

原 著

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——

ユーシービージャパン株式会社

大 島 行 哉¹
森 田 真希子¹
新 里 絵 美²
平 野 京 子²
田 中 岳²

要 旨

実臨床下でラコサミド (LCM) の経口剤を単剤で投与したとき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。対象は焦点起始発作 (焦点起始両側強直間代発作を含む) を有し, 単剤療法として LCM 経口剤 (ビムパット[®]錠 50mg, 100mg またはビムパット[®]ドライシロップ 10%) の投与を開始した 16 歳以上のてんかん患者で, LCM の用法および用量は添付文書に従うこととした。2018 年 1 月から 2020 年 3 月にかけて本調査には 392 名が登録され, このうち 343 名が安全性の解析に採用された。副作用が認められたのは 40 名 (11.66%) で, 主な副作用は傾眠 (2.92%) および浮動性めまい (2.62%) であった。重篤な副作用は 5 名 (1.46%) に認められ, その内訳は, てんかん 2 名 (0.58%), てんかん重積状態, 洞結節機能不全, 敗血症性ショックが各 1 名 (0.29%) であった。有効性の解析には 298 名が採用され, このうち 250 名 (83.89%) では全般改善度が改善と判定された。以上のように, 実臨床下で LCM 経口剤を単剤で投与したときの安全性に新たな懸念は認められず, 有効性の結果も良好であった。

1 : 安全性管理部市販後調査室 2 : ニューロロジーメディカルサイエンス部

責任著者連絡先 : ユーシービージャパン株式会社 ニューロロジーメディカルサイエンス部 田中 岳

〒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 : takeshi.tanaka@ucb.com

キーワード : 抗てんかん薬, 市販後調査, 焦点起始発作, 単剤療法, ラコサミド

はじめに

てんかんは脳の神経細胞が過剰に興奮することによって生じる慢性の脳疾患で¹⁾、てんかん発作を主徴とするとともに、さまざまな精神・心理・社会的問題を生じる原因となっている²⁾。てんかんの発作型は部分発作、全般発作、起始不明発作に大別され³⁾、発作型およびてんかん診断をもとに患者の個別条件を勘案して、第一選択薬および第二選択薬が決定される¹⁾²⁾。これらの薬剤は多くのガイドラインやエキスパート・オピニオンによって実臨床のエビデンスや使用経験に基づき推奨されたものである⁴⁾。てんかん患者のうち、新規に発症した患者に対しては、抗てんかん薬の単剤療法で治療を開始するのが一般的で¹⁾⁵⁾⁶⁾、単剤治療のメリットとしては、薬剤の効果と副作用の判定が容易である、他の抗てんかん薬と薬物相互作用を生じる恐れがない、薬剤を管理しやすく患者のアドヒアランス向上に寄与するといった点が挙げられる²⁾。

ラコサミド (lacosamide, LCM) は、電位依存性Naチャネルの緩徐な不活性化を促進することによって、神経細胞の過剰興奮を抑制すると考えられている新規の抗てんかん薬⁷⁾で、海外のエキスパート・オピニオンでは部分てんかんの第一選択薬の1つに挙げられている⁸⁾⁹⁾。国内では、2022年3月現在、錠剤、ドライシロップ剤および注射剤が承認されており、錠剤およびドライシロップ剤に対する効能・効果は、「てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）」「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」であり、注射剤は「一時的に経口投与ができない患者における代替療法」として部分発作・強直間代発作に対して同様の効能・効果を取得している。

2016年7月に部分発作（二次性全般化発作を含む）を有する成人てんかん患者に対する

併用療法としてLCM 50mg錠および100mg錠が最初に承認された後、2017年8月に上記発作に対する単剤療法としての効能または効果が追加された。その後、新剤形医薬品として2019年1月にドライシロップ剤が承認された。これらの経緯を踏まえ、部分発作を有する成人てんかん患者を対象として、実臨床下でLCM経口剤を単剤療法に用いたときの安全性および有効性、ならびに安全性および有効性に影響を与えると考えられる要因の把握を目的とした使用成績調査（以下、本調査）を実施したので、その結果を本稿で報告する。なお、部分発作（以下、焦点起始発作）¹⁰⁾を有する成人てんかん患者に対しては、LCMと他の抗てんかん薬を併用したときの使用成績調査も実施されており、すでに第2回目の中間解析結果¹¹⁾が報告されている。

I 対象および方法

1. 研究デザインおよび法令の遵守

本調査は承認された効能または効果、用法および用量に基づく製造販売後調査で、LCM経口剤が採用された医療機関と文書で契約を締結した後に実施した。調査に際しては「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令（平成16年12月20日付厚生労働省令第171号）」を遵守した。

2. 患者の登録期間および調査期間

患者の登録期間は2018年1月～2020年3月、調査期間は2018年1月～2021年3月であった。

3. 対象集団

対象は、焦点起始発作〔二次性全般化発作（以下、焦点起始両側強直間代発作）を含む〕¹⁰⁾を有する成人（16歳以上）のてんかん患者で、単剤療法としてLCM経口剤の投与が開始された患者とした。具体的には、LCM経口剤の投与開始時に他の抗てんかん薬が投与されていない患者、またはLCM経口剤の投与開始時点では他の抗てんかん薬が投与されているも

の、LCM経口剤の単剤投与へ移行する予定の患者を対象とした。

4. 製剤, 用法および用量

調査開始時に使用成績の調査対象とした製剤はビムパット[®]錠50mgおよび100mgであった。その後、ビムパット[®]ドライシロップ10%の承認に伴って2019年1月18日に調査実施計画書を改訂し、以降ではドライシロップ剤を調査の対象に加えた。

LCM経口剤の用法および用量は添付文書に従うこととした。具体的には、開始用量を100mg/日(1日2回に分けて投与)とし、投与開始後1週間以上の間隔をあけて増量したうえで維持用量を200mg/日(1日2回に分けて投与)とする。ただし、症状に応じて400mg/日を超えない範囲で適宜増減することを可能とし、増量する場合には1週間以上の間隔をあけて100mg/日以下ずつ増量することとした。

5. 調査方法および調査項目

観察期間は26週間とした。ただし、26週未満で投与を中止した場合、または患者が来院しなくなった場合には、投与中止日までを観察期間とした。同様に、てんかんの治療を目的とした外科手術や迷走神経刺激療法等が投与期間中に施行された場合には、施行前日までを観察期間とした。

1) 患者背景等

主な調査項目は、性別、年齢、身長、体重、合併症、アレルギー体質の有無、てんかんの発症年齢、発作型、てんかんの病因、抗てんかん薬の使用経験、LCM経口剤投与中の妊娠・授乳の有無、LCM経口剤の投与状況、併用薬とした。

2) 安全性

主な調査項目は、有害事象の有無、有害事象が発現した場合の事象名・発現日・重篤性・LCM経口剤の処置・有害事象に対する処置・転帰・LCM経口剤との因果関係・LCM経口剤以外に考えられる要因、臨床検査の項目・検査日・異常変動の有無とした。

安全性の検討事項として特定した有害事象は、心電図PR延長関連事象(房室ブロック、徐脈、失神等)、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、薬剤性過敏症候群、無顆粒球症、自殺行動、自殺念慮であった。

3) 有効性

有効性の評価項目は、全般改善度、発作消失率、発作回数減少率とした。このうち、全般改善度は、投与開始26週後または中止時(漸減中止の場合には漸減開始時)±28日に、担当医師が観察期間中の臨床症状等の総合的な変化を「改善・不変・悪化」の3段階で判定した。この判定結果に基づいて、「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(%)を「有効率」として算出した。

次に、日常診療に用いるてんかん日誌等の記録に基づいて、担当医師は観察期間中の発作の有無を患者ごとに確認した。この確認結果から、観察期間を通して発作が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(%)を「発作消失率」として算出した。

さらに、「LCM経口剤の投与開始直前4週間の発作回数」を分母、「LCM経口剤の投与開始直前4週間の発作回数-各評価時点〔投与開始26週後または中止時点(漸減中止の場合には漸減開始時)±28日〕の直前4週間の発作回数」を分子として、患者ごとに発作回数減少率(%)を算出した。ただし、直前4週間の発作回数が計測されていなかった場合には、4週間あたりの発作回数に換算することとした。

6. 統計解析に関する事項

目標とする患者数は300名と設定した。データは記述的に解析した。有害事象および副作用はMedDRA日本語版version 24.0に従ってコード化し、器官別大分類および基本語別の発現割合を集計した。

さらに、安全性または有効性に影響を及ぼす要因を探索する際には、項目に応じて、Fisherの直接確率検定、Cochran-Armitageの傾向



図1 患者の内訳

検定を実施した。有意水準は両側5%とし、多重性は調整しなかった。

II 結果

1. 患者の内訳

本調査には105施設から392名の患者が登録され、このうち102施設から385名分の調査票が収集された。患者の内訳を図1に示す。安

全性の解析対象となったのは343名、有効性の解析対象となったのは298名であった。なお、図には示さなかったが、安全性解析対象集団343名のうち、何らかの理由で26週間の観察を完了せず、LCMの投与を中止した患者は95名（27.70%）であった。

2. 患者背景

安全性解析対象集団の患者背景を表1に示す。性別では全体の56.85%が男性であった。

表1 患者背景 (安全性解析対象集団, n=343)

患者背景因子	区分	患者数 (名)	(%)
性別	男	195	56.85
	女	148	43.15
	妊産婦	1	0.68
	授乳婦	0	0.00
年齢 (歳)	65歳未満	146	42.57
	65歳以上	197	57.43
	平均値 (標準偏差)	62.89	(20.45)
体重 (kg)	平均値 (標準偏差)	57.44	(12.85)
	未測定	95	27.70
発症年齢 (歳)	平均値 (標準偏差)	58.50	(23.72)
	不明	29	8.45
罹病期間 (年)	平均値 (標準偏差)	3.92	(9.34)
	不明	27	7.87
発作型 ^a	単純部分発作 (焦点意識保持発作) ¹⁰⁾	99	28.86
	複雑部分発作 (焦点意識減損発作) ¹⁰⁾	164	47.81
	二次性全般化発作 (焦点起始両側強直間代発作) ¹⁰⁾	127	37.03
	その他	1	0.29
LCM投与開始前発作回数 (回/4週)	1回未満/4週	68	19.83
	1回以上4回未満/4週	212	61.81
	4回以上28回未満/4週	47	13.70
	28回以上/4週	11	3.21
	不明	5	1.46
	平均値 (標準偏差)	3.07	(7.51)
てんかん病因 ^a	先天性	4	1.17
	頭部外傷	26	7.58
	脳外科手術	12	3.50
	大脳の新生物	23	6.71
	脳血管障害	104	30.32
	変性疾患	19	5.54
	脳感染症	3	0.87
	その他	8	2.33
	不明	156	45.48
合併症	無	98	28.57
	有	245	71.43
合併症 (心疾患)	無	285	83.09
	有	58	16.91

(表つづく)

(表のつづき)

患者背景因子	区分	患者数 (名)	(%)
合併症 (腎疾患)	無	300	87.46
	有	43	12.54
合併症 (肝疾患)	無	327	95.34
	有	16	4.66
合併症 (精神発達遅滞)	無	329	95.92
	有	14	4.08
アレルギー体質	無	292	85.13
	有	23	6.71
	不明	28	8.16
抗てんかん薬の使用経験	無	218	63.56
	有	125	36.44
前治療で服用していた 抗てんかん薬数	0剤	233	67.93
	1剤	81	23.62
	2剤	21	6.12
	3剤以上	8	2.33
前治療で服用していた 主な抗てんかん薬 ^{a, b}	レベチラセタム	61	17.78
	レベチラセタム (注射液)	17	4.96
	カルバマゼピン	11	3.21
	バルプロ酸ナトリウム	10	2.92
併用抗てんかん薬数 (LCM投与開始時)	0剤	326	95.04
	1剤	15	4.37
	2剤	1	0.29
	3剤以上	1	0.29
抗てんかん薬以外の併用薬	無	172	50.15
	有	171	49.85
LCMの1日平均投与量	100mg未満	30	8.75
	100mg以上200mg未満	285	83.09
	200mg以上300mg未満	27	7.87
	300mg以上400mg未満	1	0.29
	400mg以上	0	0.00
	平均値 (標準偏差), mg	149.46 (53.03)	

a: 重複集計あり

b: 全体で10名以上の患者が服用した薬剤を示した

投与開始時の年齢が65歳以上であった患者の割合は57.43%、過去に抗てんかん薬の使用経験のない患者の割合は63.56%であった。発作型の内訳（重複集計）は、焦点意識保持発作が28.86%、焦点意識減損発作が47.81%、焦点起始両側強直間代発作が37.03%であった。

3. 安全性の解析結果

1) 副作用の発現状況

安全性解析対象集団の11.66%（40/343名）に副作用が認められた（表2）。発現割合の高かった副作用（3名以上に発現）は、傾眠2.92%（10名）および浮動性めまい2.62%（9名）であり、MedDRAの器官別大分類別には「神経系障害」に該当する副作用の発現割合が7.87%（27名）と最も高かった。調査期間を通して、感染症報告の対象となる副作用はなかった。同様に、安全性の検討事項に該当する副作用も報告されなかった。

5.83%（20名）の患者が副作用によりLCMの投与を中止した。LCMの投与中止に至った主な副作用（2名以上に発現）は、浮動性めまい〔1.75%（6名）〕、傾眠〔1.17%（4名）〕、てんかんおよびそう痒症〔各0.58%（各2名）〕であった。

重篤な副作用は5名（1.46%）に発現し、その内訳は、てんかん2名（0.58%）、てんかん重積状態、洞結節機能不全、敗血症性ショックが各1名（0.29%）であった。このうち、敗血症性ショックが発現した1名は死亡したが、それ以外の患者では副作用が回復または軽快した。

副作用の発現時期を「投与開始後2週間未満、2週間以上4週間未満、4週間以上8週間未満、8週間以上16週間未満、16週間以上26週間未満、26週間以上」で分類すると、「投与開始後2週間未満」、「2週間以上4週間未満」および「8週間以上16週間未満」で副作用の発現割合が高かった（それぞれ3.79%、2.44%および2.83%）。これらの時期に発現した副作用の多くは、傾眠、浮動性めまいなど、神経

系障害に分類されるものであった。ただし、いずれの時期でも、神経系障害に分類される副作用の発現者数は他の器官別大分類別に分類される副作用の発現者数よりも多かった。投与期間が長くなるとともに発現割合が高くなる副作用は認められなかった。

なお、参考までに、他の抗てんかん薬を併用している、発作型が焦点起始発作ではないなどといった理由で安全性の解析から除外された42名のうち、5名に副作用が認められた。発現した副作用の内訳は、傾眠2名、ジスキネジア、易刺激性、異常感、結膜充血、浮動性めまい、腹部膨満、寝たきりが各1名であった。これらはすべて重篤なものではなかった。

2) 患者の背景因子に基づくサブグループ解析

副作用の発現に影響を及ぼす要因を検討する目的で、さまざまな患者背景因子で安全性解析対象集団を分けた、サブグループ解析を実施した結果を表3に示す。LCMの1日平均投与量別の解析では、投与量が100mg未満の患者の副作用発現割合が高かった（ $P=0.006$ 、Cochran-Armitageの傾向検定）。

4. 有効性の解析結果

1) 全般改善度、発作消失率、発作回数減少率

全般改善度の解析結果を表4に示す。有効性解析対象集団（298名）のうち「改善」と判定された患者は250名で、有効率は83.89%（95%信頼区間、79.22~87.88%）であった。次に、発作消失率の解析結果を表5に示す。発作消失率は78.86%（235/298名）であった。最後に、発作回数減少率の解析結果を表6に示す。発作回数減少率が算出可能であった患者は248名で、発作回数減少率の中央値は100%（四分位範囲、100~100%）であった。

2) 患者の背景因子に基づくサブグループ解析

全般改善度の有効率に影響を及ぼす要因を検討する目的で、さまざまな患者背景因子で

表2 副作用の発現状況 (安全性解析対象集団)

	発現患者数, 名 (%)
安全性解析対象集団	343
副作用発現	40 (11.66)
副作用による本剤投与中止	20 (5.83)
重篤な副作用発現	5 (1.46)
副作用の種類 ^a , 器官別大分類/基本語, 患者数 (%)	
感染症および寄生虫症	1 (0.29)
敗血症性ショック	1 (0.29)
代謝および栄養障害	1 (0.29)
低ナトリウム血症	1 (0.29)
神経系障害	27 (7.87)
運動緩慢	1 (0.29)
浮動性めまい	9 (2.62)
てんかん ^b	2 (0.58)
頭部不快感	2 (0.58)
頭痛	2 (0.58)
傾眠	10 (2.92)
てんかん重積状態	1 (0.29)
認知障害	1 (0.29)
耳および迷路障害	1 (0.29)
耳鳴	1 (0.29)
心臓障害	3 (0.87)
洞性不整脈	1 (0.29)
心室性期外収縮	1 (0.29)
洞結節機能不全	1 (0.29)
胃腸障害	2 (0.58)
悪心	1 (0.29)
嘔吐	1 (0.29)
肝胆道系障害	2 (0.58)
肝機能異常	1 (0.29)
肝障害	1 (0.29)
皮膚および皮下組織障害	3 (0.87)
薬疹	1 (0.29)
そう痒症	2 (0.58)
発疹	1 (0.29)
腎および尿路障害	1 (0.29)
失禁	1 (0.29)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (1.17)
活動性低下	1 (0.29)
顔面浮腫	1 (0.29)
歩行障害	1 (0.29)
倦怠感	1 (0.29)
全身健康状態悪化	1 (0.29)
臨床検査	1 (0.29)
白血球数増加	1 (0.29)
傷害, 中毒および処置合併症	1 (0.29)
転倒	1 (0.29)

a : MedDRA 日本語版 version 24.0 に基づく分類

b : 発作の増悪または頻度増加

表3 患者の背景因子に基づく副作用発現割合のサブグループ解析 (安全性解析対象集団)

患者背景因子	区分	患者数 (名)	発現患者数 (%)	発現割合の 両側95% 信頼区間	検定 ^a
性別	男	195	17 (8.72)	5.16~13.59	F) P=0.061
	女	148	23 (15.54)	10.11~22.40	
年齢	20歳未満	8	1 (12.50)	0.32~52.65	C) P=0.140
	20歳以上30歳未満	28	1 (3.57)	0.09~18.35	
	30歳以上40歳未満	21	3 (14.29)	3.05~36.34	
	40歳以上50歳未満	33	3 (9.09)	1.92~24.33	
	50歳以上60歳未満	33	3 (9.09)	1.92~24.33	
	60歳以上70歳未満	54	4 (7.41)	2.06~17.89	
	70歳以上80歳未満	84	13 (15.48)	8.51~25.01	
	80歳以上	82	12 (14.63)	7.80~24.17	
	65歳未満	146	13 (8.90)	4.83~14.74	F) P=0.179
	65歳以上	197	27 (13.71)	9.23~19.31	
体重	40kg未満	21	3 (14.29)	3.05~36.34	C) P=0.413
	40kg以上50kg未満	47	4 (8.51)	2.37~20.38	
	50kg以上60kg未満	70	8 (11.43)	5.07~21.28	
	60kg以上70kg未満	67	10 (14.93)	7.40~25.74	
	70kg以上	43	1 (2.33)	0.06~12.29	
	未測定	95	14 (14.74)	8.30~23.49	
てんかん発症年齢	10歳未満	5	0 (0.00)	0.00~52.18	C) P=0.102
	10歳以上20歳未満	25	3 (12.00)	2.55~31.22	
	20歳以上35歳未満	33	2 (6.06)	0.74~20.23	
	35歳以上50歳未満	40	3 (7.50)	1.57~20.39	
	50歳以上65歳未満	47	6 (12.77)	4.83~25.74	
	65歳以上	164	25 (15.24)	10.11~21.68	
	不明	29	1 (3.45)	0.09~17.76	
罹病期間	1年未満	195	23 (11.79)	7.63~17.17	C) P=0.432
	1年以上5年未満	66	12 (18.18)	9.76~29.61	
	5年以上10年未満	17	2 (11.76)	1.46~36.44	
	10年以上20年未満	23	1 (4.35)	0.11~21.95	
	20年以上	15	1 (6.67)	0.17~31.95	
	不明	27	1 (3.70)	0.09~18.97	

(表つづく)

(表のつづき)

患者背景因子	区分	患者数 (名)	発現患者数 (%)	発現割合の 両側95% 信頼区間	検定 ^a
LCM投与開始前 発作回数	1回未満/4週	68	7 (10.29)	4.24~20.07	C) P=0.148
	1回以上4回未満/4週	212	25 (11.79)	7.78~16.91	
	4回以上28回未満/4週	47	3 (6.38)	1.34~17.54	
	28回以上/4週	11	5 (45.45)	16.75~76.62	
	不明	5	0 (0.00)	0.00~52.18	
合併症	無	98	9 (9.18)	4.29~16.72	F) P=0.457
	有	245	31 (12.65)	8.76~17.48	
合併症 (心疾患)	無	285	31 (10.88)	7.51~15.08	F) P=0.367
	有	58	9 (15.52)	7.35~27.42	
合併症 (腎疾患)	無	300	32 (10.67)	7.41~14.72	F) P=0.132
	有	43	8 (18.60)	8.39~33.40	
合併症 (肝疾患)	無	327	37 (11.31)	8.09~15.26	F) P=0.413
	有	16	3 (18.75)	4.05~45.65	
合併症 (精神発達遅滞)	無	329	40 (12.16)	8.83~16.19	F) P=0.385
	有	14	0 (0.00)	0.00~23.16	
アレルギー体質	無	292	32 (10.96)	7.62~15.12	F) P=0.730
	有	23	3 (13.04)	2.78~33.59	
	不明	28	5 (17.86)	6.06~36.89	
抗てんかん薬の 使用経験	無	218	24 (11.01)	7.18~15.94	F) P=0.605
	有	125	16 (12.80)	7.50~19.95	
前治療で 服用していた 抗てんかん薬数	0剤	233	25 (10.73)	7.07~15.43	C) P=0.660
	1剤	81	11 (13.58)	6.98~23.00	
	2剤	21	4 (19.05)	5.45~41.91	
	3剤以上	8	0 (0.00)	0.00~36.94	
抗てんかん薬以外の 併用薬	無	172	19 (11.05)	6.78~16.71	F) P=0.739
	有	171	21 (12.28)	7.77~18.16	
LCMの 1日平均投与量	100mg未満	30	10 (33.33)	17.29~52.81	C) P=0.006*
	100mg以上200mg未満	285	27 (9.47)	6.34~13.48	
	200mg以上300mg未満	27	3 (11.11)	2.35~29.16	
	300mg以上400mg未満	1	0 (0.00)	0.00~97.50	
	400mg以上	0	0 -	- - -	

a : F) : Fisherの直接確率検定, C) : Cochran-Armitageの傾向検定

* : P<0.05

表4 全般改善度の解析結果（有効性解析対象集団）

患者数（名）	全般改善度（名）			有効率（%）	有効率の 両側95%信頼区間
	改善	不変	悪化		
298	250	44	4	83.89	79.22～87.88

表5 発作消失率の解析結果（有効性解析対象集団）

患者数（名）	発作消失の有無		発作消失率（%）
	消失あり（名）	消失なし（名）	
298	235	63	78.86

表6 発作回数減少率の解析結果（発作回数減少率算出可能な患者群）

患者数（名）	発作回数減少率（%）				
	平均値	標準偏差	中央値	Q1	Q3
248	76.49	153.87	100.00	100.00	100.00

Q1：first quartile, Q3：third quartile

有効性解析対象集団を分けた、サブグループ解析を実施した結果を表7に示す。性別、体重、てんかん発症年齢、罹病期間、投与開始前の発作回数、心疾患の合併の有無、抗てんかん薬の使用経験の有無では、サブグループ間の有効率に統計学的有意差が認められた。

Ⅲ 考 察

焦点起始発作を有する成人てんかん患者にLCMを単剤療法として用いたときの使用成績調査を実施した結果、安全性解析対象集団343名のうち40名（11.66%）に副作用が発現し、最も高頻度に報告された副作用は傾眠（2.92%）、次いで浮動性めまい（2.62%）であった。

新規発症の焦点起始発作を有する成人てんかん患者を対象としたLCM単剤投与の国際共同試験（SP0993試験）¹²⁾では、LCMの副作用の発現割合は37%（165/444名）であり、本

調査の発現割合がSP0993試験の値を上回ることにはなかった。なお、SP0993試験では、有害事象の発現割合は74%（328/444名）で、主な有害事象（5%以上に発現）は頭痛（14%）、浮動性めまい（12%）、疲労（7%）、上咽頭炎および悪心（各6%）、ならびに傾眠（5%）であったことが報告されている。本調査で認められたLCMの安全性プロファイルは、承認申請時までに実施した臨床試験で得られていたものと同様で、安全性上の新たな懸念は認められなかった。

国内では、焦点起始発作を有する成人てんかん患者に他の抗てんかん薬とLCMを併用したときの使用成績調査が実施されており、計画する患者数の約8割となる2497名を安全性の解析対象とした中間解析結果¹¹⁾が報告されている。この中間報告でも、副作用発現割合は12.86%（321/2497名）であり、最も高頻度に認められた副作用は傾眠（3.32%）、次いで浮動性めまい（2.84%）と、本調査と類似の

表7 患者の背景因子に基づく全般改善度のサブグループ解析（有効性解析対象集団）

患者背景因子	区分	患者数 (名)	全般改善度 (名)			有効率 (%)	有効率の 両側95% 信頼区間	検定 ^a
			改善	不変	悪化			
性別	男	168	152	16	0	90.48	84.99~94.46	F) P<0.001*
	女	130	98	28	4	75.38	67.06~82.51	
年齢	20歳未満	7	5	1	1	71.43	29.04~96.33	C) P=0.596
	20歳以上30歳未満	22	19	2	1	86.36	65.09~97.09	
	30歳以上40歳未満	21	15	6	0	71.43	47.82~88.72	
	40歳以上50歳未満	25	23	2	0	92.00	73.97~99.02	
	50歳以上60歳未満	28	25	3	0	89.29	71.77~97.73	
	60歳以上70歳未満	48	45	3	0	93.75	82.80~98.69	
	70歳以上80歳未満	72	61	10	1	84.72	74.31~92.12	
	80歳以上	75	57	17	1	76.00	64.75~85.11	
	65歳未満	125	108	15	2	86.40	79.12~91.87	
65歳以上	173	142	29	2	82.08	75.54~87.49		
体重	40kg未満	17	9	8	0	52.94	27.81~77.02	C) P=0.005*
	40kg以上50kg未満	42	32	10	0	76.19	60.55~87.95	
	50kg以上60kg未満	62	54	7	1	87.10	76.15~94.26	
	60kg以上70kg未満	58	51	7	0	87.93	76.70~95.01	
	70kg以上	35	30	4	1	85.71	69.74~95.19	
	未測定	84	74	8	2	88.10	79.19~94.14	
てんかん 発症年齢	10歳未満	4	4	0	0	100.00	39.76~100.00	C) P=0.027*
	10歳以上20歳未満	23	14	7	2	60.87	38.54~80.29	
	20歳以上35歳未満	28	23	5	0	82.14	63.11~93.94	
	35歳以上50歳未満	30	26	4	0	86.67	69.28~96.24	
	50歳以上65歳未満	44	43	1	0	97.73	87.98~99.94	
	65歳以上	142	123	17	2	86.62	79.90~91.75	
	不明	27	17	10	0	62.96	42.37~80.60	
罹病期間	1年未満	169	156	12	1	92.31	87.21~95.84	C) P<0.001*
	1年以上5年未満	55	46	7	2	83.64	71.20~92.23	
	5年以上10年未満	14	9	5	0	64.29	35.14~87.24	
	10年以上20年未満	20	14	5	1	70.00	45.72~88.11	
	20年以上	15	10	5	0	66.67	38.38~88.18	
	不明	25	15	10	0	60.00	38.67~78.87	

(表つづく)

[表7 患者の背景因子に基づく全般改善度のサブグループ解析 (有効性解析対象集団) のつづき]

患者背景因子	区分	患者数 (名)	全般改善度 (名)			有効率 (%)	有効率の 両側95% 信頼区間	検定 ^a
			改善	不変	悪化			
LCM投与 開始前 発作回数	1回未満/4週	61	33	26	2	54.10	40.85~66.94	C) P<0.001*
	1回以上4回未満/4週	184	168	14	2	91.30	86.26~94.95	
	4回以上28回未満/4週	41	38	3	0	92.68	80.08~98.46	
	28回以上/4週	9	8	1	0	88.89	51.75~99.72	
	不明	3	3	0	0	100.00	29.24~100.00	
合併症	無	85	74	9	2	87.06	78.02~93.36	F) P=0.387
	有	213	176	35	2	82.63	76.86~87.46	
合併症 (心疾患)	無	248	218	27	3	87.90	83.18~91.69	F) P<0.001*
	有	50	32	17	1	64.00	49.19~77.08	
合併症 (腎疾患)	無	263	220	39	4	83.65	78.62~87.91	F) P=1.000
	有	35	30	5	0	85.71	69.74~95.19	
合併症 (肝疾患)	無	284	238	42	4	83.80	78.99~87.89	F) P=1.000
	有	14	12	2	0	85.71	57.19~98.22	
合併症 (精神発達遅滞)	無	286	240	42	4	83.92	79.14~87.98	F) P=1.000
	有	12	10	2	0	83.33	51.59~97.91	
アレルギー 体質	無	259	216	40	3	83.40	78.30~87.72	F) P=1.000
	有	17	15	2	0	88.24	63.56~98.54	
	不明	22	19	2	1	86.36	65.09~97.09	
抗てんかん薬の 使用経験	無	193	171	22	0	88.60	83.25~92.72	F) P=0.004*
	有	105	79	22	4	75.24	65.86~83.14	
前治療で 服用していた 抗てんかん薬数	0剤	206	180	26	0	87.38	82.06~91.59	C) P=0.225
	1剤	68	49	16	3	72.06	59.85~82.27	
	2剤	18	15	2	1	83.33	58.58~96.42	
	3剤以上	6	6	0	0	100.00	54.07~100.00	
抗てんかん薬 以外の併用薬	無	148	129	16	3	87.16	80.68~92.09	F) P=0.156
	有	150	121	28	1	80.67	73.43~86.65	
LCMの 1日平均 投与量	100mg未満	25	25	0	0	100.00	86.28~100.00	C) P=0.143
	100mg以上200mg未満	252	207	41	4	82.14	76.85~86.67	
	200mg以上300mg未満	21	18	3	0	85.71	63.66~96.95	
	300mg以上400mg未満	0	0	0	0	-	-~-	
	400mg以上	0	0	0	0	-	-~-	

a : F) ; Fisher の直接確率検定, C) ; Cochran-Armitage の傾向検定
* : P<0.05

結果であった。また、焦点起始発作を有するてんかん患者を対象としたLCM併用療法の日中共同試験 (EP0008 試験)¹³⁾では、報告された頻度が高かった副作用は中枢神経系または消化器系の事象であり、用量依存的に副作用が発現することが報告されている。さらに、本調査では投与開始後早期の副作用発現割合が最も高かったが、申請時まで実施した臨床試験でも、単剤・併用を問わず、同様の傾向が認められている¹³⁾¹⁴⁾。LCM投与時に発現する有害事象のほとんどは軽度または中等度であり¹²⁾¹³⁾、単剤療法と併用療法でLCMの安全性プロファイルが大きく異なることはないと考ええる。

次に、本調査では心電図PR延長関連事象を含め、安全性の検討事項に該当する副作用は報告されなかった。心臓障害の副作用の発現割合は0.87% (3名)であり、そのうち1名 (心筋梗塞などの既往歴がある80歳代男性)に認められた洞結節機能不全は重篤と判定された。LCMの安全性に関しては、国内外で併用療法の市販後調査が実施されており、前述の国内の中間解析結果¹¹⁾および海外の調査結果¹⁵⁾のいずれでも、心臓関連の副作用の発現割合は1%未満であり、本調査でも同様の結果であった。国内の中間解析結果¹¹⁾では、抗てんかん薬を含む薬剤の多剤併用や心臓障害との関連が考えられる既往歴や合併症といった患者の背景因子によって心臓障害のリスクが高まる可能性が示唆されており、添付文書に従って、心伝導障害や重度の心疾患の既往がある患者等にLCMを投与する場合には、患者の状態および病態の変化を注意深く観察すべきである。

さらに、LCMの安全性に影響を及ぼす要因を探索する目的でサブグループ解析を実施した結果、副作用発現割合との間に関連が認められたのはLCMの1日平均投与量のみであった。今回、1日平均投与量の低いグループで副作用発現割合が高かったのは、初回投与量

で副作用が発現した患者が含まれたことが主な原因と考えられる。この他の要因では、副作用発現割合との間に関連が認められなかった。本調査では副作用を発現した患者が40名と少なく、副作用のリスクを高める要因を十分に検出することはできなかった。

有効性の解析では、有効性解析対象集団298名のうち250名 (83.89%)で全般改善度が「改善」と判定された。また、発作消失率は78.86%であり、発作回数減少率の中央値は100%であった。単剤投与時の有効性を評価したSP0993試験¹²⁾でもLCMを単剤で投与したときの発作抑制効果は良好であり、本調査でも実臨床下でLCMを投与したときの良好な有効性が示された。

なお、サブグループ解析を実施した結果、過去に抗てんかん薬を使用した経験のある患者、罹病期間の長い患者、投与開始前の発作回数が4週あたり1回未満と少ない患者、低体重の患者、10歳代にてんかんを発症した患者、女性の患者、心疾患を合併する患者では、全般改善度の有効率が低かった。このうち、抗てんかん薬の使用経験がある患者で有効率が低かったのは、前治療薬で発作を抑制できなかった患者がこの集団に含まれることが原因と考えられる。新たにてんかんを発症した患者1098名を対象とした研究では、1番目、2番目、3~9番目に使用した抗てんかん薬の発作消失割合はそれぞれ約50%、13%、5%であったことが報告¹¹⁾¹⁶⁾されており、今回の結果もこのような現象と同様に、LCM特有の傾向ではないと考えられた。同様に、罹病期間の長い患者の有効率が低かったことも、罹病期間の長いグループには過去に種々の抗てんかん薬が試みられたにもかかわらず奏功しなかった患者が含まれたことが原因と考えられる。

次に、投与開始前の発作回数が4週あたり1回未満のグループで有効率が低かったのは、投与開始前の発作が0回の患者の多くで全般改善度が「不変」と判定されたことが原因と

考えられる。全般改善度は投与前と投与後の状態を比較して判定するため、投与開始前に発作がなければ、観察期間を通してその状態が維持された場合でも、全般改善度は「不変」と判定されやすい。しかし、これは発作の消失が維持されていることを示すものであり、LCMの有効性に懸念を抱かせるものではないと考える。同様に、低体重の患者や10歳代にてんかんを発症した患者でも、投与開始前の発作回数が0回で、発作の消失が維持されたものの全般改善度が「不変」と判定された患者が一定数含まれていたことが、これらの患者群で有効率が低かった理由であると考えられた。

この他に、性別および心疾患合併の有無で分けた解析では、女性の有効率が男性よりも低く、また心疾患を合併する患者の有効率が合併しない患者よりも低かった。性別および心疾患合併の有無によりLCMの有効率が異なった理由は不明である。

本調査の限界は、観察期間を26週間と設定したため、より長期に投与したときの安全性を評価できなかったことである。しかし、SP0993試験の参加者を対象とした継続長期投与試験（SP0994試験）¹⁷⁾では、LCMの投与期間の中央値は約1年9カ月であったが、発現した有害事象の内容はSP0993試験と同様であった。さらに、海外の長期投与試験¹⁸⁾や他の抗てんかん薬をLCM経口剤に切り替えた国内の長期投与試験¹⁹⁾でも、単剤投与時の安全性プロファイルが良好であることが確認された。このため、LCMの投与期間の長期化に伴って新たな安全性上の懸念が生じる可能性は低いと考える。

結 語

焦点起始発作（焦点起始両側強直間代発作を含む）を有する成人のてんかん患者に実臨床下でLCM経口剤を単剤で投与したときの安全性および有効性を評価する目的で使用成績

調査を実施した。その結果、新たな安全性上の懸念は認められず、有効性の解析結果も良好であった。

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。筆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・関係各位に深謝いたします。また、論文作成作業にご協力いただいた第一三共株式会社およびアラメディック株式会社に感謝いたします。

引 用 文 献

- 1) 日本神経学会. てんかん診療ガイドライン2018. https://www.neurology-jp.org/guidelinem/tenkan_2018.html (2022年1月27日アクセス)
- 2) 西田拓司. てんかんの診断・治療はどのように行われるのか. 総合病院精神医学 2014 ; 26 : 2-10.
- 3) Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy : Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 ; 58 : 522-530.
- 4) 寺田清人, 井上有史. 新規抗てんかん薬の有用性. 臨床神経 2012 ; 52 : 1088-1090.
- 5) Shorvon SD, Reynolds EH. Unnecessary polypharmacy for epilepsy. *Br Med J*. 1977 ; 1 : 1635-1637.
- 6) Shorvon SD, Reynolds EH. Reduction in polypharmacy for epilepsy. *Br Med J*. 1979 ; 2 : 1023-1025.
- 7) 丸 栄一, 浦 裕之. 新規抗てんかん薬lacosamideの薬理作用と作用機序. 臨床精神薬理 2016 ; 19 : 1171-1180.
- 8) Shih JJ, Whitlock JB, Chimato N, et al. Epi-

- lepsy treatment in adults and adolescents : Expert opinion, 2016. *Epilepsy Behav.* 2017 ; **69** : 186-222.
- 9) Villanueva V, Sánchez-Álvarez JC, Carreño M, et al. Initiating antiepilepsy treatment : An update of expert consensus in Spain. *Epilepsy Behav.* 2021 ; **114**(Pt A) : 107540.
- 10) 日本でんかん学会. てんかん学用語集. 2021. p.2-5.
http://square.umin.ac.jp/jes/pdf/eplilepsy_word20220105.pdf (2022年6月1日アクセス)
- 11) 大島行哉, 中島謙一郎, 城内正寿ほか. 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** : 33-44.
- 12) Baulac M, Rosenow F, Toledo M, et al. Efficacy, safety, and tolerability of lacosamide monotherapy versus controlled-release carbamazepine in patients with newly diagnosed epilepsy : a phase 3, randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol.* 2017 ; **16** : 43-54.
- 13) Hong Z, Inoue Y, Liao 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** : 267-275.
- 14) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. ビムバット錠50mg, 同錠100mg 審査報告書. 平成29年7月20日付.
<https://www.pmda.go.jp/>(2022年4月27日アクセス)
- 15) Steinhoff BJ, Eckhardt K, Doty P, et al. A long-term noninterventional safety study of adjunctive lacosamide therapy in patients with epilepsy and uncontrolled partial-onset seizures. *Epilepsy Behav.* 2016 ; **58** : 35-43.
- 16) Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA, et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology.* 2012 ; **78** : 1548-1554.
- 17) Ben-Menachem E, Grebe HP, Terada K, et al. Long-term safety and efficacy of lacosamide and controlled-release carbamazepine monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia.* 2019 ; **60** : 2437-2447.
- 18) Ben-Menachem E, Dominguez J, Szász J, et al. Long-term safety and tolerability of lacosamide monotherapy in patients with epilepsy : Results from a multicenter, open-label trial. *Epilepsia Open.* 2021 ; **6** : 618-623.
- 19) 寺田清人, 山本貴道, 横山輝路ほか. 部分発作を有する日本人成人てんかん患者に対する他の抗てんかん薬からの切り替えによるラコサミド単剤療法の長期安全性及び有効性 : 多施設共同非盲検第3相試験. *診療と新薬* 2019 ; **56** : 1-10.

Safety and Efficacy of Oral Lacosamide as Monotherapy in Clinical Practice : Post-marketing Surveillance in Adults with Focal-onset Seizures

Yukiya Oshima¹, Makiko Morita¹, Emi Niisato², Kyoko Hirano² and Takeshi Tanaka²

1 : Post-marketing Surveillance Group, UCB Pharma, Tokyo, Japan

2 : Neurology Medical Science Department, UCB Pharma, Tokyo, Japan

Corresponding author : Takeshi Tanaka

Neurology Medical Science Department, UCB Pharma, Tokyo, Japan

Shinjuku Grand Tower, 8-17-1 Nishi-Shinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo 160-0023, Japan

E-mail : takeshi.tanaka@ucb.com

Abstract

To evaluate the safety and efficacy of oral lacosamide (LCM) as monotherapy in clinical practice, we conducted post-marketing surveillance in Japan. Patients were eligible for the surveillance if they were ≥ 16 years of age with focal-onset seizures (with or without focal to bilateral tonic-clonic seizures) and if they had started receiving monotherapy with oral LCM (Vimpat[®] 50mg or 100mg film-coated tablets, or Vimpat[®] dry syrup 10%). LCM was administered according to the dosage specified on the package insert. Between January 2018 and March 2020, 392 patients were enrolled into the surveillance, and 343 were included in the safety analysis. Adverse drug reactions (ADRs) were reported in 40 patients (11.66%). The most common ADRs were somnolence (2.92%) and dizziness (2.62%). Five patients (1.46%) had serious ADRs : 2 patients with epilepsy and 1 patient each with status epilepticus, sinus node dysfunction and septic shock. A total of 298 patients were included in the efficacy analysis. Of these, 250 patients (83.89%) improved their symptoms on the physician-rated global improvement scale. In conclusion, no new safety concerns were found in oral LCM monotherapy. The efficacy analysis also showed favorable results.

Key words : anti-seizure medication, post-marketing surveillance, focal-onset seizures, monotherapy, lacosamide

(受理日 : 2022年6月6日)