及び成人部分てんかん患者での検討—. *臨床精神薬理.* 2018; **21**: 1223-1234.
- 15) Errington AC, Stöhr T, Heers C, et al. The investigational anticonvulsant lacosamide selectively enhances slow inactivation of voltage-gated sodium channels. *Mol Pharmacol.* 2008; **73**: 157-169.
- 16) Nei M, Ho J, Ho RT. Cardiovascular Effects of Antiseizure Medications for Epilepsy. *CNS Drugs.* 2025; **39**: 383-401.
- 17) 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 2025-9-10).
- 18) Beniczky S, Trinka E, Wirrell E, et al. Updated classification of epileptic seizures: Position paper of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 2025; **66**: 1804-1823.
- 19) 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.
- 20) 日本神経治療学会:標準的神経治療:高齢発症てんかん. *神経治療学.* 2012; **29**: 459-479.
- 21) Kim HK, Lee H, Bae EK, et al. Cardiac effects of rapid intravenous loading of lacosamide in patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2021; **176**: 106710.

Safety and Effectiveness of Lacosamide Intravenous Injection in People with Generalized Tonic-Clonic Seizures: A post-marketing surveillance study in Japan

Makiko MORITA¹⁾ / Yukiya OSHIMA¹⁾ / Yasumasa YOSHIKI²⁾ / Tomonori AIKAWA²⁾

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

Objective: This survey (EP0168) aimed to evaluate the safety and effectiveness of intravenous lacosamide (LCM) in people with generalized tonic-clonic seizures, based on findings from a post-marketing surveillance study conducted in real-world clinical settings.

Methods: Eligible participants were aged 4 years or older with epilepsy accompanied by generalized tonic-clonic seizures who were temporarily unable to take oral medication and received intravenous lacosamide (LCM) as an alternative to oral LCM. The dosage and administration method followed the instructions in the package insert. The observation period spanned from the initiation of intravenous LCM administration to two weeks after its discontinuation. The primary endpoint was the incidence rate of adverse drug reactions (ADRs) associated with electrocardiogram PR interval prolongation (e.g., atrioventricular block, bradycardia, syncope). Secondary endpoints included the overall incidence of ADRs and the effectiveness rate based on physician assessment.

Results: The survey was conducted from April 1, 2021, to April 30, 2024, and included 12 patients in the analysis set. The mean age was 66.3 ± 13.2 years, with all patients aged 40 years or older (range 47-85 year). The most common reason for intravenous administration was impaired consciousness. Comorbidities were present in 9 patients (75.0%), including cardiac disorders in 2 cases (16.7%). No cases of ADRs associated with PR interval prolongation were observed. The effectiveness rate was 100.0%.

Conclusion: This survey found no major concerns regarding the safety or effectiveness of intravenous LCM in treating generalized tonic-clonic seizures. Intravenous LCM may serve as a useful therapeutic option when oral administration is temporarily not feasible.

Key words: antiseizure medication, generalized tonic-clonic seizures, intravenous injection, lacosamide, post-marketing surveillance study